

# 消化管がん患者を対象としたラムシルマブ短時間投与の安全性試験

愛知県がんセンター中央病院

薬物療法部 シニアレジデント 三谷誠一郎

愛知県がんセンター中央病院

薬物療法部 部長 室 圭

医長 安藤正志

医長 宇良敬

医長 門脇重憲

医長 谷口浩也

医長 成田有季哉

## 1. 研究の背景・目的

ラムシルマブ(サイラムザ®)は、腫瘍細胞の血管新生に関わる血管内皮増殖因子(VEGF: vascular endothelial growth factor)の受容体である血管内皮増殖因子受容体-2(VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor-2)に選択的に結合することでVEGFの結合を阻害し、VEGFR-2の活性化を阻害するヒト型モノクローナル抗体である。ラムシルマブは治癒切除不能の胃がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌に対して、本邦で承認を受け、広く使用されるようになってきている。

サイラムザ®の添付文書には、用法・用量として「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注する」と記載されているが、これは、開発治験の段階で用いられた投与時間が60分であったためである。ラムシルマブは基本的に他の殺細胞性抗がん剤と併用して使用されることが多い。併用する抗がん剤及び制吐剤の投与時間をあわせると約3時間程度要することになり、患者にとって少なからず肉体的、身体的な負担を伴うことになっていると考えられる。

抗体薬の有害事象のひとつに注入に伴う反応(infusion related reaction)がある。投与開始から24時間以内に発熱、悪寒、嘔気、頭痛、皮疹などの症状が起こるのが特徴で、特に投与速度を上げた際に発生する危険性が高いことが知られている。そのため短時間で投与することにより危惧されるのはinfusion related reactionの増加である。しかし、

ラムシルマブは完全ヒト型抗体であり、infusion related reaction のリスクは低いと考えられ、実際に大規模臨床試験で infusion related reaction は低頻度(0.4-5.7%)であることが報告されている[1-4]。

投与時間の短縮が可能であれば、患者の拘束時間短縮につながり、また医療者にとっても負担軽減につながるため、臨床的意義が大きいと考えて、本試験を立案した。

## 2. 研究の対象および方法

2017年10月から2018年3月までの間に胃がん、結腸直腸がんの患者で、ラムシルマブを含む化学療法を施行するものを対象とした。適格条件は、ラムシルマブが60分で投与された際に infusion related reaction を発症しなかった症例、重篤な呼吸器系もしくは心血管系の合併症、過去に重篤な infusion related reaction もしくはアレルギー反応を生じた既往のない患者とした。

主要評価項目は初回短時間投与における infusion related reaction 発現割合とし、症例数の設定は以下の通り行った。実臨床において大腸がんや頭頸部がんで広く用いられているセツキシマブの infusion related reaction 発現率は15%程度であるため、15%を閾値として設定し、 $\alpha$ エラー=0.05、 $\beta$ エラー=0.20 から必要症例数は40例と算出し、若干の評価不能例を想定して目標症例数は42例とした。

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、愛知県がんセンター中央病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した。試験を開始するにあたり、UMIN 臨床試験登録システムにも登録した(UMIN000029318)。

## 3. 研究結果

### (1) 患者背景

本研究では42例の患者を登録したが、急激な症状進行により投与直前にラムシルマブが中止となった1例と、同意撤回による1例を除く、40例が解析対象となった。対象患者の年齢中央値は68.5歳(範囲32-85歳)、男性22例女性18例で、がん種は胃がんが26例、大腸がんが14例であった。併用された抗がん剤レジメンはパクリタキセルが16例(40%)、アルブミン懸濁型パクリタキセルが9例(22.5%)、FOLFIRI(5-FU+ロイコボリン+イリノテカン)もしくはイリノテカン単剤が15例(37.5%)であった。

### (2) 短時間投与による安全性

投与されたラムシルマブの投与量中央値は405 mg/body(範囲205-610)であった。全例で infusion related reaction を生じることなく、安全に投与が実施できた。そのため主要

評価である infusion related reaction 発現割合は 0%(95%信頼区間 0-0.72%)で主要評価項目は達成された。

初回投与後も 75%にあたる 30 例の患者でラムシルマブの短時間投与が継続され、40 症例で計 148 回(平成 30 年 3 月 8 日初回解析時点)の短時間投与が実施されたが、いずれも infusion related reaction なく実施可能であった。また、試験期間中にラムシルマブに関連する予期しない有害事象はみられなかった。

#### 4. 考察

本研究によりラムシルマブの投与時間を短縮することの安全性が示された。ラムシルマブに対して投与時間を短縮することを検討したのは、本研究が初めてである。ただ、抗体薬の投与時間の短縮については、他の抗体薬でも検討されてきた。最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げるといった投与法が標準的なリツキシマブにおいて、Salar らは 70 症例、のべ 319 回の 90 分投与を行った結果、Grade3 以上の infusion related reaction は認めず、忍容性良好であると結論づけている[5]。Sehn らは 1200 例を超える症例に 90 分の投与を行い、Grade3 以上の infusion related reaction は 1 例のみであったと報告している[6]。また、添付文書上、初回は 90 分以上かけて投与することが推奨されているベバシズマブにおいても 10 分以上の投与で 370 例中 infusion related reaction を生じたのは 6 例(1.6%)のみであり、それらはいずれも軽症であったことや、初回より 30 分で安全に投与可能であったことが報告されている[7, 8]。分子生物学的な観点からは、キメラ抗体であるリツキシマブやヒト化抗体であるベバシズマブよりも、完全ヒト型抗体であるラムシルマブは infusion related reaction のリスクが少ないと考えられ、本検討で infusion related reaction が認めなかったのは妥当な結果であると考えられる。

本検討において、注意すべき点としては以下のようなものが挙げられる。一つ目は、本検討では infusion related reaction を主要評価項目として検討しており、有効性については検討していない。しかし、ラムシルマブと同じ完全ヒト型抗体であるパニツムマブにおいて、投与時間短縮時における薬物動態学上の安全性、および血中濃度において、通常の投与時と差がみられなかったことが報告されている[8]。従って、パニツムマブと同じ完全ヒト型抗体であるラムシルマブの投与時間短縮に伴う薬物動態への影響は通常投与時と変わらないと考えられる。二つ目は、様々なレジメンとの併用において検討しており、結果として前投薬の内容が異なっていることである。具体的にはパクリタキセルとの併用レ

ジメンにおいては前投薬としてステロイドだけでなく、抗ヒスタミン薬も含まれている。この点においては、今後さらに症例を蓄積して検討する必要がある。最後に、今回はラムシルマブを60分で投与された後に本研究へ登録することになっている。そのため今後実臨床に本研究の結果を応用していく場合、初回は60分で投与し、infusion related reactionを生じなかった際に2回目以降で20分の投与時間短縮を試みることになると考えられる。

以上より、ラムシルマブの投与時間短縮(初回は60分、2回目以降20分)は実臨床において安全に施行できる投与方法であると考えられた。当院では、現在短時間投与の化学療法レジメンを標準的な投与方法として登録することを検討している段階である。投与時間の短縮は患者の精神的、身体的な苦痛軽減に貢献でき、同時に医療者にも負担軽減という点でメリットがあるため、本研究は実臨床で非常に有用となり得る。

## 5. 参考文献

- 1) Wilke H, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Volume 15, No. 11, p1224–1235 2014.
- 2) Fuchs S, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* Volume 383, No. 9911, p31–39 2014.
- 3) Tabernero J, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* Volume 16, No. 5, p499–508 2016.
- 4) Garon EB et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* Volume 384, No. 9944, p665–673 2014.
- 5) Salar et al. Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. *Eur J Hematol.* 77(4): p 338–340 2006.

- 6) Sehn et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood*. 109: p4171-4173 2007.
- 7) Reidy DL et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol*. 25(19): p2691-2695 2007.
- 8) Mustafa TY et al. Thirty-minutes infusion rate is safe enough for bevacizumab; no need for initial prolong infusion. *Med Oncol*. 31: p276 2014.
- 9) Stephenson J et al. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin Colorectal Cancer*. 8(1): p29-37 2009.