

**がん組織に薬剤を選択的に送達し、薬効を高めるリポソーム製剤「FF-10832」の研究成果
がん細胞に薬剤が持続的に作用するメカニズムを解明
免疫チェックポイント阻害剤との併用投与で生存期間延長を確認**

2018年11月12日

富士フイルム株式会社(社長:助野 健児)は、米国で臨床第I相試験を実施している抗がん剤「FF-10832」について、患部で薬剤が放出され、がん細胞に持続的に作用するメカニズムを解明しました。また、免疫チェックポイント阻害剤^{*1}との併用投与では、単剤投与の場合と比べて生存期間が延びるなど、さらに高い薬効を発揮することも確認しました。これらの研究成果は、マウス実験で明らかになったことです。尚、「FF-10832」は、膵臓がんなどを適応症とする抗がん剤「ゲムシタビン」^{*2}を独自のリポソームに内包したリポソーム製剤です。

リポソームとは、細胞膜や生体膜の構成成分である有機物のリン脂質などをカプセル状にした微粒子のことで、体内で必要な量の薬剤を必要な部位に必要なタイミングで送達する技術であるドラッグ・デリバリー・システム(DDS)技術の一種です。抗がん剤には、がん組織以外の正常組織に対しても作用し、強い副作用を引き起こすケースがありますが、薬剤をリポソーム製剤にすることで、がん組織に薬剤を選択的に送達し、副作用を抑制して、薬効を高めると期待されています。

「FF-10832」は、血中での薬剤の消失半減期^{*3}が非常に短い「ゲムシタビン」を、均一なサイズのリポソームに内包したリポソーム製剤です。「FF-10832」は、「ゲムシタビン」を血中で安定化させ、さらにEPR効果^{*4}で患部へ集積させて薬剤を放出することが可能。既にマウス実験では、「ゲムシタビン」を投与した場合と比較して1/60の低投与量でも同剤を大幅に上回る薬効を示すとともに、「ゲムシタビン」では効きにくい種類のがん細胞を移植したマウスでも薬効を発揮することも確認しています。

富士フイルムは、本年5月より米国で「FF-10832」の臨床第I相試験を開始する一方で、マウス実験にて患部での薬剤の放出メカニズムの解明や免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果の研究を進め、以下の成果を得ました。

【研究成果1】がん細胞に薬剤が持続的に作用するメカニズムを解明

- ・ ヒト由来の膵臓がん細胞(Capan-1)を移植したマウスに蛍光物質で標識した「FF-10832」を投与し、「FF-10832」の挙動を解析したところ、マウスに移植した膵臓がん細胞に「FF-10832」が集積し、がん細胞内にあるマクロファージ^{*5}と呼ばれる免疫細胞に取り込まれていることを確認。
- ・ マクロファージが、「FF-10832」を取り込んだ後、「ゲムシタビン」を細胞外に放出することを確認。
- ・ 「FF-10832」では、「ゲムシタビン」のみの場合と比べて、長時間、細胞増殖のためのDNA合成を阻害する作用がみられ、より強い薬効を示すことを確認。

以上より、「FF-10832」は、EPR効果によりがん細胞に集積し、免疫細胞であるマクロファージの中に取り込まれた後、リポソームの中から「ゲムシタビン」が徐々に放出されることで、持続的にがん細胞に作用するメカニズムを明らかにしました。

【研究成果2】免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果を確認

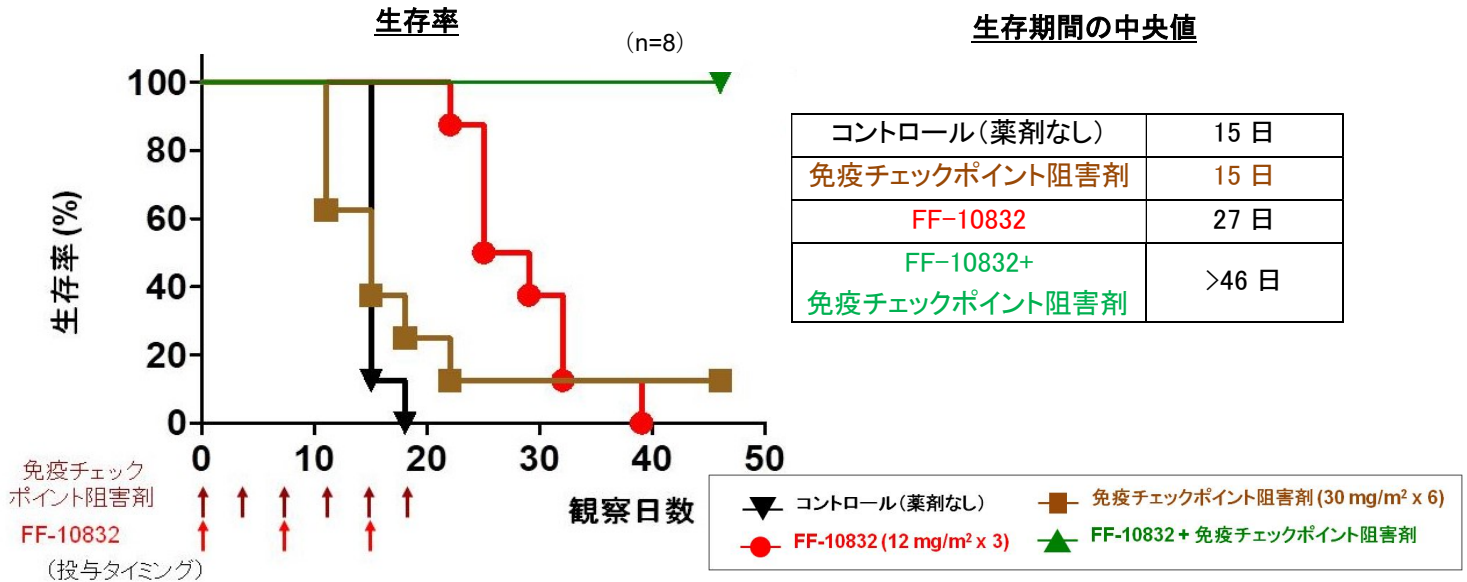
(1) 実験内容:

マウス由来の乳がん細胞(EMT6)を移植したマウスを用いて、免疫チェックポイント阻害剤と「FF-10832」の単剤投与および併用投与を実施し、有効性と忍容性を確認。投与期間は、免疫チェックポイント阻害剤(30 mg/m²)が2回/週の3サイクル、「FF-10832」(12mg/m²)が1回/週の3サイクル。

(2) 結果:

- ・ 単剤投与の場合、生存期間の中央値が、免疫チェックポイント阻害剤のみの場合で15日、「FF-10832」のみの場合で27日であったが、併用投与の場合には46日を超え、単剤投与の場合と比べて統計学的な有意差を示した。尚、マウスの生存率は、併用投与の場合では、投与後46日時点で100%となった。
- ・ 併用投与した場合でも、体重減少など顕著な副作用は見られず、忍容性に問題はなかった。

免疫チェックポイント阻害剤との併用投与時の生存率と生存期間の中央値



以上より、「FF-10832」は、免疫チェックポイント阻害剤との併用投与で、腫瘍増殖をさらに抑制し、生存期間を延長することが期待されます。

富士フィルムは、2018年11月13日～16日までアイルランド・ダブリンで開催される、世界有数のがん関連学会「第30回 EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM」にて、「FF-10832」の研究成果を発表いたします。

富士フィルムは、化合物の合成力・設計力やナノ分散技術などの高度な技術を活用し、がん・中枢神経系疾患・感染症を重点領域として新薬開発に取り組んでいます。またリポソームをはじめとしたドラッグ・デリバリー・システム(DDS)の技術開発にも注力し、低分子医薬品のみならず、核酸医薬品や遺伝子治療薬など次世代医薬品へDDS技術を応用する研究開発にも取り組んでいます。今後、革新的かつ高付加価値の医薬品を開発し提供することで、社会課題の解決に貢献していきます。

- ※1 免疫細胞の働きを弱める機構(免疫チェックポイント)を阻害することで、活性化された免疫細胞が、がん細胞を攻撃して効果を示す薬剤の総称。悪性黒色腫、肺がん、胃がん、腎がんなどに幅広く用いられる。「FF-10832」との併用投与で使用した免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体。
- ※2 米国イーライリリー社が開発した抗がん剤(一般名:ゲムシタビン、製品名:ジェムザール)。膵臓がんの第一選択薬として用いられ、その他にも幅広いがん(肺がんや卵巣がんなど)に用いられている。
- ※3 血中薬物濃度が、半分に低下するまでの時間のこと。
- ※4 がん組織は増殖に伴い周囲の血管を新生させるが、新生血管は未成熟で、正常血管には存在しない血管壁の隙間が存在する。リポソームや高分子などを血液中に滞留させると、隙間がない正常な血管壁は透過せず、がん組織周辺のみで血管壁を透過する。また、がん組織ではリンパ組織が未成熟であるため、透過したリポソームや高分子などが排除されにくく、結果的にこれらはがん組織に集積する。これをEPR(enhanced permeability and retention)効果という。
- ※5 体内において細菌などの異物や老廃物を貪食する免疫細胞。

本件に関するお問い合わせは下記にお願いいたします。

【報道関係】 コーポレートコミュニケーション部 TEL 03-6271-2000
【その他】 医薬品事業部 TEL 03-6271-2171