

の発現を阻害する。フェーズ I で Veglin は十分耐容性であり、用量を制限するような明らかな有害作用はなかった。また、抗腫瘍効果を示唆する結果も得られた。

C. 1. 6. 15 アブリジン

アブリジンは VEGFR1 の発現を抑制し、G1 期において細胞周期停止を誘導すると思われるシクロデブシペプチドである。アブリジンは *in vitro* でいくつかのヒト腫瘍において有望な活性が示された。アブリジンは最近フェーズ I で臨床研究されており、腫瘍に対する奏功が特に白血病の患者で報告されている。

C. 1. 7 抗血管新生療法としての低分子化合物の分子標的薬剤の非臨床および臨床試験の現状

C. 1. 7. 1 SU6668

SU6668 は VEGFR2、bFGFR および PDGFR のチロシンキナーゼ領域で ATP と競合し、チロシンキナーゼ活性を阻害する。SU6668 は *in vivo* において VEGFR2 および PDGFR8 におけるリン酸化チロシンレベルを低下させることにより腫瘍微小血管のアポトーシスを速やかに誘導する。SU6668 は細胞においてリガンド刺激による受容体のチロシンリン酸化および増殖を濃度依存的に阻害する。無胸腺マウスに SU6668 を経口あるいは腹腔内投与すると、神経膠腫、黒色腫、肺、結腸、卵巣および扁平上皮の多様なヒト腫瘍異種移植の成長が顕著に阻害される。さらに、背部皮下脂肪チャンパーモデルにおける C6 神経膠腫異種移植において生体マルチ蛍光ビデオ顕微鏡により観察すると、SU6668 により腫瘍の血管新生が抑制される。SU6668 は生着した大きなヒト腫瘍の異種移植において顕著に奏功を

誘導し、生存期間の中央値を 58% まで増加させる ($P < 0.001$)。SU6668 は肝臓への転移を起こす CT-26 結腸癌細胞を脾臓に移植した BALB/c マウスにおいて腫瘍細胞および内皮細胞のアポトーシスを徐々に増加させる。SU6668 を Paclitaxel と組み合わせると、ヌードマウスの腹膜腔に異種移植した卵巣癌モデルにおいて腹水の形成および腫瘍の広がりを抑え腹膜腔における卵巣癌の進行を抑制する。SU6668 は、腫瘍の容積がかなり大きい段階で治療を開始した場合でも、実験的な肺および結腸腫瘍の一時的な退行を誘導する。以上の非臨床試験における良好な結果から、SU6668 は進行性腫瘍および多発性骨髄腫の患者でフェーズ I/II 試験が行われたが、客観的な奏功はみられなかった。進行性固形悪性腫瘍の患者の三つの臨床試験で得られた腫瘍の生検および腫瘍異種移植を用いて SU5416 および SU6668 が受容体のリン酸化に及ぼす作用を調べた結果、異種移植で生物活性を示すことが明らかになった。しかし、これら薬剤の原発性腫瘍の患者における生物活性は弱かった。

C. 1. 7. 2 Vatalanib (PTK787/ZK222584)

Vatalanib は経口投与が可能な Aminophthalazine 誘導体であり、内皮細胞に発現する既知の全ての VEGFR チロシンキナーゼをマイクロモルかそれ以下の濃度で活性を有する。Vatalanib は高濃度では PDGFR-8 および c-Kit チロシンキナーゼのような他のキナーゼも阻害する。Vatalanib は EGFR、FGFR1、c-Met および Tie-2 のような他の受容体ファミリーおよび c-Src、c-Abl およびプロテインキナーゼ C- α のような細胞内キナーゼに対しては活性を持たない。Vatalanib は細胞を用いたアッセイにおいてナノモルの濃

度で内皮細胞の増殖、遊走および生存を阻害する。Vatalanib は経口投与により成長因子埋め込みモデルにおいて VEGF および PDGF により誘導される血管新生を濃度依存的に阻害し、同系同所モデルにおけるマウス腎癌の成長および転移さらにはヌードマウスに皮下移植した各種ヒト腫瘍の成長を阻害する。Vatalanib 単独の経口投与あるいは Gemcitabine との組み合わせで、ヌードマウスで同所性に成長させたヒト膵臓癌の成長および転移が減少する。

Vatalanib の臨床開発は最初幾つか有害事象が出現したため中止されたが、これら有害事象は可逆的であり良性であることが確認され再開された。フェーズ I の臨床試験で、結腸直腸癌、乳癌、多形膠芽細胞腫、膀胱癌および腎癌を含む VEGF および VEGFR を過剰発現していることが知られている数種類の進行性癌において単剤で安全性、薬物動態学、薬物力学的な効果および生物活性が評価された。1000 mg/日までの投与量の薬物動態学の結果で、1日に1回投与された Vatalanib は急速に吸収され、最大濃度まで1時間で達し最終的な半減期は約 3-6 時間であることが示された。

この薬剤の半減期が短いことを考慮して、非臨床のデータから、有効性を十分に引き出すには VEGF のシグナルを妨害する閾値以上の薬物レベルを一定に維持する必要があることが示されたことから、1日に2回 Vatalanib を投与するフェーズ I 試験が行われた。薬物動態データおよび動的造影剤増強磁気共鳴イメージングにより、1日の全投与量が 1000 mg かそれ以上では生物学的に活性を有し、同量の毎日投与量では薬物の暴露は過去の1日に1回投与量の場合と同等であることが示された。しかし、トラフ濃度は1日に2回投与では高かった。比較のデータがないため、これにより 1

日 1 回投与を上回って薬物の活性が改善できるかどうかはこの時点では不明であった。活性はフェーズ I の主要評価項目ではなかったが、期待できる抗腫瘍活性が転移性結腸直腸癌でみられた。Vatalanib はその後転移性結腸直腸癌の一次選択治療として Oxaliplatin、5-Fluorouracil、Leucovorin (FOLFOX-4)あるいは Irinotecan、5-Fluorouracil、Leucovorin (FOLFIRI)と組み合わせて1日1回の投与で評価された。最初の研究では、Vatalanib および FOLFOX-4 両方の薬物動態および毒性は共投与により影響を受けなかった。目まいおよび神経毒性が高投与量の Vatalanib でみられた。28人の評価可能な患者における奏効率は 54%、無増悪生存期間の中央値は 11 箇月であり (95%信頼区間、6.8-12.0 箇月)、推定全生存期間の中央値は 16.6 箇月であった (95%信頼区間、12.9-21.0 箇月)。2 番目の研究で、FOLFIRI と 1250 mg/日の Vatalanib の共投与は Irinotecan の暴露に軽微な影響を及ぼし、患者の血清における Irinotecan の活性代謝物である SN-38 の AUC は 40%まで低下した。この効果の臨床学的関連性は検討中である。17人の評価可能な患者における奏効率は 41%、無増悪生存期間の中央値は 7.1 箇月 (95%信頼区間、6.2-11.7 箇月)、全生存期間の中央値は 24.3 箇月であった (95%信頼区間、18 箇月・不明)。FOLFOX-4 単独と FOLFOX-4 および 1日に1回 1250 mg の Vatalanib の経口投与の組み合わせにおける有効性が、二つの無作為二重盲験プラセボコントロール試験すなわち転移性結腸直腸癌の第一選択 Colorectal Oral Novel Therapy for the Inhibition of Angiogenesis and Retarding of Metastases (CONFIRM)-1 および第二選択 CONFIRM-2 試験で評価された。CONFIRM-1 において主

要評価項目は満たされなかった。無増悪生存期間は Vatalanib に FOLFOX-4 を加えることにより中程度の有効性が示されたが、統計的に有意ではなかった。考えられる解釈は約 6 時間という Vatalanib の短い半減期が原因の可能性があり、1 日に 1 回の投与は Vatalanib の血中レベルを一定に維持するには最適なスケジュールではなかった可能性が示唆される。しかし、これらのデータに反して、薬物動態の結果は Vatalanib が活性を有する投与量が単回投与後 24 時間でも血液循環に維持されていることからかなり抗腫瘍効果を持つことが示唆されている。前治療において血清の乳酸脱水素酵素 Lactate dehydrogenase (LDH) が高い患者の予備的な解析では、Vatalanib で治療した患者で統計的に有意に無増悪生存期間が長いことが示された (危険率 0.68、95%信頼区間、0.50-0.92; $p=0.12$)。LDH レベルが高い患者では腫瘍において VEGF が最も活性化されているので、HIF-1 α を介し VEGF および LDH が共に調節されることはこのグループの患者の好ましい結果と生物学的に関連しているかもしれない。従って、血清レベルの LDH が高い患者では Vatalanib により VEGFR がより顕著に阻害され臨床における有効性が高い可能性がある。二つの治療投与群 (Vatalanib + FOLFOX-4 対 FOLFOX-4) において最も高い頻度で報告された悪性度 3-4 の有害事象は高血圧 (21%対 6%)、好中球減少 (31%対 32%)、下痢 (15%対 10%)、吐き気 (9%対 5%)、末梢神経障害 (9%対 7%)、静脈血栓症 (7%対 4%)、目まい (7%対 2%)、肺塞栓 (6%対 1%) であった。CONFIRM-4 および CONFIRM-2 の最終結果は 2006 年に公表される予定である。Vatalanib の有効性はフランスおよびドイツのフェーズ II 試験において肺癌の患者でも評

価されている。さらに、Hoosier Oncology Group により新たに診断された HER-2 過剰発現転移性乳癌の患者で Trastuzumab と Vatalanib の組み合わせのフェーズ I/II 試験で評価されている。さらに、再発性の複数の型のグリア芽腫の患者におけるフェーズ I/II 試験において、Vatalanib 単独治療あるいは Temozolomide あるいは Lomustine との組み合わせで有望な抗腫瘍活性がみられている。Vatalanib は最近骨髄異形成症候群、悪性中皮腫、フォン・ヒッペル・リンドウ病治療のフェーズ II 試験でも評価されている。

C. 1. 7. 3 ZD4190、ZD6474

ZD4190 は 4-Anilinoquinazoline であり、*in vitro* において VEGF によるヒト内皮細胞増殖の促進だけでなく VEGFR2 および VEGFR1 チロシンキナーゼ活性を阻害する。ZD4190 はヒトの乳房、肺、前立腺および卵巣における腫瘍の異種移植において抗腫瘍活性を示し、治療をやめると腫瘍の成長が再開する。

ZD6474 は経口で生物学的利用が可能な Anilquinazoline 誘導体であり VEGFR2 チロシンキナーゼを選択的に阻害し、活性は低いが EGFR、RET および PDGFR のような他のチロシンキナーゼ活性も阻害する。ZD6474 は VEGF による内皮細胞の遊走および増殖促進を抑制する。長期にわたり毎日 ZD6474 を経口投与すると、ヌードマウスにおけるヒト腫瘍異種移植において広範囲の顕著な抗腫瘍活性が示される。ZD6474 は放射線療法の効果を増強し、*in vitro* および *in vivo* において Taxanes の抗腫瘍活性を高める可能性が示唆されている。最近の研究によると、ZD6474 による EGFR リン酸化の阻害がこの薬剤の抗腫瘍効果にかなり寄与していることが示されて

いる。従って、この化合物は腫瘍の成長、VEGFR 依存的な腫瘍の血管新生、EGFR 依存的な腫瘍細胞の増殖および生存において二つの重要な経路を阻害する。ZD6474 は広い範囲の非臨床モデルで抗腫瘍活性を示す。

進行性固形腫瘍患者における ZD6474 のフェーズ I 試験では、ZD6474 (100-300 mg/日) の 1 日に 1 回の経口投与は十分忍容であり、フェーズ II 試験に進むことが推奨された。日本の研究では難治性非小細胞肺癌の患者 9 人のうち 4 人で部分奏功がみられた。二つの無作為フェーズ II 試験では、進行性非小細胞肺癌の患者で ZD6474 と化学療法の組み合わせが評価された。最初の研究では、前治療した非小細胞肺癌の患者 127 人が無作為に振り分けられ、Docetaxel (21 日毎に 75 mg/m²) と ZD6474 (1 日に 1 回 100 あるいは 300 mg) あるいはプラセボが投与された。その研究では有効性の主要評価項目である無憎悪期間は満たされた。無憎悪期間の危険率は Docetaxel 単独と ZD6474 (100 mg)+Docetaxel を比較すると 0.635 であり、Docetaxel 単独と ZD6474 (300 mg)+Docetaxel を比較すると 0.829 であった。推定無憎悪期間の中央値は Docetaxel + ZD6474 (100 mg) で 18.7 週、Docetaxel + ZD6474 (300 mg) で 17 週、Docetaxel 単独で 12 週であった。2 番目に現在行われている研究では、非小細胞肺癌患者の第 1 選択治療として ZD6474 (200mg あるいは 300mg) が Carboplatin (AUC 6mg/ml×分) および Paclitaxel (200 mg/m²) の組み合わせで評価されている。客観的な奏功が両方の投与量で 18 人の患者のうち 7 人でみられた。この研究における無作為試験が開始され募集が続けられている。これらの研究において ZD6474 で報告されている有害事象は対処可能であり、下

痢、発疹、倦怠感、無症状の悪性度 I の補正 QT 間隔の延長 (一般に 500 mg/日以上) の投与量でみられる) を含む。最近、フェーズ II の無作為試験で、進行性の過去に治療した非小細胞肺癌の患者で ZD6474 (300 mg) と Gefitinib (250 mg) が比較された。予備的なデータによると、パイパー疲労自己報告スケールの持続時間が Gefitinib よりも ZD6474 で統計的に有意に長くなった (11.9 対 8.1 週、 $p=0.001$)。以前に治療した回数が多い 46 人の乳癌の女性患者における単独治療では、客観的奏功が 0 人そして病勢の安定が 1 人しかみられなかった。小細胞肺癌および甲状腺癌において単剤としての ZD6474 の他のフェーズ試験が行われている。

C. 1. 7. 4 Semaxanib (SU5416)

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

フェーズ I 試験では、二つの Semaxanib の投与スケジュールが試験された。一方は五日間負荷投与しその後毎週負荷投与なしで静脈投与するというものであった。もう一方は負荷投与しないで 2 週間に 1 回静脈投与するというものであった。両方の投与スケジュールで 145 mg/m² が次の試験で推奨された。幾つかの試験では進行性の軟部組織の肉腫、転移性腎細胞癌、黒色腫、ホルモン難治性膀胱癌、多発性骨髄腫に対する単剤としての Semaxanib による治療では有意な抗腫瘍活性を示さなかった。転移性結腸直腸癌の患者 28 人に対する第 1 選択

治療として Semaxanib を Fluorouracil + Leucovorin と組み合わせると 31.6% で良好な反応がみられた。しかし、無作為多施設フェーズⅢ試験において 737 人の転移性結腸直腸癌患者の第 1 選択治療として Semaxanib と Fluorouracil + Leucovorin の組み合わせ対 Fluorouracil + Leucovorin では臨床転帰の改善は全くみられなかった。さらに Semaxanib 投与群では下痢、心血管事象、嘔吐、脱水症、敗血症などの有害事象がみられた。最終的に、固形腫瘍の患者において Cisplatin + Gemcitabine と Semaxanib を組み合わせたフェーズⅠ試験で重篤な血栓塞栓事象の発生頻度が驚くほど高くなり、このレジメンの継続を中止するよう勧告された。全体として、長期間治療の静脈投与による患者の不利益、フェーズⅡ/Ⅲ試験の否定的な結果、薬剤による重篤な有害事象の発現により Semaxanib をさらに臨床開発することは中止された。

C. 1. 7. 5 Sorafenib (BAY 43-9006)

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

これらのデータから Sorafenib は腫瘍に対する直接作用 (Raf および Kit のシグナル伝達の抑制を介して) および腫瘍の血管新生に対する作用 (VEGFR および PDGFR のシグナルの阻害を介して) により腫瘍の成長を阻害することが示唆された。

異なった持続経口投与スケジュールで治療した 163 人の患者を含むフェーズⅠ試験から推奨されるフェーズⅡの投与量として 1 日に 2 回 400 mg が確認された。これらの研究の基礎的なデータから、Sorafenib は進行性のほとんどが腎臓癌の難治性固形腫瘍の患者において持続的な病勢の安定を起すことが示唆された。大規模無作為中止試験が様々なタイプの腫瘍の患者において Sorafenib 1 日に 2 回経口で 400 mg 投与された。進行性腎細胞癌の患者 202 人についての結果が報告された。12 週の誘導段階の後、65 人の患者で病勢が安定化し、無作為に Sorafenib (n=32) を持続するかあるいはプラセボを投与するかを割り振られた。振り分け後における無増悪生存期間の中央値はプラセボよりも Sorafenib のほうが長かった (24 週対 6 週、危険率=0.29、p=0.0087)。有害事象のプロファイルは許容できるものであり、発疹、手足皮膚反応、倦怠感、標準的な投薬治療で反応性の高血圧であった。TARGET と呼ばれるその後の無作為、プラセボコントロールフェーズⅢ試験でサイトカイン難治性進行性腎癌の患者において有効性が確認された。この試験に登録した患者は Sorafenib 治療の 8 箇月前にサイトカインを基にしたレジメンの全身治療を受けた。無増悪生存期間の中央値は Sorafenib で 24 週であったのに対しプラセボで 12 週であった (危険率=0.44、p<0.0001)。12 週における無増悪率は Sorafenib で 79% であったのに対しプラセボでは 50% であった。

Sorafenibは好ましい安全性プロファイルを示し、有害事象は対処可能であった。主な有害事象は、発疹（31% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4）、手足皮膚反応（26% 全ての悪性度、5% 悪性度 3/4）、脱毛症（23% 全ての悪性度、0% 悪性度 3/4）、下痢（30% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4）、嘔吐（14% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4）、倦怠感（18% 全ての悪性度、2% 悪性度 3/4）高血圧（8% 全ての悪性度、1% 悪性度 3/4）であった。プラセボ患者のクロスオーバーの効果を反映する暫定的な全生存解析がその後示された。全員で903人の患者が無作為に振り分けられ（Sorafenib 451人、プラセボ 452人）、200人以上のプラセボ患者がSorafenibにクロスオーバーされた。全生存期間の中央値はSorafenibで19.3箇月であるのに対し、プラセボで15.9箇月であった（危険率=0.77、95%信頼区間 0.63-0.95、 $p=0.015$ ）。クロスオーバーを審査すると、全生存期間の中央値はSorafenibで19.3箇月であるのに対しプラセボで14.3箇月であった（危険率=0.74、95%信頼区間 0.58-0.93、 $p=0.010$ ）。

これらの結果に基づき、米国FDAは2005年の12月進行性腎癌の患者に対してSorafenibの承認を公表した。さらに、ヨーロッパの委員会は肝細胞癌の治療についてSorafenibにオーファン医薬品の資格を与えた。この承認はヨーロッパ医薬品局からの推薦およびフェーズIIの単剤研究の結果に基づいている。この試験では、137人の患者が1日に2回4週間を1サイクルとして持続的にSorafenib（400mg）が経口投与された。3人の患者（2.2%）が部分的な奏功、8人（5.8%）がやや有効、46人の患者（33.6%）で少なくとも16週間病勢が安定した。無憎悪期間の中

央値は4.2箇月であり、全生存期間の中央値は9.2箇月であった。悪性度3および4の薬剤に関連した有害事象は、倦怠感（9.5%）、下痢（8.0%）、手足皮膚反応（5.1%）であった。

Sorafenibで治療した患者の43%が少なくとも4箇月病勢が安定し、さらに患者の9%で腫瘍が小さくなった。最近、肝細胞癌においてSorafenib対プラセボの有効性を評価するフェーズIII臨床試験の登録が完了し、データは審理中である。さらに、予備的検討結果ではあるがSorafenibはフェーズII試験において化学療法剤との組み合わせ（Decarbazine およびTemozolomide）で黒色腫に対して有望な抗腫瘍活性が示された。転移性黒色腫の治療におけるSorafenib+化学療法剤のフェーズIII試験が行われている。

臨床反応および腫瘍生検におけるトランスレーショナルな評価項目を調べることを目的として、再発した非小細胞肺癌の患者でSorafenib単剤試験が行われた。米国東海岸癌臨床試験グループにより、過去に1回化学療法レジメンを受けた測定可能な疾患を有する0-1の一般状態の再発性非小細胞肺癌の患者が登録された。造影剤急速注入核磁気共鳴画像および腫瘍の生検が1サイクル前、1サイクル、15日に行われ、腫瘍の血管およびトランスレーショナルな評価項目の早期における変化が調べられた。6人の患者で有害事象が評価可能であり、5人の患者で反応が評価可能であった。最も良好な反応には1人の部分奏功が含まれ、8週で41%腫瘍が退行し28週まで部分奏功は続いた。また、2人でそれぞれ16週および19週に病勢が安定化した。1人は治療後8週で病勢が進行した。皮膚に関する有害事象全ては悪性度1あるいは2であり、Sorafenibの一過性の中断および対処療法により回復した。悪性度

2の高血圧が1人の患者で起きた。造影剤急速注入核磁気共鳴画像の結果を考慮すると、サイクル1、15日に患者1人で透過性パラメータおよび腫瘍のサイズが減少した。病勢が進行した患者1人、16週病勢が安定した患者1人における造影剤急速注入核磁気共鳴画像の結果では透過性のパラメータの減少はみられなかった。これらのデータから Sorafenib は十分忍容で再発性非小細胞肺癌に対して活性を有することが示唆された。客観的奏功を示す予備的な結果から、次の段階の臨床試験を進めることが妥当であることが示された。

多施設で対照群が設定されていないフェーズII試験が行われ、再発性および難治性の進行性非小細胞肺癌患者における Sorafenib (1日に2回400mg、持続)の有効性および安全性が評価された。プロテオームバイオマーカー解析[酵素免疫測定(n=44)、質量分析(n=43)]に用いるため、サイクル1の21日、サイクル3の1日におけるスクリーニングで血漿が採取された。54人の患者のうち52人が Sorafenib を投与された。Sorafenib が投与された患者のほとんど(49/52)は悪性度IVの非小細胞肺癌であり、評価が可能な51人の患者のうち30人(59%)の病勢が安定化した。部分奏功は確認されなかったが、15人の患者(29%)で腫瘍の収縮(4人で30%以上の収縮)がみられた。病勢が安定化した患者の無増悪期間の中央値は23.7週、全ての評価可能な患者(n=51)の無増悪期間の中央値は11.9週であり、全生存期間の中央値は29.3週であった。最も頻度が高い有害事象は、下痢(21人、40%)、手足皮膚反応(19人、37%)、倦怠感(14人、27%)であった。悪性度3の高血圧が2人の患者(4%)で起こった。3人の患者が有害事象(手足皮膚反応、リパーゼの上昇、心筋梗塞)のため中止

した。Sorafenib 中止後30日以内に9人が死亡した(進行性疾患が5人、心肺停止が2人、咯血が1人、不明が1人)。治療の継続期間を超えたスクリーニングにおいてELISAで測定した5種類のタンパク質レベルは、無増悪期間および最大の腫瘍収縮と有意に一致した。質量分析により同定したさらに5種類のタンパク質レベルも無増悪期間と一致した。従って、同定されたバイオマーカーは非小細胞肺癌の患者における Sorafenib の有効性評価に有用であり、1日に2回の400mgの Sorafenib は十分忍容であり、進行性非小細胞肺癌患者の60%で病勢が安定化し有効であることが示された。

多施設国際単一アームフェーズII試験では、進行性非小細胞肺癌に対する Sorafenib による治療が患者の健康に関連した生活の質(HRQL)および症状に与える影響について評価された。HRQLは癌治療肺質問表の機能評価により測定された。その結果、Sorafenib が治療期間における患者の機能および症状反応の転帰に悪影響を及ぼさないことが示された。

C. 1. 7. 6 Sunitinib (SU11248)

Sunitinib は PDGFR、VEGFR2、Flt-3 および c-Kit を含む多くの受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する。Sunitinib は経口投与が可能で、非臨床試験では以下のように興味深い抗腫瘍活性を示した。Sunitinib は退行および成長の停止を含む広範囲にわたる強力な抗腫瘍活性を示し、ヒトあるいはラット腫瘍セルラインに由来する各種の生着したマウス異種移植の成長を十分に抑制する。Sunitinib は皮下腫瘍異種移植モデルにおいて FLT-3-ITD 腫瘍を顕著に退行させ、骨髄移植モデルにおいて生存を延長する。Sunitinib はマウス乳癌腫瘍ウ

イルス・v-Ha-ras トランスジェニックマウスおよびラットにおいて 7,12-demethylbenz(a)anthraceneにより誘導される乳癌において、その成長を強く退行する。Sunitinib は皮下MX-1 腫瘍のヒト乳癌異種移植においても腫瘍の成長を抑制する。Sunitinib と Docetaxel を組み合わせると、マウスの生存が効果的に延長される。Sunitinib は乳癌骨転移の成長を阻害できる効果的で忍容な治療法であり、腫瘍に関連した骨溶解も抑制することが示唆されている。マウス腫瘍モデルで分割放射線治療と組み合わせると、放射線照射治療により誘導される内皮細胞傷害が SU11248 により増強され、腫瘍血管が破壊されて腫瘍が抑制される。SU11248 と既存の抗白血病治療薬である Cytarabine あるいは Daunorubicin の相乗的な相互作用が白血病細胞において報告されている。

フェーズ I 臨床試験から、推奨される Sunitinib の投与量は毎日 1 回経口で 50 mg であり、それを 4 週間行った後 2 週間中断するサイクルを繰り返すことが妥当であることが示された。薬動学的なデータから経口吸収が良く、半減期が 40 時間以上と長いことが示された。腎癌の患者において有望な活性が観察された。このスケジュールを用いて、多施設フェーズ II 臨床試験が実施され、サイトカイン治療を 1 回行った後で病勢が進行した転移性腎癌の患者の第 2 治療として臨床上の活性および安全性が評価された。Sunitinib で治療した 63 人の患者のうち 25 人 (40%) で客観的な奏功が得られ、さらに 17 人の患者 (27%) で病勢が安定化した。無増悪期間の中央値は 8.7 箇月 (95%信頼区間、5.5-10.7) であり、生存期間の中央値は 16.4 箇月 (95%信頼区間、10.8-未到達) であった。最も共通の有害事象は倦怠

感であり、7 人の患者 (11%) で悪性度 3 と分類された。これらの結果は転移性腎癌の 2 次的治療として行った過去の研究と比較すると特に注目に値し、転移性腎臓癌の第一選択治療として Sunitinib 対 IFN- α のフェーズ III 試験の妥当性が支持された。この試験では無治療の転移性腎細胞癌の患者が無作為に 1:1 に振り分けられ、Sunitinib の投与 (6 週間を 1 サイクル、毎日 1 回経口で 50 mg、4 週間投与後 2 週間中断) あるいは IFN- α の投与 (6 週間を 1 サイクル、週に 3 回 900 万単位皮下注射) が行われた。主要な評価項目は無増悪期間であった。副次的な評価項目には客観的な奏効率、全生存期間、有害事象が含まれた。750 人の患者が無作為に振り分けられ、375 人が Sunitinib、375 人が IFN- α が投与された。無増悪期間の中央値は Sunitinib で 47.3 週 (95%信頼区間、40.9-到達せず) あるのに対し、IFN- α で 24.9% (95%信頼区間、21.9-37.1) であった (危険率=0.394、95%信頼区間、0.297-0.521 ; $p < 0.000001$)。客観的奏効率は Sunitinib で 24.8% (95%信頼区間、19.7-30.5) であるのに対し、IFN- α では 4.9% (95%信頼区間、2.7-8.1) であった。8%の患者が Sunitinib 投薬に伴う有害事象、13%の患者が IFN- α 投薬による有害事象で離脱した。これらの結果から、転移性腎細胞癌の患者の第 1 選択治療において無増悪期間および客観的な奏効率は Sunitinib のほうが IFN- α に比べて統計的に有意に改善されることが示された。

Sunitinib は VEGFR だけでなく胃腸間質腫瘍において発現頻度が高い c-Kit も標的とすることから、胃腸間質腫瘍の治療薬の有望な候補である。Imatinib mesylate に難治性の進行性および転移性胃腸間質腫瘍の患者 97 人で行われたフェーズ I / II 試験において、Sunitinib は

65%の患者で臨床上の有用性(部分奏効率 8%、病勢の安定率 58%)を誘導した。フェーズⅢの多施設無作為 2 重盲験プラセボコントロール試験において Imatinib mesylate に抵抗性の胃腸間質腫瘍の患者の治療において Sunitinib の有効性が明確に示された。Sunitinib は 6 週間を 1 サイクルとして 1 日に 2 mg (4 週間治療、2 週間中断) 投与された。この試験では、治療により病状が進行後非盲験にされ、プラセボを投与された患者は Sunitinib にクロスオーバーされた。Sunitinib の治療により無憎悪期間の中央値が 6.3 箇月対 1.5 箇月(危険率=0.335 ; $p < 0.00001$) と 4 倍以上延長され、全生存期間が統計的に有意に延長された(危険率=0.491 ; $p = 0.00674$)。Sunitinib の延命効果はプラセボから Sunitinib へ患者をクロスオーバーした結果過少評価された可能性がある。Sunitinib は一般的に十分忍容で有害事象は対処可能であり、それには倦怠感、下痢、口の痛み、皮膚の変色、高血圧が含まれる。Sunitinib 治療は 14 人の患者(6.8%)で部分奏功および 36 人の患者(17.4%)で 22 週以上にわたる持続した病勢の安定を誘導した。一方、プラセボでは部分奏功が 0%、22 週以上にわたる持続した病勢の安定は 2 人(1.9%)であった。Imatinib mesylate 不耐性の患者 9 人のうち 4 人は Sunitinib 治療で部分奏功が得られたが、プラセボで治療した患者 4 人では部分奏功は得られなかった。結論として、Imatinib mesylate 治療が抵抗性あるいは不耐性により失敗した胃腸間質腫瘍の患者において Sunitinib は無憎悪期間および全生存期間を有意に延長した。この治療により異なったキナーゼ阻害剤に抵抗性の患者において複数を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤の際立った臨床上の有効性が示された。これら

の肯定的な結果が考慮され、2006 年 1 月米国 FDA は進行性腎細胞癌の患者および病勢が進行したあるいは Imatinib mesylate に不耐性の胃腸間質腫瘍患者に対して Sunitinib の承認を公表した。

再発性非小細胞肺癌における Sunitinib の単剤活性を評価する非盲験 2 段階多施設フェーズⅡ試験の最初のデータが報告された。適格者の基準は非小細胞肺癌、米国東海岸癌臨床試験グループによる一般状態 0-1、大量の咯血がない、脳への転移がない、過去に 1 あるいは 2 回化学療法レジメンにより治療を受けた患者、末端器官が適切な機能を有する患者であった。患者には 1 サイクルを 6 週間とし 1 日に経口で 50 mg を 4 週間投与し、2 週間中断した。全部で 64 人の患者が登録し、63 人が治療された。悪性度 3/4 の有害事象には倦怠感/無力症(21%)、高血圧(5%)が含まれた。ほとんどの有害事象は悪性度 1/2 の倦怠感/無力症(68%)および食欲不振(40%)であった。悪性度 5 の有害事象には肺出血(2 人)、脳出血(1 人)が含まれた。これまで部分奏功が 6 人の患者で確認された(9.5%、95%信頼区間、3.6-19.6)。病勢の安定がさらに 27 人の患者でみられた(43%)。無憎悪生存期間は 11.3 週であり、全生存期間の中央値は 23.9 週であった。この結果から、Sunitinib が非常に良好な単剤活性を有し、過去に治療した再発性および進行性非小細胞肺癌の患者において十分忍容であり、最近承認された薬剤と同様なレベルの活性を有することが示された。試験は拡大され、経口で 1 日に 37.5mg の Sunitinib の持続的な投与戦略が検討されている。この研究では三つの出血に関連した死亡が報告されている。この試験に登録された患者の 22%が扁平上皮癌の組織像を有したが、扁平上皮細胞癌の患者 2 人で肺出血

が起こった。近い将来には、出血/血栓に関連する有害事象が起こる可能性について Sunitinib、Sorafenib 対 Bevacizumab で比較する必要がある。そのような比較により非小細胞肺癌に対する Sorafenib および Sunitinib の将来における治療が他の血管新生阻害剤である Bevacizumab のように非扁平上皮癌の非小細胞肺癌に限定されるかどうか明らかになると思われる。

C. 1. 7. 7 Gefitinib

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

四つのフェーズ I 試験で非小細胞肺癌を含む幅広い腫瘍で Gefitinib の良好な忍容性および活性が示された。二つの大規模フェーズ II (IDEAL 1 および 2) 試験が報告されている。

以下に IDEAL 1 および 2 の試験結果を示す。IDEAL 1 の目的は過去に 1 度あるいは 2 度化学療法レジメンの治療 (少なくとも一度は Platinum) を受けた進行性非小細胞肺癌患者で二つの投与量の Gefitinib の有効性および忍容性を評価することであった。全部で 210 人の患者が無作為に 250 mg あるいは 500 mg の Gefitinib を 1 日に 1 回経口投与された。IDEAL 2 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 관련된 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相関しなかった。腫瘍における EGFR の発現は IDEAL 試験に登録された 157 人の患者で解析された。発現レベル、放射線学的および症状の改善の間には相関関係が示されなかった。IDEAL 1 および 2 試験で、あるサブグループすなわち女性および腺癌のサブタイプで Gefitinib に対する反応性の確率が高いことが証明された。IDEAL 1 には日本人も加わり、その後の Gefitinib で治療した 140 人の患者の複数可変解析により、非喫煙者および腫瘍標本が気管支肺胞の組織学的な特徴を有する患者でも反応が起こりやすいことが示された。なお、二つの大規模フェーズ II IDEAL 試験では 11.8% および 18.4% の奏効率、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 ERGFR チロシンキナーゼドメインの変異が同定された。全部で 18 の異なった変異がチロシンキナーゼドメインをコードするエクソン 18-21 において同定された。変異は過去に Gefitinib に対して反応する確率が高いことが示されたサブグループに存在した。

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

野生型 EGFR チロシンキナーゼと比べると変異 EGFR チロシンキナーゼでは活性化が延長されることが示された。これら EGFR チロシンキナーゼにおける変異により酵素・基質相互作用が安定化され、その結果活性化が延長さ

れると考えられる。これは、ATP ポケットの変異により活性化部位内におけるコンフォメーションが変化し、基質との結合が安定化されることによるのかもしれない。自己リン酸化のパターンも腫瘍細胞が Gefitinib に対して有する反応性の種類を予測するうえにおいて重要である。野生型 EGFR あるいは変異 EGFR を発現するセルラインが作成され、異なった下流のエフェクターと連結した EGF 刺激による複数のチロシン残基の自己リン酸化が解析された。その結果、野生型の EGFR と変異 EGFR とではリン酸化のパターンが異なっており、変異 EGFR では C 末端における Y992 および Y1068 のリン酸化が増加するが、野生型では増加しない。変異 EGFR では Gefitinib に対する阻害の感受性が野生型に比べて 100 倍以上に増加する。従って、Gefitinib に感受性の変異 EGFR より伝達されるシグナルは野生型とは量的に異なっている可能性が示唆された。この知見に基づき、変異 EGFR に対する Gefitinib の有効性は肺癌細胞に特異的な抗アポトーシス経路を阻害することによる可能性が指摘された。Akt および STAT3 の活性化は抗アポトーシスとつながっているが、Akt、STAT5、STAT3 のリン酸化状態は L858R および delE746-A750 変異を発現する EGFR 変異体で増加することからこの可能性が支持された。

C. 1. 7. 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皮膚とは異なる。この病理的な知見により、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/IV 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、無憎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。無憎悪率は 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 150 mg/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。

奏効率は 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 ($p < 0.001$)。無増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 箇月であるのに対し Erlotinib 投与群では 6.7 箇月であった ($p < 0.001$; 危険率 = 0.7)。無増悪生存期間は 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 III 試験では、Erlotinib および Gefitinib に対する反応性が女性、アジア民族、腺癌、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、奏効率は 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効率が高かった (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% でみつけた。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 Eronitib 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、全生存期間はブ

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。

C. 1. 7. 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 β 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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マイ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ト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 はトリの繊毛尿膜の未発達の血管床に顕著な効果を有する。Squalamine は Na^+/H^+ 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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 *Poliarthritits* 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 Bemcitabine 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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- α 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。

C. 1. 7. 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。

C. 1. 7. 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% の全奏率がみられることから、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。

C. 1. 7. 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* のトリの織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ないで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臓癌の患者 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。

C. 1. 7. 15 Thalidomide

Thalidomide (α -(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おいて Thalidomide + Dexamethasone の組み合わせにより奏功率が約 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功率は 60%以上になった。Dexamethasone あるいは Melphalan + Predonisonone と組み合わせ第一選択治療として評価した場合、奏功率はさらに増加し、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