

2014年版

もっと

知ってほしい

がんの分子標的薬 のこと

監修

和歌山県立医科大学内科学第三講座 教授

山本信之

Know [≠No] More Cancer

ANSWER MOLECULAR TARGET DRUGS

分子標的薬を使う前に担当医に質問しておきましょう



治療に使用する分子標的薬と治療法について知っておくことは大切です。次のような質問を担当医にしてみましょう。

私のがんのタイプについて教えてください。ほかの臓器に広がっていますか

.....
.....
.....

病理検査と効果予測バイオマーカーの結果を教えてください

.....
.....
.....

治療の選択肢について説明してください

.....
.....
.....

治療法の目的と利点、分子標的薬が効く可能性を教えてください

.....
.....
.....

分子標的薬と抗がん剤を併用する必要がありますか

.....
.....
.....

分子標的薬はどのように投与するのですか

.....
.....
.....

治療に伴う副作用にはどのようなものがありますか

.....
.....
.....

副作用や後遺症への対処法、予防法を教えてください

.....
.....
.....

治療は日常生活（仕事、学業、家事、育児、趣味）にどのように影響しますか

.....
.....
.....

質問があるときや副作用が出たときにはどこに連絡すればよいですか

.....
.....
.....

私が参加できる臨床試験はありますか

.....
.....
.....

治療費はどのくらいですか。経済的なことはどこで相談したらよいですか

.....
.....
.....

私や家族が精神的なサポートを受けたいとき、どこに相談すればよいですか

.....
.....
.....

私がほかに聞いておくべきことはありますか

.....
.....
.....

「がん治療に使われている
分子標的薬」について知りたいあなたへ

がんの治療には主に、手術、放射線療法、薬物療法の3つがあり、単独、あるいは、それぞれ組み合わせて最適な治療が行われています。

薬物療法の中で注目を集めているのが1990年代の後半からがん治療に導入された分子標的薬です。がんの種類によっては、分子標的薬の登場で治癒率が上がったり、仕事や家事を続けられたりする人が増えています。

分子標的薬は、従来からある一般的な抗がん剤と比べ副作用が少ない“夢の薬”ともてはやされた時期もありました。しかし今では、一般的な抗がん剤とは違った副作用が出るようになってきています。

分子標的薬の効果をよく理解すると同時に、副作用について正確な知識を得て、早めに対処することが大切です。正しい情報をもつことが、病気に立ち向かう勇気を与えてくれるはずですよ。

そのための情報源の1つとして、この冊子をご活用ください。担当医、看護師、薬剤師など医療スタッフと信頼関係を築きながら納得のいく治療を受けていただければと思います。



CONTENTS

がんの分子標的薬はどのような薬ですか.....	4
がんの分子標的薬にはどのような種類がありますか.....	5
分子標的薬の効果が事前に分かって本当ですか.....	6
どのようながんの治療に分子標的薬が使われていますか.....	7
分子標的薬の副作用にはどのようなものがありますか.....	10
分子標的薬の副作用への対処法を教えてください.....	12
苦痛を和らげてくれる専門家がいます.....	15
Patient's Voice	6、7、10、11、12

【取材協力】
日本医科大学武蔵小杉病院 薬剤部
がん指導薬剤師 宮田広樹

がんの分子標的薬はどのような薬ですか

A. がん細胞の増殖に関わる特定の分子（たんぱく、遺伝子）を狙い撃ちしてがんの増殖を抑える薬です。分子標的薬単独で、あるいは従来型の抗がん剤と組み合わせて用いることで治療効果が得られます。

がん細胞は、一般的に放っておくと増殖し続ける性質をもっています。医学や遺伝子工学の進歩によって、さまざまな分子（たんぱく、遺伝子）が、がんの増殖に関わっていることがわかってきました。分子標的薬は、特定の分子を狙い撃ちし、がん細胞の増殖を妨げたり破壊したりする薬です。従来型の抗がん剤が、がん細胞だけではなく正常細胞も破壊してしまうのに対し、分子標的薬はがん細胞の増殖に関わる特定の分子を狙いを定めて攻撃したり増殖を抑えたりします（図表1）。

世界で初めて開発された分子標的薬は、HER2たんぱくが発現しているHER2陽性乳がんの転移・再発治療薬として1998年に米国で承認されたトラスツズマブでした（日本では2001年に保険承認）。この薬は何度か開発が中止になりそうになりながら、患者支援団体などの後押しを得て誕生しました。

その後の臨床試験で、HER2陽性乳がんの患者さんに、手術後、トラスツズマブと従来型の抗がん剤を投与すると再発が抑えられることがわかり、現在では再発予防治療にも使われています。続いて、01年に米国で、フィラデルフィア染色体の遺伝子産物BCR-ABLを標的としたイマチニブが、慢性骨髄

性白血病（CML）の治療薬として承認されました。イマチニブの登場によって、CMLになっても仕事、家事、育児などに支障をきたさず、病気になる前と同じような生活を続けられる人が増えています。

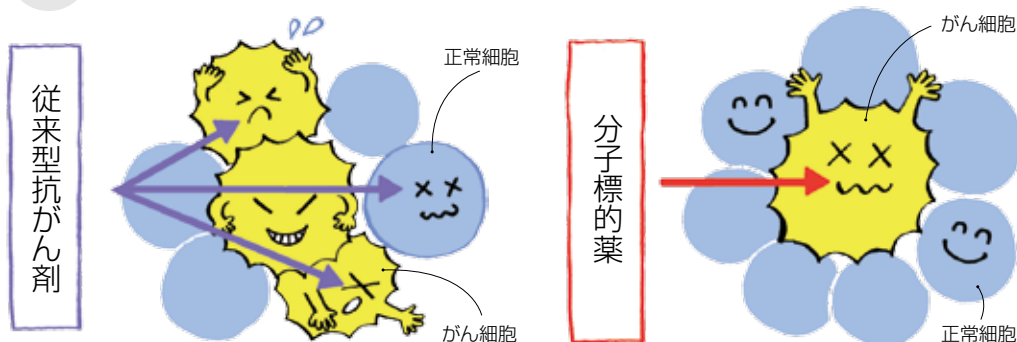
日本では、02年、世界に先駆けて肺がん治療薬のゲフィチニブが承認され話題を呼びました。ゲフィチニブは発売直後、薬剤性肺炎（間質性肺炎、肺臓炎）を起こして亡くなる人が続出しましたが、現在では、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺がん（p.15）で転移・再発した患者さんに効果があることがわかっています。EGFR遺伝子変異をターゲットにした薬については、アファチニブやエルロチニブも承認されています。

ほかにも、がんの増殖に関わるたんぱくや遺伝子の探求が進み、それらをターゲットにした薬が次々と誕生してきました。現在でも新たな分子標的薬の開発が進行中です。

当初、がんの分子標的薬は、正常細胞にダメージを与えず、従来型の抗がん剤より副作用が少ない夢の薬と期待されました。たしかに、分子標的薬は、抗がん剤の副作用として多くの患者さんがイメージする脱毛や、白血球や好中球が低下する骨髄抑制は起こりにく

く、治療中でも通常の生活を送れる人が多いという利点があります。しかし、薬剤性肺炎、皮膚障害など一般的な抗がん剤とはパターン異なる重大な副作用が出ることもあり、副作用と効果をみながら使うことが重要です。

図表1 抗がん剤と分子標的薬の違い



がんの分子標的薬には どのような種類がありますか



A. 標的にする分子によって、EGFR阻害薬、ALK阻害薬、HER2阻害薬、血管新生阻害薬、mTOR阻害薬、BCR-ABL阻害薬、膜状分化抗原標的薬など、さまざまな分子標的薬があります。

がんの治療には、がん細胞の発生や増殖に関わるさまざまな分子をターゲットにした分子標的薬が使われています（p.9図表3）。多くの分子標的薬は、図表2②のように、ある特定の分子が、がんを成長させる栄養や成長を活性化させる増殖因子と結合するのを阻止することで、がんの増殖や転移を抑えます。

例えば、**EGFR阻害薬**の中で、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブといった薬剤はEGFR遺伝子変異をターゲットにした分子標的薬です。EGFRが活性化しているがん細胞では、EGFR（上皮成長因子受容体）にEGF（上皮成長因子）が結合すると、増殖を活性化させる指令を出してどんどん大きくなっていきます。EGFR阻害薬は、EGFRに結合して増殖を活性化させる指令の伝達を遮断し、がんの増殖を阻止します。

ALK阻害薬のクリゾチニブは、ALK融合遺伝子の活性化を抑えることで、がんの死滅を目指します。トラスツズマブ、ペルツズマブなどの**HER2阻害薬**は、細胞膜上のHER2の受容体にがん増殖因子が結合するのを阻害して増殖を抑える薬です。

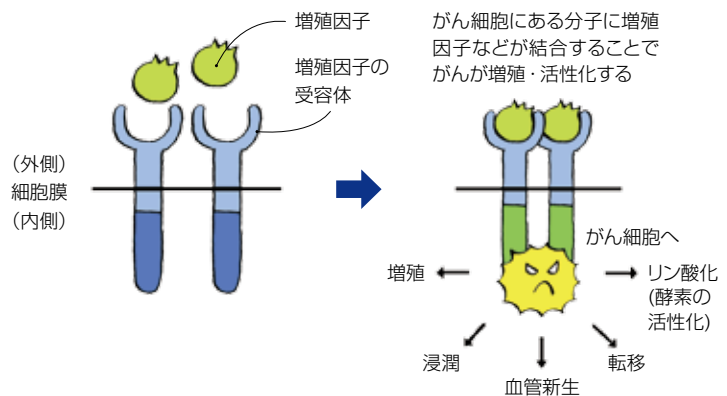
また、ベバシズマブなどの**血管新生阻害薬**は、がん細胞を増殖させる酸素や栄養を供給する新しい血管網の形成を抑えることによって、がんを兵糧攻めにすると考えられています。エベロリムス、テムシロリムスといった**mTOR阻害薬**は、がん細胞の増殖を活性化させるシグナル伝達経路を抑え、がんの増殖を阻止します。リツキシマブ、モガムリズマブなどの**膜状分化抗原標的薬**（細胞表面抗原を標的にする薬剤）は、がん細胞に発現している特定のたんぱくに結合して、ナチュラルキラー細胞などの免疫細胞を活性化させ、が

んを攻撃する薬です。イブリツモマブチウキセタンは放射線同位元素を、ゲムツズマブオゾガマイシンは抗がん剤を搭載してがんを攻撃します。

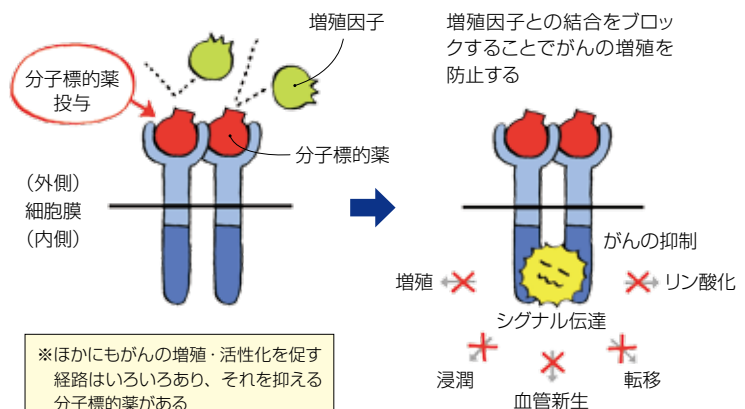
分子標的薬の投与方法には、点滴と内服があります。どちらも、単独で投与したり、ほかの分子標的薬や抗がん剤と組み合わせたりして、現時点で最も効果が高いと考えられる治療法を行います。点滴による投与でも、ほとんどの場合、入院ではなく、外来で治療を受けるのが一般的です。

図表2 分子標的薬のメカニズム

①がんが増殖するメカニズム(がん細胞にある分子の例)



②分子標的薬ががんの増殖を防止するメカニズムの例



※ほかにもがんの増殖・活性化を促す経路はいろいろあり、それを抑える分子標的薬がある

「基本まるわかり! 分子標的薬 改訂2版」(南山堂)などを参考に作成

分子標的薬の効果が 事前にわかるって本当ですか

A. 分子標的薬の多くは、手術や生検で採取したがん細胞を詳しく調べることで、そのタイプのがんに効くかどうかを判定できます。

事前にある程度効果が予測できることが、分子標的薬の特徴の1つです。

分子標的薬の多くは、事前に効果予測バイオマーカーの有無を調べることで、効果が期待できるかどうかを判定できます。手術や生検で採取した組織を用いて、遺伝子変異や特定のたんぱくの発現の有無を調べます。白血病や悪性リンパ腫などの血液がんの場合には、採血、検査で採取したリンパ節、皮膚などの組織を使い、必要に応じて効果予測バイオマーカーの有無を調べます。

EGFR阻害薬の中でアファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブといったチロシンキナーゼ阻害薬はEGFR遺伝子変異のあるがんにも有効です。変異の有無はがんの組織の一部を調べる遺伝子検査によって判定します。同じEGFR阻害薬でもセツキシマブ、パニツムマブといった薬剤は、KRAS遺伝子変異のない

がん（KRAS野生型）にも有効です。**ALK阻害薬**は、ALK融合遺伝子があるかどうかで、事前に効果を予測します。

トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブなどの**HER2阻害薬**は、HER2たんぱくが過剰発現している人（HER2陽性）にのみ有効です。HER2陽性かどうかは、HER2たんぱくの発現量をみる免疫組織化学法、またはHER2遺伝子の増幅をみる検査で調べます。

非小細胞肺癌ではEGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子、大腸がんではKRAS遺伝子変異、乳がんと胃がんではHER2過剰発現の有無を調べることで適切な治療を受けるために重要です。自分のがんが分子標的薬の効くタイプかどうかを担当医に確認して、現時点で最も効果の高い治療を受けましょう。

また、**膜状分化抗原標的薬**のイブリツモマブチウキセタン、リツキシマブはCD20抗原、ゲムツズマブオゾガマイシンはCD33抗原、モガムリズマブはCCR4というたんぱくの発現がみられる血液がんにも有効な薬です。

検査で分子標的薬治療の効果が期待できると判定されれば、がんの進行度に合わせ、その分子標的薬を使った治療が行われます。効き目がないと事前にわかるとがっかりする患者さんもいますが、次の治療に一步踏み出せると前向きに捉えましょう。

一方、アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブなどの血管新生阻害薬、エベロリムス、テムシロリムスといったmTOR阻害薬のように、まだ、効果予測バイオマーカーがわかっていない分子標的薬もあります。なお、効果が期待されても、人により副作用の強さは異なります。今のところ副作用の出方は事前に判定できません。

Patient's Voice

1

やめるのは怖いから、使い続けたいと思います

乳房温存手術の3年後に再発して、トラスツズマブを使い始めました。術後の抗がん剤治療（ドセタキセル）のときは吐き気とだるさがひどく、本当につらい思いをしました。それに比べ、トラスツズマブは副作用を気にすることなく、普段は病気のことも忘れていたくらいです。長く使い続けると心臓に負担がかかることもあるそうで、定期的に検査を受けていますが、それも今のところ問題ありません。3週間に1度ずつの点滴でも体調が悪くなることはなく、「せっかとお出かけしたのだから」と、帰りに繁華街に立ち寄ってくるほどです。

薬の効果は人によって違うと思いますが、私の場合はとても効いて、4年前に完全寛解の状態になりました。そうになると、やめどきが難しいですね。担当医からも何度か、「まだ続けますか」と聞かれました。でも8年ぐらい前に、トラスツズマブを中断してホルモン療法に切り替えたなら再々発してしまったのです。だから、やめるのはとても怖い。病変が消えた状態を保っているのですから、効いている限りは使い続けたいと思っています。

（乳がん・38歳女性・診断から13年目）

どのようながんの治療に 分子標的薬が使われていますか

A. 肺がん、乳がん、大腸がん、胃がん、腎臓がん、血液がん、肝臓がんなどの薬物療法に分子標的薬が導入され、効果を上げています。手術後に再発予防の薬物療法として使われる場合もあります。

こういったタイプのがんが分子標的薬治療の対象になるかは、日本癌治療学会や専門分野別の学会が、がん種別のガイドラインを作成して標準化しています。ここでは主ながんの標準的な治療を紹介します。

●肺がん

がんが反対側の肺やリンパ節、ほかの臓器に広がっている人のうち、EGFR遺伝子に変異がある非小細胞肺がん、非扁平上皮がんの人は、①アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブといったEGFR阻害薬、②プラチナ製剤（シスプラチン、カルボプラチン）と第3世代抗がん剤（ペメトレキセド、パクリタキセルなど）を組み合わせたプラチナ併用療法に血管新生阻害薬のベバシズマブを加えた薬物療法などが第一選択になります。EGFR阻害薬で治療する際は、その薬剤単独で順番に使います。

また、ALK融合遺伝子陽性の進行した非小細胞肺がんには、ALK阻害薬のクリゾチニブ、あるいはプラチナ併用療法とベバシズマブを組み合わせた治療などが有効です。

●乳がん

HER2陽性乳がん、わきの下のリンパ節に転移のある人や再発リスクが高いと判断された人は、手術後1年間、HER2阻害薬のトラスツズマブとアンスラサイクリン系またはタキサン系抗がん剤を組み合わせることで、再発の危険性が半分近く抑えられます。転移・再発乳がんの治療でも、HER2陽性の人には、HER2阻害薬と抗がん剤の併用療法、あるいは複数のHER2阻害薬を組み合わせた治療が効果的です。HER2阻害薬には、ほかにもトラスツズマブエムタンシン（T-DM1）、ペルツズマブ、ラパチニブがあります。

また、HER2陰性の転移・再発乳がんの治療では、血管新生阻害薬ベバシズマブと抗がん剤のパクリタキセルの併用療法が行われることがあります。

●胃がん・GIST（消化管間質腫瘍）

HER2陽性の転移・再発胃がんでは、トラスツズマブとカペシタビンなどの抗がん剤を組み合わせた治療が行われます。

Patient's Voice

治療の効果が薄れてしまったけど、前向きにがんばっています

2

健康診断で肺がんがわかったんです。私の場合、タバコを吸ったこともないし、「どうして……」という気持ちで眠れない日が続きました。治療は最初から分子標的薬のゲフィチニブを使ったのですが、よく効いて、このままがんがなくなってしまうのではと、期待しました。そのころ、副作用の薬剤性肺炎が新聞を賑わしていて、担当医に質問しましたが、自分にはそういう症状はありませんでした。副作用でつらかったのは、指先がナイフで切れたようになったこと。肉が盛り上

がってくるまで、何をしてもダメでした。それ以外、体調はまったく普通で、担当医の許可を得て娘に海外旅行に連れて行ってもらうぐらい、元気でした。

ところが、ゲフィチニブを使って10か月ぐらい経つと、効果が薄くなるんです。もう治るかと思っていたのに。

今は抗がん剤治療で副作用もいろいろありつらいけれど、悩んでいてもしょうがありません。1日1日前向きに考えて、おしゃれを楽しんでいます。

（肺がん・67歳女性・診断から3年目）



GISTは胃、小腸、大腸の壁の中にできる腫瘍です。KIT陽性のGISTで手術ができないほど進行・再発した場合には、BCR - ABL阻害薬イマチニブで治療します。再発リスクが高い人には手術後の再発予防にイマチニブが投与される場合もあります。

●腎細胞がん

手術ができない進行腎細胞がんや再発の場合には、血管新生阻害薬のアキシチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、mTOR阻害薬のエベロリムス、テムシロリムスで治療します。従来は薬物療法が効きにくいがんでしたが、腎細胞がんの効果の高い分子標的薬の開発で治療が大きく進んだ分野です。

●肝細胞がん

手術、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓療法の適応にならない進行・再発肝細胞がんでは、ソラフェニブを使った薬物療法を行います。

●すい臓がん

EGFR阻害薬のエルロチニブと抗がん剤のゲムシタピンの併用療法は、手術ができない進行・再発すい臓がんの薬物療法の選択肢の1つです。すい臓にできる膵神経内分泌腫瘍

分子標的薬が効かなくなる薬剤耐性とは？

分子標的薬を使い続けているうちに、薬が効かなくなって病巣が大きくなったり症状が悪化したりすることを薬剤耐性と呼びます。その原因は、分子標的薬が結合する標的分子の変化、標的分子とは別のルートでがんを増殖させる因子の活性化などと考えられています。ただし、肺がんのEGFR阻害薬、乳がんや胃がんが使われるHER2阻害薬など、同じ標的因子に複数の薬がある場合には1つの薬が効かなくなっても、別の分子標的薬が効果を発揮する場合があります。薬剤耐性の克服が分子標的薬治療の大きな課題であり、さまざまな研究が進んでいます。

で手術ができない場合には、スニチニブかエベロリムスが第一選択です。

●大腸がん（結腸がん・直腸がん）

手術ができない転移・再発大腸がんの治療は、血管新生阻害薬のベバシズマブとFOLFOX療法など複数の抗がん剤を組み合わせた治療が第一選択になります。KRAS遺伝子変異がない場合は、ベバシズマブを中心とした治療が効かなくなったとき、EGFR阻害薬のセツキシマブ、パニツムマブが選択肢になります。それらの薬が効かなくなったとき、血管新生阻害薬のレゴラフェニブを使う場合があります。

●血液がん

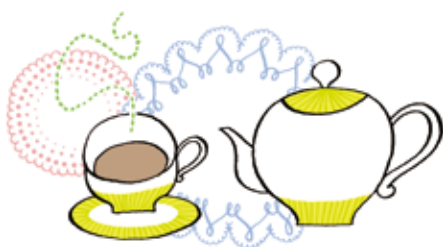
慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病などはBCR - ABL阻害薬のイマチニブで完全寛解（白血病細胞が完全に検出されない状態）を目指します。イマチニブが効かなくなったときにはダサチニブ、ニロチニブで治療します。

B細胞性非ホジキンリンパ腫とマンテル細胞リンパ腫はリツキシマブやイブリツモマブチウキセタンを使った薬物療法、成人T細胞白血病リンパ腫が転移・再発した人でCCR4陽性の人にはモガムリズマブが使われます。

再発・難治の多発性骨髄腫では、ボルテゾミブが使われます。骨の破壊などの骨病変には骨粗しょう症治療薬デノスマブが有効で、乳がん、肺がん、前立腺がんなど固形がんの骨転移の治療にも使われます。

臨床試験とは？

新薬や治療法を開発する過程において人間（患者）を対象に有効性と安全性を科学的に調べるのが「臨床試験」です。臨床試験には第1相：初期安全性や薬物動態の確認、第2相：安全性と有効性の確認、第3相：有効性・安全性の検証（標準治療との比較試験）の3段階があります。現在、標準治療として確立されている薬剤や治療法もかつて臨床試験が行われ、有効性や安全性が認められたものです。臨床試験への参加は未来の患者さんに貢献することにもつながっています。



図表3 主な分子標的薬と対象となるがんの種類

分類	薬剤名	標的分子	効果予測 バイオマーカー	投与 方法	対象となる主ながん	
EGFR 阻害薬	アファチニブ	EGFR	EGFR遺伝子変異	内服	非小細胞肺癌	
	エルロチニブ			内服	非小細胞肺癌、すい臓がん	
	ゲフィチニブ			内服	非小細胞肺癌	
	セツキシマブ		KRAS遺伝子変異	点滴	結腸・直腸がん、頭頸部がん	
	パニツムマブ			点滴	結腸・直腸がん	
ALK阻害薬	クリゾチニブ	EML4-ALK	ALK融合遺伝子	内服	非小細胞肺癌	
EGFR/ HER2 阻害薬	ラパチニブ	EGFR、HER2	HER2過剰発現	内服	乳がん	
HER2 阻害薬	トラスツズマブ	HER2		点滴	乳がん、胃がん	
	トラスツズマブ エムタンシン			点滴	乳がん	
	ペルツズマブ		点滴	乳がん		
血管新生 阻害薬	ベバシズマブ	VEGF	—	点滴	結腸・直腸がん、非小細胞肺癌、 乳がん、卵巣がんなど	
	マルチキナーゼ 阻害薬	アキシチニブ		VEGFR	内服	腎細胞がん
		スニチニブ		VEGFR、KIT、 PDGFRなど	内服	消化管間質腫瘍（GIST）、 腎細胞がん、隣神経内分泌腫瘍
		ソラフェニブ		VEGFR、PDGFR、 RAFなど	内服	腎細胞がん、肝細胞がん
		バゾパニブ		VEGFR、KITなど	内服	悪性軟部腫瘍、腎細胞がん
レゴラフェニブ	VEGFR、TIE-2、 KITなど	内服	結腸・直腸がん、GIST			
mTOR 阻害薬	エベロリムス	mTOR	—	内服	腎細胞がん、隣神経内分泌腫瘍など	
	テムシロリムス	mTOR		点滴	腎細胞がん	
BCR-ABL 阻害薬	イマチニブ	BCR-ABL、PDGFR、 KIT	KIT遺伝子変異	内服	慢性骨髄性白血病、GIST、 フィラデルフィア染色体陽性急性リン パ性白血病など	
	ダサチニブ	BCR-ABL、PDGFR、 KITなど	—	内服	慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア 染色体陽性急性リンパ性白血病	
	ニロチニブ	BCR-ABL、 PDGFRなど		内服	慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア 染色体陽性急性リンパ性白血病	
膜状分化 抗原標的薬	イブリツモマブ チウキセタン	CD20	CD20抗原発現	点滴	B細胞性非ホジキンリンパ腫、 マントル細胞リンパ腫など	
	オファツムマブ			点滴	慢性リンパ性白血病	
	リツキシマブ			点滴	B細胞性非ホジキンリンパ腫、 マントル細胞リンパ腫など	
	ブレンツキシマブ ベドチン	CD30	CD30抗原発現	点滴	ホジキンリンパ腫、 未分化大細胞リンパ腫	
	ゲムツズマブオゾガ マイシン	CD33	CD33抗原発現	点滴	急性骨髄性白血病	
	モガムリズマブ	CCR4	CCR4発現	点滴	成人T細胞白血病リンパ腫	
その他	デノスマブ	可溶性・膜結型RANKL	—	点滴	多発性骨髄腫、固形がんの骨転移	
	ボルテゾミブ	プロテアソーム		点滴	多発性骨髄腫	

(2014年3月現在、薬剤名は分類別に50音順で掲載)

分子標的薬の副作用にはどのようなものがありますか



A. 薬によって異なりますが、分子標的薬で出やすい副作用には、皮膚障害、下痢、高血圧などがあります。また、最も注意すべき副作用は薬剤性肺炎です。

出現しやすい副作用や症状の強さ、出現時期は薬によって異なり、個人差があります。分子標的薬でもさまざまな副作用が出現しますので、事前に担当医や薬剤師の説明をよく聞いて対処することが大切です。

●EGFR阻害薬

アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブといったEGFR阻害薬で特に出やすい副作用は、皮膚障害、下痢、消化管出血、薬剤性肺炎（間質性肺炎、肺臓炎）です。薬にもよりますが、症状が軽いケースも含めるとEGFR阻害薬では7～9割の患者さんに皮膚障害が発生します。

EGFR阻害薬の皮膚障害では、投与から1～2週間後をピークとして顔、胸、背中など上半身に、ざ瘡様皮膚炎と呼ばれるニキビの

ような湿疹が出現し、かゆみを伴うことも多いのが特徴です。顔がニキビのような湿疹で真っ赤になってしまい、外に出るのが嫌になるなど、日常生活に支障をきたす場合もあります。3週間目以降、皮膚の乾燥が強くなり、6週くらいたってから爪の周りが腫れる爪囲炎（そうい）が起こりやすくなります。

また、薬剤性肺炎は薬の投与から4週以内に起こることが多く、発症した場合には命に関わることがありますので、注意が必要です。

●ALK阻害薬

ALK阻害薬クリゾチニブで多くの人に出現するのが、吐き気、嘔吐、下痢、便秘といった消化器症状です。約6割の人が、物がかすむ、二重に見える、欠けて見える、視力の低下といった視覚異常を訴えています。

●HER2阻害薬

トラスツズマブなどHER2阻害薬で最も注意したい副作用は心機能障害です。まれではありますが、心不全を起こすケースもあります。狭心症、心筋梗塞などの既往歴のある人は、必ず担当医に伝えましょう。

また、点滴投与を受けた直後、あるいは24時間以内に発熱したり、急な血圧低下、

Patient's Voice

3

アトピーの息子の助言で皮膚障害を乗り越えた

GIST（消化管間質腫瘍）になり、術後にイマチニブを毎日4錠ずつ服用しました。80日ほどして、最初は手と足の甲に、その後、全身に湿疹が出たのです。保湿作用のある軟膏やステロイド軟膏を使ってみたものの、湿疹からの浸出液や炎症は改善しませんでした。皮膚の感覚も過敏になり、寒いとすぐ鳥肌が立ったりするようになりました。イマチニブを3錠ずつに減らしても、副作用は治まりません。そんなときにアトピーの経験がある息子から抗ヒスタミン薬とステロイド内服薬がよいと言われ、担当医に相談のうえ使ったところ、3日後ぐらいから急速に改善しました。それ以来、副作用に苦しむことはなくなりました。今でも風呂上がりにはアミノ酸入りのローションなどで保湿を心がけています。

実は同い年の家内も13年前にGISTを発病し、肝転移してイマチニブを使っていますが、口内炎など粘膜の炎症や下痢と便秘の繰り返しに悩まされています。ただ、薬嫌いなので強い薬は使いません。アロエジュースや煎りヌカ、漢方薬などで体調を整える方法を選び、上手に闘病を続けています。

（GIST・69歳男性・診断から2年目）



呼吸困難が起こる輸注関連反応（アレルギー反応、インフュージョン・リアクション）が生じる場合があります。この輸注関連反応は、リツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、モガムリズマブなど膜状分化抗原標的薬でも起こりやすい副作用です。輸注関連反応は初回投与で起きやすいので、悪性リンパ腫などでこれらの薬を使うときには、病院によって初回だけ入院する場合があります。

●血管新生阻害薬

ベバシズマブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブなどの血管新生阻害薬では、鼻や口の中、消化管といった粘膜からの出血、高血圧、たんぱく尿が出やすい傾向があります。また、ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブといったVEGFRを標的としたマルチキナーゼ阻害薬は、EGFR阻害薬の副作用とは別の種類の皮膚障害である手足症候群が投与直後から8～9割の頻度で出現します。

手足症候群になると、手足の指や足の裏など日常的に体重がかかる部分が硬く角質化して、しびれたり腫れたり強い痛みが出たりします。命には関わりませんが、亀裂ができたり腫れたりして、ものがつかめなくなったり足の裏が痛くて歩けなくなったりして、生活に支障が出る場合があります。患者さんにとってはつらい副作用です。

魚の目やタコ、しもやけ、水虫などの皮膚病は手足症候群の悪化の原因になるので、分

子標的薬の投与前に治療しておきましょう。

●mTOR阻害薬

エベロリムス、テムシロリムスといったmTOR阻害薬で最も出やすい副作用は口内炎です。発疹、貧血、吐き気、高コレステロール血症、食欲不振、薬剤性肺炎が起こるケースもあります。

●BCR-ABL阻害薬

イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブなどのBCR-ABL阻害薬では、投与の1週間後くらいから、1～4割の人に発疹が出現します。目の周囲やふくらはぎのむくみ、吐き気、下痢、まれに肝機能・腎機能の低下が起こることもあります。

グレープフルーツ、サプリメントのセントジョーンズワート、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンは相互作用を起こす危険があるので、摂取は控えましょう。

●膜状分化抗原標的薬・その他

リツキシマブでは、輸注関連反応のほかにも、頻度は低いものの、白血球や好中球の値が下がって発熱や感染症にかかりやすくなる骨髄抑制や、心機能障害、薬剤性肺炎、脳血管障害、腎不全が起こることがあります。

デノスマブは、頻度は低いものの低カルシウム血症（約6%）、顎骨壊死（約2%、p.15）が出現する恐れのある薬です。低カルシウム血症が起こったときには、しびれやけいれん、見当識障害といった症状が出ます。

Patient's Voice

下痢などの副作用はきついが、健康な人と同じ生活を

4

慢性骨髄性白血病を発病後、しばらくはインターフェロンを使っていましたが、イマチニブが承認されて間もなく、担当医からすすめられました。むろん、薬を替えることに対して不安はありました。でも治療成績と薬理作用についての説明がわかりやすかったので、思い切って使い始めたのです。副作用はいろいろ出ています。皮膚が薄くなって、ちょっと肌の角などに当たるとすぐ剥けるとか、全身のかゆみ、倦怠感、何かの拍子に出る筋肉の引きつり……。なかでも一番きついのは下痢ですね。急激に差し込むような痛みでトイレが間に合わなくなるこ

ともあります。とても不安です。

高額な薬なので、同じ病気の患者さんはみなさん、働く必要性を感じています。それだけに、社会生活に影響する副作用に悩んでいる人が多いですね。

ただ、私は病気だからといって自分を大切にせずぎるのもいけないと思い、健康な人と同じ生活をするよう心がけています。それと、長生きが望めないなら思い切り生きてやろうと決めました。仕事上でいろいろチャレンジするほか、患者会の世話人を引き受けるなど、積極的に活動しています。

（慢性骨髄性白血病・50歳男性・診断から14年目）



分子標的薬の副作用への対処法を教えてください

A. 対処薬や適切なセルフケアにより、重い副作用を予防できる場合があります。予測された症状が出たら、医師の指示通り対処薬を服用してください。どのような症状が出たら病院へ連絡すべきか、必ず確認しておきましょう。

副作用には、自分である程度対処できるものと、我慢せずにすぐに病院へ連絡するほうがよいものがあります。分子標的薬による治療を受ける際には、自分が使う薬の副作用の予防法、対処法、どのようなときに病院へ連絡すべきかを必ず確認しておきましょう。重い副作用が発生したときには休薬が必要な場合がありますが、対処薬やセルフケアで管理すれば治療が続けられるケースもあります。副作用を恐れて、勝手に服用を中断したり、薬の量を減らしたりしないようにしましょう。

●皮膚障害

皮膚障害の重症化を防ぐには、皮膚の乾燥、刺激を防ぐセルフケアが大切です。また、治療開始前に皮膚科を受診して、皮膚の状態を整えておくことも重要です。炎症、痛み、かゆみがひどく、あらかじめ処方された薬が効かないときは、担当医に相談しあらためて皮膚科を受診しましょう。皮膚障害が発生しやすい分子標的薬を使うときには、保湿剤やステロイド剤が事前に処方されることが多いのですが、使い方がわからないときには医療スタッフに確認しましょう (p.14)。

皮膚障害が出やすい薬の使用時の注意点

- ◇顔や体を洗うときには石けんを泡立て、やさしく洗いしっかりとすすぐ
- ◇洗顔後、入浴後はできるだけ早く保湿剤を塗り乾燥を避ける
- ◇ナイロンタオルは使わず、手や柔らかいタオルで洗う
- ◇風呂の温度は40度以下に
- ◇帽子や長袖を着用するなど、直射日光、日焼けを避ける
- ◇アルコール、カフェイン飲料、香辛料は控えめに
- ◇肌への刺激が少なく、ゆったりとした綿素材の衣類や靴下の着用を

●口内炎

治療前に歯科で、むし歯や歯周病の治療などの口腔ケアを受けておくと、発症や重症化が防げるといわれています。こまめに歯磨き、うがいをして口の中の清潔、保湿を心がけます。香辛料、熱いもの、堅いものを食べるのは控え、口の中の刺激を減らしましょう。

●吐き気・嘔吐

吐き気・嘔吐が出現するリスクが高い分子

Patient's Voice

ストレスを溜めないよう、休薬期間には大いに楽しんでます

5

片方の腎臓摘出後、1年足らずで肺転移が見つかり、スニチニブの服用を始めました。最初ははかばかしい効果がみられなくて疑心暗鬼になり、ほかの病院にセカンドオピニオンを聞きに行きました。そこで「効いているほうです」とお墨付きをもらいました。やはり、複数の意見を聞くと安心できます。

副作用でつらいのは、下痢と吐き気です。処方された薬を使うと少しは楽

になるものの、症状がなくなるわけではありません。スニチニブは4週間飲んで2週間休薬というのがワンクールなのですが、服薬期間の後半2週間が特にきつくて、何度もトイレに駆け込みました。私は自営業で毎日外に出る必要がなく、その点は助かっています。やむを得ないときには、食事を控えめにし、万一のことを考えてオムツも当てて出かけます。

ずっと治療を続けるには、ストレスが溜まらないよう、自分でそれなりの生活を組み立てなければいけません。私は「後半の2週間は仕方ない」と諦めて、その代わり休薬期間は大いに楽しむことにしています。旅行に行ったり、美味しいものを食べたり、飲み会の予定も入れたりします。このまま病気と共存できればうれしいですね。(腎臓がん・52歳男性・診断から3年目)

標的薬を使うときや抗がん剤と併用するときには、そのリスクと症状に応じて、パロノセトロン、グラニセトロンなど5HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾン、アプレピタントといった吐き気止めを使って症状を抑えます。吐き気止めを使っても症状が長期間抑えられないときには担当医に相談してください。嘔吐した後は、うがいをして口をすすぐと少し落ち着きます。乳製品や脂肪分の多い食事を控え、気分のよいときに少量ずつ食べるといった工夫をするとよいでしょう。

●下痢

EGFR阻害薬、血管新生阻害薬などの下痢を生じやすい分子標的薬を使うときには、牛乳、乳製品や、アルコール、香辛料など刺激の強い食べ物は控えめにしましょう。脱水状態にならないようにイオン飲料などでしっかり水分とミネラルの補給を行うことも大切です。

分子標的薬による下痢は、腸運動抑制薬ロペラミドを早めに服用して排便をコントロールすることが重要です。食中毒や感染性胃腸炎で下痢をしているときには、下痢止めを服用しないほうがよいといわれることもありますが、分子標的薬の投与による下痢は、感染症とは無関係であることがほとんどです。下痢の回数と量、便の形状については記録を取っておき、外来受診の際に、担当医や看護師、薬剤師に伝えましょう。また、外出時は下痢止めを携帯しましょう。

●食欲不振

体調によって食べられる量が減ることがあっても心配しすぎないでください。食べられるときに、食べやすく、のどごしのよいものを少しずつとるとよいでしょう。

●かすみ目、視覚異常

担当医に相談し、ひどいときには眼科を受診しましょう。

●高血圧・高コレステロール血症

降圧薬や高脂血症薬でコントロールできることがほとんどですが、塩分や脂肪分の多い食事は控えましょう。

●薬剤性肺炎

薬剤性肺炎になったときには、乾いた咳が出たり、体を動かしたときに息苦しさを感じたりします。発症した場合には、すぐに分子標的薬の投与を中止し、ステロイド内服薬で治療します。患者さん自身の体力にもよりますが、早めに治療すれば治ることも多いので早期発見・治療が大切です。

皮膚障害のとき、基礎化粧品やシェービングローションを使っても大丈夫？

国立がん研究センター・アピアランス支援センター長 野澤桂子

アピアランス支援センターでは、がんの治療やがんそのものによる外見の変化への悩みや対処法の相談にのっています。分子標的薬の副作用で皮膚障害が出ているときに基礎化粧品をつけたりメイクをしたりして大丈夫かどうかは、現時点では科学的に検証されていません。実際にはケースバイケースですので、まずは、担当医や皮膚科医、看護師、薬剤師に相談してみましょう。

ただ、一般的には、皮膚障害が出やすい分子標的薬を使っているときでも、これまで使っていたのと同じ基礎化粧品やメイク用品を使って大丈夫な人も多いようです。ピリピリするなど違和感があるときにはすぐに使用を止め、ロングセラーで定番の敏感肌用化粧品に切り替えるとよいでしょう。症状がひどいときには皮膚科を受診してください。初めて使う化粧品には、二の腕の内側に塗って様子を見るパッチテストを行いましょう。気をつけてほしいのは、植物由来の原料だから肌にやさしいとは限らないことです。皮膚障害の予防には保湿が重要なので、洗顔後は化粧水、保湿剤、乳液などを重ねます。症状がひどいときには、眉、目元、唇だけのポイントメイクにするとよいでしょう。クレンジング剤はファンデーションに合ったものを使ってください。ジェルネイルは爪を薄くもろくし、感染の恐れもあるので、抵抗力が弱くなりやすいがん治療中は控えましょう。

男性の髭剃りは、傷がつきにくい電気シェーバーで行います。男性用の洗顔料やローションには刺激の強い成分が含まれている場合が多いので、敏感肌用に切り替えたほうが無難です。ニキビのような発疹が出て一般的なニキビとは異なります。ニキビ用洗顔料の使用を控え、ごしごしこすりすぎないように注意しましょう。

こんな症状が出たときには
すぐ病院へ
連絡を！

下記のような症状が現れたときには命に関わる危険性があります。治療を受けている医療機関へ連絡しましょう。

●38度以上の発熱、悪寒 ●呼吸困難 ●動悸や息苦しさを、空咳が続く
●下痢がひどく水分もとれない ●吐血や下血があった

夜間・休日の緊急時の連絡先と連絡方法を担当医、看護師、薬剤師に確認しておき、電話の横などすぐわかる場所に電話番号などをメモして貼っておくと安心です。

皮膚障害の対処法と重症化を防ぐスキンケア

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科科長 山崎直也

皮膚障害が強く出やすい主な分子標的薬は、①EGFR阻害薬（アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ）、②血管新生阻害薬のうちマルチキナーゼ阻害薬（ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ）です。①と②では対処法が大きく異なります。

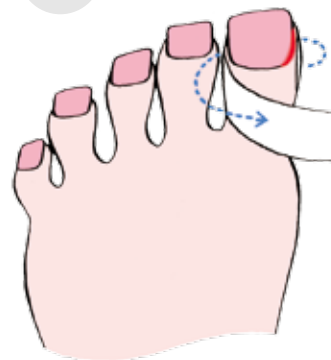
①では、皮膚障害が出た人は薬が効いている可能性が高いので、分子標的薬を投与したとたん、ニキビのような発疹が出ても慌てないで、次に起こる皮膚の乾燥、爪囲炎とともにうまくコントロールしながら（図表4）、できるだけ治療を続けます。皮膚障害の治療の中心は保湿剤とステロイドです（図表5）。ステロイドに抵抗感のある人がいますが、ステロイドをしっかり使ったほうが短期間で症状は改善しますし、分子標的薬による治療も長く続けられます。

②では手足症候群が日本人を含むアジア人に出現しやすいのですが、この症状は薬の効き目とは関係なく、ステロイドで治療してもなかなかよくなりません。手足が赤くなって腫れあがり痛みが出始めたら、減薬か休薬を検討します。7日間程度、分子標的薬の服用を休めば痛みが和らぎ、その後、薬の量を調整して治療が続けられます。皮膚障害が出たからといって勝手に薬の服用をやめたりせ

ず、必ず担当医に相談しましょう。休薬、減薬するとがん治療に支障をきたすことを心配して我慢する患者さんがいますが、早めに休んで減薬し、患者さん自身にとって、適切な投薬量が決まったほうがむしろ長く分子標的薬治療を続けられます。

皮膚障害が出やすい分子標的薬を使うときには、肌の清潔を保ち、洗顔後、入浴後はなるべく早く保湿剤を塗るスキンケアが重要です。保湿剤は①ではヘパリン類似物質、②では角質が取れる尿素配合薬が効果的です。手足症候群、爪囲炎が出やすい薬の服用中は、ハイヒールやきつい靴を避けてゆったりした靴と靴下を着用し、家事や歩行は最小限にして、手足への負担を減らすことも大切です。

図表4 爪囲炎のテーピング法

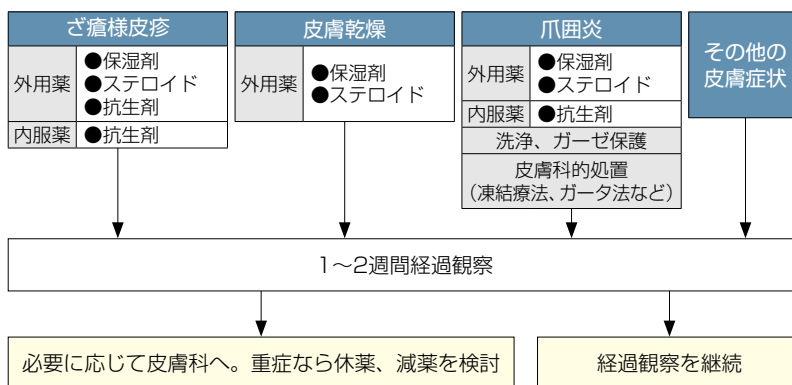


爪の横に伸縮性のあるテープを貼り、炎症のある爪と皮膚にすき間ができるようにテープを引っ張りながら、らせん状に巻く。テープの幅は1～1.5cm、長さ10cm程度を使うとよい。

爪はヤスリを使って白い部分を四角に（まっすぐ）削り、深爪をしないように注意する。

図表5 主な皮膚障害の治療の流れ

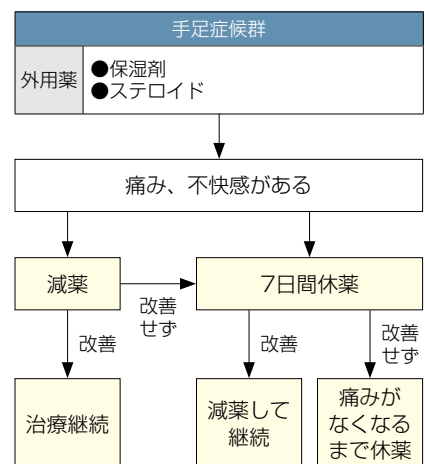
①EGFR阻害薬



かゆみが強い場合には、このほかに別途、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を使用する。

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科資料を一部改変

②血管新生阻害薬



体の痛みや心のつらさを我慢しないで!

苦痛を和らげてくれる 専門家がいます



体の痛みに対するケア

がんの痛みにはがんそのものが原因となる痛み、治療に伴う痛み、床ずれなど療養に関連した痛みなどがあります。がん対策基本法では「初期からの痛みのケア」の重要性が示されており、痛みのケアはいつでも必要なときに受けられます。痛みがあったら我慢せずに、まずは担当医や看護師に伝えましょう。在宅療養中も含め、痛みの治療を専門とする医師、看護師、薬剤師、リハビリの専門家などが、心の専門家（下欄）とも連携して、WHOのがん疼痛治療指針に沿ってがんに伴う苦痛を軽減するケアを行っています。

・緩和ケア外来

がんの治療中、またはがんの治療を中止、あるいは一段落した患者さんと家族を対象に、がんや治療に伴う苦痛のケアを行う外来です。

・緩和ケア病棟（ホスピス）

積極的治療が困難になり、入院して痛みや苦痛のケアを必要とする患者さんを対象にした病棟です。

・緩和ケアチーム

一般病棟の入院患者さんに対して担当医や病棟看護師と協力し、多職種チームで痛みの治療やがんに伴う苦痛の軽減を行います。

・在宅緩和ケア

痛みのケアは自宅でも入院中と同じように在宅医や地域の在宅緩和ケアチームから受けられます。

心のつらさに対するケア

「がんの疑いがある」といわれた時点から患者さんとその家族は不安になったり怒りがこみ上げてきたりと、さまざまな心の葛藤に襲われます。家族や友人、医師、看護師、相談支援センターのスタッフにつらい気持ちを打ち明けることで徐々に落ち着くことが多いものの、2～3割の患者さんと家族は心の専門家（下欄）の治療が必要だといわれています。眠れないなど生活に支障が出ているようなら担当医や看護師に相談し心の専門家を紹介してもらいましょう。

・精神腫瘍医

がん患者さんとその家族の精神的症状の治療を専門とする精神科医または心療内科医のことです。厚生労働省や日本サイコオンコロジー学会を中心に精神腫瘍医の育成や研修が行われています。

・心をケアする専門看護師

がん看護専門看護師や精神看護専門看護師（リエゾンナース）、緩和ケア認定看護師が、患者さんと家族の心のケアとサポートも行います。不安や心配ごとは我慢せずに伝えましょう。

・臨床心理士

臨床心理学にもとづく知識や技術を使って心の問題にアプローチする専門家のことです。がん診療連携拠点病院を中心に、臨床心理士は医師や看護師と連携して心のケアを行っています。

経済的に困ったときの対策は?

治療費や生活費、就労の問題などで困ったときはかかっている病院の相談室、または近くのがん診療連携拠点病院の相談支援センターに相談しましょう。相談支援センターでは、地域のがん患者さんや家族からの相談も受け付けています。

公的医療保険には、高額な治療費がかかったときの自己負担を軽減する高額療養費制度があります。公的医療保険の窓口申請して「限度額適用認定証」を受け取り、事前に病院に提出すれば、外来でも入院でも窓口の支払いが自己負担限度額の範囲内で済みます。

知っておきたい

分子標的薬 医学用語集

腫瘍

組織のかたまり。良性と悪性がある。

リンパ節

細菌やウイルスなどの敵を排除・攻撃する免疫器官。がんはリンパ節を通して外へ広がって行く性質があるため、多くのがんで手術の際にリンパ節を郭清(切除)する。

転移・再発

転移とはがん細胞がリンパ液や血液の流れによってほかの臓器へ広がり増殖すること。再発とは手術で切除したり放射線や薬物療法で消えたりしたががんが、再び出現した状態。

遺伝子変異

遺伝子のDNAに変化がみられたり、ほかの性質に置き換わったりしていること。

非小細胞肺がん

肺がんは大きく小細胞がんと非小細胞がんの2つに分けられ治療法が異なる。非小細胞がんは、さらに、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんなどに分類される。

病理検査

採取したがん細胞や組織の性質、がんの広がりを顕微鏡で調べる検査。

効果予測バイオマーカー

特定のがん細胞中にたくさん存在するたんぱくなど、薬の有効性をあらかじめ予測する目印。いわゆる腫瘍マーカーとは異なる。

腫瘍マーカー

がん細胞が増殖したとき血液や尿中に産出される物質。がんがあっても腫瘍マーカーが上がるとは限らない。

予後

がんがどのような経過をたどるのかという見込みや予測。

顎骨壊死

あごの骨に炎症が生じ、壊死してしまうこと。

吐血・下血

吐血は、食道、胃、十二指腸といった上部消化管から出血して真っ赤、あるいは黒っぽい血を吐くこと。下血は上部消化管や小腸、大腸からの出血で尿や便に血が混じること。

奏効率

薬物療法の効果判定基準。国際的な基準(RECISTガイドライン)では、4週間後に病変が消失した完全奏効(CR)と30%以上縮小した部分奏効(PR)の割合の合計と定義。

この冊子は、

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社オンコロジー事業部、日本イーライリリー株式会社、株式会社毎日放送、医療サイト「アピタル」の支援で作成しました。



●日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社オンコロジー事業部
<http://www.boehringer-ingelheim.jp/patient.html>



●がん情報タウン
<https://www.lillyoncology.jp/>



●JUMP OVER CANCER
<http://www.mbs.jp/joc/>



●朝日新聞の医療サイト
<http://apital.asahi.com/>

制作：NPO法人がんサーネットジャパン



※本冊子の無断転載・複写は禁じられています。
内容を引用する際には出典を明記してください。