

研究報告書
令和4年度：B課題

2024年5月16日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 信州大学医学部附属病院

住所 長野県松本市旭 3-1-1

研究者氏名 内藤隆文

(研究課題)

血管新生阻害作用を有する抗体薬による有害反応管理のための治療薬物モニタリング
の確立

令和5年1月24日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

はじめに

ベバシズマブなどのヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) またはその受容体を標的とする抗体薬は、血管新生阻害作用を有し、優れた抗腫瘍効果を持つ。しかしながら、それらの抗体薬は全身の血管内皮細胞や腎臓の糸球体上皮細胞における VEGF の機能を同時に阻害する。そのため、抗体薬による治療開始後に蛋白尿や高血圧などの有害反応の発現により、治療継続が困難となる場合がある。現在、VEGF またはその受容体を標的とする抗体薬では、薬物血中濃度と治療継続性に影響を与える蛋白尿や高血圧などの有害反応の発現との関係についての情報はほとんどなく、それらの発現予測は困難である。

本研究では、VEGF を標的とするベバシズマブの体内動態特性を明らかにするとともに蛋白尿や高血圧の発症を管理するための薬物血中濃度を明らかにすることを目的とする。

方法

本研究は、がん患者を対象とした臨床研究（単施設前向き観察研究）である。主要評価項目として、ベバシズマブの血中濃度、臨床検査値、蛋白尿や高血圧などの有害反応の出現とその重症度とする。

(1) 試験デザイン

①試験プロトコール：信州大学医学部附属病院において、子宮頸癌や卵巣癌に対し、添付文書の用法・用量に従ったベバシズマブの治療を受ける患者に対して、投与開始後 6 回目以降の投与直前に末梢静脈血を採取する。目標登録数はそれぞれ 40 名とする。

②倫理的対応：本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って実施する。本研究は信州大学の生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を受け、被験者には自由意思に基づく試験への参加について同意を文書で得る。

(2) 血中ベバシズマブ濃度の定量

投与開始後 6 回目以降の投与直前に得られた血清試料を用いて、LC-MS/MS 法および ELISA 法にて定量を行う。

(3) 臨床検査および関連遺伝子の評価

採血実施タイミングにおける臨床検査値を評価する。

(4) 有害反応の評価

治療開始後に確認された蛋白尿や高血圧の有害反応の評価を行う（主要評価項目）。また、観察された有害反応について、対症療法の調査と CTCAE v5.0 に基づく重症度分類を行う（副次評価項目）。

(5) カットオフ値の算出

ベバシズマブによる有害反応の発現を予測するための薬物血中濃度のカットオフ値及び感度・特異度を受信者動作特性 (ROC) 曲線から算出する。

結果

(1) 血中ベバシズマブ濃度の分布及び関連因子

研究期間中に卵巣癌または子宮頸癌に対し、ベバシズマブを投与した患者 19 名から同意を取得

し、血液検体の提供を受けた。ベバシズマブの血中濃度およびその体重あたりの投与量補正值は、それぞれ 150–207 $\mu\text{g/mL}$ 、10.4–14.3 $\mu\text{g/mL per mg/kg}$ であり、患者間で血中濃度に大きな個人差は認められなかった。血中ベバシズマブ濃度の体重あたりの投与量補正值については、血中アルブミン濃度との強い正の相関が認められた ($r_s = 0.634$ 、 $P = 0.004$ 、スピアマンの順位相関係数) (図 1)。

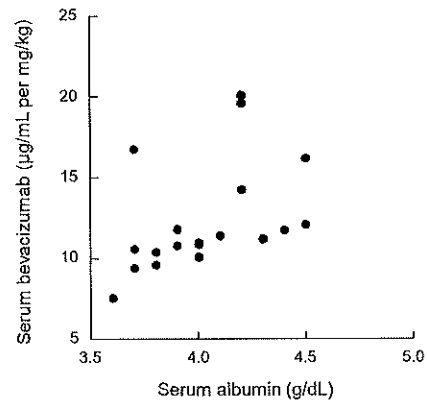


図1 血中ベバシズマブと血中アルブミン濃度との関係

(2) 血中ベバシズマブ濃度と有害反応との関係

尿蛋白/尿クレアチニン比については、血中ベバシズマブ濃度と弱い負の相関が認められた ($r_s = -0.500$ 、 $P = 0.029$)。一方、拡張期血圧については、血中ベバシズマブ濃度と強い負の相関が認められた ($r_s = -0.586$ 、 $P = 0.008$)。また、拡張期血圧については、尿蛋白/尿クレアチニン比と弱い正の相関が認められた ($r_s = 0.489$ 、 $P = 0.034$)。

(3) 尿蛋白/尿クレアチニン比の重症度

血中ベバシズマブ濃度は、尿蛋白/尿クレアチニン比のグレード 1-2 の患者群に比べて、グレード 0 の患者群では有意に高値を示した ($P = 0.007$ 、マンホイットニーの U 検定)。一方、拡張期血圧においては、尿蛋白/尿クレアチニン比のグレード 0 の患者群に比べて、グレード 1-2 の患者群において有意に高値を示した ($P = 0.009$)。

(4) 高血圧の重症度

CTCAE v5.0 で評価した高血圧の重症度分類では、血中ベバシズマブ濃度との有意な関係は認められなかった。日本高血圧学会による高血圧分類でも、血中ベバシズマブ濃度との有意な関係は認められなかったが、検体採取時点でのベバシズマブの投与回数は、正常血圧の患者群に比べて、高値血圧または高血圧の患者群において、有意に多かった ($P = 0.041$)。

(5) 降圧薬の使用有無

検体採取時点でのベバシズマブの投与回数は、降圧薬の未使用群に比べて、使用群において有意に多かった ($P = 0.043$)。検体採取時点でのベバシズマブの投与期間は、降圧薬の未使用群に比べて、使用群において有意に長かった ($P = 0.010$)。また、ベバシズマブの投与量 (採血直前に投与されたベバシズマブの 1 回分投与量) は、降圧薬の未使用群に比べて、使用群において有意に多かった ($P = 0.022$)。

考察

血中ベバシズマブ濃度は臨床検査値や有害反応に関連するパラメータと相関することが示された。しかしながら、血中アルブミンと血中ベバシズマブ濃度との関係は、他の抗体薬における体内動態特性と一致するものの [1,2]、尿蛋白/尿クレアチニン比や拡張期血圧との関係については、負の相関にあった。本解析においては、ベバシズマブの血中濃度よりも投与回数が尿蛋白/尿クレアチニン比や拡張期血圧と関係していた。

2024 年 3 月末の時点で、登録患者数が 19 名であり、臨床検査値や有害反応を予測するための

血中ペバシズマブ濃度を算出するための ROC 解析が困難であった。目標患者数に到達後に再解析を予定している。

引用文献

- [1] Shibata K, Naito T, Hirakawa S, Suzuki K, Hosokawa S, Mineta H, Kawakami J. Correlations between serum cetuximab and EGFR-related markers, and skin disorders in head and neck cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(4):555-565
- [2] Abe K, Shibata K, Naito T, Otsuka A, Karayama M, Maekawa M, Miyake H, Suda T, Kawakami J. Impacts of cachexia progression in addition to serum IgG and blood lymphocytes on serum nivolumab in advanced cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:77-87