

Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T

J Clin Oncol 27 : 4733-4740, 2009

VEGF (vascular endothelial growth factor) に対するマウスモノクローナル抗体を元に作成されたベバシズマブは、ヒト IgG とアミノ酸レベルで約 93% のホモロジーを有し、ヒト VEGF と結合し受容体への結合を抑制する。米国食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) は、ベバシズマブを再発多形性膠芽腫 (GBM : glioblastoma multiforme) 患者に対する治療薬として迅速承認している。さらに、GBM 患者におけるベバシズマブとトポイソメラーゼ阻害剤作用をもつ化学療法剤イリノテカンの併用療法の効果については、臨床試験において検討段階である。筆者らは、オープンラベル多施設共同フェーズ 2 試験を行い、再発 GBM 患者におけるベバシズマブ単剤投与とベバ

シズマブとイリノテカン併用投与の有効性について評価した。テモゾロミドと放射線療法による初期治療後に進行した患者 167 人が登録され、ベバシズマブ (10 mg/kg) 単剤投与群 (85 人)、またはベバシズマブとイリノテカン (340 mg/m² または 125 mg/m²) 併用群 (82 人) のいずれかの群に無作為に振り分けられた。単剤投与群、併用群において、progression free survival (PFS) は 6 カ月でそれぞれ 42.6% と 50.3% であり、奏効率はそれぞれ 28.2% と 37.8% であった。Overall survival (OS) の中央値はそれぞれ 9.2 カ月と 8.7 カ月であった。有害事象では単剤投与群で、高血圧 (8.3%) と痙攣 (6.0%) がみられ、併用群では、痙攣 (13.9%)、好中球減少症 (8.9%)、疲労 (8.9%) などがみられた。脳内出血は単独群で 2 例 (2.4%)、併用群で 3 例 (3.7%) であったが、単独群、併用群とも再発 GBM 患者に対し効果が認められた。

【コメント】本論文ではベバシズマブとイリノテカン併用投与の有効性について評価しているが、アメリカでは、新たに GBM と診断された患者にベバシズマブを投与するフェーズ 3 試験の患者登録が開始されている。日本国内では、ベバシズマブは悪性神経膠腫への国内開発はさまざまな点を考慮しつつ検討中である。

Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme

Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S, Glantz M, Ravin P, Raizer JJ, Rich KM, Schiff D, Shapiro WR, Burdette-Radoux S, Dropcho EJ, Wittemer SM, Nippgen J, Picard M, Nabors LB

J Clin Oncol 26 : 5610-5617, 2008

インテグリンは腫瘍細胞の浸潤能に関する細胞接着分子であり、また、血管新生においても重要な役割を果たしている。Cilengitide はインテグリン $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ の阻害薬であるが、51 例の悪性神経膠腫を対象としたフェーズ 1 試験では 2 例の complete response (CR)、3 例の partial response (PR)、16 例の stable disease (SD) という結果であった。筆者らは、今回の臨床研究において、多施設共同フェーズ 2 試験として再発 GBM 症例に対する効果と安全性を評価した。対象患者に対し、cilengitide を 500 または

2,000 mg で週 2 回の投与が行われた。81 例がこの治験に登録され、41 例が 500 mg 投与群、40 例が 2,000 mg 投与群に振り分けられた。両群において再現性のある有意な毒性は認められなかった。いずれの群においても抗腫瘍効果が認められ、500 mg 投与群においては、temozolomide の開発段階に得られた OS に近い値が得られた。2,000 mg 投与群において、PFS が 6 カ月 15%、OS の中央値は 9.9 カ月であった。Cilengitide 単独治療により再発 GBM 患者に対して治療効果が得られたが、他の薬剤との化学療法併用レジメンを新たに作成することも必要である、と筆者らは述べている。

【コメント】今回のフェーズ 2 試験により、cilengitide の安全性と効果が示された。Cilengitide を併用することで、放射線療法や temozolomide のような化学療法の効果を改善させることができるかもしれない。

前述した抗血管新生薬ベバシズマブは米国において再発 GBM に対し、実際の臨床での使用が開始されている。一方、cilengitide も、現在、フェーズ 3 試験が予定されており、悪性神経膠腫に対する新たな分子標的薬として今後の動向が注目される。

(黒住和彦 岡山大学大学院脳神経外科)