

☆胃癌レジメン

—TS-1 療法—

ティーエスワンによる単独療法.

「投与スケジュール」

[illegible]

[特徴]

- ・ テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムの合剤で、2つのモジュレーターを用いて血中 5-FU 濃度を上げて抗腫瘍効果を高め、増大する消化器毒性を軽減する。
- ・ D2 手術がされた stageII/III 胃癌の標準的術後補助化学療法
(注意;第 14 版取り扱い規約上の T3(SS)N0, IIA は前規約の IB となり ACTS-GC 補助化学療法の対象からはずれることになる。)

[治療成績]

奏効率 46.5%, 平均生存期間 244 日

ACTS-GC 5 年の OS TS-1 群 71.7%, 手術単独群 53.1%で有意差あり

〔副作用〕

ACTS-GC 3 年の結果¹⁾：白血球減少 45.8%，ヘモグロビン減少 37.0%，血小板減少 10.5%，食欲不振 32.0%，嘔気 26.8%，色素沈着 20.0%，下痢 17.4%，口内炎 15.7%

#副作用のため4週投与2週休薬が困難となった場合に、隔日投与にすることで副作用を軽減できる。術後補助化学療法では通常投与の75%以上が投与されれば効果がある。²⁾

[文献]

- 1) Sakuramoto S, et al. *N Eng J Med* 357:1810–1820, 2007
- 2) Arai W, et al. *Int J Clin Oncol* 9:143–148, 2004

—FTD/TPI 療法—

ロンサーフ：（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩：FTD/TPI）単独療法

〔適応条件〕 2 レジメン以上の化学療法後に増悪した胃癌・食道胃接合部癌

〔投与スケジュール〕

薬剤	投与量	Day1–Day5	Day7, 8	Day9–13	Day14, 15	Day28
ロンサーフ（経口）	70mg/m ² /day	5 日間	2 日間	5 日間	2 日間	2 週間休薬
1 日 2 回朝・夕食後		内服	休薬	内服	休薬	休薬

1 コース 28 日間として繰り返す！

〔特徴〕

DNA に取り込まれることで抗腫瘍効果を発揮する TFD（トリフルオロチミジン）と体内で TFD の分解を阻害する TPI（チピラシル塩酸塩）を配合した新規ヌクレオチド系悪性腫瘍剤。TFD は DNA の複製時にチミジンの代わりに直接 DNA 鎖に取り込まれ、DNA 機能障害を引き起こして抗腫瘍効果を発揮する。

〔投与開始の目安〕

項目		投与開始の目安
Performance status (PS)		PS 0, 1
骨髄機能	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	8.0 g/dl 以上
肝機能	AST, ALT	100IU/L 以下（肝転移患者では 200IU/L 以下）
	総ビリルビン	1.5mg/dl 以下
腎機能	クレアチニン	1.5mg/dl 以下
感染症		活動性の感染症が疑われない
末梢神経障害		Grade 2 以下
項目		投与開始の目安
その他の非血液学的毒性		Grade 1 以下

- 前レジメンから引き続き施行するときは、前レジメンの休薬期間後に開始する。
- 本剤 50mg/日を投与する場合は、朝食後に 20mg を、夕食後に 30mg を投与する。
- 前コース（休薬期間を含む）中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、投与再開時において、コース単位で 1 日単位量として 10mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は 30mg/日までとする。

[投与開始・休薬基準]

	投与開始基準/投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0 g/dL 以上	7.0 g/dL 未満
好中球数	1,500/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 未満
血小板数	75,000/mm ³ 以上	50,000/mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下	2.0 mg/dL を超える
AST (GOT)、 ALT (GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍 (肝転移症例では 5 倍) 以下	施設基準値上限の 2.5 倍 (肝転移症例では 5 倍) を超える
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下	1.5 mg/dL を超える
末梢神経障害	Grade 2 以下	Grade 3 以上
非血液毒性	Grade 1 以下 (脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く)	Grade 3 以上
減量基準		
好中球数	500/mm ³ 未満	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	

[休薬・投与再開の目安]

項目		休薬の目安*	投与再開の目安*
Performance Status (PS)		PS 2 以上	PS 0、1
骨髄機能	好中球数	1,000/mm ³ 未満	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	7.0g/dL 未満	8.0g/dL 以上
肝機能*	AST (GOT)、 ALT (GPT)	100 IU/L 以上 (肝転移患者では 200 IU/L 以上)	100 IU/L 以下 (肝転移患者では 200 IU/L 以下)
	総ビリルビン	2.0mg/dL 以上	1.5mg/dL 以下
腎機能	クレアチニン	1.5mg/dL 以上	1.5mg/dL 以下
感染症		活動性の感染症の発症	活動性の感染症の回復
末梢神経障害		Grade 3 以上	Grade 2 以下
下痢**		Grade 3 以上	Grade 1 以下
その他の非血液学的毒性***		Grade 3 以上	Grade 1 以下

*肝機能：添付文書には「施設基準値上限の 2.5 倍（肝転移症例では 5 倍）」と記載。

**下痢：支持療法を行っても持続する Grade 2 の下痢は休薬を考慮。

***その他の非血液学的毒性：脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く。

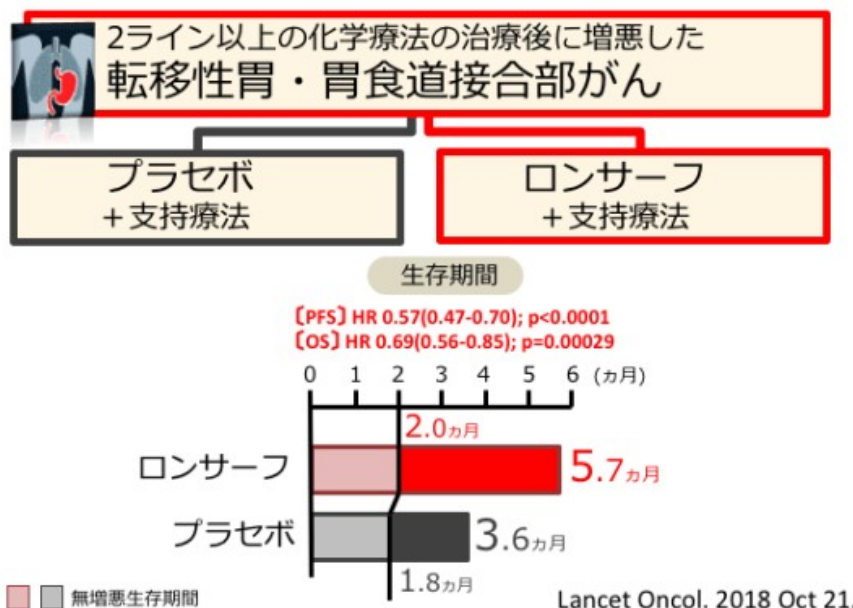
* * 上記休薬の目安に該当したために投与を休薬し、投与再開の目安が満たされず、コース中に投与を再開できなかった場合には、少なくとも連続して 14 日間は休薬し、投与開始の目安を満たしていることを確認した上で、次コースを開始。

[治療効果]

TAGS 試験¹⁾

OS ロンサーフ：プラセボ＝5.7 か月：3.6 か月 HR0.69 (95%CI 0.56-0.85)

PFS ロンサーフ：プラセボ＝2.0 か月：1.8 か月 HR0.57 (95%CI 0.47-0.70)



胃切除あり²⁾

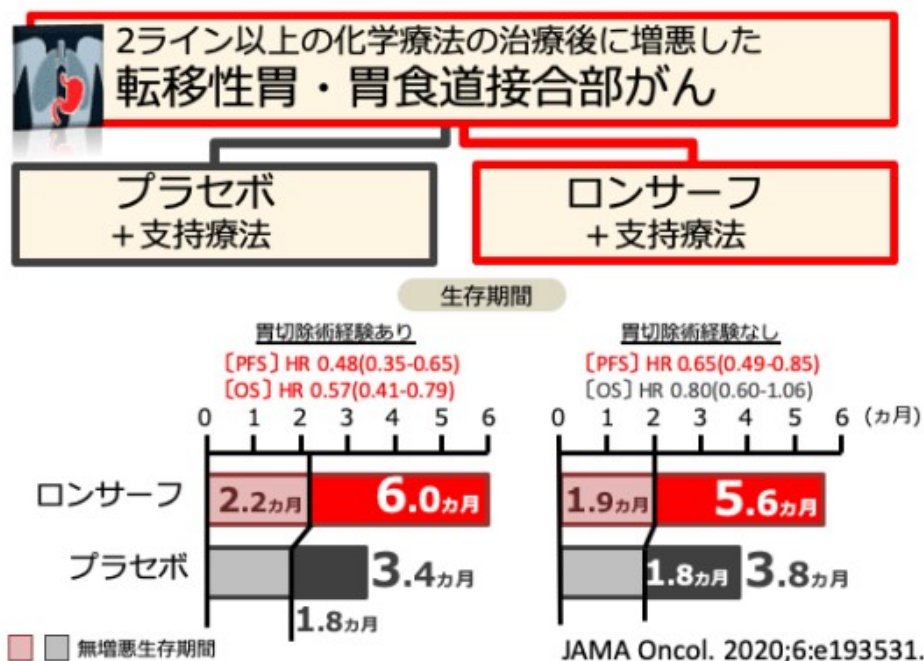
OS ロンサーフ：プラセボ＝6.0 か月：3.4 か月 HR0.57 (95%CI 0.41-0.79)

PFS ロンサーフ：プラセボ＝2.2 か月：1.8 か月 HR0.48 (95%CI 0.35-0.65)

胃切除なし²⁾

OS ロンサーフ：プラセボ＝5.6 か月：3.8 か月 HR0.80 (95%CI 0.60-1.06)

PFS ロンサーフ：プラセボ＝1.9 か月：1.8 か月 HR0.65 (95%CI 0.49-0.85)



[副作用とその対策]¹⁾

副作用	全 Grade	Grade3 以上	最低値までの期間： 中央値（範囲）	回復までの期間： 中央値（範囲）
白血球減少	15.5%	6.9%	23.0 日（14～37 日）	9.0 日（3～25 日）
好中球減少	37.6%	23.0%	28.0 日（14～36 日）	8.0 日（2～21 日）
ヘモグロビン減少	31.0%	11.0%	24.0 日（10～55 日）	8.0 日（2～22 日）
血小板減少	1.8	4.2%	20.0 日（12～42 日）	8.0 日（2～25 日）
発熱性好中球減少	1.8%	1.8%	—	—
副作用	全 Grade	Grade3 以上	初回発現までの期間： 中央値（範囲）	回復までの期間： 中央値（範囲）
下痢	16.1%	2.7%	15.0 日（1～279 日）	11.0 日（1～165 日）
悪心	25.4%	2.1%	8.0 日（1～228 日）	11.0 日（1～86 日）
嘔吐	10.7%	0.6%	9.5 日（1～165 日）	3.5 日（1～38 日）
食欲減退	—	—	14.0 日（1～166 日）	18.0 日（2～173 日）
疲労	18.8%	3.0%	14.5 日（1～289 日）	14.0 日（1～175 日）

[文献]

- 1) Lancet Oncol 19:1437–1448, 2018
- 2) JAMA Oncol 2020:6e193531

-TS-1/CDDP 療法	
---------------	--

ティーエスワン/シスプラチンによる2剤併用療法

[投与スケジュール]

		1コース			
薬剤	投与量	Day 1	8	21	休薬
シスプラチン（静注）	60 mg/m ² /day		↑		
ティーエスワン（経口）	80 mg/m ² /day				2週休薬

5週を1コースとして繰り返す。CDDP投与前後数日のみ入院とする必要がある。

＜投与例＞

経口	: ティーエスワン内服	朝, 夕	Day1~21
メイン	: ①ソルデム1号 1500ml	24 時間	Day7~9
側管	: ②プロイメンド 150mg+生食 250ml	30 分	Day8
	③アロキシ 0.75 mg/バッグ+デキサート 9.9 mg	30 分	Day8
	④生食500ml+シスプラチン (ランダ [®]) 60 mg/m ²	2時間	Day8
	⑤ソルラクトTMR 500ml+ラシックス1A	2時間	Day8
	⑥ソルラクトTMR 500ml	2時間	Day8~9

【特徴】・分化型、未分化型のいずれの胃癌に対しても効果を認めている

- ・ 胃癌腹膜播種例にも有効
- ・ 腎機能が低下している症例は禁忌
- ・ 術前化学療法として JCOG 0501 試験が進行中

〔治療成績〕 奏効率 76%, 平均生存期間 383 日.

SPIRITS 試験¹⁾の結果, TS-1 単独群: TS-1/CDDP 群=2 年生存率 15.3%:23.6%, 生存期間中央値 11 ヶ月:13 ヶ月, 奏効率 31%:54%

【副作用】 Grade3 以上の副作用として白血球減少 11%，好中球減少 40%，ヘモグロビン減少 26%，血小板減少 5%，食欲不振 30%，悪心 11%，嘔気 4%，嘔吐 4%，下痢 4%。

[文献]

1) Koizumi W. et al. Lancet Oncol 9:215–221, 2008

Capecitabine/CDDP/HER 療法

投与スケジュール

薬 剤	投与量		投与法	Day 1	14 15
	体表面積 (m ²)	1 回投与量			
カペシタビン (ゼローダ®)	1.36未満	1200 mg	経口	← 7日間 1日目の夕から15日 目の朝まで →	休薬
	1.36～1.66	1500 mg			
	1.66～1.96	1800 mg			
	1.96以上	2100 mg			
CDDP (ランダ®)	60 - 80 mg/m ²		DIV	↑	
トラスツズマブ (ハーセプチン®)	初回8mg/kg 2 回目以降6mg/kg		DIV	↑	

- ・ カペシタビンとシスプラチン併用療法に分子標的薬トラスツズマブを追加した治療
- ・ カペシタビンはC法を使用し、朝食後と夕食後30分以内に1日2回.
- ・ 2週投与1週休薬を1コースとする.

<投与例>

経口	カペシタビン内服	朝, 夕	Day1 夕～15 朝
メイン	①ソルデム1号 1500ml	24 時間	Day7～9
側管	②プロイメンド 150mg+生食 250ml	30 分	Day8
	③アロキシ 0.75 mg/バッグ+デキサート 9.9 mg	30 分	Day8
	④生食 250ml-500ml+ハーセプチン初回 8mg/kg, 2 回目以降 6mg/kg		
	90分以上かけて (初回の忍容性が良好であれば30分まで短縮可能)		
	⑤生食500ml+シスプラチン (ランダ®) 80mg/m ²	2時間	Day8
	⑥ソルラクトTMR 500ml+ラシックス1A	2時間	Day8～9

[Capecitabine (XELODA®)/CDDP (XP) 療法の休薬・減量・再開]

血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準

各コースの投与開始前に副作用のGradeを確認し、いずれかの事象がGrade 3以上であれば休薬する。
Grade1以下に軽快後、以下の投与基準に従って投与再開する。

項目	カペシタビン	CDDP
Grade 4の好中球減少症	減量段階1	60mg/m ²
Grade 3の発熱性好中球減少症		
Grade 4の血小板減少症	減量段階2	40mg/m ²
Grade 4の発熱性好中球減少症	投与中止もしくは減量段階2*	投与中止もしくは40mg/m ² *

* 治療継続が患者の利益に最善であると判断された場合

なお、好中球数、血小板が以下の条件を満たす場合、休薬せずに以下の投与基準に従って投与出来る。

項目	カペシタビン	CDDP
好中球数: 1,000-1,500/μ	減量段階1	60mg/m ²
血小板数: 100,000/μ		

*規定の投与量で治療継続する場合は、好中球数が1,500/μに回復するまで投与を延期する。

[ハーセプチンの投与]

- ① 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する場合：6mg/kg を投与する
- ② 投与予定日より1週間を超えた後に投与する場合：あらためて初回投与量の8mg/kg で投与し2回目以降は6mg/kg で3週間隔投与する。

[特徴]

- ・ HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) は腫瘍細胞の増殖，アポトーシス，接着，遊走，分化に関連する受容体ファミリーの一員。
- ・ 胃癌の7～34%で増幅または過剰発現が認められる
- ・ HER2 過剰発現の進行・再発胃又は胃食道接合部腺癌患者の対する化学療法（カペシタビン＋シスプラチン又はフルオロウラシル＋シスプラチン）と化学療法＋抗 HER2 抗体の第 III 相比較試験（ToGA 試験）¹⁾ で有用性が示された。
- ・ HER2 過剰発現に診断は IHC 法 3＋又は FISH 法陽性で判定する。

[治療効果]¹⁾

- ・ 生存期間中央値：11.1 ヶ月：13.8 ヶ月，(p=0.046, HR0.74 (95%CI0.60–0.91))

[副作用]全Grade/Grade3以上¹⁾ 悪心(67%/7%)，嘔吐(50%/6%)，下痢(37%/9%)，便秘(26%/1%)，口内炎(24%/1%)，腹痛(22%/2%)，嚥下困難(6%/2%)，手足症候群(26%/1%)，好中球減少(53%/27%)，貧血(28%/12%)，血小板減少(16%/5%)，発熱性好中球減少(5%/5%)，低カリウム血症(7%/4%)，腎機能障害(16%/1%)，呼吸困難(3%/<1%)

アナフィラキシー：投与中又は投与開始24時間以内に発現する infusion reaction（アナフィラキシー症状，頻呼吸，気管支痙，低血圧，低酸素症など）による死亡例の報告があるため，初回は入院治療が推奨される。

[投与除外基準]¹⁾

うっ血性心不全，左室駆出率 50%未満，壁内心筋梗塞，コントロール不十分な高血圧（収縮期>180mmHg または拡張期>100mmHg）薬物療法を必要とする狭心症，临床上明らかな心臓弁膜症，ハイリスク不整脈など

[ハーセプチン®投与前の検査]

胸部 X 線検査，心エコー検査を必須に行ない，特に心機能評価は投与中にも行ない左室駆出率 (LVEF) の変動を観察する。

[文献]

- 1) Bang YJ, et al. Lancet 376:687–697, 2010

SOX 療法

ティーエスワン/オキサリプラチンによる2剤併用療法

[特徴]

- ・ 切除不能・進行再発胃癌に対する標準治療のS-1+シスプラチンのシスプラチンにかわり、腎機能障害の面から大量輸液が不要で外来治療が可能なオキサリプラチンを使用したレジメン。
- ・ オキサリプラチンの使用は結腸・直腸癌が中心で、胃癌に対する安全性と適正使用を推進するため日本胃癌学会が2014年にステートメントを発表している。

[投与方法]

投与スケジュール				
薬 剤	投与量	投与法	Day 1	14
TS-1	80mg/m ² /日		←	→ 7日間
オキサリプラチン	100or130 mg/m ²	Div	↑	休薬

<投与例>

- ① ティーエスワン内服確認
- ② グラニセトロン1バッグ+デキサート 3.3(or 6.6)mg 30分
- ③ オキサリプラチン 100 or 130g/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 90分

[治療効果]

G-SOX 試験^{1,2)} : 全生存期間 (OS) S-1/CDDP 13.1 カ月 SOX 14.1 カ月

ハザード比 0.969 (95%CI 0.812-1.157) で非劣勢マージンの上限 1.15 をわずかに超えたために非劣性の検証できなかった。

しかし、REAL-2試験³⁾のハザード比も1未満でありG-SOX試験でも一貫した結果が得られている。

*REAL-2 試験³⁾ : ECF 療法のシスプラチンのオキサリプラチンへの置き換え。および 5FU のカペシタビンへの置き換えの非劣性試験を検証した 2X2 試験。OS は、シスプラチン使用群 10.0 カ月、オキサリプラチン使用群 10.4 カ月 (ハザード比 0.92 (95%CI 0.80-1.10)) と非劣性マージン 1.23 をクリアした。

#オキサリプラチン投与量について

切除不能・再発胃癌に対するメタアナリシス⁴⁾では、130mg/m²の3週投与または85mg/m²の各週投与が使用され、シスプラチンと比較したOSのハザード比は0.88 (95%CI 0.78-0.99)であった。これに比較するとG-SOXのオキサリプラチン100mg/m²の3週投与ではハザード比の点推定値は0.969と高く、オキサリプラチンの効果が十分に発揮されていない可能性も否定できない。切除不能進行・再発胃癌に対して、オキサリプラチン 130mg/m²の3週投与を使用したCapeOX療法 (Capecitabine+Oxaliplatin) とSOX療法 (S-1+Oxaliplatin) の第II相試験 (韓国)⁵⁾では同等の成績が報告されている。

[副作用]

SOX 療法の Grade3 以上の有害事象
(大腸癌第 I/II 相試験、G-SOX 試験と SOFT 試験)

	大腸癌第 I/II 相試験	G-SOX 試験	SOFT 試験
オキサリプラチン 投与量	130mg/m ² , 3 週毎	100mg/m ² , 3 週毎	130mg/m ² , 3 週毎
症例数	29	338	250
白血球減少	0%	4.1%	2.4%
好中球減少	14%	19.5%	8.8%
貧血	3%	15.1%	5.2%
血小板減少	28%	10.1%	3.6%
発熱性好中球減少	—	0.9%	—
低 Na 血症	—	4.4%	—
クレアチニン上昇	—	0.3%	0%
下痢	3%	5.6%	9.2%
嘔気	0%	3.8%	2.0%
嘔吐	0%	—	0.8%
口内炎	—	1.5%	1.6%
食欲不振	0%	15.4%	5.2%
総ビリルビン	—	2.7%	2.0%
AST	—	3%	4.4%
ALT	—	3%	4.8%
ALP	—	1.2%	—
感覚性神経障害	0%	4.7%	10.0%
疲労	0%	—	2.8%
皮疹	0%	—	0%
手足症候群	0%	—	0.4%
アレルギー反応	3%	—	—

[投与可能基準]

SOX 療法の治療変更基準

コース開始基準	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	3000/mm ³ 以上
好中球	1,500/mm ³ 以上	1,500/mm ³ 以上
血小板	75,000/mm ³ 以上	75,000/mm ³ 以上*
AST	施設基準値上限の 2.5 倍以下	100 IU/L (200 IU/L**) 以下
ALT	施設基準値上限の 2.5 倍以下	100 IU/L (200 IU/L**) 以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.2 倍以下	1.5mg/dl 未満
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱がない	感染を疑う 38℃以上の発熱がない

下痢	Grade 1 以下	Grade 1 以下
口内炎	Grade 1 以下	Grade 1 以下
手足症候群	Grade 1 以下	—
感覚性神経障害	Grade 2 以下	Grade 2 以下***
S-1 コース内休薬	G-SOX 試験	SOFT 試験
好中球	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 未満
血小板	50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 未満
AST (GOT)	施設基準値上限の 2.5 倍を超える	100 IU/L (200 IU/L**) 以下
ALT (GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍を超える	100 IU/L (200 IU/L**) 以下
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.2 倍以下	1.5mg/dl 未満
感染	—	感染を疑う 38℃以上の発熱
下痢	Grade 2 以下	Grade 2 以下
粘膜炎/口内炎	Grade 2 以下	Grade 2 以下
手足症候群	Grade 2 以下	—
S-1 コース内再開	G-SOX 試験	SOFT 試験
好中球	1,000/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 以上
血小板	50,000/mm ³ 以上	75,000/mm ³ 以上
AST (GOT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下	—
ALT (GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下	—
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.2 倍以下	1.5mg/dl 未満
感染	—	感染を疑う 38℃以上の発熱がない
下痢	Grade 1 以下	Grade 1 以下
粘膜炎/口内炎	Grade 1 以下	Grade 1 以下
手足症候群	Grade 1 以下	—

オキサリプラチン減量	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	1,000/mm ³ 未満
好中球	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満または day22 にコース開始基準を満たさない場合
血小板	25,000/mm ³ 未満または day29 までに 75,000/mm ³ 以上を満たさなかった場合	75,000/mm ³ 未満または day22 に 75,000/mm ³ 以上 100,000/mm ³ 未満の場合
発熱性好中球減少症	Grade 3 以上	Grade 3 以上
下痢	Grade 3 以上	—
粘膜炎/口内炎	Grade 3 以上	—
手足症候群	Grade 3 以上	—

S-1 減量基準	G-SOX 試験	SOFT 試験
白血球	—	1,000/mm ³ 未満
好中球	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満または day22 にコース開始基準を満たさない場合
血小板	25,000/mm ³	50,000/mm ³ 未満
発熱性好中球減少症	好中球数 1,000/mm ³ 未満かつ発熱（腋窩温） $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Grade 3 以上
下痢	Grade 3 以上	Grade 3 以上
粘膜炎/口内炎	Grade 3 以上	—
手足症候群	Grade 3 以上	—

*：次コース開始予定日に血小板数 75,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満の場合には、確薬剤の減量基準に従う。

**：肝転移を有する症例は 200IU/L 以下とする。

***：L-OHP 総投与量が 600mg/m² を超える症例については、被験者の安全性確保のため、責任医師等の判断で L-OHP 投与をスキップしてコースを開始できる。

[減量方法]

	オキサリプラチン	ティーエスワン		
		体表面積 1.25m ² 未満	体表面積 1.25–1.5m ² 未満	体表面積 1.5m ² 以上
初回基準量	130mg/m ²	80mg/日	100mg/日	120mg/日
1段階減量用量	100mg/m ²	60mg/日	80mg/日	100mg/日
2段階減量用量	75mg/m ²	50mg/日	60mg/日	80mg/日

[文献]

- 1) Higuchi K, et al. Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract #60, 2013
- 2) 後藤昌弘, 他. 進行・再発胃癌を対象とした S-1+Cisplatin 対 S-1+Oxaliplatin の第 III 相臨床試験 (G-SOX 試験) 結果と個別化医療への展開、第 86 回日本胃癌学会総会 抄録 PD7-7, 2014
- 3) Cunningham D, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Eng J Med 358:36–46, 2008
- 4) Montagnani F, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer 14:50–55, 2011
- 5) Kim GM, et al. A randomized phase II trial of S-1 - oxaliplatin versus capecitabine - oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 48:518–526, 2012

Her2+S0X 療法

ハーセプチン/ティーエスワン/オキサリプラチンによる3剤併用療法

□適応：Her2 陽性の切除不能進行・再発胃癌に対する初回治療

[投与方法]

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール	
			Day 1	14
TS-1	80mg/m ² /日		← 7日間 →	
ハーセプチン	初回8mg/kg 2回目以降6mg/kg	Div	↑	
オキサリプラチン	100or130 mg/m ²	Div	↑	休薬

<投与例>

- ① ティーエスワン内服確認
- ② グラニセトロン1 バッグ+デキサート 3.3(or 6.6)mg 30 分
- ③ 生食 250ml-500ml+ハーセプチン初回 8mg/kg, 2 回目以降 6mg/kg
90分以上かけて（初回の忍容性が良好であれば30分まで短縮可能）
- ④ オキサリプラチン 100or130g/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 120 分

[特徴]

HER2 陽性胃癌に対して S0X 療法と Trastuzumab の併用における安全性と有効性を示した Phase II 臨床試験¹⁾の結果が報告された。主要評価項目は中央画像判定で評価された奏効割合で、82%と非常に良好な結果であった。HER2 陽性胃癌に対するこれまでの臨床試験における奏効割合は、ToGA 試験 47%²⁾、HERBIS-1 試験 68%³⁾、WJOG7212G 試験 61%⁴⁾で、これらと比較して奏効割合は高かった。本試験では、HER2 IHC3+症例が 87%と多くを占めていたことが関与した可能性がある。また、本試験から S0X130 療法（S-1+Oxaliplatin 130mg/m²）の有害事象も忍容可能であることが示された。

[治療効果]

多施設共同第 II 相試験¹⁾において、奏効率 82.1%（95% CI：67.3-91.0）、病勢コントロール率は 87.2%（95% CI：73.3-94.4）であった。

[副作用]

variables	CTCAE Ver 4.0 n (%)	
	Any Grade	Grade 3+4
Leucopenia	18 (46.2)	1 (2.6)
Neutropenia	30 (76.9)	5 (12.8)
Febrile Neutropenia	0 (0)	0 (0)
Anemia	38 (97.4)	4 (10.3)
Thrombopenia	37 (94.9)	7 (17.9)

variables	CTCAE Ver 4.0 n (%)	
	Any Grade	Grade 3+4
Hypoalbuminemia	39 (100.0)	2 (5.1)
T-Bil	13 (33.3)	0 (0.0)
AST	36 (92.3)	2 (5.1)
ALT	20 (51.3)	2 (5.1)
ALP	29 (74.4)	0 (0.0)
CCr	4 (10.3)	0 (0.0)
Hyponatremia	23 (59.0)	4 (10.3)
Hypokalemia	15 (38.5)	1 (2.6)
Fever	13 (33.3)	0 (0.0)
Nausea	22 (56.4)	3 (7.7)
Vomiting	9 (23.1)	0 (0.0)
Anorexia	32 (82.1)	7 (17.9)
Fatigue	22 (56.4)	2 (5.1)
Malaise	28 (71.8)	0 (0.0)
Diarrhea	19 (48.7)	3 (7.7)
constipation	23 (59.0)	0 (0.0)
stomatitis	19 (48.7)	0 (0.0)
Peripheral Neuropathy	32 (82.1)	2 (5.1)
Hand foot syndrome	15 (38.5)	0 (0.0)
Pigmentation	11 (28.2)	0 (0.0)
Lacrimation	7 (17.9)	1 (2.6)
Infusion related reaction	2 (5.1)	0 (0.0)

[文献]

- 1) Shinozaki K, et al.: A phase II study (KSCC/HGCS/CCOG/PreSeUs1501B) of trastuzumab plus S-1 and oxaliplatin for HER2-positive advanced gastric cancer. 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.
- 2) Bang YJ, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 376(9742): 687-697, 2010
- 3) Kurokawa Y, et al.: Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1) *Br J Cancer*. 110(5): 1163-1168, 2014
- 4) Miura Y, et al.: Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G). *Gastric Cancer*. 2017 May 11. doi: 10.1007/s10120-017-0725-6. [Epub ahead of print]

XELOX 療法

カペシタビン/オキサリプラチンによる2剤併用療法

□適応：進行・再発胃癌と stageII, IIIa・IIIb における補助化学療法として使用できる。

[投与スケジュール]

投与スケジュール				
薬 剤	投与量 (C法)		投与法	Day 1 14
	体表面積 (m ²)	1回投与量		
カペシタビン (ゼローダ®)	1.36未満	1200 mg	経口	7日間 休薬
	1.36～1.66	1500 mg		
	1.66～1.96	1800 mg		
	1.96以上	2100 mg		
オキサリプラチン	130 mg/m ²		Div	↑

<投与例>

- ① Xeloda は Day1 の夕食後から開始。朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回。
- ② グラニセトロン 1 バッグ+デキサート 3.3(or 6.6)mg 30 分
- ③ オキサリプラチン 130g/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 90 分

[治療効果]

- stageII, IIIa, IIIB 胃癌の術後補助化学療法として、手術単独と XELOX 療法を比較した CLASSIC 試験で、有効性が確認されている。

CLASSIC 試験¹⁾：D2 郭清胃切除後の stageII/IIIA/IIIB 胃癌(AJCC/UICC 6thedition)に対して手術単独群と術後 6 週以内に XELOX 療法を開始し 8 コースを目標に投与した群の第 3 相試験。

	手術単独	XELOX 療法	
5 年無病生存期間 (DFS)	53%	68%	HR0. 58 95%CI [0. 47-0. 72] p<0. 0001
5 年全生存期間 (OS)	69%	78%	HR0. 66 95%CI [0. 51-0. 85] p<0. 0015
サブグループ解析結果	stageII stageIIIA stageIIIB リンパ節転移 N1, 2	HR0. 54 95%CI [0. 34-0. 87] HR0. 75 95%CI [0. 52-1. 10] HR0. 67 95%CI [0. 39-1. 13] HR0. 67 95%CI [0. 51-0. 87]	

進行・再発胃癌における初回治療として、CapOX (XELOX) と SOX を比較した第 II 相試験²⁾で有効性と安全性が確認されている。

	SOX	CapOX	
無増悪生存期間	6.2 ヶ月	7.2 ヶ月	HR1.06 95%CI [0.72-1.57] p=0.767
全生存期間 (追跡期間 13 ヶ月)	12.4 ヶ月	13.3 ヶ月	HR1.08 95%CI [0.74-1.58] p=0.686
1 年生存率	52%	59%	
全奏功率 (測定可能病変)	40%	44%	95%CI [29-60]

〔副作用〕¹⁾ 全 Grade/Grade3 以上：

血液毒性：好中球減少 62.5%/18.8%、白血球減少 53.1%/3.1%、貧血 92.2%/3.1%、血小板減少 65.6%/14.1%

非血液毒性：食欲不振 50%/3.1%、悪心 42.2%/4.7%、嘔吐 32.8%/3.1%、下痢 34.4%/4.7%、神経毒性 48.4%/4.7%、手足症候群 25%/1.6%

* 悪心・嘔吐、食欲不振の頻度が高い傾向があり、補助化学療法では、初期には手術による負担と化学療法による有害事象が重なるため、催吐リスクが高いと懸念されるため、アプレピタントやステロイドなどの対策が必要。

〔減量・再開〕

カペシタビンの減量基準

有害事象	程度
血小板減少	50,000/mm ³ 未満
好中球減少	1,000/mm ³ 未満
発熱性好中球減少	Grade3 以上
その他の非血液毒性	Grade2 以上*

*: カペシタビン投与に起因する Grade2 以上の非血液毒性が発現した場合は Grade1 以下に回復するまで休薬し、減量して再開する。

カペシタビン減量時の 1 回投与量

体表面積	1 回用量		
	初回投与量	減量段階 1	減量段階 2
1.36 未満	1200mg (4 錠)	900mg (3 錠)	600 (2 錠)
1.36 以上 1.41 未満	1500mg (5 錠)		
1.41 以上 1.51 未満			
1.51 以上 1.66 未満			
1.66 以上 1.81 未満	1800mg (6 錠)	1200mg (4 錠)	900mg (3 錠)
1.81 以上 1.96 未満	1500mg (5 錠)		
1.96 以上 2.11 未満		2100mg (7 錠)	1200mg (4 錠)

オキサリプラチンの減量基準

有害事象	程度	次回オキサプラチン投与量
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	1 回目発現時：100mg/m ² に減量 2 回目発現時：85mg/m ² に減量
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	
発熱性好中球減少	Grade3 以上	
非血液毒性	Grade3 以上	
感覚性神経毒性	コースを超えて継続する Grade2	オキサプラチン中止
	7 日以上継続する Grade3	
	コースを超えて継続する Grade3	

[文献]

- 1) Noh SH, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 1389–1396. 2014
- 2) Kim GM, et al. A randomized phase II trial of S-1 - oxaliplatin versus capecitabine - oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 48:518–526, 2012

Tyi weekly nabPAC 療法

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	22
アブラキサン(静注)	260mg/m ² /day	↑	↑

3週ごとに繰り返す

<投与例>

- ① 生食 100ml + デキサート 6.6mg 30分
- ② アブラキサン 260mg/m² + 生食 (アブラキサン 1v 辺り生食 20ml) 30分

※乳癌での使用経験から2段階減量用量であ 180mg/m²を初回投与用量とすることが推奨される。
減量用量 : 1 段階: 220 mg/m² 2 段階 : 180mg/m² 3 段階: 150mg/m²

[特徴・治療成績]

従来のパクリタキセル製剤は溶媒としてクレモホール EL 及び無水エタノールを使用していた為、過敏症予防のための前投薬を行う必要があったが、アブラキサンはそれらの溶媒を使用していない為、前投薬は必須ではなくなり点滴時間が大幅に短縮された。1 次療法としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応、又は補助化学療法中又は終了後 6 ヶ月以内の再発した胃癌症例を対象とした国内第Ⅱ相試験(J-0200)において、奏効率が 27.8%と有効性が確認されている。副作用においては主な Grade3 以上の有害反応発現率は、好中球減少 49.1 %、神経障害: 感覚性 23.6 %であり、その他の副作用についてもコントロール良好であった。

[治療効果]・奏効率 27.8%・無病生存期間 2.9 ヶ月・OS 9.2 ヶ月

※J0200 試験より (2 次治療の成績)

[副作用とその対策] (全 Grade/Grade3 以上)

主な副作用は・好中球減少 (78.2%/49.1%)・白血球減少 (89.1%/20.0%)・ヘモグロビン減少 (47.3%/18.2%)・リンパ球減少 (43.6%/16.4%)・脱毛 94.5%・神経障害: 感覚性 (92.7%/23.6%)・関節痛 (65.5%/5.5%)・筋肉痛 (63.6%/5.5%)・食欲不振 (63.6%/3.6%)・皮疹 (56.4%/3.6%)・悪心 (47.3%/1.8%)・下痢 (29.1%/1.8%) などである。

- ・末梢神経障害に対しては適切な減量・休薬を行うか、牛車腎気丸やビタミン B6 (ピドキサール), B12 (メチコバル) を投与する。
- ・筋肉痛, 関節痛に対しては非ステロイド消炎鎮痛剤を投与する。

[慎重投与] (1) 骨髄抑制のある患者 (2) 肝障害のある患者 (3) 腎障害のある患者 (4) 高齢者 (一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制などが現れやすいので、頻回に臨床検査を行うなどして注意すること) (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

[禁忌] アルブミンに対して過敏症の既往歴のある患者

[文献] 臨床試験: 国内第Ⅱ相試験 (J-0200)

J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr90)

Weekly nabPAC 療法

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	8	15	29
アブラキサン(静注)	100mg/m ² /day	↑	↑	↑	休薬 ↑

3 週投与 1 週休薬

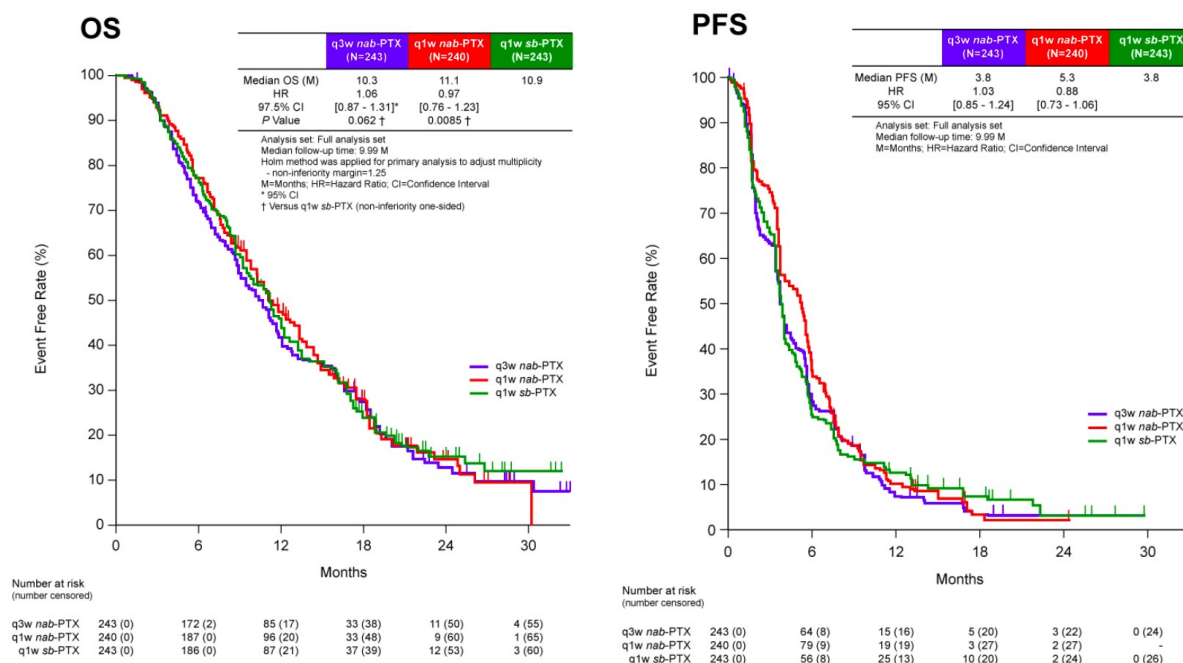
<投与例>

- ③ 生食 100ml + デキサート 6.6mg 30 分
- ④ アブラキサン 100mg/m² + 生食 (アブラキサン 1 v 辺り生食 20ml) 30 分

[治療効果]

	weekly PTX (n=243)	Weekly nab-PTX (n=240)	Weekly PTX vs. Weekly nab-PTX	Triweekly nab-PTX (n=243)	Weekly PTX vs. Triweekly nab-PTX
OS	10.9 カ月	11.1 カ月	HR 0.97 97.5%CI [0.76-1.23] p=0.0085 non-inferiority	10.3 カ月	p=0.062
PFS	3.8 カ月	5.3 カ月	HR 0.88 95% CI [0.73-1.06] p=0.176	3.8 カ月	HR1.03 95%CI [0.85-1.24] p=0.778
ORR	24%	33%	p=0.106	25%	p=0.897

Weekly PTX に対する Weekly nab-PTX の非劣勢は証明されてが、Weekly PTX に対する Triweekly の非劣勢は証明できなかった。



[文献]

- 1) Shitara K, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2: 277-287, 2017

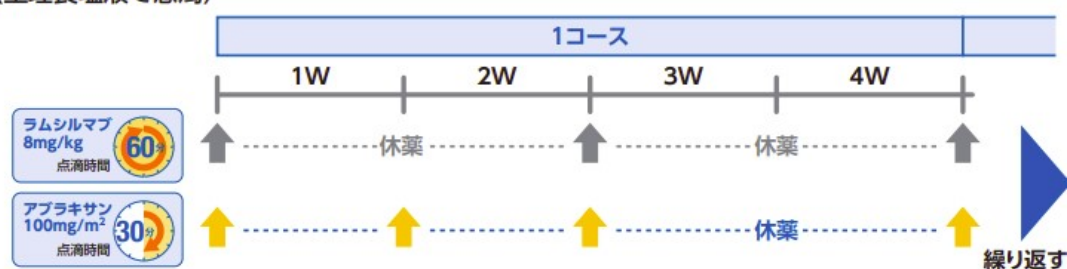
Ramucirumab+nabPTX 併用療法 <2021/6/2 化学療法委員会承認>
サイラムザとアブラキサン併用療法

[特徴]

- ・ 胃癌ガイドライン 2018 年版には、条件付きで推奨されるレジメン
- ・ パクリタキセルによるアルコール不耐症などがあるときに使用が考慮される
- ・ 2021年5月現在、第2相試験の結果までしかない。

[投与スケジュール]

- ラムシルマブ投与量(8mg/kg)
- アブラキサン投与量(100mg/m²)
(生理食塩液で懸濁)



アブラキサン適正ガイドラインより

<投与例>

- ① グラニセトロン1バック+ガスター20mg+ポララミン5mg+デキサート8～16mg 30分
- ② サイラムザ8mg/kg+生食250ml 60分
- ③ 生食100ml 60分
- ④ 5%ブドウ糖液 250ml+アブラキサン100 mg/m² 60～120分

[注意] アブラキサン適正ガイドラインより

➤ 症例選択基準

項目		適正使用基準
EOCG PS		PS 0～1
骨髄機能	WBC	≤12000
	好中球	≥1500
	血小板	≥10万
	ヘモグロビン	≥8.0
肝機能	AST、ALT	≤施設上限×3倍
	総ビリルビン	≤施設上限×1.5倍
腎機能	尿蛋白	≤1+
	クレアチニン	≤施設上限×1.5倍
血液凝固機能	PT-INR	≤施設上限×1.5倍
	APTT	≤施設上限×1.5倍
神経障害	末梢神経障害	≤Grade1

➤ 減量基準

アブラキサン減量基準

項目	減量基準	次コース開始	コース内投与基準	
		Day1	Day8	Day15
好中球数	<500	≥1500	≥1000	≥1000
発熱性好中球減少症	発現	認めない/回復		
血小板数	<2500	>100000	≥75000	≥75000
AST, ALT	医師の判断	≤施設上限×3倍		
総ビリルビン	—	≤施設上限×1.5倍		
クレアチニン	—	≤施設上限×1.5倍	—	—
末梢神経障害	≥Grade3	≤Grade2		
皮膚障害	≥Grade2	≤Grade1		
粘膜炎又は下痢	≥Grade3	≤Grade1		
非血液学的毒性 (脱毛除く)	≥Grade3	≤Grade2		

ラムシルマブ減量基準

項目	投与基準 (Day1、15)
尿蛋白	≤1+ (2+≥の場合、定量検査で2g未満であれば投与可*)
ラムシルマブに起因する副作用	≤Grade1又はベースラインまで回復している(高血圧、DVTイベント、尿蛋白を除く)

* 24時間蓄尿が困難な場合は随時尿の尿蛋白定量 (mg/dl) / 尿中クレアチニン濃度 (mg/dl) 比で推定する。

ラムシルマブ用量調節基準

- 尿蛋白2g/日以上

尿蛋白2-3g/日	発現が初回又は2回目	投与1を1週間延期し、尿蛋白2g/日以下に改善した時点で1段階減量して投与
	発現が初3回目	ラムシルマブ中止
2週間以内に尿蛋白2g/日以下に改善しない、もしくは3g/日以上		ラムシルマブ中止

- 高血圧

<Grade3	- 無症状：投与継続 - 有症状（症候性高血圧・降圧薬に反応しない著しい高血圧）：ラムシルマブ休薬、改善したら1段階減量して再開
Grade3	無症状：降圧薬投与継続し、ラムシルマブ継続。2週間超えて

	160/100以上の場合は降圧薬変更し、ラムシルマブ休薬。血圧コントロール可能となったら1段階減量して再開。 有症状：ラムシルマブ休薬し、高圧治療開始、血圧コントロール可能となったら1段階減量して再開。
Grade4又は難治性*	ラムシルマブ中止

*難治性：降圧療法を行っても4週間以上160/100以上継続

・ Infusion reaction

Grade1	投与速度50%に減速。
Grade2	投与中断。症状消失またはGrade1に軽快した時点で、速度50%に減速して再開。
Grade3, 4	直ちにラムシルマブ中止

・ その他

可逆的なGrade3	- Grade1以下又は投与前のベースライン時に回復した場合：減量なし（必要に応じて減量） - 同じ事象が再度出現した場合：1段階減量 - 減量後同じ事象が再度出現した場合：減量なし（必要に応じて減量）
Grade4の発熱又は臨床検査値異常	ラムシルマブ中止
その他	同一用量で投与継続困難と判断した場合は1段階減量

減量の目安

	ラムシルマブ	アブラキサン
通常用量	8mg/kg	100mg/m ²
1段階減量	6mg/kg	80mg/m ²
2段階減量	5mg/kg	60mg/m ²

[治療効果]Phase II試験¹⁾

完全奏功 CR	2 (4.8%)
部分奏功 PR	21 (50.0%)
不変 SD	16 (38.1%)
増悪 PR	3 (7.1%)
全奏効率	23 (54.8%, 95%CI 41.0–68.0)
病勢コントロール率	39 (92.9%, 95%CI 80.5–98.5)

[副作用] Phase II試験¹⁾

	全Grade	Grade 3 以上
血液毒性		
好中球減少	90.7%	76.7%
WBC減少	37.2%	27.9%
貧血	16.3%	11.6%
非血液毒性		
脱毛	93%	0%
末梢神経障害	58.1%	0%
鼻出血	46.5%	0%
高血圧	41.9%	4.7%
口内炎	25.6%	0%
下痢	23.3%	0%
発疹	23.3%	0%
食欲不振	18.6%	7.0%
浮腫	18.6%	0%
倦怠感	16.3%	0%
味覚障害	14.0%	0%
筋肉痛	11.6%	0%
嘔気	11.6%	2.3%
蛋白尿	9.3%	4.7%
肝機能障害	7.0%	2.3%
深部静脈血栓症	4.7%	2.3%
肺塞栓	2.3%	2.3%
上部消化管出血	2.3%	

[文献]

(1) Bando H, et al. European Journal of Cancer 91:86-91, 2018

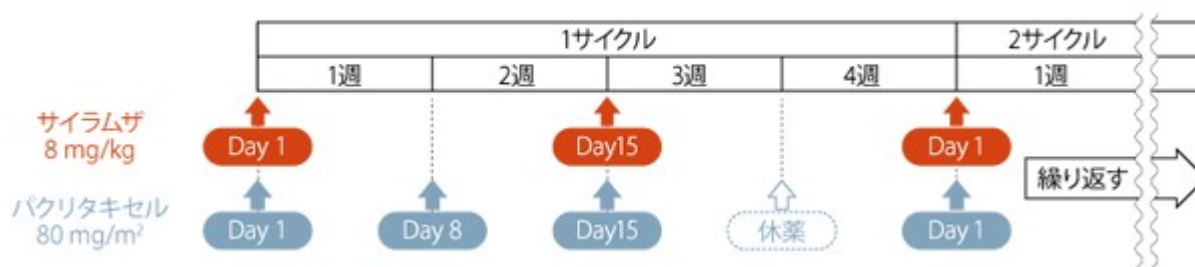
Ramucirumab+PAC 併用療法

サイラムザとパクリタキセル併用療法

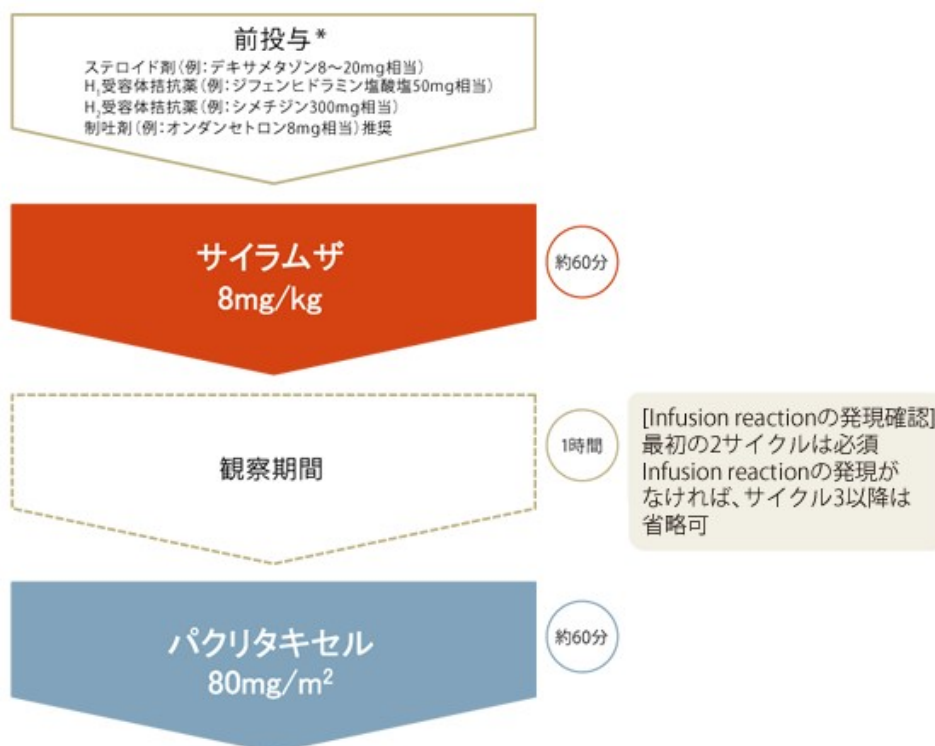
胃癌2次治療としてパクリタキセルとの併用療法で全生存期間の延長を示した。

[投与スケジュール]

●1サイクル(28日間)のスケジュール



●サイラムザ投与日(Day 1 及び Day15)のスケジュール例



<投与例>

- ⑤ グラニセトロン1バック+ガスター20mg+ポララミン5mg+デキサート8~16mg 30分
- ⑥ サイラムザ8mg/kg+生食250ml 60分
- ⑦ 生食100ml 60分
- ⑧ 5%ブドウ糖液 250ml+パクリタキセル80 mg/m² 60~120分

注意!

➤ ②投与後60分の観察期間を設ける。最初の2コースでinfusion reactionが発生しなければ3コ

ース移行は省略可能である。

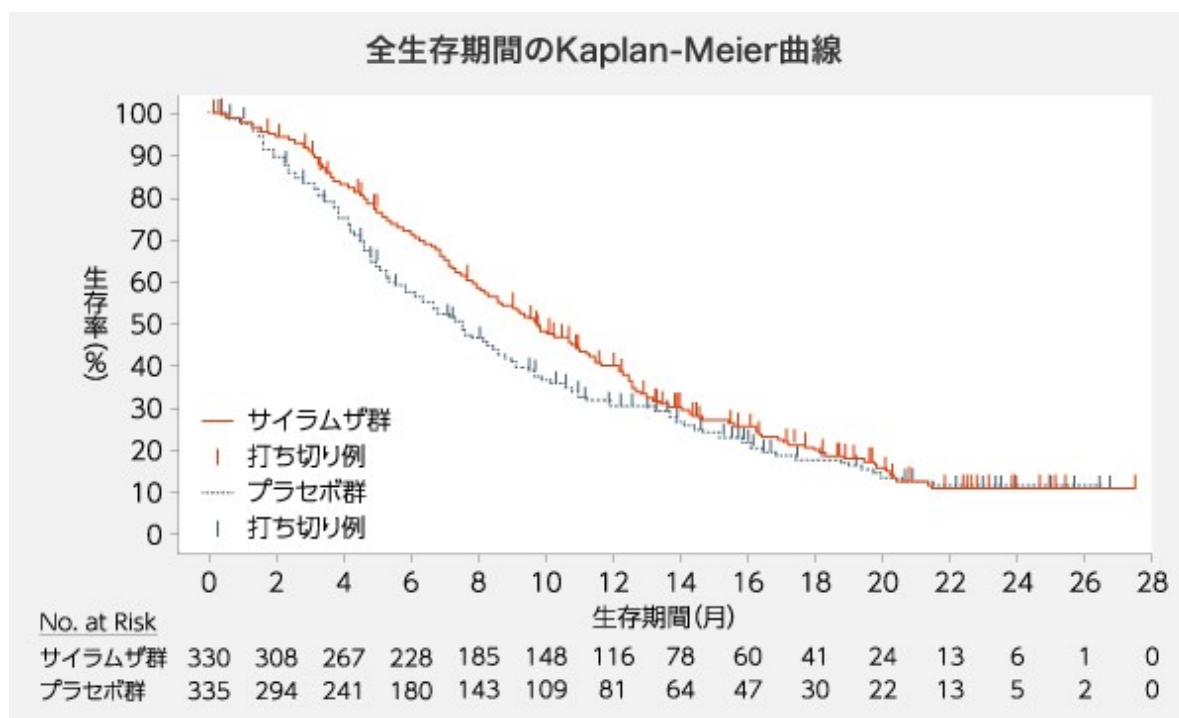
- 専用ルート(テルフュージョン定量輸液セット, (JMS) ニトログリセリン用輸液セット, ニトログリセリン用エクステンションチューブ)を使用する。

[特徴]

- ・ ラムシルマブ(商品名:サイラムザ)は、癌の増殖及び転移に関わる血管新生において重要な働きを示す血管内皮増殖因子受容体2(VEGFR-2)に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のヒト型モノクローナル抗体である。
- ・ サイラムザは、ヒト VEGFR-2 に対する特異的な抗体であり、VEGF リガンド(VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D)の VEGFR-2 への結合を阻害することで、VEGFR-2 の活性化を阻害する。in vitro では、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられている。
- ・ 胃癌既治療例を対象とするサイラムザとパクリタキセルの併用投与をプラセボとパクリタキセルの併用投与と比較した国際共同第Ⅲ相臨床試験(RAINBOW試験)において、全生存期間の有意な延長効果が認められた。また、無増悪生存期間においても同様に、有意な延長効果が認められた。

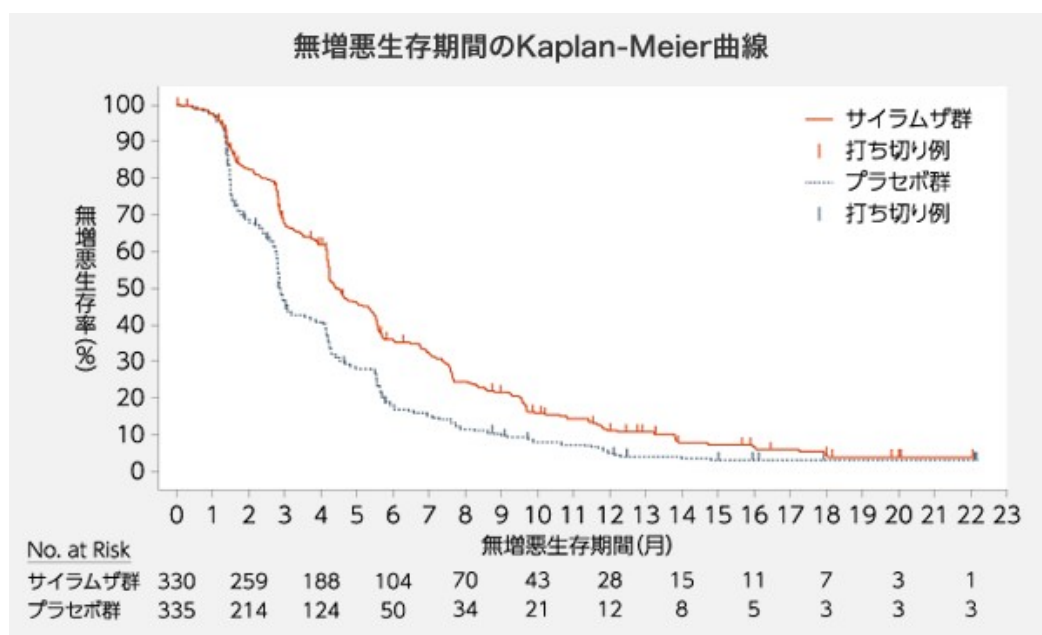
[治療成績]

➤ 全生存期間



		サイラムザ群	プラセボ群
症例数		330	335
イベント発現例数		256	260
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)		9.6 (8.5~10.8)	7.4 (6.3~8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.807 (0.678~0.962) p=0.0169** Log-rank 検定	
生存率 (%) (95%信頼区間)	6 カ月	71.5 (66.3~76.1)	56.9 (51.3~62.1)
	12 カ月	40.1 (34.7~45.5)	30.2 (25.1~35.3)

➤ 無再発生存期間



		サイラムザ群	プラセボ群
症例数		330	335
イベント発現例数		279	296
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)		4.4 (4.2~5.3)	2.9 (2.8~3.0)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.635 (0.536~0.752) p<0.0001* * Log-rank検定	
生存率 (%) (95%信頼区間)	3ヵ月	67.4 (61.9~72.3)	45.5 (39.9~50.9)
	6ヵ月	35.9 (30.6~41.3)	17.2 (13.2~21.6)
	12ヵ月	21.6 (17.1~26.5)	9.9 (6.9~13.6)

➤ 奏効率及び病勢コントロール率

		サイラムザ群	プラセボ群
症例数	n (%)	330	335
	CR	2 (0.6)	1 (0.3)
	PR	90 (27.3)	53 (15.8)
	SD	172 (52.1)	159 (47.5)
奏効率	奏効率 (%) (95%信頼区間)	27.9 (23.3~33.0)	16.1 (12.6~20.4)
	オッズ比 (95%信頼区間)	2.14 (1.45~3.16) p=0.0001*	
病勢コントロール率	病勢コントロール率 (%) (95%信頼区間)	80.0 (75.4~84.0)	63.6 (58.3~68.6)
	オッズ比 (95%信頼区間)	2.32 (1.63~3.31) p<0.0001*	

[副作用]

n (%)	サイラムザ+パクリタキセル群 (n=327)		プラセボ+パクリタキセル群 (n=329)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
有害事象発現	324 (99.1)	267 (81.7)	322 (97.9)	206 (62.6)
白血球減少症	111 (33.9)	57 (17.4)	69 (21.0)	22 (6.7)
好中球減少症	178 (54.4)	133 (40.7)	102 (31.0)	62 (18.8)
貧血	111 (33.9)	30 (9.2)	114 (35)	31 (9)
血小板減少症	43 (13.1)	5 (1.5)	20 (8)	6 (2)
食欲減退	131 (40.1)	10 (3.1)	105 (31.9)	13 (4)
疲労	130 (39.8)	23 (7.0)	106 (32.2)	13 (4.0)
悪心	115 (35.2)	6 (1.8)	108 (32)	8 (2)
下痢	106 (32.4)	12 (3.7)	76 (23.21)	5 (1.5)
腹痛	101 (30.9)	18 (5.5)	67 (20.4)	11 (3.3)
嘔吐	88 (26.9)	10 (3.1)	68 (20.7)	13 (3.6)
鼻出血	100 (30.6)	0	23 (7.0)	0
蛋白尿	54 (16.5)	4 (1.2)	20 (6)	0
脱毛症	107 (32.7)	0		
高血圧	78 (23.9)	46 (14.1)	16 (4.9)	8 (2.4)
末梢性浮腫	82 (25.1)	5 (1.5)	45 (13.7)	2 (0.6)

注意を要する合併症

n (%)	サイラムザ+パクリタキセル群 (n=327)		プラセボ+パクリタキセル群 (n=329)	
	Any Grade	Grade ≥3		Any Grade
動脈血栓塞栓	6 (1.8)	3 (0.9)	5 (1.5)	2 (0.6)
静脈血栓塞栓	13 (4.0)	7 (2.1)	18 (5.5)	9 (2.7)
Infusion reaction	19 (5.8)	2 (0.6)	12 (3.6)	0
消化管穿孔	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
出血	33 (10.1)	11 (3.4)	20 (6.1)	4 (1.2)
白血球減少症	111 (33.9)	57 (17.4)	69 (21.0)	22 (6.7)
好中球減少症	178 (54.4)	133 (40.7)	102 (31.0)	62 (18.8)
発熱性好中球減少	10 (3.1)	10 (3.0)	8 (2.4)	7 (2.1)
うっ血性心不全	8 (2.4)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
創傷治癒遅延*	なし	なし	なし	なし
瘻孔*	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
可逆性後白質脳症*	なし	なし	なし	なし

➤ * : サイラムザの他の臨床試験で因果関係が否定できない重篤な合併症が報告されている。

[注意]

- ・ 過敏症状の発現。
- ・ アルコール過敏症には注意。
- ・ First lineの治療としてCDDP, DOCなど使用されていた場合, 前治療による末梢神経障害が増強される可能性が高いので注意。

➤ Infusion reaction発現時の対処方法

	本剤投与中における発現時の対応	次回以降の本剤投与時の対応	
		次回以降の本剤投与時の対応	投与速度 前投与（必ず前投与する）
グレード1～2	投与中の投与速度を50%減速	初回発現時同様、投与速度を50%減速	Infusion reaction 発現回数：1 回 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等） Infusion reaction 発現回数：2 回目以降 （その後もグレード1 又は2 のinfusion reactionがあらわれる場合） 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等） 解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等） 副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）
グレード3～4	投与を直ちに中止	再投与しない	

[文献]

(1)Wilke H, Muro K, et al. Lancet Oncol 15: 1224–1235, 2014

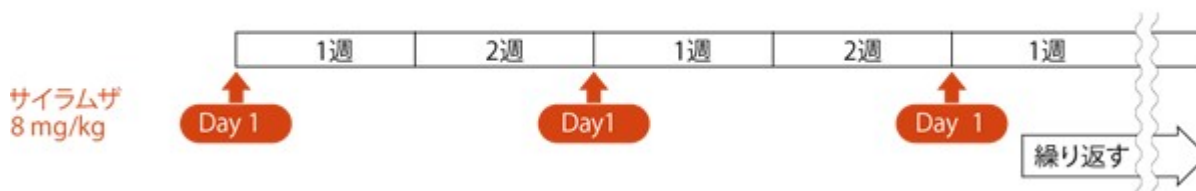
Ramucirumab 単独療法

サイラムザの単剤療法

胃癌 2 次治療で単剤で全生存期間を延長した初めての血管新生阻害剤。

[投与スケジュール]

●2週間に1回投与のスケジュール



●サイラムザ投与日(Day 1)のスケジュール例



<投与例>

- | | |
|-------------------------------|------|
| ⑨ ポララミン 5mg+ガスター20mg+生食 100ml | 30 分 |
| ⑩ サイラムザ8mg/kg+生食250ml | 60分 |

注意！

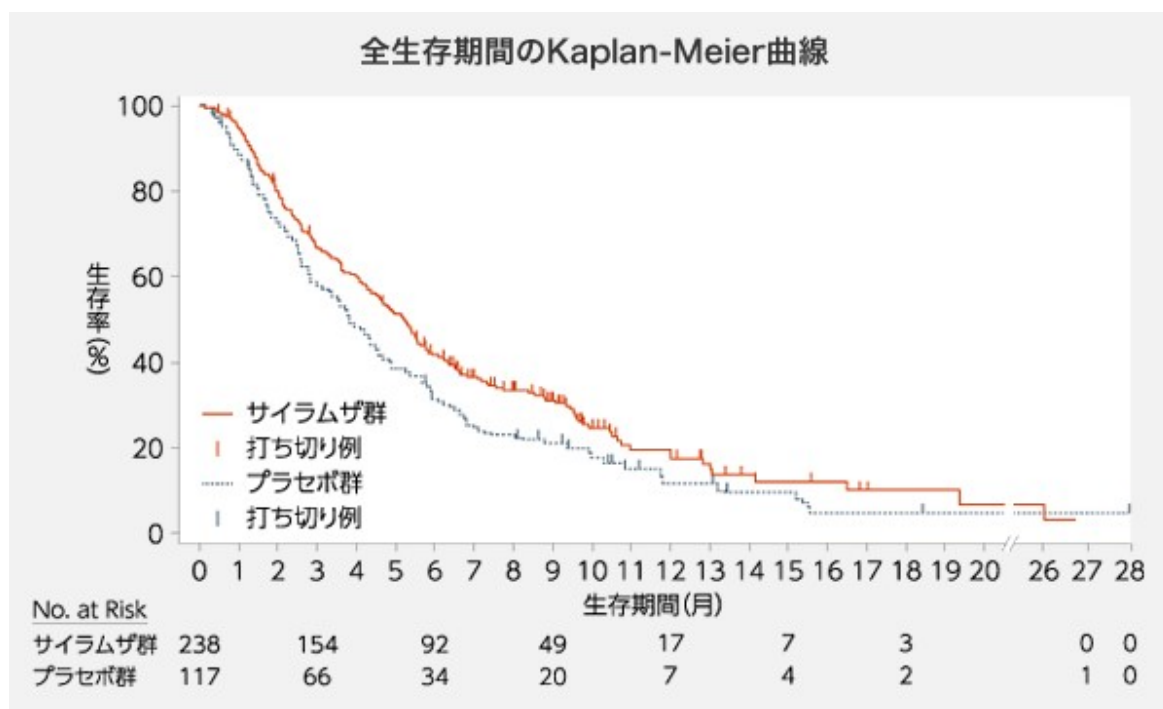
- 専用ルート(テルフュージョン定量輸液セット, (JMS) ニトログリセリン用輸液セット, ニトログリセリン用エクステンションチューブ)を使用する。

[特徴]

- ・ 胃癌既治療例を対象とするサイラムザ単独投与をプラセボ投与と比較した外国第Ⅲ相臨床試験 (REGARD試験)¹⁾ において、全生存期間の有意な延長効果が認められた。また、無増悪生存期間においても同様に、有意な延長効果が認められた。

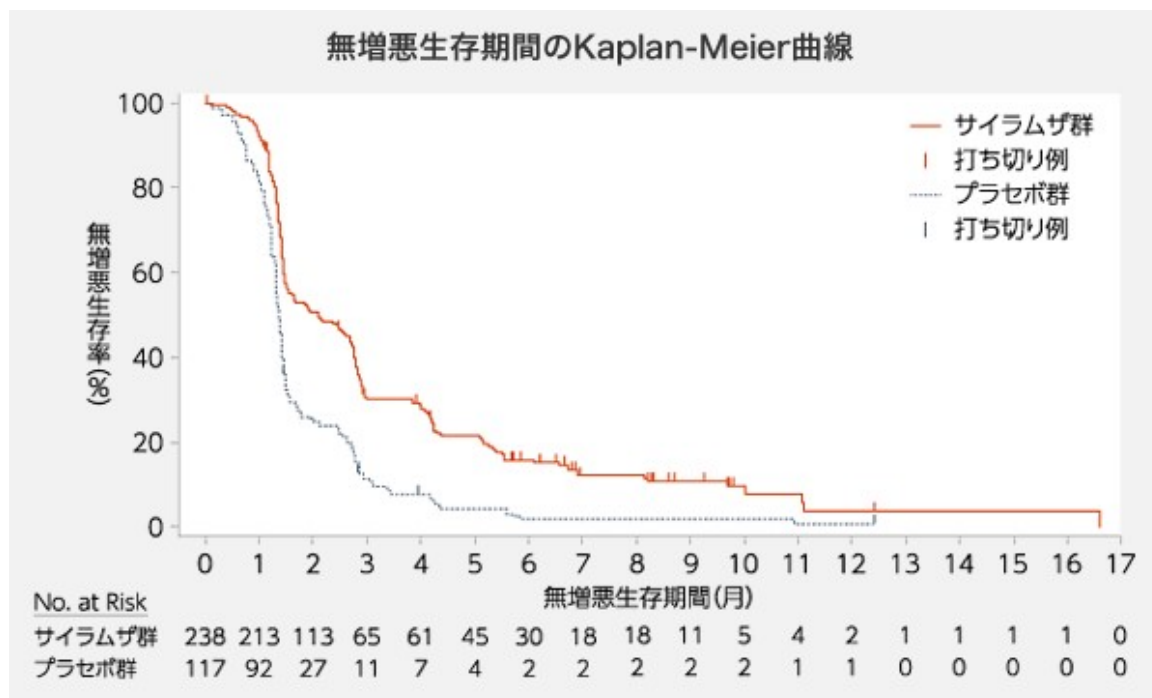
[治療成績]

➤ 全生存期間



		サイラムザ群	プラセボ群
症例数		238	117
イベント発現例数		179	99
全生存期間中央値（月） （95%信頼区間）		5.2 （4.4～5.7）	3.8 （2.8～4.7）
ハザード比 （95%信頼区間）		0.776（0.603～0.998） p=0.0473* * Log-rank 検定	
生存率（%） （95%信頼区間）	3 カ月	66.7（60.2～72.3）	58.0（48.4～66.5）
	6 カ月	41.8（35.4～48.1）	31.6（23.2～40.2）
	12 カ月	17.6（11.8～24.3）	11.8（6.0～19.7）

➤ 無再発生存期間



		サイラムザ群	プラセボ群
症例数		238	117
イベント発現例数		199	108
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)		2.1 (1.5~2.7)	1.3 (1.3~1.4)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.483 (0.376~0.620) p<0.0001* * Log-rank検定	
生存率 (%) (95%信頼区間)	3ヵ月	40.1 (33.6~46.4)	15.8 (9.7~23.3)
	6ヵ月	16.0 (11.4~21.2)	2.3 (0.5~7.1)

➤ 奏効率および病勢コントロール率

		サイラムザ群	プラセボ群
症例数	n (%)	238	117
	CR	1 (0.4)	0
	PR	7 (2.9)	3 (2.6)
	SD	108 (45.4)	24 (20.5)
奏効率	奏効率 (%) (95%信頼区間)	3.4 (1.5~6.5)	2.6 (0.5~7.3)
	p値*	p=0.7556	
病勢コントロール率	病勢コントロール率 (%) (95%信頼区間)	48.7 (42.2~55.3)	23.1 (15.8~31.8)
	p値*	p<0.0001	

*Cochran-Mantel-Haenszel検定

[副作用] 主な有害事象（サイラムザ群での発現率が5%以上）

n (%)	サイラムザ群 (n=236)		プラセボ群 (n=115)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
疲労	58 (24.6)	10 (4.2)	28 (24.3)	4 (3.5)
食欲減退	57 (24.2)	8 (3.4)	26 (22.6)	4 (3.5)
嘔吐	47 (19.9)	6 (2.5)	29 (25.2)	5 (4.3)
腹痛	45 (19.1)	12 (5.1)	29 (25.2)	32.6)
悪心	45 (19.1)	3 (1.3)	30 (26.1)	0
便秘	36 (15.3)	1 (0.4)	26 (22.6)	3 (2.6)
高血圧	36 (15.3)	17 (7.2)	9 (7.8)	3 (2.6)
貧血	35 (14.8)	15 (6.4)	17 (14.8)	9 (7.8)
下痢	34 (14.4)	2 (0.8)	10 (8.7)	2 (1.7)
無力症	28 (11.9)	5 (2.1)	19 (16.5)	8 (7.0)
上腹部痛	27 (11.4)	3 (1.3)	5 (4.3)	0
体重減少	27 (11.4)	3 (1.3)	11 (9.6)	1 (0.9)
嚥下障害	25 (10.6)	5 (2.1)	12 (10.4)	5 (4.3)
腹水	23 (9.7)	10 (4.2)	11 (9.6)	5 (4.3)
頭痛	22 (9.3)	0	4 (3.5)	0
呼吸困難	22 (9.3)	4 (1.7)	15 (13.0)	7 (6.1)
末梢性浮腫	20 (8.5)	1 (0.4)	10 (8.7)	2 (1.7)
咳嗽	19 (8.1)	0	9 (7.8)	0
背部痛	18 (7.6)	3 (1.3)	11 (9.6)	3 (2.6)
低カリウム血症	13 (5.5)	5 (2.1)	6 (5.2)	1 (0.9)
低ナトリウム血症	13 (5.5)	8 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.9)
不眠症	13 (5.5)	1 (0.4)	8 (7.0)	0
脱水	12 (5.1)	5 (2.1)	4 (3.5)	4 (3.5)
低アルブミン血症	12 (5.1)	1 (0.4)	6 (5.2)	1 (0.9)

[注意]

- ・ 過敏症状の発現。

[文献]

- 1) Fuchs CS, et al. Lancet 383:31–39, 2014

WeeklyPAC 療法

パクリタキセル（タキソール®）による週 1 回の単独療法。

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	15	29
パクリタキセル（静注）	80 mg/m ² /day	↑	↑	↑	1週休薬	↑

<投与例>

- ① グラニセトロン1バック+ガスター10mg+ポララミン5mg+デキサート3.3mg 30分
- ② 生食50ml 30分
- ③ 5%ブドウ糖液 250ml+パクリタキセル（タキソール®）80 mg/m² 60～120分

注意！

- ① 投与後30分以上間隔をあけて②を投与する。このために生食で30分つなぎをいれる。
- ② ②には専用ルート（テルフュージョン定量輸液セット，（JMS）ニログリセリン用輸液セット，ニログリセリン用エクステンションチューブ）を使用する。
- ③ 初回にアナフィラキシー反応が発現しなければ，その後の投与でコルチコステロイドは省略可能との報告がある。

[特徴]

- ・ weekly投与はtri-weekly投与に比較して副作用の発現が低く，同等の効果が期待できる¹⁾。
- ・ 二次治療でweekly PAC療法とCPT-11単剤療法を比較したWJOG 4007試験²⁾においても，標準治療とされた。2015年3月からは保険償還可能となっている。

[治療成績]

WJOG 4007試験²⁾

フッ化ピリミジンとプラチナ系薬剤の併用療法に不応となった切除不能・再発胃癌患者に対する、2次治療としてのwPAC療法に対するCPT-11単剤療法の優越性を検証した比較試験。日本国内の37施設で223例が登録され、111例がwPTX群に、112例がCPT-11群に無作為に割り付けられた。

	CPT-11 (n=111)	wPTX (n=108)	HR (95% CI)	P値
OS	8.4ヵ月	9.5ヵ月	1.13 (0.86-1.49)	0.38
PFS	2.3ヵ月	3.6ヵ月	1.14 (0.88-1.49)	0.33
奏効割合	13.6%	20.9%	—	0.24

[副作用]

- ・ Grade3,4：白血球減少20.4%，好中球減少28.7%，貧血21.3%，発熱性好中球減少症2.8%，食欲不振7.4%，感覚性神経障害7.4%
- ・ その他：脱毛、関節痛、筋肉痛、発熱、悪心・嘔吐、下痢、口内炎

[注意]

- ・ アルコール過敏症には注意.
- ・ First lineの治療としてCDDP, DOCなど使用されていた場合, 前治療による末梢神経障害が
増強される可能性が高いので注意.

[文献]

- 1) 新井達広, 他. 癌の臨床 49:621-625, 2003
- 2) Hironaka S, et al. J Clin Oncol 31:4438-4444, 2013

TS-1/DOC 療法

ティーエスワン/ドセタキセルによる2剤併用療法.

[投与スケジュール]

1コース					
薬剤	投与量	Day	1	14	15-21 22
ドセタキセル(静注)	40 mg/m ² /day		↑		↑
ティーエスワン(経口)	80 mg/m ² /day	← 1週休薬 →			

<投与例>

経口：ティーエスワン内服 朝, 夕 Day1~15

点滴：①グラニセトロン1バック+デキサート6.6mg 30分

④ 5%ブドウ糖液 250ml+ドセタキセル 40 mg/m² 60分

[特徴] 2つの薬剤が単独で胃癌に抗腫瘍効果を有し、抗腫瘍効果のメカニズムが異なるため相乗、相加効果がみられる. JACCRO GC03 study が解析中

[治療効果] 奏効率 45.7-52.1%, 生存期間中央値 14.2-14.4 ヶ月.

[副作用] Grade3 以上 白血球減少 33.3%, 好中球減少 58.3%, 食欲不振, 悪心 6.3%, 口内炎 8.3%.

[注意] 溶解添付液 (13%エタノール) があるが、溶解性は高いため、アルコール過敏症の症例には生食か 5%ブドウ糖液で希釈して使用できる.

[文献]

1) Yoshida K, et al. Clin Cancer Res 12:3042-3047, 2006

2) Yamaguchi K, et al. Br J Cancer 94:1803-1808, 2006

CPT-11 療法

カンプトテシンによる単独療法.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	15	29	36
CPT-11 (イリノテカン)	A法:100 mg/m ² /day	↑	↑	↑	2週休薬	↑	
	B法:150 mg/m ² /day	↑		↑		3週休薬	↑

<投与例>

- ① グラニセトロン 1 バック 30 分
- ② ソルデム 3A 500ml+イリノテカン（カンプト®） 100-150 mg/m² 90 分

[特徴]

- ・ I 型DNAトポイソメラーゼを阻害し、DNA合成を阻害し抗腫瘍効果を発揮する。
- ・ 既存の抗癌剤に対して交叉耐性をもたず、進行再発胃癌の治療に対して有用な薬剤。
- ・ CPT-11はプロドラッグで、肝臓でカルボキシエステラーゼにより加水分解されて活性型SN38に代謝される。SN38はUGT (uridine diphosphate-glucuron-oxyltransferase) により不活化され SN38Gとして胆汁を介して便中に排泄されるが、UGTのアイソザイムUGT1A1の2つの遺伝子多型 (UGT1A1*6, UGT1A1*28) について、いずれかをヘテロ接合体、ホモ接合体として持つ患者のSN38Gの代謝が遅延し、重篤な副作用が発現する可能性が高くなる。ハイリスク群の頻度は約10%。

[治療効果] 奏効率（完全例 23. 3%，前化学療法施行例 20. 0%，A 法 25%，B 法 21. 9%，分化型 24. 3%，未分化型 11. 4%。）。

[副作用] Grade3 以上 白血球減少 42. 1%，下痢 22. 4%，食欲不振 19. 7%，脱毛 15. 8%

<下痢>

早発型-コリン作動性と考えられ、多くは一過性であり副交感遮断薬（ブスコパン6T分3内服）により緩和。

遅延型-本剤活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜障害と考えられ、持続することがある。

□ 予防：CPT-11投与前日より4日間内服

- <処方>①酸化マグネシウム2. 0g (食後)
- ②炭酸水素ナトリウム（重曹）1. 8g（食後2時間）
コップ1杯の中性からアルカリ性の水で服用する
- ③半夏瀉心湯3包 (食前)

□ 高度な下痢が発現したとき

- ①loperamide（ロペミン）など止瀉薬の投与（麻痺性イレウスに注意）
- ②輸液、電解質補充
- ③循環不全（ショック）に注意

[注意] UGT1A1 の遺伝子多型が副作用と相関する。UGT1A1*6, UGT1A1*28 の遺伝子多型解析キットが保険適応で検査可能となっている。

奏効率 33%. 前治療のない症例の奏効率は 54%. MST288 日. 5FU 抵抗性に対し奏効率 56%,

[副作用] 白血球減少, 下痢が多い. 副作用発現が比較的軽度.

[文献]

1) Koizumi W, et al. Anticancer Res 25:1257-1262, 2005

DCF 療法

ドセタキセル/シスプラチン/5FU による 3 剤併用療法.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	1 コース					休薬	2 コース					
		Day	1	2	3	4		5	29	30	31	32	33
ドセタキセル(静注)	40 mg/m ² /day		↑						↑				
シスプラチン(静注)	70-80 mg/m ² /day		↑						↑				
5FU (24hr div)	700-800 mg/m ² /day		←→						←→				

V325 試験¹⁾: DOC 75 mg/m², day1, CDDP 75 mg/m², day1, 5FU 750 mg/m², day1-5 3 週毎

<投与例>

① ソルデム 1 号 1000ml+5FU 700-800 mg/m ²	24 時間
② 生食 500 ml	4 時間
③ プロイメンド 150mg+生食 250ml	30 分
④ アロキシ 0.75 mg/バッグ+デキサート 9.9 mg	30 分
⑤ ④生食 500ml+シスプラチン (ランタ [®]) 70-80 mg/ m ²	2 時間
⑥ 5%ブドウ糖 250 ml+ドセタキセル (タキソテール [®]) 40 mg/m ²	3 時間
⑦ 生食 500 ml+ ラシックス 1A	5 時間

[特徴]

- ・ 局所再発, 転移巣を有する進行・再発胃癌において, V325 試験の結果は, FP 療法より全生存期間において良好な結果であった.¹⁾
- ・ 副作用発現率が高いため, 用量を下げたレジメンが多く研究されている.
- ・ DCF は欧米のデータであり, そのままのレジメンを我が国に適応することは慎重でなければならず, また, 生存率, 無増悪期間, 奏効率では国内で推奨されているレジメンを大きく上回るものではない. (胃癌治療ガイドライン 2010 年版)

[治療成績] 生存期間中央値 9.2 ヶ月¹⁾

[副作用] Grade3 以上 好中球減少 82%, 口内炎 21%, 下痢 19%と副作用発現率は高頻度.¹⁾

[文献]

1) Custem EV, et al. J Clin Oncol 24:4991-4997, 2006

DCS 療法

ドセタキセル/シスプラチン/ティーエスワンによる3剤併用療法.

[投与スケジュール] KDOG0601 試験¹⁾

		1コース				
薬剤	投与量	Day	1	14	29	
TS-1（経口）	80 mg/m ² /day	←————→			2週休薬	←
ドセタキセル（div）	40 mg/m ² /day		↑			↑
シスプラチン（div）	60 mg/m ² /day		↑			↑

<投与例>

ティーエスワン内服 80mg/m ² /日 分2	2 週間
① 生食 500 ml	4 時間
② プロイメント 150mg+生食 250ml	30 分
③ アロキシ 0.75 mg/バッグ+デキサート 9.9 mg	30 分
④ 生食 500ml+シスプラチン (ランタ®) 60 mg/ m ²	2 時間
⑤ 5%ブドウ糖 250 ml+ドセタキセル (タキソテール®) 40 mg/m ²	3 時間
⑥ 生食 500 ml+ラシックス 1A	5 時間

[特徴] DCF の変法として 5FU を S-1 に置き換えたレジメンで, 第2相試験が報告されている.

[治療成績] 奏効率 81.3%, 無増悪生存期間中央値 8.7 ヶ月, 生存期間中央値 18.0 ヶ月.

[副作用] Grade3 以上 白血球減少 44%, 好中球減少 72.8%, 発熱性好中球減少 13.5%, 貧血 15.2%, と副作用発現率は高頻度である.

[文献]

1) Nakayama N, et al. Oncology 75:1-7, 2008

ニボルマブ 療法

2021/7/7 化学療法委員会承認

[適応] 切除不能な進行・再発胃癌に対する3次以降の治療。

[特徴]

ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体で、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性及び細胞障害活性の増強などにより腫瘍増殖を抑制する。

[投与スケジュール]

		投与スケジュール					
薬剤	用量	Day	1	8	15	22	29
ニボルマブ (オブジーボ)	240 mg/body		↑		↑		
	480mg/body		↑				↑

オブジーボは、生理食塩液もしくは5%ブドウ糖液 250ml に混和し、60分以上かけて点滴する。
240 mg/回では1クール14日間、480 mg/回では1クール28日間。

<投与例>

生食 250ml

生食 100ml + オブジーボ点滴静注 240 mg/24ml/V 60分

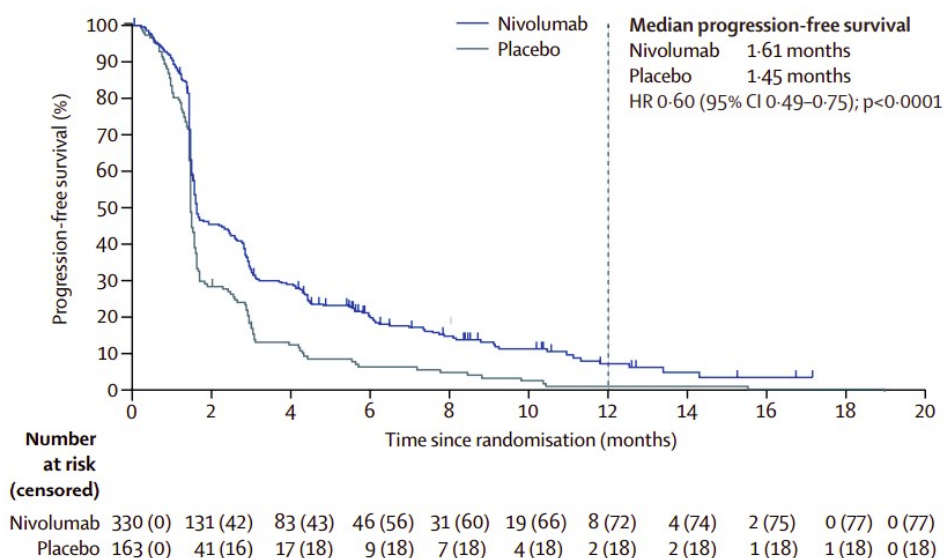
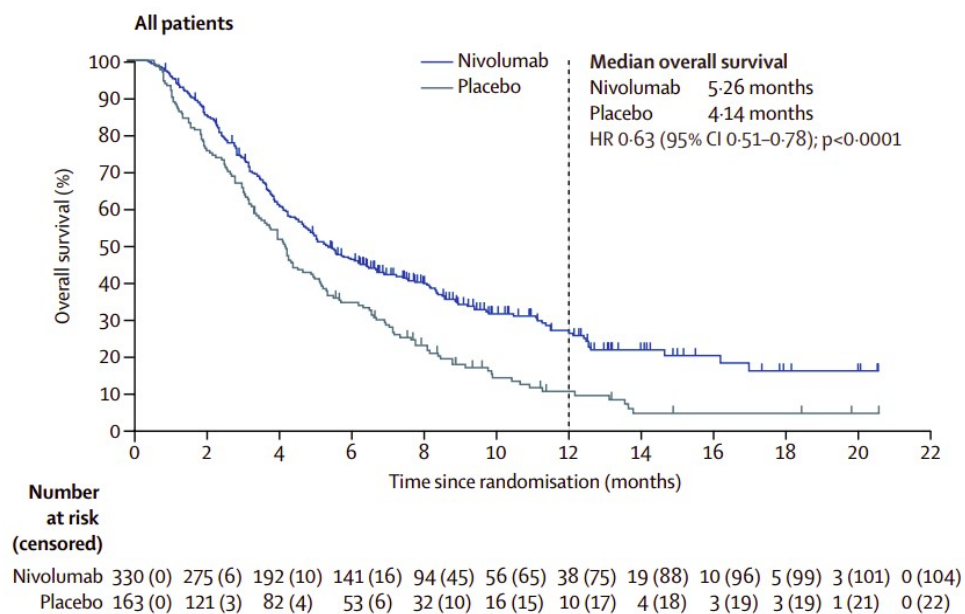
[投与時の注意点]

- ・ 最終濃度が0.35mg/mL以上になるように希釈を調整する。
- ・ 0.2又は0.22µmのインラインフィルターを使用する。

[治療成績]

国際共同第III相試験 (ONO-4538-12) ATTRACTION-2 試験^{1,2)}

	ニボルマブ群	プラセボ群	
全生存	5.26 か月	4.14 か月	(日本、韓国、台湾全症例)
	5.42 か月	3.58 か月	(日本人部分集団)
6 か月生存率	46.1%	34.7%	
12 か月生存率	26.2%	10.9%	
18 か月生存率	16.2%	5.0%	
無増悪生存期間	1.61 か月	1.45 か月	(日本、韓国、台湾全症例)
6 か月生存率	20.2%	6.8%	
12 か月生存率	7.6%	1.5%	
18 か月生存率	ND	0.8%	



腫瘍効果

	ニボルマブ	プラセボ
CR	0	0
PR	11%	0
SD	29%	25%
PR	46%	60%
奏効率 (CR+PR+SD)	40.3%	25%

[主な副作用] ¹⁾

胃腸障害（下痢）7%（Grade3 0.6%）、疲労 5.5%（Grade3 0.6%）、そう痒症 9.1%、発疹 5.8%

<特に注意を要する副作用>

間質性肺炎	大腸炎、重度の下痢	重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症
1 型糖尿病	免疫性血小板減少性紫斑病	肝機能障害、肝炎
甲状腺機能障害	神経障害	腎障害
副腎障害	脳炎	重度の皮膚障害
静脈血栓塞栓症	Infusion reaction	肺炎

[副作用対策]

- ・ 開始前と開始後は来院日ごとに血糖測定し、高血糖症状に注意。
- ・ 投与中は、コルチゾール、ACTH、TSH、FT3、FT4 を定期的に測定。
- ・ TSH、FT3、FT4 は月 1 回程度測定。
- ・ 網状赤血球の測定。

[文献]

- 1) 小野薬品工業：国際共同 III 相試（ONO-4538-12）試験成績
- 2) Kang YK, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Published online October 6, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)

【肺関連有害事象の対処法アルゴリズム】間質性肺炎

肺臓炎のGrade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 画像的変化のみ	➡	・オブジーボの投与を中止 ・2～3日ごとに症状モニタリング ・呼吸器科依頼	➡	・少なくとも3週ごとに画像診断 回復した場合: ・オブジーボの投与再開を検討する 悪化した場合: ・Grade 2又は3～4の対処法で治療する。
Grade 2 軽度～中等度の新たな症状	➡	・オブジーボの投与を中止する ・呼吸器科依頼 ・毎日症状のモニタリングを行い、入院を検討する。 ・1.0mg/kgの静注メチルプレドニゾン又はその等力価の経口剤を投与する。 ・気管支鏡検査及び肺生検を検討する。	➡	・1～3日ごとに画像診断 症状が改善した場合: ・症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。抗生剤の予防投与を検討する。 症状が2週間を超えて改善しない又は悪化した場合: ・Grade3～4の対処法で治療する。
Grade 3～4 重度の新たな症状: 新たな低酸素症	➡	・オブジーボの投与を中止する ・入院 ・呼吸器内科依頼 ・2～4mg/kgの静注メチルプレドニゾン又はその等力価の副腎皮質ステロイドを静注する。 ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する。 ・気管支鏡検査及び肺生検を検討する。	➡	症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合: ・少なくとも6週間以上かけてステロイドを漸減する。 症状が48時間を超えて改善しない又は悪化した場合: * ステロイド投与によっても症状がコントロールできない場合に、治療時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(インフリキシマブ、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェル等)の併用が設定されていたが、これらの有効性は確立しておらず、保険算定未収載。

【胃腸関連有害事象の対処法アルゴリズム】大腸炎、下痢

下痢又は大腸炎のGrade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 下痢: ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加 大腸炎: 無症状	➡	・オブジーボの投与を継続 ・対処療法	➡	・症状悪化に対する緻密なモニタリング ・症状悪化した場合に直ちに報告するように患者指導 悪化した場合: ・Grade 2又は3～4の対処法で治療する。
Grade 2 下痢: ・ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加 ・輸液が24時間未満必要 ・身の回りの日常生活動作は制限されない 大腸炎: ・腹痛 ・血便	➡	・オブジーボの投与を中止する ・対処療法	➡	症状がGrade1まで改善した場合: ・オブジーボの投与再開を検討する 症状が5～7日間を超えて持続した場合又は悪化した場合: ・0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾン又はその等力価の経口剤を投与する ・症状がGrade1に改善した場合、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する
Grade 3～4 下痢(G3): ・ベースラインと比べて7回/日の排便回数増加 ・失禁 ・輸液が24時間以上必要 ・身の回りの日常生活動作は制限 大腸炎(G3): ・重度の腹痛 ・医学的介入が必要な腹膜刺激症状がある G4: 生命を脅かす穿孔	➡	・オブジーボの投与を中止する ・1～2mg/kgの静注メチルプレドニゾン又はその等力価の副腎皮質ステロイドを静注する ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する ・下部内視鏡検査を検討	➡	症状が改善した場合: ・Grade1に改善するまでステロイドの使用を継続した後、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 症状が3～5日を超えて持続した場合: * ステロイド投与によっても症状がコントロールできない場合に、治療時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(インフリキシマブ 5mg/kg)の併用が設定されていた(インフリキシマブは穿孔、敗血症症例には使用すべきでない。)が、これらの有効性は確立しておらず、保険算定未収載。

【肝関連有害事象の対処法アルゴリズム】肝機能障害

肝機能検査上昇の Grade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 AST又はALTが施設正 常値上限～3倍以下、 総ビリルビンが施設正 常値～1.5倍以下又は その両方	➡	・オブジーボの投与を継続	➡	・肝機能モニタリングを継続 悪化した場合： ・Grade 2又は3～4の対処法で治療する。
Grade 2 AST又はALTが施設正 常値の3倍～5倍以下、 総ビリルビンが施設正 常値の1.5倍～3倍以下 又はその両方	➡	・オブジーボの投与を中止する ・肝機能モニタリングを3日ごとに行う	➡	肝機能がベースライン時の状態に改善した場合： ・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える。 ・オブジーボの投与再開を検討する 上限が5～7日間を超えて持続した場合又は悪化した場合： ・0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾロン又はその等力価の経口剤を投与する ・肝機能がベースラインの状態又はGrade 1に改善した場合、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する
Grade 3～4 AST又はALTが施設正 常値の5倍超、総ビリル ビンが施設正常値の3 倍超又はその両方	➡	・オブジーボの投与を中止する* ・肝機能モニタリングを1～2日ごとに行う ・1～2mg/kgの静注メチルプレドニゾロン又はその等力価の副腎皮質ステロイドを静注する** ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する ・肝臓専門医と協議する	➡	肝機能がGrade 2に改善した場合： ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 肝機能が3～5日を超えて持続した場合： * ステロイド投与によっても症状がコントロールできない場合に、治療時のアルゴリズムでは免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェル1g 1日2回投与）の併用、それでも3～5日以内に反応が見られない場合は、他の免疫抑制剤の使用を検討。なお、肝機能障害に対する免疫抑制剤の有効性は確立されていない。保険未収載

* AST 又は ALT が施設正常値の 8 倍以下又は総ビリルビンが施設正常値の 5 倍以下の場合は、オブジーボの投与を中止後、肝機能がベースライン時の状態に改善した場合、オブジーボの投与再開を検討しても良い。

** Grade 4 の肝炎に対して推奨される開始用量は静注メチルプレドニゾロン 2mg/kg/日。

【腎関連有害事象の対処法アルゴリズム】腎機能障害

クレアチニン増加時の Grade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 クレアチニンが施設正 常値を超えかつベース ライン値～ベースライ ン値の1.5倍以下	➡	・オブジーボの投与を継続 ・クレアチニンを毎週モニタリングする	➡	ベースライン時の状態に回復した場合： ・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える。 悪化した場合： ・Grade 2又は3～4の対処法で治療する。
Grade 2 クレアチニンがベース ライン時の1.5倍超～ 施設正常範囲上限の6 倍以上	➡	・オブジーボの投与を中止する ・2～3日ごとにクレアチニン値のモニタリング ・0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾロン又はその等力価の経口剤を投与する ・腎生検を検討	➡	Grade 1に改善した場合： ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する 上昇が7日間を超えて持続する場合又は悪化した場合： ・Grade 4の対処法で治療する
Grade 3～4 クレアチニンが施設正 常範囲上限の6倍超	➡	・オブジーボの投与を中止する ・毎日クレアチニン値をモニタリングする ・ガイドラインに従い治療する ・1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等力価の副腎皮質ステロイドを静注する ・腎臓専門医と協議する ・腎生検を検討	➡	症状がGrade 1に改善した場合： ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する

【内分泌障害の対処法アルゴリズム】

定期的な TSH、FT3、FT4 の測定を実施する。

甲状腺機能障害

無症候性の TSH増加	➡	・オブジーボの投与を継続する ・TSHが施設正常値下限の0.5倍未満又は上限の0.5倍超、しくは連続した2回の検査で正常値から逸脱していた場合：臨床的に必要であれば、次回測定時にFT4の検査を含める；内分泌専門医との協議を検討。	
症候性の 内分泌障害	➡	・内分泌機能の評価を行う ・下垂体撮影を検討 症候性で臨床検査値異常又は下垂体撮影で異常を認める場合 ・オブジーボの投与を中止する ・1～2mg/kg/日の経口メチルプレドニゾン又はその等力価の経口剤を投与する ・適切なホルモン療法を開始する 臨床検査値及び頭部MRIによる下垂体撮影で異常は認めないが、症状が持続する場合 ・1～3週ごとの臨床検査又は1ヶ月ごとのMRIを継続する。	症状が改善した場合（ホルモン補充法の有無は問わない） ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する ・副腎不全を有する患者は鉱質コルチコイド作用を有するステロイドの継続を必要とする場合がある。

副腎障害

副腎クリーゼの疑い （原疾患及び合併症から 想定しにくい程度の重度 の脱水、低血圧、ショック など）	➡	・オブジーボの投与を中止する ・ストレス用量の鉱質ステロイド作用を有するステロイドを静注する	
		↓	
無症候性の 内分泌障害	➡	・内分泌機能の評価をする ・下垂体撮影を検討する 症候性で臨床検査値異常又は下垂体撮影で異常を認める場合 ・オブジーボの投与を中止する ・1～2mg/kg/日の経口メチルプレドニゾン又はその等力価の経口剤を投与する ・適切なホルモン療法を開始する 臨床検査値及び頭部MRIによる下垂体撮影で異常は認めないが、症状は持続する場合： ・1～3週間ごとの臨床検査又は1ヶ月ごとのMRIを継続する	症状が改善した場合（ホルモン補充法の有無は問わない） ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する ・副腎不全を有する患者は鉱質ステロイド作用を有するステロイドの継続を必要とする場合がある。

【神経関連有害事象の対処法アルゴリズム】

神経障害

神経毒性のGrade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 症状がない又は軽度の 症状がある: 治療を 要さない	➡	・オブジーボの投与を継続	➡	・モニタリングを継続 悪化した場合: ・Grade 2又は3~4の対処法で治療する。
Grade 2 中等度の症状がある: 身の回り以外の日常 生活動作の制限	➡	・オブジーボの投与を中止する ・ガイドラインに従い治療する ・0.5~1.0mg/kg/日の経口メチル プレドニゾン又はその等力価の 経口剤を投与する	➡	症状がベースライン時の状態に改善した場合: ・オブジーボの投与再開を検討する 症状が悪化した場合: ・0.5~1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾン又 はその等力価の経口剤を投与する ・肝機能がベースラインの状態又はGrade1に改 善した場合、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを 漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を 検討する ・オブジーボの投与再開を検討する
Grade 3~4 重症の症状がある: 身 の回りの日常生活動作 の制限: 生命を脅かす	➡	・オブジーボの投与を中止する ・神経内科の専門医と協議する ・ガイドラインに従い治療する ・1~2mg/kg/日の静注メチルプレ ドニゾン又はその等力価の副腎皮 質ステロイドを静注する ・日和見感染症に対する抗生剤の 予防投与を追加する	➡	症状がGrade2に改善した場合: ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。 症状が持続した場合又は悪化した場合: * ステロイド投与によっても症状がコントロールでき ない場合に、治療時のアルゴリズムでは、静注免 疫グロブリン (IVIg) 又は免疫抑制剤の使用が設定 されていた。なお、神経障害に対する免疫抑制剤の 有効性は確立されていない、保険未収載。

【皮膚関連有害事象の対処法アルゴリズム】

重度の皮膚障害

発疹のGrade (CTCAE v4.0)		対処法		フォローアップ
Grade 1 体表面積の≤30%を占 める	➡	・対処療法 (抗ヒスタミン剤、局所 ステロイドなど) ・オブジーボの投与を継続	➡	症状が1~2週間を超えて持続する又は再発 した場合: ・皮膚生検を検討する ・オブジーボの投与を中止する ・0.5~1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾン 又はその等力価の経口剤を投与する。改善した 場合、少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸 減する。 ・抗生剤の投与を検討する ・オブジーボの投与再開を検討する
Grade 2 体表面積の>30%を占め る: 生命を脅かす	➡	・オブジーボの投与を中止する ・皮膚生検を検討 ・皮膚科専門医と協議する ・1~2mg/kg/日の静注メチルプ レドニゾン又はその等力価の副 腎皮質ステロイドを静注する	➡	症状がGrade1に改善した場合: ・少なくとも1ヶ月以上かけてステロイドを漸減す る。 ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討 する ・オブジーボの投与再開を検討する