

イノツズマブ オゾガマイシン(INO-VATE ALL試験)

Inotuzumab ozogamicin : INO-VATE ALL trial

小林 幸夫

Yukio Kobayashi

国際医療福祉大学医学部血液内科教授

はじめに

INO-VATE ALL試験は、再発あるいは難治性急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia : ALL)に対するイノツズマブ オゾガマイシンの第Ⅲ相試験であり、米国、日本での保険承認につながったpositiveな結果が得られた試験である。2つの主要評価項目の設定方法とその結果の解釈は多くの示唆に富む内容で、臨床試験「学」の教材となりうるような試験である。

イノツズマブ オゾガマイシンとは

イノツズマブ オゾガマイシン(INO)は、ヒト型抗CD22抗体イノツズマブに抗腫瘍活性のあるカリケアマイシンを免疫原性のないリンカーを介して結合させたものである。CD22抗原はALLの85~90%の症例に発現している細胞表面抗原である。免疫グロブリンがB細胞刺激シグナルの抑制性受容体として働き、細胞内移行する¹⁾。

INOは、細胞内でpHが変わることにより、リンカーから抗がん剤であるカリケアマイシンがはずれて抗腫瘍活性が働く。日本ではゲムツズマブオゾガマイシンがCD33陽性の急性骨髄性白血病に対して使用されているが、両者のリンカーと抗がん剤であるカリケアマイシンは全く同一である。

第Ⅲ相試験(INO-VATE試験)

第Ⅲ相試験はINO-VATE(Inotuzumab Ozogamicin trial to investigate Tolerability and Efficacy)試験と命名され、みなし標準化学療法(標準療法)であるFLAG(フルダラビン+シタラビン+G-CSF)療法、シタラビン+ミトキサントロン、高用量シタラビンのいずれかと比較された²⁾。

この試験では主要評価項目が2つ設定された。まず、最初に無作為に割り付けられた218例で血液学的完全寛解、すなわち完全寛解(CR)/血球数が未回復のCR(CRi)に差があるかどうかを調べ、次に全生存期間(OS)、すなわち248例のイベントが出現した時点で差があるかどうかを調べることが計画された。これらの主要評価項目においてそれぞれの両群間の差を独立して検証することが可能なように、

有意水準はそれぞれ0.025(2.5%)で足し合わせて0.05(5%)となるように設定された。つまり、CR/CRiでは片側0.0125で標準療法群での37%のCR/CRi率に対して、INO群で61%以上のCR/CRi率であることを88.5%以上で検出するためには最低218例の症例数が必要であると計算された。一方、OSでは標準療法群での4.3ヵ月に対してINO群で6.45ヵ月以上の改善(ハザード比(HR)0.67)を80%以上で検出するために248例の死亡イベントが必要であった。

結果は、死亡イベントが248例に達した時点で2016年に報告された²⁾。最初の218例での主要評価項目の解析では、CR/CRiの率はINO群での109例中85例(80.7%)に対して、標準療法群では109例中31例(29.4%)であった($p < 0.001$)。また、その結果、INO群では造血幹細胞移植に移行できたのが41例、標準療法群では10例のみであり、有意にINO群で高かった。

OSは、報告時点までに中間解析が2回行われていたもので、 α 消費関数で消費されてしまった分が除かれてしまい、最終的に0.025ではなく0.0208よりp値が小さければ有意差が得られることとなっていたが、実際のp値は両側で0.04であり、HR 0.77、97.5%信頼区間(CI)(有意水準が2.5%なので、95%ではないことに注意)は0.58~1.03と1をまたいでおり、生存率では有意に優っているとはいえないものであった。すなわち、negativeな結果であった(図1)。

しかしながら、副次的評価項目である無増悪生存期間(PFS)、奏効期間では、HRはそれぞれ0.45(97.5%CI 0.34~0.61)、0.55(95%CI 0.31~0.96)であり、有意に延長していた。

この試験では、はじめから2つの主要評価項目のうちのCR/CRi率で有意に標準療法を凌いでいたので、OSでは差が出てなくともこの寛解率の差がその後の移植率の上昇につながったこともあり、患者へのメリットがあると判断され、米国食品医薬品局(FDA)はこの試験の結果をもってINOを承認した。

白血病での主要評価項目は何が適切か

臨床腫瘍学の黎明期から、急性白血病における主要評価項目は寛解率であった。急性白血病では寛解が得られなければ輸血を行う必要があり、生命予後の悪化に直結するこ