

## 【速報】

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する進行・再発胃癌/胃食道接合部癌治療に対するペムブロリズマブ単剤療法に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

### 1 はじめに

本邦では 2018 年 12 月 21 日に、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」に対する抗 PD-1 抗体/抗悪性腫瘍剤「キイトルーダ」（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、MSD 株式会社製）の単剤療法が薬事承認された。これに伴い、適応となり得る進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する本療法の実施について以下に記載する。

### 2 対象となる疾患

今回新たにペムブロリズマブが適応承認となった対象疾患は、「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」である。この条件を満たす、切除不能あるいは転移性胃/胃食道接合部癌も、本療法は保健診療上、適応になると考えられる。

MSI-High は、本邦の実臨床においてリンチ症候群のスクリーニング検査診断にも用いられてきた PCR 法を基に検査される。「MSI 検査キット (FALCO)」（株式会社ファルコバイオシステムズ製）は、2018 年 9 月 10 日に、MSI-High を検出するコンパニオン診断薬（抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブの局所進行性又は転移性のがん患者への適応を判定する為の補助に用いる）として製造販売承認を得ており、本法により MSI-High の診断がなされる。胃癌における MSI-High の頻度は The Cancer Genome Atlas 研究では 22% (1)と報告されているが、胃癌の二次治療患者を対象とした Keynote-061 試験における MSI-High 症例の頻度は約 5%であった (2)。切除可能例よりも切除不能・再発例、欧米よりも本邦での頻度は少ないと考えられる。

### 3 ペムブロリズマブについて

ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体/抗悪性腫瘍剤ペムブロリズマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞障害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられている (3)。本邦においてペムブロリズマブは、既に根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (4)、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に承認されており、実臨床で使用されている (3)。

今回承認されたペムブロリズマブの用法、用量は、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌と同じく、「成人には1回 200mg を 30 分かけて、3 週間間隔で点滴静注」とされている。

#### 4 本療法の有効性、安全性の根拠

本邦において、腫瘍の原発臓器や組織型に関わらず特定の遺伝子検査の結果により抗腫瘍薬の保険適応が認められたのは、今回の **MSI-High** を伴う悪性腫瘍に対するペムブロリズマブが初めてである (5)。本邦に先立ち米国食品医薬品局 (FDA) は、2017 年 5 月 23 日に上記の腫瘍に対するペムブロリズマブを特別措置承認 (Accelerated approval) とすると発表している (6)。それは 5 つの臨床試験 (KEYNOTE-016, -164, -012 (7), -028, -158) (2, 7-10) を統合した結果を踏まえた措置である。本邦における承認は、日本も参加した国際共同第 II 相試験である大腸癌以外の固形癌を対象とした KEYNOTE-158 試験と大腸癌を対象とした KEYNOTE-164 試験の結果に基づいている。KEYNOTE-158 試験では、有効性解析集団合計 94 名の標準治療抵抗性 **MSI-High** またはミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) 固形腫瘍患者にペムブロリズマブを用いた治療が実施された。独立した放射線読影医による評価の結果、本療法の奏効率は 37.2% (95%信頼区間 (CI) : 27.5, 47.8) であり奏効期間の中央値は未到達であった。無増悪生存期間の中央値は 5.4 か月 (95% CI: 3.7, 10.0) であり 12 ヶ月の時点で 34.4% の症例が無増悪生存し、生存期間の中央値は 13.4 か月であった。KEYNOTE-158 試験において、胃癌では 13 例中 6 例に奏効を認め (奏効率 46.2%)、癌種間で治療効果に大きな差がなかったことから、当該の固形腫瘍患者へのペムブロリズマブ投与が適当である判断された。

胃癌に対するペムブロリズマブの効果は、国際共同第 3 相試験であり日本人を含むアジア人が 30% を占める KEYNOTE-061 試験においても検討されている (2)。この試験では、腫瘍組織の PD-L1 発現陽性 (Combined PD-L1 score 1 以上) の胃癌/胃食道接合部癌の二次治療において、全生存期間と無増悪生存期間主要評価項目として、ペムブロリズマブ単剤療法 (1 回 200 mg、3 週間間隔) とパクリタキセル単剤療法 (1 回 80 mg/m<sup>2</sup>、days 1, 8, 15 投与、4 週間間隔) が比較され、登録された 592 例のうち 395 例が PD-L1 陽性であった。その結果、ペムブロリズマブ群 (196 例) とパクリタキセル群 (199 例) の全生存期間の中央値は 9.1 ヶ月 (95%信頼区間(CI): 6.2-10.7) と 8.3 ヶ月 (95%CI: 7.6-9.0) であり、ペムブロリズマブ群の優越性は示されなかった (ハザード比 0.82、95%CI:

0.66-1.03、 $p=0.04205$ 、層別 Log-rank 検定)。しかし、MSI-High 症例(ペムブロリズマブ群 15 例、パクリタキセル群 10 例)を対象とした探索的なサブセット解析では、全生存期間の中央値はペムブロリズマブ群では未到達 (95%CI: 5.6-未到達)、パクリタキセル群では 8.1 ヶ月 (95%CI : 2.0-16.7)、ハザード比 0.42 (95%CI: 0.13-1.31)、奏効率は両群で 46.7%と 16.7%と、ペムブロリズマブの良好な治療成績が示された。

KEYNOTE-061 試験の全例における治療関連有害事象 (Grade 3 以上) の発現頻度は、ペムブロリズマブ群で 14% (42/294 例)、パクリタキセル群で 35% (96/276 例) であり、治療関連死はペムブロリズマブ群 1% (3/294 例)、パクリタキセル群 1%未満 (1/276 例) であった。ペムブロリズマブの有害事象について、他癌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。

## 5 ガイドライン委員会のコメント

MSI-High の切除不能・再発胃癌に対するペムブロリズマブ単剤療法の有効性を踏まえて、ペムブロリズマブ単剤療法は本疾患に対する二次治療以降の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、切除不能進行・再発の MSI-High 胃癌患者に対して、二次治療以降におけるペムブロリズマブ単剤療法を推奨する (エビデンスレベル B)。

推奨の主な理由は以下の 2 点である。

- (1) 胃癌を含む KEYNOTE-158 試験の解析により、比較的良好な奏効率と無増悪生存期間が得られていること。
- (2) 日本人を含む第 3 相試験 (KEYNOTE-061 試験) の MSI-H 集団のサブセット解析で、ペムブロリズマブ単剤療法のパクリタキセル単剤療法を上回る治療成績が示唆されたこと。

ペムブロリズマブの本邦における薬事承認は、MSI-High を伴う標準治療後の固形腫瘍が対象であり、胃癌以外にも広範な疾患が含まれる。これは癌種によらず MSI-High 腫瘍自体が有する生物学的特性が共通であるとの考え方に基づいている。そのため本療法の原発臓器毎の効果や安全性のデータは十分に蓄積されておらず、胃癌もまた同様であることに十分な配慮が必要である。

胃癌治療ガイドライン (2018 年改訂第 5 版) では、切除不能再発胃癌の二次治療としてパクリタキセルとラムシルマブ併用療法が推奨されている。国際共同第 3 相試験

(RAINBOW 試験) では、この併用療法群の全生存期間中央値は 9.6 ヶ月 (95% CI 8.5-10.8) であった。一方、KEYNOTE-061 試験の MSI-H 集団に限定するとペムブロリズマブの全生存期間中央値は未到達 (95% CI 5.6-未到達) であり、ペムブロリズマブ群全体で示された全生存期間中央値 9.1 ヶ月 (95% CI 6.2-10.7) よりも良好な治療成績であることが予想される。一方、MSI-H 集団におけるパクリタキセル単独療法の治療成績が MSI の status によらず一定であったことより、パクリタキセルとラムシルマブ併用療法の治療成績も MSI の status によらず一定であることが推測される。以上より、MSI-H 集団に対する二次治療として、ペムブロリズマブの治療成績が良好である可能性が示唆される。しかし、これらの MSI-High 胃癌患者に対するペムブロリズマブの有効性の根拠となる症例数が少なく、KEYNOTE-061 試験自体では、全生存期間におけるパクリタキセル単剤療法に対するペムブロリズマブの優越性は示されていないことに注意が必要である。さらに、MSI-High 集団を対象としたペムブロリズマブとパクリタキセル+ラムシルマブ併用の直接比較もなされていない。従って、現時点では MSI-High 胃癌患者に対して、パクリタキセルとラムシルマブ併用療法とペムブロリズマブのいずれが優先されるかは結論できない。実臨床においては患者の全身状態や合併症を勘案して、必要に応じて MSI 検査を実施し、適切な治療法を選択することが望まれる。

また、現在ニボルマブが承認されている三次治療以降において、MSI-High を有する切除不能再発胃癌に対して、ペムブロリズマブ単剤療法とニボルマブ単剤療法のいずれがより有効であるかは明らかでない。PD-1 と PD-L1 の結合を阻害して細胞障害性 T 細胞を活性化する作用機序は両剤で共通であることから、いずれの薬剤も MSI-High の胃癌に対して一定の治療効果を示すことが予想される。米国では、ニボルマブも 2017 年 8 月に MSI-H/dMMR を伴う転移性大腸癌に対して承認されている。他癌種も含めてこれら両剤の治療効果を直接比較した研究はなく、MSI-High 胃癌の三次治療以降でペムブロリズマブ単剤療法とニボルマブ単剤療法のいずれがより有効であるかの結論はできない。

以上より二次治療以降の MSI-High の切除不能再発胃癌については、今後も臨床データの蓄積が重要である。

最後に、従来の速報は、主要な臨床試験結果の論文を解説しガイドライン委員会の意見を付記してきた。しかし今回の適応拡大は複数試験の結果報告が根拠とされているため、今回の速報は従来の速報のあり方とは異なり、日本の規制当局への申請書類、申請の元になった論文および関連する論文を評価し、解説を加え推奨度を定めた。

## 文献

1. The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513: 202–9.
2. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, Fornaro L, Olesiński T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Goekkurt E, Mansoor W, McDermott RS, Shacham-Shmueli E, Chen X, Mayo C, Kang SP, Ohtsu A, Fuchs CS; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:123-133.
3. 抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体キイトルーダ点滴静注 20mg/100mg 添付文書 効能追加 2017 年 12 月
4. 2018 年 12 月 21 日に適応拡大が承認された。
5. [http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190115001/170050000\\_22800AMX00696000\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190115001/170050000_22800AMX00696000_A100_1.pdf)
6. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication.  
<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>
7. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:717-726.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–13.
10. Diaz LA Jr, Marabelle A, Delord JP, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 suppl): 3071.