癌の臨床における DDS の現況と 21 世紀に向けての展望

特集 癌治療と DDS

山口 俊 晴*

Present status of clinical application of DDS for cancer medicine and its perspectives in the coming 21st century

The present status of the drug delivery system in the treatment of cancer was reviewed. Chemoembolization using mitomycin C entrapped in microcapsules of ethylcellulose for renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma were presented. Also, SMANCS dissolved in oily contrast medium Lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma and chemoembolization using DSM (Degradable Starch Microsphere) were introduced. As an example of DDS for the slow release of drugs, the process of the development of copoly (DL-lactic/glycolic acid) microsphere leuprin was introduced. It is believed that immunotargeting therapy using antibody as a carrier of drug, biodegradable carriers, liposome technology and micromagnetite will be developed rapidly in 21st century. The Japan Society of Drug Delivery System will make a great contribution to the development of new DDS in the future.

Toshiharu Yamaguchi*

key words : microcapsule, SMANCS, Lipiodol, DSM, LHRH, immunotargeting, liposome

タイトルを付けたあとで、いざ執筆する段になり後悔することはたびたびあるが、今回ほど後悔したことはない。“DDS の現況と 21 世紀に向けての展望”などと大上段に振りかざしたタイトルの重さに、いまやほとんど押しつぶされるような気持ちである。とにかく、一臨床医のささやかな経験からみた現況と、個人的な願望を含めた展望について述べさせていただくことにする。前半では、いかに多くの DDS が臨床に採り入れられているかを、実例をあげて説明する。また、後半では、どのような DDS が検討されており、どのような DDS が求められているのかを示すことで、21 世紀への展望としたい。

DDS は臨床の役に立っているか

DDS 学会は研究会として 1985 年に発足し、1988 年には学会に移行して学術集会の開催以外に本誌つまり学会誌を発行するなど、その活動はますます活発なものとなってきている。しかし、その成果が実

際に臨床に応用されて、人類の役に立ってこそ本会の存在意義もあると考えられる。確かに臨床家に DDS は役に立っていますかと問えば、ほとんどの医師からは「DDS ってなんでしょうか？」という返事が返ってくるであろう。では、やはり DDS は役に立っていないのかといえばそうではなく、臨床家がそれを DDS と認識せずに利用していることが多いように思われる。したがって、筆者の最初の問いに対する答えは Yes である。これからその実例をあげ、DDS がいかに多くの患者に福音をもたらしているか示す。

DDS のなかでも targeting については、三つのレベルにわけられ、DDS の総説や単行本では真っ先に記載されているが、その多くは 2nd あるいは 3rd オーダーの DDS に目が向けられている。これは特に基礎科学を専攻する研究者に多く見られる態度である。臨床家の場合にはまず目に付くのは 1st オーダーの targeting である。DDS の 2 大目標である targeting と controlled release は経動脈的薬剤投与でいとも簡単に達成することができる。たとえば、肝臓癌に対する肝動脈内抗癌剤注入療法がそうであ

* Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine 京都府立医科大学外科学教室

る。最近はより選択的に肝臓の病巣のある肝区域に薬剤を投与できるようになり、その効果もますます良好になってきている。さらに、ポートあるいはリザーバーといわれる小さな chamber を皮下に埋めこんで、そこに選択的に挿入した細いカテーテルを接続し、皮膚を通してそのポートを穿刺し持続的に、繰り返し望みのスケジュールで薬剤を投与することができるようになった¹⁾。これはいかにも単純でつまらない進歩のように思えるかもしれないが、このような工夫や器具の開発が患者に大きな利益を与えることを銘記すべきである。

いま述べた動脈内注入を利用した DDS で、わが国ではじめて臨床応用されたのは、加藤らにより開発されたマイクロカプセルであろう。マイクロカプセル自体はかなり以前から、医薬品以外の分野で発達していた技術であるが、これと選択的動脈内投与を組み合わせたところに、この治療法の独創性がある。さらに、カプセルのサイズを工夫することで、キャリアとしてばかりでなく、局所の選択的虚血をもたらす、抗腫瘍効果を増強するという、いわば一石二鳥どころか三鳥のアイデアであった。加藤らは直径 500 μm 以下のエチルセルロースのマイクロカプセルに、抗癌剤マイトマイシン C を封入した²⁾。基礎的な検討のうえで、すでに 1978 年には臨床的検討が開始された。そして、1981 年に 60 例の臨床検討例について報告している。当時 response rate 70% という画期的な成績が報告され³⁾、国内はもちろん国際的にも注目を集めた。加藤らはこの治療法を“chemoembolization”と名付け、腎臓癌をはじめ、肝臓癌や子宮癌などにも臨床応用した。

1982 年には、油性造影剤リピオドールを肝動脈より注入すると、癌組織に選択的に滞留することを利用した治療法が開発された。すなわち、前田ら抗癌剤ネオカルチノスタチンに SMA(styrene-co-maleic acid half-butylate)を 2 分子結合することで、抗癌剤を高分子化すると同時に脂溶性を高めることに成功し、これを SMANCS と名付けた⁴⁾。そして、今野ら⁵⁾は、切除不能の肝細胞癌に SMANCS をリピオドールに懸濁して肝動脈より投与し、すぐれた成績を上げたことを報告した。投与例のうち、重症の肝硬変症例や、肝全体に広がったり、遠隔転移のすで

にあった症例を除外すると、その 5 年生存率は 34% に達した。肝細胞癌の多くは肝硬変などの肝機能障害を伴っており、進行した症例の外科治療には高いリスクを伴う。切除の困難な症例に対して、侵襲の少ない動注療法でこのように画期的な成績が得られたことは特筆に値する。

SMANCS は、もともと癌のリンパ節転移を選択的に治療するために、ネオカルチノスタチンにリンパ指向性をもたせるように設計・開発された薬剤である⁶⁾。一方、リピオドールによる造影が肝癌の診断に有用であることは、出月ら⁷⁾によりすでに 1966 年に指摘されていた。そして、この SMANCS が drug carrier としてのリピオドールと組み合わせられて、はじめて画期的な成果が得られたのである。

そのほかに現在、動注用の DDS として臨床応用されているものとして、DSM(degradable starch microspheres)がある。これはジャガイモ澱粉を材料とした平均直径 40~45 μm の小球に、抗癌剤を封入し動注する方法で、小球により支配血管は阻血される。しかし、血中のアミラーゼにより澱粉は徐々に分解され、約 2 時間で阻血は解除される。つまり、この間高濃度の抗癌剤に病巣はさらされることになる。自然に分解されるために、反復投与が可能である。また、塞栓による側副血行路ができにくいなど、従来の塞栓療法にない特徴をもった方法である。動注化学療法単独とこの DSM を併用した化学塞栓療法との比較で、化学塞栓療法の有用性が臨床的にも示されている⁸⁾。また、吉川ら⁹⁾は、これに温熱療法を併用することで、さらにすぐれた治療成績を報告している。温熱を加えることで、抗癌剤の効果が増強されることが期待される。また、阻血されることで血流が低下し、温熱の効率はきわめて良好になることもこの方法の利点の一つと考えられている。

腫瘍血管の特性に着目して、抗癌剤の腫瘍到達性を増強することに成功したのが、アンジオテンシン II による昇圧化学療法である。鈴木ら¹⁰⁾は、アンジオテンシン II の持続投与による上昇圧で、腫瘍組織の血流が選択的に増加することを発見した。臨床的にも、ヒト型アンジオテンシン II を併用した、アドリアマイシン、マイトマイシン C、5-FU による化学療法の有用性が示されている¹¹⁾。このアンジオテンシ

ンII (商品名: デリパート) は 1994 年に厚生省の認可を得て、実際に臨床応用されている。

徐放性を主目的にした DDS で実用化されているものとしては、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン) アゴニスト (リュープロリン) の徐放製剤 リュープロリン¹²⁾ をあげておきたい。これは前立腺癌に対して使用され、いわば去勢されたのと同じ状態を長期間持続することができる。その結果、前立腺癌の多くを占めるテストステロン依存性癌の増殖が抑制される。リュープロリンは平均直径 20 μm の乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) を基材としたマイクロカプセルである。PLGA はすでに、吸収性の材料として縫合糸などに広く使われており安全性も確認されている。この剤形の開発により、連日注射する苦痛や煩わしさから患者は開放され、その意義は大きい。薬剤の創製から、日本における承認まで 20 年を要したといえ、癌の DDS のなかでももっとも成功した例の一つといえる。

現在、実際に臨床に使われている癌治療のための DDS の主な例をあげてきたが、さまざまな DDS がすでに利用されていることが理解されたと思う。今回紹介した例の多くは、リュープロリンの例でもわかるように、粘り強い研究者による長期間の検討が行われ、勇気をもって臨床試験が進められたためによりやく実用化したのであって、一朝一夕に完成したものではない。つまり、一つの DDS が企画され、検討を重ね製品化されて実際に使用されるためには、基礎の研究者ばかりでなく、臨床を含めた広い分野の研究者の協力と情熱がなければならないことを強調したい。

近未来における DDS の臨床応用の可能性は？

近未来における実用化を目指して、研究が進められている DDS は多く、筆者がそのすべてを把握しているわけではないが、筆者が有望と考えている例をいくつか紹介する。

Immunotargeting chemotherapy はミサイル療法ともよばれ、抗体に薬剤を結合することで、薬剤を選択的に癌細胞にだけ作用させる試みである¹³⁾。癌細胞にだけ選択的に薬物を到達させるためには、

究極の剤形と期待されてきた。さまざまな免疫複合体が開発され検討されてきたが、いまのところ実用化しているとは言い難い。しかし、その concept は容易に理解できるし、理論的には有望のように思われる。現実にはどのような問題点が、その実用化を阻んでいるのか考えてみると、大きく三つの要因があるように思われる。

第一は、抗体の癌組織への到達性がわるいことである。抗体といえども、癌細胞のそばに到達しなければ、それを認識するチャンスは巡ってこない。効率よく癌組織にアクセスさせる方法の開発が必須である。

二番目の問題点は、異種蛋白であることによる副作用であったが、遺伝子組み替え技術の発展により 21 世紀にはさらに容易にヒト型の抗体の利用¹⁴⁾や、さまざまなサイズの抗体フラグメントの利用が可能になることは間違いないと思われる。

第三の問題点は、抗体の特異性の問題である。つまり、癌細胞に本当に癌特異的な抗原が発現されていないければ、この治療法は根底から否定されてしまうことになる。しかし、最近の悪性黒色腫などの抗原解析の進歩をみていると、他の癌腫においてもいずれ有望なターゲット (分子標的) が発見される可能性は大いにあると期待される。とすると、1 番目の到達性を格段に向上させる新しい技術の開発が、この治療法の鍵を握っていることになる。

肝臓に関しては最近の技術進歩には目を見張るものがあり、かつてはとうてい到達できなかった細いレベルの血管に自在にチューブを挿入することが可能になってきている。腹腔内や胸腔への投与や、リンパ節、リンパ管内への直接投与ももっと検討されてしかるべき方法と考えられる。

Biodegradable な材料の開発も、精力的に研究が進められている分野である。今回あまり触れなかったが、活性炭や固形ブレオマイシンは有望なパイロットスタディがあったにもかかわらず、biodegradable でないという理由で、広く使われることがなかった。ポリ乳酸のマイクロスフェアなどが研究されているが、さらに新しいすぐれた特性の材料が続々と開発されることが望まれる。

リポソームは抗癌剤の DDS として検討された歴

史はながいが、いまだ実用化されていない。しかし、その可能性は大きく、実用に耐える安定性とすぐれた特性をもった、新しい世代のリボソームが実際に検討されているので、近い将来大きな展望が開けてくる可能性がある。

臓器へのターゲティングという点では、微小磁性体をキャリアとした方法も理論的には魅力的である¹⁵⁾。まだ、実用段階には遠いが、他のターゲティングとはまったく異なったアプローチであり、思わぬ展開がみられるかもしれない。

21世紀にDDSに求められているものは何か——おわりにかえて

いま、癌治療のDDSに求められているのは、明確な標的の設定とその意義を理解することだと考えられる。癌は甲状腺癌と胃癌ではまったく病態が異なる。たとえば、抗癌剤に対する感受性も、転移の形式も両者ではまったく違っている。癌の転移といえ、血行性の転移しか頭に思いうかべられない者は、永遠に胃癌を撲滅することはできないであろう。なぜならば、胃癌の患者の多くは腹膜播種性の転移で死亡するからである。つまり、いまにも増して、臨床と基礎の研究者との密接で真剣なコミュニケーションが必要と思われる。21世紀も、もしいままで同様そのような情報交換が乏しければ、多くのアイデアが実験室止まりで、遅々として実用化が進まない状況がつづくだろう。いかにアイデアを洗練し、臨床的な検討まで持ち込むか、真剣にそのプロセスを考えるべきときが来ている。いま述べたことが解決されるためにも、基礎と臨床ががっちりつながっている、本学会の果たす役割は21世紀になってますます大きくなるものと確信する。

文 献

1) 荒井保明, 木戸長太郎, 太田和雄: 皮下埋め込み式リザーバー

を利用した動注化学療法: 臨床例 60 例の検討と新しい薬剤投与法の可能性(第1報: 技術面について). 癌と化学療法 12: 270-277, 1985.

- 2) Kato T, Nemoto R, Mori H, Kumagai I: Sustained-release properties of microencapsulate mitomycin C with ethylcellulose infused into the renal artery of the dog. *Cancer* 46: 14-21, 1980.
- 3) Kato T, Nemoto R, Mori H, Takahashi M, Tamakawa Y et al.: Arterial chemoembolization with microencapsulated anticancer drug. An approach to selective cancer chemotherapy with sustained effects. *JAMA* 245: 1123-1127, 1981.
- 4) Maeda H, Takeshita J, Kanamaru R: A lipophilic derivative of neocarzinostatin: a polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. *Int J Pept Protein Res* 14: 81-87, 1979.
- 5) Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S et al.: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 54: 2367-2374, 1984.
- 6) Maeda H, Ueda M, Morinaga T, Matsumoto T: Conjugation of poly(styrene-co-maleic acid) derivatives to the antitumor protein neocarzinostatin: pronounced improvements in pharmacological properties. *J Med Chem* 28: 455-461, 1985.
- 7) Idezuki Y, Sugiura M, Hatano S: Hepatography for detection of small tumor masses in liver: Experiences with oily contrast medium. *Surgery* 60: 566-572, 1966.
- 8) 田口鉄男: 転移性肝癌に対する mitomycin C 動注療法と PJ-203(Degradable Starch Microsphere)併用 mitomycin C 動注療法との比較臨床試験. 癌と化学療法 20: 2027-2035, 1993.
- 9) 吉川敏一, 伊谷賢次: 肝癌に対する温熱併用化学塞栓療法. 医学のあゆみ 184: 392-396, 1998.
- 10) Suzuki M, Hori K, Abe I, Saito H et al.: A new approach to cancer chemotherapy: Selective enhancement of tumor blood flow with angiotensin II. *J Natl Cancer Inst* 67: 663-669, 1981.
- 11) 佐藤春彦, 涌井 昭, 星 正彦: 進行胃癌に対する Angiotensin II Human を用いた昇圧化学療法の多施設共同による無作為化比較試験. 癌と化学療法 18: 451-460, 1991.
- 12) 戸口 始: LHRH 誘導体の徐放性注射剤. DDS の進歩 1995-96. 中山書店, 東京, 1995, p 159-165.
- 13) Takahashi T, Yamaguchi T, Kitamura K, Suzuyama H, Honda M et al.: Clinical application of monoclonal antibody-drug conjugates for immunotargeting chemotherapy of colorectal carcinoma. *Cancer* 61: 881-888, 1988.
- 14) Yamaguchi T, Tsurumi H, Kotani T et al.: *In vivo* efficacy of neocarzinostatin coupled with Fab human/mouse chimeric monoclonal antibody A 7 against human colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res* 85: 167-171, 1994.
- 15) 山口俊晴, 高橋俊雄, 北村和也, 大辻英吾, 小谷達也・他: 抗体を利用したターゲティング療法. 癌と化学療法 23: 549-553, 1996.