

【速 報】

進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対する3次治療以降における ニボルマブのプラセボ対象二重盲検ランダム化第Ⅲ相試験(ATTRACTION-2)に関 する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名：ATTRACTION-2 試験

文 献 Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

著 者 Yoon-Koo Kang, Narikazu Boku, Taroh Satoh, Min-Hee Ryu, Yee Chao, Ken Kato, Hyun Cheol Chung, Jen-Shi Chen, Kei Muro, Won Ki Kang, Kun-Huei Yeh, Takaki Yoshikawa, Sang Cheul Oh, Li-Yuan Bai, Takao Tamura, Keun-Wook Lee, Yasuo Hamamoto, Jong Gwang Kim, Keisho Chin, Do-Youn Oh, Keiko Minashi, Jae Yong Cho, Masahiro Tsuda, Li-Tzong Chen

掲載雑誌 :Lancet 2017 Oct 6 [e-pub ahead of print]

研究資金 :Ono Pharmaceutical、Bristol Myers Squibb

ATTRACTION-2 試験のデザイン

標準的な化学療法（2レジメン以上の化学療法を含む）が不耐、不応になった組織学的に確定された切除不能または進行再発の胃癌ないしは胃食道接合部癌において、プラセボに対するニボルマブ（3mg/kg 2週毎）の全生存期間における優越性を検証する日本、韓国、台湾で行われた二重盲検ランダム化第Ⅲ相試験である。

本論文における結果の要約

2014年11月4日から2016年2月26日までに493例が登録され、ニボルマブ群（3mg/kg, 2週毎）に330例、プラセボ群に163例が無作為化割り付け（2:1）された。全生存期間中央値は、ニボルマブ群が5.26ヵ月（95%信頼区間：4.60-6.37）に対して、プラセボ群が4.14ヵ月（95%信頼区間：3.42-4.86）であり、全生存期間におけるニボルマブ群の優越性が検証された（ハザード比0.63、95%信頼区間：0.51-0.78、 $p < 0.0001$ 、層別Log-rank検定）。また、12か月の生存率は、ニボルマブ群が26.2%（95%信頼区間：20.7-32.0）に対して、プラセボ群10.9%（95%信頼区間：6.2-17.0）であった。治療関連有害事象はニボルマブ群で43%（141/330例）、プラセボ群で27%（43/161例）に発現し、そのうちGrade 3 or 4は、ニボルマブ群10%（34/330例）、プラセボ群4%（7/161例）であり、治療関連死はニボルマブ群2%（5/330例）、プラセボ群1%（2/161例）であった。ニボルマブの有害事情に関して、他がん種にてこれまで報告された以外の新しい情報は認められなかった。

本論文における結語

ニボルマブは、標準治療（2 レジメン以上の化学療法）に不応または不耐の切除不能な進行・再発胃癌または胃食道接合部癌患者の全生存期間を延長し、新たな治療選択肢となり得る。

＜ガイドライン委員会のコメント＞

今回、ATTRACTION-2 試験は、初めて切除不能進行・再発胃癌に対する三次治療以降での化学療法の延命効果が証明された国際共同試験であり、ニボルマブが胃癌に対する三次治療以降の治療レジメンの標準的な選択肢となり得ると考えられる。

ガイドライン委員会は、以下の観点から、

三次治療以降としてニボルマブを推奨する

- ① ATTRACTION-2 試験において、プラセボ群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-2 試験の対象の約 45%が日本人患者 [ニボルマブ群：152 例（46%）、プラセボ群：74 例（45%）] であり、日本人患者に対する十分なニボルマブのデータが得られていること

懸念されていた有害事象は、従来の報告と同様のもので頻度は高くなかった。しかしニボルマブのT細胞活性化作用による過度の免疫反応に起因すると考える様々な有害事象があらわれることがある。個々の頻度は少ないものの、免疫関連有害事象を集計すると全グレードで 43%(141/330)、グレード3 以上のもので 10%(34/330)と報告されている。従来の化学療法と有害事象の特徴が異なり、また疲労などの不定愁訴で発症することが少なくないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切に鑑別診断し、免疫反応による副作用が疑われる場合には、速やかにニボルマブの休止・中止および副腎皮質ホルモン剤の投与等の対応が求められる。また、ニボルマブ投与終了後にも重篤な副作用があらわれることがあるので、ニボルマブ投与終了後も同様の注意をすることが求められる。