

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治療として臨床上的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。無憎悪期間の中央値は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次の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50mg、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憎悪期間であった。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。無憎悪期間の中央値は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; $p<0.000001$)。客観的な奏効率は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憎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%の患者で臨床上的有用性(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2mg(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効が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人では部分奏効は得られなかった。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的有効性が示された。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 Bebacizumab 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 Bebacizumab 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。

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に対する反応性と関連した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250mg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、客観的な奏効を有した患者の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250mg/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関連しなかった。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(250mgあるいは500mg/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(250mgあるいは500mg/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。

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座瘡とは異なる。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 の有害事象が起こり、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。

奏功率は 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（ $p < 0.001$ ）。無憎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）。無憎悪生存期間は 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が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であった。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、奏功率は 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功率が高

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 Gefinitinib 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効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 Erlotinib 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、全生存期間はプラセボで 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。

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 C8 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。

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

一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。

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。

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。

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。

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 Poliarthritis 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 Gemcitabine 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。

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。

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ⅢB、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。

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。

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。

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。

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% の全奏成功率が見られることから、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。

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ずに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細胞癌の患者 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。

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嘔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少血管が変化し、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 + Predonisone 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 + Predonisone と組み合わせる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 Dexamethasone 単独のフェーズ III 試験では、組み合わせ治療を受けた患者の 45% で悪性度 3 (重篤) あるいはそれ以上の血栓症、発疹、神経障害、あるいは悪性度 4 (生死にかかわる) あるいはそれ以上の有害事象が起こった。

その他にもいくつかの肯定的な結果が固形腫瘍で得られ、部分的ではあるが肯定的な結果が悪性度の高い神経膠腫患者の治療で得られた。いくつかの有望な結果がカポジ肉腫、前立腺癌、骨髄様化生の骨髄線維症および神経線維腫症でも得られた。転移性黒色腫の患者における単独の薬剤として Thalidomide の抗腫瘍活性および毒性を評価するために設計されたフェーズ II 試験では弱い活性しか示さなかったが毒性は許容できるものであった。腎癌において Thalidomide の活性を示す幾つかの証拠があったが、抗腫瘍活性に必要な投与量では強い毒性が起こり腎癌の治療には使用が勧められなかった。転移性乳癌の治療では肯定的な結果は得られなかった。フェーズ III の最近の臨床試験結果では、多形成脳転移で頭蓋に放射線照射を受けた患者において Thalidomide は生存を改善しなかった。最近 50 以上もの Thalidomide の臨床試験が行われている。それは前立腺癌、卵巣癌、腎癌、小細胞肺癌および多形成骨髄腫

のフェーズⅢ、多形成骨髄腫、血液癌、神経膠腫、グリア芽腫、肝癌、骨髄異形成症候群、子宮肉腫および小細胞肺癌のフェーズⅡで標準的な治療との組み合わせで評価が行われている。

7-16 Lenalidomide

Thalidomide の有効性を改善し毒性を低下させる努力により、Lenalidomide が開発された。Lenalidomide は Thalidomide と類似した構造であるが、毒性プロファイルは極めて異なっている。これまでの全ての試験における Lenalidomide の主要な投与量を制限する有害事象は骨髄機能抑制である。Thalidomide と異なり、Lenalidomide は鎮静および便秘を起こさず、神経毒性をほとんど誘導しない。動物モデルでは催奇形性を示さなかったが、Thalidomide と化学構造が類似していることから妊娠において禁忌である催奇形性を起こす懸念は十分にある。

以下にフェーズⅠ試験の結果を示す。再発性あるいは難治性多発性骨髄腫の患者 27 人において Lenalidomide の用量漸増試験フェーズⅠ試験が行われた。この試験では、少なくとも過去に他の薬剤のレジメンには反応しなかった患者が選択された。Lenalidomide の投与量は 1 日 1 回経口で 5、10、25、50 mg であった。この試験のデザインは 3 人の患者集団の投与量漸増であった。3 人の患者が最初の投与レベルに登録された。用量規定毒性の存在あるいは非存在を元に、患者がさらに同じあるいは次の投与レベルに登録された。登録された 27 人の患者のうち、25 人が Lenalidomide の治療を受けた。最初の 28 日の評価期間では、用量規定毒性はどの投与レベルでも確認されなかった。なお、25 mg の集団では患者の 1 人が悪性度 3 の血小板減少症（血小板数 < 50,000）および患者の 1 人で悪性度 4 の好中球減少症（好中球の絶対数 < 500 mm³）で試験から除

かれた。治療が 28 日続いた後、50 mg 集団の患者 13 人のうち 12 人で悪性度 3 あるいは 4 の骨髄機能抑制が起きた。投与量が低下され増殖因子による支援治療が行われた。患者 12 人の全てにおいて 1 日 25 mg で治療を忍容することができた。したがって、1 日 25 mg が最大忍容投与量と規定された。全体として全患者の 60% および 16% がそれぞれ悪性度 3 あるいは 4 の好中球減少が起き、20% の患者で悪性度 3 の血小板減少症が起きた。他の最も共通な有害事象は足の痙攣、発疹、倦怠感、立ちくらみであり、全ては軽度から中程度の有害事象であった。薬物動態解析により、Lenalidomide は投与後 1-1.5 時間で血漿濃度が最大に達し、消出は単相であり消出の半減期が 3.1-4.2 時間であることが示された。治療した 25 人の患者のうち、24 人である程度のレベルの反応が示された。24 人の患者のうち、17 人で少なくとも 25% パラプロテインレベルが減少した。それには患者 4 人における 50-75% の減少および患者 3 人における 75% 以上の減少が含まれている。この結果は腫瘍の負荷が低下したことを示している。最良の反応の中央値は 2 箇月であり、反応の中央値は 6 箇月であった。15 人の患者の 2 番目のフェーズⅠ試験でも同様な結果が示されると共に用量規定毒性が確かめられ、フェーズⅡの 1 日の経口投与量は 25 mg と確認された。

以下にフェーズⅡ試験の結果を示す。フェーズⅠからの結果に基づき、フェーズⅡ試験は再発性あるいは難治性の多発性骨髄腫における Lenalidomide の有効性が評価された。試験では二つのレジメン、1 日当たり経口で 30 mg および 1 日に 2 回経口で 30 mg が比較された。なお、フェーズⅠ試験で用量規定毒性が 25 mg であることが示されたのにもかかわらず、研究者が 1 日の全投与量として 30 mg を選択した理由は不明である。両方のレジメンは 28 日を 1 サイクルとして 21 日行われた。治療 2 サイ

クル後に反応の評価が行われた。患者の病勢が進行あるいは安定化した場合、Dexamethasone が 14 日毎に 4 日間毎日 40 mg で経口投与された。登録された患者は過去に平均四つの治療を受けていた。61%の患者は過去に幹細胞移植を、76%の患者はThalidomide 治療を受けていた。最初は 70 人の患者がこの研究に登録され、それぞれの投与群で 35 人が治療された。暫定的な解析が 57 人の患者で行われた。この解析では 1 日 1 回の投与群に比べ 1 日 2 回の投与群では有意に悪性度 3 あるいは 4 の骨髄抑制が示された (41%対 13%)。このような差異が生じた原因は不明である。したがって、2 番目の 32 人の患者では 1 日当たり 30 mg が投与された。

全ての患者の全奏成功率は 25%であった。1 日に 1 回の投与群において、全奏成功率は 24%であり、6%が完全寛解し、12%が部分奏功に達した。さらに、43%で病勢が安定化した。1 日 2 回の投与群では完全寛解はなく、部分奏功が 14%であった。1 日 2 回の投与群における病勢の安定は 40%であった。無憎悪期間の中央値は 1 日に 1 回の投与群および 2 回の投与群でそれぞれ 19 と 23 箇月だった。登録した 102 人の患者のうち 68 人の患者 (67%) でこの治療に Dexamethasone が付け加えられた。そのような治療を受けた 1 日に 2 回の投与群の患者のうち 8 人が組み合わせ治療に反応した (部分奏功 6 人、やや有効 2 人、病勢の安定 1 人)。1 日 1 回の投与群の患者 41 人のうち 12 人が組み合わせ治療に反応性を示した (完全寛解 1 人、部分奏功 8 人、やや有効 3 人、病勢の安定 13 人に)。治療に対する反応性を評価する際、過去の Thalidomide による治療が Lenalidomide に対する反応に悪影響を及ぼすことを示す事例はなかった。全てのグループにおける全生存期間の中央値は 27 箇月であった。無憎悪生存期間は全体で平均 4.6 箇月であった。1 日に 1 回の投与群における無憎悪生

存期間は 1 日に 2 回の投与群よりも少し高かった (7.7 箇月対 3.9 箇月)。Lenalidomide 治療に Dexamethasone を付け加えても生存に有意な変化を示すようにはみえなかった。二つの治療において最も共通した有害事象は好中球減少および血小板減少であり、それぞれ患者の 61%および 31%で示された。1 日 2 回のグループの患者では血液学的な有害事象の始まりがより早いことが示された。また、神経障害および便秘の割合は 1 日に 1 回投与のグループよりも 1 日に 2 回投与のグループのほうが高かった。静脈血栓塞栓症が 3 人の患者で起き、そのうち 1 人が 1 日 1 回の投与グループ、2 人が 1 日 2 回の投与グループであった。全てこれらの事象は Dexamethasone 添加後に起きた。要約すると、この試験により Lenalidomide の安全性プロファイルがさらに確かめられると共に多発性骨髄腫の治療における有効性が示され、フェーズⅢ試験でさらに検討するためのドアが開かれた。

以下にフェーズⅢ試験の結果を示す。難治性多発性骨髄腫の患者において Lenalidomide+Dexamethasone の組み合わせと Dexamethasone 単独を比較する二つのフェーズⅢ無作為試験の結果が 2005 年の米臨床腫瘍学会の年会で示された。MM-009 はアメリカおよびカナダの 48 の施設で行われた東アメリカ試験であり、MM-010 は海外の 51 の施設で行われたヨーロッパの試験である。二つの試験で、705 人の患者が無作為に振り分けられ、28 日を 1 サイクルとして 1-21 日 Lenalidomide を 25 mg 経口でそして 1-4 日、9-12 日、17-20 日デキサメタゾン を 40 mg 経口であるいは同量の Dexamethasone 単独を経口で投与された。治療 4 サイクル後、Dexamethasone の投与量は 28 日毎 1-4 日 40 mg に減量された。本研究では、少なくとも 1 度他のレジメンの治療を受けた患者を対象にした。研究の主要評価項目は無憎悪期間であり、

副次的評価項目は全生存、奏効率および安全性であった。

暫定解析では反応者が 50%に達した時、Lenalidomide + Dexamethasone の組み合わせは Dexamethasone 単独よりも優っていることが証明された。北アメリカの試験において、組み合わせ治療における全奏効率は 59.4% (完全寛解 12.9%、部分奏効 46.5%)、Dexamethasone 単独治療における全奏効率は 23% (完全寛解 0.6%、部分奏効 20.5%) であった ($p < 0.001$)。無憎悪期間は組み合わせ治療で有意に良好であった (15 箇月対 5 箇月)。全生存も組み合わせ治療のほうが優っていた (29.6 箇月対 20 箇月、 $p < 0.0001$)。MM-010 試験でも同様な結果が示された。完全寛解は Lenalidomide + Dexamethasone の治療を受けた患者で 13.6%、Dexamethasone 単独の治療を受けた患者で 4% であった。ほとんど完全寛解および部分奏効がそれぞれ 44% および 20.6% であった。無憎悪期間も同様に有意に異なっていた (Lenalidomide + Dexamethasone で 15 箇月、Dexamethasone 単独で 5 箇月)。これら暫時的な有効性のデータに基づき、両方の試験のデータの安全性をモニタリングする委員会から、試験を中止して全ての患者に Lenalidomide による治療を提供すべきであるとの勧告がなされた。

試験でみられた最も共通な有害事象は発疹、倦怠感、立ちくらみ、足の痙攣でありその程度は事実上軽度であった。悪性度 3-4 の有害事象には血球減少特に好中球減少が含まれた。MM-009 試験では、組み合わせ治療の患者の 36% で悪性度 3-4 の好中球減少、11% で悪性度 3-4 の血小板減少が起きた。Lenalidomide を投与された患者では神経障害の頻度が高かったが、Thalidomide においてこれまで報告された頻度よりもはるかに低かった。全体として、神経障害、便秘、鎮静作用は Lenalidomide 治療を受けた患者の 5% 以内で起こった。実際、

Dexamethasone 単独の治療を受けた患者よりも Lenalidomide の治療を受けた患者のほうが下痢の出現する傾向は高かった。Lenalidomide のグループでは患者の 5.6% で心房細動を含む心臓に対する有害事象があった。

免疫調節薬剤治療により血栓塞栓症が起きる可能性は多くの報告がある。MM-109 試験では Lenalidomide を投与された患者は Dexamethasone 単独を投与された患者に比べて血栓症の発現が約 5 倍高いことが示された (15.3% 対 3.5%)。MM-010 試験において静脈血栓塞栓症発症率の違いは依然有意ではあるが (8.5% 対 4.5%)、それほど大きくはなかった。また、同時に行うエリスロポエチンの治療と静脈血栓塞栓症の頻度の増加が関連することが指摘された。

再発性あるいは難治性骨髄腫の治療において他の薬剤と共に Lenalidomide を評価する試験がさらに行われた。62 人の患者のフェーズ I および II 試験では Lenalidomide とリポソームの Doxorubicin hydrochloride (40 mg/m²) が 1 日目に静脈投与、Vincristine sulfate (2 mg) が 1 日目に静脈投与、Dexamethasone が 28 日毎に 1-4 日経口投与された。その結果 7.5 箇月の中間フォローアップで全奏効率は 75% であった。反応がみられた患者の 29% は完全寛解あるいはほぼ完全寛解であった。しかし、組み合わせ投与における Lenalidomide の 1 日最大忍容投与量はわずか 10 mg であることがわかった。用量規定毒性は非好中球減少敗血症であった。全生存期間の中央値は決定できなかったが、無憎悪生存期間は 12 箇月であることがわかった。別の再発性あるいは難治性骨髄腫のフェーズ I 試験では Lenalidomide + Bortezomib + Dexamethasone が評価された。この組み合わせでは、Lenalidomide は 1 日当たり経口で 15 mg および Bortezomib は静注で 1 mg/m² が最大忍容投与量であることがわ

かった。36人の患者における全奏成功率は58%であった。奏功期間の中央値は8箇月であった。これらの研究で高い奏成功率が示されたことから、Lenalidomide と化学療法の組み合わせについてさらに研究する必要性が示されたが、組み合わせ治療における毒性プロファイルは有意に高いため、Lenalidomide と化学療法を組み合わせる場合には注意する必要がある。

以下に新たに診断された多発性骨髄腫における臨床試験の結果を示す。再発性あるいは難治性の設定におけるLenalidomide試験の結果が非常に良好であったことから、新たに多発性骨髄腫と診断された患者における評価が行われるようになった。フェーズII試験が新たに多発性骨髄腫と診断された34人の患者で行われた。公表された試験の最新の結果が米血液学会の2006年の年会で示された。患者は標準的な投与量の経口Lenalidomide およびDexamethasone (28日を1サイクルとし1・21日に25 mgのLenalidomide、1・4日、9・12日、17・20日に経口で40 mgのDexamethasone ; 4サイクルの治療後Dexamethasoneの投与量を28日毎に1・4日経口で40 mgに減少)で治療された。深部静脈血栓症のリスクを軽減させるため、患者は予防的に毎日経口で81 mgあるいは325 mgのアスピリンを投与する必要があった。研究の主要評価項目は治療に対する反応性であった。反応の評価基準には、非常に良好な部分奏功およびほぼ完全に寛解という二つの新たな評価項目が骨髄腫における反応の評価に取り入れられた。登録された34人の患者のうち31人で治療に対する反応が示された(完全寛解6人、非常に良好な部分奏功13人、部分奏功12人)。34人の患者のうち13人で治療に対する反応が得られ、その後自己幹細胞移植の開始を選んだ。残りの21人の患者は平均19サイクルの治療を受けた(範囲、2-30)。これら21人の患者のうち67%で完全寛解あるいは非常に良好な部分奏功が示され

た。無憎悪期間、パイパー疲労自己報告スケールおよび全生存期間の中央値は発表の時点では達さなかった。悪性度3あるいはそれ以上の非血液毒性が患者の55%で起こった。最も共通な非血液毒性には倦怠感、筋力低下、不安神経症、肺炎、血栓塞栓症が含まれた。患者の1人が深部静脈血栓症を発現したが、その頻度は血栓塞栓症から予想されるものよりも低く、再現性はなかった。進行性の疾患のLenalidomideの試験で見られた毒性に比べると、重篤な血液毒性が起きる率は有意に低かった。悪性度3-4の好中球減少が患者の12%で起こり、全ての血小板減少は悪性度1-2であった。米国東海岸臨床試験グループおよび南西臨床試験グループは現在新たに多発性骨髄腫と診断された患者においてLenalidomide + Dexamethasone 対Dexamethasone 単独の大規模無作為2重盲験プラセボコントロール試験を行っている。南西臨床試験グループの試験は2006年3月終了する見込みであり、まだ治療していない患者に対して継続されている。

以下にFDAにより表示された適応症を示す。MM-009 およびMM-010試験のデータに基づいて、FDAは過去に1回治療を受けた多発性骨髄腫の患者においてDexamethasone との組み合わせ治療でLenalidomideを2006年6月に承認した。

7-17 CAI

CAI (Carboxyamido-Triazole) は低分子量の合成化合物であり、細胞内カルシウムの流入を阻害する。CAIは内皮の接着および伸展の抑制、遊走の抑制およびアポトーシスの誘導を介して内皮細胞の増殖および浸潤を阻害する。CAIはin vitroにおけるMMP2およびVEGFの発現、動物モデルにおけるVEGFおよびIL-8の発現を減少させる。CAIはカルシウム依存的な血管新生NO合成酵素VEGF経路をブロックすることにより、Matrigel および大

動脈輪アッセイにおいて血管の形成、ニワトリ絨毛尿膜アッセイにおける血管新生を阻害する。

臨床試験において、CAI は *in vitro* において細胞のシグナルを調節する範囲の血漿濃度で腫瘍の容積および転移速度を安定化し、場合によっては低下させた。CAI の抗血管新生および抗転移活性は、経口投与の可能性を含めて進行性固形腫瘍あるいは難治性リンパ腫の患者のフェーズ I 試験において Paclitaxel との組み合わせで最近評価されている。

7-18 NM-3

NM-3 は経口投与が可能な Isocoumarin 誘導体であり、ヒト繊維芽細胞および多くの腫瘍セルラインで低酸素誘導性の VEGF 発現を抑制する。NM-3 は *in vitro* において HUVEC の増殖を阻害し、その濃度は正常繊維芽細胞あるいは腫瘍細胞 (HT29、MKN28 および MCF-7) の阻害に必要な濃度の 1/10 以下である。この効果は反応性酸素種の産生を介している。NM-3 は *in vitro* において内皮の発芽および管腔形成を阻害し、ルイス肺癌およびヒト腫瘍の異種移植に対して *in vivo* の活性を示し、有害事象を増加させないで化学療法および放射線療法の抗腫瘍効果を増強させる。NM-3 は進行性固形腫瘍の患者のフェーズ I 臨床試験で最近評価されている。

7-19 Tecogalan

Tecogalan は *Arthobacter* バクテリアの培養上清から分離されたポリサッカライドペプチドグリカン複合体である。Tecogalan は *in vitro* のウシ脈絡膜内皮細胞の bFGF により誘導される増殖、遊走および管腔形成を阻害する。Tecogalan はニワトリ絨毛尿膜における血管新生、bFGF により誘導される角膜の新血管形成、マウス腫瘍 M5076 細胞により誘導される皮下血管新生を阻害する。Tecogalan は皮下移

植 B16 メラノーマ細胞の成長を顕著に阻害し、ヒト乳癌細胞の腫瘍異種移植の成長を阻害する。Tecogalan の抗血管新生活性は u-PA および MMP1 の阻害だけでなく特に bFGF のようなヘパリンに結合する血管新生促進因子の抑制に関係していることが提案された。Tecogalan は化学療法に難治性の腫瘍を有する患者のフェーズ I で試験された後開発は中止された。

7-20 Aeroplysinin-1

Aeroplysinin-1 は各種の海綿動物から分離される Bromotyrosine である。Aeroplysinin-1 は主に内皮細胞の分化を阻害することにより、*in vitro* および *in vivo* において血管新生を阻害する。Aeroplysinin-1 は増殖している内皮細胞においてアポトーシスを誘導し、そのタンパク質分解のバランスを変化させることにより浸潤のフェノタイプを低下させ、*in vitro* における内皮細胞の遊走および浸潤を抑制する。Aeroplysinin-1 の抗腫瘍および抗血管新生活性の評価および作用機構の解明に関する研究が *in vivo* において現在も継続して行われている。

8 RNAi を用いた治療薬のデリバリー

薬剤として最適化され強力な活性を有する siRNA が同定されると、次は適切な標的細胞に siRNA を効果的にデリバリーするという問題を克服する必要がある。今まで、単純なものから非常に複雑なものまで多くの *in vivo* のアプローチが公表されている。動物実験における siRNA のデリバリーとしては生理食塩水を用いるかコンジュゲート、リボソーム/リボレックス、あるいはペプチド、ポリマー、抗体との複合体が用いられている。siRNA の投与ルートも局所、直接デリバリーから全身静脈投与まで様々ある。局所に対する直接デリバリーは特にこの分野における技術の開発の進歩が目覚

しく期待できる。siRNA を標的組織あるいは標的組織の近くに投与すると全身投与に比べて有効性を示すために必要な siRNA の投与量を低くすることができる。また、直接的な投与により全身デリバリーで起こる可能性の高い副作用を回避できる。全身的な siRNA のデリバリー、特にコレステロールとのコンジュゲート、リポソーム、ポリマーをベースにしたナノ粒子のアプローチも広く研究されており、ある程度は有効性が示されている。その他に抗体、ペプチド、アプタマーを用いる他のアプローチも報告されている。本項では siRNA に用いる各種のデリバリーのアプローチについて概説する。

8-1 裸の siRNA

例えば眼、肺、中枢神経系のような組織に裸の siRNA 二重鎖を直接デリバリーすることにより *in vivo* で RNAi を効果的に起こすことに成功している報告がある。なお、裸の siRNA という用語は生理食塩水及び5%デキストロースのような単純な賦形剤で siRNA (非修飾あるいは修飾) をデリバリーすることを本稿では意味する。裸の siRNA の組織に対する直接なデリバリーは剤形及び投与が容易であり有効な治療戦略となっている。

多くの例で眼に対する直接的な siRNA のデリバリーが有効であることが示されている。裸の siRNA の直接投与により眼後の細胞を標的にすることが可能であり、眼の血管新生及び瘢痕化モデルにおいて生理食塩水及び脂質をベースにした剤形により病気を改善させることが可能である。VEGF を標的とする最適化された siRNA を用いて、酸素により誘導されるラットの網膜症モデルにおいて病理的な網膜の血管新生に対して頑健で特異的な阻害が示されている。生理食塩水で処方した VEGF siRNA を単回硝子体内に投与すると、正常な硝子体の血管に影響を与えないで病理的な血

管新生が 75%以上阻害される。この阻害効果は投与量に依存しており、ミスマッチの siRNA は阻害を示さなかったため VEGF に対して特異的である。脂質で処方した VEGF siRNA を用いた研究では加齢性黄斑変性症 (AMD) のマウスモデルでレーザーにより誘導される脈絡膜の血管新生の低下が示された。VEGF 受容体 1 をターゲティングする生理食塩水で処方した siRNA を硝子体内へ投与すると二種類のマウスモデルにおいて脈絡膜で血管新生が起こっている領域が三分の一から三分の二に低下した。これら動物モデルにおいて有効性が示されたことにより、VEGF の経路を標的とする AMD に対する siRNA の臨床試験が開始された。

siRNA を鼻内及び経口気管内に局所投与すると肺において顕著に標的遺伝子のサイレンシングが起こり病態の改善を示すことが明らかになった。一般的に、siRNA はウイルスあるいは内在性の疾患に関連した遺伝子を標的としマウス一匹当たり 100 μ g 投与される。肺に対して siRNA を直接デリバリーして成功した例の多くは生理食塩水、D5W あるいは肺表面活性剤のような賦形剤で裸の siRNA をデリバリーしたものである。肺において上皮細胞は siRNA が近づきやすいためこのようなアプローチの標的となる主要な細胞である。マウスのウイルス感染モデルで、ウイルス標的に対する siRNA の鼻腔内注入 (処方しないか TransIT-TKO と複合体を形成) により小児及び免疫低下患者における重要な病原体である呼吸器合胞体ウイルスとパラインフルエンザウイルスの肺におけるウイルス負荷が特異的にかつ 10 の 3 乗以上低下し、副作用を起こすことなく病状が完全に回復することが示された。同様なアプローチを用いて D5W で処方した siRNA が重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染の非ヒトげっ歯類モデルで鼻腔内に投与された。ウイルス感染前、ウイルス感染時、

ウイルス感染後に繰り返しマカクザルに siRNA を投与するとウイルス感染症状の重篤度の重要な指標である体温上昇の低下が緩和される。さらに、siRNA の投与により呼吸気管におけるウイルス複製の阻害、間質の浸潤の顕著な低下、肺に対する病理的な変化が起きた。これらの研究から呼吸器系におけるウイルス感染の治療に対して RNAi 治療は有効である可能性が示された。

ウイルス遺伝子だけでなく特定の疾患において内在性の遺伝子を siRNA によりサイレンシングできることが多くの研究で示されている。虚血再かん流マウスモデルにおいて鼻腔内に siRNA 投与して heme oxygenase-1 (HO-1) をサイレンシングするとアポトーシスが促進される。虚血再かん流マウスモデルにおいては多くの器官において HO-1 が誘導されるが、鼻腔内投与後における HO-1 抑制は肺に限定される。さらに最近、酸素過剰に基づいた急性肺損傷のマウスモデルにおいてアンジオポエチン-2 (Ang-2) に対する siRNA を生理食塩水で処方し鼻腔内投与すると酸素過剰により誘導されるオキシダント傷害、細胞死、炎症、血管の透過性、死亡が特異的にかつ顕著に改善される。このモデルにおいて Ang-2 の発現は肺上皮細胞において劇的に誘導され、その誘導は Ang-2 siRNA により特異的に阻害されるがコントロール siRNA では阻害されない。興味深いことに同じ研究で解析された Ang2 欠損マウスにおける表現型は Ang2 siRNA で処理したマウスと本質的に同じであることが示された。以上の結果から、裸の siRNA が内在性の肺遺伝子を効果的に抑制し、疾患を緩和する可能性が示された。

中枢神経系でも生理食塩水で処方した siRNA の直接デリバリーにより in vivo において疾患標的に対する有効性が確認されている。脳室内、くも膜下腔、脳実質内へ生理食塩水で処方した siRNA を直接デリバリーすると末梢

及び中枢神経系の多数の領域において特異的なニューロンの mRNA 標的が抑制される。裸の siRNA の直接的な投与は筋肉内、皮内、鼓室にも適している可能性がある。実際、マウスの足趾に siRNA を皮内投与するとベクターをベースにした mRNA の発現が特異的に阻害される。

8-2 リボソームとリボレックス

リボソームは薬剤の薬動学的な性状の増加あるいは毒性プロファイルの低下を目的として従来から用いられている処方である。現在このリボソームを用いて siRNA を細胞にデリバリーする例が急増している。リボソームはリン脂質二重層の中に水相部分が取り囲まれた小胞であり、通常薬剤は中心の水相に封入されている。二重相は複数の成分から構成され、それには陽性あるいは融合脂質を含む場合が多い脂質の部分、コレステロール、ポリエチレン脂質が含まれる。形成されたリボソームは薬物デリバリーに適した安定な物理化学的な性状を有するベヒクルを形成する。対照的にリボレックスは陽性脂質と負に荷電した核酸の相互作用により自然に形成される。リボレックスを用いた市販のトランスフェクション試薬には例えばリポフェクタミン 2000 及び TransIK-TKO のようなものがある。リボレックスは構造的に不均一であり不安定であり長期間溶液中に置くと凝集するので、使用する直前に通常調製する。このような不安定さはリボレックスを用いた処方を治療薬として開発するうえにおいて障害となる可能性がある。

リボソームを介した siRNA の in vivo におけるデリバリーの成功例が以下に示すように多く報告されている。siRNA を用いた治療薬を開発するうえにおいて最も重要な知見の一つは siRNA を安定な核酸-脂質粒子 (SNALP) で処方し全身にデリバリーするとマウスと非ヒトげっ歯類でアポリポプロテイン B を顕著

に抑制できるという報告である。カニクイザルに SNALP で処方した siRNA を 1 回当たり 2.5mg/kg で投与すると肝臓で 90%以上 ApoB の mRNA レベルを抑制することができた。それに伴い血中のコレステロール及び低比重リポタンパク質はそれぞれ 65%及び 85%以上低下した。注目すべきことに、SNALP 処方の siRNA を 2.5mg/kg で単回静脈内投与すると抑制が少なくとも 11 日持続することが示された。SNALP で処方した siRNA の肝臓へのデリバリーの有効性は B 型肝炎ウイルス、エボラウイルス感染の動物モデルでも示されている。他の陽性リポソーム系ではマーモセットで GB 型肝炎 B の複製をうまく抑制することが示されている。C 型肝炎ウイルス感染のモデルのサロゲートマーカーとして G 型肝炎ウイルスを用い、リポソームで処方した G 型肝炎ウイルスに対する siRNA を 1 回 5mg/kg 投与すると、ウイルスの複製が完全に阻害されることも示されている。

このように、脂質をベースにした siRNA の処方と全身投与に使用することにより、極めて近い将来において特に肝細胞に対する RNAi 治療薬が開発される可能性が高いと思われる。

脂質をベースにした核酸のデリバリーでは負に荷電した siRNA 骨格と結合する陽性脂質をよく用いるが、中性のリポソームデリバリー系も効果的であることが証明されている。中性の dioleoylphosphatidylcholine (DOPC) をベースにしたデリバリー系を用いて、Epha2 および焦点接着キナーゼに対する siRNA が卵巣がんの同所性マウスモデルにおいて特異的な標的タンパク質のノックダウンを起こし腫瘍の成長を阻害することが示されている。これらの研究で、処方された siRNA は 3 週間週に 2 回、一回の投与量当たり 150µg/kg で動物に投与されている。また、DOPC リポソームで処方した neuropilin-2 に対する siRNA がマウスの肝臓に移植した結腸直腸がんの成長を阻

害できることも示されている。中性脂質をベースにした処方は一般的に十分耐容性なので、これらの結果は有望である。

調製および使用が容易であることから、多くの研究では *in vivo* において siRNA のデリバリーにリポレックスが用いられている。siRNA は本来不安定性であることを考えると、siRNA の *in vivo* に対するデリバリーとしてリポレックスは局所の直接適用に最も適しているかもしれない。実際、リポレックスの局所投与は眼、肺、神経系の細胞を標的とする siRNA のデリバリーで有効性が示されている。このような直接的な RNAi 適用における脂質をベースにしたデリバリーの必要性は標的細胞そして疾患に応じて個々で評価する必要がある。眼、肺、神経系では siRNA がこのような試薬を使用しないで効果的にデリバリーされる例もある。

リポレックス siRNA を膈及び腸のような粘膜表面にデリバリーすると特異的な遺伝子のサイレンシングが起きることも報告されている。単純ヘルペスウイルス 2 に対する siRNA を脂質と複合体を形成し致死量のヘルペスウイルス感染前後で膈内にデリバリーするとマウスを感染に対して防御できる。ラミニン A/C 及び CCR5 に対する siRNA をリポフェクタミン 2000 と複合体を形成し投与するとこれら遺伝子が特異的にサイレンシングされるという報告もある。リポフェクタミン処方では TNF- α に対する siRNA を直接デリバリーすると TNF- α レベルを低下させるだけでなく浣腸に伴う結腸の炎症を抑制することも示されている。これら脂質をベースにした siRNA の膈内及び結腸内への投与はマウスで十分耐容性であり、毒性あるいはインターフェロン反応の活性化を示す知見は報告されていない。

8.3 ポリマー

動的ポリコンジュゲート及びシクロデキストリンをベースにしたナノ粒子という二つの