

EGFR-TKIによる下痢への対応

さいたま市民医療センター薬剤科
大木 崇弘

COI開示

本日の内容について開示すべきCOIはございません。

社会医療法人 さいたま市民医療センター
大木崇弘

EGFR-TKIの世代ごとの特徴

※有害事象の頻度は各添付文書の数字を記載した。

第一世代 …耐性化(主にT790M変異)により、多くが1年程度で効果が減弱する。

イレッサ錠(ゲフィチニブ) 下痢10%以上 ざ瘡10%以上

タルセバ錠(エルロチニブ) 下痢22.8%以上 ざ瘡61.6%

第二世代 …第一世代と比較してEGFRファミリーに広く結合する。

不可逆的に結合するため効果が長時間持続し、抗腫瘍効果が高い。

野生型EGFRも阻害するため、皮膚障害や下痢が高頻度に現れる。

ジオトリフ錠(アファチニブ) 下痢80.8% ざ瘡20.5% (ダコミチニブは販売終了)

第三世代 …1・2世代の耐性変異(T790M)にも有効

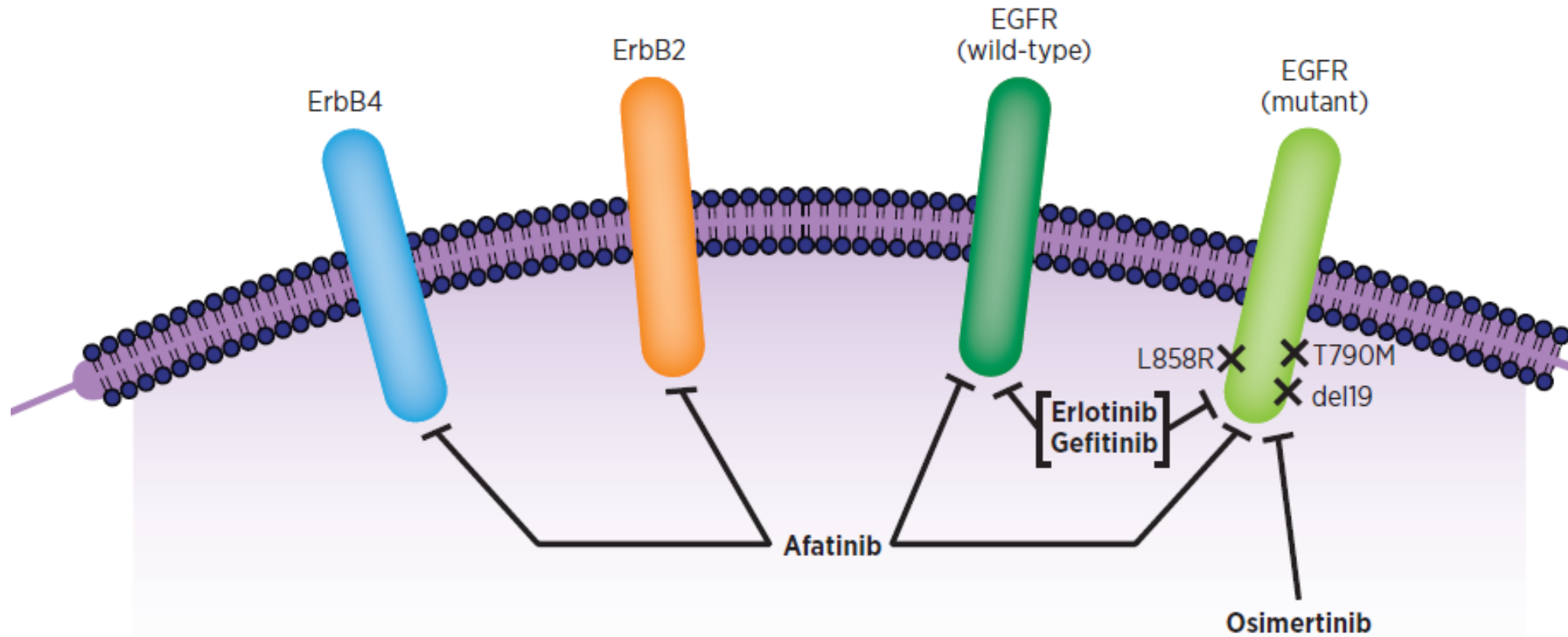
高い脳転移への効果と、正常細胞への影響の少なさが特徴

タグリツソ錠(オシメルチニブ) 下痢38.7% ざ瘡40.8%

参考：

フェスゴ配合皮下注 下痢30.7%以上 ざ瘡2%未満

ベクティビックス点滴静注 下痢1%以上10%未満 ざ瘡60%



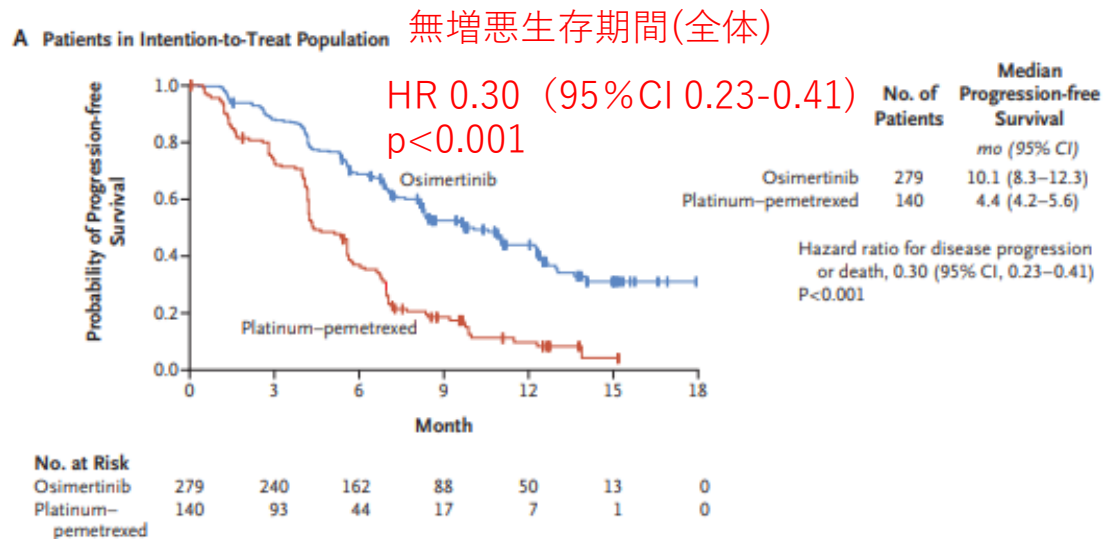
J Adv Pract Oncol. 2018 Mar; 9(2): 189-200
PMID:30588353

Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer

N Engl J Med. 2017 Feb 16; 376(7): 629-640 PMID:27959700

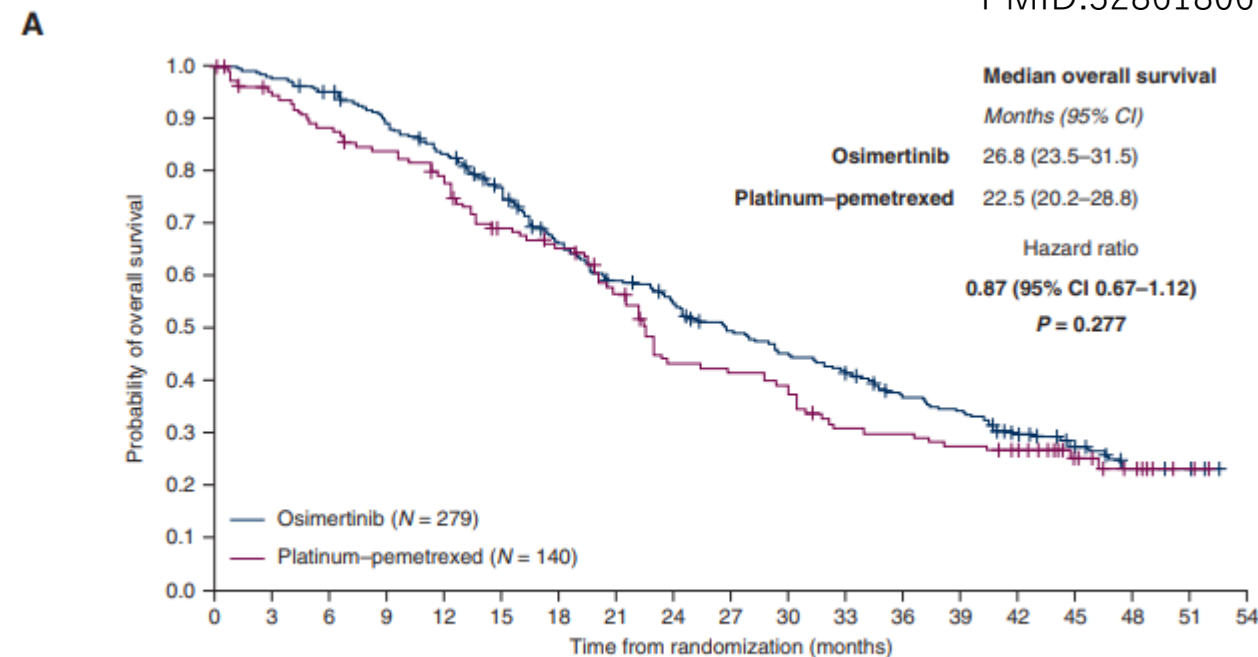
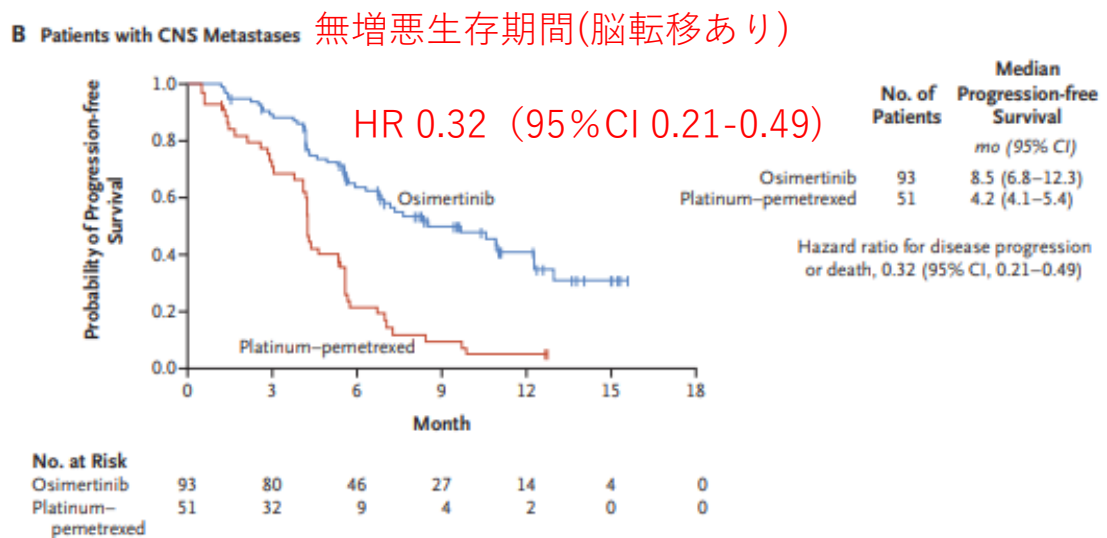
オシメルチニブ vs プラチナ+ペメトレキセド

N = 419 (2:1)



Osimertinib versus platinum–pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis

Ann Oncol. 2020 Nov; 31(11): 1536-1544 PMID:32861806



Number of patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Osimertinib	279	272	263	245	227	202	171	149	136	120	110	101	87	80	61	39	22	9	0
Platinum–pemetrexed	140	127	119	112	103	88	81	67	50	48	44	35	34	31	28	16	8	2	0

有害事象のコントロールが予後に影響する可能性

下痢について

回数が増える、水分量が増える。

- ・ 24時間以内に3回以上、形を成さない排便があること（WHO）
- ・ 水分が過剰な便や固形ではない便が出て、かつ排便の回数が増加した状態（がん情報サービス）
- ・ 異常に水分の多い便や、固形でない便が頻度を増して排出されること。1日に200gを超える便がある場合は一般的に下痢と考えられる。持続期間が2週間以内なら急性、2～4週間では持続性、4週間を超える場合は慢性と定義される（ハリソン内科学第5版）

急性下痢症の90%以上は感染症が原因 Sick contact聴取

何食べた？
周りに同じ症状は？

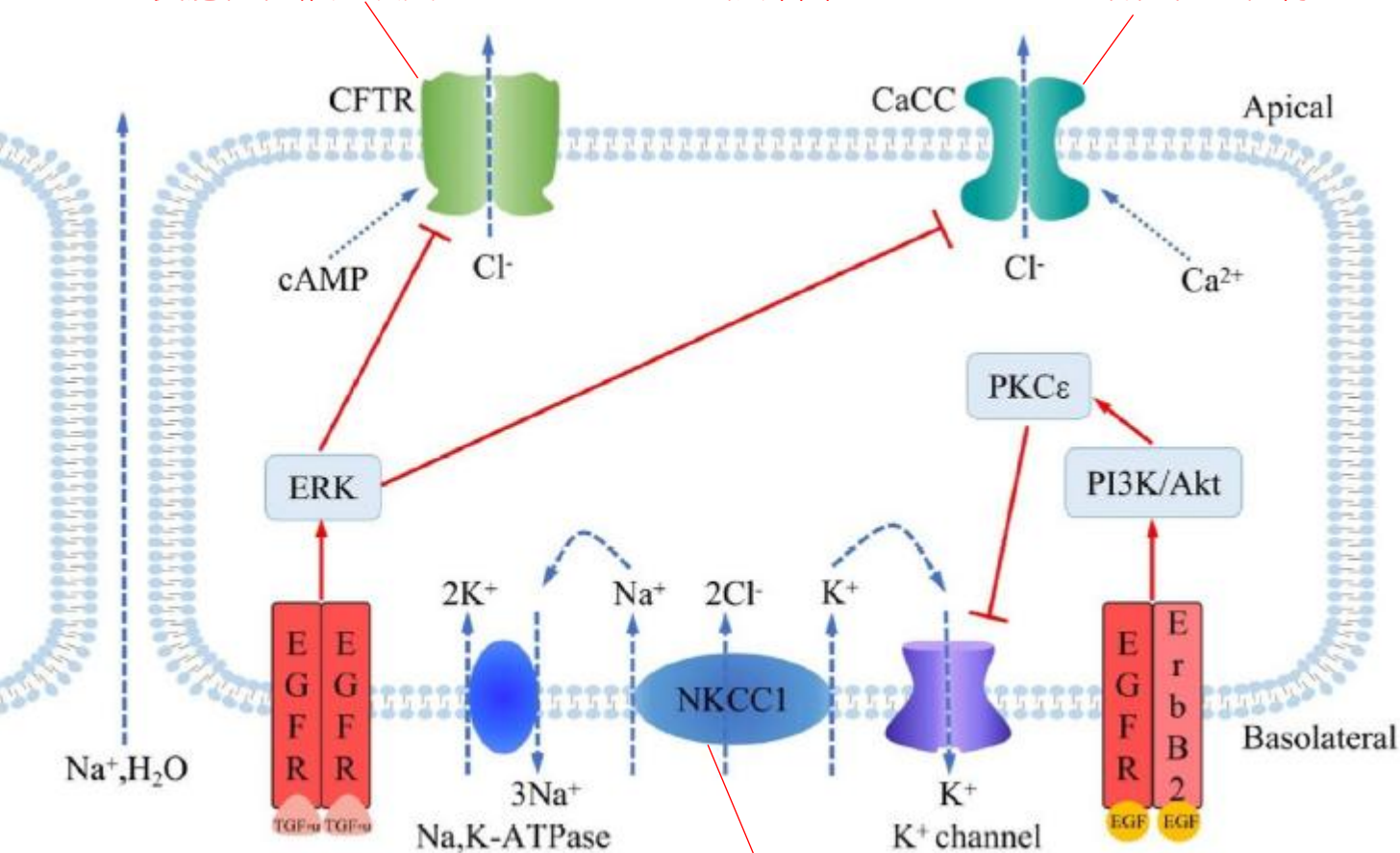
非感染性の急性下痢症の原因は薬剤性が最も多い

頻度が高いのは抗菌薬、抗不整脈薬、降圧薬、NSAIDs、
ある種の抗うつ薬、抗がん剤、気管支拡張薬、制酸剤、下剤など

EGFR-TKI関連の下痢のメカニズム

塩化物イオン分泌の増加(分泌性下痢)

嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 カルシウム活性化塩化物チャネル



ナトリウム-カリウム塩化物共輸送体1型

腸粘膜の損傷、炎症

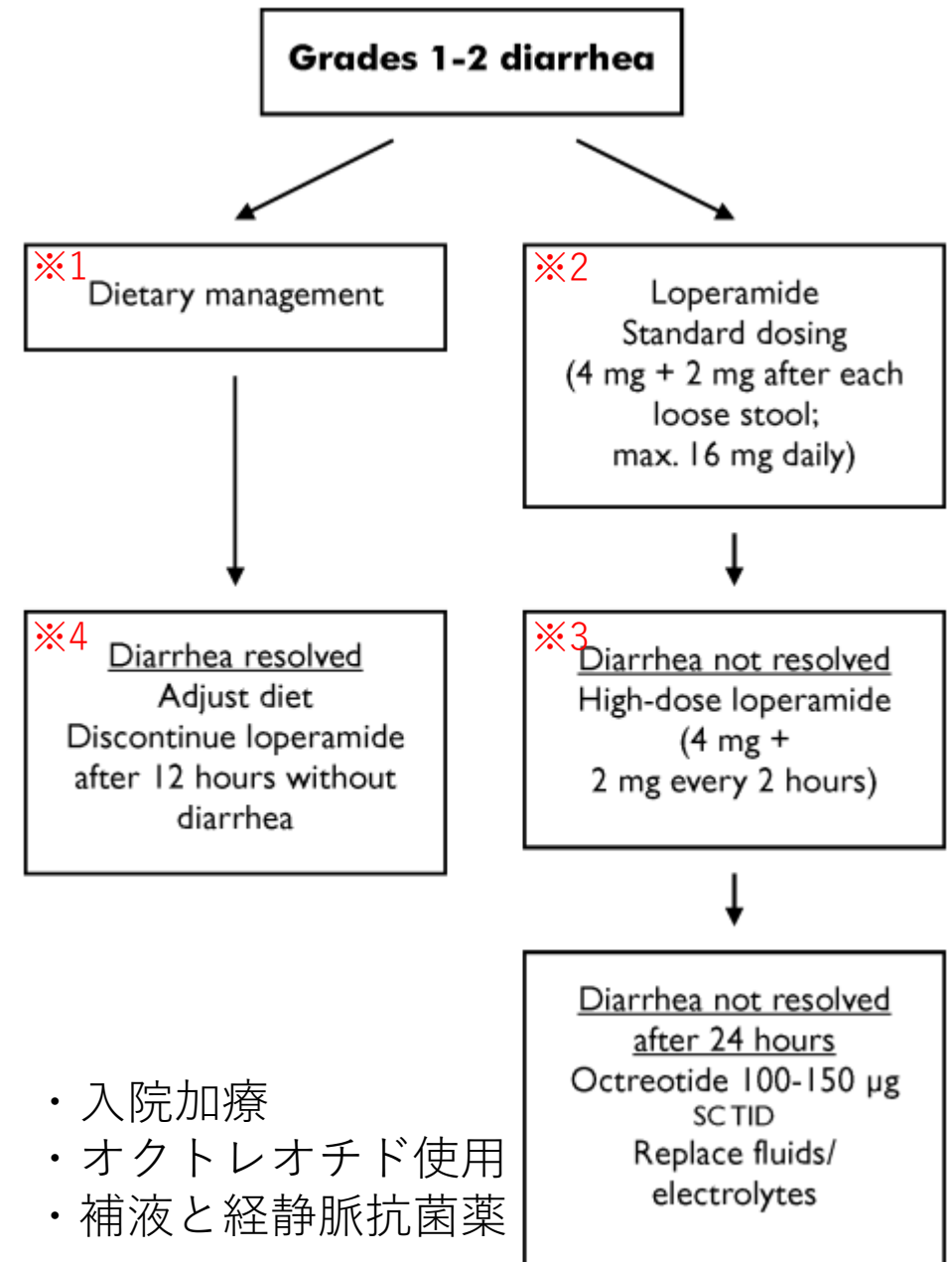
EGFRは腸上皮細胞の増殖、分化、遊走、アポトーシスを制御している。

EGFR-TKIは腸上皮細胞の成長と治癒を低下させて**粘膜損傷**を引き起こし下痢につながる

修復機能の低下、炎症の発生、バリア機能の破綻、**腸内細菌叢の変化**などによると考えられる。

Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea

Curr Oncol. 2007 Feb; 14(1): 13-20 PMID:17576459



※1 食事管理

- ・乳糖、アルコール、高浸透圧食品の禁止
- ・水分摂取
- ・食事を少量、小分けにする
- ・便回数、随伴症状を記録してもらう
- ・Grade2以上で休薬

※2 ロペラミド投与(通常量)

- ・1mg投与後、軟便が出る度に1mg追加(最大8mg/日)

※3 下痢の改善なし

- ・ロペラミド2mg投与後、2時間ごとに2mg追加
- ・経口抗菌薬開始

※4 12時間下痢がなければロペラミド終了

- ・入院加療
- ・オクトレオチド使用
- ・補液と経静脈抗菌薬

下痢のGrading(CTCAE Ver.6)

Grade1	便の固さや排便回数の変化	ロペラミド屯用？
Grade2	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加； ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加； 身の回り以外の日常生活動作の制限	ロペラミド定時内服？
Grade3	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加； 入院を要する； ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加； 静脈内投与による治療を要する； 身の回りの日常生活動作の制限	受診勧奨
Grade4	生命を脅かす； 緊急処置を要する	Grade3以上の下痢が出現したら Grade2以下になるまで休薬し、 必要に応じて減量。
Grade5	死亡	3週間以内にGrade2以下に回復 しない場合は中止

聞き取りのポイント（問診、視診）

- ・ 排便回数・性状
- ・ 持続時間
- ・ 発熱・腹痛・血便の有無
- ・ 飲水状況
- ・ 腎機能
- ・ 検査値異常 Ht, BUN, Cre, Na, TP, Alb, UA, 尿比重
- ・ 感染や他の薬剤の関与

- ・ 脱水徴候はないか

https://www.os-1.jp/dehydration_heatstroke/dehydration_heatstroke03/

尿量の減少、尿の色調、倦怠感、めまい、口腔乾燥、皮膚乾燥、意識レベルの変容、腋窩の乾燥、ツルゴール反応の低下、毛細血管再充満時間(CRT)、眼球陷凹など

感染性下痢症の鑑別

EGFR-TKIによる下痢の特徴

- ・発熱なし
- ・強い腹痛なし
- ・開始早期（数日～2週間）
- ・食事との関連が薄い
- ・徐々に出現する
- ・水様便
- ・全身状態が比較的保たれる

感染性下痢を疑う症状

- ・発熱 「熱はありませんか？」
- ・強い腹痛 「お腹の強い痛みは？」
- ・血便 「血は混じっていませんか？」
- ・急な発症 「急に悪化しましたか？」
- ・周囲に同様の症状 「周りで同じ症状の人は？」
- ・生ものの摂取 「食事で思い当たるものは？」
- ・抗菌薬の使用 「最近抗菌薬は飲みましたか？」
- ・嘔吐優位

感染性の腸炎を見逃さない！

まとめ

- EGFR-TKIによる下痢は数週間以内の比較的早期に発現する。
(アファチニブは1-2週間以内)
- 下痢発現時は食事の内容を見直し、治まらなければロペラミドを使用する。
- 急性下痢症の9割以上は感染性なので必ず検討する。
危険な下痢を見逃さない！
- EGFR-TKIによる下痢のコントロールは予後に関わる可能性があるためとても重要