

## 非小細胞肺癌の治療薬

最近、ある薬局さん用に**非小細胞肺癌**の薬歴検討会の資料を作成していた時、京都大学の**本庶佑**特別教授がノーベル医学生理学賞を受賞したというニュースが流れてきました。基礎研究予算が国家的に削られ優秀な科学者が海外に出てしまうという背景もありながら誠に喜ばしいことです。

そして今回話題になっている**オプジーボ点滴静注薬<sup>®</sup>**は**非小細胞肺癌**にも適応を持っています。今回はこの周辺のお話になります。

### 1) オプジーボ点滴静注の作用機序

一般名は**ニボルマブ**。実はこの範疇に入る薬剤には**キイトルーダ点滴<sup>®</sup>**、類するものとして**イミフィンジ点滴<sup>®</sup>**、**テセントリク点滴<sup>®</sup>**がありますが、何故かオプジーボばかりがテレビで目につきます。

もともと人には癌細胞を排除する能力(免疫力)があり癌特異的T細胞や細胞障害性T細胞などが働きかけます。しかし免疫が強くなりすぎると自己にも悪影響を与えますので**抑制的に働く機構**があり、その一つが今回話題になっている**PD-1(Programmed cell death 1)**という名前の**受容体**です。

活性化した**T細胞表面**には**PD-1 受容体**が存在しており、体内の**血管内皮細胞**や**抗原提示細胞**などから放出される**リガンド (PD-L 1 もしくは PD-L 2)**が**PD-1 受容体に結合**すると**活性化したT細胞の働きが抑制**されて**免疫過剰状態が是正**されます。ところが**癌**の中には、この**PD-L 1**を**盛んに分泌**できる**癌細胞**があり、癌細胞を攻撃する**T細胞の働きを弱めて、癌細胞がどんどんと増殖**していくという現象が分かってきました。この現象を逆手にとった癌治療薬として**①PD-L1(リガンド)の働きを抑える薬**(イミフィンジのような**リガンドへの抗体製剤**)、もう一つは**②PD-1 受容体にリガンドが結合しないようにする薬**(オプジーボのように**受容体への抗体製剤**)ができました。

つまり自分の**免疫力を強化する薬**とも言えるわけですが、私が病院薬剤師をやっていた若き頃には今でこそ利用数は少ないですが**免疫力を強化して抗癌作用を示す**として「**クレステン**(カワラタケ抽出物)」、「**ピシバニール**(溶連菌製剤)」、「**丸山ワクチン**(結核菌抽出物)」などが盛んに利用されました。これらの薬剤もひょっとしたら今回のPD-1の機序に**少しはかか**っており、ただ根本的な部分を突いていないため、効果に疑問符がついたまま歳月を経ているのかも知れません。

### 2) 非小細胞肺癌に利用される薬剤(2018年10月現在) ※肺癌に適応広げると数は多くなります

最近**癌末期**の緩和療法に私自身の知識を求めている関係で、抗癌剤自体には疎くなってきておりました。そこで今回の症例検討会を期にとりあえず機序別に調べてみました(**ゴシック体商品名は内服**)。

類	商品名	一般名	機序
1	ジェムザール点滴	ゲムシタビン	2フッ化デオキシシチジン(dFdC)が代謝後 dFdCTP となり、dCTP と競合し DNA に取り込まれ細胞死を誘発。
	ティーエスワン錠	フトラフル配合剤	フトラフルから生じる 5FU による代謝拮抗抗癌剤。5FU 異化防止、消化器症状軽減用の 2 酵素阻害薬を配合。
2	パラプラチン点滴	カルボプラチン	DNA と結合しその後の細胞分裂を阻止。プラチナ製剤と呼ばれる。
	ブリプラチン/ランダ点滴	シスプラチン	

類	商品名	一般名	機序
3	アブラキサン/タキソール点滴	パクリタキセル	微小管蛋白重合促進し微小管安定・過剰形成により紡錘体障害。
	アリムタ点滴	ペメトレキセド	
	タキソール/ワンタキソール点滴	ドセタキセル	
	ナベルピン点滴	ピノルビン	微小管チューブリンの重合を抑制し抗癌作用。
4	アバスタチン点滴	ベバシズマブ	血管内皮増殖因子(VEGF)に対する抗体で腫瘍組織内の血管新生を阻害。
	サイラムザ点滴	ラムシルマブ	血管内皮増殖因子の受容体 2(VEGFR-2)に対する抗体で VEGF の受容体への結合阻害、癌血管新生阻害。
5	カルセド点滴	アムルピシン	癌細胞 DNA 塩基間への挿入(インターカレーション)、トポイソメラーゼ II 阻害、DNA 切断作用などにより抗腫瘍。
	カンプト/トポテシン点滴	イリノテカン	トポイソメラーゼ I を阻害して抗腫瘍。
6	アレセンサ Cap	アレクチニブ	癌細胞分裂に関与する ALK 融合遺伝子産物の ALK チロシンキナーゼ活性の阻害。
	ジカディア Cap	セリチニブ	
	ザーコリ Cap	クリゾチニブ	癌細胞分裂に関与する ALK 融合蛋白質、ROS1 融合蛋白質の各チロシンキナーゼ活性を阻害。
	イレッサ錠	ゲフィチニブ	癌細胞分裂に関与する上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼに対する抗体。VEGF 産生抑制作用。
	ジオトリフ錠	アフアチニブ	癌細胞分裂に関与する上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼの他、HER2 や HER3 のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し抗癌作用。
	タグリッソ錠	オシメルチニブ	癌細胞分裂に関与する上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを阻害。
	タルセバ錠	エルロチニブ	
7	タフィンラー Cap	ダブラフェニブ	細胞内の細胞分裂信号伝達のキナーゼの1つb-rafの遺伝子異常で生じる変化型 b-raf が癌細胞分裂に関与する。その変異型 b-raf の阻害薬。
	メキニスト錠	トラメチニブ	癌細胞分裂に関わる細胞内に存在するキナーゼである MEK1 と MEK2 の酵素活性を阻害して抗癌作用。
8	イミフィンジ点滴	デュルバルマブ	PD-L1(リガンドの方)に対する抗体。免疫能を減弱する PD-1 活性を弱め癌細胞に対する免疫能強化。
	テセントリク点滴	アテゾリズマブ	
	オブジーボ点滴	ニボルマブ	癌特異 T 細胞等の免疫能を減弱する受容体 PD-1 に対する抗体で癌細胞が産生する PD-L1 や PD-L2 との結合を阻害して癌に対する免疫強化。
	キイトルーダ点滴	ベムプロリズマブ	

左欄の分類(類)は私の独断も入れて分類しましたが、1は代謝拮抗薬と呼ばれるものでDNAの塩基類似物質、2はDNAと共有結合する薬。3は細胞分裂の際に重要な微小管(チューブリン)に作用する薬。4は癌細胞が栄養補給するために自ら血管新生するツールを断つ薬。5はDNAが分裂する際に必要な酵素の阻害薬。6は癌細胞が増殖する際に必要な受容体に関連したチロシンキナーゼを阻害する薬。7は細胞内にある中継役のリン酸化酵素の阻害薬。そして8が今回話題のPD-1関連薬になります。今回薬価は掲載していませんが、いや〜高い薬が多いですね・・・ (終わり)