

KEYNOTE-061試験とJAVELIN Gastric 300試験

KEYNOTE-061 trial and JAVELIN Gastric 300 trial

成田 有季哉

Yukiya Narita

愛知県がんセンター中央病院薬物療法部医長

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は、悪性黒色腫でパラダイムシフトが起きて以降、その他の多くのがん腫で国際的な治療開発が進んでおり、胃がんも例外ではない。すでに日本でもニボルマブが臨床現場で応用されている。本稿では、胃がんに対する免疫チェックポイント阻害薬を用いた第Ⅲ相臨床試験を含め、今後の展望について概説する。

ペムブロリズマブとアベルマブ

ペムブロリズマブは、programmed death-1 (PD-1) に結合する選択的ヒト化高親和性免疫グロブリンG(IgG)4κモノクローナル抗体である¹⁾。ニボルマブ²⁾と同様に、PD-1 ligand (PD-L)1, PD-L2との結合を阻害することにより、免疫監視機能の直接的な活性化やがん細胞による免疫抑制を解除することで、その抗腫瘍効果を発揮する免疫チェックポイント阻害薬である。

一方アベルマブ³⁾は、PD-L1に結合する選択的ヒト型モノクローナル抗体である。上記のペムブロリズマブやニボルマブと同様に、免疫チェックポイント阻害薬として位置づけられている。また、アベルマブは抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC) 活性をもつといわれており、natural killer (NK) 細胞のような白血球が腫瘍を探索、攻撃することを助けると考えられている。

KEYNOTE-061試験

KEYNOTE-061試験⁴⁾は、切除不能進行・再発胃がん／食道胃接合部がんにおける2次化学療法として、ペムブロリズマブ療法とパクリタキセル療法をhead-to-headで比較する第Ⅲ相臨床試験として実施された。当初はPD-L1発現の有無にかかわらず患者が登録されたが、登録途中でPD-L1陽性例(CPS \geq 1)のみを登録することに変更となった(CPS : combined positive score, PD-L1陽性の細胞数(腫瘍細胞, リンパ球, マクロファージ)/全生存細胞数 \times 100)。主要評価項目は、PD-L1陽性例における全生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)の2つが設定された。副次的評価項目は、奏効割合(RR), 奏効期間, 全症例におけるOS, PFSであった。

統計学的には、パクリタキセル群のOS中央値を7.5ヵ月、登録期間14ヵ月で脱落率が年間2%とした場合、OSの片側有意水準0.0215, 検出力91%でハザード比(HR) 0.67を示すためには、PD-L1陽性例が360例必要であった。中間解析により α が消費されたため、最終的にOSにおける優越性を示す有意水準は片側 $p=0.0135$ となった。患者はペムブロリズマブ群(200mg/body, day 1, 3週ごと)またはパクリタキセル群(80mg/m², day 1, 8, 15, 4週ごと)に1 : 1の比で無作為に割り付けられた。

2015年6月4日～2016年7月26日にスクリーニングされた983例のうち、適格基準を満たした592例がペムブロリズマブ群(n=296)とパクリタキセル群(n=296)に無作為化割り付けされた。395例がPD-L1陽性例(ペムブロリズマブ群196例, パクリタキセル群199例)であった。患者背景に両群で差は認めなかった。主要評価項目の1つであるPD-L1陽性例におけるOS中央値は、ペムブロリズマブ群9.1ヵ月 vs. パクリタキセル群8.3ヵ月, HR 0.82, 片側 $p=0.042$ であり、両群で有意差はなかった(図1)。解析時点でペムブロリズマブ群では15例が継続投与されており(パクリタキセル群は0例), 実際に12ヵ月OS割合は39.8% vs. 27.1%, 18ヵ月OS割合は25.7% vs. 14.8%とペムブロリズマブ群で長期生存例が多かった。また、もう1つの主要評価項目であるPFS中央値は、ペムブロリズマブ群1.5ヵ月 vs. パクリタキセル群4.1ヵ月, HR 1.27であった。PD-L1発現別の解析では、PD-L1 CPS \geq 10サブグループにおいてOS中央値がペムブロリズマブ群10.4ヵ月, パクリタキセル群8.0ヵ月, HR 0.64と, CPSが高いほどペムブロリズマブの効果が高まることが示された。RRはPD-L1陽性例においてペムブロリズマブ群16%, パクリタキセル群14%, 奏効期間中央値はペムブロリズマブ群18.0ヵ月, パクリタキセル群5.2ヵ月と, ペムブロリズマブ群では奏効が長期間持続している症例が多く認められた。また、高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high ; MSI-H)例(全体の5%)では、ペムブロリズマブ群でOS, RRがともに良好であった(OSは未達, RRは46.7%)。

有害事象に関しては、全gradeではペムブロリズマブ群で53%, パクリタキセル群で84%に認められた。Grade 3以上の有害事象は、ペムブロリズマブ群では貧血(2%), 倦怠感(2%)が認められ、パクリタキセル群では好中球数