

切除不能進行再発胃・食道胃接合部がんの一次治療における免疫チェックポイント阻害薬の有効性

Efficacy of immune checkpoint inhibitor in the first line treatment for gastric and gastroesophageal junction cancer

土井 綾子¹ / 砂川 優²

Ayako Doi

Yu Sunakawa

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座助教¹ / 准教授²

はじめに

2019年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meetingで、切除不能進行再発胃・食道胃接合部がんの一次治療における免疫チェックポイント阻害薬のペムプロリズマブ単剤、もしくは化学療法との併用、および化学療法の3群を無作為化比較した第Ⅲ相臨床試験であるKEYNOTE-062試験の結果が発表された¹⁾。進行再発胃がんを対象とした二次治療におけるペムプロリズマブの有効性を検証したKEYNOTE-061試験では、標準治療パクリタキセルに対してペムプロリズマブの優越性が示されなかったが、programmed death-ligand 1 (PD-L1) 発現率 (PD-L1陽性細胞数を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値) を表すcombined positive score (CPS) が高い症例に対するサブグループ解析では、ペムプロリズマブの有用性が期待されていた²⁾。よって、KEYNOTE-062試験では、CPSが10%以上 (CPS \geq 10) のPD-L1陽性症例グループを設定し、ペムプロリズマブの有効性が検証された。その結果、全生存期間 (OS) に関して、化学療法に対するペムプロリズマブ単剤の非劣性は示されたものの、ペムプロリズマブ併用化学療法の優越性は示されず、有意な上乗せ効果は認められなかった。

ただし、ペムプロリズマブ単剤群で長期生存例が存在し、特にCPS \geq 10の症例でその傾向が強かったため、バイオマーカーによる症例の絞り込みが重要であることが示唆された。本試験の結果から、一次治療において免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果は期待できないと一概に判断できず、治療効果が期待できる症例の選別など、多角的な解釈を要する。ペムプロリズマブのほかにも、一次治療で免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ併用化学療法を検証した無作為化比較第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験であるATTRACTION-4試験や、ニボルマブとイピリムマブ併用療法、ニボルマブ単剤療法、または化学療法の3群を比較したCheckMate649試験が行われており、これらの結果を含めた総合的な判断を要すると考えられる。

本稿では、進行胃がんにおける免疫チェックポイント阻

害薬治療の背景や試験結果の解釈、今後の展望について概説する。

胃がんにおける免疫チェックポイント阻害薬治療の背景

本邦で胃がん可以使用できる免疫チェックポイント阻害薬はニボルマブとペムプロリズマブの2種類があり、いずれもprogrammed death-1 (PD-1) に対するヒト化モノクローナル抗体である。活性化T細胞上のPD-1に結合することにより、がん細胞上のPD-L1およびPD-L2との結合を阻害し、がん細胞により抑制されていた活性化T細胞の抗腫瘍活性を回復させることにより抗腫瘍効果を示す薬剤である。2レジメン以上の化学療法に不応・不耐となった切除不能進行再発胃がんに対して行われたニボルマブの有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験であるATTRACTION-2試験の結果、プラセボ群に対してニボルマブ群で有意なOS延長が認められ[OS中央値はニボルマブ群 vs. プラセボ群: 5.26 vs. 4.14ヵ月, ハザード比(HR)0.63, 95%信頼区間(CI): 0.51~0.78, $p < 0.0001$]³⁾、2017年9月に3次治療以降でニボルマブが承認された。また、胃がんを含む高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)固形がんに対するペムプロリズマブの第Ⅱ相臨床試験であるKEYNOTE-158試験の結果、ペムプロリズマブの良好な奏効率が示された[全奏効率(ORR): 全体34.3%, 胃がん45.8%]⁴⁾。この結果に基づき、2018年12月にがん化学療法後に増悪した進行再発のMSI-Highを有する固形がん(標準的な治療が困難な場合に限る)に対してペムプロリズマブが保険適用となり、2019年3月に『胃癌治療ガイドライン』の速報版で切除不能進行再発のMSI-High胃がん患者に対して二次治療以降でペムプロリズマブ単独療法が推奨された⁵⁾。

前治療歴のある胃がんを対象として行われた第Ⅱ相臨床試験であるKEYNOTE-059試験では、ペムプロリズマブ治療の安全性が示され[全gradeの免疫関連有害事象(irAE)は46例(17.8%)で、ほとんどは低gradeであった]⁶⁾、二次治療において標準治療パクリタキセルとペムプロリズマブ