

厚生労働省科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品等の品質・安全性に係る
国際的動向を踏まえた評価に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 新 見 伸 吾

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究 ----- 1

新 見 伸 吾

II. 分担研究報告

1. 新規医薬品の品質基準の評価、特性・品質解析等に関する研究 ----- 126

—タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生治療法の現状と展望—
早 川 堯 夫

2. 医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究 ----- 168

川 西 徹

(資料)

Q8 (R1): Pharamaceutical Development Revision 1, Step 2 docccument

3. 生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究 ----- 192

川 崎 ナ ナ

4. トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究 ----- 206

石 井 明 子

5. バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究 ----- 226

—抗体医薬品等の先端バイオ医薬品の安全性確保—
山 口 照 英

| | |
|--------------------------------|-----|
| 6. 遺伝子治療薬の品質・安全性評価に関する研究 ----- | 258 |
|--------------------------------|-----|

—遺伝子治療用ウイルスベクターの shedding (体外排出) のリスク評価について—
内 田 恵 理 子

| | |
|--|-----|
| 7. 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向とありかたに関する研究 ----- | 272 |
|--|-----|

檜 山 行 雄

(資料)

1. Q10 ガイドライン ステップ2 原文
2. Q10 ステップ2 パブリックコメント通知
3. Q10 ガイドライン ステップ2 日本語訳
4. ICHQ10 ステップ2 説明会スライド 平成 19 年 8 月 29 日
5. APEC ICH 教育プログラム 2007 年 9 月
6. APEC ICH 教育プログラムにおける発表スライド
7. 米国 FDA・PDA 合同会議における日本 PDA の Q10 に関する発表スライド
2007 年 9 月
8. 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウムプログラム
2007 年 12 月
9. 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム発表スライド
2007 年 12 月
10. 添加剤セミナー (大阪、東京)、粉体工学会 (横浜) における ICHQ8-Q10
に関する講演 スライド 2008 年 1~2 月

| | |
|---------------------------|-----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 410 |
|---------------------------|-----|

| | |
|-----------------------|-----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- | 414 |
|-----------------------|-----|

医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究

主任研究者 新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第三室長

新規医薬品等の品質及び安全性確保基準、製造管理技術・品質確保技術について、外国での進捗状況を調査するとともに、外国の技術水準に留意した科学的に妥当性のある品質・安全性確保基準や製造管理技術・品質確保技術の確立、検証及び評価に関する研究と関連する評価技術開発に関する以下の研究を行った。

- 1) タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生治療法の現状と展望として、低分子化合物の分子標的治療薬を用いた抗血管新生療法に関する現状および今後の課題を明らかにした。
- 2) 医薬品の製造方法の評価に関する研究として、FDAの提唱によって始まり、現在医薬品規制国際調和会議(ICH)でもテーマになっているリスク管理に基づく新しい医薬品製剤開発・品質管理システムの考え方(QbDアプローチ)について医薬品原薬、特にバイオテクノロジー応用医薬品原薬において同様なアプローチの応用について考察した。化成品原薬については、QbDアプローチによる開発は比較的容易と思われるが、バイオテクノロジー応用医薬品原薬の場合、有効成分においても分子多様性ゆえに品質特性を特定する要素が多く、デザインスペースの設定は限られたものになると思われる。一方リアルタイムモニタリング等のPATは品質の一定性確保に有効と考えられるので、方法の開発を含めて積極的な応用が望まれる。
- 3) バイオテクノロジー応用医薬品等の一般的名称申請書もしくは届出書作成にあたって、本質、アミノ酸配列等、及び分子式・分子量の記載に関して考慮すべき事項や要素について考察した。
- 4) トランスジェニック植物を用いて生産した組換えタンパク質に付加される可能性のある植物特異的糖鎖の免疫原性に関する検討を行った。植物由来成分にアレルギー反応を示すヒトの約20%では血中に植物糖鎖に対するIgEが検出されるが、植物糖鎖に対するIgEの存在はアレルギー症状との相関が低いとされている。しかし、植物糖鎖を持つ組換えタンパク質をヒトに投与した場合、IgEを持つヒトでアレルギー反応がおこる可能性は否定できず、非経口投与される製品も含めた種々の組換えタンパク質医薬品の生産宿主としてトランスジェニック植物を利用するためには、植物特異的な糖鎖を付与しない発現系の開発が必要であると考えられた。さらに、ヒト型糖鎖を付与できるトランスジェニック植物の開発に関する調査を行い、その国際的動向を明らかにした。
- 5) EMEAの「開発バイオ治療薬のウイルス安全性評価指針案」を中心に調査研究を行った。臨床開発中に求められるウイルス安全性評価試験や、ウイルスバリデーション試験の基準と範囲について、用いる細胞の特性や使用実績、製造メーカーの製造細胞や製造工程の経験も考慮して、開発のステージに応じたデータを得ることを求めていることが明らかになった。本指針案は、ウイルス安全性試験の新たな技術の活用など、承認申請でのウイルス安全性確

保においても有用な情報が得られた。

- 6) 遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding(体外排出)試験の現状と、shedding のリスク評価について検討した。ベクターの種類や投与経路(投与部位)、投与量、投与計画により体内分布や shedding は大きく異なること、shedding のアッセイ法は PCR 法が頻用されているが、リスク評価には感染性粒子の排出に関するデータが重要であることを含め、shedding に関する非臨床試験計画や、臨床試験計画で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。
- 7) ICH 医薬品品質システムガイドライン (Q10) 作成の経過を述べ、Q8、Q9 ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような構図を持つかを考察した。今後、Q10 について医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方、品質システムを円滑に運営していくために、国際的には他の領域の品質の基準作成を進めることと国内においては基準の統一化が必要と考える。

分担研究者

| | |
|--------|----------------------------|
| 早川 堯夫 | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問 |
| 川西 徹 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長 |
| 川崎 ナナ | 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室長 |
| 石井 明子 | 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第一室長 |
| 山口 照英 | 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長 |
| 内田 恵理子 | 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 第一室長 |
| 檜山 行雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 |

協力研究者

| | |
|-------|--------------------|
| 鈴木 琢雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 |
| 櫻井 文教 | 独立行政法人 医薬基盤研究所 |

A. 研究目的

新医薬品等の製造については、バイオテクノロジー等の先端技術をより高度に応用した新規医薬品の研究開発や従来製品の製造方法の技術革新など、新たな展開がわが国においても急速に進んでいる。また、これらの新規医薬品等の開発や技術革新の動向をうけて、より高度な品質・安全性評価法、品質・安全性確保基準及び製造管理技術・品質確保技術が検討されてきている。今後我が国において、当該医薬品の品質及び安全性確保対策を推進する上で、これらの基準や技術を学問・技術の進歩に対応したより一層適切なものとしていくためには、これら製品の開発の進展が著しい外国での状況等を踏まえ、国際的な水準を勘案しながら、絶えず評価・検証を行う必要がある。

本研究は新規医薬品等の品質及び安全性確保基準、製造管理技術・品質確保技術について、外国での進捗状況を調査するとともに、外国の技術水準に留意した科学的に妥当性のある品質・安全性確保基準や製造管理技術・品質確保技術の確立、検証及び評価に関する研究と関連する評価技術開発を行うものである。今年度は以下の項目について研究を行った。

- 1) 新規医薬品の品質基準の評価、特性・品質解析等に関する研究 —タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生治療法の現状と展望に関する研究—
- 2) 医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究

- 3) 生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究
- 4) トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究
- 5) バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究
—抗体医薬品等の先端バイオ医薬品の安全性確保—
- 6) 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価に関する研究
—遺伝子治療用ウイルスベクターのshedding（体外排出）のリスク評価について—
- 7) 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

B. 研究方法

B.1 新規医薬品の品質基準・特性・品質解析等に関する研究—タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生治療法の現状と展望に関する研究—

これまで試みられてきたタンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生療法として、低分子化学合成の分子標的薬等に関する現在の状況および今後の課題について、以下の参考文献を中心に調査および研究を行った。

- R.C. Kane, A.T. Farrell, H. Saber, S. Tang, G. Williams, J.M. Jee, C. Liang, B. Booth, N. Chidambaram, D. Morse, R. Sridhara, P. Garvey, R. Justice, R. Pazdur, Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 7271-7278.
- K.T. Flaherty, Sorafenib in renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 13 (2007)

747s-752s.

- D.J. George, Phase 2 studies of sunitinib and AG013736 in patients with cytokine-refractory renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 13 (2007) 753s-757s.
- A. Sandler, R. Herbst, Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4421s-4425s.
- J.V. Heymach, M. Nilsson, G. Blumenschein, V. Papadimitrakopoulou, R. Herbst, Epidermal growth factor receptor inhibitors in development for the treatment of non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4441s-4445s.
- A.A. Adjei, Novel combinations based on epidermal growth factor receptor inhibition, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4446s-4450s.
- S.R. Shah, T.M. Tran, Lenalidomide in myelodysplastic syndrome and multiple myeloma, *Drugs* 67 (2007) 1869-1881.
- G.A. Silvestri, M.P. Rivera, Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists, *Chest* 128 (2005) 3975-3984.
- M.H. Cohen, G.A. Williams, R. Sridhara, G. Chen, R. Pazdur, FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets, *Oncologist* 8 (2003) 303-306.
- E.P. Rock, V. Goodman, J.X. Jiang, K. Mahjoob, S.L. Verbois, D. Morse, R. Dagher, R. Justice, R. Pazdur, Food and Drug Administration drug approval

- summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma, *Oncologist* 12 (2007) 107-113.
- D. Strumberg, J.W. Clark, A. Awada, M.J. Moore, H. Richly, A. Hendlisz, H.W. Hirte, J.P. Eder, H.J. Lenz, B. Schwartz, Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors, *Oncologist* 12 (2007) 426-437.
 - M.H. Cohen, G.A. Williams, R. Sridhara, G. Chen, W.D. McGuinn, Jr., D. Morse, S. Abraham, A. Rahman, C. Liang, R. Lostritto, A. Baird, R. Pazdur, United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets, *Clin Cancer Res* 10 (2004) 1212-1218.
 - P. Maione, C. Gridelli, T. Troiani, F. Ciardiello, Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC, *Oncologist* 11 (2006) 274-284.
 - P.G. Richardson, C. Mitsiades, T. Hideshima, K.C. Anderson, Lenalidomide in multiple myeloma, *Expert Rev Anticancer Ther* 6 (2006) 1165-1173.
 - M.H. Cohen, J.R. Johnson, Y.F. Chen, R. Sridhara, R. Pazdur, FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets, *Oncologist* 10 (2005) 461-466.
 - M. Ponz-Sarvise, J. Rodriguez, A. Viudez, A. Chopitea, A. Calvo, J. Garcia-Foncillas, I. Gil-Bazo, Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer treatment: what's new?, *World J Gastroenterol* 13 (2007) 5877-5887.
 - K.V. Rao, Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma, *Am J Health Syst Pharm* 64 (2007) 1799-1807.
 - A. Morabito, E. De Maio, M. Di Maio, N. Normanno, F. Perrone, Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions, *Oncologist* 11 (2006) 753-764.
 - P. Martin, C.M. Kelly, D. Carney, Epidermal growth factor receptor-targeted agents for lung cancer, *Cancer Control* 13 (2006) 129-140.
 - W.S. Siegel-Lakhai, J.H. Beijnen, J.H. Schellens, Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa), *Oncologist* 10 (2005) 579-589.
 - C. Gridelli, P. Maione, F. Del Gaizo, G. Colantuoni, C. Guerriero, C. Ferrara, D. Nicolella, D. Comunale, A. De Vita, A. Rossi, Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, *Oncologist* 12 (2007) 191-200.
 - A.R. Quesada, R. Munoz-Chapuli, M.A. Medina, Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials, *Med Res Rev* 26 (2006) 483-530.
- B. 2 医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究
- 医薬品の品質に関連する既存の ICH 国際調

和ガイドライン、米国 FDA の関連文書、EMEA CHMP の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国および欧州の関連情報、また医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見等を参考に、ICHQ8 製剤開発ガイドライン作成の背景をまとめ、バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製法開発に適用する場合の、可能性および問題点等を考察した。

B.3 生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究

以下を参考にした。

- INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (INN) FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCES (A REVIEW), INN Working Document 05.179, 08/11/2007, <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf>
- pINN および rINN のリスト：
<http://www.who.int/druginformation/general/innlists.shtml>
- 日本医薬品一般名称データベース：
<http://molddb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>
- 医療用医薬品の添付文書情報(医薬品医療機器総合機構)：
http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html
- 医薬品一般名称辞典 JAN1996 (財)公定書協会(1996)
- FDA Drug information-Product approval information:
<http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
- 宮田直樹, 内田恵理子, 川崎ナナ:薬の名前,

システムをすれば薬がわかる, 第 1~21 回, PHARM. TECH. JAPAN, vol.22 (2006)-vol.24 (2008)

B.4 トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究

学術雑誌に掲載された論文、トランスジェニック植物で製造した組換えタンパク質医薬品を開発している企業のホームページ、および、トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質・安全性確保に関する欧米のガイドライン案^{1,2)}を参考に調査検討を行った。

B.5 バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究

—抗体医薬品等の先端バイオ医薬品の安全性確保—

TGN1412 の臨床試験に関しては既に多くの専門家から解説がなされているが、本稿では、バイオ医薬品の特性と品質・安全性確保に関心を寄せている立場から、TGN-1412 の特性と他の抗体医薬品との比較に基づき、改めて TGN1412 の事故を振り返ると共に、TGN1412 による有害事象発生の原因検証とその後の議論をもとに欧州医薬品庁から公表された“ヒト初回投与試験におけるリスク要因の同定およびリスク低減のための方策に関するガイドライン”を紹介し、この事故を教訓にした今後の非臨床・臨床試験のあり方を考察した。

B.6 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価に関する研究

—遺伝子治療用ウイルスベクターの shedding (体外排出) のリスク評価について—

遺伝子治療臨床試験における shedding データについてまとめた論文、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 遺伝子治療専門家会議により開催されたウイルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップ (2007 年 10 月 30 日) の概要資料、及び日本版バイオセーフティクリアリングハウスで公開されている、日本で承認された遺伝子治療用ウイルスベクターの第一種使用規程・生物多様性影響評価書を中心に、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding 試験の現状と shedding のリスク評価において考慮すべき事項を検討した。

B. 7 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

ICH Pharmaceutical Quality System (PQS、医薬品品質システム Q10) のステップ 2 文書にいたる専門家会議の議論および意見聴取の概略を報告し考察した。なお、本研究においては以下の資料を参考にした。

- 平成 18 年度厚生労働科学研究分担研究報告書“包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究” 檜山行雄
- ICHQ8 “Pharmaceutical Development”, http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- ICHQ9 “Quality Risk Management” http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

C. 研究結果及び考察

C. 1 新規医薬品の品質基準の評価・特性・品質解析等に関する研究—タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生治療法の現状と展望に関する研究—

C. 1. 1 SU6668

SU6668 は VEGFR2、bFGFR および PDGFR のチロシンキナーゼ領域で ATP と競合し、チロシンキナーゼ活性を阻害する。SU6668 は *in vivo* において VEGFR2 および PDGFR8 におけるリン酸化チロシンレベルを低下させることにより腫瘍微小血管のアポトーシスを速やかに誘導する。SU6668 は細胞においてリガンド刺激による受容体のチロシンリン酸化および増殖を濃度依存的に阻害する。無胸腺マウスに SU6668 を経口あるいは腹腔内投与すると、神経膠腫、黒色腫、肺、結腸、卵巣および扁平上皮の多様なヒト腫瘍異種移植の成長が顕著に阻害される。さらに、背部皮下脂肪チャンバーモデルにおける C6 神経膠腫異種移植において生体マルチ蛍光ビデオ顕微鏡により観察すると、SU6668 により腫瘍の血管新生が抑制される。SU6668 は生着した大きなヒト腫瘍の異種移植において顕著に奏功を誘導し、生存期間の中央値を 58% まで増加させる ($p < 0.001$)。SU6668 は肝臓への転移を起こす CT-26 結腸癌細胞を脾臓に移植した BALB/c マウスにおいて腫瘍細胞および内皮細胞のアポトーシスを徐々に増加させる。SU6668 を Paclitaxel と組み合わせると、ヌードマウスの腹膜腔に異種移植した卵巣癌モデルにおいて腹水の形成および腫瘍の広がりを抑え腹膜腔における卵巣癌の進行を抑制する。SU6668 は、腫瘍の容積がかなり大きい段階で治療を開始した場合でも、実験的な肺および結腸腫瘍の一時的な退行を誘導する。以上の非臨床試験における良好な結果から、SU6668 は進行性腫瘍および多発性骨髄腫の患者でフェーズ I/II 試験が行われたが、客観的な奏功はみられなかった。進行性固形悪性腫瘍の患者の三つの臨床試験で得られた腫瘍の生検および腫

瘍異種移植を用いて SU5416 および SU6668 が受容体のリン酸化に及ぼす作用を調べた結果、異種移植で生物活性を示すことが明らかになった。しかし、これら薬剤の原発性腫瘍の患者における生物活性は弱かった。

C. 1. 2 Vatalanib (PTK787/ZK222584)

Vatalanib は経口投与が可能な Aminophthalazine 誘導体であり、内皮細胞に発現する既知の全ての VEGFR チロシンキナーゼをマイクロモルかそれ以下の濃度で活性を有する。Vatalanib は高濃度では PDGFR- β および c-Kit チロシンキナーゼのような他のキナーゼも阻害する。Vatalanib は EGFR、FGFR1、c-Met および Tie-2 のような他の受容体ファミリーおよび c-Src、c-Abl およびプロテインキナーゼ C- α のような細胞内キナーゼに対しては活性を持たない。Vatalanib は細胞を用いたアッセイにおいてナノモルの濃度で内皮細胞の増殖、遊走および生存を阻害する。Vatalanib は経口投与により成長因子埋め込みモデルにおいて VEGF および PDGF により誘導される血管新生を濃度依存的に阻害し、同系同所モデルにおけるマウス腎癌の成長および転移さらにはヌードマウスに皮下移植した各種ヒト腫瘍の成長を阻害する。Vatalanib 単独の経口投与あるいは Gemcitabine との組み合わせで、ヌードマウスで同所性に成長させたヒト膵臓癌の成長および転移が減少する。

Vatalanib の臨床開発は最初幾つか有害事象が出現したため中止されたが、これら有害事象は可逆的であり良性であることが確認され再開された。フェーズ I の臨床試験で、結腸直腸癌、乳癌、多形膠芽細胞腫、膀胱癌および腎癌を含む VEGF および VEGFR を過剰発現していることが知られている数種類の進行性癌

において単剤で安全性、薬物動態学、薬物力学的な効果および生物活性が評価された。1000 mg/日までの投与量の薬物動態学の結果で、1日に1回投与された Vatalanib は急速に吸収され、最大濃度まで1時間で達し最終的な半減期は約3-6時間であることが示された。

この薬剤の半減期が短いことを考慮して、非臨床のデータから、有効性を十分に引き出すには VEGF のシグナルを妨害する閾値以上の薬物レベルを一定に維持する必要があることが示されたことから、1日に2回 Vatalanib を投与するフェーズ I 試験が行われた。薬物動態データおよび動的造影剤増強磁気共鳴イメージングにより、1日の全投与量が 1000 mg かそれ以上では生物学的に活性を有し、同量の毎日投与量では薬物の暴露は過去の1日に1回投与量の場合と同等であることが示された。しかし、トラフ濃度は1日に2回投与では高かった。比較のデータがないため、これにより1日1回投与を上回って薬物の活性が改善できるかどうかはこの時点では不明であった。活性はフェーズ I の主要評価項目ではなかったが、期待できる抗腫瘍活性が転移性結腸直腸癌でみられた。Vatalanib はその後転移性結腸直腸癌の一次選択治療として Oxaliplatin、5-Fluorouracil、Leucovorin (FOLFOX-4)あるいは Irinotecan、5-Fluorouracil、Leucovorin (FOLFIRI)と組み合わせて1日1回の投与で評価された。最初の研究では、Vatalanib および FOLFOX-4 両方の薬物動態および毒性は共投与により影響を受けなかった。目まいおよび神経毒性が高投与量の Vatalanib でみられた。28人の評価可能な患者における奏成功率は 54%、無憎悪生存期間の中央値は 11 箇月であり (95%信頼区間、6.8-12.0 箇月)、推定全生存期間の中央値は 16.6 箇月であった (95%信頼

区間、12.9-21.0 箇月)。2 番目の研究で、FOLFIRI と 1250 mg/日の Vatalanib の共投与は Irinotecan の暴露に軽微な影響を及ぼし、患者の血清における Irinotecan の活性代謝物である SN-38 の AUC は 40%まで低下した。この効果の臨床学的関連性は検討中である。17 人の評価可能な患者における奏功率は 41%、無増悪生存期間の中央値は 7.1 箇月 (95%信頼区間、6.2-11.7 箇月)、全生存期間の中央値は 24.3 箇月であった (95%信頼区間、18 箇月・不明)。FOLFOX-4 単独と FOLFOX-4 および 1 日に 1 回 1250 mg の Vatalanib の経口投与の組み合わせにおける有効性が、二つの無作為二重盲験プラセボコントロール試験すなわち転移性結腸直腸癌の第一選択 Colorectal Oral Novel Therapy for the Inhibition of Angiogenesis and Retarding of Metastases (CONFIRM)-1 および第二選択 CONFIRM-2 試験で評価された。CONFIRM-1 において主要評価項目は満たされなかった。無増悪生存期間は Vatalanib に FOLFOX-4 を加えることにより中程度の有効性が示されたが、統計的に有意ではなかった。考えられる解釈は約 6 時間という Vatalanib の短い半減期が原因の可能性があり、1 日に 1 回の投与は Vatalanib の血中レベルを一定に維持するには最適なスケジュールではなかった可能性が示唆される。しかし、これらのデータに反して、薬物動態の結果は Vatalanib が活性を有する投与量が単回投与後 24 時間でも血液循環に維持されていることからかなり抗腫瘍効果を持つことが示唆されている。前治療において血清の乳酸脱水素酵素 Lactate dehydrogenase (LDH)が高い患者の予備的な解析では、Vatalanib で治療した患者で統計的に有意に無増悪生存期間が長いことが示された (危険率 0.68、95%信頼区間、

0.50-0.92 ; $p=0.12$)。LDH レベルが高い患者では腫瘍において VEGF が最も活性化されているので、HIF-1 α を介し VEGF および LDH が共に調節されることはこのグループの患者の好ましい結果と生物学的に関連しているかもしれない。従って、血清レベルの LDH が高い患者では Vatalanib により VEGFR がより顕著に阻害され臨床上における有効性が高い可能性がある。二つの治療投与群 (Vatalanib + FOLFOX-4 対 FOLFOX-4) において最も高い頻度で報告された悪性度 3-4 の有害事象は高血圧 (21%対 6%)、好中球減少 (31%対 32%)、下痢 (15%対 10%)、吐き気 (9%対 5%)、末梢神経障害 (9%対 7%)、静脈血栓症 (7%対 4%)、目まい (7%対 2%)、肺塞栓 (6%対 1%) であった。CONFIRM-4 および CONFIRM-2 の最終結果は 2006 年に公表される予定である。Vatalanib の有効性はフランスおよびドイツのフェーズ II 試験において肺癌の患者でも評価されている。さらに、Hoosier Oncology Group により新たに診断された HER-2 過剰発現転移性乳癌の患者で Trastuzumab と Vatalanib の組み合わせのフェーズ I/II 試験で評価されている。さらに、再発性の複数の型のグリア芽腫の患者におけるフェーズ I/II 試験において、Vatalanib 単独治療あるいは Temozolomide あるいは Lomustine との組み合わせで有望な抗腫瘍活性がみられている。Vatalanib は最近骨髄異形成症候群、悪性中皮腫、フォン・ヒッペル・リンドウ病治療のフェーズ II 試験でも評価されている。

C. 1.3 ZD4190、ZD6474

ZD4190 は 4-Anilinoquinazoline であり、in vitro において VEGF によるヒト内皮細胞増殖の促進だけでなく VEGFR2 および VEGFR1

チロシンキナーゼ活性を阻害する。ZD4190 はヒトの乳房、肺、前立腺および卵巣における腫瘍の異種移植において抗腫瘍活性を示し、治療をやめると腫瘍の成長が再開する。

ZD6474 は経口で生物学的利用が可能な Anilquinazoline 誘導体であり VEGFR2 チロシンキナーゼを選択的に阻害し、活性は低いが EGFR、RET および PDGFR のような他のチロシンキナーゼ活性も阻害する。ZD6474 は VEGF による内皮細胞の遊走および増殖促進を抑制する。長期にわたり毎日 ZD6474 を経口投与すると、ヌードマウスにおけるヒト腫瘍異種移植において広範囲の顕著な抗腫瘍活性が示される。ZD6474 は放射線療法の効果を増強し、*in vitro* および *in vivo* において Taxanes の抗腫瘍活性を高める可能性が示唆されている。最近の研究によると、ZD6474 による EGFR リン酸化の阻害がこの薬剤の抗腫瘍効果にかなり寄与していることが示されている。従って、この化合物は腫瘍の成長、VEGFR 依存的な腫瘍の血管新生、EGFR 依存的な腫瘍細胞の増殖および生存において二つの重要な経路を阻害する。ZD6474 は広い範囲の非臨床モデルで抗腫瘍活性を示す。

進行性固形腫瘍患者における ZD6474 のフェーズ I 試験では、ZD6474 (100-300 mg/日) の 1 日に 1 回の経口投与は十分忍容であり、フェーズ II 試験に進むことが推奨された。日本の研究では難治性非小細胞肺癌の患者 9 人のうち 4 人で部分奏功がみられた。二つの無作為フェーズ II 試験では、進行性非小細胞肺癌の患者で ZD6474 と化学療法の組み合わせが評価された。最初の研究では、前治療した非小細胞肺癌の患者 127 人が無作為に振り分けられ、Docetaxel (21 日毎に 75 mg/m²) と ZD6474 (1 日に 1 回 100 あるいは 300 mg) あるいは

プラセボが投与された。その研究では有効性の主要評価項目である無憎悪期間は満たされた。無憎悪期間の危険率は Docetaxel 単独と ZD6474 (100 mg)+Docetaxel を比較すると 0.635 であり、Docetaxel 単独と ZD6474 (300 mg)+Docetaxel を比較すると 0.829 であった。推定無憎悪期間の中央値は Docetaxel + ZD6474 (100 mg) で 18.7 週、Docetaxel + ZD6474 (300 mg) で 17 週、Docetaxel 単独で 12 週であった。2 番目に現在行われている研究では、非小細胞肺癌患者の第一選択治療として ZD6474 (200mg あるいは 300mg) が Carboplatin (AUC 6mg/ml×分) および Paclitaxel (200 mg/m²) の組み合わせで評価されている。客観的な奏功が両方の投与量で 18 人の患者のうち 7 人でみられた。この研究における無作為試験が開始され募集が続けられている。これらの研究において ZD6474 で報告されている有害事象は対処可能であり、下痢、発疹、倦怠感、無症状の悪性度 I の補正 QT 間隔の延長（一般に 500 mg/日以上投与量でみられる）を含む。最近、フェーズ II の無作為試験で、進行性の過去に治療した非小細胞肺癌の患者で ZD6474 (300 mg) と Gefitinib (250 mg) が比較された。予備的なデータによると、バイバー疲労自己報告スケールの持続時間が Gefitinib よりも ZD6474 で統計的に有意に長くなった (11.9 対 8.1 週、*p*=0.001)。以前に治療した回数が多い 46 人の乳癌の女性患者における単独治療では、客観的奏功が 0 人そして病勢の安定が 1 人しかみられなかった。小細胞肺癌および甲状腺癌において単剤としての ZD6474 の他のフェーズ試験が行われている。

C. 1. 4 Semaxanib (SU5416)

Semaxanib は低分子の脂溶性の合成分子であり、VEGFR-1 および VEGFR-2 チロシンキナーゼを阻害する。Semaxanib は VEGF 依存的な内皮細胞の増殖を *in vivo* および *in vitro* で阻害し放射線療法に対するマウス B16 黒色腫およびマウス GL261 神経膠腫に対する感受性を増大させる。

フェーズ I 試験では、二つの Semaxanib の投与スケジュールが試験された。一方は五日間負荷投与しその後毎週負荷投与なしで静脈投与するというものであった。もう一方は負荷投与しないで 2 週間に 1 回静脈投与するというものであった。両方の投与スケジュールで 145 mg/m² が次の試験で推奨された。幾つかの試験では進行性の軟部組織の肉腫、転移性腎細胞癌、黒色腫、ホルモン難治性膀胱癌、多発性骨髄腫に対する単剤としての Semaxanib による治療では有意な抗腫瘍活性を示さなかった。転移性結腸直腸癌の患者 28 人に対する第 1 選択治療として Semaxanib を Fluorouracil + Leucovorin と組み合わせると 31.6% で良好な反応がみられた。しかし、無作為多施設フェーズ III 試験において 737 人の転移性結腸直腸癌患者の第 1 選択治療として Semaxanib と Fluorouracil + Leucovorin の組み合わせ対 Fluorouracil + Leucovorin では臨床転帰の改善は全くみられなかった。さらに Semaxanib 投与群では下痢、心血管事象、嘔吐、脱水症、敗血症などの有害事象がみられた。最終的に、固形腫瘍の患者において Cisplatin + Gemcitabine と Semaxanib を組み合わせたフェーズ I 試験で重篤な血栓塞栓事象の発生頻度が驚くほど高くなり、このレジメンの継続を中止するよう勧告された。全体として、長期間治療の静脈投与による患者の不利益、フェーズ II/III 試験の否定的な結果、薬剤による重篤な

有害事象の発現により Semaxanib をさらに臨床開発することは中止された。

C. 1. 5 Sorafenib (BAY 43-9006)

Sorafenib は新規の bi-aryl urea の経口のマルチキナーゼ阻害剤であり、C-RAF および B-RAF キナーゼ活性を阻害し VEGFR ファミリー (VEGFR-2 および VEGFR-3) および PDGFR ファミリー (PDGFR-β および Kit) を標的とする。Sorafenib は様々なヒト腫瘍異種移植モデルにおいて RAF/MEK/ERK のシグナル伝達系を標的とし腫瘍細胞の増殖および腫瘍の成長を抑制する。Sorafenib をの毎日経口投与は、結腸直腸癌、乳癌および非小細胞肺癌の異種移植モデルにおいて広範囲の抗腫瘍活性を示す。抗マウス CD31 抗体を用いた腫瘍部分における微少血管密度および微少血管面積の解析により、これら三つ全ての異種移植モデルにおいて新血管形成が顕著に抑制される。これらのデータから Sorafenib は腫瘍に対する直接作用 (Raf および Kit のシグナル伝達の抑制を介して) および腫瘍の血管新生に対する作用 (VEGFR および PDGFR のシグナルの阻害を介して) により腫瘍の成長を阻害することが示唆された。

異なった持続経口投与スケジュールで治療した 163 人の患者を含むフェーズ I 試験から推奨されるフェーズ II の投与量として 1 日に 2 回 400 mg が確認された。これらの研究の基礎的なデータから、Sorafenib は進行性のほとんどが腎臓癌の難治性固形腫瘍の患者において持続的な病勢の安定を起すことが示唆された。大規模無作為中止試験が様々なタイプの腫瘍の患者において Sorafenib 1 日に 2 回経口で 400 mg 投与された。進行性腎細胞癌の患者 202 人についての結果が報告された。12 週の

誘導段階の後、65人の患者で病勢が安定化し、無作為に Sorafenib (n=32) を持続するかあるいはプラセボを投与するかで振り分けられた。振り分け後における無増悪生存期間の中央値はプラセボよりも Sorafenib のほうが長かった (24週対6週、危険率=0.29、 $p=0.0087$)。有害事象のプロファイルは許容できるものであり、発疹、手足皮膚反応、倦怠感、標準的な投薬治療で反応性の高血圧であった。TARGET と呼ばれるその後の無作為、プラセボコントロールフェーズIII試験でサイトカイン難治性進行性腎癌の患者において有効性が確認された。この試験に登録した患者は Sorafenib 治療の8箇月前にサイトカインを基にしたレジメンの全身治療を受けた。無増悪生存期間の中央値は Sorafenib で24週であったのに対しプラセボで12週であった (危険率=0.44、 $p<0.0001$)。12週における無増悪率は Sorafenib で79%であったのに対しプラセボでは50%であった。Sorafenib は好ましい安全性プロファイルを示し、有害事象は対処可能であった。主な有害事象は、発疹 (31% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4)、手足皮膚反応 (26% 全ての悪性度、5% 悪性度 3/4)、脱毛症 (23% 全ての悪性度、0% 悪性度 3/4)、下痢 (30% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4)、嘔吐 (14% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4)、倦怠感 (18% 全ての悪性度、2% 悪性度 3/4) 高血圧 (8% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4) であった。プラセボ患者のクロスオーバーの効果を反映する暫定的な全生存解析がその後示された。全員で903人の患者が無作為に振り分けられ (Sorafenib 451人、プラセボ 452人)、200人以上のプラセボ患者が Sorafenib にクロスオーバーされた。全生存期間の中央値は Sorafenib で19.3箇月であるのに対し、プラ

セボで15.9箇月であった (危険率=0.77、95%信頼区間 0.63-0.95、 $p=0.015$)。クロスオーバーを審査すると、全生存期間の中央値は Sorafenib で19.3箇月であるのに対しプラセボで14.3箇月であった (危険率=0.74、95%信頼区間 0.58-0.93、 $p=0.010$)。

これらの結果に基づき、米国 FDA は2005年の12月進行性腎癌の患者に対して Sorafenib の承認を公表した。さらに、ヨーロッパの委員会は肝細胞癌の治療について Sorafenib にオーファン医薬品の資格を与えた。この承認はヨーロッパ医薬品局からの推薦およびフェーズIIの単剤研究の結果に基づいている。この試験では、137人の患者が1日に2回4週間を1サイクルとして持続的に Sorafenib (400 mg) が経口投与された。3人の患者 (2.2%) が部分的な奏功、8人 (5.8%) がやや有効、46人の患者 (33.6%) で少なくとも16週間病勢が安定した。無増悪期間の中央値は4.2箇月であり、全生存期間の中央値は9.2箇月であった。悪性度3および4の薬剤に関連した有害事象は、倦怠感 (9.5%)、下痢 (8.0%)、手足皮膚反応 (5.1%) であった。Sorafenib で治療した患者の43%が少なくとも4箇月病勢が安定し、さらに患者の9%で腫瘍が小さくなった。最近、肝細胞癌において Sorafenib 対プラセボの有効性を評価するフェーズIII臨床試験の登録が完了し、データは審理中である。さらに、予備的検討結果ではあるが Sorafenib はフェーズII試験において化学療法剤との組み合わせ (Decarbazine および Temozolomide) で黒色腫に対して有望な抗腫瘍活性が示された。転移性黒色腫の治療における Sorafenib + 化学療法剤のフェーズIII試験が行われている。

臨床反応および腫瘍生検におけるトランス

レーショナルな評価項目を調べることを目的として、再発した非小細胞肺癌の患者で Sorafenib 単剤試験が行われた。米国東海岸癌臨床試験グループにより、過去に1回化学療法レジメンを受けた測定可能な疾患を有する0-1の一般状態の再発性非小細胞肺癌の患者が登録された。造影剤急速注入核磁気共鳴画像および腫瘍の生検が1サイクル前、1サイクル、15日に行われ、腫瘍の血管およびトランスレーショナルな評価項目の早期における変化が調べられた。6人の患者で有害事象が評価可能であり、5人の患者で反応が評価可能であった。最も良好な反応には1人の部分奏功が含まれ、8週で41%腫瘍が退行し28週まで部分奏功は続いた。また、2人でそれぞれ16週および19週に病勢が安定化した。1人は治療後8週で病勢が進行した。皮膚に関する有害事象全ては悪性度1あるいは2であり、Sorafenibの一過性の中絶および対処療法により回復した。悪性度2の高血圧が1人の患者で起きた。造影剤急速注入核磁気共鳴画像の結果を考慮すると、サイクル1、15日に患者1人で透過性パラメーターおよび腫瘍のサイズが減少した。病勢が進行した患者1人、16週病勢が安定した患者1人における造影剤急速注入核磁気共鳴画像の結果では透過性のパラメーターの減少はみられなかった。これらのデータから Sorafenib は十分忍容で再発性非小細胞肺癌に対して活性を有することが示唆された。客観的奏功を示す予備的な結果から、次の段階の臨床試験を進めることが妥当であることが示された。

多施設で対照群が設定されていないフェーズII試験が行われ、再発性および難治性の進行性非小細胞肺癌患者における Sorafenib (1日に2回400mg、持続)の有効性および安全性が評価された。プロテオームバイオマーカー解

析[酵素免疫測定(n=44)、質量分析(n=43)]に用いるため、サイクル1の21日、サイクル3の1日におけるスクリーニングで血漿が採取された。54人の患者のうち52人が Sorafenib を投与された。Sorafenib が投与された患者のほとんど(49/52)は悪性度IVの非小細胞肺癌であり、評価が可能な51人の患者のうち30人(59%)の病勢が安定化した。部分奏功は確認されなかったが、15人の患者(29%)で腫瘍の収縮(4人で30%以上の収縮)がみられた。病勢が安定化した患者の無憎悪期間の中央値は23.7週、全ての評価可能な患者(n=51)の無憎悪期間の中央値は11.9週であり、全生存期間の中央値は29.3週であった。最も頻度が高い有害事象は、下痢(21人、40%)、手足皮膚反応(19人、37%)、倦怠感(14人、27%)であった。悪性度3の高血圧が2人の患者(4%)で起こった。3人の患者が有害事象(手足皮膚反応、リパーゼの上昇、心筋梗塞)のため中止した。Sorafenib 中止後30日以内に9人が死亡した(進行性疾患が5人、心肺停止が2人、喀血が1人、不明が1人)。治療の継続期間を超えたスクリーニングにおいてELISAで測定した5種類のタンパク質レベルは、無憎悪期間および最大の腫瘍収縮と有意に一致した。質量分析により同定したさらに5種類のタンパク質レベルも無憎悪期間と一致した。従って、同定されたバイオマーカーは非小細胞肺癌の患者における Sorafenib の有効性評価に有用であり、1日に2回の400mgの Sorafenib は十分忍容であり、進行性非小細胞肺癌患者の60%で病勢が安定化し有効であることが示された。

多施設国際単一アームフェーズII試験では、進行性非小細胞肺癌に対する Sorafenib による治療が患者の健康に関連した生活の質

(HRQL) および症状に与える影響について評価された。HRQL は癌治療肺質問表の機能評価により測定された。その結果、Sorafenib が治療期間における患者の機能および症状反応の転帰に悪影響を及ぼさないことが示された。

C. 1. 6 Sunitinib (SU11248)

Sunitinib は PDGFR、VEGFR2、Flt-3 および c-Kit を含む多くの受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する。Sunitinib は経口投与が可能で、非臨床試験では以下のように興味深い抗腫瘍活性を示した。Sunitinib は退行および成長の停止を含む広範囲にわたる強力な抗腫瘍活性を示し、ヒトあるいはラット腫瘍セルラインに由来する各種の生着したマウス異種移植の成長を十分に抑制する。Sunitinib は皮下腫瘍異種移植モデルにおいて FLT-3-ITD 腫瘍を顕著に退行させ、骨髄移植モデルにおいて生存を延長する。Sunitinib はマウス乳癌腫瘍ウイルス-v-Ha-ras トランスジェニックマウスおよびラットにおいて 7,12-demethylbenz(a)anthracene により誘導される乳癌において、その成長を強く退行する。Sunitinib は皮下 MX-1 腫瘍のヒト乳癌異種移植においても腫瘍の成長を抑制する。Sunitinib と Docetaxel を組み合わせると、マウスの生存が効果的に延長される。Sunitinib は乳癌骨転移の成長を阻害できる効果的で忍容な治療法であり、腫瘍に関連した骨溶解も抑制することが示唆されている。マウス腫瘍モデルで分割放射線治療と組み合わせると、放射線照射治療により誘導される内皮細胞傷害が SU11248 により増強され、腫瘍血管が破壊されて腫瘍が抑制される。SU11248 と既存の抗白血病治療薬である Cytarabine あるいは Daunorubicin の相乗的な相互作用が白血病細胞において報告されて

いる。

フェーズ I 臨床試験から、推奨される Sunitinib の投与量は毎日 1 回経口で 50 mg であり、それを 4 週間行った後 2 週間中断するサイクルを繰り返すことが妥当であることが示された。薬動学的なデータから経口吸収が良く、半減期が 40 時間以上と長いことが示された。腎癌の患者において有望な活性が観察された。このスケジュールを用いて、多施設フェーズ II 臨床試験が実施され、サイトカイン治療を 1 回行った後で病勢が進行した転移性腎癌の患者の第 2 治療として臨床上の活性および安全性が評価された。Sunitinib で治療した 63 人の患者のうち 25 人 (40%) で客観的な奏功が得られ、さらに 17 人の患者 (27%) で病勢が安定化した。無憎悪期間の中央値は 8.7 箇月 (95%信頼区間、5.5-10.7) であり、生存期間の中央値は 16.4 箇月 (95%信頼区間、10.8-未到達) であった。最も共通の有害事象は倦怠感であり、7 人の患者 (11%) で悪性度 3 と分類された。これらの結果は転移性腎癌の 2 次的治療として行った過去の研究と比較すると特に注目に値し、転移性腎臓癌の第 1 選択治療として Sunitinib 対 IFN- α のフェーズ III 試験の妥当性が支持された。この試験では無治療の転移性腎細胞癌の患者が無作為に 1:1 に振り分けられ、Sunitinib の投与 (6 週間を 1 サイクル、毎日 1 回経口で 50 mg、4 週間投与後 2 週間中断) あるいは IFN- α の投与 (6 週間を 1 サイクル、週に 3 回 900 万単位皮下注射) が行われた。主要な評価項目は無憎悪期間であった。副次的な評価項目には客観的な奏効率、全生存期間、有害事象が含まれた。750 人の患者が無作為に振り分けられ、375 人が Sunitinib、375 人が IFN- α が投与された。無憎悪期間の中央値は Sunitinib で 47.3 週 (95%信頼区間、40.9-

到達せず)あるのに対し、IFN- α で 24.9%(95%信頼区間、21.9-37.1)であった(危険率=0.394、95%信頼区間、0.297-0.521 ; $p < 0.000001$)。客観的奏功率は Sunitinib で 24.8%(95%信頼区間、19.7-30.5)であるのに対し、IFN- α では 4.9%(95%信頼区間、2.7-8.1)であった。8%の患者が Sunitinib 投薬に伴う有害事象、13%の患者が IFN- α 投薬による有害事象で離脱した。これらの結果から、転移性腎細胞癌の患者の第 1 選択治療において無憎悪期間および客観的な奏功率は Sunitinib のほうが IFN- α に比べて統計的に有意に改善されることが示された。

Sunitinib は VEGFR だけでなく胃腸間質腫瘍において発現頻度が高い c-Kit も標的とすることから、胃腸間質腫瘍の治療薬の有望な候補である。Imatinib mesylate に難治性の進行性および転移性胃腸間質腫瘍の患者 97 人で行われたフェーズ I/II 試験において、Sunitinib は 65%の患者で臨床上的有用性(部分奏功率 8%、病勢の安定率 58%)を誘導した。フェーズ III の多施設無作為 2 重盲験プラセボコントロール試験において Imatinib mesylate に抵抗性の胃腸間質腫瘍の患者の治療において Sunitinib の有効性が明確に示された。Sunitinib は 6 週間を 1 サイクルとして 1 日に 2 mg (4 週間治療、2 週間中断)投与された。この試験では、治療により病状が進行後非盲験にされ、プラセボを投与された患者は Sunitinib にクロスオーバーされた。Sunitinib の治療により無憎悪期間の中央値が 6.3 箇月対 1.5 箇月(危険率=0.335 ; $p < 0.00001$)と 4 倍以上延長され、全生存期間が統計的に有意に延長された(危険率=0.491 ; $p = 0.00674$)。Sunitinib の延命効果はプラセボから Sunitinib へ患者をクロスオーバーした結果過

少評価された可能性がある。Sunitinib は一般的に十分忍容で有害事象は対処可能であり、それには倦怠感、下痢、口の痛み、皮膚の変色、高血圧が含まれる。Sunitinib 治療は 14 人の患者(6.8%)で部分奏功および 36 人の患者(17.4%)で 22 週以上にわたる持続した病勢の安定を誘導した。一方、プラセボでは部分奏功が 0%、22 週以上にわたる持続した病勢の安定は 2 人(1.9%)であった。Imatinib mesylate 不耐性の患者 9 人のうち 4 人は Sunitinib 治療で部分奏功が得られたが、プラセボで治療した患者 4 人では部分奏功は得られなかった。結論として、Imatinib mesylate 治療が抵抗性あるいは不耐性により失敗した胃腸間質腫瘍の患者において Sunitinib は無憎悪期間および全生存期間を有意に延長した。この治療により異なったキナーゼ阻害剤に抵抗性の患者において複数を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤の際立った臨床上的有効性が示された。これらの肯定的な結果が考慮され、2006 年 1 月米国 FDA は進行性腎細胞癌の患者および病勢が進行したあるいは Imatinib mesylate に不耐性の胃腸間質腫瘍患者に対して Sunitinib の承認を公表した。

再発性非小細胞肺癌における Sunitinib の単剤活性を評価する非盲験 2 段階多施設フェーズ II 試験の最初のデータが報告された。適格者の基準は非小細胞肺癌、米国東海岸癌臨床試験グループによる一般状態 0-1、大量の咯血がない、脳への転移がない、過去に 1 あるいは 2 回化学療法レジメンにより治療を受けた患者、末端器官が適切な機能を有する患者であった。患者には 1 サイクルを 6 週間とし 1 日に経口で 50 mg を 4 週間投与し、2 週間中断した。全部で 64 人の患者が登録し、63 人が治療された。悪性度 3/4 の有害事象には倦怠感/無力症

(21%)、高血圧 (5%) が含まれた。ほとんどの有害事象は悪性度 1/2 の倦怠感/無力症(68%) および食欲不振(40%)であった。悪性度 5 の有害事象には肺出血 (2 人)、脳出血 (1 人) が含まれた。これまで部分奏功が 6 人の患者で確認された (9.5%、 95%信頼区間、3.6-19.6)。病勢の安定がさらに 27 人の患者でみられた (43%)。無増悪生存期間は 11.3 週であり、全生存期間の中央値は 23.9 週であった。この結果から、Sunitinib が非常に良好な単剤活性を有し、過去に治療した再発性および進行性非小細胞肺癌の患者において十分忍容であり、最近承認された薬剤と同様なレベルの活性を有することが示された。試験は拡大され、経口で 1 日に 37.5mg の Sunitinib の持続的な投与戦略が検討されている。この研究では三つの出血に関連した死亡が報告されている。この試験に登録された患者の 22%が扁平上皮癌の組織像を有したが、扁平上皮細胞癌の患者 2 人で肺出血が起こった。近い将来には、出血/血栓に関連する有害事象が起こる可能性について Sunitinib、Sorafenib 対 Bevacizumab で比較する必要がある。そのような比較により非小細胞肺癌に対する Sorafenib および Sunitinib の将来における治療が他の血管新生阻害剤である Bevacizumab のように非扁平上皮癌の非小細胞肺癌に限定されるかどうか明らかになると思われる。

C. 1. 7 Gefitinib

Gefitinib は進行性非小細胞肺癌の臨床用途に 2003 年 4 月に米国 FDA により承認された最初の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であり、現在 30 以上の国で承認されている。

四つのフェーズ I 試験で非小細胞肺癌を含む幅広い腫瘍で Gefitinib の良好な忍容性およ

び活性が示された。二つの大規模フェーズ II (IDEAL 1 および 2) 試験が報告されている。

以下に IDEAL 1 および 2 の試験結果を示す。IDEAL 1 の目的は過去に 1 度あるいは 2 度化学療法レジメンの治療 (少なくとも一度は Platinum) を受けた進行性非小細胞肺癌患者で二つの投与量の Gefitinib の有効性および忍容性を評価することであった。全部で 210 人の患者が無作為に 250 mg あるいは 500 mg の Gefitinib を 1 日に 1 回経口投与された。IDEAL2 は 1 日に 1 回 250 mg あるいは 500 mg の投与を受けた患者における症状および放射線学的反応の違いを調べるために設定された二重盲験無作為試験である。その試験では過去に 2 回化学療法レジメンを受けた悪性度 IIB あるいは IV の患者が無作為に振り分けられた。

IDEAL 1 では過去に少なくとも 1 回あるいは 2 回化学療法レジメンを受けた患者が無作為に振り分けられた。IDEAL 2 では、同時あるいは異なったレジメンとして Platinum あるいは Docetaxel の投与を含む少なくとも過去に 2 回化学療法を受けた患者を対象とした。IDEAL 2 試験では、60%以上の患者が過去に 3 回あるいはそれ以上の化学療法レジメンを受けた。IDEAL 2 試験の患者全ては登録時に症状があり、IDEAL 1 試験のうち 1 日あたり 250mg で治療された患者 (65%) と比較された。IDEAL 1 に日本人の患者はいなかった。なお、Gefitinib に対する反応性と関連した EGFR の変異の最も高い割合が腺癌の日本人女性でみられた(女性 14 人のうち 8 人、57%)。細胞傷害性薬剤を用いた試験では、奏効率および生存が増加することが示され、奏効率は第 1 選択治療で 20.9%、第 2 選択治療で 16.3%、第 3 選択治療で 2.3%であった。

興味深いことに、IDEAL 試験では、1日 250 mg の投与量の Gefitinib における奏功率は 12～18%であり、過去の化学療法レジメンおよび一般状態に依存した。

これらの試験において反応は短時間で起こり、70%以上の患者が 4～5 週間以内に反応を示した。反応期間の中央値は、IDEAL 1 試験で 13 箇月（範囲。2.0-19.8+）、IDEAL 2 試験では 7 箇月（範囲。3.4-18.6+）であり、その後も寛解している患者もいた。病勢のコントロールが患者の 42～54%で得られ、患者の 30～60%で病勢が安定化した。病勢のコントロールが IDEAL 1 および IDEAL 2 でそれぞれ 40.3%および 43.1%得られた。病気に関連した症状の改善は 8～10 日以内で起こった。症状の改善と放射線学的反応における正の相関がみられた。IDEAL 2 において、客観的な奏功を有した患者の 100%で症状が改善された。

Gefitinib は両方の試験の患者において十分忍容であった。最も共通な薬剤に関連した有害事象は発疹および下痢であった。当初発疹が Gefitinib に対する腫瘍反応の予測マーカーとして用いることができる可能性が示唆されたが、IDEAL 2 において、Gefitinib を 250 mg/日投与され最終的に反応を示した患者のうち 67%は 28 日で発疹がなかった。IDEAL 1 および 2 試験の両方で反応を示した患者のうち 29%は皮膚毒性を発現しなかった。

フェーズ II 試験で Gefitinib は十分忍容であることが示された。Gefitinib に対する反応は過去の化学療法レジメンの数および一般状態には依存しなかった。EGFR の発現レベルは Gefitinib に対する臨床反応と相関しなかった。腫瘍における EGFR の発現は IDEAL 試験に登録された 157 人の患者で解析された。発現レベル、放射線学的および症状の改善の間には

相関関係が示されなかった。IDEAL 1 および 2 試験で、あるサブグループすなわち女性および腺癌のサブタイプで Gefitinib に対する反応性の確率が高いことが証明された。IDEAL 1 には日本人も加わり、その後の Gefitinib で治療した 140 人の患者の複数可変解析により、非喫煙者および腫瘍標本が気管支肺胞の組織学的な特徴を有する患者でも反応が起こりやすいことが示された。なお、二つの大規模フェーズ II IDEAL 試験では 11.8%および 18.4%の奏功率、40%の症状の改善が報告された。

以下にフェーズ III INTACT1 および 2 試験の結果を示す。ヒト腫瘍の異種移植の非臨床研究により、Gefitinib と細胞傷害性薬剤は共投与した場合相乗性が示され、6 サイクルの化学療法を組み合わせる Gefitinib を評価する INTACT1 および 2 のフェーズ III 試験の妥当性が示された。INTACT1 の研究では患者が無作為に振り分けられ、Gefitinib（250 mg あるいは 500 mg/日）あるいはプラセボと共に 6 サイクルの Gemcitabine/Cisplatin が投与された。INTACT1 の研究では患者に Gefitinib（250 mg あるいは 500 mg/日）あるいはプラセボと共に 6 サイクルの Paclitaxel および Carboplatin が投与された。どの試験においても Gefitinib に化学療法を加えることにより延命効果はみられなかった。奏功率および無増悪期間を含む 2 番目および 3 番目の評価項目において差はなかった。

以下のように EGFR の変異と Gefitinib の有効性の関係に関する検討も行われている。IDEAL 1 および 2 においてある患者のサブグループで Gefitinib に対して反応する確率が高いことが示された。これらのサブグループにおいて反応性に関与する機構を明らかにする研究が行われた。二つの別のグループにより

Gefitinib に対する反応性が予測される ERGFR チロシンキナーゼドメインの変異が同定された。全部で 18 の異なった変異がチロシンキナーゼドメインをコードするエクソン 18-21 において同定された。変異は過去に Gefitinib に対して反応する確率が高いことが示されたサブグループに存在した。

最も高頻度に同定された変異はフレーム内の欠失あるいは置換であった。2155T→G 置換により高度に保存されたリン酸ループに含まれる EGFR タンパク質の G719 変異が起きる。2573T→G 置換によりチロシンキナーゼの間で高度に保存された活性ループ内に位置する L858R EGFR タンパク質の変異が起きる。

野生型 EGFR チロシンキナーゼと比べると変異 EGFR チロシンキナーゼでは活性化が延長されることが示された。これら EGFR チロシンキナーゼにおける変異により酵素・基質相互作用が安定化され、その結果活性化が延長されると考えられる。これは、ATP ポケットの変異により活性化部位内におけるコンフォメーションが変化し、基質との結合が安定化されることによるのかもしれない。自己リン酸化のパターンも腫瘍細胞が Gefitinib に対して有する反応性の種類を予測するうえにおいて重要である。野生型 EGFR あるいは変異 EGFR を発現するセルラインが作成され、異なった下流のエフェクターと連結した EGF 刺激による複数のチロシン残基の自己リン酸化が解析された。その結果、野生型の EGFR と変異 EGFR とではリン酸化のパターンが異なっており、変異 EGFR では C 末端における Y992 および Y1068 のリン酸化が増加するが、野生型では増加しない。変異 EGFR では Gefitinib に対する阻害の感受性が野生型に比べて 100 倍以上に増加する。従って、Gefitinib に感受性の変

異 EGFR より伝達されるシグナルは野生型とは量的に異なっている可能性が示唆された。この知見に基づき、変異 EGFR に対する Gefitinib の有効性は肺癌細胞に特異的な抗アポトーシス経路を阻害することによる可能性が指摘された。Akt および STAT3 の活性化は抗アポトーシスとつながっているが、Akt、STAT5、STAT3 のリン酸化状態は L858R および delE746-A750 変異を発現する EGFR 変異体で増加することからこの可能性が支持された。

C. 1. 8 Erlotinib

Erlotinib は Quinazoline を基にした薬剤であり、経口投与が可能な可逆的な HER1/EGFR 阻害剤である。Erlotinib は細胞内において受容体のチロシンキナーゼドメインにおける ATP の結合を競合的に阻害する。チロシンキナーゼ活性の阻害により、下流のシグナル伝達系がブロックされる。Erlotinib は HER2/HER3 を過剰発現する細胞において HER29 のリン酸化およびシグナル伝達の下流を阻害する。

以下にフェーズ I 試験の結果を示す。フェーズ I 試験ではその後の研究における Erlotinib の推奨投与量を決定するために、最大忍容投与量、主要な毒性、薬物動態挙動に関する検討が行われた。この研究結果から、Erlotinib の薬物動態は投与量に無関係であること、毎日投与しても蓄積しないことが示された。Erlotinib は 150 mg/日が最大忍容投与量であり、その量で生物学的に関連した血漿濃度が得られることが示された。フェーズ I 試験において Erlotinib と関連した最も共通な有害事象は投与量に依存した発疹および下痢であり、これらの症状は EGFR の阻害によることが推定され