

肉腫(サルコーマ)治療の新規分子標的薬パゾパニブ

亀田総合病院における進行平滑筋肉腫 15 症例に対する治療効果と副作用の検討

大山 優部長、小山隆文医長、五味大輔医長
尾崎由記範チーフレジデント、
後期研修医
長野雅史、中村能章、柳原武史、湯川裕子、
深谷真史

亀田総合病院 腫瘍内科



① 背景

手術による切除が困難な進行軟部肉腫に対する治療には、長らくドキソルビン(アドリアマイシン)、イホマイド、ゲムシタピン、ドセタキセル、ダカルバジンなどの抗癌剤が使用されてきましたが、新規の薬剤の開発は進んでいませんでした。

しかし、2007 年頃より米国で血管新生阻害薬の臨床試験が進められてきました。その薬剤が、我が国でも2012年11月23日より保険適用になったパゾパニブ(商品名ヴオトリエント)です。そして、今年発表された国際第3相試験の PALETTE 試験(W. T. Van Der Graaf ら、2012)の結果により、パゾパニブは肉腫治療に有効な薬剤と証明されました。

② パゾパニブとは？

パゾパニブは血管新生阻害の分子標的薬というカテゴリーに分類され、前述の抗癌剤とは全く作用機序が異なる薬剤です。

抗癌剤全般は、がん細胞に直接働きかけてがん細胞の増殖を止めてがん細胞自体を殺すことで効果を発揮しますが、血管新生阻害薬は文字通り「血管が新しく生成されるのを邪魔」して、がん細胞の栄養補給を絶つことによって抗腫瘍効果を発揮します。

肉腫細胞は、新しく血管を作るための物質を分泌し、その血管を通して自らに酸素や栄養を運んで成長し、血管の中を通過して遠隔臓器に転移します。また、異常に成長した腫瘍の周りの血管は、抗癌剤など薬剤が腫瘍に届きにくくなっています。

血管新生に関わる物質はいくつかありますが、その中でも最も重要な物質は VEGF(vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子)とその受け皿となる VEGFR(VEGF receptor: VEG 受容体)です。腫瘍から分泌された VEGF が血管内皮細胞の表面にある VEGFR に結

合すると、血管内皮細胞増殖のシグナルが伝達され血管が新たに形成されます(図1)。こうして肉腫細胞は栄養を得て腫瘍が増大し、運動性の高まった一部の肉腫細胞は血管の中へと移動し、肺や肝臓、骨や筋肉に転移します(図1)。

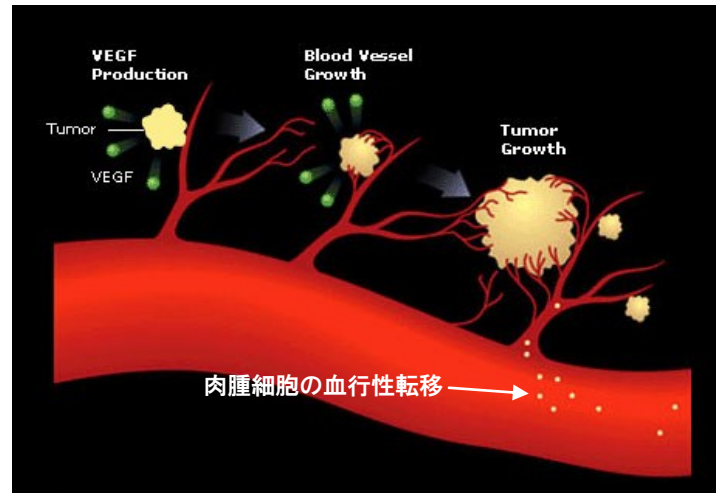


図1(Angiogenesis ; Genentech より)

パゾパニブが VEGFR に結合して働きを阻害することで、VEGF と VEGFR が結合しても血管新生の命令が伝わらず腫瘍の栄養血管や異常な血管ができなくなります(図2)。

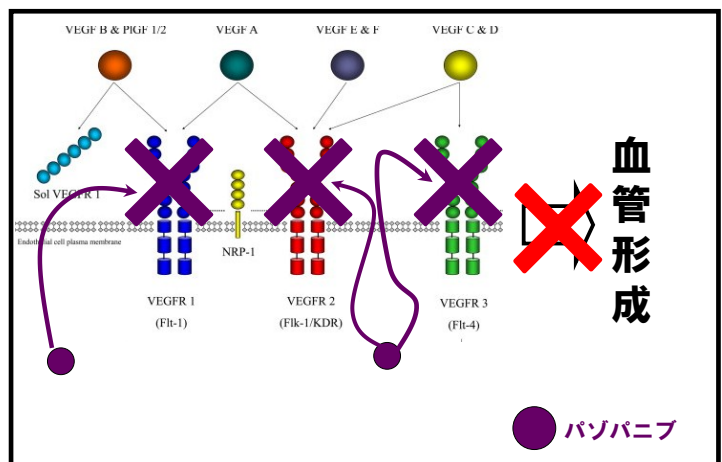


図2(Cancer Treatment Reviews ; 2011 改)

血管新生が阻害されると、前述した腫瘍への栄養供給や転移を防ぐだけでなく、異常な血管走行が正常化されるため、血管透過性の低下、組織低酸素の改善、免疫反応改善、肉腫細胞の血管浸潤低下など様々な作用を発揮し、抗腫瘍効果をもたらすと考えられます。

③ PALETTE 試験

パゾパニブの肉腫への治療効果が証明されたPALETTE試験には、369 症例の進行軟部肉腫の患者が参加し、日本からも 47 症例が登録されました。

対象は、前治療の抗がん剤治療中、または治療後に進行した軟部肉腫で、抗がん剤による治療を受けたことがある症例が対象になっています。対象者を、パゾパニブを 800mg/日で内服する群と、薬効のないプラセボ薬を毎日内服する群とに無作為に分類して、治療効果と副作用を観察しました(日本でのパゾパニブ投薬例は31例)。

結果は、生存期間はパゾパニブ群 12.5 ヶ月に対して プラセボ群 10.7 ヶ月、無増悪生存期間はパゾパニブ群の 20 週に対してプラセボ群 7 週でした。パゾパニブの生存期間延長効果は統計学的に証明されませんでした。無増悪生存期間を有意に延長することが示されました。

腫瘍縮小効果は、パゾパニブ群で PR(縮小)が 6%、SD(不変)が 67%、PD(増悪)が 23%でした。(表1)

	パゾパニブ	プラセボ
生存期間	12.5 ヶ月	10.7 ヶ月
無増悪生存期間	20 週	7 週
PR	6%	0%
SD	67%	38%
PD	23%	57%

表1. PALETTE 試験の結果

副作用はよくみられたもので倦怠感(13%)、高血圧(7%)でしたが、いずれも頻度は低く、安全に治療可能な薬剤であることが示唆されました。

しかし、この PALETTE 試験で注意しなければいけないのは、全ての肉腫について効果が証明されたわけではないことです。PALETTE試験でパゾパニブ群の対象とされたのは、平滑筋肉腫 115 例、滑膜肉腫 30 例、その他 101 例の計 246 例で、GISTや脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、婦人科領域の癌肉腫や間質肉腫などは除外されていま

す。そのため、現状では数が多かった平滑筋肉腫や滑膜肉腫においてのみ治療効果が証明されていると言えます。臨床試験が行われなかった肉腫に対する治療効果は、保険適用後に登録される300症例の解析や更なる臨床試験が行われなければ不明といわざるを得ません。

我が国では保険が適用される肉腫は、進行性の軟部肉腫であればその種類に制限はなく、抗がん剤の前治療も必須ではありません。

④ 亀田総合病院腫瘍内科での治療経験

当院では患者さんの強い希望を受け、本人による海外からの自己輸入という方法で、2011 年8月から現在まで平滑筋肉腫の 15 症例に使用しました。そのまとめは以下の通りです(表 2)。

平滑筋肉腫 15 例 (男性 1 例、女性 14 例、年齢中央値 54 歳)	
PS 0~2(体力あり)	10 例
PS 3~4(体力低下)	5 例
前化学療法使用歴 1,2レジメン	4 例
3 レジメン 以上	10 例
初回パゾパニブ投与量 800mg/日	5 例
400mg/日	9 例

表 2. 亀田総合病院の平滑筋肉腫 15 例のまとめ

PALETTE 試験との相違点は、当院の症例の方がより多くの化学療法を行ってきた患者さんが多かったことと、体力の低下もあり内服量が PALETTE 試験の半分の 400mg/日(1回/日、食後2時間および内服後1-2時間絶食)が多かった点です。治療効果と副作用は以下のようでした(表 3 および 4)。

※治療効果を評価可能な症例は 11 例

	PR (縮小)	SD (安定化)	PD (増大)
人数	2人	3人	6人
割合	18%	27%	55%

表 3. 亀田総合病院での治療効果

治療効果は、PALETTE試験と比較すると、SD(安定化)とPD(増大)の割合が期待通りの結果にはなりませんでしたが、PR(縮小)は11例中2例でPALETTE試験の3倍近い比率になり、全体的には充分治療効果が得られたものと思います。

PRとPDの結果の違いは、投与量の違いや前治療歴の違いによるものと考えていますが、今後どのような症例に効きにくいのか、あるいはどのような症例に治療効果が期待できるのかを明らかにしていかなければなりません。

⑤ 亀田総合病院での治療中に認められた副作用とその発生頻度

	Grade 1～2 (軽症)	Grade 3～4 (重症)
高血圧	7例(47%)	0例
食欲低下	6例(40%)	0例
下痢	4例(26.7%)	0例
嘔気	4例(26.7%)	0例
嘔吐	3例(20%)	0例
AST 上昇	0例	2例(13%)
ALT 上昇	0例	2例(13%)
白血球減少	2例(13%)	0例
好中球減少	2例(13%)	0例
発熱性 好中球減少症	0例	0例

表 4. 亀田総合病院での治療例15症例に認められた副作用

副作用は、CTCAE ver4.0 (有害事象共通用語規準 ver4.0)における毒性評価の程度 Grade1～2(軽症)、Grade3～4(重症)を基に評価しました。

PALETTE試験から予想されるように、高血圧の頻度は高くみられたものの(47%)、重症の高血圧は認めませんでした。重症の副作用が認められたのはAST/ALT上昇の肝機能障害でした。これらの症例は、肝転移がありパゾパニブ投薬前から肝機能が障害されていた症例であり、薬剤による肝障害が起こりやすい要素があったと考えています。ASTとALTの上昇を示した2症例はともに投薬中止により肝機能が改善しています。

全体的に重症と判定される副作用はほとんどなく、内服治療の継続は可能でしたが、800mg/日の内服では食欲低下や倦怠感が強く出る症例が多く、継続した内服が困難で認容性の面では400mg/日の方が優れていました。

⑥ まとめ

亀田総合病院におけるパゾパニブの使用経験を報告しました。2011年8月から現在までの平滑筋肉腫15症例に対する治療経験から、400mg/日の投与量の方が副作用が少なく継続した内服加療が可能であり、一定の治療効果も期待できると考えられました。肝機能障害をきたす例は重症化(Grade3～4)しやすく注意が必要と考えられました。

本邦での保険適用を受けて、今後、300症例に達するまで国内使用例全例の登録が行われることになっています。多数例の治療経験を通して、副作用を少なくして治療効果を高めるための工夫や、より有効性が期待できる症例の選別(有効性の期待できない症例の除外)が可能になるものと思われます。

また肉腫診療の最大の問題点の一つである術後の再発を予防する効果があるかどうかについて、近い将来に国内での臨床試験が行われる必要があると思われます。