

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 IIIB 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における奏効率は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関連しなかった。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% の奏効率、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。奏効率および無憎悪期間を含む 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 EGFR 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 de1E746-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。

#### 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た。この発疹の組織学的な特徴は典型的な座瘡とは異なる。この病的な知見により、好中球の浸潤が毛包周囲に分布することが示された。皮膚における病気の兆候が治療の 2 週間後で最も共通に観察され、Erlotinib による治療にかかわらずその後徐々に回復した。他のあまり共通でない有害事象は、粘膜炎、吐き気、嘔吐、頭痛であった。150 mg/日の最大忍容投与量がフェーズ II 試験で推奨された。しかし、どれだけの投与量が受容体を完全に阻害するかについては不明である。

以下にフェーズ II 試験の結果を示す。フェーズ II 試験が行われ、進行性の難治性非小細胞肺癌において Erlotinib が評価された。この試験では悪性度 IIIB/4 HER1/EGFR 陽性の非小細胞肺癌の患者および過去に Platinum を基にした化学療法が失敗した米国東海岸癌臨床試験グループによる評価が 0-2 の患者における腫瘍反応、生存、生活の質および安全性が 150 mg/日の Erlotinib が評価された。57 人の患者が登録され、年齢の平均は 62 歳であった(範囲、31-83 歳)。患者の全てに Erlotinib が投与され、無憎悪期間の中央値は 9 週であった(範囲、2-131 週)。EGFR 陽性の判定は腫瘍細胞の少なくとも 10%が免疫組織化学により EGFR 陽性である場合と規定された。最初の診断から試験の登録までの中間期間は 17.7 箇月であり(範囲、4-137 箇月)、患者の 82%が 2 回以上の化学療法レジメンを受けていた。このフェーズ II 試験の結果では、2 人の患者(4%)の完全寛解、5 人の患者(9%)

の12から56週間続く部分奏功、22人の患者の病勢の安定の延長が報告された。生存期間の中央値は8.4箇月であり(95%信頼区間、4.8-13.9箇月)、1年の生存率は40%であり、無増悪生存期間の中央値は9週間であった(95%信頼区間、8-15週間)。最も共通な有害事象は発疹(67%)および下痢(56%)であった。発疹を起こした患者は発疹が起きなかった患者に比べて1.5箇月生存が延長され、悪性度2/3の発疹の患者における生存期間の中央値は悪性度1の発疹の患者に比べて延長された(19.6箇月対8.5箇月)。この正の相関から発疹はErlotinib使用によるHER1/EGFRキナーゼ阻害のマーカーになる可能性が示唆された。肺癌の症状(倦怠感、呼吸困難、咳)はErlotinibの使用により改善された。奏功あるいは全生存を予測する前処置の特徴には、最初の診断からの時間、最後の化学療法からの時間、米国東海岸癌臨床試験グループにより評価された一般状態が含まれた。過去の化学療法およびEGFRのレベルの程度では奏功あるいは全生存を予測できなかった。結論として、フェーズII試験では、Erlotinibは十分忍容であり、Docetaxel単独療法のフェーズII試験と比べて生存を延長することが示された(8.4箇月対7.2箇月)。全生存のデータは、IDEAL 1 Gefitinib試験(Gefitinib 250 mg=7.6箇月; Gefitinib 500 mg=8.1箇月)および(Gefitinib 250 mg=6.5箇月; 500 mg=5.9箇月)からの生存データと比較してErlotinib治療の患者の方が良好であった。

進行性非小細胞肺癌の第1選択治療としてErlotinibを評価するフェーズII試験は2005年の米国臨床腫瘍学会の年会で示され

た。最初の研究で、悪性度IIIB/IVおよび米国東海岸癌臨床試験グループによる評価が0-2の化学療法による治療を受けたことがない患者54人が登録され、症状が進行するかあるいは離脱するまでErlotinibが150 mg/日投与された。無増悪率は55%であり、男性および女性で反応がみられた。しかし、反応は男性(患者1人 完全寛解、患者3人 部分奏功)よりも女性(9部分奏功)においてより共通であり、ほとんどは腺癌(患者4人)、細気管支肺胞上皮癌(患者4人)、非喫煙者あるいは以前喫煙者(患者12人)であった。5人の患者で悪性度3の有害事象が報告された。70歳以上の患者、悪性度III/IVの疾患および米国東海岸癌臨床試験グループによる評価が0-2を有する患者における第1選択単独療法としてErlotinibを評価する同様なフェーズII試験では患者にErlotinibが150 mg/日で投与された。13箇月で53人の患者で評価が可能であった。18人の患者で悪性度3の有害事象が起こり、最も共通なものは発疹(患者5人)および間質性肺炎(患者3人)であった。どの患者も完全寛解しなかったが、部分寛解が6人の患者(10.9%)、病勢の安定が30人の患者(54.5%)、病勢の進行が19人の患者(34.5%)で起こった。全患者の生存期間の中央値は10.5箇月であった。

これら初期の研究では第1選択治療としてErlotinibが活性を示し、また十分忍容であることが示され今後の臨床研究に希望が与えられた。

以下にフェーズIII試験の結果を示す。これらの知見に続いて、フェーズIII無作為二重盲験プラセボコントロール試験がカナダ国立癌研究所の臨床試験グループにより開

始され、第1あるいは第2選択化学療法後の非小細胞肺癌の患者において Erlotinib による全生存および症状の改善が最大限の支持療法と比較検討された。適格者は過去に1回あるいは2回以上化学療法レジメンを受けた悪性度IIIあるいはIVの非小細胞肺癌および米国東海岸癌臨床試験グループによる評価が0-2の患者が含まれた。全員で731人の患者が2:1に無作為に振り分けられ、Erlotinibを150mg/日あるいはプラセボが投与された。無作為における年齢の平均は61.4歳であった。ほとんど半分(49%)が過去に2回化学療法レジメンを受けており、93%がPlatinumを基にした化学療法を受けていた。

奏成功率はErlotinib治療群で8.9%であり、プラセボグループでは1%以下であった( $p < 0.001$ )。無憎悪期間の中央値はそれぞれ7.9箇月および3.7箇月であった。全生存期間はプラセボ投与群で4.7箇月であるの対しErlotinib投薬群では6.7箇月であった( $p < 0.001$ ; 危険率=0.7)。無憎悪生存期間はErlotinibで2.2箇月であり、プラセボで1.8箇月であった( $p < 0.001$ ; 危険率=0.70)。患者の5%が有害事象のためErlotinibによる治療を中断した。この研究でErlotinibは有意に生存期間を延長させ症状を改善することが示された。生活の質の解析により、Erlotinib群の患者では腫瘍に関連した症状が悪化する時間が統計的に有意に改善されることが示された。さらに、Erlotinib群で下痢を除いた症状および生活の質が改善され、プラセボグループでは悪化する傾向が一般的にあった。この研究結果に基づき、米国FDAはErlotinibを少なくとも過去に1回化学療法レジメン

が失敗した後の局所進行性あるいは転移性非小細胞肺癌の患者の治療に承認した。

Erlotinibに対する反応および生存における影響がEGFRの発現、遺伝子増幅、あるいは変異と関連があるかどうか評価するため、この研究における患者の腫瘍サンプルが用いられた。フェーズ試験では、ErlotinibおよびGefitinibに対する反応性が女性、アジア民族、腺種歴、非喫煙の患者と関連していた。これらの関連はこの試験で確認された。この試験で治療された731人のうち325人の患者の試料が解析され、EGFR変異の解析に197、EGFR遺伝子の解析に221が用いられた。解析を行った腫瘍の57%でEGFRが発現していた。

多変数解析において、奏成功率はEGFR陰性腫瘍の患者よりもEGFR陽性腫瘍の患者のほうが高かった(11%対4%)。さらに、EGFRが多染色体あるいは増幅している患者では、このような特徴のない患者に比べて奏成功率が高かった(20%対2%)。しかし、EGFRのコピー数は多変数解析において有意な診断因子ではなかった。変異は分析したサンプルの23%でみつかった。過去の研究でEGFRチロシンキナーゼドメイン(エクソン18-21)における変異はErlotinibおよびGefitinibに対する腫瘍細胞の感受性を増加することが明らかになっている。報告された変異の中で最も共通に同定された変異はフレーム内の欠失であり、エクソン19に挿入がある場合と無い場合、およびエクソン21のミスセンス点変異であった。この研究では、45個の変異がサンプルの23%で同定され、そのうち24個が新規の変異であった。変異のある患者における奏成功率は高かったがこれは統計的に有意ではなく、エ

クソン19の欠失あるいはエクソン21 L858R 変異の患者 (p=0.39、死亡の危険率=0.65) あるいは新規の変異の患者 (p=0.41、死亡の危険率=0.67) において Erlotinib 群では プラセボ群と比較して延命効果における有効性において有意な差はなかった。従って、多変数解析結果から、変異ではなく EGFR の発現およびコピー数の増加が Erlotinib に対する反応性と関連するが生存の増加とは関連しないことが確認された。

二つのフェーズⅢ無作為 2 重盲験プラセボコントロール試験では第 1 選択の設定における化学療法と Erlotinib の組み合わせが評価された。それは TRIBUTE 試験 (Paclitaxel/Carboplatin+Erlotinib) および TALENT 試験 (Cisplatin/Gemcitabine +Erlotinib) である。

米国における TRIBUTE 試験では Paclitaxel/Carboplatin+Erlotinib あるいは Paclitaxel/Carboplatin のみが投与された非小細胞肺癌の患者の全生存が比較された。過去に未治療の進行性非小細胞肺癌の患者の無作為プロスペクティブプラセボコントロール試験では、6 サイクルの Carboplatin/Paclitaxel と Erlotinib が 150 mg/日あるいはプラセボが投与され、続いて維持単独療法が行われた。主要評価項目は全生存であり、副次的な評価項目は無増悪期間、客観的な奏功、反応の持続、症状の進行までの時間であった。Carboplatin/Paclitaxel 単独で治療した患者と Carboplatin / Paclitaxel+Erlotinib で治療した患者を比較すると差はなく、全生存期間はプラセボで 10.6 箇月であるのに対し Erlotinib で 10.8 箇月 (p=0.95 ; 危険率 0.99)、客観的な奏功はプラセボで

5.0 箇月であるのに対し Erlotinib で 5.5 箇月 (p=0.32 ; 危険率 0.85)、無増悪期間の中央値はプラセボで 4.9 箇月であるのに対し Erlotinib で 5.1 箇月 (p=0.36 ; 危険率 0.94) であった。有害反応は両群で同様であったが、発疹および下痢は Erlotinib 群でより共通していた (Erlotinib で 47.7% 対 プラセボで 43.2%)。この研究で Erlotinib を Carboplatin/Paclitaxel と組み合わせても過去に未治療の非小細胞肺癌では Carboplatin/Paclitaxel 単独を上回る延命効果は示さないと結論された。

TRIBUTE 試験のサブグループの解析では、Erlotinib で治療された非喫煙患者における全生存が評価された。この解析では Carboplatin/Paclitaxel に Erlotinib を加えることによりこれら患者における生存が延長されることが示された (生存の中央値 23 対 10 箇月 ; 危険率 0.49 ; 信頼区間, 0.28-0.85)。この知見は無作為試験で確認する必要がある。

TALENT 試験で調べられたデザインと評価項目は TRIBUTE 試験と同様である。しかし、化学療法のレジメンは Gemcitabine /Cisplatin が 6 サイクルでそれに Erlotinib が 150mg/日あるいはプラセボであった。Erlotinib とプラセボで治療した患者を比較すると、全生存 (301 日対 309 日)、無増悪期間 (167 日対 170 日)、生活の質で統計的に有意な差はなかった。進行性非小細胞肺癌における第 1 次設定として EGFR 阻害剤に化学療法を加えた場合延命効果がないことは Gefitinib を用いた INTACT 試験でも報告されている。

1—9. LY317615

LY317615 は VEGFR2 のシグナル伝達経路に関与するプロテインキナーゼ C $\beta$  を阻害し、ラットの角膜アッセイにおいて抗血管新生活性を示し、グリア芽腫、胃癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、子宮癌、肺癌において in vivo で抗腫瘍活性を示す。固形腫瘍の患者のフェーズ I 試験が終了し、グリア芽腫あるいはリンパ腫の患者でフェーズ II 試験が行われている。

#### 1-10. AGM1470

Fumagillin は真菌である *Aspergillus fumigatus fresenius* がコンタミした培養内皮細胞から分離されたものであり、in vitro において内皮細胞の増殖を抑制し、実験モデルにおける血管新生および腫瘍の成長を抑制する。Fumagillin の投与を延長させると重篤な体重減少が起こる。そこで、抗血管新生活性を改善させ有害効果を軽減した新しい誘導体の開発が行われた。Fumagillin の類似体である AGM-14790/TNP-470 は Fumagillin よりも内皮細胞に選択性が高い。AGM-1470 は 2 型メチオニンアミノペプチダーゼおよびサイクリン依存性キナーゼを阻害することにより作用を示すと思われる。この薬剤は各種動物腫瘍モデルおよびトランスジェニックマウスの腫瘍形成モデルにおいて活性を有し、ヒト多形成グリア芽腫異種移植において電離放射線と相乗的な治療効果を示す。

AGM1470 が抗腫瘍活性を示すことにより一連の固形腫瘍のフェーズ II/III 臨床試験および急性骨髄性白血病、リンパ腫、カポジ肉腫のフェーズ I 臨床試験が実施された。2 次的な有害事象（脳障害、運動失調）が出現するが、治療を中断すると回復するよ

うに思われ、ポリマー複合体を用いたアプローチにより薬剤に関連する有害事象が減少する可能性がある。部分反応が腎癌、頸癌、カポジ肉腫の患者でみられている。肺癌患者において AGM1470 と Paclitaxel の共投与後部分奏功が認められている場合もある。

#### 1-11. Squalamine

Squalamine はサメ *Squalus acanthias* の肝臓から分離された Aminosterol である。Squalamine は複数の動物モデルにおいて血管新生および腫瘍の成長を抑制する。この効果は部分的に少なくとも内皮細胞のミトジェンにより誘導される増殖および遊走の抑制を介しており、腫瘍の新血管形成を抑制する。Squalamine は未刺激の内皮細胞では明らかな効果は持たない。Squalamine は腫瘍細胞に対する直接的な細胞傷害性はない。Squalamine は腫瘍細胞によるマイジェンの産生を変化させない。Squalamine は生まれたばかりの脊椎動物の成長に明らかな効果は示さない。Squalamine はトリの絨毛尿膜の未発達の血管床に顕著な効果を有する。Squalamine は Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換タンパク質の阻害剤である。用量規定毒性はフェーズ I ではみられなかったが、Squalamine 単独で客観的奏功はみられなかった。標準的な化学療法と組み合わせた肺癌のフェーズ II 臨床試験で肯定的な結果が得られている場合もある。年齢が適合した黄斑変性フェーズ I/II 臨床試験で視力の改善が報告されている。Squalamine は最近固形腫瘍（非小細胞肺癌、膀胱癌）のフェーズ II 試験で評価されており、卵巣癌患者では化学療法剤との組み合わせで投与されている。

Squalamine は失明病に対する非侵襲的抗血管新生治療として非常に有望である可能性が年齢の適合した黄斑変性で評価され、FDA はこの病気の治療に対する迅速指定を 2004 年 10 月に与えた。

#### 1—12. Everolimus

Rapamycin は良く知られた免疫抑制剤であり、*in vivo* の動物モデルで腫瘍の成長および血管新生を阻害する。この抗血管新生活性は VEGF 刺激後の内皮細胞増殖の抑制および血管新生促進因子の産生低下と関連している。Rapamycin は mammalian target of rapamycin (mTOR) の標的であり、mTOR は phosphatidylinositol 3-kinase (PI3k)/Akt (protein kinase B) の下流のエフェクターであり、細胞の生存および増殖を仲介する。このように mTOR はシグナル伝達系において重要な位置に存在し細胞の増殖において中心的な役割を果たすことから、抗癌剤の開発の重要な標的と考えられている。Everolimus は経口投与が可能でより良好な薬物動態を示す Rapamycin の類似体である。Everolimus は内皮細胞に対する選択性が高く、非内皮細胞のセルラインでは顕著に活性が低い。Everolimus は患者に対して投与量を制限する有害事象は示さない。この化合物は抗増殖薬として開発され、固形臓器移植における免疫抑制剤としてヨーロッパで承認されている。

#### 1—13. Matrix metalloprotease 阻害剤

Matrix metalloprotease (MMP) は少なくとも理論的には癌および他の疾患に対する最も有望な標的の一つである。MMP の過剰発現と腫瘍の浸潤の関係が発見されたこと

から、MMP 阻害剤の研究に対する興味が起こった。MMP 阻害剤は理論的に少なくとも血管新生および転移という二つの腫瘍の進行のステップに作用する。しかし MMP は細胞外マトリックス、基底膜および結合組織の再構成に関与しているだけでなく、細胞の増殖、遊走、分化、血管新生、アポトーシスを調節する。また、正常な細胞のプロセスも影響を受ける。従って、その作用は非常に複雑である。

##### 1—13—1. Marimastat

MMP 阻害剤は MMP 活性に必須である Metalloprotease の  $Zn^{2+}$  と複合体を形成する hydroximate グループを含むように設計された。Marimastat は広いスペクトラムを有する競合的で可逆的な MMP 阻害剤であり、このファミリーのなかで臨床試験に達した最初の化合物である。非臨床試験および初期の臨床試験では期待される結果が得られたが、その後の臨床試験では疲労および度重なる Poliarthritis を含む有害事象の発現により投与量が減少された。そして、フェーズ III で得られた結果では、新しい投与量で治療効果が得られなかったため、開発は 1996 年に一旦中断した。Marimastat における臨床試験で最初の肯定的な結果が 2001 年に報告された。414 人の手術不能の膵臓癌患者で、Marimastat はこのタイプの腫瘍の治療に用いる標準的な化合物である Gemcitabine と同様に効果的であった。しかし、その後の臨床研究において、Gemcitabine 単独に対して Gemcitabine と Marimastat の組み合わせでは治療上の有用性が確立されなかった。最も期待できる結果が 367 人の胃癌患者でみられ、

Marimastat により患者の生存が延長した。この治療上における有用性は過去に化学療法を受けた患者でより顕著であった。ごく最近、グリア芽腫、膵臓癌および胃癌の患者の治療において Marimastat と標準的な化学療法の組み合わせで部分奏功が得られた。

#### 1-13-2. Batimstat

Batimstat は MMP を阻害し Marimastat より溶解性を増加させた経口投与が可能な薬剤である。しかし、Batimstat はグリア芽腫、乳癌、卵巣癌、小および非小細胞肺癌の重要なフェーズ III 臨床試験で標準的な化学療法あるいはプラセボに優る有効性を示すことができなかった。小細胞肺癌および転移性乳ガンの患者の最近の二つのフェーズ III 臨床試験で、Batimstat により生存は向上されず、生活の質は悪化した。

#### 1-13-3. Prinomastat

Prinomastat は、MMP 阻害作用の選択性が高い hydroxamic acid の合成誘導体である。非臨床研究において、Prinomastat は肺癌、乳癌、胃癌、脳腫瘍、前立腺癌だけでなく神経芽細胞腫を含む各種腫瘍の成長を遅らせる。Prinomastat は神経芽細胞腫において腫瘍の血管新生および細胞増殖を阻害し、非小細胞肺癌において Carboplatin および Taxol の有効性を高める。この化合物は初期の臨床試験において十分忍容と思われこれまでの化学療法と相乗的に作用するという事実があった。しかし、最も頻繁に起こる有害事象は筋骨格の痛みと凝りであり、前立腺癌および肺癌患者の治療のフェーズ III 臨床試験は失敗した。

Gemcitabine/Cisplatin あるいは Paclitaxel/Carboplatin が投与された悪性度 III B、IV あるいは再発性の非小細胞肺癌患者 2000 人以上からのデータでは、Prinomastat は化学療法を受けた進行性非小細胞肺癌の患者において静脈血栓塞栓症のリスクが 2 倍に増加した。

#### 1-13-4. BAY12-9566

BAY12-9566 は一般的な MMP 阻害剤とは構造が異なっている。この薬剤は MMP2、MMP3 および MMP9 を選択的に阻害するブタン酸の誘導体であり、筋肉に対する有害事象が低くなる可能性がある。有望な非臨床データには、マウス黒色腫およびヒト胃癌異種移植における腫瘍の成長および転移の阻害が含まれ、フェーズ I 臨床試験ではこの化合物は比較的忍容であることが示された。この化合物は肺癌、膵臓癌および卵巣癌でフェーズ III 臨床試験に達したが、患者の生存の低下により臨床開発は即時中断された。

#### 1-13-5. Solimastat

Solimastat は広いスペクトラムを有する MMP 阻害剤であり、経口投与が可能である。Marimastat を上回る利点は筋骨格に対する作用が低いことおよび TNF- $\alpha$  の産生を阻害することである。Solimastat は化学療法に難治性の固形腫瘍の治療のフェーズ I 試験で評価された。投与量を制限する筋骨格に対する有害事象が起き、最近利用が可能な MMP1 を上回る有用性は得られなかった。

#### 1-13-6. MM1270

MM1270 は強力な、広いスペクトラムを有する経口で活性を有する MMP の阻害剤であ

り、ナノモルという低い濃度で MMP2、MMP9 および MMP3 を阻害する。乳癌および子宮内膜癌のラット腫瘍モデルにおいて、MM1270 は単独あるいは Megestrol acetate との組み合わせで腫瘍の負担、リンパ節および肺転移を顕著に抑制する。MM1270 は *in vitro* において管腔形成だけでなく内皮細胞の遊走および浸潤を阻害する。進行性固形腫瘍の患者で行われた MM1270 の単独フェーズ I 臨床試験では、経口投与後速やかに吸収され、最適に MMP を阻害するために必要な血漿濃度に達することが示された。有害事象のパターン（関節痛、筋肉痛）は他の広いスペクトラムを有する MMP 阻害剤で報告されているものと同様であった。MMP 阻害剤は単独薬剤として活性を有する可能性はあるが、化学療法と組み合わせたほうがより有効かもしれない。実際、5-FU および葉酸と組み合わせた MM1270 の用量設定試験が行われ、調べた投与量の範囲では 5-FU および葉酸との組み合わせで安全に投与できることが示された。しかし、客観的な奏功はみられなかった。

#### 1-13-7. COL-3

COL-3 は tetracyclin の修飾物であり、抗細菌活性を欠く MMP2 および MMP9 の競合的および選択的な阻害剤である。COL-3 は活性化された好中球の Gelatinase も阻害し、Matrigel および基底膜マトリックスへの各種腫瘍の浸潤をブロックする。さらに、見事な増殖抑制活性が、ヒト黒色腫および転移性前立腺癌を含む広い範囲のヒト腫瘍細胞セルラインおよび異種移植を COL-3 で処理するとみられ、それは恐らくアポトーシスの誘導によるものと思われる。この化

合物の望ましくない効果は光感作誘導であり、光を防御するフィルターを用いて投与しなければならない。客観的な抗腫瘍反応はみられなかったが、軟部組織の肉腫および標準的な治療では不応性の進行性固形腫瘍の患者で明らかに臨床上的有効性がみられる場合があった。AIDS に関連したカポジ肉腫の患者で 44% の全奏成功率が見られることから、MMP が浸潤、増殖および転移に重要な役割を果たしている各種肉腫および他の悪性腫瘍の治療でさらに評価する必要があると考えられる。COL-3 は星状細胞腫/多形成グリア芽腫のフェーズ I / II 臨床試験およびカポジ肉腫患者のフェーズ II 臨床試験が行われている。

#### 1-14. Neovastat

Neovastat はサメの軟骨水溶液溶解抽出物であり、精製度が 5% 以下の粗軟骨である。Neovastat は数種類の生物活性を有する分子を含む機能的な抗血管新生物質であり、VEGFR2 シグナル伝達経路を妨げ、tissue-type plasminogen activator 酵素活性を促進し、内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害し、内皮細胞のアポトーシスを誘導する。この物質のアポトーシス促進作用は内皮細胞に特異的であり、Caspase 3 および 8 の増加と一致する。この物質の抗血管新生活性は、Matrigel の皮下移植により *in vivo* で誘導される新血管形成の阻害および *ex vivo* のトリの絨毛尿膜モデルにおける新血管形成の阻害効果により支持される。Neovastat の長期間にわたる投与により、*in vivo* のルイス肺腫瘍モデルにおいて腫瘍の成長、転移および浸潤が顕著に阻害される。Neovastat は多発性骨髄腫、

腎臓癌および肺癌の治療に活性があり重篤な有害事象を起こさずに患者の生存期間を延長する。フェーズ I/II において最大投与量の Neovastat が投与された非小細胞肺癌の患者で有意な延命効果がみられた。主な活性が腎臓癌および非小細胞肺癌の臨床試験でみられ、両方ともフェーズ III に進行している。免疫治療に難治性の進行性腎細胞癌の患者 305 人で Neovastat を評価するフェーズ III 臨床試験の結果では、主要な評価項目である生存期間の中央値の改善が満たされなかった。しかし、有意な延命効果が一定のより健康な患者のサブグループでみられた。この 38 人のサブグループでは、生存期間の中央値は Neovastat で治療した患者では 26.3 箇月であるのに対しプラセボが投与された患者では 12.6 箇月であった。全グループと比較すると病気が初期の腎細胞癌のサブグループにおいて生存期間の中央値が増加することから、より初期の癌に対して Neovastat が効果的であると考えられる。米国立癌研究所との協力によるフェーズ III 臨床試験が 2006 年に終了する予定であり、非小細胞肺癌の患者において他の化学療法および放射線療法との組み合わせで Neovastat が評価されている。

#### 1-15. Thalidomide

Thalidomide ( $\alpha$ -(N-ftalimido) glutamide) は bFGF および VEGF により誘導される血管新生の阻害剤である。Thalidomide はキラル化合物であり、S(-) 光学異性体は強力な催奇形性および抗血管新生作用を示す。Thalidomide は最初に妊娠女性の鎮静および抗催吐剤として使用されたが胎児の奇形を引き起こしたため 1961

年に臨床における使用が中止された。しかし、1965 年に炎症および自己免疫疾患の治療における Thalidomide の評価が盛んに行われるようになった。Thalidomide の抗血管新生作用が注目されたのは、Thalidomide がウサギの角膜で bFGF により誘導される血管新生を阻害することを発見されたのがきっかけである。Thalidomide による血管新生の阻害は、VCAM-1 (CD106) および E-selectin を含む様々な接着因子の発現抑制によること、VEGFR の枯渇を介してセラミドにより仲介されることが明らかになった。Thalidomide は骨髄間質細胞および骨髄腫細胞において分泌される VEGF の分泌を阻害することにより血管新生を低下することができる。このような VEGF の阻害により骨髄環境の微小血管が変化し、骨髄腫細胞の成長および増殖が阻害される。

これらの知見に基づき、様々な臨床試験が、血液癌および固形腫瘍の治療における Thalidomide の有効性を評価するために設定された。

再発性および難治性の多発性骨髄腫患者 84 人で Thalidomide のフェーズ II 試験における評価が実施された。これら患者の 32% が奏功率を示し、そのうち 2 人は完全寛解に達した。その後患者を 169 人に増加してこの研究は続けられた。試験の長期間にわたるフォローアップにより、24 箇月では全生存が 48%、無増悪生存が 20%であることが示された。様々なその後のフェーズ II 試験で同様な成功が示され、奏功率は約 30%であり生存および無増悪生存も有意に改善された。

Thalidomide を用いた多くの組み合わせ治療も実施された。再発性多発性骨髄腫に

において Thalidomide + Dexamethasone の組み合わせにより奏効率が約 50%誘導されることが示された。Thalidomide を例えば Melphalan + Predonisonone のような他の化学療法剤と組み合わせた治療では、難治性、再発性、ハイリスクの疾患の患者において奏効率は 60%以上になった。Dexamethasone あるいは Melphalan + Predonisonone と組み合わせて第一選択治療として評価した場合、奏効率はさらに増加し、58%から 80%の範囲になった。しかし、Thalidomide の使用はその薬剤の毒性プロファイルにより制限されていた。Thalidomide はその広く知られた催奇形性効果に加えて、便秘、眠気、神経障害が全ての臨床試験において投与量を制限する有害事象であった。Thalidomide + Dexamethasone 対 Dexamethasone 単独のフェーズ III 試験では、組み合わせ治療を受けた患者の 45%で悪性度 3 (重篤) あるいはそれ以上の血栓症、発疹、神経障害、あるいは悪性度 4 (生死にかかわる) あるいはそれ以上の有害事象が起こった。

その他にもいくつかの肯定的な結果が固形腫瘍で得られ、部分的ではあるが肯定的な結果が悪性度の高い神経膠腫患者の治療で得られた。いくつかの有望な結果がカポジ肉腫、前立腺癌、骨髄様化生の骨髄線維症および神経線維腫症でも得られた。転移性黒色腫の患者における単独の薬剤として Thalidomide の抗腫瘍活性および毒性を評価するために設計されたフェーズ II 試験では弱い活性しか示さなかったが毒性は許容できるものであった。腎癌において Thalidomide の活性を示す幾つかの証拠があったが、抗腫瘍活性に必要な投与量では強い毒性が起こり腎癌の治療には使用が勧

められなかった。転移性乳癌の治療では肯定的な結果は得られなかった。フェーズ III の最近の臨床試験結果では、多形成脳転移で頭蓋に放射線照射を受けた患者において Thalidomide は生存を改善しなかった。最近 50 以上もの Thalidomide の臨床試験が行われている。それは前立腺癌、卵巣癌、腎癌、小細胞肺癌および多形成骨髄腫のフェーズ III、多形成骨髄腫、血液癌、神経膠腫、グリア芽腫、肝癌、骨髄異形成症候群、子宮肉腫および小細胞肺癌のフェーズ II で標準的な治療との組み合わせで評価が行われている。

#### 1-16. Lenalidomide

Thalidomide の有効性を改善し毒性を低下させる努力により、Lenalidomide が開発された。Lenalidomide は Thalidomide と類似した構造であるが、毒性プロファイルは極めて異なっている。これまでの全ての試験における Lenalidomide の主要な投与量を制限する有害事象は骨髄機能抑制である。Thalidomide と異なり、Lenalidomide は鎮静および便秘を起こさず、神経毒性をほとんど誘導しない。動物モデルでは催奇形性を示さなかったが、Thalidomide と化学構造が類似していることから妊娠において禁忌である催奇形性を起こす懸念は十分にある。

以下にフェーズ I 試験の結果を示す。再発性あるいは難治性多発性骨髄腫の患者 27 人において Lenalidomide の用量漸増試験フェーズ I 試験が行われた。この試験では、少なくとも過去に他の薬剤のレジメンには反応しなかった患者が選択された。Lenalidomide の投与量は 1 日 1 回経口で 5、

10、25、50 mg であった。この試験のデザインは3人の患者集団の投与量漸増であった。3人の患者が最初の投与レベルに登録された。用量規定毒性の存在あるいは非存在を元に、患者がさらに同じあるいは次の投与レベルに登録された。登録された27人の患者のうち、25人がLenalidomideの治療を受けた。最初の28日の評価期間では、用量規定毒性はどの投与レベルでも確認されなかった。なお、25 mgの集団では患者の1人が悪性度3の血小板減少症（血小板数 $<50,000$ ）および患者の1人で悪性度4の好中球減少症（好中球の絶対数 $<500\text{ mm}^3$ ）で試験から除かれた。治療が28日続いた後、50 mg 集団の患者13人のうち12人で悪性度3あるいは4の骨髄機能抑制が起きた。投与量が低下され増殖因子による支援治療が行われた。患者12人の全てにおいて1日25 mg で治療を忍容することができた。したがって、1日25 mg が最大忍容投与量と規定された。全体として全患者の60%および16%がそれぞれ悪性度3あるいは4の好中球減少が起き、20%の患者で悪性度3の血小板減少症が起きた。他の最も共通な有害事象は足の痙攣、発疹、倦怠感、立ちくらみであり、全ては軽度から中程度の有害事象であった。薬物動態解析により、Lenalidomideは投与後1-1.5時間で血漿濃度が最大に達し、消出は単相であり消出の半減期が3.1-4.2時間であることが示された。治療した25人の患者のうち、24人である程度のレベルの反応が示された。24人の患者のうち、17人で少なくとも25%パラプロテインレベルが減少した。それには患者4人における50-75%の減少および患者3人における75%以上の減少が含まれて

いる。この結果は腫瘍の負荷が低下したことを示している。最良の反応の中央値は2箇月であり、反応の中央値は6箇月であった。15人の患者の2番目のフェーズI試験でも同様な結果が示されると共に用量規定毒性が確かめられ、フェーズIIの1日の経口投与量は25 mg と確認された。

以下にフェーズII試験の結果を示す。フェーズIからの結果に基づき、フェーズII試験は再発性あるいは難治性の多発性骨髄腫におけるLenalidomideの有効性が評価された。試験では二つのレジメン、1日当たり経口で30 mg および1日に2回経口で30 mg が比較された。なお、フェーズI試験で用量規定毒性が25 mg であることが示されたのにもかかわらず、研究者が1日の全投与量として30 mg を選択した理由は不明である。両方のレジメンは28日を1サイクルとして21日行われた。治療2サイクル後に反応の評価が行われた。患者の病勢が進行あるいは安定化した場合、Dexamethasoneが14日毎に4日間毎日40 mg で経口投与された。登録された患者は過去に平均四つの治療を受けていた。61%の患者は過去に幹細胞移植を、76%の患者はThalidomide治療を受けていた。最初は70人の患者がこの研究に登録され、それぞれの投与群で35人が治療された。暫定的な解析が57人の患者で行われた。この解析では1日1回の投与群に比べ1日2回の投与群では有意に悪性度3あるいは4の骨髄抑制が示された（41%対13%）。このような差異が生じた原因は不明である。したがって、2番目の32人の患者では1日当たり30 mg が投与された。

全ての患者の全奏成功率は25%であった。1

日に 1 回の投与群において、全奏率は 24%であり、6%が完全寛解し、12%が部分奏功に達した。さらに、43%で病勢が安定化した。1 日 2 回の投与群では完全寛解はなく、部分奏功が 14%であった。1 日 2 回の投与群における病勢の安定は 40%であった。無増悪期間の中央値は 1 日に 1 回の投与群および 2 回の投与群でそれぞれ 19 と 23 箇月だった。登録した 102 人の患者のうち 68 人の患者（67%）でこの治療に Dexamethasone が付け加えられた。そのような治療を受けた 1 日に 2 回の投与群の患者のうち 8 人が組み合わせ治療に反応した（部分奏功 6 人、やや有効 2 人、病勢の安定 1 人）。1 日 1 回の投与群の患者 41 人のうち 12 人が組み合わせ治療に反応性を示した（完全寛解 1 人、部分奏功 8 人、やや有効 3 人、病勢の安定 13 人）。治療に対する反応性を評価する際、過去の Thalidomide による治療が Lenalidomide に対する反応に悪影響を及ぼすことを示す事例はなかった。全てのグループにおける全生存期間の中央値は 27 箇月であった。無増悪生存期間は全体で平均 4.6 箇月であった。1 日に 1 回の投与群における無増悪生存期間は 1 日に 2 回の投与群よりも少し高かった（7.7 箇月対 3.9 箇月）。Lenalidomide 治療に Dexamethasone を付け加えても生存に有意な変化を示すようにはみえなかった。二つの治療において最も共通した有害事象は好中球減少および血小板減少であり、それぞれ患者の 61%および 31%で示された。1 日 2 回のグループの患者では血液学的な有害事象の始まりがより早いことが示された。また、神経障害および便秘の割合は 1 日に 1 回投与のグループよりも 1 日に 2 回投与

のグループのほうが高かった。静脈血栓塞栓症が 3 人の患者で起き、そのうち 1 人が 1 日 1 回の投与グループ、2 人が 1 日 2 回の投与グループであった。全てこれらの事象は Dexamethasone 添加後に起きた。要約すると、この試験により Lenalidomide の安全性プロファイルがさらに確かめられると共に多発性骨髄腫の治療における有効性が示され、フェーズⅢ試験でさらに検討するためのドアが開かれた。

以下にフェーズⅢ試験の結果を示す。難治性多発性骨髄腫の患者において Lenalidomide+Dexamethasone の組み合わせと Dexamethasone 単独を比較する二つのフェーズⅢ無作為試験の結果が 2005 年の米臨床腫瘍学会の年会で示された。MM-009 はアメリカおよびカナダの 48 の施設で行われた東アメリカ試験であり、MM-010 は海外の 51 の施設で行われたヨーロッパの試験である。二つの試験で、705 人の患者が無作為に振り分けられ、28 日を 1 サイクルとして 1-21 日 Lenalidomide を 25 mg 経口でそして 1-4 日、9-12 日、17-20 日デキサメタゾン を 40 mg 経口であるいは同量の Dexamethasone 単独を経口で投与された。治療 4 サイクル後、Dexamethasone の投与量は 28 日毎 1-4 日 40 mg に減量された。本研究では、少なくとも 1 度他のレジメンの治療を受けた患者を対象にした。研究の主要評価項目は無増悪期間であり、副次的評価項目は全生存、奏成功率および安全性であった。

暫定解析では反応者が 50%に達した時、Lenalidomide+Dexamethasone の組み合わせは Dexamethasone 単独よりも優っていることが証明された。北アメリカの試験にお

いて、組み合わせ治療における全奏成功率は 59.4% (完全寛解 12.9%、部分奏功 46.5%)、Dexamethasone 単独治療における全奏成功率は 23% (完全寛解 0.6%、部分奏功 20.5%) であった ( $p < 0.001$ )。無憎悪期間は組み合わせ治療で有意に良好であった (15 箇月対 5 箇月)。全生存も組み合わせ治療のほうが優っていた (29.6 箇月対 20 箇月、 $p < 0.0001$ )。MM-010 試験でも同様な結果が示された。完全寛解は Lenalidomide + Dexamethasone の治療を受けた患者で 13.6%、Dexamethasone 単独の治療を受けた患者で 4% であった。ほとんど完全寛解および部分奏功がそれぞれ 44% および 20.6% であった。無憎悪期間も同様に有意に異なっていた (Lenalidomide + Dexamethasone で 15 箇月、Dexamethasone 単独で 5 箇月)。これら暫時的な有効性のデータに基づき、両方の試験のデータの安全性をモニタリングする委員会から、試験を中止して全ての患者に Lenalidomide による治療を提供すべきであるとの勧告がなされた。

試験でみられた最も共通な有害事象は発疹、倦怠感、立ちくらみ、足の痙攣でありその程度は事実上軽度であった。悪性度 3-4 の有害事象には血球減少特に好中球減少が含まれた。MM-009 試験では、組み合わせ治療の患者の 36% で悪性度 3-4 の好中球減少、11% で悪性度 3-4 の血小板減少が起きた。Lenalidomide を投与された患者では神経障害の頻度が高かったが、Thalidomide においてこれまで報告された頻度よりもはるかに低かった。全体として、神経障害、便秘、鎮静作用は Lenalidomide 治療を受けた患者の 5% 以内で起こった。実際、Dexamethasone 単独の治療を受けた患者よ

りも Lenalidomide の治療を受けた患者のほうが下痢の出現する傾向は高かった。Lenalidomide のグループでは患者の 5.6% で心房細動を含む心臓に対する有害事象があった。

免疫調節薬剤治療により血栓塞栓症が起きる可能性は多くの報告がある。MM-109 試験では Lenalidomide を投与された患者は Dexamethasone 単独を投与された患者に比べて血栓症の発現が約 5 倍高いことが示された (15.3%対 3.5%)。MM-010 試験において静脈血栓塞栓症発症率の違いは依然有意ではあるが (8.5%対 4.5%)、それほど大きくはなかった。また、同時に行うエリスロポエチンの治療と静脈血栓塞栓症の頻度の増加が相関することが指摘された。

再発性あるいは難治性骨髄腫の治療において他の薬剤と共に Lenalidomide を評価する試験がさらに行われた。62 人の患者のフェーズ I および II 試験では Lenalidomide と リポソームの Doxorubicin hydrochloride (40 mg/m<sup>3</sup>) が 1 日目に静脈投与、Vincristine sulfate (2 mg) が 1 日目に静脈投与、Dexamethasone が 28 日毎に 1-4 日経口投与された。その結果 7.5 箇月の中間フォローアップで全奏成功率は 75% であった。反応がみられた患者の 29% は完全寛解あるいはほぼ完全寛解であった。しかし、組み合わせ投与における Lenalidomide の 1 日最大忍容投与量はわずか 10 mg であることがわかった。用量規定毒性は非好中球減少敗血症であった。全生存期間の中央値は決定できなかったが、無憎悪生存期間は 12 箇月であることがわかった。別の再発性あるいは難治性骨髄腫のフェーズ I 試験では Lenalidomide +

Bortezomib±Dexamethasone が評価された。この組み合わせでは、Lenalidomide は1日当たり経口で 15 mg および Bortezomib は静注で 1 mg/m<sup>2</sup> が最大忍容投与量であることがわかった。36 人の患者における全奏成功率は 58% であった。奏功期間の中央値は 8 箇月であった。これらの研究で高い奏成功率が示されたことから、Lenalidomide と化学療法の組み合わせについてさらに研究する必要性が示されたが、組み合わせ治療における毒性プロファイルは有意に高いため、Lenalidomide と化学療法を組み合わせる場合には注意する必要がある。

以下に新たに診断された多発性骨髄腫における臨床試験の結果を示す。再発性あるいは難治性の設定における Lenalidomide 試験の結果が非常に良好であったことから、新たに多発性骨髄腫と診断された患者における評価が行われるようになった。フェーズ II 試験が新たに多発性骨髄腫と診断された 34 人の患者で行われた。公表された試験の最新の結果が米血液学会の 2006 年の年会で示された。患者は標準的な投与量の経口 Lenalidomide および Dexamethasone (28 日を 1 サイクルとし 1-21 日に 25 mg の Lenalidomide、1-4 日、9-12 日、17-20 日に経口で 40 mg の Dexamethasone ; 4 サイクルの治療後 Dexamethasone の投与量を 28 日毎に 1-4 日経口で 40 mg に減少) で治療された。深部静脈血栓症のリスクを軽減させるため、患者は予防的に毎日経口で 81 mg あるいは 325 mg のアスピリンを投与する必要があった。研究の主要評価項目は治療に対する反応性であった。反応の評価基準には、非常に良好な部分奏功およびほぼ完全に寛解という二つの新たな評価項目が骨髄

腫における反応の評価に取り入れられた。登録された 34 人の患者のうち 31 人で治療に対する反応が示された(完全寛解 6 人、非常に良好な部分奏功 13 人、部分奏功 12 人)。34 人の患者のうち 13 人で治療に対する反応が得られ、その後自己幹細胞移植の開始を選んだ。残りの 21 人の患者は平均 19 サイクルの治療を受けた(範囲、2-30)。これら 21 人の患者のうち 67% で完全寛解あるいは非常に良好な部分奏功が示された。無憎悪期間、バイパー疲労自己報告スケールおよび全生存期間の中央値は発表の時点では達さなかった。悪性度 3 あるいはそれ以上の非血液毒性が患者の 55% で起こった。最も共通な非血液毒性には倦怠感、筋力低下、不安神経症、肺炎、血栓塞栓症が含まれた。患者の 1 人が深部静脈血栓症を発現したが、その頻度は血栓塞栓症から予想されるものよりも低く、再現性はなかった。進行性の疾患の Lenalidomide の試験で見られた毒性に比べると、重篤な血液毒性が起きる率は有意に低かった。悪性度 3-4 の好中球減少が患者の 12% で起こり、全ての血小板減少は悪性度 1-2 であった。米国東海岸臨床試験グループおよび南西臨床試験グループは現在新たに多発性骨髄腫と診断された患者において Lenalidomide + Dexamethasone 対 Dexamethasone 単独の大規模無作為 2 重盲験プラセボコントロール試験を行っている。南西臨床試験グループの試験は 2006 年 3 月終了する見込みであり、まだ治療していない患者に対して継続されている。

以下に FDA により表示された適応症を示す。MM-009 および MM-010 試験のデータに基づいて、FDA は過去に 1 回治療を受けた

多発性骨髄腫の患者において Dexamethasone との組み合わせ治療で Lenalidomide を 2006 年 6 月に承認した。

#### 1-17. CAI

CAI (Carboxyamido-Triazole) は低分子量の合成化合物であり、細胞内カルシウムの流入を阻害する。CAI は内皮の接着および伸展の抑制、遊走の抑制およびアポトーシスの誘導を介して内皮細胞の増殖および浸潤を阻害する。CAI は *in vitro* における MMP2 および VEGF の発現、動物モデルにおける VEGF および IL-8 の発現を減少させる。CAI はカルシウム依存的な血管新生 NO 合成酵素 VEGF 経路をブロックすることにより、Matrigel および大動脈輪アッセイにおいて血管の形成、ニワトリ絨毛尿膜アッセイにおける血管新生を阻害する。

臨床試験において、CAI は *in vitro* において細胞のシグナルを調節する範囲の血漿濃度で腫瘍の容積および転移速度を安定化し、場合によっては低下させた。CAI の抗血管新生および抗転移活性は、経口投与の可能性を含めて進行性固形腫瘍あるいは難治性リンパ腫の患者のフェーズ I 試験において Paclitaxel との組み合わせで最近評価されている。

#### 1-18. NM-3

NM-3 は経口投与が可能な Isocoumarin 誘導体であり、ヒト繊維芽細胞および多くの腫瘍セルラインで低酸素誘導性の VEGF 発現を抑制する。NM-3 は *in vitro* において HUVEC の増殖を阻害し、その濃度は正常繊維芽細胞あるいは腫瘍細胞 (HT29、MKN28 および MCF-7) の阻害に必要な濃度の 1/10

以下である。この効果は反応性酸素種の産生を介している。NM-3 は *in vitro* において内皮の発芽および管腔形成を阻害し、ルイス肺癌およびヒト腫瘍の異種移植に対して *in vivo* の活性を示し、有害事象を増加させないで化学療法および放射線療法の抗腫瘍効果を増強させる。NM-3 は進行性固形腫瘍の患者のフェーズ I 臨床試験で最近評価されている。

#### 1-19. Tecogalan

Tecogalan は *Arthobacter* バクテリアの培養上清から分離されたポリサッカライドペプチドグリカン複合体である。Tecogalan は *in vitro* のウシ脈絡膜内皮細胞の bFGF により誘導される増殖、遊走および管腔形成を阻害する。Tecogalan はニワトリ絨毛尿膜における血管新生、bFGF により誘導される角膜の新血管形成、マウス腫瘍 M5076 細胞により誘導される皮下血管新生を阻害する。Tecogalan は皮下移植 B16 メラノーマ細胞の成長を顕著に阻害し、ヒト乳癌細胞の腫瘍異種移植の成長を阻害する。Tecogalan の抗血管新生活活性は u-PA および MMP1 の阻害だけでなく特に bFGF のようなヘパリンに結合する血管新生促進因子の抑制に関係していることが提案された。Tecogalan は化学療法に難治性の腫瘍を有する患者のフェーズ I で試験された後開発は中止された。

#### 1-20. Aeroplysinin-1

Aeroplysinin-1 は各種の海綿動物から分離される Bromotyrosine である。Aeroplysinin-1 は主に内皮細胞の分化を阻害することにより、*in vitro* および *in vivo*

において血管新生を阻害する。Aerplysinin-1は増殖している内皮細胞においてアポトーシスを誘導し、そのタンパク質分解のバランスを変化させることにより浸潤のフェノタイプを低下させ、*in vitro*における内皮細胞の遊走および浸潤を抑制する。Aerplysinin-1の抗腫瘍および抗血管新生活性の評価および作用機構の解明に関する研究が*in vivo*において現在も継続して行われている。

## 2. 従来の化学療法薬を血管新生の阻害剤として使用する際に考慮すべき基準

血管新生を阻害する新しい戦略の探究に多くの関心がよせられたことにより、化学療法で従来から使用されている多くの細胞傷害性化合物の抗血管新生活性が評価されるようになった。多くの化学療法剤は抗血管新生活性を示すことが報告されているが、これらと臨床的における結果との関連は不明である。

抗血管新生治療を対象としたこれら化学療法剤は以下のように分類できる。

- ① 腫瘍細胞を殺傷するよりも低い投与量で血管新生内皮細胞に毒性を示す化合物
- ② 細胞死を起こさずに活性化された内皮細胞の機能を抑制する化合物
- ③ 血管新生の過程のどこかを特異的に抑制する化合物
- ④ *in vivo*のアッセイにおいて血管新生を抑制する化合物

抗血管新生治療で評価されている多くの抗腫瘍活性を示す化合物のなかで、Taxaneが突出した効果を示している。2種類のTaxaneが最近臨床で評価されており、

Paclitaxel (Taxel) および Docetaxel (Taxotere)は強力な放射線感作剤として作用することにより、各種の固形腫瘍において抗腫瘍活性を示す。これらの化合物に対する内皮細胞の感受性は腫瘍細胞に比べて10-100倍高いことが最近報告されている。さらに、これらの化合物は主に内皮細胞の増殖および分化を阻害し、アポトーシスを誘導する。これらの効果は、DocetaxelのほうがPaclitaxelよりも10倍以上活性が高い。これら全てのデータは血管新生阻害剤としてTaxaneの臨床試験を計画するうえで考慮すべきである。したがって、従来の化学療法では通常最大限忍容な投与量で投与後長期間休止するが、抗血管新生としての化学療法ではこれら薬剤を低濃度で長期間使用する必要があると思われる。

## 3. 抗血管新生療法としての分子標的薬剤の問題点と今後の課題

### 3-1. 各種 VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤

VEGFリガンド受容体ネットワークに対する理解が深まったことおよび各種VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤で好ましい臨床結果が得られたことにより、この新しい治療アプローチが腫瘍学の領域における重要な治療モダリティとなる可能性が高まった。しかし、臨床および方法論において幾つかの解明すべき問題がある。それらは、①異なったチロシンキナーゼを単剤あるいは化学療法との組み合わせで治療した場合相反する臨床結果が得られている原因、②VEGFRチロシンキナーゼを長期間投与した場合における安全性、③今後の分子標的薬剤を用いる臨床試験において評価項目および方法

論的なアプローチについて研究を開始する必要性である。これらの薬剤で抗腫瘍活性が異なっているのは、分子標的および活性が異なっていること、あるいは単に臨床試験において非有効投与量を選択したことにより説明できる。分子標的薬剤について最適な投与量およびスケジュールを設定することは重要な課題である。さらに、肺癌における EGFR で報告されているように、標的が高く発現していることと標的薬の反応性とは必ずしも相関しない。Bebacizumab を用いた抗 VEGF 治療と化学療法を組み合わせた場合、幾つかのフェーズ III 試験で全生存およびバイバー疲労自己報告スケールが優れており、腫瘍と内皮細胞の両方を標的とする有効性が高まる可能性が確認された。これらの結果と VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (Vatalanib、Semaxinib) で見られた結果が異なる理由については解明されていない。Semaxinib の場合、重篤な毒性を示すこと、この薬剤を静脈に長期間投与することは患者に不利益となることから、この薬剤の開発を中止することが強く勧告された。Vatalanib の場合は以下のように幾つかの理由が考えられる。①この薬剤の半減期は短いため、1日に1回の投与では不適切である。②未知の薬物間相互作用がある。③以下に述べるように、血管周囲の細胞における PDGFR- $\beta$  を標的とすることにより、反対に有効性が低下する可能性がある。PDGFR- $\beta$  をブロックすると、血管周囲の細胞の動員がブロックされることにより血管の正常化が阻害され、その結果組み合わせ治療による相乗的な効果が抑制される。一方、PDGFR- $\beta$  をブロックすることにより周皮細胞による腫瘍内皮細胞の安定化が抑

制される可能性もある。最近、単剤としての複数標的チロシンキナーゼ阻害剤と化学療法を組み合わせると、Bebacizumab+化学療法により誘導される相乗効果を再現できるという仮説が提唱された。この考えは、腎細胞癌および Imatinib 抵抗性の胃腸間質腫瘍における Sunitinib 治療、腎細胞癌における Sorafenib 治療のように単剤として複数標的チロシンキナーゼ阻害剤を用いた臨床試験で最近報告されている肯定的な結果から支持される。この仮説は、進行性非小細胞肺癌において化学療法と他の複数標的薬剤である ZD6474 の組み合わせでみられた初期の肯定的な結果は大いに異なっているように思われる。しかし、化学療法による活性の増強は低投与量の ZD6474 (100 mg) では多くの場合みられているが高投与量 (300 mg) ではみられていない。興味深いことに、このキナーゼ阻害剤は EGFR よりも VEGFR に対する親和性が高い。従って、Bebacizumab と化学療法でみられているように、この薬剤は低投与量では VEGFR-2 のみを阻害し細胞傷害性薬剤の有効性を促進すると考えられる。一方、高投与量では、VEGFR と EGFR の両方を阻害するため Docetaxel との相乗効果はみられないということはある。この知見は EGFR 阻害剤と化学療法の組み合わせで報告されている否定的な結果と一致している。このような理由により、VEGF/VEGFR ファミリーの血管新生における役割および VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の作用機構をさらに解明することが必要である。

これら薬剤を長期間投与した場合に起きる有害事象は、この点に関する知識が不足していることおよび病勢が進行しない患者

では長期間治療を行うことを考慮すると問題となる。高血圧は VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療における最も共通な有害事象の一つである。高血圧が発症する機構は不明であるが、血管が希薄になること、内皮が機能不全になること、亜酸化窒素の代謝が変化することに起因する可能性がある。しかし、高血圧は薬物療法で対処可能である。倦怠感も他の共通の有害事象であるが、処置時間はほとんど影響されない。他の有害事象はこれら薬剤により共通してみられ、Vatalanib では頭の軽さ/目まい、運動失調、Sunitinib では下痢、粘膜炎、皮膚毒性、Sorafenib では食欲不振、下痢、皮膚毒性、ZD6474 では補正 QT 間隔の持続であった。しかし、これら薬剤が長期間投与される患者の数が増大すれば、有害事象が今後増えることが予測される。

これら薬剤の臨床開発における最適な方法論のアプローチに関しては様々な未解決の問題が存在する。フェーズ I 試験における主要な問題は、これら化合物が適切な生物学的活性を示す投与量の確認である。最小標的阻害投与量は最大忍容投与量とは異なっており、その量は薬剤の開発の非臨床試験の段階で同定された生物学的なサロゲートバイオマーカーを用い妥当性が検証された測定系により決定すべきである。非臨床の有効性を臨床の設定にトランスレートする場合において困難な点は、適切で予測可能な非臨床モデルが不足していることである。試験する投与量およびスケジュールは準最適であり、血漿レベルが *in vitro* の研究から得られた阻害濃度以上で得られてもそれは適切な評価項目とはならない。フェーズ II 試験のデザインでは例えば無憎悪

期間あるいは成長調節インデックスのような革新的な活性に関する評価項目を設定すべきである。転移性腎癌患者における Sorafenib の活性を示すために選択された無作為中断デザインは薬剤の病勢安定効果の評価が可能であり、感受性のある患者を同定可能な信頼できるアッセイがない場合には標的薬剤における初期の開発に特に適している。フェーズ III における試験デザインには、生物学的に活性を示す患者の選択基準および活性が予測可能な生物学的マーカーを含むべきである。患者は標的指向性を基に選択すべきであり、疾患指向性を基に選択すべきではない。興味のある問題は、最適な臨床試験を設定してこれらの化合物を評価することであり、非臨床の研究から示唆されているように可能ならば腫瘍の負担が軽い患者から構成したほうが望ましい。過去にさまざまな化学療法で治療されて従来の治療では抵抗性である腫瘍の負担が大きい患者では、既存の腫瘍を縮小させないで細胞増殖を抑制する標的薬剤による治療効果は低い。今後の大きな課題は VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤を細胞傷害性薬剤、ホルモン療法、放射線治療あるいは他の生物学的薬剤と組み合わせることにより、相乗的な抗腫瘍効果を目指して治療することである。

### 3-2. 進行性非小細胞肺癌の治療における Sorafenib および Sunitinib

進行性非小細胞肺癌の Sorafenib および Sunitinib による治療は化学療法との組み合わせ、他の標的治療との組み合わせ、単剤治療で将来発展する可能性がある。Sorafenib+化学療法対化学療法単独の二つ