

Table 2. 腫瘍崩壊症候群の高リスク患者

1. 腫瘍の増殖速度が急速
2. 治療に対する感受性が高い
3. 腫瘍量が多い: bulky (>10 cm), LDH 上昇 (>正常上限の2倍), 末梢血腫瘍細胞増加 (>25,000/u)
4. 腎不全の合併
5. 治療前より血清尿酸が高い
6. 脱水状態

2. 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS)

1) 病態, 症状: 腫瘍が急激に崩壊するため細胞内物質が血液中に大量に放出され, 生命に関わる危険な状態をきたす. 化学療法が多いが, 放射線療法, ホルモン療法, 分子標的療法でも起こりうる. 高尿酸血症による腎不全, 高K血症による心不整脈, 高P血症, 低Ca血症による筋痙攣, テタニー, 心不整脈が問題になる.

2) 治療: 治療開始前にリスクの高い患者 (Table 2) を認識し, 予防することが重要である.

a) 可能であれば治療開始 24~48 時間前から十分な輸液を開始し, 十分な利尿をつける. 最近では尿のアルカリ化は推奨されない.

b) allopurinol 投与: リスクのあるあいだは 300~900 mg/day を経口で投与する.

c) 治療開始後数日は電解質, 尿酸を毎日チェックする. K, Ca 異常のある場合は心電図モニターを行うとともに輸液で補正する.

d) 腎不全出現時は早めに透析を行い電解質を補正する.

e) rasburicase: 尿酸代謝酵素や allopurinol に比較し急速かつ著明に尿酸値を低下させ, またキサンチンを増加させないので尿のアルカリ化が不要という利点がある. 0.2 mg/kg/day を 3~7 日間 (day 0 or day 1-) 投与する. 副作用として頭痛, 発疹, アナフィラキシー (1% 以下) があげられる. 高価なので適応の検討が必要である.

3) ガイドライン: 最近 rasburicase の市販に伴い, ガイドラインが発表されている (Fig. 2). 疾

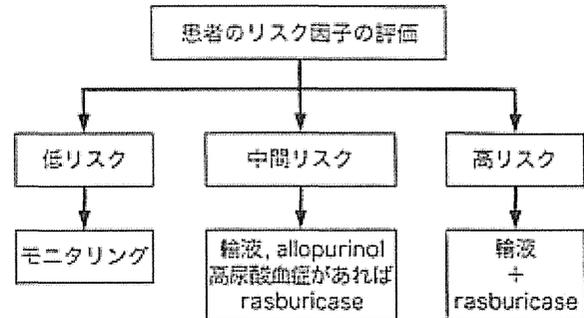


Fig. 2. TLS 患者の管理のためのガイドライン

高リスク: Burkitt リンパ腫, リンパ芽球性リンパ腫, B 細胞性急性リンパ性白血病, 急性リンパ性白血病 (ALL, WBC >100,000), 急性骨髄性白血病 (AML, WBC >50,000, mono).

中間リスク: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL), ALL (WBC 5~100,000), AML (WBC 1~50,000), 慢性リンパ性白血病 (CLL, WBC 1~100,000, fludarabine), 急速に進行し治療によく反応する固形腫瘍 (神経芽細胞腫, 小細胞肺癌など).

低リスク: 低悪性度リンパ腫, その他の腫瘍.

[文献 4) より引用, 改変]

患により高リスク, 中間リスク, 低リスクに分け, 治療方針は低リスクではモニタリング, 中間リスクでは輸液と allopurinol の投与, 高リスクでは輸液と rasburicase の投与が行われる.

3. 低 Na 血症

1) 病態, 症状: ほとんどの場合は異常な水の貯留が主因で, 過量の水分の投与が加わる場合も多い. 異常な水分貯留は抗利尿ホルモン (ADH) の異常な分泌による.

主に脳浮腫による精神神経症状がみられるが, 重症度および進行速度による. 一般的に 115 mEq/l 以下になると意識障害, 痙攣の危険性が高まる.

2) 分類: ADH 分泌異常の原因として, 体液量の増減の評価が重要である.

a) 循環血漿量低下による末梢循環の低下

① 浮腫・胸腹水と塩類貯留を伴う低 Na 血症: 肝機能低下, 悪性胸腹水貯留, 静脈閉塞, 心不全など, 癌患者の病態に伴いしばしばみられる.

② 脱水状態を伴う低 Na 血症: 重症の下痢, 急性出血, 胸腹水の排液, イレウスなどで起こる.

尿からの Na 喪失は cisplatin による塩類喪失性腎症、副腎不全、サイアザイド系利尿薬の使用、あるいはくも膜下出血・頭蓋内手術に伴う中枢性の塩類喪失などで起こる。

b) 循環血漿量低下を伴わない低 Na 血症(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of ADH : SIADH)) : 腎集合管における水の再吸収が促進されるので、体液量が増加し希釈性低 Na 血症が起こる。種々の腫瘍、頭蓋内疾患、肺疾患、薬剤に伴って起こる。腫瘍からの ADH 分泌は小細胞肺癌がもっとも多いが、種々の腫瘍で起こりうる。原因薬剤としてはビンカアルカロイド、cyclophosphamide、melphalan が多い。抗癌剤以外では nicotine、carbamazepine、バルビツール酸系薬、morphine、選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI) などが知られている。

SIADH の診断基準として、① 低 Na 血症、低浸透圧血症、② 尿中 Na 排泄 20 mEq/l 以上、③ 尿浸透圧 > 血漿浸透圧、④ 脱水症状なし、⑤ 副腎・甲状腺・腎機能正常があげられる。

### 3) 治療

a) 体液貯留を伴う低 Na 血症 : 水と塩分両方の制限。

b) 体液減少を伴う低 Na 血症 : 塩分の補給。

c) SIADH

① 無症状の場合 : 水制限、1 日 1,000 ml 以下。

② 症状のある患者 : 高 Na 輸液 (+ furosemide)。

軽症患者では 0.9% 食塩水 + furosemide を 0.5 mEq/l/hr (10~12 mEq/l/24 hrs) 以下、重症患者では 3% 食塩水 + furosemide をはじめの数時間は 1.5~2 mEq/l/hr で、24 時間では 12~15 mEq/l 以下で補正し、まずは 125 mEq/l を目標とする。

早すぎると脱髄症 (central pontine myelinolysis) をきたすおそれがあり、リスク因子としてアルコール症、低栄養、低 K 血症などがあげられる。

③ 慢性で水制限および furosemide でコントロールできない場合 : demethylchlor tetracycline

(600~1,200 mg/day)。

④ 異所性 ADH 産生腫瘍に伴う SIADH : mozapaptan (バンプレッシン V<sub>2</sub>受容体阻害薬) 30 mg/day を 7 日間。

## 構造的障害○

### 1. 頭蓋内圧亢進

1) 病態、症状 : 腫瘍に伴う脳転移、脳出血、髄膜炎などによる脳圧亢進であり、頭痛、嘔気、意識障害、脳神経障害を伴う。

2) 治療 : 頭蓋内圧亢進が疑われたらすぐに脳圧を低下させる治療を開始するべきである。

a) 過換気 : もっとも迅速に効果が出るが十分な効果が数時間しかない。挿管、人工呼吸を開始し Paco<sub>2</sub> を 25~30 mmHg に保つ。

b) 浸透圧利尿薬 : glycerin は使いやすく、高 Na 血症のほかには大きな副作用はない。200 ml を 1 日 2 回から開始し、最高 1,000~1,500 ml/day まで投与可能である。D-mannitol は即効性が高いがリバウンドや電解質異常が起こりやすい。

c) ステロイド : 脳転移に伴い浮腫がある場合はとくに有効である。dexamethasone 8~12 mg/day を 7 日間程度投与し、漸減していくことが多い。

### 2. 脊髄圧迫

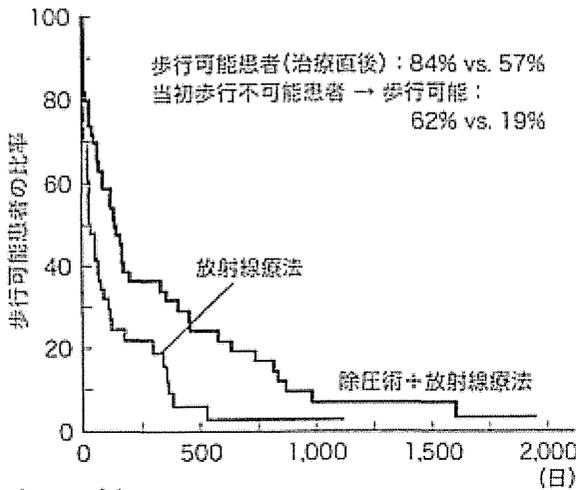
1) 原因疾患 : 肺癌、乳癌、前立腺癌が多く、各 20% 前後を占める。背部痛が初発症状として多い。ほかに歩行障害、感覚障害、自律神経障害などをきたす。

2) 診断 : MRI が中心で、感受性 44~93%、特異性 90~98% とされる。

3) 治療 : 放射線療法が中心になるが、手術の適応について必ず整形外科と検討する必要がある。

a) 放射線照射 : 回復例は不全麻痺例で 43%、完全麻痺例で 14% と報告されている。線量/分割について標準方法は確立していない。

b) ステロイド : 浮腫による悪化を防ぎ、照射と併用が必要である。dexamethasone 100 mg vs.



number at risk

手術+放射線	50	16	10	7	3	3	2	1	1
放射線のみ	51	7	2	1	1	0	0	0	0

Fig. 3. 脊髄圧迫における手術有無の比較試験  
MRIにて悪性腫瘍による脊髄圧迫がみられた101例  
に対して除圧術ののちに放射線療法, または放射線  
療法のみランダムに割り付けた.  
[Patchell RA et al : Lancet 366 (9486) : 643, 2005 より引  
用, 改変]

10 mg : 回復 25% vs. 8% ( $p = 0.22$ ), 維持 dex-  
amethasone vs. なし : 回復 81% vs. 63% ( $p =$   
0.046)との報告がある。

c) 手術 : 適応は照射既往・照射中の悪化, 圧  
迫骨折などである。除圧術+放射線療法のほうが  
放射線療法単独より有効との比較試験がある  
(Fig. 3)。

### 3. 上大静脈症候群

1) 病態, 症状 : 腫瘍の上大静脈圧迫による症  
候群で, 頭部・頸部・上肢の浮腫, うっ血, 静脈  
拡張, 喉頭・咽頭浮腫をきたす。原因は肺癌が大  
半を占める。

2) 診断 : 造影 CTにて静脈血栓症の鑑別,  
腫瘍の診断を行う。

#### 3) 治療

a) 保存的治療 : ステロイド (dexamethasone  
4 mg/6 hrs), furosemideなどが使われるが, 明ら  
かなエビデンスはない。

b) 放射線照射 : 小細胞肺癌の 78%, 非小細胞  
肺癌の 63% で症状改善がみられる。

c) 化学療法 : 非 Hodgkin リンパ腫・小細胞  
肺癌の 80%, 非小細胞肺癌の 40% で症状が消失  
する。

d) スtent留置 : 75~100% で 48~72 時間  
以内に改善, コントロール期間中央値 6ヵ月, 合  
併症(感染, 肺塞栓, 出血, 穿孔)3~7% と報告さ  
れている。

### 4. 心嚢水貯留(心タンポナーデ)

1) 病態, 病因 : 剖検においてはがん患者の  
10~15% で心嚢水が認められる。大部分は肺癌,  
乳癌の転移である。ほかはリンパ腫, 白血病, 胸  
壁照射, 化学療法などに伴う。

2) 診断 : 呼吸困難, 起座呼吸, 動悸, 疲労,  
眩暈, 頻脈, 気脈, 頸部静脈怒張, 脈圧低下など  
があげられる。心エコー, CT でほぼ 100% 診断  
可能である。

3) 治療 : タンポナーデ症状がある場合は心  
嚢穿刺, 心膜開窓を行う。30 日間のコントロール  
率は穿刺のみでは 50% とされており, 心嚢内注  
入によるコントロール率は tetracycline 80~  
90%, bleomycin 75%, thiotepa 0%, cisplatin 90%,  
OK-432 70% と報告されている。

### 文献

- 1) Marinella MA : Handbook of Cancer Emergencies, Jones and Bartlett Publishers, Massachusetts, 2009
- 2) がん救急マニュアル : Oncologic Emergency, 大江裕一郎ほか(編), メジカルビュー社, 東京, 2011
- 3) Stewart AF : Clinical practice : hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352(4) : 373, 2005
- 4) Coiffier B et al : Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. J Clin Oncol 26(16) : 2767, 2008
- 5) Ellison DH, Berl T : Clinical practice : the syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356(20) : 2064, 2007
- 6) Soffietti R et al : Management of brain metastases. J Neurol 249(10) : 1357, 2002
- 7) Loblaw DA et al : Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression : the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol 23(9) : 2028, 2005
- 8) Wilson LD et al : Clinical practice : superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 356

(18) : 1862, 2007

9) Maisch B et al, Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology : Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary.

Eur Heart J 25(7) : 587, 2004

10) Lenz HJ : Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 12(5) : 601, 2007

## Information

### 日本臨床腫瘍薬学会(JASPO)学術大会 2013

薬剤師が変わる, がん治療新時代!—つながろう, すべてのがん患者に切れ目のない薬学的介入を!!

日時 2013年3月16日(土)~17日(日)

会場 タワーホール船堀

参加費 会員: 事前登録 6,000 円/当日受付 8,000 円, 非会員: 事前登録 7,000 円/当日受付 9,000 円  
学生: 事前・当日ともに 3,000 円(社会人学生除く)

主催 一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会(JASPO)

後援 日本病院薬剤師会, 日本薬剤師会, 東京都病院薬剤師会, 東京都薬剤師会ほか

内容 特別講演

日本臨床腫瘍学会共催教育セミナー

日本緩和医療薬学会共催教育セミナー

日本癌治療学会共催シンポジウム

在宅医療助成勇美記念財団共催シンポジウム

全国薬剤師・在宅療養支援連絡会共催シンポジウム

市民公開講座

一般演題(口演/ポスター発表)など

#### 一般演題募集

応募資格: 演題登録には, 共同演者に1名以上の「日本臨床腫瘍薬学会の会員(正会員および学生会員)」が必要です。筆頭演者として登録する演題数は, 1人につき1演題とします(複数の演題の共同演者になることは構いません)。

演題カテゴリー: 下記の中から該当する項目を一つお選びいただきます。

- ・がん薬物療法(支持療法なども含む)
- ・地域・在宅医療
- ・調剤・処方監査・リスクマネジメント
- ・医薬品情報・データベース・薬歴管理
- ・薬薬連携
- ・その他

演題登録は学術大会ホームページからのオンライン登録のみ(<http://c.jaspo-oncology.org/>)

募集期間: 2012年10月1日(月)~11月16日(金)

採否の通知: 演題募集締め切り後, 学術大会実行委員会により採否を決定いたします。

採択演題一覧はホームページ上でも公開する予定です。

#### 事前参加登録

事前参加登録は, ホームページ(<http://c.jaspo-oncology.org/>)からのオンライン登録のみです。

登録期間: 2012年10月1日(月)~2012年12月28日(金)

登録後, 案内に従って参加費の振込をお願いいたします。事前登録いただいた方には, 2月頃ネームカードと抄録集等をお送りする予定です。

学会会員登録の詳細は学会ホームページをご確認ください(<http://jaspo-oncology.org/>)。

# 新しいシグナル伝達阻害薬, マルチキナーゼ阻害薬

## 1. mTOR 阻害薬

高橋 俊二\*

### 要 旨

mTOR は PI3K-Akt-mTOR 経路に属し、種々の成長因子のシグナルや細胞の代謝状態を感知し、タンパク質合成、細胞の成長や増殖、血管新生などに重要な働きをしており、種々のがんの発生・進行・薬物療法耐性にかかわっている。腎細胞がんは血管新生が著明であり、また種々の機序で PI3K 経路シグナルが亢進していることから、mTOR 阻害薬の効果が期待される。mTOR 阻害薬エベロリムス、テムシロリムスは進行腎細胞がんにおけるエビデンスが確立し、日本でも 2010 年に承認された。続いてエベロリムスが膵神経内分泌腫瘍 (PNET) に対して承認され、乳がんをはじめその他の腫瘍についてもエビデンスが出始めている。

### mTOR シグナル<sup>1)</sup>

Mammalian target of rapamycin (mTOR) はセリン/トレオニンプロテインキナーゼの 1 つで、PI3K 経路に属し、mRNA 転写やタンパク質合成、細胞の成長や増殖などの機能に重要な働きをしている。ラパマイシン (シロリムス) は南太平洋の島である Rapa Nui (イースター島) の土壌サンプルから分離されたマクロライド系抗生物質であり、免疫抑制薬としてまず開発された。ラパマイシンは細

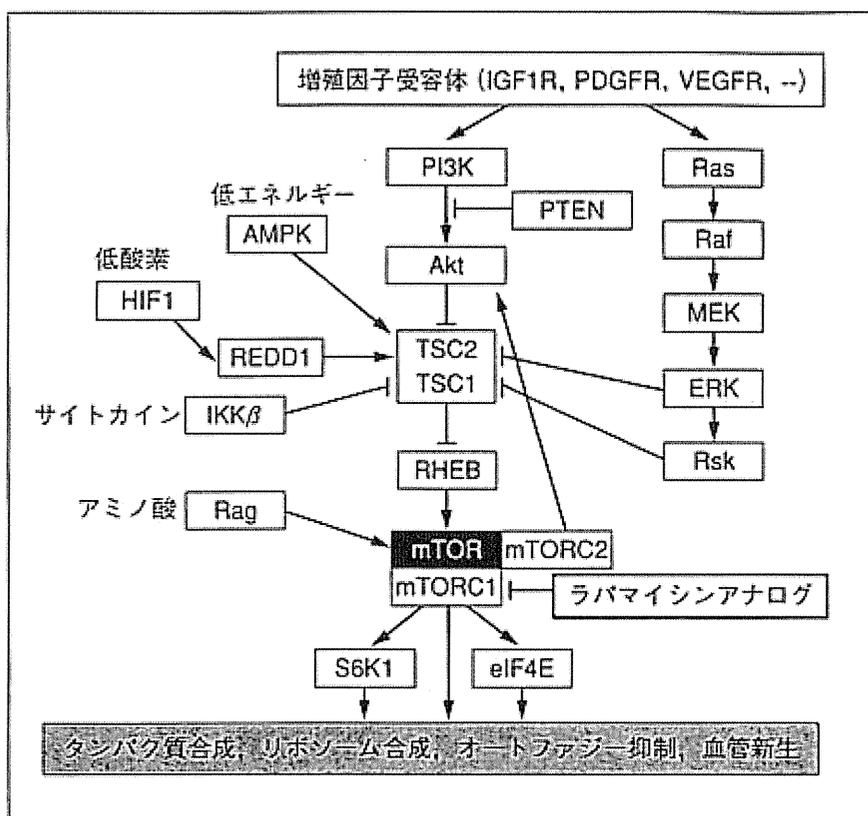
胞内に取り込まれたとき、FKBP12 と結合し、この結合体により阻害されるタンパク質が mTOR として同定された。mTOR はシグナルを受け取ると、regulatory associated protein of mTOR (Raptor) と結合し、ラパマイシン感受性である mTOR complex 1 (mTORC1)、あるいは rapamycin-insensitive companion of mTOR (Rictor) と結合し、ラパマイシン抵抗性である mTORC2 という 2 種類の機能的結合体を形成する。

mTOR の上流シグナルは多彩であるが、主な経路は PI3K-Akt-mTOR 経路であると考えられている<sup>2)</sup> (図 1)。増殖因子受容体 (receptor tyrosine kinase: RTK) が活性化すると PI3K が活性化され、ホスファチジル

\* 公益財団法人がん研究会有明病院 化学療法部 部長

キーワード: mTOR 阻害薬, 腎細胞がん,  
膵神経内分泌腫瘍, 血管新生,  
PI3K-Akt-mTOR 経路

図1 PI3K-Akt-mTOR 経路



略語：巻末の「今月の略語」参照

イノシトール 3, 4, 5-三リン酸 (PIP<sub>3</sub>) が細胞膜で増加し, Akt がリン酸化される. 種々のがんで欠失が認められる phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 (PTEN) は, PIP<sub>3</sub> を脱リン酸化し PI3K 機能を抑制する. リン酸化された Akt (pAkt) が mTOR を抑制している TSC1/TSC2 複合体 (結節性硬化症の原因遺伝子 tuberous sclerosis complex の遺伝子産物) の TSC2 をリン酸化し, 抑制がとれて mTORC1 が活性化する. また mTORC1 の調節には RAS-MAP キナーゼ, サイトカイン, エネルギー代謝, 低酸素状態, アミノ酸濃度などによる活性化・抑制が知られている. mTORC1 により p70-S6 kinase 1 (S6K1) と eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) が活性化することによって, mRNA 転写, タンパク質合成が促進される. 特に c-myc, サイクリン, HIF-1 $\alpha$  などのタンパク質合成を促進し, 細

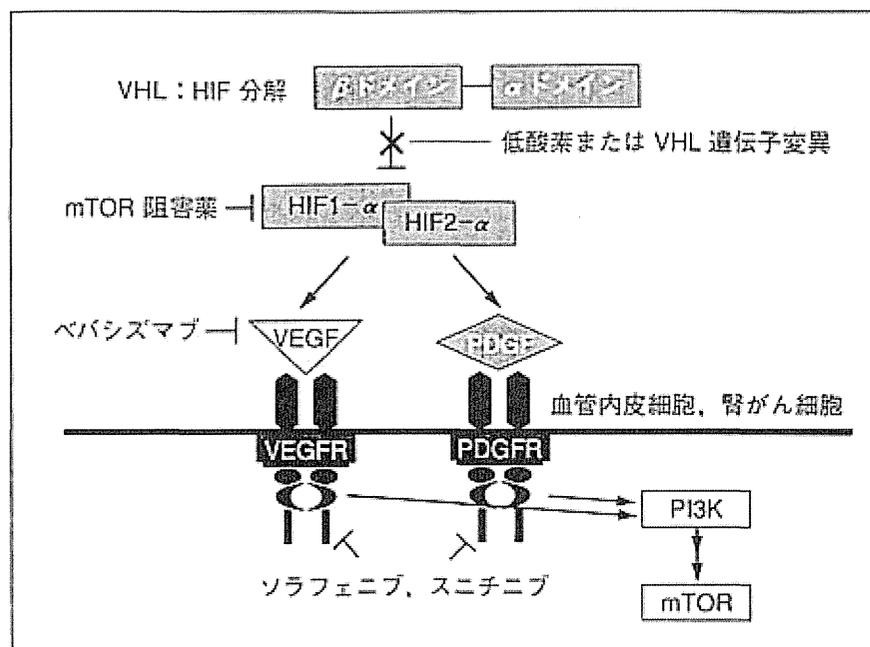
胞増殖や血管新生, オートファジー抑制, 脂質代謝亢進, ミトコンドリア代謝・エネルギー産生が促進される. なお, S6K1 が PI3K の機能を抑制するネガティブフィードバックの機構も重要である. mTORC2 の活性化, 機能についてはそれほど明らかになっていないが, アポトーシス抑制, ストレスへの抵抗性, 細胞周期停止などにかかわっている.

### がん細胞と mTOR シグナル

#### 1. 腎細胞がん と mTOR シグナル<sup>4)</sup>

腎細胞がんの 80% を占める淡明細胞腎細胞がんでは, がん抑制遺伝子である VHL 遺伝子の変異や欠失により VHL タンパク質の機能異常が起こり, 低酸素状態ばかりでなく正常酸素状態においても HIF-1 が活性状態になる. さらに, 乳頭状腎細胞がんの原因遺伝子である c-Met やフマル酸ヒドラーゼ (FH) の異常によっても HIF が活性化され

図2 腎細胞がんの分子病態と血管新生阻害薬



略語：巻末の「今月の略語」参照

る。HIF は本来低酸素状態で賦活される遺伝子群，特に血管内皮増殖因子（VEGF）や血小板由来成長因子（PDGF）の発現を亢進し，その受容体（VEGFR，PDGFR），さらに下流の PI3K-mTOR シグナルが活性化される。腎細胞がんは血管新生阻害薬が最も有効ながん種の1つである（図2）。

腎細胞がんにおける PI3K-Akt-mTOR 経路の遺伝子異常の報告は少ないが，上流の IGF-1, IGF-1R の発現亢進や mTOR リン酸化が認められている。一方，腎細胞がんに対する mTOR 阻害薬の効果で最も重要なのは，おそらく HIF のタンパク質合成に mTOR シグナルが必要なことであり，実際に HIF-1 の発現が mTOR 阻害薬の感受性とよく相関する。

## 2. 神経内分泌腫瘍と mTOR シグナル<sup>5)</sup>

神経内分泌腫瘍でも，PI3K-mTOR シグナルの活性化が報告されている。まず，幾つかの mTOR シグナルにかかわる生殖細胞遺伝子変異（結節硬化症，神経線維腫症，フォ

ン・ヒッペル・リンドウ病）で神経内分泌腫瘍が報告されている。一方，sporadic な腓神経内分泌腫瘍（PNET）において TSC2 と PTEN の発現低下が認められ，予後不良因子であることが報告されている。

## 3. 乳がんと mTOR シグナル<sup>6)</sup>

乳がん細胞においては，PI3K 遺伝子異常が 30~40%，Akt 遺伝子異常が 5%，PTEN 遺伝子の発現低下が 30~50% 程度認められている。また，mTOR 下流の S6K1 の増幅，発現亢進も認められている。

Akt シグナル伝達が活性化している乳がん細胞はホルモン療法に対して抵抗性であり，mTOR 阻害薬を投与することでホルモン療法への感受性が回復する。また S6K1 はエストロゲン受容体（ER）をリン酸化・活性化し，これは mTOR 阻害薬で抑制される。一方，PTEN 活性の消失はトラスツズマブ耐性の指標となり，PTEN の活性消失がある乳がん細胞において，mTOR 阻害薬がトラスツズマブへの感受性を回復させることも証明さ

れている。

#### 4. 肉腫と mTOR シグナル<sup>7)</sup>

mTOR は、軟骨細胞や脂肪細胞の分化に関与していることが示されている。平滑筋肉腫においては PTEN 欠失が半数以上の患者で見られ、mTOR の上流にある IGF1R のシグナル異常が desmoplastic small round cell tumor やユーイング肉腫で認められている。また、横紋筋肉腫など幾つかの動物モデルにおける mTOR 阻害薬の効果が示されている。

#### mTOR 阻害薬の臨床開発

ラバマイシン誘導体の mTOR 阻害薬であるテムシロリムス、エベロリムスがまず腎細胞がんに対して承認され、続いてエベロリムスが PNET に対して承認された。さらに、種々のがん種で開発が進んでいる。

#### 1. 腎細胞がんに対する mTOR 阻害薬の臨床成績

(1) テムシロリムスは静脈投与の mTOR 阻害薬で、本邦では 2010 年 7 月に腎細胞がんに対して承認された。転移性腎細胞がんの第 II 相試験において、奏効率は 7% であったが、リスクが高い症例で IFN $\alpha$  のデータと比較して生存期間 (OS) が良い傾向があった<sup>8)</sup>。また poor risk 群で Akt, mTOR 活性が高いという基礎データもあり、poor risk 未治療腎細胞がん患者に対して、テムシロリムス (TEM) 群 (25mg $\times$ 1 回/週)、IFN $\alpha$  群および併用群の 3 群を比較する無作為化第 III 相比較試験が行われた (n=626)<sup>9)</sup>。OS 中央値は TEM 群が 10.9 ヶ月、IFN 群は 7.3 ヶ月で TEM 群が良好であった (p=0.0069) が、IFN と TEM の併用による優位性は認められなかった (図 3)。続いて、日本人 20 例を含むアジアにおける国際共同第 II 相試験が行われ、clinical benefit rate (CBR: CR+

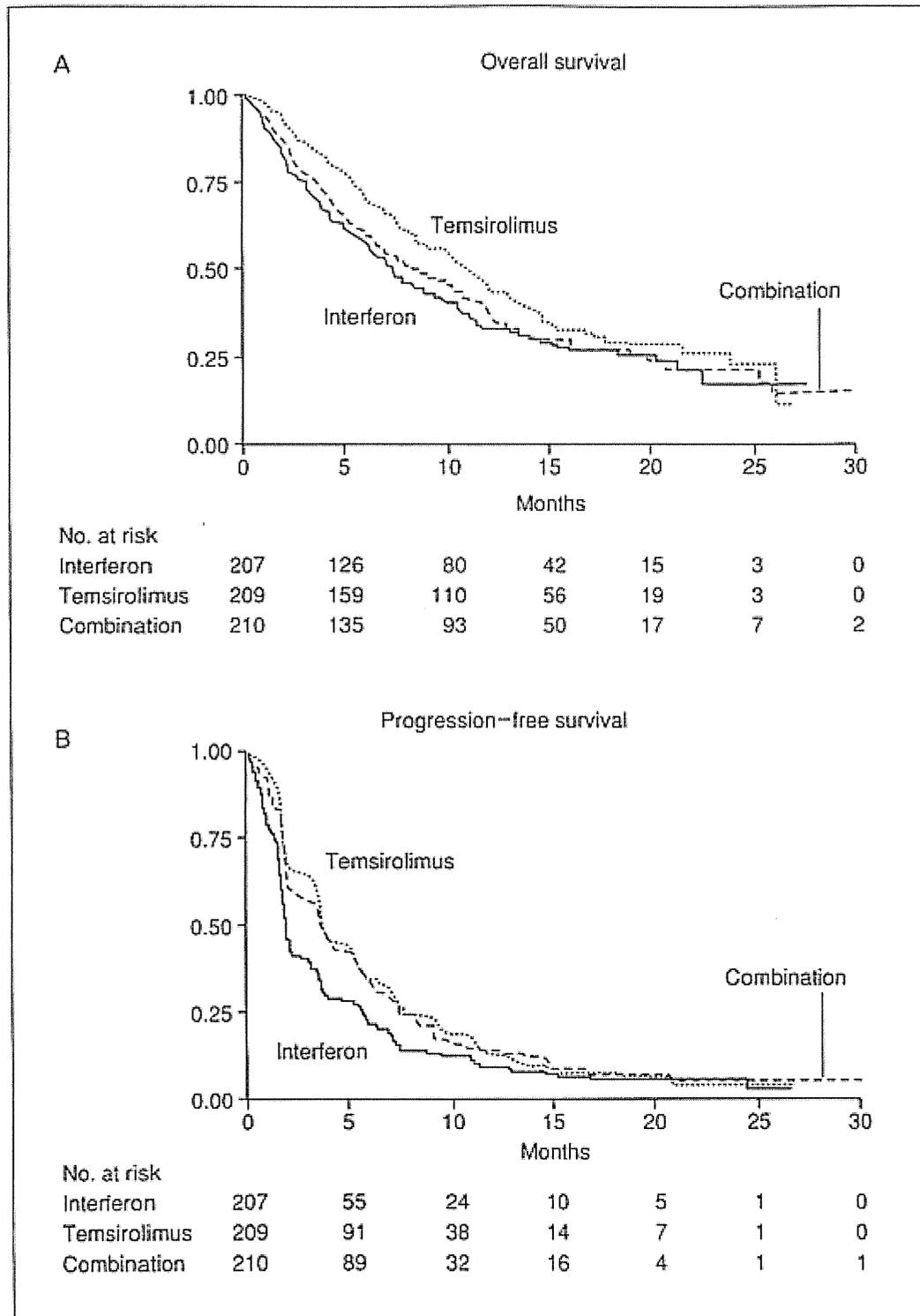
PR+SD $\geq$ 24 週) 47.6%、奏効率 11%、TTP 7.3 ヶ月と報告されている。

(2) エベロリムスは経口 mTOR 阻害薬で、転移性腎細胞がん患者に対して本邦で 2010 年に承認された。転移性腎細胞がん患者に対する無作為化第 III 相試験 (RECORD-1) において、スニチニブとソラフェニブによる分子標的治療後に進行した腎細胞がん患者がエベロリムス群: プラセボ群に 2:1 の割合で割り当てられ (n=410)、無増悪生存期間 (PFS) がプラセボ群 1.9 ヶ月に対しエベロリムス群 4 ヶ月で有意に延長した (p<0.0001) (図 4)。クロスオーバーを認めたため、OS についての有意差は認めなかった<sup>10)</sup>。日本人のサブグループ解析 (24 例) では、PFS はプラセボ群 3.61 ヶ月に対しエベロリムス群 5.75 ヶ月と改善した (HR 0.19)。

#### 2. PNET に対する mTOR 阻害薬の臨床成績

PNET においては、エベロリムスについて臨床データが蓄積され、最近本邦でも承認された。化学療法後の転移性 PNET 患者で、オクトレオチド無治療患者にはエベロリムス単剤を投与し (n=115)、オクトレオチドを投与して進行した患者にはエベロリムス+オクトレオチドを投与した (n=45) 第 II 相試験において、単剤 PR 9.6%、SD 67.8%、PFS 9.7 ヶ月、併用 PR 44%、SD 80%、PFS 16.7 ヶ月であった<sup>11)</sup>。続いて行われた第 III 相試験 (RADIANT-3) においては、過去 12 ヶ月以内に放射線学的進行が見られた低悪性度または中悪性度の進行 PNET 患者に対して、エベロリムス 10mg とプラセボに 1:1 に割り付けた (n=410)。PFS は、エベロリムス群 11.0 ヶ月に対しプラセボ群 4.6 ヶ月 (HR 0.35, p<0.001) であった (図 5)<sup>12)</sup>。さらに、オクトレオチドとの併用の第 III 相試験でもエベロリムスが PFS を改善した。

図3 腎細胞がん患者におけるテムシロリムス 対 IFN の第Ⅲ相試験 (文献<sup>9)</sup>より引用)



3、乳がんに対する mTOR 阻害薬の臨床成績  
 ER 陽性乳がんを対象とした開発が進んでいる。まず術前薬物療法としてエベロリムス 10mg+レトロゾール併用とプラセボ+レトロゾールを比較するランダム化第Ⅱ相試験が

行われた<sup>13)</sup>。超音波で評価した場合の奏効率はそれぞれ 58.0% 対 47.0% であり、エベロリムス併用群で有意に良好であった。続いて、アナストロゾールまたはレトロゾール耐性の閉経後乳がんに対して、エクセメスタン単独

図4 腎細胞がん患者におけるエベロリムス対 プラセボの第Ⅲ相試験 (文献<sup>19</sup>より引用)

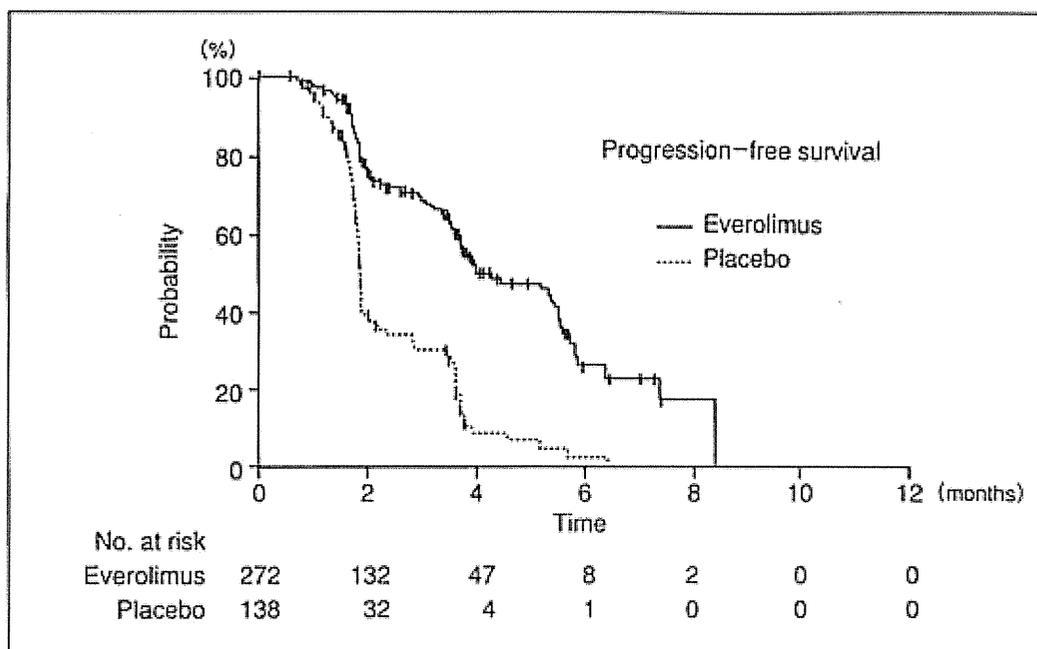
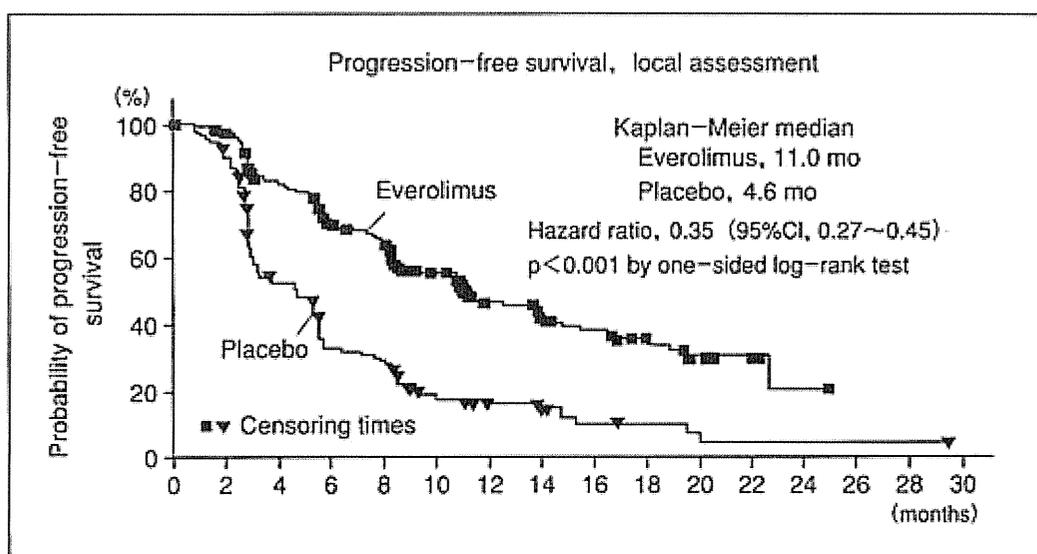


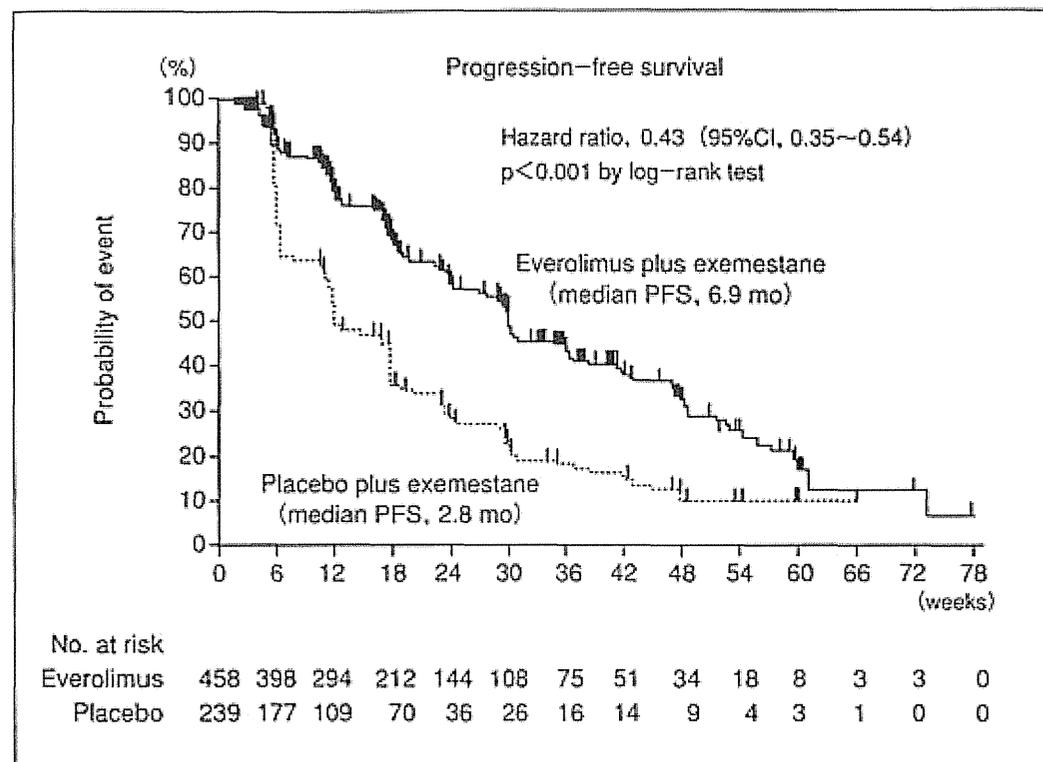
図5 PNET 患者におけるエベロリムス対 プラセボの第Ⅲ相試験 (文献<sup>19</sup>より引用)



あるいはエベロリムス 10mg 併用に 1:2 で割り付ける第Ⅲ相試験 (BOLERO-2) が行われた (n=724)。中間解析で、研究者評価による PFS が 6.9 ヶ月対 2.8 ヶ月 (HR 0.43,  $p < 0.0001$ ) で有意差があったため、中止された (図 6)。OS は mature でないが、13% 対 10% であった<sup>19</sup>。このデータにより、ER 陽性閉経後乳がんに対してエベロリムスが欧米にて承認されている。

一方、トラスツズマブ抵抗性になった HER2 陽性乳がん症例でも、mTOR 阻害薬の開発が行われている。トラスツズマブ・タキサン既治療の HER2 陽性乳がん症例を対象に、パクリタキセル+トラスツズマブ (毎週投与) に加えてエベロリムスを併用する第 I 相試験では、5 mg/日群の 3 例中全例、30 mg/週群の 4 例中 2 例が PR となり、30mg/週群の他の 2 例は SD と 28% の縮小と、軽

図6 乳がん患者におけるエベロリムス+エクセメスタン 対 プラセボ+エクセメスタンの第Ⅲ相試験 (文献<sup>15)</sup>より引用)



度の奏効が見られた。PD 症例は見られなかった<sup>15)</sup>。また、トラスツズマブ+ピノレルビンに加えてエベロリムスを投与する第Ⅰ/Ⅱ相試験では、奏効率は 18%、CBR は 50%であった<sup>16)</sup>。

#### 4. 肉腫に対する mTOR 阻害薬の臨床成績<sup>17)</sup>

エベロリムス、テムシロリムスについては今のところ良い結果が報告されていない。リダフォロリムスはラバマイシン誘導体であるが安定性が増しており、経口でも静注でも投与可能な mTOR 阻害薬である。第Ⅱ相試験 (n=216) において 12.5mg 経口 5 日間/2 週投与により、CBR 28.8%、PFS 15.3 週が得られた<sup>17)</sup>。続いて、化学療法により SD 以上にコントロールされた骨肉腫、軟部肉腫における維持療法の第Ⅲ相試験が行われた。40mg 経口 5 日間/2 週の投与により、プラセボと比較して PFS が 17.7 週対 14.6 週 (HR 0.72, p<0.001) と有意に改善した。OS は有意な

改善はなかった (HR 0.82, p=0.23)。米国食品医薬品局 (FDA) は 2012 年 4 月に、十分な予後改善が期待できないとしてリダフォロリムスの承認申請を却下した。

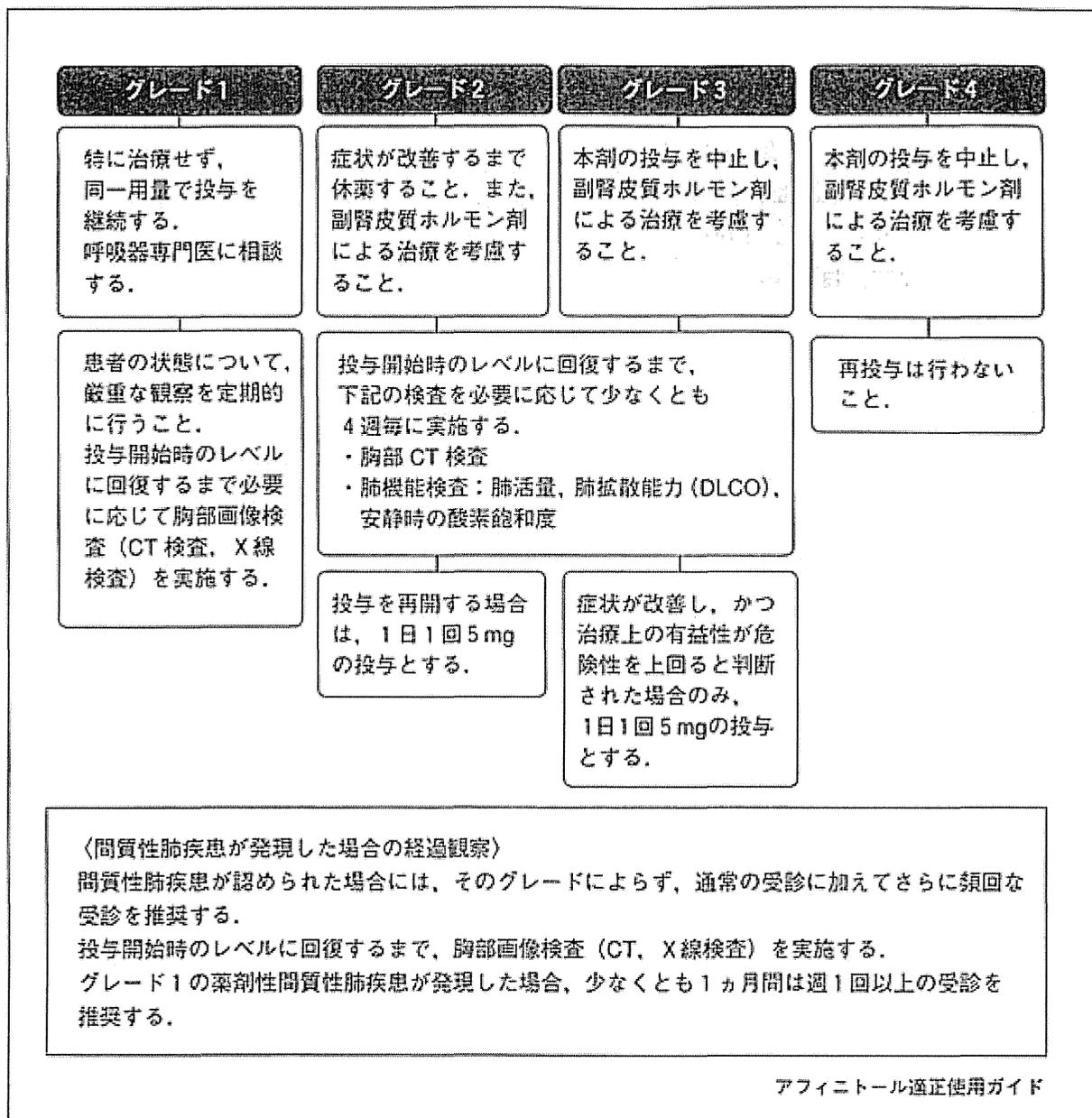
#### mTOR 阻害薬の副作用<sup>18)</sup>

mTOR は上記のように細胞内シグナルの主要な交差点の 1 つであり、その阻害は多彩な副作用を伴うが、主なものは下記のとおりである。

##### 1. 間質性肺疾患

mTOR 阻害薬の副作用として高頻度であり、重症になりうるため、最も注意を要するものである。テムシロリムスの第Ⅲ相試験施行時にはあまり問題になっていなかったが、後に CT 画像による評価が可能な 178 例を対象として後ろ向きに見直した結果、178 例中 52 例 (29.2%) に間質性肺疾患所見が見られた。一方、エベロリムスの RECORD-1 試

図7 間質性肺疾患：減量・休薬基準/治療指針



験では、実薬投与群で 11.7% (32/274 例)、  
 グレード 3/4 は 3.3% (9 例) に認められた。  
 投与前から肺に間質性変化の認められた症例  
 では、グレード 3/4 の間質性肺疾患の発現  
 頻度が高かった (あり：なし=7.1%：2.5%)。  
 また、後ろ向きの検討では、実薬投与群の  
 48.2% に CT で間質性肺疾患の所見を認めた  
 が、ほとんど臨床症状が認められなかった。  
 したがって、グレード1では厳重な経過観察  
 のもとで症状の出現がない限り治療の継続が  
 可能で、自然に陰影が改善する場合もあるこ

とが特徴である。したがって、図7のような  
 治療指針が推奨されている。また、感染性肺  
 炎（カリニ肺炎、細菌性肺炎など）の除外も  
 重要である。

## 2. 易感染性

mTOR 阻害薬は免疫抑制薬として使用さ  
 れており、重篤な感染症を起こす可能性はあ  
 る。しかし臨床成績からは重症感染症は少な  
 く、感染症予防薬（キノロン、抗真菌薬、ST  
 合剤など）は使う必要がないとされている。

B型肝炎キャリアのチェック、ウイルス量モニタリングが必要である。

### 3. 口内炎

早期 (28 日まで) に高頻度 (60~70%) に出現し、患者の QOL を悪化させ、投与中断、減量の原因になりうる。予防 (口腔内の保湿、清潔保持) が重要で、投与開始早期はハチアズレなど刺激の少ない含嗽剤の使用、歯科受診などで口腔ケア指導を依頼する。生じたときはステロイド、鎮痛薬などを積極的に使用する。グレード 3 以上になればいったん休薬するが、同量で再開しても悪化しない可能性は高い。

### 4. 高血糖、高脂血症

高頻度に起こるが、重篤になることは少ない。糖尿病、内分泌内科医との連携が重要である。

## 今後の展望

### 1. その他のがん種での mTOR 阻害薬

mTOR は種々のがんで重要なことが報告されており、胃がん、肝がん、悪性リンパ腫など種々のがんで臨床試験が行われている。

例えば mTOR は胃がんにおいても約 60% で活性化されていることが示されており、胃がんにおけるエベロリムス第 II 相試験では前治療として 1~2 レジメンの化学療法歴がある患者において、disease control rate [DCR: CR, PR または SD の 8 週以上の持続] は 56% (28/50)、PFS 中央値は 2.7 ヶ月 (95% CI 1.6~3.0)、OS 中央値は 10.1 ヶ月 (95% CI 6.5~12.1) と良好な成績であった<sup>19)</sup>。続いて、セカンドまたはサードラインでの第 III 相試験 (GRANITE-1 試験) が行われたが、OS の中央値はエベロリムス群で 5.39 ヶ月、プラセボ群では 4.34 ヶ月であり、有意な延長は示されなかった (HR 0.90,  $p=0.1244$ )。

### 2. 新規の mTOR あるいは PI3K-Akt 阻害薬

mTOR 阻害薬は PI3K-Akt-mTOR 経路を完全に抑えるものではない。ラパマイシン誘導体 (mTORC1 阻害薬) はフィードバックを介して PI3K 活性、そして Akt 活性を亢進させるし、mTORC2 も Akt 活性を亢進させる。したがって、ラパマイシン誘導体に不応でも PI3K, Akt, mTORC2 の阻害が有効な可能性がある。現在、PI3K 阻害薬、PI3K および mTOR 阻害薬、Akt 阻害薬、mTORC1, 2 阻害薬が開発され、臨床試験が開始されている<sup>2)</sup>。

## 文 献

- 1) Laplante M, et al: mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 122: 3589-3594, 2009.
- 2) Yuan R, et al: Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2: 45, 2009.
- 3) Engelman J A: Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 9: 550-562, 2009.
- 4) Hudes GR: Targeting mTOR in renal cell carcinoma. *Cancer* 115: 2313-2320, 2009.
- 5) Missiaglia E, et al: Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 28: 245-255, 2010.
- 6) Hernandez-Aya L F, et al: Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. *Oncologist* 16: 404-414, 2011.
- 7) Keedy VL: Treating metastatic soft-tissue or bone sarcomas-potential role of ridaforolimus. *Onco Targets Ther* 5: 153-160, 2012.
- 8) Atkins MB, et al: Randomized phase II study of multiple dose levels of CCL-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22: 909-918, 2004.
- 9) Hudes G, et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-2281, 2007.
- 10) Motzer RJ, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind,

- randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-456, 2008.
- 11) Yao J.C, et al: Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 28: 69-76, 2010.
  - 12) Yao J.C, et al: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364: 514-523, 2011.
  - 13) Baselga J, et al: Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2630-2637, 2009.
  - 14) Baselga J, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366: 520-529, 2012.
  - 15) Andre F, et al: Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 28: 5110-5115, 2010.
  - 16) Morrow PK, et al: Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 29: 3126-3132, 2011.
  - 17) Chawla S.P, et al: Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 30: 78-84, 2012.
  - 18) Rodriguez-Pascual J, et al: Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. *Anticancer Drugs* 21: 478-486, 2010.
  - 19) Doi T, et al: Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 28: 1904-1910, 2010.
- 

#### mTOR Inhibitor

Shunji Takahashi

Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR

## 乳癌骨転移治療における抗 RANKL 抗体デノスマブ

高橋 俊二\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(1): 89-94, January, 2012]

Anti-RANKL Antibody for Treatment of Patients with Bone Metastasis from Breast Cancer: Shunji Takahashi (Dept. of Medical Oncology and Hematology, Cancer Institute Hospital of JFCR)

## Summary

Breast cancer is known to be associated with a high incidence of bone metastases. Recent advances in treatment for breast cancer have improved patient prognosis, including those with bone metastasis, highlighting the importance of treating bone metastasis to reduce incidence of skeletal complications and to improve patients' QOL. Currently, bisphosphonates (BP), which are recommended by domestic and international clinical practice guidelines, are commonly used for the treatment of bone metastasis. However, the outcomes of BP therapy leave room for improvement in regard to their efficacy, safety, and convenience.

Prior studies have indicated that RANK ligand (RANKL), a cytokine mainly expressed in osteoblasts and bone marrow stromal cells, plays an important role in bone resorption by osteoclasts, which are key mediators in the formation and progression of bone metastasis. Denosumab is a fully human monoclonal anti-RANKL antibody which suppresses differentiation, activation, and survival of osteoclasts by inhibiting the binding of RANKL to its receptor, RANK. In a phase III clinical trial, denosumab significantly decreased the time-to-first and time-to-first-and-subsequent skeletal related events (SRE), compared with zoledronic acid in advanced breast cancer patients with bone metastases. Further more, denosumab was more effective than zoledronic acid in preventing the progression of bone pain and maintaining patients' QOL. In the future, treatment of bone metastases for breast cancer patients is expected to evolve further with the introduction of denosumab, which is conveniently administered by subcutaneous injection. Key words: Breast cancer, Bone metastases, RANKL, Denosumab (Received Mar. 10, 2011/Accepted Apr. 5, 2011)

**要旨** 乳癌は、固形癌のなかでも骨転移の頻度が高いことが知られている。近年の乳癌治療効果の向上により骨転移後の予後が延長されたことから、骨転移に伴う骨合併症を抑制し、QOLを改善するためにも骨転移の治療がますます重要になってきている。骨転移に対しては、現在、乳癌診療に関する国内外のガイドラインでも推奨されているビスホスホネート (BP) 製剤が広く臨床にて使用されている。しかしながら、効果、安全性、利便性の面において改善の余地が残されている。骨転移の形成、進行に重要な破骨細胞による骨吸収作用には、主に骨芽細胞/骨髄間質細胞に発現するサイトカインである RANKL が重要な役割を担っていることが明らかとなっている。デノスマブは RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体で、RANKL がその受容体である RANK と結合することを阻害し、破骨細胞の分化、活性化、生存を抑制する働きをもつ。骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、デノスマブはゾレドロン酸に比べ、初回骨関連事象 (skeletal-related events: SRE) と、初回および初回以降の SRE の発現リスクをそれぞれ有意に抑制した。また、デノスマブはゾレドロン酸と比較して、痛みの進行抑制や QOL 維持についてもより有効であることが示唆された。今後、皮下投与のため利便性にも優れたデノスマブの登場により、乳癌の骨転移治療のさらなる普及、発展が期待される。

## はじめに

近年、癌発症率の増加や治療の向上による予後延長に伴い、骨転移の有病率が増加している。特に、進行性の乳癌では 65~75% もの高い割合で骨転移が認められ

る<sup>1)</sup>。骨に転移した癌は、生命予後に大きな影響を及ぼさないが、激しい痛みや病的骨折、脊髄圧迫による麻痺症状、高カルシウム血症などの骨合併症につながる。骨合併症が進展すると患者の QOL が著しく低下し、さらには死亡リスクが上昇する場合もある<sup>2,3)</sup>。したがって、

\* がん研究会有明病院・化学療法科・血液腫瘍科

最近では乳癌の治療効果の向上によって骨転移後の予後が延長されたことに伴い、特に患者 QOL の維持の面で骨転移の治療がますます重要になってきている。

骨転移の形成・進行には破骨細胞による骨吸収活性の亢進が重要であるが、その過程において骨芽細胞/骨髄間質細胞に発現する Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) が重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。RANKL は、破骨細胞前駆細胞/破骨細胞に発現した受容体である RANK と結合して破骨細胞の分化、活性化、生存を促進させる<sup>4)</sup>。このような背景から、RANKL と RANK の結合を阻害する抗 RANKL 抗体モノクローナル抗体の開発が進行中であり、骨転移に対する有力な治療選択肢として注目されている。ここでは乳癌骨転移に着目し、乳癌骨転移の現状と治療薬としての抗 RANKL 抗体モノクローナル抗体の意義について概説する。

### I. 乳癌骨転移の特徴

乳癌における主な遠隔転移部位として肺、肝、骨があげられるが、なかでも骨転移の頻度が高いことが国内外の報告で示されている。乳癌は他の固形癌に比べて骨転移の発現頻度が高く、Coleman らの報告では、骨転移の発現頻度は、進行乳癌では 65~75% に上ることが確認されている<sup>5)</sup>。また、乳癌は腰椎、胸椎、頸椎などの椎骨や骨盤、肋骨、頭蓋骨、上腕骨、大腿骨などに高い頻度で転移することが示されている。

骨転移を有すると疼痛、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症などの骨合併症を伴うことが知られている。がん研究会有明病院において乳癌骨転移患者 256 例を 1,184 日間追跡した調査<sup>6)</sup>では、骨合併症のうち骨痛が 77.5%、病的骨折が 39.2%、麻痺が 9.8%、高カルシウム血症が 40.9%、骨に対する放射線治療が 60.6% の発現率であった。骨転移は、それ自体が致命的となることは少ないものの、上記の骨合併症による QOL の低下につながるため、骨転移の発現をいかに防くかが重要である。

以上のことから、乳癌骨転移に対しては、骨合併症を軽減し患者 QOL を維持することを目標とし、より早期から積極的に骨転移治療を行うことが必要である。

### II. 骨転移治療の現状

骨転移に対しては通常の進行癌の治療と同様に化学療法、内分泌療法、放射線療法などを行うが、骨転移に特異的な治療法としてビスホスホネート (BP) 療法があげられる。BP 製剤はピロリン酸の類似体で、骨転移などの骨代謝の亢進した部位に選択的に取り込まれ、破骨細胞の機能を障害し、アポトーシスを誘導することで破骨

細胞による骨吸収作用の抑制効果を発揮する。現在、最も強力な骨吸収抑制作用をもつゾレドロン酸が骨転移に対する主要な BP 製剤として用いられており、骨転移を有する乳癌患者における骨合併症の発現時期を有意に遅らせることが種々のエビデンスで示されている<sup>6)</sup>。

乳癌治療におけるこれまでのエビデンスを根拠として策定された「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 薬物療法 2010 年版 (日本乳癌学会・編)」<sup>7)</sup>では、乳癌骨転移に対する治療として、BP 製剤が推奨グレード A で推奨されている。また、ASCO のガイドライン<sup>8)</sup>では、乳癌骨転移に対し、画像診断で骨破壊を確認できた時点で、BP 製剤による投与を開始することが推奨されている。このように、ゾレドロン酸をはじめとする BP 製剤は、現在、骨転移治療の標準治療薬として広く臨床にて使用されている。

一方、近年、BP 製剤による治療を受けている癌患者に顎骨壊死が現れるとの報告がなされるようになり、その関連性が示唆されている。BP 製剤による顎骨壊死は、現在のところ、発症機序、予防法、対処法といまだ統一された見解は得られていないものの、投与に当たっては患者の歯科治療の有無を確認するとともに、口腔内の状態を注意深く観察し、患者に対しては口腔内を清潔に保つような指導が必要である<sup>9)</sup>。

また、静注 BP 製剤で腎機能の低下を来す症例が報告されている<sup>10)</sup>。BP は血中のカルシウムイオンと結合し複合体を形成するため、BP が短時間に大量に血管内に入ると、複合体の局所的な血中濃度が一定値を超え、結晶として析出する可能性が示唆されており、このためゾレドロン酸は腎障害のある患者には慎重な投与が求められ、すべての患者で投与前、投与後の定期的な腎機能モニタリングが義務付けられている。

以上のように、ゾレドロン酸は骨転移を有する癌患者に対する標準治療として広く臨床にて認知されているが、顎骨壊死や腎機能低下などの問題から、投与に関しては患者の状態を確認しながら慎重に行うことが重要である。

### III. 癌骨転移における RANK/RANKL 経路

骨では、不要な骨を破壊 (骨吸収) する破骨細胞と、新しく骨を形成 (骨形成) する骨芽細胞が密接に連携して、骨リモデリングという骨吸収から骨形成の一連の新陳代謝が繰り返して行われている。骨リモデリングにおいては、破骨細胞による骨吸収作用によって transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) や insulin-like growth factor (IGF) などの増殖因子、カルシウム、リンなどが絶えず骨髄内に放出されている。生理的状況下では、こ

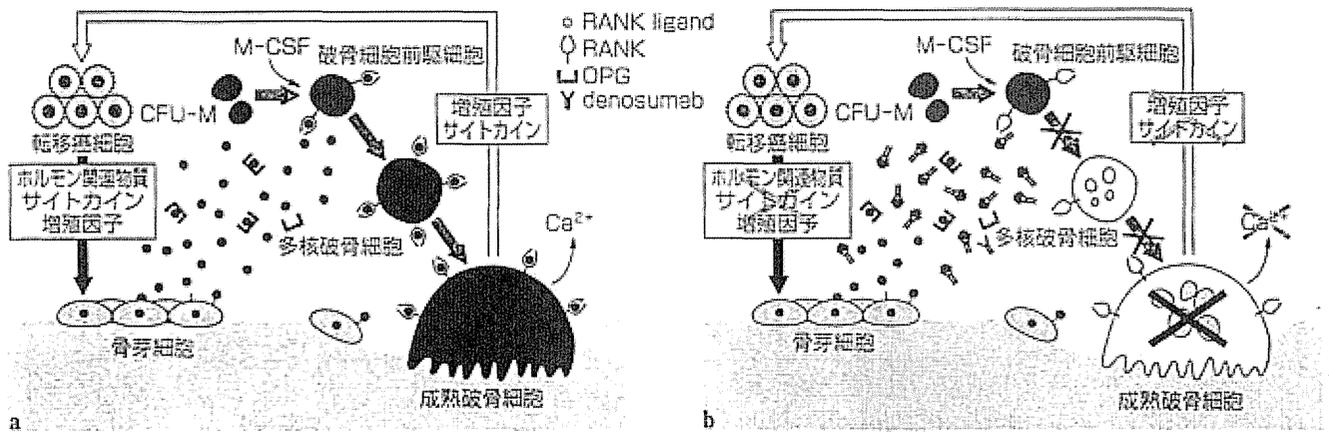


図1 骨転移の悪循環メカニズムとデノスマブの作用機序 (文献<sup>15,16)</sup>一部改変)

a: 癌細胞はホルモン関連物質や様々なサイトカインを産生し、骨芽細胞上のRANKLの発現を促進させる。RANKLは破骨細胞上のRANKと結合し、骨吸収を亢進させる。すると骨から各種増殖因子が放出され、腫瘍細胞のさらなる増殖や活性亢進が進行する。このように、癌細胞と癌細胞の転移した骨との間には「悪循環」が成立している。  
 b: 抗RANKL抗体デノスマブは、RANKLを特異的に阻害し、破骨細胞の分化、活性化、生存を抑制し、骨転移の悪循環を断ち切ると考えられる。

これらの増殖因子や骨ミネラルは、隣接する骨芽細胞による新しい骨形成に利用され、骨破壊と骨吸収のバランスが一定に保たれている<sup>11-13)</sup>。

しかしながら、骨に転移した癌細胞が骨髄に侵入してくると、骨破壊と骨吸収とのバランスが崩れることで骨病変が進行することが知られている。骨破壊により骨から放出された各種増殖因子は癌細胞の増殖、生存を促す。癌細胞は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein: PTHrP) や様々なサイトカインを産生し、骨芽細胞上のRANKLの発現を促進させる。また、骨転移した癌細胞や多発性骨髄腫などでは、RANKLを発現する癌細胞があることが報告されている<sup>14)</sup>。RANKLは破骨細胞前駆細胞/破骨細胞上のRANKと結合し、骨吸収を亢進させる。すると骨から各種増殖因子が放出され、腫瘍細胞のさらなる増殖や活性亢進が進行する。このように、癌細胞と癌細胞の転移した骨との間には「悪循環」が成立している (図1a)<sup>15,16)</sup>。

上記で示したように、癌の骨転移では、破骨細胞による骨吸収が骨転移の成立および進展に重要な役割を果たしており、破骨細胞の機能を抑制することが骨転移の重要な治療戦略として確立されつつある。次項からは、破骨細胞の分化、活性化、生存にとって重要なメディエーターであるRANKLの阻害薬である抗RANKL抗体デノスマブの実際の臨床応用について概説する。

#### IV. 抗RANKL抗体デノスマブの臨床応用

##### 1. デノスマブの骨吸収マーカー低下作用: 第II相試験

デノスマブはRANKLに対するヒト型モノクローナル抗体で、高い親和性 (Kd:  $3 \times 10^{-12}$ M) でRANKLに結

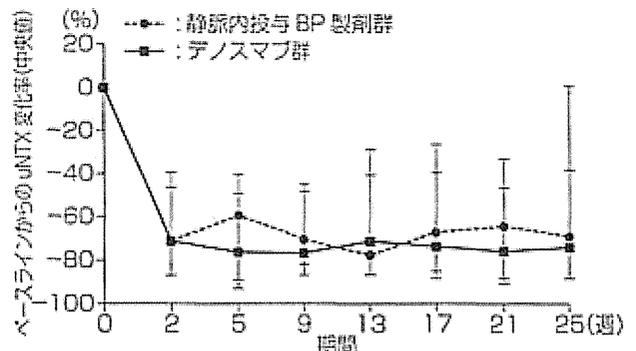


図2 第II相試験における骨吸収マーカー (uNTX\*) の変化<sup>18)</sup>

\*uNTX: N-telopeptides of type I collagen  
 デノスマブは、投与2週目より骨吸収マーカー (uNTX) を静脈内投与BP製剤と同程度に低下させ、その変化率は少なくとも25週目まで持続した。

合し、RANKLの作用を特異的に阻害する。RANK/RANKL経路を阻害することで破骨細胞の骨吸収機能を低下させ、骨転移における癌細胞増殖と骨破壊の悪循環を断ち切り、骨破壊を抑制すると考えられる (図1b)<sup>15,16)</sup>。

このようなデノスマブの骨吸収抑制作用は、臨床試験において実証されている。過去に静脈内投与BP製剤の使用歴のない転移性乳癌255例を対象に行われた第II相無作為化試験では、静脈内投与BP製剤を対照薬として、デノスマブ30, 120または180mgを4週に1回、あるいは60または180mgを12週に1回投与し、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド (N-telopeptides of type I collagen: uNTX) の変化率を調べた。その結果、デノスマブではすべての投与群でuNTXを静脈内投与BP製剤と同程度まで速やかに低下させ、その作用が少なくとも25週まで持続するなど、デノスマブの強力な骨吸収抑制作用が確認された

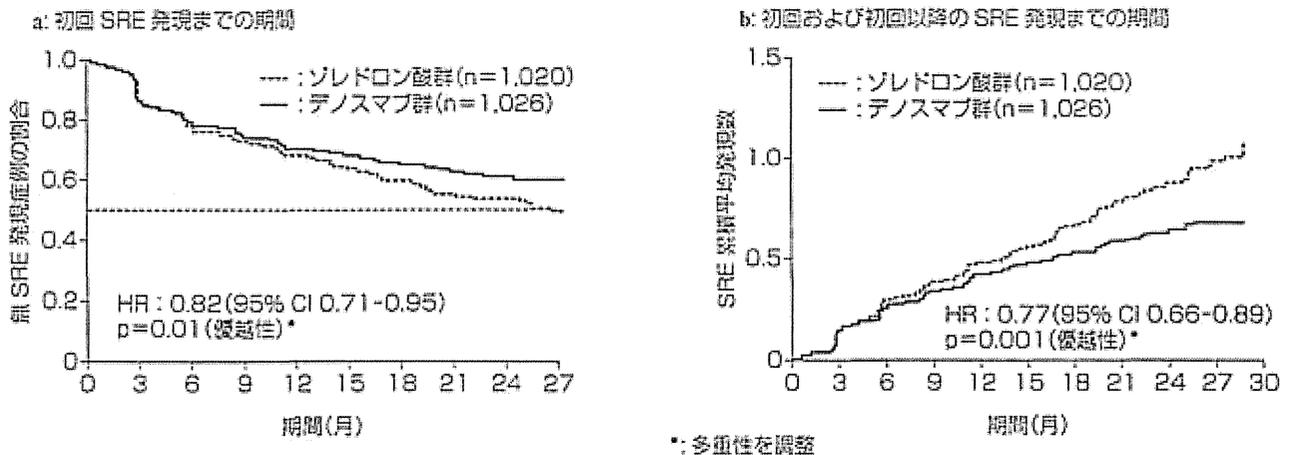


図 3 SRE 発現までの期間<sup>20)</sup>

a: デノスマブ群はゾレドロン酸群に比べ、SRE の初回発現リスクを有意に 18% 低下させた (p=0.01)。  
 b: 初回および初回以降の SRE 発現リスクについても、デノスマブ群はゾレドロン酸群に比べ有意に 23% 低下させた (p=0.001)。

(図 2)<sup>17,18)</sup>。さらに、乳癌も含む種々の癌の骨転移患者で、BP 製剤を使用しても骨吸収マーカー (uNTX) が正常化していない 111 例を対象に行われた第 II 相無作為化試験において、デノスマブ投与群で 71% に uNTX の正常化がみられたのに対し、BP 製剤継続投与群では 29% にとどまった<sup>19)</sup>。

2. デノスマブの臨床的有用性: 第 III 相試験

骨転移を有する進行乳癌患者に対するデノスマブとゾレドロン酸を直接比較したランダム化二重盲検第 III 相比較試験の成績が報告されている<sup>20)</sup>。デノスマブ群 (120 mg 皮下注, 4 週ごと) 1,026 例とゾレドロン酸群 (4 mg 静注, 4 週ごと) 1,020 例に無作為に割り付け、初回の SRE (病的骨折、骨に対する放射線治療、骨に対する外科的手術、脊髄圧迫) 発現までの期間を主要評価項目として評価した。なお、この試験は日本の医療機関も参加した国際共同試験で、両群合わせて 136 名の日本人被験者が解析対象として含まれている。

追跡期間約 34 か月において、デノスマブ群はゾレドロン酸群に比べ、SRE の初回発現リスクを有意に 18% 低下させた (p=0.01)。また、初回および初回以降の SRE 発現リスクについても、デノスマブ群はゾレドロン酸群に比べ有意に 23% 低下させた (p=0.001)。(図 3)。全生存期間 (HR 0.95; 95% CI 0.81-1.11, p=0.49) と病勢進行 (HR 1.00; 95% CI 0.89-1.11, p=0.93) については、両群間ではほぼ同等の結果を示した。

さらに、ベースライン時に痛みが「ない」、または「軽度」の痛みであった被験者が「中等度/重度」の痛みを生じるまでの期間は、デノスマブ群で 295 日、ゾレドロン酸群で 176 日と、デノスマブ群で有意な延長が認められた (HR 0.78; 95% CI 0.67-0.92, p=0.0024)<sup>21)</sup>。

Functional Assessment of Cancer Therapy-General

	デノスマブ群 (n=1,020)	ゾレドロン酸群 (n=1,013)
発熱	170 (16.7%)	247 (24.4%)
骨痛	186 (18.2%)	238 (23.5%)
関節痛	250 (24.5%)	291 (28.7%)
貧血	192 (18.8%)	232 (22.9%)
悪寒	29 (2.8%)	58 (5.7%)
疼痛	72 (7.1%)	97 (9.6%)
腎不全	2 (0.2%)	25 (2.5%)
消化不良	52 (5.1%)	74 (7.3%)
頸椎骨折	35 (3.4%)	56 (5.5%)
ALT (GPT) 上昇	26 (2.7%)	47 (4.6%)
浮腫	22 (2.2%)	40 (3.9%)
高カルシウム血症	17 (1.7%)	35 (3.5%)
脊椎転移	9 (0.9%)	21 (2.1%)
皮膚色素沈着	7 (0.7%)	19 (1.9%)
液体過剰	4 (0.4%)	15 (1.5%)
気管支炎	2 (0.2%)	10 (1.0%)
血中尿酸上昇	0 (0.0%)	8 (0.8%)
急性腎不全	1 (0.1%)	7 (0.7%)
歯痛	57 (5.6%)	37 (3.7%)
低カルシウム血症	56 (5.5%)	34 (3.4%)

図 4 デノスマブ群、ゾレドロン酸群、両群で発現頻度に偏りのある有害事象 (p<0.05)<sup>20)</sup>

両群で発現頻度に偏りがある (p<0.05) 有害事象は 20 種類あった。発熱や骨痛などの 18 事象はゾレドロン酸群で多く発現し、歯痛と低カルシウム血症はデノスマブ群で多く発現した。

(FACT-G) を用いた QOL 評価では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で改善傾向が認められ、25 週時点で QOL が改善した被験者はデノスマブ群で 37.1%、ゾレドロン酸群で 31.4% であった (p=0.017)<sup>22)</sup>。

デノスマブ群およびゾレドロン酸群の全有害事象 (95.8% vs 97.2%)、重篤な有害事象 (44.4% vs 46.5%) の発現率は同様であった<sup>20)</sup>。両群で発現頻度に偏りがある (p<0.05) 有害事象は 20 種類あった (図 4)。発熱や骨痛など 18 事象はゾレドロン酸群で多く発現し、歯痛と低カルシウム血症はデノスマブ群で多く発現した。顎骨壊死はデノスマブ群で 2.0%、ゾレドロン酸群で 1.4%

であり、両群間で統計学的な有意差はなかった ( $p=0.39$ )。投与後3日以内の急性期反応は、デノスマブ群 (10.4%) と比較してゾレドロン酸群 (27.3%) で多く発現した。クレアチニン上昇や腎不全などの腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率は、デノスマブ群 (4.9%) と比較してゾレドロン酸群 (8.5%) で高かった ( $p=0.001$ )。特に、ベースラインでクレアチニン・クリアランスが  $60 \text{ mL/min}$  以下の腎機能低下がみられた被験者群では、腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率はデノスマブ群で 5.9%、ゾレドロン酸群では 20.0% であった。

本第Ⅲ相試験では、骨転移を有する乳癌患者における SRE 予防効果において、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性が証明された。また、痛みの進行抑制や QOL 維持についても同等以上の効果が示された。こうした有効性に加え、利便性においてもゾレドロン酸が点滴静脈内投与であるのに対し、デノスマブは皮下投与という利点を有している。また、デノスマブは腎機能による用量調節の必要がないため、患者、医療機関双方の負担も小さくなることが期待される。ただし、顎骨壊死についてはゾレドロン酸同様、細心の注意を払い、歯科医師と緊密に連携をとることが重要であろう。

### おわりに

骨転移治療は、1990年代に明らかになってきた破骨細胞形成をはじめとする基礎科学的知見と、BP 製剤による破骨細胞を標的とした治療の進展によって飛躍的に発展した。それに加えて、破骨細胞の分化、活性化、生存に対する RANKL の意義が明らかになり、抗 RANKL 抗体による新しい治療戦略が生まれた。抗 RANKL 抗体デノスマブは、2010年11月に米国において固形癌骨転移による SRE 予防の適応症で承認され、NCCN および ASCO のガイドラインで乳癌骨転移患者への使用が BP 製剤と並行して推奨されている<sup>22,24)</sup>。

また、一部の癌細胞で RANK の発現が認められ、RANK/RANKL 経路が癌細胞自身の遊走、浸潤、転移さらには発癌にもかかわっていることを示唆する報告がなされている<sup>25-27)</sup>。このような背景のもと、現在、乳癌術後補助療法としての抗 RANKL 抗体デノスマブの評価も行われている<sup>28)</sup>。

このようにデノスマブは、世界初の RANK/RANKL 経路の阻害薬として骨転移治療をはじめとした癌治療に広く貢献することが期待される。

### 文 献

- 1) Coleman RE: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80(8 Suppl):1588-1594, 1997.
- 2) Coleman RE: Bisphosphonates: clinical experience. *The Oncologist* 9(4 Suppl 4):14-27, 2004.
- 3) Rubens RD and Coleman RE: Bone metastases. Clin oncol, Churchill Livingstone, New York, 1995, pp. 643-665.
- 4) Boyle WJ, Simonet WS and Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423(6937):337-342, 2003.
- 5) 高橋俊二: 骨転移に対する RANKL 抗体: denosumab. *医学のあゆみ* 224(1): 33-38, 2008.
- 6) 河野範男: 乳癌骨転移に対するゾレドロン酸 (ゾレドロン酸) による治療成績. *癌の臨床* 52(13): 873-879, 2006.
- 7) 日本乳癌学会/癌: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法, 2010年版, 第3版. 金原出版株式会社, 東京, 2010, pp92-93.
- 8) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21(21): 4042-4057, 2003.
- 9) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28(4): 365-383, 2010.
- 10) Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, et al: Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1(8322): 471, 1983.
- 11) Baron R: Anatomy and biology of bone matrix and cellular elements. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 5th ed, American Society for Bone & Mineral Research, Washington DC, Section I, 2003, pp1-8.
- 12) Raisz LG: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 115(12): 3318-3325, 2005.
- 13) Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93(2): 165-176, 1998.
- 14) Wittrant Y, Theoleyre S, Chipoy C, et al: RANKL/RANK/OPG: new therapeutic targets in bone tumours and associated osteolysis. *Biochim Biophys Acta* 1704(2): 49-57, 2004.
- 15) 米田俊之: 骨転移における RANK/RANKL/OPG の役割. *実験医学* 27(6): 881-888, 2009.
- 16) 米田俊之: 骨転移のメカニズムと抗 RANKL 抗体の作用. *癌と化学療法* 38(9): 1439-1445, 2011.
- 17) Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al: Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 25(28): 4431-4437, 2007.
- 18) Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al: Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 14(20): 6690-6696, 2008.
- 19) Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al: Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 27(10): 1564-1571, 2009.
- 20) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28(35): 5132-5139, 2010.
- 21) Stopeck A, Fallowfield L, Patrick D, et al: Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients

- (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 28(15 s), 2010 (suppl: abstr 1024).
- 22) Fallowfield L, Patrick D, Body J, *et al*: Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on health-related quality of life (HRQL) in metastatic breast cancer: Results from a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28(15 s), 2010 (suppl: abstr 1025).
- 23) Calson RW and NCCN: Breast Cancer, 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. USA, 2011.
- 24) Van Pozzak CH, Temin S, Yee GC, *et al*: American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29(9): 1221-1227, Epub 2011 Feb 22.
- 25) Odeiro-Marah VA, Wang R, Chu G, *et al*: Receptor activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) expression is associated with epithelial to mesenchymal transition in human prostate cancer cells. *Cell Res* 18(8): 858-870, 2008.
- 26) Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, *et al*: RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 468(7320): 103-107, 2010.
- 27) Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, *et al*: Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 468(7320): 98-102, 2010.
- 28) Fornier MN: Denosumab: second chapter in controlling bone metastases or a new book? *J Clin Oncol* 28(35): 5127-5131, 2010.