



図5 食道がん患者(NK012: 28 mg/m² 投与群) PR例
(Doi T et al, 2008)¹⁰⁾

関連をみたものであるが、ポリマー結合、非結合SN-38、SN-38Gともに用量依存的にAUCが増加していた。

各投与量における抗腫瘍効果は、28 mg/m² 投与群において、食道がんおよび肺カルチノイドの1例に部分奏効(PR)が認められた。大腸がんではPR例は認められていないが、12例中全例がCPT-11既治療例であるにもかかわらず12例中5例に安定(SD)が認められ、4例が6コース以上の投与が可能であった(表3)。

食道がんのPR症例を図5に提示する。肺両葉の転移が縮小していることがわかる。

以上をまとめると、NK012の国内第I相試験での主なDLTは好中球減少であり、第II相試験における推奨投与量は28 mg/m²である。PK解析ではNK012の血中滞留性は良好であり、ポリマー結合型SN-38ならびにポリマー非結合型SN-38のAUCは、用量依存的に増加していることが認められた。

NK012 第I相試験：アメリカ

2008年5月30日～6月3日まで米シカゴで開催されたアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)において、ア

表4 患者背景(アメリカ第I相試験)

N=32: (M/F=9/23)
Median age: 60.5 years (40~78)
Tumor type:
NSCLC(non small cell lung carcinoma): 9
Breast: 6
Colorectal: 4
Esophageal: 2, Gastric: 2, Ovarian: 2, SCLC: 2
Neuroendocrine: 1, Pancreatic: 1, Testicular: 1
Uterine: 1, Primary unknown tumor: 1

(Burriss HA III et al, 2008)¹²⁾

メリカにおけるNK012の第I相試験の結果が報告された¹²⁾。

この第I相試験における目的は、日本での試験と同様にNK012のDLTとMTDを決定し、第II相試験でのRDを決めること、またPKおよび抗腫瘍効果を検討することであった。

投与方法も日本での試験と同様に、3週ごとに30分かけて静脈内投与が行われた。また、CPT-11の副作用の発現に関与しているといわれるUGT1A1遺伝子多型のスクリーニングを患者登録前に行い、UGT1A1*28/*28ホモ接合体を持つ患者に対しては、安全性を考慮して減量投与された。

対象は、すでに他の治療を受けた進行性固形がん臓器機能が許容できる患者32例(男性9例女性23例)で、年齢の中央値は60.5歳(40~78歳)で

表5 増量経過と症例(Non-^v28/^v28:アメリカ第I相試験)

Level	Dose	#Pts	#Cycles	DLT (cycle 1 only)
1	9mg/m ²	3	14	0
2	12mg/m ²	3	13	0
3	16mg/m ²	3	27+	0
4	21mg/m ²	3	18+	0
5	28mg/m ²	6	20+	1 (G4 neutropenia>7days)
6	37mg/m ²	5	8+	2 ^{*11}
Total		23	100+	

^{*11} Grade 3 neutropenia with pneumonia
Inability to start 2nd cycle due to prolonged neutropenia

表6 増量経過と症例(^v28/^v28:アメリカ第I相試験)

Level	Dose	Number of Pts	Pts able to dose escalate (% of current dose)
1a	4.5mg/m ²	1	1(100%)
3a	8.0mg/m ²	1	1(100%)
4a	10.5mg/m ²	2	2(75%)
6a	18.5mg/m ²	5 ^{*11}	1(75%)

^{*11} Includes three wt/^v28 variant patients

あった。32例のがん腫の内訳は、非小細胞肺癌9例、乳がん6例、大腸がん4例、食道がん、胃がん、卵巣がん、小細胞肺癌がそれぞれ2例、その他は1例ずつのがん腫であった(表4)。NK012投与の前にCPT-11による治療を受けていたのは3例で、すべて大腸がんの患者であった。発表時点で、23人の患者は9~37mg/m²まで6段階の用量レベルで、トータル100サイクルの治療を受けていた(表5)。6人の^v28/^v28ホモ接合体の患者は4.5~18.5mg/m²までの4段階の用量レベルで治療を受けていた(表6)。

DLTは21mg/m²投与群まではみられなかったが、28mg/m²投与群では、6例のうち1例の患者に7日間以上つづくgrade4の好中球減少を認めた。さらに、37mg/m²投与群では、5例のうち2例にDLT(好中球減少を伴った肺炎および1週間以上の治療延期が生じた好中球減少)がみられた。

治療による毒性は血液学的なものが多く、grade3/4の好中球減少が全32例中15例にみられ、grade3/4の血小板減少が3例にみられた。長引く好中球減少によって、つぎのサイクルを延期することになった患者は6例であった。また、重篤な消化

表7 治療効果(アメリカ第I相試験)

Partial response (PR)
4 patients
Breast: 3 (triple negative: 3)
SCLC: 1
Stable disease (SD)
16 patients
NSCLC, Gastric, Unknown primary
Ovarian, Pancreas, Esophageal
Progressive disease (PD)
9 patients
Inevaluable-2 patients, Too early-1 patients

管毒性はみられなかった。

抗腫瘍効果は、PRが4例、SDが16例(7例が4サイクル以上)、病状の進行(PD)がみられたのが9例、2例は評価不能で、1例は発表時点では未評価であった。PRが得られた4例の内訳は、トリプルネガティブ乳がん3例、および小細胞肺癌1例であった(表7)。

これらの結果から、NK012は充分な忍容性があることが確認され、さらに、第I相試験の段階でトリプルネガティブ乳がんなどの難治性がん抗腫瘍効果を示したことで、臨床的な面からも高い効果が期待される結果であった。

つぎの第II相試験におけるNK012のRDは28mg/m²となり、CPT-11への感受性を持つ腫瘍タイプの患者を対象とした試験を考えている。

今後の方向性

2008年の日米双方におけるNK012の第I相試験の結果から、その忍容性が確認され、有用性が示唆

されたことで、現在、第Ⅱ相試験に向けての準備が進められている。対象としては、第Ⅰ相試験の結果から乳がんや、現在CPT-11が標準治療の選択肢となっている大腸がんや肺がんがあがると考えられる。

また、以前よりNK012がVEGF高発現した腫瘍血管増生により、その効果を高めることが考えられてきたが⁸⁾、最近の報告では血管豊富な腫瘍である腎細胞がんのマウスモデルにおいて、CPT-11と比較しNK012がより高い抗腫瘍効果を示した報告がなされており¹³⁾、第Ⅰ相試験で検討された以外の腫瘍も、今後は開発の候補となりうると考える。

NK012は、既存の臨床応用されている抗がん剤をミセル化したものであることから、つぎの第Ⅱ相試験以降において、そのDDS製剤としての特徴をはっきり証明することが求められており、また期待されるところでもある。

また最近、大腸がんのマウスモデルにおいて、NK012の5-FUとの併用がCPT-11と5-FUを併用した場合と比較し、より高い効果を示した報告もあり¹⁴⁾、単剤のみならず他の薬剤との併用療法の開発も、第Ⅱ相試験後のつぎのステップとして視野に入ってくると考えられる。

文 献

- 1) Matsumura Y, Maeda H: A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and antitumor agent SMANCS. *Cancer Res* 46: 6387-6392, 1986.
- 2) Maeda H, Matsumura Y: Tumorotropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 6: 193-210, 1989.
- 3) Maeda H, Wu J, Sawada T, Matsumura Y, Hori K: Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 65: 271-284, 2000.
- 4) Nitta K, Yokokura T, Sawada S, Kunimoto T, Tanaka T et al.: Antitumor activity of new derivatives of camptothecin. *Gan To Kagaku Ryoho* 14: 850-857, 1987.
- 5) Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG et al.: Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 28: 423-433, 2000.
- 6) Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA 3rd, Nelson J, Eckardt JR et al.: Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 11: 2194-2204, 1993.
- 7) Guichard S, Terret C, Hennebelle I, Lochon I, Chevreau P, Fretigny E et al.: CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase activities in tumor and normal colon and liver tissues. *Br J Cancer* 80: 364-370, 1999.
- 8) Koizumi F, Kitagawa M, Negishi T, Onda T, Matsumoto S et al.: Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors. *Cancer Res* 66: 10048-10056, 2006.
- 9) Onda T, Nakamura I, Seno C, Matsumoto S, Kitagawa M, Okamoto K et al.: Superior antitumor activity of NK012, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin-incorporating micellar nanoparticle, to irinotecan. *Proc Am Assoc Cancer Res* 47: 720s (abstr 3062), 2006.
- 10) Doi T, Fuse N, Ohtsu A, Matsumura Y, Hamaguchi T et al.: A phase I dose escalation study of NK012, polymer micelle of irinotecan metabolite SN-38, in patients with advanced cancer. *EJC supplements* 6(12): (abstr 423), 2008.
- 11) 田口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 仁井谷久暢, 古江 尚, 大田和雄・他: CPT-11の第Ⅰ相臨床試験. *癌と化学療法* 17: 115-120, 1990.
- 12) Burris HA III, Infante JR, Spigel DR, Greco FA, Thompson DS et al.: A phase I dose escalation study of NK012. *J Clin Oncol* 26: (abstr 2538), 2008.
- 13) Sumitomo M, Koizumi F, Asano T, Horiguchi A, Ito K et al.: Novel SN-38-incorporated polymeric micelle, NK012, strongly suppress renal cancer progression. *Cancer Res* 68: 1631-1635, 2008.
- 14) Nakajima ET, Yasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K et al.: Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. *Int J Cancer* 122: 2148-2153, 2008.

- [23] M.L. Edelstein, M.R. Abedi, J. Wixon, R.M. Edelstein, Gene therapy clinical trials worldwide 1989–2004—an overview, *J. Gene Med.* 6 (6) (2004) 597–602.
- [24] S. Madhusudan, A. Tamir, N. Bates, E. Flanagan, M.E. Gore, D.P. Barton, P. Harper, M. Seckl, H. Thomas, N.R. Lemoine, M. Charnock, N.A. Habib, R. Lechler, J. Nicholls, M. Pignatelli, T.S. Ganesan, A multicenter phase I gene therapy clinical trial involving intraperitoneal administration of E1A-lipid complex in patients with recurrent epithelial ovarian cancer overexpressing HER-2/neu oncogene, *Clin. Cancer Res.* 10 (9) (2004) 2986–2996.
- [25] X.S. Wang, Z. Sheng, Y.B. Ruan, Y. Guang, M.L. Yang, CpG oligodeoxynucleotides inhibit tumor growth and reverse the immunosuppression caused by the therapy with 5-fluorouracil in murine hepatoma, *World J. Gastroenterol.* 11 (8) (2005) 220–224.
- [26] A. Balsari, M. Tortoreto, D. Besusso, G. Petrangolini, L. Sfondrini, R. Maggi, S. Ménard, G. Pratesi, Combination of a CpG-oligodeoxynucleotide and a topoisomerase I inhibitor in the therapy of human tumour xenografts, *Eur. J. Cancer* 40 (8) (2004) 1275–1281.