

プレスリリース

より多くの肺癌患者で免疫療法が有効の可能性 研究から明らかに

PD-L1発現>1%の進行NSCLC患者すべてにペンブロリズマブが有効である可能性が、KEYNOTE-010のデータでさらに裏付けられた

シンガポール/ルガノ - ペンブロリズマブが、より多くの進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者に有効な可能性がある、と米国・イェール-ニューヘブンのYale Cancer Center and Smilow Cancer Hospital 腫瘍内科長 Roy Herbst 教授は述べている。第2/3相 KEYNOTE-010臨床試験で得られた有望な結果は、シンガポールで初めて開催されるESMO Asia Congress (1) にて発表され、それと同時に医学誌ランセット (2) にも発表される。

抗PD-1抗体ペンブロリズマブ2種類投与（3週間おきに、アメリカ食品医薬局（FDA）から承認されている2mg/kg 投与と試験研究中の10mg/kg 投与）は、一般的に使用されている化学療法薬ドセタキセルと比して、PD-L1陽性患者すべての生存期間中央値を改善することがこの研究で明らかとなった。腫瘍細胞の50%以上にPD-L1染色を示した患者群において、より大きな効果がある。

ペンブロリズマブは、メラノーマや肺癌における標準治療での効果を含め、複数の腫瘍型において臨床活性を示している。活性化されると腫瘍性増殖に必要な役割を果たすPD-1/PD-L1経路を遮断することで、ペンブロリズマブは、未治療NSCLCおよび前治療の患者において長期的な抗腫瘍活性を示し、毒性も許容可能な範囲である。

非盲検KEYNOTE-010試験は、PD-L1を発現した難治性肺癌患者における第二選択またはそれ以降の選択としての免疫療法の有効性を評価した初めての試験である。2013年8月から2015年4月まで、24か国（EU諸国、アメリカ、および日本、韓国、台湾を含むアジア）の進行NSCLC患者1034人に対し、ペンブロリズマブ（2mg/kgまたは10mg/kg）またはドセタキセルを無作為に投与した。すべての患者が白金製剤を用いた全身療法後に病状が悪化しており、PD-L1発現レベルに基づいて患者を層別化した（腫瘍比率スコア、TPS \geq 50% vs 1-49%）。

「トップライン結果から、ペンブロリズマブを投与した患者群は、どちらもドセタキセルと比して生存率が高いことが分かりました」とHerbst 教授は述べた。「予想通り、バイオマーカーの発現が最も高い状態で、ペンブロリズマブ2種類投与では、ハザード比（HR）がそれぞれ0.54および0.50というより良い結果が出ました。ペンブロリズマブ療法は、ドセタキセルと比してより長期の全生存と関連していました（ペンブロリズマブ2mg/kgおよび10mg/kgの中央値は、それぞれ14.9か月と17.3か月、ドセタキセルの中央値は8.2か月）」

「さらに、ペンブロリズマブ投与群（2mg/kgと10mg/kg）におけるOSハザード比は0.71と0.61で、腫瘍内のPD-L1陽性が1%未満の患者において、きわめて明白な効果を認めました。これらの結果は、PD-L1発現>1%の患者すべてにペンブロリズマブが有効である可能性をさらに裏付けていま

す」

この試験におけるペンブロリズマブの安全性は、これまでのNSCLC研究のもと一致している。「KEYNOTE-010のデータは、進行期のNSCLC患者におけるペンブロリズマブの効果や安全性、耐容性をさらに裏付けるものです」と、本研究には関与しなかった **Cancer Science Institute of Singapore** 非常勤研究責任者のRoss Soo博士は述べた。「この薬はアジアやヨーロッパでは未承認で、承認に向けてこの研究が役立つかもしれません」

今年、バイオマーカーで事前に患者を選択せずに進行期NSCLCの治療に用いることのできる治療薬として、別のPD-1/PD-L1経路標的薬ニボルマブが承認された。「全生存期間のハザード比は、最近承認されたドセタキセル+ラムシルマブ併用や、ドセタキセル+ニンテダニブ併用などの第二選択治療薬と比して、ペンブロリズマブを支持しています」とSoo博士は述べた。「しかし、相互試験比較の解釈は慎重に行われるべきです。直接比較されない場合、PD-1阻害薬の選択肢は、治療コストやスケジュール、バイオマーカー試験が利用できるかどうかなどのさまざまな因子に基づきます」

腫瘍細胞内のPD-L1発現が1%未満の患者に対するペンブロリズマブの有効性を評価するには、さらに研究を行う必要がある。「KEYNOTE-010研究のデータは、ペンブロリズマブがPD-L1発現の全患者に投与できる可能性を示唆しており、このことは、肺癌に対する現在の治療戦略に影響を及ぼすかもしれません」とHerbst教授は結論づけた。「最も利用可能な治療薬をまず初めに使用すべきだと思います。どの患者で抗PD-L1治療が有効な可能性が非常に高いかがわかっているのですから、この治療薬をより早い段階で使用し始めることができます。この方向において、私は、現在行われている第一選択療法におけるペンブロリズマブ試験の結果や、最終的にいまだに比率の高い肺癌の再発を防ぐことができるのかを早く知りたいと思っています」

編集者への注意事項

免責事項

本プレスリリースに含まれる情報は、抄録作成者によって提供されたもので、研究内容に基づいています。ESMOの視点から伝える必要はありません。

Reference

- (1) Abstract LBA3, "KEYNOTE-010: Phase 2/3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Docetaxel for PD-L1-Positive NSCLC After Platinum-Based Therapy", R.S. Herbst, D.-W. Kim, E. Felip, J.L. Perez-Gracia, E.B. Garon, J.-Y. Han, J. Molina, J.-H. Kim, R. Gervais, M.-J. Ahn, M. Majem, M.J. Fidler, G. De Castro Jr., M. Garrido, G.M. Lubiniecki, Y. Shentu, E. Im, P. Baas, will be presented during Presidential Symposium on 20 December at 16:30, HALL 406

Abstract will be available online on 19th December 2015, 23:55 hours (SGT)
<https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5225>

- (2) Published in The Lancet and available on 19th December 2015, 23:55 (SGT):
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01281-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01281-7/abstract)

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) について

ESMO は、世界中のがん患者の予後改善を重要な目的に掲げている、腫瘍内科学の有力な専門組織です。腫瘍学の教育や情報発信を行っている組織であり、当学会の会員が日々進化し続けている環境において治療法の開発を進めていけるよう支援するために尽力しています。

1975年に設立したESMOは、欧州に拠点をもちながらも世界中の腫瘍学専門家を受け入れており、グローバルに活動しています。多種多様な専門知識や経験を持つ専門家が集まり、腫瘍学分野を包括する専門家としての意見を発信しています。

当学会の教育及び情報ソースは、腫瘍内科学の見地から総合的かつ専門的なアプローチでがん治療を行うことをサポートしています。国や専門分野を問わず、がん治療の壁を取り去り、世界中で腫瘍学に関する私たちの使命を遂行する道を模索しています。

ESMO コミュニティには、130 か国以上から 12,000 人以上の腫瘍学専門家が集まっています。40年に渡る実績と約 500 人の専門会員で構成されるESMOは、腫瘍学コミュニティや会員に下記のサービスを提供しています：

- 大学院生・研究員対象の腫瘍学教育や研修
- 次世代の腫瘍学者向けのキャリアアップ研修やリーダーシップ研修
- 専門知識やスキル、成功事例を共有し、最先端の科学的知見について学び、関連分野の研究者とのネットワークを作るための国際学会やワークショップ
- 欧州における継続的に見直された、根拠に基づくがん治療基準
- 科学研究にとって好ましい環境を作るための支援活動やコンサルタント業務

がん治療の統合化及び専門化は急速に進んでいます。研究、診断、治療、看護、支援活動という専門分野の枠を超えて、腫瘍学の専門家は自らの専門家としての知識を確立すると同時に、世界中の様々な分野における成功事例とその知識を結びつける必要があります。ESMOの会員制度はこれを可能にしています。

詳しくは esmo.org をご覧ください。世界に広がる腫瘍学研究

ABSTRACT LBA 3_PR

KEYNOTE-010: Phase 2/3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Docetaxel for PD-L1–Positive NSCLC After Platinum-Based Therapy

R.S. Herbst¹, D.-W. Kim², E. Felip³, J.L. Perez-Gracia⁴, E.B. Garon⁵, J.-Y. Han⁶, J. Molina⁷, J.-H. Kim⁸, R. Gervais⁹, M.-J. Ahn¹⁰, M. Majem¹¹, M.J. Fidler¹², G. De Castro Jr.¹³, M. Garrido¹⁴, G.M. Lubiniecki¹⁵, Y. Shentu¹⁶, E. Im¹⁵, P. Baas¹⁷ ¹Medical Oncology, Yale University School of Medicine Medical Oncology, New Haven, CT, US, ²Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, KP, ³Department of Oncology, Vall d' Hebron University Hospital, Barcelona, ES, ⁴Oncology, Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona, ES, ⁵Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, US, ⁶Center for Lung Cancer, National Cancer Center, Goyang, KR, ⁷Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN, US, ⁸Medical Oncology, Cha Bundang Medical Center, Cha University, Seongnam-si, Gyeonggi-do, KP, ⁹Medicine, Centre Francois Baclesse, Caen, FR, ¹⁰Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, KP, ¹¹Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ES, ¹²Division of Hematology, Oncology, and Cell Therapy, Rush University Medical Center, Chicago, IL, US, ¹³Oncologia Clínica, ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Sao Paulo, BR, ¹⁴Medical Oncology, Pontificia Universidad Catolica de Chile-Cancer centre, Santiago, CL, ¹⁵Clinical Oncology, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, US, ¹⁶BARDS, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, US, ¹⁷Thoracic Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, NL

Aim: Pembrolizumab (pembro) has shown efficacy in NSCLC, with improved outcomes in pts with greater tumor PDL1 expression. KEYNOTE-010 (NCT01905657) compared the efficacy and safety of 2 pembro doses with those of docetaxel for PD-L1+ advanced NSCLC that progressed after ≥2 platinum-doublet chemotherapy cycles, with an appropriate tyrosine kinase inhibitor also required for pts with EGFR sensitizing mutations or ALK translocations.

Methods: Pts were stratified by ECOG PS (0 vs 1), region (East Asia vs non–East Asia), and PD-L1 expression level (tumor proportion score [TPS] ≥50% vs 1%-49%) and randomized 1:1:1 to pembro 2 or 10 mg/kg Q3W or docetaxel 75 mg/m² Q3W. Treatment was continued up to 24 mo or until progression or intolerable toxicity. Response was assessed every 9 wk. Primary end points were OS and PFS (RECIST v1.1, central review) in the TPS ≥50% stratum and total population (ie, TPS ≥1%). ORR was a secondary end point. At final analysis, the study had ≥80% power to detect a 0.70 HR for OS in the total population (1-sided α = 0.825%).

Results: From Aug 2013 to Apr 2015, 1034 pts from 24 countries were randomized: 345 to pembro 2 mg/kg, 346 to pembro 10 mg/kg, and 343 to docetaxel. Pembro significantly improved OS over docetaxel for TPS ≥50% and ≥1% (Table). Pembro significantly improved PFS for TPS ≥50% and numerically improved PFS for TPS ≥1% (Table). ORR was significantly higher with pembro for TPS ≥50% (30.2% at 2 mg/kg vs 29.1% at 10 mg/kg vs 7.9% with docetaxel, P < 0.0001 for both doses) and ≥1% (18.0% vs 18.5% vs 9.3%, P < 0.0005 for both doses). Pembro was associated with fewer grade 3-5 drug-related AEs (12.7% at 2 mg/kg vs 16.0% at 10 mg/kg vs 35.3% with docetaxel). Drug-related deaths occurred in 0.9%, 0.9%, and 1.6% of patients.

Conclusions: Pembrolizumab 2 and 10 mg/kg Q3W significantly prolonged OS compared with docetaxel and showed a favorable benefit-to-risk profile in PD-L1+ advanced NSCLC after progression on platinum-based therapy.

Clinical trial identification: ClinicalTrials.gov identifier: NCT01905657; EudraCT number 2012-004391-19.

Keyword: docetaxel, immunotherapy, PD-L1, pembrolizumab

Disclosure: R. S. Herbst: advisory board member for Merck. E. Felip: advisory board member for Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, and Roche. J.L. Perez-Gracia: corporatesponsored research from Merck. E.B. Garon: relationships with AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Merck, Pfizer, and Novartis. R. Gervais: advisory board member for Bristol-Myers Squibb, Clovis, Merck, and Pfizer. M.-J. Ahn: advisory board member for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, and Eli-Lilly. G. De Castro Jr.: corporate-sponsored research from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Pfizer, and Roche. G.M. Lubiniecki, Y. Shentu, E. Im: employee of and holds stock in Merck & Co., Inc. P. Baas: Advisory board member for Adaro, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, and Pfizer. Corporatesponsored research from Bristol-Myers Squibb and Merck Sharp & Dohme. All other authors have declared no conflicts of interest.