

電解質異常 (第5版)

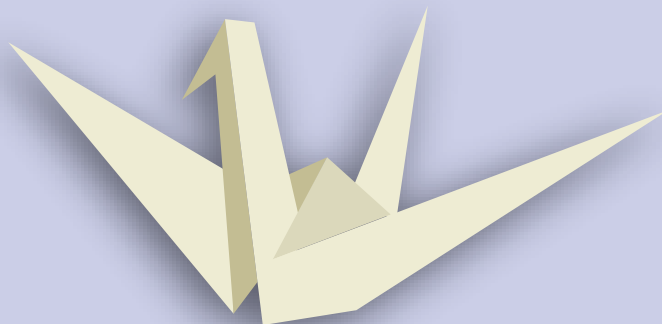
監 修

吉野 孝之

国立がん研究センター東病院 副院長（経営担当） / 国際臨床腫瘍科長
医薬品開発推進部門長 / 消化管内科医長

ヒト型抗EGFR（上皮細胞増殖因子受容体）モノクローナル抗体製剤
パニツムマブ（製品名：ベクティビックス）は、*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*に対して抗腫瘍作用を発揮
しますが、承認時までの国際共同試験を含む化学療法併用臨床試験
で電解質異常（低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム
血症）が副作用として報告されており、十分な配慮が必要といえます。
そこで本冊子では、パニツムマブ投与による治療時における電解質異
常に対する治療法と患者指導のポイントについて、Q&A形式で紹介
します。

**RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を
行うこと。



◆ パニツムマブ及び本資料に記載された
薬剤の使用に際しては各薬剤の電子添文
をご参照ください。

電解質異常(第5版)

ヒト型抗EGFR(上皮細胞増殖因子受容体)モノクローナル抗体製剤パニツムマブ(製品名:ベクティビックス)は、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*に対して抗腫瘍作用を発揮しますが、電解質異常を引き起こすことが知られています。

承認前の国内における臨床試験では、パニツムマブ単独投与症例の約30%で電解質異常がみられました。また、国内における特定使用成績調査最終集計では、電解質異常全体の発現頻度は19.3%で、このうちGrade3以上が4.8%でした。全3,085例中、低マグネシウム血症520例(16.9%)、低カルシウム血症136例(4.4%)、低カリウム血症67例(2.2%)がそれぞれ発現しています。

そこで本冊子では、パニツムマブ投与による治療時における電解質異常に対する治療法と患者指導のポイントについて、Q&A形式で紹介します。

*RAS(KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

目次

症状・発現機序

- Q-1 低マグネシウム血症の発現機序は? 2
- Q-2 低マグネシウム血症の臨床症状は? 3
- Q-3 電解質異常の発現頻度は? 3
- Q-4 電解質異常の発現時期は? 3
- Q-5 低マグネシウム血症に特に注意すべき患者さんは? 4

モニタリング

- Q-6 モニタリングすべき期間は? 4
- Q-7 モニタリングの頻度は? 4

対処法

- Q-8 低マグネシウム血症に対する対処法は? 5
- Q-9 マグネシウム補充療法の際の投与法は? 5
- Q-10 パニツムマブの減量・休薬の方法は? 6

Q - 1

症状・発現機序

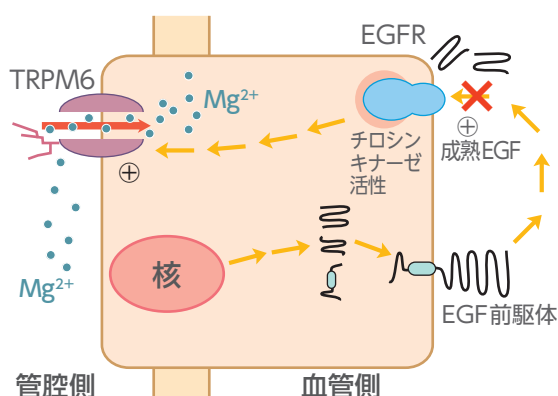
低マグネシウム血症の発現機序は？

Answer

尿細管細胞において、パニツムマブがEGFRの働きを阻害し、その結果、マグネシウム再吸収が阻害され、腎性のマグネシウム喪失が起こると考えられています。

- 化学療法単独と抗EGFR抗体薬投与患者の血清マグネシウム濃度の低下の割合を比較したところ、抗EGFR抗体薬投与群の方が化学療法単独群よりも血清マグネシウム濃度低下率が有意に高いことが報告されています¹⁾。
- 尿細管細胞でのEGFRの働きが阻害され、ヘンレ係蹄上行脚ならびに遠位尿細管曲部等におけるTRPM6によるマグネシウム再吸収が阻害されることによる、腎性のマグネシウム喪失が発現機序の一つに考えられています。

ヘンレ係蹄上行脚ならびに遠位尿細管局部等における
マグネシウム再吸収阻害の予想概略図

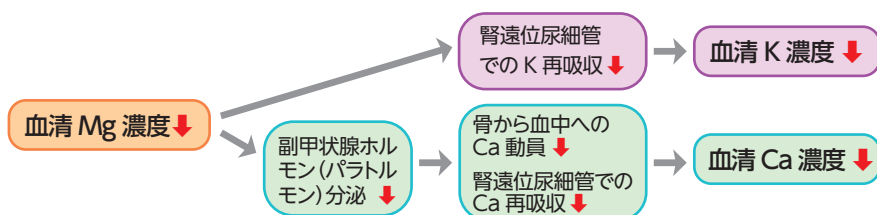


Groenesteghe WM, et al., J Clin Invest, 2007; 117: 2260-2267.

- 血清マグネシウム濃度の低下は、下図のように血清カルシウム濃度あるいは血清カリウム濃度にも影響を及ぼすことが知られており、一般的に低マグネシウム血症に低カルシウム血症、低カリウム血症が併発することは少なくありません。特に、パニツムマブ投与時では、低マグネシウム血症に、低カルシウム血症を伴うことが多くみられます。また、低マグネシウム血症、低カリウム血症については、下痢が原因となることもあります。

したがって、マグネシウムだけでなく、カルシウム、カリウムを含めて電解質異常には注意が必要です。

血清Ca濃度と血清K濃度に対する、血清Mg濃度変動の影響



監修 吉野孝之

Q - 2

症状・発現機序

低マグネシウム血症の臨床症状は？

Answer

全身倦怠感、しびれ、痙攣、QT延長を伴うことがあります。

- パニツムマブ投与時に発症する電解質異常の多くは低マグネシウム血症ですが、低カリウム血症や低カルシウム血症もみられます。症状は、次のとおりです。

電解質異常で見られる主な症状

電解質異常	症 状
低マグネシウム血症	嘔気、嘔吐、食欲不振、脱力感、眠気、筋肉の痙攣、ふるえ、心電図異常(QTc延長)、不整脈など
低カリウム血症	筋力の低下、筋肉痛、筋肉の痙攣、麻痺、自律神経失調など
低カルシウム血症	嘔吐、下痢、手指のしびれ、くちびるのしびれ、全身痙攣、せん妄、幻覚、心電図異常(QTc延長)、不整脈など

ベクティビックス適正使用ガイド

- 一般に、血清マグネシウム濃度が1.2mg/dLを下回るまで(Grade2以上となるまで)、低マグネシウム血症の症状はあらわれませんので、無症状であっても定期的な測定が推奨されます。

⇒ Q1 (p.2)

低 K 血症、
低 Ca 血症の発現機序

⇒ Q6 (p.4)

モニタリングすべき期間

Q - 3

症状・発現機序

電解質異常の発現頻度は？

Answer

臨床試験では約 30%です(単独投与、国内症例)。

- ベクティビックス特定使用成績調査最終集計では、3,085 例中、低マグネシウム血症 520 例(16.9%)、低カルシウム血症 136 例(4.4%)、低カリウム血症 67 例(2.2%) が認められました。低マグネシウム血症の多くは、Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 以上は 3,085 例中 123 例(4.0%)で、低マグネシウム血症による死亡例はありませんでした。

なお、血清マグネシウム濃度の測定を実施したのは対象症例の 46.2%であるため、最終集計での発現頻度は実際よりも下回っている可能性があります。

低マグネシウム血症の
Grade 分類

Grade1 : $\leq 1.9\text{mg/dL}$
Grade2 : $\leq 1.2\text{mg/dL}$
Grade3 : $\leq 0.9\text{mg/dL}$

Q - 4

症状・発現機序

電解質異常の発現時期は？

Answer

電解質異常を呈した症例の約半数は、投与開始後 12 週末満で発現しています。

- 国内臨床試験(65 例)と海外臨床試験(987 例)における、電解質異常の発現症例数ならびに、その中でパニツムマブ投与開始後 12 週末満に発現した症例数と割合は、次のとおりです。

電解質異常の発現時期

電解質異常	電解質異常 発現症例数	パニツムマブ投与開始後 12 週末満に 電解質異常が発現した症例数と割合
低マグネシウム血症	71 例	48 例(67.6%)
血中マグネシウム減少	8 例	4 例(50.0%)
低カリウム血症	10 例	8 例(80%)
低カルシウム血症	11 例	5 例(45.5%)

承認審査時
評価資料

- ベクティビックス特定使用成績調査最終集計では、低マグネシウム血症を発現した症例における中央値は 63 日でしたが、パニツムマブ投与直前にセツキシマブが投与されていない症例では 71 日でした。

⇒ Q6 (p.4)

モニタリングすべき期間

Q - 5

症状・発現機序

低マグネシウム血症に特に注意すべき患者さんは？

Answer

抗EGFR抗体薬による治療期間の長期化、高齢者ならびに低マグネシウム血症の既往を持つ患者さんで低マグネシウム血症の発現リスクが高まるとされています。また、低マグネシウム血症に、低カルシウム血症、低カリウム血症を伴う場合には、症状が重篤化することがあります。

- 抗EGFR抗体薬投与によって発現する低マグネシウム血症については、治療期間の長期化でリスクが高くなり、6ヵ月以上の投与で重症例の頻度が増すこと、高齢者ならびに低マグネシウム血症の既往を持つ患者さんで発現リスクが高いことが報告されています¹⁾。
- ベクティビックス特定使用成績調査最終集計において、Grade3以上の低マグネシウム血症と低カルシウム血症を発現した症例で、QT延長が3件、横紋筋融解、周期性四肢麻痺、テタニー、痙攣が各1件報告されました。

⇒ Q6 (本ページ)
モニタリングすべき期間

1) Tejpar S, et al.,
Lancet Oncol, 2007; 8:
387-394.



モニタリング

Q - 6

モニタリング

モニタリングすべき期間は？

Answer

投与前に測定し、投与中及び投与終了後最短8週間の定期的モニタリングが推奨されます。

- 電解質異常の初期段階には症状が観察されないこともあり、パニツムマブ投与前に症状を伴わない血中マグネシウム減少等の電解質異常を有する患者では、パニツムマブ投与により電解質異常を悪化させる可能性があります。また、低マグネシウム血症を発症した症例のうち、本剤投与終了から4週後まで症状が回復しなかった症例も認められています。このようなことから、投与前から投与中、投与終了後最短8週間は、定期的に電解質(マグネシウム、カリウム及びカルシウム)のモニタリングが推奨されます。

Q - 7

モニタリング

モニタリングの頻度は？

Answer

毎月測定することが推奨されます。
血液検査のセットメニューに加えることも一案です。

- 可能であれば、毎月測定することが望めます。毎月の測定ができない場合、少なくとも3ヵ月に1回の測定が必要です。
- 低マグネシウム血症を発現した症例では、治療により血中マグネシウム濃度が正常値に戻ったあとも、毎週測定することが推奨されます。
- 血液検査のセットメニューにMg測定を加えることも一案です。Mg濃度は急激に増減することは少なく、時間をかけて対処すればよいので、当日に結果がなくても、次回より対処を始めれば十分対応できます。

対処法

Q - 8

対処法

低マグネシウム血症に対する対処法は？

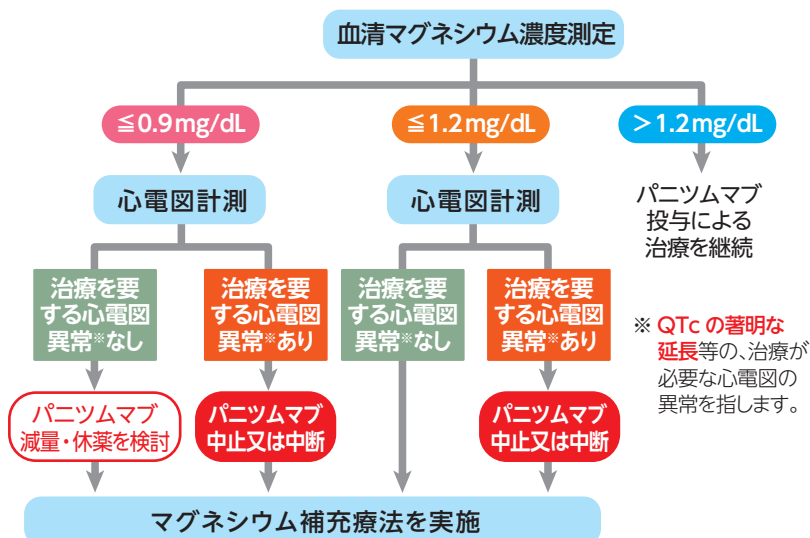
Answer

マグネシウム補充療法による補正を行います。

血清マグネシウム濃度によっては、心電図計測を行い、パニツムマブの減量・休薬、中止又は中断を検討します。

- 当施設(国立がん研究センター東病院)では、血清マグネシウム濃度の正常値を1.9~2.5mg/dLとし、次のようなフローチャートで対処しています。

低マグネシウム血症に対する対処フローチャート



監修 吉野孝之

- 血清マグネシウム濃度が1.2mg/dL以下の場合、心電図計測を行い、QTcの著明な延長等の治療を要する心電図異常がないか確認します。
- 心電図計測にて、QTcの著明な延長等の治療を要する心電図異常が認められた場合には、血清Mg濃度に関係なく、パニツムマブ投与の中止又は中断を検討します。
- 当施設では、血清マグネシウム濃度1.2mg/dLを、介入を開始する目安としています。また各施設の基準に基づき、早期に介入することが重要です。

⇒ Q9 (本ページ)
マグネシウム補充療法
⇒ Q10 (p.6)
パニツムマブの
減量・休薬の方法

QTcの著明な延長
CTCAE v4.0における
Grade 3は、少なくとも
2回の心電図でQTc ≥
501msとされています。

Q - 9

対処法

マグネシウム補充療法の際の投与法は？

Answer

硫酸マグネシウム10mmolを緩徐に(60分かけて)静注します。

血清マグネシウム濃度が1.2mg/dLを超えるまで、毎週行います。

- 当施設では、硫酸マグネシウムの緩徐静注による補充療法を用いています。

《硫酸マグネシウムの緩徐静注法の例》

硫酸Mg補正液1mEq/mL 1管(20mL)を生食液100mLで希釈し、60分かけて静注

硫酸Mg補正液1mEq/mL
1管(20mL)中に硫酸マグ
ネシウム2.2g(10mmol)を
含有します。

- 血清マグネシウム濃度が1.2mg/dLを超えるまで、マグネシウム補充療法を毎週行います。マグネシウム補充療法を行った場合、翌週モニタリングすることが推奨されます。

- 翌週通院できない場合、非常に服用しづらいことを十分に説明したうえで、硫酸マグネシウムの内服を処方する方法があります。

《内服硫酸マグネシウムの処方例》 硫酸マグネシウム 1日5g 分1(眠前)

- マグネシウム補充療法の効果は、2～3日しか持続しないため、重症例(0.9mg/dL以下)に対しては、週2回から連日投与が必要となります。

- 低カルシウム血症を併発している場合、乳酸カルシウムの内服を処方しています。

《内服乳酸カルシウムの処方例》 乳酸カルシウム 1日6g 分3(食後)

内服硫酸マグネシウムの問題点

非常に服用しづらいため、服薬コンプライアンスの低下に注意が必要です。また、上部消化器に障害がある場合、内服硫酸マグネシウムの処方を推奨できません。

※内服硫酸マグネシウムの効能又は効果は「便秘症」です。

Q-10

対処法

パニツムマブの減量・休薬の方法は？

Answer

QTcの著明な延長等の心電図異常が認められた場合、中止又は中断を検討します。血清マグネシウム濃度が0.9mg/dL以下の場合、減量・休薬を検討します。

- QTcの著明な延長等の治療を要する心電図異常が認められる場合、低マグネシウム血症の程度に関係なく、パニツムマブ投与の中止又は中断を検討します。
- 電解質異常が発現したときのパニツムマブの用量調節の目安は次のとおりです。

重度(Grade 3以上)の電解質異常発現時の用量調節の目安

電解質異常発現時のパニツムマブ投与量	パニツムマブの投与	投与延期後の状態	パニツムマブの用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2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Grade 2以下に回復 ^{注)}	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、パニツムマブ投与を中止する。

監修 吉野孝之

- 血清マグネシウム濃度の低下は、一般的にパニツムマブ投与中止後6週以内に回復しますので、重症例に対しては、マグネシウム補充による治療継続より、腫瘍制御を考慮します。
- 心電図異常が解消し、パニツムマブ投与を再開する場合、心電図計測を毎週行うことが推奨されます。
- 血清マグネシウム濃度の回復後、パニツムマブ投与を再開する場合、モニタリングを毎週行うことが推奨されます。

⇒ Q8 (p.5)

低マグネシウム血症に対する対処法



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