化学療法と DDS

特集 耐性克服と DDS

高橋俊二^{*1)}, 山口俊晴^{*2)}

DDS in cancer chemotherapy

Various drug delivery systems(DDS) have been developed in order to improve pharmacokinetics of anti-cancer drugs and to target them to tumor tissues, then to decrease toxicity and increase efficacy of cancer chemotherapy. DDS drugs approved for clinical practice include: ① liposomal drugs such as liposomal doxorubicin, ② polymer drugs such as SMANCS, ③ antibody conjugates such as CD33 Ab-calicheamicin, ④ ligand fusion proteins such as diphtheria toxin-IL-2. In this paper, efficacy and side effects of those drugs are reviewed.

がん化学療法の毒性軽減と効果増強を目指して、体内動態を改善し腫瘍組織へターゲティングするための各種の drug delivery systems(DDS)が開発されている。現在、臨床で使用されている DDS 薬剤としては、① リポソーム剤：liposomal doxorubicin など、② ポリマー製剤：SMANCS など、③ 抗体製剤：CD33 抗体-calicheamicin など、④ ligand 製剤：IL-2-diphtheria toxin など、があげられ、これらの効果と副作用について概説する。

Shunji Takahashi^{*1)}, Toshiharu Yamaguchi^{*2)}

key words : target-based therapy, liposomal drugs, antibody conjugate, fusion protein

抗がん剤は選択毒性に乏しく、薬剤のなかで最も有効濃度と毒性濃度が近づいている(ほとんど同じ域にある)薬剤であり、drug delivery systems(DDS)によって標的組織に集中させ、therapeutic indexを増加させることが望まれる領域である。実際に、現在までに臨床で使用されるようになっている DDS 薬剤の大半は、がん化学療法領域の薬剤であり、この稿では臨床で実用化されている化学療法の DDS 薬剤についてレビューする¹⁾(表 1)。

DDS には抗がん剤を腫瘍組織へ運ぶ機能と腫瘍組織で抗がん剤を遊離させる機能が必要である。腫瘍組織へのターゲティングには、以下の 2 種類にわけられる。

- ① 腫瘍細胞との特別な親和性を持たず、主に腫瘍組織の血管透過性が高く高分子物質を取り込みやすい性質を利用するもの：リポソーム、ミセル、高分子キャリアなど
- ② 腫瘍細胞に親和性を有する物質を付加した能動的ターゲティング：抗体、リガンド、糖鎖など

また、出来るだけ DDS の血中濃度を維持し、細網内皮系・免疫系で分解されず、かつ腫瘍組織においてちょうどよい速度で遊離されることが必要である。

リポソーム製剤

抗がん剤の血中濃度を保ち、腫瘍組織濃度を高めて正常組織への移行を減少させる試みとして、liposome の使用が最も先行している。第 1 世代の liposomal drug は、liposomal doxorubicin(Myocet)としてまず実用化された。つづいて第 2 世代として、血中濃度を長期維持するために脂質を改変した long-circulating liposome が liposomal daunorubicin(Daunoxome)として実用化された。第 3 世代では、liposome に gangliosides や sialic acid を結合させ網内系への取込みを抑制したものが開発された。

さらに第 4 世代として、表面にポリエチレングリコールを結合させ網内系取込みをさらに低下させた pegylated liposomes(Stealth liposomes)が開発され、血中半減期が飛躍的に延長し(55 時間)、また、100 nm という liposome の大きさは腫瘍組織内の

^{*1)} Department of Medical Oncology, ^{*2)} Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, 1-37-1 Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 170-8455, Japan 〒170-8455 東京都豊島区上池袋 1-37-1 財団法人癌研究会附属病院 ^{*1)} 化学療法科, ^{*2)} 同 消化器外科

表 1 承認されている抗腫瘍 DDS 製剤 (Allen TM et al., 2004¹⁾より改変)

Drug	商品名	適 応	承認年	承認国
Styrene maleic acid and neocarzinostatin copolymer	SMANCS	Hepatocellular carcinoma	1993	Japan
PEG-liposomal doxorubicin	Doxil/Calyx	Kaposi sarcoma, Ovarian cancer, Breast cancer	1995	US, Europe
Liposomal cytarabine	DepoCyt	Neoplastic Meningitis	1999	US
IL-2-diphtheria toxin fusion protein	ONTAK	Cutaneous T cell lymphoma	1999	US
Liposomal doxorubicin	Myocet	Breast cancer	2000	Europe
Anti-CD33-linked calicheamicin	Mylotarg	AML	2000	US
⁹⁰ Y-anti-CD20 Ab	Zevalin	B cell lymphoma	2002	US
¹³¹ I-anti-CD20 Ab	Bexxar	B cell lymphoma	2003	US

leaky vasclature から浸出しやすく、腫瘍組織への特異性が高まっているとされる²⁾。

1. Liposomal doxorubicin : liposomal doxorubicin (Myocet), pegylated liposomal doxorubicin (PLD, Doxil/Caelix)

アンスラサイクリン系薬剤、特に doxorubicin は広範ながん腫に対して最も有効な化学療法剤の一つであるが、その使用を制限する毒性として蓄積性の心毒性がある。

Von Hoff らは、doxorubicin による心不全を起こすリスクについて、蓄積投与量が 400 mg/m²では 3%であるが、550 mg/m²では 7%、700 mg/m²では 18%と指数関数的に上昇すると報告した³⁾。最近では、長期観察すると心不全の発症リスクはもっと高く、450 mg/m²で 8%、550 mg/m²で 26%との報告がある⁴⁾。

Doxorubicin の therapeutic index を上昇させる、特に心毒性を低下させるために liposomal doxorubicin が開発され、欧州で liposomal doxorubicin (Myocet)、米国および欧州で pegylated liposomal doxorubicin (Doxyl/Caelix) がすでに承認されている。乳がんに対する化学療法について最も多くのデータが報告されている。

(1) Myocet

Harris ら⁵⁾は、転移性乳がん 224 例の first line chemotherapy として、doxorubicin 75 mg/m²と Myocet 75 mg/m²の 3 週ごと投与の比較試験を

行った。明らかな心毒性(左心室駆出率(LVEF)の 20%以上の低下または 50%以下への低下、あるいは臨床的な心不全)は Myocet で 13%、doxorubicin で 29%に認められ、心毒性出現時の蓄積量中間値は Myocet 785 mg/m²、doxorubicin 570 mg/m²であった。奏効率は両者 26%、TTP は 2.9 カ月および 3.1 カ月で差はなかった。心毒性以外の副作用で明らかな差は認められなかった。

一方、Batist ら⁶⁾は、転移性乳がん 297 例の first line therapy として、標準的治療の一つである AC 療法の doxorubicin 60 mg/m²の代わりに Myocet 60 mg/m²を cyclophosphamide 600 mg/m²と併用 (MC) して 3 週ごと投与する比較試験を行い、心毒性は AC 療法で 21%、MC 療法で 6%に認められた。心毒性出現時の蓄積量中間値は Myocet 2,220 mg/m²、doxorubicin 480 mg/m²であった。奏効率は同じ 43%で TTP は 5.1 カ月と 5.5 カ月であった。

また、Chan ら⁷⁾は、doxorubicin に比較し心毒性が低い epirubicin と Myocet (75 mg/m²) の効果、心毒性を cyclophosphamide 600 mg/m²との併用で検討した。奏効率は MC 療法 46%、EC 療法 39%で有意差はなかったが、TTP は MC 7.7 カ月と EC 5.6 カ月で MC 療法のほうが良好だった。Neutropenia と口内炎は MC 療法のほうが頻度が多かった。両方とも心毒性は軽度であった。

以上より、Myocet は doxorubicin と比較して、抗腫瘍効果、骨髄抑制はほぼ同一であり、心毒性は明らかに軽減していた。

(2) Pegylated liposomal doxorubicin(PLD)

O'Brien ら⁸⁾は、転移性乳がん 509 例に first line chemotherapy として、PLD(50 mg/m²)4 週ごとと doxorubicin(60 mg/m²)3 週ごとの比較試験を行い、progression-free survival は 6.9 カ月と 7.8 カ月、overall survival も 21 カ月と 22 カ月で差はなかった。PLD の副作用は doxorubicin に比較してかなり異なり、脱毛(22%/66%)、嘔気(37%/53%)、neutropenia(4%/10%)は PLD が少なく、手足の皮膚症状(palmar-plantar erythrodysesthesia)が PLD で 48%にみられ、また口内炎(22%/15%)も PLD で多かった。

一方、Keller らは、taxane 耐性転移性乳がん 301 例に PLD(50 mg/m²)4 週ごとと vinorelbine(30 mg/m²)毎週、あるいは mitomycin C(10 mg/m² D1, 28) + vinblastine (5 mg/m² D1, 14, 28, 42) 6~8 週ごとの比較試験を行い、progression-free survival, overall survival とともに有意差はなかった⁹⁾。

PLD は特に心毒性が低いと期待されている。Safran ら¹⁰⁾は、PLD を phase I / II 試験で投与した 237 例のうち 500 mg/m²以上投与された 42 例 (median 600 mg/m², 500~1,500 mg/m²)の心機能変化を検討し、心症状の発症はなく、左心室駆出率 (LVEF)の変化は median-2% (-15~+9%)で、10%以上低下したのは 5 例であった。PLD 投与蓄積量と LVEF の変化量との相関はまったくなかった。O'Brien ら⁸⁾の 509 例の報告でも、明らかな LVEF の低下は、doxorubicin では 19%に対し PLD では 4%、心不全症状は 5%に対し 1%であった(表 2)。

PLD を含む多剤併用化学療法の phase I / II study が行われている。PLD(30 mg/m²) + cyclophosphamide(600 mg/m²)3 週ごとで奏効率 41%であった。また、PLD(35 mg/m²) + paclitaxel(175 mg/m²)3 週ごとで奏効率 71%、grade 3 の手足皮膚症状が 9%、grade 3 neutropenia が 11%にみられた¹¹⁾。PLD(30~45 mg/m²) + docetaxel(60~75 mg/m²)3 週ごとの phase I 試験では、至適用量は PLD 30/DOC 60 とされ、この dose では奏効率は 42%であった¹²⁾。PLD(24 mg/m²) + gemcitabine(800 mg/m² D1, 8)3 週ごとで奏効率は 52%であった¹³⁾。

表 2 Pegylated liposomal doxorubicin と doxorubicin の心毒性比較(O'Brien ME et al., 2004)⁸⁾

対 象	心毒性	PLD	DXR
ALL patients (n=509)	Decreased LVEF	4%	19%
	CHF 症状あり	1%	5%
55 yrs or older (n=311)	Decreased LVEF	4%	12%
Prior adj. anthracycline (n=78)	Decreased LVEF	3%	27%
Cardiac risk factors (n=243)	Decreased LVEF	4%	17%

PLD : pegylated liposomal doxorubicin

DXR : doxorubicin

Trastuzumab(Herceptin)は、HER-2/neu の ヒト型化モノクローナル抗体で、HER-2 陽性の進行再発乳がんに対して有効であり、特に化学療法との併用により生存期間を延長させることが報告された¹⁴⁾。しかし、anthracycline との併用では心不全が増加することが報告され、一般的には anthracycline 以外の化学療法剤(taxane, navelbine など)と併用されている。Liposomal doxorubicin は心毒性が非常に低いことから、trastuzumab との併用の可能性が期待されている。Theodoulou ら¹⁵⁾は、37 例の乳がん患者において、Myocet(60 mg/m²)3 週ごと + trastuzumab を投与し、奏効率 59%、2 例に心毒性が認められた。

ECOG 3198 trial は、進行再発乳がんの first line chemotherapy として、PLD(30 mg/m²) + docetaxel(60 mg/m²)3 週ごとに HER-2 陽性の場合には trastuzumab を加えるもので、HER-2 陰性患者を internal control として心毒性を検討する。22 例までの中間解析では PLD + docetaxel + trastuzumab により LVEF は平均 3.6%低下した¹⁶⁾。

2. Liposomal cytosine arabinoside(DepoCyt)

がん性髄膜炎は固形がん患者の 5~8%、悪性リンパ腫患者の 3~25%に発症し、患者の QOL を非常に悪化させ致命的な合併症である。治療は腰椎穿刺あるいは脳室リザーバーによる髄注化学療法が主流であるが、通常使われる methotrexate と cytarabine は cell-cycle specific な薬剤であり、また、髄液中の半減期が短いために効果が不十分ことが多い。

DepoCyt は cytarabine を約 20 um の liposome

表 3 がん性髄膜炎に対する DepoCyt と MTX 髄注の比較

End point	DepoCyt (n=31)	MTX (n=30)	P
奏効率	26%	20%	0.76
奏効期間	39 days	26 days	0.31
細胞学的奏効率	26%	23%	1
神経学的 TTP	58 days	30 days	0.0068
髄膜炎特異的な生存期間	343 days	98 days	0.074
生存期間	105 days	78 days	0.164
長期生存 6 M	41%	17%	0.15
12 M	16%	7%	0.43

(Glantz MJ et al., 1999)¹⁸⁾

に封入したもので、髄内に注入すると髄液全体に分布し、徐々に cytarabine を放出するため、14 日以上有効濃度が維持できる。リンパ腫患者のがん性髄膜炎 28 例において、DepoCyt 50 mg を 2 週間に 1 回投与あるいは AraC 50 mg を 1 週間に 2 回投与の比較試験が行われ、奏効率は DepoCyt 71%, AraC 15%であった。TTP, overall survival とともに DepoCyt のほうが有意ではないがよい傾向があり (78.5 d v 42 d, 99.5 d v 63 d), PS は有意に改善した¹⁷⁾。

一方、固形がんのがん性髄膜炎 61 例に対して、DepoCyt 50 mg を 2 週間に 1 回投与あるいは methotrexate を 10 mg 1 週間に 2 回投与の比較試験が行われ、奏効率は Depocyt 26%, MTX 20%, overall survival は 105d, 78d と有意差はなかった。しかし、DepoCyt は神経所見悪化までの時間は明らかに改善 (58 d, 30 d) し、髄膜炎特異的な生存期間の延長もみられた。副作用は差がなかった¹⁸⁾(表 3)。

3. Liposomal cisplatin(SPI-77)

Polyethylene glycol-liposome(STEALTH liposome)で cisplatin を封入したもので、腎障害などの副作用の改善と有効濃度持続による抗腫瘍効果改善を期待する。

Phase I study では 27 例の固形がん患者において 40 mg/m²から開始し、420 mg/m²まで増量した。主な毒性は infusion reaction と貧血であった¹⁹⁾。非小細胞肺癌における phase II 試験で、13 例の platinum 既治療患者に 260 mg/m²が投与された。PR はなく SD が 2 例(13%)、副作用は軽度の貧血 (grade 2 以下 46%, grade 3~4 は 3%)、好中球・血

小板減少 (grade 2 以上なし)と、非血液毒性では grade 3 以上が dyspnea(8%), fatigue(8%), and pain(8%)であった。奏効例がないため、この試験は早期に中止された²⁰⁾。一方、platinum 既治療患者でも vinorelbine との併用ではある程度反応が得られている²¹⁾。

高分子化抗がん剤

高分子ポリマーに抗がん剤を結合したもので、liposomal drug と同様な効果を期待する。

1. CM-Dex-PA-GGFG-DX-8951(DE-310)

カンプトテシン誘導体 DX-8951 は、topoisomerase I 阻害剤で時間依存性であり、腫瘍細胞に低濃度で長期間接触することで最大の細胞毒性を発揮する。この薬剤に高分子キャリア(カルボキシルメチル化デキストラン-ポリアルコール)に結合させた (CM-Dex-PA-GGFG-DX-8951)分子が DE-310 である。マウスにおける体内動態試験では、血中半減期が DX-8951 単独での 0.3 hr と比較し、2.6 d と著明に延長した。また、種々のマウス腫瘍モデルで高い腫瘍抑制効果を示した²²⁾。現在 phase I 試験が行われている。

2. Styrene maleic acid and neocarzinostatin copolymer(SMANCS)

抗がん剤である neocarzinostatin にスチレン-マレイン酸の交互共重合体を結合させた物質である。Neocarzinostatin は DNA に結合して切断し、強い殺細胞作用を示す。これにスチレン-マレイン酸ポリマーを結合し、さらにリピドールに懸濁し、肝動脈から注入し肝細胞がん組織に蓄積すると、neocarzinostatin が徐々にがん組織内に放出される。Phase II 試験で 167 例中 36%の奏効率が報告され、1993 年に日本で承認された。副作用は発熱(90%)、吐き気(45%)、食欲不振(62%)、肝機能障害(26%)などである。ときに肝不全、ショックを起こすことがある²³⁾。

より腫瘍組織特異的に薬剤を集めるためには、腫瘍が発現している抗原あるいは receptor などの特異的に認識する ligand や抗体に薬剤を結合して投与方法が考えられ、いくつかが実用化されている。

1. CD33 antibody-calicheamicin(CMA-676, gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg)

CD33 は血液未熟細胞のうち、骨髓球系細胞に発現している抗原であるが、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)細胞にも約 80%の患者で発現している²⁴⁾。また、CD33 抗体が CD33 に結合すると急速に internalization される。したがって、CD33 抗体に抗がん剤、radioisotope を結合させることにより AML 細胞内に特異的に薬剤を到達させることが出来る。同時に正常骨髓系細胞を抑制し好中球減少、血小板減少をきたすが、CD33 は多能性血液幹細胞には発現していないので、回復が期待できる。種々の conjugate が試みられているが、最も成功したのがヒト型化 CD33 抗体に calicheamicin を結合した CMA-676 である。

Calicheamicin は、抗腫瘍性抗生物質で DNA に結合して切断し、強い殺細胞作用を示すが、副作用が強くそのままでは使用できない。Calicheamicin を CD33 抗体に結合させた誘導体は、CD33 に結合して AML 細胞に取り込まれたあと、遊離して殺細胞性を発揮する。

Phase I 試験は再発・難治性 AML 患者 40 例を対象とし、末梢血中白血病細胞の消失が 20%でみられ、副作用は grade 1~2 の発熱・悪寒が 80%の患者でみられた。高用量の患者では可逆性の肝酵素・ビリルビン上昇がみられた²⁵⁾。

Phase II 試験は CD33 陽性 AML の初再発患者 142 例を対象に、9 mg/m² 2 週ごとの 2 回投与で行われた。完全寛解(CR)が 16%にみられ、また、13%で血小板が回復しないが blast が消失した(CRp)。CR+CRp は 60 歳未満で 34%、60 歳以上で 26%であった。主な副作用は骨髓抑制で、grade 3~4 neutropenia, thrombocytopenia はほぼ全例にみら

表 4 再発 AML に対する Mylotarg と化学療法の効果・毒性 (Bross PF et al., 2001)²⁷⁾

	Mylotarg	FLAG	HIDAC-M	DEM
Plt>10 万までの期間(d)	50	28	50	NR
ANC>500 までの期間(d)	40.5	21	40	34
G 3~4 感染(%)	28	44	55	83
G 3~4 GOT/GPT 上昇(%)	17	8	10	26
G 3~4 出血(%)	17	8	10	26
G 3~4 粘膜障害(%)	4	10	9	23
治療関連死(%)	13	10	16	32
CR rate(%)	16	55	44	30

FLAG : fludarabine, AraC, G-CSF

HIDAC-M : high dose AraC, mitoxantrone

DEM : diaziquone, etoposide, mitoxantrone

れ、neutrophil>500/uL, platelet>100,000/uL までの時間は 40.5 days, 50 days であった。しかし、grade 3~4 infection は 28%と通常化学療法と比較して少なかった。他の副作用としては infusion reaction(発熱、悪寒、低血圧)、肝酵素上昇(grade 3~4 : 17%)、ビリルビン上昇(grade 3~4 : 23%)がみられた(表 4)。

なお calicheamicin 単独では、前臨床試験で強い肝毒性が認められており、この試験でも 1 例で肝不全による死亡、また、その後幹細胞移植を受けた 27 例のうち、3 例が肝静脈閉塞症(VOD)で死亡している²⁶⁾。

このデータをもとに 2000 年に FDA に承認された²⁷⁾。承認後のデータでは VOD が 1~5%報告されており、最も問題となっている副作用である。現在、初発例における通常化学療法との併用試験が行われている。

2. ⁹⁰Y-Ibritumomab(⁹⁰Y-CD20 antibody, Zevalin)

Ibritumomab は CD20 に対するマウスモノクローナル抗体で、そのヒトキメラ抗体が rituximab である。CD20 は B 細胞性リンパ腫の 90%に発現されており、rituximab は CD20 に結合し、主に免疫学的な機序(CDC, ADCC)によりリンパ腫細胞のアポトーシスをきたす。しかし、低悪性度リンパ腫でも約半分しか rituximab に反応せず、奏効期間は約 1 年であり、さらに有効な治療法が望まれる。

Ibritumomab-radioisotope conjugate は、CD20

表 5 ^{131}I tositumomab と ^{90}Y ibritumomab の比較

	^{131}I tositumomab	^{90}Y ibritumomab
γ -emission	Yes	No
β -emission	0.81 MeV	2.3 MeV
Path length	0.8 mm	5 mm
Half-life	8.0 d	2.7 d
Biologic clearance	Rapid	Slower
Nontumor distribution	Thyroid	Bone
Imaging	Yes	No
Dosing	Whole body clearance	Per body weight
Efficacy in refractory low-grade NHL		
CR	20~34%	15~44%
CR+PR	57~71%	74~84%
TTP for responders	8.4~12 M	11.2~12.9+M
Median ANC nadir	1,100/uL	700/uL
Median Plt nadir	63,000/uL	33,000/uL
BM recovery to grade 2	8~9 w	9~10 w

(Cheson BD, 2003)²⁸⁾

陽性リンパ腫細胞に結合し、radioisotope を非常に効率よくリンパ腫細胞に集めることが出来る。 ^{90}Y は pure β -emitter であり患者の隔離の必要がなく、また ^{131}I の β 線に比較してエネルギーが高く、有効距離が 0.8 mm に比較し 5 mm と長く、CD20 陰性あるいは抗体が到達しない腫瘍部分をたたくのに有効と考えられる。また半減期も 2.5 日と短い。しかし、線量測定は不可能なことが問題である²⁸⁾(表 5)。

最初の phase I / II 試験では、難治性低悪性度リンパ腫 32 例に対して投与して CR 26%, response rate 82%, time to progression (TTP) も 1 年以上であった²⁹⁾。その他の phase II 試験でも 70% 以上の奏効率が報告され、中悪性度リンパ腫でも 43% の奏効率が報告されている。

つづいて難治性低悪性度リンパ腫 143 例(rituximab 治療歴なし)における zevalin (0.4 mCi/kg) と rituximab (375 mg/m² weekly for four doses) との比較試験が行われ、奏効率で 80% vs. 56%, CR+CRu で 34% vs. 20% と明らかに zevalin の有効性が高かった。奏効期間は 11.5+M vs. 10.9+M と差はなかったが、つぎの治療までの期間は rituximab では 15.2 M, zevalin では到達せず、有意差がみられた³⁰⁾。

さらに、rituximab に反応しなかったあるいは 6 か月以内に再発した低悪性度リンパ腫患者 54 例において、奏効率 54%, 奏効期間 8.7+M が報告され

ている³¹⁾。他の B-cell リンパ腫、幹細胞移植での意義も検討されている。

主な副作用は骨髄抑制で、nadir は 7~9 週間後で、nadir 中間値は neutrophil 800/uL, platelet 37,500/uL, Hb 10.3 g/dL であった。しかし感染による入院は 7.6% と少ない。主要な非血液毒性は軽度の asthenia, nausea, fever, abdominal pain である。AML または骨髄異形成症候群 (MDS) の発生は 2 年間で 1.5% と報告されているが、アルキル化剤や放射線照射の影響も考えられる。

3. ^{131}I -tositumomab (^{131}I -CD20 antibody, Bexxar)

Tositumomab はマウスモノクローナル CD20 抗体で、これに β , γ -emitter である ^{131}I を結合したものが Bexxar である。難治性の低悪性度リンパ腫患者 53 例に対する phase II 試験では、奏効率は 71%, CR 34% であった。奏効例の progression-free survival は 12 カ月、CR 例では 20.3 カ月であった³²⁾。また、small lymphocytic lymphoma の rituximab に対する反応性はわるいことが知られているが、Bexxar は 62% の奏効率が得られている。多施設 phase II 試験では、低悪性度リンパ腫または transform したリンパ腫で、2 レジメン以上の治療に抵抗性であった 60 例に Bexxar を投与し、奏効率は 65% (low grade histology では 81%), 奏効期間は 6.5 カ月、CR 例の奏効期間中央値は follow-up 47 カ月で到達していない³³⁾。

Rituximab 耐性例 38 例の phase II 試験では、奏効率 57%, 奏効期間 17 カ月であった。濾胞性リンパ腫の first line therapy の phase II 試験では response rate 97%, CR 63% と報告されている³⁴⁾。また、化学療法との併用、幹細胞移植との併用が試みられている。

主要な副作用は骨髄抑制で、nadir の中間値は neutrophil 1,100/uL, platelet 63,000/uL, Hb 11 g/dL であり、grade 2 に回復するまでには 8~9 週かかる。非血液毒性は軽い infusion reaction, asthenia, fever, nausea, headache, TSH 上昇 (8.5%) などがみられた。AML/MDS の発生は 3.8%/year と報告されているが、first line therapy では報告がないことから、前に投与した alkylating agent な

ど、化学療法剤の寄与が大きいと考えられる。

4. Diphtheria toxin-interleukin-2(DAB₃₉₉IL-2, Ontak)

ジフテリア菌毒素の酵素活性部分(A)と細胞膜貫通部(B)およびヒト IL-2 の fusion protein を大腸菌に発現させたもので、IL-2 receptor を発現するリンパ腫細胞に特異的に結合し、速やかに internalization され、蛋白合成を抑制し細胞死をきたす。IL-2 receptor は CD 25(α), CD 122(β), CD 132(γ) の 3 成分からなり、 α のみでは low-affinity receptor で IL-2 が結合しても internalize しないが、 β - γ の intermediate-affinity receptor, 3 成分からなる high-affinity receptor は internalize する。High-affinity receptor を持つのは活性化 T, B リンパ球、マクロファージとされるが、intermediate/low-affinity receptor は種々の T・B 細胞起源のリンパ腫・白血病細胞も発現するとされる。

まず、phase I 試験では難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫(CTCL)35 例、他の非ホジキンリンパ腫(NHL)17 例、ホジキン病(HD)21 例に 3 週ごとに 5 日間投与を行った。Dose-limiting toxicity は asthenia で、MTD は 27 ug/kg/day であった。CTCL 患者では CR 5, PR 8, NHL では CR 1, PR 2 が認められた³⁵⁾。

つづいて CTCL 71 例における 9 または 18 ug/kg/day の phase III 試験が行われ、CR 10%, PR 20%, 奏効期間は 6.9 カ月であった。Grade 3~4 毒性は infusion reaction(6~11%), 風邪様症状(37~47%), 消化器症状(20~36%), vascular leak 症状(17~25%), 発疹(19~23%), 神経症状(17~25%), 肝酵素上昇(17%), 低アルブミン血症(15%)などがみられた³⁶⁾。

おわりに

がん化学療法の副作用は、種々の支持療法が発達したにもかかわらず、やはり重大な問題であり、患者を苦しめている。DDS はこれを軽減するための有効な手段の一つである。

日本では DDS についての研究は非常に進んでおり、また世界に先駆けて SMANCS が承認されたが

その後承認された DDS 抗がん剤はなく、また支持療法として有望な pegylated G-CSF, pegylated erythropoietin も承認されていない。今後の発展を期待したい。

文 献

- 1) Allen TM, Cullis PR : Drug delivery systems : entering the mainstream. *Science* 303 : 1818-1822, 2004.
- 2) Cattel L, Ceruti M, Dosio F : From conventional to stealth liposomes : a new frontier in cancer chemotherapy. *Tumori* 89 : 237-249, 2003.
- 3) Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M et al. : Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 62 : 200-208, 1977.
- 4) Swain SM, Whaley FS, Ewer MS : Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin : a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97 : 2869-2879, 2003.
- 5) Harris L, Batist G, Belt R et al. : Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 94 : 25-36, 2002.
- 6) Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. : Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 1444-1454, 2001.
- 7) Chan S, Davidson N, Juozaityte E et al. : Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15 : 1527-1534, 2004.
- 8) O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. : Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl(CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15 : 440-449, 2004.
- 9) Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA et al. : Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 22 : 3893-3901, 2004.
- 10) Safra T, Muggia F, Jeffers S et al. : Pegylated liposomal doxorubicin(doxil) : reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 11 : 1029-1033, 2000.
- 11) Gogas H, Papadimitriou C, Kalofonos HP et al. : Neoadjuvant chemotherapy with a combination of pegylated liposomal doxorubicin(Caelyx) and paclitaxel in locally advanced breast cancer : a phase II study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 13 : 1737-1742, 2002.
- 12) Sparano JA, Malik U, Rajdev L et al. : Phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 3117-3125, 2001.
- 13) Rivera E, Valero V, Arun B et al. : Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 21 : 3249-3254, 2003.
- 14) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. : Use of

- chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344 : 783-792, 2001.
- 15) Theodoulou M, Campos S, Batist G et al. : TLC D 99(D, Myocet) and Herceptin(H) is safe in advanced breast cancer(ABC) : final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc ASCO* 21 : 55 a, # 216, 2002.
 - 16) Wolff A, Bonetti M, Sparano J et al. : Cardiac safety of trastuzumab(H) in combination with pegylated liposomal doxorubicin(D) and docetaxel(T) in HER2-positive metastatic breast cancer(MBC) : Preliminary results of the Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. *Proc ASCO* 22 : a 18, # 70, 2003.
 - 17) Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA et al. : Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 17 : 3110-3116, 1999.
 - 18) Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC et al. : A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine(DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 5 : 3394-3402, 1999.
 - 19) Meerum Terwogt JM, Groenewegen G, Pluim D et al. : Phase I and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 49 : 201-210, 2002.
 - 20) Kim ES, Lu C, Khuri FR et al. : A phase II study of STEALTH cisplatin(SPI-77) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34 : 427-432, 2001.
 - 21) Vokes EE, Gordon GS, Mauer AM et al. : A phase I study of STEALTH cisplatin(SPI-77) and vinorelbine in patients with advanced non small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2 : 128-132, 2000.
 - 22) Kumazawa E, Ochi Y : DE-310, a novel macromolecular carrier system for the camptothecin analog DX-8951 f : potent antitumor activities in various murine tumor models. *Cancer Sci* 95 : 168-175, 2004.
 - 23) http://www.yamanouchi.com/jp/ethical/docs/06seihin/smasv/smasv_z.pdf
 - 24) Griffin JD, Linch D, Sabbath K et al. : A monoclonal antibody reactive with normal and leukemic human myeloid progenitor cells. *Leuk Res* 8 : 521-534, 1984.
 - 25) Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT et al. : Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy : a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 93 : 3678-3684, 1999.
 - 26) Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et al. : Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 19 : 3244-3254, 2001.
 - 27) Bross PF, Beitz J, Chen G et al. : Approval summary : gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 7 : 1490-1496, 2001.
 - 28) Cheson BD : Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 101 : 391-398, 2003.
 - 29) Witzig TE, White CA, Wiseman GA et al. : Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 17 : 3793-3803, 1999.
 - 30) Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. : Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20 : 2453-2463, 2002.
 - 31) Witzig TE : Efficacy and safety of 90Y ibritumomab tiuxetan(Zevalin) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 30 : 11-16, 2003.
 - 32) Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR et al. : Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma : updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 96 : 1259-1266, 2000.
 - 33) Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. : Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 19 : 3918-3928, 2001.
 - 34) Koral KF, Francis IR, Kroll S et al. : Volume reduction versus radiation dose for tumors in previously untreated lymphoma patients who received iodine-131 tositumomab therapy. Conjugate views compared with a hybrid method. *Cancer* 94 : 1258-1263, 2002.
 - 35) LeMaistre CF, Saleh MN, Kuzel TM et al. : Phase I trial of a ligand fusion-protein(DAB389IL-2) in lymphomas expressing the receptor for interleukin-2. *Blood* 91 : 399-405, 1998.
 - 36) Olsen E, Duvic M, Frankel A et al. : Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 19 : 376-388, 2001.