

ベバシズマブ+エルロチニブ併用試験 (JO25567試験とNEJ026試験)

Erlotinib in combination with bevacizumab (JO25567 & NEJ026)

前門戸 任

Makoto Maemondo

岩手医科大学内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野教授

はじめに

2004年に上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異が発見されて以来¹⁾²⁾、肺がん診療が分子標的治療の先陣を切って進むかたちとなった。ゲフィチニブに始まり、エルロチニブ、第2世代のアファチニブといったEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が次々と開発され、EGFR遺伝子変異肺がんに対する治療戦略は着実に進歩した。しかし、これらの治療では多くの場合1年前後で耐性となるため、さらなる治療法の改善が求められている³⁾。次世代シーケンスなどによる経時的観察データからは、治療を重ねた後には多様な耐性が複数現われることが報告されており⁴⁾、初期治療の重要性が高まっている。初期治療の改善にはいくつかの方法が検討されており、その1つがエルロチニブと血管新生阻害薬ベバシズマブの併用療法である。本稿では、最近JO25567試験の生存期間解析とNEJ026試験の中間解析結果が報告されたことを受けて、この2つの試験を中心にエルロチニブとベバシズマブの併用療法について概説する。

ベバシズマブの作用

腫瘍が増大するには酸素供給と栄養が必須である。5mm以下の腫瘍サイズでは血管が直接腫瘍に入り込まずとも浸透で供給可能であるが、それ以上のサイズへ増大するためには腫瘍血管が必要となる。この腫瘍血管の増生には血管増殖因子が鍵となり、なかでも血管内皮増殖因子(VEGF)が最も重要な因子である。VEGFは血管内皮細胞に発現しているVEGF受容体(VEGFR)2への結合を介して血管新生増殖をもたらす。ベバシズマブはVEGFに対する抗体で、VEGFがVEGFRに結合することを阻害し血管新生を阻害する。ベバシズマブの作用には単に血管新生を阻害するだけでなく、腫瘍血管の正常化という働きもある。高発現されたVEGFは腫瘍内に漏れやすい幼弱な血管を誘導し、腫瘍内間質圧が上昇する。腫瘍内間質圧が上昇すると、抗腫瘍薬が血管から間質に浸透せず腫瘍を素通りしてしまい効果が減弱する。ベバシズマブはこの血管の易漏出性を改善し、抗腫瘍薬の腫瘍細胞への到達を促進する⁵⁾。大腸がんでは、

ベバシズマブ単独投与では効果が認められず、化学療法との併用で効果が出ることから⁶⁾、ベバシズマブの抗腫瘍効果は血管の正常化による薬剤到達の改善によるところが大きいといえる。肺がんでは一部にベバシズマブ単独投与でも効果を示す症例がみられるため⁷⁾、直接作用の関与も窺える。VEGFには制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞(myeloid-derived suppressor cell; MDSC)などを活性化し免疫系に抑制的に働く作用もある。ベバシズマブはこの働きを抑え、結果的に腫瘍免疫を活性化することが知られている⁸⁾。また、細胞実験において、ベバシズマブを加えることによってエルロチニブ単剤で耐性となるバイパス経路の活性化を遮断する働きも示されている⁹⁾。以上のように、ベバシズマブの働きとして血管新生阻害以外のさまざまな作用が報告されており、エルロチニブとの併用による効果がどの機序をメインとしているかは今後の研究を待たなければならない。

化学療法+ベバシズマブの臨床試験

ベバシズマブの開発は、大腸がんの開発に引き続いて非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer; NSCLC)において化学療法との併用で行われた。当初は扁平上皮がんについても開発が行われていたが、扁平上皮がんについては腫瘍からの咯血死が起り、非扁平上皮がんでの開発に絞られることになった。カルボプラチン+パクリタキセルにベバシズマブを加えた効果をみたE4599試験(第Ⅲ相臨床試験)で主要評価項目である全生存期間(OS)の延長が報告されたのが2006年である¹⁰⁾。その後に行われた試験では無増悪生存期間(PFS)ではポジティブになるが、OSがネガティブとなる結果が続いたが、2015年、中国からの報告でE4599試験同様のカルボプラチン+パクリタキセルとの併用でOS延長効果が示されている¹¹⁾。プラチナ製剤+ペメトレキセドとの併用後、ペメトレキセドとの併用でベバシズマブ投与を継続していくレジメンがしばしば臨床で用いられているが、エビデンスは十分とはいえない。