

ANNOUNCE試験：軟部肉腫に対するolaratumab

ANNOUNCE trial：Olaratumab for soft tissue sarcoma

小倉 浩一¹／川井 章²

Koichi Ogura Akira Kawai

国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科¹／科長²

はじめに

軟部肉腫は筋肉や脂肪といった間葉系組織から発生する稀な悪性腫瘍である。軟部肉腫の組織型は多様であり、世界保健機関(WHO)分類によると50種類を超える組織型がある¹⁾。Ewing肉腫や横紋筋肉腫のような円形細胞肉腫は一般的に化学療法感受性であり、手術、化学療法、放射線治療を組み合わせた集学的治療が行われる。一方、非円形細胞肉腫(未分化多形細胞肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫など)はドキソルビシンやイホスファミドを中心とした従来の化学療法に対する感受性は一般的には低い。再発非円形細胞肉腫においては、現時点でドキソルビシン単剤療法が標準治療とされており、これをを超える薬物療法はないのが現状であり、さまざまな薬剤の開発が試みられている。

本稿では、軟部肉腫に対するolaratumabの有効性を検討したANNOUNCE試験を中心に、軟部肉腫に対するolaratumab開発の経緯、今後の展望について概説する。

Olaratumab

血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor；PDGF)は、血小板中に存在する間葉系細胞に対する増殖・遊走因子であり、その受容体(PDGFR)を有する種々の間質系細胞に作用し、それらの細胞の増殖・分化を調節している。

OlaratumabはヒトPDGFR α を特異的に標的とする、IgG1アイソタイプの組換えヒトモノクローナル抗体である。PDGFR α に対して高い親和結合を有し、PDGF-AA、-BB、-CCリガンドがPDGFR α に結合するのをブロックすることで、リガンド誘導性受容体自己リン酸化および下流シグナル伝達分子であるAKTおよびMAPKのリン酸化を阻害することで抗腫瘍効果を示すと考えられている²⁾。

軟部肉腫におけるolaratumabの臨床試験

1. ドキソルビシン単剤またはドキソルビシン・olaratumab併用投与の無作為化第I b／II相臨床試験(NCT01185964)³⁾

2010～2013年にかけて進行軟部肉腫を対象としてolaratumabの第I b／II相臨床試験が米国で行われた。第I b相臨床試験では、ドキソルビシン前治療歴のない進行性軟部肉腫15例を対象とし、ドキソルビシン(75mg/m², day 1)とolaratumab(15mg/kg, day 1およびday 8)の併用療法の安全性を評価した(1サイクル21日、最長8サイクル)。

第II相臨床試験では、133例の患者をドキソルビシン単剤群(67人)とドキソルビシン・olaratumab併用群(66人)へ無作為に1：1で割りつけ、比較を行った。ドキソルビシン・olaratumab併用群はドキソルビシン単剤群と比べ主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)を有意に延長した。具体的にはPFS中央値がドキソルビシン・olaratumab併用群で6.6ヵ月(ドキソルビシン単剤群で4.1ヵ月)、ハザード比0.67(p=0.0615)であった。

全生存期間(OS)についてもドキソルビシン・olaratumab併用群ではドキソルビシン単剤群と比較して有意にOSが良好であった。具体的にはOS中央値がドキソルビシン・olaratumab併用群で26.5ヵ月(ドキソルビシン単剤群で14.7ヵ月)、ハザード比0.46(p=0.0003)であった。さらに、組織型や前治療数、年齢、性別、罹病期間など、あらゆる因子別の解析でも、ドキソルビシン・olaratumab併用群のOS中央値は一貫してドキソルビシン単剤群より延長しており、有望な結果であった。

Grade 3以上の治療関連有害事象およびgrade 3以上の重篤な有害事象は、ドキソルビシン・olaratumab併用群のほうがドキソルビシン単剤群より多く発現し、好中球減少、貧血、疲労、血小板減少が主な有害事象であった。しかし、発熱性好中球減少症は両群間に差はなかった(ドキソルビシン・olaratumab併用群13%、ドキソルビシン単剤群14%)。

このような試験の結果を受け、olaratumabは2016年10月に米国食品医薬品局(FDA)に軟部肉腫の適応で迅速承認され、同年11月には欧州薬品庁(EMA)にも条件付き承認