氏　　名	藤原　遼
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士乙第449号
学位授与の要件	学位規則第４条第２項
学位授与年月日	令和２年　３月１０日
学位論文題目	Efficacy and safety profile of nivolumab for Japanese patients with metastatic renal cell cancer （転移性腎細胞癌患者におけるニボルマブの有効性と安全性）
審査委員	主査　教授　醍醐　弥太郎
	副査　教授　清水　猛史
	副査　教授　九嶋　亮治

別紙様式３（課程博士・論文博士共用）

論　文　内　容　要　旨

※整理番号	453	（ふりがな） 氏　　名	（ふじわら　りょう） 藤原　遼
学位論文題目	Efficacy and safety profile of nivolumab for Japanese patients with metastatic renal cell cancer （転移性腎細胞癌患者におけるニボルマブの有効性と安全性）		

【目的】

今回、Checkmate025 試験により、転移性腎細胞癌の治療として programmed death 1 (PD-1) 抗体であるニボルマブの優れた抗腫瘍効果および安全性が示された。しかし、現時点ではニボルマブの治療効果、安全性は臨床試験結果のみであり、実臨床でのニボルマブに関する知見は未だ明らかでない。本研究では日本の実臨床での転移性腎細胞癌に対するニボルマブの治療効果および安全性について後方視的に検討することを目的とした。

【方法】

2018 年 9 月までに自施設でニボルマブ治療を行った転移性腎細胞癌の連続 45 例の臨床データおよび検査データを後方視的に検討した。the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines version 1.1 を用いて 2-3 ヶ月毎の CT 検査で奏功の有無を評価した。また the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて有害事象の評価を行った。標本評価が可能であった転移性腎細胞癌の 21 例で programmed death ligand 1 (PD-L1) および CD8 による免疫組織学的検討を行った。腫瘍細胞内に 5%以上の PD-L1 発現を認めた症例を陽性と診断した。また癌細胞及び腫瘍間質内の CD8 陽性腫瘍浸潤性リンパ球（CD8+TILs）の細胞数を測定した。無増悪生存期間および全生存期間は Kaplan–Meier 法で評価した。奏効率と評価項目の比較として単変量解析にカイ 2 乗検定、多変量解析にロジスティック回帰分析を用いた。*P* values <0.05 を統計学的に有意差ありと判断した。

【結果】

ニボルマブ開始からのフォローアップ期間中央値は 22.3 ヶ月(Interquartile range, 14.1–26.2) であった。6 例（13%）が病勢進行による死亡、39 例（87%）が生存していた。RECIST ガイドラインで 39 例が標的可能病変、6 例は非標的可能病変のみであった。ニボルマブ治療の全奏効率（ORR）は 44% （完全奏功（CR）:3 例（8%）、部分奏功（PR）:14 例（36%））、安定（SD）は 14 例（36%）、腫瘍進行（PD）は 8 例（20%）であった。International Metastatic Renal cell cancer Database Consortium (IMDC) risk classification 別での ORR は favorable 11%（1/9）、intermediate 52%（12/23）、poor 57%（4/7）であった。ニボルマブ治療開始からの無増悪生存期間（PFS）中央値、1 年無増悪生存率は 14.9 ヶ月及び 54.5%であった。全生存期間（OS）中央値および 1 年、2 年全生存率は非到達、91.1%、 86.2%であった。単変量解析では IMDC risk classification において intermediate 群と favorable 群（*P*=0.023）、また poor 群と favorable 群（*P*=0.045）で ORR に有意差を認めたが、多変量解析では有意なリスク因子は認められなかった。

（備考）１．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、２千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
２．※印の欄には記入しないこと。

別紙様式３の２（課程博士・論文博士共用）

（続紙）

免疫組織学的評価が可能であった 21 例のうち、非標的病変のみの 4 例は PD-L1 発現および CD8+ TILs の評価から除外した。腫瘍細胞内で PD-L1 陽性であった症例は 5 例(29.4%)であった。17 例の CD8+ TILs の中央値は 42 細胞/high-power field であった。ORR と PD-L1 (P=0.178)および CD8+ TILs の細胞数(P=0.488)の間に有意差は見られなかった。

続いて安全性について検討した。27 例(60%)の有害事象、そのうち 4 例(10%)で重篤な有害事象(grade 3 or 4)を認めた。最多の有害事象は皮疹(n=9, 20%)であったが、いずれも重篤なものは見られなかった。5 例(11.1%)が有害事象(Grade 3 下痢(1 例); Grade 2 倦怠感(1 例); Grade 3 ブドウ膜炎(2 例); Grade 3 副腎不全(1 例))で中止となった。16 例(36%)が下痢、ブドウ膜炎、副腎不全、皮疹を含む免疫関連有害事象(immune related AEs)と考えられた。

【考察】

今回、日本人における転移性腎細胞癌の実臨床におけるニボルマブの治療効果と安全性について示した。CheckMate025 試験の日本人サブグループ解析では ORR、PFS および OS の中央値はそれぞれ 43%、5.6 ヶ月、未到達であり、実臨床でも日本人に対するニボルマブの治療効果は比較的良好であった。さらに有害事象について CheckMate025 試験、および日本人サブグループ解析、本研究での Grade3 以上の重篤な有害事象はそれぞれ 20%、19%、10%であった。

今後、ニボルマブ治療のより良い効果と安全性を得るためにバイオマーカーの同定は必要である。本研究では ORR が単変量解析で favorable 群と比較して intermediate, poor 群で有意に高かった。CheckMate214 試験でイピリムマブ＋ニボルマブ治療の ORR が intermediate, poor 群でスニチニブより有意に高かった一方、favorable 群では低かったとの報告があり、ニボルマブ単独治療でも同様の傾向が考えられうる。

ニボルマブと PD-L1 の相関についてはいまだに明確な結論はない。ニボルマブに関して Motzer らは転移性腎細胞癌に対するニボルマブの phaseII試験で PD-L1 が 5%未満と比較して 5%以上では PFS, OS の延長および ORR の改善がみられたとする一方で、Checkmate 025 試験では PD-L1 が 5%未満、および以上で OS に有意差はなかったとも報告した。腎細胞癌におけるニボルマブの治療効果と TILs との相関も未だ明らかでない。免疫チェックポイント阻害薬以前の時代では転移性腎細胞癌において腫瘍組織内の CD4+、CD8+ TILs が予後不良に相関していることが示唆されたが、McDermott らは腎細胞癌に対して atezolizumab を用いた際には CD8+ T 細胞と治療効果には相関がなかったと報告している。本研究では PD-L1 が 5%以上、5%未満、および CD8+ TILs の 3 群と ORR の間に明らかな相関は見られなかったが、今後さらなる検討が必要である。

今回のリミテーションとして小規模での後方視的研究であることが挙げられる。しかし、腎細胞癌のニボルマブ治療において大規模な多施設前向き、また後方視的研究はこれまで日本からは出ておらず、日本の実臨床におけるニボルマブ治療の現状を反映していると思われる。

【結論】

今回、実臨床で初めて転移性腎細胞癌の日本人症例に対するニボルマブ治療の安全性および治療効果を示した。今後はニボルマブにおけるバイオマーカーを明らかにすることが望まれる。

(2116 文字)

別紙様式８（課程博士・論文博士共用）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	４５３	氏　　名	藤原　遼
論文審査委員			

（学位論文審査の結果の要旨）※明朝体１１ポイント、６００字以内で作成のこと

本論文では、我が国の実臨床での転移性腎細胞癌に対するニボルマブの治療効果および安全性について後方視的に検討することを目的として研究を行った。そのため、ニボルマブ治療を行った転移性腎細胞癌45例の奏効率、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、安全性、腫瘍免疫組織染色（PD-L1、CD8）等の臨床・検査データの後方視的な検討を行い、以下の点を明らかにした。

１）全奏効率44%、安定36％、進行20％であり、全奏効率と腫瘍組織でのPD-L1発現や浸潤$CD8^+$細胞数との間に相関は認めない。

２）IMDCリスク分類別での全奏効率はfavorable群11%、intermediate群52%、poor群57%であり、多変量解析で有意なリスク因子は認めない。

３）PFS中央値、1年生存率は14.9ヶ月及び54.5%であり、OS中央値、1年及び2年生存率は未到達及び91.1%、86.2%である。

４）60%で有害事象を認め、36%で免疫関連有害事象、10%で重篤有害事象を認める。

本論文は、我が国の実臨床で初めて転移性腎細胞癌に対するニボルマブの治療効果および安全性について検討したものであり、実臨床の現状と今後のバイオマーカー探索の必要性について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。

（総字数６００字）

（令和２年１月２７日）