

臨床 腫瘍薬学

第2版

編集 日本臨床腫瘍薬学会  JASPO

Clinical
Pharmaceutical
Oncology
2nd Edition

じほう

3 微小管阻害薬

1 医薬品の特徴（基本知識）

微小管は、細胞内にある管状の構造物であり、細胞の運動や形の保持に関与する細胞骨格の1つで、チューブリンという蛋白質からなる（図）。チューブリンは、 α および β の2つのサブユニットからなり、これらが円筒状に配列して中空の蛋白質繊維を構成している。チューブリンは細胞分裂の際には紡錘体となって現れる。チューブリンが重合すると微小管は伸び、脱重合すると短くなる。微小管の重合と脱重合によって、細胞分裂の際、染色体を移動させる重要な役割を担っている。代表的な微小管阻害薬は、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬、エリブリン、タキサン系抗悪性腫瘍薬がある。

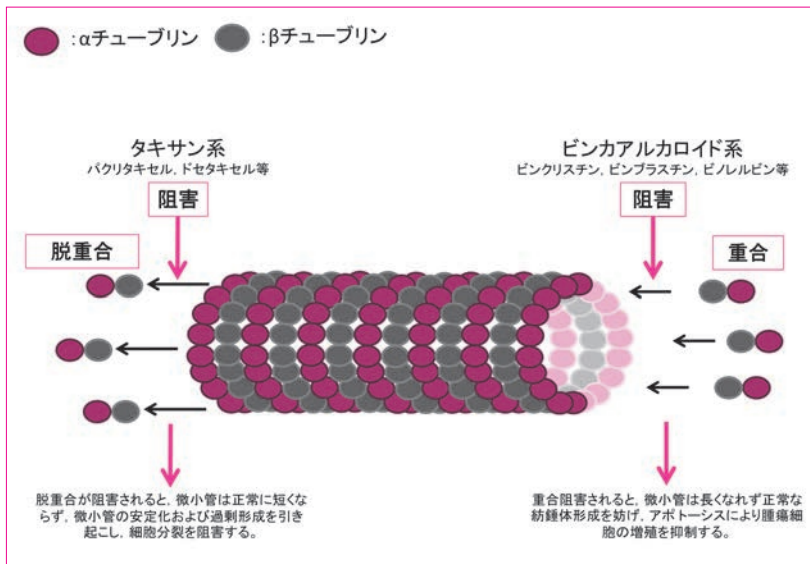


図 微小管の構造と微小管阻害薬

1) 重合阻害作用

微小管の重合を阻害すると微小管が伸びることができず、染色体を正常な位置に移動させることができないため、細胞分裂が行われない。微小管の重合阻害作用をもつ主な抗悪性腫瘍薬は、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンなど）とエリブリンである。ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬は β チューブリン（ヘテロ二量体）に結合し重合を阻害し、紡錘体を形成させず細胞分裂を停止させる。

エリブリンも微小管の重合阻害作用を有し、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げる。その結果、G2～M期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す。

2) 脱重合阻害作用

微小管の脱重合を阻害すると微小管が正常に短縮されず、細胞分裂が阻害される。微小管の脱重合阻害作用をもつ代表的な抗悪性腫瘍薬は、タキサン系抗腫瘍薬（パクリタキセル、ドセタキセルなど）である。微小管の重合を促進することにより、微小管の安定化および過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を示す。

（加藤 裕久）

2 各論（医薬品ごとの特徴）

2-1 タキサン系薬

1) ドセタキセル（DTX, DOC, TXT）

ヨーロッパイチイの針葉抽出物に含まれる10-デアセチルバッカチンⅢから半合成された、タキサン系抗悪性腫瘍薬である。微小管に対する作用は、チューブリンの重合促進作用および微小管安定化（脱重合抑制）作用である。その結果、細胞周期をM期で停止させることで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本剤は主に固形がんに対して使用されている薬剤であるが、後述するパクリタキセルと比較し微小管に対する結合親和性が2倍程度高く、重合促進作用も強いとされている。しかし、本剤とパクリタキセルにおいて臨床的に意義のある治療効果の差を認めているわけではない¹⁾。また、本剤とパクリタキセルは交叉耐性が認められるものの、乳がん、卵巣がんおよび非小細胞肺癌において、パクリタキセルに対して耐性となった腫瘍に対しても本剤の効果が認められたとの報告²⁾があることから、パクリタキセルによる治療後に本剤が治療選択肢としてあげられる場合がある。

用量制限毒性は好中球減少であり、添付文書において、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 未満であれば投与延期が必要である旨が注意喚起されている。また、末梢神経障害の頻度および程度については、パクリタキセルと比較し軽度である場合が多い²⁾。

本剤は、わが国においては過敏症予防目的の前投薬は必須とされていないものの、海外において重篤な過敏症による死亡例を認めていることなどを考慮すると、主に初回および2回目の投与時は十分な経過観察をすべきである。

2) パクリタキセル（PTX, PAC, TXL）

太平洋イチイの針葉抽出物に含まれる10-デアセチルバッカチンⅢから半合成されたタキサン系抗悪性腫瘍薬である。微小管に対する作用は、チューブリンの重合促進作用および微小管安定化（脱重合抑制）作用である。その結果、細胞周期をM期で停止させることで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本剤は主に固形がんに対して使用されている薬剤であるが、血漿中の約40%が腹水に移行する

一般名	ビンレルビン酒石酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	
商品名	ナベルピン	オンコビン	
剤形	注	注射用	
分類	ビンカルカロイド系	ビンカルカロイド系	
がん種	非小細胞肺癌, 乳癌	白血病, 悪性リンパ腫, 小児腫瘍, 多発性骨髄腫, 悪性星細胞腫, 神経膠腫, 褐色細胞腫	
投与量	<p>〈非小細胞肺癌〉 1回20~25mg/m²を1週間間隔で投与。1回最高用量は25mg/m²</p> <p>〈乳癌〉 1回25mg/m²を1週間間隔で2週投与, 3日目休薬</p>	<p>〈白血病, 悪性リンパ腫, 小児腫瘍〉 成人: 1回0.02~0.05mg/kgを週1回投与。最高2mg/body 小児: 1回0.05~0.1mg/kgを週1回投与。最高2mg/body</p> <p>〈多発性骨髄腫〉 1回0.4mgを24時間持続投与, 17~24日間休薬 (EPOCHなど)</p> <p>〈悪性星細胞腫, 神経膠腫〉 1回1.4mg/m²を3週間間隔で2回投与, 3~5週間休薬。最高2mg/body (PCV等)</p> <p>〈褐色細胞腫〉 1回1.4mg/m²を静脈内投与し, 20日間休薬。最高2mg/body (CVD等)</p>	
腎障害	・減量不要	・減量不要	
肝障害	<ul style="list-style-type: none"> ・T-Bil > 1.5mg/dL : 50%に減量^{1, 2)} ・T-Bil > 3mg/dL : 25%に減量^{1, 2)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・T-Bil > 1.5mg/dL : 50%に減量^{1, 2)} ・T-Bil > 3mg/dL : 25%に減量^{1, 2)} 	
相互作用	<ul style="list-style-type: none"> ・アゾール系抗真菌剤: イトラコナゾール等 ・マクロライド系抗生剤: エリスロマイシン, クラリスロマイシン等 ・カルシウム拮抗剤: ジルチアゼム, ニフェジピン, ベラパミル等 ・ベンゾジアゼピン系薬剤: ジアゼパム, トリアゾラム, ミダゾラム等 	<ul style="list-style-type: none"> ・アゾール系抗真菌剤: イトラコナゾール, ミコナゾール等 ・神経毒性を有する薬剤: 白金含有の抗悪性腫瘍剤等 ・フェニトイン, L-アスパラギナーゼ, マイトマイシンC, ほかの抗悪性腫瘍剤, 放射線照射 	
特に注意すべき有害事象	・骨髄抑制	・末梢神経障害, 便秘	
注意点 (内服薬: 食事との影響/注射薬: 調製・投与時)	・約50mLの生理食塩液などで希釈して投与する。投与は10分以内に終了し, 十分にフラッシュを行うこと	・1mg (1バイアル) あたり10mLの注射用水, 生理食塩液などで溶解すること	
文献	<p>1) Perry MC et al : The Chemotherapy Source Book Williams & Wilkins, 362, 1992</p> <p>2) Robieux I et al : Clin Pharmacol Ther, 59(1):32-40, 1996</p>	<p>1) Perry MC et al : The Chemotherapy Source Book, Lippincott Williams & Wilkins, 362, 2012</p> <p>2) Chabner BA et al : Antimitotic drugs : Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, p216-266, 2010</p>	

2 食道がん

【食道がんの疫学】

罹患数：25,920人，死亡数：10,981人，5年生存率：41.5%

1 食道の基礎知識

食道とは、食道入り口部から食道胃接合部のことをいう¹⁾。食道入り口部は輪状軟膏の下縁のレベルに位置する。食道胃接合部の上下2cmの部位を食道胃接合部領域（ophagogastric junction：EGJ）とする。食道の区分は図で示すように、入り口部から頸部食道，胸部食道，腹部食道に分けることができ，胸部食道は胸部上部食道，胸部中部食道，胸部下部食道に分けることができる。組織型分類としては，扁平上皮がんと腺がんに大きく分けられ，わが国においては扁平上皮がんが約90%を占め，腺がんは約5%となっている。

2 進行度と治療概要（外科，放射線治療など）

食道がんの治療方針は進行度診断，壁深達度評価，周在性評価により決められる²⁾。原発巣の範囲診断は狭帯域光観察（narrow band imaging：NBI）や色素内視鏡を用いた内視鏡検査，食道造

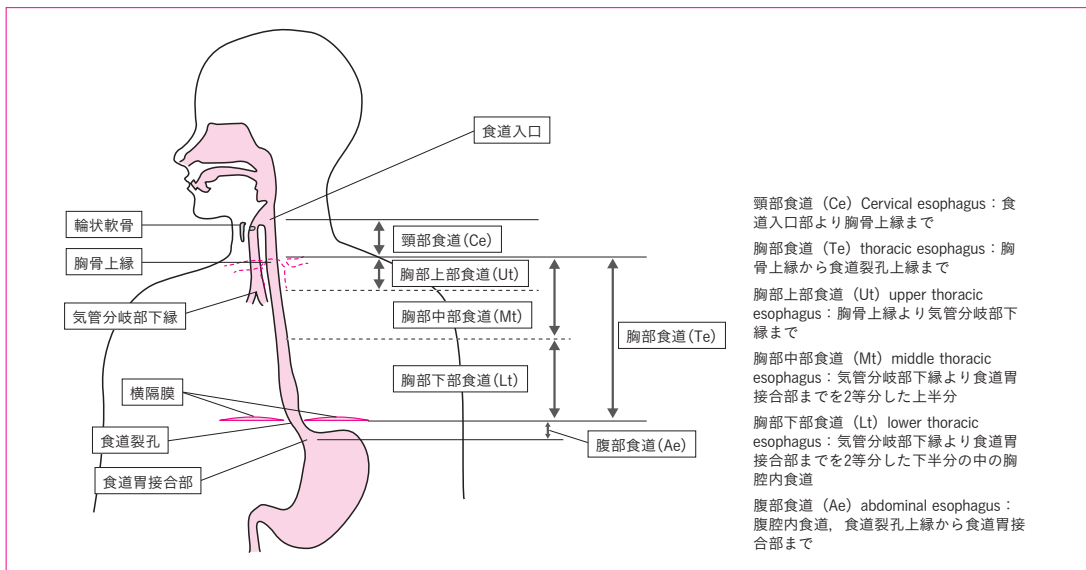


図 食道の構造

アルゴンプラズマ凝固法 (Argon Plasma Coagulation), 電磁波凝固法などがある。

1) 光線力学的治療 (Photodynamic Therapy : PDT)

腫瘍親和性光感受性物質が有する腫瘍組織への特異的な集積性と、そこに特定波長の光線を照射することにより励起されて生じる一重項酸素などの活性酸素による細胞障害性作用を利用した治療法である⁴⁾。化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発食道がんで、EMR, ESDで根治切除が望めない場合に限り実施を検討する。

PDTの主な副作用は、光感受性物質投与後に太陽光など高照度の光に曝露されると高頻度で皮膚に紅斑や水疱、色素沈着などの光線過敏症を発症する。そのため、投与後の遮光管理が非常に重要となる。

2-4 放射線治療

根治的放射線治療では、化学療法と併用する化学放射線療法が推奨されている⁵⁾。切除可能進行がんに対する術前化学放射線は現在、臨床試験が行われている。切除不能症例では、PSに応じて化学放射線療法または放射線単独療法が適応となっている。

化学放射線療法において放射性皮膚炎、放射性食道炎が発現するため、規定された線量を完遂するための薬学的介入が必要となる。

3 食道がんの薬物治療

食道がんの薬物治療は、主に「切除可能に対して行われる補助化学療法」と「切除不能進行・再発食道がんに対して行われる化学療法」に大きく分けられる。特に「切除可能に対して行われる補助化学療法」では外科手術、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われる。

3-1 術前・術後補助薬物療法

JCOG9204試験にてII期、III期、IV期の胸部食道扁平上皮がんに対して手術単独と食道切除後にFP療法による術後補助薬物療法が比較された⁶⁾。この試験の結果、全生存期間には有意差はなかったが、無再発生存期間で優越性が示された。

また、JCOG9907試験にてII期、III期の胸部食道扁平上皮がんに対して術前にFP療法を行う術前薬物療法群と術後にFP療法を行う術後薬物療法群にランダム化され、比較された。この試験の結果、術前薬物療法群が術後薬物療法群に対して全生存期間で有意に良好な成績が示された⁷⁾。これらの結果から、II期、III期の食道がんに対して術前薬物療法と術後薬物療法の比較では、術前薬物療法が強く推奨されている²⁾。欧米では化学放射線療法を術前に行うことが標準である。

わが国における現在の術前薬物療法はFP療法であるが、それに対し、FP療法にドセタキセル(DTX)を加えたDCF療法と術前化学放射線療法の優越性比較試験が進行中である⁸⁾。

1) FP療法（術前または術後）⁷⁾

3週ごと、2コース

抗がん薬	day	1	2	3	4	5	6~21
シスプラチン 80mg/m ² /日 点滴静注（2時間）		↓					休薬
フルオロウラシル 800mg/m ² /日 点滴静注（24時間）		↓	↓	↓	↓	↓	

注1：術前FP療法：JCOG9907⁷⁾

注2：術後FP療法：JCOG9204⁶⁾

- ・主な副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振、腎障害、口腔粘膜炎、骨髄抑制、聴力障害、末梢神経障害がある。

2) 術前療法DCF⁸⁾

3週ごと、3コース

抗がん薬	day	1	2	3	4	5	6~21
シスプラチン 70mg/m ² /日 点滴静注（2時間）		↓					休薬
ドセタキセル 70mg/m ² /日 点滴静注（1時間）		↓					
フルオロウラシル 750mg/m ² /日 点滴静注（24時間）		↓	↓	↓	↓	↓	

注：術前DCF療法：JCOG1109^{8), 10)}

- ・主な副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振、腎障害、口腔粘膜炎、下痢、骨髄抑制（白血球減少、好中球減少）、末梢性の浮腫、脱毛がある。
- ・発熱性好中球減少の予防のために、各コースのday5~15にシプロフロキサシンを内服することで発熱性好中球減少は2.4%まで抑制できる^{9), 10)}。

3-2 化学放射線療法

化学放射線療法（CRT：chemoradiotherapy）は、日本食道学会編集による『食道癌診療ガイドライン2017年』において、Stage別（cStage0－IVa期）に行う治療アルゴリズムが定められており、内視鏡治療が対象とならないcStage0－I期（3/4周以上の周在性病変、粘膜下層以下への浸潤）、局所進行切除不能症例、切除可能症例でも手術拒否や耐術能がない症例に根治的放射線療法が選択肢となる。cStage I期の局所進行食道がんに対して、放射線療法単独よりも生存期間を延ばすことが証明され、手術ができない症例に対して標準的な治療として位置づけられている¹¹⁾。

化学放射線療法は化学療法の有害事象のみならず、放射線療法による有害事象にも注意が必要であり、これらは大きく急性期毒性与晚期毒性に分けられる。

急性期毒性は、シスプラチンを中心とした有害事象（悪心・嘔吐、好中球数低下、口腔粘膜炎、

確なエビデンスはなく、一次治療としてFP療法が標準治療として位置づけられているが、ペムブロリズマブ併用による優越性試験が検証され、FP療法よりも全生存期間、無増悪生存期間、奏功割合を改善することが示された¹⁸⁾。この結果より一次治療としてペムブロリズマブ+FP療法を行うことが推奨されている¹⁹⁾。

FP療法に忍容性がない症例（シスプラチンを投与しにくい腎機能や心機能が低下している症例）においては、ネダプラチン+5-FU療法が用いられる²⁰⁾。一次治療が不応になった場合、これまでは二次治療としてタキサン系薬剤が用いられてきたが^{21, 22)}、第II相試験に基づく結果であり、明確な生存期間延長効果は示されていなかった。また、EGFR阻害薬などの分子標的治療薬の試験も行われた²³⁾が、有効性を示されたものはなかった。2019年に、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブとタキサン系薬剤を比較する第III相試験が報告され、ニボルマブ群で有意な生存期間の延長が認められた²⁴⁾ことから、新たな標準治療として位置づけられた²⁵⁾。ペムブロリズマブも同様に、二次治療として切除不能進行・再発の食道扁平上皮がんと腺がんを対象に、タキサン系薬剤またはイリノテカンと比較する第III相試験が行われた²⁶⁾。化学療法に対するペムブロリズマブ群の優越性を検証する試験であったが、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。しかし、事前に規定された解析対象でなく探索的な解析結果ではあるもののPD-L1陽性（CPS \geq 10）かつ扁平上皮がん患者に対して有効性が示された。この結果から、日本食道ガイドライン委員より「ペムブロリズマブはPD-L1陽性（CPS \geq 10）かつ扁平上皮がんの場合に限り、ペムブロリズマブ療法を行うことを弱く推奨する」²⁷⁾とされた。

1) ペムブロリズマブ+FP療法¹⁸⁾

3週ごと

抗がん薬	day	1	2	3	4	5	6~21
ペムブロリズマブ 200mg/body 点滴静注（30分）		↓					休薬
シスプラチン 80mg/m ² /日 点滴静注（2時間）		↓					
フルオロウラシル 800mg/m ² /日 点滴静注（24時間）		↓	↓	↓	↓	↓	

- ・シスプラチンの投与は最大6サイクルまで。その後は病勢進行または許容できない毒性発現等で継続（ペムブロリズマブ+5-FU投与は最大35サイクルまで）。
- 〈注意点〉2次治療以降に用いられるペムブロリズマブ療法ではPD-L1の発現率の確認が必要とされているが、ペムブロリズマブ+FP療法ではPD-L1の発現率の有無に関わらず使用が可能である。
- ・主な副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振、腎障害、口腔粘膜炎、骨髄抑制、聴力障害、末梢神経障害、倦怠感、悪心、下痢、掻痒症、発疹がある。
- ・重篤な副作用には間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎、皮膚障害、1型糖尿病、副腎機能低下、甲状腺機能低下症および亢進症、重症筋無力症がある。

I がん薬物療法概要 (図説)

I がん薬物療法における薬剤師の役割

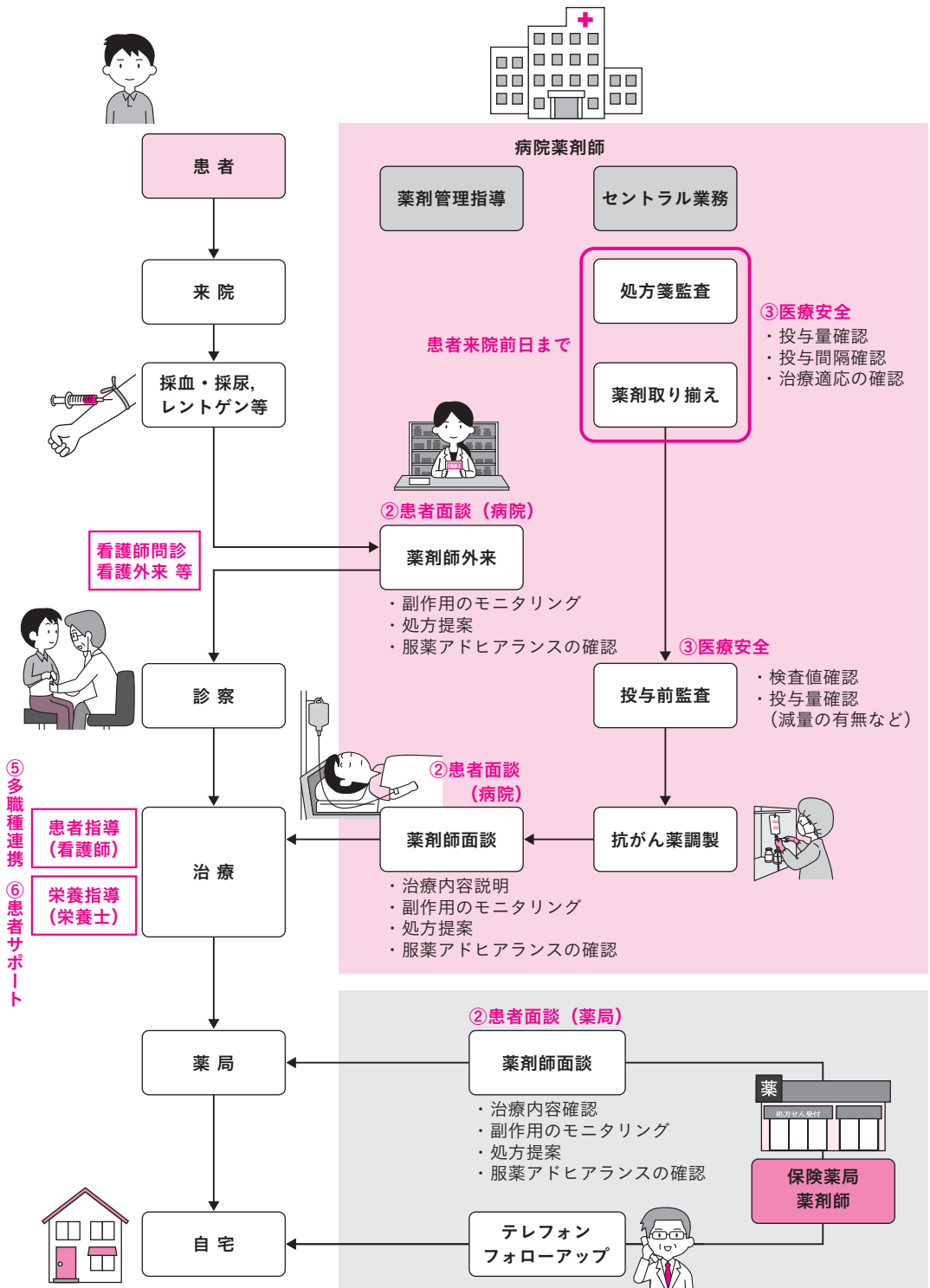
がん薬物療法は、支持療法薬の開発や治療環境の整備に伴い、現在では外来治療が主流となっている。外来治療は自宅での生活を続けながら治療を受けることができるため、患者のQOL向上に寄与する一方、自宅での副作用に対するセルフケアが肝心である。また、社会と関わりを持ちながら治療を継続するうえでは、経済的、社会的、精神的といったさまざまなサポートも必須となる。がん薬物療法に関わる職種は多岐に渡り、がん治療におけるチーム医療はもはや必須であることは言うまでもない。多職種連携を支えるのは、相互理解とプロフェッショナルリズムである。薬剤師も自身の役割を理解し、その能力を十分に発揮し、発展させていくことが求められる。

次頁の図では、外来化学療法を施行する患者の来院から帰宅までの流れと、薬剤師や多職種が関係する場面を示した。薬剤師は、患者が安全な薬物療法が受けられるよう、抗がん薬投与前から投与中、投与後にわたり、さまざまな役割を担い患者の治療を支えている。

例えば病院薬剤師は、主にセントラル業務における抗がん薬投与に関わる安全性の担保・向上と、薬剤師外来や治療室における患者との面談や、薬学的管理を通して患者が安心して治療を受けられるようサポートを行う。栄養管理チーム (NST) や抗菌薬適正使用支援チーム (AST)、免疫関連有害事象 (irAE) チームなど、職種横断的なチームによる問題指向型アプローチを行う場合もある。一方、保険薬局では、より患者居宅に近い場所で面談やテレフォンフォローアップなどのサポートを行う。がん薬物療法における薬剤師の役割が広がっていくことで、多くの場面で薬剤師が関与することになるため、薬剤師間の相互理解と連携がより一層求められる。

本章では、がん薬物療法における薬剤師の役割として、実際に各臨床現場で薬剤師が行っている業務や活動を中心に概説する。

(土屋 雅美, 湊川 紘子)





FAX:東北大学病院薬剤部 DI 室 022-717-7531
FAXの流れ:保険薬局 → 薬剤部 → 処方医師

東北大学病院 御中

報告日: 20 年 月 日

【抗がん薬関連】服薬情報提供書

担当医 科 先生 御机下	保険薬局名: 所在地: 〒
交付年月日 20 年 月 日	電話番号:
処方 No.	FAX 番号:
患者 ID: 患者名: 様	担当薬剤師名: (<input type="checkbox"/> かかりつけ薬剤師 <input type="checkbox"/> 非) 印
<input type="checkbox"/> この情報を伝えることに対して患者の同意を得ています。 <input type="checkbox"/> この情報を伝えることに対して患者の同意を得ていませんが、治療上必要だと思われるので報告いたします。	
MMWIN 関連情報 (<input type="checkbox"/> MMWIN 登録患者 (<input type="checkbox"/> 検査値 <input type="checkbox"/> カルテ情報 <input type="checkbox"/> その他 ()) <small>*:当院では MMWIN への患者登録を推進しております。本レポート作成時に利用した MMWIN のカルテ情報の状況を記載ください。</small>	

下記の通り、ご報告いたします。ご高配賜りますようお願い申し上げます。

【治療内容】 () 療法	
【確認時期】 <input type="checkbox"/> 外来服薬指導時 <input type="checkbox"/> 電話確認時(確認日)	
副作用モニタリング	<input type="checkbox"/> 下痢(ペースライン) <input type="checkbox"/> ≤+3回/日 <input type="checkbox"/> +4~6回/日 ()
	<input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 便秘あり <input type="checkbox"/> 生活支障あり ()
	<input type="checkbox"/> 悪心・食欲不振 <input type="checkbox"/> 食事摂取量 <input type="checkbox"/> 50%> <input type="checkbox"/> 体重減少あり ()
	<input type="checkbox"/> 口内炎 <input type="checkbox"/> 痛みあり <input type="checkbox"/> 食事変更必要あり ()
	<input type="checkbox"/> 皮膚症状 <input type="checkbox"/> 赤み・発疹 <input type="checkbox"/> かゆみ <input type="checkbox"/> かさつき ()
	<input type="checkbox"/> 手足症候群 <input type="checkbox"/> 痛みあり <input type="checkbox"/> 生活支障あり ()
	<input type="checkbox"/> 疲労・倦怠感 <input type="checkbox"/> 休息により軽快 <input type="checkbox"/> 半日以上寝ている ()
	<input type="checkbox"/> 発熱・咳 <input type="checkbox"/> 発熱 <input type="checkbox"/> 空咳 <input type="checkbox"/> 労作時息切れ ()
	<input type="checkbox"/> 末梢神経障害 <input type="checkbox"/> しびれ <input type="checkbox"/> 生活支障あり ()
	<input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 収縮期 140≤/拡張期 90≤ (/)
	<input type="checkbox"/> 眼症状 <input type="checkbox"/> 流涙 <input type="checkbox"/> 違和感 <input type="checkbox"/> かすみ目 ()
	<input type="checkbox"/> その他の症状 ()
	その他 <input type="checkbox"/> 服薬状況 <input type="checkbox"/> 残薬報告 <input type="checkbox"/> 服薬指導内容 ()

【上】 TRの特性上、次回診療時での活用を想定し、CTCAE v5.0を参考に緊急対応が必要なGrade3以上は除外し、Grade2以下を具体的に示す内容とした。

下痢のGrade分類 (CTCAE v5.0)				
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ペースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ペースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ペースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ペースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限	ペースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ペースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 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
<input type="checkbox"/> ≤+3回/日 <input type="checkbox"/> +4~6回/日				

[ひかり薬局: 抗がん薬関連書式 服薬情報提供書 (2020年9月25日更新), 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より (JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp>) をもとに作成。服薬情報提供書は東北大学病院薬剤部ホームページに掲載あり]

図 1 抗がん薬関連専用TR