

antineoplastic activity and consequently a phase I first-in-human study in patients with solid tumours was conducted in Japan.

PATIENTS AND METHODS

Trial design

This was a phase I, multicentre, open-label study, conducted to investigate the safety, pharmacokinetics (PKs), and determine the maximum tolerated dose (MTD) of oral TAK-285 in patients with solid tumours. Two cohorts were planned for this study: a dose escalation cohort and a repeated administration cohort. In the dose escalation cohort, patients received a single oral dose of TAK-285, followed by 2–6 days of observation without treatment, followed by treatment with the same dose if the safety was confirmed. In this cohort, patients received TAK-285 once weekly. One cycle was 4 weeks, consisting of 3 weeks of treatment and 1 week of observation without treatment. TAK-285 was given once daily (q.d.) or twice daily (b.i.d.). The dose was escalated from a starting dose of 50 mg until the MTD was determined. In the repeated administration cohort, patients were treated with oral TAK-285 at the MTD for at least 4 weeks in order to confirm safety. Patients continued to be treated with TAK-285 at the same dose level if the treatment was well tolerated and there was no evidence of progressive disease (PD).

The study was conducted in accordance with the protocol approved by the institutional review boards of the participating institutions, and with the Harmonized Tripartite Guideline of the International Conference on Harmonization for Good Clinical Practice.

Patient eligibility

Patients with histologically/cytologically confirmed metastatic or advanced cancer that was unresponsive to standard therapy were eligible for this study, provided that the following criteria were met: Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1; age of 20–74 years; life expectancy of at least 12 weeks; adequate bone marrow and organ function; at least 1 measurable lesion based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (Therasse *et al*, 2000) (patients with no measurable lesion were acceptable for the dose escalation cohort only); and no previous therapy with an EGFR or HER2 inhibitor (except for trastuzumab).

Dose escalation scheme

In the dose escalation cohort, the dose of TAK-285 was decided by consideration of adverse events (AEs) observed during the first cycle. If one of three patients had a dose-limiting toxicity (DLT), another three patients were added to the cohort. If none of three patients had a DLT, the dose in subsequent patients was increased to the next level. If there remained only one patient having a DLT, the dose was also increased to the next level, however, if >1 patient had a DLT, there was no progression to the next level. Dose escalation was continued until the MTD was determined. The dose of TAK-285 was increased by 100 or 40% in accordance with accelerated titration designs reported previously (Simon *et al*, 1997). A DLT was defined as any TAK-285-related grade 4 haematological toxicity, grade 3 or worse non-haematological toxicity, grade 3 or worse neutropenia (<1000 mm⁻³) with fever of 38 °C or higher, or toxicity resulting in cessation of treatment for >21 consecutive days (including the stipulated period of observation without treatment).

Endpoints

The primary study endpoints were to determine the MTD as well as PK profiles of TAK-285 and its metabolite, M-I (data on file, Takeda Pharmaceutical Company Limited). The secondary endpoints were objective response rate (complete response (CR) and partial response (PR)), disease control rate (CR, PR and stable

disease (SD), for at least 12 weeks), and time to tumour progression, defined as the time from the first dose of TAK-285 until disease progression or death. Tumour response was assessed every 4 weeks by RECIST version 1.0 (Therasse *et al*, 2000).

Safety assessments

Safety evaluations included vital signs (oxygen saturation, body temperature, breathing rate, blood pressure and pulse), clinical laboratory tests, lung function tests (pulmonary surfactant protein-A, pulmonary surfactant protein-D, Krebs von den Lunge-6 and arterial blood gas analysis), chest X-ray, and 12-lead electrocardiogram (ECG). These tests were performed weekly with the exception of chest X-rays (every 4 weeks), arterial blood gas analysis (at screening) and ECG (4 time points each at screening, on day 1 and day 8, after DLT assessment, one time point every 4 weeks). All ECG charts were submitted to the ECG evaluation committee to assess cardiac function. Adverse events were graded based on the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.0 (Bethesda, MD, USA).

PK analyses

In the dose escalation cohort, plasma samples for PK analysis were collected at predose and up to 72 h after single dose administration and on day 21 after repeated administration of TAK-285. Urine samples were also collected up to 24-h postdose. In the repeated administration cohort, plasma samples for PK analysis were collected at predose and up to 12-h postdose on days 1 and 28. Urine samples were also collected up to 12-h postdose each day. Concentrations of TAK-285 and M-I in plasma and urine were determined using validated liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods. The plasma and urine samples were treated by liquid–liquid extraction and subjected to LC-MS/MS equipped with a reversed-phase column. The lower limit of quantification for both TAK-285 and M-I was 0.2 ng ml⁻¹ in plasma and 2 ng ml⁻¹ in urine when 50 µl of the plasma sample and 55 µl of the urine sample (containing 5 µl of Tween 80 solution) were analysed. Tween 80 solution was added to the urine sample to prevent the adsorption of analytes onto the sample containers. The accuracy of the plasma assay (percentage deviation from nominal) ranged from -10.8 to 11.0% for TAK-285, and from -14.0 to 13.8% for M-I. The accuracy of the urine assay ranged from -7.7 to 7.0% for TAK-285 and from -9.5 to 8.8% for M-I. Pharmacokinetic parameters of TAK-285 and M-I were estimated for each patient using noncompartmental methods with Phoenix WinNonlin Version 6.1 (Pharsight, Mountain View, CA, USA).

Pharmacodynamic analyses

At screening and on day 15 after the start of repeated administration, 20 ml of peripheral blood was obtained and divided into two 10 ml exclusive use containers (CellSave tubes) filled with 300 µl of preservative solution (4.6% Na-ethylenediaminetetraacetate, 36% cell preservative, 0.36% polyethylene glycol and 0.4% inert ingredients). The samples were stored at room temperature and processed within 72 h after sampling. The CellSearch System (Veridex LLC, Raritan, NJ, USA) was used for the isolation and enumeration of circulating tumour cells (CTCs), which were defined as nucleated cells lacking cluster of differentiation 45 and expressing cytokeratin.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 26 patients were enrolled between July 2007 and May 2010, and received at least one dose of TAK-285. Demographic characteristics of patients are summarised in Table 1. Safety and efficacy were analysed for all 26 patients.

Table 1 Patient characteristics

	Dose level of TAK-285 (mg)							Total (%)
	50 ^a	50 ^b	100 ^b	200 ^b	300 ^b	400 ^b	300 ^c	
Screened	4	4	5	5	7	2	9	36
Enrolled	4	3	3	4	4	2	6	26 (100)
Completed ^d	3	3	3	3	3	0	6	21 (80.8)
<i>Not completed</i>	1	0	0	1	1	2	0	5 (19.2)
Owing to pre-treatment event or adverse event	1	0	0	0	1	2	0	4 (15.4)
Owing to lack of efficacy	0	0	0	1	0	0	0	1 (3.8)
Sex								
Male	3	2	1	3	3	1	4	17 (65.4)
Female	1	1	2	1	1	1	2	9 (34.6)
Age (years)								
Median	67.0	58.0	65.0	61.0	62.5	63.0	59.5	61.5
Primary tumour								
Colon/rectal	2	3	2	3	0	2	0	12 (46.2)
Gastric	1	0	0	1	0	0	2	4 (15.4)
Oesophageal	0	0	0	0	1	0	2	3 (11.5)
Other	1	0	1	0	3	0	2	7 (26.9)
Performance status								
0	1	2	2	3	2	2	4	16 (61.5)
1	3	1	1	1	2	0	2	10 (38.5)

Abbreviations: b.i.d. = twice daily; q.d. = once daily. ^aQ.d. (dose escalation cohort).

^bB.i.d. (dose escalation cohort). ^cB.i.d. (repeated administration cohort). ^dTreatment for cycle 1 or the first 28 days completed.

DLT and MTD

The 26 patients received TAK-285 at a dose ranging from 50 to 400 mg q.d. or b.i.d., 20 patients made up the dose escalation cohort and the remaining 6 patients were the repeated administration cohort. Dose-limiting toxicities observed during the study were grade 3 increased alanine aminotransferase (grade 3) and increased aspartate aminotransferase in one patient, and decreased appetite in a second patient. Both patients were treated with TAK-285 400 mg b.i.d.; hence, the MTD was determined to be 300 mg b.i.d. In the repeated administration cohort, six patients received the MTD continually for 36–169 days.

Safety

Adverse events were observed in all 26 patients who received TAK-285; 22 (84.6%) of these AEs were considered to be related to TAK-285 treatment.

The most common grade of AEs related to TAK-285 was grade 2 or lower in 17 patients (65.4%), grade 2 in 11 (42.3%), grade 3 in 5 (19.2%); there were no grade 4 AEs related to TAK-285 administration. As noted above, grade 3 AEs related to TAK-285 treatment included DLTs in two patients: increased alanine aminotransferase and increased aspartate aminotransferase in one patient, and decreased appetite in a second patient. These patients were withdrawn from the study because their DLTs resulted in permanent discontinuation of TAK-285 treatment. No other patients were withdrawn from the study because of TAK-285 treatment-related AEs. One of two patients with DLTs had myocardial ischaemia, which was the only serious AE related to TAK-285 treatment observed during the study. Two patients died during the study; in both cases, the cause of death was aggravation of the primary disease and was considered to be unrelated to TAK-285 treatment. The time period from last dose to death was 33 and 25 days, respectively.

Table 2 Frequently reported adverse events (overall incidence $\geq 10\%$)

	Dose level of TAK-285 (mg)							Total (%)
	50 ^a	50 ^b	100 ^b	200 ^b	300 ^b	400 ^b	300 ^c	
Any adverse events	4	3	3	4	4	2	6	26 (100.0)
\geq Grade 3	3	0	1	1	1	2	4	12 (46.2)
Alanine aminotransferase increased	3	0	0	2	1	2	4	12 (46.2)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	1	2	4
Aspartate aminotransferase increased	2	0	1	2	0	2	5	12 (46.2)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	1	1	3
Rash	0	1	1	2	1	2	4	11 (42.3)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	2	0	1	2	0	2	2	9 (34.6)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	0	0	1
Diarrhoea	0	0	1	1	2	2	3	9 (34.6)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	1	1	1	1	1	1	1	7 (26.9)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2	0	1	2	0	1	1	7 (26.9)
\geq Grade 3	2	0	0	1	0	0	1	4
Decreased appetite	1	1	0	1	0	2	1	6 (23.1)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	1	0	2
Pyrexia	0	0	2	0	3	0	1	6 (23.1)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1	0	1	1	1	1	0	5 (19.2)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1	1	1	2	0	0	0	5 (19.2)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	0	0	1
Cancer pain	1	1	1	0	0	0	2	5 (19.2)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	1	1
Nausea	0	1	1	0	0	2	1	5 (19.2)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	1	0	0	0	0	1	1	4 (15.4)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	0	1	1	0	0	1	1	4 (15.4)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	1	0	0	0	1	0	1	3 (11.5)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	1	0	2	0	0	0	0	3 (11.5)
\geq Grade 3	1	0	0	0	0	0	0	1
Stomatitis	0	0	0	2	0	0	1	3 (11.5)
\geq Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: b.i.d. = twice daily; q.d. = once daily. ^aQ.d. (dose escalation cohort).

^bB.i.d. (dose escalation cohort). ^cB.i.d. (repeated administration cohort).

Table 2 shows frequently reported AEs (having an overall incidence of $\geq 10\%$). The most frequently reported AEs were increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, followed

by rash, increased blood bilirubin and diarrhoea. The incidences of AEs related to TAK-285 treatment were similar to the incidences of AEs in general. A slight dose-dependent relationship was observed for these AEs. Grade 2 rash and diarrhoea were reported in the dose groups in which DLTs were observed, while only grade 1 AEs were observed in lower dose levels.

No clinically significant changes were observed in lung function tests, chest X-rays, vital signs or ECGs.

Pharmacokinetic

The PK parameters of TAK-285 and M-I are summarised in Tables 3 and 4, respectively. Plasma concentrations of TAK-285 and M-I reached the maximum (C_{\max}) within 2.5 h after single oral administration. The estimated terminal-phase half-life ($t_{1/2}$) was

6–9 h for TAK-285 and 7–10 h for M-I at all doses. The time to reach the maximal plasma concentration (T_{\max}) and $t_{1/2}$ were not remarkably changed after multiple dosing. On day 21, mean plasma concentrations of TAK-285 increased over a dose range of 50–300 mg b.i.d., and mean concentrations of M-I increased over the TAK-285 dose range of 50–200 mg b.i.d. (Figure 1). A dose-proportional increase in the area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval ($AUC_{0-\infty}$) was suggested for TAK-285 after multiple dosing at doses ranging from 50 to 300 mg b.i.d. but was not clearly indicated for M-I (Figure 2). The accumulation ratios of C_{\max} were 1.2–3.6 for TAK-285 and 1.2–2.6 for M-I. The accumulation ratios of AUC were 1.4–4.6 for TAK-285 and 1.4–3.7 for M-I. The mean cumulative excretion ratios of TAK-285 and M-I in urine (up to 12- or 24-h postdose following single or multiple dosing) were below 0.02% of the dose.

Table 3 Pharmacokinetic parameters of TAK-285 after single and multiple oral dosing of TAK-285

Parameters	Dose level of TAK-285					
	50 mg q.d. ^a	50 mg b.i.d. ^a	100 mg b.i.d. ^a	200 mg b.i.d. ^a	300 mg b.i.d. ^a	300 mg b.i.d. ^b
Single dosing						
N	4	3	3	4	4	5–6
C_{\max} (ng ml ⁻¹)	214 (30.3)	234 (55.6)	379 (91.8)	965 (194)	1350 (469)	983 (545)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h ml ⁻¹)	1730 (423)	1970 (648)	2820 (1190)	9530 (4150)	11500 (4750)	9210 (3840)
T_{\max} (h)	1.49 (1.00–2.00)	1.00 (1.00–2.02)	2.00 (1.00–4.00)	2.48 (2.00–4.00)	2.00 (2.00–2.00)	2.03 (2.00–4.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.27 (2.58)	6.45 (0.642)	9.43 (4.85)	6.57 (1.16)	7.50 (0.968)	6.10 (2.21)
Multiple dosing^c						
N	3	3	3	3	3	5–6
C_{\max} (ng ml ⁻¹)	260 (57.9)	358 (51.1)	774 (344)	2420 (156)	3700 (680)	2810 (1120)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h ml ⁻¹)	2210 (973)	2720 (778)	6090 (3140)	1700 (3970)	30900 (6750)	26400 (9840)
T_{\max} (h)	2.00 (2.00–2.02)	2.05 (2.00–2.05)	2.00 (2.00–3.00)	2.00 (1.00–2.05)	2.00 (2.00–2.02)	2.97 (0.500–6.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.69 (2.87)	7.49 (0.738)	7.79 (0.760)	6.95 (1.21)	8.25 (1.61)	11.1 (3.65)
R (C_{\max})	1.20 (0.342)	1.55 (0.205)	2.00 (0.613)	2.70 (0.829)	3.12 (1.22)	3.62 (2.05)
R (AUC)	1.35 (0.331)	1.96 (0.148)	2.79 (0.792)	3.22 (0.677)	3.92 (1.169)	4.59 (2.14)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ($0-\infty$) or to dosing interval ($0-\tau_{\text{au}}$); b.i.d. = twice daily; C_{\max} = maximal observed plasma concentration after dosing; q.d. = once daily; R = accumulation ratio of C_{\max} or AUC between multiple versus single dosing; R (AUC) = $AUC_{0-\infty}$ (treatment day D)/ AUC_{0-12} (treatment day 1) (dose escalation cohort: D=21, repeated administration cohort: D=28); T_{\max} = time to reach the maximal plasma concentration; $t_{1/2}$ = estimated terminal-phase half-life. All parameters are reported as mean (\pm s.d.) values, except for T_{\max} that is reported as a median (range) value. ^aDose escalation cohort. ^bRepeated administration cohort. ^cDay 21 or day 28.

Table 4 Pharmacokinetic parameters of M-I after single and multiple oral dosing of TAK-285

Parameters	Dose level of TAK-285					
	50 mg q.d. ^a	50 mg b.i.d. ^a	100 mg b.i.d. ^a	200 mg b.i.d. ^a	300 mg b.i.d. ^a	300 mg b.i.d. ^b
Single dosing						
N	4	3	3	4	4	6
C_{\max} (ng ml ⁻¹)	57.2 (11.7)	62.6 (16.4)	165 (35.4)	313 (106)	383 (79.9)	272 (190)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h ml ⁻¹)	401 (79.3)	494 (174)	1340 (350)	2870 (242)	3230 (911)	2710 (1690)
T_{\max} (h)	1.49 (1.00–2.00)	2.00 (1.00–2.02)	2.00 (2.00–4.00)	2.00 (2.00–4.05)	2.00 (2.00–2.00)	2.50 (2.00–3.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.32 (2.83)	7.54 (1.21)	9.70 (4.51)	7.40 (1.45)	10.0 (1.96)	6.99 (2.53)
Multiple dosing^c						
N	3	3	3	3	3	6
C_{\max} (ng ml ⁻¹)	68.0 (12.4)	96.1 (53.2)	302 (62.9)	767 (258)	549 (123)	584 (349)
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h ml ⁻¹)	523 (26.3)	786 (451)	2660 (902)	6410 (3330)	4750 (1020)	5600 (3480)
T_{\max} (h)	2.00 (1.00–2.02)	2.05 (2.00–3.00)	3.00 (3.00–4.05)	2.05 (2.00–3.00)	2.00 (2.00–2.02)	2.99 (0.500–3.98)
$t_{1/2}$ (h)	11.8 (3.99)	9.57 (2.11)	10.0 (2.38)	8.53 (1.42)	14.0 (3.17)	14.3 (7.44)
R (C_{\max})	1.19 (0.202)	1.49 (0.526)	1.90 (0.651)	2.73 (2.02)	1.98 (0.456)	2.64 (1.41)
R (AUC)	1.40 (0.216)	2.27 (0.896)	2.99 (0.740)	3.58 (2.23)	2.42 (0.859)	3.68 (1.99)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ($0-\infty$) or to dosing interval ($0-\tau_{\text{au}}$); b.i.d. = twice daily; C_{\max} = maximal observed plasma concentration after dosing; q.d. = once daily; R = accumulation ratio of C_{\max} or AUC between multiple versus single dosing; R (AUC) = $AUC_{0-\infty}$ (treatment day D)/ AUC_{0-12} (treatment day 1) (dose escalation cohort: D=21, repeated administration cohort: D=28); T_{\max} = time to reach the maximal plasma concentration; $t_{1/2}$ = estimated terminal-phase half-life. All parameters are reported as mean (\pm s.d.) values, except for T_{\max} that is reported as a median (range) value. ^aDose escalation cohort. ^bRepeated administration cohort. ^cDay 21 or day 28.

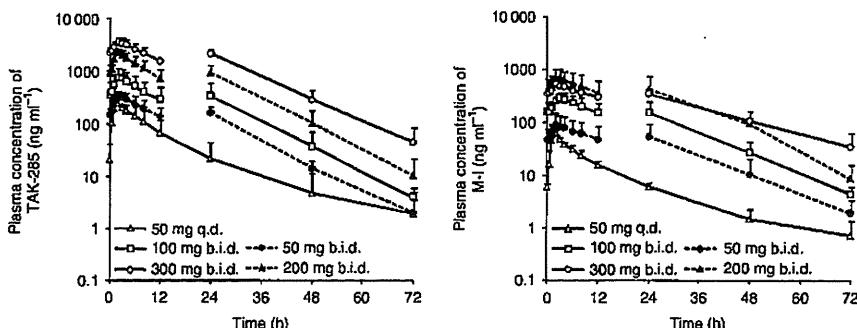


Figure 1 Mean plasma concentration-time profile of TAK-285 or M-I on day 21 in the dose escalation cohort. Mean \pm s.d. ($n = 3-4$ at each dose level); TAK-285 was additionally dosed at 12 h postdose b.i.d.

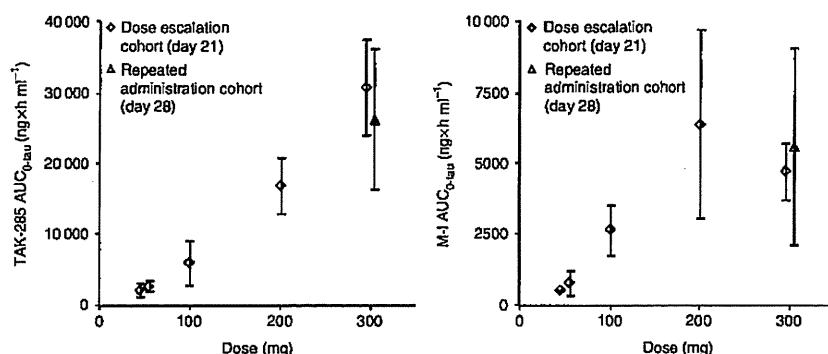


Figure 2 Relationship between dose and $AUC_{0-\tau}$ of TAK-285 or M-I after multiple oral administration of TAK-285 (day 21 or day 28). Data are mean \pm s.d. ($n = 3-6$ at each dose level).

Pharmacodynamics

Circulating tumour cell samples both at screening and on cycle 1 day 15 after the start of repeated administration were obtained and evaluated in all patients except for those who were removed from study by cycle 1 day 15 and 1 patient with a coagulated blood sample on cycle 1 day 15. Overall, seven patients had unfavourable baseline counts (≥ 5 cells per 7.5 ml blood), none of which converted to a favourable count after TAK-285 treatment. Analysis of CTC data did not show significant changes after treatment with TAK-285.

Antitumour activity

One patient with parotid cancer (3.8%) achieved a PR lasting for 56 days. However, the remaining patients were reported as PD.

The maximum percentage decrease from baseline in tumour size (sum of measured lesions) was evaluated separately for all patients. Only one patient in the dose escalation cohort showed reduction in tumour size, whereas three of six patients in the repeated administration cohort showed reduction in tumour size.

The objective response rate and disease control rate were each 3.8% (1 of 26 patients), and the median time to tumour progression was 58 days.

DISCUSSION

Clinically, TAK-285 was very well tolerated in spite of the fact that AEs were observed in all patients. The most frequent AEs were increased alanine aminotransferase and increased aspartate aminotransferase, followed by rash, increased blood bilirubin

and diarrhoea; these were similar to AEs seen with other inhibitors of the EGFR family of tyrosine kinases (Hidalgo *et al*, 2001; Herbst *et al*, 2002; Ranson *et al*, 2002; Arora and Scholar, 2005; Lacouture *et al*, 2006). The incidences of frequently reported AEs appeared to correlate with dose; however, because of the limited number of patients studied this relationship could not be confirmed.

Dose-limiting toxicities were observed in two patients receiving 400 mg b.i.d. in the dose escalation cohort, but were not observed in the repeated administration cohort receiving the MTD. A serious AE, myocardial ischaemia, related to TAK-285 was reported in one of two patients with DLTs (receiving 400 mg b.i.d.). This event was considered to be related to TAK-285 treatment because diarrhoea that developed after the start of treatment with TAK-285 was suspected to have aggravated pre-existing ischemic heart disease. The remaining serious AEs were regarded as unrelated to TAK-285 treatment. Two patients died during the study, and the cause of death was considered to be unrelated to TAK-285 treatment for both patients.

It was interesting that pneumonitis was not reported in this study and is in contrast to findings seen with gefitinib, another EGFR tyrosine kinase inhibitor (Inoue *et al*, 2003). In addition, no significant changes in ECG were reported despite the known expression of HER2 in cardiac myocytes (Slamon *et al*, 2001; Seidman *et al*, 2002; Negro *et al*, 2004). Similarly, rash induced by TAK-285 was relatively mild (i.e., grade 2 or lower; grade 1 in a majority of patients), compared with that seen with gefitinib and erlotinib (Shepherd *et al*, 2005; Thatcher *et al*, 2005). The correlation between the incidence of diarrhoea and dose, which was previously reported with lapatinib (Burris *et al*, 2009), was also examined in our study; a similar although smaller correlation was

observed with TAK-285. Diarrhoea was relatively mild (i.e., grade 2 or lower) in our study, and was grade 1 in a majority of patients.

In addition to evaluating the PK of TAK-285, the PK of the TAK-285 metabolite, M-I, was also evaluated. Laboratory studies revealed that M-I inhibits the kinase activities of HER2, EGFR, and HER4 with 50% inhibition concentrations of 98, 29 and 280 nmol l⁻¹, respectively (data on file, Takeda Pharmaceutical Company Limited). The *C_{max}* of TAK-285 and M-I was observed up to 2.5 h after single dose administration at all doses, indicating that absorption of TAK-285 was relatively rapid after oral administration. The *t_{1/2}* values of M-I mirrored those of TAK-285 at all doses, and their concentrations in plasma declined in a similar manner. The accumulation of TAK-285 and M-I following multiple dose administration was considered to be moderate because the mean accumulation ratios for *C_{max}* and AUC were below 4.6 for both. A dose-proportional increase in exposure to TAK-285 at steady state was indicated over the dose range tested (50–100 mg b.i.d.), but the exposure to M-I did not increase with dose at 300 mg b.i.d. This suggests that metabolism of TAK-285 to M-I by hydroxylation may be saturated at higher doses. Urinary excretion of TAK-285 and M-I was negligible and indicated that renal excretion does not contribute significantly to the clearance of either TAK-285 or M-I.

The relationship between CTCs and prognosis has been reported for prostate and breast cancer (Cristofanilli *et al*, 2004; Danila *et al*, 2007), and the CTC test was approved by the FDA in January 2004.

The association between CTCs and tumour response was not assessed sufficiently, because only one patient reported as PR, whose CTC number on day 15 was not available because of a coagulated blood sample. In this study, there were no significant changes in CTC number that might suggest therapeutic efficacy.

The antitumour response was rated as PR in one patient with parotid cancer in the repeated administration cohort. HER2 has been reported to be highly expressed in parotid cancer (Cornolti *et al*, 2007; Williams *et al*, 2010), and lapatinib was reported to be effective for the treatment of parotid cancer in a phase I study (Burris *et al*, 2009).

In summary, based upon its safety, tolerability profile, PK characteristics and potential antineoplastic activity in patients with advanced solid tumours, further evaluation of TAK-285 for the treatment of patients with solid tumours appears warranted.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the patients, their families and the clinical personnel who participated in this study as well as Quintiles Transnational Japan KK, Takeda Pharmaceutical Company Limited, and Takeda Bio Development Center Limited for their assistance with preparing this article. We also thank Dr James Darnowski of Millennium Pharmaceuticals for critically reading and editing this paper.

REFERENCES

- Aertgeerts K, Skene R, Yano J, Sang BC, Zou H, Snell G, Jennings A, Iwamoto K, Habuka N, Hirokawa A, Ishikawa T, Tanaka T, Miki H, Ohta Y, Sogabe S (2011) Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *J Biol Chem* 286(21): 18756–18765
- Arora A, Scholar EM (2005) Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 315(3): 971–979
- Burris III HA, Taylor CW, Jones SF, Koch KM, Versola MJ, Arya N, Fleming RA, Smith DA, Pandite L, Spector N, Wilding G (2009) A phase I and pharmacokinetic study of oral lapatinib administered once or twice daily in patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res* 15(21): 6702–6708
- Cornolti G, Ungari M, Morassi ML, Facchetti F, Rossi E, Lombardi D, Nicolai P (2007) Amplification and overexpression of HER2/neu gene and HER2/neu protein in salivary duct carcinoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133(10): 1031–1036
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LW, Hayes DF (2004) Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 351(8): 781–791
- Danila DC, Heller G, Gignac GA, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Tanaka E, Lilja H, Schwartz L, Larson S, Fleisher M, Scher HI (2007) Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13(23): 7053–7058
- Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, Rojo F, Hong WK, Swaisland H, Averbuch SD, Ochs J, LoRusso PM (2002) Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20(18): 3815–3825
- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, Eckhardt SG, Tolcher A, Britten CD, Denis L, Ferrante K, Von Hoff DD, Silberman S, Rowinsky EK (2001) Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19(13): 3267–3279
- Hynes NE, Lane HA (2005) ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5(5): 341–354
- Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T (2003) Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 361(9352): 137–139
- Iwahara A, Tamura T, Takagi S, Kamiguchi H, Yusa T, Ohta Y (2008) *In vivo* antitumor efficacy of TAK-285, a novel ErbB1/ErbB2 dual kinase inhibitor. *Eur J Cancer* 45(99): Abstract 311
- Lacouture ME, Basti S, Patel J, Benson III A (2006) The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Support Oncol* 4(5): 236–238
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margon B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361(10): 947–957
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Vosoglou-Nomikos T, Ptaszynski M, Parulekar W, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15): 1960–1966
- Negro A, Brar BK, Lee KF (2004) Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res* 59: 1–12
- Nicolini A, Giardino R, Carpi A, Ferrari P, Anselmi I, Colosimo S, Conte M, Fini M, Giavarelli G, Berti P, Miccoli P (2006) Metastatic breast cancer: an updating. *Biomed Pharmacother* 60(9): 548–556
- Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullio A, Murray PI, Miller V, Averbuch S, Ochs J, Morris C, Feyereislova A, Swaisland H, Rowinsky EK (2002) ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20(9): 2240–2250
- Reid A, Vidal L, Shaw H, de Bono J (2007) Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer* 43(3): 481–489
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N (1995) Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19(3): 183–232
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20(5): 1215–1221
- Shell SA, Wappel RL, Trusk P, Ohta Y, Klohs W, Bacus SS (2008) Tyrosine kinase inhibitors, such as TAK-285, GW572016 or SU11248, protect or damage the heart based on their ability to activate AMPK. *Eur J Cancer* 46(27): Abstract 78

- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezzak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353(2): 123–132
- Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, Arbuck SG, Collins J, Christian MC (1997) Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 89(15): 1138–1147
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11): 783–792
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K (2005) Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366(9496): 1527–1537
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92(3): 205–216
- Williams MD, Roberts DB, Kies MS, Mao L, Weber RS, El-Naggar AK (2010) Genetic and expression analysis of HER-2 and EGFR genes in salivary duct carcinomas: empirical and therapeutic significance. *Clin Cancer Res* 16(8): 2266–2274
- Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Miyazaki I, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T (1991) Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 51(3): 1034–1038

This work is published under the standard license to publish agreement. After 12 months the work will become freely available and the license terms will switch to a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 3.0 Unported License.

VIII. 食道癌の治療

化学療法

Chemotherapy for esophageal cancer

室 圭

Key words : 食道癌, 化学療法, 扁平上皮癌, CDDP+5FU 療法, 食道胃接合部癌

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一つである。2007年度の我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。我が国の食道癌の90%以上が扁平上皮癌であり、腺癌は数%にすぎない。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。特に米国では食道癌症例の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・バレット食道炎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ており、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我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我が国と欧米ではそのバックグラウンドが大きく異なる状況である。食道癌の手術療法はもとより、化学療法、化学放射線療法に関しても、我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、我が国独自の臨床試験や我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なってくる。

1. 各Stageにおける手術、化学療法、化学放射線療法の位置づけ

図1に新しい第7版のUICC-TNM分類に基づく各Stage別の至適治療法を示した。実際には、我が国と諸外国、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いるのが現状である。図1で着目すべきは、すべてのStageにおいて薬物療法が入ってきていていることである。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化学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Stageにおいて、他癌種よりも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。

Kei Muro: Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

Stage	T	N	M	treatment
0	Tis	N0	M0	✓ EMR
IA	T1	N0	M0	✓ surgery
IB	T2	N0	M0	✓ chemoradiotherapy
IIA	T3	N0	M0	
IIB	T1, 2	N1	M0	✓ surgery (+chemotherapy)
IIIA	T4a	N0	M0	✓ chemo (radio) therapy +surgery
	T3	N1	M0	✓ chemoradiotherapy (+salvage surgery)
IIIB	T1, 2	N2	M0	
	T3	N2	M0	
IIIC	T4a	N1, 2	M0	✓ chemoradiotherapy
	T4b	any N	M0	✓ chemotherapy (+surgery)
	any T	N3	M0	
IV	any T	any N	M1	✓ chemo (radio) therapy

図1 UICC-TNM分類(第7版2009年度版)に基づく治療法の選択

表1 食道癌に対する化学療法の位置づけ

- 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

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。

食道癌に対する化学療法は、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切除可能例を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)。食道癌は集学的治療が必須である癌種であるが、その中でも化学療法は

あらゆる場面で用いられ、食道癌治療の重要な鍵を握っている。

本稿では表1の①、すなわち食道癌の全身化学療法に的を絞り、現在の置かれている状況や今後の展望などを含めて記述する。

2. シスプラチニ(CDDP)+5-フルオロウラシル(5FU)療法

手術や化学放射線療法の適応とならない遠隔転移例および術後再発例に対しては、全身化学療法が行われる。しかし、食道癌を対象とした全身化学療法の比較試験は国内外でほとんど存在せず、確立された標準治療はない。そんな中、一般臨床において、CDDP+5FU(CF)療法¹⁾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。諸家の報告をまとめると、おおむね奏効率は25-35%、生存期間中央値(MST)は5-9カ月である。現在、全身化学療法としての我が国の標準的用量は、CDDP day 1 80mg/m²点滴静注、5FU days 1-5 800mg/m²5日間持続点滴静注を4週間間隔で行う方法である。プラチナ製剤+フッ化ビ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

表2 JCOG 9407(CDDP+5FU療法)とJCOG 9905(NDP+5FU療法)の比較

	JCOG 9407 ¹⁾ (CDDP+5FU)	JCOG 9905 ²⁾ (NDP+5FU)
血液毒性	軽度	軽度～中等度
非血液毒性	軽度	軽度
奏効率	33.3%	39.5%
50%生存期間	201.5日	267日
1年生存割合	27.8%	33.7%

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。

3. その他のプラチナ製剤+フッ化ビリミジン系薬剤の組み合わせ

第2世代のプラチナ化合物であるネダプラチン(NDP)を使ったNDP+5FU療法²⁾の第II相臨床試験の結果は表2に示すとおり、CF療法を凌駕するものではなかった。NDP+5FU療法は、腎臓へのダメージが少なく補液がほとんどいらないことから、実地臨床においては、腎機能低下をきたしている症例や高齢者、循環器疾患有する症例には有利かもしれない。しかし、このような症例ではもちろん、CDDPより若干高度である骨髄抑制には十分な留意が必要である。

また、プラチナ製剤としてCDDP(C)をオキサリプラチン(O)に置き換えたFOLFOX療法³⁾や、更に5FU(F)をカベシタビン(Xeloda: X)にしたXELOX療法などの食道癌に対する治療の報告も近年多く、その有用性が示唆されている。Cunninghamらは、esophagogastric cancerとして全体の約1/3の症例を食道癌、残り2/3の症例を胃癌と食道胃接合部癌が占める対象(腺癌約90%、扁平上皮癌約10%)で、エピルビシン(E)にプラチナ製剤+フッ化ビリミジン系薬剤併用療法を加えた4レジメンの比較試験を行い、Fに対するXの、Cに対するOのそれぞれ非劣性を検証した。また、コントロールアームのECF療法よりEOX療法が、全生存期間において有意に良好な成績を示す結果を報告した⁴⁾。

4. タキサン系抗癌剤単独、3剤併用療法

a. 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(パクリタキセル(paclitaxel)/ドセタキセル(docetaxel))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。我が国でweekly paclitaxelの治験を行い、かなり良好な成績が得られた⁵⁾(表3)が、承認が得られず、CF療法後の2nd lineとしてドセタキセルが頻用されている。我が国において、ドセタキセル70mg/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⁶⁾が、特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。

b. 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(Taxotere)を付加させたTCF(TPF)療法の有用性に関する試験結果が相つ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+5FU) vs CF(CDDP+5FU)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一つとなった。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+5FU) vs PF(CDDP+5FU)の比較試験(TAX 323/EORTC 24971)⁸⁾、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(TAX 324)¹²⁾が相ついで報告され、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

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 ⁵	USA	paclitaxel	SCC/Adeno	50	32 %	1st	1994	JNCI
Metges ⁶	France	docetaxel	SCC/Adeno	25	28 %	2nd	2001	Proc ASCO
Heath ⁷	USA	docetaxel	Adeno	22	18 %	1st	2002	Invest New Drugs
					0 %	2nd		
Muro ⁸	Japan	docetaxel	SCC	49	36 % 16 %	1st 2nd	2004	Ann Oncol
Kato ⁹	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消化器がん内科学会グループ(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相試験が医師主導治験(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ークスルーを期待し

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(ErbrituxTM)、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)

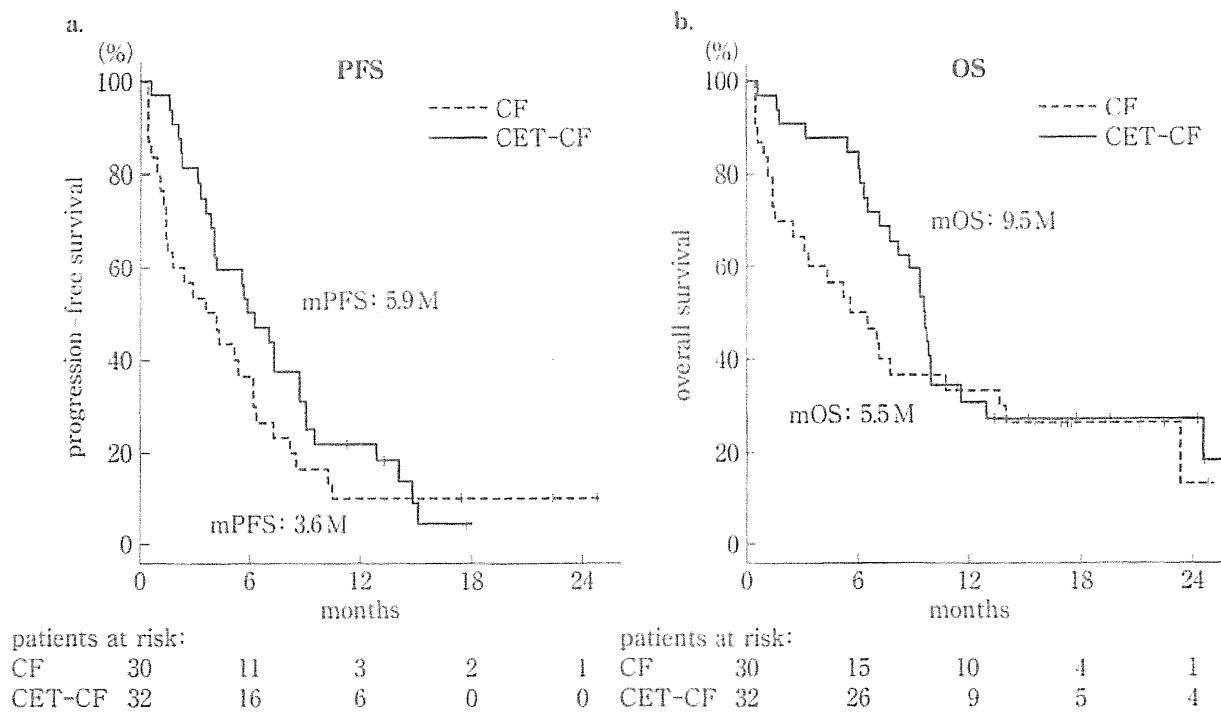


図2 食道扁平上皮癌に対する cetuximab+CF療法 vs CF療法の第II相比較試験
(文献¹⁰より引用)

にtrastuzumab(HerceptinTM)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、ブレー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、既に大腸癌と肺癌で臨床導入されているVEGF抗体薬のbevacizumab(AvastinTM)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、慢性骨髓性白血病など、あるいは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) 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.

他科領域の癌にみる集学的治療

食道癌

室主*

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ており、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
I A	T1	N0	M0	✓ surgery
I B	T2	N0	M0	✓ chemoradiotherapy
II A	T3	N0	M0	
II B	T1, 2	N1	M0	✓ Surgery (+Chemotherapy)
III A	T4a	N0	M0	✓ Chemo (radio) therapy +Surgery
	T3	N1	M0	✓ Chemoradiotherapy (+Salvage Surgery)
	T1, 2	N2	M0	
III B	T3	N2	M0	
III C	T4a	N1, 2	M0	✓ Chemoradiotherapy
	T4b	any N	M0	✓ Chemotherapy (+Surgery)
	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化学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化学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. シスプラチニ (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、根治的化学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+フッ化ビ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（ネダプラチニ、オキサリプラチニなど）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頻用されている。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（TAX325）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（TAX323/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、慢性骨髓性白血病など、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, 2003.
- 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つながり、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、肺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、「哺乳類のラバ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素である 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、肺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。

I. 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

連絡先: 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター中央病院・薬物療法部
室 圭

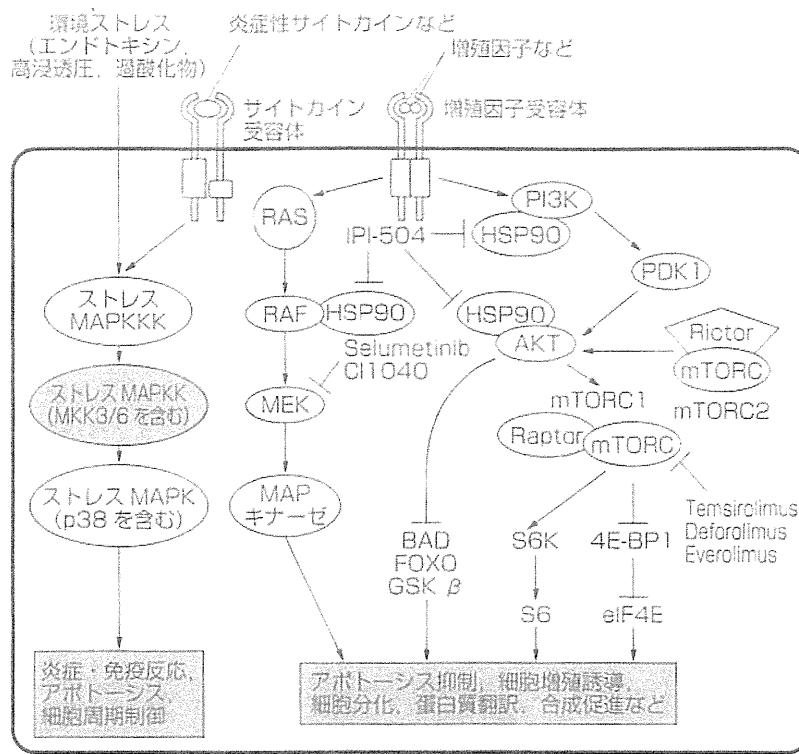


図 1 分子標的治療薬の標的とその機能
(文献 1) より一部改変)

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 シグナル伝達は多く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、Sarbassov 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

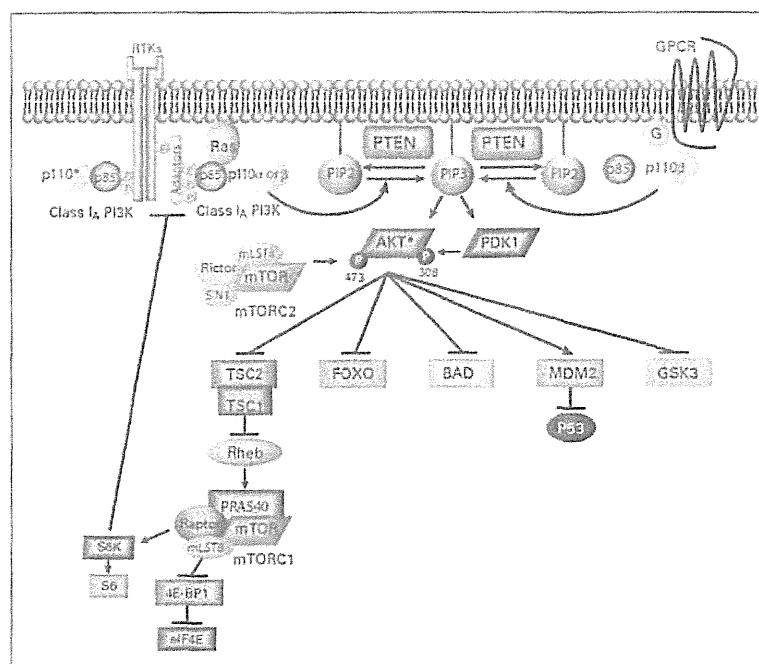


図2 PI3Kのシグナル伝達経路(mTORC1とmTORC2)
(文献2)より一部改変)

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)がん抑制遺伝子の欠失を認める。VHLはHIF-1を抑制的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产生を促している。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×3/週)の併用療法群をIFN- α 単独群(3~18 MU×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⁹。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

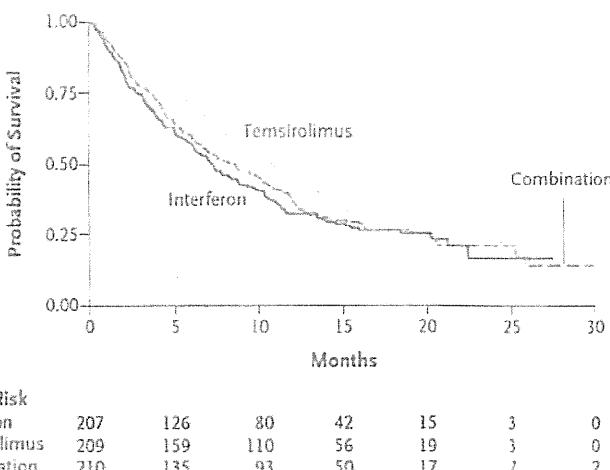


図 3 未治療の腎細胞癌に対する temsirolimus の無作為化比較試験
全生存期間（文献 5）より一部改変）

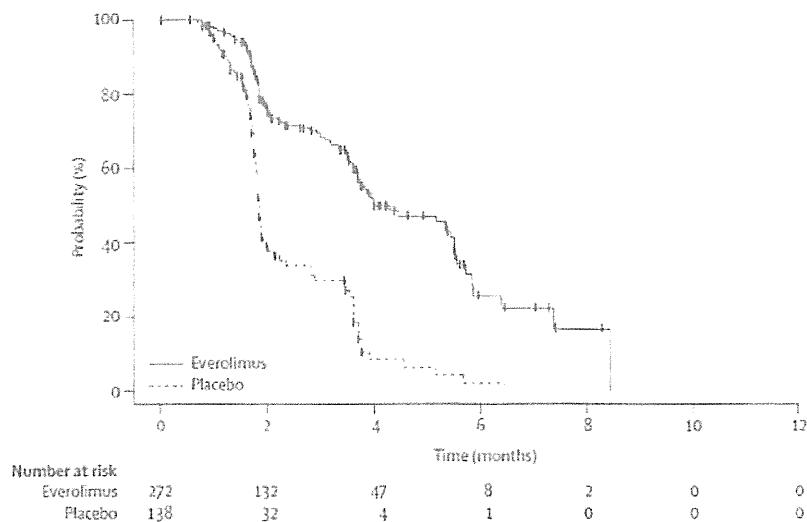


図 4 前治療のある腎細胞癌に対する everolimus とプラセボの比較試験
無増悪生存期間（文献 6）より一部改変）

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 10 mg 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 (PFS 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 175 mg、3 週間投与し、その後週 1 回 75 mg を投与する群 (175/75 mg 群) と、週 1 回 25 mg を投与する群 (175/25 mg 群)、医師の選択した薬剤を投与する群 (医