

特集：分子標的治療の進歩と現状 Part 2

大腸がんにおける分子標的治療 薬剤師の立場から

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

吉野真樹

Masaki YOSHINO

要 旨

本邦で承認されている大腸がん分子標的治療薬は、抗VEGF抗体bevacizumabと、抗EGFR抗体cetuximab, panitumumabである。Bevacizumabはフッ化ピリミジン系薬剤 basedの化学療法との併用で治療効果が示されている。一方、副作用は頻度の高いものに高血圧、蛋白尿、粘膜出血など、頻度は低いに注意を要するものに消化管穿孔、動静脈血栓症、創傷治癒遅延などがある。Cetuximab, panitumumabはKRAS遺伝子野生型の患者において優れた治療効果が期待されている。副作用として皮膚症状、infusion reaction, 低Mg血症、間質性肺炎などがある。従来の殺細胞性抗悪性腫瘍剤にはない多様な有害事象を有しており、安全な治療管理において適切な情報提供・患者指導と多職種連携による継続的な副作用マネジメントが重要である。

はじめに

切除不能進行再発大腸がんに対する薬物療法の主目的は延命と症状コントロールであり、キードラッグであるフッ化ピリミジン系薬剤、oxaliplatin, irinotecan, そして分子標的薬であるbevacizumab (以下, BV), cetuximab (以下, Cmab), panitumumab (以下, Pmab) を全生存期間ですべて使い切ることが重要とされている。大腸がん治療ガイドライン2010年度版で推奨される切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法のアルゴリズムを図1に示す。実地臨床においては、様々な臨床試験成績を加味しつつ、BVは一次・二次治療、Cmab・Pmabは二次・三次治療での使用で治療ベネフィットが高いとされている。すなわち、初期治療から長期間分子標的薬に曝露される可能性が高く、切除不能進行再発大腸がんにおける化学療法では、特に分子標的薬に対する長期的なマネジメントが重要となる。

本稿では、進行再発大腸がんにおける化学療法、特に分子標的薬の留意すべきポイントを薬剤師の視点より解説する。

I 抗VEGFヒト化モノクローナル抗体 (bevacizumab)¹⁾

BVは血管新生において重要な働きを担う血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; 以下, VEGF) に対するヒト化IgGモノクローナル抗体である。ヒトVEGFに特異的に結合することにより、VEGFの生物活性を阻止し、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減することにより、併用抗悪性腫瘍剤の腫瘍内移行を高めるとされている。

2007年6月、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」にフッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用にて承認され、当院では承認と同時に使用を開始した。

1 用法・用量と使用上の注意

他の抗悪性腫瘍剤 (フッ化ピリミジン系薬剤) との併用において、BVとして1回5mg/kg (体重) 又は10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。BVとして1回7.5mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する場合は投与間隔は3週間以上とする。

新潟県立がんセンター新潟病院 薬剤部

Key words : 大腸がん (Colorectal cancer), 分子標的治療 (Molecular targeted therapy), モノクローナル抗体 (Monoclonal antibody), 血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF), 上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR), 有害事象 (Adverse event)

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，2回目も良好であれば以降は30分間投与としてもよいとされている。

2 BVの患者指導

当院作成の治療スケジュール表のほか，製薬会社（中外製薬）作成のパンフレット^{2), 3)}を用いて作用機序・薬効・注意事項などを情報提供している。パンフレットでは血管新生阻害作用のメカニズムや，有害事象の初期症状，対処法などが詳細に網羅されている（図2）。

また，有害事象の継続的評価と患者自身によるマネジメントを実践するため，当院作成の「有害事象管理シート」もしくは「治療ダイアリー（パンフレット）」を配布し，記入の意義と記載方法について説明する（図3）。これらは，有害事象を1日ごとにチェッ

ク可能であり，多様な有害事象について要点を絞って確認できる。短い外来診療において主治医へ体調変化を速やかに伝えるツールとして，また外来化学療法においては，患者およびスタッフ間の共有シートとして，問診時の評価および対症療法の検討のため活用されている。

3 有害事象とマネジメント

1) 高血圧

BV関連の高血圧Grade3以上の頻度は約5～15%，全Gradeでも約20～40%と高頻度である。VEGF阻害によるNO（一酸化窒素）の減少が関与していると推測されている⁴⁾。投与開始後2ヶ月以内での発現が多いとされるが，長期投与時にも発現例があり，継続したモニターが重要である。患者には連日の血圧測定を義務付け，急激または著しい血圧上昇（ $\geq 180/120\text{mmHg}$ ）を伴う高血圧性クレーゼ，頭痛・意

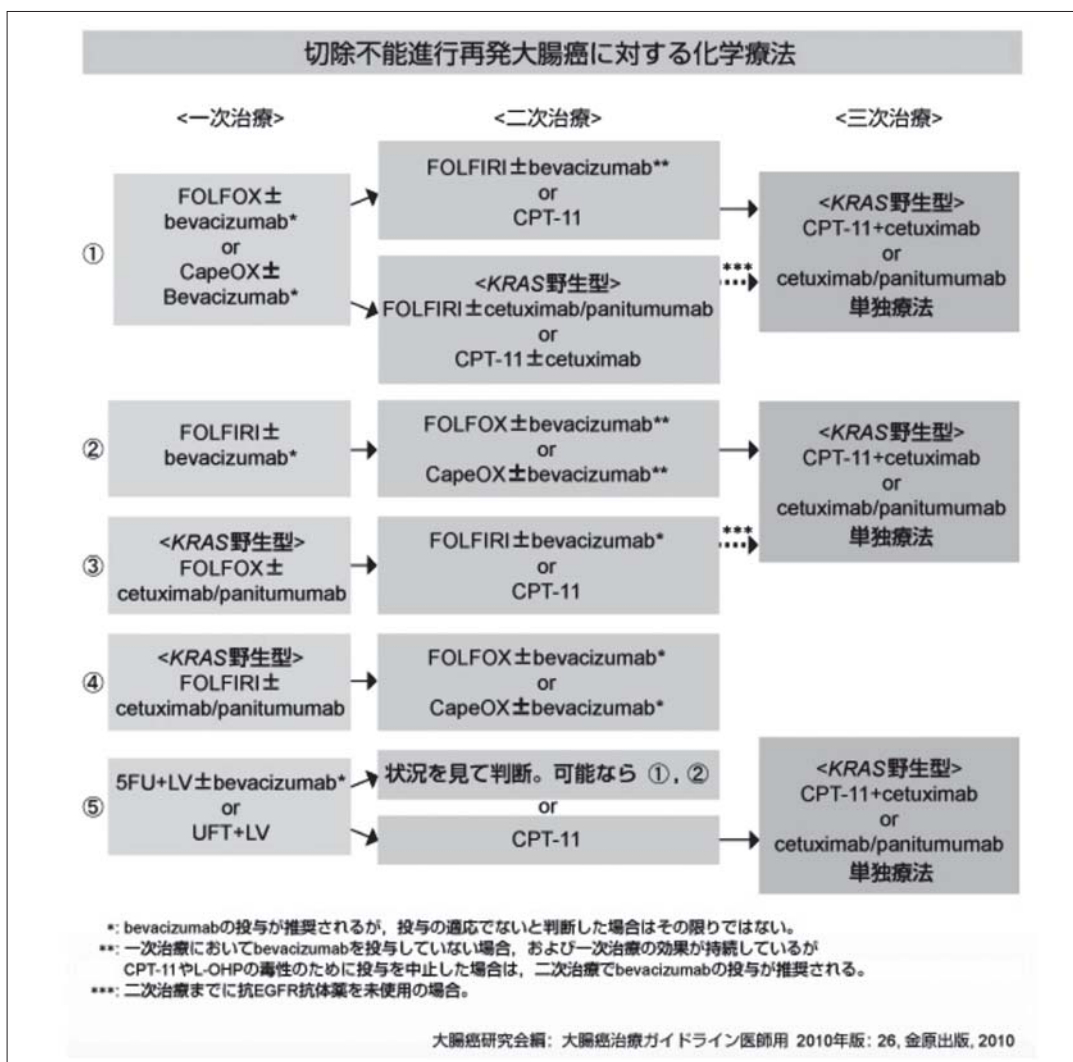


図1 大腸がん治療ガイドライン2010年版（文献¹⁾を一部抜粋）

治療スケジュールは?

1コース3週間の治療を繰り返します。コースの1日目に入院して、点滴を受け、その後14日間、自宅でゼロダゲを用い、7日間の休息をします。

ゼロダゲ服用 14日間

点滴

XELOX療法
約2時間の点滴
吐き気止め点滴
↓
10分~20分
エルプラット点滴
↓
2時間

XELOX+アパシチン療法
約4時間の点滴
吐き気止め点滴
↓
10分~20分
アパシチン点滴
↓
30分~90分
エルプラット点滴
↓
2時間

1日2回 14日間

点滴の前に血液検査などで、副作用があらわれていないか確認してから治療を始まります。点滴中に神経症状があらわれることがあります。あらかじめ避けられるような薬、食事、入浴の注意を守り、すぐに近くの医師・薬剤師・看護師にお伝えください。点滴中に過敏症状があらわれることがあります。熱、息苦しさ、吐き気、体のこわばり、皮膚のかゆみ、などの症状があらわれたら、すぐに近くの医師・薬剤師・看護師にお伝えください。

このような症状が見られたら、すぐに 医師・看護師・薬剤師へ知らせましょう!

- 胃腸痛 (吐き気、嘔吐、便秘を伴うこともある)**
 - 経腸のない強い痛みが起きたときは、痛み止めなどを服用せず、すぐに連絡してください
 - ⇒ 消化器に穴が空いているおそれがあります
- 意識がなくなる、まひが出る、めまいがする**
 - ⇒ 脳神経が起きているおそれがあります
 - ⇒ 脳に転移した場所から出血しているおそれがあります
- 血圧が低くなった**
 - ⇒ 安静時の静り過ぎの測定によっても、最大(収縮期)血圧が100mmHgまたは最小(拡張期)血圧が120mmHgを越えたときは、すぐに連絡してください
- 目がまんできない頭痛、気分が悪い、吐き気がする、けいれんがある**
 - ⇒ 血圧が急激に上がり、脳に障害が起きているおそれがあります

自宅でも家庭用血圧計を用いて、定期的な血圧をチェックしましょう

- 胸が痛い (締めつけられるような感じがする)**
 - ⇒ 心筋梗塞、狭心症などが起きているおそれがあります
- 足がむくんだり、痛みがある、突然息切れがする**
 - ⇒ 静脈に血栓ができる病気が起きているおそれがあります
- 傷口から血を吐く**
 - ⇒ 肺に転移した場所から出血しているおそれがあります
- 鼻血が出る**
 - ⇒ 大腸にあるがんから出血しているおそれがあります
- 傷口がひらく、傷口から出血する**
 - ⇒ 大きな手術を受けて間もない方は傷口が治りにくくなるので、注意が必要です。
- 鼻血や歯肉、腫れなどの出血**
 - ⇒ 鼻血は、自然または鼻を指でつまみ圧止することですまいますが、10~15分たっても血が止まらない場合は、すぐに連絡してください。

図2 患者説明用パンフレット (文献^{3), 4)} を一部抜粋

治療スケジュール

月/日	1コース1週目							1コース2週目							1コース3週目						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
入院日	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴
XELOX療法	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴	点滴
XELOX+アパシチン療法																					

スケジュールが把握できる

患者指導において血圧測定を義務づけた

- 1コース 1シート
- ペバシズマブと併用化学療法の有害事象を網羅
- 有害事象発現時の対応を併せて指導する

【患者さま用 治療の記録】 お名前: _____ (ID: _____) 治療名: アパシチン+XELOX療法 コース目 _____

アパシチン療法は、副作用があらわれる場合があります。また、1日の服用回数や服用時間、服用の仕方など、医師の指示を守り、必ず守る必要があります。この記録シートは、副作用の有無について、その対応方法を記載するためのものです。治療中は医師の指示に従って、副作用の有無を毎日チェックしてください。

項目	治療開始日(2日目)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
血圧 (最大値)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
血圧 (最低値)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
吐き気	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
嘔吐	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
便秘	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
腹痛	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
めまい・フラフラ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
手足のしびれ・しびれ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
皮膚のかゆみ・むくみ	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
手足のうずき・しびれ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
吐き気・嘔吐	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
めまい・フラフラ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
手足のしびれ・しびれ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
皮膚のかゆみ・むくみ	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
手足のうずき・しびれ感	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

有害事象の程度を評価

ペバシズマブ特有の有害事象を強調

図3 有害事象の継続的評価支援ツール (文献⁴⁾ の一部抜粋 (上段) と当院作成の「有害事象管理シート」(下段)

識レベルの変化などの症状（高血圧性脳症）を呈した場合は連絡するよう指導している。140/90mmHgを越える、あるいはベースラインから20mmHg以上の上昇を認めた場合、降圧薬の投与を開始する。降圧薬の選択に明確なコンセンサスは得られていないが、以下の蛋白尿の改善をも期待して第1選択薬はACE阻害薬もしくはARBが推奨されている⁵⁾。降圧薬1剤でコントロールできない場合は、2剤以上の併用を検討する。重症例ではコントロール可能となるまで休薬する。

2) 蛋白尿

多くは無症候性で、頻度は約30～40%と報告されており、Grade1,2が大部分を占めGrade3,4に至ることはまれである。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、BV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⁾。また、患者の糖尿病既往や非ステロイド性抗炎症薬は腎障害のリスク因子となるため、この点をふまえた注意喚起を行っている。

3) 腫瘍関連出血を含む出血

出現率は80%であるがその多くは粘膜出血（鼻・歯肉出血）であり、消化管出血、脳出血の発現頻度は低い。腫瘍関連出血は致死的になりうるため注意が必要である。脳転移症例は、脳出血のために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。

Grade3以上の出血は3～5%、発症時期にばらつきがあり長期的な観察が必要である。

4) 消化管穿孔

海外臨床試験での発現頻度は約2%、国内臨床試験および特定使用成績調査での消化管穿孔の発現率は0.9%であり、主な穿孔部位は下部消化管であるが、その他の消化管にも発現する。未切除の原発巣や腸閉塞の存在、腫瘍壊死、憩室炎またはがん化学療法や放射線療法に関連する大腸炎など、消化管などの腹腔内の炎症の合併症が危険因子とされている。活動性の消化管潰瘍を有する場合、プロトンポンプ阻害薬やH2ブロッカーの併用を検討し、また慢性的なアスピリン/非ステロイド性抗炎症薬の服用を要する患者にも注意が必要である。発現頻度は少ないが、軽症の腹痛や吐き気のまま経過し、発見が遅れ致死的になる可能性がある。消化管穿孔の発現例にはBVの再投与は行わない。

5) 血栓塞栓症

海外大規模市販後調査（BRiTE）では、動脈血栓症の頻度は3.8%であった。動脈血栓症の既往、65歳以上が危険因子とされているため、患者背景に留意した管理が重要である。動脈血栓症の場合再投与は避ける。静脈血栓症はBV治療との関連性は十分に示されていないが、発症時は抗凝固療法を施行し安定すれば投与を許容される。中心静脈ポート留置は静脈血栓症の危険因子とされており、5-FUの持続注入を要する大腸がん化学療法では静脈血栓症に特に注意すべきである。D-ダイマーが診断の指標のひとつとされ、当院の静脈血栓症症例でも急激な変動を認めた（図4）。患者管理において必須の確認事項としている。

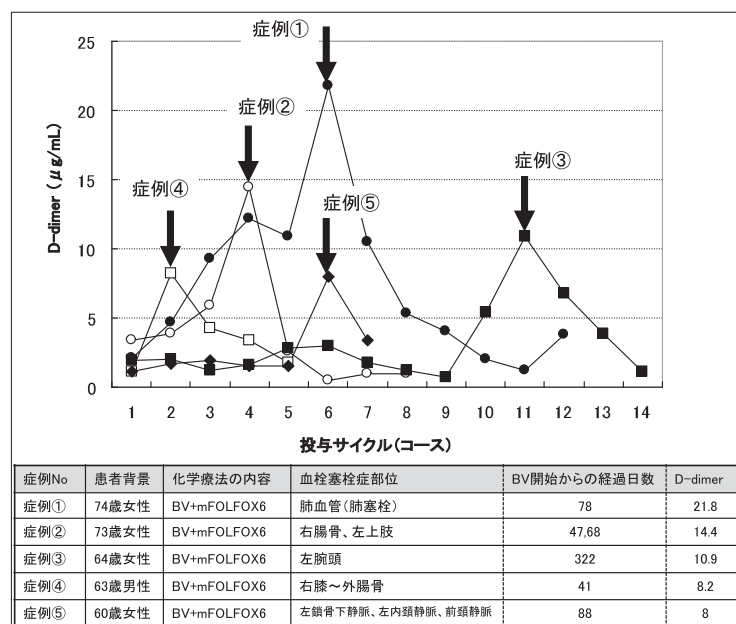


図4 静脈血栓塞栓症発症時におけるD-dimer値の推移
(2007.7～2010.6におけるBV併用化学療法適用患者のうち静脈血栓塞栓症を発症した5例)

血栓塞栓症に対する二次予防として、ワルファリンが推奨されている。一方、ワルファリンはフッ化ピリミジン系抗がん剤と相互作用があり、血中濃度上昇にて出血傾向が高まることがある(図5)。BV由来の粘膜出血や血小板減少による出血傾向に加え、ワルファリンとフッ化ピリミジン系抗がん剤併用の際には凝固系検査値を注意深くモニタリングすることが重要である。

6) 創傷治癒遅延

BRiTEでは622症例に手術が施行されたが、創傷治癒遅延例は3.7%と低頻度であり、BV最終投与より60日以降の手術例では1.8%と特に低頻度であった。BVの半減期は約21日であり、術前は6週以上、術後は4週間以上間隔があいていることが望ましいとされ、当院でもこれに準拠した対応をとっている。First BEATでは、中心静脈ポート留置術で術後BVを投与するまでの期間と創傷治癒遅延には相関がなかったとし、中心静脈ポート造設などの小手術では短期間にBV投与可能としている。一方、当院症例における調査では、中心静脈ポート留置翌日からBV投与を開始した症例群に静脈血栓症や創傷治癒遅延症例を多く認めた(表1)。Zawackiら⁷⁾も、中心静脈ポート留置前後10日以内にBVを投与すべきではない報告しており、中心静脈ポート留置術とBV投与における至適間隔について現段階において一定の見解はない。

II 抗EGFRモノクローナル抗体 (cetuximab・panitumumab)^{8),9)}

Cmabはがんの増殖、浸潤、転移などに関与するとされる上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: 以下、EGFR)に対するヒト・マウスキメラ型モノクローナル抗体である。「EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」に対し2008年7月に承認された。前治療でirinotecan不応となった患者に対してもCmabとirinotecanを同時併用することで抗腫瘍効果が期待できる。また、単独でも抗腫瘍効果を有するため、全身状態によってirinotecanとの併用療法、もしくは単独療法のいずれかを選択する。

一方、Pmabは完全ヒト型モノクローナル抗体であり、本邦では「KRAS野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」に対し2010年4月に承認された。本剤は2週間間隔の投与であること、完全ヒト型抗体でありinfusion reactionの頻度が低いこと、EGFR発現の有無を問わないなどの利点があるが、Cmabに比べ併用療法のエビデンスが少ない。

1 用法・用量と使用上の注意

Cmabは週1回、初回は400mg/m²(体表面積)を2時間かけて、2回目以降は250mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注する。Pmabは2週間に1回、1回6mg/kg(体重)を60分以上かけて点滴静注する。

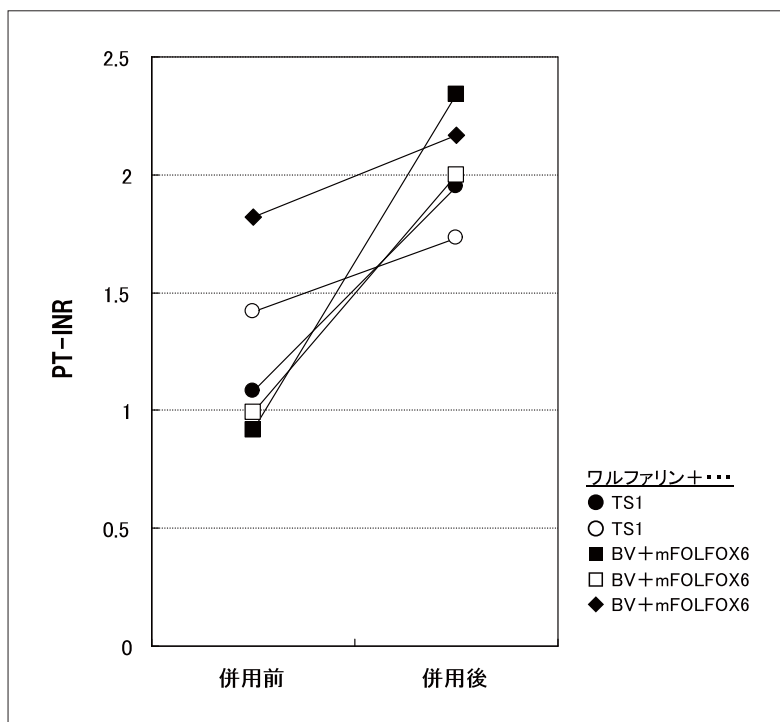


図5 ワルファリンとフッ化ピリミジン系抗がん剤併用時におけるPT-INRの変動 (2007.1～2008.9における両剤併用症例5例)

表1 中心静脈ポート留置から化学療法開始までの間隔と合併症発生との関連
(2007.7～2010.6におけるBV併用および非併用化学療法適用症例159例より)

中心静脈ポート留置から 化学療法開始までの間隔	BV+群 (n=96)		BV-群 (n=63)	
	1日以下	2日以上	1日以下	2日以上
	36	60	37	26
中心静脈ポート留置後合併症総数 (重複あり)	11	15	7	4
動脈血栓塞栓症	0	3	0	1
静脈血栓塞栓症	4*	2	0	0
中心静脈ポート留置部位異常 (創し開・創治癒不良・創傷感染ほか)	14*	13	6	3
中心静脈ポート離開・再挿入	8**	2	3	0

BV+群: BVと併用化学療法は同日投与開始
* p<0.05 他の症例群との比較(χ^2 検定)
** p<0.01 他の症例群との比較(χ^2 検定)

両剤ともに投与時にinfusion reactionを発現することがあるため、投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤などの前投薬を行うこと。また重度(Grade3以上)の皮膚症状が発現した場合には、添付文書上の用量調節を目安に適宜減量を行うこととしている。

2 Cmam・Pmabの患者指導

当院作成の治療スケジュール表のほか、製薬会社(ブリストル・マイヤーズ, 武田薬品工業)作成のパンフレット^{10), 11)}を用いて作用機序・薬効・注意事項などを情報提供している。パンフレットでは抗EGFR作用のメカニズムや、重大な有害事象の初期症状、対処法などが詳細に網羅されている(図6)。

また、有害事象の継続的評価と患者自身によるマネジメントを実践するため、「治療日記(パンフレット)」などを利用し、記入の意義と記載方法について説明する。抗EGFR抗体の代表的な副作用である皮膚症状は皮膚科と連携してマネジメントする。アトラス¹²⁾(図7)などを用いた患者への意識付け、予防対策の必要性とケアの実際、皮膚科処方後は処方薬の適正使用を薬剤管理指導にて支援している。

3 有害事象とマネジメント

1) 皮膚症状

国内・海外臨床試験では約75～90%で出現し、Grade3以上は5～15%、発現時期中央値は7日で早期から出現する。典型例では痒疹様の皮疹から始まり、投与後2～3週をピークに次第に消退していくが、そ

の後3～5週ごろに乾皮症、4～8週ごろに爪囲炎に移行していく。12～24週になると長睫毛・縮毛など毛髪にも影響を認めるようになる。抗EGFR抗体の皮膚毒性の重症度と抗腫瘍効果は相関することが知られており、早期からの十分な支持療法下での治療継続が勧められている。当院では皮膚毒性に対する治療アルゴリズム¹³⁾(図8)を参考とし、治療開始期より皮膚科との連携をとり継続的なケアを行っている。

2) Infusion Reaction

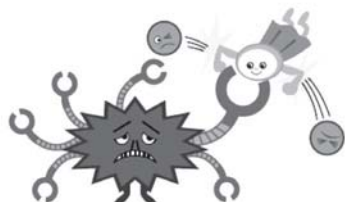
Cmamにおけるinfusion reactionの頻度は軽症例を約20%、重症例を2～5%に認め、重症例では投与開始15分以内に発症し速やかにアナフィラキシーショックに移行する。90%は初回投与時だが、2回目以降に起こることもあり、投与毎の経過観察は重要である。予防投与として、抗ヒスタミン剤と副腎皮質ステロイド剤の併用が推奨され、当院もこれに準拠した対応をとっている。軽症から中等症では予防投与の強化と輸注速度を緩めることで再投与可能であるが、重症例では再投与不可である。当院症例では初回投与時において数例散見されたが、いずれも軽症であり、投与中断や対症療法を要する症例はなかった(表2)。

Pmabは免疫原性が低く、頻度は軽症例4%、重症例1%、抗ヒスタミン剤などの予防投与も必須とされていない。当院でも当初は予防投与を施行してなかったが、少数ながらinfusion reactionを経験した

≫ アービタックスってどのように働くの？

アービタックスは、EGFRをたくさんもったがん細胞を狙って、細胞の分裂のスイッチとなるEGFRが働かないようにする薬です。その結果、がん細胞のEGFRスイッチはOFFのままになって、細胞の分裂は起こらなくなり、がん細胞は増えなくなります。また、アービタックスがブロックしたがん細胞自体も寿命が来れば、増えることなく死んでしまいます。

アービタックスは、がん細胞のEGFRという特定の場所を狙ってがんを減らす。新しいタイプの抗がん剤「分子標的治療薬」の1つで、これまでの抗がん剤に比べて、重い副作用などが少ない薬であると考えられています。



アービタックス治療で注意すべき副作用

・皮膚症状 (皮膚の乾燥・炎症など)

アービタックスの投与後に、多くの患者さんに皮膚症状(にきびのような発疹、皮膚の乾燥・炎症など)が起こります。特に、顔や胸、背中、腕などに出やすいといわれています。

皮膚症状の程度が軽ければ、症状が悪化しないように治療を行ったり、場合によってはアービタックスの量を減らしたり、一時的に治療をお休みすることで治療を継続することができます。そのため、以下のような症状を少しでも感じたら、担当医師や看護師、薬剤師などの医療スタッフに相談してください。

注意すべき症状

- にきびのような発疹ができる
- 皮膚が乾燥する
- 皮膚にひび割れができる

皮膚症状を予防するために

- アービタックス治療を行っている間は、皮膚症状を予防するために、保湿剤を使って皮膚の乾燥を防ぎましょう。
- 直射日光を避けたり、日焼け止めを使ったりして、紫外線による刺激を防ぎましょう。
- 体を洗う際には、刺激の少ない石鹸を使いましょう。

・間質性肺疾患

アービタックスの治療中に、まれではありますが間質性肺疾患という肺の機能が低下する副作用が起こることがあります。間質性肺疾患の原因は明らかではありませんが、何らかの原因で肺に炎症が起こり、機能が低下すると考えられています。

軽い段階では、息切れや咳、発熱など風邪のような症状ですが、重くなると呼吸困難なども起こるため、少しでも症状を感じたら、すぐに担当医師や看護師、薬剤師などの医療スタッフに相談してください。

注意すべき症状

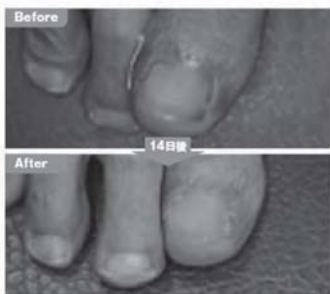
- 熱がある
- 息切れする
- 咳が出る
- 倦怠感(だるさ)がある

図6 患者説明用パンフレット (文献¹¹⁾ を一部抜粋)

Grade 2 症例

爪囲炎

40代 女性



《アービタックス投与後日数》
[Before]43日目、[After]57日目
(症状)
右母趾爪の両側に腫脹、発赤が認められ、疼痛を伴った。左母趾爪にも爪囲炎が出現したが、腫脹、発赤、疼痛は軽度であった。
(Grade判定のポイント)
疼痛の自覚症状があり治療を要したためGrade 2と判定した。
(対処法・経過)
クロベタゾールプロピオン酸エステル(デルベート®軟膏)を継続し、50日目からテトラサイクリン塩酸塩(アクロマイシン®軟膏)を塗布したところ、症状は改善した。肉芽は平坦となり、腫脹、発赤、疼痛は軽減した。

ざ瘡様皮疹

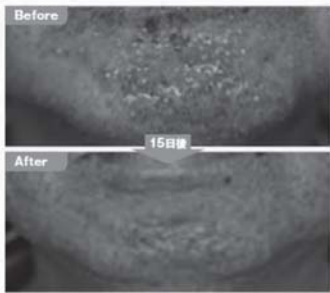
50代 男性



《アービタックス投与後日数》
[Before]14日目、[After]31日目
(症状)
鼻とその両側、両側頬部などに紅斑とやや大型の紅色丘疹が多発した。腫瘍も存在して認められた。また、鼻尖部では強い炎症に伴って毛穴内に血腫もみられた。
(Grade判定のポイント)
大型の紅色丘疹が多発し治療を要するためGrade 2と判定した。
(対処法・経過)
ミノサイクリン塩酸塩(ミノマイシン®)内服、ベタメタゾン吉草酸エステル(リンデロン®VG軟膏)外用により、著明に改善した。

ざ瘡様皮疹

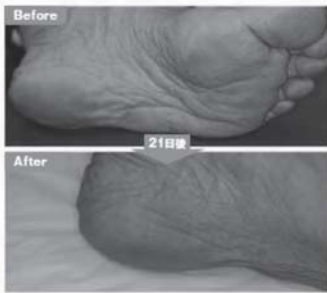
50代 男性



《アービタックス投与後日数》
[Before]13日目、[After]28日目
(症状)
ざ瘡様皮疹は増悪し、膿疱が多発した。上唇唇、下唇では出血を伴った。
(Grade判定のポイント)
膿疱が多発し、上唇唇、下唇では出血を伴うためGrade 2と判定した。
(対処法・経過)
ミノサイクリン塩酸塩(ミノマイシン®)内服とベタメタゾン吉草酸エステル(リンデロン®VG軟膏)の外用で皮疹は軽快し、症状は著明に改善した。

皮膚乾燥

60代 女性



《アービタックス投与後日数》
[Before]43日目、[After]64日目
(症状)
両足の踵部内側に皮膚乾燥があり、歩行時に痛みを感じた。
(Grade判定のポイント)
疼痛の自覚症状はあるが歩行可能であるためGrade 2と判定した。
(対処法・経過)
保湿剤(ヘパリン類似物質(ヒルドイド®))とステロイド剤(ベタメタゾンプロピオン酸エステル(プロパデルム®軟膏))の併用で症状は改善した。

図7 患者指導用の皮膚症状アトラス (文献¹³⁾ を一部抜粋)

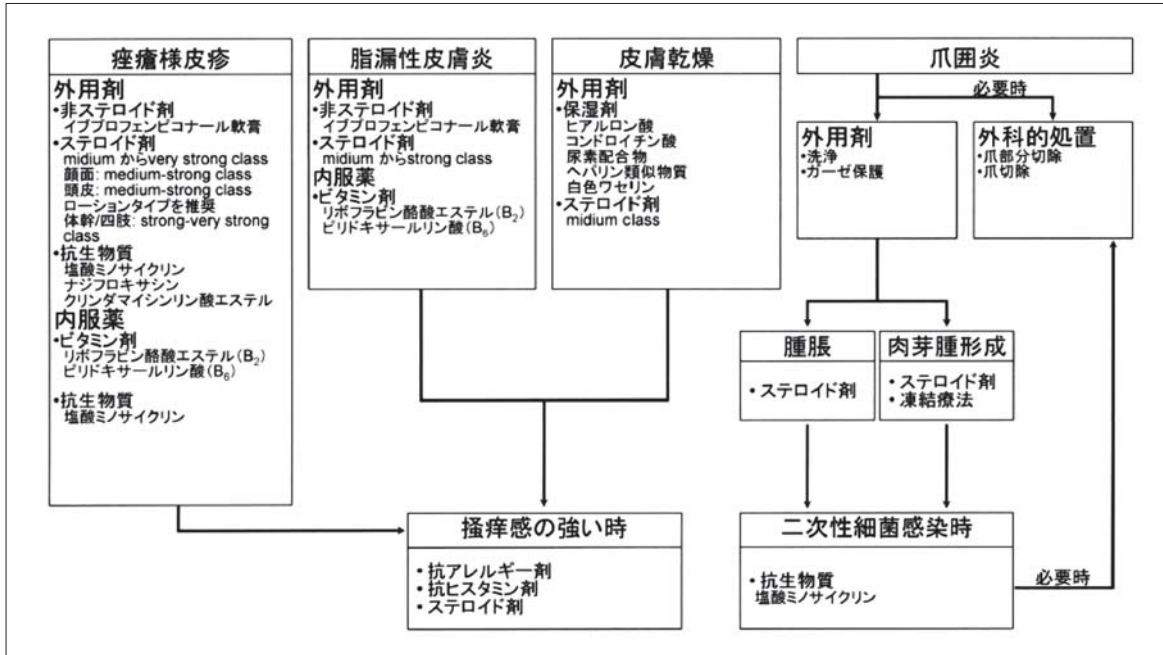


図8 皮膚毒性に対する治療アルゴリズム (文献¹⁴⁾ を一部改変)

表2 セツキシマブによる有害事象 - 過敏症・消化器症状・電解質異常 - (2008.11 ~ 2009.5におけるCmab併用化学療法適用症例13例より)

n=13	Grade (CTCAE ver.3)				All Grades	Grade ≥ 3
	1	2	3	4		
IR/HSR*	4	0	0	0	4 (30.8%)	0 (0%)
悪心	3	4	0	0	7 (53.8%)	0 (0%)
嘔吐	2	0	2	0	4 (30.8%)	2 (15.4%)
便秘	3	4	0	0	7 (53.8%)	0 (0%)
下痢	7	0	1	0	8 (61.5%)	1 (7.7%)
粘膜炎/口内炎	5	3	0	0	8 (61.5%)	0 (0%)
疲労	3	7	3	0	13 (100%)	3 (23.1%)
低Mg血症**	4	1	0	0	5 (83.3%)	0 (0%)
低Ca血症***	1	6	0	0	7 (77.8%)	0 (0%)

* IR: Infusion Reaction/HSR: 過敏症反応
 ** 評価可能症例 n=6
 *** 評価可能症例 n=9

ため、Cmab同様の予防投与を実施する対応に変更した。

3) 低Mg血症

腎臓の遠位尿細管TRPM6チャンネルを阻害しMgの再吸収障害により発症すると考えられている。CmabやPmabにおけるGrade3/4の低Mg血症の頻度は6~17%とされるが、当院では重篤な症例はなかった(表2)。高齢、治療前血清Mg高値、治療期間の長期化でリスクが高くなり、6ヶ月以上の投与で重症例の頻度が増す^{14), 15)}。重症化すると疲労、痙攣、傾眠などの症状や不整脈が出現するため、適切な補正が必要である。当院では、毎回血清Mg値をチェックし、低値を示す場合には経静脈的なMg投与を実施している。また、低Mg血症に低Ca血症を伴う場合があるが、通常Mg値を補正することで正常化することが多い。当院では、Mg値と併せてチェックし、補正を実施している。

4) 間質性肺炎

間質性肺炎の発症率は低いが、発症時の致死率が高いので、息切れ、乾性咳嗽などの呼吸器症状出現に注意するよう指導する。間質性肺炎が疑われる場合は薬剤を中止し、副腎皮質ステロイド剤投与などの適切な処置を行う。Cmabの国内の使用成績調査では0.7%に認め、未回復3例、死亡7例と報告されている。発症時期は投与開始2~16週で特徴的な傾向は認めず、4週以内のリスクが高いgefitinibと異なり、継続的な監視が必要となる。Pmabにおける発現頻度は1%未満とされ、死亡例も報告されている。

おわりに

近年、がん化学療法の多くが外来に移行し、特に大腸がん領域での治療は通院による外来化学療法が主体となった。在宅での治療が可能である一方、患者のQOL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、有害事象に対する患者自身の正しい理解とセルフケアの継続が治療の成否を決定づける。特に分子標的治療薬は従来の殺細胞性抗悪性腫瘍剤にはない多様な有害事象を有しており、安全な治療管理において適切な情報提

供・患者指導と多職種連携による継続的な副作用マネジメントが重要である。薬剤師がその専門性を活かし、薬学的視点から介入することで効果的に医師・看護師の診療活動を支援することは、延いては患者のQOLの維持・向上のみならず、安全で適正な治療管理の推進に貢献し得るものと考えられる。

参考文献

- 1) 中外製薬株式会社：アバスチン®適正使用ガイド。2009年10月
- 2) 白尾國昭 監修 中外製薬株式会社：アバスチン®ハンドブック。
- 3) 土井俊彦 監修 中外製薬株式会社：ゼロダ®ハンドブック (XELOX療法・XELOX+アバスチン療法を受けられる方へ)。
- 4) Sane DC, Brosnihan KB: Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*. 7(3): 193-201, 2004.
- 5) 土井俊彦 監修 中外製薬株式会社：アバスチン治療こんなときどうする？ Part II 高血圧の対応。
- 6) Saif MW, Mehra R: Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 5(4): 553-566, 2006.
- 7) Zawacki WJ, Walker TG, et al: Wound dehiscence or failure to heal following venous access port placement in patients receiving bevacizumab therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 20: 624-627, 2009.
- 8) ブリストル・マイヤーズ株式会社：アービタックス®適正使用ガイド。2010年5月
- 9) 武田薬品工業株式会社：ベクティビックス®適正使用ガイド。2011年9月
- 10) 朴成和 監修 ブリストル・マイヤーズ株式会社:アービタックス®注射液100mgの治療を受けるあなたへ。
- 11) 朴成和 監修 武田薬品工業株式会社:ベクティビックス®による治療を受ける患者さんへ。
- 12) ブリストル・マイヤーズ株式会社：注意すべき皮膚症状とその対策。2010年11月
- 13) Yamazaki N, Muro K: Clinical management of EGFR1 dermatologic toxicities: the Japanese perspective. *Oncology*. 21(11 Suppl 5) : 27-28, 2007.
- 14) Tejpar S, Piessevaux H, Van Cutsem E, et al: Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor – targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 8(5): 387-394, 2007.
- 15) Fakih M: Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology*. 22(1): 74-76, 2008.