

## KEYNOTE-689 試験：「がん薬物療法」に追記すべき臨床試験の結果

論文名	Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer
掲載雑誌名	N Engl J Med . 2025 Jul 3;393(1):37-50.
著者名	Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, Chernock R, Tahara M, Harrington KJ, Klochikhin AL, Braña I, Vasconcelos Alves G, Hughes BGM, Oliva M, Pinto Figueiredo Lima I, Ueda T, Rutkowski T, Schroeder U, Mauz PS, Fueterer T, Laban S, Oridate N, Popovtzer A, Mach N, Korobko Y, Costa DA, Hooda-Nehra A, Rodriguez CP, Bell RB, Manschot C, Benjamin K, Gumuscu B, Adkins D; KEYNOTE-689 Investigators.
試験スポンサー名	Merck Sharp & Dohme Corp

N Engl J Med に掲載された本試験結果は、事前に規定された第1回中間解析の結果を主として報告したものである。原著論文の公表後、複数の国際学会で追加報告されており、今後さらなる解析結果の公表も予定されている。本稿ではまず、原著論文の記載に基づき要約を行った。

なお、前述の国際学会報告や European Medicines Agency (EMA) の assessment report には、临床上重要と考えられる探索的解析結果も含まれている。ガイドライン委員会からのコメント作成にあたっては、原著論文に加えてこれらの内容も参照して作成した。

### KEYNOTE-689 試験 (NCT03765918) のデザイン

切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の成人患者（口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭原発）を対象に、標準治療である手術および術後補助療法（放射線治療±高用量シスプラチン）に、周術期ペムブロリズマブ（術前2コースおよび術後15コース投与）を追加した治療の有効性および安全性を、標準治療単独と比較検証した国際共同第III相試験である。主要評価項目は RECIST 1.1 に基づき独立中央判定で評価された 無イベント生存期間（event-free survival, EFS）であり、無作為化日から、術前治療期間中に生じ手術を不能とする画像上の病勢進行、画像または生検により確認された局所または遠隔再発、あるいは全死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間と定義された。解析は、PD-L1 発現（combined positive score : CPS）に基づき、CPS $\geq$ 10 集団、CPS $\geq$ 1 集団、全体集団の順に逐次的に評価する計画が事前に規定されていた。

注) Combined positive score (CPS) : 腫瘍組織において PD-L1 を発現する腫瘍細胞および免疫細胞（リンパ球およびマクロファージ）の数を、総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

## 本論文における結果の要約

全 714 例が無作為化され、ペムブロリズマブ併用群 363 例、標準治療群 351 例が解析対象となった。PD-L1 発現については、CPS $\geq$ 10 集団が 465 例 (65.1%)、CPS $\geq$ 1 集団が 682 例 (95.5%) であった。第 1 回中間解析 (追跡期間中央値 38.3 か月) において、主要評価項目である EFS は、ペムブロリズマブ併用群で標準治療群と比較して有意に延長した (表)。CPS $\geq$ 10 集団では 3 年 EFS 割合が 59.8%対 45.9% (ハザード比 0.66 [95%信頼区間 0.49–0.88]、p=0.004)、CPS $\geq$ 1 集団では 58.2%対 44.9% (ハザード比 0.70 [95%信頼区間 0.55–0.89]、p=0.003)、全体集団では 57.6%対 46.4% (ハザード比 0.73 [95%信頼区間 0.58–0.92]、p=0.008) であった。安全性に関して、Grade 3 以上の治療関連有害事象はペムブロリズマブ併用群 44.6%、標準治療群 42.9%に認められ、治療関連死亡はそれぞれ 1.1%、0.3%であった。免疫関連有害事象 (Grade 3 以上) はペムブロリズマブ併用群で 10.0%に認められた。

表. 周術期ペムブロリズマブ併用療法 vs. 標準治療 (規定の階層別、第 1 回中間解析)

PD-L1 発現	CPS $\geq$ 10		CPS $\geq$ 1		全体	
	Pembro+ SC (n=234)	SC (n=231)	Pembro+ SC (n=347)	SC (n=335)	Pembro + SC (n=363)	SC (n=351)
<b>Event-free survival (EFS)</b>						
3 年 EFS 割合	59.8%	45.9%	58.2%	44.9%	57.6%	46.4%
中央値 (月)	59.7	26.9	59.7	29.6	51.8	30.4
ハザード比 (95%CI)	0.66 (0.49–0.88)		0.70 (0.55–0.89)		0.73 (0.58–0.92)	
p 値	0.004		0.003		0.008	
<b>Overall survival (OS)</b>						
3 年 OS 割合	68.2%	59.2%	69.0%	60.2%	68.4%	61.1%
中央値 (月)	NR	61.8	NR	61.8	NR	61.8
ハザード比 (95%CI)	0.72 (0.52–0.98)		0.72 (0.56–0.94)		0.76 (0.59–0.98)	
p 値*	0.04		—		—	
<b>Major pathological response (mPR)</b>						
mPR 達成割合	13.7%	0.0%	9.8%	0.0%	9.4%	0.0%
p 値	<0.001		<0.001		<0.001	

\*OS の p 値は事前規定の有意水準に未到達のため、CPS $\geq$ 10 集団のみ参考値として提示  
Pembro:ペムブロリズマブ、SC:標準治療、CI:信頼区間、NR:未到達

## 本論文における筆者らの結語

切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌において、標準治療に周術期ペムブロリズマブ（術前および術後投与）を追加することで、EFS が有意に改善した。また、手術完遂割合に影響を及ぼさず、新たな安全性上の懸念も認められなかった。

## ガイドライン委員会からのコメント

KEYNOTE-689 試験は、切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する周術期治療戦略として、標準治療である手術および術後補助療法にペムブロリズマブを追加することの有効性と安全性を、第 III 相試験で初めて検証した試験である。本試験において主要評価項目である EFS は、PD-L1 発現状況（CPS $\geq$ 10、CPS $\geq$ 1）および全体集団のいずれにおいても有意に改善しており、また、切除標本における高リスク病理学的所見（切除断端 1mm 未満の陽性または節外浸潤）の有無による再発リスク別のサブグループ解析や、アジア人集団のサブグループ解析においても、EFS 改善効果は一貫して認められていた。切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌の周術期治療において、新たな標準治療を示した結果と評価される。

一方で、本試験の解釈にあたっては重要な留意点が存在する。まず第 1 に、主要評価項目である EFS が試験後期に定義変更（Amendment 08）されている点である。具体的には、術前治療期に生じた病勢進行のうち、手術を妨げないものは EFS イベントに含めないこととなり、本試験結果を解釈する上での前提条件となっている。さらに、本解析は事前に規定された第 1 回中間解析（データカットオフ：2024 年 7 月 25 日）の結果に基づくものであり、追跡期間中央値は 27.1 か月（範囲：0.5–66.5 か月）と十分に成熟していない。このため、全生存期間（overall survival, OS）は改善傾向が示唆されているものの、現時点では統計学的に確定した結論には至っていない。

第 2 に、本試験は周術期治療として設計されているため、術前治療および術後治療それぞれの寄与を切り分けて評価することはできない。

第 3 に、登録集団の特性として、HPV 陽性腫瘍および PD-L1 陰性腫瘍（CPS $<$ 1）がいずれも全体の約 4%と、先行研究と比較して低頻度であった点が挙げられる。この点は、本試験結果の一般化可能性を検討する上で留意を要する。

以上の前提を踏まえ、主要評価項目である EFS の解釈については、評価定義および解析上の仮定を十分に考慮した慎重な検討が必要である。特に、本試験では術前治療がペムブロリズマブ併用群のみに実施されているため、EFS 評価において重要となる「治療群間で評

価時期を揃える」という条件が必ずしも十分に担保されていない可能性がある。そのような評価構造の下で、最終的に EFS イベント定義から除外された「術前治療期に生じた手術を妨げない病勢進行」はペムブロリズマブ併用群で多く認められていた (77 例 vs 13 例)。これらの症例の多くは R0 切除に至ったものの、切除率は全体集団よりやや低かった (83% vs 88.9%)。これらの術前治療期に生じ、手術を妨げなかった病勢進行症例も EFS イベントとして扱うという、より保守的な仮定に基づく事後解析では、EFS 改善効果は示されていない [CPS $\geq$ 1 集団 : HR 1.00 (95%CI 0.80–1.24)、 $p=0.47990$ ]。したがって、本試験における EFS 改善効果は過度に単独で解釈されるべきではなく、OS を含む他の有効性指標と総合的に評価される必要がある。

治療効果の内訳に注目すると、PD-L1 CPS に基づく層別解析では、CPS が高い集団ほど EFS 改善効果がより明瞭であった (表)。EFS イベントの内訳をみると、ペムブロリズマブ併用群では主として遠隔転移イベントの減少が認められており、局所再発抑制というよりも全身的微小転移制御への寄与が示唆された。一方、主要病理学的奏効 (major pathological response, mPR) は、試験計画段階で想定していた 15% を下回り、全体集団で 9.4%、CPS $\geq$ 10 集団でも 13.7% にとどまった。特に、 $1\leq$ CPS $<$ 10 集団では 1.8% (2/113)、CPS $<$ 1 集団では 0% (0/16) と、報告された集団別データを基に算出すると、PD-L1 低発現集団における病理学的奏効はほとんど認められなかった。mPR については標準治療との比較で統計学的有意差が示されたものの、奏効割合の絶対値は低く、その臨床的意義は限定的と考えられる。

探索的サブ解析であることに注意が必要だが、CPS $<$ 1 集団 ( $n=27$ ) では EFS (HR 2.57 [95%CI 0.50–13.36])、OS (HR 1.73 [95%CI 0.32–9.54]) といずれにおいてもペムブロリズマブ併用群で治療成績が不良となる傾向が認められた。これらの結果ならびに既存エビデンスを踏まえ、EMA 及び Food and Drug Administration (FDA) は周術期ペムブロリズマブ療法の適用を PD-L1 CPS $\geq$ 1 集団に限定している。本試験の結果は、PD-L1 CPS が予測因子として有する意義を改めて確認するものと位置づけられ、CPS $<$ 1 集団に対する周術期ペムブロリズマブ療法は、現時点では原則として勧められない。また、原発部位別サブグループ解析では、下咽頭癌 ( $n=55$ ) で EFS (HR 2.55 [95%CI 0.91–7.17])、OS (HR 2.13 [95%CI 0.62–6.60]) と明確な上乗せ効果が認められない可能性が示唆された。ただし、本サブグループでは腫瘍進展度 (T 分類) や治療内容 (不完全切除例の割合、術後 CRT 施行率) に群間不均衡が認められており、これらの因子が転帰差に影響した可能性が指摘されている。このため、下咽頭癌において他の頭頸部原発部位と異なる治療効果が生じるとする生物学的根拠は乏しいと考えられている。

術前ペムブロリズマブ投与について、著者らは手術完遂割合に影響を及ぼさなかったと結論付けている。一方で、腫瘍縮小効果や奏効割合に関する詳細な内訳については、主解析としては限定的な提示にとどまっており、この点には留意が必要である。実際、ペムブロリズマブ併用群では、プロトコル治療を受けた 360 例中、術中に切除不能と判断された 1

例に加え、45 例（12.5%）が画像上のまたは臨床的な病勢進行により手術に至らず試験中止となったのに対し、標準治療群では合計 8 例（2.5%）にとどまっていた。参考として、前相試験（n=29, NCT02296684）におけるペムブロリズマブ 2 回投与後の RECIST による術前画像評価では、CR/PR 17.2%、SD 58.6%、PD 24.1%であった。また、臨床病期と病理病期の比較では、downstaging が 27.6%、upstaging が 10.3%、病期不変が 62.1%であった。なお、本試験では無作為化されたもののプロトコル治療を受けなかった患者数の不均衡（ペムブロリズマブ併用群 3 例、標準治療群 35 例）が生じていたが、追加の感度解析で主要な試験結果への影響は認められなかったとされている。

これらの結果を踏まえると、周術期ペムブロリズマブ療法は、単一治療要素としてではなく包括的な周術期治療戦略として位置づけた上で導入されるべきであり、頭頸部外科医、腫瘍内科医、放射線治療医を中心とした多職種・多診療科連携のもと、PD-L1 発現状況を含めた術前治療中の腫瘍進行リスクを十分に考慮した慎重な患者選択が重要である。

なお、術後補助療法としてのシスプラチン実施割合は、ペムブロリズマブ併用群において 37.6%から 27.5%へと低下しており、切除標本の病理学的所見や治療経過に基づき、事前に規定された治療プロトコルに沿って術後治療選択が行われた結果である可能性が示唆される。これに対し、放射線治療の実施割合はペムブロリズマブ併用群 73.3%、標準治療群 76.1%と両群で大きな差は認められていないものの、全体としては想定よりやや低い水準であった。本試験では、治療反応に基づく術後放射線治療の省略や減量は試験計画上規定されておらず、実臨床的判断が試験治療のアドヒアランスに一部反映された可能性がある。しかし、周術期ペムブロリズマブ導入が術後放射線治療の省略を目的とした response-guided de-escalation 戦略を支持する根拠としては、現時点では不十分である。

ペムブロリズマブを放射線治療±シスプラチンと併用した場合の毒性プロファイルは、全体として管理可能と評価される。ペムブロリズマブ併用による Grade 3 以上の治療関連有害事象の頻度は標準治療と概ね同程度であり、併用群で高頻度に認められた甲状腺機能低下症や口内炎も既知の毒性プロファイルの範囲内であった。また、これらの有害事象が治療継続や後続治療への移行を妨げるものではなかった。さらに、患者報告アウトカムに関する解析では、ペムブロリズマブ併用による全体的な健康関連 QOL の有意な悪化は認められておらず、治療負荷の増大が長期的な QOL 低下につながることを支持する結果は示されていない。ただし、免疫関連有害事象は一定の頻度で認められることから、実臨床では再発・転移例で培われた多職種・多診療科連携体制のもと、適切なモニタリングと早期介入を行うことが重要である。

以上より、KEYNOTE-689 試験は、EORTC 22931 試験および RTOG 9501 試験により術後シスプラチン併用化学放射線療法が標準治療として確立されて以降、約 20 年ぶりに切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療戦略の枠組みを更新した、周術期免疫療法の有効性を示す歴史的な試験である。その一方で、EFS 評価の前提条件、術前治療中の腫瘍進行リスク、mPR 達成割合の限界、PD-L1 低発現集団における位置づけなど、臨床導入に際して

考慮すべき課題も示された。今後は、追跡期間の延長による OS 解析結果や、他の周術期免疫療法試験（NIVOPOSTOP 試験など）との比較、新規臨床試験によるさらなる検証、ならびにリアルワールドデータの蓄積などを通じて、最適な患者選択および治療戦略の整理が求められる。

なお、日本では 2026 年 2 月 19 日付で、本治療は「局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法」として承認された。本治療は周術期治療（術前＋術後）としての使用が前提とされており、術前治療では本試験と同様にペムブロリズマブ単剤を用いる。術後治療では放射線療法またはシスプラチン併用化学放射線療法との併用で投与する。投与スケジュールは周術期を通じて最長 1 年間とされており、3 週毎投与に加えて 6 週毎投与も選択可能とされている。