

抗がん剤の作用機序

雄久会塩尻病院薬局 上野 一郎

がん治療の化学療法として抗悪性腫瘍薬が多数開発されている。本稿では、保険適用となっている代表的な抗悪性腫瘍薬について作用機序ごとに分類し解説する。

1. 代謝拮抗薬

1) DNA 合成阻害薬

DNA 合成の核原料は葉酸，プリン，ピリミジンである。代謝拮抗薬はこれらに類似した反応性の高い原料を用いる。

- (1) 葉酸に類似した薬はメトトレキサート、ホリナート（ロイコボリン）は、メトトレキサートの効果と毒性を消すための薬で、大量投与の後に使う。
- (2) プリンの類似薬がメルカメトプリンである。アザチオプリンも類似薬であるがむしろ免疫抑制薬として用いる。また、アロプリノール（痛風治療薬）はこれらの分解を抑えるため、併用することでメルカメトプリンやアザチオプリンの量を減らすことができる。
- (3) ピリミジン類似薬でシトシンはシタラビン，ウラシルはフルオロウラシルである。切れ味はシタラビンの方が強い。テガフルは体内でフルオロウラシルに変化する。（表中カッコ内は代表的な先発医薬品名，以下同様）

葉酸拮抗薬	メトトレキサート(メトレキセート), ペメトリキセナトリウム(アリムタ)
プリン拮抗薬	メルカプトプリン(ロイケリン), フルダラビン(フルダラ), ネララビン(アラノジー), ペントスタチン(コホリン)ほか
ピリミジン拮抗薬	シタラビン(Ara-C, キロサイド), フルオロウラシル(5-FU), テガフル(フトラフル)ほか

2. DNA 複製阻害薬

アルキル化薬，抗腫瘍性抗生物質，白金製剤，トポイソメラーゼ阻害薬がある。

1) アルキル化薬

DNA をアルキル基化して複製を阻害する。

マスタード類	シクロホスファミド(エンドキサン), イホスファミド(イホマイド), プスルファン(マプリン), メルファラン(アルケラン)ほか
ニトロソウレア類	ニムスチン(ニドラン), ラニムスチン(サイメリン), カルムスチン(ギリアデル), ストレプトゾシン(ザノサー)

2) 抗腫瘍性抗生物質

DNA 合成抑制, DNA 鎖切断, トポイソメラーゼ II を阻害して複製を抑制する.

アントラサイクリン系	アドリアマイシン(アドリアシン, ドキソルピシン), マイトマイシン C(マイトマイシン), ダウノルビシン(ダウノマイシン)ほか
その他	アクチノマイシン D(コメスゲン), プレオマイシン(プレオ)ほか

主な副作用として, プレオマイシンは間質性肺炎や肺線維症を, アドリアマイシンとダウノルビシンは心筋障害を起こす.

3) 白金製剤

白金 (Pt) が DNA 二本鎖に架橋を作り複製を阻害する.

シスプラチン(ランダ), ミリプラチン(ミリブラ), カルボプラチン(パラプラチン), ネダプラチン(アクブラ), オキサリプラチン(エルプラット)
--

副作用は悪心嘔吐と腎障害である. 制吐作用があるセロトニン受容体拮抗薬と併用すると嘔気が軽減されるので, 多量の投与が可能である.

4) トポイソメラーゼ阻害薬

DNA 複製時の二本鎖開裂を阻害する.

トポイソメラーゼ I 阻害薬	イリノテカン(カンプト), ノギテカン(ハイカムチン)
トポイソメラーゼ II 阻害薬	エトポシド(ベプシド), ソブゾキサソ(ペラゾリン)

3. 微小管阻害薬

微小管に作用して細胞分裂の際の紡錘体形成, 細胞内小器官の配置・輸送を阻害する. 副作用は神経障害.

ビンアルカロイド	ビンクリスチン(オンコピン), ビンブラスチン(エクザール)ほか
タキサン	パクリタキセル(タキソール), ドセタキセル(タキソテール)ほか
エリブリン	エリブリンメシル酸(ハラヴェン)

4. がん細胞の成長阻害薬

1) ホルモン類似薬

ホルモン依存性腫瘍に対してホルモン分泌抑制作用や受容体拮抗作用などで抗腫瘍効果を現わす.

(1) 抗エストロゲン薬

エストロゲン受容体陽性の乳癌に対して用いられる.

- ①閉経前患者において卵巣からのエストロゲン分泌を抑制する LH-RH アゴニスト.
- ②エストロゲン受容体拮抗薬または選択的エストロゲン受容体調節薬.

- ③閉経後患者において脂肪組織やがん組織でのエストロゲン合成に参与するアロマターゼ阻害薬。
 ④エストロゲン生成を抑制するプロゲステロン製剤。 に分類される。

GnRH アンタゴニスト	デガレリクス(ゴナックス)
抗エストロゲン薬	タモキシフェン(ノルバデックス), トレミフェン(フェアストン), フルベストラント(フェソロデックス)
アロマターゼ阻害薬	アナストロゾール(アリミデックス), エキセメスタン(アロマシン), レトロゾール(フェマーラ)
プロゲステロン	メドロキシプロゲステロン(ヒスロン H)

(2) 抗アンドロゲン薬

前立腺癌に用いられる。

- ①LH-RH アゴニスト。
 ②アンドロゲン受容体拮抗薬。
 ③エストロゲン製剤。 に分けられる。

抗アンドロゲン薬	フルタミド(オダイン), ビカルタミド(カソデックス), エンザルタミド(イクスタンジ), クロルマジノン(プロスタール), アピラテロン(ザイティガ)
LH-RH アゴニスト	ゴセレリン(ゾラデックス), リュープロレリン (リュープリン)
エストラジオール	エストラムスチン(エストラサイト),

2) 生物製剤

がん細胞に対して増殖抑制するサイトカインで、インターフェロンと IL-2 などがある。

インターフェロン	インターフェロン γ 1a(イムノマックス γ)
インターロイキン	テセロイキン(イムネース), セルモロイキン(セロイク)

5. 分子標的治療薬

分子標的治療薬は文字通り病型特異的な医薬品なので、適応疾患も記述した。なお、分子標的治療薬とはいえ、用法を誤ると重大な副作用を起こすことにも留意しておきたい。

1) 抗体

抗体医薬品の一般名は、monoclonal antibody の頭文字をとって語尾に mab (マブ) を付ける。

(1) トラスツズマブ (ハーセプチン)

ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) に対するモノクローナル抗体 (以下, mAb) で、HER2 の過剰発現が抗体あるいは FISH 検査で確認された乳癌に適応される。切除不能な進行・再発の胃癌にも有効である。

(2) リツキシマブ (リツキサ)

B リンパ球表面の分化抗原 CD20 に対する mAb で、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキン

リンパ腫に有効である。

(3) モガムリズマブ (ポテリジオ)

CC chemokine receptor 4 (CCR4) 陽性成人 T 細胞白血病リンパ腫に有効である。

(4) ベバシズマブ (アバスチン)

血管内皮成長因子 (VEGF) に対する mAb で、腫瘍血管新生の抑制、腫瘍間質圧低下による組織血中濃度の増加などにより、大腸癌、肺癌、乳癌などで効果が認められている。

(5) セツキシマブ (アービタックス), パニツムマブ (ベクティビックス)

上皮成長因子受容体 (EGFR) に対する mAb で、EGFR 陽性で RAS 遺伝子野生型に限って有効である。

(6) ニボルマブ (オプジーボ)

T 細胞の PD-1 に対する mAb で、腫瘍抗原特異的 T 細胞を活性化させて抗腫瘍効果を維持させる。悪性黒色腫を対象としていたが、非小細胞性肺癌など適応が広がっている。

2) 小分子

チロシンキナーゼインヒビター (tyrosine kinase inhibitor) は、その頭文字をとって語尾に **-tinib** (チニブ), それ以外のキナーゼインヒビター (inhibitor) は、語尾に **-ib** (イブ) を付ける。

(1) ゲフィチニブ (イレッサ), エルロチニブ (タルセバ), アファチニブ (ジオトリフ)

EGFR のチロシンキナーゼを選択的に阻害することで下位へのシグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。EGFR に変異があり、RAS 遺伝子が野生型である非小細胞肺癌に有効である。

(2) イマチニブ (グリベック)

フィラデルフィア染色体は慢性骨髄性白血病 (CML) の 95%以上、急性リンパ性白血病 (ALL) の 20%程度に認められ、腫瘍細胞表面に *BCR-ABL* 融合遺伝子を表出し、強力なチロシンキナーゼ活性を示す。イマチニブは、このチロシンキナーゼ活性を阻害する。さらにイマチニブは、血小板由来増殖因子受容体遺伝子 *PDGFRa* あるいは *c-KIT* 遺伝子に変異を有する消化管間質腫瘍 (GIST) にも有効であり、標準治療薬となっている。

ここ数年、イマチニブに耐性を示す CML, ALL が出現し、その原因として *ABL* 遺伝子の ATP 結合部位に変異が認められている。これに対応して、第 2 世代の治療薬ニロチニブ(タシグナ), ダサチニブ(スプリセル)が *BCR/ABL*, *PDGFR*, *KIT*, *SRC* などを抑制するマルチキナーゼ阻害薬として開発され、医療保険で治療できるようになった。

(3) クリゾチニブ (ザーコリ)

EML4-ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に特異的に奏効する。

(4) スニチニブ (スーテント)

VEGF 受容体, PDGF 受容体, Raf など細胞増殖関連蛋白を阻害するマルチキナーゼ阻害薬で、腎癌, イマチニブ耐性 GIST などに有効である。

(5) ラパチニブ (タイケルブ)

EGFR, HER2 チロシンキナーゼを阻害する。トラスツマブ耐性 HER2 陽性乳癌に

有効である。

(6) ボルテゾミブ (ベルケイド)

プロテアソームを阻害することで、がん細胞の複数のシグナル伝達系に作用して抗腫瘍効果を発揮する。再発または難治性の多発性骨髄腫で認可されている。

(7) ソラフェニブ (ネクサバル)

VEGF 受容体, PDGF 受容体, Raf など細胞増殖関連蛋白を阻害するマルチキナーゼ阻害薬で、腎癌、肝癌などに有効である。トラスツマブ耐性 HER2 陽性乳癌に有効である。

(8) レゴラフェニブ (スチバーガ)

VEGFR, TIE2, KIT, PDGFR, RET などのキナーゼに対するマルチキナーゼ阻害薬で、腸癌や GIST で有効である。

(9) テムシロリムス (トーリセル)

哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) の阻害薬で、注射液である。腎細胞癌が適応症である。

⑩ エベロリムス (アフィニトール)

mTOR の選択的阻害薬で、スニチニブまたはソラフェニブによる治療抵抗性の根治切除不能、または転移性の腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、乳癌などに対して適応される。

3) レチノイド

(1) トレチノイン (ベサノイド)

性前骨髄性白血病 (APL) で認められる *PML-RARα* 融合遺伝子に作用し、白血病細胞の分化誘導を促す。

(2) タミバロテン (アムノレイク)

APL の再発や難治性の APL に対して適応される。

4) その他

(1) ポリノスタット (ゾリンザ)

ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬で、再発・難治性皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の標準治療薬である。

(2) パノビノスタット (ファリーダック)

再発又は多発性骨髄腫に適応。

6. 抗がん剤の副作用

- 1) 骨髄抑制, 下痢, 下血, 脱毛, 不妊
- 2) 肝障害, 腎障害
- 3) 神経障害, 不妊
- 4) 主な抗がん剤と副作用

シクロホスファミド	出血性膀胱炎	メトトレキサート	消化管障害 (口内炎, 胃炎, 下痢)
ブレオマイシン	間質性肺炎, 肺線維症	アドリアマイシン	心筋障害
シスプラチン	悪心嘔吐, 腎障害	イリノテカン	下痢
ピンクリスチン	神経障害		

7. 抗がん剤の投与方法

- 1) 抗がん剤には濃度依存型のものと時間依存型がある.
- 2) 濃度依存型はアルキル化薬と抗生物質がある.
回数は少なくともよいが, 一度に大量を投与する.
- 3) 時間依存型は代謝拮抗薬である.
少量でもなるべく長時間血中濃度を維持する. 経口なら 1 日 3 回連日投与する.
- 4) 白金製剤と微小管阻害薬はその中間で, 濃度依存と時間依存の調節が必要である.

(参考文献)

森本浩之輔, 福島亮治, 大谷道輝, 舘田一博, ほか: “今日の治療薬 解説と便覧”, 2016 年版, 南江堂, 東京, 158-234, 2016

田中越郎: イラストでまなぶ薬理学 第 2 版, 医学書院, 東京, 193-202, 2011

【おわりに】

この原稿は, 著者が自らの勉強のために文末の参考文献をもとに再編集をしたものです. 不適切な記述がありましたら送信元を通してご指摘して頂くか, 自習でさらに深めて業務に活用していただければ幸いです.