がん治療の新たな展開

1．分子標的療法（1）：抗VEGF抗体や抗EGFR抗体などの抗体療法

札幌医科大学 医学部 内科学第四講座
佐藤　康史、加藤　淳二

はじめに

従来、難治性の固形癌や血液腫瘍に対する全身療法の主役は、細胞傷害性の強い抗癌剤投与であった。しかし抗癌剤には、正常組織に対する重篤な副作用や薬剤耐性を生じうるといった難点が存在する。このような問題を解決するためには、より確実に癌細胞を狙い撃つことができると同時に、正常細胞へのダメージを抑えた副作用の少ない治療薬が求められる。

分子標的薬は、がん細胞の増殖や浸潤、転移に関わる分子を標的として阻害し、がんの増殖進展を阻害することでこれらの難点を解決できるものとして期待される薬剤である。近年、分子標的薬が実地臨床へ導入され、従来の治療法と比べ画期的な治療効果が得られることが明らかになりつつある。分子標的薬は低分子薬と抗体医薬に大別されているが、本稿では、癌治療のための分子標的薬としてわが国において承認された抗体医薬のうち、主に大腸癌治療で著しい成果をあげている抗VEGF抗体のBevacizumabと抗EGFR抗体のCetuximabについて紹介する。

抗体医薬とは

モノクローナル抗体はB細胞単クローンより産生される単一特異的かつ均質な免疫グロブリン製剤で、抗原抗体反応を利用して特定の分子の機能を阻害する。1975年のKohlerとMilsteinのハイブリドーマ技術の開発[1]に始まり、キメラ化抗体やヒト化抗体そして完全ヒト抗体などのヒトに対する抗原性が低い治療用モノクローナル抗体を産生する技術が開発され（**図1**）、現在ではさまざまの癌腫に対し20以上の抗体医薬が米国食品医薬品局（FDA）で承認されるに至っている。

モノクローナル抗体が分子標的薬として抗腫瘍効果を発揮する機序として、1）癌細胞が増殖するシグナルが入るのを阻害する（受容体に結合してリガンドの結合を阻害するタイプと、リガンドに結合して受容体への結合を阻害するタイプがある）、2）補体依存性細胞障害活性（complement-dependent cellular cytotoxicity：CDCC）と抗体依存性細胞障害活性（antibody-dependent cellular cytotoxicity；ADCC）などが想定されている（**図2**）。

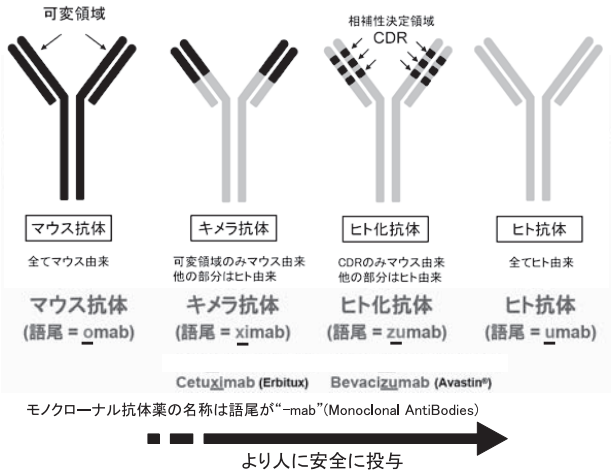

図1　モノクローナル抗体の発展

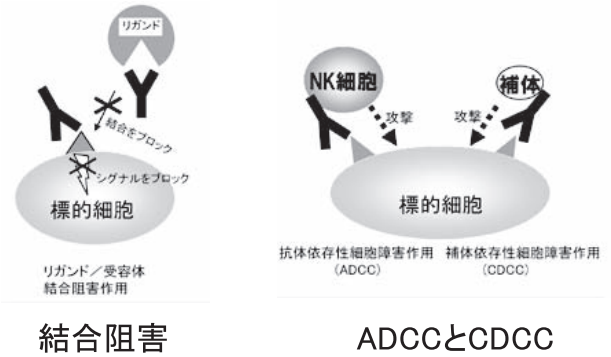

図2　抗体医薬の薬効メカニズム

血管内皮増殖因子（VEGF）

血管は癌の増殖に不可欠な栄養および酸素の供給路であり、実際に血管がなければ癌は2～3㎜以上には増殖できないとされる[2]。そのために癌細胞は、血管の新生を誘導する"血管新生因子"を分泌し、自らの周囲に新たな血管やその周囲の間質細胞を誘導していると考えられている。このような血管新生により、癌は急激な増殖を開始するとともに血管を介して遠隔臓器への転移も引き起こす。血管新生阻害剤による治療は、癌に対する栄養分・酸素の供給路としての血管の新生を阻害し、いわば癌を「兵糧攻め」により攻撃するものである。

血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）[3]は、血管内皮細胞の細胞分裂の促進や、血管透過性の亢進に関与し、血管新生に必要不可欠な調節因子である。一方で胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、腎癌などの多くの癌種で高発現しており、その高発現は腫瘍の浸潤、転移や予後に関連すること、実際にVEGFの発現量の多い癌で微小血管密度が増加していることなどから、VEGFの活性を阻害することで腫瘍血管新生を抑制

し癌の増殖を抑制できると考えられる。

Bevacizumab（商品名　Avastin）

Bevacizumabは、上述したVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体でありフレームワーク領域（framework region：FR）はヒト由来で、VEGFに結合する相補性決定領域（complementarity-determining region：CDR）はマウス由来である。分子量は約149kDaで血中半減期は17～21日とされる。Bevacizumabは、ヒトVEGFと特異的に結合して、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害し、血管新生を抑制することにより腫瘍の増殖を阻害する。また、腫瘍血管の正常化作用により腫瘍の間質圧を低下させ抗癌剤の組織内移行性を向上させることで、抗腫瘍効果を増強させる機序も想定されている。

表１　Bevacizumabの主な臨床試験での成績

試験名	試験アーム	症例数	PFS中央値(M)	MST(M)
AVF2107g	IFL+プラセボ	411	6.2	15.6
	IFL+BV	402	10.6	20.3
			HR:0.54	HR:0.66
			P<0.00001	P=0.00003
NO 16966	FOLFOX4/XELOX	701	8.0	19.9
	FOLFOX4/XELOX+BV	699	9.4	21.3
			HR:0.83	HR:0.89
			P=0.0023	P=0.077
E3200	FOLFOX4	291	4.7	10.8
	FOLFOX4+BV	286	7.3	12.9
			HR:0.83	HR:0.75
			P=0.0023	P=0.0011

HR:ハザード比, PFS:無再発生存期間, MST:生存期間中央値

Bevacizumabの臨床成績（表１）

本剤は2004年２月に米国、2005年１月に欧州連合（EU）で承認された後、わが国では2007年４月に大腸癌に対して認可された。

一次治療として未治療の切除不能進行再発大腸癌患者を対象に、CPT-11、５FU、LV療法（IFL療法）を対照群とし、IFL＋Bevacizumab併用を比較検討したAVF2107g試験[4]では、IFL療法単独に比べ有意な生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）の延長が認められた。

続いて、既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）[5]では、現在の標準治療の１つであるFOLFOXとBevacizumabの併用療法の有用性が示された。また、一次治療としてoxaliplatinベースの化学療法であるXELOX療法とFOLFOX４療法のそれぞれにBevacizumab併用を検討したランダム化第Ⅲ相試験（NO16966試験）[6]が行われ、Bevacizumab併用群ではFOLFOX４療法またはXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意なPFSの延長が認められた。

この結果を受け、本邦ではFOLFOX＋BevacizumabまたはFOLFIRI＋Bevacizumab併用療法またはXELOX＋Bevacizumabが初回治療に対する標準治療と認識されるに至った。

本剤の比較的高頻度の有害事象として高血圧、出血、蛋白尿などが認められるが、重大な副作用として、低頻度ではあるが消化管穿孔、創傷治癒遅延、動静脈血栓・塞栓症が認められ注意が必要である。なお、海外では、直腸・結腸癌以外に、非小細胞肺癌、腎細胞癌、乳癌、膠芽細胞腫などに対しても承認されており、わが国でも2009年11月に扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認された。今後、ほかの癌腫に対しても適応が拡大されていくものと予想される。

上皮成長因子受容体（EGFR）

Epidermal growth factor receptor（EGFR：上皮成長因子受容体）はErbB（HER）ファミリーと呼ばれるチロシンキナーゼ型受容体で、細胞膜を貫通して存在する分子量170kDaの糖タンパクである。EGFRは肺、皮膚、毛嚢、消化管上皮において発現が認められ、細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に重要な役割を演じている。EGFなどのリガンドの結合によってEGFRの立体構造が変化し二量体を形成することによりEGFRの細胞内ドメインがリン酸化を起こし（EGFRの活性化）、シグナルが核内に伝えられることで細胞を分化、増殖させる。

癌細胞においてもEGFRは遺伝子増幅や変異、構造変化を来たすことで発癌、および癌の増殖、浸潤、転移などに関与し、多くの癌でEGFR過剰発現は予後不良因子となっており、大腸癌においては25～77％でEGFRの発現が認められている[7]。

Cetuximab（商品名　Erbitux）

Cetuximabは、ヒト抗体の可変領域をマウス抗体可変領域に置き換えた、キメラ抗体である。マウス領域が少ないヒト化抗体に比べると、infusion reaction（過敏症やアレルギー反応に類似した有害反応）のリスクを伴い、血中半減期は106時間と短い。Cetuximabは、細胞表面に存在するEGFRのリガンド結合部位にEGFの５倍の親和性を持ってEGFと競合的に結合し、その結果、EGFRからのシグナル伝達が遮断され、癌細胞は増殖できずアポトーシスに陥る。また、CetuximabはIgG１に属する抗体であるため、ADCC作用により抗腫瘍効果を発揮するとされている[8]。

Cetuximabの臨床成績

2003年にEGFR陽性のirinotecan抵抗性の進行大腸癌を対象としたCetuximab＋irinotecan併用群とCetuximab単独群の無作為化第Ⅱ相試験（BOND試験；Cetuximab±irinotecan）[9]が報告され、Cetuximabは単独でも効果が認められるが、irinotecanとの併用療法においてより優れた効果が得られることが示された。この結果により2004年２月、転移性結腸直腸癌に対しCetuximabはFDAで承認された。その後、

数々の大規模第Ⅲ相試験でcetuximabの有用性が証明された。

まず一次治療(CRYSTAL試験;FOLFIRI±cetuximab)においてFOLFIRI＋CetuximabのFOLFIRIに対するPFSの優越性が示された[10]。FOLFOX抵抗例に対する二次治療（EPIC試験；irinotecan±Cetuximab）ではirinotecan＋Cetuximabのirinotecanに対するPFSの優越性が証明された[11]。また5FU、irinotecan、oxaliplatinの3剤抵抗例に対する三次治療（NCIC CTG CO.17試験；best supportive care vs cetuximab）[12]ではCetuximab群でPFSと全生存率で有意に優れていた。

以上の結果から、欧米においてCetuximabは、1～3次治療すべてのラインに導入されるようになった。本邦では、2008年7月にEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して承認された。一方、正常皮膚や皮膚付属器のEGFRもCetuximabの標的となりうることから、80％を超える患者で皮膚症状が認められることが特徴である。投与後3週間以内に認められる座瘡様皮疹をはじめとして、爪囲炎、乾皮症などが報告されており、皮疹の程度と効果には正の相関がみられることも報告されている。皮膚症状は生命への直接的な影響はないものの、QOLを低下させることから皮膚科受診や投与の延期や減量を含めた適切な治療を行い、治療継続することが必要である。

バイオマーカーとしての*KRAS*遺伝子

EGFRを介した細胞内シグナル伝達は、Ras蛋白やRaf蛋白を介するMAP経路のほか、PI3K/AKT経路、JAK/STAT経路の三つが重要である。

このうちRas/Raf/MAPK系は細胞増殖、分化を調節する細胞内シグナル伝達経路であるが、Rasの恒常的活性化型変異は癌化の原因となり、大腸癌においてはその初期に起こるイベントとして知られている。すなわち、*Ras*遺伝子に点突然変異が起こると、下流へのシグナルが恒常的に持続すると考えられ、治療効果が得られない可能性が示唆される。実際に、これまで行われたCetuximabの臨床試験の後解析から臨床効果と*KRAS*の変異の関係が明らかとなり、30～40％を占める*KRAS*の変異のある症例ではほとんどその効果が期待できないことが示されている（**図3**）。すなわち、*KRAS*変異はCetuximabによるメリットが得られない患者を除外できるバイオマーカーであり、本邦においても*KRAS*検査が承認される予定である。

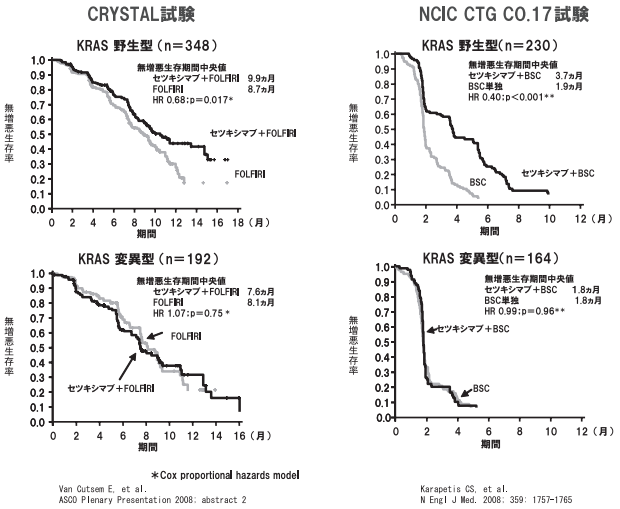

図3　*KRAS*変異と無増悪生存期間

おわりに

本稿では、分子標的療法の最近の進歩について、大腸癌治療で導入された抗体医薬を例として述べたが、それらの導入により切除不能進行再発大腸癌の生存期間中央値は30ヵ月を超えるまでに延長した。さらなる治療成績向上の試みとして抗体のADCCやCDCC活性を増強したり、生体内での抗体の半減期を延長したりする次世代型抗体が、実験室レベルから臨床の現場へ登場しつつある。また、抗体の組み合わせによる相乗効果や新たなバイオマーカーによる患者選択の試みも検討されており、現在少なくとも100を超えるモノクローナル抗体がPhaseⅠ・Ⅱ・Ⅲの臨床試験で開発中である。

一方、抗体医薬による治療は、従来の医薬と比べて非常に高額であり、医療経済的な評価は今後厳しさを増すものと思われる。いずれにせよ、分子標的薬の登場により癌治療法のレジメンは毎年のようにup dateされることから、癌診療に携わる臨床医はこれらの特徴をよく理解し治療成績の向上に努めることが重要と考える。

文献

1）Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature.256:495-497, 1975.

2）Folkman J, Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 285 : 1182-1186, 1971.

3）Neufeld G, Cohen T., Gengrinovitch S., et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptors. FASEB J13: 9-22, 1999.

4）Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350 : 2335-2342, 2004.

5）Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin(FOLFOX4)for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative On-

cology Group Study E3200. J Clin Oncol 25 : 1539-1544, 2007.
6) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. J Clin Oncol 26 : 2013-2019, 2008.
7) Nancy E. Hynes, Heidi A. Lane : ERBB receptors and cancer : the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer. 5:341-54, 2005.
8) Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al : Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft modeL Clin Cancer Res 1 : 1311-1318, 1995.
9) Cunningham D, Humblet Y , Siena S , et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351 : 337-345, 2004.
10) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360: 1408-1417, 2009
11) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 2311-2319, 2008.
12) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359: 1757-1765, 2008.

北海道医師会サポートセンターのご利用について

◇情報広報部◇

北海道医師会サポートセンターでは、本会提供のメールアドレスに関するご相談だけでなく、パソコン操作やインターネット利用に関する質問対応も承っております。日頃のパソコン利用におけるちょっとした疑問点やトラブル対応の第一相談窓口として、お気軽にご利用ください。

お問い合わせ例
パソコンをMacに変えたら使い方がよくわからない・・ご利用方法をご案内
プロジェクターでパソコンの映像を映したい・・・・・ご利用方法をご案内
光電話ってどうしたら使えるの・・・・・・・・・・・光電話についてご案内、取次ぎも可能
エクセルの使い方がよくわからない・・・・・・・・・一般的な使い方であればご案内可能
サポートに来てほしい・・・・・・・・・・・・・・・駆けつけ業者を手配します(有料となります)

お問い合わせ先：北海道医師会サポートセンター（平日　8:30 ～ 12:00、13:00 ～ 17:30）
○TEL：　011-738-3401　　○E-mail：　support@hokkaido.med.or.jp