

胃がんに対する抗 VEGF 療法： AVAGAST 試験と REGARD / RAINBOW 試験の違い

Anti-VEGF therapy for advanced gastric cancer : AVAGAST trial vs. REGARD / RAINBOW trial

廣中 秀一

Shuichi Hironaka

千葉県がんセンター臨床試験推進部部長

はじめに

近年、切除不能進行・再発胃がんに対する多くの分子標的薬の開発が進み、第Ⅲ相臨床試験で生存延長効果が検証されてきたが、抗ヒト上皮成長因子受容体(HER)2抗体であるトラスツズマブ以降、ポジティブな結果が得られた試験はなかった。抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法では、最初に抗 VEGF 抗体であるベバシズマブを用いた AVAGAST 試験が行われたが、全生存期間(OS)の延長効果は示されなかった。そのようななか、抗 VEGF 受容体(VEGFR)-2抗体であるラムシルマブが REGARD 試験、RAINBOW 試験にて相次いで OS の延長を示し、長らく停滞していた胃がんに対する分子標的薬の開発に新たな風穴を開けた。本稿では、これら AVAGAST 試験と REGARD / RAINBOW 試験の結果(表1)を概説し、REGARD / RAINBOW 試験が成功した理由を考察したい。

AVAGAST 試験¹⁾

本試験は、胃がんにおける抗 VEGF 療法の最初の国際共同試験であり、1次治療としてカベシタピン(経口摂取困難例にはフルオロウラシル(5-FU)を許容)+シスプラチン療法にベバシズマブまたはプラセボを併用した二重盲検

第Ⅲ相臨床試験である。日本を含むアジア太平洋、欧州、全米の地域の国々から774人が登録され、副次的評価項目である無増悪生存期間(PFS)はベバシズマブ群が6.7ヵ月と、プラセボ群の5.3ヵ月(p=0.0037)に比べ有意に延長を示したものの、主要評価項目であるOSはベバシズマブ群が12.1ヵ月、プラセボ群が10.1ヵ月(p=0.1002)とベバシズマブによる生存延長効果は示されず、ネガティブな結果であった。

REGARD 試験²⁾

本試験は、フッ化ピリミジン系製剤またはプラチナ製剤を含む併用療法後に進行した胃がん患者を対象に2次治療としてラムシルマブとプラセボを比較した二重盲検第Ⅲ相臨床試験であり、RAINBOW 試験に先行して行われた。本試験の開始時は、まだ胃がんに対する2次化学療法は世界的に標準的には行われず、複数のプラセボ対照ランダム化試験が行われていた。しかし、日本は2次化学療法が習慣的に行われていたため、本試験への参加は困難であった。全米、欧州、アジア、アフリカの29ヵ国から登録された355人がランダムに割り付けられた。主要評価項目であるOSは、ラムシルマブ群5.2ヵ月、プラセボ群3.8ヵ月(p=0.047)とラムシルマブ群で有意に延長し、さらに副次

表1 胃がんに対する抗 VEGF 療法の第Ⅲ相臨床試験

試験	薬剤	治療ライン	症例数	OS		PFS	
				中央値(月)	HR(95%CI)	中央値(月)	HR(95%CI)
AVAGAST	XP+BV	1次治療	387	12.1	0.87(0.73~1.03)	6.7	0.80(0.68~0.93)
	XP+PBO		387	10.1		5.3	
REGARD	RAM	2次治療	238	5.2	0.776(0.603~0.998)	2.1	0.483(0.376~0.620)
	PBO		117	3.8		1.3	
RAINBOW	wPTX+RAM	2次治療	330	9.6	0.807(0.678~0.962)	4.4	0.635(0.536~0.752)
	wPTX+PBO		335	7.4		2.9	

XP：カベシタピン+シスプラチン、BV：ベバシズマブ、PBO：プラセボ、RAM：ラムシルマブ、wPTX：weeklyパクリタキセル、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、HR：ハザード比、CI：信頼区間