

【速報】

KEYNOTE-181 試験の概要ならびに進行食道癌治療における ペムプロリズマブ に関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント

【KEYNOTE-181 試験】

文献1：最適使用推進ガイドライン ペムプロリズマブ 令和2年8月21日 厚生労働省

掲載：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>

文献2：審査報告書 令和2年7月7日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

掲載：https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200812001/170050000_22800AMX00696000_A100_1.pdf

KEYNOTE-181 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含めて全世界の32カ国から154施設が参加した、非盲検無作為化第III相試験である。

対象は、切除不能の食道扁平上皮癌または食道腺癌（Siewert分類によるType1の食道・胃接合部腺癌含む）で、前化学療法1レジメンに不応または不耐の患者であった。また、標的病変を有し、ECOG PS 0-1の、適切な臓器機能を有する患者が適格であった。

登録患者は、ペムプロリズマブ（200mg/body, 3週毎）群もしくは標準化学療法群に1:1で割り付けられた。標準化学療法群は、パクリタキセル（80-100mg/m², days 1, 8, 15, 4週毎）、ドセタキセル（75mg/m², 3週毎）、もしくは、イリノテカン（180mg/m², 3週毎）が、担当医により選択された。層別因子として、組織型、地域が用いられた。主要評価項目は全生存期間（OS）で、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS ≥10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）Intent to treat (ITT)集団における化学療法群に対するペムプロリズマブ群の優越性を検証する試験であった。

KEYNOTE-181 試験の結果の要約

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、ペムプロリズマブ200mg、3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検証された。主要評価項目はOSとされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS ≥10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は表1のとおりであり、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。

略語：

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

CPS: Combined Positive Score, 全腫瘍細胞数を分母に、PD-L1陽性の腫瘍細胞数と免疫細胞数を合算した数を分子にした場合の%

表 1 主解析対象とされた患者集団における OS⁺

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値[95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	P 値 (片側)
CPS \geq 10	ペムブロリズマブ	107	88(82.2)	9.3[6.6, 12.5]	0.70[0.52, 0.94] * ¹	0.00855* ²
	化学療法	115	103(89.6)	6.7[5.1, 8.2]		
扁平上皮癌	ペムブロリズマブ	198	166(83.8)	8.2[6.7, 10.3]	0.77[0.63, 0.96] * ³	0.00894* ⁴
	化学療法	203	182(89.7)	7.1[6.1, 8.2]		
ITT	ペムブロリズマブ	314	271(86.3)	7.1[6.2, 8.1]	0.89[0.75, 1.05] * ¹	0.08431* ⁵
	化学療法	314	284(90.4)	7.1[6.3, 8.0]		

⁺ OS の最終解析を行った後、死亡 2 例を誤って打ち切りとして取り扱っていたことが判明したため、当該 2 例の取扱いを修正して再解析が行われた。

CI : 信頼区間、*¹ : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*² : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00853、*³ : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*⁴ : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00766、*⁵ : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00772

一方、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者 167 例 (日本人 77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表 2)。なお、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果である。

表 2 PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者 集団における OS (探索的な解析結果)

投与群	例数	中央値[95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
ペムブロリズマブ	85	10.3 [7.0, 13.5]	0.64 [0.46, 0.90]
化学療法	82	6.7 [4.8, 8.6]	

CI : 信頼区間、層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者において、有害事象はペムブロリズマブ群 81/85 例 (95.3%)、化学療法群 78/82 例 (95.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 55/85 例 (64.7%) 及び 67/82 例 (81.7%) に認められた。

なお、ペムブロリズマブ群において間質性肺疾患 8 例 (9.4%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (1.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (2.4%)、肝機能障害 9 例 (10.6%)、甲状腺機能障害 7 例 (8.2%)、1 型糖尿病 1 例 (1.2%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (1.2%) 及び infusion reaction 1 例 (1.2%) が認められた。

<ガイドライン委員会のコメント>

本邦における切除不能進行・再発食道癌のシスプラチン+5-FU 療法不応後の二次化学療法として、パクリタキセル、ドセタキセルが弱く推奨されていたが (CQ28)、ATTRACTION-3 試験において、ニボルマブ療法が、パクリタキセル療法あるいはドセタキセル療法よりも生存期間を有意に延長することが報告された (【速報】 ATTRACTION-3 試験の概要ならびに進行食道癌治療におけるニボルマブに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント)。また、今回、KEYNOTE-181 試験において、探索的な結果であるが、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の食道癌患者においてペムブロリズマブの化学療法 (パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン) を対照とする有効性成績が得られた。

【ペムブロリズマブ療法】

ガイドライン委員会は、以下の根拠から、二次治療として PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の場合にはペムブロリズマブ療法を弱く推奨 (エビデンスの強さ B) する。

- ① KEYNOTE-181 試験において、二次化学療法の標準治療であるパクリタキセル、ドセタキセルあるいはイリノテカン単独療法に対して、全生存期間における優越性が示せなかった。
- ② KEYNOTE-181 試験において、二次化学療法の標準治療であるパクリタキセル、ドセタキセルあるいはイリノテカン単独療法に対して、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者において有効性成績が得られた。ただし、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果であった。

二次化学療法の推奨レジメン

切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU 療法に不応の場合、二次治療として PD-L1 の発現によらず、ニボルマブ療法を行うことを強く推奨する (合意率 78%、エビデンスの強さ A)。

PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の場合に限り、ペムブロリズマブ療法を行うことを弱く推奨する。 (合意率 77.3%[17/22]、エビデンスの強さ B)

強く推奨：ニボルマブ療法

弱く推奨：ペムブロリズマブ療法 (CPS \geq 10 かつ扁平上皮癌症例)、パクリタキセル単独療法、ドセタキセル単独療法、ペムブロリズマブ療法 (MSI-High 症例)

※各薬剤の用法用量は添付文書の記載に準じる