

再発または転移の頭頸部扁平上皮癌に対するペムブロリズマブ単独療法またはペムブロリズマブと化学療法の併用療法 vs. セツキシマブと化学療法の併用療法：オープンラベル無作為化比較第 III 相臨床試験（KEYNOTE-048）

論文名	Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study
掲載雑誌名	Lancet. 2019;394:1915-1928.
著者名	Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators.
試験のスポンサー名	Merck Sharp & Dohme Corp.

本試験は複雑な解析計画のもとに実施されており、Lancet の論文は主に第 2 回中間解析の結果で書かれているが、最終解析結果も盛り込まれている。ここでは、論文のみから要約を作成した。

同時期に European Medicines Agency (EMA) の assessment report も発出されているが、ここには最終解析結果および临床上重要と考えられる探索的解析結果も記載されており、ガイドライン委員会からのコメントは EMA の assessment report も引用して作成した。

KEYNOTE-048 試験 (NCT02358031) のデザイン

プラチナ感受性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 882 例(日本人 67 例を含む)を対象に、セツキシマブ、フルオロウラシル(5-FU)及びプラチナ製剤の併用投与(FP/FC+セツキシマブ療法)を対照として、ペムブロリズマブ単独療法及び5-FU 及びプラチナ製剤の併用下でペムブロリズマブ投与(FP/FC+ペムブロリズマブ療法)の有効性及び安全性を検証した国際共同第 III 相試験である。主要評価項目である全生存期間(OS)ならびに無増悪生存期間(PFS)について、combined positive score(CPS)≥20 の患者集団、CPS≥1 の患者集団、ITT (intention to treat) 集団と逐次検定していくことが予め規定されていた。

注) Combined positive score (CPS): 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞(マクロファージ及びリンパ球)の数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値。

本論文における結果の要約

882 例中、754 例 (85%) が CPS \geq 1、381 例 (43%) が CPS \geq 20 であった。第 2 回中間解析で主要評価項目の一つである OS について、ペムブロリズマブ単独療法群は FP/FC+セツキシマブ療法群と比較して、ITT 集団における非劣性を示し (11.6 ヶ月 vs. 10.7 ヶ月、ハザード比 0.85 [95%信頼区間 0.71-0.1.03]、 $p=0.00014$)、CPS \geq 1 の患者集団において、有意な延長を認めた (12.3 ヶ月 vs. 10.3 ヶ月、ハザード比 0.78 [95%信頼区間 0.64-0.96]、 $p=0.0086$; 表 1)。さらに、FP/FC+ペムブロリズマブ療法群は FP/FC+セツキシマブ療法群と比較して ITT 集団において OS を有意に延長した (中央値 13.0 ヶ月 vs. 10.7 ヶ月、ハザード比 0.77 [95%信頼区間 0.63-0.93]、 $p=0.0034$; 表 2)。また、FP/FC+ペムブロリズマブ療法群ならびにペムブロリズマブ単独療法群のいずれも PFS の延長は認めなかった。Grade 3 以上の有害事象が生じた割合はペムブロリズマブ単独療法群 55%、FP/FC+ペムブロリズマブ療法群 85%、FP/FC+セツキシマブ療法群 83%であり、死亡に至った有害事象の割合は各々 8%、12%、10%であった。

表 1：ペムブロリズマブ単剤療法 vs. FP/FC+セツキシマブ療法 (規定の階層別、第 2 回中間解析)

PD-L1	CPS \geq 20		CPS \geq 1		ITT	
	Pem (n=133)	FP/FC +Cmab (n=122)	Pem (n=257)	FP/FC +Cmab (n=255)	Pem (n=301)	FP/FC +Cmab (n=300)
Overall survival (OS)						
中央値(月)	14.9	10.7	12.3	10.3	11.6	10.7
ハザード比 (95%CI)	0.61 (0.45-0.83)		0.78 (0.64-0.96)		0.85 (0.71-1.03)	
p 値	0.0007		0.0086		0.0456 (非劣性)	
Progression-free survival (PFS)						
中央値(月)	3.4	5.0	3.2	5.0	2.3	5.2
ハザード比 (95%CI)	0.99 (0.75-1.29)		1.16 (0.96,-1.39)		1.34 (1.13-1.59)	
p 値	0.4562		-		-	
Objective response rate (ORR) *						
%	23	36	19	35	17	36

*最終解析時の値、Pem：ペムブロリズマブ、Cmab：セツキシマブ、CI：信頼区間

表 2：FP/FC+ペムブロリズマブ療法 vs. FP/FC+セツキシマブ療法（規定の階層別、第2回中間解析）

PD-L1	CPS \geq 20		CPS \geq 1		ITT	
	FP/FC +Pem (n=126)	FP/FC +Cmab (n=110)	FP/FC +Pem (n=242)	FP/FC +Cmab (n=235)	FP/FC +Pem (n=281)	FP/FC +Cmab (n=278)
Overall survival (OS)						
中央値(月)	14.7*	11.0*	13.6*	10.4*	13.0	10.7
ハザード比 (95%CI)	0.60 (0.45-0.82)*		0.65 (0.53-0.80)*		0.77 (0.63-0.93)	
p 値	0.0004*		<0.0001*		0.0034	
Progression-free survival (PFS)						
中央値(月)	5.8	5.2	5.0	5.0	4.9	5.1
ハザード比 (95%CI)	0.73 (0.55-0.97)		0.82 (0.67-1.00)		0.92 (0.77-1.10)	
p 値	0.0162 (>0.0017**)		-		0.1697	
Objective response rate (ORR) *						
%	43	38	36	36	36	36

Pem：ペムブロリズマブ、Cmab：セツキシマブ、CI：信頼区間

*最終解析時の値、**第2回中間解析時点での有意水準

本論文における結語

FP/FC+ペムブロリズマブ療法は再発・転移の頭頸部扁平上皮癌の初回治療として、ペムブロリズマブ単独療法は CPS \geq 1 の再発・転移の頭頸部扁平上皮癌の初回治療として適切である。

ガイドライン委員会からのコメント

KEYNOTE-048 試験は、プラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療における標準治療の FP/FC+セツキシマブ療法と比較して、FP/FC+ペムブロリズマブ療法は規定された CPS \geq 20, CPS \geq 1, ITT 集団のすべてにおいて OS における優越性を示し、ペムブロリズマブ単独療法は CPS \geq 20, CPS \geq 1 において OS における優越性を、ITT 集団において非劣性を証明した。

これは、再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療の標準治療を変える重要な結果であり、本試験結果を受けて 2019 年 12 月 20 日付けでペムブロリズマブ（キイトルーダ[®]）は「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に対し適応追加された。

一方で、この結果を実臨床で使用するにあたっては注意が必要である。まず、プラチナ併用化学放射線療法より 6 ヶ月以内の早期再発例（プラチナ抵抗例）は本試験対象外である。次に、本邦での適応において PD-L1(CPS)発現の確認は必須とされていないが、添付文書上の「効能又は効果に関連する注意」には、「本剤単独投与の延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと」と記載されている。

より具体的に各レジメンの使い分けを検討するため、European Medicines Agency (EMA) の assessment report（下記）に記載されている最終解析時点での CPS 別の探索的なサブ解析結果を表 3, 4 に示す。ペムブロリズマブ単独療法及び FP/FC+ペムブロリズマブ療法を使用する場合には、PD-L1(CPS)発現割合を確認した上で、症状、再発・転移部位、病勢や患者希望などを考慮したうえで治療選択することが勧められる。

EMA の assessment report

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-006-5-epar-assessment-report-variation_en.pdf

CPS \geq 20 の患者集団における推奨レジメン（再発・転移の初回治療）

ペムブロリズマブ単独療法は FP/FC+セツキシマブ療法と比較して OS で明らかな優越性を示しており（ハザード比 0.58）、安全性とのバランスからも勧められる。ただし、すみやかに腫瘍を縮小させたい場合（腫瘍による症状がある、これ以上腫瘍が増大すると致命的な症状の発生が懸念される、など）には、高い奏効割合（43%）を示す FP/FC+ペムブロリズマブ療法は良い治療選択肢である。

1 \leq CPS $<$ 20 の患者集団における推奨レジメン（再発・転移の初回治療）

探索的サブ解析であることに注意が必要だが、FP/FC+ペムブロリズマブ療法は FP/FC+セツキシマブ療法と比較して OS は良好で（ハザード比 0.71）、PFS でも同等な成績を示しており（ハザード比 0.93）、安全性とのバランスからも勧められる（表 4）。一方、ペムブロリズマブ単独療法は FP/FC+セツキシマブ療法と比較して OS で優れる傾向にあったが（ハザード比 0.86）、PFS ではやや劣る傾向で（ハザード比 1.25）、ORR は 15%に留まっており、腫瘍量が少なく病勢進行が比較的緩徐な場合などで治療選択肢になり得る（表 3）。

CPS $<$ 1 の患者集団における推奨レジメン（再発・転移の初回治療）

探索的サブ解析であることに注意が必要だが、ペムブロリズマブ単独療法は FP/FC+セツキシマブ療法よりも OS（ハザード比 1.51）、PFS（ハザード比 4.31）、ORR（5% vs. 42%）のいずれにおいても劣る傾向であり、原則的に勧められない。実際、EMA 及び Food and Drug

Administration (FDA) はペムブロリズマブ単独療法の適応を CPS \geq 1 の患者集団に限定している。FP/FC+ペムブロリズマブ療法については、まず重要な前提として FP/FC+セツキシマブ療法と比較して ITT 集団において OS を有意に延長している。その一方で、探索的サブ解析である本患者集団においては FP/FC+ペムブロリズマブ療法は FP/FC+セツキシマブ療法と比較して、OS (ハザード比 1.21)、PFS (ハザード比 1.46)、ORR (31% vs. 40%) のいずれの有効性指標でもやや見劣りする傾向にあった (表 4)。この場合、本患者集団においてどちらの治療法がより勧められるか明確にすることは困難である。その理由は、FP/FC+ペムブロリズマブ療法は ITT 集団で優越性を示している治療法であり、あくまで探索的な CPS $<$ 1 の患者集団における結果で棄却されるべきではないからである。以上より、通院頻度や有害事象プロファイルなどを考慮して FP/FC+ペムブロリズマブ療法を選択してもよいが、FP/FC+セツキシマブ療法も選択肢の一つである。

CPS 不明の患者集団における推奨レジメン (再発・転移の初回治療)

病勢進行などの理由で CPS の検査結果が間に合わないまま、初回治療に踏み切らなければならないことも想定される。このような場合には、ITT 解析で総合的な有効性を示した FP/FC+ペムブロリズマブ療法がよい治療選択肢となる。

表 3: ペムブロリズマブ単独療法 vs. FP/FC+セツキシマブ療法 (探索的 CPS 別、最終解析)

PD-L1	CPS \geq 20		1 \leq CPS $<$ 20		CPS $<$ 1	
	Pem (n=133)	FP/FC +Cmab (n=122)	Pem (n=124)	FP/FC +Cmab (n=133)	Pem (n=44)	FP/FC +Cmab (n=45)
Overall survival (OS)						
中央値(月)	14.8	10.7	10.8	10.1	7.9	11.3
ハザード比 (95%CI)	0.58 (0.44-0.78)		0.86 (0.66-1.12)		1.51 (0.96-2.37)	
p 値	0.0001		-		-	
Progression-free survival (PFS)						
中央値(月)	3.4	5.3	2.2	4.9	2.1	6.2
ハザード比 (95%CI)	0.99 (0.76-1.29)		1.25 (0.96-1.61)		4.31 (2.63-7.08)	
p 値	0.4679		-		-	
Objective response rate (ORR)						
%	23	36	15	34	5	42

Pem : ペムブロリズマブ、Cmab : セツキシマブ、CI : 信頼区間

表4：FP/FC+ペムブロリズマブ療法 vs. FP/FC+セツキシマブ療法（探索的 CPS 別、最終解析）

PD-L1	CPS \geq 20		1 \leq CPS $<$ 20		CPS $<$ 1	
	FP/FC +Pem (n=126)	FP/FC +Cmab (n=110)	FP/FC +Pem (n=116)	FP/FC +Cmab (n=125)	FP/FC +Pem (n=39)	FP/FC +Cmab (n=43)
Overall survival (OS)						
中央値(月)	14.7	11.0	12.7	9.9	11.3	10.7
ハザード比 (95%CI)	0.60 (0.45-0.82)		0.71 (0.54-0.94)		1.21 (0.76,-1.94)	
p 値	0.0004		-		-	
Progression-free survival (PFS)						
中央値(月)	5.8	5.3	4.9	4.9	4.7	6.2
ハザード比 (95%CI)	0.76 (0.58, 1.01)		0.93 (0.71-1.21)		1.46 (0.93-2.30)	
p 値	0.0295		-		-	
Objective response rate (ORR)						
%	43	38	29	34	31	40

Pem：ペムブロリズマブ、Cmab：セツキシマブ、CI：信頼区間