

【速報】

RAINBOW 試験と REGARD 試験の概要ならびに進行胃癌治療における ラムシルマブに関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

【RAINBOW 試験】

文 献 : Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial

著 者 : Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, for the RAINBOW Study Group

掲載雑誌 : Lancet Oncol 15: 1224-1235, 2014

研究資金 : Eli Lilly and Company

RAINBOW試験のデザインと内容

本試験は、日本を含めて全世界の27カ国から170施設が参加した、プラセボ対照二重盲検無作為化第III相試験である。対象は、年齢18歳以上、進行胃腺癌または食道胃接合部腺癌で、プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジン系薬剤を併用した（アンスラサイクリン系薬剤の有無は問わない）一次化学療法中もしくは中止後4ヶ月以内に増悪が認められた症例であり、その二次化学療法として、ラムシルマブ（8mg/kg, days 1, 15, 28日毎）もしくはプラセボとパクリタキセル（80mg/m², days 1, 8, 15, 28日毎）の治療が1:1で割り付けられた。層別因子として、地域、一次化学療法開始から増悪するまでの期間、測定可能病変の有無が用いられた。主要評価項目は全生存期間であり、プラセボ群に対するラムシルマブ群の優越性を検証する試験であった。

本論文における結果の要約

2010年12月から2012年9月まで665例（パクリタキセル＋ラムシルマブ群：330例、パクリタキセル＋プラセボ群：335例）が登録された。全生存期間中央値は、プラセボ群が7.4ヶ月（95%信頼区間6.3-8.4ヶ月）に対して、ラムシルマブ群が9.6ヶ月（95%信頼区間8.5-10.8ヶ月）であり、全生存期間におけるラムシルマブ群の優越性が検証された（ハザード比0.807、95%信頼区間0.687-0.962、p=0.017）。5%以上の症例に観察されたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少がラムシルマブ群41%/プラセボ群19%、白血球減少がラムシルマブ群17%/プラセボ群7%、高血圧がラムシルマブ群14%/プラセボ群2%、倦怠感がラムシルマブ群12%/プラセボ群5%、貧血がラムシルマブ群9%/プラセボ群10%、腹痛がラムシルマブ群6%/プラセボ群3%、発熱性好中球減少はラムシルマブ群3%/プラセボ群2%であった。

本論文における結語

パクリタキセル＋ラムシルマブ併用療法は、パクリタキセル＋プラセボに対して、有意な全生存期間の延長を示し、胃癌の二次化学療法における新たな標準治療となり得る。

【REGARD 試験】

文 献 : Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter placebo-controlled, phase 3 trial
著 者 : Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J, for the REGARD Trial Investigators
掲載雑誌 : Lancet 383: 31-39, 2014
研究資金 : ImClone Systems

REGARD試験のデザインと内容

本試験には日本は参加しておらず、全世界の29カ国119施設が参加した、プラセボ対照二重盲検無作為化第III相試験である。対象は、年齢が24-87歳、進行胃腺癌または食道胃接合部腺癌で、プラチナ系薬剤を含む化学療法またはフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法に増悪の認められた症例であり、二次化学療法として、ラムシルマブ (8mg/kg, 2週毎) もしくはプラセボに2:1で割り付けられた。主要評価項目は全生存期間であり、プラセボ群に対するラムシルマブ群の優越性を検証する試験であった。

本論文における結果の要約

2009年10月から2012年1月まで、355例 (ラムシルマブ群 : 238例、プラセボ群 : 117例) が登録された。生存期間中央値は、プラセボ群が3.8月 (IQR 1.7-7.1) に対してラムシルマブ群が5.2ヶ月 (IQR 2.3-9.9)、であった (ハザード比0.776、95%信頼区間 0.603-0.998、 $p=0.047$)。ラムシルマブの延命効果は、他の予後因子で調整した多変量解析の結果も同様であった (調整後ハザード比 0.774、95%信頼区間 0.605-0.991、 $p=0.042$)。全Gradeの有害事象の頻度はラムシルマブ群94%/プラセボ群88%とほぼ同様であったが、高血圧はラムシルマブ群16%/プラセボ群8%とラムシルマブ群で高頻度であった。治療関連死亡が各群に2%ずつ認められた。

本論文における結語

ラムシルマブは進行胃腺癌または食道胃接合部腺癌に対する単剤投与の二次化学療法として生存のベネフィットを示した初めての分子標的治療薬である。進行胃癌において VEGFR-2シグナル伝達が重要な治療標的となることが示された。

<ガイドライン委員会のコメント>

本邦における切除不能進行・再発胃癌の二次化学療法として、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンが標準治療として位置づけられており、さらに今回の二つの試験において、パクリタキセル+ラムシルマブ併用療法とラムシルマブ単独療法は、いずれも二次化学療法において有効であることが確認された。

【パクリタキセル+ラムシルマブ療法】

ガイドライン委員会は、以下の観点から、二次治療としてパクリタキセル+ラムシルマブ療法を推奨度1とする。また、同時に、これまで推奨度1であったパクリタキセル単独療法、ドセタキセル単独療法、イリノテカン単独療法を推奨度2とする

- ① RAINBOW試験において、二次化学療法の標準治療の一つであるパクリタキセル単独療法に対して全生存期間における優越性が検証されていること

- ② RAINBOW試験において、日本人患者が140例登録され、日本人サブセットにおいても忍容性が確認されており、探索的な解析ではあるが、全体の成績と同様に有効性のエンドポイントにおいてラムシルマブ群の治療成績が良好であったこと（ASCO 2014）

ただし、パクリタキセル＋ラムシルマブ併用療法においては好中球減少などの毒性の増加に留意が必要であり、またラムシルマブ使用により血管新生阻害作用に伴う高血圧や尿蛋白などの特徴的な毒性の頻度が増加するために、二次化学療法を選択に際しては、患者ごとにリスク・ベネフィットバランスを考慮する必要がある。

【ラムシルマブ単独療法】

ガイドライン委員会は、以下の観点から、二次治療としてラムシルマブ単独療法を推奨度2とする。

- ① REGARD試験では、ラムシルマブ単独療法の生存延長効果が確認されたが、本邦における二次治療の標準治療とは異なるプラセボとの比較であったこと
- ② REGARD試験では、日本が参加しておらず、日本人患者におけるラムシルマブ単独投与のデータが得られていないこと。

二次化学療法の推奨レジメン

推奨度1：パクリタキセル＋ラムシルマブ療法

推奨度2：パクリタキセル単独療法、ドセタキセル単独療法、イリノテカン単独療法、ラムシルマブ単独療法

全身状態が良好ならば、二次化学療法までに用いられていない薬剤を用いた三次化学療法を考慮する。また、本速報作成時において、ラムシルマブとイリノテカンやドセタキセルとの併用療法、増悪後のラムシルマブの継続投与（beyond progression）については臨床試験に基づく結果が報告されていない。

【推奨度の決定方法】

なお、今回の推奨度については、以下の基準によって3種類に分類し、報告されたエビデンスレベルに基づき、最終的にはガイドライン作成委員によるコンセンサスにより決定した。

推奨度1：推奨されるレジメン

全生存期間をエンドポイントにおいた第III相試験で優越性もしくは非劣性が証明されたレジメンのうち、国内での十分なデータがあり、「最も適切なレジメン」であるとのコンセンサスが得られたため推奨されるレジメン

推奨度2：選択可能なレジメン

第III相試験で優越性もしくは非劣性が証明された、または、第II相試験で臨床的有用性が示唆されたことにより、「適切なレジメン」としてコンセンサスが得られたため選択可能なレジメン

推奨度3：推奨されないレジメン

第III相試験の主要評価項目で優越性や非劣性が証明されていない、あるいは臨床的有用性や国内でのデータが十分に示されていないため推奨されないレジメン