

2022年10月6日(木)

文部科学省 がんプロフェッショナル養成プラン「高度がん医療を先導するがん医療人養成」  
第5回 地域がん医療における病院-薬局-在宅の連携強化・推進に取り組む薬剤師養成コース  
2022年度 第6回 京大病院 病診薬連携セミナー

# 大腸がん化学療法の副作用管理

## 注射薬の催吐性リスク分類

### ● 殺細胞性抗がん薬

- ・フルオロウラシル → 軽度
- ・オキサリプラチン → 中等度
- ・イリノテカン → 中等度

} 高度

### ● 分子標的薬 → 最小度

- ・抗VEGF抗体
- ・抗EGFR抗体

### ● 免疫チェックポイント阻害薬 → 最小度

- ・抗PD-1抗体
- ・抗CTLA-4抗体

# 制吐薬：高度催吐性リスク

	1	2	3	4	5 (日)
(高度催吐性リスク)	(抗がん薬投与前)				
アプレピタント (mg)	125	80	80		
もしくは ホスアプレピタント (mg)	150				
<b>ホスネツピタント</b>					
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg) AC使用時2日目以降 省略可 (注1)	9.9	8	8	8	8
	急性	遅発性			

→ ~NCCNガイドライン2015 ~  
アプレピタントの代わりにオランザピン  
を用いるオプションが示された

~ NCCNガイドライン2017、ASCOガイドライン2017 ~  
オランザピンを加えた4剤併用が推奨療法として追加された

# 制吐薬：中等度催吐性リスク

	1	2	3	4	5 (日)
(中等度催吐性リスク) (抗がん薬投与前)					
カルボプラチン使用時(→CQ 2, 3), (オプション: オキサリプラチン, イホスファミド, イリノテカン, メトトレキサートなど)					
アプレピタント (mg)	125	80	80		
もしくは ホスアプレピタント(mg)	150				
ホスネツピタント					
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	○				
デキサメタゾン (mg)	4.95 (3.3)*	4	4	4	
その他のレジメン					
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	○				
デキサメタゾン (mg)	9.9 (6.6)*	8	8	8	
注) デキサメタゾンを積極的に利用できない場合は、デキサメタゾン 2~4 日間の代わりに、5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 2~4 日間を追加する(→CQ5参照)。					
	急性	遅発性			

～ステロイドスペアリング～  
DEXによる有害事象を軽減するために  
day2以降のDEXを省略するステロイドスペアリンの  
有用性について多くの検討がなされている

アプレピタント併用時は  
DEXは半量

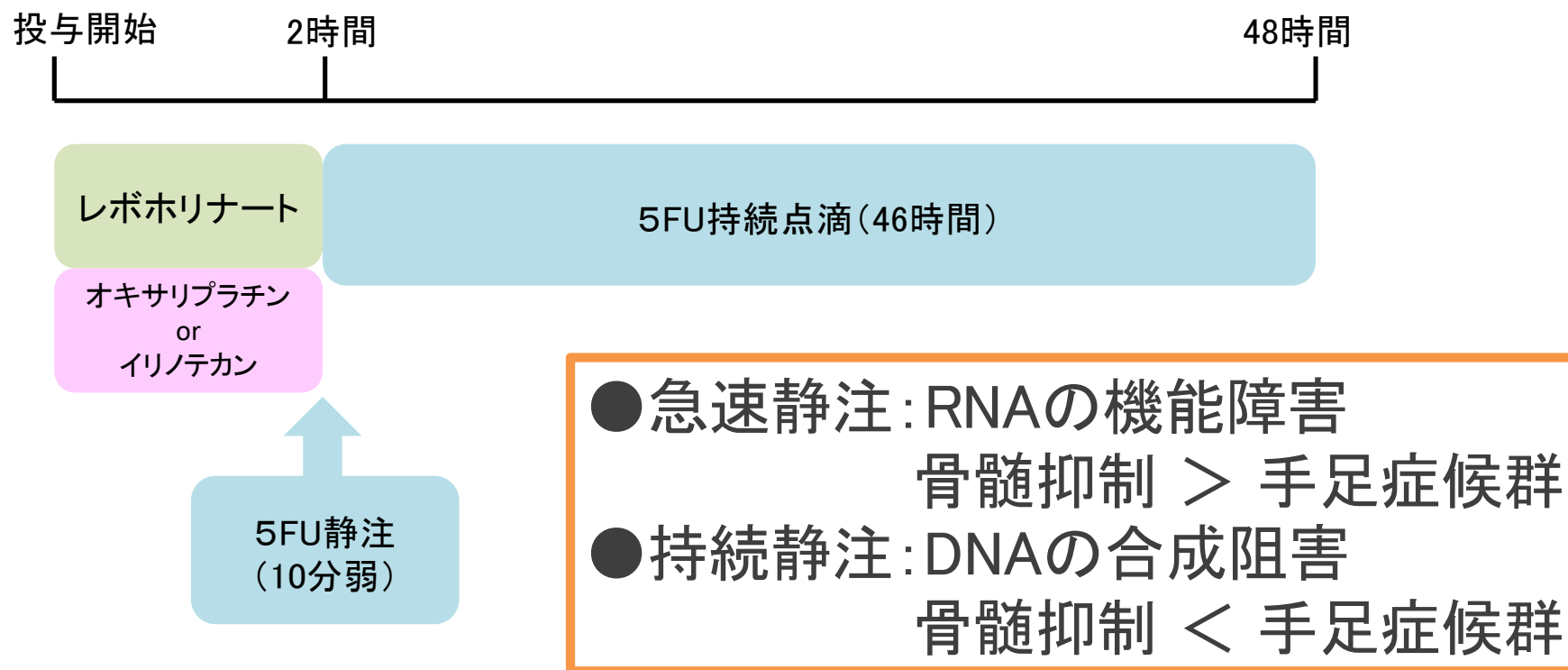
# フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬

- フルオロウラシル
- カペシタビン
- S-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤)

## 【主な副作用】

- 骨髄抑制
- 悪心
- 下痢
- 口内炎
- 皮膚症状(手足症候群、色素沈着、皮疹など)

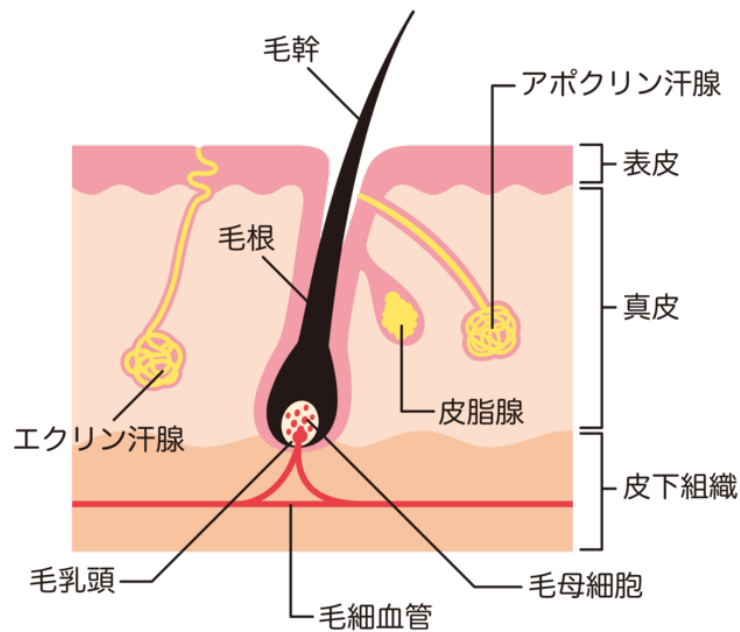
# 5FUの投与方法の違いで副作用の出方も異なる



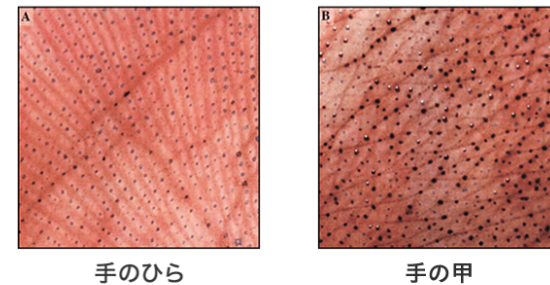
# 手足症候群

## 【発現機序】

薬剤による表皮角化細胞の変性、エクリン汗腺の障害、エクリン汗腺からの薬剤分泌などが原因と考えられているがはっきりとした発現機序は不明。



## 汗腺の皮膚での配置 (黒い点が汗腺)



出典: Machado-Moreira CA.

The regional distribution of human sudomotor function and its neuropharmacological control.  
PhD Thesis in University of Wollongong, 2010

# 手足症候群の対策・対応

## 1. 保湿

## 2. 刺激除去

- 物理的刺激を避ける
  - 締めつけの強い靴下や足に合わない靴等は避ける
  - 雑巾しぼりのような、手に摩擦がかかることは控える
  - 洗剤類が直接肌に触れないよう、炊事等、水仕事の際にはゴム手袋等を使用する
- 熱刺激を避ける
  - 熱い風呂や熱いシャワーを控える
- 皮膚を保護する
  - 靴下は木綿の厚手のもの、靴は中敷きが柔らかく足に合ったものを選ぶ
- 二次感染を予防する
  - 手足を清潔に保つよう心がける
- 直射日光を避ける
  - 外出時には、日傘や帽子、手袋を使用する
  - 肌が露出する場合は、日焼け止めを使用する

## 3. ステロイド外用薬

strongクラス以上を使用

## 4. 休薬



# オキサリプラチン

## 【主な副作用】

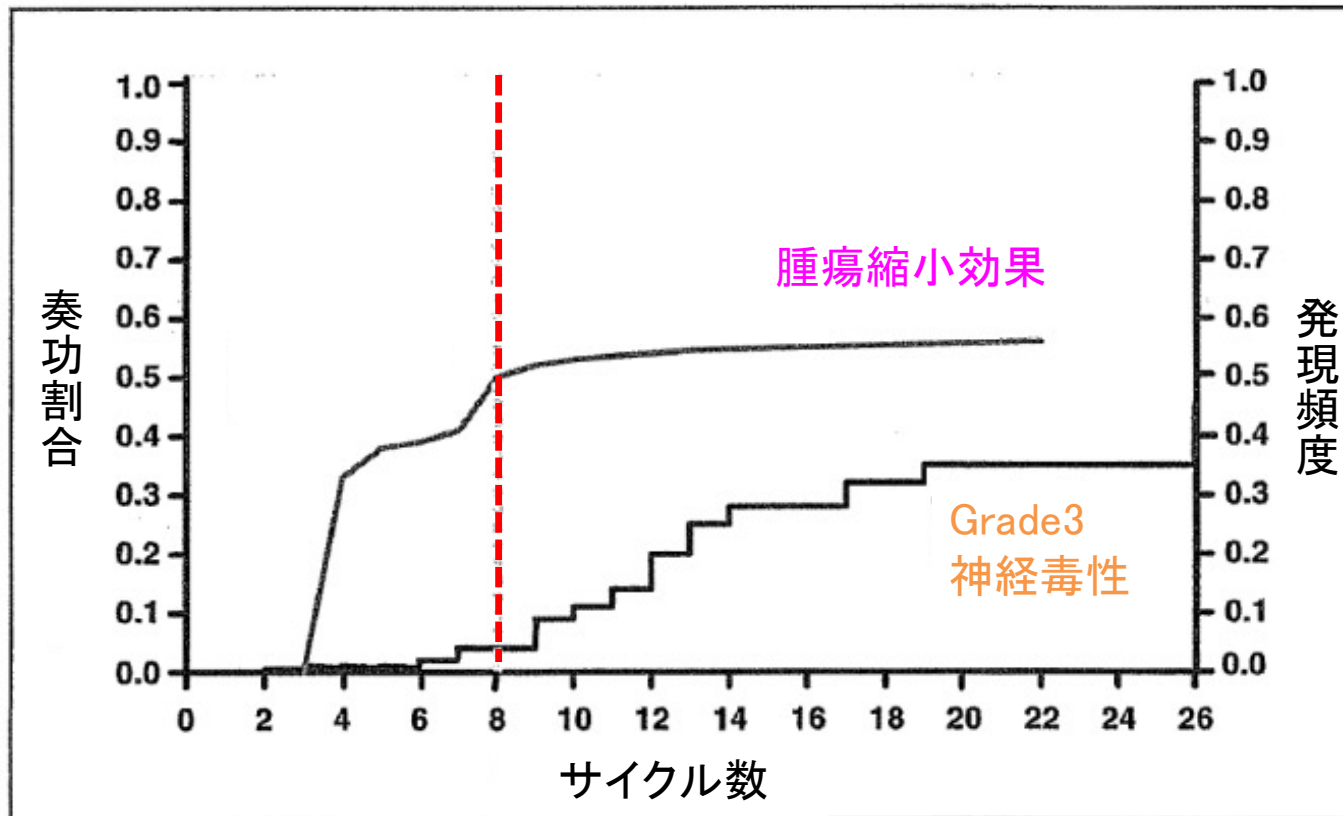
- 骨髄抑制
  - 好中球減少 60.0 %
  - 白血球減少 40.0 %
  - 血小板減少 39.2 %
- 末梢神経障害 90.0 %
- 悪心 69.2 %
- 下痢 50.0 %
- 嘔吐 40.8 %
- 便秘 25.8 %
- 注射部位反応 19.2 %
- 過敏症 10.0 %

# 末梢神経障害

	急性症状	慢性症状
発現機序	神経細胞の細胞膜にてoxalateとCaがキレートを形成し、Naチャネルの流入を阻害することによる	後根神経節細胞にオキサリプラチンが蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることによる
誘発因子	寒冷刺激	総投与量
発現時期	投与直後から数日以内	総投与量と相関
経過	一過性であることが多い	回復しづらい
症状	<ul style="list-style-type: none"><li>・手足や口唇周囲のしびれ感や感覚異常</li><li>・呼吸困難や嚥下障害を伴う咽頭、喉頭の絞扼感</li></ul>	手足がしびれて文字が書きづらい、ボタンをとめにくい、歩きにくい  →日常生活に影響が出てくることが多い
対応	冷たいものを避ける	Stop and Go

# オキサリプラチンの投与量と神経毒性

EFC2962試験の結果より

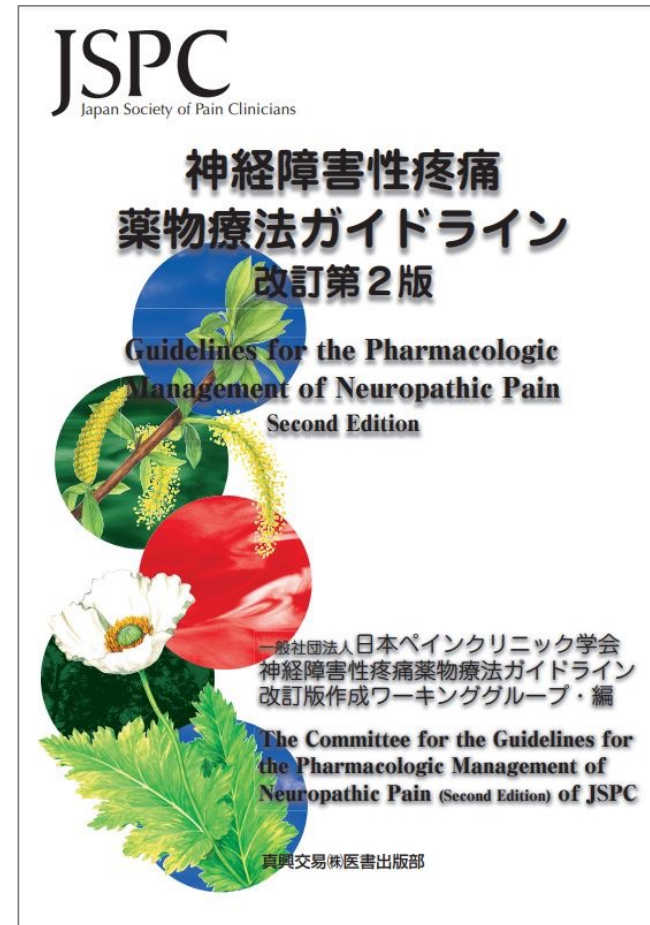


# 末梢神経障害の薬物療法

-「がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き」より-

- Q. CIPN症状(しびれ、疼痛)の予防に牛車腎気丸は効果があるか？  
→推奨しない(エビデンスレベル:4B)
  
- Q. CIPN症状(しびれ、疼痛)の緩和にビタミンB12は効果があるか？  
→推奨できるだけのエビデンスはない(エビデンスレベル:3D)
  
- Q. CIPN症状(しびれ、疼痛)の緩和にプレガバリン、ガバペンチンは効果があるか？  
→プレガバリン: 有効性は明らかではない(エビデンスレベル:3D)  
→ガバペンチン: 推奨しない(エビデンスレベル:4B)
  
- Q. CIPN症状(しびれ、疼痛)の緩和にデュロキセチンは効果があるか？  
→推奨できるだけの十分なエビデンスはないが、特定の患者に試してよもい  
(エビデンスレベル:2B)

# 参考資料



# 過敏症

## リスク患者

- ・ 累積投与量が多い場合
- ・ しばらく休薬した後に再投与する場合
- ・ 薬剤を経口投与や腹腔内投与ではなく静脈投与する場合
- ・ 他の薬剤にアレルギーがある場合
- ・ アレルギー反応の既往がある場合

## 当院での対応

- ・ 9サイクル目以降の投与
- ・ しばらく休薬した後に再投与する場合

DEX → 増量(最大19.8mgまで)  
ガスター® 20mg } 追加  
ポララミン® 5mg }

# 血管痛対策

## 末梢レジメン

オキサリプラチン注(エルプラット)	0mg
デキサメタゾン注(デキサート)	1.65mg
ブドウ糖注射液(5%, 500mL)	500mL
療法名:大腸 XELOX q3w(処方連携)	
点滴:	
*点滴速度 260ml/h	
投与経路: <u>末梢ルートメイン1</u>	
標準投与量:130mg/m <sup>2</sup>	
ゼロータ(C法):Day1夕~15朝	

混合後の  
pHは約4.8!

## ポートレジメン

オキサリプラチン注(エルプラット)	0mg
ブドウ糖注射液(5%, 500mL)	500mL
療法名:大腸 XELOX q3w ポ	
点滴:	
*点滴速度 260ml/h	
投与経路: <u>埋込型カテーテルルート</u>	
標準投与量:130mg/m <sup>2</sup>	
ゼロータ(C法):Day1夕~15朝	

-添付文書-

塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混合は行わないこと

配合薬剤	測定項目	エルプラット		測定時期				
		配合前	全薬剤配合直後	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
デカドロン注射液3.3mg (アスペン)	外観		無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pHの変化	6.70	6.92	6.97	6.94	6.84	6.77	6.54
	L-OHP残存率(%)		100.0	99.3	99.4	99.7	99.0	94.7

エルプラット配合変化試験

# イリノテカン

## 【主な副作用】

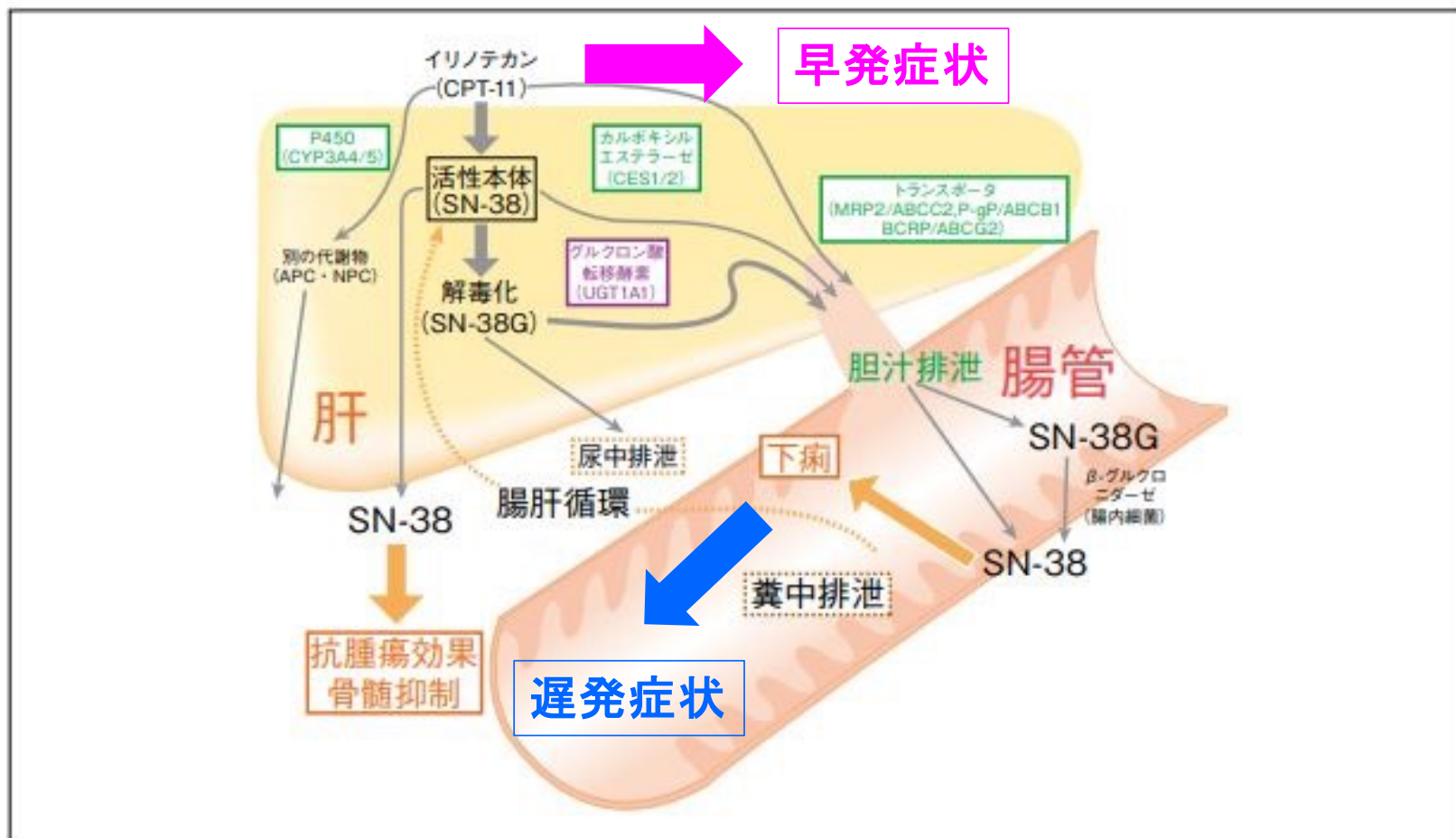
- 骨髄抑制
  - 白血球減少 78.9 %
  - 好中球減少 72.5 %
  - ヘモグロビン減少 54.8 %
  - 血小板減少 15.3 %
- 悪心・嘔吐 74.1 %
- 下痢 61.9 %
- 脱毛 50.0 %



# 下痢

	早発型	遅発型
発現時期	投与中～投与直後	投与後24時間以降
発現機序	コリン作動性による腸管運動亢進	SN38による腸管粘膜障害
薬物療法	<ul style="list-style-type: none"><li>・抗コリン薬</li><li>ブチルスコポラミン</li><li>アトロピン</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ロペラミド</li><li>・半夏瀉心湯(予防)</li><li>・腸のアルカリ化(予防)</li></ul>

# イリノテカンの代謝経路



# 抗VEGF抗体

- ベバシズマブ
- ラムシルマブ
- アフリベルセプト

## 【主な副作用】

- 高血圧
- 出血
- タンパク尿

むくみ、体重増加、  
尿の泡立ちに注意

## 【重篤な副作用】

- 血栓塞栓症
- 創傷治癒遅延
- 消化管穿孔

大きな怪我や手術、  
抜歯などに注意

# 高血圧の治療

抗VEGF抗体による高血圧に関するガイドラインは存在しないため、  
日本高血圧学会の治療法に準じて対応する

## 【高血圧の定義】

診察室血圧が **140/90** mmHgを超えたら、  
家庭血圧が **135/85** mmHgを超えたら、  
**高血圧**と診断します



## 【降圧目標】

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人 <sup>+1</sup> 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) 冠動脈疾患患者 CKD患者(蛋白尿陽性) <sup>+2</sup> 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	<130/80	<125/75
75歳以上の高齢者 <sup>+3</sup> 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価) CKD患者(蛋白尿陰性) <sup>+2</sup>	<140/90	<135/85

# 降圧薬の選択

(高血圧治療ガイドライン2019)

高血圧が発症した場合には、当該薬の減量や休薬を考慮するとともに、通常の降圧薬を用いた治療を行うが、状況によってレニン・アンギオテンシン・アルドステロン(RAA)系阻害薬あるいはCa拮抗薬を推奨する報告もある。

## 1. Ca拮抗薬

速やかで確実な降圧効果が期待できる。

アムロジピン等のジヒドロピリジン系が第一選択薬として使われていることが多い。

(CYP3A4の相互作用の観点から、ニフェジピン、ジルチアゼムなどの選択は推奨されない)

## 2. ACE阻害薬、ARB

心機能、腎機能保護作用があることから、第一選択薬とされる場合がある。

**ただし、ベバシズマブの抗腫瘍効果に拮抗するという報告があり要注意。**

※1剤でコントロールが難しい場合は、作用機序の異なる2剤以上の併用が推奨されている。

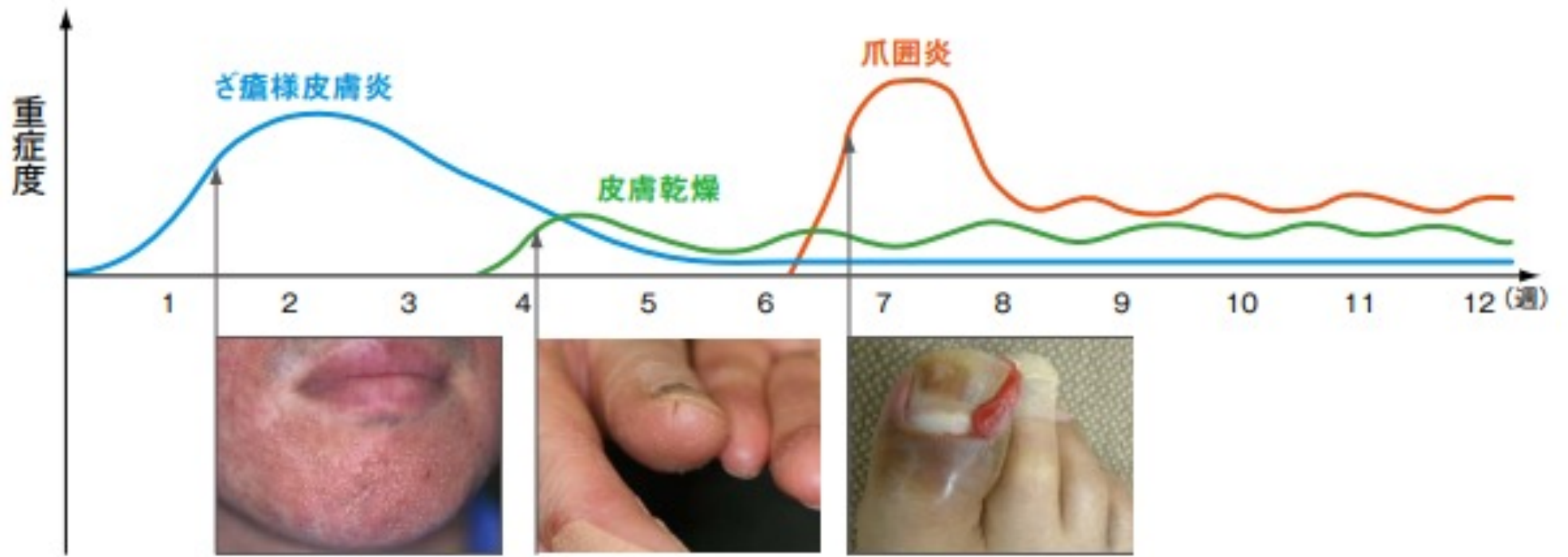
# 抗EGFR抗体

- セツキシマブ
- パニツムマブ

## 【主な副作用】

- infusion reaction
- 皮膚症状
  - ざ瘡
  - 皮膚乾燥
  - 爪囲炎
  - 発疹
  - 掻痒
- 口内炎
- 下痢
- 低マグネシウム血症

# 皮膚症状の発現時期



皮膚障害の  
主な発現時期

1~4週

4~5週

6~8週

# 皮膚症状に対する予防療法の有効性

## STEPP試験 (STEPP:Skin Evaluation Toxicity Protocol with Panitumumab)

### 予防療法

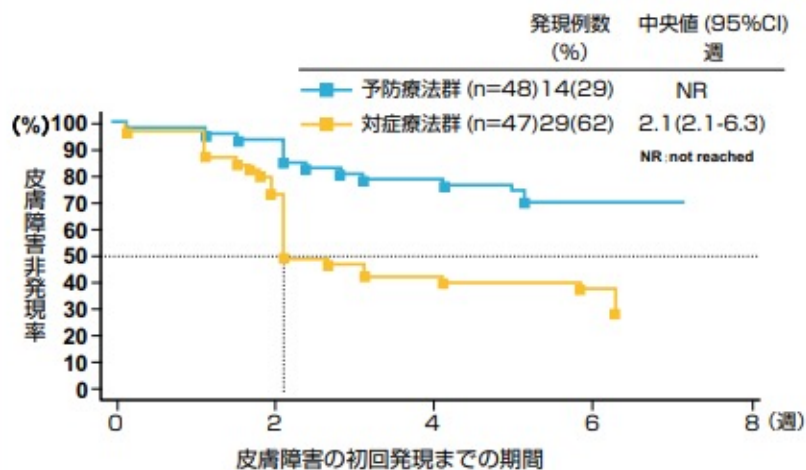
パニツムマブ投与前日から、下記の治療を開始し、6週目まで継続する。

- **保湿剤**を起床時に顔面、手、足、首、背中、胸部に塗布
- **日焼け止め** (4-アミノ安息香酸非含有、SPF $\geq$ 15、UVA及びUVBに対する遮断効果)を外出時に塗布
- **局所ステロイド** (1%ヒドロコルチゾンクリーム)を就寝時に顔面、手、足、首、背中、胸部に塗布
- **ドキシサイクリン** 100mgを1日2回内服

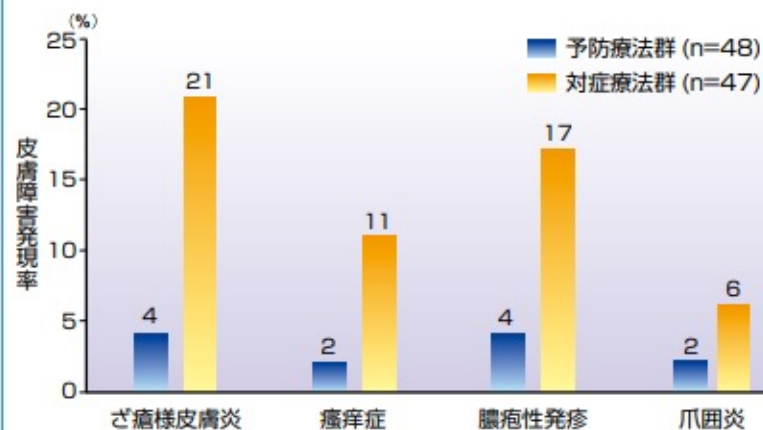
### 対症療法

皮膚障害発現時に、担当医が必要と判断した皮膚障害対策を実施する。

Grade2以上の皮膚障害の初回発現までの期間



Grade3以上の皮膚障害の発現頻度の比較





アービタックス  
ベクティビックス 点滴をされる患者さんへ  
～皮膚症状対策のお薬について～

- ★アービタックスやベクティビックスの最も一般的な副作用として皮膚症状（発疹、乾燥、かゆみなど）、爪周囲炎、口内炎などがあります。
- ★治療開始後1週間以内で現れてくることもありますので、皮膚症状が現れたら下図に従ってお薬を塗
- ★お薬を使用しても症状が

ステロイド外用薬

リンデロンVGローション



頭の皮疹部に塗って下さい。髪の毛ではなく地肌に塗るようにして下さい。  
1日1～2回

ローションの塗る量について  
10滴程度で手のひら2枚分の面積に塗れます。

ヒルドイドソフト



皮膚の乾燥部位に塗って下さい。  
1日1～数回



1関節分の軟膏量

軟膏の塗る量について  
人差し指1関節分で手のひら2枚分の面積に塗れます。

使う場所や症状でお薬を使い分けます。

ロコイド軟膏



顔の皮疹部に塗って下さい。  
1日1～2回

マイザー軟膏



体の皮疹部に塗って下さい。  
1日1～2回

- ・海外コンセンサス:  
重症度に関わらずヒドロコルチゾン (medium) 外用が推奨
- ・国内コンセンサス:  
比較的強力なステロイド外用薬が推奨  
顔: strong以上  
躯幹・四肢: very strong以上

テトラサイクリン系薬剤

抗菌薬として働くとともに  
抗炎症作用をもつ

【予防】

～4つのランダム化比較試験より～

- ・出現頻度の低下ではなく、中等症以上の病変の重症化を軽減
- ・少なくとも6週以上行い、最大8週までが妥当とされている  
(重症化の抑制効果は8週後では失われているため)

【治療】

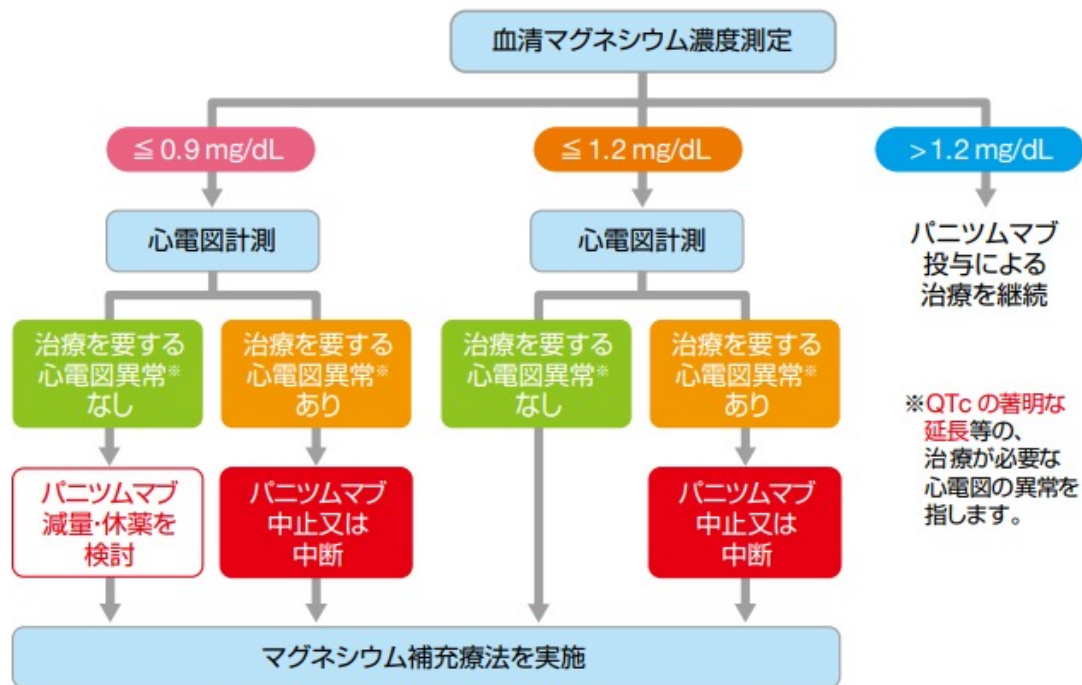
- ・システマティックレビュー  
Grade 2以上のざ瘡様皮疹に対して有用性が期待されると結論
- ・国内コンセンサス会議
- ・国際がんサポーターティブケア学会ガイドライン  
ざ瘡様皮疹の治療に対して、ステロイド外用薬を用いるとともにテトラサイクリン系薬剤の内服を推奨

# 低マグネシウム血症

## 【発現機序】

尿細管細胞において、EGFRの働きを阻害することにより、マグネシウム再吸収が阻害され、腎性のマグネシウム喪失が起こると考えられている。

低マグネシウム血症に対する対処フローチャート



# レゴラフェニブ

MedDRA Ver.14.1	日本人 (n=65)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52(80.0)	18(27.7)	0
高血圧	39(60.0)	7(10.8)	0
疲労	28(43.1)	4(6.2)	1(1.5)
食欲減退	28(43.1)	6(9.2)	0
蛋白尿	26(40.0)	4(6.2)	0
発疹	24(36.9)	2(3.1)	0
発声障害	21(32.3)	0	0
発熱	17(26.2)	2(3.1)	0
リパーゼ増加	16(24.6)	8(12.3)	1(1.5)
血小板数減少	16(24.6)	3(4.6)	0
下痢	14(21.5)	1(1.5)	0
口内炎	13(20.0)	1(1.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12(18.5)	4(6.2)	0
悪心	11(16.9)	1(1.5)	0
体重減少	10(15.4)	0	0
鼻出血	10(15.4)	0	0
血小板減少症	9(13.8)	0	1(1.5)
便秘	9(13.8)	0	0
血中アミラーゼ増加	9(13.8)	2(3.1)	0
低リン酸血症	9(13.8)	7(10.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(12.3)	3(4.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	7(10.8)	0	0
味覚異常	7(10.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	7(10.8)	0	0
粘膜の炎症	1(1.5)	0	0
無力症	0	0	0

## 【副作用】

非血液毒性  
がメイン

## 【作用機序】

マルチキナーゼ阻害薬  
(VEGFR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF)

## 【用法】

1日1回 食後

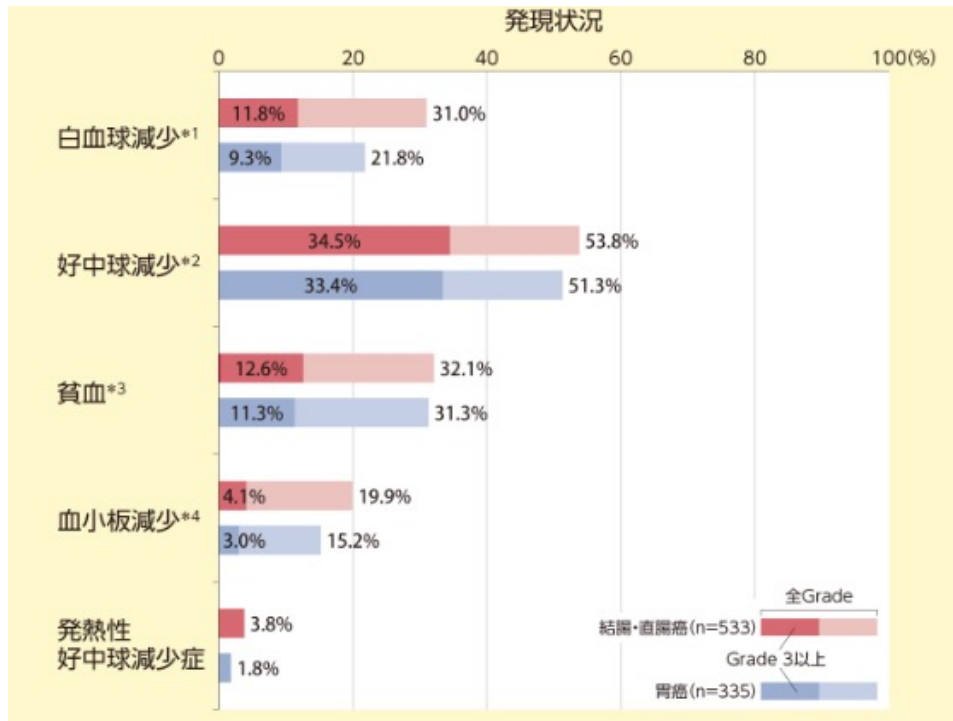
空腹時の内服は  
効果減弱

・高脂肪食摂取後の投与は、低脂肪食摂取後と比較して  
活性代謝物のC<sub>max</sub>及びAUCの低下が認められた  
→ **低脂肪食摂取後に内服!**

## 【スケジュール】

3週内服後、1週休薬

# トリフルリジン・チピラシル(TAS-102)



- 悪心 → 中等度催吐リスク
- 食欲減退
- 疲労
- 下痢

## 【副作用】

血液毒性  
がメイン

## 【作用機序】

DNA合成阻害

## 【用法】

1日2回 朝・夕 食後

空腹時の内服は  
好中球減少のリスク↑

## 【スケジュール】

5日内服2日休薬を2回繰り返した後、14日間休薬

# 手足症候群

～キナーゼ阻害薬とフッ化ピリミジン系薬剤との違い～

	フッ化ピリミジン系薬剤 (カペシタビンなど)	キナーゼ阻害薬 (レゴラフェニブなど)
症状	<ul style="list-style-type: none"><li>・早期にしびれ、感覚異常</li><li>・発赤、紅斑、腫脹</li><li>・進行に従い皮膚表面に光沢が生じ、指紋が消失する傾向がみられると疼痛を生じるようになる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・発赤、<u>過角化</u>、知覚の異常、疼痛に始まる</li><li>・<u>水疱の形成</u>へと進展する</li></ul>
分布	対称性、びまん性	荷重部分に限局的
発症時期	数週～数か月	数日～数週

# エヌトレクチニブ

## 重大な副作用

- ▶ 心臓への影響(心臓障害、QT間隔延長)
- ▶ 認知機能への影響  
(認知障害:物忘れ、自分のいる場所や時間・人の名前がわからなくなる、気分の落ち込み)
- ▶ 運動機能への影響(運動失調)
- ▶ 呼吸器への影響(間質性肺疾患)

## 比較的多くみられる副作用

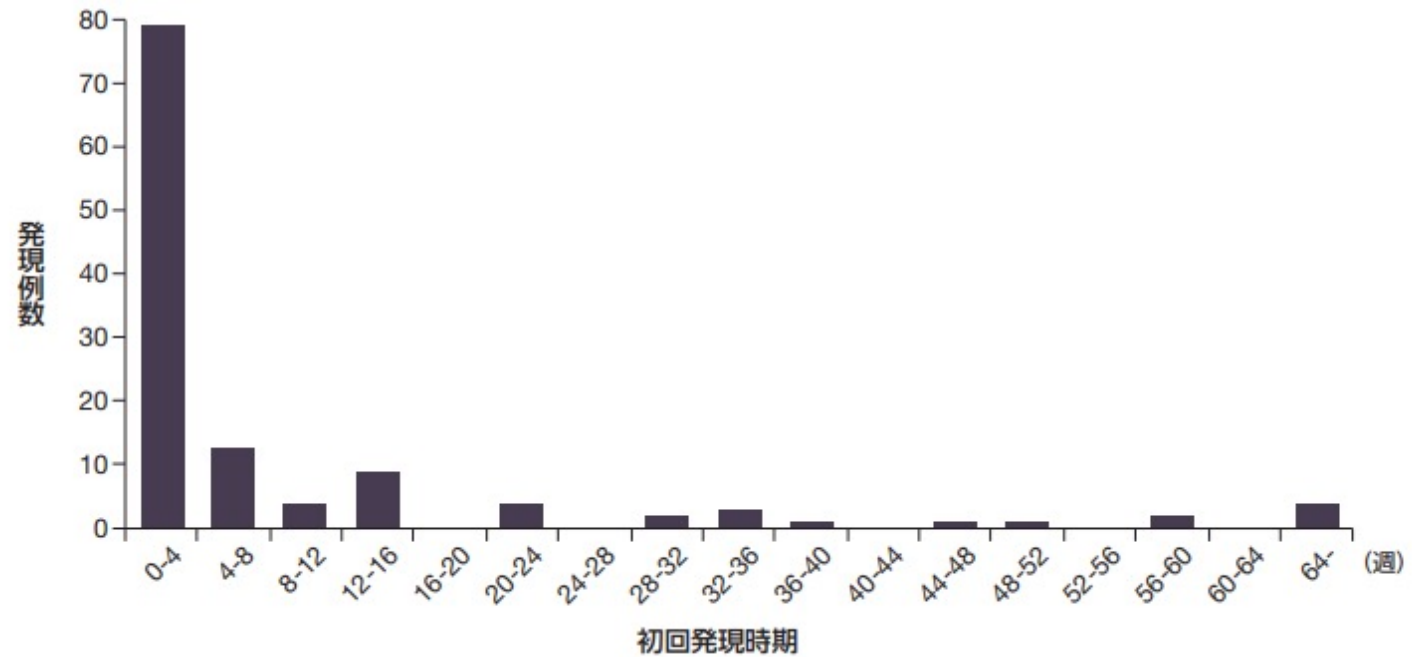
- |          |               |
|----------|---------------|
| ▶ 貧血     | ▶ 吐き気、嘔吐      |
| ▶ 好中球減少症 | ▶ 便秘、下痢       |
| ▶ 味覚が変わる | ▶ 知覚異常、末梢神経障害 |
| ▶ めまい    | ▶ 体重増加        |

# 認知障害・運動失調

## 【発現機序】

TRKは記憶や認知を含む神経系機能の維持に関わっているため、TRKを阻害することにより認知機能に影響を与える可能性が考えられている。

## 【発現時期】



# 認知障害・運動失調

臨床試験における認知障害・運動失調の発現状況(有害事象、n=339)

事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
認知障害	28 (8.3)	17	6	5		
錯乱状態	26 (7.7)	17	5	4		
平衡障害	25 (7.4)	22	3			
歩行障害	23 (6.8)	16	7			
運動失調	16 (4.7)	9	4	3		
注意力障害	16 (4.7)	15		1		
記憶障害	13 (3.8)	11	2			
構語障害	9 (2.7)	6	1	2		
健忘	9 (2.7)	9				
精神状態変化	6 (1.8)	1		5		
幻覚	4 (1.2)	3	1			
譫妄	3 (0.9)	2		1		
精神障害	1 (0.3)			1		
幻視	1 (0.3)	1				
測定障害	1 (0.3)	1				
小脳性運動失調	1 (0.3)	1				

MedDRA ver. 21.0



# エンコラフェニブ、ビニメチニブ

[特に注意が必要となる副作用]

## ビラフトビ

- 皮膚悪性腫瘍
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群
- 眼障害

## メクトビ

- 眼障害
- 心機能障害
- 肝機能障害
- 横紋筋融解症
- 高血圧
- 出血

[特に注意が必要となる副作用の発現頻度]

ビラフトビ+メクトビ+セツキシマブの併用療法において、臨床試験で認められた「特に注意が必要となる副作用」です。

### ビラフトビ

副作用	発現頻度
皮膚悪性腫瘍*	0%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13%
眼障害	25%

### メクトビ

副作用	発現頻度
眼障害	25%
心機能障害	5%
肝機能障害	7%
横紋筋融解症	20%
高血圧	1%
出血	6%

\* ビラフトビ+メクトビ+セツキシマブの併用療法では発現が認められませんが、ビラフトビ+セツキシマブの併用療法では、1.9%の副作用が認められました。

BRAF阻害薬の副作用である皮膚悪性腫瘍はMEK阻害薬の併用で軽減

患者向け小冊子(ビラフトビ・メクトビ・セツキシマブ)  
【結腸・直腸がん】

# 免疫チェックポイント阻害薬

## irAEの特徴

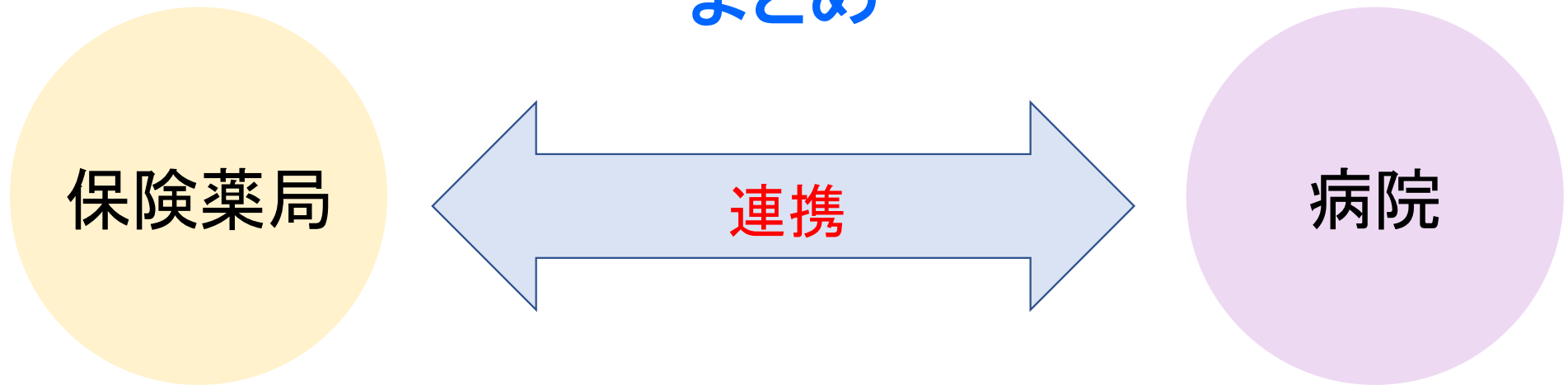
- 臓器に特異性がない：あらゆる臓器で起こりうる
  - 特に発現頻度が高いのは、皮膚、消化器、肺、内分泌器官
  - 抗PD-1抗体の副作用は、抗CTLA-4抗体と比較して遅発性で比較的軽症
- 副作用の発現率は低いが重篤な経過をたどる例がある
- 予測・予防が困難
- 治療終了後も症状が持続することが多い

→早期発見・早期治療が大切

# irAEの治療方針

irAE	基本的な対処方法	無効時
1型糖尿病	インスリン	
甲状腺機能低下症	ホルモン補充療法 (レボチロキシン)	TSH > 10が開始の目安
副腎障害	ホルモン補充療法 (ヒドロコルチゾン)	
皮膚障害	【Grade1~2】 ステロイド (外用) + 抗ヒスタミン薬(内服) 【Grade3以上】 全身性ステロイド	
肺障害	漸減は4-6週以上かける	
大腸炎	安易な止痢剤の使用は控える	インフリキシマブ(※)
肝機能障害		ミコフェノール酸モフェチル(※)
腎障害	【Grade2以上】 全身性ステロイド	
神経・筋・関節障害 -末梢神経障害, ギラン・バレー症候群, 脱髄疾患 -筋炎, 心筋炎, 重症筋無力症, 横紋筋融解症		静注免疫グロブリン (IVIg) など
		※保険適応外

## まとめ



レジメン毎の特徴を把握した上で、  
患者の状態に合わせた副作用管理を  
継続的に行う



質の高い大腸がん治療  
に貢献する