

主論文の要旨

**A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of
neoadjuvant nivolumab monotherapy for
resectable gastric cancer**

根治切除可能な胃癌に対する術前ニボルマブ単剤療法の
多施設共同非盲検非対照第 I 相試験

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 消化器外科学分野

(指導：中山 吾郎 特命教授)

長谷川 裕高

【緒言】

胃癌は全世界でも罹患数の多い悪性腫瘍の1つであり、2020年には100万人以上が新たに胃癌を発症し、約77万人が死亡したと報告されている。局所進行胃癌に対しては、欧州では手術に加えて3剤併用の周術期化学療法が標準治療であるが、日本を含む東アジアではリンパ節郭清を伴う胃切除と術後補助化学療法が標準治療とされている。ニボルマブはヒト programmed cell death-1 (PD-1) に対する特異的抗体医薬であり、免疫チェックポイント阻害剤の一つである。ニボルマブ単剤療法は切除不能胃癌を対象とした第III相臨床試験において、プラセボや標準化学療法と比較して優れた有効性を示している。一方、切除可能胃癌においては術前ニボルマブ単剤療法の安全性、有効性および分子生物学的反応については検討されていない。近年 programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1)、腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden ; TMB)、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) がニボルマブの効果予測因子となる可能性が示唆されているが、さらなる検討が求められている。本試験は切除可能胃癌患者を対象に、術前ニボルマブ単剤療法の安全性と実施可能性を評価することを目的とした第I相試験である。

【対象及び方法】

本試験は ONO-4538-67 試験 (JapicCTI-183895) の一部であり、日本における切除可能胃癌に対する術前ニボルマブ単剤療法の多施設共同非盲検非対照第I相試験である。UICC TNM 悪性腫瘍の分類 (第8版) で示される臨床病期 I、II、III の未治療で切除可能な壁深達度 cT2 以上の胃腺癌で、20歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group の performance status (ECOG PS) が 0 または 1 で、十分な臓器機能を有する患者を登録対象とした。Bulky リンパ節転移陽性症例や肉眼型が 4 型あるいは大型 3 型 (8 cm 以上) など術前化学療法が適応となる可能性がある患者、残胃癌症例は除外した。適格と判断された場合には 240 mg/body のニボルマブを術前に 2 週間間隔で 2 回静脈内投与した。手術はニボルマブの最終投与から 14~35 日の間に施行した。主要評価項目は術前ニボルマブ療法に関連する特定の有害事象 (内分泌障害、消化管障害、肝障害、肺障害、腎障害、皮膚障害、およびインフュージョンリアクション) の発生率とした。副次的評価項目は周術期を含めた全ての有害事象と有効性とし、病理学的奏効率 (major pathological response ; MPR、残存腫瘍が 10% 未満と定義)、病理学的完全奏効率 (pathological complete response ; pCR)、内視鏡検査による原発腫瘍の縮小率、R0 切除率などを含めた。また、PD-L1 発現、TMB、MSI と奏効率の相関関係についても評価した。さらに、治療前後に得られた末梢血液、治療前の内視鏡生検および手術で得られた腫瘍組織を用いて、免疫・遺伝子学的な検討も行った。臨床因子、血液検査値等について登録時、術前ニボルマブ治療中および周術期と経時的に評価し、かつ後観察期 (手術後 30 日またはニボルマブ最終投与から 60 日目のいずれか遅い時点) においても同様に評価した。有害事象は、NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した。

【結果】

2018 年 11 月から 2019 年 12 月の間に、7 施設から 31 例が登録された。男性が 68% を占め、ECOG PS は 1 例を除いて 0 であった (Table 1)。術前画像診断でのリンパ節転移は 10 例 (32%) に認められ、21 例 (68%) が臨床病期 I または II であった。31 例全てが術前ニボルマブ単剤療法の 2 回投与を完了し、ニボルマブ投与の中止基準に該当する有害事象はみられなかった。有害事象は 21 例 (68%) に認められ、そのうち 9 例 (29%) がグレード 3~4 であった。7 例 (23%) でニボルマブ治療関連の有害事象を生じ、うちグレード 3 の無症候性リパーゼ増加を 1 例 (3%) に認めた。主要評価項目として設定したニボルマブ療法に関連した特定の有害事象は、ALT 上昇が 1 例、下痢が 1 例、発疹が 2 例でみられ (Table 2)、有害事象個々の発生頻度としては 0~6% であった。30 例 (97%) で胃切除手術が実施されたが、T4a の腫瘍を有する 1 例 (3%) で肝転移が新たに出現したため予定していた手術が中止された。また、グレード 2 の発疹のため規定より遅延して手術を受けた症例が 1 例あった。手術が施行された 30 例のうち 15 例 (50%) で術中もしくは術後合併症が認められた。そのうち胃切除術後合併症として特に臨床的に重要とされる縫合不全を 2 例、膵液瘻を 2 例 (ともにグレード 3) に認めたが、腹腔内膿瘍は認めなかった。27 例 (根治目的で手術が実施された症例の 90%) で R0 切除が達成されたが、3 例は腹膜播種が術中に発見されたことにより R2 切除となった。手術が施行された 30 例全てから切除標本を採取し、病理学的腫瘍退縮度を独立した複数の病理医によって評価した。病理学的奏功反応 (MPR) は 5 例 (16%) で達成され、そのうち 1 例は病理学的完全奏功であった (Fig.1)。MPR となった症例は高頻度に、PD-L1 TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ (80%)、PD-L1 CPS (combined positive score) ≥ 10 (80%)、MSI-High (80%)、TMB-High (60%) に該当していた (Fig.2)。MPR は PD-L1 発現が陽性で、マイクロサテライトの不安定性が高く、腫瘍内の変異量が多い患者に多い傾向が示された。

【考察】

本試験において胃癌切除術前ニボルマブ単剤療法の全治療関連有害事象発生率は 23% と容認可能な頻度であり、また主要評価項目とした免疫チェックポイント阻害薬に特徴的とされる特定の治療関連有害事象の発生率は 0%~6% であった。これらより、胃癌患者に対する術前ニボルマブ療法が安全に実施可能であることが示唆された。本研究では根治切除の機会を喪失しないことを重視して術前治療期間を 4 週間と比較的短く設定したが、それでも 1 例で術前に新規病変の出現がみられた。R0 切除率は 90% と良好であったが、3 例で登録時に同定されなかった腹膜播種のために R0 切除を達成することができなかった。胃切除術が施行された症例の 16% で MPR が得られ、この集団には MSI-High 腫瘍や TMB-High 腫瘍を有する症例が多く含まれていた。これは MSI-High の胃癌症例においてはニボルマブやペムブロリズマブの単剤療法が比較的高い奏効率を示すという過去の報告と一致していた。さらに、本研究で得られた胃およびリンパ節の切除検体は、治療期間中の胃癌微小環境内におけるニボルマブの免疫

エフェクター機能を調査する上で貴重な試料となると考えられた。将来的に、ニボルマブ単剤治療の前後に採取した臨床検体を用いた分子生物学的、免疫学的解析により、効果予測バイオマーカー探索へと発展させる予定である。本試験は第Ⅰ相臨床試験であるため登録症例規模を小さく設定したため、特にサブグループ解析では結果の解釈に限界があった。さらに、比較対照群がないこと、民族的多様性の評価ができないこと、根治切除を前提としていたため比較的早期の症例に偏っていたことも、今後の課題として挙げられる。MPRは過去の報告から術後生存率の代替指標としてある程度機能するとされるが、術前ニボルマブ単剤療法の予後延長効果を正確に評価するには長期的なフォローアップが必要である。今後、切除可能胃癌においてニボルマブの単独投与または細胞障害性抗腫瘍剤との併用による術前療法を確立していくためには、個々の患者における最適な治療選択を可能とする効果予測バイオマーカーの同定が必要であり、分子生物学的、免疫学的解析の結果が待たれる。

【結語】

切除可能胃癌に対する術前ニボルマブ単剤療法の安全性は許容されるレベルと考えられ、遺伝子学的な特徴を有する症例で高い病理学的奏功度を示した。