

【速報】

KEYNOTE-859 試験の概要ならびに HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌の一次治療におけるペムブロリズマブと化学療法の併用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：KEYNOTE-859 試験¹⁾

文献：Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

著者：Sun Young Rha, Do-Youn Oh, Patricio Yañez, Yuxian Bai, Min-Hee Ryu, Jeeyun Lee, Fernando Rivera, Gustavo Vasconcelos Alves, Marcelo Garrido, Kai-Keen Shiu, Manuel González Fernández, Jin Li, Maeve A Lowery, Timuçin Çil, Felipe Melo Cruz, Shukui Qin, Suxia Luo, Hongming Pan, Zev A Wainberg, Lina Yin, Sonal Bordia, Pooja Bhagia, Lucjan S Wyrwicz ; KEYNOTE-859 investigators

掲載雑誌：Lancet Oncology 2023; 24: 1181–95

研修資金：Merck & Co

KEYNOTE-859 試験のデザイン

KEYNOTE-859 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同、二重盲検無作為化第 III 相試験である。HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する一次治療において、化学療法（カペシタビン+オキサリプラチン[CapeOX]療法もしくは 5-FU+シスプラチン[FP]療法）+プラセボ併用療法をコントロールとして、化学療法+ペムブロリズマブ併用療法の優越性が検討された。主要評価項目は、全登録例、CPS (combined positive score: 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞[マクロファージ及びリンパ球]の数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値) 1 以上、CPS 10 以上における全生存期間(OS) であり、副次評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、安全性であった。

本論文における結果の要約

本試験では、PD-L1の発現は22C3抗体を用いた免疫組織染色にて評価され、CPS 1 以上、10以上の集団は全登録例のそれぞれ78%、35%であった。登録された1579例のうち、790例が化学療法+ペムブロリズマブ、789例が化学療法+プラセボによる治療を受けた。全登録例において、ペムブロリズマブ群がプラセボ群より有意なOSの延長が示された（中央値

12.9ヵ月 vs 11.5ヵ月, HR 0.78, 95% CI 0.70-0.87, P<0.001 : 有意水準 0.006079)。また、CPS 1以上またはCPS 10以上の集団においても有意なOSの延長が示された (CPS 1以上の中央値 13.0 カ月 vs. 11.4 カ月, HR 0.74, 95% CI 0.65-0.84, P<0.0001。CPS 10以上の中央値 15.7 カ月 vs. 11.8 カ月, HR 0.65, 95% CI 0.53-0.79, P<0.0001。)。副次的評価項目である全集団におけるPFSも優位に延長した (中央値 6.9 カ月 vs. 5.6 カ月, HR 0.76, 95% CI 0.67-0.85, P<0.0001 : 有意水準 0.025)。全集団における奏効率はペムブロリズマブ群で51.3%、プラセボ群で42.0%と有意に良好であった (P<0.0009)。

Grade3 以上の治療関連有害事象の頻度はペムブロリズマブ群で59.4%、プラセボ群で51.1%であった。治療関連死亡はペムブロリズマブ群で8例 (1.0%)、プラセボ群で16例 (2.0%) に認められた。

本論文における結語

化学療法+ペムブロリズマブ併用療法は、HER2陰性の治療切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌における一次治療において、化学療法+プラセボと比較して、OSとPFSを有意に改善し、管理可能な毒性であり一次治療の選択肢となり得る。

<ガイドライン委員からのコメント>

- ・以下の観点から、ガイドライン委員会は、HER2陰性の治療切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌において、一次治療として、化学療法*+ペムブロリズマブ併用療法を推奨する。

*CapeOXもしくはFP療法

- ① KEYNOTE-859試験において、化学療法単独と比較して化学療法+ペムブロリズマブ併用療法の有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が示されたこと。
- ② KEYNOTE-859試験に日本人が含まれており、日本人患者に対するペムブロリズマブ併用療法の安全性が確認されていること。

- ・PD-L1の発現状況 (CPS) によりペムブロリズマブの上乗せ効果について異なる傾向が示唆されていること²⁾ から、一次治療前にはPD-L1検査を実施することが望ましい。PD-L1の発現状況に関わらない全登録例において、化学療法+ペムブロリズマブ併用療法によるOSの有意な延長が示されているが、CPS 1未満のサブセットでは延命効果は十分とはいえないことは留意する必要がある。

CPS < 1	(OS中央値 12.7 カ月 vs. 12.2 カ月, HR 0.94, 95% CI 0.74-1.20)
1 ≦ CPS < 10	(OS中央値 11.0 カ月 vs. 10.9 カ月, HR 0.83, 95% CI 0.71-0.98)
CPS ≧ 10	(OS中央値 15.7 カ月 vs. 11.8 カ月, HR 0.65, 95% CI 0.53-0.79)

- ・本試験では高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する集団が約 5%存在しており、サブセット解析にて同集団における有意な OS の延長が示唆されている（HR 0.34, 95% CI 0.18–0.66）。MSI-High に対しては極めて良好な試験成績が示されていることから、一次治療前には MSI/MMR 判定検査を実施することが望ましい。
- ・本邦のみで行われたKEYNOTE-659試験³⁾では、切除不能な進行・再発胃癌の一次治療として、化学療法（S-1+オキサリプラチンまたはS-1+シスプラチン）+ペムブロリズマブ併用療法の評価が行われた。この試験ではCPS 1以上が対象となっており、全体で100例の非ランダム化第II相試験ではあるが、有効性及び安全性において、KEYNOTE-859試験の日本人集団と同程度の治療成績を示していると考えられる。この結果から、ペムブロリズマブのS-1+オキサリプラチンまたはS-1+シスプラチンとの併用は弱く推奨される。なお、化学療法+ペムブロリズマブ併用療法は二次治療以降での使用において、十分な有効性及び安全性は確認されていない。
- ・従来、HER2陰性胃癌における一次治療は、化学療法単独もしくは、化学療法+ニボルマブ併用療法が推奨されている。ペムブロリズマブとニボルマブについては、ほぼ同等の効果および安全性が確認されており、どちらが優れているというデータはない。
- ・CLDN18.2に対する新規分子標的治療薬であるゾルベツキシマブが承認され、HER2陰性かつCLDN18陽性例には、化学療法+ゾルベツキシマブ併用療法も推奨される。CLDN18陽性において、CPS高値である症例が一定数存在することが報告されているが、化学療法との併用において、ゾルベツキシマブとチェックポイント阻害薬のどちらが優れているかについて明確なデータはなく、両者の使い分けの指標は確立していない。現時点では、バイオマーカー検査（HER2、CLDN18、MSI/MMR、CPS）の結果や患者背景などを考慮して一次治療を決定することが望ましい。なお、バイオマーカー検査の臨床的意義、方法、実施タイミングについては、日本胃癌学会が作成した「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」（URL: <https://www.jgca.jp/news/202404251036/>）を参照されたい。

本速報は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン（冊子体）改訂までの暫定的なものとして記載した。

文献

1. Sun Young Rha, Do-Youn Oh, Patricio Yañez, Yuxian Bai, Min-Hee Ryu, Jeeyun Lee,

Fernando Rivera, Gustavo Vasconcelos Alves, Marcelo Garrido, Kai-Keen Shiu, Manuel González Fernández, Jin Li, Maeve A Lowery, Timuçin Çil, Felipe Melo Cruz, Shukui Qin, Suxia Luo, Hongming Pan, Zev A Wainberg, Lina Yin, Sonal Bordia, Pooja Bhagia, Lucjan S Wyrwicz ; KEYNOTE-859 investigators

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Lancet Oncology 2023; 24: 1181–95

2. キイトルーダ添付文書

3. Kensei Yamaguchi, Keiko Minashi, Daisuke Sakai, Tomohiro Nishina, Yasushi Omuro, Masahiro Tsuda, Shiroh Iwagami, Hisato Kawakami, Taito Esaki, Naotoshi Sugimoto, Takashi Oshima, Ken Kato, Kenji Amagai, Hisashi Hosaka, Keigo Komine, Hisateru Yasui, Yuji Negoro, Kenji Ishido, Takahiro Tsushima, Shirong Han, Shinichi Shiratori, Tomoko Takami, Kohei Shitara

Phase IIb study of pembrolizumab combined with S-1 + oxaliplatin or S-1 + cisplatin as first-line chemotherapy for gastric cancer

Cancer Sci. 2022; 113(8):2814-2827.