

【速報】

CheckMate 577 試験の概要ならびに食道癌術後治療における
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

【CheckMate 577 試験】

文献：Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer

著者：Ronan J Kelly, Jaffer A Ajani, Jaroslaw Kuzdzal, Thomas Zander, Eric Van Cutsem, Guillaume Piessen, Guillermo Mendez, Josephine Feliciano, Satoru Motoyama, Astrid Lièvre, Hope Uronis, Elena Elimova, Cecile Grootscholten, Karen Geboes, Syed Zafar, Stephanie Snow, Andrew H Ko, Kynan Feeney, Michael Schenker, Piotr Kocon, Jenny Zhang, Lili Zhu, Ming Lei, Prianka Singh, Kaoru Kondo, James M Cleary, Markus Moehler, CheckMate 577 Investigators

掲載雑誌：N Eng J Med. 2021 Apr;384(13):1191-1203

研究資金：ブリストル・マイヤーズ スクイブ、小野薬品工業

CheckMate 577 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含めて全世界の 29 カ国から 170 施設が参加した、プラセボ対照二重盲検無作為化第 III 相試験である。対象は、年齢 18 歳以上、臨床病期 II, III (AJCC 第 7 版) の食道がんまたは食道胃接合部がんを有し、術前化学放射線療法後に R0 切除が得られた患者であった。また、術前化学放射線療法で病理学的完全奏効が得られていない、ECOG PS 0-1、組織型として扁平上皮癌または腺癌の患者が適格であった。

登録患者は、ニボルマブ群もしくはプラセボ群に 2:1 で割り付けられた。ニボルマブ群は、開始後 16 週までは 240mg を 2 週毎に、17 週以降は 480mg を 4 週毎に、最長で 1 年間の投与が行われた。層別因子は、組織型 (扁平上皮癌 vs 腺癌)、病理学的リンパ節転移 (\geq ypN1 vs ypN0)、腫瘍細胞における PD-L1 発現割合 (\geq 1% vs < 1% vs 評価不能) であった。主要評価項目は無病生存期間で、プラセボ群に対するニボルマブ群の期待ハザード比を 0.72 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 7 月から 2019 年 8 月までの期間に、794 例 (ニボルマブ群：532 例、プラセボ群：262 例) が各群に割り付けられた。主要評価項目である無病生存期間は、ニボルマブ群 22.4 か月 (95%信頼区間 16.6-34.0 か月)、プラセボ群 11.0 か月 (95%信頼区間 8.3-14.3 か月) であり、ニボルマブ群の優越性が証明された (ハザード比 0.69、96.4%信頼区間 0.56-0.86、 $p < 0.001$)。組織型別のサブグループ解析の結果、扁平上皮癌ではニボルマブ群 29.7 ヶ月 (95%信頼区間 14.4 ヶ月-NE)、プラセボ群 11.0 ヶ月 (95%信頼区間 7.6-17.8 ヶ月) であり (ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.42-0.88)、腺癌ではニボルマブ群 19.4 ヶ月 (95%信頼区間 15.9-29.4 ヶ月)、プラセボ群 11.1 ヶ月 (95%信頼区間 8.3-16.8 ヶ月) であり (ハザード比 0.75、95%信頼区間 0.59-0.96)、組織型によらずニボルマブ群が良好な結果を示した。また病理学的リンパ節転移の有無、腫瘍細胞における PD-L1 発現割合等におけるサブグループ解析においても、ニボルマブ群が良好な結果であった。

ニボルマブ群における主な有害事象は、疲労（17%）、下痢（17%）、掻痒感（10%）、皮疹（10%）であり、プラセボ群では、下痢（15%）、疲労（11%）、嘔気（5%）であった。治験薬に関連する重篤な有害事象発生割合はニボルマブ群、プラセボ群でそれぞれ 8%、3%であり、治験薬に関連する有害事象による治療中止割合は 9%、3%であった。

本論文における結語

術前化学放射線療法後に切除された食道がんまたは食道胃接合部がんにおいて、ニボルマブ療法は、プラセボに対する有意な無病生存期間の延長を認めた。ニボルマブ療法の安全性は他癌種における既報と同様であった。

<ガイドライン委員会のコメント>

本邦においては、cStage II, III の食道がんに対して手術を中心とした治療を行う場合、術前化学療法が標準的治療として推奨されており、(CQ9)、術前化学療法を行った場合には、術後化学療法は行わないことが推奨されている (CQ10)。また術前治療なく手術を行い、病理学的リンパ節転移陽性の場合には術後化学療法が推奨されている (CQ11)。今回の試験において、術前化学放射線療法および手術を行い病理学的完全奏効が得られなかった cStage II, III の食道がんに対して、術後ニボルマブ療法がプラセボと比較して無病生存期間を改善することが示された。

【術後ニボルマブ療法】

ガイドライン委員会は、以下の根拠から、術前化学放射線療法および手術を行い病理学的完全奏効が得られなかった場合の術後ニボルマブ療法を強く推奨する。(合意率：81%(21/26)、2名にCOIがあり棄権、エビデンスの強さA)

一方、術前化学療法および手術を行い病理学的完全奏効が得られなかった場合の術後ニボルマブ療法は、現時点で推奨を決定することができない。(合意率：92%(24/26)、2名にCOIがあり棄権、エビデンスの強さD)

- ① CheckMate 577 試験において、術後ニボルマブ療法のプラセボに対する無病生存期間に関する優越性が検証されていること。
- ② CheckMate 577 試験において、日本人集団のみの有効性や安全性に関する報告はないが、人種や地域、組織型、病理学的リンパ節転移の有無、腫瘍細胞におけるPD-L1発現等のサブグループ解析においても、術後ニボルマブ療法はプラセボと比較して良好な結果が示されており、全体集団において良好な忍容性が報告されていること。
- ③ CheckMate 577 試験は、cStage II, III の食道がんまたは食道胃接合部がんのうち、術前化学放射線療法を受け、かつ病理学的完全奏効が得られなかった症例のみを対象とした試験である。そのため、術前療法で病理学的完全奏効が得られなかった場合にのみ、術後ニボルマブ療法の投与が検討される(表)が、術前化学療法を行った場合の有効性安全性は明らかでない。
- ④ 同様に、CheckMate-577 試験の対象外であった、術前療法で病理学的完全奏効が得られた場合のニボルマブの有効性は明らかではなく、推奨されない。

表 食道がんにおける術後ニボルマブ療法のエビデンス

	術前化学療法	術前化学放射線療法
病理学的完全奏効	エビデンスの強さD	エビデンスの強さD
病理学的非完全奏効	エビデンスの強さD	<u>エビデンスの強さA</u>

また、本報告においては全生存期間に関するデータは示されておらず、再発後の治療効果等も加味した長期的な有効性については現時点では明らかでない。

有害事象の発生割合は許容内と考えられる。ただし、Grade 3-4 の有害事象として疲労 (1%)、下痢 (<1%)、掻痒感 (<1%)、皮疹 (<1%)、関節痛 (<1%)、AST 上昇 (<1%) を認めており、切除不能食道がんに対する治療時と同様に、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。

術後療法の推奨レジメン

- cStage II, III の食道がんに対して、術前化学放射線療法および手術を行い、根治切除が得られるも病理学的完全奏効が得られない場合、組織型や腫瘍細胞における PD-L1 の発現によらず、術後ニボルマブ療法を行うことを強く推奨する。(合意率：81%(21/26)、2 名に COI があり棄権、エビデンスの強さ A)
- また cStage II, III の食道がんに対して、術前化学療法および手術を行い、根治切除が得られるも病理学的完全奏効が得られない場合、術後ニボルマブ療法については、現時点で推奨を決定することができない。(合意率：92%(24/26)、2 名に COI があり棄権、エビデンスの強さ D)