

※記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内の承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。

General Session 1/#3

局所再発または転移性乳癌に対する初回治療としてのパクリタキセルとパクリタキセル+ペバシズマブを比較した第III相ランダム化試験:Eastern Cooperative Oncology Groupによる臨床試験 (E2100)

2005年12月8日

悪性腫瘍の持続的な増殖が血管新生に依存していることは数十年に及ぶ研究によって明らかになっている。ペバシズマブは腫瘍の血管新生において重要な役割を果たしている血管内皮増殖因子(VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体である。ペバシズマブは全てのVEGF-Aのアイソフォームを認識する。これまでの研究では、ペバシズマブは難治性転移性乳癌患者において効果を発揮し、単剤投与で9%の奏効率が得られていることが示されている。カペシタビンと併用投与した場合には、ペバシズマブは奏効率を向上させるが、無増悪生存率は改善させない。

Miller氏は、ペバシズマブを前治療の少ない患者に投与すると、より大きな効果が得られるという仮説を検証するためにデザインされた第III相臨床試験の2回目の中間解析結果を発表した。本試験は転移性乳癌患者に対する初回化学療法として、パクリタキセルの単剤投与とパクリタキセル+ペバシズマブの併用投与の有効性および安全性を比較検討したものである。全登録患者680例を週1回のパクリタキセル投与群339例またはパクリタキセル+ペバシズマブ投与群341例にランダムに割り付けた。両治療群ともパクリタキセルは90mg/m²をdays 1, 8, 15に投与した。併用群のペバシズマブは10 mg/kgをdays 1, 15に投与した。治験薬は28日サイクルで

投与した。割付の前に患者群を、無病期間(DFI)(24ヵ月以下vs 24ヵ月超)、転移部位数(3ヵ所未満vs 3ヵ所以上)、アジュバント化学療法歴(ありvsなし)、エストロゲン受容体(ER)の状態(陽性vs陰性vs不明)によって層別化した。

登録患者は局所再発または転移性乳癌患者であった。HER2陽性患者はトラスツマブの投与歴があった場合のみ登録可とした。さらに、患者群はECOGの活動スコア(PS)が0または1、中枢神経系(CNS)への転移なし、重度の蛋白尿なし、抗凝固療法歴なしの条件を満たしていた。一次エンドポイントは無増悪生存期間(PFS)とした。奏効率はRECIST基準を用いて3サイクル毎に評価した。

患者特性は両群で同様であった。パクリタキセルに対するペバシズマブの追加投与によって奏効率(RR)は13.8%から29.9%となり、2倍以上改善した($p<0.0001$)(図1)。



KD Miller, MD
Indiana University Cancer Center,
Indianapolis, Indiana, USA

図1 奏効率

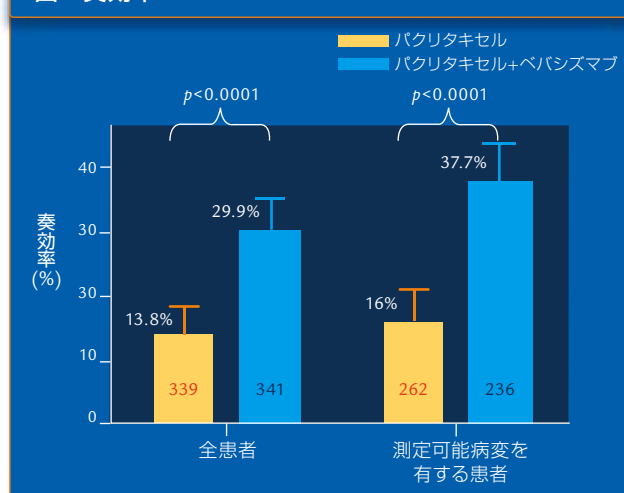
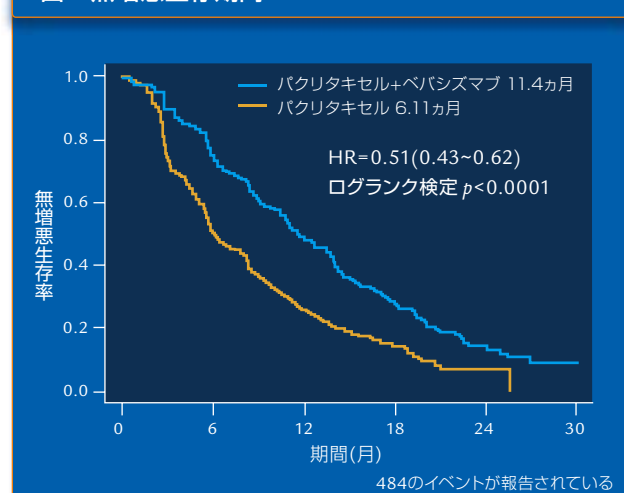


図2 無増悪生存期間



測定可能病変を有する患者のRRは、パクリタキセル群では16%、パクリタキセル+ベバシズマブ群では37.7%であった($p<0.0001$)。「このRRの改善はPFSの劇的な改善へと形を変えた」とMiller氏は指摘している。PFSはパクリタキセル群では6.11ヵ月、パクリタキセル+ベバシズマブ群では11.4ヵ月であった($p<0.0001$)(図2)。パクリタキセルに対してベバシズマブを追加投与した場合には、全てのサブ解析においてPFSの改善が認められた。タキサンのアジュバント療法歴があった患者はそうでない患者よりも、PFSがより改善していた(HR:0.38、4ヵ月超から12.4ヵ月への改善)。生存期間に関するデータの判断は時期尚早ではあるが、パクリタキセル群が25.2ヵ月、パクリタキセル+ベバシズマブ群が28.4ヵ月であり、統計学的な有意差はなかった。

パクリタキセルに対するベバシズマブの追加投与により約15%の患者が治療を要する高血圧を発症した。重篤な血栓塞栓イベント、出血、蛋白尿は生じなかった(表1)。ベバシズマブの追加投与は化学療法関連の毒性に影響を与えなかった。

わずかに神経障害の増加(有意ではない)、および比較的少ない倦怠感の増加(有意)が認められた。骨髄抑制は全く影響を受けず、心機能に対しても目立った影響は認められなかった。FACT EスケールおよびFACT Gスケールを用いてのQOL評価に関して両群間に差は認められなかった。循環血管新生因子であるVCAM-1と尿中VEGFの変化を検討したが、両者ともRRとの間には相関関係を認められなかった。ECOGは、原発腫瘍標本でのVEGF発現、VEGF多型、および遺伝子発現パターンとともに、QOLと循環マーカーに関するさらなる相関解析を計画中である。

パクリタキセルに対するベバシズマブの追加投与は、PFSを有意に延長し、RRを改善するとMiller氏は結論づけた。全生存期間に対する影響を評価するためには、さらなる追跡調査が必要である。Miller氏はアジュバント療法におけるベバシズマブの役割を検討するとともに、VEGF標的治療から最もベネフィットを受ける患者を同定する手法を開発すべきであると指摘した。

表1 ベバシズマブの毒性(NCI-CTCグレード3および4)

	パクリタキセル (332例)		パクリタキセル+ベバシズマブ (350例)	
	グレード3	グレード4	グレード3	グレード4
高血圧*	2%	0	15%	<1%
血栓塞栓イベント	2%	2%	2%	0
出血**	0	0	2%	<1%
蛋白尿***	0	0	1%	1%

NCI-CTC v3.0、個々の患者で最も重篤な毒性

* $p<0.0001$ 、** $p=0.02$ 、*** $p=0.002$

コメント

監修： 向井博文先生 (国立がんセンター東病院化学療法科)

今年のASCOで発表された結果をさらに追跡したデータの発表である。ASCOでは全生存期間でもベバシズマブ併用群が有意差を持って勝っていたのが、今回は2群間に差を認めなくなった。勿論、本試験のプライマリーエンドポイントは無増悪生存期間であるので追跡により結果が根本的に変わったという解釈は正しくない。前回、今回ともあくまで中間解析であるという点に留意する必要がある。本試験と同様のデザインで実施されているベバシズマブとカペシタビンの併用試験(JCO. 2005;23:792-799)がネガティブな結果であったことと本結果との相違については、対象患者の背景の違いもあるが、前臨床のデータ(Cancer Res. 2001;61:3369-3372)が示すようにタキサン系薬剤とベバシズマブの良好なinteractionに原因の多くがあると思われる。