

抗悪性腫瘍薬（新薬理学入門13章）

- 悪性腫瘍（がん）の治療には、外科手術療法、放射線療法および抗悪性腫瘍薬を使った化学療法がある。
- 抗悪性腫瘍薬は腫瘍細胞の死滅を図る。
 - 細胞毒性薬cytotoxic drug、
 - 生体応答修飾物質（BRM：biological response modifier）があり、
 - 悪性腫瘍細胞の発育・増殖を、細胞分裂に必要な核酸やタンパク質の合成を阻害することで直接に、
 - あるいは免疫機構を介して間接的に阻害し、

東北大学機関リポジトリ <http://hdl.handle.net/10097/56436>

薬理学者から市民への伝言パート3：5大疾病の薬物治療を中心に

新薬理学入門

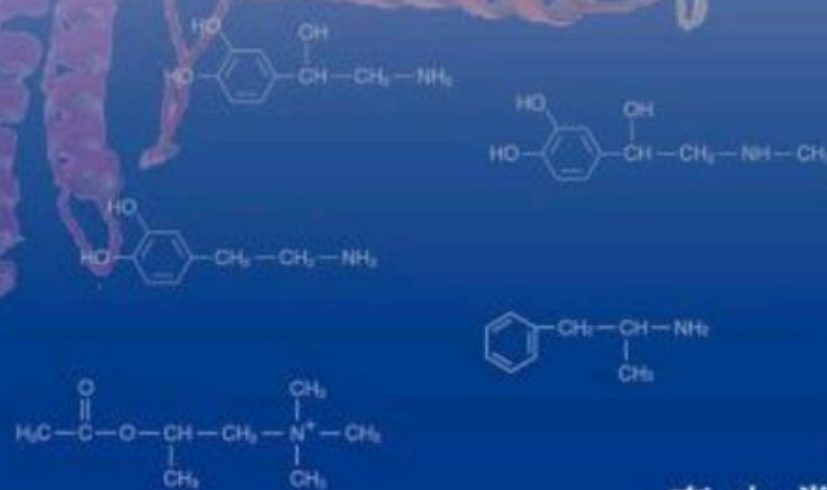
改訂3版

東北大学大学院教授 柳澤輝行 編著

東北大学大学院教授 谷内一彦

尚絅学院大学大学院教授 布木和夫 著

東北大学大学院准教授 助川 淳



南山堂

休みの時間 **1テーマ10分**

薬物治療学



柳澤輝行 藤下まり子
Teruyuki Yanagisawa Mariko Fujishiro

薬の作用機序や治療機序を踏まえた
薬物治療の基本が身につく
たかが10分、されど10分。

練習問題付きで、理解が深まります！

講談社



癌細胞数 (log) の変化

無治療

対数殺傷仮説

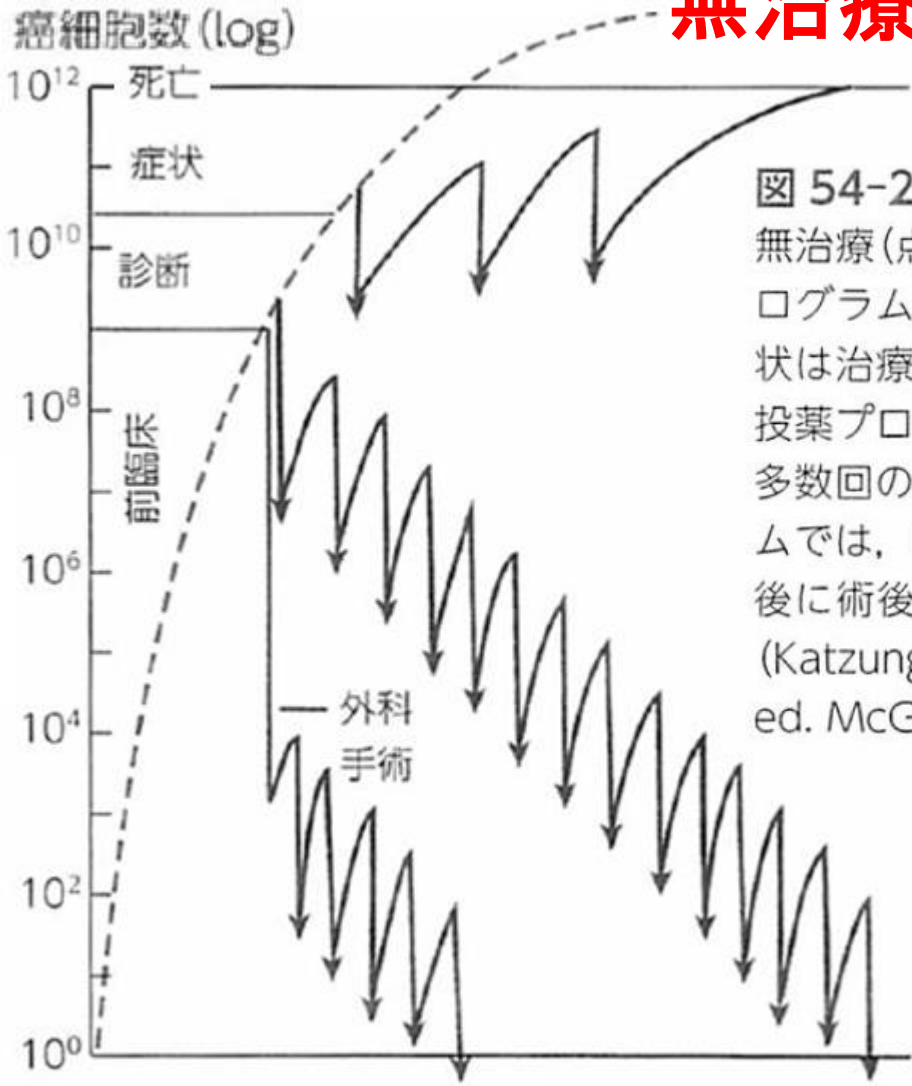
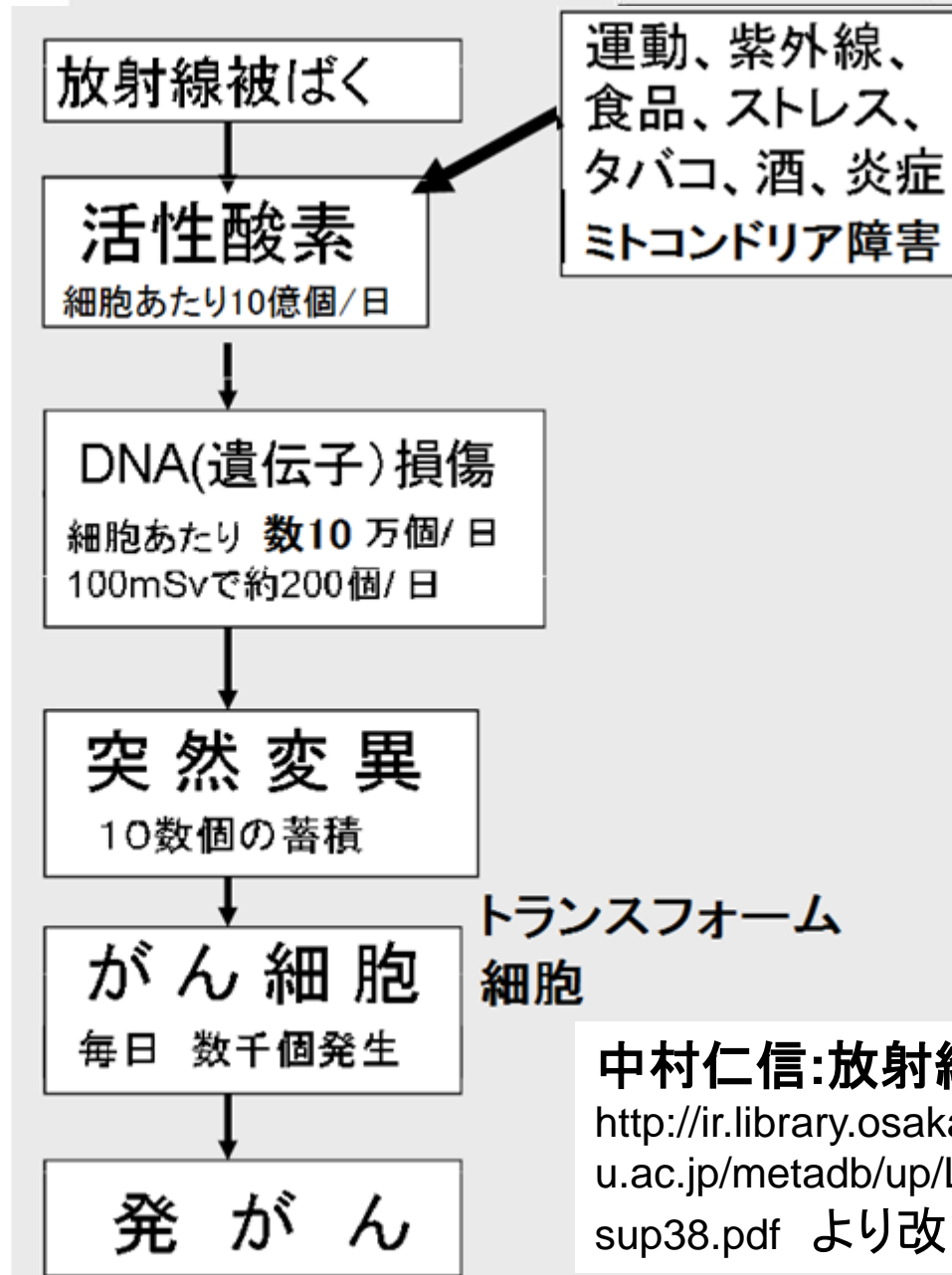


図 54-2 対数殺傷仮説に基づいた、3種の薬物療法、そして無治療(点線)における癌細胞数の変化。最も上部にある投薬プログラムでは少数回の治療により生存率は上昇するものの、症状は治療間において再発し最終的に死亡に至る。中央部にある投薬プログラムでは、頻回かつ初期より治療を開始することで多数回の治療により治癒に至る。最も下部にある投薬プログラムでは、初期に外科手術によりほとんどの癌細胞を取り除いた後に術後化学療法を行うことで治癒に至ることが可能である。(Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig.54-1. より許可を得て転載)

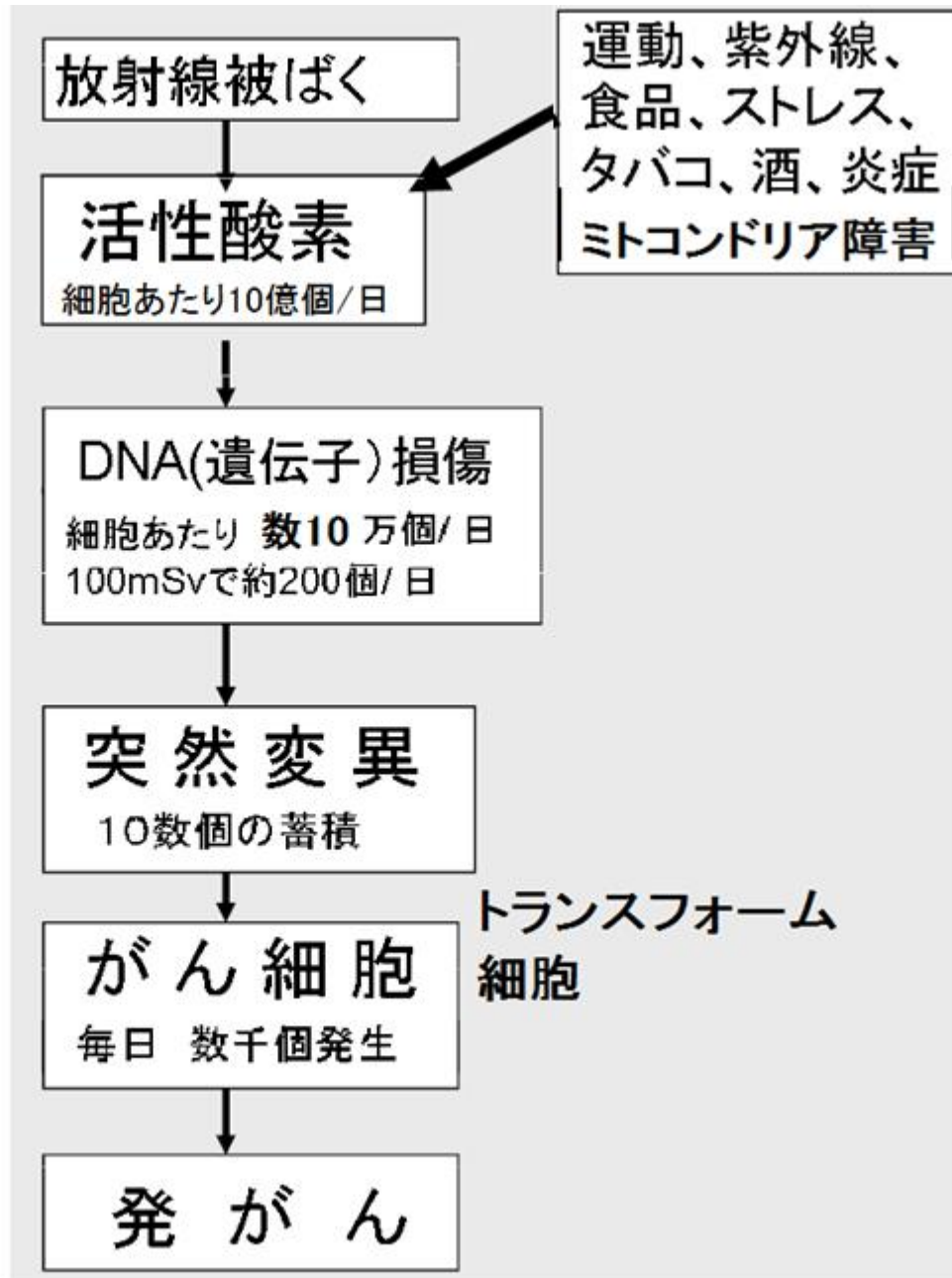
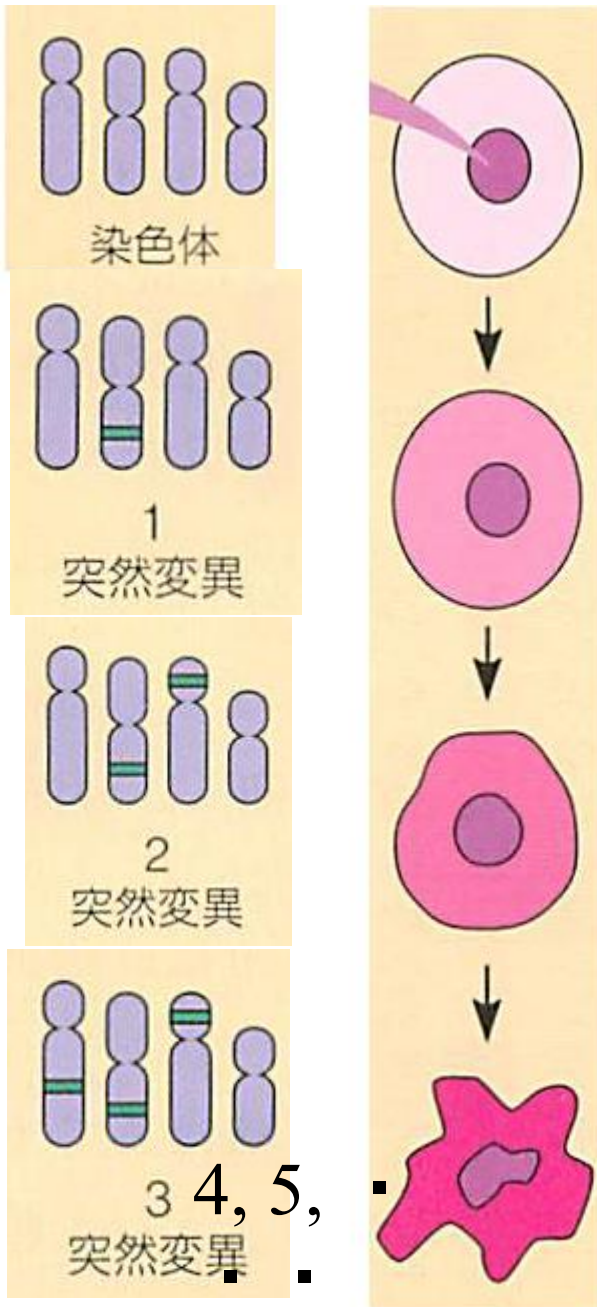
発がん機序 (遺伝子の突然変異の蓄積)

生体では、放射線被ばく1000 ミリシーベルトでDNA 損傷の数は2000 個, 100 ミリシーベルトで200 個程度です。

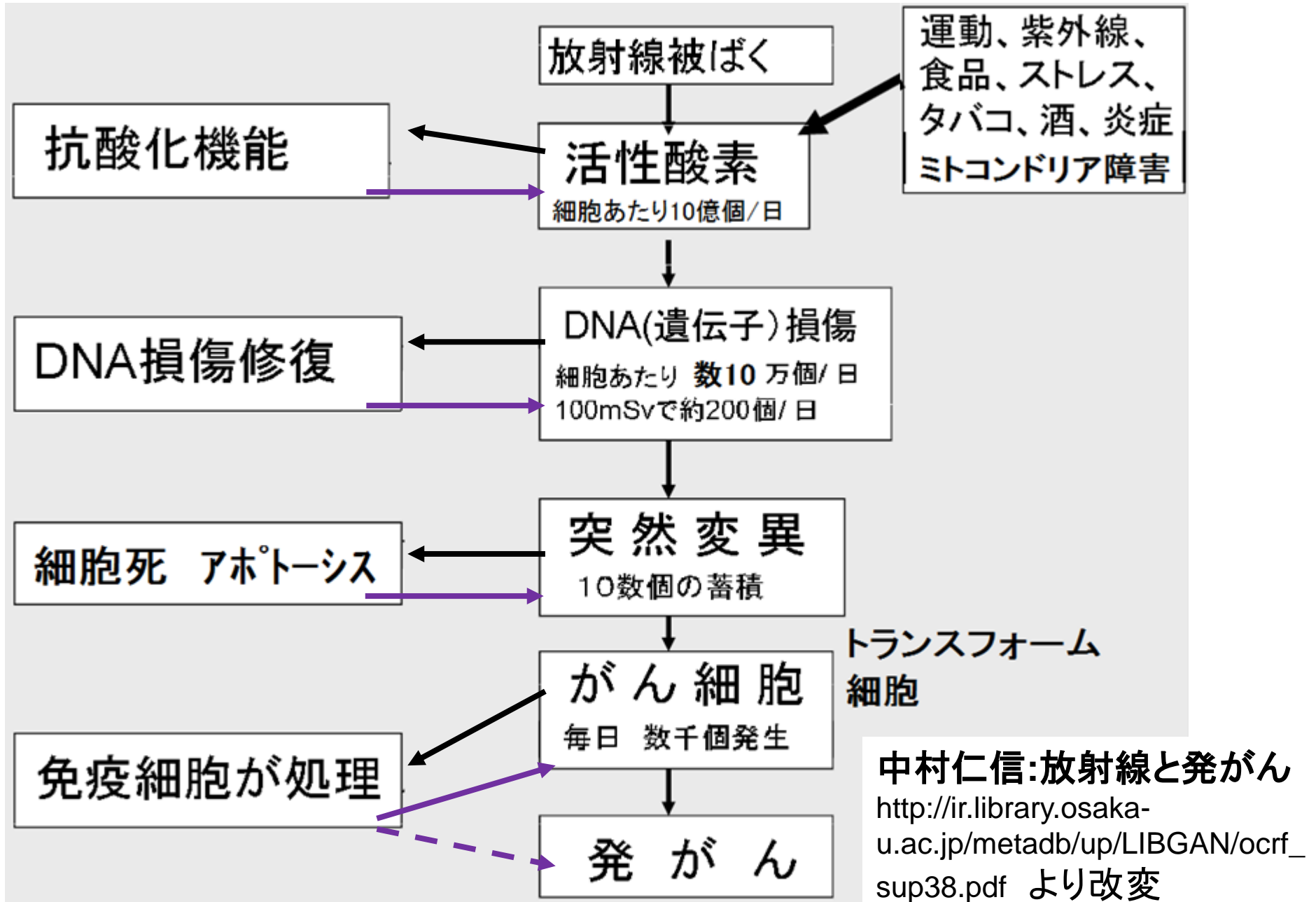


中村仁信:放射線と発がん
http://ir.library.osaka-u.ac.jp/metadb/up/LIBGAN/ocrf_sup38.pdf より改変

発がん機序 (遺伝子の突然変異の蓄積)



発がん機序と防御機構との相互作用



中村仁信：：放射線と発がん

- がん細胞が一つでもできたらがんになると思われていた時代がありました。
- しかし今は数千個のがん細胞が毎日発生していると考えられています。
- がん細胞ができる原因は遺伝子損傷だけでなく、細胞分裂の際に自然に生じるDNA複製ミスなどもがんの誘因になります。
- 低線量放射線100 ミリシーベルトで運悪く一つでもがん細胞ができたとしても心配はありません。
- 免疫細胞が元気であれば、体内をまわってがん細胞を発見し、破壊します。（免疫学的監視機構）。
- 毎日何千個もがん細胞ができていても私たちは簡単にはがんにならないようになっているのです。

発がんリスクと生体の7階層

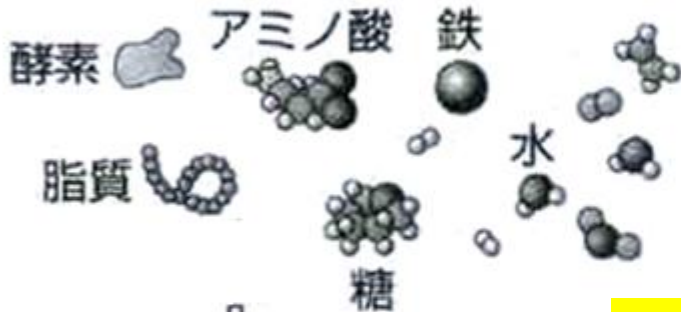
DNAの損傷、修復機構

①生体分子

核酸

活性酸素消去機構

DNA → RNA → タンパク質



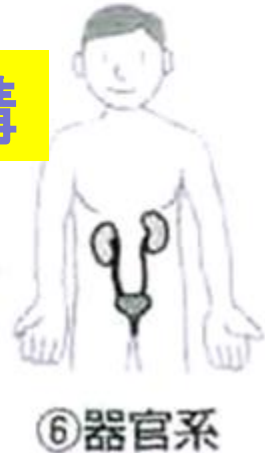
分子、生体の構成レベルとメカニズムを考えよう

生体の防御機構、免疫機構



細胞死関連機構

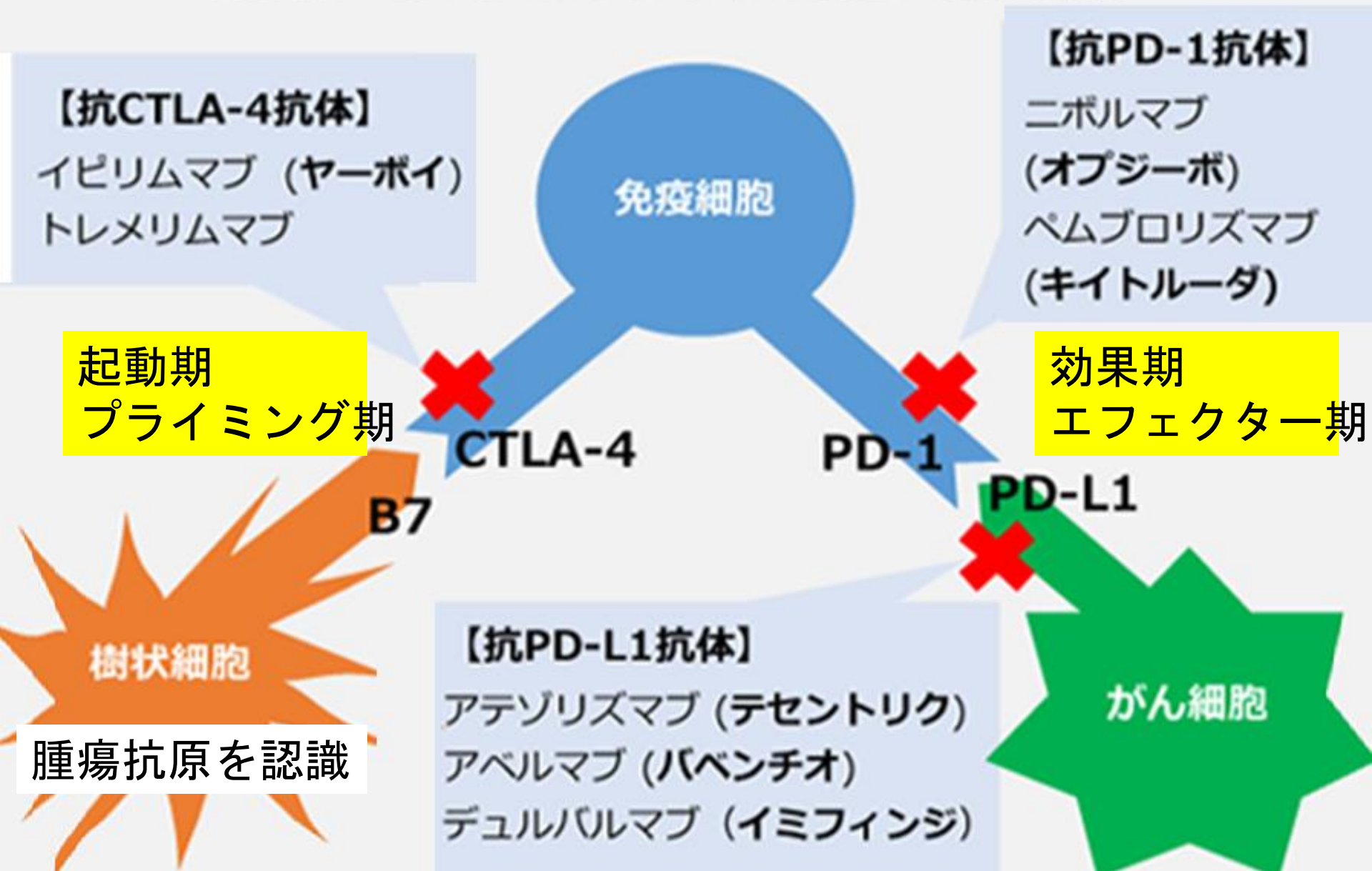
『休み時間の薬物治療学』より



がん免疫療法の歴史的偉業

- 1950年代「がん免疫監視説」（バーネット）
- 免疫寛容を悪用するがん細胞（T細胞のPD-1を刺激）。
- CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球抗原-4）の抗体ががん免疫療法として有益。イピリムマブ《ヤーボイ®》
 - 副作用：大腸炎、重度の下痢、肝不全、重度の皮膚障害
- PD-1（programmed cell death-1）＜細胞性免疫のブレーキ役＞の阻害はがん免疫療法として有益。
- 抗PD-1抗体：免疫チェックポイント阻害薬。ニボルマブ（オプジーボ®）とペムブロリズマブ（キイトルーダ®）。
- 非小細胞肺癌（NSCLC）、メラノーマ、腎細胞がんの一次治療で、無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）の延長。
- ニボルマブは自己免疫疾患では禁忌。

免疫チェックポイント阻害薬の作用機序



細胞毒性薬 cytotoxic drug

- 細胞周期特異的薬剤 cell cycle-specific (CCS) agent
- 細胞周期非特異的薬剤 cell cycle-nonspecific (CCNS) agent
- 「副作用のない抗悪性腫瘍薬はない。」
 - **増殖の盛んな正常組織細胞**も障害を受ける
- 耐性の出現
- 分子標的治療薬

毒ガスの作用機序：細胞分裂抑制

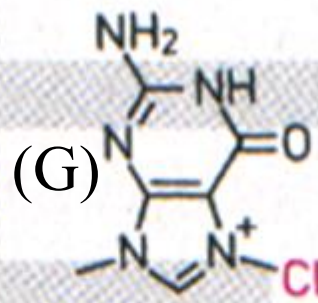
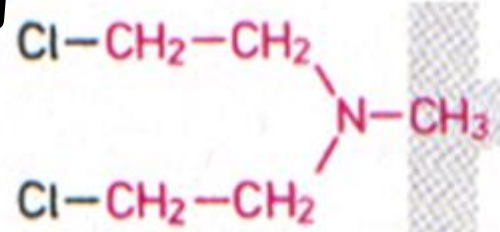
- ・ 毒ガスのイペリットの強烈な選択的細胞毒
- ・ 白血球減少作用を指標にして開発
- ・ 窒素イペリット（ナイトロジェンマスタード、メクロレタミン） → **ナイトロジェンマスタード-N-オキシド**
- ・ 活性基として2-クロロエチル基を持つ
- ・ $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
- ・ 核酸のアルキル化反応により制癌効果
例、 $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$ X $-\text{H}_4\text{C}_2-$

毒ガスから出来たアルキル化薬、抗がん薬

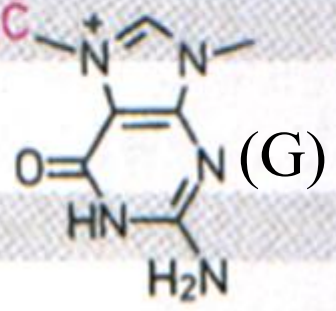
DNA損傷



Cl-CH₂-CH₂
メクロレタミン
によるアルキル化



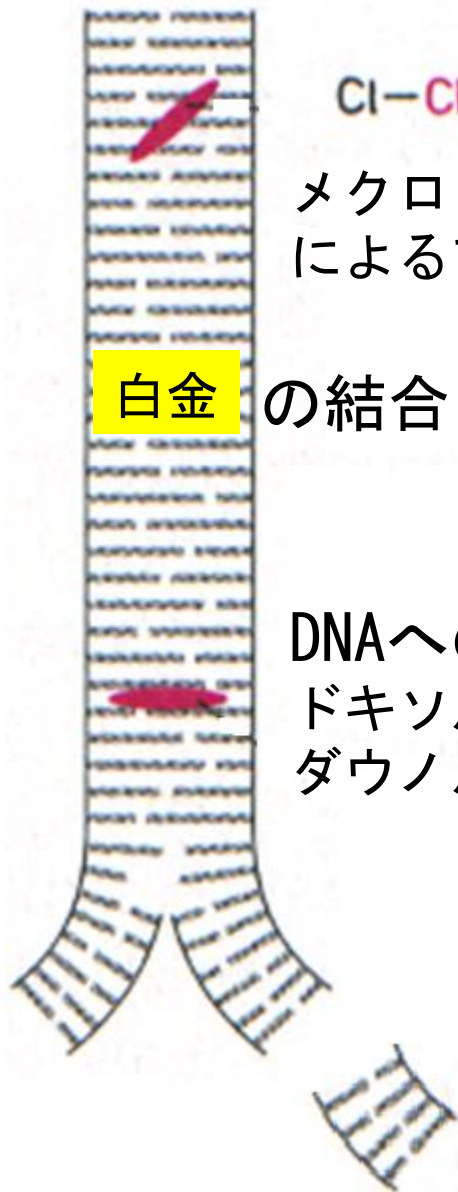
共有結合



アルキル化薬→細胞分裂抑制薬
アルキル基 (-R) の結合

DNA損傷

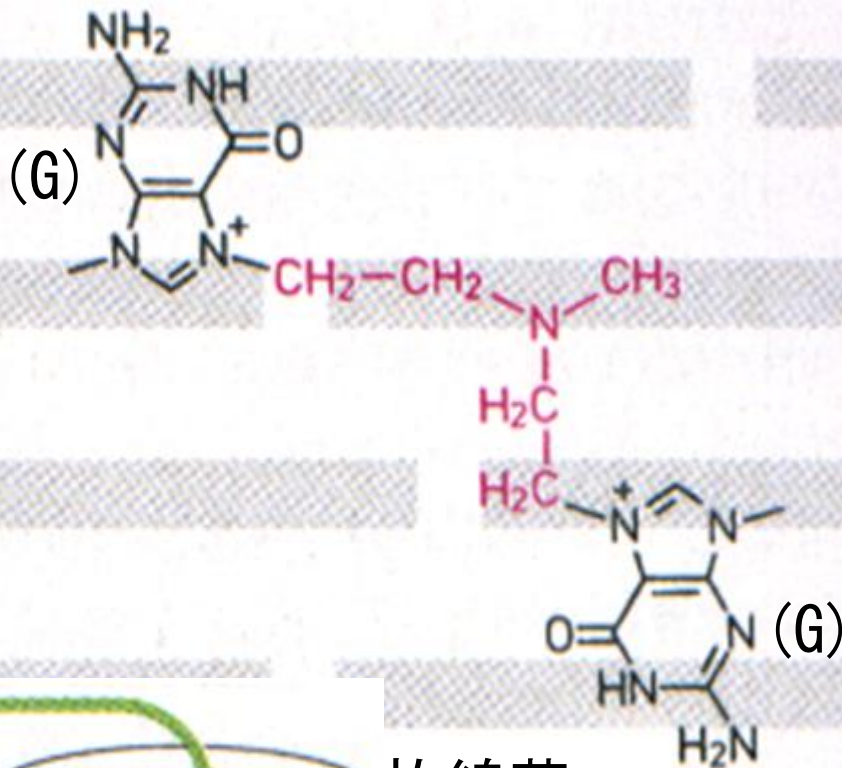
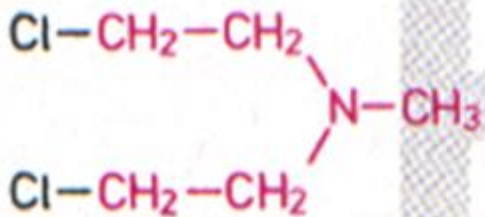
細胞分裂抑制薬



メクロレタミン
によるアルキル化

白金の結合

DNAへの挿入
ドキソルビシン
ダウノルビシン



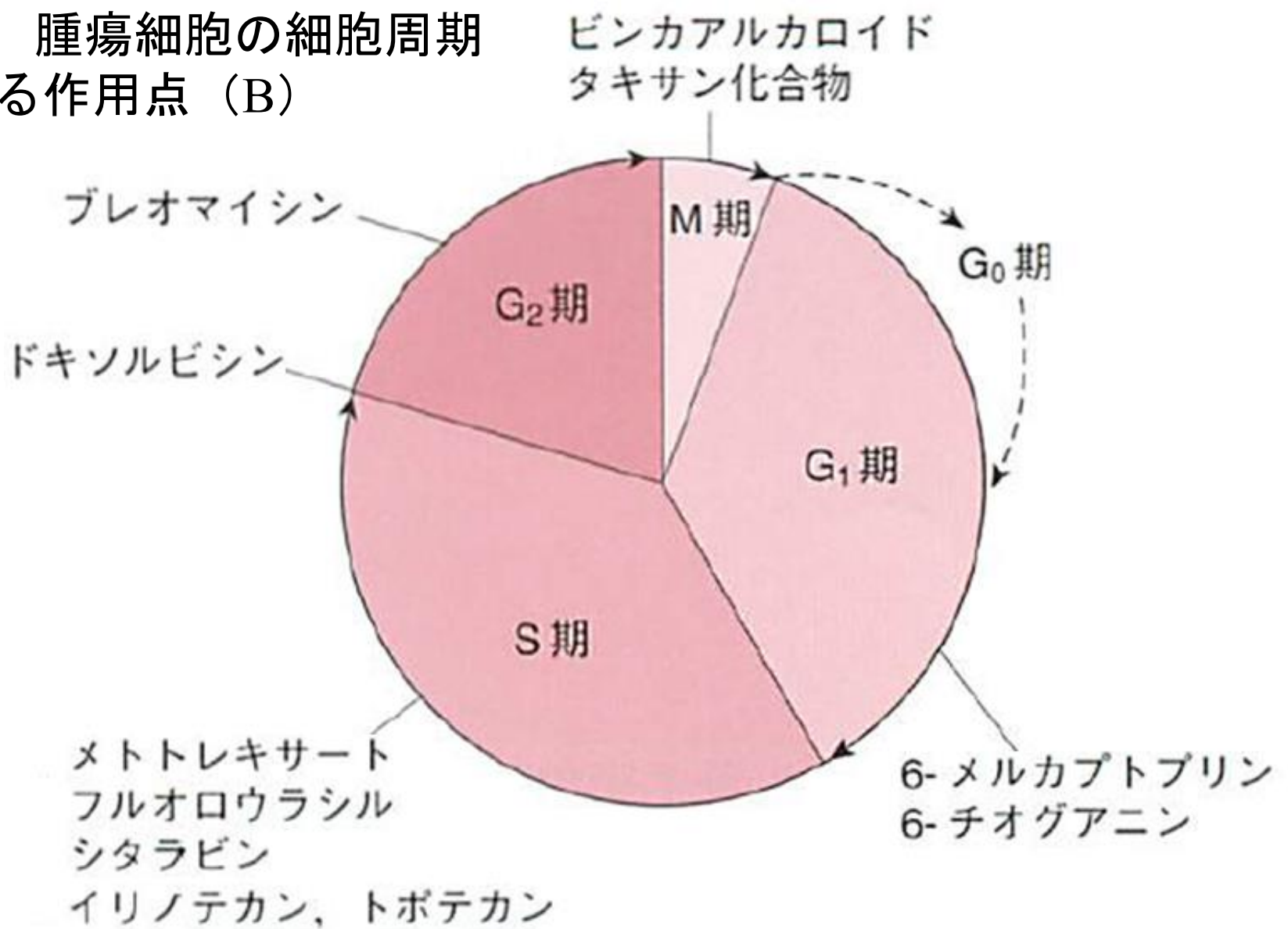
放線菌
抗生物質

2本鎖切断誘発、トポイソメラーゼ阻害
エトポシド、イリノテカン

表13-1 抗悪性腫瘍薬の分類

- 1) アルキル化薬 alkylating agents
- 2) 代謝拮抗薬 antimetabolites
 - プリン代謝拮抗薬 purine antagonists
 - ピリミジン代謝拮抗薬 pyrimidine antagonists
- 3) 抗生物質 antibiotics
- 4) 植物アルカロイド plant alkaloids
 - ビンカアルカロイド vinca alkaloids
 - ポドフィロトキシン podophyllotoxins
 - カンプトテシン camptothecins
 - タキサン化合物 taxanes
- 5) ホルモンおよび拮抗薬 hormonal agents
- 6) 生体応答修飾物質 BRM biological response modifiers
- 7) 分子標的治療薬
- 8) その他

図13-1 腫瘍細胞の細胞周期における作用点 (B)



アルキル化薬、アントラサイクリン系抗生物質、ダクチノマイシン, ドキソルビシンは、細胞周期と関係なく、DNA鎖の架橋やDNA鎖間への挿入などによってDNA障害をきたす

表13-2 主な抗悪性腫瘍薬と細胞周期特異性

細胞周期特異的 (CCS) 抗悪性腫瘍薬	細胞周期非特異的 (CCNS) 抗悪性腫瘍薬
<p>代謝拮抗薬 シタラビン, フルオロウラシル, メルカプトプリン, メトトレキサート, チオグアニン, アザシチジン</p> <p>ブレオマイシン, ペプチド性抗生物質</p> <p>植物アルカロイド ビンカアルカロイド ビンクリスチン, ビンブラスチン ポドフィロトキシン エトポシド, テニポシド カンプトテシン</p>	<p>アルキル化薬 シクロホスファミド, ブスルファン, メクロレタミン, メルファラン, チオテパ, BCNU, CCNU</p> <p>抗生物質 ダクチノマイシン, ダウノルビシン, ドキソルビシン, マイトマイシン</p> <p>シスプラチン 抗エストロゲン, 抗アンドロゲン薬</p>

表13-3 アルキル化薬の分類と臨床適応および副作用

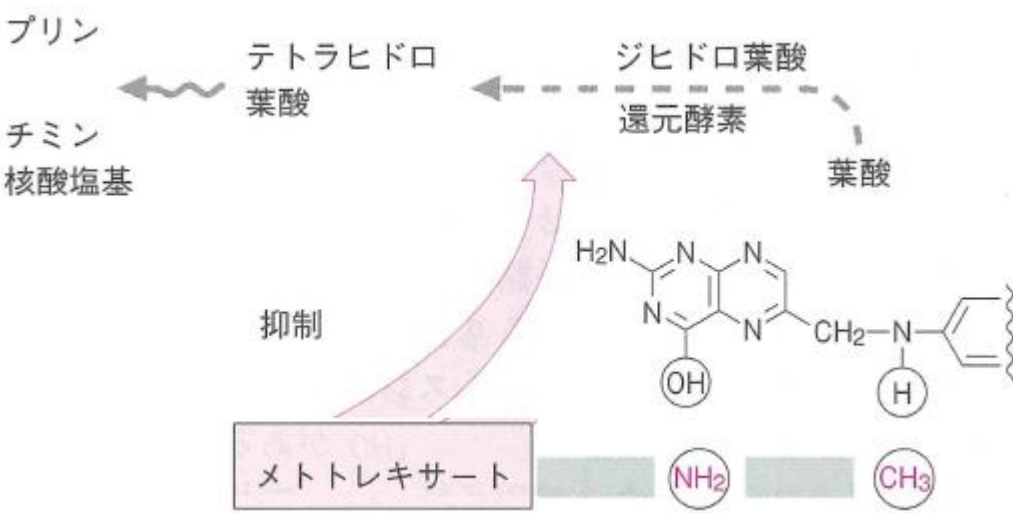
分類	臨床適応	副作用
ナイトロジェンマスタード シクロホスファミド メクロレタミン メルファラン イホスファミド	急性, 慢性白血病, 悪性リンパ腫 慢性白血病, 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌	胃腸障害, 脱毛, 出血性膀胱炎 骨髄抑制 骨髄抑制, 胃腸障害, 脱毛 骨髄抑制, 脱毛, 出血性膀胱炎
ニトロソウレア ニムスチン ラニムスチン	脳腫瘍, 消化器癌, 肺癌, 悪性リンパ腫, 慢性白血病 脳腫瘍, 悪性リンパ腫, 慢性骨髄性白血病	骨髄抑制, 胃腸障害 骨髄抑制, 胃腸障害
アルキルスルホン酸 ブスルファン インプロスルファン	慢性骨髄性白血病 慢性骨髄性白血病	血小板減少, 肝腎障害, 間質性肺炎 血小板減少, 肝障害, 胃腸障害, 脱毛
アジリジン(エチレンイミン) チオテパ カルボコン	白血病, 悪性リンパ腫, ホジキン病 扁平上皮癌, 慢性骨髄性白血病	白血球減少, 肝腎障害, 胃腸障害 骨髄抑制, 悪心・嘔吐, 脱毛
トリアゼン ダカルバジン	悪性黒色腫, ホジキン病	骨髄抑制, 嘔気・嘔吐
ハイドラジン プロカルバジン	悪性リンパ腫 (とくにホジキン病)	骨髄抑制, 悪心・嘔吐, 脱毛, 腎障害
プラチナ複合体 シスプラチン カルボプラチン	睪丸腫瘍, 膀胱癌, 前立腺癌, 卵巣癌, 子宮頸癌	悪心・嘔吐, 腎不全, 白血球減少

プラチナ複合体の作用機序の詳細は明らかになっていないが, アルキル化薬と類似であると考えられている。

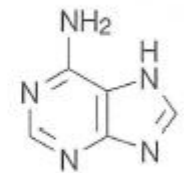
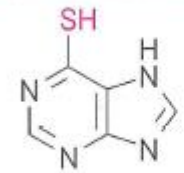
表13-4 代謝拮抗薬の臨床適応と副作用

分類	臨床適応	副作用
葉酸類似化合物 メトトレキサート	急性白血病, 絨毛上皮腫	骨髄障害, 肝・腎障害, 胃腸障害
プリン類似化合物 メルカプトプリン	急性, 慢性白血病	白血球減少, 血小板減少, 肝・腎障害, 胃腸障害, 脱毛
ピリミジン類似化合物 フルオロウラシル テガフル カルモフル シタラビン	消化器癌, 乳癌, 子宮頸癌 消化器癌, 乳癌, 子宮頸癌 消化器癌, 乳癌, 子宮頸癌 急性白血病, 消化器癌	白血球減少, 血小板減少, 肝障害, 悪心・嘔吐 白血球減少, 血小板減少, 肝障害, 悪心・嘔吐 白血球減少, 血小板減少, 肝障害, 悪心・嘔吐 白血球減少, 血小板減少, 悪心・嘔吐, 頭痛, 発熱

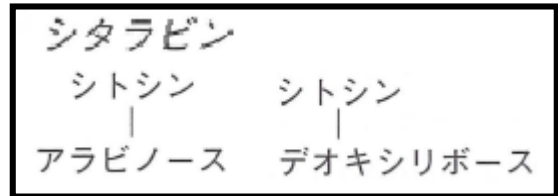
絨毛上皮腫



プリン代謝拮抗薬



アザチオプリンからの6-メルカプトプリン



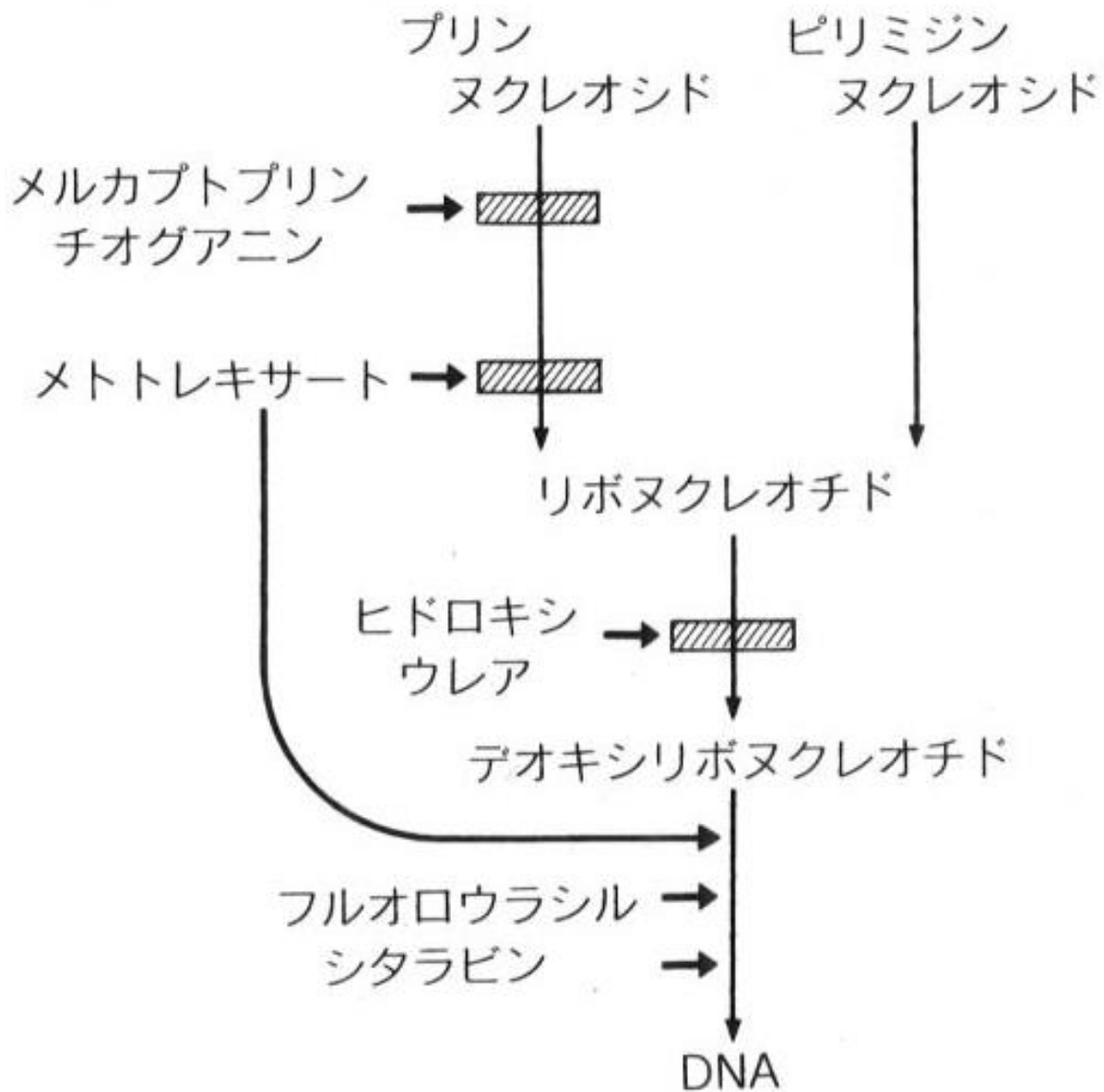


図13-3 代謝拮抗薬の作用部位

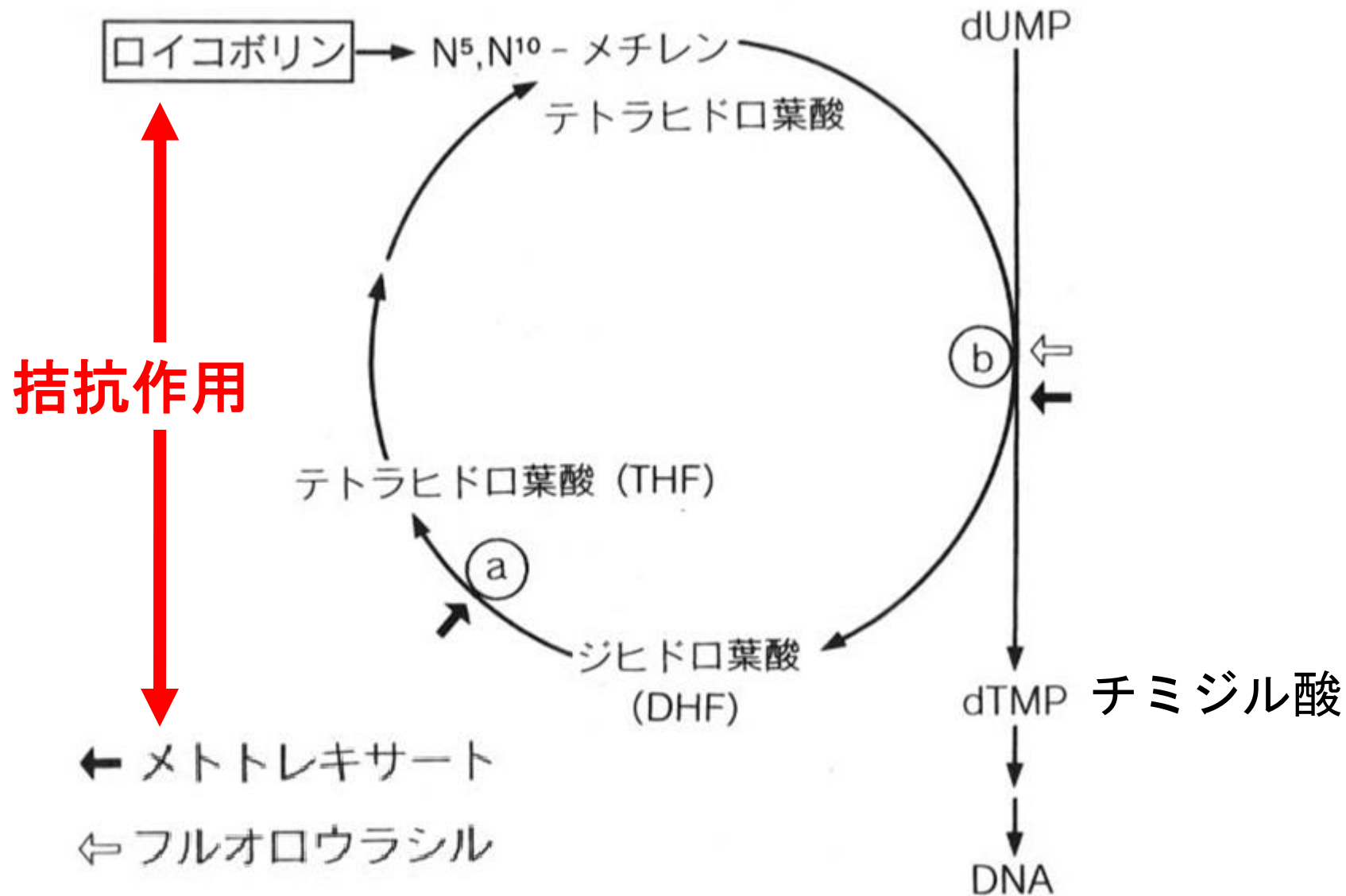


図13-4 メトトレキサートおよびフルオロウラシルの作用部位

植物アルカロイド

有糸分裂の抑制⇒細胞増殖抑制薬

重合抑制
ピンカアルカロイド
(ビンブラスチン)

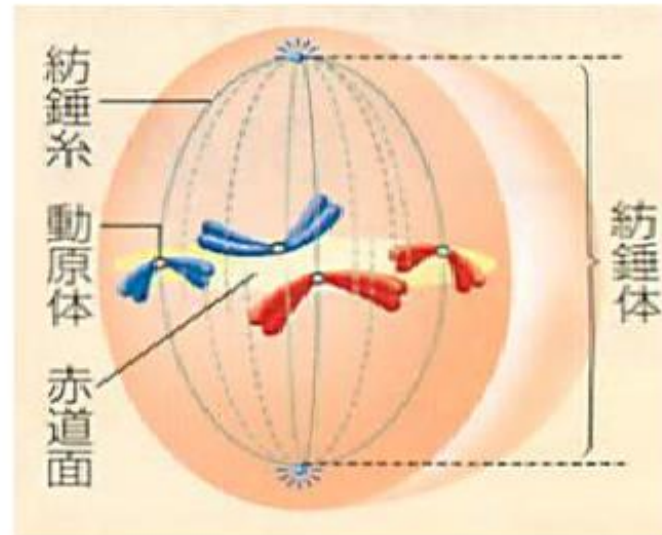


ニチニチソウ

有糸分裂紡錘体の

微小管

チューブリン



タキソイド
(バクリタキセル)

分解抑制



西洋イチイ

抗腫瘍薬（ホルモン製剤）

* 薬品名に作用機序、適応症を併記

- 副腎皮質ステロイドホルモン（リンパ球の増殖分化抑制）：白血病、悪性リンパ腫
- アンドロゲン（抗エストロゲン）：乳癌
- タモキシフェン（抗エストロゲン）：乳癌
- アロマターゼ阻害薬（アンドロゲンをエストロゲンに変換させる酵素の阻害により）：エストロゲン依存性乳癌
- エストロゲン、リュープロレリン（アンドロゲン低下）：前立腺癌

がんの分子標的治療とは何か？

分子標的治療薬について

- ・ 疾患に関連する特定の分子を標的として開発された新薬
- ・ 標的とされる分子は、癌遺伝子、癌抑制遺伝子、細胞周期関連因子、増殖シグナル関連因子、アポトーシス関連因子、浸潤関連因子、血管新生因子などがある
- ・ 重篤な間質性肺炎などの副作用がある

分子標的抗腫瘍薬

* 薬品名に作用機序、適応を併記

- ・ イマチニブ（グリベック®）：BCR-ABLチロシンキナーゼおよびKITチロシンキナーゼ阻害：慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍
- ・ ゲフィチニブ（イレッサ®）：上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害：非小細胞肺癌
- ・ トラスツズマブ（ハーセプチン®：乳癌）：HER2蛋白質を標的とする抗体：乳癌
- ・ リツキシマブ（リツキサン®）：CD20抗原を標的とする抗体：B細胞リンパ腫（非ホジキン）
- ・ ボルテゾミブ（ベルケイド®）：プロテアソーム阻害薬（アポトーシス誘導）：多発性骨髄腫
- ・ ベバシズマブ（アバスチン®）：血管新生阻害薬（血管内皮細胞増殖因子VEGFを標的とする抗体医薬品）：大腸癌

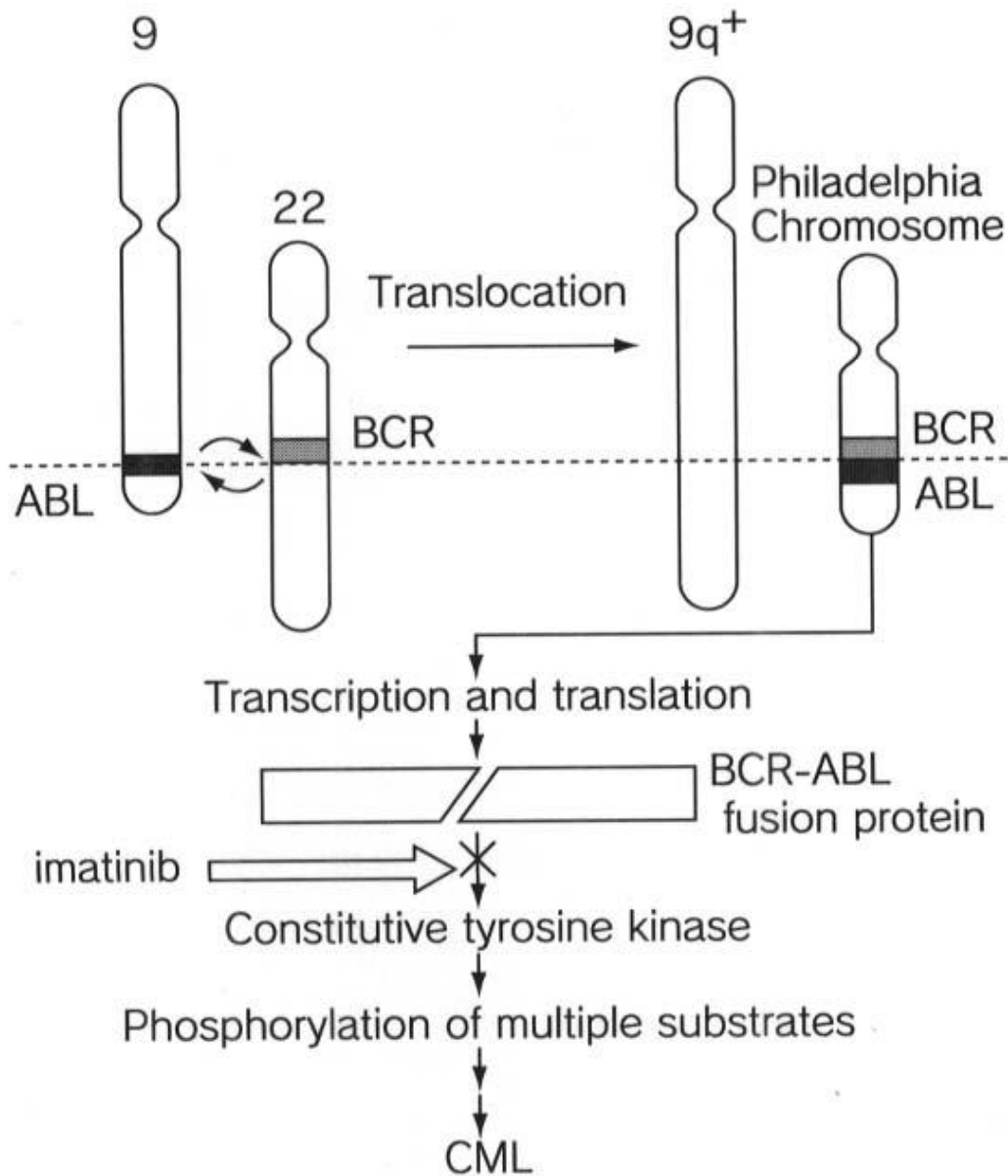
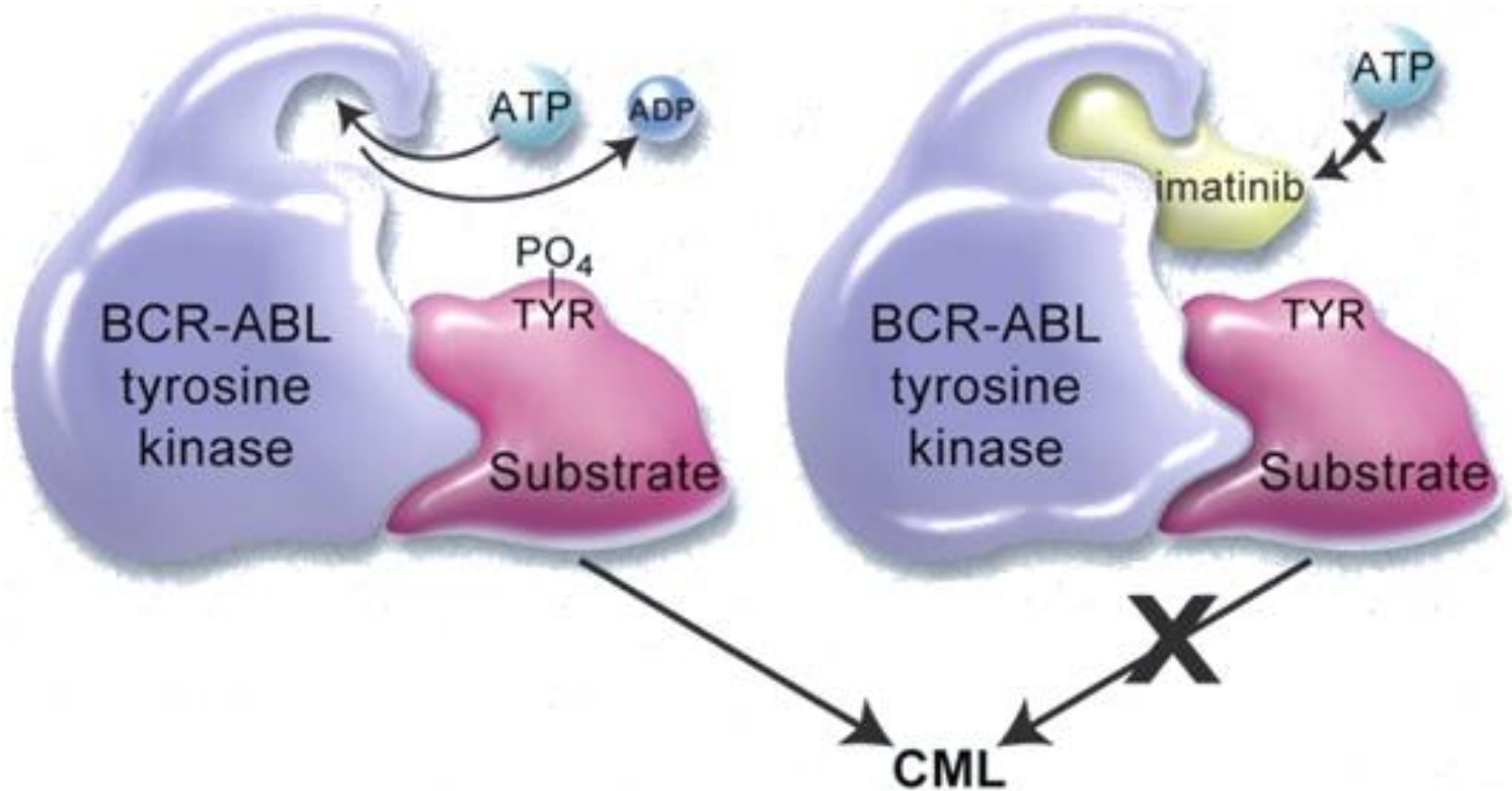
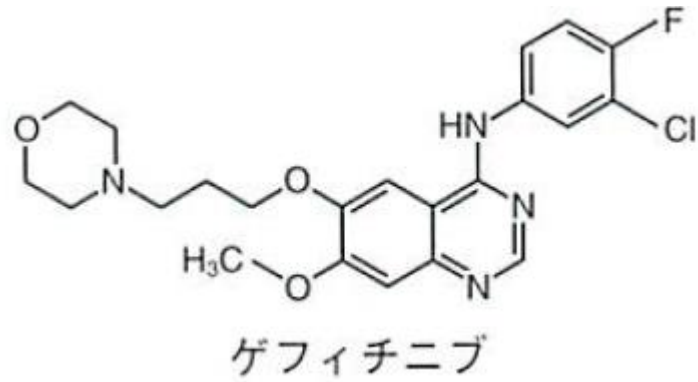
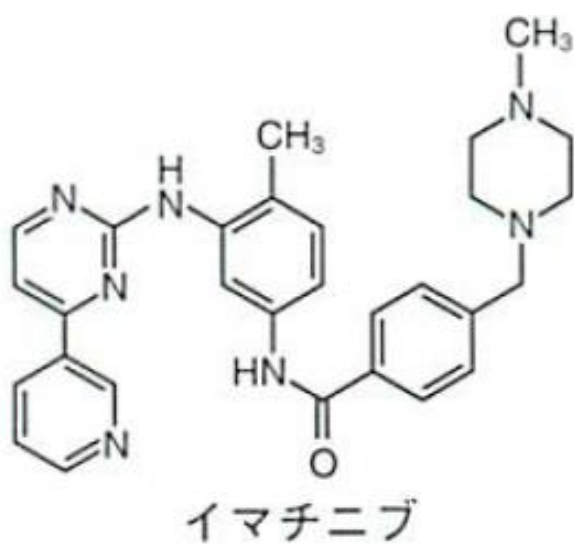


図13-6 転座によるフィラデルフィア染色体と慢性骨髄性白血病 (CML) 発症におけるBCR-ABLの役割およびイマチニブの作用機序

図13-5分子標的治療薬（キナーゼ阻害薬）



Bcr-Abl, c-kit, PDGF-Rなどの
チロシンキナーゼを阻害する。

チロシンキナーゼのATP結合部位に結合



チロシンキナーゼの活性を抑制

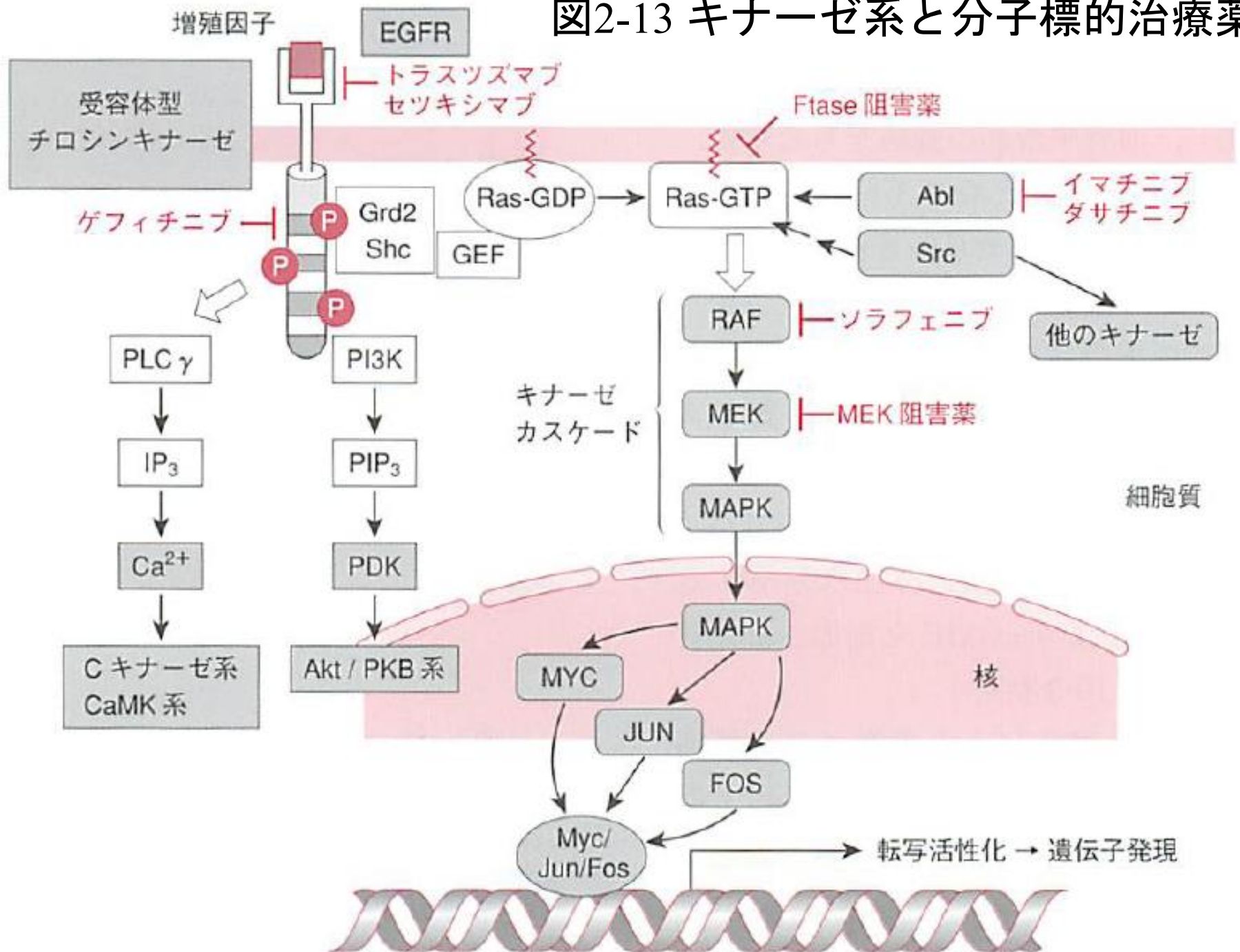


細胞増殖・アポトーシス抑制シグナル 遮断



抗腫瘍作用

図2-13 キナーゼ系と分子標的治療薬



がんの分子標的薬のターゲット チロシンキナーゼシステム

- ・ 受容体型と非受容体型がある。
- ・ リン酸化連鎖反応により、細胞増殖の基本的シグナルを伝達する。
- ・ ラウス肉腫ウイルス (Rous sarcoma virus、レトロウイルス) のがん遺伝子として、v-Srcが発見された。
- ・ 活性型チロシンキナーゼが癌遺伝子の正体のひとつであることが明らかにされている。

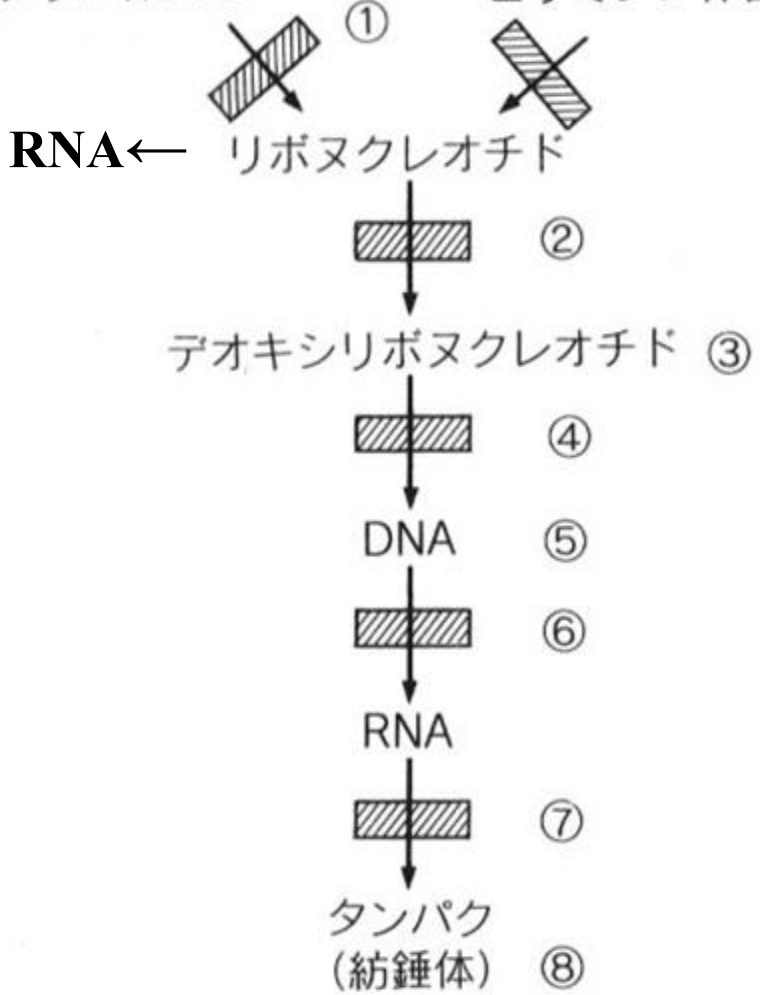
図13-1 抗悪性腫瘍薬の核酸・タンパク質合成阻害機序

アデニン
グアニン

チミン
シトシン
ウラシル

プリン体合成

ピリミジン体合成



- ① プリン体合成阻害：6-メルカプトプリン，6-チオグアニン
- ② リボヌクレオチド→デオキシリボヌクレオチド変換阻害：ヒドロキシウレア
- ③ デオキシリボヌクレオチド合成阻害：メトトレキサート，5-フルオロウラシル
- ④ DNA合成阻害：シタラビン
- ⑤ DNA障害：アルキル化薬，ブレオマイシン，ダクチノマイシン，アントラサイクリン系抗生物質，ポドフィロトキシン
- ⑥ RNA合成阻害：ダクチノマイシン
- ⑦ タンパク合成阻害：L-アスパラギナーゼ
- ⑧ 微小管機能障害：ビンカルカロイド，タキサン化合物

東北大学百周年事業



20070828 片平、魯迅階段教室にて市民に「心臓を守る薬物」講義



東北大学