がん治療と DDS

Cancer Chemotherapy by DDS

松村保広

国立がんセンター、臨床開発センター、
がん治療開発部
〒277-8577
千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Yasuhiro MATSUMURA

Investigative Treatment Division, Research Center
for Innovative Oncology, National Cancer Center
Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa-City, Chiba 277-8577,
JAPAN

論文要旨：DDS 製剤の理論的支柱である EPR 効果の概念も世界にひろまりつつある。臨床においてもがん治療の分野を中心に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。本邦ではミセル製剤の臨床試験が始まり、ミセル製剤の臨床的な有用性が期待されている。

本論文では、DDS の国内外の臨床開発の状況、ミセル製剤の基礎と臨床、そして新世代の DDS の開発について述べる。

Abstract: Polymeric micelles were expected to increase the accumulation of drugs in tumor tissues utilizing the EPR effect and to incorporate various kinds of drugs into the inner core by chemical conjugation or physical entrapment with relatively high stability. The size of the micelles can be controlled within the diameter range of 20 to 100 nm, to ensure that the micelles do not pass through normal vessel walls; therefore, a reduced incidence of the side effects of the drugs may be expected. There are several anticancer agent-incorporated micelle carrier systems under clinical evaluation. NK105, paclitaxel (PTX)-incorporating micelle, facilitated prolonged systemic exposure in plasma in Japanese phase I study. Tri-weekly 1-hr infusion of NK105 was feasible and well tolerated, with antitumor activity. A phase II study of NK105 has been terminated. A phase I study of NC-6004, cisplatin (CDDP)-incorporating micelle was conducted in the UK. Nephrotoxicity was significantly reduced and gastrointestinal toxicity was also mild. Two independent phase I trials of NK012, an SN-38 loaded polymeric micelle, were conducted successfully in Japan and the USA. NK012 was well tolerated and phase II studies of NK012 are now underway in both countries.

Key words: DDS, EPR effect, liposome, micelles

1 EPR 効果

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 という二つの概念が存在し、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 (Fig. 1)。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

正常組織：高分子のDDS製剤（リポソーム，高分子ミセル，抗体など）はほとんど血管から漏出しませんが低分子物質は容易に血管から漏出する。

がん：がんの血管では血管透過性が亢進しているため正常では漏出しにくい高分子物質さえも血管外へ漏れる。またリンパ系での回収が不十分で漏出した高分子物質は長くがんに残る。

Fig. 1 EPR 効果

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，また一旦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 (Fig. 1)^{1,2)}。

2 国外での DDS 製剤の臨床開発

2.1 Doxil, アドリアマイシン (ADR) 内包 PEG-リポソーム

以前のリポソームは網内系にトラップされすぎたために，血中安定性に乏しいものであった。脂質膜表面にポリエチレングリコール (PEG) を付加することにより表面電荷を中性にした製剤の場合，オプソニン効果を抑制することにより，網内系から回避し高い血中滞留性を示す。このような網内系からの回避をステルス (stealth) 効果と呼び，そのようなリポソームをステルスリポソームと称している³⁻⁶⁾。放射線標識された PEG リポソーム

を頭頸部がん，肺がん，乳がん患者に投与した研究では，効率よく腫瘍局所にリポソームが集積していることが確認され⁷⁾，また放射線標識した ADR 内包 PEG リポソームが頭頸部がん，非小細胞肺癌患者に投与され，腫瘍局所に集積し心筋にはほとんど集積しないことが確認されている⁸⁾。Doxil 投与後 72 時間のカポジ肉腫中の ADR 濃度は free ADR 投与に比べ 5 倍高いことが証明されている⁹⁾。また心筋への集積が少ないことから，ADR の使用で問題となる心毒性を軽減することができた¹⁰⁾。

Doxil は米国でカポジ肉腫と卵巣がんに対しての適用が認められている。現在では各がん種で他の抗がん剤との併用療法や，放射線との併用などの臨床試験が進んでいる。

2.2 Abraxane

ABI-007 (商品名 Abraxane) はタキソール (PTX) のアルブミン結合体の DDS 製剤である。この剤型の特徴を一言でいえば，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し，かつより多くの PTX を投与可能にした結果，有効性および TTP の向上へと繋がってきたと考えてよいだろう。2005 年 ASCO において，医療経済学的視点から考察されており，価格自体は Abraxane が従来の PTX より 2.5 倍高いにもかかわらず，1 サイクル当たりの副作用対策費用，総費用両者において Abraxane が標準 PTX より安価ですみ，また 1 奏効者当たりの費用でも Abraxane が安くすんだとの報

Table 1 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	\$4,934.70	\$7,227.57	-\$2,292.87
総費用/サイクル	\$10,128.52	\$13,830.13	-\$3,701.61
費用/1 奏効者	\$30,692.49	\$72,790.16	-\$42,097.67

告をしている (Table 1)¹¹⁾。ただし, Abraxane がすべてに標準 PTX を臨床的に上回っているわけではない。たとえば神経毒性については有意に標準 PTX より頻度が高い。この原因として, Abraxane において骨髄毒性が軽減したことなどにより, 標準 PTX より多くの PTX を投与可能になったとはいえ, Vdss は標準 PTX と変わらない, すなわち, 正常組織への分布効率が変わらないということから, 神経組織への PTX の集積が高まったことがあげられる。

最近 Abraxane の weekly 投与を目指す phase 1 試験が報告された。タキサン既治療の 5 症例において PR が得られたという¹²⁾。有望ではあるが, DLT はグレード 4 の好中球減少とグレード 3 の抹消神経障害ということと, 全身の組織への PTX の暴露が明らかに高まる, weekly レジメンは, より慎重な評価を行うべきであるという意見もうなずける¹³⁾。

3 国内におけるミセル製剤の開発

3.1 PTX 内包ミセル NK105 (Fig. 2)

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

• Composition	
• Paclitaxel	30 mg
• PEG-Poly (Aspartate) Block Copolymer	100 mg
• Diameter	90 nm

水に難溶の抗がん剤タキソールは注射を行うために, エタノールとクレモフォアというひまし油の一種に無理矢理溶かし, それを 5% ぶどう糖で希釈して静脈から投与されているが, それら溶媒のために重篤なアレルギーがおこることが知られている。親水性のポリエチレングリコールと疎水性のポリアスパラギン酸が連結された鎖とタキソールを水系で反応させるとタキソールが疎水性の鎖と疎水結合で内核を形成し, 外側を親水性のポリエチレングリコールが覆うタキソール内包ミセル体 NK105 が形成される。このことにより, 前述の溶媒で溶かす必要がなくなり, 結果アレルギーの心配がなくなった。NK105 はその径が 85 ナノメートルであり, 肝臓の網内系で捕獲されることなく, また腎臓でろ過されることなく, 腫瘍組織へ到達すれば腫瘍血管透過機構により選択的に腫瘍組織に集積する。

Fig. 2 タキソール内包ミセル (NK105)

Fig. 3A PR 症例 膵がん 肝転移症例

Fig. 3B SD 症例 胃がん 腹膜転移症例

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, したがって CEL などの有機系溶媒は不要である¹⁴⁾。臨床第一相試験では, 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した。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膵がんや胃がんで認められた (Fig. 3A, B)¹⁵⁾。進行胃がんに対するセカンドラインとして第二相試験が行われてすでに症例登録が終了し, 現在解析中である。抗アレルギー剤の使用はせず, 点滴も 30 分で行われている。

3.2 シスプラチン内包ミセル NC-6004 (Fig. 4)

シスプラチン (CDDP) も有害事象が多い抗がん剤である。そのなかでとく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シスプラチンの Cmax に依存しているとされている。NC-6004 はサイズが 30 nm であり, 容易には腎糸球体にろ過されない, 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シスプラチンと当量の NC-6004 を投与しても腎機能はまったく正常であった (Fig. 5)^{15,16)}。英国において臨床第一相試験が, 3 週間に 1 回, 1 時間の点滴で, 投与日のみ 1,000 cc の水負荷というデ

Fig. 4 シスプラチン内包ミセル

Fig. 5 CDDP または NC-6004 投与後の腎毒性 (ラット投与後 7 日目)

ザインで行われた。結果、MTD 120 mg/m² 第 2 相への推奨用量は 90 mg/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¹⁷⁾。ただし、過敏症反応の頻度が高く、今後過敏症反応の克服が重要となると考える。

3.3 SN-38 内包ミセル NK012 (Fig. 6)

SN-38 は現在大腸がん、肺がん、卵巣がんなど多くのがん種に適応されている CPT-11 の活性体である。SN-38 内包ミセル NK012 は、非臨床においては CPT-11 に比較して毒性の低い量でも著しい抗腫瘍効果が発揮する

Fig. 6 SN-38 内包ミセルの形成

ことが示され、肺がん¹⁸⁾、腎がん¹⁹⁾、大腸がん²⁰⁾、膵がん²¹⁾、胃がん²²⁾、脳腫瘍²³⁾などで CPT-11 より毒性が有意に低く、かつ有意に抗腫瘍効果が高いことを証明した。とくに、胃がん、膵がんなど腫瘍血管が少なく、間質が多い腫瘍においても高い抗腫瘍効果を示した (Fig. 7)^{21,22)}。このことは選択的腫瘍ターゲティングと活性体 SN-38 のリリースが効率よく、長時間持続したことによると推察される。抗腫瘍活性が時間依存性の SN-38 にとっては理想的な剤型であると考えられる。また、NK012 はグリオーマの同所移植モデルにおいて、血液脳腫瘍関門 (Blood Brain Tumor Barrier, BBTB) は通過するが正常の血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB) は通過しないことを確認した。また CPT-11 に比べ、有意に抗腫瘍効果が高いことを確認した (Fig. 8)²³⁾。

Fig. 7 胃がん同所移植腫瘍に対する NK012 と CPT-11 の効果

Fig. 8 脳腫瘍同所移植モデルにおける NK012 と CPT-11 の効果

日米独立の2つの臨床第1相治験が終了し、双方で薬理学的相違は認めなかった (Fig. 9)^{24,25)}。第2相推奨用量はSN-38 換算 28 mg/m² であった。トリプルネガティブ乳がんの3例中3例にPRが認められ (Fig. 10), そのほか、小細胞肺がん、食道がん (Fig. 11), カルチノイドにPRが認められた。下痢も最悪でグレード2であり、全体として腸管毒性は低い印象であった。最近NK012はCPT-11に比べて病理学的に小腸毒性が低い

Fig. 9 SN-38 内包高分子ミセル NK012 日米独立 Phase I 試験

Fig. 10 米国における有効例 乳がん肝転移

Fig. 11 国内臨床試験における有効例 食道がん肺転移例

Fig. 12

ことを証明した (Fig. 12)²⁶⁾。日本で FOLFOX に効果がなくなった大腸がんに対し、また米国ではトリプルネガティブ乳がんおよび小細胞肺がんに対し、第2相試験が進行中である。

4 第2世代の DDS

臨床的な見知からは腫瘍血管ネットワークが疎で、薬剤が腫瘍血管から漏出した後、さらに拡散で、より長い距離の移動を要求されるような、スキルス胃がん、膵がん、炎症性乳がんなどは、いわゆる難治性のがんで、腫瘍血管が極端に少なく、細胞の性格としても低栄養、低酸素状況にアダプトして生存しており、apoptosis 抵抗性であり、なによりも、薬剤が到達しにくいという自然耐性の状況にある。この自然耐性を克服する方法としてはわざと安定性が低く、中身のフリーの抗がん剤を放出しやすい DDS 製剤をつくることも一つの案ではあるが、いかにせん、安定性が低いということは DDS 本来の選択的腫瘍集積性が達成できないというジレンマが生じる。そうであるならば、腫瘍血管から漏出するまでは(すなわち血管内では)安定で腫瘍組織に漏出したあとはできるだけすみやかにフリー体を放出し、拡散により腫瘍血管から離れた場所にあるがん細胞を攻撃できるような剤型がのぞましい。たとえばポリマー修飾体であればポリマーに付加しているペプチドスパーサーががん特異的酵素で切れ、フリー体を遊離するといった工夫が必要になると考える。

文 献

- 1) Matsumura, Y. & Maeda, H., *Cancer Res.*, 46, 6387-92 (1986).
- 2) Maeda, H. & Matsumura, Y., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 6, 193-210 (1989).

- 3) Muggia, F.M., *Clin. Cancer Res.*, **5**, 7-8 (1999).
- 4) Gabizon, A., Chemla, M., Tzemach, D. *et al.*, *J. Drug Targeting*, **3**, 391-8 (1996).
- 5) Sakakibara, T., Chen, F-A, Kida, H., *et al.*, *Cancer Res.*, **56**, 3743-6 (1996).
- 6) Umezaki, S., Maruyama, K., Hosoda, J-I., *et al.*, *Int. J. Pharmaceut.*, **144**, 11-7 (1996).
- 7) Lasic, D., *Nature*, **380**, 561-2 (1996).
- 8) Harrington, K.J., Mohammadtaghi, S., Uster, P.S. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **7**, 243-54 (2001).
- 9) Koukourakis, M.I., Koukouraki, S., Giatramanolaki, A. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 3512-21 (1999).
- 10) Northfelt, D.W., Martin & F.J., Working, P., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 55-63 (1996).
- 11) Gradishar, W., Wolinsky, S., Vishalpure *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, #635 (2004).
- 12) Ibrahim, N.k., Desai, N., Legha, S. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **8**, 1038-44 (2002).
- 13) Sparreboom, A., Baker, S.D. & Verweij, J., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 7765-7 (2005).
- 14) Hamaguchi, T., Matsumura, Y., Suzuki, M. *et al.*, *Brit. J. Cancer*, **92**, 1240-6 (2005).
- 15) Hamaguchi, T., Kato, K., Matsumura, Y. *et al.*, *Brit. J. Cancer*, **97**, 170-6 (2007).
- 16) Uchino, H., Matsumura, Y., Negishi, T. *et al.*, *Brit J Cancer*, **93**, 678-87 (2005).
- 17) Wilson, R.H., Matsumura, Y., Calvert, H. *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, Abs 2573 (2008).
- 18) Koizumi, F., Kitagawa, M., Negishi, T. *et al.*, *Cancer Res.*, **66**, 10048-56 (2006).
- 19) Sumitomo, M., Koizumi, F., Matsumura, Y. *et al.*, *Cancer Res.*, **68**, 1631-5 (2008).
- 20) Nakajima, T., Yasunaga, M., Kano, Y. *et al.*, *Intl. J. Cancer*, **122**, 2148-53 (2008).
- 21) Saito, Y., Yasunaga, M., Matsumura, Y. *et al.*, *Cancer Sci.*, **99**, 1258-64 (2008).
- 22) Nakajima-Eguchi, T., Yanagihara, K., Takigahara, M. *et al.*, *Cancer Res.*, **68**, 9318-22 (2008).
- 23) Kuroda, J., Kuratsu, J., Yasunaga, M. *et al.*, *Intl. J. Cancer*, **124**, 2505-11 (2009).
- 24) Burris, III. H.A., Infante, J.R., Spigel, D.R. *et al.*, *Am. Soc. Clin. Oncol.*, Abs#2538 (2008).
- 25) Kato, K., Hamaguchi, T., Shirao, K. *et al.*, *Am. Soc. Clin. Oncol. GI*, Abs#485 (2008).
- 26) Nagano, T., Yasunaga, M., Goto, K. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **15**, 4348-55 (2009).