

State of the art

大腸癌化学療法の現状と新たな展開

キナーゼ阻害剤 (レゴラフェニブ, その他開発中の薬剤)

医長

山崎健太郎

Kentaro YAMAZAKI

静岡県立静岡がんセンター消化器内科

Summary

現在, 大腸癌領域で実地臨床に導入されているキナーゼ阻害剤はレゴラフェニブのみである。標準治療不応の切除不能大腸癌を対象に実施されたプラセボ対象比較第Ⅲ相試験で生存期間, 無増悪生存期間, 病勢コントロール割合を有意に改善し同対象に対する標準治療として認識されている。日本人サブセットにおける解析でも同様の有効性を認めたが, 有害事象の頻度は日本人以外のサブセットとは異なっていた。現時

点で有害事象の予測は困難であり, 治療開始早期は慎重な観察と適切な休薬, 減量での対応が重要である。現在, 開発中のキナーゼ阻害剤としては標準治療不応例を対象としたnintedanibのプラセボ対象比較第Ⅲ相試験が進行中である。さらに予後不良とされる $BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異例に対しては $BRAF$ キナーゼ阻害剤と抗EGFR抗体併用療法を基本とした治療開発が行われており期待される結果が報告されている。

Key words

➤ 大腸癌 ➤ 分子標的治療薬 ➤ キナーゼ阻害剤 ➤ レゴラフェニブ ➤ nintedanib

はじめに

消化器癌領域の中で, 大腸癌は比較的早期に抗VEGFモノクローナル抗体のベバシズマブ, 抗EGFRモノクローナル抗体のセツキシマブ, パニツムマブといった抗体薬の有効性が証明され実地臨床に導入されてきた。キナーゼ阻害剤に関してもvatalanib, cediranib, brivanib, スニチニブ, アキシチニブ, ゲフィチニブ, エルロチニブなど多くの薬剤が既存の殺細胞性抗癌剤や抗体薬との併用療法として開発が行われてきたが, いずれも有効性を証明することができず¹⁾⁻⁹⁾, 現時点で大腸癌領域において有効性が証明され実地臨床に導入されているキナーゼ阻害剤はsalvage lineにおけるレゴラフェニブのみである。本稿ではレゴラフェニブの臨床成績を中心に現在第Ⅲ相試験が進行中のnintedanib, および予後不良とされる

$BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異を有する大腸癌に対する $BRAF$ キナーゼ阻害剤の開発状況について概説する。

レゴラフェニブ

レゴラフェニブは血管新生にかかわるキナーゼ(VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), 腫瘍微小環境にかかわるキナーゼ(PDGFR- β , FGFR), および腫瘍増殖にかかわるキナーゼ(KIT, RET, BRAF)を阻害することにより腫瘍増殖を抑制する, 経口マルチキナーゼ阻害剤である(図1)。

2012年に切除不能進行大腸癌に対するレゴラフェニブの有効性について検証した多施設共同ランダム化プラセボ対照比較第Ⅲ相試験(CORRECT試験)の結果が報告された¹⁰⁾。