

氏名	青木 雅彦
(ふりがな)	(あおき まさひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1116 号
学位審査年月日	令和2年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Hyperprogressive disease during nivolumab or irinotecan treatment in patients with advanced gastric cancer (切除不能進行・再発胃がんに対するニボルマブ又はイリノテカン単剤療法における Hyperprogressive disease (HPD)の後方視的検討)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 田中 慶太郎 教授 福西 新弥

## 学位論文内容の要旨

### 《背景及び目的》

切除不能進行・再発胃癌に対しての化学療法の治療開発が進められてきたが、効果は限局的であり生存期間中央値は一般的に1年前後である。1次治療の標準は、S-1+シスプラチンなどのフッ化ピリミジンとプラチナの併用療法であり、これらの薬物治療に対して不応または不耐となった場合は、2次治療としてパクリタキセルと血管新生阻害剤のラムシルマブの併用療法が推奨されている。また、第Ⅲ相臨床試験 ABSOLUTE において、パク

リタキセルに対してヒト血液由来のアルブミンにパクリタキセルを結合したナブパクリタキセルの非劣性が示されたため、ナブパクリタキセルとラムシルマブの併用療法の治療開発も進められている。一方で、第Ⅲ相臨床試験 ATTRACTION-2 において、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは 2 レジメン以上の化学療法に抵抗性もしくは不耐の症例において、プラセボ群に対する全生存期間 (OS) の有意な延長を示したことから 3 次化学療法として推奨されており、殺細胞性薬剤であるイリノテカンとの治療選択の検討が行われるようになった。免疫チェックポイント阻害薬は効果を示す一方で治療後に急速に腫瘍の増大を認める Hyperprogressive disease (HPD) が報告されており、過去の肺癌や大腸癌における報告では HPD をきたした症例は予後不良とされている。そのため今回我々は、胃癌の実臨床における免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ治療後の HPD の頻度および予後をイリノテカンと比較した。

#### 《対象及び方法》

少なくとも 2 つの化学療法 (3 次療法以降) に対して抵抗性または不耐性 (直前の化学療法レジメンに抵抗性) で、ニボルマブまたはイリノテカンの投与を行った切除不能な進行性または再発性の胃がん/胃食道接合部がん患者を後ろ向きに解析して HPD について検討した。ニボルマブまたはイリノテカン投与直前 (1)、前治療中 (2) およびニボルマブまたはイリノテカン投与後 (3) に CT を施行しており標的病変を有する症例を対象とした。HPD については CT および計算式により求められた腫瘍増大速度 (Tumor growth rate:TGR) を指標とした。過去の論文を参考にニボルマブおよびイリノテカン治療前後の TGR を比較し、投与後に TGR が 2 倍以上に増大した場合を HPD と定義した。

#### 《結 果》

ニボルマブ群 34 例、イリノテカン群 66 例を対象とした。ニボルマブ群とイリノテカン群では性、年齢、全身状態、組織型、HER2 陽性/陰性、転移部位数等において有意差はなかったが、疾病状態 (再発およびステージⅣの割合) と過去の化学療法レジメン数 (3

レジメン未満／3 レジメン以上)において有意差を認めた(それぞれ  $P=0.0281$ 、 $P<0.0001$ )。

治療後の客観的効果は、ニボルマブ群では部分奏効 (PR) 2 例 (5.9%)、安定 (SD) 11 例 (32.4%)、病勢進行 (PD) 21 例 (61.8%)、HPD10 例 (29.4%) であった。一方、イリノテカン群では PR4 例 (6.1%)、SD19 例 (28.8%)、PD43 例 (65.2%)、HPD9 例 (13.5%) であった。HPD 症例と nonHPD 症例で患者背景を比較したところ、ニボルマブ群、イリノテカン群ともに、性、年齢、全身状態、組織型、HER2 陽性／陰性、転移部位数等に有意差を認めなかった。また同様に標的病変の長径の計和においても有意差を認めなかった。過去の化学療法レジメン数が両群で異なるため、OS での比較は不適切であると考え無増悪生存期間 (PFS) を比較したところ HPD 症例におけるニボルマブ群の PFS 中央値は 1.4 カ月 (同 0.8~1.8 カ月)、イリノテカン群は 2.2 カ月 (同 1.9~3.0) であった。効果別に見た PFS の比較では、PD を認めた症例 (特に HPD) で、イリノテカン群と比べてニボルマブ群の PFS が有意に短かった ( $P<0.0001$ )。一方、PR または SD の得られた症例の PFS では、ニボルマブ群がイリノテカン群と比べて長い傾向であった ( $P=0.151$ )。

## 《結 論》

ニボルマブ群はイリノテカン群よりも治療開始後に HPD を認める頻度が高く、HPD をきたした症例は、イリノテカン群と比較して予後不良である可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

第Ⅲ相臨床試験 ATTRACTION-2 において、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは 2 レジメン以上の化学療法に抵抗性もしくは不耐性の進行胃がんにおいて、プラセボ群に対する全生存期間 (OS) の有意な延長を示し 3 次治療以降の標準治療となった。しかし、肺癌や大腸癌などいくつかのがん種において、免疫チェックポイント阻害薬による治療後の HPD (Hyperprogressive disease) が報告されている。また過去の報告では HPD 症例は予後不良であるとされている。そこで、申請者らは、進行胃癌患者におけるニボルマブ治療後の HPD の頻度および予後を既存の 3 次治療における標準治療であるイリノテカンと比較した。ニボルマブ群 34 例、イリノテカン群 66 例を対象とした。ニボルマブ群とイリノテカン群では性、年齢、全身状態、組織型、転移部位数等において有意差はなかったが、疾病状態と過去の化学療法レジメン数において有意差が認められた。治療後の客観的効果は、ニボルマブ群では部分奏効 (PR) 5.9%、安定 (SD) 32.4%、病勢進行 (PD) 61.8%、HPD 29.4%であり、イリノテカン群では PR 6.1%、SD 28.8%、PD 65.2%、HPD 13.5%であった。HPD 症例におけるニボルマブ群の無増悪生存期間(PFS)中央値は 1.4 カ月、イリノテカン群は 2.2 カ月であった。また、効果別に見た PFS の比較では、PD を認めた症例 (特に HPD) で、ニボルマブ群の PFS が有意に短く ( $P < 0.0001$ )、逆に PR または SD の得られた症例では、ニボルマブ群の方が長い傾向であった ( $P = 0.151$ )。これらの結果より、ニボルマブ群では、イリノテカン群に比し治療開始後に HPD を認める頻度が高く、HPD をきたした症例はニボルマブ群でのみ予後不良である可能性が示唆された。

本研究は胃癌に対する 3 次治療以降の治療薬選択において、初めて免疫チェックポイント阻害薬を含めて HPD の発症率やそれによる予後を検討した報告であり、この結果は今後の胃癌に対する 3 次治療を検討する際の重要な参考資料となり得ると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

ESMO Open 4(3): e000488, 2019 May  
doi: 10.1136/esmoopen-2019-000488