

# 第51回MSGR

トピック;

mTOR阻害剤 第3の分子標的治療薬

発表者; 奥隅真一

コメンテーター; 中込 博(乳腺外科)

文献

Evelolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor –Positive

Advanced Breast Cancer

Jose Baselga, Mario Campone, Martine Piccart, et al

N Engl J Med 2012, 366, 520~529

2013年5月27日

## mTOR阻害剤

(Mammalian Target of Rapamycin)

- Everolimus (アフィニトール)  
適応; 腎がん・ 神経内分泌腫瘍
- Temsirolimus (トリセル)  
適応; 腎がん

第3の分子標的治療薬

# 分子標的藥

- -----mab 抗体療法
- -----nib 小分子化合物

# 分子標的治療薬の採用年次

2000

2001 6月ハーセプチン(Trastuzumab)乳癌 9月 Rituximab 悪性リンパ腫

2002 7月イレッサ(Gefitinib) 肺がん

2003

2004

2005 グリベック(Imatinib) 慢性骨髄性白血病・消化管間質腫瘍

2006 12月ベルケイド(Bortezomib)多発性骨髄腫

2007 6月アバスチン(Bevasituzumab)大腸がん 12月タルセバ(Erlotinib)肺がん

2008 4月ネクサバル(Sorafenib)肝癌 6月マイロターグ(Gemtuzumab ozokamicin)急性骨髄性白血病  
6月スーテント(Sunitib)腎がん 8月セヴァリン(lbritumomab titxetan)悪性リンパ腫 9月  
アーピタックス(Cetuxumab)大腸がん

2009 4月タイケルブ(Lapatinib)乳癌

2010 4月アフィニトール(Evelolimus) 腎がん 内分泌腫瘍

2011 9月ベクティピックス(Panitumumab)大腸がん・アバスチン(Bevasituzumab)乳癌に適応追加

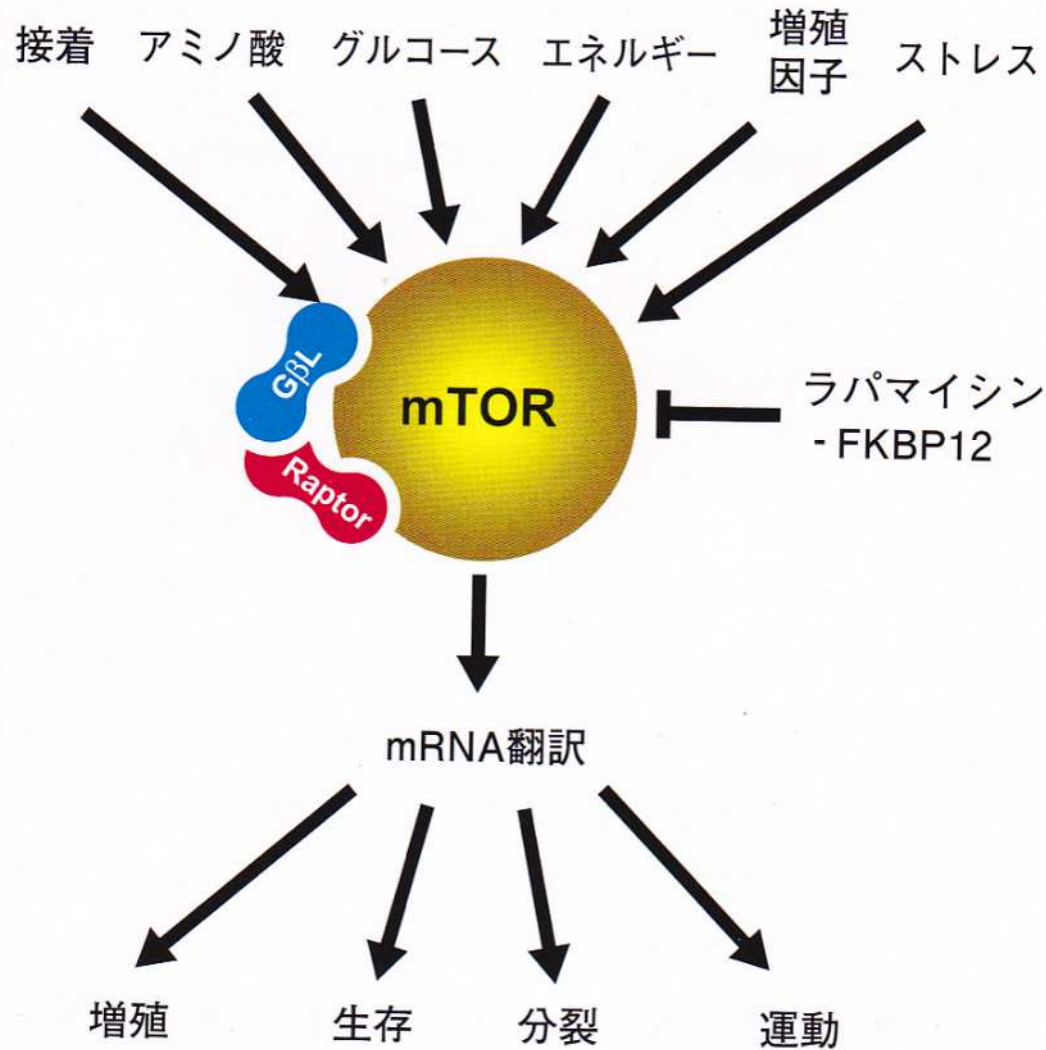
2012 4月ランマーク(Denosuzumab)骨転移・5月クリゾチニブ EML4-ALK肺がん

# mTOR

マクロライド系抗生物質 ラパマイシンに  
よって阻害される哺乳類の細胞内酵素  
mammarianTarget Of Rapamycin

細胞内外の環境の変化を感知し、それらに対するさまざまな細胞応答に関係する生物学的スイッチ

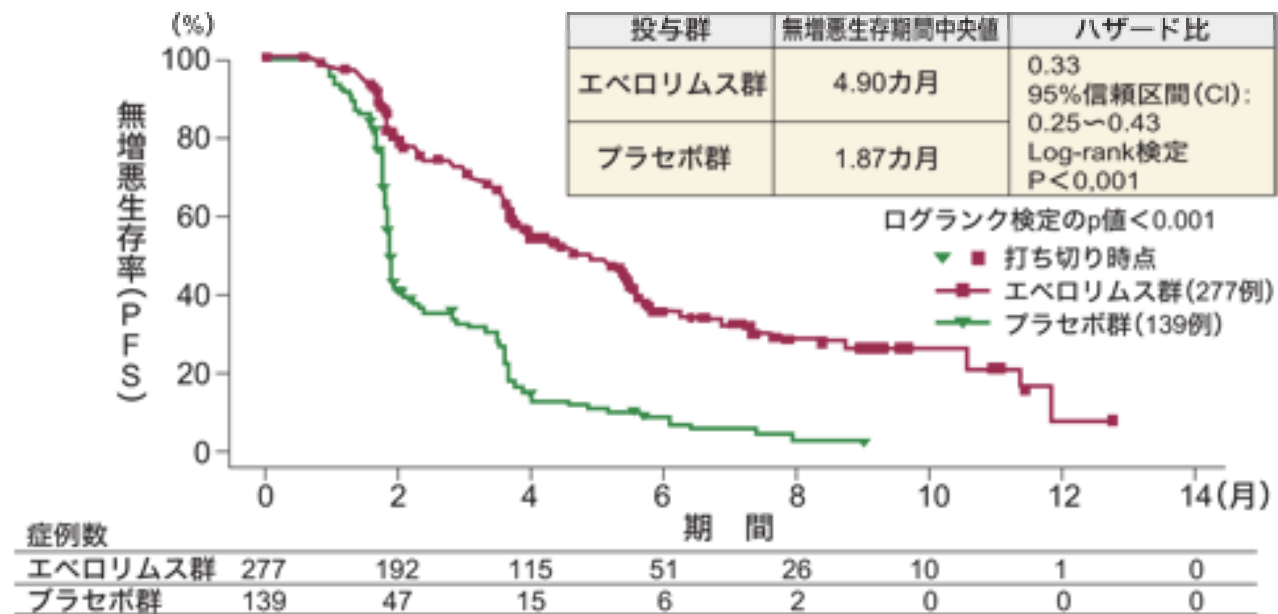
ラパマイシンはFKBP12と複合体を作り mTORのキナーゼ活性を抑制する。



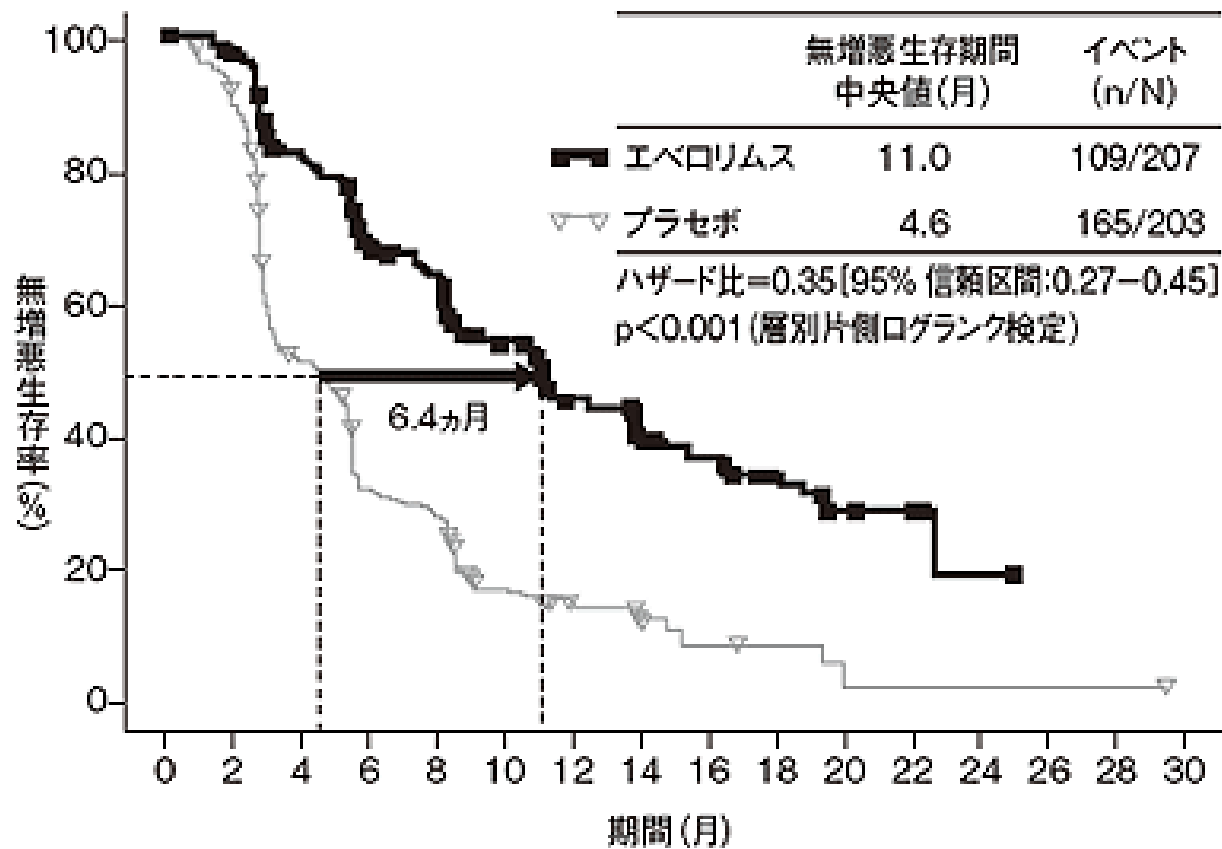
エベロリムス  
テムシロリムスはラパマイシンの誘導体  
ラパログと言われ  
アロステリックな作用でmTORを抑制する。

# 腎がんにおける分子標的治療

- 1 ; Bevacizumab 日本では未承認・・・抗体薬
- 2 ; Sutent(スーテント) Sorafenib(ネクサバル)・・・TKI
- 3 ; 待望の第3の分子標的薬 mTOR阻害剤



**[進行膵内分泌腫瘍に対するエベロリムスの効果]**(無増悪生存期間)



出典: Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23



# 対象と方法

**対象** HR(+)HER2(-)の再発乳癌 (724例)

-->閉経後で、非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (Anastrozole、Letrozole) を補助療法あるいは再発後1次治療として受けた患者。

**方法** ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 Exemestane (25mg/day po) 単独と、Exemestane + Everolimus(10mg/day po) 併用を1:2に割り付け。

**End point** 無増悪生存期間(Progression-Free Survival)

The BOLERO-2 study  
(The Breast Cancer Trials of oral Everolimus 2)

**対象** HR(+)HER2(-)の再発乳癌 (724例)

-->閉経後で、非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (Anastrozole、Letrozole) を補助療法あるいは再発後1次治療として受けた患者。

**方法** ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 Exemestane (25mg/day po) 単独と、Exemestane + Everolimus(10mg/day po) 併用を1:2に割り付け

**End point** 無増悪生存期間(Progression-Free Survival)

# ホルモン療法耐性のメカニズム

## Primary (de novo) resistance

- ・アロマトラーゼ阻害剤などが十分に代謝されない。
- ・CYP2D6など代謝酵素の多型。
- ・BMI異常高値。

## Acquired resistance

- ・ERは発現しているが機能していない。
- ・ERと他のシグナル伝達経路のクロストーク。  
(HER2、EGFR、IGFR、PI3K/AKT/mTOR系)

# ホルモン療法耐性のメカニズム

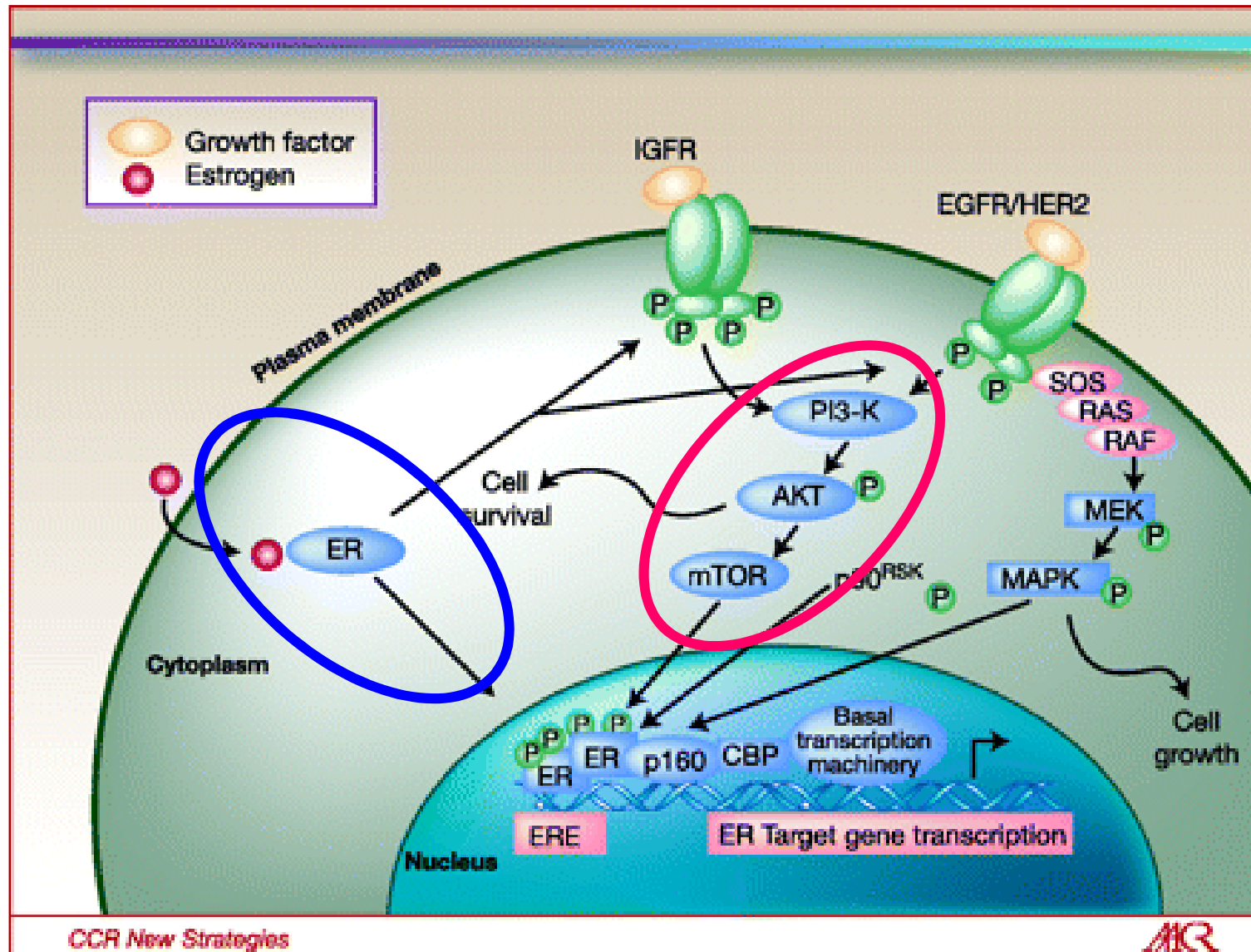
## Primary (de novo) resistance

- ・アロマトラーゼ阻害剤などが十分に代謝されない。
- ・CYP2D6など代謝酵素の多型。
- ・BMI異常高値。

## Acquired resistance

- ・ERは発現しているが機能していない。
- ・ERと他のシグナル伝達経路のクロストーク。  
〔HER2、EGFR、IGFR、PI3K/AKT/mTOR系〕

# ERとPI3-K/AKT/mTORのクロストークについて



# 患者背景

- ・年齢
- ・人種
- ・前回の治療
- ・転移の程度
- ・PS
- ...etc

背景のバランスは  
良くとれていた。

**Table 1. Patient and Tumor Characteristics at Baseline.\***

Characteristic	Everolimus and Exemestane (N=485)	Placebo and Exemestane (N=239)
<b>Age (yr)</b>		
Median	62	61
Range	34–93	28–90
<b>Race (%)†</b>		
White	74	78
Black	3	1
Asian	20	19
Other	3	2
<b>Disease-free interval‡</b>		
Median (mo)	58	57
Range (mo)	1–340	5–316
<12 mo (%)	2	4
12–24 mo (%)	5	6
>24 mo (%)	56	54
No adjuvant therapy (%)	31	31
Previous sensitivity to endocrine therapy (%)	84	84
Visceral disease (%)	56	56
Measurable disease (%)§	70	68
<b>Metastatic site (%)</b>		
Lung	29	33
Liver	33	30
Bone	76	77
<b>No. of metastatic sites (%)</b>		
1	32	29
2	31	34
≥3	36	37
<b>ECOG performance status (%)¶</b>		
0	60	59
1	36	35
2	2	3

# 研究デザイン (The BOLERO-2 study)

患者割り当て (合計724人)

485人 Everolimus + Exemestane

239人 Placebo + Exemestane

プライマリーエンドポイントはPFS。

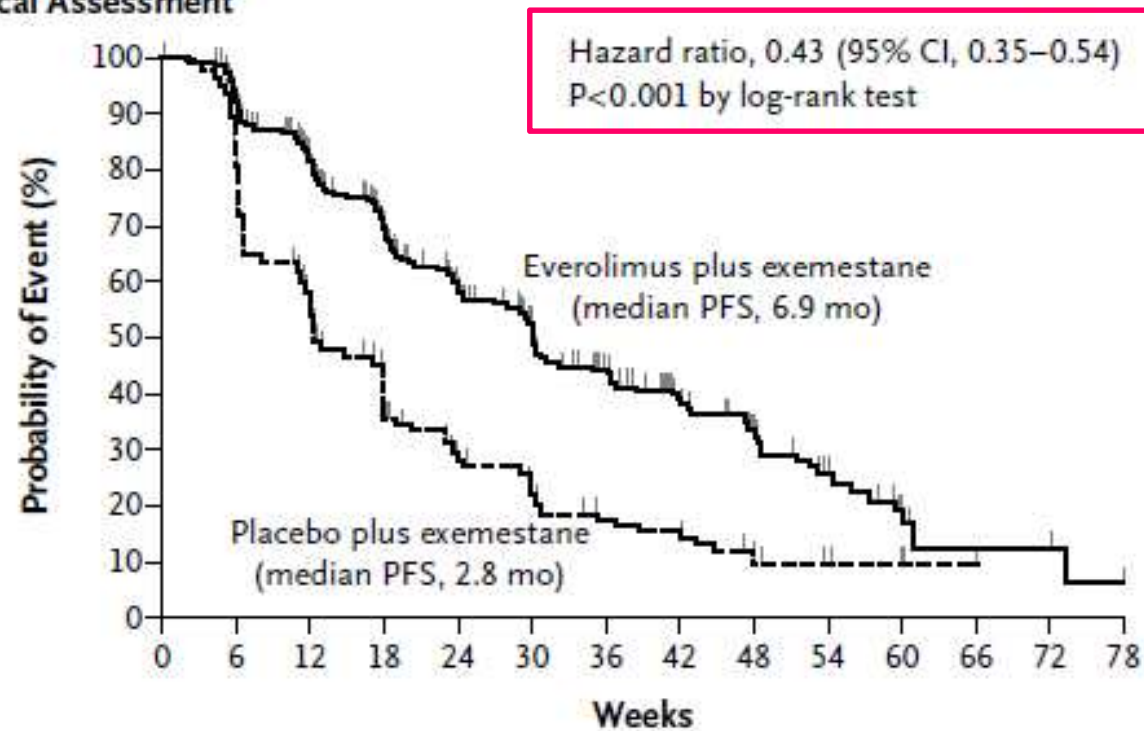
その他、治療効果判定、副作用についても調査。

研究機関調査と中央調査を施行。  
画像データで解析。

# 結果

## Kaplan-Meier Plot of PFS (Local assessment)

**A Local Assessment**



**No. at Risk**

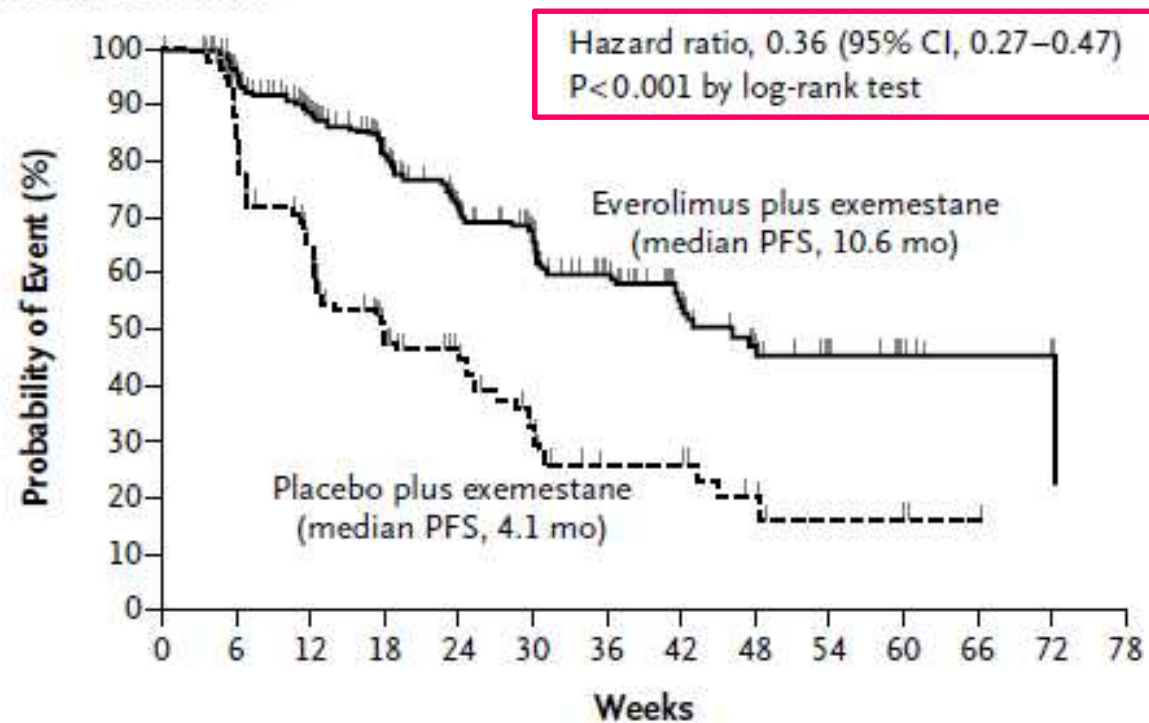
Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0



# 結果

## Kaplan-Meier Plot of PFS (central assessment)

**B Central Assessment**



**No. at Risk**

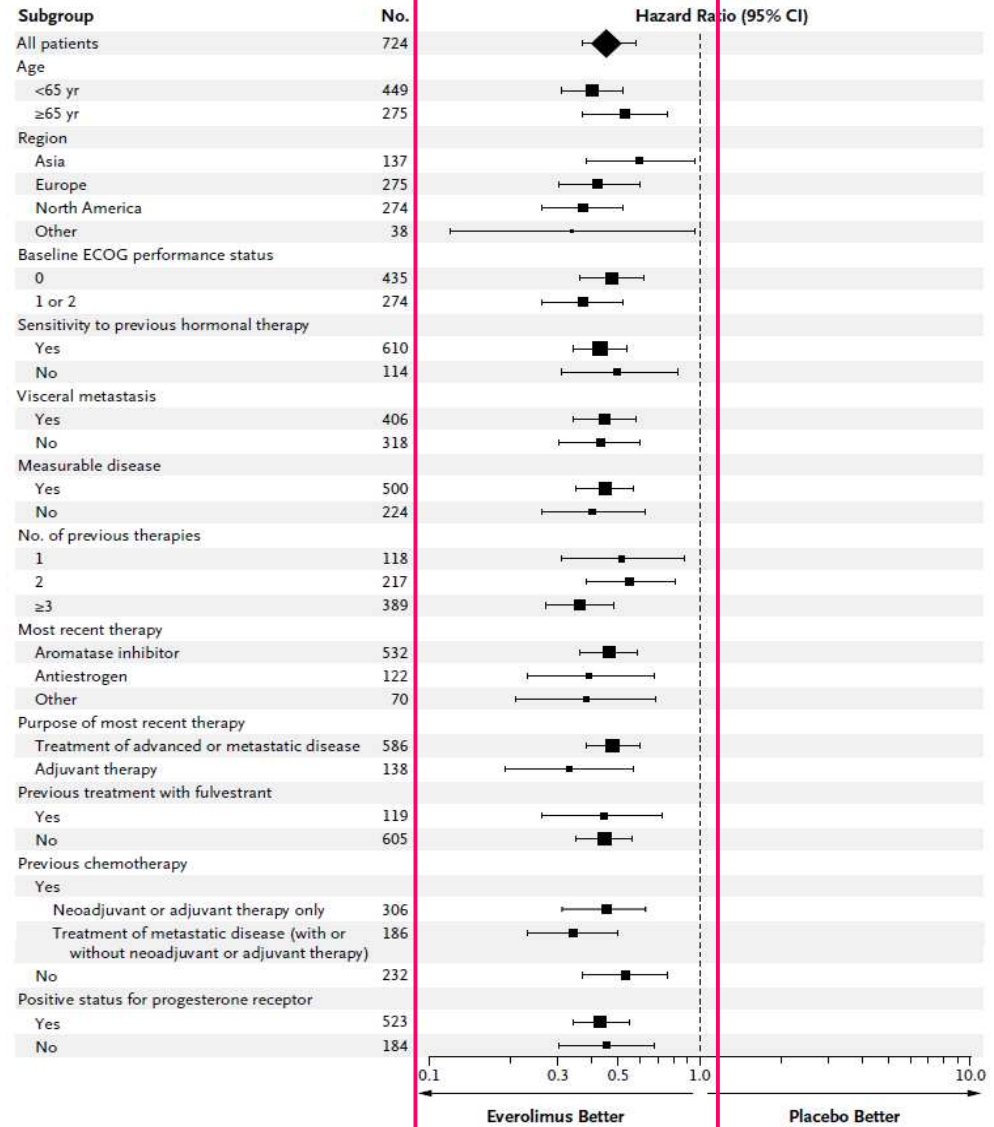
Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

# 結果

## PFS の Subgroup 解析

- ・年齢
- ・人種
- ・PS
- ・再発様式
- ・化学療法の有無
- ・・・etc

全てのSubgroupで、Everolimus群が有意な結果だった。



# 結果

## 治療効果判定についての比較 (研究機関調査)

**Table 3.** Efficacy Analysis on the Basis of Local and Central Assessment.\*

Variable	Everolimus and Exemestane (N= 485)	Placebo and Exemestane (N= 239)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Local assessment</b>				
Best overall response — %				
Complete response	0.4	0.0		
Partial response	9.1	0.4		
Stable disease	70.1	58.6		
Progressive disease	9.9	31.4		
Unknown or too early	10.5	9.6		
Objective response — % (95% CI)	9.5 (7.0–12.4)	0.4 (0.0–2.3)	<0.001	

# 結果

## 治療効果判定についての比較(中央調査)

**Table 3.** Efficacy Analysis on the Basis of Local and Central Assessment.\*

Variable	Everolimus and Exemestane (N= 485)	Placebo and Exemestane (N= 239)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Central assessment</b>				
Best overall response — %				
Complete response	0.0	0.0		
Partial response	7.0	0.4		
Stable disease	74.6	64.4		
Progressive disease	5.6	21.8		
Unknown or too early	12.8	13.4		
Objective response — % (95% CI)	7.0 (4.9–9.7)	0.4 (0.0–2.3)	<0.001	

# 結果

## 副作用の比較

**Table 2.** Adverse Events Irrespective of Relationship to Study Treatment (with at Least 10% Incidence in the Everolimus–Exemestane Group).

Adverse Event	Everolimus and Exemestane (N=482)			Placebo and Exemestane (N=238)		
	Any Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event	Any Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event
口内炎	56	8	0	11	1	0
全身倦怠感	33	3	<1	26	1	0
呼吸困難	18	4	0	9	1	<1
貧血	16	5	1	4	<1	<1
高血糖	13	4	<1	2	<1	0
肺臓炎	12	3	0	0	0	0

# 考察

乳癌において、Everolimusは、ホルモン療法と併用することで抗腫瘍効果を増強させる可能性がある。

今回の調査は中間解析であり、全生存期間 (overall survival) については追跡調査が必要。

Everolimus併用療法群では、副作用が多い点では注意が必要である。

# 結論

Everolimusとアロマターゼ阻害剤の併用療法は、  
ホルモン受容体陽性の進行性乳癌患者において、  
PFSを有意に改善させた。