

抗がん剤開発 - 塩酸イリノテカンの開発を振り返ってー

第一製薬株式会社 研究開発業務部

座間 富明

2004 年における世界での抗がん剤売上ランキング 30 品目に日本発抗がん剤は、5 品目(酢酸リユープロレリン、オキザリプラチン、塩酸イリノテカン、UFT、TS-1)あり、そのうち、初上市国が日本である品目は、3 品目(CPT-11、UFT、TS-1)といった状況にある。過去を振り返ってみると、プレオマイシン、マイトマイシンなど、今でも世界で活躍している抗がん剤を世に出してきた、新薬を創製し得る力を持つ国としては、いささか物足りなさを感じるのには禁じえない。

今般、塩酸イリノテカン(以下、CPT-11)の開発者の一人として、開発過程を振り返る機会を頂き、CPT-11 の開発から学んだことを整理したので、今後の新しい抗がん剤開発の参考に多少ともなれば幸である。

CPT-11 の母化合物であるカンプトテシン(以下、CPT)は、1966 年米国の Wall らにより、中国原産の喜樹(*Camptotheca acuminata*)から抽出、単離され、高い抗腫瘍効果を有することが見出された。その後、米国 NCI によって、開発が進められたが、第 Ⅰ 相臨床試験において、出血性膀胱炎と強い骨髄抑制等の副作用の発現することが認められ、開発が断念された。以後、米国、中国、日本などで CPT の活性を保持しつつ、かつ毒性を軽減すべく誘導体の合成研究が活発に進められていく中で、1978 年、(株)ヤクルト中央研究所 沢田らにより、SN-38(活性代謝物)が顕著な活性を有することが見出された。しかしながら、SN-38 は、水に難溶であるため、ジアミン類を側鎖に導入するなど可溶化の検討が進められ、マウス実験腫瘍に対する抗腫瘍効果の検索から、治療係数の大きな CPT - 11 が選抜された。

in vitro の細胞増殖抑制効果では、SN-38 は、CPT-11 よりもおよそ 100 ~ 2000 倍強いものの、体内動態の研究(ラット)では、SN-38 は CPT-11 と比較して組織の移行性が悪く、組織から速やかに消失し、血中半減期は、0.78hr、一方、CPT-11 は、組織に速やかに移行、肺などに高濃度に分布した後、速やかに排泄され、血中からの消失半減期は 1.20hr と SN-38 に比べ良好な体内動態を示すことが判った。また、CPT-11 は、血中および組織で SN-38 と PP(ピペラジノピペラジン)に変換されることも判明した。

探索段階では、往々にして in vitro、in vivo の両者で活性の強いものを選別しがちで、optimization の段階でのプロドラッグ化の選択枝は優先度が低い場合が多く、可溶化、プロドラッグ化に着眼し CPT-11 を選抜した点、ヤクルト本社研究陣を評価したいと思う。

第一製薬は 1984 年 9 月、ヤクルト本社と共同開発契約を締結し、以後、共同して非臨床試験、臨床試験を進めることになった。

非臨床試験を進める中で、幸運にも早い段階で、Liu らにより、CPT-11 の母化合物である CPT が DNA 鎖の切断と再結合を触媒し、DNA の高次構造を変換する酵素である DNA トポイソメラーゼ II 型を阻害することが報告(1985 年)され、CPT-11 も同様な作用で、抗腫瘍効果を発揮することが追認でき、その後の作用機作研究を進展させることができた。

CPT-11 の非臨床試験から、判明した主な特長は以下の点である。

既存の薬剤と異なり、II 型 DNA トポイソメラーゼ阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。

移植腫瘍に対して高い抗腫瘍活性と広い抗腫瘍活性スペクトルを有する。
 多剤耐性細胞に対しても殺細胞効果を示し、交叉耐性が少ない。
 生体内で活性化されるプロドラッグであり、カルボキシエステラーゼにより加水分解された
 SN-38 の細胞増殖抑制効果は CPT-11 より約 100 ~ 2000 倍強い。
 骨髄機能抑制、消化器毒性は認められるものの臓器毒性ならびに遅延毒性は少ない。

臨床試験は、1986 年 11 月(昭和 61 年)より開始された。

臨床試験を実施している段階での主な治験環境は以下のような状況であった。

項目	臨床試験実施時の環境	備考
ガイドライン類	・抗がん剤臨床評価に関する指針 ・抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)	1991.3(H.3)ガイドラインが発出 現在は、このガイドラインの改訂版有り(H.17.11 薬食審査発第 1101001 号)
GCP	GCP 施行以前 ~ 旧 GCP で実施	・1989.10(H.1) GCP 通知発出 (1990.10 以降の治験より) ・1997.3(H.9)新 GCP 通知発出
支持療法薬の開発状況	G-CSF や 5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤が開発段階	

単回投与による第 Ⅰ 相臨床試験は、1986 年 12 月より開始され、DLF は白血球減少、MTD は 250mg/m² 以上と推定され、第 Ⅱ 相臨床試験の推奨用量は、200mg/m² を 3 ~ 4 週毎に投与する方法が適当であると判断された。抗腫瘍効果は、大腸癌、胃肉腫、悪性黒色腫、肺癌などで示唆された。前期第 Ⅱ 相試験は、1987 年より、8 つのグループ(肺癌、婦人科癌、消化器癌、乳癌、皮膚癌、泌尿器癌、頭頸部癌 及び 造血器腫瘍)によって、広範な腫瘍で検討された。しかし、先行していた肺癌のグループの臨床試験で、1 回 200mg/m² を 3 ~ 4 週間毎に投与する方法では、抗腫瘍効果は見られるものの一度縮小した腫瘍が再増殖する場合が見られること及び副作用の程度が高く出現する(主として骨髄抑制、下痢)場合も見られたことから、新たな用法・用量の検討が必要と判断され、週 1 回及び週 2 回投与方法の第 Ⅱ 相臨床試験を追加して検討することにした。その結果、週 1 回投与方法で MTD は、100 ~ 125mg/m²、週 2 回投与方法で 75mg/m² と推定された。週 1 回投与方法と週 2 回投与方法では副作用のスペクトラムに差は認められなかったが、週 1 回投与方法は、副作用の程度及び回復の面から適当な投与方法であると考えられた。また、副作用、特に白血球減少、下痢が強く発現することがあるのでその程度を充分把握し、必要に応じて投与中止、支持療法など適切な処置を施し慎重に投与する必要があることを各治験グループに伝達した。以後の前期第 Ⅱ 相試験では、試験が終了していた肺癌及び造血器腫瘍以外は、週 1 回(100mg/m²)投与方法、2 週に 1 回(150mg/m²)投与方法を追加して検討した。

後期第 Ⅱ 相試験への移行は、前期第 Ⅱ 相臨床試験の結果をもとに、頭頸部癌を除く領域で順次行われた。

後期第 Ⅱ 相臨床試験では、当時の一応の基準である奏効率 20%を超える成績が認められ、試験が終了した非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌の 4 癌腫について、1991 年(平成 3 年)3 月製造承認申請し、1994 年(平成 6 年)1 月に承認された。また、胃癌、大腸癌、乳癌、皮膚有棘

細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)については、1994年(平成6年)2月に効能・効果及び用法・用量の一部変更の申請をおこない、1995年(平成7年)9月に承認された。

最初の申請から承認までには、2年10ヶ月を要したが、この間、調査会の指摘を受け、従来の添付文書の記載方法の見直しなどを行い、大幅に改善した内容に変更した。また、情報公開の先駆けともいえるSBA(新医薬品承認審査概要)の出版第一号ともなった。

効能追加時においては、死亡例の問題から、承認条件として、再審査期間終了までの全症例調査や投与にあたってのチェックリストの作成・配付などが義務付けられた。

本薬は、国内で先行開発され、国内に引き続き、フランス、次いで米国で許可された、最近では比較的稀な事例に属する抗がん剤である。海外での開発の経緯にふれながら、日本との審査制度の違いなどについても言及してみたい。

略 歴

座間 富明

- 1972.3 東京教育大学 修士課程(農芸化学)卒業
- 1972.4 第一製薬株式会社入社 中央研究所 発酵研究部
- 1980.4 第一製薬株式会社 本社 臨床開発部門に異動(がん領域担当)
天然型インターフェロン- 「フェロン®」の開発(東レ株式会社と共同開発)
- 1985.7 抗がん剤領域でフェロン承認取得(膠芽腫、皮膚悪性黒色腫)
- 1985.9 塩酸イリノテカン(CPT-11): 株式会社ヤクルト本社と共同開発開始
- 1994.1 CPT-11承認取得(第一製薬:トボテシン®注、ヤクルト本社;カンプト®注)
(効能・効果:小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌)
- 1994.10 医薬開発第一部グループ長
- 1995.9 CPT-11 効能追加承認(効能・効果:胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌、悪性リンパ腫)
- 1998.10 医薬開発第一部長
- 2002.4 日本臨床腫瘍学会 評議員
- 2005.4 研究開発本部 研究開発業務部 主席
- 2006.6 日本製薬工業協会 研究開発委員会 専門委員長