

消化器がんと分子標的治療薬

永坂岳司*, 藤原俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

キーワード：消化器がん，分子標的薬，化学療法

Molecular targeted therapies and gastroenterological neoplasia

Takeshi Nagasaka*, Toshiyoshi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

諸言

がん薬物療法の歴史を振り返ってみると、20世紀中頃から殺細胞剤 (cytotoxic agents) を中心に開発が行われ、それら殺細胞剤の組み合わせや投与方法を臨床試験にて検討を重ねることによって、まさしく一步一步、確実に進歩し、白血病や悪性リンパ腫などの血液腫瘍における治療成績を大きく改善することに貢献してきた。その一方で、消化器がんなどの固形がんに対するがん薬物療法の治療成績は21世紀に至るまで長らく低迷していた。例えば、切除不能・進行再発大腸がんの生存期間中央値 (median survival time, MST) は、1990~1991年までは約12ヵ月であった。ところが、21世紀を迎えた切除不能・進行再発大腸がんの MST は2004~2006年には30ヵ月に近づき、また、1990~1994年には10%未満であった5年生存率は2004~2006年には30%を超えるようになってきた。このように、21世紀を迎えて今日に至るまでのわずか10数年の間に、大腸がんに対するがん薬物療法は目覚ましい進歩を遂げた。この目覚ましい進歩の立役者は、もちろん、fluorouracil に加えて、irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (I-OHP) などの新規殺細胞剤の導入もあるが、2004年に登場した bevacizumab といった分子標的治療薬 (molecular targeted drugs) の寄与するところも大きいと思われる¹⁾。本邦における分子標的治療薬の産声は2001年の imatinib の慢性骨髄性白血病 (CML) に対する承認である。Imatinib は CML の原因である BCR-

ABL キメラがん遺伝子産物のチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害する。その治療効果は血液学的完全寛解が90%以上というように絶大であった。残念ながら、消化器がんで使用できる分子標的治療薬は分子標的薬治療単剤で完全寛解を得ることはできず、基本的には殺細胞剤との併用にて、その効果を発揮する。しかしながら、切除不能・進行再発大腸がんを例にとれば、確かに、がん薬物療法は“根治”を求めることのできない“姑息的”がん薬物療法から出発したが、分子標的薬を加えることによって、MSTの延長だけでなく、切除不可能な状態を切除可能な状態へ“conversion”させる“根治”を目指すための“攻めのがん薬物療法”も選択可能な魅力ある治療戦略に変貌した。本稿では、消化器がん薬物療法分野にて現在使用可能、または、今後承認され使用可能となる分子標的治療薬を中心に解説する。

抗がん剤

従来、抗がん剤に用いられてきた薬剤の主流は殺細胞剤である。殺細胞剤の標的は、細胞分裂するための DNA 合成、修復、転写、蛋白合成、細胞分裂時に発現するチユプリンの合成や機能の阻害である。このため、殺細胞剤は、がん細胞だけでなく正常細胞にも作用してしまうため、細胞選択性が極めて低く、そのために副作用の発現も高くなる。一方、分子標的治療薬は、がん細胞に特異的・過剰に発現している蛋白や遺伝子を標的にしているため、その標的分子 (蛋白や遺伝子) が、そのがん細胞の生存にとって重要であればあるほど、正常の細胞との発現量に差があればあるほど、正常細胞を阻害することなく (すなわち、より低頻度の副作用発現のみで)、がん細胞特異的に作用し、

平成25年5月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：takeshin@cc.okayama-u.ac.jp

極めて高い治療効果を期待できる。適切な表現ではないかもしれないが、殺細胞剤はがん細胞も正常細胞も同じように攻撃する無差別攻撃であり、分子標的治療薬はがん細胞だけを狙った pinpoint 攻撃と言える。このように殺細胞剤と分子標的治療薬の差は明確である。21世紀になって米国食品医薬品局（FDA）に承認された抗がん剤の多くが分子標的治療薬に属しているように、現在、新規に開発される抗がん剤のうち大部分が分子標的治療薬である。

分子標的治療薬

分子標的治療薬は抗体薬（高分子化合物）と低分子阻害剤（低分子化合物）に大きく分類され、命名には一定のルールが設けられている（表1）。

1. 抗体薬

その名が示すように、抗体である。そのため必然的に高分子（量）となる（IgG の場合、分子量は約146,000

表1 分子標的治療薬の命名法

タイプ	語尾
マウス抗体	momab
キメラ型抗体（66%がヒト抗体）	ximab
ヒト化抗体（90%がヒト抗体）	zumab
完全ヒト型抗体	mumab
キナーゼ阻害剤	nib
プロテアソーム阻害剤	mib
mTOR阻害剤	limus

[IgG 1, 2, 4] ~170,000 [IgG 3]). その作用点は主に細胞外であり、細胞の膜上に出出している増殖因子のリガンドに対する抗体や受容体の細胞外部位に対する抗体が開発されている。一種類の抗体は一種類の抗原しか認識できないため、その抗原に対する（抗体薬の場合は、その抗体薬の標的分子に対する）特異性は高い。従って、がん細胞の膜上だけに表出している増殖因子を抗原とした抗体はがん細胞だけを狙った pinpoint 攻撃が可能となる。作用機序であるが、抗体がリガンドや受容体に結合することにより、本来、そのリガンドと受容体が結合することで行われるはずの細胞内でのシグナル伝達を阻害する作用が挙げられる（図1）。さらに、その他の重要な作用機序として、抗体薬の Fc 部分に対し NK 細胞やマクロファージなどの免疫細胞が抗体薬の結合した細胞を標的細胞として認識して貪食する抗体依存性細胞障害性活性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) や、抗体薬がその標的に結合することにより補体系が活性化し、最終的には膜侵襲複合体が形成され、その細胞を傷害する補体依存性細胞障害性活性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) が挙げられる。また、これら抗体による ADCC/CDC は IgG のサブクラスに大きく依存し、IgG 1 と IgG 3 が IgG 2 や IgG 4 に比べ強い活性を持つことが明らかになっている。

2. 低分子阻害剤

低分子阻害剤は抗体薬と比べると、その名のとおり、分子量300から500と小さく（大きくても1,000ぐらいま

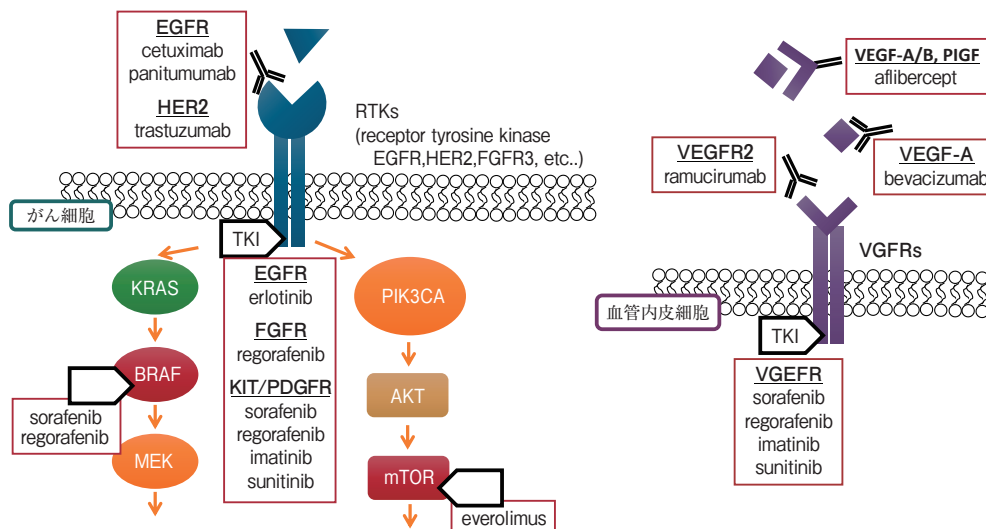


図1 消化器がん分子標的治療薬とその標的分子

で)，血液脳関門も通ることができ，さらに細胞膜の中，すなわち細胞内に取り込まれてシグナル伝達系の主要な酵素のリン酸化を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する。腸管から吸収されやすいため，その多くが内服薬として開発・臨床応用されている。また，低分子阻害剤は，標的として考えられる分子以外に予期しない標的を有することがしばしばあり，そのせいで予測不可能な副作用や効果が認められる場合もある。

消化器がんと分子標的治療薬

表2および図1に，現在，消化器がんにて治療効果を認め臨床使用されている（または，今後，臨床使用される予定の）分子標的治療薬を示す。以下に，各分子標的治療薬について述べる。

1. trastuzumab (胃がん)

2009年に米国臨床腫瘍学会(ASCO)において，trastuzumabがHER2陽性進行胃がんに対し一次治療でのcapecitabine(または5FU)+cisplatin(CDDP)療法への上乗せ効果が認められた試験(ToGA試験)の結果報告がされ，2011年3月に‘HER2(human epidermal growth factor receptor 2)過剰が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃がん’に対する適応承認を受けた²⁾。もともと，HER2陽性転移性乳がんにてその有効性が確立しているヒト化IgG1モノクローナル抗体薬である。HER2は，HER1(EGFR, epidermal growth factor receptor)，HER2，HER3，HER4の4つの受容体型チロシンキナーゼからなる

HER familyの1つで，一部のがんの発がんに関与していると考えられている。胃がんにおいても20%前後にHER2過剰発現が観察されている。TrastuzumabはHER2に特異的に結合し，HER2の活性化を抑制し，シグナル伝達を抑制するほか，NK細胞，マクロファージを作用細胞としたADCCも引き起こすことにより抗腫瘍効果を発揮する。

2. ramucirumab (胃がん)

RamucirumabはVEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)-2の細胞外ドメインに結合する完全ヒト化IgG1モノクローナル抗体であり，VEGFリガンドの結合を遮断し，受容体の活性化を阻害することで抗血管新生効果を示す。2013年のASCO GIにて，1st-line治療終了後4ヵ月以内または術後補助化学療法終了後6ヵ月以内にPDとなった胃・胃食道接合部腺がん患者を対象にramucirumab(8mg/kg静注投与，2週毎)+BSCを施行(ramucirumab群)，またはプラセボ(2週毎)+BSCを施行(プラセボ群)とに，2:1の割合で無作為に割り付けられた試験(REGARD試験)の結果が報告された。主要評価項目であるOS(overall survival)中央値はramucirumab群5.2ヵ月，プラセボ群3.8ヵ月であり，ramucirumab群で有意な延長を認めた(HR=0.776, 95% CI: 0.603-0.998, p=0.0473)。副次評価項目のPFS(progression-free survival)もramucirumab群の中央値は2.1ヵ月，プラセボ群1.3ヵ月と，ramucirumab群で有意な延長を認めた(HR=0.483, 95% CI: 0.376-0.620, p<

表2 消化器がんと有効性が認められた分子標的治療薬の特徴

がん種	分子標的治療薬種類	名前	標的分子	適応
胃がん	抗体薬	trastuzumab ramucirumab	HER2 VEGFR2	HER2陽性
肝細胞がん	低分子阻害剤	sorafenib	CRAF, BRAF, KIT, FLT3, VEGFR1-3, PDGFRbeta, RET	
膵がん	低分子阻害剤	erlotinib everolimus	EGFR mTOR	pNET
大腸がん	抗体薬	bevacizumab cetuximab panitumumab	VEGF-A EGFR EGFR	KRAS野生型 KRAS野生型
	(融合蛋白)	aflibercept	VEGF-A, VEGF-B, PIGF	
	低分子阻害剤	regorafenib	BRAF, KIT, PDGFR, RET, VEGFR1-3, TIE2, FGFR1	
消化管間質腫瘍(GIST)	低分子阻害剤	imatinib sunitinib regorafenib	BCR-ABL, KIT, PDGFRs, ABL VEGFRs, KIT, PDGFRs, CSF1, FLT3, RET BRAF, KIT, PDGFR, RET, VEGFR1-3, TIE2, FGFR1	KIT陽性 imatinib抵抗性 sunitinib抵抗性

0.0001). 奏効率は ramucirumab 群3.4%, プラセボ群 2.6%と, 両群で差は認められなかったが ($p=0.756$), 病勢コントロール率は ramucirumab 群48.7%, プラセボ群23.1%と, ramucirumab 群で有意に良好であった ($p<0.0001$)³⁾. 抗 VEGF 抗体薬の bevacizumab が胃癌 1st-line で以前検討された (AVAGAST 試験) が, PFS や奏効率では有効性が認められたものの, OS については有意な改善は認められなかった⁴⁾. また, 様々な血管新生阻害を期待されたチロシンキナーゼ阻害剤が開発中止になっている. そのなかで, 抗 VEGFR-2 抗体薬の ramucirumab が胃癌において有効性を証明したことは非常に面白く意義があることと考える. ただ, 本邦の胃癌化学療法では, 1st-line は S-1 + CDDP 療法が標準で, 2nd-line, 3rd-line に CPT-11, タキサン系薬剤を用いることが一般的である. そのため BSC 対象の結果だけでは本邦に受け入れがたい点が指摘されている. 現在, 胃癌 2nd-line における paclitaxel ± ramucirumab の第 III 相試験 (RAINBOW 試験) が国際共同試験として行われており, その結果に期待される. また, ramucirumab はその他の消化器がんに対しても臨床試験が進行中 (肝細胞がん, 大腸がん) 進行中であり, その結果が待たれる.

3. sorafenib (肝細胞がん)

Sorafenib は低分子化合物であり (分子量=637.03 g/mol), RAF などのセリン・スレオニンキナーゼ活性の抑制だけでなく, 血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs) などのチロシンキナーゼ活性を阻害する作用 (TKI) も有している multi-kinase 阻害剤であり, 肝細胞がんに対し, 初めて有効性が示された経口分子標的治療薬である (SHARP 試験・Asia-Pacific 試験)^{5,6)}. もともと, 肝細胞がんについては, 併存する肝硬変やそれに伴う汎血球減少, 肝機能低下による薬剤代謝低下などによる症状のため, 殺細胞剤を中心としたがん薬物療法は不向きであった. このため, 肝切除, ラジオ波焼灼療法, 肝動脈化学塞栓療法, 肝動注化学療法といった局所療法が発達してきた経緯がある. しかし, 2009年5月に sorafenib が臨床導入されたことで進行再発肝細胞がんに対する治療戦略は大きく変わったといえる. 比較的稀といわれる遠隔転移例や局所療法不適例などに対する治療戦略が増えたことは重要である. ただ, multi-kinase 阻害剤は副作用も強く, その不耐例や薬剤効果無効例, 耐性例等に対する新規分子標的治療薬

の開発が望まれている. また, sorafenib と既存の局所療法との組み合わせも検討されており, それらによる予後改善も期待されている.

4. erlotinib (腭がん)

Erlotinib は EGFR を標的に開発された経口の低分子阻害剤である (分子量は393.436 g/mol). EGFR チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害することによって抗腫瘍効果を示す. 切除不能腭がんに対する GEM と erlotinib の併用群が OS 中央値6.24ヵ月を示し, GEM + プラセボ群の5.91ヵ月を上回った ($p=0.0038$). また PFS 中央値も有意差を認め ($p=0.004$, PA. 3 試験)⁷⁾, この結果と国内第 II 相試験の結果を受けて, 2011年7月に腭がんへの保険適応となり施設限定での使用が可能となった. これはのちの cetuximab, panitumumab の項でも少し述べるが, 抗 EGFR を示す分子標的治療薬の共通する副作用として皮疹がある. Erlotinib の副作用にも皮疹は認められ, Grade 2 以上の皮疹を認めた患者で有意に予後良好であったと報告されており, cetuximab, panitumumab といった抗 EGFR 抗体薬と同じように皮疹の程度が効果予測因子となることが示された. ちなみに cetuximab の腭がんに対する臨床試験ではその有効性は示されず, panitumumab は現在, 第 I / II 相試験が進行中である.

5. everolimus (pNET)

Everolimus は mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤であり, 分子量は958.224 g/mol である. Rapamycin の誘導体である. 細胞内に入り, FK506 binding protein (FKBP12) と複合体を形成し, mTOR を選択的に阻害する. pNET (pancreatic neuroendocrine tumors, 膵内分泌腫瘍) に対して行われた第 III 相試験 (RASANT-3 試験) では, everolimus 投与群の PFS 中央値は11ヵ月に対し, プラセボ群のそれは4.6ヵ月であった ($p<0.001$)⁸⁾. これにより, 本邦でも2011年12月に保険承認された.

6. sunitinib (pNET, GIST)

Sunitinib は様々なシグナル伝達を阻害する分子量532.55 g/mol の multi-kinase 阻害剤である. ATP 結合部位を競合的に阻害することによって, 腫瘍の増殖, 転移, 血管新生などにかかわる特定の受容体チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinases, RTKs), 血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), VEGFRs, 幹細胞因子受容体 (KIT), fms 様チロシン

キナーゼ3 (FLT3) などのチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害する。Imatinib 抵抗性の GIST (gastrointestinalstromal tumor, 消化管間質腫瘍) に対しては海外にて第Ⅲ相試験が行われ、PFS 中央値はプラセボ群 (6.4週) に比べて、sunitinib 群 (27.3週) にて有意な延長を認めた ($p < 0.001$)。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験も行われ、現在、imatinib 抵抗性 GIST に対し、50mg/日 4週投与 + 2週休薬の間欠投与が保険上承認されている。

pNET に対しては、2010年 ASCO GI にて第Ⅲ相試験の結果が発表された。Sunitinib 群は PFS 中央値 11.4ヵ月と、プラセボ群の PFS 中央値 5.5ヵ月を有意に上回り ($p < 0.001$)、奏効率、OS でもプラセボ群を上回る結果を示した⁹⁾。国内においても第Ⅱ相試験が行われ、その結果は2012年の ASCO GI にて発表された。全身状態が良い成人の手術不能または転移性高分化型 pNET 患者に、4週間を1サイクルとした、sunitinib を毎日 37.5mg の経口投与で行われた。この結果、主要評価項目である臨床利益率 (CR, PR, 24週以上の SD) は 75%、奏効率は 42% であった。

7. bevacizumab (大腸がん)

Bevacizumab は VEGF に対する IgG1 ヒト化モノクローナル抗体で、VEGF に結合し、受容体 (VEGFRs) への結合を阻害することで血管新生阻害作用、腫瘍血管透過性の改善による腫瘍内間質圧低下作用が報告されている。Bevacizumab 自身に直接的な抗腫瘍作用を有してはいないが、同時に投与する殺細胞剤の抗腫瘍効果を増強する働きを持つとされる。進行再発・切除不能大腸がんに対しては一次治療から使用可能な分子標的薬であり、第一に選択されるべき分子標的治療薬である。2012年 ASCO にて第Ⅲ相試験である ML18147 試験結果が報告された¹⁰⁾。大腸がん化学療法において、一次治療で bevacizumab を加えたレジメンが不応となった後の二次治療の大腸がんのレジメンにも bevacizumab を加えること (bevacizumab beyond PD, BBP) の有効性は historical な比較で示されていたが前向き試験での結果は今までになかった。この BBP の有効性を示したのが ML18147 試験である。これにより、一次治療で bevacizumab を用いた症例に対しては二次治療でも bevacizumab を用いることが多くなることと思われる。

8. cetuximab/panitumumab (大腸がん)

Cetuximab は上皮成長因子受容体 (epidermal growth

factor receptor, EGFR) を標的とした IgG1 キメラ型モノクローナル抗体である。Panitumumab も EGFR を標的とした IgG2 完全ヒト型モノクローナル抗体である。Cetuximab と panitumumab の違いは、主にその抗体の type によって特徴づけられる。Cetuximab は IgG1、panitumumab は IgG2 である。このため ADCC 活性は IgG1 の cetuximab のほうが強い。一方、cetuximab はキメラ型、panitumumab は完全ヒト型であるため、infusion reaction は cetuximab に多い。共通に認める特徴は、KRAS 遺伝子変異型の大腸がん症例では抗 EGFR 抗体薬による治療成績の上乗せ効果を認めなかったことである。これら結果を受け、米国、欧州では抗 EGFR 抗体の投与対象を KRAS 野生型に限定しており、本邦でも2010年4月の診療報酬改定で、大腸がんの KRAS 遺伝子変異検査が保険承認を受けた。抗 EGFR 抗体は、進行再発・切除不能大腸がんに対し、一次治療、二次治療、三次治療において、その有効性は証明されている。実臨床では bevacizumab との使い分けをどのように考えるのかがポイントになる。現在までに報告された臨床試験結果を考慮すれば、PFS の上乗せが大きいのは抗 VEGF 抗体である bevacizumab であり、腫瘍縮小効果が大きいのは抗 EGFR 抗体である。これら各分子標的薬の特徴を考慮しつつ、各患者の臨床所見によって使い分けるのがよいと考えられる。ただ、注意しないといけないのは、一次、二次治療で抗 EGFR 抗体を使用した場合の三次治療である (KRAS 遺伝子に変異を認める大腸がんに対しては元より標準的な三次治療は存在しない)。現在、治癒切除不能大腸がんの三次治療は、KRAS 遺伝子に変異を認めない大腸がん、すなわち KRAS 野生型大腸がん (約 60%) に関しては、一次、二次治療で抗 EGFR 抗体を使用していない場合のみ、それら抗 EGFR 抗体を用いたレジメンが標準治療として確立しており、本邦の大腸がん治療ガイドライン 2010 年度版にも標準治療として明記されている。すなわち、現在までのところ、抗 EGFR 抗体は生涯で 1 度だけの使用でしか臨床試験での有効性は示せていない。このため、一次、二次治療で抗 EGFR 抗体を前倒しに使用した場合、推奨される三次治療が消失することになる。このような流れの中、cetuximab の再投与による有効性の検討を行った第Ⅱ相試験の結果が 2012 年報告された¹¹⁾。KRAS 野生型大腸がんを対象に、一次治療で cetuximab を含んだ化学療法を行い、その化学療法で

効果を認めた症例に対し、三次治療でも一次治療と同じ化学療法を再投与することにより、高い奏効（奏効率54%、病勢コントロール率90%）が期待できるという結果であり、今後の標準治療となる可能性が示唆された。しかし、現状では、BBPの有効性が第Ⅲ相試験で示されていること、PFSの上乗せが大きいのも bevacizumab である以上、KRAS 野生型大腸がん症例に対し、抗EGFR抗体薬の安易な一次、二次治療での使用は避けるべきである。三次治療よりも早く用いる場合は、第Ⅲ相臨床試験でその有効性が証明された三次治療を失ってでも抗EGFR抗体薬を早く使うことによる利益を得るほうが重要であると判断された症例に対し慎重に用いる必要がある。

9. aflibercept (大腸がん)

AfliberceptはVEGFR1、VEGFR2の細胞外ドメインの一部とヒトIgG1のFc部分からなる可溶性の融合蛋白である(図1)。本稿では、その成り立ちと分子量から抗体薬(高分子化合物)に分類している。一次治療としてI-OHPを用いた治療が行われ、不応不耐となった症例の二次治療を対象に、FOLFIRI + aflibercept群とFOLFIRI + プラセボ群による第Ⅲ相試験(VELOUR試験)の結果が2011年に報告された¹²⁾。FOLFIRI + aflibercept群のOS中央値は13.5ヵ月、FOLFIRI + プラセボ群のOS中央値は12.1ヵ月と有意にFOLFIRI + aflibercept群が優れていた(HR=0.82, p=0.0032)。また、PFSも同様にFOLFIRI + aflibercept群のほうがFOLFIRI + プラセボ群に対し有意に優れていた。Grade 3以上の副作用、下痢、口

内炎、無力症などがFOLFIRI + aflibercept群で多く、同じ抗VEGF抗体薬であるbevacizumabよりも副作用対策が難しいことが示唆された。BBPの有効性が示された現在、afliberceptをbevacizumabとどのように使い分けるのかが今後の課題となる。

10. regorafenib (大腸がん, GIST)

Regorafenibは様々なシグナル伝達を阻害する分子量482.8154 g/molのmulti-kinase阻害剤である。KIT, PDGFR, RET, VEGFR1-3, TIE2, FGFR-1, BRAFを阻害する。Regorafenibの大腸がんにおける有効性をみる第Ⅲ相試験(CORRECT試験)の結果が2012年に報告された¹³⁾。Pyrimidine fluoride drugs, I-OHP, CPT-11, bevacizumab, 抗EGFR抗体薬に不応不耐となった症例を対象にregorafenib + BSC群またはプラセボ + BSC群に2:1にランダムに割り付けが行われた。結果を表3に示す。Regorafenibの特徴を分かりやすくするため、cetuximabの第Ⅲ相試験(NCIC CTG CO.17試験)と比較する¹⁴⁾。NCIC CTG CO.17試験はpyrimidine fluoride drugs, I-OHP, CPT-11, bevacizumabに不応不耐となった症例を対象にcetuximab群またはBSC群に1:1にランダムに割り付けが行われた試験である。興味深いことに、regorafenib + BSC群もcetuximab群もOS中央値は6.4ヵ月と6.1ヵ月とほぼ同等、PFS中央値も共に1.9ヵ月であった。Grade 3以上の副作用の発現率ではregorafenib + BSC群が54%とcetuximab群の22%に比して倍以上と圧倒的に多く、今後の臨床使用では忍容性が問題となると考えられる。また、regorafenibは

表3 regorafenibとcetuximabの比較

		CORRECT		NCIC CTG CO.17/CA225-025	
		Regorafenib (n = 505)	Placebo (n = 255)	Cetuximab (n = 287)	BSC (n = 285)
OS 中央値 (months, 95% CI)		6.4 (3.6-11.8)	5.0 (2.8-10.4)	6.1 (5.4-6.7)	4.6 (4.2-4.9)
HR (95%CI)		0.77 (0.64-0.94)		0.77 (0.64-0.92)	
P-value		0.0052		0.0046	
PFS 中央値 (months, 95% CI)		1.9 (1.6-3.9)	1.7 (1.4-1.9)	1.9 (1.8-2.1)	1.8 (1.8-1.9)
HR (95% CI)		0.49 (0.42-0.58)		0.68 (0.57-0.80)	
P-value		<0.0001		<0.0001	
副作用	Any Grade	93%	61%	79%	59%
	Grade 3	51%	12%	17%	0.40%
	Grade 4	3%	2%	5%	0%

sunitinib 抵抗性 GIST に対し，第Ⅲ相試験が行われ，プラセボ群に対して，有意に PSFS を延長した結果が 2012 年 ASCO で発表された．この結果を受けて，FDA は 2013 年 2 月に，進行した GIST 患者の治療に regorafenib を適用することを承認した．

11. imatinib (GIST)

Imatinib はキメラ蛋白である BCR-ABL を標的とした阻害剤として開発された，分子量 589.71 g/mol (メシル酸化合物) の小分子化合物である．標準投与量は 400mg/日 で，吸収は食事の影響を受けることなく吸収率は良好である．BCR-ABL は慢性骨髄性白血病 (CML) の 95% 以上に認められる染色体相互転座 t(9:22)(q34:q11) により形成される (フィラデルフィア染色体) 活性化チロシンキナーゼである．BCR-ABL を標的とした阻害剤として開発された imatinib は PDGFR や c-KIT 受容体型チロシンキナーゼに対しても高い阻害活性を示すことがわかり，GIST に対する治療薬としての検討を行う試験が行われた．GIST は機能獲得型の KIT (85~90%) または PDGFR (5~10%) の遺伝子変異が原因とされる．Imatinib の適応は KIT 陽性 GIST であり，KIT 陰性の GIST では KIT や PDGFRA の遺伝子解析を行い，遺伝子異常を確認することが望ましい．特に imatinib の抗腫瘍効果は GIST の遺伝子型と関連することが知られている．例えば，KIT または PDGFRA の傍細胞膜領域，すなわち，KIT exon11 と PDGFRA exon12 の変異型は感受性が高く，奏効率は 80~90% と予後も良好である．一方，細胞外領域，すなわち，KIT exon 9 の挿入変異型に対しては奏効率 40~50% であり，この場合は，投与量を 800mg/日 まで増量しないと十分な臨床効果を得ることができない¹⁵⁾．また，キナーゼ領域の KIT exon17 および PDGFRA exon18 の D816V, D842V 変異は imatinib 不応 (sunitinib も不応) である．進行性 KIT 陽性 GIST に対する投与は不応不耐となるまで投与継続が望ましい．また，切除後の補助化学療法であるが，現時点での適応は，遺伝子変異型が imatinib に対する感受性を認める高リスク GIST と clinically malignant GIST を対象に 3 年の投与が推奨されている．また，補助化学療法中止後の再発に対しては，imatinib 再投与の有効性が確認されている．

おわりに

以上，現在消化器がんにて臨床応用されている分子

標的治療薬について大雑把であるが，簡単にまとめてみた．改めて，ここ十数年の分子標的治療薬の躍進は，消化器がん治療においても目覚ましいことがわかる．分子標的治療薬はがん細胞だけを狙った pinpoint 攻撃と言える．この pinpoint 攻撃をより徹底するためには，消化器がん領域では大腸がんの抗 EGFR 抗体薬に対する KRAS 遺伝子変異の有無など，バイオマーカーを用いた個別化治療を推進することが重要である．分子標的治療薬の成功は，がんの発生やその進展に関わる分子機構，細胞増殖制御に関わるシグナル伝達経路の解明，がん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見とその役割の解明，遺伝子解析技術の進歩など，様々な基礎的な分子生物学，遺伝子工学，遺伝子医学，分子腫瘍学の成果である．そして，それら成果を形にした創薬研究や創薬学，結果を検証した臨床試験システムの発展による英知の結実である．臨床医の臨床試験へ対する情熱・基礎医学者の真理に対す渴望が分子標的治療薬の成功へと導いたものと確信している．まだ道の途中である．しかし，我々は，その未来は明るいと信じている．

文 献

- 1) Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clinical Oncol* (2009) 27, 3677-3683.
- 2) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, 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* (2010) 376, 687-697.
- 3) Ramucirumab AIDS gastric cancer survival. *Cancer discov* (2013) 3, OF6.
- 4) Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, Peng Yong W, Langer B, Delmar P, Scherer SJ, Shah MA: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* (2012) 30, 2119-2127.
- 5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner

- A, Schwartz M, Porta C, et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* (2008) 359, 378–390.
- 6) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, et al. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* (2009) 10, 25–34.
 - 7) Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ : Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* (2007) 13, 3913–3921.
 - 8) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, et al. : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* (2011) 364, 514–523.
 - 9) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* (2011) 364, 501–513.
 - 10) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, et al. : Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2013) 14, 29–37.
 - 11) Santini D, Vincenzi B, Addeo R, Garufi C, Masi G, Scartozzi M, Mancuso A, Frezza AM, Venditti O, Imperatori M, Schiavon G, Bronte G, et al. : Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients : how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol* (2012) 23, 2313–2318.
 - 12) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, et al. : Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* (2012) 30, 3499–3506.
 - 13) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, et al. : Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (2013) 381, 303–312.
 - 14) Jonker DJ, O' Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, et al. : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* (2007) 357, 2040–2048.
 - 15) Nishida T, Takahashi T, Miyazaki Y : Gastrointestinal stromal tumor : a bridge between bench and bedside. *Gastric Cancer* (2009) 12, 175–188.