

学位論文

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

2023年3月

北海道科学大学 大学院

梅原 健吾

指導教員

佐藤 秀紀

目次

略語 / 略号表	4
図のリスト	8
表のリスト	9
緒言	11
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投与は慢性的な血清クレアチニン値上昇を誘発する：後方視的検討	16
第1節 目的	16
第2節 方法	19
2-1 対象患者	19
2-2 調査項目	20
2-3 評価項目	21
2-4 統計解析	21
2-5 倫理的配慮について	23
第3節 結果	24
3-1 患者背景	24
3-2 正の相関の有無別の2群間比較	26
3-3 患者背景	27
3-4 単変量解析と多変量解析	28
3-5 ベバシズマブ誘発性尿蛋白の発現率	31
3-6 安全性	33
3-7 有効性	34
第4節 考察	36
第5節 小括	41
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	42

第 1 節	目的	42
第 2 節	方法	45
2-1	対象患者	45
2-2	評価項目	45
2-3	調査項目	46
2-4	統計解析	46
2-5	倫理的配慮について	47
第 3 節	結果	48
3-1	患者背景	48
3-2	治療効果	50
3-3	効果予測因子の探索	50
3-4	免疫関連有害事象	55
第 4 節	考察	57
第 5 節	小括	64
第 3 章 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの有効性および安全性 に副腎皮質ステロイドの投与が与える影響		65
第 1 節	目的	65
第 2 節	方法	68
2-1	対象患者	68
2-2	調査項目	68
2-3	評価項目	69
2-4	統計解析	70
2-5	倫理的配慮について	71
第 3 節	結果	72
3-1	患者背景	77
3-2	治療効果	80
3-3	免疫関連有害事象	86

第 4 節 考察	88
第 5 節 小括	94
第 4 章 本研究の総括.....	95
謝辞	99
参考文献.....	100

略語 / 略号表

本文においては以下の略語を用いた（アルファベット順）

AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
-----	----------------------------	---------------------

ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
-----	--------------------------	------------------

ARB	angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
-----	------------------------------	-----------------

ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
------	---	-----------------

BEV	bevacizumab	ベバシズマブ
-----	-------------	--------

Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
-----	----------------------	--------------

CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
-------	-------------	---------

CR	complete response	完全奏功
----	-------------------	------

DCR	disease control rate	病勢制御率
-----	----------------------	-------

EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
------	-------------------------------------	-----------

ECOG PS	eastern cooperative oncology group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループ パフォーマンス ステータス
---------	---	------------------------------------

eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
------	---	----------

irAEs	immune related adverse events	免疫関連有害事象
-------	----------------------------------	----------

NSAIDs	non steroidal antiinflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
--------	---	-------------

NCI CTCAE	national cancer institute common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所 有害事象 共通用語規準
-----------	--	--------------------------

NLR	neutrophile lymphocyte ratio	好中球リンパ球比
OR	odds ratio	オッズ比
OS	overall survival	全生存期間
ORR	objective response rate	奏効率
PR	partial response	部分奏功
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク 質 1
PD-L1	programmed cell Death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PEM	pemetrexed	ペメトレキセド

RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
--------	---	-------------

ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性曲線
-----	--------------------------------------	-----------

Scr	serum creatinine	血清クレアチニン
-----	------------------	----------

SD	stable disease	病勢安定
----	----------------	------

TMB	tumor mutation burden	遺伝子変異量
-----	-----------------------	--------

VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
------	---------------------------------------	----------

図のリスト

- 図 1 : スパイダープロットを用いた相関係数 $+0.4 <$ 群の患者個別の Scr 変化率の推移
- 図 2 : スパイダープロットを用いた相関係数 $+0.4 \geq$ 群の患者個別の Scr 変化率の推移
- 図 3 A, B : ROC 曲線を用いたペメトレキセド累積投与量 (A) と導入療法からの投与回数 (B) のカットオフ値の推定
- 図 4 : ベバシズマブ併用レジメンにおける相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の尿蛋白発現の比較
- 図 5 : 相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の血球減少の発現割合の比較
- 図 6 : カプランマイヤー法を用いた相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の OS の推移の比較
- 図 7 : ROC 曲線を用いた年齢のカットオフ値の推定
- 図 8 : 効果予測因子数による PR 率の違い

- 図 9：ニボルマブの最良総合効果の比較
- 図 10 A, B： Kaplan-Meier法を用いた全患者の OS (A)と PFS (B)の推移
- 図 11 A, B： Kaplan-Meier法を用いた non-CS 群を対照とした post-CS 群、及び pre-CS 群の OS (A)と PFS (B)の推移の比較
- 図 12 A, B： Kaplan-Meier法を用いた post-CS 群における irAEs 群と non-irAEs 群の OS (A)と PFS (B)の推移の比較
- 図 13： スイマーズプロットを用いたニボルマブ治療期間とニボルマブ投与終了後の期間、及び副腎皮質ステロイド投与のタイミングの検討

表のリスト

- 表 1： 相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の患者背景の比較
- 表 2： 抗がん剤の累積投与量の比較 (mg/body)
- 表 3： 二項ロジスティック回帰分析を用いた相関係数 $+0.4 <$ に対するオッズ比の推定

- 表 4 : ニボルマブ初回投与開始時の患者背景
- 表 5 : ニボルマブの最良総合効果
- 表 6 : PR 群と SD+PD 群の患者背景の比較
- 表 7 : 二項ロジスティック回帰分析を用いた ORR に対するオッズ比
の推定
- 表 8 : PR 群と SD+PD 群の irAEs の発現割合の比較
- 表 9 : non-CS 群を対照とした pre-CS 群、及び post-CS 群の患者背
景の比較
- 表 10 A, B : pre-CS 群 (A) と post-CS 群 (B) における副腎皮質ステ
ロイドの投与理由の違い
- 表 11 : non-CS 群を対照とした pre-CS 群、及び post-CS 群の irAEs
の発現割合の比較

緒言

最新の日本のがん統計において 2019 年に新たに診断されたがん罹患数は 999,075 例であり、2020 年にがんで死亡した人は 378,385 人と報告されている。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、ともに増加し続けているが、がんの 5 年生存率は上昇傾向にある（“最新がん統計” .がん情報センター(国立がん研究センター).<https://ganjoho.jp>, 参照 2023-01-16)。そのため、がん患者の治療は長期化しているが、抗がん剤を長期的に投与された際の有害事象についての報告は限られている現状がある。

がんを克服するために近年、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開発され、がん化学療法は飛躍的な進歩を遂げてきた。しかし、2014 年から使用が開始された免疫チェックポイント阻害剤については実臨床における使用経験が未だ少なく、適正使用や支持療法が確立されていない現状がある。

実臨床で病院薬剤師は、臨床試験のデータを参考に患者指導を行うことがある。しかし臨床試験では、試験に登録できる患者の条件が適格基準および除外基準により厳密に規定されているため、実臨床では臨床試験に含まれない患者層に対し抗がん剤の投与を行うことがある。そのため、実臨床では医薬品や薬物療法に関する疑問や問題点である clinical questions が生じることがある。病院薬剤師は、clinical questions を解決するために実臨床データを用いた臨床研究を行う必要がある。そのため病院薬剤師は、医療従事者としての側面と研究者としての側面を合わせた役割が求められている。病院薬剤師が臨床研究を行うことは、実臨床における問題解決や適正使用や支持療法の確立に繋がるため重要と考える。そこで本論文では、がん患者の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。

5 年生存率の上昇によりがん治療が長期化している背景から、抗がん剤の長期的な曝露が有害事象に及ぼす影響が懸念される。ペメトレキ

セド (PEM)は、非扁平上皮肺癌患者に対するプラチナ製剤併用導入化学療法後の維持療法に使用されている¹⁾。実臨床において PEM は急性腎障害による血清クレアチニン値 (Scr) の上昇が報告されている²⁾が、慢性的な腎機能障害について検討を行なった報告はない。そこで第 1 章では、Scr の長期的な変化を評価し、PEM の長期投与が Scr の慢性的な上昇に関与するかを明らかにする目的で行った。

免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブは、ヒト型抗ヒト Programmed cell death 1 (PD-1)モノクローナル抗体としてがん免疫療法に用いられている^{4, 5)}。本剤の T 細胞活性化作用は、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 (immune-related adverse events: irAEs)を引き起こすことがあり、irAEs 発見の遅れはその重篤化に繋がることもある⁶⁻⁸⁾。免疫チェックポイント阻害剤は臓器横断的に投与されており、投与される患者数も増加している^{4, 5, 9)}。免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の大きな特徴は、長期的な病勢のコントロールが可能となることであり、従来の殺細胞性抗

がん剤や分子標的薬と異なる生存曲線を示す⁴⁾。免疫チェックポイント阻害剤は、がん種や治療方法によって異なるが、10～30%の患者に治療効果を示す⁴⁾。免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の個人差の解明は免疫チェックポイント阻害剤治療の発展のための重要な課題である。第2章では、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果因子の探索を行う目的で研究を行なった。

免疫チェックポイント阻害剤による活性化T細胞の抗腫瘍細胞免疫増強のマイナスの側面は、T細胞や新たに産生された自己抗体によって自己の正常組織に対する自己免疫反応様の炎症が生じ、多様なirAEsを引き起こすことである⁶⁻⁸⁾。irAEsの治療として副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法が行われているが¹⁰⁾、副腎皮質ステロイドはT細胞の低下を引き起こし、細胞免疫の低下による免疫抑制状態を誘導することも知られている¹¹⁾。しかし、臨床試験では治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与されている患者は除外されており、実臨床でもニボルマブ投与患者における副腎皮質ステロイドの投与の影響

を検討した報告はほとんどない。そのためニボルマブの投与に際して副腎皮質ステロイドを投与すべきタイミングや副腎皮質ステロイドの投与のタイミングがニボルマブの治療効果や irAEs に与える影響については明らかになっていない。第 3 章では、副腎皮質ステロイドの投与による免疫チェックポイント阻害剤の治療効果及び irAEs に及ぼす影響を明らかにするために行った研究について述べる。

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投与は慢性的な血清クレアチニン値上昇を誘発する：後方視的検討

第1節 目的

葉酸代謝拮抗剤であるペメトレキセド(PEM)は、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより、中皮腫や非小細胞肺癌の腫瘍細胞に対して強い抗腫瘍活性を示すことが知られている¹²⁾。非小細胞肺癌では、JMDB試験においてゲムシタビン+シスプラチン併用療法に対するPEM+シスプラチン併用療法の非劣性を示し¹³⁾、さらに組織型別の生存期間を検討した結果、非扁平上皮癌の患者において有意な生存期間の延長が示されている¹⁴⁾。また Paz-Ares らは、PARAMOUNT試験において PEM+シスプラチン併用療法による導入化学療法が有効だった患者に、PEMを維持療法として継続して投与することにより無増悪生存期間(PFS)が有意に延長することを示し¹⁵⁾、2013年にはPARAMOUNT試験の最終報告として、進行非扁平非小細胞肺癌に対するPEM維持療法は全生存期間(OS)を延長することを報告している¹⁾。

PEM の体内からの主な消失経路は、尿細管分泌と糸球体ろ過による腎排泄である。そのため腎機能低下患者では、PEM のクリアランスの低下に伴い血中濃度が上昇し¹⁶⁾、副作用が増強する恐れがある。PEM の主な副作用としては、肝機能障害、発疹、白血球減少、好中球減少、食欲不振、ヘモグロビン減少、悪心などが挙げられる¹⁷⁾。また、PEM 由来の腎毒性についても指摘されている。その機構としては、PEM が近位腎尿細管上皮細胞の管腔側に存在する α 葉酸受容体トランスポーター、および基底膜側の還元型葉酸トランスポーターの両方によって細胞内に取り込まれた後、ポリグルタミル化を受けることで¹⁸⁾、葉酸代謝酵素に対する親和性が増大し葉酸代謝が強く抑制され、結果的に尿細管細胞障害が生じると考えられている¹⁹⁾。臨床における PEM 投与による腎機能障害としては、急性尿細管壊死による急性腎障害²⁾に加え、腎性尿崩症や尿細管性アシドーシスの発症が報告されている³⁾。2013 年の PARAMOUNT 試験の最終報告¹⁾以降、PEM 維持療法は多くの患者で施行され、PEM が長期的に投与されている患者は増加してい

る。PEM 維持療法患者における腎機能の変動に関する報告として、Chen らは推定クレアチンクリアランス (Ccr) (ml/min) は PEM 維持療法の有効性と毒性の予測に役立つことを報告²⁰⁾し、 Middleton らは PEM の投与中止および延期につながる腎イベントの出現は少なくとも 30%以上の血清クレアチニン値 (Scr) 上昇と関連していることを報告した²¹⁾。さらに、Visser らは、PEM 維持療法施行中には腎機能障害のリスクが存在することを報告している²²⁾。しかしこれらの報告は、Scr の長期的な変化を評価しておらず、PEM の長期投与と Scr の慢性的な上昇の関連を明らかにした報告ではない。そこで今回、PEM+プラチナ製剤±ベバシズマブ (BEV) 併用導入療法を行い、維持療法に移行した非扁平上皮肺癌患者を対象に、Scr の長期的な変化を評価し、PEM の長期投与と Scr の慢性的な上昇の関連を明らかにすることを目的として、後ろ向き調査を行った。

第 2 節 方法

2-1 対象患者

2012 年 2 月 1 日から 2019 年 2 月 28 日までに恵愛会札幌南三条病院（以下当院）にて導入療法としてカルボプラチン（CBDCA, AUC 5, day1)+PEM (500 mg/m², day1)±BEV (15 mg/kg, day1) 併用療法（3 週毎）を行った進行および転移性非扁平上皮肺癌患者のうち、PEM (500 mg/m², day1)±BEV (15 mg/kg, day1) 維持療法（3 週毎）まで移行した患者 90 名を評価対象患者とし、後ろ向き調査を行った。全ての患者は、PEM の投与開始基準に規定されている Cockcroft-Gault 式により算出した Ccr が 45 ml/min 以上であった。又、導入療法および維持療法中に副作用予防のためにビタミン B₁₂（シアノコバラミン 1000 μg 筋肉注射，9 週毎）および葉酸（0.5 mg 1 日 1 回 内服，連日）の投与が行われ、加えて発疹予防のためにデキサメタゾン錠（1 日 1 回 4 mg 内服，day2～4）の投与も行われていた。調査対象期間は、導入療法開始日から維持療法施行中に増悪および許容できない有害事

象の発現、または患者および医師の判断にて治療を中止するまでとした。

2-2 調査項目

調査項目は、性別、導入療法開始時の年齢、日本肺癌学会の「肺癌取扱規約」第8版に基づいた組織型、UICC TMN classification of malignant tumours 第7版に基づいた Stage、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、喫煙歴、合併症（糖尿病、高血圧症、脂質異常症）の有無、Du Bois 式より算出した体表面積 (m^2)、腎機能パラメータとして日本人の GFR 推算式で求めた推算糸球体濾過量 (eGFR, $ml/min/1.73m^2$) と Cockcroft-Gault 式により算出した CCr (ml/min)、及び酵素法による Scr (mg/dL)、導入療法のレジメン、投与される割合が多く薬剤性腎障害の原因であることが報告されている薬剤（非炎症性ステロイド薬 (NSAIDs)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アミノグリコシド系薬剤、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併

用の有無とし、加えて導入療法から維持療法までの総投与回数、各抗がん剤の累積投与量 (mg/body) を、医師カルテ、看護記録、服薬指導記録、オーダーリングシステムを用いて、後ろ向きに調査を行った。

2-3 評価項目

相関係数 (r) は対象患者個々の各治療開始時の Scr と治療回数の 2 つの変数の関係性を評価し、OS は導入療法開始日から死亡日あるいは調査期間最終日である 2019 年 2 月 28 日までの期間と定義した。有害事象は national cancer institute common terminology criteria for adverse events (NCI CTCAE) version 4.0 に従って判定した。

2-4 統計解析

各クール開始時の Scr と投与回数を 2 つの変数として Spearman' s rank correlation coefficient を用いて r を求めた。 r はその絶対値の大きさが 2 変数の関係性の強さを示しており、一般的に $0.0 \leq |r| \leq 0.2$: 「ほとんど相関なし」、 $0.2 \leq |r| \leq 0.4$: 「弱い相関が認められる」、 $0.4 \leq |r| \leq 0.7$: 「かなり相関が認められる」、 $0.7 \leq |r| \leq 1.0$: 「強い相関が認められる」とされている。本研究において r

は、慢性的な Scr 上昇に与える影響因子について検討を行うために、有意水準 5%未満かつ「かなり相関が認められる」および「強い相関が認められる」に該当する $+0.4 < r \leq +1.0$ を Scr 上昇群 ($r_{+0.4 <}$ 群)、 $-1.0 \leq r \leq +0.4$ を Scr 非上昇群 ($r_{+0.4 \geq}$ 群)として 2 群に分類した。いずれの検定においても有意水準 5%未満を統計学的有意とし、2 群間の患者背景の比較には、名義尺度には chi-squared test を用いて、期待度数が 5 未満の項目については Fisher's exact test を用いて行った。正規分布に従い等分散性を仮定できる項目については Student's t test を用いた。また、順序尺度であり非正規分布の項目に対しては Mann-Whitney's U test を用いた。OS は Kaplan-Meier method を用いて推定し、群間比較には log-rank test を用いた。2 群間の比較から有意水準 5%未満であった因子のうち、順序尺度については Receiver Operating Characteristic (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、名義尺度に変換した。多変量解析および単変量解析は Binomial logistic regression analysis

を用いて行い、オッズ比（OR）を求めた。統計ソフトは BellCurve for Excel（Social Survey Research Information Co., Ltd.、東京）を用いた。

2-5 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、当院の倫理委員会の承認（承認番号：第25-1）を得て実施した。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化した上で取り扱った。なお、本研究は当院のホームページに研究に関する情報を公開し、患者が拒否する機会を保障して行った。

第 3 節 結果

3-1 患者背景

調査対象 90 名の患者背景を表 1 に示した。男性 56 名 (62%)、女性 34 名 (38%)、導入療法開始時の年齢中央値 (四分位範囲) は 68 歳 (63, 74)、組織型は腺癌 86 名 (96%)、悪性中皮腫 4 名 (4%)、Stage は III 期 27 名 (30%)、IV 期および再発 63 名 (70%)、ECOG PS は ≤ 1 85 名 (95%)、 $2 \leq 5$ 名 (5%)、喫煙歴は喫煙歴なし 21 名 (23%)、喫煙歴あり 69 名 (77%)、合併症として糖尿病は 18 名 (20%)、高血圧症は 37 名 (41%)、脂質異常症は 9 名 (10%)、体表面積中央値 (四分位範囲) は 1.60 m^2 (1.48, 1.72) であった。腎機能パラメータとして eGFR 中央値は $82 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (71, 96)、CCr 中央値は 61 ml/min (53, 71)、Scr 中央値は 0.6 (0.5, 0.8) であった。導入療法のレジメンは CBDCA+PEM+BEV 療法 72 名 (80%)、CBDCA+PEM 併用療法 18 名 (20%) であった。導入療法開始時の併用薬剤は NSAIDs 18 名 (20%)、ARB 26 名 (29%)、ACEI 3 名 (3%)、PPI 30 名 (33%) であった。なおアミノグリコシド系薬剤を併用した患者は観察されなかった。

表 1 相関係数 +0.4 < 群と相関係数 + 0.4 ≥ 群の患者背景の比較

	全患者, N = 90	$r_{+0.4 <}$, N = 49	$r_{+0.4 \geq}$, N = 41	P
性別, N (%)				
男	56 (62)	31 (63)	25 (61)	0.82 ^{a)}
女	34 (38)	18 (37)	16 (39)	
導入療法開始時の年齢, 中央値 (四分位範囲)	68 (63, 74)	68 (62, 73)	68 (63, 74)	0.51 ^{b)}
組織型, N (%)	86 (96)	47 (96)	39 (95)	0.62 ^{a)}
腺癌	4 (4)	2 (4)	2 (5)	
悪性中皮腫	27 (30)	17 (35)	10 (24)	0.56 ^{a)}
Stage, N (%)	63 (70)	32 (65)	31 (76)	
III A, IIIB	85 (95)	45 (92)	40 (97)	0.42 ^{a)}
IV, 再発	5 (5)	4 (8)	1 (3)	
ECOG-PS, N (%)	21 (23)	15 (31)	6 (15)	0.07 ^{a)}
0, 1	69 (77)	34 (69)	35 (85)	
2, 3				
喫煙歴, N (%)				
喫煙歴なし	18 (20)	7 (14)	11 (27)	0.14 ^{a)}
喫煙歴あり	37 (41)	19 (39)	18 (44)	0.62 ^{a)}
合併症, N (%)	9 (10)	4 (8)	5 (12)	0.39 ^{a)}
糖尿病	1.60 (1.48, 1.72)	1.63 (1.49, 1.79)	1.59 (1.46, 1.68)	0.33 ^{c)}
高血圧症	82 (71, 96)	88 (76, 99)	76 (65, 89)	0.99 ^{b)}
高脂血症	61 (53, 71)	65 (57, 73)	58 (47, 64)	0.64 ^{b)}
体表面積 (m ²), 中央値 (四分位範囲)	11 (12)	4 (8)	7 (17)	0.20 ^{a)}
eGFR (ml/min/1.73m ²), 中央値 (四分位範囲)	0.6 (0.6, 0.8)	0.6 (0.5, 0.8)	0.7 (0.6, 0.8)	0.82 ^{c)}
Ccr (ml/min), 中央値 (四分位範囲)	72 (80)	37 (76)	35 (85)	0.24 ^{a)}
eGFR ≥ 45, < 60 (ml/min/1.73m ²), N (%)	18 (20)	12 (24)	6 (15)	
Scr (g/dl), 中央値 (四分位範囲)				
導入療法のレジメン, N (%)	18 (20)	15 (31)	3 (7)	< 0.01 ^{a)}
CBDCA+PEM	26 (29)	12 (24)	14 (34)	0.31 ^{a)}
併用薬, N (%)	3 (3)	0 (0)	3 (7)	0.09 ^{a)}
NSAIDs	30 (33)	16 (33)	14 (34)	0.88 ^{a)}
ARB	9 (6, 13)	11 (8, 14)	8 (6, 11)	< 0.01 ^{b)}
ACEI				
PPI				
総投与回数, 中央値 (四分位範囲)				

a) Fisher's exact test, b) Student's *t* test, c) Mann-Whitney's *U* test

3-2 正の相関の有無別の2群間比較

本検討では、スパイダープロットを用いて $r_{+0.4 <}$ 群及び $r_{+0.4 \geq}$ 群の患者個々の Scr 変化率の推移を示した(図 1, 2)。 $r_{+0.4 <}$ 群は 49 名 (r 中央値 (四分位範囲) : +0.71 (+0.60, +0.81))、 $r_{+0.4 \geq}$ 群は 41 名 (r 中央値 : +0.02 (-0.29, +0.19)) であり、 $r_{+0.4 <}$ 群の回帰式は $y=1.016x+4.262$ 、 $r_{+0.4 \geq}$ 群の回帰式は $y=0.931x-8.034$ であった。

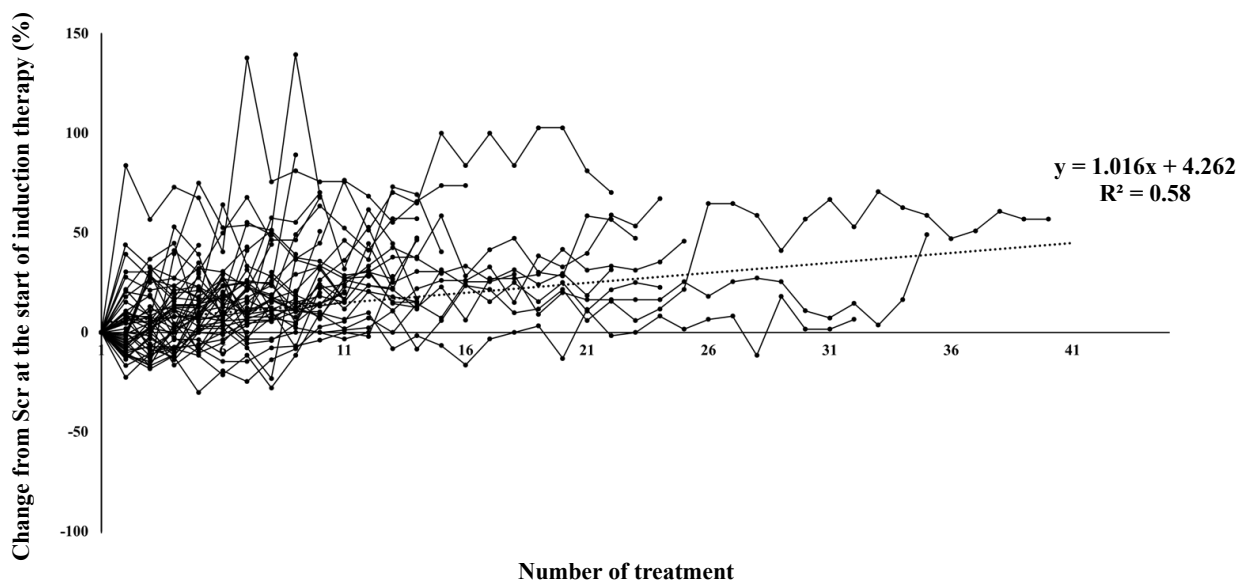


図 1 スパイダープロットを用いた相関係数 $+0.4 <$ 群の患者個別の Scr 変化率の推移

The $r_{+0.4 <}$ group consisted of 49 patients [median value of r (interquartile range), +0.71 (+0.60, +0.81)].

Scr change rate: (Scr during study period / Scr at start of induction therapy) \times 100.

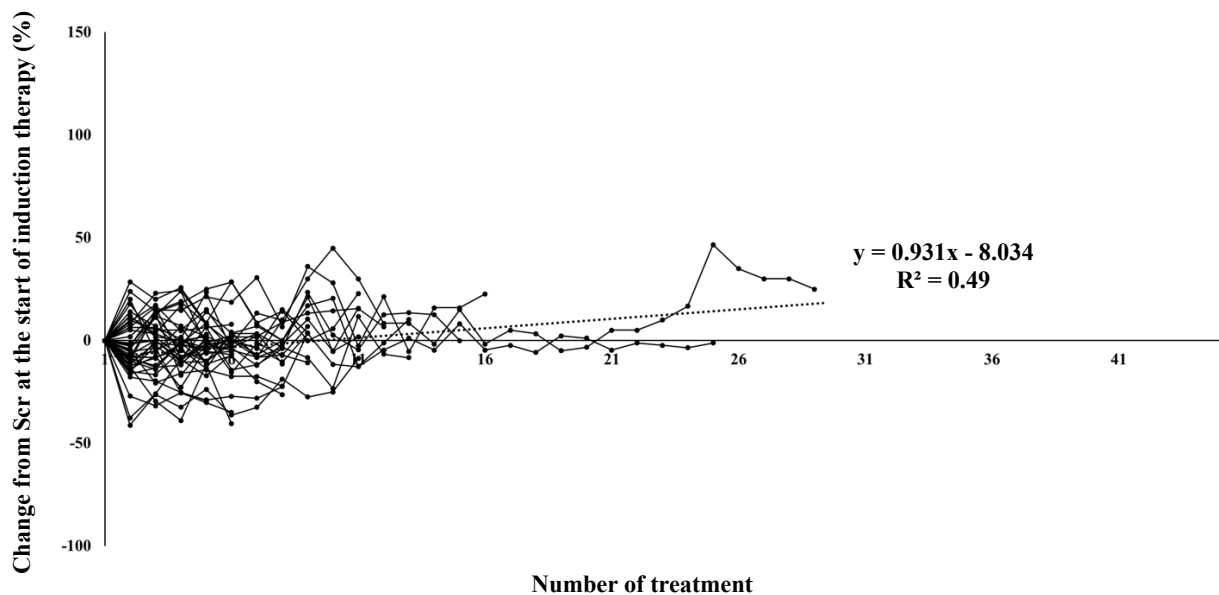


図 2 スパイダープロットを用いた相関係数 $+0.4 \geq$ 群の患者個別の Scr 変化率の推移

The $r_{+0.4 \geq}$ group consisted of 41 patients [median value of r , $+0.02$ (-0.29 , $+0.19$)].

Scr change rate: $(\text{Scr during study period} / \text{Scr at start of induction therapy}) \times 100$.

3-3 患者背景

相関係数 $+0.4 <$ 群と $r_{+0.4 \geq}$ 群の患者背景を比較した結果、有意水準 5%

未満であった因子は累積 PEM 投与量の中央値（四分位範囲）（ $r_{+0.4 <$

群 vs $r_{+0.4 \geq}$ 群, 9,100 mg/body (6,365, 12,260) vs 5,600 mg/body

(4,140, 7,440), $P < 0.01$)、治療開始時の NSAIDs 併用の患者数

($r_{+0.4 <$ 群 vs $r_{+0.4 \geq}$ 群, 15 名 (31%) vs 3 名 (7%), $P < 0.01$)、

導入療法からの総治療回数の中央値 ($r_{+0.4 <}$ 群 vs $r_{+0.4 \geq}$ 群, 11 クール (8, 14) vs 8 クール (6, 11), $P < 0.01$) であった (表 1, 2)。

表 2 抗がん剤の累積投与量の比較 (mg/body)

	$r_{+0.4 <}$, N = 49	$r_{+0.4 \geq}$, N = 41	P
CBDCA, 中央値 (四分位範囲)	3,200 (2,410, 3,877)	2,500 (2,000, 3,360)	0.10 ^{a)}
PEM, 中央値 (四分位範囲)	9,100 (6,365, 11,260)	5,600 (4,140, 7,440)	< 0.01 ^{a)}
BEV, 中央値 (四分位範囲)	8,250 (4,790, 12,000)	5,510 (4,020, 7,865)	0.07 ^{a)}

a) Mann-Whitney's *U* test

3-4 単変量解析と多変量解析

患者背景の比較にて有意水準 5%未満であった累積 PEM 投与量および治療開始時の NSAIDs 併用の有無、導入療法からの治療回数の 3 項目について、各項目を説明変数、正の相関の有無を目的変数として単変量解析を行った。なお、累積 PEM 投与量と導入療法からの総治療回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。その結果、累積 PEM 投与量のカットオフ値は

7,000 mg/body (area under the curve (AUC) 0.68, $P < 0.01$)、導入療法からの総治療回数のカットオフ値は10クール (AUC 0.71, $P < 0.01$) であった (図 3A, B)。単変量解析の結果、累積 PEM 投与量 ($\geq 7,000$ mg/body vs $< 7,000$ mg/body, OR 2.92; 95%信頼区間 (confidence interval : CI), 1.51 - 5.61, $P < 0.01$)、治療開始時の NSAIDs 併用の有無 (あり vs なし, OR 5.00; 95%CI, 1.48 - 17.2, $P = 0.01$)、導入療法からの総治療回数 (≥ 10 クール vs < 10 クール, OR 1.88; 95%CI, 1.04 - 3.39, $P = 0.04$) のいずれの項目においても有意差を認めた。次に、導入療法からの総治療回数と累積 PEM 投与量は交絡すると考え、交絡の影響を除くため導入療法からの治療回数を説明変数から除いた2項目で多変量解析を行った。治療開始時の NSAIDs の服用および累積 PEM 投与量の2項目について多変量解析を行った結果、累積 PEM 投与量が独立した説明変数であった (NSAIDs 服用あり vs なし, OR 3.27; 95%CI, 0.90 - 11.9, $P =$

0.07, PEM 累積投与量 $\geq 7,000$ mg/body vs $< 7,000$ mg/body, OR

2.40; 95%CI, 1.22 - 4.75, $P = 0.01$) (表 3)。

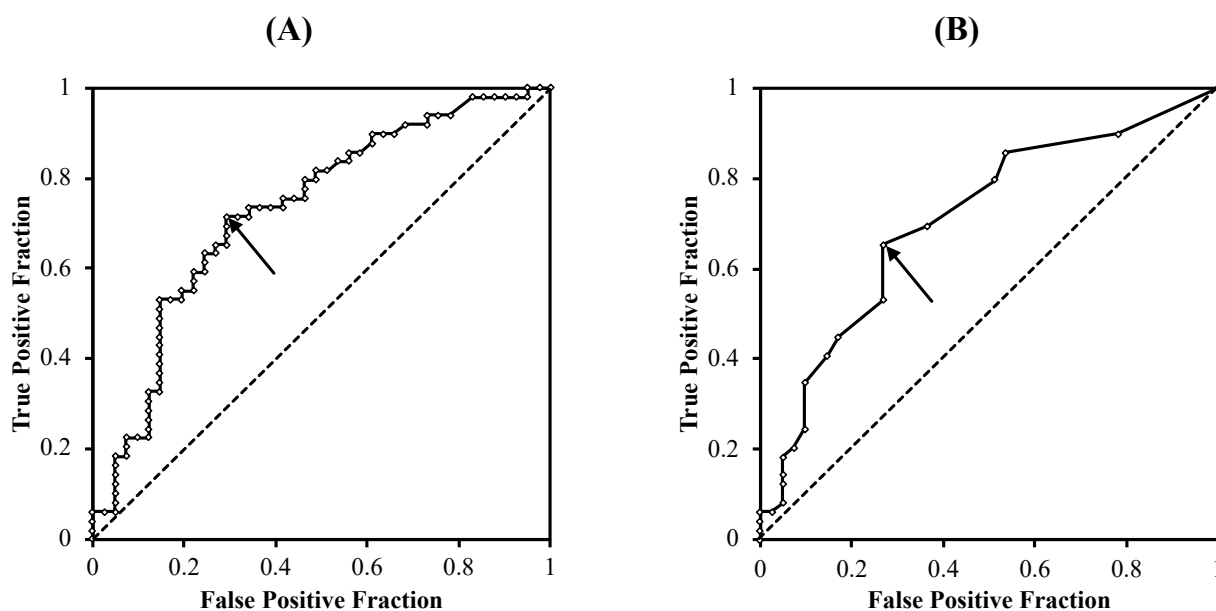


図 3 A, B ROC 曲線を用いたペムトレキセド累積投与量 (A) と 導入療法からの投与回数 (B)のカットオフ値の推定

A: The cutoff value for cumulative PEM dose is 7,000 mg / body (AUC 0.68, TPF 0.29, FPF 0.71, $P < 0.01$)

B: The cutoff value for number of courses is cutoff 10 course (AUC 0.71, TPF 0.27, FPF 0.65, $P < 0.01$)

Abbreviation: TPF, true positive fraction; FPF, false positive fraction

表 3 二項ロジスティック回帰分析を用いた相関係数 $+0.4 <$ に対するオッズ比の推定

	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 ^{a)}	3.27	0.90-11.9	0.07 ^{a)}
導入療法からの総投与回数						
≥ 10 vs. < 10	1.88	1.04-3.39	0.04 ^{a)}			
PEM 累積投与量 (mg/body)						
$\geq 7,000$ vs. $< 7,000$	2.92	1.51-5.61	< 0.01 ^{a)}	2.40	1.22-4.75	0.01 ^{a)}

Adjustment factor: number of treatment course from induction therapy

a) Binomial logistic regression analysis

3-5 ベバシズマブ誘発性尿蛋白の発現率

本検討において、BEV 併用レジメンによる治療を施行していた患者は、 $r_{+0.4 <}$ 群：37 名（76%）、 $r_{+0.4 \geq}$ 群：35 名（85%）であった。BEV 併用レジメンを施行した患者のうち、尿蛋白定性試験 1+以上を認めた患者は、 $r_{+0.4 <}$ 群：14 名（38%）、 $r_{+0.4 \geq}$ 群：6 名（17%）であり、両群間に有意差を認めなかった ($P = 0.05$)。しかし、2+以上を認めた患者は、 $r_{+0.4 <}$ 群：10 名（27%）、 $r_{+0.4 \geq}$ 群：2 名（6%）であり、 $r_{+0.4 <}$ 群の尿蛋白定性試験 2+以上の発現率が有意に高かった ($P = 0.01$) (図 4)。なお、BEV を併用していない患者については、当院では尿蛋白定

性試験を実施していなかったため、尿蛋白に関する評価はできなかった。

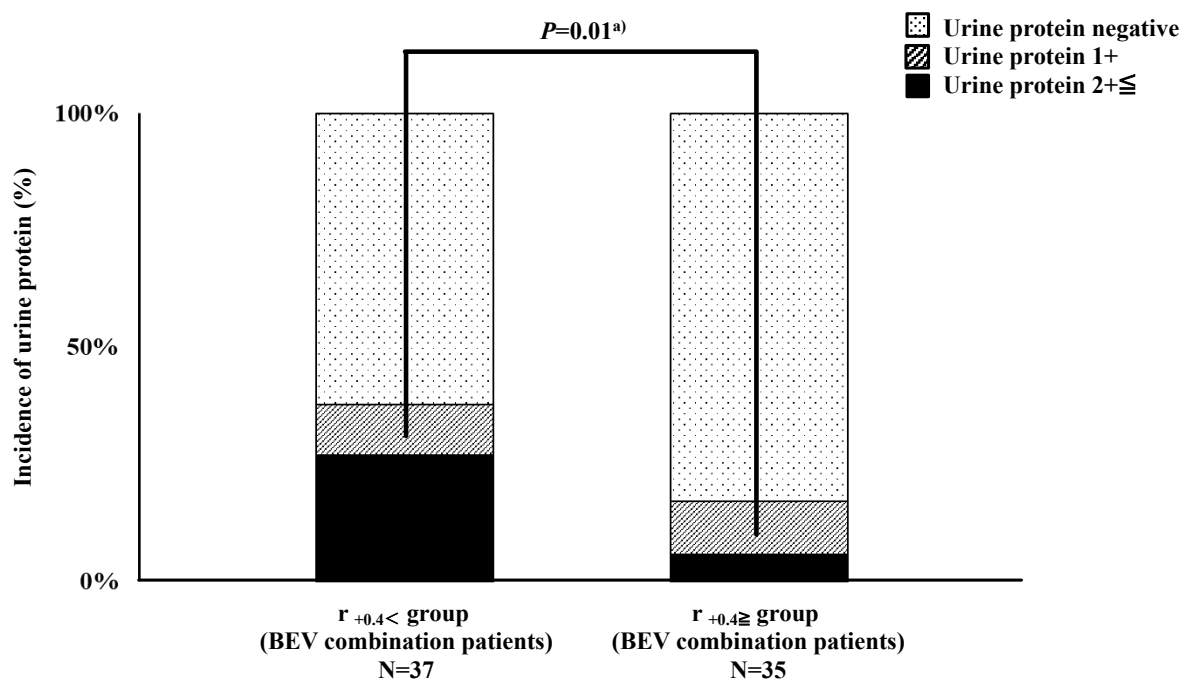


図 4 ベバシズマブ併用レジメンにおける相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の尿蛋白発現の比較

Presence or absence of urine protein 1+ or higher: correlation coefficient $+0.4 <$ group vs correlation coefficient $+0.4 \geq$ group, 14 (38%) vs 6 (17%), $P = 0.05^a$.

Presence or absence of urinary protein 2+ or higher: correlation coefficient $+0.4 <$ group vs correlation coefficient $+0.4 \geq$ group, 10 (27%) vs 2 (6%), $P = 0.01^a$.

a) chi-squared test

3-6 安全性

$r_{+0.4 <}$ 群と $r_{0.4 \geq}$ 群の血球減少の発現率を図 5 に示した。 $r_{+0.4 <}$ 群と $r_{+0.4 \geq}$ 群間の Grade 1 以上の血小板減少の発現率に有意差を認めなかった (白血球減少: 18 名 (38%) vs 21 名 (51%), $P = 0.17$ 、好中球減少: 22 名 (45%) vs 19 名 (47%), $P = 0.71$ 、貧血: 28 名 (57%) vs 30 名 (73%), $P = 0.11$ 、血小板減少: 9 名 (18%) vs 16 名 (39%), $P = 0.03$)。また、Grade 3 以上の重篤な血球減少の発現率において有意な項目は認められなかった (白血球減少: 1 名 (2%) vs 4 名 (10%), $P = 0.13$ 、好中球減少: 4 名 (8%) vs 6 名 (15%), $P = 0.26$ 、貧血: 1 名 (2%) vs 1 名 (2%), $P = 0.71$ 、血小板減少: 1 名 (2%) vs 1 名 (2%), $P = 0.71$)。

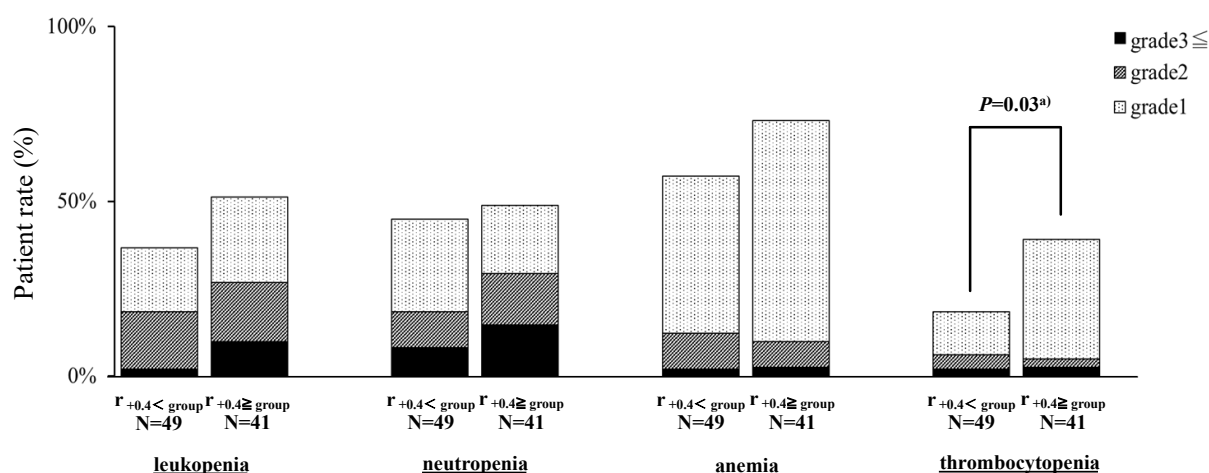


図 5 相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の血球減少の発現割合の比較

Grade 1 or higher, correlation coefficient $+0.4 <$ group vs correlation coefficient $+0.4 \geq$ group, leukopenia: 18 (40%) vs 21 (51%), $P = 0.17^a$, neutropenia: 22 (45%) vs 19 (47%), $P = 0.71^a$, anemia: 28 (57%) vs 30 (73%), $P = 0.11^a$, thrombocytopenia: 9 (18%) vs 16 (39%), $P = 0.03^a$. Grade 3 or higher, correlation coefficient $+0.4 <$ group vs correlation coefficient $+0.4 \geq$ group, leukopenia: 1 (2%) vs 4 (10%), $P = 0.13^a$, neutropenia: 4 (8%) vs 6 (15%), $P = 0.26^a$, anemia: 1 (2%) vs 1 (2%), $P = 0.71^a$, thrombocytopenia: 1 (2%) vs 1 (2%), $P = 0.71^a$.

a) chi-squared test

3-7 有効性

相関係数 $+0.4 <$ 群と $r_{+0.4 \geq}$ 群の OS の Kaplan-Meier curve を図 6 に

示した。 $r_{+0.4 <}$ 群の OS 中央値は 59.8 ヶ月 (範囲, 6.4 - 75.0) であ

り、 $r_{+0.4 \geq}$ 群の OS 中央値の 38.7 ヶ月（範囲，5.9 - 65.9）より有意に延長していた（ $P = 0.04$ ）。

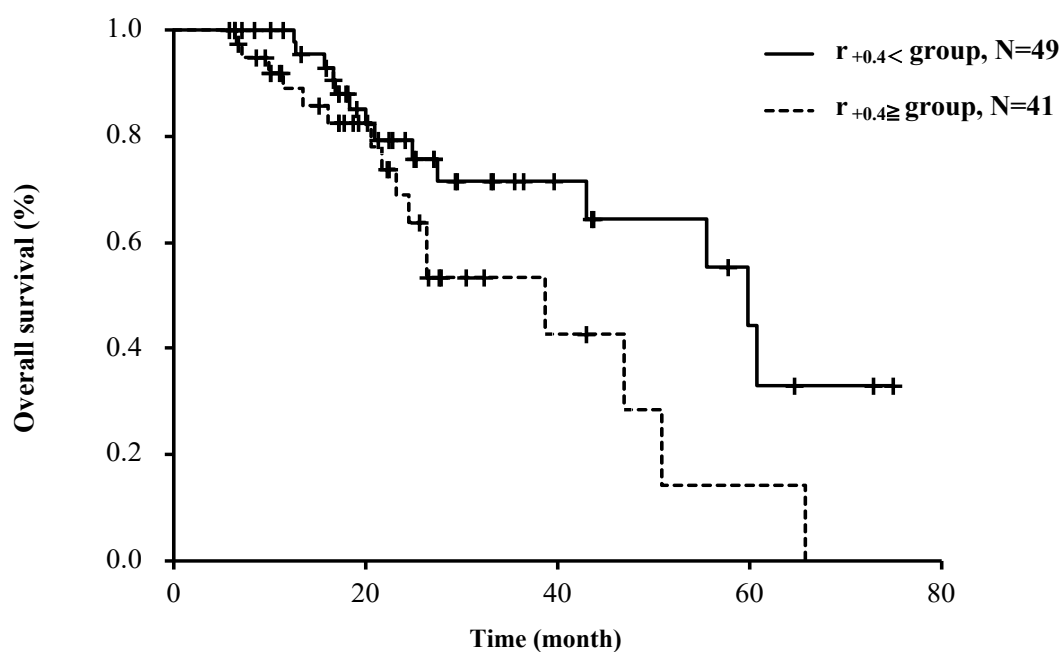


図 6 カプランマイヤー法を用いた相関係数 $+0.4 <$ 群と相関係数 $+0.4 \geq$ 群の OS の推移の比較

Correlation coefficient $+0.4 <$ group vs correlation coefficient $+0.4 \geq$ group, median 59.8 months (range, 6.4–75.0) vs median 38.7 months (range, 5.9–65.9), $P = 0.04$.

第 4 節 考察

本研究は患者個々の Scr の長期的な変化を評価し、PEM の長期投与と慢性的な Scr の上昇の関連を明らかにする目的で後ろ向き調査を行った。その結果、非扁平上皮肺癌患者において累積 PEM 投与量 7000 mg/body 以上が慢性的な Scr 上昇のリスク因子であることが示された。

肺癌領域における PEM 単剤維持療法の有用性は 2012 年に PARAMOUNT 試験で報告された⁴¹⁵⁾。PEM 単剤維持療法施行中の患者における Scr 上昇について Chen ら²⁰⁾、Middleton ら²¹⁾、ならびに Visser ら²²⁾が検討しているが Scr の長期的な変化を評価した報告ではない。また、AVAPERL 試験²³⁾や ECOG-ACRIN5508 試験²⁴⁾では、維持療法として PEM 単剤と比較して PEM+BEV 併用の有用性について報告されたが、PEM+BEV 併用時においても Scr の長期的な変化を評価した報告はない。本結果は PEM±BEV 維持療法において Scr の長期的な変化を評価

し、PEMの長期投与と慢性的なScrの上昇の関連を明らかにした初めての報告である。

PARAMOUNT試験の維持療法の最大クール数は44クールであり¹⁾、本研究での最大クール数は40クールであることから実臨床においても臨床試験と同程度に治療期間が長期的であった。本結果から、PEM累積投与量が7,000mg/body以上は慢性的なScrの上昇を引き起こすことが示された。このことから、PEMによる治療期間が長期的になることは、Scrが慢性的に上昇する可能性を示唆している。

本結果においてNSAIDsが $r > +0.4$ のリスク因子となる可能性が示唆されている。NSAIDsは、PEMによる重篤な好中球減少症のリスク因子であることが報告されている²⁵⁾。PEM長期投与中の患者におけるNSAIDsの併用は、慢性的なScrの上昇と重篤な好中球減少症の発現につながる可能性があると考えられる。

次にBEVが慢性的なScr上昇に影響を及ぼすかについて検討を行った。BEVの特徴的な有害事象に尿蛋白の発現が知られている。BEV

由来の尿蛋白の発現機序として Vasucular endothelial growth factor (VEGF) は腎糸球体毛細血管内皮細胞の機能維持に関与しており、BEV が VEGF を阻害することで糸球体のフィルター機能が低下し、尿中に蛋白が排泄されると考えられている²⁶⁾。本研究において BEV 併用レジメンによる治療は、評価対象患者 90 名中 72 名で施行されていた。 $r_{+0.4} \geq$ 群と $r_{+0.4} <$ 群の両群間における BEV 併用割合や、累積投与量に差はなかった。BEV 併用患者のうち $r_{+0.4} <$ 群における尿蛋白定性試験 2+以上の発現率は有意に高かった。しかし、本結果で認めた尿蛋白はいずれも軽度であることから、Scr 上昇に影響を与えた可能性は低いと考えられ、BEV は慢性的な Scr の上昇に影響を及ぼしていないと考えられる。

本結果の OS 中央値は、PARMOUNT 試験¹⁾で報告された導入療法からの OS 中央値 16.9 ヶ月より長い結果となった。この理由として、臨床試験と実臨床における二次治療以降の治療の違いが影響している可能性が考えられる。 $r_{+0.4} \geq$ 群と比較して $r_{+0.4} <$ 群で OS が延長した結果

は、Chen ら²⁰⁾の eGFR 60 ml/min 未満の患者群において、OS が延長した報告と同様に、腎機能が低下した患者における OS の延長を示している。しかし、本研究においては、 $r_{+0.4<}$ 群の治療回数および PEM の累積投与量が有意に多かったことから、PEM 維持療法を長期に施行したことで見かけ上 OS が延長したと考えられる。

本研究の限界として、単一施設の少人数での検討であり、本結果を一般化できていないことが考えられるため、今後は多施設共同にて検討を行う必要がある。また、Scr は筋肉量に影響を受けることが知られている。高齢の小柄な女性や栄養状態が不良な患者では、筋肉量は少なく、Scr の産生が低くなるため、腎機能が過大評価される可能性がある。Scr を用いた腎機能評価に適さない患者層は、年齢や性別に影響の受けにくいシスタチン C を用いた腎機能の評価方法を用いる必要がある。加えて、後ろ向き研究であることから、Scr の上昇に影響を与える併用薬や年齢、性別、合併症などの因子について両群間で有意な差はないものの、脱水などの患者の一時的な状態変化による他の

因子を除外できていない可能性が考えられる。加えて、本検討の OS の結果については、両群間での二次治療以降の治療方法の影響について比較検討できていないことも挙げられる。

しかし、これまで PEM については、主に尿細管細胞障害による急性腎障害についての報告^{19, 27, 28)}や、PEM が腎排泄型薬剤であることから腎機能低下例については血中濃度が増加し副作用が増強することが報告されてきた^{16, 29)}が、PEM の長期投与による慢性的な Scr の上昇を証明した報告はなく、本研究が初めての報告である。近年、肺がん領域では、がんサバイバーが増加している背景がある³⁰⁾。Scr 上昇は時として治療継続や次治療への移行を妨げる可能性が考えられる。累積 PEM 投与量 7,000 mg/body 以上は慢性的な Scr 上昇のリスク因子であり、PEM による治療期間中は、NSAIDs 併用による Scr 上昇のリスクを減らす必要性があると考えている。

第 5 節 小括

本研究の結果より、累積 PEM 投与量が 7,000 mg/body 以上は慢性的な Scr 上昇を誘発する独立因子であった。PEM は Ccr 45 ml/min 未満の腎機能低下患者において有害事象が増強する可能性があるが、実臨床では十分なデータはなく、慎重投与とされている。そのため、PEM による治療期間中は、NSAIDs 併用による Scr 上昇のリスクを減らし、腎機能を維持することが安全な患者の治療継続及び長期生存に繋がると考えられた。

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

第1節 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でありがん免疫療法に用いられる^{4, 5)}。がん免疫療法とは、薬剤が直接がん細胞を攻撃するものではなく、自分自身の免疫を利用する治療法である。免疫細胞であるT細胞はがん細胞を殺す役割を持つが、がん細胞は免疫細胞の働きを抑える Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)を産生し、PD-L1を放出することによりT細胞を介し免疫の働きを抑制する。したがって、がん細胞が産生するPD-L1が、T細胞に存在するPD-1受容体に結合することを阻害できれば、免疫細胞が抑制されることなく、がん細胞をプログラム死へと導くことが可能となる。このことから、ニボルマブは悪性黒皮腫だけではなく、非小細胞肺癌や腎細胞癌に対する新たな治療薬として2015年12月に適応が追加されて以降、適応拡大により使用量が増加している^{4, 5, 9)}。

海外第Ⅲ相試験（CheckMate 057 試験）では、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の治療歴を有する進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者におけるニボルマブとドセタキセルとの有効性を比較した⁴⁾。その結果、ニボルマブにおいて、PD-L1 の発現状況に関係なく、試験の主要評価項目である OS の延長に加え、奏効率（Objective Response Rate : ORR)の優位性が得られた。一方で、本剤の 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（immune-related adverse events : irAEs)が現れることがある。この irAEs 発見の遅れはその重篤化に繋がることのあるため、irAEs の早期発見と患者への教育徹底が重要とされている。主な irAEs としては、肺炎、重症筋無力症、大腸炎、重度の下痢、I 型糖尿病、甲状腺機能障害、重度の皮膚障害、infusion reaction 等が報告されている。しかし、実臨床における irAEs 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状況のため^{4, 5)}、ニボルマブの治療中止や治療変更のための判断が難しい現状がある。これ

らを予測する因子の探索・同定は、実臨床における大きなニーズの1つであり、その因子の有無と治療法の効果との間の関連を明らかにすることができれば、効果予測因子として同定することが可能となる。

非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子として、末梢血好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) の報告が散見される^{31, 32)}。しかし、NLRを算出する際に用いるリンパ球数や好中球数はニボルマブによる非小細胞肺癌治療時の、irAEs治療に用いられる副腎皮質ステロイドの影響を受けることが考えられる。しかし、これまでのNLRを用いて評価した報告において副腎皮質ステロイドの投与の影響は明らかにされていない。そこで、本研究では当院においてニボルマブ初回投与前または4回目投与前までに副腎皮質ステロイドの投与を行った患者を除外したうえで、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た。

第 2 節 方法

2-1 対象患者

2015 年 12 月から 2017 年 3 月までに当院にてニボルマブ (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。除外基準はニボルマブ投与 4 回目の初回評価日まで未到達の患者、ニボルマブ初回投与時または 4 回目投与日までに副腎皮質ステロイドの投与を行った患者、ニボルマブ初回投与前 28 日以内に殺細胞性抗がん薬および分子標的治療薬の投与を受けた患者とした。

2-2 評価項目

最良総合効果は、固形がんの効果判定基準ガイドライン version 1.1 に基づき、完全奏効 (complete response : CR)、部分奏効 (partial response : PR)、進行 (progressive disease : PD)、安定 (stable disease : SD) で評価した。ORR は CR および PR の患者の割合、病勢制御率 (disease control rate : DCR) は CR および PR に SD の割合を加えた患者の割合と定義した。有害事象は NCI-CTCAE version 4.0 に基づき評価した。

2-3 調査項目

患者背景は、性別、ニボルマブ初回投与時の年齢、喫煙歴、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異型、日本肺癌学会の「肺癌取扱規約」第8版に基づいた組織型、ニボルマブ初回投与時の体重(Kg)、ニボルマブ初回投与時の ECOG PS、ニボルマブ初回投与時の UICC TNM classification of malignant tumours 第7版に基づいた Stage、前治療数、胸部放射線照射歴の有無、診断時の中枢神経転移の有無、合併症（糖尿病、肺気腫、肺炎）、NLR、有害事象について医師カルテ、看護記録、服薬指導記録、オーダーリングシステムを用いて後ろ向きに調査した。

2-4 統計解析

患者を CR + PR 群と SD + PD 群の 2 群に分類し、2 群間の患者背景および有害事象を比較した。統計解析はエクセル統計（株式会社社会情報サービス，東京）を使用し、いずれの検定においても有意水準 5%未満を統計学的有意とした。2 群間の比較検定において順序尺度は正規分布の項目に対し Student' s t test を、正規分布ではない項目に対

し Mann-Whitney' s U test を使用し、名義尺度には chi-squared test を、期待度数が 5 未満の項目については Fisher' s exact test を使用した。2 群間の比較から有意水準 5%未満であった因子のうち、順序尺度については ROC curve を用いてニボルマブ投与による ORR の予測能とカットオフ値を算出し、名義尺度に変換した後に Binomial logistic regression analysis にて単変量解析を行った。

2-5 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院倫理委員会の承認を得て行った（承認番号；第 28-8）。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化したうえで取り扱った。なお、本研究は当院のホームページに研究に関する情報を公開し、患者が拒否する機会を保障して行った。

第 3 節 結果

3-1 患者背景

79 名の調査対象患者のうち、除外基準に該当した患者 38 名を除いた 41 名の患者を解析対象とした。除外理由およびその人数は以下の通りである。ニボルマブ投与 4 回目の初回評価日まで未到達の患者 25 名、ニボルマブ初回投与前または 4 回目投与前までにステロイドの投与を行った患者 11 名、ニボルマブ初回投与前 28 日以内に殺細胞性抗がん薬の投与を受けた患者 2 名である。解析対象 41 名の患者背景として性別は男性 29 名 (71%)、女性 12 名 (29%)、年齢の中央値 (範囲) は 66 歳 (43, 84)、喫煙歴は喫煙歴なし 4 名 (10%)、喫煙歴あり 37 名 (90%)、EGFR 遺伝子変異型は陽性 3 名 (7%) (1 名は EX19 del と T790M が重複していた)、野生型 18 名 (44%)、検査未実施 20 名 (49%)、組織型は非扁平上皮 23 名 (56%)、扁平上皮 18 名 (44%)、体重の中央値 (範囲) は 58 kg (42, 89)、ECOG PS は 0 21 名 (52%)、1 14 名 (34%)、 ≥ 2 6 名 (14%)、前治療数の中央値は 4 ライン、胸部放射線照射歴ありは 7 名 (17%)、診断時の中枢神経転移あり 10 名 (24%)、合

併症は糖尿病 4 名 (10%)、肺気腫 4 名 (10%)、肺炎 15 名 (37%)、ニボルマブ初回投与前 NLR の中央値 2.7、ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少がみられたのは 28 名 (68%) であった (表 4)。

表 4 ニボルマブ初回投与開始時の患者背景

		全患者, N=41
性別, N (%)	男	29 (71)
	女	12 (29)
年齢 (歳), 中央値 (範囲)		66 (43 – 84)
喫煙歴, N (%)	喫煙歴なし	4 (10)
	喫煙歴あり	37 (90)
EGFR 遺伝子変異型, N (%)	EX19del / L858R / T790M	2 (5) / 1 (2) / 1 (2) ^{a)}
	野生型	18 (44)
	検査未実施	20 (49)
組織型, N (%)	非扁平上皮	23 (56)
	扁平上皮	18 (44)
体重 (kg), 中央値 (範囲)		58 (42 – 89)
ECOG PS, N (%)	0	21 (52)
	1	14 (34)
	≥2	6 (14)
Stage, N (%)	III	16 (39)
	IV	18 (44)
	再発	7 (17)
前治療数, N (%)		4 (2 – 15)
胸部照射歴, N (%)	あり	7 (17)
診断時の中枢神経転移, N (%)	あり	10 (24)
合併症, N (%)		
糖尿病	あり	4 (10)
肺気腫	あり	4 (10)
肺炎	あり	15 (37)
ニボルマブ初回投与前の NLR, 中央値 (範囲)		2.7 (0.96 - 12)
ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少あり, N (%)		28 (68)

a) Duplicate with EX 19del

3-2 治療効果

調査対象患者 41 名の最良総合効果は CR 0 名 (0%)、PR 12 名 (29%)、SD 19 名 (46%)、PD 10 名 (25%) であり、ORR 29%、DCR 76% であった (表 5)。

表 5 ニボルマブの最良総合効果

	全患者, N=41
Complete response, N (%)	0 (0)
Partial response, N (%)	12 (29)
Stable disease, N (%)	19 (46)
Progressive disease, N (%)	10 (25)
Objective response rate (%)	29 %
Disease control rate (%)	76 %

3-3 効果予測因子の探索

解析対象症例 41 名を PR 群 12 名と SD + PD 群 29 名に分類し比較検討した。年齢の中央値において PR 群は SD + PD 群よりも有意に高齢であった (73 歳 vs 64 歳, $P = 0.02$)。組織型では扁平上皮癌の患者が PR 群で有意に多かった (75% vs 31%, $P < 0.01$)。また、PR 群には ECOG PS ≥ 1 および EGFR 遺伝子変異陽性患者を認めなかった。ニボ

ルマブ投与 4 回目までに NLR の減少を認めた患者は、PR 群で有意に多かった (100% vs 55%, $P < 0.01$) (表 6)。

表 6 PR 群と SD+PD 群の患者背景の比較

		PR 群 N=12	SD+PD 群 N=29	<i>P</i>
性別, N (%)	男	10 (83)	19 (66)	0.23 ^{a)}
	女	2 (17)	10 (24)	
年齢(歳), 中央値(範囲)		73 (60 - 84)	64 (43 - 79)	0.02 ^{c)}
喫煙歴, N (%)	喫煙歴なし	0 (0)	4 (14)	0.24 ^{a)}
	喫煙歴あり	12 (100)	25 (86)	
EGFR 遺伝子変異, N (%)	陽性	0 (0)	3 (10)	0.34 ^{a)}
	非陽性	3 (25)	15 (52)	
組織型, N (%)	非扁平上皮	3 (25)	20 (69)	<0.01 ^{d)}
	扁平上皮	9 (75)	9 (31)	
体重(kg), 中央値(範囲)		60.5 (44 - 80)	56.8 (42 - 83)	0.50 ^{c)}
ECOG PS, N (%)	< 1	12 (100)	23 (79)	0.11 ^{a)}
	≥ 2	0 (0)	6 (21)	
Stage, N (%)	III A, III B	6 (50)	10 (34)	0.28 ^{a)}
	IV, 再発	6 (50)	19 (66)	
前治療数, N (%)		4 (2 - 7)	5 (2 - 15)	0.26 ^{d)}
胸部照射歴, N (%)	あり	1 (8)	6 (21)	0.32 ^{a)}
	なし	11 (92)	23 (79)	
診断時の中枢神経転移, N (%)	あり	2 (17)	8 (28)	0.38 ^{a)}
	なし	10 (83)	21 (72)	
合併症, N (%)	糖尿病	3 (25)	2 (7)	0.12 ^{a)}
	なし	9 (75)	27 (93)	
肺気腫	あり	3 (25)	3 (10)	0.20 ^{a)}
	なし	9 (75)	26 (90)	
肺炎	あり	5 (17)	10 (34)	0.79 ^{a)}
	なし	7 (83)	19 (66)	
ニボルマブ初回投与前 NLR, 中央値(範囲)		3.1 (2.1 - 12.1)	2.4 (0.1 - 11.2)	0.06 ^{d)}
ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少, N (%)	あり	12 (100)	16 (55)	<0.01 ^{a)}
	なし	0 (0)	13 (45)	

a) Fisher's exact test, b) chi-squared test, c) Student's *t* test, d) Mann-Whitney's *U* test

年齢は、順序尺度であるため ROC curve を用いてカットオフ値を求めた。年齢のカットオフ値は 67 歳 (AUC 0.71, $P = 0.02$) であった (図 7)。

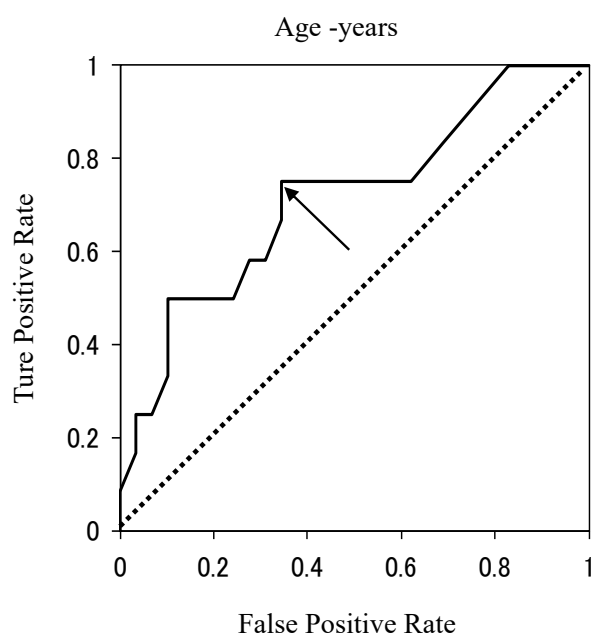


図 7 ROC 曲線を用いた年齢のカットオフ値の推定

The cutoff value for age-years is 67 years old (AUC : 0.71, TPF : 0.75, FPF : 0.35, $P = 0.02$)

患者背景において有意差の認められた組織型、年齢、ニボルマブ初回投与前の NLR が投与後に低下した患者を説明変数、目的変数を ORR として単変量解析を行ったところ、年齢 (67 歳 \leq vs 67 歳 $>$, OR

0.16, 95%CI 0.05 - 0.53, $P < 0.01$)、組織型 (扁平上皮癌 vs 非扁平上皮癌, OR 0.15, 95% CI 0.05 - 0.50, $P < 0.01$)、ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少を認めた患者 (あり vs なし, OR 0.08, 95%CI 0.01 - 0.59, $P = 0.01$)において有意差を認めた (表 7)。

表 7 二項ロジスティック回帰分析を用いた ORR に対するオッズ比の推定

	Univariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P
年齢 (歳)			
67 ≤ vs 67 >	0.16	0.05 - 0.53	<0.01 ^{a)}
組織型			
扁平上皮 vs 非扁平上皮	0.15	0.05 - 0.50	<0.01 ^{a)}
ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少			
あり vs なし	0.08	0.01 - 0.59	0.01 ^{a)}

a) Binomial logistic regression analysis

次に患者を単変量解析で有意差を認めた因子に該当する数で分類し、それぞれの PR 率の変化を見たところ、因子 0 個群の PR 率 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 8)。なお、本研究では PR 群のサンプルサイズが 12 であり、多変量解析に耐えうる説明変数の数は 1 であるため、多変量解析は行わなかった。

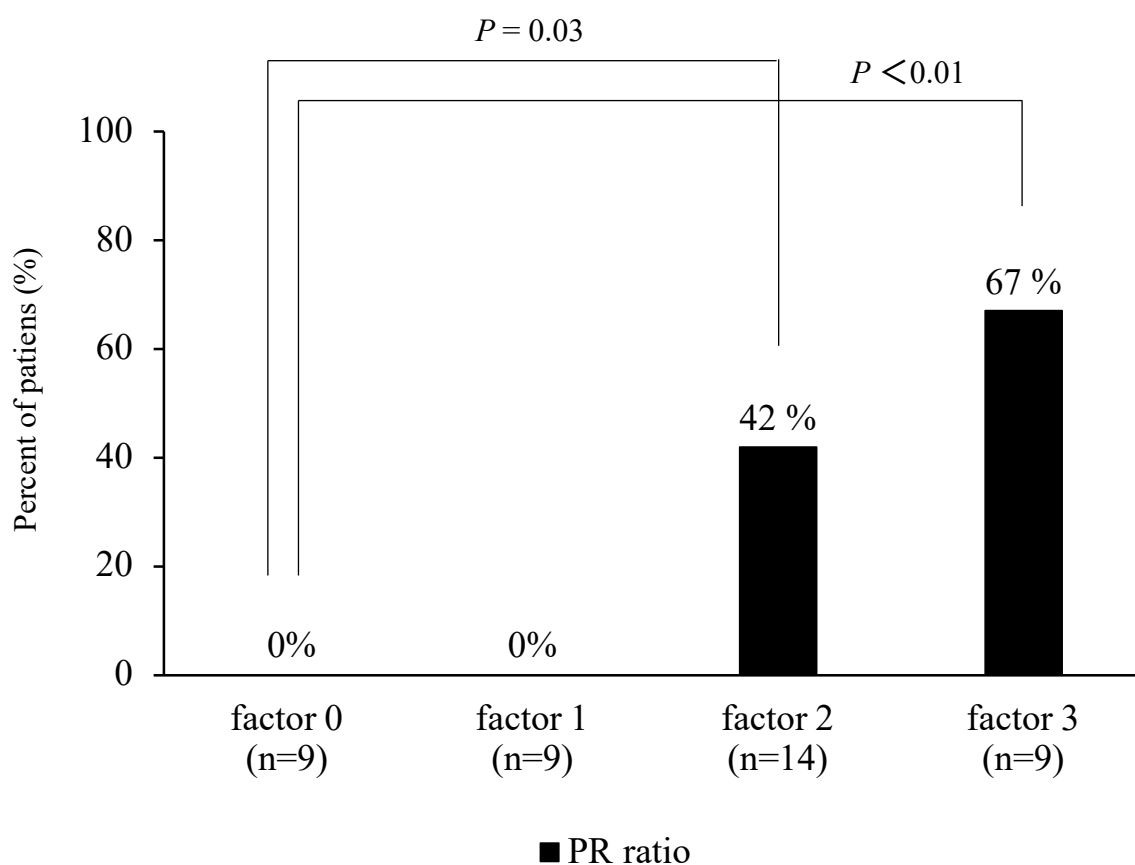


図 8 効果予測因子数による PR 率の違い

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.

3-4 免疫関連有害事象

解析対象症例 41 名の irAEs の発現状況は、肺炎 4 名 (10%)、下痢 4 名 (10%)、infusion reaction 6 名 (15%)、倦怠感 9 名 (22%)、悪心 4 名 (10%)、皮膚紅斑 8 名 (20%)、皮膚掻痒 10 名 (24%)、皮膚乾燥 3 名 (7%)、口内炎 4 名 (10%)、甲状腺機能亢進症 6 名 (15%)、甲状腺機能低下症 3 名 (7%)、心筋炎 1 名 (2%)、血清クレアチニン値上昇 8 名 (20%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : AST) 上昇 12 名 (30%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : ALT) 上昇 8 名 (20%)、高血糖 8 名 (20%) であり、grade 3 以上の重篤な irAEs は肺炎 1 名 (2%)、皮膚掻痒 1 名 (2%)、心筋炎 1 名 (2%)、AST 上昇 1 名 (2%)、高血糖 2 名 (5%) であった。次に PR 群 12 名と SD + PD 群 29 名に分類し比較した結果、all grade の PR 群の肺炎の発現率は SD + PD 群と比較して高い傾向を認めた (25% vs 4%, $P = 0.07$) (表 8)。

表 8 PR 群と SD+PD 群の irAEs の発現割合の比較

	全患者 N=41	PR 群 N=12	SD+PD 群 N=29	P
	N (%)			
All grade				
肺炎	4 (10)	3 (25)	1 (4)	0.07 ^{a)}
下痢	4 (10)	2 (17)	2 (7)	0.33 ^{a)}
infusion reaction	6 (15)	1 (8)	5 (17)	0.42 ^{a)}
倦怠感	9 (22)	1 (8)	8 (28)	0.18 ^{a)}
悪心	4 (10)	2 (17)	2 (7)	0.33 ^{a)}
皮膚紅斑	8 (20)	2 (17)	6 (21)	0.57 ^{a)}
皮膚掻痒	10 (24)	4 (33)	6 (21)	0.32 ^{a)}
皮膚乾燥	3 (7)	2 (17)	1 (4)	0.20 ^{a)}
口内炎	4 (10)	0 (0)	4 (14)	0.23 ^{a)}
甲状腺機能亢進症	6 (15)	2 (17)	4 (14)	0.58 ^{a)}
甲状腺機能低下症	3 (7)	1 (8)	2 (7)	0.66 ^{a)}
心筋炎	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0.71 ^{a)}
Scr 上昇	8 (20)	3 (25)	5 (17)	0.43 ^{a)}
AST 上昇	12 (30)	4 (33)	8 (28)	0.49 ^{a)}
ALT 上昇	8 (20)	3 (25)	5 (17)	0.43 ^{a)}
高血糖	8 (20)	2 (17)	6 (21)	0.43 ^{a)}
≥Grade 3				
肺炎	1 (2)	1 (8)	0 (0)	0.29 ^{a)}
皮膚掻痒	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0.71 ^{a)}
心筋炎	2 (5)	1 (8)	1 (4)	0.50 ^{a)}
AST 上昇	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0.71 ^{a)}
高血糖	1 (2)	1 (8)	0 (0)	0.29 ^{a)}

a) chi-squared test

第 4 節 考察

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。ニボルマブの効果予測因子として Kobayashi らは、組織学（扁平上皮）、ニボルマブ初回投与前に行った前治療に対する良好な反応が挙げられると報告している³³⁾。当院において、ニボルマブを投与した既治療進行性非小細胞肺癌患者 41 名について解析した結果、扁平上皮癌、年齢 ≥ 67 歳、ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少は効果予測因子になることが示唆された（表 7）。NLR は近年、炎症に関連した末梢血白血球の変化を捕捉する全身性炎症反応及び転帰のマーカーとして広範囲に研究が行われている³⁴⁻³⁸⁾。非小細胞肺癌患者においても、ニボルマブの効果予測因子として初回投与前 NLR が報告されている^{31, 32)}。Bagley らによると初回投与前 NLR ≥ 5 は、OS 不良、PFS 不良と関連性があったことが報告されている³¹⁾。また、2018 年には Sacdalan らによるメタ解析の結果から NLR 高値であることが、予後不良な結果と関連していることが報告さ

れている³²⁾。しかし、初回投与前 NLR はニボルマブ初回投与前の患者状態を示しており、NLR を算出する際に用いるリンパ球数や好中球数は副腎皮質ステロイド等の併用薬剤や前治療歴、腫瘍サイズ³⁶⁾などの様々な要因の影響を受けるため評価は難しいと考えられる。本研究では NLR の有用性をより正確に評価するために、NLR へ影響を与えると考えられる副腎皮質ステロイドの投与やニボルマブ初回投与前 28 日以内に前治療を実施した患者を除外して評価した。その結果、初回投与前 NLR は PR 群と SD + PD 群において有意差は認められなかった(表 6)。Bagley らは初回投与前 NLR ≥ 5 が効果および予後不良因子であると報告したが、NLR が高値と異なる患者層も含まれていたと考え、本研究では NLR が高値となる要因を排除して検討したため、初回投与前 NLR の中央値が 2.7 と低値であったことから、初回投与前 NLR が効果予測因子として抽出されなかったと考えられる。一方、初回投与前 NLR が初回評価日であるニボルマブ 4 回目投与後までの期間に低下が認められた患者の割合が、PR 群で有意に高かったことから、ニボ

ルマブ治療開始後の NLR の低下はニボルマブ投与の効果を評価する因子の一つになりうる可能性が示唆された。Nonomura らはニボルマブを投与された悪性黒色腫患者のうち、治療効果を認めた患者において末梢血の T リンパ球の一種である 9 型ヘルパー T (Th9) 細胞が増加していたと報告している³⁹⁾。本研究の PR 群の患者はニボルマブ投与により末梢血の Th9 細胞が増加することで NLR が低下した可能性が考えられる。臨床試験などでニボルマブの初回効果判定は 4 回投与後に行われているため、今回は、4 回投与後までの期間を早期として検討した結果、NLR の変動が早期の効果予測の一助となる可能性が示唆された。しかし NLR の変動については、薬剤の特異的なマーカーではないことや個人差が大きいなどの限界があることから、単独の効果予測因子としてではなく、患者の免疫状態をみる指標の一つとして治療モニタリングに用いることができると考えられる。

次に本検討において年齢 \geq 67 歳が、効果予測因子になり得ることが示唆された。Kugel らは悪性黒色腫患者において高齢患者は若年患者

よりも免疫チェックポイント阻害剤が奏効することを報告している

⁴⁰⁾。その理由として悪性黒色腫の腫瘍内で観察される免疫細胞の種類は、若年患者の腫瘍では高齢患者より制御性 T 細胞が多く、細胞障害性 T 細胞が少ないことを明らかにしている ⁴⁰⁾。この報告では制御性 T 細胞は免疫チェックポイント阻害剤によって活性化した細胞障害性 T 細胞を制御するため、制御性 T 細胞が多く存在する若年患者よりも、細胞障害性 T 細胞が多く存在する高齢患者で免疫チェックポイント阻害剤が奏効したと考察されており、我々の研究結果を支持している。

さらに免疫チェックポイント阻害剤と年齢の関連性について 2 つのメタアナリシスが報告されている。El-Ostar らは、肺癌患者において免疫チェックポイント阻害剤の無増悪生存期間が年齢による影響を受けないことを報告している ⁴¹⁾。一方、Wu らは、13,546 名（悪性黒色腫 44%、非小細胞肺癌 39%、その他 18%）の癌患者において免疫チェックポイント阻害剤が若年患者と高齢患者の両方で全生存期間と無増悪生存期間を有意に改善し、特に年齢 ≥ 65 歳の患者は、若年患者よりも免

疫療法の治療効果が良好であったことを報告している⁴²⁾。これらの報告からニボルマブの効果に年齢による差が生じるかについては現時点では明らかにはなっていないが、本検討のように高齢者とされる年齢 ≥ 67 歳が効果予測因子となる可能性はあると考えられる。

本検討においては、irAEs発現状況は治療効果の予測因子になり得ないことが示唆された（表8）。Harataniらは、ニボルマブ投与開始6週間のirAEsの発現は非小細胞肺癌患者のOSの延長およびPFSの延長に関連する因子であったことを報告している⁴³⁾が、本検討では早期に副腎皮質ステロイドを投与するような重篤なirAEsを発現した患者は除外したため、irAEsは効果予測因子にはならなかったと考えられる。ただし、PR群で肺炎の発現が高い傾向にあったことから、今後症例数を増やし評価した際にirAEsの発現が効果予測因子になりうる可能性はあると考えられる。

本検討において、扁平上皮癌が効果予測因子になる可能性が示唆されたことは、Kobayashiらの報告³³⁾と同様の結果であった（表7）。扁

平上皮癌患者においてニボルマブの効果が高いことは遺伝子異常総量 (Tumor mutation burden : TMB) の発現が高いことが関係していることが報告されているが⁴⁴⁾、本検討において TMB がどの程度の影響を与えているかについては現在の日常臨床において TMB の発現を検査する術がなく、解析ができないことが限界の一つと考えられる。

本検討では、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つの因子が効果予測因子となる可能性があり、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。しかし、本検討の限界としては、単施設における少数例での後ろ向き解析であり、多変量解析を行えないことから、患者背景の様々な因子の検討だけではあくまでも因子の抽出のみに留まることが挙げられる。しかし、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や、効果予測因子および予後不良因子を抽出することは治療コストの面からも重要であり、治療上の大きなニーズとなっている。そのため今後

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。

第 5 節 小括

本研究の結果より、扁平上皮癌、年齢 67 歳以上、ニボルマブ投与 4 回目までに NLR の減少の 3 つの因子が効果予測因子であり、該当する因子数が多い患者ほど PR 率が高くなることが示唆された。日常臨床において利用可能な検査値や患者情報を用いてニボルマブの治療継続の評価を行うことには、大きな臨床的価値があると考えられる。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と考える。

第3章 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの有効性および安全性に副腎皮質ステロイドの投与が与える影響

第1節 目的

ニボルマブは、PD-1 に対する抗体であり、免疫チェックポイント阻害薬である。PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられている^{45, 46)}。免疫チェックポイント阻害剤による活性化 T 細胞の抗腫瘍細胞免疫増強のマイナスの側面は、T 細胞や新たに産生された自己抗体によって自己の正常組織に対する自己免疫反応様の炎症が生じ、多様な irAEs を引き起こすことである⁶⁻⁸⁾。irAEs の治療として副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法が行われているが¹⁰⁾、副腎皮質ステロイドは T 細胞の低下を引き起こし、細胞免疫の低下による免疫抑制状態を誘導することも知られている¹¹⁾。肺癌患者において副腎皮質ステロイドは嘔気、発熱、肺炎、アレルギーおよび中枢性神経系転移など様々な症状に対し治療薬として広く使用されている⁴⁷⁻⁵¹⁾。このことから、肺癌患

者においてはニボルマブの投与開始前後で副腎皮質ステロイドを投与する可能性がある。しかし、臨床試験では治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与されている患者は除外されており、実臨床でもニボルマブ投与患者における副腎皮質ステロイドの投与の影響を検討した報告はほとんどない。ニボルマブ投与中の副腎皮質ステロイドの投与は有効性に影響を与えないとする報告⁵²⁻⁵⁴⁾やニボルマブ治療開始時にすでに副腎皮質ステロイドが投与されていることは効果不良因子となる可能性があるという報告⁵⁵⁻⁵⁷⁾があるが、ニボルマブの投与に際して副腎皮質ステロイドを投与すべきタイミングや副腎皮質ステロイドの投与のタイミングがニボルマブの治療効果や irAEs に与える影響については明らかになっていない。本研究はニボルマブ投与患者のうち副腎皮質ステロイドを投与していない患者群に対し、ニボルマブの治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与されている患者群および副腎皮質ステロイドを治療開始後に投与した患者群を比較することで、副腎皮質ステロイドを投与すべきタイミングと副腎皮質ステロイドを投与するタ

イメージの違いがニボルマブの治療効果や irAEs に与える影響を明らかにする目的で行った。

第 2 節 方法

2-1 対象患者

2015 年 12 月から 2018 年 3 月までに当院にてニボルマブ (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、そのうち除外基準に該当した 4 名を除く 109 名を解析対象とした。除外基準としてはニボルマブ初回投与後、当院の受診なく中止に至った症例とした。副腎皮質ステロイドの投与を行っていない患者群 (no corticosteroid use group : non-CS group)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の投与がされている患者群 (corticosteroid use at first cycle of nivolumab group : pre-CS group)、ニボルマブ治療中に副腎皮質ステロイドの投与を行った患者群 (corticosteroid use after first cycle of nivolumab group : post-CS group)の 3 群に分類した。

2-2 調査項目

調査項目は、性別、ニボルマブ初回投与時の年齢、喫煙歴、日本肺癌学会の「肺癌取扱規約」第 8 版に基づいた組織型、EGFR 遺伝子変異

型、ニボルマブ初回投与時の UICC TMN classification of malignant tumours 第 7 版に基づいた Stage、ニボルマブ初回投与時の ECOG PS、ニボルマブ初回投与時の治療回数、ニボルマブの投与回数、診断時の中枢神経系転移の有無、ニボルマブ投与回数、ニボルマブ初回投与前のプレドニゾロン換算の積算量、投与期間および投与理由、ニボルマブ投与後のプレドニゾロン換算の開始投与量および投与理由とし、医師カルテ、看護記録、服薬指導記録、オーダリングシステム MiRaIs を用いて、後ろ向きに調査を行った。

2-3 評価項目

最良総合効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.1 に沿って、CR、PR、SD および PD で判定し、ORR は CR および PR の患者の割合、DCR は ORR に SD を加えた患者の割合とした。OS はニボルマブ初回投与日から死亡日あるいはカットオフ日である 2018 年 3 月 31 日までの期間とし、PFS はニボルマブ初回投与日から PD と判定された日あるいはカットオフ日である 2018 年 3 月

31日までの期間までの期間とした。有害事象は NCI CTCAE version 4.0 に従って判定した。主要評価項目を OS および PFS とし、副次評価項目は ORR、DCR、有害事象の発現率とした。

2-4 統計解析

解析期間は、患者の死亡あるいはデータカットオフ日である 2018 年 3 月 31 日までとした。患者背景および最良総合効果の比較には順序尺度、名義尺度それぞれに対応した chi-square test または Dunnett's test、Kruskal-Wallis test を選択して行った。OS および PFS は Kaplan-Meier method を用いて推定し、群間比較には log-rank test を用いた。また、各群についてスイマーズプロットを用いてニボルマブ治療期間とニボルマブ中止日から死亡日あるいはカットオフ日までの期間を示し、ニボルマブ治療開始後の副腎皮質ステロイドの投与のタイミングについて評価も行った。また、検定における有意水準が 5% 未満の場合を有意差ありと判断した。統計ソフトは Social Survey Research Information Co., Ltd. の BellCurve for Excel を用いた。

2-5 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 ; 第28-8)。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化したうえで取り扱った。なお、本研究は社会医療法人北海道恵愛会南三条病院のホームページに研究に関する情報を公開し、患者が拒否する機会を保障して行った。

第 3 節 結果

2015 年 12 月から 2018 年 3 月までに当院にてニボルマブを投与した患者 113 名を調査対象患者とし、ニボルマブの初回投与後 14 日以内に原疾患の増悪による死亡および治療継続不可と判断された 4 名を除いた 109 名で評価を行った。対象患者 109 名の患者背景として、性別は男性 80 名 (73%)、女性 29 名 (27%)、年齢中央値 (四分位範囲) は 67 (60, 73) 歳、喫煙歴は喫煙歴なし 14 名 (13%)、喫煙歴あり 95 名 (87%)、組織型は非扁平上皮 67 名 (62%)、扁平上皮 42 名 (38%)、EGFR 遺伝子変異型は EX19del または L858R 5 名 (5%)、野生型 61 名 (56%)、検査未実施 43 名 (39%)、Stage は III 期 36 名 (33%)、IV 期および再発 73 名 (67%)、ニボルマブ初回投与時の ECOG PS は < 1 96 名 (88%)、 ≥ 2 13 名 (12%)、ニボルマブ治療開始時の治療次数は二次治療 30 名 (28%)、三次治療以降 79 名 (72%)、診断時の中枢神経転移ありは 13 名 (12%)、ニボルマブ投与回数中央値 (四分位範囲) は 6 (4, 11) 回であった (表 9)。評価症例 109 名の最良総合効果は CR 0 名 (0%)、PR

22名(20%)、SD 55名(51%)、PD 32名(29%)であり、ORR 20%、DCR 71%であった(図9)。中央値OSは11.2ヶ月、中央値PFSは3.2ヶ月であった(図10A, B)。

表 9 non-CS 群を対照とした pre-CS 群、及び post-CS 群の患者背景の比較

	全患者 N=109	non-CS 群 N=64	pre-CS 群 N=12	post-CS 群 N=33	P
性別, N (%)					
男性	80(73)	44(69)	11(92)	25(76)	0.24 ^{a)}
女性	29(27)	20(31)	1(8)	8(24)	
年齢, 中央値 (四分位範囲)	67(60, 73)	67(60, 73)	63(57, 67)	67(61, 72)	0.31 ^{b)}
喫煙歴, N (%)					0.08 ^{a)}
喫煙歴なし	14(13)	12(19)	0(0)	2(6)	
喫煙歴あり	95(87)	52(81)	12(100)	31(94)	
組織型, N (%)					0.86 ^{a)}
非扁平上皮	67(62)	40(63)	8(67)	19(58)	
扁平上皮	42(38)	24(37)	4(33)	14(42)	
EGFR 遺伝子変異型, N (%)	EX19del / L858R 3(3)/2(2)	3(5)/1(2)	0(0)/0(0)	0(0)/1(3)	0.89 ^{a)}
野生型	61(56)	34(53)	8(67)	19(58)	
検査未実施	43(39)	26(40)	4(33)	13(39)	
Stage, N (%)					0.05 ^{a)}
III	36(33)	16(15)	4(33)	16(48)	
IV, 再発	73(67)	48(75)	8(67)	17(52)	
ニボルマブ初回投与時の ECOG PS, N (%)	96(88)	56(88)	10(83)	30(91)	0.77 ^{a)}
<1	13(12)	8(12)	2(17)	3(9)	
≥2	30(28)	20(31)	1(8)	9(27)	0.58 ^{a)}
療次数 (%)	79(72)	44(69)	11(92)	24(73)	
診断時の中枢神経転移, N (%)	13(12)	9(14)	3(25)	1(3)	0.10 ^{a)}
なし	96(88)	55(86)	9(75)	32(97)	
ニボルマブ投与回数, 中央値 (四分位範囲)	6(4, 11)	7(4, 12)	4(2, 4)	8(6, 11)	< 0.01 ^{b)*)}

a) Dunnett test, b) Kruskal-Wallis test, *P < 0.05, non-CS vs pre-CS.

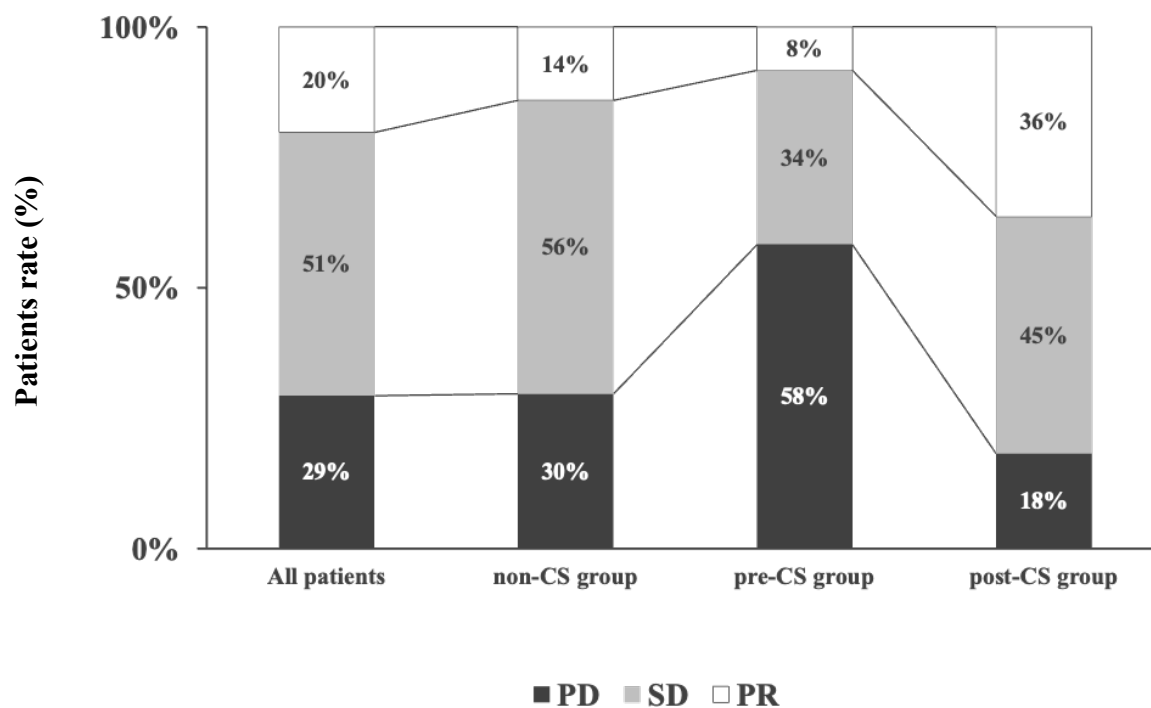


図 9 ニボルマブの最良総合効果の比較

The ORR in the post-CS group was significantly higher than that in the non-CS group (36% vs. 14%; $P = 0.02^a$).

The DCR in the pre-CS group was significantly lower than that in the non-CS group (42% vs. 70%; $P = 0.03^a$).

a) chi-square test

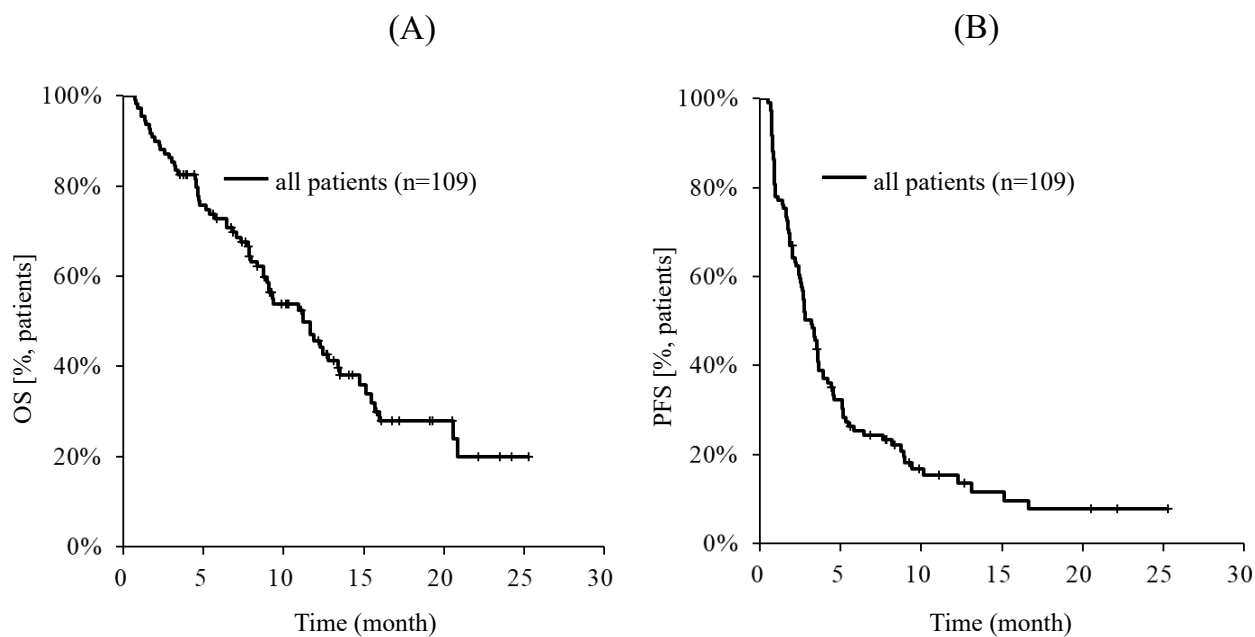


図 10A, B カプランマイヤー法を用いた全患者の OS (A)と PFS (B)の推移

A: median OS (interquartile range): 11.2 months (5.2, 20.6)

B: median PFS(interquartile range): 3.2 months (1.6, 6.4)

次に評価対象患者 109 名を 3 群に分類したところ、non-CS 群 64 名 (59%)、pre-CS 群 12 名 (11%)、post-CS 群 33 名 (30%)であった。non-CS 群を対照群として、pre-CS 群および post-CS 群と比較検討を行った。

3-1 患者背景

性別、年齢、喫煙歴、組織型、EGFR 遺伝子変異型、ニボルマブ初回投与時の UICC TMN classification of malignant tumours 第 7 版に基づいた Stage、ECOG PS、治療回数、診断時の中枢神経系転移の有無に有意差は認めなかったが、ニボルマブの投与回数については non-CS 群と比較して pre-CS 群で有意に少なかった (表 9)。副腎皮質ステロイドの投与の理由としては、pre-CS 群では前治療である殺細胞性抗がん剤が原因の薬剤性肺炎 4 名 (33%)、中枢神経系転移に対する放射線療法後の脳浮腫症状 2 名 (17%)、喘息 2 名 (17%)、腫瘍熱 2 名 (17%)、食欲不振 2 名 (17%) であった (表 10A)。プレドニゾン換算による積算量中央値 (四分位範囲) は 1,140 (485, 3,515) mg、投与期間中央値 (四分位範囲) は 94 (31, 175) 日、プレドニゾン換算の開始投与量中央値 (四分位範囲) は 0.3 (0.3, 0.4) mg/kg であった。一方、post-CS 群では irAEs である肺炎 6 名 (18%)、下痢 5 名 (15%)、肝機能障害 3 名 (9%)、心筋炎 2 名 (6%)、皮膚掻痒 2 名 (6%)、脳炎 1 名 (3%)、

加えてニボルマブとは因果関係不明と考えられる閉塞性肺炎 2 名 (6%)、転移性の中枢神経系転移に対する放射線療法後の脳浮腫症状 2 名 (6%)、感染を除く原因不明の肺炎 2 名 (6%)、食欲不振 2 名 (6%)、癌性リンパ管症 1 名 (3%)、腫瘍熱 1 名 (3%)、髄膜播種 1 名 (3%)、トルソ一症候群 1 名 (3%)、イレウスに伴う嘔気 1 名 (3%)、胸水 1 名 (3%)であった (表 10B)。プレドニゾン換算による積算量中央値 (四分位範囲) は 2,605 (997, 4,315) mg、投与期間中央値 (四分位範囲) は 97 (28, 220) 日、プレドニゾン換算の開始投与量中央値 (四分位範囲) は 0.5 (0.3, 0.7) mg/kg であった。このように、pre-CS 群と post-CS 群において副腎皮質ステロイドの投与の理由は異なっていた。また、副腎皮質ステロイドの投与の投与期間中央値は両群で同程度であるが、プレドニゾン換算による積算量中央値は pre-CS 群より post-CS 群で高かった。

表 10A, B pre-CS 群(A)と post-CS 群(B)における副腎皮質ステロイドの投与理由の違い

(A): pre-CS 群

	pre-CS 群, N=12
	N (%)
前治療である殺細胞性抗がん剤が原因の薬剤性肺炎	4 (33)
中枢神経系転移に対する放射線療法後の脳浮腫症状	2 (17)
喘息	2 (17)
腫瘍熱	2 (17)
食欲不振	2 (17)

(B): post-CS 群

	post-CS 群, N=33
	N (%)
irAEs に対して副腎 肺炎	6 (18)
皮質ステロイドを投 下痢	5 (15)
与 肝機能障害	3 (9)
N=19 心筋炎	2 (6)
皮膚搔痒	2 (6)
脳炎	1 (3)
Non-irAEs に対して 閉塞性肺炎	2 (6)
副腎皮質ステロイド 転移性の中枢神経系転移に対す	2 (6)
を投与 る放射線療法後の脳浮腫症状	
N=14 感染を除く原因不明の肺炎	2 (6)
食欲不振	2 (6)
癌性リンパ管症	1 (3)
腫瘍熱	1 (3)
髄膜播種	1 (3)
トルソー症候群	1 (3)
イレウスに伴う嘔気	1 (3)
胸水	1 (3)

3-2 治療効果

ニボルマブの治療効果に対する副腎皮質ステロイドの投与の影響を検討するために、non-CS 群を対照群として pre-CS 群および post-CS 群の最良総合効果を比較検討した。post-CS 群の ORR は、non-CS 群と比較して有意に高く (36% vs 14%, $P = 0.02$)、pre-CS 群の DCR は non-CS 群と比較して有意に低かった (42% vs 70%, $P = 0.03$) (図 9)。

各群の中央値 OS は non-CS 群 11.9 ヶ月 (四分位範囲 7.9, 20.9)、pre-CS 群 2.2 ヶ月 (四分位範囲 1.8, 4.5)、post-CS 群 12.5 ヶ月 (四分位範囲 4.7, 16.0) であり、non-CS 群に対し pre-CS 群は有意に短く、post-CS 群は有意差を認めなかった ($P < 0.01$, $P = 0.72$) (図 11A)。

各群の中央値 PFS は、non-CS 群 3.3 ヶ月 (四分位範囲 1.6, 6.4)、pre-CS 群 0.9 ヶ月 (四分位範囲 0.7, 1.8)、post-CS 群 3.6 ヶ月 (四分位範囲 2.2, 12.2) であり、non-CS 群に対し pre-CS 群は有意に短く、post-CS 群は有意差を認めなかった ($P < 0.01$, $P = 0.23$) (図 11B)。

また、irAEs の発現は、副腎皮質ステロイドの投与と

ニボルマブの治療効果の關係に影響を及ぼす可能性があるため、副腎皮質ステロイドの投与とニボルマブの治療効果の關係性を検討した。

そこで、irAEsの有無により post-CS 群をさらに分類し、治療効果を比較検討した。post-CS 群のうち irAEs 群は 19 名、non-irAEs 群は 14 名であった。irAEs 群と non-irAEs 群において、DCR に有意差を認めしたが (95% vs. 64%, $P = 0.03$)、ORR に有意差は認めなかった (47% vs. 21%, $P = 0.13$)。中央値 OS (四分位範囲) は、irAEs 群 13.5 カ月 (5.1、14.1)、non-irAEs 群 12.5 カ月 (3.6、11.9) ($P = 0.30$; 図 12A) であった。中央値 PFS は irAEs 群 5.1 カ月 (3.0、9.6)、non-irAEs 群 2.2 カ月 (0.9、5.5) ($P = 0.17$; 図 12B) であった。

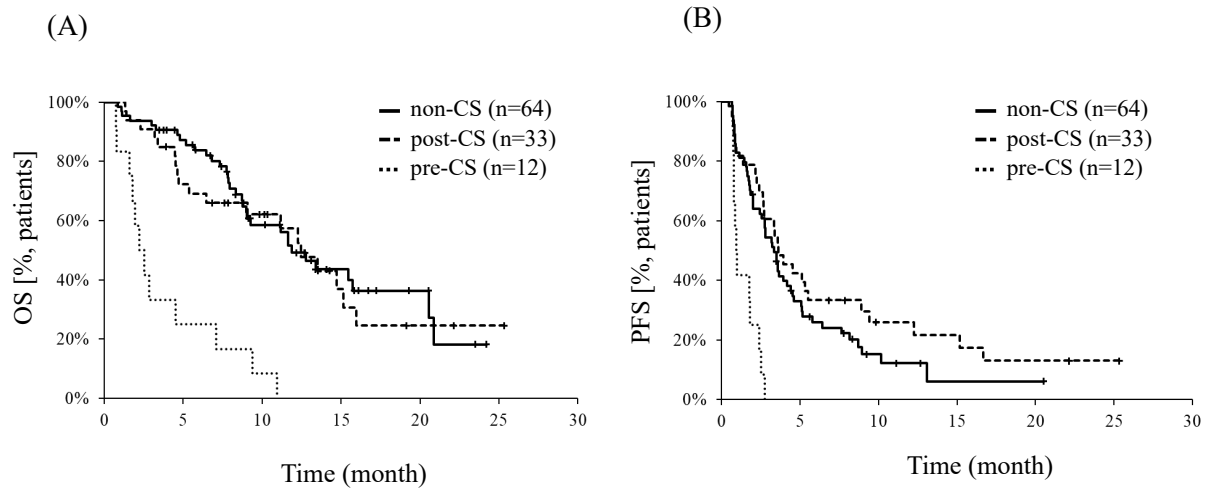


図 11A, B カプランマイヤー法を用いた non-CS 群を対照とした post-CS 群、及び pre-CS 群の OS (A) と PFS (B) の推移の比較

A. median OS (interquartile range): non-CS group 11.9 months (7.8, 20.9), post-CS group 12.5 months (4.7, 16.0), pre-CS group 2.2 months (1.8, 4.5), $P = 0.72^a$, $P < 0.01^b$)

B. median PFS (interquartile range): non-CS group 3.3 months (1.6, 6.4), post-CS group 3.6 months (2.2, 12.2), pre-CS group 0.9 months (0.7, 1.8), $P = 0.23^a$, $P < 0.01^b$)

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

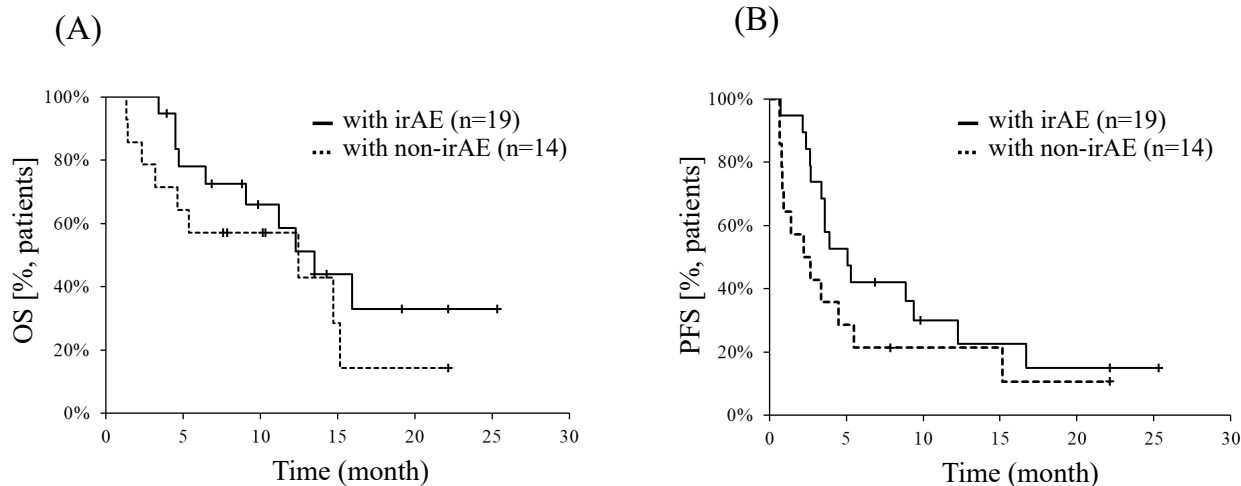


図 12A, B カプランマイヤー法を用いた post-CS 群における irAEs 群と non-irAEs 群の OS (A) と PFS (B) の推移の比較

A. median OS (interquartile range): with irAEs group 13.5 months (5.1, 14.1), with non-irAEs group 12.5 months (3.6, 11.9), $P = 0.32^a)$

B. median PFS (interquartile range): with irAEs group 5.1 months (3.0, 9.6), with non-irAEs group 2.2 months (0.9, 5.5), $P = 0.17^a)$

a) log-rank test

次に non-CS 群、pre-CS 群、post-CS 群別にスイマーズプロットを用いてニボルマブ治療期間とニボルマブ中止日から死亡日あるいはカットオフ日までの期間、及びニボルマブ治療開始後の副腎皮質ステロイドの投与のタイミングを検討した。カットオフ日の時点で生存している患者は non-CS 群 31 名 (48%)、pre-CS 群 0 名 (0%)、post-CS 群 14 名 (42%) であり、ニボルマブの投与を継続している患者は non-CS 群 12

名 (19%)、pre-CS 群 0 名 (0%)、post-CS 群 7 名 (21%)であった。non-CS 群ではニボルマブを早期中止後も長期生存の患者も見られ、ニボルマブの再投与も 6 名 (9%)で観察された。pre-CS 群はニボルマブ投与中止後の生存期間が短い患者が多く、ニボルマブの再投与を行った患者は観察されなかった。post-CS 群においてニボルマブの再投与は 3 名 (9%)で行われていた。irAEs による副腎皮質ステロイドの投与の多くはニボルマブ投与開始後 200 日以内に行われていたが、400 日以降に副腎皮質ステロイドの投与を行った患者が 2 名観察された (図 13)。

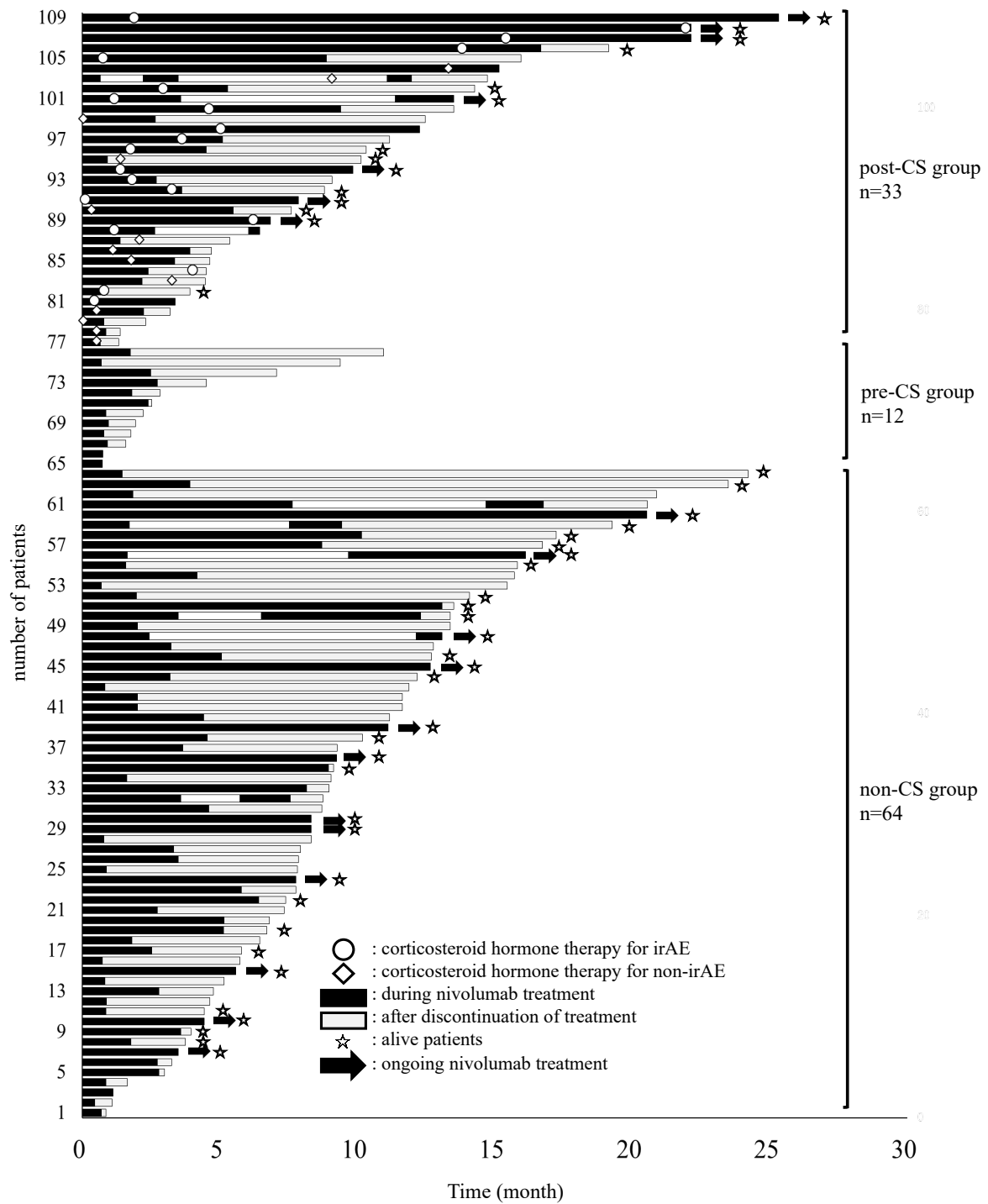


図 13 スイマーズプロットを用いたニボルマブ治療期間とニボルマブ投与終了後の期間、及び副腎皮質ステロイド投与のタイミングの検討

3-3 免疫関連有害事象

irAEs に対する副腎皮質ステロイドの投与の影響を検討するために、non-CS 群を対照群として pre-CS 群および post-CS 群の irAEs を比較検討した。All Grade における irAEs の発現率は下痢、脳炎、infusion reaction、倦怠感、悪心、皮膚紅斑、皮膚掻痒、皮膚乾燥、口内炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、心筋炎、Scr 上昇、ALT 上昇および高血糖において non-CS 群と比較して pre-CS 群および post-CS 群に有意差を認めなかった。一方、肺炎と AST 上昇の発現率は、non-CS 群と比較して post-CS 群で有意に高かった (3% vs 18%, $P = 0.04$, 20% vs 39%, $P = 0.04$)。Grade3 以上の重篤な irAEs は、non-CS 群で高血糖 1 名 (2%)、pre-CS 群では観察されなかった。post-CS 群では肺炎 2 名 (6%)、脳炎 1 名 (3%)、皮膚掻痒 2 名 (6%)、心筋炎 2 名 (6%)、AST 上昇 3 名 (9%)、ALT 上昇 2 名 (6%)、高血糖 4 名 (12%)であった (表 11)。

表 11 non-CS 群を対照とした pre-CS 群、及び post-CS 群の irAEs の発現割合の比較

	全患者 N=109		non-CS 群 N=64		pre-CS 群 N=12		<i>P</i> ^{a)}	post-CS 群 N=33		<i>P</i>
All grade										
肺炎	8	(7)	2	(3)	0	(0)	0.71	6	(18)	0.04 ^{a)}
下痢	9	(8)	3	(5)	1	(8)	0.88	5	(15)	0.09 ^{a)}
脳炎	1	(1)	0	(0)	0	(0)	N.A.	1	(3)	0.34 ^{a)}
infusion reaction	12	(11)	7	(11)	2	(17)	0.85	3	(9)	0.54 ^{a)}
倦怠感	19	(17)	11	(17)	1	(8)	0.39	7	(12)	0.63 ^{a)}
悪心	8	(7)	5	(8)	1	(8)	0.76	2	(6)	0.55 ^{a)}
皮膚紅斑	17	(16)	9	(14)	0	(0)	0.19	8	(24)	0.21 ^{a)}
皮膚搔痒	20	(18)	13	(20)	0	(0)	0.09	7	(21)	0.92 ^{a)}
皮膚乾燥	7	(6)	4	(6)	0	(0)	0.49	3	(9)	0.82 ^{a)}
口内炎	5	(5)	4	(6)	0	(0)	0.49	1	(3)	0.44 ^{a)}
甲状腺機能亢進症	15	(14)	8	(13)	0	(0)	0.23	7	(21)	0.26 ^{a)}
甲状腺機能低下症	12	(11)	6	(9)	0	(0)	0.34	6	(18)	0.18 ^{a)}
心筋炎	2	(2)	0	(0)	0	(0)	N.A.	2	(6)	0.11 ^{a)}
Scr 上昇	16	(15)	8	(13)	1	(8)	0.57	7	(21)	0.26 ^{a)}
AST 上昇	30	(28)	13	(20)	4	(33)	0.91	13	(39)	0.04 ^{a)}
ALT 上昇	22	(20)	8	(13)	5	(42)	0.99	9	(27)	0.07 ^{a)}
高血糖	18	(17)	8	(13)	1	(8)	0.57	9	(27)	0.07 ^{a)}
≥Grade3										
肺炎	2	(2)	0	(0)	0	(0)	N.A.	2	(6)	0.11 ^{a)}
脳炎	1	(1)	0	(0)	0	(0)	N.A.	1	(3)	0.34 ^{a)}
皮膚搔痒	2	(2)	0	(0)	0	(0)	N.A.	2	(6)	0.11 ^{a)}
心筋炎	2	(2)	0	(0)	0	(0)	N.A.	2	(6)	0.11 ^{a)}
AST 上昇	3	(3)	0	(0)	0	(0)	N.A.	3	(9)	0.04 ^{a)}
ALT 上昇	2	(2)	0	(0)	0	(0)	N.A.	2	(6)	0.11 ^{a)}
高血糖	5	(5)	1	(2)	0	(0)	0.84	4	(12)	0.04 ^{a)}

Abbreviation: N.A., not available

a) chi-squared test

第 4 節 考察

肺癌患者においてはニボルマブの投与開始前後で副腎皮質ステロイドを投与する可能性がある。しかし、臨床試験では治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与されている患者は除外されているため、ニボルマブ投与の際、副腎皮質ステロイドを投与すべきタイミングや副腎皮質ステロイドの投与タイミングがニボルマブの治療効果や irAEs に与える影響については明らかではない。本結果より、ニボルマブ初回投与前からの副腎皮質ステロイドの投与は予後および効果不良因子になりうる可能性が考えられ、ニボルマブ投与後の副腎皮質ステロイドの投与は予後に影響を与えないことが示唆された。

本研究において、ニボルマブの治療を受けた対象患者 109 名の ORR、DCR および irAEs の発現率は、治療歴を有する肺扁平上皮癌を対象とした checkmate 017 試験⁵⁾ および非扁平上皮非小細胞癌患者を対象とした 057 試験⁴⁾ と同等であったことから、実臨床においても有効性と忍容性は担保されていることが明らかとなった (図 9, 表 11)。本研

究において、non-CS 群と pre-CS 群で irAEs の発現率は同等であったが、pre-CS 群において ORR、DCR、OS および PFS はいずれにおいても劣った（図 9）。ニボルマブ初回投与前の副腎皮質ステロイドの投与は、ニボルマブの効果不良因子として報告されており⁵⁵⁻⁵⁷⁾、その理由は、副腎皮質ステロイドは T 細胞数の低下を引き起こし、細胞免疫の低下による免疫抑制状態を誘導するためであると報告されている¹¹⁾。本研究においては、各群間で ECOG PS や治療回数に有意差はないが、pre-CS 群ではニボルマブの投与回数が有意に少なく OS も劣っていた。また、pre-CS 群における副腎皮質ステロイドの投与理由は、前治療である殺細胞性抗がん剤が原因の薬剤性肺炎・中枢神経系転移への放射線療法後の脳浮腫症状・喘息・腫瘍熱・食欲不振であった。このことから pre-CS 群は全身状態が既に悪化している（もしくは悪化する可能性が高い）患者であることが推察された。このようにニボルマブ初回投与前の副腎皮質ステロイドの投与は、ニボルマブによる治療の予後不良因子となる可能性があり、免疫反応性が低いためにニボル

マブの治療効果が阻害されている可能性があることが一因と考えられる。したがって、ニボルマブ治療開始時に副腎皮質ステロイドが投与されているかどうかを確認し、投与されている場合は副腎皮質ステロイドの減量および休薬を行うことが重要である。

ニボルマブ治療開始後の副腎皮質ステロイドの投与は、OS および PFS に影響を与えなかった（図 11A, B）。ニボルマブの抗腫瘍効果は、免疫応答を制御する T 細胞に影響を及ぼし、腫瘍細胞に対する免疫応答を再活性化することで発揮され、irAEs は正常細胞の活性化に関連した過剰な自己免疫作用によって起こると報告されている⁶⁻⁸⁾。したがって、irAEs の治療のための副腎皮質ステロイドの投与は、ニボルマブの治療効果を阻害する可能性がある。ニボルマブ治療期間中の副腎皮質ステロイドの投与はニボルマブの効果に影響を与えないとする報告がある⁵²⁻⁵⁴⁾。一方、ニボルマブ治療開始時に副腎皮質ステロイドの投与を行うとニボルマブの効果が低下するとする報告もある⁵⁵⁻⁵⁷⁾。Tokunaga らは、免疫療法開始後の副腎皮質ステロイドの投与により、

irAEsに関連するような自己抗原に対する親和性の低いCD8+T細胞は選択的に阻害される一方、腫瘍細胞を死滅させる腫瘍抗原特異的T細胞ではメモリーT細胞を阻害せず、長期的な抗腫瘍効果が維持されることを報告した⁵⁸⁾。この報告は、副腎皮質ステロイドの治療効果のメカニズムが、投与時期によって異なることを示している。さらに、非小細胞肺癌患者におけるirAEsの発現はニボルマブの治療効果と関連することが報告されている^{43, 59, 60)}。本研究では、ニボルマブの治療効果について、post-CS群とnon-CS群、post-CS群におけるirAEs群とnon-irAEs群の間に有意差は認められなかったことから、post-CS群においてirAEsを発現した患者への副腎皮質ステロイドの投与は、ニボルマブの治療効果に影響を与えないことが示唆された。また、irAEsの発現率はpost-CS群とnon-CS群でほぼ同程度であったが、grade3以上のirAEsの発現率はpost-CS群で高かった。しかし、この差は、grade3以上のirAEsの治療のために副腎皮質ステロイドが投与されたためであり、irAEsの発生率や重症度が増加したためではない

と考えられる。スイマーズプロットを用いて post-CS 群において副腎皮質ステロイドの投与タイミングが有効性に与える影響について検討したところ、ニボルマブによる治療の時期に関わらず、影響はないことが示唆された。このことから、ニボルマブ治療開始後において副腎皮質ステロイドを投与するタイミングを考慮する必要はなく、irAEs 発現時には副腎皮質ステロイドの投与を速やかに行うことができると考えられる。

irAEs の評価および irAEs に対する対応において、ニボルマブ治療中の副腎皮質ステロイドの投与やニボルマブ治療開始前からの副腎皮質ステロイドの投与が治療効果および有害事象に与える影響については明確なエビデンスはない。本研究結果から、既報^{52, 55-57)}と同様に、少なくともニボルマブ初回投与前からの副腎皮質ステロイドの投与は予後および効果不良因子になりうる可能性が考えられる。一方、ニボルマブ投与後の副腎皮質ステロイドの投与は予後に影響を与えないことが推察され、このことから irAEs 発現時の副腎皮質ステロイド

の投与は、早期から行うことができることを示唆している。副腎皮質ステロイドを投与していない患者群とニボルマブの治療開始前に副腎皮質ステロイドを投与されている患者群、及び副腎皮質ステロイドを治療開始後に投与した患者群に対して有効性と irAEs の発現割合を同時に比較検討した報告は本研究が初めてである。本検討の限界は、症例数が少ないことや単一施設での実施であること、ニボルマブ初回投与前から副腎皮質ステロイドを投与している患者群には、ニボルマブによる初回投与前から虚弱であった患者を含んでいた可能性があることである。しかし、irAEs 治療としての副腎皮質ステロイドの投与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検討することは、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であると考えられる。今後、免疫療法が進展する可能性があることから、臨床試験に含まれていない患者群における有効性と irAEs の発現割合の検討を進めることが重要であると考えられる。

第 5 節 小括

本研究の結果から、ニボルマブ初回投与前からの副腎皮質ステロイドの投与は既報と同様に効果不良因子であった。一方、ニボルマブ投与後の副腎皮質ステロイド投与はニボルマブの有効性に影響を与えないことが示唆された。そのため irAEs 発現時には副腎皮質ステロイドを速やかに投与し、早期に irAEs の治療を行うことが可能と考える。

第 4 章 本研究の総括

本博士論文では、がん薬物療法の現場における病院薬剤師の clinical questions を解決するための臨床研究を行い、そこから得られた結果を報告した。最新の日本のがん統計によると日本人において年間 11 万人以上が肺癌に罹患し、その罹患数は全がん種の中で 3 位である。さらに肺癌により 7 万人以上が亡くなり、死亡者数においては第 1 位となっている。また、将来推計データにおいても、今後、肺癌の罹患数は増加を続け、肺癌による死亡が減少に転じるのは 2035 年以降と予想されており、未だ日本人にとって罹患・死亡の観点からも厳しい病であることに変わりはない（“最新がん統計”. がん情報センター(国立がん研究センター). <https://ganjoho.jp>, 参照 2023-01-16)。2000 年初頭まで、特に進行例を対象とした標準的プラチナ製剤を基軸にした併用療法においてもその OS は 12 か月前後と短かった。一方で、手術療法、放射線療法の進歩と共に、2002 年以降、分子標的薬剤の登場により、特定の遺伝子 (EGFR) 変異陽性の患者に高い効果

を有する、または ALK、ROS1、BRAF といった遺伝子異常に対する薬剤開発とコンパニオン診断薬の普及は、肺癌治療の成績向上に大きく寄与した。これまで、長期生存が難しいとされていた肺癌領域において、外科治療、放射線治療、化学療法やそれらを併用する集学的治療の進歩、支持療法の進歩、更には分子標的薬剤、免疫チェックポイント阻害剤の新薬の登場により、長期生存が可能となる患者の明らかな増加を認めている。現在、肺癌治療は、特定の遺伝子異常により個別化が進み、それを対象とした臨床試験は、より複雑化し、従来の臨床試験に比べ、著しく対象者が少ないため、日常臨床では医薬品や薬物療法に関する疑問や問題点として clinical questions が生じることがある。

第 1 章では、PEM の長期投与が慢性的な Scr の上昇に寄与しているかを明らかにする目的で Scr を長期的に評価した。その結果、PEM の累積投与量 7,000mg/body 以上と慢性的な Scr 上昇との関連を示した。

第2章では、ニボルマブを投与した患者における治療開始早期における効果予測因子の探索を行った。扁平上皮癌、年齢 ≥ 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率が高くなることを示した。

第3章では、ニボルマブを投与した患者における副腎皮質ステロイドの投与の有無及び併用時期の違いがニボルマブの有効性とirAEsの発現に及ぼす影響について検討した。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られた。

病院薬剤師は医療従事者としての側面と、科学者としての側面を併せ持ち、薬学的観点から臨床現場における課題を的確に見つけ出し、その解決に向けた科学的探究を適切に計画・実践する能力を有することが求められている。本研究のように、がん薬物療法に関するエビデンスを構築し、広く公表することでより良い適正使用に貢献すること

は、患者に対するより安全で効果的ながん化学療法を提供に繋がるため非常に重要であると考えられる。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て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臨床研究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。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して、終始温かい御指導と激励を賜りました北海道科学大学 佐藤秀紀教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。また、本論文をまとめるにあたり、数々の有益な御助言と御指導を賜りました北海道科学大学 桜井光一教授、北海道科学大学 山下美紀教授に謹んで感謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、温かい御支援、御協力、多くの御理解をいただきました恵愛会 札幌南三条病院ならびに国立病院機構 北海道がんセンターの薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

また、臨床情報の提供等多くのご協力を賜りました恵愛会 札幌南三条病院ならびに国立病院機構 北海道がんセンターの各診療科の先生方に感謝致します。

最後に、北海道科学大学大学院特別研究生での生活を、多大なる理解を持って陰ながら支えてくれた家族に心から感謝致します。

参考文献

- 1) Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C: PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **31**, 2895-2902 (2013).
- 2) Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, Seshan SV: Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis*, **58**, 817-820 (2011).
- 3) Vootukuru V, Liew YP, Nally JV, Jr.: Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, **23**, 419-422 (2006).
- 4) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **373**, 1627-1639 (2015).
- 5) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-

- Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **373**, 123-135 (2015).
- 6) Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A: Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*, **27**, 559-574 (2016).
- 7) Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, Rademaker AW, Pai SG, Villaflor VM, Cristofanilli M, Sosman JA, Giles FJ: Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*, **8**, 8910-8920 (2017).
- 8) De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, Schutz F, Bellmunt J, Sonpavde GP, Hodi FS, Choueiri TK: Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*, **5**, 312-318 (2017).
- 9) Horio Y: [Management of Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **44**, 185-190 (2017).
- 10) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok

- JD, Thompson JA: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, **36**, 1714-1768 (2018).
- 11) Olnes MJ, Kotliarov Y, Biancotto A, Cheung F, Chen J, Shi R, Zhou H, Wang E, Tsang JS, Nussenblatt R: Effects of Systemically Administered Hydrocortisone on the Human Immunome. *Sci Rep*, **6**, 23002 (2016).
- 12) Britten CD, Izbicka E, Hilsenbeck S, Lawrence R, Davidson K, Cerna C, Gomez L, Rowinsky EK, Weitman S, Von Hoff DD: Activity of the multitargeted antifolate LY231514 in the human tumor cloning assay. *Cancer Chemother Pharmacol*, **44**, 105-110 (1999).
- 13) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **26**, 3543-3551 (2008).
- 14) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA: The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, **14**, 253-263 (2009).
- 15) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral

- J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C: Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, **13**, 247-255 (2012).
- 16) Mita AC, Sweeney CJ, Baker SD, Goetz A, Hammond LA, Patnaik A, Tolcher AW, Villalona-Calero M, Sandler A, Chaudhuri T, Molpus K, Latz JE, Simms L, Chaudhary AK, Johnson RD, Rowinsky EK, Takimoto CH: Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function. *J Clin Oncol*, **24**, 552-562 (2006).
- 17) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, **22**, 1589-1597 (2004).
- 18) Perazella MA: Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*, **7**, 1713-1721 (2012).
- 19) Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, Shackelford KA, Mendelsohn LG, Soose DJ, Patel VF, Andis SL, Bewley JR, Rayl EA, Moroson BA, Beardsley

- GP, Kohler W, Ratnam M, Schultz RM: LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*, **57**, 1116-1123 (1997).
- 20) Chen CY, Lin JW, Huang JW, Chen KY, Shih JY, Yu CJ, Yang PC: Estimated Creatinine Clearance Rate Is Associated With the Treatment Effectiveness and Toxicity of Pemetrexed As Continuation Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, **16**, e131-140 (2015).
- 21) Middleton G, Gridelli C, De Marinis F, Pujol JL, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Visseren-Grul CM, San Antonio B, John WJ, Zimmermann AH, Chouaki N, Paz-Ares L: Evaluation of changes in renal function in PARAMOUNT: a phase III study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*, **34**, 865-871 (2018).
- 22) Visser S, Huisbrink J, van 't Veer NE, van Toor JJ, van Boxem AJM, van Walree NC, Stricker BH, Aerts J: Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J*, **52**, (2018).
- 23) Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, Chella A, Kim JH, Ahn MJ, Reck M, Pazzola A, Kim HT, Aerts JG, Morando C, Loundou A, Groen HJ, Rittmeyer A: Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival

- analysis of the AVAPERL (M022089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*, **25**, 1044-1052 (2014).
- 24) Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, McCann JC, Winegarden JD, Kassem MA, Mohamed MK, Rothman JM, Lyss AP, Horn L, Stinchcombe TE, Schiller JH: Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol*, **37**, 2360-2367 (2019).
- 25) Kawazoe H, Yano A, Ishida Y, Takechi K, Katayama H, Ito R, Yakushijin Y, Moriguchi T, Tanaka M, Tanaka A, Araki H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce severe hematologic toxicities in lung cancer patients receiving pemetrexed plus carboplatin: A retrospective cohort study. *PLoS One*, **12**, e0171066 (2017).
- 26) Saif MW, Mehra R: Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf*, **5**, 553-566 (2006).
- 27) Assayag M, Rouvier P, Gauthier M, Costel G, Cluzel P, Mercadal L, Deray G, Isnard Bagnis C: Renal failure during chemotherapy: renal biopsy for assessing subacute nephrotoxicity of pemetrexed. *BMC Cancer*, **17**, 770 (2017).
- 28) Sbitti Y, Chahdi H, Slimani K, Debbagh A, Mokhlis A, Albouzidi A, Bennani F, Errihani H, Ichou M: Renal damage induced by pemetrexed causing drug discontinuation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, **11**, 182 (2017).
- 29) Latz JE, Chaudhary A, Ghosh A, Johnson RD: Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials

- of pemetrexed in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, **57**, 401-411 (2006).
- 30) Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, Nakayama M, Matsuzaka M, Hattori M, Sugiyama H, Oze I, Tanaka R, Nomura E, Nishino Y, Matsuda T, Ioka A, Tsukuma H, Nakayama T: Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*, **105**, 1480-1486 (2014).
- 31) Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, Kosteva JA, Ciunci CA, Gabriel PE, Thompson JC, Stonehouse-Lee S, Sherry VE, Gilbert E, Eaby-Sandy B, Mutale F, DiLullo G, Cohen RB, Vachani A, Langer CJ: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, **106**, 1-7 (2017).
- 32) Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL: Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, **11**, 955-965 (2018).
- 33) Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi T: Response to the treatment immediately before nivolumab monotherapy may predict clinical response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*, **22**, 690-697 (2017).
- 34) Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, Timmerman R: Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after

- stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, **10**, 280-285 (2015).
- 35) Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ: The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, **88**, 218-230 (2013).
- 36) Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH, Jeong BK, Kang KM, Ling H, Lee GW: The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, **111**, 452-460 (2014).
- 37) Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, **106**, dju124 (2014).
- 38) van Soest RJ, Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Mercier F, Sonpavde G, Amir E, Tombal B, Rosenthal M, Eisenberger MA, Tannock IF, de Wit R: Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol*, **26**, 743-749 (2015).
- 39) Nonomura Y, Otsuka A, Nakashima C, Seidel JA, Kitoh A, Dainichi T, Nakajima S, Sawada Y, Matsushita S, Aoki M, Takenouchi T, Fujimura T, Hatta N, Koreeda S, Fukushima S, Honda T, Kabashima K: Peripheral blood Th9 cells are a possible pharmacodynamic biomarker of nivolumab treatment efficacy in metastatic melanoma patients. *Oncoimmunology*, **5**, e1248327 (2016).

- 40) Kugel CH, 3rd, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, Weiss SA, Darvishian F, Al-Rohil RN, Ndoeye A, Behera R, Alicea GM, Ecker BL, Fane M, Allegrezza MJ, Svoronos N, Kumar V, Wang DY, Somasundaram R, Hu-Lieskovan S, Ozgun A, Herlyn M, Conejo-Garcia JR, Gabrilovich D, Stone EL, Nowicki TS, Sosman J, Rai R, Carlino MS, Long GV, Marais R, Ribas A, Eroglu Z, Davies MA, Schilling B, Schadendorf D, Xu W, Amaravadi RK, Menzies AM, McQuade JL, Johnson DB, Osman I, Weeraratna AT: Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*, **24**, 5347-5356 (2018).
- 41) El-Osta H, Jafri S: Predictors for clinical benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Immunotherapy*, **11**, 189-199 (2019).
- 42) Wu Q, Wang Q, Tang X, Xu R, Zhang L, Chen X, Xue Q, Wang Z, Shi R, Wang F, Ju F, Zhang B, Zhou YL: Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology*, **8**, e1568810 (2019).
- 43) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K: Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, **4**, 374-378 (2018).
- 44) Zarogoulidis P, Papadopoulos V, Maragouli E, Papatsibas G, Sardeli C, Man YG, Bai C, Huang H: Nivolumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients-key

- factors: tumor mutation burden and PD-L1 ≥ 50 . *Transl Lung Cancer Res*, **7**, S28-s30 (2018).
- 45) Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, Garcia C, Wu Y, Kuhne M, Srinivasan M, Singh S, Wong S, Garner N, Leblanc H, Bunch RT, Blanset D, Selby MJ, Korman AJ: In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res*, **2**, 846-856 (2014).
- 46) Wong RM, Scotland RR, Lau RL, Wang C, Korman AJ, Kast WM, Weber JS: Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *Int Immunol*, **19**, 1223-1234 (2007).
- 47) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM: Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol*, **26**, 2396-2404 (2008).
- 48) Lin RJ, Adelman RD, Mehta SS: Dyspnea in palliative care: expanding the role of corticosteroids. *J Palliat Med*, **15**, 834-837 (2012).
- 49) Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, Kaasa S: Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*, **32**, 3221-3228 (2014).
- 50) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Kalkanis SN: The role of

- steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, **96**, 103-114 (2010).
- 51) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, Tannir NM, Litton JK, Reddy A, Hui D, Dalal S, Massie L, Reddy SK, Bruera E: Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, **31**, 3076-3082 (2013).
- 52) Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB: Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, **33**, 3193-3198 (2015).
- 53) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, **378**, 158-168 (2018).
- 54) Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, Wilkins O, Panora E, Halpenny DF, Long NM, Kris MG, Rudin CM, Chaft JE, Hellmann MD: Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*, **6**, 1093-1099 (2018).
- 55) Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD: Impact

- of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, **36**, 2872-2878 (2018).
- 56) Dumenil C, Massiani MA, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, Giroux Leprieur E: Clinical factors associated with early progression and grade 3-4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS One*, **13**, e0195945 (2018).
- 57) Taniguchi Y, Tamiya A, Isa SI, Nakahama K, Okishio K, Shiroyama T, Suzuki H, Inoue T, Tamiya M, Hirashima T, Imamura F, Atagi S: Predictive Factors for Poor Progression-free Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Anticancer Res*, **37**, 5857-5862 (2017).
- 58) Tokunaga A, Sugiyama D, Maeda Y, Warner AB, Panageas KS, Ito S, Togashi Y, Sakai C, Wolchok JD, Nishikawa H: Selective inhibition of low-affinity memory CD8(+) T cells by corticosteroids. *J Exp Med*, **216**, 2701-2713 (2019).
- 59) Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K, Imai Y, Ishida K, Fukuoka J, Tomii K: Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*, **12**, 1798-1805 (2017).
- 60) Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, Tsurumi K, Suzuki K, Shimizu H, Sugisaka J, Ono H, Domeki Y, Terayama K, Nakamura A, Yamanda S, Kimura Y,

Honda Y: Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*, **23**, 1358-1365 (2018).