

講演

抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）

佐々木 康綱

最終講義

2018年3月17日 15:30～16:00 昭和大学1号館地下1階臨床講堂

○司会 それでははいよいよ最後でございます。最後は内科学講座腫瘍内科学部門 佐々木康綱教授から、「抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学」という最終講義をいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○佐々木 それでは最終講義を、開始をさせていただきたいと思います。今日のテーマは「抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学」について、お話をしたいと思います。

私自身は、この40年弱2つのことを中心に活動してきました。第1点は、日本国内に腫瘍内科学という概念を定着させること。もう1点は今日のテーマである、抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学という学問体系を、日本の中に根付かせることです。

略歴について簡単にお話をします。私は1980年に昭和大学を卒業して、第一内科に入局をしました。当時のブロンコ班と言って、肺がんの内視鏡をしているグループに入らせていただきました。初期研修が終わって、岡山県の病院に1年間出張をして、帰って来て半年経った時点で、当時のグループ長でありました中島宏昭先生に、国立がんセンターへ行くと命令をされました。つまり、これからは薬物療法の時代だから、がんセンターへ行って薬物療法を勉強して来いということで、半年間という約束でがんセンターに研修に出ました。

その当時の第一内科の教授は高橋昭三先生でした。高橋先生には半年間で帰って来ますと言いながら、結局帰って来たのは30年後となってしまいました。そういう点では、わがままを許していただいた高橋先生には、大変感謝をしています。1年半の無給の研修医時代を経て、1985年にがんセンターでスタッフにさせていただきました。

肺がんを専門としていると、原発性肺がんの治療

もそうですけれども、肺がん以外にもいろいろな臓器からの転移という症例に当たります。自分は肺がんの治療はできるけれども、乳がんの肺転移の治療はできませんというのは、非常に偏った診療形態であろうと考えたわけです。

その後米国留学から帰って来て、1992年に新たに設立された国立がんセンター東病院に化学療法科という診療科ができて、そのトップとして赴任をしました。つまり、がんセンターで最初の臓器横断的な診療グループ、今で言う腫瘍内科を立ち上げました。

2番目の転機は2002年に埼玉医科大学で腫瘍内科を作りたいということで、当時の国立がんセンター総長の阿部薫先生から、がんばって来いと言われて、送り出されたことです。この埼玉医大の診療科名である臨床腫瘍科は、当時、わが国で最初の医学部に設立された実質上の腫瘍内科でした。埼玉医大では、その後国際医療センターというがんセンターができて、腫瘍内科に名前を変えて活動をしました。3番目の転機は2012年に母校である昭和大学に戻って来たことです。

研究者・教授として、最後の6年間、非常に短い時期ではありましたが、母校に帰って仕事ができただということは、私にとって望外の幸せであると考えていました。これは大変複雑なスライドですが、2010年から2015年までの間に、米国で承認された薬剤をリストアップしています。従来の化学療法の時代から、ほとんどが分子標的薬の時代へと変わり、さらに、これから先というのは、免疫療法が、おそらくはがん薬物療法のかなりの部分を占めると考えられています。

抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学は簡単に言うとその式で全てです。薬理効果もしくは薬力というのは、例

えば血中もしくは腫瘍内の濃度と、そのがん細胞や正常組織の薬剤感受性によって表現されるということです。つまり、この薬剤濃度の研究と、この薬剤に対する感受性の研究が、われわれの非常に重要な研究テーマになります。

それでは、このような研究をすることで、どういふことがメリットとして考えられるかということ、まず第一には、抗がん剤による致死的な副作用を回避できるということ。第二には、今度は有効性が期待されるような患者さんを救済できるということです。治療の標的をその患者さんだけに当てて、全く効かないような患者さんに対しては、無効な治療をしないということ。第三には、治療のレジメントもしくは投与方法において、至適な投与方法を確立すること。その3点であろうと考えています。

ある種の薬物を投与して、血中濃度というものが観察されます。これは生体が、入ってきた抗がん剤に対して作用した結果、このような現象が薬物動態と呼ばれています。これはマイトマイシンCの現在の添付文書です。現在でもこの添付文書は改訂されていません。つまり、わずか4点の血中濃度が測定されて、その薬物動態パラメーターが書いてある。これがどういう意味を持つかということには、全然関与していないわけです。

かつてのわが国での抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学というのは、薬物動態パラメーターを決めること、それが全てであったと思われれます。これは国立がんセンターに行って、西條長宏先生の指導を受けて、一番最初に行った仕事です。1980年は、まさにシスプラチンがわが国へ登場した頃でした。私自身の学位論文は、この仕事にもとづいています。今から考えたら他愛もないことではありますが、血中濃度の中で実際の抗腫瘍効果を持っている成分が、蛋白非結合型のプラチナと相関することを証明しました。すなわち、タンパク非結合プラチナが活性本体であるということを検証するために、バイオアッセイを確立したというのが、私自身の最初の論文です。

実を言うと、『Japanese Journal of Cancer Research』と言う雑誌は、現在の『Cancer Science』ですが、私は『Cancer Science』のアソシエイトエディターを20年勤めましたがこの『Cancer Science』というのは、非常に愛着のあるジャーナルでして、日本の全ての学会が出している英文ジャーナルでは、トッ

プのインパクトファクターを持っています。現在約4.7です。『Cancer Science』というジャーナルのインパクトファクターを上げる努力をして参りました。胸腔内に投与した場合であっても、実は血中にアクティブコンポーネントが出てくるということで、全身効果も期待できることも示されました。その後、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンという、異なったタイプのプラチナ製剤が出てきたわけです。やはり、トータルのプラチナと、フリーのプラチナでは、全く様相が違ってくることがわかってきました。例えば、抗腫瘍活性を示すシスプラチンの蛋白非結合型は、点滴後わずか1時間半で血中から消えてしまう、ということも明らかになりました。

その後、厚生労働省が対がん10か年計画というプロジェクトが、時の中曽根総理大臣の発案でスタートしました。そのファンドをいただいて、米国メリーランド州立大学に留学をさせていただくことができました。このボルティモアにあるメリーランド州立大学の講堂は全米で最も古い医学部の講堂です。同じボルティモアには有名なジョンズ・ホプキンスがありますが症例検討でスタッフがどういうことを言うかということ、「この患者は町の西側の大学病院から送られてきた」というと、みんな、ニヤッと笑うわけです。

私のボルティモアでのボスというのは、Merrile Egorin (メリル・エゴリン) といって、彼はジョンズ・ホプキンス出身なんですけれども、世界で最初にオンコロジー領域の臨床薬理学の概念を打ち出した研究者でした。残念ながら、彼は2010年に多発性骨髄腫で、この世を去りました。

Egorin 先生が最初に提唱したのは、抗がん剤領域でもファーマコキネティクスとファーマコダイナミクスの関係をきちんと解明することによって、適正な投与方法を解析するという概念でした。

これは、日本に帰って来て最初に行った仕事です。先ほどのネダプラチンという薬を5日間連続投与して、その場合のフリープラチナとトータルプラチナの濃度を測定し、なおかつ、投与量と血中の濃度、血中の濃度と白血球の減少率を、このようなグラフでまとめました。これはまさに、わが国で最初の抗悪性腫瘍薬 PK/PD スタディでした。

さらに、国立がんセンター東病院に移ってから発

表した仕事は、現在多くのがんで使用されているパクリタキセルという製剤についてでした。発表した3時間投与方法、24時間投与方法のいかに関わらず、0.05 μMol 以上の血中濃度の持続時間が、実を言うと、顆粒球減少に対して最も重要な薬物動態パラメータであるという報告をしました。

その後、薬物動態パラメータ薬物相互作用にかなり興味を持ち、それに特化した研究もいくつか仕上げてきました。最初は唐渡君といて、国立がんセンターの築地時代のレジデント、現在彼はがん研で働いていますが、彼と組んで行った仕事は、トポイソメラーゼ1と2を併用してみたらどうであろうと、それは誰しも考える発想ですが、実を言うと、われわれのグループがこの併用で、世界で最初にクリニカルトライアルを実施しました。ただし残念ながら、これはあまりうまくいきませんでした。骨髄抑制が強くて、なかなか投与量が上げられないということがあり、研究は第二相試験で中断となりました。

2番目に行った仕事は、ドキシソルビシンとドセタキセルの併用です。これは乳がんに対する仕事です。3番目は、PSC833というP-glycoproteinでコードされるような薬剤耐性を克服することを目的とした薬剤の治療でした。

このドセタキセルとドキシソルビシンというのは、乳がんに対してサイクル1でドキタキセルから入る人と、ドキシソルビシンから入る人に無作為割付をしまして、サイクル2は、これをクロスオーバーをします。これらの条件でファーマコキネティクスとファーマコダイナミクスについて解析するという研究です。これは『Clinical Cancer Research』に発表しましたが、これで何がわかったかということ、血中濃度は変わらないけれども、薬の投与順序によって、薬剤の骨髄抑制が明らかに違ってくるといことを、世界で最初に証明した仕事でした。

次の仕事は、先ほど紹介したPSC833という、P-glycoproteinでコードされるような薬剤耐性を克服するような製剤です。非常におもしろかったのは、ドキシソルビシン、ドキシソルビシノール、PSC833、と3種類の血中濃度を測ってみると、実を言うと、PSC833の濃度が高くなると、血中のドキシソルビシンのクリアランスが低下をすることが判明しました。本剤は細胞内でのこういった薬物相互作用を狙ったにもかかわらず、システミック・イクスポー

ジャーも変わってくるということを同時に報告した仕事です。

次に、PKの影響がある程度わかって来たわけですが、それでも、それでは、ここの部分、血中濃度を規定するバイオマーカーというものが、どういうものであるかということに、興味を持ったわけです。この種の最初の仕事っていうのは、Prof. Diagio (彼はメイヨー・クリニックのプレジデントまでやられた先生ですが)、彼はファーマコジェネティック・シンドロームという概念を発表しました。つまり、5-Fluorouracilを代謝できない患者さんが、ごく稀に存在をする。この患者さんでは5-Fuの、クリアランスが、そうでない人と比べて重篤な副作用が出るということ、世界で最初に発表しました。

実を言うとわれわれは、冒頭に示しました、マイトマイシンCの血中濃度が本当はどうであるかということを知りたくて、日本医大の教授になった宮君がレジデントと一緒に組んでいたの、この仕事を開始しました。まず、何をやったかということ、年齢と共に、同じ量を投与していても、血中濃度は上がることを明らかにしました。その時に、副次的に出てきた現象というのがこのスライドに示す現象です。

つまり、たった14例のトライアルではありますが、13人のファーマコキネティック・プロファイルと比較して、ある1人の患者さんだけ、とんでもない値が出てきて、骨髄抑制が非常に強く出たわけです。ちなみに、このデータは宮君が投与量を間違えたことではないというのは、彼の名誉のためにお話をしますが、マイトマイシンの最高血中濃度は全く同じでした。しかし薬剤の消失、クリアランスのパターンが違うということが判明しました。本当は、もう少しこの研究を継続したかったのですが、マイトマイシンC自身が、もうほとんど使われないう薬になってきてしまったということで、この仕事はここまでで終わりとなりました。しかし、新たなファーマコジェネティックシンドロームを見つけたことで有意義な研究となりました。

次に手がけた仕事は、昭和大学で開発をされました塩酸イリノテカンの臨床薬理研究に興味を持って、これは、イリノテカンは昭和大学の薬学部の大先輩であります、澤田誠吾博士がヤクルト研究所で薬学部の宮坂教授と共に開発をした、世界に冠たる抗悪性腫瘍薬です。この薬が非常におもしろいの

は、塩酸イリノテカンが活性代謝産物である。SN38に変わり、それがグルクロン酸抱合を受けて、解毒されるという複雑な代謝を受ける薬であることです。ちなみに、このSNのSというのは、沢田先生のSから取ったということを知っていました。

塩酸イリノテカンは発売当初、多くの患者さんが、非常に激しい下痢で亡くなっています。その原因についてはわからなかったわけです。そのため国立がんセンターで前向きな臨床試験を行いました。なかなかハッキリとした回答は導けませんでした。これは、先ほど紹介した『Japanese Journal of Cancer Research』に1つの号に3つ続けてファーストネームで論文を書きましたが、あんまりパツとしたデータではなかったことが残念です。

その後、これに対して決定的な回答を与えたのが、現在名古屋大学の化学療法部の教授である安藤雄一君です。彼とは、埼玉医大時代にずっと一緒に仕事をしていました。UGT1A1のグルクロン酸抱合能力が酵素の多型によって、塩酸イリノテカンをうまくグルクロン酸抱合できない人というのが存在するということが明らかになりました。

つまり、彼の発表によるとUGT1A1の*28をホモで有していると持っている、グルクロン酸抱合が低下し、かつ副作用が非常に強く出現することが明らかになりました。つまりファーマコジェネティクスとファーマコキネティクスとファーマコダイナミクスが、これで全て繋がったわけです。

それでは、こういうポピュレーションというのは、絶対に塩酸イリノテカンを使ってはいけないのかというと、そういうわけではないということを証明する研究を次に開始しました。これは現在藤が丘病院の教授である市川度先生に解析してもらいました。

1人の患者さんで、低用量のイリノテカンで耐えられればその患者さんの用量を上げて行く手法を取り入れました。そうすると、この代謝の比率は変わってくるということがわかってきました。そのためSN38のグルクロン酸抱合が飽和にされるまでは、*28ホモ患者さんであってもある程度安全にこの製剤が、使えるのではないかとことを考えました。

埼玉医科大学では、連続的に300人の症例に対して、現在腫瘍分子生物学研究所の教授である藤田健一先生を中心に、解析をしました。そうすると、当

初、安藤君が報告していた、*28のホモの患者はわずか0.7%。実を言うと、日本人にとってもっと重要なのは、*6のホモであり、*28と*6を、それぞれヘテロで持っているポピュレーションも重要で、この高危険群は全体で10%となります。つまり、われわれの目指す臨床薬理学というのは、それは欧米人にとってではなくて、日本人にとってどのような薬剤投与計画を検討するかということです。欧米人では*6のホモはというのは存在しないために、われわれの報告は日本人にとって非常に重要な知見となりました。

それでは、こういった*6、*28それぞれのヘテロを持った患者さん、つまり、このポピュレーションに対して、どのくらいの投与量がいいかということ、全国規模で共同研究を企画しました。

われわれの結論としましては、150 mg/m²が日本人のワイルドタイプに対する至適投与量ですけれども、50 mg/m²から75 mg/m²では、例え副作用が強く予想されるような患者さんにとっても、これで十分対応できるのではないかと考えました。

治験というのは、非常に選択された、全身状態が良い患者さんに対して行われる臨床試験です。われわれの研究対象というのは、本来でしたら、治験から外れるようなアンフィット・ポピュレーションに対する評価をするということ、研究のもう1つの対象に挙げました。

塩酸イリノテカンがどうしても必要であって、なおかつ、透析中の患者さんを、3年間で漸く3人を集めました。その患者さんに協力していただいて、透析下で塩酸イリノテカンの血中状態を調べました。

驚いた点は、活性代謝産物であるSN-38の血中濃度が、全く落ちてこないということ。つまり、イリノテカンとSN38は肝代謝型の薬剤であるにも関わらず、透析をしている状況でこのような現象が起こったということです。今日は詳細は省きますが、藤田教授がこの点について、金沢大学と共同研究をして、そのメカニズムを報告しています。

5-Fluorouracilというのは、50年以上前に発見された製剤です。しかしながら、今もって世界中で、特に消化器がんのキードラッグとして使用されている薬です。中でもTS1というのは、わが国で開発され、わが国の胃がんの患者さんはほとんどが、この薬を飲んでます。これは、5-FUのプロドラッグ

である、テガフルを含んだ製剤です。つまり、テガフルから5-FUへCYP2A6によって代謝され、なおかつCDHPによって、DPDを抑制するという、2段の酵素の影響を受ける製剤です。

当初言われていたのは、白人ではCYP2A6のワイルドタイプが多く、日本人では非常に少ないので、日本人で副作用が出ない理由は、テガフルから5-FUへの転換がうまくいかないからであるという説を、アメリカの有名なメディカルオンコロジストが学会でいつも言っていました。それに対して、われわれのデータを基にして、その考えは全く違うということ、ある学会で指摘をしました。彼は「データを持っているのか」と言って反論しました。『もちろん、持っている』と答えました。『お前のほうは、データを持っているのか』と言ったら、彼は何も言えなかったわけです。

つまり、このCYP2A6のポリモルフィズムが、本当に5-FUの血中濃度の低下に結び付いているかどうかということが最大の研究テーマとなりました。解答は、半分正しくて、半分間違いでした。つまり、CYP2A6の2つのバリエーションを持っていると、テガフルのクリアランスは確かに低下をします。しかしながら、テガフルのクリアランスについては言えますが、最も重要なのは5-FluorouracilのAUCであります。これは実を言うと、クレアチニン・クリアランスが最も重要な要因であるということ、世界で最初に証明した仕事になりました。

これは藤田先生が作ったスライドです。テガフルがCYP2A6を介して、5-Fluorouracilに変わります。この影響因子よりも、腎機能のほうが、DPDをCDHPによってDPDが抑制されます。そのCDHPは腎代謝型の製剤です。ですから、結局、この製剤の副作用は、腎機能が大きく影響するということが判明しました。

一方、抗悪性腫瘍薬の臨床効果というものが本当に予言できないかどうかというのが、次の話題になって来ます。これは、Dr. Milanoという、留学時代を通じて、今日まで非常に長い友だちです。彼が最初に発表した仕事というのは、実を言うと、5-FUの血中濃度が、抗がん剤の効果に対して非常に重要である、ということ、報告したわけです。しかしこれは、抗がん剤に感受性の高い腫瘍については言えますが、耐性化している腫瘍については必ず

しも合致しません。

もう1つ、自分自身がやったのは、小細胞肺癌と非小細胞肺癌の細胞株を使って、それと血中濃度の要因を掛け合わせて、事前に新しいプラチナ製剤の臨床効果が予測できないかどうか、という仕事です。その頃ちょうど、1990年代に世界中で注目されていたのは、「抗がん剤の感受性試験」です。彼女はAnn Hamburger（アン・ハンバーガー）といて、やはり、メリーランド大学の准教授でした。彼女は、コロニアッセという方法を開発して、がんをスライスして、単一細胞としてそれに抗がん剤を暴露させたコロニーの数を数え感受性を判定する仕事をしました。しかしながら、この感受性試験はうまくいきませんでした。アッセイシステムの問題、有効な製剤が無いということから、サバイバルの延長に寄与しないということがわかったからです。

ですから、この効果を予測するバイオマーカーというのは、非常に重要な研究テーマとして、現在も認識されています。バイオマーカーというのは、ある薬物の投与によって、効くか効かないかを事前に予測するツールというふうに、定義をされています。現在、ターゲットを決めてバイオマーカーのテストングをして、ドラッグセレクションをするという戦略が、多くのがんで徐々に実地医療に下りて来ました。

われわれは、KRASのミューテーションを4つの方法で調べました。その結果4つの検査は必ずしも同一の結果にはならず、そうすると、ワイルドと、ワイルドとミュータントが混在しているケースがあること。つまり、バイオマーカーの利用はそのアッセイ法の標準化が非常に重要であることがわかりました。

エンリッチメントデザインっていうのは、あるがんに対して、例えばHer2を過剰発現している人に対して、抗Her2薬を評価をするということです。これはトラスツズマブで大成功をしたわけです。

しかしながら、われわれが手掛けた葉酸受容体に対するモノクロナル抗体は、実を言うと、葉酸受容体の発現とアウトカムは全く相関が無いということがわかりました。かつて、EGFRのチロシンキナーゼ阻害薬も全ての肺癌患者に対して評価をすると、効果は変わらない。その後、バイオマーカーが次第にわかって来て、患者の選択ということが現実

に行われるようになりました。

例えば、肺がんに対して、アンブレラ・デザインというのが存在するわけです。つまり、いろんな遺伝子変異を1つずつ調べるのではなくて、ゲノムパネルによって一度に調べてしまうという考え方です。その結果、どういう製剤を選んだらいいかということ、決定するアプローチです。

一方、現在の非常に注目されている部分は、同じ遺伝子変異があったら、原発巣に関係なく効いてくるのではないかという、バスケット・トライアルという考え方です。乳がんに対して、抗Her2薬が有効です。さらに、胃がんに対しても抗Her2薬が有効です。こういった原則が全ての薬剤、全ての臓器原発のがんに当てはまるかどうか、今日の最も重要な研究テーマの1つです。

これは、時間が無くなって来ましたので、省略しますが、ベムラフェニブという薬を非小細胞肺がん、大腸がん、いろんながんに対してテストをするという、スクリーニング・デザインの研究が行われています。

冒頭にもお話をしましたが、現在は免疫チェックポイント阻害薬の研究が真っ盛りです。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーは、まだ明確にはわかっていないわけです。おそらく、今後の腫瘍内科の研究の方向性は、今までのアクティビティに加えて、免疫チェックポイントのバイオマーカー探しになるということになると思います。

オバマ大統領が提唱した、プレシジョン・メディスンという考え方は、それぞれ遺伝子の変化を確認し、それぞれに合う薬剤を投与しようという考え方です。こういったことを実現するためには、とんでもなく大変な環境整備が必要になってくるということですし、もう1つは、バイオインフォマティクスの専門家というの、近くに存在する必要があるわけです。

実際、それをするために、最も注目しているツールは、リキッドバイオプシーです。これはTCGAのデータと、セルフリーDNA、つまり、血液を採ってきて、血液の中の遺伝子情報を見ることで、バイオプシーをする代わりにしよう。おそらく、この方法が今後の主流になっていくと考えています。

最後に、私自身はこの40年弱を通じて、特に私自身がトップを務めました3つの施設から、非常に

多くの教授が全国に出て行ったわけです。その意味で私自身は、非常に優秀な部下に恵まれたということです。全国に現在12名の教授が活躍をしています。次のジェネレーションというのは、准教授クラスです。現在昭和大学のこの講師クラスが次世代の教授になっていたら、望外の喜びです。さらに、がん専門病院での勤務している先生や、腫瘍内科から入って来て、緩和医療に移っていくという先生方もいらっしゃいます。

これまで幸い、英文の原著論文230篇インパクトファクター合計600点以上という成果を上げられたのは、まさにこれらの先生方の非常に重要なコントリビューションのおかげです。

これは、1995年の12月です。この患者さんは、30歳前後の若い方でしたが、最後のクリスマスということで、一緒に写真を撮りました。

これは最後のスライドです。アメリカンソサエティ・オブ・クリニカルファーマコロジー・アンド・セラピューティックスつまり米国の臨床薬理学会の、古いロゴです。この周りに何て書いてあるかということ、Treatment with Knowledge and Compassionつまり科学的な知識と、さらにがんの患者さんに対する同情、コンパッションを持って治療をするということ、特に若い腫瘍内科を目指す先生への最後のメッセージにさせていただきたいと思います。

ご清聴どうもありがとうございました。

○司会 佐々木先生、ほんとに短い期間でございましたけども、昭和大学の中で腫瘍内科部門を確立させていただき、また、病院の中ではキャンサーボード、それから腫瘍分子生物学研究所のほうも面倒見ていただきました。また今後ともご活躍していただきまして、私どもをご指導いただければと思います。それでは花束を贈呈いたします。はい、ありがとうございました。

(花束贈呈)

これで6人の教授の先生方の最終講義を終わりましたので、ささやかでございますが、17階のレストランで1時間ほどでございますけれども、お時間を取ってありますので、カクテルパーティ、ちょっとしたつまみありますので、みなさんでご歓談していただきながら、時間を過ごさせていただければと思います。今日はどうもありがとうございました。