

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：このマニュアルの使い方

「手足症候群」は、フッ化ピリミジン系薬剤の副作用として従来より知られていたが、色素沈着など比較的軽度のものがほとんどであったこともあり、重篤な有害事象となるという認識が少なかった¹⁾。しかし、近年新たに承認された、カペシタビンやキナーゼ阻害薬では、手足症候群の発現頻度が高いばかりでなく、時として日常生活に障害を来すほどの重篤な臨床像を呈することが明らかになっている^{2), 3), 4)}。

手足症候群は休薬などの処置によりすみやかに軽快することがわかっており、重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対処が重要である。しかし、キナーゼ阻害薬による手足症候群では従来広く知られていたフッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群とは皮膚症状が異なるため、見逃さないよう注意が必要である。

本マニュアルにおいては、薬剤による皮膚所見の違いが理解しやすいように写真を配置するとともに、休薬・減量基準も薬剤別に記載した。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

手足症候群の好発部位は、手や足で反復した物理的刺激が起こる場所である。早期発見のポイントは、手足の感覚の異常、発赤の有無を頻繁に確認し初期症状を見過ごさないことである。進行すると、疼痛を伴う浮腫や過角化による皮膚の肥厚、水疱、亀裂、潰瘍、落屑などが出現し休薬を余儀なくされる^{5), 6)}。疼痛は、「熱傷のような痛み」と表現されることが多く、日常生活に支障を来すようになる。

1) フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群の早期症状

発症早期には、しびれ、チクチクまたはピリピリするような感覚の異常が認められる。この時期には視診では手足の皮膚に視覚的な変化を伴わない可能性がある。最初にみられる皮膚の変化は比較的びまん性の発赤（紅斑）である。少し進行すると皮膚表面に光沢が生じ、指紋が消失する傾向がみられるようになると次第に疼痛を訴えるようになる。

2) キナーゼ阻害薬による手足症候群の初期症状

限局性の紅斑で始まることが多く、通常、疼痛を伴う。フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群と初期皮膚所見が異なる場合があるので注意を要する（2. 副作用の概要と診断法の項参照）。

(2) 副作用の好発時期

1) カペシタビンにおける発現時期

A法 (3週間投与1週間休薬 1, 650mg/m²/日) における初発時期を図3に示す。
ほとんどの症例が投与16週までに発現していた。

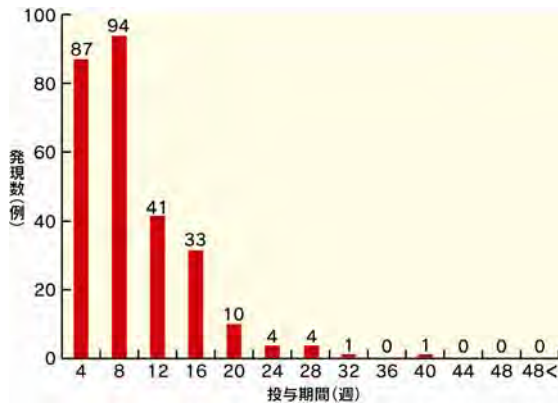


図3 カペシタビン投与後の初発時期 (N=1051)
乳がん 使用成績調査 (中外製薬社内資料)

B法 (2週間投与1週間休薬 2, 500mg/m²/日) における初発時期を図4に示す。
ほとんどの症例が投与9週までに発現していた。

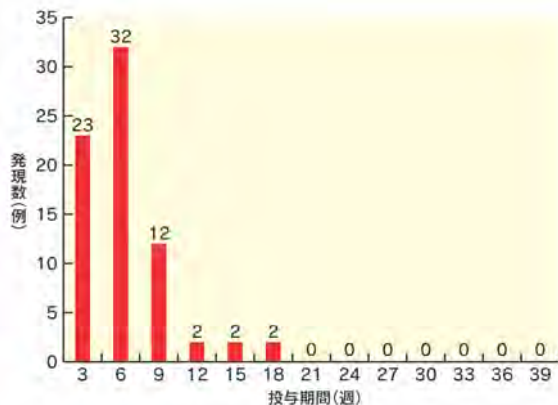


図4 カペシタビン投与後の初発時期 (N=95)
乳がん 大腸がん 国内第II相試験 (中外製薬社内資料)

2) ドキソルピシンリポソーム注射剤における発現時期

リポソーム注射剤では投与開始後8週までにほとんどの症例が発現していた (図5)。

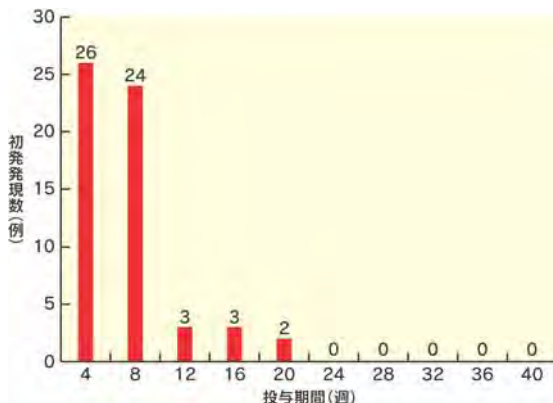


図5 ドキソルピシンリポソーム注射剤投与後の初発時期 (N=74)
卵巣がん 国内第II相試験 (ヤンセンファーマ社内資料)

3) キナーゼ阻害薬における発現時期

①ソラフェニブでは投与開始から3週までに発現することが多くほとんどが9週までに発現していた。(図6)

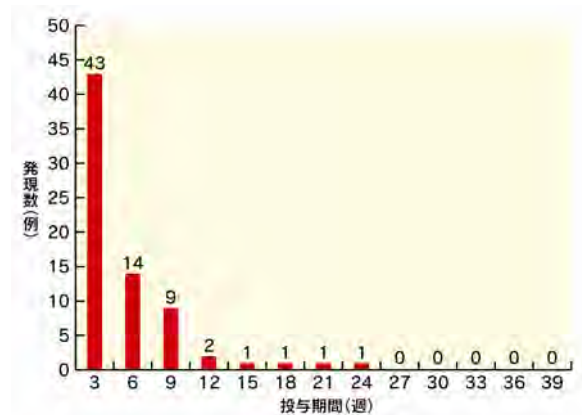


図6 ソラフェニブ 投与後の初発時期 (N=131)
腎細胞がん 国内第II相試験 (適正使用ガイドより 一部改編)

②スニチニブにおいても投与12週までに発現する傾向を示したがそれ以降の発症例もみられた (図7, 図8)。

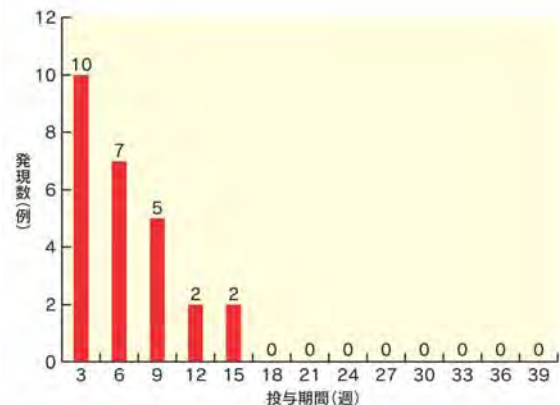


図7 スニチニブ投与後の初発時期 (N=30)
GIST 国内第I/II相試験 (ファイザー社内資料)

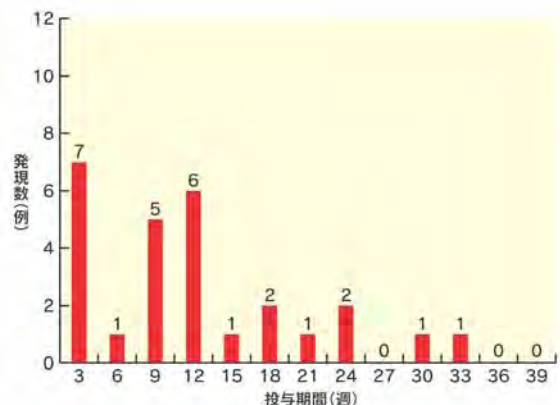


図8 スニチニブ投与後の初発時期 (N=51)
腎細胞がん 国内第II相試験 (ファイザー社内資料)

(3) 患者側のリスク因子

フルオロウラシル系抗がん剤による手足症候群は女性・高齢者に多いことが報告されている。カペシタビンについては、高齢者、貧血、腎機能障害のある患者にグレード2以上の手足症候群が起こることが多いと報告されている⁷⁾。また、一般的に手足の中でも物理的刺激のかかるところに発現しやすいことが知られている。

(4) 原因となる医薬品と頻度

手足症候群の原因薬として報告されている主な医薬品とその出現頻度を示す(表1)。この他テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン、カルモフルではカペシタビンによる手足症候群と同様の皮膚症状が生じるが、やや軽症の傾向がある。

表1

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
フッ化ピリミジン系				
カペシタビン A法 ^{a)}	187	51.9%	11.8%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
カペシタビン B法 ^{b)}	95	76.8%	13.7%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
テガフル・ギメラシル ・オテラシルカリウム ⁸⁾	55	21.8%	0%	乳がん
フルオロウラシル ^{c)}				頻度など詳細不明
テガフル・ウラシル				頻度など詳細不明
キナーゼ阻害薬				
ソラフェニブ	131	55.0%	9.2%	腎細胞がん
スニチニブ	81	65.4%	21.0%	腎細胞がん、GIST
その他				
ドキシソルピシン リポソーム注射剤	74	78.4%	16.2%	卵巣がん
ドセタキセル	3093	0.09%	不明	

a) 3週間投与1週間休薬 (1, 650mg/m²/日) b) 2週間投与1週間休薬 (2, 500mg/m²/日)

c) フルオロウラシルと併用するベバシズマブ、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチンなどの添付文書にも手足症候群の記載がある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

1) 日常生活の指導

手足症候群は、休薬により軽快することをあらかじめ説明しておく。また、手や足で圧力がかかる部分に起こりやすいことが知られているので、物理的刺激が生じやすい部位を問診などにより確かめ、長時間または反復して同じ部位に刺激がかからないように指導する。表2に発症や増悪の予防法としての具体例を挙げる^{9)、10)}。

表2

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
④2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

2) フットケア、スキンケア

抗がん剤による治療前の爪の手入れや角質肥厚部の処置を推奨する意見もある。

2. 副作用の概要と診断法

(1) 自覚症状

手足に起こる、しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチクといった感覚異常、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着が初発症状となる。進行すると疼痛を伴う発赤・腫脹、潰瘍やびらんが生じ、歩行困難や把握困難などの機能障害を生じる。

(2) 皮膚所見

1) 概念

抗がん剤によって手と足に好発する病変で、とくに手掌、足底に紅斑、腫脹、過角化、色素沈着などを生じることを特徴とする。しばしば同部に知覚異常や疼痛を訴える。また、爪甲の変化を伴うこともある。抗がん剤による表皮細胞への直接的、間接的障害に外的な機械的刺激が加わって発症、増悪する病態と考えられる。

2) 所見

以下の①～④の皮膚所見が単独あるいは混在して認められる。フツ化ピリミジン系の薬剤による手足症候群では、まず①、②が出現し、次いで③、④を生じてくることが多い。しばしば爪の症状や知覚の異常を伴う。キナーゼ阻害薬による手足症候群は限局性のことが多く、発赤、過角化、知覚の異常、疼痛に始まり、水疱の形成へと進展する。重症度は症状と皮膚所見および日常生活制限の程度により判定する（2. (3) グレード判定基準参照）。

① 紅斑・腫脹

手掌～手指、足底～足趾にびまん性の紅斑が出現し、多少とも浮腫性に腫脹する。皮膚表面はやや光沢を帯び、指腹の指紋が消失する傾向がある。キナーゼ阻害薬による紅斑は限局性のことが多い。



図9

グレード1		図 9
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	乳がん	
所 見	両手掌にびまん性の紅斑が認められる。手指は多少、光沢を帯び、指紋がやや不明瞭となっている。疼痛はないのでグレード1と判定した。	



図10

グレード3		図 10
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎がん	
所 見	手指に限局性の紅斑が認められる。疼痛を伴い日常生活に支障を来しておりグレード3と判定した。	



図11

グレード1		図11
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	足底にびまん性の紅斑が認められる。土踏まず部などの非荷重部で病勢がやや弱い。疼痛はなくグレード1と判定。	

写真提供: Dr. Caroline Robert, Head of the Dermatology Unit, Institute Gustave Roussy

② 色素沈着・色素斑

手掌、足底にびまん性に褐色の色素沈着を生じ、関節背面や爪周囲にも色素沈着を伴うことが多い。また、指腹～手掌、足底に直径1cm程度までの淡褐色から灰褐色の色素斑が散在性にみられることもある。



図12

グレード2		図12
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	大腸がん	
所 見	びまん性に褐色調の色素沈着が認められ、軽度の紅斑を伴う。色素沈着はとくに皺の部分で濃い。疼痛がありグレード2と判定。	

③ 過角化（角質増生）・落屑・亀裂

手掌、足底の角層が肥厚し、表面が硬く触れるようになる。角層が一部剥離して、落屑を生じることも多い。指尖、踵などの物理的刺激を受けやすい部位に目立つ傾向がある。指尖、踵などの過角化部や指関節屈曲部などの皮膚表面にしばしば亀裂を生じ、疼痛を伴う。



図13



図14

グレード2		図13
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	乳がん	
所 見	足底に紅斑と過角化が目立ち、亀裂を伴う。疼痛を訴えるが、歩行は可能。	

グレード2		図14
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	足底にびまん性の紅斑が認められ、踵など外的刺激を受けやすい部位に過角化ないし表皮下水疱の初期像をうかがわず黄白色調皮疹がみられる。土踏まず部で病勢がやや弱い。疼痛がありグレード2と判定。	

写真提供: Dr. Caroline Robert, Head of the Dermatology Unit, Institute Gustave Roussy



グレード2		図 15
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	大腸がん	
所 見	紅斑と過角化が目立ち、亀裂を生じている。暗褐色調の色素沈着も伴う。疼痛があるが日常生活に支障はなくグレード2と判定。	



グレード1		図 16
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	指先部に落屑が目立つが、明らかな亀裂はみられない。疼痛を伴わずグレード1と判定。	



グレード3		図 17
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	乳がん	
所 見	紅斑と過角化が目立ち、顕著な落屑を伴う。深い亀裂のために疼痛が強く、歩行が困難であり、グレード3と判定。	

④ 水疱・びらん・潰瘍

進行すると表皮下水疱を生じさらに強い疼痛を訴えるようになる。水疱の膜が破れると、びらん・潰瘍化し、出血や痂皮（かさぶた）を伴う。



図18

グレード3		図18
薬 剤	スニチニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	足底全体に鱗屑・痂皮を伴うび 漫性の紅斑がみられ、土踏まず 部などには表皮下水疱（ないし 膿疱）を反映する黄白色皮疹が 認められる。グレード3と判定。	



図19

グレード3		図19
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	足底から足縁部に腫脹を伴う高 度な紅斑がみられ、大きな表皮 下水疱を形成している。疼痛の ため歩行が困難であり、グレー ド3と判定。	

写真提供: Dr. Caroline Robert, Head of the Dermatology Unit, Institute Gustave Roussy



図20

グレード3		図20
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	乳がん	
所 見	足底（土踏まず部以外の部位）に 高 度な紅斑がみられ、過角化と 落 屑、（水疱が破れて乾固した） 痂皮を伴う。疼痛のため歩行が 困難であり、グレード3と判定。	

⑤ 爪甲の変化

爪甲に変形、粗造化、混濁、萎縮や色素沈着を生じることがある。高度になると爪甲の脱落も起こる。



グレード2		図21
薬 剤	カペシタビン	
疾 患	大腸がん	
所 見	爪甲に粗造化、混濁、萎縮、変形がみられ、爪郭部に紅斑を伴う疼痛がありグレード2と判定した。	

⑥ 爪下線状出血斑 (subungual splinter hemorrhage)

キナーゼ阻害薬を投与中、爪先に無痛性の爪下線状出血斑が現れることがある。手指の爪にみられることが多く、足趾の爪には稀である。



グレード1		図22
薬 剤	ソラフェニブ	
疾 患	腎細胞がん	
所 見	爪甲下に線状の小出血斑がみられる。無痛性のためグレード1と判定した。	

写真: 参考資料文献5より(<http://www.thelancet.com>)

(3) グレード判定基準

症状と皮膚所見をみる臨床領域と日常生活制限の程度をみる機能領域の両者を参考に判定するBlumの分類¹²⁾が理解しやすく一般的に用いられている¹¹⁾(表3)。はっきりした疼痛を伴う場合はグレード2以上と判定するが、チクチク感など表面的な皮膚知覚異常はグレード1とする。日常生活が遂行できない場合はグレード3と判定する。本項ではこの分類を使用した。

表3

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、水疱、潰瘍、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

「手足症候群 Hand-Foot Syndrome Atlas より」

参考

有害事象共通用語規準 v 3. 0日本語訳JCOG/JSCO版

グレード	手足皮膚反応
1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎
2	機能障害のない皮膚の変化または疼痛
3	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化
4	— (設定なし)

(4) 発症機序

フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群では、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が確定的な発症機序は不明である⁷⁾。

キナーゼ阻害薬では、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るが、詳細な発症機序はやはり不明である。

(5) 医薬品ごとの特徴

フッ化ピリミジン系抗がん剤による手足症候群は比較的びまん性に生

じるのに対し、キナーゼ阻害薬による皮膚病変は、限局性で角化傾向が強い特徴がある。

(6) 臨床検査値

手足症候群の発生と因果関係のある臨床検査値異常は報告されていない。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

以下に列記するように、本症候群に類似する症状を呈する皮膚疾患が多数存在するので、注意を要する。したがって、本症候群を生じうる抗がん剤を使用する際には、その投与開始前に手足の状態を注意深く観察し、以下のような疾患・病態が存在していないか、確認しておくべきである。疑わしい病変がみられたら、皮膚科医へ診察を依頼する。

(1) 手湿疹（洗剤皮膚炎、進行性指掌角皮症）

炊事などで使用する洗剤類によって角層のバリア機能が障害されて生じるもので、主として利き手の指尖や指腹に乾燥、角化、紅斑を生じ、指紋の消失、亀裂を伴い、徐々に手掌へ拡大する（図 23a）。利き手の母指（図 23b）、示指、中指がとくに侵されやすい。冬に悪化する傾向がある。水仕事などの外的刺激を避けられないことが多いため、治りにくい。

手足症候群に類似するが、利き手の指腹に症状が強く、足には症状がみられない。色素沈着も生じない。ただし、手足症候群と合併し、その増悪因子となることがあるので、注意を要する。



(2) 白癬

足白癬（角質増殖型）：足底全体がびまん性に角化し、紅斑、落屑を伴う（図 24a）。

爪白癬：爪甲が白く混濁、肥厚し、脆弱になる（図 24b）。

足白癬と爪白癬は直接鏡検（病巣部の角質片をスライドガラス上に置き、20%KOH液を滴下してカバーガラスで被い、顕微鏡で観察する検査法）にて菌要素（菌糸、分節孢子）を検出することで手足症候群と鑑別できる。



図24a



図24b

(3) 凍瘡

寒冷刺激を受けやすい手指尖～指背や足趾などの四肢末端部に紫紅色斑を生じ、腫脹を伴う（図25）。晩秋から初冬にかけて女性に発症することが多い。寒暖差などが誘因となって生じる局所の循環障害による病態である。発症の季節や寒冷への曝露歴が鑑別点になる。角化や色素沈着は伴わない。



図25

(4) 掌蹠膿疱症

手掌、足底に2~4mm大の多数の小水疱と小膿疱が出現して痂皮化する。慢性に経過し、角化性の紅斑に新旧の小水疱と小膿疱が混在するようになる

(図26)。時に爪甲の変形、混濁を伴う。小膿疱や小水疱が出没することと慢性の経過から鑑別できる。



図 26

(5) 異汗性湿疹

局所多汗症に起因すると考えられる病態で、手掌、足底、指腹に1~2mm程度の小水疱が多発して、数週間で落屑することを繰り返し、しばしば紅斑を伴う。夏季や季節の変わり目に出現しやすい。小水疱が出没を繰り返すこと、色素沈着や爪甲の変化を伴わないことなどから鑑別する。

(6) 乾癬

手掌、足底に厚い鱗屑を付す紅斑角化性の病変を生じ、慢性の経過をとる。手掌、足底の一部に限局することも、全体に及ぶこともある。しばしば爪甲の変化(白濁、肥厚など)を伴う。通常、他の身体部分(とくに頭部、膝蓋部、肘部など)に銀白色の厚い鱗屑を付す紅斑性病変が多発性に認められるので鑑別できる。

4. 対処法・治療方法

(1) 休薬

手足症候群の治療法と予防法は確立していないため、確実な処置は原因薬剤の休薬である⁵⁾。休薬によりすみやかに改善する。化学療法の継続は手足症候群の再発を避けるために、休薬後、回復してから薬剤を減量して投与する（詳細は(4)休薬・減量・再開の目安参照）。カペシタビンにおいては休薬や、減量により有効性が損なわれないことが報告されている¹³⁾。カペシタビンにおける完全回復までの期間を表4に示す。その他の薬剤については現在のところ、回復までの期間を検討した客観的データはない。

表4. カペシタビンによる手足症候群の完全回復までの期間

投与方法	最高時グレード	発現件数	完全回復までの期間 中央値 (range)
A法 3週間投与 1週間休薬	全グレード	125	29.0日 (2-546)
	グレード 3	17	57.0日 (11-295)
B法 2週間投与 1週間休薬	全グレード	53	32.0日 (2-189)
	グレード 3	4	—

(2) 局所療法

対症療法として疼痛や腫脹を抑え、感染の合併を防ぐことが大切である。手足症候群は、物理的刺激がかかる部分に起こりやすいことが知られている。刺激を避けるような処置を行い、保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏、ビタミンA含有軟膏、白色ワセリンなどの外用薬を使用する。腫脹が強い場合は四肢の挙上と手足のcooling（冷却）が有効である。びらん・潰瘍化した場合は、病変部を洗浄し（水道水で可）、白色ワセリンやアズレン含有軟膏などで保護する。二次感染を伴った場合には、抗生物質（内服、外用）の投与も考慮する。

(3) 全身療法

1) 塩酸ピリドキシン

早期の臨床試験以来、ピリドキシン（承認適応外）が手足症候群の症状を軽快させることが報告されてきた⁵⁾。一方、海外における消化器がんを対象とした二重盲検試験の結果では、ピリドキシン（200mg）連日投与によりカペシタビンによる手足症候群の重症化の予防および改善に関しては対照群との間に有意差が確認できなかったと報告され、エビデンスは確立していない¹⁴⁾。

2) 非ステロイド性抗炎症薬

COX-2 阻害薬のセレコキシブを痛みのコントロールのために使用していた症例で、カペシタビンによる手足症候群の頻度が少なかったという海外での報告がある。しかし、前向きの試験ではなくこの療法を積極的に勧められるほどのエビデンスは得られていない¹⁵⁾。

3) 副腎皮質ステロイド薬

ドキシソルビシンリポソーム注射剤では手足症候群に対する副腎皮質ステロイド薬の全身投与の有効性が海外で報告されている^{16), 17)}。

(4) 休薬・減量・再開の目安

1) カペシタビンの場合

手足症候群だけでなく他の副作用が発現した場合も含め、図27の規定を参考にして休薬・減量を行う。発現回数は、有害事象の種類を考慮せずに各グレードの累積回数として算定する。明らかに継続投与が困難な場合は中止する。一旦減量した後は副作用が軽快しても増量は行わない。

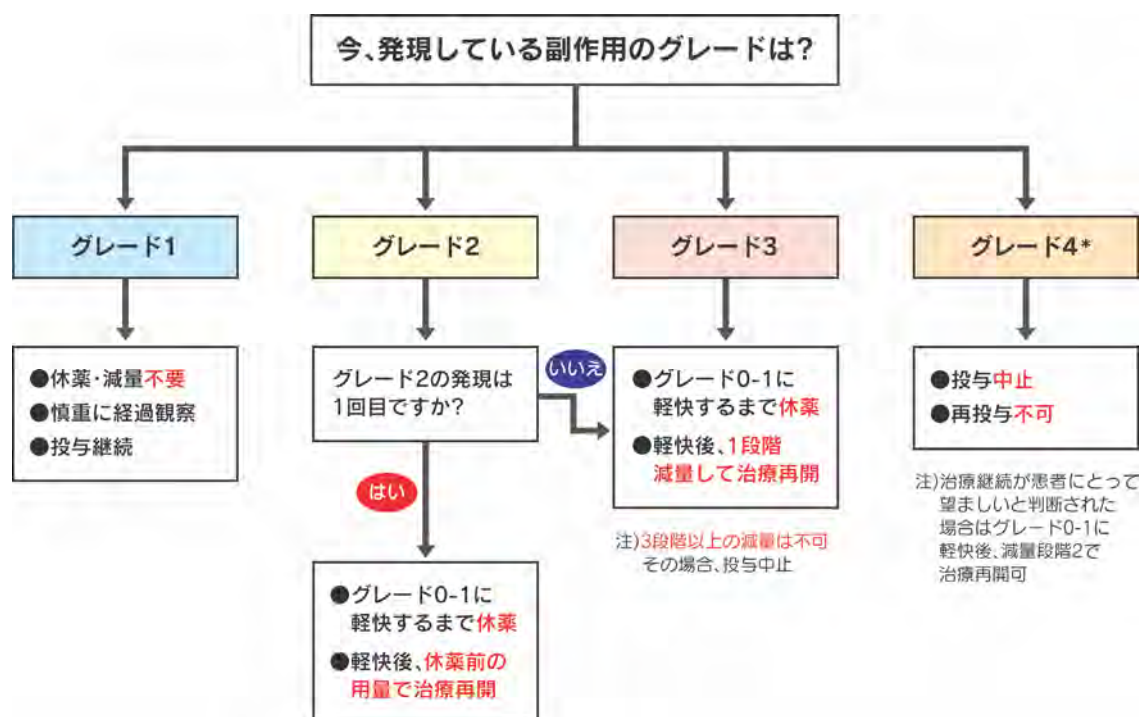


図27 カペシタビンの場合の減量中止規程

*:手足症候群にはグレード4の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の副作用にも用いるためグレード4の場合の対処方法が設定されている。

1, 650mg/m²/日、3週間投与1週休薬 (A法) の減量時の1回投与量

A法については減量の規定が定められていないため、一般的に行われている減量法の目安を以下に記載した。

表5 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.31 m ² 未満	900mg (3錠)	600mg (2錠)	—
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)	600mg (2錠)
1.64 m ² 以上	1,500mg (5錠)	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)

「手足症候群 Hand-Foot-Syndrome Atlas 一部改編」

2, 500mg/m²/日、2週間投与1週間休薬（B法）の減量時の1回投与量

表6. 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1. 13m ² 未満	1, 500mg(5錠)	900mg(3錠)	600mg(2錠)
1. 13m ² 以上1. 21m ² 未満			
1. 21m ² 以上1. 33m ² 未満	1, 800mg(6錠)	1, 200mg(4錠)	900mg(3錠)
1. 33m ² 以上1. 45m ² 未満			
1. 45m ² 以上1. 57m ² 未満	2, 100mg(7錠)	1, 500mg(5錠)	1, 200mg(4錠)
1. 57m ² 以上1. 69m ² 未満			
1. 69m ² 以上1. 77m ² 未満	2, 400mg(8錠)	1, 800mg(6錠)	1, 200mg(4錠)
1. 77m ² 以上1. 81m ² 未満			
1. 81m ² 以上			

2) ドキソルビシンリポソーム注射剤の場合

手足症候群にのみ適応し、他の副作用には用いない。また有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。

表7. ドキソルビシンリポソーム注射剤投与量の目安

投与開始時のグレード	投与の開始	用量の変更
1 疼痛を伴わない 軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑）	投与を継続する	当該コースにて グレード3の 本事象を 経験している 場合は、 用量を 25%減量する
2 機能障害のない 皮膚の変化 （例：角層剥離、水疱、出血、腫脹）または疼痛	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、 本剤の投与を中止する	
3 潰瘍性皮膚炎 または疼痛による 機能障害を伴う 皮膚の変化	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する （投与開始予定日から2週間延期した時点で グレード2へ軽快しない場合、 本剤の投与を中止する） 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、本剤の投与を中止する	

「海外臨床第III相試験（30-49）」より

3) ソラフェニブの場合の用量・用法変更

表8. ソラフェニブ投与量の目安

グレード	発現回数	ソラフェニブの投与量
1	回数を問わず	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する
2	1回目	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する 7日以内に改善がみられない場合は下記参照
	7日以内に 改善がみられない場合または 2回目または3回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1 回)
	4回目	投与中止
3	1回目または2回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1 回)
	3回目	投与中止

4) スニチニブの場合

手足症候群だけでなく他の非血液毒性が発現した場合も含め、表9の規定を参考にして休薬・減量を行う。

表9. スニチニブ投与量の目安

グレード	スニチニブの投与量
1	用量変更なく継続
2	用量変更なく継続
3	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 主治医の判断で中止前と同一用量または12.5mg減量で再開
4*	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 中止前の12.5mg減量で再開もしくは主治医の判断で投与中止

* :手足症候群にはグレード4の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の非血液毒性にも用いるためグレード4の場合の投与量の目安が設定されている。

5. 典型的症例

(1) カペシタビンによる手足症候群の例

【症例 1】 60 歳代、女性

右乳がん根治術後、再発予防目的で、ドキソルビシン・シクロホスファミド併用療法（AC 療法）を実施。術後 5 年目に頸部リンパ節転移を認め、内分泌療法でコントロールしていた。術後 7 年目に肝転移を認めカペシタビンによる治療を開始した。

【投与方法】

カペシタビン 1, 657mg/m² (2, 400mg/body)、3 週間投与 1 週間休薬。保湿剤によるハンドケアも指導。開始時からビタミン B₆（ピリドキサーール）（60mg/日）連日投与を併用した。

【経過】

1 サイクル目内服終了時から手掌の発赤を認めたが疼痛などの症状は認めなかった（グレード 1）。2 コース目の 10 日目頃から、手掌の発赤増強と過角化、落屑を認め、激しい疼痛と関節の曲げにくさ、箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害された（図 28a グレード 3）。

直ちに休薬し、グレード 1 に改善したのを確認後、1 レベルの減量（1, 800mg/日）で 3 コース目を再開した。3 サイクル目に再度症状の悪化を認めた（図 28b グレード 2）が、通常サイクルの 1 週間の休薬でグレード 1 まで改善。1 レベル減量（1, 200mg/日）で再開後、手足症候群の症状は安定し継続投与可能であった。

臨床経過



親指に巻かれているのは治療用のテープ。

(2) ソラフェニブによる手足症候群の例

【症例 1】 50 歳代、女性

右腎細胞がん肺転移に対し、右腎摘除術施行。組織学的に淡明細胞癌であったため、肺転移巣に対しインターフェロン α 療法を行うも病勢進行。

【投与方法】

ソラフェニブ 400mg1 日 2 回投与。

【経過】

投与開始後 10 日目に、両手手指の限局性の発赤および熱傷のような強い痛みを訴え来院 (図 29a)。日常生活が困難という訴えがあり、グレード 3 の手足症候群と判断しソラフェニブを休薬。休薬後 3 日目には疼痛は消失。手指の皮膚の過角化と軽度の落屑を認めた。休薬後 10 日目の来院時、手指の落屑は著明だったが、疼痛は認めず、400mg1 日 1 回にてソラフェニブを再開した (図 29b)。再開後 7 日目の来院時、手指の皮膚病変は回復しつつあり、ソラフェニブの再投与にもかかわらず悪化を認めなかった (図 29c)。再投与後 14 日目には、手指の皮膚の軽度の過角化・落屑をみるのみとなった (図 29d)。

臨床経過

