外来化学療法部門

外科部長（がん化学療法委員会委員長）　田中　洋輔

概略

外来化学療法部門は外来患者の化学療法実施現場であるため、各診療科外来担当医が指示した化学療法レジメンを単に施行するだけでなく、多忙な担当医が気付かなかった患者の問題(有害事象等)を発見して担当医に連絡し患者のＱＯＬを改善するように努め、場合によっては積極的に治療について意見を具申している。

2019 年以来支持療法として、総合診療科(浅羽医師)のご協力による漢方薬処方と栄養科のご協力による栄養指導を、その後、歯科医師、歯科衛生士による口腔サポートも追加して施行している。

各種の悪性腫瘍の進行・再発症例が、数種類の化学療法レジメンを交替（変更）使用することで長期生存できるようになり、また手術治療を補完する術後補助化学療法も特殊例を除いてほぼ全例で施行され、外来化学療法部門は全国的に病院内の必須部門となっている。

現在、外来化学療法は外来センター６階の点滴センター（外来化学療法室）で施行している。点滴センターには専用ベッド８床（このうち５床はパーティションによる個室仕様、３床はカーテンによる仕切り）と２台の専用チェアーを備え、全ベッドと専用チェアーにテレビを備えており、治療中、患者さんにはゆったりした環境で好みのスタイルで過ごして貰っている。

化学療法薬によるアレルギー出現時には、すぐ医師(田中　または主治医)が立ち会える体制を整えている。アレルギー出現時、即刻酸素投与が可能なベッドは３床である。アナフィラキシーショック発生はこれまでは年間１例で、無い年もあったが（アナフィラキシーショックではないアレルギー症例は時々発生）、2022 年はアナフィラキシーショックが 2 例発生し、点滴センターで応急処置後 ER に搬送した。なお、これまでのアナフィラキシーショック症例は全例救命している。

2022 年 1 月～12 月の活動報告

1) がん化学療法 24 時間対応連携フローチャートの改訂。
   2022 年度診療報酬改定により新設された「外来腫瘍化学療法診療料」算定の施設基準として『患者からの副作用等に係る問い合わせ・相談に 24 時間対応できる連絡体制が整備されている』ことが算定要件となった。当院では従来から夜間休日も患者からの問い合わせに対応する体制を作っているが、再度 ER、看護部、薬剤部に依頼し、連携フローチャートを改訂して電子カルテ上に掲載した。
2) CDTM(Collaborative drug therpy management)「医師と薬剤師による協働薬物治療管理」の改訂
   EGFR 阻害薬による皮膚障害アルゴリズムを改訂し運用を開始した。
3) 心障害リスクのある化学療法患者に対する採血セット「心筋障害セット」オーダー新設と心エコー検査オーダー
   がん治療関連心筋障害(CTRCD)早期発見に向けた対応の整備として、電子カルテ上に、CTRCD 早期発見に向けた対応フローチャートを《化療—資料》に掲載し、具体的には心エコー図検査を推奨すること及び、オーダリングシステム上に採血セット「心筋障害セット」オーダーを新設した。
4) **外来化学療法室・院内報の発行**
   2022 年は、化学療法を施行する医師を対象として、外来化学療法室・院内報を発行した。
   院内報・第１号の主題は「治癒切除不能な胃癌に対する化学療法について」(資料 1)
   院内報･第２号の主題は｢治癒切除不能な大腸癌に対する化学療法について｣(資料 2)である。
   （内容は添付資料を参照下さい）

2022 年 1 月～12 月の施行件数

2022 年 1 年間の外来がん化学療法実施件数は 1391 件で、昨年より 165 件増加した。昨年までは各病棟に入院した抗癌剤治療症例のうちの、投薬順序が複雑なレジメン等の症例を点滴センターで施行していたが、外来化学療法件数がますます増加して点滴センターの看護師不足となったため、点滴センター施行入院患者件数は 7 件にとどまり、点滴センターで施行したがん化学療法実施件数は 1398 件(1391 件+7 件)であった。入院患者も含んでの月平均がん化学療法施行患者数は 102.3 人で、昨年(97.9 人)に比べ増加した。がん化療レジメンの傾向としては、サイクル日数が長く、結果的に施行回数が減少する化療レジメン(多くは 3 週間サイクル)への移行傾向が依然として続いている。昨年までは特定診療科の診療体制のため、入院施行が増加傾向にあったが 2022 年は入院がん化学療法が減少した(後述を参照)。また、免疫チェックポイント阻害薬使用症例が増加しつつある。

外来化学療法室での施行が推奨されている分子標的薬(抗リウマチ薬、クローン氏病等治療薬である)レミケード、アクテムラ、オレンシアの合計件数は 532 件で、昨年より 86 件の増加であり、これに外来がん化学療法件数を合算した外来化学療法の合計件数は 1923 件(2021 年 1672 件)、点滴センターで施行した化学療法の総件数は、入院患者 7 件を加えて 1930 件であった。

入院で実施したがん化学療法は 901 件で、2021 年の入院がん化学療法は 1260 件よりも 359 件の減少であった。入院施行件数の大多数は血液内科症例と肺癌症例である。

これらを含めたがん化学療法件数(外来+入院)は 2292 件で、2021 年の 2486 件よりは少なく、2020 年(2136 件)より多かった。新型コロナ感染症の影響を解釈することは難しい。全体的には、当院では入院施行から外来施行にシフトしていると解釈できるかもしれない。その原因のひとつとしては、医師が外来施行に慣れてきたことが考えられる。

分子標的薬(抗リウマチ薬、クローン氏病等治療薬)化学療法と合算した化学療法総件数(外来+入院)は 2824 件（前年は 2932 件）であった。

また、外来通院でがん化学療法を継続している患者さんに対する化学療法以外の輸液と輸血も外来点滴センターで施行している。

表 1 登録化学療法一覧（全 221 件）

病名	化学療法名
肺癌 悪性中皮腫	ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法
	ゲムシタビン＋エピルビシン併用療法
	アリムタ単独療法
	アリムタ＋シスプラチン併用療法
	アリムタ＋カルボプラチン併用療法
	カンプト＋シスプラチン併用療法
	カンプト＋カルボプラチン併用療法
	ゲムシタビン＋ナベルビン併用療法
	ナベルビン単独療法
	ナベルビン単独療法（tri-weekly）
	パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法（bi-weekly）
	パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法（weekly）
	パクリタキセル＋カルボプラチン＋アバスチン併用療法（weekly）

	アバスチン単独維持療法
	タキソテール＋シスプラチン併用療法
	タキソテール単独療法
	タキソテール単独療法（monthly）
	エトポシド＋シスプラチン併用療法
	アリムタ＋カルボプラチン＋アバスチン併用療法
	アリムタ＋アバスチン併用療法
	TS-1＋シスプラチン併用療法
	カルボプラチン＋アブラキサン併用療法
	アバスチン＋タルセバ併用療法
	カンプト単独療法
	カルボプラチン＋エトポシド併用療法
	カルセド単独療法
	TS-1＋カルボプラチン併用療法
	サイラムザ＋タキソテール併用療法
	サイラムザ＋タルセバ併用療法
	オプジーボ単独療法
	オプジーボ＋ヤーボイ併用療法
	オプジーボ＋ヤーボイ＋シスプラチン＋アリムタ併用療法
	オプジーボ＋ヤーボイ＋カルボプラチン＋アリムタ併用療法
	オプジーボ＋ヤーボイ＋カルボプラチン＋パクリタキセル併用療法
	キイトルーダ単独療法
	キイトルーダ＋アリムタ＋シスプラチン併用療法
	キイトルーダ＋アリムタ＋カルボプラチン併用療法
	キイトルーダ＋パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法
	キイトルーダ＋アブラキサン＋カルボプラチン併用療法
	キイトルーダ＋アリムタ併用維持療法
	キイトルーダ単独療法（6 週毎）
	キイトルーダ（6 週毎）＋シスプラチン＋アリムタ併用療法
	キイトルーダ（6 週毎）＋カルボプラチン＋アリムタ併用療法
	キイトルーダ（6 週毎）＋アリムタ併用維持療法
	キイトルーダ（6 週毎）＋カルボプラチン＋アブラキサン併用療法
	キイトルーダ（6 週毎）＋カルボプラチン＋パクリタキセル併用療法

	テセントリク単独療法
	テセントリク＋カルボプラチン＋エトポシド併用療法
	テセントリク＋カルボプラチン＋パクリタキセル＋アバスチン併用療法
	テセントリク＋アバスチン併用維持療法
	テセントリク＋シスプラチン＋アリムタ併用療法
	テセントリク＋カルボプラチン＋アリムタ併用療法
	テセントリク＋カルボプラチン＋アブラキサン併用療法
	テセントリク＋アリムタ併用維持療法
	イミフィンジ単独療法
	イミフィンジ＋シスプラチン＋エトポシド併用療法
	イミフィンジ＋カルボプラチン＋エトポシド併用療法
	イミフィンジ単独維持療法（小細胞肺癌）
胃癌	パクリタキセル単独療法
	パクリタキセル＋TS-1 併用療法
	タキソテール＋TS-1 併用療法
	タキソテール＋TS-1 併用療法（術後補助）
	シスプラチン＋TS-1 併用療法（高用量）
	【3 週毎】シスプラチン＋ティーエスワン併用療法（SP3）
	ハーセプチン＋シスプラチン＋ゼローダ併用療法
	ハーセプチン＋シスプラチン＋TS-1 併用療法
	ハーセプチン＋パクリタキセル併用療法
	5-FU/l-LV 療法
	FLTAX 療法
	カンプト＋シスプラチン併用療法（bi-weekly）
	カンプト単独療法
	アブラキサン単独療法
	SOX 療法
	XELOX 療法
	オプジーボ＋XELOX 併用療法
	オプジーボ＋SOX 併用療法
	サイラムザ＋アブラキサン併用療法
	サイラムザ＋パクリタキセル併用療法
	サイラムザ単独療法

大腸癌	FOLFOX4
	FOLFOX4＋アバスチン併用療法
	mFOLFOX6
	mFOLFOX6＋アバスチン併用療法
	mFOLFOX6＋ベクティビックス併用療法
	mFOLFOX6＋アービタックス併用療法
	【2週毎】mFOLFOX6＋アービタックス併用療法
	FOLFIRI
	FOLFIRI＋アバスチン併用療法
	FOLFIRI＋ベクティビックス併用療法
	FOLFIRI＋アービタックス併用療法
	【2週毎】FOLFIRI＋アービタックス併用療法
	FOLFIRI＋サイラムザ併用療法
	FOLFOXIRI＋アバスチン併用療法
	XELOX療法
	XELOX＋アバスチン併用療法
	ゼローダ＋アバスチン併用療法
	XELIRI＋アバスチン併用療法
	SOX療法
	SOX＋アバスチン併用療法
	SOX＋アバスチン併用療法（オキサリプラチン省略レジメン）
	IRIS療法
	IRIS＋アバスチン併用療法
	ロンサーフ＋アバスチン併用療法
	ユーエフティ＋ユーゼル＋アバスチン併用療法
	アービタックス＋カンプト併用療法
	【2週毎】アービタックス＋カンプト併用療法
	ビラフトビ＋メクトビ＋アービタックス併用療法
	【2週毎】ビラフトビ＋メクトビ＋アービタックス併用療法
	アービタックス単独療法
	【2週毎】アービタックス単独療法
	ベクティビックス単独療法
	ベクティビックス＋カンプト併用療法

	TEGAFIRI 療法
	5-FU/l-LV＋アバスチン併用療法療法
	Weekly High Dose 5-FU 療法
肝癌	low dose FP 療法（肝動注）
	low dose FP 療法（静注）
	low dose FP 療法（5 日間持続）
	テセントリク＋アバスチン併用療法
	サイラムザ単独療法
膵臓癌 胆道癌	ゲムシタビン単独療法
	ゲムシタビン＋TS-1 併用療法
膵臓癌	FF 療法
	オニバイド＋FF 併用療法
	modified FOLFIRINOX 療法
	ゲムシタビン＋アブラキサン併用療法
	ゲムシタビン＋タルセバ併用療法
胆道癌	ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法
	GCS 療法
卵巣癌	ドキシル単独療法
尿路上皮癌	カルボプラチン＋ゲムシタビン併用療法
	シスプラチン＋ゲムシタビン併用療法
	シスプラチン＋ゲムシタビン併用療法（short hydration ver.）
	パクリタキセル＋シスプラチン＋ゲムシタビン併用療法
	キイトルーダ単独療法
	バベンチオ単独療法
	パドセブ単独療法
腎細胞癌	オプジーボ単独療法
精巣腫瘍	BEP 療法
前立腺癌	タキソテール＋エストラサイト併用療法
	タキソテール＋プレドニゾロン併用療法
	ジェブタナ単独療法
原発不明癌	カルボプラチン＋パクリタキセル併用療法
悪性神経鞘腫瘍	AI 療法

神経内分泌癌	シスプラチン＋エトポシド併用療法
	シスプラチン＋カンプト併用療法
乳癌	ハーセプチン単独療法
	ハーセプチン単独療法（tri-weekly）
	ハーセプチン＋ナベルビン併用療法
	タキソテール単独療法
	パクリタキセル単独療法
	アブラキサン単独療法
	ハラヴェン単独療法
	カドサイラ単独療法
	エンハーツ単独療法
	EC 療法
	TC 療法
	FEC 療法
	CMF 療法
	ハーセプチン＋パクリタキセル併用療法
	ハーセプチン＋タキソテール併用療法
	ハーセプチン＋パージェタ＋タキソテール併用療法
	ハーセプチン＋パージェタ＋パクリタキセル併用療法
	ハーセプチン＋パージェタ併用維持療法
	テセントリク＋アバスチン併用療法
悪性神経膠腫	カンプト＋アバスチン併用療法
	テモダール＋アバスチン併用療法（RT 併用期）
	テモダール【点滴】＋アバスチン併用療法（RT 併用期）
	テモダール＋アバスチン併用療法
	アバスチン単独維持療法
	アバスチン単独療法（再発）
悪性黒色腫	キイトルーダ単独療法
悪性リンパ腫	R-CHOP 療法
	R-THP-COP 療法
	R-GCD 療法
	R-GDP 療法

	R-ICE 療法
	G-CHOP 療法
	Pola-R-CHP 療法
	ガザイバ単独療法
	リツキサン＋トレアキシン併用療法
	トレアキシン単独療法
	modified LSG15 療法
	GD 療法
	ガザイバ＋トレアキシン併用（GB）療法
	【再発用】BR 療法
	BPR 療法
	リツキサン＋レブラミド併用（R2）療法
	DA-EPOCH-R 療法
	メソトレキセート大量療法
	CODOX-M/IVAC 療法【保留】
	Hyper-CVAD/MA 療法【保留】
	イストダックス単独療法
	ポテリジオ単独療法
	アドセトリス＋AVD 療法
	アドセトリス＋CHP 療法
	ABVD 療法
	CMD 療法
多発性骨髄腫	MPB 療法
	BD 療法
	RVD lite 療法（Induction）
	RVD lite 療法（地固め）
	VPD 療法
	DBd 療法
	DLd 療法
	ダラキューロ＋Ld 併用療法（D*Ld）
	ダラキューロ＋Kd 療法
	CRd 療法

	Kd 療法【週 2 回法】
	Kd 療法【週 1 回法】
	Isa＋Pd 療法
	EPd 療法
急性骨髄性白血病	CAG 療法
	ビダーザ＋ベネクレクスタ併用療法
	ダウノマイシン＋キロサイド併用療法
骨髄異形成症候群	ビダーザ単独療法
全身性 AL アミロイドーシス	DCyBorD 療法
MSI-High 固形癌	キイトルーダ単独療法
頭頸部癌	カルボプラチン＋パクリタキセル＋アービタックス併用療法
食道癌	FP 療法

図 1 がん化学療法施行患者数

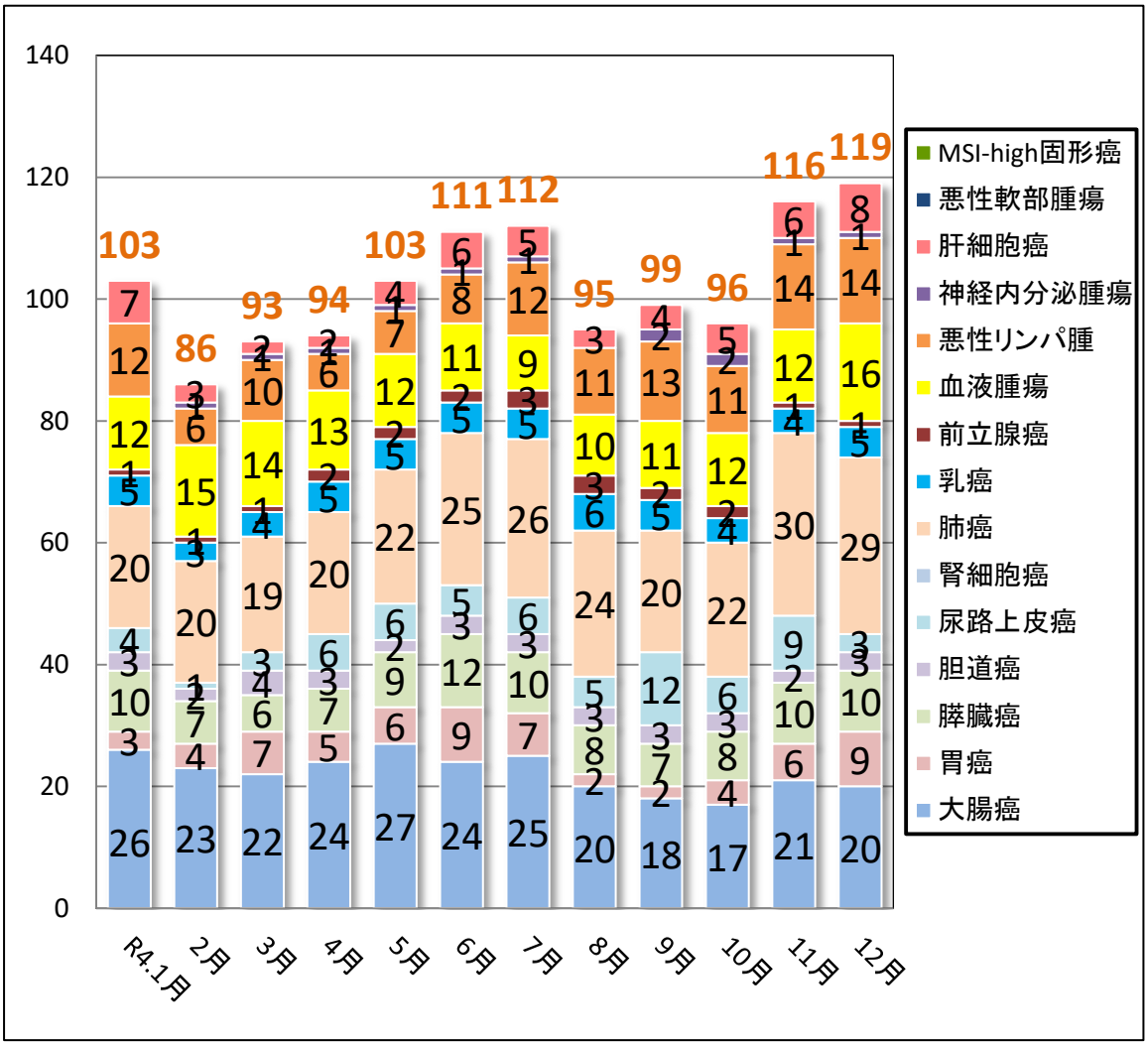


図 2 がん化学療法施行件数

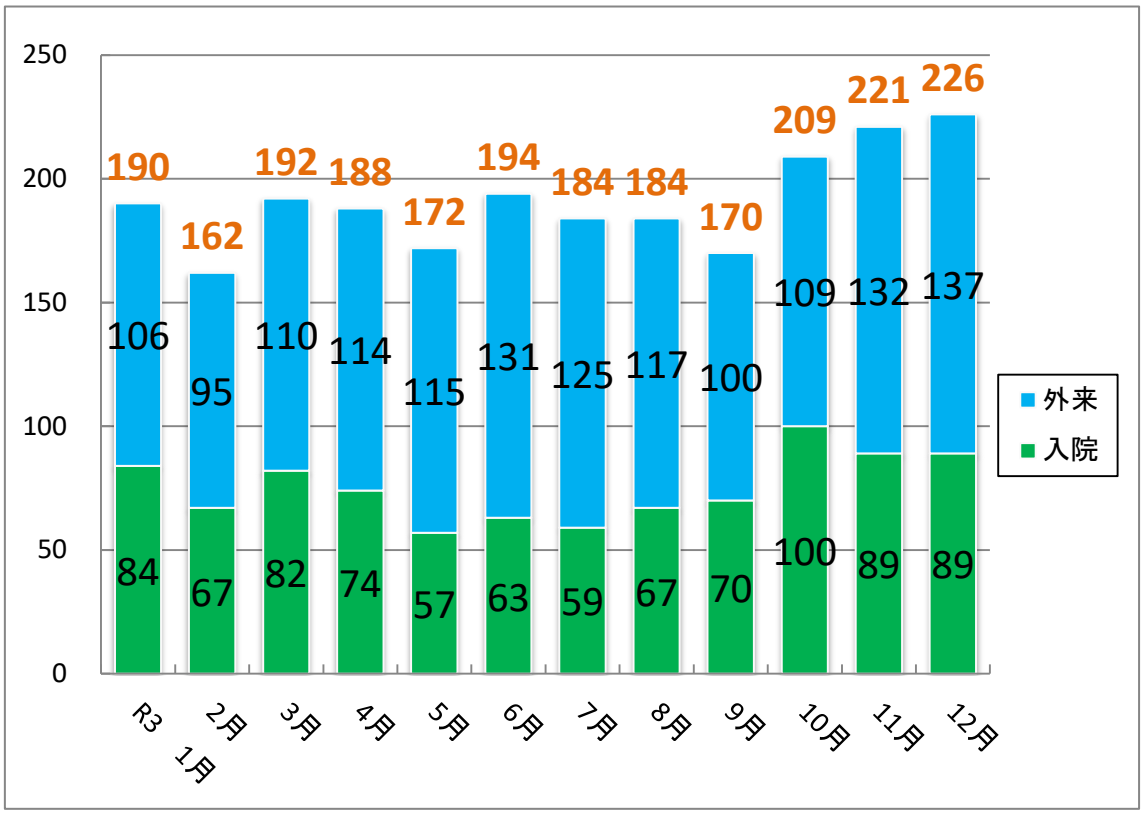


図 3 分子標的薬治療(がん以外) 施行患者数

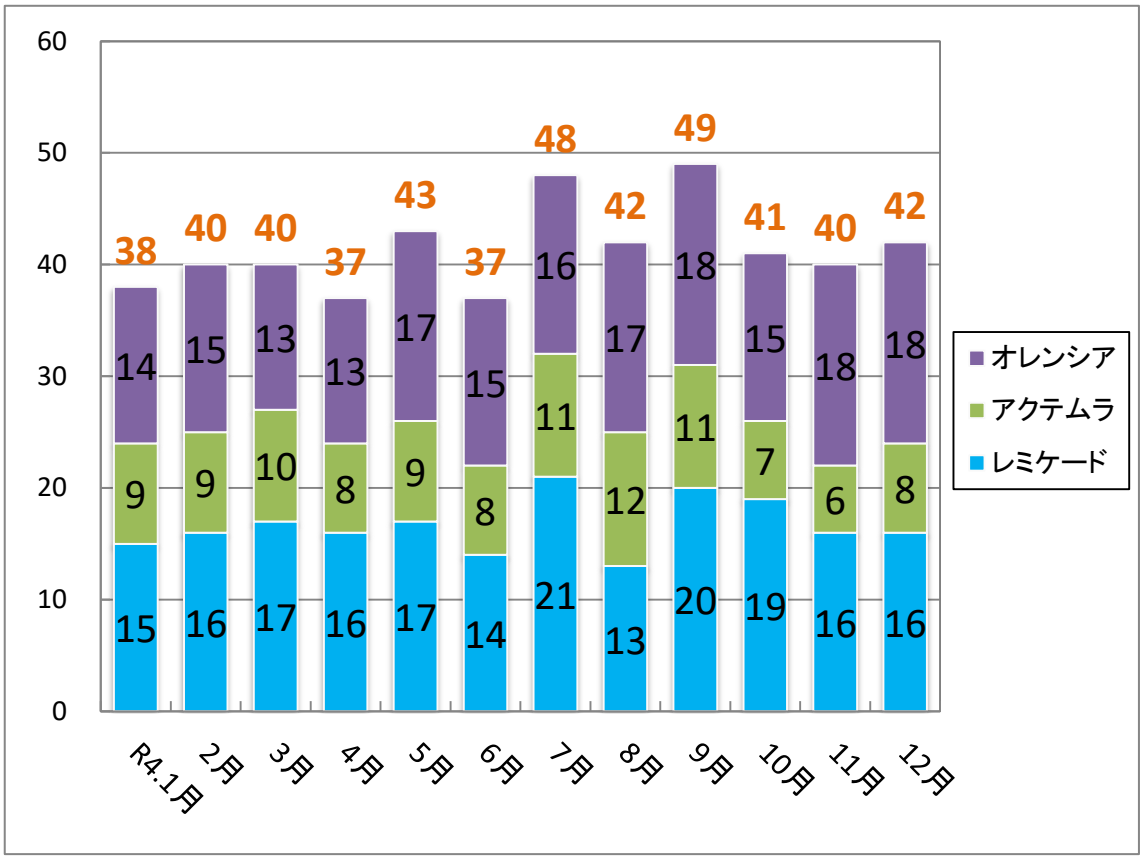
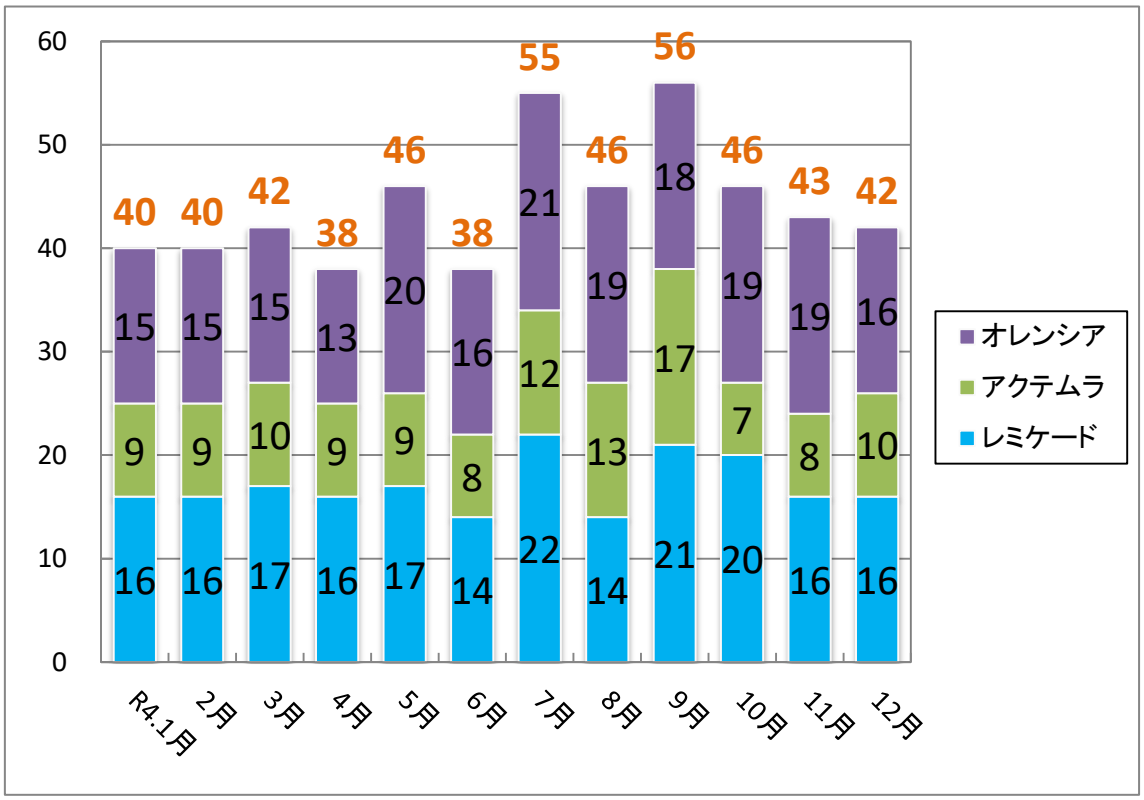


図 4 分子標的薬治療(がん以外) 施行件数



1) 2022 年　がん化学療法実施件数

	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	計
外来	106	95	110	114	115	131	125	117	100	109	132	137	1391
入院	84	67	82	74	57	63	59	67	70	100	89	89	901

入院症例のうちの投薬順序等が複雑なため点滴センターで施行した症例は、以下。

	2	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1	7
(点滴 C 数	108	95	110	114	115	132	125	117	100	110	132	138	1398
合計	190	162	192	188	172	194	184	184	170	209	221	226	2292

2)　2022 年　がん化学療法実施患者数　(外来+入院)

1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	平均
103	86	93	94	103	111	112	95	99	96	116	119	102.3

月毎患者数を合計した 1 年間の延べ患者数 1227 人、平均人数 102.3 人

3) 年間がん化学療法(外来+入院)件数比較

2007 年 1 月～12 月　329 件
2008 年 1 月～12 月　597 件
2009 年 1 月～12 月　612 件
2010 年 1 月～12 月　776 件　(外来がん化学療法は　632 件)
2011 年 1 月～12 月　852 件　(外来がん化学療法は　703 件)
2012 年 1 月～12 月　994 件　(外来がん化学療法は　839 件)
2013 年 1 月～12 月　888 件　(外来がん化学療法は　732 件)

2014 年 1 月～12 月　　969 件　　（外来がん化学療法は　836 件）
2015 年 1 月～12 月　　710 件　　（外来がん化学療法は　651 件）
2016 年 1 月～12 月　　992 件　　（外来がん化学療法は　673 件）
2017 年 1 月～12 月　　1130 件　　（外来がん化学療法は　772 件）
2018 年 1 月～12 月　　1545 件　　（外来がん化学療法は　728 件）
2019 年 1 月～12 月　　1577 件　　（外来がん化学療法は　667 件）
2020 月 1 月～12 月　　2136 件　　（外来がん化学療法は　1023 件）
2021 月 1 月～12 月　　2486 件　　（外来がん化学療法は　1226 件）
2022 月 1 月～12 月　　2292 件　　（外来がん化学療法は　1391 件）

4) がん化学療法の月毎患者数を合計した年間の延べ患者数及び月平均患者数
(外来+入院)比較

2010 年 1 月～12 月　　延べ 403 人　　月平均患者数 33.6 人
2011 年 1 月～12 月　　延べ 516 人　　月平均患者数 43.0 人
2012 年 1 月～12 月　　延べ 586 人　　月平均患者数 48.8 人
2013 年 1 月～12 月　　延べ 512 人　　月平均患者数 42.7 人
2014 年 1 月～12 月　　延べ 505 人　　月平均患者数 42.1 人
2015 年 1 月～12 月　　延べ 417 人　　月平均患者数 34.8 人
2016 年 1 月～12 月　　延べ 489 人　　月平均患者数 40.8 人
2017 年 1 月～12 月　　延べ 597 人　　月平均患者数 49.8 人
2018 年 1 月～12 月　　延べ 658 人　　月平均患者数 54.8 人
2019 年 1 月～12 月　　延べ 650 人　　月平均患者数 54.2 人
2020 月 1 月～12 月　　延べ 902 人　　月平均患者数 75.2 人
2021 月 1 月～12 月　　延べ 1175 人　　月平均患者数 97.9 人
2022 月 1 月～12 月　　延べ 1227 人　　月平均患者数 102.3 人

5) 2022 年　レミケード、アクテムラ、オレンシア点滴件数

	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	合計
外来	40	40	42	38	46	38	55	46	56	46	43	42	532

6) 年間外来化学療法
(がん化学療法 ＋ 分子標的薬レミケード、アクテムラ、オレンシア)件数比較
合計数（がん化学療法件数＋レミケード/アクテムラ/オレンシア件数）

2011 年 1 月～12 月　　845 件(703 + 142)
2012 年 1 月～12 月　　1051 件(839 + 212)
2013 年 1 月～12 月　　1151 件(732 + 419)
2014 年 1 月～12 月　　1469 件(836 + 633)
2015 年 1 月～12 月　　1227 件(651+ 576)
2016 年 1 月～12 月　　1388 件(673+ 715)
2017 年 1 月～12 月　　1454 件(772+ 682)
2018 年 1 月～12 月　　1330 件(728+ 602)
2019 年 1 月～12 月　　1194 件(667+ 527)
2020 年 1 月～12 月　　1477 件(1023+454)
2021 年 1 月～12 月　　1672 件(1226+446)
2021 年 1 月～12 月　　1923 件(1391+532)

統計まとめ

2022 年の外来化学療法件数は 1923 件で、昨年の 1672 件よりも増加していた。
2022 年の年間がん化学療法(外来+入院)件数は 2292 件で、昨年の 2486 件より減少していた。

【学会発表】

外来化学療法室におけるがんサポート外来の取り組み：内山里美、宮島功、清遠朋巳、宮崎俊明、浅羽宏、田中洋輔．第 60 回日本癌治療学会学術集会、2022 年 10 月 20 日-22 日、神戸。

近森病院外来化学療法室 院内報　令和４年度第１号

治癒切除不能な胃癌に対する化学療法について（術後補助化学療法は省略）

（文責：田中、宮崎、清遠）

化学療法を始める前に

Ⅰ。胃癌から持続的に出血していませんか？
Hb 8.0 以下では施行せず、輸血等を検討してください。Hb 7.0 では輸血を行って下さい。
セカンドラインで使用するサイラムザは出血を助長します。
Ⅱ。腎機能障害症例では、抗がん剤選択に制限があります。(薬剤師欄を参照下さい)。
Ⅲ。血清 CA125 で腹膜播種の有無を推測して下さい。
Ⅳ。TS-1 やゼローダの内服ができますか？
（内服できない患者さんにはポンプレジメンを考慮して下さい）

●レジメン選択

基本的には「胃癌治療ガイドライン第6版のⅡ章Ｃ切除不能・進行再発例に対する化学療法」を参照してレジメン選択して下さい。
レジメン選択のポイントは
① 胃癌による症状を改善する。特に疼痛と大量腹水。
（疼痛については電子カルテ上の「がん性疼痛の麻薬処方」を参照してください）
② 画像診断 PD のみならず、症状が悪化すればレジメン変更を考える。
③ 選択レジメンの有害事象に注意し、有害事象による害悪が化学療法の利益を上回った場合もレジメン変更する。
④ 高齢者では,抗がん剤減量が不要な元気な高齢者か、脆弱(大腸癌治療ガイドラインの Vulnerable に相当)で標準量ではリスクが高い高齢者か、レジメンの強度ともに熟慮する。

★１次化学療法レジメン
〇まず、生検標本の HER2 免疫染色を病理診断部に依頼してください。
HER2 陽性/陰性に従ってレジメンを選択して下さい。
〇オキサリプラチンかシスプラチン（CDDP）か
腎機能障害例（CLcr が 60-30）では CDDP は減量（例えば 50%減量）が推奨されますが、併用薬の S-1 等も腎機能で制限があります（薬剤師欄を参照）。初期は SP

（S-1+CDDP）療法と XP（Xeloda+CDDP）療法のみでしたが、最近は外来施行が容易なオキサリプラチン(エルプラット)レジメンがよく使われます。CDDP レジメンでは 6 回を終了の目途にして下さい。オキサリプラチンでは末梢神経障害(痺れ)必発のため 4 ヶ月程度で中止し、他レジメンに変更して下さい。なおオキサリプラチンの最大のリスクはアナフィラキシーショックで、当院外来化学療法室でも年 1 例程度アナフィラキシーが発生し ER に緊急移送しています(大腸癌症例が多いです)。CDDP レジメンは、以前は腎機能障害防止目的の hydration のため入院が必須でしたが、short hydration でも腎機能障害を防止できることが判明したため外来で可能です。ただし、5 時間程度かかるので朝から開始して下さい。

〇新しくオプジーボを併用するレジメンが保険承認されました。
ガイドライン 2021 年速報(WEB)版を参照下さい。
①オプジーボ+CapeOX(Xelox)、②オプジーボ+mFOLFOX、③オプジーボ+SOX が使用できます。臨床試験 Checkmate649 試験では①②、ATTRACTION-4 試験では①③レジメンの有効性が証明されました。これらのレジメンが奏功した場合、CapeOX(Xelox)、mFOLFOX、SOX 部分を省略(休薬)してオプジーボのみを継続する方法があります。**胃癌は大腸癌より悪化が早い癌**であり、オプジーボを 1 次化学療法に併用し効果を上げることが推奨されています。

★2 次化学療法レジメン

〇MSI 検査を依頼してください(MSI 検査の同意書は電子カルテ・ヤギー文書にあります)。
MSI-high(胃癌での陽性確率は 3−7%)であればキイトルーダを選択（レジメンは「固形癌」から選択）できます。

〇多くの場合はパクリタキセル+サイラムザ・レジメンが選択され、このレジメンはオプジーボ使用後は有効性が高くなると言われています。好中球減少が強く出る症例では day1 と day15 の隔週投与の選択もあります。アブラキサン+サイラムザ・レジメンも選択できます。パクリタキセルはアルコールを含んでいるため、自分で運転して外来通院する患者さんには「飲酒運転」リスクになります。アブラキサンではこのリスクがありませんが、好中球減少の程度が強いです。パクリタキセル、アブラキサンともに末梢神経障害が出現します。

★3 次化学療法レジメン

〇オプジーボ単独、ロンサーフ、イリノテカンのどれかを選択します。

〇オプジーボ単独は PS 0 症例、腫瘍細胞の PD-L1 陽性症例、リンパ節転移例などの腫瘍量が少ない症例で奏効例が多いとされています。

〇ロンサーフは、奏効率は低い(約数%)ものの、約半数で病勢制御（SD）ができ、OS を延長するとされています。経口薬のため内服可能なうちに、また内服スケジュールが複雑なため、内服間違いを起こさない患者さんに適します。

〇HER2 陽性胃癌ではエンハーツ(T-DXd)が使用できます。奏効率は約 50%と高いものの、

有害事象（間質性肺炎、消化器症状）対策にかなり注意を払う必要があると言われています。

★特殊病態：胃癌腹膜播種（大量癌性腹水）症例に対するレジメン選択

（胃癌治療ガイドライン CQ19 を参照）

患者の体力、腹水の緊急度、期待する効果によって以下レジメンから選択します。

（上：侵襲が軽いレジメン、下：侵襲が大きいレジメン）

〇5FU+ロイコボリン：施行が容易なレジメンです。

〇毎週アブラキサン(または毎週パクリタキセル)：毎週アブラキサンが 1st choice の施設あり

〇5FU+ロイコボリン+パクリタキセル(FLTAX)：5FU+ロイコボリンに比較して PFS に優れ、腹水減少が良好かつ QOL を改善するが、OS は改善しません。

〇FOLFOX4(当院では代用として mFOLFOX6)：さらに有効性が高いレジメンです。

薬剤師目線のがん薬物療法マネジメント（胃癌編）

◆化学療法の運用面について

〇化学療法説明・同意書

・基本的に１患者の１癌種につき１回の取得。

・１次治療で取得し、以降２次治療時、３次治療時は不要。

・しかしながら、下記の一部薬剤では薬剤のための同意書も併せて取得が必要となります。薬剤導入時の取得となります。

〔アブラキサン〕（血液製剤のため）

〔免疫チェックポイント阻害薬〕（従来の同意書では説明をカバーできないため）

〇服薬指導について

・外来で内服単独レジメン導入の場合は、導入時に服薬指導依頼をする必要があります。診察介助の看護師あるいはクラーク経由でのケモ担当薬剤師まで依頼でも構いません。がん患者指導管理料ハ（200 点）が算定可能です。

・継続服用の患者であっても、理解不十分あるいは副作用への対応指導などが必要と判断された症例については、服薬指導あるいは看護指導の依頼を検討してください。

◆薬剤使用のために必要な検査について（胃癌 ver.）

【全抗がん剤】（がん化学療法委員会での取り決めより）

抗がん剤投与開始前 48 時間以内の CBC+S3 は必須

内服薬のように連続投与する場合は連続投与初日の 48 時間以内に検査

【免疫チェックポイント阻害薬】

※検査オーダー「＊5 各科個別」タブ→「化学療法」内の以下項目を選択

・導入前：「ICI 導入時」セット

・各月の１回目投与時：「ICI 治療中（毎回）」＋「ICI 治療中（月１回）」セット

・各月の２回目投与時：「ICI 治療中（毎回）」セット

〇オプジーボ+SOX or XELOX 療法の場合：導入前に PD-L1 発現を TPS で測定してください

（結果で使用が制限されることはありません）

【イリノテカン】

導入前に「UGT1A1」を測定してください

→外注のため結果が出るまでに１週間程度かかります

【サイラムザ】※CDTM に基づく薬剤師による代行入力も実施されます

・投与日に「尿一般」を追加してください

・前回投与時に蛋白尿 2+以上の場合は「U-P/Cre セット（「＊2.検体 2」タブ内にあり）」

を追加してください

【ハーセプチン】※電子カルテ資料内「心筋障害（抗癌剤）」を参照

・導入前に心エコー図検査（GLS）を行ってください

・その後3か月ごとに心エコー図検査（GLS）を行ってください

◆胃癌に用いられる薬剤の有害事象や注意点など

※抗がん剤は臨床試験で効果が確認されている 100%量で投与開始することが原則となります。

1コース目から減量してしまうと、有害事象が出現しなかった場合に通常量に上げることの判断が難しくなってしまい、臨床効果が適切に得られない可能性もあるため、初回から減量するかどうかの検討は慎重に行うことが求められます。

【シスプラチン】

・TS-1+CDDP レジメンでは原則最大 6 コースまで

→臨床試験では7コース以上の投与での有効性等が検証されていません。一方、ハーセプチン併用レジメン（XP+Tmab）の臨床試験では上限が設定されていませんでした。ただし、実臨床では腎障害やアレルギーのリスク上昇が懸念されるため、コース数が増えてきた場合はより慎重な投与継続が望ましいです。

・腎障害予防のため輸液負荷が必要

→当院の short hydration レジメンでも CDDP 投与日に 2.4L の輸液オーダーとなるため、水分負荷がかかることが望ましくない症例ではオキサリプラチンベースのレジメンを検討してください。

・その他の有害事象として末梢神経障害や聴覚障害があります

【エルプラット】（一般名：オキサリプラチン）

・SOX 療法でのエルプラット投与量は XELOX 療法や大腸癌での SOX 療法と同じ 130mg/㎡で実施された海外の臨床試験では結果が得られています。一方で、100mg/㎡で実施された国内の臨床試験（G-SOX 試験）ではわずかに主要評価項目を達成できませんでしたが、国内のガイドラインでもほぼ SP 療法と同等であるとみなされています。しかしながら、どちらの投与量が良いのかは結論付けられていません。このため当院での胃癌 SOX 療法は添付文書に沿って 130mg/㎡で登録していますが、患者状態など勘案して 100mg/㎡で開始することも検討できます。

・オキサリプラチンの末梢神経障害はごく軽度であれば休薬で改善が望めますが、基本的には不可逆な神経障害となるため、早期に対処薬処方あるいは休薬を検討するのが望ましいです。

・アレルギー反応は文献的には 6 コース目以降に増加する傾向があるため、投与回数が増えてきた患者は慎重なモニタリングが必要となります。ごく軽度のアレルギーが出た患者は次回投与時にはアナフィラキシーショックになる可能性が高くなるため、診察時に前回投与時の状

況を確認することが重要です。

【ティーエスワン】（一般名：テガフール・ギメラシル・オテラシル）

・腎機能低下症例では減量が必要となります。

60≦CLcr：初回基準量（60≦CLcr<80 は患者状態に応じて一段階減量も考慮）

40≦CLcr<60：一段階減量

30≦CLcr<40：二段階減量

CLcr<30：禁忌

→当院は筋力が低下している高齢者が多く、eGFR では正確な腎機能を反映していないケースがよくあるため、CLcr での評価が必須です。（Cre<0.6 の患者では Cre=0.6 とみなして計算することが求められます）

・ワーファリンとの相互作用により PT-INR が延長するため、ワーファリンを他院で処方されていないか確認が必要です（ゼローダ、5-FU も共通）。

・投与期間の種類が多いため処方日数に注意が必要です。

（例）TS-1 単独：4 投 2 休

SP 療法：3 投 2 休

SOX 療法、SP3 療法：2 投 1 休

【ゼローダ】（一般名：カペシタビン）

・重度の腎機能低下症例（CLcr<30）は禁忌です。

・手足症候群（HFS）予防のための保湿剤処方が必要です。

・1 錠のサイズが大きめであることと錠数が多くなることから、嚥下機能が落ちている高齢者などでは服用困難となる可能性があります。

【5-FU】

・胃癌では 5-FU/l-LV 療法のように bolus 投与のレジメンで使用されることが多いです。この場合、口内炎が起こる頻度が高いため、口腔ケアが重要となります。

【ロンサーフ】（一般名：トリフルリジン・チピラシル）

・15mgと20mgの２規格の組み合わせで処方（例 50mg/回：20mg 1 錠+15mg 2錠）。また、5 日間服用 2 日間休薬（イメージとして月曜から金曜服用、土日休薬のような形）を 2 週間続け、その後 2 週間休薬のレジメンのため、処方内容が煩雑になることから、処方間違いに注意する必要があります。

・好中球減少（Gr.3 以上：23.0%）が他のフッ化ピリミジン系抗癌剤より強く出る傾向にあります。

《参考》TS-1 Gr.3 以上：8.5%

【アブラキサン】（一般名：アルブミン懸濁型パクリタキセル）

・パクリタキセルをアルブミンに結合させた製剤です。添加剤とアルコールやポリオキシエチレンヒマシ油を使用していないため、これらに起因するアレルギーが出現しない製剤です。

・動物実験レベルですがアルブミンに結合させたことで、腫瘍組織への移行性が従来のパク

リタキセル製剤と比較して向上したことが確認されています。
・好中球減少および末梢神経障害が特に3週毎投与で従来型パクリタキセル製剤より強く出る傾向にあります。
《Gr.3以上の出現割合》
★好中球減少
アブラキサン3週毎 vs アブラキサン毎週 vs パクリタキセル毎週=65%:41%:29%
★末梢神経障害
アブラキサン3週毎 vs アブラキサン毎週 vs パクリタキセル毎週=20%:2.5%:2.5%
【パクリタキセル】
・成分が水に難溶性であり、アルコールと有機溶媒(ポリオキシエチレンヒマシ油)を添加剤に含むことからアナフィラキシー出現に注意が必要です。アナフィラキシー予防の前投薬で必須である抗ヒスタミン薬と添加剤のアルコール投与による眠気が相乗的に出現しやすくなります。自家用車やバイクを運転して通院する患者は注意が必要です。
・アルコール含有量は毎週投与法では1回あたり約150-200mLのビールに相当します。
【タキソテール】(一般名:ドセタキセル)
・術後補助化学療法ではTS-1との併用によるエビデンスがあります。
・進行再発の胃がんに対しては、ガイドラインでは条件付きで推奨される薬剤となっているため、日常臨床で使用される機会は少ないです。
・添付溶解液にアルコールを含有しているが、当院では薬剤部での調製時に添付溶解液を使用しない方法を用いているため、アルコールアレルギーの有無に関わらず投与可能です。
・パクリタキセルより骨髄抑制が起こりやすい傾向にあるため、FNの出現に注意が必要です。
・浮腫が出現することがあります。投与日前後でデカドロンを服用することで浮腫を軽減できるエビデンスが報告されています。当院では CDTM に基づく薬剤師による代行入力が行われることがあります。(CDTMの資料を参照してください)
【カンプト】(一般名:イリノテカン)
・腸肝循環する薬剤であり、血中濃度が下がりにくいため骨髄抑制の遷延や、遅発性の下痢が出現することがあります。
・上記に伴う骨髄抑制や下痢による死亡例も報告されています。骨髄抑制については緊急安全性速報(イエローレター)も過去に発出されています。
・UGT1A1 遺伝子変異がある患者はイリノテカン活性代謝物の排泄能が低下し、有害事象が出現しやすくなります。このため、投与前にはUGT1A1 遺伝子変異の測定が必要です。
・UGT1A1 遺伝子変異の結果による減量は*6と*28それぞれの劣勢ホモあるいはダブルヘテロであれば必須となります。*6単独あるいは*28単独のヘテロの場合は、明確に減量が推奨されていないものの、導入時の患者状態を踏まえた検討が必要です。
【サイラムザ】(一般名:ラムシルマブ)
・単独療法あるいはパクリタキセル製剤(nab-PTX含む)との併用投与となります。

・単独療法であっても約 4.7%の好中球減少と血小板減少が臨床試験で確認（Grade3 は約 1.7%）されているため、骨髄抑制にも注意が必要です。
・蛋白尿は U-P/Cre>2 で減量を、U-P/Cre>3.5 では休薬を検討する必要があります。

【オプジーボ】（一般名：ニボルマブ）
・SOX もしくは XELOX との併用療法で 1st line から使用可能。単独療法は 3rd line 以降となるため、前治療数に注意が必要です。

【キイトルーダ】（一般名：ペンブロリズマブ）
・MSI（マイクロサテライト不安定性）を測定し、「High」の結果となった症例に使用可能です。ただし 2nd line 以降の使用となる点に注意が必要です。

看護師目線のがん薬物療法マネジメント（胃癌編）

○ SOX / XELOX 療法

エルプラットによる寒冷刺激、末梢神経障害

〈寒冷刺激〉

投与開始から 2,3 日長ければ 1 週間ほど冷たいものに触れたり、飲んだりするとビリビリする刺激を感じるため、日常生活で気を付けてもらう行動について説明しています。

〈末梢神経障害〉

感覚障害・運動障害・自律神経障害は手指先、足趾先から症状は出現し、増悪していくと手のひら全体、足底全体に広がり、さらには下腿全体へと広がります。箸が使えなくなり、転倒しやすくなるなど QOL の低下につながるため、症状については、患者・家族にあらかじめ説明し、来院時には末梢神経障害の Grade の把握をしています。

〈プラチナアレルギー〉

早期発見すれば軽微なアレルギー症状ですむことがあるが（アレルギーの対応は必須である）、場合によってはアナフィラキシーショックを起こすことがあるため、6 コース以降は酸素投与ができるベットで点滴を行っています。患者の咳払いや体動、普段と違う行動を見逃さず、頻回に声掛けをすることが重要になります。

TS-1 による下痢、流涙、皮膚障害について

〈下痢〉

ロペミン服用方法の確認をし、頻回な下痢になった場合はロペミン服用開始とともに、平日日中に病院に（できれば点滴センター）へ連絡してもらうように指導しています。

〈流涙〉

点眼薬の使用状況の確認をしています。

〈皮膚障害〉

皮膚乾燥、日光による色素沈着などが起こるため、保湿と日焼け予防の説明を行い、皮膚障害について把握しています。

ゼローダによる HFS 予防

治療前は普段の生活について聞き取りし、手足に負荷がかかる生活動作について把握しています。治療期間中は日常生活で改善すべき点などないか患者と確認しています。

当日履いている靴に着目し、そのうえで、除圧、保清、保湿について説明しセルフケア支援を行っています。

来院時に手掌、足底の皮膚の状態を確認し、発赤、角質化、痛みなどの症状をみています。症状によっては薬剤師に相談、皮膚科受診を検討します。

○ SP 療法 / XP+ハーセプチン療法

※TS-1 およびゼローダについては前項を参照してください。

ショートハイドレーションでの水分負荷について

点滴翌日、翌々日と通常の水分摂取量に加えて 500ml のペットボトル 2,3 本分の水分を摂ってもらうように説明しています。水分摂取が出来ない、食事が摂れない場合は TS-1、ゼローダの内服も困難となる場合が多いため、必ず病院に連絡してもらうように説明しています。

ハーセプチンの副作用

初回投与時に悪寒・発熱などのインフュージョンリアクションが起こることがあるため、注意が必要です。症状出現時には一時中止し、必要な対応を行い症状軽減すれば主治医確認後再開できる場合が多いです。その場合も次回以降も注意する必要があります。また心毒性にも注意し、胸部症状の有無を確認しています。

○サイラムザ/PTX（nPTX）

サイラムザによる副作用

血管新生阻害薬であるため、定期的な血圧測定を行う必要があることを説明しています。初回投与時はインフュージョンリアクションがおこる可能性もあるため、対応できるようにしています。

タキサン系の副作用

PTX は初回投与時にアレルギーが起こる可能性（アナフィラキシーショックを起こす可能性もある）があるため注意が必要で、急変時に対応できるように準備しています。

末梢神経障害は予防のためのクーリングが有効とのデータがあるため、当該薬投与開始前からアイスクローブなどで手足の冷却を行っています。弾性ストッキングや弾性スリーブで加圧する方法もあります。投与時、末梢神経障害の Grade の把握をしています。

脱毛は必発であるため、脱毛が始まる時期を説明し、ウィッグや帽子の紹介をしています。

PTX にはアルコールが含まれているため、治療に来院するときは自身で車やバイクなど運転してこないように説明しています。

○ オプジーボ、キイトルーダ

irAE は複数の臓器で発現するだけでなく全身性のものもあるため、症状が多様で、患者・家族に説明する場合、看護師からは何かこれまでと違う症状が出現した場合は必ず連絡してもらうということを主に説明しています。

○ CPT-11

〈下痢〉

ロペミン服用方法の確認をし、頻回な下痢になった場合はロペミン服用開始とともに、平日日中に病院に（できれば点滴センター）へ連絡してもらうように指導しています。

〈倦怠感・食欲不振〉

化学療法の回数が増えると倦怠感・食欲不振が増悪する可能性があるため来院時の体調確認をしています。

がんサポート外来へのつなぎ

体調の聞き取りにより、漢方が飲めそうなら患者と主治医の了解を得て、浅羽 Dr への診察につなげています。

また同時に栄養士の介入も依頼しています。

体調不良時の連絡方法の説明

平日日中は点滴センターに連絡していただき、夜間・休日は救急外来に連絡または受診していただくように説明しています。

近森病院外来化学療法室 院内報　令和４年度第２号

（文責：田中、宮﨑、清遠）

治癒切除不能な大腸癌に対する化学療法について（術後補助化学療法は省略）

本報(No2)は No１(胃癌)との重複している内容を簡略化または省略しています。(田中)

化学療法を始める前に

Ⅰ。持続的出血はありませんか？
Hb 8.0 以下では施行せず、輸血等を検討してください。Hb 7.0 では輸血を行って下さい。アバスチン、サイラムザは出血を助長します。
Ⅱ。腎機能障害症例では、抗がん剤選択に制限があります。(薬剤師欄を参照下さい)。
Ⅲ。内服併用レジメンとポンプレジメンのどちらが患者さんに適しているか、考慮してください。ポンプレジメンはリザーバー留置、１サイクルが2週間という欠点がありますが、5-FU 持続静注が2日間で終了するポンプレジメンは、内服併用レジメン(１ サイクル ３ 週間のうち TS-１、ゼローダを ２ 週間内服)よりも楽とされています。また、TS-１、ゼローダを内服できない患者さんもいます。

●レジメン選択のポイントは

大腸癌治療ガイドライン 2022 年版の各論 5 の「切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法」を参照しながら、以下を参考にして下さい。なお、ガイドライン 2022 年版第 7 版第 1 刷には誤植があり、正誤表が出ています(ネット検索ですぐ出ます)。

① 予後の延長（レジメンを 1 次、2 次、3 次、4次化学療法の順に選択しレジメン変更して行く）。
② 良好な QOL を保つ（大腸癌による症状の改善）。
③ 選択レジメンの有害事象に注意し、病状悪化だけでなく、有害事象が化学療法のメリットを上回った場合もレジメン変更する。
④ 高齢者大腸癌では強度の弱いレジメンでも、SD(stable Disease)を保てる可能性があることを考慮する。

【高齢がん患者とフレイルについて】
日本老年医学会が提唱した“フレイル”は、欧米の老年医学領域で 1980 年代から提唱されてきた Fraility を翻訳して広まり、自立した状態と要介護状態の中間に位置し、しかるべき介入で再び健康状態に戻る可逆性を有した状態とされる。一方、大腸癌治療ガイドラインの「一次治

療の方針を決定する際のプロセス」(p35)には、Fit、Vulnerable、Frail に分類後、判断するチャートが掲載されている。この分類は JCOG が 2016 年に、高齢者のがん臨床試験を行なう際の指針(がん臨床試験の対象とするかどうか)として提唱され、治療の対象となる患者か、また over-treatment、under-treatment 防止の視点を提供する目的の分類である。この老年腫瘍学領域の Frail は「積極的治療適応がない」ことを想定しており、上記の老年医学領域の“フレイル”は（若干のずれはあるが）むしろ JCOG の Vulnerable(プレフレイル)に近いと思われる。

●レジメン選択

「一次治療の方針を決定する際のプロセス」(p35)を見たあとに「切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム」(P36)を見ます(アルゴリズムに誤植あり、2レーン目ニ次治療の FOLFIRI は誤りで FOLFOX が正しい。正誤表を参照)。

★1 次化学療法レジメンの選択

〇まず、生検標本の RAS、BRAF、MSI、HER2 遺伝子検査を病理診断部に依頼してください。

RAS 検査は癌組織から抽出したゲノム DNA 中の KRAS 及び NRAS の遺伝子変異の有無を、BRAF 検査は BRAF(V600E) の遺伝子変異の有無を検出します。

MSI 検査は、癌組織から抽出したゲノム DNA 中の高頻度マイクロサテライト不安定性（MMR 機能欠損）の有無を検出します。なお、MSI 検査は術後化学療法選択の補助にも使用できるようになりました(2020年 12 月より)。

〇基本的には

① RAS/BRAF 野生型の左側大腸癌には抗 EGFR 抗体薬を使用します。
Paradigm 試験で OS の延長が証明され標準治療となりました。[FOLFOX か FOLFIRI]と抗 EGFR 抗体薬 [ベクティビックスかアービタックス] の組合せが選択できます。アービタックスはキメラ抗体のため、アナフィラキシーショックが起こる可能性を考慮して下さい。当院では直近1年間に2例アナフィラキシーショックが発生しました。
初回は入院での投与をご考慮ください。
開始し治療後の維持療法としては、5-FU/LV+抗 EGFR 抗体薬という選択があります。

② 抗 EGFR 抗体薬は、経口のフッ化ピリミジン薬[ゼローダか TS-1]と[オキサリプラチンかイリノテカン] との併用では有用性が確認されておらず、ガイドラインに採用されていません。

③ RAS 変異があれば Doublet+BV を選択しますが Triplet+BV という選択肢もあります。
Doublet とは、フッ化ピリミジン薬 [ゼローダ、TS-1、5-FU のどれか] と [オキサリプラチンかイリノテカン] の組合せで、これに BV(アバスチン)を加えます。
Triplet+BV は Doublet+BV より効果が勝ります。

④ RAS/BRAF 野生型でも右側大腸癌は、抗 EGFR 抗体薬を選択せず、③と同様に選択します。

⑤ BRAF 変異型では、Doublet+BV か Triplet+BV を選択します。
若年者や進行が速い症例には Triplet+BV を選択します(不耐なら Doublet+BV)。Triplet レジメンは FOLFOXIRI で、FOLFOXIRI+ BV(アバスチン)になります。治療開始後、急速な病勢進行が収まったら、オキサリプラチンかイリノテカンを外して有害事象を減らします。

⑥ MSI-high 症例には Pembrolizumab を選択します。
MSI-high 切除不能大腸癌は予後不良で、フッ化ピリミジン薬を含む治療の有効性が乏しいことが報告されており、Pembrolizumab（キイトルーダ)を選択します。キイトルーダ単剤治療では初期の生存曲線が、殺細胞性抗癌剤治療の初期生存曲線を下回るため、キイトルーダ継続か中止かを 6 週間で見極める必要があり、開始後 6 週間で CT 検査をします。

⑦ 76 歳以上の高齢者
医師が重視する価値（OS 延長、QOL 改善）と患者が重視する価値観（治療が効果的であること、身体機能維持、家族の負担軽減）のずれを意識します。レジメン選択については 2022 年の ASCO-GI で報告された JCOG1018 試験（[5FU/ロイコボリン+BV or ゼローダ+BV] vs [mFOLFOX7+BV or XELOX+BV]）結果では、RAS 野生型を除く進行再発高齢大腸癌(75 歳以上)ではオキサリプラチン有無で PFS、OS とも有意差なく、オキサリプラチンを必ずしも追加しなくても良いとの結果でした。ただし RAS 野生型では追加の効果はあり、併用を考慮します。

⑧ RAS 野生型 HER2 陽性大腸癌
HER2 陽性大腸癌は切除不能進行・再発大腸癌の2-3%と希少な癌で、抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しい一方、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンに不応となった RAS 野生型かつ HER2 陽性大腸癌において、ハーセプチン+パージェタ併用療法（大腸癌治療ガイドライン 2022 年版発行後の追加情報のため、アルゴリズム内の位置、2次？3次？は決まっていない）レジメンの有効性が示されています。

〇オキサリプラチンとイリノテカンの違い

【オキサリプラチン】QOL を低下させる末梢神経障害が有害事象として有名。
オキサリプラチンレジメンでは末梢神経障害(痺れ)必発のため途中でオキサリプラチンを休薬する方法 Optimox が一般的です。なおオキサリプラチンの最大のリスクはアナフィラキシーショックで、当院外来化学療法室でも年 1 例程度アナフィラキシーが発生し ER に緊急移送しています。

【イリノテカン】有害事象としては下痢が有名。早発下痢と遅発下痢あり。
イリノテカンは肝カルボキシエステラーゼにより活性体 SN-38 に変換され、さらに酵素 UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け不活化され（SN-38G）、尿中胆汁中に排泄されます。しかし、UGT1A1 遺伝子多型を有する患者では SN-38 の代謝が低下するため、有害事象発現が増加します。従って UGT1A1 遺伝子多型検査で、ホモ接合体型、ヘテロ接合体型

と判明した患者では開始時の投与量を調整(減量)します。また胆汁中 SN-38G が腸内細菌の働きで SN-38 に変換され腸肝循環で再吸収されて SN-38 の濃度が上昇し有害事象が増強します。下痢は早発型（腸管運動刺激）と遅発型（SN-38 による腸管粘膜障害）があり、前者は抗コリン薬前処置で予防し、後者はイリノテカン投与後（3日程度）の大便排泄を促して SN-38 再吸収を抑制し予防します（処方は薬剤師欄を参照下さい）。

〇オキサリプラチンが先か、イリノテカンが先か

肝障害や腸管閉塞が出現するとイリノテカンが使用困難になるため、巨大肝転移症例や腸管閉塞が今後予想される症例には、先にイリノテカンレジメンを使い、オキサリプラチンレジメンを後に残して置きます。

〇オキサリプラチン、イリノテカン両者とも制限なく使用可能な症例では、有害事象のスペクトラムを説明し（イリノテカン：下痢、脱毛など、オキサリプラチン：痺れなど）患者の嗜好を尋ね、患者とともにレジメン決定する Shared Decision Making(SDM)を行ないます。

★2 次化学療法レジメン

① 大腸癌治療ガイドライン 2022 年版の「オキサリプラチンを含むレジメンに不応、不耐となった場合」、「イリノテカンを含むレジメンに不応、不耐となった場合」(P37)、を参照して選択して下さい。

② RAS/BRAF 野生型の左側大腸癌にはサイラムザが使用でき（ただし FOLFIRI との組み合わせのみ）、2 次レジメンとして有用とされています。

③ BRAF 変異型には、ビラフトビ+メクトビ+アービタックスか、ビラフトビ+アービタックスを使用します。病状が重篤な症例（PS=1 あるいは転移臓器数 3 個以上、CRP>1、原発巣が完全切除されていないのいずれかに当てはまるなど）には 3 剤併用を選択します(レセプトにコメントを残されるのが無難です)。

④ MSI-high 症例で 1 次レジメンとして使用していなければキイトルーダを選択します。

⑤ RAS 野生型 HER2 陽性大腸癌

HER2 陽性大腸癌は切除不能進行・再発大腸癌の2−3%と希少な癌で、抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しい一方、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンに不応となった RAS 野生型かつ HER2 陽性大腸癌において、ハーセプチン+パージェタ併用療法（大腸癌治療ガイドライン 2022 年版発行後の追加情報のため、アルゴリズム内の位置、2次？3次？は決まっていない）レジメンが推奨されています。

★3 次化学療法レジメン

〇ロンサーフかスティバーガ(Regorafenib)を選択します。

ロンサーフは、奏効率(RR)は低いものの病勢制御でき OS を延長するとされます。経口薬のため内服可能なうちに、また内服スケジュールが複雑なため、内服間違いを起こさない患者さんに適します。

スティバーガ(Regorafenib)は標準容量 160mg/日では開始せず、80mg/日か 120mg/日で開始し副作用が軽微なら増量して行きます。

〇ロンサーフ+BV も選択できます。

ロンサーフ+BV は第Ⅱ相試験（欧州）で PFS の延長が認められているが、好中球減少が増加することに注意します。

〇RAS/BRAF 野生型の場合、抗 EGFR 抗体薬（ベクティビックス、アービタックス）単独レジメンが選択できるが、イリノテカン不耐でなければイリノテカン併用が望ましい。

〇RAS 野生型 HER2 陽性大腸癌

大腸癌治療ガイドライン 2022 年版発行後の追加情報のため、アルゴリズム内の位置（2次？3次？）は決まっていないが、ハーセプチン+パージェタ併用療法が推奨されています。

★4 次化学療法レジメン

〇ロンサーフかスティバーガ(レゴラフェニブ)のうち、3 次治療で使用しなかった方を使用します。

なお、大腸癌治療ガイドライン CQ20、21、22、23 も参照して下さい。

薬剤師目線のがん薬物療法マネジメント（大腸癌編）

◆化学療法の運用面について

〇化学療法説明・同意書

・基本的に１患者の１癌種につき１回の取得。

・１次治療で取得し、以降２次治療時、３次治療時は不要。

・しかしながら、キイトルーダやオプジーボなどでは既存の同意書ではカバーできないため、「ICI 説明・同意書」の取得が必要となります。薬剤導入時の取得となります。

〇服薬指導について

・外来で内服単独レジメン導入の場合は、導入時に服薬指導依頼をする必要があります。診察介助の看護師あるいはクラーク経由でのケモ担当薬剤師まで依頼でも構いません。がん患者指導管理料ハ（200 点）が算定可能です。

・継続服用の患者であっても、理解不十分あるいは副作用への対応指導などが必要と判断された症例については、服薬指導あるいは看護指導の依頼を検討してください。

◆薬剤使用のために必要な検査について（大腸癌 ver.）

【全抗がん剤】（がん化学療法委員会での取り決めより）

抗がん剤投与開始前 48 時間以内の CBC+S3 は必須

内服薬のように連続投与する場合は連続投与初日の 48 時間以内に検査

【免疫チェックポイント阻害薬】

※検査オーダー「＊5 各科個別」タブ→「化学療法」内の以下項目を選択

・導入前：「ICI 導入時」セット

・各月の１回目投与時：「ICI 治療中（毎回）」＋「ICI 治療中（月１回）」セット

・各月の２回目投与時：「ICI 治療中（毎回）」セット

【イリノテカン】

・導入前に「UGT1A1」を測定してください

→外注のため結果が出るまでに１週間程度かかります

【アバスチン・サイラムザ】

・投与日に「尿一般」を追加してください

・前回投与時に蛋白尿 2+以上の場合は「U-P/Cre セット（「＊2.検体 2」タブ内にあり）」を追加してください

※蛋白尿への対処には CDTM に基づく薬剤師による代行入力も実施されます

・心筋障害早期発見に向けた血液検査（BNP およびトロポニン）や心エコー図検査(GLS)のオーダーが必要です。

【アービタックス・ベクティビックス】

・投与前に RAS 遺伝子変異検査の結果を確認してください。遺伝子変異陽性例では投与できません。

・治療期間中は Mg の測定を行い、低 Mg 血症が出現した際は点滴による Mg 補正を行ってください。(CDTM に基づく薬剤師による代行入力も行われます)

【ハーセプチン・パージェタ】

・心筋障害早期発見に向けた血液検査（BNP およびトロポニン）や心エコー図検査(GLS)のオーダーが必要です。

◆大腸癌に用いられる薬剤の有害事象や注意点など

※抗がん剤は臨床試験で効果が確認されている 100%量で投与開始することが原則となります。

1コース目から減量してしまうと、有害事象が出現しなかった場合に通常量に上げることの判断が難しくなってしまい、臨床効果が適切に得られない可能性もあるため、初回から減量するかどうかの検討は慎重に行うことが求められます。

★殺細胞性抗がん剤

【エルプラット】（一般名：オキサリプラチン）

・オキサリプラチンの末梢神経障害(CIPN)はごく軽度であれば休薬で改善が望めますが、基本的には不可逆な神経障害となるため、早期に対処薬処方あるいは休薬を検討するのが望ましいです。

・CIPN への対処薬は強いエビデンスを持つものはありません。ASCO のガイドラインではデュロキセチンが中等度(moderate)の推奨となっています。しかしながら、国内では神経障害へは糖尿病性にしか適応がないこと、海外の臨床試験では 1 日60mg と高用量での検討で結果が得られていることに注意が必要です。処方される際は眠気・傾眠や悪心などの副作用に注意が必要です。

・汎用されるプレガバリンや牛車腎気丸はエビデンスが乏しく、ASCO のガイドラインでは推奨がありません。日本がんサポーティブケア学会が刊行している末梢神経障害マネジメントの手引きではプレガバリンの治療的投与は「推奨できるだけのエビデンスはない」とされています。

・アレルギー反応は文献的には 6 コース目以降に増加する傾向があるため、投与回数が増えてきた患者は慎重なモニタリングが必要となります。ごく軽度のアレルギーが出た患者は次回投与時にはアナフィラキシーショックになる可能性が高くなるため、診察時に前回投与時の状況を確認することが重要です。

【ティーエスワン】（一般名：テガフール・ギメラシル・オテラシル）

・腎機能低下症例では減量が必要となります。

60≦CLcr：初回基準量（60≦CLcr<80 は患者状態に応じて一段階減量も考慮）

40≦CLcr<60：一段階減量

30≦CLcr<40：二段階減量

CLcr<30：禁忌

→当院は筋力が低下している高齢者が多く、eGFR では正確な腎機能を反映していないケースがよくあるため、CLcr での評価が必須です。（Cre<0.6 の患者では Cre=0.6 とみなして計算することが求められます）

・ワーファリンとの相互作用により PT-INR が延長するため、ワーファリンを他院で処方されていないか確認が必要です（ゼローダ、5-FU にも共通）。

・投与期間の種類が多いため処方日数に注意が必要です。

【ゼローダ】（一般名：カペシタビン）

・重度の腎機能低下症例（CLcr<30）は禁忌です。

・手足症候群（HFS）予防のための保湿剤処方が必要です。

・1 錠のサイズが大きめであることと錠数が多くなることから、嚥下機能が落ちている高齢者などでは服用困難となる可能性があります。

【5-FU】

・まれに可逆性白質脳症の発現が報告されます。当院でも発現が疑われた症例が存在しました。歩行時のふらつきやしゃべりにくさ、認知機能低下などの症状が出現した際は白質脳症の可能性をご検討ください。画像検索では MRI が有用とされることもあります。

【ロンサーフ】（一般名：トリフルリジン・チピラシル）

・15mgと20mgの２規格の組み合わせで処方（例 50mg/回：20mg 1 錠+15mg ２錠）。また、5 日間服用 2 日間休薬（イメージとして月曜から金曜服用、土日休薬のような形）を 2 週間続け、その後 2 週間休薬のレジメンのため、処方内容が煩雑になることから、処方間違いに注意する必要があります。

・3 次治療以降に使用可能です。

・単独投与以外に、アバスチンとの併用投与のレジメンも使用可能です。

・好中球減少（Gr.3 以上：23.0%）が他のフッ化ピリミジン系抗癌剤より強く出る傾向にあります。

《参考》TS-1 Gr.3 以上：8.5%

【カンプト】（一般名：イリノテカン）

・下痢や投与時のコリン作動性症状（発汗、鼻汁、腸蠕動亢進など）に対して CDTM を導入しています。電子カルテ資料よりご参照ください。薬剤師による炭酸水素ナトリウムやウルソデオキシコール酸などの処方や、前投薬へ硫酸アトロピンもしくはブスコパン追加の代行入力も行われます。

★抗VEGF薬

・蛋白尿は U-P/Cre>2 で減量を、U-P/Cre>3.5 では休薬を検討する必要があります。

・出血や創傷治癒遅延のリスクがあるため、手術や抜歯など観血的な処置を行う前後は休薬が必要となります。

・血圧上昇が見られてきた場合、早期の降圧薬処方が推奨されます。

【アバスチン】（一般名：ベバシズマブ）

・1 次治療から使用可能です。1 次治療で使用し、PDとなっても 2 次治療以降に引き続き投与することが可能です（bevacizumab beyond progression : BBP のエビデンスより）。

・アバスチンでは下記の休薬期間が臨床試験等で設けられていました。

- 術前：アバスチン最終投与から 6 週間後に手術
- 術後：術後4週間以降にアバスチン投与開始/再開
- 局所処置（CV ポート留置など）：処置後 1 週間以降にアバスチン投与開始/再開
- 抜歯：明確な基準はありませんが、アバスチンの半減期等を考慮し抜歯前は3週間以上、抜歯後は術創が治癒するまでの休薬が望ましいと考えられます。抜歯後の状態は歯科医の意見もご参考ください。

※その他の抗 VEGF 薬では明確な基準がないものもありますが、上記を参考のうえご判断ください。

【サイラムザ】（一般名：ラムシルマブ）

・2 次治療以降に使用可能で、FOLFIRI との併用投与のみとなります。

・倦怠感や骨髄抑制が単独投与でも報告されています。

【スチバーガ】（一般名：レゴラフェニブ）

・3 次治療以降で使用可能です。

・手足症候群（HFS）予防のための保湿剤処方が必要です

・高脂肪食摂取後や空腹時の服用は活性代謝物の血中濃度が低下してしまうため、低脂肪食摂取後に服用する必要があります。このため、低脂肪食を摂取する可能性が一番高い朝食後処方を推奨します。

★抗 EGFR 薬

・皮膚障害予防の保湿剤処方や皮膚科御中が必要です。CDTM に基づく、薬剤師による代行入力も実施されます。かゆみや亀裂の痛みで眠れない、仕事などに集中できないなど生活に支障が出た場合は Grade3 相当になりますので休薬が必要となります。

・口腔粘膜炎や逆まつげなどにより、生活への影響が出てくることもあります。これらの症状の確認も適宜行ってください。

・血清 Mg 値≦0.9mg/dL となった場合は休薬や減量が必要となります。

【アービタックス】（一般名：セツキシマブ）

・キメラ抗体製剤のため、Infusion reaction 出現に注意が必要です。アナフィラキシーをきたす症例も存在します。

・赤肉（牛肉など）アレルギーやマダニ咬傷歴がある症例は Infusion reaction が発現しやすいため、これらの既往の確認が必要です。

【ベクティビックス】（一般名：パニツムマブ）

・ヒト抗体のためアービタックスよりは Infusion reaction の出現率は少ないですが、注意が必要なことには変わりありません。

・添付文書上、間質性肺疾患の出現率はアービタックスより高いため、SpO2や呼吸音の変化などにも注意を要します。適宜胸部X線撮影などの画像フォローをご検討ください。
★免疫チェックポイント阻害薬
※2023年1月時点ではオプジーボとヤーボイは院内でのレジメン登録がされていないため、使用できません。今後申請があれば使用可能となります。
・免疫関連有害事象（irAE）の出現が問題となります。様々な症状を発現するため、わずかな倦怠感などであっても、**irAE の発現を念頭に置いた診察をお願いいたします**。
・irAE への対応資料を電子カルテ上にアップしていますので、ご参考ください。
【キイトルーダ】（一般名：ペンブロリズマブ）
・MSI（マイクロサテライト不安定性）あるいはTMB（Tumor mutation burden：腫瘍遺伝子変異量）を測定し、「High」の結果となった症例に使用可能です。ただし 2nd line 以降の使用となる点に注意が必要です。
【オプジーボ】（一般名：ニボルマブ）
・MSI（マイクロサテライト不安定性）を測定し、「High」の結果となった症例に使用可能です。
・2nd line 以降の使用となる点はキイトルーダと同様です。
・単独あるいはヤーボイとの併用投与が可能です。
【ヤーボイ】（一般名：イピリムマブ）
・MSI（マイクロサテライト不安定性）を測定し、「High」の結果となった症例にオプジーボとの併用で使用可能です。
・4コース施行後はオプジーボ単独への切り替えとなります。
☆抗 HER2 薬
・腫瘍組織内の HER2 発現が IHC 2+あるいは FISH 陽性の患者に投与できます。
・2 次治療以降に使用可能です。
【ハーセプチン】（一般名：トラスツズマブ）
【パージェタ】（一般名：ペルツズマブ）
・前回投与から4週間以上間隔があいた場合の再開時はハーセプチンを初回投与量（8mg/kg）にする必要があります。
・大腸がんの場合はハーセプチンとパージェタとの併用投与のみとなります。
☆その他
【メクトビ】（一般名：ビニメチニブ）
【ビラフトビ】（一般名：エンコラフェニブ）
・上記の薬剤は BRAF V600E 遺伝子変異が陽性の症例にのみ使用可能です。
・アービタックスとの 3 剤併用のレジメンとなります。
・3 剤併用レジメンの有害事象としては下痢・嘔吐・皮疹が多いとされています。