

病診薬連携を考える会
～経口抗癌剤の下痢と向き合う～
於:ホテルプリムローズ大阪

2019.9.14

病院薬剤師の立場から

大阪国際がんセンター
薬局
高橋 幸三

【本日本話しする内容】

1. S-1単独療法について

2. S-1を含んだ併用療法について

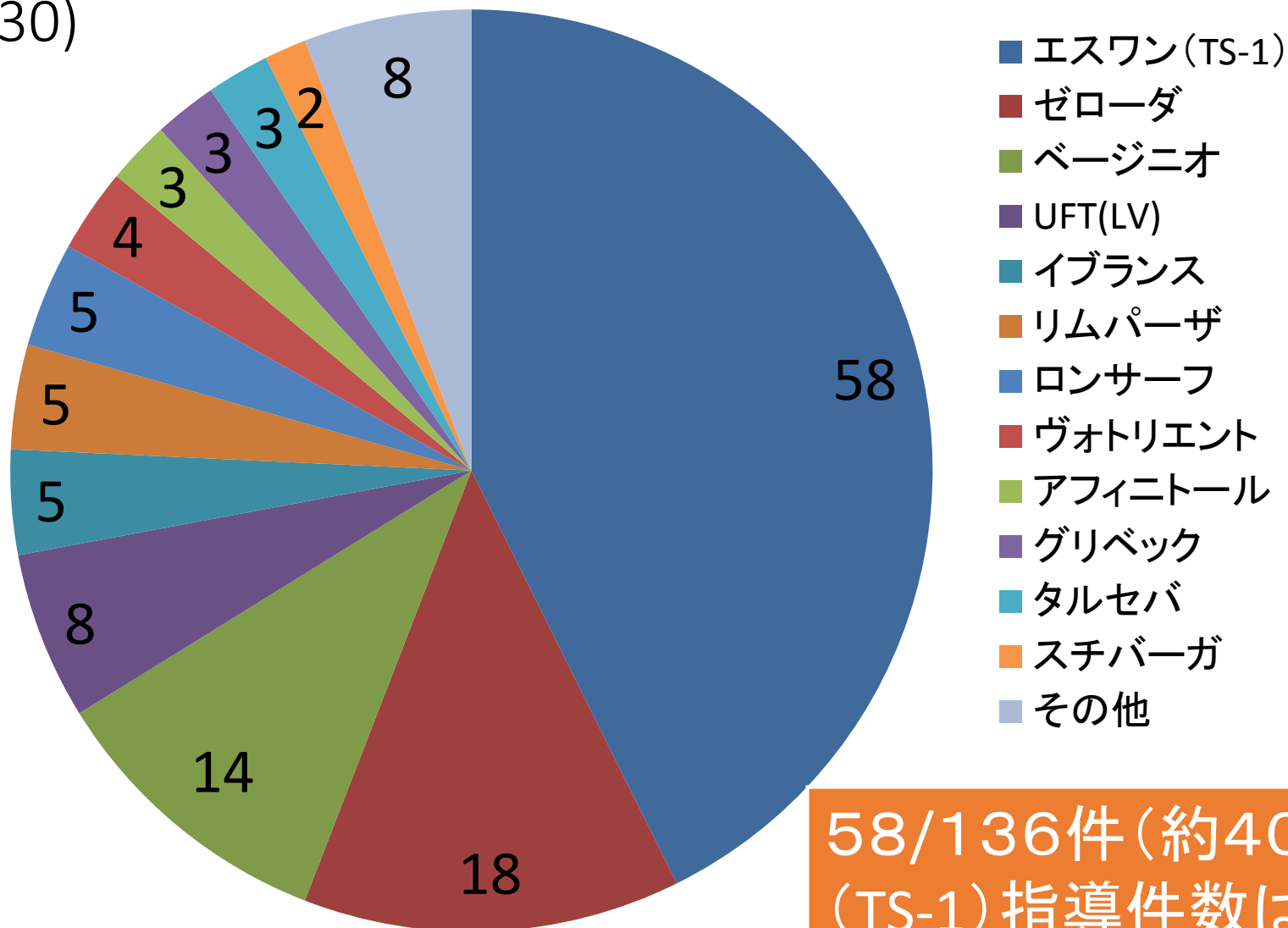
- S-1＋シスプラチン（SP療法）
- SOX（S-1＋オキサリプラチン）

スライド中の薬品名は、当センター採用薬、先発医薬品（又は代表銘柄）、一般名が、一部混在していますが、ご容赦願います。



外来初回内服抗がん剤服薬指導

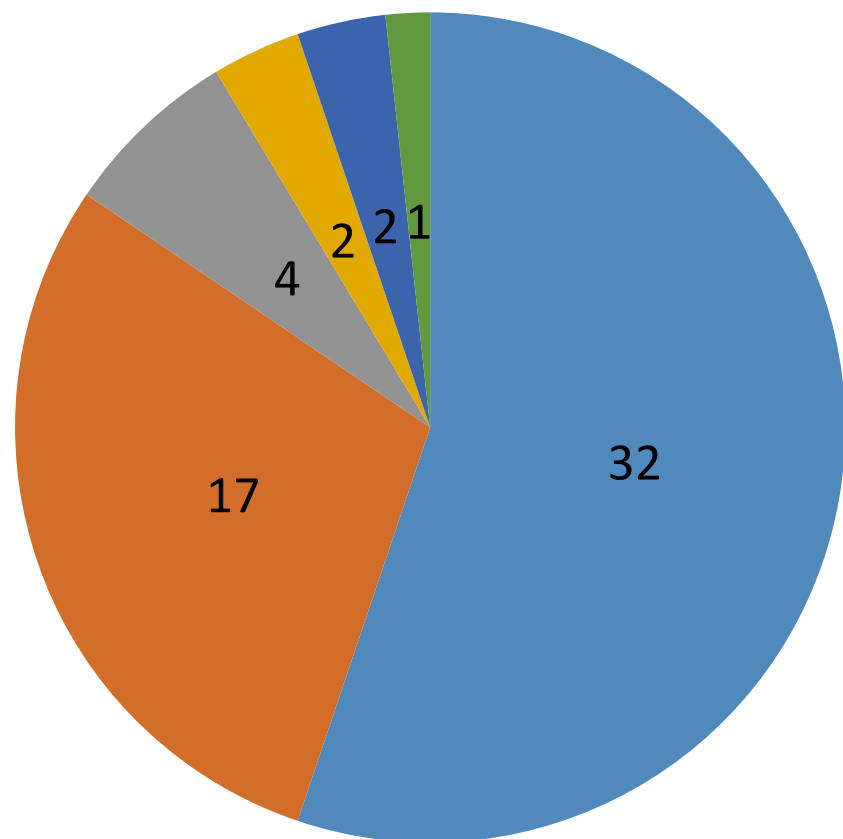
(2019.4.1.~6.30)



58/136件(約40%)とエスワン(TS-1)指導件数が多い。

指導件数58件のエスワン、TS-1処方診療科

(2019.4.1.～6.30)



- 外科
- 肝胆膵内科
- 呼吸器内科
- 消化器検診科
- 頭頸部外科
- 腫瘍内科

外科32件の内訳

膵	12
胃	13
食道	2
乳	2
十二指腸乳頭部癌	1
肝内胆管癌	1
下部胆管癌・膵癌	1

消化器系の術後補助化学療法が多い

1) S-1単独療法

◆S-1の適応症（商品名：TS-1、S-1「タイホウ」など）

S-1単独投与……胃がん、結腸・直腸がん、頭頸部がん、手術不能又は再発乳がん、膵がん、胆道がん

単独投与

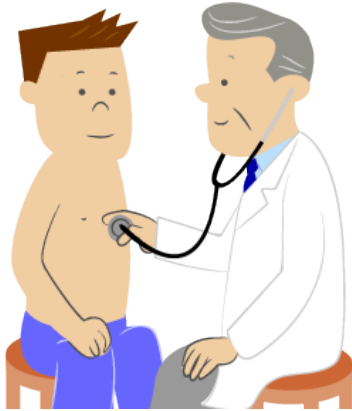
ティーエスワン
(TS-1)
80~120mg/日
1日2回内服



空腹時に投与した場合、フルオロウラシルのリン酸化抑制作用を持つオテラシルカリウムの吸収が増加し、抗腫瘍効果が減弱する可能性があるため食後内服。

S-1単独療法(外来内服抗がん剤)指導の流れ

医師



診察、処方

事前に薬剤師外来
の予約
(または当日連絡)

看護師



薬剤指導実施
おもに服薬アドヒアランス
に関わる患者背景の確認

薬剤師



現状初回服薬指導のみ

《薬剤師外来内服抗がん剤指導の流れ》

患者面談前の確認事項

- 患者背景(病名、前治療など)
- スケジュール・投与量(用法・用量)、休薬期間
- 採血データ
- 支持療法

例)タルセバなどのTKIおよびゼローダの保湿剤、アフィニトールの含嗽薬など処方無ければ提案。

患者面談

- 服薬指導(作用・用法用量、副作用対策、患者状態の把握など)
- 併用薬チェック(お薬手帳あれば)
- 支持療法の追加必要性の判断

《S-1療法でのチェック項目》

■ 採血データ

< 必須の項目 >

クレアチンクリアランス: 次ページ

白血球: 2000/mm³以上

好中球: 1000/mm³以上

血小板: 7.5万/mm³以上

< 目安 >

T-Bil: 2.0g/dL未満

AST: 100U/L未満

ALT: 100U/L未満

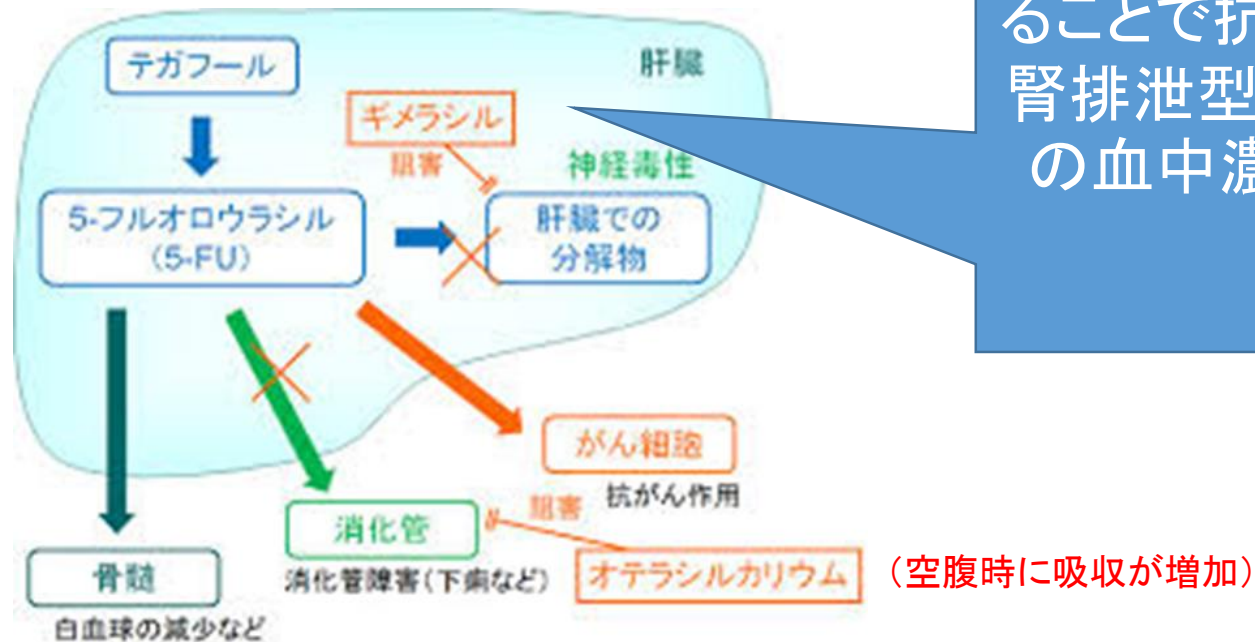
■ 5-FUやゼローダ®など他のフッ化ピリミジン系薬剤、及びロンサーフ®とは1週間あける。

■ 併用注意

① フェニトインの血中濃度上昇 ⇒ 小脳失調症状(話しづらい、歩けない、眼振など)

② ワルファリンカリウム ⇒ 出血傾向の発現に十分注意。定期的な血液凝固能検査(PT-INR)のモニター必要

《S-1療法と腎機能》



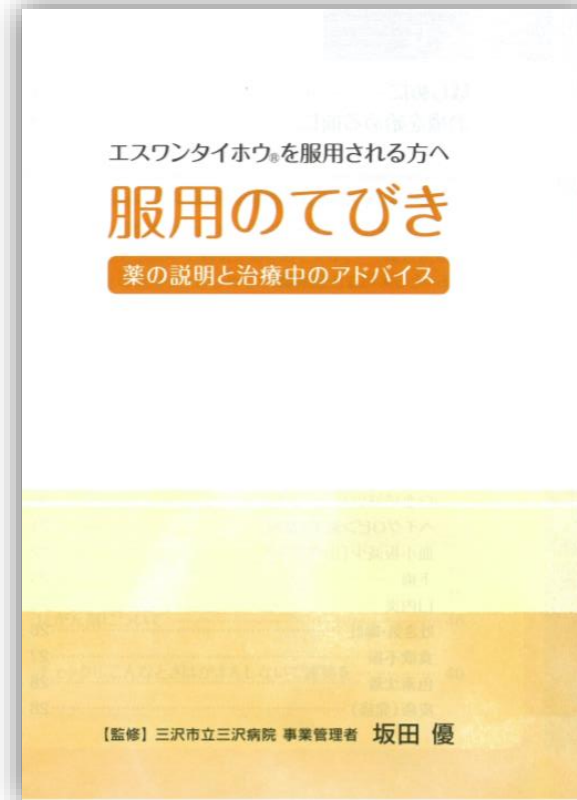
ギメラシルは5-FUの肝臓での代謝を抑制することで抗腫瘍効果を高める。ギメラシルは腎排泄型なので腎機能が悪いとギメラシルの血中濃度が高まり、5-FUの血中濃度が高くなりすぎる。

腎機能	クレアチンクリアランス (mL/min)	80以上	80 > ≥60	60 > ≥30	30未満
	投与開始量	初回基準量	初回基準量 (必要に応じて1段階減量#)	原則として1段階以上の減量# (30~40未満は2段階減量#が望ましい)	投与禁忌

副作用指導について

下痢・嘔気

S-1指導資料



《副作用指導（下痢）》

◇一般的な下痢時の指導

- ・**下痢になれば**食物繊維の多い食品（ごぼうなど）、刺激物や乳製品などを避ける。
- ・消化の良いものを摂取する。
- ・肛門周囲を清潔にし、皮膚を傷つけないようにする。
- ・脱水予防に水分摂取を行う→**脱水は腎に負担がかかる！**
（普段の水分摂取量の確認、少なければ普段から水分摂取を意識するよう説明）

➤病院に連絡

- ・腹痛が強い、血便・黒色便、下痢と口内炎が一度に出る
 - ・明らかな回数増加
- 普段の排便状況の確認。**

Cf.便秘傾向で下剤の使用、膵癌術後の下痢傾向、胃術後の食事摂取
など

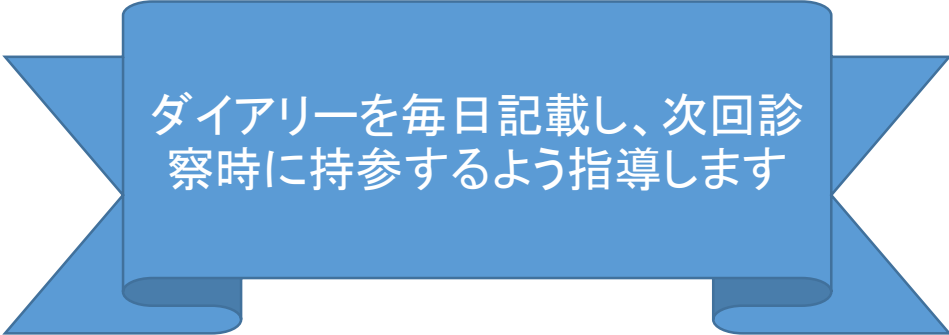
《副作用指導(下痢)》

◇治療薬

整腸剤(乳酸菌製剤、酪酸菌製剤など)、収斂薬(タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス)、吸着薬(天然ケイ酸アルミニウム)、ロペラミドカプセルなどの止瀉薬を投与する。

ロペラミドカプセルの投与量.....下痢が止まるまで2~4時間毎に1~2mg

タンニン酸アルブミンあるいは天然ケイ酸アルミニウムと、ロペミンカプセルを併用する場合は、服用間隔を2~3時間程度空けるようにする(同時服用するとロペミンカプセルの効果が減弱する)。



ダイアリーを毎日記載し、次回診察時に持参するよう指導します

ブリストル便性状スケール

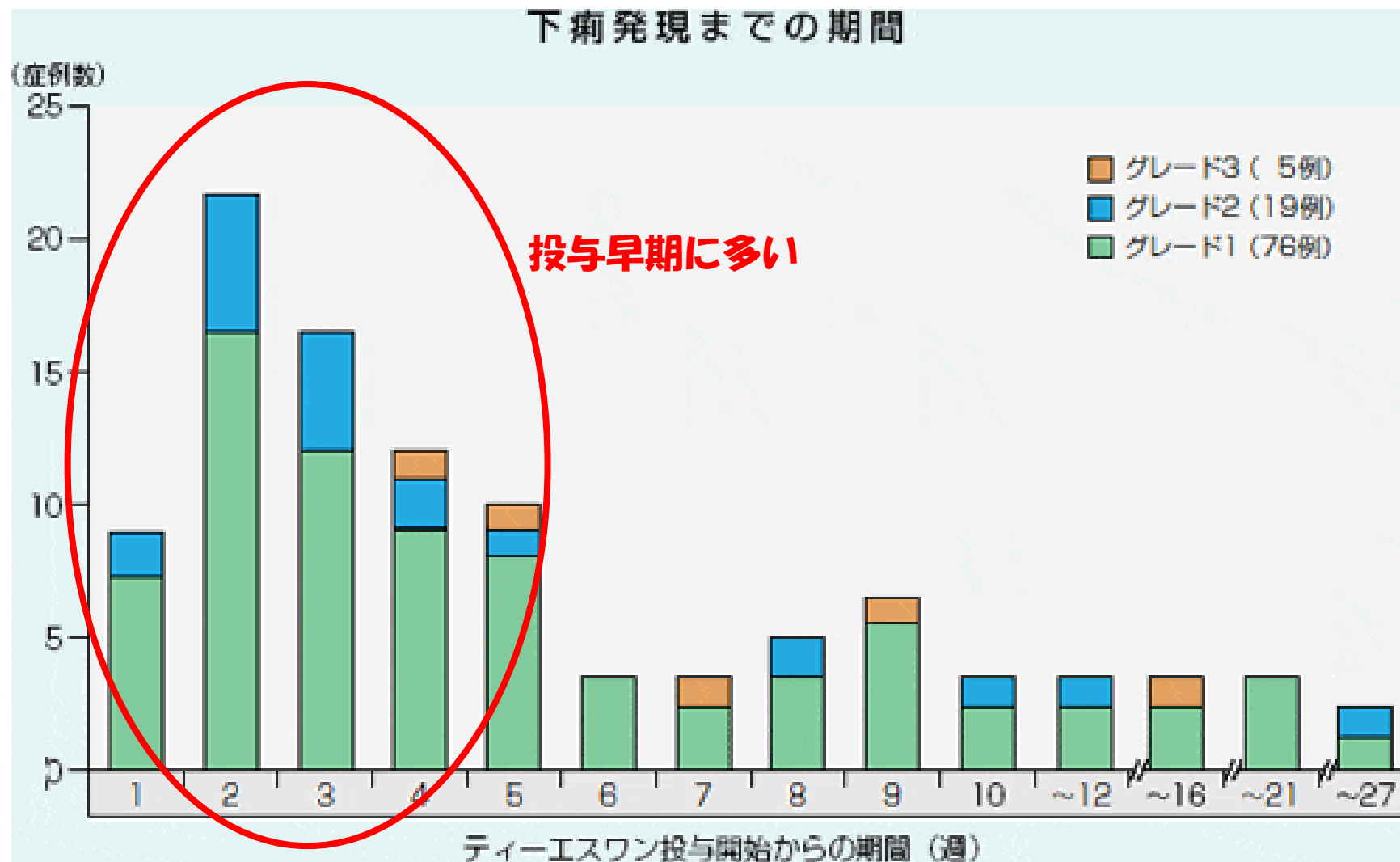
非常に遅い (約 100 時間)	1	コロコロ便		硬くてコロコロの 糞状の便
消化管の 通過時間	2	硬い便		ソーセージ状であるが 硬い便
	3	やや硬い便		表面にひび割れのある ソーセージ状の便
	4	普通便		表面がなめらかで柔らかい ソーセージ状、あるいは 蛇のようなとぐろを巻く便
	5	やや軟らかい便		はっきりとしたしわのある 柔らかい半分固形の便
	非常に早い (約 10 時間)	6	下痢 泥状便	
	7	水様便		水様で、固形物を含まない 液体状の便

ブリストル便性状スケールは世界的に使用されている便の基準を示すものです。

このスケールを活用することで、患者様は便の性状を医療スタッフに伝えやすく、医療スタッフは患者様の便の状態を把握しやすくなります。

どのような便の時に下痢と判断したらよいのか困る時は、ブリストル便性状スケール**6**と**7**の状態を下痢と判断してください。

《副作用指導(下痢)》



臨床所見	発現例数	初発までの時期: 中央値 (範囲)	回復確認例数*	消失までの期間: 中央値 (範囲)
下痢	100例	24.5日 (2~189日)	95例	9日 (1~62日)

《副作用指導つづき》

- 口内炎...5-FUによるラジカル反応により口腔粘膜が障害される。
投与後1週間頃より起こりやすい。
口腔ケア(歯石の除去、歯磨きの励行、含嗽の励行)が重要！
- 色素沈着...5-FU系に特有。日焼け対策を。
コースが多くなると必発。しかし必ず元に戻る。
- 悪心嘔吐...支持療法をしっかりと。
- 骨髄抑制...感染症対策の指導。
- 流涙、逆まつ毛...患者は副作用と気づかないことが多い。主治医に連絡した上で、眼科受診も。

《経口抗がん剤の催吐リスク分類》

分類	薬剤
高度(催吐性)リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%)	•プロカルバジン
中等度(催吐性)リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%)	•イマチニブ •エストラムスチン •クリゾチニブ •シクロホスファミド •セリチニブ •テモゾロミド •トリフルリジン・チピ •パノビノスタット •ブスルファン(≧4 r •ボスチニブ •ミタン •レンバチニブ
軽度(催吐性)リスク low emetic risk (催吐頻度 10~30%)	•アファチニブ •アキシチニブ •アレクチニブ •イキサゾミブ •イブルチニブ •エトポシド •エベロリムス •オラパリブ •カペシタビン •サリドマイド •スニチニブ •ダブラフェニブ

分類	薬剤
軽度(催吐性)リスク low emetic risk (催吐頻度 10~30%)	<ul style="list-style-type: none"> •テガフル・ウラシル(UFT) •テガフル・ギメラシル・オテラシル(S-1) •ニロチニブ •パゾパニブ •パルボシクリブ •バンデタニブ •ダスチニブ
	<ul style="list-style-type: none"> •ヒドロキソカルハミド(ヒドロキソ尿素) •フロロデシン •ベムラフェニブ •ベキサロテン •ポマリドミド •メトトレキサート •メルカプトプリン •メルファラン •ルキソリチニブ

MASCC/ESMO ガイドライン2016

制吐薬3種類(5-HT3受容体拮抗薬, デキサメタゾン, ドパミン受容体拮抗薬)を単剤を推奨。

NCCN ガイドライン2017

軽度・最小度リスクの経口抗がん薬を含めて, 悪心・嘔吐が生じた際にメトクロプラミド, プロクロルペラジン, 5-HT3受容体拮抗薬などの連日投与(必要に応じてオランザピンやロラゼパムを併用)を推奨。

※経口抗がん薬に対する制吐薬の比較試験がないため, これらの推奨される制吐療法の信頼度は低い。

内服抗がん剤指導場所 (薬局説明室)



内服抗がん剤指導場所 (薬局説明室)

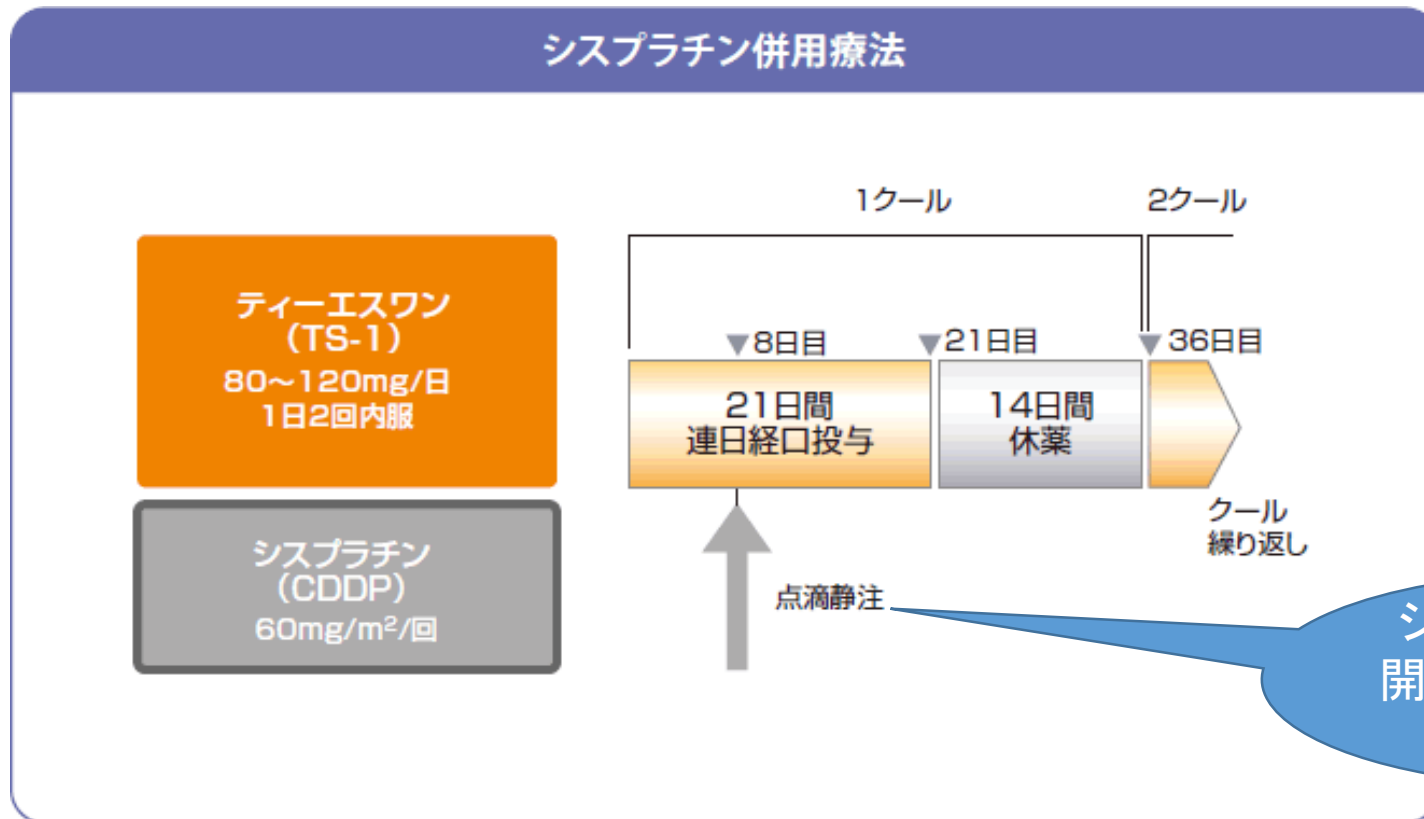


2. S-1を含んだ併用療法について

1) 胃S-1+シスプラチン併用療法

◆S-1の適応症 (商品名: TS-1、S-1「タイホウ」など)

- (1) S-1単独投与……胃がん、結腸・直腸がん、頭頸部がん、手術不能又は再発乳がん、膵がん、胆道がん
- (2) シスプラチン併用療法……非小細胞肺がん、胃がん



シスプラチンはS-1
開始8日目に入院で
点滴

《「胃S-1+シスプラチン併用療法」のシスプラチン投与レジメン》

<Day8>

	外観	投与時間	薬剤名称	目的
1		4時間	生理食塩液1000mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)
2		30分	生理食塩液100mL +プロイメンド注	制吐剤
3		30分	アロキシバッグ50mL +デキサート注射	制吐剤
4		2時間	生理食塩液500mL +シスプラチン注	抗がん剤
5		1時間	マンニトール	利尿剤 (シスプラチンの腎機能障害予防目的)
6		4時間	生理食塩液1000mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)

<Day9,10>

	外観	投与時間	薬剤名称	目的
1		10分	生理食塩液50mL +デキサート注射	制吐剤
2		2時間	ソルデム3A号500mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)
3		2時間	ソルデム3A号500mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)
4		2時間	ソルデム3A号500mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)
5		2時間	ソルデム3A号500mL	ハイドレーション (シスプラチンの腎機能障害予防目的)

これだけ輸液が多いのはシスプラチンの腎障害を防ぐ目的で、尿の中にシスプラチンを排泄するために、尿をたくさん出してもらう必要があるから

指導資料

ティーエスワン®+シスプラチン
併用療法を受けられる方へ

治療のてびき

もくじ

はじめに

ティーエスワン + シスプラチン併用療法について

- 治療方法について 2
- 治療をはじめる前に 3
- 治療スケジュール(参考例) 4

治療薬について

- ティーエスワン 6
- シスプラチン 12

おもな副作用と対処法

ティーエスワン + シスプラチン併用療法による

- おもな副作用と発現時期 15
- 骨髄抑制 16
- 下痢 18
- 口内炎 19
- 吐き気・嘔吐 20
- 食欲不振 20
- 皮疹(発疹) 21
- 色素沈着 21
- 間質性肺炎 22
- 流涙 23

Q&A (質問と回答) 24

治療日記 28

わたしの情報 56

監修

北里大学医学部 消化器内科学 主任教授
小泉 和 三 郎 先生

TS-1+シスプラチン療法を受けられる患者さまへ

治療スケジュール

薬品名	日にち	1	8	21	28(35)
シスプラチン注			●		
TS-1(内服)		1日2回 21日間連日服用		7~14日間休薬	

4~5週間を1コースとする。

点滴予定

前日

注射		5mL ヘパフラッシュシリンジ (ルート確保用)
----	---	--------------------------

1日目

点滴		4時間	生理食塩液 1000mL (ルート確保)
点滴		30分	生理食塩液 100mL プロイメンド (吐き気止め)
点滴		30分	アロキシバッグ 50mL デキサート注 (吐き気止め)
点滴		2時間	生理食塩液 500mL シスプラチン注
点滴		1時間	マンニトールS注 300mL (利尿剤)
点滴		4時間	生理食塩液 1000mL
注射			5mL ヘパフラッシュシリンジ

《病棟入院抗がん剤指導のおおまかな流れ》

■入院日(多くは投与前日入院)

- ・持参薬鑑別(病棟薬剤師)
- ・医師によるIC(外来で実施済みのことも)、診察・処方
- ・調剤、薬歴確認
- ・服薬指導(病棟薬剤師)

■投与日

- ・医師による患者状態の確認→抗がん剤確定指示
- ・薬局ミキシング(抗がん剤のみ)、再度薬歴確認
- ・病棟で投与

■以降

- ・病棟薬剤師による継続フォロー

※同レジメンで2回目以降入院であれば、医師の前に患者面談することも

薬局ミキシング室



《シスプラチン療法の検査値などのチェック項目》

- 腎機能による減量(経験則)

CCr⇒クレアチニンクリアランス(腎機能推測値)

CCr: 60mL/分未満...25%程度の減量

CCr: 30mL/分未満...中止

《シスプラチン療法主な副作用対策》

◇排便コントロール

☞ イメンドやアロキシなどが原因で便秘になりやすい。

便秘になる→下剤の使用→下痢になるケースが多い。脱水による腎への負担も注意。

2コース目以降であれば、予防的な下剤の使用や、必要時整腸剤の提案などで調整

- **腎障害**...尿細管障害による。シスプラチンを尿の中へ排泄を促進する為に、ハイドレーションを行う。
「おしっこの中に、必要のないシスプラチンを捨てるために沢山水分をとりましょう」
- **悪心嘔吐**...頻度、重症化いずれも高い(制吐剤の改良で大幅に改善傾向にある)。支持療法。
- **吃逆**...男性に多い傾向。シスプラチン投与後2、3日目ごろに多い。
支持療法☞メトクロプラミド錠、リオレサール錠、シテイ
- **難聴**...総投与量 $300\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると生じやすくなる。アミノグリコシド系と併用により増悪の可能性。
「電子体温計のピピッという音が聞こえにくくなっていませんか？」

《注射抗がん剤の催吐リスク分類》

表2 注射抗がん剤の催吐性リスク分類

分類	
高度(催吐性)リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">S-1+シスプラチン</div>	・AC療 ・EC療 ・シクロ ・シスプ ・ダカル
中等度(催吐性)リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">SOX</div>	・アクチノマイシンD ・アザシチジン ・アムルピシン※ ²⁾ ・イダルビシン ・イホスファミド ・イリノテ ・インタ (IU/m ²) ・エノシ ・エピルピシン ・オキサリプラチン ・カルボプラチン ・クロファラビン ・三酸化ヒ素 ・タモキシフェン(m ²)

イメンド
5HT3受容体拮抗薬
デキサメタゾン
(ジプレキサ)

5HT3受容体拮抗薬
デキサメタゾン

当院ではオキサリプラチン併用療法でも、初期よりアプレピタント(イメンド)使用するケースをよく見受けられます。

軽度(催吐性)リスク low emetic risk (催吐頻度 10~30%)	<ul style="list-style-type: none"> ・インターフェロン-α(5~10 million IU/m²) ・エトポシド ・エリブリン ・カバジタキセル ・ゲムシタビン ・シタラビン(100~200 mg/m²) ・トラスツズマブ エムタンシン ・ドキシソルビシン リボソーム ・ドセタキセル ・ニムスチン※²⁾ ・ノギテカン ・バクリタキセル ・バクリタキセル アルブミン懸濁型 ・フルオロウラシル ・ブレンツキシマブ ・ペトレキセド ・ペントスタチン ・マイトマイシンC ・ミトキサントロン ・メトレキサート(50~250 mg/m²) ・ラニムスチン※⁸⁾
最小度(催吐性)リスク minimal emetic risk (催吐頻度 <10%) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">大部分の分子標的薬</div>	<ul style="list-style-type: none"> ・L-アスパラギナーゼ ・アレムツズマブ ・イビリムマブ ・インターフェロン-α(≤5 million IU/m²) ・オフアツムマブ ・クラドリビン ・ゲムツズマブオゾガマイシン* ・シタラビン(<100 mg/m²) ・セツキシマブ ・テムシロリムス ・トラスツズマブ ・ニボルマブ ・バニツムマブ ・ビノレルビン ・ビンクリスチン ・ビンデシン※⁹⁾ ・ビンプラスチン ・フルダラビン ・ブレオマイシン ・ベバシズマブ ・ペグインターフェロン ・ペルツズマブ ・ボルテゾミブ ・メトレキサート(≤50 mg/m²) ・ラムシルマブ ・リツキシマブ

2)SOX療法

適応：結腸癌における術後補助化学療法（アバスチンを併用しない）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（アバスチンを併用することもある）

投与コース数：術後補助療法では8コース実施



《「SOX療法」のオキサリプラチン投与レジメン》

<Day1>

点滴の順番

		生理食塩液 50mL	血管の確認をします。
		アロキシバック デキサート注	吐き気止め アレルギー予防
		5%ブドウ糖液 50mL	ルートを洗浄します。
	120分	5%ブドウ糖液 250mL オキサリプラチン注	
		5%ブドウ糖液 50mL	ルートを洗浄します。

投与時間が比較的に短いため外来化学療法が可能

指導資料

頁・大開

SOX療法 CapeOX(XELOX)療法 を受けられる方へ

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター病院
腫瘍診療科 診療科長
山田 康秀 先生

日本化薬株式会社

副作用チェックシート

抗がん剤による治療中に、副作用や気になる症状がみられたら、副作用チェックシートにすべて記録するようにしましょう。診察を受ける際に、医師や医療スタッフに記録したシートを見せるようにしてください。つらい副作用などによるイライラや不安を乗り越え、長い治療を続けていくためにも、医師や医療スタッフによく相談し、アドバイスを受けることが大切です。

●気になる症状があるときは、日付と症状をメモして医師や医療スタッフに相談しましょう。

SOX療法 CapeOX(XELOX)療法		1 サイクル 1 週目											
月 / 日		10/1	10/2	10/3	10/4	10/5	10/6	10/7	10/8	10/9	10/10	10/11	10/12
血圧	測定回数(日/時/分)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体温(℃)		36.3	36.4	36.5	36.3	36.5	36.5						
血球	球大	126	128	125	122	120	122						
	球小	92	94	63	70	64	71						
食事量		△	○	○	○	○	○						
のどの痛み		あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
息苦しい		あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
社会生活		あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
消化器 症状	排便回数	1 回	1 回	3 回	1 回	2 回	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回	1 回
	便秘・下痢	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	下痢	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	口内炎	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
頭痛		あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	
皮膚		あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	

SOX療法を受けられる患者さまへ



治療スケジュール

	1	2~14	15~21
エルプラット注	●		
エスワン (内服)	1日2回 14日間連日服用 (夕食後から開始)		7日間休薬

3週を1サイクルとして繰り返します。

点滴の順番

		生理食塩液 50mL	血管の確認をします。
		アロキシバック デキサート注	吐き気止め アレルギー予防
		5%ブドウ糖液 50mL	ルートを洗浄します。
	120分	5%ブドウ糖液 250mL オキサリプラチン注	
		5%ブドウ糖液 50mL	ルートを洗浄します。

点滴部位の痛みや腫れ、点滴が落ちにくいなどがあれば、すぐにナースコールして下さい。
点滴の時間は、おおよその時間です。
多少前後する事があります。



《SOX療法のおおまかな流れ》

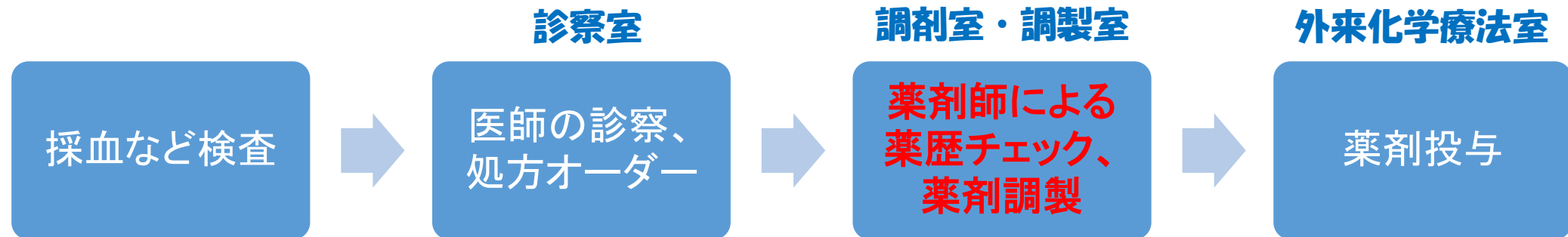
■初回導入時

- ・入院病棟での服薬指導または外来初回導入時は外来化学療法診察室で服薬指導

■2コース目以降

- ・通常外来化学療法での継続

外来化学療法の流れ



2コース目以降は
患者面談できていない

《SOX療法の検査値チェック項目》

- オキサリプラチン注(2コース目以降の開始基準)

好中球数: 1500/ μ L

血小板数: 75000/ μ L

ちなみに腎機能は？

CCr > 20mL/minであれば100%量投与。

《オキサリプラチンで特に指導する副作用（末梢神経障害）》

手足の指先が
ぴりぴりする

手足の先が刺す
ような感じ

手足が動かしにくい
（足がしびれて立て
ない感じ）



手先の感覚が鈍い

字が書きにくい
ボタンがかけにくい
物を落とす

土の上を踏んだ感
じ。歩きにくい



※オキサリプラチンは数コース後から出現。休薬により回復の可能性

《末梢神経障害への対処法》

1) 減量 (慢性末梢神経障害に対して)

エルプラットの**減量**や**一時中断**を行うことにより、しびれが和らぐ事があります。

患者指導: 「1週間前と比べてしびれ感はひどくならないですか？」

➡ **診察時に医師に申し出ていただくことを指導**

2) 冷感刺激を5日間避ける (急性末梢神経障害に対して)


患者指導: 「冷たい飲食物は5日間は控えてくださいね」

3) : 以下の薬物療法を検討

➤ **弱い推奨(最もエビデンスがある)...サインバルタ**

➤ 有効性は明らかではないが投与を否定しない

...リリカ、NSAIDs、オピオイド、牛車腎気丸



有効な方法
はない

外来化学療法室



注射抗がん剤の初回指導場所 (外来化学療法室の診察室)



注射抗がん剤の初回指導場所 (外来化学療法室の診察室)



《まとめ：TS-1療法に関する現状》

- S-1+シスプラチン療法（入院化学療法）に関しては、入院時に副作用や検査値の確認はできる。
- SOX療法（外来化学療法）は外来化学療法時に検査値、投与量の確認はできるが、その他副作用やアドヒアランスなどはカルテ上の限られた情報しかない。
- S-1単独療法（抗がん剤内服単剤）では、初回処方時のみ服薬指導、検査値・投与量確認している。2回目以降は原則院外処方となるため、病院薬剤師は関与できていない。今後は継続指導も考えているが、現状は難しい...



保険薬局の先生方のご確認が非常に重要となります！！

《今後の検討課題》

お薬手帳用シール(レジメンなどの情報)

1) 運用

当センターで、**外来診療**で、**注射抗がん剤**を投与された患者へ、おくすり手帳シールをお渡しすることを、検討中です。

2) お薬手帳用シールに記載されている情報(今後変更される可能性あり)

- ・氏名、患者ID
- ・身長、体重、体表面積
- ・レジメン名
- ・レジメンに使用されている抗がん剤名

今後もより良い連携をとることの出来るよう努めていきたいと思っております。