

グルフオスファミド (Glufosfamide)

The logo for MediBic, featuring the word "MediBic" in a blue, stylized font. The "i" in "Medi" has a unique shape with a vertical bar and a dot, and the "B" in "Bic" is also stylized.

〒100-0013 千代田区霞が関 1-4-2 大同生命霞が関ビル 8F
TEL03-5510-2311 FAX03-5510-2312 URL:<http://www.medibic.com/>

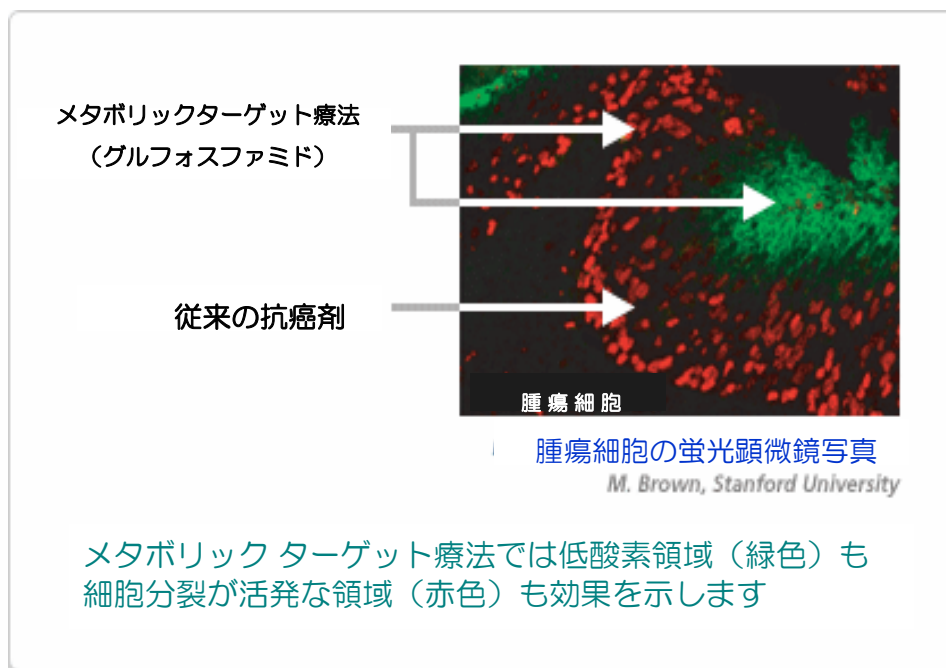
2005 年 7 月 13 日 技術説明会

メタボリックターゲット療法: Metabolic Targeting Therapy®

細胞のエネルギー供給としてはクエン酸回路によるものが一般的ですが、それ以外には解糖系が作用するといわれています。解糖系はクエン酸回路と比べると十分なエネルギー供給とはいえませんが、エネルギー供給に酸素を必要としない特徴を有します。がん細胞などで低酸素状態にある場合には、酸素供給を必要としない解糖系が主たるエネルギー供給系と考えられています。また、これらのがん細胞では糖の移送や代謝に必要とされる蛋白質（グルコーストランスポーター）の発現レベルが増大しています。

メタボリックターゲット療法とは正常細胞とがん細胞との糖代謝の基本的な違いに着目し、糖の移送、糖代謝を利用した治療概念です。

(なお、Metabolic Targeting Therapy®は、米国 Threshold Pharmaceuticals Inc.(以下 THLD 社)の登録商標です。<http://www.thresholdpharm.com/sec/targeting>を参照下さい。)

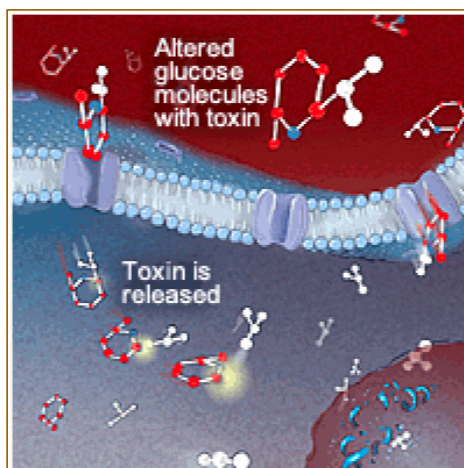


Glufosfamide (グルフォスファミド)

グルフォスファミドは、既承認アルキル化剤の活性化合物とグルコースが結合した低分子化合物です。腫瘍細胞では正常細胞と比べて糖の必要性が高まっていることから、構造上糖鎖を有するグルフォスファミドは、選択的に腫瘍組織に移行するものと考えられています。即ち、メタボリックターゲット療法とは、腫瘍細胞の薬剤選択性を高めて多くの固形がん治療法改善を可能とする概念です。

腫瘍細胞に取り込まれた薬剤は細胞内でグルコースとアルキル化剤活性化合物に分かれ、抗腫瘍活性をあらわします。また、グルフォスファミドはグルコースを側鎖にもつことにより、同系統のアルキル化剤と比べて副作用*が少ない特徴があります。

(*副作用:既承認のアルキル化剤では、膀胱出血を伴う重篤な出血性膀胱炎が生ずることが知られています)



グルフォスファミドは既承認のアルキル化剤の活性化合物とグルコースが結合した低分子化合物で、グルコーストランスポーターを介して細胞内内に取り込まれる。

海外での臨床開発の経緯

グルフォスファミドは、これまでに2つの第I相臨床試験と5つの第II相臨床試験が行われ、合計200例を超える進行性がんの患者さんが本剤の投与を受け、その効果、安全性が検討されました。

第I相臨床試験では、従来の抗がん治療では効果が得られなかった72例のがん患者さんを対象に、グルフォスファミドの投与量を段階的に増やす方法で、2つの第I相臨床試験が行われました。第I相臨床試験では、まず、薬の安全性が評価され、次いで、試験に登録された様々な癌腫の患者さんについて、それぞれの腫瘍縮小作用が検討されました。

第I相臨床試験では乳がん、非小細胞肺がん、胸膜中皮腫、腎細胞腫、あるいは原発性初発がん不明のがん患者さんで腫瘍縮小がみられ、そのうち、進行性膵がんの1例の患者さんでは、がんの完全寛解(著効、CR:Complete Response)が認められ、グルフォスファミドの単独治療にて投与開始後5年以上経過しても、がんの再発が認められていません。

第II相臨床試験では、局所進行性あるいは転移性の膵がん、再発性非小細胞肺がん、再発性神経膠芽細胞腫、局所進行性あるいは転移性大腸がん、再発性転移性の乳がんを対象にした5つの臨床試験が行われました。その結果、いずれの試験においてもグルフォスファミドの忍容性は良好であり、神経膠芽細胞腫以外の乳がん、大腸がん、非小細胞肺がん及び膵がんでは抗腫瘍効果が認められました。

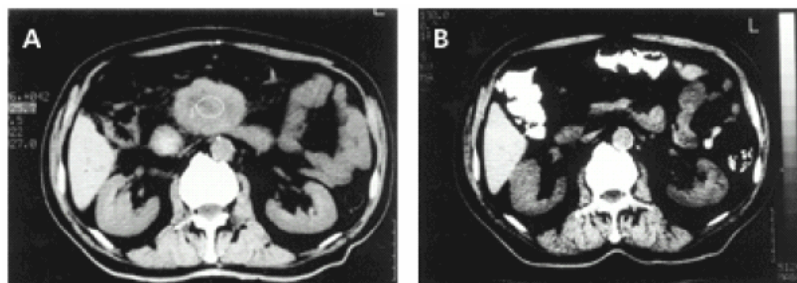
進行性膵がんを対象とした第II相臨床試験では、登録34症例中、部分寛解(有効、PR:Partial Response)が2例に、不変(SD:Stable Disease)が11例に判定されました。試験に参加した患者さんの生存期間の中央値(MST:Mean Survival Time)は5.6ヶ月で、また、2年後の生存率は9%と推定されました。(2003年11月、*European Journal of Cancer*に掲載された本試験の予備成績では、MSTは5.3ヶ月と報告されています。)

第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験では、グルフォスファミド投与例の少数例に薬物による重度の副作用が認められましたが、忍容性は概ね良好な結果が得られています。グルフォスファミド投与で発現した血液毒性や腎臓障害は、可逆的な症状で、特に治療を必要とするものではありませんでした。また、重度の血小板減少が僅かな患者さん(1%)に認められました。腎臓障害については腎排泄物質の血中濃度の上昇がみられ、うち僅かな患者さん(1%)に重度な症状が認められました。

グルフォスファミドの副作用の多くは、嘔吐あるいは吐気です。また、グルフォスファミドを投与した患者さんに出血性膀胱炎の報告はありません。

第 I 相臨床試験において、グルフォスファミドを単独投与した進行性膵臓がん患者(1 例)に完全寛解が認められ、5 年以上経過後も再発せず生存している。

グルフォスファミド投与後5年間完全寛解している膵臓がん患者の CT スキャン像



グルフォスファミド投与前

グルフォスファミド投与後

欧米で実施中の臨床試験

欧州並びに米国において膵がんを対象とした臨床第 III 相臨床試験 (TH-CR-302) 及び第 I/II 相臨床試験 (TH-CR-301) が THLD 社によって進められています。

(以下を参照下さい。 <http://www.thresholdpharm.com/sec/glufosfamide>)

第 III 相臨床試験は、グルフォスファミドを転移性膵がんに対する第 2 選択 (2nd-line) 治療薬として評価するもので、2004 年 9 月から開始されました。この試験は FDA (米国食品医薬品局) による Special Protocol Assessment (SPA) に基づいて行われるもので、さらにグルフォスファミドは FDA から、難治性膵がん治療における Fast Track (優先審査) 指定を受けています。

第 I/II 相臨床試験は、切除不能な局所進行性あるいは転移性の膵がんを対象に、グルフォスファミドとゲムシタビンとの併用による第 1 選択 (1st-line) 治療薬として評価するもので、2004 年 12 月から開始されています。

非臨床動物試験において、グルフォスファミドとゲムシタビンは各々の単独投与よりも併用することにより、新たな副作用の発現がなく、より強力な抗腫瘍作用が認められました。

膵がん治療の現状

わが国では、新たに膵がんと診断される患者数は年間およそ 14,000 人*で、膵がんで死亡する患者数はおよそ 19,000 人**と云われています。また、新たに膵がんと診断された患者さんのうち 15～20%が手術適応可能であり、その後放射線治療や化学療法が行われます。切除不能な患者さんでは、放射線療法や化学療法が併用されたり、化学療法のみが行われたりします。

現在、進行性・転移性膵がんに対する標準的な第 1 選択薬はゲムシタビンとされており、米国で進行性膵がんを対象に行われたゲムシタビンの大規模臨床試験における生存期間の中央値(MST)は 5.4 カ月でした。また、ゲムシタビンとフルオロウラシル(5-FU)を比較した第 III 相臨床試験において、5-FU の MST 4.2 カ月に対して、ゲムシタビンの MST は 5.7 カ月でしたが、2 年以上生存した症例は報告されていません

(* : 2002 年、** : 2000 年)

他癌腫に対する治療効果

現在、グルフォスファミドは膵がんを対象に薬剤開発が進められていますが、第 I 相臨床試験や第 II 相臨床試験の結果から、他の癌腫に対しても有効性が期待されています。

これまでの臨床試験成績、既承認のアルキル化剤の適応癌腫、及び、グルフォスファミドの作用機序から、乳がん、肺がん、大腸がん、リンパ腫、肉腫などが最有力候補と考えられています。