

学 位 論 文 要 旨

研究題目 Analysis of Pleiotropic Effects of Nivolumab
in Pretreated Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Cases
(既治療進行・再発非小細胞肺癌を対象とした Nivolumab 投与症例の臨床背景の解析)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

生体応答制御系

臨床腫瘍薬剤制御学 (指導教授 木島貴志)

氏 名

赤野 友美子

【研究目的】 Nivolumab は既治療進行非小細胞肺癌 (NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer) に対する免疫チェックポイント阻害薬である。当院で NSCLC に対して Nivolumab を投与した症例について後方視的に解析し、その有効性及び安全性を含めて、臨床背景を解析した。

【研究方法】 本邦において Nivolumab が保険償還された 2015 年 12 月以降、2018 年 1 月までにおいて、既治療進行・再発 NSCLC に対して当院で Nivolumab を投与した 79 症例を対象とした。有効性は RECIST 1.1、有害事象は CTCAE ver4.0 に基づき判定した。

【研究結果】

《患者の特徴》年齢中央値; 70 (41-86) 歳、性別; 男/女:58/21 例、喫煙歴; 有/無:67/12 例、ECOG PS; 0-1/2 以上:62/17 例、組織型; 腺癌/扁平上皮癌/その他癌型:43/32/4 例、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異; 陽性/陰性:72/7 例、治療ライン; 2nd/3rd/4th 以降:47/13/19 例であった。79 例全ての PFS (Progression Free Survival); 7.8 ヶ月 (中央値)、OS (Overall Survival); 未達 (NR) であった。喫煙者は非喫煙者と比較して、また、PS0-1 群は PS2 以上群と比較して有意に長い中央値 PFS を示した (各々 $p = 0.0031$ 、 $p = 0.0025$)。

《治療効果》CR/PR/SD/PD/NE=2/21/35/18/3 例、奏効率 (ORR: Overall Response Rate); 29.1%、病勢制御率 (DCR: Disease Control Rate); 73.4% であった。喫煙者、扁平上皮癌患者はより高い奏効率を示した。Nivolumab 投与直前の治療効果別の PFS; PR/SD/PD=18.4/7.1/3.2 (ヶ月) で、前治療効果 PR 群は、SD 群及び PD 群と比較し有意に PFS が延長した ($P=0.0004$)。

《有害事象》Grade1-2 症例:14 例 (17.7%)、Grade3-4 症例:5 例 (6.3%) で、死亡例は認めなかった。皮診 (+) 群 [Grade1-2 症例:14 例 (17.7%)] は、皮診 (-) 群に比して有意に PFS が延長した ($P=0.0016$)。また、Nivolumab の投与が中止となった 61 例のうち、AE 関連中止群 (10/61 例:16.4%) は、PD に伴う中止群 (50/61 例:82.0%) に比して有意に PFS が延長した ($P=0.0025$)。多変量解析では、PFS と有意な相関が認められたのは、女性・喫煙者・PS・免疫関連有害事象 (irAE : immune-related Adverse Effect) としての皮疹であり、OS と有意な相関が認められたのは、PS・irAE としての皮疹であった。

【結論】 本研究における Nivolumab 投与症例の有効性及び安全性は、既報の大規模臨床試験と同等かそれ以上の結果であった。また、既報の如く、irAE の 1 つである皮疹が確認された群は長期生存が期待できる結果となった。さらに、Nivolumab 投与直前の治療効果を検討することにより、Nivolumab 投与そのものの治療効果の予測が可能であることが推測された。また、Nivolumab 投与が中止となった群は、原病悪化や有害事象など、その中止理由により予後が異なる群に層別化されることが明らかとなった。これら新知見は、NSCLC に Nivolumab を投与する際には考慮すべき事象であると考えられた。