

RAINFALL試験(HER2陰性胃がんの1次治療におけるXP(FP)療法±ラムシルマブ)

RAINFALL (A phase 3 study of XP (FP) with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with HER2-negative gastric cancer)

廣中 秀一

Shuichi Hironaka

大分大学医学部腫瘍・血液内科学講座准教授

はじめに

進行・再発胃がんに対する2次化学療法として2つの第Ⅲ相臨床試験、REGARD試験¹⁾およびRAINBOW試験²⁾が行われ、抗血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)-2抗体であるラムシルマブがそれぞれの試験において、プラセボ群に対して全生存期間(OS)の延長効果を示した。その結果、ラムシルマブは「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対して保険承認されたが、「一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない」と添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」欄に記載されている。さらなるラムシルマブの有効性を期待して、1次化学療法例に対する第Ⅲ相臨床試験であるRAINFALL試験が、REGARD試験およびRAINBOW試験に付随する探索的研究の結果をもとに計画され実施された。

Exposure-response解析

REGARD試験とRAINBOW試験ではそれぞれ探索的にexposure-response (E-R)解析が行われ³⁾、ラムシルマブの定常状態における最低血中濃度($C_{min,ss}$)を測定し、REGARD試験では中央値で2群に、RAINBOW試験では4群に分類し、それぞれOSと無増悪生存期間(PFS)を比較検討した。その結果、RAINBOW試験では $C_{min,ss}$ が高い群から順に良好なOS、PFSが認められ、多変量解析においても $C_{min,ss}$ は有意な因子であった。またREGARD試験においても同様に、 $C_{min,ss}$ が高い群で良好な生存期間が認められた(図1)。これらの結果から、ラムシルマブの $C_{min,ss}$ を上げることでより長期の生存が得られるのではないかと仮説が立てられ³⁾、RAINFALL試験では、ラムシルマブの用量を標準用量である8 mg/kg, day 1, 15, 4週ごとから、8 mg/kg, day 1, 8, 3週ごとに変更し、投与間隔を短くすることで用量強度を上げて試験が行われた。

RAINFALL試験⁴⁾

対象は、術後(術前)補助化学療法を除く未治療の、遠隔転移を有するヒト上皮成長因子受容体(HER)2陰性の胃または食道胃接合部腺がん患者であり、全身状態(PS) 0/1で測定可能病変または評価可能病変を有する患者である。治療は、1次化学療法における標準治療の1つであるXP療法(カペシタビン(1,000mg/m², 1日2回内服, day 1~14, 3週ごと)+シスプラチン(80mg/m², day 1, 3週ごと)、カペシタビン不適の場合はフルオロウラシル(5-FU: 800mg/m²/日, day 1~5, 3週ごと)を用いたFP療法とする)にラムシルマブまたはプラセボを併用するものであり、各群に1:1でランダム割り付けされた。

主要評価項目はPFS(investigator assessment)、副次的評価項目はOS、奏効割合と奏効期間、安全性、QOL、薬物動態プロファイルであった。主要評価項目であるPFSの解析における症例数は、ハザード比(HR) 0.70、両側 $\alpha=0.05$ 、検出力90%と設定し、508例(346イベント)が必要とされた。また、副次的評価項目であるOSの解析では、HR 0.77、両側 $\alpha=0.05$ 、検出力80%とし、645例(470イベント)が必要とされた。

645例が登録され、326例がラムシルマブ群に、319例がプラセボ群に割り付けられた。割り付け調整因子はPS(0 vs. 1)、原発巣部位(胃 vs. 食道胃接合部)、測定可能病変の有無、地域(日本 vs. 他国)であった。患者背景は両群間でおおむね偏りはなく、食道胃接合部がんは25%程度、日本からの登録は10%以下に抑えられた。508例におけるPFSの解析では、中央値はラムシルマブ群5.72ヵ月、プラセボ群5.39ヵ月(HR 0.75, 95%信頼区間(CI): 0.61~0.94, $p=0.011$)とラムシルマブ群で有意に良好であった。しかし、645例でのOSの解析では、中央値はラムシルマブ群11.17ヵ月、プラセボ群10.74ヵ月(HR 0.96, 95%CI: 0.80~1.16, $p=0.68$)であり、生存曲線はほぼ重なり、有意差を認めなかった(図2)。奏効割合は、ラムシルマブ群41%、プラセボ群36%($p=0.17$)と有意差はなかった。安全性に関してgrade 3以上の有害事象は、手足症候群(8.7% vs. 3.8%)、血小板減少症(7.7% vs.