

## GOLD 試験

### (胃がん2次治療における weekly パクリタキセル±olaparib)

GOLD study (Combination of olaparib and weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel for patients with advanced gastric cancer who have progressed on first line therapy : phase III trial)

伊澤 直樹<sup>1</sup> / 中島 貴子<sup>2</sup>

Naoki Izawa

Takako Nakajima

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座助教<sup>1</sup> / 教授<sup>2</sup>

#### はじめに

ポリアデノシン5'-二リン酸-リボース(ポリ ADP-リボース)の重合はヒストンおよびほかの核蛋白に特異的な翻訳後修飾であり、DNA が損傷を受けたあとの細胞の生存に寄与している。この反応を触媒する酵素はポリ ADP-リボースポリメラーゼ(poly[ADP-ribose]polymerase ; PARP)と称され、DNA 損傷修復の制御に関わるきわめて重要な酵素である。

DNA の損傷においてはいくつかの修復経路が存在する。DNA の片側(一本鎖)に損傷が生じた際の修復経路として、一本鎖DNA 修復や塩基除去修復が知られている。また、DNA の両側(二本鎖)に損傷が生じた際には、相同組み換え(homologous recombination)修復と非相同末端結合(non-homologous end joining)修復が生じる。非相同末端結合による修復経路は、損傷を受けたDNA を切断し、末端を再結合させる反応であり、DNA が不安定となるためアポトーシスが生じる。一方、一本鎖DNA 修復や相同組み換え修復は正常遺伝子を鋳型とするため、安定的なDNA の修復が可能である。PARP は、このDNA の一本鎖傷害に反応し、修復を開始するkeyとなる酵素である。相同組み換え修復は、毛細血管拡張性運動失調症変異(ataxia telangiectasia mutated ; ATM)遺伝子が活性化することによって修復を開始する。ATM の活性化は乳がん感受性遺伝子1/2(breast cancer susceptibility gene 1/2 ; BRCA1/2)転写産物やMRE11などの蛋白の活性化を引き起こし、最終的にRAD51が相同組み換え修復を完了させる。そのため、ATM やBRCA1/2、RAD51などの蛋白に異常が生じると、相同組み換え修復によるDNA 修復を行うことが不能となる。その場合、DNA 損傷に対する安定的な修復経路は一本鎖DNA 修復のみとなる。

これらの生物学的な特徴を生かし、ATM やBRCA1/2の発現が低下している腫瘍に対して、PARP 阻害薬(olaparib)を投与することによってDNA 修復機能低下を引き起こすこと(合成致死(synthetic lethality))を狙った治療開発が進んできた。胃がん以外のがん腫におけるolaparibの開発

状況を表1に示す。現在、BRCAの生殖細胞系列変異を有し、3レジメン以上治療された卵巣がん患者に対してのみ、olaparib単剤治療が米国食品医薬品局(FDA)によって承認されている。ただし、日本での承認は得られていない。また、BRCAの生殖細胞系列変異を有する乳がんや前立腺がん、膀胱がんにおいてolaparibの奏効が得られる患者を認め、乳がんと前立腺がんでは第Ⅲ相臨床試験が進行中であり、結果が待たれる。

本稿では、切除不能進行・再発胃がんおよび食道胃接合部がんに対する2次治療として、パクリタキセル(PHX)にolaparibを併用することの有用性を検討したGOLD試験について解説する。

#### 胃がんに対するolaparibのランダム化第Ⅱ相臨床試験について

多くの胃がん細胞株を用いた基礎的な検討において、胃がん細胞株はolaparibへの感受性を示すことが報告された<sup>1)</sup>。特に、ATM蛋白の発現レベル低下とolaparibの感受性増加に相関があることが示された<sup>12)</sup>。韓国の報告では、447例の胃がん検体におけるATMの発現を免疫組織化学染色(IHC)で検討し、5段階(totally negative, equivocal staining, weak positive, moderately positive, strongly positive)に分けて評価された。細胞の90%以上がtotally negativeもしくはequivocal stainingの場合をATM蛋白発現陰性(ATM陰性)と定義し、71例(16%)がATM陰性であったことが報告された<sup>3)</sup>。これらの報告をもとに胃がん患者におけるATMの発現とolaparibの検討が進んだ。

切除不能な局所進行・再発もしくは転移を有する胃がん患者を対象に、2次治療としてPHX単独療法とPHX+olaparib(100mg/回を1日2回連日経口投与、維持療法では200mg/回)併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相臨床試験が実施された<sup>4)</sup>。この試験では、ATM陰性患者での治療効果を検討するため、統計学的に必要な全患者数(120例)の50%にATM陰性患者が組み込まれるように計画された。登録された患者266例のなかで、ATM陽性患者が60例登録さ