

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 長谷川 裕高

論 文 題 目

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)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 江畑 智希  
名古屋大学教授

委員 安藤 雄一  
名古屋大学教授

委員 秋山 真志  
名古屋大学特命教授

指導教員 中山 吾郎

## 論文審査の結果の要旨

## 別紙 1-2

今回、切除可能胃癌に対する術前ニボルマブ単剤療法が多施設共同非盲検非対照第 I 相試験を行った。240 mg/body のニボルマブを術前に 2 週間間隔で 2 回投与した後に手術を施行した。主要評価項目として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）の発生率を評価した。また副次的評価項目を周術期を含めたすべての有害事象と有効性として、病理学的奏効率（major pathological response ; MPR、残存腫瘍が 10%未満と定義）などを評価した。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、有害事象個々の発生頻度としては 0~6%であった。この結果、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。また MPR が 5 例（16%）で達成されて、この集団には MSI-High や TMB-High を有する症例が多く含まれており、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。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 有効性の評価も重要と考えたため第 II 相試験に近いデザインになっているが、MPR を主要評価項目と設定しておらず、術前療法としてニボルマブを投与した場合の実行可能性を検討する試験という位置づけで、安全性を主要評価項目に設定した第 I 相試験として実施した。
2. ニボルマブ投与前と 2 コース投与後に上部消化管内視鏡検査を施行して、胃癌取扱い規約 第 15 版に従って胃原発巣の腫瘍縮小効果を評価した。ePR（直径で 2/3 以下、面積で 1/2 以下、体積で 1/3 以下）が 4 例（13%）、eSD が 26 例（84%）であり、ePD（明らかな増大）は 1 例も認めなかった。
3. 本研究は対象が切除可能胃癌症例であり、術前治療が長くなることで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（2 週間間隔で 2 コース）と比較的短く設定したが、一方で治療効果を評価するためには 2 コース程度は必要と判断した。1 例で術前に新規病変の出現（肝転移）がみられたが、残りの 30 例で手術が実施可能であった。
4. 手術が施行された 30 例全てから切除標本が採取され、ホルマリン固定パラフィン包埋標本より作製した HE 染色標本が中央病理判定機関に提出されて病理学的治療効果判定が実施された。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と考えられる。

本研究は、胃癌に対するニボルマブ術前療法の安全性に関して重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	長谷川 裕高
試験担当者	主査 江畑 智希		副査 <sub>1</sub> 安藤 雄一	
	副査 <sub>2</sub> 秋山 真志		指導教員 中山 吾郎	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. この研究のフェーズについて</li><li>2. 治療前後の内視鏡所見の変化について</li><li>3. 術前治療を2コースとした根拠について</li><li>4. 病理学的奏功率（MPR）の評価方法について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				