

Practice Manual for Cetuximab v1.1



Project Cetuximab

Practice manual for Cetuximab

作成にあたって

ホームページ

<http://project-cetuximab.jp>

Web解説

愛知県がんセンター中央病院
室 圭



Project Cetuximabは、愛知県下の有志の医師・看護師・薬剤師など医療従事者が、複数の病院から集まって結成され、化学療法および分子標的薬治療の最新知見を基にプラクティスマニュアルを作成する、全国で初の多施設共同職種横断型プロジェクトチームである。

我々はPractice manual for Cetuximabを作成し、各施設において新規分子標的薬の適正使用がなされるため、日常臨床の羅針盤となるような参考資料を作成することを活動の目的とする。

本マニュアルを各施設毎に応用し、がん化学療法に携わる医療従事者が連携して実地医療に準じたプラクティスマニュアルを改訂して、適正使用が進むことを望む。



Project Cetuximabのシンボルマークの意図するところとして下記が挙げられる。

Project
Colorectal Cancer

1. 医師・看護師・薬剤師等の多職種に渡って個々の患者を診る職種横断型チーム医療を目指すこと
2. 各病院間で連携を取りやすいように、共通のプラクティスマニュアルに基づく医療を目指すこと

Project
Cetuximab

このプロジェクトについては、今後はProject Colorectal Cancer (Project-CC)として、大腸がんの化学療法全般を網羅したプラクティスマニュアルの作成を目指していくものとする。

今回、各病院から有志の医師・看護師・薬剤師等が集結してこのプラクティスマニュアルの完成となった。プロジェクトメンバーの皆様にはこの場をお借りして厚く御礼申し上げたい。また日本各地でもこのPractice Manualが参考となることを切に願い、また各地でも病院間を越えた施設横断型・職種横断型チーム医療が進むことを希望して止まない。

Project Cetuximab 委員長
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
室 圭

Kei Muro



プロジェクトメンバー

※施設五十音順
7施設24名

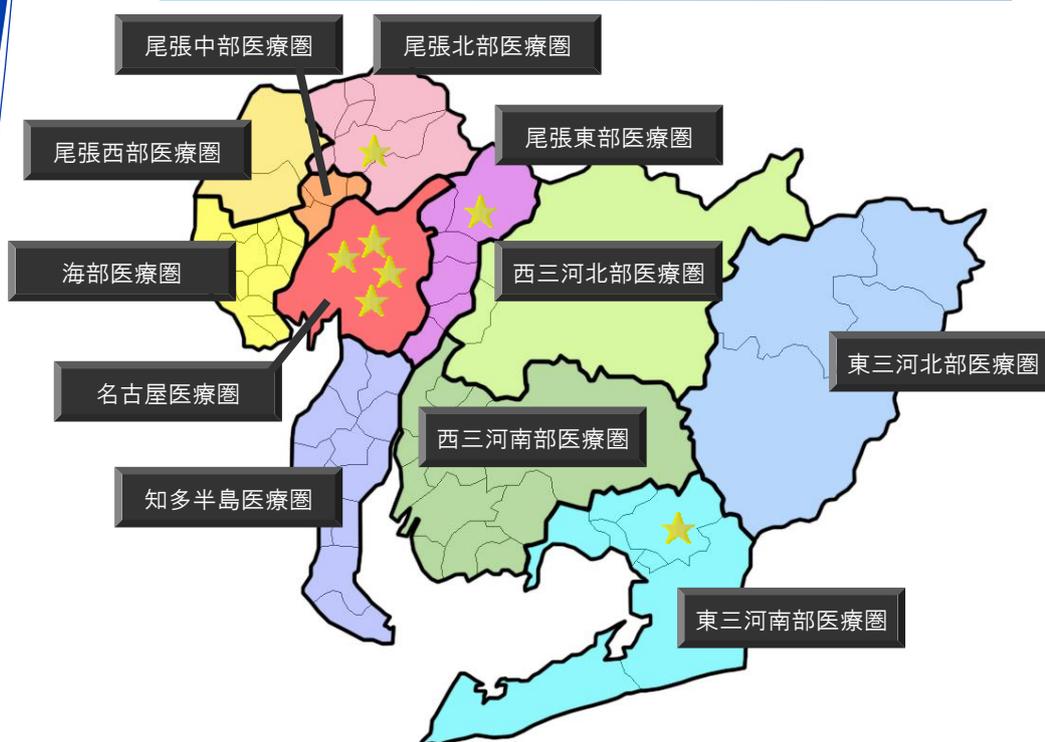
<http://project-cetuximab.jp/member.aspx>

愛知県のがん診療

二次医療圏
…11医療圏

がん診療連携拠点病院
…14施設

愛知県がんセンター中央病院	医師	室 圭
愛知県がんセンター中央病院	医師	佐藤 洋造
愛知県がんセンター中央病院	看護師	戸崎 加奈江
愛知県がんセンター中央病院	看護師	小原 真紀子
愛知県がんセンター中央病院	薬剤師	立松 三千子
愛知県がんセンター中央病院	秘書	池田 純子
公立陶生病院	医師	坪井 賢治
公立陶生病院	薬剤師	小崎 耕自
小牧市民病院	医師	横山 裕之
小牧市民病院	看護師	溝口 真巨
小牧市民病院	薬剤師	宇都宮 純平
豊橋市民病院	医師	柴田 佳久
名古屋医療センター	医師	近藤 建
名古屋医療センター	看護師	中井 真由美
名古屋医療センター	薬剤師	中村 卓巨
名古屋市立大学	医師	佐藤 幹則
名古屋市立大学	医師	渡辺 正一
名古屋市立大学	看護師	春田 真弓
名古屋市立大学	薬剤師	黒田 純子
名古屋市立大学	薬剤師	近藤 勝弘
名古屋第二赤十字病院	医師	坂本 英至
名古屋第二赤十字病院	医師	鈴木 達也
名古屋第二赤十字病院	看護師	河内 彩
名古屋第二赤十字病院	薬剤師	木全 司



Practice Manual for Cetuximab

目次

<http://project-cetuximab.jp/manual.aspx>

1 セツキシマブ投与の概要

1.1 治療の流れと役割分担	5
1.2 対象患者	6
1.3 治療指針	7
1.4 レジメン	9
1.5 投与スケジュール	10
1.6 タイムテーブル	11

2 セツキシマブのバイオマーカー

2.1 EGFR	13
2.2 KRAS	14

3 副作用

3.1 Infusion reaction	
3.1.1 特徴	15
3.1.2 対処法	17
3.2 皮膚症状	
3.2.1 特徴	18
3.2.2 治療アルゴリズム	21
3.2.3 薬効分類対応表	22
3.2.4 アセスメント	23
3.3 間質性肺炎	29
3.4 低マグネシウム血症	30
3.5 骨髄抑制	31

4 看護師の役割

4.1 看護手順	
4.1.1 初回投与	32
4.1.2 2回目以降の投与	34

Practice Manual for Cetuximab

目次

5	薬剤師の役割	
5.1	レジメン登録	35
5.2	投与管理	35
5.3	調製	35
5.4	患者指導・副作用モニタリング	36
6	患者用パンフレット	
6.1	皮膚症状に関する副作用	37
6.2	薬剤師：皮膚症状の予防・治療	38
6.3	看護師：皮膚症状の日常生活の留意点	39
6.4	セルフチェックシート	40
7	患者説明文と同意書	
7.1	化学療法説明文	41
7.2	同意書	44
8	高額療養費	45
9	引用文献	47

このマニュアルは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、プロジェクトメンバーらが合意に達した内容を記したものである。このマニュアルを適用または参照しようとしている医療従事者は、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが望まれる。

Project Cetuximabは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、いかなる責任も負わないことに留意いただきたい。

このマニュアルの著作権はProject Cetuximabにある。ただし本マニュアルおよびここに含まれるイラストを複製・改題することは、各医療者の責任の下において自由に使用可能である。その際、Project Cetuximabの許可は一切必要とせず、任意ではあるが使用する旨の一報だけ頂ければ幸いである。

Project Cetuximab 事務局： secretary@project-cetuximab.jp

1. セツキシマブ投与の概要

1.1 治療の流れと役割分担

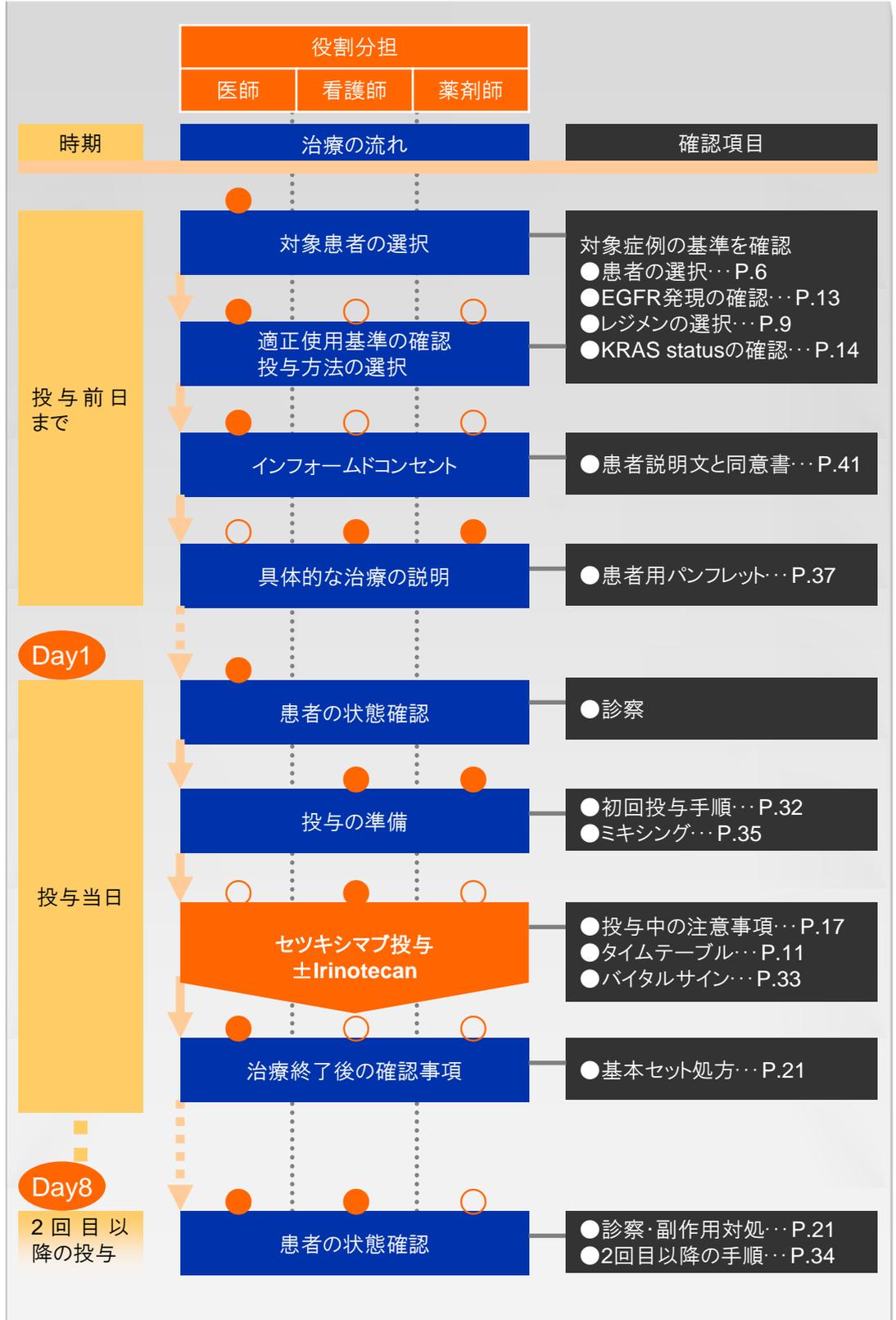
Web解説

豊橋市民病院
柴田 佳久

セツキシマブ投与までの流れ
治療開始になるまでに、各項目が投与基準に満たされているか確認する。

チーム医療による治療
各職種参加型のチーム医療により、専門分野を生かした化学療法が望まれる。
●・・・担当
○・・・副担当

副作用対策セット処方
セツキシマブは皮膚毒性が必発なので、必要に応じたセット処方を各施設で統一して作成することが重要である。
またinfusion reaction対策の解熱鎮痛剤等も、ルーチン化しておくのが望ましい。



1. セツキシマブ投与の概要

1.2 対象患者

Web解説

豊橋市民病院

柴田 佳久

現在、国内でのセツキシマブの適応症は「EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」となっており、術後治療としてのセツキシマブ投与は推奨されない¹⁾。

また、〈効能・効果に関する使用上の注意〉として、「一次治療としての本剤の有効性は確立していない」との記載があり、適正使用の観点から、一次治療としての使用は薦められない。

ただし、現在、全世界で複数の一次治療としての臨床試験が進んでおり、既に海外の学会(ASCO:米国臨床腫瘍学会)等においては、セツキシマブの一次治療としての有用性を示すものもあり、またEUでは2008年7月より「KRAS野生型(wild-type)」(KRASに関しては別項参照)に限っては一次治療の使用が認められている。²⁾³⁾⁴⁾

適応症例としては、現時点では「EGFR陽性(EGFRに関しては別項参照)、全身状態(ECOG Performance status)が0 - 1、臓器機能が保たれている症例」となるが、今後、精度の高いバイオマーカー(セツキシマブの効果予測因子)が明確になった時点では、適応が限定される可能性もある。また、大腸癌治療ガイドラインの化学療法対象としてはPS0 - 2と示されている事から、今後セツキシマブの使用成績調査の結果から全身状態に関しては拡大される可能性が大きいと考えられる⁵⁾⁶⁾。

セツキシマブの対象症例

セツキシマブは2009年6月現在、全例調査中であるため投与に際しては右記の条件を満たしていることが必要である。

参照

アービタックス®注射液100mg

適正使用ガイド p22

セツキシマブの投与対象症例

【適応症】

「EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

【適格条件】

- 1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌(大腸癌)と診断されている
- 2) 免疫組織化学的検査によりEGFR 陽性が確認されている
- 3) 患者又はその家族に同意を取得済みである
- 4) 本剤の成分(セツキシマブ、ポリソルベート80、塩化ナトリウム、グリシン、クエン酸水和物)に対し重篤な過敏症の既往歴がない
- 5) ECOG のPerformance Status が0-1 である
- 6) 前化学療法が抵抗性、不応又は不耐容であった
- 7) 間質性肺疾患(胸部単純X線診断)の合併がない

1. セツキシマブ投与の概要

1.3 治療指針

Web解説

豊橋市民病院
柴田 佳久

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCNガイドライン 2009 v.3

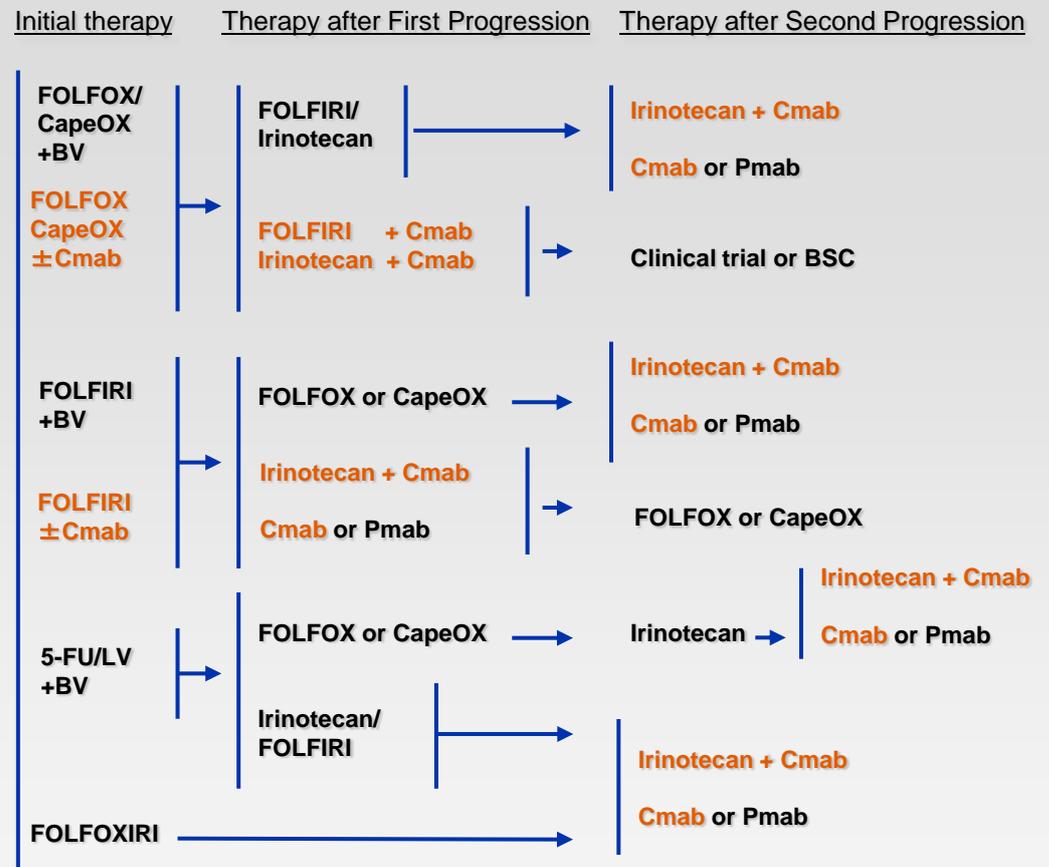
セツキシマブのポジショニングとしては、1st line、2nd line、3rd lineでの記載がなされている。

1st lineではFOLFIRI、CapeOX、FOLFOXとの併用、2nd line・3rd lineとしてIrinotecan或いはFOLFIRIとの併用、またIrinotecanを含む治療に不耐の症例に対してはセツキシマブ単独の治療が推奨されている。

またKRAS wild-typeのみでの投与が推奨されている。

NCCN(National Comprehensive Cancer Network®)のPractice Guide Line 2009 ver.3.⁷⁾においては、KRAS wild-typeに限定し、1st lineから3rd lineまで推奨されている。

NCCNプラクティスガイドライン 2009 v.3 (一部抜粋)



*Cmab/Pmab : KRAS WT only

一次治療ではFOLFIRI、CapeOX、FOLFOXとの併用、二次治療、三次治療としてはIrinotecan或いはFOLFIRIとの併用、またIrinotecanを含む治療に不耐の症例に対してはセツキシマブ単独の治療が推奨されている。

1. セツキシマブ投与の概要

1.3 治療指針

欧州のEMA⁴⁾でのセツキシマブの適応症は、下記のとおりになっている。

EMAでの適応症

Erbix is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer

In combination with chemotherapy

As a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.

すなわち、EGFRが発現し、KRAS wild-typeの転移性大腸癌に対する

1. 化学療法との併用
2. 単剤（OxaliplatinとIrinotecanベースの治療で再発したIrinotecan不耐用患者）の適応症を有している。

これは、化学療法と併用なら1st lineから治療可能ということであり、本邦との見解の違いやドラッグラグが、この適応症ひとつ取ってみても如実に表れている。

一方、本邦ではKRAS測定が保険適応となっていない点から、現時点ではKRAS測定は必須とはならないが、効果予測因子として確立されていることや、医療費経済学的観点⁸⁾からもKRAS測定を行い、KRAS wild-typeのみでの投与が望ましい。

以上のことから、本邦でのセツキシマブの治療ポジショニングとしては、二次治療あるいは三次治療以降でのIrinotecanを含む治療との併用、もしくはセツキシマブの単剤治療が日常臨床において推奨される。

本邦でのセツキシマブの治療戦略

- KRAS wild-typeのみの治療が望ましい
- 2nd lineもしくは3rd lineでのポジショニング
- 治療レジメンはIrinotecanあるいはFOLFIRIとの併用、もしくはセツキシマブ単剤



European Medicines
Agency

EMAでの適応症

EGFR発現し、KRAS wild-type
の転移性大腸癌に対して

1. 化学療法との併用
2. 単剤

（OxaliplatinとIrinotecan ベース
の治療で再発したIrinotecan
不耐用患者）

1. セツキシマブ投与の概要

1.4 レジメン

Web解説

名古屋医療センター
近藤 建

セツキシマブの投与方法は、添付文書上では、「通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、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。なお、患者の状態により適宜減量する」とされている。この用法・用量は全世界共通のものであり、その他の投与スケジュールを用いる事は推奨されない^{9) 10)}。

併用スケジュールとしては、Irinotecanとの併用の場合は、Irinotecanは同薬剤の添付文書に記載されている用法・用量を用いる事が基本となる。Irinotecanは結腸・直腸癌に対しては「A法：Irinotecan塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：Irinotecan塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」とされている¹¹⁾。

また、FOLFIRIとの併用においては、一般的なFOLFIRIの投与スケジュールにセツキシマブの添付文書上のスケジュールを加える形での投与スケジュールが推奨される。²⁾ Irinotecanの投与スケジュールの選択においては、毎週投与方法、隔週投与方法のいずれが良いかの比較は行われておらず、また、Irinotecan単剤とセツキシマブの併用とFOLFIRIとセツキシマブの併用のいずれが良いかの比較試験も実施されておらず、患者の状態に合わせ、主治医の判断に基づいた治療が薦められる。

Irinotecan 不応例に対するIrinotecanとセツキシマブの併用を検討した試験においては、Irinotecanの投与スケジュールは「前治療として使用したスケジュールを用いる」と規定された臨床試験が多く（国内第II相試験含む^{5) 12)}）、日常臨床の参考にすべきと考えられる。

いずれにしても、Irinotecan 不応例に対しても、セツキシマブ単独治療よりIrinotecanとの併用において奏効率、病勢コントロール率、無増悪生存期間で上回る事から、基本的にはIrinotecanを含むレジメンとの併用が薦められる¹¹⁾。

本邦での使用可能レジメン

国内 Phase II 治験ではIrinotecanとの併用が行われた。単剤についてはPhase Iでの用量設定試験が行われた。FOLFIRIについては国内で臨床試験は未実施ではあるが、併用投与可能である。

一方、FOLFOXIに関しては、安全性と有効性が確認されていないので、併用は不可である。

セツキシマブを用いた単剤および併用療法のレジメン

セツキシマブ単剤

セツキシマブ+Irinotecan

セツキシマブ+FOLFIRI

1. セツキシマブ投与の概要

1.5 投与スケジュール

Web解説

名古屋医療センター
近藤 建

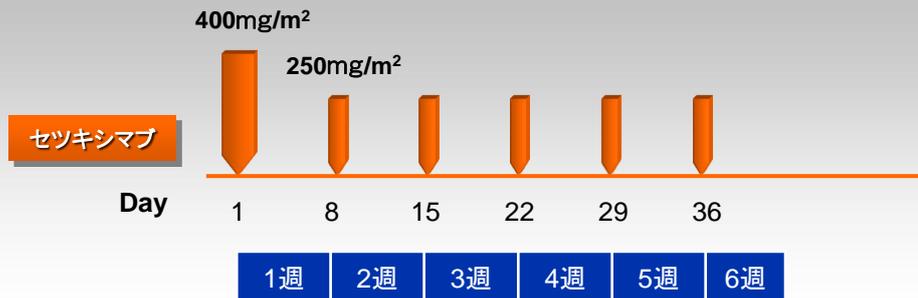
投与スケジュールのポイント

- ・セツキシマブは毎週投与
- ・Irinotecanは隔週が多い
- ・FOLFIRIは隔週

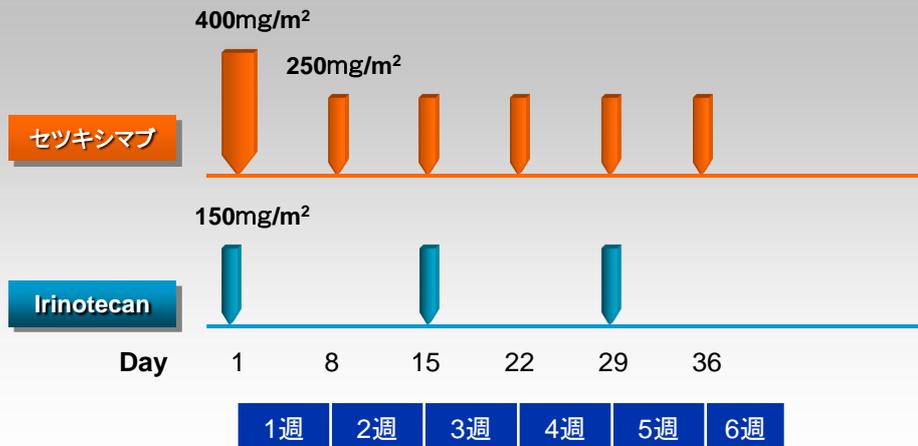
いづれの治療においても、セツキシマブは毎週投与、Irinotecanは特に規定はなく、一般的にはbi-weeklyでの投与が多い。またFOLFIRIの場合は、セツキシマブは毎週、FOLFIRIはbi-weeklyの投与となる。

セツキシマブ投与の3スケジュール

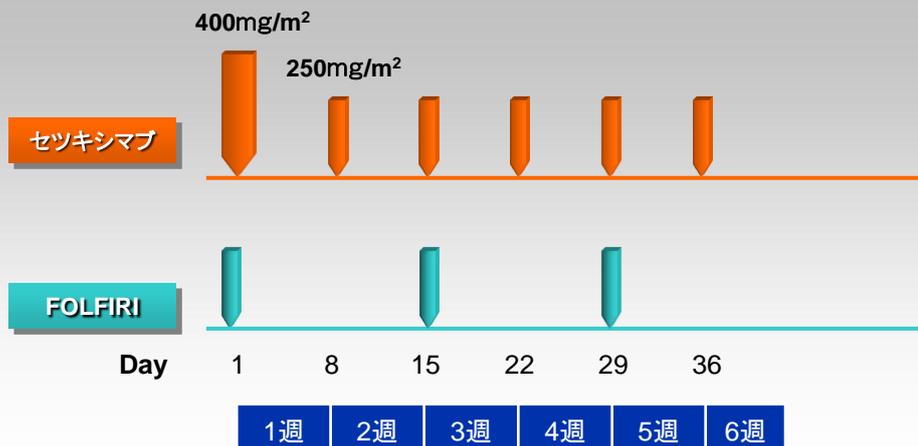
1) セツキシマブ単剤のスケジュール



2) セツキシマブ+Irinotecan併用のスケジュール



3) セツキシマブ+FOLFIRI併用のスケジュール



1. セツキシマブ投与の概要

1.6 タイムテーブル

Web解説

小牧市民病院
横山 裕之

infusion reaction予防の前投薬

・抗ヒスタミン剤とステロイド剤の2剤を投与することが強く推奨される。

前投薬終了からセツキシマブ投与開始までのタイミング

・前投薬終了直後から投与するべきか、30分間隔を置くべきかは明確な根拠がないので、各施設の判断に委ねられる。

セツキシマブ投与終了後の観察について

・Infusion reactionの観察のため、生食等を流して60分観察することが推奨されている。

・Infusion reactionが起こる場合は初回に90%発現するので、初回投与時は60分の観察が必須である。

・2回目以降の投与に関しても、原則60分の観察時間を設けることが望ましい。

フラッシングについて

・フラッシングの速度は、セツキシマブ投与時の速度と同じか遅くすること。

セツキシマブは抗体薬特有の副作用であるinfusion reactionの発現があり、セツキシマブの前投薬として抗ヒスタミン剤の投与が必須である¹⁾。抗ヒスタミン剤としては、国内第II相試験では約85%に塩酸ジフェンヒドラミンが用いられていたが、国内、海外においても、どの抗ヒスタミン剤がinfusion reactionの発現を最も予防できるかは検証されておらず、主治医の判断で決定されるべきである。ただし、リスクマネージメントの観点から、特に院内での使用薬剤、使用方法は統一されるべきである。

また、海外臨床試験において、抗ヒスタミン剤に加えて、副腎皮質ホルモン剤を前投薬として加える事により、infusion reactionの発現率が大きく減少したとの報告があり¹³⁾、副腎皮質ホルモン剤を抗ヒスタミン剤と併せてセツキシマブ投与前に投与する事が強く薦められる。

副腎皮質ホルモン剤に関しても、抗ヒスタミン剤と同様に、いずれの薬剤、投与方法がセツキシマブのinfusion reaction発現を最も減少させるかは検証されていない。

前投薬終了からセツキシマブ投与開始までの時間に関しては、統一された見解は示されていないが、これまでの抗悪性腫瘍剤(例:タキソール注射液)の例からも、30分の観察時間を設ける事も考慮される¹⁴⁾。海外臨床試験においても、同様に「前投薬をセツキシマブ投与30分前に行う」と規定した臨床試験も散見される¹⁵⁾。ただし、30分の観察時間を設ける事によりセツキシマブのinfusion reaction発現の減少を示す事は報告されていない。抗ヒスタミン剤を経口ではなく点滴静注の場合は、前投薬直後にセツキシマブ投与も可能になる。臨床現場では外来化学療法室などでの点滴時間との兼ね合いで、各施設で決定する。

セツキシマブの投与は、初回は250~500mlの生理食塩液に混和し、2時間かけて点滴静注し、2回目以降は250mlの生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注する。生理食塩液以外の溶解液との配合変化は報告されておらず、生理食塩液を使用する事に限定される。

また、セツキシマブ投与直後には生理食塩液を用いてフラッシングを行う事が必須となっている。これは、点滴ルート内のセツキシマブを含む溶解液の残液を全て体内に注入する事を目的としており、フラッシングの速度はinfusion reactionを回避するため、セツキシマブ投与と同速度で行う必要がある。

タイムテーブル作成のポイント

- 前投薬は抗ヒスタミン剤とステロイド剤の2剤を投与する
- セツキシマブ初回投与時は2時間、2回目以降は1時間かけて投与する
- セツキシマブを投与した後、infusion reactionを観察するため1時間空けることが望ましい
- 生理食塩液に混和する
- 同様の速度以下でフラッシングを行う

院内でレジメン登録を行って、統一の投与方法とすることが望ましい

1. セツキシマブ投与の概要

1.6 タイムテーブル

院内統一タイムテーブル

・セツキシマブの投与に際しては、院内統一のタイムテーブルを化学療法委員会等で決定し薬剤部でレジメン登録を行うことが、リスクマネージメントの観点から求められる。

デキサメタゾンについて

デキサメタゾンは正確にはリン酸デキサメタゾンとして8mg、つまりデキサメタゾンとしては6.6mg、4mlを1A投与となる。

制吐剤について

・セツキシマブ+BSC vs BSCを比較したCO.17では、セツキシマブにより悪心・嘔吐は増強していなかった。よって、セツキシマブ単独の日は制吐剤は不要である。
N Engl J Med
2007;357:2040-2048.

長期投与時のステロイド減量

・ステロイドを長期投与することにより、下記のような副作用を引き起こす恐れがあるので、セツキシマブが長期に投与される場合はinfusion reactionのリスクを鑑みながら減量も考慮すること。

ステロイド長期投与の副作用

- ・副腎機能の低下
- ・骨粗しょう症
- ・高脂血症、高血圧
- ・筋力低下、筋肉痛
- ・白内障、緑内障

参照

愛知県がんセンター中央病院のレジメン登録されたタイムテーブル

セツキシマブ+Irinotecan併用時のタイムテーブル例

セツキシマブ+Irinotecan併用日 (Day1,15,29···)

	主管	側管	注意事項
15分	クロールトリメトン 10mg デキサメタゾン 8mg カイトリルバッグ 100ml		前投薬では抗ヒスタミン剤とステロイド剤を併用すること
初回:120分 2週目:60分	セツキシマブ 400mg/m ² (2回目以降 250mg/m ²) 生食 250ml		セツキシマブの投与量は初回400mg/m ² 、2回目以降は250mg/m ²
60分	生食 100ml		観察時間として原則60分空けること
90分	Irinotecan 150mg/m ² 5%ブドウ糖 250ml		Irinotecanは隔週投与
10分	生食 50ml		フラッシング

セツキシマブ単独日 (Day8,22,36···)

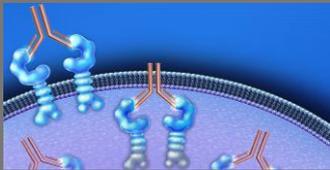
	主管	側管	注意事項
15分	クロールトリメトン 10mg デキサメタゾン 4mg 生食 50ml		Irinotecan投与無しの日は、デキサメタゾンを半量でも可
60分	セツキシマブ 250mg/m ² 生食 250ml		セツキシマブの投与量は2回目以降は250mg/m ²
60分	生食 50ml		フラッシング。観察時間として原則60分空けること

2. セツキシマブのバイオマーカー

2.1 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Web解説

名古屋第二赤十字病院
鈴木 達也



EGFR陰性例でのセツキシマブの報告¹⁰⁾

JCO2005

EGFR陰性例での検討。陰性においても効果が認められている。

進行中の臨床試験について

このようなEGFRの精度の問題から、近年の欧米の臨床試験ではEGFRの測定を必要としていないことが多い。

セツキシマブはEGFRを標的としたモノクローナル抗体であり、腫瘍細胞内にEGFRの発現がみられる症例のみが対象となる。

EGFRはHERFamily (HER1~HER4)のひとつ (HER1) としても知られる分子量 170kDaの膜貫通型受容体である。大腸癌においては25~77%程度で発現が認められ、EGFRの発現は癌の浸潤、転移、増殖等に重要な役割を果たすとされている¹⁶⁾。国内第II相試験は「EGFR陽性」の症例を対象として実施されたが、44例のEGFR検査実施症例の95.7% (44例) にEGFRの発現が確認された¹⁰⁾。

EGFR測定に関しては、2009年1月に「抗悪性腫瘍剤 (抗ヒトEGFRモノクローナル抗体に係るもの) の投与患者」を対象に「EGFRタンパクの測定」が保険適用された (690点)。

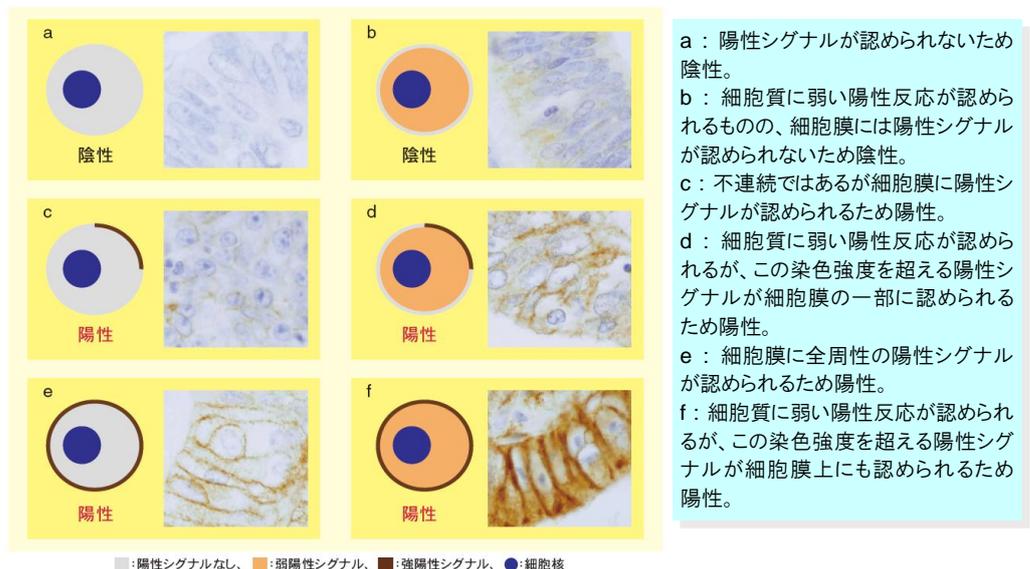
EGFRの測定に関しては、海外の大規模臨床試験も含め、全世界的にDako社の「PharmDX™」が使用されており、現在では国内でもダコ・ジャパン株式会社から発売されている。

EGFRの測定は一般的に免疫組織型染色を用いて行われ、陽性反応の基準は「染色態度が、連続性或いは不連続性に関わらず、腫瘍細胞の細胞膜に染色が認められる」事とされている。つまり陽性のCut off値は「0%より多い (少しでもEGFRが発現している状態)」であり、その根拠としてBOND試験¹²⁾の解析の結果、セツキシマブの効果はEGFRの発現強度、発現割合と奏効率が相関しなかった事があげられる。

EGFRの検体は手術材料あるいは、生検材料をホルマリン固定しパラフィンに包埋したブロックからの薄切標本が対象となる。薄切から長期経過しているプレパラートでのEGFR検査は偽陰性の可能性があるため適していない¹⁷⁾。

EGFRに関しては、これまで上記の通り、免疫染色法 (IHC法) が用いられてきたが、EGFR陰性例でもセツキシマブの効果が認められたとの報告があり¹⁸⁾、またNCCNガイドラインにおいても抗EGFR抗体の治療可否を決定するためのEGFR検査は推奨しておらず、その必要性に疑問が生じている。EGFR陰性例での効果が認められている理由としては、EGFR検査の精度の問題 (つまり偽陰性が多い事)、原発巣と転移巣とのEGFR発現状況の違いがEGFR測定部位での「陰性例」に奏効したのではないかと考えられている¹⁸⁾。

EGFR測定結果の例



EGFR pharmDX「ダコ」

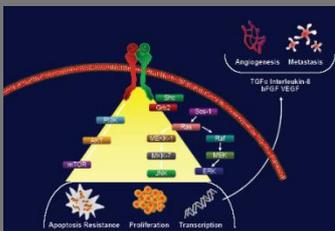
「大腸癌治療方針決定のための免疫組織化学的EGFR検査法」
ダコ社作成

2. セツキシマブのバイオマーカー

2.2 KRAS

Web解説

愛知県がんセンター中央病院
佐藤 洋造



American Society of
Clinical Oncology

引用文献

Carmen J Allegra, et al
J Clin Oncol
2009;27:2091-6

KRAS wild-typeでの効果

CO.17でのセツキシマブ+BSC vs BSCとの比較試験において、KRAS wild-typeではより有効性があることが報告された。他の数々の報告からも鑑みて、KRAS wild-typeはセツキシマブの効果予測因子であり、KRAS遺伝子測定を行い、KRAS wild-typeへの投与が望ましいが、本邦での保険承認は降りていない。

本邦でのKRAS測定の現状

先進医療においてKRAS測定が認可された。施設要件、医師要件を満たし、厚生労働省の認可が得られれば、保険外診療として測定ができることとなる。2009年6月現在、先進医療の認可を受けている施設は、国立がんセンター東病院のみである。

RASとはRASがん遺伝子からコードされる分子量21kDaの膜貫通型Gタンパク質である。哺乳類ではKRAS、HRAS、NRASの3種のタンパク質が同定され、ヒトのがん化の初期段階に関与するのはKRASである¹⁹⁾。KRASは腫瘍細胞内の上流からのシグナルにより活性化されるが、KRASの遺伝子変異(Mutation)が起こると、恒常的に活性状態となりシグナル伝達を続けるため、下流シグナルも同様に恒常的に活性化させるとされている。つまり、KRASの遺伝子変異がある腫瘍では、EGFRの働き如何に関わらず、細胞内のシグナル伝達が行われる。大腸癌では約40%に遺伝子変異があるとされている²⁰⁾。

上記からも、セツキシマブを含む抗ヒトEGFRモノクローナル抗体薬は、KRASの遺伝子変異と効果の相関性が高いとされている。これまでの大規模臨床試験のSubset解析やその他の研究においても、明らかな関連が示されており²¹⁾²²⁾、KRAS遺伝子変異のある症例に対しては効果が著しく低い事が確認されている。その為、KRAS遺伝子変異のある症例には積極的にセツキシマブの投与を行うべきでなく、欧米のGuideline、認可状況においても、KRAS野生型(wild-type)に限定したセツキシマブの使用を推奨している⁴⁾⁷⁾。

ASCOでのProvisional Clinical Opinion

Based on systematic reviews of the relevant literature, all patients with metastatic colorectal carcinoma who are candidates for anti-EGFR antibody therapy should have their tumor tested for KRAS mutations in a CLIA-accredited laboratory. If KRAS mutation in codon 12 or 13 is detected, then patients with metastatic colorectal carcinoma should not receive anti-EGFR antibody therapy as part of their treatment.

NCIC CTG CO.17 におけるKRAS status別全生存期間

解析対象	ITT		KRAS wild-type		KRAS Mutant	
	セツキシマブ+BSC	BSC	セツキシマブ+BSC	BSC	セツキシマブ+BSC	BSC
治療群						
患者数(n)	287	285	117	113	81	83
MST(月)	6.1	4.6	9.5	4.8	4.5	4.6
ハザード比 (95%信頼区間)	0.766 (0.637-0.921)		0.55 (0.41-0.74)		0.98 (0.70-1.37)	
p値	0.0046		<0.0001		0.89	

しかしながら、現時点で、国内ではKRAS遺伝子変異の検査はセツキシマブ投与の際の必要条件とされておらず、また保険未収載でもあり、実質的に日常臨床下では検査は行えない状態である。

現在は先進医療²³⁾として認可を受けた施設のみ、保険外診療としてKRAS測定が可能であるが、早期の保険収載が望まれる。

3. 副作用

3.1 Infusion reaction

3.1.1 特徴

セツキシマブは重度のinfusion reactionが5%未満で発現するとの記載が国内の添付文書に示されている¹⁾。また、米国の添付文書⁹⁾では重度のinfusion reactionが2%で発現し、これまで臨床試験において1例のinfusion reactionによる死亡例が認められた事が記載されている。

セツキシマブの重篤なinfusion reactionは初回投与の投与中～投与終了直後に多くが発現するとされており、全例が初回治療時に発現したとの報告もある²⁴⁾。その為、初回投与はできる限り、入院で行う事が薦められる。

症状としては、軽度から中等度のものでは、発熱、浮動性めまい、悪寒、重度のものでは呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショック、心筋梗塞、心停止といった症状があげられる。

Infusion reactionの重症度別症状

軽度または中等度	重度
<ul style="list-style-type: none"> ・悪寒 ・発熱 ・浮動性めまい 等 	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸困難 ・気管支痙攣 ・蕁麻疹 ・低血圧 ・意識消失 ・ショック ・心筋梗塞 ・心停止

セツキシマブのinfusion reactionの予防策として、抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモン剤の投与が強く推奨される。また他の抗体薬において推奨される初回投与からの点滴速度の調製に関しては、セツキシマブには明確な基準が設けられていないが、初回2時間投与、2回目以降1時間投与は原則として遵守する必要がある。

軽度から中等度のinfusion reaction発現の場合は、点滴速度をそれまでの半分に減速(1時間投与の場合、2時間投与の速度に変更)し、慎重な観察のもと投与継続を行う。重篤なinfusion reaction発現の際には、直ちに点滴を中止し、再投与を行う事は認められていない。infusion reactionに関しては上記以外にも様々な症状が想定され、また、外来投与の際は帰宅後の発現の可能性も否定できない事から、患者に対しては、十分な説明と理解が必要である。

軽度～中等度のinfusion reactionの症状として最も多いとされているのは発熱である。発熱の対処法は解熱鎮痛剤の投与であり、ボルタレン®、カロナール®などの処方が推奨される。前回のセツキシマブの治療で軽度から中等度のinfusion reactionが発現した場合は、その後の治療においては基本的に通常の半分に減速した点滴速度で投与を行う事が推奨される。

Web解説

名古屋市立大学病院
佐藤 幹則

参照

アービタックス®注射液100mg
適正使用ガイド p8

重篤なinfusion reactionが
発現した際
投与中止

軽度から中等度
投与速度を半分にして投与再開

3. 副作用

3.1 Infusion reaction

3.1.1 特徴

Infusion reactionについて一般的に24時間以内に発現する輸注反応である。

Infusion reactionのCTCAE v3での定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
サイトカイン放出症候群/急性輸注反応	軽度の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療又は点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療 (例: 抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液) には速やかに反応する; ≤24 時間の予防的投薬を要する	遷延 (症状に対する治療及び/又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症 (例: 腎障害、肺浸潤) により入院を要する	生命を脅かす; 陽圧呼吸又は人工呼吸を要する

MABEL試験

前投薬でステロイドを併用することによって、infusion reactionの発現が減少することが報告されている。

日常臨床でも、抗ヒスタミン剤に加えステロイド剤も併用することが強く推奨される。

Infusion reaction軽減の報告:MABEL試験

前投薬の種類	抗ヒスタミン剤のみ投与	抗ヒスタミン剤+ 副腎皮質ホルモン剤併用投与
前投薬された患者数	n=422(%)	n=700(%)
全ての infusion reaction	108 (25.6)	67 (9.6)
本剤に関連のある infusion reaction	92 (21.8)	50 (7.1)
Grade 3以上の infusion reaction	20 (4.7)	7 (1.0)
Grade 4の infusion reaction	10 (2.4)	1 (0.1)

3. 副作用

3.1 Infusion reaction

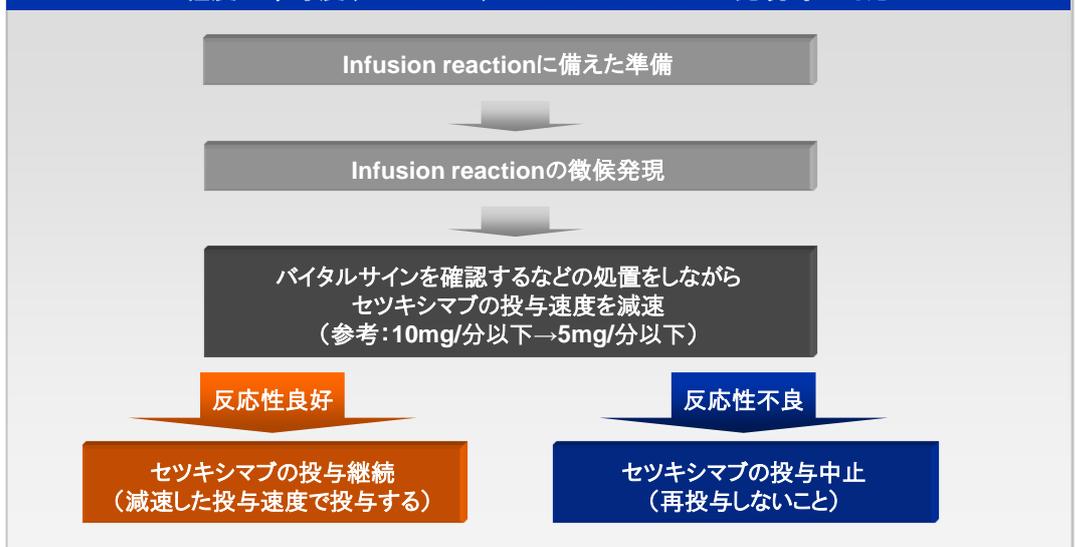
3.1.2 対処法

Infusion reaction発現時の対処法

Infusion reactionを発現した場合には、速やかに医師に連絡をし医師の指示のもと症状・重症度に応じて次のような処置を行う。

<input checked="" type="checkbox"/>	重度(Grade 3以上)のinfusion reaction
<input type="checkbox"/>	1)直ちにセツキシマブの投与を中止(再投与禁止)
<input type="checkbox"/>	2)症状に応じてエピネフリン、気管支拡張薬、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、静脈内輸液、昇圧剤の投与や酸素吸入を行う
<input checked="" type="checkbox"/>	軽度～中等度(Grade 1-2)のinfusion reaction
<input type="checkbox"/>	投与速度を減速(参考:10mg/分以下→5mg/分以下)
<input type="checkbox"/>	症状に応じてNSAIDs、副腎皮質ホルモン剤、気管支拡張薬の投与や酸素吸入を行う
<input type="checkbox"/>	1) 投与速度を減速し、反応性が不良な場合はセツキシマブの投与を中止する。一方、反応性が良好な場合は、減速した投与速度で、投与を継続。
<input type="checkbox"/>	2) 投与速度を減速し、投与を再開した後、再度infusion reactionが発現した場合は、セツキシマブの投与を中止する

軽度～中等度(Grade 1-2)infusion reactionの発現時の対応



【注意】

投与速度を減速してもinfusion reactionが再発現する症例も認められることからinfusion reactionが認められた症例では、投与速度を減速した後も患者の状態を注意深く観察すること。

参照

アーピタックス注射液100mg
適正使用ガイド p11

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.1 特徴

Web解説

名古屋市立大学病院
渡辺 正一

セツキシマブで最も頻度が高い副作用が皮膚症状である。現時点では明確な発現機序は明らかになっていないが、正常な皮膚に存在するEGFRにセツキシマブが結合して角化異常を引き起こし、そこから毛包炎を発現し、皮膚症状が生じるものと考えられている。国内第II相試験からは、95%に何らかの皮膚症状が認められ、5%でGrade3以上の重篤な皮膚症状の発現が報告されている¹⁰⁾。

皮膚症状の種類としては、皮疹(ざ瘡様皮疹)(複数の文献において、EGFRに作用する薬剤の皮疹に関する記載がある。それぞれ、rash, acne, acneiform skin reaction, acneiform rash, acneiform follicular rash, acne-like rash, maculopapular skin rash, monomorphic pustular lesionsなど、様々な呼称が用いられているが、病理学、組織学的に、尋常性ざ瘡を意味しているのではない²⁵⁾²⁶⁾)、炎症、皮膚乾燥、掻痒、爪囲炎、脱毛、亀裂などがあげられる。これらの症状は経時的に推移するとされ²⁷⁾、一般的には、投与開始直後から(ざ瘡様)皮疹が発現し、その後症状が治まる段階で、皮膚乾燥を認め、その後、亀裂、爪囲炎が発現する事が多いとされている。一般的には投与開始後2週間以内で何らかの皮膚症状が発現するとされている²⁵⁾。

セツキシマブによるざ瘡様皮疹は通常の思春期のざ瘡と違い、細菌感染を伴わない炎症性皮疹であり、掻痒・炎症を伴うことが多い。このことから積極的なステロイド塗布が推奨される。まれに黄色ブドウ球菌などの感染症を併発することもあり、何れにせよ皮膚の観察は十分な注意が必要である。

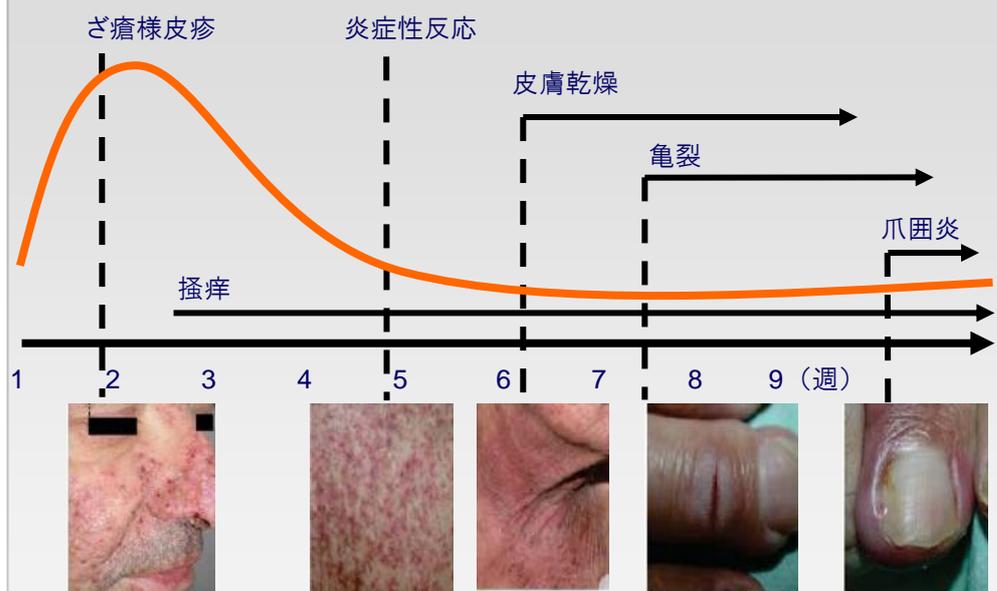
発現時期について

ざ瘡様皮疹の発現時期の中央値は、国内PhaseIIで7日であった。すなわち投与した翌週には2人に1人は皮疹が発現することになる。

引用文献

The Oncologist
2006;11:1010-1017

時系列でみたセツキシマブの皮膚症状



※セツキシマブの治療を終えると改善する(可逆的)

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.1 特徴

皮膚について

セツキシマブでは最も頻度の高い副作用である。患者のQOLを下げないためにも、早期発見・早期治療が重要である。

国内治験での皮膚毒性の発現状況

ざ瘡	87.2%
発疹	61.5%
皮膚乾燥	51.3%
爪囲炎	51.3%
掻痒症	51.3%

脱毛症	15.4%
口唇炎	15.4%
蕁麻疹	12.8%
ざ瘡様皮膚炎	7.7%
爪の障害	5.1%

CTCAE v3での定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚乾燥 Dry skin	症状がない	症状があるが日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	-
脱毛 Hair loss/ alopecia	薄くなる、あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	-	-
爪の変化 Nail change	変色;隆起(匙状爪); 陥凹	部分的または完全な爪の欠損; 爪床痛	日常生活に支障あり	-
掻痒症 Pruritis/ itching	軽度または限局性の掻痒	激しいまたは広範な掻痒	激しいまたは広範であり、日常生活に支障あり	-
皮疹・落屑 Rash/ desquamation	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	そう痒や随伴症状を伴う。斑状/丘疹状の皮疹又は紅斑; 体表面積(BSA)の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度又は全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹; BSAの≥50%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.1 特徴

セツキシマブは皮膚症状の発現(あるいは重篤度)と効果(奏効割合、生存率)が関連する事が、多くの臨床試験で明らかになっており²⁾¹²⁾³⁰⁾、皮膚症状の発現によりセツキシマブの投与を中止する事は患者の不利益となる。従って、皮膚症状に対しては、事前の患者支援と早期介入が非常に重要となり、また患者自身のセルフケア能力の向上も不可欠である。

皮膚と効果との関係

皮疹のGradeと生存期間は関連し、Gradeが高いほど予後が良くなる事が数々の臨床試験から報告されている。

参照

NCIC CTG CO.17

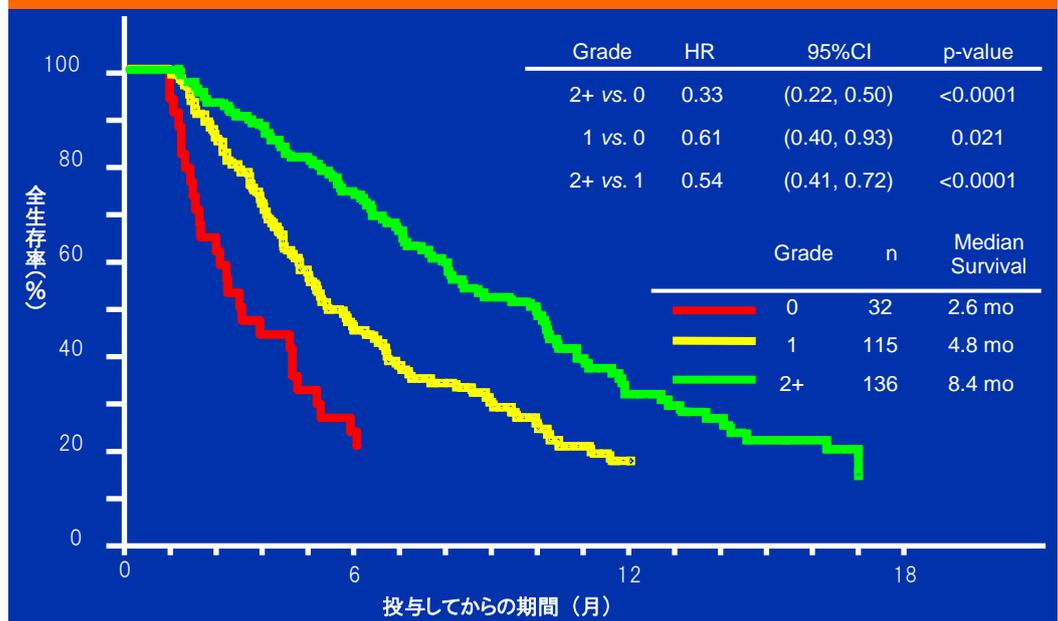
減量について

右図に従って減量する。最近ではステロイドのStorongクラスの使用により、Grade3まで悪化する前に症状をコントロールできることが日常臨床では多くなっている。

参照

アービタックス®注射液100mg
適正使用ガイド p14

セツキシマブの皮膚症状のGradeと生存率の相関 NCI-CTG CO.17



皮膚症状に対して早期の介入を行ったにもかかわらず、Grade3以上の皮膚症状が発現した場合は、減量基準に則って治療を行う。

また、セツキシマブの治療を終了した段階で皮膚症状も改善傾向に向う。

Grade3以上の皮膚症状が出た場合の減量基準

Grade3以上の皮膚症状の発現回数	セツキシマブの投与	投与延期後の状態	用量調節
初回発現時	投与延期	Grade2以下に回復	250mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade2以下に回復	200mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade2以下に回復	150mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止	—	—

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.2 治療アルゴリズム

Web解説

名古屋市立大学病院
渡辺 正一

Web解説

名古屋医療センター
中村 卓巨

アルゴリズムの流れ

基本セット処方(Cmab No1~5の5種類全てを、初回投与時に処方する。
その後、毎週皮膚症状の観察を行い、発現症状に応じて次ページの薬品分類を参照して、対処する。
なお、Cmab No1のテトラサイクリン系抗生物質は4週間で投与終了とする。

Cmab Noとは

基本セット処方では治療開始直後から支持療法として処方される5種類の薬品のこと。その後症状にあわせて中止や別の支持療法薬が追加される。

予防投与について:

STEPP試験

抗EGFR抗体のPanitumumabにおいて、皮膚症状出現後からの投与よりも、6週間の予防的な投与のほうが有効である報告がある。
ASCO-GI 2009 #291
当試験での具体的な予防方法は、
・朝から晩にかけての肌保湿。
・日焼け対策として外出時にはSPF≥15の日焼け止めの塗布。
・就寝時にヒドロコルチンクリーム塗布。
・ドキシサイクリン100mg×2錠。

患者判断の中止について

皮膚症状に改善が見られた際に、自己判断で外用剤の中止をすることがあるので注意すること。

Management Algorithm
セツキシマブによる副作用「皮膚症状」に対する薬物療法の流れ

基本セット処方(セツキシマブ初回投与時に5種類全て処方)

Cmab No	剤形	目的	薬剤種類	薬品分類
1	内服	予防	テトラサイクリン系抗生物質(投与4週間)	A
2	外用		保湿剤(体全体に塗布)	D
3	外用	症状発現時	ステロイド剤 軟膏 or クリーム [Medium] 顔・頸部	C
4	外用		ステロイド剤 液剤 [Medium] 頭	C
5	外用		ステロイド剤 軟膏 or クリーム [Strong] 体	C

Cmab No1,2は重症化予防薬としてセツキシマブ初回投与日より使用開始
Cmab No3,4,5は症状発現時に使用する
Cmab No1は4週間で予防投与終了
その後、副作用発現によって薬品分類D,E,Fを追加する



3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.3 薬品分類対応表

薬品分類: セツキシマブによる副作用「皮膚症状」に対する推奨処方薬剤

薬品分類	剤形	薬効分類	一般名	代表的商品名による推奨処方例	施設採用
A	内用	テトラサイクリン系 抗生物質	ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン錠50mg 1日1回夕食後	2錠
			ドキシサイクリン塩酸塩	ピブマイシン錠50mg 1日1回夕食後	2錠
B	内用	抗ヒスタミン剤 抗アレルギー剤 〔抗ヒスタミン作用(+)]	セチリジン塩酸塩	ジルテック錠10mg 1日1回夕食後	1錠
			ロラタジン	クラリチン錠10mg 1日1回夕食後	1錠
			ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックス錠10mg 1日3回毎食後	3錠
			フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラ錠60mg 1日2回朝夕食後	2錠
C	外用	ステロイド系薬剤 <Weak>	各Rankの中で 各施設の採用医薬品の 状況に合わせて選択 ※注釈参照 「軟膏剤とクリーム剤の一 般的使い分けについて」	プレドニゾン軟膏0.5% 塗布・1日2回	1本
				塗布・1日2回	1本
				アルメタ軟膏0.1% 塗布・1日2回	1本
				ロコイドクリーム0.1% 塗布・1日2回	1本
				リドメックスローション0.3% 塗布・1日2回	1本
				塗布・1日2回	1本
				リンデロンV軟膏0.12% 塗布・1日2回	1本
				リンデロンVクリーム0.12% 塗布・1日2回	1本
				リンデロンVローション0.12% 塗布・1日2回	1本
				塗布・1日2回	1本
				マイザー軟膏0.05% 塗布・1日2回	1本
				マイザークリーム0.05% 塗布・1日2回	1本
D	外用	保湿剤	ヘパリン類似物質	ヒルドイドソフト軟膏0.3% 塗布・1日2回(体全体)	4本
				ヒルドイドクリーム0.3% 塗布・1日2回(体全体)	4本
				ヒルドイドソフトローション0.3% 塗布・1日2回(体全体)	4本
				ケラチナミン軟膏20% 塗布・1日2回(体全体)	2本
				プロベト 塗布・1日1回(寝る前、乾燥の強いところ)	20g
				ドレニゾンテープ4μg/cm ² 貼付・1日1回(指のヒビ割れ部分)	1枚
E	外用	保湿剤	尿素 白色ワセリン	ケラチナミン軟膏20% 塗布・1日2回(体全体)	2本
				プロベト 塗布・1日1回(寝る前、乾燥の強いところ)	20g
F		皮膚疾患用密封療法剤	フルドロキシコルチド	ドレニゾンテープ4μg/cm ² 貼付・1日1回(指のヒビ割れ部分)	1枚
G		外用局所収れん	亜鉛華単軟膏	亜鉛華単軟膏10% 塗布・1日1回(指のヒビ割れ部分)	10g

Web解説

公立陶生病院
小崎 耕自

ミノマイシンの適応症

抜粋: 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、咽頭・喉頭炎

軟膏剤とクリーム剤の剤形による一般的な使い分け

Cmab初回投与時に処方する「基本セット処方」では、発現しうる皮疹の重症度を特定できないため、より無難な「軟膏剤」の処方を推奨する。

なお、軟膏剤とクリーム剤の一般的特徴は下表のとおりである。使用感による患者の希望や皮膚症状の状況(ヒビ割れがないなど)によって、軟膏剤とクリーム剤の使い分けが可能であると考えられる。

1. 軟膏剤

- ・クリーム剤より刺激が少ない。湿潤性湿疹皮膚炎などの急性症状への使用において無難。
- ・べとつき感、落ち難く被服を汚す
- ・塗布後の光沢感のため顔面や手足の使用は好まれない場合がある。

2. クリーム剤

- ・界面活性剤(乳化剤)を含有しているため軟膏剤より刺激性がある
- ・湿潤面やびらん面への使用は不適
- ・使用面に優れ、水洗で容易に落ちる

引用文献

薬苑(愛知県薬剤師会雑誌 H12.8.より)

治療薬マニュアル2009・・・ステロイド分類を参照

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

看護目標

【看護目標】皮膚症状のリスク、発現後の経過と患者のセルフケア能力をアセスメントし、日常生活を工夫しながら治療を継続できるよう支援する

	アセスメント項目	看護介入
治療前	<ul style="list-style-type: none"> ● 皮膚症状のリスクについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療前の皮膚の状態 ・ 現治療によって発疹が発症するリスク、出現時期、好発部位、発疹の特徴 ● 患者のセルフケア能力について <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在の患者のセルフケア能力の状況 ・ 患者の精神状況 ・ スキンケアに関する知識、認識 ・ 日常行っているスキンケア 	<p>【観察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 治療前の皮膚の状態を観察しておく ◆ 通常のスキンケアの方法と使用している化粧品の種類の情報を得ておく <p>【患者のセルフケア支援】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 現在の治療によって発症するリスク、出現時期、好発部位、発疹の特徴を簡単に説明する。 ◆ 皮膚の観察方法と乾燥予防、清潔保持のためのスキンケア方法について説明する。 ◆ 医療者に報告が必要な発疹の症状について説明する。
治療開始後	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療中の皮膚反応について <ul style="list-style-type: none"> ・ 発疹の出現の有無や発疹を含めた皮膚の状況と範囲 ・ 自覚症状 ・ 他の併用薬の影響 ・ 日常生活行動による影響 ・ 検査データ(血液データ) ● 日常生活や心理社会的影響について <ul style="list-style-type: none"> ・ 日常生活への影響 ・ スキンケア方法 ・ 発疹による外見の変化がもたらす心理社会的影響 	<p>【観察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 皮膚反応の観察(皮膚反応の種類、範囲等) ◆ 症状の出現時期と出現場所や範囲 ◆ 自覚症状の有無、患者が行っている対処行動 <p>【皮膚への直接ケア】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ シャワーや軟膏の塗布、発疹部の保護などを患者自身が行えない場合は、看護師や家族が直接ケアを行う。 ◆ 体表面積の50%を占める広範囲な発疹、膿疱に変化し感染のリスクがある場合、かゆみや痛みなどの苦痛を伴う場合は医師へ報告する。 <p>【患者のセルフケア支援】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 発疹の治療の説明 ◆ スキンケア ◆ 日常生活 ◆ 発疹が及ぼす精神・社会的な影響

Web解説

小牧市民病院
溝口 真巨

引用文献

がん看護
2007;12(5)

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

スキンケア指導のチェックリスト

チェックリストで出来ていない項目については、次ページ以降の”具体的なスキンケア指導”を参照

<input checked="" type="checkbox"/>	患者さんへの聞き取りチェック点
<input type="checkbox"/>	自分自身でスキンケアができるか
<input type="checkbox"/>	現在使用している化粧品はどんなものか
<input type="checkbox"/>	現在使用しているかみそりの種類(特に男性)はどんなものか
<input type="checkbox"/>	肌の質や肌の疾患の既往歴((オイリー肌、アトピー肌など))
<input type="checkbox"/>	入浴回数、洗顔回数と入浴剤や洗顔石鹸の確認
<input type="checkbox"/>	入浴、洗顔後の保湿を行っているか
<input checked="" type="checkbox"/>	洗顔・入浴について
<input type="checkbox"/>	洗顔は朝晩の1日2回行う
<input type="checkbox"/>	入浴は毎日行う
<input type="checkbox"/>	洗顔、入浴は低刺激性の洗顔石鹸・ボディソープなどを泡立て、強く擦らず優しく洗う(ナイロンタオルは使用しない) 手で洗うことも望ましい
<input type="checkbox"/>	入浴剤は敏感肌用、アトピー用を使う
<input type="checkbox"/>	石鹸成分をしっかり落とすように洗い流す
<input type="checkbox"/>	保湿剤は敏感肌用、低刺激性のものを入浴後10分以内に塗る
<input type="checkbox"/>	熱めのお湯と長時間の入浴、シャワーは避ける
<input checked="" type="checkbox"/>	皮膚症状治療の薬剤について
<input type="checkbox"/>	市販のニキビ薬は使用しない
<input type="checkbox"/>	セツキシマブの治療に沿った薬剤であることを説明する(ステロイドなど)
<input type="checkbox"/>	軟膏などの塗布は皮膚を清潔にした後に行う
<input type="checkbox"/>	軟膏などの塗布は、清潔にした手指で塗布する(手指で難しい場合は綿棒を使用する)
<input checked="" type="checkbox"/>	化粧品について
<input type="checkbox"/>	現在まで使用中の化粧品が敏感肌用など肌への負担が少ない場合は継続して使用可
<input type="checkbox"/>	成分としてアルコール、界面活性剤を含んでいないものが望ましい
<input type="checkbox"/>	化粧水を塗布する際は、手のひらやコットンで肌への刺激を最小限に塗布する(コットンを使用する際は、化粧水をたっぷり含ませ優しく塗布する)
<input checked="" type="checkbox"/>	外出時
<input type="checkbox"/>	なるべく帽子、長袖の服を着用し、肌の露出を最小限にすることで日焼けを予防する
<input type="checkbox"/>	外出時は日焼け止め(ノンケミカルのものでSPF15~20)を使用する
<input type="checkbox"/>	2時間ごとに塗りなおす
<input type="checkbox"/>	成分が不明なものは使わない
<input type="checkbox"/>	日焼け止めの使用は投与を中止したのちも1~2ヶ月続ける
<input type="checkbox"/>	日焼けをしないことを注意喚起する(日焼けした場合は、冷却と保湿を行う 熱感がある場合は症状にあわせて皮膚科を受診する)

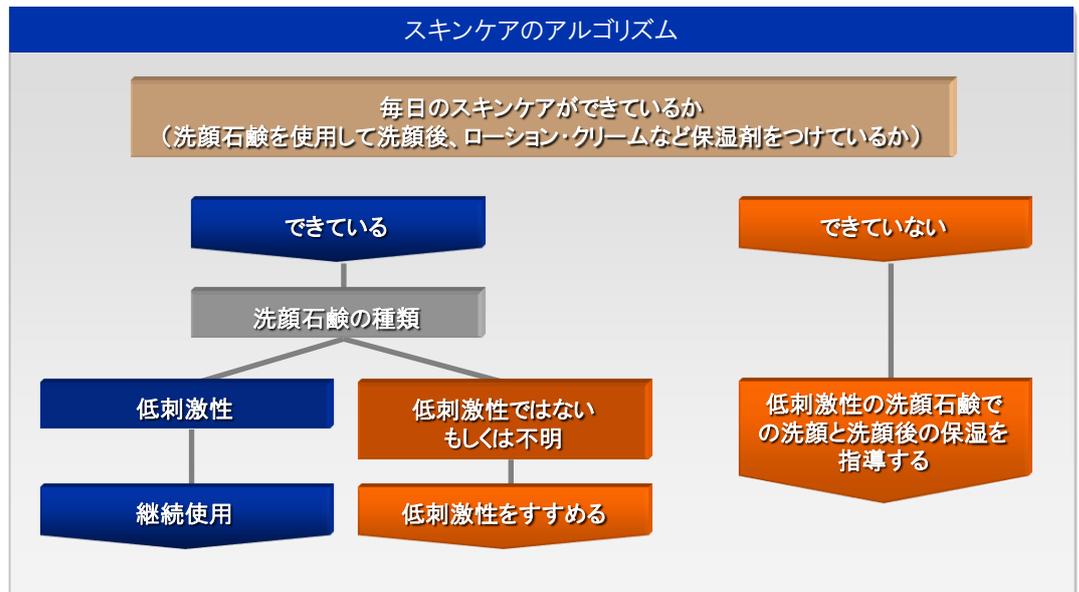
3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

具体的なスキンケア指導

1. 顔のケア



低刺激性洗顔石鹸とは

健康な肌はもともと弱酸性なので、洗顔石鹸も弱酸性の方が望ましく考えられている。洗顔石鹸によっては、肌本来のうるおい成分＝セラミドなどを洗い流してしまうものもある。うるおい成分を守り、肌にやさしい低刺激性＝弱酸性・無香料・無着色などの洗顔石鹸を選ぶことが重要となる。スクラブ入りの洗顔石鹸は、角層を傷つけてしまうなど刺激が強いため使用しない。

洗顔方法

洗顔石鹸をよく泡立て、こすらずやさしく洗い、石鹸成分をしっかり洗い流すことが重要となる。

朝、晩の2回行う。

顔をぬらす→洗顔石鹸をよく泡立てる→泡を手全体に広げる→包みこむようにやさしく洗う(スポンジなどは使用せず、手で洗う)→ぬるま湯で十分に洗い流す(熱いお湯は皮膚の保湿成分を流してしまう)→フェイスラインの流し忘れに注意する→清潔なタオルでやさしくこすらずに水分を取る。

保湿剤(ローション・クリームなど)

アルコール含有製品は皮膚の乾燥を助長させてしまうため、アルコールフリーの製品を選択する。洗顔後、なるべく早めに保湿することが重要となる。

ローションはコットン(コットンを使用しない場合は清潔な手)で、こすらないようにつける。その後にクリームを塗る。

保湿剤と治療薬を塗る順番

- 1・ローション(化粧水)
- 2・治療薬(処方された保湿剤やステロイド剤など)
- 3・クリーム(保湿剤)

治療薬を先に塗る方が吸収がよいという意見もあるが、治療薬を塗った後にローションなどを使用することで、治療薬を拭き落としてしまう可能性があるため、上記の順番の塗り方がよいとされている。顔以外の部位も同様。

また、治療薬を塗りなおす場合は古い軟膏の上に重ねず、洗い流した後に塗り直すようにする。

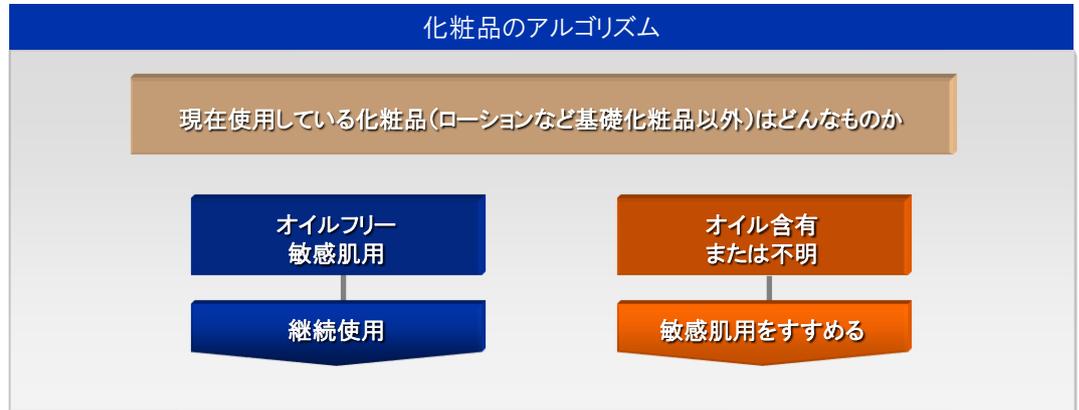
3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

低刺激性のスキンケア製品の例

- ・キュレルシリーズ(花王)
- ・ミノンシリーズ(第一三共ヘルスケア)
- ・コラージュシリーズ(持田ヘルスケア)
- ・ザーネシリーズ(エーザイ)
- ・2e(ドゥーエ)シリーズ(資生堂・マルホ)
- ・NOVシリーズ(常盤薬品)
- ・アベンヌシリーズ(資生堂)など



ファンデーションには、油性ファンデーション・リキッドファンデーション・クリームファンデーション(油性、水性)、ケーキ型ファンデーション・パウダーファンデーション・粉おしろい(水性)などがある。リキッドファンデーションやクリームファンデーションは、粉状の顔料を液体になじませるために、乳化剤として界面活性剤を使用している。石油系の合成界面活性剤の場合は、肌への浸透性が強く、また残留性も強いいため肌に刺激を与えてしまう可能性がある。ケーキ型ファンデーションやパウダータイプは界面活性剤の量がやや少ないものや含まないものとなり、低刺激となる。肌が敏感になっている場合は、パウダーファンデーションか粉おしろいがすすめられる。化粧のりが悪い場合は、保湿剤で保湿した上に塗ると、パウダータイプでも塗りやすくなる。オイルフリー、敏感肌用の製品であっても、パフなどでこすってしまうと刺激となってしまうため、強くこすらないようにする。また、パフやブラシはまめに洗浄し、清潔なものを使用する。

化粧は最小限に:症状の強い時期はなるべく刺激を少なくするために、化粧は最低限とする。部分メイクやマスクなどで対応するように説明する。



肌の質や肌の疾患の既往歴について

オイリー肌 脂漏性皮膚 ざ瘡様皮膚	前述の方法での洗顔と十分な保湿(ローション中心の保湿、まめに洗顔し清潔を保つ)頻回な洗顔は乾燥を助長させる。この場合のまめに洗顔するというのは、時間の経過とともに皮脂など分泌物と治療薬が混ざり、べとべとするようであれば前述の洗顔方法で清潔にし、新しい治療薬を塗布することで薬剤の効果を得ること、不快感を除去することを目的とする。
乾燥肌	前述の方法での洗顔と十分な保湿(ローション、クリームでの十分な保湿)
アトピー肌	皮膚科受診中の場合は皮膚科医の指示に従う。基本的には乾燥肌と同様
その他	外傷や症状が悪化した場合は早期に主治医に報告する

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

2. 入浴

入浴	
入浴頻度	毎日入浴する
入浴石鹸	入浴石鹸は洗顔石鹸同様、低刺激性のものを使用する。(敏感肌用、アトピー用など)
	ナイロンタオルは使用せず、綿タオルやガーゼ、シルクなどの刺激の少ないものを使用し、あわ立ててこすらずやさしく洗う。症状の強い部位は手でやさしく洗う 石鹸成分をしっかりと落とすように洗い流す
シャンプー	洗顔石鹸同様、低刺激性のものを使用する(敏感肌用、アトピー用など)
	リンスも同様であるが、多量に使用することは頭皮の刺激となるので注意する
入浴剤	入浴剤を使用する場合は、うるおい成分が配合された敏感肌用、アトピー用などを使用する
	その他のものは香料など多くの成分が含まれており、肌に刺激を与えてしまう可能性がある
お湯の温度	肌の乾燥を助長させてしまうため、熱めのお湯と長時間の入浴は避ける
入浴後の保湿	からだ用の保湿剤は基礎化粧品同様、敏感肌用や低刺激性のものを使用し、入浴後10分以内に塗布する
	時間の経過とともに乾燥してしまうため、できるだけ早めに保湿する

3. 外出

日焼けは皮膚を乾燥させ、長時間となると軽度の熱傷様の損傷を与えてしまう。

外出	
活動	なるべく肌の露出をさけ、日焼けをさける → 長袖、帽子、マスク、スカーフなどを使用する
日焼け止め	外出時はなるべく日焼け止めを使用する(短時間の場合は、帽子、マスクなどでの日焼け対策で可能)
	日焼け止めはノンケミカルで、SPF15～20程度のものを使用する(通常ケミカル吸収剤を多く使用することで、SPF値を高く設定しており、この事でケミカル吸収剤による皮膚への刺激性が高くなってしまう)
	成分が不明な物は使用しない
	長時間の外出時は、2時間ごとに塗りなおす
皮膚科受診	日焼けを起こし、熱感がある場合は、症状にあわせて皮膚科を受診する

3. 副作用

3.2 皮膚症状

3.2.4 アセスメント

皮膚科処方がある場合

皮膚科から処方を受けている場合、看護師はその処方を理解し、再度患者への説明・補足を行う。

引用文献

- ・スキンケアガイドランス：日本看護協会 認定看護師制度委員会 創傷ケア基準検討会/編著：日本看護協会
- ・スキンケア：高屋通子、徳永恵子：南江堂
- ・新たな大腸がん化学療法とその管理：エキスパートナース、2009・4月号
- ・化学療法による皮膚障害—新規抗悪性腫瘍剤を中心に：金児玉青：シリーズがんの化学療法と看護
- ・分子標的治療薬による特異的な副作用とその対策—皮膚毒性：松本和彦、斎田俊明：癌と化学療法、2008・10月号
- ・抗がん剤の副作用対策「皮膚障害」にどう対処する？：がんサポート情報センター
- ・EGFR阻害薬投与で見られる皮疹管理のノウハウ：第48回日本呼吸器学会学術講演
- ・アービタックス® 適正使用ガイド：プリストル・マイヤーズ、メルクセローノ
- ・アービタックス® 注意すべき皮膚症状とその対策：プリストル・マイヤーズ、メルクセローノ
- ・キュレルシリーズ(花王)コラージュシリーズ(持田ヘルスケア) NOVシリーズ(常盤薬品)アベンヌシリーズ(資生堂)：各社ホームページ

4. その他

皮膚症状治療の薬剤について

市販のにきび薬は、乾燥させる成分が含まれているため使用しない

処方された治療薬は、セツキシマブの治療に沿った薬剤であることを説明する(皮膚症状の程度で、ステロイド剤の種類が選択され、また抗生物質なども投与される。*治療アルゴリズム参照)

軟膏は清潔な手で塗布する。症状の強い塗りにくい部位は綿棒などを使用する

フルドロキシコルチド(ドレニゾンテープ)の処方の有無を確認し、医師の指示通りに使用するよう説明する。

皮膚症状の強い部分の保護方法について

指	小さめのガーゼで指サック状に被い、テープまたはネットで固定する
	できるだけ皮膚に直接テープを貼らないようにする
	固定しにくい場合は大きめの手袋などを利用する(手全体の乾燥予防にもなる)
顔	リント布など保湿に適した衛生材料を選択する
	マスクなどで覆う場合は、清潔なマスクを使用する
	症状が強度の場合、外出など外見を気にしなくてよい時間はガーゼ、リント布などで保護し、軟膏を浸透させる
爪	乾燥により痛みがある場合は、疼痛緩和にもつながる
	テープを使用する場合は低刺激のものを使用し、症状のない皮膚に貼付する
	指の場合と同様の処置方法。疼痛が強い、出血がある場合などは多めに軟膏を使用し、厚めのガーゼでしっかり保護する
体	症状が強度の場合は専門医による外科的処置が必要となる
	広範囲にガーゼなどで保護することは困難なため、症状の強い部分のみガーゼなどで保護する
	包帯などを使用し、できるだけテープは使用しないようにする
	ガーゼで保護をしない部分は、しっかりと軟膏を塗布する(1~2回/日程度)

衣類の選択

化学繊維等の刺激性の衣類は出来るだけ避け、機械的な刺激がないようにする

天然素材の柔らかい衣服が良い

毎日交換し、清潔な衣服を着用する

こすれる事で痛みが生じる場合は、フィットするものが良い場合もある

投与開始からの予防的なケアの実施

投与が開始されると同時にスキンケアを開始することが、症状を最小限に抑えるために重要となる。皮膚障害の症状コントロールは治療の継続に大きく影響するため、十分なオリエンテーションとセルフケア状況の確認を行い、個別的な指導を継続していくことが大切である

3. 副作用

3.3 間質性肺炎

Web解説

公立陶生病院
坪井 賢治

間質性肺疾患に関しては、セツキシマブでは0.2%の発現であり¹⁾、特徴的な副作用と位置づけられるものではない。海外での6例の間質性肺疾患による死亡例も、セツキシマブとの因果関係は否定されている。

国内第II相試験¹⁰⁾では、1例にGrade1の肺線維症が認められているが、間質性肺疾患の既往歴のある症例であった。

しかしながら、同様にEGFRをターゲットとする、チロシンキナーゼ阻害剤であるGefitinibは、間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症)の発現が極めて高く³¹⁾、また発売当初は多くの死亡例が報告された。現在ではGefitinib使用の為のガイドラインが作成され³²⁾、より適格な症例にのみ投与が行われているが、セツキシマブも同様に、治療開始前に患者の間質性肺疾患の既往歴やX線検査等での肺機能の診断を十分にいき、安全な投与が求められる。

間質性肺疾患の症状は、息切れ、乾性咳嗽等であり、セツキシマブの副作用として報告されている間質性肺疾患の発現時期は初回投与時から43~217日であり、間質性肺疾患発現までのセツキシマブ投与回数は6~30回であった⁵⁾。

息切れ、乾性咳嗽、呼吸困難、発熱、胸部ラ音、SpO₂の低下、呼吸数の増加等の症状が急激に発現又は悪化した場合には、セツキシマブの投与を中断し、胸部X線、胸部CT検査、動脈血液ガス分析、肺機能検査等により、直ちにその症状を精査する必要がある。胸部X線検査により、肺野に陰影が認められない場合には、セツキシマブの投与再開を行う事ができる。限局性の陰影が認められた場合には、広域抗生物質による治療を行い、改善が認められた場合にはセツキシマブ投与再開を検討する。改善が認められない場合には、間質性肺疾患が疑われるため、迅速に呼吸器専門医にコンサルトする。両肺野に間質性浸潤影が認められた場合には、間質性肺疾患が疑われるため、迅速に呼吸器専門医の診断、治療を受ける必要がある。

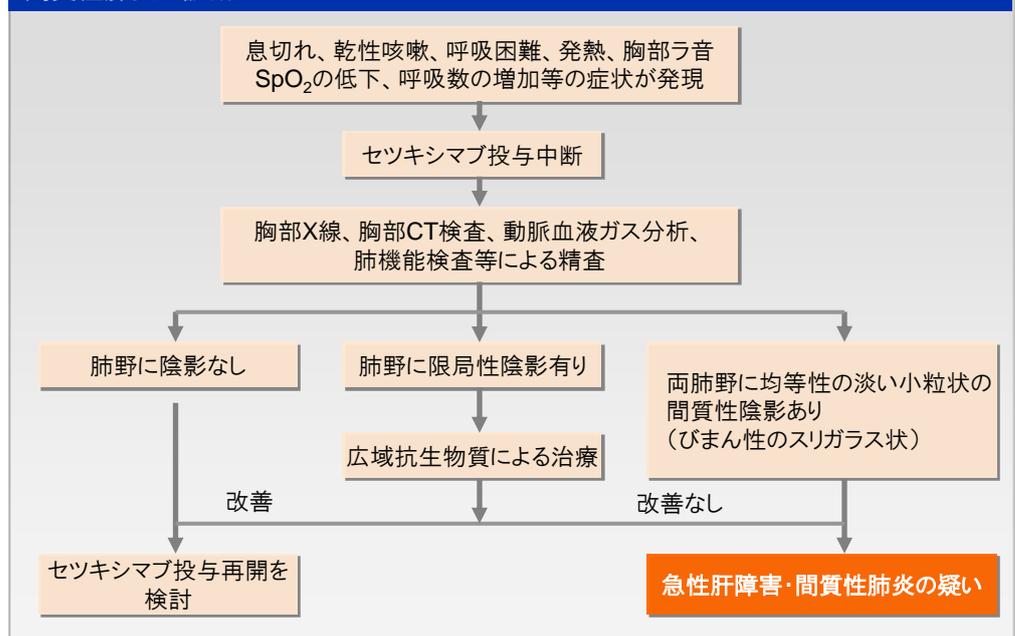
参考・間質性肺炎の治療

メチルプレドニゾンによるパルス療法を行う。メチルプレドニゾン1gの点滴投与を3~10日連続投与して、経過を観察する。その後の副腎皮質ホルモン剤の維持量はプレドニゾンで40~60mg/日であり、症状に応じてパルス療法を反復する。

参照

アーピタックス®注射液100mg
適正使用ガイド p17

間質性肺炎の診断



3. 副作用

3.4 低マグネシウム血症

Web解説

名古屋第二赤十字病院
坂本 英至

セツキシマブの特徴的な副作用として電解質異常があげられる。その中でも特にマグネシウムの減少(低マグネシウム血症、血清マグネシウム値減少)が高頻度に発現し、国内第II相試験においても約50%でマグネシウム値の低下が認められた¹⁰⁾。

セツキシマブによるマグネシウム低下の機序は明確にはなっていないが、尿細管の障害による(マグネシウムの再吸収を抑制する)としている報告がある³³⁾。

通常、マグネシウムは腎の糸球体濾過、尿細管分泌と尿細管からの再吸収といった過程を経て尿中に排泄される。尿細管の障害によりこの機構がうまく働いていないことが考えられるが、明確な検証は行われていない。

また、セツキシマブ投与開始から早期の段階でマグネシウムの低下(Baselineから20%)が認められると、セツキシマブの効果(奏効率、生存率)が高くなるとの報告がある³⁴⁾。

セツキシマブに起因する低マグネシウム血症は蓄積的に発現率が上がり、また重篤度も高くなる事が報告されている事から、治療期間の長い患者に対しては注意が必要である。

低マグネシウム血症の主な症状は、食欲不振、悪心、嘔吐、傾眠、脱力、人格の変化、テタニー(例:トルソーまたはクボステック徴候の陽性、自発性の手足けいれん)、および振戦と筋線維束攣縮などがある³⁵⁾。

対処法としては重度の低マグネシウム血症の場合、連日もしくは週3回、6-10gの補正用硫酸マグネシウム液の投与により補正を行う事が薦められ、予防的な経口酸化マグネシウム等の投与は効果を示さないことが報告されている³⁶⁾。

以上のことから、できる限りマグネシウムを含む電解質の評価はRoutineで行う事が薦められる。

CTCAE v3での定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血清Mg値低下 Magnesium,serum-low	<LLN-1.2 mg/dL	<1.2-0.9 mg/dL	<0.9-0.7 mg/dL	<0.7 mg/dL
低Mg血症 hypomagnesemia	<LLN-0.5 mmol/L	<0.5-0.4 mmol/L	<0.4-0.3 mmol/L	<0.3 mmol/L

セツキシマブによる低マグネシウム血症のポイント

- 投与期間が長くなるほど発現が認められる(蓄積性)
- 経口の酸化マグネシウムでは効果は認められない
- 硫酸マグネシウム液6-10gを週3回～連日の投与で回復

引用文献

Marwan G. et al
Clin Colorectal Cancer 2006 ;
6 ; 152-156.

3. 副作用

3.5 骨髄抑制

Web解説

公立陶生病院
坪井 賢治

セツキシマブ投与による骨髄機能に対する影響は少ないと考えられる。BOND試験での、セツキシマブ単剤群のGrade3以上の好中球減少は0%であり、貧血2.6%、血小板減少0.9%と、特徴的な副作用ではない事がわかる¹²⁾。

ただし、セツキシマブは他の抗悪性腫瘍剤(Irinotecan等)との併用で使用される場合が多く、治療中の骨髄機能の低下が認められる事は少なくない。その場合、セツキシマブのみを投与継続するか、併用薬剤とともにセツキシマブも投与延期するかは主治医の判断によるものとなるが、ざ瘡様皮疹などで感染の合併症が懸念される場合などでは、セツキシマブの投与も延期する事が望ましいと考えられ、また合併症の懸念がない場合はセツキシマブを減量する事なく継続する事は許容されるべきである。

引用文献

Derek J. Jonker, et al.
N Engl J Med 2007;357:2040-8.

Makoto Tahara, et al.
Jpn J Clin Oncol 2008; 38:762-9.

セツキシマブによる骨髄抑制のポイント

- セツキシマブによる骨髄抑制は、BSCとの比較試験でも報告されていない
- 国内第II相試験において、骨髄抑制による減量基準・延期基準は設けられていない
- 減量基準・延期基準が設けられているのは皮膚症状のみ
- 骨髄機能はセツキシマブの投与基準とはならない

4. 看護師の役割

4.1 看護手順

4.1.1 初回投与

セツキシマブの投与を受ける患者の看護:初回

セツキシマブ(アービタックス)初回投与

アービタックスはマウスキメラ型のモノクローナル抗体である。そのため副作用として軽度または中等度のinfusion reactionの発現が認められ、そのおよそ90%が初回の投与開始から投与終了後1時間以内に発現する。2回目以降での発現もあるが、特に初回投与時は患者の状態を十分に観察し注意をする必要がある。

【看護目標】

- Infusion reaction出現時の症状について説明を受け、早期に異常の報告ができ対処を受けることで、重篤な症状に至らない
- 皮膚症状に対するセルフケアが実施できる

<input checked="" type="checkbox"/>	1. 患者さんへの説明 * 患者様用パンフレットを用いて説明してもよい
<input type="checkbox"/>	1)治療目的・内容についての理解を把握し、情報提供する
<input type="checkbox"/>	2)投与について(P.9~12参照)
<input type="checkbox"/>	投与間隔について 原則毎週投与で他の薬剤併用があることも説明
<input type="checkbox"/>	投与時間について(様子観察時間も含めて)スケジュール表参照 前投薬 → セツキシマブ 2時間 → 1時間様子観察 → 併用薬があれば投与となるので初回は4時間程度2回目からは3時間程度かかることを説明
<input type="checkbox"/>	前投薬について 副作用を抑えるために必要
<input type="checkbox"/>	投与中のモニタリングについて 適宜バイタルチェックがあることを説明(別表参照)
<input type="checkbox"/>	3)副作用について(infusion reactionと皮膚症状を重点的に説明) * 薬剤指導のパンフレット参照
<input type="checkbox"/>	Infusion reactionの症状について(P.15-16参照) 熱っぽい・息苦しい・めまいがする・痒みができるなど、何か変だと思ったらすぐ知らせてもらう
<input type="checkbox"/>	皮膚症状とその予防策について(P.18-28参照) 予防が重要でそのために保湿・乾燥を防ぐ方法について説明する
<input type="checkbox"/>	その他の副作用症状について(P.29-31) 定期的に診察で確認されることを説明し、症状出現時はいつでも相談するよう説明する

Web解説

小牧市民病院

溝口 真巨

バイタルチェックの間隔

投与前・投与15分後・終了時・1時間様子観察後とするが、各施設の状況に応じて変更可。

4. 看護師の役割

4.1 看護手順

4.1.1 初回投与

投与中の最注意事項

セツキシマブの特徴的な副作用で、投与中のinfusion reactionがある。特に発現する場合は90%が初回に発現するので、初回投与時は重点的にチェックすることが望まれる。

バイタルチェックの間隔

投与前・投与15分後・終了時・1時間様子観察後とするが、各施設の状況に応じて変更可。

<input checked="" type="checkbox"/>	2. 投与準備
<input type="checkbox"/>	1) 投与前の全身の皮膚症状の観察 今後観察・比較が必要なため、皮膚乾燥の程度・色(発赤など)・皮疹や発疹・痒みの有無などストーマの皮膚状態も含めて観察を行う。
<input type="checkbox"/>	2) 前投薬の確認 適切な指示が出ているかを確認
<input type="checkbox"/>	3) 症状出現時すぐに対応可能な準備(P.17参照)
<input type="checkbox"/>	医師はすぐ対応可能(在中)かどうか 看護師も投与開始10~15分はできるだけ目の届くところにいる 症状出現時は患者様が不安にならないよう説明する
<input type="checkbox"/>	救急カートまたは緊急時の処置準備 症状出現時の対応薬剤は揃っているか
<input type="checkbox"/>	必要なモニタリング機器の準備
<input type="checkbox"/>	4) 併用レジメンの副作用にも注意する(FOLFIRI CPT-11)

<input checked="" type="checkbox"/>	3. 記録
<input type="checkbox"/>	1) モニタリングの記録 観察項目及びチェックリストを参考にモニタリングする
<input type="checkbox"/>	2) 症状があればその症状と行った処置について
<input type="checkbox"/>	3) 次回外来へ移行する場合など引き継ぐ内容について (例 ストーマの有無・ケア方法、セルフケアの内容、社会的サポートの有無など)
<input type="checkbox"/>	4) 現在の皮膚ケアに関する情報(例 乾燥肌・洗顔方法・ひげ剃りなど)

参考:バイタルサインの確認ポイント

時間		投与前	15分後	投与終了後	観察1時間後
VS	T				
	BP				
	P				
	SpO2				
観察	呼吸困難				
	悪寒				
	発疹				
	掻痒感				
	気分不快				
	嘔気				
	穿刺部異常				
サイン	看護師				

4. 看護師の役割

4.1 看護手順

4.1.2 2回目以降の投与

セツキシマブの投与を受ける患者の看護:2回目以降

【看護目標】

- 症状アセスメントとセルフケア支援により、皮膚症状に応じた適切なスキンケアを患者や家族が行なえる
- 体力を維持し、治療の継続ができる

<input checked="" type="checkbox"/>	1.皮膚障害に対する看護ポイント (P.18-28、患者用説明書「皮膚症状の日常生活の留意点」参照)
<input type="checkbox"/>	1)皮膚障害の程度の観察
<input type="checkbox"/>	皮膚障害の程度を客観的に評価する(P.19参照)
<input type="checkbox"/>	現在の皮膚障害と衣類や搔抓、日常生活行動などの関連を確認する ⇒観察ポイント:ボタン掛け、筆記、箸、装具(ストーマなど)の交換時など
<input type="checkbox"/>	埋込み型ポート周囲や、ストーマ周囲の皮膚状態を観察する ⇒適宜皮膚排泄ケア認定看護師と連携し、患者の状態に合わせた装具を選ぶ
<input type="checkbox"/>	2)スキンケア指導(P.24参照)
<input type="checkbox"/>	以前指導したケアの確認、又は日常行なっているケア方法を確認する
<input checked="" type="checkbox"/>	2.治療継続への援助
<input type="checkbox"/>	1)その他の抗がん剤を併用している場合は、全身状態や有害事象に留意する
<input type="checkbox"/>	各種症状を患者が主治医へ伝えることができるよう援助する
<input type="checkbox"/>	併用している抗がん剤(FOLFIRI、Irinotecanなど)の副作用を観察する
<input type="checkbox"/>	2)精神的サポート
<input type="checkbox"/>	治療に対する思い、外観の変化に伴う不安・落胆を傾聴する
<input type="checkbox"/>	長睫毛症(まつげが長くカールする)の有無 重症であれば眼科医を受診する
<input type="checkbox"/>	患者の家族に対しても理解を促し、家族の協力が不可欠であることを説明する
<input type="checkbox"/>	3)チームアプローチ
<input type="checkbox"/>	主治医、皮膚科医師、薬剤師、看護師(皮膚排泄ケア認定看護師・がん化学療法看護認定看護師)など患者の治療や症状コントロールに関連する多職種スタッフの一貫した認識と対応が大切である。それぞれの職種・分野のスタッフと相談し、チームアプローチをしていくことが望ましい。

5. 薬剤師の役割

5.1 レジメン登録 5.2 投与管理 5.3 調製

Web解説

愛知県がんセンター中央病院
立松 三千子

5.1 レジメン登録

「1.セツキシマブ投与の概要(P.9~12)」に従って、院内で統一したレジメンを作成し登録する。この際、下記の点に注意する

- | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1) | Infusion reactionの予防のため、前投薬として抗ヒスタミン剤とステロイドを併用する |
| 2) | セツキシマブの投与量・投与速度は初回400mg/m ² ・2時間、2回目以降は250mg/m ² ・1時間とする |
| 3) | セツキシマブ投与後にはIrinotecan投与の有無に関わらず、原則60分の観察時間を設ける |

5.2 投与管理

投与管理のポイント

- | | | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1) | 患者の体表面積に基づいた用量であるか、レジメン登録内容に従った投与方法・休業期間であるか等、処方監査・薬歴管理を行う
特に、初回と2回目以降はセツキシマブの投与量・投与時間が異なることに注意する | |
| 2) | Infusion reaction発現後の再投与については、下記のような注意が必要となる。(P.17参照) | |
| | Grade1-2 | 投与速度を減速(米国添付文書では50%減速)し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること |
| | Grade3以上および減速後の再発 | 投与を直ちに中止し、再投与しないこと |
| 3) | 「基本セット処方」を始めとした皮膚症状対策薬剤の処方状況を確認する | |

5.3 調製

調製(ミキシング)のポイント

- | | |
|----|-----------------------------------------------|
| 1) | 抗がん剤による汚染・被曝を避け、安全かつ正確に調製する |
| 2) | アービタックス注の調製では、調製時の振とうを出来るだけ避け、希釈液には生理食塩液を使用する |

5. 薬剤師の役割

5.4 患者指導・副作用モニタリング

Web解説

名古屋第二赤十字病院
木全 司

5.4 患者指導・副作用モニタリング

患者指導・副作用モニタリングのポイント

- 1) 点滴スケジュールの説明(投与スケジュール・タイムテーブル(P.9-12)を参照)
- 2) 薬剤説明書(セツキシマブ、Irinotecan塩酸塩、FOLFIRI)を用いた指導
- 3) 皮膚障害およびその対策薬剤に関する説明・指導(患者用パンフレット(P.38)を参照)
- 4) 投与開始後の副作用モニタリングと医師への副作用対策薬剤等に関する処方提案

薬剤部で作成した点滴スケジュール表、薬剤説明書等を使って服薬指導を行う。点滴スケジュールの説明では、それぞれの投与薬剤の作用、投与時間、投与スケジュール(投与日と休薬期間)を説明する。副作用に関しては、早期発見・対応が重要になるため患者自身に初期症状を伝え、対策薬剤について説明を行う。

【Infusion reaction】

初回投与の投与中から投与終了1時間以内に多くが発現する

- 1) 初期症状、発現時期を中心に説明を行う
- 2) 外来にてinfusion reactionが出現した際の帰宅後の対応(処方薬)に関しても、あらかじめ説明を行う

【皮膚症状】

ほぼ必発の有害事象であり、投与開始後2週間以内には何らかの症状が出現

- 1) 患者用パンフレット(P.38)を用いて、基本セット処方薬の使用法を説明する
- 2) 特に、重症化予防薬剤と皮膚障害出現後から使用を開始する薬剤とにおける、使用開始日、適用部位等の違いや外用剤の適切な塗布量についての説明を十分に行う
- 3) 患者それぞれの症状に合わせて他にも薬が処方されることがあること、症状が重度の場合にはセツキシマブの休薬、減量を考慮しなければならないことを伝える
- 4) 定期的に副作用モニタリングおよびアドヒアランス状況をモニタリングし、患者から適正使用に関する情報収集を行って指導に活かすとともに、患者の症状や訴えに応じて医師に皮膚障害対策薬剤の処方提案を行う

【間質性肺疾患】

発現頻度は少ないが、死亡に至った症例も報告されている

- 1) 咳、息切れ、発熱など、風邪のような症状といった初期症状を伝える

6. 患者用パンフレット

6.1 アービタックスの皮膚症状について

アービタックスの「皮膚症状に関する副作用」について

皮膚症状について

予想される皮膚症状の種類とあらわれやすい時期

アービタックス注射液での治療を受けられる方には、症状の強さに個人差はありますが、下の写真のような皮膚症状のいずれかがほぼ必ずあらわれてしまいます。残念ながら、治療を受けている間はこれらの症状が完全に消えることはありません。

皮膚症状の程度がとてもひどくなってしまった場合、たとえ「がん」に対してアービタックス注射液が効いていても、皮膚症状が落ち着くまで治療を一時的にお休みしたり、投与量を減らさなければならなかったり、場合によってはアービタックス注射液での治療を中止しなければならないこともあります。

そのため、皮膚症状がひどくならないようにお薬で予防や治療をしたり、皮膚の日焼けや乾燥を避けるなどの生活上の注意がとても大切です。

1. 発しん(にきび)、皮膚が赤くなる、かゆみ、痛み



額

顔(鼻のまわりなど)・頭・首・上半身(胸・背中)に、にきびのような発しんがあらわれたり、赤くなって、かゆみや痛みを伴うことがあります。



胸部(上半身)



顔

ほぼ全ての方にあらわれます。早ければ治療開始後数日、多くの方は3週間以内に症状が現われます。

2. 皮膚の乾燥、ひび割れ



手の指



腕

数週間目以降に症状があらわれてきます

からだ全体に乾燥が見られるようになります。手足の指先のひび割れやかゆみの原因になることもあります。

3. 爪の変化、爪の周囲の炎症



数週間目以降に症状が現れてきます。通常、乾燥の数週後にあらわれます。

爪が薄くなったり、爪の周囲に炎症が起こって痛みを伴うこともあります。足の爪にもあらわれることがあります。

Web解説

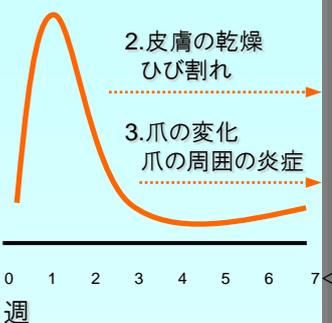
小牧市民病院
宇都宮 純平



アービタックス注射液100mg
の治療を受けるあなたへ
アービタックス全般の副作用が網羅されており、併せて読むことが望ましい。

皮膚症状の発現時期

1. 発しん



2. 皮膚の乾燥 ひび割れ

3. 爪の変化 爪の周囲の炎症

6. 患者用パンフレット

6.2 薬剤師：皮膚症状の予防・治療

アーピタックスの「皮膚症状に関する副作用」について

皮膚症状の予防・治療

今日の夕食後から毎日使うお薬（症状悪化を予防するお薬）

お薬の名前	服用(使用)方法、効き目(効果)、注意事項	
ミノマイシン錠50mg 	服用方法	1日2錠を1日1回夕食後にお飲み下さい。
	効果	皮膚の炎症をおさえて、発しんがひどくなるのを予防します。
	副作用	主な症状は、下痢、吐き気、食欲不振などです。 100人のうち2～3人くらいにあらわれることがあります。
	注意事項	■ 尿の色が黄褐～茶褐色、緑、青になることがあります。 ■ 他のお薬との飲み合せに注意な場合があります(便通のお薬など)。薬剤師に相談して下さい。
ヒルドイドソフト 	使用方法	1日2回からだ全体に塗ってください。
	効果	肌を保湿して皮膚の乾燥を予防します。 いわゆる「保湿剤」です。

保湿剤(ヒルドイドソフト)の塗り方

〈ご留意事項〉

- お風呂上りには15分以内に塗ってください
- 他の塗り薬との塗る順番
1.保湿剤
2.塗り薬(ステロイド剤など)



発しんが出てから使い始めるお薬（症状が出るまでは使用しないお薬）

お薬の名前	塗る場所	使用方法、注意事項
アルメタ軟膏 	顔	■症状のあらわれた部分にだけ塗ってください。
リドメックス ローション 	頭	■塗る量は上図「保湿剤の塗り方」の目安と同じです。 ■1日1～2回くらい塗ってください。
リンデロンV軟膏 	体 (胸や背中)	■塗る順番は、1.保湿剤(ヒルドイドソフト)→2.塗り薬(ステロイド剤)です。

Web解説

小牧市民病院
宇都宮 純平

6. 患者用パンフレット

6.3 看護師：皮膚症状の日常生活の留意点

アーピタックスの「皮膚症状に関する副作用」について

皮膚症状の日常生活の留意点

皮膚の症状を観察してください

資料にある「症状の写真」と「あらわれやすい部位」を参考に、症状がどこに？どの程度？出るのかを観察して下さい。背中など、ご自身では観察が難しい場所は家族などのご協力を得られると確実です。症状があらわれたら、薬剤師の説明のとおり、ステロイド系の塗り薬を塗り始めて下さい。メモなどをして、診察時に状態をおしえてください。



皮膚乾燥の予防のため、保湿剤を毎日使ってください

皮膚乾燥の予防や症状がひどくならないようにするために、次のような対策が必要です。

今日から保湿剤(ヒルドイド)を塗り始めて下さい。詳しい塗り方は薬剤師の説明をお聞きください。市販の化粧水などはアルコールフリーのものを使用して下さい。

入浴・洗顔後はやさしく押さえるようにふき、10分以内に保湿剤を塗って下さい。

ご希望があれば、市販の敏感肌用の保湿剤や入浴剤等の使用も可能ですのでご相談ください。



皮膚の清潔をこころがけてください

熱いお湯に長時間つからないで下さい。(風呂上りの乾燥が強くなります)

洗浄力の強い石鹼(シャンプー)の使用は避けて下さい。(敏感肌用を使用)

石鹼(シャンプー)をよく泡立てて洗い、よくすすいで下さい。

手や木綿・シルクのタオル等でやさしく洗って下さい。ナイロンタオルや軽石の使用は避けて下さい。

皮膚に発しんや炎症があっても洗い控えなことが大切です。毎日入浴し、朝晩に洗顔を行い、清潔にしましょう。



外出時は日焼けを予防してください

外出時は、ツバ付きの帽子・長袖の着用など、日焼け予防をして下さい。日焼けは、乾燥を強め皮膚の刺激となります。

外出時は、市販の日焼け止め剤を使用して下さい。日焼け止め剤の種類は、薬局等でSPF15~20「ノンケミカルタイプ」とご指定下さい。



その他のご留意事項

爪の症状(炎症)を予防するため、小さ過ぎるくつや締め付ける衣服は避けて下さい。

男性の方は電気カミソリを使用し、皮膚を傷つけないようにして下さい。

化粧はポイントメイクなど必要最小限とし、オイルフリー・敏感肌用を使用して下さい。

保湿用基礎化粧品と治療薬を塗る順番は、ローション(化粧水)→処方された治療薬→クリームの順で塗って下さい。

市販のものをご使用の場合は、診察時などにご相談ください。



6. 患者用パンフレット

6.4 セルフチェックシート:皮膚症状

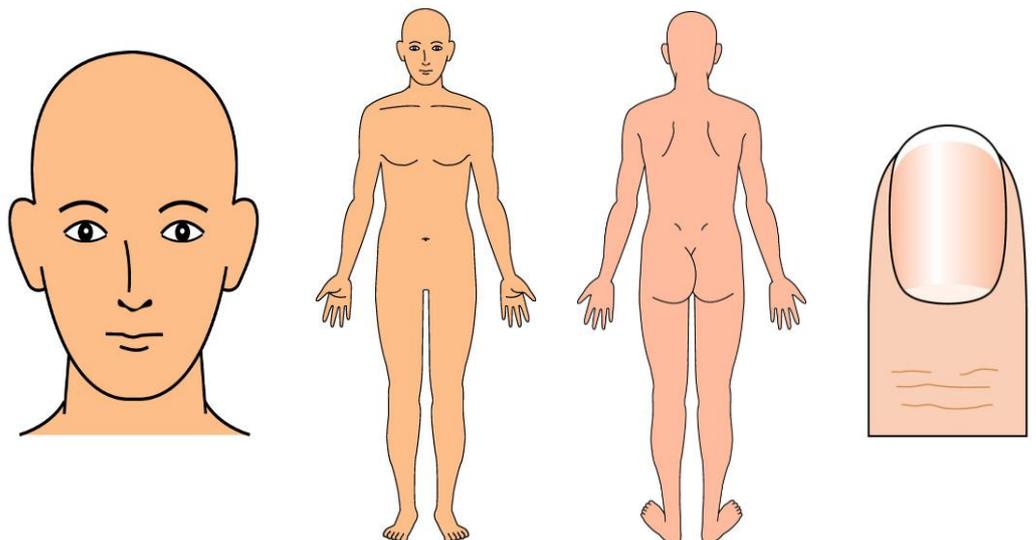
アーピタックスの「皮膚症状に関する副作用」について

セルフチェックシート:皮膚症状

症状の程度に○をつけて下さい

症状	程度	具体的な状態	例: 3/5	/	/	/	/
皮膚の乾燥	G2	乾燥しているが日常生活に支障はない	○				
	G3	乾燥がひどく日常生活に支障がある					
皮膚のかゆみ	G1	軽いかゆみで一部分のみ	○				
	G2	強いかゆみで広範囲					
	G3	かゆみが強く日常生活に支障がある					
皮膚の湿疹 ざ瘡	G1	湿疹や赤みがあるが一部分のみ					
	G2	湿疹や赤みが強く塗り薬・飲み薬を使った					
	G3	痛みがあつたり化膿している 出血している、皮膚がめくれている					
爪の周りの皮膚	G2	爪の周りの皮膚が荒れているが日常生活に支障はない	○				
	G3	痛み出血があり日常生活に支障がある					

症状の出た部分に、日にちと丸印をつけてください



7. 患者説明文と同意書

7.1 説明文

説明文

_____さまへ

結腸・直腸がんの治療法には、手術・放射線療法や抗がん剤による薬物療法などがあります。あなたの病状について全身の診察・検査を行い、注意深く検討した結果、あなたの病状に対する治療法として、抗がん剤による薬物療法が適切であると考えられ、治療法の1つの選択肢としてセツキシマブの治療を紹介させていただきます。

【治療に使用するお薬について】

今回、患者さんにご提案する薬剤は、「セツキシマブ注射液(一般名:セツキシマブ)」です。セツキシマブは、米国のイムクロン社で開発された抗がん剤で、手術が適応とならない結腸がん・直腸がんの有効な薬剤として世界72カ国で承認されており、セツキシマブ単剤、もしくはボテシン(一般名:Irinotecan塩酸塩)との併用投与によって使用されております。

近年、がん細胞では、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)という蛋白ががんの増殖に重要な働きをしている場合があることが明らかになっています。EGFRという蛋白は正常な細胞でも認められますが、がん細胞においてこのEGFRという蛋白が発現していたり、がん細胞表面に発現しているEGFRの量が異常に増えたりすることがあり、それによりがん細胞が増えたり異常な働きをする場合があります。

セツキシマブはEGFRに対するモノクローナル抗体と呼ばれるタンパク質で、がん細胞の表面にあるEGFRに結合してがん細胞の働きを抑える効果があります。それにより、がんの増殖を抑えることができると考えられております。

セツキシマブを投与する前には必ずEGFRの発現をみる検査を行い、検査の結果EGFRの発現が認められた患者さんに対してのみセツキシマブの投与ができます。

【検査について】

このお薬はがん細胞表面のEGFRというたんぱく質の発現が認められた結腸・直腸がんの患者さんに対してのみ投与することができます。結腸・直腸がんの約80%の患者さんでEGFRの発現が認められると言われております。したがって、この同意書をご確認いただきご署名いただいた後に、以前の患者さまの内視鏡検査時の生検組織または手術において切除された病理組織・病理標本を用いて患者さまのがん細胞にEGFRが発現しているかどうかを確認する検査を行います。

【治療方法】

セツキシマブを単剤で投与する方法と、Irinotecanとセツキシマブと一緒に投与する方法があります。

セツキシマブ投与の対象となる患者さんとして、以前の抗がん剤治療で効果がみられなかった患者さん、もしくはなんらかの原因で以前のお薬が使用できなくなった患者さんです。

7. 患者説明文と同意書

7.1 説明文

【予想される効果と副作用】

・セツキシマブの大腸がんに対する治療効果について

国内の臨床試験では、以前使用されていた抗がん剤が効かなくなった患者さんにセツキシマブとIrinotecanというお薬を併用して効果のあった患者さんが30.8%、病状の進行をコントロールできた患者さんが64.1%と、海外で実施された試験とほぼ同等の成績でした。

また、セツキシマブ単独で投与した場合では、抗がん剤投与を行わなかった患者さんに比べて効果が認められました。

・予測される副作用とその対応について

これまでに、海外または日本国内でセツキシマブを単独または他の抗がん剤と一緒に投与された患者さんで多様な副作用が収集されております。主な副作用はセツキシマブ注入時に起こるアレルギー反応、ざ瘡様の皮疹(にきびのような症状)、爪の障害でした。その他も含め重篤な副作用は以下のとおりです。

・Infusion reaction(アレルギー反応など)について

この薬の投与により、約20%の患者さんでinfusion reaction(アレルギー反応など)が認められております。アレルギー反応またはアナフィラキシー反応のほか、投与初日24時間以内に認められた発熱、悪寒または呼吸困難のことを「infusion reaction」としております。海外の臨床試験において、3%の患者さんに症状の重いinfusion reactionが認められており、症状としては、気道の閉塞・蕁麻疹・急激な血圧低下または心停止等の症状が起こります。これらの症状の多くはお薬の投与中または投与が終わってから1時間以内に認められます。

・ざ瘡様皮疹について

このお薬の投与により、「ざ瘡(にきびの様な皮膚症状)」、「発疹」、「皮膚乾燥」、および「剥脱性皮膚炎」など、「にきび」に似た皮膚の症状が起こることが報告されております。このお薬が投与された多くの患者さんでざ瘡様皮疹が認められ、やや重いざ瘡様皮疹が認められた患者さんは10～15%と報告されております。これらの症状は、このお薬の投与中止後、もしくは終了後には改善することが報告されております。症状が起きた場合には、皮膚に塗る副腎皮質ホルモン剤(ステロイド製剤)、抗生物質、もしくは飲み薬の抗生物質などを用いて対処します。

・国内の副作用について

日本における第Ⅱ相試験(39人)で、発現頻度の高かった副作用は、ざ瘡(87.2%)、発疹(61.5%)、食欲不振(56.4%)、下痢、口内炎、皮膚乾燥および爪囲炎(各51.3%)、疲労、悪心、およびそう痒(各43.6%)、低マグネシウム血症(33.3%)などでした。また重篤な副作用は4例にみとめられ、腹痛および卵巣嚢胞破裂の一例、吐血、肺炎の各一例、倦怠感および食欲不振の1例でした。

7. 患者説明文と同意書

7.1 説明文

【ウシ血清由来成分を含有することのリスク】

セツキシマブは培養工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用しています。このウシ血清由来成分は、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準に適合しています。本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はありませんので、本剤によるTSE伝播のリスクは完全に否定し得ないのですが、理論的リスクは極めて低いものと考えられます。

【費用の負担について】

現在、薬剤費に関しては患者さま自身の保険診療内での治療になります。

【その他、人権保護に関し必要な事項】

今回のセツキシマブの治療につきましては、使用したすべての患者さんの情報(お薬の効果、副作用 など)を収集するよう厚生労働省から求められており、患者さんの病状や状態に応じた副作用や効果について集計し解析いたします。

しかしながら、この成績を厚生労働省へ報告する場合でも、あなたのプライバシーの情報(個人情報、お薬の効果、副作用 など)は、個人情報保護法により厳守されます。

【連絡先または相談窓口】

_____ 病院

_____ まで

TEL _____

外来時間 _____

緊急連絡先TEL: _____

7. 患者説明文と同意書

7.2 同意書

同 意 書

説明担当医師

_____病院院長

私は下記の内容について、平成 年 月 日に医師から説明を受け、十分理解しましたので セツキシマブを含む 治療に同意します。

説明を受け理解した項目について(□の中に自身でチェックをつけて下さい)

- 治療に使用のお薬について
- 検査について
- 治療の方法
- 予想される効果と副作用
- ウシ血清由来成分を含有することのリスク
- 費用負担について
- その他、人権保護に関し必要な事項
- 連絡先または相談窓口

平成 年 月 日

(本人署名)

(住 所)

8. 高額療養費

高額療養費支給制度について

患者医療負担を軽減するために、高額療養費制度、高額療養費支払資金の貸付制度などがあります。

被保険者が、同じ月内に同じ医療機関に支払った医療費が自己負担限度額を超えた場合、その超えた額を健康保険が負担し、申請によりあとから払いもどされます。これが高額療養費の支給制度です。70歳未満の方の入院に係る高額療養費が現物給付化されますので、医療機関での入院分についての支払いは自己限度額までということになりました。

高額療養費を受けられる場合の自己負担限度額

70歳未満の場合

所得別	自己負担限度額
上位所得者	150,000円+(かかった医療費-500,000円)×1% (83,400円)
一般	80,100円+(かかった医療費-267,000円)×1% (44,400円)
住民税非課税世帯	35,400円 (24,600円)

70歳以上の場合

所得別	自己負担限度額	
	外来(個人ごとに計算)	外来+入院
現役並み所得者	44,400円	80,100円+(かかった医療費-267,000円)×1%
一般	12,000円	44,400円
住民税非課税世帯	II	24,600円
	I	15,000円

医事課との連携

高額療養費制度は収入や年齢、入院・外来、年該当回数で患者ごとによって変わってくるので、専門の医事課や相談支援室との連携が望ましい。

チーム医療

医師・看護師・薬剤師のみならず、医事課、相談支援室など多職種と連携を取り、チーム医療を構築することが望ましい。

8. 高額療養費

高額療養費パーフェクトマスター



高額療養費の自動計算も出来るサイト。多岐に渡って網羅されている。

<http://www.bms.co.jp/kogakuryoyo/>



教えて！高額療養費制度
高額療養費制度を患者さんに説明するための小冊子。

例：セツキシマブの治療を受けた際の具体的な医療費

初回のみ入院、以降通院でアービタックスを単独投与した場合

身長160cm、
体重53kgのBさんの場合

		治療初月	2、3ヵ月目	4ヵ月目以降	
医療費	10割	約750,000円	約620,000円		
	内訳	セツキシマブ	約650,000円	約570,000円	
		それ以外	約100,000円	約50,000円	
	3割負担 (70歳以上現役並所得者 70歳未満)	約225,000円	約186,000円		
	1割負担 (70歳以上一般 70歳以上住民税非課税者)	約75,000円	約62,000円		

年齢	所得区分	自己負担限度額		
70歳以上 + 70歳以上	現役並所得者 (3割負担との差額)	84,930円 (約140,070円)	44,400円 (約141,600円)	
	一般 (1割負担との差額)	44,400円 (約30,600円)	12,000円 (約50,000円)	
	住民税非課税者 (1割負担との差額)	II	24,600円 (約50,400円)	8,000円 (約54,000円)
I		15,000円 (約60,000円)		
70歳未満 + 70歳未満	上位所得者 (3割負担との差額)	152,500円 (約72,500円)	151,200円 (約34,800円)	83,400円 (約102,600円)
	一般 (3割負担との差額)	84,930円 (約140,070円)	83,630円 (約102,370円)	44,400円 (約141,600円)
	住民税非課税者 (3割負担との差額)	35,400円 (約189,600円)		24,600円 (約161,400円)

9. 引用文献

代表的臨床試験名

2) CRYSTAL

3) OPUS

10) 国内第II相試験

12) BOND

13) MABEL

15) NCIC CTG CO.17

- 1)「アービタックス®注射液100mg」添付文書 ブリストル・マイヤーズ株式会社、メルク・セローノ株式会社
- 2)Eric Van Cutsem et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.
- 3)Carsten Bokemeyer et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008;27:663-71.
- 4)<http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
- 5)「アービタックス®注射液100mg」適正使用ガイド ブリストル・マイヤーズ株式会社、メルク・セローノ株式会社
- 6)大腸癌治療ガイドライン—医師用・2005年版— 大腸癌研究会編 金原出版株式会社
- 7)NCCN clinical practice guidelines in Oncology: colon cancer V.2.2009. COL-C (1 of 6). National Comprehensive Cancer Network, 2009.
- 8)Jansman FG et al. Cost considerations in the treatment of colorectal cancer. Pharmacoeconomics 2007;25:537-62.
- 9)Cetuximab Package Insert in US
- 10)Makoto Tahara et al. Multicenter Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin and Fluoropyrimidines. Jpn J Clin Oncol 2008;38:762-9.
- 11)「カンプト点滴静注40mg 100mg」「トポテシン点滴静注 40mg 100mg」添付文書株式会社ヤクルト本社 第一三共株式会社
- 12)David Cunningham et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
- 13)Hansjochen Wilke et al . Cetuximab Plus Irinotecan in Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Irinotecan: MABEL Study. J Clin Oncol 2008;26:5335-43.
- 14)「タキソール注射液 30mg 100mg」添付文書 ブリストル・マイヤーズ株式会社
- 15)Derek J. Jonker et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. N Engl J Med 2007;357:2040-8.
- 16)Normanno N et al. Epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs): simple drugs with a complex mechanism of action? J Cell Physiol 2002;194:13-9.
- 17)「大腸癌治療方針決定のための免疫組織化学的EGFR検査法」ダコ・ジャパン株式会社
- 18)Ki Young Chung et al. Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005;23:1803-10.
- 19)Julian Downward. Role of receptor tyrosine kinases in G-protein-coupled receptor regulation of RAS: transactivation or parallel pathways? Biochem J 2003 ;376:9-10.
- 20)梶浦新也ら. 抗EGFR抗体とK-ras遺伝子変異. 腫瘍内科 2008;2:256-62.

9. 引用文献

- 21) Christos S. Karapetis et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
- 22) F Cappuzzo et al. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008;99:83-9.
- 23) 先進医療を実施している医療機関の一覧 第2項先進医療技術 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html>
- 24) Lee S Schwartzberg et al. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer* 2008;16:393-8.
- 25) Roman Perez Soler et al. HER1/EGFR inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *The Oncologist* 2005;10:345-56.
- 26) Anna Liza C. Agero et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-70.
- 27) Eric Van Cutsem et al. Challenges in the Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2006;11:1010-7.
- 28) Aminah Jatoi et al. Tetracycline to Prevent Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-induced Skin Rashes. *CANCER* 2008;113:847-53.
- 29) Rebecca Sipples. Common side effect of anti-EGFR therapy: acneform rash. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:28-34.
- 30) Alberto F. Sobrero et al. Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
- 31) 「イレッサ錠250」添付文書 アストラ・ゼネカ株式会社
- 32) 「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」日本肺癌学会
- 33) Sabine Tejpar et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:387-94.
- 34) Bruno Vincenzi et al. Early Magnesium Reduction in Advanced Colorectal Cancer Patients Treated with Cetuximab Plus Irinotecan as Predictive Factor of Efficacy and Outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14:2419-24.
- 35) 「メルク・マニュアル」第17版 日本語版 萬有製薬株式会社
- 36) Marwan G. Fakih et al. Cetuximab-induced Hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:152-6.



Project Cetuximab

<http://project-cetuximab.jp>

© Project Cetuximab 2009