

## 既治療の進行・再発非小細胞肺がんを対象としたニボルマブ治療における効果と至適投与期間 予測因子に関する観察研究 (New Epoch)

池垣俊吉<sup>1</sup>

平野勝也<sup>1</sup>後藤悌<sup>2</sup>葉清隆<sup>3</sup>加藤晃史<sup>4</sup>細見幸生<sup>5</sup>

臼井一裕<sup>6</sup>大橋靖雄<sup>7</sup>田栗正隆<sup>8</sup>國頭英夫<sup>9</sup>

1兵庫県立尼崎総合医療センター2国立がん研究センター中央病院  
3国立がん研究センター東病院4神奈川県立がんセンター  
5がん感染症センター都立駒込病院6NTT東日本関東病院  
7中央大学工学部8横浜市立大学9日本赤十字社医療センター

## 日本肺癌学会 COI 開示

筆頭発表者名：池垣 俊吉（兵庫県立尼崎総合医療センター）

演題発表に関連し、口演者・共同演者の開示すべきCOI関係にある企業  
などとして、

①講演料： ファイザー、アストラゼネカ、イーライリ  
リー、中外製薬、MSD、小野薬品、サノ  
フィ、大鵬薬品、ベーリンガーインゲルハイ  
ム、エーザイ、持田製薬、武田薬品、久光製  
薬、Conviden Japan、EA Pharma,J&J

②受託研究・共同研究  
費： ファイザー、アストラゼネカ、ブリストル・  
マイヤーズスクイブ、ノバルティスファーマ、  
第一三共薬品、小野薬品、Avvie、Amgen、アス  
テラス製薬、杏林薬品、協和発酵キリン、  
Merck Biopharma、Regeneron、大鵬薬品

## 目的

- 非小細胞肺癌に対しては免疫チェックポイント阻害薬が用いられるが、早期に効果のある患者群を同定すること、いつ治療を中止するのか適切に判断することが必要となる
- ニボルマブ治療前から QOL や自覚症状を定期的に測定し、免疫関連有害事象と併せてその後の治療効果を予測するのが本研究の目的である

## 方法

- 有効性の確認と至適投与期間予測に関する多施設共同コホート研究
- 対象患者：2016年8月から2017年12月にかけて1レジメン以上の化学療法剤に既治療症例で、二次治療・三次治療としてニボルマブを投与された進行・再発非小細胞肺癌患者
  - EGFR/ALK遺伝子変異陽性患者は除外

## ・主要評価項目

治療開始6ヶ月時点でのSD・PR・CRの患者の割合（DCR : disease control rate）

## ・主な副次評価項目

- 1) 奏効割合（Response rate: RR）
- 2) 2年生存を予測する各因子の相関
- 3) 全生存期間（Overall Survival ; OS）
- 4) QOL 値（EQ-5D-5L）の推移

## 患者背景

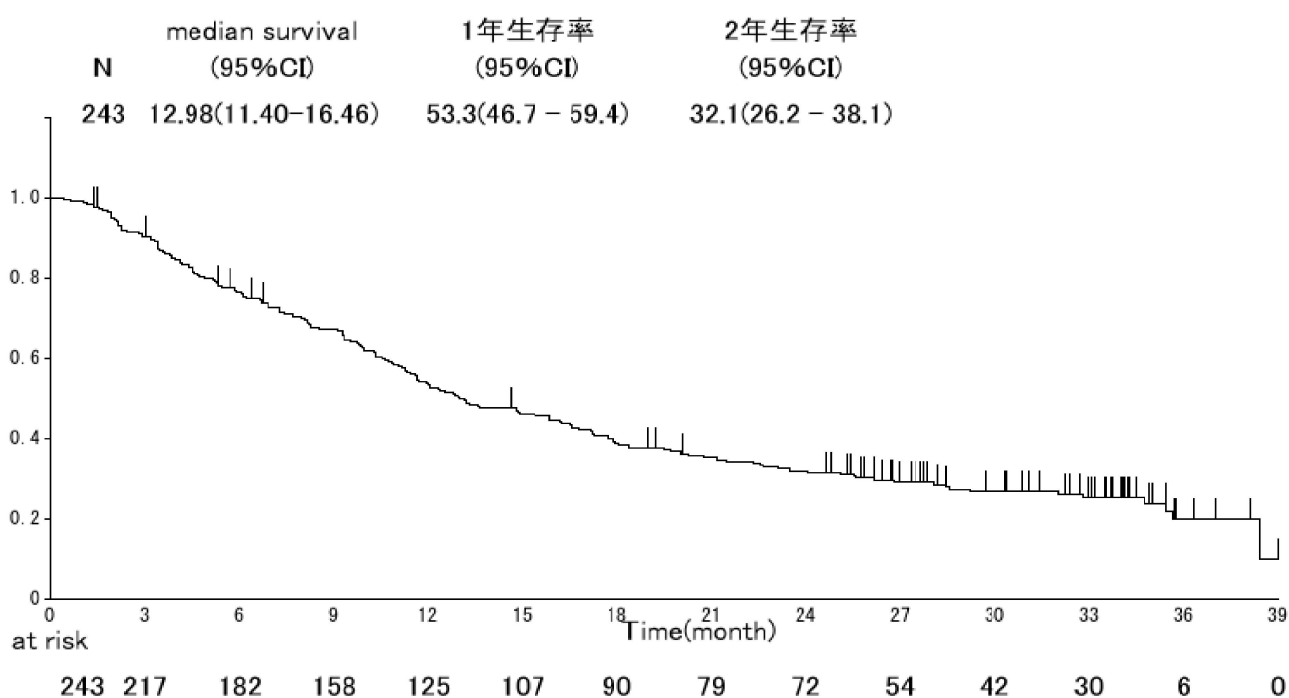
項目		
性別	男性	193 (79.4%)
	女性	50 (20.6%)
年齢	MEAN	67.7
	RANGE	(32 - 85)
BMI	MEAN	18
	RANGE	(11 - 28)
PS	0	72 (29.6%)
	1	149 (61.3%)
	2	19 (7.8%)
	3	3 (1.2%)
進行・術後再発	進行	183 (75.3%)
	再発	60 (24.7%)
組織型	腺癌	148 (60.9%)
	扁平上皮癌	80 (32.9%)
	非小細胞肺癌NOS	10 (4.1%)
喫煙歴	非喫煙者	30 (12.3%)
	現喫煙者	9 (3.7%)
	過去喫煙者	204 (84.0%)
PD-L1 発現率	1%未満	2 (3.3.7%)
	1%以上～50%未満	41 (49.4%)
	50%以上	14 (16.9%)

### RECIST による奏効割合の推定結果 (N = 243)

時期	CR n(%)	PR n(%)	SD n(%)	PD n(%)	NE n(%)	RR, n(%) 95%CI	DCR, n(%) 95%CI
9 週 投与 5 回目	1 (0.4%)	42 (17.3%)	97 (39.9%)	68 (28.0%)	35 (14.4%)	43 (17.7%) 13.1-23.1	140 (57.6%) 51.1-63.9
25 週 投与 13 回目	3 (1.2%)	42 (17.3%)	55 (22.6%)	71(29.2%)	72 (29.6%)	45 (18.5%) 13.8-24.0	100 (41.2%) 34.9-47.6
1 年 投与 25 回目	4 (1.6%)	37 (15.2%)	30 (12.3%)	40 (16.5%)	132 (54.3%)	41 (16.9%) 12.4-22.2	71 (29.2%) 23.6-35.4

## 全生存率

OS



## 25週時のRRと9週時の臨床データ + 治療前患者背景のロジスティック回帰の結果

因子		単変量解析				多変量解析			
		オッズ比	95%CI		P値	オッズ比	95%CI		P値
			Lower	Upper			Lower	Upper	
性別*	女性 vs 男性	0.261	0.077	0.885	0.0311	0.505	0.099	2.568	0.4102
年齢*	連続値	0.986	0.954	1.019	0.3895	-	-	-	-
BMI*	連続値	1.064	0.957	1.184	0.2498	-	-	-	-
喫煙歴*	Yes vs No	2.174	0.626	7.548	0.2215	-	-	-	-
既往歴及び合併症*	Yes vs No	0.958	0.485	1.889	0.9004	-	-	-	-
TNM分類 T*	T2以上 vs T1	0.784	0.326	1.891	0.5886	-	-	-	-
TNM分類 N*	N1以上 vs N0	0.822	0.371	1.824	0.6301	-	-	-	-
TNM分類 M*	M1以上 vs M0	0.721	0.348	1.492	0.3780	-	-	-	-
TNM分類 Stage*	III vs I ~ II	1.304	0.252	6.764	0.5462	-	-	-	-
	IV vs I ~ II	0.909	0.185	4.463	0.6381	-	-	-	-
手術*	Yes vs No	1.354	0.590	3.107	0.4752	-	-	-	-
放射線療法*	Yes vs No	1.449	0.754	2.786	0.2654	-	-	-	-
レジメン*	3次治療 vs 2次治療	0.693	0.321	1.499	0.3516	-	-	-	-
白血球数 / $\mu$ L	連続値	1.000	1.000	1.000	0.0757	-	-	-	-
リンパ球数 / $\mu$ L	連続値	4.438	2.025	9.730	0.0002	6.625	1.426	30.777	0.0158
アルブミン g/dL	連続値	1.013	0.991	1.036	0.2596	-	-	-	-
ALT U/L	連続値	0.999	0.997	1.001	0.2000	-	-	-	-
ALP U/L	連続値	1.506	0.528	4.292	0.4437	-	-	-	-
Cr mg/dL	連続値	0.991	0.984	0.998	0.0077	0.987	0.976	0.999	0.0276
LDH U/L	連続値	0.777	0.621	0.973	0.0276	1.088	0.763	1.552	0.6428
CRP mg/dL	連続値	0.984	0.637	1.521	0.9435	-	-	-	-
irAE	Yes vs No	1.161	0.594	2.269	0.6630	-	-	-	-
PS	1 vs 0	0.419	0.206	0.854	0.7234	0.392	0.121	1.269	0.7927
	2以上 vs 0	0.127	0.027	0.589	0.0310	0.221	0.019	2.605	0.3792
PSの変化	連続値	0.603	0.346	1.052	0.0748	-	-	-	-
RECIST**	CR,PR vs SD,PD,NE	64.909	25.013	168.442	<.0001	68.295	19.369	240.810	<.0001
	CR,PR,SD vs PD,NE	21.938	5.173	93.046	<.0001	-	-	-	-
臨床的 PD	PD,NE vs non-PD	0.130	0.030	0.557	0.0060	3.183	0.393	25.780	0.2780

単変量 $p < 0.05$ 時、多変量の因子に採用(\*\*単変量で $p$ 値が小さい方を多変量に採用) \*BL時のデータを使用

## OSと25週時の臨床データ + 治療前患者背景のCox比例ハザードモデル (25週時を起点とするランドマーク解析) の結果 (N=152)

因子		単変量解析				多変量解析			
		HR	95%CI		P値	HR	95%CI		P値
			Lower	Upper			Lower	Upper	
性別*	女性 vs 男性	1.965	1.187	3.254	0.0087	5.642	1.456	21.863	0.0123
年齢*	連続値	0.991	0.968	1.015	0.4436	-	-	-	-
BMI*	連続値	0.971	0.902	1.045	0.4248	-	-	-	-
喫煙歴*	Yes vs No	0.927	0.496	1.732	0.8123	-	-	-	-
既往歴及び合併症*	Yes vs No	1.076	0.727	1.594	0.7134	-	-	-	-
TNM分類 T*	T2以上 vs T1	0.881	0.551	1.408	0.5951	-	-	-	-
TNM分類 N*	N1以上 vs N0	0.730	0.468	1.139	0.1654	-	-	-	-
TNM分類 M*	M1以上 vs M0	1.281	0.845	1.943	0.2440	-	-	-	-
TNM分類 Stage*	III vs I ~ II	0.777	0.374	1.613	0.4983	-	-	-	-
	IV vs I ~ II	1.068	0.541	2.111	0.8488	-	-	-	-
手術*	Yes vs No	0.845	0.522	1.368	0.4937	-	-	-	-
放射線療法*	Yes vs No	0.909	0.612	1.348	0.6342	-	-	-	-
レジメン*	3次治療 vs 2次治療	1.605	1.051	2.452	0.0285	5.503	1.710	17.712	0.0042
PS	1 vs 0	2.052	1.082	3.892	0.0277	1.552	0.547	4.401	0.4084
	2以上 vs 0	22.059	9.544	50.981	<.0001	56.574	3.355	954.021	0.0051
白血球数 / $\mu$ L	連続値	1.000	1.000	1.000	<.0001	1.000	1.000	1.000	0.9881
リンパ球数 / $\mu$ L	連続値	0.155	0.087	0.279	<.0001	0.485	0.174	1.349	0.1656
アルブミン g/dL	連続値	0.941	0.906	0.977	0.0016	0.966	0.917	1.018	0.2010
ALT U/L	連続値	1.005	1.001	1.008	0.0054	1.002	0.998	1.007	0.2932
ALP U/L	連続値	0.048	0.009	0.268	0.0005	0.169	0.016	1.824	0.1428
Cr mg/dL	連続値	1.007	1.003	1.011	0.0002	1.006	0.997	1.014	0.1939
LDH U/L	連続値	1.257	1.166	1.356	<.0001	1.071	0.835	1.372	0.5901
CRP mg/dL	連続値	0.152	0.020	1.184	0.0721	-	-	-	-
移動の程度(Mo)	連続値	1.988	1.551	2.547	<.0001	1.293	0.608	2.749	0.5043
身の回りの管理(Sc)	連続値	2.742	1.919	3.919	<.0001	1.176	0.403	3.430	0.7671
ふだんの活動(Ua)	連続値	1.933	1.542	2.421	<.0001	0.478	0.144	1.586	0.2274
痛み/不快感(Pd)	連続値	2.123	1.707	2.640	<.0001	2.850	1.305	6.227	0.0086
不安/ふさぎ込み(Ad)	連続値	1.884	1.412	2.513	<.0001	2.652	1.367	5.148	0.0039
あなたの今日の健康状態	連続値	0.977	0.964	0.989	0.0003	1.033	0.990	1.078	0.1315
RECIST**	CR,PR vs SD,PD,NE	0.241	0.141	0.413	<.0001	-	-	-	-
	CR,PR,SD vs PD,NE	0.295	0.196	0.444	<.0001	0.191	0.066	0.553	0.0023
臨床的 PD	PD,NE vs non-PD	2.436	1.474	4.024	0.0005	2.633	0.446	15.529	0.2850

単変量 $p < 0.05$ 時、多変量の因子に採用(\*\*単変量で $p$ 値が小さい方を多変量に採用) \*BL時のデータを使用 無印25週時

# 考察

- 25週目のDCRは41.2%(95% CI, 34.9-47.6)であり，既報と同程度の水準と考えられる。 N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39., N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.
- 25週目の奏効に影響する因子として，9週目の奏効，リンパ球数高値，Cre低値が予測因子の候補と考えられる
- 25週ランドマークOSに影響を与える独立したリスク因子として，25週時のPS不良、QOL不良（痛み/不快感・不安/ふさぎ込み）、性別（女性）、レジメン（3rd vs. 2nd line）、RECIST(PD) が得られた
- 今後これらの因子を候補とした予測モデルの構築が検討される

# 結語

- NSCLCへのニボルマブ治療の25週での奏効に影響を与える因子，およびOSに影響を与える複数の因子を見出した

本研究は、小野薬品工業株式会社とブリストルマイヤーズスクイブ株式会社からの研究支援のもと、研究代表者と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターおよび、共同研究機関と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター間で締結される委受託契約に基づき実施する医師主導臨床研究である。