

★シリーズ 最新のがん

免疫チェックポイント阻害剤で大きく変化する 消化管癌化学療法

川上 尚人

近畿大学腫瘍内科

Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Change Chemotherapy for Gastrointestinal Cancer

Hisato Kawakami, MD., PhD

Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の登場は癌化学療法に大きなインパクトを与えた。消化管がんに対して免疫チェックポイント阻害剤が使用可能となったのは2017年の胃癌3次治療が嚙矢であり、その後2019年には標準治療終了後のMSI-H癌に、2020年には食道癌2次治療に、と徐々に適応が拡大された。

10年に1度ほど、これまでの治療体型が大きく変わるタイミングがある。2020年から2022年の今日に至るまで、消化管癌薬物療法にとって非常に重要なデータが相次いで発表されており、日常臨床が大きく変わるまさにその渦中にいると実感している。いまや、胃癌、食道癌、MSI-H大腸癌に対して1次治療からICIが使用可能となり、消化管がんの薬物療法治療体系に大きなパラダイムシフトが生じている。

胃 癌

3次治療, 2次治療

ATTRACTION-2

胃癌に対するICIのpivotalなデータは日本・韓国・台湾の3国で行われたphase III試験であるATTRACTION-02である。ATTRACTION-02は2レジメン以上の治療歴がある標準治療に不応不耐となった進行再発胃癌/胃食道接合部癌患者493例が対

象となった試験でありnivolumabとplaceboに2:1で割り付けられた。主要評価項目の全生存期間(OS)においてnivolumabは有意にplaceboを上回る結果を示し[5.26 vs. 4.14 months; hazard ratio (HR) 0.63; $p < 0.0001$]¹, nivolumabは3次治療以降の標準治療となった。一方で化学療法より優れるというエビデンスはなく、化学療法との使い分けがclinical questionとして残された。

KEYNOTE-061

胃癌の2次治療としてのICIの意義を問うKEYNOTE-061試験ではpembrolizumabとpaclitaxelの比較が行われた。結果としてpembrolizumabはpaclitaxelに対する優越性を示すことができなかったが、この試験において、胃癌ICIに対するバイオマーカーとしてのPD-L1 (combined positive score, CPS)の意義とMSI-H胃癌に対するICIの有効性が示唆され、のちの試験に大きな影響を与えた。

1次治療 (HER2陰性胃癌)

胃癌に対する1次治療として2000年代より世界的にフッ化ピリミジン+プラチナが標準治療として用いられてきた。本邦においては、JCOG9902試験でS-1の5-FUに対する非劣性が証明され², さらにその後S-1+cisplatin (CDDP)のS-1に対する優越性が証明され³, 2007年よりフッ化ピリミジン+プ

ラチナが日本においても標準的な位置づけとなった。これは日本が global trial に参加するうえで大変重要なステップであった。

2009年に ToGA 試験の結果が報告され⁴、HER2 陽性胃癌に対する1次治療はフッ化ピリミジン+プラチナ+抗HER2抗体 trastuzumab が標準治療となった。Trastuzumab の成功を受け、胃癌にも分子標的治療時代の幕が開け、HER2 陰性胃癌に対して分子標的薬による積極的な治療開発が行われたが、いずれも失敗に終わった。結果としてHER2 陰性胃癌に対しては従来どおりフッ化ピリミジン+プラチナが標準であり続けた。HER2 陰性胃癌に対する治療開発の停滞が2020年まで10年以上続いたことになる。

こうした背景のなか、ICIが登場した。3次治療での成功、そして2次治療でのバイオマーカー開発といった流れから、1次治療におけるICI開発に大きな期待が持たれた。

KEYNOTE-062

1次治療への挑戦はKEYNOTE-062試験が嚆矢であった。未治療の切除不能進行再発HER2 陰性胃癌736例が1:1:1にランダム化されたこの試験は、フッ化ピリミジン+CDDPをコントロールとし、フッ化ピリミジン+CDDP+pembrolizumabの優越性ならびにpembrolizumab単剤の非劣性をCPS \geq 1もしくはCPS \geq 10集団においてOSおよび無増悪生存期間(PFS)で検証するという複雑なデザインであった。このglobal phase III試験においてフッ化ピリミジン+CDDPへのpembrolizumabの上乗せの有効性はCPS \geq 1もしくはCPS \geq 10のいずれにおいても、OS、PFSともに証明できなかった⁵。一方でpembrolizumabの化学療法に対するOSの非劣性はCPS \geq 1の集団で証明され(10.6 vs. 11.1 months; HR=0.91; 99.2% confident interval, 0.69-1.18; non-inferiority margin, 1.20), OSはCPS \geq 10でさらに延長されている結果であり(17.4 vs. 10.8 months; HR=0.69)実臨床での使用が議論され期待が高まった。しかしpembrolizumab単剤療法は承認には至らなかった。

CHECKMATE-649

CheckMate-649はフッ化ピリミジン+oxaliplatinをコントロールarmとし、フッ化ピリミジン+oxaliplatin+nivolumabの優越性ならびに抗CTLA-4抗体ipilimumab+nivolumabの優越性を検証するオープンラベルのglobal phase III試験である。Ipilimumab+nivolumabは安全性の懸念から登録が早期中断となり、フッ化ピリミジン+oxaliplatinへ

のnivolumabの上乗せが検証される2アーム試験デザインとなった。もともとPD-L1の腫瘍における発現(tumor positive score, TPS)1%をcut offとした層別化がなされていたが前述のKEYNOTE-062試験の結果を受けた形で、主解析の対象集団がCPS \geq 5に変更された。主要評価項目はOSおよびPFSであり、適格例1581例(過去に例を見ない大規模試験であることが伺える)がコントロール群、nivolumab群に1:1に割り付けられた。結果としてCPS \geq 5において、nivolumab群はコントロール群に対して有意なOS(14.4 vs. 11.1 months; HR=0.71; P<0.0001)およびPFS(7.7 vs. 6.0 months; HR=0.68; P<0.0001)の延長を示し⁶、新たな標準的1次治療の地位を得た。さらにOSにおける優越性はCPS \geq 1(14.0 vs. 11.3 months; HR=0.77; P<0.0001)および全患者集団(13.8 vs. 11.6 months; HR=0.80; P=0.0002)で認められた。

ATTRACTION-04

ATTRACTION-04試験は日本・韓国・台湾の3国で行われたphase III試験である(CheckMate-649と異なりdouble blind)。フッ化ピリミジン+oxaliplatinへのnivolumabの上乗せを検証するデザインで主要評価項目は全集団におけるOSおよびPFSであった。コントロール群に対しnivolumab群は有意なPFSの延長を示した(10.45 vs. 8.34 months; HR=0.68; P=0.0007)。一方でOSの延長を示すことはできなかった(17.45 vs. 17.15 months; HR=0.90; P=0.257)⁷。

CheckMate-649試験のデータを主たるデータとし本邦においても、フッ化ピリミジン+oxaliplatinに上乗せする形で1次治療からnivolumabの使用が可能となった。胃癌治療ガイドラインでは速報にて「HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌におけるニボルマブと化学療法を含む治療を推奨する。CPSが治療効果と関連することから、一次治療前に可能な限りPD-L1検査を実施することが望ましい」という記載となり標準治療として位置づけられ2021年11月に承認となった。

ATTRACTION-4試験は本邦における承認申請の主たるデータにはならなかったものの、1次治療としての10ヶ月を超えるPFSは驚異的であり、化学療法がよく効くようになった消化管癌の代表として取り上げられる大腸癌と比較しても遜色ない。一方でPFS benefitがOSに反映されなかった理由について明確な理由はなく現在も議論が続いている。

CPSについてはcomplementaryの扱いでありcompanionではない(必須ではない)。またnivolumabとの併用化学療法はATTRACTION-4の結果も受け、FOLFOX, SOX, CapeOXのみが認め

られている。

1 次治療 (HER2 陽性胃癌)

HER2 陽性胃癌に対しては ToGA 試験の結果を受け⁴, フッ化ピリミジン+プラチナに抗 HER2 抗体 trastuzumab が加えた治療が現在もなお標準である。

KEYNOTE-811

KEYNOTE-811 はフッ化ピリミジン+プラチナ+trastuzumab をコントロールとして pembrolizumab の上乗せを OS, PFS で検証するデザインの global phase III 試験である (double blind)。登録は既に終了し現在は追跡調査中の現在進行形の試験であるが、試験の前半に登録された症例における腫瘍縮小効果が中間解析にて公表され、pembrolizumab 群がコントロール群に比して有意に高い奏効率を示した (74.4% vs. 51.9%; $p=0.00006$)⁸。この結果を受け、米国 FDA はフッ化ピリミジン+プラチナ+trastuzumab + pembrolizumab を HER2 陽性胃癌に対する 1 次治療として承認した。しかしこうした高い奏効率が生存の延長に寄与するかは現時点でまだ明らかではなく、主要評価項目である OS, PFS を含む生存データの結果が待たれる。

MSI-H 胃癌

ミスマッチ修復タンパクが欠失した結果、ミスマッチ修復能を失い DNA マイクロサテライト領域の不安定性が高くなった状態を MSI-H と呼ぶ。その結果 MSI-H 腫瘍においては遺伝子変異量 (tumor mutation burden, TMB) が 10 倍から 100 倍に増加し、結果として多量の腫瘍抗原を細胞表面上に発現するため、MSI-H 腫瘍は極めて強い腫瘍免疫原性を示す。MSI-H 胃癌に対しては上述の KEYNOTE-061 試験の結果を受け pembrolizumab が 2 次治療から使用可能である (胃癌治療ガイドライン 医師用 2021 年 7 月改訂 第 6 版)。

日本人の転移・再発胃癌患者において、MSI-H の陽性率は ~5% と考えられ、腫瘍は幽門側が多い傾向を示すことを現在進行系の観察研究 (WJOG13320GPS 試験) で見出し第 94 回胃癌学会総会にて報告した (2022 年 3 月横浜)。

1 次治療における KEYNOTE-062 試験では、少数例の MSI-H サブグループにおいて、pembrolizumab 単剤 (n=14) ないし化学療法との併用 (n=17) は化学療法単独 (n=19) と比較して良好な転帰をもたらす傾向にあった (PFS, 11.2 vs. NR vs. 6.6 months; OS, NR vs. NR vs. 8.5 months)⁵。同じく 1 次治療

を評価した CheckMate-649 試験における MSI-H サブグループ解析の結果、MSI-H 胃癌における化学療法+ nivolumab の有効性は化学療法を圧倒していた (OS, 38.7 vs. 12.3 months, HR=0.38; 奏効率, 55 vs. 39%)。このように MSI-H は ICI を含む治療に一貫して良好な治療効果を示しており、1 次治療からの ICI 使用がこのサブグループの生存延長に大きく貢献することが予想される。一方で MSI-H が 5-FU に対する耐性能を持つことも大腸癌術後補助化学療法などデータから知られており⁹, フッ化ピリミジンを含む化学療法との併用については議論が必要である。

CheckMate-649 試験については早期中止となった ipilimumab+nivolumab 群のデータも公表された。化学療法群の症例数が異なるため化学療法+ nivolumab との直接的な比較はできないものの、より高い有効性を示した (OS, NR vs. 10.0 months, HR=0.28; 奏効率, 70 vs. 57%)

こうした背景から、MSI-H 胃癌に対する 1 次治療として CheckMate-649 試験よりも低容量の ipilimumab を用いた nivolumab+low-dose ipilimumab レジメンでの有効性と安全性を探索する第 II 相試験を筆者が企画し医師主導治験 (NO LIMIT 試験, n=28) として現在国内で進行中となっている¹⁰。

食 道 癌

欧米と異なり、日本を含む東アジアの食道癌の殆どは扁平上皮癌である。食道扁平上皮癌に対する化学療法のエビデンスは欧米の腺癌を含む食道癌に対するそれと比較して必ずしも十分とは言えず、転移再発症例を対象とした第 III 相は行われてこなかった。

本邦で食道癌に対して使用可能な薬剤は少なく、フッ化ピリミジン、プラチナ、それにタキサン (paclitaxel, docetaxel) くらいであった。1 次治療としてはみなし標準的に 5-FU+CDDP が用いられてきたが、明確な投与量やスケジュールはなく、様々なバリエーションが存在する。2 次治療としては paclitaxel, docetaxel が用いられる。

2 次治療

KEYNOTE-181

標準治療に不応となった食道癌に対して ICI が有望であることは、前相の KEYNOTE 試験で示され、2 次治療における第 III 相試験の結果に期待が集っていた。KEYNOTE-181 試験は前化学療法 1 レジメンに不応または不耐の切除不能の食道扁平上皮癌または食道腺癌を対象とした global phase III 試験であり pembrolizumab の標準化学療法 (paclitaxel or

docetaxel or irinotecan *本邦未承認) に対する OS における優越性を (i) PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) 集団, (ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) Intent to treat (ITT) 集団において検証するデザインとなっていた。

当初 positive study として報告されたが, OS の最終解析を行った後, 死亡 2 例を誤って打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を行ったところ, いずれの優越性も証明されず negative に終わった¹¹。

一方探索的な ad hoc 解析であるが, CPS ≥ 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 pembrolizumab が標準化学療法に対して OS の延長を認めた (10.3 vs. 6.7 months; HR=0.64)。

ATTRACTION-03

上述の KEYNOTE-181 と異なり, ATTRACTION-3 は腺癌を除く切除不能の食道扁平上皮癌または腺扁平上皮癌を対象とした global phase III 試験である。プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジン系薬剤を併用した前化学療法 1 レジメンに不応または不耐の患者を対象に, nivolumab の標準化学療法 (paclitaxel or docetaxel) に対する優越性を OS で評価するデザインであった。

419 例が登録され, nivolumab (210 例) と標準化学療法 (209 例) に 1:1 で割り付けられた。主要評価項目の OS 中央値は, 標準化学療法 8.4 か月に対して, nivolumab は 10.9 か月を示し, 優越性が証明され (HR 0.77, $p=0.019$), その効果は PD-L1 の発現 (TPS) によらないことも示された。一方 PFS は, 標準化学療法 3.4 か月に対し nivolumab 1.7 か月で有意差を認めなかった¹²。

これら 2 試験の結果を受け, ウェブ速報版では, 食道がん二次治療として, 「PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) かつ扁平上皮がんの場合にはペムブロリズマブ療法を弱く推奨 (エビデンスレベル B) する」とし「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」と記載された。

1 次治療

食道癌 2 次治療における ICI の開発は成功であったといえる。胃癌において ICI は 3 次治療でのポジションを獲得したが, それは BSC との比較においてであった。一方, 食道癌では標準化学療法を上回る治療成績を示した。この結果はより前のラインすなわち 1 次治療での ICI 開発を強力に後押しするものであった。

KEYNOTE-590

KEYNOTE-590 試験は日本も参加した double blind の global phase III 試験である。前治療歴のない切除不能の食道扁平上皮癌, 食道腺癌を対象に CDDP (80mg/m², day 1) +5-FU (800mg/m², day1-5) 3 週回しを backbone chemotherapy として, pembrolizumab (200mg/body, 3 週毎) もしくはプラセボに 1:1 に割り付けられた。主要評価項目は OS と PFS における pembrolizumab の優越性であり, 扁平上皮癌の患者集団, CPS >10 の患者集団, 全登録患者で評価された。

749 例が pembrolizumab+FP (373 例) と placebo+FP (376 例) にランダム化された。扁平上皮癌かつ CPS >10 の患者集団における OS 中央値は, pembrolizumab+FP 群 13.9 か月に対して, placebo+FP 群 8.8 か月であり pembrolizumab による有意な延長効果が証明された (HR 0.57, $p<0.0001$)。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, pembrolizumab+FP 群の OS は, placebo+FP 群を統計学的に有意に上回った¹³。

この結果をうけ, 食道癌治療ガイドラインは速報で「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)」した。

CHECKMATE-648

CheckMate-648 試験は 1 次治療としての nivolumab の治療効果を問う open label の global phase III 試験である。KEYNOTE 試験と異なり, この試験では対象を食道扁平上皮癌に限っている点がポイントである。

この試験では標準的な化学療法である FP {CDDP (80mg/m², day 1) +5-FU (800mg/m², day1-5) 4 週回し} をコントロールとし, nivolumab に FP を加えた治療 (nivolumab+FP) と nivolumab に low dose ipilimumab (1mg/kg, 6 週毎) を加えた治療の OS, PFS における優越性を CPS ≥ 1 集団で検証するデザインであり, nivolumab が食道癌の key drug であることを示す試験としたい意図が見える。なお nivolumab+FP と nivolumab+ipilimumab の比較は計画されていない。

FP 群 (321 例), nivolumab+FP 群 (325 例), nivolumab+ipilimumab 群 (324 例) にそれぞれ 1:1:1 で割り付けられた。nivolumab+FP と FP の比較では CPS ≥ 1 集団において OS (15.4 ヶ月 vs. 9.1 ヶ月; HR, 0.54; $p<0.0001$), PFS (6.9 ヶ月 vs. 4.4 ヶ月; HR, 0.65; $p=0.0023$) のいずれにおいても nivolumab+FP が FP を上回る結果であり, ITT 集団においても OS,

PFSの優越性は証明された。一方、nivolumab+ipilimumabとFPとの比較では、CPS \geq 1集団においてOS(13.7ヶ月 vs. 9.1ヶ月; HR, 0.64; p=0.0010)と優越性を示す結果であったが、PFSにおいては(4.0ヶ月 vs. 4.4ヶ月; HR, 1.02; p=0.8958)と優越性を示すことはできなかった。しかしITT集団においてもnivolumab+ipilimumabはFPに対する優越性を証明した¹⁴。

CheckMate-648は化学療法に対するICIの有意な上乗せ効果が再現性をもつことを証明した試験である。同時期に、様々なICIと化学療法の併用療法が食道扁平上皮癌に対する1次治療としてpositiveな結果を報告している。すなわちこの対象へのICI+化学療法は標準治療といえる結果である。

一方CheckMate-648を特別足らしめているのはnivolumab+ipilimumabという治療法が食道扁平上皮癌において確立したという事実である。これまで食道扁平上皮癌に対しては殺細胞性の化学療法しか治療法がなく、それに対する優越性は2次治療でのみ証明されていたが、この結果は対象を絞る必要があるとはいえ、殺細胞性抗がん剤を必要とせずICIのみで治療する集団が食道扁平上皮癌に存在することを示している。今後のこの対象におけるICI治療がますます加速する可能性を示唆する重要なデータである。

術後補助化学療法

CHECKMATE-577試験

ICIの治療開発は転移再発を対象としたものから、徐々に周術期へとシフトしている。ICIの感受性が高いことで知られているメラノーマに対してはすでに術後補助化学療法としてのICIが標準治療である。Stage III非小細胞肺癌(NSCLC)の現在の標準治療は同時化学放射線療法(CRT)であるが、CRT後に進行が認められなかった切除不能なstage III NSCLCに対してはICIであるdurvalumabがplaceboに比して全生存期間(OS)を長期的かつ持続的に延長したことより、現在の標準治療となっている¹⁵。

治癒切除可能なStage II/III食道癌(腺癌含む)に対する欧米の標準治療は術前のCRTであり、こうした背景で進められたのが日本を含むglobal double blind placebo control phase III試験CheckMate-577である。これは臨床病期II, III(AJCC第7版)の食道癌または食道胃接合部癌を有し、術前化学放射線療法後にR0切除が得られかつ術前化学放射線療法で病理学的完全奏効が得られていない、組織型として扁平上皮癌または腺癌の患者を対象に術後補助化学療法としてのnivolumabの有効性を、無病生存期間(DFS)を主要

評価項目として検証した試験である。

794例がnivolumabとplaceboに2:1で割り付けられた。主要評価項目のDFSにおいてnivolumabは有意にplaceboに上回る成績を示し優越性が証明された(22.4ヶ月 vs. 11.0ヶ月; HR, 0.69; p<0.001)。組織型別のsubgroup解析の結果、組織型によらずnivolumabの良好な結果が示されたが、扁平上皮癌(HR, 0.61)のほうが腺癌(HR, 0.75)よりnivolumabによる若干良好な可能性が示唆された。また病理学的リンパ節転移の有無、腫瘍細胞におけるPD-L1発現割合等におけるsubgroup解析においても、nivolumab群で良好な結果であった¹⁶。

この結果を得て、米国など術前CRTを標準治療としている国々ではCheckMate-577の結果をもってCRT→切除→adjuvant nivolumabが新たな標準治療として位置づけられた。一方、本邦においては、stage II/III食道癌に対しては術前の化学療法が標準治療であり、術前に放射線を用いることはない。このように日本ではCheckMate-577の結果を直ちに日常診療に応用することについては未だ議論が続いており、ガイドライン上も、「現時点で推奨を決定することができない」という記載にとどまっている。

大腸癌

様々な癌腫においてICIの治療が活況を呈するなか、大腸癌も当然治療の標的と考えられた。しかし、様々な試みの結果、現時点で判明しているのは、大腸癌の大部分にICIは無効であり、ICIの有効性が認められるのはごく一部の集団、特にMSI-Hという特殊な集団に限られる、ということである。MSI-H以外の(MSS)大腸癌に対してなぜICIがかくも無効であるかについては明確な理由はわかっていない。ICIに対する治療効果のsurrogateとして注目されているtumor mutation burdenも大腸癌は他の癌腫と比べて決して低くはなくむしろ高い方に属する。現在も高い罹患率を誇る大腸癌であり、ICIの有効性を引き出すような様々な併用療法が試みられており、その結果を待ちたい。この項ではすでに有効性が証明されているMSI-Hに対するICIのエビデンスを概説したい。

MSI-H大腸癌

細胞分裂の際に生じるDNAのミスマッチは、マイクロサテライトと呼ばれるDNAの2~3塩基の繰り返し配列部分で起こりやすい。ミスマッチ修復(MMR)機構に異常があると、マイクロサテライト領域の塩基の繰り返し回数に異常が生じる。この異常をマイクロサテライト不安定性(microsatellite

instability: MSI) と呼び、この不安定性が高い (MSI-H) 腫瘍は腫瘍をこえて免疫チェックポイント阻害剤 (ICI, immune checkpoint inhibitor) の治療効果が高いことが知られており、確立したバイオマーカーである。

切除不能進行再発大腸癌において MSI-H の頻度は 2~4% と報告されている。この MSI-H の頻度は stage が早期になればなるほど高くなり、stage II で ~15%、stage III で ~10% とするものがある。

MSI-H 大腸癌の発生機序は 2 通りある。1 つは MMR タンパクをコードしている遺伝子に変異を生じるものであり、これは遺伝性腫瘍に該当し、リンチ症候群として知られており若年者に多い傾向がある。また後述の BRAF 変異との overlap はない。MSI-H のおよそ 1/6 を占める。もう 1 つは、MMR 遺伝子は正常だが、プロモーター領域がメチル化のために不活化してしまい結果として MMR タンパクが作られないものである。これは孤発性の MSI-H とよばれ、高齢者に多い。メチル化を反映し、右側大腸に多く、BRAF 変異をおよそ 50% に認める¹⁷。

KEYNOTE-164 試験

KEYNOTE-164 試験は 1 レジメン以上の前治療歴を有する MSI-H 大腸癌に対する Pembrolizumab の有効性を探索する phase II 試験である。主要評価項目である奏効割合 (ORR) は 27.9%、病勢制御率 (DCR) は 51% と既存の 2 次以降の治療と比較して良好な成績を示した。PFS の中央値は 2.3 ヶ月であったが、奏効例における奏効期間 (DOR) は極めて長期に渡り (中央値: 未到達) OS の中央値も未到達、12 ヶ月生存割合 71.7% という結果であった。また、有害事象についても忍容可能であった¹⁸。

これらの臨床試験を含む 5 試験の結果をもとに 2017 年 5 月に米国食品医薬品局 (FDA) は MSI-H または dMMR 成人・小児固形癌に対する Pembrolizumab を承認し、ついで本邦においても 2018 年 12 月に承認を得た。

CHECKMATE-142 試験 (2 次治療)

CheckMate-142 試験は MSI-H 大腸癌を対象としたマルチコホートからなる global phase II 試験である。このうち前治療歴のある症例に対して、nivolumab 単剤もしくは nivolumab+ipilimumab を投与したコホートのデータが報告されている。主要評価項目は ORR である。nivolumab 単剤群 (74 例) では 27% の ORR であり、nivolumab+ipilimumab 群 (119 例) では 54.6% であった¹⁹。nivolumab 単剤は 2020 年 2 月にがん化学療法後に増悪した治療切除

不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」に対して適応が拡大されていたが、この結果をうけて、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法は、ベムプロリズマブ療法、ニボルマブ療法と同様に、MSI-High を有する切除不能進行再発大腸癌の既治療例に対する選択肢の一つと考えられるに至った。

KEYNOTE-177

2 次治療における高い治療効果、および MSI-H 大腸癌がフッ化ピリミジンに対する不応性を有する可能性から、MSI-H という対象に対しての 1 次治療からの ICI の使用が望まれていた。

KEYNOTE-177 試験は MSI-H もしくは dMMR (免疫染色による診断) の切除不能大腸癌初回治療例を対象に pembrolizumab の標準治療 (mFOLFOX6/FOLFIRI±bevacizumab/cetuximab) に対する PFS および OS における優越性を検証する global phase III 試験である。このうち PFS の結果が早期に公表され、pembrolizumab の有意な PFS 延長効果が示された (中央値: 16.5 ヶ月 vs. 8.2 ヶ月; HR, 0.60; p=0.0002)²⁰。以上の結果をもとに、2021 年 8 月より 1 次治療からの使用が可能となった。既存の RAS/BRAF 遺伝子検査に加え MSI status を 1 次治療開始前から確認しておくことが重要である。

OS についても報告されたが、標準治療群がその後 pembrolizumab で加療を受けたいわゆる cross over の影響もあり有意差は認めなかったものの、全体としては pembrolizumab 群で良好な傾向が認められた (HR, 0.74; p=0.0359)。OS 中央値は、pembrolizumab 群が未到達、標準治療群が 36.7 カ月だった。36 カ月 OS 率は pembrolizumab 群が 61%、標準治療群が 50% であった²¹。

CHECKMATE-142 試験 (1 次治療)

CheckMate-142 試験においては未治療の MSI-H 切除不能進行大腸癌を対象に nivolumab+low dose ipilimumab の有効性と安全性を探索するコホートがありその結果も公表されている。45 例が登録され、ORR は 69% であり 13% の完全奏効 (CR) を含んでいた。DCR は 84% であった。PFS および OS は中央値としては未到達であり、24 ヶ月の無増悪生存率および生存率が 74%、79% という驚異的なデータであった²²。

標準的な化学療法をコントロールとし、nivolumab および nivolumab+low dose ipilimumab の 1 次治療 PFS における優越性を検証する CheckMate-8HW 試験が進行中である。

おわりに

以上、日本における承認に関わりがありそうな消化管癌に対するICIの治療開発の流れを概説した。あくまで日本における、と前置きをしたのは、それ以外の国、特に中国におけるICIの開発が凄まじい勢いで進められており、ここに記載されない重要な試験・データも数多く創出されている。アジアにおける消化管癌薬物療法の開発の中心がもはや日本ではなく、そうした開発から徐々に日本が外されていくのではという焦燥感を近年強く感じるようになっていく。もちろんマーケット自体の大きさもあるので日本に薬剤が届かないという自体にはならないと考えているが、エビデンスの創出ではなく消費する側の方に回るのは決して喜ばしい状況ではない。海外で開発された薬剤のglobal trialに参加しdrug ragを解消してきたこれまでの10年であるが、今後は日本発となる治療法や薬剤の開発にますます力を入れていき、国際競争力をつけていく必要があるように思う。

小生はここに示した重要試験のほとんどに施設PIとして参加させていただくことができ、ICI治療開発の現実を最前線で見ることができた。このような機会を与えてくださった中川教授を始めとする腫瘍内科スタッフおよび臨床研究センターのみなさま、そして患者さんとそのご家族にこの場をかりて感謝の意を表して、終わりの言葉にかえたいと思う。本当にありがとうございました。そしてこれからもどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

参考文献

1. Kang YK, et al. (2017) Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 390: 2461-71.
2. Boku N, et al. (2009) Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*; 10: 1063-9.
3. Koizumi W, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
4. Bang Y-J, et al. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 376: 687-97.
5. Shitara K, et al. (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*; 6: 1571-80.
6. Janjigian YY, et al. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398: 27-40.
7. Kang YK, et al. (2022) Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*.
8. Janjigian YY, et al. (2021) The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*; 600: 727-30.
9. Sargent DJ, et al. (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*; 28: 3219-26.
10. Kawakami H, et al. (2021) An Investigator-Initiated Phase 2 Study of Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab as First-Line Therapy for Microsatellite Instability-High Advanced Gastric or Esophagogastric Junction Cancer (NO LIMIT, WJOG13320G/CA209-7W7). *Cancers (Basel)*; 13.
11. Kojima T, et al. (2020) Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*; 38: 4138-48.
12. Kato K, et al. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 20: 1506-17.
13. Kato K, et al. (2019) KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*; 15: 1057-66.
14. Doki Y, et al. (2022) Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 449-62.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, et al. (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*; 379: 2342-50.
16. Kelly RJ, et al. (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*; 384: 1191-203.
17. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA (2015) Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*; 16: 30.
18. Le DT, et al. (2020) Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*; 38: 11-19.
19. Overman MJ, et al. (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch

- Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*; 36: 773-79.
20. André T, et al. (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*; 383: 2207-18.
 21. André T, et al. (2021) Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*; 39: 3500-00.
 22. Lenz H-J, et al. (2020) Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update. *Journal of Clinical Oncology*; 38: 4040-40.