

ヒト肺がんにおいて、血管新生阻害剤と抗がん剤併用は標準治療となっている

ヒト肺がんにおいて、血管新生阻害剤によるドラッグデリバリー（薬剤送達）改善を期待し、非扁平上皮非小細胞肺がん（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）を対象として血管新生阻害剤ベバシズマブと抗がん剤パクリタキセル、カルボプラチンを併用した臨床試験が行われました。米国での試験では生存期間の有意な延長が認められ [10]、日本では無増悪生存期間の延長と奏効率の有意な上昇が認められました [11]。現在では米国、日本ともに血管新生阻害剤との抗がん剤併用が標準治療となっています。また、その他にも肺がんを対象として血管新生阻害剤と抗がん剤を併用した臨床試験が多数実施されており、シスプラチン・ゲムシタピンとの併用、ドセタキセルとの併用、分子標的薬であるエルロニチブ（EGFR-TKI）との併用で臨床試験が実施され、いずれも血管新生阻害剤との併用で有用性が示されました。

非扁平上皮非小細胞肺がん (NSCLC)

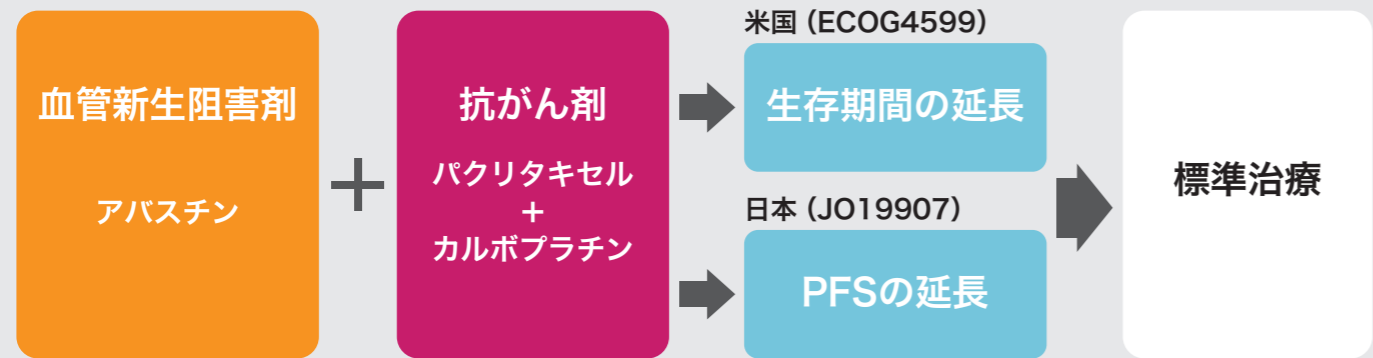


表2：血管新生阻害剤＋抗がん剤併用 臨床試験（対象：ヒト非扁平上皮非小細胞肺がん）

試験名	相	開始年	血管新生阻害剤	併用抗がん剤	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (PFS)	全生存期間 (OS)
ECOG4599 (米国)	III	2001	ベバシズマブ (アバステン)	パクリタキセル カルボプラチン	【副次評価項目】 PC 15% BPC 35% (p<0.001)	【副次評価項目】 PC 4.5ヶ月 BPC 6.2ヶ月 (HR=0.66, p<0.001) 有意な延長	【主要評価項目】 PC 10.3ヶ月 BPC 12.3ヶ月 (HR=0.79, p=0.003) 有意な延長
JO19907 (日本)	II	2006	ベバシズマブ (アバステン)	パクリタキセル カルボプラチン	【副次評価項目】 PC 31.0% BPC 60.7% (p<0.0013)	【主要評価項目】 PC 5.9ヶ月 BPC 6.9ヶ月 (HR=0.61, p<0.009) 有意な延長	【副次評価項目】 PC 23.4ヶ月 BPC 22.8ヶ月 (HR=0.99, p<0.9526)

PC：パクリタキセル、カルボプラチン投与群
BPC：ベバシズマブ、パクリタキセル、カルボプラチン投与群
HR：ハザード比

血管新生阻害剤と抗がん剤の併用は、ヒト医療では標準治療となっています。

参考文献

1. Takakusagi Y, et al., Cancer Res. 2018;78 (24):6828-6837.
2. Marullo R, et al. PLoS One. 2013;8 (11):e81162.
3. 水谷秀樹 (2007)、薬学雑誌、127 (11) 1837-1842
4. Ren G, et. al., J Nat Med. 2015;69 (4):522-530.
5. Jordan BF, Sonveaux P. Front Pharmacol. 2012;3:94.
6. Iwamoto H, et al., Mol Ther Oncolytics. 2015;2:15020.
7. Hashizume H, et al. Am J Pathol. 2000;156 (4):1363-1380.
8. Dewhirst MW, Secomb TW. Nat Rev Cancer. 2017;17 (12):738-750.
9. Jain RK. Nat Med. 2001;7 (9):987-989.
10. Sandler A, et al., N Engl J Med. 2006;355 (24):2542-2550.
11. Niho S, et al., Lung Cancer. 2012;76 (3):362-367.



レプリチン® NEWS vol.3

有効成分SQAPの科学的エビデンス

レプリチンは世界で初めて「放射線増感剤」として承認されました。有効成分であるSulfoquinovosyl-acylpropanediol (SQAP) は「抗腫瘍効果を示す物質」として発見され、長い年月をかけて研究されてきました。今回は、SQAPの科学的エビデンスの紹介と、抗がん剤との併用で期待される作用の可能性についてお伝えします。

※本内容はこれまでに報告された論文等をまとめたものです。
※適応外使用を推奨するものではありません。

有効成分SQAPの機能

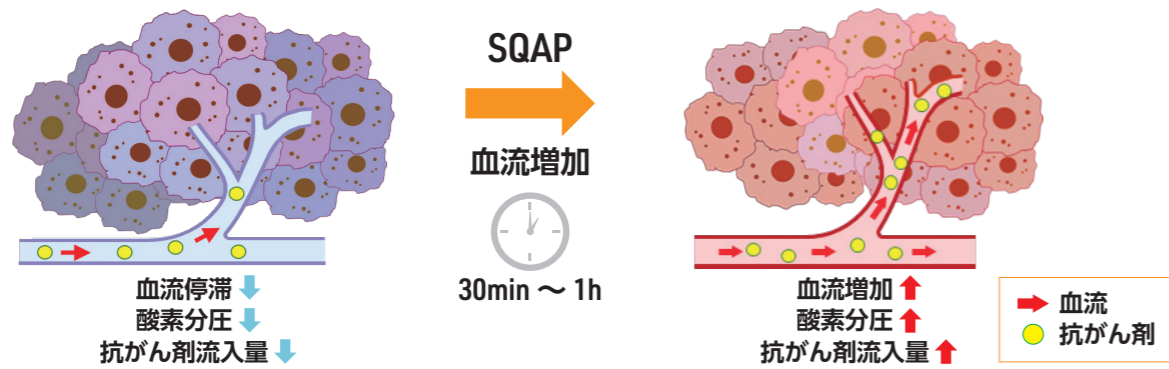


Summary

- ▶ 腫瘍組織への抗がん剤流入量増加
 - ▶ 抗がん剤によるDNA損傷修復を阻害し、細胞死を誘導する可能性
 - ▶ 抗がん剤が腫瘍内部へ届きやすくなる可能性
- ➡ これらの作用により、SQAPは抗がん剤の抗腫瘍効果を高める可能性があります。

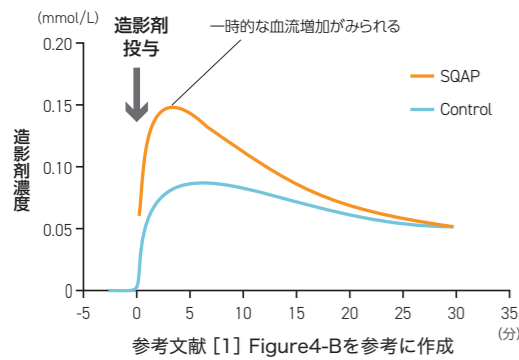
STEP 1 血流増加 → 腫瘍組織への抗がん剤流入量増加

図1. 腫瘍組織における血流イメージ図



(左) 抗がん剤単独投与、(右) 抗がん剤とSQAP併用時の腫瘍組織

図2. 腫瘍組織における血流量の変化



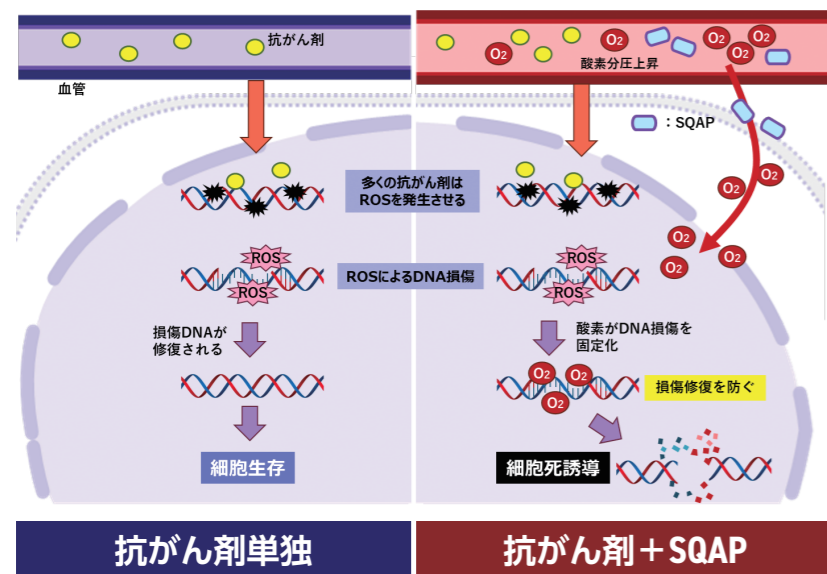
SQAPによる血流増加は、腫瘍組織への抗がん剤の流入量を増加させる可能性

担癌マウスにSQAPを投与すると、酸素分圧が一時的に上昇し、同時に血流量も増加します(図2参照、[1])。抗がん剤とSQAPを併用した場合、この血流量の増加により、抗がん剤が腫瘍組織により多く流入すると考えられます。

血流量増加により抗がん剤流入量を高める可能性

STEP 2 DNA損傷修復阻害 → 抗がん剤による細胞死増加

図3. SQAPによるDNA損傷修復阻害メカニズムの模式図



(左) 抗がん剤単独投与における細胞内、(右) 抗がん剤とSQAP併用時の細胞内

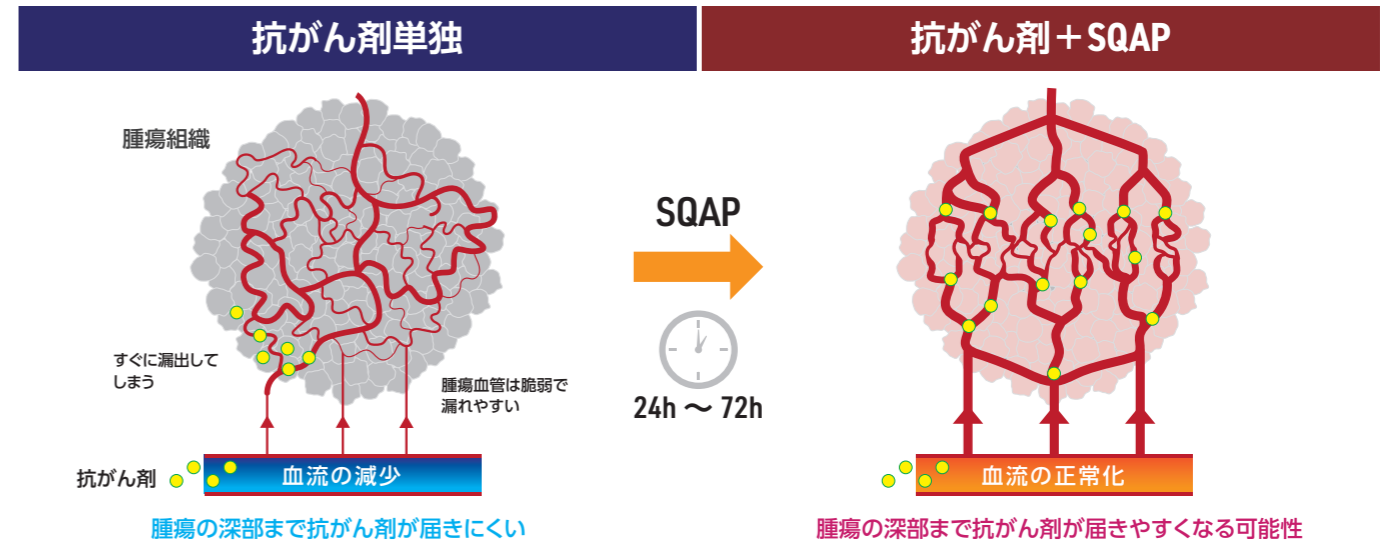
DNA損傷の修復阻害は細胞死を誘導する

SQAPによる酸素濃度上昇は、抗がん剤により発生するROSのDNA損傷を固定化する

シスプラチンやドキシソルピシンなど、多くの抗がん剤は、DNA損傷を生じさせ細胞死を誘導する過程で活性酸素種 (ROS) を発生させることが報告されています [2,3,4]。ROSはDNAを損傷させますが、細胞中に酸素が多く存在する場合、酸素がその損傷を固定化させ [5]、がん細胞の細胞死誘導が増加すると考えられます(図3参照)。SQAPは、腫瘍組織において一時的に酸素濃度を上昇させるため [1]、抗がん剤による抗腫瘍効果に寄与すると考えられます。

STEP 3 腫瘍血管の正常化 → 抗がん剤の腫瘍到達率上昇

図4. SQAPを投与した場合の腫瘍組織イメージ



腫瘍組織では、異常な血管 (腫瘍血管) が多く存在します。腫瘍血管は脆く漏れやすいため、抗がん剤を投与しても、腫瘍組織の深部にまで到達できないとされています。SQAPは血管新生阻害作用をもつことが報告されており、腫瘍の血管正常化を引き起こします [6]。

→ 腫瘍の血管正常化によって、抗がん剤がより深部に到達しやすくなると考えられます。

SQAPにより抗がん剤が腫瘍内部へ届きやすくなる可能性

3-1 腫瘍組織においては薬剤送達が課題となっている

腫瘍組織には脆弱で異常な血管が多く、血管内皮細胞同士の結合が弱いため、薬剤が漏れやすくなっています [7]。そのため、一般的に腫瘍組織では抗がん剤などの低分子化合物は深部まで送達することができないとされています(図5参照、[8])。また、同様に酸素運搬性も低下しており、低酸素環境となるため、がんが悪性化しやすい環境となっています。

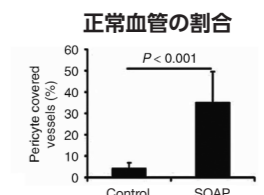
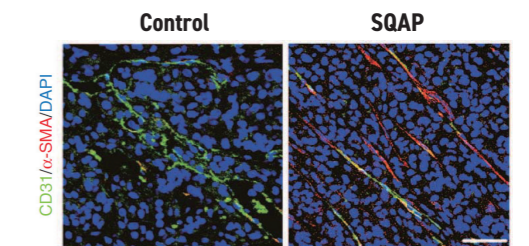
3-2 SQAPは血管新生阻害作用を持ち、ドラッグデリバリー向上が期待できる

1970年代、腫瘍組織に対する血管新生阻害剤の作用機序は、血管新生を阻害し酸素や栄養素の供給を止めることでがん細胞を兵糧攻めにすることであると考えられていました。2001年以降、血管新生阻害剤は腫瘍組織における血管の正常化を引き起こし、ドラッグデリバリーの向上に寄与することがわかってきました [9]。つまり、脆い腫瘍血管にペリサイトと呼ばれる細胞が貼りつき、漏れていた薬剤などを正常に運搬できるようになります。SQAPは血管新生阻害作用をもち、腫瘍組織において血管の正常化を引き起こすことが報告されており(図6参照、[6])、SQAPは薬剤送達を向上させると考えられます。

図5. 正常組織と腫瘍組織における血管構造の違い

	正常組織	腫瘍組織
ペリサイト	存在しない	存在する
血管内皮細胞	整然と並び	不規則に並び
血管内皮細胞同士の結合	強い	弱い
血管壁の隙間	小さい	大きい
薬剤送達	適切に運搬可能	腫瘍の深部まで届かない

図6. 腫瘍移植マウスにおける腫瘍組織内の血管



緑: CD31 (血管内皮細胞マーカー)
赤: α-SMA (ペリサイトマーカー)
(正常血管の指標: CD31陽性かつα-SMA陰性)
Iwamoto H, et al., Mol Ther Oncolytics. 2015;2:15020.