

非小細胞性肺癌におけるベバシズマブ (Avastin™) の臨床成績

Stefan Frings¹

要旨 —— 肺癌による死亡は全癌死の約3分の1を占め、乳癌、前立腺癌及び結腸癌による死亡を総合した数よりも多い。肺癌を発症した患者の約85%はその疾患により死亡する。ヒト化抗VEGF MAb(モノクローナル抗体)であるベバシズマブ (bevacizumab; Avastin™) のこの肺癌における臨床成績を紹介する。

肺癌における化学療法と組合せたベバシズマブの安全性ならびに有効性の最初の検討は、無作為化第II相試験にて検討された。NSCLCを有する99例の患者が、カルボプラチン/パクリタキセル(CP)を3週間毎に6サイクルを投与する群、これに7.5 mg/kgのベバシズマブを3週間毎に併用投与する群、及び15 mg/kgのベバシズマブを3週間毎に併用投与する群、の3治療群に無作為に割付けられた。致死性の出血がベバシズマブの併用群で9% (6/66)の発現頻度で観察され、これらの発現には、ベースラインにおける喀血及び組織学所見、という2つの危険因子が認められた。扁平上皮の組織学所見を有する患者を除いてサブグループ解析を行ったところ、CPとベバシズマブの併用の有効性はより明確になることが示された。

ここで注目すべきことは、この無作為化第II相試験では、治療群と対照群では予後に影響を与える主要な背景因子が均衡しておらず、ベバシズマブの至適用量について決定的な結論は得られない点であった。

その後米国の共同グループであるECOGは、上述の治験の所見に基づいて、第III相試験、E4599を計画し、カルボプラチン/パクリタキセル(CP)3週間毎の投与×6回と比較して、CP+ベバシズマブ15 mg/kg 3週間毎の投与×6回に次いで疾患進行までベバシズマブを単剤投与する治療の効果を検討した。この試験には878例の患者が登録された(対照群:444例、ベバシズマブ治療群:434例)。2回目の中間解析が484番目の死亡例が出た時点で行われた(2005年のASCOで結果公表)。ベースラインにおける諸因子は、2治療群間で良く均衡がとれていた。有効性に関しては、ベバシズマブによる治療は奏効率を10.0%から27.2% ($p<0.0001$)に、無増悪生存期間を4.5から6.4ヶ月(HR 0.62; $p<0.0001$)に、全生存期間を10.2ヶ月から12.5ヶ月(HR=0.77; $p=0.007$)に増加した。安全性に関しては、好中球減少症はベバシズマブ併用群においてより高頻度(16.4対24%)に発現したが、血小板減少症、貧血及び発熱性好中球減少症においては有意な差は認められなかった。ベバシズマブの使用に伴って生じると考えられている出血及び高血圧等の典型的な有害事象は、ベバシズマブ併用群においてより一般的にみられた。静脈性及び動脈性血栓症の発現に関しては、2治療群間で差はみられなかった。

E4599はNSCLCに関して標準的なプラチナ含有2剤併用に対し生物学的製剤を加えた3剤併用において、「生存期間の延長」を明確に示した最初の第III相比較試験である。ベバシズマブは非扁平上皮NSCLCを有する患者においてカルボプラチン/パクリタキセル化学療法と併用された場合、全生存期間を有意に改善することが確認された。又、ベバシズマブの併用により奏効率及び無増悪生存率が有意に改善された。一方、ベバシズマブは喀血を含む重篤な出血の僅かな増加を伴うことが示された。ベバシズマブ+カルボプラチン/パクリタキセルは今やECOGの進行非扁平上皮NSCLCに対するファーストラインの治療の基準となっている。(肺癌、2006;46:277-281)

索引用語 —— 肺癌、ベバシズマブ、Non-small-cell lung cancer (NSCLC)、カルボプラチン/パクリタキセル、E4599

¹Deputy Life Cycle Leader for Avastin™, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland.

New Molecular Targeted Therapeutic Drugs Clinical Results of Bevacizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Stefan Frings¹

ABSTRACT— Lung cancer is responsible for one-third of all cancer deaths and accounts for more deaths than breast cancer, prostate cancer and colon cancer combined. Approximately 85% of patients who develop lung cancer will die of the disease. This paper reviews the results of clinical studies in which efficacy of bevacizumab, a humanized anti-VEGF MAb, was investigated in patients with lung cancer.

Clinical study of bevacizumab in combination with chemotherapy in lung cancer was done initially in a randomized phase II trial. Ninety-nine NSCLC patients were randomized into three arms: carboplatin/paclitaxel (CP) up to 6 cycles, the same chemotherapy plus bevacizumab of 7.5 mg/kg or 15 mg/kg q3w. Life threatening hemorrhages were observed in the bevacizumab arms with an overall incidence of 9% (6/66) to find following risk factors: baseline hemoptysis and histology. A retrospective analysis excluding case of squamous cell carcinoma showed higher activity when CP was combined with bevacizumab: Of note, treatment arms were not balanced for major prognostic factors in this phase II study and no definitive conclusion regarding the optimal bevacizumab dose can be made.

Subsequently, the ECOG-designed E4599, a phase III study, based on the findings of the above trial testing carboplatin/paclitaxel (CP) q3w × 6 cycles versus CP + bevacizumab 15 mg/kg q3w × 6 cycles followed by bevacizumab 15 mg/kg q3w until disease progression. Eight-hundred seventy-eight patients were enrolled (444 in the control and 434 patients in the bevacizumab arm). The second interim analysis was done when 484 deaths had occurred. The baseline factors were well balanced between the two treatment arms. Treatment with bevacizumab increased the overall response from 10.0% to 27.2% ($p < 0.0001$), prolonged progression-free survival from 4.5 to 6.4 months (HR 0.62; $p < 0.0001$), and overall survival from 10.2 to 12.5 months (HR = 0.77; $p = 0.007$). Neutropenia was more frequent in the bevacizumab arm (16.4 vs 24%) whereas there was no significant difference in incidence of thrombocytopenia, anemia and febrile neutropenia. Adverse events typically associated with bevacizumab such as hemorrhage and hypertension were more common in the bevacizumab arm. There was no difference in the occurrence of venous or arterial thrombosis between the treatment arms.

E4599 is the first NSCLC phase III trial demonstrating a survival benefit from the addition of a biologic to a standard platinum containing doublet. Bevacizumab significantly improves overall survival when added to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in patients with non-squamous NSCLC. Bevacizumab also improves response rate and progression-free survival. Bevacizumab is associated with a small increase in serious bleeding, including hemoptysis. Bevacizumab + carboplatin/paclitaxel is now the ECOG reference standard for first line treatment of advanced non-squamous NSCLC. (*JJLC*. 2006;46:277-281)

KEY WORDS— Lung cancer, Bevacizumab, Non-small-cell lung cancer (NSCLC), Carboplatin/paclitaxel, E4599

緒言

腫瘍は新生血管の成長を必要とし、血管新生の主要メディエーターとして VEGF が特定されているため、癌治療に VEGF を標的とすることには強い理論的根拠がある。VEGF の阻害は、広範囲の悪性疾患に適用するため、癌治療のための有望な新しいアプローチ法である。抗 VEGF 療法は前臨床モデルにおいて腫瘍の進行を遅ら

せ、殺細胞性薬剤と相乗効果のあることが示されている。¹

ヒト化抗 VEGF MAb (モノクローナル抗体) である bevacizumab (ベバシズマブ) (Avastin™: アバスタチン) はヒト VEGF のすべての主要 Isotype に結合し、それによってそれらの VEGF のレセプター、即ち血管内皮細胞表面の VEGF レセプター-1 及び VEGF レセプター-2 との相互作用を阻害する。このことは VEGF レセプターの

Table 1. ベバシズマブの NSCLC における無作為化第 II 相試験

	CP + Avastin		
	CP (n=25)	7.5mg/kg (n=22)	15mg/kg (n=32)
奏効率 (%)	20	31.8	50
病勢進行までの期間中央値 (月)	4.0	6.3	7.1
生存期間中央値 (月)	12.2	14.0	17.8

活性化, 内皮細胞の成長, 増殖, 移動及び生存に導くその下流の情報経路の活性化を妨げる. これは最終的には微小血管の成長低下をもたらし, 転移性疾患の進行を妨げ, また腫瘍内圧を下げる (これは殺細胞性薬剤の伝達を改善する可能性がある).²

ベバシズマブは, Folkman の仮説の妥当性を証明し, 今や 3 種類の腫瘍タイプにおいて生存に関するベネフィットが証明された最初の抗血管新生剤である. ファーストラインの化学療法と組み合わせたベバシズマブは転移性結腸直腸癌の患者における全生存期間を延長した. イリノテカン + bolus 5-FU + LV (IFL) 及びベバシズマブ 5 mg/kg 2 週間毎の併用投与を IFL 単独と比較した大規模第 III 相無作為化プラセボ比較試験において, ベバシズマブの併用は, 全生存期間及び無増悪生存期間をそれぞれ 15.6 から 20.3 ヶ月 (HR 0.66; $p < 0.001$) 及び 6.2 から 10.6 ヶ月 (HR 0.54; $p < 0.001$) に延長させた.³

このような臨床的に意義があり統計学的に有意な差が認められた本試験結果ならびに他の臨床試験の結果をもって, 転移性結腸直腸癌の治療における化学療法とベバシズマブの併用が, 米国においては 2004 年 2 月, EU においては 2005 年 1 月に承認された. さらに 2005 年の ASCO (米国臨床癌学会) において, 化学療法 (パクリタキセル) とベバシズマブの併用が, 未治療の HER2 陰性の乳癌患者において, 無増悪生存期間及び全生存期間を改善したというデータが示された.⁴

同じ学会で, Alan Sandler らはカルボプラチン/パクリタキセルとベバシズマブの併用療法が非扁平上皮癌の非小細胞肺癌 (NSCLC)⁵ に対するファーストラインの治療として有効であるとの第 III 相比較試験の結果を提示した.

肺癌による死亡は全癌死の約 3 分の 1 を占め, 乳癌, 前立腺癌及び結腸癌による死亡を総合した数よりも多い. 肺癌を発症した患者の約 85% はその疾患により死亡する. 肺癌における化学療法と組合せたベバシズマブの安全性ならびに有効性の検討については, 無作為化第 II 相試験にて検討された. Johnson らは NSCLC を有する 99 例の患者を, カルボプラチン/パクリタキセル (CP) を 3 週間毎に 6 サイクル (病勢の進行が確認された場合は

ベバシズマブにクロスオーバーする) を投与する群, これに 7.5 mg/kg のベバシズマブを 3 週間毎に併用投与する群, 及び 15 mg/kg のベバシズマブを 3 週間毎に併用投与する群, の 3 治療群に無作為に割付けた. ベバシズマブを併用投与された両群において, ベバシズマブは化学療法が中止された後, 疾患の進行が起きるまで単剤療法として継続された.⁶ 化学療法単独群において全生存期間の中央値が 14.9 ヶ月と長いことは, 患者 32 例中 19 例において病勢進行後にベバシズマブ療法が実施されたことによるものであろう. クロスオーバー患者における生存期間の中央値は 10 ヶ月間であった. 致死性の出血はベバシズマブを併用群で観察され, 全体での発現頻度は 9% (6/66) であった. これらのうち 5 例は低用量のベバシズマブ併用群で認められた. 詳細な解析から, ベバシズマブによるこれら有害事象の発現には, ベースラインにおける咯血及び組織学所見, という 2 つの明らかな危険因子が認められた. 扁平上皮及び非扁平上皮の組織学的所見を有する患者では, 致死性の出血はそれぞれ 31% (4/13) 及び 4% (2/54) に観察された.

扁平上皮の組織学所見を有する患者を除いて有効性評価項目に関してサブグループ解析を行ったところ, CP をベバシズマブとの併用の有効性はより明確になることが示された (Table 1).

ここで注目すべきこととして, この小規模で検出力の低かった無作為化第 II 相試験では, 治療群と対照群では予後に影響を与える主要な背景因子が均衡しておらず, ベバシズマブの至適用量について決定的な結論は得られない点であった.

その後米国の共同グループである ECOG は, Johnson 等が報告した治験の所見に基づいて, 大規模第 III 相オープンラベル試験, E4599 を計画し, カルボプラチン/パクリタキセル (CP) 3 週間毎の投与 × 6 回と比較して, CP + ベバシズマブ 15 mg/kg 3 週間毎の投与 × 6 回に次いで疾患進行までベバシズマブを単剤投与する治療の効果を検討した. 主要なエントリー基準には以下の項目が含まれていた. ①化学療法無経験ステージ IIIb (胸水又は心内膜液滲出のみ) 又はステージ IV 非扁平上皮 NSCLC, ②測定可能又は測定不可能な病変, ③ ECOG

のPS (一般状態)0-1, ④抗凝固療法を実施していない, ⑤血栓性又は出血性障害がない, ⑥肉眼的咯血がない, (実際的にはティースプーン 1/2 杯又はそれ以上の鮮血と定義), 及び⑦脳転移がない。

又, 主要評価項目は全生存期間であった。目標とした標本サイズは842例としたが, これは片側で2.5%の有意水準で生存期間中央値の25%の改善(8から10ヶ月)を80%の検出力で検出可能な症例数である。中間解析は286及び455例の死亡(治療期間に想定される死亡例の44%及び70%)が起きたとき, 最終解析は650例の死亡が起きたときに行われることが計画された。試験は2001年7月に開始され, 症例登録は2004年4月に878例の患者が登録されたときに完了した。444例の患者が対照群に, 434例がベバシズマブを含む治療群に割付けられた。ECOGの解析に基づき23例(対照群13例, ベバシズマブを含む治療群10例)の患者が不適格とされた。注目すべきことに, 今回のASCOで報告された中間解析(2005年2月9日Data Cut-off)のデータからの結論は, 無作為化されたすべての患者を対象に解析したときにも変わらなかった。

ベースラインにおける諸因子のなかで, ステージ, 測定可能又は測定不可能な病変, 以前の体重の5%未満の低下の有無, 年齢, 及び一般状態は, 2治療群間で良く均衡がとれていた。また, カルボプラチン/パクリタキセル対照群とベバシズマブ併用群において, 男性患者は58%対50%であった。

有効性に関しては, ベバシズマブによる治療は奏効率を対照群における10.0%から27.2%に上昇させた($p < 0.0001$)。無増悪生存期間はベバシズマブの追加により4.5から6.4ヶ月へと有意に増加した(HR 0.62; $p < 0.0001$)。

更に, 無増悪生存期間の延長と同様に, 全生存期間の延長も認められ, ベバシズマブ併用群においては10.2ヶ月から12.5ヶ月へと有意に増加した(HR=0.77; $p = 0.007$)。 Kaplan-Meierのプロットカーブは観察期間の初期から分離傾向を示し, 全観察期間において明らかな分離を維持していた。

安全性に関しては, 好中球減少症(グレード4)及び血小板減少症(グレード4)はベバシズマブ併用群においてより高頻度(16.4対24%, 0対1.4%)に発現したが, グレード4の貧血及び発熱性好中球減少症においては有意な差は認められなかった。ベバシズマブの使用に伴って生じると考えられている出血及び高血圧等の典型的な有害事象は, ベバシズマブ併用群においてより一般的にみられた。カルボプラチン/パクリタキセル群及びカルボプラチン/パクリタキセル+ベバシズマブ群において, グレード3以上の出血はそれぞれ0.7及び4.5%に, 又, グ

レード3以上の高血圧はそれぞれ0.7及び6.0%に認められた。静脈性及び動脈性血栓症の発現に関しては, 2治療群間で差はみられなかった。治療担当医師が対照群の2例及びベバシズマブ併用群の8例について, 治療に関連した死亡を評価したところ, それらのうち7例(1.7%)は出血によるものであり, 5例は咯血の症例であった。

結 論

これはNSCLCに関して標準的なプラチナ含有2剤併用に対し生物学的製剤を加えた3剤併用において, 「生存期間の延長」を明確に示した最初の第III相比較試験である。ベバシズマブは非扁平上皮NSCLCを有する患者においてカルボプラチン/パクリタキセル化学療法と併用された場合, 全生存期間を有意に改善することが確認された。又, ベバシズマブの併用により奏効率及び無増悪生存率が有意に改善された。一方, ベバシズマブは咯血を含む重篤な出血の僅かな増加を伴うことが示された。ベバシズマブ+カルボプラチン/パクリタキセルは今やECOGの進行非扁平上皮NSCLCに対するファーストラインの治療の基準となっている。今後の計画としては他の化学療法レジメン, 放射線療法及び他の分子標的抗癌剤(例えばerlotinib (Tarceva™))との併用が検討されている。又, ネオアジュバント(術前補助)及びアジュバント(術後補助)の条件下で扁平上皮の組織学所見を有する患者を用いての試験も計画されている。Dr. Sandler及び共同研究者によるこの重要なE4599試験の全文の公表が大いに期待される。

REFERENCES

1. Gerber H, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 2005;65:671-680.
2. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med.* 2001;7:987-989.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-2342.
4. Miller KD WM, Gralow J, Dickler M, et al: E2100: A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 13-15, 2005.
5. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel(P) plus carboplatin(C) with or without bevacizumab(NSC#704865) in patients with

- advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial-E4599. *J Clin Oncol* 2005;23 (June 1 Suppl.): 2s (Abstract LBA4)
6. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2184-2191.