

原 著 (第23回若手奨励賞受賞論文)

胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果と免疫関連副作用 (irAE) との関連性についての検討

藤井祥平^{1,2)}, 中村文香²⁾, 佐藤康史²⁾, 岸和弘³⁾, 吉田守美子⁴⁾, 三井康裕²⁾, 藤野泰輝²⁾, 北村晋志²⁾, 岡本耕一²⁾, 宮本弘志²⁾, 六車直樹²⁾, 高山哲治²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

³⁾徳島市民病院内科

⁴⁾徳島大学病院内分泌・代謝内科

(令和2年5月29日受付) (令和2年7月17日受理)

近年、胃癌において免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性が報告され、標準治療に位置付けられた。肺癌等では免疫関連副作用 (irAE) の発現と効果の関連性について指摘されているが、消化管腫瘍における報告はほとんどない。そこで今回われわれはnivolumab治療を行った胃癌29例を対象に、治療効果、irAEの発現状況、irAEと効果の関連性について後方視的に検討した。その結果、15例 (52%) にirAEを認め、grade 3以上は4例 (14%) で肝機能障害2例、1型糖尿病2例、副腎障害1例であった。irAEの有無で全生存期間を比較したところ、irAEあり群では12.0ヵ月、なし群3.25ヵ月 ($p=0.164$) と関係性が示唆された。今後、irAEの機序の解明や臨床データの蓄積によりirAEとICI効果の関連性についてのエビデンスの構築が望まれる。

背 景

近年、種々の悪性腫瘍の治療において免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は大きな効果を示しており、その適応を広げている。切除不能進行・再発胃癌においてもPD-1受容体拮抗薬であるnivolumabが、ATTRACTION-2試験¹⁾で有用性を認め実臨床で広く用いられるようになった。しかしながら、ICI治療は過度の免疫反応による副作用 (immune-related Adverse Events: irAE) を多く伴い、多くの臓器におい

て自己免疫疾患に似た症状を起こすことが報告されている。一方、irAEの発現と効果の関連について、悪性黒色腫や非小細胞肺癌での報告²⁻⁵⁾はあるが、これまで消化管腫瘍における詳細な報告はされていない。

そこで、本研究では胃癌症例におけるICI治療のirAEと治療効果、およびそれらの関連性について検討した。

対象と方法

2017年10月から2019年12月にかけて、徳島大学病院消化器内科、徳島市民病院内科でnivolumab治療を受けた胃癌症例で、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 2以下かつResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインVersion 1.1における標的病変を有する29例を対象とした。治療効果、irAEの発現状況、irAEと効果の関連性について後方視的に検討した。irAEのgradeはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0に従って評価した。治療効果判定はRECISTに基づいて行った。2群間の比較にはFisherの正確検定、t検定を用いた。生存期間についてはKaplan-Meier法、log-rank検定を用いて検討した。

本研究は、徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会 (承認番号: 3095)、徳島市民病院倫理委員会 (承認番号: R02-02) の承認を受けて実施した。

結 果

1. 患者背景

全29例の年齢中央値は66歳 (IQR 60-69), 男女比は17:12であった。ECOG PS 0が10例, 1が11例, 2が8例であった。転移臓器数2未満が19例, 2以上が10例であった。病期 Stage IVが16例, 再発症例が13例であった。前治療レジメン数2が15例, 3以上が14例であった。病理組織型は, 分化型が8例, 未分化型が21例であった。HER2陰性が20例, 陽性が9例であった。各項目についてirAEのあり15例となし14例で比較検討を行ったが, いずれも有意差は認めなかった (Table 1)。

2. 効果

全症例の全生存期間 (overall survival: OS) の中央値は6.0ヵ月 (95%信頼区間: 3-14), irAEあり群は12.0ヵ月 (2.5-18), irAEなし群は3.25ヵ月 (2.5-8)であった。irAEあり群でComplete Response (CR)を1例 (7%), irAEなし群でPartial Response (PR)を1例 (7%)認め, 全症例の奏効率は7%であった。病勢制御率はirAEあり群でStable Disease (SD)を3例認め27%, irAEなし群ではSDを1例認め14%であり, irAEあり群で病勢制御が良い傾向がみられた (Table 2)。

3. OSに対する単変量解析

年齢, 性別, irAEの有無, PS, 転移臓器数, 病期,

組織型, HER2でOSに対する単変量解析を行った (Table 3)。PS 0と1以上で比較すると, PS 0で有意にOSが長く (18ヵ月 vs 3ヵ月, $p < 0.01$), 生存期間の因子であることが示唆された。その他の項目では有意差は見られなかったが, irAEを認めた群 (12ヵ月 vs 3.25ヵ月, $p = 0.164$), 転移臓器数が2未満の群 (8ヵ月 vs 4ヵ月, $p = 0.0837$), 組織型が分化型の群 (18ヵ月 vs 5ヵ月, $p = 0.175$)でOSが長い傾向がみられた。さらにirAE grade 3以上とgrade 2以下で比較したところ, 有意差は見られなかったがgrade 3以上のirAEが出現した群でOSが長い傾向がみられた (12ヵ月 vs 5ヵ月, $p = 0.244$) (Figure 1)。

4. irAE

irAEは皮膚障害, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 倦怠感, 肝機能障害, 間質性肺疾患, 甲状腺機能障害, 副腎障害, 1型糖尿病を認めた。皮膚障害, 食欲不振, 倦怠感は比較的多くの症例で見られたが, そのほとんどが軽症であった。irAEのほとんどは投与後1ヵ月以内に発現がみられたが, 内分泌系の副作用は比較的遅い時期に発症する傾向がみられた (Table 4)。

irAEを認めた15例のswimmer plotを示す (Figure 2)。CR症例は, 治療開始後5ヵ月後でCRが得られた。治療開始後5ヵ月でgrade 4の1型糖尿病, grade 2の甲状腺機能障害を認め, 6.5ヵ月でgrade 3の副腎障害を認

Table 1 患者風景

		全症例 29例	irAEあり 15例	irAEなし 14例	P値
年齢	65歳未満	12 (41%)	7 (47%)	5 (36%)	0.71
	65歳以上	17 (59%)	8 (53%)	9 (64%)	
性別	男性	17 (59%)	9 (60%)	8 (57%)	1
	女性	12 (41%)	6 (40%)	6 (43%)	
ECOG PS	0	10 (34%)	5 (33%)	5 (36%)	1
	≥ 1	19 (66%)	10 (67%)	9 (64%)	
転移臓器数	< 2	19 (66%)	9 (60%)	10 (71%)	0.7
	≥ 2	10 (34%)	6 (40%)	4 (29%)	
病期	Stage IV	16 (55%)	8 (53%)	8 (57%)	1
	再発	13 (45%)	7 (47%)	6 (43%)	
前治療レジメン数	2	15 (52%)	9 (60%)	6 (43%)	0.466
	> 2	14 (48%)	6 (40%)	8 (57%)	
組織型	分化型	8 (28%)	6 (40%)	2 (14%)	0.215
	未分化型	21 (72%)	9 (60%)	12 (86%)	
HER2	陰性	20 (69%)	9 (60%)	11 (79%)	0.427
	陽性	9 (31%)	6 (40%)	3 (21%)	

irAE, immune-related Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2, human epidermal growth factor receptor type2

Table 2 効果

	全症例 29例	irAEあり 15例	irAEなし 14例
最良効果 (RECIST v. 1. 1)			
CR (完全奏功)	1 (3%)	1 (7%)	0
PR (部分奏功)	1 (3%)	0	1 (7%)
SD (安定)	4 (14%)	3 (20%)	1 (7%)
PD (進行)	23 (79%)	11 (73%)	12 (86%)
奏効率 (CR+PR)	2 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
P 値		P=1. 0	
病勢制御率 (CR+PR+SD)	6 (20%)	4 (27%)	2 (14%)
P 値		P=0. 65	

irAE, immune-related Adverse Events; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, Complete Response; PR, Partial Response; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease

Table 3 OSに対する単変量解析

	症例数	OS	95% C. I.	P 値
年齢	65歳未満	12	10. 0	0. 598
	65歳以上	17	3. 5	
性別	男性	17	5. 0	0. 292
	女性	12	10. 0	
irAE	あり	15	12. 0	0. 164
	なし	14	3. 25	
ECOG PS	0	10	18. 0	P<0. 01
	≥ 1	19	3. 0	
転移臓器数	< 2	19	8. 0	0. 0837
	≥ 2	10	4. 0	
病期	Stage IV	16	7. 0	0. 543
	再発	13	3. 5	
組織型	分化型	8	18. 0	0. 175
	未分化型	21	5. 0	
HER2	陰性	20	4. 5	0. 508
	陽性	9	14. 0	

OS, overall survival; 95% C. I., 95% Confidence Interval; irAE, immune-related Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2, human epidermal growth factor receptor type2

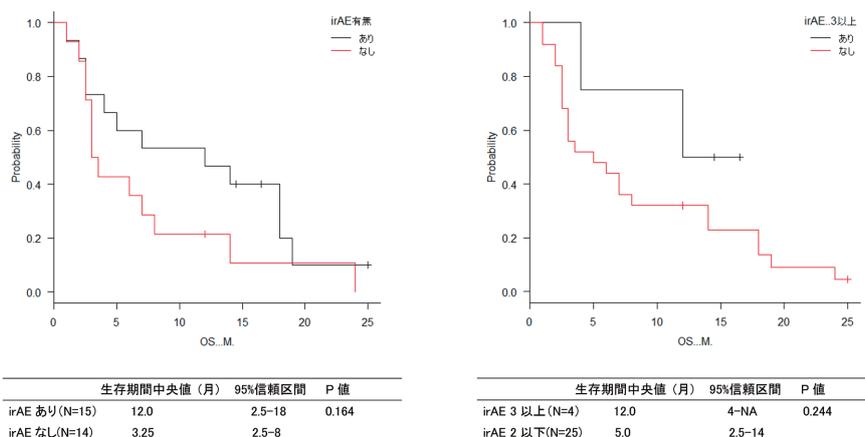


Figure 1 生存曲線

めたが、ホルモン補充療法を併用し、その後もICI治療を継続できている。同様に甲状腺機能障害・副腎障害・1型糖尿病を併発したもう1例も、治療を継続し、SDを10. 5ヵ月維持することができた。肝障害の1例はステロイド治療後にnivolumabを再開し後治療も行った。もう1例はステロイド治療にて肝障害は改善したものの、その期間に原疾患の増悪を認めた。副作用によるnivolumabの中止は、この肝障害の1例と間質性肺疾患の1例 (grade 1, 原疾患の急速な増悪あり) の計2例であった。nivolumab治療を長く続けることができた症

例ではOSが長い一方で、nivolumab治療の期間が短い症例でも後治療を長く続けることができた症例も認めた。

考 察

PD-1受容体拮抗薬であるnivolumabは、2014年に悪性黒色腫に適応を得られてから、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫など適応を広げてきた。切除不能進行・再発胃癌においても、ATTRACTION-2試験で有用性を認め、本邦でも3次治療として2017年9月から

Table 4 irAEの種類, 頻度, grade (CTCAE)

irAE	Any grade N (%)	Grade 3 - 4 N (%)	発現までの期間 (日)(範囲)
皮膚障害	5 (17%)	0	21 (2-126)
嘔吐	1 (3%)	0	3
下痢	1 (3%)	0	28
食欲不振	3 (10%)	0	14 (4-21)
倦怠感	2 (7%)	0	23 (4-42)
肝機能障害	2 (7%)	2 (7%)	14 (14, 14)
間質性肺疾患	1 (3%)	0	7
甲状腺機能障害	3 (10%)	0	56(28-153)
副腎障害	2 (7%)	1 (3%)	144(83-205)
1型糖尿病	2 (7%)	2 (7%)	151(149-153)

irAE, immune-related Adverse Events; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

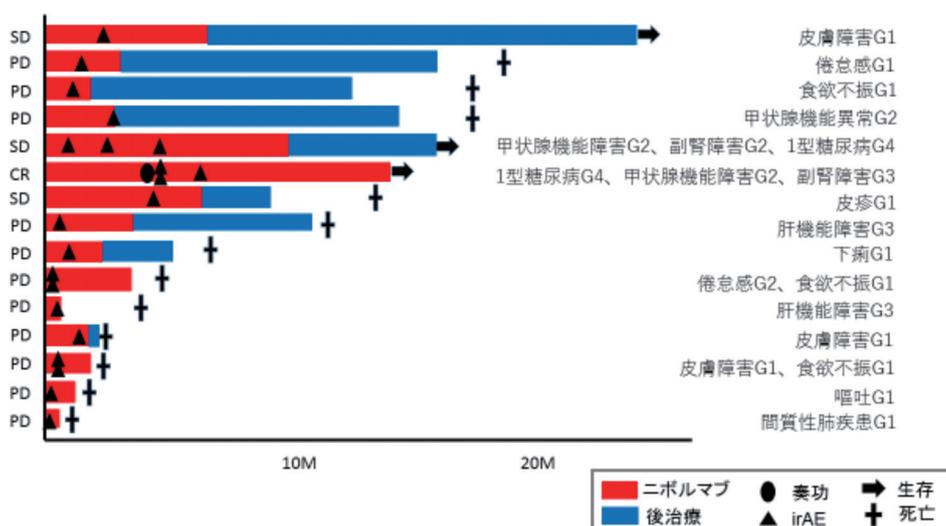


Figure 2 irAE 症例の swimmer plot

用いられている。

ATTRACTION-2試験での nivolumab の胃癌に対する奏効率と病勢制御率はそれぞれ11.2%, 40%であった。2年生存率は10.6%であるが, PR・CR 症例では2年生存率が61.3%と良好な成績を収めている⁶⁾。有効な症例には治療を長く続けることができる一方で, 無効な症例では1コースで終了することも多く, 有効な症例の患者背景やバイオマーカー等の発見が重要であると考えられる。本研究では, 奏効率は7%で, 病勢制御率は20%であった。ATTRACTION-2試験と比較しやや成績は劣っているが, 本研究の症例の中にはPS2の症例が8例含まれておりその影響が考えられる。

悪性黒色腫や非小細胞肺癌においては, PD-L1発現割合がPD-1受容体拮抗薬の有用性予測のバイオマーカーである⁷⁾ことが知られている。一方, ATTRACTION-2試験では, PD-L1発現率(1%未満/以上)でPFSとOSが比較されたが, 大きな差は認められなかった。Microsatellite instability-high (MSI-H)やEpstein-Barr Virus (EBV)陽性が, 効果予測因子となる可能性が指摘されているが, まだ明らかな結果は出ていない。

悪性黒色腫や非小細胞肺癌でirAEを認めた患者で, OSが長い傾向にあることが知られており, 今回, 胃癌でも同様の結果が得られるかを検討した。有意差は得られなかったものの, irAEを認めた群でOSが長い傾向

がみられ、今後症例を重ねることで有意な結果が得られる可能性も期待される。2020年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) で ATTRACTION-2試験の3年間のフォローアップデータ⁸⁾が発表され、irAEの有無と予後の関係性について紹介された。このデータでも同様の結果が報告されており今回の検討結果を支持するといえる。

結 語

胃癌におけるirAEの程度は全体に軽微で1ヵ月以内に起こることが多かった。少数ではあるが、1型糖尿病、副腎障害など重篤な副作用も経験した。内分泌系のirAEはステロイドの併用で治療を継続することが可能であった。胃癌に対するnivolumab治療において、irAEと治療効果の相関性が示唆された。今後、irAEの機序の解明や臨床データの蓄積によるエビデンスの構築が望まれる。

文 献

- 1) Kang, Y. K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M. H., *et al.*: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, **390**: 2461-71, 2017
- 2) Freeman-Keller, M., Kim, Y., Cronin, H., Richards, A., *et al.*: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.*, **22**: 886-94, 2016
- 3) Nakamura, Y., Tanaka, R., Asami, Y., Teramoto, Y., *et al.*: Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol.*, **44**: 117-22, 2017
- 4) Toi, Y., Sugawara, S., Kawashima, Y., Aiba, T., *et al.*: Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist.*, **23**: 1358-65, 2018
- 5) Sato, K., Akamatsu, H., Murakami, E., Sasaki, S., *et al.*: Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer.*, **115**: 71-4, 2018
- 6) Chen, L. T., Satoh, T., Ryu, M. H., Chao, Y., *et al.*: A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer.*, **23**: 510-9, 2020
- 7) Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., *et al.*: Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.*, **36**: 1675-84, 2018
- 8) Chen, L-T., Kang, Y-K., Satoh, T., Chao, Y., *et al.*: A phase III study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2): Three-year update data. *Journal of Clinical Oncology.*, **38**: 383, 2020

Correlation between effects of checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with gastric cancer

Shohei Fujii^{1,2)}, Fumika Nakamura²⁾, Yasushi Sato²⁾, Kazuhiro Kishi³⁾, Sumiko Yoshida⁴⁾, Yasuhiro Mitsui²⁾, Yasuteru Fujino²⁾, Shinji Kitamura²⁾, Koichi Okamoto²⁾, Hiroshi Miyamoto²⁾, Naoki Muguruma²⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Internal Medicine, Tokushima municipal hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, immune checkpoint inhibitors (ICI) have been approved for use in advanced gastric cancer (AGC) based on the positive results of ATTRACTION-2 trial in Japan. There has been accumulating evidence that the development of immune-related adverse events (irAE) may be associated with a response to ICI therapy, particularly in lung cancer, although little is known about these correlations in gastrointestinal cancer. To investigate the efficacy and irAE of ICI treatment and their correlation in AGC, we retrospectively examined 29 patients with AGC who received nivolumab therapy in our departments. Among them, 15 patients (52%) developed irAEs including 4 patients (14%) for grade 3 irAEs; liver dysfunction (n=2), type 1 diabetes mellitus (n=2) and adrenal insufficiency (n=1). The median overall survival was 12.0 months in the irAE group and 3.25 months in the non-irAE group (p=0.164), which suggested the relationship between the effects and irAEs in ICI treatment of AGC. Further research is required to understand the implications of irAE characteristics on ICI response in GCA patients.

Key words : Immune-checkpoint inhibitors, Gastric cancer, Immune-related adverse events, Nivolumab