

3. これからの産婦人科医療

2) がんの分子標的治療

鳥取大学医学部がんセンター
紀川 純三

座長：岩手医科大学
杉山 徹

はじめに

最近の分子生物学の進歩にともない、がんの増殖、浸潤や転移の機序が明らかとなりつつあり、がんの生物学的特性に関連した遺伝子や蛋白を標的とした分子標的治療薬が開発されてきた。2011年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された婦人科がんの治療に関する55演題のうち分子標的治療薬関連演題は38題(69%)であり、研究の主流となっている(表1)。本邦では、婦人科がんに対する分子標的治療薬の保険適応は皆無であり、「ドラッグ・ラグ」を痛感する現状にあるものの、ようやく分子標的治療薬の治験が進行しつつある。

分子標的治療薬は幅広いがん腫での抗腫瘍効果ではなく、がん細胞の特性に基づいた制御因子を標的として個々の患者に応じたオーダーメイド治療を目指すものである。そのためには、がん細胞における遺伝子や蛋白質の発現解析に基づくバイオマーカーの検索や、SNP(single nucleotide polymorphism；一塩基多型)解析などが必要となる。また、分子標的療法の評価には、ヒトの体内で予想される標的に作用することを確認する必要がある(POP；proof of principle)。したがって、分子標的治療に際しては、分子生物学的な作用機序の理解が重要となる。

今後婦人科領域においても、分子標的治療薬は急速に取り入れられると考えられ、産婦人科医にとっても分子標的治療薬に関する知識は重要となる。本稿では、分子標的治療薬の作用機序と婦人科がんに対する主な分子標的治療薬の現状と展望について概説する。

1. 分子標的治療薬の基礎

1) 分子標的治療薬

分子標的治療薬は従来の cytotoxic drug(細胞毒性薬)に対して cytostatic drug(細胞静止薬)と呼ばれ、がんの生物学的特性に関連した遺伝子の検索(シーズ検索)により創薬される(表2)。分子標的治療薬は、主にリガンドおよび受容体を標的とする薬剤(抗体や Decoy 受容体)と受容体のチロシンキナーゼ・ドメインを標的とする薬剤(小分子化合物)とがあり、その標的因子から①血管新生阻害剤、②増殖因子受容体・シグナル伝達阻害剤、

Molecular Targeting Therapy for Gynecologic Cancer

Junzo KIGAWA

Tottori University Hospital Cancer Center, Tottori

Key words : Molecular targeting therapy · Bevacizumab · mTOR inhibitor · PARP inhibitor

(表 1) ASCO 2011 における婦人科がん演題内容

	卵巣癌	子宮体癌	子宮頸癌	その他
治療	33(24)	7(5)	9(7)	6(2)
調査研究	12	7	0	6
診断	7	1	2	1
基礎研究	16	2	0	3

() : 分子標的治療薬関連演題

(表 2) 抗がん薬と分子標的治療剤

	抗がん剤(化学療法剤)	分子標的治療薬
創薬	がん細胞への毒性を指標としたスクリーニング Random Screening	がんの生物学的特性に関連した遺伝子の検索(シーズ検索) Target based screening
作用	Cytotoxic drug (細胞毒性薬)	Cytostatic drug (細胞静止薬)

(表 3) 主な分子標的治療薬

薬剤	標的分子	卵巣癌の奏効率(%)
● Bevacizumab	vascular endothelial growth factor(VEGF)	16~21
VEGF Trap	VEGF, placental growth factor(PlGF)	11
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt3, Raf	3
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, Flt3, c-Kit	13
● Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	18
Imatinib	Abelson proto-oncogene(Abl), PDGFR, c-Kit	2
Gefitinib	epidermal growth factor receptor(EGFR)	4
Erlotinib	EGFR	6
Cetuximab	EGFR	35(TC療法との併用)
Trastuzumab	HER2	10
● Temsirolimus	mammalian target of rapamycin(mTOR)	9
● Olaparib	poly(ADP-ribose)polymerase(PARP)	33
● Farletuzumab	α -folate receptor(α -FR)	70(TC療法との併用)
Vorinostat	histone deacetylase(HDAC)	4

●日本で治験

③DNA修復・転写制御因子阻害剤に分類される。

婦人科がんでは、主に卵巣がんに対して分子標的治療薬の治療が試みられている。現在、期待される分子標的治療薬としては、血管新生阻害薬(bevacizumab), mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤, マルチターゲット型シグナル伝達阻害剤, PARP-1/2 inhibitor, 葉酸受容体阻害剤などがある(表3)。しかしながら、多くは単剤での効果は乏しく、抗癌剤との併用に関する検討が進んでいる。

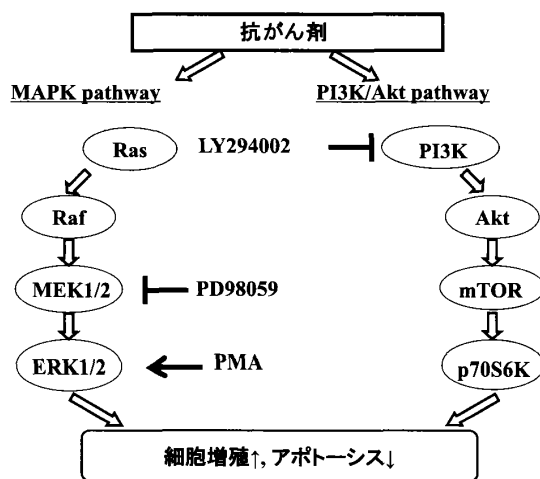
2) 抗がん剤との併用

タキサン化合物や白金製剤はサバイバルシグナルを活性化させる(図1). 抗がん剤との併用効果を期待する場合には, サバイバルシグナルの制御のための増殖因子受容体・シグナル伝達阻害剤との併用効果が注目される. PI3K 経路または MAPK 経路を単独に抑制してもパクリタキセルの感受性には変化はなく, 両経路ともに制御することにより, パクリタキセルの感受性が増強する¹⁾. 一方, シスプラチンでは, MAPK 経路を抑制すると感受性は低下する(図2). また, mTOR 阻害剤と各種抗がん剤との併用効果をみると, パクリタキセルやシスプラチンでは拮抗剤として働き, エトポシドとは相乗効果を示した²⁾(図3). これらの成績は, 抗がん剤との併用に際しては十分な基礎的検討が必要であることを示唆している.

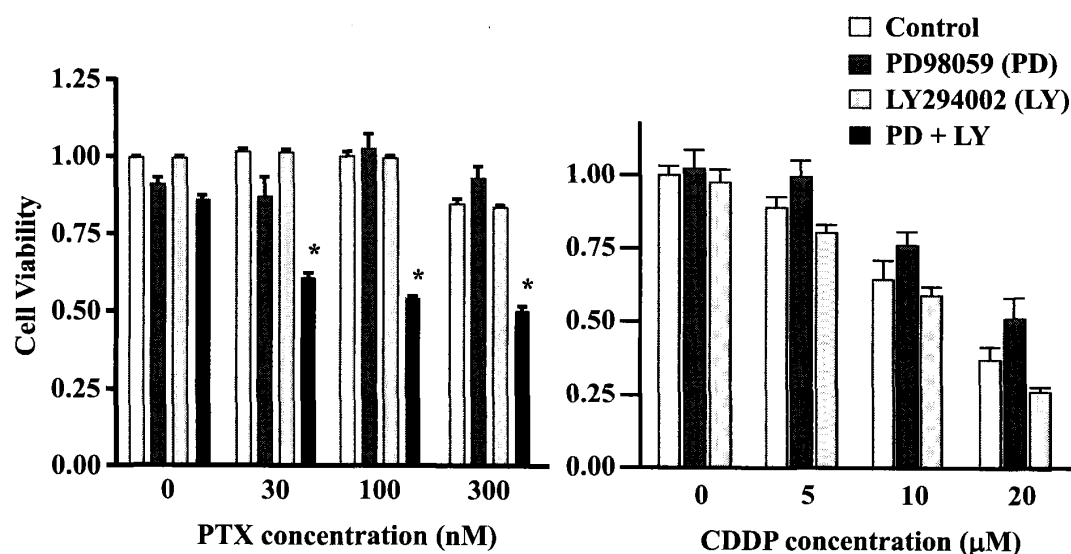
2. 期待される分子標的治療薬

1) VEGF(vascular endothelial growth factor)阻害剤

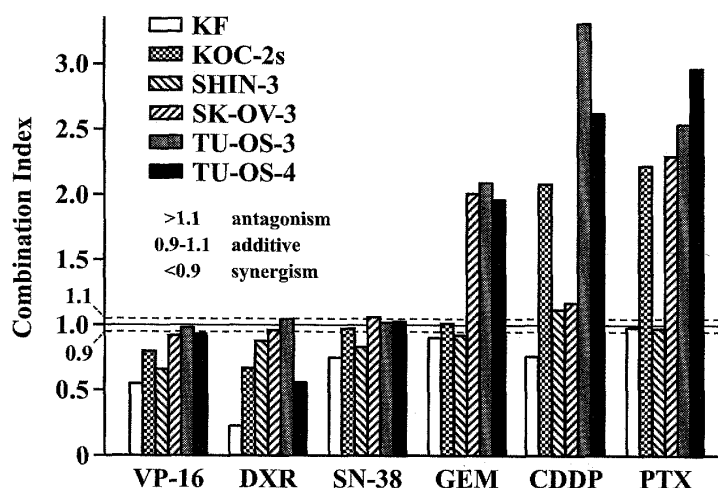
米国婦人科腫瘍グループ(Gynecologic Oncology Group : GOG)の GOG218 試験では, パクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法(TC 療法)と bevacizumab(BEV : 血管内皮増殖因子受容体抗体)との併用化学療法に BEV による維持療法を加えると, TC 療法に比して無増悪生存期間(PFS)の有意な改善を認めた. 2010年の欧州臨床腫瘍学会(ESMO)において ICON-7の第一報が報告され, TC 療法と BEV との併用療法→BEV 維持療法が TC 療法に比して PFS を有意に延長することが示された. 2011年の ASCO では, 全生存期間(OS)に関する中間サブセット解析の結果が報告され, 本試験対象患者の



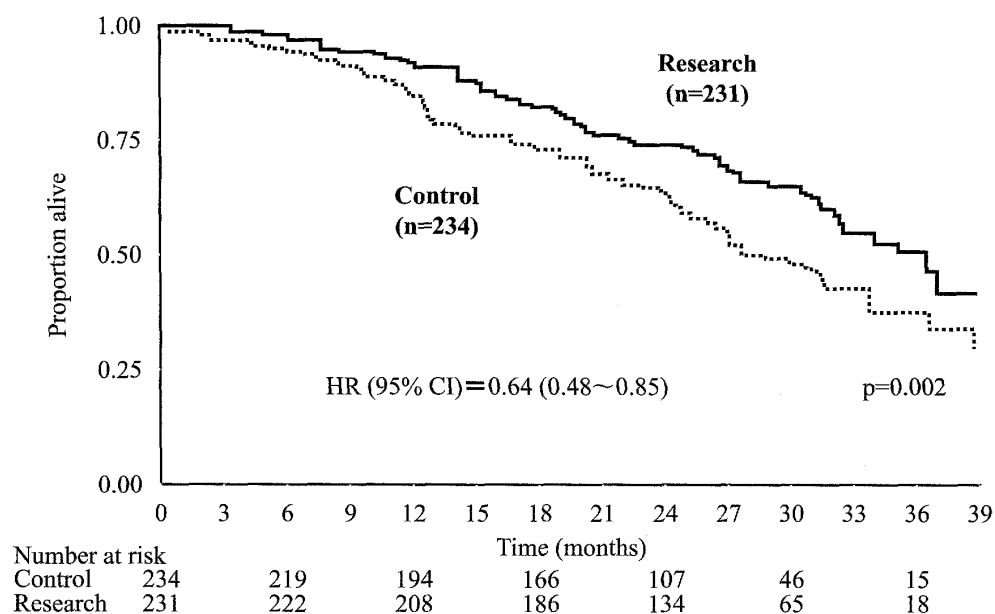
(図1) 抗がん剤と細胞増殖



(図2) MEK・PI3K 阻害剤添加と感受性



(図3) mTOR 阻害剤と各抗がん剤との併用効果

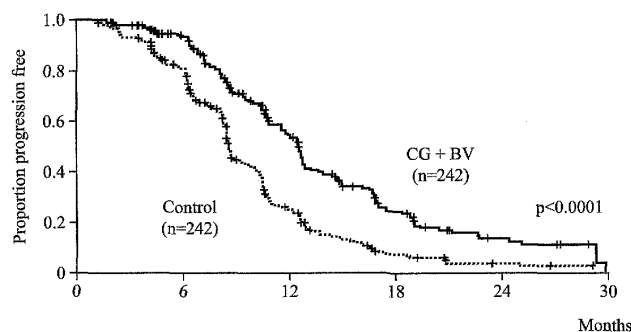


(図4) ICON7 におけるハイリスク群の OS

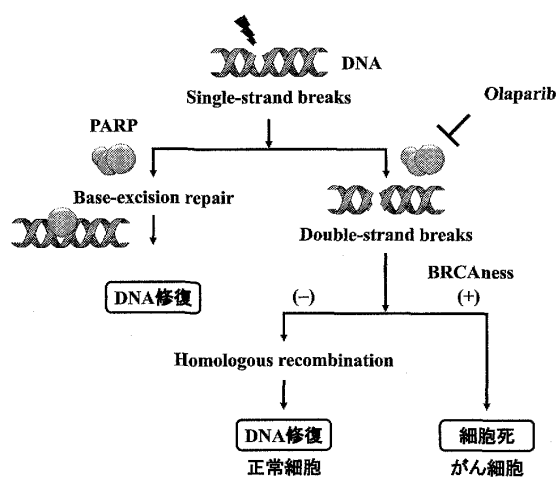
30%を占めるⅢ期の1.0cm以上の残存腫瘍を有する Suboptimal 群とⅣ期症例(High-risk 群)では, TC+BEV→BEV 維持療法が TC 療法に比して有意な OS の改善を示した(図4)。

一方, Low-risk 群では TC+BEV→BEV 維持療法と TC 療法との差はみられなかった。白金製剤感受性再発卵巣癌484例を対象としてゲムシタピン(GEM)・カルボプラチン併用化学療法(GC 療法)における BEV の追加意義を検討した第Ⅲ相試験(OCEANS)の結果, GC+BEV→BEV 維持療法は GC 療法に比して有意な PFS の延長(4.0カ月)を示した(図5)(ASCO2011 #5007)。これらの成績から, 卵巣癌では, High-risk 症例や白金製剤感受性再発例が BEV の適応となることが示唆される。

一方, 費用対効果の観点からみると, GOG218試験の成績では, BEV による維持療法を行うと PFS を3.8カ月間延長するが, 約900万円(体重60kg, 15mg/kg per cycle, 14 cycles)という高額な薬剤費を要する。また, 化学療法と BEV との併用は明らかに重篤



(図5) OCEANSにおけるPFS



(図6) PARP 阻害剤

な有害反応を増強させる。主な、有害反応は出血(23.5%)、好中球減少(12.2%)、消化管穿孔(7.1%)であり、発現頻度は腫瘍の組織型、BEVの量とは関係せず、タキサンや白金製剤との併用で有意に高くなる(RR=3.49)³⁾。さらに、肺癌と大腸癌以外では、PFSは延長するものの、OSの改善はみられていない⁴⁾。

2) mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤

mTORはPI3K/Aktシグナル伝達経路の下流にあたり、細胞増殖や細胞死を制御している。mTORは有力な標的分子と考えられており、mTOR阻害剤はすでに腎細胞癌に対して臨床応用されている。主な薬物有害反

応は好中球減少症、間質性肺炎などである。子宮体癌の30~50%に異常がみられるPTEN遺伝子はPI3Kを制御し、AKTのリン酸化を抑制してアポトーシスを誘導する。PTEN遺伝子異常によりAKTは活性化されmTORを介して細胞増殖が促進される。したがって、mTOR阻害剤は子宮体癌に対する有効な分子標的治療薬と考えられている。また、卵巣明細胞腺癌に対するEverolimusとTemozolimideの臨床試験も開始される。

3) PARP(poly(ADP-ribose)polymerase)阻害剤 Olaparib

PARPは一本鎖DNA鎖切断時の修復に関与する。PARP阻害剤は二本鎖DNA鎖切断修復に関与するBRCA経路が欠損したがん細胞に細胞死を誘導する(図6)。2レジメン以上の化学療法治療歴を有する白金製剤感受性再発High-grade漿液性卵巣癌265例を対象とし、Olaparibの内服維持療法としての有効性を検討した第Ⅱ相無作為化試験の結果、Olaparibによる維持療法群はプラセボ群に比して無増悪生存期間(PFS)の有意な延長(3.6カ月)を示し、増悪のリスクを65%低下させた(ASCO2011 #5003)。本試験ではBRCA遺伝子変異の有無にかかわらずPFSの明らかな改善が示された。Olaparibの毒性としてGrade3以上の貧血(5%)と疲労(7%)、軽度から中等度の悪心・嘔吐などがみられたが、安全性プロファイルは概ね良好であった。Olaparibは白金製剤感受性再発High-grade漿液性卵巣癌に対する簡便、安全かつ有効な維持療法として期待される。

白金製剤感受性初回再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌41例を対象とし、GC

療法と iniparib(PARP 阻害剤)との併用療法(GCI 療法)に関する第Ⅱ相試験(ASCO 2011 #5004)では, GCI 療法は奏効率65%と高い抗腫瘍効果を示し, GC 療法に比して明らかな毒性の増強もみられなかった. また, 白金製剤抵抗性初回再発上皮性卵巣癌に対しても GCI 療法は奏効率32%を示した(#5005).

おわりに

分子標的治療薬の基礎的事項と期待される治療について概説した. 今後, がん細胞の特性に基づいた制御因子の検索により新たな分子標的治療薬が次々と開発され, 一般臨床にも近い将来普及することは間違いない. BEV をはじめとする分子標的治療薬の使用に際しては, 費用対効果を考慮し, 同時に予期せぬ薬物有害反応の出現に留意しなければならない. そのために, 遺伝子発現情報に基づいた対象患者や薬剤の選択が求められる.

《参考文献》

1. Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, et al. Simultaneous inhibition of the mitogen-activated protein kinase kinase and phosphatidylinositol 3'-kinase pathways enhances sensitivity to paclitaxel in ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 2007; 98: 2002—2008
2. Itamochi H, Oishi T, Shimada M, et al. Inhibiting the mTOR Pathway Synergistically Enhances Cytotoxicity in Ovarian Cancer Cells Induced by Etoposide through Upregulation of c-Jun. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4742—4750
3. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487—494
4. Ocaña A, Amir E, Vera F, et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: similar results but different conclusions. *J Clin Oncol* 2011; 29: 254—256