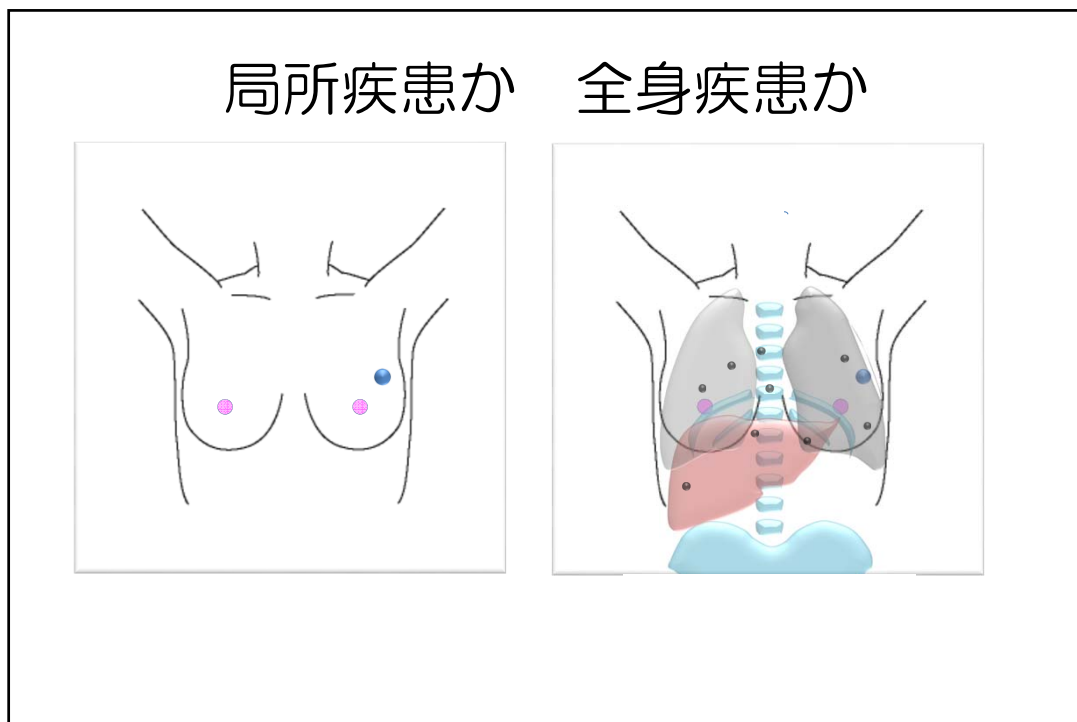


2011年4月2日(土曜日)
浜松がん薬物療法セミナー

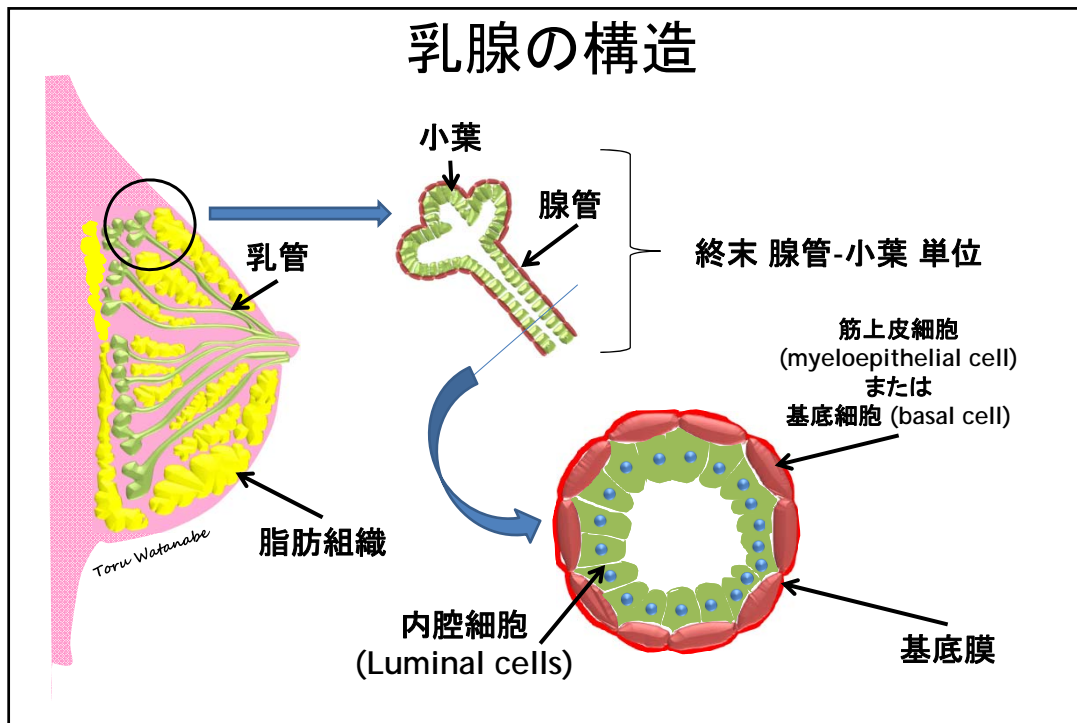
乳癌薬物療法の 基本を理解する

浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科 渡辺 亨
<http://www.oncoloplan.com/>

- がん薬物療法に興味を持ってほしい
- がん薬物療法の勉強の仕方を知ってほしい
 - まずはガイドラインから
- がん薬物療法の基本を理解してほしい
- 適切な薬剤指導をするためには：
 - 薬局は病院での治療内容を把握しなくてはできない
 - 病院は薬局に情報提供しないとイケない
- 顔の見える連携を構築したい

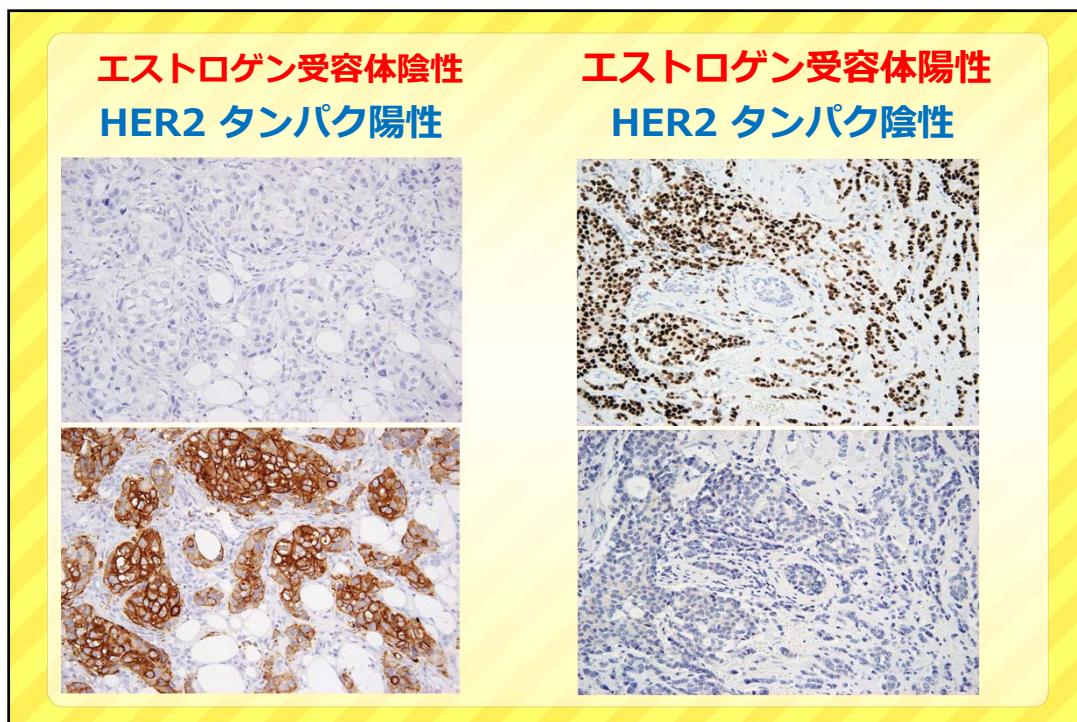
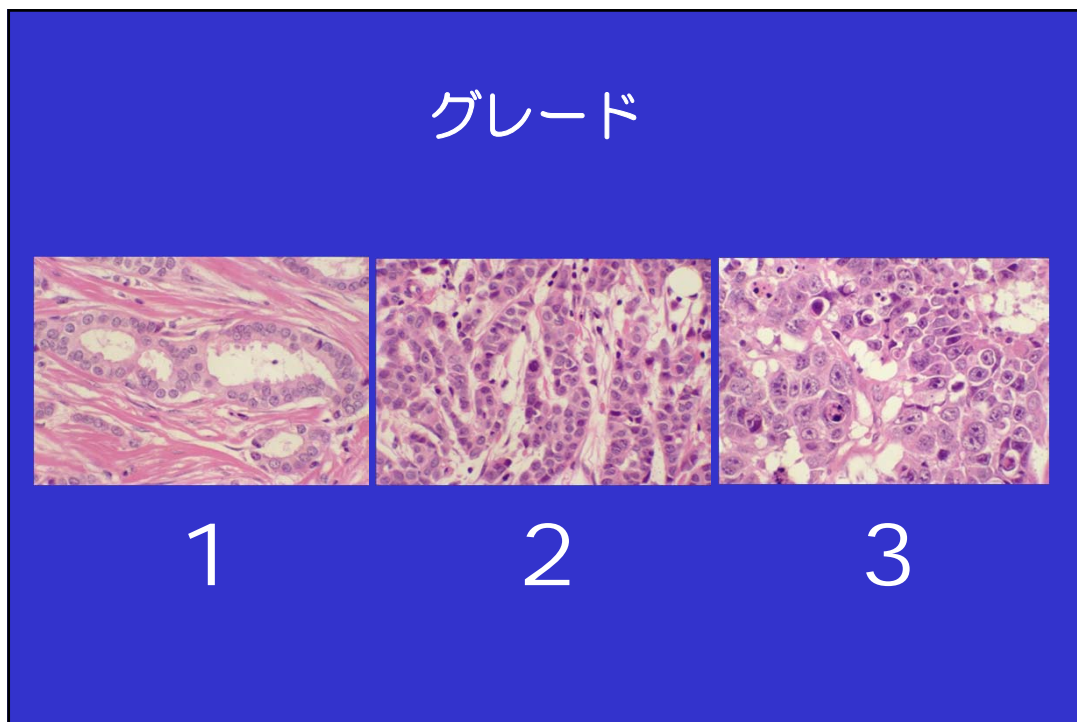




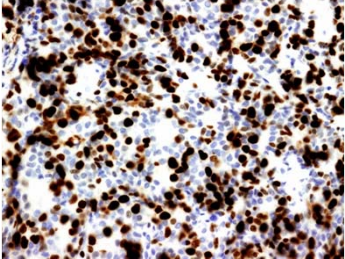
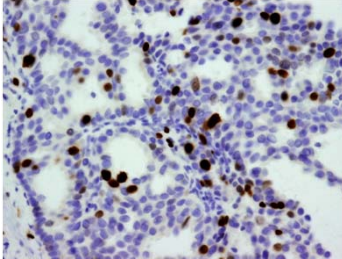
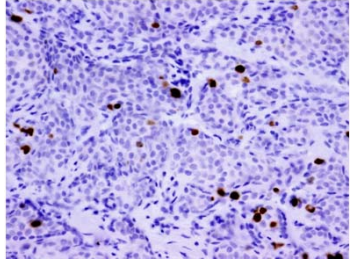


術後病理検査の意義

	予後因子としての意義	予測因子としての意義
組織診断	あまりなし	あまりなし
グレード	高いほどわるい	あまりなし
浸潤径	大きいほど悪い	あまりなし
腋窩リンパ節転移	多いほど悪い	あまりなし
エストロゲン受容体陽性割合	陰性は悪い 陽性は良い	陽性：ホルモン療法が効く 陽性：抗癌剤効きにくい
プロゲステロン受容体陽性割合		
HER2タンパク 過剰発現	陽性は悪い	陽性：トラスツズマブが効く 陽性：抗癌剤が効きやすい
Ki67陽性細胞割合	高いほど悪い	あまりなし

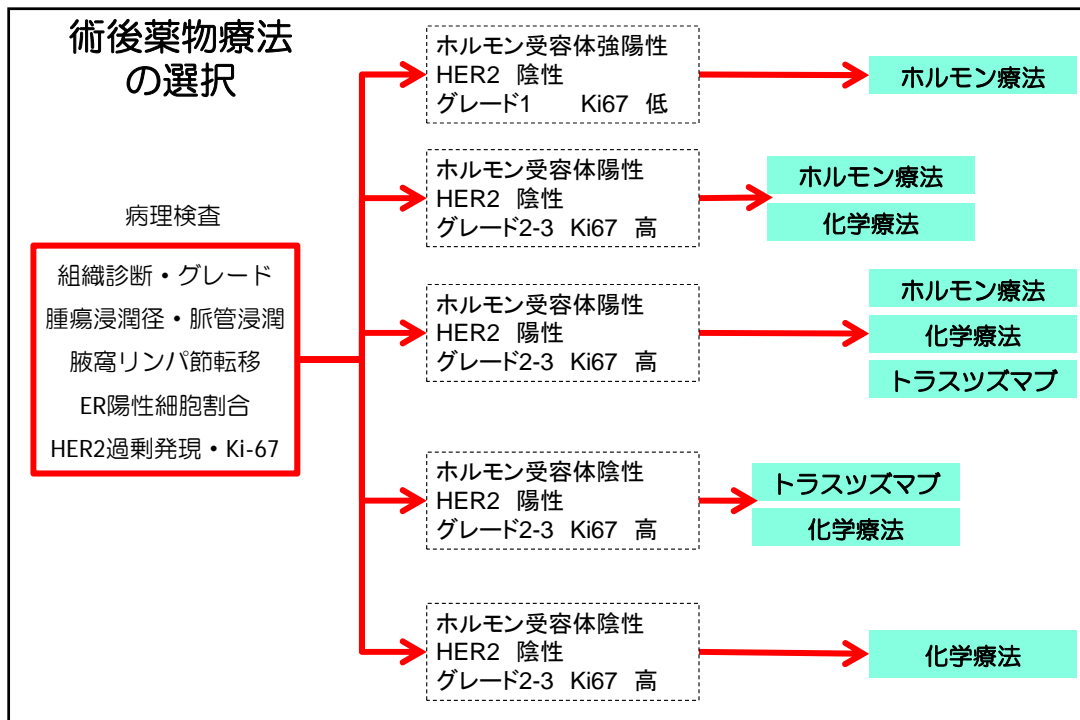


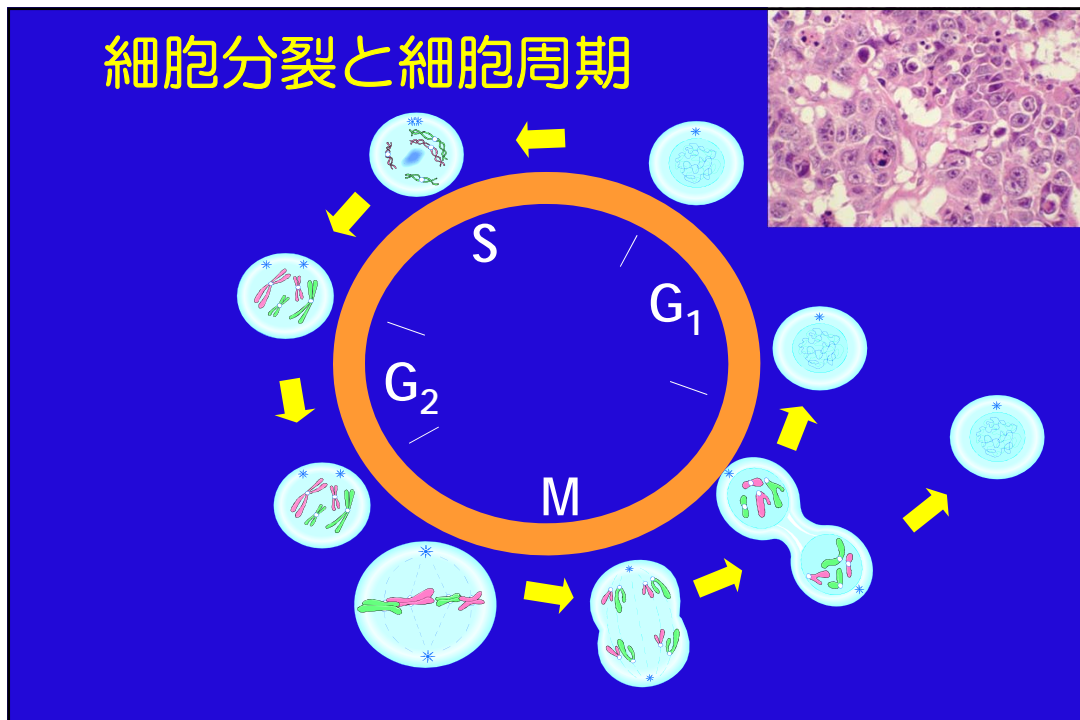
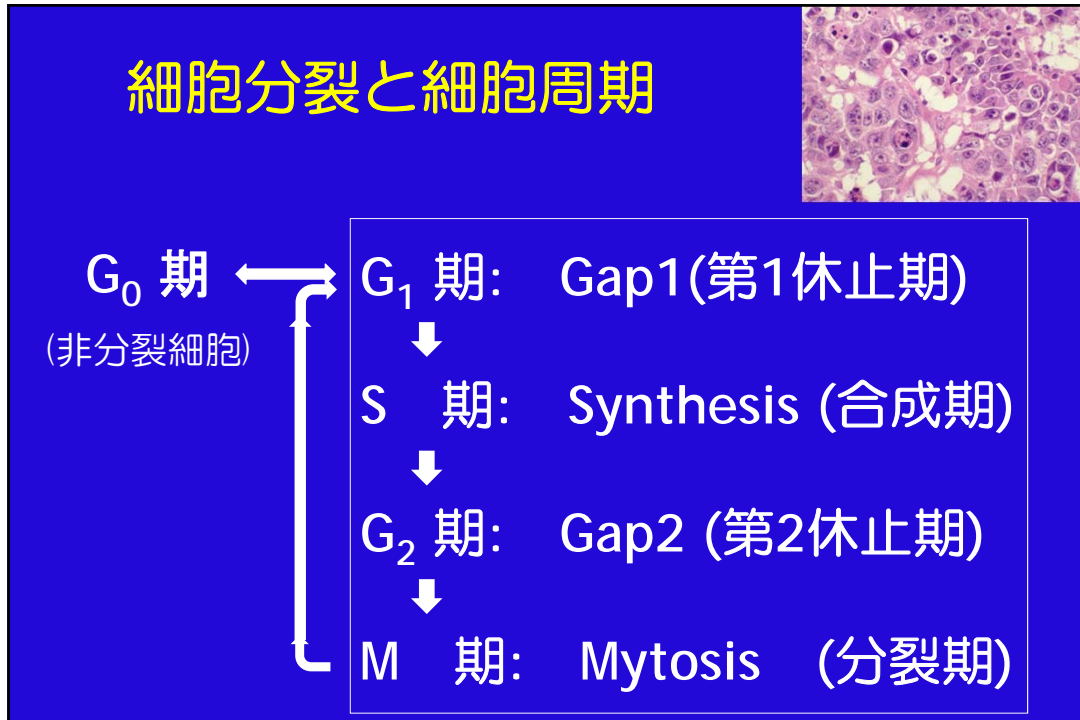
Ki 67 Labeling Index

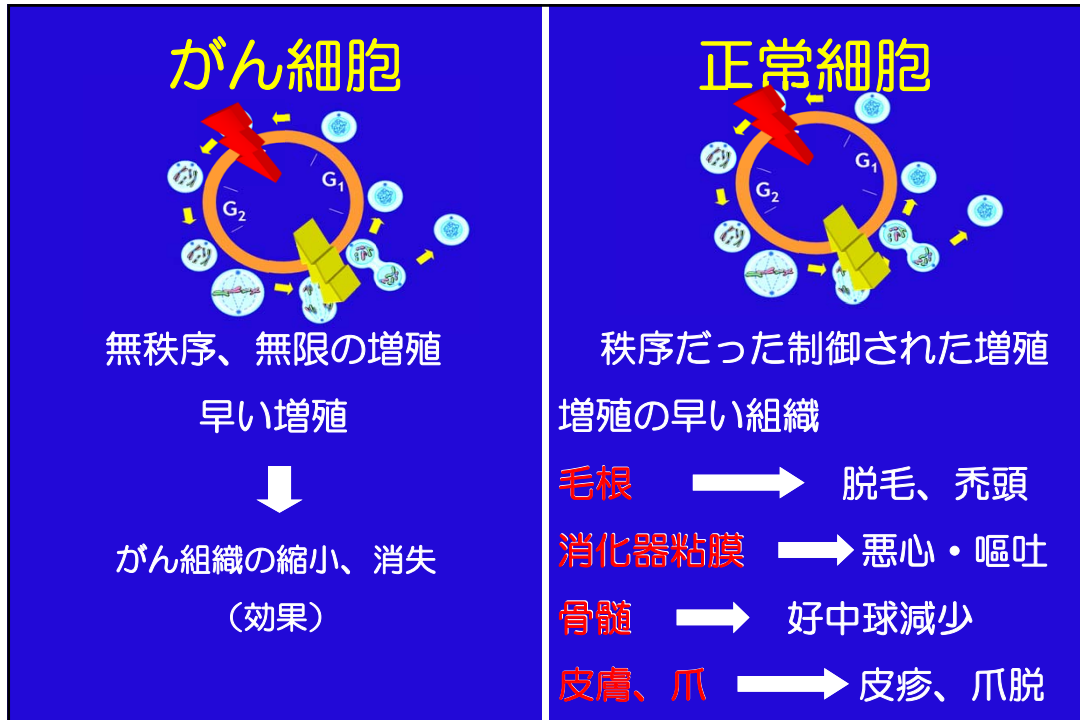




50%<
20%
<5%

11







細胞毒性抗がん剤

① 周期非特異性薬剤

分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
アルキル化剤	シクロフォスファミド イフォスファミド ブスルファン ダカルバジン カルムスチン	DNA架橋形成	好中球減少 脱毛 出血性膀胱炎
プラチナ製剤	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	DNA架橋形成	腎障害 悪心・嘔吐 血小板減少
抗がん抗生物質	ダウノルビシン アドリマイシン ダクチノマイシン エビルピシン	DNA架橋形成 DNA修復阻害 DNA転写阻害	悪心・嘔吐 好中球減少 脱毛 心筋障害

細胞毒性抗がん剤

② S期特異性薬剤

分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
代謝拮抗薬	葉酸拮抗薬 メソトレキセート	FH2→FH4を阻害し DNA, RNA, タンパク合成阻害	骨髄抑制 口内炎
	プリン類似体 フルダラビン メルカプトプリン	核酸になりすましDNA合成・ 修復を阻害する	骨髄抑制 口内炎
	ピリミジン類似体 フルオロウラシル シタラビン ゲムシタピン	核酸になりすましDNA, RNA合 成を阻害する	骨髄抑制 口内炎 下痢
1型トポイソメラーゼ 阻害剤	イリノテカン トポテカン	DNA-DNA topoisomerase 複合体を阻害する	下痢 悪心・嘔吐 脱毛

細胞毒性抗がん剤

③ M期特異性薬剤

分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
ビンカルカロイド	ビンブラスチン ビンクリスチン ビンデシン ビノレルビン	チューブリンの重合を抑制し 紡錘系の合成を阻害	知覚神経障害 血管炎 骨髄抑制
タキサン	ドセタキセル パクリタキセル	チューブリンの脱重合を抑制し 紡錘系の機能を阻害	知覚神経障害 脱毛 骨髄抑制

AC (Adriamycin + Cyclophosphamide)

① イメンド	120 mg	内服
② アロキシ	0.75 mg	
生理食塩水	100 ml	点滴
③ アドリアマイシン	60 mg/m ²	
生理食塩水	100 ml	
④ シクロフォスファミド	600 mg/m ²	
生理食塩水	100 ml	
		3週間毎4回

ドセタキセル

① デカドロン	8 mg	点滴
生理食塩水	50 mL	
② ドセタキセル	75 mg/m ²	
生理食塩水	250 mL	
③ 生理食塩水	50 mL	
		3週間毎4回

パクリタキセル


① デカドロン	8 mg	点滴
ガスター	20 mL	
生理食塩水	50 mL	
② クロール・トリメトン	10 mg	
生理食塩水	50 mL	
③ パクリタキセル	80 mg/m ²	
生理食塩水	250 mL	
④ 生理食塩水	50 mL	
		毎週12回

ハーセプチン


① ハーセプチン	2 mg/kg	点滴
生理食塩水	250 mL	
		毎週1年間
① ハーセプチン	6 mg/kg	点滴
生理食塩水	250 mL	
		3週毎1年間





抗がん剤の副作用マネジメント



副作用の種類





種類	内容
血液毒性	白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少
消化器毒性	悪心・嘔吐, 食欲低下, 下痢, 便秘
粘膜障害	口内炎, 口腔内潰瘍, 食道炎, 出血性膀胱炎
肺毒性	間質性肺炎, 肺線維症
心毒性	心筋障害, 心電図異常, 不整脈, 心不全
肝毒性	肝機能障害, 肝壊死
腎毒性	腎機能障害, 尿細管障害
神経毒性	末梢神経障害, 中枢神経障害
皮膚毒性	角化, 肥厚, 色素沈着, 発疹, 爪床変化, 蕁麻疹
過敏症状	呼吸困難, 血圧低下, 血管性浮腫, 蕁麻疹, 顔面紅潮, 頻脈
その他	脱毛, 性腺機能障害, 二次発がん, 血栓性静脈炎, 漏出性皮膚障害, 高Ca血症など


副作用の発現時期

経過	内容
投与～24時間	アレルギー反応, アナフィラキシー, 血圧低下, 頻脈, 不整脈 めまい, 発熱, 血管痛, 耳下腺痛, 悪心・嘔吐(急性)
2～3日	全身倦怠感, 食欲不振, 悪心・嘔吐(遅延性)
7～14日	口内炎, 下痢, 食欲不振, 胃部重感, 全身倦怠感, 血液毒性(白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少)
14～28日	臓器障害(骨髄, 内分泌腺, 生殖器, 心, 肝, 腎, 膵), 膀胱炎, 皮膚の角化・肥厚, 色素沈着, 脱毛, 末梢神経障害
2～6カ月	肺線維症, うっ血性心不全, 皮膚の角化・肥厚, 色素沈着
5～6年	二次発癌

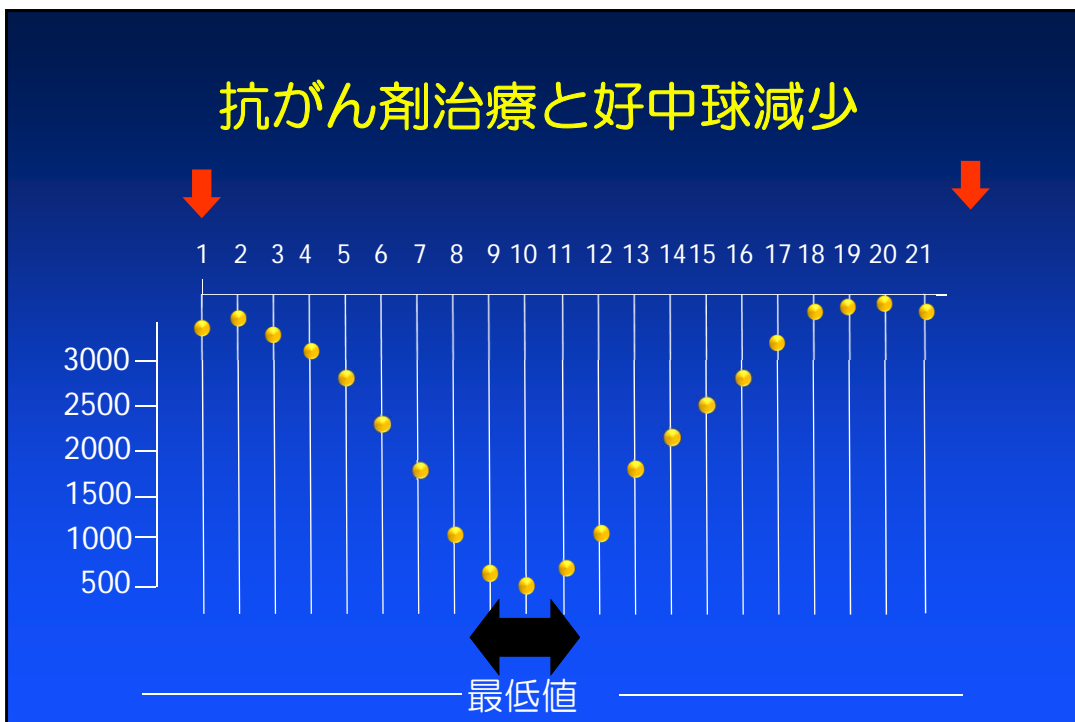




副作用の程度に影響する要因

種類	内容
治療側の要因	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗がん剤(種類, 投与量・投与スケジュール) ● 併用薬剤(主に抗がん剤による併用化学療法, 投与順序) ● 放射線同時照射
患者側の要因	<ul style="list-style-type: none"> ● 前治療歴(投与された抗がん剤の総量, 治療レジメン数, 放射線照射歴) ● 前治療からの間隔(化学療法, 放射線療法) ● 患者の全身状態(PS, 栄養状態, 骨髄機能, 肝・腎・心・肺機能) ● 合併症(胸水・腹水・心嚢水, 脳転移, 肺線維症, 間質性肺炎, 感染症, 糖尿病, 高血圧, 慢性B・C型肝炎, ステロイド内服中など)




好中球減少に対するマネジメント







実際の対応例




- 好中球減少は抗がん剤治療では「当たり前」である。
- 全身状態がよく、下痢、発熱などの症状がなければ改善するまで待つ。
- 入院治療は必要ない。
- 原因菌は、緑膿菌などのグラム陰性桿菌(日和見感染)
- 好中球減少時に発熱などの感染症が発現した場合、患者の状態に応じて
 - 経口抗生物質(例:シプロキサ、オーグメンチン)を1週間内服
 - 静注抗生物質(例:モダシン、トブラシン、ペントシリン、イミペナム)
 - G-CSFを投与
- 予防的G-CSF投与(毎日注射製剤 → 週1回皮下注製剤)
- 予防的抗生物質投与(シプロキサなど)




悪心・嘔吐に対するマネージメント







悪心・嘔吐の種類



- **急性**悪心・嘔吐(acute emesis)
 - 抗がん剤投与開始～24時間以内に出現する悪心・嘔吐
- **遅延性**悪心・嘔吐(delayed emesis)
 - 抗がん剤投与後24時間以降に認められる悪心・嘔吐で、数日(2～5日)間持続する
- **予測性**悪心・嘔吐(anticipatory emesis)
 - 前回の抗がん剤投与時にコントロールが不十分であった場合、次の投与より出現する悪心・嘔吐




悪心・嘔吐の発現に影響する主なリスク因子




- 若年者(50歳未満)
- 女性
- アルコール常用なし
- 乗り物酔い
- 妊娠に伴う嘔吐経験(つわり)
- 前治療にて悪心・嘔吐あり
- 副作用への不安

Ann Oncol. 2006;17:20-28.
J Support Oncol. 2003;1:89-103.

34



細胞毒性抗がん剤と催吐作用



High (>90%)	Moderate (30~90%)	Low (10~30%)	Minimal (<10%)
シスプラチン	オキザリプラチン アラC >1g/m ²	パクリタキセル ドセタキセル	ブレオマイシン ブスルファン
シクロフォスファミド (≥1500mg/m ²)	カルボプラチン イフォスファミド	ミトザントロン トポテカン	フルダラビン ビンブラスチン
カルムスチン	シクロフォスファミド (<1500mg/m ²)	エトポシド メソトレキセート	ビンクリスチン ビノレルビン
ダカルバジン	ドキソルビシン ダウノルビシン	ゲムシタビン アラC ≤1g/m ²	
ダクチノマイシン	エピルビシン イダルビシン イリノテカン	5-フルオロウラシル	

(J Clin Oncol 24: 2932, 2006)

制吐剤

5HT₃受容体拮抗薬

モノアミン神経伝達物質であるセロトニン (5-hydroxytryptamine:5HT)は小腸のクロム親和性細胞で合成され、5HT₃型受容体 (5HT₃)を介して嘔吐刺激が伝達される。

薬剤名	商品名	剤 型		血中半減期 (時間)
		錠	注	
インジセトロン	シンセロン	○	×	4
グラニセトロン	カイトリル等	○	○	5
オンダンセトロン	ソフラン	○	○	5
アザセトロン	アザセトロン	○	○	5
ラモセトロン	ナゼア	○	○	5
トロピセトロン	ナボバン	○	×	8
パロノセトロン	アロキシ	×	○	42

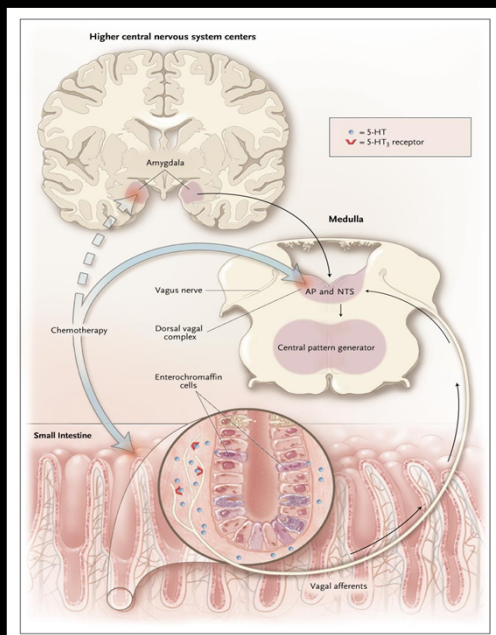
制吐剤

ニューロキニン1受容体拮抗薬

神経伝達物質であるサブスタンスPは、中枢神経系に分布するニューロキニン1型受容体（NK-1）を介して遅発性嘔吐を誘発する。アプレピタントはNK-1受容体とサブスタンスPの結合を選択的に遮断することにより嘔吐を抑制する。

薬剤名	商品名	剤型		血中半減期（時間）
		錠	注	
アプレピタント	イメンド	○	×	10

抗がん剤による悪心・嘔吐発症のメカニズムと制吐剤



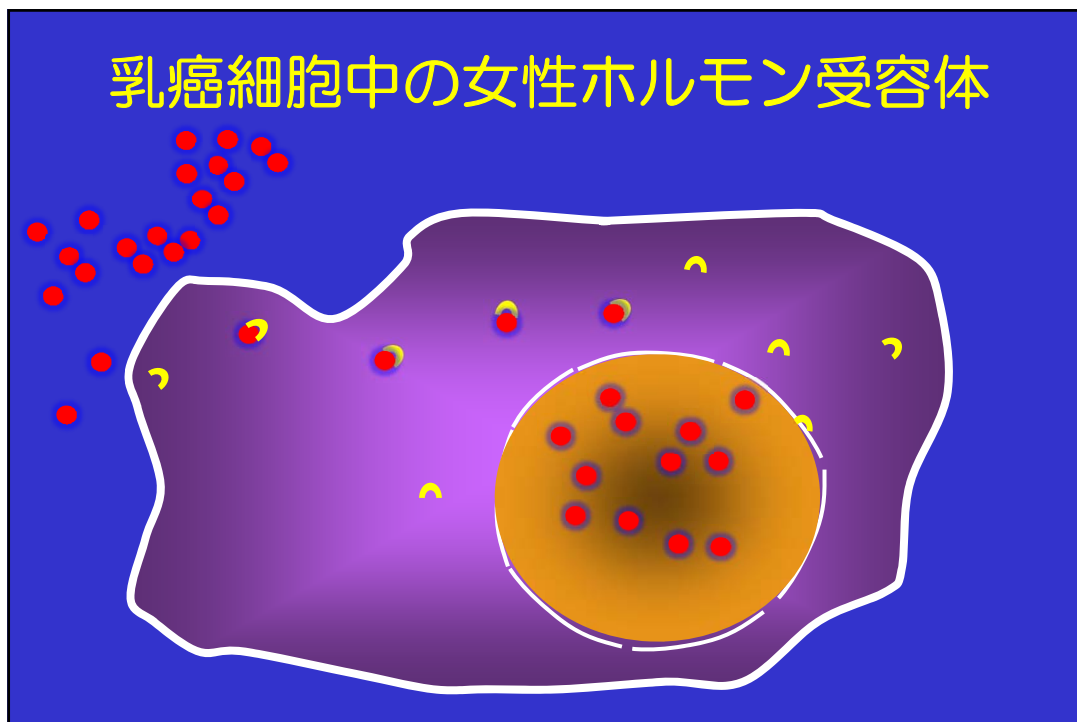
催吐物質	受容体
5HT	5HT ₃
サブスタンスP	ニューロキニン1
ドパミン	ドパミン2

⚡ OOセトロン 急性嘔吐(24時間以内)

⚡ アプレピタント 遅発嘔吐(24時間以降)

NTS : nucleus tractus solitarius
AP: area postrema

Hesketh P.
N Engl J Med 2008;358:2482



乳癌と女性ホルモン

閉経前

性周期に伴い卵巣から女性ホルモンが分泌される。

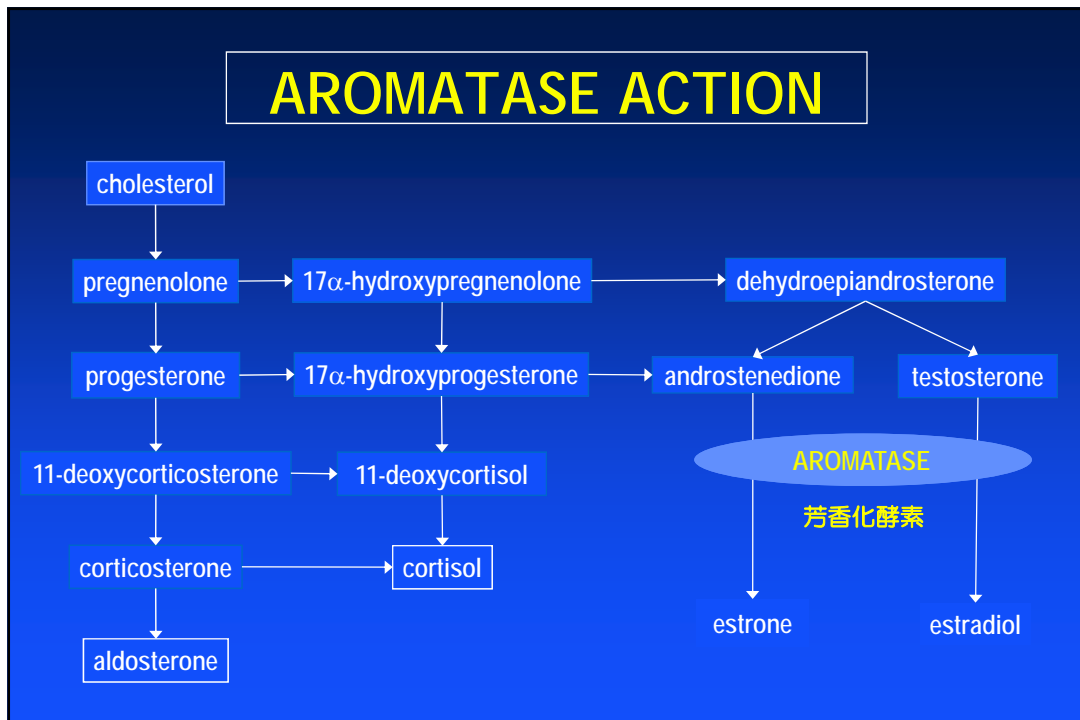
閉経後

副腎皮質から分泌される男性ホルモンが皮下脂肪などに存在する酵素「アロマターゼ」により女性ホルモンに変換される。

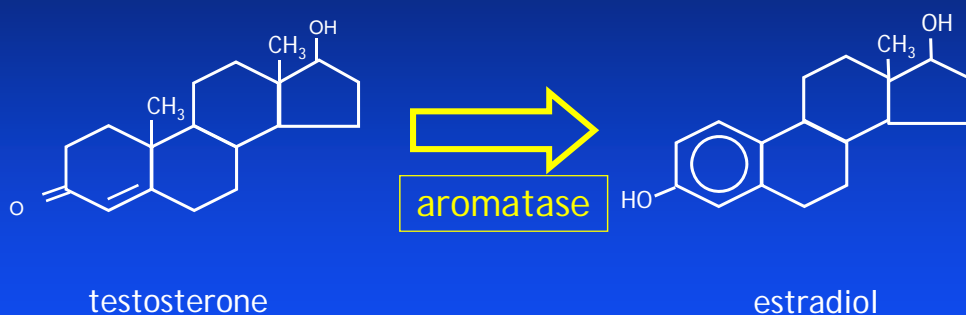


女性ホルモン受容体陽性の乳癌にとっては餌となる。

ホルモン療法	
閉経前	閉経後
<p><u>LHRHアゴニスト</u> リュープリン® ゾラデックス®</p> <p><u>抗エストロゲン剤</u> ノルバデックス® フェアストン®</p> <p><u>プロゲステロン剤</u> ヒスロンH®</p>	<p><u>アロマターゼ阻害剤</u> アリミデックス® アロマシン® フェマーラ®</p> <p><u>抗エストロゲン剤</u> ノルバデックス® フェアストン®</p> <p><u>プロゲステロン剤</u> ヒスロンH®</p>

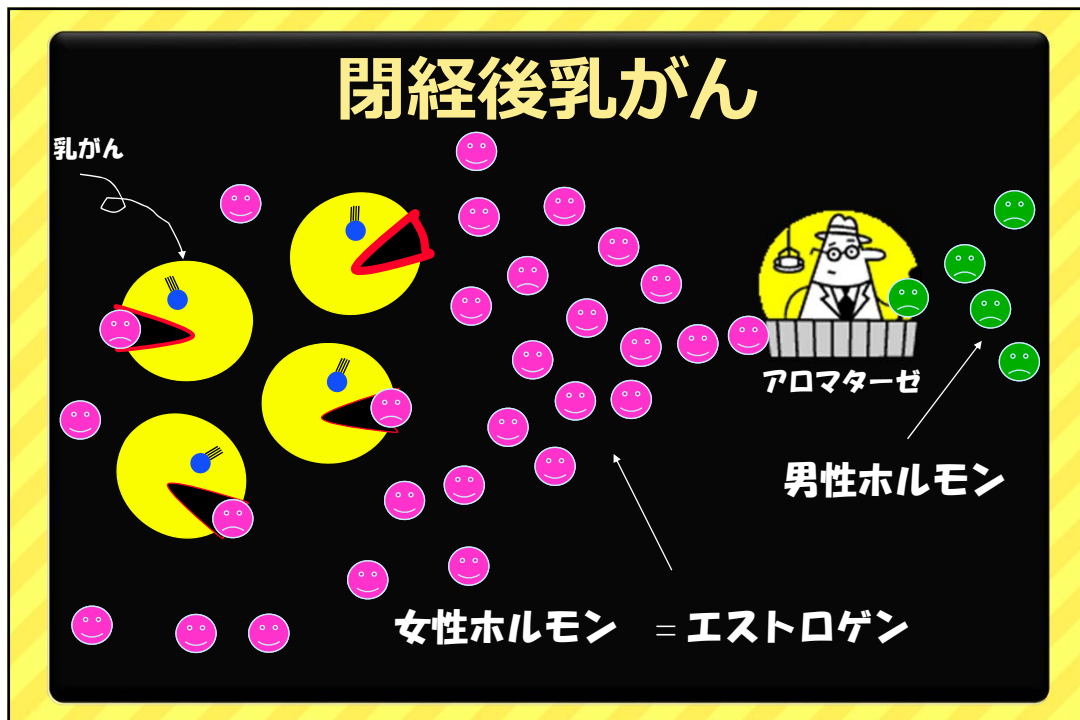
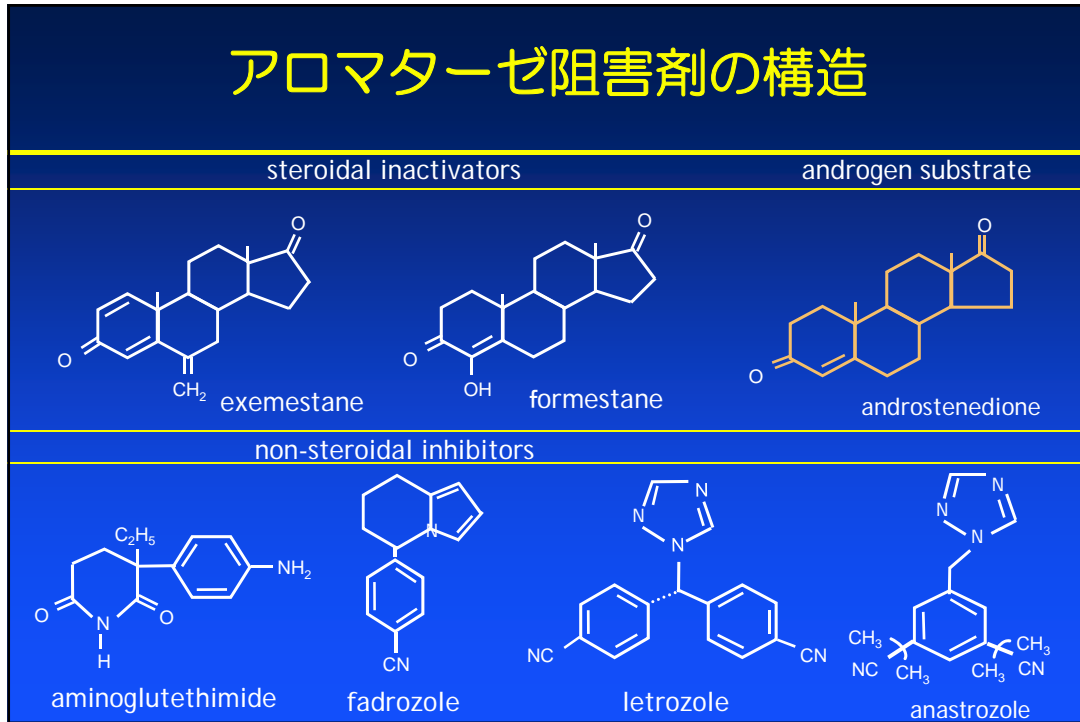


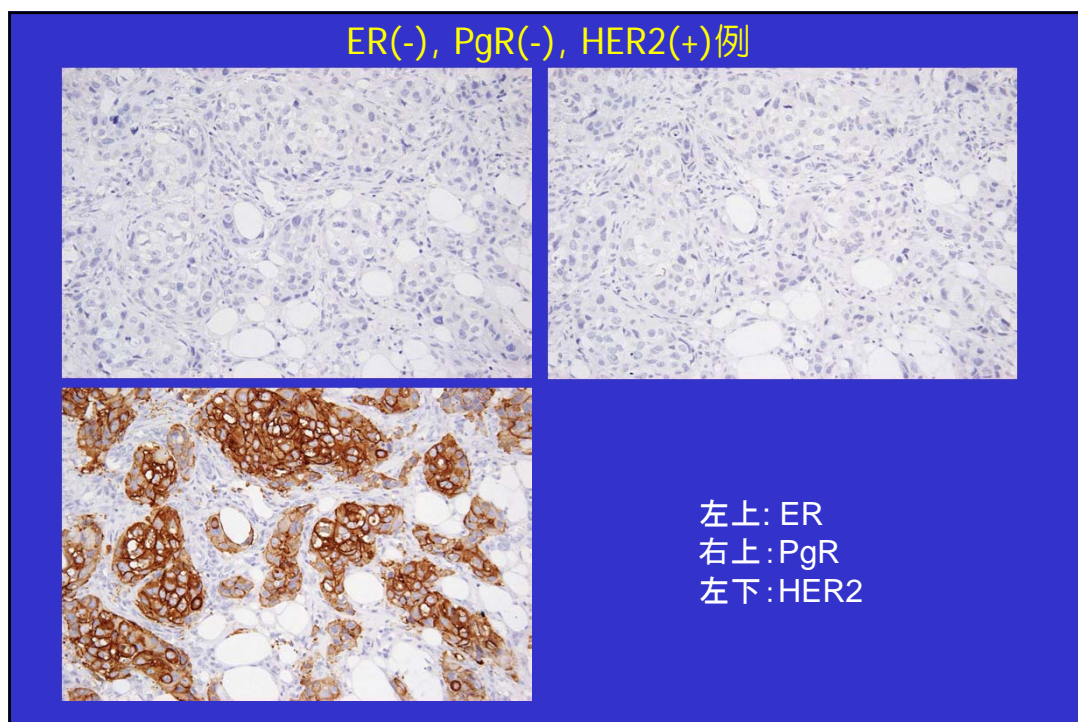
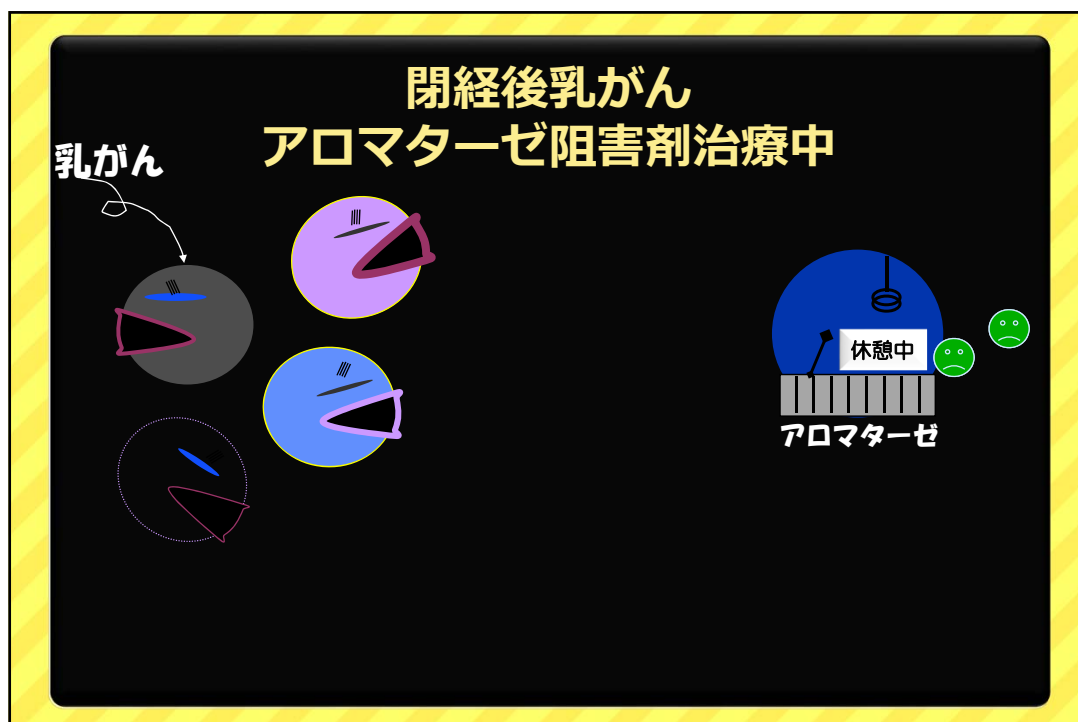
男性ホルモンと女性ホルモン

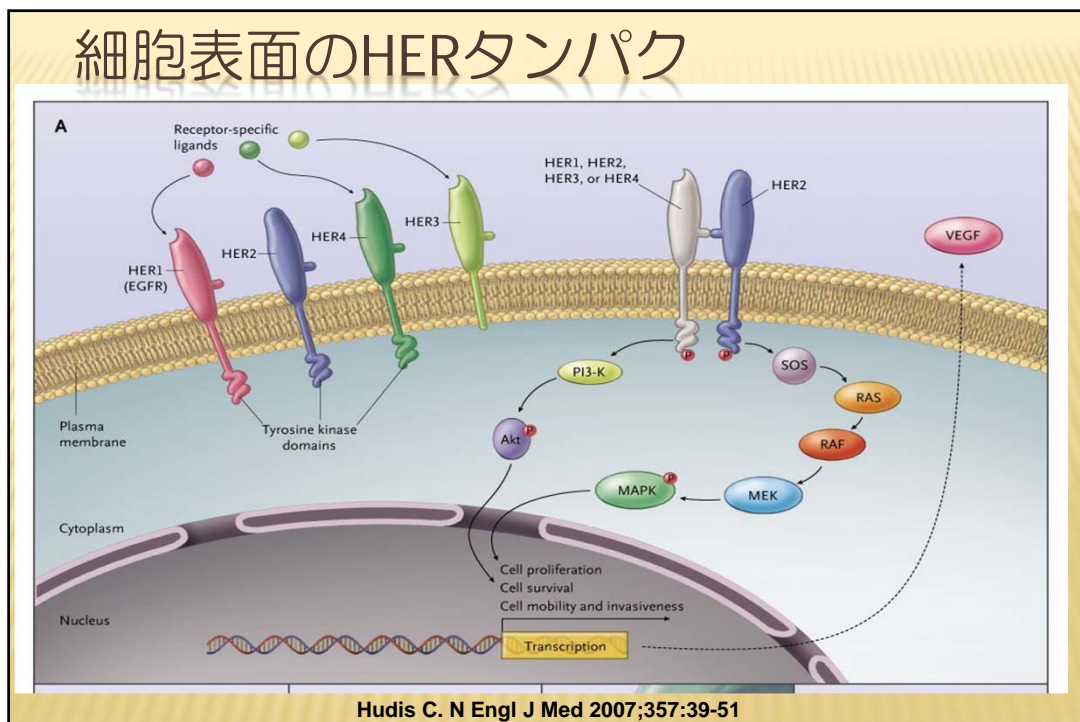
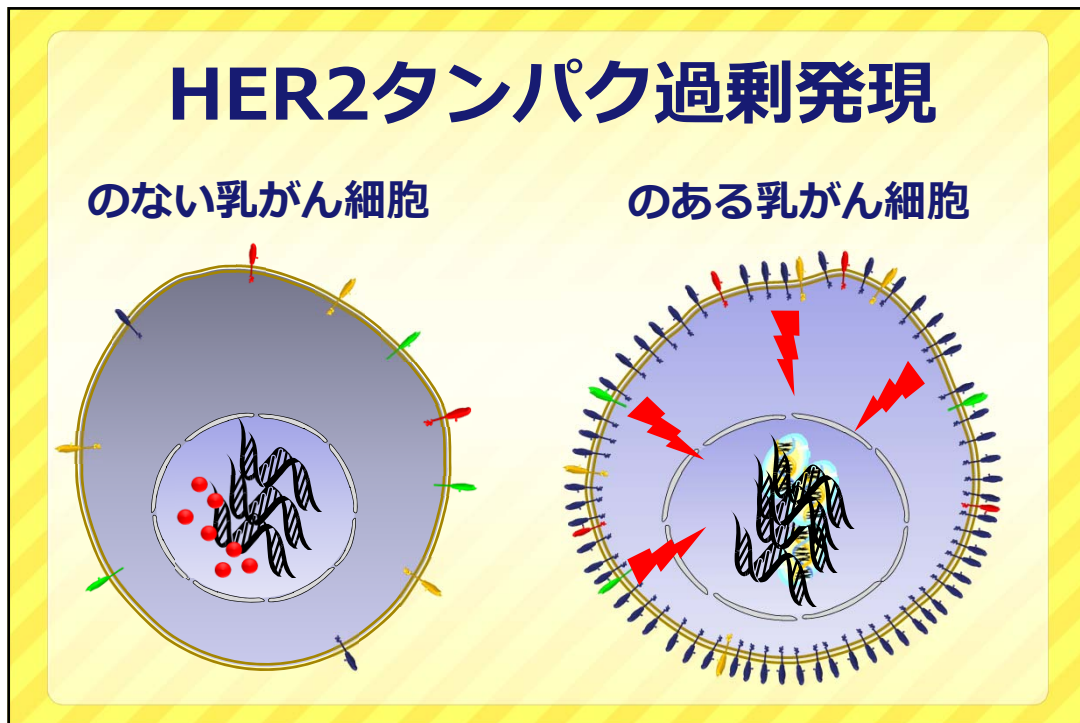


アロマトラーゼ阻害剤

世代	非ステロイド系	ステロイド系
1	aminoglutethimide (日本非発売)	testolacotone (日本非発売)
2	fadrozole (アフェマ®)	formestane
3	アナストロゾール (アリミデックス®) レトロゾール (フェマーラ®)	エキセメスタン (アロマシン®)







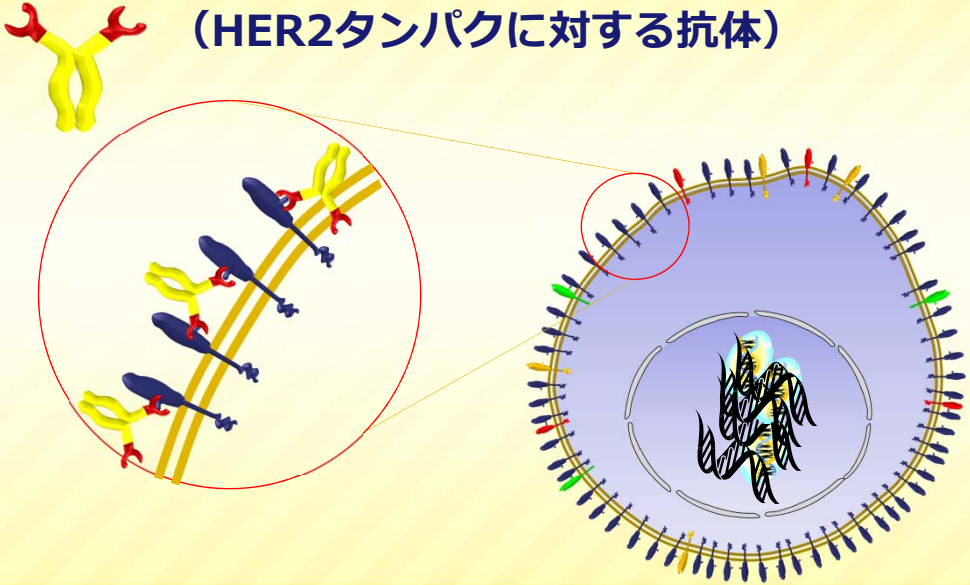
ハーセプチン® (トラスツズマブ)
ヒト化抗HER2モノクローナル抗体

抗原結合部位：マウス抗体由来



ヒト IgG1 部分

トラスツズマブ
(HER2タンパクに対する抗体)



トラスツズマブの作用機序

