Theme●新世代の分子標的治療

新世代の分子標的治療 乳がん

New molecular targeted therapy in breast cancer

服部 正也[1]／岩田 広治[2]
Masaya Hattori　Hiroji Iwata
愛知県がんセンター中央病院乳腺科医長[1]／副院長兼乳腺科部長[2]

KEY WORDS
◆CDK4／6阻害薬 CDK4／6 inhibitors
◆乳がん breast cancer
◆palbociclib palbociclib
◆ribociclib ribociclib
◆abemaciclib abemaciclib

SUMMARY 乳がん薬物療法の治療指針は内分泌療法（いわゆるホルモン療法）への反応性，またヒト上皮成長因子受容体（HER）2発現の有無により大別され，内分泌療法と抗がん剤や分子標的薬による化学療法により組み立てられる。現在の臨床課題の１つは，これらの治療に対する抵抗性の克服であり，多くの分子標的薬の臨床開発が進められている。本稿では乳がんにおける新世代の分子標的治療として，それら分子標的薬のなかから細胞周期におけるサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4／6を標的としたCDK4／6阻害薬による治療について紹介する。現在，３種類のCDK4／6阻害薬（palbociclib, ribociclib, abemaciclib）の臨床開発が進められており，ホルモン受容体陽性HER2陰性進行・再発乳がんの治療において，内分泌療法との併用での臨床開発が先行している。いずれの薬剤も高い有効性とマネジメント可能な良好な忍容性が示されており，日本においても近々に臨床導入が期待されている。

The development of HER2 targeted agents, such as trastuzumab, lapatinib, pertuzumab and T-DM1, is one of the most successful examples of the development of molecular targeted therapies and these agents greatly improved overall survival in breast cancer patients with *HER2* gene amplifications. In breast cancer treatment, numerous molecular targeted therapies are still being developed, in addition to existing chemotherapy and endocrine therapy. The cyclin-dependent kinases（CDKs）are a family of serine/threonine kinases controlling cell cycle progression. Recent clinical studies using novel, oral CDK4/6 inhibitors palbociclib, ribociclib and abemaciclib have validated the role of CDK4/6 as a potential target in ER-positive breast cancers. Here, we review the current state of CDK4/6 inhibitors in ER-positive metastatic breast cancers.

はじめに

乳がん薬物療法の治療指針は内分泌療法への反応性，またヒト上皮成長因子受容体（HER）2発現の有無により大別される。乳がんに対する内分泌療法は乳がんの進行に重要な役割を果たすエストロゲンシグナルを標的とした治療であり，HER2を標的とした抗HER2療法はいわゆる分子標的治療の代表的な成功例の１つである。現在，乳がん薬物療法は内分泌療法と抗がん剤や分子標的薬による化学療法により組み立てられるが，これら治療への抵抗性の克服が次なる課題の１つとなっている。このような課題に対し現在も多くの分子標的薬で臨床開発が進められており，乳がんにおいて治療標的となりうる多くの新しい分子標的が本誌においても河知らにより述べられている[1)]。本稿では乳がんにおける新世代の分子標的治療として，それらのなかから細胞周期におけるサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase；CDK）4／6を標的としたCDK4／6阻害薬による治療について，現在臨床開発が進められている３剤（palbociclib, ribociclib, abemaciclib）の臨床試験結果を中心に，現況を概説する。

CDK4／6とHR陽性乳がん

CDKは，がん細胞に限らず細胞の細胞周期回転に大きく関わる分子の１つである。通常，細胞はG0期と呼ばれる非増殖の状態からG1期，S期，G2期，M期からなる細胞周期と呼ばれる細胞分裂に至るまでの過程を経るが，それぞれの時期における細胞周期回転の進行に各CDKが関わっている（**図１**）。セリン／スレオニンキナーゼであるCDKはそれのみでは活性をもたないが，活性調節サブユニットであるサイクリンと結合することで活性をもつ。そのなかでCDK4とCDK6は，細胞周期のG1期においてサイクリンDと複合体を形成し活性化

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.