

胃がんにおける rilotumumab の ランダム化第Ⅱ相臨床試験と RILOMET-1, 2試験の失敗

Unsuccessful RILOMET-1, 2 trial and randomized phase 2 trial of rilotumumab in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma

伊澤 直樹¹ / 中島 貴子²

Naoki Izawa Takako Nakajima

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座助教¹ / 准教授²

はじめに

METは細胞膜受容体の1つであり、METに対するリガンドである肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF)の刺激によりRAS-MAPK経路やPI3K-Akt経路を介して、がん細胞の増殖や血管新生、生存、転移などを引き起こすことが指摘されている¹⁾。METの過剰発現や遺伝子増幅はさまざまながん腫で予後不良と関連することが示され、胃がん患者の26~74%程度に過剰発現がみられ、遺伝子増幅は2~23%に認められる²⁾⁻⁷⁾。MET過剰発現は、胃がんにおいて生存期間や病期、リンパ節転移や腫瘍の浸潤度との相関が示され、予後不良因子であることが示唆されている⁴⁾⁵⁾⁸⁾。そのため、HGFに対する完全ヒト型モノクローナル免疫グロブリンG(IgG)2抗体である rilotumumab が、さまざまな臨床試験で胃がんに対する効果を検討された。ランダム化第Ⅱ相臨床試験では胃がんに対する初回標準治療への rilotumumab の上乗せ効果が示されたものの、第Ⅲ相臨床試験(RILOMET-1試験, RILOMET-2試験)では上乗せ効果を示すことができず、rilotumumab の胃がんにおける治療開発が中止となった。本稿では、これらの試験を振り返り、解説する。

ランダム化第Ⅱ相臨床試験

切除不能な局所進行もしくは転移を有する胃がんまたは食道胃接合部がんで、組織学的に腺がんと診断された初回化学療法例を対象に、欧州の標準治療であるECX(エピルビシン+シスプラチン+カペシタビン)療法に rilotumumab を併用することによる上乗せ効果を検討した第I b / II相臨床試験が実施された⁹⁾。

第I b相部分ではECX療法(エピルビシン50mg/m² day1, シスプラチン60mg/m² day1, カペシタビン625mg/m² 1日2回 day1~21内服, 3週ごと)と rilotumumab 15mg/kg (day1)の併用療法の安全性が検討された。第Ⅱ相部分では3群(A群: ECX療法+ rilotumumab 15mg/kg, B群: ECX療法+ rilotumumab 7.5mg/kg, C群: ECX療法単独

にランダム化され、A, B群のC群に対する無増悪生存期間(progression free survival: PFS)における上乗せ効果が検討された。バイオマーカー検索としてMETの発現による効果の比較がなされた。

第I b相では7例の患者においてECX療法と rilotumumab の併用による安全性が評価された。2例の患者にのみ用量制限毒性(dose-limiting toxicity: DLT)(深部静脈血栓症, 手掌足底感覚異常症, 脳虚血)が出現したが、rilotumumab 15mg/kgが推奨用量となった。第Ⅱ相部分ではA群に40例, B群に42例, C群に39例が割り付けられた。3群の患者背景に偏りはなく、76%が白人であった。日本からの登録はなく、アジア人の登録は18%であった。年齢中央値は60歳前後と比較的若年で、術前後補助化学療法施行例は8.3%であった。

第Ⅱ相の主要評価項目であるPFSは、C群(ECX療法単独群)と比較して、A+B群(rilotumumab併用群)において延長効果を示した(PFS中央値(mPFS): 4.2ヵ月 vs. 5.7ヵ月, ハザード比(HR)0.60, p=0.016)。さらに rilotumumab 投与量別の解析では、A群(rilotumumab 15mg/kg)はC群に対して有意差は認めなかったものの、PFSの延長を認めた(mPFS: 4.2ヵ月 vs. 5.1ヵ月, HR 0.69, p=0.164)。B群(rilotumumab 7.5mg/kg)では有意差をもってPFSの延長が認められた(mPFS: 4.2ヵ月 vs. 6.8ヵ月, HR 0.53, p=0.009)。また、全生存期間(overall survival: OS)は有意差を認めないものの rilotumumab 併用によるOSの延長効果が示された(OS中央値(mOS): 8.9ヵ月 vs. 10.6ヵ月, HR 0.70, p=0.109)。

また、121例の登録患者のうち91例の患者で免疫組織化学染色(IHC)によってMET発現が測定され、発現強度によるPFSとOSへの影響が検討された(表1)。発現強度のcut-off値を25%または50%と設定し、25%(もしくは50%)を超える場合をMET陽性、それ以下をMET陰性としたところ、いずれのcut-off値でも、C群ではMET陰性例と比較してMET陽性例でOSが劣っており、METが予後因子であることが示唆された。一方、MET陽性患者ではC群と比較してA+B群においてPFSならびにOSの延長効