

た転移性腎細胞癌患者に対する経口 mTOR 阻害剤 everolimus の第Ⅲ相国際臨床試験 RECORD-1 (renal cell cancer treatment with oral RAD001 given daily) は、プラセボ群を対照としたランダム化二重盲検比較試験である⁷⁾。対象患者は日本を含む 12 カ国で、スニチニブやソラフェニブによる分子標的治療後に進行した腎細胞癌患者 410 人で、everolimus 群 272 人、プラセボ群 138 人と 2:1 の割合で割り当てられ、また前々治療としておよそ半数の症例でインターフェロン治療の既往があった。試験結果は、progression free survival (PFS) の中央値がプラセボ群 1.9 カ月に対し、everolimus 群 4 カ月で、統計的に有意に延長された (odds ratio: 0.30, 95%CI: 0.22-0.40, $p < 0.0001$)。本試験は二重盲検で施行されたが、進行確認時には非盲検化し、クロスオーバーを認めたため、overall survival (OS) についての有意差は認めなかった (odds ratio: 0.83, 95%CI: 0.50-1.37, $p = 0.23$)⁷⁾。また、奏効率および QOL についても試験期間を通じて有意差は認められなかった。

Everolimus は、スニチニブやソラフェニブ治療後の転移性腎細胞癌症例に対して唯一有効なエビデンスのある薬剤である。初期治療として、bevacizumab との併用効果をインターフェロンと比較した RECORD-2 第Ⅲ相臨床試験、スニチニブとの sequential を比較した第Ⅲ相臨床試験 RECORD-3 と、興味深い国際臨床試験が進行中である。

Everolimusの副作用

もっとも重要で注意が必要なのは間質性肺疾患で、免疫抑制作用もあることから感染症の増悪、口内炎や高血糖、高脂血症などが現れることがあり、注意深い観察が必要である。

間質性肺炎をはじめとする肺疾患は、前述の RECORD-1 国際共同臨床試験では 274 例中 32 例 (11.7%) にみられ、そのうちグレード 3/4 は 9 例 (3.3%) にみられた。症状としては咳、呼吸困難、発熱などが認められるが、X 線上の異常所見のみで臨床症状が認められない場合もある。間質性肺疾患の発現時期は 1 カ月以内から半年過ぎまでさまざまであり、外来受診時のパルスオキシメー

ターでの酸素濃度観察や CT での評価など注意深い観察が必要である⁸⁾。

前述のように everolimus は移植患者に臨床使用されているように、免疫抑制作用があり、肺炎、敗血症など重篤な感染症の危険性がある。国際共同臨床試験では感染症が 13.1% にみられ、そのうちグレード 3/4 は 4.4% にみられた。B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝障害に至った症例が報告されており、投与前および投与中のウイルス性肝炎のチェックは必須である⁸⁾。

投与中のつらい副作用として口内炎、口腔潰瘍があげられる。アフィニートール[®]投与開始から 1 カ月以内に多く、国際共同臨床試験では 36.1% にみられ、そのうちグレード 3/4 は 3.3% にみられた。予防を含め嗽薬の処方、口腔ケアなど適切なマネジメントが必要である⁸⁾。ほかにも高血糖、腎機能障害、血液毒性や皮膚障害などの副作用が報告されており、注意が必要である。

他癌腫におけるeverolimusの現況

Everolimus は腎癌以外にも、さまざまな癌腫における新規治療薬として期待されている。ここでは胃癌、悪性リンパ腫、乳癌における現況を記述する。

胃癌に対する第Ⅱ相臨床試験は、前治療として 1~2 レジメの化学療法歴があり、計測可能病変をもつ転移性胃癌を対象に施行された。主評価項目は disease control rate (DCR) で、これは complete response (CR)、partial response (PR) または stable disease (SD) の 8 週以上の持続と定義された。結果は奏効例はみられなかったが、DCR は 56% (28/50)、PFS の中央値は 2.7 月 (95%CI: 1.6-3.0)、OS の中央値は 10.1 月 (95%CI: 6.5-12.1) であった⁹⁾。この結果は PFS や OS は胃癌の二次・三次化学療法としては良好で、現在、転移性胃癌に対するプラセボとの国際共同第Ⅲ相無作為比較試験が進行中である。

悪性リンパ腫においても PI3K/Akt/mTOR シグナルはリンパ細胞分化・増殖への関与が明らかにされており、mantle cell lymphoma (MCL) および diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) を対象に臨床試験が進行している¹⁰⁾。再発・難治性 MCL に

対してはボルテゾミブ(ベルケイド®; プロテアソーム阻害剤)への everolimus の併用効果を図る臨床第Ⅱ相試験 PILLAR-1 が進行中である。また, DLBCL では CD20 抗体であるリツキシマブにより標準治療は R-CHOP 療法となり, CHOP 時代に比較して生存率は劇的に改善したとされている。現在, ハイリスクの DLBCL を対象として, R-CHOP 療法後 CR 例の補助治療として, everolimus とプラセボ群のランダム化第Ⅲ相試験 PILLAR-2 が進行中である。

乳癌はエストロゲン受容体(estrogen receptor: ER), プロゲステロン受容体(progesterone receptor: PR), および HER2 蛋白質の発現で分類されるが, 現在 HER2 陽性乳癌に対してトラスツズマブ(ハーセプチン®; HER2 蛋白質に対するモノクローナル抗体)とパクリタキセルへの everolimus の併用効果を図る国際第Ⅲ相試験 BOLERO-1 が行われている¹¹⁾。また, ER 陽性乳癌に対してはエクセメスタン(アロマシン®; アロマターゼ阻害剤)との併用, さらに HER2 陽性乳癌に対してビノレルビン(ナベルビン®; ビンカアルカイド系抗癌剤)とトラスツズマブへの everolimus の上乗せ効果を期待した国際第Ⅲ相試験 BOLERO-2 および BOLERO-3 が行われている。

おわりに

分子標的治療のおもな目的は, 癌の増大を抑える, 痛みを軽くする, 生活の質(QOL)を改善する, 生存期間を長くするなど, 残念ながら現時点では完治の可能性は低い。本稿で解説した everolimus を含めソラフェニブ, スニチニブ, テムシロリムスト, 現時点では 4 剤の分子標的治療薬が臨床で使用可能となった。それぞれの薬剤の特性を

理解し, 副作用をうまくマネジメントし, QOL を保ちながら薬剤の効果を長期間継続して生存期間を長くすることが大切と考えられる。

文献

- 1) Inoki, K. et al. : Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat. Genet.*, 37 : 19-24, 2005.(review)
- 2) Gingras, A. C. et al. : Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR. *Genes Dev.*, 15 : 807-826, 2001.(review)
- 3) Bratslavsky, G. et al. : Pseudohypoxic pathways in renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 13 : 4667-4671, 2007.
- 4) Linehan, W. M. et al. : Identification of the genes for kidney cancer : opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin. Cancer Res.*, 13 : 671s-679s, 2007.
- 5) Dirks, N. L. et al. : Pharmacokinetics of immunosuppressants : a perspective on ethnic differences. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 42 : 701-718, 2004.
- 6) Anglicheau, D. et al. : Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs : an update. *Pharmacogenomics*, 8 : 835-849, 2007.
- 7) Motzer, R. J. et al. : RECORD-1 Study Group : Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372 : 449-456, 2008.
- 8) Motzer, R. J. et al. ; RECORD-1 Study Group : Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 116 : 4256-4265, 2010.
- 9) Andre, F. et al. : Phase I study of everolimus plus weekly Paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J. Clin. Oncol.*, 28 : 5110-5115, 2010.
- 10) Yee, K. W. et al. : Phase I / II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 12 : 5165-5173, 2006.
- 11) Doi, T. et al. : Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28 : 1904-1910, 2010.

* * *

抗がん化学療法

一言で言うところのこんな治療法です

がん患者さんに対して、抗がん剤を用いて治療することを抗がん化学療法と呼びます。周期に、局所浸潤があり手術だけでは取りきれない可能性がある患者さんに対して外科的治療の補助療法として行う場合と、他の臓器に転移している患者さんに対して行う場合があります。一般に固形がんで他臓器転移を認める場合、治療目標は生存期間の延長やQOLの向上が通常ですが、若年者が多い精巣腫瘍（胚細胞がん）は抗がん剤に対する感受性が高く、根治を目指して抗がん化学療法を行います。

どんな病気に行く？（適応）

抗がん化学療法は、腎尿管全摘除術や膀胱全摘除術といった外科的治療の補助療法として行う場合と、他の臓器に転移している患者さんに対して行う場合とに大別されます。手術前に行う抗がん化学療法をネオアジュバント化学療法、手術後に行う場合をアジュバント化学療法と呼ぶこともあります。手術と併せて再発リスクを減少させるために行う治療です。

遠隔転移を認める固形がんの場合は根治する可能性は低く、薬物療法の治療目的は生存期間の延長やQOLの向上となることが多いと思われます。前立腺がんや尿路上皮がんに対する抗がん化学療法や、腎がんに対する分子標的治療や免疫療法などがこれにあたります。しかし、精巣腫瘍（胚細胞がん）は抗がん剤に極めて感受性が高く、肺やリンパ節など遠隔転移を有する場合でも治癒率が高く、したがって根治を目指した抗がん化学療法を行うのが特徴です（図）。

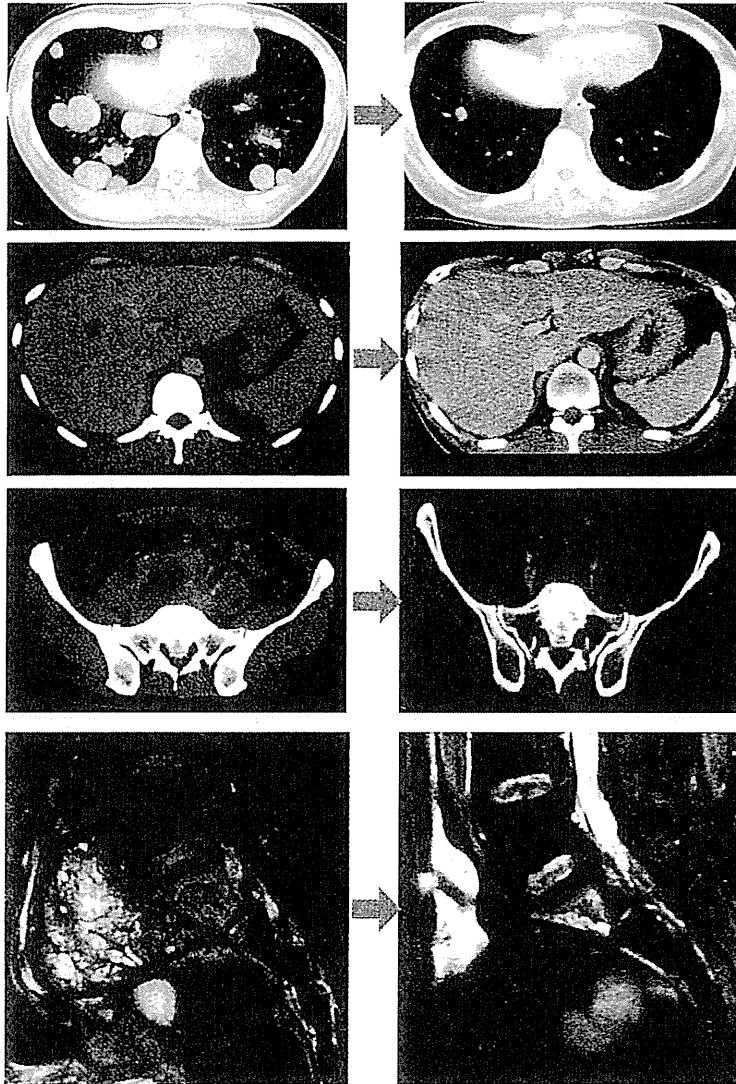
副作用

固形がんに対する化学療法では、シスプラチ

ンを中心とするプラチナ系薬剤とドセタキセルなどのタキサン系薬剤が中心となります。

シスプラチンはほとんどすべての固形がんに対する中心的な薬剤ですが、副作用は腎機能障害、消化器障害、末梢神経障害、骨髄抑制です。腎機能障害は十分な細胞外液の補液による尿量確保、制吐薬の開発による脱水の改善などにて予防に努めます。また悪心・嘔吐の副作用は他の抗がん剤と比較しても強力ですので、セロトニン拮抗薬のほか、最近では選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬であるアプレピタントや新世代のセロトニン受容体拮抗薬であるパロノセトロンを積極的に使用するなど、しっかりした対策が望ましいとされます。

ドセタキセルの副作用は、好中球減少、下痢や悪心・嘔吐などの消化器症状、脱毛、発疹などが一般的ですが、特徴的な副作用として間質性肺炎や浮腫による心タンポナーデ、肺水腫などの重症例も報告されており、注意が必要です。このほか、前立腺がんを代表に、腎がん、尿路上皮がんでも骨転移を認めることが多いので、骨転移に対してはビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸を3～4週ごとに投与することが推奨されます。



図●胚細胞がんに対する抗がん化学療法 (文献1より引用)

31歳男性、主訴は喀血と女性化乳房。後腹膜腫瘍および多発性肺転移、肝転移、骨転移を認めた症例です。診断は性腺外胚細胞がん。抗がん化学療法の結果寛解し、10年以上再発を認めていません。

● 引用・参考文献

1) Yuasa, T. et al. Successful treatment of disseminated extragonadal germ cell cancer with intensive con-

ventional chemotherapy after first-line high dose chemotherapy. Int J Clin Oncol. 11 (1), 2006, 60-3.

POINT

泌尿器がんの分野においても薬剤の開発が盛んで、腎がんの分子標的治療薬や前立腺がんの新規内分泌治療薬に代表されるように、今後も次々と新しい薬剤が臨床の場に登場することが予想されます。抗がん剤では2010年にカバジタキセルがFDAに承認され、わが国でも臨床試験が始まっています。また、副作用を軽減する薬剤の進歩も著しいのが現況です。このように、それぞれの疾患および既存の薬剤の深い理解をもつとともに、新しい抗がん治療薬、支持剤の正しい知識をリニューアルすることが要求されています。

分子標的治療の副作用マネージメントの要点は？^{*1)}

湯 浅 健^{*2,3)} 高橋俊二^{*3)}

Keyword 腎癌, 分子標的治療, 副作用

要旨

血管新生阻害剤ソラフェニブとスニチニブが2008年に転移性腎細胞癌患者に対する治療薬として厚生労働省に承認され、分子標的治療時代が開幕した。2010年にはmTOR阻害薬であるエベロリムスとテムシロリムスが承認され、現在は4剤の分子標的治療薬の投与が可能となった。優れた治療効果がみられる一方で、従来の治療薬とはまったく異なった多種多様な副作用が発現することから、他科とも綿密に連携することはもとより、薬剤師、看護師を含めたチーム医療を中心として観察・治療していくことが肝要であると考えられている。本稿では分子標的治療の副作用マネージメントの要点について私見を交えて解説する。

はじめに

慢性白血病に対するBCR-Abl阻害剤、イマチニブは2001年に本邦に上陸して白血病治療のパラダイムシフトを起こし、Magic Bullet、魔法の弾丸と呼ばれた。転移性腎細胞癌に対する分子標的治療は2008年から本邦でも開始されている。しかし腎細胞癌分子標的治療のイマチニブとの大きな違いは、イマチニブは癌化の原因となる、正常細胞にはない“標的蛋白質”のリン酸化を直接抑えるため、副作用が少なく、高い完全寛解率を期待できるのに対して、転移性腎細胞癌の場合は癌の増殖“シグナル”を抑える。標的となるシグナルは正常細胞にも必要なものであり、正常細胞の障害、すなわち副作用もそれなりに認め、また逃避経路も多彩であるため、効果は認めるものの完全寛解は少ないことにつながると考えられる。したがって多くの症例の治療目標は、副作用のマネー

ジメントをし、QOLを保ちながら、生存期間を延長することと思われる。

転移性腎細胞癌に対する分子標的治療薬は現在のところ大きく分けて2種類で、HIFのシグナルを標的とし、血管新生阻害剤とされる受容体型チロシンキナーゼ阻害剤が1つで、VEGFRやRafを標的とするソラフェニブ（ネクサバル[®]）と、VEGFRやPDGFRの阻害剤であるスニチニブ（スーテント[®]）は、本邦でも2008年に厚生労働省に認可された。

腎細胞癌に対するもう1つの標的はmTORで、mTOR阻害剤としてエベロリムス（アフィニトール[®]）やテムシロリムス（トーリセル[®]）が2010年から本邦での臨床投与が開始されている。本稿では、この4剤についての副作用とその対策について解説する。

*1) Targeted agents for RCC: the adverse effects and their management

*2) Takeshi Yuasa: 公益財団法人がん研有明病院泌尿器科 (〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31)

*3) Takeshi Yuasa and Shunji Takahashi: 同 化学療法科

表 1 ソラフェニブの有害事象 (海外試験と本邦報告例の比較)

	TARGET 試験 (n=451)		本邦第 II 相試験 (n=131)	
	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
高血圧	17.0%	4.0%	28.0%	12.0%
手足症候群	30.0%	6.0%	55.0%	9.0%
発疹	40.0%	1.0%	37.0%	5.0%
下痢	43.0%	2.0%	34.0%	0.8%
疲労	37.0%	5.0%	16.0%	0.8%
体重減少	10.0%	0.75%	ND	ND
出血	15.0%	3.0%	ND	ND
膵酵素 (リパーゼ) 上昇	ND	ND	56.0%	31.0%

ND : not determined

2 各剤の副作用

1. ソラフェニブの副作用

ソラフェニブの副作用は、発疹や手足症候群など皮膚障害を多く認め、患者の QOL を左右する重要な有害事象と考えられている。その他、高血圧、下痢、疲労などが認められる。白血球減少や血小板減少などの血液毒性や、甲状腺機能低下症などが挙げられるが、軽度な場合が多く、マネージメントは困難ではない (表 1)^{1,2)}。

1) 高血圧

多くは早期 (6 週間まで) に出現し、降圧薬でコントロール可能な場合が多い。Ca 拮抗薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が用いられる場合が多く。当院では、まず Ca 拮抗薬 (アムロジピン)、つづいて ARB (カンデサルタン) の追加を行っている。

2) 手足症候群

患者の QOL を最も左右する有害事象であり、多くが投与初期 1~2 週目に出現する。本邦では欧米に比べてやや多く認めるようで、重症例も多い傾向がある。予防対策として手足の清潔を保ち、物理的刺激を避ける、乾燥の防止および角質の処理を行う。具体的には、投与開始前から角質・足底に尿素配合軟膏を塗布し、投与中にはヘパリノイド軟膏などの保湿クリームを 1 日に 3 回以上、たっぷり塗布し、乾燥を防ぐ。発症した場合には、ヘパリノイド軟膏と、痛みのある場合はステロイド軟膏を塗布し、悪化したら皮膚科へコンサルトしている。

3) 発疹

早期に出現することが多く、大部分の患者では継続投与可能であるが、本邦では重症型の皮膚病変、全身多型紅斑あるいは Stevens-Johnson 症候群が比較的多くみられるようで、投薬中止とステロイド全身投与が必要になることがある³⁾。

4) 下痢

頻度の高い有害事象であり、特に長期服用している患者では 70% 以上で出現するとされているが⁴⁾、多くは軽度のことが多い。Grade 1~2 ではロペラミドを併用しながら治療を継続し、grade 3 以上で休薬する。

5) 疲労

比較的軽度で、臨床的に問題にならないことが多い。甲状腺機能低下症、TSH 増加も軽度な場合が多い。

2. スニチニブ

スニチニブの副作用は、ソラフェニブと比較すると皮膚障害は軽度な場合が多いが、甲状腺機能低下症や疲労・骨髄抑制などが多くみられる (表 2)^{5~8)}。

1) 骨髄抑制

血液前駆細胞に発現されている c-kit, flt-3 に対する阻害活性が高いことが原因と考えられている⁹⁾。Grade 3/4 の血小板減少は 1 サイクル目投与 2~4 週間後に起こりやすく、発熱後に発現することもある。白血球減少、好中球減少、貧血は 2 コース以降に発現しやすい。第 1 サイクルでは毎週血液検査を行い、減少時は grade 3 以上で休薬、grade 2 以下になれば再開し、grade 4 であれば原則として減量して再開している。重篤な感染

表 2 スニチニブの有害事象（海外試験と本邦報告例の比較）

	海外第Ⅲ相試験 (n=375)		本邦第Ⅱ相試験 (n=51)	
	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
好中球減少	72.0%	12.0%	80.0%	52.0%
血小板減少	65.0%	8.0%	92.0%	56.0%
貧血	71.0%	4.0%	48.0%	4.0%
高血圧	24.0%	8.0%	56.0%	12.0%
心不全, 左室駆出率低下	10.0%	2.0%	4.0%	2.0%
手足症候群	20.0%	5.0%	52.0%	16.0%
下痢	53.0%	5.0%	64.0%	16.0%
甲状腺機能低下症	3.0%	0.2%	16.0%	0%
疲労	51.0%	7.0%	60.0%	20.0%
出血	15.0%	3.0%	ND	ND

ND : not determined

症や血小板輸血の頻度は低い。

2) 高血圧

多くは早期(6週後まで)に出現する。ソラフェニブと同様の対応でよいと考えている。

3) 心不全, 左室駆出率低下

臨床試験での頻度は低かったが、80%の患者においてなんらかの駆出率低下が認められたとの報告もある¹⁰⁾。治療開始前に左室駆出率を測定し、BNP, 定期の心エコーでスクリーニングすることが重要とされる。心不全症状が認められた場合には投与中止し、必要に応じて、ACE阻害薬, 利尿薬などを投与し、心不全治療を行う。心機能障害は基本的に可逆的と考えられる。

4) 手足症候群

ソラフェニブに比べ重症度は軽いが、患者のQOLを左右する有害事象である。対処法はソラフェニブと同様である。

5) 下痢

頻度の高い有害事象であるが、重症度は軽度のことが多い。治療中いつでも起こり得る。ソラフェニブと同様に対処するが、スニチニブでは好中球減少が合併することがあり、感染症の可能性に注意する。

6) 甲状腺機能低下

臨床試験での報告頻度は低かったが、実際にはほとんどの症例で起こる有害事象として認識する必要がある。また、ときに一過性の甲状腺機能亢進により、心悸亢進を認めることもあるので注意する。疲労感, 浮腫, 寒がりなどの症状に注意す

るとともに、TSH, FT3, FT4を測定し、TSH 10 μ U/ml以上でレボチロキシン 25~50 μ g/日にて開始する。

7) 疲労

多くは投与2週間以降に認められ、2週間の休業期間中または、中止後に回復する傾向がみられる。甲状腺機能低下時のホルモン補充のほかには対処法はなく、grade 3以上では中止, 減量投与を行う。

8) 出血

腸管出血, 脳出血などが危惧されたが、スニチニブ拡大試験の結果でも grade 3以上の重大な出血の増加や、脳転移症例における出血の増加は認められていない¹¹⁾。

3. mTOR 阻害薬

テムシロリムスとエベロリムスの有害事象は、テムシロリムスの infusion reactionを除いてはほぼ同様とされている(表 3, 4)^{12~16)}。

1) 間質性肺疾患

間質性肺炎を始めとする間質性肺疾患は、これらの薬剤の最も危惧される有害事象かもしれない。本邦では欧米と比較して頻度が高いとされる。mTOR 阻害薬の間質性肺疾患は一般に副腎皮質ホルモン薬による治療に対して反応性が高いことが報告されている。

定期的な画像評価によるフォローアップと早期の対応が重要と考えられる。当院では以下の対応を行っている。治療開始前には、単純 X 線検査, CT, 呼吸機能評価, 血液検査 (KL-6, SP-D, β -

表 3 エベロリムスの有害事象（海外試験と本邦報告例の比較）

	海外第Ⅲ相試験 (n=274)		海外第Ⅲ相試験の日本人 (n=15)		本邦胃癌第Ⅱ相試験 (n=53)	
	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
間質性肺疾患	14.0%	4.0%	27.0%	0.0%	15.1%	0.0%
感染症	37.0%	1.9%	67.0%	7.0%	5.7%	0.0%
口内炎	44.0%	4.0%	73.0%	0.0%	74.0%	6.0%
高血糖・糖尿病	57.0%	15.0%	53.0%	7.0%	11.3%	5.7%
高脂血症	77.0%	4.0%	87.0%	7.0%	9.4%	1.9%

表 4 テムシロリムスの有害事象（海外試験と本邦報告例の比較）

	海外第Ⅲ相試験 (n=208)			国際共同第Ⅱ相試験 (n=82)		
	全 grade	grade 3/4	retrospective review	全 grade	grade 3/4	retrospective review
			全 grade			全 grade
間質性肺疾患	1.9%	1.0%	29.2%	35.0%	10.0%	50.0%
感染症	27.0%	10.0%	ND	ND	ND	ND
口内炎	19.7%	1.4%	ND	57.3%	4.9%	ND
高血糖・糖尿病	20.0%	10.1%	ND	35.4%	6.1%	ND
高脂血症	25.0%	2.9%	ND	42.7%	3.7%	ND

D グルカン、アスペルギルス抗原を含む)を行い、治療開始後も X 線検査, CT, およびこれらの血液検査で定期的に評価する。咳・呼吸困難・発熱などの症状出現時は必ず連絡することを教育し、外来受診時には SpO₂, 胸部 X 線・CT, 採血検査を行う。副作用発現時には, grade 1: 同一用量で継続し, 経過観察 (毎週診察, 1 か月後に CT 再評価), grade 2: 症状を認める場合には, 休薬, プレドニゾロン通常量投与 (0.5~1 mg/kg), 症状改善後再開を検討する, grade 3 以上: mTOR 阻害薬投与を中止・入院し, 呼吸器科コンサルトのうえ, ステロイドパルス療法の適応を検討する。

2) 感染症

mTOR 阻害薬は免疫抑制作用も有するため, 細菌, 真菌, ウイルスによる日和見感染症のリスクを高めるとされている。また B 型肝炎ウイルスキャリアに対してはウイルスの再活性化を引き起こす危険性も指摘されている。当院では, 治療開始前に採血にて真菌感染症や肝炎ウイルスのマーカーを評価し, 投与中も経過を観察している。感染症発症時は, 休薬のうえ, 通常の感染症と同様に対応するが, HBV キャリアに対しては肝炎学会ガイドラインに即して対応している。

3) 口内炎

重症化することは少ないが頻度が高く, 患者の

QOL を低下させ, 投与継続が困難になることもある厄介な副作用である。当院では, 投与開始前に歯科受診にて口腔ケア指導を依頼し, 投与開始後 1 か月はアズレンスルホン酸によるうがいを励行している。症状出現時はアズレンスルホン酸含嗽薬, 局所ステロイド薬とともに, 鎮痛薬を積極的に使用する。

4) Infusion reaction (テムシロリムスのみ)

Infusion reaction 全体で 3~4%, grade 3~4 の重篤な症状は稀とされる。予防的に抗ヒスタミン薬の静注を行っている。発症時の対応は, grade 1~2: 一時投与中止しヒドロコルチゾン 100 mg 投与→症状消退後 1/2 の速度で再開, 次回よりデキサメタゾン 8 mg 前投薬を加えて投与する。Grade 3~4: 投与中止し, 救命処置が必要である。

5) 高血糖・糖尿病

治療開始前に空腹時血糖値・HbA1c 測定にて糖尿病の有無を評価する。Grade 2~3: 糖尿病外来にコンサルトし, 血糖コントロールのうえで治療を継続する。血糖降下薬については現時点で併用を禁止されている薬剤はない。Grade 4: 投与を中止する。

6) 高脂血症

Grade 3 で内分泌外来コンサルトのうえ, 脂質低下薬を投与する。特に併用薬制限はない。Grade

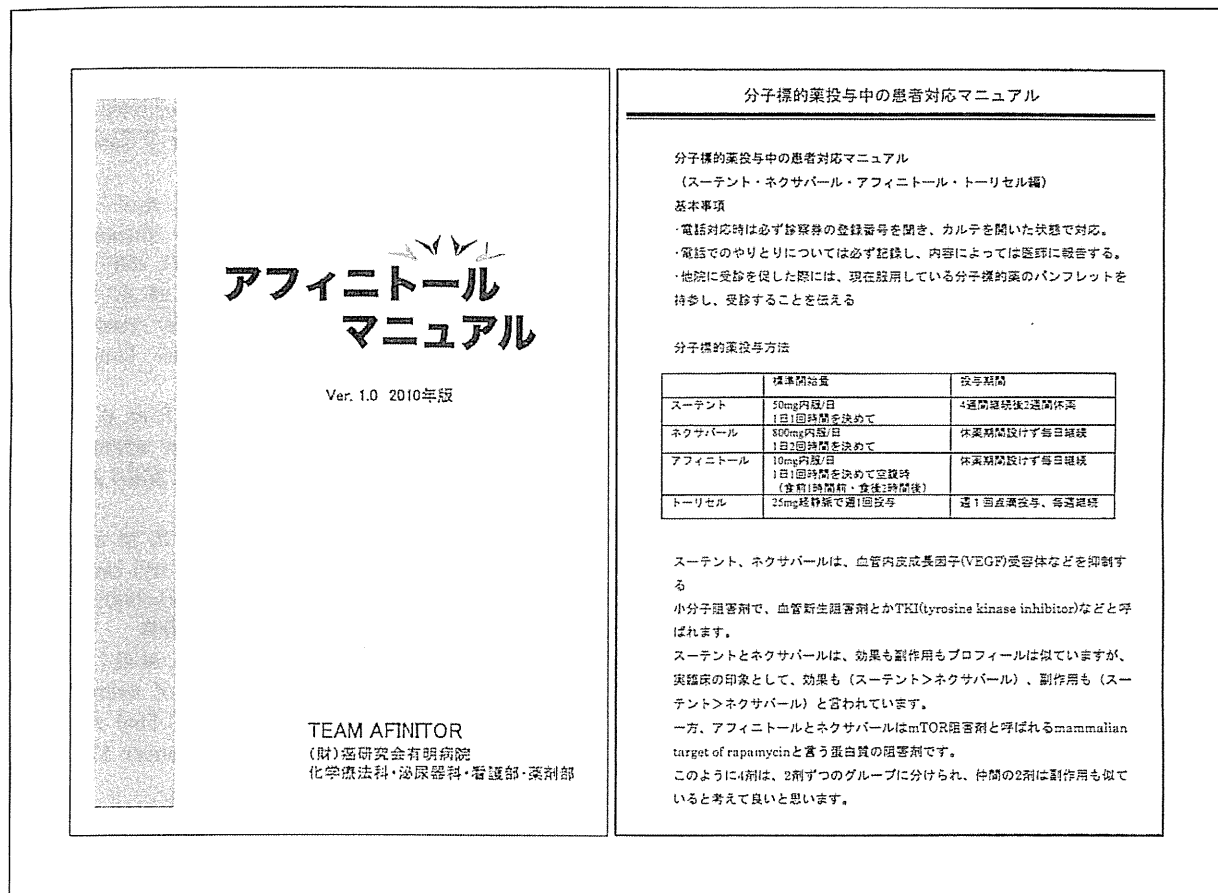


図 1 院内マニュアル

当院では各分子標的薬の院内マニュアルと、看護師を中心に作られた電話対応マニュアルを作成し、利用している。

4：投与を中止する。

3 チーム医療

腎癌に対する分子標的治療は基本的に外来治療であり、受診中の限られた時間の中で状態を把握し、副作用をチェックし、効果に対するアセスメントをして、継続か薬剤変更か、減量か、または増量かなど、さまざまな判断が要求される。したがって主治医1人では限界があり、呼吸器科や皮膚科、循環器科を始めとした他科の医師や、看護師、薬剤師を含めたチーム医療が望ましいとされる。当院では、泌尿器科医と腫瘍内科医、薬剤師や看護師などによる集学的チームを形成している。

具体的なチーム活動としては、薬剤導入前から勉強会を開催し、院内マニュアルを作成し、副作用対策についてある程度の統一をはかり、薬剤導入時には1週間の教育入院の中で、看護師、薬剤師が中心になって血圧測定やクリーム塗布などの

実地指導を始め、起こり得る副作用についての患者指導を行っている。外来においても、受診前後の間診と副作用チェック、患者指導を看護師主導で、内服確認や、副作用の確認については薬剤師主導で施行している。さらに、受診日間にも副作用が発現し、患者のQOLを左右することも多いため、当院では患者には比較的電話をかけてきやすい環境を設定し、泌尿器科外来看護師が中心となって、電話対応マニュアルを作成し、外来・病棟や、当直室に配布している(図1)。

4 おわりに

分子標的薬は有用ではあるが、今まで経験していなかった有害事象を伴う。本邦の転移性腎細胞癌患者の生存期間は臨床試験でも、実臨床においても欧米と比較して長い傾向があり^{7,8,17)}、これらの有害事象をうまくコントロールしてできるだけ長く、十分量を投与することが望まれる。分子標的薬の有効性や有害事象の予測には、バイオマー

カーの同定が必要である。トランスポーターや代謝経路, または pharmacodynamic 因子などの遺伝子多型解析や可溶性 VEGFR, 循環内皮細胞など血液中因子などの報告がされてきているが¹⁸⁾, いまだ実用的とはいえない。今後の研究の発展に期待したい。

文献

- 1) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al : Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356 : 125-134, 2007
- 2) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al : Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 755-762, 2007
- 3) Kodaira M, Takahashi S, Takeuchi K, et al : Sorafenib induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21 : 1563-1565, 2010
- 4) Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al : Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma : follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer* 46 : 2432-2440, 2010
- 5) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356 : 115-124, 2007
- 6) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al : Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27 : 3584-3590, 2009
- 7) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al : A Phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma : insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 194-202, 2010
- 8) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al : Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 1166-1172, 2010
- 9) Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al : Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer* 101 : 1717-1723, 2009
- 10) Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al : Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 370 : 2011-2019, 2007
- 11) Gore ME, Szczyluk C, Porta C, et al : Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma : an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 10 : 757-763, 2009
- 12) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al : Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356 : 2271-2281, 2007
- 13) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al : Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372 : 449-456, 2008
- 14) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al : RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116 : 4256-4265, 2010
- 15) Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, et al : Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 17-24, 2011, Epub 2010 Oct 21.
- 16) Doi T, Muro K, Boku N, et al : Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 28 : 1904-1910, 2010
- 17) Yuasa T, Tsuchiya N, Horikawa Y, et al : Clinical efficacy and prognostic factors for overall survival in Japanese patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *BJU Int* (in press).
- 18) Yuasa T, Takahashi S, Hatake K, et al : Biomarkers to predict response to sunitinib therapy and prognosis in metastatic renal cell cancer. *Cancer Science* 102 : 1949-1957, 2011.

