

【速報】

CheckMate649 試験、ATTRACTION-4 試験の概要ならびに HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌の一次治療における化学療法とニボルマブ併用に関する胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名：CheckMate 649 試験

文献：First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial

著者：*Yelena Y Janjigian, *Kohei Shitara, Markus Moehler, Marcelo Garrido, Pamela Salman, Lin Shen, Lucjan Wyrwicz, Kensei Yamaguchi, Tomasz Skoczylas, Arinilda Campos Bragagnoli, Tianshu Liu, Michael Schenker, Patricio Yanez, Mustapha Tehfe, Ruben Kowalyszyn, Michalis V Karamouzis, Ricardo Bruges, Thomas Zander, Roberto Pazo-Cid, Erika Hitre, Kynan Feeney, James M Cleary, Valerie Poulart, Dana Cullen, Ming Lei, Hong Xiao, Kaoru Kondo, Mingshun Li, Jaffer A Ajani. *共同筆頭著者

掲載雑誌：The Lancet. 2021(398) 27-40

研究資金：Bristol Myers Squibb, in collaboration with Ono Pharmaceutical

CheckMate 649 試験のデザイン

CheckMate 649 試験¹⁾は、日本を含む全世界で実施された第 III 相試験であり、HER2 陽性を除く治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌/食道腺癌に対する一次治療において、化学療法（カペシタビン+オキサリプラチン併用[CapeOX]療法もしくは 5-FU/レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用[FOLFOX]療法）をコントロールとして、イピリムマブ+ニボルマブもしくは化学療法+ニボルマブ併用の優越性が検討された。試験途中においてイピリムマブ+ニボルマブ群の登録が中止され、計 1581 例が化学療法もしくは化学療法+ニボルマブ併用群に割り付けられた。主要評価項目は CPS (combined positive score: 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞[マクロファージ及びリンパ球]の数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値)が 5 以上のサブセットにおける無増悪生存期間(PFS) と全生存期間(OS) であり、CPS が 5 以上のサブセットにおける OS で統計的に有意な延長が示されれば、閉手順を用いて α エラーを副次的な評価項目である CPS が 1 以上のサブセット、さらには全登録例における OS の比較についても順次解析を行う計画であった。

本論文における結果の要約

本試験では、PD-L1 の発現は 28-8 抗体を用いた免疫組織染色にて評価された。CPS が 5 以上は 955 例であり、全登録例の約 60%であった。CPS が 5 以上のサブセットにおける PFS は化学療法+ニボルマブ群で有意に延長し（中央値 7.7 カ月 vs. 6.1 カ月, HR 0.68, 98% CI 0.56–0.81, $P < 0.0001$: 有意水準 0.02)、奏効割合は化学療法+ニボルマブ群が高かった (60% vs. 45%)。また、中間解析において OS も有意に化学療法+ニボルマブ群で延長していた (中央値 14.4 カ月 vs. 11.1 カ月, HR 0.71, 98.4% CI 0.59–0.86, $P < 0.0001$: 有意水準 0.016)。さらに、副次評価項目である CPS が 1 以上のサブセットもしくは全登録例のいずれにおいても有意な OS の延長が示された (全登録例における OS 中央値 13.8 カ月 vs. 11.6 カ月, HR 0.80, 99.3% CI 0.68–0.94, $P < 0.0001$: 有意水準 0.007)。CPS が 5 以上のサブセットにおける Grade3 以上の治療関連有害事象の頻度は 59%と 44%であった。

本論文における結語

ニボルマブは、前治療歴のない治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌/食道腺癌患者を対象に、化学療法との併用で、化学療法単独と比較して、OS と PFS を延長し、許容できる安全性プロファイルを示した初めての PD-1 阻害剤である。

ニボルマブと化学療法の併用は、これらの患者さんに対する新しい標準的な第一選択治療となり得る。

試験名 : ATTRACTION-4 試験

文献 : Nivolumab plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin versus placebo plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable advanced or recurrent HER2-negative gastric/gastroesophageal junction cancer: a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial (ATTRACTION-4).

著者 : Yoon-Koo Kang, Li-Tzong Chen, Min-Hee Ryu, Do-Youn Oh, Sang Cheul Oh, Hyun Cheol Chung, Keun-Wook Lee, Takeshi Omori, Kohei Shitara, Shinichi Sakuramoto, Ik-Joo Chung, Kensei Yamaguchi, Ken Kato, Sun Jin Sym, Shigenori Kadowaki, Kunihiro Tsuji, Jen-Shi Chen, Li-Yuan Bai, Sung-Yong Oh, Yasuhiro Choda, Hisateru Yasui, Kentaro Takeuchi, Yoshinori Hirashima, Shunsuke Hagihara, Narikazu Boku.

掲載雑誌 : Lancet Oncol (in press).

研究資金 : Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Bristol-Myers Squibb.

ATTRACTION-4 試験のデザイン

ATTRACTION-4 試験²⁾は、アジア (日本・韓国・台湾) にて実施された第 II/III 相試験であり、HER2 陰性の未治療胃癌患者に対する標準治療 (S-1 とオキサリプラチンの併用 [SOX]療法もしくは CapeOX 療法) に対するニボルマブの上乗せによる PFS と OS における優越性が検討された (PFS と OS とともに主要評価項目)。

本論文における結果の要約

第 III 相パートにおいて 724 例がランダム化され、主要評価項目の一つである中央判定による有意な PFS の延長が中間解析において示された (PFS 中央値; 化学療法+ニボルマブ群 10.45 カ月 vs. 化学療法+プラセボ群 8.34 カ月、HR 0.68, 98.51% CI 0.51-0.90, p=0.0007、有意水準 0.014)。最終解析においても有意な PFS の延長が確認されたものの、OS の有意な延長は示されなかった (OS 中央値 17.45 カ月 vs. 17.15 カ月、HR 0.90, 95% CI 0.75-1.08, p=0.257 : 有意水準 0.05)。サブセット解析では、韓国・台湾での HR は 0.77-0.78 であったが、日本での HR は 1.04 (生存期間の中央値 : ニボルマブ群 16.53 カ月、プラセボ群 19.12 カ月) であった。奏効割合は化学療法+ニボルマブ群で高かった (57.5% vs. 47.8%)。Grade3 以上の治療関連有害事象の頻度は 57.9%と 49.2%であった。標準治療群の後治療におけるニボルマブもしくはペムブロリズマブの使用割合は 27%であり、これまでの他の一次治療試験よりも標準治療群の OS が良好であった。本試験においては CPS を用いた解析は行われていない。

本論文における結語

ATTRACTION-4 試験において、主要評価項目の 1 つである PFS の有意な延長が示されたが、有意な OS の延長は示されなかった。許容できる安全性プロファイルであった。

<ガイドライン委員会のコメント>

以下の観点から、ガイドライン委員会は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌におけるニボルマブと化学療法を含む治療を推奨する。CPS が治療効果と関連することから、一次治療前に可能な限り PD-L1 検査を実施することが望ましい。

HER2 陰性の胃癌・胃食道接合部癌に対する一次治療において、CPS5 以上の症例には、化学療法*+ニボルマブ併用を推奨する。CPS5 未満の症例、もしくは PD-L1 検査実施が不可能な場合は、全身状態や後治療への移行可能性などを考慮して、有効性とニボルマブ併用による副作用増加について十分説明を行った上で、化学療法単独の選択肢も含めて一次治療でのニボルマブ併用を検討することが望ましい。

*SOX 療法、CapeOX 療法、FOLFOX 療法

- ① CheckMate649 試験では、化学療法+ニボルマブ併用群において、CPS 5 以上のサブセットにおける PFS と OS は有意に延長し、奏効割合は化学療法+ニボルマブ群で高かった。また、CPS1 以上のサブセットもしくは全登録例のいずれにおいても有意な延命効果が示された。PD-L1 発現率別の解析結果では、PFS 及び OS、奏効率の CPS 別スコアが解析され、CPS が 5 未満/5 以上の PFS の HR はそれぞれ 0.93/0.69 であった。また、OS における HR は、それぞれ 0.94/0.70 であった。奏効割合は、CPS が 5 未満

では 55% vs. 46%であり、CPS5 以上では 60% vs. 45%と約 10%程度の上乗せがあった。

- ② ATTRACTION-4 試験では、PFS の有意な延長が示されたが、OS の延長は示されなかった。標準治療群の後治療における免疫チェックポイント阻害薬の使用割合は 27% であり、他試験よりも標準治療群の OS が良好であった。
- ③ CheckMate649 試験、ATTRACTION-4 試験ともに日本人が含まれており、日本人患者に対するニボルマブ併用の安全性が確認されている。また、両試験とも、ニボルマブ併用時には、副作用の発現が増加することが報告されており、CheckMate649 試験における重篤な副作用は全 Grade で 22% vs. 12%、Grade3 以上では 17% vs. 10%であった。

CheckMate 649 試験及び ATTRACTION-04 試験でニボルマブ+化学療法による PFS の延長及び腫瘍縮小効果の向上が一貫して認められたことは、HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する一次治療としてのニボルマブ+化学療法の有効性の確からしさが再現性をもって示されていると考えられる。また、CheckMate 649 試験では、PD-L1 の発現状況に関わらない全登録例において、ニボルマブ+化学療法による OS の有意な延長が示されたが、CPS5 未満のサブセットでは延命効果は十分とはいえない。一方、ATTRACTION-4 試験では、OS に有意な差は認められなかった。特に日本人サブセットでの化学療法単独群の生存期間中央値は 19.1 カ月と長く、HR は 1.04 であった。これは、本邦では三次治療以降でニボルマブが保険償還され、広く使用されていることが第一の要因であると考えられる。

以上より、治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する一次治療における免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブと化学療法の併用により CheckMate 649 試験では有意な PFS と OS の延長が示され、また日本、韓国、台湾で行われた ATTRACTION-4 試験においても有意な PFS の延長が示されており、一次治療におけるニボルマブと化学療法の併用は推奨されるレジメンとした。ただし、ニボルマブによる副作用は治療期間が長いほど頻度が高くなるため、特に CPS5 未満の場合には、三次治療以降での使用機会の可能性を考慮して治療戦略を慎重に検討する必要がある。

CheckMate649 の試験群のレジメンは CapeOX、FOLFOX、ATTRACTION-4 試験のレジメンは SOX、CapeOX とニボルマブの併用でありこのレジメンが推奨される。

PD-L1 の発現状況 (CPS) によりニボルマブの上乗せ効果について異なる傾向が示唆されていることから、可能な限り PD-L1 検査を実施することが望ましいとした。

本速報は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン (冊子体) 改訂までの暫定的なものとして記載した。

文 献

1. Yelena Y Janjigian, Kohei Shitara, Markus Moehler, Marcelo Garrido, Pamela Salman, Lin Shen, Lucjan Wyrwicz, Kensei Yamaguchi, Tomasz Skoczylas, Arinilda Campos Bragagnoli, Tianshu Liu, Michael Schenker, Patricio Yanez, Mustapha Tehfe, Ruben Kowalyszyn, Michalis V Karamouzis, Ricardo Bruges, Thomas Zander, Roberto Pazo-Cid, Erika Hitre, Kynan Feeney, James M Cleary, Valerie Poulart, Dana Cullen, Ming Lei, Hong Xiao, Kaoru Kondo, Mingshun Li, Jaffer A Ajani.
First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastrooesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021(398) 27-40.
2. Yoon-Koo Kang, Li-Tzong Chen, Min-Hee Ryu, Do-Youn Oh, Sang Cheul Oh, Hyun CheolChung, Keun-Wook Lee, Takeshi Omori, Kohei Shitara, Shinichi Sakuramoto, Ik-Joo Chung, Kensei Yamaguchi, Ken Kato, Sun Jin Sym, Shigenori Kadowaki, Kunihiro Tsuji, Jen-Shi Chen, Li-Yuan Bai, Sung-Yong Oh, Yasuhiro Choda, Hisateru Yasui, Kentaro Takeuchi, Yoshinori Hirashima, Shunsuke Hagihara, Narikazu Boku.
Nivolumab plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin versus placebo plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable advanced or recurrent HER2-negative gastric/gastroesophageal junction cancer: a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial (ATTRACTION-4). *Lancet Oncol* (in press).