

平成24年度 第1回 浜松がん薬物療法セミナー
平成24年5月19日(土)
研修交流センター 52 研修交流室

大腸がんの術後薬物療法における 薬剤師の関わり

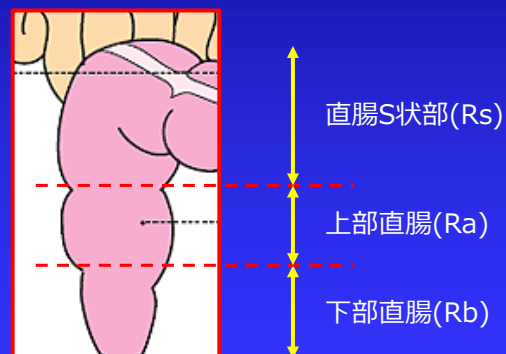
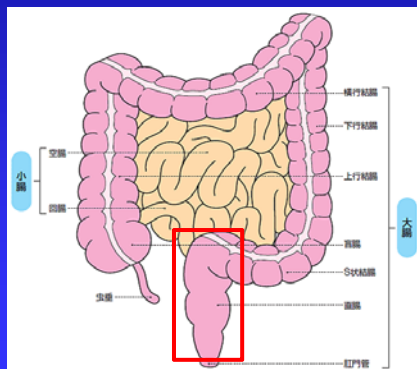


宮本康敬
医療法人圭友会 浜松オンコロジーセンター
ymiyamo@oncoloplan.com

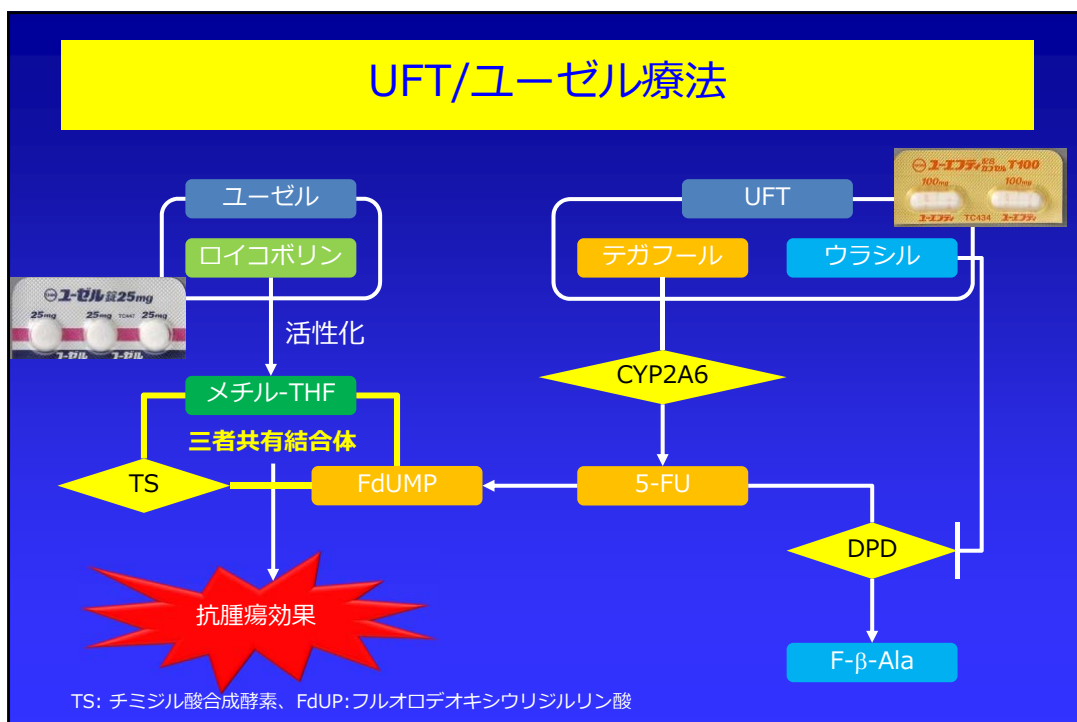


症例1 79歳 男性

- pT3N2M0:StageⅢb 直腸がん (Rb)
- 165cm, 59kg BSA=1.6
- 術後薬物療法として、UFT/Uzel 併用療法が開始

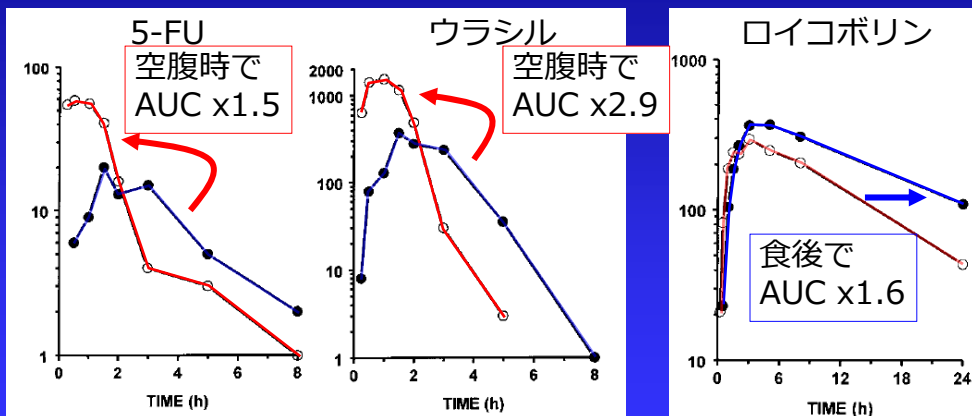


処方内容					
Rp 1	ユーエフティ(100)	5 Cp	1 日3 回 毎食後(2-2-1)	14 日分	
Rp 2	ユーゼル錠25mg	3 錠	1 日3 回 毎食後	14 日分	
Rp 3	ガスモチン錠5mg	3 錠	1 日3 回 毎食前	14 日分	
Rp 4	コロネル細粒83.3%	1.8g	1 日3 回 毎食後	14 日分	
Rp 5	大建中湯エキス顆粒	7.5g	1 日3 回 毎食前	14 日分	



UFT/ユーゼルは食事の前後1時間は服用を避ける

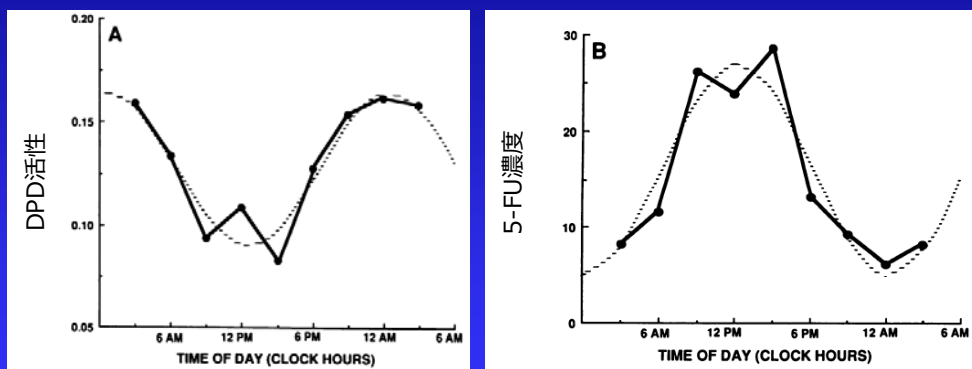
がん患者25名、UFT 200mg/body + LV30mg/body



Clin Cancer Res, 2001. 7(3): p. 517-23.

不均等の場合は夜の服用分を減らす

- 夜間のDPD活性が高く、5-FUの血中濃度が低くなる



Cancer Res, 1990. 50(1): p. 197-201.

しかし、常に夜間にDPD活性のピークがあるとも限らない

UFT/ユーゼルの副作用 (NSABP C-06)

	Any Grade	Grade 3 or 4
非血液毒性		
下痢	74.8	29.4
吐き気	54.3	7.1
嘔吐	27.6	4.3
口内炎	26.4	1.3
皮膚炎	21.5	1.3
脱毛	15.0	0.0
感染	9.2	1.6
その他	93.5	38.2
血液毒性		
発熱	8.8	0.1
白血球減少	16.8	0.0
好中球減少	20.2	1.3

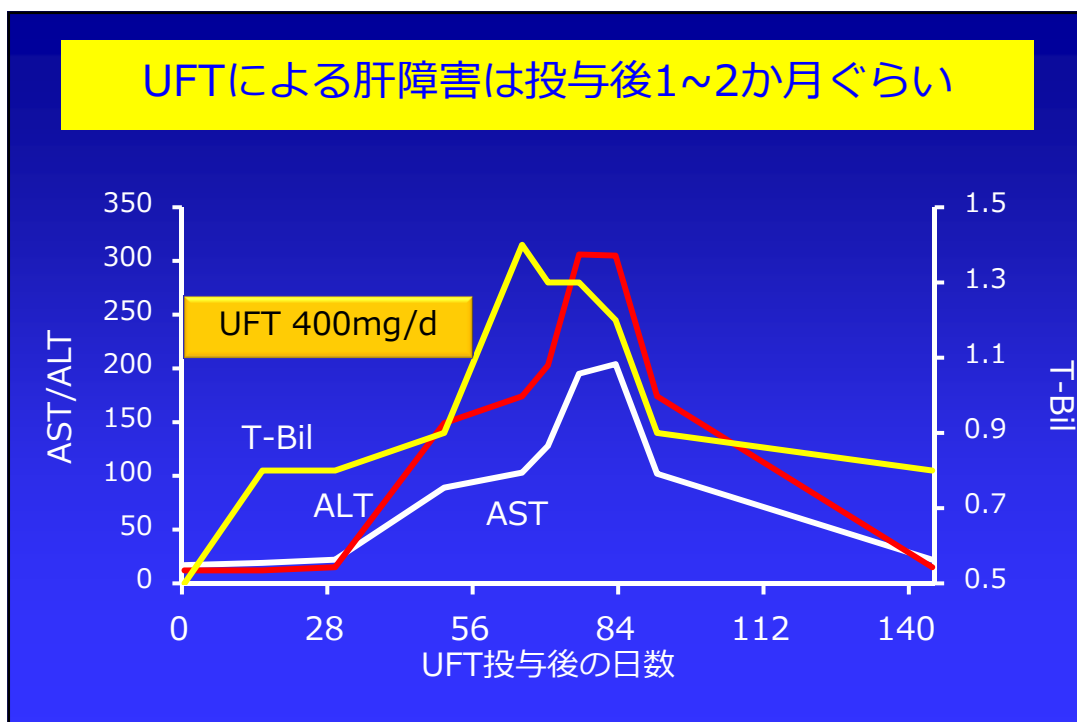
ユーゼル併用による

- 下痢
 - 抗コリン剤
 - 収れん剤
 - 止瀉薬
 - 減量

UFTによる肝機能障害

- 高ビリルビン血症
- AST/ALT上昇
 - UFT中止
 - 初期症状の説明

JCO, 2006. 24(13): p. 2059-2064.



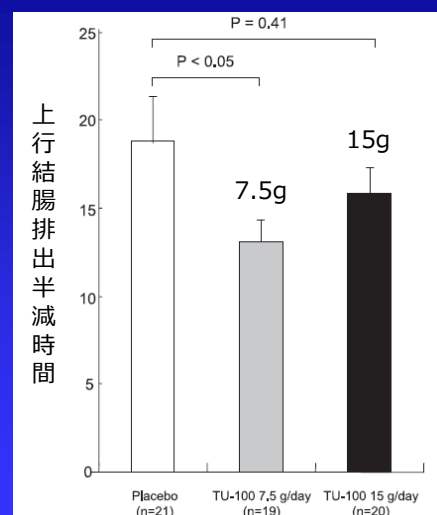
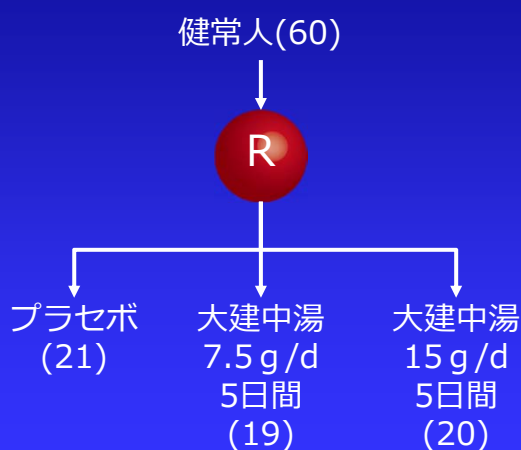
大建中湯によるイレウス予防

症例	治療内容(症例数)	結果
癒着性イレウス 発症例 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 15g/d >5d (18) Placebo (12) 	<ul style="list-style-type: none"> 腹部膨満感、悪心・嘔吐は有意に改善 排ガスまでの日数は有意差なし 再手術への移行は有意差なし
消化管手術後 イレウス症例 ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 15g/d 2w (13) Placebo (11) 	<ul style="list-style-type: none"> 再手術の頻度が有意に低下 イレウス再発の頻度は有意差なし
大腸癌術後 症例 ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 7.5g/d 4w (24) Placebo (51) 	<ul style="list-style-type: none"> 排ガスまでの日数は有意に短い 術後の入院数が有意に短縮



- 1) Progress in medicine, 1995, 15, 1954-8
- 2) 日消外会誌, 2005, 38(6), 592-597
- 3) J Int Med Res, 2002. 30(4), 428-32

大建中湯が上行結腸の排出時間に与える効果



Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010. 298(6): p. G970-5.

この処方箋を手にしたら

Rp 1	ユーエフティ(100)	5 Cp	1 日3 回 毎食後(2-2-1)	14 日分
Rp 2	ユーゼル錠25mg	3 錠	1 日3 回 毎食後	14 日分

- ユーエフティの用量を確認する(体表面積)
- 食事の前後1時間を避けて出来るだけ8時間間隔になる様にする
 - ±2時間であれば血中濃度(AUC, Cmax)はほぼ同等
- 副作用モニタリング(下痢、肝障害)

この処方箋を手にしたら

Rp 3	ガスモチン錠5mg	3 錠	1 日3 回 毎食前	14 日分
Rp 4	コロネル細粒83.3%	1.8g	1 日3 回 毎食後	14 日分
Rp 5	大建中湯エキス顆粒	7.5g	1 日3 回 毎食前	14 日分

- イレウス予防(ガスモチン、大建中湯)と下痢止め(コロネル)
- 腎機能低下の場合は、コロネルで高カルシウム血症の恐れ
- 術後イレウスの可能性がある患者にコロネルは使用可能なのか?
- 大建中湯は入院中は15gだったかもしれないし、7.5gでも効果はそれほど変わらないか

症例2 65歳 男性

- pT3(ss)N0M0:Stage II 直腸がん (Rs)
- 173cm, 80kg, BSA=1.9
- 術後薬物療法として、Xeloda (カペシタビン) 療法が開始

処方内容

Rp.1	ゼローダ錠300mg	16 錠	1 日2 回 朝夕食後	14 日分
Rp.2	ヒルドイドソフト軟膏	50g	1 日2 回	
Rp.3	ピドキサル錠10mg	6 錠	1 日3 回 毎食後	21 日分
Rp.4	プロテカジン錠10	2 錠	1 日2 回 朝夕食後	21 日分
Rp.5	マグミット錠250mg	3 錠	1 日3 回 毎食後	21 日分
Rp.6	プリンペラン錠5	1 錠	吐き気時	10 回分

ゼローダの投与スケジュールの確認

- ゼローダのB法(2投1休) BSA=1.9
- 2400mg×2回 (16錠2X)
- 6か月 (8サイクル)



ゼローダによる副作用

	Any Grade	Grade 3or4
下痢	46	11
悪心・嘔吐	36	3
口内炎	22	2
手足症候群	60	17
倦怠感	23	1
腹痛	10	2
脱毛	6	0
傾眠	10	<1
食欲不振	9	<1
好中球減少	32	2
高ビリルビン血症	50	20

N Engl J Med, 2005. 352(26): p. 2696-704.

ゼローダによる手足症候群

- 症状
 - 色素沈着、ひりひり・チクチク感
 - 腫脹、疼痛
 - 潰瘍、水疱
- 発現時期
 - 2サイクル目以降
- 予防が大事
 - 日常生活指導
 - 予防薬の投与



日常生活の注意

- **保**湿
 - ヒルドイド、ハンドクリームなどで丁寧に塗布
 - 手のひら、足の裏、指、爪など
- **保**清
 - 強くこすらない、泡で洗浄
- **保**護
 - 物理的刺激を避ける
 - 高いヒールの靴、きつい靴、強い加重、長時間の歩行
 - 直射日光を避ける
 - 日傘、帽子、手袋、スカーフ、日焼け止めクリーム

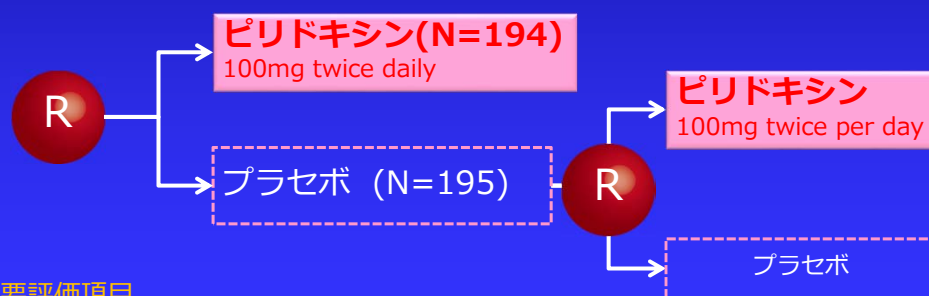
3つの「保」

ピリドキシンの予防効果と治療効果

対象：化学療法未治療の消化器癌患者

治療レジメン

- Cape alone(2500mg/m²/d)
- Cape(2000-2500mg/m²/d) and CDDP (CP)
- DOC, Cape(1875mg/m²/d), and CDDP(DXP)

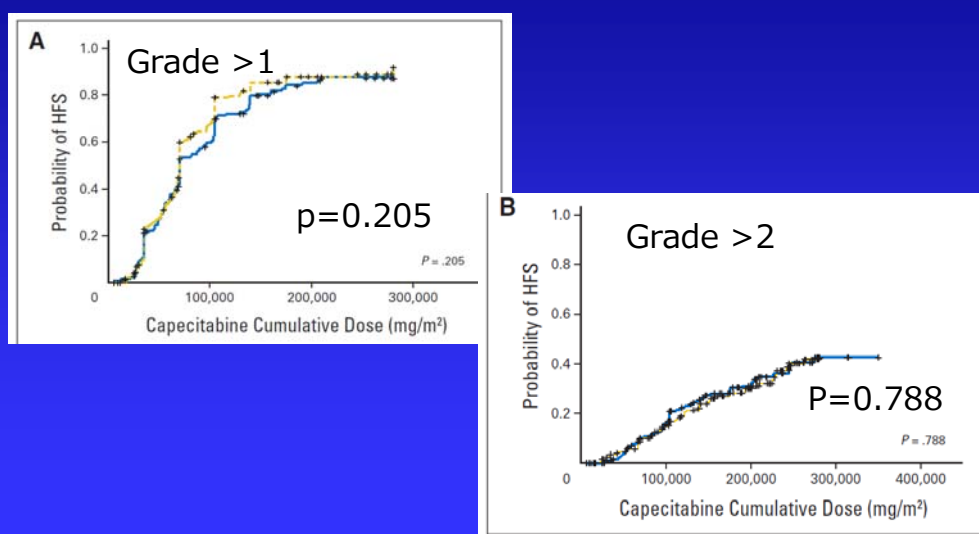


主要評価項目

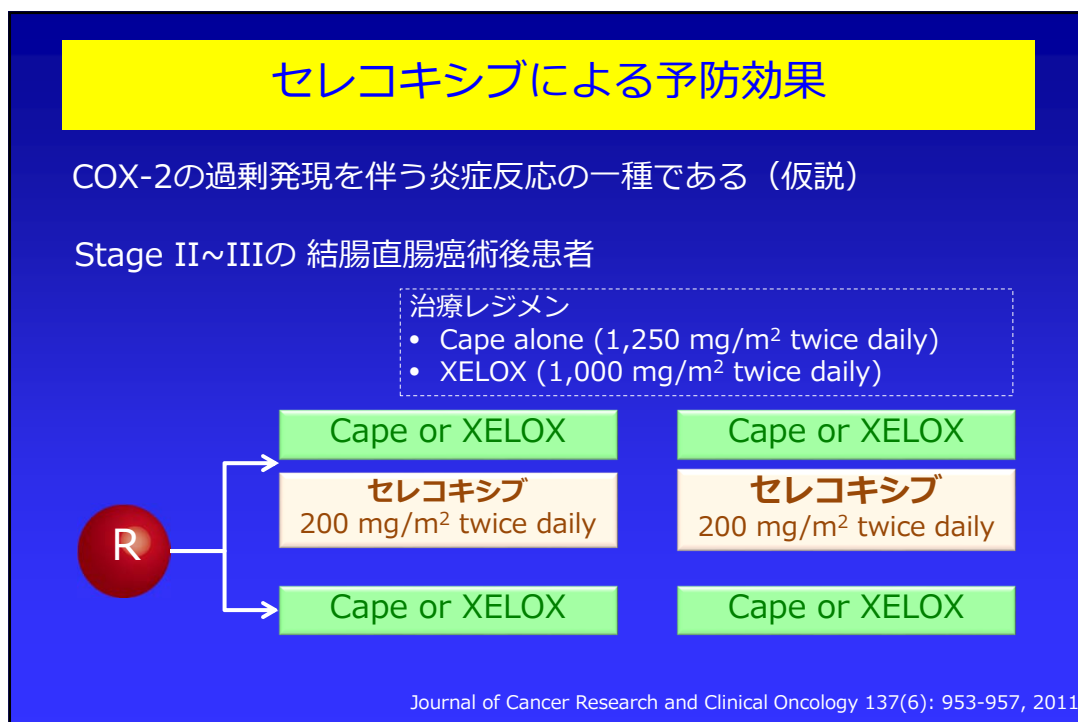
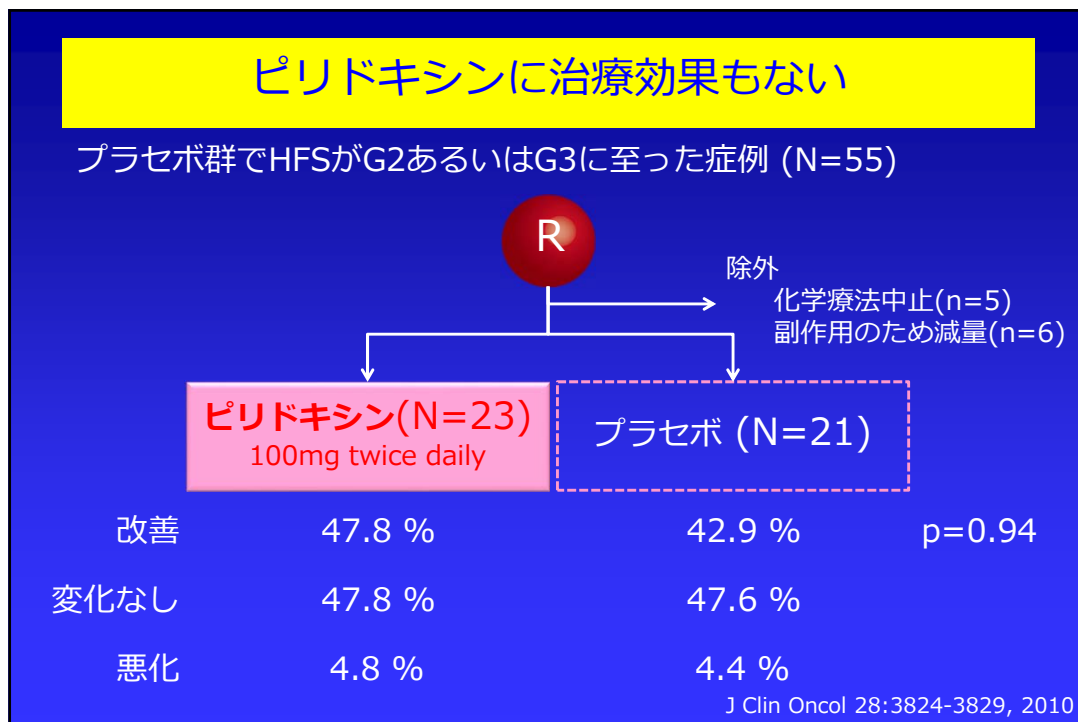
HFS出現までのカペシタビンの投与量

J Clin Oncol 28:3824-3829, 2010

ピリドキシンに予防効果はない



J Clin Oncol 28:3824-3829, 2010



HFSの重症度が軽減する

Cape or XELOX

Cape or XELOX

セレコキシブ

	セレコキシブの 予防投与あり N = 51	セレコキシブの 予防投与なし N = 50	p value
> Grade 1	15 (29.4%)	26 (52.0%)	0.017
> Grade 2	6 (11.8%)	15 (30.0%)	0.024
> Grade 3	1 (2.0%)	5 (10.0%)	0.198
No HFS	29 (56.9%)	4 (8.0%)	

その他の副作用に差はない

カペシタビン関連 (CYP2C9阻害作用)

- 白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 悪心・嘔吐、下痢
- 肝機能障害、腎機能障害
- 倦怠感

セレコキシブ関連(200 mg/m² twice daily) (CYP2C9により代謝)

- 消化管出血、心血管系イベントは認められなかった

- 副作用は増強しない
- 相互作用 (CYP2C9) は問題とならない

この処方箋を手にしたら

Rp.1	ゼローダ錠300mg	16 錠	1 日2 回 朝夕食後	14 日分
Rp.2	ヒルドイドソフト軟膏	50g	1 日2 回	
Rp.3	ピドキサル錠10mg	6 錠	1 日3 回 毎食後	21 日分

- 病院で点滴治療をしてきたかを確認(レジメンを確認)
- ゼローダの用量とスケジュールを確認と説明
- 手足症候群予防が大切→スキンケアの指導
- ピドキサルは効果的でない(保険薬局から中止を提案するのは困難)
 - 病院薬剤師が診療科にレジメンからの削除を提案

この処方箋を手にしたら

Rp.4	プロテカジン錠10	2 錠	1 日2 回 朝夕食後	21 日分
Rp.5	マグミット錠250mg	3 錠	1 日3 回 毎食後	21 日分
Rp.6	プリンペラン錠5	1 錠	吐き気時	10 回分

- ゼローダによる胃粘膜障害に対するプロテカジン
- 相互作用は問題なし
- マグミットは適宜調節可能
- ゼローダによる悪心に対するプリンペラン
 - 予防投与は推奨されていない(制吐剤適正使用ガイドライン)

症例3 54歳 女性

- pT3N1cM0:StageⅢa 進行結腸がん
- 152cm, 51kg, BSA=1.46
- 術後薬物療法として、XELOX療法が開始
「注射した腕が痛いです。」

処方内容

Rp 1

ゼローダ錠300 10錠 1日2回朝夕食後 14日分

Rp 2

ピドキサル錠10mg 3錠 1日3回毎食後 21日分

Rp 3


牛車腎気丸エキス 7.5g 1日3回毎食後 21日分

Rp 4


親水軟膏 100g 必要に応じて

XELOX療法


- 術後薬物療法：Stage IIIA~IIIB以上
- 24週(8コース)



1週



2週



3週

休薬

- エルプラット：130mg/m²/3週 (総投与量1040mg/m²)
- ゼローダ：2000mg/m²/d×2投1休

オキサリプラチンの副作用

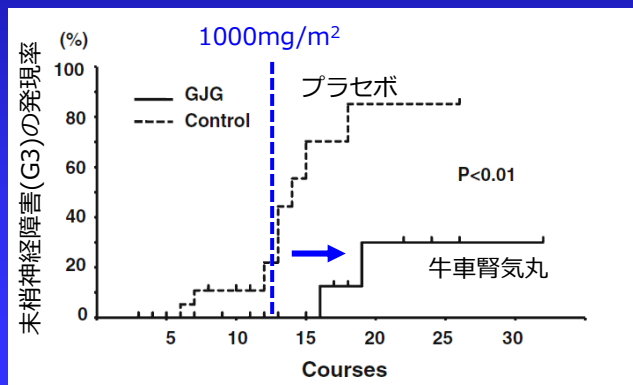
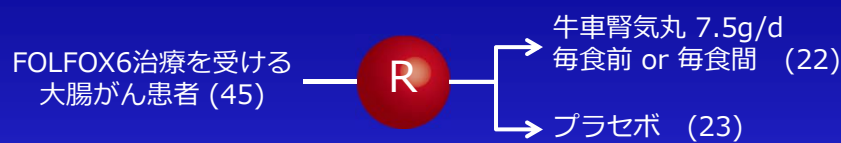
副作用	対応
悪心・嘔吐(中等度)	5HT ₃ 受容体拮抗薬+デキサメサゾン ±アプレピタント(イメンド、プロイメンド)
末梢神経障害	急性期 冷感刺激の回避
	慢性期 計画的な休薬(総投与量が600-800mg/m ²) 薬物療法(リリカ、ガバペン、牛車腎気丸…) Mg/Caの併用
血管痛	5%ブドウ糖の増量 ステロイド(3.3mg)の混注
過敏反応	4~6サイクル後

オキサリプラチンによる末梢神経障害

- 急性期
 - 冷やすことで症状が発現する
 - 点滴中～点滴後の手洗い
 - 冷凍食品の買い物
 - クーラーの風にあたる
 - 冷たい車のドアノブに触る
 - 冷たいものを飲む(喉の違和感)
- 慢性期
 - 総投与量が600~800mg/m²
 - 計画的な休薬
 - リリカ、ガバペン、牛車腎気丸



牛車腎気丸の末梢神経障害予防効果



末梢神経障害(G3)の発現割合

FOLFOX6

- 85mg/m²/2w
- XELOX
- 130mg/m²/3w

Int J Clin Oncol, 2011. 16(4): p. 322-327.

血管痛を起こす抗がん剤

抗がん剤	適応症	内服薬との併用
エルプラット	結腸癌、直腸癌	ゼローダ、TS-1
ドキシソルビシン	悪性リンパ腫、肺癌、胃癌、 乳癌、膀胱腫瘍、子宮癌、 卵巣癌など	エンドキサン、 プレドニン
ファルモルビシン		エンドキサン
テラルビシン		プレドニン
カルセド		
ナベルピン	乳癌、非小細胞肺癌	
オンコビン	白血病、悪性リンパ腫、 小児腫瘍、多発性骨髄腫、 神経膠腫など	プレドニン
ゲムシタピン	乳癌、肺癌、膀胱癌など	タルセバ、TS-1
ダカルバジン	悪性黒色腫、ホジキンリンパ腫	

適応症については一部異なる場合もある

オキサリプラチンによる血管痛の対策

- 穿刺部位を温める
- 太い血管の確保
- 中心静脈ポートの設置(術後薬物療法では選択されないか)
- 5%ブドウ糖液の増量(250ml→500mL)
- 点滴内のデキサメサゾンの混注(pHの上昇)
- 点滴終了後に生食でフラッシュする

この処方箋を手にしたら

Rp 1

ゼローダ錠300 10錠 1日2回朝夕食後 14日分

Rp 2

ピドキサル錠10mg 3錠 1日3回毎食後 21日分

Rp 4

親水軟膏 100g 必要に応じて

- 病院で点滴治療をしてきたかを確認(レジメンを確認)
- ゼローダの用量とスケジュールを確認と説明
- 日々の保湿剤の使用について確認

この処方箋を手にしたら

Rp 3

牛車腎気丸エキス 7.5g 1日3回毎食後 21日分

- ゼローダのみで牛車腎気丸を使用する状況は考えにくい
- 病院で点滴治療をしてきたかを確認(レジメンを確認)
- レジメンがXELOXである事が判明したら、
エルプラット使用による冷感刺激について説明

調剤薬局薬剤師

積極的に病院での治療内容を把握しよう

病院薬剤師

薬局薬剤師への情報提供と内容の充実を図ろう

ご清聴ありがとうございました



ご清聴ありがとうございました

