

用されうるもので、有意義な人体病理学的研究である。よって、学位論文に値すると判断する。

氏名	佐藤太郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1034号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	Phase I Study of YM155, a Novel Survivin Suppressant, in Patients with Advanced Solid Tumors (新規サバイビン抑制物質 YM155 の臨床第 I 相試験)
論文審査委員 (主査)	教授 中川和彦
(副主査)	教授 西尾和人
(副主査)	教授 前田裕弘

論文内容の要旨

【目的】

新規サバイビン発現抑制剤 YM155 の安全性を各種固形癌患者を対象として検討を行うことにより、本剤のMTDを決定すると共に薬物動態の検討及び抗腫瘍効果の観察を行った。

【方法】

YM155 単剤における MTD を決定するべく、初回投与量を 1.8mg/ml/day として 10.6mg/ml/day までの非盲検 Dose Escalating P-I study を行った。1 サイクルは YM155 を 168 時間持続点滴静脈内投与後 14 日間休業とした。

【結果】

34 名の各種固形癌患者が組み入れられ、33 名（非小細胞肺癌 7 例、食道癌 6 例、大腸癌 4 例、胸腺癌 3 例、甲状腺癌 2 例等）に YM155 が投与され安全性を評価された。DLT として 6.0mg/ml/day 投与群で AST 上昇 1 例、10.6mg/ml/day 投与群で血清クレアチニン上昇が 2 例みられた（うち 1 例はリンパ球数減少も認められた）ため、MTD は 8.0mg/ml/day と決定された。主な副作用は、倦怠感、尿中ミクロアルブミン増加、発熱、貧血 / ヘモグロビン減少、リンパ球数減少でありいずれも高用量において高頻度に認められたが、蓄積的な有害事象はみられなかった。定常状態の血漿中未変化体濃度（C_{ss}）はほぼ用量依存的であり、1.8~10.6mg/ml/day の用量範囲で概ね線形であった。サイクル 1 及び 2 における薬物動態パラメーターについて、サイクル間における違いはみられなかった。RECIST ガイドラインに基づく Objective response は認められなかったが、9 例が SD と判断され、そのうち 5 例に tumor shrinkage が認められた。

【結論】

YM155 の各種固形癌患者 33 名における忍容性は良好であった。DLT は腎毒性であり MTD は 8.0mg/ml/day であった。YM155 の有用性について、単剤あるいは併用にて今後さらに検討していく必要がある。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2009 年 6 月 1 日 公 表	出版物名 Clin Cancer Res Vol. 15 No. 11
	公 表 内 容	2009 年 6 月 1 日 発 行
	全 文 と 要 約	

論文審査結果の要旨

抗細胞死タンパク質である IAP (Inhibitor of Apoptosis) ファミリータンパク質は、細胞生存及び細胞分裂の抑制に深く関与している。IAP ファミリータンパク質は、直接的にカスパーゼ活性を抑制し、細胞死抵抗性を示すと考えられている。サバイビンは様々な癌において過剰発現している IAP ファミリータンパク質である。サバイビンはヒトにおいて、正常の胎盤、精巢、胸腺及び CD34+ 骨髄幹細胞などを除いて、分化した正常ヒト組織では発現を認めない。サバイビンの過剰発現の程度は各種固形癌で予後不良と相関していることが報告されている。さらに、サバイビンはヒト腫瘍細胞において機能的に細胞周期の G2/M 期における細胞死制御に関与していることが報告されている、サバイビンのこの機能を抑制することにより腫瘍細胞死の誘導、細胞死抵抗性の解除及び既存の抗悪性腫瘍薬による細胞死の感受性が高まることが報告されている。またわれわれはサバイビンの発現をアンチセンスで抑制することにより、紫外線による細胞死の増加、および抗癌剤の感受性が高まることを見出した。YM155 はアステラス製薬株式会社にて創製された新規機序のサバイビン発現抑制薬である。YM155 の非臨床試験では、ヒト前立腺癌由来細胞株 PC-3 細胞に対しサバイビン mRNA の発現を用量依存的に抑制するとともにサバイビンタンパク質の発現を抑制した。また PC-3 細胞及びヒト正常臍帯静脈血管内皮細胞株 (HUVEC 細胞) に対する YM155 の細胞死誘導作用を検討したところ、PC-3 細胞に対して用量依存的かつ有意な細胞生存率の減少及びカスパーゼ-3 活性の上昇を認め、細胞死の誘導が確認された。しかしヒト HUVEC 細胞に対しては本検討下で細胞死誘導作用は認めなかった。YM155 は各種ヒト腫瘍細

胞株に対して高い薬物感受性を示した。さらに本剤はヒト各種腫瘍細胞皮下移植ヌードマウスモデルにおいて、持続投与スケジュールで既存抗悪性腫瘍剤より高い抗腫瘍効果を示した。

また、腫瘍移植ヌードマウスにおける YM155 の血漿中及び腫瘍未変化体濃度の検討では腫瘍への高い移行性を示し、血漿中の 17~25 倍であった。

このように YM155 は新しい作用機序に基づいた抗腫瘍作用を示すこと、毒性が従来の抗腫瘍薬に比較してマイルドであることが期待されている。

われわれは我が国での各種固形癌患者を対象とする YM155 の 168 時間持続静脈内投与での第 I 相試験を施行した。本試験は YM155 の安全性の検討を行い MTD を求めるとともに薬物動態の検討及び抗腫瘍効果の観察を行うことを目的として実施した。

Patient and Method

Trial Design 本試験は非盲検、用量漸増の臨床第 I 相試験である。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目を薬物動態及び抗腫瘍効果の検討とした。

Patient Eligibility (Patient Population)

通常の治療法では効果が認められないかあるいは一般に認められた標準的治療法がない、細胞診あるいは組織診にて悪性腫瘍と診断された各種固形癌患者を対象とした。主な選択基準としては、P.S.が ECOG の基準にて 0~2、20 歳以上、少なくとも 12 週以上の生存が期待される、好中球数 $1,500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以上、ヘモグロビン 9.0g/dL 以上（登録前 2 週間以内の造血因子製剤の投与及び輸血は実施していないこと）、血清クレアチニンが施設基準値

上限以下、AST、ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下、総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下、12 誘導心電図で治療を要する異常所見を認めないこと（グレード 1 以下は可）、文書による本人の同意が得られていることとした。

以下の患者は除外された；登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍薬（療法もふくむ）を使用した、または広範囲の放射線治療を受けた患者、有症候性の脳転移を有する患者、登録前 28 日以内に他の治験（治験薬または治験用医療機器の臨床試験）に参加した患者、登録前 21 日以内に手術が行われた患者、尿蛋白が「+2」（グレード 2）以上の患者、コントロール不良な糖尿病、高血圧、または重篤な心疾患を合併している患者、妊婦、授乳婦、その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加が不適当と判断された患者。

Dosage and Drug Administration YM155 注射液は 1 パイアル 3mL 中に YM155 カチオンとして 30mg を含有する製剤である。投与に際しては 5% グルコース、あるいは生理食塩液で希釈して投与液を調製し、遮光下にて 168 時間の持続点滴静脈内投与を行った。初回投与量は $1.8\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ とした。増量は基本的には Fibonacci の変法に従い、1.8、3.6、4.8、6.0、8.0、10.6 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の順に増量した。原則として standard 3+3 dose escalation scheme に従い検討することとした。168 時間持続静脈内投与は、毒性試験において持続投与により心毒性がみられなかったこと及び抗腫瘍効果が時間依存的であったことにより選択された。投与に際しては YM155 による腎への影響を配慮し、投与期間中尿量確保に足る十分な水を飲水あるいは輸液により確保（1 日 2L 程度）するよう指導した。1 サイクルは 7 日間（168 時間）の投与とその後に 14 日間の休薬期間を含む

21 日間とし、2 サイクル以上の投与とした。サイクルの移行に関しては各サイクルの投与開始後 21 日目に所定の検査を実施し(さらに最長 14 日間の休薬可)、次サイクル移行基準を満たすことを確認してから治験責任医師の判断により移行した。次サイクル移行基準は選択基準とほぼ同様の生理機能を有する患者としたが、血清クレアチニンについては 1.5mg/dL 以下とし、発現した非血液学的毒性がベースラインまたはグレード 1 以下に回復している(ただし、体重増減、脱毛、食欲不振または倦怠感を除く)こととした。

Results

34 名の各種固形癌患者が組み入れられ、33 名(非小細胞肺癌 7 例、食道癌 6 例、大腸癌 4 例、胸腺癌 3 例、甲状腺癌 2 例等)に YM155 が投与され安全性を評価された。DLT として 6.0mg/m²/day 投与群で AST 上昇 1 例、10.6mg/m²/day 投与群で血清クレアチニン上昇が 2 例みられた(うち 1 例はリンパ球数減少も認められた)ため、MTD は 8.0mg/m²/day と決定された。主な副作用は、倦怠感、尿中マイクロアルブミン増加、発熱、貧血/ヘモグロビン減少、リンパ球数減少でありいずれも高用量において高頻度に認められたが、蓄積的な有害事象はみられなかった。定常状態の血漿中未変化体濃度(C_{ss})はほぼ用量依存的であり、1.8~10.6mg/m²/day の用量範囲で概ね線形であった。サイクル 1 及び 2 における薬物動態パラメーターについて、サイクル間における違いはみられなかった。RECIST ガイドラインに基づく Objective response は認められなかったが、9 例が SD と判断され、そのうち 5 例に tumor shrinkage が認められた。

Conclusion

YM155 の各種固形癌患者 33 名における忍容性は良好であった。DLT は腎毒性であり MTD は 8.0mg/m²/day であった。YM155 の有用性について、単剤あるいは併用にて今後さらに検討していく必要がある。毒性が少なく、今後の開発に十分値する新規抗癌剤である

本研究では新規サバイビン抑制物質 YM155 を、日本人において初めて検討しており、欧米人より、最大耐用量が上回ること、腎毒性のパラメータの推移を詳細に検討しており、学位に値する論文であると考えられる。