

# 食道がんに対する ペムブロリズマブのランダム化第Ⅲ相臨床試験 (KEYNOTE-181)の結果はnegativeか、positiveか？

Did the randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab for esophageal cancer yield negative or positive results?

南 博信

Hironobu Minami

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野教授

## はじめに

免疫チェックポイント阻害薬が各種がんに対して有用性を示し、多くのがんの治療体系が変わった。多数の製薬企業が免疫チェックポイント阻害薬を開発しているため開発競争が激化し、本来であれば第Ⅱ相臨床試験で探索的に有効性を評価し第Ⅲ相臨床試験で検証するところを、第Ⅰ相臨床試験で拡大コホートを置いて第Ⅱ相臨床試験を省略したりし、当該の薬剤の有効性に関するデータがなくても他社の類薬の情報に基づいて検証的臨床試験を開始しようとしたりする製薬企業もある。また、がんゲノム医療に基づいて希少なサブタイプに対して抗悪性腫瘍薬を開発する事例も出現した。これらの変化に対応するために、新たな『抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン』が2021年3月に厚生労働省から発出された<sup>1)-3)</sup>。しかし、このガイドラインにおいても、忍容性・安全性ならびに薬物動態を評価し推奨用法・用量を決定した後に、有効性および安全性を探索的に評価し、従来の標準的治療と臨床的有用性を比較する、という方針は従来と変わらない。

ペムブロリズマブの食道がんに対する開発では、KEYNOTE-180試験として高度の前治療歴を有する患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験が実施され<sup>4)</sup>、二次治療としてペムブロリズマブと担当医選択治療を比較したKEYNOTE-181試験が実施された<sup>5)</sup>。第Ⅱ相臨床試験の結果に基づいて第Ⅲ相臨床試験が実施されたかのようにみえるが、第Ⅱ相臨床試験は2016年1月12日～2017年3月21日に症例が登録され、第Ⅲ相臨床試験は2015年12月8日～2017年6月16日に症例が登録されているので、むしろ第Ⅱ相臨床試験より第Ⅲ相臨床試験が先に開始されていたことになり、臨床開発の戦略に倫理的な懸念が生じる。このように熾烈な開発競争のなかでKEYNOTE-181試験が実施され、ペムブロリズマブは全生存期間(overall survival: OS)を延長させたとしてpositiveな結果として報告された<sup>5)</sup>。しかし実際はこの試験の結果は、negativeである<sup>6)</sup>。なぜこ

のようなことが起きてしまったのだろうか。

## KEYNOTE-181試験

二次治療におけるKEYNOTE-181試験は扁平上皮がんおよび腺がんを対象として実施され、ペムブロリズマブは3週ごとに200mg/m<sup>2</sup>を投与され、対照の担当医選択治療はバクリタキセル80～100mg/m<sup>2</sup>の毎週投与、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>の3週ごと投与、イリノテカン180mg/m<sup>2</sup>の2週ごと投与から選択された<sup>5)</sup>。主要評価項目は、腫瘍のprogrammed death-ligand 1(PD-L1)の発現が陽性(combined positive score(CPS)≥10)の食道がんにおけるOS、扁平上皮がんでのOS、全患者でのOS、の3つが設定された。主要評価項目を3つ設定したため多重性の問題を回避するために、第1種の過誤は片側2.5%にコントロールされた。

KEYNOTE-181試験の最終解析は、2018年10月15日にカットオフしたデータで行われた。論文ではPD-L1のCPS≥10の陽性例では、OS中央値はペムブロリズマブ群で9.3ヵ月、担当医選択治療群で6.7ヵ月、そのハザード比は0.69(p=0.0074)、有意水準p<0.00853と、ペムブロリズマブ群がOSを延長したと報告された<sup>5)</sup>。

## 審査報告書で明らかとなったこと

このKEYNOTE-181試験のデータで食道がんに対して承認申請がなされた。医薬品医療機器総合機構(PMDA)から公開されている審査報告書にデータの詳細な解析結果が記載されている。それによると、製薬企業は、この試験でCPS≥10の集団でp=0.0074と有意水準p<0.00853を下回りペムブロリズマブは統計学的に有意にOSを延長させた、と主張し承認申請した<sup>7)</sup>。しかし、この解析では2例の死亡イベントを誤って打ち切りとして扱っていた。このデータの誤りを修正したところ、OSのハザード比は0.70、