

2019.3.10

当センターの代表的な 注射抗がん剤レジメンについて



大阪国際がんセンター
薬務・薬薬連携推進室長
角川 幸男

【本日も話します内容】

- A. 院外処方せん記載の検査数値の有効活用(疑義照会の目安に)
- B. 当センターでの代表的な2レジメンの紹介

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。



A. 院外処方せん記載の検査数値の有効活用 (疑義照会の目安に)

- ◆目的...院外処方せんに記載されている検査値の有効活用
主治医への疑義照会について、問い合わせ基準の明確化
- ◆内容...添付文書に記載されている腎機能についての減量基準に基づき、一覧表を作成しました。
- ◆対象薬剤...当センターに採用されている内服薬剤全て

院外処方せんについて、病院薬剤師は関与できないため、保険薬局の先生方のご確認がとても重要です！
さらに多くの疑義照会をよろしくお願いいたします！

B. 当センターでの代表的な 悪性リンパ腫2レジメンの紹介

◆悪性リンパ腫の概要説明

◆リツキサシ+CHOP(R-CHOP)療法

◆トレアキシン療法(単独および併用療法)



本題の前に、まず、連絡事項です！

- 以前から、保険薬局の先生方より、患者様が受けたレジメン名の情報が知りたい、というご意見を伺っていました。
- 大阪国際がんセンターで注射抗がん剤治療を行った患者様について、レジメン内容(抗がん剤名称も含む)を示したお薬手帳用シールの交付を検討しています。

運用が定まりましたら、後日、連絡いたします。
ぜひ、ご活用ください。

① 悪性リンパ腫 とは

・悪性リンパ腫は、血液細胞に由来するがんの1つで、白血球の1種であるリンパ球ががん化した病気です。

・全身のいずれの場所にも病変が発生する可能性があり、多くの場合は頸部(けいぶ)、腋窩(えきか)、鼠径(そけい)などのリンパ節の腫れが起こります。

・日本で悪性リンパ腫にかかる患者さんは、年間10万人あたり約10人です。

悪性リンパ腫症状



頸部の無痛性のリンパ節腫脹

・その他 発熱・全身掻痒感などが
見られる。

覚え方

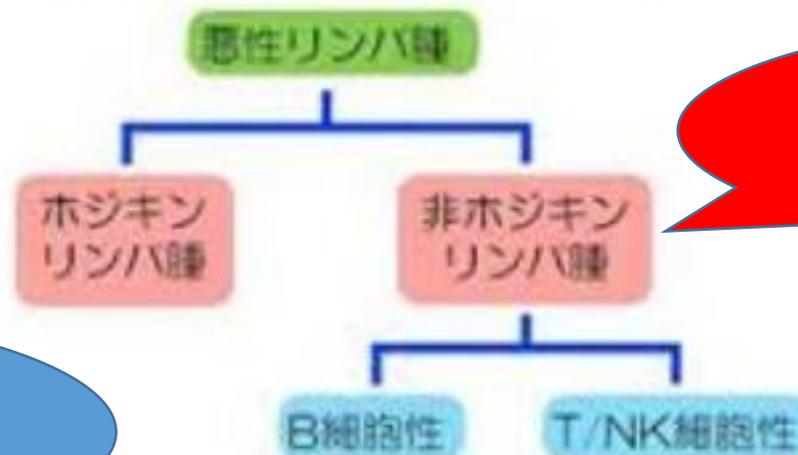
首 6つが リンパを主張!
(頸部) (無痛) (腫脹)

寝汗 出すぎて 体重減少



② 悪性リンパ腫の分類

非ホジキンリンパ腫 (NHL) と
ホジキンリンパ腫 (HL) に分けられます



日本人の悪性リンパ腫
の90%

日本人の悪性リンパ腫
の10%

B細胞性の大部分はCD20という目印があり、
リツキサンやガザイバ(後述)が効果ある

② 悪性リンパ腫の分類

非ホジキンリンパ腫(NHL)は悪性度によって分けられます

(1) 低悪性度リンパ腫

年単位で緩やかに進行します。腫瘍量が少ない場合は、経過観察も可能です。

(2) 中悪性度リンパ腫

週～月単位で進行します。したがって、診断された時点で、腫瘍に対する治療が必要となります。

(3) 高悪性度リンパ腫

日～週単位で急速に進行します。病状によっては、この診断を疑われた時点で緊急入院をすることもあります。高悪性度リンパ腫では、ほかのリンパ腫と異なり、入院を必要とする強力な化学療法を行います。

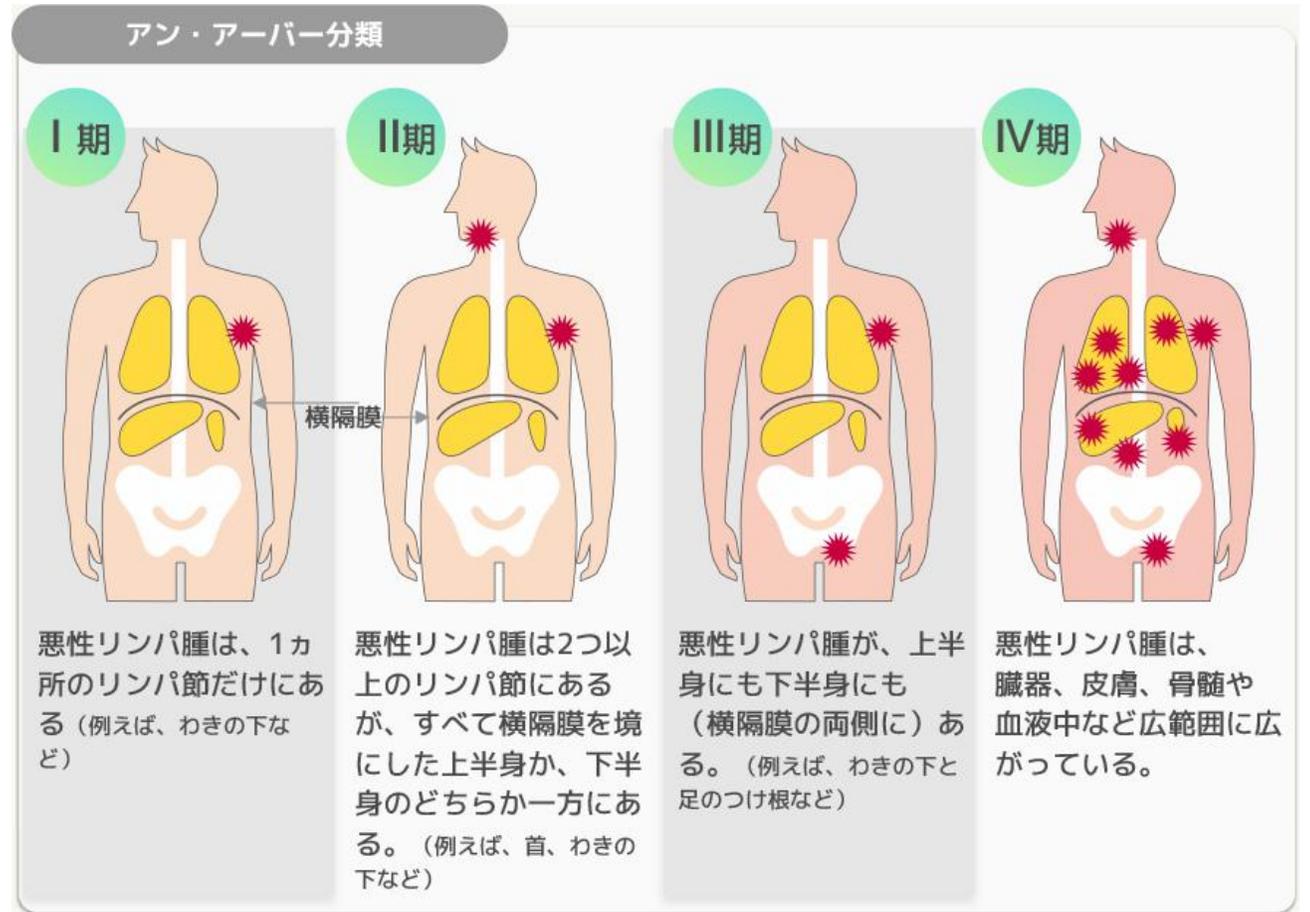
悪性度	B細胞	T細胞
低悪性度 (インドレントリンパ腫) 年単位	小リンパ球性 <u>MALT</u> <u>ろ胞性(Grade 1、2)</u>	菌状息肉腫
中悪性度 (中等度アグレッシブ・ アグレッシブリンパ腫) 月単位	<u>マンテル細胞</u> ろ胞性 (Grade 3) <u>びまん性大細胞型</u>	血管免疫芽球性 末梢性T細胞 未分化大細胞
高悪性度 (高度アグレッシブリンパ腫) 週単位	リンパ芽球性 <u>バーキット</u>	リンパ芽球性 成人T細胞

③ 非ホジキンリンパ腫 (NHL) の病期

悪性リンパ腫では、進行の程度によって治療法や予後が変わってくるため、病期を正確に把握することはとても重要です。

悪性リンパ腫ではほかのがんの病期に使われるTNM分類は用いられないことが特徴です。

本来ホジキンリンパ腫のために作られた **Ann Arbor** 分類を非ホジキンリンパ腫にも利用しています。



④ 非ホジキンリンパ腫に対する抗がん剤治療

① びまん性大細胞性リンパ腫 (DLBCL) に対する治療

DLBCLはNHLの30～40%を占めており、最も発生頻度の高い病型である。
多くは無症状。半数ほどの患者さんは病期(ステージ) I, II 期の限局期で診断される。

1次治療.....CHOP療法±リツキサン 6～8コース

2次治療以降.....DEVIC療法±リツキサン

ESHAP療法±リツキサン など

② ろ胞性リンパ腫 (FL) に対する治療

FLはNHLに占める頻度は7～15%である。FLは経過が緩徐であり、殆どの進行期症例では化学療法抵抗性となり寛解維持が困難で、長期にわたる再発・再燃が報告されている。

1次治療.....トリアキシン±リツキサン 6～8コース

トリアキシン±ガザイバ 6コース

2次治療以降.....1次治療で行わなかったレジメン(トリアキシン単独やゼヴァリンなど)

1) R-CHOP療法とは

悪性リンパ腫のうち非ホジキンリンパ腫の患者さんに対して行う、最も代表的な抗がん剤治療である。治療効果が高く、副作用が比較的少ないため行いやすい。以下の用法・用量で21日間隔を1クールとし、6～8コース繰り返す。

略称	写真	薬 剤	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
RTX		リツキシマブ 375mg/ m ² DIV	○					
CPA		シクロホスファミド 750 mg/m ² DIV		○				
DXR		ドキソルビシン 50 mg/m ² IV		○				
VCR		ビンクリスチン 1.4 mg/m ² (最大2mg) IV		○				
PSL		プレドニゾロン100mg (60歳以上は60mg/m ²) 経口		○	○	○	○	○

リツキサン

リツキシマブBS
(後発品)もあり

副作用

① **免疫抑制**: 感染症対策指導

B型肝炎再活性化予防



② **インフュージョンリアクション** (90%)

初期症状: かゆみ、発疹・発赤、のどイガイガ

重篤症状: アナフィラキシーショック、呼吸困難など

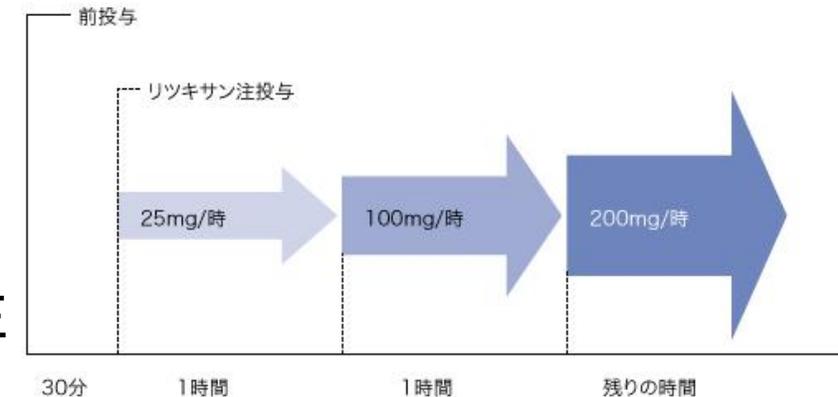
発現時期: 特に初回投与時、投与速度を上げた時に多い。

対策: ① 投与速度を慎重に上げる。

② 前投与 (抗ヒスタミン薬: ラニチジン注、ポララミン注
ステロイド: ソルコーテフ注)

作用機序

がん化したB細胞に
多く発現している
CD20抗原をターゲット
にする分子標的薬



<感染症はいろいろな症状が出ます>

- ・発熱
 - ・口内炎
 - ・下痢
 - ・結膜炎
 - ・胆管炎
- など



☆感染症予防

☞『手洗い・うがい・マスク着用』が大事！

☞生ものの摂取は控えていただきます。(血液内科の場合には、このように指導します)

<口内炎>

☆口内炎予防

- 👉 1日3回、やさしく歯磨きしましょう。
(処方があれば1日5回、薬剤での含嗽もした方が有効です)
- 👉 事前に虫歯や入れ歯の処置しましょう。

含嗽用ハチアズレ、AZ細粒、
アズノールうがい液



白いプツプツで痛い
⇒カンジダが原因の口内炎
⇒デキサルチンは禁忌



1箇所のみの中内炎
⇒デキサルチンは
OK

＜免疫抑制剤・化学療法に伴うB型肝炎再活性化予防＞

B型肝炎ウィルスキャリア（潜伏感染）に対し、免疫抑制・大量のステロイド・化学療法により自己免疫力が低下し、B型肝炎ウィルスの再活性化がおこり、致死率が70%になるとの報告がある。

移植、免疫抑制剤、ステロイド、リツキサン.....数十%（ハイリスク）

通常の抗がん剤.....数%

対策⇨HBs抗原陽性患者に化学療法やステロイドの投与を行う際には、

HBV-DNA定量検査（1～3ヶ月毎）に行いながら、**バラクルード錠**の投与を行う。

バラクルード錠0.5mg 1錠 空腹時

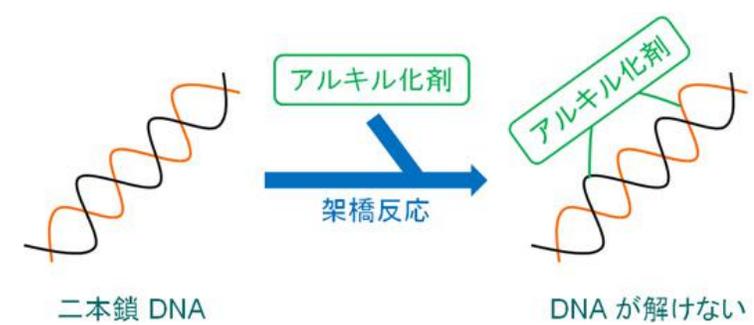
検査されていない場合は、
病院薬剤師は主治医にオーダーを依頼する



エンドキサン (シクロホスファミド)

作用機序

- ・DNA鎖間・DNA鎖内に架橋を形成することで細胞周期非特異的にDNA複製を阻害する
 - ・揮発性が高く、ミキシングする薬剤師の被ばくの恐れがある。⇒ 発癌性、生殖機能異常
- 抗がん剤の飛散防止のため、閉鎖式薬物混合システム(ファシールなど)を使用する。



副作用

骨髄抑制
二次性白血病



アドリアシン (ドキソルビシン)



作用機序

- ①トポイソメラーゼ II -DNA複合体の安定化
(トポイソメラーゼ II によって引き起こされた2本鎖DNA切断の再結合を阻害)
- ②2本鎖DNAへ直接結合(インターカレート)してDNA合成を阻害。

副作用

尿が赤くなる

悪心嘔吐

血管外漏出



心毒性(次頁。不可逆性。総投与量500mg/m²以上では頻度上昇するので、それ以上は原則投与しない)

【アントラサイクリン系の慢性心毒性】

・投与後1年後～10、20年後に発症

・不可逆性

・うっ血性心不全(左室機能障害)

⇨ 無治療の場合、3年生存率約50%

・ドキソルビシンのうっ血性心不全の確率

累積投与量が400 mg/m²以上.....0.14～5%

550 mg/m²以上.....7～26%

700 mg/m²以上.....18～48%



表3 アントラサイクリン系薬剤の限界総投与量

薬剤	添付文書上の限界総投与量
ドキソルビシン	500 mg/m ²
ダウノルビシン	25 mg/kg
ピラルビシン	950 mg/m ²
エピルビシン	900 mg/m ²
ミトキサントロン	160 mg/m ²

この投与量まで心不全が起きないということではないことに注意が必要である。

【吐き気が出たときの頓用薬】

＜突発性悪心嘔吐に対する治療＞

① 第一選択

- ・メクロプラミド(プリンペラン®)
- ・ハロペリドール(セレネース®)
- ・プロクロルペラジン(ノバミン®)
- ・モサプリド(ガスモチン®)
- ・抗ヒスタミン薬(トラベルミン®)
- ・ロラゼパム(ワイパックス®)
- ・胃酸抑制薬(ガスター® など)

錐体外路障害に注意

眠気に注意

② 上記でも難治性の場合

- ・オランザピン(ジプレキサ®)

⇒2017年12月適応追加。

『原則としてコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK1受容体拮抗薬等と併用して5mg錠を使用する(最大6日間)。』

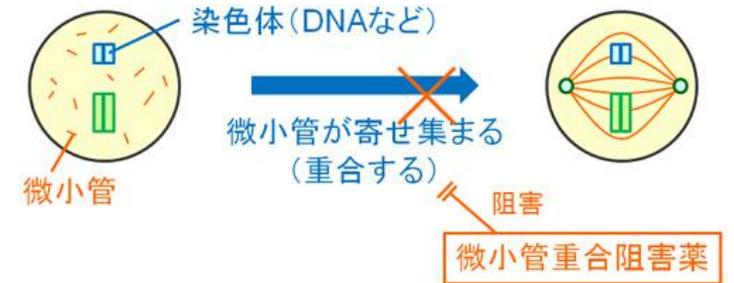
糖尿病患者には
禁忌！

オンコビン (ビンクリスチン)



作用機序

チューブリン結合により重合を阻害し、微小管を崩壊させることで、細胞分裂中の紡錘糸を消滅させ、細胞分裂を停止させる。



副作用

① 末梢神経障害 (しびれ: 両手足左右対称性。チクチク感、ピリピリ感)

2コース目ごろより出現し、用量依存性。治療終了後、徐々に回復(数か月)

有効な予防法・治療法が確立されていない

➡ 早期発見が大事！ 日常生活に支障が出るレベルになったら減量又は中止を検討。

例: 字が書きづらい、箸が持ちにくい、リモコンやスマートフォンが使いにくい

② 自律神経障害 (便秘、腹痛、麻痺性イレウス)

緩下剤(当院ではマグミット)を使用するが、ニューキノロン系(クラビットなど)が併用される場合には、クラビットの吸収低下がおこるので、服用時間を2-3時間ずらす。

プレドニン (プレドニゾロン)

CHOP1日目は注射で、
2～5日目は内服(1日20錠)で



作用機序

- ①核内受容体を介して核内のendonuclease(ヌクレオチド鎖の途中を切断する酵素)を活性化し、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することにより殺細胞作用を示す。
- ②食欲促進や吐気予防の効果もある。

コンプライアンス重要

副作用

感染症
糖尿病
不眠
消化管潰瘍
高血圧 など

ステロイド離脱症候群

プレドニン投与終了後から、強い倦怠感と食欲不振

2)トレアキシン(単独および併用療法)

◆トレアキシンは、腫瘍を縮小する効果が強く、完全寛解率が高いのが特徴で、国内で行われた臨床試験で、無増悪生存期間が延びることが確認された。



◆トレアキシンが使われるのは、悪性リンパ腫のなかの「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫」と「マンテル細胞リンパ腫」に対してである。

「低悪性度の悪性リンパ腫」はゆっくり進行するため、発病しても患者さんは長く生きられるが、基本的に薬で完全に治ることはない。抗がん剤は細胞が増殖するときに効果を発揮するので、あまり増殖しない低悪性度のリンパ腫には効きにくい。

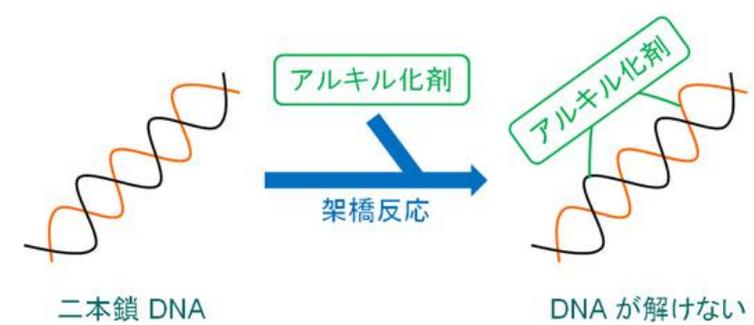
そこで、低悪性度のリンパ腫の治療は、再発までの期間を延ばし、治療しなくてもいい期間を長くすることが目標になる。この臨床試験結果のように、非常に長い無増悪生存期間が得られたというのは大きな意味をもつ。

また、マンテル細胞リンパ腫は、従来、抗がん剤治療がほとんど効かないと言われていたが、トレアキシンはこの病気に特に効果が高いという特徴がある。

トリアキシン (ベンダムスチン)

作用機序

- ・DNA鎖間・DNA鎖内に架橋を形成することで細胞周期非特異的にDNA複製を阻害する
 - ・揮発性が高く、ミキシングする薬剤師の被ばくの恐れがある。⇒ 発癌性、生殖機能異常
- 抗がん剤の飛散防止のため、閉鎖式薬物混合システム(ファシールなど)を使用する。



副作用

骨髄抑制(好中球減少100%、貧血70%、血小板減少70%)

静脈炎(注射部位の疼痛、発赤、硬くなる): 30%

吐き気: 85%、おうと: 40%、食欲不振: 70%

便秘: 50%

発疹: 40%

脱毛: 10%

副作用モニタリングシート

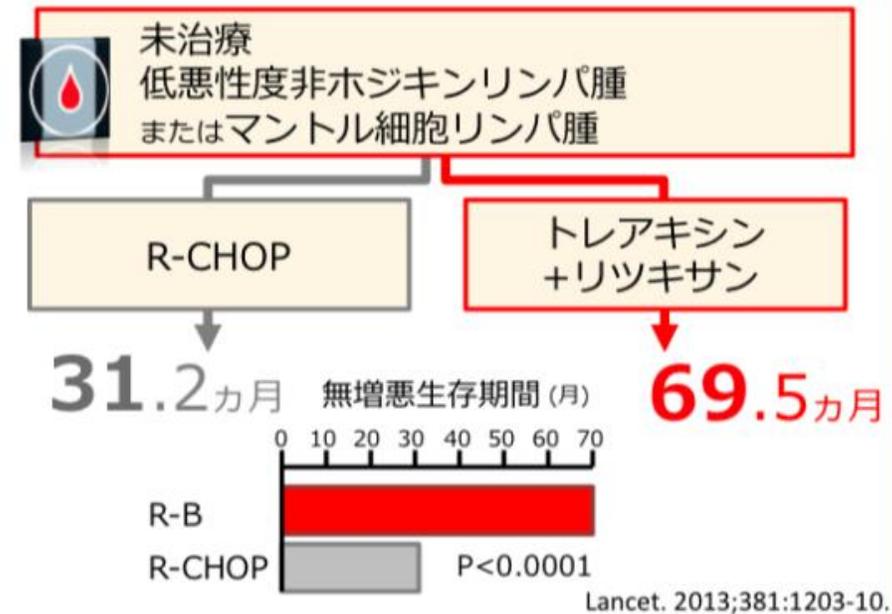
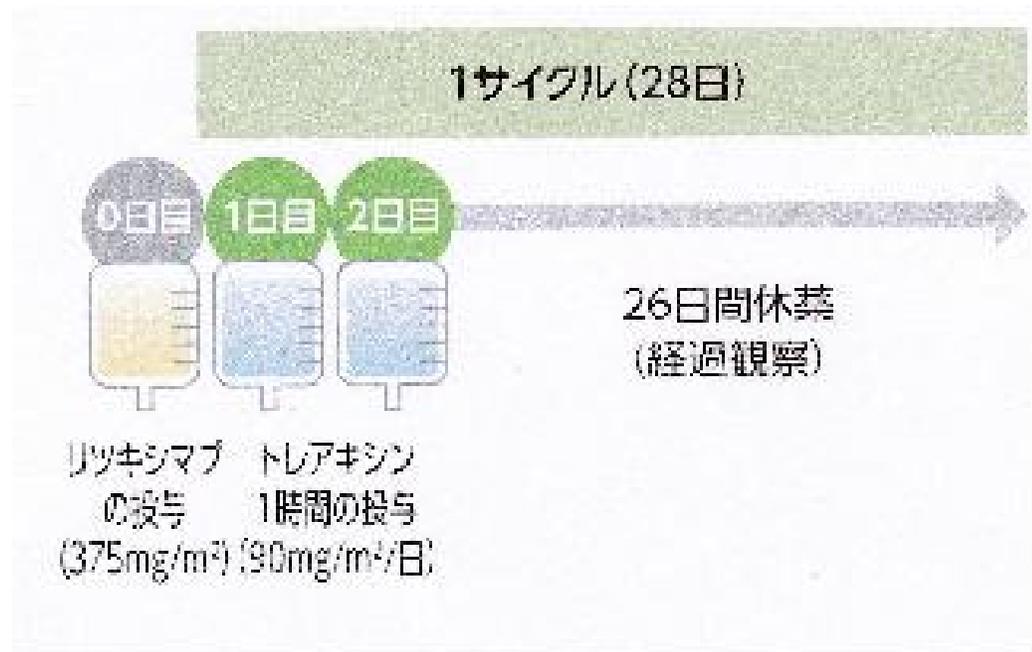
「東北地方のがんネットワークによるがん診療拠点病院の化学療法の均てん化事業」に関わる「がん化学療法プロトコール統一事業」

モニタリング項目	好発時期															
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目
インフュージョンリアクション	→															
腫瘍崩壊症候群	→															
静脈炎	→															
悪心嘔吐		→														
倦怠感		→														
口内炎			→													
発疹			→										発現時期は不明			
好中球減少					→											
血症板減少					→											
貧血						→										継続

パターン①: リツキサン+トレアキシン併用療法

初回治療 ≪ 低悪性度B細胞性NHLとマントル細胞リンパ腫の場合 ≫

- 初回治療として、抗CD20抗体(リツキサン)と組み合わせて投与する。
- トレアキシンは1日1回、1時間かけて静脈内に点滴投与する。
投与はリツキサンが0日目、トレアキシンが1日目と2日目に行い、26日間休薬する(4週毎)。



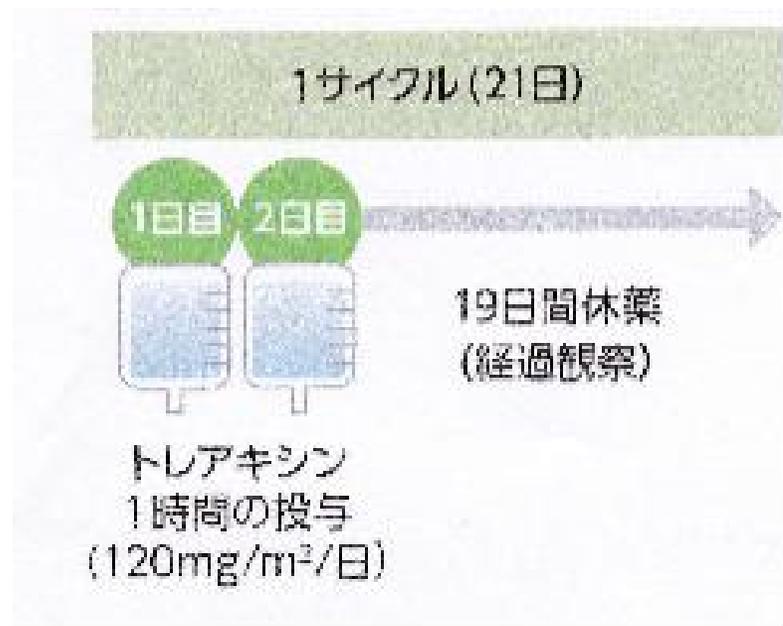
初めての治療を考える場合、「トレアキシン+リツキサン」治療を選択することで、現在の標準治療に比べ、無増悪生存期間の大幅な延長が期待できる。

がん対策!

パターン②:トレアキシン単独療法

2次治療以降 ≪低悪性度B細胞性NHLとマントル細胞リンパ腫の場合≫

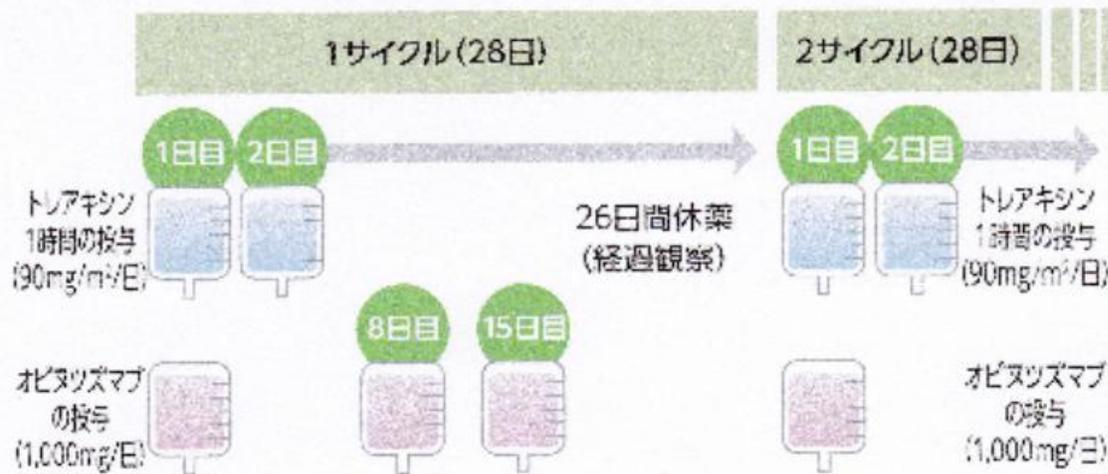
- 抗CD20抗体(リツキサン)と組み合わせて投与するという初回治療で十分な効果が得られなかった場合や、治療後に再発した場合はトレアキシン単独療法を行う。
- トレアキシンは1日1回、1時間かけて静脈内に点滴投与する。
投与はトレアキシンが1日目と2日目に行い、19日間休薬する(3週毎)。



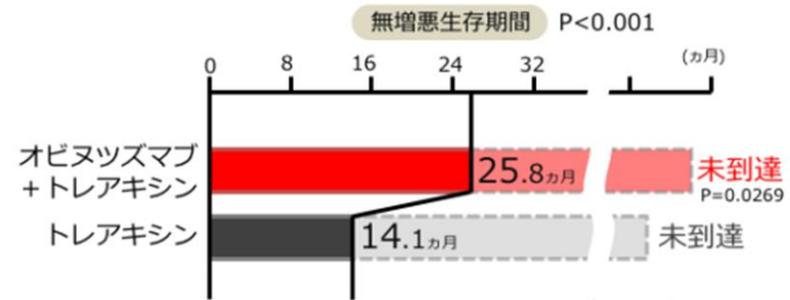
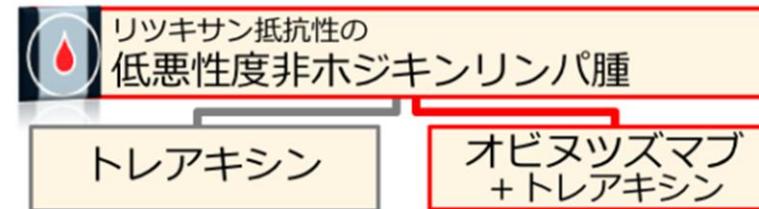
パターン③: ガザイバ+トレアキシン併用療法 ろ包性リンパ腫 (FL) の1次治療または2次治療以降

- 抗CD20抗体(商品名:ガザイバ、成分名:オビヌツズマブ)と組み合わせて投与する。
- ガザイバ導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、
1サイクル目は1・8・15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。
維持療法では、ガザイバ単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

●抗CD20抗体オビヌツズマブと併用する場合の投与例(ろ胞性リンパ腫のみ)
(海外及び国内の臨床試験で実施された投与方法です。)



注:オビヌツズマブと併用の場合6サイクル



J Clin Oncol. 2018 Mar 27.

「リツキサン」治療が無効になった人が次の治療を考える場合、「トレアキシン」単剤治療に「オビヌツズマブ」の上乗せを選択することによって無増悪生存期間だけでなく、生存期間の延長も期待できる。

がん対策!

ガザイバ

FLのみ適応。
高価(45万円)。

副作用

①免疫抑制:感染症対策指導

B型肝炎再活性化予防

②インフュージョンリアクション(90%)

初期症状:かゆみ、発疹・発赤、のどイガイガ

重篤症状:アナフィラキシーショック、呼吸困難など

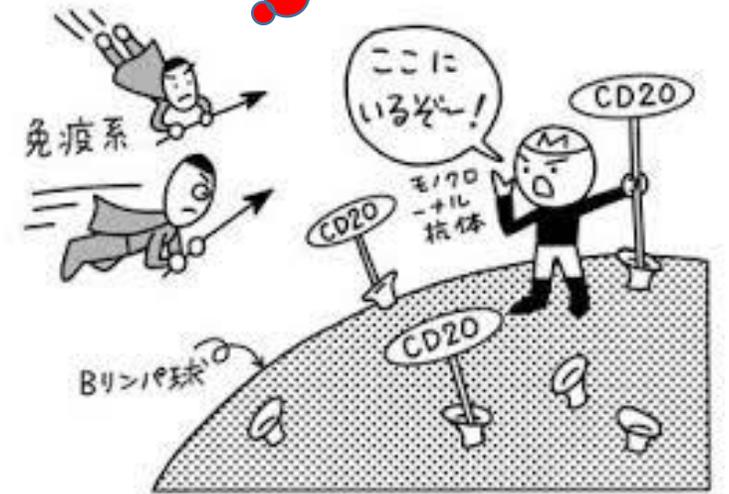
発現時期:特に初回投与時、投与速度を上げた時に多い。

対策:①投与速度を慎重に上げる(投与時間:初回4.5時間)。

②前投与(抗ヒスタミン薬:ポララミン注、
アセトアミノフェン:アセリオ注)

作用機序

CD20抗原をターゲットにする分子標的薬。
リツキサンと同じ作用だが、リツキサンよりも効果が高い。



Take Home Message

今回の講演をご参考にいただき、
保険薬局と病院の薬剤師同士での
情報交換のきっかけになれば良いと思います。

ご清聴ありがとうございました

