

REACH-2試験 (AFP高値HCCに対するラムシルマブ)

REACH-2 trial: Ramucirumab for hepatocellular carcinoma with increased AFP

池田 公史

Masafumi Ikeda

国立がん研究センター東病院肝胆膵内科科長

はじめに

ラムシルマブは、ソラフェニブに不応／不耐の二次治療の肝細胞がん患者を対象としてプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験 (REACH試験)¹⁾において、主要評価項目である全生存期間 (overall survival; OS) の延長を示すことができなかった。しかし、REACH試験のサブグループ解析にて、 α -fetoprotein (AFP) が400ng/mLの患者において有意に良好な生存期間が示された。その結果を受けて、対象をAFP 400ng/mL以上の患者に限定して、再度プラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験 (REACH-2試験)²⁾を行い、主要評価項目であるOSの延長効果が示された。本邦においては、「がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌」患者に対して、2019年6月18日に適応承認された。ラムシルマブは、肝細胞がんの薬物療法において、唯一バイオマーカーとして患者選択を行った対象に有用性が示された分子標的治療薬である。このラムシルマブのREACH-2試験について概説する。

ラムシルマブの作用機序

ラムシルマブは血管内皮増殖因子受容体2 (vascular endothelial growth factor receptor-2; VEGFR-2) に対するヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体である。VEGFRリガンドであるVEGF-A, VEGF-C, VEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害する³⁾ (図1)。VEGFR-2はVEGF誘発性の腫瘍血管新生と最も関与しているといわれており⁴⁾、ラムシルマブは、細胞表面上のVEGFR-2の活性化を阻害することで腫瘍血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を発揮する³⁾。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ⁵⁾もVEGFR-2に対する阻害作用を有しているが、ラムシルマブは抗体薬であり、より強固に結合することにより、VEGFR-2の阻害作用を導き、ソラフェニブに不応の肝細胞がん患者にも有効であると考えられている。

ラムシルマブの開発の経緯

1. REACH試験

ソラフェニブに不応／不耐の進行肝細胞がん患者でChild-

Pugh Aの患者を対象として、プラセボ対照ランダム化比較第Ⅲ相臨床試験 (REACH試験)¹⁾が行われた。進行肝細胞がん患者が計565人登録され、ラムシルマブ群283人、プラセボ群282人にランダムに割り付けられた。主要評価項目であるOS (中央値) は、ラムシルマブ群9.2ヵ月 [95%信頼区間 (CI): 8.0~10.6]、プラセボ群7.6ヵ月 (95%CI: 6.0~9.3) とラムシルマブ群で良好な結果を認めたものの、統計学的有意差を示すことができなかった [ハザード比0.87, 95%信頼区間 (CI): 0.72~1.05, $p=0.14$]。しかし、OSのサブグループ解析にて、AFPが400ng/mL以上の患者において、ラムシルマブ群で有意に良好な生存期間が示された (中央値: ラムシルマブ群7.8ヵ月 vs. プラセボ群4.2ヵ月, ハザード比0.674, 95%CI: 0.508~0.895, $p=0.0059$)。REACH試験のAFP 400ng/mL以上の患者だけを対象としてサブグループ解析を行ったところ、どのサブグループにおいてもラムシルマブ群で良好であった。さらには、REACH試験全体の患者を対象に、AFPのカットオフ値とハザード比の関係を検討したところ、AFPが上昇するにつれて、ハザード比が低下していくことが示され、そのときの p 値もAFPが400ng/mL以上では0.01未満になることが判明した。したがって、AFPが400ng/mL以上ではラムシルマブは有用性を示す可能性が高いと考えられ、REACH-2が計画された。

2. REACH-2試験

REACH-2試験²⁾では、ソラフェニブに不応／不耐で、AFP値が400ng/mL以上を示した患者を対象として、ラムシルマブとプラセボを比較した国際共同第Ⅲ相臨床試験が行われた。進行肝細胞がん患者292人がランダム化され、そのうち197人がラムシルマブ群、95人がプラセボ群に割り付けられた。患者背景では治療前の血清AFP値 (中央値) は、ラムシルマブ群で3,920ng/mL、プラセボ群で2,741ng/mLであり、ラムシルマブ群で高値であったが、その他の患者背景は両群とも有意な違いは認めなかった。

主要評価項目であるOS (中央値) は、ラムシルマブ群8.5ヵ月 (95%CI: 7.0~10.6)、プラセボ群7.3ヵ月 (95%CI: 5.4~9.1) であり、ラムシルマブ群が統計学的に有意な延長を認めた (ハザード比0.710, 95%CI: 0.531~0.949, $p=0.0199$) (図2)。OSのサブグループ解析においても、ほとんどの