

【速報】

ATTRACTION-3 試験の概要ならびに進行食道癌治療における
ニボルマブに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント

【ATTRACTION-3 試験】

文 献 : Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to one prior chemotherapy (ATTRACTION-3): a randomised, open-label, phase 3 trial

著 者 : Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y, for the ATTRACTION-3 Study Group

掲載雑誌 : Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1506-1517

研究資金 : 小野薬品工業

ATTRACTION-3 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含めて全世界の 8 カ国から 90 施設が参加した、非盲検無作為化第 III 相試験である。対象は、年齢 20 歳以上、切除不能の食道扁平上皮癌または腺扁平上皮癌で、プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジン系薬剤を併用した前化学療法 1 レジメンに不応または不耐の患者であった。不応の定義は、i) 前化学療法もしくは化学放射線療法中、または最終投与後 8 週以内の進行、ii) 前治療において、2 回以上連続した検査で完全寛解が確定していた場合には、最終投与から 24 週以内の再発、または iii) 根治切除に伴う術前または術後補助療法の最終投与から 24 週以内の再発であった。また、標的または非標的病変を有し、ECOG PS 0-1 の、適切な臓器機能を有する患者が適格であった。

登録患者は、ニボルマブ (240mg/body, 2 週毎) 群もしくは標準化学療法群に 1:1 で割り付けられた。標準化学療法群は、パクリタキセル (100mg/m², days 1, 8, 15, 22, 29, 36, 7 週毎) もしくはドセタキセル (75mg/m², 3 週毎) が、担当医により選択された。層別因子として、地域、転移臓器個数 (≤ 1 vs ≥ 2)、PD-L1 発現 ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$) が用いられた。主要評価項目は全生存期間で、化学療法群に対するニボルマブ群の期待ハザード比を 0.70 と設定し、その優越性を検証する試験であった。

本論文における結果の要約

2016 年 1 月から 2017 年 5 月まで 419 例 (ニボルマブ群 : 210 例、化学療法群 : 209 例) が登録された。全生存期間中央値は、標準化学療法群 8.4 か月 (95%信頼区間 7.2-9.9 か月) に対して、ニボルマブ群 10.9 か月 (95%信頼区間 9.2-13.3 か月) であり、全生存期間におけるニボルマブ群の優越性が証明された (ハザード比 0.77、95%信頼区間 0.62-0.96、 $p=0.019$)。PD-L1 発現割合別の解析では、その発現割合に依らず、ニボルマブが上回る結果であった。一方、無増悪生存期間は、標準化学療法群 3.4 か月 (95%信頼区間 3.0-4.2 か月)、ニボルマブ群 1.7 か月 (95%信頼区間 1.5-2.7 か月)、ハザード比 1.08 (95%信頼区間 0.87-1.34) と、有意差を認めなかった。両群とも 50%以上の症例で後治療が行われた。

ニボルマブ群における主な有害事象は、皮疹 (11%)、下痢 (11%)、食欲不振 (8%)、標準化学療法群で

は、脱毛（47%）、好中球減少症（37%）、白血球減少（35%）であった。治療に関連する重篤な有害事象発生割合はニボルマブ群、標準化学療法群でそれぞれ16%、23%、治療関連死亡は1%ずつ認められた。

本論文における結語

ニボルマブ療法は、パクリタキセルまたはドセタキセルに対する有意な全生存期間の延長を示し、プラチナおよびフッ化ピリミジンによる一次治療に不応の食道扁平上皮癌の二次化学療法として、新たな標準治療となり得る。

<ガイドライン委員会のコメント>

本邦における切除不能進行・再発食道癌の二次化学療法として、パクリタキセル、ドセタキセルが標準治療として位置づけられているが (CQ28)、今回の試験において、ニボルマブ療法が、パクリタキセル療法あるいはドセタキセル療法よりも生存期間を延長することが確認された。

【ニボルマブ療法】

ガイドライン委員会は、以下の根拠から、二次治療としてニボルマブ療法を強く推奨 (エビデンスの強さ A) する。

- ① **ATTRACTION-3** 試験において、二次化学療法の標準治療であるパクリタキセルあるいはドセタキセル単独療法に対して全生存期間における優越性が検証されていること
- ② **ATTRACTION-3** 試験において、日本人患者がニボルマブ群に 136 名 (64.8%)、化学療法群に 138 名 (66.3%) 登録され、日本人サブセットにおいても 忍容性が確認されており、探索的な解析ではあるが、全体の成績と同様に有効性のエンドポイントにおいてニボルマブ群の治療成績が良好であったこと (高橋ら、日本癌治療学会 2019)

ただし、無増悪生存期間においては、有意差を認めないものの、標準化学療法群と比してニボルマブ群において早期増悪症例が比較的多い傾向があったため、有効性が認められない場合には速やかに、パクリタキセル療法やドセタキセル療法など三次治療への移行を検討することが望ましい。

有害事象の発生割合は許容内と考えられ、標準化学療法群において認められた好中球減少、発熱性好中球減少、食欲不振、末梢神経障害などは、ニボルマブ群で有意に低かったが、同時に間質性肺炎、肺臓炎による死亡を 2 例に、Grade 4 の糖尿病ケトアシドーシスを 1 例に認めており、ニボルマブ療法において免疫関連有害事象の発生には特に注意が必要である。

二次化学療法の推奨レジメン

切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU 療法に不応の場合、二次治療として PD-L1 の発現によらず、ニボルマブ療法を行うことを強く推奨する。(合意率 78%[18/23]、エビデンスの強さ A)

強く推奨：ニボルマブ療法

弱く推奨：パクリタキセル単独療法、ドセタキセル単独療法、ペムブロリズマブ療法(MSI-High 症例)

全身状態が良好ならば、二次化学療法までに用いられていない薬剤を用いた三次化学療法を考慮する。

また、本速報作成時において、ニボルマブと他の化学療法との併用療法については臨床試験に基づく結果は報告されていない。また、大腸癌以外の固形癌を対象とした KEYNOTE-158 および、大腸癌を対象とした KEYNOTE-164 試験において、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する、またはミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) を有し、標準治療不応となった固形癌に対するペムブロリズマ

ブ療法の有効性および安全性が示された。これを受けて、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する、標準的な治療が困難な固形癌に対するペムブロリズマブ療法（200mg、3 週毎）が承認され、食道癌においても治療選択肢となり得る。ただし KEYNOTE-158 試験に食道癌は含まれておらず、MSI-High を有する食道癌に対するペムブロリズマブ療法効果について、十分なデータはない。