

カンプト®開発物語

株式会社ヤクルト本社医薬営業部学術課 関根信幸

【はじめに】

抗悪性腫瘍剤カンプト®注（以下、カンプト）は、I型DNAトポイソメラーゼを阻害することにより抗腫瘍活性を示す初めての薬剤として開発された。カンプトの有効成分である塩酸イリノテカン（CPT-11）は、東京都下にあるヤクルト中央研究所にて合成された。カンプトは国内で開発され、海外でもっとも成功した抗がん剤の一つである。

【ヤクルトによるCPT-11の合成】

CPT-11の母化合物であるカンプトテシンは、中国原産の植物「喜樹」より1950年代に米国において抽出され、その構造は、1966年にWallらにより決定された。カンプトテシンは喜樹の学名がCamptotheca acuminata（カンプトテカ・アキュミナータ）であることから名づけられている。カンプトテシンについては、1970年代に米国のNational Cancer Institute（NCI）が最初に臨床試験を実施した。しかしながら、水に不溶性であること、動物実験から予知できなかった出血性膀胱炎が発現したことなどにより開発が断念された。その後、ヤクルト中央研究所では1978年から誘導体の合成研究を開始し、エチル基および水酸基を導入することにより抗腫瘍活性を増強した7-エチル-10ヒドロキシ-カンプトテシン（カンプトの活性本体であるSN-38）を合成した。さらには水への可溶性を高め、注射剤として製剤化可能なCPT-11の合成に成功した。CPT-11はプロドラッグであり、体内でSN-38に代謝されることにより抗腫瘍効果を発揮する。現在、カンプトテシンはわが国のとある島で栽培されている「く

さみずき」という樹木から抽出され、富士山の麓にあるヤクルトの医薬品工場にてカンプトに製剤化される。このように生涯のほとんどを日本で過ごし、国内ばかりでなく世界中の患者さまに供給されている薬剤である。

【さまざまな面で「国内初」】

カンプトの臨床開発は、国内で開始された。まずは肺がんおよび婦人科がんを適応として1991年3月に承認申請を行い、1994年1月に承認を取得した。さらに、消化器がん（胃がんならびに大腸がん）、乳がん、有棘細胞がんならびに悪性リンパ腫についても効能追加の申請を行い、現在では合計9がん腫について適応が得られている。

カンプトの承認において、情報公開を目的としてわが国では初めての新医薬品承認審査概要：Summary Basis of Approval（SBA）が発行され、審査の対象となった試験結果が公開されることになった。SBAはいくつかの医薬品について冊子として発行されたが、その後インターネットが普及したこともあり、現在では新薬の承認審査に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されるようになった。そのため、カンプトのSBAは廃版となり貴重な資料となっている。

カンプトはまた、国内で初めて「抗悪性腫瘍薬の臨床試験に関するガイドライン」に従った第Ⅲ相試験を実施することになった。これらの第Ⅲ相試験は非小細胞肺癌に対して標準的治療であったビンデシン+シスプラチンを対照群として、カンプト+CDDPを試験群とした比較試験であり、1995年7月に開始された。さらにカンプトは、これも国内では初めての全例使用成績調査を実施することにな

り、1994年4月から2000年1月までに14,802症例全例について使用実態の調査を行っている。

このようにカンプトは、承認後に多くの「国内初」を経験することになった。さらに、カンプトが承認される直前の1993年12月、治験時における副作用が繰り返し報道され、死亡例数が大々的に取り上げられた。その影響がいまだに残っており、少なからず患者さまならびに臨床医が使用を躊躇しているのは残念である。

〔海外における開発 —40年ぶりの大腸がんにも有効な薬剤〕

一方、海外では、大腸がんに対する適応を中心にカンプトの開発が進められた。当時、進行・再発大腸がんに対して有効な薬剤は5-FUのみであり、これが効かなくなった後の治療法が求められていた。そのため、5-FUに耐性となった患者に対する、いわゆるセカンドラインのCPT-11単独投与と、最善の支持療法（Best Supportive Care）あるいは5-FUの静脈内持続投与法を比較する2つの第Ⅲ相比較試験が実施された。これらの2試験ではいずれもカンプト群で生存期間の有意な延長が認められ、この結果は、1998年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）において、プレナリー・セッションの第一番目として発表された。日本で生まれた抗がん剤が、海を越えて、この年のがん治療におけるもっとも注目される演題として選ばれたのである。こうしてカンプトは、5-FU以来、約40年ぶりに大腸がんに対する有効な薬剤として認められ、海外のマスコミは明るいニュースとして大々的に取り上げた。

〔大腸がんでの標準治療薬に〕

カンプトはセカンドラインでの承認後、さらに、化学療法未治療例（ファーストライン）を対象とし、5-FU/ロイコボリン（LV）療法と、これにCPT-11を加えた治療法の間での2つの第Ⅲ相比較試験が実施され、CPT-11+5-FU/LV群で生存期間の有意な延長が認められた。現在では大腸がんを適応とする多くの薬剤が存在するが、カンプトのようにセカンドライン、ファーストラインともに2つの第Ⅲ相試験において、再現性をもって生存期間が延長する結果が得られたものは他にないと思われる。

カンプトは、現在では、世界約100カ国で承認を

受けている。また、5-FU、オキサリプラチンなどとともに、大腸がんの標準治療に欠かせない抗がん剤として位置づけられている。

〔最後に〕

カンプトが発売されて、13年が経過した。しかしながら、最近になっても本剤に関する様々な知見が得られている。たとえば、その代謝酵素であるUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の遺伝子多型によって、副作用の発現頻度・程度に個体差があることが報告されている。この知見に基づき、米国FDAはその添付文書に世界初となる個別化治療に向けた情報を記載した。また、本剤による治療に対し効果が認められなくなった場合でも、セツキシマブという分子標的治療薬を併用することによって、再び効果が期待できる報告もされている。大腸がん以外にも、胃がんや小細胞肺癌などにおいて本剤の有用性を示す試験結果が報告されている。今後も、カンプトの特徴について何度も見直され、本剤を含めた最適な治療戦略が確立されていく予感がする。弊社としては引き続き、カンプトについて理解を深めることに努め、適切な情報提供をしていきたい。