

## 論文の内容の要旨

氏名：小 林 玄 機

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Continuous vs. Fixed 2-year Duration Immune Checkpoint Inhibitor Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Single Institution Database Analysis

(進行非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の適正投薬期間の後ろ向き検討)

### <背景>

進行非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬の登場で飛躍的に予後が延長したが、長期奏効例においては、いつまで治療を継続すべきかは明らかとなっていない。過去ならびに現在の企業治験では、免疫チェックポイント阻害薬の治療期間を最大 2 年間と定めて、それまで定期投与した後、一旦休薬するプロトコルが多いが、一方で許容できない有害事象もしくは病勢増悪を認めるまで治療継続を実施するプロトコルもある。さらに探索的な検討となるが、CheckMate153 試験においては、1 年で休薬するよりも治療を継続した方が予後は良好であったという報告もある。

今回、進行非小細胞肺癌を対象に、免疫チェックポイント阻害薬を長期使用した症例で、適切な治療期間の検討を後ろ向きに行った。

### <方法>

静岡がんセンターで 2019 年 8 月 31 日までに、進行肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を含んだレジメンで治療を受けた症例をすべて抽出し、その中で 2 年間以上免疫チェックポイント阻害薬での治療を継続出来た症例を詳細に検討を行った。

### <結果>

#### <全体の症例について>

検討期間中に 425 例が進行肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を含んだレジメンで治療を行っていた。その中で、systemic な腫瘍増悪なく、2 年間治療を継続出来た症例は 41 例存在し、41 例中 29 例は 2 年経過しても治療を継続した群で、12 例は 2 年で治療中止した群であった。

#### <2 年間治療が継続出来た症例について>

Figure2A では免疫チェックポイント阻害薬治療開始から 2 年経過した時点を起点に治療成功期間の生存曲線であり、中央値は 48.3 ヶ月であった。サブ解析で 2 年を超えて治療を継続した群と 2 年で治療を中止した群の患者背景を Supplemental table2、生存曲線を Figure2B に示す。2 年間治療を継続した群の免疫チェックポイント阻害薬での治療成功期間中央値は 48.3 ヶ月で、2 年で治療を中止した群は未到達であった。Figure2B や Supplemental table3 が示すように、両群の治療成功期間において独立した予後規定因子はみとめなかった。

#### <41 例の臨床経過>

Figure3A に 2 年で治療を中止した症例、3B に 2 年を超えて治療を継続した症例のスーマープロットを示す。Figure3A では毒性中止は 8%で、一方 Figure3B では 24%が毒性中止を経験した。両群統計学的な差は認めなかったが、治療を継続することで毒性中止にいたるような有害事象は増える傾向になった。

### <結論>

進行期非小細胞肺癌において、2 年間の免疫チェックポイント阻害薬を継続出来た症例は、治療を中止しても継続した症例と比較して効果は変わりなく、また有害事象も発症頻度が少ない傾向にあった。