

# 切除不能進行胃がんに対する併用一次化学療法 of 4 試験 (KEYNOTE-062, ATTRACTION-4, CheckMate-649, Javelin Gastric-100)

Four trials of immune checkpoint inhibitors in first-line chemotherapy for advanced gastric cancer

朴 成和

Narikazu Boku

東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍・総合内科教授

## はじめに

胃がんにおける免疫チェックポイント阻害薬は、ATTRACTION-2試験<sup>1)</sup>において三次治療以降におけるニボルマブのプラセボに対する延命効果が示されたことを受けて、2017年9月に薬事承認され、また、KEYNOTE-158試験<sup>2)</sup>においてマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability high; MSI-H)を示す固形がんに対してベムプロリズマブが良好な奏効率(全体34.3%、胃がん45.8%)を示したことにより2018年12月に薬事承認された。現在、『胃癌治療ガイドライン 第6版』でも、切除不能進行胃がんにおける三次治療以降のニボルマブおよびMSI-H患者における二次治療でのベムプロリズマブが「推奨される」化学療法として記載されており、日常診療で広く使われている。

切除不能進行胃がんに対する一次化学療法における免疫チェックポイント阻害薬の効果を検証するための4つの第Ⅲ相臨床試験(KEYNOTE-062<sup>3)</sup>、Javelin Gastric-100<sup>4)</sup>、CheckMate-649<sup>5)</sup>、ATTRACTION-4<sup>6)</sup>)の結果が発表されたが、これら4つの試験は、対象、併用薬剤、デザイン、統計学的設定などが異なり、CheckMate-649試験だけが全生存期間(OS)における免疫チェックポイント阻害薬の有意な上乗せ効果を示したなど、結果も異なる。本稿では、それらの共通点や相違点を検討し、1つの臨床試験からは知ることができない臨床的な疑問点について考察する。

本稿が発表されるときには、切除不能進行胃がんに対する一次治療におけるニボルマブが承認されていることが期待されているが、本稿作成時の2021年9月時点では未承認であるため、記載内容が承認条件やその後の『最適使用推進ガイドライン』での内容と異なる可能性があるため、ご注意いただきたい。

## 各試験の試験デザイン

上記4試験の試験デザインの概要を表1に示す。全試

験の適格基準においてperformance statusは1以下であり、HER2陽性胃がんは除外されていた。結果に大きな影響を及ぼす可能性がある因子として、KEYNOTE-062試験<sup>3)</sup>とCheckMate-649試験<sup>5)</sup>においてcombined positive score (CPS)で患者が選択され、また、ATTRACTION-4試験<sup>6)</sup>はアジアで行われたが、その他の試験は全世界で行われ、実際にアジアから登録された患者の割合は25%弱であった。特筆すべき点として、Javelin Gastric-100試験<sup>4)</sup>は、5-フルオロウラシル(FU)+レボホリナート+オキサリプラチン(FOLFOX)またはカペシタビン+オキサリプラチン(CapeOx)による導入化学療法の12週間時点で増悪しなかった症例を対象にswitch maintenanceでのアベルマブの意義をみたものであった。これらの試験デザインとその結果を比較すると、下記の疑問に対して考察することができる。

- ① CPSによる患者選択の意義。
- ② 導入化学療法による免疫チェックポイント阻害薬(アベルマブ)の効果への影響。
- ③ 併用する化学療法でのシスプラチンとimmunological cell deathを起こすといわれているオキサリプラチンの違い。
- ④ 一次治療で化学療法に併用する免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果における地域間差。
- ⑤ 切除不能進行胃がんに対する一次化学療法での免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ)併用の意義。

## 試験結果

### 1. 免疫チェックポイント阻害薬単独と殺細胞性抗がん剤との比較: KEYNOTE-062試験, Javelin Gastric-100試験(上記疑問①②に関連する考察)

KEYNOTE-062試験<sup>3)</sup>とJavelin Gastric-100試験<sup>4)</sup>では、免疫チェックポイント阻害薬単独と従来の化学療法が比較されたが、KEYNOTE-062試験はCPS $\geq$ 1を対象としており、Javelin Gastric-100試験では12週間の導入化学療法で増