

特集：分子標的治療の進歩と現状

肺癌における分子標的治療薬 薬剤師の立場から

Molecular Targeted Therapy for Lung Cancer
from a Pharmaceutical Point of View

佐々木 奈 穂

Naho SASAKI

要 旨

肺癌において現在日本で承認されている分子標的治療薬は、非小細胞肺癌に対して使用されているゲフィチニブ、エルロチニブ、ペバシズマブである。これらは対象患者を選択して使用することで、殺細胞性抗がん剤に比べ良好な奏効率でありながら副作用は軽度であると認識されている。しかし、急性肺障害や肺出血など重篤な副作用が出現する恐れがある上、薬剤ごとに起こる副作用も異なり、マネジメントが煩雑である。また、ペバシズマブは外来で行うケースが増えているほか、ゲフィチニブ、エルロチニブは導入以後在宅治療となる。よって、治療の成否には医療スタッフによるモニタリングに加え、患者の副作用に関する理解・服薬やセルフケアの継続がより深く関わってくるといえる。

はじめに

分子標的治療は、肺癌領域において肺癌の約80%を占める非小細胞肺癌に対して行われている。従来の抗がん剤が細胞障害を狙うのに対し、分子標的治療薬はその多くが細胞の増殖に関わる分子を阻害することでがん細胞の増殖を抑制するという特徴がある。現在日本において肺癌に対して承認されている分子標的治療薬は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor :EGFR-TKI) であるゲフィチニブ (イレッサ®) とエルロチニブ (タルセバ®)、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor:VEGF) に対するモノクローナル抗体であるペバシズマブ (アバスチン®) がある。

これらについて、使用方法・副作用モニタリング・患者指導を中心に紹介する。

I EGFRチロシンキナーゼ阻害薬
(ゲフィチニブ・エルロチニブ) 1) 2)

1 効能・効果

1) ゲフィチニブ 手術不能又は再発非小細胞肺癌

2) エルロチニブ 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

2 用法・用量

1) ゲフィチニブ 1日1回 1回1錠 (250mg) 用法指定なし

ゲフィチニブの溶解性はpHに依存し、胃内がpH5以下の場合には安定に溶解し吸収されるが、6～7時間にわたりpH5以上となった場合AUCが50%減少したとの報告がある。そのため、著しい低胃酸状態を持続する場合は吸収が低下することで血中濃度が低下し、作用減弱につながる可能性がある。特に日本人高齢者は無酸症が多いため食後の服用が推奨される。

2) エルロチニブ 1日1回 1回1錠 (150mg 適宜減量) 食事の1時間前または2時間以上あけて服用

食事内容によって吸収に差が出るため空腹時投与での用量設定がされている。高脂肪、高カロリーの食事後の服用ではCmaxが約1.5倍、AUCが約2倍に増加したとの報告がある。また、服用前後はお茶・水以外の飲料も控えなければならないため、患者とライフスタイルを想定しながら服用時間を決定することが必要である。

またエルロチニブは高グレードの有害事象が発

現した際、回復するまで休薬すれば、その後は100mg・50mgに減量し継続することができる(表1)。臨床試験においては減量例でも長期的に病勢進行が抑制された例もあったことから、副作用発現時の適切な休薬・減量が治療の継続に重要であるといえる。ゲフィチニブとエルロチニブは化学構造式が類似

しているが、ゲフィチニブの推奨投与量は最大耐用量の約3分の1であるのに対しエルロチニブは推奨投与量が最大耐用量となっている。この影響もありエルロチニブのほうがゲフィチニブに比べ皮膚障害・下痢の発現頻度・重症度が高い傾向がある。

表1 エルロチニブ国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定

副作用のグレード*	副作用の種類	用量変更
-	2週間を超える休薬を要する副作用	投与中止
	間質性肺障害	投与中止
1	上記以外の副作用	同一用量で投与を継続
2	上記以外の副作用	グレード1以下に回復するまで休薬 休薬後は同一用量で投与を再開
3	発疹	グレード2以下に回復するまで休薬 休薬後は1用量減量し投与を再開
	下痢	グレード1以下に回復するまで休薬 休薬後は1用量減量し投与を再開
	上記以外の副作用	グレード1以下に回復するまで休薬 休薬後は同一用量で投与を再開
4	種類は問わない	投与中止

(一部抜粋)

*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Ver2.0

3 相互作用

ゲフィチニブ・エルロチニブの相互作用を表2に示す。

1) ゲフィチニブ

ゲフィチニブの代謝には主に肝臓中のCYP3A4が関与している。CYP3A4誘導剤を併用するとゲフィチニブの代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。実際、CYP3A4誘導剤のリファンピシンの併用でゲフィチニブのAUCが17%減少したとの報告がある。一方CYP3A4阻害薬であるイトラコナゾールとの併用ではゲフィチニブのAUCが80%増加したとの報告もある。CYP3A4阻害薬との併用では血中濃度が増加し副作用発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。

グレープフルーツジュースもCYP3A4を阻害するため飲用を避ける必要がある。グレープフルーツ類と呼ばれるものには文旦・スウィーティなども含まれるため、それらも控えた方がよい。昨今、様々な柑橘類が売られていることから、患者指導の際には「みかん・オレンジ・レモンは問題ないがその他の柑橘類は避けた方が無難である」と説明している。

ゲフィチニブの溶解性がpHに依存することから、プロトンポンプ阻害薬・H2受容体拮抗薬は胃内pH

を上昇させるとして併用注意薬となっている。ただし、これらの薬剤を併用した場合の効果減弱が明確に示されているわけではない。薬剤中止による弊害も考慮し、薬剤や服用時間の変更を行うなどより低リスクで併用する方法を考えることも重要である。

また発現機序は不明であるがワルファリンカリウムを継続的に投与されていた患者においてINRの上昇・出血があらわれたとの報告(頻度不明)もある。定期的なPT-INRのモニターが必要である。

2) エルロチニブ

エルロチニブの代謝には主としてCYP3A4およびCYP1A2が関与する。実際、CYP3A4誘導薬のリファンピシンの併用においてエルロチニブのAUCが69%低下、CYP3A4およびCYP1A2を阻害する塩酸ジプロフロキサシンの併用ではAUCが39%・Cmaxが17%上昇したとの報告がある。また喫煙(タバコ)によるCYP1A2の誘導によりAUCが64%低下した報告もあるため患者には禁煙の必要性を理解してもらうことが重要である。

またin vitro試験においてはUGT1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合をうける薬物塩酸イリノテカン(トポテシン®)等との相互作用の可能性もある。さらにゲ

表2 ゲフィチニブ・エルロチニブの相互作用

薬品名	ゲフィチニブ	エルロチニブ
CYP3A4阻害薬 イトラコナゾール グレープフルーツジュース	血中濃度上昇	血中濃度上昇
CYP3A4誘導薬 フェニトイン カルバマゼピン	血中濃度低下	血中濃度低下
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール等 H2受容体拮抗薬 塩酸ラニチジン等	血中濃度低下	血中濃度低下
ワルファリン	INR増加	INR増加
タバコ(喫煙)		血中濃度低下

フィチニブ同様プロトンポンプ阻害薬・H2受容体拮抗薬・ワルファリンカリウムとも相互作用があるため注意が必要である。

4 副作用

1) 皮膚障害

皮膚障害はゲフィチニブ28.5%（イレッサ[®]250プロスペクティブ調査）、エルロチニブで96.7%（国内第Ⅱ相臨床試験）と最も高頻度で生じる副作用である。皮膚障害の発症にはEGFRを介する情報伝達の阻害作用が関与していると考えられており、一般の薬疹で指摘されるアレルギー性や中毒性の皮膚障害とは異なるものであるといわれている。また皮疹の重症度と生存期間の間には相関関係があるとの報告³⁾もある。

主な皮膚障害として、ざ瘡様皮疹・脂漏性皮膚炎・乾皮症・爪囲炎などが観察される。ざ瘡様皮疹・脂漏性皮膚炎には副腎皮質ステロイドの外用が有効であり、抗炎症・抗菌作用を期待しミノサイクリン塩酸塩の内服が使用されることもある。脂漏性皮膚炎にはビタミン剤（内服）の併用も効果が期待できる。乾皮症にはヘパリン類似物質や尿素配合剤などの保湿剤を使用する。そう痒が強い場合は抗ヒスタミン剤を併用することもある。爪囲炎は強い疼痛により日常生活に支障をきたすことが多い。悪化を防ぐ目的で皮膚科において爪甲切除やテーピング法がされることもある。

ゲフィチニブは2週間の入院では皮膚症状が出現せず、また出現してもごく軽度で退院となることが多い。一方エルロチニブでは服用開始後数日で強い皮膚症状が出現することもあり、服用初期では前胸部・顔面にざ瘡様皮疹の発現を多く経験する。その後体幹・四肢の皮膚乾燥→爪囲炎発現と経過する傾向がある。

皮膚障害の発現や重症化をおさえるためには、患者自身による毎日のスキンケアが重要である。エルロチニブを服用する患者さんには図1に示す「タルセバ[®]」を服用されている患者さんへ～お薬による皮膚症状について～を用いて、毎日のシャワーと石鹸を使った洗浄、保湿剤の使用、日光による刺激を軽減させるための日焼け止め（SPF15以上が望ましい）の使用を勧めている。また、皮膚状況に影響するため暴飲暴食は避けるとともに、そう痒症の場合は酒・コーヒー・香辛料など刺激の強い食品も控えるべきである。また皮膚障害の程度に応じて外用薬を使い分けることも多い。その際はどの薬をどこにどのように使用するのか十分に説明を行う。

ステロイドは副作用が強いことで知られており、中には使用を敬遠する患者もいる。そのような場合には外用で小範囲に塗布する場合は長期連用でも副腎機能低下や肥満、骨粗しょう症などの全身作用はほとんど生じないことを説明する。局所作用（皮膚萎縮・酒さ様皮膚炎・毛細血管拡張）は起こりうるが、ステロイド剤の休止・変更で改善される場合が多い。自己中断により皮膚症状が悪化することがあるため、医師からの指示があるまでは中止しないよう指導する。

2) 下痢

ゲフィチニブによる下痢は11.1%、エルロチニブでは71.5%と多くの患者に発現する可能性がある。経験する症例はほとんどが軽微なものだが、重篤な下痢や脱水も報告されている。発現時期はゲフィチニブでは内服開始から1ヶ月以内、エルロチニブでは発現までの中央値が約7日と早期での発現が多い。下痢となった場合、脱水を防ぐためロペラミド等の下痢止め・補液の投与が必要である。

下痢出現時には通常排便回数に比べて1日あたり4

どのように治療するのでしょうか

【皮膚症状の治療法】

タルセバによる皮膚症状は、その多くが軽症なので適切な処置を行うことにより2～3週間以内に軽快することが多いです。しかし症状に合わせた処置を行わない場合、重症化することもありますので、必ず主治医や看護師・薬剤師に相談し適切な処置を受けてください。

発疹・乾燥肌・かゆみ

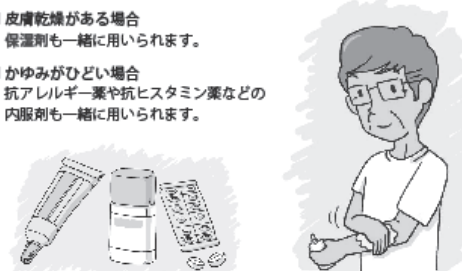
通常は炎症を抑えるためにステロイド剤の塗り薬(外用剤)が用いられます。症状の程度に応じて「強い」「中程度」「弱い」のステロイド剤が使い分けられます。決められた量を決められた回数きちんと塗ることを心がけてください。症状の回復とともにステロイド剤の量と強さを弱めていきます。また、炎症を抑える働きのある抗生剤の飲み薬が用いられることもあります。

- 皮膚乾燥がある場合
保湿剤も一緒に用いられます。
- かゆみがひどい場合
抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬などの内服剤も一緒に用いられます。

爪の異常

症状が悪化すると激しい痛みを伴いますので、異常に気付いたら早めに主治医や看護師・薬剤師に相談して適切な治療を受けるようにしてください。

- 患部がジクジクしている場合
洗浄や消毒、ガーゼ保護を行います。
- 赤みや腫れがある場合
ステロイド剤の塗り薬(外用剤)や抗生剤の飲み薬などが用いられます。
- 赤みや腫れがひどい場合
痛みを和らげるためにテーピングをしたり、外科的な処置(一部の爪を切る処置や人工の爪をつける処置など)を行います。



ステロイド外用剤は、決められたとおり正しく使ってください。治ってきたからといって自己判断で止めたりすると、再び症状が悪化してしまうことがあります。

図1 タルセバ®を服用されている患者さんへ～お薬による皮膚症状について～

回以上の増加または水様便があった場合は処方された止痢剤を使い、改善しない場合または止痢剤を処方されていない場合は病院へ連絡をするよう指導している。脱水を防ぐため、下痢時は積極的に水分・電解質を摂取して重篤化を防ぐことを説明しておく。水分摂取で下痢が悪化すると考えている患者も少なくないことから、退院前に水分摂取の必要性について十分な理解を得ることが重要である。

3) 急性肺障害・間質性肺炎

ゲフィチニブ発売初期、厚生労働省より緊急安全性情報として急性肺障害・間質性肺炎についての危険性が発表され、新聞などで大きく報じられた。急性肺障害の発症は死に至るケースが多く、生存したとしても肺障害が残存する場合もある。

ゲフィチニブによる急性肺障害は5.8%に認められ死亡率は2.3%、また、エルロチニブでは発症率4.9%、死亡率2.5%であった。リスク因子としてPS不良 (PS2以上)・喫煙歴有・間質性肺炎の既往・化学療法歴有などがあげられる。発症の時期は投与1ヶ月以内 (特に2週間以内) が多いため、投与開始4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で経過を見るよう推奨されている。しかしながら4週間の入院は実臨床下では難しく、2週間の入院で外来へ移行することも多い。急性肺障害の初期症状は、風邪のような症状 (咳・発熱)、息切れ、呼吸苦、胸重感などである。このような症状が出現した場合は

すぐに病院に連絡するよう指導を行う。

4) 肝機能障害

肝機能障害はゲフィチニブでは11.1%、エルロチニブでは5.7%と報告されている。継続した肝機能検査が必須であり、検査値の異常には十分注意する。ゲフィチニブ・エルロチニブは肝代謝薬物であるため、肝機能障害患者に投与した場合血中濃度が上昇し、有害事象が強く発現する可能性がある。

5 薬薬連携について

治療初期は入院で行うもののその後は外来治療が主になることが多い。よって、院外処方せんを応需する保険薬局薬剤師が患者指導や副作用のモニタリングを担うことになる。保険薬局薬剤師が切れ目なく関わりを継続できるよう退院時にはお薬手帳に薬品名や使用状況を記載し、患者情報の共有を行っている。また、定期的に近隣の保険薬局と連携協議会を開催して、業務に関する情報交換を行っている。

II 抗VEGFヒト化モノクローナル抗体 (ベバシズマブ)⁴⁾

1 効能・効果

扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん

海外第Ⅱ相試験において扁平上皮がん患者に重篤な咯血・肺出血が認められたため対象から除外されている。

2 用法・用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ベバシズマブとして1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

化学療法は通常3～6サイクルとされているが、ベバシズマブは併用する化学療法終了後も増悪または認容できない毒性の発現が認められるまで単剤で投与を継続できる。図2に示すように初回は90分かけて投与を行い、初回投与の忍容性が良好であれば2回目の投与は60分間で、2回目も良好であればそれ

以降は30分間投与としてもよいとされている。

3 ベバシズマブの患者指導

図3にベバシズマブ併用カルボプラチン+パクリタキセル化学療法スケジュール表を示す。ベバシズマブの薬効・副作用については、中外製薬からの「アバステン®ハンドブック」を用いている（図4）。このハンドブックは新生血管阻害作用のメカニズムが模式図付きでわかりやすく示されており、重大な有害事象の初期症状や医療機関へ連絡が必要な副作用等も網羅されている（図5）。

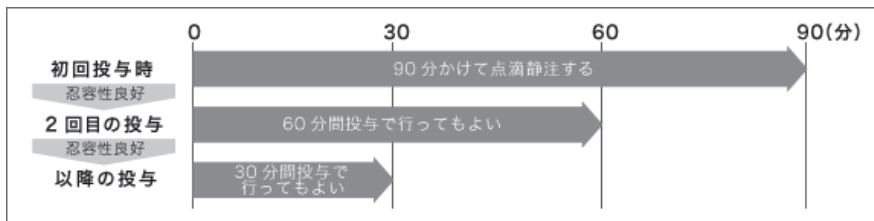


図2 ベバシズマブ点滴時間

「パクリタキセル・カルボプラチン・アバステン」による化学療法
受けられる患者様へ

新潟 太郎 様

あなたがこれから受ける化学療法の治療予定です。
点滴の時間はだいたいの目安です。お薬の性質や体調で、多少長くなることがあります。また、治療の予定は体調によって延期になったり中止になったりすることがあります。8日目と15日目の点滴は、午前中の体調と血液検査の結果を確認した後、午後から行います。体調や検査結果によって休んだり延期したりすることがあります。

1コース：28日間隔（1コース目）

月日	薬品名	使用法	何のくすり
1日目 8/12	ポララミン (5mg) ザンタック (50mg) グラニセトロン (3mg) デキサート 生理食塩液 100mL	点滴 30分	・パクリタキセルによる過敏反応の防止 (この薬の服用で眠くなることがあります) ・吐き気予防
	パクリタキセル 生理食塩液 250mL	点滴 60分	がん細胞が増えるのを抑える
	カルボプラチン 生理食塩液 250mL	点滴 60分	がん細胞が増えるのを抑える
	アバステン 生理食塩液 100 mL	点滴 90分	がん細胞が増えるのを抑える
8日目 8/19	ポララミン (5mg) ザンタック (50mg) グラニセトロン (3mg) デキサート 生理食塩液 100mL	点滴 30分	・パクリタキセルによる過敏反応の防止 (この薬の服用で眠くなることがあります) ・吐き気予防
	パクリタキセル 生理食塩液 250mL	点滴 60分	がん細胞が増えるのを抑える
15日目 8/26	ポララミン (5mg) ザンタック (50mg) グラニセトロン (3mg) デキサート 生理食塩液 100mL	点滴 30分	・パクリタキセルによる過敏反応の防止 (この薬の服用で眠くなることがあります) ・吐き気予防
	パクリタキセル 生理食塩液 250mL	点滴 60分	がん細胞が増えるのを抑える

これからも薬剤師が、患者様とお会いして、薬の飲み方や作用を説明したり、お薬による不都合なことがないかをお聞きします。よりよい薬の治療が行なえるようお役に立ちたいと思っていますので、ご相談ください。

県立がんセンター新潟病院 薬剤部

図3 ベバシズマブ併用カルボプラチン+パクリタキセル化学療法スケジュール表

また「アバスチン[®]ダイアリー」も渡し、できるだけ記入するよう指導している(図6)。「アバスチン[®]ダイアリー」は、ペバシズマブを含む化学療法の有害事象が1日ごとにチェックできる。これによ

り患者・家族が副作用の有無について容易に確認できるとともに短い外来受診時間の中で主治医へ体調変化を速やかに伝えるツールとしても活用できる。

アバスチンとは？

血管新生阻害剤と呼ばれるはじめてのお薬です

アバスチンは、がんへ栄養や酸素を補給する血管が作られないようにして、がんの成長を妨げる「血管新生阻害剤」と呼ばれる新しいタイプのお薬です。また、アバスチンは、「分子標的治療薬」とも呼ばれる抗体医薬品です。

兵糧攻めにより、がんが大きくなるのを抑制します

がんの治療に用いられている抗がん剤の多くは、血液中に入って全身をめぐる、がんを直接攻撃します。しかし、がんだけではなく、正常な組織にも作用がおよぶため、さまざまな副作用が起こります。

一方、アバスチンは、がんを栄養不足や酸素不足にして追いつめるといって、まったく異なるメカニズムで働きます。ただし、からだに備った正常な血管の仕組みに影響をおよぼすこともあり、抗がん剤と同様に副作用には十分に注意する必要があります。

抗がん剤をがんまで届きやすくします

抗がん剤は血管を通過してがんの近くまでたどり着きますが、がんが勝手に作り出した異常な形の血管網はがんと一塊となり抗がん剤の行く手を阻みます。そのため抗がん剤だけではがんに到達しにくく十分に力を発揮できません。

アバスチンには、新しい血管が作られないようにすることに加え、がんにできた血管を整備する働きがあるので、抗がん剤はがんまで届きやすくなり、効き目が強まると考えられています。

図4 アバスチン[®]ハンドブック

連絡いただきたい症状

以下のような症状がある場合には、病院に連絡をください。

- 口から血を吐いた場合
- 血痰が続いたり、血痰の量が増えた場合
- 意識がなくなったり、まひが出たり、めまいがする場合
- 血圧が高くなった(安静時に繰り返し測定して、最大180mmHg、最小120mmHgを超えた)場合
- がまんできない頭痛や、気分が悪い、吐き気がする、けいれんがある場合
- 胸が痛かったり、締めつけられるような感じがする場合
- 足がむくんだり、痛みがある、突然息切れがする場合
- 鼻血や歯肉、壁などからの出血が10~15分たっても止まらない場合
- 腹痛がある場合(吐き気、嘔吐、便秘を伴うこともある)
- 血便が出た場合

緊急時に電話で伝える内容

1. 受診の診療科、担当医師名
2. 診察券番号
3. 病名、いつ、どのような抗がん剤治療をしたか
4. いつからどのような症状がみられるか

※様子をみるよう指示をされる場合がありますが、症状の改善がみられない場合にはがまんせず、再度連絡を取ることが重要です!!

緊急時の連絡先

医療機関名	
担当医師名	
連絡先	

中外製薬株式会社

図5 アバスチン[®]ハンドブック

アバスチン治療ダイアリー

『治療ダイアリーの書き方』

- 治療を開始した日から月日および何週日かを記入しましょう。
- 検査(血液検査、尿検査)を行ったときは、○で囲みましょう。
- アバスチン、抗がん剤を投与した日は、○で囲みましょう。
- 体温、体重、血圧を記入しましょう。
- 体調や副作用をチェックして、表に記載がされている症状は、その欄に○、記載されていない症状は、メモ欄に記入しましょう。嘔吐、下痢があるときは、回数を「正」の字で記載しましょう。
- その他、気になることや担当医に伝えたいことなどは、メモ欄に記入しましょう。

【記入例】

1 週目

月日	11/16	11/17
検査・治療	検査:血液検査/尿検査 治療:アバスチン(A)抗がん剤	血液・尿 A・抗がん剤
体温	36.6℃	37.2℃
体重	53.0 kg	52.2 kg
血圧	最大 / 最小 115/72	120/75
呼吸器の症状	息切れ	
	咳	
	血痰	
鼻血		
頭痛		
めまい、フラフラ感		
消化器の症状	吐き気・嘔吐 食欲不振 下痢・便秘 腹痛	○ △ 下痢 丁
足の痛み、むくみ		
手足のしびれ		
倦怠感(だるさ)	○	
発疹、かゆみ		
メモ (気になることや、担当医に伝えたいことを記入してください)		

図6 アバスチン®ダイアリー

4 副作用

ベバシズマブに特徴的な副作用を表3に示す。

1) 高血圧

ベバシズマブを投与した患者47.2%において高血圧が出現した(国内臨床試験JO19907)。血圧上昇にはVEGFを阻害することで、NO(一酸化窒素)が減少することが関与していると推測されている⁵⁾。NO産生が抑制されると腎臓でNa排泄が減少し血圧の上昇を惹起するとされている。臨床試験においては投与開始後2ヶ月以内での発現が多かったが、長期投与時にも発現例があることから、継続したモニターが肝心である。患者には連日自宅等でも同条件下の測定をうながし、急激または著しい血圧上昇(≥180/120mmHg)、頭痛・意識レベルの変化などの症状が出現した時は病院へ連絡するよう説明している。また基礎血圧より20mmHg以上上昇した場合は降圧

表3 ベバシズマブに特徴的な副作用

主な副作用	まれながら重篤な副作用
高血圧	肺出血/咯血
蛋白尿	血栓塞栓症
血痰	
鼻血	
白血球・好中球減少	

薬の投与も必要であるとされている。頻度は比較的高いがグレード3(Common Terminology Critetia for Adverse Events Ver3.0)以上に達するケースは少なく、多くの場合降圧薬の投与でコントロールが可能であった。

2) 蛋白尿

蛋白尿は51.2%に見られるがグレード3以上の重篤な例はまれである。VEGFは腎糸球体毛細血管内皮細胞の機能維持に関与しており、ベバシズマブがVEGFを阻害することで、糸球体のフィルター機能が低下し、尿中に蛋白が移行すると考えられている⁶⁾。蛋白尿は投与発現からの時期や投与量には依存しないとされているため投与中は定期的な尿検査が必要である。

3) 肺出血/咯血(血痰)

血痰を含む肺出血は24.0%に見られると報告されているもそのほとんどが血痰の出現である。血痰が消失すれば再投与できるが、扁平上皮がんは出現リスクが高いため禁忌、咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往歴のある患者も禁忌である。リスク因子として腫瘍内の空洞化・大血管への癌浸潤があげられる。ベバシズマブを使用する患者の多くは最も不安な副作用の一つに咯血と答えている。出血量が多い場合は生命に関わる可能性があるが頻度は低く(グレード3以上は1%未満)、リスクが高い患者は除外されている旨の説明を補足している。

4) 肺出血/咯血(血痰)以外の出血

消化管出血(吐血・下血), 脳出血, 粘膜出血(鼻出血・歯肉出血)の出現が報告されている。出現率は80%であるがその多くは鼻出血73.6%である。脳転移がある場合は, 使用経験が限られていること, 脳出血があらわれた場合には重篤な転帰に至る可能性があるため原則禁忌である。治療を要さない程度であれば継続投与が可能であるが, 重度の出血があらわれた場合は投与中止となる。また就寝中に鼻出血があった場合, 翌朝に血痰として観察される場合があるため血痰と鼻出血との判別に注意が必要である。

出血事象(肺出血/咯血を含む)発現時期は投与開始から1ヶ月間が16.4%と最も高く, その後は5~10%にて推移すると報告されている。累積投与量によって発現率の上昇は認められないが長期投与時も発現していることより継続した観察が必要である。

5) 好中球減少症

骨髄抑制を有する化学療法にベバシズマブを併用することにより, 高度の好中球減少症の頻度が高まることが報告されている。また好中球減少症発現時には感染症発現リスクの上昇が認められている。このため, G-CSF等のコロニー刺激因子が投与されていることを確認し, 患者にはうがい・手洗い励行を指導する。

6) 血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症(脳血管障害・心血管障害)は0.8%, 静脈血管塞栓症は4.0%にあらわれ, 海外では死亡にいたる例が報告されている。投与開始後(1ヶ月)の発現リスクが比較的高く, その後も投与開始からの時期, 投与量によらず発現するリスクはあると考えられている。異常が認められた場合にはベバシズマブの投与を中止し, 動脈血管塞栓症の場合再投与は避ける。患者には意識を失いそうにな

る・身体に麻痺が出る・胸がしめつけられるような感じがする時は病院へ連絡するよう指導する。

遠方の患者は受診するまでに時間を要するため, 患者・スタッフと相談し近医へベバシズマブ投与を知らせ緊急時の対応を依頼する場合もある。

おわりに

2010年10月に肺がん学会が示した肺がん診療ガイドラインではEGFR-mutation陽性患者においては早い段階でのゲフィチニブ使用を推奨している。内服抗がん剤は在宅での治療が可能である一方, アドヒアランスが保たれてこそ臨床試験で示された結果を期待することができる。すなわち, 患者の正確な服薬・副作用の理解・セルフケアの継続が治療成否の鍵を握るといえる。

また分子標的薬はそれぞれの薬剤に特徴的な副作用がある。病院へ連絡が必要な重篤な副作用も異なるため, 好発時期・初期症状など細やかな説明と継続した有害事象モニターが大切である。そのため, 薬剤師は医師・看護師その他医療従事者と連携し, それぞれの専門分野を生かしつつ患者に関わっていく必要がある。

参考文献

- 1) イレッサ[®]適正使用ガイド.アストラゼネカ株式会社.2009年11月
- 2) タルセバ[®]適正使用ガイド.中外製薬株式会社.2008年12月
- 3) Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al: Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. Clin Cancer Res, 13:3913-3912, 2007.
- 4) アバスタチン[®]適正使用ガイド.中外製薬株式会社.2009年11月
- 5) Sane DC, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis. 7(3):193-201, 2004.
- 6) Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. Expert Opin Drug Saf. 5(4):553-566, 2006.