

抵抗性において主要な役割を果たしている。さらに、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。ヒト化モノクローナル抗体であるセツキシマブ (IMC-225、erbitux、インクローンシステム社) は EGFR(HER1)の細胞外ドメインへの結合により、受容体の二量体化およ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。また、セツキシマブは EGFR に対する EGF の競合的なアンタゴニストでもある。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阻害剤 p27<sup>KIP</sup> の増加により G1 における細胞周期の停止も導き、Bax および 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および誘導を介して細胞のアポトーシスを開始する。

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て非臨床試験で、セツキシマブ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ことが示された。IMC-225 の臨床効果はアポトーシスの誘導、血管新生の阻害、転移の阻害、化学療法および放射線療法に対する反応性の促進を含む複数の機構が含まれるように思われる。ごく最近、セツキシマブは細胞培養および動物モデルにおいて VEGF の分泌を阻害し、この阻害は hypoxia inducing factor (HIF)-1 $\alpha$  レベルの低下に反応して転写レベルで起きる。その結果、腫瘍の微小血管密度の減少あるいは腫瘍の退行がおきる。これらの結果はセツキシマブと VEGF あるいは VEGF 受容体の機能を阻害するアプローチを組み合わせた治療戦略が有効となる可能性を示唆するものである。

#### 5-17 内皮細胞の接着を阻害する薬剤

抗血管新生療法のための戦略はその遊走の間における内皮細胞の接着相互作用の阻害から

成り立つ。インテグリンは  $\alpha$  および  $\beta$  サブユニットから構成されるヘテロダイマーの膜貫通タンパク質であり、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、分化および増殖をコントロールする。アルギニン・グリシン・アスパラギン酸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る  $\alpha_v\beta_3$  インテグリンは活性化された内皮細胞の細胞表面にのみ存在し、休止期の内皮細胞および他の細胞には存在しないため、抗血管新生療法の魅力的な標的である。RGD ドメインのアンタゴニストであるいくつかのペプチドおよび  $\alpha_v\beta_3$  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った腫瘍の急速な退行を導く。LM609 は bFGF による  $\alpha_v\beta_3$  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、腫瘍の増殖を阻止す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を顕著に低下させた。これら LM609 で処置した腫瘍においてはヒトの血管が顕著に少なく、腫瘍の浸潤も低かった。ピタキシンは LM609 抗体のヒト化であり、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。 $\alpha_v\beta_3$  インテグリンに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドは導入したヒト臍帯静脈内皮細胞では血管新生が低下した。

$\alpha_v\beta_3$  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、生成が容易である、タンパク分解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、RGDfNmeVal) そして EMD270179 (RGDf-ACHA) (メルク社) 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。これを放射線免疫療法と組み合わせると毒性の増加が無い状態で有効性を示し、腫瘍および内皮細胞のアポトーシスが有意に増加した。

$\alpha 1$  および  $\alpha 2$  をブロックする抗体の組み合わせはコラーゲン I および 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、既存の血管に全く影響を与えない。 $\alpha 3\beta 3$  に対する抗体は FGF による血管新生の誘導をブロックするが、既存の血管に対しては影響を及ぼさなかった。 $\alpha v$  をブロックする抗体はニワトリ胎児およびマウスのモデルにおいて VEGF による腫瘍の血管新生の誘導を抑制した。

#### 5-18 インターフェロン

インターフェロン (IFN) は抗腫瘍活性を有し、細胞増殖、分化、宿主の免疫のような複数の生物学的活性の調節因子であるが、抗血管新生作用も有する。

その機構の一つは腫瘍細胞から分泌される血管新生促進因子のダウンレギュレーションである。IFN- $\alpha$  および IFN- $\beta$  は bFGF の発現を低下させ内皮細胞のアポトーシスを誘導することが示されている。また、IFN- $\alpha$  は血管腫における bFGF の発現を非常に広範囲に阻害し、Sp1 の転写あるいは VEGF プロモーター活性の Sp3 依存的な阻害を介して VEGF の転写を阻害する。内皮様 Eahy 926 細胞に対して IFN- $\alpha 1$  および IFN- $\beta$  マウス cDNA をレトロウイルスを介して導入すると、マトリゲルにおける内皮様 Eahy 926 細胞の毛細血管様構造の形成が阻害されるだけでなく遊走および浸潤が阻害された。カポジ肉腫セルラインと IFN- $\alpha$  あるいは IFN- $\beta$  を産生するパッケージングセルラインと一緒に接種するとヌードマウスにおける腫瘍の成長が顕著に低下した。

#### 5-19 NK-4

NK-4 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。NK-4 はヒト臍帯静脈内皮細胞において HGF により誘導される管腔形成を阻害した。*in vivo* の異種移植の実験で、NK-4 を含むアデノウイルスベクターを導入すると有意に腫瘍の増殖が遅れ腫瘍内の微小血管密度が低下した。

#### 5-20 カリクライン-キニン系を標的とする

カリクラインによる高分子量キニンノーゲン (HK) の切断により、切断キニンノーゲン (HKa) および 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。HKa 特にドメイン 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 により誘導される新血管形成を阻害した。

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 前駆体であるキニンノーゲン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した。また、CAM アッセイで FGF-2 あるいは VEGF により誘導される新血管形成をブロックし、関節炎の動物モデルにおいて治療効果を示した。さらに、抗癌治療における BK アンタゴニストの使用が広く研究されている。

#### 5-21 パソヒピン

パソヒピンは 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の阻害剤である分泌タンパク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。パソヒビンの作用機構は不明であり、増殖因子受容体に対するアンタゴニストとしては作用しない。

#### 5-22 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り、*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。

#### 5-23 転写因子を標的にする

腫瘍の血管新生に特に関連する二つの転写因子は Ets ファミリーの転写因子および HIF-1 $\alpha$  である。ドミナントネガティブの Ets-1 (転写活性化ドメインを欠失) はマウスにおいて bFGF および腫瘍により誘導される血管新生を顕著に抑制した。また、アンチセンス HIF-1 $\alpha$  の遺伝子導入により VEGF の産生および腫瘍の血管が低下した。EC-4 腫瘍担癌マウスにおいてアンチセンス HIF-1 $\alpha$  の投与により腫瘍の急速な退行 (1 週間以内) が起こり、最初の退行後 3 週間マウスには腫瘍がない状態が続いた。

#### 5-24 Raf-1 ファミリー

$\alpha v\beta_3$  は新しく形成された血管の内皮に選択的に発現し、遺伝子治療の有力な標的である。脂質ナノ粒子に  $\alpha v\beta_3$  リガンドおよび遺伝子を結合させると、その脂質ナノ粒子は  $\alpha v\beta_3$  産生細胞に特異的にデリバリーできる。本研究で用いた遺伝子は RAF の変異型であり、VEGF および bFGF による血管新生の誘導を阻害する。メラノーマあるいはヒト結腸腫瘍異種移植担癌マウスにおける実験において、デリバリーされた変異 Raf-1 遺伝子による非常に高い抗血管新生活性が  $\alpha v\beta_3$  発現内皮細胞で示され、急速

で劇的な腫瘍の退行がみられた。ナノ粒子はウイルスベクターよりもはるかに免疫原性が低く、繰り返しおよび持続的な治療が可能である。

#### 5-25 遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法 (GDEPT)

自殺遺伝子治療としても知られている GDEPT は癌に対する最新の遺伝子治療の一つである。このアプローチは非毒性プロドラッグを細胞傷害性ドラッグに転換することができる酵素をコードする遺伝子をデリバリーするものである。いくつかの酵素/プロドラッグが *in vitro* および *in vivo* において今検討されている。

癌治療において最も広く用いられる酵素/プロドラッグの組み合わせは抗ウイルス剤 ganciclovir (GCV) と単純ヘルペスウイルスタイプ 1 チミジンキナーゼ酵素である。他の組み合わせも使用され、その中に 5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide (CB1954) とニトロリダクターゼをコードする大腸菌の遺伝子がある。CB1954 は NADPH 依存性 thioredoxin reductase (ntr) より還元される単一機能の弱いアルキル化剤であり、細胞において修復が困難な鎖間 DNA 架橋を形成する。HSV-tk/GCV と比較して ntr/CB1954 の利点は活性化された CB1954 の毒性が細胞周期に依存せず、非複製細胞においても見られるということである。

治療用自殺遺伝子は容易には全ての腫瘍細胞に移行しないため (標的細胞の 10% 以下が治療用の遺伝子を発現)、バイスタンダー効果と呼ばれる現象により遺伝的に改変された細胞から周囲の非改変細胞へ毒性を有する代謝物の局所的な拡散がおきるかあるいはアポトーシスシグナルを伝える。毒性を有する代謝産物はギャップジャンクションを介して拡散し、アポトーシス小胞の遊離、可溶性の毒性を有する代謝産物の拡散がおきる。

*in vivo* における離れたバイスタンダー効果は免疫機構の誘導を介している。このバイスタンダー効果は免疫欠損無胸腺マウスでは顕著に低下する。バイスタンダー効果はギャップジャンクションを構成する connexin-43 の過剰発現により促進される。毒性を有する代謝産物の移行を促進させる別の方法は細胞間の輸送能力が高い HSV-1 の構造タンパク質である VP22 をコードする遺伝子を自殺遺伝子と融合して導入することである。バイスタンダーによる細胞殺傷は、ギャップジャンクションがない状態でも細胞膜を自由に通過できる CB1954 のヒドロキシアミン誘導体が局所で拡散するため ntr/CB1954 系を起こすことができる。この戦略は癌細胞の標的として広く用いられており、内皮細胞を標的として腫瘍の退行を間接的に引き起こす目的にも用いることができる。最近、*in vitro* の内皮細胞における ntr/CB1954 系の効果が解析された結果、ヒト臍帯静脈内皮細胞の単層培養においてアポトーシスを介した細胞死を ntr/CB1954 系が誘導できることが示された。この効果は NADPH 依存性 thioredoxin reductase を導入したヒト臍帯静脈内皮細胞と B16 マウスメラノーマ細胞から構成される三次元マルチ細胞系でより顕著であった。

三次元共培養は寿命の短い毒性の代謝産物が容易に拡散し単層培養を覆う培地の中で希釈されるため、バイスタンダー効果に伴う GDEPT 系の細胞傷害活性の評価に有用である。

#### 5-26 遺伝子治療における内皮前駆細胞の使用

いくつかの生理的および化学的な方法が遺伝子治療に用いられており、最も広く用いられているものは裸の DNA、脂質、そしてウイルスである。しかし、これら全てのベクターは *in vivo* において標的細胞に効率良く導入遺伝子をデリバリーするには限界がある。別の方法とし

ては部位特異的にターゲティングができる細胞を用いることである。

末梢血から循環している EPC の単離が最初に報告されたのは 1997 年であった。それ以来、内皮前駆細胞は骨髓、末梢循環、臍帯血から効率良く得られ、活発に血管新生を起こしている領域に対する自然な指向性を有し、*in vitro* および *in vivo* で血管を形成できることが示された。虚血組織に対して応答性があるサイトカインおよび VEGF のような増殖因子によりこれら内皮前駆細胞は骨髓から動員される。内皮前駆細胞はこのような特徴を有することから、細胞傷害性遺伝子のデリバリーにおいて血管新生選択的な標的ベクターとして用いることができる。その結果、抗腫瘍効果が期待される。内皮前駆細胞は *in vitro* におけるウイルスベクターの導入により遺伝的に改変され動物の血液循環に再導入される。内皮前駆細胞はデリバリーされた後、新しい血管に統合される。Vajkoczy らはマウス胎児から分離した内皮前駆細胞を静脈注射すると腫瘍血管新生にホーミングして接着し、新しく形成された芽の近くの間質マトリックスおよびクラスターに組み込まれることを示した。新しく形成された腫瘍血管系において内皮前駆細胞の集積による寄与は 12%であった。実際、骨髓由来の内皮前駆細胞の動員をブロックすると腫瘍の血管新生および腫瘍の増殖が減少した。マーカー遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを感染させた後増殖させた内皮前駆細胞をマウスに投与すると、急速に分裂している腫瘍に局在し、分裂していない脾臓および肝臓は投与後 3 日間ウイルスフリーのままであった。このように、内皮前駆細胞が腫瘍血管系にホーミングし取り込まれることにより、内皮前駆細胞を用いた遺伝子の腫瘍微小環境へのデリバリーが新規治療法として有望であることが示唆された。Ferrari らは内皮前駆細胞を *ex vivo* で遺伝的に改変したレトロウイルスを介した遺伝子導



入を用いてチミジンキナーゼを発現させた。GCV を投与すると、体系的な毒性を示さないので、TK を発現する EPC を過去に投与した動物において顕著な腫瘍のネクロシスが起きた。彼らは内皮前駆細胞を腫瘍増殖動物の体系的な循環に再導入すると腫瘍の新血管形成に顕著に寄与することを示した。Davidoff らは可溶性の切断型 Flk-1 をコードする遺伝子を、レトロウイルスを用いてマウス骨髄由来細胞に導入した。それにより同種マウス神経芽種モデルおよび Wilm 腫瘍異種移植モデルにおいて腫瘍の成長が制限できることが示された。単純ヘルペスウイルスベクターを導入した CD34+細胞はアカゲザルモデルにおいて腫瘍の血管新生の領域にホーミングし、その後 GCV を投与すると腫瘍の死が起こった。CD/URPT のような自殺遺伝子の肺癌のマウスモデルの腫瘍血管系へのデリバリーにも胎児内皮前駆細胞が用いられている。その後マウスを 5-fluorocytosine で処置すると、CD/URPT を発現している細胞にいて 5-fluorouracyl が形成され腫瘍の死が起こった。胎児 EPC 治療を受けたマウスはコントロールよりも若干長く生きたが、病態は回復しなかった。

今後この領域の研究が進歩することにより、ヒトにおける腫瘍血管系を標的とする新しいアプローチが提供されるかもしれない。

## 6 タンパク質およびペプチド単独、タンパク質およびペプチドと化学療法剤を併用した抗血管新生治療

### 6-1 ベバシズマブ

ベバシズマブは先に述べた抗 VEGF マウスモノクローナル抗体 2C3 の組換えヒト化抗体である。ベバシズマブを組み入れたフェーズ I 試験が 2001 年に公表された。この試験で、ベバシズマブは単独あるいは doxorubicin、carboplatin+ paclitaxel、fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) との組み合わせで投与され

た。登録された 25 人の患者に対してベバシズマブが単独で 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 の有害効果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) 安定期間を有することが報告された。

化学療法剤 (doxorubicin、carboplatin+ paclitaxel 5-FU+ LV) と組み合わせたベバシズマブの臨床試験において、全ての治療群においてベバシズマブの投与量は 8 週間 3 mg/kg/週に設定された。参加した 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。なお、これらの毒性の原因はベバシズマブによるものとは思われなかった。それぞれの治療群の 1 人 (全部で 3 人の患者) で抗腫瘍反応が示された。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、ベバシズマブは無作為臨床試験が続けられた。

### 6-2 結腸直腸癌におけるベバシズマブ

VEGF の発現は結腸癌の血管新生およ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きた。さらに、肝臓に転移性の直腸癌のマウスモデルの評価において、抗 VEGF モノクローナル抗体の投与により肝臓に転移した癌の数および大きさが阻害されることが示された。これらの発見により結腸直腸癌におけるベバシズマブの有効性をさらに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 単独とベバシズマブ+5-FU/LV の比較が開始された。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 名で無作為に次のうちの一つの治療がなされた。

1. Rose Well 計画投与を用いて 8 週間のうち 6 週間の間週一回 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)
2. 5 mg/kg の投与量で 2 週間毎に 5-FU/LV+ベバシズマブ投与
3. 10 mg/kg の投与量で 2 週間毎に 5-FU/LV+ベバシズマブ投与 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ベバシズマブ単独 (2 週間毎に 10 mg/kg) の投与が許された。

1 番目の有効性の評価項目は増殖抑制期間および腫瘍の奏効率、2 番目は全生存期間および奏功期間が含まれた。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 ヶ月、ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群で 9.0 ヶ月 (5-FU/LV と比較して  $p=0.005$  で有意)、ベバシズマブ 10 mg/kg 治療群で 7.2 ヶ月 (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%、ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群で 40% ( $p=0.029$ )、ベバシズマブ 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 ヶ月、ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群で 21.5 ヶ月 ( $p=0.137$ )、ベバシズマブ 10 mg/kg 治療群で 161.1 ヶ月 ( $p=0.582$ ) 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 (ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群) が呼吸困難、1 人が (ベバシズマブ 10 mg/kg 治療群) が肺塞栓症であった。ベバシズマブの患者でみられた有害事象には血栓症の割合の増加 (ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群で九つの事象、ベバシズマブ 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 (ベバシズマブ 5 mg/kg 治療群で 46%、ベバシズマブ 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ベバシズマブ投与患者においてタンパク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/ベバシズマブを組み合わせさせ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 irinotecan、5-FU、LV (IFL) に対して IFL およびベバシズマブ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。この試験には 923 人の患者が登録され、三つの治療群 (IFL、IFL+ベバシズマブ、5-FU/LV+ベバシズマブ) のうちの一つに無作為に最初割り付けられた。最初 300 人の患者が無作為に割り付けられた後、IFL-ベバシズマブ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 週間毎にプラセボあるいはベバシズマブ 5 mg/kg が組み合わせられた。5-FU/LV/ベバシズマブ治療群は Rosewell Park レジメンに従い、5-FU/LV を 2 週間おきにベバシズマブ 5 mg/kg と組み合わせた。

313 人の患者が無作為に割り付けられた後、5-FU/LV/ベバシズマブ投薬計画が中止され、その患者が IFL を含む治療群として臨床試験が続けられた。無作為に割り付けられた患者 923 人のうち、402 人が IFL/ベバシズマブ、411 人が IFL/プラセボの治療を受けた。最初の評価項目として全生存率が測定された。二番目の評価項目には無増悪生存率、多角的な奏効率、奏功期間、生活の質が含まれた。IFL/ベバシズマブ治療群および IFL/プラセボにおける全生存期間は、それぞれ 20.3 ヶ月および 15.6 ヶ月であった ( $p<0.001$ )。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ヶ月  
であったのに対して、IFL/ペバシズマブ治療を  
受けた患者では25.1ヶ月に増加した。無増悪生  
存率はIFL/プラセボを受けた患者で6.2ヶ月  
であったのに対して、IFL/ペバシズマブ治療を  
受けた患者では10.6ヶ月であった ( $p < 0.001$ )。  
奏効率はIFL/ペバシズマブおよびIFL/プラセ  
ボで、それぞれ34.8%対44.8% ( $p = 0.004$ )、  
奏効期間は7.1ヶ月対10.4ヶ月 ( $p = 0.001$ )で  
あった。ペバシズマブ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および4  
の白血球減少および下痢の増加が含まれた。注  
目すべきことに、IFL/ペバシズマブの治療を受  
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組み  
合わせたレジメンとしてペバシズマブが2004  
年2月FDAにより承認された。

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、先に示した  
最近フェーズIIおよびIII試験の結果を組み合  
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ヶ月であるの  
に対し、5-FU/LVおよびペバシズマブ5 mg/kg  
で治療した患者では17.9ヶ月であった  
( $p = 0.008$ )。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およびペバシズマブ5 mg/kg  
で治療した患者では34.1%であった  
( $p = 0.019$ )。

ペバシズマブを用いた結腸直腸癌の臨床試  
験はさらに続いている。転移性結腸直腸癌にお  
ける奏効率および奏効期間は、FOLFOX レジ  
メン(5-FU/LV+oxaliplatin)が5-FU/LV 静注  
単独およびIFL レジメンよりも優れているこ

とが示された。米国東海岸癌臨床試験グループ  
(ECOG) 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+ペバ  
シズマブを二週間毎に10 mg/kg で比較した無  
作為フェーズIII試験である。全部で829人の  
患者がこの研究に登録された。最初、患者はペ  
バシズマブ単独から構成される三つの治療群  
に無作為に割り当てられたが、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。  
最新の試験結果が最近2005年に米臨床腫瘍学  
会の年次会で公表された。平均生存率は  
FOLFOX-4+ペバシズマブ治療を受けた患者  
で12.9ヶ月であり、FOLFOX 単独治療を受け  
た患者では10.8ヶ月であった ( $p = 0.0018$ )。  
多角的な奏効率は、FOLFOX-4+ペバシズマ  
ブを受けた患者では21.8%であり、FOLFOX  
単独治療を受けた患者では9.2%であった ( $p$   
 $< 0.0001$ )。グレードIIIの高血圧および神経障  
害の増加がFOLFOX-4およびペバシズマブの  
治療を受けた患者でみられた。腸せん孔の羅漢  
率はペバシズマブを受けた患者において1.1%  
であった。

抗血管新生治療薬で治療した患者において  
出血および創傷治癒が懸念されたことから、手  
術を受ける患者においてペバシズマブの効果  
が評価されている。IFL、IFL/ペバシズマブ、  
5-FU/LV/ペバシズマブのいずれかの治療を受  
けた患者の解析から、ペバシズマブの治療を受  
けた患者はこれまでの化学療法剤を受けた患  
者に比べて創傷離開およ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、  
システマチックな治療を行う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/ペバシズマブ、5-FU/LV/  
ペバシズマブを受けた患者において創傷離開  
および出血の合併症における有意な違いは示  
されなかった。

現在行われているかあるいは計画されている試験には二つの補助の試験が含まれている。一つは National Surgical and Bowel Project (NSABP)であり、ペバシズマブ±FOLFOX 化学療法治療が切除段階ⅡあるいはⅢの結腸癌の患者に行われた。もう一つは、AVANT 国際試験であり、それには同じ比較が含まれるが、capecitabine、oxaliplatin (XELOX)およびペバシズマブを用いた三番目の治療群もある。転移しており過去に治療を受けていない患者および治療を受けた患者について数多くの試験が計画あるいは行われている。他にも世界中で多くの重要な臨床試験が行われているが、その主な結果はまだ報告されていない。

### 6.3 他の腫瘍タイプにおけるペバシズマブ

#### 6.3.1 腎細胞癌

フォン・ヒッペル・リンドウ病 (VHL) は腎臓、CNS、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ものとして発現する常染色体優性病であり、腎細胞癌と関連することが多い。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。腎細胞癌は VHL と関連している。VHL 遺伝子の変異は、細胞組織学的に明らかな特発性 (非家族性) 腎細胞癌のほとんどに存在することも示されている。

腎細胞癌治療におけるペバシズマブのフェーズ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 名の腎細胞癌で臨床試験が行われた。患者は無作為に分割され、2 週間毎にプラセボ、2 週間毎にペバシズマブ (3 mg/kg)、2 週間毎にペバシズマブ (10 mg/kg) の投与を受けた。無増悪および全ての奏効率が主要エンドポイントであった。試験の最後で、無増悪期間の中央値は、10 mg/kg ペバシズマブ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 ヶ月対 2.5 ヶ月、 $p < 0.001$ )。しかし、3 mg/kg ペバシズマブ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 ヶ月、 $p < 0.041$ )。4 人の患者 (全て高投与量ペバシズマブグループの 39 人の患者に由来) において部分反応があった。生存期間はグループ間において有意な差はなかった。ペバシズマブ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タンパク尿であった。

この臨床研究において高投与量のペバシズマブ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) は転移性あるいは切除できない腎臓癌の患者についてペバシズマブの無作為フェーズⅢ試験を行っている。この試験には以前にシステマチックな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) 単独あるいはペバシズマブ (2 週間毎に 10 mg/kg) + 低投与量 IFN- $\alpha$  治療に無作為に割り付けられた。EGFR チロシンキナーゼの阻害剤である erlotinib とペバシズマブの組み合わせも腎臓癌の治療レジメンとして臨床試験された。ペバシズマブと erlotinib の組み合わせのフェーズⅡの複数の医療機関の結果が 2005 年の ASCO 年会議で示された。16 ヶ月の中間フォローアップの 63 名の患者の臨床研究で、患者はペバシズマブ (10 mg/kg 静注 2 週間毎) と erlotinib (150 mg/日経口) の組み合わせで治療された。59 人の評価可能な患者のうち 15 人 (25%) 客観的な奏効、14 人で部分寛解、一人で完全寛解が得られた。全部で 36 人の患者 (61%) が安定した症状であった。中間無増悪生存期間は 11 ヶ月であり、患者の 60% が 18 ヶ月間生存した。グレードⅢの毒性には下痢、発疹、吐き気/嘔吐、高血圧、出血、タンパク尿が含まれた。



### 6-3-2 乳癌

VEGF は乳癌細胞において発現しており、治療に対する予後診断および奏功率のマーカーとして VEGF レベルの測定が有用であることを示唆する証拠がある。以前治療を受けたことのある転移性乳癌の患者合計 75 人がベバシズマブ単独治療のフェーズ臨床試験で治療された。用いた投与量は 2 週間毎に 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 名のうち 7 名でみられ、確認された奏功の中央値は 5.5 ヶ月であった。ベバシズマブ 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 名が高血圧性脳症、ネフローゼ症候群、タンパク尿、吐き気および嘔吐を伴う頭痛を含む有害事象により中断した。

ベバシズマブのフェーズ 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 名の患者で行われた。患者は無作為に cepecitabine あるいは cepecitabine+ベバシズマブに割り当てられた。cepecitabine は 3 週間のうち 2 週間 2 回に分けて投与された。ベバシズマブ (15 mg/kg) は 3 週間毎に投与された。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+ベバシズマブのほうが 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 ヶ月: cepecitabine+ベバシズマブ対 4.2 ヶ月: cepecitabine) あるいは全生存率 (15.1 ヶ月: cepecitabine+ベバシズマブ対 14.5 ヶ月: cepecitabine) では有意な差はなかった。

米国国立癌協会 (NCI) と ECOG は E2100 研究の暫定的な結果を公表した。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付けられ paclitaxel+ベバシズマブの治療を受けた。暫定的な分析において、無増悪生存期間中央値は paclitaxel+ベバシズマブを投与された患者で 11 ヶ月であるのに対し、paclitaxel 単独を投与された患者では 6 ヶ月であった。全奏功率は paclitaxel+ベバシズマブを受けた患者で 28%であるのに対し、paclitaxel 単独では 14%であった。新しい補助として docetaxel および doxorubicin と組み合わせた臨床研究、トラスツマブおよび erlotinib のような他の生物学的な治療薬との組み合わせでベバシズマブの治療効果を検討する臨床試験およびベバシズマブとホルモン療法を組み合わせた臨床試験が進行中である。

### 6-3-3 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌におけるベバシズマブを用いた臨床研究が行われている。無作為フェーズ II 試験が、局所に進行したあるいは転移性の非小細胞肺癌の治療においてベバシズマブ+carboplatin、paclitaxel+carboplatin、paclitaxel 単独が比較された。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与えられた。その組み合わせは 3 週間毎に carboplatin (AUG=6) および paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) (n=32)、3 週間毎に先の投与量の carboplatin、paclitaxel、ベバシズマブ (15 mg/kg) の組み合わせ (n=35)、3 週間毎に先の投与量の carboplatin、paclitaxel、ベバシズマブ (7.5 mg/kg) の組み合わせであった。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および腫瘍反応率であり、二番目のエンドポイントは全生存および奏功期間であった。全ての治療群で carboplatin および 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

高投与量のベバシズマブ (15 mg/kg) のほうが、コントロールの治療群 (carboplatin および paclitaxel 単独) よりも優っていた (7.4 ヶ月対 4.2 ヶ月、 $p=0.023$ )。低投与量のベバシズマブ (7.5 mg/kg) の無増悪期間は 4.3 ヶ月であった。奏効率は、コントロール治療群で 18.8%、低投与ベバシズマブ治療群で 28.8%、高投与ベバシズマブ治療群で 31.5%であった。生存期間について高投与ベバシズマブ治療群とコントロール治療群を比較すると、高投与ベバシズマブ治療群で優っているが (17.7 ヶ月対 14.9 ヶ月、 $p=0.63$ )、統計的には有意ではない。なお、低投与ベバシズマブ治療群における生存期間は 11.6 ヶ月であった。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ベバシズマブ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 ヶ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。

それぞれのベバシズマブ治療群において 4 人の患者が有害事象により死亡した。低投与量ベバシズマブ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、そして原因不明の理由であった。高投与量ベバシズマブ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およ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、化学療法剤およびベバシズマブを投与された患者では起こらなかった。しかし、高血圧およびタンパク尿はベバシズマブ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。ベバシズマブ治療と関連した出血事象は注意深く調べられた。6 人の患者全てで生命を脅かすほどの出血事象があり、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 人で扁平細胞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+ベバシズマブの組み合わせで臨床研究が進められた。暫定的な結果は 2005 年 ASCO 年会で報告された。この研究では、進行性非小細胞肺癌の患者 (扁平細胞組織像は除外) に対し無作為に同じ投与量および上記フェーズ II 試験と同じスケジュールで paclitaxel/carboplatin が割り当てられた。また、434 人の患者が paclitaxel/carboplatin+ベバシズマブを 3 週間に 1 回静注で投与するよう無作為に割り当てられた。最初のエンドポイントは全生存期間であり、二番目のエンドポイントには奏効率、無増悪生存期間および耐性であった。暫定分析の時期において、ベバシズマブを投与した患者で生存期間の中央値が有意に増加した (12.5 ヶ月対 10.2 ヶ月、 $p=0.0075$ )。奏効率は化学療法剤のみを投与した患者で 10%であるのに対し、ベバシズマブを投与した患者では 27%であった ( $p<0.0001$ )。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 ヶ月であるのに対し、ベバシズマブを投与した患者では 6.4 ヶ月であった ( $p<0.0001$ )。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ベバシズマブを投与した患者のグループで好中球減少およ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 1%であったのに対し、ベバシズマブを投与した患者では 4.1%であった。

erlotinib のような他の生物学的な薬剤および新しい補助を用いたベバシズマブの試験が進行中である。

#### 6-3-4 前立腺癌

VEGF は前立腺癌細胞において発現し、VEGF の発現は前立腺腫瘍のグレードと相関



すると考えられている。非臨床試験において VEGF の阻害を用いることの有用性が確立されたことから、アンドロジェン非依存性前立腺癌の患者においてペバシズマブのフェーズ II 試験が行われた。測定可能な疾患を有する 8 人を含む全部で 15 人の患者が評価された。同様な 6 回の治療を 1 サイクルとしてペバシズマブが 2 週間置きに 10 mg/kg 投与された。投与した平均の数は 10 回であり、7 人の患者に 7 回あるいはもっと少ない回数投与された。治療に対する反応は報告されていない。患者の前立腺特異抗原は 50%以上で減少しなかった。前立腺特異抗原進行の中央値は 57 日であり、測定可能な病態の進行の中央値は 118 日であった。治療に関連した死亡は報告されておらず、有害効果には重大な低ナトリウム血症 (2 人の患者) があり、その原因は不明である。CALGB により設定されたペバシズマブの他のフェーズ II 試験がホルモン抵抗性前立腺癌について、docetaxel および esrramustine との組み合わせで研究されているが、試験の結果はまだ得られていない。

### 6-3-5 膵臓癌

VEGF の存在は膵臓癌細胞でも確認されており、発現の増加はより不良な予後と相関している。2004 年の ASCO 年会で、進行性膵臓癌について gemcitabine とペバシズマブを組み合わせるフェーズ II 臨床研究が発表された。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、ペバシズマブ 10 mg/kg が 1, 15 日に投与された。部分寛解が 9 例確認され、無憎悪期間が中央値で 9.4 ヶ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、その無憎悪期間の中央値は 5.4 ヶ月であった。全体として、無憎悪期間の中央値は 5.8 ヶ月であり、生存期間の中央値は 9 ヶ月、6 ヶ月の生存率は 74%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 単独とペバシズマブおよび gemcitabine を比較する無作為フェーズ III 試験を進めている。

### 6-3-6 他の腫瘍型

他の腫瘍型におけるペバシズマブの有効性は無作為フェーズ II/III 試験で確認されていないが、かなりの臨床研究が多く異なる他の悪性腫瘍で行われている。婦人科腫瘍学グループ Gynecologic Oncology group (GOG) は卵巣癌および頸部癌においてペバシズマブによる治療を単独あるいは標準的な化学療法剤との組み合わせで行うことを検討している。頭頸部癌において、ペバシズマブおよび化学放射線を用いたフェーズ I が行われており、erlotinib とペバシズマブの組み合わせが検討されている。肝細胞癌、カボジ肉腫、カルチノイド、中皮腫、小細胞肺癌の臨床研究においてペバシズマブは単独あるいは組み合わせ治療で用いられている。血液悪性腫瘍においては、ペバシズマブが非ホジキンスリンパ腫、急性転化期の慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫で臨床研究されている。

### 6-4 IMC-1C11

IMC-1C11 は VEGFR2 に対するキメラ抗体である。転移性結腸直腸癌の患者 14 名におけるフェーズ I 試験では安定の延長がみられたが、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 アンジオザイム

アンジオザイムは抗 VEGFR1 リボザイムである。再発性固形腫瘍の 28 人の患者が登録されたフェーズ I/II 臨床試験で、アンジオザイムは毎日皮下に投与された。耐容性は投与部位における若干の反応を除いて良好であった。

17名の安定期間が1-6ヶ月続き、2人にやや有効であった。アンジオザイム単独あるいは化学療法と組み合わせたフェーズII試験が待たれる。

#### 6-6 セツキシマブ

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セツキシマブ(IMC-225, erbitux, インクロンシステム社)は単独あるいはこれまでの化学療法あるいは放射線療法と組み合わせたセツキシマブのフェーズIの臨床研究において、セツキシマブには免疫原性がないことが確かめられた。また、一般的に良好な耐容性を示し、皮膚発疹およびアレルギー反応が報告されたなかでも臨床で重要な有害事象であった。セツキシマブはフェーズII/IIIの試験において、癌細胞の化学療法および放射線療法に対する感受性を高めることが示された。大規模フェーズII試験においてイリノテカンと組み合わせると、イリノテカン不応性のEGFR発現患者の57名のうち5人で腫瘍容積がわずかに低下した。一方、21人の他の患者は安定した症状あるいはやや有効であった。また、セツキシマブに関連した毒性はほとんど示されず、十分な耐容性が示された。セツキシマブはアメリカ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、ノルウェイ、欧州連合の国でも認可された。

ごく最近、セツキシマブとcarboplatinとの組み合わせのフェーズII試験で、過去にプラチナによる治療が失敗した再発性あるいは転移性の鼻咽腔癌の患者に対し大量に前治療したところ臨床活性および許容できる安全性プロフィールが示された。他のフェーズIIおよびIIIの臨床研究においてセツキシマブと化学療法剤の組み合わせを最初あるいは二番目に用いた場合、腎臓癌、鼻咽腔癌、非小細胞肺癌、膵臓癌などの様々な比率の患者の治療において

有意な奏功を示した。進行性鼻咽腔癌で放射線療法±セツキシマブの治療を受けた424人の患者の国際的な無作為フェーズIII臨床試験の結果では、放射線療法+セツキシマブで治療した患者は放射線療法のみで治療した患者に比べ、平均生存期間が約2倍になることが示された(54ヶ月対28ヶ月)。このように、セツキシマブは一連の固形腫瘍の治療における既存の療法と組み合わせる非常に期待できる新しい治療法として浮上している。セツキシマブは腎臓癌および膵臓癌における標準的な化学療法と組み合わせたフェーズIII、結腸直腸癌から肝臓に転移し切除不能な患者においてフェーズII/III、非小細胞肺癌、腎臓癌、卵巣癌および転移性膵臓癌においてフェーズIIで最近評価されている。

#### 6-7 ビタキシン

ビタキシンは $\alpha v \beta_3$ インテグリンに対して作成されたヒト型抗体である。ビタキシンはフェーズIの臨床試験で治療した14人の患者のうち1人で部分寛解し、7人の患者で病状は安定化した。また、ビタキシンに関連した毒性はごくわずかしが示されなかった。ごく最近、複数のセンターにおける比較を用いないフェーズII試験で、転移性メラノーマの患者におけるdecarbazine±ビタキシンの治療で臨床活性を有する可能性のあることが示唆された。平滑筋肉腫の患者の治療のフェーズII臨床研究および炎症性疾患および関節リウマチの治療について他の臨床試験が現在行われている。

#### 6-8 Medi-552

Medi-552はビタキシンとは異なる $\alpha v \beta_3$ を標的とするヒト化IgG1である。フェーズIで19人の患者で臨床試験され13人が評価された。耐容性は許容できる程度であり、7人の患者で安定期間が延長し、その安定期間は2人で9ヶ月以上続いた。



### 6-9 EMD 12974

EMD 12974 は  $\alpha v\beta_3$  および  $\alpha v\beta_5$  を阻害する環状ヌクレオチドである。フェーズ I 臨床試験では異なった投与量における評価がなされた。その結果、投与量に限定された毒性は示されなかった。EMD12974 は非小細胞肺癌、膵臓癌、グリア芽腫においてフェーズ II に達した。2004 年 1 月に、オーファンドラッグとしての指定が EMD12974 のグリア芽腫の治療が Merck KGaA 社に対して欧州委員会により与えられた。この薬剤は進行性腫瘍およびリンパ腫の患者および再発性の原発脳腫瘍の子供でフェーズ I、転移性前立腺癌および再発性の多形グリア芽腫の患者のフェーズ II で最近評価されている。

### 6-10 組換えヒトアンジオスタチン

組換えヒトアンジオスタチン単独のフェーズ I の臨床試験が行われ、患者に 28 日連続皮下注射された。6 ヶ月における成長が 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態の安定性は 24 名の患者のうち 6 名でみられた。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 名の患者でおき、深部静脈血栓症が 2 名の患者でみられた。長期間投与（5 名の患者で 1 年以上）ではさらに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 および carboplatin と組換えヒトアンジオスタチンを組み合わせた暫定的なフェーズ II の試験結果では、23 名のうち部分寛解が 39%、安定期間が 39% であった。寛解の継続期間は 4 名の患者で 8 ヶ月あるいはそれ以上であった。奏功継続時間は 4 名の患者で 8 ヶ月かそれ以上であった。最も共通な有害事象は発疹（75% でグレード 1）であり、患者の 92% にみられた。進行性神経内分泌腫瘍の患者のフェーズ II 試

験では適度な治療効果が得られ、患者の 62% で安定期間が示された。唯一の重篤な有害事象は治療前に冠動脈疾患であった患者における心筋梗塞であった。

### 6-11 組換えヒトエンドスタチン

組換えヒトエンドスタチンのフェーズ I 臨床試験では、組換えヒトエンドスタチンが 28 日をサイクルとして毎日静脈注射により投与された。組換えヒトエンドスタチンに関連した毒性は非常に低かった。数名の患者で VEGF レベルが低下したが、治療した 21 名の患者では臨床的な効果は得られなかった。

フェーズ II 研究に登録された進行性神経内分泌腫瘍の患者の治療において、適度な治療効果と症状の安定の延長がみられた。全部で 41 名の患者（25 人が癌腫、16 人が膵臓腫瘍）に対し、組換えヒトエンドスタチンが 1 日当たり  $60 \text{ mg/m}^2$ 、12 時間毎に分割して皮下に自己投与された。この治療期間において毒性はほとんど観察されなかった。病状が進行せず治療効果が不十分な場合、投与量を段階的に増大した。3 分の 2（62%）で安定期間、12 人（32%）で部分寛解がみられた。無憎悪期間の平均値は 39 週であり、中間生存期間は得られなかった。

### 6-12 ABT-510

ABT-510 は TSP-1 の抗血管新生活性を模倣した置換ナノペプチドである。36 人の様々な腫瘍の患者が登録したフェーズ II で ABT-510 が臨床試験され、34 人が評価された。ABT-510 の用量を増加させ皮下に毎日投与した患者は許容できる耐容性を示した。軟部組織肉腫において、1 人で部分寛解、14 人（41%）および 5 人（15%）で症状の安定がそれぞれ 8 週および 16 週でみられた。症状の安定の延長（>24 週）が非小細胞肺癌で一人、軟部組織肉腫で一人みられた。

### 6-13 VEGF-Trap

VEGF-Trap の有効性は進行性癌および非ホジキンスリンパ腫を含む再発性あるいは難治性の患者に対するフェーズ I の臨床試験で評価された。本試験では、14 人の患者に対して VEGF Trap が 4 種類の投与レベル (25, 50, 100, 200 mcg/kg) で週に 6 回の投与後 4 週間続けて投与された。血漿中における VEGF-VEGF Trap 複合体の見かけ上の半減期は 17 日であった。グレード 3 および 4 の毒性は見られず、抗 VEGF Trap 抗体は検出されなかった。グレード 1 および 2 の毒性には可逆性のタンパク尿、疲れ、便秘が含まれた。症状の安定が腎あるいは結腸癌の患者でみられた。

### 6-14 Veglin

Veglin は VEGF に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、VEGF-A、-C、-D 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。

### 6-15 アプリジン

アプリジンは 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プシペプチドである。アプリジンは *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。アプ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。

## 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

### 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

PDGFRB 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、神経腫腫、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 神経腫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、ヌードマウスの腹腔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腔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。

### 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- $\beta$  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- $\alpha$  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<sup>1</sup>は54%、無憎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<sup>1</sup>は41%、無憎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 $\alpha$  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。

### 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 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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、バ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。

#### 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/m<sup>2</sup> 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。

### 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こ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に割り振られた。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 (400 mg) 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。無増悪期間の中央値は 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ー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ー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 400 mg、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。

## 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-dimethylbenz(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