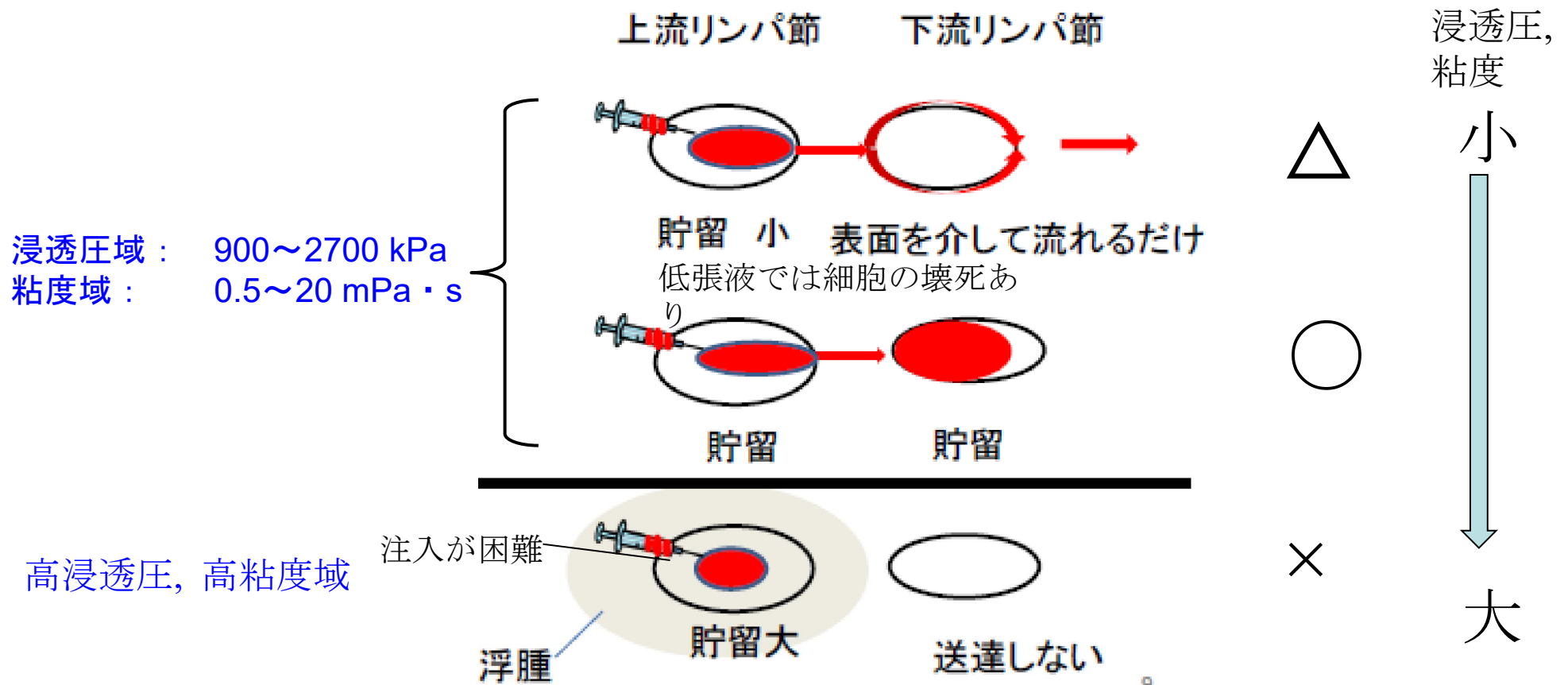


リンパ行性薬物送達法に有効な 溶媒特性

東北大学 大学院医工学研究
教授 小玉 哲也

2023年7月11日

リンパ節に直接注射することでリンパ節に転移したがんなどを効率よく治療できる液体製剤を、その浸透圧と粘度で規定した。



◆血管（静注）を介した全身投与と比べ、ごく微量（例えば50 μ L）の投与で高濃度の薬物を下流の目的リンパ節に送達することができる。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の溶媒は生理食塩水(浸透圧668kPa, 粘度1mPa·s)を使用していた。
- 本技術では溶媒特性は
浸透圧域 : 900~2700 kPa
粘度域 : 0.5~20 mPa · s
- 本技術によりリンパ節内での薬物貯留量が100倍向上し, 治療効果が顕著に改善した。

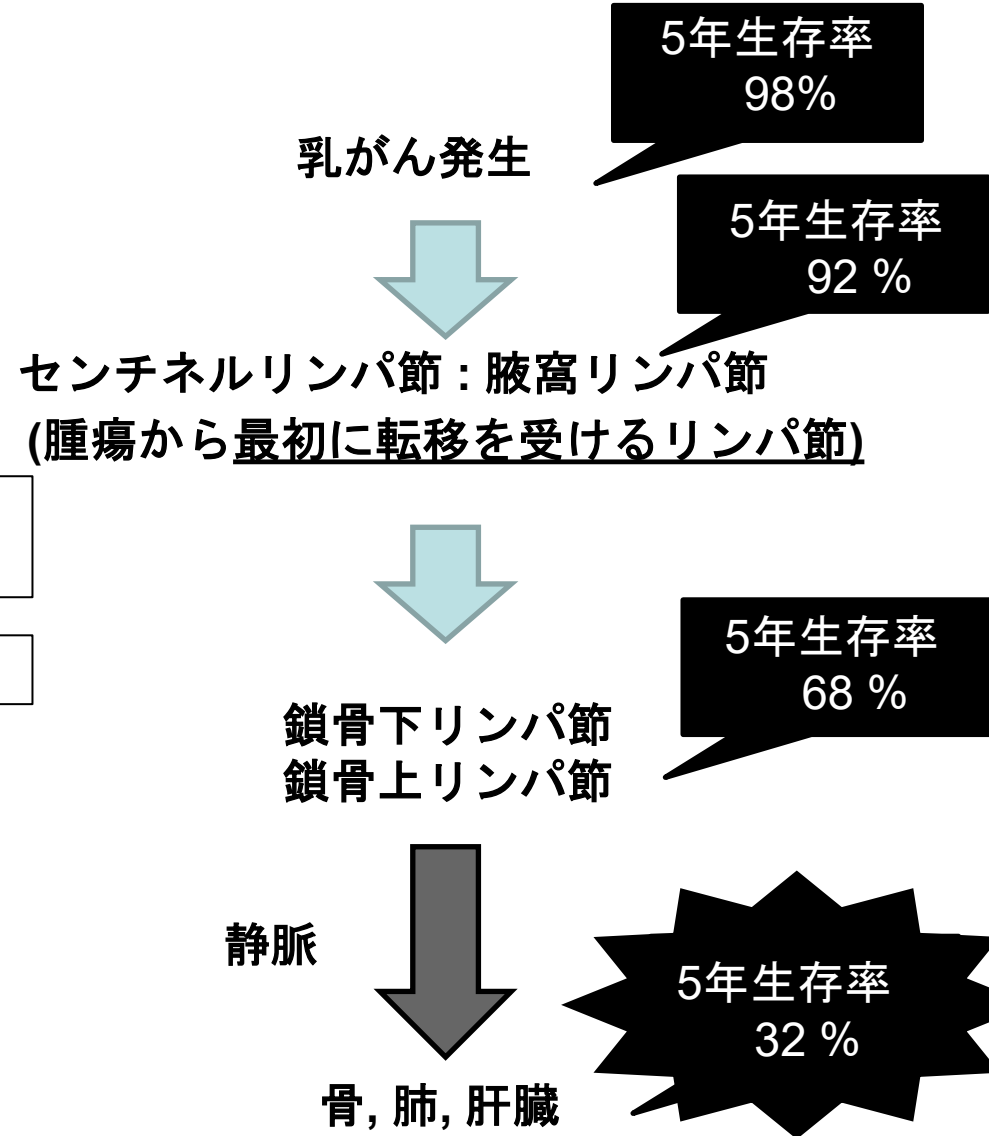
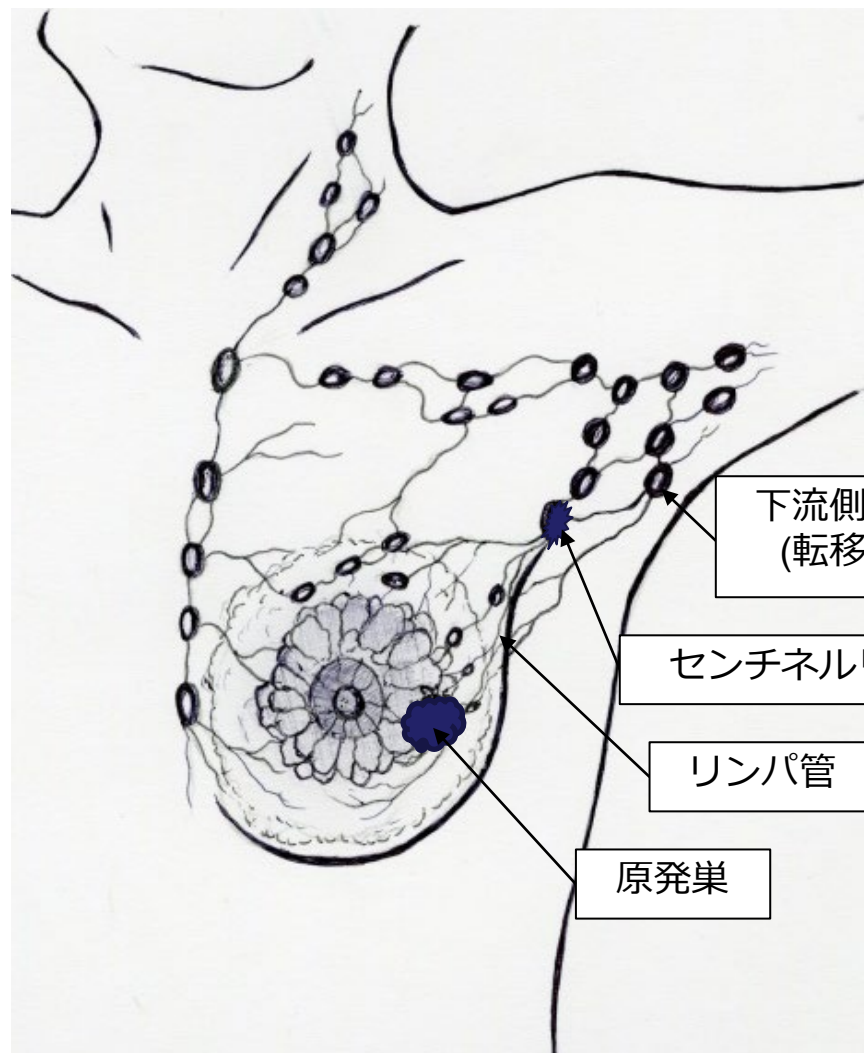
がんとリンパ節転移

がん患者の**90%**が転移に起因する。

ほとんどのがんにおいて、
リンパ節転移が確認され、リンパ節転移は重要な予後因子になっている。

最近の研究において、
はじめに転移を来したリンパ節（センチネルリンパ節）が遠隔転移の起点になっているとの報告がある。

センチネルリンパ節（現在の画像検査で検出できない微小転移を含む臨床的**NO**リンパ節）の早期治療が遠隔転移を防ぎ、がん患者の生命予後を改善できる可能性がある。



遠隔転移前にリンパ節転移(臨床的N0)を治療することが必要!!

リンパ節に対する全身化学療法

・日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)

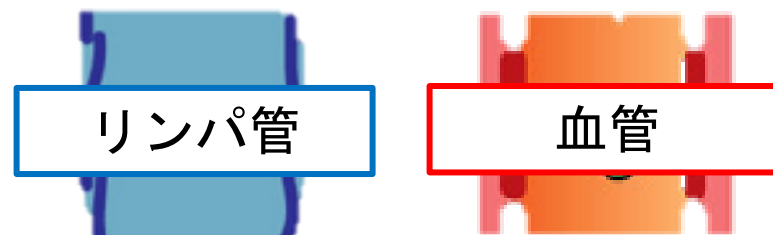
更新日：2020/9/30

対象	試験No.	試験タイプ	試験名	研究グループ	論文(英語)	試験概要	実施大学
乳癌	JCOG9404	第III相試験	閉経前腋窩リンパ節転移1-9個の乳癌症例に対する術後補助療法に関する臨床第III相試験-TUFT療法 vs ACT療法による無作為比較試験-	乳がん	Cancer Chemother Pharmacol . 2014 Sep;74(3):603-9.	陽性リンパ節切除後の患者に化学療法を実施して、5年生存率に有意差はない	岡山大学
癌	JCOG9208	第III相試験	腋窩リンパ節転移10個以上の乳がん症例に対する術後化学療法の臨床第III相試験	乳がん	Cancer Sci . 2008 Jan;99(1):145-51	高用量化学療法を用いても、5年生存率に有意差はない	東海大学
胃癌	JCOG1012A	附随研究	高度リンパ節転移(Bulky N2もしくは臨床的N3)を伴う進行胃癌を対象としたJCOG試験の統合解析JCOG0001とJCOG0405との統合解析	胃がん	Gastric Cancer . 2019 Nov;22(6):1301-1307.	S-1+シスプラチンはリンパ節転移が広範囲に認められた胃癌の術前治療として有用であることが示されたが、バルキーN+とPAN+の両方を有する患者では予後不良であり、さらなる治療改善が必要であると考えられた。	国立がんセンター
胃癌	JCOG1002	第II相試験	高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の第II相試験	胃がん	Gastric Cancer . 2017 Mar;20(2):322-331.	ドセタキセル, シスプラチン, S-1 (DCS) の奏効率が十分でない。	愛知県がんセンター中央病院
乳癌	JCOG9401	第III相試験	閉経後腋窩リンパ節転移1-9個の乳癌症例に対する術後補助療法に関する臨床第III相試験-TAM療法 vs ACT療法による無作為比較試験-	乳がん	Int J Clin Oncol . 2014 Dec;19(6):982-8.	エストロゲン受容体陽性+, リンパ節陽性の閉経後乳癌に対しては、タモキシフェンTAMIにACTを追加しても有効性は高くなかった。しかし、ER+, リンパ節陽性結節陽性閉経後乳癌(PMBC)に対しては、タモキシフェン(ACT)の補助療法が有効	岡山大学

5年生存率に有意差はない,
奏効率は十分でない

血行性薬剤の問題点

吸収されやすい分子サイズ



10 - 100 nm

< 10 nm

● ● ● 抗がん剤 < 10 nm

血行性による薬剤の全身投与

→ 末梢血管から間質に漏出

→ 一部がリンパ管へ再吸収される

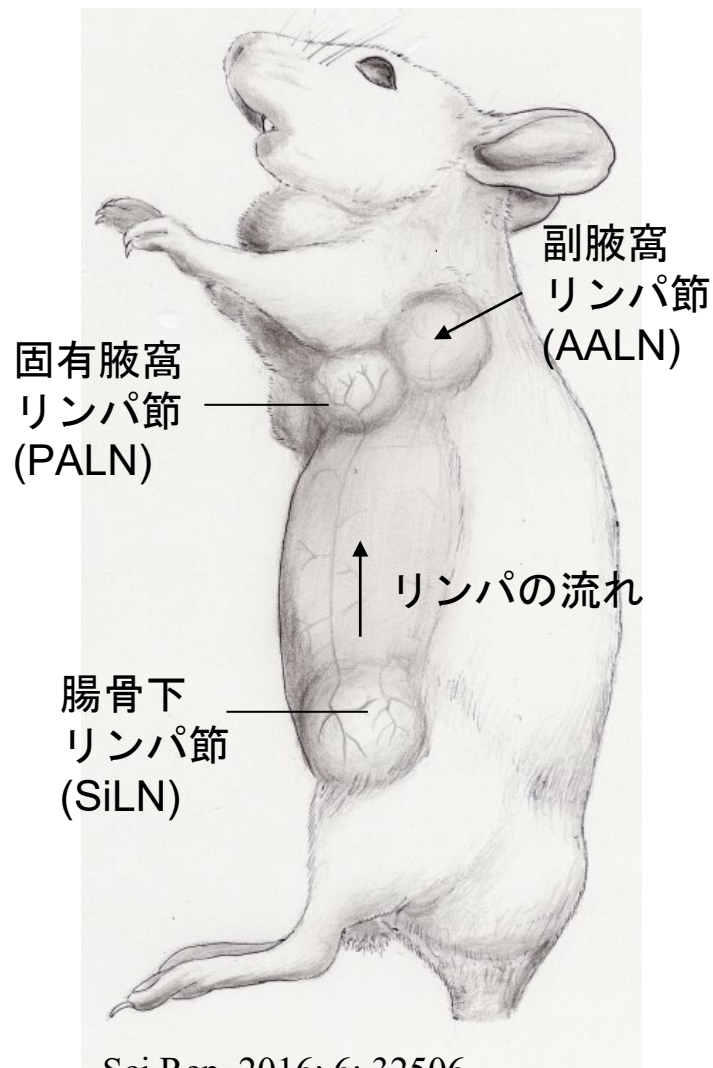
従来の抗がん剤のような粒径の小さな物質はリンパ系にアクセスしにくい

血行性薬剤投与
の問題点

- 低い組織選択性
- 低い薬剤滞留性
- 重篤な副作用

➡ 転移リンパ節に直接投与すればどうか？

発明者のアドバンテージ



Sci Rep. 2016; 6: 32506.

従来の動物実験マウス

リンパ節の大きさは最大2 mm程度
→ リンパ節の肉眼的同定が困難



リンパ節腫脹マウス (MXH/Mo/lpr)
全身のリンパ節がヒトのリンパ節と同等のサイズ(約10 mm)まで腫脹.
リンパ管の太さ, リンパ節間の長さもヒトと同等の値

発明者の研究室が樹立し, 世界で唯一保有する実験動物のアドバンテージ

解剖学的構造: リンパネットワーク

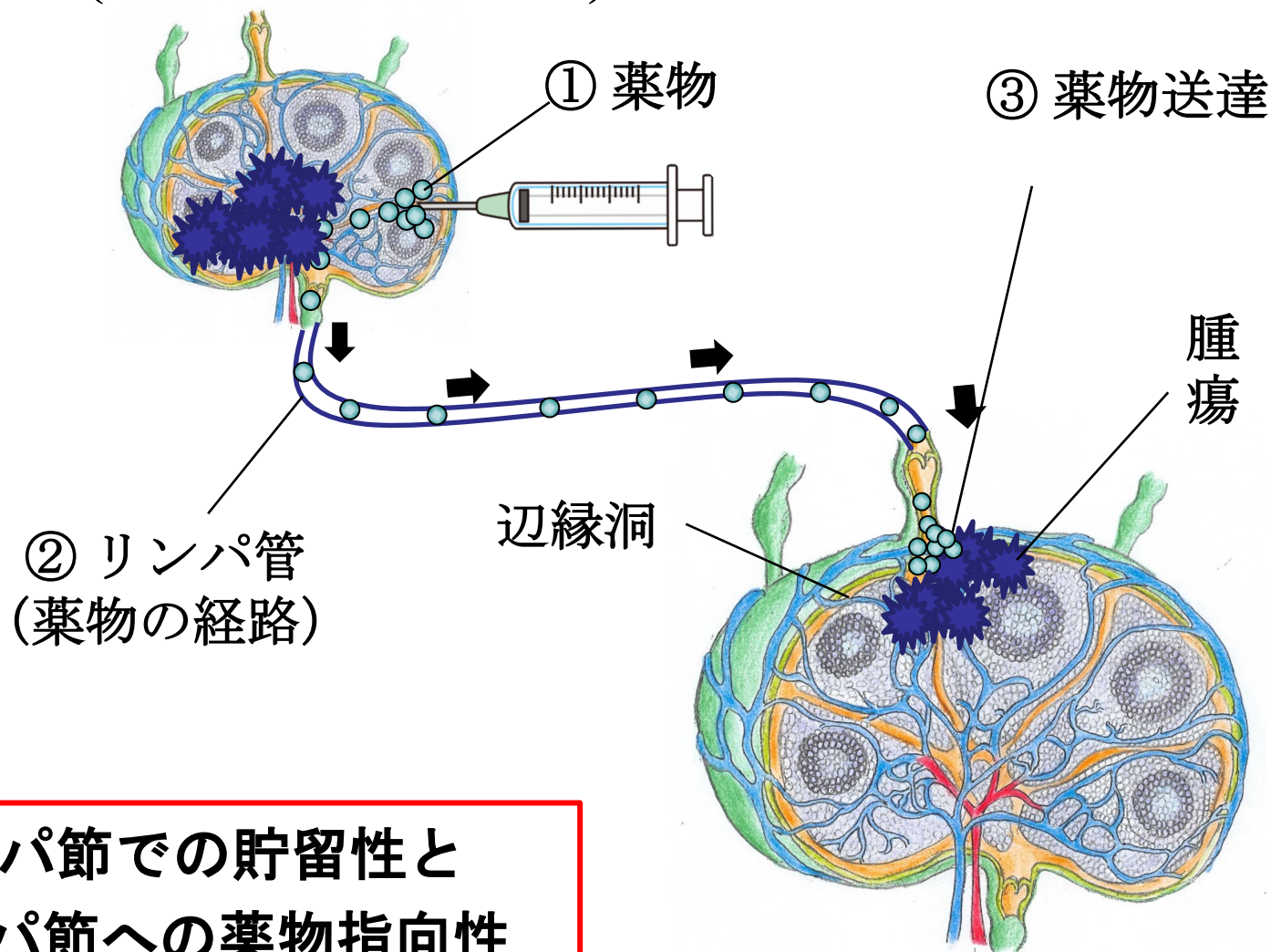
- ① 腸骨下リンパ節 → 固有腋窩リンパ節
- ② 副腋窩リンパ節 → 固有腋窩リンパ節

Shao et al. *J Immunol Methods*. 2015; 424:100-5

発明者ら: このマウスを用いて評価し, **リンパ行性薬物送達法(LDDS)を提案**してきた。

リンパ行性薬物送達法

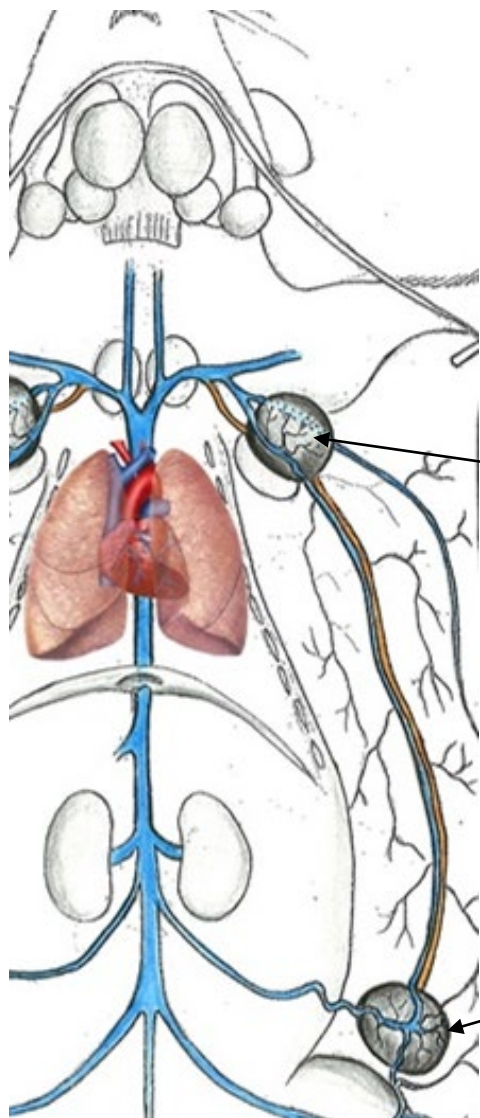
上流 (センチネルリンパ節)



- ✓ 上流リンパ節での貯留性と
下流リンパ節への薬物指向性
- ✓ 低い全身暴露

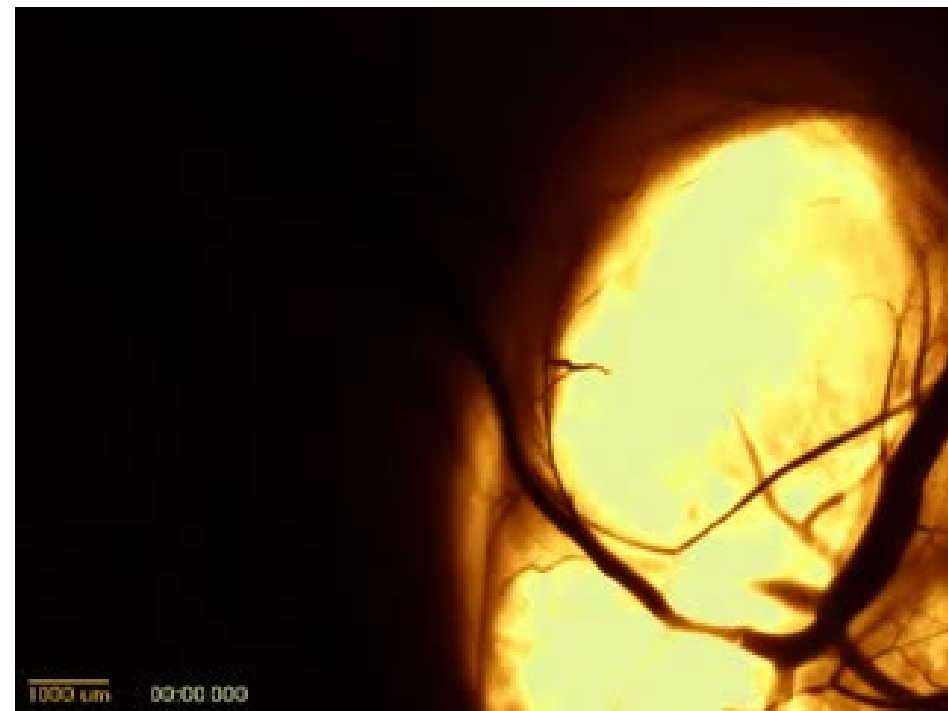
転移性リンパ節 (下流)

LDDSによる薬物の流れ



固有腋窩
リンパ節:
PALN
(下流)

腸骨下リンパ節:
SiLN (上流)



Biomed Opt Express. 2015;6(1):124-34.
https://www.youtube.com/watch?v=SHXb2EI5b_s

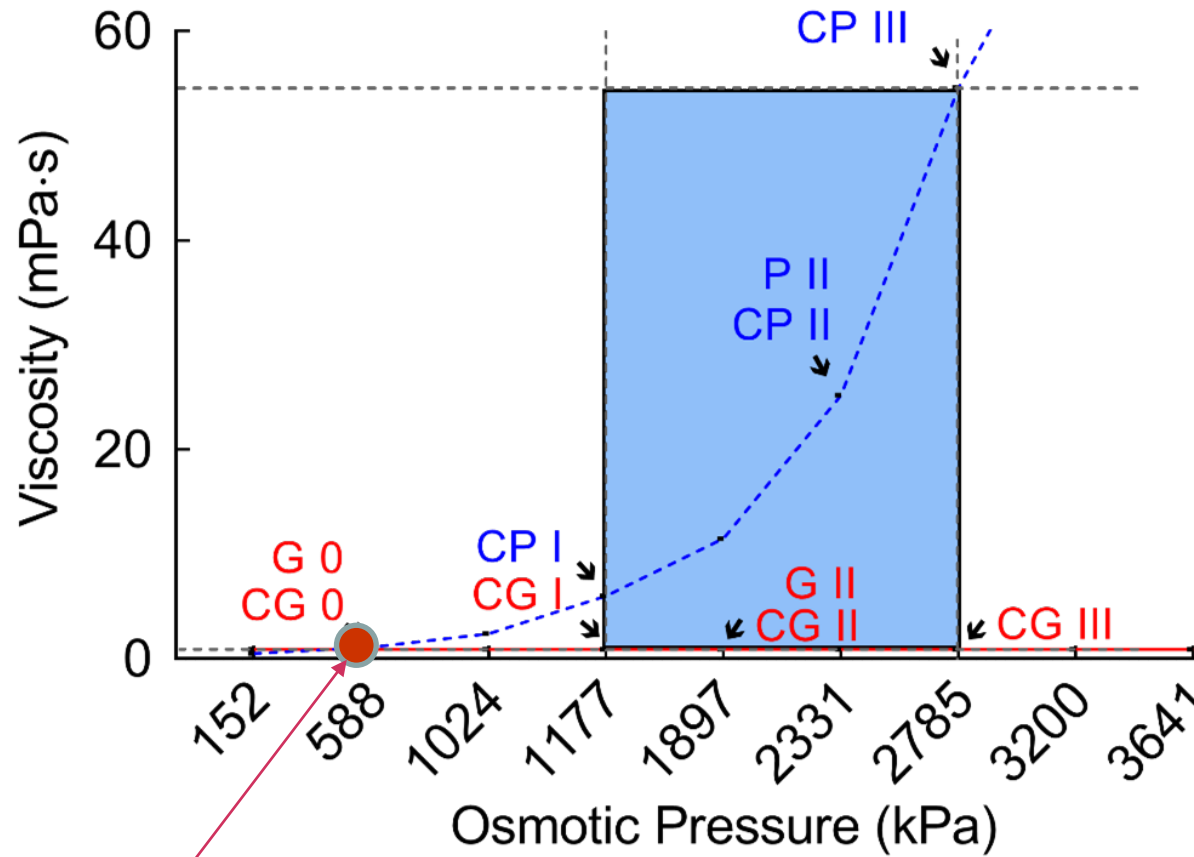
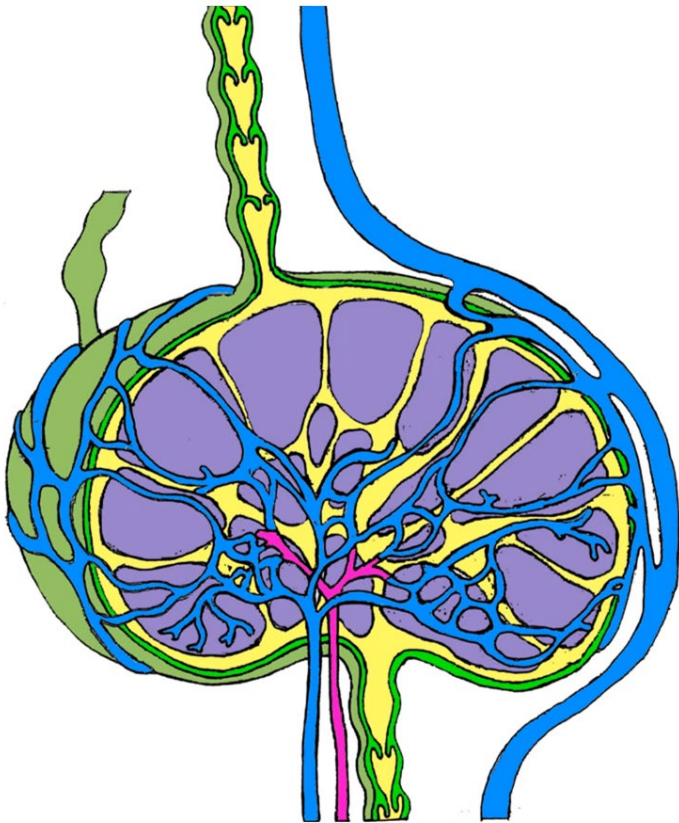
LDDSに最適な溶媒

○実証済の数値範囲

浸透圧 : 900 - 2700 kPa

粘度 : 0.5 - 40 mPa·s

cf. 生理食塩水 668 kPa, 1 mPa·s



生理食塩水

病理解析

×

SiLNには薬液注入による広範な壊死が見られる。SiLN, PALNに腫瘍細胞が増殖

○

SiLNの壊死巣は限極的で薬物送達機能を保持。SiLNおよびPALNの腫瘍細胞が顕著に死滅

×

SiLNからの輸出リンパ管に壊死、浮腫をともなうPALNでは腫瘍細胞が顕著に増殖

$\Pi=152\text{kPa}$
 $\mu=0.5\text{mPa}\cdot\text{s}$

$\Pi=588\text{kPa}$
 $\mu=1.1\text{mPa}\cdot\text{s}$

$\Pi=1024\text{kPa}$
 $\mu=2.4\text{mPa}\cdot\text{s}$

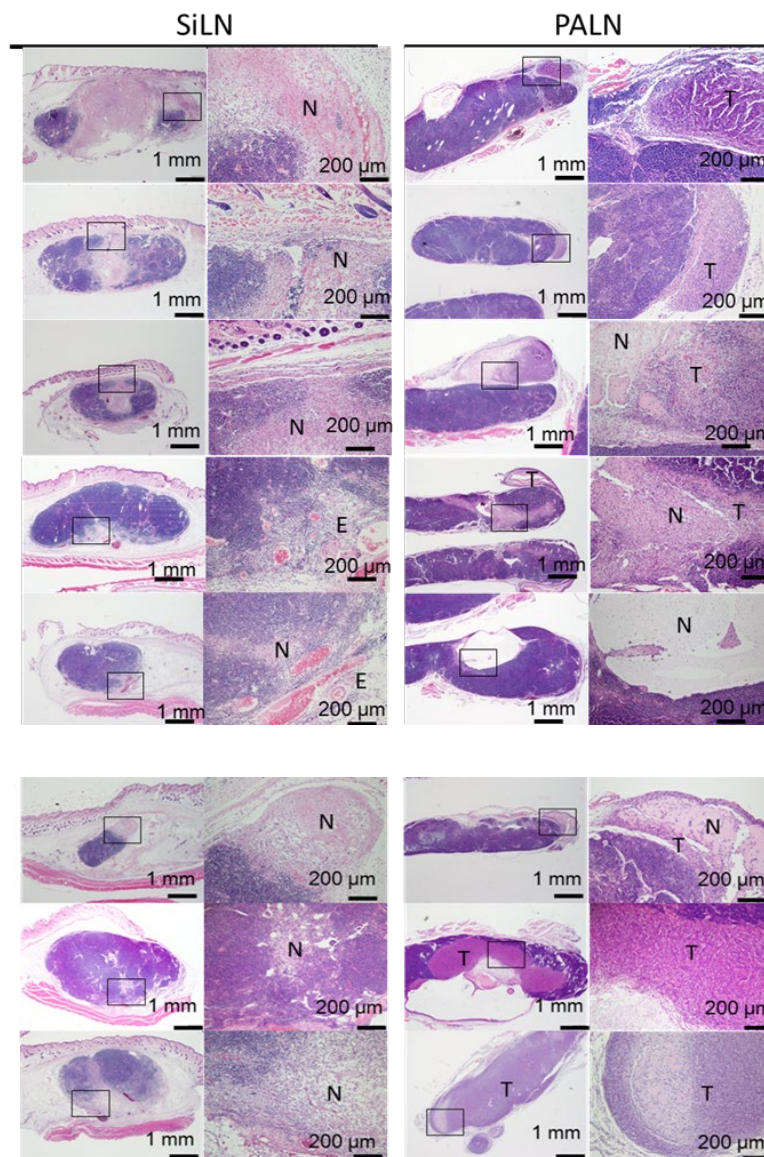
$\Pi=1459\text{kPa}$
 $\mu=5.3\text{mPa}\cdot\text{s}$

$\Pi=1897\text{kPa}$
 $\mu=11.5\text{mPa}\cdot\text{s}$

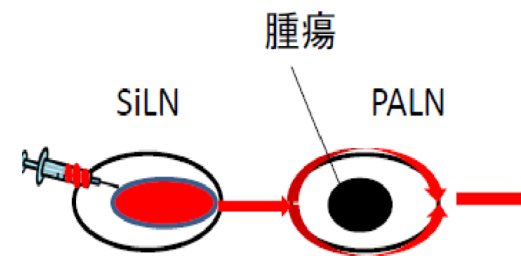
solution IV
 $\Pi=2768\text{kPa}$
 $\mu=55\text{mPa}\cdot\text{s}$

solution IV'
 $\Pi=3200\text{kPa}$
 $\mu=120\text{mPa}\cdot\text{s}$

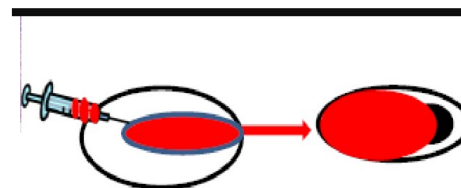
solution V
 $\Pi=3641\text{kPa}$
 $\mu=261.8\text{mPa}\cdot\text{s}$



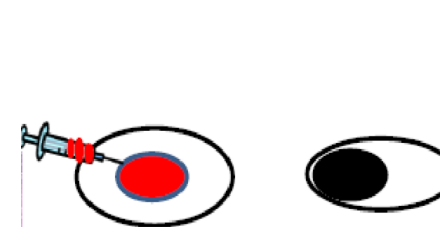
薬液投与速度：
 $10\mu\text{L}/\text{min}$



PALN辺縁部を速く通過



PALN内部に入って貯留



SiLNから出て行かない

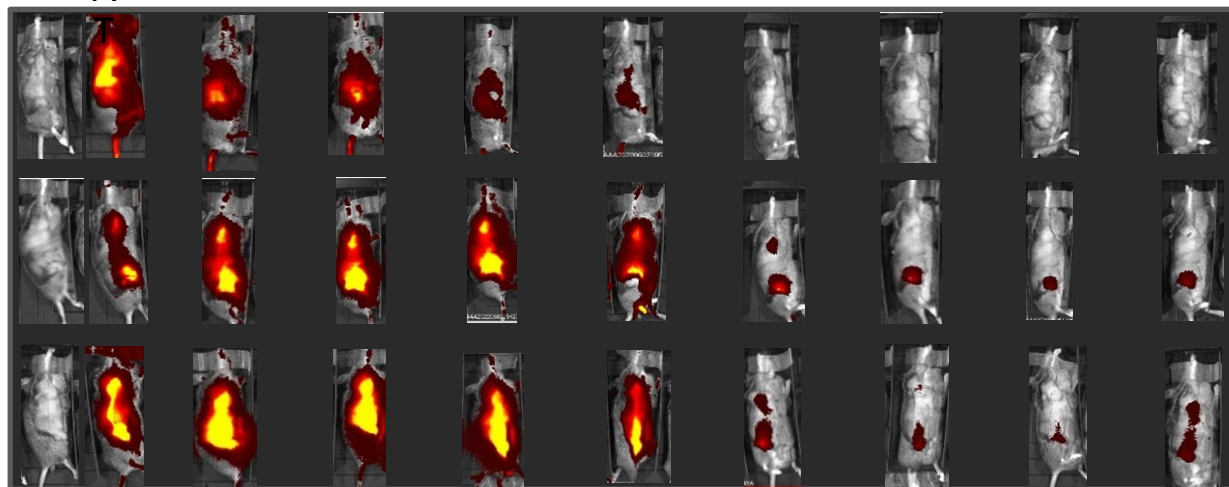
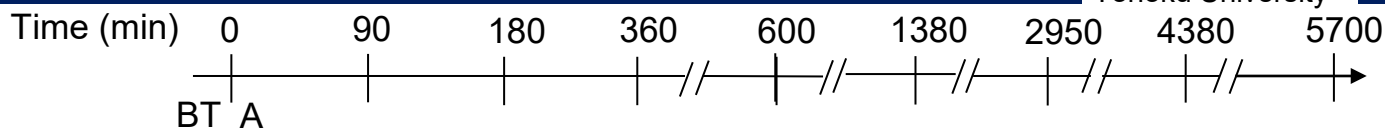
組織の損傷が少なく、腫瘍細胞は顕著に死滅する溶媒特性が存在する。

薬物動態

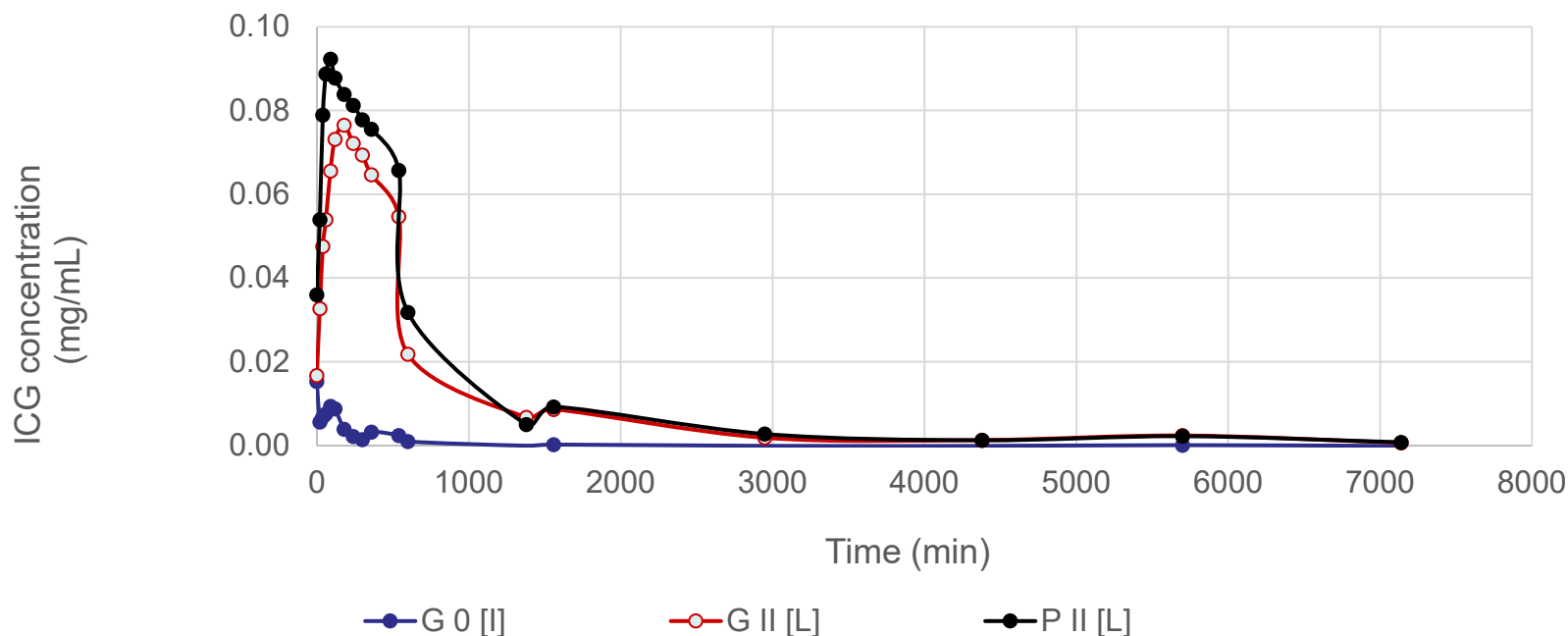
GO, iv, 588 kPa, 1 mPa·s
(尾静脈投与)

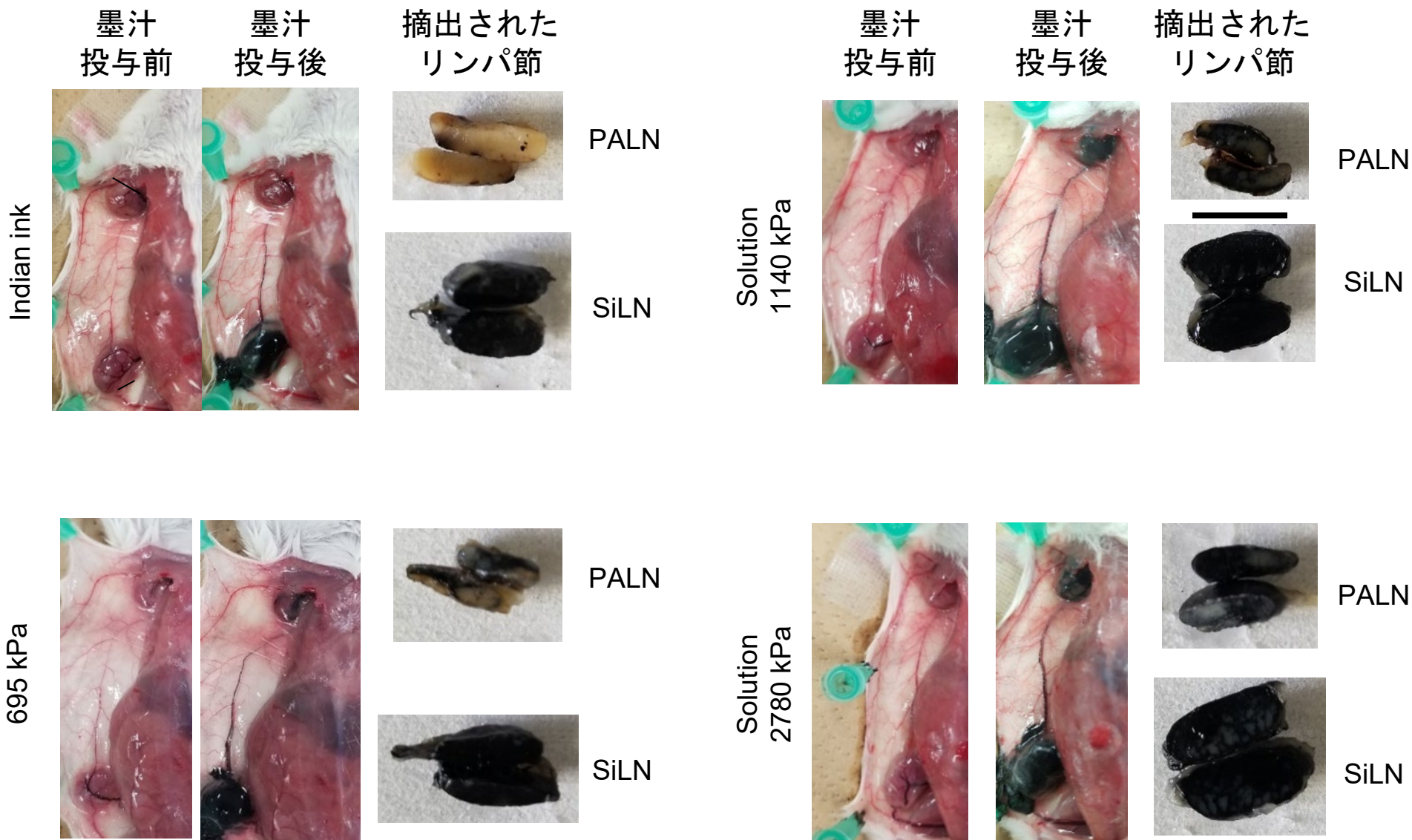
G II, LDDS, 588 kPa, 1 mPa·s

P II, LDDS, 1177 kPa, 6 mPa·s



SiLN





薬物動態



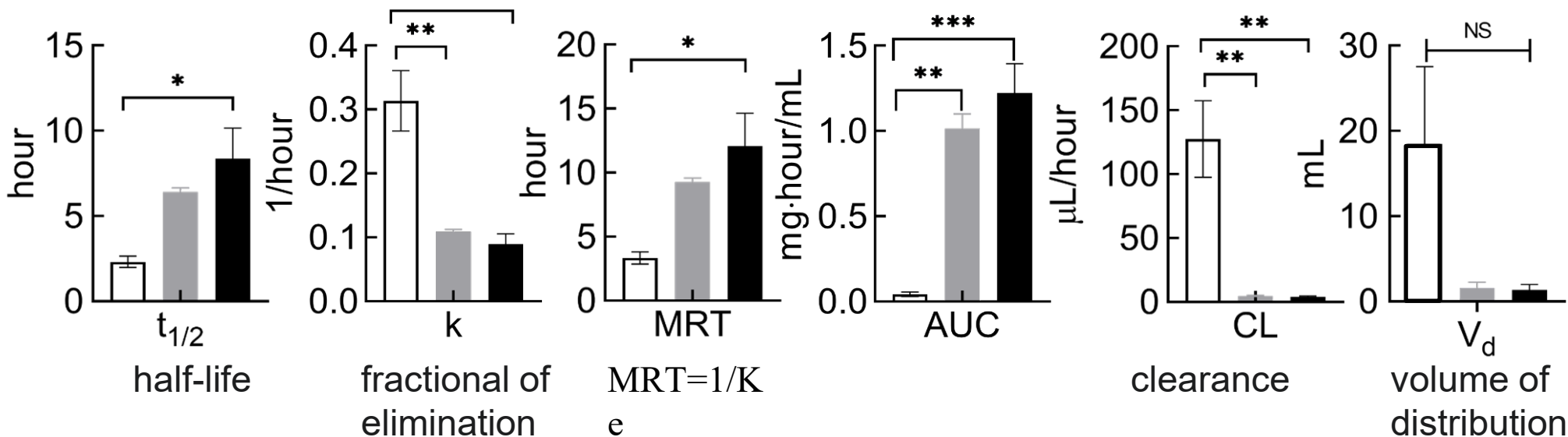
GO, iv (尾静脈投与)
588 kPa, 1 mPa·s



G II, LDDS,
1897 kPa, 1 mPa·s



CP II, LDDS,
1897 kPa, 11.5
mPa·s

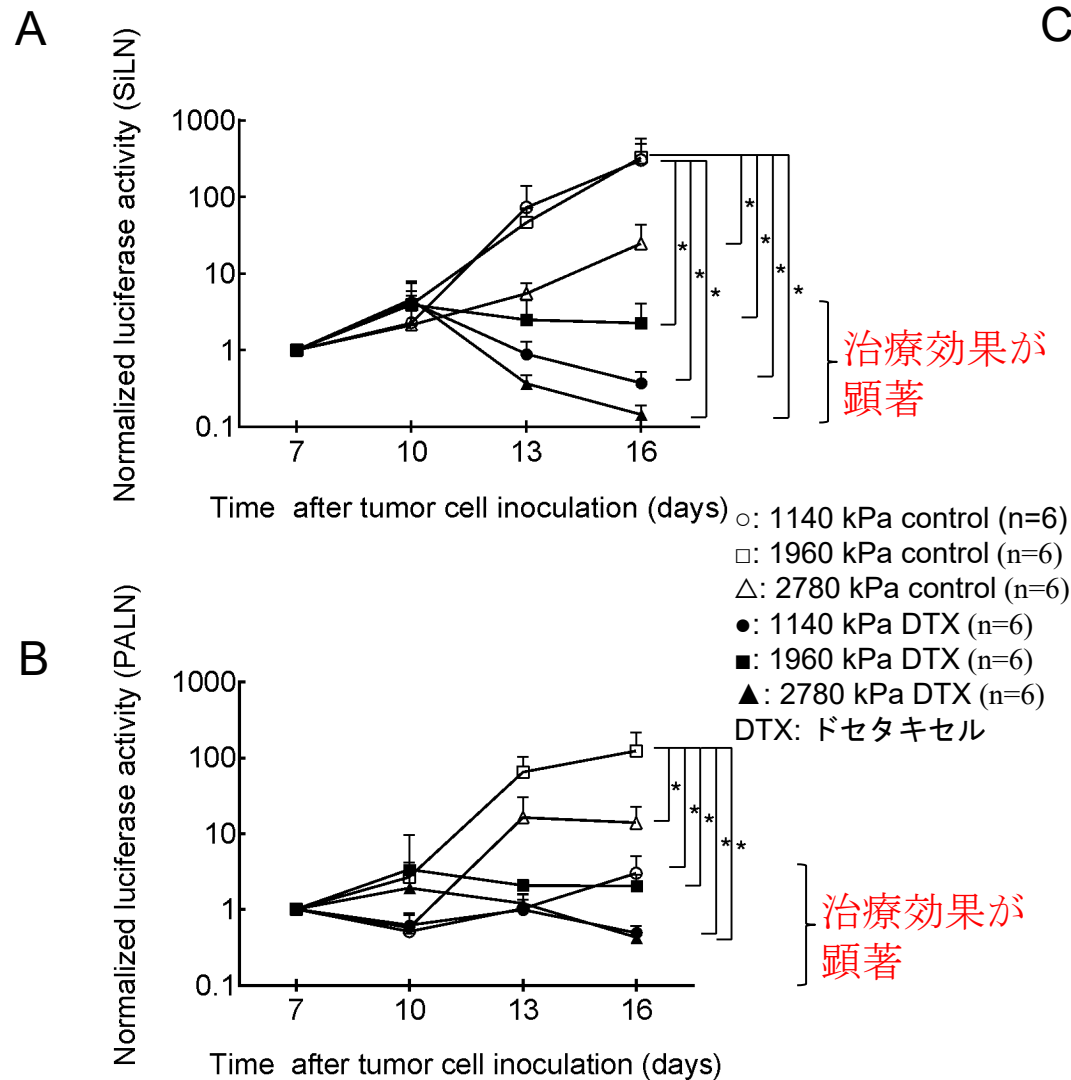


LDDSによるリンパ節内の薬物貯留能は
尾静脈投与（全身投与）に比べて、有意に大きい

治療効果 ドセタキセル

がん細胞の移植日: day 0
抗がん剤投与日: day 7

7 10 13 16



C

1140 kPa control

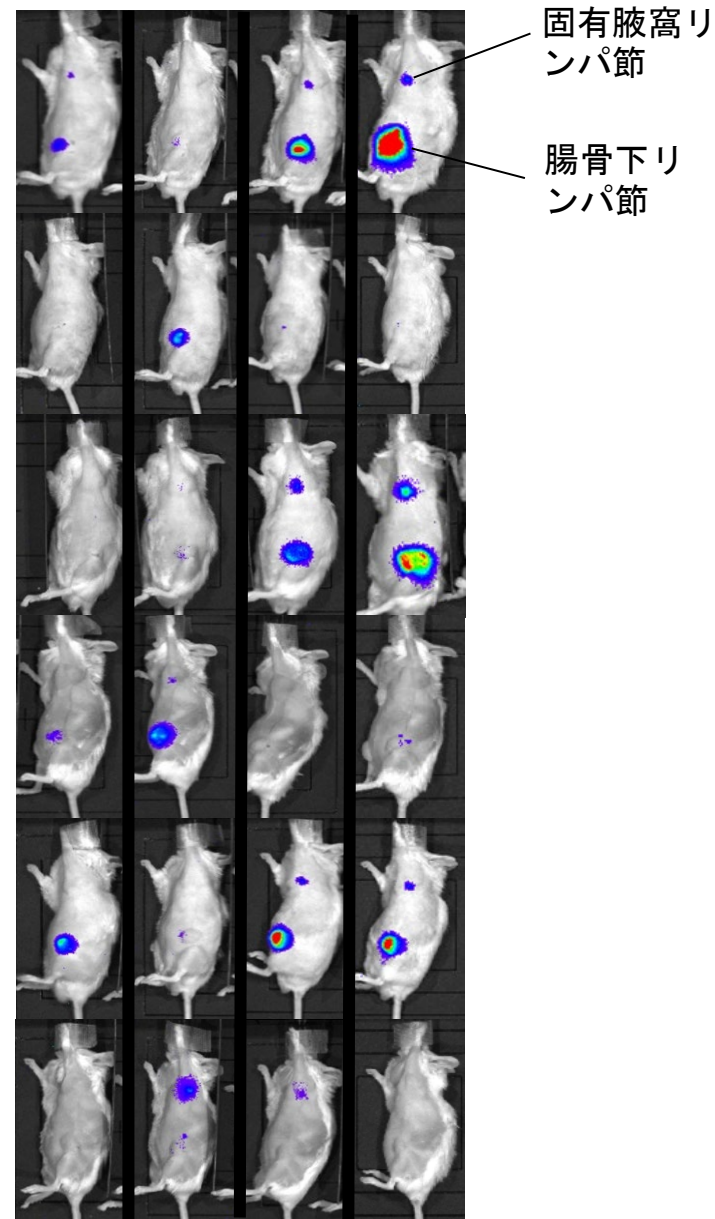
1140 kPa DTX

1960 kPa control

1960 kPa DTX

2780 kPa control

2780 kPa DTX



治療効果（他の抗がん剤）

○実証済の数値範囲

浸透圧・粘度の最適値

浸透圧： 900 - 2700 kPa

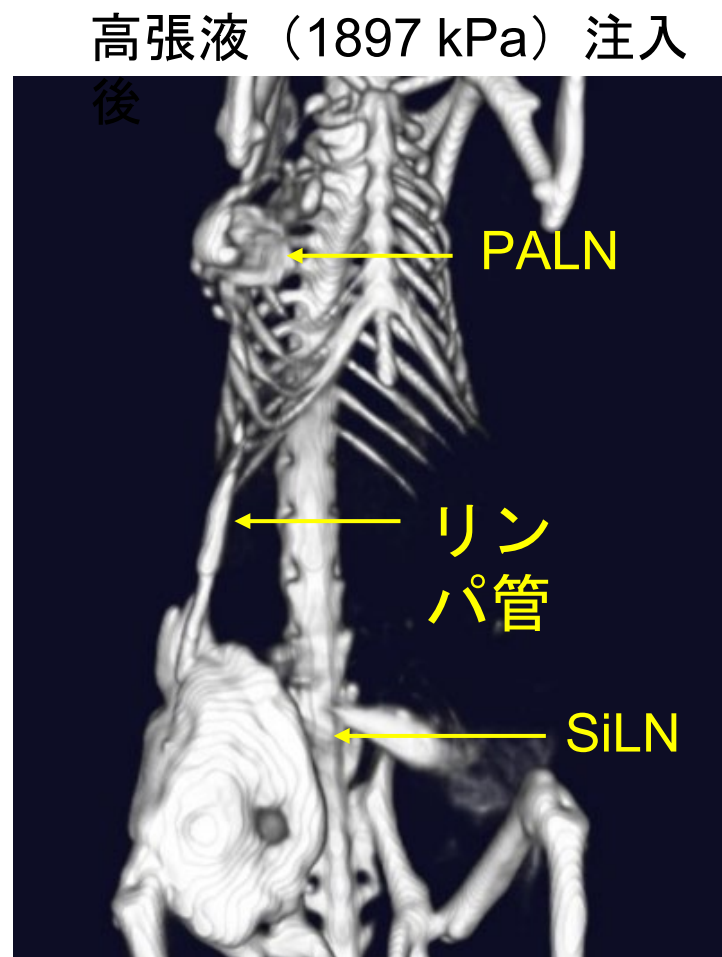
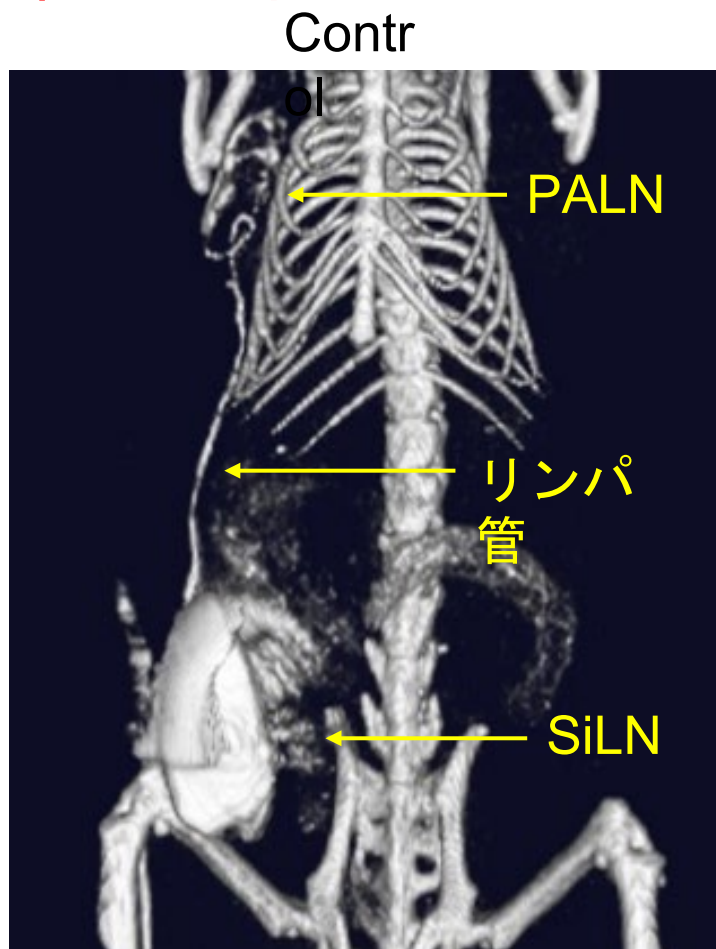
粘度： 0.5 - 40 mPa·s

実証済の抗がん剤

抗がん剤	浸透圧 (kPa)	粘度 (mPa·s)
ドセタキセル	900 - 2,700	1 - 20
CDDP	900 - 2,700	1
エピルビシン	900 - 2,700	1
ニムスチン	900 - 2,700	1
メトトレキサート	900 - 2,700	1
カルボプラチン	900 - 2,700	1

特許で提示された浸透圧域・粘度域は**全ての抗がん剤に担保される**。
 全ての抗がん剤は**プレフィルドシリンジとして想定**。

作用機序 造影X線CT画像



SiLNに高浸透圧溶媒を投与したあと、SiLNに造影剤を投与すると、リンパ管・リンパ節は間質液の流入によって拡張して見える（右図）。

リンパ行性薬物送達法の利点

乳がんの術後補助療法であるAC療法の場合（日本人女性）

全身投与法

ドキソルビシン
シクロフォスファミド

投与量
91mg/body
906mg/body

濃度
1.8mg/mL
3.6mg/mL

投与する液量
50 mL
250 mL
300mL

リンパ節に直接投与した場合…

ドキソルビシン
シクロフォスファミド

投与量
8.26 μ g/lymph
82.68 μ g/lymph

濃度
1.8mg/mL

投与する液量
50 μ L

転移リンパ節の上流リンパ節に薬剤を投与
⇒全身投与よりはるかに少ない量で治療

~ $\frac{1}{10,000}$

「LDDSでのリンパ節投与は、副作用の増悪を危惧することなく
ad on治療が可能

市場性

国立がんセンター がん情報サービス (2017年) より計算

がん罹患者総数 - (脳・中枢神経系 + 多発性骨髄腫 + 白血病 患者数) \approx **99万人が対象**

各人が複数のN0リンパ節を有し, 1本10万円の
本発明の医薬を使用すると仮定

⇒ 国内だけでも1,000億円規模 ; **市場性大**

新規性, 実現性, 比較優位性

- ◆リンパ節転移抑制での効果が期待できる**全く新しい治療手段**を提供できる
- ◆**上流リンパ節**→**下流リンパ節** という薬物送達
- ◆リンパ節に直接投与する薬剤はまだ実用化されていない
⇒ **基本特許になる**
- ◆マウスで多数の抗がん剤で**治療効果を確認済み**
- ◆超音波ガイド下でのリンパ節に注射. 技術は常用
- ◆標的リンパ節に**総量で非常に少量かつ高濃度の薬物を送達**することが可能
⇒ **優れた治療効果と副作用の回避が期待**
- ◆PMDAに医薬品戦略相談対面助言を申請したところ, 薬量が極めて微量なため書類審査のみで**2か月**で第I相試験の開始を**許可**
(2018年11月)

想定される用途

- ◆ 転移リンパ節の効果的な治療
- ◆ 頭頸部外科(頭頸リンパ節), 乳腺外科(腋窩リンパ節), 泌尿器科, 呼吸器内科, 消化器外科などで使用可能
- ◆ がん免疫, 免疫疾患でのあらたな治療方法の提供

実用化に向けた課題

現在、マウス実験においては、最適な溶媒特性は同定済み。

- ◆ 今後、頭頸部癌における特定臨床研究を実施する
- ◆ 開発企業とのパートナーリング、ライセンスング、臨床での抗癌剤の選択、用法用量の確立、臨床用製剤の開発。
- ◆ 治験の実施、製造販売承認申請。
- ◆ 乳がん治療や、他のがん治療への応用

企業への期待

- ◆ 溶媒の粘度・浸透圧を調整し、抗がん剤の製造技術を有する企業との共同研究を希望.
- ◆ リンパ節内投与を基本とした新規薬剤開発を目指す企業

本技術に関する知的財産権

発明の名称：リンパ行性薬剤投与方法で有効な薬剤

出願番号：特願2018-543783(P2018-543783), PCT/JP2017/031483

出願人：東北大学, 株式会社ヤクルト

発明者：小玉哲也, 森士朗

登録番号：日本(登録番号6960637), ロシア(登録番号2759640), 台湾(登録番号I754666), 韓国(登録番号2431011), オーストラリア(登録番号2017340350), メキシコ(登録番号398353), 米国(登録番号11559526), カナダ(登録番号3039442)

発明の名称：リンパ行性薬剤送達法に有効な薬剤を含む溶液の適正な浸透圧域

出願番号：特願2019-539633(P2019-539633), PCT/JP2018/032220

出願人：東北大学

発明者：小玉哲也, 森士朗

登録番号：日本(登録番号7182794)

産学連携の経歴

- ◆ 2016年-2019年 ヤクルト本社と共同研究実施
- ◆ 2018年 PMDA第I相臨床試験（頭頸部がん）
承認
- ◆ 2020年 JST特許出願支援制度に採択
- ◆ 2023年6月 特定臨床研究

お問い合わせ先

東北大学
産学連携機構 ワンストップ窓口

問い合わせフォーム

<https://www.rpip.tohoku.ac.jp/jp/aboutus/form>

TEL 022-795-5275

FAX 022-795-5286