

平成23年度 第2回 浜松がん薬物療法セミナー
平成23年7月16日（土曜日）
社団法人 浜松市薬剤師会 研修室

症例解説
乳がん初期治療における薬剤師の関わり
-内分泌治療-

宮本康敬
医療法人圭友会 浜松オンコロジーセンター
ymiyamo@oncoloplan.com



内分泌治療の種類

1. 体内のエストロゲンの量を減らす
 - LH-RHアゴニスト
下垂体に作用し、性腺刺激ホルモン（LH）の分泌を低下させ、卵巣からのエストロゲンの分泌を抑える
 - アロマターゼ阻害剤（AI）
脂肪組織や乳がん組織において、アンドロゲンからエストロゲンへの変換を阻害し、エストロゲンの産生を抑える
2. 乳がん細胞でのエストロゲンの作用を抑える
 - 抗エストロゲン剤
乳癌組織等のエストロゲンレセプターに対して。エストロゲンが結合するのを競合的に防ぐ
タモキシフェン（TAM）、トレミフェン

症例1 71歳、閉経後女性、乳がん術後

ER 90%、PgR 80%、HER2 0、腫瘍径7mm、組織学的異形度1、
Ki67 7%、センチネルリンパ生検陰性 (0/1)

Rp 1

アリミデックス 1mg 1T 1日1回 朝食後

Rp 1

アムロジピン 5mg 1T

カルデナリン 2mg 1T

エビスタ 60mg 1T 1日1回 朝食後

Rp 2

ファモスタジン 20mg 2T 1日2回 朝・夕食後

アロマターゼ阻害剤

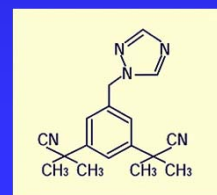
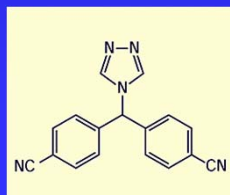
ステロイド系

- エキセメスタン (アロマシン® EXE)



非ステロイド系

- アナストロゾール (アリミデックス® ANA)
- レトロゾール (フェマーラ® LET)



アロマターゼ阻害剤の副作用

- ホットフラッシュ
 - 徐々に軽減
- 関節痛、関節のこわばり
 - 数か月後に発現
- 骨粗鬆症
 - 徐々に骨塩量が低下する
- 脂質代謝異常
 - コレステロールやトリグリセリドが上昇
- 悪心

関節痛、関節のこわばり

臨床試験	ATAC ¹⁾	BIG1-98 ²⁾	TEAM ³⁾
	アナストロゾール	レトロゾール	エキセメスタン
関節痛	35.2 %	20.3 %	36.0 %

症状

- 関節のこわばり
- 関節の痛み

リスク因子¹⁾

- ホルモン受容体陽性
- 化学療法実施ある人
- 肥満

原因

- 腱鞘の肥厚、関節包の液貯留、
関節周囲の浮腫

1) *The Lancet Oncology*, 2008. 9(9): p. 866-872

2) *N Engl J Med*, 2009. 361(8): p. 766-76

3) *The Lancet*, 2011. 377(9762): p. 321-331

関節痛、関節のこわばりへの対応

治療	例えば	コメント
NSAIDs	イブプロフェン	消化器毒性、腎毒性に注意
COX-2阻害剤	セレコシキブ	心血管系の副作用に注意
抗うつ薬	ベンラファキシン	エビデンスに乏しい
睡眠導入剤	ゾルピデム	エビデンスに乏しい
神経痛治療薬	ガバペンチン	エビデンスに乏しい
ビタミンD	高用量の局所注射や経口	骨量低下の予防はある
運動	特に負荷運動	骨密度の上昇
治療中止/変更	AI中止±タモキシフェン開始	

The Breast, 2007. 16(3): p. 223-234.

乳がん患者の骨粗鬆症

骨粗鬆症発現の危険因子

- 65歳以上の全女性
- 以下の条件を満たす60-64歳の女性
 - 家族歴がある
 - 体重が70kg未満
 - 非外傷性骨折の既往
 - その他の危険因子
- アロマトラーゼ阻害剤を服用中の閉経後女性
- 早期閉経を起こす治療を受けている閉経前女性

治療指針

- ビタミンD製剤
- カルシウム製剤
- ビスフォスフォネート製剤

J Clin Oncol 21(21): 4042-4057: 2003

骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006

	総合 評価	骨密度 増加効果	椎体骨折 防止効果	非椎体骨折 防止効果	その他
カルシウム製剤	C	+	-	-	
女性ホルモン製剤	C	++	++	-	骨粗鬆症に対する 保険適応がない
活性型ビタミンD3製剤	B	+	+	+	高Ca血症に注意
ビタミンK2製剤	B	+	+	+	
ビスフォスフォネート	A	++	++	++	腎機能に注意
SERM	A	++	++	+	
カルシトニン製剤	B	+	+/-	+/-	鎮痛作用を有する

骨密度増加効果：+わずかにあり、++あり
 椎体骨折/非椎体骨折防止効果：-なし、+/-期待されている、+あるという報告あり、++あり

ラロキシフェンとタモキシフェン

SERM

(Selective Estrogen Receptor Modulator 選択的エストロゲン調節薬)

- 乳腺・乳がんに対する抗エストロゲン作用
- 骨に対するエストロゲン作用



症例2-1

アロマターゼ阻害剤とラロキシフェンの併用

- アロマターゼ阻害剤の効果減弱の可能性
- 骨粗鬆症治療剤をラロキシフェンから多剤に変更
 - ビスフォスフォネート製剤
 - ビタミンD3製剤
 - カルシウム製剤

腎機能に注意

関節痛が起こる可能性についての説明

- 30~40%の頻度で起こる
- 痛みどめなどで対応することもある

77歳、閉経後女性、乳がん術後

Rp 1

メチコパール錠250 μ g	6錠		
ユベランカプセル100mg	3錠	1日3回	毎食後

Rp 2

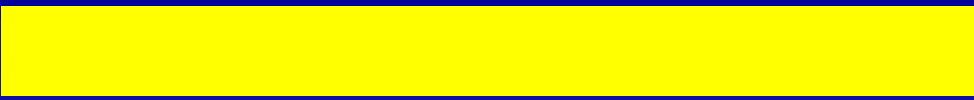
メイラックス錠2mg	1錠		
ルボックス錠25	1錠	1日1回	就寝前

Rp 3

ガスターD錠10mg	2錠	1日2回	朝食後・就寝前
------------	----	------	---------

Rp 4

ノルバスク錠5mg	1錠		
ディオバン錠80mg	1錠	1日1回	朝食後
メバロチン錠5	1錠	1日1回	夕食後



腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし
ER100% PgR60% HER2 0、腫瘍径14mm、組織学的異形度1、
センチネルリンパ節生検 陰性（0/2）

Rp1

タスオミン錠20mg 1錠 1日1回 朝食後

タモキシフェンの副作用

- ホットフラッシュ
 - 徐々に軽減
 - 薬物療法による軽減効果もある
- 子宮内膜がん
 - タモキシフェン服用により危険性は上がる
- 静脈血栓症
 - 深部静脈血栓症、虚血性脳血管障害
- 抑うつ

タモキシフェンによる血栓症

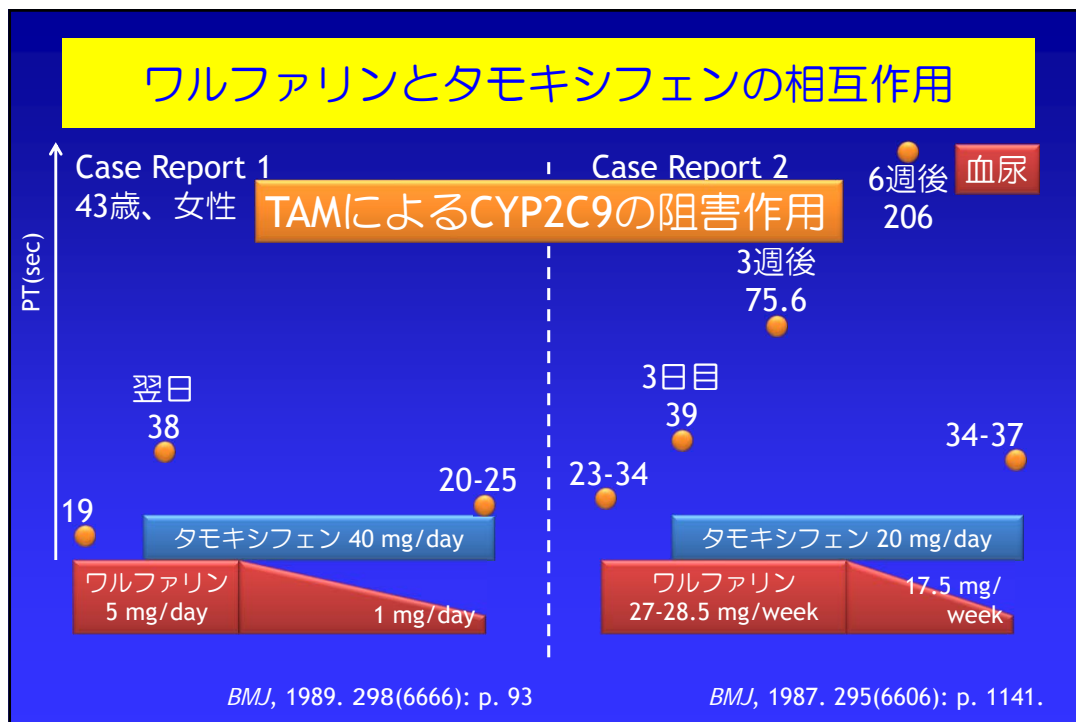
	プラセボ n=3,566	タモキシフェン n=3,573	p value
全ての静脈血栓塞栓症	17 (0.48 %)	43 (1.20 %)	0.001
肺塞栓症	10 (0.28 %)	13 (0.36 %)	0.68
深部静脈血栓症	5 (0.14 %)	24 (0.67 %)	0.0005
その他の血栓症	2 (0.06 %)	6 (0.17 %)	0.29
オッズ比：2.1			
脳血管障害	17	16	0.86
心血管障害	63	73	0.44

血栓症の治療薬を服用中の患者への投与は注意

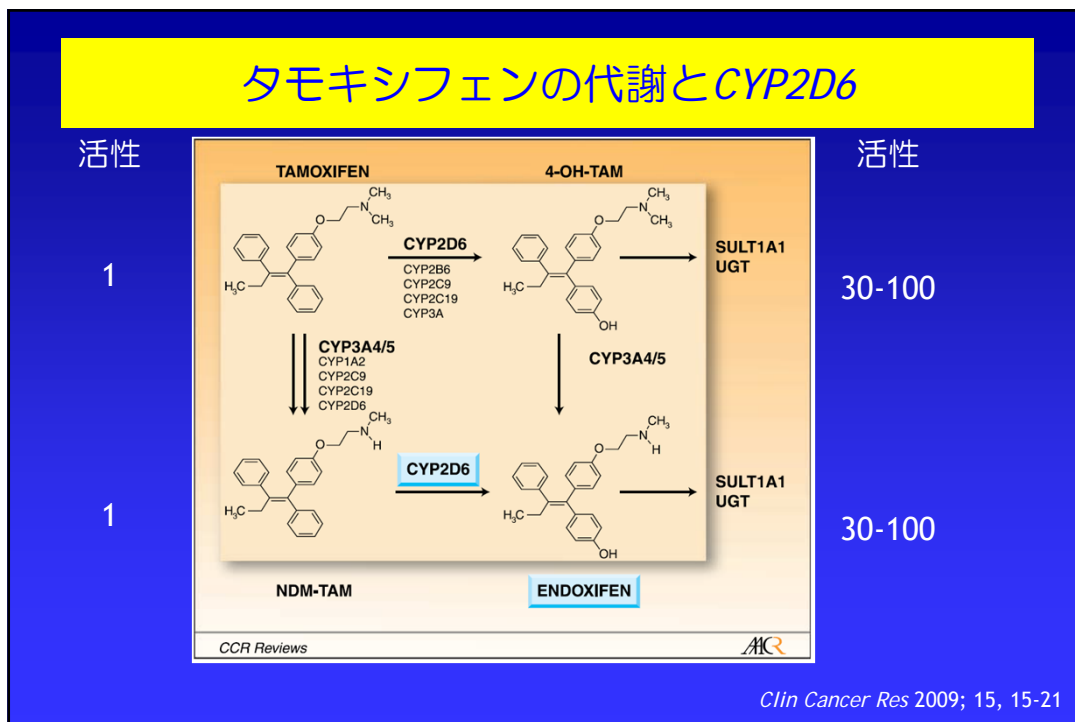
The Lancet, 2002. 360(9336): p. 817-824

薬物相互作用

1. タモキシフェンが併用薬の効果を変化させる
2. タモキシフェンの効果が併用薬によって変化する



- ### 薬物相互作用
1. タモキシフェンが併用薬の効果を变化させる
 2. タモキシフェンの効果が併用薬によって変化する



CYP2D6阻害剤

Strong inhibitor AUCが5倍以上上昇/クリアランスが80%以上低下

bupropion(DNRI), シナカルセト(二次性副甲状腺機能亢進症治療剤 レグパラ®), fluoxetine(SSRI), パロキセチン(SSRI パキシル®), キニジン(抗不整脈薬)

Moderate inhibitor AUCが2倍以上上昇/クリアランスが50-80%以上低下

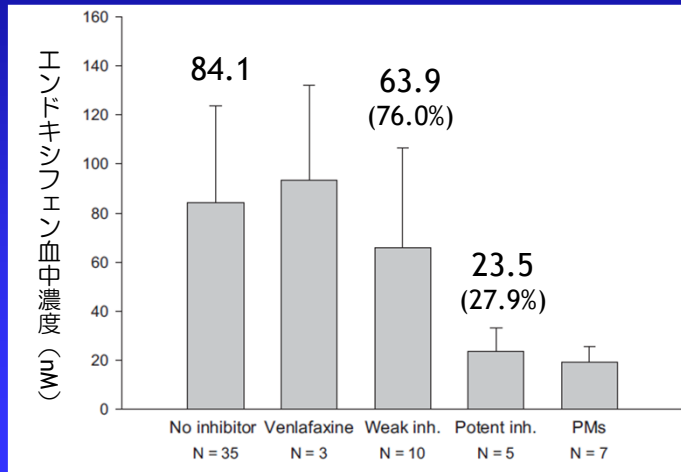
デュロキセチン(SNRI サインバルタ®), セルトラリン(SSRI ジェイゾロフト®), テルピナフィン(抗真菌剤 ラミシール®)

Weak inhibitor AUCが1.25-2倍以上上昇/クリアランスが20-50%以上低下

アミオダロン(抗不整脈薬 アンカロン®), シメチジン(H₂受容体拮抗剤 タガメット®)

http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp

CYP2D6を介した薬物相互作用



Potent Inhibitors;

- パロキセチン
- Fluoxetine

Weak Inhibitors;

- セレコキシブ
- ジフェンヒドラミン
- クロルフェニラミン

Clin Pharmacol Ther., 2006; 80, 61-74

症例2-2

- 血栓症の危険性を評価
 - 静脈血栓症の既往を確認
 - 抗凝固薬を服用中の患者へのタモキシフェンの投与は注意
 - ワルファリンとタモキシフェンの併用には注意

症例2-2

- CYP2D6を介した薬物相互作用について評価
 - タモキシフェンはCYP2D6などによって活性代謝物のエンドキシフェンへ変換される
 - CYP2D6阻害作用のある薬剤の有無について確認
- ルボックス（フルボキサミン）の併用に注目
 - フルボキサミンはCYP1A2を阻害する。2D6の阻害作用は弱い
 - 今後、パロキセチンへの変更に注意する

36歳、女性、乳がん術前化学療法実施後の術後

化学療法中に閉経、

腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし

ER 3+ PgR - HER2 3+、腫瘍径21mm、組織学的異形度2、
センチネルリンパ節生検 陽性（3/21）

術前化学療法が終了し、手術後最初の来局

「ハーセプチンはまだやってます。ゾラデックスはまだしないそうです。」

Rp 1

マグラックス錠 250mg 3錠 1日3回 毎食後

Rp 2

ノルバデックス 20mg 1錠 1日1回 朝食後

タモキシフェンの副作用

- ホットフラッシュ
 - 徐々に軽減
 - 薬物療法による軽減効果もある
- 子宮内膜がん
 - TAM服用により危険性は上がる
- 静脈血栓症
 - 深部静脈血栓症、虚血性脳血管障害
- 抑うつ

ホットフラッシュ

症状

- ほてり、のぼせ、突然顔や体がカーッと熱くなる、大量の汗

対応

- 無治療で徐々に軽減にする
- ライフスタイルの工夫
 - 室温を下げる、適度な運動、禁煙、呼吸を整える
- 薬物療法
 - 効果あり：パロキセチン、venlafaxin、fluoxetine、ガバペンチン
ホルモン補充療法
 - 効果なし：ラロキシフェン、イソフラボン、

タモキシフェンとの併用は避ける

乳がん治療では禁忌

子宮内膜がん

Type of event	Rate per 1000 women*		Risk ratio	95% confidence interval
	Placebo	Tamoxifen		
Invasive cancer	0.91	2.30	2.53	1.35-4.97
Age, y				
≤49	1.09	1.32	1.21	0.41-3.60
≥50	0.76	3.05	4.01	1.70-10.90
<i>In situ</i> cancer	0.18	0.06	0.35	0.01-4.38

Journal of the National Cancer Institute, 1998. 90(18): p. 1371-1388.

- TAM服用により子宮内膜がんのリスクは、2.53倍
- 1000人に1人→1000人に2.5人
- 必要以上の心配は不要
- 不正出血があれば、ご連絡を

抗がん剤による卵巣機能抑制効果

- 卵巣障害作用が強い
 - シクロフォスファミド (CMF, AC, EC, CAF, CEF)
- おそらく卵巣障害作用がある
 - アドリアマイシン、エピルビシン (AC, EC, CAF, CEF)
- 卵巣障害作用はない
 - メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンレルビン (CMF, CAF, CEF)
- 卵巣障害作用不明
 - パクリタキセル、ドセタキセル、トラスツズマブ

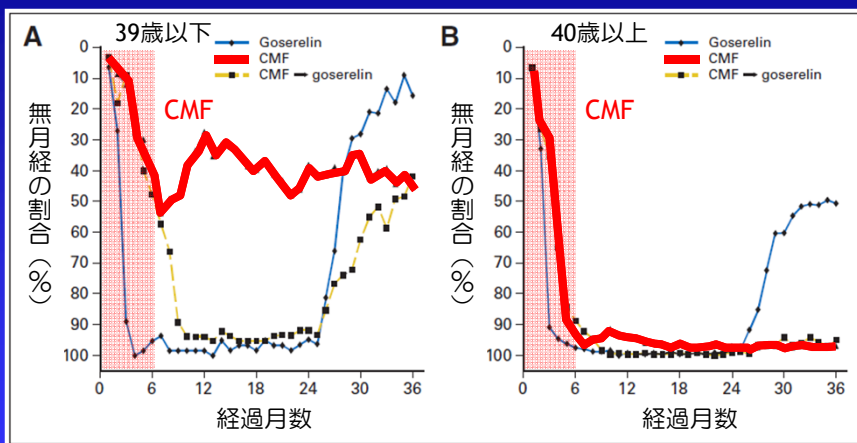
薬物療法後の無月経率

治療内容	30歳未満	30-39歳	40歳以上
なし	0	4-6 %	20-25 %
タモキシフェン	0	<5 %	5-30 %
CMF (6か月)	19 %	30-40 %	80-95 %
CEF / CAF (3-6か月)	0	10-25 %	80-90 %
AC (3ヶ月)	-	13 %	57-63 %

NEJM, 2000. 343(15): p. 1086-1094.

ホルモン受容体陽性患者では、
化学療法後の無月経は、乳がん治療において良い

無月経率の時間推移



若年者ほど、治療中と治療後の無月経率は低い

Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(3): p. 263-270.

LH-RHアゴニスト

下垂体に作用し、黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌低下させ、卵巣からのエストロゲンの分泌を抑制する。

	ゾラデックス	リュープリン
一般名	ゴセレリン	リュープロレリン
規格 (1か月/3ヶ月)	3.6mg / 10.8mg*	3.75mg / 11.25mg
性状	デポ製剤 (直径1.2-1.5mm円柱状物)	凍結乾燥製剤 (1 mLの懸濁液)
投与部位	下腹部の皮下	腕部、腹部、臀部の皮下
針の太さ (1か月/3ヶ月)	16G/14G	25G/23G

*ゾラデックス3ヶ月製剤（ゾラデックスLA10.8mgデポ）には乳癌の適応はない



ゾラデックス注射



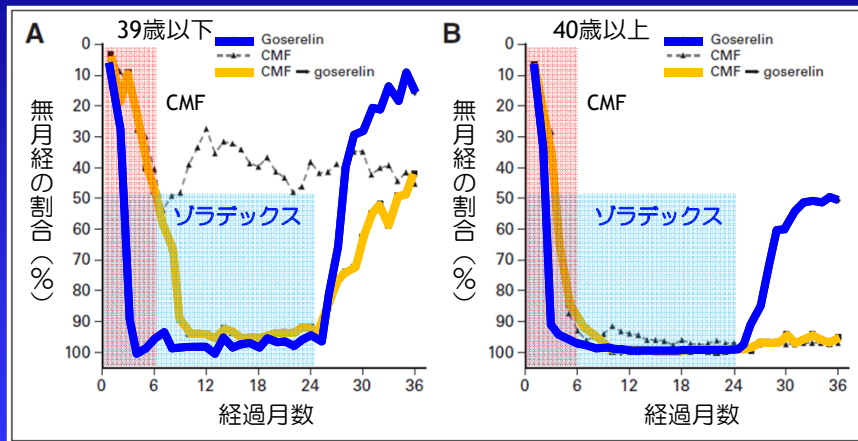
注射部位を冷やす



下腹部の皮下をつまみあげる

後ほどデモ機で体験して下さい

無月経率の時間推移



ゾラデックス開始後1~2か月で90%以上が閉経する。
ゾラデックス終了後は、若年者ほど生理は復活する。

Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(3): p. 263-270.

症例2-3

- 血栓症の既往の確認
- ホットフラッシュ
 - 徐々に軽快することもある
 - パロキセチンの使用には注意 (CYP2D6)
- 子宮体がん
 - 初期症状 (不正出血) を伝え、異常時には受診を
- 化学療法後の閉経
 - CPA、ADR、EPIなどでよく起きる
 - 若年者ほど生理は戻りやすい
 - ホルモン受容体陽性患者では、
 - 化学閉経は治療的意味もある
 - 生理が戻れば、LH-RHアゴニストを使用

浜松乳がん情報局

第12回乳がん市民公開講座

日時 平成23年8月21日(日) 午後1時～5時

場所 アクトシティ浜松 コンgressセンター 3階

がんで不安なあなたへ ～心のケアの道しるべ～

プログラム

◇ 第1部 基調講演
がん患者さんへのこころのケア
 演者 岡村 仁 (広島大学大学院保健学研究科)
 司会 渡辺 亨 (浜松オンコロジーセンター 腫瘍内科)

◇ 第2部 パネルディスカッション
あなたの疑問になんでも答えます
 司会 小倉 尚之 (浜松医科大学 乳腺外科)
 曾我 千春 (株式会社 VOL-NEXT 代表)
 パネリスト 渡辺 亨 (浜松オンコロジーセンター 腫瘍内科)
 岡村 仁 (広島大学大学院保健学研究科)
 吉田 雅行 (聖隷浜松病院 乳腺科)
 徳永 祐二 (浜松医療センター 乳腺外科)
 後藤 圭吾 (浜松医療センター 乳腺外科)
 天野 一恵 (浜松医療センター 乳がん看護認定看護師)
 宮本 康敬 (浜松オンコロジーセンター がん専門薬剤師)

参加無料
先着250名

質問受付
8月16日まで

申込方法
 参加申込書に申込事項をご記入の上、郵送あるいはFAXにてお送りください。
 また、がん情報局ホームページからでも申込み可能です。
 ◇申込事項：氏名、住所、年齢、性別、公開講座参加回数、乳がんについての質問
 ◇宛 先：〒430-0929 浜松市中区中央三丁目6番13号 NPO法人がん情報局 市民公開講座 事務局
 ◇F A X：053-459-1501
 ◇U R L：http://www.ganjoho.org  こちらからも申込できます
 お申込みいただいた方へは、参加票（はがき）をお送り致します。

主催 NPO法人 がん情報局

第9回 浜松オンコロジーフォーラム

Hamamatsu Oncology Forum

今回は、胃癌治療における最近の話題、悪性リンパ腫治療の最近の話題および地域がん医療今後の展望についての3つの講演を予定しております。
 対象は、医師、薬剤師、看護士などの医療従事者と学生、製薬企業の方々です。皆様、お話し合わせのうえ奮ってご参加ください。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

日時：平成23年10月8日(土) 15時～18時
場所：浜松プレスタワー 17階「静岡新聞ホール」
静岡県浜松市中区旭町 11-1 TEL: 053-455-2001


プログラム

講演 1 司会 静岡県立総合病院 教育研修部長 高木 正和 先生
胃がんにおける分子治療薬の現状と展開
 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 教授 朴 成和 先生

講演 2 司会 浜松医療センター 血液科 科長 内藤 健助 先生
悪性リンパ腫治療の最近の話題
 国立がん研究センター 中央病院 血液腫瘍科 科長 飛内 眞正 先生

講演 3 司会 浜松オンコロジーセンター 院長 渡辺 亨 先生
地域がん医療 今後の展望（仮題）
 青森県立中央病院 病院長 吉田 茂昭 先生

◇参加費として1000円（情報交換会を含む）を徴収致します。
 ◇がん情報局ホームページよりのお申し込みにご協力をお願い致します。
 ◇講演終了後、情報交換会を予定しています。

主催 NPO法人 がん情報局  こちらからも申込できます