分子標的薬
皮膚障害
対策マニュアル
2011

開催記念

第62回日本皮膚科学会
中部支部学術大会

平成23年11月19・20日
～三重県四日市市～

ご挨拶

分子標的薬皮膚障害対策マニュアルの発行にあたって

第62回日本皮膚科学会 中部支部学術大会
会長　水谷 仁（三重大学）

このたびの第 62 回中部支部学術集会においては、他の診療科（general medicine）と皮膚科との連携を主題としました。

現在、他科より皮膚科医に求められる知識・技術の1つが急増する分子標的薬とそれに伴う皮膚障害対策です。分子標的薬は数も多く、その皮膚障害も多彩であり、また従来の薬剤による障害イコール薬剤中止といった図式ではなく、患者の生命予後をまもるため、皮膚障害と薬物治療の併存という皮膚科医には高度な対応が求められる病態です。

本会のプログラムでは、京都府立医科大学・内分泌乳腺外科学・田口哲也教授に教育講演「抗癌剤・分子標的薬による皮膚障害とその対策」をお願いいたしました。

加えて、三重大学医学部附属病院薬剤部奥田真弘教授にご快諾をいただき、同薬剤部妹尾昌幸先生のご尽力を得て、全国の皮膚科医が使える皮膚障害対策マニュアルの作成を企画しました。

各メーカーから提供される対策資料をそのまま合本すると、幅10cmのファイルが3冊にもなるため、診療机に置いていつでも参照できるようにコンパクトにまとめあげたのが本冊子です。

メーカー各社には、著作権等のハードルがある中、資料提供にご協力いただきました。

最後に、制作スタッフ一同を代表してご協力頂きました多くの皆様に御礼申しあげますとともに、本冊子が、臨床の場で皆様のお役に立つことができれば幸甚と存じます。

INDEX

分子標的薬
皮膚障害対策
マニュアル

- ご挨拶 …… 2
- 総　論 …… 4
- 各薬剤の説明 …… 9
  - ベクティビックス®点滴静注 …… 10
  - ネクサバール®錠 …… 14
  - グリベック®錠 …… 18
  - イレッサ®錠 …… 22
  - アービタックス®注射液 …… 26
  - タイケルブ®錠 …… 30
  - タルセバ®錠 …… 34
  - スーテント®カプセル …… 38
- 広告 …… 42
- 各メーカーのお問い合わせ先一覧 …… 46
- 編集後記 …… 47

皮膚障害に対する予防ケア

入浴時の注意

清潔の保持と保湿

- ☑ 石けんをしっかり泡立て、こすらずに優しく顔や身体を洗ってよくすすぐ。
- ☑ 皮膚の洗浄後は乾燥を避けるために、すみやかに(市販の)低刺激性のスキンケア用品・保湿剤を使用して保湿する。
- ☑ 入浴時は 37℃程度のぬるめの湯を使用する。

刺激からの保護

- ☑ 入浴時のナイロンタオル使用は刺激が強いため避ける。
- ☑ 日中・就寝時には綿素材で柔らかい手袋や靴下を着用する。

大野木由美子 (虎の門病院)：がん看護：15(4),427-430,2010

泡をつくる詰替え用ポンプ　　泡立てネット

大岩美紀ほか：月刊ナーシング：26(14),48-58,2006 より作図

外出時の注意

紫外線により皮膚障害が悪化する可能性があるので、
直射日光を避ける。

- ☑ 紫外線の遮断度(SPF)が高い日焼け止めを使用する。
- ☑ 日焼け止めは汗をかいたときには 2時間ごとに使用する。
- ☑ 帽子をかぶり、長袖の服を着る。

ベクティビックスに関連する皮膚障害と対処法 (監修　山崎直也　他)：2010 年 6 月作成
ベクティビックスによる治療を受ける患者さんへ (監修　ベクティビックス安全性検討委員会)

瘙痒に対する注意

- ☑ 刺激物 (アルコール類やコーヒー、香辛料) の飲食を避ける。
- ☑ 皮膚への刺激を避けるために木綿製衣類を選び、ゆったりとした肌着を着用する。
- ☑ 乾燥を避けるために、冬季の過度の暖房と低湿度、電気毛布の使用を避ける。

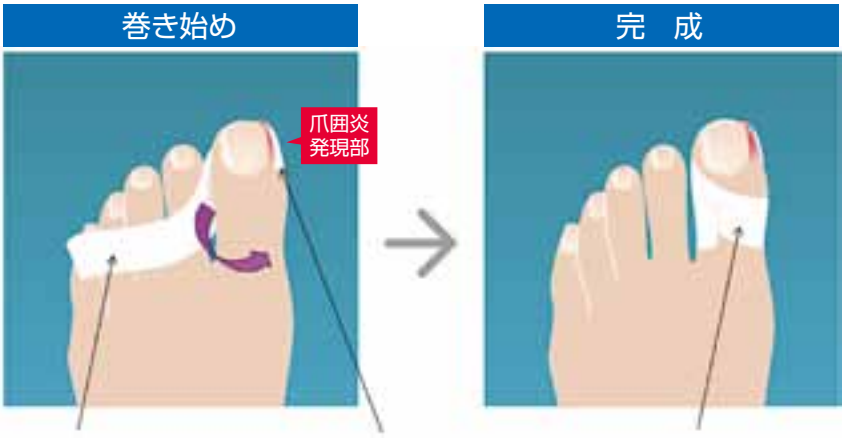
ベクティビックス全国 TV/PC 講演会 (2010 年 9 月) : 皮膚障害とそのマネジメント

爪囲炎に対する注意

- ☑ 清潔・保護が重要。
- ☑ 靴の質、形や硬さなどに注意をする。
- ☑ 患者さん自身でも可能なテーピング (の指導)。

ベクティビックス全国 TV/PC 講演会 (2010 年 9 月) : 皮膚障害とそのマネジメント

テーピング法



伸縮性のあるテープ
(幅 1〜1.5cm、長さ 10cm 程度)

爪囲炎 発現部の爪と指に隙間を作るように引っ張りながらテープを指に巻いて行く。

ベクティビックス全国 TV/PC 講演会 (2010 年 9 月) : 皮膚障害とそのマネジメント

皮膚障害に対して使用される薬剤

ステロイド剤（外用）

薬　効	薬物と濃度	代表的な商品名
strongest	クロベタゾールプロピオン酸エステル (0.05%) ジフロラゾン酢酸エステル (0.05%)	デルモベート® ジフラール®、ダイアコート®
very strong	モメタゾンフランカルボン酸エステル (0.1%) 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (0.05%) フルオシノニド (0.05%) ジフルプレドナート (0.05%) 吉草酸ジフルコルトロン (0.1%) 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (0.1%)	フルメタ® アンテベート® トプシム® マイザー® テクスメテン®、ネリゾナ® パンデル®
strong	デプロドンプロピオン酸エステル (0.3%) プロピオン酸デキサメタゾン (0.1%) デキサメタゾン吉草酸エステル (0.12%) ベタメタゾン吉草酸エステル (0.12%) ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(0.025%) フルオシノロンアセトニド(0.025%)	エクラー® メサデルム® ボアラ®、ザルックス® ベトネベート®、リンデロンV® プロパデルム® フルコート®
medium	吉草酸酢酸プレドニゾロン (0.3%) アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (0.1%) クロベタゾン酪酸エステル (0.05%) ヒドロコルチゾン酪酸エステル (0.1%) デキサメタゾン (0.1%)	リドメックス® アルメタ® キンダベート® ロコイド® グリメサゾン®、オイラゾン®
weak	プレドニゾロン (0.5%) ヒドロコルチゾン (1%)	プレドニゾロン® テラ・コートリル®

日本皮膚科学会　アトピー性皮膚炎診療ガイドライン　2009 より 一部引用

ステロイド剤（内服）

一　般　名	主な商品名
ベタメタゾン /d- マレイン酸クロルフェニラミン配合剤	セレスタミン錠　等
プレドニゾロン	プレドニゾロン錠　等

抗生物質（外用）

一　般　名	主な商品名
テトラサイクリン塩酸塩	アクロマイシン軟膏　等
クリンダマイシンリン酸エステル	ダラシン T ゲル

抗生物質（内服）

一　般　名	主な商品名
ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン錠　等

保湿剤

一　般　名	主な商品名（医療用医薬品）	主な商品名（一般用医薬品）
ヘパリン類似物質	ヒルドイドソフト（軟膏） ヒルドイドローション ヒルドイドゲル	－
尿素配合剤	パスタロンクリーム・ローション ウレパールクリーム・ローション ケラチナミン軟膏	パスタロン M ほか ウレパールプラスローションほか 新ケラチナミンコーワクリームほか
白色ワセリン	白色ワセリン	白色ワセリン
ビタミン A	ザーネ軟膏	－
ビタミン E・A	ユベラ軟膏	－
その他	－	ニュートロジーナハンドクリームほか

皮膚科医への紹介について

- 治療が無効な皮膚障害の患者
- 爪囲炎が長引き治りにくくなった患者
- 重症化のおそれのある皮膚障害（紫斑、浮腫性紅斑、多形滲出性紅斑、びらんなど）のある患者
- ステロイド剤（外用）を長期に使用する患者
- 上記以外の特殊な皮膚障害のある患者

ベクティビックスに関連する皮膚障害と対処法（監修 山崎直也　他）：2010 年

MEMO

各薬剤の説明

ベクティビックス®点滴静注

ネクサバール®錠

グリベック®錠

イレッサ®錠

アービタックス®注射液

タイケルブ®錠

タルセバ®錠

スーテント®カプセル

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR注1)モノクローナル抗体

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品注2) 薬価基準収載

ベクティビックス®

点滴静注100mg

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

注1）EGFR:Epidermal growth factor receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2）処方せん医薬品:注意ー医師等の処方せんにより使用すること

製　　剤：注射剤（バイアル／無色の溶液）
承認状況：国内ー 2010 年 4 月製造販売承認取得・海外ー 34 ヵ国で承認取得 (2009 年 12 月現在)

武田薬品工業株式会社：ベクティビックス点滴静注 100mg（100mg5mL1 瓶）【 薬価：75,567 】

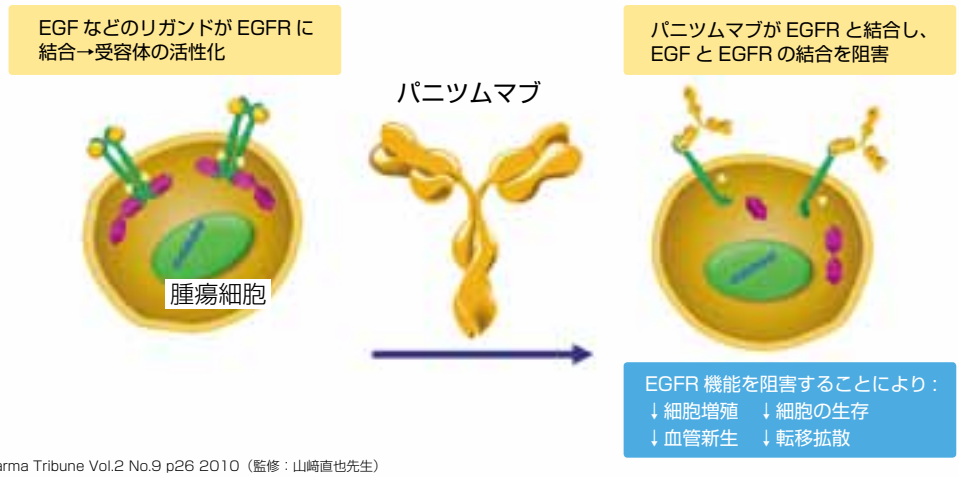
効能・効果

KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

用法・用量

通常、成人には２週間に１回、パニツムマブとして１回 6mg/kg（体重）を 60 分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

作用機序



Pharma Tribune Vol.2 No.9 p26 2010（監修：山崎直也先生）

皮膚障害の発現頻度

ベクティビックス単独投与試験における皮膚障害の副作用発現率

副作用	国内臨床試験（n=65）		海外臨床試験（n=987）		総　計（n=1,052）	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
ざ瘡	42(65%)	1(1.5%)	64(6%)	6(0.6%)	106(10%)	7(0.7%)
ざ瘡様皮膚炎	11(17%)	0	526(53%)	56(5.7%)	537(51%)	56(5.3%)
紅斑	9(14%)	0	519(53%)	48(4.9%)	528(50%)	48(4.6%)
発疹	36(55%)	1(1.5%)	359(36%)	29(3.0%)	395(38%)	30(2.9%)
瘙痒	27(42%)	0	521(53%)	23(2.3%)	548(52%)	23(2.2%)
皮膚乾燥	39(60%)	0	157(16%)	1(0.1%)	196(19%)	1(0.1%)
皮膚亀裂	9(14%)	0	151(15%)	8(0.8%)	160(15%)	8(0.8%)
剥脱性発疹	0	0	148(15%)	14(1.4%)	148(14%)	14(1.3%)
皮膚剥脱	1(1.5%)	0	102(10%)	4(0.4%)	103(10%)	4(0.4%)
爪囲炎	23(35%)	1(1.5%)	191(19%)	11(1.1%)	214(20%)	12(1.1%)
爪の障害	8(12%)	0	71(7.2%)	0	79(7.5%)	0
皮膚潰瘍	1(1.5%)	0	42(4.3%)	1(0.1%)	43(4.1%)	1(0.1%)
睫毛の成長	0	0	23(2.3%)	0	23(2.2%)	0

承認時資料

症状ごとの対処法

STEPP試験［海外：皮膚障害予防試験］検討された皮膚障害対策

STEPP:Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab

パニツムマブ（1回6mg/kgを2週間間隔で点滴静注）+フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU)/ホリナートカルシウム（LV)/イリノテカンの化学療法レジメン(FOLFIRI)または、パニツムマブ（1回9mg/kgを3週間間隔で点滴静注）＋イリノテカンにて治療を開始した治癒切除不能な転移性結腸・直腸癌二次治療例 95例

ランダム化（1:1に無作為に割付）

予防療法

パニツムマブ投与前日から、下記の治療を開始し、6週目まで継続する。

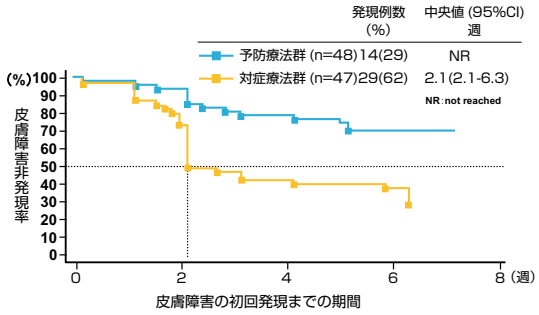
- **保湿剤**を起床時に顔面、手、足、首、背中、胸部に塗布
- **日焼け止め**（4-アミノ安息香酸非含有、SPF≧15、UVA及びUVBに対する遮断効果）を外出時に塗布
- **局所ステロイド**（1%ヒドロコルチゾンクリーム）を就寝時に顔面、手、足、首、背中、胸部に塗布
- **ドキシサイクリン** 100mgを1日2回内服

対症療法

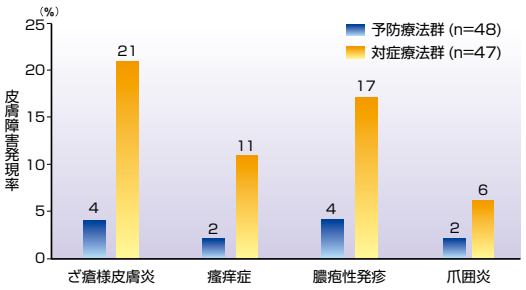
皮膚障害発現時に、担当医が必要と判断した皮膚障害対策を実施する。

注：パニツムマブの国内承認用法用量は、1回6mg/kgを2週間間隔で点滴投与です。
Lacouture ME. et al.J Clin Oncol.,28:1351-7,2010

Grade2以上の皮膚障害の初回発現までの期間



Grade3以上の皮膚障害の発現頻度の比較



対象：一次化学療法後に病勢の悪化した治癒切除不能な転移性結腸・直腸癌例 95例　Lacouture ME. et al.J Clin Oncol.,28:1351-7,2010より作図

抗 EGFR 抗体製剤による皮膚障害

ざ瘡様皮膚炎

Grade1 紅色小丘疹と膿疱が散在するが、痒み・痛みを訴えない

対処法 ●ステロイド剤(外用)※1、2

Grade2 痛み・痒みを伴う紅色小丘疹と膿疱が散在

対処法 ●抗生剤(内服)を追加

Grade3 激しい疼痛 / 灼熱感 / 腫脹を伴う紅色小丘疹と膿疱が集簇(ぞく)、散在

対処法 ●ステロイド(内服)を短期間追加

※1 Grade 2 以下の場合：頭皮：strong（ローションタイプ推奨）、顔面：medium、体幹および四肢：very strong 又は strong
※2 Grade3 以上の場合：頭皮：strongest 又は very strong（ローションタイプ推奨）、顔面：medium、体幹および四肢：strongest

瘙 痒

Grade1 軽度又は限局性の瘙痒

Grade2 激しい又は広範囲の瘙痒 掻破痕がある

Grade3 激しい又は広範囲の瘙痒で日常生活に支障あり（不眠または睡眠障害がある）

対処法
- ●瘙痒誘引の除去
  ※刺激物（香辛料、アルコール、コーヒーなど）、熱いお湯での入浴、洗剤、しめつけが強い衣類・靴など
- ●保湿剤
- ●抗ヒスタミン薬（外用、内服）
- ●抗アレルギー薬
- ●ステロイド（外用）

皮膚乾燥

Grade1 自覚症状はないが細かな鱗屑が付着する

対処法 ●保湿剤

Grade2 乾燥が顕著 / 亀裂が生じる

対処法 ●局所ステロイド(塗布)を皮膚亀裂に対し、疼痛などの症状緩和を目的として使用する(strongest)

Grade3 高度の亀裂が生じ、激しい痛みで、日常生活に支障あり

対処法 ●局所ステロイド(塗布)を皮膚亀裂に対し、疼痛などの症状緩和を目的として使用する（strongest)

爪囲炎

Grade1 軽度の発赤、腫脹を認める

対処法 ●洗浄 ●ガーゼ保護 ●テーピング

Grade2 発赤、腫脹により痛みを生じる爪の陥入に伴い肉芽形成も認める

対処法 ●ステロイド（外用） ●凍結療法（液体窒素） ●抗生剤（内服） ●冷却

Grade3 高度の腫脹、発赤が生じ、これらによる肉芽形成も認める / 激しい痛みを伴い日常生活（歩行、手先の作業等）に支障を来たす

対処法 ●外科的処置（爪形成術［部分抜爪］、人工爪）

抗 EGFR 抗体製剤による皮膚障害アトラス（監修：山崎直也 他）：2010 年

ベクティビックスによる皮膚障害発現時の用量調節の目安

用法・用量に関連する使用上の注意（抜粋）
重度（Grade3 以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。（「重大な副作用」の項参照）

重度（Grade3 以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内に Grade2 以下に回復注)	6mg/kg 又は 4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6週間以内に Grade2 以下に回復注)	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

添付文書

注）6 週間以内に Grade2 以下に回復しなかった場合には、本剤の投与を中止する。

皮膚障害 Grade2 と Grade3 の判定時のポイント

		ざ瘡様皮膚炎	瘙痒	皮膚乾燥	爪囲炎
Grade2	症状	痛み、痒みを訴える紅色小丘疹と膿疱が散在	激しい又は広範囲の瘙痒瘙破痕がある	乾燥が顕著／亀裂が生じる	発赤、腫脹により痛みを生じる爪の陥入に伴い肉芽形成も認める
Grade3 以上	症状	激しい疼痛／灼熱感／腫脹を伴う紅色小丘疹が集簇、散在	激しい又は広範囲な瘙痒で日常生活に支障あり（不眠または睡眠障害がある）	高度の亀裂が生じ、激しい痛みで、日常生活に支障あり	高度の腫脹、発赤が生じ、これらによる肉芽形成も認める／激しい痛みを伴い日常生活（歩行、手先の作業等）に支障を来たす
	キーワード	顔貌が変化するほどの発赤、腫脹と皮疹の多発熱感	出血するほどの瘙破 不眠	指先や趾尖、踵など手足に多発する深い亀裂	衣服のボタンを留められない 靴をはけない 歩行ができない

ベクティビックス全国 TV/PC 講演会（2010 年 9 月）：皮膚障害とそのマネジメント（山崎直也先生）

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

ネクサバール®錠200mg

Nexavar® 200mg　ソラフェニブトシル酸塩錠　薬価基準収載

劇薬，処方せん医薬品注)　注)注意ー医師等の処方せんにより使用すること

バイエル薬品株式会社：ネクサバール錠 200mg（200mg1 錠）【 薬価：5,426.20 】

効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌

用法・用量

通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

作用機序

In vitro 試験において、本剤は腫瘍進行に関与する C-Raf、正常型及び変異型 B-Raf キナーゼ活性、並びに FLT-3、c-KIT などの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体、血小板由来成長因子（PDGF）受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

In vivo 試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞の ERK リン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導した。

Wilhelm,S.et al. : Cancer Research,64,7099（2004）
Chang,Y.S.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol.,59（5）,561（2007）
Liu,L.et al. : Cancer Research,66,11851（2006）

皮膚障害の発現頻度

ネクサバール®の臨床試験における手足症候群(HFS)の発現頻度

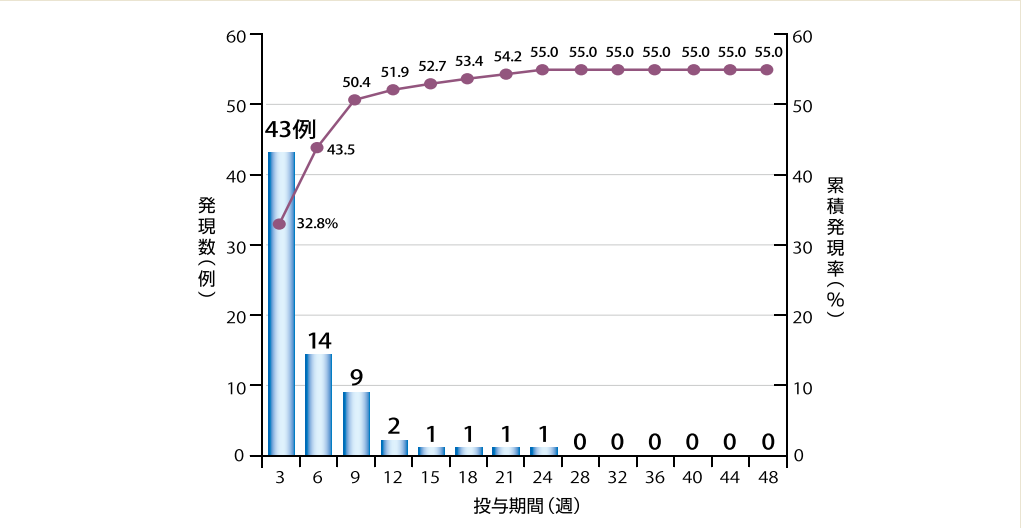
対象疾患	試験（解析対象例数）	全グレード n(%)	グレード3* n(%)
腎細胞癌	国内第Ⅱ相 (N=131)	72 (55.0)	12 (9.2)
	海外第Ⅲ相 (N=451)	130 (28.8)	25 (5.5)
肝細胞癌	国内第Ⅰ相 (N=27) ※1	12 (44.4)	2 (7.4) ※2
	海外第Ⅲ相 (N=297)	63 (21.2)	23 (7.7)

N: 総患者数、n:HFS を発現した患者数
＊：グレード 4 以上は定義されていない
※ 1：200mg1 日 2 回投与群 (N=13) と 400mg 1日 2 回投与群 (N=14) を合わせたデータ
※ 2：グレード 3 以上の HFS は 400mg 1日 2 回投与群でのみ認められた

飯島正文、木村剛、末木博彦、古瀬純司、山﨑直也 監修
ネクサバール手足症候群対策ポケットガイド， バイエル薬品 , 2010

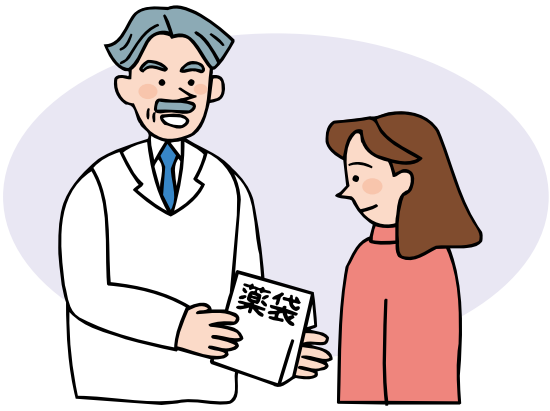
皮膚障害の発現時期

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における累積発現率



HFS の発症機序に関する詳細は明らかにされていません。ネクサバール® による HFS については、投与量と皮疹の関係に相関がみられることから、ケラチノサイトの分化に対する影響や皮膚への直接的な毒性との可能性が示唆されています。また、ネクサバール® 投与後の HFS 発現症例の病理組織像には、表在性の毛細血管拡張症、血管周囲にリンパ球主体の炎症細胞浸潤、表皮において角質増殖を伴う錯角化や異角化といった特徴がみられます。

Lacouture ME,et al.: Annals of Oncology 19:1955-1961,2008.
Autier J,et al.: Arch Dermatol 144(7):886-892,2008.
Escudier B,et al.: N Engl J Med 356:125-134,2007.
Robert C,et al.: Lancet Oncol 6:491-500,2005.



症状ごとの対処法

軽　度

症　状　疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、角質増殖症）

対　処　予防策の見直し、患部への保湿クリームの塗布
ネクサバール®の減量不要（治療続行可能）

画像提供：昭和大学病院 皮膚科

中等度

症　状　疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症）；
身の回り以外の日常生活動作※の制限

画像提供：昭和大学病院 皮膚科

対　処
❶ **ネクサバール®の 1 段階減量：**400mg、1 日 1 回
❷ 対症療法の実施と経過観察（1 週間程度）
❸ **ネクサバール®通常量への復帰：**症状が軽度以下に軽快後、患者の状況に応じ、段階的に増量

対処療法
- 疼痛が強い場合：消炎鎮痛薬（内服）
- 4mm 程度までの小水疱：破疱せず、保存的治療
- （紅斑のステロイド外用療法が試みられている）

※身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）… 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等

重　度

症　状　疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作※の制限

画像提供：昭和大学病院 皮膚科

対　処

❶ **ネクサバール®の休薬**
❷ 対症療法の実施と経過観察（疼痛は多くの場合３日～１週間程度で改善し始める）
❸ **ネクサバール®の再開：**症状が軽度以下に軽快後、患者の状況に応じ、１段階減量（400mg、１日１回）
❹ 減量投与下で経過観察（１ヵ月程度）
❺ **ネクサバール®通常量への復帰：**患者の状況に応じ、段階的に増量
● 中等度までしか軽快しない場合：基本的に軽度以下と同じ対応だが、患者の状態をみて検討

対処療法

● ステロイド外用療法（Very strong）の開始：皮膚科医との連携で実施、適宜ステロイド全身療法（内服）も考慮
● 大きな水疱、膿疱：内容を吸引
● 糜爛・亀裂：グリセリン系やワセリン系保湿剤を塗布（尿素系等は刺激があるので塗布しない）

※身の回りの日常生活動作 …入浴、着衣、脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服等自立した生活を行う上で必要な最低限の身の回りの動作。

飯島正文、木村剛、末木博彦、古瀬純司、山﨑直也 監修
ネクサバール手足症候群対策ポケットガイド， バイエル薬品，2010

皮膚障害の発現の有無による生存率への影響

症状発現による生存率への影響は不明である。少数例の検討において、早期皮膚症状が time to progression に影響を与えたという報告が存在する。

BRUNO VINCENZI,et.al.The Oncologist 15:85-92,2010
D.Strumberg, et. al , EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42,548-556 2006

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼインヒビター)

グリベック®錠100mg

劇薬 処方せん医薬品　　注意－医師等の処方せんにより使用すること

glivec®　　(一般名：イマチニブメシル酸塩)

ノバルティス ファーマ株式会社：グリベック錠 100mg（100mg1 錠）【 薬価：2,749.00 】

効能・効果

※1

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

効能又は効果に関連する使用上の注意

1. 慢性骨髄性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。
2. 消化管間質腫瘍については、免疫組織学的検査により KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT (CD117) 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
3. 急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

用法・用量

1. 慢性骨髄性白血病の場合

1. 慢性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。
なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。
2. 移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。
なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mg を1日2回）まで増量できる。

2. KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

作用機序

1. イマチニブはチロシンキナーゼ活性阻害剤であり、*in vitro* 試験において、Bcr-Abl、v-Abl、c-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害する。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体及び SCF 受容体である KIT のチロシンキナーゼ活性を阻害し、PDGF や SCF が介する細胞内シグナル伝達を阻害する。
2. イマチニブは SCF 刺激による KIT チロシンキナーゼの活性化、及び GIST 患者由来細胞において亢進された KIT チロシンキナーゼ活性をそれぞれ阻害した。

※2,3,4,5,6

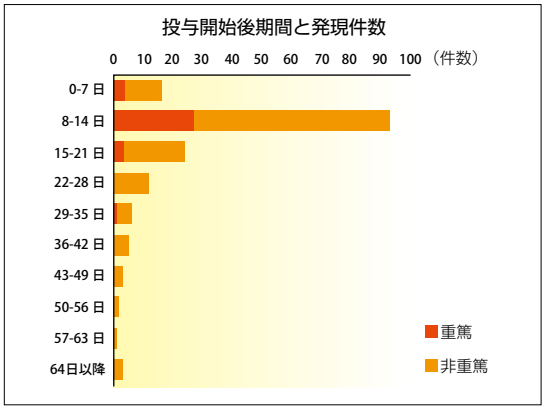
皮膚障害の発現頻度

国内臨床試験より※7

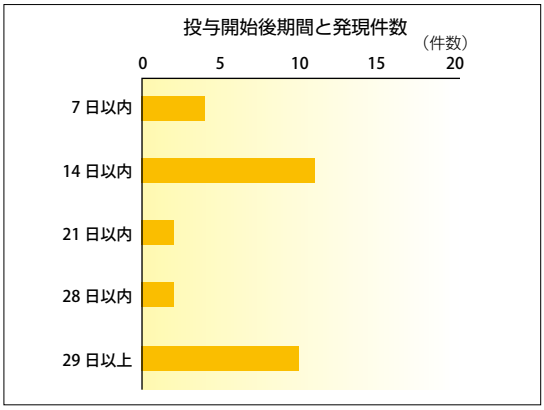
	CML(n=70)		GIST(n=74)		Ph+ALL(n=8)	
	Gr1-2 n(%)	Gr3-4 n(%)	Gr1-2 n(%)	Gr3-4 n(%)	Gr1-2 n(%)	Gr3-4 n(%)
発疹	9(12.8)	3(4.3)	13(17.6)	3(4.1)	3(37.5)	2(25.0)
発疹 NOS	12(17.1)	2(2.9)	—	—	—	—
湿疹	2(2.9)	—	1(1.4)	—	1(12.5)	—
皮脂欠乏性湿疹	1(1.4)	—	1(1.4)	—	—	—
紅斑	1(1.4)	1(1.4)	3(4.1)	—	—	—
丘疹	1(1.4)	—	3(4.1)	—	—	—
全身性皮疹	1(1.4)	—	—	—	—	—
そう痒症	1(1.4)	—	7(9.5)	—	—	—
皮膚炎	—	—	10(13.5)	2(2.7)	—	—
薬剤性皮膚炎	—	1(1.4)	—	—	—	—
神経皮膚炎	—	—	1(1.4)	—	—	—
皮膚乾燥	—	—	3(4.1)	—	—	—
紫斑 NOS	2(2.9)	—	—	—	—	—

NOS:Not Otherwise Specified（他に特定されない）

●皮膚症状：CML（n=179 例）※8



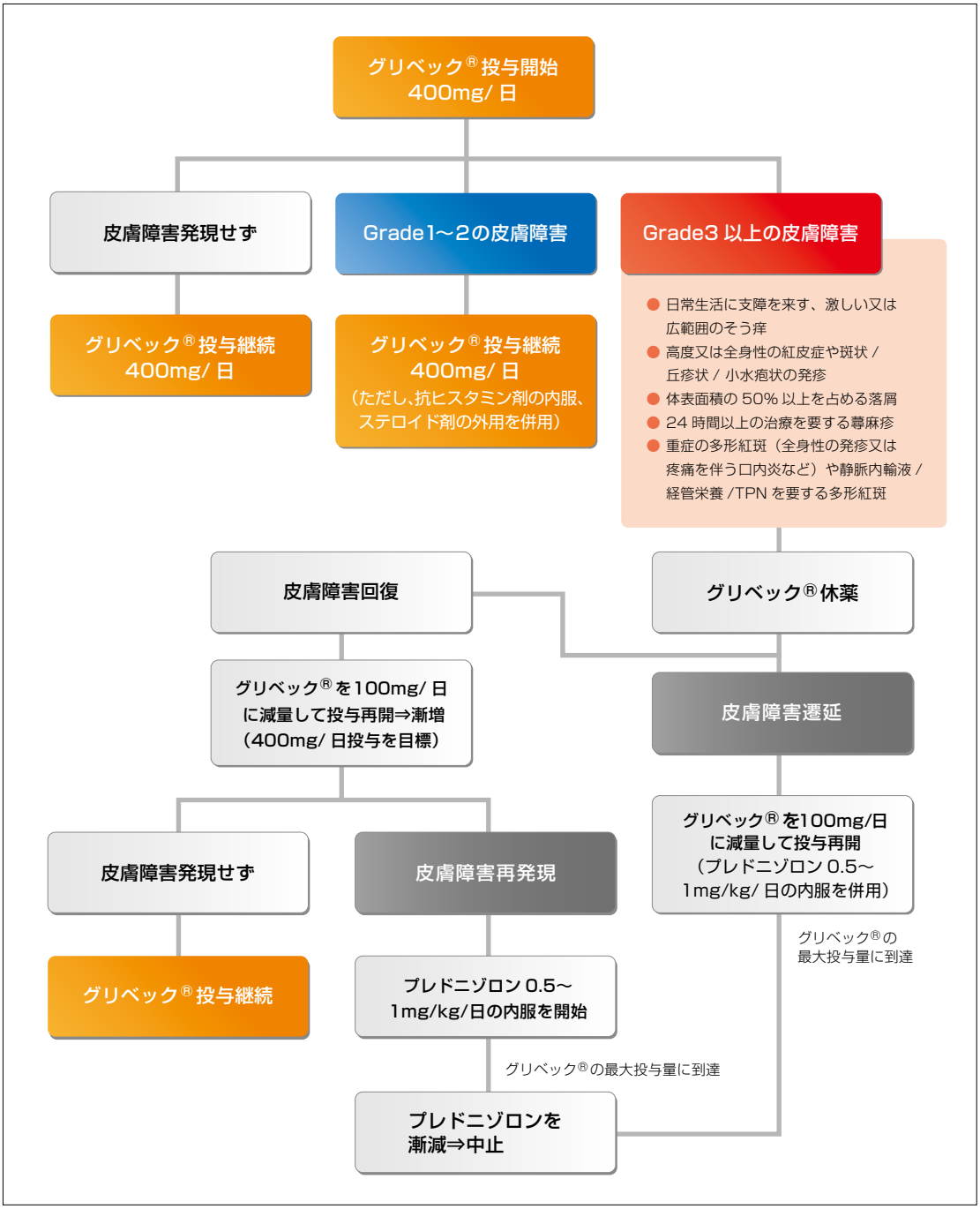
●皮膚症状：GIST（n=31 件）※8



CML では、皮膚症状の発現は投与開始から約 2 週間までに 70% を占めました。
GIST では、皮膚症状の発現は投与開始 4 週間以内に 70% を占めました。

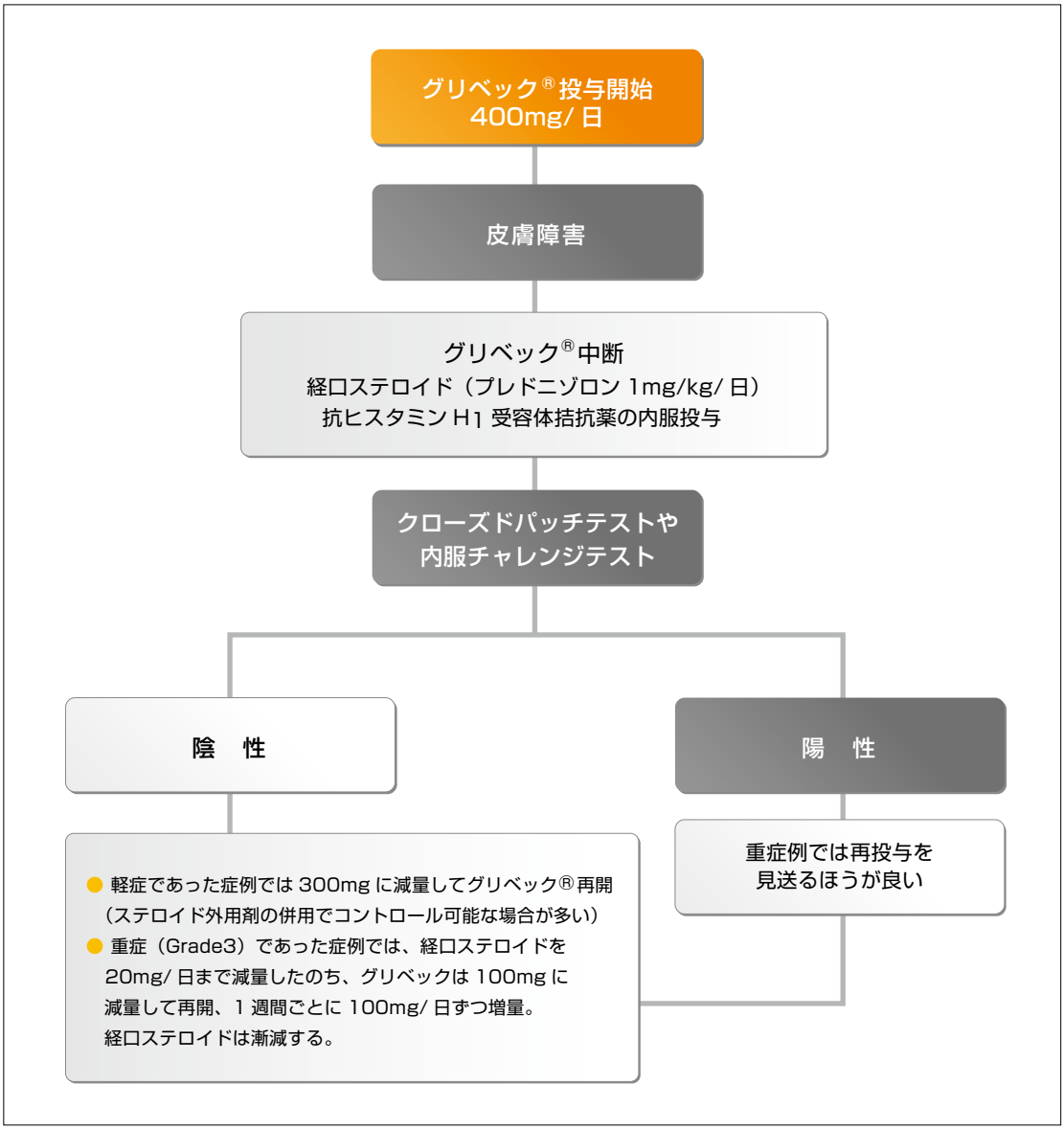
症状ごとの対処法

CML：ELNコンセンサス日本語版策定委員会による※9



TPN(Total parenteral Nutrition)：完全静脈栄養法

GIST：GIST 研究会による※10



【参考資料・文献】
※ 1　グリベック® 錠 100mg 添付文書より
※ 2　社内資料：チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用〔GLIU00012〕
※ 3　Druker,B.J.et al.：Nat.Med.2（5）,561,1996〔GLIM00002〕
※ 4　Heinrich,M.C.et al.：Blood 96（3）,925,2000〔GLIM00156〕
※ 5　Tuveson,D.A.et al.：Oncogene 20（36）,5054,2001〔GLIM00261〕
※ 6　社内資料：PDGF 受容体及び c-Kit チロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達に対する作用〔GLIU00013〕
※ 7　CML：カプセル剤の承認時までのデータ　GIST：カプセル剤の 2003 年 3 月までのデータ Ph+ALL：申請時までのカプセル剤のデータ
※ 8　グリベック® カプセル 100mg 市販直後調査の副作用集計
※ 9　European Leukemia Net コンセンサス日本語版策定委員会 編：慢性骨髄性白血病治療の実践マニュアル　エルゼビア・ジャパン :2007
※ 10　GIST 研究会　編：GIST の診断と実践マニュアル　エルゼビア・ジャパン：118-137,2006

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤

イレッサ®錠250

IRESSA® Tablets 250（ゲフィチニブ錠）

劇薬／処方せん医薬品注）

薬価基準収載

注）医師等の処方せんにより使用すること

アストラゼネカ株式会社：イレッサ錠 250（250mg1 錠）【 薬価：6,526.20 】

効能・効果

手術不能又は再発非小細胞肺癌

用法・用量

通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。

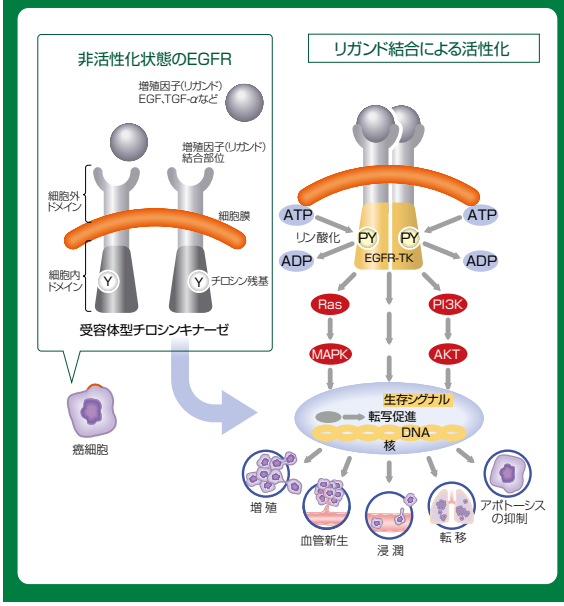
作用機序

受容体型チロシンキナーゼのひとつである EGFR（上皮成長因子受容体）は、癌の進展プロセスに関与する分子である。EGFR は、EGF や TGF- αなどの増殖因子が結合する細胞外ドメインとチロシンキナーゼ部位を有する細胞内ドメインをもつ細胞膜貫通型の受容体である。

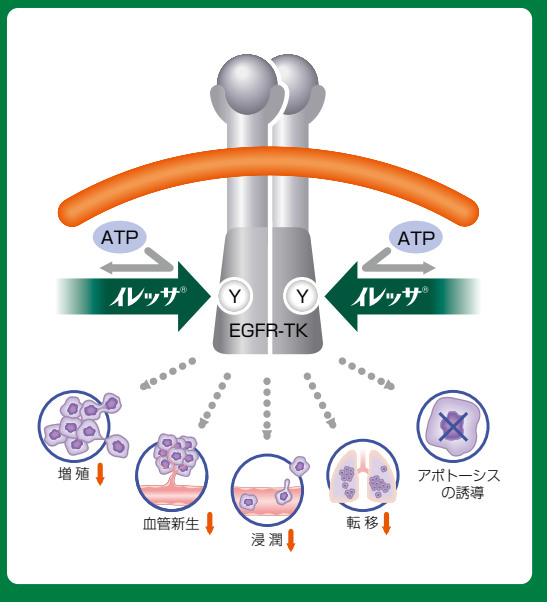
細胞外ドメインにリガンドの EGF などの増殖因子が結合すると、二量体を形成し細胞内のチロシンキナーゼ ATP 結合部位に ATP が結合、自己リン酸化（活性化）が起こり癌増殖シグナルが核へと伝えられる。

その結果、癌細胞の増殖、血管新生、浸潤および転移の誘導、アポトーシスの抑制が起こり、癌が進展する。イレッサは上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼの細胞内 ATP 結合部位に特異的に結合し、自己リン酸化を強力かつ選択的に阻害することにより腫瘍細胞の増殖シグナル伝達を抑制すると考えられている。

EGFRとがん増殖の関係



ゲフィチニブ(イレッサ®)の作用機序



(図はイレッサ®総合製品情報概要より。監修：近畿大学医学部　ゲノム生物学　教授　西尾和人先生)

皮膚障害の発現頻度

ゲフィチニブによる皮膚障害の頻度については種々の報告があるが、その中から実地医療により近い成績として2003年6月～2004年3月に実施された特別調査「イレッサ錠250 プロスペクティブ調査」の結果を示した。

安全性評価対象症例3,322例に認められた皮膚障害に関する主な副作用は、発疹568例（17.1%）、そう痒症73例（2.20%）、皮膚乾燥73例（2.20%）、湿疹65例（1.96%）、爪囲炎48例（1.44%）、ざ瘡34例（1.02%）、ざ瘡様皮膚炎34例（1.02%）、脂漏性皮膚炎31例（0.93%）、皮膚炎31例（0.93%）等であった。

副作用	件数(%)
発疹	568(17.1)
そう痒症	73(2.20)
皮膚乾燥	73(2.20)
湿疹	65(1.96)
爪囲炎	48(1.44)
ざ瘡	34(1.02)
ざ瘡様皮膚炎	34(1.02)
脂漏性皮膚炎	31(0.93)
皮膚炎	31(0.93)
剥脱性皮膚炎	20(0.60)
皮膚障害	16(0.48)
毛包炎	14(0.42)
紅斑	13(0.39)
薬剤性皮膚炎	11(0.39)

イレッサ錠®250 総合製品情報概要，アストラゼネカ株式会社より抜粋

皮膚障害の発現時期

ゲフィチニブによる皮膚障害の発現時期について、肺がん治療医と皮膚科医の協力を得て共同研究が行われた。市販後 2004 年 12 月の時点で文献検索を行い、ゲフィチニブの皮膚病変について学会及び論文発表（1 例報告は除く）している医療施設の中から協力の得られた 8 施設より計 26 症例（62 件）の皮膚病変に関する情報と臨床写真を入手し解析した結果、ゲフィチニブによる皮膚病変は、ざ瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、乾皮症、爪囲炎の 4 つのタイプと、これらに当てはまらないその他の特殊な皮膚病変の 5 つに分類できた（松浦浩徳ら ,2006）。皮膚病変の出現時期については、ざ瘡様皮疹が比較的早く出現する（内服開始翌日～ 165 日後）一方で、爪囲炎はやや遅れて出現する（内服開始 14 日後～ 548 日後）傾向が認められた。

皮膚病変のパターン別の内訳

		NCI-CTC Grade※				発現時期
	件数	1	2	3	4	中央値（範囲）日
ざ瘡様皮疹	19	2	14	3	—	17(1-165)
脂漏性皮膚炎	6	2	4	0	0	54(2-95)
乾皮症	14	4	10	0	—	28(7-77)
爪囲炎	12	2	8	2	—	52(14-548)
その他の病変	11	8	3	0	0	100(5-278)

※ NCI - CTC v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
松浦 浩徳ら、がん分子標的治療 4（4）316,2006 より抜粋

症状ごとの対処法

ゲフィチニブによる皮膚障害が出現した場合、病変の種類がどれに該当するかをまず判断し、その上で、種類別の対処法に従い治療を行う。ここで推奨する治療に反応しない場合や、爪囲炎の場合、皮疹が広範囲に出現し拡大する場合、及び典型的でない皮疹（膿疱、紫斑、紅斑など）が出現した場合は、すみやかに皮膚科医に紹介することが望ましい。症状ごとの対処法のフローチャートを図 1 に示した。

ざ瘡様皮疹に対する治療

- 抗生剤内服（ミノサイクリン塩酸塩など）や抗生剤外用薬（クリンダマイシンリン酸エステル）の使用など、ざ瘡に準じた治療を先ず試みてよい。ただし、通常のざ瘡に有効なこれら薬剤が無効な場合がある。
- 非ステロイド系消炎・鎮痛剤の外用は有効と考えられるが、接触皮膚炎（かぶれ）に注意して使用する。
- 経験的に副腎皮質ステロイド剤の外用も有効と考えられるが、原則 medium ランクのもの（ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏など）を、長期外用による局所の副作用に注意しながら使用する。

脂漏性皮膚炎に対する治療

- ざ瘡様皮疹に対する治療と同様に、非ステロイド系消炎・鎮痛剤の外用は有効と考えられる。また、一般的に使用されている副腎皮質ステロイド剤の外用も有効である。
- ケトコナゾールクリームも有効な場合がある。
- ビタミン剤（リン酸ピリドキサール、フラビンアデニンジヌクレオチドなど）（内服）を併用してもよい。

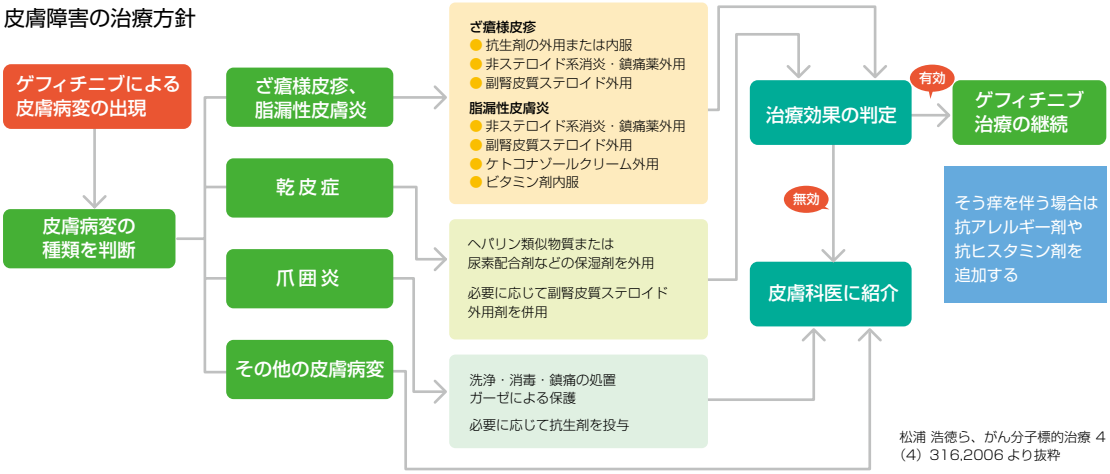
乾皮症（皮膚乾燥症・皮脂欠乏症）に対する治療

- 保湿剤として、ヘパリン類似物質や尿素配合剤を使用する。
- 保湿剤単独で不十分な場合には、副腎皮質ステロイド外用剤を併用する。
- そう痒を伴う場合には、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬内服を併用する。

爪囲炎に対する治療

- 爪囲炎は、患者の日常生活に支障をきたすことが多いため、症状が悪化する前に皮膚科医に紹介し、適切な局所処置をすることが望ましい。
- 滲出液などが目立つ場合には、洗浄・消毒・ガーゼ保護を実施する。
- 二次的に細菌感染を合併することがあり、その際には抗生剤（セフェム系，ニューキノロン系など）を短期間内服させる。

図1. ゲフィチニブ（イレッサ®）による皮膚障害の治療方針



松浦 浩徳ら、がん分子標的治療 4（4）316,2006 より抜粋

皮膚障害の発現の有無による生存率への影響

それを示す明らかな evidence はない。

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤　抗ヒトEGFR[注2)] モノクローナル抗体　薬価基準収載

アービタックス®注射液100mg

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品　劇薬　処方せん医薬品[注1)]

注1）注意―医師等の処方せんにより使用すること
注2）EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

ERBITUX® CETUXIMAB

メルクセローノ株式会社：アービタックス注射液 100mg（100mg20mL1 瓶）【 薬価：35,894 】

効能・効果

EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

用法・用量

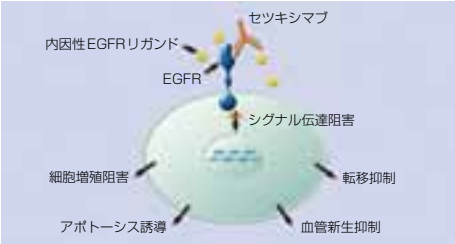
通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400mg/m^2（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/m^2（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

アービタックス注射液 100mg「添付文書」

作用機序

セツキシマブは EGFR に特異的に結合することにより、EGF、TGF-αなどの内因性 EGFR リガンドの EGFR への結合を阻害します。その結果、細胞増殖、細胞生存、細胞運動、腫瘍内血管新生及び細胞浸潤など、腫瘍増殖・転移に関与する多くの細胞機能を抑制します。また、セツキシマブは細胞表面上の EGFR のダウンレギュレーションを誘導し、受容体シグナルの減少をもたらします。

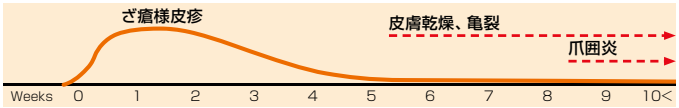
アービタックスの作用機序（概念図）



皮膚障害の発現時期

アービタックス投与によるざ瘡様皮疹の発現は、3 週間以内に認められることが多いとされています。なお、国内臨床試験では、ざ瘡様皮疹の発現時期（中央値）は 7.0 日（範囲 1 ～ 31 日）でした。市販直後調査では皮疹のみられた症例のうち 18% は 1 週目に、38% は 2 週目に発現がみられました。また、海外臨床試験では、アービタックス初回投与から 1 週間以内にざ瘡様皮疹が発現したのはMABEL 試験で26.4%（229/866 例）、EMR62202-025/EPIC 試験で 30.0%（149/496 例）でした。

投与経過における皮膚症状発現の可能性



（Van Cutsem E: Oncologist 2006; 11: 1010-1017）
（アービタックス注射液100 mg「注意すべき皮膚症状とその対策」（第3版））

症状ごとの対処法

CTCAE v4.0日本語訳JCOG版によるGrade

アービタックス投与による皮膚症状の評価規準（CTCAE v4.0日本語訳JCOG版）と重症度別の対処法を以下に示します。

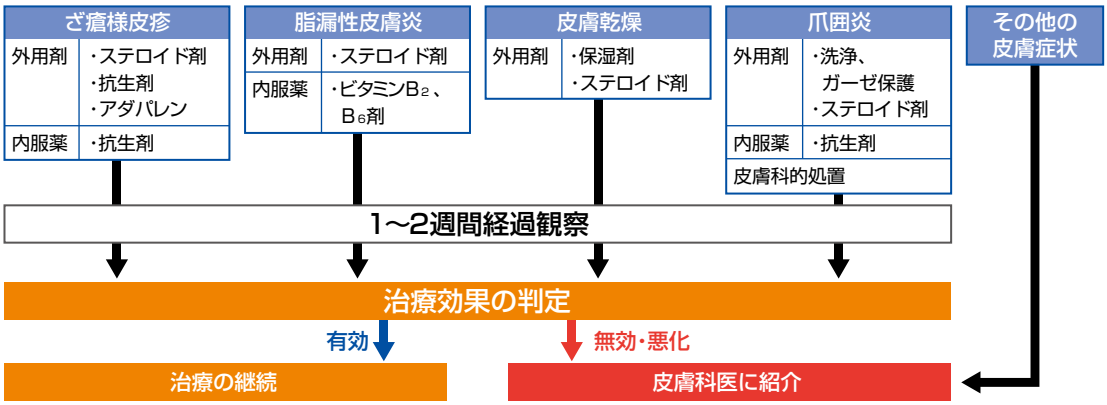
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10～30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす	死亡
	◎ステロイド剤（Medium～Very strong class※）を使用する：外用 ※：使用部位により、強度を選択 ◎抗生剤を使用する：外用または内服（抗生剤は高齢者には使用しない、また肝障害に注意する） ◎かゆみを伴う場合は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を使用する ◎脱毛がある場合は、ステロイド剤を使用する：外用			—	—
脂漏性皮膚炎 （注：NCI-CTCAEに分類されない症状）	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑を伴う（外観を損なう）＊1	—	—
	◎ステロイド剤（Medium～Strong class※）を使用する：外用 ※：使用部位により、強度を選択 ◎ビタミンB_2、B_6剤：内服してもよい ◎かゆみを伴う場合は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を使用する：内服			—	—
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10～30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	◎保湿剤、尿素軟膏、ワセリンを使用する：（患部がしみる場合は尿素軟膏の使用を避ける）外用	◎保湿剤とステロイド剤（Medium～Very strong class）を使用する：外用 ◎乾燥が強い場合は保湿剤を使用する：外用 ◎かゆみを伴う場合は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を使用する：内服		—	—
そう痒症	軽度または限局性；局所治療を要する	激しいまたは広範囲；間欠性；そう破による皮膚の変化（例：浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮）；内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ホルモンまたは免疫抑制療法を要する	—	—
	◎ステロイド剤（Medium～Very strong class）と保湿剤を使用する：外用 ◎抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤を使用する：内服			—	—
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑；角質の剥脱	局所的処置を要する；内服治療を要する（例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬）；疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑；滲出液や爪の分離を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	◎保湿剤とステロイド剤（Strong～Very strong class）を使用する：外用	◎ステロイド剤（Strong～Very strong class）を使用する：外用 亀裂がある場合はテープ状のステロイド剤を適宜使用する ◎抗生剤を使用する：内服		—	—

＊1：自覚症状を伴う場合

（アービタックス注射液100 mg「注意すべき皮膚症状とその対策」（第3版））

皮膚症状の治療アルゴリズム

そう痒が強い場合には、下記の他に別途、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を使用する。



（監修：国立がんセンター中央病院 皮膚科、静岡がんセンター 皮膚科）

アービタックスの減量・休薬

Grade 3以上の皮膚症状が発現した場合には、アービタックスの投与を延期します。投与延期により皮膚症状がGrade 2以下に回復した場合には、右表に従いアービタックスの用量を減量します。減量により投与を再開した場合でも、重度の皮膚症状が再度発現している症例も認められているため、投与再開時には患者の状態を注意深く観察する必要があります。

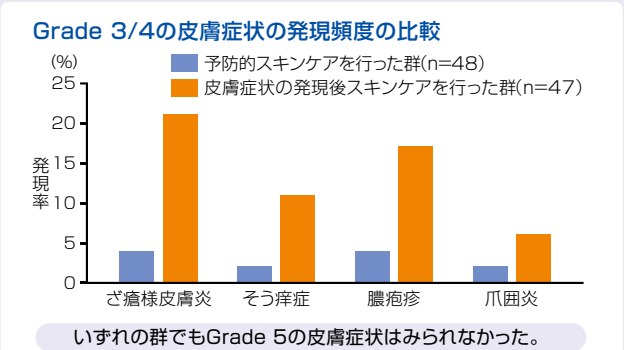
用量調節の目安

Grade 3以上*の皮膚症状の発現回数	アービタックスの投与	投与延期後の状態	用量調節
初回発現時	投与延期**	Grade 2*以下に回復	250mg/m²で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期**	Grade 2*以下に回復	200mg/m²で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期**	Grade 2*以下に回復	150mg/m²で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止	―	―

*：GradeはCTCAE v2.0に準じる。
**：米国のアービタックス添付文書では、「1～2週間の投与延期」と記載されている。

参考 予防的スキンケアにより皮膚症状の発現率が低下

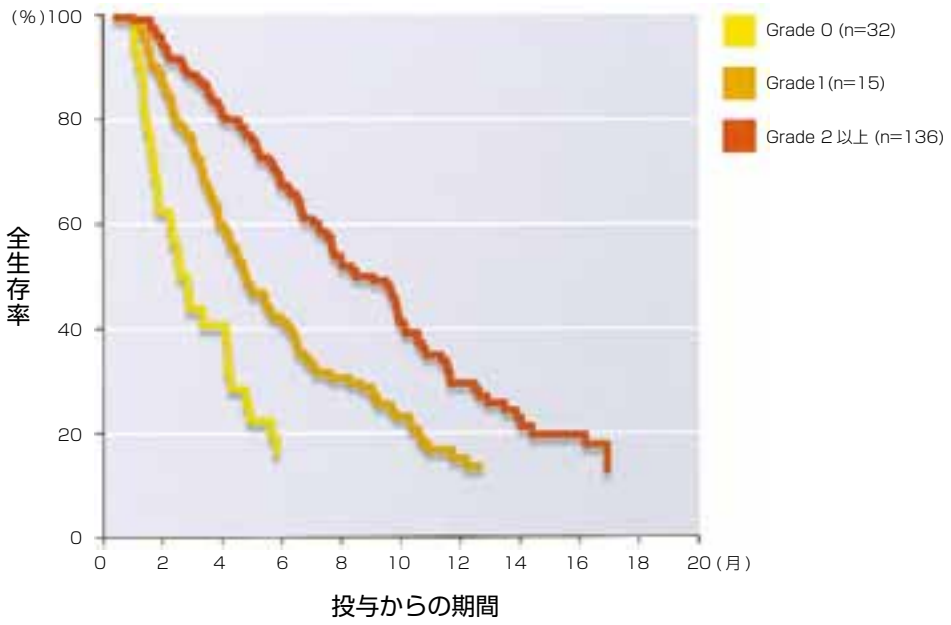
抗EGFR抗体の投与開始前日より予防的スキンケア（毎朝の保湿剤、外出時の日焼け止めクリーム、就寝時のステロイド外用剤の塗布、およびドキシサイクリン100mg1日2回の服用）を行った群では、皮膚症状の発現後にスキンケアを行った群に比べて、Grade 3/4の皮膚症状の発現頻度が低下しました。
この結果から保湿剤による予防は、皮膚症状の発現や重篤化の予防に対し有用と考えられますが、ステロイド外用剤、抗生剤の予防投与についてはまだ検討が必要と考えます。
（監修：国立がん研究センター中央病院　皮膚腫瘍科科長　山﨑直也 先生）



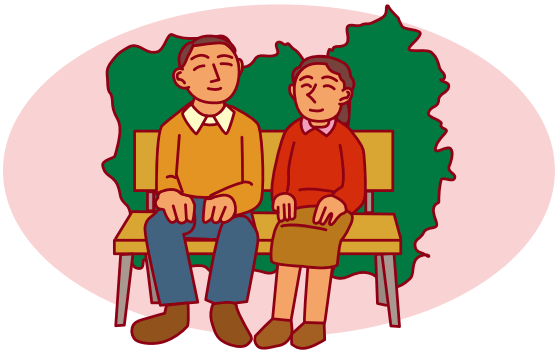
Lacouture ME, et al: J Clin Oncol 2010; 28: 1351-1357より作成

（アービタックス注射液100 mg「注意すべき皮膚症状とその対策」（第3版））

皮膚障害の発現の有無による生存率への影響



Jonker D.J.et al:N Engl J Med 357(20), 2040-2048, 2007



● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

劇薬 処方せん医薬品（注意一医師等の処方せんにより使用すること）

タイケルブ®錠250mg

Tykerb® Tablets 250mg

ラパチニブトシル酸塩水和物錠

グラクソ・スミスクライン株式会社：タイケルブ錠 250mg（250mg1錠）【薬価：1,620.70】

効能・効果

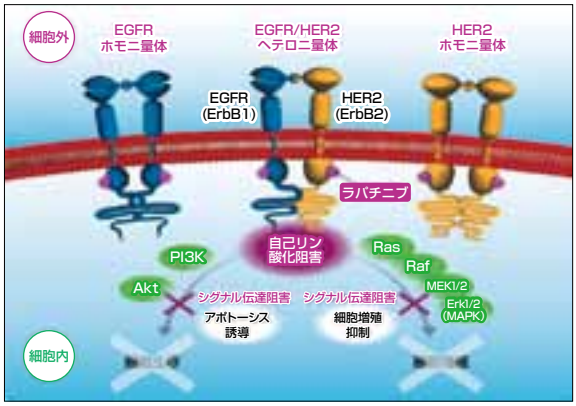
HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

用法・用量

カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

作用機序

低分子構造を有するタイケルブ（ラパチニブトシル酸塩水和物）は、乳がん細胞の増殖に重要な役割を果たす、増殖因子受容体 HER2（ErbB2）だけではなく、多くのがん種でその発現が認められている EGFR（ErbB1）のチロシンキナーゼの ATP 結合部位にも可逆的に結合する。その結果、その後につづく腫瘍細胞の生存や増殖に関わるシグナル伝達が阻害され、アポトーシスが誘導され、腫瘍細胞の増殖が抑制される。



出典：タイケルブ副作用マネージメントブック皮膚障害編

皮膚障害の発現頻度

臨床試験における皮膚障害（有害事象）の発現例数（%）

		国内第I/II相試験※1（カペシタビン併用療法）	海外第III相試験※2（カペシタビン併用療法）	海外第III相試験※2（カペシタビン単独療法）	国内第II相試験※3（タイケルブ単独療法）
タイケルブ投与量		1250mg	1250mg	―	1500mg
投与群		タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ+カペシタビン	カペシタビン単独	タイケルブ単独
安全性評価対象例数		27	198	191	64
発現例数（%）	発疹関連事象※4	14（52）	55（28）	26（14）	43（67）
	瘙痒	8（30）	10（ 5）	5（ 3）	23（36）
	皮膚乾燥	7（26）	20（10）	11（ 6）	18（28）
	手足症候群	20（74）	105（53）	97（51）	0
	爪の障害	1（ 4）	10（ 5）	4（ 2）	11（17）

※1[EGF109749]：2008年8月31日までに報告された事象に関する成績
※2[EGF100151]：2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績
※3[EGF100642]：本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。
※4 発疹、ざ瘡、紅斑、丘疹、皮膚炎、毛包炎及び膿疱性皮疹を含む。

出典：タイケルブ副作用マネージメントブック皮膚障害編

皮膚障害の発現時期

臨床試験における発疹関連事象と手足症候群（有害事象）の発現時期と症状持続時間

		国内第I/II相試験※1（カペシタビン併用療法）	海外第III相試験※2（カペシタビン併用療法）	海外第III相試験※2（カペシタビン単独療法）	国内第II相試験※3（タイケルブ単独療法）
発疹関連事象※4					
発現例数（%）		14	55	26	43
発現時期	1～14日目	6(43)	21(38)	10(38)	29(67)
	15～28日目	3(21)	14(25)	6(23)	6(14)
	≧29日目	5(36)	20(36)	10(38)	8(19)
	中央値［範囲］	21.0日目［9～105］	22.0日目［2～175］	21.0日目［1～225］	10.0日目［1～133］
症状持続期間	1～5日目	0	8(15)	1(4)	6(14)
	6～10日目	2(14)	7(13)	2(8)	2(5)
	≧11日目	9(64)	24(44)	16(62)	26(60)
	不　明	3(21)	16(29)	7(27)	9(21)
	中央値［範囲］	47.0日［9～177］	20.0日［1～136］	21.0日［3～91］	47.5日［1～376］
手足症候群					
発現例数（%）		20	105	97	―
発現時期	1～14日目	4(20)	13(12)	36(37)	―
	15～28日目	3(15)	25(24)	22(23)	―
	≧29日目	13(65)	67(64)	39(40)	―
	中央値［範囲］	42.0日目［7～178］	40.0日目［1～425］	21.0日目［1～244］	―
症状持続期間	1～5日目	0	2(2)	10(10)	―
	6～10日目	1(5)	10(10)	16(16)	―
	≧11日目	9(45)	68(65)	49(51)	―
	不　明	10(50)	25(24)	22(23)	―
	中央値［範囲］	124.0日［8～290］	25.5日［5～156］	17.0日目［2～430］	―

※1[EGF109749]：2008年8月31日までに報告された事象に関する成績
※2[EGF100151]：2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績
※3[EGF100642]：本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。
※4 発疹、ざ瘡、紅斑、丘疹、皮膚炎、毛包炎及び膿疱性皮疹を含む。

出典：タイケルブ副作用マネージメントブック皮膚障害編

症状ごとの対処法

	軽症(Grade1～2)	重症(Grade3～4)
ざ瘡様皮疹	・抗菌剤(外用) ・ビタミン剤(内服) ・外用ステロイド剤 ミディアム～ストロング	・外用ステロイド剤 ストロング～ベリーストロング
	ざ瘡様皮疹における注意点： ステロイドの使用により二次感染やステロイドざ瘡をおこす場合もあるので、ステロイドの使用は短期にとどめる	
脂漏性皮膚炎	・抗菌剤(外用) ・脂漏性皮膚炎に適応のあるもの(ニゾラール) ・外用ステロイド剤 ミディアム～ストロング	・外用ステロイド剤 ストロング～ベリーストロング
乾皮症	・保湿剤 ヘパリン類似物質 尿素配合剤	・保湿剤 ヘパリン類似物質 尿素配合剤 ・外用ステロイド剤 ミディアム 【亀裂がある場合】 ・2次感染対策
爪囲炎	・洗浄 / ガーゼ保護 / クーリング / テーピング ・保湿剤 ケラチナミンなど 【発赤・腫脹がある場合】 ・外用ステロイド剤 ストロング（最長でも一週間程度）	【発赤・腫脹がある場合】 ・外用ステロイド剤 ストロング(最長でも1週間程度) 【肉芽形成されている場合】 ・凍結療法(液体窒素)＋外用ステロイド （ストロング～ベリーストロング） 【細菌感染を合併している場合】 ・抗生剤(内服)/ 消毒 / 外科的処置
	爪囲炎における注意点： 足の場合は感染をきたしやすいので注意が必要。感染した場合にはステロイドの使用を中止し、抗菌剤を使用する。	
手足症候群	発現機序が不明で、確実な予防法・治療法はない。したがって、経験的な処置法が主体となるが、局所の治療に関しては、保湿クリーム(1日5回以上が目安)やステロイド外用剤を塗る等の対処法が一般的である。また、塩酸ピリドキシン(ビタミン B_6)の投与で、症状が軽減することが報告されている。国内臨床試験ではステロイド外用剤(ベタメタゾン等、薬効がマイルドからストロングまで)、尿素軟膏及びビタミン A 剤が単独又は併用で、手足症候群に対する治療薬として最も多く使用されている。	

※瘙痒が強い場合
外用　抗ヒスタミン薬 / 非ステロイド性消炎鎮痛剤 / ステロイド剤 / 保湿剤
内服　抗ヒスタミン薬 / 抗アレルギー薬

出典：タイケルブ副作用マネージメントブック皮膚障害編

参考　Grade別 皮膚症状の例

A：皮疹（背部）

Grade1　Grade2　Grade3

B：爪囲炎

Grade1　Grade2　Grade3

重症度は NCI CTC ver.2.0 に基づく評価

出典：タイケルブ適正使用ガイド
Lacouture,M.E.,et al.:Breast Cancer Res Treat,114,485-493(2009)

皮膚障害の発現の有無による生存率への影響

乳がん患者 30 名を含む臨床試験において、皮膚障害と効果の相関は見られなかった[1)]との報告がある。

出典　1）Burris HA 3rd.et al.:J Clin Oncol. 2005Aug 10,23(23):5305-13

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方せん医薬品注)

薬価基準収載

タルセバ®錠 25mg 100mg 150mg

Tarceva® エルロチニブ塩酸塩錠

注)注意ー医師等の処方せんにより使用すること

中外製薬株式会社

タルセバ錠 25mg(25mg1 錠)【薬価:1,923.30】
タルセバ錠 100mg(100mg1 錠)【薬価:7,070.50】
タルセバ錠 150mg(150mg1 錠)【薬価:10,347.00】

効能・効果

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な膵癌

用法・用量

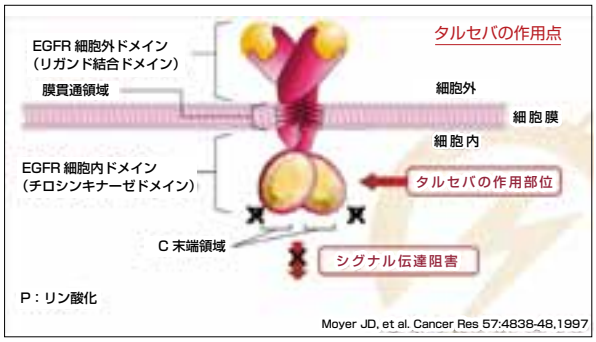
- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合
  通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。
- 治癒切除不能な膵癌の場合
  ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

作用機序

EGFR 発現ヒト細胞を用いた一連の非臨床試験において、エルロチニブの作用機序として以下の事象が確認された。

1. EGFR-TK を選択的に阻害し、その下流に位置するシグナルである EGFR の自己リン酸化、EGFR のアダプター蛋白である SHC のリン酸化を阻害する。
2. G1 期から S 期への移行に重要な役割を担っている $p27^{KIP1}$ の発現誘導作用や pRB の過リン酸化阻害作用を引き起こす。
3. 腫瘍細胞の G1 期での細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示す。

これらの知見から、エルロチニブは EGFR-TK を強力かつ選択的に阻害することにより、EGFR シグナル伝達経路を選択的に阻害することが示唆された。



Moyer JD, et al. Cancer Res 57:4838-48,1997

皮膚障害の発現頻度

特定使用成績調査（全例調査）の安全性解析対象症例 3488 例における皮膚障害の発現率は、発疹 63.0%（2199/3488 例）、皮膚乾燥 7.7%（270/3488 例）、そう痒症 3.8%（132/3488 例）、爪囲炎 6.0%（210/3488 例）でした。そのうち Grade3 以上の発現率は、発疹 6.7%（234/3488 例）、皮膚乾燥 0.2%（8/3488 例）、そう痒症 0.2%（6/3488 例）、爪囲炎 0.7%（23/3488 例）でした。

特定使用成績調査（全例調査）における主な皮膚障害の Grade[注1) 注2)] 別発現率（安全性解析対象症例 3488 例の最終解析）

事 象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合 計
発　疹	24.2% （844/3488例）	31.7% （1104/3488例）	6.5% （227/3488例）	0.2% （7/3488例）	63.0% （2199/3488例）
皮膚乾燥	4.0% （140/3488例）	3.5% （122/3488例）	0.2% （8/3488例）	—	7.7% （270/3488例）
そう痒症	2.2% （76/3488例）	1.4% （50/3488例）	0.2% （6/3488例）	—	3.8% （132/3488例）
爪 囲 炎	2.6% （92/3488例）	2.7% （94/3488例）	0.7% （23/3488例）	0.0% （0/3488例）	6.0% （210/3488例）

注 1）Grade については CTCAE ver3.0 で評価しています。
注 2）Grade については、同一症例で同一カテゴリーの事象が複数回発現している場合は最も高いものを採用しています。また、Grade 不明の例数は表示していませんが、合計には不明の例数も含めています。

出典：タルセバ®錠　Rash Management　- 解説と具体的治療指針 -　第 3 版

皮膚障害の発現時期

特定使用成績調査（全例調査）の安全性解析対象症例3488例における皮膚障害の発現時期（発現までの期間の中央値）は、発疹８日、皮膚乾燥15日、そう痒症10.5日、爪囲炎32日でした。

特定使用成績調査（全例調査）における主な皮膚障害の発現時期（安全性解析対象症例 3488 例の最終解析）

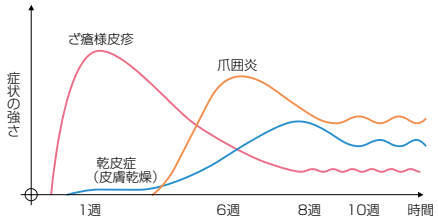
事 象	発 疹	皮膚乾燥	そう痒症	爪囲炎
発現日(中央値)	8日	15日	10.5日	32日
範 囲	1-494日	1-185日	1-220日	2-558日

参 考

EGFR 阻害薬による皮膚障害の典型的な時間経過＊

通常、ざ瘡様皮疹は治療開始後２～４週間以内に増悪しやすく、乾皮症（皮膚乾燥）は１～２ヵ月後に発症しやすいとされています。また爪囲炎は通常、投与開始後４～８週間までに増悪することは少ないとされています。

＊Rash の治療を行った上での経過



Potthoff K et al.: Ann Oncol. 2010より改変

出典：タルセバ®錠　Rash Management　- 解説と具体的治療指針 -　第 3 版

症状ごとの対処法

ざ瘡様皮疹

	Grade1	Grade2	Grade3[1]	Grade4[1]
ざ瘡様皮疹	体表面積の＜10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無 は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の＞30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；身の回り以外の日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす
	処 置			
	ステロイド外用剤[2]： 顔（medium class or strong class） その他部位（strong class）	**ステロイド外用剤**[2]： 顔（strong class） その他部位（very strong class以上） **＋ミノマイシン内服**[3] （50mg/回×朝･晩2回/日）	**ステロイド外用剤**[2]： 部位に寄らず（very strong class以上） **＋ミノマイシン内服**[3] **＋ステロイド内服**（プレドニン10mgを1週間）	**皮膚科専門医のいる入院可能な基幹病院への紹介** ※スティーブンス･ジョンソン症候群、TEN*など個々の症例への対応

1）Grade3 以上の場合は速やかに皮膚科医に紹介すること。
2）ステロイド外用剤は 1 日 2 回塗布すること。
3）ミノマイシンでめまいがある場合、マクロライド系薬に変更すること。

出典：タルセバ®錠　Rash Management　-解説と具体的治療指針-　第３版

（CTCAE v4.0基準による）
*TEN:中毒性表皮壊死融解症

乾皮症（皮膚乾燥）

	Grade1	Grade2	Grade3[1]
乾皮症（皮膚乾燥）	体表面積の＜10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の＞30%を占め、そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限
	処 置		
	保湿剤（ヘパリン類似物質/ワセリン/尿素製剤）[2)3)4)]	**保湿剤**（ヘパリン類似物質/ワセリン/尿素製剤）[2)3)4)] **＋ステロイド外用剤**（strong class 以上） Grade3 では皮膚科に紹介	

1）Grade3 の場合は速やかに皮膚科医に紹介すること。
2）ワセリンは刺激性が最も低く安価だが、べたつき感があるため主に冬季に用いる。塗り心地はヘパリン類似物質のほうがよいので、患者さんにあわせて選択する。
3）尿素製剤は亀裂のある部位に用いると、灼熱感、刺激感を感じる場合がある。
4）保湿剤の使用は入浴直後が効果的である。

出典：タルセバ®錠　Rash Management　-解説と具体的治療指針-　第３版

（CTCAE v4.0基準による）

そう痒症

	Grade1	Grade2	Grade3[1]
そう痒症	軽度または限局性；局所治療を要する	激しいまたは広範囲;間欠性;掻破による皮膚の変化(例:浮腫,丘疹形成,擦過,苔蘚化,滲出/痂皮);内服治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲;常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ホルモンまたは免疫抑制療法を要する
	処 置		
	保湿剤＋ステロイド外用剤（strong class 以上）	Grade 1 の治療に追加して **抗ヒスタミン剤内服 / 抗アレルギー薬内服**	

1）Grade3 の場合は速やかに皮膚科医に紹介すること。
Grade3 の場合はイメンドが効果的との報告もある（保険適応外）（ NEJM363;4 July22,2010）。

出典：タルセバ®錠　Rash Management　-解説と具体的治療指針-　第３版

（CTCAE v4.0基準による）

爪囲炎

	Grade1	Grade2[1]	Grade3[1]
爪囲炎	発赤/腫脹	（Grade1 の症状に加え） 痛み/肉芽形成	日常生活動作の制限（歩行困難・手作業ができない）
		処 置	
	洗浄[2]＋クーリング[3] **ステロイド外用剤** （strong class以上） **＋保湿剤** **＋テーピング**	**洗浄[2]＋クーリング[3]** **ステロイド外用剤** （very strong class 以上） **＋保湿剤** **＋テーピング/凍結療法（液体窒素）** **＋ミノマイシン内服** 亀裂がある場合は ドレニゾンテープ	**洗浄[2]＋クーリング[3]** **Grade2 の処置 / 部分抜爪 / 人工爪**

1）Grade 2 以上の場合は速やかに皮膚科医に紹介すること。
2）爪囲炎は清潔に保つことが大切なので、泡立てた石鹸で優しく洗浄し、よく洗い流すこと。
3）氷や保冷剤によるクーリングでは温度が低すぎる上、「点」でしか冷やせないため、
水やゲル状の保冷剤など、「面」で冷やせる方法で行う（例：手・足にビニール袋をかぶせ、水につけるなど）。

出典：タルセバ®錠　Rash Management　- 解説と具体的治療指針 -　第 3 版

（本冊子編集委員会作成の基準による）

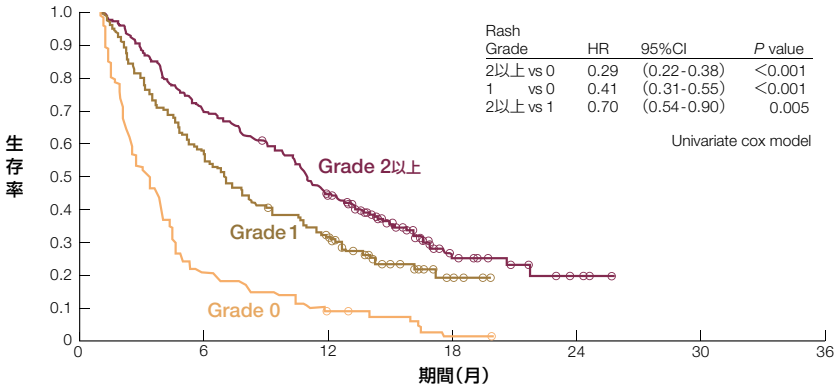
皮膚障害の発現の有無による生存率への影響

海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21試験）において Rash が発現している症例は発現していない症例に比べて生存期間が延長する傾向にあり、皮膚障害がタルセバ錠の治療効果の指標の一つとして考えられる可能性も示唆されています。

海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21試験）

● RashのGrade別に解析した生存期間

Grade	患者数	生存期間中央値（月）
0	86	3.3
1	135	7.1
2以上	223	11.1



Wacker B,et al:Clin Cancer Res 2007;13(13):3913-21

出典：タルセバ®錠　Rash Management　- 解説と具体的治療指針 -　第 3 版

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

薬価基準収載

劇薬、処方せん医薬品 注意ー医師等の処方せんにより使用すること

スーテント®カプセル 12.5mg

SUTENT® Capsule　スニチニブリンゴ酸塩カプセル

ファイザー株式会社：スーテントカプセル 12.5mg（12.5mg1 カプセル）【 薬価：8,546.30 】

効能・効果

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法・用量

通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

作用機序

スーテントは、特定の受容体チロシンキナーゼ（RTK) のシグナル伝達経路を標的として遮断する、経口投与可能なマルチターゲット型 RTK 阻害剤である。

スーテントは、ATP 結合部位を競合的に阻害することにより、腫瘍の増殖、生存、転移並びに血管新生に関与する特定の受容体型チロシンキナーゼ [血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1,2,3)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR- α , β)、幹細胞因子受容体(KIT)、マクロファージコロニー刺激因子受容体（CSF-1R)、Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体 (FLT-3) 及び ret 前癌遺伝子(RET)] のチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の増殖抑制によって抗腫瘍効果を発揮する。

皮膚障害の発現頻度

スーテントとの因果関係が否定できない手足症候群は、消化管間質腫瘍（GIST）の国内臨床試験（30例）において26例（86.7%）、腎細胞癌（RCC）の国内臨床試験（51例）において27例（52.9%）発現している。

国内臨床試験

副作用	n=81	
	全グレード n(%)	グレード3/4 n(%)
手足症候群	53(65.4)	17(21.0)

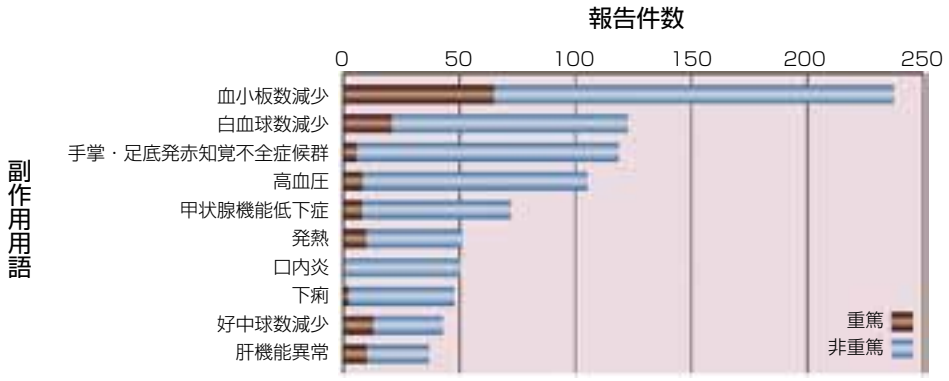
外国臨床試験

副作用	n=801	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
手足症候群	151(18.9)	39 (4.9)

出典：スーテントカプセル 12.mg 「適正使用ガイド」

市販直後調査期間中(2008年6月13日～2008年12月12日)に報告された副作用のうち、手足症候群は、血小板数減少、白血球数減少に続いて報告件数の多い副作用でしたが、そのほとんどは非重篤なものでした。

図 報告件数が多かった副作用（全適応症）



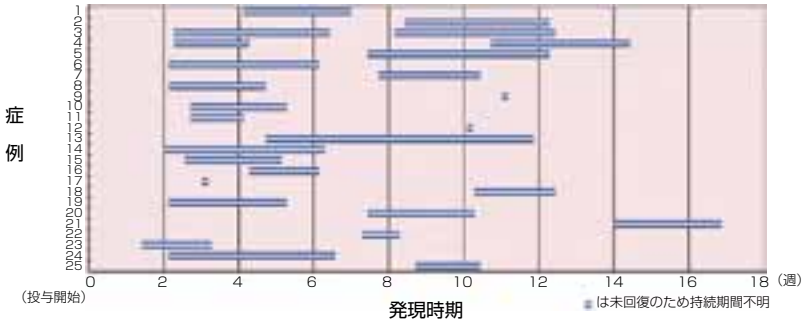
スーテント市販直後調査結果のお知らせ（2009年3月）
http://www.sutent.jp/anzen/pdf/shihancyokugo.pdf 2009年9月11日確認

皮膚障害の発現時期

特定使用成績調査（全例登録調査）において、CTCAE Grade3.0 以上に該当する手足症候群を発現した症例は 25 例であり、そのうち 13 例において投与開始から2～4 週目に初回発現していました。

※ CTCAE:Common Terminology Criteria for Adverse Events

図 スーテントによる手足症候群 (CTCAE Grade 3以上)の発現時期と持続期間

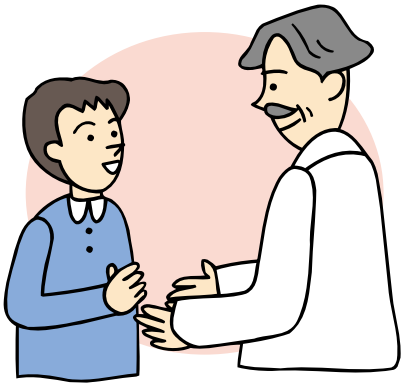


ファイザー資料（特定使用成績調査中間報告書）より作成

症状ごとの対処法

診 断

手足症候群をうまくコントロールするためには、初期の変化を見逃さないことが重要である。好発部位である手については、利き手の指 3 本（親指、人指し指、中指）周辺を特に注意深く観察する。また足については手と比べると診察に手間がかかるため、つい見落としがちであるが、足と手では症状の出方が異なり、患者さんご自身が症状に気づいていない場合があるので、発見が遅れることのないよう、足の裏まできちんと観察すべきである。特に男性患者ではある程度症状がひどくならないと訴えないため注意が必要。問診では Grade 1（CTCAE ver3.0 抜粋）に該当するような、痛み以前の違和感がないか確認することが必要である。



治 療

確立された治療法がないため、大切なのは発症・増悪の予防である。初期段階からのスキンケアと日常生活上の予防指導が治療の基本となる。
まず患者とその家族には手足症候群の症状について、写真や患者用パンフレットを使って説明し、日常生活上の予防指導を行う。特に男性においては定期的に保湿する習慣がないので、しっかりと指導する必要がある。
さらに重症化を防ぐためにスーテント投与開始時からいくつかの保湿剤を予防的に処方する。
保湿剤としては、サリチル酸ワセリン軟膏の２剤を１日２回、手と足に塗布することを指導する。女性は、小さな発疹が顔や全身に出ることが多いので、スーテント投与開始時から抗ヒスタミン薬（ベポタスチンベシル酸塩など）の服用を推奨する。稀に頭皮に発疹が出現し、ベタベタして軟膏が塗りにくいという患者には、ナジフロキサシンローションを使用する。

日常生活における指導のポイント

手足症候群は適切な患者指導などによって、充分コントロール可能な副作用である。

目　的	予防法の具体例
1 物理的刺激を避ける	■ 締め付けの強い靴下を着用しない ■ 足にあった柔らかい靴を履く ■ エアロビクス、長時間歩行、ジョギングなどの禁止 ■ 包丁の使用、ぞうきん絞りを控える ■ 炊事、水仕事の際にはゴム手袋等を用いて、洗剤類にじかに触れないようにする
2 熱刺激を避ける	■ 熱い風呂やシャワーを控える
3 皮膚の保護	■ 保湿剤を塗布する ■ 木綿の厚めの靴下を履く ■ 柔らかい靴の中敷を使用する
4 ２次感染予防	■ 清潔を心がける
5 直射日光にあたらないようにする	■ 外出時には日傘、帽子、手袋を使用する ■ 露出部分にはサンスクリーン剤を使用する

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル　手足症候群
出典：スーテント副作用マネジメント～手足症候群～

皮膚障害の発現の有無による生存率への影響

レトロスペクティブ解析の結果、手足症候群が発現した患者の方が発現しなかった患者に比べ、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）が有意に延長した[1]という報告がある。

出典　1）J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 320)

● 薬剤に関するお問い合わせ先 ‥ 46 ページ参照

NOVARTIS
ONCOLOGY
抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒビター）
グリベック® 錠100mg
glivec Tablets 100mg
効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。
ノバルティス ファーマ株式会社
0120-003-293

NOVARTIS
ONCOLOGY
Bcr-Abl
効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。
抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼインヒビター）
タシグナ® カプセル 150mg 200mg
Tasigna
ノバルティス ファーマ株式会社
0120-003-293
www.tasigna.jp

【警告】

1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
4. 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
5. 本剤は、抗癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

（効能・効果）手術不能又は再発非小細胞肺癌

（効能・効果に関連する使用上の注意）
1. 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

（用法・用量）通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）
日本人高齢者において無効例が多いことが報告されているので、慎重投与が望ましい。（「重要な基本的注意」の項参照）

（使用上の注意）（抜粋）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの病歴の既往歴のある患者（間質性肺炎が確認し、致死的となる症例が報告されている。）
(2) 全身状態の悪い患者（全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。）
(3) 肝機能障害のある患者（本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている（「副作用」の項参照）。また、本剤の血中濃度の上昇がみられたとの報告がある。）

2. 重要な基本的注意
**(1) 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
(2) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、経及び血液等の検査）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO2）、肺拡散能検査肺活量（A-aDO2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
(3) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
(4) AST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
(5) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
(6) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。
(7) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
(8) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。

3. 相互作用（併用注意）（併用に注意すること）

薬剤名等
CYP3A4誘導剤　フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルビツール酸系薬物、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セントジョーンズ・ワート）含有食品等
CYP3A4阻害剤　アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）、リトナビル、硫酸インジナビル エタノール付加物、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等、グレープフルーツジュース
プロトンポンプ阻害剤　オメプラゾール等 H2-受容体拮抗剤　塩酸ラニチジン等
ワルファリン

4. 副作用
第3相国際共同臨床試験（本剤250mg（日投与量）において、日本人副作用評価対象例51例中50例（98.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹32例（62.7%）、下痢25例（49.0%）、そう痒症25例（49.0%）、皮膚乾燥17例（33.3%）等であった。また、本試験における外国人副作用評価対象例52例中38例（73.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹16例（30.8%）、下痢16例（30.8%）、皮膚乾燥11例（21.2%）、そう痒9例（17.3%）等であった。米国の第3相臨床試験において、本剤250mg（日本人用量）と副作用評価対象例102例中74例（72.5%）に副作用がみられた。主な副作用は、下痢49例（48.0%）、発疹44例（43.1%）、そう痒35例（34.3%）皮膚乾燥13例（12.7%）等であった。（承認時）
特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」において安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例（17.1%）、肝機能異常369例（11.1%）、下痢367例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は103例（3.0%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎103例のうち、75例が死亡。安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数103例中の死亡率は36.9%であった。（2004年8月報告時）
(1) 重大な副作用
1) 急性肺障害、間質性肺炎（1～10%未満）急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 重度の下痢（1%未満）重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
3) 脱水（1%未満）下痢、嘔吐、嘔気、嘔吐反応は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。
● 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（1%未満）、多形紅斑（1%未満）中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
● 5) 肝炎（1%未満）、肝機能障害（10%以上）、黄疸（1%未満）、肝不全（1%未満）肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
6) 血液：1%未満）、出血性膀胱炎（1%未満）血液、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
7) 急性膵炎（1%未満）急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
● 8) 消化管穿孔（1%未満）、消化管潰瘍（1%未満）、消化管出血（1%未満）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以上が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

●●2010年11月改訂（第21版）　●2010年6月改訂

●詳細は製品添付文書をご参照ください。●警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。
イレッサに関する情報は http://www.iressa.jp にてもご覧になれます。

AstraZeneca ONCOLOGY

製造販売元（資料請求先）アストラゼネカ株式会社 大阪市北区大淀中1丁目1番88号 電話 0120-189115（問い合せ フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター）
2010年12月作成

抗悪性腫瘍剤
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方せん医薬品注1)　薬価基準収載

タルセバ®錠 25mg 100mg 150mg

Tarceva® エルロチニブ塩酸塩錠

注1)注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1.本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)、非小細胞肺癌の治療法等について十分説明し、同意を得てから投与すること。

2.本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1.切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2.術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

用法・用量

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
2.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3.高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

使用上の注意(抜粋)

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。](2)肝機能障害のある患者[肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。](3)消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者[消化管穿孔があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。]

2.重要な基本的注意
(1)本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。(2)本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
(3)本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。(4)本剤の投与によりALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。

3.相互作用
本剤は、肝チトクロームP450(主にCYP3A4、CYP1A2)によって代謝される(【薬物動態】の3.代謝の項参照)。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある(「その他の注意」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等　CYP3A4阻害剤:ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等／グレープフルーツジュース／CYP3A4誘導剤:リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等／塩酸シプロフロキサシン／プロトンポンプ阻害剤:オメプラゾール等／H2受容体拮抗剤:ラニチジン等／抗凝血薬:ワルファリン等／タバコ(喫煙)

4.副作用
国内第Ⅰ相臨床試験(15例)、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(108例)における安全性評価対象例123例中、123例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹119例(96.7%)、下痢88例(71.5%)、皮膚乾燥80例(65.0%)、瘙痒症76例(61.8%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用
1)間質性肺疾患(4.9%):**間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)**があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。**2)肝炎、肝不全**(以上頻度不明注2))、**肝機能障害**(5.7%):ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。**3)重度の下痢**(頻度不明注2)):下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。**4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑**(以上頻度不明注2)):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。**5)消化管穿孔**(頻度不明注2)):消化管穿孔があらわれることがあるので、消化管穿孔の初期症状として腹痛等の異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。**6)角膜穿孔、角膜潰瘍**(以上頻度不明注2)):角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注2)海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

承認条件

1.製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2.本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

その他の詳細につきましては、添付文書をご参照ください。
また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元　CHUGAI　中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔資料請求先〕医薬情報センター
TEL.0120-140564 FAX.0120-189705

Roche ロシュ グループ

2010年8月作成

タケダは患者さん中心の医療に貢献します

adherence

アドヒアランス：患者さんが積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を実施・継続すること。

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬／利尿薬配合剤
処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
エカード® 配合錠LD HD
（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合錠）

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬／持続性Ca拮抗薬配合剤
劇薬　処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
ユニシア® 配合錠LD HD
（カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠）

チアゾリジン系薬／ビグアナイド系薬配合剤［2型糖尿病治療剤］
劇薬　処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
メタクト® 配合錠LD HD
（ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠）

LH-RH 誘導体　マイクロカプセル型徐放性製剤
劇薬　処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
リュープリンSR® 注射用キット 11.25
（注射用リュープロレリン酢酸塩）

プロトンポンプインヒビター
処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
タケプロン® OD錠15・30
（ランソプラゾール口腔内崩壊錠）

食後過血糖改善剤
処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
ベイスン® OD錠0.2・0.3
（ボグリボース口腔内崩壊錠）

インスリン抵抗性改善剤［2型糖尿病治療剤］
処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
アクトス® OD錠15・30
（ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠）

骨粗鬆症治療剤　骨ページェット病治療剤
劇薬　処方せん医薬品 注) 薬価基準収載
ベネット® 錠17.5mg
（リセドロン酸ナトリウム水和物錠）

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること
●効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕
武田薬品工業株式会社　〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
http://www.takeda.co.jp/

（2010年8月作成）

各メーカーの お問い合わせ先一覧

メーカー名・薬剤名	お問い合わせ窓口 （受付時間は土日祝日・休業日を除く）
武田薬品工業株式会社 ベクティビックス®点滴静注	医薬学術部　くすり相談室 0120-566-587（9:00 ~ 17:30）
バイエル薬品株式会社 ネクサバール®錠	バイエル薬品株式会社　くすり相談 0120-106-398（9:00 ~ 17:30）
ノバルティス ファーマ株式会社 グリベック®錠	NOVARTIS DIRECT 0120-003-293（9:00 ~ 18:00）
アストラゼネカ株式会社 イレッサ®錠	メディカルインフォメーションセンター 0120-189-115（9:00 ~ 18:30）
メルクセローノ株式会社 アービタックス®注射液	メディカル・インフォメーション 0120-870-088（9:00 ~ 17:30）
グラクソ・スミスクライン株式会社 タイケルブ®錠	カスタマー・ケア・センター 0120-561-007（9:00 ~ 18:00）
中外製薬株式会社 タルセバ®錠	医薬情報センター 0120-189-706（9:00 ~ 17:30）
ファイザー株式会社 スーテント®カプセル	製品情報センター 0120-664-467（9:00 ~ 17:30）

編集後記

薬剤によって皮膚障害が発生したら、その薬剤の投与を中止するのが当たり前でしたが、分子標的薬では皮膚障害の発生率が50%以上と高率で、中にはその発生が効果に結びつくという薬剤もあり従来の考え方を転換する必要があります。

原病を治すために、苦しい皮膚障害に立ち向かっておられる患者さんに対して、私たち皮膚科医は、適切な診断と治療を迅速に行うことが使命と考えます。

そこで、先進の「がん治療」を支持するための皮膚科医のツールとして、卓上サイズの対策マニュアルを制作致しました。みなさまの診察机に常備し活用していただければ幸いです。

なお、PDF ファイル版もホームページで公開予定ですので iPad などでご利用下さい。

最後に、制作にあたってさまざまなアドバイスやご協力をいただきました関係各位に深謝申し上げます。

第62回日本皮膚科学会 中部支部学術大会
事務局長 磯田 憲一

皮膚障害は分子標的薬の有害事象の中でも特徴的なものです。それをできるだけコントロールし、患者さんの症状を和らげることは、薬剤の有効性を保ちながら治療を継続していただくことにつながります。

本冊子は各メーカーから提供いただいた資料を元に、分子標的薬の皮膚障害について、その発現頻度や症状毎の対処法を薬ごとにコンパクトにまとめてあります。

本冊子が皆様に活用され、分子標的薬治療を受けられる患者さんの皮膚症状の早期発見、早期対処に役立つことを願っております。

最後に、本冊子の作成にあたりご協力いただきました関係者の皆様に深謝申し上げます。

三重大学医学部附属病院 薬剤部 医薬品情報室
主任 妹尾 昌幸

第一版　2011年11月19日発行
発　行　第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会
三重大学医学部附属病院　皮膚科・薬剤部（〒514-8507 三重県津市江戸橋 2−174）
※PDF版ダウンロード先　http://derma.medic.mie-u.ac.jp

第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会
三重大学医学部附属病院　皮膚科・薬剤部