

2019.10.31

大腸抗がん剤レジメンでの副作用予防対策 (特にアービタックスによる皮膚障害対策について)



大阪国際がんセンター
薬薬連携推進室長
角川 幸男

さっそくですが、
過去の講義資料は当センターのホームページに
載せています（各レジメンの服薬指導方法）

当センターホームページ
⇒「大阪国際がんセンターについて」
⇒「各診療科・部門のご案内」
⇒「薬局」
⇒「保険薬局へのお知らせ」

○病診薬連携について(講義資料)

過去に病診薬連携で講演を行ったスライドを掲載しています。当センター薬剤師の服薬指導の要領や注意すべきポイント、その他有用な情報が記載されています(随時更新)。

抗がん剤の患者面談にご活用ください。

<講演スライド>

- ・2017年8月(乳がん:FEC療法、ドセタキセル療法、胃がん:TS-1+シスプラチン療法、肺がん:シスプラチン+アリムタ療法(short hydration法)、膵がん:ゲムシタビン+アブラキサン療法)
- ・2018年2月(乳がん:FEC療法、イブランス療法、在宅医療への薬剤師介入)
- ・2019年1月(胃がん:TS-1+シスプラチン療法、大腸がん:アバスチン+XELOX療法、抗がん剤全般の副作用対策)
- ・2019年3月(悪性リンパ腫:R-CHOP療法、トレアキシン療法)

<補足資料>

- ・腎機能障害時の院外処方薬一覧表(2019年7月更新)



それぞれクリックすると
講義スライドが開く

【大腸がんの治療方針の決定】

「根治切除できるか、できないか」それによって治療の目的が変わる

①根治切除可能

⇒手術

⇒術後補助化学療法(全身の微小残存の消滅を目的)

より強力な化学療法

術前化学療法を行い、切除可能
となる場合もあります

②根治切除不能

⇒進行再発治療(症状の緩和、延命目的)

QOLを維持する為、より副作用が少なく(減量も考量)

大腸がんの抗がん剤治療

(①殺細胞型抗がん剤の組み合わせ)

⇒Key Drugを組み合わせる！

オキサリプラチン

(エルプラット®)

フルオロウラシル

(5-FU®, ゼローダ®, TS-1®など)

イリノテカン

(イリノテカン®, カンプト®)

FOLFOX療法 (5-FU+レボホリナート+オキサリプラチン)

XELOX療法 (カペシタビン+オキサリプラチン)

FOLFOXIRI療法 (5-FU+レボホリナート+オキサリプラチン+イリノテカン)

FOLFIRI療法 (5-FU+レボホリナート+イリノテカン)

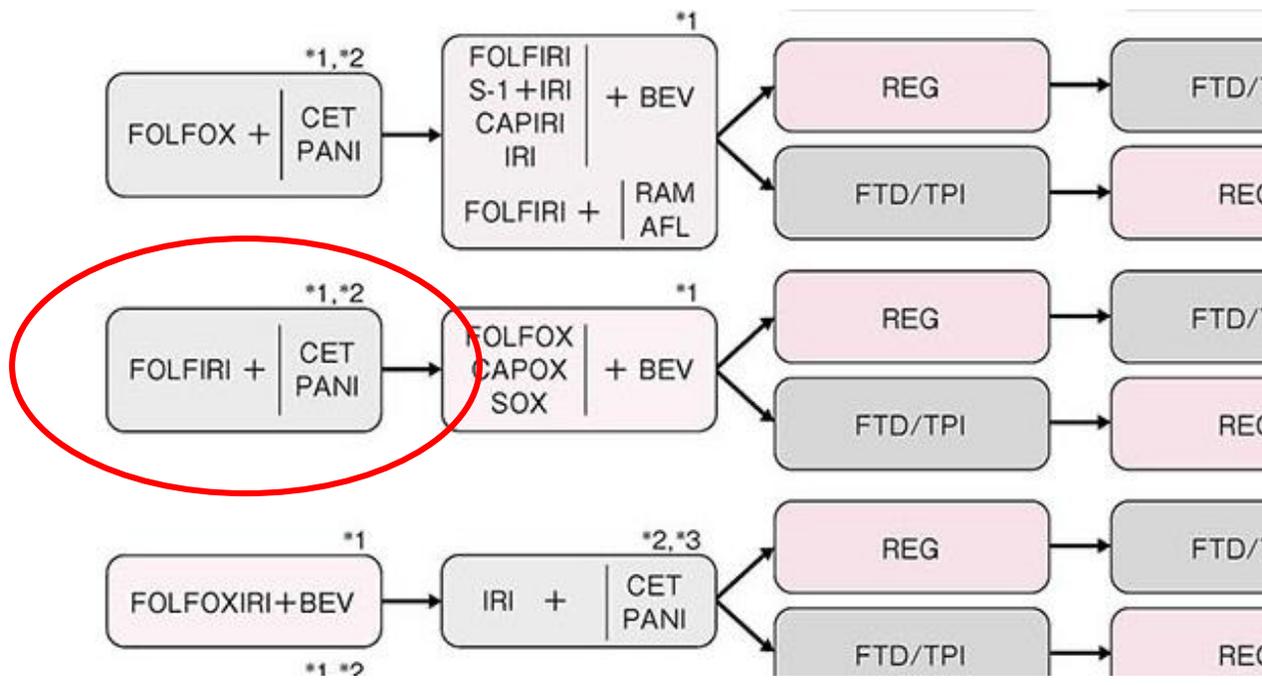
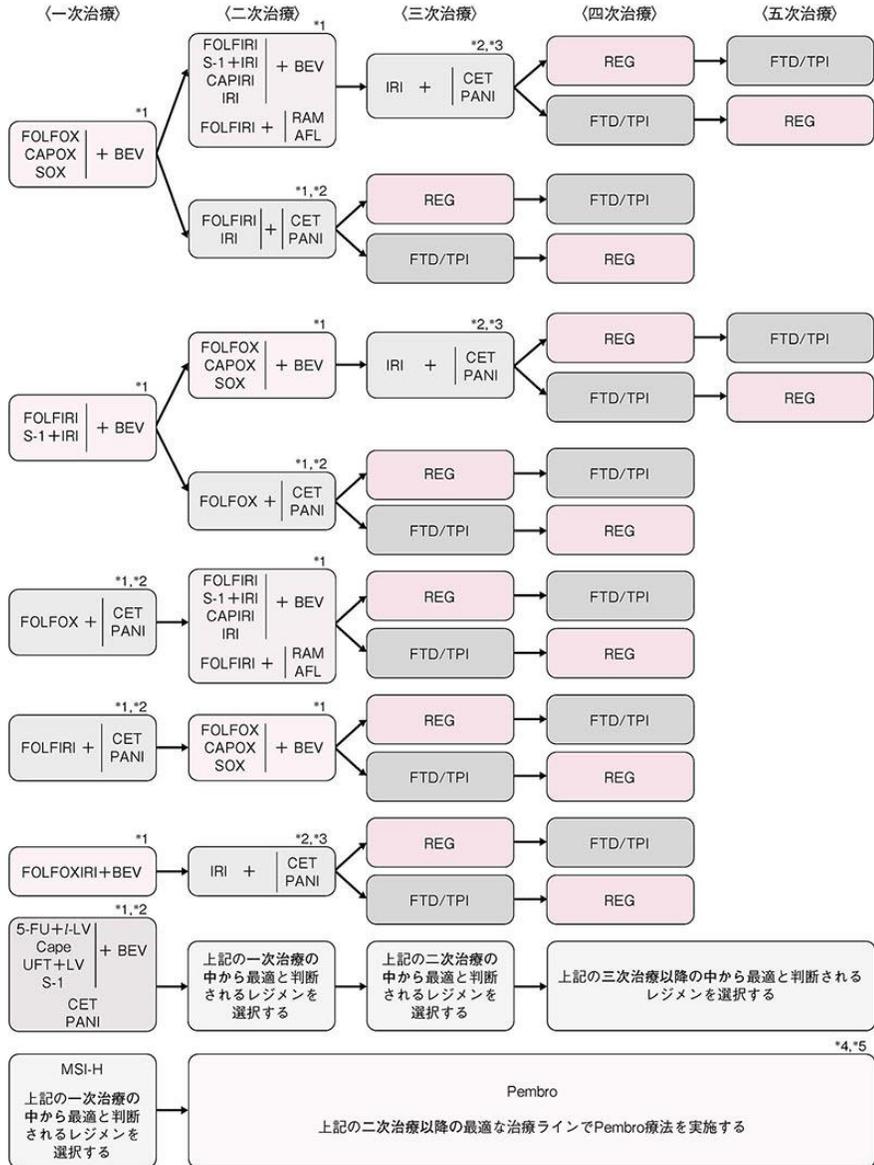
化学療法（殺細胞型抗がん剤）の選択

どの治療から始めても治療効果はほぼ同等（FOLFOXIRI以外）
個々の生活スタイルなども考慮して治療を選択する

	長所	短所
FOLFOX	脱毛が少ない 肝切除率が高い	末梢神経障害が必発 アレルギーが起こることがある
XELOX	中心静脈リザーバーが不要 3週間ごとの治療	FOLFOXと効果は同等であるが 手足症候群の頻度が高い
FOLFIRI	効果と毒性次第で 長期間治療が可能	脱毛・倦怠感が強い 下痢、腸閉塞、黄疸症例では禁忌 消化器毒性が強い
FOLFOXIRI	早期に治療効果が期待できる	副作用が強い

【大腸がんガイドライン2019(日本癌治療学会)】

切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

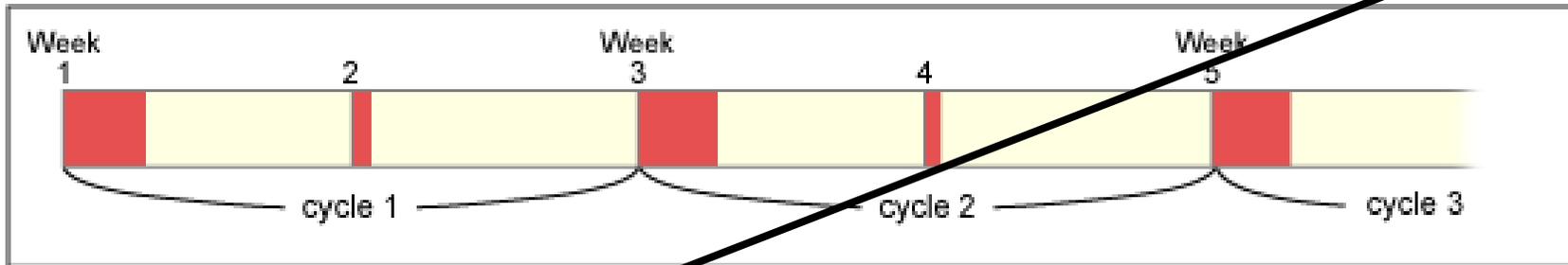


BEV : bevacizumab, RAM : ramucirumab, AFL : aflibercept beta, CET : cetuximab, PANI : panitumumab, REG : regorafenib, FTD/TPI : trifluridine/tipiracil hydrochloride, Pembro : pembrolizumab

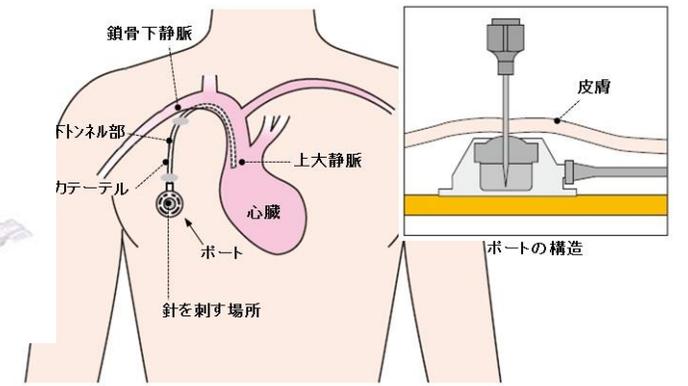
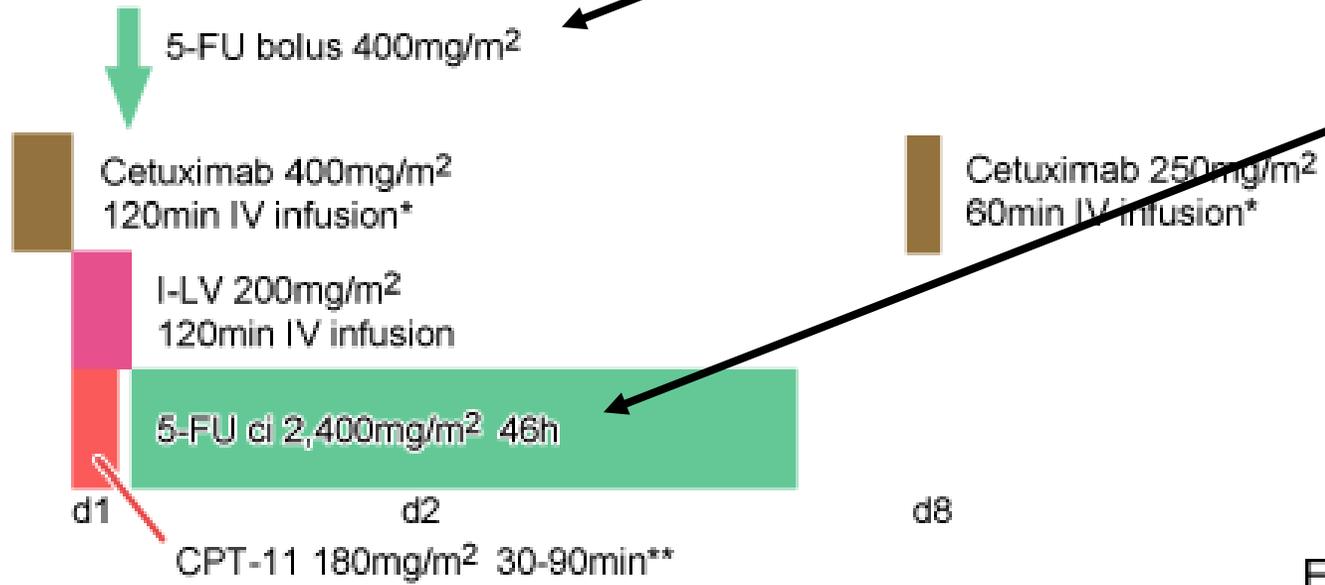
【セツキシマブ+FOLFIRI療法とは？】

セツキシマブ→イリノテカン+レボホリナートの投与を行う。続いて、5-FUの【急速投与】を行い、5-FUの血中濃度を上昇させる。この血中濃度がある一定を超えると5-FUの腫瘍細胞RNA機能阻害の効果が出現する。

FOLFIRI + Cetuximab



その後に【持続投与：下図のインフューザポンプをポートから46時間投与】を実施し腫瘍細胞DNAの合成阻害効果を出現させることで、腫瘍細胞の細胞分裂を抑制し、細胞死へ向かわせる。



Every 2 Weeks

5-FU ピリミジン拮抗薬(フッ化ピリミジン誘導体)

* 5-FUの作用機序

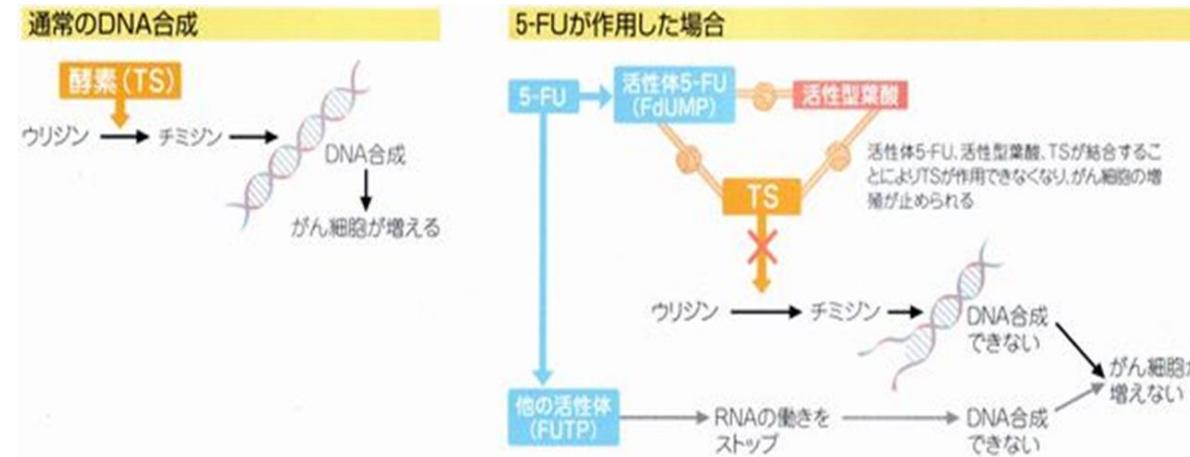
DNA合成に関わる酵素(チミジル酸シンターゼ:TS)を阻害することで抗がん作用を示す。

5-FUの【急速投与】を実施することで、5-FUの血中濃度を上昇させる。
この血中濃度がある一定を超えると5-FUの腫瘍細胞RNA機能阻害の効果が出現する。

また、その後に【持続投与】を実施し腫瘍細胞DNAの合成阻害効果を出現させることで、
腫瘍細胞の細胞分裂を抑制し、細胞死へ向かわせる。

* 5-FUの副作用

色素沈着(発赤、手指の腫脹)、下痢、口内炎



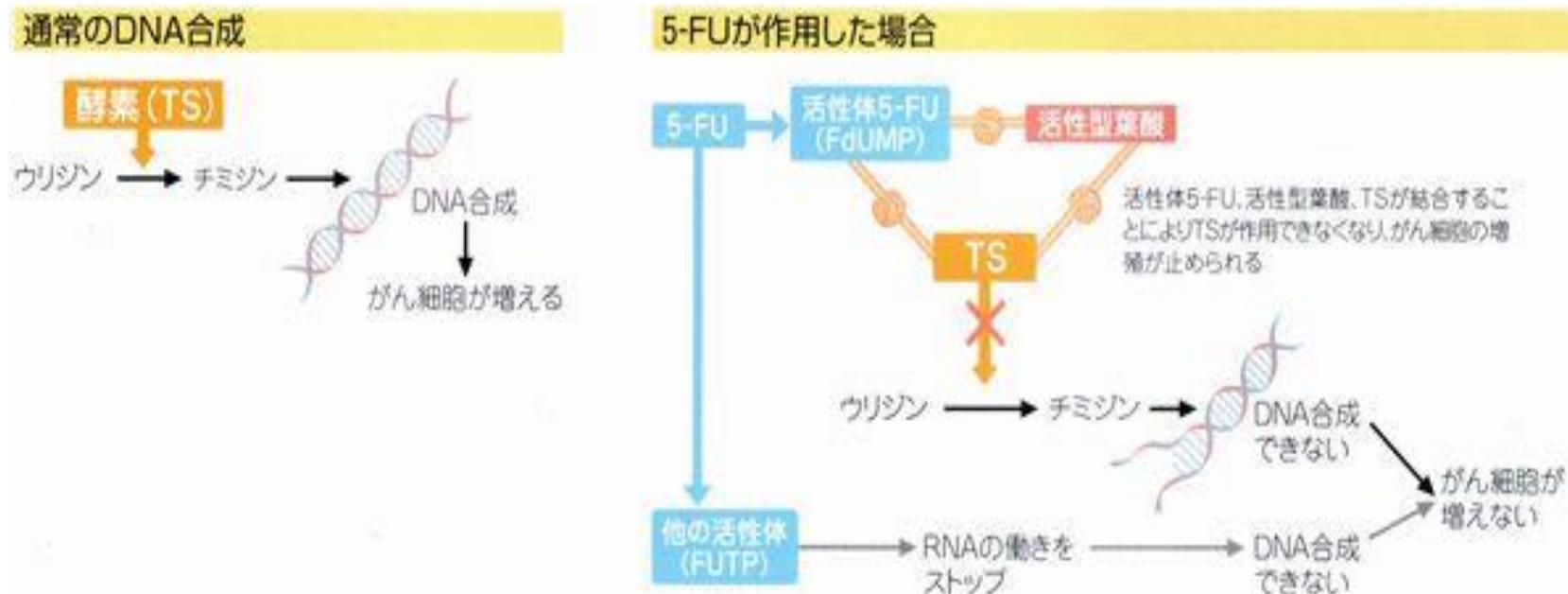
レボホリナート (活性葉酸)

* レボホリナートの使用目的(バイオケミカルモジュレーションの原理)

DNAが合成されるためには、活性化された葉酸が必要。

TSが葉酸を利用することで、DNA合成を進めていく。

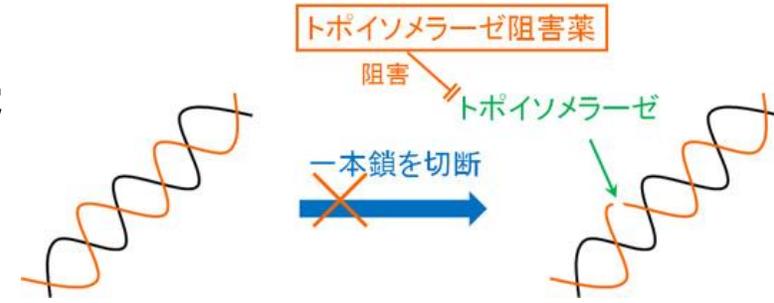
これと同じように【5-FUと酵素が結合している状態】に活性化された葉酸が結合すると、より強固な複合体を形成するようになる。これが、ロイコボリン(レボホリナート)を投与することによって、5-FUの作用が強くなる方法であり、大腸癌などでのFOLFOXやFOLFIRIの原理である。



イリノテカン トポイソメラーゼ I 阻害薬

副作用... 下痢、悪心、骨髄抑制、脱毛

悪心、骨髄抑制、
脱毛は過去の講
義資料を見て



【下痢】

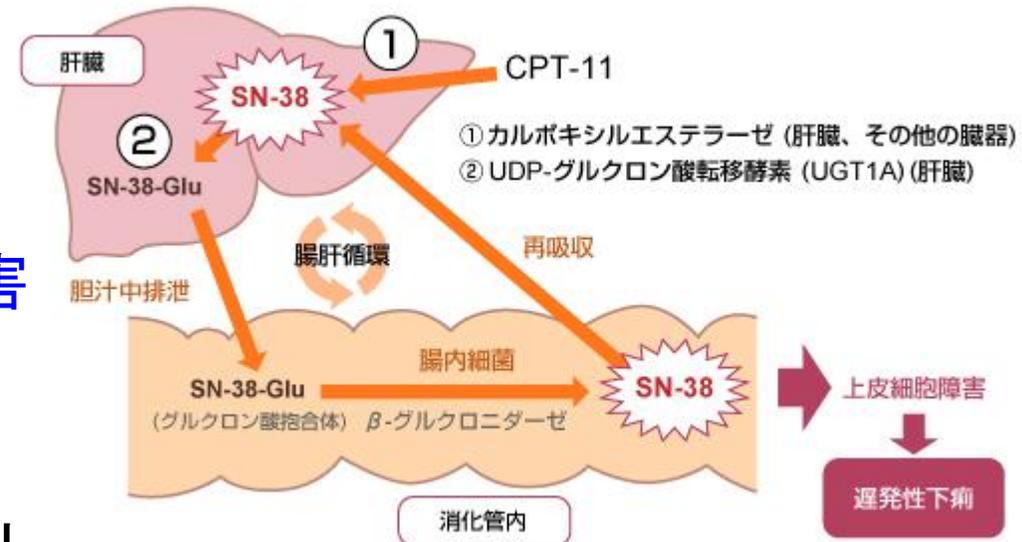
①早発性下痢(投与当日)...コリン作動性下痢

消化管の副交感神経が刺激され、蠕動が亢進。
抗コリン薬(ブチルスコポラミン)を予防投与。

②遅発性下痢(投与数日後。右図参照)...腸管粘膜障害

* 治療

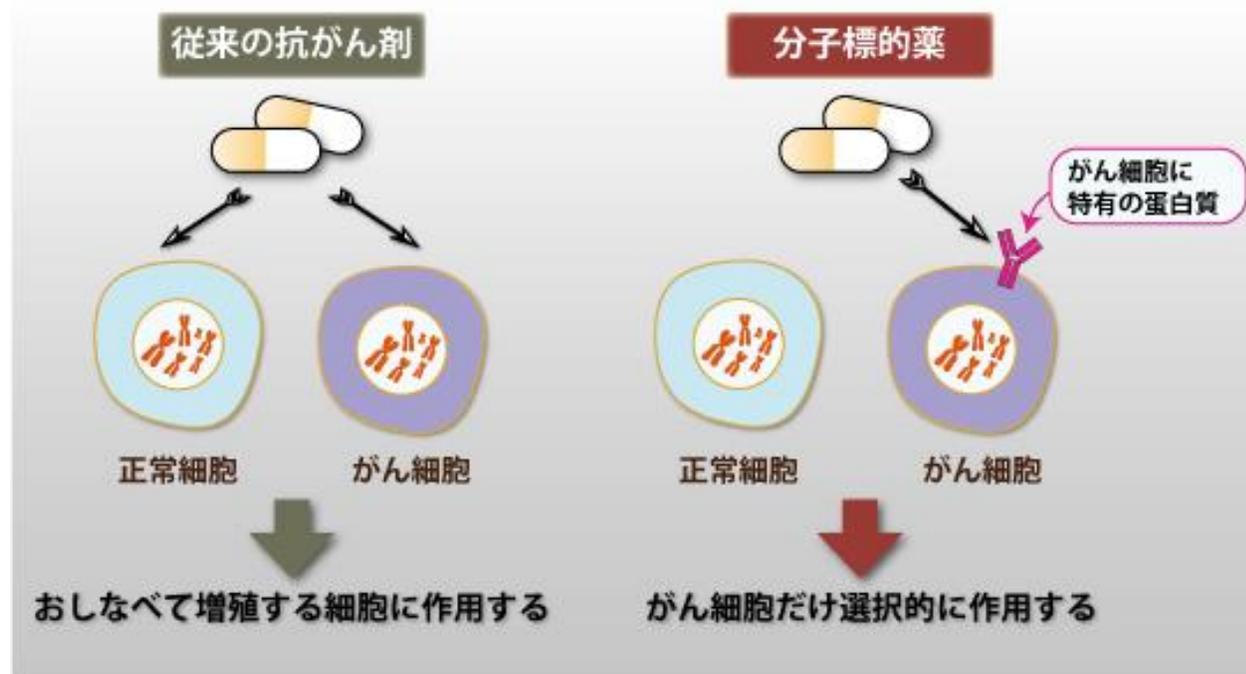
- ・水分摂取を励行。
- ・酸化マグネシウムや半夏瀉心湯で排便コントロール
- ・治療はロペラミド投与、あるいは、
難治性の場合は腸液を抑制するオクトレオチド(サンドスタチン®)



大腸がんの抗がん剤治療(②分子標的薬)

【そもそも分子標的薬とは？】

- ・癌の成長の鍵となる分子を標的とする薬剤
- ・多様な作用メカニズム ⇨ 細胞障害性薬とは異なる特異的な副作用が発現



大腸がんでの分子標的薬の選択

FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、FOLFOXIRIに分子標的薬を組み合わせるのが標準治療。
一次治療で使用できる分子標的薬は3種類。

分類	薬剤名	RAS遺伝子	
		野生型	変異型
血管新生阻害薬	ベバシズマブ (アバステン®)	○	○
抗EGFR抗体薬	セツキシマブ (アービタックス®)	○	
	パニツムマブ (ベクティビックス®)	○	

大腸がんの抗がん剤治療(②分子標的薬)

セツキシマブ(アービタックス®)、パニツムマブ(ベクティビックス®)

<適応>

- ・アービタックス® ... 結腸直腸がん、**頭頸部がん**
- ・ベクティビックス® ... 結腸直腸がん



<副作用>

- ・インフュージョンリアクション(のどイガイガ、膨疹、血圧低下等。初回投与1時間以内に多い)
 - ⇨ **アービタックス®** :5%(重症2%)、**ベクティビックス®** :2%

- ・**低Mg血症(自覚症状はないことが多いが、疲労、痙攣、傾眠、QT延長、頻脈など)**

⇨ **硫酸マグネシウム補正液1mEq/mL1管を点滴(目安として1.0mg/dL未満となった場合)**

- ・**ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥・亀裂** ⇨ 次のページ以降に説明

分子標的薬の皮膚障害

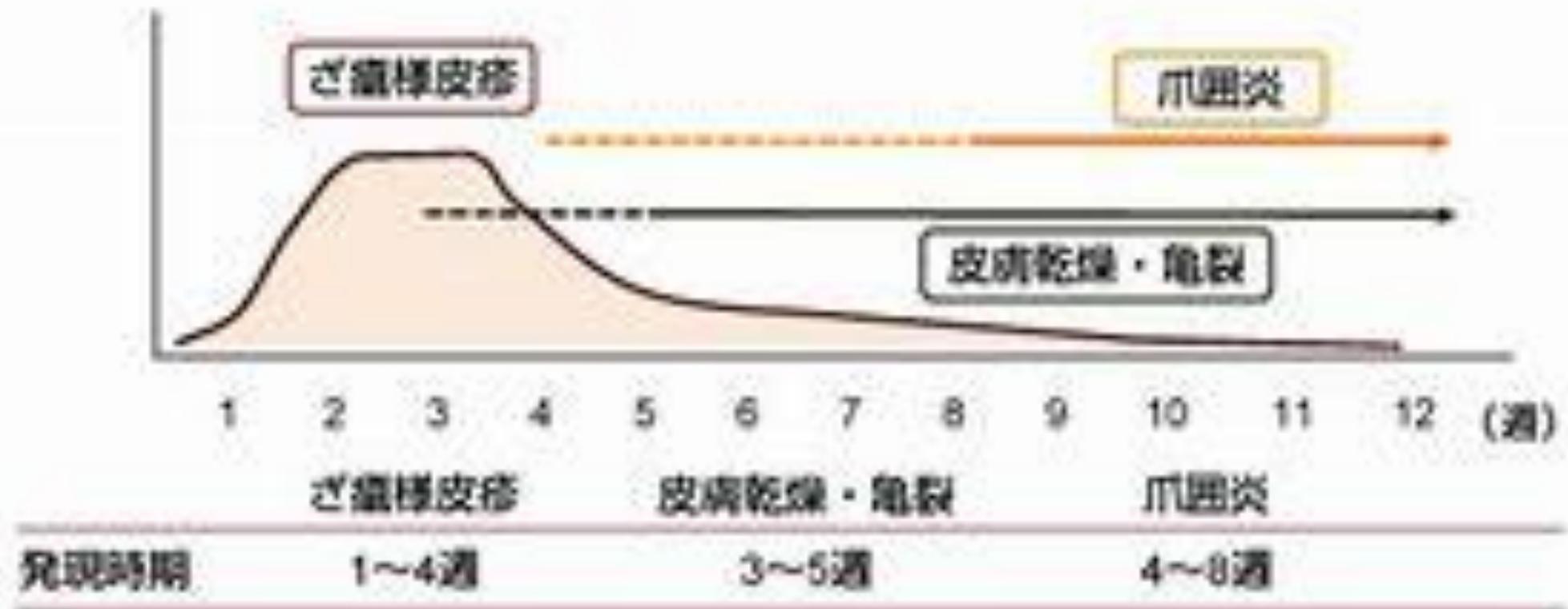
- 分子標的薬の副作用のなかでも皮膚障害は頻度が高い。皮膚障害は、痛みやかゆみだけでなく、患者のボディイメージを変容させ、QOLを大幅に低下させる要因となる。
- 正常な皮膚表面にもEGFRが存在するため、EGFR阻害薬である抗EGFR抗体薬（アービタックス[®]、ベクティビックス[®]）と、EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬（イレッサ[®]、タルセバ[®]、ジオトリフ[®]）の使用で皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、ざ瘡様皮疹などが出現する。

皮膚障害の症状・程度

皮膚障害Grade2とGrade3の判定では、自覚症状でどのくらい日常生活に支障が出るかを重視して判定する。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
ざ瘡様皮疹				顔貌が変化するほどの発赤腫脹と皮疹の多発、熱感
皮膚乾燥				指先や踵など手足に深い亀裂
爪囲炎				衣服のボタンが留められない靴を履けない歩行ができない

EGFR阻害薬投与後の皮膚障害の発現時期



EGFR阻害薬の皮膚障害発現頻度

	薬剤	皮膚障害発現頻度
低分子化合物	ゲフィチニブ(イレッサ®)	発疹(64.8%)、皮膚乾燥(34.4%)、爪囲炎(10%未満)
	エルロチニブ(タルセバ®)	発疹(97.8%)、皮膚乾燥(72.1%)、掻痒感(63.3%)、爪囲炎(8.8%)
	アファチニブ(ジオトリフ®)	発疹(79.7%)、皮膚乾燥(38.3%)、ざ瘡様皮疹(19.5%)、爪囲炎(56.8%)
モノクローナル抗体	セツキシマブ(アービタックス®)	発疹(61.5%)、ざ瘡様皮疹(81.2%)、皮膚乾燥(51.3%)、爪囲炎(16.9%)
	パニツムマブ(ベクティビックス®)	発疹(55%)、ざ瘡様皮疹(52%)、爪囲炎(24%)

EGFR阻害薬による皮膚障害

重症度と抗腫瘍効果（OSの延長）の相関が認められる報告がある。
（皮膚障害が強いほどOSが延長）

➡皮膚障害をコントロールしつつ、治療を継続していくことが重要！

薬剤師の腕の見せ所！

症例

72歳男性。 PS:1。

大腸がん(stageIV、肝転移あり、RAS遺伝子野生型)に対して、入院で【アービタックス+FOLFIRI療法】の初回導入治療が開始され、特に副作用の問題なかったため、翌日退院となりました。

患者は一人暮らしで、付き添いはなく、今後、一人で通院予定です。

あまりこういうシチュエーションはないとは思いますが...

<グループワークの内容>

保険薬局に処方箋を持参され、皮膚障害予防の薬剤が全く処方されていません。副作用の皮膚障害が今後出現する可能性があります。

皮膚障害予防(スキンケアの指導など)はどのようにすればよいのでしょうか？
必要があれば、疑義照会の内容についても検討してください。

患者様との面談時に考慮すべきこと

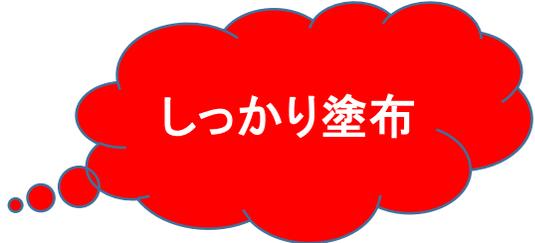
- 皮膚障害の可能性について患者によく説明し、保湿剤(あれば、ミノサイクリン)の目的、外出時の日焼け止めの使用法について指導します。
(一人暮らしの男性であるため、保湿に関心が薄い可能性あり)
- 後日、皮膚障害が出現した場合には、ステロイド外用剤の塗布方法や日常生活面での注意事項を説明します。
保湿剤やミノサイクリンのアドヒアランスも確認します。
- 必要な薬剤について疑義照会を検討してください。

EGFR阻害薬による皮膚障害の予防

①保湿剤 1日2回以上塗布で効果あり！

顔面、首、背中、胸部、腹部、手、足

(市販のハンドクリームやボディローションでも代用可)



しっかり塗布

②ミノサイクリン錠100mg 1~2錠/日 抗炎症作用によるざ瘡様皮疹予防

マグネシウム、鉄剤とは服用間隔を2時間は空ける必要あり

長期服用により下痢・肝障害に注意

③日焼け止め(夏季。パラアミノ安息香酸フリー、SPF>15、UVA・UVB保護)

必要に応じて、以上の予防を考慮します。

EGFR阻害薬による皮膚障害の治療

①保湿剤の検討（1日2回以上で効果あり）

☞ 尿素配合剤やヘパリン類似物質、ワセリン

（亀裂がひどい場合、尿素配合剤はしみる可能性あり）

②清潔を保つ

☞ 患者によっては皮膚症状に対してしっかりと洗浄せずに外用剤を塗布する場合がありますので、入浴時は怖がらずにしっかりと汚れを落とすように指導する

③ 掻痒感が強い場合 ☞ 抗ヒスタミン薬内服（エピナスチン1錠寝る前など）

EGFR阻害薬による皮膚障害の治療

④ステロイド外用剤の塗布（1日2回 塗布部位により強さを調節）

・体幹、上下肢...強いステロイド外用剤で開始し、徐々に弱くする

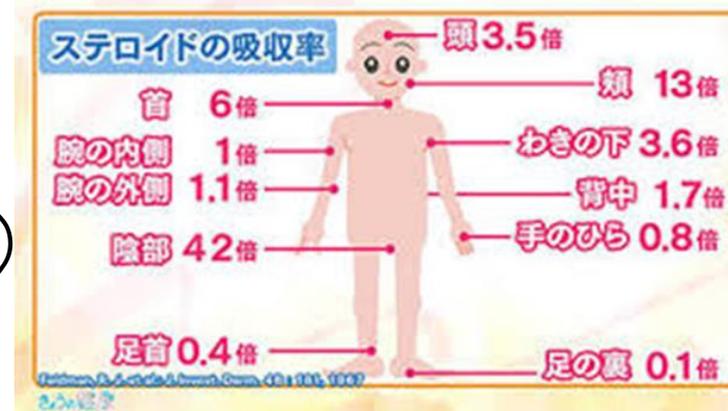
very strong（フルメタ[®]、アンテベート[®]、リンデロンDP[®]、ネリゾナ[®]）

➡strong（メサデルム[®]、リンデロンVG[®]、リドメックス[®]）

➡medium（アルメタ[®]、ロコイド[®]、キンダベート[®]）

・顔面、首...medium（アルメタ[®]、ロコイド[®]、キンダベート[®]）

・頭部...very strong（フルメタ[®]ローションなど）



・軟膏よりクリームの方が使用感が良いが、

クリームには刺激性があるため、皮膚障害の状況に応じて選択

日常生活のアドバイス

対象	指導内容	ポイント
頭皮の掻痒感で困っている患者さん	「刺激の少ない弱酸性・無香料のシャンプーを選びましょう」	刺激の強いシャンプーが掻痒の直接的原因となる
	「爪を立てずに、よく泡立てた泡で洗いましょう」	泡立てることで頭皮の汚れが落ちやすくなり、刺激も少ない
	「ローションは髪をかき分けて湿疹部位に直接塗布しましょう」+実演	塗布しづらい患部への確実な塗布方法の提案
痛みを伴う爪囲炎があり絆創膏を巻いてきた患者さん	「爪が割れないようにヤスリで爪を整えましょう」+実演	爪切りは脆弱化した爪が割れる原因になる
	「よく泡立てた石鹸でやさしく手足を洗い、爪が皮膚を圧迫しないようにテーピングをして、その上から軟膏を塗布しましょう」+実演	保清による二次感染予防とテーピングによる効果的な疼痛除去
庭の手入れが好きな患者さん	「厚手の長袖ゴム手袋をつけて、手に直接土などが付かないようにしましょう」	素手で直接接触することは感染や新たな創傷の原因となる
	「直射日光を浴びないよう、肌の露出が少ない服装で行いましょう」	紫外線など外的刺激から保護する