

【速報】

KEYNOTE-811 試験の概要ならびに HER2 陽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、化学療法およびトラスツズマブの併用に
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-811 試験¹⁾

文献：Pembrolizumab in HER2-positive gastric cancer.

著者：Yelena Y Janjigian, Akihito Kawazoe, Yuxian Bai, Jianming Xu, Sara Lonardi, Jean Phillippe Metges, Patricio Yanez, Lucjan S Wyrwicz, Lin Shen, Yuriy Ostapenko, Mehmet Bilici, Hyun Cheol Chung, Kohei Shitara, Shu-Kui Qin, Eric Van Cutsem, Josep Taberner, Suxia Luo, Mauricio Mahave, Yong Tang, Maeve Lowery, Maria M.F. Monteiro, Linzhi Xu, Chie-Schin Shih, Kanu P. Sharan, Pooja Bhagia, Sun Young Rha

掲載雑誌：The New England Journal of Medicine 2024 Oct 10;391(14):1360-1362.

研究資金：Merck & Co

KEYNOTE-811 試験のデザイン

KEYNOTE-811 試験¹⁾ 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 陽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）+トラスツズマブ+プラセボ併用療法をコントロールとして、化学療法+トラスツズマブ+ペムブロリズマブ併用療法の優越性が検討された（層別因子：地域、PD-L1 CPS※[1 未満または 1 以上]、化学療法）。HER2 陽性の定義は免疫組織化学染色にて 3+、または IHC2+かつ in situ ハイブリダイゼーション (ISH) 陽性と定義され、CPS は 22C3 抗体を用いた免疫組織化学染色にて評価された。治療は、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続された（最大 35 サイクル）。主要評価項目は、全登録例における全生存期間(OS) および無増悪生存期間 (PFS) であり、副次評価項目は、奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、安全性であった。

※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

本論文における結果の要約

2018年10月から2021年8月の登録期間において、698例が登録され、350例が化学療法+ト

ラスツズマブ+ペムブロリズマブ、348例が化学療法+トラスツズマブ+プラセボに割り付けられた。CPS 1以上の症例の割合は両群共に85%であった。事前に規定された3回の中間解析の結果²⁻³⁾を経て、今回の最終解析が行われ、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 20.0ヵ月 vs 16.8ヵ月, HR 0.80, 95% CI 0.67-0.94, P=0.0040: 有意水準 0.0201)。また、CPS 1以上の集団においてOSの延長が示された(OSの中央値 20.1 ヵ月 vs. 15.7 ヵ月, HR 0.79, 95% CI 0.66-0.95)が、CPS 1未満の集団においてはOSの延長は示されなかった(OS中央値 18.2 ヵ月 vs. 20.4 ヵ月, HR 1.10, 95% CI 0.72-1.68)。もうひとつの主要評価項目である全登録例におけるPFSについても、ペムブロリズマブ群における有意な延長が示された(中央値 10.0 ヵ月 vs. 8.1 ヵ月, HR 0.73, 95% CI 0.61-0.87)。

また、副次評価項目である奏効率もペムブロリズマブ群で有意に高かった(72.6% vs 60.1%)。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%、プラセボ群で51%であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。治療関連死亡はペムブロリズマブ群で4例(1%)、プラセボ群で3例(1%)に認められた。

本論文における結語

化学療法+トラスツズマブ+ペムブロリズマブ併用療法は、HER2陽性の治癒切除不能な進行・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+トラスツズマブ+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陽性かつCPS 1以上の治癒切除不能な進行・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*+トラスツズマブ+ペムブロリズマブ併用療法を推奨する。

*CapeOX、FP療法

① KEYNOTE-811試験において、化学療法+トラスツズマブ療法と比較して化学療法+トラスツズマブ+ペムブロリズマブ併用療法の有意な全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-811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。

・ 一次治療開始前にHER2およびPD-L1検査を実施すること。本併用療法の承認要件は、22C3抗体を用いた免疫組織化学染色によるCPS 1以上である(コンパニオン診断薬による判定)。

- PD-L1発現状況（CPS）によりペムブロリズマブの上乗せ効果に差があり、CPS 1未満のサブグループでは、明確な延命効果は認められないだけでなく、PFS（中央値は両群共に9.5ヶ月、HR 0.99, 95% CI 0.62-1.56）、奏効率（両群共に69.2%）にも差がないことから、化学療法+トラスツズマブへのペムブロリズマブ併用は、HER2陽性かつCPS 1以上の症例に限定される。

最終解析時における結果一覧

	全集団		CPS \geq 1		CPS<1	
	実薬群*	プラセボ	実薬群	プラセボ	実薬群	プラセボ
症例数	350	348	298	296	52	52
OS 中央値(月)	20.0	16.8	20.1	15.7	18.2	20.4
HR (95% CI)	0.80 (0.67-0.94)		0.79 (0.66-0.95)		1.10 (0.72-1.68)	
PFS 中央値(月)	10.0	8.1	10.9	7.3	9.5	9.5
HR (95% CI)	0.73 (0.61-0.87)		0.72 (0.60-0.87)		0.99 (0.62-1.56)	
奏効率	72.6	60.1	73.2	58.4	69.2	69.2

*実薬群：化学療法+トラスツズマブ+ペムブロリズマブ併用療法

- KEYNOTE-811試験では、本邦のみにおいて、S-1+オキサリプラチン（SOX）+トラスツズマブをベースとして、ペムブロリズマブ併用とプラセボ併用を比較した少数例の日本人追加コホートが設定されていた⁴⁾。日本人追加コホートはグローバルコホートとは別に解析され、主要評価項目の解析には含まれていない。全40例が1：1の比で無作為化割り付けられ、PD-L1発現状況（CPS \geq 1、CPS<1）により層別された。日本人追加コホートの全体集団における解析において、OSの中央値（最終解析時）は、ペムブロリズマブ群で29.4ヵ月、プラセボ群で16.6ヵ月（HR 0.63, 95% CI 0.31-1.29）であり、PFSの中央値（2回目の中間解析時）は、ペムブロリズマブ群で9.9ヵ月、プラセボ群で9.5ヵ月（HR 1.25, 95% CI 0.57-2.76）であった。新たな安全性の懸念は認められなかった。検証的な結果ではないものの、SOX+トラスツズマブとペムブロリズマブの併用療法も考慮可能な選択肢と考えられる。
- 化学療法+トラスツズマブ+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、有効性および安全性は確認されていない。
- 一次治療レジメンの選択にあたっては、胃癌治療ガイドラインの治療アルゴリズムを参考とし、HER2だけでなく、CLDN18、MSI/MMR、CPSなどのバイオマーカー検査の結果や、患者の臨床背景を十分に考慮した上で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」第2版（URL: https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2025/05/tebiki_02_202505.pdf）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) Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yañez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Luo S, Mahave M, Tang Y, Lowery M, Monteiro MMF, Xu L, Shih CS, Sharan KP, Bhagia P, Rha SY.
Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer.
N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1360-1362.
- 2) Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, Barajas O, Bai Y, Shen L, Tang Y, Wyrwicz LS, Xu J, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Li L, Shah S, Bhagia P, Chung HC.
The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer.
Nature. 2021 Dec;600(7890):727-730.
- 3) Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators.
Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial.
Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208.
- 4) キイトルーダ®インタビューフォーム 2025年5月改訂（第37版）