

2012年度第4回
浜松がん薬物療法フォーラム

2012年11月10日（土曜日）

大腸がんの薬物療法

浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科 渡辺 亨

大腸がん治療

初発でも再発でも
薬物療法の対象は切除不能のがん
という表現がよく使われる

この表現は
技術的に切除できるものは切除した方がよい
という考え方に基づく

つまり、主役は手術というニュアンスである

大腸がん治療

しかし、この表現、考え方は：

手術の効果 vs. 薬物療法の効果
微小転移を伴う vs. 微小転移を伴わない

によって変わるものであり、とくに薬物療法の効果、力量が急速に高まっている現在の状況から考えると、いずれ治療の主役は交代するはずである。つまり**主役は薬剤師**となるのだ。

大腸がんの薬物療法

細胞毒性抗がん剤

分子標的薬剤



治療の目標

初期治療	
Stage I - III	治癒
Stage IV	症状緩和、症状予防、延命
再発後治療	症状緩和、症状予防、延命

英語で覚えておこう

治癒	cure
症状緩和	Palliate symptoms
症状予防	Prevent symptoms
延命	Prolong survival

細胞毒性抗がん剤

抗がん剤
細胞毒からの出発

第二次世界大戦中、毒ガス（イペリットガス）を搭載した連合国の貨物船がドイツ軍に襲撃され大量の毒ガスが港内に流出した。被害に遭ったアメリカ兵はリンパ球が極度に減少、これにヒントを得て、リンパ球が異常に増殖する小児急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、などの治療にナイトロジェンマスタードが使用され効果が認められた。



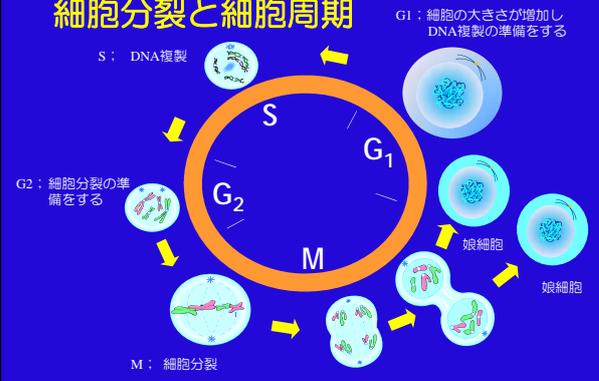
細胞毒性抗がん剤

- ① 周期非特異性薬剤
- ② S期特異性薬剤
(Synthesis: 合成)
- ③ M期特異性薬剤
(Mitosis: 分裂)

細胞分裂と細胞周期



細胞分裂と細胞周期



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
抗がん抗体物質	ダウノルビシン アドリアマイシン ダクチノマイシン エビルシシン	DNA架橋形成 DNA修復阻害 DNA転写阻害	好中球減少 脱毛 心筋障害

細胞毒性抗がん剤

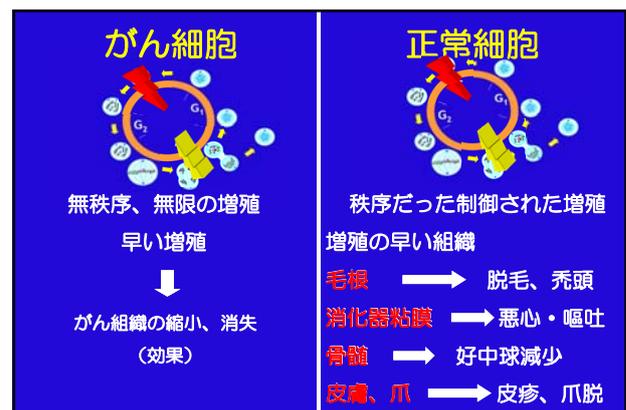
② S期特異性薬剤

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 メトトレキサート	FH2→FH4を阻害し DNA, RNA, フォルキ合成阻害	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 紡錘糸の合成を阻害	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 紡錘糸の機能を阻害	知覚神経障害 脱毛 骨髄抑制
その他	エリブリン	チューブリンの重合を阻害、チ ューブリン単量体を微小管形成 に参与しない線量体に変化さ せる。	知覚神経障害 脱毛 骨髄抑制



細胞毒性抗がん剤

- DNA、RNA、紡錘糸などの合成、機能に作用する
- がん細胞の分裂・増殖を抑制し、がんを縮小、消滅させる = **効果**
- 正常細胞のうち、分裂増殖の速い細胞にも作用する = **副作用**

大腸がんの化学療法 (1)

- 初期治療 = 術後薬物療法**
- 対象; stage III stage II 高リスク
- レジメン
 - 5FU + LV
 - UFT + LV
 - カベシタピン
 - FOLFOX 4 (5FU+LV+オキサリプラチン)

大腸がんの化学療法 (2)

- **進行がん、再発がんの治療**
 - 対象; stage IV
再発、転移（局所、肝転移、肺転移など）
 - レジメン
 - FOLFIRI（5FU+LV+イリノテカン）
 - CapeOX（カペシタピン+オキサリプラチン）
 - FOLFOX（5FU+LV+オキサリプラチン）
 - イリノテカン

分子標的薬剤

分子標的薬 (1)

	ホルモン剤	分子標的薬
乳癌	抗エストロゲン剤:タモキシフェン アロマトラーゼ阻害剤:レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン LHRHアナログ:ゴセレリン、リュープロライド プロゲステロン剤:メドロキシプロゲステロン	トラスツマブ ラパチニブ
前立腺癌	LHRHアナログ:ゴセレリン、リュープロライド 抗アンドロゲン剤:ヒカルタミド、フルタミド	
子宮内膜癌	プロゲステロン剤:メドロキシプロゲステロン	

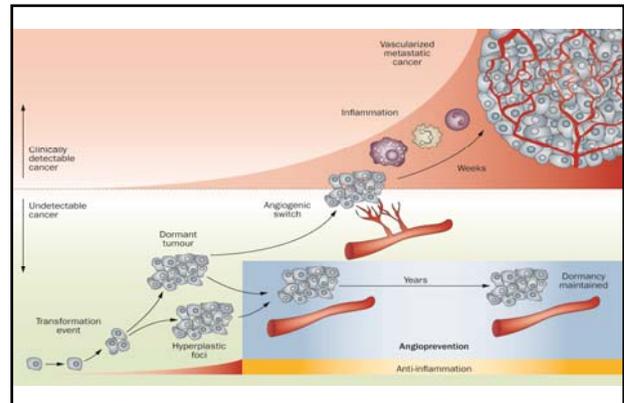
分子標的薬 (2)

疾患	分子標的薬
結腸直腸癌	ペバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ
胃癌	トラスツマブ
慢性骨髄性白血病	イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ
悪性リンパ腫	リツキシマブ
多発性骨髄腫	サリドマイド
非小細胞肺癌	ゲフィチニブ、エルロチニブ クリゾチニブ ペバシズマブ
消化管間葉系腫瘍	イマチニブ、スニチニブ
腎癌	スニチニブ、ソラフェニブ、アフィニトール
肝細胞癌	ソラフェニブ

大腸がんの分子標的薬剤 (1)

ペバシズマブ (アバステン®)

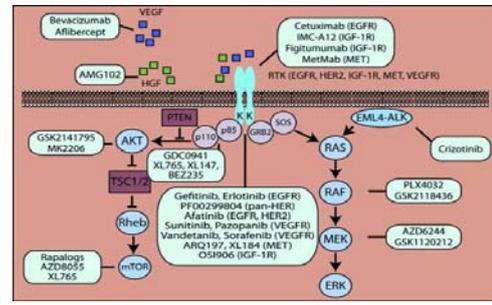
作用機序: がん増殖に伴う血管新生を阻害することにより、がんの増殖を抑える = 兵糧攻め



遺伝子異常発見→治療薬開発

異常遺伝子	発見年	疾患	治療薬	国際誕生	日本承認
BCR-ABL 転座	1973	慢性骨髄性白血病	イマチニブ	2001	2005
HER2増幅	1985	乳癌	トラスツズマブ	1998	2001
KRAS変異	1987	結腸癌	パニツムマブ セツキシマブ	2006	2010
PML-RARA 転座	1990	急性骨髄性白血病	トレチノイン	1987	1995
BRAF V600変異	2001	悪性黒色腫	ヴェムラフェニブ	2011	not yet
KIT変異	2001	消化管間質腫瘍	イマチニブ	2001	2005
EGFR変異	2004	非小細胞肺癌	ゲフィチニブ	2002	2002
ALK融合遺伝子	2007	非小細胞肺癌	クリゾチニブ	2010	2012

がん細胞における分子標的



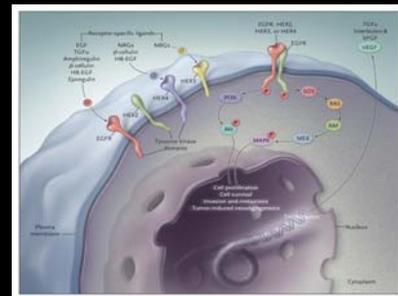
Filip J, et al: J Thorac Oncol 2011

大腸がんの分子標的薬剤 (2)

セツキシマブ (アービタックス®)
パニツムマブ (ベクティビックス®)

作用機序: EGF受容体の活性化がおきないように EGF受容体の「重合」を阻害する。

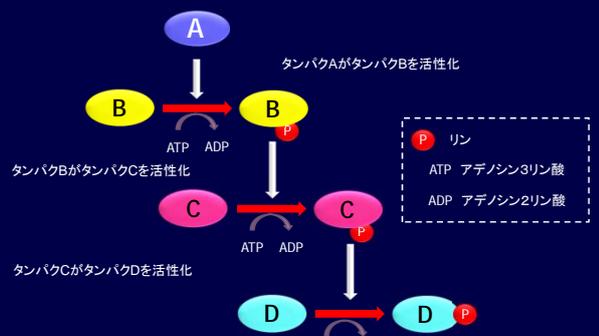
Signal Transduction Pathways Controlled by the Activation of EGFR.



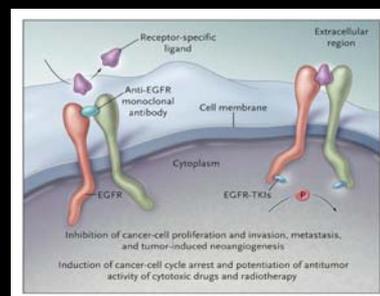
Giardiello F, Tortora G. N Engl J Med 2008;358:1160-1174

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

細胞内での刺激伝達

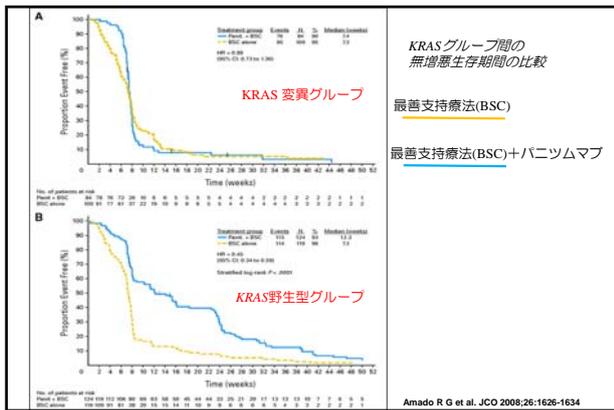
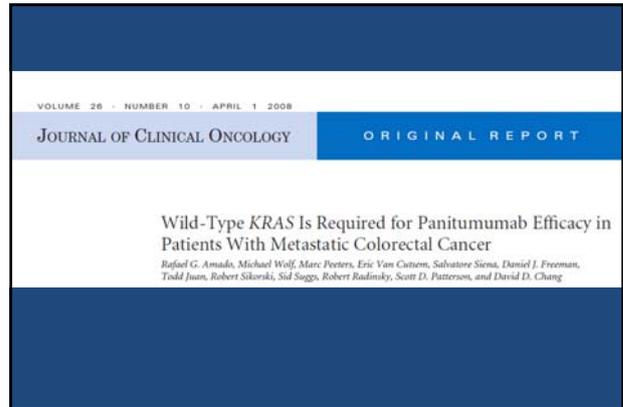
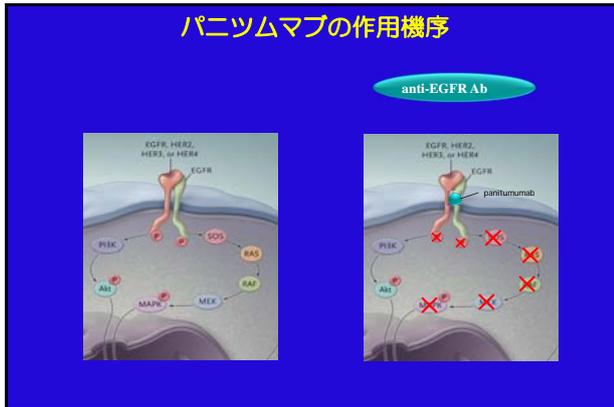


Mechanisms of Action of Anti-EGFR Drugs in Cancer Cells.



Giardiello F, Tortora G. N Engl J Med 2008;358:1160-1174

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

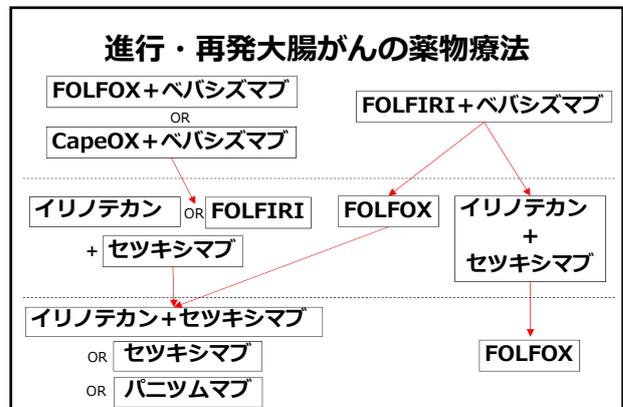
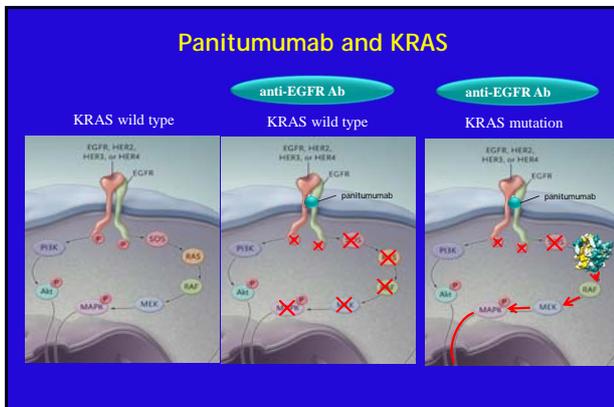


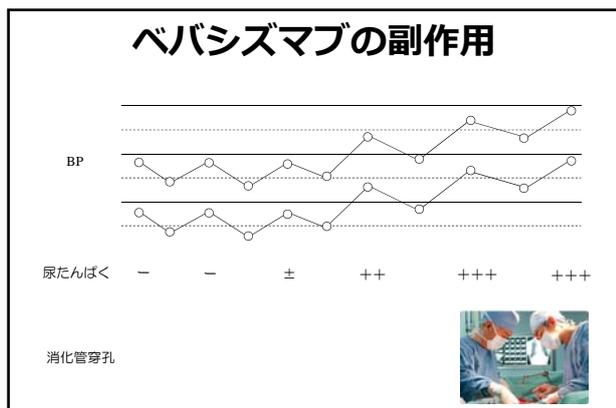
前のスライドの解説

パニツムマブは

KRAS 野生型 (Wild Type) では効く

KRAS 変異型 (Mutation) では効かない





浜松オンコロジーセンター 薬剤師募集中

- 21世紀は診療所薬剤師の時代
- がん薬物療法専門薬剤師 宮本康敬 に学ぶ
がん薬物療法の真髄
- フルタイム、パートタイム どちらも可
- 待遇 ふつう～まずまず～わりといい
- ワーク・ライフ・スタディ バランスを大切に
- 経験よりも やる気を重視したい

問い合わせ先：
y Miyamo@oncoloplan.com

