

学位論文の内容の要旨

学位論文題目 悪性腫瘍患者における実臨床データを用いた薬物治療に
影響を与えるリスク因子に関する研究

指導教員 佐藤 秀紀 印

学位申請者 梅原 健吾 印

最新のがん統計では、2019年に新たに診断されたがんは999,075例、2020年にがんで死亡した人は378,385人と報告されている (<https://ganjoho.jp>)。がんの罹患数と死亡数は、人口の高齢化を主な要因として共に増加し続けているが、がんの生存率は多くのがん腫で上昇傾向にある。がんを克服するために近年、がん薬物療法では殺細胞性抗がん剤や分子標的薬に加えて免疫チェックポイント阻害剤が日常臨床で使用され、がん化学療法は飛躍的な進歩を遂げてきた。臨床試験は、均質化されたモデル集団である一方で、日常診療の患者に薬を投与する際には不均質な患者集団となる。そのためがん化学療法においては、日常診療における clinical question が生じることから、実臨床データを用いた臨床研究が行われている。薬剤師が臨床研究に必要なことは、医療現場の問題解決、より良い適正使用の提案であり、最終的には患者に還元することが責務と考える。そこで本論文では、悪性腫瘍患者において実臨床データを用いて、薬物治療に影響を与えるリスク因子に関する研究を行った結果を3章にわたり詳述する。

第 1 章

進行・再発非扁平上皮肺癌患者においてペメトレキセドの長期曝露は慢性腎機能障害を誘発する：後方視的検討

【目的】

Pemetrexed (PEM) は、白金製剤併用導入化学療法後の維持療法として非扁平上皮型肺癌患者に長期間投与されている。PEM は急性尿細管壊死や腎性尿崩症による急性腎機能障害を引き起こすことが報告されているが、長期曝露による腎機能の変化については報告されていない。本研究は、個々の患者の血清クレアチニン (Scr) を経時的に評価し、PEM 長期曝露が Scr の上昇に寄与しているか否かを明らかにする目的で行った。

【方法】

2012 年 2 月から 2019 年 2 月までに札幌南三条病院でカルボプラチン+PEM±ベバシズマブ (BEV) 療法後に PEM±BEV による維持療法を受けた非扁平上皮肺癌患者 90 例を用いてレトロスペクティブに調査を実施した。Scr 変化率はベースラインである導入化学療法開始時の Scr と各クール開始時の Scr から算出した。相関係数 (r) は個々の患者の Scr 変化率と治療コース数の 2 つの変数の関係性を評価し、 $+0.4 < r \leq +1.0$ で正の相関が認められる患者 (r+0.4<群) と、 $-1.0 \leq r \leq +0.4$ で正の相関が認められない患者 (r+0.4 \geq 群) に分け比較検討した (図 1, 2)。

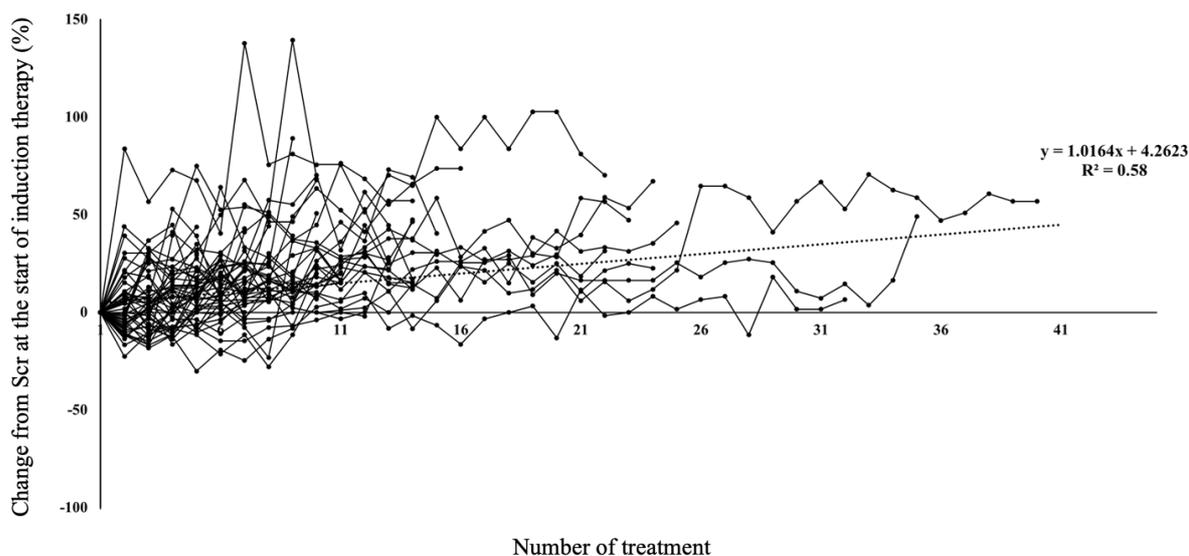


図 1 相関係数 $+0.4 < \text{群}$ の患者個別の治療クール数と Scr 変化率についてのスパイダープロット

Abbreviations: Scr, serum creatinine; Scr 変化率: (治療毎の開始時 Scr / 治療導入時の Scr) $\times 100$

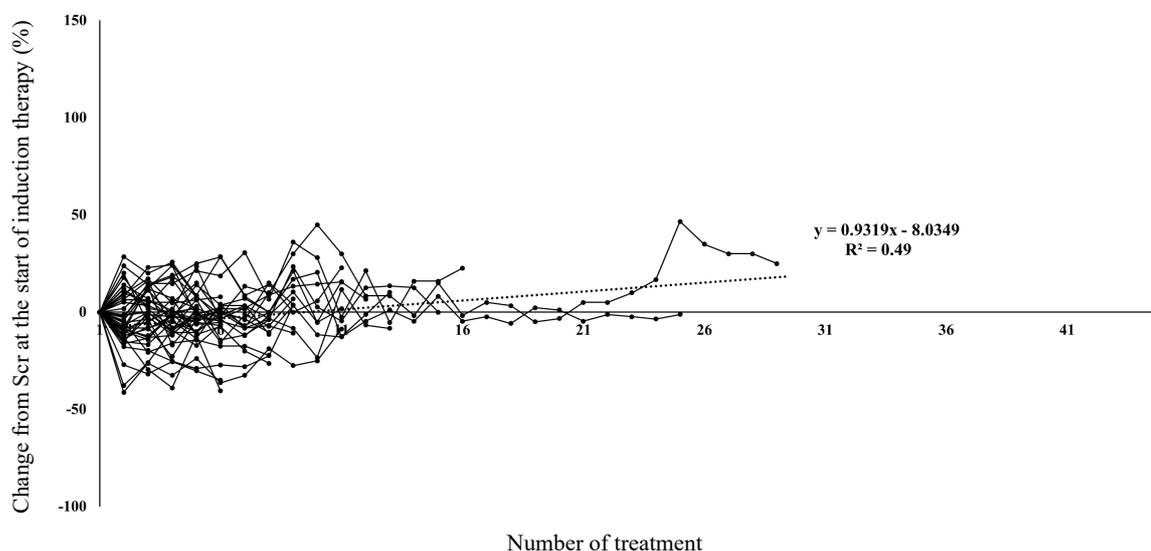


図 2 相関係数 $+0.4 \geq \text{群}$ の患者個別の治療クール数と Scr 変化率についてのスパイダープロット

Abbreviations: Scr, serum creatinine; Scr 変化率: (治療毎の開始時 Scr / 治療導入時の Scr) $\times 100$

【結果】

単変量解析の結果、相関係数 $+0.4 <$ を認める因子は、PEM の累積投与量、治療開始時の非ステロイド性抗炎症薬服用患者数、導入化学療法からの治療コース数であった(表 1)。PEM の累積投与量と導入療法からの治療クール数は順序尺度のため ROC curve を用いて正の相関の有無の予測能とカットオフ値を算出した(図 3 A, B)。多変量解析の結果、PEM の累積投与量 ($\geq 7,000\text{mg/body}$ vs $< 7,000\text{mg/body}$, OR 2.40; 95% CI, 1.22-4.75; $P = 0.01$) が $r+0.4 <$ 群の独立した説明変数であることが明らかとなった(表 1)。

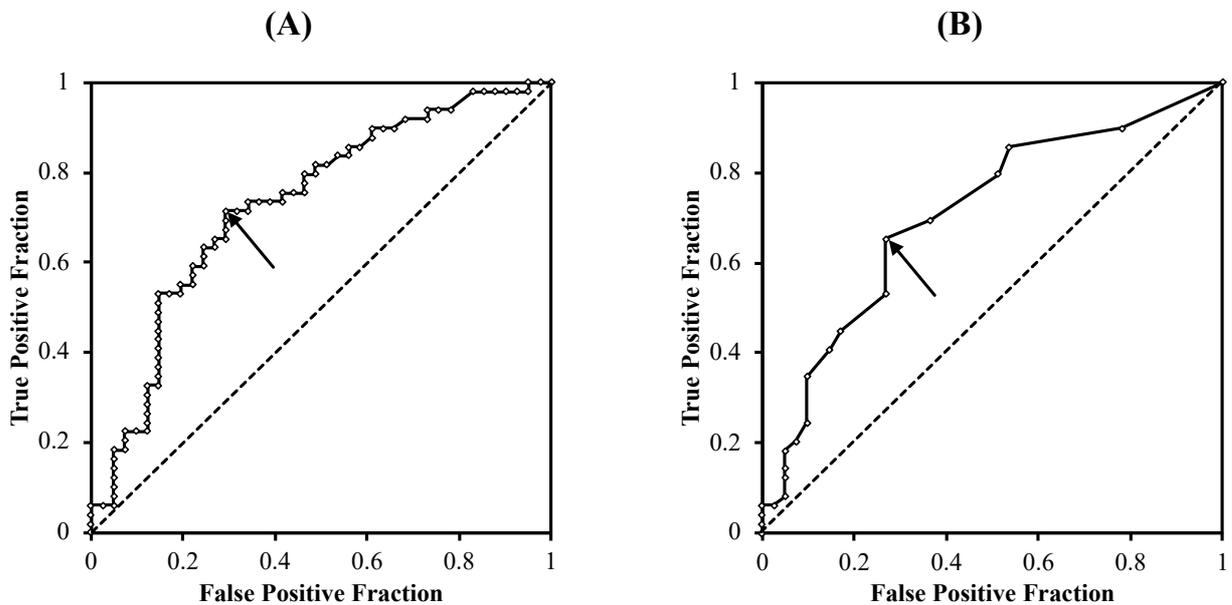


図 3 A, B ペメトレキセド累積投与量 (A) と 導入療法からの治療回数 (B)の ROC 曲線

A. カットオフ値 7,000 mg / body (AUC 0.68, TPF 0.71, FPF 0.29, $P < 0.01$)

B. カットオフ値 10 コース (AUC 0.71, TPF 0.65, FPF 0.27, $P < 0.01$)

Abbreviations: PEM, pemetrexed; ROC, receiver operating characteristics; AUC, area under the curve; TPF, true positive fraction; FPF, false positive fraction

表 1 相関係数 +0.4<に対する二項ロジスティック回帰分析

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>
NSAIDs						
with vs without	5.00	[1.48-17.2]	0.01	3.27	[0.90-11.9]	0.07
導入療法からの投与回数						
≥ 10 vs < 10	1.88	[1.04-3.39]	0.04			
PEM 累積投与量 (mg/body)						
$\geq 7,000$ vs $< 7,000$	2.92	[1.51-5.61]	< 0.01	2.40	[1.22-4.75]	0.01

調整因子: 導入療法からの投与回数

Abbreviations: CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PEM, pemetrexed

【考察】

PEM は急性腎障害の発現や腎機能低下患者における副作用増強が報告されてきたが、長期曝露による Scr の変化については報告されていなかった。本結果より、PEM の累積投与量 7,000mg/body 以上が緩徐な Scr 上昇を発現させる可能性を示した。Scr 上昇は、時として PEM 維持療法の治療中断や次治療への移行を妨げる可能性が考えられる。したがって PEM 投与中は、併用薬や脱水など他の Scr 上昇のリスクを減らすことで患者の治療継続性や長期生存に貢献できると考える。

第 2 章

非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討

【目的】

ニボルマブは、ヒト型抗ヒト Programmed cell death 1 (PD-1)モノクローナル抗体として癌免疫療法に用いられている。ニボルマブの T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる免疫関連有害事象 (irAE)が現れることがあり、irAE 発見の遅れは症状の重篤化に繋がることもある。しかし、実臨床における有害事象の発現率や発現時期、また奏効率などの有効性に関する報告は少ない。本研究は、ニボルマブを投与した患者における治療開始早期での効果予測因子の探索を目的として行った。

【方法】

2015 年 12 月から 2017 年 3 月までに札幌南三条病院にてニボルマブ (3 mg/kg 2 週間毎) を投与した既治療進行性非小細胞肺癌患者を調査対象とした。解析対象症例 41 名を部分奏効 (PR)群 12 名と進行 (PD)および安定 (SD)群 29 名に分類し比較検討した。なお、今回は PR 群のサンプルサイズが 12 であることから、多変量解析に耐えうる説明変数の数は 1 であるため、本研究では多変量解析は行わなかった。

【結果】

PR 群は SD + PD 群よりも有意に高齢、扁平上皮癌の患者が多く、ニボルマブ投与前の末梢血好中球/リンパ球比 (NLR)が 4 回目投与後までに低下した患者の割合が多かった [12 名 (100%) vs 16 (55%), $P < 0.01$]。年齢は、順序尺度であるため ROC 曲線を用いてカットオフ値を求めた (図 1 A)。単変量解析では、組織型 (扁平上皮癌 vs 非扁平上皮癌, オッズ比 0.15, 95%信頼区間 (CI) 0.05 - 0.50, $P < 0.01$)、年齢 (67 歳 ≤ vs 67 歳 >, オッズ比 0.16, 95% (CI) 0.05 - 0.53, $P < 0.01$)、ニボルマブ投与前の NLR が 4 回投与後までに低下した患者 (あり vs なし, オッズ比 0.08, 95% (CI) 0.01 - 0.59, $P = 0.01$)において有意差を認めた (表 1)。単変量解析で有意差を認めた因子が 0 個群の PR 率は 0%、因子 1 個群の PR 率 0%、因子 2 個群の PR 率 42%、因子 3 個群の PR 率 67%であり、因子 0 個群に対して因子 2 個群および因子 3 個群の

PR 率が有意に高かった ($P = 0.03$, $P < 0.01$) (図 2)。

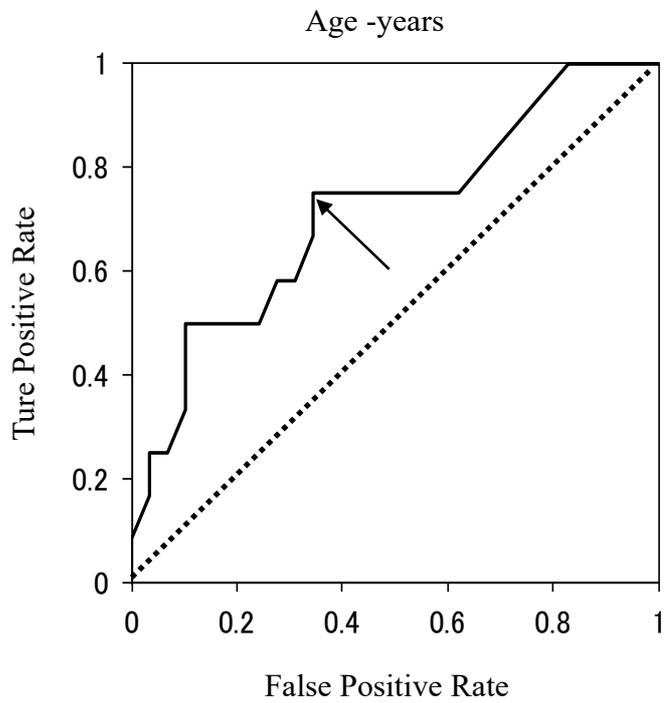


図 1 年齢の ROC 曲線

年齢のカットオフ値: 67 歳 (AUC : 0.71, TPF : 0.75, FPF : 0.35, $P = 0.02$)

Abbreviations: ROC, receiver operating characteristics; AUC, area under the curve; TPF, true positive fraction; FPF, false positive fraction

表 1 ORR に対する単変量解析 (N=41)

	ORR		<i>P</i> ^{a)}
	Odds ratio	95% CI	
年齢 - 歳			
67 ≤ vs 67 >	0.16	0.05 - 0.53	<0.01
組織型			
扁平上皮 vs 非扁平上皮	0.15	0.05 - 0.50	<0.01
治療前 NLR が 4 サイクル投与後に減少			
あり vs なし	0.08	0.01 - 0.59	0.01

Abbreviations: NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; CI, confidence interval; ORR, objective response rate

a) Binomial Logistic Regression Analysis

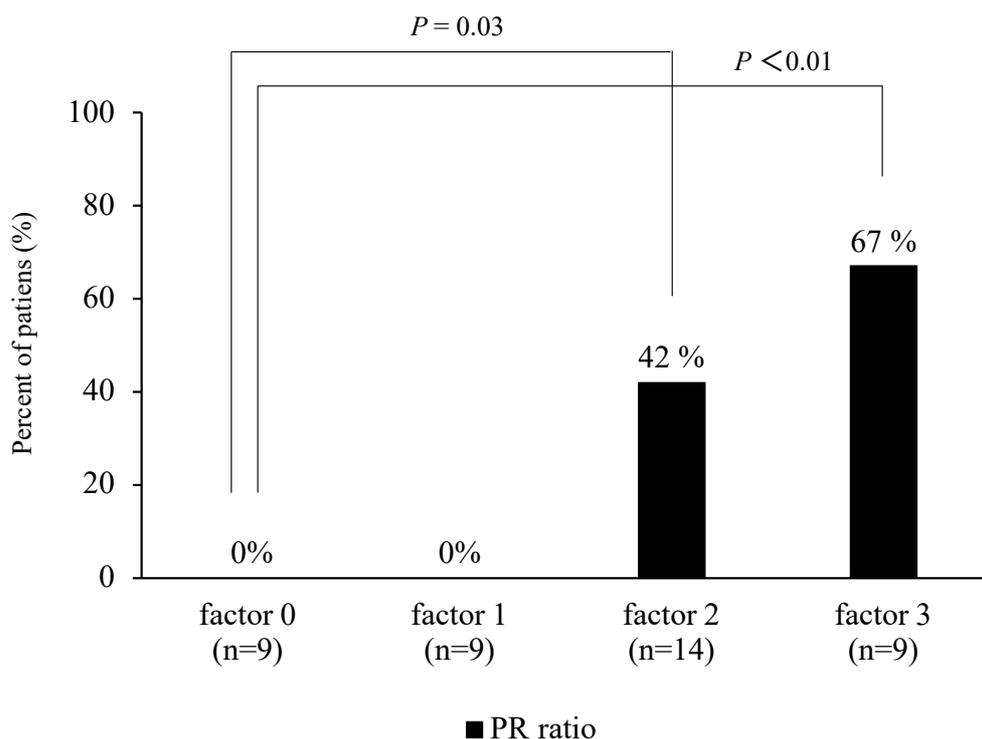


図 2 効果予測因子数による PR 率の違い

Abbreviations: PR, partial response; prediction factors, age (≥ 67 years), squamous cell carcinoma, decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles; Fisher's exact test; factor 0 vs factor 1 or 2 or 3

【考察】

本結果から、扁平上皮癌、年齢 \geq 67歳、ニボルマブ投与後の早期のNLRの低下の3つの効果予測因子に該当する数が多い患者ほどPR率が高くなることが示唆された。実臨床においてニボルマブの治療継続の評価を行うことは、治療コストの面からも効果予測因子および予後不良因子の抽出が重要であり、大きなニーズの一つとなっている。今後も実臨床において症例を集積し、様々な面からの検討を重ねていくことが重要であると考えられる。

第3章

非小細胞癌患者におけるニボルマブの有効性及び安全性に副腎皮質ステロイド全身投与が与える影響

【目的】

副腎皮質ステロイドは、ニボルマブに関連する irAEs の治療に使用される。しかし、ニボルマブ治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与された非小細胞肺癌患者は、一般的に臨床試験から除外される。ニボルマブ治療に関する副腎皮質ホルモンの適切な投与時期、副腎皮質ステロイドがニボルマブの有効性に及ぼす影響、およびその結果生じる有害事象は明確に理解されていない。本研究は、副腎皮質ステロイドの投与時期の違いがニボルマブの有効性とそれに伴う有害事象に及ぼす影響について検討した。

【方法】

2015年12月から2018年3月までに札幌南三条病院にてニボルマブ（3 mg/kg 2週間毎）による治療を受けた全ての患者113名を調査対象患者とし、そのうち除外基準を満たした4名を除く109名を解析対象とした。副腎皮質ステロイド全身投与を行っていない患者（non-CS）群を対照群とし、ニボルマブ治療開始前から副腎皮質ステロイド全身投与されている患者（pre-CS）群、ニボルマブ治療中に副腎皮質ステロイド全身投与を行った患者（post-CS）群の3群に分類した。

【結果】

ニボルマブ治療を受けた109例のうち、pre-CS群12例、post-CS群33例の2群と、対照群（non-CS群）64例を比較した。Post-CS群の客観的奏効率はnon-CS群に比べ有意に高く、pre-CS群の病勢コントロール率はnon-CS群に比べ有意に低いことが示された（図1）。また、全生存期間および無増悪生存期間は、pre-CS群はnon-CS群に比べ有意に短かったが、post-CS群との有意差は認めなかった（図2）。

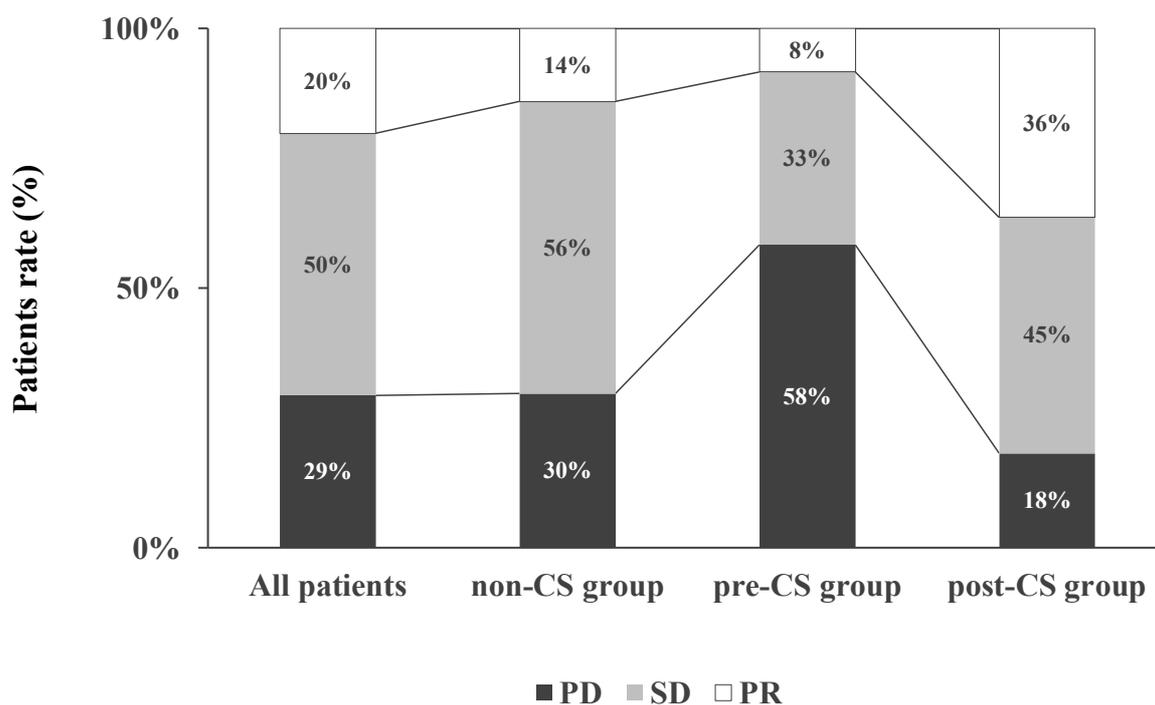


図 1 ニボルマブの最良総合効果の比較

ORR: non-CS vs post-CS, $P < 0.05$, DCR: non-CS vs pre-CS, $P < 0.05$.

a) chi-square test.

Abbreviations: non-CS, not systemically administered corticosteroids; post-CS, systemic corticosteroid administration initiated during nivolumab treatment; pre-CS, systemic corticosteroid administration before the first cycle of nivolumab administration; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate.

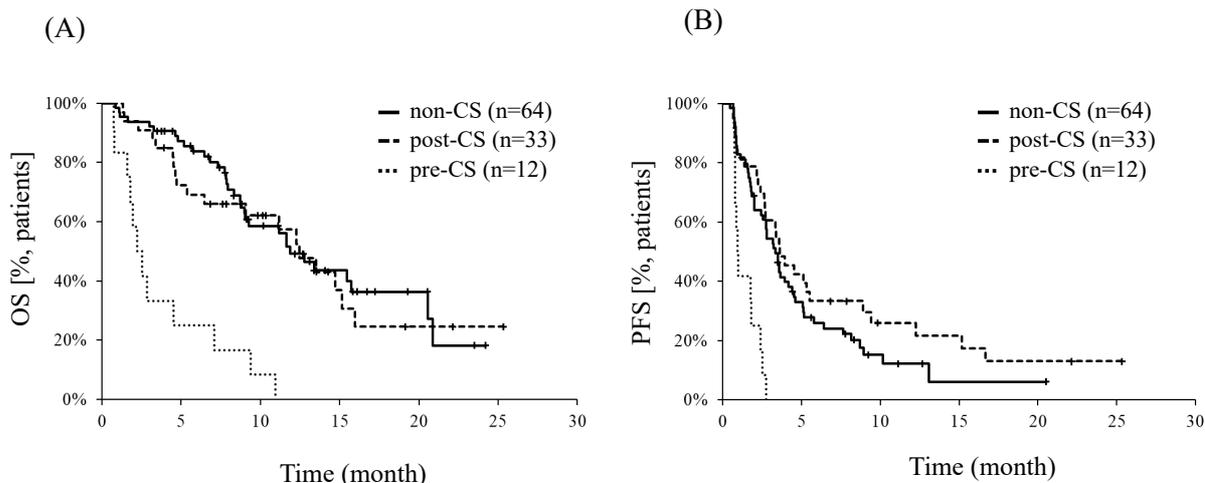


図 2 non-CS 群に対する post-CS 群と pre-CS 群の OS (A)と PFS (B)のカプランマイヤー曲線の比較

A. 中央値 OS (四分位範囲): non-CS 群 11.9 ヶ月 (7.8, 20.9), post-CS 群 12.5 ヶ月 (4.7, 16.0), pre-CS 群 2.2 ヶ月 (1.8, 4.5), $P = 0.72^a$, $P < 0.01^b$)

B. 中央値 PFS(四分位範囲): non-CS 群 3.3 ヶ月 (1.6, 6.4), post-CS 群 3.6 ヶ月 (2.2, 12.2), pre-CS 群 0.9 ヶ月 (0.7, 1.8), $P = 0.23^a$, $P < 0.01^b$)

Abbreviations: post-CS, systemic corticosteroid administration initiated during nivolumab treatment; pre-CS, systemic corticosteroid administration before the first cycle of nivolumab administration.

a) Log-rank test, non-CS vs post-CS, b) Log-rank test, non-CS vs pre-CS

【考察】

ニボルマブ投与後の副腎皮質ステロイドの投与は OS に影響を与えないことが明らかとなり、irAEs 発現時は早期に副腎皮質ステロイドの投与による治療を行うことが可能と考える。irAEs に対する治療として副腎皮質ステロイドがニボルマブの治療効果および有害事象に与える影響について薬剤師が実臨床にて根拠を持って、医師への提言や患者への説明を行う上で必要なことであると考えられる。今後、免疫療法が多がん腫で適応拡大される可能性があることから、臨床試験では含まれていない患者層における検討を進めることは重要であると考えられる。

総括

本研究は、日常診療の現場で病院薬剤師の clinical question に対し、実臨床データを用いた臨床研究を行った結果を報告した。本研究で得られた知見は、日常診療で利用可能な検査値を用いる点で大きな価値があり、今後も実臨床データを活用し、より精度の高いものとなるよう検証を積み重ねていく必要がある。このことは患者の安全性を保証するために非常に重要であり、本研究の結果がその一助となることを願う。

倫理的配慮について

以上の研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、社会医療法人北海道恵愛会札幌南三条病院の倫理委員会の承認を得て実施した（第1章：承認番号 第25-1、第2章：承認番号 第28-8、第3章：承認番号 第28-8）。