

## □文献紹介□

### 神経線維腫症 1 型に関連する叢状神経線維腫におけるセルメチニブの効果

叢状神経線維腫 (plexiform neurofibroma: PNs) は、神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type 1: NF-1) の 20~50% に発症し、神経束に沿って増殖する。MAPK (RAS-マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) シグナル伝達の活性化を特徴とする疾患であるが、現在有効な薬物療法はないといわれている。

本論文では、NF-1 および手術不能な PNs を有する小児を対象に、MAPKK (MEK) 1/2 の選択的経口阻害薬であるセルメチニブの最大耐用量を決定し、血漿中薬物動態を評価する目的で、第 I 相試験を行っている。セルメチニブの投与方法は、継続投薬スケジュール (28 日サイクル) で、 $20\sim 30\text{ mg/m}^2$  を 1 日 2 回とした。治療効果は、MRI 解析により叢状神経線維腫の容積の変化を測定することで評価された。

腫瘍容積の中央値  $1,205\text{ ml}$  ( $29\sim 8,744\text{ ml}$ ) の小児 24 例 (年齢中央値 10.9 歳,  $3.0\sim 18.5$  歳) にセルメチニブを投与した。最大耐用量は、 $25\text{ mg/m}^2$  (成人用量の約 60%) であった。有害事象は、痤瘡様皮疹、胃腸症状、

無症候性のクレアチンキナーゼ上昇などであったが、いずれも可逆的であった。セルメチニブ投与により、24 例中 17 例 (71%) で腫瘍容積のベースラインからの減少  $\geq 20\%$  とする部分奏効が得られ、現時点までに疾患進行は認められていない。また、腫瘍に関連する疼痛、変形、機能障害などの自覚症状の減少も認めた。

今回の第 I 相試験では、NF-1 および手術不能な PNs を有する小児は、長期のセルメチニブ投与により、毒性を認めずに腫瘍減少を得られることが示唆された。

Dombi E, et al: Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 375:2550-2560, 2016

(慶應義塾大学 増田 容子)