

表3 食道癌に対するタキサン系抗癌剤

報告者	国	抗癌剤	組織型	n	奏効率	line	報告年	論文
Ajani ⁵¹⁾	USA	paclitaxel	SCC/Adeno	50	32 %	1st	1994	JNCI
Metges ⁵²⁾	France	docetaxel	SCC/Adeno	25	28 %	2nd	2001	Proc ASCO
Heath ⁷⁾	USA	docetaxel	Adeno	22	18 % 0 %	1st 2nd	2002	Invest New Drugs
Muro ⁵³⁾	Japan	docetaxel	SCC	49	36 % 16 %	1st 2nd	2004	Ann Oncol
Kato ⁵⁴⁾	Japan	paclitaxel	SCC	52	44 %	2nd	2010	Cancer Chemother Pharmacol

癌)いずれにおいても、また、全身化学療法としてあるいは放射線療法前の導入化学療法として、3剤併用のTaxotere+CDDP+5FU療法が2剤併用のCDDP+5FU療法を明らかに上回る有効性が確認されたわけである。標準治療がCF療法である食道癌においても同様の治療戦略で効果増強の可能性が期待される。日本臨床試験グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)食道がんグループにおいて、この3剤併用療法の臨床試験が進行中もしくは計画中である。すなわち、切除不能進行・再発食道癌を対象にした全身化学療法として(JCOG 0807)、そして、切除可能症例における術前化学療法としてのTCF療法である。はたして、10数年もの長期間にわたりCF療法以外に有望な1次治療がなかった食道癌領域に、風穴を開ける結果が得られるのか否か、期待して待ちたい。

5. TS-1 導入の可能性

我が国において、胃癌や頭頸部癌などの既承認薬であるTS-1の食道癌への効果の可能性が期待されているが、現在までのところ未承認のため使用の目処は立っていない。JCOG 消化器がん内科グループ(現食道がんグループ)ではTS-1の食道癌への適応承認を目指して、臨床病期II, III食道癌を対象にTS-1+CDDP療法と放射線照射併用の第I-II相試験が医師主導試験(JCOG 0604)の形で進行中である。胃癌では従来のCF療法を上回る奏効率を誇り、我が国の胃癌の標準治療となっているTS-1+CDDP療法の食道癌領域でのブレイクスルーを期待し

たい。

6. 分子標的治療薬の可能性

近年様々な癌種で注目を集めている分子標的治療薬であるが、我が国で多い扁平上皮癌のいわゆる食道癌領域において臨床導入されている薬剤は現在までのところ皆無である。それでも近年、徐々に開発が進められている。まず、EGFR(HER1)を標的にした薬剤が注目される。チロシンキナーゼ阻害薬である gefitinib (IressaTM)や erlotinib (TarcevaTM)、EGFR 抗体薬である cetuximab (ErbixTM), panitumumab (VectibixTM)などでその有効性が期待される。すなわち、全身化学療法としてあるいは化学放射線療法として、CF療法などの化学療法に付加させることでの腫瘍縮小効果増強、PFSやOSの延長が期待される。頭頸部癌では放射線照射に cetuximab を付加させる群と放射線照射単独群との比較試験が報告され、局所コントロール率、OS いずれも cetuximab 群が有意に良好な結果が報告された¹³⁾。当然のことながら、この放射線増感作用と実際の治療成績向上がアジア人に多い食道扁平上皮癌においても再現できる可能性が高いものと期待される。全身化学療法としては、ドイツのAIOのグループが cetuximab+CF vs CF の第II相比較試験 (OESOTUX trial) の有望な結果を報告し¹⁴⁾ (図2)、今後の展開が期待される。

食道胃接合部癌に高頻度に発現している HER2 タンパク陽性胃癌を対象にした ToGA 試験が報告され、標準的化学療法(CF/cisplatin+Xeloda)

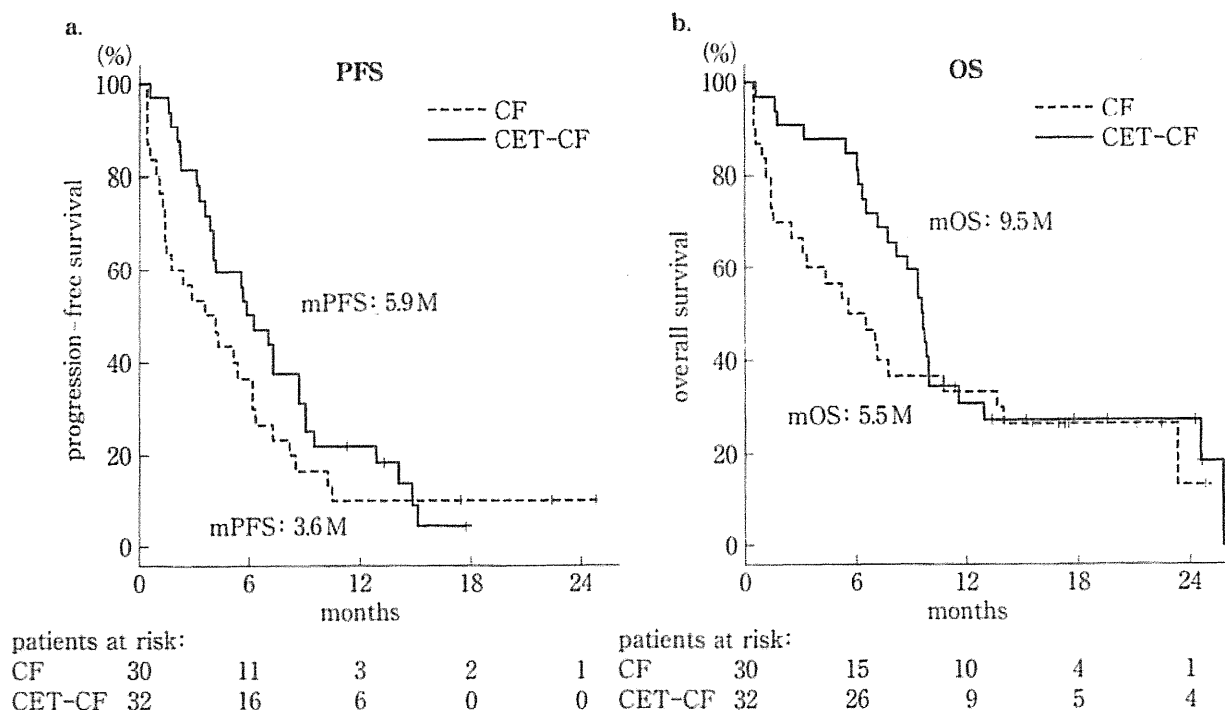


図2 食道扁平上皮癌に対する cetuximab+CF 療法 vs CF 療法の第II 相比較試験
(文献¹⁴⁾より引用)

に trastuzumab (Herceptin™) を付加させる治療法の有用性が確認された¹⁵⁾。今後臨床導入されて、食道癌の中でも欧米に多く、近年我が国でも患者数が増加している食道胃接合部癌において、ブレイクスルーの起爆剤となることが期待される。

angiogenesis 関連として、既然大腸癌と肺癌で臨床導入されている VEGF 抗体薬の bevacizumab (Avastin™) が注目される。本剤を進行・再発例や局所進行型の食道癌を対象に化学療法あるいは化学放射線療法に併用させた臨床試験が数多く行われており、その成果が期待される。また、IMC-1121B などの VEGFR 抗体薬や VEGFR 阻害を含むマルチキナーゼ阻害薬などの食道癌への応用も期待されており、今後とも注視していきたい。

7. 今後の課題と展望

先述したように、薬物療法の治療開発は、根治不能の遠隔転移例に対する治療成績の向上のみにとどまらず、術前治療としての手術成績向上、放射線照射との併用による化学放射線療法

の治療成績向上などに寄与しうる。つまり、食道癌の全 Stage にわたる波及効果が期待できるわけである。それゆえ、予後の厳しい食道癌治療の成績向上のためには、積極的に薬物療法を開発していく必要がある。基準治療である CF 療法は一定の有効性は認めるものの、決して十分満足できる治療とは言い難い。従来の治療法ではミゼラブルであった GIST、大腸癌、腎細胞癌、慢性骨髄性白血病など、あるいはある特定の遺伝子異常をもった肺癌などでは、近年開発された分子標的治療薬の導入によって、大幅な治療成績向上をもたらした。食道癌領域においてもその可能性が十分あるのではなかろうか。そのためには、食道癌の発生・発育・進展に深くかわる分子・タンパクレベルのメカニズムを解明するような基礎研究が重要な鍵を握る。ターゲットを明らかにして創薬を進めていく基礎研究者の地道なたゆまぬ努力、有望な新薬を積極的に臨床試験に導入していく製薬企業の度量と見識、適確かつ迅速に臨床試験を遂行し実地臨床に応用していく臨床医の経験と能力が強く求められる。

今後の展望として、扁平上皮癌が大多数を占める点など食道癌を取り巻く状況が似通っているアジアの国々が一致団結して Asian trial を組むなど、グローバルな臨床試験展開を行っていく治療開発が望まれる。

■ 文 献

- 1) Hayashi K, et al: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group(JEOG) Trial(JCOG 9407). *Jpn J Clin Oncol* 31: 419-423, 2001.
- 2) Muro K, et al: A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group(JCOG) Trial(JCOG 9905). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 1112, 2003.
- 3) Mauer AM, et al: Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 16: 1320-1325, 2005.
- 4) Cunningham D, et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358: 36-46, 2008.
- 5) Ajani JA, et al: Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86: 1086-1091, 1994.
- 6) Metges JP, et al: Docetaxel(DOC) as a second line chemotherapy in metastatic esophageal cancer (MEC): a French Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 160a, 2001.
- 7) Heath EI, et al: Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs* 20: 95-99, 2002.
- 8) Muro K, et al: A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15: 955-959, 2004.
- 9) Kato K, et al: A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 67: 1265-1272, 2011.
- 10) Van Cutsem E, et al: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991-4997, 2006.
- 11) Vermorken JB, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1695-1704, 2007.
- 12) Posner MR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1705-1715, 2007.
- 13) Bonner JA, et al: Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-578, 2006.
- 14) Lorenzen S, et al: Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 20: 1667-1673, 2009.
- 15) Bang YJ, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer(ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010.

VIII

食道癌の治療

他科領域の癌にみる集学的治療

食道癌

室 圭*

Kei MURO

● Key Words ● 集学的治療, 食道癌, esophagogastric cancer, 薬物療法 ●

はじめに

食道癌は消化器領域の悪性腫瘍の中でも予後不良で根治困難な癌の1つである。2007年度のわが国の食道癌の死亡者数は11,669人であり、7番目に多い癌である。わが国の食道癌の90%以上が扁平上皮癌であり、腺癌は数%に過ぎない。最近腺癌の報告が多くなっているが、少なくとも統計学的には腺癌増加傾向は明らかになっていない。一方、欧米では近年、食道扁平上皮癌が減少し腺癌が急増している。特にアメリカでは食道癌症例の70%を腺癌が占めている状況であり、これは肥満の増加、それに伴う逆流性食道炎・バレット食道の増加に起因していると考えられている。

このような状況ゆえに欧米では、食道癌と胃癌をesophagogastric cancerとして一括りにした治療開発が主体となってきたおり、扁平上皮癌である食道癌と、腺癌である胃癌を明確に区別して治療体系を構築しているわが国とは大きな隔たりがある。また、基本となる手術成績は、概して日本の成績は欧米に比し良好である。

以上のように、同じ食道癌であってもわが国と欧米ではそのバックグラウンドが大きく異なっている状況である。食道癌の手術療法はもとより、食道癌に対する化学療法、化学放射線療法に関しても、わが国と欧米のデータを同一視することは困難である。このことから、多くのエビデンスを発信している欧米の臨床試験データを十分参考にしつつも、わが国独自の臨床試験やわが国と同じ状況下にあるアジアでの臨床試験が極めて重要に

表1 食道癌に対する薬物療法開発のねらい

1. 遠隔転移例に対する症状緩和、延命効果を期待
2. 術前・術後化学療法として用いて、無再発生存期間や生存期間の延長を期待
3. 放射線照射と同時併用させて、化学放射線療法の治療成績向上を期待
 - 根治目的化学放射線療法として行いCR率向上、生存期間延長を期待
 - 術前化学放射線療法として行い切除率向上、生存期間延長を期待

なってくる。

I. 食道癌に対する薬物療法の目的

食道癌に対する薬物療法には、

- 1) 遠隔転移を有する症例に対する症状緩和や延命を目的とした全身化学療法
- 2) 根治切除率の向上と生存成績向上を目指した術前・術後の化学療法
- 3) 切除可能例対象にした根治目的の化学放射線療法あるいは術前の化学放射線療法

以上3つに大別される(表1)。このように、食道癌集学的治療において、薬物療法(化学療法)が重要な鍵を握っている。

II. 各ステージにおける手術、化学療法、化学放射線療法の位置づけ

表2に新しい第7版のUICC-TNM分類に基づく各ステージ別の至適治療法を示した。実際には、わが国と諸外国、あるいは施設の違いによる各治療のウエイトの差や偏りはみられるものの、絶対の治療法というものは存在せず、手術療法や化学放射線療法を軸とした集学的治療が行われて

* 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市中千種区鹿子殿1-1

表 2 UICC-TNM 分類 (第 7 版 2009 年度版) に基づく治療法の選択

stage	T	N	M	Treatment
0	Tis	N0	M0	→ ✓ EMR ✓ surgery ✓ chemoradiotherapy
I A	T1	N0	M0	
I B	T2	N0	M0	
II A	T3	N0	M0	✓ Surgery (+Chemotherapy) ✓ Chemo (radio) therapy+Surgery ✓ Chemoradiotherapy (+Salvage Surgery)
II B	T1, 2	N1	M0	
III A	T4a	N0	M0	
	T3	N1	M0	
	T1, 2	N2	M0	
III B	T3	N2	M0	✓ Chemoradiotherapy ✓ Chemotherapy (+Surgery)
III C	T4a	N1, 2	M0	
	T4b	any N	M0	
	any T	N3	M0	
IV	any T	any N	M1	→ ✓ Chemo (radio) therapy

いるのが現状である。日本臨床試験グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) における臨床試験の結果、現在のわが国における標準的治療は術前化学療法 (後述する CDDP+5-FU 療法を 2 コース) を行った後に 2~3 領域のリンパ節郭清を伴う根治切除術 (JCOG 9907) であり¹⁾、それより若干治療成績の劣る根治的放射線療法は治療オプションとしての位置づけである (JCOG 9906)²⁾。

表 2 で着目すべきは、すべてのステージにおいて薬物療法が入ってきていることである。食道癌全体の治療成績向上には、どういう治療法をどの場面でどういう順番で行うべきかという戦略開発が重要なポイントである。加えて、有望な全身化学療法の開発が手術不能進行・再発食道癌のみならず、手術可能食道癌の術前化学療法や根治的放射線療法の治療成績向上にも寄与しうること、つまり、すべてのステージにおいて、他癌種より成績の悪い予後不良の食道癌治療の成績向上のために、有望な化学療法の開発が必要不可欠であることを強く認識すべきである。

以上のことから、食道癌治療においては、手術、放射線、抗癌剤のどれもが重要であり、これらを組み合わせた集学的治療が必須である。つまり、外科医、放射線治療医、腫瘍内科医による集学的

治療をまさに実践している、他領域にはあまりみられない癌種といえる。

III. シスプラチン (CDDP) +5-フルオロウラシル (5-FU) 療法

CDDP+5-FU (CF) 療法³⁾が遠隔転移例および術後再発例に対する標準的治療 (基準治療) の位置づけである。遠隔転移例にとどまらず、化学放射線療法においても CF 療法+放射線治療の同時併用療法が標準的治療として位置づけられている。現在のわが国の標準的用量は、全身化学療法としては、CDDP day 1 80 mg/m²点滴静注、5-FU days 1~5 800 mg/m² 5日間持続点滴静注を 4 週間間隔で行う方法である。また、根治的放射線療法としては、CDDP day 1 70~75 mg/m²点滴静注、5-FU days 1~4 700~1000 mg/m² 4日間持続点滴静注を 4 週間隔で 2 コース行い、放射線を予定休止を入れずに 50.4~60 Gy 照射する、という方法である。プラチナ製剤+フッ化ピリミジン系薬剤の組み合わせは長年にわたり食道癌治療の中心的な役割を担っており、現在もこれらの誘導体 (ネダプラチン、オキサリプラチンなど) を用いた治療開発が行われている。

表 3 食道癌に対するタキサン系抗癌剤

報告者	国	抗癌剤	組織型	n	奏効率	line	報告年	論文
Ajani ⁴⁾	USA	Taxol	ScC/Adeno	50	32%	1st	1994	JNCI
Metges ⁵⁾	France	Taxotere	ScC/Adeno	25	28%	2nd	2001	Proc ASCO
Heath ⁶⁾	USA	Taxotere	Adeno	22	18% 0%	1st 2nd	2002	Invest New Drug
Muro ⁷⁾	JAPAN	Taxotere	ScC	49	36% 16%	1st 2nd	2004	Ann Oncol
Tahara ⁸⁾	JAPAN	Taxol	ScC	52	44%	2nd	2009	ASCOGI

IV. タキサン系抗癌剤, 3 剤併用療法

1. タキサン系抗癌剤単独療法

上記以外で食道癌に有望な薬剤として, タキサン系抗癌剤〔タキソール (Taxol), タキソテール (Taxotere)〕が挙げられる。表 3 に単剤での主な治療成績を示したが, 単剤であれば CF 療法後の 2nd line としての有用性が期待できる。わが国で weekly Taxol の治験を行い, かなり良好な成績が得られた⁸⁾(表 3) が, 承認が得られず, CF 療法後の 2nd line としてタキソテールが繁用されている。わが国において, タキソテール 70 mg/m² の 3 週 1 回投与のスケジュールで第 II 相臨床試験が行われ, 20% の奏効率を認めた⁷⁾が, とくに化学放射線療法後の症例での投与は骨髄抑制に十分な注意が必要である。

2. 3 剤併用療法

最近, 胃癌, 頭頸部癌など複数の癌種で CF 療法にタキサン系抗癌剤であるタキソテールを付加させた TCF (TPF) 療法の有用性に関する試験結果が相次いで報告されている。遠隔転移を有する進行胃癌を対象とした TCF (Taxotere+CDDP+5-FU) vs CF (CDDP+5-FU) の比較試験 (TAX 325) では, 奏効率, 無増悪生存期間 (PFS), 生存期間 (OS) いずれも TCF 群で有意に良好な結果が得られた⁷⁾。本試験結果から, TCF 療法は毒性が強く治療対象症例は限られるものの胃癌の新たな標準治療の 1 つとなった。しかし, 最近では欧米中心に TCF 療法の各薬剤の投与量を減量し毒性を軽減させた modified TCF 療法が胃癌領域

で普及しつつある。

また, 切除不能進行頭頸部癌の放射線療法の導入化学療法として TPF (Taxotere+CDDP+5-FU) vs PF (CDDP+5-FU) の比較試験 (TAX 323/EORTC 24971)⁹⁾, 局所進行型頭頸部癌に対する臓器温存を目指した化学放射線療法 (CBDCA+RT) の導入化学療法としての TPF vs PF の比較試験 (TAX324)¹⁰⁾ が相次いで報告され, 両試験とも TPF 群において, PFS, OS の有意な延長が確認された。

以上より, 胃癌 (腺癌), 頭頸部癌 (扁平上皮癌) いずれにおいても, また, 全身化学療法としてあるいは放射線療法前の導入化学療法として, 3 剤併用の Taxotere+CDDP+5-FU 療法が 2 剤併用の CDDP+5-FU 療法を明らかに上回る有効性が確認されたわけである。標準治療が CF 療法である食道癌においても同様の治療戦略で効果増強の可能性が期待される。JCOG 食道がんグループにおいて, この 3 剤併用療法の臨床試験が進行中もしくは計画中である, すなわち, 切除不能進行・再発食道癌を対象にした全身化学療法として (JCOG 0807), そして, 切除可能症例における術前化学療法としての TCF 療法である。果たして, 10 数年のものの長期間にわたり CF 療法以外に有望な 1 次治療がなかった食道癌領域に, 風穴を開ける結果が得られるのか否か, 期待して待ちたい。

V. 今後の課題と展望

先述したように, 薬物療法の治療開発は, 根治不能の遠隔転移例に対する治療成績の向上のみにとどまらず, 術前治療としての手術成績向上, 放

射線照射との併用による化学放射線療法の治療成績向上などに寄与しうる。つまり、食道癌の全ステージにわたる波及効果が期待できるわけである。それゆえ、予後の厳しい食道癌治療成績の向上のためには、積極的に薬物療法を開発していく必要がある。

基準治療であるCF療法は一定の有効性は認めるものの、決して十分満足できる治療とはいえない。従来の治療法ではミゼラブルであったGIST、大腸癌、腎細胞癌、慢性骨髄性白血病など、あるいはある特定の遺伝子異常をもった肺癌などでは、近年開発された分子標的治療薬の導入によって、大幅な治療成績向上をもたらした。食道癌領域においてもその可能性が十分あるのではなからうか。そのためには、食道癌の発生・発育・進展に深く関わるような分子・蛋白レベルのメカニズムを解明するような基礎研究が重要な鍵を握る。ターゲットを明らかにして創薬を進めていく基礎研究者の地道なたゆまぬ努力、有望な新薬を積極的に臨床試験に導入していく製薬企業の度量と見識、適確かつ迅速に臨床試験を遂行し実地臨床に応用していく臨床医の経験と能力が強く求められる。

今後の展望として、扁平上皮癌が大多数を占めている点など食道癌を取り巻く状況が似通っているアジアの国々が一致団結してAsian trialを組むなど、グローバルな臨床試験展開を行っていく治療開発が望まれる。

文 献

- 1) Igaki H, Kato H, Ando N, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *J Clin Oncol* 21 (suppl, abstr) : 4510, 2008.

- 2) Kato K, Muro K, Minashi K, et al : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma ; JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* : 2010 (Epub ahead of print).
- 3) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al : Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus ; a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG 9407). *Jpn J Clin Oncol* 31 : 419-423, 2001.
- 4) Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al : Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86 : 1086-1091, 1994.
- 5) Metges J-P, Hennequin C, Ychou M, et al : Docetaxel (DOC) as a second line chemotherapy in metastatic esophageal cancer (MEC) ; a French Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* : 160a, 2001.
- 6) Heath EI, Urba S, Marshall J, et al : Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs* 20 : 95-99, 2002.
- 7) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15 : 955-959, 2004.
- 8) Tahara M, Fuse N, Kato K, et al : Weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal cancer (EC) previously treated with platinum-based chemotherapy ; Results of phase II study. *Gastrointestinal Cancers Symposium* : 2009.
- 9) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al : Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer ; A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24 : 4991-4997, 2006.
- 10) Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al : Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357 : 1695-1704, 2007.
- 11) Posner MR, Hershock MD, Blajman CR, et al : Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357 : 1705-1715, 2007.

* * *

mTOR 阻害薬

室 圭*

[Jpn J Cancer Chemother 38(1):7-11, January, 2011]

mTOR Inhibitor: Kei Muro (Dept. of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital)

Summary

Mammalian target of rapamycin (mTOR) exists downstream in the PI3K/AKT signal transmission pathway that is constantly activated in many cancers. It regulates translation of mRNA that codes for proteins involved in survival signals, such as for the cell cycle and apoptosis, by phosphorylation of p70S6K and 4E-BP1 that are further downstream. Thus, mTOR promotes cell proliferation and translation. It is also related to the growth and proliferation of cancer vascular endothelial cells. Inhibition of mTOR has been shown to lead to the inhibition of cancer cell proliferation and cancer angiogenesis, which are activated by mTOR, and to have an antitumor effect. In recent years, advances have been made in the development of drugs that target mTOR; that is, mTOR inhibitors. These drugs are being incorporated into the first and second-line therapies as standard treatment for renal cell cancer. The usefulness of mTOR has also been shown in pancreatic neuroendocrine tumor. The next task is to discover a clinically effective biomarker that predicts effect and toxicity of mTOR. **Key words:** PI3K/AKT/mTOR pathway, Rapamycin, Temsirolimus, Everolimus, **Corresponding author:** Kei Muro, Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan

要旨 mTORは、多くの癌で恒常的に活性化しているPI3K/AKTシグナル伝達経路の下流に存在し、さらに下流にあるp70S6Kと4E-BP1をリン酸化することにより、細胞周期やアポトーシスなどの生存シグナルにかかわる蛋白質をコードするmRNAの翻訳を調節している。つまり、mTORが細胞増殖・翻訳を促進している。また、癌血管内皮細胞の成長や増殖にも関連している。mTORを阻害することで、mTORによって活性化された癌細胞の増殖や癌血管新生を阻止することになり、抗腫瘍効果をもたらすことが明らかとなった。近年、癌領域において、mTORを標的にした治療薬、すなわちmTOR阻害薬の開発が進んでいる。腎細胞癌では標準治療としてファーストライン、セカンドライン治療に組み込まれている。また、膵の神経内分泌腫瘍においてもその有用性が明らかとなってきた。今後は効果や毒性を予測する臨床的に有用なバイオマーカーの発見が課題である。

はじめに

mTORは“mammalian target of rapamycin”の略称であり、「哺乳類のラパマイシン標的蛋白質」と日本語訳される。イースター島（現地名Rapa Nui）の放線菌由来のマクロライド系の抗生物質であるrapamycin (Sirolimus)は従来免疫抑制剤として知られ、実際、臓器移植の免疫抑制剤として、また冠動脈の溶出ステントの薬剤として臨床応用されている。mTOR阻害薬はこのrapamycinの誘導体である。mTORの分子構造と機能、mTORのシグナル伝達経路に関する詳細な解説は次項以降に譲るとして、癌においてはmTORの活性化によ

り癌細胞の増殖、アポトーシスの抑制、血管新生などが亢進し、腫瘍の増大・転移促進の方向に向かうことが明らかになってきた。その活性を阻害する薬剤としてmTOR阻害薬が、わが国ではすでに腎細胞癌で承認されており、最近、膵の神経内分泌腫瘍でその有用性が明らかとなった。その他、マントル細胞リンパ腫、胃癌、乳癌、肝細胞癌、多形膠芽腫などで抗腫瘍効果が示されており、今後の臨床展開が期待されている。

1. 増殖因子受容体下流の生存増殖シグナルとしてのmTOR

増殖因子受容体下流の生存増殖シグナル伝達経路とし

* 愛知県がんセンター中央病院・薬物療法部

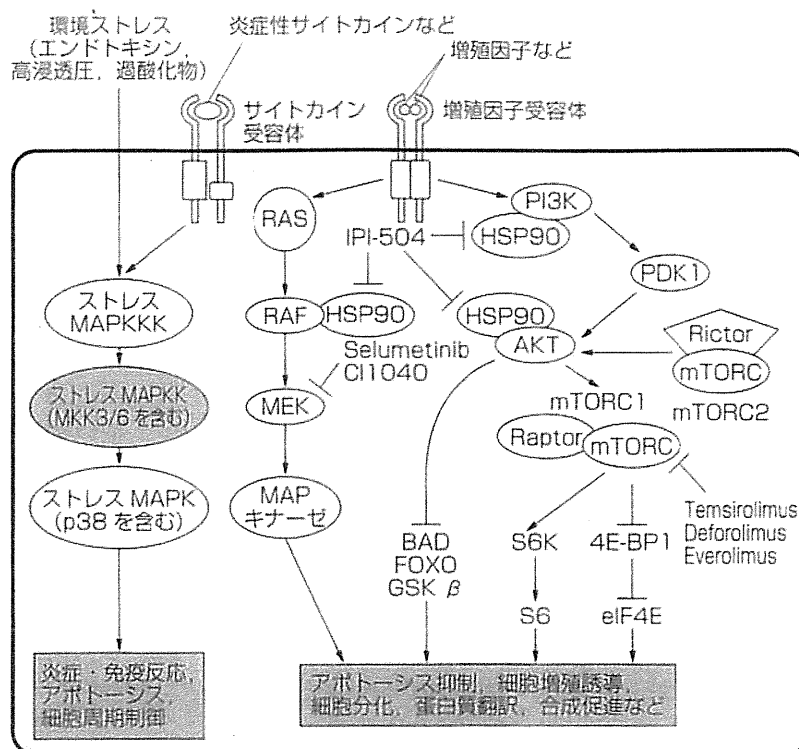


図1 分子標的治療薬の標的とその機能
(文献1)より一部改変)

では、PI3K/AKT 経路と RAS/RAF/MEK/ERK 経路に代表される MAP キナーゼ経路がある (図1)¹⁾。いずれも細胞増殖・生存をはじめとする様々な細胞機能に関与する経路であり、多くの癌細胞で異常活性化が認められている。すなわち、増殖因子やサイトカインなどによって各々の受容体が活性化され、それが細胞内の PI3K/AKT 経路や MAP キナーゼ経路が活性化することにつながっている。また、PI3K/AKT 経路ではこの経路を負に制御する癌抑制遺伝子産物である PTEN が約半数の癌で変異・欠失しているために、多くの癌種で異常活性化が起きている。さらに MAP キナーゼ経路では、RAS や RAF の変異による異常活性化などが知られており、多くの癌種で活性亢進が報告されている。mTOR は 290 kDa に及ぶ巨大な蛋白質であり、PI3K 関連キナーゼファミリーに属するセリン/スレオニンキナーゼである。上述したように、PI3K-AKT-mTOR シグナル伝達はいくつかの癌において活性化されており、細胞増殖や細胞死からの回避をもたらすため、この経路上の因子は癌治療の標的分子として注目されている。mTOR は AKT によってリン酸化されることで直接的に活性化されるだけでなく、AKT による TSC1 (結節性硬化症複合体 1: tuberous sclerosis complex 1) を介した TSC2 の不活性化によりその阻害が解除され、間接的にも活性化される (図2)²⁾。

II. mTOR の分子構造と機能・役割

mTOR は、真核生物で高度に保存されている 2549 アミノ酸からなるセリン/スレオニンキナーゼである。rapamycin は細胞質内の蛋白質である FKBP12 と複合体を形成し、mTOR 蛋白質の FRB ドメインに結合して活性を阻害する。2002 年、mTOR は相互排他的な二つの複合体を形成していることが明らかとなった³⁾。一つは、Raptor を構成因子にもつ rapamycin 感受性の mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) であり、二つ目は rictor を構成因子にもつ rapamycin 非感受性の mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2) である。mTORC1 は、栄養素、増殖因子、低エネルギーに関連したシグナル伝達系の中心であり、S6K や 4E-BP1 などをリン酸化することで、細胞増殖や蛋白質翻訳・合成、リボソーム生合成を促進する。mTORC2 は AKT の 473 番目のセリン残基をリン酸化することで、PI3K/AKT 経路を介した細胞の生存増殖シグナルにかかわる。mTORC2 の機能は以前から探し求められていた機能であり、308 番目のスレオニン残基をリン酸化する PDK1 というキナーゼの名前から、473 番目のセリン残基リン酸化酵素は PDK2 と仮に呼ばれていた。近年、Sarbasov らの解析により、それが mTORC2 であると判明したのである⁴⁾。この結果から mTOR は、蛋白質の翻訳や合成といったこれまでに知られていた機

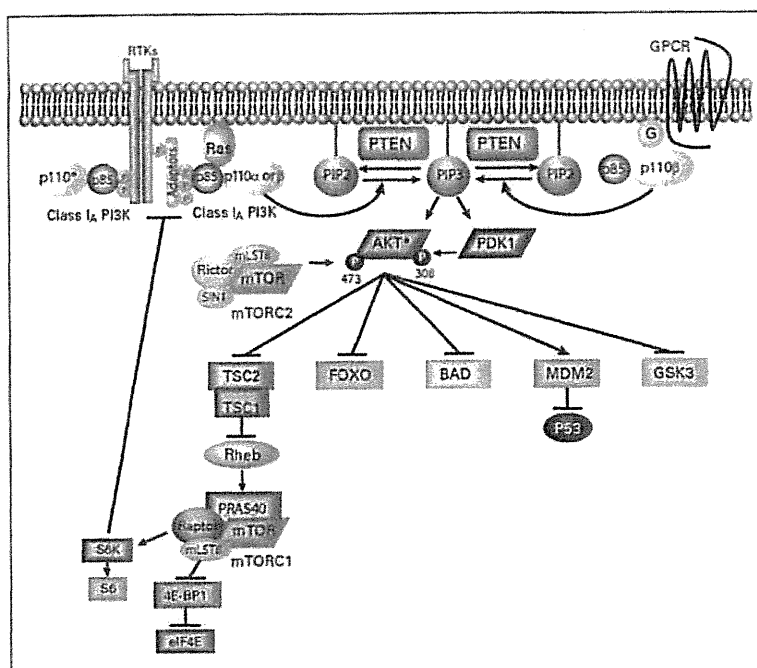


図 2 PI3K のシグナル伝達経路 (mTORC1 と mTORC2)
(文献 2) より一部改変)

能だけでなく、PI3K/AKT 経路を介した細胞の生存増殖シグナルなどにもかかわることが明らかになった。

以上をまとめると、mTORの活性はアミノ酸などの栄養因子、インスリンなどの増殖因子、AMPレベルなどの細胞内エネルギーレベル、低酸素状態といった主に四つのシグナルにより制御されている。インスリンシグナルの下流で作用し、p70S6 キナーゼ (S6K) や 4E-BP1などをリン酸化することで細胞増殖・翻訳を促進する。さらに、低酸素ストレスシグナルや AMP キナーゼの下流としても作用し、低酸素や細胞内エネルギー状態依存的に活性が制御されている。癌との関連では、rapamycinなどのmTOR阻害薬が、p53やPTENといったがん抑制遺伝子産物の変異をもつ癌細胞に対して強い抗腫瘍効果を示すこと、また同時に低酸素誘導性の腫瘍血管新生が制御されることが報告されている。これは、mTORがPTEN変異に伴い活性化するAKTの下流に位置し、これが癌細胞の生存・増殖にかかわっていること、およびmTORが低酸素誘導性のHIF-1(低酸素によって活性化される転写因子: hypoxia inducible factor-1) 活性化の経路の上流に位置して腫瘍周囲の血管新生にもかかわっていることを示している。つまり、mTORは細胞増殖と腫瘍血管新生の両方の分子標的であり、癌の分子標的として極めて有望であることが理解できよう。

Ⅲ. 腎細胞癌における mTOR 阻害薬の臨床試験成績

明細胞型腎細胞癌では, 50~70%に VHL (von Hippel-

Lindau) ががん抑制遺伝子の欠失を認める。VHL は HIF-1 を抑制的に制御することが知られており、また、HIF-1 は転写因子として、VEGF (血管内皮増殖因子: vascular endothelial growth factor) などの多くの血管新生因子の産生を促している。このように明細胞型腎細胞癌では、HIF-1 や VEGF の過剰状態であることが多く、このことが癌血管新生や癌細胞の増殖を促進していると考えられるため、mTOR 阻害薬の効果が期待される。

化学療法未施行、performance status (PS) 不良の腎細胞癌に対する静注薬 temsirolimus (Torisel®) の無作為化比較第Ⅲ相試験 (Global ARCC trial) が行われた。temsirolimus 単独群 (25 mg/週) と temsirolimus (15 mg/週) + IFN- α (6 MU $\times$ 3/週) の併用療法群を IFN- α 単独群 (3~18 MU $\times$ 3/週) と比較する試験デザインで、primary endpoint を全生存期間 (OS: overall survival) として 626 例が登録された。結果は、temsirolimus 単独群が IFN- α 単独群を統計学的に有意に上回る OS (生存期間中央値 [MST]: 10.9 か月 vs 7.8 か月, ハザード比 0.73 [95% CI: 0.58-0.92]) が確認された。temsirolimus + IFN- α の併用群は、IFN- α 単独群と比較して OS の延長を示さず (MST: 8.4 か月 vs 7.8 か月, ハザード比 0.96 [95% CI: 0.76-1.20], $p=0.0069$) (図 3), grade 3, 4 の有害事象は他の 2 群と比較して多い傾向にあった⁵⁾。本試験結果から、temsirolimus 単独療法は化学療法未施行の PS 不良腎細胞癌に対する標準的治療に加えられた。わが国においても、根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して temsirolimus が 2010 年 7 月 23 日

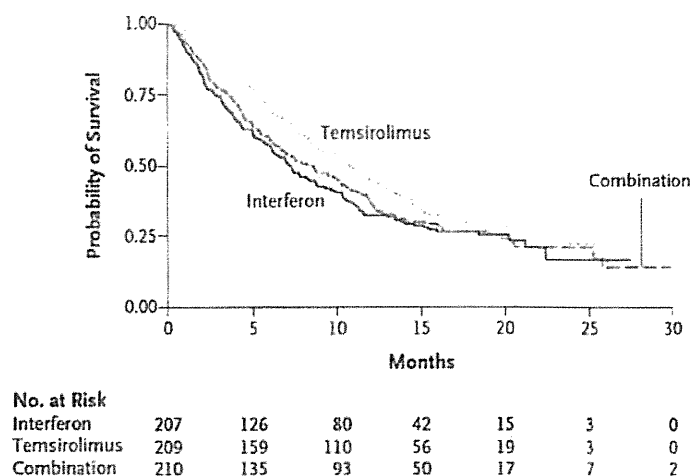


図3 未治療の腎細胞癌に対する temsirolimus の無作為化比較試験
全生存期間（文献5）より一部改変）

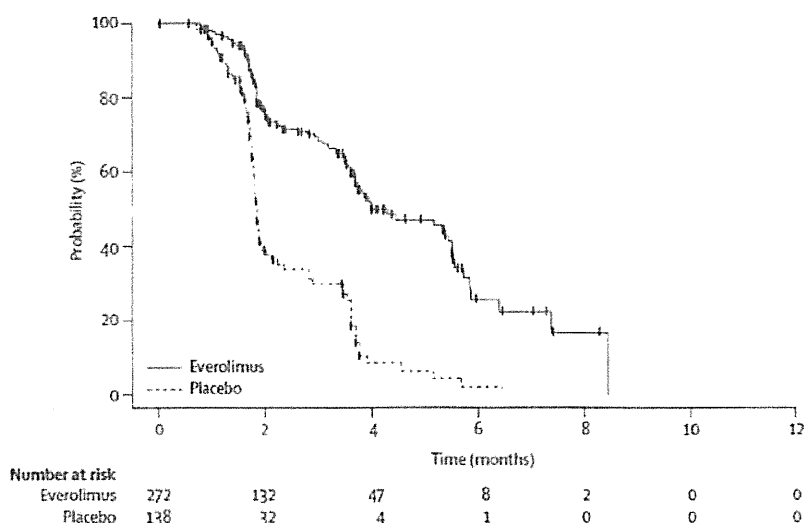


図4 前治療のある腎細胞癌に対する everolimus とプラセボの比較試験
無増悪生存期間（文献6）より一部改変）

製造販売承認となり、9月17日薬価収載された。

一方、everolimus (Afinitor[®]) は経口投与の rapamycin 誘導体である。sunitinib や sorafenib などの VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬の前治療を受けた後に増悪した腎細胞癌に対して、everolimus (1日1回10mg 空腹時内服) とプラセボを比較する二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 (RECORD-1) が施行された。primary endpoint を無増悪生存期間 (PFS: progression free survival) として410例が登録され、everolimus とプラセボは2:1の割合で割り付けられた。2回目の中間解析の結果、everolimus 群はプラセボ群と比較して PFS の有意な延長を示し、試験は有効中止された (PES の中央値: 4.0 か月 vs 1.9 か月、ハザード比 0.3 [95% CI: 0.22-0.40], $p < 0.0001$) (図4)⁶⁾。この試験結果から、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬後のセカンドライン治療として everolimus が標準治療として推奨された。ever-

olimus の主な有害事象として、口内炎、皮疹、全身倦怠感、下痢、間質性肺炎などがある。間質性肺炎は画像所見の異常のみで自覚症状がない場合もある。しかし、免疫抑制剤としての作用があることから感染症の発生には注意が必要である。わが国で everolimus は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」として、2010年1月20日製造販売承認となり、4月16日薬価収載された。

Ⅳ. 腎細胞癌以外の他癌種における mTOR 阻害薬の臨床試験成績

2008年 ASCO (米国臨床腫瘍学会) において、治療抵抗性マントル細胞リンパ腫を対象にした比較的小規模な第Ⅲ相比較試験の結果が公表された。temsirolimus を週1回175mg、3週間投与し、その後週1回75mgを投与する群 (175/75mg 群) と、週1回25mgを投与する群 (175/25mg 群)、医師の選択した薬剤を投与する群 (医

師選択群)の3群に無作為に割り付けられた。結果は、175/75 mg 群が医師選択群と比較して primary endpoint である PFS を有意に延長した (PES の中央値: 4.8 か月 vs 1.9 か月, ハザード比 0.44 [97.5% CI: 0.25-0.78], $p=0.0009$)。

2010 年 ESMO (欧州臨床腫瘍学会) において、進行した肺の神経内分泌腫瘍 (pNET) に対する everolimus 群と、プラセボ群を比較する無作為化二重盲検第Ⅲ相試験 (RADIANT-3) の結果が公表された。低～中間グレードの pNET 患者 410 例が everolimus 群 207 例、プラセボ群 203 例に無作為に割り付けられた。結果は、everolimus 群が primary endpoint である PFS を有意に延長した (PES の中央値: 11.0 か月 vs 4.6 か月, ハザード比 0.35 [95% CI: 0.27-0.45], $p<0.0001$)。

胃癌においても成果がみられた。わが国で前治療が無効となった転移性胃癌を対象にした everolimus の第Ⅱ相 (POC: proof of concept) 試験が行われ、53 例の解析で primary endpoint である腫瘍制御割合 (DCR: disease control rate) が 56.0% (95% CI: 41.3-70.0), PFS 中央値 2.7 か月 (95% CI: 1.6-3.0), OS 中央値 10.1 か月 (95% CI: 6.5-12.1) と良好な治療成績が報告された⁷⁾。この結果を受けて、現在、進行・再発胃癌のセカンドライン、サードラインを対象にして、everolimus 群とプラセボ群を 2:1 割り付けにした二重盲検無作為化比較試験 (GRANITE-1) がグローバル試験として進行中である。633 例の登録予定で everolimus 群の OS における優越性を検証するデザインとして行っている。結果解析が待ち遠しい。

その他、乳癌、肝細胞癌、多形膠芽腫、肺癌、消化管間質性腫瘍、肉腫、前立腺癌、子宮内膜癌など複数の癌種において単剤や抗癌剤、他の分子標的治療薬との併用療法による様々な phase での臨床試験が展開中である。

V. mTOR 阻害薬とバイオマーカー、今後の展望

PI3K/AKT/mTOR 経路の分子シグナル伝達を構成する種々の分子の変異や機能異常と癌の病態生理との関連性が報告されており、mTOR 阻害薬においてもいくつかのトランスレーショナルリサーチが行われている。基礎研究段階であるが、癌抑制遺伝子である PTEN が欠失した細胞株では rapamycin や temsirolimus に高い感受性をもつことが報告されている⁸⁾。また、変異 p53 を

発現する細胞は rapamycin によってアポトーシスが誘導されるのに対し、正常な p53 を導入することによりアポトーシスが回避されることが報告されている⁹⁾。これらの結果は、p53 や PTEN の遺伝子変異の解析結果が感受性の予測因子となる可能性を示唆している。また、臨床検体を用いた検討として、多形膠芽腫の腫瘍組織中の p70S6 キナーゼ (S6K) の高活性が temsirolimus の有効性を示す患者集団を予測し得ることが報告されている。一方で negative な報告があったり、上記に関しても効果予測因子としては不十分であることから、mTOR 阻害薬の効果を予測できるような確定的なバイオマーカーは現在までのところ明らかではない、というのが実情である。有望な薬剤であることに異を唱える余地はないが、今後効果や毒性を予測する臨床的に有用なバイオマーカーの探索・発見が大きな課題であり、これからの展望として抗癌剤や他の分子標的薬との併用療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) 藤田直也: 2 章 細胞内シグナル関連 概論 分子標的治療薬の標的分子、がんの分子標的と治療薬事典 (西尾和人、西條長宏・編), 羊土社, 東京, 2010, p43.
- 2) Courtney KD, Corcoran RB and Engelman JA: The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 28: 1075-1083, 2010.
- 3) Loewith R, Jacinto J, Wullschlegel S, et al: Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol Cell* 10: 457-468, 2002.
- 4) Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al: Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 307: 1098-1101, 2005.
- 5) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-2281, 2007.
- 6) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-456, 2008.
- 7) Doi T, Muro K, Boku N, et al: Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated gastric cancer. *J Clin Oncol* 28: 1904-1910, 2010.
- 8) Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al: mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 8: 249-258, 2001.
- 9) Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al: Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 23: 5294-5304, 2005.

「大腸癌治療ガイドラインの功罪」

—コメント—

室 圭

愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長

元来、診療ガイドラインは、発生頻度の高い高血圧や糖尿病といった慢性疾患に対するものとしてその必要性が提案されていた。いわゆる「がん」の診療ガイドラインの作成については、個々の患者の病態がまちまちなことが少なくなく、わが国独自の高いエビデンスがほとんどないという実情と相まって、その作成は困難であるという意見が大多数を占めていた。

一方、欧米では、1970年代後半からがん診療に関するガイドライン作成の発端ともいえる動きがみられ、その後、現在のシステムチックな体制と合理的なスタイルを、日本よりずっと長い年月をかけて培ってきた。つまり、現在欧米で確立されているがん領域のガイドラインは、長い歴史を経て、さまざまな人々や時代的評価の果ての産物といえる。その点が、この10年で爆発的に種々のがん診療ガイドラインを作成してきたわが国の状況と大きく異なる。近年、欧米のガイドラインを取り巻く状況も複雑化して、多くの問題を抱える状況になっている。それでも欧米が行ってきたガイドラインの作成方法や評価方法など、われわれが学ぶべき点は多い。米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインは、現在、がん治療の指針としては世界で一番有名で、かつ世界で一番広く利用されているものであろう。高邁な理想を掲げ、膨大な情報やエビデンスをまとめ、年に何回も新バージョンを更新するタイムリーな機動力は世界中の信頼を得るに足る素晴らしさであることは誰もが認める。最大限

の情報と必要なエビデンスを過不足なく網羅した専門家集団策定による治療指針であり、実地臨床の現場できわめて有用であることに異を唱えるものはいないであろう。これを十分参考にした上で、日本のエビデンスとコンセンサス、保険体制等も考慮して作成したものが2010年版大腸癌治療ガイドラインである。全身化学療法の治療アルゴリズムに関しては、わが国のガイドラインとNCCNガイドラインは非常に似通っており、あえて日本のガイドラインを作成する意義があるのか、という批判的な意見もある。しかし、欧米と日本では、第Ⅲ相試験の結果など共通のエビデンスこそ有しているものの、それぞれで医療体制、法体制、保険制度などさまざまな点で隔たりが大きく、同一の状況・観点でガイドラインを作成したり、それを医療者や国民に提供したりすることはきわめて困難である。わが国独自のコンセンサスや社会情勢を踏まえた、日本人の日本人による日本人のためのガイドラインはやはり必要と考える。

以上の状況を踏まえて、大腸癌の化学療法に関して、山口氏による『大腸癌治療ガイドラインの功罪』のコメントならびに現在の「大腸癌治療ガイドライン」が包含している問題点と今後の方向性を論じた。

4通り(アルゴリズム上は5通り)の一次治療を列記したことに関して、山口氏はこの点に関してむしろ肯定的に捉えている。氏は、世界のエビデンス、わが国の保険承認を照らし合わせればこの収載の仕方はやむを得ないだろうと論じている。そして、それ

それぞれの治療レジメンに関して、各施設や各医師が、患者の全身状態、腫瘍状況、通院環境、在宅環境、毒性の相違などを勘案して選択すべきであると述べている。私自身、この意見に何の異論もないのだが、実のところ、NCCNガイドラインと同様のこの横並び的な列举の仕方は、ガイドライン作成委員のメンバーの中でも大いに議論された点であった。KRAS野生型といえども抗EGFR抗体薬を一次治療として行うことに関して、横並び列举を肯定的に捉えている山口氏も、ある種の「抵抗感」を感じている。ガイドライン作成委員のメンバーの中でも、横並びではなく特殊な症例だけの推奨治療にとどめるべきではないか、という意見があったのも事実である。確かに比較的楽にできるペバシズマブと比べ、抗EGFR抗体薬は臨床問題となる毒性(皮膚障害)に対して十分なケアが必要となる点、ECOG3200試験以外、二次治療以降のペバシズマブのエビデンスやコンセンサスが乏しいので、なるべくペバシズマブを一次治療として用いた方が有利であると考えられる点、逆に抗EGFR抗体薬では二次治療や三次治療での有効性が明らかな点、等々をかんがみれば、確かにその意見にも同感はできる。しかし、一次治療としてのFOLFOX vs. FOLFIRIでは有意差が出なかった¹⁾が、わが国の実地臨床では一次治療としてFOLFOX/CapeOXが多用されている。つまり、一次治療の70%以上はオキサリプラチンベースとなっており、米国でも同様の傾向である。それは使いやすさ、すなわちオキサリプラチンとイリノテカンの毒性の相違が主要因であると想像される。それでも、エビデンス上、少なくとも生存成績に相違がない点を最大限重視して、ガイドラインではFOLFOX/CapeOXとFOLFIRIを横並びに列举しているのである。果たして分子標的治療薬ではどうか。ペバシズマブ vs. 抗EGFR抗体薬の比較試験は現在on goingであり、現在のところそのエビデンスは得られていない。であるならば、それぞれon/offの試験でonの

有効性が証明されているペバシズマブと抗EGFR抗体薬に差をつけることなどできないのではないか、横並びに列举せざるを得ないのではないか、と私自身は考える。限られたエビデンスの中で治療指針を定めることの限界でもある。

患者を目の前にして、実際の治療を選択するかは、エビデンスやガイドラインをよりどころにして最終的には医師個人の裁量で行うべきものであり、医師・患者間の相談の中で決定されるべきことであり、そこまでガイドラインが規定するものではない、と考える立場である。ガイドラインは決して法律ではなく、あくまでも指針に過ぎないのである。

今後、大腸癌治療ガイドラインに求められることを以下に列举した。これはすべての診療ガイドラインに当てはまることであろう。実現は遠い将来になるかもしれないが、努力目標として掲げていくべきものとする。

(1) ガイドラインの内容に沿って診療が実施された結果、身体的健康状況に応じて利益があるいは不利益をもたらしたのかどうか(医学的診療が正しく提供できているかどうかの評価)。

(2) 同一の臨床効果を得るための診療費用の削減がはかられたのかどうか(医療経済的な評価)。

(3) 作成メンバーに患者代表を組み入れていくための体制、組織作り(患者用ガイドラインの作成)。

最後に、真に信頼性の高いガイドラインであるためには、作成過程や評価過程を詳らかにすること、利益相反を明らかにすることなど、常に透明性の高い体制下での作成が必須であることはいうまでもない。

References

- 1) Tournigand C, André T, Achille E et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 (2): 229-237, 2004

がん薬物療法の現状と今後の展望 —大腸がん，胃がんに関して—

室 圭*

要 旨

- ・近年のがん薬物療法の進歩には目を見張るものがある。
- ・がん薬物療法の進歩の背景には、臨床試験体制の整備、新規抗がん薬による新たな標準的治療の確立、新たな支持療法の導入などがあげられる。
- ・しかし、もっとも貢献度が高いのが、分子標的治療薬の臨床導入であると考える。
- ・効かない、治らない、副作用ばかりが強いなどと忌み嫌われていた従来の抗がん薬治療であったが、標的に対する新たな分子標的治療薬の臨床導入がその状況を一変させ、現在のがん薬物療法による治療成績向上に大きく寄与している。
- ・分子標的治療薬は、近年の分子生物学研究の進歩、標的分子の同定、創薬技術の進歩に下支えされている部分が大である。
- ・分子標的治療薬の代表的なものとして、大腸がんに対するベバシズマブやセツキシマブ、GIST や慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ、HER2 陽性乳がんに対するトラスツズマブ、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌がんに対するゲフィチニブ、エルロチニブ、B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブなどがある。
- ・その他、スニチニブ、ソラフェニブなど、従来の薬物療法ではあまり効果がみられなかった腎がんや肝がんなど各がん種において、多くの分子標的治療薬が標準的治療そのものになったり、標準的治療に組み入れられるようになった。
- ・その一方で高価な薬剤費も看過できない世界的な問題となっている。

はじめに

わが国においてがん患者数は増加の一途をたどり、今では国民の男性の 2 人に 1 人、女性の 3 人に 1 人は生涯のうちがん罹患者、3 人に 1 人はがんで亡くなる時代になった。この数字を単純計算すると、がん罹患者の 3 人に 2 人以上はがんによって死亡している計算になる。国民病ともいえるがんの死亡率を下げするためには、生活習慣の改善による予防、検診などによる早期発見、

治療成績向上の三者が必要である。そのうち、治療成績向上には、手術、薬物療法、放射線治療の代表的な三つの治療法に関して、均てん化の促進、従来の治療の精度向上、新治療技術・薬剤の開発と導入が必要であらう。

近年、薬物療法の進歩は著しいものがある。その背景には、臨床試験体制の整備、新規抗がん薬や分子標的治療薬による新たな標準的治療の確立、制吐薬や抗生剤など効果の高い支持療法の導入などがあげられる。効かない、治らない、副作用ばかりが強いなどと忌み嫌われていた従来の抗

MURO Kei *愛知県がんセンター中央病院薬物療法部〔〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1〕

がん薬治療であったが、標的に対する新たな分子標的治療薬の臨床導入がその状況を一変させ、現在のがん薬物療法による治療成績向上に大きく寄与している。

表 1 は現在のがん種別の薬物療法の有効性の相違(治療目標の相違)を 4 グループに分けたものである(2010 年出版)¹⁾。2000 年出版時²⁾と比べて、この 10 年でカテゴリー分類に大きな相違は認められないが、それでも大腸がんが C 群から B 群に、肝臓がん、脳腫瘍、腎がんが D 群から C 群にそれぞれ「格上げ」されていることがわかる。この変化はこの 10 年の薬物療法の進歩、特に分子標的治療薬の導入の賜物といえる。

分子標的治療薬の代表的なものとして、大腸がんに対するペバシズマブやセツキシマブ/パニツムマブ、GIST や慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ、HER2 陽性乳がんに対するトラスツズマブ、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺腺がんに対するゲフィチニブ、エルロチニブ、B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブなどがある。その他、スニチニブ、ソラフェニブなど、従来の薬物療法ではあまり効果がみられなかった腎がんや肝がんなどのがん種において、多くの分子標的治療薬が標準的治療そのものになったり、標準的治療に組み入れられたりするようになった。

本稿では、大腸がんとうがいの薬物療法の進歩に的を絞って、それぞれのがん種における薬物療法の進歩と今後の展望に関して、特に最近の分子標的治療薬ががん治療成績向上の革新的進歩の一翼を担っている光の部分を中心に、その影の部分にも触れながら解説したい。

大腸がんにおける薬物療法の進歩

大腸がん治療の主軸は外科的切除術であることは衆目の一致するところであるが、切除不能大腸がんでは全身化学療法に頼らざるを得ない。10 年前までは大腸がんにおける抗がん薬といえば 5-fluorouracil (5-FU) しかなく、化学療法では奏効がほとんど期待できないがん種の代表であった。

このような暗黒の時代を経て、最近 10 年で格段の進歩を遂げた。すなわち、イリノテカン

表 1 がん薬物療法の有効性の相違(2010 年)¹⁾

A 群：治療が期待できる	急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(中・高悪性度)、胚細胞腫瘍、絨毛がん
B 群：延命が期待できる	乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫(低悪性度)、慢性骨髄性白血病、骨肉腫、 <u>大腸がん(2000 年の C 群→B 群へ)</u>
C 群：症状緩和が期待できる	軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、脾臓がん、 <u>肝臓がん、脳腫瘍、腎がん(2000 年の D 群→C 群へ)</u>
D 群：効果の期待が少ない	悪性黒色腫、甲状腺がん

(CPT-11 ; FOLFIRI 療法)やオキサリプラチン(L-OHP ; FOLFOX 療法)の新規抗がん薬とここ数年の分子標的治療薬の導入である。治療成績(生存期間中央値)はかつての 12 カ月前後から 24 カ月程度まで大きく延び、大腸がん薬物療法は新しい時代を迎えたといえる。

現在、わが国の大腸がんの臨床で使用されている抗がん薬は 5-FU 系抗がん薬[5-FU+ロイコボリン(LV)、カペシタビン(capecitabine ; Cape), TS-1, UFT+LV], CPT-11, L-OHP の三つである。また、大腸がんで承認されている分子標的治療薬は、抗 VEGF(vascular endothelial growth factor)抗体薬と抗 EGFR(epidermal growth factor receptor)抗体薬の 2 種類があり、前者の代表がペバシズマブ、後者がセツキシマブおよびパニツムマブである。以上三つの抗がん薬と 2 種類三つの分子標的治療薬が大腸がんにおけるキードラッグである。

エビデンスレベルや臨床的意義の高いいくつかの臨床試験やさまざまな臨床状況を勘案した形で、以上の薬物療法を駆使した大腸がん薬物療法のアルゴリズムがガイドラインなどで提唱されている。図 1 はわが国の大腸癌治療ガイドライン 2010 年版における全身化学療法のアルゴリズムを示したものである³⁾。複雑な大腸がんの標準的化学療法をわかりやすく体系化したものであり、実地臨床の治療指針として広く活用されている。

注目すべきは、あらゆるラインのほとんどすべ

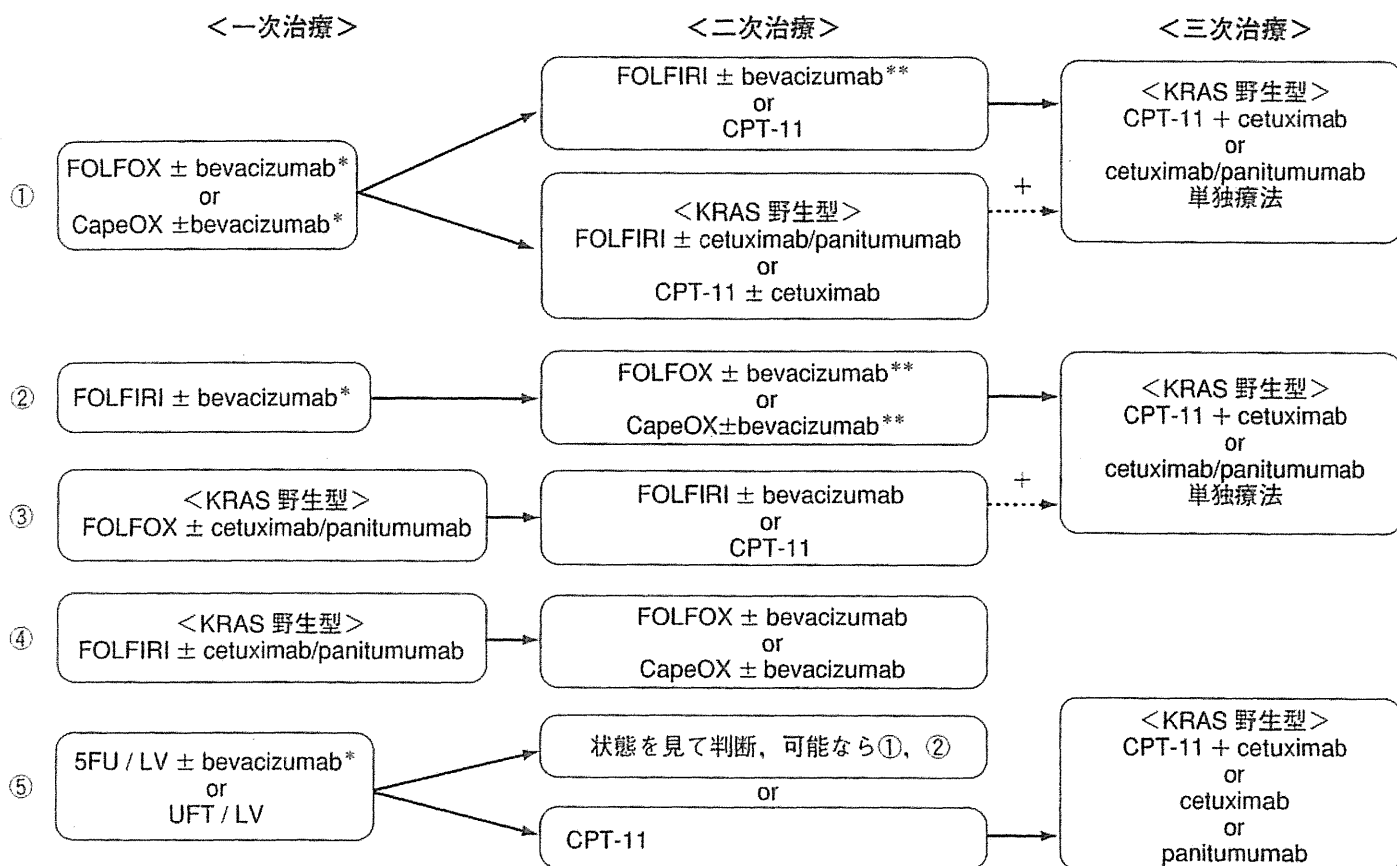


図1 大腸がんにおける全身化学療法のアプローチ³⁾

*：ベバシズマブの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。

**：一次治療においてベバシズマブを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているが CPT-11 や L-OHP の毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でベバシズマブの投与が推奨される。

＋：二次治療までに抗 EGFR 抗体薬を未使用の場合。

での抗がん薬治療レジメンにベバシズマブ、セツキシマブ／パニツムマブの分子標的治療薬が付加されている点である。これら分子標的治療薬の導入と大腸がんの治療成績向上には密接な関係があり、現在の大腸がんの全身化学療法に分子標的治療薬は不可欠なものになっていることを物語っている。今後は新規抗がん薬の開発もさることながら、VEGF や EGFR だけではない新たな標的の探索とそれをターゲットにした新規分子標的治療薬の開発が待たれる。

胃がんにおける薬物療法の進歩

前項では、大腸がんの薬物療法が最近 10 年間で大きく変貌し、成績が向上してきたことを述べたが、では胃がんではどうだろうか？

日本臨床試験グループ(Japan Clinical Oncol-

ogy Group ; JCOG)では切除不能進行・再発胃がんを対象に全生存期間のプライマリーエンドポイントにおいた、初回化学療法のレジメンを比較する第Ⅲ相臨床試験を展開してきた。

図2は1990年代前半に行われたJCOG 9205試験(5-FU 単独療法 vs 5-FU+シスプラチン療法 vs UFT+MMC 療法 [途中から UFT+MMC 療法は脱落])における5-FU 単独群の生存成績と、1990年代後半から2000年代前半にかけて行われたJCOG 9912試験(5-FU 単独療法 vs CPT-11+シスプラチン療法 vs S-1 療法)における5-FU 単独群の生存成績を比較したものである⁴⁾。生存期間に影響を与えうる可能性のある年齢、性、performance status(PS)、肉眼型、組織型、胃切除の有無などを調整してもハザード比0.74(95%信頼区間；0.56～0.99)と明らかにJCOG 9912試験の5-FU 単独群の成績が良好で

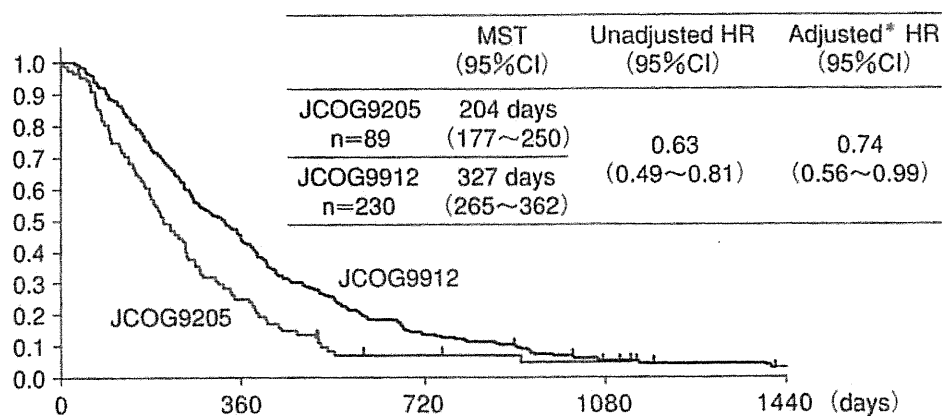


図2 胃がんに対する5-FU単独治療の生存成績の比較⁴⁾

*Adjusted factors were as follows ; age, sex, PS, macroscopic type, histological type, gastrectomy, target lesion, peritoneal metastasis, number of metastatic sites

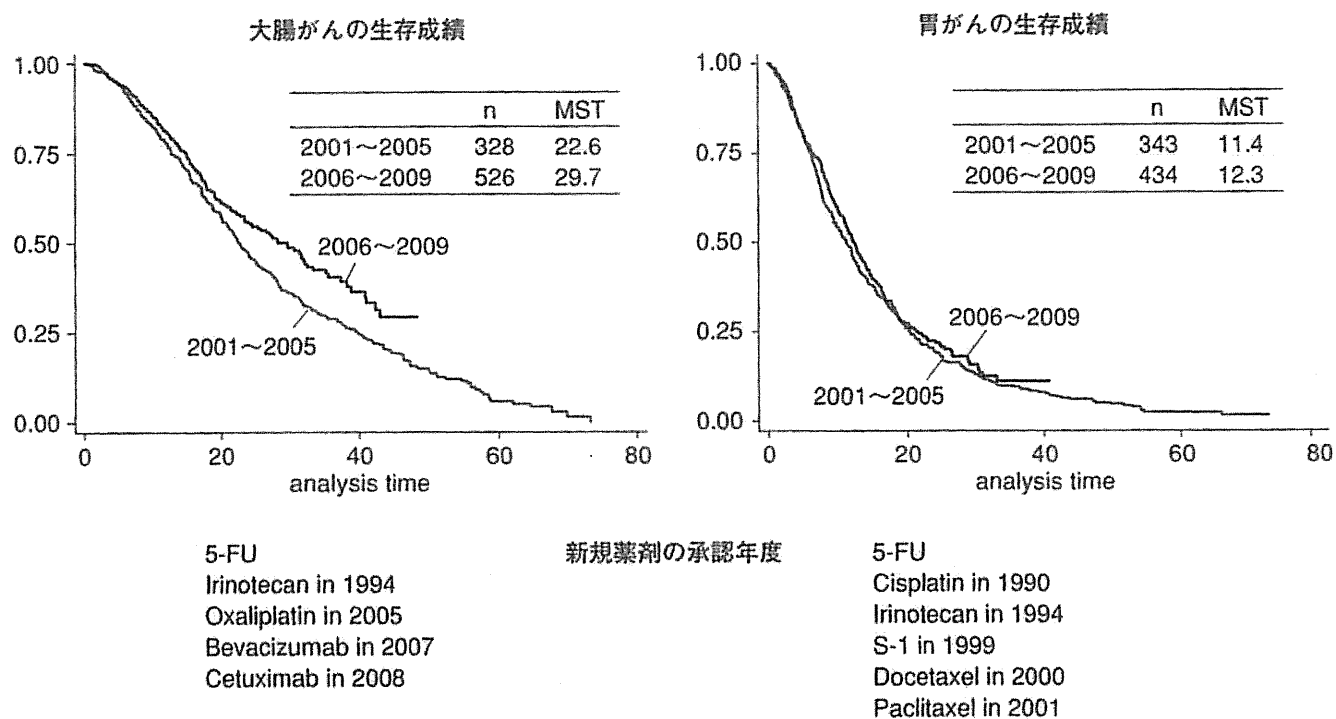


図3 大腸がんと胃がんにおける薬物療法の進歩(愛知県がんセンター中央病院のデータ、2000年以降)⁵⁾

あった。初回治療(一次治療)が同じ5-FU単独であるのにこれだけの生存成績に差がついたのは、二次治療以降の成績が1990年代後半から2000年代前半にかけて大きく延びたからにほかならない。

わが国では胃がんに対する抗がん薬が、1990年代半ばから2000年前後にかけて、CPT-11、S-1、ドセタキセル、パクリタキセルと次々に承認された経緯がある。2000年代以降、こうした新規抗

がん薬が実地臨床現場で広く使われるようになった。つまり、1990年代前半当時と比べて、明らかに胃がんの治療選択肢が増えてきたのである。このことが、特に二次治療以降の治療成績を大きく延ばすことに寄与し、結果、全生存期間延長の主要因になっていると推察される。

図3は当院の実地臨床における大腸がんと胃がんの化学療法の成績を、2000年以降の二世帯(2000年代前半と後半)で比較したものである。大

表2 大腸がん治療レジメン毎の薬剤費(円)

	5-FU Bolus+ci	L-LV	OX/IRI	Bevacizumab	Cetuximab	1 回投与 抗がん薬 /+MTD	1 月当たり 抗がん薬 /+MTD
mFOLFOX6 +BV (5 mg/kg)	7,560	33,308	108,744	149,877		149,612 299,489	299,224 598,978
FOLFIRI +BV (5 mg/kg)	7,560	33,308	44,546	149,877		85,414 235,291	170,828 470,582
sLV5FU2 +BV (5 mg/kg)	7,560	33,308		149,877		40,868 190,745	81,736 381,490
Cetuximab : 450+250 mg/m ²					251,258 ~143,576	251,258 ~143,576	681,986
FOLFIRI+Cetuximab IRI+Cetuximab	7,560	33,308	44,546 44,546		681,986		852,817 771,078

165 cm/55 kg/1.6 m²

腸がんでは 2000 年代前半と比較して後半において、治療成績の向上が認められているのに対して、胃がんでは 2000 年以降の世代間で治療成績の相違はみられていない。つまり、誤解を恐れずにいえば、最近 10 年間で胃がん化学療法はまったく進歩していないのである⁵⁾。1990 年代から 2000 年代前半までの JCOG 9205 と 9912 の時代の比較では、時代間で明らかに胃がん化学療法の予後が改善していたのに、2000 年以降はまったく延びていないという現実を突きつけられ、非常に衝撃的で暗澹たる思いにかられた。

ただ冷静に分析すれば、大腸がんでは 2000 年代後半に L-OHP、ベバシズマブ、セツキシマブなどと次々に新規薬剤が承認されている状況であったのに比し、胃がんでは 2001 年のパクリタキセル以降新薬の承認がみられていないのである(図 3)。治療成績向上には新規薬剤の承認と臨床導入が不可欠なものであり、それがいかに重要であるかを物語っている。

そんななか、胃がんでもひとすじの光明がある。乳がんの化学療法に大きな変革をもたらしてその治療成績向上に寄与した分子標的治療薬、トラスツズマブの臨床導入である。HER2 陽性胃がんは胃がん全体の 15~20%を占めるが、このタイプの胃がんを対象にした ToGA 試験において、従来の標準的化学療法にトラスツズマブを上乗せすることによる明らかな生存期間の延長が認められ

たのである。ToGA 試験における生存期間中央値は化学療法単独(5-FU+シスプラチンもしくはカペシタビン+シスプラチン)のコントロール群が 11.1 カ月に対して化学療法+トラスツズマブ群が 13.8 カ月であり、優越性が検証された(ハザード比 0.74, 95%信頼区間: 0.60~0.91, p=0.0046)⁶⁾。

乳がんでは HER2 をターゲットにした薬剤が次々と開発され、有望な臨床試験結果が得られていることから、今後の胃がん治療においても HER2 陽性という新たなカテゴリーによる個別化治療の実践と治療成績向上に期待がかかる。

医療経済と今後の課題

これまで、最近のがん薬物療法の進歩には目を見張るものがあること、その中でもっとも貢献度が高いのが分子標的治療薬であること、大腸がんや胃がんをみる限り、新規薬剤の承認と実地臨床での応用こそが切除不能進行・再発がん症例の成績向上に大きく寄与することを述べてきた。今後のがん治療において、たとえ少ないポピュレーションであっても、がん細胞の増殖や生死に深く関与する確実な標的分子(バイオマーカー)の存在を突き止めること、そしてその標的を確実に狙い撃ちにした薬剤=分子標的治療薬の臨床導入こそが重要なポイントである。

分子標的治療薬は、近年の分子生物学研究の進歩、バイオマーカーの同定、創薬技術の進歩に下支えされている部分が大である。そのためには細胞レベル、動物実験レベルでのメカニズムを明らかにするための前臨床研究が極めて重要であり、その後も国際共同試験など大がかりで質の高い臨床研究が必要となる。つまり、臨床試験に勝ち残り承認を得るまでには、その薬剤の開発に莫大な資金が投入されているのも事実である。このような背景で最近の分子標的治療薬の薬剤費が極めて高価になっており、冷え込む世界経済、厳しい医療経済の状況下で世界的にも看過できない大問題になっている。

表2は大腸がんの治療レジメンごとの薬剤費を示す。わが国における医療事情と日本人の平均的な体型の典型例(165 cm, 55 kg)から割り出された1カ月あたりの医療費である。国民皆保険制度下にあり高額療養費還付制度のあるわが国では、患者が実際に負担する金額は1カ月あたりせいぜい7~8万円であるが、残りは医療保険として税金でまかなわれる。新規薬剤の臨床導入に伴うcost-benefit, すなわち医療経済的な検討を

もっと科学的に綿密に行っていくことが必須となってくるものと考える。今後は、生存への寄与が明らかな画期的な新薬しか生き残れない時代になってくるであろう。

文 献

- 1) 国立がん研究センター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル, 第5版, 医学書院, 東京, 2010
- 2) 国立がんセンター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル, 第1版, 医学書院, 東京, 2000
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用(2010年版), 金原出版, 東京, 2010
- 4) Takashima A, Boku N, Kato K, et al : Survival prolongation after treatment failure in patients with advanced gastric cancer(AGC): Results from combined analysis of JCOG9205 and JCOG9912. Proc Am Soc Clin Oncol 29 : abst4061, 2010
- 5) Shitara K, Matsuo K, Mizota A, et al : Association of fluoropyrimidines, platinum agents, taxanes, and irinotecan in any line of chemotherapy with survival in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer Online First 22 February, 2011
- 6) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer(ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376 : 687-697, 2010

第4回 国際低体温シンポジウム開催のお知らせ —The 4th International Hypothermia Symposium (IHS2011)—

会 期：2011年9月15~17日

会 場：東京ドームホテル

大会長：長尾 建（駿河台日本大学病院循環器科心肺蘇生・救急心血管治療教授）

連絡先：

事務局：駿河台日本大学病院循環器科

〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

TEL：03-3293-1711/FAX：03-3295-1859

事務局代行：株式会社 アイ・エス・エス内

〒102-0083 東京都千代田区麹町 3-1-1 麹町 311 ビル 9 階

TEL：03-3230-3599/FAX：03-3230-3725

E-mail：ihs2011@issjp.com

ホームページ：http://www.issjp.com/ihs2011/