

座長

奈良県立医科大学
口腔外科学講座 教授

演者

静岡県立静岡がんセンター
歯科口腔外科 部長

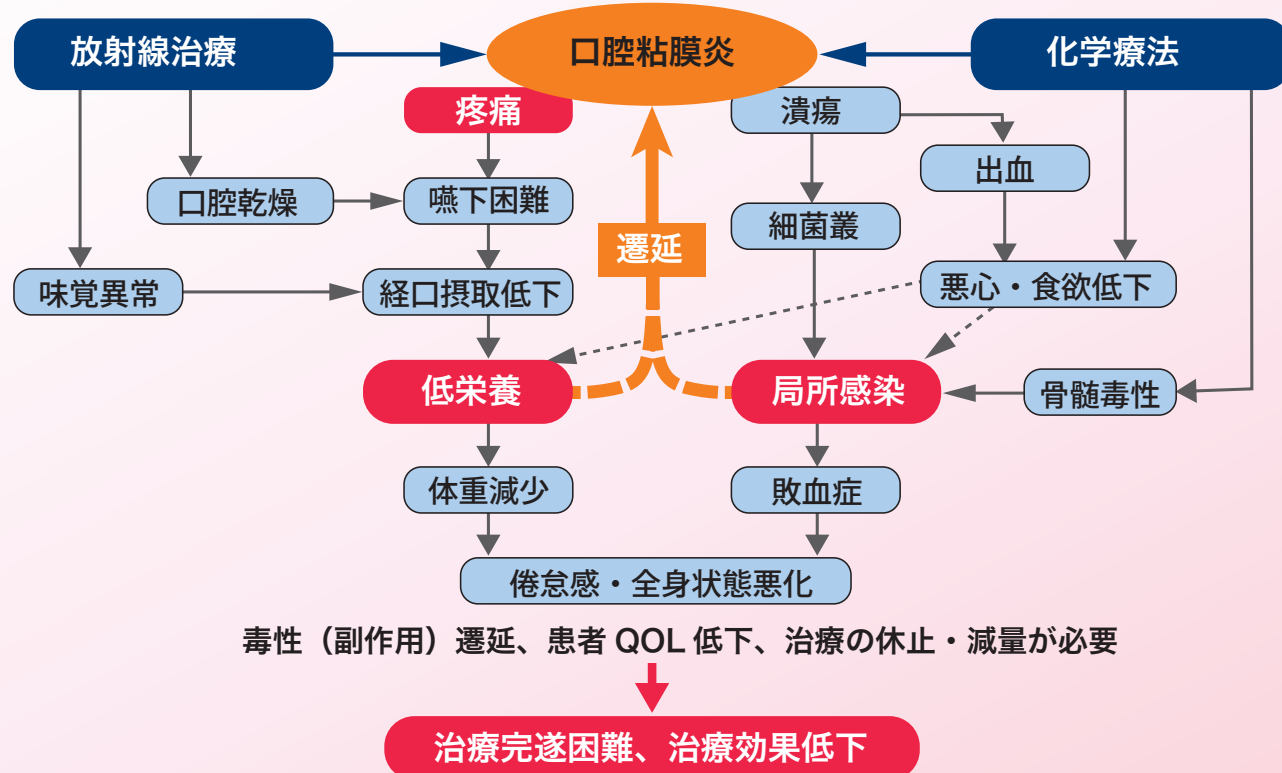
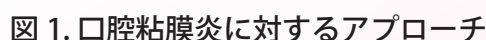
2019年3月2日
千葉市民会館

がん治療による口腔粘膜炎、口腔乾燥、味覚障害などの口腔粘膜障害に対しては、医科歯科連携のもとで行う口腔支持療法により、その発症予防および症状緩和を図ることが治療成績の向上のために、非常に重要です。

支持療法の目的は、治療強度の維持と治療継続による治療成績の向上を図ること

乳がん術後補助化学療法において、相対的治療強度 (RDI: relative dose intensity) $\geq 85\%$ を投与できた患者群では期待通りの延命効果が得られるものの、RDI 65-84%あるいは RDI $<65\%$ の患者群の生存率は、コントロール群 (術後補助化学療法非施行群) と同様であったことで明らかにされたように、がん化学療法における RDI の重要性は周知のとおりです (図 2)²⁾。

しかしながら、厚生労働省の委託を受けた日本臨床腫瘍研究会および日本癌治療学会による抗がん剤の適正使用ガイドライン、およびその他の種々のガイドラインでは『Grade 3以上の口内炎が生じた場合はいったん休薬し、Grade 0～



がん治療における口腔粘膜障害マネジメント



百合草 健圭志 先生

2に回復した後に再開する。また、Grade 3以上の口内炎が生じた場合は、次回投与量を約80%程度に減量することを検討する』と記載されており、RDIを85%に維持することは容易ではありません。仮に、3週間毎に抗がん剤を投与するレジメンにおいて、その投与量を20%減量し、投与を1回だけ1週間遅延するとすれば、RDIは約75%になります。

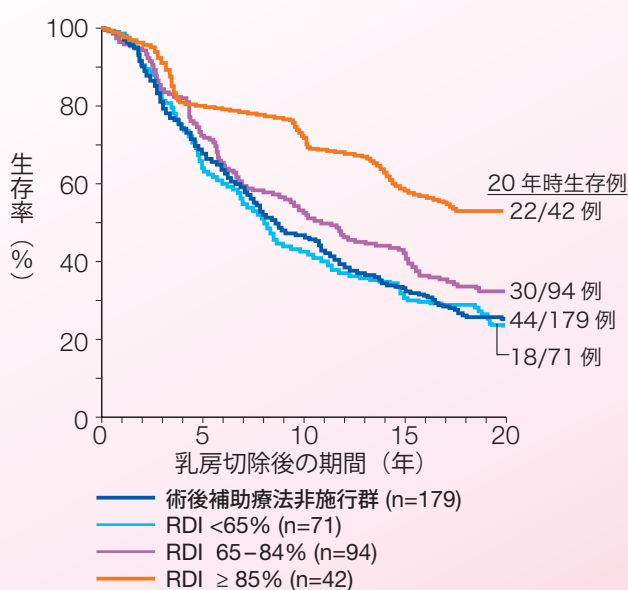
一方で、治療開始早期から適切な支持療法を行った非小細胞肺癌患者群では、支持療法を行わなかった患者群より生存期間中央値が有意に延長し(11.6ヵ月 vs 8.9ヵ月、 $P=0.02$ 、log-rank test)(図3)、治療開始12週時の時点における肺癌患者QOLの指標であるFACT-L(Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung)は、支持療法施行群と支持療法非施行群の間に有意差がみられた(治療開始12週時の群間差(95%CI): 6.5(0.5-12.4)、 $P=0.03$ 、両側 Student's t-test)ということが報告されています³⁾。さらに興味深いことは、コックス比例ハザードモデルを用いて死亡のハザード比を検討すると、支持療法非施行群では1.70(95%CI 1.14-2.54)で有意差($P=0.01$)がみられています。

頭頸部がんの化学放射線治療では、口腔粘膜障害の管理が重要

局所進行頭頸部がんの標準治療は、切除手術と化学放射線治療を組み合わせた集学的治療で、その標準レジメンはシスプラチン(CDDP) 80-100mg/m²を3週間毎投与と1日2 Gyを週5回(70 Gy/35 fraction)の併用です。この治療法は、放射線単独治療と放射線とCDDPの併用治療を比較した国際共同大規模第Ⅲ相試験において、生存期間が併用治療群のほうが放射線単独治療群より有意に延長したこと(3年無進行生存率: 24% vs 69%, $P<0.001$ 、3年全生存率: 47% vs 78%, $P=0.005$ 、いずれも log-rank test)が1998年に報告されて以来⁴⁾、多くの試験でその有効性が検証された治療法です。

2003年にこのレジメンを日本人鼻咽頭癌3例に実施したところ、有害事象が強く、日本人に実施は困難かもしれないという報告がありました⁵⁾、2007年の20例を対象とした報告では、放射線治療完遂率100%、CDDPのRDI 89%、治療完遂率85%(17/20例)で、国際的に標準治療とされる治療法が日本人にも十分に投与可能であることが明らかにされました⁶⁾。これまで、日本人に実施できないとされていた理由は人種差によるものではなく、保守的治療方針への過度のこだわり、有害事象に対する懸念の増加、さらには支持療法が顧みられていなかったことが理由であろうと考察されています。

図2. 治療強度(RDI)別の全生存率【海外データ】
(乳がん術後補助化学療法)

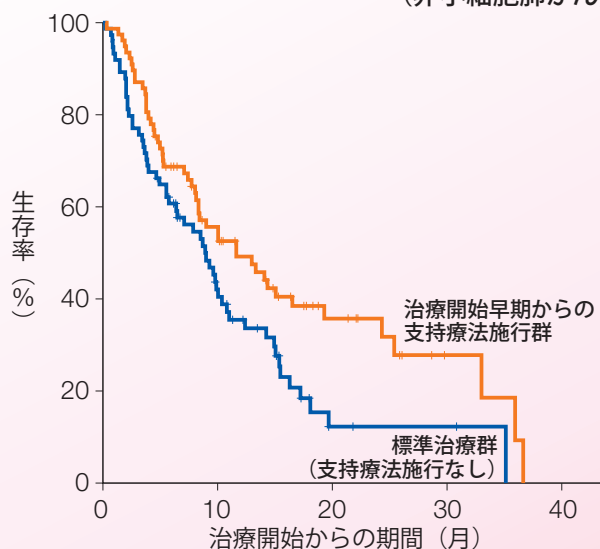


対象: 原発性乳がんて乳房全摘術を受け、リンパ節転移が認められた75歳以下の患者386例(補助療法施行患者207例、非施行患者179例)

方法: 術後に補助化学療法(CMF療法*)を12サイクル施行し、予後を追跡(追跡期間中央値19.4年)

*シクロホスファミド po 100mg/m², day 1-14 +メトトレキサート iv 40mg/m², day 1, 8 + 5-FU iv 600mg/m², day 1, 8を4週毎に投与

図3. 支持療法施行有無別の生存率【海外データ】
(非小細胞肺癌)



対象: 新規に転移性非小細胞肺癌と診断された患者151例(標準治療患者74例、早期から標準治療と支持療法を行った患者77例)

追跡期間9.8ヵ月間の生存期間中央値は、早期から支持療法を行った74例では11.6ヵ月(95%CI, 6.4-16.9ヵ月)、支持療法を行わずに標準治療だけを行った74例では8.9ヵ月(95%CI, 6.3-11.4ヵ月)であった($p=0.02$, log-rank test)。標準治療群の死亡ハザード比は1.7(95%CI, 1.14-2.57; $p=0.01$)であった。

がん治療における口腔粘膜障害の管理にはトータルマネジメントが必要

がん治療における口腔粘膜障害管理の目的は、原病治療完遂の支持と粘膜炎の症状緩和およびその予防です。これまで口腔粘膜障害に対する様々な介入試験が行われてきましたが、現時点では決定的な治療法がなく、疼痛管理、感染予防、栄養障害をトータルに管理することが最善策と考えています。MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology: 国際がん支持療法学会 / 国際口腔腫瘍学会) の「がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン」では、がん治療に伴う口腔粘膜障害に対する「望ましい介入 (図 4)」と「望ましくない介入」を挙

げています⁷⁾。がん治療を受ける患者個々の状態に応じた介入の選択・組み合わせを行い、口腔粘膜障害を管理することが望まれます。

MASCC/ISOO のガイドライン⁶⁾においては、口腔粘膜障害に対する望ましい介入の一つとして「7. 研究班は、放射線治療または化学放射線治療を受ける口腔がん患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、亜鉛サプリメントの経口全身投与の有用性を提言する。」とあります。

がん治療による口腔粘膜障害の対応として、低亜鉛血症を伴う場合には亜鉛補充療法も選択肢であると考えています。



桐田 忠昭 先生

図 4. MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン
— 口腔粘膜障害 望ましい介入として推奨 / 提言するもの — (日本語訳版)

望ましい介入として推奨

(Recommendation) するもの

(例: 強いエビデンスによって効果が支持されているもの)

- 研究班は、5-フルオロウラシルの急速静注化学療法を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、30 分の口腔クライオセラピーを推奨する (エビデンスレベル2)。
- 研究班は、血液悪性疾患のための自家造血幹細胞移植前に大量化学療法および全身放射線照射を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、組換えヒトケラチノサイト増殖因子-1 (recombinant human Keratinocyte Growth Factor-1: KGF-1 パリフェルミン (palifermin)) の使用 (60μg/kg/day を前処置開始前 3 日間と移植後 3 日間) を推奨する (エビデンスレベル2)。
- 研究班は、大量化学療法を併用する造血幹細胞移植 (全身放射線照射の有無を問わない) を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、低出力レーザー治療 (波長 650nm, 出力 40 mW, 1 cm 四方の領域各々を照射エネルギー密度 2 J/cm² で治療) を推奨する (エビデンスレベル2)。
- 研究班は、造血幹細胞移植を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の疼痛管理 (to treat pain) のため、モルヒネによる自己調節鎮痛法 (patient-controlled analgesia: PCA) を推奨する (エビデンスレベル2)。
- 研究班は、化学療法を併用しない中線量放射線治療 (50Gy 以下) を受ける頭頸部がん患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、ベンジダミン (benzydamine) の含嗽を推奨する (エビデンスレベル1)

望ましい介入として提言

(Suggestion) するもの

(例: 弱いエビデンスによって効果が支持されているもの)

- 研究班は、全年齢層の、あらゆるがん治療を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔ケアを行うことを提言する (エビデンスレベル3)。
- 研究班は、造血幹細胞移植の前処置として、大量メルファラン投与 (全身放射線照射の有無を問わない) を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、口腔クライオセラピーを提言する (エビデンスレベル3)。
- 研究班は、化学療法を併用しない放射線治療を受ける頭頸部がん患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、低出力レーザー治療 (波長約 632.8nm) を提言する (エビデンスレベル3)。
- 研究班は、通常量または大量化学療法 (全身放射線照射の有無を問わない) を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の疼痛管理 (to treat pain) のため、経皮的フェンタニル貼付剤の有効性を提言する (エビデンスレベル3)。
- 研究班は、化学放射線治療を受ける頭頸部がん患者に対し、口腔粘膜障害の疼痛管理 (to treat pain) のため、0.2% モルヒネ含嗽の有効性を提言する (エビデンスレベル3)。
- 研究班は、口腔粘膜障害の疼痛管理 (to treat pain) のため、0.5% ドキセピン (doxepin) 含嗽の有効性を提言する (エビデンスレベル4)。
- 研究班は、放射線治療または化学放射線治療を受ける口腔がん患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、亜鉛サプリメントの経口全身投与の有用性を提言する (エビデンスレベル3)。

MASCC/ISOO がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン (Lalla RV, et al. Cancer 2014; 120: 1453-1461, Table 4 の日本語訳版) <https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014-japanese.pdf> (2019 年 5 月 15 日アクセス)

- 参考文献 1) 田原 信, "頭頸部癌の化学放射線療法について", 頭頸部がん化学放射線治療をサポートする口腔ケアと嚥下リハビリテーション (厚生労働省がん研究助成金がん治療による口腔内合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究) 浅井昌大ほか編, 株式会社オーラルケア 2009. pp 7-13
2) Bonadonna G, et al. N Engl J Med 1995; 332: 901-906
3) Temel JS, et al. N Engl J Med 2010; 363: 733-742
4) Al-Sarraf M, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1310-1317
5) Isobe K, et al. Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 497-500
6) Zenda S, et al. Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 725-729
7) Lalla RV, et al. Cancer 2014; 120: 1453-1461

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{※1}
貯 法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)
低亜鉛血症治療剤

薬価基準収載

ノベルジン®錠25mg・50mg

NOBELZIN®Tablets 25mg・50mg
(酢酸亜鉛水和物製剤)

日本標準商品分類番号		873929
	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX01299000	22600AMX01300000
薬価収載	2014年11月	
販売開始	2015年 2 月	
効能追加	2017年 3 月	
国際誕生	1997年 1 月	

【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

■組成・性状

販売名		ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
成分・含量		1錠中 酢酸亜鉛水和物 83.92mg (亜鉛として25mg)	1錠中 酢酸亜鉛水和物 167.84mg (亜鉛として50mg)
添加物		トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000	
剤形		フィルムコーティング錠	割線を施したフィルムコーティング錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径：6.5mm	 直径：8.5mm
	裏面		
	側面	 厚さ：3.2mm	 厚さ：3.8mm
質量(mg)		129	256
識別コード		NPC97	NPC98

■効能・効果

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
- ・低亜鉛血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・低亜鉛血症の場合

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

■用法・用量

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

成人には、亜鉛として、通常1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日250mg(1回50mgを1日5回投与)とする。
6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日3回経口投与する。
1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日2回経口投与する。
なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。

- ・低亜鉛血症

通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25～50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回25mgを開始用量とし1日1回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重30kg以上の小児では1日150mg(1回50mgを1日3回)、体重30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)とする。
なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)の場合

- (1) 症候性のウィルソン病患者で初期治療として本剤を使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用すること。本剤とトリエンチン塩酸塩等のキレート剤を併用する場合には、1時間以上あけて投与すること。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい。
- (2) 食物と同時摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある。
- (3) 妊婦に投与する場合は、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。〔慎重投与〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (4) 本剤の投与開始初期には、少なくとも1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行うこと。

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125 μ g/24時間 (0.1 μ g/mg・クレアチニン以下)

- (5) 本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)等)を行うこと。

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000 μ g/24時間 以上 (1.8 μ g/mg・クレアチニン以上)

- ・低亜鉛血症の場合

本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うこと。

なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- (2) 妊婦、授乳婦〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (3) 小児等〔小児等への投与〕の項参照
- (4) 非代償性肝障害患者〔非代償性肝障害患者に対する使用経験が少ない。〕

2. 重要な基本的注意

- ・両効能共通

本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査(腫瘍マーカーを含む)を考慮すること。

- ・低亜鉛血症の場合

- (1) 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。
- (2) 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジノク	本剤の効果を増強させる可能性がある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンパブ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、時間をあけて投与すること。	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある。

4. 副作用

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例37例中34例(91.9%)に副作用が認められた。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、下痢1例(2.7%)、口内炎1例(2.7%)、肝腫大1例(2.7%)、膀胱炎1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT(GPT)増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時)
ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

- ・低亜鉛血症

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加6例(8.1%)、血中銅減少3例(4.1%)、血中鉄減少2例(2.7%)、ALP増加2例(2.7%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

銅欠乏症(頻度不明^{※1})：本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1：他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

※(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
胃腸障害	胃不快感、悪心	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系障害		肝腫大、ALP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加	
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性膵炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、そう痒症	湿疹、発疹
その他	血清鉄減少	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、HDL-コレステロール減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減少、咳嗽	めまい ^{※2}

注2：外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。ウィルソン病の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

(2) 授乳婦

亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがあるので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが現れた例、及び硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏迷を伴う出血性肺炎による死亡例が報告されている。処置：過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うが催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 開封後は、高温多湿を避けて保存すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

国内での治験症例が極めて限られていることから、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。

■包装

ノベルジン錠25mg：PTP100錠(10錠×10) ノベルジン錠50mg：PTP100錠(10錠×10)

●詳細は添付文書等をご参照ください。 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

※※2019年4月改訂(第8版)

※2018年3月改訂

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-003-140

Nobelpharma

※※製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

NBZ-16-MC

2019年7月作成