ベバシズマブの抗腫瘍効果に及ぼす レニン-アンジオテンシン系抑制薬の影響

北澤文章^{1,2}, 寺田智祐¹, 高橋一栄¹, 松本繁巳³, 乾 賢一^{*1}

京都大学医学部附属病院薬剤部¹, 社会保険京都病院薬剤部²

京都大学医学部附属病院外来化学療法部³

Influence of Renin-Angiotensin System Blockers on Anti-Cancer Effect of Bevacizumab

Fumiaki Kitazawa^{1,2}, Tomohiro Terada¹, Kazushige Takahashi¹,
Shigemi Matsumoto³ and Ken-ichi Inui^{*1}

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University¹

Department of Pharmacy, Social Insurance Kyoto Hospital²

Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University³

[Received December 22, 2008]
[Accepted March 2, 2009]

The aim of this study was to clarify the influence of renin-angiotensin (RA) system blockers on the anti-cancer effect of chemotherapy with bevacizumab and its adverse effects. Twenty-six patients treated for metastatic colorectal cancer at Kyoto University Hospital between August 2007 and July 2008 were assessed. All of the patients received bevacizumab plus mFOLFOX 6 or FOLFIRI, and were divided into a control group (23 patients) and an RA system blocker group (3 patients).

Regarding background factors, which included chemotherapy doses, the only significant difference between the groups was with respect to age. However, hypertension grades in the RA system blocker group were significantly higher than those in the control group, and RA system blockers had no significant antihypertensive effect. There was no severe proteinuria in either group. As for anti-cancer effects, in the control group, 6 patients exhibited a partial response and in 16 patients, the disease was stable. In only one patient was the disease progressive. On the other hand, the disease was progressive in all patients in the RA system blocker group.

These findings indicate that anti-hypertensive agents which provide better hypertension control than RA system blockers may be necessary as first line medication for the management of bevacizumab-induced hypertension. Although RA system blockers are useful antihypertension agents, they might not be able to control bevacizumab-induced hypertension and proteinuria, and could reduce the anti-cancer effect of bevacizumab.

Key words bevacizumab, renin-angiotensin system blockers, anti-cancer effect, mFOLFOX 6, FOLFIRI, hypertension

緒 言

ベバシズマブは、血管内皮増殖因子(以下、VEGF と略す)をターゲットとし、腫瘍の血管新生を阻害する新規分子標的薬剤である。その作用特性から、従来の抗がん剤との併用療法で相乗効果が期待され、実際、ベバシズマブは転移性大腸がんにおいて FOLFOX や FOLFIRI と併用することによって生存期間のさらなる延長をもたらした^{1,2)}。

VEGF は腫瘍の進展および抵抗性獲得における中心的役割を果たし、その作用も多彩である。血管新生以外に

も、血管透過性亢進³⁾、リンパ管新生⁴⁾、抗アポトーシス作用⁵⁾、抗腫瘍免疫応答の亢進⁶⁾などが知られている。生理学的にも重要とされる血管新生には、一酸化窒素(以下、NO と略す)が VEGF から血管新生に至る細胞内シグナル伝達経路にその伝達物質として密接に関連している^{7,8)}。NO は平滑筋弛緩作用や抗動脈硬化作用を有し、血管緊張や血小板凝集を調節する薬理学的に最も重要な因子の一つである⁹⁾。そのため、VEGF を阻害するベバシズマブの抗血管新生作用には、下流にある NO 合成経路が阻害され、NO が減少することが一部関与している¹⁰⁾。また、NO の減少は血圧の上昇を惹起することから、高血圧がベバシズマブの特徴的な副作用でもあり、

* 京都市左京区聖護院川原町 54 ; 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606 8507 Japan

蛋白尿なども多く発現する^{11,12)}。

現在、これらの副作用を制御する目的として、レニン-アンジオテンシン(以下、RA と略す)系抑制薬の使用が、降圧作用の機序と尿蛋白の改善作用の点から推奨されている¹³⁻¹⁵⁾。また、循環器疾患において RA 系抑制薬は汎用薬であり、ペバシズマブを用いた化学療法による治療前から服用している患者も数多い。RA 系抑制薬は、ブラジキニンの効果増強作用およびアンジオテンシンタイプ2受容体の間接的活性化によって、NO の産生を亢進する^{10,16)}。すなわち、ペバシズマブの薬理作用と相反するものであり(図1)、RA 系抑制薬はペバシズマブの効果を減弱させる可能性が考えられる。しかし、RA 系抑制薬とペバシズマブの併用に関する基礎的および臨床的検討はほとんど実施されておらず、併用療法の副作用や抗腫瘍効果に及ぼす影響は明らかにされていない。

そこで、本研究ではペバシズマブを併用した mFOLFOX 6 療法および FOLFIRI 療法を対象に、ペバシズマブが惹起する高血圧および蛋白尿の発現状況と RA 系抑制薬による副作用のマネジメントについて検討した。また、RA 系抑制薬がペバシズマブの抗腫瘍効果に影響を及ぼすか否かを検討した。

方 法

1. 対象患者

京都大学医学部附属病院ではペバシズマブが平成 19 年 8 月 1 日に採用された。そこで、本研究の調査期間は平成 19 年 8 月から平成 20 年 7 月までの 1 年間とし、その期間内にペバシズマブを併用した mFOLFOX 6 療法あるいは FOLFIRI 療法を施行された患者 32 症例を解析対

象とした。全症例のうち、3 症例は調査終了前に治療が開始され、評価できないことから除外した。また別の 3 症例は治療後、いずれも 2 コースでオキサリプラチンに起因する過敏症が発現し、レジメンが変更されたことから本解析から除外した。したがって、対象はこれら 6 症例を除いた全 26 症例とした。また、RA 系抑制薬を服用していた群を投与群、服用していなかった群を非投与群とし、この 2 群間で副作用や効果の比較解析を行った。

2. 治療レジメン

ペバシズマブを併用する mFOLFOX 6 療法は、ペバシズマブ：5 mg/kg、オキサリプラチン：85 mg/m²、レボホリナートカルシウム：200 mg/m²、フルオロウラシル：急速静注 400 mg/m² および持続静注 2,400 mg/m² が 2 週ごとに投与される方法である。同様に、ペバシズマブ併用 FOLFIRI 療法は、mFOLFOX 6 療法におけるオキサリプラチンをイリノテカン：120 mg/m² に置き換えたレジメンである。また、施行された投与量の比較は、それぞれの群における 1 コースあたりの平均投与量を算出することにより行った。なお、mFOLFOX 6 あるいは FOLFIRI の投与量は、それぞれの標準投与量に対する施行投与量の割合(%)で表した。

3. 副作用の重症度および抗腫瘍効果の評価

ペバシズマブの副作用である高血圧および蛋白尿に関する重症度については、医師が Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE v 3.0)に従って評価した。副作用の解析は治療期間中の最も高い Grade を評価することで行った。また、ペバシズマブによる抗腫瘍効果は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

図1. ペバシズマブおよびレニン-アンジオテンシン系抑制薬の一酸化窒素を介した作用機序

(RECIST)基準に基づいて、医師が評価した判定を利用した。効果の解析は治療期間中の最良総合効果を評価することによって実施した。

4. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 E-436: がん化学療法時の副作用関連データの評価と数理統計モデル解析に関する研究)。

5. 統計学的処理

データは平均値±標準偏差として表した。また、パラメトリックな検定には、Student の対応のあるおよび対応のない t 検定を適用して行った。ノンパラメトリックな検定は、Fisher の正確確率検定および Wilcoxon の順位和検定を用いて実施した。有意水準は危険率 5% 未満とした。

結 果

1. 患者背景および化学療法の投与量

まず、RA 系抑制薬投与群と非投与群の患者背景を比較した(表 1)。投与群における 3 症例のうち、アンジオテンシン変換酵素(以下、ACE と略す)阻害薬(カプトプリル)を服用していた患者は 1 症例であり、治療開始前から服用していた。残り 2 症例はアンジオテンシン(以下、AT と略す)受容体拮抗薬を服用していた。2 症例とも薬剤はカンデサルタンシレキセチルであり、一方は治療開始前から、もう一方は治療全 9 コースのうち 4 コース目からの服用であった。また、非投与群のうち、RA 系抑制薬以外の降圧薬を服用していた患者は 5 症例

であり、降圧薬の種類は Ca 拮抗薬、 β 遮断薬および利尿薬であった。

投与群での患者の年齢は、非投与群と比して有意に高いことが示されたものの($p < 0.05$)、それ以外の項目は両群間で差が認められなかった。また、既施行レジメン数は投与群で少ない傾向が示された。

一方、図 2 は、施行された抗がん剤の投与量を両群間で比較した結果を示す。ペバシズマブの投与量および mFOLFOX 6/FOLFIRI 療法の標準投与量に対する施行投与量の割合は、両群間で有意な差は認められなかった。

2. 高血圧および蛋白尿に及ぼす RA 系抑制薬の影響

次に、RA 系抑制薬併用によるペバシズマブの副作用マネジメントについて調べた。図 3 に示すように、非投与群の収縮期血圧および拡張期血圧は、治療前と比べ治療後は有意に高値を示した($p < 0.01$)。一方、投与群の血圧は、非投与群よりも大きく変動したが、収縮期血圧および拡張期血圧とも治療前後で有意な差は認められなかった。また、収縮期血圧および拡張期血圧を両群で比較した結果、治療前後のいずれの時期においても有意な差は示されなかった。

高血圧および蛋白尿の重症度を表 2 に示した。高血圧の重症度は、投与群が非投与群と比較して有意に高かった($p < 0.05$)。また、非投与群で Grade 2 の副作用が 3 症例に認められたが、そのうち 2 症例は降圧薬を服用していた患者であった。一方、蛋白尿に及ぼす影響を調査した結果、蛋白尿は、治療後、いずれの群でも同程度に認められ、すべてが Grade 1 と軽微な副作用であった。

3. RA 系抑制薬の抗腫瘍効果に及ぼす影響

最後に、RA 系抑制薬のペバシズマブの抗腫瘍効果に

表 1. 患者背景

		RA系抑制薬		p 値
		非投与群	投与群	
症例数		23	3	
男性/女性		10/13	2/1	0.580 ^a
年齢中央値(範囲)		59 (40~80)	73 (71~83)	0.013 ^b
Performance status	0	22	3	1.000 ^a
	1	1	0	
原発部位(結腸/直腸)		14/9	3/0	0.529 ^a
臨床病期	Ⅲ A	4	0	0.279 ^b
	Ⅲ B	3	0	
	Ⅳ	16	3	
既施行レジメン数±S.D.		3.0±2.1	1.0±0.7	0.137 ^b
ペバシズマブ併用レジメン (mFOLFOX6/FOLFIRI)		10/13	1/2	1.000 ^a
治療コース数中央値(範囲)		6 (3~19)	9 (4~14)	0.285 ^b

^aFisher's exact probability test. ^bWilcoxon rank-sum test.

図2. ペバシズマブおよび mFOLFOX 6/FOLFIRI の投与量
コース数: 非投与群(n = 147), 投与群(n = 27). データは平均値 ± 標準偏差を示す.

図3. ペバシズマブによる血圧変動に及ぼすレニン - アンジオテンシン系抑制薬の影響
症例数: 非投与群(n = 23), 投与群(n = 3). データは平均値 ± 標準偏差を示す. * $p < 0.01$ vs 治療前(非投与群): Student's paired t-test.

表2. 高血圧および蛋白尿の重症度に及ぼすレニン-アンジオテンシン系抑制薬の影響

重症度	高血圧		p 値 *	蛋白尿		p 値 *
	非投与群	投与群		非投与群	投与群	
Grade 0	19	1	0.034	19	1	0.062
Grade 1	1	0		4	2	
Grade 2	3	1		0	0	
Grade 3	0	1		0	0	

症例数: 非投与群(n=23), 投与群(n=3). 重症度の判定: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0). *Wilcoxon rank-sum test.

表3. 抗腫瘍効果に及ぼすレニン-アンジオテンシン系抑制薬の影響

最良総合効果	非投与群	投与群	p値*
CR	0	0	0.002
PR	6	0	
SD	16	0	
PD	1	3	

症例数：非投与群(n=23)，投与群(n=3)。CR：complete response。PR：partial response。SD：stable disease。PD：progressive disease。*Wilcoxon rank-sum test。

及ぼす影響を調べた(表3)。非投与群では、完全奏効(以下、CRと略す)と評価された症例は認められなかったが、その多くは、部分奏効(以下、PRと略す)あるいは安定(以下、SDと略す)と判定された。進行(以下、PDと略す)と判定された症例は、1症例のみであった。しかし、投与群の症例は、すべてPD(3症例)と判定された。したがって、抗腫瘍効果は投与群が非投与群と比較して有意に低かった($p < 0.01$)。また、病勢をコントロールできた症例(CR + PR + SD)は、非投与群22症例、投与群0症例であり、有意な差が認められた($p = 0.002$)。

考 察

本研究では、RA系抑制薬のペバシズマブに及ぼす影響を明らかにするため、副作用のマネジメントおよび抗腫瘍効果について調査した。ペバシズマブにより惹起される副作用として、RA系抑制薬と関連する高血圧および蛋白尿を調べたところ、投与群は非投与群と比較して有意な差は示されなかったが血圧上昇の程度は大きく、その重症度では有意に高いことが明らかになった。重症度に有意な差が認められた理由は、高血圧に関する重症度の分類基準の一つに、2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要することが含まれており、従来より高血圧の治療を行っていた患者は重症度が高く判定されるためと考えられた。一方、蛋白尿の発現には有意な差は認められず、その副作用もGrade1と軽微であることが判明した。したがって、本研究ではRA系抑制薬の明確な副作用の治療効果は認められなかった。また、データには示していないが、非投与群のうち、RA系抑制薬以外の降圧薬を服用していた症例は、降圧薬を服用していない症例と比べて、血圧上昇および重症度は大きい傾向が観察された。高血圧の既往を有する患者には血圧のマネジメントがより必要であると考えられる。今回、蛋白尿がいずれの群も許容される副作用であったことから、一次選択薬として安定した降圧作用を期待できるRA系抑制薬以外の降圧薬を考慮することも必要と考えられる。降圧薬の選択については、適正なマネジメントを実践するためにも、さらなる検討が必要であると推察

された。

一方、ペバシズマブの臨床効果を評価したところ、非投与群は、ほとんどがPRおよびSDの判定であり、病勢を制御できたと評価できる。しかし、投与群の効果判定は、すべてPDであった。したがって、抗腫瘍効果および病勢コントロールは、投与群が非投与群と比較して有意に低いことが明らかになった。したがって、本研究結果は、RA系抑制薬の使用によってペバシズマブの抗腫瘍効果が減弱する可能性が示唆された。比較した患者背景に関して、投与群の症例は非投与群に比べ高齢であった。しかし、投与群においてPSの低下は認められず、また、特記すべき臓器障害を合併した症例はなかったことから、全身状態は良好であったと考えられる。また、投与群は非投与群と比べ化学療法歴も少なく、病態はむしろ安定していたものと推察できる。さらに、進行大腸がんの高齢患者(年齢中央値76歳：70～82歳)を対象に、FOLFOXおよびFOLFIRIの効果と忍容性について検討した報告では、PR 27.6%、SD 37.9%および生存期間中央値21カ月と、若年者を含む他の研究結果と同等であることが示されている¹⁷⁾。そのため、高齢であったことがPDの要因に影響しているとは考えにくい。

Cameronらの糖尿病ラットを用いた検討において、リシノプリルの投与が筋肉の毛細血管を著明に増加させることを明らかにし、ACE阻害薬が血管新生促進因子として機能することを示唆している¹⁸⁾。この知見は、がん領域に関する研究ではないものの、本臨床結果を一部支持するものと考えられる。実際に、鍛冶園らはペバシズマブ投与患者に対する降圧薬選択のためのフローチャートを作成したが、彼らの報告を受けてACE阻害薬を選択基準から除外している¹⁹⁾。

ACE阻害薬およびAT受容体拮抗薬とは同等の臓器保護作用を発揮し、その効果の一部は血管新生に基づいていると考えられている。血管新生および細胞増殖にとってNOは促進因子である。ACE阻害薬はブラジキニンの産生を亢進させるが、このブラジキニン効果はNOの合成促進をもたらす¹⁰⁾。AT受容体拮抗薬も、選択的アンジオテンシンタイプ1受容体の遮断が、間接的なアンジオテンシンタイプ2受容体の活性化を介して、

ブラジキニンの産生を引き起こし、結果的に NO の合成促進をもたらす¹⁶⁾。これに対して、ベバシズマブは VEGF の阻害から NO 合成経路は阻害され、NO の産生は低下する。この RA 系抑制薬とベバシズマブの NO 合成に対する相反する効果(図 1)が、ベバシズマブと RA 系抑制薬との併用による効果減弱の生物学的メカニズムの一つと推察される。また、ACE 阻害薬あるいは AT 受容体拮抗薬の服用による NO 産生によって、腫瘍細胞を取り巻く血管新生は促進されることが予想される。そのような状況下においては、NO に関する産生促進あるいは抑制という相互作用とともに、新生された血管の数が RA 系抑制薬を服用していた症例においてはより多く密になっているためにベバシズマブの効果が十分に認められない可能性も考えられる。

ベバシズマブは大腸がん以外のがん種でも注目されている有望な薬剤であり、その効果を最大限に引き出すためにも、本研究で明らかにされたベバシズマブと RA 系抑制薬との併用による抗腫瘍効果減弱の可能性に関する知見は極めて重要な意味を持つと考えられる。今後、十分なサンプルサイズを持つ前向き、あるいは後ろ向きな臨床研究を実施すること、ならびにベバシズマブの薬理作用と RA 系抑制薬との関連性を基礎的に究明することなどによって、本研究結果のさらなる検証が必要と考えられる。

謝辞 本研究は日本病院薬剤師会がん専門薬剤師研修事業において取り組んだ個人課題であり、本研修を受け入れていただきました京都大学医学部附属病院、ならびに本研修参加にご支援いただきました社会保険京都病院のみなさまに、心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) L. B. Saltz, S. Clarke, E. Díaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T-S. Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirzén, J. Cassidy, Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase study, *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2013 3110 (2008).
- 2) C.S. Fuchs, J. Marshall, J. Barrueco, Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study, *J. Clin. Oncol.*, **26**, 689 690 (2008).
- 3) R. K. Jain, Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor, *Semin. Oncol.*, **29**, 3 9 (2002).
- 4) J.A. Nagy, E. Vasile, D. Feng, C. Sundberg, L.F. Brown, M. J. Detmar, J.A. Lawitts, L. Benjamin, X. Tan, E.J. Manseau, A.M. Dvorak, H.F. Dvorak, Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis, *J. Exp. Med.*, **196**, 1497 1506 (2002).
- 5) G.P. Pidgeon, M.P. Barr, J.H. Harmey, D.A. Foley, D.J. Bouchier-Hayes, Vascular endothelial growth factor (VEGF) upregulates BCL-2 and inhibits apoptosis in human and murine mammary adenocarcinoma cells, *Br. J. Cancer*, **85**, 273 278 (2001).
- 6) D.I. Gabrilovich, T. Ishida, S. Nadaf, J.E. Ohm, D.P. Carbone, Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function, *Clin. Cancer. Res.*, **5**, 2963 2970 (1999).
- 7) S. Kliche, J. Waltenberger, VEGF receptor signaling and endothelial function, *IUBMB Life*, **52**, 61 66 (2001).
- 8) D. M. Dudzinski, J. Igarashi, D. Greif, T. Michel, The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **46**, 235 276 (2005).
- 9) D.E. Golan, A. H. Tashjian 編, “ハーバード大学テキスト病態生理に基づく臨床薬理学” 清野裕日本語版監修, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006, pp. 344 345.
- 10) D.C. Sane, L. Anton, K.B. Brosnihan, Angiogenic growth factors and hypertension, *Angiogenesis*, **7**, 193 201 (2004).
- 11) M.S. Gordon, D. Cunningham, Managing patients treated with bevacizumab combination therapy, *Oncology*, **69**, 25 33 (2005).
- 12) A. Hara, T. Wada, K. Furuichi, N. Sakai, H. Kawachi, F. Shimizu, M. Shibuya, K. Matsushima, H. Yokoyama, K. Egashira, S. Kaneko, Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis, *Kidney Int.*, **69**, 1986 1995 (2006).
- 13) F. Kabbinavar, A. Shah, Guidelines for the management of side effects of bevacizumab in patients with colorectal cancer, *Cancer Ther.*, **6**, 327 340 (2008).
- 14) M. Dincer, Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension, *Ann. Pharmacother.*, **40**, 2278 2279 (2006).
- 15) A. Pande, J. Lombardo, E. Spangenthal, M. Javle, Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab, *Anticancer Res.*, **27**, 3465 3470 (2007).
- 16) 屋山勝俊, 岡本博, アンジオテンシンタイプ 2 受容体を介した血管弛緩機構, *YAKUGAKU ZASSHI*, **127**, 1357 1367 (2007).
- 17) R. Berardi, T. Saladino, D. Mari, R.R. Silva, M. Scartozzi, L. Verdecchia, A. Onofri, S. Cascinu, Elderly patients with advanced colorectal cancer: Tolerability and activity of chemotherapy, *Tumori*, **91**, 463 466 (2005).
- 18) N.E. Cameron, M.A. Cotter, S. Robertson, Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetologia*, **35**, 12 18 (1992).
- 19) 鍛冶園誠, 谷口仁司, 岩井加菜子, 藤原聡子, 松永尚, 小川喜通, 千堂年昭, 山下晴弘, 市場泰全, ベバシズマブ使用時における副作用自己管理表の作成による薬剤誘導性の高血圧発現症例への対応, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1401 1404 (2008).