

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1362 号	氏名	下村 一景
審査担当者	主査	古川 恭治	(印)
	副主査	星野 友昭	(印)
	副主査	西 昭徳	(印)
主論文題目 : Impact of Corticosteroids for IrAEs on the Clinical Outcome of Immunotherapy in Patients With NSCLC (免疫療法を受ける非小細胞肺癌患者において、irAEs に対するステロイド治療が予後へ与える影響)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究は、免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療患者における免疫関連有害事象発現後のステロイド投与の予後への影響を調べている。ステロイド投与量と投与タイミングの治療効果への影響を詳細に検討するために、ランダム解析に基づき、時間依存共変量を含めるなど生存時間分析モデルの慎重な選択を行っている。その結果、有害事象の早期発現後に低用量ステロイド投与した患者と比較して、高用量ステロイドを投与した患者の予後が有意に悪化するとみられた。また、治療晚期における有害事象発現に対するステロイド投与の予後への明らかな影響はみられなかった。これらの結果は、免疫療法における副作用に対するステロイド治療に関する新たな知見を与える。よって、本論文の内容は、博士号に値するものと評価できる。

### 論文要旨

ICI (immune checkpoint inhibitor) による irAE (immune-related adverse event) 発現と、irAE に対するステロイドの投与時期、投与量が ICI の治療効果にどのような影響を与えるのかを検証した。ニボルマブもしくはペムブロリズマブ単剤療法が実施された非小細胞肺癌の患者を対象とし、後ろ向きに調査を行った。対象患者は、irAE を発現していない群、irAE を発現しステロイドを使用していない群、低用量ステロイドを使用した群、高用量ステロイドを使用した群の 4 群に分け、さらに irAE 発現とステロイド投与が ICI 治療開始 60 日以内、または 60 日以降に行われた場合の 2 通りの解析を行った。解析は時間依存性共変量を用いた Cox 比例ハザードモデルを使用し、ランダム解析も併せて行った。治療開始 60 日以内の解析では、高用量ステロイド群と irAE 非発現群は、非ステロイド群と比べて有意に全生存期間の HR が高かった (HR: 3.21, 95%CI [1.45-7.10],  $p=0.004$  and HR: 2.60, 95%CI [1.30-5.20],  $p=0.007$ )。一方、60 日以降の解析では、4 群間で有意差は認められなかった。ICI 治療初期では、重篤な irAE の発現と高用量ステロイドの使用は、ICI による治療効果を減弱させる可能性があるが、軽度の irAE に対する低用量ステロイドの使用は ICI による治療効果を減弱しない可能性がある。一方、ICI 治療後期における irAE の発現とステロイドの使用は重篤度とステロイドの投与量に関わらず、ICI の治療効果に影響を与えない可能性がある。