

# 肺癌内科 診療マニュアル

EBMと静岡がんセンターの臨床から

山本 信之 監修

宿谷 威仁 編

三浦 理

静岡県立静岡がんセンター  
呼吸器グループ 著

⑧ 医薬ジャーナル社

5. イリノテカン (CPT-11) ベースの治療

Ⅷ. 具体的なレジメン例

5. イリノテカン (CPT-11) ベースの治療

【鈴木 賢一・盛田 早苗・三浦 理】

1. 薬剤概要

【概要】

イリノテカンは日本で開発されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤であり、NSCLC (非小細胞肺癌), SCLC (小細胞肺癌) のみならず、胃癌、大腸癌においても汎用されている。

【作用機序】

- トポイソメラーゼはDNAが合成される時に生じるねじれを認識し、DNAの切断と再結合を行うことでDNA修復を行う酵素である。
- トポイソメラーゼは一本鎖DNAに作用するトポイソメラーゼⅠと二本鎖DNAに作用するトポイソメラーゼⅡに分類される。
- イリノテカンはプロドラッグであり、腫瘍細胞内で活性体であるSN-38に変換され、トポイソメラーゼⅠ複合体に作用することでDNAの再結合を阻害し、腫瘍のアポトーシスを誘導する。
- イリノテカンの殺細胞効果はS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す。

【代謝・排泄】

- イリノテカンは、主として肝臓でカルボキシエステラーゼによりSN-38に変換され、一部はCYP3A4により無毒化される。
- SN-38は、肝臓のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によってグルクロン酸抱合され、SN-38Gとなり、主に胆汁中に排泄される。
- 主な副作用である下痢は、腸管内でSN-38Gが小腸の腸内細菌が持つβ-グルクロニダーゼにより脱抱合され、再びSN-38に変換されることで腸管粘膜を直接傷害することによる。

【併用注意薬剤】

- CYP3A4阻害薬 (アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗真菌薬など)
  - CYP3A4による解毒を阻害するため、SN-38の全身曝露量が増大し、副作用が増強する可能性がある。

- CYP3A4誘導薬 (フェニトイン、カルバマゼピン、セントジョーンズワートなど)
  - CYP3A4による無毒化が促進するため、作用が减弱する可能性がある。

【副作用<sup>1)~3)</sup>】

		CPT-11 SCLC 再発治療	CPT-11 NSCLC 再発治療	CDDP + CPT-11 SCLC 初回治療
有害事象: Gr 3/4 (%)		Masuda ら <sup>1)</sup>	Fukuoka ら <sup>2)</sup>	JCOG9511 試験 <sup>3)</sup>
血液毒性	白血球減少	33	25	65
	好中球減少	—	—	27
	貧血	20	15	27
	血小板減少	0	0	5
非血液毒性	悪心・嘔吐	13	22	13
	下痢	7	21	16
	肺障害	13	3	4*
	脱毛	14*	26*	17*
TRD (治療関連死亡)		1/15 間質性肺炎	なし	3/77 肺出血 敗血症+下痢 肺炎

下痢と白血球・好中球減少が本治療法において注意を払うべき副作用となっている。イリノテカンの代謝に関わるSNPs(UGT1A1)が高度の白血球・好中球減少と関連することが示されているものの、ハイリスクグループにおける適切な用量調節法は確立していない。

\* Gr 2~3 における発現  
CDDP: シスプラチン

2. レジメン詳細

① イリノテカン (CPT-11) 単剤療法

【概要】

- SCLC, NSCLCともに基本的には再発例に用いられる。
- CPT-11単剤療法は第Ⅲ相試験のみならず、第Ⅱ相試験の報告も少ない。

Ⅲ. 具体的なレジメン例

【期待される治療効果】

	Masuda ら <sup>1)</sup> 再発 SCLC 第Ⅱ相試験	Fukuoka ら <sup>2)</sup> 初回 NSCLC 第Ⅱ相試験
レジメン	CPT-11 (100) weekly	CPT-11 (100) weekly
患者数	15	73
適格条件	PS 0～2 79 歳以下 二次療法以降	PS 0～2 年齢上限なし 二～三次療法
奏効割合	47%	31.9%
生存期間中央値	187 日	42 週
治療成功期間	58 日	15 週

- CPT-11 単剤療法の有効性に関しては第Ⅱ相試験の結果に限られている。SCLC に対しては Masuda らにより、再発例に対して奏効割合 47% という結果が報告されている<sup>1)</sup>。
- 一方、NSCLC に対しては Fukuoka らによる第Ⅱ相試験で、初回治療例において奏効割合 31.9% と良好な成績が報告されている<sup>2)</sup>。

【治療対象】

- NSCLC：三次療法以降
- SCLC：三次療法以降

【治療スケジュール】

CPT-11 療法 (SCLC/NSCLC)		1 コース					
	day	1	...	8	...	15	...
イリノテカン(CPT-11)	100 mg/m <sup>2</sup>	■		■		■	
制吐療法		M		M		M	
4 週ごとに投与							

投与における注意点

- 本療法における下痢は時に致命的になる可能性があり、特に白血球減少時に併発する下痢症には慎重かつ適切な対応が求められる。
- 投与開始にあたっては、24 時間以内に下痢が認められないことを確認する必要がある。
- 8 日目、15 日目の投与に際し、投与規準を満たさない場合には投与をス

5. イリノテカン (CPT-11) ベースの治療

- キップすること。
- 15 日目をスキップした際には、次コースは第 22 日目から開始することを検討する。

【具体的な投与例】

	メイン	薬剤	用量	投与方法
Day1, 8, 15	10:00 ～10:30	グラニセトロン デキサメタゾン 生理食塩水	1 mg 6.6 mg 50 mL	30 分 点滴静注
	10:30 ～12:00	イリノテカン 5%ブドウ糖液	100 mg/m <sup>2</sup> 250 mL	90 分 点滴静注

【投与禁忌または慎重投与症例】

- 腸管麻痺、腸閉塞、下痢などの腹部症状を有する症例。
- 明らかな間質性肺炎を有する症例。
- 腎機能障害を有する症例 (Ccr 60 mL/min 以上が推奨される)。
- 閉塞性黄疸を有する症例、ビリルビン上昇例。  
※ 高齢であることは高度の骨髄抑制や下痢の予測因子ではない。

② シスプラチン+イリノテカン (CDDP + CPT-11) 療法

【概要】

- わが国における第Ⅲ相試験 (JCOG9511 試験) で、CDDP + VP-16 療法 (PE 療法) と比較し有意に生存期間が延長することが示され、ED-SCLC (進展型小細胞肺癌) の初回治療における標準治療と考えられている<sup>3)</sup>。
- 一方、欧米においては、追試により PE 療法に対する優位性が再現されなかったことから、ACCP、NCCN の各ガイドラインでは ED-SCLC に対する初回治療の選択肢の一つとして挙げられている (ESMO においては記載なし)。

Ⅵ. 具体的なレジメン例

5. イリノテカン (CPT-11) ベースの治療

【期待される治療効果<sup>1)2)</sup>】

レジメン	JCOG9511 試験 <sup>1)</sup> 未治療 SCLC 第Ⅲ相試験		S0124 試験 <sup>1)</sup> 未治療 SCLC 第Ⅲ相試験		FACS 検 <sup>2)</sup> 未治療 NSCLC 第Ⅲ相試験
	IP 療法 <sup>1)</sup>	PE 療法	IP 療法 <sup>1)</sup>	PE 療法	IP 療法 <sup>2)</sup>
患者数	77	77	324	327	145
主要評価項目	全生存期間		全生存期間		全生存期間
適格条件	PS 0~2 70歳未満 ED-SCLC		PS 0~1 年齢制限なし ED-SCLC		PS 0~1 20~74歳
奏効割合	84.4%	67.5%	60%	57%	31.0%
	p = 0.02		p = 0.0013		-
生存期間中央値	12.8 カ月	9.4 カ月	9.9 カ月	9.1 カ月	13.9 カ月
	p = 0.002		0.71		-
1年生存割合	58.4%	37.7%	41%	34%	59.2%
2年生存割合	19.5%	5.2%	-	-	26.5%
PFS/TTP	PFS 6.9 カ月	PFS 4.8 カ月	PFS 5.7 カ月	PFS 5.2 カ月	TTP 4.7 カ月
	p = 0.003		p = 0.07		-

<sup>1)</sup> SCLC : CDDP (60) day1 + CPT-11 (60) day1, 8, 15 q4w

<sup>2)</sup> NSCLC : CDDP (80) day1 + CPT-11 (60) day1, 8, 15 q4w

- ED-SCLC に対しては、わが国における第Ⅲ相試験 (JCOG9511 試験) の結果において、奏効割合 84%, CR 割合 2.6%, 無増悪生存期間中央値 6.9 カ月、生存期間中央値 12.8 カ月と報告されている<sup>1)</sup>。
- NSCLC の初回治療では FACS 検においてリファレンスアームに採用されているレジメンであり、奏効割合 31.0%, 生存期間中央値 13.9 カ月と良好な結果が報告されている<sup>1)</sup>。
- 併用する CDDP は、SCLC においては 60 mg/m<sup>2</sup>、NSCLC に対しては 80 mg/m<sup>2</sup>で用いる。

【治療対象】

- ED-SCLC : 初回治療
- ED-NSCLC : 初回治療 (現在は他のレジメンが選択される場合がほとんど)

【治療スケジュール】

CDDP + CPT-11 療法 (SCLC)		1 コース					
	day	1	...	8	...	15	...
シスプラチン (CDDP)	60 mg/m <sup>2</sup>						
イリノテカン (CPT-11)	60 mg/m <sup>2</sup>						
制吐療法		H		M		M	
4 週ごとに投与							

投与における注意点

- 本療法における下痢は時に致命的になる可能性があり、特に白血球減少時に併発する下痢症には慎重かつ適切な対応が求められる。
- 8 日目、15 日目の投与に際し、下痢をしている場合には投与をスキップすること。
- 15 日目をスキップした際には、次コースは第 22 日目から開始することを検討する。

【具体的な投与例】

	メイン	側管	薬剤	用量	投与法
Day1	09:00 ~ 10:00		生理食塩水	500 mL	60 分
	10:00 ~ 11:00		3 号液	500 mL	60 分
	11:00 ~ 11:30		デキサメタゾン	9.9 mg	
			グラニセトロン	1 mg	30 分
			生理食塩水	50 mL	
	11:30 ~ 13:00		イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup>	90 分
			5%ブドウ糖液	250 mL	
	13:00 ~ 14:30		生理食塩水	500 mL	90 分
		13:00 ~ 14:00	シスプラチン	60 mg/m <sup>2</sup>	60 分
	14:30 ~ 16:00		3 号液	500 mL	90 分
	16:00 ~ 17:00		20%マンニトール	300 mL	60 分
	17:00 ~ 18:30		生理食塩水	500 mL	90 分
	18:30	フロセミド	20 mg	静注	
18:30 ~ 20:00		3 号液	500 mL	90 分	
Day2 ~ 3	09:00 ~ 09:30		デキサメタゾン	6.6 mg	
			メトクロプラミド	20 mg	30 分
			生理食塩水	50 mL	
	09:30 ~ 11:00		生理食塩水	500 mL	90 分
11:00 ~ 12:30		3 号液	500 mL	90 分	
12:30 ~ 14:00		3 号液	500 mL	90 分	
Day8, 15	09:00 ~ 09:30		デキサメタゾン	6.6 mg	
			グラニセトロン	1 mg	30 分
		生理食塩水	50 mL		
09:30 ~ 11:00		イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup>	90 分	
		5%ブドウ糖液	250 mL		

アプレビタントを Day1 に 125 mg、Day2, 3 に 80 mg ずつ内服。

【投与禁忌または慎重投与症例】

- ・腸管麻痺、腸閉塞、下痢などの腹部症状を有する症例。
- ・明らかな間質性肺炎を有する症例。
- ・腎機能障害を有する症例 (Ccr 60 mL/min 以上が推奨される)。
- ・閉塞性黄疸を有する症例、ビリルビン上昇例。
- \* 高齢であることは高度の骨髄抑制や下痢の予測因子ではない。

3. Pharmacist's eye

① 調製時の注意

イリノテカンは生理食塩水、ブドウ糖液で混和して投与します (ラクテック®などは好ましくない)。

② 副作用の対応

- ・イリノテカンベースの治療法では、下痢が注意すべき副作用となりますが、下痢を心配するあまり、緩下剤を中止し便秘になることも好ましくありません。
- ・特に治療開始後数日間は制吐剤の影響で便秘傾向が強まりやすいので、有形便を維持できるよう排便コントロールすることが重要です。
- ・イリノテカンの下痢には、投与後比較的早く発現するものと遅発性のものが認められ、それぞれ作用機序は異なります。
  - ・急性：コリンエステラーゼ阻害作用による腸管運動の亢進 → 抗コリン作用薬が有効。
  - ・遅発性：投与後 8 時間以降に発現し、コレラ様症状を呈することもあるコリン様作用に加え、SN-38 などの活性代謝産物による腸管粘膜障害が関与。
    - βグルクロニダーゼ阻害作用をもつ漢方製剤などが効果的といわれているが、詳細は不明。
- ・一度下痢を経験した場合には、次コースより前投薬としてアトロピンなど、抗コリン作用をもつ薬剤をあらかじめ投与することも考慮します。
- ・軽度の下痢に対しては、整腸剤やロペラミドで多くはコントロール可能です。
- ・中等度～高度の下痢に対しては、塩酸ロペラミド大量療法やオクトレオチドの注射が ASCO のガイドラインでも推奨されており、その投与法は習熟しておく必要があります (詳細は「消化器症状」：314 頁～参照)。

③ ロペラミドを使用する際の注意

1 回 4 mg × 3 回 / 日の服用を基本としますが、海外では 1 回 2 mg を 2 時間毎最大 1 日 24 mg まで 3 日間服用し、有効であった例も報告されています。

④ オクトレオチドを使用する際の注意

薬液の pH が酸性 (3.7 ~ 4.7) のため、皮下注の際に疼痛を伴うことがあります。

4. Nurse's eye

- ・イリノテカンベースの治療法における主な副作用には、骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢があります。
- ・患者にとって下痢は強い不快感や疲労感を伴い、治療コンプライアンスの低下を招く要因ともなりうるため、看護師として適切なアセスメントと副作用対策指導が重要です。

① 治療前のアセスメント

- ・消化器系への癌の転移の有無や手術歴の有無、照射の有無の確認。
- ・排便に影響を及ぼす薬剤の使用歴の確認。
- ・健康時および入院時の排便状態の把握。

② 治療中・治療後のアセスメント

- ・患者自身から排便状態の変化を聴取し、その過程を通してセルフアセスメントが可能となるように指導していく。
- ・下痢が発現した場合には、その下痢の性状、回数、量、発現時期などを把握する。
- ・好中球低下と下痢の合併は重篤化しやすいので、好中球減少の推移については注意を払う。
- ・同時に水分摂取の程度を評価し体重などで水分出納のバランスを評価、脱水や電解質異常など、下痢の随伴症状を示唆する所見の有無を確認する。
- ・下痢に対する患者、家族の受容、理解の程度を確認、外来治療における対処方法などを指導していく。

③ 看護ケアのポイント

- ・心身の安静を心がけ、食事療法を工夫する (温かく消化のよい低残渣食を少量ずつ摂取、刺激物やカフェイン、脂肪分などは避ける)。
- ・対症療法 (腹部の温罨法など)。
- ・感染源となり得るため、肛門周囲の清潔の維持に努める。
- ・状況に応じて薬物療法 (止痢剤)、輸液療法を医師と検討する。
- ・高度の下痢が持続すると失禁に対する不安も生じるため、ポータブルトイレの設置や悪臭への対策をして、身の回りの環境整備を行う。その際には使用後は直ぐに片付けるなど、羞恥心の緩和や、同室者への配慮を心がける。

文献

- 1) Masuda N, et al : J Clin Oncol 10 : 1225-1229, 1992
- 2) Fukuoka M, et al : J Clin Oncol 10 : 16-20, 1992
- 3) Noda K, et al : N Engl J Med 346 : 85-91, 2002
- 4) Lara PN, Jr, et al : J Clin Oncol 27 : 2530-2535, 2009
- 5) Ohe Y, et al : Ann Oncol 18 : 317-323, 2007

肺癌内科診療マニュアル

～ EBM と静岡がんセンターの臨床から ～

定価 8,190 円 (本体 7,800 円 + 税 5 %)

2011年10月10日初版発行

監修 山本 信之

編者 宿谷 威仁

三浦 理

発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2511-8 C3047 ¥7800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JGMS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。株式会社 医薬ジャーナル社