

大腸がん領域で 使用する薬剤

兵庫医科大学病院薬剤部

山中裕貴

本日の内容

- 1.概要
- 2.治療方針を決定するプロセス
- 3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について
- 4.大腸がんで使用する分子標的薬について
- 5.二次治療以降で使用される内服薬について
- 6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

本日の内容

1.概要

2.治療方針を決定するプロセス

3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について

4.大腸がんで使用する分子標的薬について

5.二次治療以降で使用される内服薬について

6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

大腸がん：概要

大腸癌の罹患者は全がん種のなかで1位（男女比は4:3で男性が多い）

死亡者数は全がん種のなかで2位

罹患者数、死亡者数ともに増加傾向

罹患者	1位	2位	3位	死亡者	1位	2位	3位
総数	大腸	肺	胃	総数	肺	大腸	胃
男性	前立腺	大腸	肺	男性	肺	大腸	胃
女性	乳房	大腸	肺	女性	大腸	肺	膵臓

大腸がんのリスクファクター



飲酒



肥満



肉食の
食生活



喫煙

大腸がんの自覚症状

早期では無症状だが、進行すると症状出現。

代表的な症状: 腹痛、嘔吐、貧血、血便、便の狭小化、排便習慣の変化、腫瘍触知

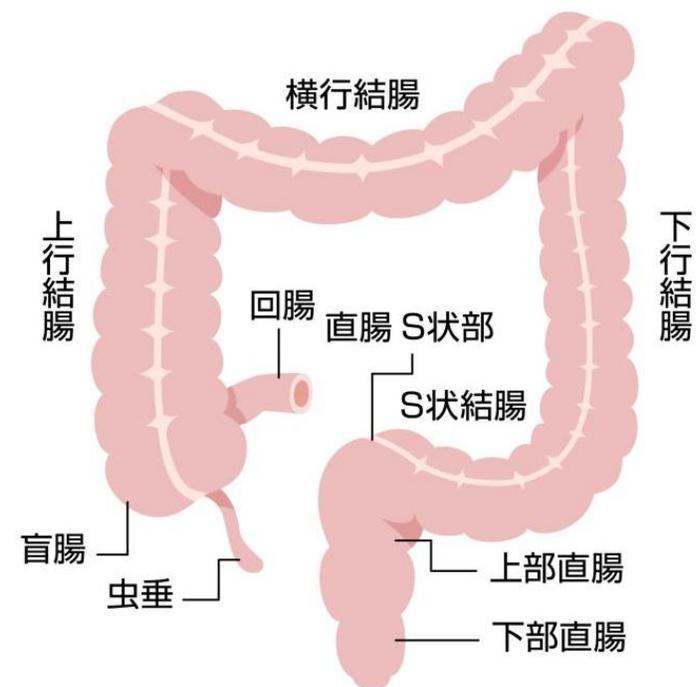
発症部位で症状異なる！！

右側大腸癌(盲腸、上行結腸、横行結腸)

⇒ 貧血、腫瘍触知がみられやすい

左側大腸癌(下行結腸、S字結腸、直腸)

⇒ 腹痛、嘔吐、血便、便の狭小化がみられやすい



病期の分類

TNM分類によって病期が決定される

T(深達度): 腫瘍の壁深達度によって、T0～T4bに分類

内視鏡、CT、MRI検査での所見から予測。病理検査で確定診断。

N(リンパ節への転移): 転移の有無と転移数でN0～N3に分類

CT、MRI検査での所見から予測。病理検査で確定診断。

M(遠隔転移): 多臓器への転移の有無で、M0とM1に分類

病期の分類

大腸癌の進行度分類(ステージ)

遠隔転移		MO				M1			
						M1a	M1b	M1c	
リンパ節転移		NO	N1 N1a/N1b	N2a	N2b,N3	Nに関係なく			
壁深達度	Tis	0							
	T1a・T1b	I	IIIa						
	T2		IIIb						
	T3	IIa			IIIc		IVa	IVb	IVc
	T4a	IIb							
	T4b	IIc							

大腸癌取扱い規約 第9版より引用

本日の内容

1.概要

2.治療方針を決定するプロセス

3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について

4.大腸がんで使用する分子標的薬について

5.二次治療以降で使用される内服薬について

6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

Stage0～StageⅢの治療方針

・内視鏡的治療

リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にある場合適応。

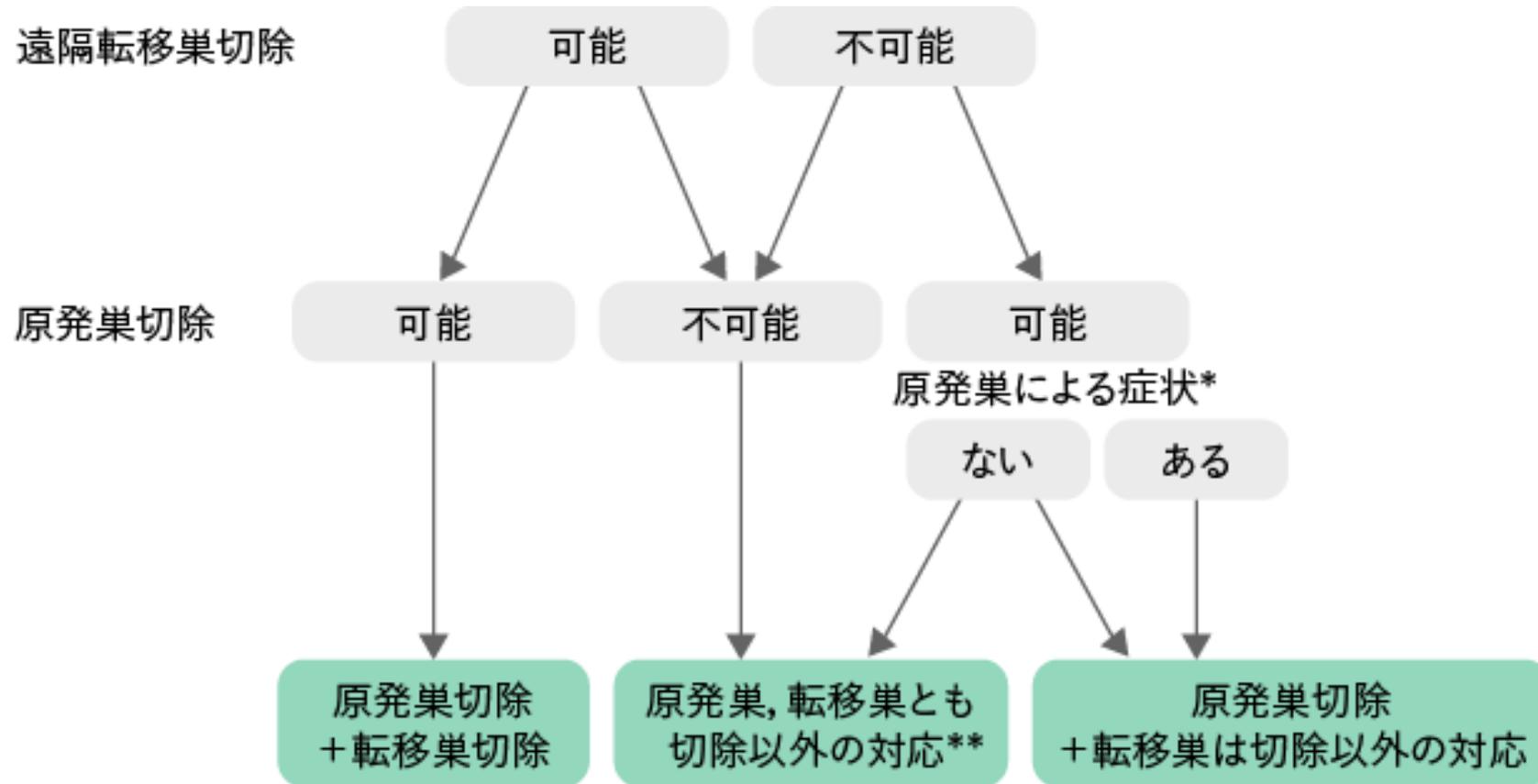
・外科的手術

術前術後のリンパ節転移の有無と腫瘍の深達度から、リンパ節郭清度を決定

一部StageⅢ、または再発リスクの高いStageⅡ大腸癌では、オキサリプラチン併用療法やフッ化ピリミジン系薬による補助化学療法が考慮される場合がある。

(投与期間:6ヶ月が原則)

Stage IVの治療方針



* 原発巣による症状:大出血, 高度貧血, 穿通・穿孔, 狭窄等による症状。

一次療法を決定するプロセス

一次治療

FOLFOX (5-FU、オキサリプラチン、レボホリナート)

FOLFIRI (5-FU、イリノテカン、レボホリナート)

CAPOX (カペシタビン、オキサリプラチン)

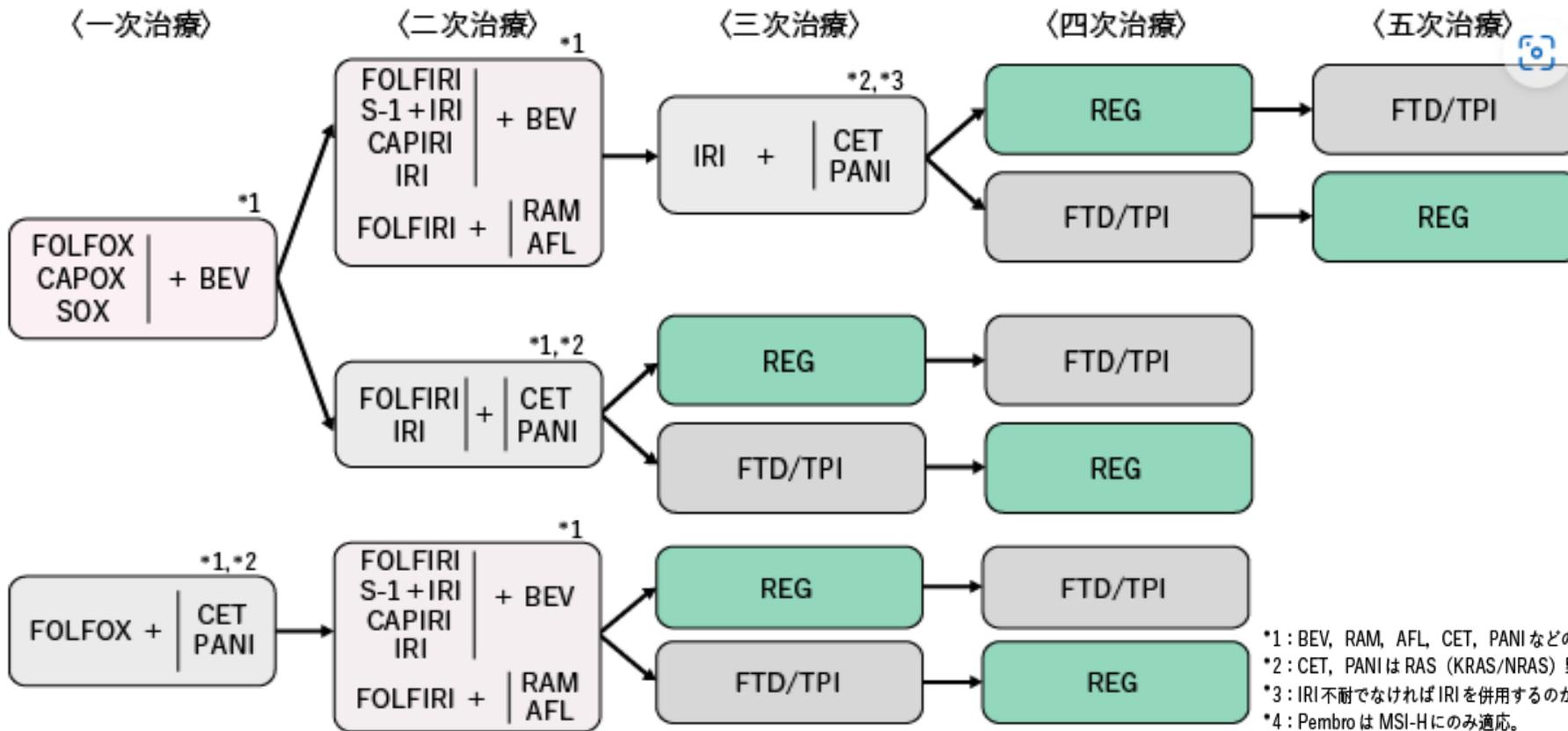
SOX (S-1、オキサリプラチン)

分子標的薬: ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブなど

二次治療以降

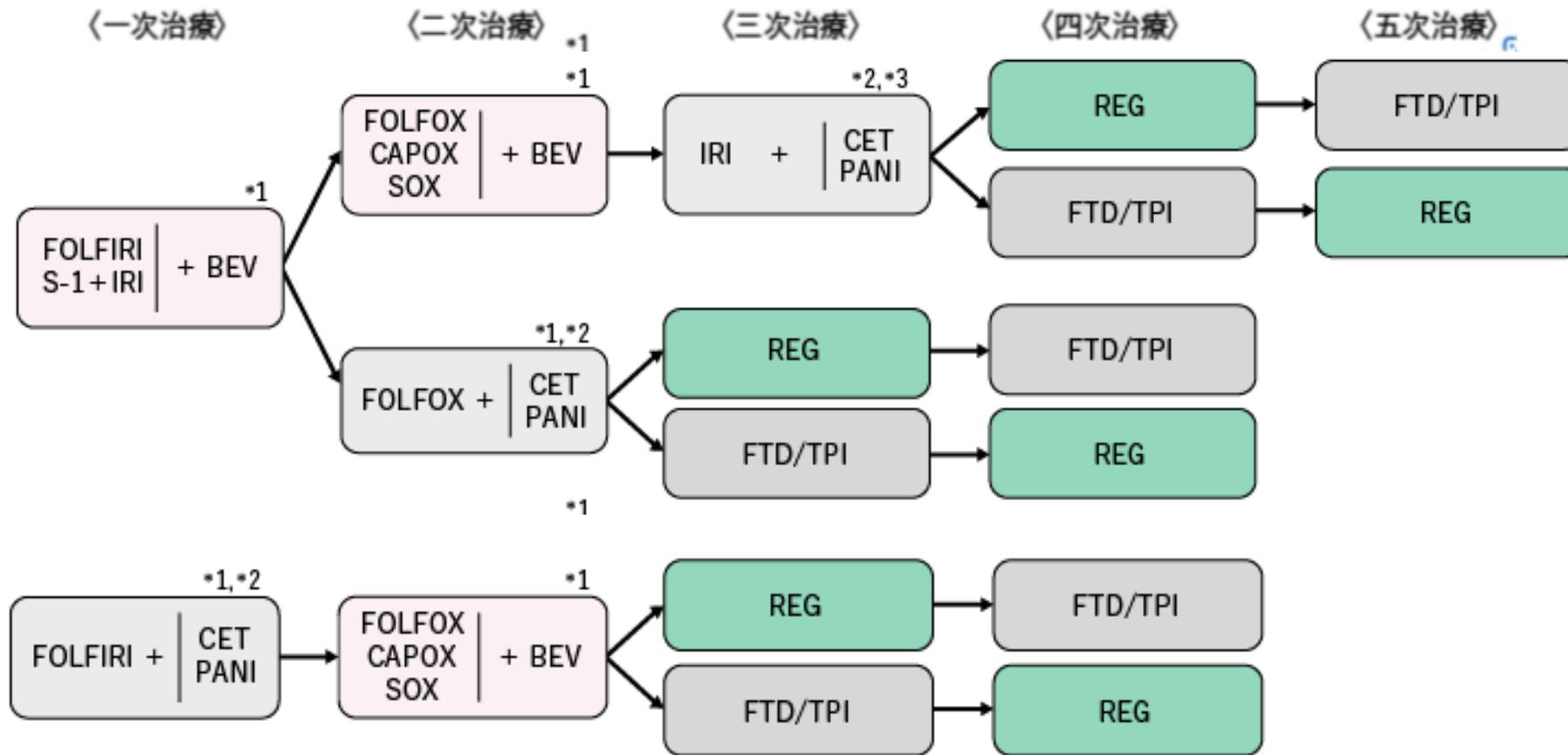
ロンサーフ、レゴラフェニブ、ペムブロリズマブなど

切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

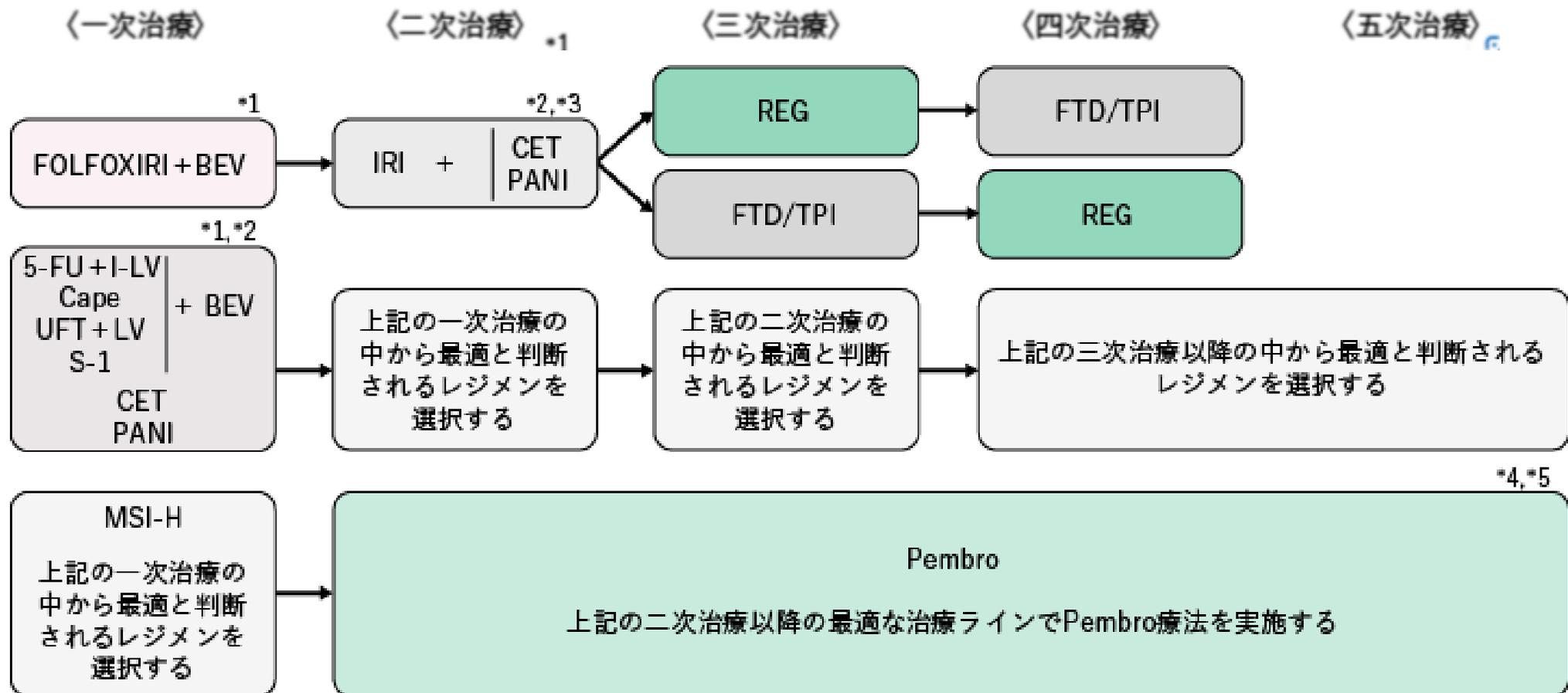


*1: BEV, RAM, AFL, CET, PANIなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う。
 *2: CET, PANIはRAS (KRAS/NRAS) 野生型にのみ適応。
 *3: IRI不耐でなければIRIを併用するのが望ましい。
 *4: PembroはMSI-Hにのみ適応。
 *5: 実際の投与に関しては、添付文書や最適使用推進ガイドラインなどを参考に、全身状態や病状などを考慮して、適正使用に努めること。

切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム



切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム



本日の内容

1.概要

2.治療方針を決定するプロセス

3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について

4.大腸がんで使用する分子標的薬について

5.二次治療以降で使用される内服薬について

6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

大腸がん領域で使用する薬剤

Key Drug

オキサリプラチン(L-OHP)

イリノテカン(CPT-11)

5-フルオロウラシル(5FU)+レボホリナート(*l*-LV)

フッ化ピリミジン系薬剤(内服)

TS-1

カペシタビン

分子標的薬

ベバシズマブ(Bmab) ラムシルマブ(Ram)

アフリペルセプト(AFL)

セツキシマブ(Cmab) パニツムマブ(Pmab)

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)

ペムブロリズマブ

その他

ロンサーフ、レゴラフェニブ

オキサリプラチン(L-OHP)

効果：プラチナ系抗腫瘍薬

癌細胞内のDNAと架橋形成することで、DNAの転写、複製を阻害する

主要な副作用

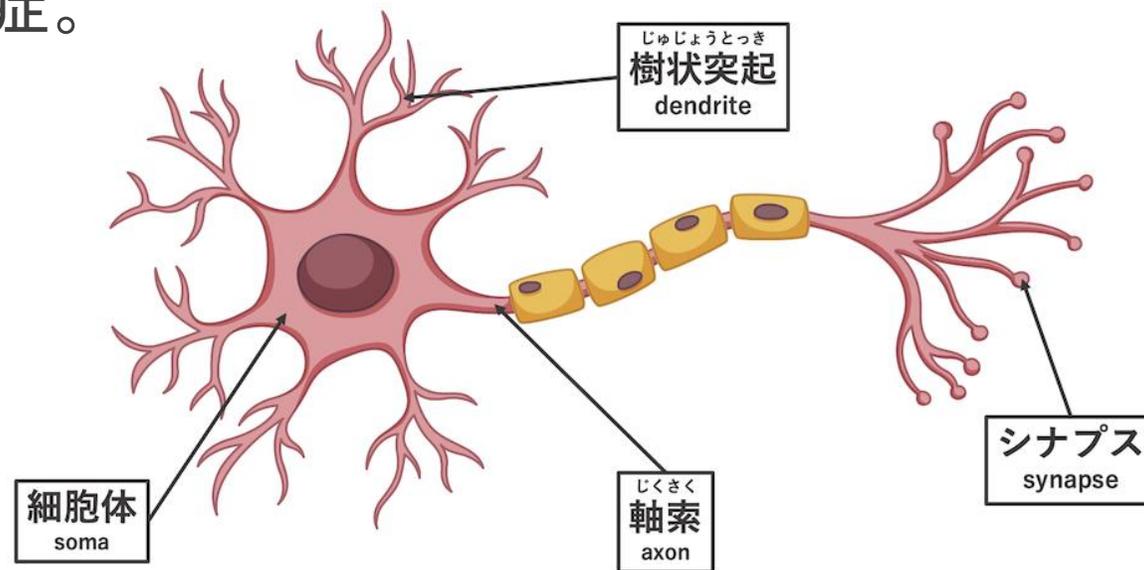
- ・末梢神経障害
- ・骨髄抑制
- ・消化器症状
- ・血管痛
- ・アレルギー反応
- ・ショック・アナフィラキシー

末梢神経障害

機序

急性: オキサリプラチンから脱離したオキサレート基が電位依存性 Na^+ チャネルに作用し神経細胞の興奮性を増加させることによって起こると推測。詳細は不明。

慢性: 後根神経細胞に蓄積することで発症。



末梢神経障害の分類

冷感刺激によって誘発される痺れ。手足や口の周りで頻発。

急性期と慢性期に症状分かれる。

	急性神経障害	慢性神経障害
発症時期	投与直後～投与後1.2日	用量依存的に発現。
特徴	全投与患者の8～9割で起こる。 投与後1週間程、寒冷刺激に誘発される 痺れが出現。	累計投与量800mg/m ² を超えると起こりやすい 症状は投与期間中継続する 休薬後数ヶ月ほどで回復する
予防・対策	異常が認められた際、減量休薬。 寒冷刺激を避ける	異常が認められた場合は減量、休薬中止する。 オキサリプラチンの累積投与量を考慮し、休薬期間 を設定して投与する。

末梢神経障害の薬物治療

デュロキセチン

⇒開始用量:1日1回朝食後20mg

維持用量:1日1回朝食後40mg

最大60mg/日まで増量可能。

副作用:眠気、ふらつき

プレガバリン、ミロガバリン、VB12製剤、NSAIDs

⇒ガイドライン上は推奨なし。

イリノテカン (IRI)

作用機序:トポイソメラーゼ I 阻害薬

主要な副作用

- ・コリン作動性症状: **下痢**、鼻汁、発汗、流涙など
- ・骨髄抑制
- ・悪心、嘔吐
- ・食欲不振
- ・口内炎
- ・脱毛
- ・ショック・アナフィラキシーなど

下痢

主要な副作用

下痢：**早発性**（24h以内）と**遅発性**（24h以降）に分けられる。

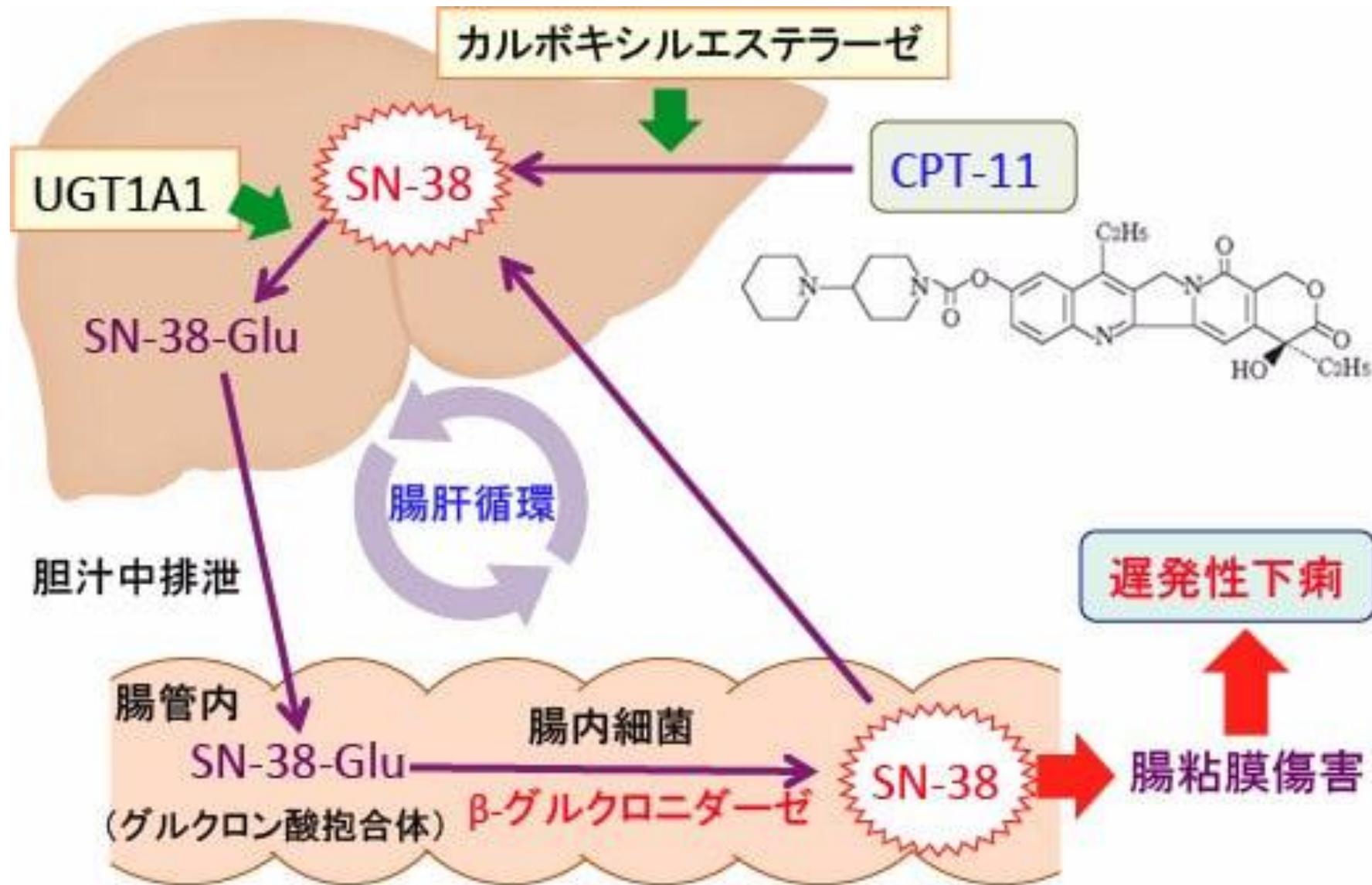
早発性：コリン作動性⇒ブチルスコポラミン

遅発性：投与後4～10日がピーク。

IRIの活性代謝物であるSN-38による腸管の炎症に起因

⇒止瀉薬（ロペラミド）、経口アルカリ化薬（炭酸水素Na）、酸化Mg、ウルソデオキシコール酸、半夏瀉心湯

UGT1A1遺伝子多型：好中球減少、下痢等の重篤な副作用発現率が高い。



5-フルオロウラシル(5FU)

作用機序:チミジル酸合成酵素阻害⇒核酸合成阻害薬

主要な副作用

- ・消化器症状
- ・悪心・食欲不振
- ・口内炎
- ・手足症候群
- ・皮膚障害(色素沈着)
- ・骨髄抑制

など

レボホリナート(LV):5FUの作用増強

【薬効薬理】

フルオロウラシルは、代謝されて活性体のフルオロデオキシウリジン-リン酸(FdUMP)となり、チミジル酸合成酵素(TS)と結合してその活性を阻害する。その結果、チミジル酸合成が減少し、DNA合成が抑制される。レボホリナートは細胞内で還元されて5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸となり、FdUMP及びTSと複合体を形成することで、TSからのFdUMPの解離を遅延させ、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する¹⁾。

フツ化ピリミジン系内服薬

TS-1®

テガフル: 肝で代謝され5FU。5FUのプロドラッグ

ギメラシル: 5FUの代謝を阻害⇒血中濃度の維持

オテラシルカリウム: 5FUが腸でリン酸化するのを阻害⇒消化器系副作用を防ぐ

カペシタビン

5FUのプロドラッグ。5FUの長時間作用を持続させ、副作用軽減

使用上の注意点

ワーファリンの作用を増強させることがあるので、凝固能に注意。

本日の内容

- 1.概要
- 2.治療方針を決定するプロセス
- 3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について
- 4.大腸がんで使用する分子標的薬について
- 5.二次治療以降で使用される内服薬について
- 6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

分子標的薬を使用前に確認すること

①遺伝子測定（RAS遺伝子、BRAF遺伝子、MSI-H）

RAS遺伝子変異は、切除不能大腸がんの**約半分**にみられる。

RAS遺伝子もしくはBRAF遺伝子変異陽性の場合、抗EGFR抗体薬の使用は不適。

⇒上皮成長因子受容体（EGFR）は上流シグナル

RAS、BRAFはMAPK（マップキナーゼ）経路の下流シグナル

抗EGFR抗体薬で上流シグナルを抑えても、下流でがん増殖シグナルが出ていたらがん増殖は抑えられない！！！！

⇒変異陽性時は抗VEGF阻害薬を使用。

※MSI-H陽性時⇒免疫チェックポイント阻害薬

分子標的薬の選択について

②原発巣占有部位

左側 (直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸の左半分)

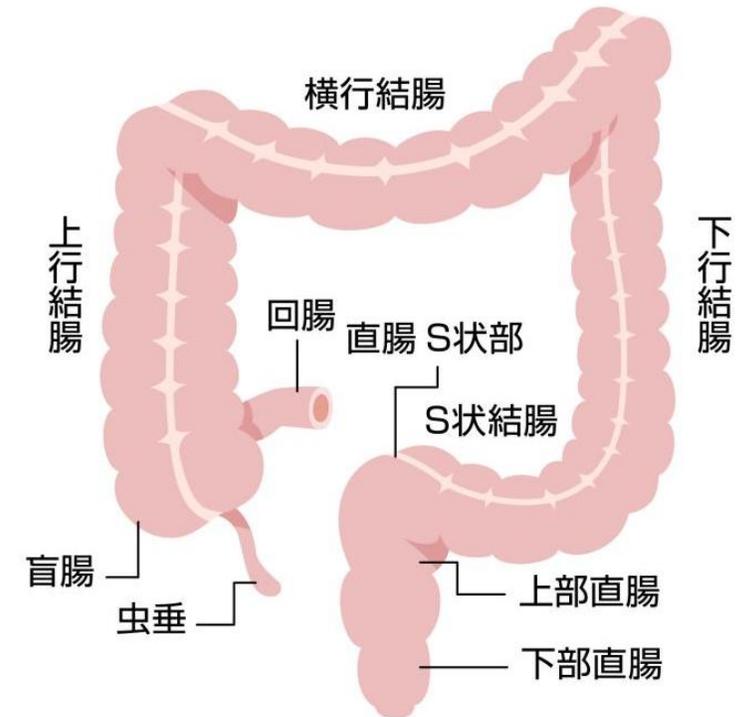
⇒ 抗EGFR抗体が高頻度で発現！

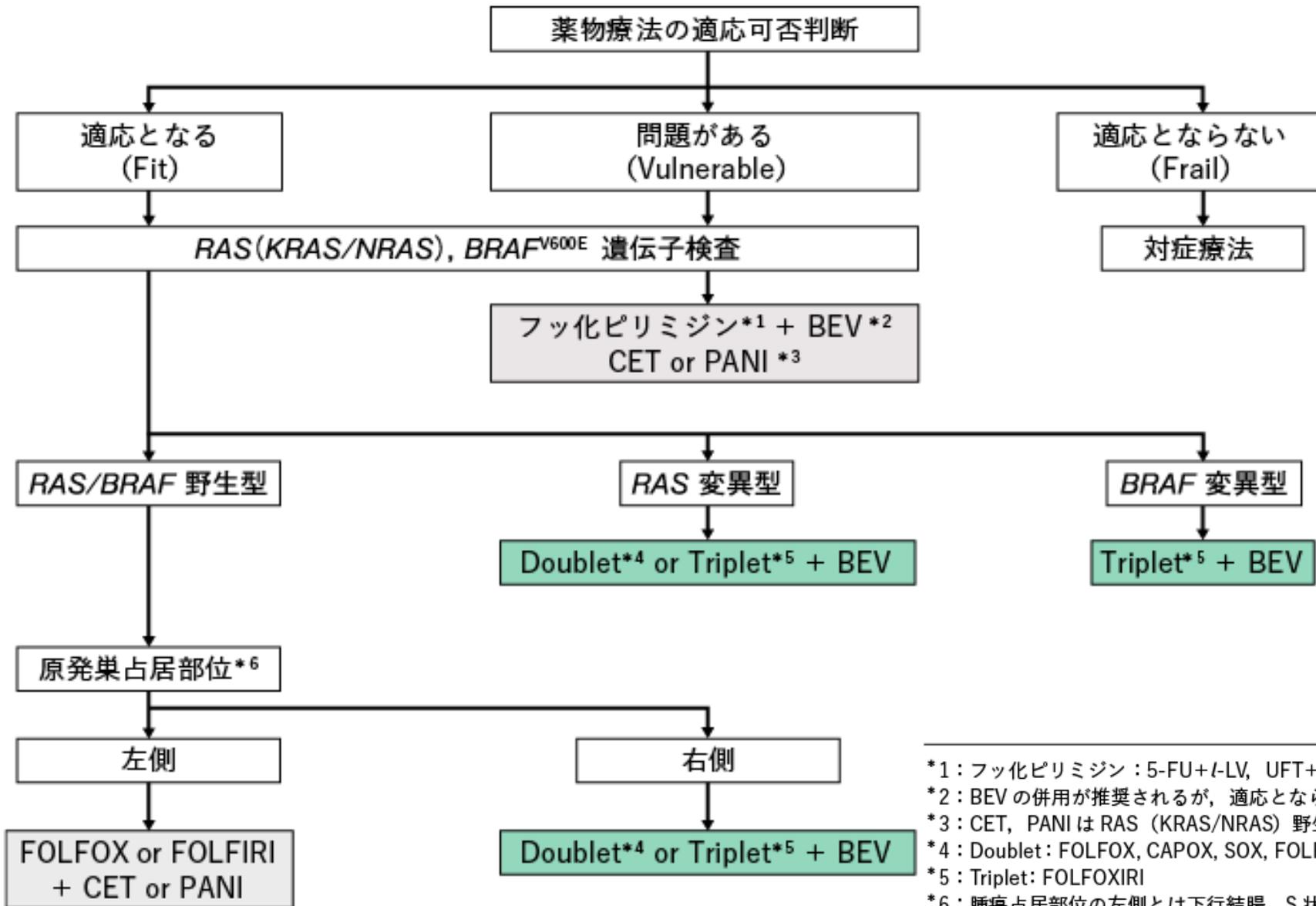
⇒ **FOLFOX or FOLFIRI+Cmab or Pmab**

右側 (虫垂、盲腸、上行結腸、横行結腸の右半分)

⇒ 抗EGFR抗体の効果期待できない

⇒ **FOLFOX or FOLFIRI or FOLFOXIRI+Bmab**





*1: フッ化ピリミジン: 5-FU+I-LV, UFT+LV, S-1, Cape
 *2: BEV の併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う。
 *3: CET, PANI は RAS (KRAS/NRAS) 野生型にのみ適応。
 *4: Doublet: FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI
 *5: Triplet: FOLFOXIRI
 *6: 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸, S 状結腸, 直腸, 右側とは盲腸, 上行結腸, 横行結腸を指す。

VEGF、VEGFR阻害薬

作用機序: 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、及びその受容体 (VEGFR) を阻害。
がん細胞に栄養補給する血管の新生を阻害する。

代表薬

ベバシズマブ (Bmab) : 抗VEGF阻害薬

ラムシルマブ (Ram) : 抗VEGFR阻害薬

アフリペルセプト (AFL) : 血管内皮増殖因子 (VEGF-A、VEGF-B) 及び胎盤増殖因子 (PlGF) とVEGFRとの結合を阻害。

VEGF、VEGFR阻害薬の主要な副作用

蛋白尿

高血圧

出血

血栓塞栓症

傷病治癒遅延

消化管穿孔など

蛋白尿

症状：初期の自覚症状は少ないが、進行すると尿の泡立ち、浮腫、体重増加等を認める。更に進行すると腎機能障害（ネフローゼ症候群、腎不全）を引き起こす。

対応：治療前は、尿検査で尿蛋白をチェック。

尿検査で蛋白が(1+)以上⇒UTP/Ucreの測定依頼。

蛋白(2+)以上、UTP/Ucreが ≥ 2.0 の時、減量中止検討。

患者には、日々の尿量の変化、むくみや血圧に変動がないか確認し、

蛋白尿が出たら、蛋白質や塩分を控え、腎臓に負荷をかけないように心がけてもらう。

高血圧

投与後、1～2ヶ月後に発現頻度が高い。

Grade2以上(140/90mmHg)の高血圧で降圧剤の使用目安。

Grade3以上(160/100mmHg)で、降圧剤の追加もしくは変更、また抗がん剤の減量、中止を検討する。

患者には、1日2回以上の、血圧測定と記録を依頼し、減塩を中心とした食生活、適度な運動、禁煙を推奨する。

激しい血圧上昇や、頭痛や嘔吐、片麻痺等症状があれば必ず病院に連絡するよう依頼。

抗EGFR阻害薬

作用機序:がん細胞の増殖に関わる上皮成長因子受容体に結合することでこの受容体の働きを抑え、がん細胞の増殖抑制作用などを表す。

RAS遺伝子変異野生型に適応→必ず治療前はRAS遺伝子変異検査を行う。

代表薬

セツキシマブ (Cmab)、パニツムマブ (Pmab)

抗EGFR阻害薬の主要な副作用

- 皮膚障害
- Infusion reaction
- 低マグネシウム血症
- その他：脱毛、下痢、食欲不振、口内炎など

皮膚障害

皮膚障害にも様々な種類がある。

発疹(45%)

ざ瘡・ざ瘡様皮膚炎(44.5%)

皮膚乾燥

掻痒

脂漏性皮膚炎

爪の変形

爪周囲炎



スキンケアが重要！！！！

皮膚障害の発現時期

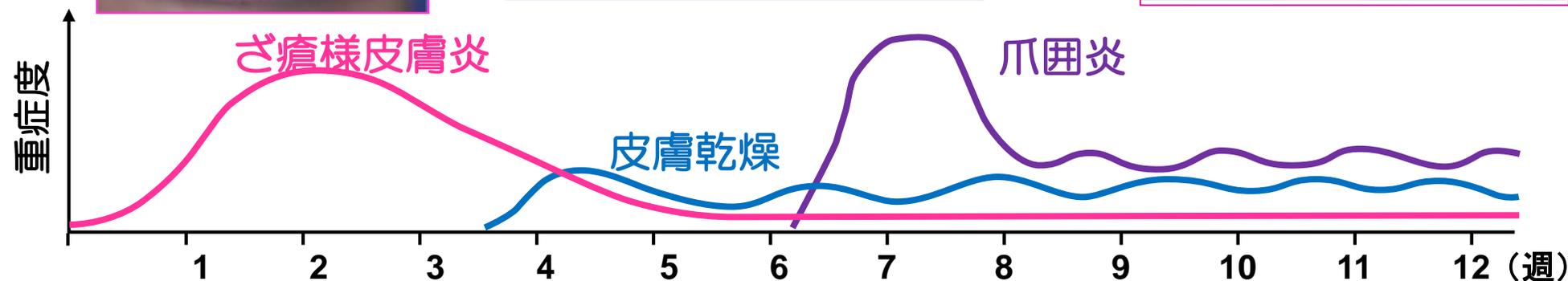
ざ瘡様皮疹



乾皮症



爪囲炎



主な皮膚障害の発現時期

1~4週

4~5週

6~8週

皮膚障害の予防について

予防のポイント	予防の具体例
① 物理的刺激を避ける	◆ 足にあった柔らかい靴を履く
	◆ 柔らかく厚めで少し余裕のある木綿の靴下を履く
	◆ 長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングなどを避ける
	◆ 炊事、水仕事の際にはゴム手袋を用いて洗剤類にじかに触れないようにする
② 刺激を避ける	◆ 熱いお湯での風呂やシャワーを控える
③ 皮膚の保護	◆ 保湿剤を塗布する
④ 2次感染の予防	◆ 清潔を心がける
⑤ 直射日光を避ける	◆ 外出時には日傘、帽子、長袖の服を着用する
	◆ 露出する部分には日焼け止めを使用する

ざ瘡性皮疹

ざ瘡性皮疹⇒ステロイド外用薬、ミノサイクリンorクラリスロマイシン

Grade1: 顔面、頭部⇒medium class 体及び四肢⇒strong class

内服薬(6週間飲み切り): ミノサイクリン(肝障害あればクラリスロマイシン)

Grade2: 顔面⇒ medium class 体及び四肢⇒very strong class

皮膚乾燥

皮膚乾燥⇒保湿剤、ステロイド外用剤、テープ剤など

Grade1⇒保湿剤（ヘパリン類似物質、尿素配合剤、ワセリンなど）

Grade2⇒保湿剤継続、炎症あればステロイド使用（medium～very strong）

亀裂には、キズパワーパット。改善なければドレゾニンテープ

爪囲炎

爪囲炎⇒保湿剤、ステロイド外用薬、(感染症状見られたら抗生物質)

Grade1⇒保湿剤(ヘパリン類似物質)、ステロイド外用薬(strong class)

Grade2⇒保湿剤(ヘパリン類似物質)、ステロイド外用薬(very strong class)

爪囲炎には爪切りや、テーピングによる補強も有効。

Grade3以上⇒皮膚科へコンサルト

痒みを伴う場合⇒抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の内服

Infusion reaction

症状：発熱、悪寒、発疹、嘔吐、呼吸困難、アナフィラキシーショックなど

症状の多くは**初回**投与中もしくは投与終了後1時間以内に見られるが、数時間後もしくは2回目以降の投与でも発現することがある。

抗がん剤による過敏症とは異なる。

対応：抗ヒスタミン薬やステロイドの前投薬、点滴速度の調整。

セツキシマブ：キメラ型抗体→ infusion reaction 起こりやすい！

パニツムマブ：ヒト型抗体→セツキシマブと比べて起こりにくい！

低マグネシウム血症

機序: 遠位尿細管上皮におけるマグネシウムの再吸収阻害により起こる

症状: 神経・精神系(疲労、痙攣、傾眠、性格変化など)

循環器系(頻脈、不整脈など)

電解質異常(低カルシウム血症、低カリウム血症、低リン血症)

対応: 血清マグネシウム値の確認。

Mg低下時(1.4 \geq)、硫酸Mg液の補正を検討。

本日の内容

- 1.概要
- 2.治療方針を決定するプロセス
- 3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について
- 4.大腸がんで使用する分子標的薬について
- 5.二次治療以降で使用される内服薬について
- 6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

ロンサーフ®

トリフルリジン・チピラジル塩酸塩配合錠

作用機序

トリフルリジン(FTD): DNA合成時にチミジンに代わりDNA鎖に取り込まれ、細胞増殖を抑制

チピラシル塩酸塩(TPI): FTDの分解を抑制。FTDの血中濃度を維持

用法用量

朝夕食後1日2回、5日間投与後2日間休薬。これを2回繰り返した後2週間休薬。空腹時服用は避ける。

治療切除不能な進行・再発の結腸、直腸癌

レゴラフェニブ

作用機序: マルチキナーゼ阻害薬

⇒ 細胞増殖抑制、血管新生抑制作用

空腹時・高脂肪食摂取により吸収率低下

⇒ 高脂肪食を避けて食後に服用

⇒ 高脂肪食摂取時は、食事の1時間前から食後2時間までは服用を避ける。

他の標準治療抵抗性となった大腸癌患者に使用される

本日の内容

- 1.概要
- 2.治療方針を決定するプロセス
- 3.大腸がんで使用する殺細胞性薬剤について
- 4.大腸がんで使用する分子標的薬について
- 5.二次治療以降で使用される内服薬について
- 6.免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について

MSI-High型大腸がん

MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定

⇒ 遺伝子を修復する機構である、「MMR(ミスマッチ修復)機能」の欠損が起こると、DNAのマイクロサテライト部分に異常が生じ、この異常が積み重なった状態を指す。

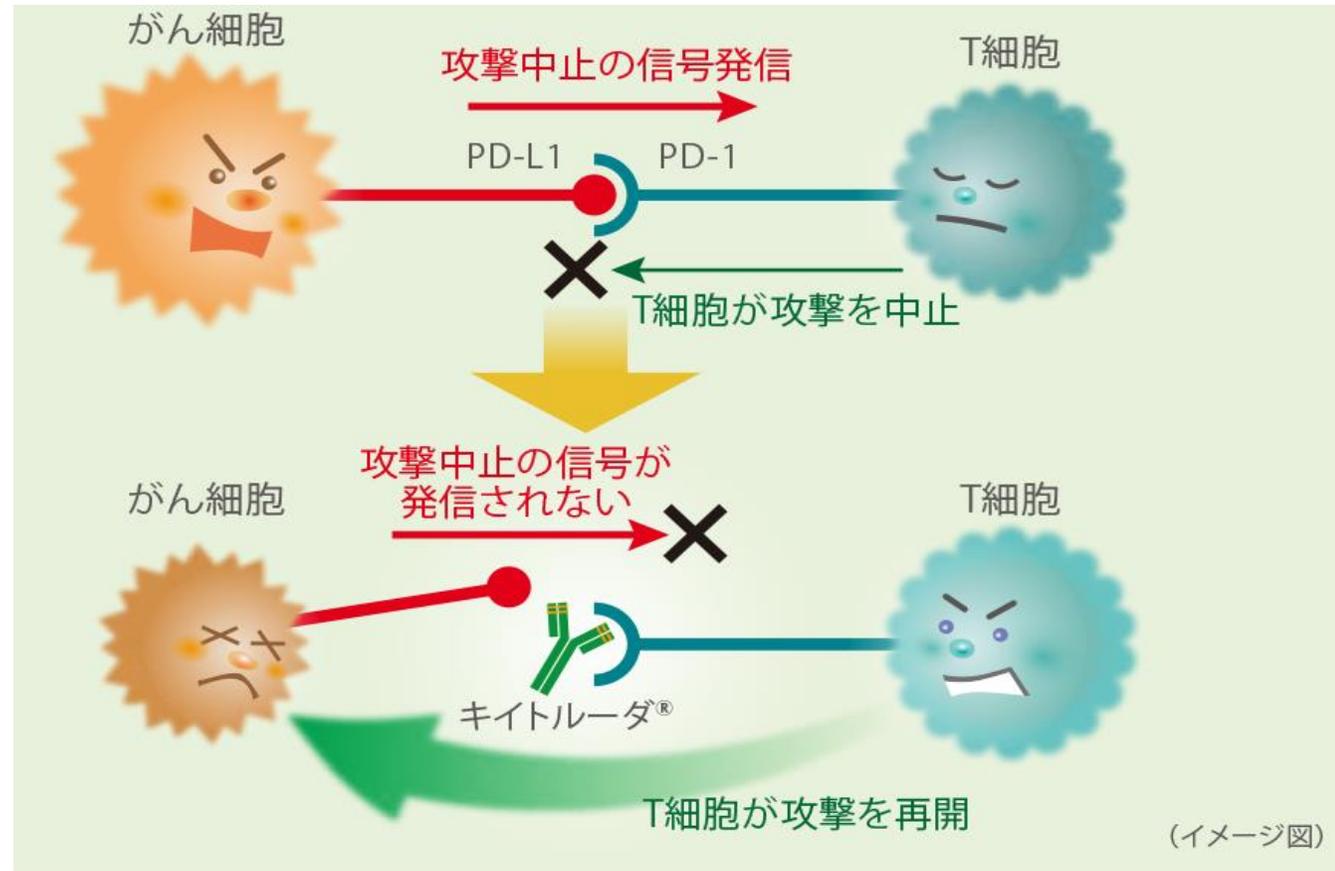
MSI-Highになると、腫瘍抑制、DNA修復、アポトーシス機能に異常が現れやすくなる。

MSI検査で陽性の場合の治療法として、従来の標準治療に加え、免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブ)が使用される。

ペムブロリズマブ

作用機序

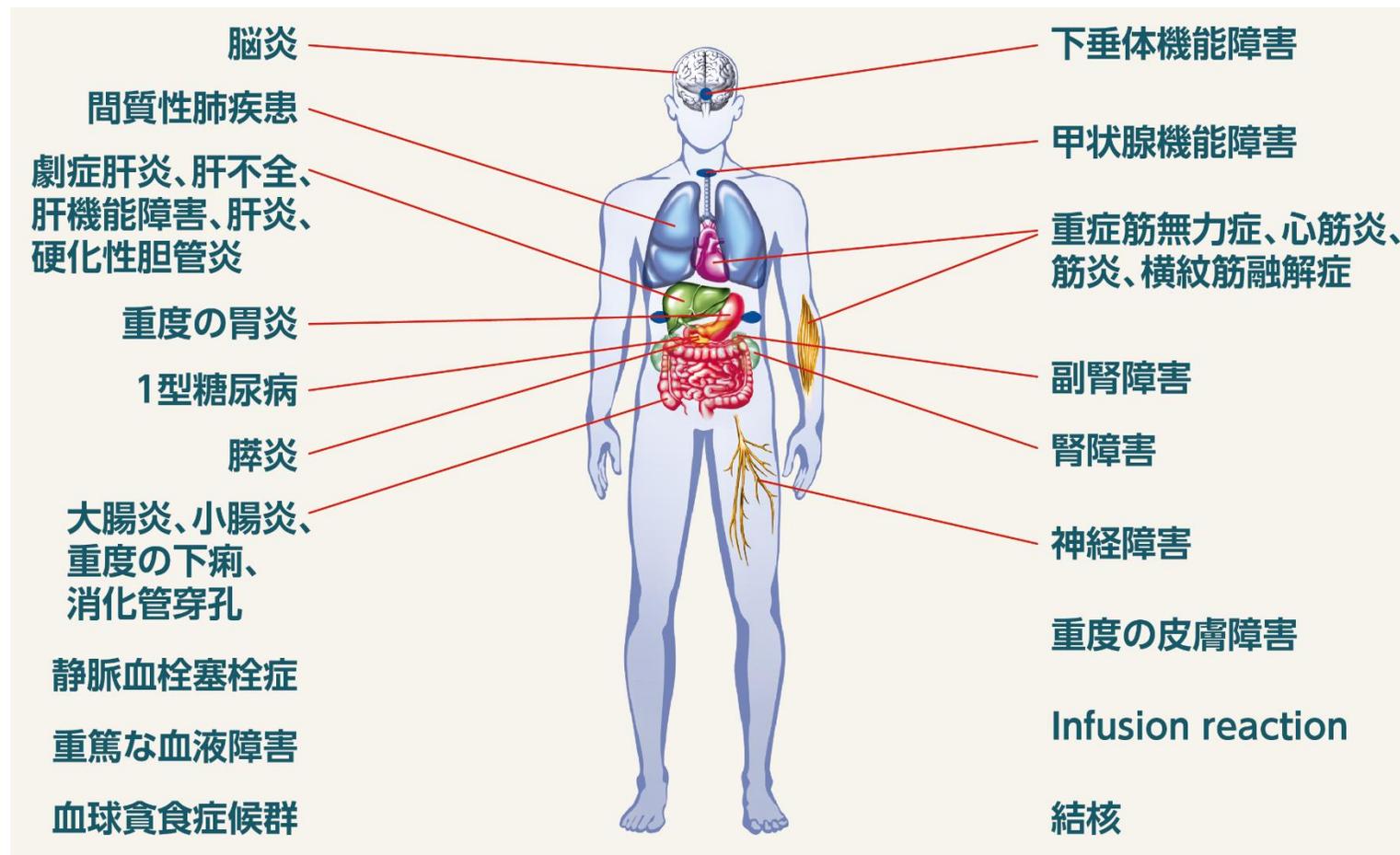
T細胞のPD-1に結合することにより、がん細胞からT細胞に送られているブレーキをかける信号を遮断。その結果、T細胞が活性化され、抗がん作用を示す。



ICIの副作用：免疫関連有害事象 (irAE)

過剰な自己免疫反応によって引き起こされる症状。

自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、消化管、肝臓、肺、内分泌器官に比較的多く生じることが知られている。



irAEの対策

irAE対策は共通して、できるだけ早期の発見が重要！！

⇒患者、患者家族にirAEの症状を周知しておく。(治療日誌を用いてセルフチェック)

当院では、免疫チェックポイント阻害薬投与中の患者において、月1回のペースで、KL-6、甲状腺機能(FT4、TSH)、HbA1cの検査を行い、irAEの早期発見に努めている。



ご清聴ありがとうございました