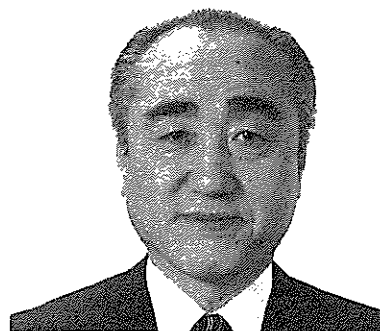


新規抗癌剤塩酸イリノテカンとその製造方法

研究者：宮坂 貞 昭和大学名誉教授
開発企業：堀 澄也 株式会社 ヤクルト本社 代表取締役社長
(推薦者：富田基郎 昭和大学薬学部長 薬学部教授)



宮坂 貞氏



堀 澄也氏

1. 技術の背景

たった一つの細胞が突然変異を起こし、その正常な分化と増殖の機能を失うと、急速な増殖と浸潤、転移を繰り返す。これを放置した場合、必ずその宿主を死にいたらしめる点で悪性腫瘍は極めて厄介な病であり、我国の死因の第一にあげられ、癌による死者は肺癌を中心に年間30万人を超えようとしている。白血病等の血液癌の場合、抗癌剤を用いた化学療法が大きな効果をもたらしている。固形癌の場合でも、胃癌のように早期発見に基づく外科的切除、放射線照射、次いで化学療法による腫瘍の縮小と転移防止という三段階の治療法が大きな進歩を遂げつつあるものもあるが、多くの固形癌では、まだまだ十分な治療効果が得られていない。そのような流れのなかで、肺癌、消化器癌、乳癌をはじめとする固形癌に有効であり、かつ副作用や薬剤耐性の問題を解決する抗癌剤の開発が切望されていた。

植物に含まれる細胞毒性アルカロイドであるカンプトテシンには、強い抗癌作用があることが以前から知られていた。1960年代に、米国を中心に抗癌剤としての研究開発が行われていたが、その毒性と出血性膀胱炎等の強い副作用のため開発は成功しなかった。

2. 技術の概要

本技術は、カンプトテシン由来の抗癌剤塩酸イリノテカンの製造技術に関するもので、塩酸イリノテカンはDNA合成に関わる酵素（トポイソメラーゼI）を阻害することによって癌

の増殖を抑制する効果を有している。

研究者は、中国原産のヌママミズキ科植物である喜樹 (*Camptotheca acuminata*) から抽出、精製したカンプトテシンから、副作用が低く高い抗癌作用を持つ誘導体を導くため、多数かつ種類に富んだ誘導体を合成し、構造活性相関の調査、研究を行った。その結果、図1の合成経路により、塩酸イリノテカンの合成方法を確立したものである。

カンプトテシン (1) は有機溶媒に難溶であり、電子密度が極端に低いため求電子置換反応が全く進行しない等、従来の化学的方法では変換は極めて困難であった。しかし、硫酸中のラジカル反応を適用することに着目し、7位に選択的に種々のアルキル側鎖を導入することに成功した。特に活性の高かった7-エチル体 (SN-22) (2) を足がかりとし、変換を行い、7,10-ジ置換体 (SN-38) (4) を得た。

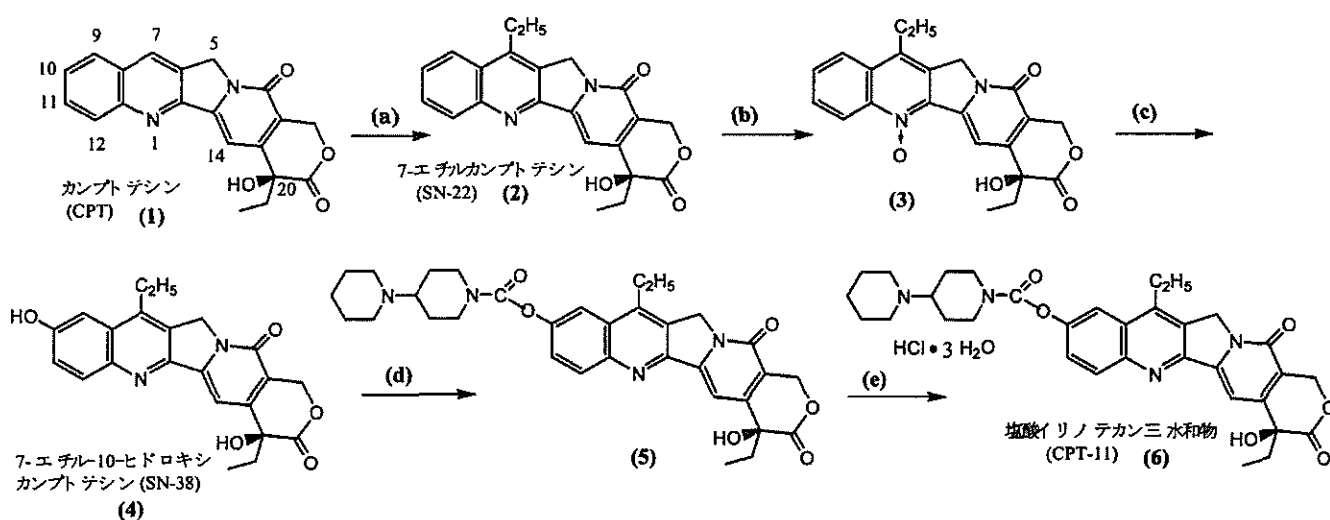


図1 カンプトテシン (CPT) の塩酸イリノテカン三水和物 (CPT-11) への変換

(a) C_2H_5CHO , H_2O_2 - $FeSO_4$ in ap. H_2SO_4 (b) H_2H_2 , CH_3CO_2H (c) Photoirradiation in H_2SO_4 -dioxan
(d) 1-(4-Piperidinopiperidyl) chloride in pyridine (e) HCl in ethanol

また、動物 (whole animal) を用いた抗癌作用の一次検定を行った結果、(4) の化学療法係数から (1) の約10倍の安全性が示された。更に注射薬としての使用に適した薬剤 (プロドラッグ) に変換するため、種々の変換を試み、最終的には、広範の癌に対し有効で、体内動態も優れている塩酸イリノテカン (6) に導くことに成功した。

また、毒性の高い試薬を大量に使用することによる危険性を回避するため、安全性の保証されている試薬の三量体を活用するなど、合成工程を検討した。

開発企業では、カンプトテシンの抽出、単離、精製を行うとともに、水溶性に優れた塩酸イリノテカンの工業化研究を進めた。特に、安全性試験や臨床試験については、第一製薬 (株) との提携により、前臨床試験ならびに臨床試験を経て1994年に製造承認が許可され、商品名カンプト、トポテシンとして発売された。

3. 効果

一般に癌の治療は、早期発見、患部の切除、放射線の照射などの段階を踏まえ、なお手段がない場合にはじめて化学療法が行われている。このため、抗癌剤で固形癌に由来する末期患者を治癒させることは、現在でも困難であり、生存率を延長することによって評価されているのが現状である。

塩酸イリノテカン[®]は、肺癌、婦人科癌、胃癌、大腸癌等9種類の癌に対して適応症を有している。国内における小細胞肺癌についての市販後臨床試験（他剤との併用試験）では、2年生存率において19.5%と従来の治療法（5.2%）に比べ3.75倍の治療効果が得られており、また欧米における大腸癌については、1年生存率において75.5%と従来の治療法（62.7%）に比べ1.2倍の治療効果を持つことが判明し、有効性が改善されていることが報告された。

また、塩酸イリノテカン[®]は、国内で1994年、フランスで1995年、米国で1996年に承認されており、更には1999年にEU諸国において、2000年に米国において大腸癌の第一選択薬として承認されている。現在、承認国は100カ国以上におよび（図2）、世界各地で大腸癌や小細胞



図2 カンプト注の製造承認取得国（2002年4月現在）

肺癌に対する標準的な治療法として、塩酸イリノテカンを組み入れた併用療法が採用されている。更に国内では胃癌、肺癌等に対して大規模な臨床試験が実施されていることから、国内だけでも年間30余万人もの生命を奪う癌に対し、患者の苦しみを少しでも救い、生活の向上に役立つ強力な武器となるものと期待される。

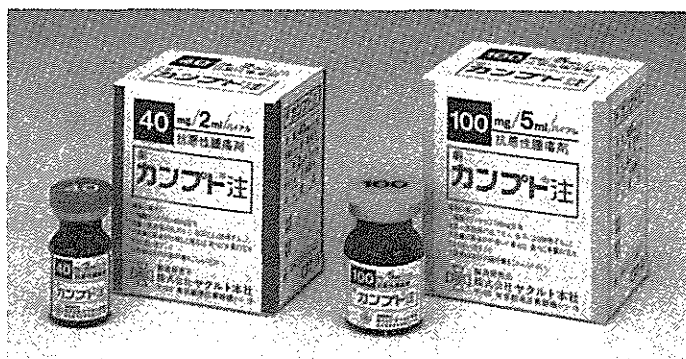


図3 抗癌剤「カンプト注」