

特集：腎疾患における分子標的薬

腎細胞癌に対する分子標的薬—血管新生阻害薬

The role of VEGFR-TKIs in the treatment of renal cell carcinoma

近藤 恒徳

Tsunenori KONDO

要 旨

転移性腎癌における薬物治療の主流は、サイトカイン治療から分子標的治療に変わったと考えてよい。分子標的治療薬は大きく2つのグループに分類され、VEGF受容体のチロシンキナーゼを抑制するVEGFR-TKIとmTOR阻害薬の2剤に分けられる。このうちVEGFR-TKIは、主に血管内皮細胞に作用し血管新生を抑制する。現在わが国で使用できるVEGFR-TKIはスニチニブ、ソラフェニブであるが、これが現在の薬物治療の主な薬剤となる。ソラフェニブは、サイトカイン治療歴のある患者に対し有効性が証明されたが、未治療例に対する有効性は残念ながら証明されていない。スニチニブは、ソラフェニブよりもより多種のキナーゼを抑制し、また、その阻害程度もソラフェニブよりも強い。未治療例における臨床試験の結果でも、これまでの標準的治療であるインターフェロン α よりも高い奏効率、長い無増悪生存期間が示された。全生存期間についても、確実とは言い切れないが、IFN α よりもスニチニブで延長している可能性が高い。

このような結果を受けて、本邦、欧米のガイドラインでは、低・中リスクの患者では、スニチニブが第一推奨薬となっている。サイトカイン治療歴のある患者に対してはソラフェニブが第一選択となっている。VEGFR-TKIには特徴的な副作用があり、手足症候群、高血圧、下痢に加え、スニチニブでは血小板減少、甲状腺機能低下、左室駆出率低下などがある。腎機能障害として蛋白尿が問題となる。原因としては、糸球体内皮細胞のVEGFR抑制により、内皮障害、スリット膜機能障害が生じること、一酸化窒素(NO)産生抑制による高血圧が原因として推定されている。

日本人では重症副作用の発生率が高いことから、適切な副作用対策が必要である。今後使用可能な薬剤がさらに増えることから、患者による使い分けが重要になるとと思われる。そのためには有用なバイオマーカーの発見が必要であり、今後の研究が期待される。

はじめに

転移性腎細胞癌に対する全身治療は、インターフェロン α (IFN α)、インターロイキン2(IL2)といったサイトカイン療法が主流であった^{1,2)}。しかしIFN α の奏効率は12.4%、平均生存期間13カ月と治療効果は低く^{1,2)}、これに代わる新しい治療の出現が期待されていた。

もともと腎癌は血管新生が豊富な腫瘍であり、重要な血管新生促進因子であるvascular endothelial growth factor(VEGF)を阻害することで腎癌の増殖を抑制できる可能性が指摘されていた^{1~4)}。2007年になりソラフェニブ(商品名ネクサバル[®])⁵⁾、スニチニブ(商品名スーテント[®])⁶⁾の臨床効果が報告され、現在この2剤を含めた分子標的治療薬が転移性腎癌に対する全身治療の主流となっている^{7,8)}。

本稿では、その作用機序、臨床効果、副作用、特に腎障害について、および今後の課題について解説する。

作用機序

ソラフェニブは、腫瘍細胞内のRAF/MEK/ERK pathwayのRaf1と、増殖因子受容体のチロシンキナーゼを抑制するため、dual inhibitorとして紹介された^{9~11)}(図1)。作用する受容体は、VEGF受容体(VEGFR)-1, -2, -3, 血小板由来増殖因子受容体(platelet derived growth factor receptor: PDGFR) β , FMS-like tyrosine kinase(Flt-3), stem-cell like

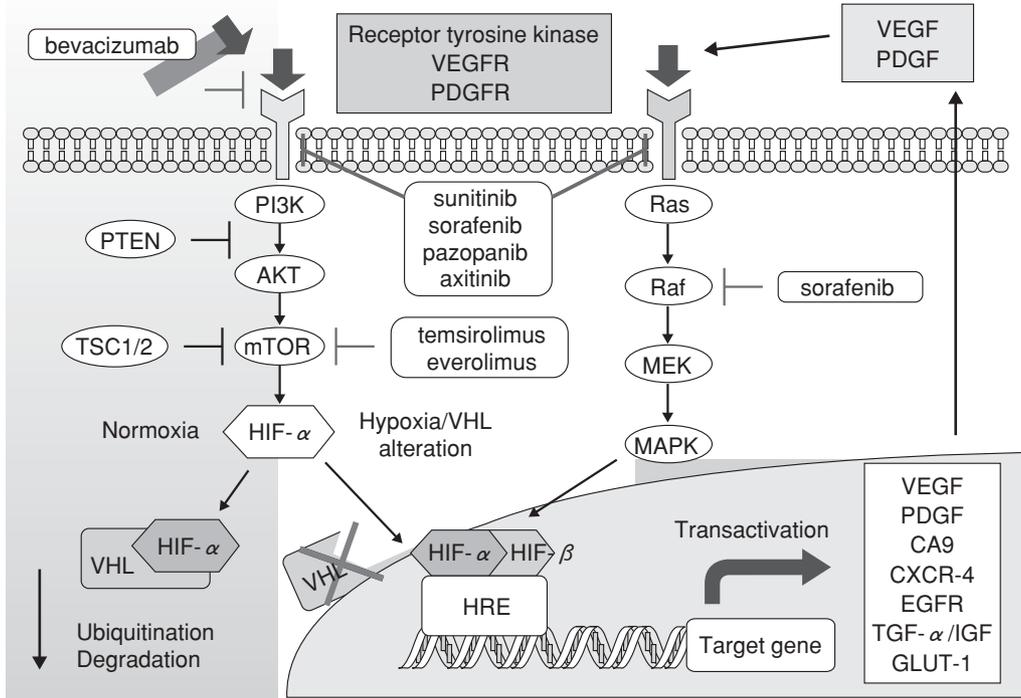


図 1 ソラフェニブとスニチニブの作用機序 (文献 11 より引用)

growth factor C-Kit と広い¹⁰⁾。

一方、スニチニブはソラフェニブと同様に VEGFR, PDGFR signaling を効果的に抑制することが明らかとなり^{12,13)}(図 1), また Flt-3, C-Kit, colony-stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) など幅広いキナーゼを標的とすることが示された¹⁴⁾。これら 2 剤の主な標的は VEGFR, PDGFR であり、これらの血管内皮細胞の増殖、血管新生に重要な役割を果たしており、血管新生阻害作用が主な作用点であると考えられた¹⁵⁾。ソラフェニブ、スニチニブともに VEGFR のチロシンキナーゼ阻害薬として働くため、VEGFR-TKI と呼ばれる。また図 2 で示すように、標的とするキナーゼの数、その阻害作用ともにスニチニブのほうがソラフェニブよりも上回ることが *in vitro* のデータにより確認され¹⁶⁾、臨床効果も高いことが推測された。

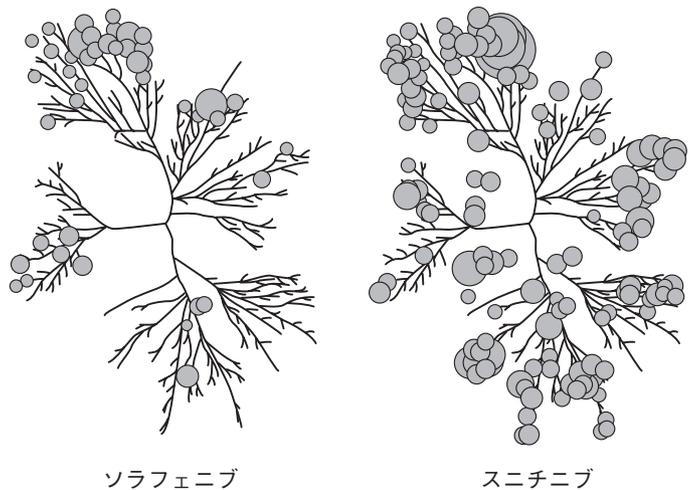


図 2 ソラフェニブとスニチニブの標的とするキナーゼとその結合力

それぞれの枝がさまざまなキナーゼを意味する (Human kinome)。枝についた丸が標的とするキナーゼを意味し、その縁の大きさが抑制力を示す。(文献 16 より引用)

臨床効果

ソラフェニブ、スニチニブともに海外 phase 3 の結果を基に本邦でも phase 2 試験が実施、承認され、ともに 2008 年に本邦でも承認された。

1. ソラフェニブ

1) サイトカイン療法抵抗例に対する効果

サイトカイン治療抵抗性の 903 例の転移性腎癌症例を対象として、phase 3 試験 (The Treatment Approaches in

Renal Cancer Global Evaluation Trial : TARGET) が行われた⁵⁾。本研究の対象患者は、①少なくとも一つの免疫療法が抵抗性となっている、②Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) で 0 あるいは 1 の症例、③淡明細胞癌患者、④MSKCC risk で favorable あるいは intermediate risk の症例、であった。無作為化割り付けの結果、ソラフェニブ 451 例、プラセボ 452 例となった。ソ

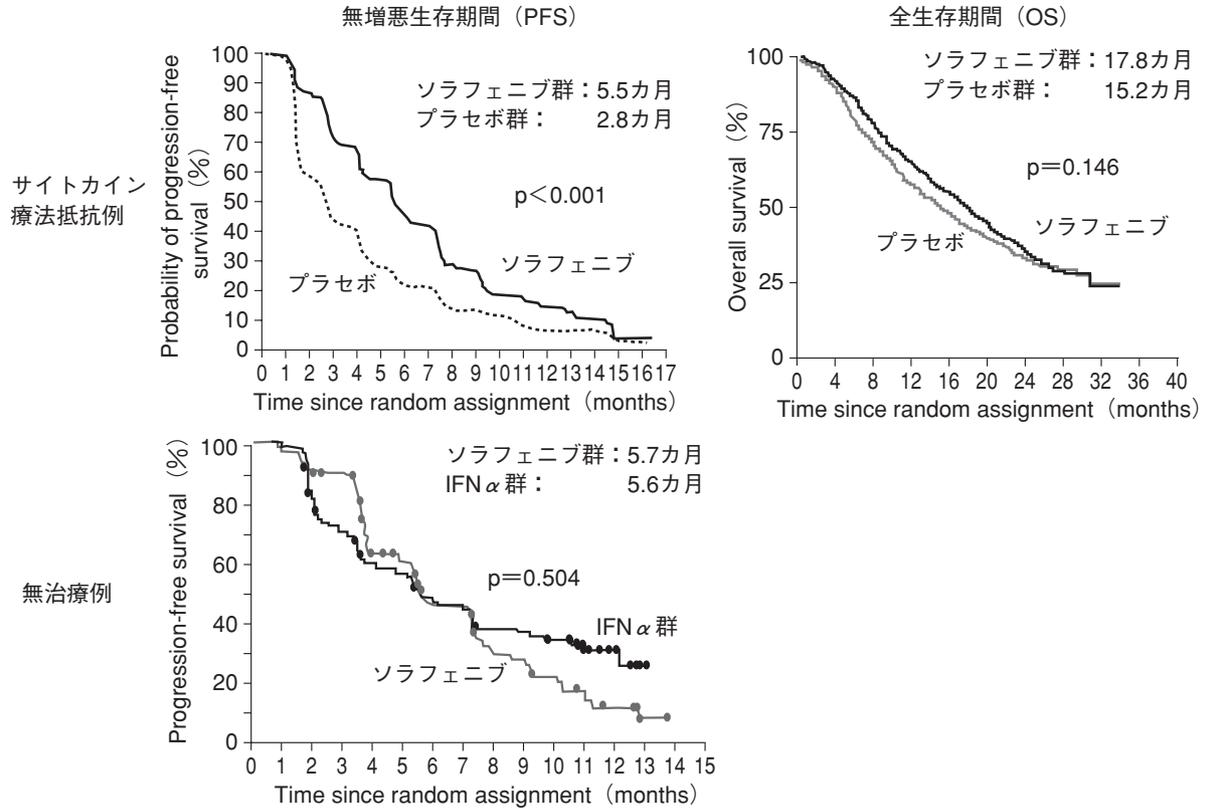


図 3 転移性腎癌に対するソラフェニブの効果(海外 phase 3 試験)(文献 5, 17, 18 より引用)

ソラフェニブは 400 mg を 1 日 2 回連日で内服とした。50% 無増悪生存期間(PFS)は、ソラフェニブ群 5.5 カ月、プラセボ群 2.8 カ月と有意にソラフェニブ群で延長していた($p < 0.001$) (図 3)。また、partial response (PR) もソラフェニブ群で多く (10% vs. 2%)、免疫療法不応性例に対するソラフェニブの有用性が示された。

しかし全生存期間(OS)については、TARGET の最終報告ではソラフェニブ群 17.8 カ月、プラセボ群 15.2 カ月と有意差がなくなっていた ($p = 0.146$) (図 3)¹⁷⁾。その理由としては、当初プラセボ群に割り当てられた 452 例のうち、216 例 (48%) がソラフェニブ群へ crossover したことによる。ただ crossover 例を crossover 時点で打ち切り解析を行うと、プラセボ群は 14.3 カ月となり有意差を認めた ($p = 0.02$)。

以上から、サイトカイン療法抵抗例に対するソラフェニブの全生存期間の延長効果はあると判断される。この結果を受けて、現在、ヨーロッパ泌尿器科学会、日本泌尿器科学会のガイドラインでもソラフェニブはサイトカイン不応性患者に対する第一選択薬として推奨されている (表 1)^{7,8)}。

2) 未治療例に対する効果

未治療例に対する 1st line としてのソラフェニブの意義

についても、IFN α との比較試験が行われた¹⁸⁾。対象患者は、①治療の既往がない、②ECOG-PS で 0 あるいは 1 の症例、③淡明細胞癌患者、④原発巣が摘除されている症例、であった。無作為化割り付けによりソラフェニブ群 97 例、IFN α 群 92 例を比較したところ、50%PFS は、ソラフェニブ 5.7 カ月、IFN α 5.6 カ月と 2 群間に差は認められなかった ($p = 0.504$) (図 3)。腫瘍コントロール率 (CR+PR+SD) はソラフェニブ群で 79% と IFN α の 64% に比べ有意に高く (表 2)、腫瘍縮小効果もソラフェニブのほうが高い (68% vs. 39%) という結果であったが、無治療例に対する生存期間延長という 1st line としてのソラフェニブの優位性を示すことはできなかった。

2. スニチニブ

1) 未治療例に対する効果

未治療群に対するスニチニブの 1st line としての効果を確認するため、スニチニブと IFN α を phase 3 比較試験が行われた⁶⁾。対象患者は、①治療の既往がない、②ECOG-PS で 0 あるいは 1 の症例、③淡明細胞癌の症例であった。スニチニブは 50 mg を 1 日 1 回、4 週間内服し 2 週間休薬のパターンとした。無作為化割り付けにより、スニチニブ群、IFN α 群ともに 375 例が登録された。奏効率は表 1 に示すよう

表 1 ガイドラインにより推奨される転移性腎癌に対する薬物治療

| | 適応 | 日本泌尿器学会 (文献 8) | ヨーロッパ泌尿器科学会 (文献 7) |
|-----|---------------|--|---------------------------------------|
| 未治療 | 低～中リスク | IFN α (+LD IL-2) (肺) IL-2 スニチニブ ソラフェニブ | スニチニブ ベバシズマブ+IFN α パゾパニブ |
| | 高リスク | テムシロリムス スニチニブ | テムシロリムス |
| 再燃 | サイトカイン治療歴 | ソラフェニブ スニチニブ | ソラフェニブ パゾパニブ |
| | VEGFR-TKI 治療歴 | エベロリムス | エベロリムス |
| | mTOR 阻害薬治療歴 | 臨床試験 | 臨床試験 |

表 2 ソラフェニブとスニチニブの 1st line としての治療成績：IFN α とのランダム化比較試験

| | ソラフェニブ vs. IFN α (文献 18) | | | | スニチニブ vs. IFN α (文献 6) | | | |
|--------------|------------------------------------|----|--------------|----|----------------------------------|------|--------------|----|
| | ソラフェニブ | | IFN α | | スニチニブ | | IFN α | |
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| CR | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | <1 % | 0 | 0 |
| PR | 5 | 5 | 7 | 8 | 136 | 36 | 33 | 9 |
| SD | 72 | 74 | 51 | 55 | 176 | 47 | 213 | 57 |
| PD あるいは測定されず | 20 | 21 | 33 | 36 | 61 | 16 | 127 | 34 |
| 腫瘍コントロール率 | 77 | 79 | 59 | 64 | 313 | 83 | 246 | 66 |

CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : disease progression, 腫瘍コントロール率 : CR+PR+SD

に、奏効率(CR+PR)が 37 % vs. 9 %, 腫瘍コントロール率 (CR+PR+SD)が 83 % vs. 66 %といずれもスニチニブのほうが優れていた。50 % PFS も、スニチニブ 11 カ月、IFN α 5 カ月と、有意差をもってスニチニブが優れていた(図 4)。

最終報告による全生存期間の結果では、スニチニブ 26.4 カ月、IFN α 21.8 カ月とスニチニブのほうが延長していたが、厳密には有意差はみられなかった(p=0.051) (図 4)¹⁹⁾。IFN α 群に割り付けられた患者のうちスニチニブに cross-over した症例が 7 %あるが、これを crossover 時点で打ち切り解析を行うと、IFN α 群は 20.0 カ月となり有意差を認めた(p=0.036)。

このことから、スニチニブは従来の標準療法であった IFN α よりも効果が期待できるとして、ガイドラインでは低・中リスクの患者に対しての第一選択薬として推奨されている(表 1)^{7,8)}。

2) サイトカイン不応例に対する効果

スニチニブについては、サイトカイン不応例に対してのプラセボとの比較試験がされておらず、海外においてはサ

イトカインの第一推奨薬にはなっていない。ただ海外 phase 2 試験の結果では、50 %PFS 14.0 カ月、50 %生存期間が 23.9 カ月と良好な結果が出ており²⁰⁾、本邦の phase 2 試験でもそれぞれ 10.6 カ月、32.5 カ月であった²¹⁾。このため、サイトカイン不応例に対しても効果が期待できる。

副作用

特徴的な副作用を表 3 に示した。全合併症発症率は、全体的に海外での副作用発現率^{17,19,22,23)}と比べ、本邦ではかなり高いことがわかる^{21,24)}。このため、本邦では欧米人よりも慎重な副作用管理が必要となる。

ソラフェニブ、スニチニブに共通する副作用は下痢、高血圧、手足症候群であり、ソラフェニブでは 20 %以上、スニチニブでは 50 %近くに発現する。また、ソラフェニブに比ベスニチニブでは疲労感、悪心、嘔吐、食欲低下などの全身症状が出る頻度が高く、特に血小板減少、甲状腺機能低下症はスニチニブにおいて特徴的に出現している。心機

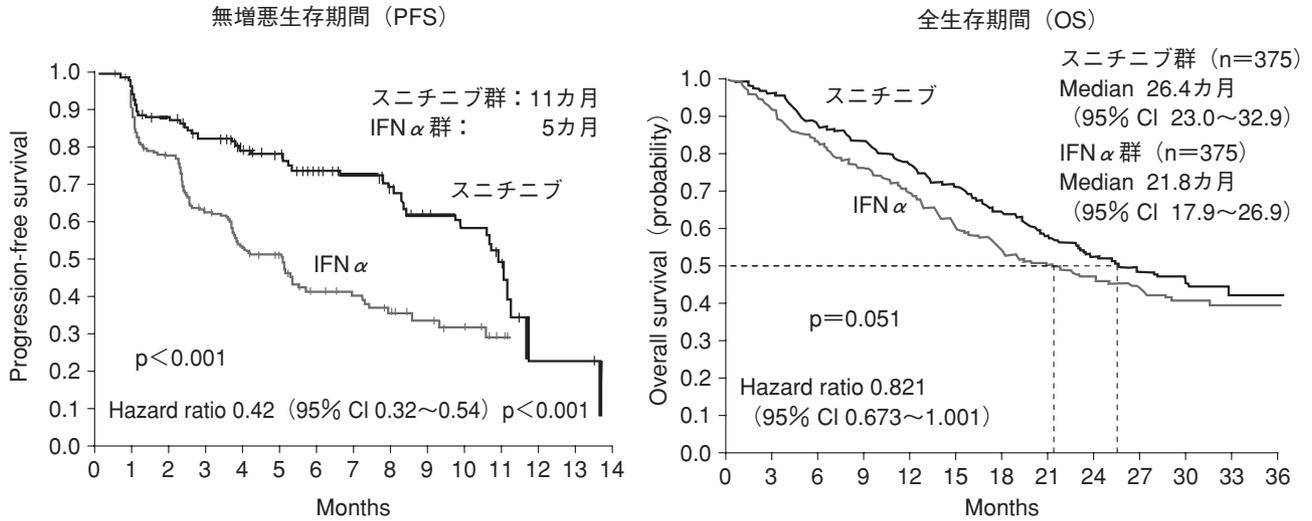


図 4 未治療転移性腎癌に対するスニチニブの効果(海外 phase 3 試験)(文献 6, 文献 19 より引用)

表 3 ソラフェニブとスニチニブの副作用(海外および日本国内)

| | ソラフェニブ | | | | スニチニブ | | | |
|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 海外 phase 3 | | 国内 phase 2 | | 海外 phase 3 | | 国内 phase 2 | |
| | Any grade | Grade 3/4 |
| すべての副作用 | 83.1 | 22.0 | 96.9 | 61.1 | 93.0 | 51.8 | 100 | 95.1 |
| 下痢 | 37.2 | 2.2 | 33.6 | 0.8 | 51.8 | 4.2 | 43.1 | 9.8 |
| 手足症候群 | 28.8 | 5.5 | 55.0 | 9.2 | 18.0 | 4.6 | 52.9 | 15.7 |
| 高血圧 | 12.6 | 2.2 | 27.5 | 12.2 | 23.7 | 7.5 | 51.0 | 11.8 |
| 疲労 | 24.2 | 2.4 | 16.0 | 0.8 | 53.1 | 8.1 | 58.8 | 19.6 |
| 悪心 | 16.2 | 0.2 | 4.6 | 1.5 | 46.0 | 2.6 | 45.1 | 3.9 |
| 嘔吐 | 10.0 | 0.4 | 3.8 | 0.8 | 26.3 | 2.8 | 23.5 | 2.0 |
| 食欲不振 | 9.8 | 0.4 | 13.7 | 3.1 | 32.2 | 0.9 | 62.7 | 5.9 |
| リパーゼ上昇 | 1.1 | 1.1 | 55.7 | 30.5 | 6.1 | 5.0 | 62.7 | 39.2 |
| アミラーゼ上昇 | 0.9 | 0.4 | 38.2 | 5.3 | 3.1 | 2.4 | 47.1 | 11.8 |
| 低リン血症 | — | — | 2.3 | 1.5 | — | — | 33.3 | 23.5 |
| クレアチニン上昇 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 2.6 | 0.2 | 47.1 | 2.0 |
| 蛋白尿 | — | — | 7.6 | 1.5 | — | — | 15.7 | 2.0 |
| 白血球減少 | 0.7 | 0.2 | 1.5 | 0.8 | 11.9 | 3.9 | 84.3 | 15.7 |
| 好中球減少 | 0.7 | 0.4 | 1.5 | 1.5 | 15.8 | 7.9 | 78.4 | 51.0 |
| リンパ球減少 | — | — | 5.3 | 4.6 | 2.9 | 2.0 | 68.6 | 33.3 |
| ヘモグロビン低下 | 1.8 | 0.7 | 3.1 | 1.5 | — | — | 54.9 | 7.8 |
| 血小板減少 | 0.2 | 0.2 | 2.3 | 1.6 | 10.3 | 2.4 | 92.2 | 54.9 |
| 甲状腺機能低下症 | — | — | — | — | 1.5 | — | 21.6 | — |
| 左室駆出率低下 | 0.2 | 0.2 | — | — | 11.4 | 2.2 | 3.9 | 2.0 |
| 間質性肺炎 | — | — | — | — | — | — | 2.0 | 2.0 |

数字は%

(文献 22, 23 より引用)

能低下も海外ではより発現頻度が高く注意が必要とされている^{25,26)}。

高血圧や、クレアチニン上昇、蛋白尿といった腎障害は本邦での発現頻度がかかなり高くなっており、重要な問題である。特に高血圧はソラフェニブで 27%、スニチニブでも

51%に出現するが、VEGFR-TKIにより血管内 NO, prostaglandin I₂(PGI₂)の産生が阻害され、血管拡張作用がブロックされることで高血圧を高頻度で生じることが知られている²⁷⁾。ただ、高血圧は VEGFR-TKI の治療効果とも関連しているとの報告があり、VEGFR の抑制のバイオマーカー

と考えられている²⁸⁾。このため、ある意味歓迎すべき兆候ではあるが、蛋白尿の発現機序は高血圧による腎内の血流動態の変化も関与していると考えられている²⁹⁾。また、腎においては糸球体上皮細胞 (podocyte) から産生される VEGF がブロックされると、VEGFR が発現している糸球体内皮細胞の障害が発生し、内皮細胞障害、スリット膜機能障害をきたし蛋白尿を発現させる可能性が推測されている^{30~32)}。また、VEGF に対する抗体であるベバシズマブにより血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy) による糸球体障害が認められたとの報告もある³³⁾。

高血圧、蛋白尿出現時には ACE 阻害薬、AT1 受容体阻害薬などの投与のほか、高度の蛋白尿出現時には投与中止も考慮すべきである³⁴⁾。こうした腎障害出現時は、腎臓内科医との連携が必要である。

VEGFR-TKI の今後の課題

現在欧米ではスニチニブが 1st line として推奨されているが、本邦のガイドラインでは IFN α 、IL-2 も推奨されている⁸⁾ (表 1)。しかし、どのような症例にサイトカインが適しているのか、VEGFR-TKI で治療すべきか、またスニチニブが良いのかソラフェニブでも良いのか、その基準がいまだにはっきりしていない³⁵⁾。薬剤選択における有用なバイオマーカーの開発が期待されている。

同じ VEGFR-TKI としてパゾパニブやアキシチニブが 1~2 年で本邦でも使用可能となる。パゾパニブは未治療例、サイトカイン不応例ともにプラセボに比べ効果があることが示されている³⁶⁾。現在スニチニブとパゾパニブの未治療例に対する比較試験 (COMPARZ 試験) が施行されており、効果、副作用などが比較される予定である³⁷⁾。アキシチニブは、スニチニブ不応例に対しても、現在の標準薬剤であるエベロリムス^{38,39)}と同等の効果が証明された⁴⁰⁾。今後はどちらを用いるのか症例によって検討する必要がある。

おわりに

このように、今後分子標的治療薬だけで 6 種類が使用可能となる。その効果を最大限に引き出すために、どの薬剤を最初に選択するのか、次の薬剤はどのように決定するのか、症例選択における基準を明らかにすることが現在の大きな課題である。また、腎障害を含めた副作用の発現率が日本人では高いことから、その管理についてもさらに改善

が必要である。

利益相反自己申告：ファイザー製薬より講演料あり

文献

1. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2477-2490.
2. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD001425.
3. Blancher C, Moore JW, Robertson N, Harris AL. Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , HIF-2 α , and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 7349-7355.
4. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma : exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 4641-4652.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-134.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-124.
7. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. the Netherlands : Arnhem, European Association of Urology, 2011.
8. 日本泌尿器科学会. 腎癌診療ガイドライン 2011 年版. 東京 : 金原出版, 2011.
9. Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001 ; 8 : 219-225.
10. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 7099-7109.
11. 湯浅 健. mTOR 阻害剤 ; everolimus. *医学のあゆみ* 2011 ; 236 : 1107-1110.
12. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003 ; 2 : 471-478.
13. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors : determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 327-337.

14. Roskoski R Jr. Sunitinib : a VEGF and PDGF receptor protein kinase and angiogenesis inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 356 : 323-328.
15. Stadler WM. Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2005 ; 104 : 2323-2333.
16. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 127-132.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma : Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3312-3318.
18. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1280-1289.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3584-3590.
20. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. [Clinical Trial, Phase II Multi-center Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U. S. Gov't]. *J Urol* 2007 ; 178 : 1883-1887.
21. Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, et al. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 1166-1172.
22. バイエル薬品工業. ネクサバル適正使用ガイド. 2009.
23. ファイザー製薬. スーテント適性使用ガイド. 2009.
24. Naito S, Tsukamoto T, Murai M, Fukino K, Akaza H. Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment : final results of a phase II trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011 ; 108 : 1813-1819.
25. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007 ; 370 : 2011-2019.
26. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma : a multicenter analysis. [Multicenter Study]. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1535-1542.
27. Wei W, Jin H, Chen ZW, Zioncheck TF, Yim AP, He GW. Vascular endothelial growth factor-induced nitric oxide- and PGI2-dependent relaxation in human internal mammary arteries : a comparative study with KDR and Flt-1 selective mutants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004 ; 44 : 615-621.
28. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. [Comparative Study Research Support, Non-U. S. Gov't]. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 763-773.
29. Gunduz F, Kuru O, Senturk UK. Effect of nitric oxide on exercise-induced proteinuria in rats. *J Appl Physiol* 2003 ; 95 : 1867-1872.
30. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2003-2017.
31. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. [Research Support, N. I. H., Extramural Research Support, Non-U. S. Gov't] *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ; 290 : H560-576.
32. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria : mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* [Review] 2010 ; 46 : 439-448.
33. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-1136.
34. 安藤 稔. 腎毒性—蛋白尿と高血圧—. *癌と化学療法* 2008 ; 35 : 1649-1653.
35. Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma : many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3225-3234.
36. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1061-1068.
37. Pick AM, Nystrom KK. Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther* 2012 ; 34 : 511-520.
38. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 449-456.
39. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 ; 116 : 4256-4265.
40. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS) : a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1931-1939.