

原著論文

当院における再発・進行胃癌に対する ラムシルマブ・パクリタキセル併用療法の使用経験

盛岡赤十字病院 外科

青木 毅一・石橋 正久・有末 篤弘・伊藤千絵・川村 英伸・杉村 好彦

Use of ramucirumab-paclitaxel combination therapy to treat advanced / recurrent stomach cancer at our hospital

Abstract

Ramucirumab is a human anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) monoclonal antibody that exhibits an antitumor effect by inhibiting activation of VEGFR-2. We describe the experiences of patients with advanced/recurrent stomach cancer who underwent ramucirumab-paclitaxel combination therapy (RAM+PTX therapy). Subjects & Methods: The subjects were 11 patients (9 men, 2 women; mean age: 72.7 years) with advanced/recurrent stomach cancer who underwent RAM+PTX therapy between September 2015 and April 2017. We investigated the antitumor effects (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] 1.1) and adverse events (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0). Results: Three of the patients were human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and eight were HER2-negative. Four had a total gastrectomy, five had a distal gastrectomy, and two did not undergo any resection. Recurrence/metastasis occurred in the peritoneum in three patients, the liver in four patients, and the lungs in two patients. Intra-abdominal local recurrence occurred in two patients, and the cancer locally advanced in two patients (multiple sites in some patients). The median number of administration courses was three (2~9course). The response to treatment was stable disease (SD) for five patients, partial response (PR) for two, and progressive disease (PD) for four, and the overall disease control rate was 63.6%. Comparing six patients undergoing secondary treatment and five undergoing tertiary or quaternary treatment, the disease control rate was 83.3% for the former (SD for three patients and PR for two) and 40.0% for the latter (SD for two), with the disease control rate tending to be higher for patients undergoing secondary treatment. Adverse events were grade 3 neutropenia in three patients (27.3%) and grade 3 febrile neutropenia in one patient (9.1%), but continued administration without adverse events of grade 3 or higher was possible by reducing the paclitaxel dose and/or adjusting the dosing interval. Conclusion: RAM+PTX therapy for advanced/recurrent stomach cancer may offer a good response particularly for patients undergoing secondary treatment, and avoidance of serious adverse events may be possible with dose reduction/adjustment according to each patient's condition.

Key words : Advanced/recurrent stomach cancer, chemotherapy, ramucirumab

【抄 録】

ラムシルマブは血管内皮増殖因子受容体2に対するヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体であり、VEGFR-2の活性化阻害により抗腫瘍効果を示す。今回、ラムシルマブ・パクリタキセル併用療法（以下RAM+PTX療法）を施行した進行・再発胃癌11例に関し、その使用経験を報告する。対象・方法）2015年9月から2017年4月までにRAM+PTX療法を施行した進行・再発胃癌11例を対象とした。抗腫瘍効果（RECIST1.1）、有害事象（CTCAE v4.0）に関し検討した。結果）男性9名、女性2名。平均年齢72.7歳。HER-2陽性3例、陰性8例。胃全摘術後4例、幽門側胃切除後5例、非切除2例。再発・転移部位は腹膜3例、肝臓4例、肺2例、腹腔内局所2例、局所進行2例（重複あり）。投与コース数の中央値は3コース。治療効果はSD5例、PR2例、PD4例で全体の病勢コントロール率は63.6%であった。病勢コントロール率を二次治療群6例と三次・四次治療群5例と比較すると、二次治療群で83.3%（SD3例、PR2例）、三次・四次治療群で40.0%（SD2例）と二次治療群で高い傾向にあった。有害事象はグレード3の好中球減少を3例（27.3%）、グレード3の発熱性好中球減少を1例（9.1%）に認めたが、パクリタキセルの減量や投与間隔の調整により、以後はグレード3以上の有害事象を認めず投与可能であった。結語）進行・再発胃癌に対するRAM+PTX療法は、特に二次治療の症例で効果が期待され、症例に応じた減量調整により重篤な有害事象を回避して投与可能である。

索引用語：進行・再発胃癌 化学療法 ラムシルマブ

【本 文】

ラムシルマブ（以下RAM）は血管内皮増殖因子受容体2に対するヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体であり、VEGFR-2の活性化阻害により抗腫瘍効果を示す。進行・再発胃癌の二次治療例を対象としてプラセボとRAMを比較した二重盲検第Ⅲ相試験であるREGARD試験¹⁾では、全生存率の中

央値はRAM群で5.2ヶ月、プラセボ群が3.8ヶ月と有意にRAM群が勝っていた。また、同様に進行・再発胃癌患者を対象に、フッ化ピリミジン系およびプラチナ系薬剤の併用療法無効例を対象とした、パクリタキセル（以下PTX）療法にRAMを加えた併用療法（以下RAM+PTX療法）とPTX単剤療法による二重盲検第Ⅲ相試験であるRAINBOW試験²⁾ではOS中央値がRAM+PTX群9.6ヶ月、PTX単独群7.4ヶ月とRAM+PTX群で有意に良好であった。これらの試験結果を受け、2015年3月に我が国でも「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対しRAM+PTX療法が保険承認され³⁾、今回2018年1月の胃癌治療ガイドライン第5版では進行・再発胃癌の二次治療レジメンとしてエビデンスレベルAの推奨となった。当科では2015年9月より2017年5月までに11症例に対しRAM+PTX療法を施行しており、今回その使用成績を後方視的に検討した。

【方 法】

2015年9月から2017年4月までにRAM+PTX療法を施行した進行・再発胃癌11例を対象とした。抗腫瘍効果はRECIST1.1を用いて、有害事象（以下AE）はCTCAE v4.0に基づき評価した。

当院での投与法はRAMをday1, day8に8 mg/kgで投与、PTXはday1, day8, day15に80mg/kgで投与後に一週休薬し、4週を1コースとした。

【結 果】

患者背景を示す（表1）。年齢中央値73歳、PSは0と1のみであり、2のPS不良例は対象とならなかった。前治療レジメン数は1レジメンが6例（54.5%）、2レジメン以上が5例（45.5%）と三次治療以降での投与が半数近くを占めていた。HER-2陽性例は3例（27.3%）であった。総投与コース数は2～9コースで、中央値は3コースであった。

AEは血液毒性としてはグレード3の発熱性好中球減少を1例（9%）、グレード3の好中球減少を3例（27.3%）に認めた。非血液毒性としてはグ

レード2の倦怠感2例（18.2%）などであったが、いずれもグレード3以上のものは認めなかった（表2）。

薬剤減量に関しては基本的にはRAINBOW試験の減量基準に準じたが、個々の症例の全身状態や社会的要因などから判断し、day8の投与スキップによる減量も5例に対し行った（表3）。

治療効果は全対象で部分奏功（PR）2例，安定（SD）5例であり，病勢制御率は63.6%であった（表4）。二次治療での使用例と三次・四次治療での使用例で比較すると病勢制御率は二次治療群で83.3%，三次・四次治療群で40.0%と二次治療群で高い傾向にあった。

生存率（OS）は中央値10.0ヶ月，無増悪生存期間（PFS）は中央値3.8ヶ月であった（図1）。

表1 患者背景

年齢（歳）	中央値（範囲）	73（62~80）
性別	F/M	3/8
組織型	tub1/tub2/por1/sig/muc	1/7/1/1/1
HER2	+/-	3/8
術式	全摘/胃切除/非切除	4/5/2
転移部位（重複あり）	肺/肝/腹膜/局所進行	2/4/6/1
前治療レジメン数	1/2/3/	5/4/2
PS	0/1	8/3
総投与コース数	中央値（範囲）	3（2~9）

表2 有害事象（CTCAE v4.0）

	全グレード	グレード2	グレード3
血液毒性			
好中球減少	7	4（36.4%）	3（27.3%）
発熱性好中球減少症	1	-	1（9%）
非血液毒性			
倦怠感	2	2（18.2%）	0
吐気	1	1（9%）	0
皮疹	1	1（9%）	0
末梢神経障害	1	1（9%）	0
タンパク尿	1	1（9%）	0
高血圧	1	1（9%）	0

表3 減量内訳

減量法	スキップなし	day8スキップ
減量なし	2	1
1段階減量	3	3
2段階減量	1	1

表4 治療効果（RECIST 1.1）

	全例 (N=11)	二次治療 (N=6)	三次・四次治療 (N=5)
CR	0	0	0
PR	2	2	0
SD	5	3	2
PD	4	1	3
奏功率 (CR+PR/CR+PR+SD+PD) (%)	18.2	33.3	0
病勢制御率 (CR+PR+SD/CR+PR+SD+PD) (%)	63.6	83.3	40.0

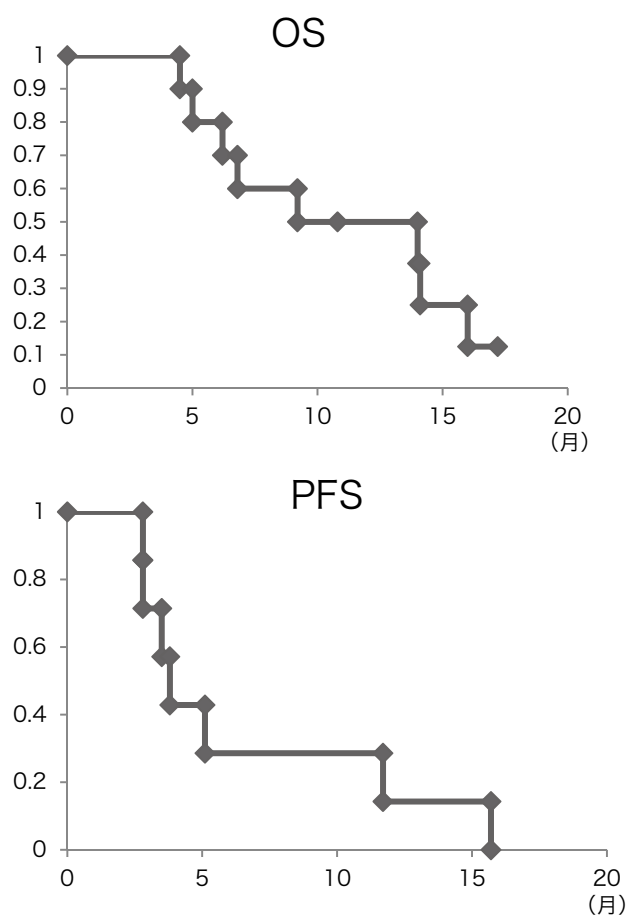


図1 OS中央値10.0ヶ月 PFS中央値3.8ヶ月

【考 察】

国内外の臨床試験データによる切除不能・進行再発胃癌生存期間中央値は約6~14ヶ月⁴⁾⁵⁾と切除不能・進行再発大腸癌の30ヶ月⁶⁾⁷⁾⁸⁾と比較して低い成績に留まってきた。従来，切除不能・進行再発胃癌に対する化学療法は，一次治療としてカペシ

タビンまたはS-1とシスプラチンの併用療法に、HER2陽性であればさらにトラスツズマブを加えるレジメンが推奨され、続く二次化学療法はドセタキセル、パクリタキセルといったタキサン系あるいはイリノテカンの投与が推奨されてきた⁹⁾。一方で新規薬剤の臨床試験も進み、2018年1月のガイドライン改訂ではRAINBOW試験の結果を踏まえたRAM+PTX療法が、HER2発現状況にかかわらず二次治療の推奨レジメンとなった。

当科では2015年9月より2017年5月までに進行再発胃癌症例11症例に対しRAM+PTX療法を施行しており、今回は同療法を後方視的に検討した。本検討の対象症例11例で示された奏効率18.2%は、RAINBOW試験の27.9%や木村らの報告における30.7%¹⁰⁾と比較してやや低い結果であったが、これは二つの報告の検討対象が全て二次治療例であったのに対し、本検討症例では三次・四次治療例が半数近く含まれていたことが影響していると考えられる。本症例の二次治療例6例に限った奏効率、病勢制御率は33.3%、83.3%とほぼRAINBOW試験の結果と同等であった。

一方でOSおよびPFSは各々10.0ヶ月、3.8ヶ月とRAINBOW試験の成績とほぼ同等であったことに関しては、三次・四次治療例5例における病勢制御率が40.0%と比較的高い値を示したことから、腫瘍縮小効果よりはむしろ遠隔転移を含めた病状進行を抑制することによりOSやPFSに寄与しているものと考えられた。

AEに対する管理については、基本的にはRAINBOW試験の減量基準に従ったが、5例の症例に対しday8のPTX投与をスキップするかたちでの減量を行った。day8のスキップによる減量法の適応は個々の症例の全身状態や社会的要因などにより適宜行われたため、その妥当性に関しては今後の検討課題であるが、いずれの症例も減量以後はグレード3以上のAE発現はなく、安全な投与が可能であった。また、現時点で経験はないものの、塞栓症、消化管穿孔、消化管出血など頻度は低いが重大な副作用も報告されており、慎重な観察、管理が必要であることはいうまでもない。

今後、進行再発胃癌に対する治療成績向上のためには、今回のガイドライン改訂で新たに三次治療として推奨されたニボルマブ¹¹⁾など新規薬剤も含め、使用可能な薬剤を全て使い切る戦略が望ましい。そのためにもキーレジメンであるRAM+PTX療法、RAM単剤療法を、治療対象症例に対し適切なタイミングで投与、管理してゆくことが不可欠である。

【結 語】

進行・再発胃癌に対するRAM+PTX療法は、特に二次治療の症例で効果が期待され、症例に応じた減量調整により重篤な有害事象を回避して投与可能である。

(本論文の要旨は平成29年11月24日 第79回日本臨床外科学会総会で発表した)

文 献

1. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ 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* 383 (9911) : 31-39, 2014
2. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E 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.* 15 (11) : 1224-1235, 2014
3. 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン第5版. 東京; 金原出版; 2018. P25-31
4. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus

- uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol*. 21 (1) : 54-59, 2003
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376 (9742) ; 687-97, 2010
 6. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT) : an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 (13) ; 1278-1286, 2013
 7. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al ; Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 371 (17) ; 1609-1618, 2014
 8. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H et al; Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G) . *Ann Oncol* 27 (8) 1539-1546, 2016
 9. 日本胃癌学会編 : 胃癌治療ガイドライン第4版. 東京 ; 金原出版 ; 2014. P24-27
 10. 木村 豊, 間狩洋一, 三上城太 他 ; 進行再発胃癌に対するRamucirumab治療例の検討 Ramucirumab単独療法とPaclitaxel+Ramucirumab療法の比較. *癌と化療* 43 : 1193-1196, 2016
 11. Kang YK, Boku N, Satoh T et al ; Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390 (10111) ; 2461-2471, 2017