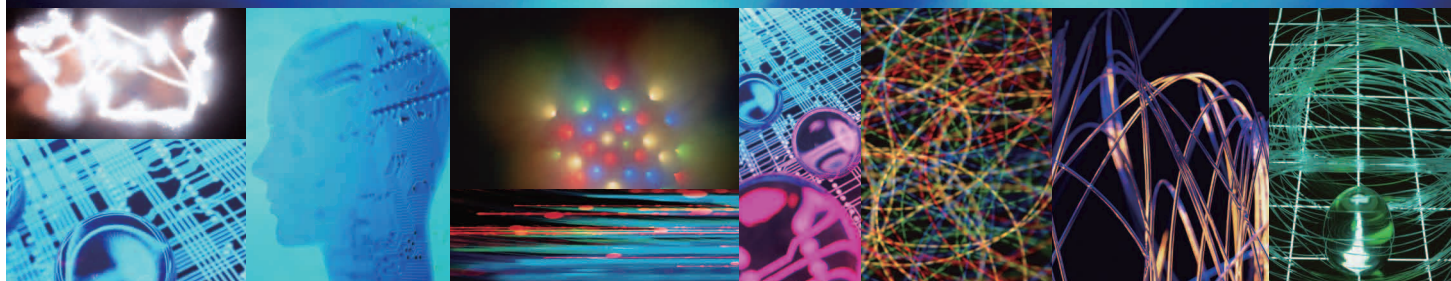


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **23**

2022年1月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

---

---

# Contents

---

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 7

**副作用管理：**

**皮膚障害**

小澤 有輝 ..... 1

---

一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院薬剤部



# 副作用管理：皮膚障害

小澤有輝

## ポイント

- ・手足症候群の概要、予防法、治療法を理解する。
- ・EGFR 阻害薬による皮膚障害の概要、予防法、治療法を理解する。
- ・タキサン系薬剤による爪障害の概要、予防法、治療法を理解する。
- ・その他、皮膚障害の多い薬剤とその皮膚障害の特徴を理解する。

## 【はじめに】

抗がん薬による皮膚障害は、細胞障害性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬など様々なタイプの薬剤で発現し、その病態は多岐にわたる。抗がん薬の皮膚障害は致死的となることは必ずしも多くはないが、患者の日常生活動作 (activities of daily living: ADL) や外観に影響を及ぼし、生活の質 (quality of life: QOL) を低下させることが知られている<sup>1,2)</sup>。また分子標的薬による皮膚障害の発現は、治療効果と相関することが、複数の薬剤で報告<sup>3-5)</sup>されており、副作用の管理を適切に行い、治療強度を維持することが重要である。一方で、抗がん薬治療を行う医師は、皮膚の専門家ではないことがほとんどである。このような背景の中、我々、薬剤師は服薬指導、処方提案などの薬剤管理指導を通して、抗がん薬による皮膚障害の予防、治療に積極的に関与し、また状況に応じて皮膚科専門医への紹介を推奨するなど、薬の専門家として果たす役割は大きい。本稿では、抗がん薬の代表的な皮膚障害の概要、予防、治療、服薬指導、生活指導のポイントについて概説する。

## 【手足症候群】

手足症候群 (hand-foot syndrome: HFS) は、掌や足底の発赤、著しい不快感、腫脹、しびれを特徴とする疾患と定義され、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキソルビシン、リポソーム化ドキソルビシン、ドセタキセル、シタラビンなど、多くの細胞障害性抗がん薬の投与により発症する<sup>6)</sup>。フッ化ピリミジン系をはじめとする HFS は初期にびまん性の紅斑を生じ、皮膚表面の光沢や指紋の消失などがみられるようになる。その後、腫脹、疼痛を生じ、色素沈着も伴う (図1)。進行すると角化し、重症化した場合は水疱、びらん、潰瘍を生じることもある。発生機序は不明とされているが、皮膚基底細胞の増殖阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌、フルオロウラシルの分解産物の関与が想定されている<sup>7)</sup>。フッ化ピリミジン系の代表薬であるカペシタビンによる HFS の発現時期は A 法 (1,650 mg/m<sup>2</sup>/日3週投与1週休薬) だと4~8週目、B 法 (2,500 mg/m<sup>2</sup>/日2週投与1週休薬) だと3~6週目と報告されている。また10ヵ月後に初発が認められる症例も報告されており、治療期間は長期に渡り HFS の発現に注意が必要である<sup>7)</sup>。

HFS と類似する抗がん薬の副作用として、手足皮膚反応 (hand-foot skin reaction: HFSR) がある。HFSR はソラフェニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、レ





図1 カベシタビンによる手足症候群  
足底にびまん性の発赤、光沢、色素沈着を認める



図2 レゴラフェニブによる手足皮膚反応  
足底の加重部位に角化、水疱成形を認める

ゴラフェニブといったマルチキナーゼ阻害薬の投与により発症し、圧力のかかる部位や摩擦の多い部位に限局することが多い<sup>6)</sup>。また角化傾向が強く、痛みを生じやすいという特徴がある(図2)。HFSR に関しても発生機序は不明とされているが、皮膚基底細胞や皮膚血管などへの直接的作用が考えられている<sup>7)</sup>。HFSR の発現時期はHFS に比べて早期であり、早ければ投与開始1~2週目から発現し、発現のピークは1コース目であることが多いとされている<sup>7)</sup>。

#### ・予防

HFS、HFSR の予防策として①保湿 ②保清 ③刺激

の除去が挙げられる<sup>7)</sup>。①保湿はESMO (European Society for Medical Oncology) のガイドラインにおいてアルコールフリーの保湿剤、具体的には10% 尿素クリームを1日3回塗布することが推奨されている<sup>6)</sup>。Renらはソラフェニブ投与予定の肝細胞がん患者を対象に10% 尿素クリーム群と非外用群とのランダム化比較試験を実施した結果、10% 尿素クリーム群において全 grade のHFSR の発現割合および grade 2 以上のHFSR の発現割合が有意に低下し、また初発を認めるまでの期間が有意に延長したことを報告している<sup>8)</sup>。一方、志田らはスニチニブおよびソラフェニブ投与予定の患者を対象に、ヘパリン類似物質外用群と非外用群を比較した結果、ヘパリン類似物質外用群でHFSR の発現割合が有意に改善することを報告した(40% vs 75%、オッズ比0.22、95% CI 0.07-0.67)<sup>9)</sup>。またHofheinzらはカベシタビンによるHFS に対しても10% 尿素クリームが有効であると報告している<sup>10)</sup>。一方、尿素含有保湿剤とその他の保湿剤を比較したメタアナリシスでは全 grade のHFS の発現割合、grade 2 以上のHFS の発現割合ともに統計学的有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。またWolfらは、尿素・乳酸クリーム塗布時の刺激感を、患者がHFS の症状と誤解する可能性を指摘<sup>12)</sup>しており、尿素含有保湿剤を用いる場合にはHFS の評価について注意する必要がある。このように現時点では、HFSR、HFS ともに、どの保湿剤が最も予防に有効であるかというコンセンサスは得られていない。②保清に関しては、手洗い、入浴、シャワーなどで常に清潔を心掛け、手足を洗う際には、ナイロンタオルや、たわしなど硬いもので皮膚をこすることはせずに、ハンドソープや石鹸を十分に泡立てて優しく洗うように指導する<sup>7)</sup>。③刺激の除去として、長距離の歩行、窮屈な履物の着用、重たい荷物の運送などの物理的な刺激を回避することは重要である。一方で過度に活動を制限することで、廃用症候群をきたすリスクもあるため、個々の患者に応じた服薬指導を行う必要がある。また洗剤や消毒剤などの化学的刺激を避けることも指導する<sup>7)</sup>。昨今、新型コロナウイルス感染症の対策として、アルコール消毒による手指消毒が推奨されているが、HFS に対して悪影響を及ぼした可能性がある症例も報告<sup>13)</sup>されており注意が必要である。またスニチニブで、4週投与と2週休薬で不耐容の場合、2週投与と1週休薬の方が grade 3 以上のHFSR の発現を有意に低下させること<sup>14)</sup>や、レゴラフェニブにおいて80 mg から開始し漸増することで、治療効果が低下せず、副作用の重篤化を防ぐことができるという報告<sup>15)</sup>があり、用法・用量についても十分に検討すべきである。

#### ・治療

HFS、HFSR の重症度の評価には有害事象共通用語基準 (common terminology criteria for adverse events:

表1 CTCAE v5.0-JCOGによる手足症候群の評価(文献16より引用、改変)

|                | Grade 1                               | Grade 2  | Grade 3   |
|----------------|---------------------------------------|--|---|
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑、浮腫、角質増殖症) | 疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角層層剥離、水泡、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例: 角層層剥離、水泡、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限 |

表2 PRO-CTCAEによる手足症候群の評価(文献17より引用、改変)

|   |    |     |    |       |
|---|----|-----|----|-------|
| 手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)                            |    |     |    |       |
| a. この7日間で、手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)は一番ひどい時でどの程度でしたか? |    |     |    |       |
| そういうことはなかった   | 軽度 | 中等症 | 高度 | 極めて高度 |

表3 Blumの分類による手足症候群の評価(文献8より引用、改変)

| グレード | 臨床領域  | 機能領域               |
|------|---|--------------------|
| 1    | しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着、爪の変形 | 日常生活に制限を受けることのない症状 |
| 2    | 腫脹を伴う有痛性紅斑、爪甲の高度な変形・脱落                      | 日常生活に制限を受ける症状      |
| 3    | 湿性痂皮・落屑、水泡、潰瘍、強い痛み                          | 日常生活を遂行できない症状      |

表4 マルチキナーゼ阻害薬による皮膚障害の重症度評価(文献19より引用、改変)

|     | 手足症候群   |
|-----|---|
| 軽症  | 手掌、足底に違和感があり、発赤はないか、わずかにみられ、疼痛はなく、日常生活の作業に差し支えない      |
| 中等症 | 手掌、足底に発赤がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業、歩行に差し支えることがある            |
| 重症  | 手掌、足底に発赤が著名で、大型の水泡がみられ、強い疼痛を常に感じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい |

CTCAE) v5.0 日本語訳 JCOG 版(日本臨床研究グループ: Japan Clinical Oncology Group) (表1)<sup>16)</sup> や PRO (Patient Reported Outcome)-CTCAE™ (version 1.0) の日本語訳版(表2)<sup>17)</sup>、Blumの分類(表3)<sup>18)</sup>、皮膚科・腫瘍内科コンセンサス会議により提唱されている分類(表4)<sup>19)</sup>などのツールが使用可能である。

手足症候群の治療の原則は、原因薬剤の休薬・減量であるが、その休薬・減量に関して一律した規則はなく、薬剤ごとに対応を確認する必要がある。手足症候群 grade 2 への対応を例にすると、スニチニブでは同用量での継続、カペシタビンでは grade 0~1 まで回復するまで休薬、レゴラフェニブでは 40 mg 減量し直ちに对症療法を行うとされている<sup>7)</sup>。ステロイド外用剤の使用に関しては、明確なエビデンスは乏しいとされているが各種ガイドラインや治療手引きで对症療法として使用することが推奨されている<sup>6,7,19)</sup>。対応例として HFS grade 1 では予防措置の継続または very strong のステロイド外用剤の追加、grade 2 以上では very strong 以上のステロイド外用剤を追加することが推奨され、また非薬物

療法としては患部を冷却することも勧められている<sup>6,7,19)</sup>。また HFS、HFSR の治療を行ううえで、臨床症状の類似した皮膚疾患を否定することも重要である(表5)(図3)<sup>20)</sup>。HFS、HFSR と他の疾患との鑑別に迷う場合や、grade 3 の症例、アルゴリズム通りに対応しても症状の改善の得られない grade 2 の症例などは、皮膚科専門医への紹介について十分に検討を行う必要がある。

### 【EGFR 阻害薬による皮膚障害】

EGFR (epidermal growth factor receptor) は細胞の分化、増殖、維持に関わる分子であり、EGFR の過剰発現はがんの発生、増殖に強く関連している<sup>21)</sup>。EGFR を標的とした薬剤は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) や、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブなどの抗 EGFR 抗



表5 手足症候群評価時に配慮すべき疾患（文献20より引用、改変）

| 疾病・病態 | 特徴  | 鑑別のポイント   |
|-------|---|---|
|       |   | 問診できること   |
| 手湿疹   | 洗剤や温水で皮脂が洗い流されバリア機能が低下し皮膚が過敏になるために起こる                   | パッチテスト、プリックテスト、バリア機能検査<br>炊事を行う際のグローブの着用の有無、職業（医療従事者、美容師、理容師など）、保湿状況、小児期の手湿疹の既往                               |
| 白癬    | 白癬菌が、皮膚の角質層に寄生し起こる。ほとんどが足で、左右対称でないことが多い                 | 水酸化K直接検鏡法による真菌要素存在<br>白癬既往、副腎皮質ステロイドの使用の有無、足だけに発現しているか、左右対称でないか   |
| 凍瘡    | 寒さや冷えによる血行不良が原因で起こる炎症                                   | ・温めると疼痛またはかゆみが生じるか<br>・寒冷に暴露しやすい部位に症状があるか<br>・冷たい外気に曝された後、手足の指先、耳たぶ、頬、鼻に症状が出るか<br>・境界不明な紅斑および腫脹があるか、冷感を伴っているか |
| 掌蹠膿疱症 | 左右対称に手掌と足底に、水疱、膿疱が発現する。長期の経過を有し、鎖骨や胸骨に痛みを生じることがある       | ダーモスコピー検査所見<br>過去既往歴、喫煙歴、土踏まずに発症しているか、膿疱を伴っているか、そう痒を伴うか、左右対称か、鎖骨や胸骨周辺に痛みがないか                                  |
| 乾癬    | 乾癬は湿疹ほどにはかゆみは強くなく、乾癬皮疹と正常皮膚の境界が極めてはっきりしており、全身に発現することが多い | 皮膚生検<br>乾癬既往、皮膚が赤くなる、皮膚が盛り上がる、表面を覆うかさぶたが剥がれ落ちるか、全身に発現しているか  |



図3 手足症候群と足白癬の合併  
鏡検で両足から糸状菌を認めた

体薬に分類される<sup>6)</sup>。EGFR はがん細胞以外に正常皮膚の表皮基底層、外毛根鞘、エクリン腺、脂腺細胞などにも発現し、皮膚の増殖や分化に関与している。このため、EGFR 阻害薬を投与することで、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎など様々な皮膚症状を生じる<sup>19)</sup>。発現時期は、症状の種類によって異

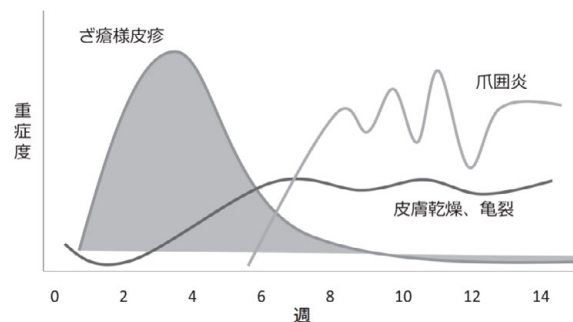


図4 EGFR 阻害薬による皮膚障害の発現時期（文献22より引用）

なり、投与1~4週目にはざ瘡様皮疹が発現し、3~5週以降に皮膚乾燥、4~8週目以降に爪囲炎が発現するとされている（図4）<sup>22)</sup>。一方で、皮膚障害は、季節の経過による発汗量、角質水分量などの変化、患者の生活習慣、スキンケア等の影響を受けるため、発現頻度の高い時期を過ぎても継続的な指導及びモニタリングが必要である。またEGFR 阻害薬による皮膚障害の発症と抗腫瘍効果は相関することが報告<sup>3,4)</sup>されており、皮膚障害を適切にコントロールし、治療を継続していることが重要である。本稿では、ざ瘡様皮疹（図5）と爪囲炎（図6）を中心に概説する。

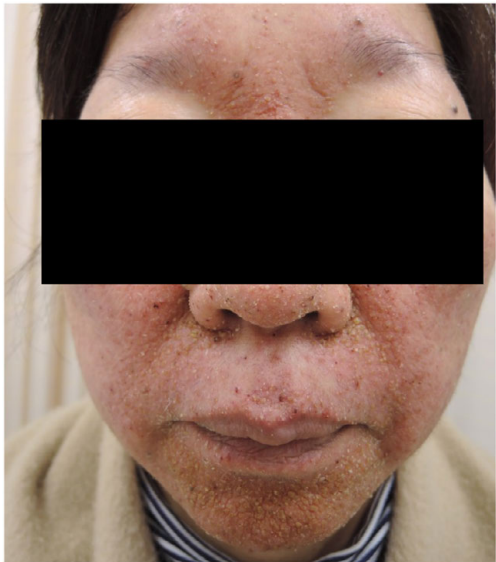


図5 エルロチニブによるざ瘡様皮疹  
顔面の脂漏部位に紅斑、小膿疱、脂性の痂皮を多数認める



図6 ラパチニブによる爪囲炎  
爪周囲に発赤、腫脹および肉芽組織を認める

### ・予防

EGFR 阻害薬による皮膚障害への予防介入のエビデンスとして SETPP 試験および J-STEPP 試験の結果がある。Lacouture らは、抗 EGFR 抗体薬であるパニツムマブ投与予定の患者を対象に、保湿剤、サンスクリーン (SPF $\geq$ 25, UVA and UVB protection)、ステロイド外用薬 (1% ヒドロコルチゾン)、ドキシサイクリン 200 mg/日を予防的に使用する pre-emptive 群と、症状出現時に対応する reactive 群とのランダム化比較試験を実施した結果、pre-emptive 群で grade 2 以上の皮膚障害の発現頻度が減少することを報告している (29% vs 62%、オッズ比 0.3、95% CI 0.1-0.6)<sup>23)</sup>。また Kobayashi らにより一部条件を変更した J-STEPP 試験にて日本人においても STEPP 試験の同等の結果が得られることが報告<sup>24)</sup>されており、治療開始時から積極的に予防介入を行うことが重要である。

また EGFR 阻害薬の全般的な副作用予防の大前提として、丁寧な保湿・洗浄を含めたスキンケアが推奨されている<sup>19)</sup>。

#### 1) ざ瘡様皮疹

ざ瘡様皮疹の予防として各種ガイドラインにて、STEPP 試験、J-STEPP 試験でも採用されているテトラサイクリン系抗菌薬の予防内服が推奨されてい

る<sup>6, 11, 19, 21)</sup>。テトラサイクリン系抗菌薬はその抗菌薬作用、抗炎症作用により効果が得られると考えられており、3 ヶ月程度を目安に休薬し、必要に応じて間欠投与することが推奨されている<sup>19)</sup>。また間質性肺炎、肝障害を生じるリスクがあるためモニタリングを行い、ミノサイクリンの場合はめまいの発現にも注意が必要である。テトラサイクリンが不応の場合は、マクロライド系抗菌薬も代替可能とされているが、代表薬であるクラリスロマイシンは強力な CYP 阻害作用をもつため、薬物相互作用には十分注意し、併用薬の種類によってはクラリスロマイシンと比較し CYP 阻害作用の弱いロキシスロマイシンを選択することも考慮される<sup>25, 26)</sup>。また STEPP 試験および J-STEPP 試験においてはステロイド外用剤の予防塗布が行われており、MASCC (Multinational association of supportive care in cancer) のガイドラインでは推奨 grade C とされている<sup>21)</sup>。一方で、Nishino らはミノサイクリンとヘパリン類似物質の予防介入により EGFR-TKI のざ瘡様皮疹の発現割合を減らすことができるとし、STEPP 試験におけるステロイドの予防塗布の効果は不明瞭であること、ステロイド外用剤の長期使用によってステロイド性ざ瘡、皮膚萎縮などの副作用を引き起こす可能性があり、実臨床で医師がステロイドの予防塗布を推奨するケースは少ないことを指摘している<sup>27)</sup>。また本邦での皮膚科・腫瘍内科のコンセンサス会議においてもステロイド外用薬の予防塗布に関して言及はされておらず、ESMO のガイドラインにおいても議論の余地が残るとされている。このためステロイドの予防的な使用に関しては、慎重に判断を行う必要がある。またサンスクリーンに関しては各種ガイドラインにて推奨されており、SPF $\geq$ 15 を超える製品などの使用が提案されている<sup>6, 19, 21)</sup>。

#### 2) 爪囲炎

爪囲炎の予防についてはスキンケアに加えて、陥入爪を予防するために爪の切りすぎに注意すること、また爪周囲の刺激を避けるために、締め付けない靴下、靴を着用し、綿製の手袋の着用をすることなどが推奨されている<sup>6, 11)</sup>。

### ・治療

EGFR 阻害薬による皮膚障害の重症度評価については CTCAE v5.0-JCOG (表6) が使用可能であるが、本邦での皮膚科・腫瘍内科のコンセンサス会議では、CTCAE は本来、臨床試験間の有害事象を比較するための評価法であり、有害事象発現後の評価を目的とした臨床現場に適した分類ではないことを指摘し、患者の自覚症状や ADL を重視した分類を提唱している (表7)。皮膚科・腫瘍内科コンセンサス会議で推奨されているざ瘡様皮疹、爪囲炎の治療アルゴリズムを図7、図8に示す。



表6 CTCAE v5.0-JCOG による EGFR 阻害薬の皮膚障害の評価 (文献16より引用、改変)

|         | ざ瘡様皮疹  | 爪囲炎  | 皮膚乾燥  | そう痒症  |
|---------|--|--|---|---|
| Grade 1 | 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   | 爪襞の浮腫や紅斑；角質の剥脱   | 体表面積の<10%を占め、紅斑やそう痒は伴わない                    | 軽度または限局性；局所的治療を要する  |
| Grade 2 | 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、軽度の症状の有無は問わない | 局所的治療を要する；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 | 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 | 広範囲かつ間欠性；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 |
| Grade 3 | 体表面積の>30%を占める紅色丘疹および／または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う；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   | 外科的処置を要する；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   | 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          | 広範囲かつ常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；副腎皮質ステロイドの全身投与または免疫抑制療法を要する                 |
| Grade 4 | 生命を脅かす；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、抗菌薬の静脈内投与を要する広範囲の局所の二次感染を伴う                                 | —  | —   | —   |
| Grade 5 | 死亡   | —  | —   | —   |

### 1) ざ瘡様皮疹

EGFR 阻害薬によるざ瘡様皮疹は、投与開始1～14日前後に現れる早期型と、半年前後してから現れる晩期型に分けることがある<sup>20)</sup>。早期型は細菌が検出されることは少なく、EGFR 阻害薬自体による毛包および脂線の炎症が主体であるため、各種ガイドラインにて、ステロイド外用が推奨されている<sup>6, 11, 19, 21)</sup>。そう痒を伴う場合は、抗ヒスタミン薬を併用しても良い。テトラサイクリンまたはマクロライド系の抗菌薬を予防内服している場合は継続し、予防内服していない場合は開始することが推奨されている。また治療が奏功しない場合は、ステロイド外用剤のランクアップが推奨されるが、重症例ではEGFR 阻害薬を休薬し、経口ステロイド薬の短期投与が必要となることもある。ステロイド外用剤を1ヵ月以上使用しても軽快しない場合は細菌性毛包炎を疑い、外用抗菌薬の使用を考慮する。中等症ではナジフロキサシンなどが第一選択となるが、重症例では経口第一セフェムの開始ならびに細菌培養を行い、感受性に対

応した抗菌薬を選択することが推奨されている。なお、ざ瘡様皮疹の中等症で2週間のステロイド外用薬治療で改善が乏しい場合や、重症例の場合は皮膚科専門医へコンサルトすることが推奨されている。

### 2) 爪囲炎

EGFR 阻害薬による爪囲炎は通常、感染を伴わないとされており、各種ガイドラインにてステロイド外用が推奨されている<sup>6, 11, 19, 21)</sup>。一方で、爪郭に二次感染を併発しやすいといわれており、いずれの重症度でも洗浄が重要である。しかしながら、痛みのために洗浄を避け、感染が悪化する傾向があるため、薬剤師も服薬指導時に洗浄の重要性を指導することが望ましい。さらに感染兆候を認める場合や中等症以上の重症度では抗菌薬の使用を考慮する<sup>6, 19, 21)</sup>。また重症化を避けるため、テーピング法(図9)の指導を行うことも重要である。肉芽形成に対しては、陥入部分の爪切り、部分抜爪、エタノール法、凍結療法、硝酸銀法、モーズペーストなどの措置が有効な場合があり、皮膚科専門医へ紹介が必要である。



表7 EFGR 阻害薬による皮膚障害の重症度評価 (文献19より引用、改変)

|     | ざ瘡様皮疹  | 爪囲炎  | 乾燥                           | そう痒                           | 角化・亀裂   |
|-----|--|--|------------------------------|-------------------------------|---|
| 軽症  | 顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒はない。日常は気にならない           | 軽度の発赤、膨張がある。日常生活には差し支えない                             | わずかな乾燥と鱗屑がみられる。そう痒はないか、軽度    | 時にむずむずするが、掻くほどではない。掻かなくとも眠れる  | 指先、踵に角化と浅い亀裂を認めるが、疼痛はなく、日常生活には差し支えない                |
| 中等症 | 顔面、躯幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を時に感じる。症状について他人から指摘される  | 発赤、膨張がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業に差し支えることがある                 | 乾燥と鱗屑が明らかにみられる。そう痒は軽度か、中等症   | 時に手がゆき、人前でも掻く。痒くて目が覚めることがある。  | 指腹、足底に角化があり、亀裂を認め、疼痛が時に強く、日常生活の作業、歩行に差し支えることがある     |
| 重症  | 顔面、躯幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を常に感じる。他人との面会が億劫である | 発赤、膨張が著明で、疼痛が常に強く、時に血管拡張性肉芽腫を生じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい | 乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる。そう痒は中等症か、重症 | かなり痒く、ほぼ常に掻いている。そう痒で眠れないことが多い | 足底全体に著明な角化を認め、深い亀裂が多発し、疼痛が常に強く、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい |

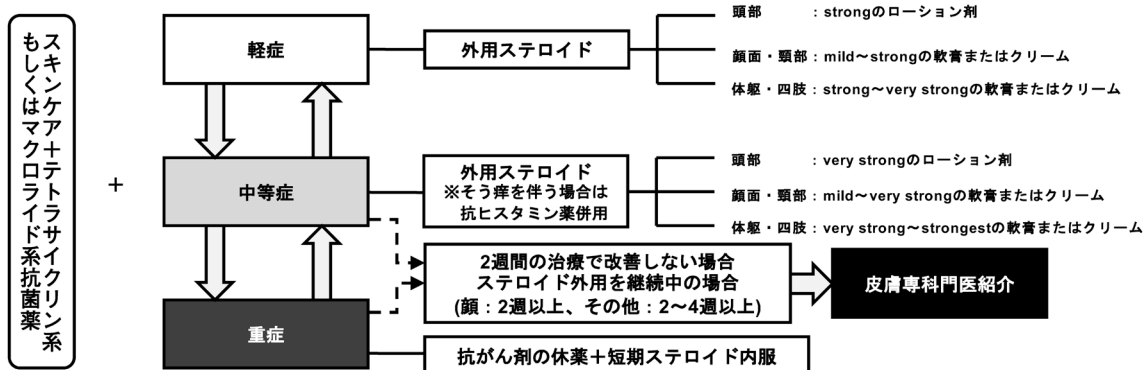


図7 ざ瘡様皮疹の治療アルゴリズム (文献19より引用、改変)

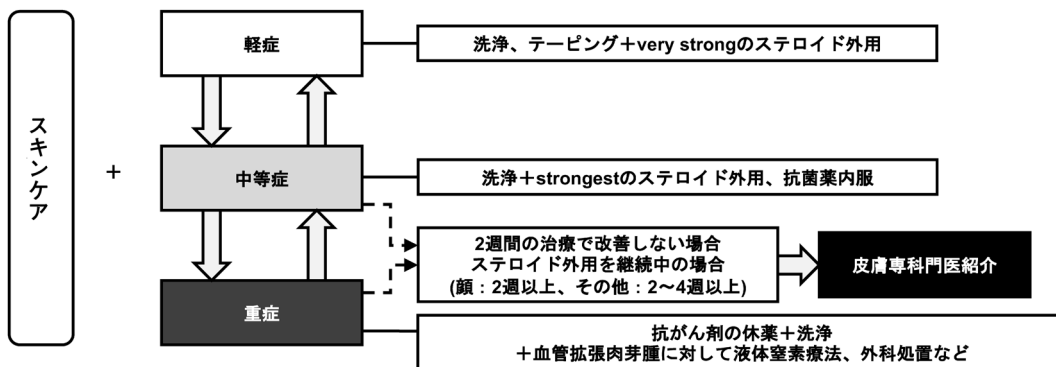


図8 爪囲炎の治療アルゴリズム (文献19より引用、改変)

### 【タキサン系薬剤による爪障害】

爪障害は細胞障害性抗がん薬、分子標的薬など多くの薬剤で生じるが、タキサン系薬剤であるパク

リタキセルやドセタキセルの頻度が高く、爪甲色素線条、爪甲脱落症、爪甲剥離、爪の脆弱化、Beau's lines など様々な爪障害を呈する (図10)<sup>28)</sup>。爪の変化は、投与量と関連することが報告されており、タキサン系薬剤の投与サイクル数や累積投与量に相関

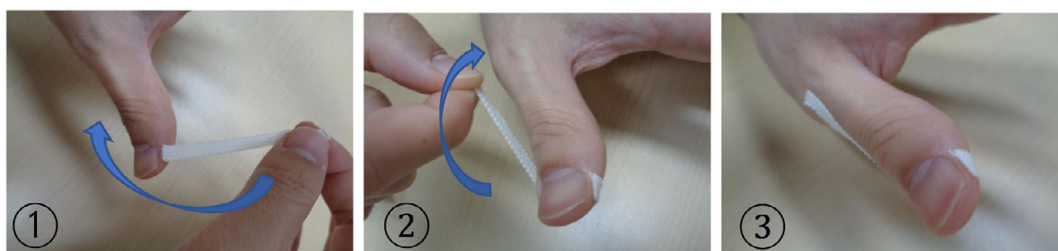


図9 テーピング法

爪甲と爪郭の接触により疼痛を生じている部位に対して、粘着・伸縮性のテープを、爪と皮膚の境目に貼り、外側に引っ張り螺旋状に巻く

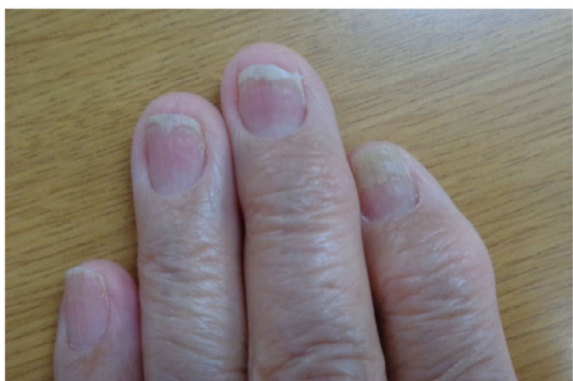


図10 ドセタキセルによる爪障害

第2指 爪甲剥離、第3指 beau's line

する傾向がある<sup>29)</sup>。発現時期は爪板の成長速度が遅いため、治療開始から数週後に発現する。発生機序は、薬剤による爪母細胞の増殖阻害に加え、血管新生の阻害、血管透過性の異常、外力や機械的刺激による爪の脆弱化などが関与していると考えられる<sup>30)</sup>。また爪甲剥離に関しては、パクリタキセル製剤、ドセタキセル製剤のそれぞれに含まれる添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート80が関与しているという仮説も存在する<sup>29)</sup>。これは、パクリタキセル製剤において3時間投与よりも1時間投与の方がポリオキシエチレンヒマシ油の暴露量が多く、週1回投与のパクリタキセルでは爪甲剥離の頻度が高いこと<sup>31)</sup>より考えられている。

### ・予防

タキサン系薬剤の爪障害の予防方法としては、爪の保護、保清が重要である。爪を保護するためには、爪を長時間水に浸したり、洗剤などの化学物質などから暴露を予防するために、水仕事の際にはゴム手袋を着用することが勧められ、爪を噛む、付け爪を着用するなど行為は避けるべきである<sup>28)</sup>。保湿を行うためにワセリンなどの保湿剤を塗布し、綿手袋を着用することも勧められ、また爪甲からの水分損失を防ぐためにマニキュアを使用しても良い<sup>6)</sup>。タキサン系薬剤の爪毒性軽減には、フローズングローブ (frozen gloves: FG) やフローズンソックス (frozen socks: FS) の有効性も報告されて

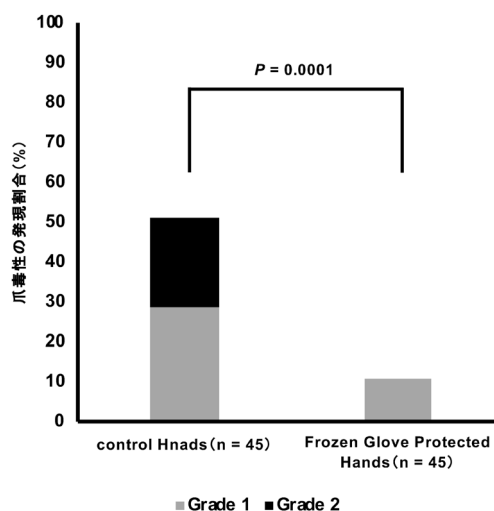


図11 FGによる爪毒性軽減の効果 (文献33より引用、改変)

いる<sup>32)</sup>。これらの最も初期の報告として、Scotteらはドセタキセル投与予定患者45名を対象に、右手のみFGを使用し、左手には予防的介入を行わないことで、左右の爪毒性を比較した結果、FG群で有意に爪の変化が減少したことを報告している (51% vs 11%,  $P=0.0001$ ) (図11)<sup>33)</sup>。FGは $-25\sim-30^{\circ}\text{C}$ で最低3時間凍結し、ドセタキセル投与の15分前から、投与終了後15分の計90分間着用 (45分に1度交換) された。一方で、11%の患者がその冷却による寒さに耐えられず脱落していることも報告されている。Ishiguroらは、このような寒さによるコンプライアンスの低下を改善するために、家庭用冷蔵庫の $-10^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ でFGを90分凍結し、ドセタキセル投与開始後15分から終了後15分の計60分着用 (交換なし) する方法をデザインし、同様の効果が得られることを報告している<sup>34)</sup>。 $-25\sim-30^{\circ}\text{C}$ のFGを使用した患者では、凍傷を生じた症例も報告<sup>35)</sup>されており、FG、FSを使用する場合は、凍結温度は十分に検討し、また患者指導を実施しておくことも重要である。冷却法はESMOのガイドラインにおいても推奨されているが、これらの研究で使用されたFG、FS (Elasto-Gel flexible gloves, 84400 APT Cedex, Akromed, France) は凍傷の訴訟により自主回収されていることや、価格、人員の問題で実施

表8 CTCAE v5.0-JCOG による爪障害の評価 (文献16より引用、改変)

|       | Grade 1                     | Grade 2                        | Grade 3                                  |
|-------|-----------------------------|--------------------------------|--|
| 爪感染   | 限局性。局所的治療を要する               | 内服治療を要する (例：抗菌薬／抗真菌薬／抗ウイルス薬)   | 抗菌薬／抗真菌薬／抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する；侵襲的治療を要する |
| 爪の変化  | あり                          | —                              | —  |
| 爪変色   | 症状がない；臨床所見または検査所見のみ         | —                              | —  |
| 爪脱落   | 症状のない爪の剥離または爪の脱落            | 爪の剥離または脱落による症状；身の回り以外の日生活動作の制限 | —  |
| 爪線状隆起 | 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない | —                              | —  |

表9 Proposed MASCC Study Group EGFR-dermatologic AE grading scale (文献21、22より引用、改変)

|         | Grade 1              | Grade 2  | Grade 3                      |
|---------|----------------------|--|------------------------------|
| 爪の変化—爪甲 | 痛みを伴わない爪甲剥離症または隆起    | 軽症～中等症の痛みを伴う爪甲剥離症；手段的日生活動作                                   | 身の回りの日生活動作を妨げる爪甲の変化          |
| 爪の変化—爪郭 | 爪の甘皮の破損、欠損、または爪郭部の紅斑 | 紅斑／圧痛／疼痛／化膿性肉芽腫／痂皮、手段的日生活動作を妨げる爪郭部の病変                        | 爪周囲膿瘍、または身の回りの日生活動作を妨げる爪郭の変化 |
| 爪の変化—指先 | 痛みを伴わない皮膚乾燥および／または紅斑 | 軽度～中等度の痛みまたはチクチクする感じを伴う皮膚乾燥および／または紅斑、指先の亀裂、手段的日生活動作を妨げる指先の病変 | 身の回りの日生活動作を妨げる指先の病変          |

できる施設が限られるなど課題も多い。

### ・治療

爪毒性の評価にも CTCAE v5.0-JCOG (表8) が使用可能であるが、EGFR 阻害薬の項と同様に、患者の QOL・ADL への影響が考慮されていないことが指摘されている。MASCC の grading scale<sup>21,22)</sup> (表9) では痛みの程度が考慮されているため、より適切に爪障害の評価が可能であるとされている<sup>28)</sup>。

爪甲色素線条、爪甲脱落症、爪の脆弱化、Beau's lines など多くの爪毒性は、無症状で、可逆的な変化が多いため、特別な治療は必要としないことが多いが、目に見える変化であり、患者は不安に思うことも多いため、爪症状の経過や特徴について情報提供をしておくことは重要である<sup>28)</sup>。一方で、爪甲剥離において、痛みや血腫、膿瘍を伴う場合は、抜爪処置や洗浄などの外科処置、抗菌薬の使用が必要になるケースがあるため<sup>6)</sup>、皮膚科専門医への紹介が望ましい。爪症状の外観変化に対してはマニキュアを使用して良い。またマニキュアの使用により、爪を保護し、厚さを増して補強することで生活しやすくなる場合もある<sup>11)</sup>。またジェルネイル・アクリルネイルといった硬化性樹脂を用いた爪化粧は、皮膚科領域で治療に使用されることも報告される一方

で、一般的には爪への負担が大きいため避けた方が良くとされている。

## 【その他、皮膚障害の発現頻度が高い薬剤】

本稿で今まで取りあげてきた皮膚障害では分類できないが、臨床でよく遭遇する皮膚障害の発現頻度が高い薬剤についてその一部をピックアップし、特徴等を概説する。

### ・ペメトレキシド

ペメトレキシドは予防介入を行わない場合、海外の Phase II 試験で93% に皮疹の発現が認められている<sup>36)</sup>。一方で、デキサメタゾンの予防投与を行うことで、6.6～56.0% へ軽減されることが報告されている<sup>36-39)</sup>。ペメトレキシドの皮疹は、投与の2～4日後に出現し、主に体躯に限定された斑状性丘疹上皮疹、全身性、上半身のびまん性色素沈着などを呈するとされている<sup>36,40,41)</sup>。デキサメタゾンの予防投与方法はペメトレキシドの前日から翌日までの3日間、1回4mg 1日2回が標準的であるが、投与日か



ら投与翌々日までの3日間でDay 2、3のデキサメタゾン1.5 mg以上で有効という少量投与の有効性を示唆する報告<sup>42)</sup>も存在する。

### ・ゲムシタピン

ゲムシタピンの皮疹の発現率は国内承認時の臨床試験にて、7.5~27.3%と報告されている。発疹の形状は斑状丘疹性発疹で、胸部、腹部、上腕、大腿、頭皮などに発現<sup>43-45)</sup>し、上背部に発現することが少ないという特徴がある<sup>46)</sup>。発疹の程度としては軽度であることが多いが、再投与により再発、悪化することもあり、必要に応じて、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の使用を検討する<sup>43, 45)</sup>。一方、ゲムシタピンの皮疹は治療期間の全域に及ぶことはなく、3週連続投与1週休薬のスケジュールで3コース目以降はほとんど発現しないことが報告<sup>43-45)</sup>されており、不要な減量や中止には注意が必要である。またゲムシタピンの稀な皮膚障害として、重度の偽性蜂窩織炎を認識しておくことも重要である。ゲムシタピン投与24~48時間で発症し、1週間以内に回復することが多い。再燃を認めるケースもあるが、多くの場合、治療の継続が可能である<sup>47)</sup>。

### ・ドセタキセル

ドセタキセルは皮疹、手足症候群などをはじめ、強皮症、光線過敏症など多くの皮膚障害が報告されている<sup>48)</sup>。ドセタキセルの皮疹の発現率は20~48%<sup>49)</sup>とされており、軽症の場合、びまん性の斑、丘疹として現れ、中等~重症の場合、そう痒感および熱感を伴うことがある。投与後、2~3週間後で発現するとされており、腋窩、大腿部の内側のような接触・温熱部位に生じやすい<sup>48)</sup>。ドセタキセル単独よりも乳がんなどで用いられるTC療法は、シクロホスファミドの毒性が加わることで、ドセタキセルの皮膚症状の発現率が高くなると考えられており<sup>50)</sup>、その予防措置について複数の研究がなされている。本邦の報告として、阿部らは前投薬としてhigh DEX群(デキサメタゾン13.2 mg)を投与した場合、low DEX群(デキサメタゾン6.6 mg)よりも有意に皮疹が軽度となることを報告<sup>51)</sup>している。また北澤らは、デキサメタゾンの1コースあたりの総投与量が18.6 mg以上の場合、皮疹の発現頻度および重症度が有意に低下することを報告<sup>49)</sup>しており、これらから、ドセタキセルの皮膚障害のマネージメントとして、デキサメタゾンの投与量は重要と考えられる。またドセタキセルは5~10%でHFSが発現する。稀に本稿でも取り扱った典型的なHFSを呈することもあるが、主に手背に病変を認めるという特徴があり、PATEO (Periarticular thenar erythema with onycholysis) 症候群と呼ばれることもある<sup>52)</sup>。ドセタキセルのHFSは低気温、乾燥などにより発現頻

度が高くなることが報告<sup>53, 54)</sup>されており、他のHFSと同様に保湿を施行することは重要と考えられる。またH<sub>2</sub>-blockerを前投薬に使用することでHFSの発現頻度が高くなることが報告<sup>55)</sup>されており、併用薬にも注意が必要と考えられる。

### ・ベンダムスチン

本邦で悪性リンパ腫に対して実施された第II相臨床試験(2011002試験)にて、ベンダムスチンの皮膚症状(発疹、そう痒症など)の発現率は56.5%と報告されている。皮膚症状は虫刺され様の発赤疹、多型紅斑で発症するケースが多いが、ステロイド外用剤や抗ヒスタミン薬の投与により比較的速やかにコントロールされることが多い<sup>56)</sup>。一方で、まれに全身に広がりステロイドの全身投与が必要となることがある<sup>57)</sup>。2011002試験におけるgrade 3以上の皮膚症状の発現割合は4.3%とされており、アジア人で多い傾向があるとされている<sup>58)</sup>。Grade 3の多型紅斑を認めた症例でもステロイドの全身投与でgrade 2まで改善し、次コースでは即効型ステロイド薬の予防投与で発疹の再燃を認めず経過した症例も提示されており<sup>56)</sup>、支持療法を適切に実施することが重要と考えられる。またベンダムスチンの皮膚障害は遅発型過敏反応と考えられており、脱感作法による成功例も報告<sup>59, 60)</sup>されているため、抗ヒスタミン薬やステロイドの使用でコントロール不良な例には検討しても良いと考えられる。さらにベンダムスチンの皮膚障害のリスク因子として、リツキシマブやアロプリノールとの併用<sup>61)</sup>、化学療法の未治療歴<sup>58)</sup>などが報告されており、このような背景をもつ患者には注意が必要である。

## 【最後に】

昨今、免疫チェックポイント阻害薬が多くの領域で標準療法として確立されてきており、免疫関連有害事象の皮膚障害に出くわす機会も増えてきた。この内容については本シリーズのバックナンバーにて概説されているため参考にされたい<sup>62)</sup>。

また抗がん薬の皮膚障害をモニタリングしていく中で、ステューブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症といった重症薬疹に遭遇する可能性もある。そのようなケースで専門医と迅速に連携するためには、これら重症薬疹に特徴的な口腔粘膜障害、角膜・結膜障害、発熱等の初期兆候を見逃さず、本稿で取り扱ったような皮膚障害としっかり鑑別を行うことが重要である。

現在、がん領域の薬剤開発速度は目覚ましく、皮膚障害のリスクが高い薬剤も増えてくることが予想される。我々、薬剤師は適切な患者サポートを実施

するために、新薬やその皮膚障害の特徴、支持療法の知識を日々、アップデートし研鑽していくことが重要である。

## 引用文献

- 1) Wagner LI, et al.: The development of a Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) questionnaire to assess dermatologic symptoms associated with epidermal growth factor receptor inhibitors (FACT-EGFRI-18), *Support Care Cancer* 2013; 21(4): 1033–1041.
- 2) De Tursi M, et al.: Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer: A new tool for more accurate comprehension of quality of life impacts, *OncoTargets Ther* 2017; 10: 3007–3015.
- 3) Cunningham D, et al.: Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
- 4) Perez-Soler R: Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer, *Clin Lung Cancer* 2006; 8(Suppl 1): S7–S14.
- 5) Kobayashi K, et al.: Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, *Oncol* 2019; 96(4): 200–206.
- 6) Lacouture ME, et al.: Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2021; 32(2): 157–170.
- 7) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群 厚生労働省；令和元年9月改定.
- 8) Ren ZG, et al.: Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma, *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 894–900.
- 9) 志田敏宏, 他：マルチキナーゼ阻害薬の手足症候群発現に対する尿素軟膏およびヘパリン類似物質含有軟膏塗布による予防効果の比較, 日本病院薬剤師会雑誌. 2013; 49: 1293–1297.
- 10) Hofheinz RD, et al.: Mapisal versus urea cream as prophylaxis for capecitabine-associated hand-foot syndrome: A randomized phase III trial of the AIO quality of life working group, *J Clin Oncol* 2015; 33(22): 2444–2449.
- 11) 日本がんサポーターケア学会：がん治療におけるアピアランスケアガイドライン 第1版, 金原出版；2021.
- 12) Wolf SL, et al.: Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North central cancer treatment group study N05C5, *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5182–5187.
- 13) Ozawa Y, et al.: A case of adult T-cell leukemia/lymphoma with severe hand-foot syndrome during administration of modified LSG15 regimen, *Gan TO Kagaku Ryoho* 2020; 47(10): 1477–1480.
- 14) Najjar YG, et al.: A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma, *Eur J Cancer* 2014; 50(6): 1084–1089.
- 15) Bekaii-Saab TS, et al.: Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study, *Lancet Oncol* 2019; 20(8): 1070–1082.
- 16) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v5.0-JCOG) [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J\\_20190905\\_v22\\_1.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf)
- 17) NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS-JAPANESE Item Library Version 1.0 [https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae\\_japanese.pdf](https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf)
- 18) Blum BJL, et al.: Multicenter Phase II Study of Cape citabinein Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2016; 17(2): 485–493.
- 19) EGFR 阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案, 臨床医薬. 2020; 40: 1315–1329.
- 20) 吉村知哲, 他：がん薬物療法副作用管理マニュアル 第2版, 医学書院；2021.
- 21) Lacouture ME, et al.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities, *Support Care Cancer* 2011; 19(8): 1079–1095.
- 22) 土屋雅美：抗がん薬による皮膚障害とその対策, 医薬品相互作用研究. 2019; 43(3): 21–33.
- 23) Lacouture ME, et al.: Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol* 2010; 28(8): 1351–1357.
- 24) Kobayashi Y, et al.: Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP, *Future Oncol* 2015;

- 11(4): 617–627.
- 25) 日本皮膚科学会：尋常性痤瘡治療ガイドライン2017, 2017; 127(6): 1261–1302.
- 26) 有田 賢, 他：EGFR 阻害剤関連の皮疹に対するロキシスロマイシンの効果, *皮の科*. 2012; 11(Suppl 19): 1–3.
- 27) Nishino K, et al.: Results of the non-small cell lung cancer part of a phase III, open-label, randomized trial evaluating topical corticosteroid therapy for facial acneiform dermatitis induced by EGFR inhibitors: stepwise rank down from potent corticosteroid (FAEISS study, NCCH-1512), *Support Care Cancer* 2021; 29(5): 2327–2334.
- 28) Robert C, et al.: Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments, *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 181–189.
- 29) Schepisi G, et al.: Taxane-related nail toxicity, *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 310–311.
- 30) Atzori L, et al.: Drug Induced Onycholysis, *Clin Dermatol J* 2017; 2(2): 000114.
- 31) Gelderblom H, et al.: Comparative pharmacokinetics of unbound paclitaxel during 1- and 3-hour infusions, *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 574–581.
- 32) Huang KL, et al.: Prophylactic management for taxane-induced nail toxicity: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; 11(5): e13118.
- 33) Scotté F, et al.: Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand, *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4424–4429.
- 34) Ishiguro H, et al.: Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients, *Support Care Cancer* 2012; 20(9): 2017–2024.
- 35) Begon E, et al.: Frostbite as a complication of frozen gloves in the prevention of docetaxel-induced onycholysis, *Eur J Dermatol* 2011; 21(4): 628–629.
- 36) Rusthoven JJ, et al.: Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study, *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1194–1199.
- 37) Scagliotti GV, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543–3551.
- 38) Hanna N, et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy, *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589–1597.
- 39) Vogelzang NJ, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma, *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2636–2644.
- 40) Thödtmann R, et al.: Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin, *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3009–3016.
- 41) Clarke SJ, et al.: Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA®, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Ann Oncol* 2002; 13(5): 737–741.
- 42) Ishikawa H, et al.: Effectiveness of steroids for the rash side effect of pemetrexed, *Gan TO Kagaku Ryoho* 2013; 40(1): 75–78.
- 43) Chen YM, et al.: Maculopapular rashes secondary to gemcitabine injection for non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1743–1744.
- 44) 杉山昌秀, 他：塩酸ゲムシタピンによる皮疹発現に関する検討, *日本病院薬剤師会雑誌*. 2008; 44(8): 1237–1239.
- 45) 下浦真一, 他：Gemcitabine (Gemzar) による薬疹 当院における12症例の検討, *日本皮膚科学会雑誌*. 2009; 119(6): 1085–1089.
- 46) Tohyama M, et al.: Characteristic distribution of maculopapular rash caused by gemcitabine-based chemotherapy, *J Dermatol* 2021; 48(2): 215–218.
- 47) Strouse C, et al.: A rash diagnosis: Gemcitabine-associated pseudocellulitis, *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23(2): 157–160.
- 48) Sibaud V, et al.: Dermatological adverse events with taxane chemotherapy, *Eur J Dermatol* 2016; 26(5): 427–443.
- 49) 北澤文章, 他：デキサメタゾンの投与量が乳がん患者に対するドセタキセルおよびシクロホスファミド療法の皮膚毒性に及ぼす影響, *医療薬学*. 2017; 43(6): 313–319.
- 50) Watanabe K, et al.: Safety and tolerance of docetaxel (Especially 75 mg/m<sup>2</sup>) with cydophosphamide (TC Therapy) as adjuvant chemotherapy for Japanese patients with operable breast cancer, *Gan TO Kagaku Ryoho* 2010; 37(7): 1265–1269.
- 51) 阿部圭輔, 他：乳がん患者に対して施行されたドセタキセル／シクロホスファミド療法時に発現した皮疹に対するデキサメタゾンの効果, *医療薬学*. 2015; 41(1): 30–36.
- 52) Rodriguez-Lomba E, et al.: Periarticular Thenar Erythema and Onycholysis Syndrome: A Manifestation of Taxane-Induced Cutaneous Toxicity, *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108(6): 595–597.



- 53) Miyaki T, et al.: Administration order of FEC-DOC in breast cancer adjuvant chemotherapy has an effect on toxicity, *Gan TO Kagaku Ryoho* 2015; 42(5): 1081–1085.
- 54) 内田 敬, 他: ドセタキセル投与患者の手に発現した皮膚障害と外的環境との関連, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌. 2021; 22: 1–7.
- 55) Kawaguchi K, et al.: Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and use of steroid and H<sub>2</sub> blocker: a multi-institution survey, *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 627–634.
- 56) 末廣陽子: 血液がんの新規抗腫瘍薬における皮膚障害—ベンダムスチンとモガムリズマブ, 医学のあゆみ. 2013; 246(9): 788–793.
- 57) Alamdari HS, et al.: Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine, *Dermatol Online J* 2010; 16(7): 1.
- 58) Uchida M, et al.: Risk factors for skin toxicities associated with bendamustine-based chemotherapy in patients with non-hodgkin lymphoma, *Biol Pharm Bull* 2020; 43(10): 1577–1582.
- 59) Shikdar S, et al.: Presentation and management of the delayed type of hypersensitivity reaction with bendamustine, *Anticancer Drugs* 2018; 29(8): 814–816.
- 60) Garcia CM, et al.: Successful bendamustine desensitization for a delayed-type hypersensitivity reaction, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29(1): 68–69.
- 61) Carilli A, et al.: Severe dermatologic reactions with bendamustine: A case series, *Case Rep Oncol* 2014; 7(2): 465–470.
- 62) 池末裕明: 副作用管理: 免疫関連有害事象(ir AE), 日本臨床腫瘍薬学会雑誌. 2020; 17: 11–19.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会