

血管には拡張及び収縮した領域があり、構造上、それらは蛇行状に横に広がり不規則な形をしている。また異常な分岐及びブラインド様の末端をしている。内皮細胞の配置は異常であり、一つの位置に広い隙間で分かれているか近くでお互い積み重ねられている。内皮細胞は共通の内皮マーカーに対する反応性が消失している。同様に、壁細胞のパターン及び機能も異常である。腫瘍に関連した周皮細胞は異常なたん白質発現と形態を示す。興味深いことに、異常な周皮細胞は内皮細胞と弱く結合しており、高い血管透過性の原因となっている。

このような血管の異常により、腫瘍の灌流は一樣でなく腫瘍の間質内圧は高くなる<sup>42,43</sup>。高い間質内圧は腫瘍血管の透過性亢進の原因の一つともなる。通常、血管は血管内から外側へ液圧の勾配を維持することができるが、腫瘍ではこの勾配が消失して血管壁の外側と内側の圧力が同じになる。同様に、正常組織では、血管内の膠質浸透圧が外側に比べてはるかに高くなるが、腫瘍では血管の透過性亢進によりほとんど等しくなる。このような正常時とは逆の血管と腫瘍の間の勾配圧力の形成により、血管から腫瘍に対する高分子量治療薬のデリバリーが損なわれる。また、腫瘍の灌流が一樣でないことにより、化学療法剤だけでなく酸素、栄養物を含むすべての血液により運ばれる分子のデリバリーが損なわれる。腫瘍血管の障害及び先に述べた血管構造の異常により、腫瘍血管の透過性が亢進し腫瘍における血流が緩やかになる。その結果、低酸素とアシドーシスが起きる。低酸素は活性酸素のアペイラビリティを減少させ、薬物及び放射線療法に対する抵抗性が増加する。更に、遺伝子の不安定性が誘導され、血管新生及び転移に関与する遺伝子がアップレギュレートされる<sup>44,45</sup>。更に、腫瘍に侵入する免疫細胞の細胞傷害性効果が損なわれる。このようにして、病的な腫瘍血管系により細胞傷害性治療及び宿主の免疫細胞から腫瘍が防御される。

#### 4. 腫瘍における VEGF の発現

結腸直腸、肝細胞、肺、胸部、子宮内膜癌及び急性骨髄性白血病を含む多くの癌で VEGF 及びその受容体が過剰発現することがわかっているが<sup>46-49</sup>、その意義については十分に理解されていない。VEGF の発現は結腸直腸癌、乳癌、小細胞及び非小

細胞肺癌の患者におけるネガティブな予後因子であることが示されている<sup>50-53</sup>。他方、胃癌及び子宮内膜腺癌の患者における研究では VEGF 発現と予後に相関はみつかっていない<sup>54,55</sup>。

#### 5. 血管新生阻害剤

様々な種類の血管新生阻害剤が発見あるいは開発されており、非臨床試験においてその有効性が示されている。以下にその血管新生阻害剤の非臨床試験の結果及びその作用機構について紹介する。なお、その中の主なものについて血管新生における作用部位を Fig. 1 に示す。

##### 5.1 抗 VEGF 抗体

Kim らはマウス神経芽腫モデルにおける腫瘍の成長を抗 VEGF 中和抗体が完全に阻止することを初めて示した<sup>56</sup>。モノクローナル抗体 (2C3) はマウスにおける腫瘍異種移植に対して抗腫瘍活性を有する。2C3 は VEGFR1 ではなく VEGFR2 と VEGF の相互作用をブロックする。2C3 は、齧歯類モデルに異種移植された多くのヒト腫瘍セルラインにおいてその腫瘍の増殖を抑制する<sup>57</sup>。なお、その抑制効果は投与ルートあるいは腫瘍の位置に関係ない。アッセイした腫瘍型には横紋筋肉腫、グリア芽腫、平滑筋肉腫、結腸腺癌、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、卵巣、前立腺、乳腺のがんが含まれる。一方、セルラインを用いた *in vitro* の研究では 2C3 は腫瘍細胞の増殖には影響を示さないことから、腫瘍の抑制は血管新生の阻害を介していることが示唆された<sup>56</sup>。また、肝臓に転移性の直腸癌のマウスモデルの評価において、2C3 は肝臓に転移した癌の数を低下し大きさも小さくする<sup>58</sup>。Bevacizumab は組換えヒト化抗 VEGF 抗体であり、VEGF のすべてのアイソフォームに対して強い親和性を有する<sup>59</sup>。Bevacizumab は内皮細胞において増殖、血管の透過性、血管新生を含む VEGF により誘導される様々な作用を阻害する。Bevacizumab は数々の *in vivo* の腫瘍モデルにおいて腫瘍の成長を抑制し<sup>56,58,60,61</sup>、特定の化学療法剤と相乗性を示す<sup>60,62</sup>。

##### 5.2 VEGF-Trap

*In vivo* における半減期を延長しながら、高い親和性を維持するために要求される条件を満たすことにより、薬物学的な性質を顕著に高める非常に強い親和性の VEGF ブロッカーが作られた。VEGF-

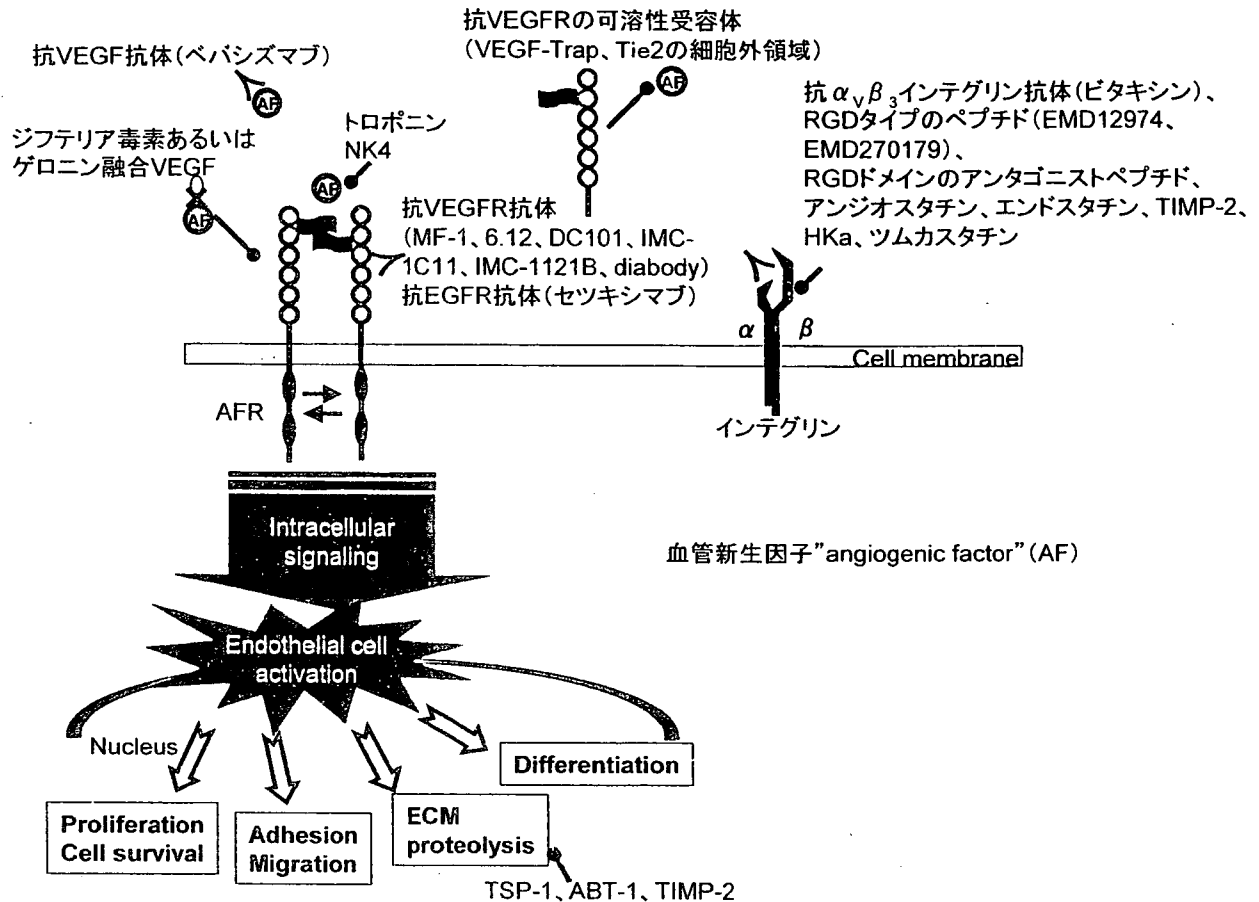


Fig. 1 血管新生阻害剤の作用部位

TrapはVEGFR1の誘導体であり、VEGFR1とVEGFR2両方の細胞外ドメインをIgGのFcフラグメントに融合したものである<sup>63)</sup>。したがって、ヒトにおける免疫原性の可能性は最小限に抑えられている。この分子はBevacizumabと同様に細胞表面受容体からVEGFを遮蔽するが、BevacizumabよりもVEGFに対する親和性が高らかに高い<sup>63,64)</sup>。VEGF-Trapはその高い親和性と*in vivo*における長い半減期から、最も強力に効果的なVEGFブロッカーの一つであり、マウス及びヒトVEGFに対する親和性はピコモルオーダーである<sup>63)</sup>。VEGF-Trapの投与によりマウスメラノーマ、ヒト横紋筋肉腫及びラットグリオーマを含む様々な腫瘍セルラインの増殖及び血管新生が顕著に阻害される<sup>63)</sup>。神経芽細胞腫の異種移植モデルにおいて、高投与量のVEGF-Trapで処理すると腫瘍の成長が阻害される<sup>65)</sup>。その場合、腫瘍にはほとんど血液が供給されておらず、最も強く阻害された腫瘍では基本的に血管がなかった。腫瘍が形成される際、糸球体から構

成される球状の構造が血管枝に形成され、血液を供給することにより腫瘍の形成を促進すると考えられている。高濃度のVEGF-Trapはこの球状構造をアポトーシスにより退行させるが、低濃度のVEGF-Trap及び抗VEGF抗体では起こらない。この知見からVEGF-Trapによる血管系の退行は選択的であることが示唆される。この腫瘍成長の阻害は同じ腫瘍の治療に効果的でもあるVEGFR2の中和抗体であるDC101よりも10倍低い投与量で得られる<sup>63)</sup>。

これら最初の知見はVEGF-Trapの効果をも他の腫瘍系で研究している多くの報告で確かめられた。VEGF-Trapはマウス異種移植モデルで神経芽腫の阻害に効果的であり、その効果はVEGFのモノクローナル抗体における治療効果よりも大きい<sup>65)</sup>。VEGF-Trapは既存の腫瘍血管系を縮小させ、その結果、定着した原発性腫瘍と転移性腫瘍は完全に縮小する<sup>66-70)</sup>。注目すべきことに、VEGFをブロックすると播種性の卵巣癌における血管の劇的な再

構成、腹水の蓄積の阻止がおき、播種性の癌の増殖が抑制される<sup>67)</sup>。このような結果から、VEGFの強力なブロックは転移性の微小残存癌病変だけでなく巨大な癌の患者の治療に効果的であることも示唆された<sup>66)</sup>。

### 5.3 可溶性 VEGF 及び Angiopoietin-1 受容体

先に述べた VEGF-Trap と基本的に同様な戦略が他にも行われている。EGFR1, EGFR2, Angiopoietin-1 の受容体である Tie-2 の細胞外領域をラット皮膚の腫瘍ウインドーチャンバーで評価すると腫瘍細胞のコンディション培地により誘導される角膜の血管新生が強く抑制され、乳腺腫瘍の増殖及び血管新生が減少した<sup>71,72)</sup>。なお、EGFR2 の細胞外領域は *in vitro* において高い親和性で VEGF に結合し、濃度依存的に受容体の活性化をブロックし、VEGF による増殖と遊走の誘導を阻害する。

### 5.4 VEGFR 抗体

VEGFR1 を標的とする抗体である MF-1 及び 6.12 は、あらかじめ生着した異種移植リンパ腫の増殖を抑制する<sup>73)</sup>。bFGF あるいは VEGF に富むマトリゲルプラグあるいはアルギニンに封入された腫瘍細胞を移植したマウスにおいて、VEGFR2 に特異的な抗体 (DC 101) は血管新生を減少させた<sup>74)</sup>。また、同じ研究において DC 101 で処置後除去した腫瘍には血流が著しく低下していることから、血管新生及び血管の透過性が低下していることが示された。また、抗 VEGFR1 と抗 VEGFR2 抗体 (6.12 及び DC 101) を併用すると単独と比較して異種移植した腫瘍の増殖が大きく阻害される<sup>73)</sup>。この結果から二つの VEGFR により開始される固有の血管新生促進シグナルがあることを示唆された。

ヒト化抗 VEGFR2 抗体である IMC-1C11 は内皮細胞表面の VEGFR2 細胞外ドメインに特異的に結合し、VEGF との相互作用をブロックし、細胞内チロシンキナーゼの活性化を阻止する<sup>75)</sup>。IMC-1C11 は *in vitro* において VEGF により促進されるヒト内皮細胞の増殖及び VEGFR2 陽性の白血病細胞の遊走を阻害する。 *In vivo* で投与した場合、これらの抗体は VEGFR2 陽性ヒト白血病細胞を接種した NOD-SCID マウスの生存率を有意に延長する。IMC-1121B は第二世代の医薬品として作成された VEGFR2 を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体であり、VEGFR2 に高親和性で結合して VEGF

との相互作用を効果的にブロックする。IMC-1121B は VEGF により促進される VEGFR の活性化、内皮細胞の遊走及び増殖も抑制する<sup>76,77)</sup>。

VEGFR2 に特異的な IMC-1121B 及び EGFR3 に特異的な hF4-3C5 の可変領域遺伝子を用いて二重特異性抗体である diabody が構築されている<sup>78)</sup>。Diabody は VEGFR2 及び VEGFR3 両方に対して濃度依存的に結合し、これら受容体と VEGF の相互作用をブロックする。 *In vitro* のアッセイにおいて、diabody は VEGF により促進される内皮細胞の遊走、内皮細胞の受容体と p42/p44 MAP キナーゼの活性化を中和する。これらの結果から、VEGFR2 と VEGFR3 両方の二重ブロックが効果的な癌治療のより有力なアプローチとなることが示唆された。

その他にも異なった VEGF 受容体に対して作成されたモノクローナル抗体が免疫不全マウスにおいて腫瘍の血管新生及びヒト腫瘍の成長を抑制する<sup>79-82)</sup>。

### 5.5 毒素を VEGF あるいはその受容体に結合したキメラ分子

毒素を VEGF あるいはその受容体に結合したキメラ分子の開発に取り組み試みがいくつかなされている。標的毒素は組換え法により VEGF165 あるいは VEGF121 をジフテリア毒素に融合することにより開発され、血管平滑筋細胞及び増殖している内皮細胞に対して極めて強い毒性を示すことが明らかになっている。この融合たん白質は CAM アッセイにおいて bFGF による新しい血管の増殖の誘導を完全に阻害する。更に、この融合毒素はマウスにおけるカポジ肉腫腫瘍の成長を顕著に後退させる<sup>83)</sup>。毒素ゲロニンを連結させた VEGF121 を含む融合たん白質が細胞の増殖及びたん白質合成に及ぼす作用を検討した結果、その抑制作用は VEGFR1 及び VEGFR2 を過剰発現して増殖している内皮細胞と比べると HUVEC のほうが高い。VEGFR1 及び VEGFR2 を発現していない血管平滑筋細胞ではこのたん白質による抑制作用はみられない。ヒトメラノーマ及びヒト前立腺異種移植を融合たん白質で処理すると、腫瘍の容積が低下し、腫瘍床の赤血球細胞が溢出した腫瘍血管に対して血栓障害を起こす<sup>84)</sup>。これらの基礎的研究は血管新生が関与する各種の疾患に対して融合たん白質が治療薬として有望である可能性を示しているが、抗体の産生と非標的に対す

る毒性作用を発現する可能性が問題となる。今後、免疫原性の少ない抗毒素の開発により、繰り返し投与、治療効果の改善が可能になると思われる<sup>85)</sup>。

### 5.6 Angiostatin

AngiostatinはPlasminogenの38 kDaの断片であり、マウス腫瘍モデルで血管新生を阻害する<sup>86)</sup>。Angiostatinは内皮細胞の増殖阻害及びアポトーシスの増加を介して腫瘍を休眠させる<sup>87)</sup>。Angiostatinはマウスにおいて抗腫瘍及び抗血管新生の機能を有しており、これらの作用発現はアポトーシスの誘導を介している<sup>88,89)</sup>。Angiostatinは“chorioallantoic membrane” (CAM) 漿尿膜アッセイにおける胎児の血管新生の阻害においても効果的である<sup>90)</sup>。

Angiostatinの抗血管新生作用は、内皮細胞における受容体の候補であるATP合成酵素、アンジオモチン、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンとの相互作用を介している<sup>91-94)</sup>。Angiostatinは内皮細胞の細胞周期のG2/M移行を抑制していることを示唆する研究もある<sup>95)</sup>。Angiostatinはc-metに対する結合においてHGFと競合することによりHGF/c-metのシグナリングをブロックする<sup>96)</sup>。

### 5.7 Endostatin

Endostatinはエラスターゼ及び他のプロテアーゼ的作用によるコラーゲン XVIII のC末端における20 kDaの断片であり、強力な血管新生の阻害剤である。

Endostatinは内皮細胞の増殖、遊走を特異的に阻害し、Bcl-2及びBcl-XLのダウンレギュレーションにより内皮細胞のアポトーシスを誘導する<sup>97-99)</sup>。Endostatinはヒト臍静脈内皮細胞のVEGFにより誘導される遊走を阻害する<sup>100)</sup>。EndostatinはVEGFR2と直接的に相互作用し、VEGFによるVEGFR2シグナルの促進を妨害する<sup>101)</sup>。

組換えEndostatinは腫瘍細胞のアポトーシスの増加及び血管新生の低下を介して多数の種類の腫瘍の成長を劇的に阻害する<sup>97,102)</sup>。そして、Endostatinの繰り返し投与により、腫瘍の成長が投与期間内で阻害され、その後腫瘍は寛解に入る<sup>103)</sup>。この結果から、Endostatinは薬剤耐性を誘導しない効果的な抗血管新生癌治療薬になる可能性が示唆された。

Endostatinの主要な活性の一つは内皮細胞の遊

走の阻害作用である<sup>104)</sup>。これに関連し、Endostatinは内皮細胞の運動性に重要であるmatrix metallo-protease-2 (MMP-2) 前駆体の活性化、MMP-2及びMT 1-MMPの触媒活性も阻害する<sup>105,106)</sup>。

転写プロファイリング実験と組み合わせた*in vitro*の内皮細胞アッセイにおいて、Endostatinは細胞の遊走に関連したc-myc及び他の遺伝子発現を抑制することにより内皮細胞の遊走を阻害する<sup>98,107)</sup>。

EndostatinはVEGF発現及びその活性をネガティブに調節することにより内皮細胞の遊走も阻害する。*In vitro*のマウス大動脈リングアッセイ及び*in vivo*のマウス腫瘍モデルにおいて、EndostatinはVEGF mRNA及びたん白質を顕著にダウンレギュレーションする<sup>107)</sup>。EndostatinはVEGFR2と直接的に相互作用し<sup>101)</sup>、VEGFによる走化性の促進をブロックする<sup>108)</sup>。

マウス循環内皮細胞におけるVEGF及びEndostatinの効果も解析されている<sup>109)</sup>。アデノウイルスを用いてVEGFを発現させたマウスでは内皮細胞の数が上昇し、その上昇は組換えEndostatinにより低下する。また、Endostatinはマウスにおいて内皮細胞のアポトーシスを増加させる<sup>97,109)</sup>。Endostatinは*in vitro*において内皮細胞の増殖、遊走及びコラーゲンに対する接着を阻害する<sup>110,111)</sup>。これらの知見を総合的に考えると、Endostatinは*in vivo*において内皮細胞に直接作用することによりアポトーシスを誘導し殺細胞効果を有することが示唆された。

Endostatinはヘパリン結合たん白質であり、抗血管新生活性はヘパリン結合能を介している。Endostatin内のヘパリン結合モチーフが、Endostatinによる*in vitro*のVEGFあるいはbFGFによる内皮細胞遊走促進の阻害及び*in vivo*のCAMアッセイにおけるVEGFあるいはbFGFによる血管新生のブロックに関与する<sup>112)</sup>。

細胞表面におけるVEGFR2以外に、Endostatinの内皮細胞表面受容体の可能性がある分子として $\alpha_5\beta_1$ インテグリン<sup>113)</sup>及びヘパリン硫酸プロテオグリカンであるグリピカン-1及び-4<sup>114)</sup>が同定されている。

### 5.8 Thrombospondin-1

Thrombospondin-1 (TSP-1) は最初に同定され

た内在性の血管新生阻害剤である<sup>115-117</sup>。TSP-1は繊維芽細胞及び内皮細胞を含む様々な種類の細胞により産生される420 kDaのホモ三量体の分泌性糖たん白質であり、細胞表面あるいは細胞外マトリックスに結合する<sup>118</sup>。

TSP-1は*in vivo*だけでなく*in vitro*における強力な血管新生の阻害剤である。TSP-1あるいはTSP-1フラグメントは、*in vitro*における増殖、遊走、内皮細胞に対する接着をブロックし<sup>119-122</sup>、内皮細胞のアポトーシスを誘導する<sup>123,124</sup>。これら内皮細胞におけるTSP-1の作用は、TSP-1のCD36<sup>125,126</sup>あるいは $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_3\beta_1$ インテグリン<sup>127,128</sup>に対する結合あるいはインテグリン結合たん白質(IAP)との複合体形成<sup>129,130</sup>を介している。TSP-1のシグナル伝達系には細胞質のチロシンキナーゼp-59fynの動員及びp-59fyn依存的でありp38-MAPKの活性化が含まれる。p38MAPKがいったん活性化されると、カスパーゼ-3の活性化が導かれ、最終的に内皮細胞のアポトーシスが起きる<sup>123</sup>。TSP-1のアポトーシス効果は活性化された内皮細胞に限定され、休止期の血管では起きない。

*In vivo*の腫瘍モデルのデータからも、TSP-1が血管新生及びその後の腫瘍の成長を阻害するという証拠が得られている。TSP-1不全マウスをp53欠損マウスと交配させて作成したダブルノックアウトマウスにおけるメラノーマ腫瘍の増殖速度はp53単独欠損に比べて2倍高い<sup>131</sup>。マウスにおいてTSP-1遺伝子を乳腺特異的にノックダウンすると、VEGF/VEGFR2相互作用の増加により乳癌の増殖速度及び血管が過剰増殖すると共に腫瘍の出現が増加する。興味深いことに、血管新生において内皮細胞の遊走及び腫瘍の浸潤に関与する活性化MMP、亜鉛依存性プロテアーゼレベルの上昇がこれらの動物で観察される。TSP-1は*in vitro*においてMMP-9前駆体から活性型MMP-9の産生を阻止する<sup>132</sup>。また、MMP-9はVEGFのようなヘパリン結合性増殖因子を細胞外マトリックスから遊離する<sup>133</sup>。以上の結果から、TSP-1による抗血管新生の機構には、内皮細胞の遊走、増殖、接着の阻害、MMP-9活性化の抑制、次に細胞外マトリックスに保存されている血管新生促進因子の遊離の阻止が含まれることが示された。

ABT-1はTSP-1のタイプ-1リピートから由来

するフラグメントを模倣して作成された7個のペプチドの非ペプチド類似化合物であり、TSP-1と同様な抗血管新生活性及び抗腫瘍活性を有する<sup>134</sup>。

### 5.9 Tumstatin

TumstatinはMMP-9によりコラーゲンIVの $\alpha_3$ 鎖から遊離される232個のアミノ酸からなるペプチドであり、抗血管新生及びアポトーシス促進のメディエーターである<sup>135</sup>。MMP-9を欠損するマウスはTumstatinの血漿レベルが低く腫瘍の成長速度が増加する<sup>136</sup>。Tumstatinは $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合し、focal adhesion kinase/PI3K/Akt/mTOR系の活性化を抑制し、内皮細胞のDNA合成がストップする<sup>137,138</sup>。

### 5.10 Troponin I

Troponin I (Tn I)は*in vitro*においてbFGF及びVEGFによる内皮細胞の増殖促進を阻害すると共に、*in vivo*の鶏絨毛尿膜アッセイにおける胎児の血管新生及びマウス角膜のポケットアッセイにおけるbFGFによる血管新生の誘導を阻害する<sup>139</sup>。Tn Iは内皮細胞においてbFGFの受容体に結合しbFGFと競合することにより、bFGFによる血管新生の誘導を阻害する<sup>140</sup>。Tn Iの30アミノ酸ペプチドはVEGFによる内皮細胞の増殖及び管腔形成の促進そして膵臓癌セルラインCAPAN-1におけるVEGF発現も阻害し、Tn Iの30アミノ酸ペプチドで処理したCAPAN-1をマウスの脾臓に投与すると肝臓に転移した癌細胞の数が減少する<sup>141</sup>。

### 5.11 TIMP-2/Loop 6

細胞外マトリックス及び基底膜の分解は血管新生における最初のステップの一つであり、MMPは細胞外マトリックスの再構成に重要な役割を果たしている。MMPは金属依存性のエンドプロテアーゼのファミリーであり、腫瘍の転移、進行及び血管新生において重要な役割を果たしている<sup>133,142-145</sup>。また、多くの異なったヒト腫瘍でMMP-2の発現が増加する<sup>146</sup>。

Mosesiらは*in vivo*においてMMP活性のtissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)による阻害により血管新生が阻害されることを最初に示した<sup>147,148</sup>。その後、この知見は多くの研究者により確かめられ、MMP活性が血管新生の達成に役割を果たしていることが示された。

TIMPはMMPの重要な内在性のネガティブ調

節因子である。最近、TIMPファミリーメンバーとして、TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4の4種類が同定された。これらすべてのTIMPがMMP活性を阻害し、MMPを介した内皮細胞及び腫瘍細胞の遊走の阻止により、血管新生を抑制する<sup>149</sup>。しかし、TIMP-1が内皮細胞及び腫瘍細胞を含む多くのタイプの細胞の増殖を促進するのに対し<sup>150,151</sup>、TIMP-2は内皮細胞の増殖を抑制する<sup>152</sup>。したがって、TIMP-2はそのMMP阻害活性に加えて内皮細胞の増殖及び遊走を阻害することにより血管新生を抑制する。

TIMP-2の抗増殖活性は細胞における $\beta_1$ インテグリンの発現に依存しており<sup>153</sup>、 $\alpha_3\beta_1$ インテグリンが内皮細胞における機能的なTIMP-2受容体である<sup>154</sup>。

抗血管新生活活性に關与するTIMP-2の領域を明らかにすることを目的とした構造活性相関に関する研究が行われている。その結果以下のことが明らかになった。TIMP-2のN末端ドメイン（T2N）がMMP阻害活性を有する<sup>155-157</sup>。In vitroの内皮細胞増殖アッセイ、CAMアッセイ、マウス角膜ポケットアッセイにおいてMMP阻害活性を欠損しているTIMP-2のC末端ドメイン（T2C）が抗増殖活性を有する<sup>157</sup>。また、T2Cドメインの抗増殖、抗血管新生領域はTIMP-2分子のC末端領域のLoop 6に位置する<sup>157</sup>。

Loop 6はin vitroにおいて内皮細胞増殖の強力な阻害剤であり、CAM及び角膜ポケットアッセイにおいてin vivoの血管新生を阻害する<sup>157</sup>。したがって、TIMP-2にはT2NにおけるMMP阻害活性及びT2Cにおける抗増殖活性というお互いに無関係な二つの抗血管新生活活性が含まれる。更に、Loop 6はT2Cの抗増殖活性に關与している新規の低分子量血管新生阻害剤である。

### 5.12 MMP

MMPが血管新生を促進することは前の章で述べたが、MMPの活性の中には腫瘍の成長及び進行に対して防御的な機能がある。これまで非特異的なMMP阻害剤を用いた抗血管新生療法の臨床試験では期待はずれの結果が得られているが、この結果はMMPが血管新生の促進及び抑制の両方に働くという事実から説明できるかもしれない<sup>145,149,158-160</sup>。

MMPは大きなたん白質分子を切断し、Angio-

statin<sup>158</sup>及びEndostatin<sup>161</sup>のような内在性血管新生阻害剤を生成する。MMP-2はFGFR1から細胞外ドメインを遊離させ、bFGFシグナリングの阻害剤として作用する活性型可溶性受容体を産生する<sup>162</sup>。MMP活性は内皮細胞の増殖に対し抑制作用を有するTNF- $\alpha$ <sup>163</sup>の活性型への変換にも必要である<sup>164</sup>。

MMP-2分子それ自体は触媒ドメインとは無関係な他の抗血管新生活活性を有している。MMP-2のC末端にあるhemopexin様（PEX）ドメインは内皮細胞表面において活性型MMP-2と $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの相互作用をブロックする<sup>165</sup>。 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンと活性型MMP-2の相互作用は血管新生において内皮細胞に対するMMP-2の活性発現に必要かもしれない<sup>166</sup>。したがって、PEXドメインはMMP-2活性の阻害剤として作用する可能性がある<sup>165</sup>。

### 5.13 EGFR に対する抗体

EGFあるいはその受容体の過剰発現は細胞増殖、アポトーシス、転移のような腫瘍の進行に必須のプロセス及び抗腫瘍薬剤に対する抵抗性において主要な役割を果たしている。更に、いくつかの実験的知見から、EGFによるVEGFの産生促進により血管新生が促進される可能性が示唆されている<sup>167</sup>。ヒト化モノクローナル抗体であるCetuximab（IMC-225）はEGFR（HER1）の細胞外ドメインに対して結合してEGFの結合を競合的に阻害し、EGFRの二量体化及びインターナリゼーションを誘導し、EGFのシグナリングを阻止する<sup>168,169</sup>。EGFRのその後のインターナリゼーションは、サイクリン依存性キナーゼインヒビター p27<sup>KIP1</sup>の増加によりG1における細胞周期の停止も導き<sup>170</sup>、Bax及びCaspase-8のようなアポトーシス促進因子のアップレギュレーション及び誘導を介して細胞のアポトーシスを開始する<sup>171</sup>。

ヌードマウスに対して同所性あるいは皮下で成長させたヒト癌異種移植を用いた非臨床試験で、Cetuximabは腫瘍の増殖を抑制し、マウスの生存率を増加し、腫瘍により誘導される血管新生を抑制する<sup>167</sup>。Cetuximabは細胞培養及び動物モデルにおいてVEGFの産生を抑制し、腫瘍微小血管密度を低下させ、場合によっては腫瘍の退行を引き起こす<sup>172,173</sup>。これらの結果は、CetuximabとVEGF

あるいは VEGF 受容体の機能を阻害するアプローチを併用した治療戦略が有効となる可能性を示唆している。

#### 5.14 内皮細胞の接着を阻害する薬剤

他の抗血管新生療法の戦略の一つは内皮細胞が遊走する際に内皮細胞の接着相互作用を阻害することである。インテグリンは  $\alpha$  及び  $\beta$  サブユニットから構成されるヘテロダイマーの膜貫通たん白質であり、血管新生において細胞外マトリックスに対する接着を介して内皮細胞の運動性、分化及び増殖をコントロールする。 $\alpha_v\beta_3$  インテグリンはアルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (RGD) のペプチドモチーフを含む細胞外マトリックス成分の受容体であり、休止期の内皮細胞及び他の細胞には存在せず、活性化された内皮細胞の細胞表面にのみ存在することから、抗血管新生療法の有力な標的である。RGD ドメインのアンタゴニストである数種類のペプチド及び  $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに対して作成されたモノクローナル抗体 (LM609) は CAM における進行中の血管新生を破壊し、CAM に移植した組織学的に異なる腫瘍の急速な退行を導く<sup>174)</sup>。 $\alpha_v\beta_3$  インテグリン陰性のヒト乳癌腫瘍細胞を含むヒト皮膚を移植した SCID マウス/ヒトキメラモデルに LM609 を静脈内投与すると、腫瘍の増殖が阻止されるかあるいはヒト皮膚の微小環境における腫瘍細胞の増殖が顕著に低下する<sup>23)</sup>。これら LM609 で処置した腫瘍ではヒト血管が顕著に少なく、腫瘍の浸潤も低い。なお、 $\alpha_5\beta_1$  インテグリンをブロックする抗体でも同様な結果が得られている<sup>175)</sup>。Vitaxin は LM609 のヒト化抗体であり、発芽している血管に選択的に結合し、いくつかの動物モデルで腫瘍の増殖を抑制する<sup>23,176)</sup>。なお、 $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  をブロックする抗体との併用はコラーゲン I 及び IV, ラミニン I に対する内皮細胞の接着を阻止し *in vivo* において VEGF による血管新生を阻害し、既存の血管には全く影響を与えない<sup>177)</sup>。

$\alpha_v\beta_3$  インテグリン受容体をブロックする他の方法は RGD タイプのペプチドを用いることである。このペプチドは抗体と比べれば作成が容易であり、プロテアーゼに対する抵抗性が高く免疫原性が低いといった利点がある。このようなペプチドとして環状ペプチド EMD12974 (cilengitide, RGDf-NmeVal) 及び EMD270179 (RGDf-ACHA) があ

る。EMD12974 はメラノーマ腫瘍において単独薬剤として有効性を示す<sup>178)</sup>。

#### 5.15 NK4

NK4 は四つのクリングドメインを有する HGF の分子内フラグメントであり、HGFR に対して HGF と競合する HGFR シグナリングのアンタゴニストである。NK4 はヒト臍帯静脈内皮細胞において HGF による管腔形成の誘導を阻害する<sup>179)</sup>。

#### 5.16 Kallikrein-Kinin 系を標的とする

Kallikrein による高分子量 Kininogen (HK) の切断により、切断 Kininogen (HKa) 及び BK ペプチドが遊離される。HKa は分解によりドメインの露出を含むコンホメーション変化が起こり、HK ではみられない抗血管新生作用を示す<sup>180)</sup>。特に HKa のドメイン 5 領域はインテグリンを介した接着を破壊し、細胞のアポトーシスを促進する。培養内皮細胞において、VEGF, HGF, PDGF により誘導される増殖を HKa はブロックし、*in vivo* において FGF-2 による新血管形成の誘導を阻害する<sup>181,182)</sup>。

逆に、BK を介したシグナリングの阻害は抗癌治療において臨床上有望である。BK は血管新生を促進するペプチドであり、その受容体は多くの癌細胞で発現する。BK 前駆体である Kininogen を標的とするモノクローナル抗体 (C11C1) は *in vitro* における血管新生を阻害する。また、CAM アッセイで FGF-2 あるいは VEGF による新血管形成の誘導をブロックし、関節炎の動物モデルにおいて治療効果を示す<sup>183,184)</sup>。更に、抗癌治療における BK アンタゴニストであるペプチドの使用が広く研究されている<sup>185)</sup>。なお、BK の受容体は血管系及び内皮細胞でも発現する<sup>186,187)</sup>。

#### 5.17 Vasohibin

Vasohibin は VEGF により刺激した内皮細胞において誘導される遺伝子として最近発見された。その遺伝子は腫瘍の血管新生を阻害する分泌たん白質をコードしており、血管新生のネガティブフィードバック調節因子として期待されるいくつかの特徴を有しているように思われる<sup>188)</sup>。Vasohibin の作用機構は不明であり、増殖因子受容体に対してアンタゴニストとしては作用しない。

#### 5.18 Aplidine

Aplidine はペプチドであり、白血病細胞である MOLT-4 において VEGF の分泌を抑制してオート

クラインによる VEGF の作用を低下させることにより、増殖を阻害すると共にアポトーシスを誘導する<sup>189)</sup>。Aplidine は CAM アッセイにおいて VEGF 及び FGF-2 による血管新生の誘導を抑制する<sup>190)</sup>。

## 6. 臨床研究

### 6.1 Bevacizumab

Bevacizumab を組み入れたフェーズ I 試験が 2001 年に公表された<sup>191)</sup>。この試験で、Bevacizumab は単独あるいは Doxorubicin, Carboplatin + Paclitaxel, Fluorouracil (5-FU) + Leucovorin (LV) との併用で投与された。登録された 25 人の患者に対して Bevacizumab が単独で 0, 28, 35, 42 日に投与され、10 mg/kg までの投与量でグレード 3 あるいは 4 の有害事象は報告されなかった。評価が可能な 23 人の患者の中で、12 人は臨床試験の期間 (70 日) 症状が安定であることが報告された。

化学療法剤 (Doxorubicin, Carboplatin + Paclitaxel 5-FU + LV) と併用した Bevacizumab の臨床試験では、全ての治療群において Bevacizumab の投与量は 8 週間 3 mg/kg/週に設定された。登録された 12 人の患者 (それぞれの化学療法剤の治療計画で 4 名) のうち、1 人でグレード 3 の下痢 (5-FU/LV との併用)、2 人でグレード 3 白血球減少 (Carboplatin/Paclitaxel との併用) が起こった<sup>192)</sup>。なお、これらの毒性発現は Bevacizumab によるものとは考えられなかった。それぞれの治療群の 1 人 (全部で 3 人の患者) で抗腫瘍奏効性が示された。これらの患者はそれぞれ 20, 36, 40 週引き続いて治療を受け、遅発性あるいは蓄積の毒性の報告はなかった。これらフェーズ I の結果に基づき、Bevacizumab は無作為臨床試験が続けられた。なお、主な臨床試験の結果をまとめたものを Table 1 に示す。

### 6.2 結腸直腸癌における Bevacizumab

VEGF の発現は結腸癌の血管新生及び増殖の予測因子そしてリンパ節転移陰性の結腸癌から離れた場所における再発の予後因子となることが示されている<sup>193,194)</sup>。更に、先に示したように非臨床試験で良好な結果が得られたことから、結腸直腸癌における Bevacizumab の有効性を調べる多くの臨床研究が行われるようになった。フェーズ II の無作為臨床試験が転移性結腸直腸癌の患者の治療において 5-

FU/LV 単独と Bevacizumab + 5-FU/LV の比較が開始された<sup>195)</sup>。この試験においては過去に治療を受けていない転移性結腸直腸癌の患者全 104 名に対して無作為に次のうちの一つの治療がなされた。

1. Rosewell Park レジメンに従い、8 週間のうち 6 週間で週 1 回 5-FU/LV (LV 500 mg/m<sup>2</sup> 2 時間静脈内注射, LV 注射開始 1 時間後静脈内ボラスとして 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> 投与) (コントロール治療群)

2. 5 mg/kg の投与量で 2 週間ごとに 5-FU/LV + Bevacizumab 投与

3. 10 mg/kg の投与量で 2 週間ごとに 5-FU/LV + Bevacizumab 投与

5-FU/LV 単独 (コントロール治療群) の投与を受け、病態が進行した患者はクロスオーバーして Bevacizumab 単独 (2 週間ごとに 10 mg/kg) の投与が許された。

1 番目の有効性のエンドポイントは増殖抑制期間及び腫瘍の奏効率、2 番目は全生存期間及び奏効期間が含まれた。このフェーズ II 試験において、増殖抑制期間はコントロール治療群 (5-FU/LV) で 5.2 箇月、Bevacizumab 5 mg/kg 治療群で 9.0 箇月 (5-FU/LV と比較して  $p=0.005$  で有意)、Bevacizumab 10 mg/kg 治療群で 7.2 箇月 (5-FU/LV と比較して  $p=0.217$  で有意) であった。奏効率はコントロール治療群で 17%、Bevacizumab 5 mg/kg 治療群で 40% ( $p=0.029$ )、Bevacizumab 10 mg/kg 治療群で 24% ( $p=0.434$ ) であった。生存期間の中央値はコントロール治療群で 13.8 箇月、Bevacizumab 5 mg/kg 治療群で 21.5 箇月 ( $p=0.137$ )、Bevacizumab 10 mg/kg 治療群で 161.1 箇月 ( $p=0.582$ ) であった。病態が進行した患者のうち、61% がクロスオーバー治療を受けた。病気の進行以外の原因で死亡した 3 人の患者は、1 人 (コントロールグループ) が粘膜炎/下痢/好中球減少、1 人 (Bevacizumab 5 mg/kg 治療群) が呼吸困難、1 人 (Bevacizumab 10 mg/kg 治療群) が肺塞栓症であった。Bevacizumab の患者でみられた有害事象には血栓症の割合の増加 (Bevacizumab 5 mg/kg 治療群で九つの事象、Bevacizumab 10 mg/kg 治療群で四つの事象、コントロール治療群で三つの事象)、鼻血 (Bevacizumab 5 mg/kg 治療群で 46%、Bevacizumab 10 mg/kg 治療群で 53%、コントロ



ール治療群で11%)があった。コントロール投与患者に比べてBevacizumab投与患者においてたん白尿が多少高いことも指摘された。これらの結果から、5-FU/LV単独に比べて5-FU/LV/Bevacizumabを併用した患者において奏功率の増加、増殖抑制期間の延長、生存率の増加が確認された。

フェーズIIに続いて塩酸イリノテカン Irinotecan, 5-FU, LV (IFL) に対してIFL及びBevacizumabを含む投与計画を比較するフェーズIII臨床試験が行われた<sup>11,196)</sup>。この試験には登録された923人の患者が、三つの治療群 (IFL, IFL+Bevacizumab, 5-FU/LV+Bevacizumab) のうちの一つに無作為に割り振られた。最初300人の患者が無作為に割り振られた後、IFL+Bevacizumabの安全性を評価する暫定的な安全性分析が行われた。IFL (Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, LV 20 mg/m<sup>2</sup>) が6週間のレジメンのうち4週間毎週投与された。これに対して2週間ごとにプラセボあるいはBevacizumab (5 mg/kg) が併用された。5-FU/LV/Bevacizumab治療群はRosewell Parkレジメンに従い、5-FU/LVを2週間おきにBevacizumab (5 mg/kg) と併用した。

313人の患者が無作為に割り振られた後、5-FU/LV/Bevacizumab投薬計画が中止され、IFLを含む治療群としてその患者に対して臨床試験が続けられた。無作為に割り振られた患者923人のうち、402人がIFL/Bevacizumab, 411人がIFL/プラセボの治療を受けた。最初のエンドポイントとして全生存率が測定された。1番目のエンドポイントには無憎悪生存率、多角的な奏功率、奏功期間、生活の質が含まれた。IFL/Bevacizumab治療群及びIFL/プラセボにおける全生存期間は、それぞれ20.3箇月及び15.6箇月であった ( $p < 0.001$ )。第二選択治療薬としてOxaliplatinを受けた少数のサブグループのレトロスペクティブ分析の結果、全生存期間はIFL/プラセボ治療を受けた患者で22.2箇月であったの対して、IFL/Bevacizumab治療を受けた患者では25.1箇月に増加した。無憎悪生存率はIFL/プラセボを受けた患者で6.2箇月であったの対して、IFL/Bevacizumab治療を受けた患者では10.6箇月であった ( $p < 0.001$ )。奏功率はIFL/Bevacizumab及びIFL/プラセボで、それぞれ34.8%対44.8% ( $p = 0.004$ )、奏功期間は7.1箇月対10.4箇月

( $p = 0.001$ )であった。Bevacizumabの使用に関連した毒性には、グレード3の高血圧、グレード3及び4の白血球減少及び下痢の増加が含まれた。注目すべきことに、IFL/Bevacizumabの治療を受けた6人の患者 (1.5%) で胃腸せん孔が起きた。入院、治療の中断、60日における死亡率に関連する多くの有害事象の数は治療グループ間で統計的に有意な差はなかった。

この試験の結果に基づき、転移性結腸直腸癌の患者の一次治療として5-FUを用いる化学療法と併用したレジメンとしてBevacizumabが2004年2月FDAにより承認された。

先に示した最近のフェーズII及びIII試験の結果と高齢あるいは一般状態不良の結腸直腸癌患者における追加のフェーズII試験<sup>197)</sup>を組み合わせると、平均生存期間はIFLあるいは5-FU/LV単独治療の患者で14.6箇月であるのに対し、5-FU/LV及びBevacizumab (5 mg/kg) で治療した患者では17.9箇月であった ( $p = 0.008$ )<sup>198)</sup>。患者の奏功率はIFLあるいは5-FU/LV単独治療の患者で24.5%であるのに対し、5-FU/LV及びBevacizumab (5 mg/kg) で治療した患者では34.1%であった ( $p = 0.019$ )。

Bevacizumabを用いた結腸直腸癌の臨床試験は更に続いている。転移性結腸直腸癌における奏功率及び奏功期間は、FOLFOXレジメン (5-FU/LV+Oxaliplatin) が5-FU/LV静注単独及びIFLレジメンよりも優れていることが示された<sup>199,200)</sup>。米国東海岸癌臨床試験グループのE3220試験は、過去に転移性結腸直腸癌の治療を受けた患者について、FOLFOX-4レジメン単独とFOLFOX-4+Bevacizumabを2週間ごとに10 mg/kgで比較した無作為フェーズIII試験である<sup>201)</sup>。全部で829人の患者がこの研究に登録された。最初、患者はBevacizumab単独から構成される三つの治療群に無作為に割り振られたが、暫定的な分析によるとこの治療群では他の二つよりも臨床効果が低下することを示されたため中止された。その後の試験結果では、平均生存率はFOLFOX-4+Bevacizumab治療を受けた患者で12.9箇月であり、FOLFOX単独治療を受けた患者では10.8箇月であった ( $p = 0.0018$ )。多角的な奏功率は、FOLFOX-4+Bevacizumabを受けた患者では21.8%であり、FOLFOX単独治療

Table 1 Bevacizumabを用いた癌の臨床試験

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
BV BV+Doxorubicin BV+Carboplatin+Paclitaxol BV+5-FU+LV	I	未治療	結腸直腸癌	グレード4の毒性無し, 評価可能な患者23人のうち12人でBV単独で病勢の安定	191
5-FU+LV 5-FU+LV+BV	II	未治療	結腸直腸癌	21.5 箇月対 13.8 箇月(生存期間の中央値), 40%対 17% (奏功率), BVが有効	195
IFL IFL+BV 5-FU+LV+BV	III	未治療	結腸直腸癌	20.3 箇月対 15.6 箇月(生存期間の中央値), 10.6 箇月対 6.2 箇月(無増悪期間の中央値), 40%対 17% (奏功率), BVが有効	11, 196
FOLFOX-4 FOLFOX-4+BV	III	治療歴あり	結腸直腸癌	12.9 箇月対 10.8 箇月(生存期間の中央値), BVが有効	201
フラセボ BV	II	IL-2により治療ありあるいはIL-2禁忌は不明	腎細胞癌	4.8 箇月対 2.5 箇月(無増悪期間の中央値); BVが有効	10
BV+Erlotinib	II	不明	腎細胞癌	59人のうち15人(客観的な奏功), 14人(部分寛解), 1人(完全寛解), 36人(病勢の安定)	209
BV	II	治療歴あり	乳癌	75人のうち7人(客観的な奏功), 5箇月(奏功の継続期間の中央値), 17% (154日における病勢の安定), 7% (1年における病勢の安定)	8
Cepecitabine Cepecitabine+BV 5-FU/LV+BV	III III II	治療歴あり	乳癌	19.8%対 9.1% (全奏功率), BVが有効	215
	II	治療歴あり	結腸直腸癌	4% (客観的な奏功率), 3.5 箇月(無増悪生存期間の中央値), 9.0 箇月(全生存期間の中央値)	204

ベバシズマブ “Bebacizumab” (BV)

Table 1 続き

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
Paclitaxel Paclitaxel+BV	III	未治療	乳癌	13.3 箇月対 6.7 箇月(無憎悪期間の中央値), 2>(奏功率の比), BV が有効	216
Carboplatin+Paclitaxel Carboplatin+Paclitaxel+BV	II	未治療	非小細胞肺癌	7.4 箇月対 4.2 箇月(無憎悪期間の中央値), 31.5%対 18.8%(奏功率), BV が有効	219
Carboplatin/Paclitaxel Carboplatin/Paclitaxel+BV	II, III	不明	非小細胞肺癌	12.3 箇月対 10.3 箇月(生存期間の中央値), 35%対 15%(奏功率), 6.2 箇月対 4.5 箇月(無憎悪期間の中央値), BV が有効	220
Gemcitabine+BV	II	未治療	膵臓癌	52 人の患者のうち 9 人(部分寛解), 24%(病勢の安定), 77%(6 箇月の生存率), 8.8 箇月(生存期間の中央値), 5.4 箇月(無憎悪期間の中央値)	225
BV	II	治療歴あり	卵巣癌	16% (奏功率), 62.5% (病勢の安定), 6.9 箇月(生存期間の中央値), 6.9 箇月(無憎悪期間の中央値)	226
5-FU/Capecitabine+BV	II	治療歴あり	子宮頸癌	67%(完全寛解, 部分寛解あるいは病勢の安定), 4.3 箇月(無憎悪期間の中央値)	227
Docetaxel+BV	II	不明	乳癌	52%(全奏功率), 6.0 箇月(奏功期間の中央値), 7.5 箇月(無憎悪生存期間の中央値)	217
Ironotecan+5-FU+LV+BV(高濃度)	II	未治療	結腸直腸癌	26.3 箇月(全生存期間の中央値), 10.7 箇月(無憎悪生存期間の中央値), 49.4% (全奏功率), 6.2% (完全寛解), 85% (1 年の生存率)	205
Gemcitabine/Oxaline+BV	II	2 回以下の治療歴ありあるいは未治療	肝臓癌	20% (客観的な奏功), 27% (安定した病勢), 9.6 箇月(生存期間の中央値), 5.3 箇月(無憎悪期間の中央値)	228

を受けた患者では9.2%であった ( $p < 0.0001$ )。グレード3の高血圧及び神経障害の増加がFOLFOX-4及びBevacizumabの治療を受けた患者でみられた。腸せん孔の罹患率はBevacizumabを受けた患者において1.1%であった。同様に、転移性結腸直腸癌の患者53人においてFOLFOX-4レジメン単独とFOLFOX-4+BevacizumabのフェーズII試験が行われた<sup>202)</sup>。完全及び部分寛解がそれぞれ8人及び28人でみられた。腫瘍進行までの期間は11箇月であった。

抗血管新生治療薬で治療した患者において出血及び創傷の遅延が懸念されたことから、手術を受ける患者においてBevacizumabの効果が評価されている<sup>203)</sup>。IFL, IFL/Bevacizumab, 5-FU/LV/Bevacizumabのいずれかの治療を受けている間に手術を行った患者の解析から、Bevacizumabの治療を受けた患者は化学療法剤を受けた患者に比べて創傷離脱及び出血の合併症のリスクが少し増加することが示唆された。しかし、治療を行う28~60日前に原発性結腸直腸癌が除去された患者における解析では、IFL, IFL/Bevacizumab, 5-FU/LV/Bevacizumabを受けた患者において創傷離脱及び出血の合併症における有意な違いは示されなかった。Irinotecan及びOxaliplatinによる治療後進行した再発性結腸癌の患者350人における5-FU/LV+BevacizumabのフェーズII試験が行われた<sup>204)</sup>。客観的奏率は4%であり無増悪生存期間及びすべての生存の中央値はそれぞれ3.5箇月及び9.0箇月であった。無処置の進行性結腸直腸癌の患者92人におけるIrinotecan, 5-FU, LV+高濃度のBevacizumab (10 mg/kg)のフェーズII臨床試験が行われた<sup>205)</sup>。全生存期間及び無増悪生存期間の中央値はそれぞれ26.3箇月及び10.7箇月であり1年の生存は85%であった。全奏率は49.4%であり完全寛解は6.2%であった。

### 6.3 他の腫瘍タイプにおける Bevacizumab

#### 6.3.1 腎細胞癌

フォン・ヒッペル・リンドウ病“von-Hippel Lindau” (VHL) は腎臓、中枢神経系、副腎、生殖器官を含む様々な腫瘍を進行させるリスクを増加させる常染色体優性遺伝病であり、腎細胞癌と関連する場合が多い<sup>206)</sup>。VHL腫瘍抑制遺伝子の変異が腎細胞癌の患者で発見され、VEGFのような低酸素誘

導性遺伝子の転写を促進するHif-1 $\alpha$ の恒常的な活性化によりVEGFの発現が増加する<sup>207)</sup>。VHL遺伝子の変異は、細胞組織学的に明らかに特発性（非家族性）の腎細胞癌のほとんどに存在することも示されている<sup>208)</sup>。

腎細胞癌治療におけるBevacizumabのフェーズII試験は2003年に公表された。IL-2治療を受けたあるいは禁忌の116人の腎細胞癌で臨床試験が行われた<sup>9)</sup>。患者は無作為に割り振られ、2週間ごとにプラセボ、2週間ごとにBevacizumab (3 mg/kg)、2週間ごとにBevacizumab (10 mg/kg)の投与を受けた。無増悪及びすべての奏率が主要なエンドポイントであった。無増悪期間の中央値は、10 mg/kg Bevacizumabが投与された患者の方がプラセボを投与された患者よりも長かった(4.8箇月対2.5箇月,  $p < 0.001$ )。しかし、3 mg/kg Bevacizumabが投与された患者では無増悪期間の中央値は若干短くボーダーラインで有意であった(3.0箇月,  $p < 0.041$ )。4人の患者(すべて高投与量Bevacizumabグループの39人の患者に由来)において部分寛解があった。生存期間はグループ間において有意な差はなかった。Bevacizumabに関連したグレード4の毒性あるいは死亡は記録されていない。他の有害作用は高血圧とたん白尿であった。

この臨床研究において高投与量のBevacizumabが投与された患者における疾患の無増悪期間が長くなったことから、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)により転移性あるいは切除できない腎臓癌の患者についてBevacizumabの無作為フェーズIII試験が行われた<sup>209)</sup>。この試験には過去に治療を受けていない患者が含まれる。患者は低投与量のIFN- $\alpha$  (1週間に3回900万単位)単独あるいはBevacizumab (2週間ごとに10 mg/kg)+低投与量IFN- $\alpha$ 治療に無作為に割り振られた。なお、この試験結果はまだ報告されていない。BevacizumabとEGFRチロシンキナーゼのインヒビターであるErlotinibの併用のフェーズII臨床試験が複数の医療機関で行われた<sup>210)</sup>。16箇月の中間フォローアップの63名の患者の臨床研究で、患者はBevacizumab (10 mg/kg 静注2週間ごと)とErlotinib (150 mg/日経口)の併用で治療された。59人の評価可能な患者のうち15人で(25%)客観的な奏功、14人で部分寛解、1人で完全寛解が得られた。全部

で36人の患者（61%）が安定した症状を示した。中間無増悪生存期間は11箇月であり、患者の60%が18箇月間生存した。グレード3の毒性には下痢、発疹、吐き気/嘔吐、高血圧、出血、たん白尿が含まれた。

### 6.3.2 乳癌

VEGFは乳癌細胞において発現しており<sup>211,212</sup>、VEGFレベルの測定が治療に対する予後診断及び奏功率のマーカーとして有用であることを示唆する証拠がある<sup>213,214</sup>。過去に治療を受けたことのある転移性乳癌の患者合計75人がBevacizumab単独治療のフェーズI/II臨床試験で治療された<sup>8</sup>。用いた投与量は2週間ごとに3, 10, 20 mg/kgで、ほとんどの患者（n=41）は10 mg/kgで治療された。この研究で、客観的な奏功が75人のうち7人でみられ、確認された奏功の中央値は5.5箇月であった。Bevacizumab 10 mg/kgで治療した患者のうち、17%が154日で症状の安定を示し、7%が1年間症状の安定を示した。75人の患者のうち4人が高血圧性脳症、ネフローゼ症候群、たん白尿、吐き気及び嘔吐を伴う頭痛を含む有害事象により中断した。

BevacizumabのフェーズIII試験が過去にシステムチックな治療を受けた転移性乳癌の462人の患者で行われた<sup>215</sup>。患者は無作為にCepecitabineあるいはCepecitabine+Bevacizumabに割り振られた。Cepecitabineは3週間のうち2週間2回に分けて投与された。Bevacizumab（15 mg/kg）は3週間ごとに投与された。最初のエンドポイントは総合的な効果であり、二番目のエンドポイントは無増悪生存率であった。全奏功率はCepecitabine+Bevacizumabの方がCepecitabine単独に比べて統計的に優っていた（19.8%対9.1%）。しかし、無増悪生存率（4.9箇月：Cepecitabine+Bevacizumab対4.2箇月：Cepecitabine）あるいは全生存率（15.1箇月：Cepecitabine+Bevacizumab対14.5箇月：Cepecitabine）では有意な差はなかった。

E2100研究の結果が公表された<sup>216</sup>。この研究は過去に転移性乳癌の治療を受けたことがない722人の女性が登録されたフェーズIIIの無作為複数治療機関試験である。この臨床試験の患者は無作為に割り振られPaclitaxel±Bevacizumabの治療を受けた。無増悪生存期間の中央値はPaclitaxel+Bevacizu-

mabを投与された患者で13.3箇月であるのに対し、Paclitaxel単独を投与された患者では6.7箇月であった。全生存期間の中央値はPaclitaxel+Bevacizumabを受けた患者で25.7箇月であるのに対し、Paclitaxel単独では23.8箇月であった。Paclitaxel+Bevacizumabを受けた患者とPaclitaxelを単独投与された患者における奏功率の比は2以上であった。Bebacizumab+DocetaxelのフェーズII試験が転移性乳癌の27人の患者で行われた<sup>217</sup>。全奏功率は52%であった。奏功期間及び無増悪生存期間の中央値はそれぞれ6.0箇月と7.5箇月であった。新しい補助としてDocetaxel及びDoxorubicinと併用した臨床研究、Trastuzumab及びErlotinibのような他の生物学的な治療薬との併用でBevacizumabの治療効果を検討する臨床試験及びBevacizumabとホルモン療法を併用した臨床試験が進行中である<sup>218</sup>。

### 6.3.3 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌におけるBevacizumabを用いた臨床研究が行われている。無作為フェーズII試験において、Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel、Carboplatin+Paclitaxelで局所に進行したあるいは転移性の非小細胞肺癌の治療が比較された<sup>219</sup>。全部で99人の患者が無作為に三つの治療群のうちの一つに無作為に割り振られた。その組み合わせは3週間ごとにCarboplatin（AUG=6）及びPaclitaxel（200 mg/m<sup>2</sup>）（n=32）、3週間ごとにCarboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab（15 mg/kg）の併用（n=35）、3週間ごとに先の投与量のCarboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab（7.5 mg/kg）の併用であった。患者は治療を受ける前に化学的あるいは生物学的な治療を受けていなかった。腫瘍反応は3, 6, 10, 14, 18サイクル後に評価された。最初のエンドポイントは無増悪期間及び腫瘍反応率であり、2番目のエンドポイントは全生存期間及び奏功期間であった。すべての治療群でCarboplatin及びPaclitaxelが中間投与量で6サイクル投与された。無増悪期間の中央値は高投与量のBevacizumab（15 mg/kg）の方が、コントロール治療群（Carboplatin+Paclitaxel）よりも優っていた（7.4箇月対4.2箇月、p=0.023）。低投与量のBevacizumab（7.5 mg/kg）の無増悪期間は4.3箇月であった。奏功率は、コントロール治療群で18.8%、低投与量 Be-

vacizumab 治療群で 28.8%，高投与量 Bevacizumab 治療群で 31.5%であった。生存期間について高投与量 Bevacizumab 治療群とコントロール治療群を比較すると、高投与量 Bevacizumab 治療群が優っているが（17.7 箇月対 14.9 箇月、 $p=0.63$ ）、統計的には有意ではない。なお、低投与量 Bevacizumab 治療群における生存期間は 11.6 箇月であった。コントロール治療群のうち全部で 19 人の患者が病態進行時に Bevacizumab 単独治療に変えられ、19 人のうち 5 人で病状が安定化した。12 箇月における生存期間はクロスオーバー治療の後 47.4%であった。

それぞれの Bevacizumab 治療群において 4 人の患者が有害事象により死亡した。低投与量 Bevacizumab 治療群で記録された死亡原因は出血（おそらく咯血）、咯血、肝臓障害、そして原因不明であった。高投与量 Bevacizumab で記録された死亡原因は誤嚥、肺炎、肺出血、アスペルギルス肺膿瘍及び慢性閉塞性肺疾患であった。コントロール治療群における 1 人の死亡原因は敗血症に由来するものであった。化学療法剤単独において予想される有意な有害事象の変化は、化学療法剤及び Bevacizumab を投与された患者では起こらなかった。しかし、高血圧及びたん白尿は Bevacizumab を含む他の臨床研究において副作用として報告されている。Bevacizumab 治療と関連した出血事象は注意深く調べられた。6 人の患者すべてで生命を脅かすほどの強い出血が起こり、これら患者のうち 4 人が死亡した。そのような出血事象があった 6 人の患者のうち 4 人で扁平上皮癌の組織像が観察された。出血は局所的な腫瘍、主要な血管に近接した腫瘍、空洞を作っている病変とも関連があるように思われる。

以上の試験の結果に基づき、ECOG はフェーズ II/III 試験において Paclitaxel/Carboplatin 単独に対して Paclitaxel/Carboplatin+Bevacizumab の併用で臨床研究を進めた<sup>220)</sup>。この研究では、進行性非小細胞肺癌の患者（扁平上皮癌の組織像は除外）に対し無作為に同じ投与量及び上記フェーズ II 試験と同じスケジュールで Paclitaxel/Carboplatin が割り振られた。また、434 人の患者が Paclitaxel/Carboplatin+Bevacizumab を 3 週間に 1 回静注で投与するよう無作為に割り振られた。最初のエンドポイントは全生存期間であり、2 番目のエンドポイ

ントは奏効率、無増悪生存期間及び耐容性であった。Bevacizumab を投与した患者で生存期間の中央値が有意に増加した（12.3 箇月対 10.3 箇月、 $p=0.003$ ）。奏効率は化学療法剤のみを投与した患者で 15%であるのに対し、Bevacizumab を投与した患者では 35%であった（ $p<0.001$ ）。無増悪生存期間は、化学療法剤のみを投与した患者で 4.5 箇月であるのに対し、Bevacizumab を投与した患者では 6.2 箇月であった（ $p<0.001$ ）。化学療法剤のみを投与した患者のグループと比較すると Bevacizumab を投与した患者のグループで好中球減少及び出血の増加があった。出血の割合は化学療法剤のみを投与した患者で 0.7%であるのに対し、Bevacizumab を投与した患者では 4.4%であった。

Erlotinib のような他の生物学的な薬剤及び新しい補助を用いた Bevacizumab の試験が進行中である<sup>221,222)</sup>。

#### 6.3.4 膵臓癌

VEGF の存在は膵臓癌細胞でも確認されており<sup>223)</sup>、その発現の増加はより不良な予後と相関している<sup>224)</sup>。進行性膵臓癌について Gemcitabine と Bevacizumab を併用して用いるフェーズ II 試験が行われた<sup>225)</sup>。28 日を 1 サイクルとして Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) が 1, 8, 15 日に投与され、Bevacizumab (10 mg/kg) が 1, 15 日に投与された。部分寛解が 9 例確認され、無増悪期間が中央値で 9.4 箇月間続くことが報告された。全部で 19 人の患者が安定した症状を示し、その無増悪期間の中央値は 5.4 箇月であった。全体として、無増悪期間の中央値は 5.4 箇月であり、生存期間の中央値は 8.8 箇月、6 箇月の生存率は 77%であった。死亡原因として 1 つは胃腸の出血でもう 1 つは腸せん孔であった。CALGB は進行性の膵臓癌の患者に対して Gemcitabine 単独と Bevacizumab+Gemcitabine を比較する無作為フェーズ III 試験を進めている。

#### 6.3.5 卵巣癌

過去に複数回の化学療法剤による治療を受け病態の改善がみられなかった難治性の上皮性卵巣癌の患者について Bevacizumab のフェーズ II 試験が行われた<sup>226)</sup>。3 週間ごとに Bevacizumab (15 mg/kg) が 23 人の患者に投与された。16%の奏効率を示し、62.5%の患者が安定した症状を示した。生存期間の中央値は 6.9 箇月、無増悪期間の中央値は 6.9 箇月

であった。グレード3の有害事象が3例あり、グレード4の有害事象はなかった。グレード3の有害事象には、たん白尿、腸せん孔が含まれた。腸せん孔はBevacizumabによる治療の前に7回デバルキング手術が行われた患者一人において5サイクルのBevacizumab治療後に起きた。

#### 6.3.6 子宮頸癌

過去に平均3回の治療を受けた6人の難治性の子宮頸癌の患者について、5-FUあるいはCapecitabineとBevacizumabを併用した臨床試験が行われた<sup>227)</sup>。5-FUとの併用の患者が5人(83%)、Capecitabineとの併用の患者が1人(17%)であった。完全寛解、部分寛解あるいは症状の安定が患者の67%で観察された。無増悪期間の中央値は4.3箇月であった。

#### 6.3.7 肝臓癌

進行性肝臓癌についてGemcitabineあるいはOxaliplatinとBevacizumabを併用して用いるフェーズII試験が、登録された33人のうち30人の患者で行われた<sup>228)</sup>。適応患者は病理学的に測定可能な切除不能あるいは転移性の肝臓癌の患者である。14日を1サイクルとして1サイクルでは、Bevacizumab(10 mg/kg)が単独で1日目に投与された。2サイクルあるいはそれ以上のサイクルでは、Bevacizumab(10 mg/kg)が1日及び15日目に投与され、Gemcitabine(1000 mg/m<sup>2</sup>)に続いてOxaliplatin(85 mg/m<sup>2</sup>)が2日及び15日目に投与された。客観的な奏効率は20%であり、27%の患者が安定した症状を示した。生存期間の中央値は9.6箇月、無増悪期間の中央値は5.3箇月であった。3箇月と6箇月における無増悪期間の比率はそれぞれ70%と48%であった。グレード3から4の最も共通する有害事象は、血球減少/好中球減少、一過性のアミノ基転移酵素の上昇、せん孔であった。

#### 6.3.8 腺癌

胃あるいは胃食道接合部腺癌の患者34人についてIrinotecan, Cisplatin+BevacizumabのフェーズII試験が行われた。進行及び生存期間の中央値はそれぞれ8.3箇月及び12.3箇月であった。全奏効率は65%であった<sup>229)</sup>。

#### 6.3.9 悪性神経膠腫

再発性のグレード3から4の悪性神経膠腫患者32人についてBevacizumabとIrinotecanを併用

したフェーズII試験が行われた<sup>230)</sup>。レントゲン写真によると奏効率が63%でみられた。無増悪生存期間の中央値は23週であった。6箇月における無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ38%と72%であった。

#### 6.3.10 原発部位が不明の癌

原発部位が不明の癌患者47人に対してBebacizumabとErlotinibを併用したフェーズII試験が行われた<sup>231)</sup>。5人及び29人の患者がそれぞれ部分寛解及び最良の効果で病勢安定を示した。生存期間の中央値は7.4箇月であり、患者の33%が1年生存した。

#### 6.4 IMC-1C11

IMC-1C11はVEGFR2に対するキメラ抗体である。肝転移性結腸直腸癌の患者14人におけるフェーズI試験が行われた<sup>232)</sup>。グレード3あるいは4の有害事象はみられなかった。4人の患者で4週間、1人の患者で28週間にわたり症状の安定がみられた。7人の患者で抗キメラ抗体の存在(2人は中和抗体)がみられた。

#### 6.5 Cetuximab

Cetuximab(IMC-225)は、EGFR(HER1)の細胞外ドメインに対するヒト化モノクローナル抗体である。臨床試験の結果をまとめたものをTable 2に示す。

##### 6.5.1 結腸直腸癌

Irinotecanと併用した大規模フェーズII試験が行われた<sup>233)</sup>。Irinotecanでは反応しない結腸直腸癌の患者329人はIrinotecan+Cetuximab(218人) Cetuximab単独(111人)を投与された。併用による治療の患者における奏効率は単独治療よりも高かった(22.9%対10.8%)。無増悪期間の中央値は有意に併用による治療のほうが高かった(4.1箇月対1.5箇月)。生存期間の中央値は併用による治療のほうが高かった(8.6箇月対6.9箇月)。有害事象の頻度は併用による治療のほうが高かったが、重症度及び発症率はIrinotecan単独で予測されるものと同様であった。CetuximabはアメリカFDAによりこの適応症で2004年2月認可された。そしてスイス、アイスランド、ノルウエー、欧州連合の国でも認可された。

同様にIrinotecanでは反応しない結腸直腸癌の患者57人に対してCetuximabのフェーズII試験

Table 2 Cetuximabを用いた癌の臨床試験

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
CT Irinotecan+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	22.9%対10.8% (奏功率), 4.1箇月対1.5箇月(無増悪期間の中央値), 8.6箇月対6.9箇月(生存期間の中央値), 併用治療が有効	233
CT+Carboplastin	II	治療歴あり	鼻咽癌	11.7% (部分寛解), 48.3% (病勢の安定), 11.7% (全奏功率)	242
Gemcitabine+Carboplatin+CT	I/II	未治療	非小細胞肺癌	28.6% (部分寛解), 60% (病勢の安定), 165日(無増悪期間の中央値), 310日(生存期間の中央値)	250
CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	57人のうち5人(部分寛解), 57人のうち21人(病勢が安定するかやや有効)	234
Irinotecan/5-FU/Folic acid+CT	不明	未治療	結腸直腸癌	21人のうち14人(奏功が確認), 21人のうち6人(病勢が安定), 9.9箇月(無増悪期間の中央値), 33箇月(生存期間の中央値)	235
Irinotecan+CT	不明	治療歴あり	結腸直腸癌	5.1箇月(寛解期間), 60人のうち12人(部分寛解), 50% (腫瘍の成長の制御率), 3.1箇月(無増悪生存期間の中央値), 6箇月(全生存期間の中央値)	237
CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	12.4% (奏功率), 1.4箇月(無増悪生存期間の中央値), 6.6箇月(生存期間の中央値)	239
Capecitabine/Oxaliplatin+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	40人のうち1人(完全寛解), 40人のうち7人(部分寛解), 40人のうち11人(病勢が安定), 20% (全奏功率), 47.5% (病状の制御率), 3箇月(無増悪期間の中央値), 10.7箇月(生存期間の中央値)	240
Platinum+CT	II	治療歴あり	頭頸部扁平上皮癌	50% (病状制御率), 10% (奏功率), 85日(無増悪期間の中央値), 183日(全生存期間の中央値)	244
Irinotecan+CT	II	治療歴あり	結腸直腸癌	25.4% (奏功率), 38.2% (最良の効果で病勢が安定した患者の割合), 68.6% (腫瘍の制御率), 4.7箇月(無増悪期間の中央値), 9.8箇月(生存期間の中央値)	236
Carboplatin+Paclitaxel+CT	I/II	未治療	非小細胞肺癌	5箇月(無増悪期間の中央値), 11箇月(生存期間の中央値), 40% (1年の生存率), 16% (2年の生存率), 31人のうち8人(客観的な奏功)	249

セツキシマブ “Cetuximab” (CT)



Table 2 続き

レジメン	フェーズ	化学療法による治療歴	対象疾患	結果	文献
Cisplatin Cisplatin+CT	III	不明	頭頸部扁平 上皮癌	2.7 箇月対 4.2 箇月(無憎悪生存期間の中央値), 8.0 箇月対 9.2 箇月(全生存期間の中央値), 10% 対 26% (客観的な奏効率), 0.78% (患者の憎悪 危険率の比) 併用治療が有効	245
Cisplatin/Carboplatin+5-FU+ CT	I/II	不明	頭頸部扁平 上皮癌	36% (全奏効率)	246
CT CTによる治療で病状が進行し た患者に CT+Platinum	II	治療歴あり	頭頸部扁平 上皮癌	13% (CT単独における奏効率), 46% (CT単独 における病勢制御率), 70日(CT単独における 無憎悪期間の中央値), 0% (CT+Platinumにお ける奏効率), 70% (CT+Platinumにおける病 勢制御率), 178日(CT+Platinumにおける全生 存期間の中央値)	247
Cisplatin + CT	II	治療歴あり	頭頸部扁平 上皮癌	20%, 7.4 箇月, 11.7 箇月(過去に Cisplatin/ Paclitaxel の治療を受けた患者における客観的 な奏効率, 奏功期間の中央値, 全生存期間の中 央値), 18%, 4.2 箇月, 6.1 箇月(過去に Cisplatin /5-FU の治療を受けた患者における客観的な奏 効率, 奏功期間の中央値, 全生存期間の中央値), 6%, 4.1 箇月, 4.3 箇月(過去に Platinum の治 療を受けた患者における客観的な奏効率, 奏功 期間の中央値, 全生存期間の中央値)	243
Gemcitabine+CT	II	治療歴あり	膵臓癌	61人のうち5人(部分寛解), 61人のうち26人 (病勢の安定化), 3.8 箇月(憎悪期間の中央値), 7.1 箇月(生存期間の中央値), 12% (1年の無憎 悪期間の中央値), 31.7% (1年の全生存率)	241
Irinotecan+LFA+CT	II	治療歴なし	胃あるいは 胃食道接合 部腺癌	44.1% (完全奏効率), 8 箇月(無憎悪期間の中央 値), 55.3% (11 箇月後における生存率)	251

が行われた<sup>234)</sup>。5人の患者で部分寛解がみられ、21人の患者で病勢が安定するかやや有効であった。過去に治療を受けたことのない転移性結腸直腸癌の患者21人に対してIrinotecan/5-FU/Folinic acid + Cetuximabの臨床試験が行われた<sup>235)</sup>。14人の患者で奏功が確認され、6人で病勢が安定した。無憎悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ9.9箇月及び33箇月であった。

OxaliplatinあるいはIrinotecanによる治療で難治性の転移性結腸直腸癌の患者55人に対してIrinotecanとCetuximabの併用のフェーズII試験が行われた<sup>236)</sup>。奏成功率は25.4%で、38.2%の患者が最良の効果で病勢が安定した。全体における腫瘍の制御率は63.6%であった。無憎悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ4.7箇月及び9.8箇月であった。

Irinotecanを含めた複数の化学療法剤による治療に対して難治性の転移性結腸直腸癌の患者60人に対してIrinotecanとCetuximabの併用による臨床試験が行われた<sup>237)</sup>。寛解期間が5.1箇月で部分寛解が12人の患者でみられた。腫瘍の成長の制御率は50%であった。無憎悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ3.1箇月及び6箇月であった。

標準的な細胞傷害化学療法とGefitinibあるいはErlotinibの併用による治療を受けたことがある転移性結腸直腸癌の患者24人に対してCetuximabの臨床試験が行われた<sup>238)</sup>。部分あるいは完全奏功は認められなかったが、3人の患者でやや有効であり、72%の患者で病勢が安定した。全患者における無憎悪生存期間は5.1箇月であった。

Irinotecan, Oxaliplatin, Fluoropyrimidineによる治療に対して難治性でVEGF受容体陽性の転移性結腸直腸癌の患者346人に対してCetuximabのフェーズII試験が行われた<sup>239)</sup>。奏成功率は12.4%であった。無憎悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ1.4箇月及び6.6箇月であった。

Oxaliplatinを基にした化学療法の後進行した転移性結腸直腸癌の患者40人に対してCapecitabine/OxaliplatinとCetuximabの併用によるフェーズII試験が行われた<sup>240)</sup>。1人の患者で完全寛解及び7人の患者で部分寛解が得られ、全体の客観的奏成功率は20%であった。11人の患者で病勢が安定化し、病状の制御率は47.5%であった。無憎悪期間

及び生存期間の中央値はそれぞれ3箇月及び10.7箇月であった。

#### 6.5.2 膵臓癌

過去に化学療法の治療を受けたことがない進行性あるいは転移性の膵臓癌患者61人に対してCetuximabとGemcitabineを併用したフェーズII試験が行われた<sup>241)</sup>。5人の患者で部分寛解がみられ、26人の患者で病勢が安定した。疾患の憎悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.8箇月及び7.1箇月であった。1年の無憎悪生存率及び全生存率はそれぞれ12%及び31.7%であった。

#### 6.5.3 鼻咽腔癌

CetuximabとCarboplatinとの併用のフェーズII試験が、過去にPlatinunによる長期にわたる治療で病態が改善しなかった再発性あるいは転移性の鼻咽腔癌の患者に対し行われた<sup>242)</sup>。Cetuximabは最初400 mg/m<sup>2</sup> 続いて毎週250 mg/m<sup>2</sup> 投与された。Carboplastinはカルバートの式に基づいて3週間ごとに最大8サイクル投与された。59人の有効性が評価可能な患者のうち、7人が部分寛解(11.7%)、29人が病勢安定(48.3%)、23人で病勢の進行がみられ(38.3%)、全奏成功率は11.7%であった。全患者において、無憎悪期間の中央値は81日、生存期間の中央値は233日であった。Cetuximabに関連したグレード3から4の有害事象は全有害事象の31.7%であった。

#### 6.5.4 頭頸部扁平上皮癌

Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受け病勢が安定したかあるいは進行した頭頸部扁平上皮癌の患者76人及びPlatinumを基にした治療で病勢が進行した患者54人に対してCetuximabとCisplatinとの併用のフェーズII試験が行われた<sup>243)</sup>。Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者のそれぞれ20%及び18%で客観的な奏功がみられた。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者においては6%で客観的な奏功がみられた。Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者における奏功期間の中央値はそれぞれ7.4箇月及び4.2箇月であった。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者における奏功期間の中央値は4.1箇月であった。

Cisplatin/PaclitaxelあるいはCisplatin/5-FUによる治療を受けて病勢が安定した患者及び病勢が進行した患者における全生存期間の中央値はそれぞれ11.7箇月及び6.1箇月であった。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者における全生存期間の中央値は4.3箇月であった。

Platinumを基にした治療に不応性の再発性あるいは転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者96人の患者に対してPlatinumを基にした治療とCetuximabの併用のフェーズII試験が行われた<sup>244)</sup>。病状制御率は50%であり、奏功率は10%であった。無増悪期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ85日及び183日であった。

再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者117人に対してCisplatin±CetuximabのフェーズIII試験が行われた<sup>245)</sup>。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における無増悪生存期間の中央値はそれぞれ2.7箇月及び4.2箇月であった。Cisplatinによる治療を受けた患者に対するCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者の増悪危険率は0.78%であった。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における全生存期間の中央値はそれぞれ8.0箇月及び9.2箇月であった。Cisplatinにより治療を受けた患者及びCisplatin+Cetuximabにより治療を受けた患者における客観的な奏功率はそれぞれ10%及び26%であった。

再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者53人に対してCisplatinあるいはCarboplatinとCetuximab, 5-FUのフェーズI/II試験が行われた<sup>246)</sup>。全奏功率は36%であった。

Platinumによる治療に対して不応性の再発性/転移性の頭頸部扁平上皮癌の患者103人に対してCetuximabによる治療を行い、その中で病状が進行した患者53人についてはCetuximabとPlatinumを併用した治療が行われた<sup>247)</sup>。Cetuximab単独治療の患者における奏功率及び病状制御率はそれぞれ13%及び46%であった。無増悪期間の中央値は70日であった。CetuximabとPlatinumを併用した治療の患者における客観的な奏功率及び病状制御率はそれぞれ0%及び26%であった。全生存期間の中央値は178日であった。

#### 6.5.5 非小細胞肺癌

過去に少なくとも1度化学療法剤による治療を受けた難治性あるいは進行性の非小細胞肺癌の患者66人に対するCetuximab単独のフェーズII試験が行われた<sup>248)</sup>。Cetuximabは1週目に400 mg/m<sup>2</sup>、続いて毎週250 mg/m<sup>2</sup>が投与され、1サイクルは4週間であった。奏功率は4.5%であり、安定した病勢を示した患者の割合は30.3%であった。無増悪期間の中央値は2.3箇月であり、生存期間の中央値は8.9箇月であった。なお、安定した病勢を示した患者の割合及び生存期間の中央値はPemetrexed, Docetaxol及びErlotinibの治療を受けた同様の患者のグループの値と同等と思われた。化学療法剤未投与のEGFR陽性ステージIVの非小細胞肺癌の患者31人に対するPaclitaxel及びCarboplatinとCetuximabを併用したフェーズI/II試験が行われた<sup>249)</sup>。Carboplatinはカルバートの式に基づきPaclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>)と共に3週間ごとに投与された。CetuximabはPaclitaxelとCarboplatin投与1週間前に400 mg/m<sup>2</sup>投与され、その後毎週250 mg/m<sup>2</sup>投与された。最も共通なCetuximabに関連した有害事象は発疹であり、患者の84%にみられた。そのうちグレード3は13%であった。客観的な奏功が8人の患者でみられた。無増悪期間及び生存期間の中央値はそれぞれ5箇月及び11箇月であった。1年及び2年の生存率はそれぞれ40%及び16%であった。

化学療法剤による治療を受けたことがなくEGF受容体陽性のステージIVの非小細胞肺癌の患者35人に対するGemcitabine及びCarboplatinとCetuximabを併用したフェーズI/II試験が行われた<sup>250)</sup>。35人の患者に3週間を1サイクルとしてCetuximab, Carboplatin, Gemcitabineが合計で264回投与された。Cetuximabは最初の週に400 mg/m<sup>2</sup>、その後毎週400 mg/m<sup>2</sup>投与された。Carboplatinはカルバートの式に基づきGemcitabineは400 mg/m<sup>2</sup>1日目と3日目に3週間ごとに投与された。Cetuximabに関連した有害事象は座瘡様発疹、感皮症、無力症及び皮膚疾患、粘膜炎/口内炎、発熱/悪寒、悪心/嘔吐であり、そのほとんどは軽度から中程度であった。10人が部分寛解(28.6%)、21人が安定した症状を示した。無増悪期間の中央値は165日であり、生存期間の中央値は310日

であった。

#### 6.5.6 腺癌

未治療の胃あるいは胃食道接合部腺癌の患者 38 人について Irinotecan 及び LFA と Cetiximab を併用したフェーズ II 試験が行われた<sup>251)</sup>。完全奏功率は 44.1%であった。無増悪期間の中央値は 8 箇月であり、11 箇月後には 55.3%の患者が生存していた。

#### 6.6 Matuzumab

Matuzumab はヒト化抗 EGFR モノクローナル抗体である。ステージ III B あるいは IV の EGFR 陽性非小細胞肺癌患者 18 人に対する Matuzumab を Paclitaxel と併用したフェーズ I 試験が行われた<sup>252)</sup>。その 18 人には化学療法剤を未投与が 9 人、過去に投与が 9 人含まれている。Matuzumab は 100, 200, 400 あるいは 800 mg, 続いて Paclitaxel は 250 mg/m<sup>2</sup> が 3 週間ごとに投与された。800 mg では最大の耐容量に達しなかった。800 mg の投与では 3 人の患者のうちの 1 人にグレード 4 の好中球減少が起こったが 1 週間以内に回復した。800 mg 投与したその他の患者 5 人では投与量に依存した有害事象はみられなかった。グレード 1/2 の座瘡様発疹が 14 人の患者でみられ、最も頻繁にみられる Matuzumab に関連した有害事象であった。グレード 2 の有害事象には掻痒症、気管支痙攣、亀裂、腹痛、顔面紅潮が含まれた。奏功が 18 人の患者のうちの 8 人にみられ、1 人は完全寛解した。化学療法剤による治療を受けたことがない進行性膵臓癌患者 17 人に対する Matuzumab と Gemcitabine の併用のフェーズ I 試験が行われた<sup>253)</sup>。評価した 12 人の患者のうち 8 人で部分寛解あるいは病勢の安定がみられた。

#### 6.7 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する抗体

Vitaxin 及び MEDI-522 は  $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに対する抗体である。ステージ IV の進行性癌患者 14 人に対して Vitaxin の臨床研究が行われた<sup>254)</sup>。1 人の患者が部分寛解を示し、7 人の患者で病勢が安定した。転移性の癌患者に対する Vitaxin のフェーズ I の臨床試験が行われた<sup>255)</sup>。客観的な抗腫瘍反応はみられなかったが、3 人の患者で病勢が安定した。各種の転移性患者に対する MEDI-522 のフェーズ I の臨床試験が行われた<sup>256)</sup>。十分な耐容性を示し、目立った有害事象はみられなかった。腫瘍

における血流の改善を示唆する結果が得られた。転移性腎臓癌の患者で病勢の安定期間が延長された。一方、完全及び部分寛解はみられなかった。

#### 6.8 EMD 121974

EMD 121974 は  $\alpha_v\beta_3$  インテグリン及び  $\alpha_v\beta_5$  インテグリンを阻害する環状ヌクレオチドである。EMD 121974 はフェーズ I 臨床試験で 30 から 1600 mg/m<sup>2</sup> 週に 2 度投与された<sup>257)</sup>。その結果、投与量に限定された有害事象は示されなかった。切除不能な膵臓癌の患者 89 人に対する EMD 121974 と Gemcitabine を併用したフェーズ II 試験が行われた<sup>258)</sup>。EMD 121974 は 4 週間を 1 サイクルとして週に 2 回 600 mg/m<sup>2</sup> が投与された。Gemcitabine (600 mg/m<sup>2</sup>) は週に 1 回 3 週間投与された。この治療は十分耐容性で有害事象はみられなかったが、Gemcitabine 単独と比較すると有効性は示されなかった。

#### 6.9 Angiostatin

組換えヒト Angiostatin 単独のフェーズ I 臨床試験が行われた。組換えヒト Angiostatin (7.5~30 mg/m<sup>2</sup>) が癌患者 24 人に 28 日連続皮下注射された<sup>259)</sup>。6 箇月における腫瘍径の増大が 25%以下であるということにより示されるような長期間における病勢の安定性は 24 人の患者のうち 6 人でみられた。有害事象はほとんどなく、主にグレード 1 あるいは 2 の投与部位反応であった。中枢神経系転移における出血が 2 人の患者でおき、深部静脈血栓症が 2 人の患者でみられた。長期間投与 (5 人の患者で 1 年以上) ではそれ以上治療に関連した有害事象はなかった。

非小細胞肺癌の患者において Paclitaxel 及び Carboplatin と組換えヒト Angiostatin を併用したフェーズ II の試験が行われた<sup>260)</sup>。Carboplatin はカルバートの式に基づき Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) と共に 1 日目に投与された。組換えヒト Angiostatin は 15 mg あるいは 30 mg で 1 日に 2 回投与された。サイクルは 3 週間ごとに繰り返され最大 6 箇月行われた。グレード 3/4 の有害事象には、倦怠感、好中球減少、呼吸困難、感染が含まれた。完全奏功率は 39.1%であり、39.1%が病勢の安定を示し 21.7%で病勢が進行した。無増悪期間の中央値は 144 日で、1 年の生存率は 45.8%であった。23 名のうち部分寛解が 39%、安定期間が 39%であった。