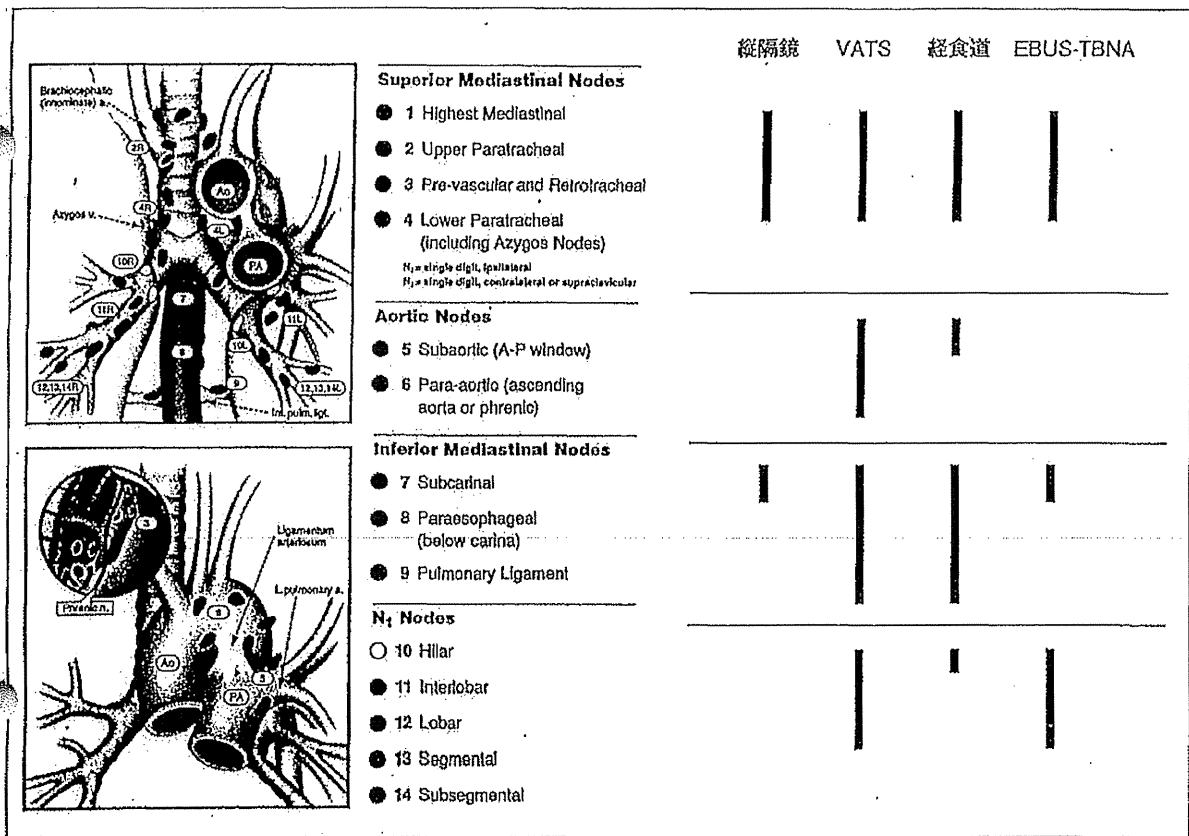


図2 経気管支針穿刺 (TBNA) の新旧比較



(Mountain CF, et al: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111; 1718-23, 1997. より引用)

図3 リンパ節への到達性能

手技も修練を要することから、わが国ではあまり普及しなかった。その点、EBUSは超音波画像で血管やリンパ節が明瞭に判別できるため、確実にリンパ節を穿刺し、良好な検体を得ることが容易である(図2)。

またEBUS-TBNAは、従来縦隔リンパ節生検のゴールド・スタ

ンダードとされ、広く欧米で行われた縦隔鏡に比べ、穿刺可能なリンパ節はほぼ同等な領域をカバーし、さらに#10、#11など肺門部リンパ節腫大も穿刺可能である(図3)。

また、経食道的に内視鏡下に縦隔リンパ節の穿刺を行う方法は、縦隔リンパ節診断に有用で、とく

にEBUS-TBNAと経食道的なアプローチを組み合わせると診断率(感度)が93%と向上することが示されている<sup>3)</sup>。最近では、超音波気管支鏡によるEBUS-TBNAに引き続いて、そのまま食道にEBUSを挿入して縦隔リンパ節穿刺を行う方法が行われるようになってきている<sup>4)5)</sup>。この方法を行え

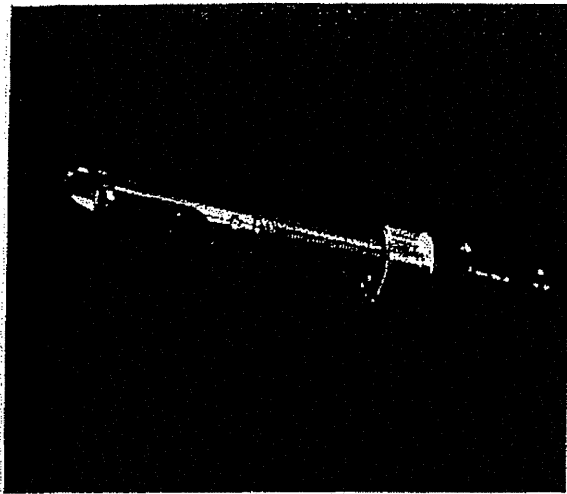


図4 気管支鏡とラジアル型超音波プローブ



図5 超音波プローブが腫瘍の中にある像 (within tumor)

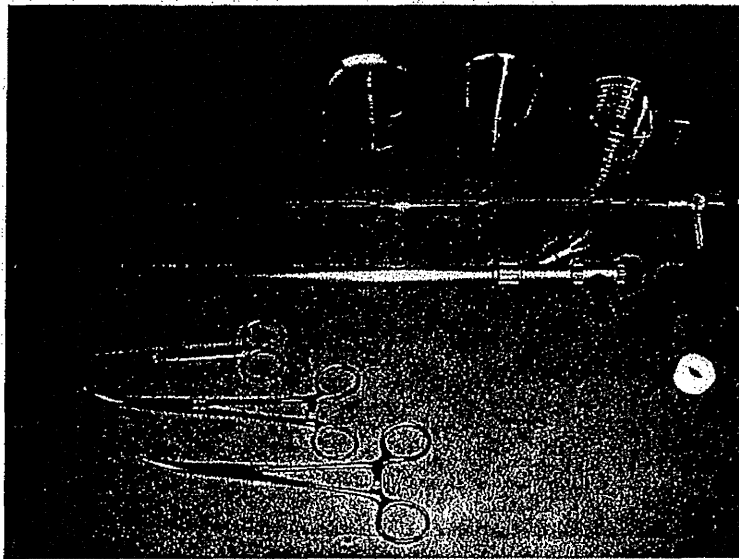


図6 硬性気管支鏡

ば、一度の検査で縦隔・肺門リンパ節腫大の評価が可能であり、図3でみるように、検索可能なリンパ節の領域は、縦隔鏡よりはるかに広範囲であり、#5、#6を除けば、ビデオ補助胸腔鏡手術 (VATS) に匹敵する。

肺野の原発巣から組織を得る場合は、非小細胞肺癌と同様に、通常の気管支鏡を用いて鉗子で生検を行う。このような場合、ラジアル型の超音波プローブ (図4) を用いて、気管支鏡が正しく腫瘍に

到達しているかどうかを確かめる方法が利用できるようになり、診断精度 (感度) が高くなった。生検に先立ち、超音波プローブが腫瘍の中に確実にあることが確かめられる場合 (within tumor)、肺癌の診断率は80～85%を得ることができる (図5)。最近ではさらに、細い気管支鏡と超音波プローブ、ガイドシースなどを用いて、末梢病変へのアプローチが試みられており<sup>67)</sup>、診断精度が向上している。

### 小細胞肺癌治療と 硬性気管支鏡

小細胞肺癌は、抗腫瘍薬に対する反応性が高く、奏効率は70%に及ぶが、一方、進行・再発も速く、局所再発のほか、中枢神経系を中心とする遠隔転移による再発も多い。そのため、2年生存率は進展型で10～20%程度である。

小細胞肺癌の治療の過程で気管支鏡を行うことはまれであるが、リンパ節腫大や、直接浸潤により

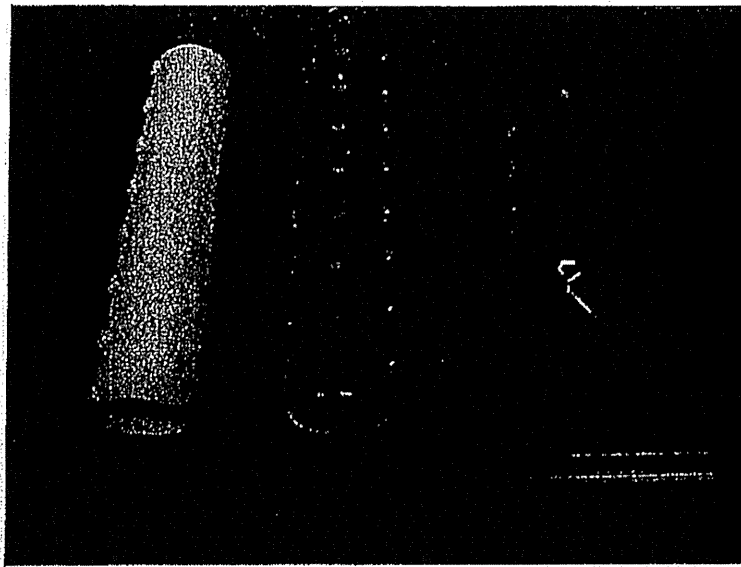
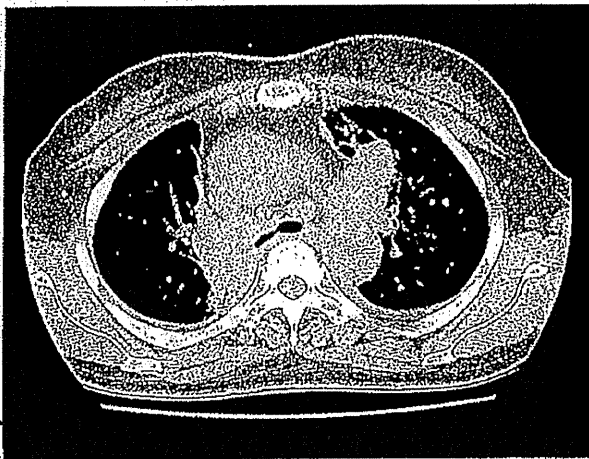
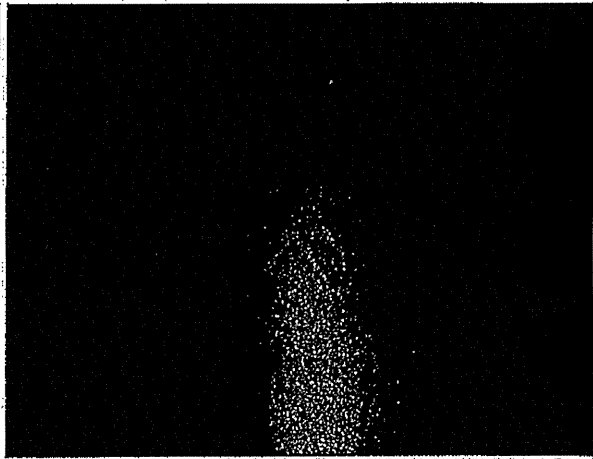


図7 シリコンステント (直型, Y型)



a: 小細胞肺癌による気道狭窄



b: Y型シリコンステント留置後

図8 ステント留置術

気管分岐部周囲の狭窄が起こることがあり、放射線・化学療法によってもその進行が抑えられない場合がある。進行期の肺癌の症状として、呼吸困難、息切れ、喘鳴、さらには起坐呼吸、低酸素血症をきたして患者の苦痛は急速に悪化する。そうした場合の対処法として、中枢の気管・気管支にステントを留置して、気道を確保する方法がある。たとえ予後が短い場合でも、緩和治療として呼吸困難を除去できる手段であり、可能であれば、

全身麻酔下に、硬性気管支鏡 (図6) を用いて速やかに処置を行うとよい。ステントには、金属ステントと、シリコンステントがあるが、分岐部が巻き込まれての狭窄の場合、Y型のシリコンステント (図7) でなければ症状の緩和は得られない。図8a, bは、53歳女性の小細胞肺癌で、化学放射線療法後に気道再発し、呼吸困難が強く、直ちにY型シリコンステントを留置し、呼吸状態が改善して帰ることができた。

小細胞肺癌は、2次治療、3次治療でもよく反応するので、一時的にステントで呼吸状態を改善することで、次に積極的な治療に安全に移行することも可能である。

●文献

- 1) Karnauchow PN, et al: "Cell-block" technique for fine needle aspiration biopsy, J Clin Pathol 35: 688, 1982.
- 2) Rivera MP, et al: Initial diagnosis of lung cancer: ACCP

- evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132 : 131S ~ 48S, 2007.
- 3) Wallace MB, et al : Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA 299 : 540~6, 2008.
  - 4) Hwangbo B, et al : Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. Chest 138 : 795~802, 2010.
  - 5) Herth FJ, et al : Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. Chest 138 : 790~4, 2010.
  - 6) Kurimoto N, et al : Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. Chest 126 : 959~65, 2004.
  - 7) Oki M, et al : Randomized study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy : Thin bronchoscopic method versus guide sheath method. J Thorac Oncol 7 : 535~41, 2012.

<http://clinicalpath.jp/>

# ClinicalPath.jp

クリニカルパス

本誌付録「肺癌治療法」における  
クリニカルパスの有用性を  
お示すと共に  
各施設で実際活用されている  
パスの書式および活用のポイントを  
提供しています。

クリニカルパス用  
素材ダウンロード  
サービス(無料)

大鵬薬品工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町1-27  
<http://www.taiho.co.jp/>

Anti-cancer drugs and  
Pharmacology

# 抗がん薬の 臨床薬理

東京慈恵会医科大学内科学講座  
腫瘍・血液内科教授

相羽恵介 編

南山堂

## 2

## Irinotecan の副作用

Irinotecan (CPT-11) は、大腸がんや肺がんなどで使用されている。その副作用は、活性型の SN-38 が体内に多く存在することで増加する。CPT-11 の代謝には酵素やトランスポーターが関与し、遺伝子多型が報告されている。また、UGT1A1 の遺伝子多型と副作用との関連が指摘されている。

UGT1A1\*6 と UGT1A1\*28 のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体では、薬物代謝の遅延によって SN-38/SN-38G の AUC 比が増加すること、好中球減少や下痢の副作用の増加を認めることが報告されている。これらの多型はキットによる測定が可能となり、その他の遺伝子多型についても研究が行われている。

Irinotecan (CPT-11) は、camptothecin 誘導体の 1 つで、I 型トポイソメラーゼ阻害薬に分類される薬剤である。Camptothecin は、中国原産の植物である喜樹 (*Camptotheca acuminata*) から抽出された植物アルカロイドで高い抗腫瘍活性が認められたが、強い骨髄抑制などの副作用がみられたため、開発が断念された。その後、CPT-11 はヤクルト本社で camptothecin の活性を高め毒性を軽減した水溶性誘導体として合成された。

わが国では、大腸がん(手術不能または再発)、肺がん(小細胞がん/非小細胞がん)、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん(手術不能または再発)、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)で保険適応となっている。

### 1 Irinotecan の薬理作用

血中に投与された CPT-11 は、carboxylesterase (CES) により活性誘導体である 7-ethyl-10-hydroxycamptotecin (SN-38) へ代謝される。がん細胞へ取り込まれた SN-38 は、トポイソメラーゼ I (top I) を阻害する。top I は、細胞分裂に不可欠なものである。通常ねじれて存在している DNA はそのままでは複製・転写することはできない。top I は DNA 単鎖を切断し、ねじれを戻したのちに再結合する。これにより DNA は複製などを行うことができるようになる。top I 阻害薬は、DNA および top I と結合し安定な複合体を形成するため、DNA はねじれを戻すことができなくなり、DNA の複製または転写を阻害され DNA 合成阻害を起こすことにより、細胞増殖抑制すなわち抗腫瘍効果を発揮する(図 I-8 (2)-1)。

### 2 Irinotecan の薬物動態および関与する因子

CPT-11 は、前述のように CES により活性型の SN-38 へと代謝される。

SN-38 は、肝細胞で uridine diphosphate glycosyltransferase (UGT) (主に family1, polypeptide A1 (UGT1A1)) によってグルクロン酸抱合、不活化され 10-O-glucuronyle-SN-38 (SN-38G) となる。SN-38G は水溶性の物質で、肝細胞から胆汁を介して小腸へと排泄され、糞便となり体外へ排出される。SN-38G の肝細胞への取り込みおよび肝細胞からの排泄には、多数のトランスポーターが関与している。腸管中の SN-38G は刷子縁に存在する腸内細菌のもつ  $\beta$ -glucuronidase によって脱抱合され、再び SN-38 となることがある。その一部は腸肝循環を介して、体循環へと吸収される。

また CPT-11 は、シトクロム P450 のサブファミリー IIIA polypeptide 4 または 5 (CYP3A4, CYP3A5) によって 7-ethyl-10- (4-N- [5-aminopentanoic acid] -1-piperidino) -carbonyloxycamptotecin (APC) と 7-ethyl-10- (4-amino-1-piperidino) -carbonyloxycamptotecin (NPC) へと代謝される。これらの APC と NPC には抗腫瘍活性はない。NPC は、CES により SN-38 へ代謝されることもある(図 I-8 (2)-2)。

### 3 遺伝子多型と irinotecan の副作用

#### ● Carboxylesterase (CES)

CES1 および CES2 については遺伝子多型が報告されている。CES1 は、CPT-11 の薬物動態への影響はまだ研究の途上にある。CES2 は、日本人でも遺伝子多型の報告があり、そのうち CES\*5 (1A > T, Met1 Leu) で多型のない場合より 12% の酵素の発現低下が

CES : ca  
SN-38 : 7  
CYP3A4  
APC : 7-  
NPC : 7-  
ABCBI :  
ABCC2 :

報告さ  
Trp) ま  
中濃度  
におい  
(CPT-1  
ている)  
11 の代

● Uri  
(UC  
- UGT  
解毒作  
ミリー  
められ

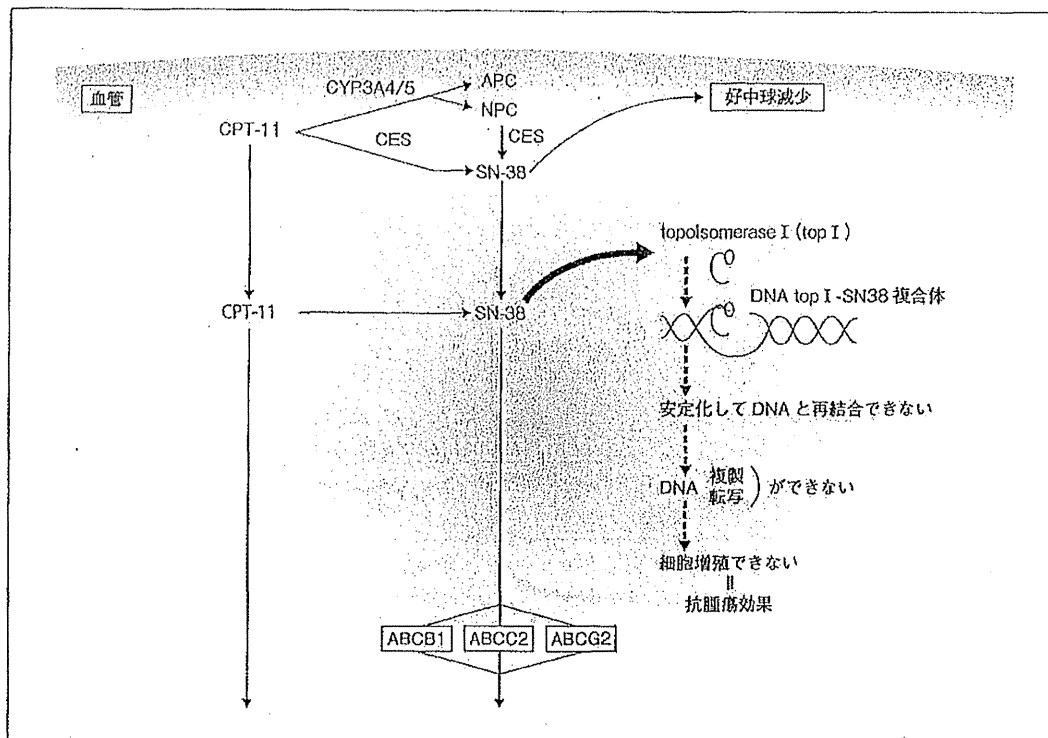


図 I-8(2)-1 CPT-11 の薬理作用

CES : carboxylesterase

SN-38 : 7-ethyl-10-hydroxycamptotecin

CYP3A4/5 : cytochromeP450 subfamily IIIA polypeptide 4 または 5

APC : 7-ethyl-10-(4-N-[5-aminopentanoic acid]-1-piperidino)-carboxyloxy-camptotecin

NPC : 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino)-carboxyloxy-camptotecin

ABCB1 : ABC transporter subfamily B member 1

ABCC2 : ABC transporter subfamily C member 2, ABCG2 : ABC transporter subfamily G member 2

報告されている。また、CES\*2 (100C > T, Arg 34 Trp) または CES\*5 をヘテロ接合体でもった場合、血中濃度-時間曲線下面積 area under the curve (AUC) において SN-38 と SN-38G 対 irinotecan が低下する (CPT-11 から SN-38 と SN-38G への代謝効率が低下している) という報告がある。他の多型については CPT-11 の代謝や副作用との関連は認められなかった<sup>1)</sup>。

### ● Uridine diphosphate glycosyltransferase (UGT)

UGT により触媒されるグルクロン酸抱合は、物質の解毒作用の一つである。UGT は、哺乳類では4つのファミリーが報告されている。UGT はさまざまな臓器に認められるが、UGT1 は主に肝臓・消化管に多く分布し

ている。UGT1A は第2染色体上(2Q37)に coding されており、9 の分子種が機能していることが示されている。UGT1A は種ごとに固有のプロモーター領域とエクソン1と共通のエクソン2~5 とから構成されており、固有のプロモーターにより発現が調節されている (図 I-8(2)-3)。CPT-11 の代謝には、UGT1A1 のほか UGT1A7, UGT1A9 の関与が報告されている<sup>2,3)</sup>。

UGT には多数の遺伝子多型が報告されており、それぞれの酵素活性についての研究が進められている (表 I-8(2)-1)。

### ● UGT1A1

UGT1A1\*28 は、プロモーター領域にある (TA) の繰り返し配列の変異 (通常6回であるものが7回となる) で、蛋白合成が低下し、酵素活性が減少する (ホ





表 I-8(2)-1 UGT1A1 の遺伝子多型

遺伝子座	遺伝子多型	UGT1A エクソン	アミノ酸	活性
UGT1A1 *6	211 (G > A)	エクソン 1	G71R	reduced
UGT1A1 *7	1456 (T > G)	エクソン 5	Y486D	reduced
UGT1A1 *27	686 (C > A)	エクソン 1	P229Q	reduced
UGT1A1 *28	A (TA) <sub>n</sub> TAA to A (TA) <sub>n</sub> TAA	プロモーター (5'hear gene)		reduced
UGT1A1 *36	A (TA) <sub>n</sub> TAA to A (TA) <sub>n</sub> TAA	プロモーター (5'hear gene)		increased
UGT1A1 *37	A (TA) <sub>n</sub> TAA to A (TA) <sub>n</sub> TAA	プロモーター (5'hear gene)		reduced
UGT1A1 *29	1099 (C > G)	エクソン 4	R367G	reduced
UGT1A1 *60	-3279 (T > G)	イントロン		
UGT1A1 *93	-3156 (G > A)	イントロン		
UGT1A7 *2	387 (T > G) /391 (G > A) /392 (G > A)	エクソン 1	N129K/R131K	
UGT1A7 *3	387 (T > G) /391 (G > A) /392 (G > A) /622 (T > G)	エクソン 1	N129K/R131K/W208R	
UGT1A7 *4	622 (T > C)	エクソン 1	W208R	
UGT1A9 *1b	-188 (dT) 9 > 10	イントロン		

また、UGT1A1 \*6 は Crigler-Najjar syndrome type II で発見された遺伝子多型と同様にグルクロン酸抱合能の低下が認められる<sup>7-9)</sup>。

UGT1A1 \*6, UGT1A1 \*28 のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体が認められた場合には、薬物代謝の遅延によって SN-38/SN-38G の AUC 比が増加することが報告されている<sup>10)</sup>。併せて好中球減少・下痢の副作用の増加を認め<sup>11)</sup>、とくに好中球減少の頻度は 80% と報告されている<sup>10)</sup>。また、これらの多型の頻度は人種差がある。UGT1A1 \*28 は欧米人で多く、日本人などの東アジア人では 1/3 以下である。しかし、UGT1A1 \*6 は欧米人では認められない。東アジア人の間でも地域などで差がある。

このほかの多型でもグルクロン酸抱合能の低下が認められている。UGT1A1 \*60 は、DNA からの翻訳が低下し、血清ビリルビン値の上昇に関与する<sup>12)</sup>。UGT1A1 \*27 と UGT1A1 \*7 でも同様に抱合能の低下が報告されている<sup>13)</sup>。

臨床上的な遺伝子多型の有無の重要性は、遺伝子多型による副作用の程度、頻度や他の多型との関係性に関係している。UGT1A1 \*60 は、UGT1A1 \*93 と UGT1A1 \*28 と密接な連鎖を報告されている<sup>14)</sup>。UGT1A1 \*27 は、完全に UGT1A1 \*28 との連鎖を認め、UGT1A1 \*6 と UGT1A1 \*28 は互いに独立していると報告された<sup>9)</sup>。現在、UGT1A1 \*28 および UGT1A1 \*6 については invader 法による測定が保険適応となっている。

#### ● UGT1A7, UGT1A9

UGT1A7 \*3 と UGT1A7 \*4 について、基礎的な研究

でそれぞれグルクロン酸抱合能が 41%、28% とする報告がある<sup>15)</sup>が、CPT-11 の毒性にどの程度関与しているかの一致した報告はない<sup>16,17)</sup>。

UGT1A9 の遺伝子多型でも、グルクロン酸抱合能の低下が報告されている。UGT1A7, UGT1A9 の遺伝子多型は、UGT1A1 \*6 との関連が指摘されている<sup>2,3)</sup>。

#### ● CYP3A4

CYP3A4 の阻害作用のある薬剤を併用した場合には、CPT-11 から APC への代謝が抑制されるため、結果として SN-38 の AUC が増加する<sup>18)</sup>。一方、CYP3A4 誘導作用のある薬剤を併用した場合には、SN-38 の AUC が低下し骨髄抑制も減少したと報告されており<sup>19-21)</sup>、CYP3A4 の機能と CPT-11 のクリアランスには関係があると報告されている。

CYP3A4 と CYP3A5 の遺伝子多型は多数報告されているが、臨床的に CPT-11 の副作用に関係しているという報告はない。

#### ● トランスポーター

肝細胞への取り込みや排出に関わるトランスポーターについても、多数の遺伝子多型とその機能低下が報告されている。

Organic anion-transporting polypeptide family member 1B1 (OATP1B1) は、肝細胞の血管側の細胞膜に発現している有機アニオントランスポーターで、SN-38 の肝細胞への取り込みに関与している。その遺

CPT-11  
な研  
連が

伝子 *SLOC1B1* にも遺伝子多型が報告されている。そのなかで *SLCO1B1* \*15 (388A > G, 521T > C) は、SN-38の肝細胞への取り込みの低下が報告されており、とくに、*UGT1A1* \*28 および *UGT1A1* \*6 と *SLCO1B1* \*15 がともに存在した場合、SN-38が過剰に蓄積し、CPT-11の重篤な副作用をもたらすことが報告されている<sup>22)</sup>。

ATP-binding cassette (ABC) transporter は、細胞膜に発現し、種々の物質を基質として取り込みや排泄を行うものである。このなかでも ABC transporter subfamily B member 1 (ABCB1, P glycoprotein, multidrug resistance 1 (MDR1)), ABC transporter subfamily C member 1 (ABCC1, multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)), ABC transporter subfamily C member 2 (ABCC2, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)), ABC transporter subfamily G member 2 (ABCG2, Breast cancer resistance protein 1 (BCRP)) などが関与している。これらは主に肝細胞からの排泄に関与している。

*ABCB1* で 1236C > T の多型を認めた場合、統計学的に優位ではなかったが SN38-G の AUC が低下する傾向が認められた<sup>20)</sup>。

#### 4 Irinotecan の副作用

主な副作用を表 I-8 (2)-2 に示す。

##### ● 下痢

下痢には早期性(投与 24 時間以内)と遅発性がある。下痢の機序としては、浸透圧性・分泌性・コリン作動性・粘膜傷害性があるとされている。CPT-11 の副作用では、コリン作動性と粘膜傷害性が主な機序である。

早期性はコリン作動性であり、抗コリン薬での治療を考慮する。量や回数が多くなく他の重篤な症状がない場合には、脱水に注意しつつ経過観察でもよい。

遅発性の下痢は投与から 24 時間後～2 週間程度の間起き、抗がん薬やその代謝物が腸管粘膜上皮の絨毛を委縮・脱落させることで発現する。腸内細菌叢の変化も関係する。CPT-11 は不活性型の SN-38G となって胆汁を介して排泄されるが、ごく一部は SN-38 の形で排泄されると考えられている。また、腸管内で SN-38G から脱抱合された SN-38 になるものもある。これらの SN-38 により粘膜傷害が起これ、下痢の原

表 I-8 (2)-2 CPT-11 の副作用

種 類	主な副作用の発現頻度 (%)	
	承認時までの臨床試験(単独療法) n=1,134	市販後の全症例調査 n=15,365
白血球減少 (2,000/mm <sup>3</sup> 未満)	78.9 (33.5)	73.1 (34.5)
ヘモグロビン減少	54.8	57.3
血小板減少	15.3	28.0
下痢 (高度なもの)	61.9 (20.4)	43.0 (10.2)
悪心/嘔吐	74.1	52.5
食欲不振	75.4	48.1
腹痛	23.2	12.2
腸管麻痺 (腸閉塞)	2.3 (0.8)	1.6 (0.4)
腸管穿孔	0	0.03
消化管出血	0.3	0.1
大腸炎	0	0.1
小腸炎	0	0.04
肝機能障害	0	1.2
黄疸	0.1	0.06
急性腎不全	0	0.05
間質性肺炎	1.3	0.9
心筋梗塞	0	0.01
狭心症発作	0	0.02
心室性期外収縮	0.4	0.04

因になると考えられる。遅発性の軟便/水様便/排便回数の増加のような症状に対しては、loperamide の投与を行う。場合によっては大量投与も行われる。感染合併の有無にも留意して培養検査なども行う。下痢が長期化する場合や CTCAE Grade 4 となった場合には、十分な補液管理を行うとともに、感染合併が考えられるときや好中球減少がある場合には抗菌薬の投与も行う。

##### ● 好中球減少

好中球減少には SN-38 の AUC が関与している。前述のように *UGT1A1* \*6, *UGT1A1* \*28 のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体が認められた場合、薬物代謝の遅延によって SN-38 の AUC が増加する。感染予防と必要に応じて抗菌薬投与を行い、G-CSF の投与を考慮する。とくに発熱性好中球減少が認められた場合には、原因菌を特定するための検査を積極的にを行い、抗菌薬を投与する。

● 副作用  
延期  
1に  
めた  
UG  
つい  
の患  
Mina  
して  
ずれ  
接合  
いた  
する  
回投  
して

#### 5

● ナ  
大  
leuco  
oxali  
開発  
した  
併用  
米  
療法  
で F  
5-FU  
開発  
つい  
うに  
ま  
歩を  
grow  
IgG1  
や、  
recep  
メラ  
し、

## ● 副作用対策

投与 24 時間以内に下痢を認めた場合には、投与は延期または中止することが推奨されている。

1 コース目で重篤な副作用(とくに好中球減少)を認めた場合には、UGT1A1 遺伝子多型の測定を考慮する。

UGT1A1 の遺伝子多型があった場合の初回投与量について、米国の添付文書では UGT1A1 \*28 ホモ接合体の患者では 1 レベル下げることが推奨している。Minami らは、SN-38 の AUC を CPT-11 の用量に対してプロットすると、UGT1A1 \*6, UGT1A1 \*28 のいずれかがホモ接合体の患者では野生型もしくはヘテロ接合体の場合と比較して AUC が 2 倍以上に増大していたことを報告し、このことから初回投与量を半分とすることを提案している。しかし、日本人における初回投与量や減量基準についてのエビデンスはまだ不足している。

## 5 Irinotecan の主な投与方法と治療法開発の経緯

### ● 大腸がん(切除不能進行再発)

大腸がんでは、fluorouracil (5-FU) 単剤または leucovorin 併用での治療がなされてきた。CPT-11 と oxaliplatin の登場後に 5-FU にこれらを加えた治療が開発された。Oxaliplatin と持続静注 5-FU/LV を併用した FOLFOX および CPT-11 と持続静注 5FU/LV を併用した FOLFIRI である。

米国では、5-FU と CPT-11 の併用治療である IFL 療法として臨床開発が進められたが、毒性と治療成績で FOLFOX4 に及ばなかった。欧州では、持続静注 5-FU/LV に CPT-11 を併用した FOLFIRI 療法として開発が進み<sup>23)</sup>、FOLFIRI と FOLFOX の投与順序についての研究も行われ、標準治療として考えられるようになった<sup>24)</sup>。

また、分子標的薬が開発されたことにより、さらに進歩を遂げた。血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する遺伝子組み換え型 IgG1 ヒト化モノクローナル抗体である bevacizumab や、上皮増殖因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) を標的とする IgG1 ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である cetuximab が登場し、2010 年に承認された同じく EGFR に対する IgG2

完全ヒト化モノクローナル抗体の panitumumab がある。これらとの併用によりさらに治療成績は向上した。

#### 【一次治療】

- ・ FOLFIRI ± bevacizumab
- ・ FOLFIRI ± cetuximab / panitumumab

#### 【二次治療以降】

① 前治療で L-OHP を含むレジメンに抵抗性となった場合

- ・ FOLFIRI ± bevacizumab
- ・ FOLFIRI ± cetuximab / panitumumab
- ・ CPT-11 ± cetuximab

② 前治療で CPT-11 を含むレジメンに抵抗性となった場合

- ・ CPT-11 ± cetuximab

### ● 肺がん

小細胞がんの一次治療においては、cisplatin + CPT-11 は、日本での臨床試験の結果、従来標準治療とされてきた cisplatin + etoposide と比較して有意に生存期間を延長し、伸展型小細胞がんに対する標準的治療とされている<sup>25)</sup>。しかし、米国での試験において有意差は示されていない。

二次治療では、初回治療に使用していない場合に、CPT-11 単剤で 47% の奏効率が報告されている<sup>26)</sup>。

非小細胞がんの一次治療において cisplatin + CPT-11 は、IV 期の非小細胞がんに対して若干の延命効果が示唆され、4 種類の併用療法を比較した第 III 相試験ではリファレンスアームとされた。この結果でも他の併用療法と差は認められず、標準的治療の一つと考えられている<sup>27,28)</sup>。

### ● 乳がん

CPT-11 は、三次以降の治療として有用である可能性があると考えられている。毎週投与方法と 3 週ごと投与方法が認められているが、無作為化第 II 相試験の結果、毎週投与と 3 週ごとの比較では、奏効率がそれぞれ 23%・14%、奏効期間が 4.9 カ月・4.2 カ月、全生存期間(OS)が 9.7 カ月・8.6 カ月と報告されている<sup>29)</sup>。

### ■ まとめ

CPT-11 は、消化器がんや肺がんなどで強い抗腫瘍

効果を認める一方、重篤な骨髄抑制や下痢などの副作用を示すことがあり、時に致死的となる。

近年、CPT-11の副作用と代謝経路に関わる酵素およびトランスポーターの遺伝子多型やそれによる機能の変化については、国内外で多数の研究がなされており、“irinogenetics”という造語さえも使われることがある。

UGT1A1は、解毒という重要な局面に関与する酵素であるため最も研究されており、さまざまな多型と副作用の関係が示されている。なかでもUGT1A1\*28が最も重要な遺伝子多型といえる。遺伝子多型は人種により頻度の差が認められる。欧米人ではほとんど認めないが、日本人を含む東アジア人では認められる重要な多型としてUGT1A1\*6がある。この2つの多型は互いに独立して存在することが示されており、これらの両方のヘテロ接合体またはいずれかのホモ接合体をもつことは、もたない場合の4倍の副作用発現の可能性があると考えられる。このため日本では、遺伝子診断のためのキットの保険適応はUGT1A1\*28とUGT1A1\*6の両方で認められた。

現在までに副作用への関連が指摘されたトランスポーターの遺伝子多型としては、SLCO1B1\*15がある。これは肝細胞への取り込みを行うトランスポーターで、UGT1A1\*28およびUGT1A1\*6とともに存在した場合に、重篤な副作用をもたらすことが報告されている<sup>22)</sup>。

これまでも欧米人のUGT1A1\*28を対象とした前向き臨床研究が報告されているが、150 mg/m<sup>2</sup>以下の用量ではホモ接合体の患者でも有意なリスクを認めないとの報告がある<sup>30)</sup>。しかし、日本での投与量・投与方法と異なること、日本人を対象とした研究で150 mg/m<sup>2</sup>以下の用量でもリスクに有意差を認める<sup>10, 11)</sup>ことから、今後の検討を要するものと考えられる。

今後、前向き研究として、UGT1A1\*28およびUGT1A1\*6のみでなく他の多型の検討も含めたものが望まれる。

最後に、遺伝子多型のある場合はCPT-11による重篤な副作用発現の危険性があることに留意すべきであるが、遺伝子多型をもたない場合でも、頻度は低いが重篤な副作用発現の可能性のあることに留意すべきである。

◆ 文 献 ◆

- 1) Kim SR, et al.: Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos*, 35 : 1865-1872, 2007.
- 2) Han JY, et al.: Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol*, 24 : 2237-2244, 2006.
- 3) Fujita K, et al.: Genetic linkage of UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms to UGT1A1\*6 is associated with reduced activity for SN-38 in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 60 : 515-522, 2007.
- 4) Bosma PJ, et al.: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*, 333 : 1171-1175, 1995.
- 5) Ando Y, et al.: UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol*, 9 : 845-847, 1998.
- 6) Ando Y, et al.: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*, 60 : 6921-6926, 2000.
- 7) Aono S, et al.: Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun*, 197 : 1239-1244, 1993.
- 8) Aono S, et al.: Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet*, 345 : 958-959, 1995.
- 9) Sai K, et al.: UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 75 : 501-515, 2004.
- 10) Minami H, et al.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics*, 17 : 497-504, 2007.
- 11) Yamamoto N, et al.: Phase I/II pharmacokinetic and pharmacogenomic study of UGT1A1 polymorphism in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Clin Pharmacol Ther*, 85 : 149-154, 2009.
- 12) Sugatani J, et al.: Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 292 : 492-497, 2002.
- 13) Jinno H, et al.: Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos*, 31 : 108-113, 2003.
- 14) Innocenti F, et al.: Haplotypes of variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A9 and 1A1 genes. *Pharmacogenet Genomics*, 15 : 295-301, 2005.
- 15) Gagne JF, et al.: Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol*, 62 : 608-617, 2002.
- 16) Ando M, et al.: Genetic polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene and irinotecan toxicity in Japanese cancer patients. *Jpn J Cancer Res*, 93 : 591-597, 2002.
- 17) Carlini LE, et al.: UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res*, 11 : 1226-1236, 2005.
- 18) Kehrer DF, et al.: Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol*, 20 : 3122-3129, 2002.
- 19) Mathijssen RH, et al.: Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst*, 94 : 1247-1249, 2002.
- 20) Mathijssen RH, et al.: Prediction of irinotecan pharmacokinetics by use of cytochrome P450 3A4 phenotyping probes. *J Natl Cancer Inst*, 96 : 1585-1592, 2004.
- 21) van der Bol JM, et al.: A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*, 16 : 736-742, 2010.
- 22) Takane H, et al.: Life-threatening toxicities in a patient with UGT1A1\*6/\*28 and SLCO1B1\*15/\*15 genotypes after irinotecan-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 63 :

11)  
23) Dc  
co  
mi  
La  
24) Tt  
re  
Gi  
25) Nc  
ph  
34  
26) M  
th  
Or  
27) Nc

1165-1169, 2009.

- 23) Douillard JY, et al. : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355 : 1041-1047, 2000. Erratum in : *Lancet*, 355 : 1372, 2000.
- 24) Tournigand C, et al. : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 22 : 229-237, 2004.
- 25) Noda K, et al. : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer : *N Eng J Med*, 346 : 85-91, 2002.
- 26) Masuda N, et al. : CPT-11 : a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 10 : 1225-1229, 1992.
- 27) Negoro S, et al. : CPT-11 Lung Cancer Study Group West. Randomised

phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 88 : 335-341, 2003.

- 28) Ohe Y, et al. : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18 : 317-323, 2007.
- 29) Perez EA, et al. : Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *J Clin Oncol*, 22 : 2849-2855, 2004.
- 30) Hoskins JM, et al. : UGT1A1 \*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia : dose matters. *J Natl Cancer Inst*, 99 : 1290-1295, 2007.

[北川智余恵, 坂 英雄]

### 3 神経毒性

- 抗癌薬に関連した神経毒性は、中枢神経障害と末梢神経障害がある。中枢神経障害は、神経細胞の障害によってもたらされ、主な症状として、精神症状（せん妄、認知症、見当識障害、躁うつ状態など）と神経症状（頭痛、痙攣、知覚障害など）がある。
- 末梢神経障害は、軸索障害によることが多く、手足の指先のしびれや感覚鈍麻などの知覚神経障害、脱力などの運動神経障害や手足が冷たいなどの自律神経障害が起きる。
- 神経障害には、総投与量、投与方法、他の薬剤や放射線治療の併用による相乗効果や合併症（糖尿病、自己免疫疾患など）が関連する。

#### 発症機序

- 末梢神経障害の発症機序は、その病変の主体により軸索変性、細胞体変性、髄鞘変性に分類されている（図1）。
  - ・ 軸索変性では、主体は軸索で、神経細胞体は比較的保たれ、二次的に髄鞘が障害される。通常は長く、長い軸索から障害が始まり、症状としては四肢末梢から始まる手袋・靴下型の感覚障害を示すことが多い。神経細胞体が保たれているため、早期の薬剤中止で回復が見込まれるとされている。
  - ・ 細胞体変性では、細胞体が障害され、軸索と髄鞘は二次的な障害を起こす。
  - ・ 髄鞘変性はSchwann細胞が障害されるもので、軸索と神経細胞体は比較的保たれる。髄鞘が一次的に脱落していても、軸索が比較的保存されるため、病変としては節性脱髄を起こす。
  - ・ しかしながら、神経細胞体、軸索、Schwann細胞は関連が深く、軸索の障害は二次性に脱髄を、脱髄は二次性に軸索変性をきたすため、これらの障害が混在していることが多い。

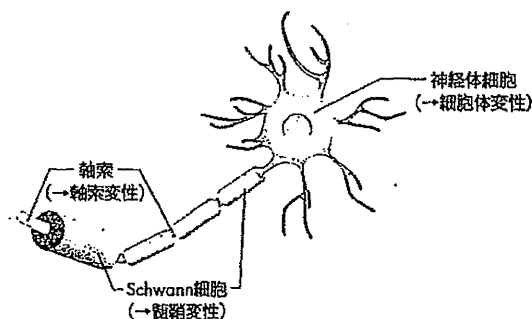


図1 神経障害発生病変の主体

- 肺癌の治療によく用いられる薬剤には、中枢神経障害を直接起こす薬剤として知られているものはないが、メトトレキサート、フルオロウラシル (5-FU) などが知られている。そのメカニズムは明らかでないが、5-FU (その誘導体のテガフルも含む) では、代謝産物である  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine が、さらに fluorocitrate となって TCA 回路を阻害し、脳神経線維の脱髄を起こすためと考えている。
- 白質脳症は、主病変が大脳白質にあり、何らかの髄鞘の障害が加わっていることが多い病態で、発症時期はさまざま、急性、亜急性、慢性、遅発性の報告がある。予後も薬剤中止で回復するものから進行性のものまで多様である。

### ■ 検査

- 血液生化学血清学的検査では、特異的な異常はみられないことが多いが、糖尿病や膠原病などの末梢神経障害を起こす疾患の検索には重要である。
- 末梢神経障害では、神経伝達速度の異常がみられることがある。
- 白質脳症では、通常頭部MRI T2強調画像およびFLAIR画像にて、側脳室周囲大脳白質に両側対称性に高信号の病巣が描出される。大脳半球後部の白質に病変を認めることもある。

### ■ 主な抗癌薬の神経毒性とその対策 (表1)

#### ■ シスプラチン

- 末梢神経障害 (頻度 1~10%) は、四肢末梢の手袋・靴下型のしびれ感で発症することが多く、腱反射の消失、深部感覚の障害が高度になる。通常は運動機能の障害はない。進行するとしびれ感、痛み、異常感覚が近位へ広がる。発症は、用量依存性である。投与中止後も数週間は悪化することがある。一般的には可逆性であるが、回復には数ヶ月以上必要である。末梢神経障害の発症機序として、シスプラチン (CDDP) が後根神経節に蓄積し、その程度によって知覚優位の障害を生じると推定されている。

表1 神経障害をきたす抗癌薬 (肺癌関連)

分類	薬剤名	中枢神経障害			末梢神経障害	
		脳症	覚覚・ 平衡神経障害	視覚障害	ニューロパシー	自律神経障害
プラチナ製剤	シスプラチン	○	○	○	○	
	カルボプラチン	○	○		○	
タキサン系	パクリタキセル		○		○	○
	ドセタキセル				○	
ビンカルカロイド	ビンレルピン			○	○	
	ビンクリスチン	○	○	○	○	
トポイソメラーゼII阻害薬	エトポシド				○	
アルキル化薬	イホマイド	○		○		

- 白質脳症の報告がみられる（頻度不明）。症状として、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視力障害などがみられる。症状が現れた場合は、投与を中止する。
- 聴力障害（高音域の聴力低下・難聴）（頻度1.4%）、耳鳴（頻度1.7%）が起こることがある。投与量の増加に伴い発現頻度が高くなる。1日投与量で80mg/m<sup>2</sup>以上、総投与量で300mg/m<sup>2</sup>を超えると特に起こりやすい傾向がある。
- 他の抗癌薬と併用することが多いが、併用により頻度が増加する。

## 2 カルボプラチン

- カルボプラチン（CBDCA）の神経毒性は、CDDPより少なく程度も軽いとされている。

## 3 タキサン系

- 微小管のチューブリンに結合して、抗腫瘍効果を示す。軸索輸送を阻害して、神経毒性を示すが、障害部位が神経細胞か軸索かは不明である。
- 総投与量が多い場合や、1回投与量が多い場合にみられ、薬物血中濃度が規定因子と考えられている。

### パクリタキセル

- 末梢神経障害による感覚障害（しびれ、感覚鈍麻、異常感覚、振動覚の低下）が高頻度で発現する。運動神経障害（筋症状）や自律神経障害（起立性低血圧、不整脈）の報告もある。
- 末梢神経障害の好発部位は、手足の末梢、足底部などである。ボタンをかけにくい、転倒しやすいなど日常生活にも影響があるため、症状に注意し、減量や休薬が勧められる。休薬により回復するが、時間を要する。
- 総投与量が増加するほど発症しやすいとされるが、早期に発症する場合もある。200～250mg/m<sup>2</sup>を超えると頻度は高くなる。
- パクリタキセル（PTX）は、溶媒として無水エタノールを含んでいるため、投与後に酪酐様の症状を示すことがあるため、注意を要する。

### ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル）

- 2013年2月に非小細胞肺癌（NSCLC）に対する効能・効果を取得した薬剤で、人血清アルブミンにPTXを結合させ、ナノ粒子化したPTX製剤である。
- NSCLCの適応前に行われた国際共同第Ⅲ相試験では、末梢神経障害（45.5%）と報告されている。胃癌に対する試験や乳癌での全例調査を合わせた集計結果では、末梢神経障害は



58.8% (884/1503例) である。PTXより神経障害は軽いとする報告もあるが、総投与量の増加や治療が長くなると発現頻度が高くなる傾向にある。

- 顔面神経麻痺、声帯麻痺などの脳神経麻痺 (0.1%) も報告されている。

#### ドセタキセル

- 早期に起こる場合は50mg/m<sup>2</sup>程度からみられるが、400～600mg/m<sup>2</sup>以上では重症となる。
- ドセタキセルの溶解にもエタノールが用いられるため、液剤の場合や溶解液を使用する場合には注意を要する。

#### 4 ビンカアルカロイド系

- 末梢神経の微小管と結合し、チューブリンの重合が阻害されることで、軸索変性が起こる。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害される。障害された軸索に対して軸索の修復や再生を阻害するとされている。

- ビノレルピンは、神経障害は比較的少ない。自律神経障害による便秘の頻度が高い。

#### 5 エトポシド

- 頻度は低いが末梢神経障害の報告がある。CDDPとの併用療法では頻度が高くなる。

#### 6 イホスファミド

- 頻度は低い (0.1%未満) が、因果関係の否定できない脳症が報告されている。
- 意識障害、失見当識、痙攣、せん妄がみられる。高投与量 (5g/m<sup>2</sup>以上) での報告がある。薬剤投与終了後数時間で起こり、意識障害の場合1～5日の経過で回復するという報告がある。副作用の報告では、高投与量、腎障害などの血中濃度上昇によると考えられる因子がみられた。

### ■ 対 策

- 予防法はない。このため、患者にも症状の説明を行い、注意をしてもらう。症状の評価はCTCAEを用いて行われる (表2)。
- 一般的に用量依存的に増加するため、症状に応じて減量や休止する。治療法も確立されたものはない。
- 末梢神経障害に対して、ビタミンB製剤、疼痛がある場合プレガバリン (リリカ®) などが用いられることがあるが、明らかな有効性が示されている訳ではない。

表2 神経障害に関する有害事象共通用語規準

聴神経病変 NOS	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	-	-	聴神経（第8脳神経）の障害
認知障害	軽度の認知障害；作業/学業/日常生活に支障がない；特別な教育/器具は要さない	中等度の認知障害；作業/学業/日常生活に支障があるが、自立した生活は可能；専門職員による短時間の定期的ケアを要する	高度の認知障害；作業/学業/日常生活に重大な障害	-	-	認知機能の著しい変化
浮動性めまい	軽度の浮遊感または身体が動く感覚がある	中等度の浮遊感または身体が動く感覚がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の浮遊感または身体が動く感覚がある；身の回りの日常生活動作が制限される	-	-	浮遊感、くらつき、目のくらみ、回転する感覚、揺れる感覚などの症状
異常感覚	軽度の感覚変化	中等度の感覚変化；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の感覚変化；身の回りの日常生活動作が制限される	-	-	感覚性認知障害による異常または不快な感覚
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	末梢運動神経の炎症または変性
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	末梢知覚神経の炎症または変性
可逆性後白質脳症候群	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；画像診断にて異常がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；画像診断にて高度の異常がある；身の回りの日常生活動作が制限される	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	後白質脳症の画像所見を伴う頭痛、精神状態の変化、視覚障害、痙攣発作、高血圧性脳症、子癇、免疫抑制療法や細胞傷害性抗がん剤に関連して観察される。急性または亜急性で可逆性
神経系障害、その他（具体的に記載）	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	

(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語版JCOG版より引用)

(北川智余恵／中畑征史／坂 英雄)

参考文献

- 1) Herskovitz S, et al: Neuropathy caused by drugs: Dyck PJ, Thomas PK, eds., Peripheral neuropathy 4th ed., Elsevier Saunders, P2553-2583, 2005.
- 2) 河野豊ほか：末梢神経障害の機序. 日本内科学会雑誌, 96(8) : 1585-1590, 2007.
- 3) 沖祐美子ほか：末梢神経に影響を及ぼす薬物. 日本内科学会雑誌, 96(8) : 1591-1597, 2007.
- 4) 野元正弘：中枢神経障害の機序. 日本内科学会雑誌, 96(8) : 1580-1584, 2007.
- 5) 厚生労働省：末梢神経障害. 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 2009.
- 6) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語版JCOG版 (CTCAE v4.0-JCOG) 抜粋 (2013年4月13日版)

表1

皮膚

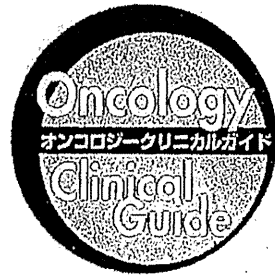
骨

神経

斑状丘

爪

\*: 夕



オンコロジークリニカルガイド  
**肺癌化学療法**

編集 弦間 昭彦 日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 主任教授  
里内美弥子 兵庫県立がんセンター呼吸器内科 部長

南山堂

日本臨牀 73 卷 増刊号 2 (2015 年 2 月 20 日発行) 別刷

# 抗がん剤の副作用と支持療法

—より適切な抗がん剤の安全使用をめざして—

## IV 基礎研究

### 副作用予測のためのバイオマーカー

北川智余恵      伊勢裕子      坂 英雄