

## 薬剤部 DI ニュース

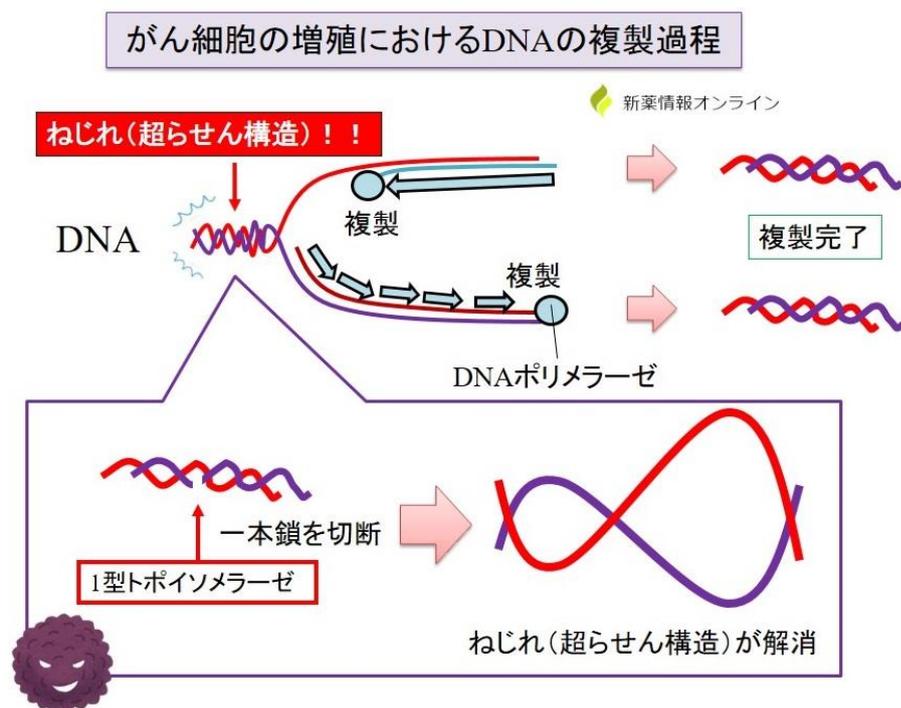
## 新薬オニバイドについて

今年の6月、新しい抗悪性腫瘍薬であるオニバイドが発売された。しかしこのオニバイド、全くの新薬というわけではない。その有効成分はお馴染みイリノテカンである。ではオニバイドの一体何が新しいのか。その秘密は製剤の方法にある。オニバイドを一言で言ってしまうと「ポリエチレングリコールで修飾されたリポソーム内にイリノテカンを封入した薬剤」である。聞き慣れない単語が並んでいると思うが、これから説明していきたいと思う。

## 1. 有効成分イリノテカンについて

イリノテカンは肺がん、胃がん、直腸がん、膵がんなど多様な悪性腫瘍に用いられる。がんでは増殖のためDNA合成が盛んに行われており、DNA複製の際、二重らせん構造を解消するためにDNAを切断したり結合したりするI型トポイソメラーゼという酵素が存在する。イリノテカンはこの酵素を阻害する。すると、DNAの複製が妨げられ、がんの増殖を止めることができる。しかし、正常な細胞のDNA複製も阻害してしまうため、骨髄抑制が起こり汎血球減少などの副作用が発現してしまう。まさに諸刃の剣といった感じだ。また、イリノテカンではその代謝物が腸管粘膜を刺激してしまうため下痢が起きやすい。抗悪性腫瘍薬では致命的な副作用が起きない範囲で、最も効果的な用量を投与することが肝要である。

化学療法ではその深刻な副作用の対策のために支持療法も必要となってくる。イリノテカンでは下剤である酸化マグネシウム（マグミット）を投与することで体内から代謝物を排出させ、副作用を軽減することができる。他にはシスプラチンなどの悪心・嘔吐を引き起こす薬剤には副腎皮質ホルモン（デカドロン）や5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬（アロキシ、グラニセトロン、ナゼア）、ニューロキニンNK<sub>1</sub>受容体遮断薬（アプレピタント）などの制吐薬が用いられる。悪心や下痢などは患者が自覚しやすい副作用であり、治療への意欲にも大きく影響するため、できる限り副作用を抑えることのできる薬剤の選択が重要である。



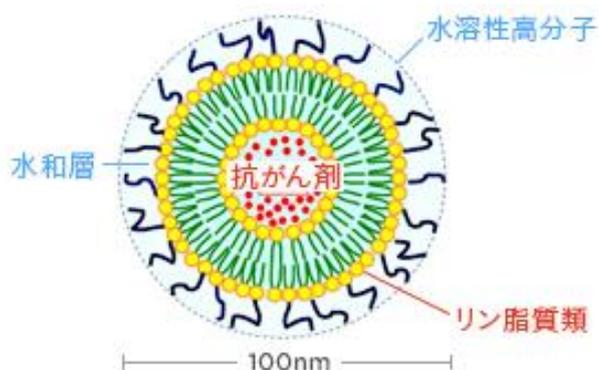
## 2. ドラッグデリバリーシステム(以下 DDS)について

### ①リポソーム化

DDS とは薬物投与の最適化を目的とした薬物送達の仕組みのことである。薬物を患部に局所的に作用させ副作用を軽減させたり、持続性を持たせることで投与回数を減らしたりすることが可能となる。オニバイドに用いられているリポソーム化はまさに DDS にあたる。リポソームは細胞の構成成分でもあるリン脂質の二重膜構造からなる小胞体である（粒子径が大きくなり白濁して見える、配合変化ではない）。この中にイリノテカンを封入することにより、炎症部位やがんなどの血管透過性が亢進しているところに特異的に作用させることができる。

### ②ポリエチレングリコール(以下 PEG)修飾

しかし、このリポソームは、肝臓や脾臓等の細網内皮系組織に多く存在し生体の防御に関与している免疫系の細胞により貪食されやすく、血中滞留性に乏しいという欠点がある。これを改善するために周囲を PEG で修飾し、抗原性を被覆することで貪食されにくくし、血中滞留性を向上させた PEG 修飾リポソーム、またの名をステルスリポソームが開発された。これらの技術によりオニバイドはがんに局所的に作用することができるのである。



## 総括

このようにオニバイドには標的部位に作用させるために様々な工夫が施されている。現在オニバイドの適応は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」のみである。しかし、化学療法に新たな選択肢が加わったというのは喜ばしいことではないだろうか。また、DDS にはこの他にも様々な種類があり、少しでも興味が出たという方は是非とも調べてみてほしい。ここで声を大にして言いたいのは、新たな成分を発見、合成しなくとも、製剤の方法を変えるだけでそれは立派な新薬になりえるということである。薬物動態が問題となり治験をドロップアウトする薬剤は山ほどあり、DDS による薬物送達の理想化が期待される。



参考資料：薬学ゼミナール、2020年版青本 薬剤

日本セルヴィエ株式会社・株式会社ヤクルト本社、オニバイド パンフレット

株式会社LTT バイオフーマ、<http://www.ltt.co.jp/rd/dds.html>

新薬情報オンライン、<https://medicalcampus.jp/di/archives/479>

日本経済新聞、[https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP535023\\_R00C20A600000/](https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP535023_R00C20A600000/)

(薬剤部 森永 崇史)