

平成24年度第2回浜松がん薬物療法セミナー
平成24年8月4日(土)
浜松市薬剤師会 会議室

症例解説 進行再発大腸癌

聖隷浜松病院 薬剤部
中道 秀徳

症例2-1

76歳女性 再発結腸がん
 腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし
 160cm,56kg,1.58m

Beva+XELOX療法施行中。今回よりプロプレス追加処方。
 「尿の何とかがっていう値が悪いから今回は点滴1つ止めましょうって」

大腸肛門科

Rp. 1	ゼローダ300mg	10錠
	1日2回 朝・夕食後	14 日分
	飲み切り終了です	
Rp. 2	ピドキサール10mg	6錠
	1日3回 毎食後	21 日分
Rp. 3	ツムラ107牛車腎気丸	7.5g
	1日3回 毎食前	21 日分
Rp. 4	プロプレス8mg	1錠
	1日1回 朝食後	21 日分

整形外科

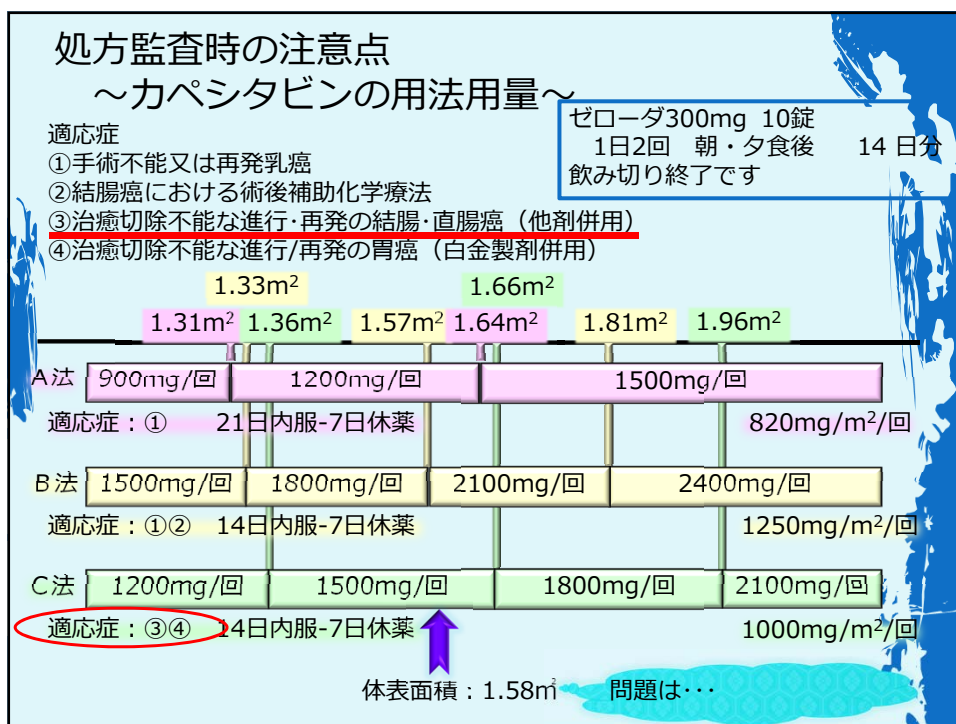
Rp. 1	ロキソニン60mg	3錠
	ムコスタ100mg	3錠
	1日3回 毎食後	21 日分
Rp. 2	セルタッチ	2袋
	1日1回	

Beva+XELOX ってどんな治療方法なのか～

Day1	Day15	Day21
ベバシズマブ 7.5mg/kg 30～90分かけて		
制吐剤		
オキサリプラチン 130mg/m ² 120分かけて		
カペシタビン 2000mg/m ² /day 分2:朝夕食後 Day1夕～Day15朝		
		1サイクル

各薬剤の処方意図


大腸肛門科	
Rp. 1	ゼローダ300mg → 抗がん剤
Rp. 2	ピドキサール10mg → オキサリプラチンによる痺れ対策
Rp. 3	ツムラ107牛車腎気丸 → オキサリプラチンによる痺れ対策
Rp. 4	プロプレス8mg → ベバシズマブによる高血圧対策
整形外科	
Rp. 1	ロキソニン60mg → 腰痛対策
	ムコスタ100mg → 胃腸粘膜障害対策
Rp. 2	セルタッチ → 腰痛対策



処方監査時の注意点

～カペシタビンの副作用対策～

- ・手足症候群 →保湿剤、刺激物回避、重荷回避
- ・下痢 →ロペミン、食生活
- ・悪心 →食生活、生活環境
- ・爪囲炎 →保湿
- ・皮膚乾燥/脂漏性皮膚炎→ヒルドイド等による保湿、刺激物回避
- ・口内炎 →口腔内衛生管理



今回、保湿剤や止瀉剤の処方は・・・

処方監査時の注意点

～プロプレスは何のために～

その前に～ベバシズマブってどんな薬なのか～

がん細胞

血管内皮細胞

VEGF

VEGFR

血管新生

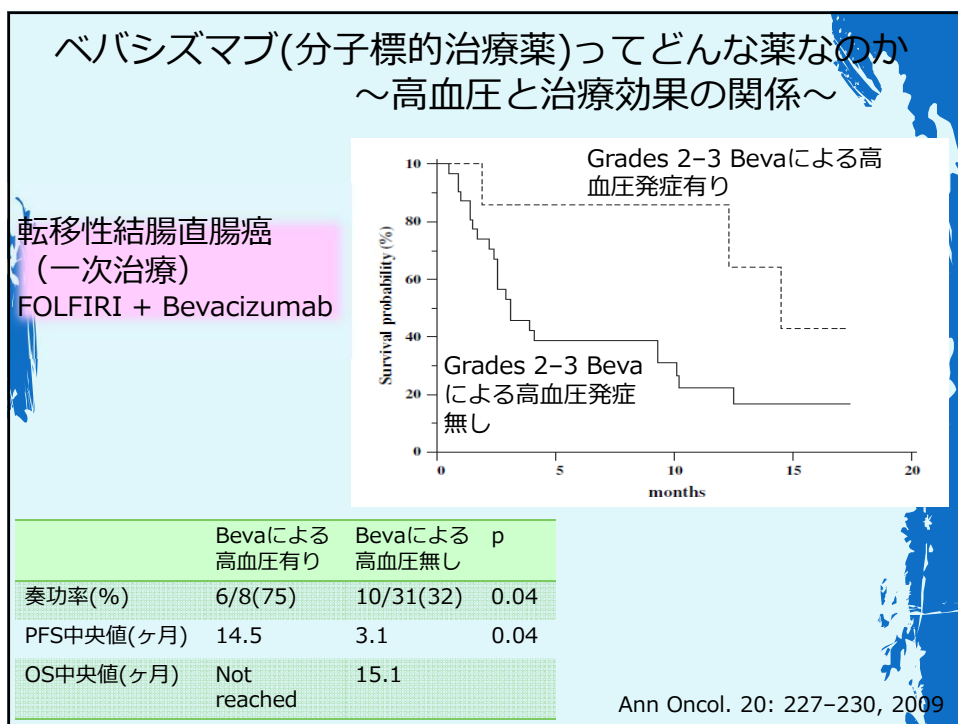
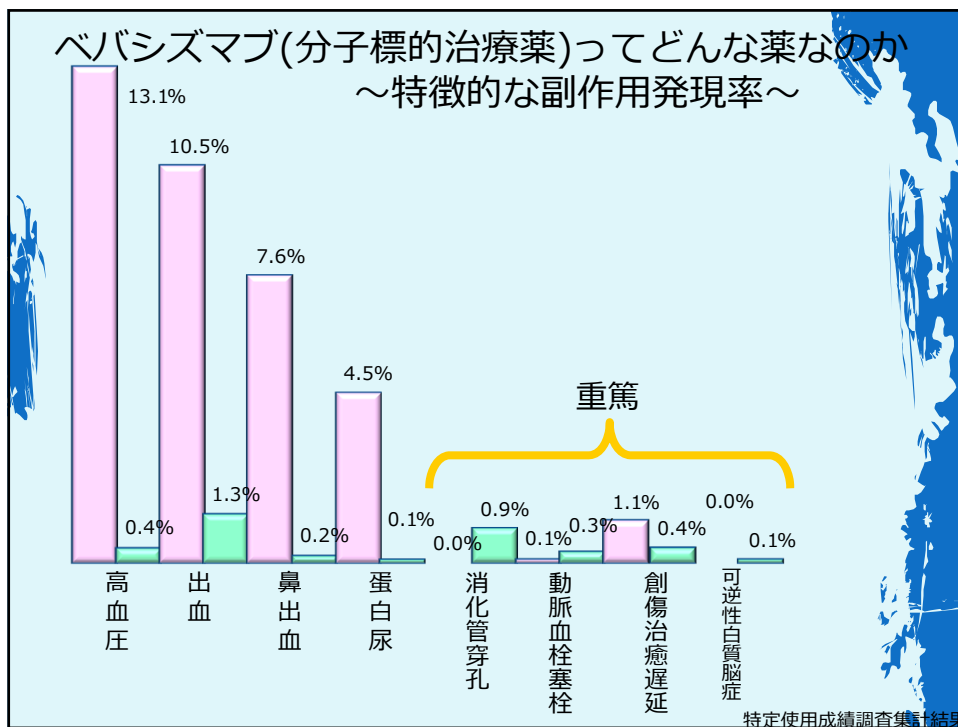
血管透過性亢進

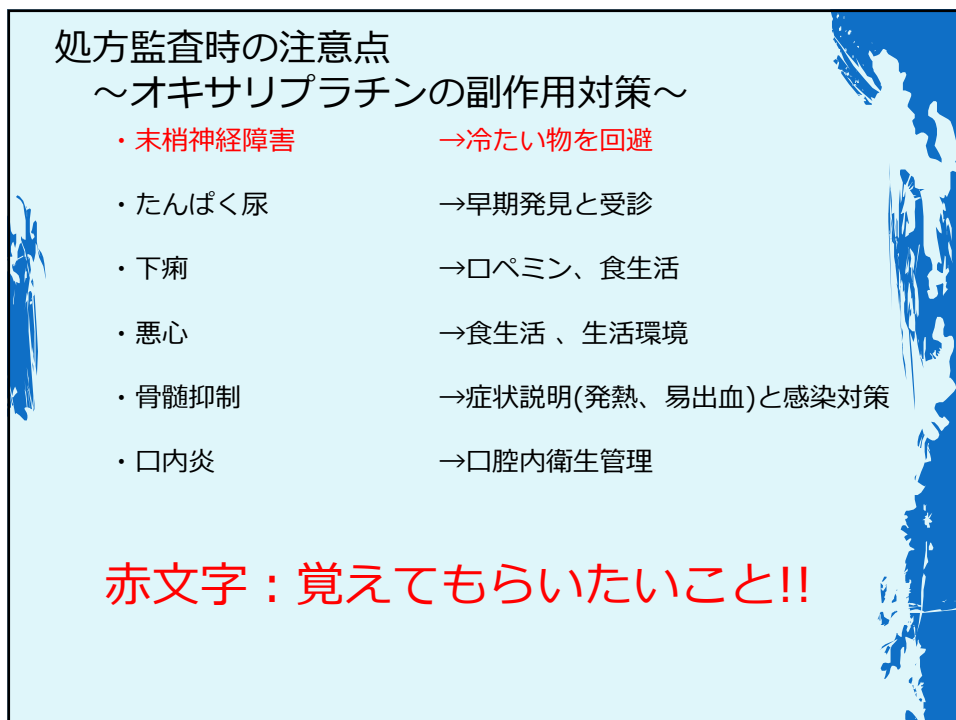
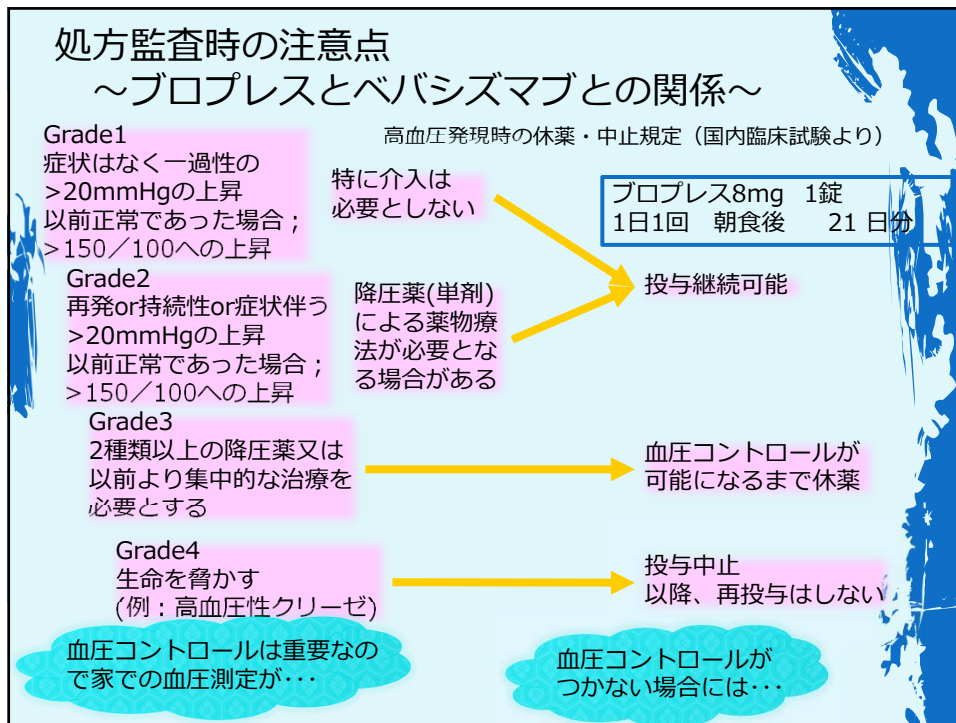
※腫瘍組織の間質圧を正常化することで、抗悪性腫瘍剤の腫瘍組織への到達を補助する機序も考えられている

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
上皮成長因子受容体 =HER1

HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor
ヒト上皮成長因子受容体

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
血管内皮細胞増殖因子



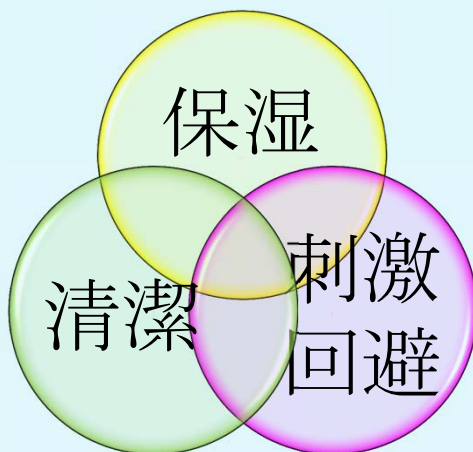


処方監査時の注意点 ～皮膚症状対策の違い～

	カペシタビン 手足症候群	オキサリプラチン 末梢神経障害
具体的症状	四肢末端に しびれ、知覚過敏、ヒリヒリ感、発赤、色素沈着、腫脹 湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み→歩行障害、物がつかめない	四肢末端もしくは口周囲、喉に しびれ、知覚過敏、違和感、痙攣、絞扼感 投与直後2日以内に生じる一過性低温暴露で誘発又は悪化 治療継続で、回復までの期間延長
原因	不明（表皮の基底細胞の増殖阻害+エクリン汗腺からの薬剤分泌?）	不明（神経細胞を直接障害?）
対応策	<ul style="list-style-type: none"> …皮膚に刺激を与えないように説明しておく （例えば、炊事・洗濯時には直接水やお湯に触れず、手袋を着用する。 …掻いたりこすったりしない、健康サンダルをはかない …冷やすと症状がおちつく可能性 …汗はそのままにせずハンカチやタオルで吸い取る 	<ul style="list-style-type: none"> …温かい飲み物や毛布で温かく保つ（特に冬場） …投与後3日間まで低温暴露を回避（例えば、冷たい飲み物・氷、外気やエアコンの冷気） …冷たい物に触れる場合、手袋使用 …体を温めることで症状改善 …咽頭喉頭の絞扼感は数分で治まる

冷たいもの＝セルタッチ？

皮膚所見対策(基本)



ちなみに
～セレコックスとゼローダ～

以前の勉強会のおさらい

前提

- ・ゼローダには腫瘍細胞や正常細胞内でシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)を過剰発現させている
- ・COX-2が手足症候群(HFS)を起こしている

仮説

COX-2阻害剤であるセレコックスを投与したらHFSを軽減できる可能性

方法

2008.8-2010.1に110名のゼローダ内服stage II-IIIの結腸直腸癌患者にセレコックスを内服させてHFS発現状況をみてみた

結果	併用群	非併用群
HFS発現		
grade1	29	vs. 72%
grade2	12	vs. 30%
grade3	1名	vs. 5名

セレコックス併用によりHFSは抑えることが出来る

J. Cancer Res. Clin. Oncol.,137(6):953-7(2011)

患者への確認と説明、疑義照会

HFSもしくは末梢神経障害が出ていないか。
 末梢神経障害の場合にはセルタッチの使用について使用場所を確認。
 場合により疑義照会+しびれの可能性を説明。

副作用をいかに軽度抑えられるかが治療継続のポイントになることもあるため、副作用対応(スキンケア、食事内容)を重点的に説明

保湿のため例えばヒルドイドが以前、処方されていないか。
 適正に使用できているのか。
 薬の残りはあるのか。ない場合には疑義照会

今回から追加されたプロプレスの内服意図は理解されているのか。
 例えば、「血圧をコントロールする=がん治療を続けていくこと」
 そのためには、家でも血圧を測定して治療を継続する意識が必要

その他、副作用とその対応についても確認と説明が必要

下痢、出血、腹痛
 悪心、爪囲炎、口内炎

症例3-2

77歳男性 再発結腸がん
 腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし
 167cm,64kg,1.72m³

FOLFIRI療法施行中。

大腸肛門科

- | | | |
|-------|-------------|------|
| Rp. 1 | イメンド125mg | 1錠 |
| | 1日1回 朝食後 | 1日分 |
| Rp. 2 | イメンド80mg | 2錠 |
| | 1日1回 朝食後 | 2日分 |
| Rp. 3 | マグラックス500mg | 3錠 |
| | ビオフェルミン | 3g |
| | 1日3回 毎食後 | 14日分 |
| Rp. 4 | デキサルチン口腔用軟膏 | 1本 |
| | 1日1回 塗付 | |

各薬剤の処方意図

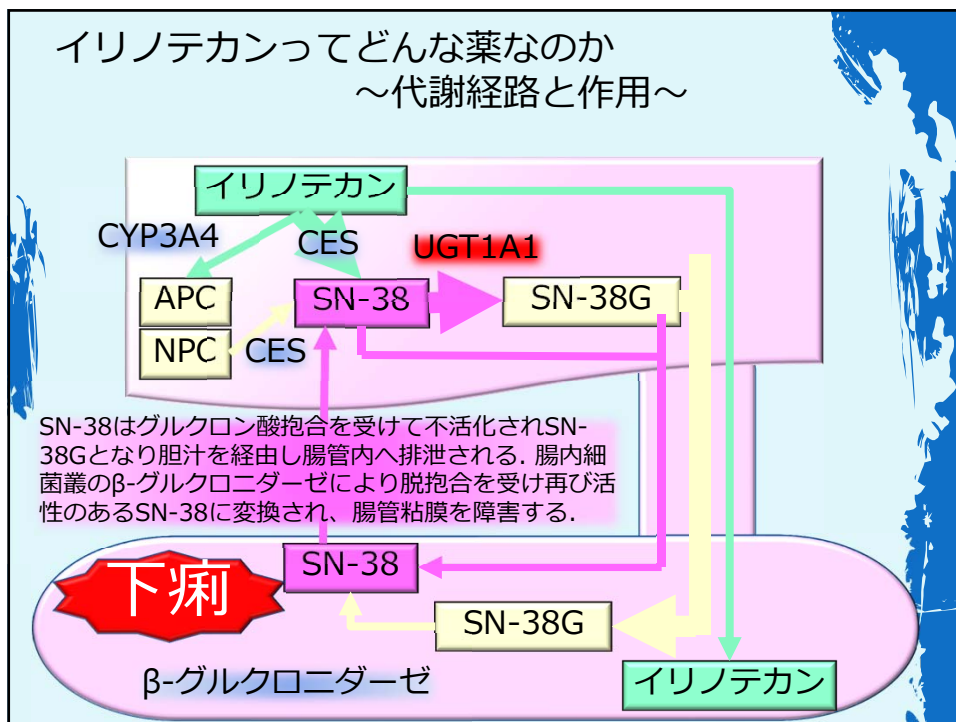
大腸肛門科

- Rp. 1 イメンド125mg → 抗がん剤による吐き気対策
- Rp. 2 イメンド80mg → 抗がん剤による吐き気対策
- Rp. 3 マグラックス500mg → 便秘対策
 ビオフェルミン → 便秘対策
- Rp. 4 デキサルチン口腔用軟膏 → 抗がん剤による口内炎対策

FOLFIRI

ってどんな治療方法なのか～

Day1	Day14
制吐剤	
イリノテカン 150mg/m ² 120分かけて	レボホリナート 200mg/m ²
5-FU 400mg/m ² 急速静注	
5-FU 2400mg/m ² 46時間かけて	
1サイクル	



イリノテカンってどんな薬なのか ～UGT1A1の遺伝子多型と有害事象～

遺伝子多型	好中球減少 (>Grade3) (%)	下痢 (>Grade3) (%)	6/6 (wild)		28	
			6/7	7/7	6/7	7/7
UGT1A1*6 UGT1A1*28 どちらもない	14.3	14.3	-/-	+/-	+/-	+/+ (*28ホモ)
UGT1A1*6 UGT1A1*28 どちらかが ヘテロ接合体	24.1	6.9	+/-	+/-	+/+ (複合ヘテロ)	
UGT1A1*6 UGT1A1*28 どちらかが ホモもしくは ヘテロ接合体	80.0	20.0	+/+	+/+	+/+	

(CPT-11 100mg/m²/週 あるいは 150mg/m²/2週)

トポテシン適正使用ガイドより

UGT1A1*28 : mRNAやタンパク質発現量の低下
白人30-40%、アジア人15%

UGT1A1*6 : 酵素活性の低下
白人0%、アジア人20-30%

UGT1A1変異が合った場合、注意する薬剤

薬物名	効能
ソラフェニブ (ネクサバル®)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌, 切除不能な肝細胞癌
デフェラシロクス (エクジエイド®)	輸血による慢性鉄過剰症
エルロチニブ (タルセバ®)	切除不能な再発・進行性肺がん
バゼドキシフェン (ピビアント®)	閉経後骨粗鬆症

処方監査時の注意点 ～添付文書との比較～

77歳男性 再発結腸がん
腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし
167cm, 64kg, 1.72m²

大腸肛門科

Rp. 1 イメンド125mg 1錠
1日1回 朝食後 1日分

Rp. 2 イメンド80mg 2錠
1日1回 朝食後 2日分

Rp. 3 マグラックス500mg 3錠
ピオフェルミン 3g
1日3回 毎食後 14日分

Rp. 4 デキササルチン口腔用軟膏 1本
1日1回 塗付

イメンド125mg
★用法及び用量
他の制吐剤との併用において
通常、成人及び12歳以上の小児
にはアプレピタントとして抗悪性
腫瘍剤投与1日目は125mgを、2
日目を降は80mgを1日1回、経
口投与する。
★使用上の注意
抗悪性腫瘍剤の投与1時間～
1時間30分前に投与し、2日目を
降は午前中に投与すること。

デキササルチン軟膏
★用法及び用量
通常、適量を1日1～数回患部に塗布する。

塗布の仕方が重要な薬!!

マグラックス
★適応
便秘症

便を軟らかくする薬=下痢を助長!!

イリノテカンってどんな薬なのか ～排便とSN-38 そして下痢～

SN-38はグルクロン酸抱合を受けて不活化されSN-38Gとなり胆汁を經由し腸管内へ排泄される。腸内細菌叢のβ-グルクロナダーゼにより脱抱合を受け再び活性のあるSN-38に変換され、腸管粘膜を障害する。

マグラックス500mg	3錠
ピオフェルミン	3g
1日3回 毎食後	14日分

SN-38を腸管内にとどめないようにする。
 →便秘 = SN-38が腸管内にとどまっている状態
 →刺激物質が腸管粘膜を刺激して下痢を起こす
 →腸管運動改善薬で定期的な排便が維持されるようにする。

マグラックス、ピオフェルミンは…

イメンドってどんな薬なのか ～化学療法剤誘発嘔気・嘔吐～

5-HT3拮抗薬 : グラニセトロン、パロノセトロン
 コルチコステロイド : デキサメタゾン
 NK-1 **アプレピタント** ホスアプレピタント
 を組み合わせて対応していく。

急性 投与後24時間以内
遅発性 投与後24時間以降 (~120時間)

アプレピタント(イメンド®)
 代謝関連 : CYP3A4基質+誘導+阻害
 CYP2C9誘導

今回、相互作用が懸念される薬物は…

予期性 以前に酷い嘔気を経験した場合などに
 ・薬を見るだけで気持ち悪くなってしまう
投与前 ・点滴日だと思ってしまう
 ・病院にただ来て気持ち悪くなってしまう
 対応は…嘔気・嘔吐を体験させないように予防することが重要

デキサルチン口腔用軟膏のつけかた



- 1 まず、手を洗い指先を清潔にしてください。
- 2 口の中をすすいできれいにしてください。
- 3 患部を薄くおおう程度の量のデキサルチン口腔用軟膏を指先にとります。
- 4 指先にとったデキサルチン口腔用軟膏を患部にすりこまないよう、静かにのぼすようにつけてください。
- 5 デキサルチン口腔用軟膏をつけたあと歯をいったり、うがいをしてください。つけた後30分くらいは飲食をひかえてください。
- 6 食後やおやすみ前につけるのが効果的です。
- 7 デキサルチン口腔用軟膏をつける回数は症状によって異なりますが、1日1～数回つけてください。
- 8 つけたところからはがれたデキサルチン口腔用軟膏を、飲みこんでも体に害はありません。
- 9 使用後はチューブの口及びその周辺に付着した軟膏をふきとった後、キャップを締めて保存してください。

※薬もお読みください

デキサルチン口腔用軟膏をつけた後で、何か異常がありましたら先生に申し出てください。また、先生から特別に注意されたことは、お守りください。

患者への確認と説明、疑義照会

イメンド125mgの内服時間は理解しているか
 抗悪性腫瘍剤の投与**1時間～1時間30分前**に投与し、2日目以降は**午前中**に投与すること。

イメンド80mgの1日2錠は疑義紹介

下痢もしくは便秘になっていないか(なったらどうするか)
 便秘→マグラックス内服により便通を改善
 下痢→マグラックス内服休止により便通を改善
 その他、刺激物摂取回避・アルカリ性食物の摂取
 下痢になったら、電解質水分の補給を

デキサルチンの使用方法はどうか
 ・患部をきれいにしてから塗付できているか
 ・塗布後の飲食はしていないか
 ・1日何回塗布して、症状は改善しているか

その他、副作用とその対応についても確認と説明が必要
骨髄抑制、悪心、口内炎

症例3-3

73歳男性 再発結腸がん
 腎機能、肝機能：問題なし、血算：問題なし
 170cm,62kg,1.71m³

sLV5FU2療法施行中。

大腸肛門科

Rp. 1	ピドキサル10mg	6錠
	1日3回 毎食後	14 日分
Rp. 2	ツムラ107牛車腎気丸	7.5g
	1日3回 毎食前	14 日分
Rp. 3	ソルコセリル含嗽水	2本
	1日3~4回	

各薬剤の処方意図

大腸肛門科

- Rp. 1 ピドキサール10mg → オキサリプラチンによる痺れ対策
- Rp. 2 ツムラ107牛車腎気丸 → オキサリプラチンによる痺れ対策
- Rp. 3 ソルコセリル含嗽水 → 抗がん剤による口内炎対策

摂食時の痛みを緩和するためには…
その場合には、使いすぎによる…

ソルコセリル含嗽水とは…

成分

- ・ソルコセリル注（幼牛血液抽出物） →細胞賦活、粘膜抵抗性向上、創傷治癒
- ・4%キシロカイン液（リドカリン） →局所麻酔
- ・含嗽用ハチアズレ（アズレンスルホン酸） →抗炎症、粘膜修復
- ・滅菌精製水

適応

- ・放射線・化学療法などによる難治性口内炎の治療

用法用量

- ・1日数回、1回20～50mLで含嗽する。（使用量は適宜増減可）

保管方法

- ・調製後1ヶ月
- ・冷所保存し、細菌汚染等の問題から開封後2週間以内に使用することが望ましい。

粘膜修復を目的にするなら
使用タイミングは…

結腸直腸癌の治療ってどんなものがあるのか？ ～治療方法(一部)～

sLV5FU

Day1: 5-FU 400mg/m² (急速静注)

Day2: レボホリナート 200mg/m², 5-FU 2400~3000mg/m²

1サイクル Day14

2時間かけて / 46時間かけて

mFOLFOX6

Day1: 5-FU 400mg/m² (急速静注)

Day2: レボホリナート 200mg/m², 5-FU 2400mg/m², オキサリプラチン 85mg/m²

1サイクル Day14

2時間かけて / 46時間かけて

FOLFOX4

Day1: 5-FU 400mg/m² (急速静注)

Day2: レボホリナート 100mg/m², 5-FU 600mg/m², オキサリプラチン 85mg/m²

1サイクル Day14

2時間かけて / 22時間かけて / 2時間かけて / 22時間かけて

FOLFOX7

Day1: 5-FU 400mg/m² (急速静注)

Day2: レボホリナート 200mg/m², 5-FU 2400mg/m², オキサリプラチン 130mg/m²

1サイクル Day14

2時間かけて / 46時間かけて

**感覚神経障害は患者の治療意欲を損なう
重要な有害事象!!**

感覚神経障害対策 出たら(出ないように)はどう対応するのか？

感覚神経障害は患者の治療意欲を損なう重要な有害事象!!

日常生活ケアで対応する
 手足・足先を暖める
 冷たいものへの接触を避ける

薬で対応する
 Mg/Ca製剤
 グルタミン
 漢方薬(牛車腎気丸、芍薬甘草湯など) →宮本先生スライド参照
 抗けいれん薬、抗不整脈薬、抗うつ薬 など
 ビタミンB群
 鎮痛薬

投薬を止める

感覚神経障害対策 ～Ca/Mg製剤～

対象：切除不能転移性結腸・直腸癌
 A群：グルコン酸Ca 1g+硫酸Mg 1g
 オキサリプラチン投与前後で投与 50名
 B群：プラセボ 52名

主要評価項目
 オキサリプラチン投与によるGrade2以上の神経障害発現率

神経障害発現率

Neurotoxicity Measure and Grade	Placebo (n = 52)		Ca/Mg (n = 50)		χ^2 P
	No.	%	No.	%	
CTCAE 0-1	30	50	39	78	.038
≥ 2	21	41	11	22	

Grade2以上の神経障害発現までの期間

薬物である程度は対応できるものの...

J. Clin. Oncol.,29:421-427(2010)

感覚神経障害対策 ～デュロキセチン～

対象：タキサン or プラチナで末梢神経障害性の強い痛みが発現した
181人

A群：デュロキセチン 30mg×1wks→60mg×4wks **加スオバ** B群：プラセボ 5wks

主要評価項目
BPI-SF改善率
※ BPI-SF :Brief Pain Inventory-Short Form

結果：A群 vs. B群:-1.09 vs. -0.33 (p=0.004)

初期治療におけ デュロキセチン プラセボ
る痛みの軽減

軽減	59%	39%
変化なし	30%	33%
増悪	11%	28%

副作用：非血液毒性Grade3-11%,Grade2-41%
Grade2以上の倦怠感は有意にデュロキセチン群で高かった。
(11% vs. 3%)

2012 ASCO Annual Meeting

薬物である程度は対応できるものの...

感覚神経障害対策 ～牛車腎気丸～

対象：FOLFOX6治療を受ける大腸がん患者(45)

A群：牛車腎気丸7.5g/日 毎食前or 毎食 B群：プラセボ

末梢神経障害(G3)の発現割合

Course	GJG (%)	Control (%)
0	0	0
5	0	0
10	0	10
15	10	60
20	30	85
25	30	85
30	30	85

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

感覚神経障害対策 ～オキサリプラチン休薬による影響～

対象：切除不能転移性結腸・直腸癌

A群：FOLFOX4× 病状進行もしくは は不耐毒性発現まで 311名	B群：FOLFOX7×6回 →sLV5FU2×12回 →FOLFOX7×6回 309名
---	--

主要評価項目
duration of disease control(DDC) ←病状コントロール期間

副次的評価項目
Progression free survival(PFS) ←無象悪生存期間
Over all survival(OS) ←全生存期間

DDCについて

J. Clin. Oncol.,24(3):394-400(2006)

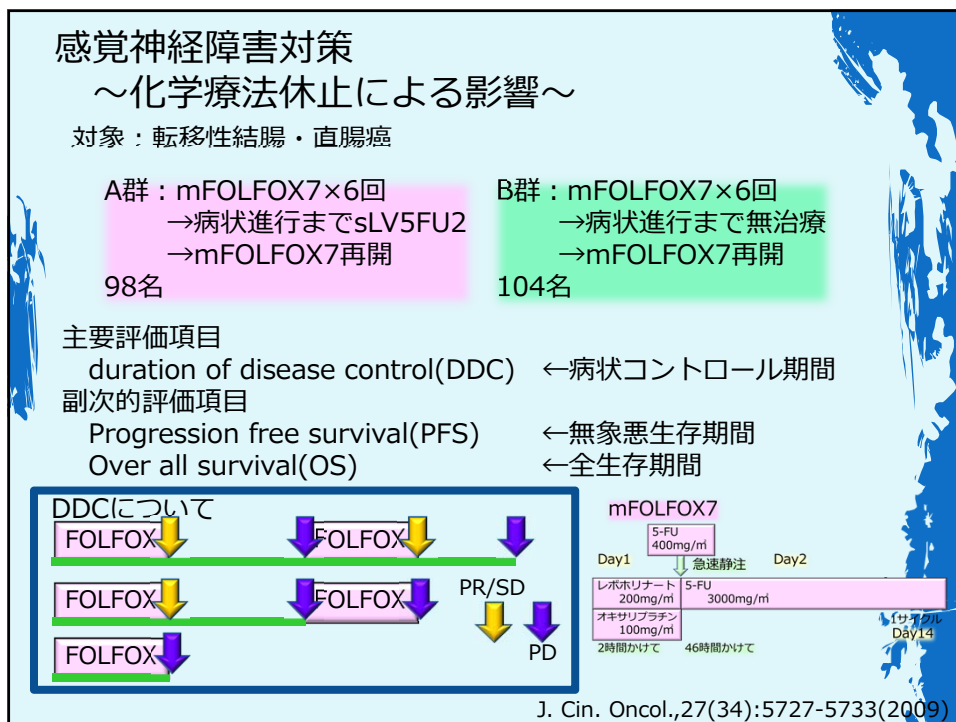
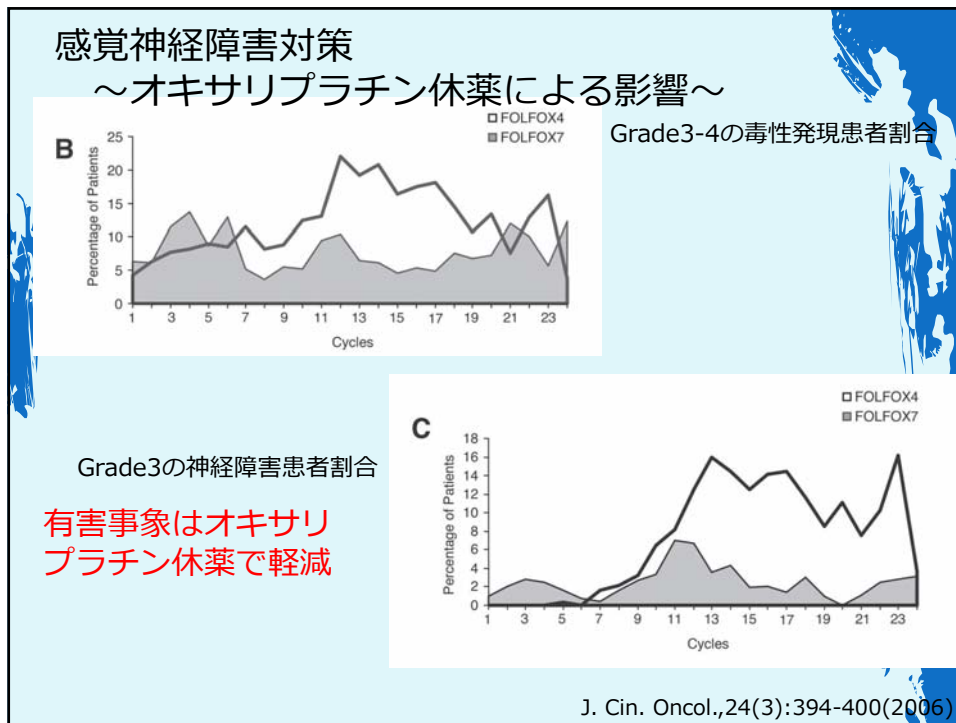
感覚神経障害対策 ～オキサリプラチン休薬による影響～

DDC

OS

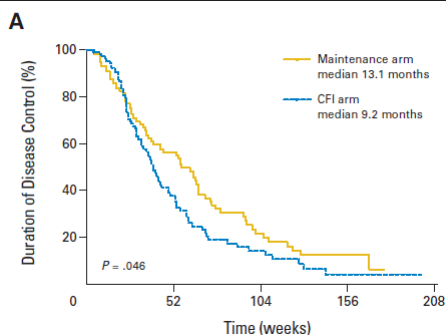
治療効果はオキサリプラチン
休薬しても同等

J. Clin. Oncol.,24(3):394-400(2006)



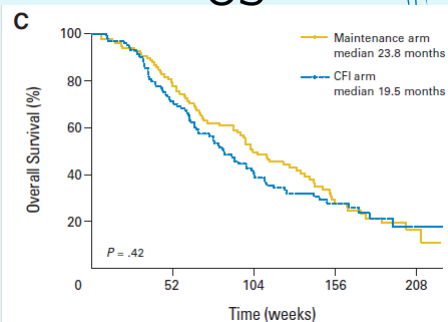
感覚神経障害対策
～化学療法休止による影響～

DDC



化学療法そのものをやめてしまくと、DDCは悪化する。

OS



J. Clin. Oncol.,27(34):5727-5733(2009)

感覚神経障害対策
～化学療法休止による影響～

Grade3-4の有害事象発現率
(National Cancer institute Common Toxicity Criteria)

有害事象	sLV5FU2			Chemotherapy-Free	
	1～6サイクル	メンテナンス	再導入	1～6サイクル	再導入
好中球減少	21.4	9.8	10.0	11.7	14.0
貧血	0	0	0	0	2.0
血小板減少	8.2	1.6	6.7	3.9	2.0
口内炎	1.0	3.3	0.0	1.9	2.0
嘔吐	1.0	0.0	0.0	3.9	3.9
下痢	3.1	0.0	0.0	3.9	3.9
HFS	0.0	4.9	0.0	0.0	0.0
神経障害	2.9	4.9	6.7	4.9	7.8

J. Clin. Oncol.,27(34):5727-5733(2009)

患者への確認と説明、疑義照会

副作用をいかに軽度に抑えられるかが治療継続のポイントになることもあるため、副作用対応(末梢神経障害対策、食事内容)を重点的に説明

ソルコセリル含嗽水の使用方法是どうか

- ・ 摂食時の痛みはあるのか
- ・ 摂食時に食べにくさはないか
- ・ うがいの仕方は適正か
- ・ 細菌汚染等を理解した使用・保管が出来ているか
(直接の口づけはしないこと、冷所保管)

しびれはどんな状況か

- ・ 家事はしていないか(今回は、男性)
- ・ 冷たいものへの対策認識はどこまであるか
(夏場-エアコン、氷など) (冬場-外気など)

副作用とその対応

骨髄抑制、悪心、爪囲炎、皮膚症状、口内炎