

Theme ● 遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

遺伝子解析に基づくがん治療 悪性黒色腫

Cancer treatments based on genetic analyses : malignant melanoma

浦田 透¹ / 山崎 直也²

Toru Urata Naoya Yamazaki

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科¹ / 科長²

KEY WORDS

◆悪性黒色腫

malignant melanoma

◆分子標的薬

molecular target drug

◆BRAF 阻害薬

BRAF inhibitor

◆MEK 阻害薬

MEK inhibitor

SUMMARY

悪性黒色腫に対する化学療法としてダカルバジン(DTIC)が標準治療とされてきたが、決して満足できる効果を得られてはいなかった。長い間大きな進歩がみられなかった薬物療法だが、2011年に分子標的薬であるベムラフェニブと免疫チェックポイント阻害薬のイピリムマブが米国食品医薬品局(FDA)に相次いで認可され、大きな転換期を迎えている。

このうち分子標的薬については、20世紀終盤より多くのがん腫で使われるようになり、がん薬物治療の新薬開発の中心を担っている。悪性黒色腫についてもMAPK経路を中心にいくつかの分子異常が明らかになり、新薬の研究が行われてきた。なかでもBRAF阻害薬ベムラフェニブは第I相臨床試験の時点でその高い奏効率が注目され、第

III相臨床試験において全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、奏効率のすべてにおいてDTICを上回ることが報告された。その後、2011年に米国、2012年に欧州で承認され、日本でも2014年12月26日に承認を受けることができた。

現在、進行期悪性黒色腫に対する分子標的薬として、米国ではベムラフェニブに続いて、BRAF阻害薬dabrafenib、MEK阻害薬trametinib、そしてdabrafenib+trametinib併用療法が認められている。日本でもベムラフェニブが認可されており、その他の新しい薬剤も導入のための準備が進められている。BRAF阻害薬、MEK阻害薬を中心にそれぞれの効果と安全性、また開発状況について解説する。

Dacarbazine has been used as the standard chemotherapy for malignant melanoma for a number of years. However, the effects observed are not considered satisfactory. Recently, numerous molecular targeted agents have been developed and have been used for malignant melanoma. Treatment with vemurafenib, an inhibitor for mutated BRAF, has resulted in high response rates in a phase I study, and improvements in overall survival, progression-free survival and response rates in comparison with dacarbazine in a phase III study have been observed. Vemurafenib was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2011 and by the European Medicines Agency in 2012, and approval in Japan was also obtained on December 26, 2014.

In the U.S., another BRAF inhibitor, dabrafenib, the MEK inhibitor trametinib, and the combination of dabrafenib and trametinib have been approved as molecular targeted drugs for advanced malignant melanoma secondary to vemurafenib. Preparations for the introduction of these new drugs are moving forward in Japan.

はじめに

1975年にダカルバジン(DTIC)が米国食品医薬品局(FDA)に認可され、日本でも1986年より悪性黒色腫に対する標準治療薬として使われるようになった。DTIC単剤の奏効率は10%程度と限定的であり、新規薬剤や多剤併用療法が検討されてきたが、DTIC単剤と比較して奏効率は増すものの生命予後の改善が認められた

ものではなく、毒性の増加が確認されていた¹⁾。

長い間大きな進歩がみられなかった悪性黒色腫に対する薬物療法だが、近年FDAに相次いで新薬が承認されている。2011年に抗細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen: CTLA)-4抗体のイピリムマブとBRAF阻害薬のベムラフェニブが承認されたことに始まり、2013年にはBRAF阻害薬のdabrafenib

とMEK阻害薬のtrametinib、2014年にはdabrafenib+trametinib併用療法と抗programmed death-1(PD-1)抗体であるpembrolizumabとニボルマブが認可を受けた。

現在、日本では進行期悪性黒色腫に対する分子標的薬としてベムラフェニブが、免疫チェックポイント阻害薬としてニボルマブとイピリムマブが承認されており、その他の薬剤についても導入に向けて準備が進