

2022年6月13日

【速報】

CheckMate 648 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、イピリム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

【CheckMate 648 試験】

文献: Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma

著者: Doki Y, Ajani, JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y, CheckMate 648 Trial Investigators

掲載雑誌: New England Journal of Medicine. 2022 Feb; 386:449-462

研究資金: ブリストルマイヤーズスクイブ、小野薬品工業株式会社

CheckMate 648 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含む世界 26 カ国から 187 施設が参加した、ランダム化第 III 相比較試験である。対象は、年齢 18 歳以上で前治療歴を有さず、根治的治療適応のない切除不能進行・再発食道扁平上皮癌または腺扁平上皮癌患者であった。

登録患者はニボルマブ (240mg/body, 2 週毎) + 化学療法群、ニボルマブ (3mg/kg, 2 週毎) + イピリムマブ (1mg/kg, 6 週毎) 群、化学療法単独群のいずれかの群に 1:1:1 で割付けられた。層別因子は、腫瘍内 PD-L1 発現 (tumor proportion score: TPS)、地域、ECOG PS、転移臓器個数であった。化学療法は、4 週間サイクルのシスプラチン (80mg/m², day1) + 5-FU (800mg/m², day1-5) であった。ニボルマブおよび、ニボルマブ + イピリムマブは、最長 2 年間投与された。

主要評価項目は全生存期間と無増悪生存期間で、階層的検定手順により先ず TPS \geq 1% の集団において解析され、続いて全ランダム化集団が解析された。

本論文における結果の要約

2017 年 6 月から 2019 年 11 月までの間に 970 名がランダム割付けされた (ニボルマブ + 化学療法群 321 名; ニボルマブ + イピリムマブ群 325 名; 化学療法単独群 324 例)。

TPS \geq 1 集団における全生存期間中央値は、ニボルマブ + 化学療法群 15.4 か月 (95%信頼区間 11.9-19.5 か月)、ニボルマブ + イピリムマブ群 13.7 か月 (95%信頼区間 11.2-17.0 か月) と、それぞれ化学療法単独群 9.1 か月 (95%信頼区間 7.7-10.0 か月) に対しいずれも有意に上回った。さらに全ランダム化集団において、全生存期間中央値はそれぞれ 13.2 か月 (95%信頼区間 11.1-15.7 か月)、12.7 か月 (95%信頼区間 11.3-15.5 か月)、10.7 か月 (95%信頼区間 9.4-11.9 か月) と、試験治療群がいずれも化学療法単独群を有意に上回った (表 1、2)。

TPS \geq 1% 集団のうち日本人 193 名における全生存期間中央値は、ニボルマブ + 化学療法群 17.3 か月 (95%信頼区間 12.1-27.7)、ニボルマブ + イピリムマブ群 20.2 か月 (95%信頼区間 14.6-27.1) であった。

化学療法単独群に対するハザード比はそれぞれ 0.53 (95%信頼区間 0.35–0.82)、0.46 (95%信頼区間 0.30–0.71) と、いずれも化学療法単独群を上回っていた。

表 1: 患者集団毎の全生存期間 (ニボルマブ+化学療法群 vs. 化学療法単独群)

| 患者集団 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|------------|-----|------|--------------------------------|--------|
| TPS \geq 1% | ニボルマブ+化学療法 | 158 | 15.4 | 0.54 (0.37–0.80)* ¹ | <0.001 |
| | 化学療法単独 | 157 | 9.1 | | |
| 全ランダム化 | ニボルマブ+化学療法 | 321 | 13.2 | 0.74 (0.58–0.96)* ² | 0.002 |
| | 化学療法単独 | 324 | 10.7 | | |

*¹ 99.5%信頼区間; *² 99.1%信頼区間

表 2: 患者集団毎の全生存期間 (ニボルマブ+イピリムマブ群 vs. 化学療法単独群)

| 患者集団 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|--------------|-----|------|--------------------------------|-------|
| TPS \geq 1% | ニボルマブ+イピリムマブ | 158 | 13.7 | 0.64 (0.46–0.90)* ³ | 0.001 |
| | 化学療法単独 | 157 | 9.1 | | |
| 全ランダム化 | ニボルマブ+イピリムマブ | 325 | 12.7 | 0.78 (0.62–0.98)* ⁴ | 0.01 |
| | 化学療法単独 | 324 | 10.7 | | |

*³ 98.6%信頼区間; *⁴ 98.2%信頼区間

ニボルマブ+化学療法群の無増悪生存期間中央値は、TPS \geq 1 集団において 6.9 か月 (95%信頼区間 5.7–8.3 か月) であり、化学療法単独群の 4.4 か月 (95%信頼区間 2.9–5.8 か月) を有意に上回った。全ランダム化集団においては有意差を認めなかった。ニボルマブ+イピリムマブ群は無増悪生存期間について、TPS \geq 1 集団、全ランダム化集団のいずれにおいても化学療法単独群に対する優越性を示さなかった (表 3、4)。

TPS \geq 1 集団のうち日本人における無増悪生存期間中央値は、ニボルマブ+化学療法群 7.0 か月 (95%信頼区間 5.7–9.6) で、化学療法単独群 4.2 か月 (95%信頼区間 2.8–5.8) に対しハザード比 0.56 (95%信頼区間 0.36–0.89) と有意に上回った。ニボルマブ+イピリムマブ群の無増悪生存期間中央値は 5.4 か月 (95%信頼区間 2.4–5.9) で、化学療法単独群に対する有意差を認めなかった (ハザード比 0.84、95%信頼区間 0.54–1.32)。

表 3: 患者集団毎の無増悪生存期間 (ニボルマブ+化学療法群 vs. 化学療法単独群)

| 患者集団 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|------------|-----|-----|--------------------------------|-------|
| TPS \geq 1% | ニボルマブ+化学療法 | 158 | 6.9 | 0.65 (0.46–0.92)* ⁵ | 0.002 |
| | 化学療法単独 | 157 | 4.4 | | |
| 全ランダム化 | ニボルマブ+化学療法 | 321 | 5.8 | 0.81 (0.64–1.04)* ⁶ | 0.04 |
| | 化学療法単独 | 324 | 5.6 | | |

*⁵ 98.5%信頼区間; *⁶ 98.5%信頼区間

表 4: 患者集団毎の無増悪生存期間 (ニボルマブ+イピリムマブ群 vs. 化学療法単独群)

| 患者集団 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|--------------|-----|-----|--------------------------------|------|
| TPS \geq 1% | ニボルマブ+イピリムマブ | 158 | 4.0 | 1.02 (0.73–1.43) ^{*7} | 0.90 |
| | 化学療法単独 | 157 | 4.4 | | |
| 全ランダム化 | ニボルマブ+イピリムマブ | 325 | 2.9 | 1.26 (1.04–1.52) ^{*8} | – |
| | 化学療法単独 | 324 | 5.6 | | |

^{*5} 98.5%信頼区間; ^{*6} 95%信頼区間

TPS \geq 1%集団において、ニボルマブ+化学療法群およびニボルマブ+イピリムマブ群の奏効割合は、53%、35%と、化学療法単独群 (20%) を上回った。奏効期間中央値は化学療法単独群 5.7 か月に対し、ニボルマブ+化学療法群、ニボルマブ+イピリムマブ群でそれぞれ 8.4 か月、11.8 か月であった。全ランダム化集団における奏効割合は、ニボルマブ+化学療法群 47%、ニボルマブ+イピリムマブ群 28%で、後者は化学療法単独群 (27%) と同程度であった。奏効期間中央値はそれぞれ 8.2 か月、11.1 か月、7.1 か月であった。

ニボルマブ+化学療法群、ニボルマブ+イピリムマブ群、化学療法単独群における Grade 3 以上の治療関連有害事象の発生割合は、47%、32%、36%であり、ニボルマブ+イピリムマブ群、化学療法単独群と比較し、ニボルマブ+化学療法群において高かった。また、治療中止に至った有害事象発生割合はそれぞれ 34%、18%、19%と、ニボルマブ+化学療法群に多い傾向であった。治療関連死亡は各群 2%であった。ニボルマブ+化学療法群/ニボルマブ+イピリムマブ群における免疫関連有害事象として、内分泌障害 (12%/27%)、胃腸障害 (21%/12%)、肝障害 (10%/13%)、肺障害 (6%/8%)、腎障害 (24%/2%)、皮膚障害 (17%/34%) をそれぞれ認めた。日本人における免疫関連有害事象は、ニボルマブ+化学療法群、ニボルマブ+イピリムマブ群でそれぞれ、内分泌障害 (10%/35%)、胃腸障害 (19%/12%)、肝障害 (9%/10%)、肺障害 (6%/12%)、腎障害 (27%/2%)、皮膚障害 (16%/40%) であった。

本論文における結語

進行食道扁平上皮癌の一次治療として、ニボルマブ+化学療法およびニボルマブ+イピリムマブ療法は、化学療法単独と比較し有意に全生存期間を延長し、持続的奏効を示した。毒性は各薬剤において既知の範囲内であった。

<ガイドライン委員会のコメント>

今回の試験において、ニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法およびニボルマブ+イピリムマブ療法は、切除不能進行・再発食道癌の一次治療として、シスプラチン+5-FU 療法よりも全生存期間を改善することが示された。

【ニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法および、ニボルマブ+イピリムマブ療法】

CheckMate 648 試験において、一次化学療法の標準治療とされてきたシスプラチン+5-FU 療法に対し、TPS $\geq 1\%$ 集団および全ランダム化集団において、ニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法、ニボルマブ+イピリムマブ療法が、それぞれ全生存期間における優越性を示したことから、ガイドライン委員会は、一次治療としてニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法もしくは、ニボルマブ+イピリムマブ療法を行うことを強く推奨（エビデンスの強さ A）する。

ただし、PD-L1 発現状況により、ニボルマブ+化学療法およびニボルマブ+イピリムマブ療法の効果が異なる傾向が認められたことに注意が必要である。ニボルマブ+化学療法およびニボルマブ+イピリムマブ療法の生存期間に関する有効性はTPSが1未満の患者集団では化学療法とほぼ同様であった（表5、6）。一方、奏効割合については、TPS <1%以下の集団においても、ニボルマブ+化学療法群で高い傾向（TPS <1%集団における奏効割合：ニボルマブ+化学療法 42%、ニボルマブ+イピリムマブ 20%、化学療法単独 34%）にあるため、TPSが1未満の患者集団においては、患者や、がんの状態などを総合的に判断し、場合によっては化学療法単独での治療も考慮される。

表 5: PD-L1 発現状況別の全生存期間（ニボルマブ+化学療法群 vs. 化学療法単独群）

| PD-L1 発現 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 (95%信頼区間) |
|----------------|------------|-----|------|------------------|
| TPS <1% | ニボルマブ+化学療法 | 163 | 12.0 | 0.98 (0.76–1.28) |
| | 化学療法単独 | 166 | 12.2 | |
| TPS $\geq 1\%$ | ニボルマブ+化学療法 | 158 | 15.4 | 0.54 (0.41–0.71) |
| | 化学療法単独 | 157 | 9.1 | |

表 6: PD-L1 発現状況別の全生存期間（ニボルマブ+イピリムマブ群 vs. 化学療法単独群）

| PD-L1 発現 | 治療群 | 症例数 | 中央値 | ハザード比 (95%信頼区間) |
|----------------|--------------|-----|------|------------------|
| TPS <1% | ニボルマブ+イピリムマブ | 164 | 12.0 | 0.96 (0.74–1.25) |
| | 化学療法単独 | 166 | 12.2 | |
| TPS $\geq 1\%$ | ニボルマブ+イピリムマブ | 158 | 13.7 | 0.64 (0.49–0.84) |
| | 化学療法単独 | 157 | 9.1 | |

有害事象の発生は許容内と考えられるものの、内分泌障害、胃腸障害、肝障害、肺障害、腎障害、皮膚障害など、免疫関連有害事象の対応には注意を要する。特にニボルマブ+イピリムマブ療法において、全

体集団と比較し、日本人において一部の免疫関連有害事象の発生を多く認めた（表 7）。

表 7: 免疫関連有害事象発生割合

| 発生割合 (%) | ニボルマブ+化学療法 | | | | ニボルマブ+イピリムマブ | | | |
|----------|------------|-------|--------|-------|--------------|-------|--------|-------|
| | 全患者 | | 日本人 | | 全患者 | | 日本人 | |
| | Any Gr | Gr3-4 | Any Gr | Gr3-4 | Any Gr | Gr3-4 | Any Gr | Gr3-4 |
| 内分泌障害 | 12% | 1% | 10% | 2% | 27% | 6% | 35% | 10% |
| 胃腸毒性 | 21% | 2% | 19% | 2% | 12% | 2% | 12% | <1% |
| 肝毒性 | 10% | 2% | 9% | 3% | 13% | 4% | 10% | 5% |
| 肺毒性 | 6% | <1% | 6% | 0% | 8% | 3% | 12% | 3% |
| 腎毒性 | 24% | 2% | 27% | <1% | 2% | <1% | 2% | 0% |
| 皮膚毒性 | 17% | <1% | 16% | <1% | 34% | 4% | 40% | 4% |

レジメン選択においては、PD-L1 発現状況 (TPS)、有害事象の特徴、忍容性等を勘案し、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師の管理の下、実施されるべきである

一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ニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法もしくは、ニボルマブ+イピリムマブ療法を行うことを強く推奨するが、患者の全身状態および、PD-L1 発現状況 (TPS)、忍容性等を考慮する。(合意率 88.0%[22/25]、COI があり 3 名が棄権、エビデンスの強さ A)