

特集

大腸がん全身薬物療法の変遷と進歩

室 圭*

内容紹介

大腸がんの薬物療法は、さまざまな標準的治療の変遷を経て、大いなる進歩を遂げた。大腸がんにおけるドライバー遺伝子は、肺がんでよくみられるような、シンプルな一方向でのシグナル伝達ではなく、多くのシグナル伝達経路存在し、多くのカスケードがある。つまり、ドライバー遺伝子異常を有する大腸がんの治療として、シグナル伝達阻害を有する薬剤の単剤療法では十分高い腫瘍縮小効果を発揮できないのである。このことは、*BRAF* 遺伝子変異、*HER2* 遺伝子増幅/*HER2* 蛋白高発現など複数の薬剤開発の過程で明らかになった。

本稿では、一部開発中の薬剤も含め、大腸がん薬物療法の変遷と進歩について解説する。

I. 大腸がん薬物療法の歴史的変遷

近年、大腸がんの薬物療法は、さまざまな標準的治療の変遷を経て、大いなる進歩を遂げた。1967年フルオロウラシル(5-FU)がわが国の承認を得て以来、5-FUの時代が約30年続いていたが、その後1994年世界に先駆けてイリノテカンが承認された。5-FUベースの治療しか存在しなかった大腸がん薬物療法に、はじめて第2の薬剤(セカンドライン)が登場したのである。その後、オ

キサリプラチン、抗VEGF抗体薬であるベバシズマブ、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブなどが次々と承認され、2000年代初頭までの間は治療の変遷が著しかった。

しかし、肺がん等でドライバー遺伝子が同定され、それに呼応する薬剤による治療を行うという分子標的治療薬のスタイル、いわゆる Precision Medicine が次々と成功した一方で、大腸がん領域では、なかなかこの戦略が成功しなかった。ドライバー遺伝子の発見としては決して他がん種に遅れをとっているわけではない。1980年代にはがん遺伝子として*RAS*がドライバー遺伝子変異として発見され、さらに*RAS*以外でも、*APC*、*TP53*、*DCC*、*PTEN*、*MUTYH*、*POLE/POLD1*、*SMAD4*など、主に遺伝性大腸がんの原因遺伝子となるものが明らかになっている。ただし、これらほとんどの遺伝子変異は、現時点で治療標的としての開発こそ行われているが、実際に治療薬が存在するわけではない。その後、呼応する治療薬が存在する治療標的として、*BRAF*、*HER2*、*MET*などが報告されるようになった。

大腸がんにおけるドライバー遺伝子は、肺がんでよくみられるような、シンプルな一方向でのシグナル伝達ではなく、多くのシグナル伝達経路存在し、多くのカスケードがある。つまり、シグナル伝達阻害を有する薬剤の単剤療法では十分高い腫瘍縮小効果を発揮できない。このことは、複数の薬剤開発の過程で明らかになった。そのため、一箇所を阻害するだけでなく、複数の経路を阻害する、分子標的治療薬の併用療

— Key words —

大腸がん、薬物療法、Precision Medicine、*BRAF*、*KRAS*

* Kei Muro: 愛知県がんセンター薬物療法部 部長(兼副院長)

表 1 大腸がんにおける承認・適応追加の変遷

1995年	9月	塩酸イリノテカン(IRI)承認
2005年	4月	オキサリプラチン(OX)承認
2005年	4月	infusional 5-FU + レボホリナートカルシウム(LLV)承認
2007年	4月	ベバシズマブ(BEV)承認
2007年	12月	術後補助化学療法としてのカペシタビン(Cape)承認
2008年	7月	セツキシマブ(CET)承認
2009年	8月	術後補助化学療法としての FOLFOX 承認(適応追加)
2009年	9月	CapeOX+BV の承認
2010年	3月	EGFR 抗体薬投与前 KRAS 遺伝子検査の承認
2010年	3月	セツキシマブの1次治療としての承認
2010年	4月	パニツムマブ(PANI)の承認(1st, 2nd, 3rd)
2011年	11月	術後補助化学療法としての CapeOX の適応拡大
2013年	3月	レゴラフェニブの承認
2014年	3月	ロンサーフ(TAS-102; FTD/TPI)の承認
2015年	1月	RAS 遺伝子検査の承認
2016年	5月	ラムシルマブの承認
2017年	3月	アフリベルセプトの承認
2017年	12月	BRAF 遺伝子検査の承認(2018年8月~薬価収載)
2018年	12月	MSI-H 固形がん(標準的な化学療法後)に対するペムプロリズマブの承認
2019年	6月	がん遺伝子パネル検査(FoundationOne CDx, OncoGuide NCC オンコパネル)の保険適用
2020年	2月	MSI-H 結腸・直腸がん(がん化学療法後増悪例)に対するニボルマブの承認
2020年	8月	RAS 遺伝子変異検出キット OncoBEAM™ RAS CRC キットの保険適用
2020年	9月	MSI-H 結腸・直腸がん(がん化学療法後増悪例)に対するニボルマブ+イピリムマブの承認
2020年	11月	BRAF 遺伝子変異を有するがん化学療法後に増悪した切除不能大腸がんに対するエンコラフェニブとビニメチニブの承認
2021年	8月	FoundationOne Liquid CDx が血液検体を用いた固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリングの保険適用
2021年	8月	MSI-H 結腸・直腸がん(がん化学療法未治療例)に対するペムプロリズマブの承認
2022年	2月	TMB-H 固形がん(がん化学療法後増悪例)に対するペムプロリズマブの承認
2022年	3月	Guardant360® CDx がん遺伝子パネルの医療機器プログラムとしての製造販売承認
2022年	3月	HER2 陽性の切除不能進行大腸がん(がん化学療法後に増悪した)に対するペルツズマブ+トラストズマブ併用療法の承認
2023年	7月	Guardant360® CDx がん遺伝子パネルの医療機器プログラムの保険適用(保険償還開始)
2023年	8月	コニカミノルタ社 GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムの保険適用(保険償還開始)

法の開発が行われるようになった。例えば、*BRAF*変異陽性進行大腸がんに対して、BEACON 試験という、エンコラフェニブ(*BRAF*阻害薬)とメキシチニブ(*MEK*阻害薬)にセツキシマブ(抗*EGFR*抗体薬)の3剤併用療法あるいは*BRAF*阻害薬と抗*EGFR*抗体薬の2剤併用療法と従来の化学療法を比較する国際多施設共同ランダム化オープンラベル第Ⅲ相臨床試験が行われ、主要評価項目である客観的奏効割合(ORR)

および全生存期間(OS)が有意に良好であることが示された¹⁾。

その後、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability; MSI)の高頻度(MSI-H)に対する免疫チェックポイント阻害薬(ICI)、*HER2*遺伝子増幅/*HER2*蛋白高発現に対する抗*HER2*療法などの薬剤が承認されるに至った。表1に大腸がんにおける承認・適応追加の変遷を示す。昨今はがんゲノム医療に基づいた薬剤や検

査薬が殆どである。

II. 分子標的治療薬の開発，標準治療へ

大腸がん治療といえば，誰もがFOLFOX, FOLFIRIというレジメンが浮かぶだろう。誌面の都合上，本稿ではこの両レジメンの開発に関する記述は割愛する。本項では，一次治療であるFOLFOX, FOLFIRIの有効性をさらに強化すべく開発された分子標的治療薬を紹介する。抗VEGF抗体であるベバシズマブ，抗EGFR抗体であるセツキシマブやパニツムマブを併用する開発が進められた。これらの多彩な選択肢をどう使い分けるか，というなかで右側結腸と左側結腸+直腸の相違がフォーカスされ始めた。そもそも右側結腸と左側結腸+直腸は胎生期における発生起源が異なる。そのため，支配血管が異なるうえ，背景の遺伝子異常の種類，頻度，程度も異なり，その影響もあり，予後や薬剤感受性も異なる。このようにほぼ異なる臓器かのように振る舞っている。大腸がん治療における薬剤感受性の観点では，抗EGFR抗体薬は左側結腸+直腸がんでは高い有効性が期待できる一方，右側結腸での有効性は乏しい。しかし，抗VEGF抗体薬であるベバシズマブは，左右での効果の差は殆どない，といった複数の臨床試験のメタ解析，サブグループ解析の結果が報告されていた²⁾。

標準的化学療法(FOLFOX)に併用する分子標的治療薬として，抗EGFR抗体薬と抗VEGF抗体薬のどちらが良いのか，ということの前向きに検討する目的で，わが国においてPARADIGM試験が計画された。当初の主要評価項目は，Intention to treat (ITT)集団において，抗EGFR抗体群の抗VEGF抗体薬に対するOSの優越性であった。しかし試験期間中に左右の問題が明らかになりつつあったことから，試験途中で左側大腸がんにおける抗EGFR抗体群のOS優越性に変更し，ITT集団のOSは階層法でのco-primary endpointとした。結果として，左側大腸がんでは抗EGFR抗体薬併用におけるOS延長が示されたが，右側では示されなかった³⁾。ドラッ

グラグにより苦渋を舐めてきた時代から20年の時を経て，わが国から，右側，左側による薬剤選択ができることを前向き介入の第III相試験として発信することができたことは非常に感慨深い。

III. 後方ラインの治療開発

二次治療以降で最初に登場した薬剤はレゴラフェニブである。ついで，TAS-102 [トリフルリジン(FTD)/チピラシル(TPI)]が登場し，さらにFTD/TPIとベバシズマブの併用が承認された。これらの明確な使い分けはないが，奏効率やOSはFTD/TPI+ベバシズマブが最も良好である。また，VEGF2の阻害薬であるフルキンチニブも無治療経過観察群(BSC)に比してOSを延長し，2024年にも承認される見込みである。

図1は，これまで述べてきた薬剤について，2024年6月時点のわが国の承認薬(一部未承認薬を含む)を示したものである。

IV. Precision medicineの台頭

大腸がんにおけるPrecision Medicineは，肺がんや乳がんにおけるそれとはいささか異なる。たとえば，EGFR陽性非小細胞肺癌がんにおけるEGFR阻害薬は単剤で非常に高い奏効率と長いPFSを示す。しかし，前述したように，大腸がんはそのカスケードの複雑さから単剤での分子標的治療薬では十分な効果を得られない。つまり，大腸がんはドライバー遺伝子に対するoncogene addictionが低いと言えよう。そのため，他の薬剤との併用療法が開発されてきた。また，RASは大腸がん全体の約半数に変異を認めるが，呼応する薬剤にはなかなか結び付かず，抗EGFR抗体薬がRAS変異型での効果が認められないことから，RAS変異であれば抗EGFR抗体薬は使用しない，というネガティブセレクションに使用される。しかし，近年それでもいくつかの変異や増幅等の遺伝子異常がいわゆるPrecision Medicineとしてその遺伝子に対応する薬剤の治療に結びついてきた。以下，それらについて記述する。

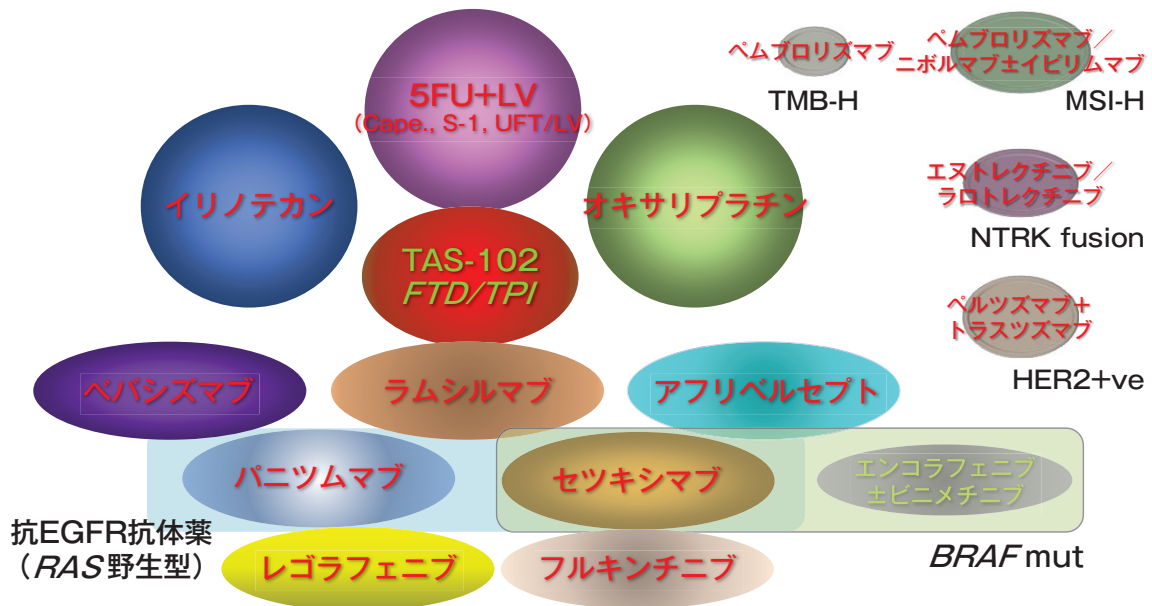


図1 大腸がん治療における Key Drugs (2024年6月)

1. BRAF

BRAF 遺伝子変異は切除不能進行・再発大腸がんの約6~8%に認められ、右側に多い。MSI-Hとの併存が多く、高齢者、女性に多く、腹膜播種が多い。そして、予後が圧倒的に不良であり、*BRAF* 遺伝子変異のない症例の約3分の1程度のOSしかないと報告されている⁴⁾。

悪性黒色腫で*BRAF*V600E変異陽性症例に対する*BRAF*阻害薬+MEK阻害薬が承認されたのにつき、*BRAF*V600E陽性大腸がんでも開発が行われたが、2剤では十分な臨床効果を得られず、さらに上流のカスケードを抑える目的でセツキシマブを併用したところ、従来の化学療法に比して有意なPFS、OSを延長し、二次治療以降で承認された(BEACON試験)⁵⁾。この試験では、*BRAF*阻害薬+抗EGFR抗体の2剤群とこれにMEK阻害薬を加えた3剤群(どちらもいわゆるBEACONレジメンと言われる)で効果は変わらなかった。ここからも、大腸がんにおける上流のカスケードが重要であることが読み取れる。ただ、*BRAF*阻害薬だけではMEK経路のバイパスパスウェイが活性化し二次がんを惹起する可能性があることが指摘されており

*BRAF*阻害薬+抗EGFR抗体薬の2剤のだけでそのような問題が起こらないかは不明である。

2. HER2

HER2蛋白陽性大腸がんは、切除不能進行・再発大腸がんの約2~3%と比較的希少な疾患で、抗EGFR抗体薬療法の効果が乏しいことが報告された。HER2陽性大腸がんに対するペルツズマブ+トラスツズマブ療法は、海外での多施設共同第II相バスケット試験であるMyPathway試験がおこなわれ、従来の化学療法に比して良好な成績を示した(ORRは32%、PFS中央値は2.9カ月、OS中央値は11.5カ月)⁶⁾。国内では、医師主導多施設共同第II相試験としてTRIUMPH試験が行われ、同レジメンの有効性が確認され(ORR30%)⁷⁾、承認に繋がった。がん領域において医師主導試験が承認に繋がったのはこの試験がおそらく初めてであり、その点でも今後の臨床試験のあり方を考える上で重要な試験だが、この試験の特記すべき点はそれだけではない。TRIUMPH試験では、組織でのHER2検索に加え、リキッドバイオプシーでのスクリーニングが許容されており、かつ、組織でもリキッドでも同

等の治療効果が認められることを世界で初めて前向きに示した。加えて、複数回のリキッドバイオプシーによって有効性を予測できる可能性も示された。

3. KRAS

KRAS に対する薬剤開発は困難を極めていたが、近年 KRAS のコドン 12 における変異である G12C 変異に対して、アロステリック酵素阻害薬という新しい作用機序の薬剤が開発された。大腸がんの 50% 程度に RAS 変異を有するが、KRAS G12C となると 3~4% 程度と報告されており、KRAS G12C 変異は他の KRAS 変異よりも若干生存期間が悪いことが報告されている。開発中の薬剤は複数あるが、ソトラシブとアダグラシブが先行している。KRYSTAL-1 試験(第 I/II 相試験)において、既治療の KRAS G12C 変異陽性転移性大腸がんに対するアダグラシブ単剤療法およびアダグラシブと抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの併用療法の有効性が認められた。単剤では奏効率が 19% であったが、併用群では 46% であった⁸⁾。KRAS G12C 阻害に対する反応として EGFR 経路が再活性化される可能性が指摘されており、KRAS G12C 阻害薬と抗 EGFR 抗体薬の併用が作用機序の面からも期待されている。また、第 III 相 CodeBreaK 300 試験では、既治療の KRAS G12C 変異陽性転移性大腸がんを対象にソトラシブとパニツムマブとの併用療法が比較された。奏効率は 26.4% であり、従来の標準治療を上回る良好な成績を示した⁹⁾。両薬剤はまだ承認されていないものの、アダグラシブの日本における開発販売権が決まったこともあり、今後の展開が期待される。

4. がん免疫療法

大腸がんの MSI-H タイプを対象にした KEYNOTE-164 試験、また、大腸がん以外の固形がんを対象にした KEYNOTE-158 試験の結果、既治療 MSI-H 固形がんのペムブロリズマブ単剤が承認された。その後、既治療の MSI-H 大腸がんニボルマブ単剤やニボルマブ+イピリムマ

ブ併用療法も承認され、選択の幅が広がった。2021 年には KEYNOTE-177 (一次治療のペムブロリズマブ単剤と標準的化学療法の比較)試験の結果に基づき、MSI-H 大腸がんの一次治療にペムブロリズマブ単剤が承認され、MSI-H 大腸がんの新たな標準的治療となった¹⁰⁾。

MSI-H 固形がんにおいて、なぜ ICI による治療の反応性が高いのか。そのメカニズムについては、以下のように説明される。Lynch 症候群はミスマッチ修復(MMR)系の遺伝子である *MLHI*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 遺伝子の生殖細胞系列の変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患で、家族内に大腸がん、子宮内膜がんをはじめとした悪性腫瘍が高頻度に発生することが知られている。Lynch 症候群では MMR 機能低下・欠損により MSI-H となっているが、*MLHI* 遺伝子のプロモーター領域の後天的なメチル化が原因となって MMR 機能低下・欠損を起こしている sporadic (散発性の)大腸がんにおいても MSI-H や dMMR が認められる。大腸がんを含めて MSI-H 固形腫瘍において、MMR 機能低下・欠損より生じる多数の非同義変異(nonsynonymous mutation)を起こし、変異の大部分がアミノ酸を置換させ、その一部が抗原タンパク質(ペプチド)として HLA にて抗原提示される。その変異抗原を neoantigen と呼び、がん細胞表面に多数現れる。これは非自己として認識されるため腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される、つまり免疫反応が惹起されるのである(図2)。

おわりに

大腸がん薬物療法がここまで 30 年間かけて歩んできた道のりは険しいものではあったが、生存は 3 倍に延長した。そして、これからはますます技術は発展し、さらに治療が細分化していくため、all-comers での生存を大きく変える治療開発は今までより難しくなる。この時代において治療開発における日本のポジションを保つためには今までと同様のやり方では難しい。国力低下や人口が減少する我が国で、誇るべきものである質の高さを担保し続けなければいけない

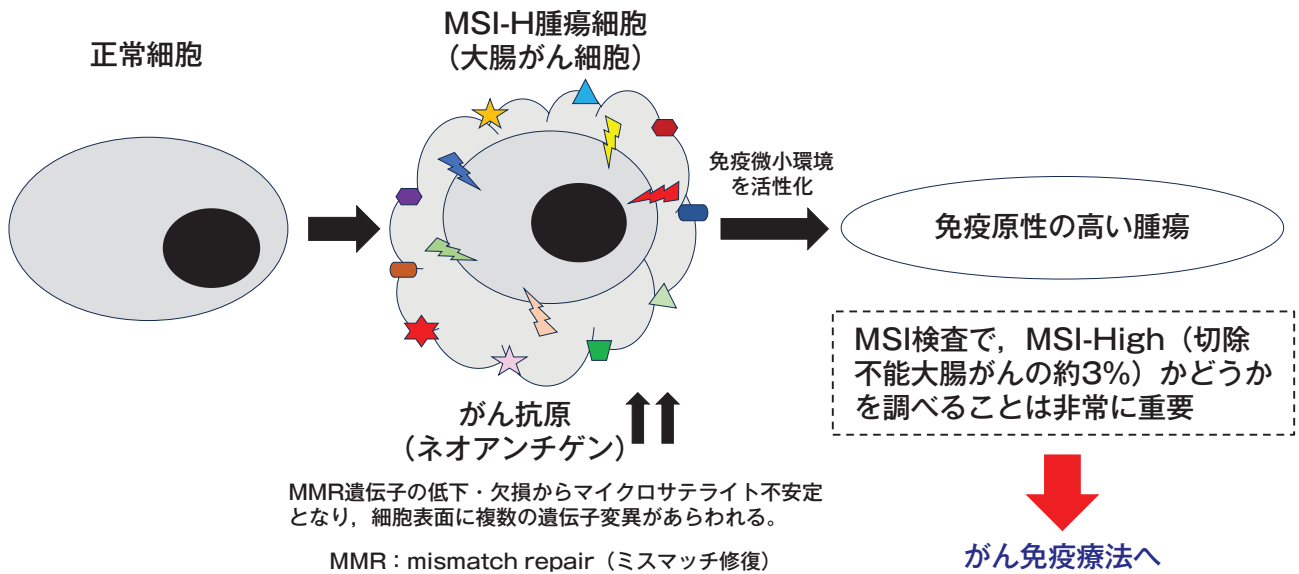


図2 免疫感受性の高いMSI-H腫瘍細胞

MSI-H大腸がんは、がん細胞に遺伝子変異が数多く発現させ、免疫微小環境を活性化して、がん免疫療法に高い効果を示す

のは言うまでもないが、加えて、若い世代の柔軟な発想や応用力・瞬発力、継続的な研究姿勢を必要とし、それを躊躇なく登用する社会の仕組みが重要と考える。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kopetz S, et al : Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381(17) : 1632-1643.
- 2) Arnold D, et al : Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017 ; 28(8) : 1713-1729.
- 3) Watanabe J, et al : Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer : A randomized clinical trial. *JAMA* 2023 ; 329(15) : 1271-1282.
- 4) Yokota T, et al : Cyclecleave polymerase chain reaction method is practically applicable for V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*)/V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) genotyping in colorectal cancer. *Transl Res* 2010 ; 156(2) : 98-105.
- 5) Tabernero J, et al : Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer : Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021 ; 39(4) : 273-284.
- 6) Hainsworth JD, et al : Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles : Results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(6) : 536-542.
- 7) Nakamura Y, et al : Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer : a phase 2 trial. *Nat Med* 2021 ; 27(11) : 1899-1903.
- 8) Yaeger R, et al : Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med* 2023 ; 388(1) : 44-54.
- 9) Fakih MG, et al : Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med* 2023 ; 389(23) : 2125-2139.
- 10) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用 2022年版. 金原出版, 東京, 2022.