がん治療におけるミセル製剤の臨床開発

国立がん研究センター東病院・臨床開発センター・新薬開発分野

松村保広*

Clinical development of anticancer agents incorporating micelles in oncological treatment

Anticancer agents categorized in DDS based on nanotechnology have been approved. Regarding a pipeline of clinical development of micelle carrier system, several clinical trials are now underway not only in Japan but also in other countries. Among them, especially in this chapter, clinical status of NK105, paclitaxel incorporating micelle, NC-6004, cisplatin incorporating micelle, and NC-6300, epirubicin incorporating micelle will be described.

ナノテクノロジーを駆使した DDS 系薬剤が次々と承認されてきている。ミセル製剤に関しては国立がん研究センターを中心に、国内外において、いくつかの治験がはしっており、ミセル製剤の臨床的有用性が期待されている。本章では、特に、タキソール内包ミセル NK105、シスプラチン内包ミセル NC-6004、エピルビシン内包ミセル NC-6300 の臨床開発の状況につき概説する。

Yasuhiro Matsumura*

Keywords: DDS, EPR effect, Polymer Micelle, Clinical trial

1. はじめに

抗がん剤の場合、治療域と毒性域とが近接しているため、満足いく治療法として一般的に認知されていない。がん治療におけるドラッグデリバリーシステム (DDS) の目的は、抗がん剤を化学修飾あるいはキャリアに封入するという工夫をすることにより、より多くの抗がん剤を選択的にがん局所へ到達させ、治療効果を高めると同時に正常組織への集積を抑え、副作用の軽減を図ることにある。

固形腫瘍治療における DDS には、active targeting と passive targeting という 2 つの概念が存在し、前者は分子間の特異的結合能を利用して targeting を図ろうとするもので、モノクローナル抗体や各種受容体に対するリガンドを利用した方法などが挙げられる。後者は、腫瘍の脈管系の特性を利用して、抗がん剤の選択的腫瘍集積性を達成しようとするものである。Passive targeting については、幾多の生化学、病理学および薬理学的研究の結果と一般的に固形腫瘍では腫瘍新生血管の増生、それに

見合うリンパ回収系の増生がないこと、また、腫瘍局所では著しい血管透過性の亢進が起きていることが見いだされた。これらにより、正常血管では血管外へ漏出しにくい高分子物質も、腫瘍血管からは漏出しやすく、また一たんがん局所で漏出した高分子物質はその場に長く停滞し、結果として、血中安定性に富む高分子抗がん剤は passive targeting が可能となることが予想される。これらのアイデアは EPR (Enhanced Permeability Retention) 効果と称され、現在世界的に受け入れられている^{1,2)}。

ナノテクノロジーを駆使した DDS 製剤は、がん治療の領域で世界的に開発が進んでおり (表 1)、後で述べる Doxil や Abraxane のようにすでに国内でも承認されているものもある。

本邦では東京大学工学部の片岡らが開発した抗がん剤内包ミセルの治験がこの数年加速してきた。本章では NK105 および NC-6004 の臨床開発状況につき現状を紹介する。また、2013 年 7 月から第 1 相治験開始が予定されている NC-6300 (治験時は K-912) について述べる。

* Division of Developmental Therapeutics, Center of Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East

表 1 承認あるいは臨床試験中の DDS 製剤

Passive targeting				active targeting			
Name	Platform	Compound	Clinical Stage	Name	Platform	Compound	Clinical Stage
NK105	Micelles	Paclitaxel	P3	Mylotarg	anti-CD33-Ab	Calicheamicin	approved
NC-6004	Micelles	Cisplatin	P2	Zevalin	anti-CD20-Ab	Y	approved
NK012	Micelles	SN-38	P2	Bexxar	anti-CD20-Ab	I	approved
Smancs	Polymer conjugate	Neocarzinostatin	approved	PK2	Galactose-Polymer	Doxorubicin	P1
Doxil	Liposome	Doxorubicin	approved	MCC465	Ab-liposome	Doxorubicin	P1
Abraxane	Albumin particle	Paclitaxel	approved	MBP-426	transferrin-Liposome	Oxaliplatin	P1
Xyotax	Polymer conjugate	Paclitaxel	P3	CALAA-01	transferrin-Polymer	siRNA	P1
CT-2106	Polymer conjugate	Camptothecin	P2	T-DM1	anti-HER2-Ab	DM1	approved
EndoTAG	Cationic Liposome	Paclitaxel	P2				
MAG-CPT	Polymer conjugate	Camptothecin	P1				
LE-SN-38	Liposome	SN-38	P2				
PK1	Polymer conjugate	Doxorubicin	P2				
IT-101	Polymer conjugate	Camptothecin	P2				
SP1049C	Micelles	Doxorubicin	P3				
CPX-1	Liposome	CPT-11, floxuridine	P2				

2. 本邦初のミセル製剤の開発

1) PTX 内包ミセル NK105

PTX は乳がん、卵巣がんをはじめとして種々のがんに適応されている。NK105 は親水性鎖と疎水性鎖のブロック共重合体と疎水性薬剤 PTX との水系における会合体であるために、PTX と疎水性鎖が内核を形成し、外殻を親水性鎖が覆うという剤型であるために水溶性であり、それ故に現行の PTX 投与時に溶解剤として使われる、ひまし油の一種 Cremophor EL (CEL) が不要ということである。PTX は水難溶性であるために、通常の点滴用の溶媒には溶けず、100%エタノールと CEL にて無理やり溶解し、それを 5%グルコースで希釈して点滴投与されている。CEL はそれ自体、アレルギー惹起作用があり、また、骨髄毒性もあることが報告されている。さらに、薬物との相互作用のため、薬剤のクリアランスを下げるという問題もあり、薬剤投与時に不可欠な、いわゆる添加物としては、CEL の使用は仕方ないとはいえ、あまりにも問題がありすぎる。故に、CEL の未使用はアレルギー反応の減弱のみならず、骨髄毒性の軽減をもたらす、かつより多くの PTX を投与可能にした非臨床試験において、高い腫瘍集積性に伴う著しい抗腫瘍効果、および末梢神経の障害が軽度であることなど判明し

た³⁾。第一相治験では、抗アレルギー剤の前処理を一切なくして、点滴も 1 時間で行うようデザインされた。結果、1 例で軽度の過敏症を経験したのみで、他はまったく過敏症がみられなかった。抗腫瘍効果も難治性の膀胱がんや胃がんで認められた⁴⁾。PK データとしては、Cmax および AUC とともに従来の PTX と比べて有意に高く、第 2 相における推称容量である 150mg/m² における AUC は従来の PTX の用法容量である 210mg/m² の AUC と比較し 30 倍ほど高かった。DLT は骨髄毒性であった。この結果を受けて、胃がんに対するセカンドラインとして第二相治験が行われた⁵⁾。抗アレルギー剤の使用はせず、3 週 1 回投与で、点滴は 30 分で行われた。ORR は、評価可能 56 例中 25% (2 例の CR と 12 例の PR) であった。有害事象に関しては、最も頻度の高いグレード 3/4 の血液毒性は好中球減少であった。非血液毒性においてはグレード 3/4 はほとんど認められなかった。アレルギー反応に関しても、抗アレルギー剤の前投与なしにも関わらず、ほとんど認められなかった。最も注目すべきはグレード 3 の神経毒性は 57 例中 1 例 (1.8%) であり、他の PTX 製剤、すなわち、現行の PTX⁶⁾ や PTX の DDS 製剤 Xyotax⁷⁾ および abraxane^{8,9)} などのグレード 3 の神経毒性が 10~15% であるのと比較して、著明に軽度であった (表 2)。OS の中央値は 14.4 カ月と従来

の胃がんセカンドラインの phase2 のすべての報告が 3~10 カ月ということからすると、有望と考える。無論 phase2 であるので、いろんなバイアスがかかっているはずである。いずれにせよ、phase3 治験であきらかにすべきである。この結果を受けて、2012 年夏から前治療歴のある転移性または再発性乳がんを対象に NK105vs PTX の第 3 相治験が開始された。NK105 は PTX 換算 65mg/m² 週 1 回を 30 分の点滴で 3 週間、PTX の場合 80mg/m² 週 1 回 1 時間の点滴である。また、上述したように PTX はステロイドなどの抗アレルギー剤の前投与を行うのに対し、NK105 はいっさい行わない。プライマリーエンドポイントは PFS である。現在は日本だけでなく、台湾および韓国を含む国際治験として順調に進行している。アブラキサン同様、ステロイドの前

投与は不要で 30 分の点滴で済むことと、神経毒性の著明な減少などにより、副作用対策費が大幅に下げることができるものと予想している(表 3 および図 1)。

図 1 エコメディシンによる健康な社会の実現

表 2 NK105 Phase 2 試験、非血液毒性

(n=57)

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	All	≥ Grade3
Alopecia	34	16			50 (87.7%)	
Fatigue	24	7	2	0	33 (57.9%)	2 (3.5%)
Anorexia	22	5	0	0	27 (47.4%)	0 (0.0%)
Stomatitis	15	2	1	0	18 (31.6%)	1 (1.8%)
Neuropathy-sensory	29	7	1	0	37 (64.9%)	1 (1.8%)
Rash	23	4	1	0	28 (49.1%)	1 (1.8%)
Myalgia	32	2	0	0	34 (59.6%)	0 (0.0%)
Arthralgia	21	4	1	0	26 (45.6%)	1 (1.8%)
Diarrhea	11	2	0	0	13 (22.8%)	0 (0.0%)
Nausea	15	1	0	0	16 (28.1%)	0 (0.0%)
AST	13	1	0	0	14 (24.6%)	0 (0.0%)
ALT	16	2	0	0	18 (31.6%)	0 (0.0%)
γ-GTP	9	3	0	0	12 (21.1%)	0 (0.0%)

* Common treatment-related AEs(>20%)

表 3 タキソール(PTX)とその DDS 製剤 Abraxan の費用効果分析

価格自体は Abraxan が PTX の 2.5 倍

項 目	Abraxan	PTX	差
前処置費用／サイクル	\$0	\$23.10	- \$23.10
投与費用／サイクル	\$14.31	\$62.35	- \$48.04
副作用対応費用／サイクル	\$4934.70	\$7227.57	- \$2292.87
総費用／サイクル	\$10128.52	\$13830.13	- \$3701.61
費用／1 奏効者	\$30692.49	\$72790.16	- \$42097.67

W.Gradisharet.alASCO2004

2) シスプラチン内包ミセル NC-6004

シスプラチン(CDDP)は消化器毒性や腎毒性などが強い抗がん剤である。そのなかで特に腎機能障害が有名である。腎機能障害の機序として腎尿細管のCDDPのCmaxに依存しているとされている。NC-6004はサイズが30nmであり、容易には腎糸球体にて濾過されない、結果として、腎尿細管のCmaxは極端に低下する。非臨床において急性腎不全をもたらすCDDPと当量のNC-6004を投与しても腎機能はまったく正常であることを明らかにした(図2)¹⁰⁾。英国において臨床第一相治験が、3週間に1回、1時間の点滴で、投与日のみ1000ccの水負荷というデザインで行われた。結果、MTD 120mg/m² 第2相への推奨用量は90mg/m²であった。すべて外来治療で行われ、消化器毒性も軽度であった¹¹⁾。ただし、過敏症反応の頻度が高かった。現在アジアにおいて、進行肺癌に対するゲミシタビン併用 phase 1/2 を行っているが、デキサメサゾンの前投与により phase 1 で認められたアレルギー反応が発現しないことが確認された。この治験は水負荷をいっさいしないプロトコルで現在CDDP換算90mg/m²まで到達している。CDDPはいまだ肺癌をはじめ主要ながんのキードラッグである。腎毒性がなく消化器毒性が少なく、外来で安全に投与できるCDDP製剤として期待される(表4)。このような状況のなかで、現在、アメリカにおいて、非小細胞性肺癌を対象に第2/3相治験が計画さ

れている。また、アジア地域においては局所進行性頭頸部がんにおいてCDDP併用X線照射という世界的標準治療に対してNC-6004併用X線照射をぶつける第3相治験が計画されている。

3) エピルビシン内包ミセル NC-6300(K-912)

アントラサイクリン系抗がん剤は副作用として心毒性が問題となる。エピルビシンはアドリマイシンの心毒性を減弱させた剤型であるが、それでも蓄積性の心毒性は臨床上問題となっている。NC-6300はエピルビシン内包ミセルであり、その内包に際してエピルビシンを疎水鎖にヒドラジン結合させている。この結合は酸性条件下でのみ切断されるので、EPR効果でがん組織へ集積後、ミセル体のままがん細胞に取り込まれるか、あるいは集積後自己崩壊し、ユニマーの状況でがん細胞へ取り込まれた後、細胞内ライソゾーム環境下においてエピルビシンがリリースされることにより抗腫瘍効果を発揮すると考えている(図3)。ヒト肝細胞がんHep3Bを皮

表4 現行のシスプラチン治療とシスプラチン内包ミセル(NC-6004)との違い

	シスプラチン	シスプラチン内包ミセル
前処置	+	+
投与方法	1 hr 一日 3000cc の点滴	1 hr 水負荷不用
吐気・嘔吐 (Gr2 or Gr3)	多	希

日本ではシスプラチン投与において入院を余儀なくされる

図2 CDDP 又は NC-6004 投与後の腎毒性(ラット投与後7日目)

図3 pH 応答性ミセル NC6300 の特徴

結果: NC6300群はEpirubicin群よりも腫瘍体積が有意に小さかった。

図4 ヒト肝がん Hep3B 皮下腫瘍に対する効果

図5 NC-6300の心拍出力への影響

下あるいは同所移植移植したマウスを対象にNC-6300の薬効および心毒性に関し検討を行った結果、皮下移植モデルにおいてNC-6300はエピルビシンと比較し著明な抗腫瘍効果を示した(図4)。同所移植モデルにおいても全生存期間を有意に延長した。またNC-6300投与群では長期にわたり心機能が保

持された(図5)¹²⁾。このPOC研究結果により、NC-6300はK-912として第1相治験にはいることが決定された。現在、その治験プロトコルは確定され、2013年7月から治験に突入する。将来的には転移性乳がんを対象にした第3相治験になることが予想される。

文献

- 1) Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* 1986; 46: 6387-6392.
- 2) Maeda H, Matsumura Y: Tumorotropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1989; 6: 193-210.
- 3) Hamaguchi T, Matsumura Y, Suzuki M, Shimizu K, Goda R, Nakamura I, Nakatomi I, Yokoyama M, Kataoka K and Kakizoe T. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Brit J Cancer*. 92:1240-1246, 2005.
- 4) Hamaguchi T, Kato K, Matsumura Y, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of NK105, a Paclitaxel-incorporating Micellar Nanoparticle Formulation. *Brit J Cancer*. 97: 170-176, 2007.
- 5) Chin.K, Kato.K, Matsumura.Y, et al. PhaseII study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle as second-line treatment for advanced or recurrent gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010 28 (abs# 4051)
- 6) Tamura T SY, Nishiwaki Y, Saijo N: Phase I study of paclitaxel by three-hour infusion: Hypotension just after infusion is one of the major dose-limiting toxicities. *Jpn J Cancer Res* 86:1203-9, 1995
- 7) Boddy AV, Plummer ER, Todd R, et al: A phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel poliglumex (XYOTAX), investigating both 3-weekly and 2-weekly schedules. *Clin Cancer Res* 11: 7834-7840, 2005.
- 8) Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al: Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 8: 1038-1044, 2002.
- 9) Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7794-7803, 2005.
- 10) Uchino H, Matsumura Y, Negishi T, et al. Cisplatin-Incorporating Polymeric Micelles (NC-6004) Can Reduce Nephrotoxicity and Neurotoxicity of Cisplatin in Rats. *Brit J Cancer*. 93: 678-687, 2005.
- 11) Plummer.R, Wilson.RH, Calvert.H, Boddy.AV, Griffin.M, Sludden.J, Tilby.MJ, Eatock.M,Pearson.DG,Ottley.CJ, Matsumura.Y, Kataoka.K, and Nishiya.T. A phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumors. *Brit J Cancer* 104, 593-598, 2011
- 12) Takahashi. A, Yamamoto. Y, Yasunaga. M, Koga. Y, Kuroda. J, Takigahira. M, Harada. M, Saito. H, Hayashi. T, Kato. Y, Kinoshita. T, Ohkohchi. N, Hyodo. I, and Matsumura. Y NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, exerts higher antitumor activity and the least cardiotoxicity as compared to conventional epirubicin. *Cancer Sci.* (2013 in press)