

た内在性の血管新生阻害剤である¹¹⁵⁻¹¹⁷。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¹¹⁸。

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¹¹⁹⁻¹²²、内皮細胞のアポトーシスを誘導する^{123,124}。これら内皮細胞におけるTSP-1の作用は、TSP-1のCD36^{125,126}あるいは $\alpha_5\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$ インテグリン^{127,128}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^{129,130}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¹²⁹。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¹³¹。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¹³²。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¹³³。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¹³⁴。

5.9 Tumstatin

TumstatinはMMP-9によりコラーゲンIVの α_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¹³⁵。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¹³⁶。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^{137,138}。

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¹³⁹。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¹⁴⁰。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脾臓癌セルライン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¹⁴¹。

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^{133,142-145}。また、多くの異なったヒト腫瘍でMMP-2の発現が増加する¹⁴⁶。

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^{147,148}。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¹⁴⁹⁾。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^{150,151)}、TIMP-2は内皮細胞の増殖を抑制する¹⁵²⁾。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 β_1 インテグリンの発現に依存しており¹⁵³⁾、 $\alpha_3\beta_1$ 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¹⁵⁴⁾。

抗血管新生活性に関与する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¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾。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¹⁵⁷⁾。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¹⁵⁷⁾。

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¹⁵⁷⁾。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性が含まれる。更に、Loop 6はT2Cの抗増殖活性に関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^{145,149,158-160)}。

MMPは大きなたんぱく質分子を切断し、Angio-

statin¹⁵⁸⁾及びEndostatin¹⁶¹⁾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¹⁶²⁾。MMP活性は内皮細胞の増殖に対し抑制作用を有するTNF- α ¹⁶³⁾の活性型への変換にも必要である¹⁶⁴⁾。

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¹⁶⁵⁾。 $\alpha_v\beta_3$ 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¹⁶⁶⁾。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¹⁶⁵⁾。

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¹⁶⁷⁾。ヒト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^{168,169)}。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^{KIP}の増加によりG1における細胞周期の停止も導き¹⁷⁰⁾、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¹⁷¹⁾。

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¹⁶⁷⁾。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^{172,173)}。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 α 及び β 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¹⁷⁴⁾。 $\alpha_v\beta_3$ 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²³⁾。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¹⁷⁵⁾。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^{23,176)}。なお、 α_1 及び α_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¹⁷⁷⁾。

$\alpha_v\beta_3$ 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¹⁷⁸⁾。

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¹⁷⁹⁾。

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¹⁸⁰⁾。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^{181,182)}。

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^{183,184)}。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¹⁸⁵⁾。なお、BK の受容体は血管系及び内皮細胞でも発現する^{186,187)}。

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¹⁸⁸⁾。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¹⁸⁹⁾。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¹⁹⁰⁾。

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¹⁹¹⁾。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¹⁹²⁾。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^{193,194)}。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¹⁹⁵⁾。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/m² 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/m² 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効率の増加、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^{11,190}。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/m², 5-FU 500 mg/m², LV 20 mg/m²) 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、多角的な奏効率、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箇月であったのに対して、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箇月であったのに対して、IFL/Bevacizumab 治療を受けた患者では10.6箇月であった ($p < 0.001$)。奏効率は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¹⁹⁷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 ($p = 0.008$)¹⁹⁸。患者の奏効率は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効率及び奏功期間は、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^{199,200}。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²⁰¹。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 ($p = 0.0018$)。多角的な奏効率は、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
プラセボ 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 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(無増悪期間の中央値), 2>(奏効率の比), 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(無増悪期間の中央値), 31.5%対 18.8%(奏効率), 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%(奏効率), 6.2 箇月対 4.5 箇月(無増悪期 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(無増悪期間の中央値)	225
BV	II	治療歴あり	卵巣癌	16%(奏効率), 62.5%(病勢の安定), 6.9 箇月(生 存期間の中央値), 6.9 箇月(無増悪期間の中央 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(無増悪期間の中央値)	227
Docetaxel+BV	II	不明	乳癌	52%(全奏効率), 6.0 箇月(奏功期間の中央値), 7.5 箇月(無増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(無増 悪生存期間の中央値), 49.4%(全奏効率), 6.2%(完全寛解), 85%(1 年の生存率)	205
Gemcitabine/Oxalidine+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(無増悪期間 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²⁰²⁾。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²⁰³⁾。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²⁰⁴⁾。客観的奏効率は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²⁰⁵⁾。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年の生存率は85%であった。全奏効率は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²⁰⁶⁾。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 α の恒常的な活性化によりVEGFの発現が増加する²⁰⁷⁾。VHL遺伝子の変異は、細胞組織学的に明らかに特異性(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²⁰⁸⁾。

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⁹⁾。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効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²⁰⁹⁾。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- α (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- α 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²¹⁰⁾。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%)客観的な奏効、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^{211,212}、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^{213,214}。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⁹。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マ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²¹⁵。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²¹⁶。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²¹⁷。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²¹⁸。

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²¹⁹。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/m²）（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 治療群が優れているが（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²²⁰。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受性であった。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^{221,222}。

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²²³、その発現の増加はより不良な予後と関連している²²⁴。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²²⁵。28日を1サイクルとして Gemcitabine (1000 mg/m²) 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²²⁶。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²²⁷⁾。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²²⁸⁾。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/m²)に続いてOxaliplatin(85 mg/m²)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²²⁹⁾。

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BebacizumabとIrinotecanを併用

したフェーズII試験が行われた²³⁰⁾。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²³¹⁾。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²³²⁾。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²³³⁾。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、ノルウェー、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), 63.6%(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(無情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% (客観的な奏功率), 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% (全奏功率)	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 単独における奏功率), 46% (CT 単独 における病勢制御率), 70 日 (CT 単独における 無情悪期間の中央値), 0% (CT+Platinum にお ける奏功率), 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 な奏功率, 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 功率, 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功率, 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(無情悪期間の中央値), 7.1 箇月(生存期間の中央値), 12% (1 年の無情 悪期間の中央値), 31.7% (1 年の全生存率) 44.1% (完全奏功率), 8 箇月(無情悪期間の中央 値), 55.3% (11 箇月後における生存率)	241
Irinotecan+LFA+CT	II	治療歴なし	胃あるいは 胃食道接合 部腺癌		251

が行われた²³¹。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²³²。14人の患者で奏効が確認され、6人で病勢が安定した。無増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²³³。奏効率は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。無増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²³⁷。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。無増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²³⁸。部分あるいは完全奏効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。全患者における無増悪生存期間は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²³⁹。奏効率は12.4%であった。無増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²⁴⁰。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、全体の客観的奏効率は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。無増悪期間

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²⁴¹。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。疾患の増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年の無増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²⁴²。Cetuximabは最初400 mg/m²続いて毎週250 mg/m²投与された。Carboplatin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%)、全奏効率は11.7%であった。全患者において、無増悪期間の中央値は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²⁴³。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%で客観的な奏効がみられた。Platinumを基にした治療で病勢が進行した患者においては6%で客観的な奏効がみられた。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効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効期間の中央値は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²⁴⁰。病状制御率は50%であり、奏効率は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²⁴⁵。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効率はそれぞれ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²⁴⁶。全奏効率は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²⁴⁷。Cetuximab単独治療の患者における奏効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効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²⁴⁸。Cetuximabは1週目に400 mg/m²、続いて毎週250 mg/m²が投与され、1サイクルは4週間であった。奏効率は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²⁴⁹。Carboplatinはカルバートの式に基づきPaclitaxel (225 mg/m²)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/m²投与され、その後毎週250 mg/m²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。客観的な奏効が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EGFR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²⁵⁰。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/m²、その後毎週400 mg/m²投与された。Carboplatinはカルバートの式に基づきGemcitabineは400 mg/m²1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²⁵¹。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²⁵²。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/m² 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 の有害事象には搔痒症、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²⁵³。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²⁵⁴。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²⁵⁵。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²⁵⁶。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 $\alpha v \beta_6$ 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/m² 週に 2 度投与された²⁵⁷。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²⁵⁸。EMD 121974 は 4 週間を 1 サイクルとして週に 2 回 600 mg/m² が投与された。Gemcitabine (600 mg/m²) 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/m²) が癌患者 24 人に 28 日連続皮下注射された²⁵⁹。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²⁶⁰。Carboplatin はカルバートの式に基づき Paclitaxel (175 mg/m²) 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。

6.10 Endostatin

組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験では、組換えヒト Endostatin が 28 日を 1 サイクルとして 15~600 mg/m² で、進行性の固形腫瘍の患者 25 人に毎日投与された²⁶¹⁾。2 人の患者に抗腫瘍活性を示す知見が得られたが、寛解はみられなかった。他の組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験では、組換えヒト Endostatin が 28 日を 1 サイクルとして 30~600 mg/m² で進行性固形腫瘍の患者 21 人に毎日投与された²⁶²⁾。処置は十分耐容性であり、投与量に限定された有害事象はみられなかった。また、寛解はみられなかった。

進行性神経内分泌腫瘍の患者 42 人において組換えヒト Endostatin のフェーズ II 臨床試験が行われた²⁶³⁾。組換えヒト Endostatin は 1 日当たり 60~90 mg/m² 投与された。最小限の有害事象しかみられなかった。また、部分寛解はみられなかった。進行性癌の患者 32 人に対して組換えヒト Endostatin のフェーズ I 臨床試験が行われた²⁶³⁾。客観的な寛解はみられなかったが、2 人の患者で病勢の安定が長期間みられた。

6.11 ABT-510

ABT-510 は TSP-1 の抗血管新生活性を模倣した非ペプチド類似化合物である。ABT-510 のフェーズ I 臨床試験について三つの報告がある。1 番目の報告では、進行性固形腫瘍の患者 39 人に 28 日を 1 サイクルとして ABT-510 が持続注入（100 mg/時間）及びボラス注入（1 日 1 回 100~260 mg, 1 日 2 回 50, 100 mg）により皮下に投与された²⁶⁴⁾。2 番目の報告では、進行性固形腫瘍の患者 12 人に 5-FU+LV と ABT-510 の併用で行われた²⁶⁵⁾。1 日当たり 5-FU は 90 mg/m², LV は 425 mg/m² が 4 週間ごとに 5 日間投与された。ABT-510 は 2 日目から 1 日に 2 回投与された。この併用は十分耐容性であり、毒性のプロフィールは 5-FU と LV の組み合わせと同等であった。3 番目の報告では進行性固形腫瘍の患者 13 人に Gemcitabine+Cisplatin と ABT-510 の併用で行われた²⁶⁶⁾。3 週間を 1 サイクルとして Gemcitabine (425 mg/m²) は 1 日と 8 日目、Cisplatin (425 mg/m²) は 1 日目、ABT-510 は 50 mg あるいは 100 mg で 1 日に 2 回投与された。この併用における毒性のプロフィールは Gemcitabine+Cisplatin+5-FU の併用と同等であった。部

分寛解がそれぞれ 1 人ずつ頭頸部癌、メラノーマ、非小細胞肺癌でみられた。

6.12 VEGF-Trap

VEGF-Trap の癌に対する臨床試験の結果はまだ報告されていないので、その他の血管新生亢進により生じる疾患の治療結果について述べる。VEGF-Trap のフェーズ I 試験が黄斑変性症による脈絡膜血管新生の患者 25 人に対して行われた²⁶⁷⁾。VEGF-Trap は 0.3, 1.0, あるいは 3.0 mg/kg を単回投与後 4 週間経過観察し、その 2 週間後 3 回投与した。主要な有害事象は軽度から中程度の重症化であった。過度の網膜厚は投与量に依存して低下し、1 mg/kg の単回及び複数回投与で 40% になった。なお、視力は変化しなかった。

6.13 Aplidine

Aplidine のフェーズ I 試験が二つ報告されている。1 番目では進行性悪性腫瘍の患者 67 人に 2 週間ごとに 0.2 から 8 mg/m² で投与された²⁶⁸⁾。用量を制限する筋毒性が 6 mg/m² 投与した患者 6 人のうち 2 人でみられ、それにはグレード 2 から 3 のクレアチン・ホスホキナーゼの上昇及びグレード 1 から 2 の筋痛症、筋衰弱であった。心臓に対する有害事象はみられず、ミオシンの太いフィラメントが消失した。グレード 3 の筋肉に対する有害事象が推奨投与量である 8 mg/m² で 14 人の患者のうち 3 人でみられたが、カルニチン 1 g/kg の経口投与で容易に回復した。他の有害事象は吐き気、嘔吐、下痢、無力症そして弱い血液毒性を伴うトランスアミナーゼの上昇であった。弱い奏功及び腫瘍の安定の延長が甲状腺癌の患者でみられた。2 番目では難治性固形腫瘍の患者 37 人に 3 週間ごとに 5 日間 80~1500 µg/m² が投与された²⁶⁹⁾。1350 µg/m² 及び 1500 µg/m² で用量を制限する有害事象がみられ、それには吐き気、嘔吐、筋痛症、倦怠感、皮膚発疹、下痢が含まれた。複数のサイクル投与した患者において軽度から中程度の筋肉痛、筋衰弱が見られたが、有意な神経毒性はみられなかった。試験時において病勢が進行した 9 人の患者で病勢が安定化し、非小細胞肺癌及び結腸直腸癌の患者それぞれ 1 人でやや寛解がみられた。

7. 今後の課題

7.1 抗血管新生治療薬が最大の治療効果をもたらす最適なタイミング

抗血管新生治療薬のデリバリーに伴い血管の正常化が起きる。しかし、その治療期間が短ければ治療効果が低く、逆に長ければ有害事象が発現する。したがって、最適の治療期間が存在することに注意する必要がある。VEGFR2に対する抗体を評価するマウスの研究で、血管の正常化が起きる最適な期間は約6日間続き、腫瘍の酸化及び血管周皮細胞の被覆の増加が特徴であった²⁷⁰⁾。この考えを裏付けるように、VEGF及びbFGFのシグナルをブロックする薬剤であるThalidomideで動物をその最適な期間に処理すると、腫瘍の酸化及びマウス繊維肉腫の放射線に対する反応性が増加することが示された²⁷¹⁾。このように最大限の治療効果を得るため、将来の研究は化学療法剤あるいは放射線と共に抗血管新生治療薬を投与する最適なタイミングの特定に焦点を合わせる必要がある。

7.2 抗VEGF療法における潜在的な落とし穴

VEGFを分子標的とする臨床における成功から、この治療はヒト癌の治療において有効であることが立証されている。しかし、広範囲のヒト癌に対してこの戦略が一般的に適用できるかどうかについては問題が残る。難治性乳癌におけるBevacizumab治療の有効性を調べるフェーズIII臨床試験²⁷²⁾、VEGFRチロシンキナーゼインヒビターであるSU 516の臨床試験^{273,274)}でみられるように、VEGFを標的とすることはすべてのタイプの癌について十分な治療効果を得るという観点では単純に満足できるものではないかもしれない。

VEGFはヒト癌の約60%で発現するかアップレギュレートされている。しかし、残りの約40%のVEGFを発現していない場合では抗VEGF療法は有効ではない²⁷⁵⁾。癌はbFGF、PDGF、EGFのようなVEGF以外の血管新生促進因子を発現して血管新生を促進する場合もある。更に、ほとんどのタイプの癌は1種類以上の血管新生促進因子を発現し、腫瘍の進行の過程においてこれら血管新生促進因子の発現が変化する²¹²⁾。VEGFを分子標的として成功している場合はあるが、抗腫瘍療法及び単独の抗VEGF療法を用いる場合には先に述べたような血管新生促進因子のうちのどれか癌において発現が亢

進しているかを考慮に入れる必要がある。

7.3 抗血管新生療法の有効性を増加させる戦略

先に述べたことと関連するが、血管新生は多くの分子が関与する複雑なプロセスである。更に、そのプロセスには複数の分子が関与する可能性があり、血管が発達する間に様々な因子が異なった時間で作用する。腫瘍の血管新生におけるVEGFの重要性から、最近の治療はVEGFのブロックに主に焦点が合わされてきた。しかし、今後は他の血管新生経路も標的にすることを考える必要がある。例えば、抗HER2抗体であるTrastuzumabは複数の血管新生経路をブロックすることが最近示された²⁷⁶⁾。また、単一の増殖因子のみを標的として治療した患者では腫瘍内に変異が生じ、他の血管新生たん白質の活性化を導く。その結果、治療に対して抵抗性が生じる²⁷⁵⁾。したがって、複数の血管新生メディエーターの機能を同時に標的とする戦略が必要である。

化学療法剤による抗腫瘍効果を増大させる方法としてメトロノーム療法が目ざされている。この療法は腫瘍内皮細胞に対する感受性を高めるために、化学療法剤をメトロノームのようにあるいは少量を再度にわたって投与すると、抗血管新生効果が増強されるというものである²⁷⁷⁾。このようなより治療効果の高い化学療法と抗血管新生治療薬の組み合わせにより、有害事象を最小限にした状態で最大限の治療効果が得られる可能性がある²⁷⁸⁾。

7.4 抗血管新生療法に対する抵抗性の獲得

内皮細胞は腫瘍細胞よりも遺伝的に安定であり変異が少ないため、抗血管新生療法ではこれまでの細胞傷害性化学療法を悩ませてきた遺伝子変異による抵抗性は起こりにくい。しかし、他の機構により抵抗性が起こりうる²⁷⁹⁾。これに関連して興味深い知見は、p53たん白質の変異がヒト癌の50%で観察され²⁸⁰⁾、その変異により癌が抗血管新生治療に対して抵抗性を示すようになることである²⁸¹⁾。いくつかの非臨床試験から、一つの抗血管新生治療薬よりも異なった機構を有する抗血管新生治療薬の組み合わせのほうがより効果的であり、抵抗性を抑制あるいは無効にできることが示唆されている²⁷⁹⁾。

7.5 抗血管新生治療薬の有害事象の低減

今後化学療法と抗血管新生治療薬のより治療効果の高い組み合わせが開発されると思われる。その際、安全性上の懸念（例、創傷治癒の遅延、腎臓、甲状

腺、肺、脳及び心臓における有害事象）が生じない程度に血管新生をブロックすることが重要となる。これまでに述べたように腫瘍における血管新生のプロセスは非常に複雑であることから、複数の経路を標的として抗血管新生治療薬を投与することが有効と思われる。また、その投与スケジュール及び投与量等については慎重に設定することにより、有害作用を誘導しないで最適な治療効果を得ることが可能になると思われる。

抗血管新生治療の最適な投与量は将来の研究において重要な問題である。最大耐量を用いるという概念は先に述べた治療法には適用できないことが非臨床データのデータから示唆されている。ある研究では、VEGF活性を抑制すると複数の器官における正常血管に有害作用が及ぼされる²⁸²⁻²⁸⁵。VEGFブロックの初期の用量漸増臨床試験では用量の増加により抗血管新生活性に関連する有害事象が増加する場合のあることが示唆されている^{8,9}。

7.6 適切なエンドポイントの設定

これまでの抗血管新生臨床試験において成功に導く妨げとなっている原因の一つは、投薬及び有効性を評価できる信頼性の高いエンドポイントが不足していることである。

化学療法剤の場合とは異なり生体由来の抗血管新生治療薬では投与量を制限するような毒性はほとんどみられず、その最適な有効投与量はそれまでに検討した最大投与量よりも低い可能性がある²⁸⁶。血管新生阻害により増殖を抑制しても短期間では腫瘍のサイズは低下しない。病勢の安定及び無憎悪期間は適切なエンドポイントであるが、このようなエンドポイントは長いインターバルでは示されても初期の臨床試験では示すことはできない。したがって生体由来の抗血管新生治療薬において推定される生物学至適用量はフェーズIで決定され、有効性は無憎悪期間及び生存に関するデータが得られる前にフェーズII/III試験で示される。そこで有効性の指標となるサロゲートマーカーが必要となるが、そのようなサロゲートマーカーに関する検討が最近行われている。

抗血管新生治療薬の投与前及び投与後組織におけるバイオマーカーの発現を調べることにより抗血管新生治療薬の有効性を調べるができる可能性がある。レーザースキニングサイトメトリー

“Laser scanning cytometry” (LSC) は研究治療薬の標的である特定のたん白質の発現、アポトーシスを受けた内皮細胞の割合、腫瘍血管密度などの血管新生に関連した組織バイオマーカーの定量的な評価に用いられる。LSCを用いたEndostatinのフェーズI臨床試験で、中間の投与レベルで治療した患者において内皮細胞死及び微小血管密度の統計的に有意な変化が起こり、その中の2人は軽微な抗腫瘍反応を示した^{261,287}。しかし、繰り返しの生検を行う場合、生検を腫瘍から採取することは必ずしも容易ではないこと、生検に固有のリスクが患者にあることから非侵襲性的な方法を考案する必要性が指摘されるようになった。

血管新生促進因子は癌患者の血清、血漿及び尿において検出可能であり、抗血管新生治療における血管新生促進因子の発現の変化は有効性を示す指標となる可能性がある。しかし、3例のEndostatinのフェーズI試験では、血漿あるいは尿におけるELISAを用いたVEGF、bFGF、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)あるいはE-selectinの測定値と治療効果の推移とは関連しなかった^{261,262,287,288}。血漿VEGFにおける有意な低下が転移性腎臓癌のIM862のフェーズII試験で示されたが、奏功とは相関しなかった²⁸⁹。したがって、現時点ではこれらサロゲートマーカーにより治療効果を判定することは妥当ではないように思われる。これは血管新生の不均一性によるもので、腫瘍により血管新生促進たん白質の依存度が異なり、血管新生が起こる系及びその能力も異なる。腫瘍の血管新生状態を正確に把握するには、このような個別のマーカーよりもむしろ血管新生に関与する一連のメディエーターを測定する必要がある。これは全たん白質のプロファイルが分析できるようなプロテオミクスを用いたアプローチが進歩すれば達成可能と思われる²⁹⁰。

これに関連し、血清プロテオミクスの変化によりAngiostatin, Carboplatin, Paclitaxelを用いた非小細胞肺癌の治療効果を予測する試みとして、“Surface Enhanced Laser-Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry” (SELDI-TOF MS) の有用性が報告されている²⁹¹。また、同様なプロテオーム研究で、“a disintegrin and metalloproteinase 12” (ADAM-12) のようなMMP

のレベルと疾患の程度との間に直接的な相関があり²⁹²⁾、尿中のMMPを治療の有効性のモニタリングに用いることができることが示された²⁹³⁾。

VEGFにより誘導される血液循環内皮前駆細胞の動員は腫瘍の新しい血管形成に重要な役割を果たしている^{20,294,295)}。血管新生の阻害剤は血液循環内皮前駆細胞の数を減少させ、傷害を受けた腫瘍内皮の脱落により遊離される血液循環内皮細胞を増加させる²⁹⁶⁾。これら細胞型のフローサイトメーターを用いた測定により抗血管新生治療薬の有効性が示されるかもしれない。EndostatinのフェーズII試験において、7人の患者のうち6人で、最初の2箇月以内に血液循環内皮細胞が2倍以上に増加し、そのうち5人で病勢が安定化し1人で軽微な奏功を示した。このように、進行中の生体由来の抗血管新生治療薬の試験において血液循環内皮前駆細胞及び血液循環内皮細胞数の増減が有効性の指標として有用であることが示されている。放射断層撮影法“positron emission tomography” (PET)、動的造影増強磁気共鳴イメージング“dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging” (DCE-MRI)、三次元超音波のような非侵襲的なイメージング技術により腫瘍の血流、血管の透過性的な変化が解析できる。また、PETにより代謝の変化の解析ができる。フェーズI試験においてDCE-MRI及びPETによりCA4Pの抗血管新生活性が確認できた^{297,298)}。PETはEndostatinのフェーズI試験において腫瘍の血流及び腫瘍の代謝の変化の測定にも用いられたが、その有用性について統一的な見解は得られていない^{262,287,288)}。

症状の安定、無増悪期間、最終的には患者の生存のような根拠のある結果とバイオマーカーの比較によりこれら予備的な知見を確認し、バイオマーカーの候補の妥当性を綿密に評価する努力が今後も更に必要である。

おわりに

腫瘍の成長と進行において血管新生が重要な役割を果たしていることはよく知られている。それに基づいて抗血管新生治療に関する多くの非臨床及び臨床研究が行われてきた。そのなかでもBevacizumabと化学療法の組み合わせによる結腸直腸癌患者の生存の延長は典型的な成功例である。また、そ

他の血管新生阻害剤についても一部は臨床上の有効性が認められており、また、非臨床研究から多くの抗血管新生治療薬の候補が見つまっている。これら抗血管新生治療薬の候補は薬剤抵抗性をほとんど誘導しないで一般的に低毒性であることから、抗血管新生治療は長期にわたる治療法として理想的なものの一つであると考えられる。今後の課題としては、異なった血管新生の阻害剤及びアプローチを組み合わせた治療法の確立、適切なエンドポイントの設定などがあげられる。これらの点が解決されれば、癌を末期の病気というよりは慢性的の病気と考えることも可能になると思われる。今後の抗血管新生治療の発展に期待したい。

謝 辞

本研究の一部は厚生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(H18-医薬-002)として実施されたものである。

文 献

- 1) Folkman, J.: *N Engl J Med*, 285(21), 1182-6 (1971).
- 2) Gullino, P. M.: *J Natl Cancer Inst*, 61(3), 639-43 (1978).
- 3) Fayette, J., Soria, J. C. and Armand, J. P.: *Eur J Cancer*, 41(8), 1109-16 (2005).
- 4) Rhee, J. and Hoff, P. M.: *Expert Opin Pharmacother*, 6(10), 1701-11 (2005).
- 5) Gasparini, G., Longo, R., Toi, M. and Ferrara, N.: *Nat Clin Pract Oncol*, 2(11), 562-77 (2005).
- 6) Zakarija, A. and Soff, G.: *Curr Opin Oncol*, 17(6), 578-83 (2005).
- 7) Quesada, A. R., Munoz-Chapuli, R. and Medina, M. A.: *Med Res Rev*, 26(4), 483-530 (2006).
- 8) Cobleigh, M. A., Langmuir, V. K., Sledge, G. W., Miller, K. D., Haney, L., Novotny, W. F., Reimann, J. D. and Vassel, A.: *Semin Oncol*, 30(5 Suppl 16), 117-24 (2003).
- 9) Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Steinberg, S. M., Chen, H. X. and Rosenberg, S. A.: *N Engl J Med*, 349(5), 427-34 (2003).
- 10) Mayer, R. J.: *N Engl J Med*, 350(23), 2406-8 (2004).