

報告

2020 年度 Lehmann プログラム成果報告

FOLFIRI + アフリベルセプト療法を用いた 下行結腸癌の潜在的亜鉛欠乏に対する処方提案

小畑志保^{1,2}, 中村暢彦^{3*}, 大棚貴史¹

¹ 株式会社ファーマシィ ファーマシィ薬局益田センター

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

キーワード：下行結腸癌, 味覚障害, 亜鉛, FOLFIRI, アフリベルセプト

受付日：2021 年 3 月 18 日, 受理日：2021 年 3 月 23 日

症例の概要

60 歳代, 男性, Stage IVa 下行結腸癌に対し, 6 次治療として FOLFIRI + アフリベルセプト療法が開始となった. 保険薬局にて FOLFIRI + アフリベルセプト療法 5 コース目 Day 11 にテレフォンプォローアップを行い, Grade 2 の味覚障害及び食事量低下を確認した. 味覚障害は FOLFIRI 療法による亜鉛低下の影響が考えられたため, 主治医及び病院担当薬剤師に情報を提供し, 亜鉛測定を提案した. その結果, 6 コース目に亜鉛測定は実施され, $60 \mu\text{g/dL}$ と潜在的亜鉛欠乏が疑われたが治療薬の追加はなかった. 7 コース目 Day 11 にテレフォンプォローアップを行い, Grade 3 の下痢及び Grade 3 の口腔粘膜炎を確認した. 日常生活への影響が現れ始めたため, 主治医及び病院担当薬剤師に

FOLFIRI + アフリベルセプト療法の中止あるいは減量を提案した. また継続的に潜在的亜鉛欠乏が疑われたため, 治療薬である酢酸亜鉛水和物製剤の追加を提案した.

その結果, FOLFIRI + アフリベルセプト療法は中止となり, また潜在的亜鉛欠乏に対し酢酸亜鉛水和物製剤 1 回 50 mg が 28 日分処方追加となった. その後, 治療は FOLFOX + パニツムマブ療法に変更し, 継続中である. FOLFOX + パニツムマブ療法 1 コース目 Day 1 に下痢及び口腔粘膜炎は Grade 1 まで回復し, 食事量低下に伴う体重減少は起こっていないことを確認した. また 2 コース目 Day 1 に味覚障害は Grade 1 まで回復していることを確認した.

内容

60 代男性 Stage IVa 下行結腸癌患者 (RAS 遺伝子, BRAF 遺伝子, UGT1A1 遺伝子は全て野生型, 現病歴: 高血圧, 糖尿病) に対する薬物

*連絡先:

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

治療に関し、処方提案を行った。

Stage IVa 下行結腸癌（肝転移）に対し、X-2 年 10 月～X 年 9 月の約 2 年間に SOX + ベバシズマブ療法、IRIS + パニツムマブ療法、レゴラフェニブ単独療法、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 + ベバシズマブ療法、FOLFIRI + ラムシルマブ療法の 5 つの薬物療法終了後、X 年 9 月から FOLFIRI + アフリベルセプト療法が開始となった（表 1, 2）。FOLFIRI + アフリベルセプト療法 5 コース目 Day 11 にテレフォニフォロアップを行い、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Version 5.0 に基づき Grade 2 の味覚障害及び食事量低下を確認した（表 3）。患者は治療と並行して仕事も行っており、食事量低下に伴う体重、体力減少により仕事に影響が出ることを懸念されており、食事量低下の悪化は防ぐべきと判断した。がん薬物療法による味覚障

害は、正確には解明されていないが、テガフルルなどの抗がん薬においては直接的な味細胞および味神経へ影響する場合と、薬剤のキレート作用による亜鉛低下で発症することが考えられている¹⁾。また、症例として、結腸癌からのリンパ節転移に対する S-1 と CPT-11 の併用療法 2 コース後に Grade 2 の味覚異常が報告されている²⁾。これらの報告より、同等のレジメン内容である FOLFIRI 療法による亜鉛低下に伴う味覚障害が疑われたため、主治医及び病院担当薬剤師に情報を提供し亜鉛測定を提案した。

6 コース目に亜鉛測定実施され、7 コース目に亜鉛測定結果が $60 \mu\text{g/dL}$ と潜在的亜鉛欠乏が考えられたが、治療薬の追加はなかった。

7 コース目 Day 11 にテレフォニフォロアップを行い、Grade 3 の下痢及び Grade 3 の口腔粘膜炎を確認した。また口腔粘膜炎による疼痛のため食事量の低下も確認した。下痢は Day 9

表 1 レジメン一覧

レジメン名 (コース間隔)	使用薬剤	標準投与量 (投与時間)	投与日
SOX + ベバシズマブ療法 (3 week)	オキサリプラチン S-1 ベバシズマブ	130 mg/m ² (2 h) 80 mg/m ² 7.5 mg/kg (30 min)	d1 ~ d14 d1
IRIS + パニツムマブ療法 (4 week)	イリノテカン S-1 パニツムマブ	125 mg/m ² (1.5 h) 80 mg/m ² 6 mg/kg (1 h)	d1, d15 d1 ~ d14 d1, d15
レゴラフェニブ (4 week)	レゴラフェニブ	160 mg/body	d1 ~ d21
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 + ベバシズマブ療法 (4 week)	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 ベバシズマブ	70 mg/m ² /day 5 mg/kg (30 min)	d1 ~ d5, d8 ~ 12 d1, 15
FOLFIRI + ラムシルマブ療法 (2 week)	イリノテカン レボホリナート フルオロウラシル フルオロウラシル ラムシルマブ	150 mg/m ² (1.5 h) 200 mg/m ² (2 h) 400 mg/m ² (15 min) 2400 mg/m ² (46 h) 8 mg/kg	d1 d1 d1 d1 ~ d3 d1
FOLFIRI + アフリベルセプト療法 (2 week)	イリノテカン レボホリナート フルオロウラシル フルオロウラシル アフリベルセプト	150 mg/m ² (1.5 h) 200 mg/m ² (2 h) 400 mg/m ² (15 min) 2400 mg/m ² (46 h) 4 mg/kg	d1 d1 d1 d1 ~ d3 d1
mFOLFOX + パニツムマブ療法 (2 week)	オキサリプラチン レボホリナート フルオロウラシル フルオロウラシル パニツムマブ	85 mg/m ² (2 h) 200 mg/m ² (2 h) 400 mg/m ² (15 min) 2400 mg/m ² (46 h) 6 mg/kg (1 h)	d1 d1 d1 d1 ~ 3 d1

表2 FOLFIRI + アフリベルセプト療法使用薬剤における理学的知見

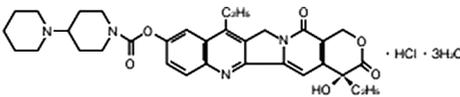
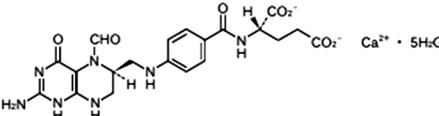
一般名	フルオロウラシル	イリノテカン 塩酸塩水和物
分子式	$C_4H_3FN_2O_2$	$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$
分子量	130.08	677.18
化学構造式 あるいは本質		
一般名	レボホリナート カルシウム水和物	アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)
分子式	$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$	—
分子量	601.58	約 115,000
化学構造式 あるいは本質		432 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質である。

表3 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語 JCOG 版

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
味覚異常	食生活の変化を伴わない味覚変化	食生活の変化を伴う味覚変化 (例: 経口サプリメント); 不快な味; 味の消失		
下痢	ベースラインと比べて < 4 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4 ~ 6 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
口腔粘膜炎	症状がない, または軽度の症状; 治療を要さない	経口摂取に支障がない中等度の疼痛または潰瘍; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす

から続いており、高度の下痢により脱水を起こす危険があると判断し、緊急受診するよう患者へ指導を行った。しかし仕事を休むことへの影響を懸念され患者が自宅での経過観察を強く希望した。下痢による睡眠不足、それに伴い仕事における集中力の低下など日常生活にも影響が出始めていた。また今後症状が回復しないまま

治療継続した場合、下痢及び口腔粘膜炎継続によりさらなる食事量低下及び体重減少を起こすことが考えられた。食事量低下などの栄養不良は生活の質を低下させることが報告されており³⁾、本症例においても日常生活への影響が悪化することが考えられたため、主治医及び病院担当薬剤師に情報を提供し、FOLFIRI + アフリ

ベルセプト療法の中止あるいは減量を提案した⁴⁾。また味覚障害は継続しており、潜在的亜鉛欠乏が考えられたため、酢酸亜鉛水和物製剤の処方追加を提案した。その結果、FOLFIRI + アフリベルセプト療法は中止となり、酢酸亜鉛水和物製剤 1 回 50 mg 28 日分の処方追加を確認した。その後、治療は、FOLFOX + パニツムマブ療法に変更し、継続中である。FOLFOX + パニツムマブ療法 1 コース目 Day 1 に下痢及び口腔粘膜炎は Grade 1 まで回復し、食事量低下に伴う体重減少は起こっていないことを確認した。また 2 コース目 Day 1 に味覚障害について Grade 1 まで回復していることを確認した。

まとめ

Lehmann プログラムを通して、薬剤師、またリーダーが必要な要素として根拠のある行動が挙げられるのではないかと感じました。薬剤師としては薬物治療においてエビデンスを基に介入することが必要ですが、実際の症例を振り返ると、エビデンスに基づくより経験や感覚で行動していることがほとんどであると実感しました。エビデンスが欠けているので、医師への提案などにおいて主張が弱くなり、結果として提案が採用されないようなことも生まれていると感じました。今までも EBM の講義など受けてきましたが、実際に自分の手を動かしたわけではなかったので、理解しているつもりになっていましたが、今回の症例作成を通して改めてエビデンスに基づき考える癖をつけなければいけないと思いました。またリーダーとして、あるべき姿についても色々考えさせられました。自分自身、最近になり薬局長として勤務していますが、手探りの部分も多く悩むことが多いです。本プログラムの講義の中で最悪なリーダー像について学びましたが、それをスマートフォ

ンの待ち受け画面に設定し、勤務中も意識するようにしていました。そうしたことで、だんだんリーダーとして何が必要なかが自分なりに見えてきた気がします。自分自身が考えた結果、リーダーとして行動、指示する際に根拠に基づくことが重要であるということにたどり着きました。根拠に基づき行動をすることで、言うことや指示がころころ変わる、責任逃れ、失敗を部下の責任にするなどは起こりえないと感じました。薬局長として指示する際にも今までは先輩方から伝えられている経験や、上の人がこう言っているからなどの感覚的なものが多かったのですが、それを続けていると結局自分では本質を考えていないので言うことがころころ変わったりし、その結果、部下からの信頼を失うと改めて考えさせられました。本プログラムを通して根拠に基づくというものがどれほど重要か理解できました。しかし、根拠について考えることは癖づいておらず、今後の意識が重要ですが、本プログラムで学んだ根拠の探し方や、また関わることができた方々の教えなど、学び得た多くのことを使って今後業務に生かしたいと思います。

【引用文献】

- 1) 川口 充, 澤木康平, 大久保みぎわ, 坂井隆之, 四宮敬史, 小菅康弘. 薬物治療と口腔内障害. 日本薬理学雑誌. 2006, 127(6), 447-453.
- 2) Kazuhiko Yoshimatsu, Hajime Yokomizo, Takashi Fujimoto, Taisuke Otani, Atsuo Matsumoto, Gakuji Osawa, Hiroko Itagaki, Arihira Umehara, Shunichi Shiozawa, Takao Katsube, Yoshihiko Naritaka, Kenji Ogawa. Successful treatment with S-1 plus CPT-11 for lymph node metastasis from colon cancer: report of a case. *Anticancer Res.* 2008, 28(1B), 559-562.
- 3) Karla Sánchez-Lara, Emilio Ugalde-Morales, Daniel Motola-Kuba, Dan Green. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. *Br. J. Nutr.* 2013, 109(5), 894-897.
- 4) Eric Van Cutsem, Josep Taberner, Radek Lakomy, Hans Prenen, Jana Prausová, Teresa Macarulla, Paul

Ruff, Guy A van Hazel, Vladimir Moiseyenko, David Ferry, Joe McKendrick, Jonathan Polikoff, Alexia Tellier, Rémi Castan, Carmen Allegra. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan

improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* **2012**, 30(28), 3499–3506.