

浜松がん薬物療法セミナー

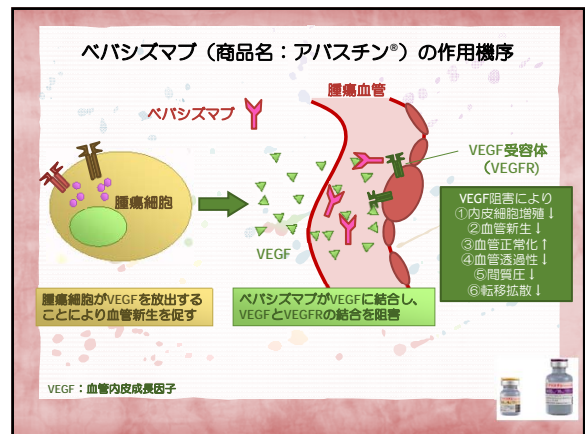
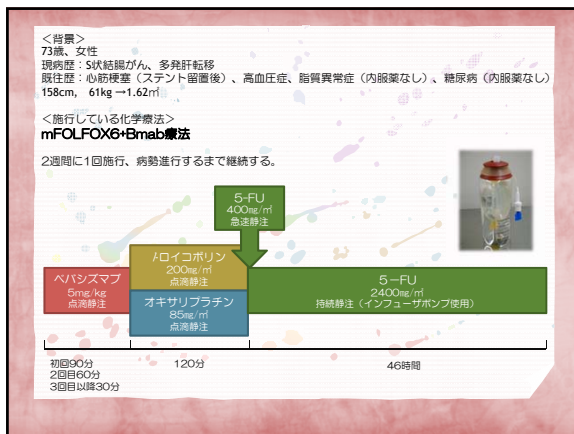
＜症例解説＞

坪井 久美
浜松医療センター 薬剤科

2012.11.10

症例 1

処方解説



＜外科＞

Ro 1	プリンペラン錠5	1錠 嘔気時	10回分
	ドパミン受容体拮抗薬：メトクロプラミド→制吐		
Ro 2	オーグメンチン配合錠2.5 OSR	3錠 1日3回 毎食後	3日分
	38℃以上の熱が出た時に内服		
	βラクタム系抗生物質：アモキシシリン・クラブリラン酸→FN対応		
Ro 3	クラビット錠500mg	1錠 1日1回 朝食後	3日分
	ニューキノロン系抗生物質：レボフロキサシン→FN対応？		
＜循環器科＞			
Ro 1	バイアスピリン錠100mg	1錠 1日1回 朝食後	14日分
	血小板凝集抑制薬：アスピリン→血栓予防		
Ro 2	ニューロタン錠25mg	1錠 1日1回 朝食後	14日分
	アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ロサルタンカリウム→降圧、心駆出率改善、心肥大改善		
Ro 3	アーチスト錠2.5mg	1錠 1日1回 朝食後	14日分
	α ₁ 受容体拮抗薬：カルベジローール→心室性不整脈予防		
Ro 4	タプロンOD錠15	1錠 1日1回 朝食後	14日分
	プロトンポンプ阻害薬：ランソプラゾール→アスピリン潰瘍予防		

Ro 1	プリンペラン錠5	1錠 嘔気時	10回分
	ドパミン受容体拮抗薬：メトクロプラミド→制吐		
mFOLFOX6療法は中等度嘔吐性レジメン			
	→遅延性嘔吐への対処薬		
	→副腎皮質ステロイド（デキサメタゾン）の内服薬でなくてよいか？（DMへの影響？）		
	→使用頻度によって、次回から追加予防薬を検討する必要がある。		
Ro 2	オーグメンチン配合錠2.5 OSR	3錠 1日3回 毎食後	3日分
	38℃以上の熱が出た時に内服		
	βラクタム系抗生物質：アモキシシリン・クラブリラン酸→FN対応		
Ro 3	クラビット錠500mg	1錠 1日1回 朝食後	3日分
	ニューキノロン系抗生物質：レボフロキサシン→FN対応？		
FN対策			
	→オーグメンチンは発熱時服用のコメントがあるため、FNの対処薬。		
	→クラビットの服用目的は？発熱時でなくて良いか？⇒患者確認、疑義照会。		

発熱性好中球減少症 Febrile Neutropenia (FN)

①好中球減少：<500 μ L、または<1000 μ Lで48時間以内に<500 μ Lになると予測される
②発熱：腋窩温 \geq 37.5 $^{\circ}$ C

低リスク患者（MASCCスコアで21点以上）で
《患者側》
消化管の吸収に問題なく内服可能
介護者がいる
緊急時に来院する交通手段がある
《病院側》
急変時に常時対応可能な外来診療体制が整備されている

外来で経口抗菌薬治療
シプロキサシン+クラバン酸・アモキシシリンを推奨

進行性直腸結腸がん
FOLFOX+Bv or XELOX+Bvを施行した患者695例でのFN発症頻度：2.7%

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン 日本臨床腫瘍学会編 2012
J Clin Oncol 26, 2013-2019, 2008

既往歴：心筋梗塞（ステント留置後）
高血圧症
脂質異常症（内服薬なし）
糖尿病（内服薬なし）

<薬理学科>

Ro 1
バイアスピリン錠100mg 1錠 1日1回 朝食後 14日分
血小板凝集抑制薬：アスピリン→血栓予防

Ro 2
ニューロタン錠25mg 1錠 1日1回 朝食後 14日分
アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ロサルタンカリウム→降圧、心臓出力改善、心肥大改善

Ro 3
アーチスト錠2.5mg 1錠 1日1回 朝食後 14日分
 α 受容体遮断薬：カルバジローール→心室性不整脈予防

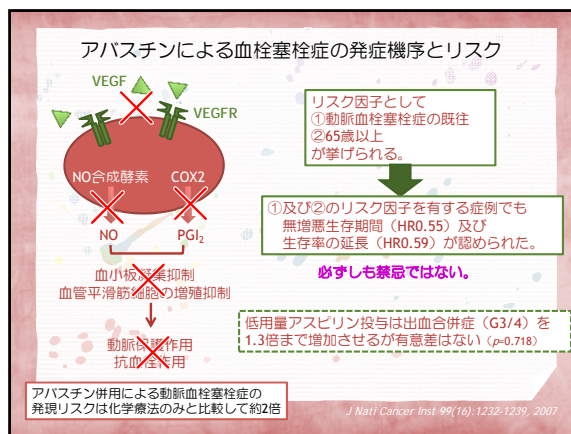
Ro 4
タケロンOD錠15 1錠 1日1回 朝食後 14日分
プロトンポンプ阻害薬：ランソプラゾール→アスピリンによる胃痛予防

心筋梗塞の既往がある患者へのアスピリン投与
→ステント留置後であればバイアスピリンは必須。
→アスピリンによる高血圧、血栓症、出血のリスクは？

アバスチンによる重篤な副作用の頻度 (Grade3以上)

	特定使用成績調査 (日本) n=2,696	BEAT試験 (海外) n=1,914	BRITE試験 (海外) n=1,445
高血圧	0.4%	5.2%	19.4%
消化管穿孔	0.9%	1.8%	1.8%
血栓塞栓症 (動脈血栓)	0.3%	1.4%	1.8%
出血	1.4%	3.2%	2.4%
創傷治癒遅延	0.3%	1.1%	NA
タンパク尿	0.04%	1.0%	NA

Ann Oncol 20(11):1842-1847, 2009
J Clin Oncol 26(33):5326-5334, 2008



心筋梗塞（ステント留置後）
→ステント留置後の血栓予防のため、バイアスピリンは不可欠。
バイアスピリン長期投与による消化性潰瘍の可能性（PPI併用）。
消化管出血が発生した場合、止血が困難になる可能性。
緊急時の対応について情報提供する。
緊急時に両剤を使用していることが分かるよう情報提供する。

高血圧症→アバスチンによる血圧上昇のリスクが高く、高血圧クリーゼなどの
緊急を要する症状を呈する可能性。
厳密な血圧モニタリング。

脂質異常症→過去に服薬歴がある可能性。
制吐剤のステロイドによるコレステロール値上昇の可能性。
コレステロール値等のモニタリング。

糖尿病→過去に服薬歴がある可能性。
制吐剤のステロイドによる血糖値上昇の可能性。
血糖値、HbA1c等のモニタリング。

アバスチン投与中の緊急時の対応

突然起こる強い腹痛・吐血

意識障害・痙攣

胸部圧迫感・呼吸困難

救急車を要請しましょう！
アバスチンを使用していることが伝わるようにしましょう！

症例1のポイント

ペバシムマブを含む治療

既往に心筋梗塞・高血圧症・DMがある

バイアスピリン併用

症例2

処方解説

<背景>
49歳 女性
横行結腸癌、卵巢転移、後腹膜転移、腹膜播種
167cm 69kg・・・1.78m

<施行している化学療法>
FOLFIRI+Pmab療法
2週間に1回施行、病勢進行するまで継続する。

60分 120分 46時間

- ペバシムマブ 6mg/kg 点滴静注
- パロイコホリン 200mg/m² 点滴静注
- イリノテカン 150mg/m² 点滴静注
- 5-FU 400mg/m² 点滴静注
- 5-FU 2400mg/m² 持続静注 (インフューザーポンプ使用)

ペバシムマブ (商品名: ペクティビックス®) の作用機序

EGFなどのリガンドがEGFRに結合し、受容体が活性化する

ペバシムマブがEGFRに結合し、EGFとEGFRの結合を阻害

EGFR機能阻害により

- ①細胞増殖!
- ②細胞生存!
- ③血管新生!
- ④転移拡散!

EGF: 上皮成長因子

Rp.1
ヒルドイドソフト軟膏50g 必要に応じて
血行促進・皮膚保護剤: ベヘリン類似物質→皮膚保護

Rp.2
マイザー軟膏0.005%10g 四肢体幹に症状出たら塗布
副腎皮質ステロイド: ジフルプレドナート→抗炎症 (very strong)

Rp.3
ロコイドクリーム0.1% 10g 顔面に症状出たら塗布
副腎皮質ステロイド: ヒドロコルチゾン 酪酸エステル→抗炎症 (medium)

Rp.4
リドメックスコーワーション 10g 頭皮に症状出たら塗布
副腎皮質ステロイド: プレドニゾン 酢酸エステル→抗炎症 (medium)

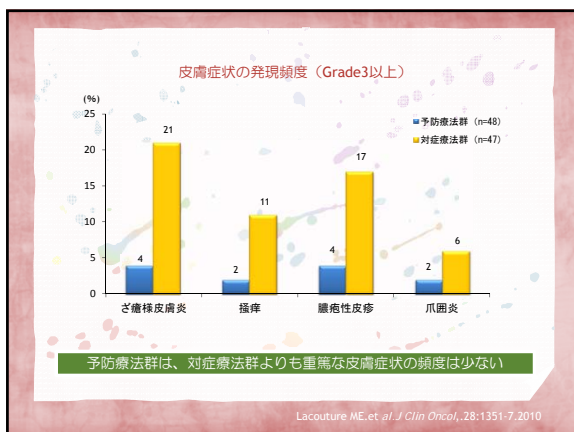
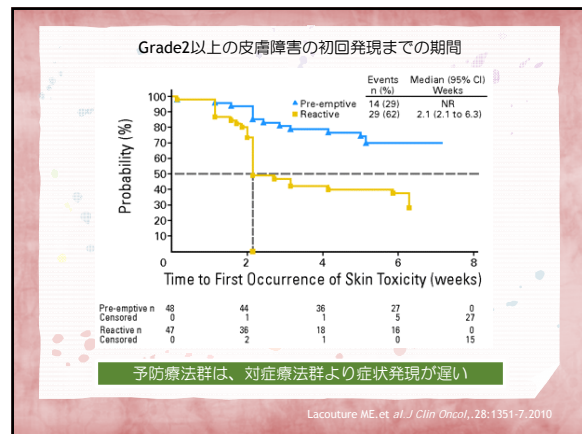
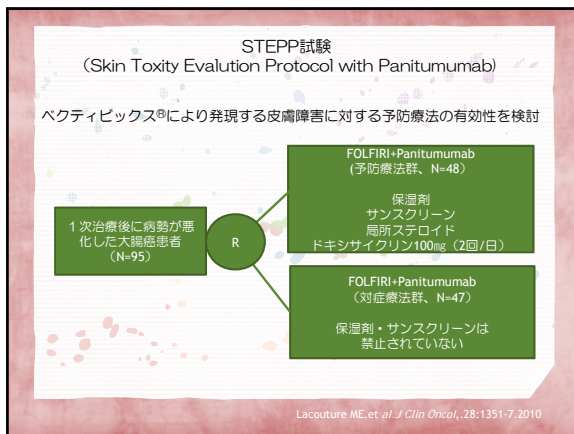
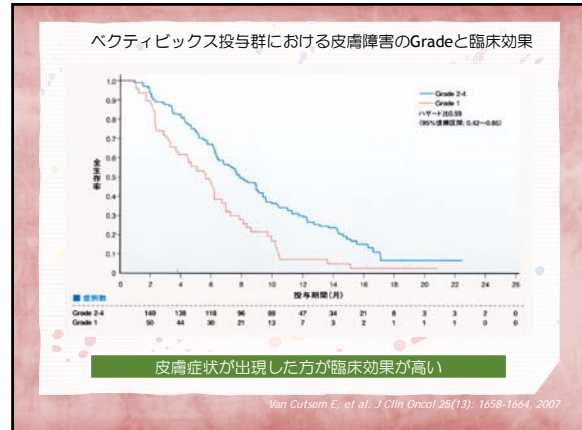
Rp.5
キシロカイン液4% 10ml
局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩→局所麻酔・疼痛緩和
ハチアズレシホシ薬2g/包 5包
含液: アズレンスルホン酸Na・炭酸水素Na→抗炎症
補器精製水を加えて 500ml 必要に応じて

Rp.6
ミノマイシンカプセル100mg 3Cp 1日3回 毎食後 14日分
テトラサイクリン系抗生物質: ミノサイクリン塩酸塩→抗生物質? 抗炎症?

上皮成長因子 (EGF) 受容体

EGFRは皮膚・毛包・爪の増殖・分化に関与しており、正常組織でも以下の細胞に発現している。
EGFRは多くの腫瘍で過剰に発現していることが知られている。

表皮基底細胞
外毛鞘細胞
脂腺細胞
平滑筋細胞
エクリン汗腺真皮内管
爪母細胞



予防療法の詳細

保湿剤	外用ステロイド	内服	その他
薬剤指定なし	1%ヒドロコルチゾン	ドキシサイクリン	日焼け止め
起床時塗布 手/足/首/背中/胸部	就寝時に塗布 顔面/手/足/首/背中/胸部	1回100mg, 1日2回内服	PABAフリー SPF≥15
投与前日から6週間投与	投与前日から6週間投与	投与前日から6週間投与	

事前にスキンケア (薬剤塗布方法) についてのビデオ講習を受ける

Lacouture ME, et al. J Clin Oncol, 28:1351-7, 2010

Rb.1
 ヒルドイドソフト軟膏 50g 必要に応じて
 血行促進・皮膚保湿剤：ヘパリン類似物質→皮膚保湿

Rb.2
 マイザー軟膏0.005% 10g 四肢体幹に症状出たら塗布
 副腎皮質ステロイド：ジフルプレドナート→抗炎症 (very strong)

Rb.3
 ロコイドクリーム0.1% 10g 顔面に症状出たら塗布
 副腎皮質ステロイド：ヒドロコルチゾン酪酸エステル→抗炎症 (medium)

Rb.4
 リドメックスコーワローション 10g 頭皮に症状出たら塗布
 副腎皮質ステロイド：プレドニゾン吉草酸エステル酪酸エステル→抗炎症 (medium)

Pmabによる皮膚症状の対策（外用）
 →ステロイドは症状が出現したら使用。薬剤の使い分けと塗布方法について説明。
 →ヒルドイドソフト軟膏の塗布方法を確認。入浴後は必ず塗布してもらう。

ステロイド塗布部位による吸収の違い

顔面13
 前腕1
 頭部3.5
 背中1.7
 足底0.14

Rb.6
 ミノマイシンカプセル100mg 3Cp 1日3回 毎食後 14日分
 テトラサイクリン系抗生物質：ミノサイクリン塩酸塩→抗炎症

Pmabによる皮膚症状の対策（内服）
 →ミノマイシンは皮膚への移行が良好。抗生物質としてではなく、抗炎症目的
 →通常100-200mg/日。1日3回では多いので疑難症例の対象！
 →ミノマイシンによる尿着色、肝障害、胃腸障害（下痢）に注意。
 →臨床試験の結果から、投与初回からの内服が勧められる。

尋常性ざ瘡治療ガイドライン（2008年） 日本皮膚科学会
CG11 ざ瘡（炎症性皮膚）に抗腫瘍内服は有効か？
 ミノサイクリン：ざ瘡（炎症性皮膚）に対して、ミノサイクリン内服を強く推奨する（推奨度A）
 ミノサイクリンは、抗菌作用のみならず、リパーゼ活性抑制作用、白血球遊走抑制作用、活性酸素抑制作用等があることが知られており、ざ瘡に対して抗炎症作用を期待して処方されることも多い。27件のRCTをもとにしたsystematic reviewにおいて推奨されている¹⁾。

1) Garner SE, et al. 2003

スキンケアの基本

保清 しっかり泡立てた石鹸で丁寧に洗浄する。こすらない。
保湿 日焼けを防ぐ。温度の高いシャワーや風呂は避ける。入浴後すぐに保湿剤を塗布する。
保護 締め付けの強い衣服や靴の着用を避ける。手足の爪の手入れをする（爪切りではなく、ニッパーややすりを勧める）。

スパイラルテーピング法

Rb.5
 キシロカイン液4% 10ml
 局所麻酔薬：リドカイン塩酸塩→局所麻酔・疼痛緩和・
 ハチアズシ含嗽用2g/包 5包
 含漱：アズレンスルホン酸Na・炭酸水素Na→抗炎症
 滅菌精製水を加えて 500ml 必要に応じて

疼痛を伴う口腔粘膜炎
 →5-FUによる粘膜障害（口腔全体に赤味を帯びていることが多い）なら粘膜保護が有効？
 →Pmabによるアフタ様口腔炎（点在することが多い）ならステロイドが有効？
 →摂食時に疼痛があるなら、食前に使用しても良い。
 →キシロカイン液を含むため、感覚鈍麻による吸傷に注意。

殺細菌性抗腫瘍薬による口腔内炎
 直接的作用のほか、口腔粘膜や唾液腺の細胞に活性酸素が発生することにより起こる。粘膜全体が赤味を帯び、広範囲の潰瘍を形成する。
 口腔裏面、頬粘膜、舌裏面などの可動粘膜にできやすく、歯肉、口蓋、舌表面の非稼働粘膜（角化粘膜）にはできにくい。

分子標的薬による口腔内炎
 EGFR阻害により角化異常が起こり、アフタ性口腔内炎が複数個形成されることがある。殺細菌性抗がん剤併用時は、頻度、重症度ともに増強するおそれがある。
 歯肉、口蓋、舌表面の非稼働粘膜（角化粘膜）にアフタ様に発現する。
Pmab(化学療法併用)例では19.9%で発生する。

口腔ケアの基本

保清 歯ブラシを用いたブラッシング
保湿 市販の口腔保湿剤、生理食塩水などを用いた含漱
治療 鎮痛剤（NSAIDs、オピオイド）、局所麻酔剤
 抗炎症剤（アズレン、ステロイドなど）

症例2のポイント

- パニツムマブを含む治療
- 皮膚ケア用薬の使い分け
- 口内炎の併発

(制吐療法は必要なかったか?)

症例3

処方解説

<背景>
67歳 女性
S状結腸癌術後再発、ダグラス窩・子宮深洞
153cm 55kg・・・1.51m²

<施行している化学療法>
CPT-11(2週毎)+Cmab療法



CPT-11 (2週毎) 投与方法

1週 2週 3週 4週 5週 6週 7週

3週間休薬

次クール開始

<セツキシマブ>
初回400mg/m²を2時間かけて点滴静注
2回目以降は250 mg/m²を1時間かけて点滴静注

<イリノテカン>
イリノテカン150mg/m²を90~120分かけて点滴静注

セツキシマブ (アービタックス®) の作用機序



EGF受容体 (EGFR)

腫瘍細胞

セツキシマブ

EGF受容体 (EGFR)

腫瘍細胞

EGFなどのリガンドがEGFRに結合し、受容体が活性化する

パニツムマブがEGFRに結合し、EGFとEGFRの結合を阻害する

作用機序はパニツムマブと同じ!!

- 完全ヒト型モノクローナル抗体であるパニツムマブと違い、ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体であるため、インフュージョンリアクションを起こす可能性が高い。
- ADCC活性がある。

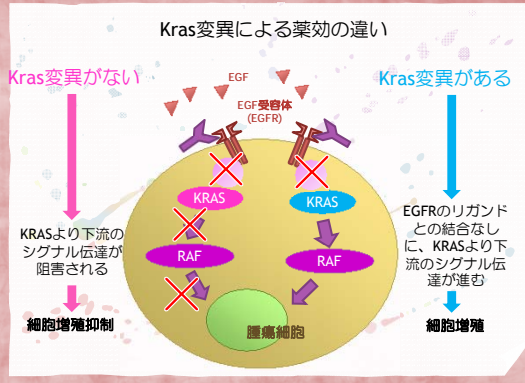
【名前最後につく文字】

- マブ (mab) =モノクローナル抗体
例：トラスツマブ、ヘバシマブ
- イブ (ib) =インヒビター (阻害薬)、小分子薬
例：ゲフィチニブ

【マブ (mab) の前につく文字】

- mo=マウスの抗体の意
- xi=異なった遺伝子型が混在するキメラ抗体の意
例：リツキシマブ、セツキシマブ
- zu=ヒト化抗体の意
例：トラスツマブ、ヘバシマブ
- mu=完全ヒト型抗体
例：パニツムマブ
- tu (m) =腫瘍を標的にしている薬に付く
例：トラスツマブ

Kras変異による薬効の違い



Kras変異がない

Kras変異がある

EGF

EGF受容体 (EGFR)

KRAS

RAF

腫瘍細胞

細胞増殖抑制

細胞増殖

KRASより下流のシグナル伝達が阻害される

EGFRのリガンドとの結合なしに、KRASより下流のシグナル伝達が進む

<外科>

Rp.1
イメンドカプセル125mg 1Cp 1日1回 1日分
化学療法1時間前に服用

NK1受容体拮抗薬：アブレヒタント→制吐

Rp.2
イメンドカプセル80mg 1Cp 1日1回 2日分
イメンド125mgを服用後2日目から服用

NK1受容体拮抗薬：アブレヒタント→制吐

Rp.3
プリンペラン錠5mg 1錠 吐き気時 10回分
ドパミン受容体拮抗薬：メトクロプラミド→制吐

Rp.4
ワイパックス錠1.0mg 1錠 化学療法前に服用 1日分
ベンゾジアゼピン系抗不安薬：ロラゼパム→抗不安

<皮膚科>

Rp.1
ポアラ軟膏0.12% 5g 顔：赤くぶつぶつしたところ、1日1-3回
副腎皮質ステロイド：デキサメタゾン吉草酸エステル→抗炎症 (strong)

Rp.2
フルメタクリム 5g 顔：手に取って薄く塗る
副腎皮質ステロイド：モメタゾンフランカルボン酸エステル→抗炎症 (very strong)

Rp.3
白色ワセリン 50g 全身使用可、1日1-3回
軟膏基剤：白色ワセリン→保護保湿

Rp.1
イメンドカプセル125mg 1Cp 1日1回 1日分
化学療法1時間前に服用

NK1受容体拮抗薬：アブレヒタント→制吐

Rp.2
イメンドカプセル80mg 1Cp 1日1回 2日分
イメンド125mgを服用後2日目から服用

NK1受容体拮抗薬：アブレヒタント→制吐

Rp.3
プリンペラン錠5mg 1錠 吐き気時 10回分
ドパミン受容体拮抗薬：メトクロプラミド→制吐

Rp.4
ワイパックス錠1.0mg 1錠 化学療法前に服用 1日分
ベンゾジアゼピン系抗不安薬：ロラゼパム→抗不安

CPT-11+Cmab療法は中等度催吐性レジメン

- イメンドカプセル服用について確認。次回分であれば服用せずに来院へ持参する。
- プリンペランとイメンドは共に制吐剤、違いを説明し、プリンペランの服用方法を説明する（食前服用可能、1日3回程度）。
- ワイパックスはおそらく予測性嘔吐に対する処方。
- ワイパックスはCYPに影響しないBDZ系薬剤、相互作用は問題なし。
- 嘔気はCmabによる低マグネシウム血症の影響も考えられる？
- デキサメタゾンの使用が増えるため、処方提案。

Rp.1
ポアラ軟膏0.12% 5g 顔：赤くぶつぶつしたところ、1日1-3回
副腎皮質ステロイド：デキサメタゾン吉草酸エステル→抗炎症 (strong)

Rp.2
フルメタクリム 5g 顔：手に取って薄く塗る
副腎皮質ステロイド：モメタゾンフランカルボン酸エステル→抗炎症 (very strong)

Rp.3
白色ワセリン 50g 全身使用可、1日1-3回
軟膏基剤：白色ワセリン→保護保湿

Cmabによる皮膚症状の対策

- ステロイドは症状が出現したら使用。
- フルメタクリムは使用の目安がない。ポアラ軟膏と同様1日1-3回程度？
- 塗布方法を確認する（擦らない、薄く広く）。
- ミノマイシンの内服は？要確認。

ワン・フィンガー・チップ・ユニット
第一関節分
1FTU

症例3のポイント

アーピタックスを含む治療

皮膚ケア用薬の使い分け

CINVが強い患者

