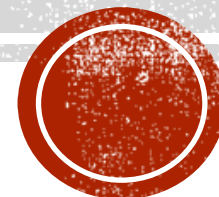


薬薬連携 がん化学療法セミナー

2022年5月 太田 明秀



本日の内容

1. トレーシングレポートの事例
 - ✓ 事例紹介
 - ✓ ステロイドスペアリング
 - ✓ その後の経過
2. レジメン紹介 (SOX -大腸がん、胃がん-)

● トレーシングレポート

トレーシングレポートの事例 (K.H様)

- 主病名:右乳がん (StageⅢC) ER(+),PgR(+),HER2(I+),Ki-67 47.1%
- 既往歴
 - 右線維腺腫、卵巣がん、右前頭葉皮質下出血後、症候性てんかん
 - Af、**2型糖尿病**、高尿酸血症、右副腎腫瘍
- 併用薬(糖尿病薬のみ抜粋)
 - イプラグリフロリジン錠50mg 1錠1×朝食後
 - テネリグリプチン錠20mg 1錠1×朝食後
 - メトホルミン錠250mg 2錠2×朝夕食後

トレーシングレポートの事例

- 術後補助化学療法：EC療法 4コース → DTX療法 4コース

| 社会医療法人 禎心会 札幌禎心会病院 | |
|--------------------|-----|
| 管理番号 | 79 |
| がん腫 | 乳腺 |
| レジメン名 | EC |
| 1コース日数 | 21日 |
| 催吐性リスク分類 | 高度 |

| 催吐性リスク分類 | 使用制吐剤 |
|----------|---|
| 高度 | Day1: ホスアプレピタント注 150mg+パロノセトロン注 0.75mg+デキサメタゾン注 9.9mg Day2-3: デキサメタゾン錠 4mg2錠 2×朝食後 |
| 中等度 | Day1: パロノセトロン注 0.75mg +デキサメタゾン注 9.9mg Day2-3: デキサメタゾン錠 4mg2錠 2×朝食後 |
| 軽度 | Day1: デキサメタゾン注 6.6mg |
| 最小度 | なし |

・治療スケジュール

| 薬剤名 | 投与量 | 投与時間 | 日数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------|------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| 制吐剤(iv.) | | 30分 | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エピルピシン | 90mg/m ² | 30分 | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シクロホスファミド | 600mg/m ² | 30分 | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

・備考

アプレピタント製剤は、経口剤を使用。

作成日：2020.02.04

トレーシングレポート①

▪ EC療法 2コース目day10 トレーシングレポート

➤ 【吐き気】【食欲不振】 **なし**

➤ 【血糖値】

数値が**300程度**と高い状態が続いている様子。食事状況も悪い（朝食を食べない）と聞き取り。
血糖値測定は朝昼のみ実施。

➤ 【薬剤師からの提案事項】

血糖値が高い状態で推移しているようです。

処方薬に含まれるステロイドは血糖を上げる作用もある為、生活習慣を改善しても高い状態が継続するようならインスリンの単位を増やす必要があるでしょうか？

#化学療法中の高血糖

- 抗がん剤による悪心予防のため、day1～3まで使用。
※ドセタキセルの場合は、下肢の浮腫予防としても使用。
- デキサメタゾンの生物学的半減期：36～54時間

① 短期間(数日中)服用で起きることがある副作用

●このような時は医師に連絡してください

水をたくさん飲んでも
おさまらない程、
のどが渇く(血糖値の上昇)

(不快な時は氷を口に
含むとよいでしょう。)

※特に糖尿病の患者さまはご注意ください。



日常生活に
支障が出る程の
胃のもたれ、
みぞおち痛
(消化器症状)



●その他の副作用

手足のむくみ

寝つきが悪い、気分が高揚する

悪心がなければ
デキサメタゾンを中止しては？



Day2以降のDEX

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 (日) |
|---------------------------------------|-----------|-----|----|---|-------|
| (高度催吐性リスク) | (抗がん薬投与前) | | | | |
| アプレピタント (mg) | 125 | 80 | 80 | | |
| もしくは ホスアプレピタント (mg) | 150 | | | | |
| 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 | ○ | | | | |
| デキサメタゾン (mg) AC使用時2日目以降 省略可(注1) | 9.9 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 急性 | 遅発性 | | | |

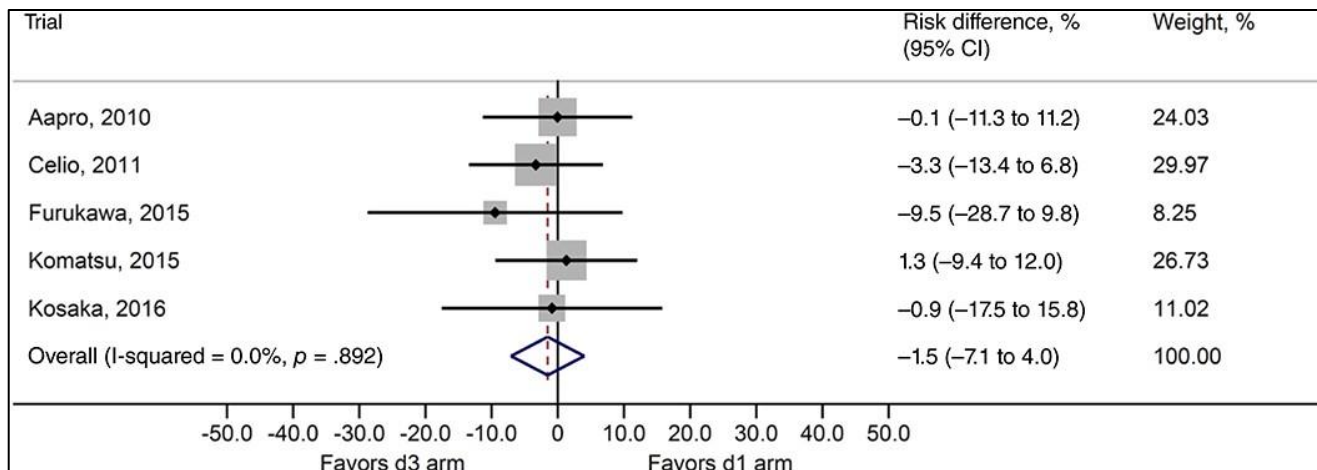
注) アプレピタントを使用しない場合は、1日目のデキサメタゾン注射薬は13.2~16.5mgとする(→「制吐薬一覧」

の注を参照)。

高度催吐性リスクのなかで、アントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミドを含むレジメンは根拠となる臨床試験が他の高度リスク抗がん薬とは異なる。AC療法のエビデンスから、2日目以降のデキサメタゾンの上乗せ効果は証明されていない(注1)。また、ホスアプレピタントの有効性や安全性も、アントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミドを含むレジメンを用いる乳がん症例ではデータが少ないため、合併症に注意して慎重に投与する必要がある。


ステロイドスペアリング

- 標準制吐対策に第二世代5-HT₃RA のパロノセトロン を使用することで、day2 以降のDEXの投与を省略すること。




Y, Okada (2019). *The Oncologist*, 24 (12), 1593-1600.

トレーシングレポートを受けて…



保険調剤薬局より、血糖300以上との報告がありました。
悪心はないとのことなので、day2からのDEXを
中止してはどうでしょうか？



そうですね。
それならDEXを中止してみましょう！
Day1のデキサート注も減らせますか？

トレーシングレポート②

▪ EC療法 3コース目day9 トレーシングレポート

➤【嘔吐】なし

➤【その他】

血糖値は、150~200台に落ち着いている様子。

低血糖の発生もなく、血糖値に合わせて使用単位の変更も問題なくできていると聴取。

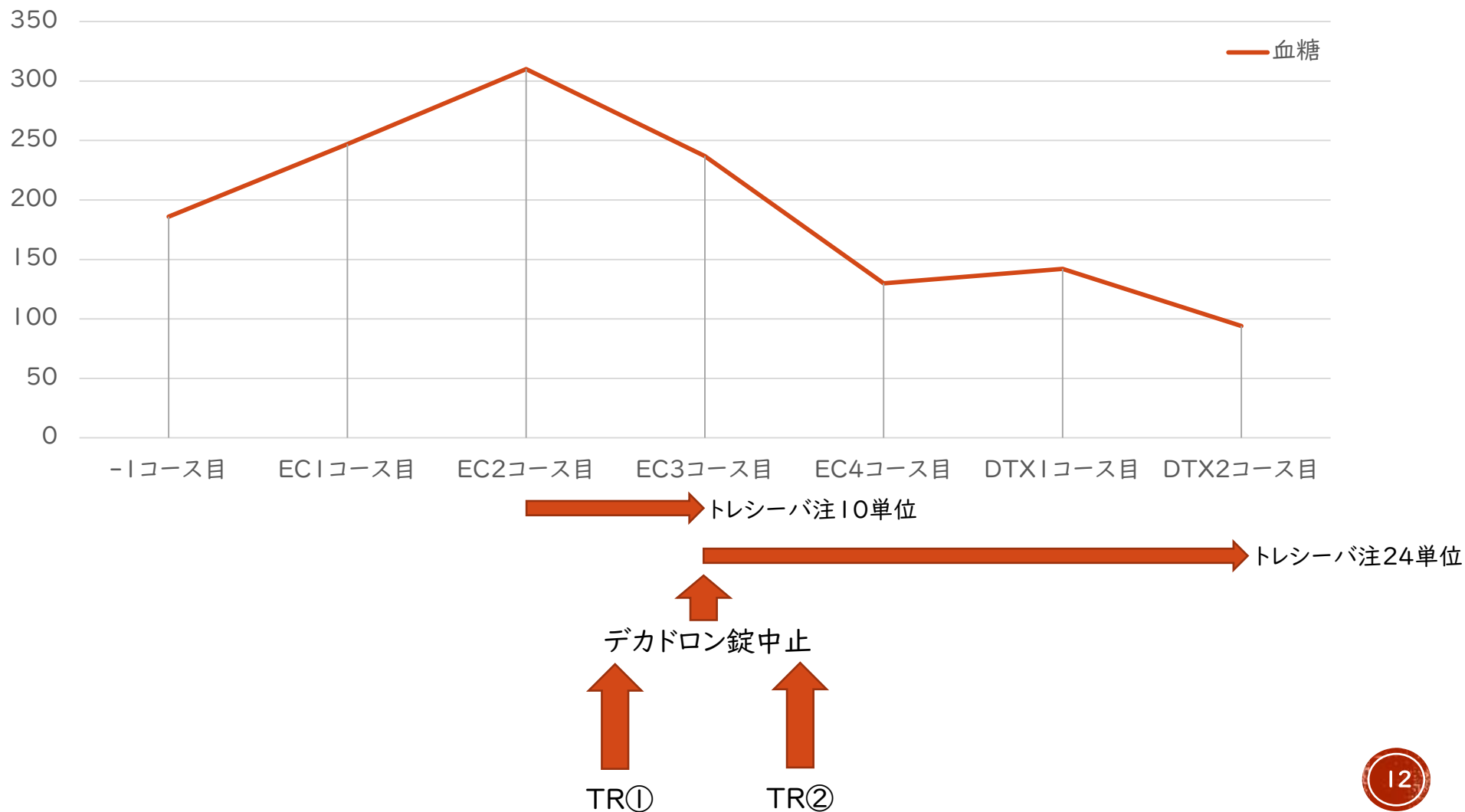
【薬剤師からの提案事項】

今まで実施した中で調子が一番良いと聴取できました。

インスリンの単位を増やしたこと、デカドロン錠中止のおかげか、血糖値も安定しており、いい状態を保っています。

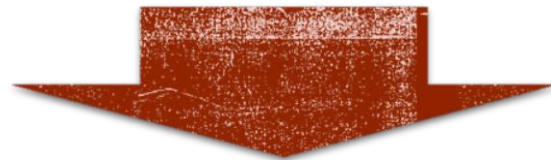


トレーシングレポートの事例

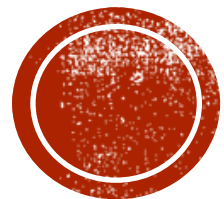


まとめ

- デキサメタゾンとは短期間投与においても、高血糖や骨塩量低下など有害事象あり
- 一部のHECやMECでは、day2以降のDEX省略は可能



- デキサメタゾンの省略に向けて…
 1. 特に糖尿病患者では、在宅での血糖値を確認
(高血糖以外の症状でDEX不適がないか評価)
 2. 悪心の程度を評価



レジメン紹介

SOX (大腸がん、胃がん)

SOX

社会医療法人 禎心会 札幌禎心会病院

| | |
|----------|------|
| 管理番号 | 16 |
| がん腫 | 大腸 |
| レジメン名 | SOX |
| 1 コース日数 | 21 日 |
| 催吐性リスク分類 | 中等度 |

| | |
|----------|---|
| 催吐性リスク分類 | 使用制吐剤 |
| 高度 | Day1 : ホスアプレピタント注 150mg+パロノセトロン注 0.75mg+デキサメタゾン注 9.9mg Day2-3 : デキサメタゾン錠 4mg2 錠 2×朝昼食後 |
| 中等度 | Day1 : パロノセトロン注 0.75mg +デキサメタゾン注 9.9mg Day2-3 : デキサメタゾン錠 4mg2 錠 2×朝昼食後 |
| 軽度 | Day1 : デキサメタゾン注 6.6mg |
| 最小度 | なし |

・治療スケジュール

| 薬剤名 | 投与量 | 投与時間 | 日数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----------------------|-------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| 制吐剤(iv.) | | 30 分 | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| オキサリプラチン | 130mg/m ² | 120 分 | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| S-1 | 添付文書参照 | 朝夕食後 | 夕 | 朝夕 | … | … | … | … | … | … | … | … | … | … | … | 朝夕 | 朝 | | | | | | |

・備考

作成日 : 2019.12.02

SOX

- 適応がん種

大腸（±抗EGFR抗体、±VEGF(R)抗体）

胃（±ニボルマブ、±トラスツズマブ）

- 催吐リスク：中等度

Day1：パロノセトロン注0.75mg + デキサメタゾン注9.9mg

Day2-3：デキサメタゾン錠4mg 2錠2×

SOXの副作用（G-SOX試験）

| | 全Grade | Grade3以上 |
|-----------|--------|----------|
| 好中球減少 | 68.9% | 19.5% |
| 発熱性好中球減少症 | 0.9% | 0.9% |
| 下痢 | 48.2% | 5.6% |
| 悪心 | 61.5% | 3.8% |
| 嘔吐 | 34.9% | 0.6% |
| 口内炎 | 32.2% | 1.5% |
| 食欲不振 | 74.6% | 15.4% |
| 末梢神経障害 | 85.5% | 4.7% |

ピリミジン代謝拮抗薬（フッ化ピリミジン系）

- **作用機序**

代謝物のFUTPによるRNA機能障害およびチミジル酸合成酵素の機能障害によるDNA合成障害

- **副作用**

好中球減少

下痢、口内炎

手足症候群

- **相互作用**

フェニトイン:フェニトインの血中濃度上昇

ワルファリン:ワルファリンの血中濃度上昇

S-1 (フツ化ピリミジン系)

| 検査項目 | | 適正使用基準 | 慎重投与※ | |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Performance Status (PS) | | PS 0~2 | PS 3 | |
| 肺癌、胆道癌 Performance Status (PS) あるいは Karnofsky Performance Status (KPS) | | PS 0 KPS 90~100% | PS 1~3 KPS 30~80% | |
| 骨髄機能 | ヘモグロビン (g/dL) | 9.0以上 | 8.0~9.0未満 | |
| | 白血球数 (/mm ³) | 3500~12000 | 2000~3500未満、 12000以上 | |
| | 好中球数 (/mm ³) | 2000以上 | 1000~2000未満 | |
| | 血小板数 (/mm ³) | 10万以上 | 7.5万~10万未満 | |
| 肝機能 | 総ビリルビン (mg/dL) | ULN×1.5倍以内 | ULNの1.5倍を超えて3mg/dL未満 | |
| | AST (GOT) (IU/L) | ULN×2.5倍以内 | ULNの2.5倍を超えて150IU/L未満 | |
| | ALT (GPT) (IU/L) | | | |
| 腎機能 | クレアチンクリアランス (mL/min) | 80以上 | 80 > ≥60 | 60 > ≥30 |
| | 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) |

S-1の投与方法

- 通常：4投2休であるが、血液毒性や消化器毒性（下痢など）で完遂率が低いことが課題

⇒ 2投1休 や 隔日投与 で行うこともある。

- ◎2投1休

治療完遂率 2投1休 89% : 4投2休 49%⁽¹⁾

- ◎隔日投与

治療完遂率 隔日投与 91.8% : 4投2休 72.2%⁽²⁾

1) Tomoki Y, et al.: Mol Clin Oncol, 3(3):527-532, 2015

2) Shigeru T, et al.: Gastric Cancer, 17(3):508-513, 2014

オキサリプラチン（白金系抗がん剤）

- 作用機序

DNA鎖内や鎖間と架橋を形成し、DNA複製・転写を阻害

- 特徴的な副作用

血管痛

アレルギー症状

末梢神経障害

- 肝機能：減量規定なし

- 腎機能： $24Ccr > 20\text{mL}/\text{min}$ であれば減量の必要なし

オキサリプラチン ～末梢神経障害 (CIPN)～

| | 急性障害 | 慢性障害 |
|-------|-------------------------------------|--|
| 発現時期 | 投与直後～1、2日 | 累積投与量 <u>800mg/m²</u> を超えると好発 |
| 特徴 | 全患者の85～95%に発現 寒冷刺激により惹起される | 用量依存的に発現 |
| 症状 | 手足や口唇周囲部のしびれ、疼痛 咽頭絞扼感 (頻度: 1～2%) | 手足のしびれ、感覚低下 |
| 予防と対策 | 冷たい飲み物を避ける、長袖を着用 するなど寒冷刺激を避ける | 異常がみられた場合は、減量、 休薬 、 中止する。 |

オキサリプラチン ～末梢神経障害 (CIPN)～

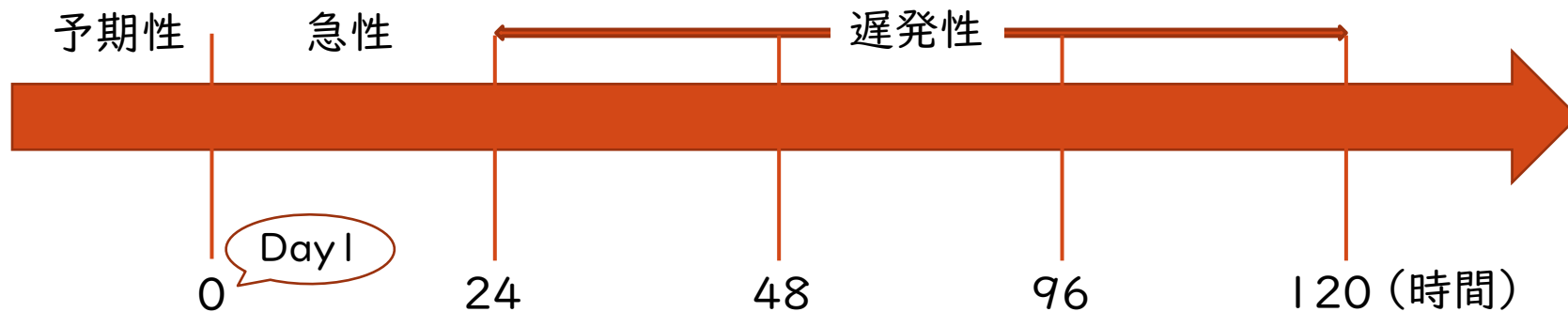
- プレガバリン (リリカ) / ミロガバリン (タリージェ)
有効性を示す十分なエビデンスなし
- デュロキセチン (サインバルタ)
プラチナ系抗がん剤によるCIPNには試してみてもよい (弱いエビデンス)
- 牛車腎気丸
投与しないことを弱い提案 (効果が否定的であるというエビデンス)

有効な支持療法がないため、

オキサリプラチンの休薬が重要

悪心

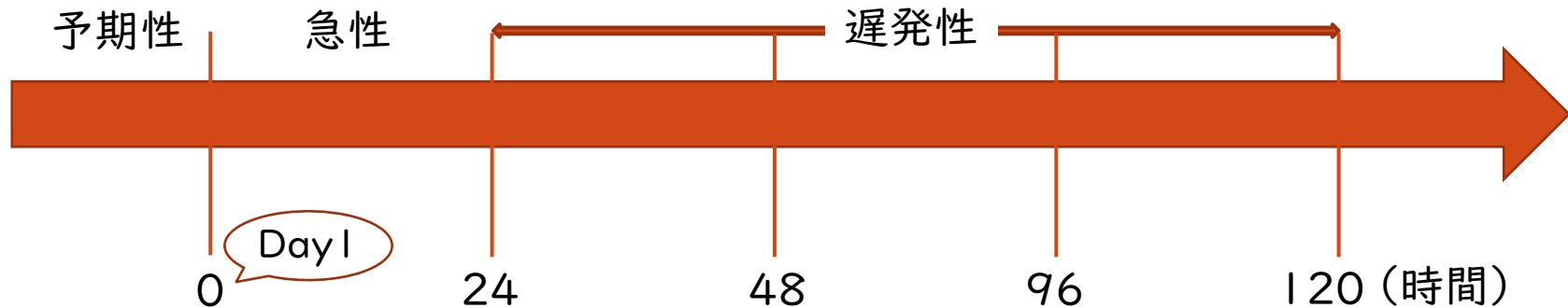
- 悪心・嘔吐の治療の基本：発現予防
 - 投与予定の抗がん薬の催吐性リスクに応じて、適切な制吐薬を使用
 - 悪心・嘔吐発現のリスクのある期間、最善の予防
- 悪心の時期



・予期性嘔吐

がん薬物療法を受けた後に悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに、実際の抗がん薬投与が始まる前からがん薬物療法のことを考えたり病院に来たりしただけで、悪心を催したり嘔吐したりすること。

制吐薬の種類と効果



- NK1 受容体拮抗薬 : **アプレピタントカプセル** / **ホスアプレピタント注**、ホスネツピタント(アロカリス®)
- 5-HT₃拮抗薬 : グラニセトロン、**パロノセトロン** 半減期が長いので、遅発性嘔吐も◎
- 副腎皮質ステロイド : デキサメタゾン(**デキサート注®** / **デカドロン錠®**) 特に遅発性嘔吐で使用
眠気に注意
- ベンゾジアゼピン系抗不安薬 : アルプラゾラム 予期性嘔吐で使用
- D₂受容体拮抗薬 : メトクロプラミド(プリンペラン®)、プロクロルペラジン(ノバミン®) 中枢移行性◎
- H₁受容体拮抗薬 : ジフェンヒドラミン(トラベルミン®)、ヒドロキシジン(アタラックス®)

まとめ

- 好中球減少、悪心、下痢、口内炎、末梢神経障害の頻度が多い。
- 副作用によりADLの低下や重症化により入院が必要になることもある。
- 支持療法薬を処方しているが、アドヒアランスが問題。

支持療法薬などの服薬指導、患者フォローアップ・トレーシングレポートにより、
副作用予防へのご協力をお願いします。