

IV. 研究成果の刊行物・別刷

2

2 消化器がん

渡邊 浩一郎, 河野 桜, 久松 靖史, 平島 詳典,
森永 亮太郎, 大津 智, 白尾 國昭

I 消化器がんの病態生理

消化器がんは、わが国のがん死亡原因の大部分を占めている（表）。同じ消化器がんであっても、原発巣の部位により自覚症状や予後が異なる。また、消化器という臓器の特性から食物や薬剤の吸収や代謝に関連し、病態も極めて多様である。

1 消化管がん（食道がん、胃がん、大腸がん、肛門がん）

消化管は管腔臓器であるため、消化管に発生する腫瘍の増大により狭窄症状を生じうるが、周辺組織への浸潤が広がるまで無症状で経過することも少なくない。また、消化管閉塞を伴うと薬物の吸収、代謝に影響を与えることもある。

1. 食道がん

食道は、解剖学的に気管、肺、心臓、大動脈などの重要臓器と近接しており、食道がんが致死的な症状を呈することも少なくない。わが国では、全食道がんのうち約90%が扁平上皮がんである¹⁾。食道がんにみられる腺がんのほとんどはBarrett食道より発生している。欧米では、腺がんの割合が高く、約半数を占めるまでになっているが、わが国では2%に満たない²⁾。食道がんは、約1/5～1/4が無症状で、多くは健康診断や人間ドックの際に発見される。初発症状は、狭窄症状や嚥下困難を呈することが多い^{3), 4)}。アルコール脱水素酵素（ALDH2）ヘテロ欠損をうかがわせる飲酒で顔が赤くなりやすい人は、フラッシュャーといわれ、食道がんのリスクが高いと考えられている⁵⁾。

2. 胃がん

胃がんの罹患率、死亡率ともに東アジアで高い。かつてわが国では胃がんが発生部位別でみた死亡率の第1位であったが、1965年以降減少ないし横ばいに転じている。しかしながら、2009年全がん死亡数のなかでは、胃がんが男女ともに第2位を占め、いまだに死亡

表 人口動態統計によるがん死亡データ（2009年）

2009年の死亡数が多い部位は順に						
	1位	2位	3位	4位	5位	
男性	肺	胃	肝臓	結腸	膵臓	結腸と直腸をあわせた大腸は3位
女性	肺	胃	結腸	膵臓	乳房	結腸と直腸をあわせた大腸は1位
男女計	肺	胃	肝臓	結腸	膵臓	結腸と直腸をあわせた大腸は3位

（人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部・編）より作成）

者数が多い(表)。胃がん特有の症状はなく、無症状であったり、胸やけといった一般的な消化器症状を呈することもある⁶⁾。制酸薬が投与され一次的に症状が軽快することもあるため、胃がんを疑われず進行がんで発見されることがある。喫煙が胃がんのリスクを高めることは確実視されているが、近年、胃がんの発生過程でヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)による「慢性萎縮性胃炎」の関与が示唆されている⁷⁾。組織型としては、ほとんどが腺がんである。悪性度が高いことで知られるスキルス胃がんは、低分化型腺がんまたは印環細胞がんからなるケースが圧倒的に多く、比較的若年者層の女性にみられることが多い。

3. 大腸がん

大腸がんの罹患率は、近年増加傾向にある⁸⁾。その背景として、欧米型の食事の影響が示唆されている。大腸がん家族歴はリスク要因の一つである。家族性大腸腺腫症と遺伝性非ポリポーシス性大腸がん家系では大腸がんの発症率が高い。進行がんでも無症状であることが少なくなく、便潜血、注腸検査、下部消化管内視鏡を用いた検診などで発見されることもある。病理組織学的には、90%以上が腺がんであり、(腺)扁平上皮がん、未分化がんなどがまれにみられる²⁾。

4. 肛門がん

肛門の入り口から約3cmにわたる管状の部分(肛門管)に生じるがんを総称して肛門(管)がんという。消化管がんのなかではまれな疾患である。子宮頸部がんや外陰部がんと同様にヒトパピローマウイルスとの関連が指摘されている^{9), 10)}。また、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)陽性者や男性同性愛者は、発症のリスクが高いと考えられている¹⁰⁾。尖圭コンジローマや長期間にわたる痔瘻に合併して発生することもある。わが国における肛門がんのほとんどは扁平上皮がんである。

2 膵がん

膵がんは、初期の段階では無症状のことが多く、CTなどの検査を契機にみつかることが多く、一般的に予後は不良である。膵臓は後腹膜に位置し、周囲に神経叢があることより、がんが進行すると背部や腹部に激しい疼痛を生じうる¹¹⁾。また、膵頭部に位置する腫瘍は、胆管閉塞(黄疸)が初発症状となることがある。腫瘍が占拠する部位や大きさによっては膵臓での内分泌機能に影響を与える。腫瘍そのものが内分泌機能をもつこともあり、糖尿病などの内分泌障害を契機に発見されることもある。膵がんのリスク因子として、喫煙、家族歴などがある。組織学的には、上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍に大きく分類される。上皮性腫瘍はさらに分化の方向より外分泌腫瘍や内分泌腫瘍に分けられる²⁾。膵がんの約90%が、外分泌腫瘍である浸潤性膵管がん(腺がん)である。その他、カルチノイドに代表される内分泌腫瘍も比較的頻度が高い。カルチノイドに代表される内分泌腫瘍は、広義には、神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor; NET)に分類され、腺がんとは病態や治療方法が異なる。

3 胆道がん(胆管がん, 胆嚢がん)

本項での「胆管がん」は、肝外胆管に発生したがんを示す。胆管がんは、他の胃がんや大腸がんに比して予後が不良であり、発症率が低いために、研究が困難であり解明されていない点も多い。胆管がんの初発症状は90%が黄疸であり、胆汁排泄障害が主な病態の原

因となることが多い。胆管閉塞に細菌感染を伴うこともあり、化膿性胆管炎を生じた場合には、適切な治療が行われないと敗血症へと進展することがある。胆管拡張型の膵・胆管合流異常や原発性硬化性胆管炎はリスク因子として考えられている。胆嚢がんの初発症状は、右上腹部痛が最も多い。胆嚢がんのリスク因子は、胆管非拡張型の膵・胆管合流異常である。胆管非拡張型の膵・胆管合流異常の約4割に胆嚢がんが合併する^{2), 12)}。

4 肝細胞がん

B型やC型肝炎ウイルスが原因となる慢性肝疾患に肝細胞がんが合併することが多い¹³⁾。一般的に、肝細胞がん特有の症状はなく、肝炎・肝硬変による症状が主であり、CTやエコーなどの検査にて発見される場合がほとんどである。肝原発がんの約90%が肝細胞由来であり、約5%が肝内胆管由来である。

5 消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor ; GIST)

GISTは消化管の間葉系腫瘍のなかでは最も多くみられる腫瘍であり、最近になってその疾患概念が確立された。GISTは、消化管壁に発生する間葉系腫瘍のうち幹細胞因子受容体 (KIT) を発現する腫瘍、言い換えると食道、胃、小腸、大腸などの消化管粘膜下にあるカハールの介在細胞への分化を示した腫瘍といえる¹⁴⁾。KITやPDGFR α をコードしている遺伝子の突然変異を伴うことが多い。KITの発現が免疫組織化学的に検出できず、形態学のおよびKIT以外の免疫組織化学上GISTと違いを見いだせない腫瘍も存在する。KIT陽性のGISTに対して、KITを標的としたイマチニブなどの分子標的薬での治療が行われている^{15), 16)}。

II 消化器がんの治療指針

化学療法や化学放射線療法などの集学的な治療は、一般的に切除不能症例や再発症例の消化器がんに対して行われる。治癒切除術率を高めたり、術後再発を抑える目的で、術前に術前補助化学療法や術後補助化学療法が行われることもある。がん腫ごとの治療方針については、それぞれのがん診療ガイドライン〈<http://www.jSCO-cpg.jp/>〉やNCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology 〈<http://www.nccn.org/>〉を参照していただきたい。支持療法に用いられる顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤や制吐薬についてはそれぞれ、「G-CSF適正使用ガイドライン」および「制吐薬適正使用ガイドライン」などをご覧いただきたい。

日常臨床における治療効果に対する評価は、臨床試験に用いられる固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RECIST)¹⁷⁾ や腫瘍マーカーの推移¹⁸⁾ を参考にしながら、臨床経過を十分に踏まえて判断されることが多い。一方、臨床試験では、それぞれの研究計画書に従い厳密に評価される。

抗がん剤の有害事象に関しては、がん領域の有害事象評価において世界共通で用いられている有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE) によって評価され、休薬、再開、中止の指標として用いられている。

III 消化器がんの薬物療法

消化器がんでは、複数のがん腫で同一の抗がん剤が使用されることが少なくない。本項では、消化器がん治療に頻用される薬剤の特徴について解説することとする。

1 フッ化ピリミジン系薬剤とそのモジュレーター (5-FU, LV, UFT, S-1, カペシタビン)

1. 作用機序

フッ化ピリミジン系の代謝拮抗薬の抗がん剤であるフルオロウラシル (5-FU) は、RNAを構成している4種類の主な塩基のうちの一つであるウラシル (uracil) の5位の水素がフッ素に置換されている。5-FUの作用機序は、5-fluorouridine triphosphate (FUTP) が、uridine triphosphate (UTP) の代わりにRNAに取り込まれることによるRNAのプロセシングの阻害と5-FUの代謝産物であるfluorodeoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) によるthymidylate synthase (TS) 阻害を介したDNA合成低下と考えられている^{19), 20)}。5-FUは、ロイコボリン (LV; CHO-FH₂) などの薬剤によって、その薬理的動態が変化し、より効果的に抗がん作用を発揮することができる。S-1 (tegafur・gimeracil・oteracil potassium) やUFT (tegafur・uracil) に含まれるテガフルや、カペシタビンは、5-FUのプロドラッグであるため、生体内で代謝された後、最終的に5-FUとなって作用する。

代表的なフッ化ピリミジン系薬剤の代謝経路を示す (図1)。5-FUは、uridine phosphorylase (UP) により5-fluorouridine (FUR) へ変換される。FURはuridine kinase (UK) によりFUMPへの変換を経てFUDPへと変換される。このFUDPはさらにリン酸化を受けてFUTPとなり、RNA機能障害を起こす²¹⁾。また、5-FUは触媒であるorotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を介し、5-fluorouridine monophosphate (FUMP) へ変換される。さらに5-fluorouridine diphosphate (FUDP) からribonucleotide reductase (RNR) による5-fluorodeoxyuridine diphosphate (FdUDP) への変換を介してFdUMPが生成される。FdUMPへ変換は、thymidine phosphorylase (TP), thymidine kinase (TK) によっても行われる。それらの代謝経路により生じたFdUMPがTS阻害を起こしDNA合成を低下させる。

5-FUの持続点滴静注時には、時間依存性にDNA合成阻害を来すが、急速静注時には濃度依存性にRNA機能障害を来すと考えられている²²⁾。5-FUから代謝されたFdUMPがTSと効果的に結合するためには還元型葉酸が必要となるため、5-FUに併用するLVはその葉酸を補うことを目的としている。LVは、がん細胞内で5,10-methylenetetrahydrofolate (CH₂THF) となり、CH₂THFの存在下においてFdUMPとTSとの三元共同結合複合体形成が促進されることで、5-FUの抗腫瘍効果を増強する。5-FUの抗腫瘍効果を高めるための葉酸の濃度は、急速静注時のように5-FUとの接触時間が短い (1~4時間) 場合には10 μ M以上が必要であるが、持続点滴静注時のように5-FUとの接触時間が長い (72~144時間) 場合は1 μ Mでも併用効果が得られる²¹⁾。このようなbiochemical modulation (BCM) を利用して、大腸がん治療におけるFOLFOXやFOLFIRIなどのレジメンが作られている。

UFTは、uracilと5-FUのプロドラッグであるテガフル (tegafur; FT) を4:1で混

合した薬剤である。FTは、体に吸収されて肝臓まで達し、主として肝ミクロゾームP450 (CYP2A6)により徐々に5-FUに変換される。uracilを加えることで、5-FUを分解するDPDが飽和化され、結果的に5-FUの活性が高められる^{21), 23)}。

FT, gimeracil (5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine; CDHP), oteracil potassium (monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate; Oxo)の3成分を1:0.4:1で配合した経口剤がS-1である。CDHPは、主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のDPDを選択的に阻害(可逆的)することにより5-FU濃度を上昇させる。その結果として腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物であるFUMPなどが高濃度で持続し、抗腫瘍効果が増強する方向に働く。一方、Oxoは、主として消化管組織に分布してOPRTを選択的に阻害し、5-FUからFUMPへの生成を選択的に抑制する。主な作用部位が消化管組織であるため、5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減されると考えられている^{24), 25)}。

5-FUのプロドラッグであるカベシタビンは、肝臓内に存在するcarboxylesterase (CE)により5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-dFCR)に変換される。さらに肝臓内と腫瘍内に存在するcytidine deaminase (CD)によって5'-dFURに変換され、腫瘍組織に高レベルで存在するTPにより5-FUへと変換される。カベシタビンは、消化管から未変化体のまま吸収され肝臓内または腫瘍内ではじめて5'-DFURに変換されるため、腸管での5'-DFURから5-FUの変換はなく、消化管毒性の軽減につながり、骨髄抑制も軽減されると考えられている²⁶⁾。

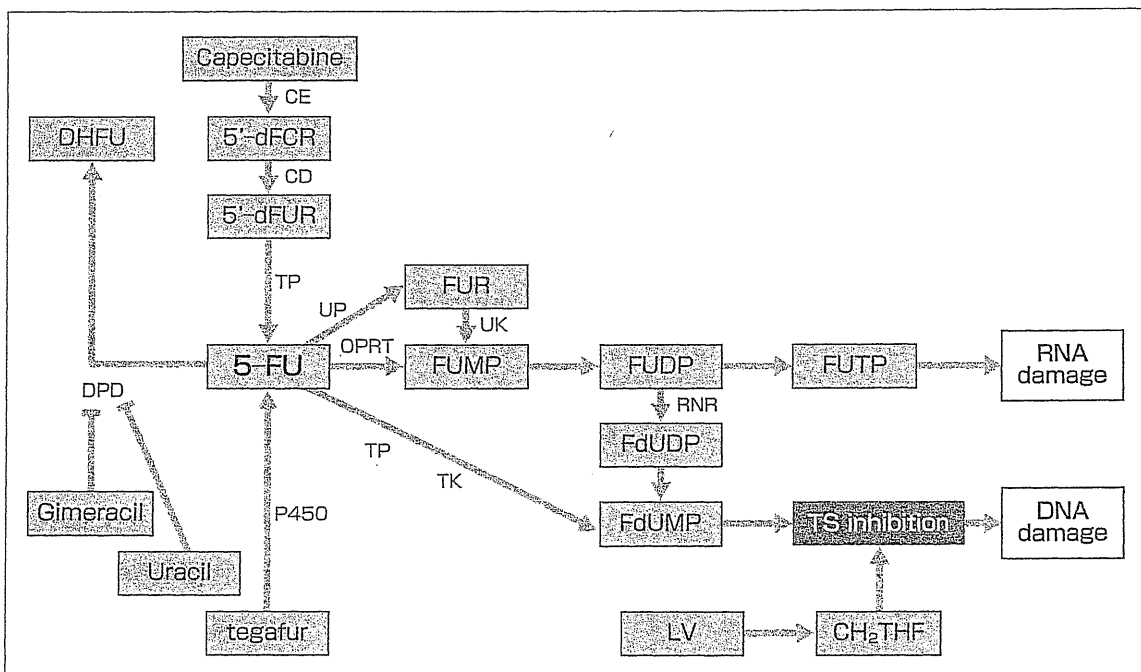


図1 フッ化ピリミジン系薬剤の代謝

5-fluorouracil (5-FU). Fluorouridine triphosphate (FUTP). Orotate phosphoribosyl transferase (OPRT). Leucovorin (LV). 5,10-methylene tetrahydrofolate (CH₂THF). thymidine kinase (TK). 5-fluorouridine diphosphate (FUDP). ribonucleotide reductase (RNR). 5-fluorodeoxyuridine diphosphate (FdUDP). fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP). Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Thymidine phosphorylase (TP). 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-dFCR). 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-dFUR).

2. 薬物動態（代謝，排泄）

5-FUは、静脈内投与時22～45%は肝臓で代謝され、15%は尿中に排泄される。5-FUは、腎機能障害患者における薬物動態は正常腎機能患者と同等であったと報告されている²⁷⁾。肝臓で主に代謝されることから、肝機能障害時には、減量や投与中止を検討する。

3. 使用上の注意

患者の身体状態によっては、経口剤から注射剤への変更（もしくはその逆）が可能な場合がある。フッ化ピリミジン系薬剤同士の併用は、5-FUの血中濃度を高め、重い副作用を引き起こすおそれがあるため禁忌とされている。また、5-FU系の薬剤からS-1（もしくはその逆）に変更する場合は、投与中止後、最低7日間は間隔を空ける必要がある。

4. 適応となる疾患（胃がん，大腸がん，膵がん，胆道がん，食道がん）

静脈内への5-FUの投与は、食道がん，胃がん，結腸・直腸がん，膵がん，肝がんなどに用いられる。経口剤であるUFTやS-1は、胃がん，大腸がん，膵がん，胆道がんに対して、カペシタピンは、結腸・直腸がんに対して承認されている。

5. 予想される効果と有害事象

食道がんにおいて、手術や化学放射線療法の適応とならない遠隔転移を有する症例あるいは術後再発症例においてFP療法：シスプラチン（CDDP）（80mg/m²/2時間静注，day1，4週/コース）＋5-FU（800mg/m²/24時間持続静注，day1-5，4週/コース）が多く用いられている。諸報告をまとめると奏効率は25～35%，生存期間中央値は5～9カ月である²⁸⁾。その他，手術可能例（stage II，III）に対して化学放射線療法（FP療法＋放射線療法）が行われることもある。

胃がんでは、プラチナ製剤やフッ化ピリミジン系薬剤がkey drugとして用いられている。わが国においては、S-1＋CDDP（5週/コース）：S-1（80mg/m²/日，day1～21）＋CDDP（60mg/m²/2時間静注，day8）が頻用されている。

治癒切除不能な進行または再発結腸・直腸がんにおいて、フッ化ピリミジン系薬剤にオキサリプラチンもしくはイリノテカンを併用したレジメンが標準治療として使用されている。その組み合わせによってmFOLFOX6療法（2週/コース）：LV（200mg/m²/2時間静注，day1）＋オキサリプラチン（85mg/m²/2時間静注，day1）＋5-FU（400mg/m²/3～5分静注，day1）＋5-FU（2,400mg/m²/46時間静注，day1-2），FOLFIRI療法：LV（200mg/m²/2時間静注，day1）＋イリノテカン（150mg/m²/day1/90分静注，day1）＋5-FU（400mg/m²/3～5分静注，day1）＋5-FU（2,400mg/m²/46時間静注，day1-2），CapeOX療法（3週/コース）：カペシタピン（2,000mg/m²/日，day1～14），オキサリプラチン（130mg/m²/2時間静注，day1）などのレジメンがある²⁹⁾、³⁰⁾。これらに分子標的治療薬であるベバシズマブ（血管新生阻害薬）などを同時に投与する方法も用いられている。

剤型によって差はあるものの、注射剤や経口剤に共通する副作用として、食欲不振や下痢，悪心・嘔吐などの消化器症状や全身倦怠感などがある。また、出血性腸炎や激しい下痢とそれに伴う脱水症状などの重篤な副作用が起こる可能性もあり、注意が必要である。

5-FUの主な副作用として、食欲不振，下痢，全身倦怠感，悪心，口内炎，白血球減少，色素沈着などがある。重大な副作用として、脱水症状，重篤な腸炎，骨髄抑制，ショック，白質脳症，心障害（血管攣縮性狭心症），腎障害，間質性肺炎，肝障害，粘膜障害，急性膵炎などがある³¹⁾。

S-1の主な副作用として、白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，肝機能障害，

食欲不振，下痢，全身倦怠感，悪心，口内炎，色素沈着などがある。重大な副作用として，骨髓抑制，溶血性貧血，DIC，肝機能障害，脱水症状，重篤な腸炎，口内炎，ショック，白質脳症，急性膵炎などがある²⁴⁾。

カペシタピンは消化管から未変化体のまま吸収されるため，消化器症状は軽度であることが多い。主な副作用として，手足症候群，悪心，食欲不振，口内炎，貧血，下痢，白血球減少，血中ビリルビン増加などがあげられる。重大な副作用として，脱水症状，手足症候群，心障害，肝障害，腎障害，骨髓抑制，口内炎，間質性肺炎，重篤な腸炎，重篤な精神神経系障害がある²⁶⁾。

治療中，前述のような副作用が出現した場合は，その程度によって投与量を減らしたり，休薬したりすることを検討する。

2 プラチナ製剤

1. 作用機序

プラチナ製剤であるCDDPは白金原子を含む錯体の無機化合物の抗がん剤であり，その誘導体にオキサリプラチン(L-OHP)，カルボプラチン(CBDCA)，ネダプラチン(254-S)などがある。DNA塩基との架橋形成によるDNA合成阻害，蛋白質合成阻害と考えられている。腫瘍細胞内のDNA鎖と共有結合することにより，DNA鎖内および鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製および転写を阻害し，細胞増殖抑制作用を発現する。CDDPの殺細胞作用は細胞周期相に対して非特異的である³²⁾。

2. 薬物動態(代謝，排泄)

CDDPはほとんど尿中に排泄される。透析での除去は困難である。がん患者での点滴静注後の血中濃度の推移は，2相性の減衰曲線を示し，そのβ相の半減期は100時間前後と長く，投与後14日目の血中においても白金化合物が検出される³³⁾。L-OHPの活性体は，非酵素的な物理化学的過程を経て，尿中に排泄される。肝代謝酵素の活性にほとんど影響を与えない。

3. 使用上の注意

消化器がんではCDDPやL-OHPが使用されることが多い。L-OHPは他の白金錯体系薬剤とは異なり，大腸がん細胞株に対し特に強い抗腫瘍活性を示すことが確認されている。CDDPに比べ，L-OHPやCBDCAは腎毒性が軽微であることが特徴である。

CDDPの用量規制毒性(dose limiting toxicity; DLT)は腎機能障害であり，クレアチニンクリアランス(CLcr)値によって減量・中止が必要になる。L-OHPのDLTは神経毒性であり，Grade 3の神経毒性に至る前に投与を控えることが望ましいが，併用治療において治療効果が持続している場合にはL-OHPのみの休薬を行う。神経毒性がGrade 1以下に改善すればL-OHPの再導入を考慮する³⁴⁾。CDDPは腎毒性を有するため，CLcr > 60mL/minで100%，30~60mL/minで50%減量，30mL/min未満で投与不可などの投与量の調節を要し，大量の補液と尿量に応じた利尿薬の投与を行う。

CDDPは催吐リスク分類の高度リスク群であるため，5-HT₃受容体拮抗薬，デキサメタゾン，NK-1受容体拮抗薬(アプレピタント)の投与を行い，悪心・嘔吐の予防を行うことがガイドライン上推奨されている³⁵⁾。L-OHPは，中等度催吐リスク群に属し，5-HT₃受容体拮抗薬やデキサメタゾンにより生活に支障を来すような嘔気・嘔吐をコントロールできることが多い。

CDDPの蓄積性の有害事象として、手足のしびれなどの末梢神経障害と4,000~8,000Hz付近の高音域聴力障害があげられる。総投与量が300~500mg/m²以上になると聴力障害の頻度が高くなると報告されており、不可逆的なものも少なくない。

L-OHP点滴直後に起こる急性の末梢神経障害、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温または冷たいものへの曝露により誘発されるため、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないようにすることが推奨されている。持続的な末梢神経障害が約30%にみられ、そのうち5%の患者に機能障害を伴う末梢神経障害が出現したとの報告がある。これらの蓄積性の毒性は、長期間持続することがあるためQOLを著しく低下させることがある。患者の状態を十分に観察し、減量、休薬などの適切な処置を行う必要がある。L-OHPの重大な副作用として、ショックおよびアナフィラキシー様反応が報告されている。

4. 適応となる疾患

食道がん、胃がん、肛門（管）がん、胆管がんではCDDP、大腸がんではL-OHPが標準治療に用いられている。食道がん、胃がん、大腸がん、肛門（管）がんでは、フッ化ピリミジン系薬剤とともに使用されることが多い。

プラチナ製剤は、消化器疾患以外では婦人科がん、泌尿器がん、肺がん、悪性リンパ腫、骨肉腫、胚細胞腫瘍などの治療に広く用いられる。

5. 予想される効果と有害事象

消化器がんの多くはフッ化ピリミジン系薬剤との併用にて使用されることが多い（「Ⅲ-1 フッ化ピリミジン系薬剤」を参照）。

胆道がんにおける一次治療は、大規模臨床試験の結果を受けてCDDP（25mg/m², day1, 8, 3週/コース）にgemcitabine（1,000mg/m², day1, 8, 3週/コース）を併用した治療が広く行われるようになった³⁶⁾。奏効率21~48%，生存期間中央値4.6~11.0カ月と良好な成績が報告されている³⁷⁾。

CDDP総症例8,787例における有害事象の発現率は86%である。主なものは、嘔気・嘔吐75%，食欲不振62%，全身倦怠感35%，脱毛26%，白血球減少37%，貧血28%，血小板減少17%，血清クレアチニン上昇7%などである³⁸⁾。

L-OHP単独の有害事象は、悪心79%，嘔吐61%，食欲不振90%，全身倦怠感49%，脱毛26%，下痢39%，末梢神経障害100%，白血球減少44%，貧血34%，血小板減少51%，AST上昇49%，ALT上昇32%と報告されている³⁹⁾。

切除不能進行・再発胃がんに対するわが国での臨床試験として、S-1単独療法とS-1+CDDP（SP）併用療法を比較した第Ⅲ相試験（SPIRITS試験）が報告された。SP療法の奏効割合、生存期間中央値は38%，12.3カ月であり、S-1単独療法に対する優越性が示された。同試験でのSP療法の有害事象としてGrade3・4以上の好中球減少が40%，貧血26%，食欲不振30%が認められたが、十分に管理可能でありSP療法はわが国における切除不能進行・再発胃がんの標準治療となっている。

切除不能進行再発大腸がんの一次治療としてのFOLFOX療法+ bevacizumab療法の奏効割合、生存期間中央値はそれぞれ52%，26.1カ月であった⁴⁰⁾。Grade3・4の副作用として、好中球減少が49%，下痢11%，悪心・嘔吐7%，知覚障害11%，深部血管血栓症4%が認められた。

3 イリノテカン塩酸塩 (irinotecan, CPT-11)

1. 作用機序

二重らせん構造を形成しているDNAにおいて、転写・複製・修復などが行われる際には、このねじれが解かれる必要がある。I型DNAトポイソメラーゼ (topo I) はDNAの単鎖切断および再結合に関与する酵素であり、DNAの構造変換を触媒する。イリノテカンは、このtopo Iの機能を抑制しDNA鎖の再結合を阻害することで、DNA合成を阻害し抗腫瘍効果を示す薬剤である。したがって、イリノテカンは細胞周期のS期 (DNA合成期) に特異的に効果を示す薬剤である。

2. 薬物動態 (代謝・排泄)

イリノテカンはプロドラッグであり、生体内で主にカルボキシエステラーゼによりイリノテカンの約1,000倍のtopo I阻害作用を有する活性代謝物であるSN-38 (活性型) に加水分解される⁴¹⁾。SN-38は肝臓でグルクロン酸抱合をうけ、SN-38 glucuronideとして主に胆汁中に排泄されるが、これらの一部は腸管内の β -glucuronidaseにより脱抱合を受け、再び活性型のSN-38として肝へ移行することが知られている (図2)。

3. 使用上の注意

SN-38の代謝遅延に関連する遺伝子多型 (UGT1A1 *6, *28) を有する症例においては、特に慎重な毒性の管理が必要である。イリノテカンに起因する下痢は投与中もしくは投与後早期に発現する早発型と、投与後24時間以降に発現する遅発型に分けられる。前者は、イリノテカン投与に伴うコリン作動性の機序が、後者はSN-38による腸管粘膜障害が原

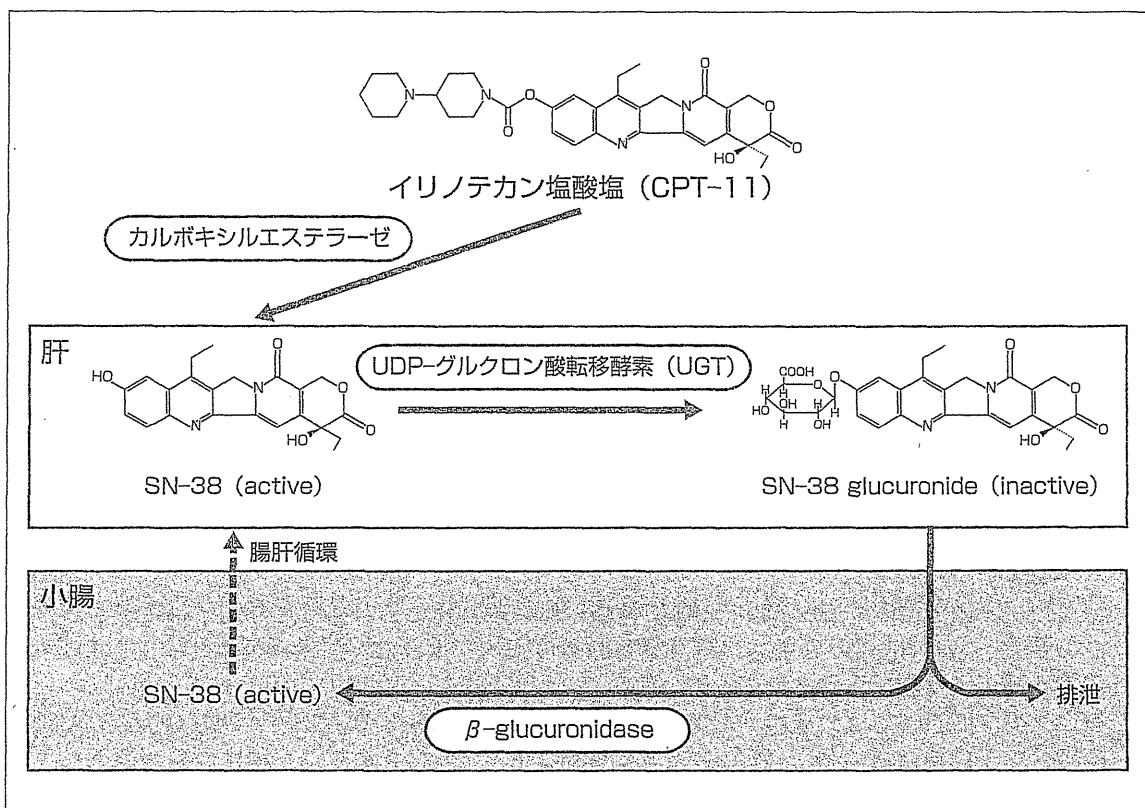


図2 イリノテカン塩酸塩代謝経路

因と考えられている。下痢に対しては、一般的にロペラミド塩酸塩などの止瀉薬の投与で対応するが、早発型の下痢の場合は副交感神経遮断薬が症状緩和に有効なことがある。

添付文書では、単剤治療の使用法として3つの投与方法（A法：3週投与1週休業法，B法：隔週投与方法，C法：3日間連続投与方法）が示されており，治療対象となるがん腫によって適切な投与方法の選択が必要である⁴²⁾。しかしながら，実地臨床においてはイリノテカンと他の抗悪性腫瘍薬との併用療法として用いられることも多い。実際，消化器がん領域で最も使用頻度が高い直腸・結腸がんにおいては，単剤による使用だけでなく，5-FUやLV，さらには分子標的薬との併用療法（FOLFIRI，FOLFIRI＋ベバシズマブ，FOLFIRI＋セツキシマブ，イリノテカン＋セツキシマブ）として用いられていることがある。そのため，治療レジメンに応じた適切な投与量・投与スケジュールに則っての投与管理が必要である。

4. 適応となる疾患

現在，わが国での使用が承認されているがん腫は，胃がん（手術不能または再発），結腸・直腸がん（手術不能または再発）のほかに，肺がん（小細胞肺がん，非小細胞肺がん），子宮頸がん，卵巣がん，乳がん（手術不能または再発），有棘細胞がん，悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）がある。

5. 予想される効果と有害事象

消化器がん領域におけるイリノテカン単剤での奏効率は，胃がんで18%，結腸・直腸がんで27%と報告されている⁴²⁾。しかしながら，前述のように実地臨床では多剤併用療法の1薬剤としてイリノテカンが用いられていることがほとんどであるため，それぞれの治療レジメンで報告されている臨床試験のデータを参照いただきたい。

他の抗がん剤と同様に様々な有害事象が報告されているが，主なものとしては骨髄抑制と下痢があげられる。単剤使用での成績において，約33%にGrade3以上の白血球減少が，約60%に下痢（高度な下痢は22%）が報告されている。

4 タキサン系薬剤：パクリタキセル（Paclitaxel；PTX），ドセタキセル（Docetaxel；DTX）

1. 作用機序

PTXやDTXは微小管に作用する抗がん剤に分類されている。PTXはタキサン環を有するジテルペン類であり，太平洋イチイから単離・同定された。作用機序は，微小管の β -tubulinサブユニットに結合し，重合を安定化させ，脱重合を阻害することで微小管と

TOPICS

SN-38とUDP-グルクロン酸転換酵素

イリノテカンとSN-38の血中動態に著しい個体差が認められることが知られているが，この要因としてSN-38の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転換酵素（UGT）に関連する遺伝子多型が注目されている。なかでも，UGT1A1の2つの遺伝子多型（UGT1A1*6，*28）においては，それぞれのホモ接合体（*6/*6もしくは*28/*28）や*6と*28の複合ヘテロ接合体（*6/*28）を有する症例でSN-38のグルクロン酸抱合能が低下し，代謝が遅延することが報告されている⁹⁹⁾。

tubulinの動的平衡状態を微小管形成に傾け、微小管の安定化・過剰形成を引き起こして細胞分裂を阻害し抗腫瘍効果を発揮する。DTXはヨーロッパイイチイの抽出物からの半合成により得られた抗がん剤であり、作用機序はPTXと同様である⁴³⁾。

2. 薬物動態 (代謝, 排泄)

PTXのヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化および3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8, CYP3A4などの分子種が関与していることが知られている。主要な排泄経路は胆汁である⁴⁴⁾。DTXは、肝臓で代謝され、CYP3A4が関連していることが知られている⁴⁵⁾。

3. 使用上の注意

PTXは難水溶性で溶解剤にCremophor EL (ポリオキシアルキレン (C 24) ヒマシ油脂肪酸エステル)を用いており、この物質に起因すると考えられる過敏反応が問題となる。このため、PTX投与前には、抗ヒスタミン薬やステロイドなどの前処置を行うことが必須とされている⁴³⁾。保険承認用量は210mg/m²で3週間おきの投与方法であるが、胃がんに関しては少量分割投与方法 (80mg/m², day1, 8, 15, 4週ごと) の有効性が報告され汎用されている⁴⁶⁾。

DTXは、過敏症に対する前処置は不要である。保険承認用量は胃がんが60mg/m², 食道がんが70mg/m²となっている⁴⁵⁾。

4. 適応となる疾患

PTX, DTXともに、胃がん, 食道がん, 卵巣がん, 非小細胞肺癌, 乳がんなどに、保険適応がある。

5. 予想される効果 と有害事象

PTXは、胃がん既治療例を対象とした第Ⅱ相試験では奏効率が23%前後であり⁴⁷⁾, イリノテカンとともに切除不能進行再発胃がんの二次治療の候補薬剤として広く汎用されている。2007年から西日本がん研究機構にてフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤併用療法不応進行・再発胃がん患者を対象とした第Ⅲ相試験にて、PTX単剤とイリノテカン単剤の比較が行われており、詳細な解析結果の公表が待ち望まれる。承認時の市販後調査における有害事象は、末梢神経障害 (35%), 関節痛 (21%), 筋肉痛 (16%) および悪心 (19%), 嘔吐 (14%) などの消化器症状であり、その他、脱毛 (28%), 発熱 (11%) などが認められた。臨床検査値異常は白血球数減少 (46%), 好中球数減少 (41%), ヘモグロビン減少 (14%), 血小板数減少 (9%) などの骨髄抑制が主であり、AST (GOT) 上昇 (6%), ALT (GPT) 上昇 (7%) などの肝機能検査値異常, BUN上昇 (3%) などの腎機能検査値異常が認められた。

DTXの食道がんおよび胃がんの国内第Ⅱ相試験での成績からは、それぞれの奏効率が20%⁴⁸⁾, 17%となっている⁴⁹⁾。海外ではDTX + CDDP + 5-FUの併用療法が胃がんの標準治療の一つとされている⁵⁰⁾。使用成績調査における主な有害事象は、食欲不振 (58%), 脱毛 (57%), 全身倦怠感 (50%), 悪心 (49%), 嘔吐 (48%), 白血球減少 (80%), 好中球減少 (74%), ヘモグロビン減少 (47%) などであった⁴⁵⁾。

5. ベバシズマブ (Bevacizumab)

1. 作用機序

ベバシズマブは、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) に

対するキメラ型ヒト化IgG₁モノクローナル抗体である。VEGFと特異的に結合し、VEGFの受容体結合を阻害することにより血管新生シグナルを抑制する。直接的な血管新生阻害作用に加えて、腫瘍組織における血管構築を正常化し、腫瘍内圧を低下させることにより抗がん剤の到達を改善させる可能性も示唆されている⁵¹⁾。

2. 薬物動態 (代謝, 排泄)

薬物動態試験では、ベバシズマブの代謝はコントロールとして用いたモノクローナル抗体製剤 (オマリズマブ) の代謝とほぼ同じであった。この結果は、IgGが代謝を受けがたいということと一致しており、典型的なヒト化IgG₁モノクローナル抗体と同じ代謝プロファイルを示すことが示唆された。ベバシズマブは、主に尿中に排泄され、投与48時間以内にほとんどが排泄される⁵²⁾。

3. 使用上の注意

ベバシズマブはヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、およびヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベートなどを含んでいることから、これら成分による過敏症の既往のある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性がある。投与前に十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する必要がある。infusion reaction (本剤投与8時間以内に発現する発熱、悪寒、発疹、頭痛など) 予防の観点から、投与時間に関しては初回90分、2回目60分、3回目以降30分で投与することが推奨されている⁵³⁾。

4. 適応となる疾患

適応疾患には、結腸・直腸がんがあり、消化器がん以外では扁平上皮がんを除く非小細胞肺癌および乳がんが用いられる。

5. 予想される効果と有害事象

切除不能結腸直腸がんにおいては、初回治療例を対象とした第Ⅲ相試験で、5-FU, LV, イリノテカン併用療法 (IFL療法) にベバシズマブを併用する場合としない場合 (IFL + ベバシズマブ対IFL) との比較が行われた。奏効率はそれぞれ45%, 34%であり、全生存期間の中央値は20.3カ月と15.6カ月と有意な延長を認め、ベバシズマブの上乗せ効果が示された⁵⁴⁾。

オキサリプラチンベースレジメンとの併用に関する比較試験は2007年に報告されている⁵⁵⁾。FOLFOX (5-FU, LV, オキサリプラチン) またはCapeOX (カペシタビン, オキサリプラチン) 療法群675例とFOLFOXまたはCapeOX + ベバシズマブ療法群694例との比較において、生存期間の中央値はそれぞれ19.9カ月, 20.3カ月であり有意差は認めなかった。しかしながら、無増悪生存期間の中央値はそれぞれ8.0カ月, 9.4カ月とベバシズマブの上乗せ効果が認められた。

二次治療の転移性結腸直腸がんに対して行われた試験において、生存期間中央値はFOLFOX群で10.8カ月, FOLFOX + ベバシズマブ (10mg/kg) 群で13.0カ月と、ベバシズマブ併用群で有意に生存期間の延長を認めた⁵⁶⁾。

三次治療に関しては、オキサリプラチン併用療法およびイリノテカン併用療法後の症例を対象とした第Ⅱ相試験にて、奏効率がわずか1%であったため、現時点で推奨できる科学的根拠は乏しいと考えられる⁵⁷⁾。

わが国の大腸癌治療ガイドライン2010年版では、ベバシズマブを併用した化学療法が切除不能・転移性大腸がんでの一次治療または二次治療において推奨されている。

胃がんに関してもベバシズマブ併用の試みが行われている。カペシタビンとCDDP併用療法にベバシズマブの上乗せ効果をみた比較試験が2010年アメリカ臨床腫瘍学会にて報告されたが、残念ながら有用性を示すことはできなかった⁵⁸⁾。

ベバシズマブの市販後の特定使用成績調査では、高血圧13%、出血11.3%、蛋白尿4%、創傷治癒遅延1.2%、消化管穿孔0.9%、動脈血栓塞栓症0.37%、静脈血栓塞栓症1.3%、ショック・アナフィラキシー1%と本剤に特徴的な有害事象が報告されている。ベバシズマブによる血圧上昇の機序は明確ではないが、eNOS活性を増強するVEGFを阻害することにより、血管拡張作用を有する一酸化窒素(NO)産生を抑制するために起こるものと推測されている⁵⁹⁾。また血栓症に関しては、ベバシズマブが、VEGFの有する成熟血管における血管内皮細胞の修復能を抑制するとともに、血管内皮細胞から分泌されるNOとプロスタサイクリン(PGI₂)を介する血小板凝集抑制効果や血管平滑筋細胞の増殖抑制効果を阻害し、血栓形成を引き起こすとされる⁶⁰⁾。

6 セツキシマブ (Cetuximab), パニツムマブ (Panitumumab)

1. 作用機序

セツキシマブおよびパニツムマブは腫瘍細胞膜上に存在する上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)に特異的に結合するモノクローナル抗体であり、リガンドのEGFRへの結合を競合的に阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制する。近年、EGFRを介した細胞内シグナル伝達の一つであるRAS/RAF/MAPK伝達経路に存在する*ras*, *raf*遺伝子の点突然変異が、抗EGFR抗体薬の治療効果や予後に影響するということが明らかになってきた^{61), 62)}。RAS/RAF/MAPK伝達経路は細胞増殖、分化を調節するとされるが、*kras*遺伝子のコドン12やコドン13の部位に点突然変異が起こると、GTPase活性の低下から常に*ras*の変異蛋白はGTPが結合した活性化状態が維持されるため、リガンドのEGFRへの結合を阻害しても恒常的に下流へのシグナル伝達が行われる(図3)。腫瘍組織での*kras*遺伝子変異の検索が可能であり、変異型の症例においては、セツキシマブとパニツムマブの臨床的効果が期待できないと考えられている。また、V600Eの部位に点突然変異が起こるBRAF遺伝子変異は化学療法自体に抵抗性を示し、予後規定因子の一つではないかと考えられている。

2. 薬物動態(代謝, 排泄)

各種動物を用いた薬物動態試験において、単回投与後の平均最高血清中濃度(C_{max})は7.5~75mg/kgの投与量範囲で投与量にほぼ比例して増加した。定常状態の分布容積(V_{ss})は48~76mL/kgでおおむね低かったことから、セツキシマブは主として血管内に分布することが示唆された。AUC_{last}は投与量に依存して増加したが、投与量に比例する以上の増加を示し、セツキシマブのクリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下し、消失相半減期(t_{1/2})は延長した。以上を踏まえ、日本人におけるセツキシマブの安全性および耐容性を主要目的とし、5段階(100~500mg/m²の初回投与後に維持投与量100または250mg/m²を週1回投与)の漸増法が検討された。AUC_{0-∞}値および250mg/m²の用量で週1回反復投与した場合のトラフ濃度から、海外で承認されている用法・用量と同様に400mg/m²の初回投与後に維持投与量250mg/m²を週1回投与することが推奨されている^{63), 64)}。

パニツムマブは異化代謝により代謝され、ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられ

ている。¹²⁵I-標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、血液中の放射活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺で高い放射活性が認められる。240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に排泄される⁶⁵⁾。

3. 使用上の注意

上記の薬物動態よりセツキシマブの投与量は併用化学療法にかかわらず、初回は400mg/m²、2回目以降250mg/m²で毎週投与が推奨されている。一方、パニツムマブは6mg/m²で隔週投与となる。ヒト型IgG₂モノクローナル抗体であるパニツムマブに対し、ヒト/マウスキメラ型IgG₁モノクローナル抗体であるセツキシマブは、infusion reaction (注入反応) が投与患者の約10~20%に生じる。そのため、セツキシマブ投与時には、前投薬として抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイド薬などが使用される。その他に、重大な副作用として間質性肺疾患が起こることがある。

4. 適応となる疾患

治癒切除不能な進行・再発の大腸がんが治療の対象となる。そのうち *kras* 遺伝子野生型に効果があると考えられている。わが国では承認されていないが、欧米では、セツキシマブは頭頸部がん、肺がんの治療に試みられている。

5. 予想される効果と有害事象

EGFR陽性切除不能大腸がん患者に対する一次治療でのセツキシマブのFOLFIRI療法への上乗せをみたCRYSTAL試験⁶⁶⁾、二次治療でのイリノテカン療法への上乗せをみたEPIC試験⁶⁷⁾、BSCとの比較を行ったNCIC-CTG CO.17試験⁶⁸⁾の3つの第Ⅲ相比較試験の報告がある。CRYSTAL試験におけるセツキシマブ+ FOLFIRI群とFOLFIRI単独群の

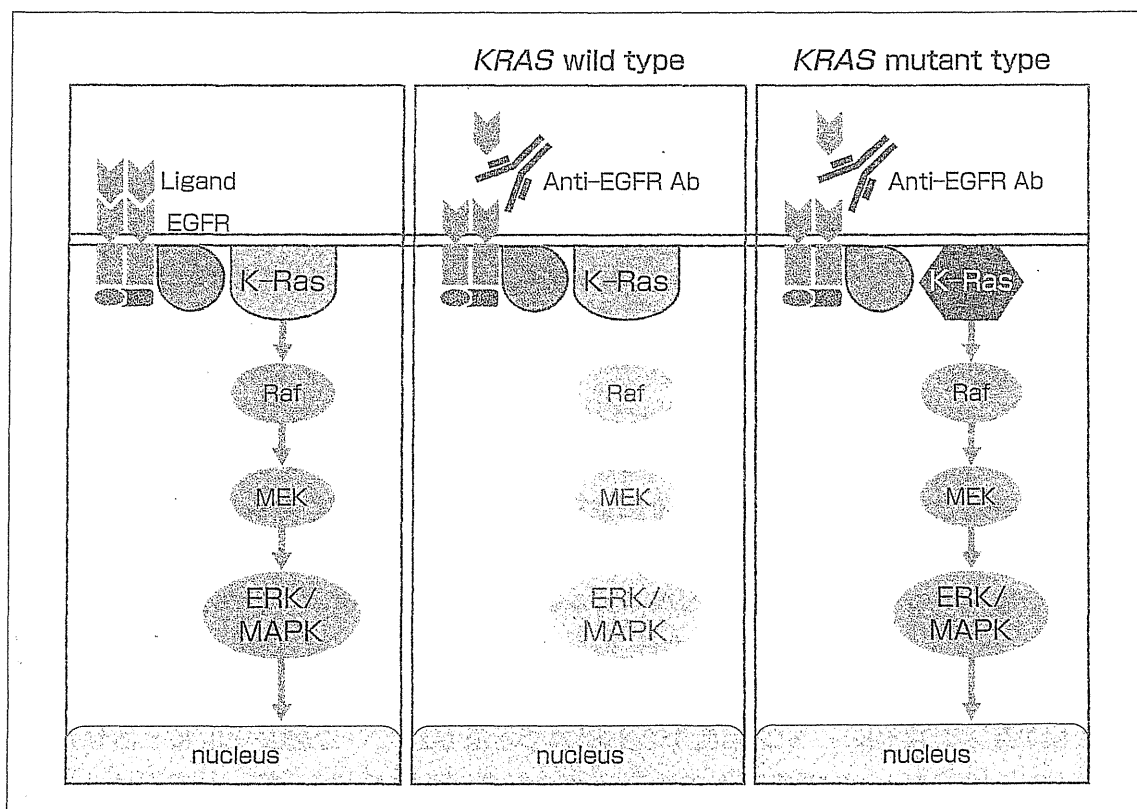


図3 RAS/RAF/MAPK 伝達経路とK-Ras 遺伝子変異

KRAS mutant type の場合には、細胞表面のEGFRを抗体にてブロックしても異常シグナルが核内に伝わる。

比較では、それぞれ奏効率は46.9%対38.7% ($P = 0.004$)、無増悪生存期間の中央値8.9カ月対8.0カ月 ($P = 0.048$)と有意な上乗せを示したが、全生存期間では有意差を認めなかった。EPIC試験でもCRYSTAL試験同様、生存期間において有意差を認めなかったが、のちに*kras*遺伝子変異の有無別に解析を行い、*kras*遺伝子野生型にのみセツキシマブの上乗せ効果を認める結果となった。

イリノテカンが不応となったEGFR陽性切除不能大腸がん患者に対するイリノテカン＋セツキシマブとセツキシマブのランダム化第Ⅱ相試験であるBOND試験⁶⁹⁾で、奏効率が22.9%対10.8%、無増悪生存期間の中央値が4.1カ月対1.5カ月、生存期間の中央値が8.6カ月対6.9カ月とイリノテカンの上乗せが証明された。メカニズムは不明だが、イリノテカンに不応になった場合でも、セツキシマブ併用によって再度イリノテカンに感受性が得られることが示唆されている。

パニツムマブにおいては一次治療でのFOLFOX4療法への上乗せをみたPRIME試験⁷⁰⁾、二次治療でのFOLFIRI療法への上乗せをみた20050181試験⁷¹⁾、BSCとの比較を行った20020408試験⁷²⁾の3つの第Ⅲ相比較試験の報告がある。PRIME試験では、*kras*遺伝子野生型の患者において解析を行っており、パニツムマブ併用療法群とFOLFOX群の比較で奏効率が55.2%対47.7%、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間の中央値が9.6カ月対8.0カ月 ($P = 0.0234$)と有意な上乗せを示した。

両薬剤に共通する留意すべき有害事象として皮膚障害（ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪周囲炎）があげられる。皮膚障害の詳細なメカニズムは明らかでないが、抗EGFR製剤が皮膚のEGFRに結合して角化異常を惹起し、そこから毛包炎を発現すると考えられている⁷³⁾。炎症起因の病態であることからステロイド塗布による治療が行われる。ただし、皮疹は経時的に自然軽快する場合もある。その他の有害事象として、infusion reaction、間質性肺疾患、下痢、口内炎、悪心、食欲不振、疲労、低Mg血症などが認められている。重症化する場合もあるので、使用にあたっては適宜有害事象の評価、対症療法を行い、症状、重症度に応じて減量、休薬または中止を検討する。

7 ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)

1. 作用機序

ソラフェニブは腫瘍細胞、血管内皮細胞などにおける複数のシグナル伝達経路を阻害する経口マルチキナーゼ阻害薬である。腫瘍細胞において、MAPキナーゼ経路を構成するCRAF, BRAFのセリン・スレオニンキナーゼ活性の阻害、また、受容体型チロシンキナーゼであるFms様チロシンキナーゼ-3受容体 (FLT-3) や幹細胞因子受容体 (c-KIT) なども阻害する。加えて、腫瘍血管新生に関わる血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体および血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害する⁷⁴⁾⁻⁷⁶⁾。

2. 薬物動態 (代謝, 排泄)

ソラフェニブはヒトでは主としてCYP3A4により代謝され、胆汁、糞便を介して排泄されるが、一部はUGT1A9により代謝され、尿中に排泄される⁷⁷⁾。

3. 使用上の注意

ソラフェニブを1回400mg、1日2回経口投与する。高脂肪食 (900~1,000kcal) を摂取した場合にソラフェニブのAUCが減少することから、食事の1時間前から食後2時間までの時間は避けて服用するのが望ましい⁷⁸⁾。投与後においては、適宜有害事象の評価を

行い、症状、重症度に応じて1段階減量（1回400mgを1日1回経口投与）、2段階減量（1回400mgを隔日経口投与）、休薬または中止を検討する。

4. 適応となる疾患

進行性肝細胞がん患者のうち、全身状態が良好（Child-Pugh分類AもしくはB、performance status [PS] が0-2）で、切除または局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法など）が不応もしくは不能となった症例が適応になる。消化管疾患以外では、腎細胞がんの治療に用いられている。

5. 予想される効果と有害事象

Llovetらは全身化学療法による治療歴のない進行性肝細胞がんに対するソラフェニブ投与の安全性と抗腫瘍効果について、プラセボ投与群との無作為化第Ⅲ相比較試験を行った⁷⁹⁾。ソラフェニブ群は1回400mgを1日2回経口投与、プラセボ群ではプラセボを1日2回投与とし、画像診断上の病勢進行、臨床症状悪化、死亡もしくは有害事象または他の理由による試験中止に至るまで継続された。全602人（ソラフェニブ投与群299例、プラセボ投与群303例）の進行性肝細胞がん患者が登録され、主要評価項目である全生存期間はソラフェニブ投与群で中央値10.7カ月、プラセボ群7.9カ月であり（ハザード比0.69（95%信頼区間：0.55-0.87）、 $P < 0.001$ ）、ソラフェニブ投与は全身化学療法による治療歴のない進行性肝細胞がん患者に対する有意な臨床的有用性を示した。安全性の検討ではソラフェニブ投与群297例中236例（80%）に有害事象を認め、このうち重篤な有害事象（CTCAE grade3以上）を107例（36%）に認めた。主な有害事象の発現率は下痢39%、疲労22%、手足症候群21%、発疹16%、食欲不振14%、悪心11%であった。また、わが国で施行された第Ⅰ相試験では上記に加え、リパーゼ上昇59%、アミラーゼ上昇11%、高血圧28%、AST上昇10%が認められている⁸⁰⁾。本薬剤においては、少ないながらも重大な有害事象として皮膚障害、高血圧クリーゼ、可逆性後白質脳症、消化管穿孔、出血、心筋梗塞、心不全、肝機能障害、膵炎、間質性肺炎、骨髄抑制など重篤化すれば生命を脅かす病態が報告されており、使用に当たっては慎重な患者選択と経過観察が必要となる。

8 イマチニブメチル酸塩 (Imatinib Mesilate)

1. 作用機序

イマチニブは、分子量589.71のフェニルアミノピリミジン化合物のABL選択的チロシンキナーゼ阻害薬である。慢性骨髄性白血病（CML）において、9番の染色体に存在する*abl*遺伝子と22番染色体にある*bcr*遺伝子が融合し、新たに*bcr-abl*融合のがん蛋白が形成されることが知られている。第Ⅰ相試験においてインターフェロン抵抗性のCMLのうち*bcr-abl*融合遺伝子を有する患者において完全寛解をもたらすことが報告された⁸¹⁾⁻⁸³⁾。また、イマチニブは、Bcr-Ablだけでなく、KIT、PDGFR α も阻害する。CMLで活性が亢進しているBcr-Ablチロシンキナーゼ活性を阻害するほぼ同等の濃度でKITチロシンキナーゼ活性も阻害し、*c-kit*遺伝子が機能獲得性突然変異を起こし、KITチロシンキナーゼ活性が亢進している消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor；GIST）に対して抗腫瘍効果があることがわかった⁸⁴⁾。KITやPDGFR α に変異をもたないGISTは、イマチニブ不応性であることが多い。また、最近では、*c-kit*エクソン11や9に変異がある症例ではイマチニブの臨床効果が高く、逆にエクソン17の変異に対しては臨床効果が得

られにくいことがわかってきた^{85), 86)}。

2. 薬物動態（代謝，排泄）

イマチニブは主として肝臓でN-脱メチル化される。カプセル剤400mgを健康成人に単回経口投与したときの生物学的利用率は，空腹時投与で98.3%であった。CML患者に400mgを1日1回反復経口投与し，定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合，空腹時服用と比較して C_{max} および AUC_{0-24} は減少したが，それぞれ11%および7%の低下であった。N-脱メチル体は，*in vitro*試験において，c-Abl, PDGF受容体およびKITチロシンキナーゼ活性を，未変化体とほぼ同程度に阻害する。日本人CML患者に投与した場合のN-脱メチル体のAUC値は未変化体の15~23%であった。また，カプセル剤200mg, 400mgおよび600mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率（投与後24時間）は4.3~7.9%であった。

3. 使用上の注意

KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合，通常，成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお，年齢・症状により適宜減量する。イマチニブ継続投与では可能なかぎり400mg/日を維持する。腫瘍縮小効果が認められた症例においてイマチニブを中止すると，再増悪することが報告されている。欧米では，800mg/日への増量にて無増悪生存期間が延長することも報告されている。現時点では，イマチニブ増量（600mg/日，800mg/日）は国内未承認のため自由診療となる。本剤使用中に好中球減少（好中球数 $<1,000/mm^3$ を目安），血小板減少（血小板数 $<50,000/mm^3$ を目安）が認められた場合は投与量を調節するか，または休薬する。

4. 適応となる疾患

イマチニブの適応疾患は，KIT (CD117) 陽性GISTおよびCMLである。GISTガイドライン上では，切除不能および再発症例に対してイマチニブが使用される。また最近，2つのイマチニブによる術後補助療法の結果が発表されたのを機に，イマチニブによる術後補助化学療法は標準治療と考えられるようになった。

5. 予想される効果と有害事象

KIT陽性の切除不能・再発性消化管間質腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験において，147例の患者が400mg/day投与群と600mg/day投与群とに無作為化割付けされ，治療効果と有害事象について検討された。治療効果は400mgと600mgとの間に有意な差を認めなかった。Partial Responseが79例（54%），Stable Diseaseが41例（28%），Progressive Diseaseが20例（14%）にみられた。有害事象の発生頻度に関しても400mgと600mgで有意な差を認めなかった。

国内臨床試験における切除不能または転移性のKIT陽性GIST患者74例全例に認められた有害事象は，嘔気48例（65%），下痢40例（54%），顔面浮腫36例（49%），眼瞼浮腫28例（38%），皮膚炎28例（38%），下肢浮腫26例（35%），嘔吐25例（34%），倦怠感19例（26%），食欲不振17例（23%），浮腫16例（22%），好中球減少症15例（20%）などであった。また，臨床検査値異常は74例全例に認められた。主なものは血液検査としてリンパ球数減少57例（77%），好中球数減少48例（65%），白血球数減少41例（55%），ヘモグロビン減少39例（52%），血小板数減少21例（28%），生化学検査として血中リン減少68例（92%），血中アルブミン減少28例（38%），AST (GOT) 増加28例（38%），ALT (GPT) 増加27例（37%），血中カリウム減少24例（32%）などであった。

9 スニチニブリンゴ酸塩 (Sunitinib Malate)

1. 作用機序

スニチニブは血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α , PDGFR- β), 幹細胞因子受容体 (KIT) などを標的にし, これら受容体の下流にある PI3K, mTOR, MAPK, PKC などへのシグナル伝達を阻害する⁸⁷⁾⁻⁸⁹⁾。このような細胞内シグナル伝達阻害による直接効果だけでなく, VEGFR を介した新生腫瘍血管阻害による間接的な作用もスニチニブの臨床効果として現れると考えられている。その効果は, 動物実験により用量依存性かつ時間依存性であると考えられている。

2. 薬物動態 (代謝, 排泄)

スニチニブは, *in vitro* の試験において, 主に CYP3A4 によって N-脱エチル体に代謝され, N-脱エチル体も主に CYP3A4 により代謝されることが示唆されている。日本人 GIST 患者に本剤 25mg および 50mg を反復投与したとき, N-脱エチル体の AUC₀₋₂₄ 値はスニチニブの 48.5% であった。外国人健康成人男性 6 例に [¹⁴C]-標識スニチニブ 50mg を単回経口投与したとき, 投与後 21 日目までに投与放射能の 61% が糞中, 16% が尿中に排泄された。また, 血漿, 尿および糞中にスニチニブおよび N-脱エチル体が主な成分として検出された⁹⁰⁾。

3. 使用方法 (使用例) と使用上の注意

通常, 成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し, その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量する。血液毒性, 非血液毒性を考慮し, 本剤の休薬, 減量または中止を考慮する。減量して投与を継続する場合には, 副作用の症状, 重症度などに応じて, 12.5mg (1 減量レベル) ずつ減量する⁹²⁾。

4. 適応となる疾患

スニチニブの適応疾患は, イマチニブ抵抗性の GIST と根治切除不能または転移性の腎細胞がんである⁹¹⁾⁻⁹³⁾。

5. 予想される効果と有害事象

イマチニブの治療に抵抗性または不耐容の GIST 患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験にて, 本剤 50mg/日 を 4 週間連日投与 2 週間休薬スケジュール (4/2 スケジュール) で投与した結果, スニチニブ群 207 例, プラセボ群 105 例における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で 27.3 週, プラセボ群で 6.4 週であった (ハザード比 0.33; $p < 0.0001$ ⁸⁹⁾。承認申請時までの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において, イマチニブの治療歴を有する GIST 患者 (30 例) を対象として, 本剤 50mg/日 を 4/2 スケジュールで投与した結果, 4 例 (13.3%) が部分奏効, 8 例 (26.7%) が 4 コース (22 週) 以上持続する病状安定化を認め, これをあわせたクリニカルベネフィット率は 40.0% であった^{90), 93), 94)}。

承認時までの調査の集計では, 国内臨床試験において, 本剤を投与された 81 例全例において有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められた^{90), 93)}。主な副作用は, 血小板減少 74 例 (91%), 白血球減少 69 例 (85%), 皮膚変色 67 例 (83%), 好中球減少 67 例 (83%), 手足症候群 53 例 (65%), 食欲不振 52 例 (64%), 肝機能異常 [AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, γ -GTP 増加] 51 例 (63%), 疲労 50 例 (62%), リンパ球数減少 50 例 (62%)

などであった。頻度は異なるが、他のVEGF-VEGFRシグナル阻害薬と同様に、高血圧(49%)、鼻出血(20%)、皮下出血(12%)、口腔内出血(5%)、性器出血(3%)、喀血(3%)、結膜出血(1%)、腫瘍出血(1%)、消化管出血(5%)、肺塞栓症(1%)、深部静脈血栓症(0.5%)、消化管穿孔(0.2%)の報告もみられた。また、心不全(4%)、QT間隔延長(4%)、心室性不整脈(torsade de pointesを含む)(0.1%)も報告されており、致死的な転帰をたどる症例もあった^{95), 96)}。

10 オクトレオチド酢酸塩 (Octreotide Acetate)

1. 作用機序

ソマトスタチンは下垂体からの成長ホルモン分泌を抑制する視床下部因子として発見されたが、その後ソマトスタチンとその受容体(SSTR)は全身に広く存在していることが解明された。ソマトスタチンは、消化管領域において種々のホルモン分泌抑制や消化管運動抑制などの多彩な生理作用を発現する。ソマトスタチンは半減期が極めて短く臨床応用が困難であったため、長い半減期を有するソマトスタチンアナログとして開発された薬剤がオクトレオチドである。オクトレオチドは、SSTR(なかでもSSTR2との親和性が高い)に結合することでホルモン分泌抑制作用や腫瘍安定化作用を示す。

2. 薬物動態(代謝・排泄)

オクトレオチドは一般に皮下投与がなされるが、投与後1時間までに最高濃度に達し、半減期は約1.8時間とされる。健康成人に単回静脈内投与がなされた検討では、血漿蛋白結合率は約65%で血球にはほとんど結合しない。また、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率は約32%とされる⁹⁷⁾。

3. 使用上の注意

消化管ホルモン産生腫瘍(内分泌腫瘍)に対しては、オクトレオチド100 μ g/日または150 μ g/日を2~3回に分けて皮下投与する。効果が不十分な場合、300 μ g/日まで漸増可能である。また、血中濃度が有効域で安定すると考えられる2週間を経過したのちは、オクトレオチド徐放製剤へ切り替えることも可能である。徐放製剤への変更の際には、症状や効果に応じて10~30mgを4週ごとに臀部筋肉内に投与する。

TOPICS

胃がんとトラスツズマブ

HER2蛋白は正常細胞において細胞の増殖、分化などの調節に関与している。HER2遺伝子の増幅や遺伝子変異により、細胞の増殖・分化の制御不能となり、細胞は悪性化する。トラスツズマブは、体の免疫能を活性化するとともに、上皮成長因子受容体に類似した構造をもつHER2を抑制する薬剤である。トラスツズマブは早期ならびに進行性(転移性)いずれのHER2陽性乳がんの治療においても、高い有効性を立証してきた。近年、胃がんにおける標準治療の一つであるシスプラチン(CDDP)に5-FUを併用する化学療法にトラスツズマブを加えることによりHER2陽性患者では生存期間を延長する報告がなされた¹⁰⁰⁾。HER2の過剰発現を認める約20%の胃がん症例に対しての治療効果が期待されている。