

【速報】

KEYNOTE-590 試験の概要ならびに進行食道癌治療における
ペムブ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-590 試験】

文献: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

著者: Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K

掲載雑誌: Lancet. 2021 Aug; 398:759-771

研究資金: MSD 株式会社 (Merck Sharp and Dohme)

KEYNOTE-590 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含め世界 26 カ国から 168 施設が参加した、二重盲検無作為化比較第 III 相試験である。対象は、前治療歴のない切除不能の食道扁平上皮癌、食道腺癌、または Siewert I 型食道胃接合部腺癌で、年齢 18 歳以上、ECOG PS 0 または 1 の患者であった。また、PD-L1 発現について combined positive score (CPS) により評価された。

登録患者はペムブロリズマブ (200mg/body, 3 週毎) + 化学療法群もしくは偽薬 + 化学療法群に 1:1 で割り付けられた。化学療法として、シスプラチン (80mg/m², day 1) + 5-FU (800mg/m², day1-5) が 3 週毎に投与された。

層別因子は、地域、組織型 (扁平上皮癌 vs 腺癌)、ECOG PS であった。主要評価項目は、全生存期間と無増悪生存期間で、それぞれ扁平上皮癌の患者集団、CPS ≥ 10 の患者集団、全登録患者などで評価された。

本論文における結果の要約

2017 年 7 月から 2019 年 6 月まで 749 名 (ペムブロリズマブ + 化学療法群: 373 例、偽薬 + 化学療法群: 376 例) が登録された。扁平上皮癌かつ CPS ≥ 10 の患者集団における全生存期間中央値は、ペムブロリズマブ + 化学療法群 13.9 か月 (95%信頼区間 11.1–17.7 か月) に対して、偽薬 + 化学療法群 8.8 か月 (95%信頼区間 7.8–10.5 か月) であり、ペムブロリズマブ併用群の優越性が示された (ハザード比 0.57、95%信頼区間 0.43–0.75、 $p < 0.0001$)。また、扁平上皮癌の患者集団、CPS ≥ 10 の患者集団、全登録患者においても、ペムブロリズマブ + 化学療法群の全生存期間は、偽薬 + 化学療法群のそれを統計学的に有意に上回った (表 1)。

表 1: 患者集団毎の全生存期間

患者集団	治療群	症例数	中央値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
------	-----	-----	-----	--------------------	-----

扁平上皮癌	ペムブロリズマブ	143	13.9	0.57	<0.0001
かつ CPS ≥10	偽薬	143	8.8	(0.43–0.75)	
扁平上皮癌	ペムブロリズマブ	274	12.6	0.72	0.0006
	偽薬	274	9.8	(0.60–0.88)	
CPS ≥10	ペムブロリズマブ	186	13.5	0.62	<0.0001
	偽薬	197	9.4	(0.49–0.78)	
全登録患者	ペムブロリズマブ	373	12.4	0.73	<0.0001
	偽薬	376	9.8	(0.62–0.86)	

また無増悪生存期間について、ペムブロリズマブ+化学療法群は、扁平上皮癌の患者集団、CPS ≥10 の患者集団、全登録患者において、それぞれ偽薬+化学療法群を統計学的有意に上回った (表 2)。

表 2: 患者集団毎の無増悪生存期間

患者集団	治療群	症例数	中央値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
扁平上皮癌	ペムブロリズマブ	274	6.3	0.65	<0.0001
	偽薬	274	5.8	(0.54–0.78)	
CPS ≥10	ペムブロリズマブ	186	7.5	0.51	<0.0001
	偽薬	197	5.5	(0.41–0.65)	
全登録患者	ペムブロリズマブ	373	6.3	0.65	<0.0001
	偽薬	376	5.8	(0.55–0.76)	

全登録患者における奏効割合は、ペムブロリズマブ+化学療法群で 45.0%、偽薬+化学療法群で 29.3% であり、有意にペムブロリズマブ併用群が上回った (p<0.0001)。

Grade 3 以上の治療関連有害事象をペムブロリズマブ+化学療法群の 72%、偽薬+化学療法群の 68% に認め、治療関連死亡はそれぞれ 2%、1%であった。主な有害事象は好中球数減少 (23% vs 17%)、貧血 (12% vs 15%) であった。またペムブロリズマブ+化学療法群における主な免疫関連有害事象として、甲状腺機能低下症 (11%)、肺臓炎 (6%)、甲状腺機能亢進症 (6%) を認め、肺臓炎による死亡が 1%に発生した。

本論文における結語

前治療歴のない切除不能食道癌および Siewert I 型食道胃接合部癌に対するペムブロリズマブ併用化学療法は、全生存期間、無増悪生存期間および奏効割合において化学療法を有意に上回り、毒性も制御可能であった。ペムブロリズマブ+化学療法は、この対象に対する一次治療として検討されるべきである。

<ガイドライン委員会のコメント>

切除不能進行・再発食道癌の一次治療として、シスプラチン+5-FU 療法を行うことが弱く推奨されているが (CQ27)、今回の試験において、シスプラチン+5-FU+ペムブロリズマブ療法は、シスプラチン+5-FU 療法よりも全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合を改善することが示された。

【ペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法】

ガイドライン委員会は、以下の根拠から、一次治療としてペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨 (エビデンスの強さ A) する。

- ① KEYNOTE-590 試験において、一次化学療法の標準治療とされてきたシスプラチン+5-FU 療法に対し、扁平上皮癌の集団、CPS ≥ 10 の集団および全登録患者の集団において、それぞれ全生存期間および無増悪生存期間の優越性が検証されていること
- ② KEYNOTE-590 試験のサブグループ解析において、日本人を含むアジア在住患者集団で上述の有効性が保持されていること

有害事象の発生は許容内と考えられる。ただし、甲状腺機能異常、肺臓炎など、免疫関連有害事象の対応には注意を要する。

一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ペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨する。(合意率 92.3%[24/26]、エビデンスの強さ A)