【改定第4版】

がん治療に関わる薬剤師のためのアウトプット必須問題集

新薬、新適応、最新の治療ラインまで
全てを網羅するための学習コンテンツ！

全 400 問以上を掲載！

2024年ver.

監修　医師　山根宏昭
著　　薬剤師　ボアラ

【がん治療に関わる薬剤師のためのアウトプット必須問題集】

【まえがき】

全てのがん治療に関わる薬剤師が知識のアウトプットを行い、より知識を深めるための必須問題集となっております。日々のがん治療に携われる薬剤師の先生方の知識の再確認、新任の先生方の教材として、認定・専門試験等の対策教材として、様々な用途でご使用頂けましたら幸甚でございます。

【改訂第 4 版】

今回の改訂では、要望の多かった解説を各問題に設置を行い、さらに大幅に問題数のボリュームアップを図りました。各薬剤の作用機序、薬物動態、相互作用、副作用等々、薬学的な視点からのアプローチ、各がん種における治療方針等についても、最新のガイドライン、新薬、新適応を含めて、引き続き問題に盛り込んでおります。がん治療は免疫チェックポイント阻害薬の登場、遺伝子検査、コンパニオン診断等により大きく変わりつつあり、免疫関連有害事象等にも薬剤師が深く理解しておく必要がある時代となりました。薬剤師業界の中では、がん領域における専門医療機関連携薬局の制度新設まで行われており、尚一層の薬剤師のがん治療への介入が急務となっております。そのような中で、本書を少しでも学びの一つにして頂ければ、私も本望でございます。

【謹告】

※問題番号右横に「☆」が付いている問題は、【改訂第 4 版】より、追加・改訂された問題になります。

※本テキストはがん治療関連等の認定・専門薬剤師試験の過去問ではありません。

※本書は著者が独自に調査した結果をまとめた出版物です。記載内容は、各学会等とは全く無関係であり、一般個人の著作物となります。閲覧者および本テキスト内容の臨床応用における不利益、不測の事態等については一切の責任を負いかねますので、事前にご了承下さい。また、その同意頂いた上での、ご閲覧をお願い致します。

※本テキストには、作成時点では保険適用外、未承認の内容を含みます。実際に臨床上において、本テキストから得た情報がその時点で承認されたものであるかは、必ず確認して下さい。

※個人の作成物のため、誤字・誤文・誤情報等が含まれる可能性があります。常に最新の情報をご確認下さい。特にがん領域については、瞬く間に治療方針、各種ガイドライン等に変更が生じる可能性があります。常に細心の注意を払われるようお願い申し上げます。

※注意：問題の暗記だけで済ませずに、理解不十分と感じる点があれば、各ガイドライン、添付文書等の書籍の必要な部分を読み返し、知識・理解を広げるように心がけて下さい。

2024 年 4 月

ボアラ@薬剤師

＊正誤情報等は、こちらにてお知らせします。（URL：https://ol-study-1007.com）

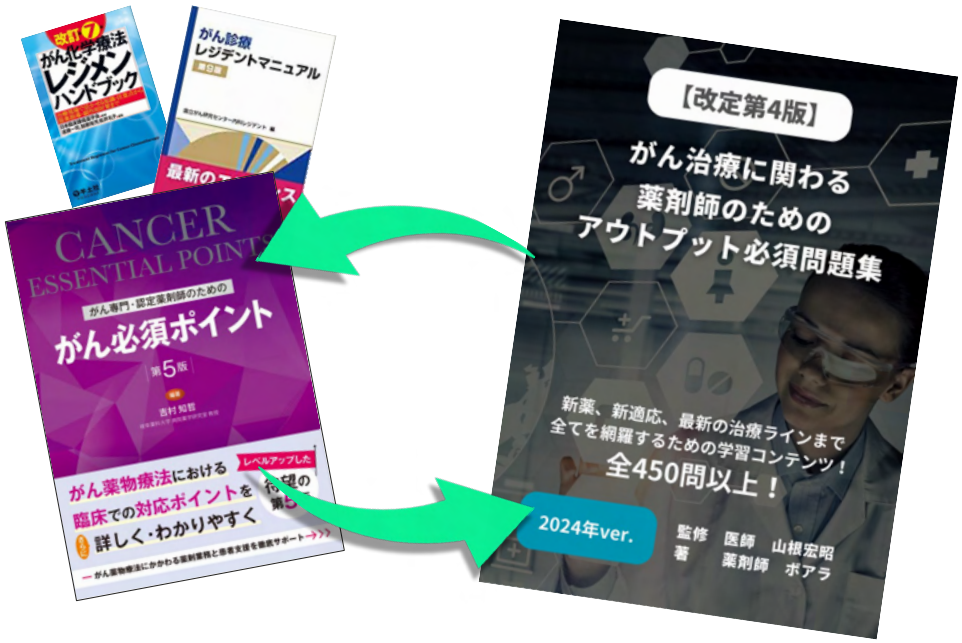
＊本書の内容を無断でいかなる方法によっても、複写、複製、転載すると、著作権および出版権侵害となることがありますので、ご注意下さい。

＊本書の内容は、著作権、倫理的、法的（医療法、医薬品医療機器等法）な観点からも「医師 山根宏昭（特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会認定がん薬物療法専門医）」からの監修を受けている出版物となります。

＊※問題・解答に誤りがあれば、OL・STUDY（ボアラ）の LINE のお問い合わせページから、ご連絡下さい。

（URL： https://lin.ee/IKVd8uv）

●本書の使い方について



本コンテンツの使い方を簡単にご紹介致します。本書は従来『アウトプット』に重点を置き作成されてきましたが、
今回の改訂に伴い『インプット』にも適用できるよう『解説を設ける』という形で改定を行いました。そのため、
本コンテンツ一つで『インプット』から『アウトプット』が行えるようになっております。人間の記憶は、インプット
だけでは定着することが難しく、その得た記憶を『使う』ことによって定着することが知られています。
従い、本コンテンツを用いて、ぜひインプットした知識を『使う（＝アウトプット）』してみて下さい。

ただし、やはりがん薬物療法における専門領域である以上、そう簡単に全ての知識を網羅することは難しい部分が
あります。そのため、自分の知識を『体系化』させるためにも、『専門書』の使用も必要であることは変わりありません。
インプット作業は本コンテンツだけで済ませようとせず、必ず『がん必須ポイント』等の『読み切れる』専門書での学習も
忘れないで下さい。そして、学習で得た知識を本コンテンツで思う存分に『使って（アウトプットして）』みて下さい。

読む、調べる（インプット）→解く（アウトプット）→これの繰り返しにより、貴方の知識が更にブラッシュアップされた形で
記憶として定着されるかと思います。かなり膨大な知識であり、学習に要する時間も膨大になりますが、
１つ１つ『学ぶ楽しさ』を噛み締めながら学習を進めて下さいね。

注意点‥毎年のようにお問い合わせを頂きますが、『時間がないので問題集を覚えながら進めています』という方が
いらっしゃいます。これは『絶対にダメ』です。１つの問題を解き、ガイドラインの CQ（クリニカルクエスチョン）に関する
問題であれば、その前後の CQ まで確認してみる、薬剤情報に関する問題であれば、添付文書の他の欄まで確認
してみる、同種同効薬の添付文書の情報まで覗いてみる等、１つの問題から更に知識を『広く』、『深く』していくイメー
ジで学習を進めて下さい。『問題を覚える』という行為を繰り返すと『考える』という臨床において重要なプロセスが
『全く』身につきません。結局、『アウトプットのできない使えない知識』になってしまい、挙げ句の果てには、記憶にも
定着しない、悪循環に陥ります。従い、『問題を覚える』という勉強方法は『絶対に』やめて下さい。

●目次

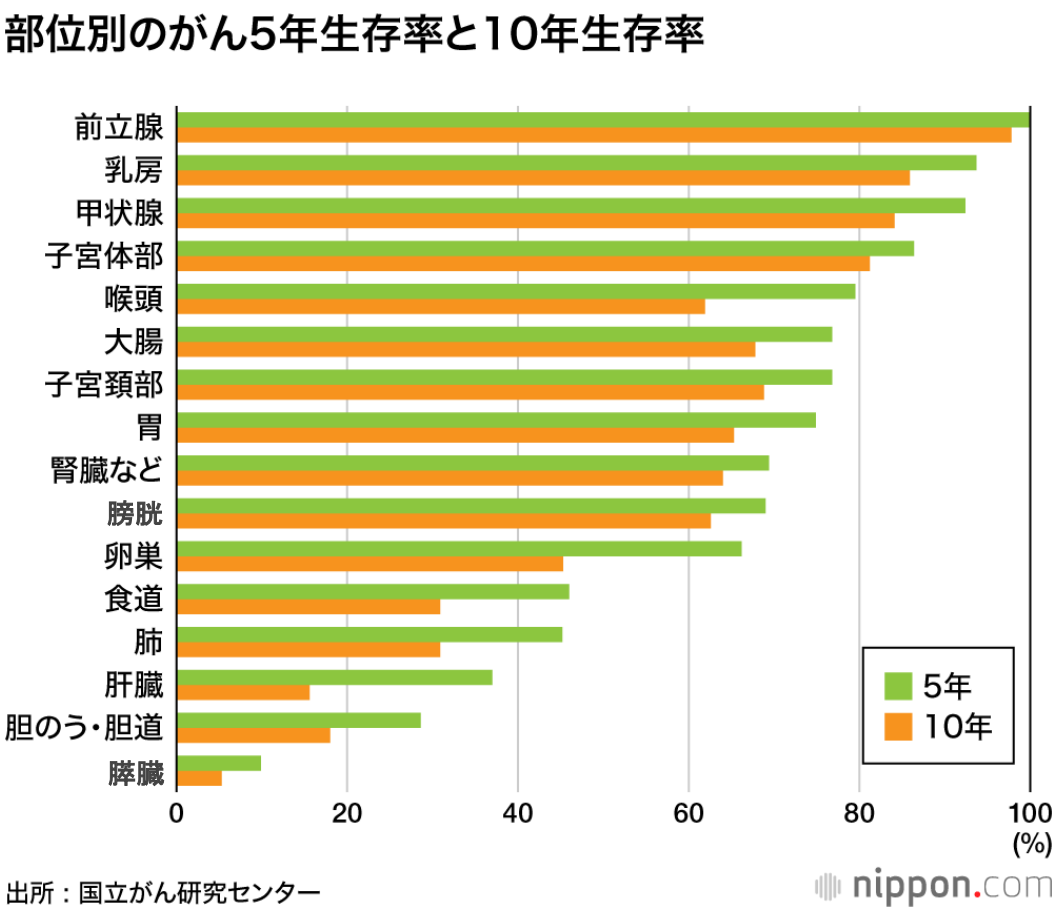
●1　がん統計・疫学・基礎臨床（問題 1～11）……6
●2　腫瘍マーカー・遺伝子検査・がん検診（問題 1～10）……21
●3　殺細胞性抗がん剤（問題 1～32）……41
●4　分子標的薬（問題 1～27）……73
●5　免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象(irAE)（問題 1～15）……106
●6　がん治療における薬物動態・相互作用・PK/PD 理論（問題 1～31）……138
●7　抗がん剤の調製・投与・暴露対策（問題 1～12）……176
●8　緩和ケア・がん性疼痛（問題 1～20）……191
●9　医療制度（問題 1～18）……217
●10　骨髄抑制と感染症対策（問題 1～15）……238
●11　消化器症状（口内炎・悪心・嘔吐・下痢・便秘）（問題 1～16）……266
●12　皮膚障害（問題 1～7）……294
●13　間質性肺疾患（問題 1～5）……307
●14　肝障害・腎障害（問題 1～5）……313
●15　神経障害（問題 1～6）……324
●16　循環器障害（心毒性、高血圧、QT 延長、血栓症等）（問題 1～11）……336
●17　その他（問題 1～10）……358
●18　乳がん（問題 1～15）……374
●19　肺がん（問題 1～15）……407
●20　胃がん（問題 1～6）……440
●21　大腸がん（問題 1～9）……449
●22　食道がん（問題 1～2）……462
●23　肝がん・胆道がん・膵がん（問題 1～8）……465
●24　卵巣がん・子宮体がん・子宮頸がん（問題 1～13）……480
●25　血液がん（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）（問題 1～35）……497
●26　腎がん、膀胱がん、前立腺がん（問題 1～7）……561
●27　頭頸部がん（問題 1～2）……574
●28　皮膚がん（問題 1～1）……577
●29　その他（問題 1～2）……581

●1　がん統計・疫学・基礎臨床（問題 1～11）

ポイント：

死亡数と罹患数は区別して覚えましょう。毎年、最新のがん統計は更新され、その順位も移り変っていきます。最新の情報を確認しましょう。また、学習する際は、順位だけでなく、人数まで把握しておきましょう。年間で死亡数は約 40 万人、罹患数は約 100 万人、小児や AYA 世代のがん罹患率についても確認しておきましょう。

参照：国立がん研究センター　最新がん統計



出所：国立がん研究センター

がん種別・男女別・部位別 5 年生存率

【問題 1－1】☆

医療統計上、がん患者における男女の死亡数（2021 年）について正しい組み合わせを 2 つ選べ。

（国立がん研究センター　最新がん統計参照）

1　男性（3 位）　－　肺がん

2　男性（5 位）　－　膵臓がん

3　女性（2 位）　－　膵臓がん

4　女性（4 位）　－　乳がん（乳房）

5　男女（5 位）　－　肝臓がん

【解答 1－1】

×1　男性（3 位）　－　正しくは胃がん

×2　男性（5 位）　－　正しくは肝臓がん

×3　女性（2 位）　－　正しくは肺がん

〇4　正しい組み合わせである。

〇5　正しい組み合わせである。

がん死亡数の順位（2021年）

	1位	2位	3位	4位	5位	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸10位

元データ：人口動態統計がん死亡データ（numberシート）

がん死亡数の順位（2022年）

	1位	2位	3位	4位	5位	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸8位
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸10位

【問題 1－2】☆

医療統計上、がん患者における男女の罹患数（2019 年）について正しい組み合わせを 2 つ選べ。

（国立がん研究センター　最新がん統計参照）

1　男性（2 位）　－　前立腺がん

2　男性（4 位）　－　肺がん

3　女性（3 位）　－　肺がん

4　女性（5 位）　－　肝臓がん

5　男女（4 位）　－　前立腺がん

【解答 1－2】

×1　男性（2 位）　－　正しくは大腸がん

○2　正しい組み合わせである。

○3　正しい組み合わせである。

×4　女性（5 位）　－　正しくは子宮がん

×5　男女（4 位）　－　正しくは乳がん（乳房）

がん罹患数の順位（2019年）

	1位	2位	3位	4位	5位	
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸6位
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸5位
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸2位、直腸7位

元データ：全国がん登録罹患データ（numberシート）

【問題 1－3】

医療統計上、15～19 歳のがん患者における罹患数（2018 年）が最も高いがん種を 1 つ選べ。

（国立がん研究センター　最新がん統計参照）

1　胚細胞腫瘍・性腺腫瘍

2　リンパ腫

3　白血病

4　脳腫瘍

5　骨腫瘍

【解答 1－3】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5

罹患率が高いがん種は順に［全がんに占める割合］*

	1位	2位	3位	4位	5位
0～14歳（小児）	白血病 [38%]	脳腫瘍 [16%]	リンパ腫 [9%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	神経芽腫 [7%]
15～19歳	白血病 [24%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [17%]	リンパ腫 [13%]	脳腫瘍 [10%]	骨腫瘍 [9%]
20～29歳	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [16%]	甲状腺がん [12%]	白血病 [11%]	リンパ腫 [10%]	子宮頸がん [9%]
30～39歳	女性乳がん [22%]	子宮頸がん [13%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	甲状腺がん [8%]	大腸がん [8%]

元データ：小児・AYA世代のがん罹患データ（rateシート）

＊国際小児がん分類（International Classification of Childhood Cancer）第3版のグループに基づく悪性腫瘍の順位（ただし「その他の癌」は部位で分類）。がん種間の比較のため、いずれのがん種も悪性の腫瘍のみ。

【問題 1－4】

医療統計上、0～14 歳のがん患者における罹患数（2018 年）が最も高いがん種を 1 つ選べ。

1　胚細胞腫瘍・性腺腫瘍

2　リンパ腫

3　白血病

4　脳腫瘍

5　神経芽腫

【解答 1－4】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5

【問題 1－5】

医療統計上、20～29 歳のがん患者における罹患数（2018 年）が最も高いがん種を 1 つ選べ。

1　胚細胞腫瘍・性腺腫瘍

2　リンパ腫

3　白血病

4　甲状腺がん

5　子宮頸がん

【解答 1－5】

○1　正しい選択肢である。

×2

×3

×4

×5

【問題 1－6】☆

ECOG PS に関する記述のうち、正しいものを 3 つ選べ。

ECOG : eastern cooperative oncology group

PS : performance status

1　PS2 とは、自分の身の回りのことは全てできるものの作業はできない状態である。

2　PS3 では、がん薬物療法が適応になることはない。

3　骨転移による圧迫骨折により,身の回りのことが全くできない状態は PS4 である。

4　日中の 50%以上をベッド又は椅子で過ごす状態は PS2 である。

5　がん性疼痛はあるものの、軽作業ができる状態であれば PS1 である。

【解答 1－6】

○1

×2

○3

×4　PS3

○5

PS	患者の状態
0	全く問題なく活動できる。 発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、 軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、 作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身のまわりのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

【問題 1－7】☆

CTCAE ver.5 を用いた有害事象の評価において、Grade 2 に該当する記述を 2 つ選べ。

1　倦怠感　－『身の回り以外の日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態』

2　悪心　－『カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する』

3　末梢神経障害　－『高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限』

4　好中球減少　－『＜500/mm3; ＜0.5×10e9 /L』

5　血小板減少　－『＜75,000-50,000/mm3; ＜75.0-50.0×10e9 /L』

【解答 1－7】

○1　Grade 2

×2　Grade 3

×3　Grade 3

×4　Grade 4

○5　Grade 2

●CTCAE とは？(Common Terminology Criteria for Adverse Events)

有害事象共通用語規準、世界共通で使用されることを意図して作成された

有害事象に関する Grade 評価規準(5 段階)。　　※Google 検索でカンタンにダウンロードできる！

Grade 評価	評価内容
Grade 1	軽症; 症状がない, または軽度; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 身の回り以外の日常生活動作の制限※
Grade 3	重症だが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院期間の延長 を要する; 身の回りの日常生活動作の制限※
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

※身の回り以外の日常生活動作 :日用品や衣服の買い物、電話、仕事の勤務など

※身の回りの日常生活動作　:入浴、着衣・脱衣、食事、トイレ、薬の内服など

●CTCAE ver.5　ダウンロードはこちらから

●代表的な Grade 評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貧血	ヘモグロビン＜LLN10.0 g/dL; ＜LLN6.2 mmol/L; ＜LLN100 g/L	ヘモグロビン＜10.0-8.0 g/dL; ＜6.2-4.9mmol/L; ＜100-80g/L	ヘモグロビン＜8.0g/dL; ＜4.9 mmol/L;＜80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
白血球減少	＜LLN-3,000/mm3 ;＜LLN-3.0×10e9 /L	＜3,000-2,000/mm3 ;＜3.0-2.0×10e9 /L	＜2,000－1,000/mm3 ; ＜2.0-1.0×10e9 /L	＜1,000/mm3 ; ＜1.0×10e9 /L
好中球減少	＜LLN-1,500/mm3 ;＜LLN-1.5×10e9 /L	＜1,500-1,000/mm3 ;＜1.5-1.0×10e9 /L	＜1,000-500/mm3 ;＜1.0-0.5×10e9 /L	＜500/mm3 ; ＜0.5×10e9 /L
血小板減少	＜LLN-75,000/mm3 ;＜LLN-75.0×10e9 /L	＜75,000-50,000/mm3 ; ＜75.0-50.0×10e9 /L	＜50,000-25,000/mm3 ; ＜50.0-25.0×10e9 /L	＜25,000/mm3 ; ＜25.0×10e9 /L
血中ビリルビン	ベースラインが基準範囲内の場合＞ ULN-1.5×ULN; ベースラインが異常値の場合＞1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞1.5- 3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合＞1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0- 10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合＞3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞10.0 ×ULN; ベースラインが異常値の場合＞ 10.0×ベースライン
AST ALT	ベースラインが基準範囲内の場合＞ ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合＞1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0- 5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合＞3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞5.0- 20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞20.0 ×ULN; ベースラインが異常値の場合＞ 20.0×ベースライン
クレアチニンクリアランス（CKD）	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが＜LLN 60mL/min/1.73 m^2	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが 59-30mL/min/1.73 m^2	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが＜30-15mL/min/1.73 m^2	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが＜ 15mL/min/1.73 m^2; 人工透析/腎移植
倦怠感	だるさがある, または元気がない	身の回り以外の日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態
食欲不振	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養を要する
下痢	ベースラインと比べて＜4 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加; 人工肛門からの排泄量の中等度増加; 日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; 人工肛門からの排泄量の高度増加	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; 人工肛門からの排泄量の高度増加
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない**経口摂取量の減少**	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	経管栄養/TPN/入院を要する
手足症候群	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)	**疼痛を伴う皮膚の変化** (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 亀裂, 浮腫,角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 亀裂,浮腫,);身の回りの日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 亀裂,浮腫,);身の回りの日常生活動作の制限
末梢神経障害	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限

【問題 1－8】☆

腫瘍細胞の増殖又は生存に関わるシグナル伝達経路として、正しいものを 3 つ選べ。

ERK : extracellular signal-regulated kinase

MAP : mitogen-activated protein

P13K : phosphatidylinositol-3 kinase

AKT: protein kinase B

ASK : apoptosis signal-regulating kinase

JNK : c-Jun N-terminal kinase

JAK : janus kinase

STAT : signal transducer and activator of transcription

1　ERK-MAP キナーゼ経路

2　p38 MAP キナーゼ経路

3　PI3K-AKT 経路

4　ASK-JNK 経路

5　JAK-STAT 経路

【解答 1－8】

○1

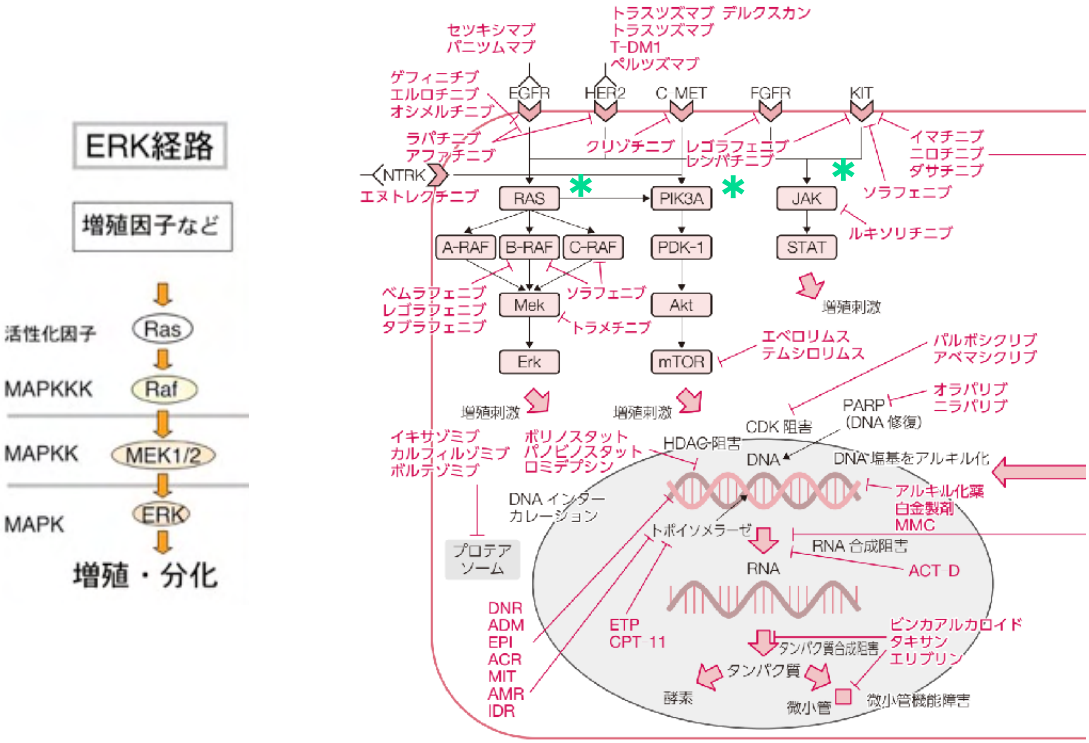
×2　p38 MAP キナーゼ経路はがん発生の制御に関わる遺伝子とされている。

○3

×4　ASK-JNK 経路はがん転移の制御に関わる遺伝子とされている。

○5

●主な抗悪性腫瘍薬の作用部位



参照:がん診療レジデントマニュアル 第 9 版、生存増殖シグナル伝達系の解析と分子標的の探索

【問題 1－9】☆

Dose Intensity の単位として適切なものを 1 つ選べ。

1　mg/㎡・day

2　㎡/mg・week

3　mg/㎡/week

4　week/mg/㎡

5　mg・week

【解答 1－9】

×1

×2

○3　正しい単位である。

×4

×5

●用量強度（DI）とは？

Dose Intensity の略で体表面積当たり、単位時間当たりの薬物の投与量(mg/㎡/week)と定義される。

●相対用量強度（RDI）とは？

RelativeDose Intensity の略で一定期間のうちに本来投与すべき抗がん薬の何%が実際に投与されたかを示す指標で、がん治療では RDI を高く保つことが重要とされている。RDI は計画された抗がん剤の DI に対する実際に投与された抗がん剤の DI の割合である。

参考：

https://www.huhp.hokudai.ac.jp/wp-content/uploads/2020/05/019-0015.pdf

https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/133/6/133_12-00281/_pdf/-char/ja

【問題 1－10】☆

Goldie-Coldman 理論を応用しているレジメンを 2 つ選べ。

1　A-AVD 療法

2　dose-dense AC 療法

3　Pola-R-CHP 療法

4　ペムブロリズマブ単剤療法

5　dose-dense TC 療法

【解答 1－10】

○1　多剤併用療法を支持する Goldie-Coldman 仮説を応用している。

×2　Gompertzian model と Norton-Simon 仮説を応用している。

○3　多剤併用療法を支持する Goldie-Coldman 仮説を応用している。

×4　関係なし。

×5　Gompertzian model と Norton-Simon 仮説を応用している。

【問題 1－11】☆

がん細胞増殖 Gompertzian model と Norton-Simon 仮説に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　腫瘍細胞の倍化時間は一定である。

2　腫瘍細胞の増力率は、全細胞数に逆相関する。

3　腫瘍細胞は時間経過とともに薬剤耐性を獲得し、増殖率は加速する。

4　dose-dense 療法を支持する仮説である。

5　多剤併用療法を支持する仮説である。

【解答 1－11】

×1　これは exponential growth model である。

○2　Gompertzian model である。腫瘍は小さい時ほど早く増殖するというモデル。

×3　Goldie-Coldman 仮説である。

○4　Norton-Simon 仮説である。術後補助化学療法、dose-dense 療法、維持療法を支持する仮説である。

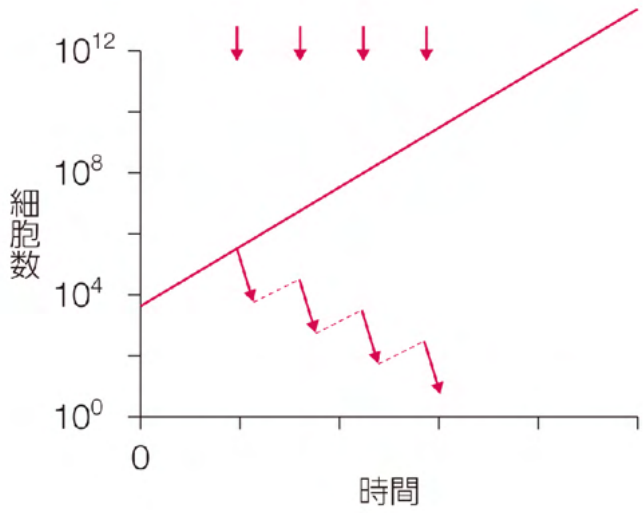
×5　Goldie-Coldman 仮説である。

●がん細胞増殖モデルとは？

■1　Skipper の exponential growth model と log-kill 仮説

腫瘍細胞の doubling time（倍化時間）は常に一定で、現存の細胞数に比例して発育し、指数関数的に増加するというモデル。治療によって死滅する細胞数の割合も細胞数にかかわらず一定で、腫瘍細胞数の変化は対数グラフで直線的に表される（log-kill 仮説）。固形腫瘍の増殖モデルには適さないと考えられている。

Skipper の exponential growth model と log-kill 仮説



■2　Gompertzian model

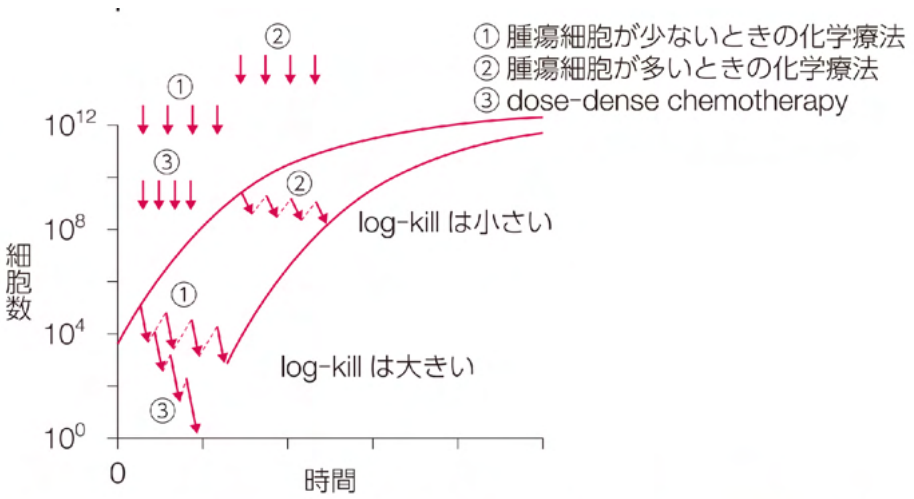
がん細胞増殖率は全細胞数に逆相関し，腫瘍は小さいときほど速く増殖するというモデル。

doubling time は腫瘍増大とともに長くなる（増殖速度は緩徐になる）。

■3　Norton—Simon 仮説

細胞障害性抗がん薬による殺細胞割合は、腫瘍の増殖速度に比例するという仮説。Gompertzian model では、腫瘍量が少ないときは増殖速度が速く、薬剤による殺細胞割合（log-kill）が大きいが、腫瘍量が多くなるにつれ増殖速度が遅くなり、同じ薬剤を投与しても殺細胞割合が少なくなる。小さい腫瘍に対する早期治療で根治を目指す術後化学療法（adjuvant chemotherapy）、腫瘍が再増大する期間を極力短くする dose-dense chemotherapy、導入化学療法のあとにさらに腫瘍の根絶を目指した consolidation/maintenance chemotherapy（地固め療法）の有効性が Norton-Simon 仮説で説明できる。

Gompertzian model と Norton-Simon 仮説

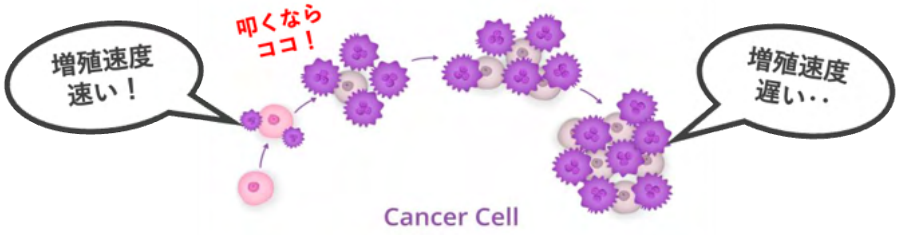


腫瘍量が少ないときは，細胞障害性抗がん薬により大きな殺細胞量(grater log-kill)が得られる(①)。しかし，腫瘍細胞を根絶しない限り急速な再増大を示し，腫瘍量が多くなってからの治療と同じ結果になる。腫瘍の再増大の期間を極力短くし，高い抗腫瘍効果を得るために dose-dense chemotherapy が開発された(③)。

dose-dense(dd) AC とか EC とかあるけど‥この“dd”って？

ゴンペルジアン　モデル

まずは知ろう！“Gompertzian model”

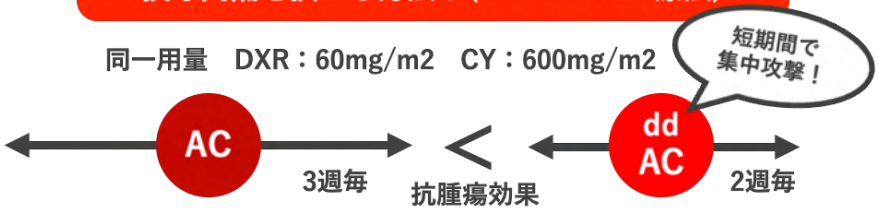


増殖速度は腫瘍径が小さいものほど速く、
腫瘍径が大きいものほど遅い傾向がある！というモデル‥

1回の化学療法で腫瘍量が減少すると、腫瘍増殖速度が増すが、
その感受性も増すことになり、次の化学療法で更なる腫瘍量減少が望める！

ノートン サイモン かせつ
Norton-Simon 仮説
投与間隔を狭める方法！(dose-dense 療法)

同一用量　DXR：60mg/m2　CY：600mg/m2



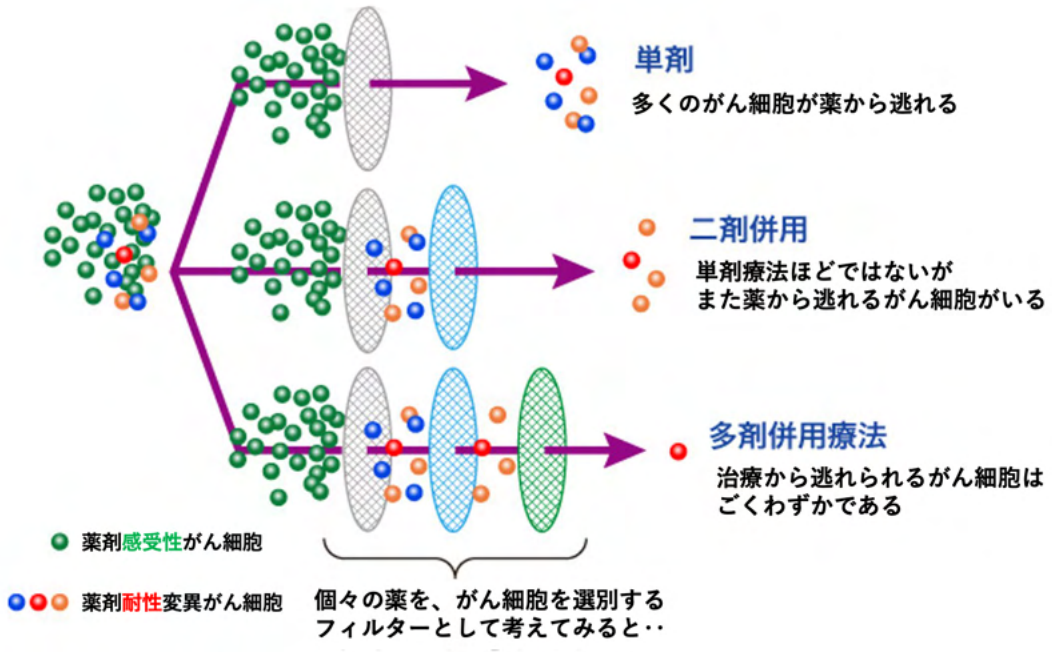
単位時間当たりの投与量(dose-intensity)を向上させる！！術後の残存する微小腫瘍には化学療法の殺細胞効果が大きく、進行がんには効果が少ない‥

dd療法は骨髄毒性が強く、必ず“PEG-G-CSF製剤”の予防的投与を行う！

■4　Goldie-Coldman 仮説

腫瘍細胞は時間の経過とともに自然に薬剤耐性を獲得し増殖するという仮説。交差耐性のない複数の薬剤を同時期に投与することで、すべての薬剤に耐性をもつ腫瘍細胞の出現率が低下するという考えが併用化学療法の背景となっている。しかし、多くの薬剤を十分量，同時期に投与することは困難なことがあり，薬剤を分割して交互に投与することにより治療効果を期待する交替療法（alternating chemotherapy）が開発された。

交替療法は Ewing 肉腫、Burkitt リンパ腫，絨毛癌などで用いられている。そのほか多剤併用療法として、異なる化学療法を逐次的に変更し、治癒を目指す逐次療法（sequential chemotherapy）も乳がんの術後療法などで用いられている。



●2　腫瘍マーカー・遺伝子検査・がん検診（問題 1～10）

ポイント：

主要な腫瘍マーカー、遺伝子検査、コンパニオン診断等の基本的な項目は暗記しておきましょう。

参照：がん情報サービス　腫瘍マーカーとは　https://ganjoho.jp/public/dia_tre/inspection/marker.html

【問題 2－1】 腫瘍マーカーについて、正しい組み合わせを 2 つ選べ。

1　卵巣がん　－　CA15-3

2　膵臓がん　－　CA19-9

3　前立腺がん　－　PSA

4　肝細胞がん　－　BFP

5　非小細胞肺がん　－　NSE

【解答 2－1】

×1　卵巣がん　－　正しくは CA125　CA15-3 は乳がんの腫瘍マーカー

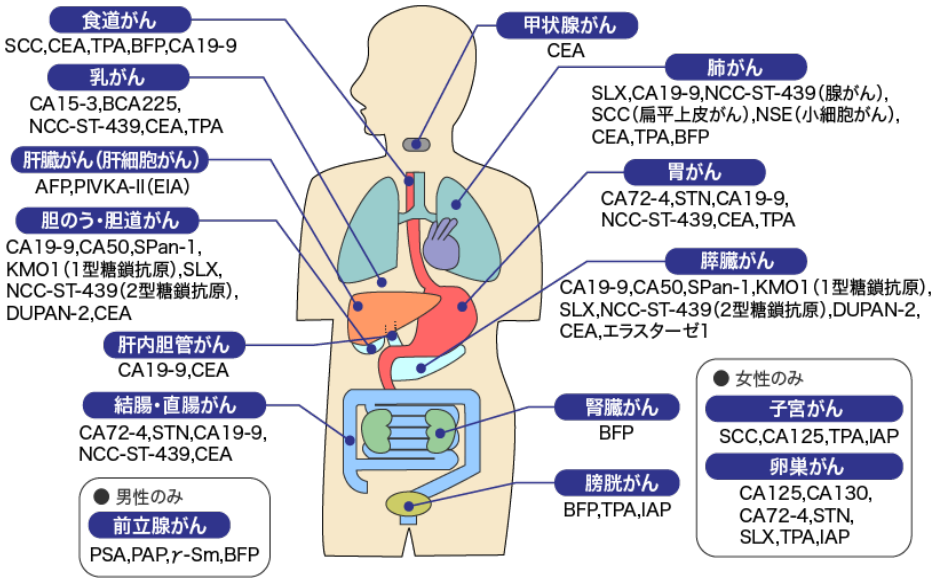
○2　正しい組み合わせである。

○3　正しい組み合わせである。

×4　肝細胞がん　－　正しくは PIVKA-Ⅱ、AFP　BFP は腎臓・膀胱がんの腫瘍マーカー

×5　非小細胞肺がん　－　正しくは腺癌：CEA、SLX、扁平上皮癌：SCC 抗原、CYFRA（CK19F）

NSE は小細胞肺がんの腫瘍マーカー



https://fukami-clinic.com/contents/gan-marker.html

【問題 2－2】

がん種と関連性が高い腫瘍マーカーとの正しい組み合わせを 2 つ選べ。

ProGRP: pro-gastrine releasing peptide

CA19-9: carbohydrate antigen 19-9

CA15-3: carbohydrate antigen 15-3

PSA: prostate-specific antigen

PIVKA-Ⅱ:protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ

1 肝臓 ― ProGRP

2 大腸 ― CA19-9

3 乳腺 ― CA15-3

4 膵臓 ― PSA

5 膀胱 ― PIVKA-Ⅱ

【解答 2－2】

×1 肝臓 ― 正しくは AFP、PIVKA-Ⅱ　ProGRP は小細胞肺がんの腫瘍マーカー

○2 正しい組み合わせである。

○3 正しい組み合わせである。

×4 膵臓 ― 正しくは CA19-9 など　PSA は前立腺がんの腫瘍マーカー

×5 膀胱 ― 正しくは BFP　PIVKA-Ⅱは肝臓がんの腫瘍マーカー

【問題 2－3】

コンパニオン診断を必要としない薬剤を 1 つ選べ。

1 オラパリブ・ニラパリブ

2 パゾパニブ

3 アレクチニブ

4 ダブラフェニブ＋トラメチニブ

5 エヌトレクチニブ・ラロトレクチニブ

【解答 2－3】

×1 BRAC、HRD などの遺伝子変異の確認が必要である。

○2 正しい選択肢である。

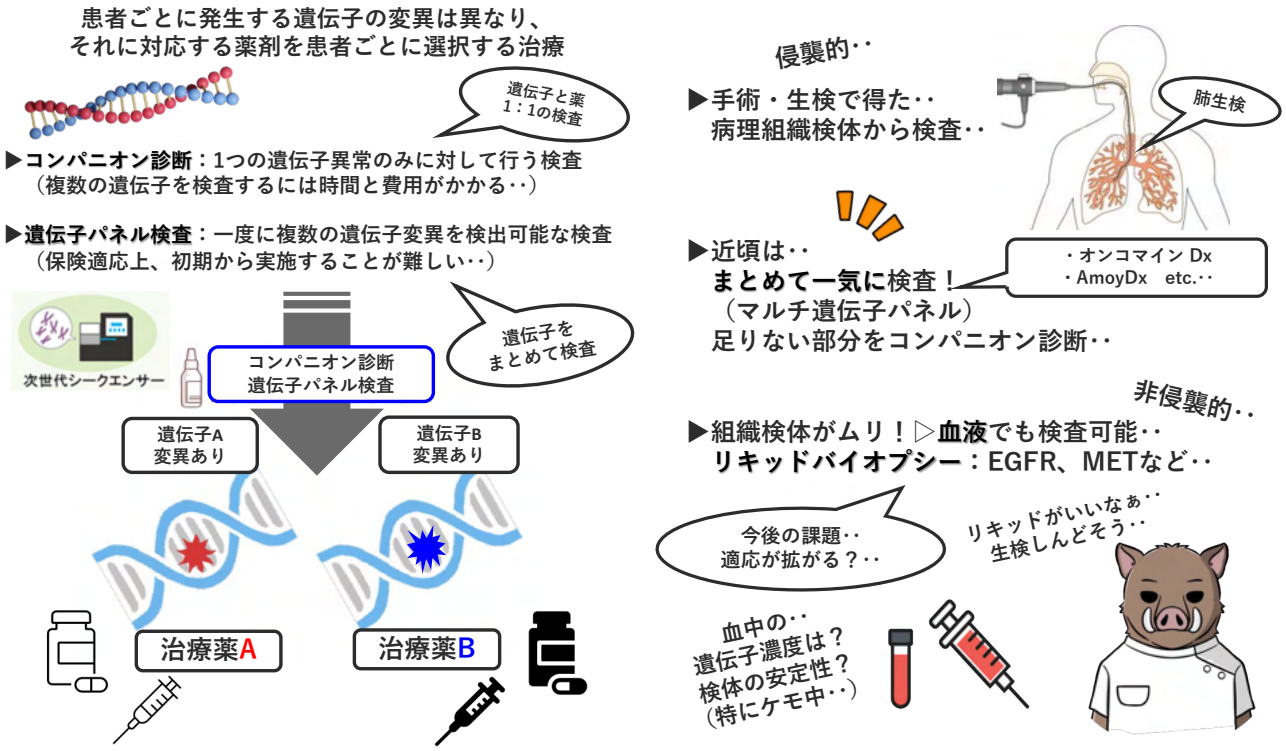
×3 ALK 融合遺伝子などの遺伝子変異の確認が必要である。

×4 BRAF 遺伝子などの遺伝子変異の確認が必要である。

×5 ROS1、NTRK 遺伝子などの遺伝子変異の確認が必要である。

●コンパニオン診断とは？

参照：PMDA　コンパニオン診断薬等の情報



【問題 2－4】☆

がん検診における対策型健診について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　個人が自分の死亡リスクを下げるために受けるもので、人間ドックがその代表例である。

2　対策型検診で受けられるがん検診は、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの 5 つである。

3　費用は医療機関によって異なり、原則として全額自己負担である。

4　胃がんの対策型健診においては、問診に加え、ヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査が行われる。

5　大腸がんの対策型健診においては、問診および便潜血検査が行われる。

【解答 2－4】

×1　任意型検診の内容である。

○2　記述の通り。

×3　任意型検診の内容である。

×4　胃がんの対策型健診におけるヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査は、死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分のため、対策型検診として実施することは勧められていない。

○5　記述の通り。異常が見つかった場合は、必ず精密検査として大腸内視鏡検査を実施する。

●がん検診の種類は？対策型検診と任意型検診について

【問題 2－5】☆

胃がん対策型検診において推奨されるものを 2 つ選べ。

1　エックス線検査

2　内視鏡検査

3　ペプシノゲン検査

4　ヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査

5　ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査の併用

【解答 2－5】

○1　推奨される。

○2　推奨される。

×3　推奨の記載なし。血液検査にてペプシノゲンの産出量を測定し、高率で萎縮性胃炎を発見できる。

×4　胃がんの対策型健診におけるヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査は、死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分のため、対策型検診として実施することは勧められていない。

×5　推奨の記載なし。

●対策型検診とは？

対策型検診は、集団からがんの疑いのある人を見つけ出し、早期発見・早期治療に結びつけて全体の死亡率を減少させることを目的として実施するもので、市区町村が行っている住民検診や職場で行われる職域検診などがこれに該当する。公共的な予防対策であるため、費用は公的補助金により、無料もしくは少額の自己負担となる。

●任意型検診とは？

任意型検診は、個人が自分の死亡リスクを下げるために受けるもので、人間ドックがその代表例である。費用は医療機関によって異なり、原則として全額自己負担だが、健康保険組合によっては補助金が出る場合がある。また、国民健康保険では自治体によって助成金制度が設けられていることもある。検査内容（メニュー）も医療機関によって異なり、個人の裁量によって選ぶことになりますので、それぞれの検査法のメリットとリスクを吟味することが大切である。

●対策型検診と任意型検診の比較（まとめ）

健診方法	対策型検診	任意型検診
目的	職場、地域などを対象に、集団全体の死亡率を下げるため、集団の中からがんにかかっている可能性のある人を探す。	個人の死亡リスクを下げるため、その個人がんにかかっている可能性がないか確認する。
概要	市区町村や職場の健康保険組合などが予防対策として提供する、公共的な医療サービス。	医療機関や検診機関などが任意で提供する医療サービス。
検査方法	がんの死亡率を下げることができると証明されている方法で行う※1。	がんの死亡率を下げることができると証明されている検査方法で行うことが望ましい。 どの検査方法で行うかは、個々の医療施設で対応できるものの中から、個人が選択できる。
検査方法の選び方	検診を提供する機関（市区町村など）が、検診を受けることによりがんである可能性が見つかるメリットとリスク（健康な体に及ぼす可能性があるダメージ）のバランスを考慮したうえで決定する。	希望者が、個人で検診を受けることによりがんである可能性が見つかるメリットとリスク（健康な体に及ぼす可能性があるダメージ）のバランスを考慮したうえで決定する。
	受診する人々全員から見て、もっともメリットがあると考えられる検査方法が選ばれている。	個人にとって、もっともメリットのある検査方法を選ぶことができる。
費用	公的資金が使用されるため、自己負担額は比較的安価。（無償で受けられる場合もある）	全額自己負担。（自己負担額の一部が健康保険組合などから補助されることもある）

●がんの種類別　対策型検診と任意型検診の違い

対策型検診で受けられるがん検診は、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの 5 つとなっている。

●胃がん

検診方法	対策型検診※2	任意型検診
検診対象者	50 歳以上の男女	希望者 （特に定められていない）
受診間隔	2 年に 1 回	任意
検査方法	問診に加え、胃部 X 線検査（バリウム検査）または胃内視鏡検査のいずれか	胃部 X 線検査（バリウム検査）、胃内視鏡検査など 受けることができる検査方法の種類は医療機関によって異なる（対策型検診よりも精密な検査が受けられる場合もある）

※胃がんの対策型健診におけるヘリコバクターピロリ(ピロリ菌)抗体検査やペプシノゲン検査の死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分のため、対策型検診として実施することは勧められていない。

●大腸がん

健診診方法	対策型検診	任意型検診
検診対象者	40 歳以上の男女	希望者 （特に定められていない）
受診間隔	1 年に 1 回	任意
検査方法	問診および便潜血検査※4	便潜血検査※4、大腸 X 線検査、大腸内視鏡検査など受けることができる検査方法の種類は医療機関によって異なる（対策型検診よりも精密な検査が受けられる場合もある）

●肺がん

検診方法	対策型検診	任意型検診
検診対象者	40 歳以上の男女	希望者 （特に定められていない）
受診間隔	1 年に 1 回	任意
検査方法	問診、胸部 X 線検査および喀痰細胞診検査※	胸部 X 線検査、胸部 CT、呼吸機能検査など受けることができる検査方法の種類は医療機関によって異なる（対策型検診よりも精密な検査が受けられる場合もある）

※喀痰細胞診検査は、喫煙指数（1 日喫煙本数×喫煙年数）が 600 以上となる 50 歳以上が対象となる。

●乳がん

検診方法	対策型検診	任意型検診
検診対象者	40 歳以上の女性	希望者 （特に定められていない）
受診間隔	2 年に 1 回	任意
検査方法	問診、乳房 X 線検査（マンモグラフィ）	触診および乳房 X 線検査（マンモグラフィ）、乳腺超音波など受けることができる検査方法の種類は医療機関によって異なる（対策型検診よりも精密な検査が受けられる場合もある）

●子宮頸がん

検診方法	対策型検診	任意型検診
検診対象者	20 歳以上の女性	希望者 （特に定められていない）
受診間隔	2 年に 1 回	任意
検査方法	問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診（必要に応じてコルポスコープ検査※を行う）	子宮頸部の細胞診および内診、HPV 検査（単独法）・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法など受けることができる検査方法の種類は医療機関によって異なる（対策型検診よりも精密な検査が受けられる場合もある）

※コルポスコープ検査とは、腟拡大鏡という内視鏡の一種を腟に入れて、子宮頸部の様子を観察する検査である。観察中に疑わしい部分が見つかった場合、組織の一部を採取して組織診を行う。

参照：お腹の健康ドットコム『がん検診の種類は？対策型検診と任意型検診』

※対策型検診の実施時期、方法、自己負担額などは、実施主体（市区町村、健康保険組合）によって異なる。

【問題 2－6】☆

有効性評価に基づく各種がん検診ガイドラインにおける、がん検診と主な評価指標の正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 肺がん検診 － 肺がん罹患率

2 胃がん検診 － 胃がん罹患率

3 子宮頸がん検診 － 子宮頸がん罹患率

4 乳がん検診 － 乳がんによる死亡率

5 大腸がん検診 － 大腸がんによる死亡率

【解答 2－6】

×1 主な評価指標は死亡率。

×2 主な評価指標は死亡率。

〇3 主な評価指標は罹患率。

〇4 主な評価指標は死亡率。

〇5 主な評価指標は死亡率、罹患数。

※基本は死亡率が指標である。しかし、子宮頸がんは HPV が死亡率を指標としていないことから、罹患率を指標としている。また、前立腺がんも死亡率が低いことも影響し、現在の評価すべき指標は定まっていない。

●肺がん検診ガイドライン

●胃がん検診ガイドライン

●子宮頸がん検診ガイドライン

2)-1　直接的証拠

がん検診のアウトカム指標は対象となるがんの死亡率であるが、子宮頸がんは特に先進国において年齢調整死亡率が 10 万人あたり1桁と小さく、死亡率をアウトカムとした介入研究の実施が現実的でないことから、表 3 に示す有効性の指標のランキングが示され、その中で次善の策として浸潤がん罹患率をアウトカム指標とすることへの国際的なコンセンサスが得られている[4,5]。本ガイドラ

●乳がん検診ガイドライン

●大腸がん検診ガイドライン

【問題 2－7】☆

がんの発症リスクを高めるとされる要因とがん種の正しい組み合わせを 3 つ選べ。

EB : Epstein-Barr

H. pylori: helicobacter pylori

1 ヒトパピローマウイルス感染 - 肛門がん

2 経口避妊薬の使用 - 卵巣がん

3 EB ウイルス感染 - 上咽頭がん

4 H. pylori 感染 - 成人 T 細胞白血病/リンパ腫

5 肥満 - 閉経後乳がん

【解答 2－7】

○1 正しい組み合わせである。

×2 経口避妊薬の使用 - 卵巣がんのリスクを下げるとされる。

○3 正しい組み合わせである。

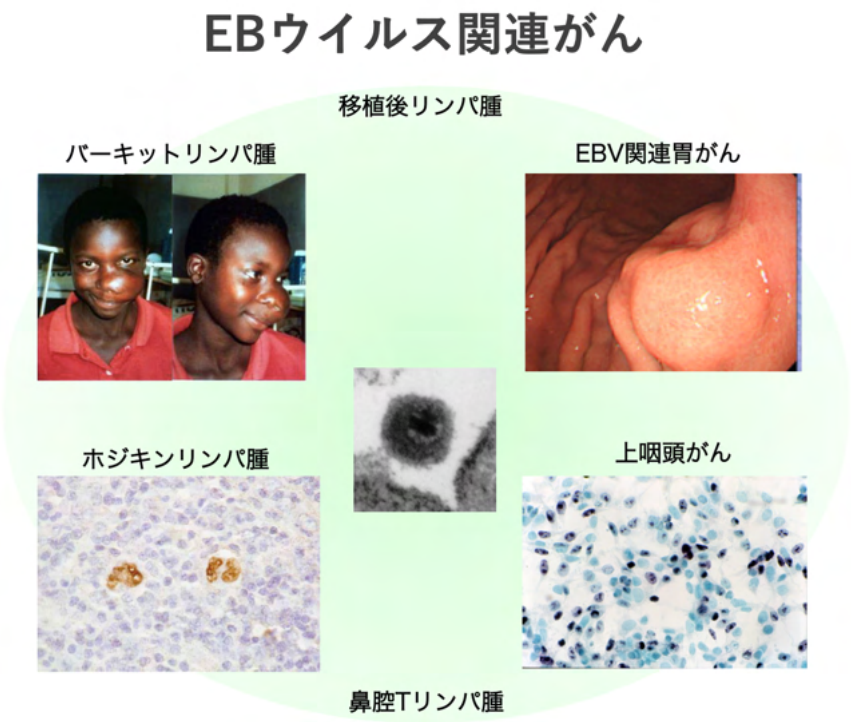
×4 H. pylori 感染 - 血液疾患であれば MALT リンパ腫や特発性血小板減少性紫斑病が挙げられる。
成人 T 細胞白血病/リンパ腫のリスク因子として、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）が挙げられる。

○5 正しい組み合わせである。

がんの発生に関係するウイルス・細菌

原因となるウイルス・細菌	がんの種類
ヘリコバクター・ピロリ(H. pylori)	胃がん
B型・C型肝炎ウイルス(HBV、HCV)	肝臓がん
ヒトパピローマウイルス (HPV)	子宮頸がん、陰茎がん、外陰部がん、膣がん、肛門がん、口腔がん、中咽頭がん
エプスタイン・バーウイルス(EBV)	上咽頭がん、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫
ヒトT細胞白血病ウイルスⅠ型 (HTLV-1)	成人T細胞白血病／リンパ腫

●EB ウイルスとは？



●H. pylori によるリスクが高まる疾患リスト

ピロリ菌と胃がんの関連性｜リスクが高まる疾患リスト

胃の粘膜にすみつくピロリ菌ですが、消化器疾患以外にも血液疾患や皮膚疾患など、様々な疾患の発症に関与していると考えられています。

リスクが高まる疾患名	概要
胃潰瘍	胃壁の粘膜が深く傷ついている状態。症状は腹痛や吐き気、腹部満腹感など。
十二指腸潰瘍	十二指腸壁が深く傷ついている状態。症状は空腹時のみぞおちや背中の痛みや吐き気など。
胃がん	胃の粘膜から発生するがん。症状は早期にはありません。
胃MALTリンパ腫	胃の粘膜にあるリンパ組織（MALT）から発生する、ゆっくり発育する悪性度が低い腫瘍。
特発性血小板減少性紫斑病	血小板数が減少し、出血しやすくなる、あるいは血が止まりにくくなる疾患。
鉄欠乏性貧血	血液中の鉄分が不足して起こる貧血。だるい、疲れやすいといった症状も招く。
慢性じんましん	強い痒みとみみずばれが１ヶ月以上続く疾患。

【問題 2－8】☆

タゼメトスタット臭化水素酸塩の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を 1 つ選べ。

1　オンコマイン DxTarget Test マルチ CD×システム

2　FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル

3　リューコストラット CDxFLT3 変異検査

4　コバス EZH2 変異検出キット

5　myChoice 診断システム

【解答 2－8】

×1

×2

×3

○4　再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫の患者に用いる。

×5

●タゼメトスタット（タズベリク®）添付文書より

タズベリク錠200 mg	タゼメトスタット臭化水素酸塩	濾胞性リンパ腫	コバス EZH2 変異検出キット	EZH2遺伝子変異

●オンコマイン DxTarget Test マルチ CD×システム

●FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル

●リューコストラット CDxFLT3 変異検査

●myChoice 診断システム

【問題 2－9】☆

がんゲノムプロファイリングの適応となるがん種を 3 つ選べ。

1　3 次治療まで終了した難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者

2　標準的な治療が全て終了見込みとなった大腸がん患者

3　自家移植後に再発した多発性骨髄腫の患者

4　原発不明がんと診断された患者

5　標準的な治療が全て終了済みとなった男性乳がん

【解答 2－9】

×1　固形がんではないため、適応に該当しない。

○2　標準的な治療が全て終了見込みとなった固形がん患者は適応に該当する。

×3　固形がんではないため、適応に該当しない。

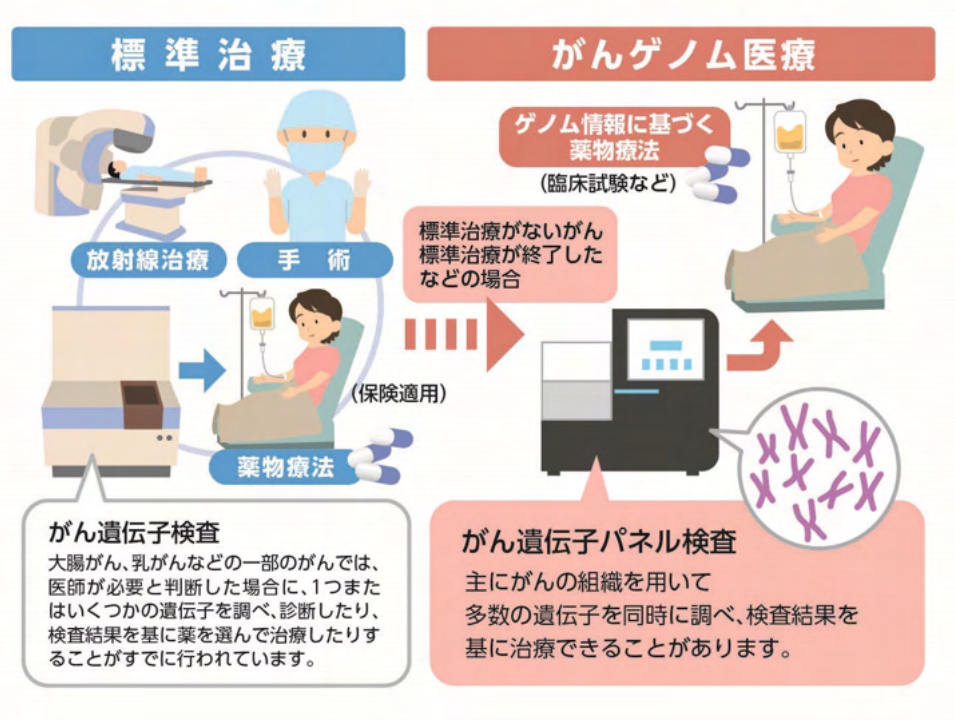
○4　原発不明がんは標準治療が存在しないため、診断時点より適応に該当する。

○5　標準的な治療が全て終了済み固形がん患者は適応に該当する。

また男性乳がんは稀少がんに該当する。

●がんゲノムプロファイリング検査（遺伝子パネル検査）とは？

がんゲノムプロファイリング検査は、生検や手術などで採取されたがんの組織を用いて、高速で大量のゲノムの情報を読み取る「次世代シークエンサー」という解析装置で、1 回の検査で多数（数十～数百）の遺伝子を同時に解析する検査である。遺伝子変異が見つかり、その遺伝子変異に対して効果が期待できるゲノム医療薬がある場合には、臨床試験などでその薬の使用を検討することができる。



・現在のところ、遺伝子変異が見つかる割合は約 90%・・

・遺伝子変異に合う薬剤が見つかる割合は約 50%・・

・実際にその薬剤を使用できた割合は約 10 %・・

項目	保険診療		
検査の種類	FoundationOne®	FoundationOne®	OncoGuide™
	CDx	Liquid CDx	NCC オンコパネル
検査遺伝子数	324	324	124
検査費用	56 万円	56 万円	56 万円
	（うち保険負担割合の額）	（うち保険負担割合の額）	（うち保険負担割合の額）

●保険診療で行うがんゲノムプロファイリング検査の対象は？

以下の項目を満たす患者が対象となってくる。

1 全身状態が良好である患者。

2 病理学的診断によって悪性固形腫瘍（固形がん*1）と診断されている。

3 治癒切除不能または再発の病変を有する(1)または(2)または(3)の腫瘍患者。

(1)標準治療が終了している固形がん患者。

(2)標準治療の終了が見込まれる固形がん患者。

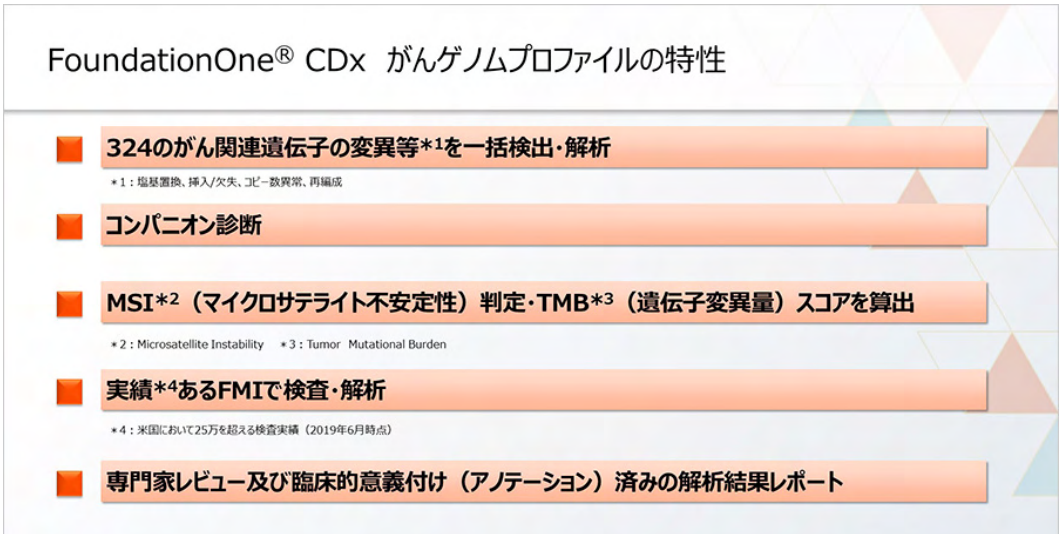
(3)標準治療がない固形がん患者。*2

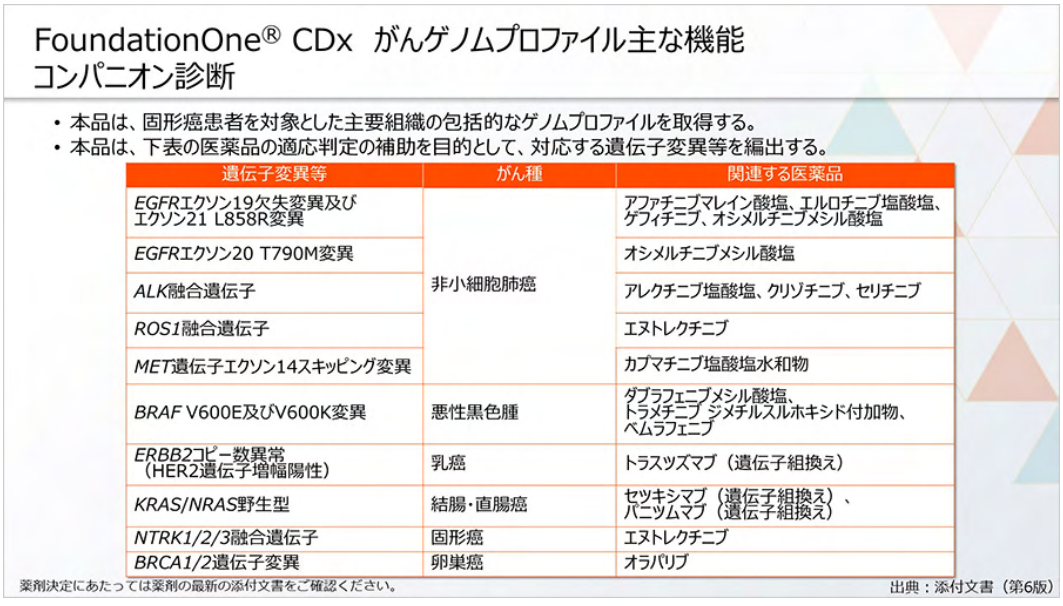
（*1）固形がん（例：胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん等）

（*2）標準治療がない固形がん（原発不明がん）、（稀少がん※）‥

※稀少がんについてはこちらから‥（国立がん研究センター中央病院）

●FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの特性





●がんゲノム医療を受ける際の流れは？

がんゲノム医療は、大きく次のような流れで実施される。

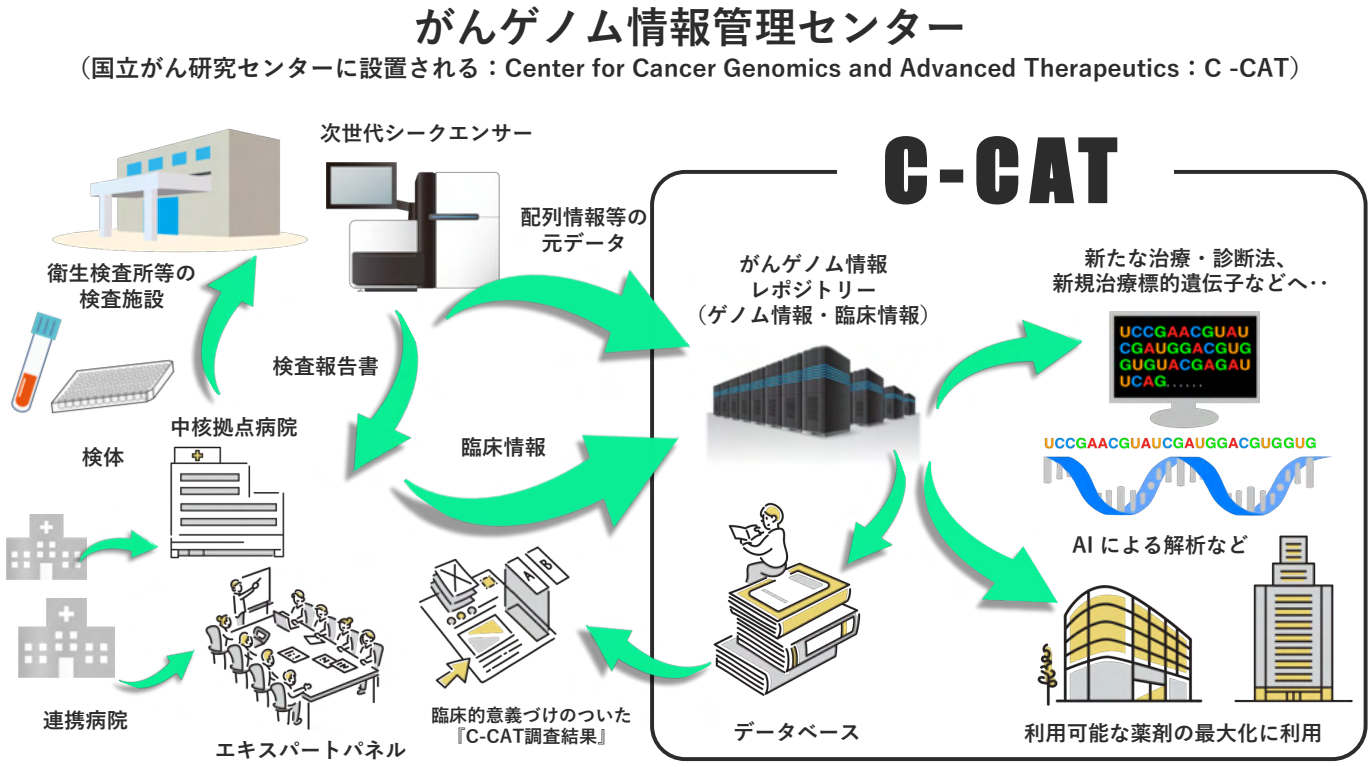
▼がんゲノム医療を希望する患者に対し、中核拠点病院等が十分な説明を行い、同意を得た上で、検体を採取する。

▼検体をもとに、衛生研究所などで「遺伝子情報」（塩基配列など）を分析し、「がんゲノム情報管理センター」（C-CAT、国立がん研究センターに設置）に送付する。

▼中核拠点病院等は、患者の臨床情報（患者の年齢や性別、がんの種類、化学療法の内容と効果、有害事象の有無、病理検査情報など）を C-CAT に送付する。

▼C-CAT では、臨床情報と遺伝子情報をもとに、がんゲノム情報のデータベース（がんゲノム情報レポジトリー・がん知識データベース）に照らして、当該患者のがん治療に有効と考えられる抗がん剤候補や臨床試験・治験情報などの情報を中核拠点病院の専門家会議（エキスパートパネル）に返送する。

▼中核拠点病院の専門家会議（エキスパートパネル）において、当該患者に最適な治療法を選択し、これに基づいた医療を中核拠点病院等で提供する。



【がんゲノムプロファイリング検査】：4 万 4000 点

【がんゲノムプロファイリング評価提供料】：1 万 2000 点

【がんゲノムプロファイリング検査】:4 万 4000 点

▽検体提出時に、患者 1 人に月 1 回(固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査で、包括的なゲノムプロファイル結果を得られなかった場合には、血液検体検査を含めて 2 回)に限り算定可。

▽抗がん剤治療法の選択を目的に他の検査(以下)を実施し、当該他の検査の結果により【がんゲノムプロファイリング評価提供料】を算定する場合は、所定点数から当該他の検査の点数を減算する。

・肺がんにおける EGFR 遺伝子検査、ROS1 融合遺伝子検査、ALK 融合遺伝子検査
・大腸がんにおける RAS 遺伝子検査
・乳がんにおける HER2 遺伝子検査
・固形がんにおけるマイクロサテライト不安定性検査
・肺がんにおける METex14 遺伝子検査
・悪性黒色腫における BRAF 遺伝子検査
・固形がんにおける NTRK 融合遺伝子検査、腫瘍遺伝子変異量検査
・胆道がんにおける FGFR2 融合遺伝子検査
・卵巣がんまたは前立腺がんにおける BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子検査

【がんゲノムプロファイリング評価提供料】:1 万 2000 点

▽【がんゲノムプロファイリング検査】を取得する医療機関(がんゲノム医療中核拠点病院など)において、【がんゲノムプロファイリング検査】によって得られた包括的なゲノムプロファイル結果について、エキスパートパネル(ゲノム変異結果を医学的に解釈するための多職種チーム)による検討を経た上で患者に提供し、治療方針等について文書を用いて患者に説明した場合に、患者 1 人につき 1 回に限り算定できる。

参照:GemMed【2022 年度】外来化学療法の評価、がん患者の遺伝子パネル検査・結果説明などの評価を大幅充実

【問題 2－10】☆

臓器横断的（ Tumor – agnostic ）な適応を有する薬剤のターゲット因子を 3 つ選べ。

1　上皮成長因子受容体遺伝子

2　未分化リンパ腫キナーゼ融合遺伝子

3　トロポミオシン受容体キナーゼ融合遺伝子

4　高頻度マイクロサテライト不安定性

5　腫瘍遺伝子変異量高スコア

【解答 2－10】

×1　EGFR 遺伝子

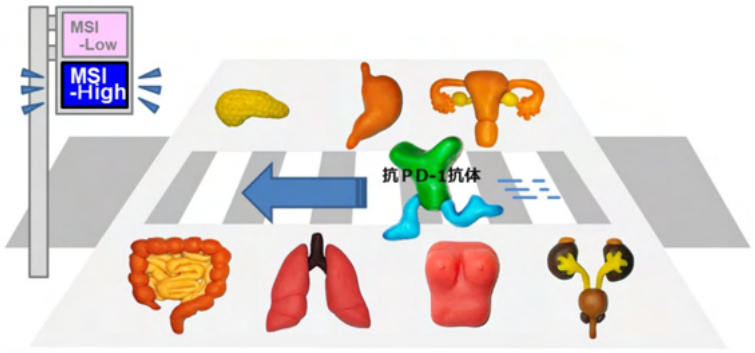
×2　ALK 融合遺伝子

○3　NTRK 遺伝子

○4　MSI-High

○5　TMB-High

●臓器横断的（ Tumor – agnostic ）とは？



●臓器横断的（ Tumor – agnostic ）な適応を有する薬剤

一般名	商品名	適応
ペムブロリズマブ	キイトルーダ	（標準的な治療が困難な場合に限る） ・がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌 ・がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌
エヌトレクチニブ	ロズリートレク	・トロポミオシン受容体キナーゼ（NTRK）融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
ラロトレクチニブ	ヴァイトラックビ	

●3　殺細胞性抗がん剤（問題 1～32）

ポイント：

・殺細胞性抗がん剤については、その適応、作用機序、作用する DNA の細胞分裂周期、投与速度等まで、理解しておきましょう。

・注射剤については、調剤薬局の先生にとっては馴染みがない内容ですが、投与順序や投与速度について、注意が必要な代表的な薬剤だけでも覚えておきましょう。

・殺細胞性抗がん剤と細胞周期についての知識は、覚える量としては少ないので、しっかり確認して、確実に答えられるようにしておきましょう。

・累積投与量については、アントラサイクリン系薬、ブレオマイシン等については把握しておいて下さい。

※アントラサイクリン系薬の累積投与量については、心毒性の項でご確認下さい。

参照：各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

【問題 3－1】☆

オキサリプラチンの効能又は効果として、正しい選択肢を 2 つ選べ。

1　膀胱がんにおける術後補助化学療法

2　胃がん

3　ホジキンリンパ腫

4　非小細胞肺がん

5　治癒切除不能な膵がん

【解答 3－1】

×1

○2　正しい適応である。CapeOX 療法など。

×3

×4

○5　正しい適応である。FOLFIRINOX 療法など。

●オキサリプラチン（エルプラット®）添付文書より

**4. 効能又は効果

○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○ 結腸癌における術後補助療法
○ 治癒切除不能な膵癌
○ 胃癌
○ 小腸癌

【問題 3－2】

シスプラチンの適応について、不適切なものを 1 つ選べ。

1　大腸がん

2　胃がん

3　胆道がん

4　肺がん

5　食道がん

【解答 3－2】

×1　大腸がんでは主にオキサリプラチンが使用される。

○2

○3

○4

○5

●シスプラチン（ランダ®）添付文書より

4．効能・効果

○シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

【問題 3－3】

カペシタビンの作用機序を 1 つ選べ。

1　DNA のアルキル化

2　チミジル酸合成酵素阻害

3　葉酸代謝拮抗

4　DNA ポリメラーゼ阻害

5　トポイソメラーゼ阻害

【解答 3－3】

×1

○2　正しい選択肢である。

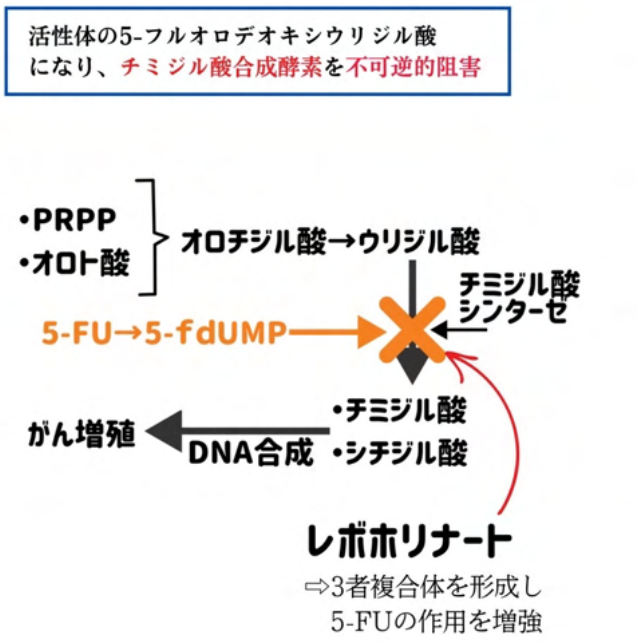
×3

×4

×5

●殺細胞性抗がん剤の作用機序（株式会社メディカルエデュケーション）

https://medicaleducation.co.jp/cancer_training/article01-01/



【問題 3－4】☆

ギメラシルの作用標的を 1 つ選べ。

CYP :cytochrome P450

DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase

UGT : UDP-glucuronosyltransferase

OPRT: orotate phosphoribosyltransferase

1　CYP2A6

2　CYP3A4

3　DPD

4　UGT2B7

5　OPRT

【解答 3－4】

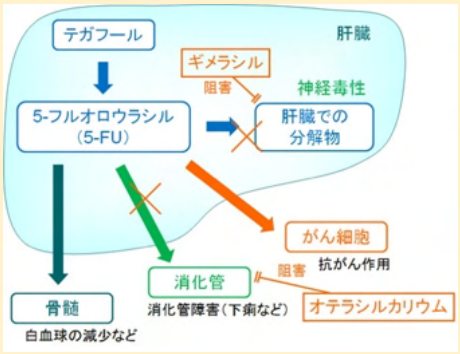
×1

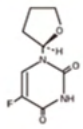
×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5



ティーエスワンの配合成分			
成分名	構造式	モル比	役割・特徴
テガフール **FT**		1	5-FUのプロドラッグであり、主として肝ミクロゾームのチトクロームP450（CYP2A6）により徐々に5-FUに変換されます。
ギメラシル **CDHP**		0.4	主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）を選択的に阻害（可逆的）することによって、FTより変換される5-FU濃度を上昇させます。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチド（FUMP等）が高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強します。
オテラシルカリウム **Oxo**		1	主として消化管組織に分布してオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼ（OPRT）を選択的に阻害し、5-FUからFUMPへの生成を選択的に抑制します。その結果、ティーエスワン投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減されると考えられています。

https://www.taiho.co.jp/medical/brand/ts-1/outline/

【問題 3－5】☆

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤の正しい用量(トリフルリジン相当量)を 2 つ選べ。

1　通常用量は 1 回約 30mg/㎡

2　通常用量は 1 回約 35mg/㎡

3　最低用量は 60mg/日

4　最低用量は 50mg/日

5　最低用量は 30mg/日

【解答 3－5】

×1

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

○5　正しい選択肢である。

●トリフルリジン・チピラシル(ロンサーフ®)添付文書より

6. 用法及び用量

通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし（トリフルリジンとして約35mg/m²/回）、朝食後及び夕食後の1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

7.2 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジン（FTD）のC_{max}の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること。[16.2.1 参照]

・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、本剤の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。

【問題 3－6】☆

イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤において、UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者に対する適切な開始用量(イリノテカンとしての 1 回投与量) を 1 つ選べ。

UGT : UDP-glucuronosyltransferase

1　50mg/㎡

2　60mg/㎡

3　70mg/㎡

4　150mg/㎡

5　180mg/㎡

【解答 3－6】

○1　正しい選択肢である。

×2

×3

×4

×5

●リポソーマルイリノテカン(オニバイド®)添付文書より

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 *UGT1A1*6*若しくは*UGT1A1*28*のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1*6*及び*UGT1A1*28*のヘテロ接合体を有する患者では、イリノテカンとして1回50mg/m^{2}を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして1回70mg/m^{2}に増量することができる。[9.1.2 参照]

【問題 3－7】☆

カルボプラチンの作用機序を 1 つ選べ。

DNA : deoxyribonucleic acid

1　アデノシンデアミナーゼ阻害

2　DNA 鎖との架橋形成

3　微小管重合促進

4　ジヒドロ葉酸還元酵素阻害

5　DNA ポリメラーゼ阻害

【解答 3－7】

×1

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

×5

●殺細胞性抗がん剤の作用機序（株式会社メディカルエデュケーション）

https://medicaleducation.co.jp/cancer_training/article01-01/

【問題 3－8】

ベンダムスチンの適応症を 3 つ選べ。

1　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2　再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

3　急性リンパ性白血病

4　腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

5　多発性骨髄腫

【解答 3－8】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。

×3　急性ではなく、慢性リンパ性白血病に対する適応である。

○4　正しい選択肢である。

×5　適応を有さない。

●ベンダムスチン（トレアキシン®）添付文書より

4．効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【問題 3－9】

ベンダムスチンの点滴時間について、正しいものを 2 つ選べ。

1　5 分

2　10 分

3　30 分

4　1 時間

5　3 時間

【解答 3－9】

×1

○2　10 分　（生理食塩液 50mL に溶解させる）

×3

○4　1 時間　（溶解し、生理食塩液に加え、最終 250mL とする）

×5

※2021 年に添付文書が改訂され、点滴時間や保存時間が改訂されたため、注意して下さい。

●ベンダムスチン（トレアキシン®）添付文書より

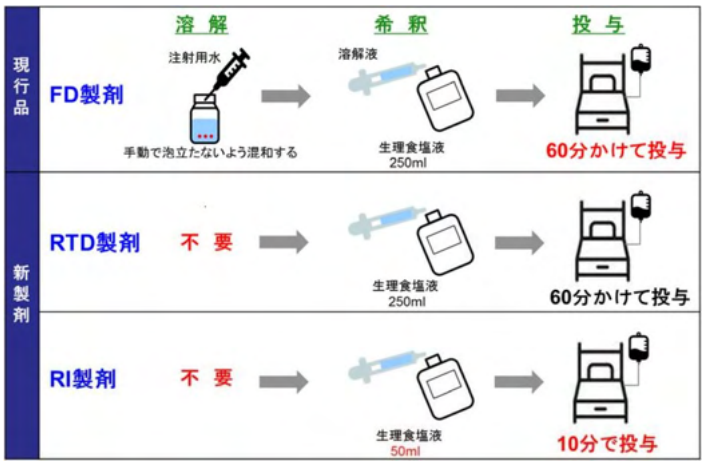
14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。



・FD 製剤（FD：Freeze-Dried）

・RTD 製剤（RTD: Ready To Dilute）

・RI 製剤（RI: Rapid Infusion）

※RTD・RI は同一の溶解不要で希釈するのみの液剤製剤として販売されている。

調製及び点滴投与時間が短縮されたことから、患者及び医療従事者の負担が大幅に軽減された。

【問題 3－10】

トポイソメラーゼⅠ阻害作用をもつ薬剤を 1 つ選べ。

1 トラスツズマブ　エムタンシン

2 トラスツズマブ　デルクステカン

3 エトポシド

4 デニロイキン　ジフチトクス

5 ドキソルビシン

【解答 3－10】

×1 トラスツズマブ　エムタンシン （HER2 阻害、チューブリン重合阻害）

〇2 トラスツズマブ　デルクステカン（トポイソメラーゼⅠ阻害）

×3 エトポシド （トポイソメラーゼⅡ阻害）

×4 デニロイキン　ジフチトクス （IL-2、ジフテリア毒素）

×5 ドキソルビシン （DNA ポリメラーゼ阻害、RNA ポリメラーゼ阻害、トポイソメラーゼⅡ阻害）

※殺細胞性抗がん剤と分子標的薬が混合された問題です。

●殺細胞性抗がん剤の作用機序（株式会社メディカルエデュケーション）

https://medicaleducation.co.jp/cancer_training/article01-01/

【問題 3－11】☆

添付文書の相互作用の項において、ドキソルビシン塩酸塩(リポソーム注射剤は除く)と併用する場合の投与順序が記載されている薬剤を 1 つ選べ。

1 パクリタキセル

2 ビンクリスチン硫酸塩

3 5 -FU

4 シスプラチン

5 メトトレキサート

【解答 3－11】

○1 正しい選択肢である。（先)ドキソルビシン→(後)パクリタキセルの順で投与する必要がある。

（現在ではほぼ使われないが、子宮体がんなどにおける TAP 療法などを参照）

×2

×3

×4

×5

●ドキソルビシン(アドリアシン®)添付文書より

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

【問題 3－12】

抗がん剤の投与順序について、不適切なものを 2 つ選べ。

1 ベバシズマブ→オキサリプラチン

2 シスプラチン→5-FU

3 ドキソルビシン→シクロホスファミド

4 L-アスパラキナーゼ→ビンクリスチン

5 シスプラチン→パクリタキセル

【解答 3－12】

○1

○2

○3

×4 逆である。神経毒性増強の報告があるため、ビンクリスチンを先行投与する。

×5 逆である。シスプラチンの先行投与によりパクリタキセル排泄遅延が生じ、有害事象が増強されるため、パクリタキセルを先行投与する。

●L-アスパラキナーゼ（ロイナーゼ®）インタビューフォームより

ビンクリスチン[a)]	本剤とビンクリスチンを同時に投与した時、ビンクリスチンの副作用が増強することがある。	本剤がビンクリスチンの肝臓での代謝を抑制するためと推察されている。	本剤をビンクリスチン投与後に投与する。

●シスプラチン（ランダ®）添付文書より

パクリタキセル	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	末梢神経障害が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害を有する。

【問題 3－13】

抗がん剤の投与速度、投与時間について、不適切なものを 1 つ選べ。

1 トラスツズマブ　90 分以上かけて投与

2 ベバシズマブ　90 分以上かけて投与（初回）

3 ゲムシタビン　90 分以上かけて投与

4 5-FU　46 時間かけて投与

5 シスプラチン　24 時間かけて投与（遮光あり）

【解答 3－13】

〇1

〇2

×3 【警告】60 分を超えて滴下することで骨髄毒性が増強される可能性があるため、原則 30 分で投与する。

〇4

〇5 ESHAP 療法等‥

●ゲムシタビン（ジェムザール®）添付文書より

1.2 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。

【問題 3－14】

細胞周期において、イリノテカンの作用点として、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　M 期～G1 期

2　G1 期～G0 期

3　G1 期～S 期

4　S 期～G2 期

5　G2 期～M 期

【解答 3－14】

×1　M 期～G1 期　ビンカアルカロイド等・・・

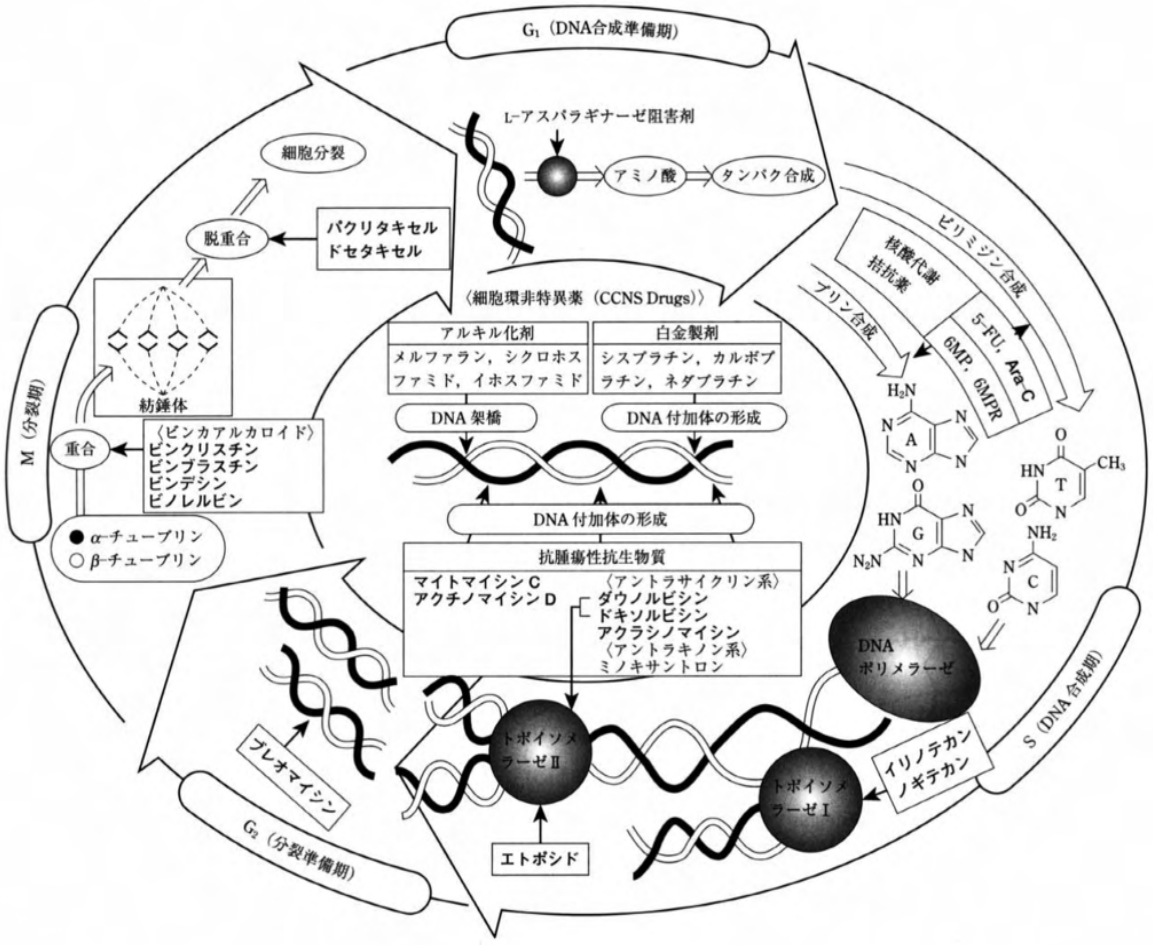
×2　G1 期～G0 期　L-アスパラギナーゼ等・・・

×3　G1 期～S 期　CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ等）、フッ化ピリミジン系薬（5FU、テガフール、カペシタビン等）等の代謝拮抗薬・・・

○4　S 期～G2 期　イリノテカン、ノギテカン、エトポシド、ドキソルビシン等のトポイソメラーゼⅠもしくはⅡ阻害作用をもつ薬剤・・・

×5　G2 期～M 期　パクリタキセル、ドセタキセル等・・・

●抗がん剤の細胞周期における作用点について



G1 期～G0 期	L-アスパラギナーゼ等
G1 期～S 期	パルボシクリブ、アベマシクリブ等の CDK4/6 阻害薬
S 期	フッ化ピリミジン系薬（5FU、テガフール、カペシタビン等）
	シタラビン系薬（シタラビン、ゲムシタビン等）
	プリン系薬（フルダラビン、メルカプトプリン等）
	葉酸拮抗薬（メトトレキサート等）等の代謝拮抗薬
S 期～G2 期	イリノテカン、ノギテカン、エトポシド等のトポイソメラーゼⅠもしくはⅡ阻害作用をもつ薬剤
	※アントラサイクリン系抗がん剤は‥細胞周期非特異的な面、トポイソメラーゼⅡ阻害作用による S 期～G2 期に作用する面がある。
G2 期	ブレオマイシン
G2 期～M 期	パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン系抗がん剤（微小管の脱重合阻害）
M 期	ビンカアルカロイド等（微小管の重合阻害）
細胞周期非特異的	白金製剤、アルキル化剤

【問題 3－15】

細胞周期において、ゲムシタビンの作用点として、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　G0 期

2　G1 期

3　S 期

4　G2 期

5　M 期

【問題 3－16】

細胞周期において、パルボシクリブ、アベマシクリブ等の CDK4/6 阻害薬の作用点として、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　M 期～G1 期

2　G1 期～G0 期

3　G1 期～S 期

4　S 期～G2 期

5　G2 期～M 期

【解答 3－15】 ○3　S 期

【解答 3－16】 ○3　G1 期～S 期

【問題 3－17】☆

微小管重合の阻害作用を有する薬剤を 3 つ選べ。

1　カバジタキセル

2　ビンクリスチン

3　ドセタキセル

4　トラスツズマブ　エムタンシン

5　エホルツマブ　ベドチン

【解答 3－17】

×1　タキサン系薬は微小管の脱重合を阻害する。

○2　正しい選択肢である。

×3　タキサン系薬は微小管の脱重合を阻害する。

○4　正しい選択肢である。抗体に結合されている物質の作用である。

○5　正しい選択肢である。抗体に結合されている物質の作用である。

【問題 3－18】☆

パクリタキセルの主な作用機序を 1 つ選べ。

DNA : deoxyribonucleic acid

1　DNA ポリメラーゼ阻害

2　チミジル酸合成酵素阻害

3　微小管重合促進

4　微小管脱重合促進

5　DNA アルキル化

【解答 3－18】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。 ※重合促進＝脱重合阻害

×4　※脱重合促進＝重合阻害

×5

【問題 3－19】

ブレオマイシンの最大累積投与量（胚細胞腫瘍は除く）として、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　360mg/body

2　300mg/body

3　300mg/m^2

4　200mg/body

5　200mg/m^2

【解答 3－19】

×1　これは胚細胞腫瘍に対しての最大累積投与量

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

×5

●ブレオマイシン（ブレオ®）添付文書より

(5) 総投与量

ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあっては360mg（力価）以下とする。

【問題 3－20】

下記薬剤の作用、代謝等について、正しい記述の組み合わせを 3 つ選べ。

1 カペシタビン 抗腫瘍作用 － カルボキシルエステラーゼで代謝される。

2 テガフール 5-FU の濃度上昇 － ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼを可逆的に阻害する。

3 ギメラシル 抗腫瘍作用 － CYP2A6 で代謝される。

4 オテラシル 消化管毒性の抑制 － オロテートホスホリボシルトランスフェラーゼを阻害する。

5 チピラシル トリフルリジンの作用増強 － チミジンホスホリラーゼを阻害する。

【解答 3－20】

○1 正しい組み合わせである。

×2
×3 問 2、3 の組み合わせが逆となっている。

○4 正しい組み合わせである。

○5 正しい組み合わせである。

【問題 3－21】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法の適切な血中濃度、副作用等について誤ったものを 2 つ選べ。

1　投与開始後 24 時間　血中濃度：1.0×10^{-6} mol/L

2　投与開始後 48 時間　血中濃度：1.0×10^{-6} mol/L

3　投与開始後 72 時間　血中濃度：1.0×10^{-6} mol/L

4　白質脳症

5　急性腎障害

6　メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒目的にグルカルピダーゼを投与することができる。

【解答 3－21】

×1　投与開始後 24 時間　血中濃度：　正しくは、1.0×10^{-5} mol/L

○2　正しい選択肢である。

×3　投与開始後 72 時間　血中濃度：　正しくは、1.0×10^{-7} mol/L

○4　正しい選択肢である。

○5　正しい選択肢である。

○6　正しい選択肢である。

●メトトレキサート（メソトレキセート®）添付文書より

8.1 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
投与後一定期間は頻回にメトトレキサートの血中濃度を測定し、メトトレキサート投与開始後24時間のメトトレキサートの濃度が1×10^{-5}モル濃度、48時間の濃度が1×10^{-6}モル濃度、72時間の濃度が1×10^{-7}モル濃度以上の時、重篤な副作用が発現する危険性が高いので、ロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。[11.1.2、11.1.4、11.1.5、14.3.2、14.3.3参照]

●グルカルピダーゼ（メグルダーゼ®）添付文書より

【問題 3－22】

シスプラチンの腎障害の発生機序とその予防法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　腎輸入動脈を委縮させる。

2　腎尿細管内で結晶を析出させる。

3　有機カチオントランスポーターにより取り込まれ、尿細管上皮細胞内に蓄積、障害する。

4　輸液もしくは飲水の制限を行う。

5　硫酸マグネシウムを投与する。

【解答 3－22】

×1

×2

○3　正しい記述である。

×4

○5　正しい記述である。

●シスプラチンによる腎障害について

【問題 3－23】

カルボプラチンについて、正しい記述を 2 つ選べ。

1　AUC と肝障害のリスクが相関する。

2　AUC と血小板減少のリスクが相関する。

3　主に肝代謝を受ける。

4　主に尿中に排泄される。

5　カルバート式：カルボプラチンの投与量 = 目標 AUC ÷（ GFR + 25 ）

【解答 3－23】

×1

○2　正しい記述である。

×3　主に腎排泄型の薬剤である。

○4　正しい記述である。

×5　正しくは、目標 AUC ×（ GFR + 25 ）である。

●カルバート式について

カルボプラチン投与量 (mg) = 目標AUC (mg/mL･分) × (GFR [mL/分] + 25)

GFRに基づいてカルボプラチン投与量を決定する計算式で、Calvert式と呼ばれる[2]。

式内の「GFR+25」はカルボプラチンの総クリアランス、「GFR」は腎クリアランス、「定数25」は非腎クリアランスに相当、非腎クリアランスは主に体格に依存する[2]

【問題 3－24】☆

カルボプラチンに関する正しい記述を 3 つ選べ。

1　蛋白非結合型カルボプラチンの AUC と血小板減少には正の相関がある。

2　投与回数を重ねると、アナフィラキシー様反応の頻度が増える。

3　calvert 式を用いて投与量を算出することが望ましい。

4　腎機能障害を予防する目的で輸液負荷が推奨される。

5　制吐薬適正使用ガイドラインにおいて、軽度催吐性リスクの抗がん薬に分類されている。

【解答 3－24】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　これはシスプラチンに対する記述である。

×5　中等度催吐性リスクである。また、AUC >4 の設定では NK1 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用による制吐療法が求められる。

●AUC と血小板減少の相関関係　カルボプラチン（パラプラチン®）インタビューフォームより

カルボプラチンの薬物動態学的特徴

1．カルボプラチンの主たる排泄経路は尿中であり、排泄量は糸球体濾過値（GFR）に相関する。
2．蛋白非結合型カルボプラチンの全身クリアランスは主に GFR によって決定される。
3．蛋白非結合型カルボプラチンの血中濃度時間曲線下面積（AUC）と血小板減少には正の相関がある。

カルボプラチンの投与量算出式
◆カルバートの計算式
〔投与量(mg/body)＝目標 AUC 値×(GFR＋25)〕

***4.*　カルボプラチンによる過敏症の危険因子に関する臨床研究** [15)]

カルボプラチンは効果的かつ忍容性の高い抗がん剤であるが，投与回数を重ねるとアナフィラキシー様症状を発症する危険性が高まる．特に，投与回数が 8 回を超えるとその傾向は顕著であり[16)]，予測不能かつ意識消失・呼吸困難等の重篤な症状を呈する場合があることから臨床上問題となっている．これまでに，カルボプラチン過

ステートメント

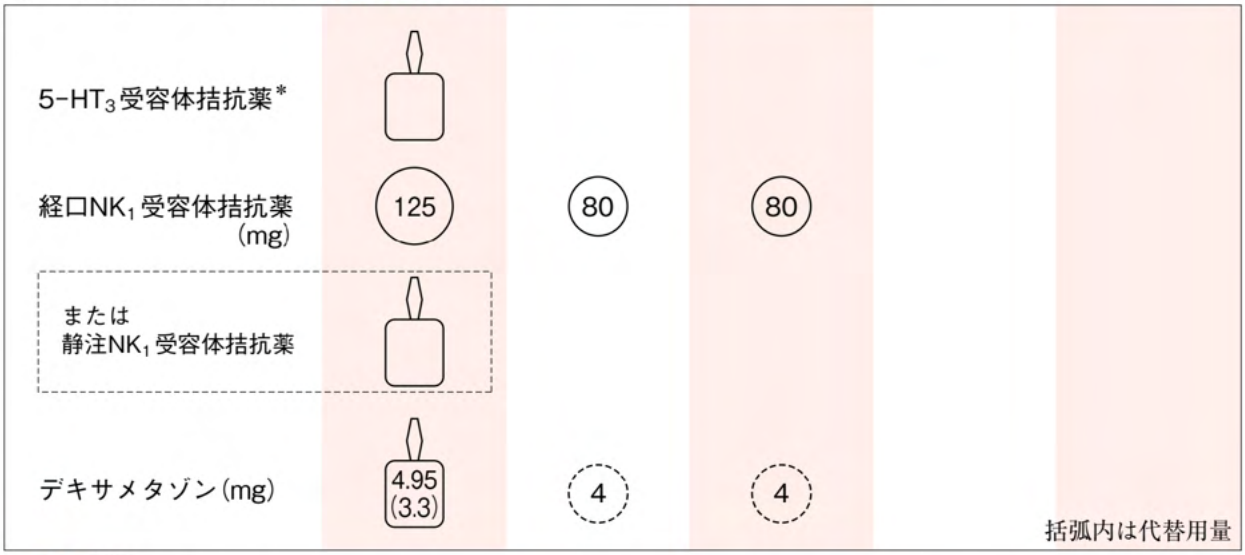
中等度催吐性リスク抗がん薬による急性期の悪心・嘔吐に対しては，5-HT_3受容体拮抗薬とデキサメタゾンを併用する。催吐性が高いカルボプラチン（AUC≧4）においてはNK_1受容体拮抗薬を加えた3剤を併用する。

合意率：100%（24/24名）

1 本BQの背景

中等度催吐性リスク抗がん薬の催吐割合は30%＜～90%と定義されている。しかし，カルボプラチン（AUC≧4）のように中等度催吐性リスクに分類されていても高度催吐性リスクに近い催吐割合（60%～90%）の抗がん薬もあるため，推奨される予防的制吐療法を行っても，悪心・嘔吐が十分抑制できないこともある。標準的な制吐療法を行いつつ，患者の状態を考慮し，適切な対応を行うことが必要である。

カルボプラチン（AUC≧4）投与時または，カルボプラチン以外の抗がん薬において，2剤併用療法では悪心が十分制御できない場合（BQ3, CQ3参照）。



* BQ4参照。

**5-HT_3受容体拮抗薬としてパロノセトロンを使用する場合には，2～3日目のデキサメタゾンは省略可能（CQ6参照）。2～3日目のデキサメタゾンを積極的に利用できない場合には，代わりに5-HT_3受容体拮抗薬を投与してもよい。

【問題 3－25】

ビンクリスチンの重大な副作用に該当する項目を 3 つ選べ。

1 肺塞栓症

2 急性腎障害

3 末梢神経障害

4 イレウス

5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 （SIADH）

【解答 3－25】

×1

×2

○3 正しい項目である。

○4 正しい項目である。

○5 正しい項目である。

●ビンクリスチン（オンコビン®）添付文書より

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（頻度不明）
運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（15.0%）、血小板減少（4.8%）、貧血（1.6%）があらわれることがある。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。[8.2 参照]

11.1.3 錯乱、昏睡（いずれも頻度不明）
倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。

11.1.4 イレウス（頻度不明）
腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 消化管出血、消化管穿孔（いずれも頻度不明）
消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。

11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

【問題 3－26】☆

イリノテカン塩酸塩水和物の投与が禁忌である項目を 2 つ選べ。

1 イトラコナゾールを投与中。

2 胸部への放射線治療中。

3 多量の胸水貯留を認める。

4 黄疸を認める。

5 クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満。

【解答 3－26】

×1

×2

○3 禁忌項目である。

○4 禁忌項目である。

×5

●イリノテカン（カンプト®）添付文書より

- 骨髄機能抑制のある患者
- 感染症を合併している患者
- 下痢（水様便）のある患者
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 間質性肺炎又は肺線維症の患者
- 多量の腹水、胸水のある患者
- 黄疸のある患者
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【問題 3－27】

薬剤と DLT(用量規制因子)との正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 ドセタキセル ― 浮腫

2 オキサリプラチン ― 末梢神経障害

3 イリノテカン ― 骨髄抑制(好中球減少)、下痢

4 パニツムマブ ― ざ瘡様皮疹

5 エリブリン ― 骨髄抑制(好中球減少)

【解答 3－27】

×1 ドセタキセル ― 正しくは骨髄抑制(好中球減少)

○2 正しい組み合わせである。

○3 正しい組み合わせである。

×4 DLT が認められていない。

○5 正しい組み合わせである。

※用量制限毒性(DLT:Dose Limiting Toxicity)

抗がん剤を投与する際にこれ以上の増量ができない理由となる毒性(有害事象)を指す。抗がん剤の治験では、NCI の CTCAE という基準で規定されていてグレード 3 以上の非血液学的毒性あるいはグレード 4 以上の血液学的毒性が出現した場合とされることが多い。これらの毒性の出現頻度及びその程度によって、用いた投与量の毒性が許容範囲内かどうかを判断するために用いられる。

●ドセタキセル(タキソテール®)添付文書より

【問題 3－28】☆

カバジタキセルアセトン付加物について、正しい記述を 3 つ選べ。

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

1 プレドニゾロン（10mg/日）と併用する必要がある。

2 H1 受容体拮抗剤、H2 受容体拮抗剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行う必要がある。

3 ポリソルベート 80 を含有していない。

4 65 歳以上の患者には、G-CSF 製剤の一次予防投与を考慮する必要がある。

5 リファンピシンとの併用によって効果が増強する可能性がある。

【解答 3－28】

○1 正しい記述である。

○2 正しい記述である。

×3 ポリソルベート 80 を含有している。

○4 正しい記述である。

×5 リファンピシンの CYP 誘導作用によって効果が減弱する可能性がある。

●カバジタキセル（ジェブタナ®）適正使用ガイドより

発熱性好中球減少症の発症抑制のためのG-CSF製剤による予防投与（一次予防）について

- G-CSF製剤の一次予防投与とは、がん化学療法の1コース目から、発熱性好中球減少症(febrile neutropenia：FN)を予防する目的で、好中球減少や発熱を確認することなくG-CSF製剤を投与することです。
- 以下のような発熱性好中球減少症のリスク因子を有する患者においては、G-CSF製剤での予防投与（一次予防）を考慮してください。
  - ・65歳以上の高齢者
  - ・Performance Statusが不良の患者
  - ・発熱性好中球減少症の既往歴のある患者
  - ・広範囲放射線照射等の強い前治療歴を有する患者
  - ・腫瘍の骨髄浸潤を有する患者　など

●ポリソルベート 80 ってなんだろう？

ポリソルベート 80 は可溶化剤であり、主にパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセルなどのタキサン系抗がん剤に含まれている。タキサン系抗がん薬では、しばしばアナフィラキシー様の過敏反応が認められることが多く、これらの反応に最も関与すると同定された成分がポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油などである。

【問題 3－29】

オキサリプラチンの主な副作用について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　投与を重ねるごとに、末梢神経障害の発現リスクが高まる。

2　投与を重ねるごとに、胃・十二指腸潰瘍の発現リスクが高まる。

3　投与を重ねるごとに、アダムス・ストークス発作の発現リスクが高まる。

4　投与を重ねるごとに、アナフィラキシーの発現リスクが高まる。

5　投与を重ねるごとに、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の発現リスクが高まる。

【解答 3－29】

○1　投与を重ねるごとに、末梢神経障害の発現リスクが高まる。

×2　投与を重ねるごとに、胃・十二指腸潰瘍の発現リスクが高まる。

×3　投与を重ねるごとに、アダムス・ストークス発作の発現リスクが高まる。

○4　投与を重ねるごとに、アナフィラキシーの発現リスクが高まる。

×5　投与を重ねるごとに、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の発現リスクが高まる。

●オキサリプラチン　副作用マネージメントについて

【問題 3－30】☆

カペシタビン錠の胃がん治療における標準的な用法用量について正しいものを 1 つ選べ。

1　825mg/㎡/回　1 日 2 回、食後に服用する。

2　1250mg/㎡/回　1 日 2 回、食後に服用する。

3　1000mg/㎡/回　1 日 2 回、食後に服用する。

4　2000mg/㎡/回　1 日 2 回、食後に服用する。

5　800mg/㎡/回　1 日 2 回、食後に服用する。

【解答 3－30】

×1　主に乳がん治療で使用する用量である。

×2　主に大腸がんなどにおいて、カペシタビン単剤で用いる際の用量である。

〇3　大腸がんや胃がんにおけるプラチナ製剤と併用する際の用量である。

　　乳がんでラパチニブと併用する際もこの用量を用いる。

×4　存在しない用量設定である。

×5　大腸がんなどでイリノテカンの併用する際に用いる用量である。

▸例えば‥

単剤療法：1250mg/m2/回　1 日 2 回

CapeOX 療法（XELOX）：1000mg/m2/回　1 日 2 回

CapeIRI 療法（XELIRI）：800mg/m2/回　1 日 2 回　　etc.

●カペシタビン（ゼローダ®）添付文書より

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

・A法：825mg/m^2
・B法：1,250mg/m^2
・C法：1,000mg/m^2
・D法：825mg/m^2
・E法：800mg/m^2

【問題 3－31】☆

ペグアスパルガーゼについて正しい記述を 2 つ選べ。

PEG：ポリエチレングリコール

1　ペグアスパルガーゼは、PEG 化によって半減期が延長し、長期間の血中アスパラギナーゼ活性を維持できるように設計されている。

2　PEG 化によって免疫原性が上昇し、抗薬物抗体ができやすく、過敏症反応を起こしやすい。

3　注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシー（Grade1）が発生した場合は投与速度を上げる。

4　チトクローム P450（CYP）の発現量を低下させることにより、他の薬剤の代謝及び排泄を阻害する。

5　急性骨髄性白血病に対して適応を有する。

【解答 3－31】

○1

×2　PEG 化によって免疫原性が低下し、抗薬物抗体ができにくく、過敏症反応を起こしにくい。

×3　投与速度を半減する。

○4

×5　急性リンパ性白血病に対して適応を有する。

●ペグアスパルガーゼ（オンキャスパー®）添付文書より

【問題 3－32】☆

イホスファミドによる脳症に関する正しい記述を 1 つ選べ。

1　添付文書に記載されている発現率は約 10%である。

2　意識障害を伴う痙攣発作を呈すことがある。

3　未変化体のイホスファミドの半減期が関連している。

4　アクロレインが原因と考えられている。

5　メスナが適応を有する。

【解答 3－32】

×1　発現率は 0.1%未満である。

○2　正しい記述である。

×3　活性体のイホスファミドの半減期が関連している。

×4　出血性膀胱炎に対する記述である。

×5　出血性膀胱炎に対する記述である。

●イホスファミド（イホマイド®）添付文書より

11. 1. 5 脳症（0.1%未満）

意識障害を伴う痙攣発作、譫妄（意識障害、幻覚及び錯乱）があらわれることがある。

16. 4. 1 代謝経路

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される[12)~14)]（*in vitro*）。[10.参照]

●イホスファミドによる脳障害の治療又は予防のためのメチレンブルー

●メスナ（ウロミテキサン®）添付文書より

●4　分子標的薬（問題 1～27）

ポイント：

各薬剤、レジメンなどの適応や作用機序、分子標的薬であれば、そのターゲット分子については正確に理解しておきましょう。また、VEGF を「血管内皮増殖因子」などに変換されて記載されることも臨床上、論文上等でもありますので、日本語読みも把握しておいて下さい。

参照：各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

●分子標的薬(小分子製剤、抗体製剤)　一覧

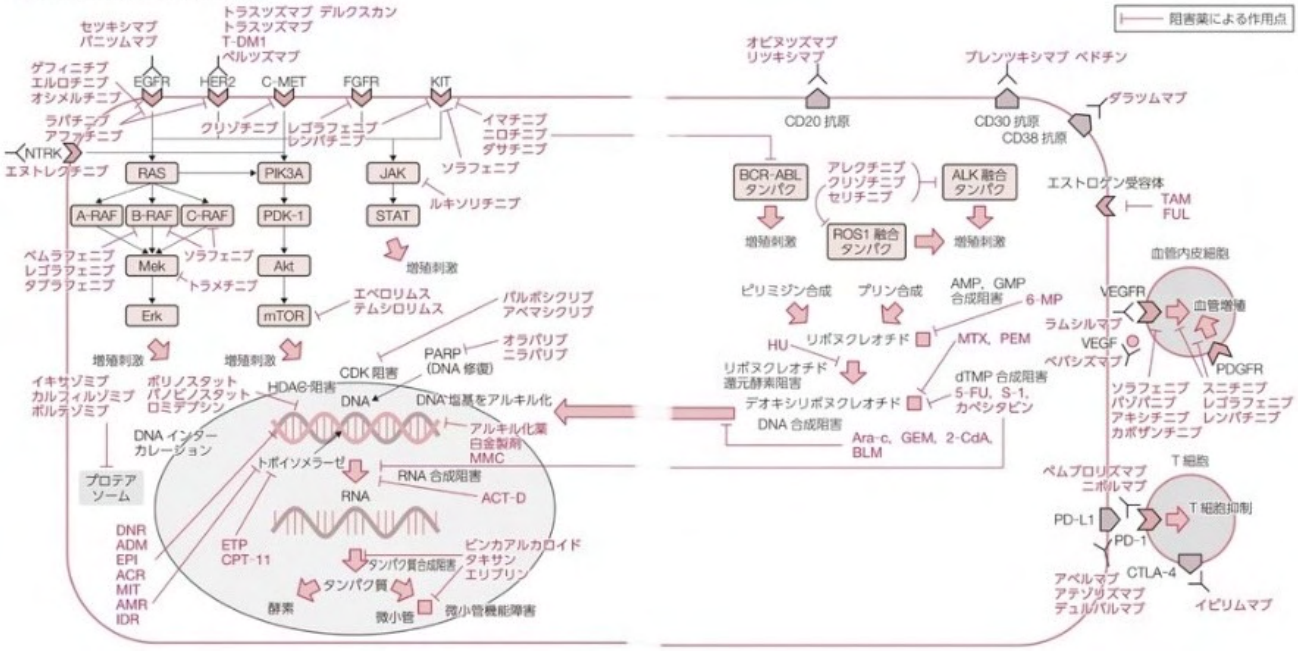
標的分子	一般名	商品名	適応	その他
EGFR	ゲフィチニブ	イレッサ	EGFR+非小細胞肺癌	
EGFR	エルロチニブ	タルセバ	非小細胞肺癌、膵癌	
EGFR、HER2、 3、4	アファチニブ	ジオトリフ	EGFR+非小細胞肺癌	
EGFR	オシメルチオニブ	タグリッソ	EGFR+非小細胞肺癌	
EGFR、HER2、 3、 4	ダコミチニブ	ビジンプロ	EGFR+非小細胞肺癌	
EGFR	セツキシマブ	アービタックス	EGFR+結腸･直腸癌、頭頸部癌	キメラ型 IgG1
EGFR	パニツムマブ	ベクティビックス	KRAS 野生型結腸･直腸癌	ヒト型 IgG2
EGFR	ネシツムマブ	ポートラーザ	肺扁平上皮癌	ヒト型 IgG1
EGFR	セツキシマブ サロタロカン	アキャルックス	頭頸部癌	キメラ型 IgG1 +光感受性色素
HER2	トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2+乳癌、胃癌、大腸癌	ヒト化 IgG1
HER2	ペルツズマブ	パージェタ	HER2+乳癌、大腸癌	ヒト化 IgG1
HER2	トラスツズマブ エムタンシン	カドサイラ	HER2+乳癌	ヒト化 IgG1 +微小管阻害薬
HER2	トラスツズマブ デルクステカン	エンハーツ	HER2+/HER2 low 乳癌、 HER2+胃癌	ヒト化 IgG1 +トポイソメラーゼ I 阻害薬
HER2、EGFR	ラパチニブ	タイケルブ	HER2+乳癌	
VEGF-A	ベバシズマブ	アバスチン	結腸･直腸癌、 非小細胞肺癌(扁平上皮癌を除く)、 卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、 悪性神経膠腫	ヒト化 IgG1
VEGF-A、 B、PIGF	アフリベルセプト ベータ	ザルトラップ	結腸、直腸癌	可溶性 デコイ受容体
VEGFR-2	ラムシルマブ	サイラムザ	胃癌、結腸･直腸癌、 非小細胞肺癌	ヒト型 IgG1

BRAF	ベムラフェニブ	ゼルボラフ	BRAF+悪性黒色腫	
BRAF	タブラフェニブ	タフィンラー	BRAF+悪性黒色腫、 BRAF+非小細胞肺癌	
BRAF	エンコラフェニブ	ビラフトビ	BRAF+悪性黒色腫、 BRAF+結腸、直腸癌	
MEK1、2	トラメチニブ	メキニスト	BRAF+悪性黒色腫、 BRAF+非小細胞肺癌	
MEK1、2	ビニメチニブ	メクトビ	BRAF+悪性黒色腫、 BRAF+結腸、直腸癌	
FGFR1、 2、3	ペミガチニブ	ペマジール	FGFR2+胆道癌、 FGFR1+骨髄性はリンパ性腫瘍	
FGFR1、 2、3	フチバチニブ	リトゴビ	FGFR2+胆道癌	
MET	カプマチニブ	タブレクタ	MET+非小細胞肺癌	
MET	テポチニブ	テプミトコ	MET+非小細胞肺癌	
CDK4/6	パルボシクリブ	イブランス	乳癌	
CDK4/6	アベマシクリブ	ベージニオ	乳癌	
PARP1、2	オラパリブ	リムパーザ	卵巣癌、 BRCA+乳癌、 BRCA+前立腺癌、 BRCA+膵臓癌	
PARP1、2	ニラパリブ	ゼジューラ	卵巣癌	
PARP1、2	タラゾパリブ	ターゼナ	BRCA+乳癌、BRCA+前立腺癌	
RET	セルペルカチニブ	レットヴィモ	RET+非小細胞肺癌、 RET+甲状腺癌、 RET+甲状腺髄癌	
KRAS	ソトラシブ	ルマケラス	KRAS G12C+非小細胞肺癌	
HSP90	ピミテスピブ	ジェセリ	消化管間質腫瘍	
BCR-ABL/c-Kit	イマチニブ	グリベック	慢性骨髄性白血病、KIT+GIST、 Ph+急性リンパ性白血病など	
BCR-ABL	ダサチニブ	スプリセル	慢性骨髄性白血病、 Ph+急性リンパ性白血病	
BCR-ABL	ニロチニブ	タシグナ	慢性骨随性白血病	
BCR-ABL	ボスチニブ	ボシュリフ	慢性骨髄性白血病	
BCR-ABL	ポナチニブ	アイクルシグ	慢性骨髄性白血病、 Ph+急性リンパ性白血病	
BCR-ABL ミリストイル ポケット	アシミニブ	セムブリックス	慢性骨随性白血病	

ALK/ROS1	クリゾチニブ	ザーコリ	ALK+/ROS1+非小細胞肺癌	
ALK	アレクチニブ	アレセンサ	ALK+非小細胞肺癌、 ALK+未分化大細胞リンパ腫	
ALK	セリチニブ	ジカディア	ALK+非小細胞肺癌	
ALK	ブリグチニブ	アルンブリグ	ALK+非小細胞肺癌	
ALK	ロルラチニブ	ローブレナ	ALK+非小細胞肺癌	
NTRK/ROS1	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	NTRK+固形癌、 RS1+非小細胞胞肺癌	
NTRK	ラロトレクチニブ	ヴァイトラックビ	NTRK+固形癌	
JAK	ルキソリチニブ	ジャカビ	骨髄線維症、真性多血症	
BTK	イブルチニブ	イムブルビカ	慢性リンパ性白血病、 マントル細胞リンパ腫	
BTK	アカラブルチニブ	カルケンス	慢性リンパ性白血病	
BTK	チラブルチニブ	ベレキシブル	中枢神経系原発リンパ腫、 原発性マクログロブリン血症、 リンパ形質細胞リンパ	
FLT3	ギルテリチニブ	ゾスパタ	FLT3+急性骨随性白血病	
FLT3	キザルチニブ	ヴァンフリタ	FLT3-ITD+急性骨随性白血病	
mTOR	エベロリムス	アフィニトール	腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、 乳癌など	
mTOR	テムシロリムス	トーリセル	腎細胞癌	
マルチキナーゼ	ソラフェニブ	ネクサバール	腎細胞癌、肝細胞癌、甲状腺癌	
マルチキナーゼ	スニチニブ	スーテント	腎細胞癌、GIST、神経内分泌瘍	
マルチキナーゼ	レゴラフェニブ	スチバーガ	結腸・直腸癌、肝細胞癌、GIST	
マルチキナーゼ	カボザンチニブ	カボメティクス	腎細胞癌、肝細胞癌	
マルチキナーゼ	パゾパニブ	ヴォトリエント	腎細胞癌、悪性軟部腫瘍	
マルチキナーゼ	レンバチニブ	レンビマ	甲状腺癌、胸腺癌、肝細胞癌、 子宮体癌、腎細胞癌	
マルチキナーゼ	バンデタニブ	カプレルサ	甲状腺髄様癌	
BCL-2	ベネトクラクス	ベネクレクスタ	慢性リンパ性白血病、 急性骨髄性白血病	
プロテアソーム	ボルテゾミブ	ベルケイド	多発性骨髄腫、 マントル細胞リンパ腫など	
プロテアソーム	カルフィルゾミブ	カイプロリス	多発性骨髄腫	
プロテアソーム	イキサゾミブ	ニンラーロ	多発性骨髄腫	

d-Met	アザシチジン	ビダーザ	骨髄異形性症候群、 急性骨随性白血病	
HDAC	パノビノスタット	ファリーダック	多発性骨髄腫	
HDAC	ボリノスタット	ゾリンザ	皮膚 T 細胞性リンパ腫	
HDAC	ツシジノスタット	ハイヤスタ	成人 T 細胞白血病リンパ腫、 末梢性 T 細胞リンパ腫	
HDAC	ミデプシン	イストダックス	末梢性 T 細胞リンパ腫	
EZH1/2	バレメトスタット	エザルミア	成人 T 細胞白血病リンパ腫	
EZH2	タゼメトスタット	タズベリク	EZH2+濾胞性リンパ腫	
PML-RARa	トレチノイン	ベサノイド	急性前骨髄球性白血病	
PML-RARa	タミバロテン	アムノレイク	急性前骨髄球性白血病	
CD3、CD19	ブリナツモマブ	ビーリンサイト	B 細胞性急性リンパ性白血病	二重特異性抗体
CD3、CD20	エプコリタマブ	エプキンリ	大細胞型 B 細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫	二重特異性抗体
CD20	リツキシマブ	リツキサン	CD20+B 細胞性 非ホジキンリンパ腫、 CD20+慢性リンパ性白血病など	キメラ型 Igg1
CD20	オビヌツズマブ	ガザイバ	CD20+濾胞性リンパ腫	ヒト化 IgG1
CD20	イブリツモマブ チウキセタン	ゼヴァリン	CD20+低悪性度 B 細胞性 非ホジキンリンパ腫、 CD20+マントル細胞リンパ腫	マウス型 IgG1
CD22	イノツズマブ オゾガマイシン	ベスポンサ	CD22+急性リンパ性白血病	ヒト化 IgG4
CD30	ブレンツキシマブ ベドチン	アドセトリス	CD30+ホジキンリンパ腫、 CD30+末梢性 T 細胞リンパ腫	キメラ型 IgG1
CD33	ゲムツズマブ オゾガマイシン	マイロターグ	CD33+急性骨随性白血病	ヒト化 IgG4
CD38	ダラツムマブ	ダラザレックス ダラキューロ	多発性骨髄腫	ト型 IgG1
CD38	イサツキシマブ	サークリサ	多発性骨髄腫	キメラ型 IgG1
CD52	アレムツズマブ	マブキャンパス	慢性リンパ性白血病	ヒト化 IgG1
CD79b	ポラツズマブ ベドチン	ポライビー	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	ヒト化 IgG1
CCR4	モガムリズマブ	ポテリジオ	CCR4+成人 T 細胞白血病リンパ腫、 CCR4+末梢性 T 細胞リンパ腫、 皮膚 T 細胞性リンパ腫	ヒト化 IgG1
SLAMF7	エロツズマブ	エムプリシティ	多発性骨髄腫	ヒト化 IgG1
GD2	ジヌツキシマブ	ユニツキシン	神経芽腫	キメラ型 Igg1
IL-2R	デニロイキン ジフチトクス	レミトロ	末梢性 T 細胞リンパ腫、 皮膚 T 細胞性リンパ腫	IL-2
Nectin-4	エンホルツマブ ベドチン	パドセブ	尿路上皮癌	ヒト型 IgG1
RANKL	デノスマブ	ランマーク	多発性骨髄腫および 固形癌骨転移による骨病変	ヒト型 IgG2

◆主な抗悪性腫瘍薬の作用部位



【問題 4－1】

レゴラフェニブの適応症となるものを 3 つ選べ。

1　がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

2　治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

3　がん化学療法後に増悪した食道癌

4　がん化学療法後に増悪した膵臓癌

5　がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

【解答 4－1】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

○5　正しい選択肢である。

●レゴラフェニブ（スチバーガ®）添付文書より

4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

【問題 4－2】☆

薬剤と適応疾患の正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 ソラフェニブトシル酸塩 － 尿路上皮がん

2 パゾパニブ塩酸塩 － 甲状腺がん

3 レゴラフェニブ水和物 － 消化管間質腫瘍

4 レンバチニブメシル酸塩 － 肝細胞がん

5 スニチニブリンゴ酸塩 － 膵神経内分泌腫瘍

【解答 4－2】

×1

×2

○3 正しい組み合わせである。

○4 正しい組み合わせである。

○5 正しい組み合わせである。

●ソラフェニブ（ネクサバール®）添付文書より

●パゾパニブ（ヴォトリエント®）添付文書より

●レゴラフェニブ（スチバーガ®）添付文書より

●レンバチニブ（レンビマ®）添付文書より

●スニチニブ（スーテント®）添付文書より

【問題 4－3】

分子標的薬とそのターゲット分子の正しい組み合わせを 2 つ選べ。

1 ダサチニブ － mTOR

2 ラパチニブ － HER2 / EGFR チロシンキナーゼ

3 セリチニブ － ROS1 融合タンパク

4 オシメルチニブ － 変異型 EGFR チロシンキナーゼ

5 イブルチニブ － BRAF、MEK

【解答 4－3】

×1 正しくは、Bcr-Abl チロシンキナーゼ。mTOR を標的とするのは、テムシロリムス、エベロリムス。

○2 正しい組み合わせである。

×3 正しくは、ALK 融合タンパク。ROS1 および ALK 融合タンパクを標的とするのはクリゾチニブ。

○4 正しい組み合わせである。

×5 正しくは、ブルトン型チロシンキナーゼ。

BRAF、MEK を標的とするのは以下の通り、・・

・ベムラフェニブ（単独で BRAF のみ）

・ダブラフェニブ（トラメチニブ併用）

・エンコラフェニブ（ビニメチニブ併用）

●ダサチニブ（スプリセル®）添付文書より

●ラパチニブ（タイケルブ®）添付文書より

●セリチニブ（ジカディア®）添付文書より

●オシメルチニブ（タグリッソ®）添付文書より

●イブルチニブ（イムブルビカ®）添付文書より

【問題 4－4】☆

薬剤と作用標的の正しい組み合わせを 2 つ選べ。

CD : cluster of differentiation

HDAC : histone deacetylase

BCL-2 : B cell lymphoma 2

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor

MEK : mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase

1　イサツキシマブ - CD20

2　ツシジノスタット - HDAC

3　ベネトクラクス - BCL-2

4　ネシツムマブ - VEGFR

5　エンコラフェニブ - MEK

【解答 4－4】

×1　CD38 が標的である。

○2　正しい組み合わせである。

○3　正しい組み合わせである。

×4　EGFR が標的である。

×5　BRAF が標的である。MEK はビニメチニブの標的である。

●イサツキシマブ（サークリサ®）添付文書より

●ツシジノスタット（スプリセル®）添付文書より

●ベネトクラクス（ベネクレクスタ®）添付文書より

●ネシツムマブ（ポートラーザ®）添付文書より

●エンコラフェニブ（ビラフトビ®）添付文書より

【問題 4－5】

モノクローナル抗体医薬品とそのターゲット分子の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　ペルツズマブ　－　EGFR

2　オビヌツズマブ　－　CD30

3　ダラツムマブ、イサツキシマブ　－　CD38

4　ラムシルマブ　－　VEGF

5　ニボルマブ　－　PD-L1

【解答 4－5】

×1　正しくは、HER2。　抗 EGFR 抗体はセツキシマブ、パニツムマブ。

×2　正しくは、CD20。抗 CD30 抗体はブレンツキシマブベドチン。

○3　正しい組み合わせである。

×4　正しくは、VEGFR-2。ベバシズマブ、アフリベルセプトと区別する。

×5　正しくは、PD-1。抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体と区別する。

●ペルツズマブ（パージェタ®）添付文書より

●オビヌツズマブ（ガザイバ®）添付文書より

●ダラツムマブ（ダラキューロ®）添付文書より

●イサツキシマブ（サークリサ®）添付文書より

●ラムシルマブ（サイラムザ）添付文書より

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

【問題 4－6】

薬剤と標的分子の正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 レンバチニブ ― VEGFR(−1,−2,−3)、FGFR(−1,−2,−3,−4)

2 カルフィルゾミブ ― 20S プロテアソーム

3 カボザンチニブ ― ALK

4 イマチニブ ― EGFR

5 テムシロリムス ― mTOR

【解答 4－6】

○1 正しい組み合わせである。

○2 正しい組み合わせである。

×3 正しくは、VEGFR(−1,−2,−3)、MET、AXL 等・・・

×4 正しくは、Bcr−Abl チロシンキナーゼ

○5 正しい組み合わせである。

●レンバチニブ（レンビマ®）添付文書より

●カルフィルゾミブ（カイプロリス®）添付文書より

●カボザンチニブ（カボメティクス®）添付文書より

●イマチニブ（グリベック®）添付文書より

●テムシロリムス（トーリセル）添付文書より

【問題 4－7】

抗 CD22 モノクローナル抗体を 1 つ選べ。

1 アレムツズマブ

2 イノツズマブ オゾガマイシン

3 ゲムツズマブ オゾガマイシン

4 トラスツズマブ

5 ブレンツキシマブ ベドチン

【解答 4－7】

×1 抗 CD52 抗体

〇2 抗 CD22 抗体

×3 抗 CD33 抗体

×4 抗 HER2 抗体

×5 抗 CD30 抗体

●アレムツズマブ（マブキャンパス®）添付文書より

●イノツズマブ オゾガマイシン（ベスポンサ®）添付文書より

●ゲムツズマブ オゾガマイシン（マイロターグ®）添付文書より

●トラスツズマブ（ハーセプチン）添付文書より

●ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス®）添付文書より

【問題 4－8】

モノクローナル抗体と標的分子の組み合わせで正しいものを 1 つ選べ。

1 ダラツムマブ、イサツキシマブ ― CD30

2 リツキシマブ ― CD20

3 ベバシズマブ ― EGFR

4 アレムツズマブ ― CD3

5 モガムリズマブ ― PD-L1

【解答 4－8】

×1 ダラツムマブ、イサツキシマブ ― CD38

○2 正しい組み合わせである。

×3 ベバシズマブ ― VEGF

×4 アレムツズマブ ― CD52

×5 モガムリズマブ ― CCR4

●ダラツムマブ（ダラキューロ®）添付文書より

●イサツキシマブ（サークリサ®）添付文書より

●リツキシマブ（リツキサン®）添付文書より

●ベバシズマブ（アバスチン®）添付文書より

●アレムツズマブ（マブキャンパス®）添付文書より

●モガムリズマブ（ポテリジオ®）添付文書より

【問題 4－9】

IgG4 抗体薬はどれか。次から 2 つ選べ。

1 ニボルマブ

2 ペムブロリズマブ

3 アテゾリズマブ

4 イピリムマブ

5 デュルバルマブ

【解答 4－9】

〇1 ニボルマブ （IgG4 モノクローナル抗体）

〇2 ペムブロリズマブ （IgG4 モノクローナル抗体）

×3 アテゾリズマブ （不明）

×4 イピリムマブ （IgG1 モノクローナル抗体）

×5 デュルバルマブ （IgG1κ モノクローナル抗体）

●抗体医薬品の設計について（専門性が強いため、省略）

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpstj/72/5/72_276/_pdf/-char/ja

【問題 4－10】

MET 阻害薬を 2 つ選べ。

1 カプマチニブ

2 ペミガチニブ

3 テポチニブ

4 ゲフィチニブ

5 ラロトレクチニブ

【解答 4－10】

〇1 正しい選択肢である。

×2 ペミガチニブは FGFR 阻害薬である。

〇3 正しい選択肢である。

×4 ゲフィチニブは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である。

×5 ラロトレクチニブはトロポミオシン受容体キナーゼ（NTRK）阻害剤である。

●カプマチニブ（タブレクタ®）添付文書より

●ペミガチニブ（ペマジール®）添付文書より

●テポチニブ（テプミトコ®）添付文書より

●ゲフィチニブ（イレッサ®）添付文書より

●ラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ）添付文書より

【問題 4－11】

大腸がんに適応のある BRAF 阻害薬を 1 つ選べ。

1 ダブラフェニブ

2 トラメチニブ

3 ビニメチニブ

4 エンコラフェニブ

5 ベムラフェニブ

【解答 4－11】

×1

×2

×3 大腸がんの適応があり、セツキシマブ、エンコラフェニブと併用するが、これは MEK 阻害薬である。

○4 正しい選択肢である。

×5

●ダブラフェニブ（タフィンラー®）添付文書より

●トラメチニブ（メキニスト®）添付文書より

●ビニメチニブ（メクトビ®）添付文書より

●エンコラフェニブ（ビラフトビ®）添付文書より

●ベムラフェニブ（ゼルボラフ®）添付文書より

各BRAF/MEK 阻害薬　添付文書・インタビューフォーム等を参照

【問題 4－12】

切断された DNA 一本鎖の修復機構を阻害する薬剤を 1 つ選べ。

1　エルロチニブ

2　ニロチニブ

3　エベロリムス

4　オラパリブ

5　ブリナツモマブ

【解答 4－12】

×1

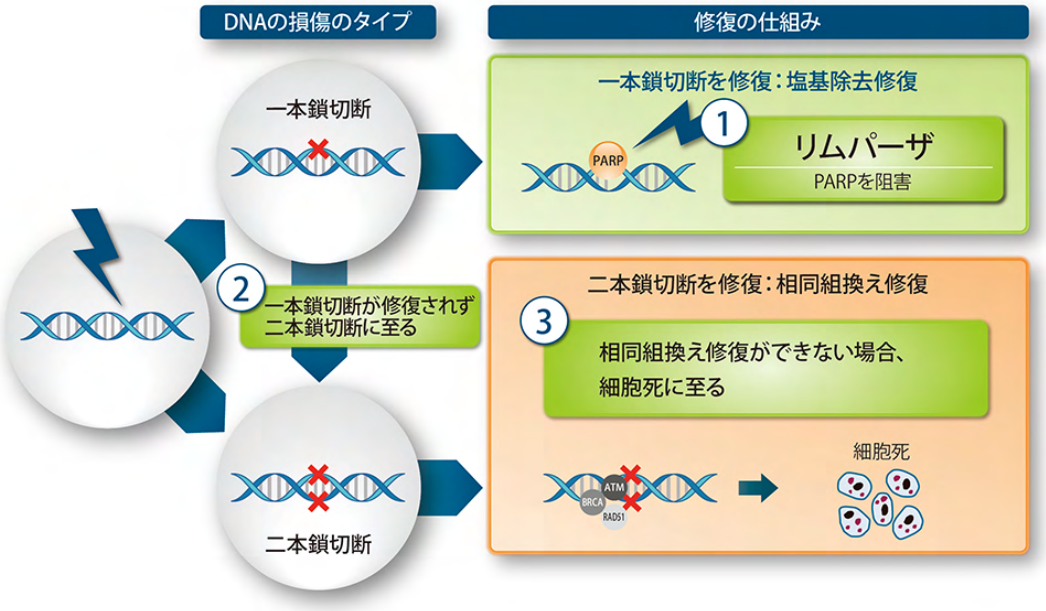
×2

×3

○4　正しい選択肢である。

×5

●オラパリブ（リムパーザ®）の作用機序



【問題 4－13】

ニラパリブの初回投与時の用量決定に影響する因子を 2 つ選べ。

1 年齢

2 体重

3 好中球数

4 血小板数

5 ヘモグロビン値

【解答 4－13】

×1

○2 正しい項目である。

×3

○4 正しい項目である。

×5

●ニラパリブ（ゼジューラ®）添付文書より

6．用法及び用量

通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【問題 4－14】

ヒト型モノクローナル抗体（＝完全ヒト抗体）である薬剤を 1 つ選べ。

1 オビヌツズマブ

2 ダラツムマブ

3 セツキシマブ

4 イブリツモマブ

5 ベバシズマブ

【解答 4－14】

×1 オビヌツズマブ （ヒト化抗体） “-ズマブ（-zumab）”

○2 ダラツムマブ （ヒト型抗体） “-ウマブ（-umab）”

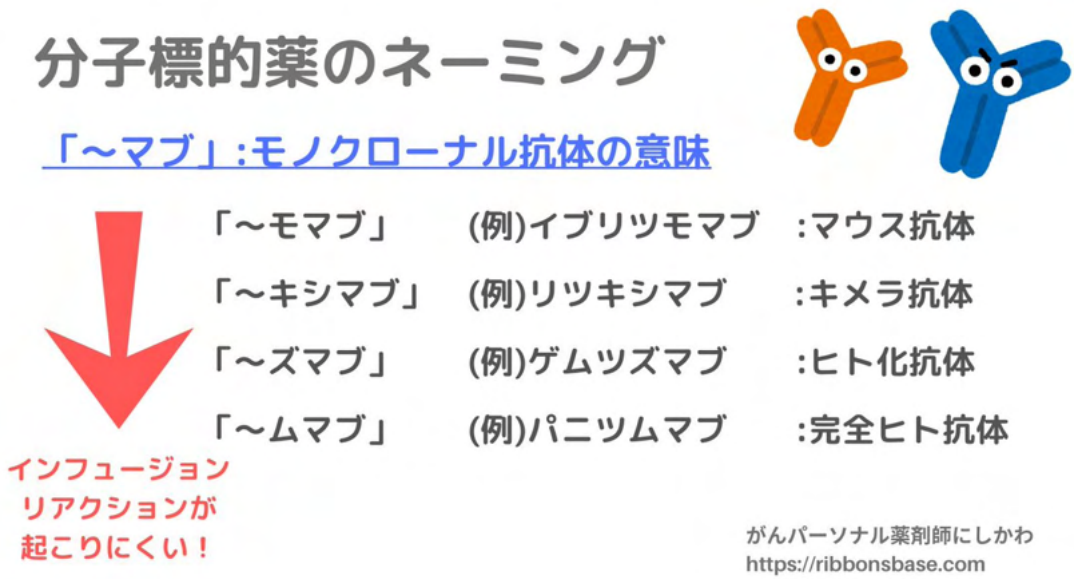
×3 セツキシマブ （キメラ抗体） “-キシマブ（-ximab）”

×4 イブリツモマブ （マウス抗体） “-オマブ（-omab）”

×5 ベバシズマブ （ヒト化抗体） “-ズマブ（-zumab）”

※（完全）ヒト抗体＝ヒト型抗体と表示されます。添付文書はヒト型抗体で記載されています。

●抗体の種類 にしかわ@がん患者さんのためのパーソナル薬剤師



【問題 4－15】☆

リツキシマブの抗体構造の分類について、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1 マウスモノクローナル抗体

2 マウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体

3 ヒト化モノクローナル抗体

4 ヒト型モノクローナル抗体

5 ラットマウスハイブリッドモノクローナル抗体

【解答 4－15】

×1

○2 正しい選択肢である。～キシマブ‥キメラ抗体である。

×3

×4

×5

●リツキシマブ(リツキサン®)添付文書より

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）
分子量：144,510 Da（daltons）
本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

【問題 4－16】☆

ペルツズマブの作用機序を 1 つ選べ。

mTOR: mammalian target of rapamycin

CD: cluster of differentiation

1　細胞内の mTOR を選択的に阻害する。

2　細胞内の血小板由来増殖因子受容体チロシンキナーゼを阻害する。

3　ヒト上皮増殖因子受容体 2/3 のダイマー形成を阻害する。

4　血管内皮細胞増殖因子受容体のリン酸化を阻害する。

5　ヒト CD20 抗原の発現量に依存した抗体依存性細胞傷害を誘発する。

【解答 4－16】

×1

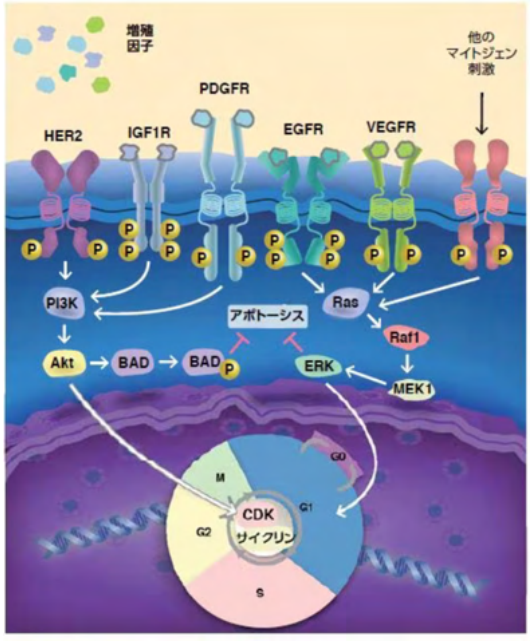
×2

○3　正しい組み合わせである。 ※ヒト上皮増殖因子受容体 2＝HER2 である。

×4

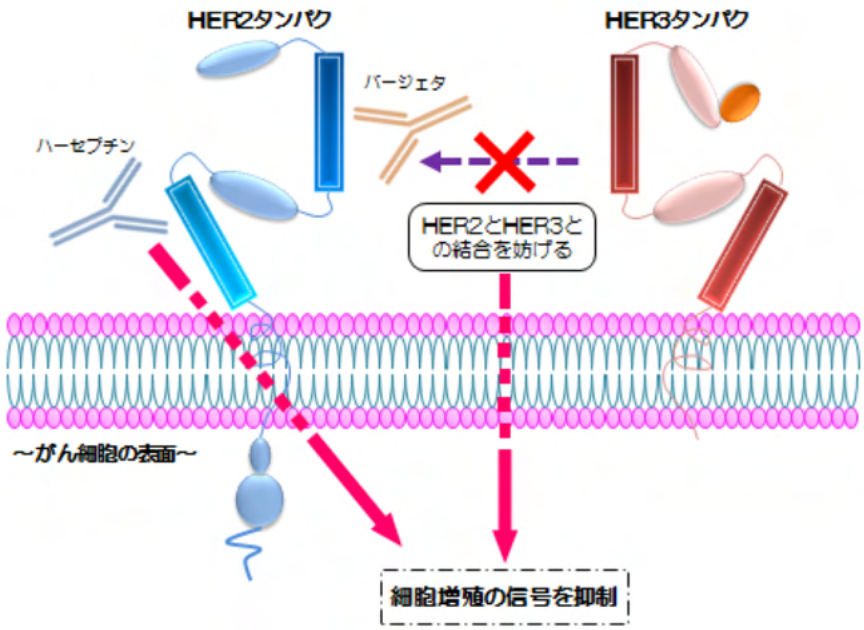
×5

●増殖因子　一覧（略語及び日本語での記載様式）



HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
EGFR	ヒト上皮成長因子受容体 1（＝HER1）
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体

●トラスツズマブとペルツズマブの違い？



●抗体依存性細胞傷害（ADCC）とは？

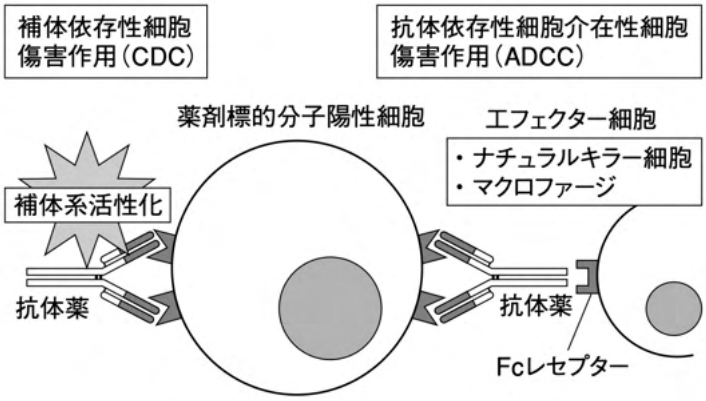


図 2　抗体薬における ADCC と CDC
この 2 つの細胞傷害作用は抗体薬特有の反応である。
ADCC：antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC：complement-dependent cytotoxicity

【問題 4－17】

ラムシルマブの重大な副作用について、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1　可逆性白質脳症症候群

2　ネフローゼ症候群

3　全身性エリテマトーデス

4　低マグネシウム血症

5　創傷治癒障害

【解答 4－17】

○1　正しい項目である。

○2　正しい項目である。

×3　現状は認められた報告なし。

×4　これは抗 EGFR 抗体の副作用である。

○5　正しい項目である。

●ラムシルマブ（サイラムザ®）添付文書より

【問題 4－18】

ラムシルマブの適応症となるものを 3 つ選べ。

1　治癒切除不能な進行・再発の胃癌

2　治癒切除不能な進行・再発の大腸癌（結腸・直腸癌）

3　治癒切除不能な進行・再発の胆道癌

4　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5　がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 未満の切除不能な肝細胞癌

【解答 4－18】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。　※2 次以降の FOLFIRI 併用のみの適応

×3

○4　正しい選択肢である。※2 次以降の DTX 併用のみの適応

×5　がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 未満ではなく以上の切除不能な肝細胞癌

●ラムシルマブ（サイラムザ®）添付文書より

4. 効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

【問題 4－19】

ラムシルマブの適応別の投与量について、正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1　胃がん　8mg/kg/2 週

2　大腸がん （イリノテカンと併用） 8mg/kg/2 週

3　大腸がん （オキサリプラチンと併用） 8mg/kg/2 週

4　非小細胞肺がん （ドセタキセルと併用） 8mg/kg/2 週

5　肝細胞がん　8mg/kg/2 週

【解答 4－19】

○1　正しい組み合わせである。

○2　正しい組み合わせである。

×3　大腸がんでオキサリプラチンを併用する適応はない、併用する適応をもつのはイリノテカンのみ。

×4　非小細胞肺がん （ドセタキセルと併用） 正しくは 10mg/kg/3 週　or （エルロチニブ併用）2 週毎

○5　正しい組み合わせである。

●ラムシルマブ（サイラムザ®）添付文書より

6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注

※参考までに合わせて確認しておく薬剤　‥　●ベバシズマブ（アバスチン®）添付文書より

【問題 4－20】

エベロリムスの代表的な副作用について、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1　口腔粘膜炎

2　高コレステロール血症、高トリグリセリド血症

3　infusion reaction

4　高血糖

5　潰瘍性大腸炎

【解答 4－20】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。

×3　記載なし。infusion reaction はテムシロリムスの記載である。

○4　正しい選択肢である。

×5　記載なし。

●エベロリムス（アフィニトール®）添付文書より

●テムシロリムス（トーリセル®）添付文書より

【問題 4－21】

セルペルカチニブの投与開始前に確認が必要な事項として、重要な基本的注意に挙げられる項目を 4 つ選べ。

1　肝機能

2　QT 間隔

3　血圧

4　腎機能

5　胸部 X 線画像（レントゲン）

【解答 4－21】

○1　正しい項目である。

○2　正しい項目である。

○3　正しい項目である。

×4

○5　正しい項目である。

●セルペルカチニブ（レットヴィモ®）添付文書より

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者のQTc間隔が470msec以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後1週間時点及び投与開始後6ヵ月間は毎月1回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[11.1.2、17.3.1参照]

8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。

8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.5参照]

【問題 4－22】

エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の作用機序として正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　腫瘍細胞に発現する Nectin-4 結合への結合及び、微小管重合阻害作用。

2　腫瘍細胞に発現する CD79b への結合への結合及び、微小管重合阻害作用。

3　T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現する CD19 に結合し、架橋することにより T 細胞を活性化し、CD19 陽性の腫瘍細胞を傷害する。

4　BCR-ABL チロシンキナーゼの ABL ミリストイルポケットに結合することにより抗腫瘍作用を示す。

5　エピゲノム異常と呼ばれる現象の一因となる酵素群（EZH1、EZH2）を阻害することにより抗腫瘍作用を示す。

【解答 4－22】

〇1　正しい選択肢である。（抗 Nectin-4 抗体微小管阻害薬複合体）

×2　これはポラツズマブ　ベドチンの作用機序である。（抗 CD79b 抗体微小管阻害薬複合体）

×3　これはブリナツモマブの作用機序である。（二重特異性抗体製剤）

×4　これはアシミニブの作用機序である。（ABL ミリストイルポケット結合型阻害剤）

×5　これはバレメトスタット等の作用機序である。※タゼメトスタットは EZH2 を阻害する。（EZH1/2 阻害薬）

●エンホルツマブ ベドチン（パドセブ®）添付文書より

●ポラツズマブ　ベドチン（ポライビー®）添付文書より

●ブリナツモマブ（ビーリンサイト®）添付文書より

●アシミニブ（セミブリックス®）添付文書より

●バレメトスタット（エザルミア®）添付文書より

【問題 4－23】☆

カボザンチニブ投与中の患者に対して、適正使用の手引き上でモニタリングが必要な項目を 2 つ選べ。

1　末梢神経障害

2　血圧

3　蛋白尿

4　ざ瘡様皮疹

5　便秘

【解答 4－23】

×1　項目なし。

○2　正しい項目である。

○3　正しい項目である。

×4　『ざ瘡様皮疹』ではなく、『手足症候群』である。

×5　『便秘』ではなく、『下痢』である。

注意が必要な副作用として、

①手足症候群、②下痢、③高血圧、④蛋白尿、⑤肝不全、肝機能障害などが、挙げられている。

●カボザンチニブ（カボメティクス®）添付文書より

●カボザンチニブ（カボメティクス®）適正使用の手引きより

4.1 注意が必要な副作用 .....
(1) 手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群、PPES） ...
(2) 下痢 .....
(3) 高血圧 .....
(4) 肝不全、肝機能障害 .....
(5) 肝性脳症 .....
(6) 疲労、倦怠感、無力症 .....
(7) 蛋白尿 .....

【問題 4－24】☆

タラゾパリブに関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がんに対して適応を有する。

2　がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発卵巣がんに対して適応を有する。

3　去勢抵抗性前立腺がんに用いる場合、ビカルタミドと併用する必要がある。

4　乳がんに用いる場合、単剤として 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。

5　貧血、血小板減少、好中球減少等について休薬・減量基準が設けられている。

【解答 4－24】

○1　正しい記述である。

×2　がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して適応を有する。

×3　去勢抵抗性前立腺癌に用いる場合、エンザルタミドと併用する必要がある。

×4　乳がんに用いる場合、単剤として 1 日 1 回 1mg を経口投与する。

○5　正しい記述である。

●タラゾパリブ（ターゼナ®）添付文書より

【問題 4－25】☆

連日投与する薬剤を 3 つ選べ。

1 アビラテロン酢酸エステル

2 ツシジノスタット

3 ボスチニブ水和物

4 レゴラフェニブ水和物

5 レンバチニブメシル酸塩

【解答 4－25】

○1 連日投与である。

×2 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。

○3 連日投与である。

×4 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。

○5 連日投与である。

●アビラテロン酢酸エステル（ザイティガ®）添付文書より

●ツシジノスタット（ハイヤスタ®）添付文書より

●ボスチニブ（ボシュリフ®）添付文書より

●レゴラフェニブ（スチバーガ®）添付文書より

●レンバチニブ（レンビマ®）添付文書より

【問題 4－26】☆

トラスツズブ エムタンシンの添付文書における用法用量に関連する注意の項において、

用量等の調節基準が記載されている事象を 3 つ選べ。

1　血小板減少症

2　左室駆出率低下

3　高ビリルビン血症

4　ヘモグロビン減少

5　下痢

【解答 4－26】

○1　該当項目である。

○2　該当項目である。

○3　該当項目である。

×4

×5

●トラスツズブ エムタンシン（カドサイラ®）添付文書より

7.3.1　左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の変化＜10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≧10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の変化＜10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF＜40%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全		中止

7.3.2　AST、ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2（＞3～5×ULN）	減量せず継続	※AST又はALT＞3×ULNかつ総ビリルビン＞2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3（＞5～20×ULN）	休薬：Grade 2以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4（＞20×ULN）	中止	

7.3.3　高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2（＞1.5～3×ULN）	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能	※AST又はALT＞3×ULNかつ総ビリルビン＞2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3（＞3～10×ULN）	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4（＞10×ULN）	中止	

7.3.4　血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 3（＜50,000～25,000/mm^3）	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^3以上）に回復後、減量せず再開可能
Grade 4（＜25,000/mm^3）	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^3以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.5　末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

【問題 4－27】☆

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して投与禁忌である薬剤を 1 つ選べ。

1 ゲフィチニブ

2 エルロチニブ塩酸塩

3 アファチニブマレイン酸塩

4 オシメルチニブメシル酸塩

5 ダコミチニブ水和物

【解答 4－27】

×1

×2

×3

○4 正しい選択肢である。『妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して投与禁忌』

×5

●オシメルチニブ（タグリッソ®）添付文書より

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。［2.2、9.4.1参照］

●5　免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象(irAE)（問題 1～15）

※irAE：immune-related Adverse Events

ポイント：

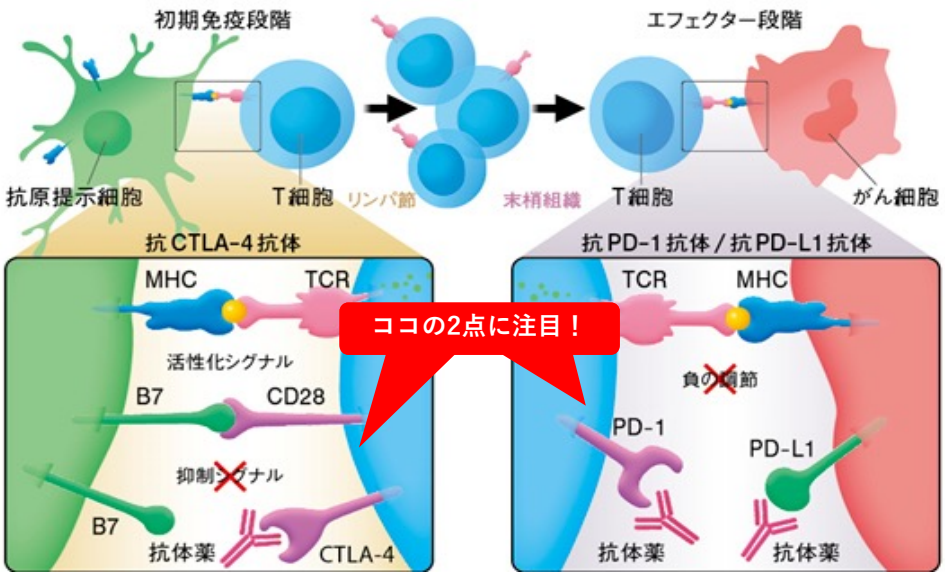
免疫チェックポイント阻害薬の適応は急激に拡大しつつあります。適応も単独療法から、従来の殺細胞性抗がん剤、分子標的薬とのコンビネーション療法も広まっています。また、従来の StageⅣの症例に対する適応だけでなく、術後補助化学療法としての適応も始まったため、その投与目的の複雑化について、医療者として理解しておく必要があるでしょう。そして、それに伴う、免疫関連有害事象（irAE：immune-related Adverse Events）についても、緊急を要する対応、致死的な症状等もあるため、細かく理解しておく必要があります。

また、MSI-high についても、大まかに理解しておきましょう。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（洋土社）、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

●免疫チェックポイント阻害薬とは？

免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞が免疫を抑制する機構を阻害し、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる。大きく、抗CTLA-4抗体、抗PD-1＆PD-L1抗体に分類される。



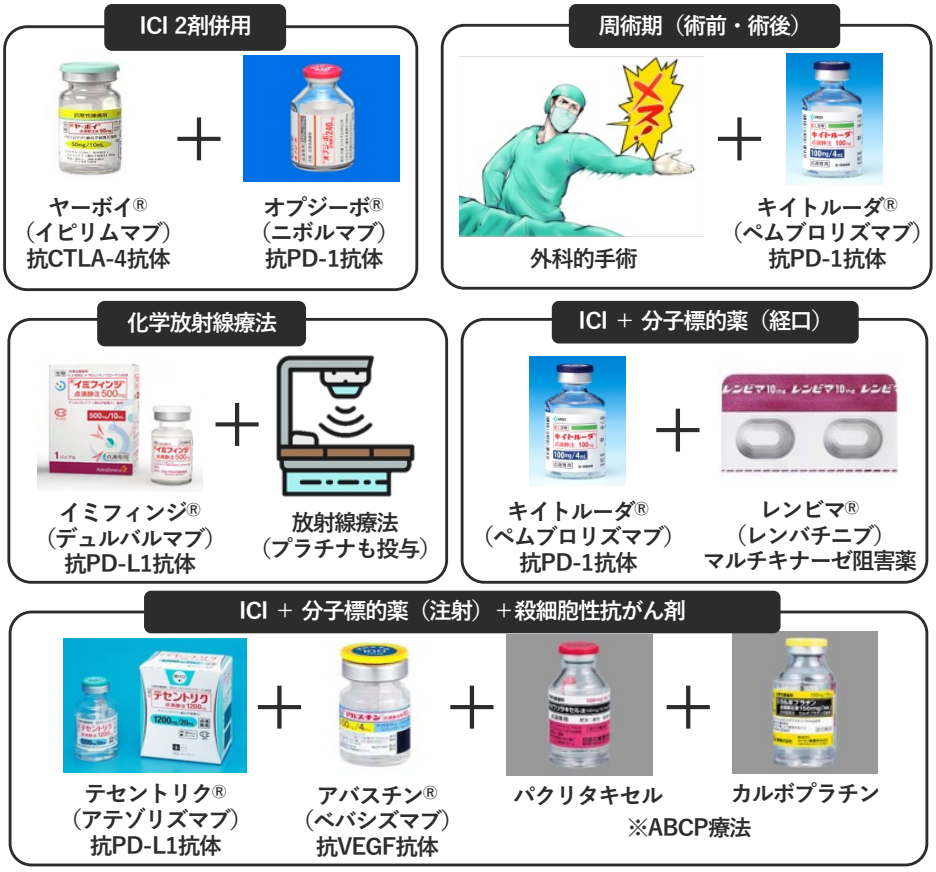
●抗CTLA-4抗体：
T細胞のCTLA-4と抗原提示細胞（樹状細胞等）の B7（CD80/86）との結合により
T細胞が**抑制化**される。この結合を阻害し、T細胞活性化を**増強・持続**させる。
その他、Treg（ティーレグ：免疫抑制性細胞）をADCC活性により除去する。

●抗PD-1＆PD-L1抗体：
がん細胞は**PD-L1**を発現させ、T細胞上の**PD-1**と結合することで抗腫瘍T細胞活性を**抑制**する。
この結合を阻害し、T細胞を**活性化**させ、免疫性の抗腫瘍効果を高める。

引用：日本医事新報者　適応拡大で注目集まる免疫チェックポイント阻害薬
No.4788（2016年01月30日発行）P.10

●免疫チェックポイント阻害薬　一覧

●免疫チェックポイント阻害薬　適応パターン



●免疫チェックポイント阻害薬　適応表

	ニボルマブ	ペムブロリズマブ	アテゾリズマブ	デュルバルマブ	アベルマブ	セミプリマブ	イピリムマブ	トレメリムマブ
非小細胞肺がん	●（＋術前）	●	●（＋術後） ※PD-L1（術後）	● （RT を含む）	–	–	●	●
小細胞肺がん	–	–	●	●	–	–	–	–
悪性胸膜中皮腫	●	–	–	–	–	–	–	–
乳がん	–	●※PD-L1	●※PD-L1	–	–	–	–	–
胃がん	●	●	–	–	–	–	–	–
大腸がん	●（MSI）	●（MSI）	–	–	–	–	● （MSI）	–
食道がん	●（＋術後）	●	–	–	–	–	●	–
肝臓がん	–	–	●	●	–	–	–	●
胆道がん	–	–	–	●	–	–	–	–
膵臓がん	–	–	–	–	–	–	–	–
卵巣がん	–	–	–	–	–	–	–	–
子宮体がん	–	●	–	–	–	–	–	–
子宮頸がん	–	●	–	–	–	●	–	–
腎臓がん	●	●（＋術後）	–	–	●	–	●	–
尿路上皮がん	●（＋術後）	●	–	–	●	–	–	–
頭頸部がん	●	●	–	–	–	–	–	–
悪性黒色腫	●	●	–	–	–	–	● （＋術後）	–
原発不明がん	●	–	–	–	–	–	–	–

※血液がん（ホジキンリンパ腫等）、メルケル細胞がん、臓器横断的な固形がん（MSI-High、TMB-High の固形がん）等は省略

※＋術前 or 術後：通常の適応に加えて、術前・術後補助化学療法の適応を含む

※MSI：MSI-High が適応条件に該当する

※PD-L1：※PD-L1 陽性であることを適応条件に含む場合がある

※ペムブロリズマブの乳がんの適応：
手術不能の場合はトリプルネガティブかつ PD-L1 陽性例、術前・術後の場合はトリプルネガティブかつ再発高リスク

●小細胞肺がん

進展型 未治療	アテゾリズマブ+カルボプラチン+エトポシド併用療法（4コース） →アテゾリズマブ維持療法を単剤で病勢増悪まで継続する。 デュルバルマブ+シスプラチン+エトポシド併用療法（4コース） →デュルバルマブ維持療法を単剤で病勢増悪まで継続する。 ※シスプラチンをカルボプラチンに代替可能。 ※適応となるのは、現状、進展型（ED）小細胞肺がんのみ　限局型（LD）× ※アテゾリズマブと異なり‥ 　デュルバルマブはシスプラチン、カルボプラチンのどちらかを選択できる。 　心疾患、腎機能低下等の合併症からカルボプラチンに置き換えが可能。 ※デュルバルマブの用量： 　非小細胞肺がん：1500mg/body、小細胞肺がん：1500mg/body ※現状、小細胞肺がんにおいては、PD-L1の有無は関係なく、免疫チェック 　ポイント阻害薬を選択可能。 ※安全面から併用できるのはエトポシドであり、イリノテカンを併用する 　適応は承認されていないことに留意する。

●非小細胞肺がん

術前 補助療法	IB,II,IIA	Non-Sq（最大3サイクル） ・ニボルマブ+ペメトレキセド+CDDP/CBDCA ・ニボルマブ+パクリタキセル+CBDCA Sp（最大3サイクル） ・ニボルマブ+ゲムシタビン+CDDP/CBDCA ・ニボルマブ+パクリタキセル+CBDCA
術後 補助療法	I~IIIA	PD-L1陽性、プラチナ製剤を含む術後補助療法後 アテゾリズマブ単剤.（12ヵ月間/最大16サイクルまで）
根治的 化学 放射線 療法	切除不能 III期	デュルバルマブ単剤 （根治的化学放射線療法後の維持 最大1年間/26回）
切除不能 進行再発	IV ドライバー 遺伝子変異 /転座なし	●免疫療法単剤 ペムブロリズマブ（PD-L1≧1%）KNO24、 KNO42 アテゾリズマブ（TC3又はIC3）IM110 ●免疫療法併用 Sq/ Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブCM227 ●免疫療法単剤＋化学療法 Sq ペムブロリズマブ+(ナブ) パクリタキセル+カルボプラチン KN407 Sq ニボルマブ+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン（PD-L1<1%）CM227 Non-Sq ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチンKN189 Non-Sq アテゾリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチンIM132 Non-Sq ニボルマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン(PD-L1<1%) CM227 Non-Sq アテゾリズマブ+ナブパクリタキセル+カルボプラチンIM130 Non-Sq アテゾリズマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチンIM150 Non-Sq ニボルマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチンTASUKI ●免疫療法併用＋化学療法 Sq ニボルマブ+イピリムマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　9LA Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン /カルボプラチン　POSEIDON Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン /カルボプラチン　9LA Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン /カルボプラチン　POSEIDON Sq/ Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ナブパクリタキセル +カルボプラチン　POSEIDON ※Sq：squamous　扁平上皮がん ※Non-Sq：Non- squamous　非扁平上皮がん （adenocarcinoma等・・・）

●悪性胸膜中皮腫

未治療/既治療	ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 ニボルマブ単剤療法 ※ニボルマブ（240mg/body）は2週毎、イピリムマブ（1mg/kg）は 6週毎に投与する。 ※現状、ICIとペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチンとの併用は、 まだ認められていない‥

●頭頸部がん

未治療/ 切除不能 進行再発	ペムブロリズマブ単剤 ペムブロリズマブ+5-FU+CDDP/CBDCA 6サイクル後は、ペムブロリズマブ維持療法（計2年間）
プラチナ抵抗性	ニボルマブ単剤

●乳がん

再発高リスク ホルモン陰性HER2陰性 周術期	術前① ペムブロリズマブ+wパクリタキセル+CBDCA x4 術前② ペムブロリズマブ+AC/EC×4 術後 ペムブロリズマブ単剤 ×9
PD-L1陽性 未治療, 進行再発 ホルモン陰性 HER2陰性	ペムブロリズマブ+ゲムシタビン+CBDCA ペムブロリズマブ+wパクリタキセル/nab-パクリタキセル アテゾリズマブ（840mg/body）+nab-パクリタキセル

●子宮体がん

2次治療以降	ペムブロリズマブ+レンバチニブ（20mg/日）

●子宮頸がん

根治的治療の 適応がない 進行再発	ペムブロリズマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+CBDCA/CDDP×6 6サイクル後は、ペムブロリズマブ±ベバシズマブ維持療法
2次治療以降	セミプリマブ

●食道がん

術後補助療法	ニボルマブ単剤（12ヵ月間）
未治療 切除不能 進行再発	ニボルマブ+イピリムマブ(1mg/kg × 6週毎) ニボルマブ+5-FU+CDDP ペムブロリズマブ+5-FU+CDDP
2次治療以降	ニボルマブ単剤 ペムブロリズマブ単剤

●胃がん

未治療 HER2陰性 切除不能 進行再発	ニボルマブ+SOX ニボルマブ+CapeOX ニボルマブ+FOLFOX ペムブロリズマブ+CapeOX ペムブロリズマブ+FP
3次治療以降 切除不能 進行再発	ニボルマブ単剤

●MSI-High 結腸・直腸がん

未治療 切除不能進行再発	ペムブロリズマブ単剤
化学療法後に増悪した 切除不能進行再発	ニボルマブ（240mg 3週毎 4回）＋イピリムマブ(1mg/kg 3週毎 4回) ニボルマブ 240mg/480mg 維持療法

●肝細胞がん

未治療/既治療	アテゾリズマブ+ベバシズマブ デュルバルマブ+トレメリムマブ(単回)

●胆道がん

治癒切除不能	デュルバルマブ+ゲムシタビン+CDDP 8サイクル後は、デュルバルマブ維持療法 ペムブロリズマブ+ゲムシタビン+CDDP 8サイクル後は、ペムブロリズマブ+ゲムシタビン維持療法

●腎細胞がん

術後補助療法	ペムブロリズマブ単剤（12ヵ月間）
切除不能	ニボルマブ単剤 ニボルマブ+カボザンチニブ40mg ニボルマブ(240mg 3週毎×4回)+イピリムマブ(1mg/kg 3週毎 ×4回) →ニボルマブ維持療法 ペムブロリズマブ単剤 ペムブロリズマブ+アキシチニブ 10mg ペムブロリズマブ+レンバチニブ 20mg アベルマブ+アキシチニブ 10mg

●尿路上皮がん

術後補助療法	ニボルマブ単剤（12ヵ月間）
切除不能 化学療法後の 維持療法	アベルマブ単剤
2次治療以降 根治切除不能	ペムブロリズマブ単剤

●メルケル細胞がん

切除不能	アベルマブ単剤

●悪性黒色腫(メラノーマ)

術後補助療法	ニボルマブ単剤（12ヵ月間） ペムブロリズマブ単剤（12ヵ月間）
切除不能	ニボルマブ（1回80mg 3週毎）＋イピリムマブ(3mg/kg 3週）× 4回 ニボルマブ 240mg/480mg 維持療法 ペムブロリズマブ単剤

●原発不明がん

未治療/既治療	ニボルマブ単剤

●古典的ホジキンリンパ腫

再発、難治	ニボルマブ単剤 (小児には、1回3mg/kgを2週毎) ペムブロリズマブ単剤

●原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

再発、難治	ペムブロリズマブ単剤

●MSI-High 固形がん

化学療法後に増悪した 切除不能進行再発	ペムブロリズマブ単剤

●TMB-High 固形がん

化学療法後に増悪した 切除不能進行再発	ペムブロリズマブ単剤

【問題 5－1】

肺がん、胃がん、食道がん、腎がん、尿路上皮がん全てに適応を有する免疫チェックポイント阻害薬を 2 つ選べ。

※MSI-High、TMB-High 等の固形がんを除く。

1 ニボルマブ

2 トレメリムマブ

3 ペムブロリズマブ

4 アテゾリズマブ

5 セミプリマブ

【解答 5－1】

〇1 正しい選択肢である。

×2

〇3 正しい選択肢である。 2024 年 5 月に胃がんの適応（CAPOX 療併用法 or FP 療法併用）を取得

×4

×5

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

【問題 5－2】

術後化学療法の適応を有する免疫チェックポイント阻害薬を 3 つ選べ。

1 ニボルマブ

2 ペムブロリズマブ

3 アテゾリズマブ

4 デュルバルマブ

5 アベルマブ

【解答 5－2】

○1 術後化学療法として食道がん、尿路上皮がんで使用可能。 ※非小細胞肺がんについては術前

○2 術後化学療法として術後の腎がん、乳がんで使用可能。 ※乳がんについては術前・術後

○3 術後化学療法として術後の PD-L1 陽性の非小細胞肺がんで使用可能。

×4

×5

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

【問題 5－3】

免疫チェックポイント阻害薬の正しい用法用量の組み合わせを 2 つ選べ。病勢、組織型は問わないものとする。

1　ニボルマブ　－　胃がん　－　480mg/body/3 週に 1 回滴下

2　ペムブロリズマブ　－　乳がん　－　400mg/body/4 週に 1 回滴下

3　アテゾリズマブ　－　肝がん　－　840mg/body/2 週に 1 回滴下（アルブミン懸濁型パクリタキセルと併用）

4　デュルバルマブ　－　肺がん　－　1500mg/body/4 週に 1 回滴下

5　アベルマブ　－　腎がん　－　10mg/kg/2 週に 1 回滴下（アキシチニブと併用）

6　セミプリマブ　－　子宮体がん　－　350mg/body/3 週に 1 回滴下

【解答 5－3】

×1　ニボルマブ　－　胃がん　－　480mg/body/4 週に 1 回滴下

×2　ペムブロリズマブ　－　乳がん　－　400mg/body/6 週に 1 回滴下

×3　アテゾリズマブ　－　乳がん　－　840mg/body/2 週に 1 回滴下（アルブミン懸濁型パクリタキセルと併用）

肝がんの場合は、1200mg/body/3 週に 1 回滴下（ベバシズマブと併用）

○4　正しい組み合わせである。

（非小細胞肺がんにおける根治的化学放射線療法後の維持療法として 12 ヶ月）

○5　正しい組み合わせである。

×6　セミプリマブ　－　子宮頸がん　－　350mg/body/3 週に 1 回滴下

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

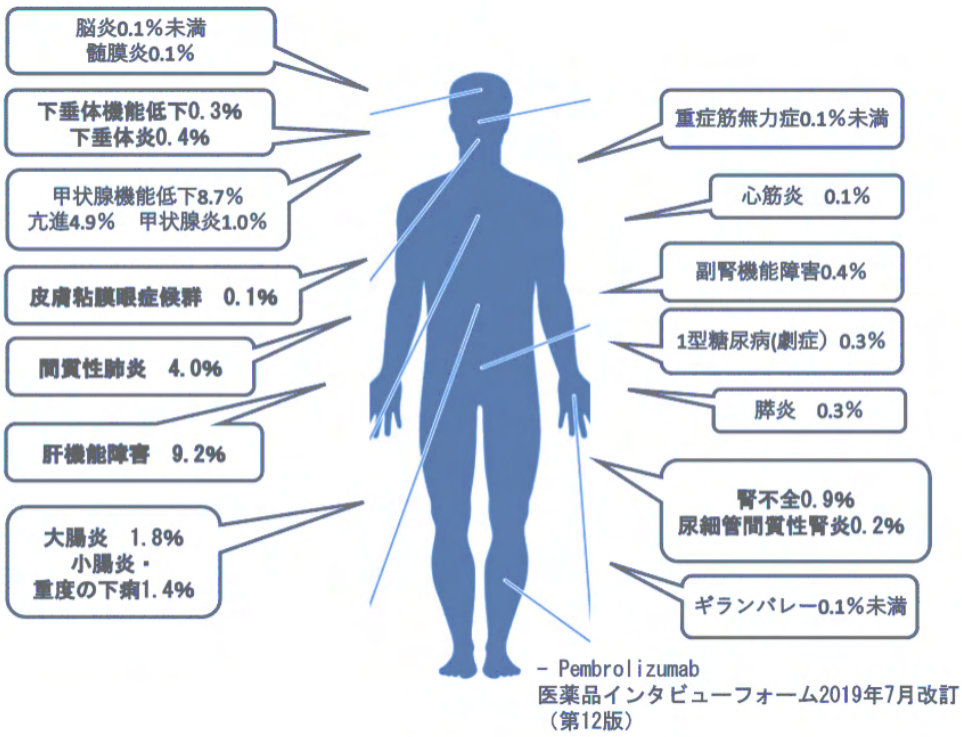
●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

●免疫関連有害事象（irAE）とは？

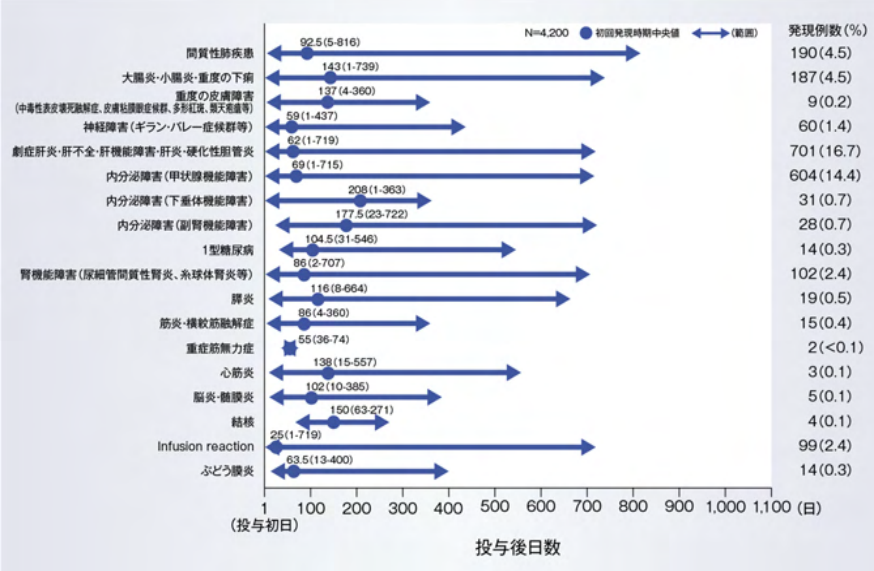


免疫関連有害事象（以下、irAE：immune-related adverse event）とは、

免疫チェックポイント阻害剤により生じる自己免疫性の有害事象を指す。

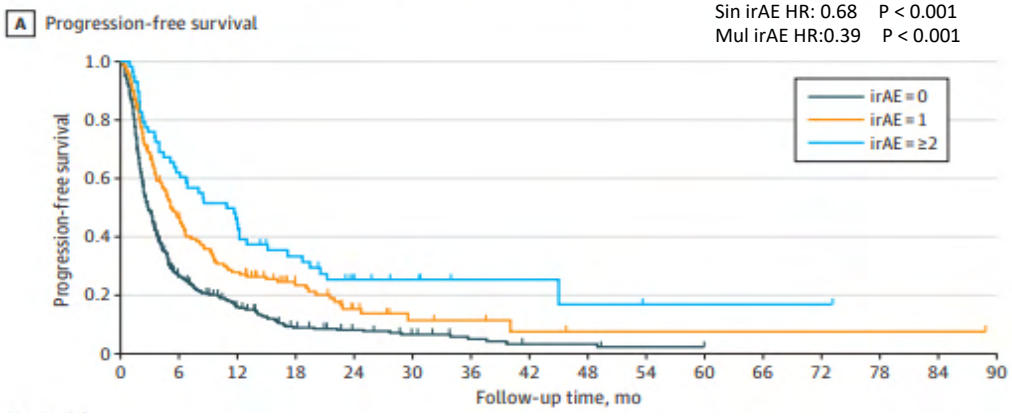
各臓器特異的な自己免疫反応が示唆されており、甲状腺、副腎等の

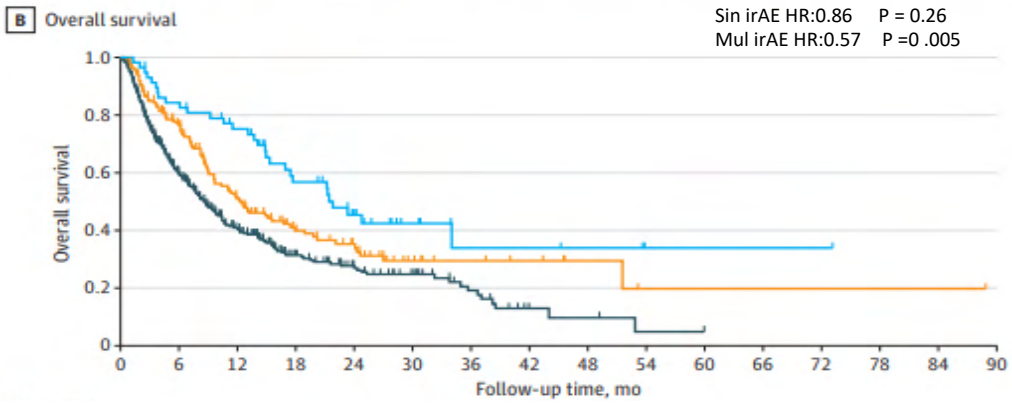
内分泌機能異常、大腸炎、腎および肝機能障害、劇症型１型糖尿病等が報告されている。



irAE の発現時期には、投与直後から数年近くと大きなばらつきがある。治療終了後も irAE 発現リスクがあり、医療機関側も「免疫チェックポイント阻害剤投与歴があるかどうか？」、「治療終了後も irAE の発現はないか？」など注視しておくことが重要である。

●irAE の有無と生存率の関連性

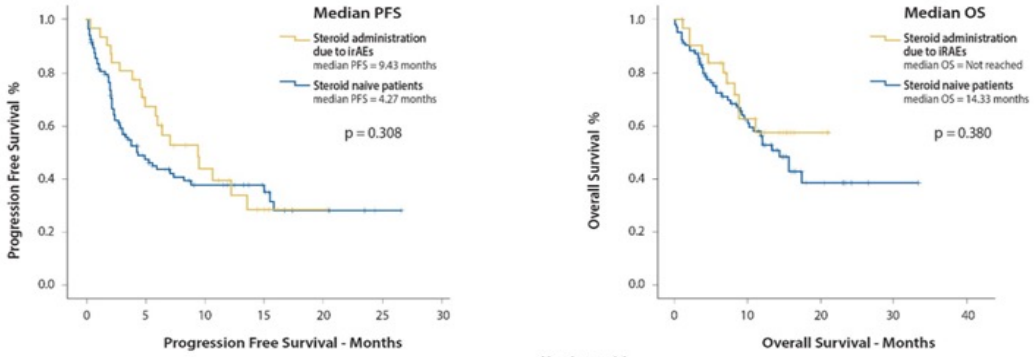




irAE 発症群では PFS および OS が有意に延長することが示唆された。
従い、いかに irAE をフォローアップして治療できるかが重要になる。

JAMA Oncol. 2020;6(12):1952-1956.

●irAE に対するステロイド治療と免疫チェックポイント阻害薬への影響



irAE に対するステロイド使用あり VS ステロイド使用なしを比較して、
患者の予後（OS・PFS）への影響は認められなかったと報告された。

Eur J Cancer. 2021 Mar:145:245-254.

【問題 5－4】

免疫チェックポイント阻害薬を投与中に間質性肺障害が生じた際の対応として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

なお、免疫チェックポイント阻害薬以外の投与歴はないものとする。

1　咳嗽、息切れ、発熱の 3 主徴には、常に注意する。

2　胸部 X 像で、陰影の拡大を認めた場合、速やかにステロイド治療を検討する。

3　免疫チェックポイント阻害薬投与前の胸部 X 像、CT 像が不要であり、比較読影は不要である。

4　免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺障害は、器質化肺炎像が約半数を占めると考えられている。

5　軽症であれば、プレドニゾロン：0.5mg/kg～、症状が強ければ、プレドニゾロン：1.0mg/kg～、緊急を要する場合は、メチルプレドニゾロン：1000mg/日（3 日間）のパルス療法を検討する。

【解答 5－4】

○1　正しい選択肢である。

呼吸器科以外の診療科の場合、発見が遅れる可能性が高く、初期の『感冒症状』に注意が必要である。

○2　正しい選択肢である。

×3　免疫チェックポイント阻害薬投与前の胸部 X 像、CT 像が必須であり、比較読影が必要がある。

速やかに比較読影を行うため、免疫チェックポイント阻害薬投与前の胸部 X 像、CT 像が重要である。

○4　正しい選択肢である。

○5　正しい選択肢である。

●参照：irAE アトラス

■間質性肺炎で特徴的な症状

咳嗽
（痰を伴わない）

息切れ、
呼吸困難

副雑音の
聴取

●各種免疫チェックポイント阻害薬に対するステロイド投与量

一般名（商品名®）	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	免疫抑制剤
ニボルマブ（オプジーボ®）	投与中止・モニタリング	1 mg/kg の静注メチルプレドニゾロンあるいは等価の経口剤	2～4 kg/mg の静注メチルプレドニゾロンあるいは等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。あるいは静注メチルプレドニゾロン 500 mg～1000 mg/日を 3 日間，その後プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日で治療継続し漸減		ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に，治験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（IVIG），ミコフェノール酸モフェチル）の併用が設定されていました。なお，投与後に発現した間質性肺疾患に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず，いずれも保険未収載です。
イピリムマブ（ヤーボイ®）					
ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）	休薬	副腎皮質ホルモン剤を投与する（プレドニゾロン換算 1～2 mg/kg）	副腎皮質ホルモン剤を投与する（プレドニゾロン換算 1～2 mg/kg）重症例の場合はパルス療法を検討する。		副腎皮質ホルモン剤の開始 48 時間以内に改善が認められなかった場合には，他の免疫療法を検討する（インフリキシマブなど）〔投与後に発現した間質性肺疾患に対しての免疫抑制剤の有効性は確立されておらず，いずれも保険未収載です〕。
デュルバルマブ（イミフィンジ®）	休薬	プレドニゾロン換算 1～2 mg/kg の治療を開始する	プレドニゾロン換算 1～4 mg/kg の治療を開始する		記載なし
アベルマブ（バベンチオ®）	休薬	静注メチルプレドニゾロン 1 mg/kg あるいは同量の経口薬剤	2～4kg/mg の静注メチルプレドニゾロンあるいは同量の静注薬剤を投与する。		免疫抑制剤（インフリキシマブ，静注免疫グロブリン，MMF）の有効性は確立されておらず，いずれも保険未収載です。
アテゾリズマブ（テセントリク®）	休薬	経口プレドニゾロン換算 1～2 mg/kg の治療を開始する	経口プレドニゾロン換算 1～2 mg/kg の治療を開始する		記載なし

※薬剤投与再開の目安は，副腎皮質ホルモン剤の投与量が 10 mg/日以下の経口投与又は相当量まで減量できたときです。

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	免疫抑制剤
ASCO ガイドライン	休薬	プレドニゾロン 1～2 mg/kg の治療を開始する	メチルプレドニゾロン静脈 1～2 mg/kg		メチルプレドニゾロン投与後 48 時間後も改善がみられないときは，インフリキシマブ 5 mg/kg または MMF 静注 1 g1 日 2 回，または IVIG を 5 日間，あるいはシクロホスファミドなどの治療を加えてもよい。

【問題 5－5】

免疫チェックポイント阻害薬を投与中に強い下痢、粘液便が生じた際の対応として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

なお、免疫チェックポイント阻害薬以外の投与歴はないものとする。

1 免疫チェックポイント阻害薬による潰瘍性大腸炎を考え、速やかに消化器内科にコンサルト、大腸内視鏡検査を検討する。

2 高用量のロペラミド錠（16mg/日）の開始を検討し、排便状況に応じて、適宜調整する。

3 潰瘍性大腸炎と判断された場合、速やかにステロイドの投与を検討する。

4 重度の潰瘍性大腸炎と判断され、ステロイドの反応性が悪い場合、インフリキシマブの投与を検討する。

5 ニボルマブ単独投与に比べ、ニボルマブとイピリムマブとの併用により、その発症頻度は高くなる。

【解答 5－5】

○1 正しい選択肢である。

×2 安易な止瀉薬の投与は、大腸炎（irAE）などの消化器障害の診断の遅れを招く危険性がある。

○3 正しい選択肢である。

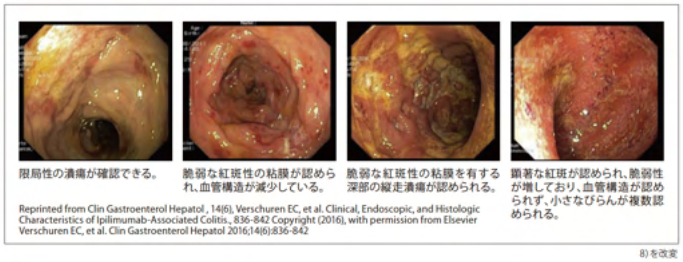
○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

一般的な潰瘍性大腸炎の場合は、5-アミノサリチル酸（ASA）による治療も行われますが、オプジーボ、ヤーボイによる大腸炎、下痢の治療は、ステロイドの投与が中心となり、Gradeによってステロイドを増量したり、ステロイドが著効しない場合は、速やかにインフリキシマブ※1の投与を検討します。

●参照：irAE アトラス

図1 ヤーボイによる大腸炎の特徴的な内視鏡画像[8]



限局性の潰瘍が確認できる。 脆弱な紅斑性の粘膜が認められ、血管構造が減少している。 脆弱な紅斑性の粘膜を有する深部の縦走潰瘍が認められる。 顕著な紅斑が認められ、脆弱性が増しており、血管構造が認められず、小さなびらんが複数認められる。

Reprinted from Clin Gastroenterol Hepatol , 14(6), Verschuren EC, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis., 836-842 Copyright (2016), with permission from Elsevier
Verschuren EC, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14(6):836-842

8）を改変

■内視鏡検査における注意点

・オプジーボ、ヤーボイによる大腸炎では、重症の場合、腸壁が脆弱となっているため、内視鏡検査による穿孔のリスクがあります。内視鏡検査依頼時は施行医に穿孔リスクに注意して検査を行うように伝えてください。

[CT検査]

免疫チェックポイント阻害薬では腸管浮腫による壁肥厚がみられることがあるので、腹部CT検査で腸管壁の肥厚を確認しておくとよいでしょう（表2）。

表2 腸管壁肥厚の評価基準（CT検査）[7]

	腸管壁の厚さ
軽度	4～8 mm
中等度	8～12 mm
重度	>12 mm

7）より作表

専門医からの One Point アドバイス

- がん薬物療法による代表的な消化器症状の1つに、消化管粘膜障害による下痢がありますが、オプジーボやヤーボイによる下痢は炎症性の症状を呈する場合が多く、化学療法や分子標的薬によるものと病態や対処法が異なります（表1）。
- 中でもオプジーボやヤーボイによる下痢に対する治療として止痢剤のロペラミド※1を投与する際には、下痢の症状がマスクされ、症状の重症化を見逃してしまうことがあるため、十分な注意が必要です。また、ロペラミド※1は、「感染性下痢」および「潰瘍性大腸炎」に対して原則禁忌となっており、特に処方が必要となる場合には慎重に投与してください。
- 腹痛、粘液便、血便、発熱を伴う下痢を認めた場合には、特に大腸炎が疑われますので、注意が必要です。

対処法のポイント

- オプジーボ、ヤーボイによる治療中は下痢や大腸炎に関して注意深くモニタリングを行ってください。
- Grade 2以上の下痢や大腸炎がみられた場合には、オプジーボ、ヤーボイを休薬または中止し、速やかにステロイドの投与を検討してください。
- オプジーボ、ヤーボイによる大腸炎では、症状が急激に増悪することがあるため、ステロイドは躊躇せず投与し、症状が改善したら1ヵ月以上かけて漸減してください。ステロイドの初回投与量で改善しない場合は、投与量を増量することになりますが、その際には漸減期間が長期になるため、糖尿病合併例では漫然とステロイドを使用せず、早期にインフリキシマブ※1の投与も考慮してください。
- オプジーボ、ヤーボイによる大腸炎ではステロイドの治療効果があっても、下痢が持続することがあります。下痢の状態のみで治療効果を判断するのではなく、CTや内視鏡検査で腸の炎症に対する治療効果も確認した上で、ステロイドの継続や中止を検討してください。

※1：インフリキシマブの【効能又は効果】は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患：関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）：中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

【問題 5－6】

免疫チェックポイント阻害薬を投与中における内分泌障害の記述として、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1　致死的な劇症型 1 型糖尿病を発症する可能性があり、ステロイドパルス療法とインスリン療法が必要になる。

2　遊離サイロキシン（FT4）の上昇、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の低下が長期間持続する場合、甲状腺機能低下症を疑い、レボチロキシンの投与開始を検討する。

3　レボチロキシン錠を開始する際に、その投与により、副腎皮質ホルモンの代謝が亢進し、副腎クリーゼを起こす可能性がある。そのため、レボチロキシン投与前に必ず、ACTH、コルチゾールの評価を行う。

4　倦怠感、食欲不振等、軽度な症状であっても、常に甲状腺機能低下症、副腎不全等の内分泌障害を考え、FT4、TSH、ACTH、コルチゾールの評価を行う。

5　ホルモン補充療法（レボチロキシン、ヒドロコルチゾン等）は長期的に行われることが多いことを患者に説明する必要がある。

【解答 5－6】

×1　1 型糖尿病を発症した場合、更なる血糖上昇のリスクもあるため、ステロイドパルス療法は実施しない。

×2　遊離サイロキシン（FT4）の低下、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の上昇が長期間持続する場合である。

○3　正しい選択肢である。
FT4 低下、コルチゾール低下が併発している場合、ヒドロコルチゾン 10～20mg/日を先行投与し、5～7 日後にレボチロキシンを少量 12.5～25μg/日から開始する。

○4　正しい選択肢である。

○5　正しい選択肢である。

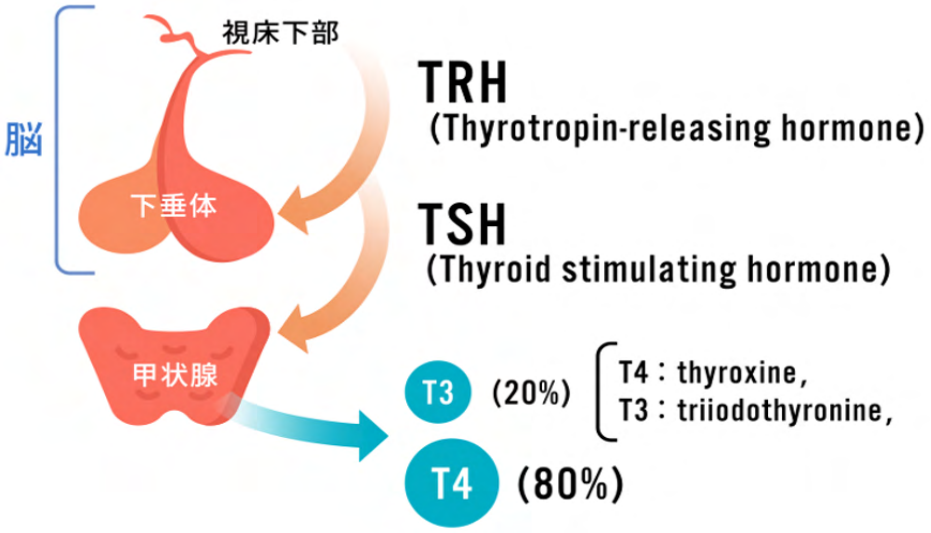
●参照：irAE アトラス

irAE に伴う劇症 1 型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）の治療

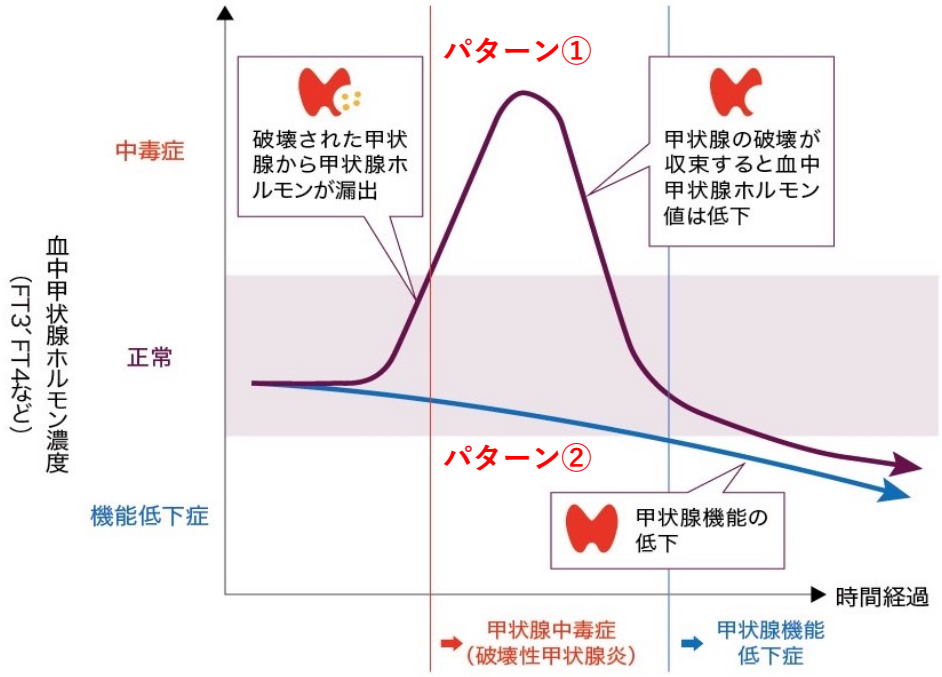
① 輸液による脱水の補正
体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注（500～1,000 mL/時）を開始してください。 最初の数時間は水分欠乏量により250～500 mL/時で輸液し、尿量をみながら調節してください。
② インスリンの補充
インスリンは少量持続静注法が原則です。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入してください。
③ 電解質（カリウム）の補正
血清カリウムが5.0 mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持してください。 重炭酸塩（HCO_3^-）によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わないでください。

治療
・1型糖尿病・劇症1型糖尿病と診断、または強く疑われる場合は、当日から糖尿病の治療を開始する。 ・糖尿病治療はインスリン療法が基本である。特にケトーシスやケトアシドーシス合併例では一般のケトーシス、ケトアシドーシスに準じて治療する。 （生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理など） ・免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は膵島 β 細胞機能廃絶が不可逆的であり、ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。 ・薬理量のグルココルチコイドは、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。 ・他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う必要がある。

甲状腺刺激ホルモン（TSH）と甲状腺ホルモン（T4 など）の関係



irAEに伴う甲状腺機能障害における血中甲状腺ホルモン値の推移



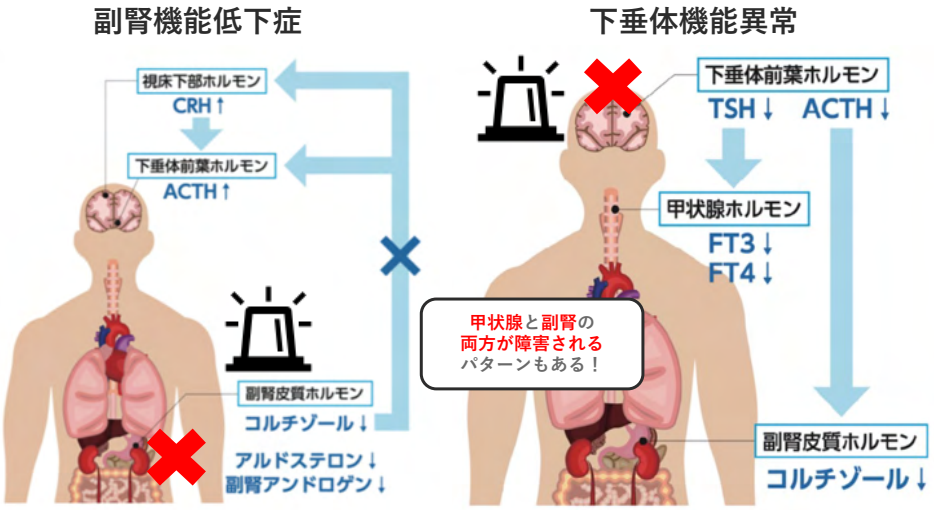
irAE アトラス（小野薬品工業）、irAE コンパスプラス（中外製薬）

ICIによる甲状腺機能障害の発現パターンは大きく2つあるとされている。

①一過性の甲状腺中毒症を呈した後に甲状腺機能低下症に至るパターン

②最初から徐々に甲状腺機能低下症が進行するパターン。

irAEに伴う副腎＆下垂体機能異常



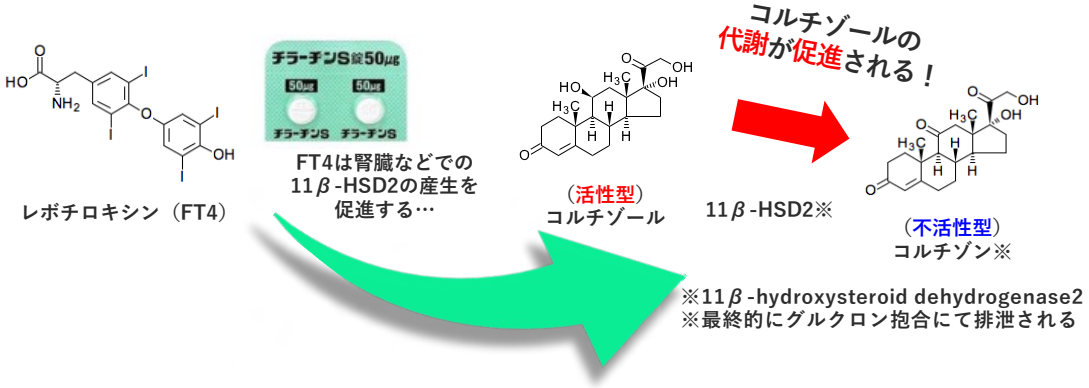
自覚症状：易疲労性、食欲不振、悪心･嘔吐、精神障害、低血糖、視野障害…

副腎皮質が障害される「**原発性**」と視床下部－下垂体系の障害による「**続発性**」に分けられ、いずれも副腎皮質ホルモン（**コルチゾール**等）の分泌が**低下**する。

下垂体からはACTH、TSHなどの複数のホルモンが分泌されており、下垂体の障害により結果的に、経路末端の副腎皮質ホルモン（**コルチゾール**等）の分泌が**低下**する。

irAE アトラス（小野薬品工業）irAE コンパスプラス（中外製薬）

甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合は…



※11β-hydroxysteroid dehydrogenase2
※最終的にグルクロン抱合にて排泄される

レボチロキシンなどの甲状腺ホルモンの投与前に、必ず**副腎皮質機能の評価**が必要になる。甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合は、レボチロキシンを先行投与すると、**コルチゾール代謝が促進**され、**致死的な副腎クリーゼが生じる危険性**がある。このような場合、ヒドロコルチゾンを**先行投与**し、 その5～7日後にレボチロキシンを投与する必要がある。

【問題 5－7】

免疫チェックポイント阻害薬を投与中における免疫関連有害事象として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

1 心電図異常を呈した結果、無症候性の心筋炎が発見されることがある。

2 関節痛等、リウマチ症状が出現した場合、リウマトイド因子等の検査、リウマチ科へのコンサルトを検討する。

3 末梢神経障害が強く生じた場合、大量γグロブリン投与等も考え、神経内科へコンサルトを検討する。

4 脱力感、眼瞼下垂等が強く現れた場合、抗アセチルコリン受容体抗体検査を実施し、陽性となれば、速やかにステロイドパルス療法を実施する。

5 重篤な皮膚障害、間質性腎炎、血球貪食症候群等を生じる可能性があり、免疫抑制療法等を検討する。

【解答 5－7】

〇1 正しい選択肢である。

〇2 正しい選択肢である。

〇3 正しい選択肢である。

×4 通常の重症筋無力症と比較し、急速に進行する例が多く、ステロイド開始時に初期増悪を起こす可能性があるため、0.4mg/kg 程度の少量から徐々に漸増する。よって、パルス療法は注意が必要である。

〇5 正しい選択肢である。

●参照：irAE アトラス

【問題 5－8】

高頻度マイクロサテライト不安定性固形がんについて、正しい記述を 2 つ選べ。

1　子宮内膜がんで頻度が高い。

2　非小細胞肺がんで頻度が高い。

3　胃腺がんで頻度が高い。

4　一次治療としてペムブロリズマブを使用することができる（大腸がんを除く）。

5　乳がんで頻度が高い。

【解答 5－8】

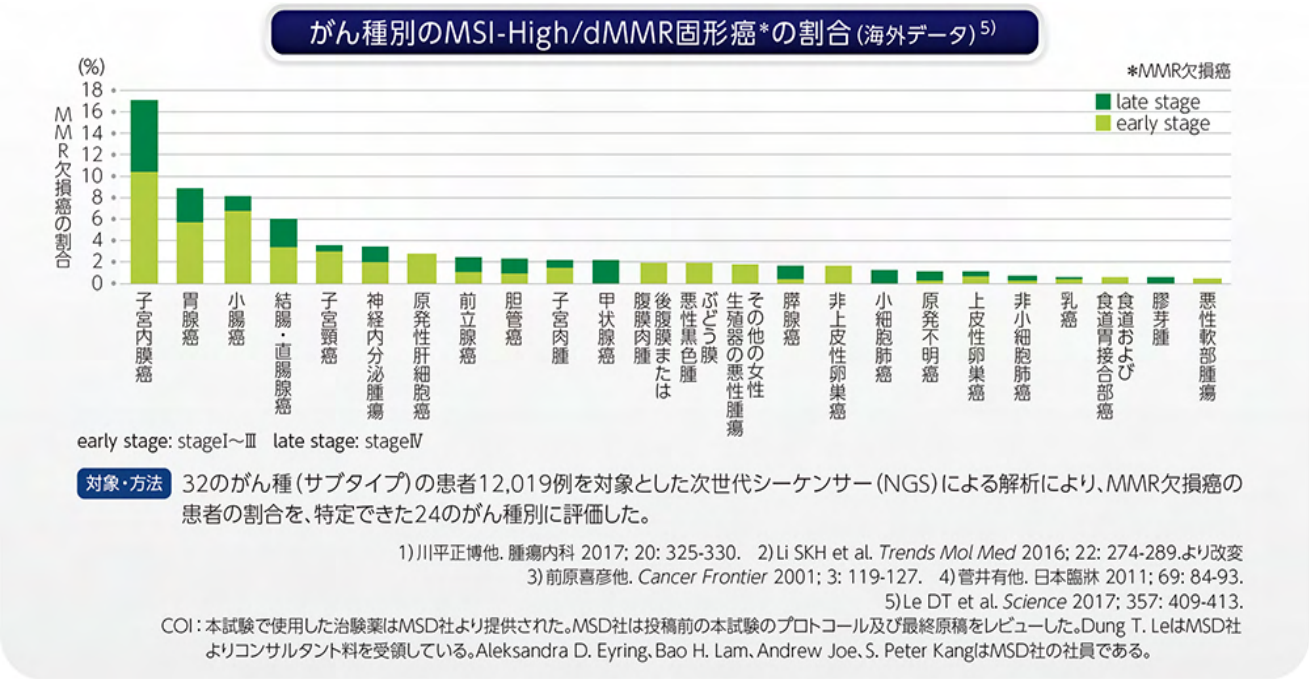
○1　正しい記述である。

×2　非小細胞肺がんで頻度は低い。

○3　正しい記述である。

×4　2 次治療以降にてペムブロリズマブを使用することができる（大腸がんを除く）。

×5　乳がんで頻度は低い。

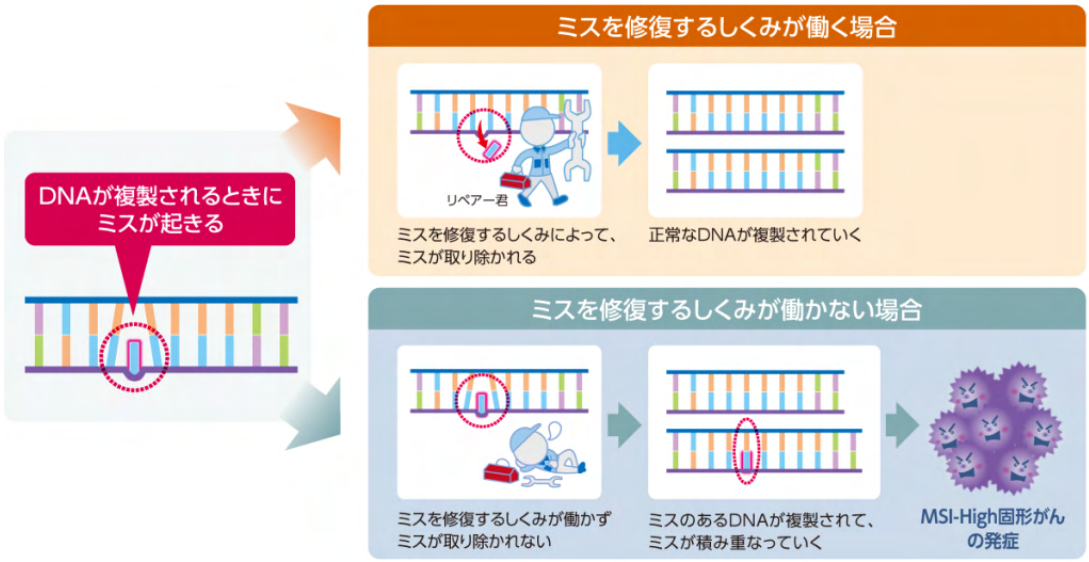


引用：MSD 社　ホームページ　　がん種別にみた MSI-High/dMMR の頻度

https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/10/msi-laboratorytest_202210update_01.png

●MSI-High とは？

MSI-High（えむえすあい-はい；高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がんとは、発生した臓器にかかわらず、がんのタイプをあらわした呼び方です。

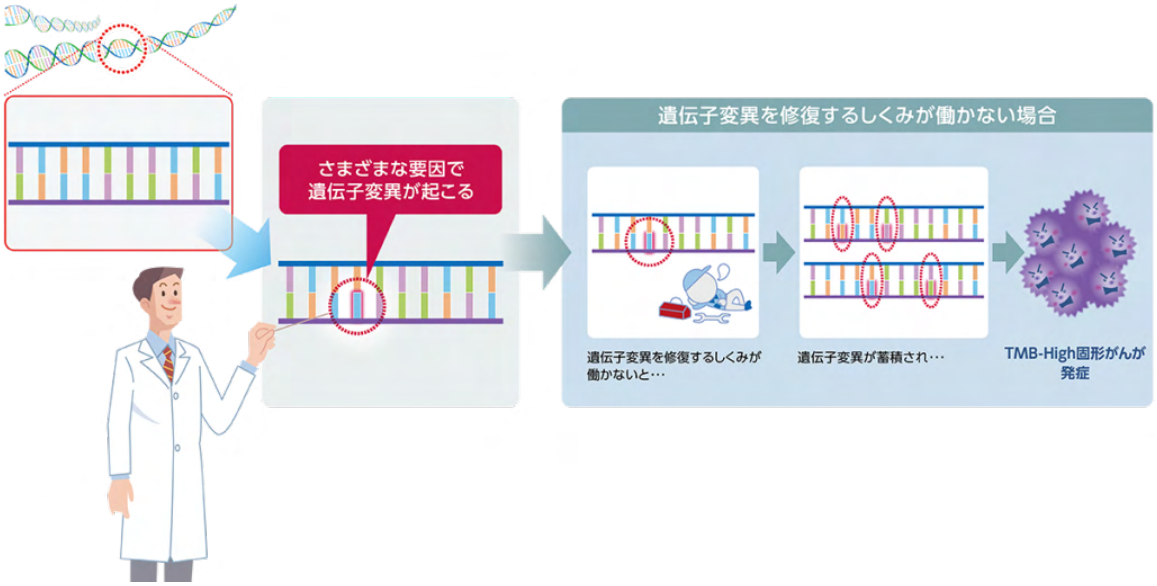


●TMB-High とは？

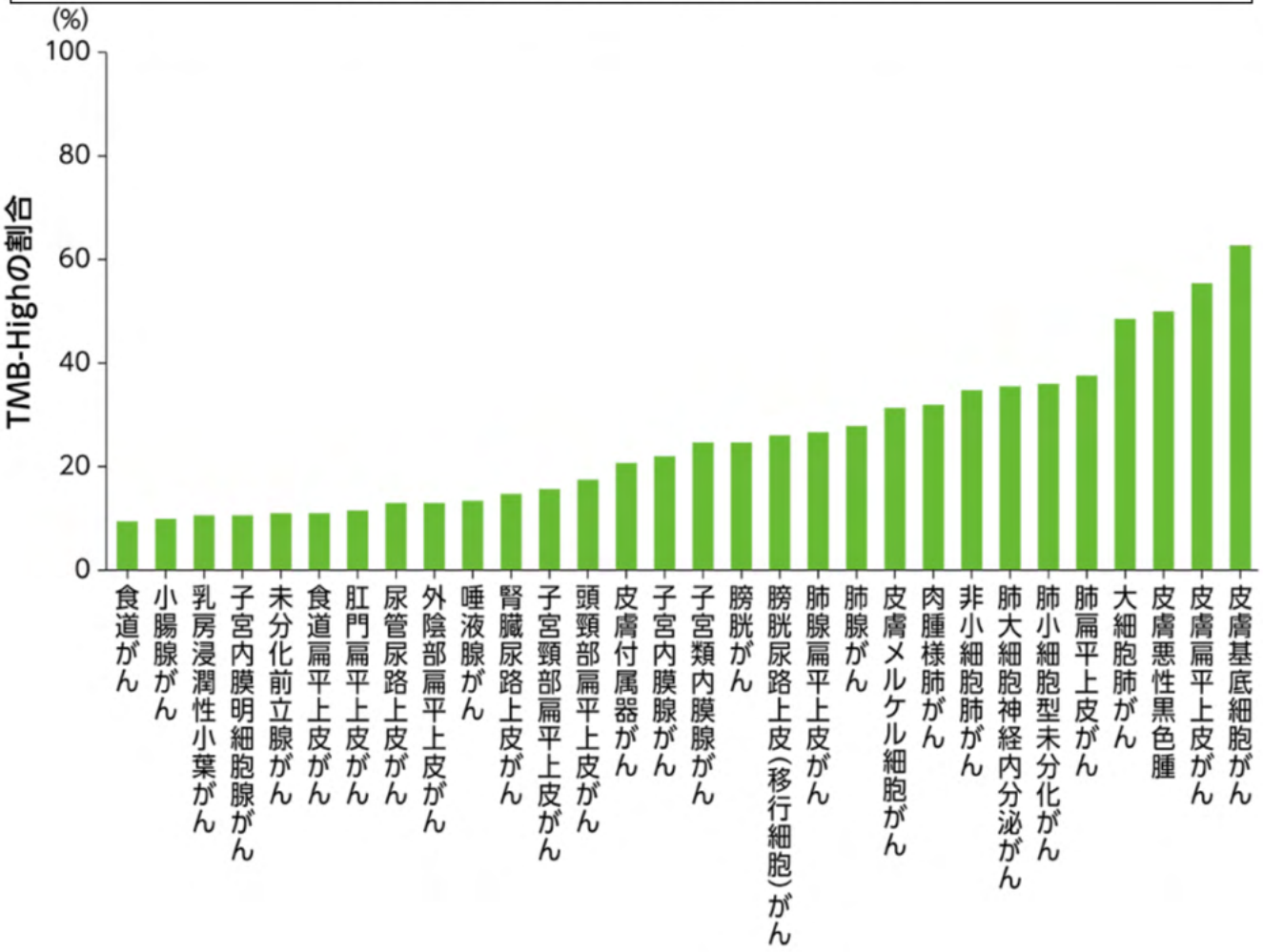
TMB*（腫瘍遺伝子変異量）とは、がん細胞のもっている遺伝子変異の量のことです[1)]。

TMBの値は、がん種により、また同じがん種でも個々のがんにより、高いものから低いものまでさまざまです。

TMBの値が高い固形がんをTMB-High固形がんといいます。



がん種別のTMB-High固形がんの割合（海外データ）



【問題 5－9】

抗 PD-L1 モノクローナルを 3 つ選べ。

1 ニボルマブ

2 イピリムマブ

3 ペムブロリズマブ

4 アテゾリズマブ

5 デュルバルマブ

6 アベルマブ

7 トレメリムマブ

8 セミプリマブ

【解答 5－9】

×1 ニボルマブ　　抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

×2 イピリムマブ　　抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

×3 ペムブロリズマブ　抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

○4 アテゾリズマブ　　抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体

○5 デュルバルマブ　　抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体

○6 アベルマブ　　抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体

×7 トレメリムマブ　　抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

×8 セミプリマブ　　抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

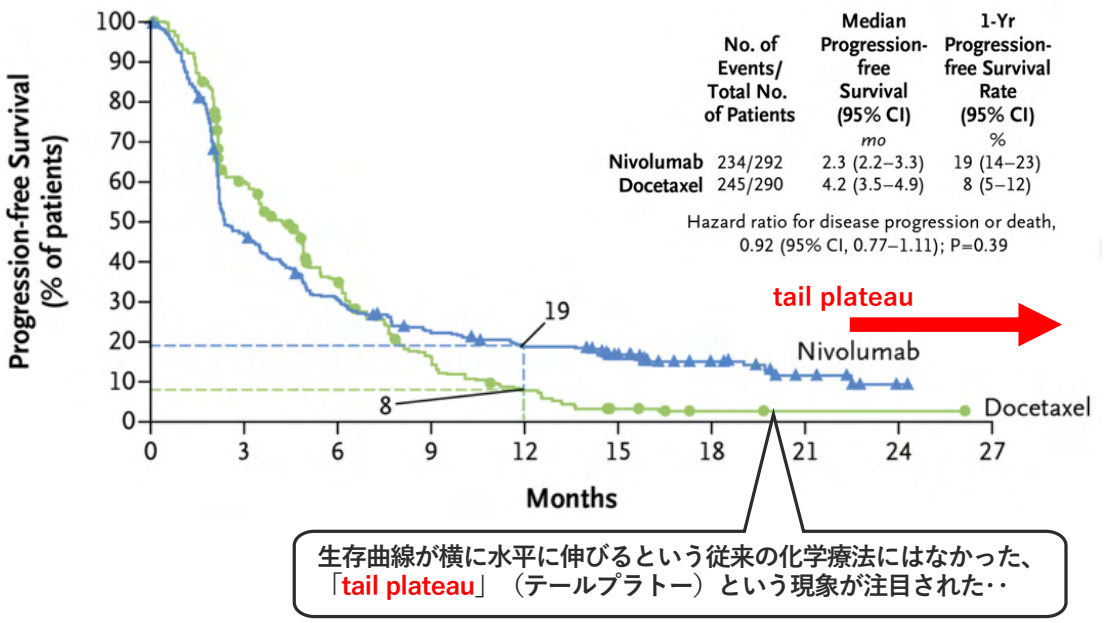
●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

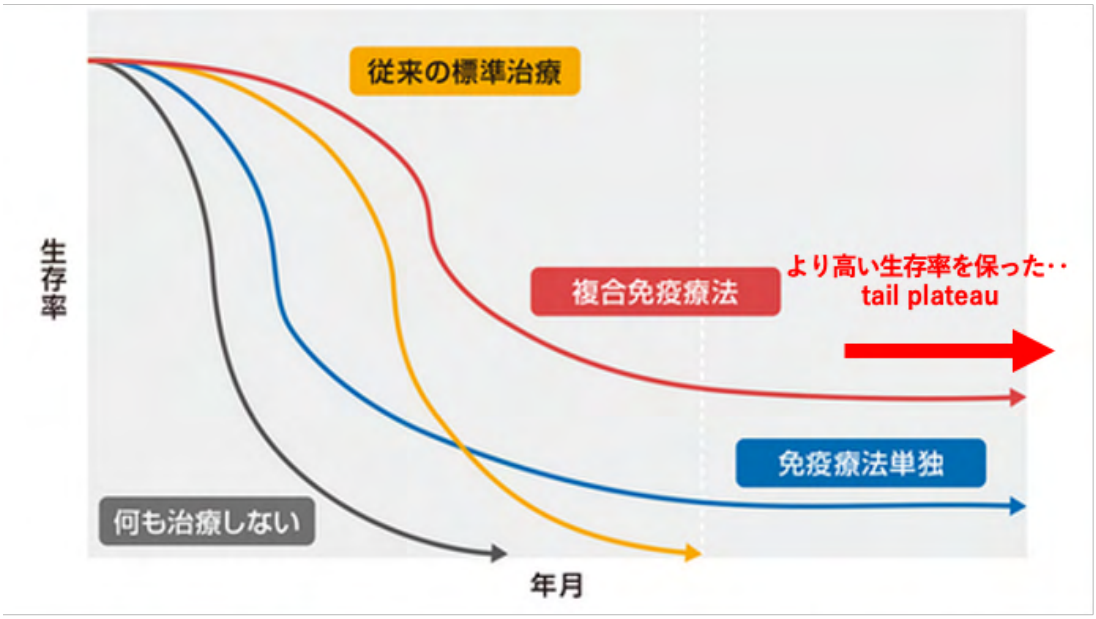
●免疫チェックポイント阻害薬の歴史

●免疫チェックポイント阻害薬の魅力



CheckMate 057試験　N Engl J Med 2015; 373:1627-1639

●複合免疫療法の時代へ･･･



免疫療法は現在の標準的な治療に比べて効果発現は遅いが、一部の患者では
長期生存が期待できるかもしれない。一方で再発後の患者では標準治療による
長期生存が得られにくいとされている。複合免疫療法は双方での欠点を補い、
より多くの患者の長期生存が期待できるとされている。

引用：がんナビ　がん免疫療法には治療を一変させる力がある
慶應義塾大学医学部先端医科学研究所長　清水 真帆呂

【問題 5－10】☆

大腸がんの治療において、イピリムマブの用法用量として正しいものを 1 つ選べ。

1　1mg/kg 2 週毎

2　1mg/kg 3 週毎

3　1mg/kg 6 週毎

4　3mg/kg 3 週毎

5　3mg/kg 6 週毎

【解答 5－10】

×1

○2　正しい用法用量である。

×3

×4

×5

【問題 5－11】☆

非小細胞肺がんの治療において、イピリムマブの用法用量として正しいものを 1 つ選べ。

1　1mg/kg 2 週毎

2　1mg/kg 3 週毎

3　1mg/kg 6 週毎

4　3mg/kg 3 週毎

5　3mg/kg 6 週毎

【解答 5－11】

×1

×2

○3　正しい用法用量である。

×4

×5

●イピリムマブ（ヤーボイ®）のがん種別の用法用量

適応	用法用量（ニボルマブ等と併用）
根治切除不能な悪性黒色腫	3mg/kg　3 週毎　4 サイクル
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	1mg/kg　3 週毎　4 サイクル
がん化学療法後に増悪した 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌	
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	1mg/kg　6 週毎
切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	
根治切除不能な進行・再発の食道癌	

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

【問題 5－12】☆

トレメリムマブの効能と併用する薬剤の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸がん　－　セミプリマブ

2　切除不能な肝細胞がん　－　デュルバルマブ

3　根治切除不能又は転移性の腎細胞がん　－　ニボルマブ

4　切除不能な進行又は再発の非小細胞肺がん　－　ニボルマブ

5　切除不能な肝細胞がん　－　ベバシズマブ

【解答 5－12】

×1

○2　正しい組み合わせである。

×3

×4

×5

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

【問題 5－13】☆

ペムブロリズマブと併用する場合の用法及び用量が設定されている薬剤を 1 つ選べ。

1 ラパチニブトシル酸塩水和物

2 レンバチニブメシル酸塩

3 オシメルチニブメシル酸塩

4 カボザンチニブリンゴ酸塩

5 バンデタニブ

【解答 5－13】

×1

○2 正しい選択肢である。切除不能な進行・再発の子宮体がん、腎細胞がんにおける適応で併用する。

×3

×4

×5

●レンバチニブ（レンビマ®）の用量

・根治切除不能な甲状腺癌 ・切除不能な胸腺癌	レンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与。 適宜減量する。
・がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	ペムブロリズマブとの併用において、 レンバチニブとして 1 日 1 回 20mg を経口投与。 適宜減量する。
・切除不能な肝細胞癌	レンバチニブとして‥ ・体重 60kg 以上の場合は 12mg ・体重 60kg 未満の場合は 8mg を 1 日 1 回、経口投与する。適宜減量。

●レンバチニブ（レンビマ®）添付文書より

【問題 5－14】☆

医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクに劇症肝炎が設定されている薬剤を 2 つ選べ。

1 ペムブロリズマブ

2 アテゾリズマブ

3 イピリムマブ

4 ニボルマブ

5 アベルマブ

【解答 5－14】

○1 正しい選択肢である。

×2

×3

○4 正しい選択肢である。

×5

●ペムブロリズマブ　医薬品リスク管理計画書より

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	膵炎	Infusion reaction
間質性肺疾患	神経障害（ギラン・バレー症候群等）	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	結核
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	脳炎・髄膜炎	【重要な潜在的リスク】
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	重症筋無力症	ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	心筋炎	
1型糖尿病	重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）	胚・胎児毒性
ぶどう膜炎	重度の胃炎	【重要な不足情報】
筋炎・横紋筋融解症	血球貪食症候群	なし

●ニボルマブ　医薬品リスク管理計画書より

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
間質性肺疾患	重度の皮膚障害	過度の免疫反応
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症	静脈血栓塞栓症	胚胎児毒性
大腸炎、小腸炎、重度の下痢	Infusion reaction	心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）
1型糖尿病	重篤な血液障害	赤芽球癆
劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	血球貪食症候群	腫瘍出血
内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）	結核	瘻孔
神経障害	膵炎	本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加［造血器腫瘍］
腎障害	重度の胃炎	【重要な不足情報】
脳炎、髄膜炎	ぶどう膜炎	なし
	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	

【問題 5－15】☆

ペムブロリズマブを投与する際に、病理診断として TPS が効果指標となる適応がん種を 1 つ選べ。

TPS: Tumor Proportion Score

CPS: Combined Positive Score

1　乳がん

2　腎細胞がん

3　非小細胞肺がん

4　頭頸部がん

5　食道がん

【解答 5－15】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5

●免疫チェックポイント阻害薬における TPS と CPS の適応分け（添文）

■ニボルマブ：
TPS⇒食道癌 1 次治療（N＋I or N+FP）
CPS⇒胃癌 1 次治療（N＋L-OHP 系レジメン）

■ペムブロリズマブ：
TPS⇒非小細胞肺癌
CPS⇒頭頸部癌（単剤）、食道癌（単剤）、乳癌（P＋GC/nabPTX/PTX）、子宮頸癌（P＋TC/TP±BEV）

【参考】TPS（Tumor Proportion Score）の計算式

$$TPS = \frac{\text{PD-L1陽性腫瘍細胞数(□)}}{\text{総腫瘍細胞数(□+□)}} \times 100\%$$

IV期非小細胞肺癌におけるPD-L1検査では、TPS（Tumor Proportion Score）が指標として用いられており、腫瘍細胞のみが評価対象細胞となっています。

CPSの算出方法[5)]

CPSの算出には、以下に示す計算式を用います。
CPSはTPSと異なり、浸潤癌で判定します。

$$CPS^{※} = \frac{\text{PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）}}{\text{総腫瘍細胞数}} \times 100$$

※：CPSの評価において、分子あるいは分母に組み入れる細胞あるいは除外する細胞の種類については、下記の「CPSの評価において、PD-L1陽性細胞として加算すべき細胞」をご参照ください。

CPSの計算（イメージ）

$$CPS = \frac{\text{PD-L1陽性細胞数(□+●)}}{\text{総腫瘍細胞数(□+□)}} \times 100$$

$$= \frac{\text{PD-L1陽性腫瘍細胞50個+PD-L1陽性免疫細胞30個}}{\text{PD-L1陽性腫瘍細胞50個+PD-L1陰性腫瘍細胞50個}} \times 100$$

$$= 80$$

PD-L1染色像のイメージ

□PD-L1陽性腫瘍細胞
□PD-L1陰性腫瘍細胞
● PD-L1陽性免疫細胞
○ PD-L1陰性免疫細胞

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（非小細胞肺がん）PD-L1 検査の臨床的意義より

●ペムブロリズマブ（頭頸部がん）PD-L1 検査の臨床的意義より

●ペムブロリズマブ（食道がん）PD-L1 検査の臨床的意義より

●6　がん治療における薬物動態・相互作用・PK/PD 理論（問題 1～31）

ポイント：

グレープフルーツジュース、ワルファリン製剤、プロトンポンプ阻害剤、CYP3A4 阻害剤および誘導剤との相互作用は薬剤師として重要です。薬剤の用法が空腹時投与なのか、食後投与なのか、指定なしなのか、それに伴い、吸収率は上がるのか、下がるのかどうかまでも把握しておきましょう。なぜなら、他の医療職種がチェックすることが難しい範囲だからです（そもそも相互作用や薬物動態についてカリキュラムが組まれているのは薬学部のみ）。相互作用により、血中濃度が増加する、低下する、全く関係ない薬剤を区別できるようになりましょう。併せて、抗悪性腫瘍剤のうちで、濃度依存的薬剤、時間依存的薬剤の区別も把握しましょう。

殺細胞性抗がん剤と放射線治療の併用が禁忌とされている薬剤、ゲムシタビン、ブレオマイシン等は把握しましょう。胸部放射線療法の併用で重篤な肺臓炎、食道炎等の報告が添付文書に記載されています。

逆に、放射線と併用される薬剤と適応がん種についても必ず把握しておいて下さい。

（シスプラチン、セツキシマブ、デュルバルマブ等々・・・。

その他、遺伝子多型や代謝酵素（チトクローム P450 の CYP1A1、3A4）などについて、代表的な部分も確認をしておきましょう。

参照：がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・・

【問題 6－1】

グレープフルーツジュース（小腸 CYP3A4 阻害作用）と相互作用がある薬剤を 2 つ選べ。

1　エンザルタミド

2　エルロチニブ

3　スニチニブ

4　アファチニブ

5　ボルテゾミブ

【解答 6－1】

×1　主に CYP2C8 で代謝される。CYP 誘導作用も有する。

○2　正しい選択肢である。

○3　正しい選択肢である。

×4　酵素による酸化的代謝をほぼ受けず、糞便中に排泄される。

×5　主に皮下注で投与。CYP3A4 で代謝されるが、消化管は通過しないため、関与はない。

ただし、注射剤の中でもイリノテカンのように腸肝循環する薬剤も存在することには注意が必要。

●グレープフルーツジュースと薬物間相互作用

グレーフルーツジュース摂取は多くの薬物の動態に影響し、薬物相互作用の原因となることは良く知られている。阻害の酵素分子種選択性について知るためヒト肝ミクロソームを用いてCYP3A4およびCYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1への影響を2種のフラノクマリン単量体(ベルガモティンおよびそのジヒドロ体)と2種のフラノクマリン2量体(GF-I-1およびGF-I-4)について検討した。その結果、単量体と2量体に違いが認められ、2量体はCYP3A4に高い選択性を示したのに対して単量体はCYP2E1を除くCYP2C分子種およびCYP1A2の活性も阻害した。ヒト飲用実験でCYP2C19によって選択的に生成するオメプラゾール5-水酸化体のレベルに対照群と飲用群で差がなかったことから、小腸壁でこれらフラノクマリンが捕捉され、小腸壁のCYP3A4を阻害することでグレープフルーツジュースは小腸特異性を示すことが明かとなった。これら阻害物質は小腸のCYP3A4蛋白含量を低下させること、またこの失活は代謝酵素系と接触時間に依存することから代謝中間体の生成によることも明かとなった。構造の異なるフラノクマリンーイソプレン誘導体を用いた実験でもこのことを確認した。本相互作用は肝ではなく、小腸のCYP3A4活性と関連する。このためヒトCYP3A4,5'上流域の配列を持つベクターを作成し、そのHepG2およびLS174T細胞への導入によって誘導(転写活性化)の測定が可能な系を作成し、リファンピシン等による誘導が可能なことを確認した。近くGF-I-1等の転写活性化への影響を測定する予定である。食品中に含まれる癌原物質PhIPのラットへの投与試験において標的器官である大腸の遺伝子損傷にジュース摂取は影響し、遺伝子損傷を抑制することを見出した。現在、発癌抑制の機序についても検討を続けている。

●エンザルタミド(イクスタンジ®)添付文書より

●エルロチニブ(タルセバ®)添付文書より

●スニチニブ(スーテント®)添付文書より

●アファチニブ(ジオトリフ®)添付文書より

●ボルテゾミブ(ベルケイド®)添付文書より

【問題 6－2】☆

併用禁忌となる組み合わせを 4 つ選べ。

1 イマチニブ － ロミタピド

2 クリゾチニブ － ロミタピド

3 ロルラチニブ － リファンピシン

4 イブルチニブ － クラリスロマイシン

5 セリチニブ － アミオダロン

6 エベロリムス － 不活化ワクチン

【解答 6－2】

○1 イマチニブ － ロミタピド　併用禁忌

○2 クリゾチニブ － ロミタピド　併用禁忌

○3 ロルラチニブ － リファンピシン　併用禁忌

○4 イブルチニブ － クラリスロマイシン　併用禁忌

×5 セリチニブ － アミオダロン　併用注意

×6 エベロリムス － 不活化ワクチン　併用注意　※生ワクチンは併用禁忌！

分子標的薬	併用禁忌薬	理由
ブレンツキシマブ ベドチン	ブレオマイシン	肺毒性(間質性肺炎等)が発現するおそれがある。
エベロリムス シロリムス	生ワクチン	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると 該当の感染症を発症するおそれがある。
イブルチニブ	ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が 増強されるおそれがある。
イマチニブ クリゾチニブ	ロミタピド	本剤の CYP3A4 阻害作用により、ロミタビドの 代謝が阻害され、血中濃度が著しく上昇する おそれがある。
ロルラチニブ	リファンピシン	ALT 及び AST が上昇するおそれがある。
トレチノイン タミバロテン ベキサロテン	ビタミン A 製剤	ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を 起こすおそれがある。

●イマチニブ（グリベック®）添付文書より

●クリゾチニブ（ザーコリ®）添付文書より

●ロルラチニブ（ローブレナ®）添付文書より

●イブルチニブ（イムブルビカ®）添付文書より

●セリチニブ（ジカディア®）添付文書より

●エベロリムス（アフィニトール®）添付文書より

【問題 6－3】☆

アルコールと『併用禁忌』となる薬剤を 1 つ選べ。

1　パクリタキセル

2　エトポシド（注射剤）

3　ブスルファン（注射剤）

4　テモゾロミド

5　塩酸プロカルバジン

【解答 6－3】

×1　製剤そのものにアルコール成分が含まれているが、併用禁忌等の注意記載はない。

×2　製剤そのものにアルコール成分が含まれているが、併用禁忌等の注意記載はない。

×3　アルコールについての特記事項はない。

×4　アルコールについての特記事項はない。

○5　ジスルフィラム作用によりアルコールへの耐性を低下させるため、治療中は禁酒させる必要がある。
　　そのため、塩酸プロカルバジンとアルコールは『併用禁忌』である。

●塩酸プロカルバジン　添付文書より

【問題 6－4】☆

併用禁忌に該当する薬剤の組み合わせを 2 つ選べ。

1 イマチニブメシル酸塩 － アゼルニジピン

2 トレミフェンクエン酸塩 － アミオダロン塩酸塩

3 ゲフィチニブ － ラベプラゾールナトリウム

4 イブルチニブ － クラリスロマイシン

5 クリゾチニブ － レンボレキサント

【解答 6－4】

×1

○2 （禁忌）正しい組み合わせである。

×3

○4 （禁忌）正しい組み合わせである。

×5

●トレミフェン（フェアストン®）添付文書より

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［8.1、9.5、9.6 参照］
2.2 QT延長又はその既往歴のある患者（先天性QT延長症候群等）［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長の増悪もしくは再発するおそれがある。］［17.3.1 参照］
2.3 低カリウム血症のある患者
［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。］［17.3.1 参照］
2.4 クラスIA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者［10.1 参照］

●イブルチニブ（イムブルビカ®）添付文書より

ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ ［2.3、16.7.1、16.7.7参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

●イマチニブ（グリベック®）添付文書より

●ゲフィチニブ（イレッサ®）添付文書より

●クリゾチニブ（ザーコリ®）添付文書より

【問題 6－5】☆

グルクロン酸抱合体がパクリタキセルの代謝酵素を阻害する可能性のある薬剤を 1 つ選べ。

1 フェニトイン

2 プレガバリン

3 アスピリン

4 ピタバスタチン

5 クロピドグレル

【解答 6－5】

×1

×2

×3

×4

○5 正しい選択肢である。パクリタキセル側ではなく、クロピドグレル側の添付文書等を参考にする。

●クロピドグレル（プラビックス®）添付文書より

10. 相互作用

本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。[16.4 参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド [16.7.1 参照]	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ [16.7.2 参照]	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のC_{max}及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	

●パクリタキセル（タキソール®）添付文書より

ビタミンA、 アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、 マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、 ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、 ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、 シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

16.4 代謝

動物（ラット、イヌ）において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。代謝反応としては水酸化、脱アセチル化、エピ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている[12)～16)]。

【問題 6－6】☆

アプレピタントとの併用により、効果が減弱する可能性のある薬剤を 2 つ選べ。

1 デキサメタゾン

2 ワルファリン

3 フェニトイン

4 ミダゾラム

5 イソニアジド

【解答 6－6】

×1 代謝が阻害され、効果が増強される。

○2 アプレピタントの CYP2C9 誘導作用により、効果が減弱される。

○3 アプレピタントの CYP2C9 誘導作用により、効果が減弱される。

×4 代謝が阻害され、効果が増強される。

×5 関与なし。

●アプレピタントの相互作用 一覧（添付文書）

CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール、 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 リトナビル等	本剤と強力な CYP3A4 阻害剤 （例：ケトコナゾール）との 併用は慎重に行うこと。	本剤は CYP3A4 の基質であるため、 CYP3A4 活性を阻害する薬剤と 併用することによって本剤の血中濃度が 上昇する場合がある。
ジルチアゼム	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、 両薬剤への曝露が増大する可能性がある。	本剤及びジルチアゼムの代謝が 競合的に阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン、 カルバマゼピン、 フェニトイン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は CYP3A4 の基質であるため、 これらの薬剤により本剤の代謝が 促進される場合がある。
CYP3A4 で代謝される薬剤 デキサメタゾン、 メチルプレドニゾロン、 ミダゾラム等	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。 なお、デキサメタゾンを併用する場合は、 デキサメタゾンの用量を減量するなど 用量に注意すること。	本剤の用量依存的な CYP3A4 阻害作用により、 これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。 その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
CYP2C9 で代謝される薬剤 ワルファリン、 トルブタミド、 フェニトイン等	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、 これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 エチニル エストラジオール等	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがあるので、 本剤の投与期間中及び最終投与から 1 ヵ月間は、 代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	機序は解明されていないが、 本剤との併用によりこれらの 薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

【問題 6－7】

ワルファリン製剤と相互作用がない薬剤を 1 つ選べ。（添付文書、相互作用の欄を参照）

1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム

2 カペシタビン

3 イマチニブ

4 イリノテカン

5 ビカルタミド

【解答 6－7】

×1

×2

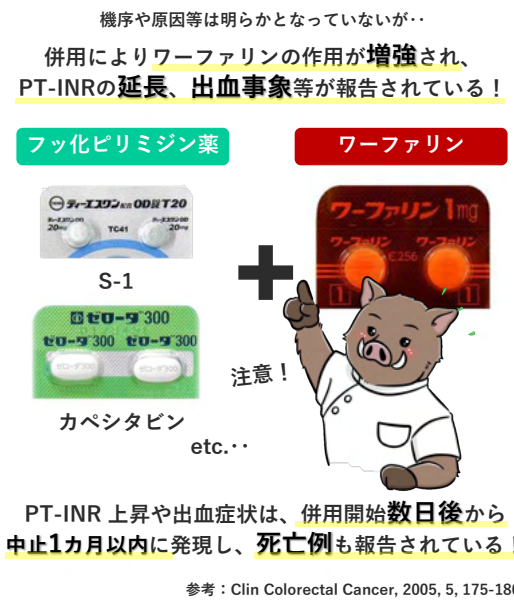
×3

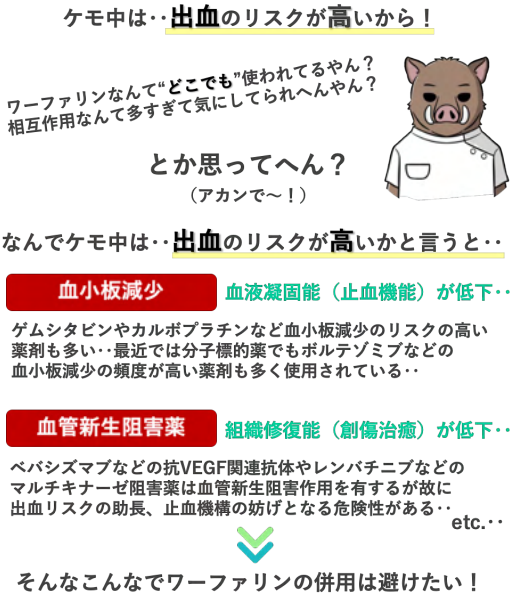
○4 活性代謝物（SN-38）の主な代謝は UDP-グルクロン酸転移酵素であり、一部 CYP3A4 で代謝される。
ワルファリン製剤は主に CYP2C9 で代謝される。

×5

●ワルファリン（ワーファリン®）添付文書より

●ワーファリンとフッ化ピリミジン系抗がん剤（カペシタビンや TS-1 など）の相互作用





●テガフール・ギメラシル・ オテラシルカリウム（ティーエスワン®）添付文書より

●カペシタビン（ゼローダ®）添付文書より

●イマチニブ（グリベック®）添付文書より

●イリノテカン（カンプト®）添付文書より

●ビカルタミド（カソデックス®）添付文書より

【問題 6－8】☆

カペシタビンに関する正しい記述を 3 つ選べ。

S-1：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

1　ワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常が生じることがある。

2　オメプラゾールとの併用により、カペシタビンの作用が減弱することがある。

3　フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇することがある。

4　カルバマゼピンとの併用により、カペシタビンの作用が増強することがある。

5　S-1 投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者には投与禁忌である。

【解答 6－8】

○1　正しい選択肢である。

×2　相互作用の欄には記載なし。

○3　正しい選択肢である。

×4　相互作用の欄には記載なし。

○5　正しい選択肢である。

●カペシタビン（ゼローダ®）添付文書より

相互作用序文

本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

薬物代謝酵素用語

CYP2C9

10.1　併用禁忌

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）［1.2、2.2、8.1参照］	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

10.2　併用注意

ワルファリンカリウム［1.3、16.7.1参照］	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間、INR等）を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

【問題 6－9】

エルロチニブと併用することにより、エルロチニブの血中濃度を低下させる可能性のある薬剤を 3 つ選べ。

1 クラリスロマイシン

2 メナテトレノン

3 ラニチジン

4 カルバマゼピン

5 フェニトイン

【解答 6－9】

×1 クラリスロマイシン （CYP 阻害作用により、血中濃度は増加する。）

×2 メナテトレノン （関与なし）

○3 ラニチジン （消化管吸収率低下により、血中濃度は低下する。）

○4 カルバマゼピン （CYP3A4 誘導作用により、血中濃度は低下する。）

○5 フェニトイン （CYP3A4 誘導作用により、血中濃度は低下する。）

●エルロチニブ（タルセバ®）添付文書より

10.2 併用注意

CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、Cmax（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、Cmax（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

【問題 6－10】☆

免疫調節薬(IMiDs)の代謝経路について正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 サリドマイド － 非酵素的な加水分解

2 サリドマイド － CYP3A4

3 レナリドミド － CYP2D6

4 レナリドミド － CYP3A4

5 ポマリドミド － CYP1A2

6 ポマリドミド － CYP3A4

【解答 6－10】

○1 正しい記述である。

×2 CYP による代謝を受けない。

×3 レナリドミドは CYP 酵素群、肝細胞における酸化、抱合等の代謝を受けない。

×4 レナリドミドは代謝されず、ほとんどが未変化体として排泄される。

○5 正しい記述である。※

○6 正しい記述である。※

※ポマリドミドの代謝・排泄過程について

一部は CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝され、わずかに CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝される。

ポマリドミドの水酸化物(M17)の生成に関与するCYP450分子種

CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
54%	11%	4%	30%

方法：[^{14}C]-ポマリドミド1μMをヒトCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5)100nMとニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)存在下でインキュベートし、ポマリドミド水酸化物(M17)の生成をLC/MS/MS法で分析した。

尿中には投与量の約 73%、糞便中には約 15% が排泄された。また、尿中及び糞便中の CYP 依存性の代謝物は、排泄された総放射活性の約 43%であり、CYP 非依存性の加水分解代謝物が約 25%、未変化体が約 10%(尿中 2%及び糞便中 8%)であった。

●サリドマイド（サレド®）添付文書より

●レナリドミド（レブラミド®）添付文書より

●ポマリドミド（ポマリスト®）添付文書より

【問題 6－11】

化学放射線療法について、放射線療法と併用禁忌の薬剤はどれか。2 つ選べ。

1 エトポシド

2 ゲムシタビン

3 ブレオマイシン

4 ダカルバジン

5 シスプラチン

【解答 6－11】

×1

○2 胸部放射と併用禁忌である。

○3 胸部放射と併用禁忌である。

×4

×5

●ゲムシタビン（ジェムザール®）添付文書より

●ブレオマイシン（ブレオ®）添付文書より

●エトポシド（ベプシド®）添付文書より

●ダカルバジン（ダカルバジン®）添付文書より

●シスプラチン（ランダ®）添付文書より

【問題 6－12】

塩化ラジウム(223Ra)を用いて、骨転移のある去勢抵抗性前立腺がんを治療する際に、併用を避けるべき薬剤を1つ選べ。

1 エンザルタミド

2 アパルタミド

3 ダロルタミド

4 アビラテロン酢酸エステル

5 カバジタキセル

【解答 6－12】

×1

×2

×3

○4 塩化ラジウム(223Ra)との併用で、死亡率が高まることが報告されている。

×5

●塩化ラジウム(223Ra)(ゾーフィゴ®)適正使用ガイドより

(4) 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性[注1)]の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者において，アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン(国内未承認)/プレドニゾロン併用投与時に本剤群ではプラセボ群と比較して，死亡率及び骨折の発現率が高い傾向が認められたことから，化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性[注1)]の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者に対する本剤とアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンの併用投与は推奨されない．[「その他の注意」の項参照*2]

【問題 6－13】

遺伝子多型について、関連性として正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 ニボルマブ － CYP2C19

2 ゲムシタビン － CDA*3 （cytidine deaminase）

3 メトトレキサート － CYP1A2

4 イリノテカン － UGT1A1 （UDP-glucuronosyltransferase 1A1）

5 5-FU － DPD （dihydropyrimidine dehydrogenase）

【解答 6－13】

×1 関与の報告なし

○2 正しい組み合わせである。

×3 関与の報告なし

○4 正しい組み合わせである。

○5 正しい組み合わせである。

●ゲムシタビン（ジェムザール®）添付文書より

ゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり[13]、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す[14]。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸（dCTP）と競合しながら[14]DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死（アポトーシス）を誘発する[15]。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより[16),17]、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

●イリノテカン（カンプト®）添付文書より

本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase、UGT）の2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1)~3)]。［16.4.1、17.3.1 参照］

遺伝子型		*UGT1A1*28*		
		ワイルト (-/-)	ヘテロ接合 (-/*28)	ホモ接合 (*28/*28)
*UGT1A1*6*	ワイルト (-/-)	-/-	中リスク UGT1A1*28ヘテロ接合体	**高リスク** UGT1A1*28ホモ接合体 (UGT1A1*28/*28)
	ヘテロ接合 (-/*6)	中リスク UGT1A1*6ヘテロ接合体	**高リスク** 複合ヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28)	
	ホモ接合 (*6/*6)	**高リスク** UGT1A1*6ホモ接合体 (UGT1A1*6/*6)		

遺伝子多型	Grade3以上の好中球減少発現率	Grade3以上の下痢発現率
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	14.3%	14.3%
中リスク群 UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1%	6.9%
高リスク群 UGT1A1*6またはUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ または UGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0%	20.0%

●フルオロウラシル（5-FU®）添付文書より

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

【問題 6－14】

タモキシフェンと併用を避けるべき抗うつ薬を 1 つ選べ。

1 フルボキサミン

2 パロキセチン

3 セルトラリン

4 エスシタロプラム

5 ベンラファキシン

【解答 6－14】

×1

○2 パロキセチンの併用群で、乳がんによる死亡率が増加したことが報告されている。

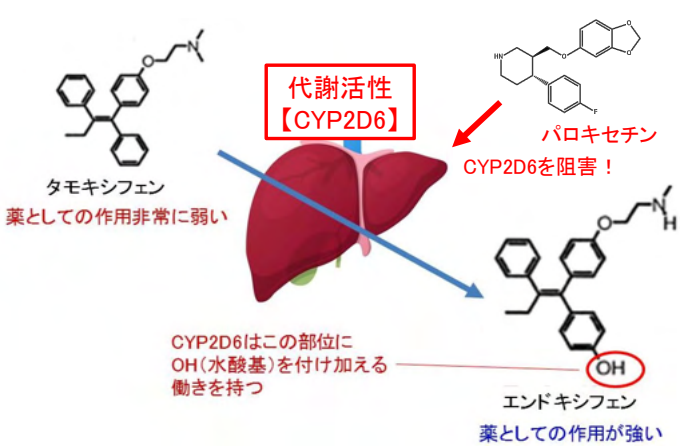
×3

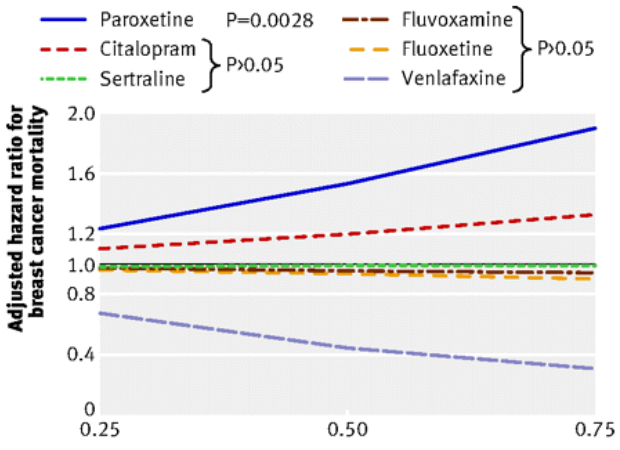
×4

×5

●各薬剤における添付文書、IF、乳がん診療ガイドライン、

Catherine M Kelly,et al.: BMJ: first published as 10.1136/bmj.c693 on 8 February 2010.





パロキセチンの併用により、タモキシフェンの CYP2D6 による代謝活性が不可逆的に阻害され、抗腫瘍効果が減弱する。他の抗うつ薬と比較し、パロキセチンの併用群で、乳がんによる死亡率が増加したことが報告されている。

【問題 6－15】

アナストロゾールと併用を避けるべき骨粗鬆症治療薬を 1 つ選べ。

1 エルデカルシトール

2 ラロキシフェン

3 ミノドロン酸

4 デノスマブ

5 ロモソズマブ

【解答 6－15】

×1

○2 アロマターゼ阻害薬の薬効抑制などが起こる恐れがあるとされている。

×3

×4

×5

●アロマターゼ阻害薬と抗エストロゲン薬の併用について

閉経後乳癌患者を対象に行われた大規模臨床試験「ATAC」を踏まえた見解である。ATAC 試験では、アロマターゼ阻害薬のアナストロゾールとタモキシフェンを併用した群では、アナストロゾール単独群より乳がん再発抑制効果が低くなると示された。これを受けガイドラインには、タモキシフェンと同じ作用機序のラロキシフェンにおいても、ATAC 試験で認められたようなアロマターゼ阻害薬の薬効抑制などが起こる恐れがあると記述されている。

【問題 6－16】

ロルラチニブ錠を服用後に、高コレステロール血症を発症した場合、相互作用の観点から、併用を避けることが薬物動態学的に望ましいと考えられるストロングスタチン系高コレステロール血症治療薬はどれか。1 つ選べ。

1 プラバスタチン

2 ロスバスタチン

3 アトルバスタチン

4 ピタバスタチン

5 フルバスタチン

【解答 6－16】

×1

×2

○3 ロルラチニブの CYP3A 誘導作用により、アトルバスタチンの代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性があることが記載されている。）

×4

×5

●ロルラチニブ（ローブレナ®）添付文書より

CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、アトルバスタチン、フェンタニル等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の代謝が亢進し、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

●スタチン系高コレステロール血症治療薬の比較表より

作用強度	ストロングスタチン			スタンダードスタチン		
一 般 名	アトルバスタチン	ピタバスタチン	ロスバスタチン	プラバスタチン	シンバスタチン	フルバスタチン
主な商品名	リピトール®	リバロ®	クレストール®	メバロチン®	リポバス®	ローコール®
開始用量	10mg	1-2mg*1	2.5mg	10mg (分1または分2)	5mg	20mg
最大用量	40mg	4mg*1	20mg*2	20mg	20mg*3	60mg
腎排泄(%)	2	<2	10	60	13	6
半減期(hr)	9.4	11	20	2.7	2	1.3
性 質	脂溶性	脂溶性	水溶性	水溶性	脂溶性	脂溶性
薬物代謝酵素	CYP3A4	わずかにCYP2C9	-	-	CYP3A4	CYP2C9

【問題 6－17】

時間依存的に作用する薬剤を 1 つ選べ。

1　5-FU

2　シクロホスファミド

3　イホスファミド

4　テモゾロミド

5　ドキソルビシン

【解答 6－17】

○1　時間依存的に作用する。

×2　濃度依存的に作用する。

×3　濃度依存的に作用する。

×4　濃度依存的に作用する。

×5　濃度依存的に作用する。

●抗がん剤の濃度依存的な薬剤、時間依存的な薬剤について

●時間依存的に作用する抗悪性腫瘍剤について

●効果発現パターンにより抗がん薬を分類するための基礎的検討

【問題 6－18】

高脂肪食と同時摂取することで AUC が増加する薬剤を 2 つ選べ。

1 ソラフェニブ

2 エルロチニブ

3 エベロリムス

4 レナリドミド

5 エキセメスタン

6 レゴラフェニブ

【解答 6－18】

×1 ソラフェニブ AUC は低下する。

○2 エルロチニブ AUC が増加するため、空腹時投与になっている。

×3 エベロリムス AUC は低下する。

×4 レナリドミド AUC は低下する。

○5 エキセメスタン AUC が増加する。

×6 レゴラフェニブ AUC は低下する。

【問題 6－19】

通常の場合、原則空腹時投与が必要となる薬剤を 1 つ選べ。

1 オシメルチニブ

2 ソラフェニブ

3 スニチニブ

4 パゾパニブ

5 オラパリブ

【解答 6－19】

×1 指定なし。

×2 空腹時投与が必要なのは、高脂肪食摂取時のみ。

×3 指定なし。

○4 正しい選択肢である。

×5 指定なし。

●ソラフェニブ（ネクサバール®）添付文書より

7.2 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。[16.2.1 参照]

●パゾパニブ（ヴォトリエント®）添付文書より

6. 用法及び用量

通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【問題 6－20】☆

食後に服用する場合、食事から 3 時間以上の間隔を空けなければならない薬剤を 1 つ選べ。

1 アシミニブ

2 カボザンチニブ

3 アファチニブ

4 ベムラフェニプ

5 トラメチニブ

6 チラブルチニブ

7 バレメトスタット

8 ピミテスピブ

9 フチバチニブ

【解答 6－20】

×1

×2

○3 アファチニブ　食事の 1 時間以上前又は食後 3 時間以降

×4

×5　　選択肢 3 のアファチニブ以外は‥

×6　　食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の服用であり、

×7　　食後が 2 時間以降であるか、3 時間以降であるかの記載の違いに注意する。

×8　　（詳細については次ページを参照のこと）

×9

●分子標的薬と食事の影響

一般名	商品名	用法	食事	AUC（vs.空腹時）	
アシミニブ	セムブリックス	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食 低脂肪食	－62% －30%	低下
ニロチニブ	タシグナ	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食 通常食	1.82 倍 1.32 倍	上昇
エルロチニプ	タルセバ	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食	約 2 倍	上昇
アファチニブ	ジオトリフ	食事の 1 時間以上前 又は食後 3 時間以降	高脂肪食	－39%	低下
エベロリムス	アフィニトール	食後又は空腹時の いずれか一定の条件で投与	高脂肪食 低脂肪食	－22% －32%	低下
バソパニブ	ヴォトリエント	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食 低脂肪食	2.3 倍 1.9 倍	上昇
カボザンチニブ	カボメティクス	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	通常食	＋57%	上昇
アビラテロン	ザイティガ	高脂肪食摂食時には食事の 1 時間前 から食後 2 時間までを避けて服用	高脂肪食 低脂肪食	10 倍 5 倍	上昇
ソラフェニブ	ネクサバール	高脂肪食摂食時には食事の 1 時間前 から食後 2 時間までを避けて服用	高脂肪食 中脂肪食	－29% ＋14%	ー
レゴラフェニブ	スチバーガ	食後投与 （高脂肪食後を避ける）	高脂肪食 低脂肪食	＋36% ＋48%	上昇
ベムラフェニプ	ゼルボラフ	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食	4.6 倍	上昇
ダブラフェニプ	タフィンラー	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食	－31%	低下
トラメチニブ	メキニスト	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食 高 cal 食	－10% －70%	低下
チラブルチニブ	ベレキシブル	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	通常食	＋29%	上昇
バレメトスタット	エザルミア	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食 低脂肪食	－30% －53%	低下
ピミテスピブ	ジェセリ	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食	＋64%	上昇
フチバチニブ	リトゴビ	食事の 1 時間以上前 又は食後 2 時間以降	高脂肪食	－11%	低下
ラパチニブ	タイケルプ	食事の 1 時間以上前 又は食後 1 時間以降	高脂肪食 低脂肪食	4.3 倍 2.7 倍	上昇
レナリドミド	レブラミド	高脂肪食摂食後の服用を 避けることが望ましい	高脂肪食	－20%	低下

【問題 6－21】☆

プロトンポンプ阻害剤との併用で消化管からの吸収率が低下するおそれのある薬剤を 3 選べ。

1 セリチニブ

2 レンバチニブ

3 エベロリムス

4 パゾパニブ

5 タモキシフェン

6 ダコミチニブ

【解答 6－21】

○1 セリチニブ

×2 レンバチニブ

×3 エベロリムス

○4 パゾパニブ

×5 タモキシフェン

○6 ダコミチニブ

（詳細については次表を参照のこと）

●胃酸抑制により吸収率が低下する薬剤

一般名	商品名	胃酸分泌薬抑制薬と併用した際の AUC※の変化
ゲフィチニブ	イレッサ	AUC：約 50%▼
エルロチニブ	エルロチニブ	AUC：33～46%▼
ダコミチニブ	ビジンプロ	AUC：39%▼
ラパチニブ	タイケルブ	AUC：約 15%▼
ダサチニブ	スプリセル	AUC：約 43～61%▼
ニロチニブ	タシグナ	AUC：約 34%▼
ボスチニブ	ボシュリフ	ー
パゾパニブ	ヴォトリエント	AUC：約 40%▼
セリチニブ	ジカディア	AUC：約 76%▼
カプマチニブ	タブレクタ	ー
セルペルカチニブ	レットヴィモ	ー
ソトラシブ	ルマケラス	ー
アカラブルチニブ	カルケンス	ー

【問題 6－22】

オレンジジュースと併用を避けるべき薬剤を 1 つ選べ。 ※グレープフルーツジュースではないことに注意せよ。

1 イブルチニブ

2 アカラブルチニブ

3 チラブルチニブ

4 タゼメトスタット

5 アシミニブ

【解答 6－22】

×1

〇2 オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

×3

×4

×5

●アカラブルチニブ （カルケンス®）添付文書より

オレンジジュース [16.7.5参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

【問題 6－23】☆

アカラブルチニブの併用注意に設定されている薬剤又は飲料を 3 つ選べ。

1 オメプラゾール

2 イトラコナゾール

3 バルプロ酸ナトリウム

4 トラマドール塩酸塩

5 オレンジジュース

【解答 6－23】

○1 正しい選択肢である。

○2 正しい選択肢である。

×3

×4

○5 正しい選択肢である。

●アカラブルチニブ（カルケンス®）添付文書より

強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 ［16.7.4、16.7.6参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 ［16.7.3、16.7.6参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 ［16.7.1参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤による持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 ［16.7.2参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン シメチジン等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤を2時間前に投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
オレンジジュース ［16.7.5参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

【問題 6－24】☆

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤の空腹時投与において、食後投与と比較してどのように変動するか、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1 トリフルリジンの AUC － 上昇

2 トリフルリジンの Cmax － 上昇

3 チピラシルの AUC － 低下

4 チピラシルの Cmax － 低下

5 トリフルリジン及びチピラシルの AUC － 変化なし

【解答 6－24】

×1

○2 正しい適応である。空腹時の方が、食後に比べて、Cmax は上昇する。

×3

×4

×5

●トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠（ロンサーフ配合錠®）添付文書より

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人固形癌患者（14例）に本剤を35mg/m^2/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してFTDのAUCは変化しなかったが、FTDのC_{max}、TPIのC_{max}及びAUCは食事によりそれぞれ61%、56%及び56%に低下した[2)]。[7.2 参照]

【問題 6－25】

テガフール・ギメラシル・オテラシルの用法が食後である理由について、正しい記述を 1 つ選べ。

1 テガフールの吸収が減弱するため。

2 ギメラシルの吸収が遅延するため。

3 オテラシルの吸収を増加させるため。

4 オテラシルの吸収を低下させるため。

5 オテラシルによる消化管障害を低下させるため。

【解答 6－25】

×1

×2

×3

○4 オテラシルの吸収を低下させるため。（言い換えると吸収を増加させないため。）

×5

●TS-1 の食後服用の理由について

基礎的検討（ラット）において空腹時に投与した場合、フルオロウラシルのリン酸化抑制作用を持つ
オテラシルカリウムの吸収が増加し、ティーエスワンの抗腫瘍効果の減弱が予想されることから、
オテラシルの吸収を低下させるため（言い換えると吸収を増加させないため）、食後投与となっている。

引用：大鵬薬品 HP ティーエスワン Q & A

質問事項

食後投与の理由について教えてください。
(ティーエスワン)

回答

基礎的検討(ラット)において空腹時に投与した場合、フルオロウラシルのリン酸化抑制作用を持つオテラシルカリウムの吸収が増加し、ティーエスワンの抗腫瘍効果の減弱が予想されることから食後投与となっています。

【問題 6－26】

遺伝子組み換えヒアルロニダーゼを用いた技術により、点滴静注から皮下注に変更できた製剤を 2 つ選べ。

1 ベバシズマブ

2 ボルテゾミブ

3 ペルツズマブ/トラスツズマブ

4 カルボプラチン

5 ダラツムマブ

【解答 6－26】

×1

×2 ボルテゾミブは、静注⇒皮下注に変更することで、末梢神経障害等の副作用が軽減することで有名だが、ヒアルロニダーゼを用いた技術は使用されていない製剤である。

○3 正しい選択肢である。

×4

○5 正しい選択肢である。

●ペルツズマブ・トラスツズマブ配合皮下注製剤（フェスゴ配合皮下注 MA／フェスゴ配合皮下注 IN ®）添付文書より

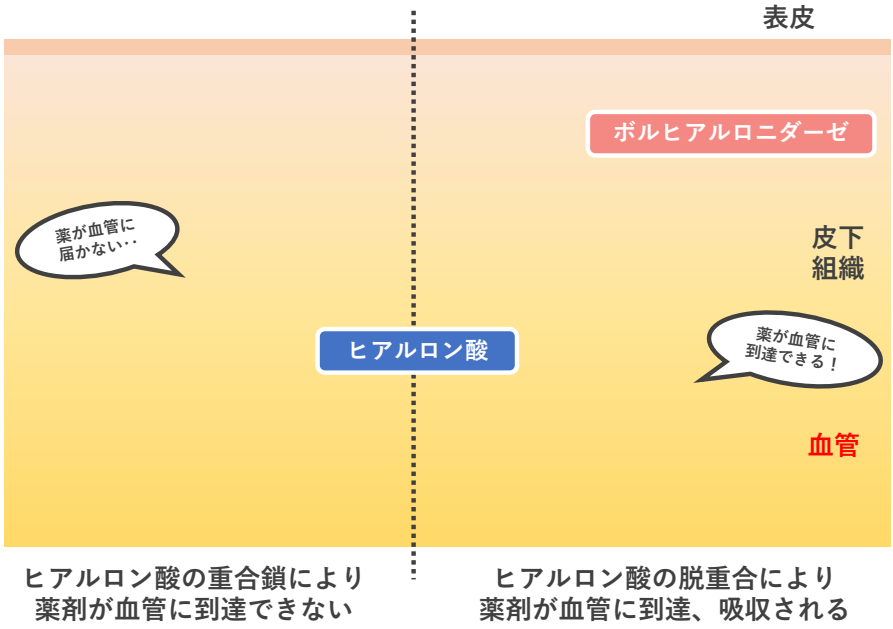
●ダラツムマブ（ダラキューロ®）添付文書より

●ヒアルロニダーゼによる製剤設計とは？

遺伝子組み換えヒアルロニダーゼを用いた技術により、点滴静注から皮下注に変更できることによって、

点滴静注の滴下に要する数時間が、皮下注での数分で短縮できることが注目されている。

また、インフュージョンリアクションの発現率も低下すると考えられている。



【問題 6－27】

投与後に生体内で代謝活性化され、抗腫瘍効果を有する薬剤を 1 つ選べ。

1 メトトレキサート

2 ブスルファン

3 イホスファミド もしくは シクロホスファミド

4 ストレプトゾシン

5 メルファラン

【解答 6－27】

×1

×2

○3 両薬剤とも体内で活性体に変換され、抗腫瘍効果を示す（プロドラッグ）。

×4

×5

●イホスファミド （イホマイド®）添付文書より

16. 4 代謝

16. 4. 1 代謝経路

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される[12)~14)]（*in vitro*）。[10.参照]

16. 4. 2 主な代謝物

ウサギにおける主な代謝物は 4-ヒドロキシイホスファミド[注2]、アルドイホスファミド[注2]、イホスファミドマスタード[注2]、アクロレイン、4-ケトイホスファミド、カルボキシイホスファミドであった[15)]。

●シクロホスファミド （エンドキサン®）添付文書より

16. 4 代謝

16. 4. 1 シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている[16)]（*in vitro*）。[10.参照]

【問題 6－28】

相互作用（併用）によりソトラシブの血中濃度を低下させる可能性がある薬剤を 2 つ選べ。

1 リファンピシン

2 ミダゾラム

3 ジゴキシン

4 オメプラゾール

5 ロスバスタチン

【解答 6－28】

○1 リファンピシン　　ソトラシブの血中濃度が低下する。

×2 ミダゾラム　　ソトラシブの CYP 誘導作用により、ミダゾラムの血中濃度が低下する。

×3 ジゴキシン　　ソトラシブの P 糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。

○4 オメプラゾール　　ソトラシブの血中濃度が低下する。

×5 ロスバスタチン　　ソトラシブの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

※「なにの血中濃度が？」変動するのか、主語に注意して下さい。

●ソトラシブ （ルマケラス®）添付文書より

CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、トリアゾラム、ロミタピド等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトトレキサート等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等 H_2受容体拮抗剤 ファモチジン、ラニチジン、シメチジン等 [16.7.5、16.7.6参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の溶解性が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

【問題 6－29】☆

テモゾロミドに関する正しい記述を 2 つ選べ。

DNA : deoxyribonucleic acid　　CYP : cytochrome P450

1　経口投与時は食直後に服用することが望ましい。

2　主な作用機序は DNA のメチル化である。

3　未変化体として血液-脳関門を通過しない。

4　主に CYP3A4 で代謝される。

5　ダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者には、投与禁忌である。

【解答 6－29】

×1　空腹時に服用することが望ましい。そのため、悪性神経膠腫など脳腫瘍に適応を有する。

○2

×3　未変化体として血液-脳関門を通過する。

×4　薬物代謝酵素に依存しない。

○5

●テモゾロミド（テモダール®）添付文書より

●テモゾロミドとダカルバジンの関連性について

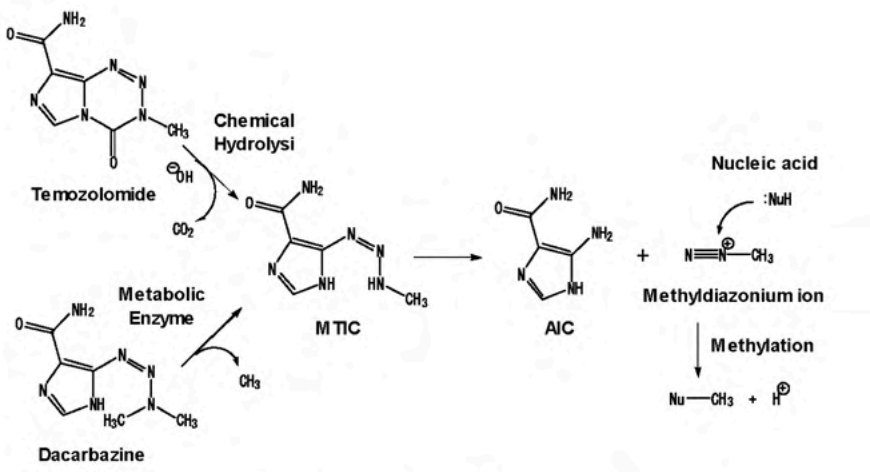


図 2.7.2-1　テモゾロミド及びダカルバジンからの MTIC 及び AIC への変換

【問題 6－30】☆

ピミテスピブの併用注意に設定されている薬剤を 2 つ選べ。

1 テオフィリン

2 パロキセチン

3 アルプラゾラム

4 オメプラゾール

5 メトホルミン

【解答 6－30】

×1

×2

○3 正しい選択肢である。

×4

○5 正しい選択肢である。

●ピミテスピブ（ジェセリ®）添付文書より

10. 相互作用

本剤は、CYP3A、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン、ピルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

【問題 6－31】

イマチニブと併用することにより、イマチニブの AUC を増加させる可能性のある薬剤を 3 つ選べ。

※AUC：血中濃度−時間曲線下面積

1 リファンピシン

2 イトラコナゾール

3 デキサメタゾン

4 クラリスロマイシン

5 シクロスポリン

【解答 6－31】

×1 リファンピシン （CYP3A4 誘導作用により、AUC は低下する。）

○2 イトラコナゾール

×3 デキサメタゾン （CYP3A4 誘導作用により、AUC は低下する。）

○4 クラリスロマイシン

○5 シクロスポリン

●イマチニブ（グリベック®）添付文書より

10.1 併用禁忌

ロミタピド （ジャクスタピッド） [2.3参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。注1)	本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。

注1）ロミタピドの電子添文参照

10.2 併用注意

L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール）の併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ26%及び40%増加した。	これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCは平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比（併用／単独）の個別値はそれぞれ0.54～17.6及び0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。 本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18～39%、ニロチニブのAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

●7　抗がん剤の調製・投与・暴露対策（問題 1～12）

ポイント：

投与時にインラインフィルター（0.22μm）が必要な薬剤、血管外漏出時の組織障害性に基づく分類（ビシカント、イリタント、ノンビシカント）は確認しておきましょう。また、ビシカントをアルキル化剤、アントラサイクリン系薬剤、ビンカアルカロイド系薬剤、タキサン系薬剤と大まかに覚えるのはもちろんですが、それに加えてマイトマイシンＣなどもビシカントに含まれていることを把握しておきましょう。

その他、揮発性のある薬剤、遮光が必要な薬剤、調製後の安定性にタイムリミットがある薬剤などにも注意が必要です。また、安全キャビネット内での調整について、クリーンベンチとの違い等も理解しておきましょう。

参照：注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン（社団法人日本病院薬剤師会監修）、
がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、
適正使用ガイド等・・・

【問題 7－1】

投与時にインラインフィルター（0.22μm）が必要な薬剤を 3 つ選べ。

1　ブレンツキシマブ　ベドチン

2　パクリタキセル

3　リツキシマブ

4　オビヌツズマブ

5　パニツムパブ

【解答 7－1】

×1　原則不要。

○2　インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

×3　原則不要。

○4　インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

○5　インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

【問題 7－2】

投与時にインラインフィルター（0.22μm）の使用を避けるべき薬剤を 2 選べ。

1 アルブミン懸濁型パクリタキセル

2 トラスツズマブ デルクステカン

3 アフリベルセプトベータ

4 リポソーマルイリノテカン

5 ブリナツモマブ

【解答 7－2】

○1 インラインフィルター使用不可。

×2 インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

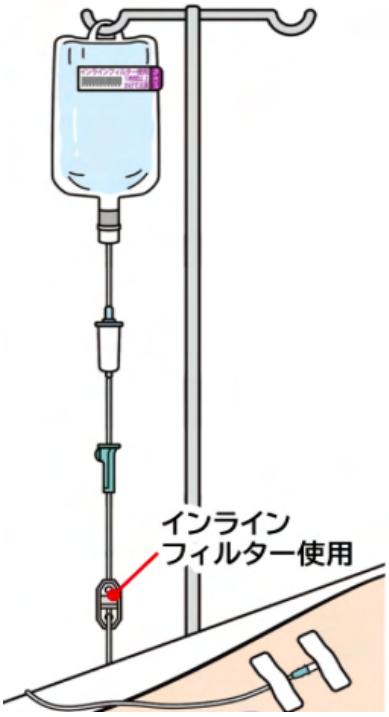
×3 インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

○4 インラインフィルター使用不可。

×5 インラインフィルター（0.22μm）を用いて投与する。

●インラインフィルターとは？

インラインフィルターとは、がん薬物療法の領域においては、主に薬剤の凝集物や配合変化等で生じた沈殿物などを捕捉し、点滴ルートを通して、それらが血管内に流入するのを防ぐ目的に使用される医療機器である。主にタキサン製剤や抗体製剤の投与において必要となることが多い。



●インラインフィルターを用いた投与が必要な薬剤（使用必須の薬剤）一部抜粋

目安	一般名	商品名
必須	アテゾリズマブ	テセントリク
必須	アフリベルセプトベータ	ザルトラップ
必須	アベルマブ	バベンチオ
必須	イサツキシマブ	サークリサ
必須	イピリムマブ	ヤーボイ
必須	エロツズマブ	エムブリシティ
必須	オビヌツズマブ	ガザイバ
必須	カバジタキセル	ジェブタナ
必須	ゲムツズマブオゾガマイシン	マイロターグ
必須	セツキシマブ サロタロカン	アキャルックス
必須	セミプリマブ	リブタヨ
必須	ダラツムマブ	ダラザレックス
必須	チオテパ	リサイオ
必須	テムシロリムス	トーリセル
必須	デュルバルマブ	イミフィンジ
必須	トラスツズマブ エムタンシン	カドサイラ
必須	トラスツズマブ デルクステカン	エンハーツ
必須	トレメリムマブ	トレメリムマブイジュド
必須	ニボルマブ	オプジーボ
必須	パクリタキセル	バクリタキセル
必須	パニツムマブ	ベクティビックス
必須	ブリナツモマブ	ビーリンサイト
必須	ペムブロリズマブ	キイトルーダ
必須	ポラツズマブ ベドチン	ポライビー
必須	ラムシルマブ	サイラムザ

●インラインフィルターの使用を避けるべき薬剤（使用不可の薬剤） 一部抜粋

目安	一般名	商品名
不可	アルブミン懸濁型パクリタキセル	アブラキサン
不可	チサゲンレクルユーセル	キムリア
不可	デニロイキン ジフチトクス	レミトロ
データなし	ブレンツキシマブ ベドチン	アドセトリス
不可	リポソーマルイリノテカン	オニバイド
不可	リポソーマルドキソルビシン	ドキシル
データなし	ロミデプシン	イストダックス

【問題 7－3】

血管外漏出時の組織障害性に基づく分類において、ビシカント薬に該当する薬剤を 1 つ選べ。

1 カルボプラチン

2 イホスファミド

3 メトトレキサート

4 マイトマイシン C

5 ボルテゾミブ

【解答 7－3】

×1 カルボプラチン （イリタント）

×2 イホスファミド （イリタント）

×3 メトトレキサート （ノンビシカント）

○4 マイトマイシン C （ビシカント）

×5 ボルテゾミブ （ノンビシカント）

【問題 7－4】

抗がん剤の血管外漏出について、正しい記述を 1 つ選べ。

1 アントラサイクリン系、タキサン系、ビンカアルカロイド系の抗がん剤はイリタント薬に分類される。

2 アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出時には、デクスラゾキサンの投与を行う場合がある。

3 ビンカアルカロイド系抗がん剤の血管外漏出時には、デクスラゾキサンの投与を行う場合がある。

4 ビンカアルカロイド系抗がん剤の血管外漏出時には、冷罨法を行うことが推奨されている。

5 抗がん剤の血管外漏出時には、症状を悪化させるため、ステロイド外用剤の塗布は避けることが望ましい。

【解答 7－4】

×1 ビシカント薬に分類される。

○2 正しい記述である。

×3 アントラサイクリン系抗がん剤の漏出時に使用する。（用法用量、投与経路も確認しておくこと。）

×4 冷却によって皮膚障害が悪化する可能性があるため、冷罨法は推奨されない。

×5 ステロイド外用剤の塗布は積極的に使用される場合も多い。

●がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン(EV:血管外漏出)

3ガイドライン分類共通(36薬剤)		
壊死起因性抗がん薬(ベシカント薬;vesicants)	炎症性抗がん薬(イリタント薬;irritants)	非壊死起因性抗がん薬(非ベシカント薬;non-vesicants)
アクチノマイシンD イダルビシン エピルビシン ダウノルビシン ドキソルビシン トラベクテジン ビノレルビン ビンクリスチン ビンデシン ビンブラスチン ブスルファン マイトマイシンC	イホスファミド イリノテカン カルボプラチン ゲムツズマブ オゾガマイシン ドキソルビシン(リポソーム製剤) トポテカン(ノギテカン)	L-アスパラギナーゼ アフリベルセプト イノツズマブ オゾガマイシン エリブリン カルフィルゾミブ クラドリビン クロファラビン シタラビン チオテパ テムシロリムス トラスツズマブ エムタンシン ネララビン フルダラビン ブレンツキシマブ ベドチン ペメトレキセド ペントスタチン ボルテゾミブ 各種モノクローナル抗体製剤
SRの結果に基づく薬剤分類(10薬剤)*1		
壊死起因性抗がん薬(ベシカント薬;vesicants)	炎症性抗がん薬(イリタント薬;irritants)	非壊死起因性抗がん薬(非ベシカント薬;non-vesicants)
アムルビシン オキサリプラチン ドセタキセル パクリタキセル ミトキサントロン ラニムスチン	ブレオマイシン シクロホスファミド*2 フルオロウラシル*3	メトトレキサート

*1 薬剤の分類は,以下の付表を基準とした。漏出後の危険性の過小評価を避けるため,報告中で最も組織傷害性が強い症状の有無で分類した。漏出の影響度については,併用薬や漏出の背景の影響があるため,「2.スクリーニング結果」を参照すること。

*2 シクロホスファミドについては炎症性抗がん薬と分類したが,アントラサイクリン系抗がん薬との併用報告が多く,その場合には,壊死が報告されている。アントラサイクリン系抗がん薬の後に投与されたシクロホスファミドが漏出した場合,壊死起因性抗がん薬になりうる点に注意する。

*3 フルオロウラシルについては炎症性抗がん薬と分類したが,漏出が長時間・大量になった場合,水疱や壊死が報告されており,壊死起因性抗がん薬になりうる点に注意する。

壊死起因性抗がん薬(ベシカント薬;vesicants)	炎症性抗がん薬(イリタント薬;irritants)	非壊死起因性抗がん薬(非ベシカント薬;non-vesicants)
血管外に漏出した場合に,水疱や潰瘍,糜爛(びらん)をもたらす可能性がある薬剤である。また,組織傷害や組織壊死のようなEVの重度な副作用が生じる可能性がある。	注射部位やその周囲,血管に沿って痛みや炎症が生じる可能性がある薬剤である。多量の薬剤が血管外に漏出した場合には潰瘍をもたらす可能性もある。	薬剤が血管外に漏出したときに,組織が傷害を受けたり破壊されたりすることはない(可能性は非常に低い)といわれる薬剤である。

●血管外漏出時の対応

Step 1. 点滴静注を中止する。留置針/カニューラは残したままとする。

Step 2. 漏出した薬剤を同定する。

Step 3. 留置針から漏出した薬液＋血液を可能な範囲で緩やかに吸引し，除去する。

Step 4. 漏出したと考えられる領域にマジックペン等で印をつける。

Step 5. 医師に報告し，なるべく早く薬剤毎のリスクに応じた対応を開始する。

vesicant または irritant		non-vesicant
冷却＋中和剤の使用 ・アントラサイクリン	温庵法による拡散 ・ビンカアルカロイド ・タキサン系 ・オキサリプラチン	局所を保冷剤を用いて圧迫
Localize (冷却による) 保冷剤による圧迫：20分を1日4回，1～2日	Disperse(加温による) ホットパックによる圧迫：20分を1日4回，1～2日	
Neutralize (中和) アントラサイクリン ・デクスラゾキサン	※海外では吸収促進剤としてビンカアルカロイドおよびタキサン系薬剤の漏出後にヒアルロニダーゼが推奨 (わが国未承認)	

※海外ではアントラサイクリンおよびマイトマイシンCの漏出時，中和剤としてDMSO外用も推奨 (わが国未承認)

Step 6. 患肢を挙上する。必要に応じて鎮痛薬を使用する。

※皮膚壊死を起こした場合外科的処置が必要となる場合があるため，皮膚科や形成外科へのコンサルテーションも検討する。

●静脈炎とフレア反応

静脈炎	フレア反応
・静脈に沿って起こる炎症 ・血管に沿って発赤や疼痛を生じる場合があるが，潰瘍形成には至らない ・強酸性/強アルカリ性の薬剤や，浸透圧が高い薬剤で起こりやすい	・局所の疼痛を伴わないアレルギー反応 ・抗がん薬投与中に静脈に沿って紅斑，膨疹や線条痕が出現し，掻痒を伴うことがある ・治療の有無にかかわらず 30 分以内に消失することが多い

※血管外漏出では血液逆流の消失がありますが，静脈炎/フレア反応では通常，血液の逆流が認められます。

●リコールリアクション（recall reaction）：

血管外漏出を起こした部位が治癒したにもかかわらず、その後再び

抗がん薬を投与した際に，以前漏出を起こした部位に皮膚障害が生じること。

パクリタキセルやエピルビシンでリコールリアクション（recall reaction）が報告されているため、

過去の血管外漏出の既往歴についても把握が必要である。

●併せてこちらも確認してみましょう！わかりやすい解説となっています！

【問題 7－5】☆

デクスラゾキサンに関する正しい記述を 1 つ選べ。

1　5 日間連日静脈内投与する。

2　体重別の投与量が規定されている。

3　中等度及び高度の腎機能機能障害のある患者では投与量を通常の半量とする。

4　皮下投与も可能である。

5　生理食塩液で溶解及び希釈後に投与する。

【解答 7－5】

×1　3 日間連日静脈内投与する。

×2　体重ではなく体表面積別の投与量が規定されている。

〇3　正しい記述である。

×4　静脈内投与する。

×5　1 バイアルあたり注射用水 25mL を加え、20mg/mL 溶液とした後、必要量を注射筒で抜き取り、速やかに 500mL の乳酸リンゲル液、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する

●デクスラゾキサン（サビーン®）添付文書より

□ アントラサイクリン系抗がん薬の血管外漏出による組織障害に対して使用することで，外科的処置の実施率を低下させたことが報告されています[8)]。

□ 血管外漏出後，原則 6 時間以内に，血管外漏出のない（反対の）腕から点滴静注します。

□ 腎排泄型薬剤であるため，腎機能障害のある患者では用量調節が必要です。

□ トポイソメラーゼⅡの作用を阻害することで，アントラサイクリン系抗がん薬の組織障害を抑制します。

デクスラゾキサン[9)]

1 日目，2 日目：1,000 mg/m^2 を 1 日 1 回，1～2 時間かけて点滴静注

3 日目：500 mg/m^2 を 1 日 1 回，1～2 時間かけて点滴静注

※クレアチニン・クリアランスが 40 mL/min 未満の患者では，投与量を通常の半量とします。

※細胞障害性（遺伝毒性，がん原性，生殖発生毒性）のため，安全キャビネットでの調製が望ましいです。調製後は 150 分以内に投与を完了します。

【問題 7－6】☆

がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン 2023 年版第 3 版における血管外漏出に対する推奨されている対応を 3 つ選べ。

1　アントラサイクリン系がん薬物療法薬の血管外漏出に対するデクスラゾキサンの投与

2　ステロイド局所注射の実施

3　ステロイド外用剤塗布の実施

4　局所療法としての冷罨法の実施(オキサリプラチンの血管外漏出を除く)

5　局所療法としての温罨法の実施

【解答 7－6】

○1　推奨されている対応である。

×2　ステロイド局所注射を行わないことが弱く推奨されている。

○3　推奨されている対応である。

○4　推奨されている対応である。

×5　局所療法としての温罨法を行わないことが弱く推奨されている。

●がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドラインより

CQ 9

皮膚障害の悪化予防として EV が起こったときに残留薬液または血液の吸引は推奨されるか

推 奨

推奨なし

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
なし	D 非常に弱い	投票は行わなかった

CQ 10a

EV による皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として冷罨法(冷却)は推奨されるか

推 奨

EV による皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として冷罨法(冷却)をすることを弱く推奨する。

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
強さ：弱い 方向：行うこと	D 非常に弱い	9/9 名(100%)

CQ 10b

EV による皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として温罨法(加温)は推奨されるか

推 奨

EV による皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として温罨法(加温)をしないことを弱く推奨する。

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
強さ：弱い 方向：行わないこと	D 非常に弱い	1 回目 6/9 名(66%) 2 回目 9/9 名(100%)

CQ 11

アントラサイクリン系がん薬物療法薬の EV にデクスラゾキサンの使用は推奨されるか

推 奨

アントラサイクリン系がん薬物療法薬の EV に対してデクスラゾキサンの投与をすることを弱く推奨する。

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
強さ：弱い 方向：行うこと	B 中	8/8 名(100%)

CQ 12

EV に対して，ステロイド局所注射は推奨されるか

推 奨

EV に対して，ステロイド局所注射を行わないことを弱く推奨する。

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
強さ：弱い 方向：行わないこと	D 非常に弱い	9/9 名(100%)

CQ 13

EV に対して，ステロイド外用剤塗布は推奨されるか

推 奨

EV に対して，ステロイド外用剤塗布を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さと方向	エビデンスの確実性(強さ)	投票結果(合意率)
強さ：弱い 方向：行うこと	D 非常に弱い	9/9 名(100%)

【問題 7－7】

閉塞式接続器具を用いて調製が必要な揮発性のある薬剤はどれか。3 つ選べ。

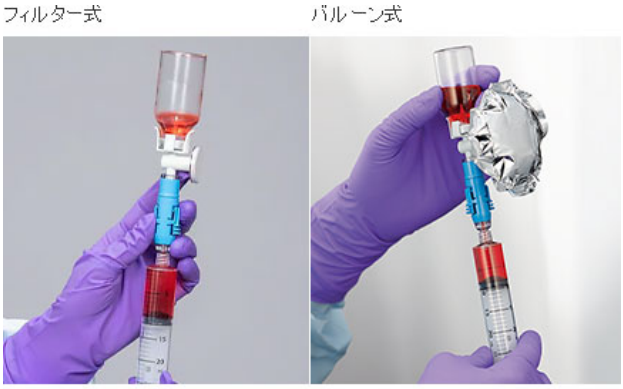
1　イホスファミド

2　シクロホスファミド

3　エリブリン

4　エトポシド

5　ベンダムスチン



【解答 7－7】

○1　揮発性薬剤である。

○2　揮発性薬剤である。

×3

×4

○5　揮発性薬剤である。

【問題 7－8】☆

添付文書の適用上の注意の項において、点滴バッグを遮光して投与する必要がある旨の注意喚起が記載されている薬剤を 1 つ選べ。

1 エンホルツマブ ベドチン

2 セミプリマブ

3 トラスツズマブ デルクステカン

4 ネシツムマブ

5 ポラツズマブ ベドチン

【解答 7－8】

×1

×2

○3 正しい選択肢である。(エンハーツ®)

×4

×5

●トラスツズマブ デルクステカン(エンハーツ®) Q & A より

Q. エンハーツ投与時は遮光が必要ですか？

品質関連

光の影響を受けやすいため、投与中は点滴バッグを遮光してください。

引用文献：
エンハーツ　電子添文

●アドバイス

遮光が必要な薬剤として最低限、ダカルバジン、トラスツズマブ デルクステカンは把握しておきましょう。

ダカルバジンは、その光分解物によって強い血管痛等を引き起こすため、ルート全体まで遮光する必要があります。

【問題 7－9】☆

がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版に基づき、HD 曝露を防止するために実施した行動として、正しいものを 3 つ選べ。

HD: hazardous drugs

1　ニトリル製の手袋を使用した。

2　パウダー付きの手袋を使用した。

3　ポリエチレンでコーティングされたポリプロピレン製のガウンを使用した。

4　ガウンを使用して HD である散剤を調剤した。

5　主に呼吸器防護具としてサージカルマスクを使用した。

6　抗がん剤の調整はクリーンベンチの使用が推奨されている。

【解答 7－9】

○1　正しい記述である。

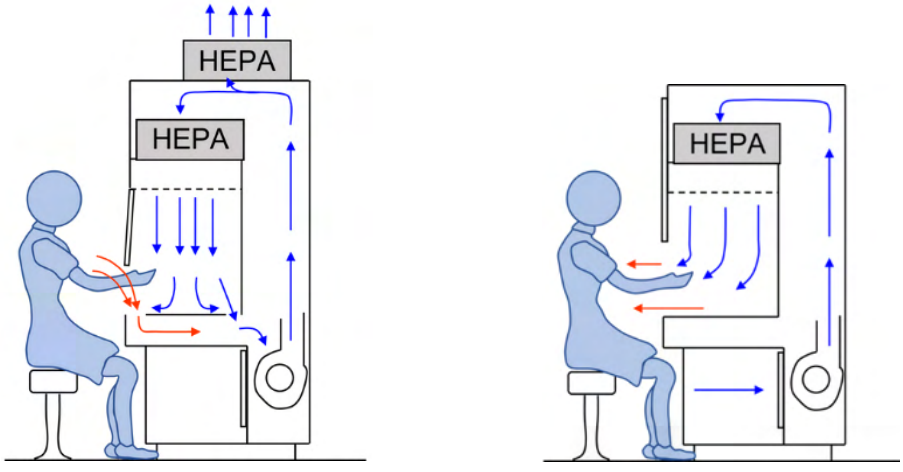
×2　パウダーフリーの手袋を使用する。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　N95 マスク

×6　クリーンベンチではなく安全キャビネットである。



安全キャビネット　　クリーンベンチ

安全キャビネットとクリーンベンチの違い

クリーンベンチを使用して、抗がん剤調整を行うと気流は調製者に向かって流れるため、暴露のリスクを高めてしまう。そのため、作業空間内に気流を取り込む安全キャビネットを用いることが望ましい。

【問題 7－10】

HD (Hazardous drug：医療関係者の健康にも影響を及ぼす薬剤)の取扱いに関して、正しい記述を 2 つ選べ。

1　HD の調製において、安全キャビネット内で CSTD(閉鎖式薬物移送システム)を使用すれば、PPE(個人防護具)を装着する必要はない。

2　HD の不活化には、次亜塩素酸ナトリウムが有効なことがある。

3　HD の調製終了後は、始めにアルコールを含ませた布・ワイプ等にてふき取りを行う。

4　HD の散剤調剤時は、二重手袋、ガウン、保護メガネ、N95 マスクの使用が推奨される。

5　HD がこぼれた(スピル)時は、中心から外側へ円を描くようにふき取りを行う。

【解答 7－10】

×1　PPE の着用は必須である。

○2　正しい記述である。

×3　水等で拭き取りを先に行う。アルコールにより抗悪性腫瘍薬の揮発を促す可能性があるため。

○4　正しい記述である。

×5　HD がこぼれた(スピル)時は、外側から中心へ円を描くようにふき取りを行う。

※「注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン（社団法人日本病院薬剤師会監修）」

【問題 7－11】☆

リポソーマルドキソルビシン（ドキシル®）の調製方法、投与方法について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　100mg/㎡を 1mg/分の速度で静脈内投与する（4 週毎）。

2　投与量が 90mg 未満の場合、生理食塩液 250mL で希釈する。

3　投与量が 90mg 以上の場合、5%ブドウ糖液 500mL で希釈する。

4　infusion reaction の発現リスクがあるため、適切な希釈をしない溶液での急速な投与は避ける。

5　累積投与量については上限等を設けず投与可能である。

6　手足症候群のリスクを伴うことが示唆されており、患者にはその症状等について指導を行う必要がある。

【解答 7－11】

×1　正しくは 50mg/㎡を 1mg/分の速度で静脈内投与する（4 週毎）。

×2　5%ブドウ糖液で希釈する。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　アントラサイクリン系による心毒性のリスクがあるため、累積投与量の上限を考慮すべきである。

○6　正しい記述である。

●リポソーマルドキソルビシン（ドキシル®）添付文書より

【問題 7－12】☆

リポソーマルイリノテカン（オニバイド®）の調製方法、投与方法について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　必要量を 500mL の注射溶水に溶解し、90 分かけて 5-FU 製剤と併用の上、2 週間毎に投与する。

2　必要量を 500mL の生理食塩液に溶解し、90 分かけて 5-FU 製剤と併用の上、3 週間毎に投与する。

3　調整前の保管は原則冷所保存（2～8℃）である。

4　必ずインラインフィルターを用いて投与を行う必要がある。

5　リポソーム封入製剤であり、UGT1A1 の遺伝子多形による用量調整は原則不要である。

【解答 7－12】

×1　注射用水ではなく、500mL の生理食塩液か 5%ブドウ糖液に混注する。

×2　2 週間毎の投与である。

○3　正しい記述である。

×4　フィルターの目詰まりを起こすため、原則フィルターの使用は避けるべきである。

×5　必須である。UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者へ投与する場合、オニバイドの開始用量をイリノテカンとして 1 回 70→50mg/m2 に減量する。

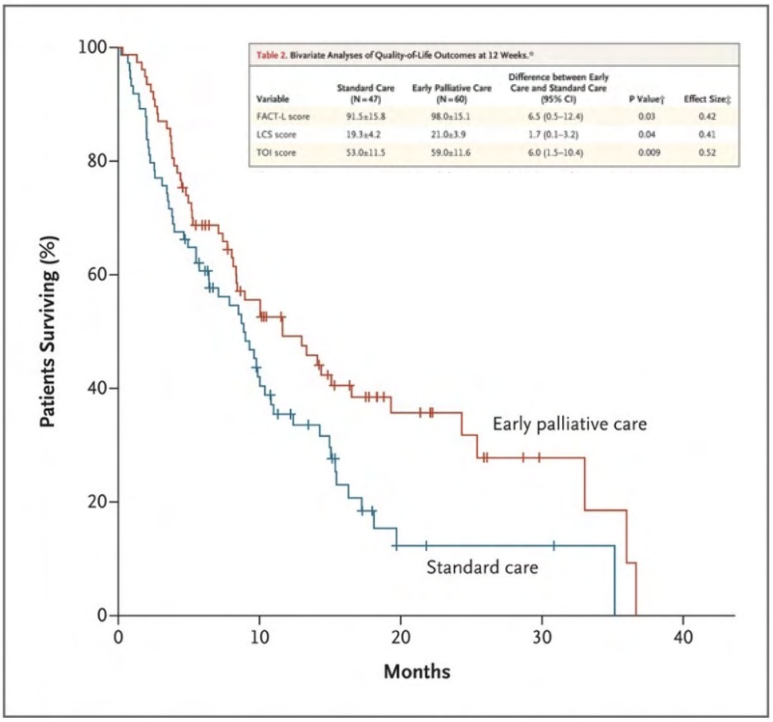
●リポソーマルイリノテカン（オニバイド®）添付文書より

●8 緩和ケア・がん性疼痛（問題 1～20）

ポイント：

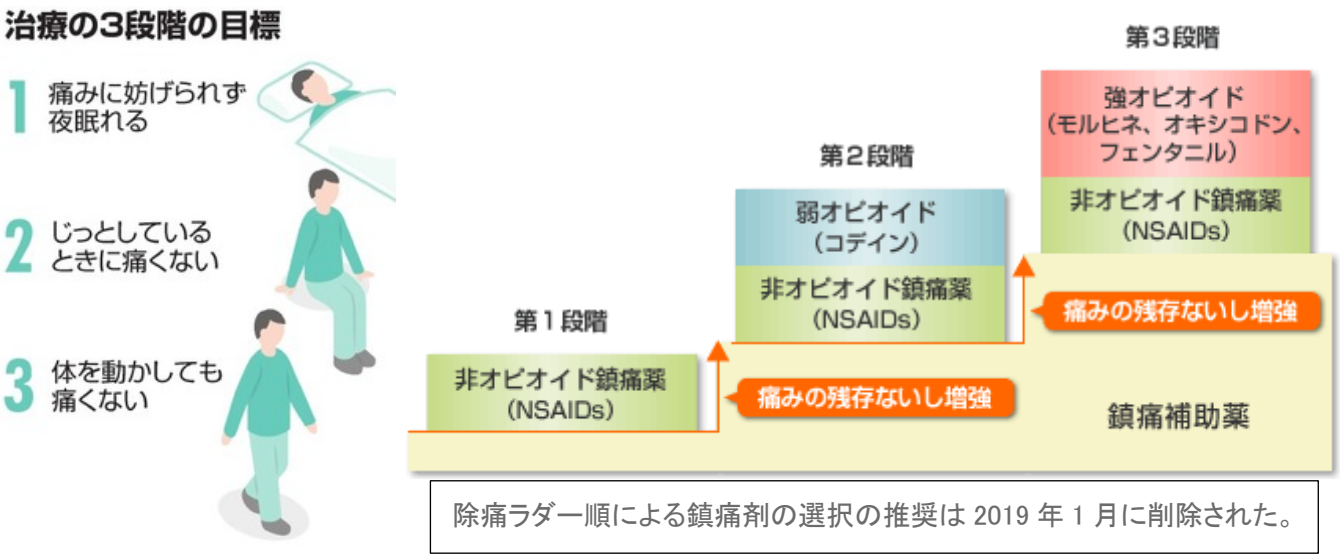
緩和ケアについては、医療用麻薬の管理について、オピオイドの代謝・排泄、相互作用、副作用、鎮痛補助薬について、疼痛スケールについてなどは、理解しておきましょう。

参照：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）、緩和ケアレジデントマニュアル（医学書院）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・・



早期から緩和ケアを受けた患者群は終末期に抗がん治療などを受けた割合が少なかったにも関わらず、生存期間の中央値が統計学的に有意に長かった。

N Engl J Med 2010; 363:733-742



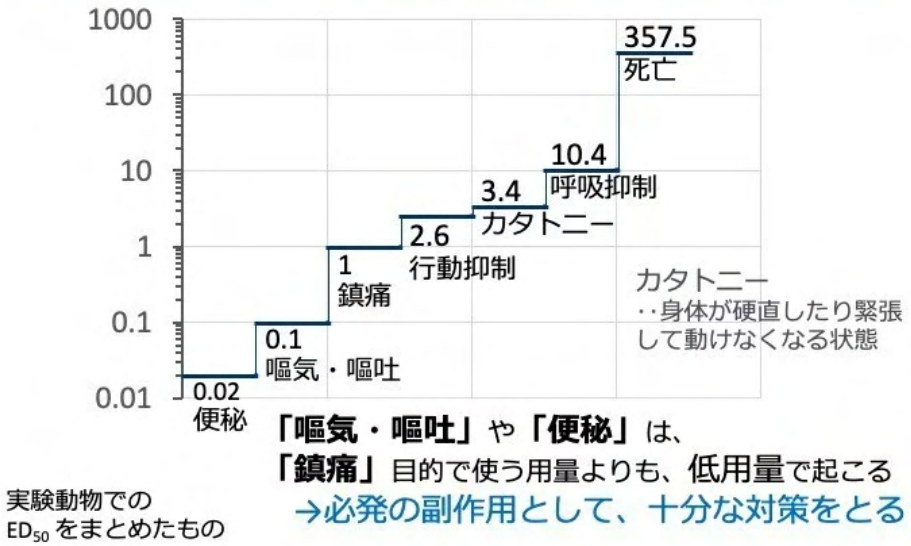
除痛ラダー順による鎮痛剤の選択の推奨は 2019 年 1 月に削除された。

●鎮痛薬使用の基本四原則

＊ ガイドラインの改訂により基本五原則から「ラダーにそって効力の順に」が削除されました。

① 経口投与を基本とする：簡便かつ容量調節が容易で、経済的にも望ましい。貼付剤は、経口困難、経口投与を希望しない患者や、痛みが安定している症例に適している。
② 時刻を決めて規則正しく：がんの痛みは薬剤の血中濃度が低下する（痛み閾値が下がる）と出現する。先取り鎮痛の目的で時刻を決めて投与し、血中濃度（痛み閾値）を安定させQOLの向上を目指す。
③ 患者ごとの個別の量で：年齢・体重・腎機能・肝機能などを考慮し、最少量で最大の鎮痛効果が得られる用量調節を行う。
④ その上で細かい配慮を：痛みの原因、鎮痛薬の必要性、作用機序などを患者と家族に十分説明し、安心して使用継続できるように配慮する。便秘、悪心嘔吐、眠気などの副作用にも十分に配慮し、鎮痛薬の効果および副作用を評価し、治療の継続を行う。鎮痛効果が得られず副作用のみ発現してしまうと、オピオイドに対する拒否感が強くなりその後の疼痛治療に大きな影響をもたらす危惧がある。

●オピオイドによる副作用について



鈴木 勉ら、Inflammation and Regeneration, 26 巻, 2 号, p. 96-100 (2006) から作図

オピオイドの三大副作用は、便秘、悪心嘔吐、眠気です。便秘は発生率が非常に高く、ほとんど耐性を生じない為、緩下剤の予防的投与が必要となります。難渋する場合は、作用機序の異なる緩下剤で調整します。悪心嘔吐は、症状が出現すると痛みより辛いと表現する患者が多いとされます。通常1～2週間程度で耐性を生じ改善します。制吐剤を予防的に投与し、1～2週間経過した時点で減量ないし中止します。眠気に関しては個人差があるが投与量と相関するといわれています。心地よい眠気であれば、数日以内に自然に軽減ないし消失するため、経過観察をします。3～5日ほどで耐性ができるとされているが、強い眠気の場合は、1回の投与量を20～30%減量します。調整が困難な場合はオピオイドをスイッチします。副作用をよく理解し、対策を講じることが上手にオピオイドを導入し継続するコツです。

https://www.jspc.gr.jp/igakusei/igakusei_keywho.html

【問題 8－1】☆

薬局における麻薬の管理に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　予製した麻薬を廃棄する場合、調剤済麻薬廃棄届を提出する。

2　使用済みとなった麻薬帳簿の保存期間は、最終記載の日から 2 年間である。

3　調剤済みとなった麻薬処方箋の保存期間は,調剤完了日から 5 年間である。

4　在宅の患者が死亡し、家族より不要となった麻薬が返却された場合、再使用できる。

5　ファクシミリにより送信された麻薬処方せんの内容に基づき、ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠を調剤したが患者が受け取りに来なかった場合、再使用できる。

【解答 8－1】

×1　”あらかじめ”「麻薬廃棄届」を保健所に届け出た後、当該職員立会いの下に廃棄する。

○2　正しい記述である。

×3　保存期間は 3 年間である。

×4　再使用してはならない。

○5　正しい記述である。

《表１》麻薬廃棄手続一覧

廃棄手続	対象麻薬（例）	廃棄方法
麻薬廃棄届 （事前の届出）	①古くなった麻薬 ②変質等により使用しなくなった麻薬 ③使用の見込みがなく不要になった麻薬 ④薬局で予製した麻薬 ⑤誤調剤、誤調製した麻薬 ⑥調剤中に発生した１単位未満の麻薬	①麻薬小売業（薬局） 保健所職員立会いのもと廃棄 ②麻薬施用者、麻薬管理者（病院、診療所等）、麻薬卸売業者、麻薬研究者 麻薬廃棄届・麻薬帳簿・廃棄したい麻薬を薬務課に持参
調剤済麻薬廃棄届 （廃棄後３０日以内に届出）	①麻薬処方箋により調剤された麻薬 ②患者が死亡等により必要としなくなり、患者や患者の家族等から返却された麻薬	「２医療用麻薬廃棄推奨例一覧」参照
届出不要	①注射剤の施用残液 ②患者に施用済みの貼付剤	

https://www.city.taito.lg.jp/kenkohukusi/kenkokikikanrieisei/imuyakujieisei/mayaku.files/R02haikihouhou.pdf

【問題 8－2】☆

麻薬診療施設における麻薬の管理者に関する記述として、正しいものを 2 つ選べ。

1　2 人以上の麻薬施用者が診療に従事する麻薬診療施設の開設者は、当該麻薬診療施設に麻薬管理者を置かなければならない。

2　麻薬を廃棄する際には、廃棄してから 30 日以内に厚生労働大臣に届け出なければならない。

3　麻薬の滅失や盗取等の事故が発生した場合における、麻薬管理者が行う品名及び数量等の届け出先は、厚生労働大臣である。

4　麻薬管理者は事故の届け出をした麻薬の品名及び数量を麻薬診療施設に備えた帳簿に記載しなければならない。

5　麻薬管理者の免許は、医師でなければ受けることができない。

【解答 8－2】

○1　正しい記述である。

×2　麻薬診療施設で管理している麻薬を廃棄する際には、あらかじめ都道府県知事に届け出て、当該職員の立会いの下に行わなければならない。

×3　麻薬の滅失や盗取等の事故が発生した場合における、麻薬管理者が行う品名及び数量等の届け出先は、都道府県知事である。

○4　正しい記述である。

×5　麻薬管理者の免許は、医師、歯科医師、獣医師又は薬剤師でなければ、受けることができない。

【問題 8－3】

経口モルヒネ 60mg/日と等換算量となる選択肢を 2 つ選べ。(全て 1 日量)

1 モルヒネ静脈内投与 20～30mg

2 オキシコドン経口投与 20mg

3 フェンタニル静脈内投与 1.2mg

4 メサドン経口投与 45mg

5 タペンタドール経口投与 200mg

【解答 8－3】

○1 正しい選択肢である。

×2 オキシコドン経口投与 (約 40mg)

×3 フェンタニル静脈内投与 (約 0.6mg)

×4 メサドン経口投与 (約 15mg) ※あくまでも目安でしかない。

○5 正しい選択肢である。

投与経路	静脈内投与・皮下投与	経口投与	直腸内投与	経皮投与
モルヒネ	10～15 mg	30 mg	20 mg	
コデイン		200 mg		
トラマドール		150 mg		
ヒドロモルフォン	1～2 mg	6 mg		
オキシコドン	15 mg	20 mg		
フェンタニル	0.2～0.3 mg			0.2～0.3 mg
タペンタドール		100 mg		

モルヒネ経口 30 mg を基準とした場合に，計算上等力価となるオピオイドの換算量を示す。

●がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン(2020 年版)

【問題 8－4】☆

オピオイド徐放性製剤 1 日 2 回投与から、他のオピオイド持続注へオピオイドスイッチングを行うタイミングとして、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　徐放性製剤投与直後

2　徐放性製剤投与 24 時間後

3　徐放性製剤投与 8 時間後

4　徐放性製剤投与 4 時間後

5　徐放性製剤の次回投与予定時刻

【解答 8－4】

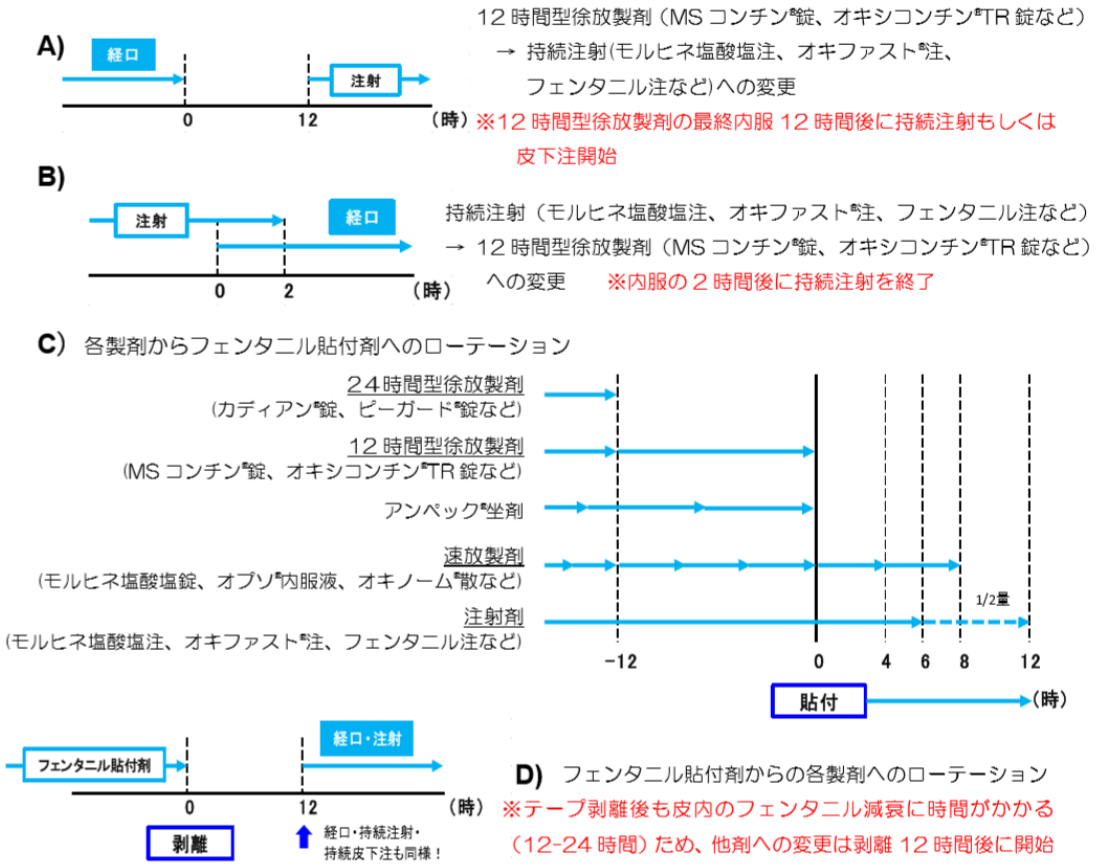
×1

×2

×3

×4

○5　正しい選択肢である。



【問題 8－5】

グルクロン酸抱合されるオピオイドを 3 つ選べ。

1 フェンタニル

2 モルヒネ

3 トラマドール

4 タペンタドール

5 ヒドロモルフォン

【解答 8－5】

×1

○2 正しい選択肢である。

×3

○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

オピオイド	主な代謝部位	未変化体尿中排泄率（腎排泄率）	物質としての半減期	主な代謝経路	代謝物（鎮痛活性の有無）
コデイン	肝臓	約 3～16%	約 2.5～3.5 時間	CYP2D6	モルヒネ（有）
トラマドール	肝臓	約 30%	約 6 時間	CYP2D6	*O*-デスメチルトラマドール（有）
				CYP3A4	N-デスメチルトラマドール（無）
モルヒネ	肝臓	約 8～10%	約 2～4 時間	グルクロン酸抱合	M6G（有）
				グルクロン酸抱合	M3G※（無）
ヒドロモルフォン	肝臓	約 7%	約 2.3 時間	グルクロン酸抱合	H3G（無）
オキシコドン	肝臓	約 5.5～19%	約 3.5～4 時間	CYP3A4	ノルオキシコドン（無）
				CYP2D6	オキシモルフォン（有）
フェンタニル	肝臓	約 10%	約 4 時間	CYP3A4	ノルフェンタニル（無）
メサドン	肝臓	約 21%	約 30～40 時間	CYP3A4 CYP2B6	EDDP（無）
タペンタドール	肝臓	約 3%	約 4～5 時間	グルクロン酸抱合	タペンタドール-*O* グルクロニド（無）
ペンタゾシン	肝臓	約 5～8%	約 2～3 時間	グルクロン酸抱合	ペンタゾシングルクロニド（無）
ブプレノルフィン	肝臓	約 1%	約 2 時間	CYP3A4	ノルブプレノルフィン（有）

※鎮痛活性はないが神経毒性を有しているとの報告もある。

●がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020 年版）

【問題 8－6】

グルクロン酸抱合により代謝物の活性（鎮痛作用）が低下する薬剤を 3 つ選べ。

1 モルヒネ ― M-3-G

2 オキシコドン ― オキシモルフォン

3 ヒドロモルフォン ― ヒドロモルフォン-3-グルクロニド

4 モルヒネ ― M-6-G

5 タペンタドール ― タペンタドール-O-グルクロニド

【解答 8－6】

○1 モルヒネ ― M-3-G （代謝物の活性は低下する）

×2 オキシコドン ― オキシモルフォン （CYP2D6 により活性代謝物となる）

○3 ヒドロモルフォン ― ヒドロモルフォン-3-グルクロニド （代謝物の活性は低下する）

×4 モルヒネ ― M-6-G （グルクロン酸抱合により活性代謝物となる）

○5 タペンタドール ― タペンタドール-O-グルクロニド （代謝物の活性は低下する）

【問題 8－7】

オピオイドの代謝について、正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1 フェンタニル → ノルフェンタニル 活性代謝

2 フェンタニル → レミフェンタニル 不活化代謝

3 トラマドール → o-デスメチルトラマドール 活性代謝

4 モルヒネ → モルヒネ-6-グルクロニド 活性代謝

5 ヒドロモルフォン → ヒドロモルフォン-3-グルクロニド 不活化代謝

【解答 8－7】

×1 フェンタニル → ノルフェンタニル 活性代謝 （変換は正しいが、不活化代謝である）

×2 フェンタニル → レミフェンタニル 不活化代謝 （レミフェンタニルは代謝物ではない）

○3 トラマドール → o-デスメチルトラマドール 活性代謝 （CYP2D6 で代謝される）

○4 モルヒネ → モルヒネ-6-グルクロニド 活性代謝 （グルクロン酸抱合される）

○5 ヒドロモルフォン → ヒドロモルフォン-3-グルクロニド 不活化代謝 （グルクロン酸抱合される）

【問題 8－8】

タペンタドールと相互禁忌の関係となる薬剤を 1 つ選べ。

1 フルボキサミン

2 ラサギリン

3 デュロキセチン

4 オキシコドン

5 フェンタニル

【解答 8－8】

×1

○2 ラサギリン、セレギリン等の MAO 阻害薬と併用禁忌である。

×3

×4

×5

●タペンタドール （タペンタ®）添付文書より

10.1 併用禁忌

MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 （エフピー） ラサギリンメシル酸塩 （アジレクト） サフィナミドメシル酸塩 （エクフィナ） [2.5参照]	心血管系副作用の増強やセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。 MAO阻害剤を投与中の患者又は投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。
ナルメフェン塩酸塩 （セリンクロ） [2.6参照]	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。

10.2 併用注意

オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制作用が相加的に増強される。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	これらの薬剤は本剤が作用するμ受容体の部分アゴニストである。
プロベネシド[1)] [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝を阻害する可能性がある。

【問題 8－9】☆

メサドン錠の使用上における記述について誤った記述を 2 つ選べ。

1　μ受容体だけでなくNMDA 受容体拮抗作用も有しており、他の強オピオイドで治療困難な疼痛に使用する。

2　QT 延長による重篤な不整脈を生じる危険性がある。

3　ベースとしてだけでなく、レスキューとしても用いることが可能である。

4　半減期（37.2+4.6hr）が非常に長い薬剤であり、定常状態に達するまでに約 1 週間かかるため、
　原則、投与開始後少なくとも 7 日間は増量行わない。

5　調剤においては、医師が e ラーニングを受講済みであれば、薬剤師の受講は必須ではない。

【解答 8－9】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

×3　メサドンを含むレスキュー製剤は存在しない。レスキュー製剤は別のオピオイド製剤を使用する。

○4　正しい記述である。そのため、他の強オピオイドを漸減しながら併用する場合も多い。

×5　処方及び調剤は e ラーニングを受講した医師・薬剤師に限られる。

●メサドン（メサペイン®）添付文書より

【問題 8－10】☆

メサドン塩酸塩に関する正しい記述を 2 つ選べ。

CYP :cytochrome P450

1　非がん性慢性疼痛に使用可能である。

2　初回投与後、少なくとも 3 日間は増量を行わない。

3　主に CYP3A4 及び CYP2B6 で代謝される。

4　経口モルヒネ量 60mg/日未満からの切り替えは推奨されない。

5　重篤な腎機能低下のある患者に対しては投与禁忌である。

【解答 8－10】

×1　がん性疼痛に対する適応のみである。

×2　初回投与後、少なくとも 7 日間は増量を行わない。

○3

○4

×5　特記事項の記載なし。

●メサドン（メサペイン®）添付文書より

経口モルヒネ量60mg/日未満のオピオイド鎮痛剤からの切り替えは推奨されない。

換算表（本剤1日投与量の目安）

メサドン塩酸塩（mg/日）	15mg/日（5mg/回×3回）	30mg/日（10mg/回×3回）	45mg/日（15mg/回×3回）
	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤（mg/日）	60≦～≦160	160＜～≦390	390＜

本剤投与後少なくとも7日間は増量を行わないこと。［本剤の血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要することから、7日未満の増量は過量投与となる可能性がある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）］

●相互作用について

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4、CYP2B6及び、一部CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6で代謝される。また本剤は、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有し、P糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照）

【問題 8－11】☆

50 歳、45kg の患者におけるがん性疼痛に対して、アセトアミノフェン静注液を投与する場合の

1 日総量の上限を 1 つ選べ。

1　1350mg

2　1500mg

3　2700mg

4　4000mg

5　4050mg

【解答 8－11】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。 45kg×60mg/kg（最大用量）=2700mg

×4

×5

●アセトアミノフェン静注液（アセリオ®）添付文書より

6. 用法及び用量

下記のとおり本剤を15分かけて静脈内投与すること。

〈成人における疼痛〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。

ただし、体重50kg未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回15mgを上限として静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。1日総量として60mg/kgを限度とする。

●アセトアミノフェン経口薬（カロナール®）添付文書より

＊6. 用法及び用量

〈各種疾患及び症状における鎮痛〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【問題 8－12】

ミロガバリンの作用機序として、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1 選択的セロトニン再取り込み阻害

2 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害

3 μ受容体刺激

4 Na チャネル遮断

5 ニューロン神経終末の Ca チャネルの α2δ サブユニットに結合して、Ca2+の流入を抑制

【解答 8－12】

×1

×2

×3

×4

○5 正しい選択肢である。

【問題 8－13】☆

薬剤と主な作用機序の正しい組み合わせを 2 つ選べ。

GABA: gamma amino butyric acid

1 アミトリプチリン － 下行性抑制系の進

2 リドカイン － マグネシウムチャネル遮断

3 ケタミン － GABA 系の活性化

4 デュロキセチン － α2 受容体遮断

5 プレガバリン － α2δ サブユニットカルシウムチャネル遮断

【解答 8－13】

○1 正しい組み合わせである。

×2 リドカイン － ナトリウムチャネル遮断

×3 ケタミン － NMDA 受容体拮抗薬

×4 デュロキセチン － セロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬

○5 正しい組み合わせである。

●[がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版]

表 1　鎮痛補助薬の投与方法の目安（参考）

薬剤分類		成分名	用法用量		備考（主な副作用）
抗うつ薬	TCA	アミトリプチリン ノルトリプチリン	開始量：10 mg/日 PO （就寝前）	維持量：10～75 mg/日 PO 1～3 日毎に副作用がなければ 20 mg→30 mg→50 mg と増量	眠気，口渇，便秘，排尿障害，霧視など
	SNRI	デュロキセチン	開始量：20 mg/日 PO （朝食後）	維持量：40～60 mg/日 PO 7 日毎に増量	悪心（開始初期に多い），食欲不振，頭痛，不眠，不安，興奮など
ガバペンチノイド（Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド）		ミロガバリン	開始量：10 mg/日 PO （分 2）	維持量：30 mg/日 PO 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増 （腎機能により投与量調節）	眠気，めまい，浮腫など
		プレガバリン	開始量：50～150 mg/日 PO （就寝前または分 2）	維持量：300～600 mg/日 PO 3～7 日毎に増量 （腎機能により投与量調節）	眠気，めまい，浮腫など
抗痙攣薬		バルプロ酸	開始量：200 mg/日 PO （就寝前）	維持量：400～1,200 mg/日 PO	眠気，悪心，肝機能障害，高アンモニア血症など
		カルバマゼピン	開始量：200 mg/日 PO （就寝前）	維持量：600 mg/日 PO 1～3 日毎に眠気のない範囲で，300 mg 就寝前→400 mg 夕・就寝前→600 mg 夕・就寝前と増量	ふらつき，眠気，めまい，骨髄抑制など
		フェニトイン	維持量：150～300 mg/日 PO（分 3）		眠気，運動失調，悪心，肝機能障害，皮膚症状など
		クロナゼパム	開始量：0.5 mg/日 PO （就寝前）	維持量：1～2 mg/日 PO 1～3 日毎に眠気のない範囲で，1 mg→1.5 mg 就寝前に増量	ふらつき，眠気，めまい，運動失調など
局所麻酔薬・抗不整脈薬		メキシレチン	開始量：150 mg/日 PO （分 3）	維持量：300 mg/日 PO（分 3）	悪心，食欲不振，腹痛，胃腸障害など
		リドカイン	開始量：5 mg/kg/日 CIV，CSC	維持量：5～20 mg/kg/日 CIV，CSC 1～3 日毎に副作用のない範囲で，10→15→20 mg/kg/日まで増量	不整脈，耳鳴，興奮，痙攣，無感覚など
NMDA 受容体拮抗薬		ケタミン	開始量：0.5～1 mg/kg/日 CIV，CSC	維持量：100～300 mg/日 CIV，CSC 1 日毎に 0.5～1 mg/kg ずつ精神症状を観察しながら 0.5～1 mg/kg ずつ増量	眠気，ふらつき，めまい，悪夢，悪心，せん妄，痙攣（脳圧亢進）など
中枢性筋弛緩薬		バクロフェン	開始量：10～15 mg/日 PO （分 2～3）	維持量：15～30 mg/日 PO （分 2～3）	眠気，頭痛，倦怠感，意識障害など
コルチコステロイド		デキサメタゾン ベタメタゾン	①漸減法 開始量：4～8 mg/日（分 1～2：夕方以降の投与を避ける） 維持量：0.5～4 mg/日 ②漸増法 開始量：0.5 mg/日 維持量：4 mg/日		高血糖，骨粗しょう症，消化性潰瘍，易感染症など
Bone-modifying agents（BMA）		ゾレドロン酸	4 mg を 15 分以上かけて DIV，3～4 週毎		顎骨壊死，急性腎不全，うっ血性心不全，発熱，関節痛など
		デノスマブ	120 mg を SC，4 週毎		低カルシウム血症，顎骨壊死・顎骨骨髄炎など
その他		オクトレオチド	0.2～0.3 mg/日 CSC または SC（0.1 mg×3 回）		注射部位の硬結・発赤・刺激感など
		ブチルスコポラミン	開始量：10～20 mg/日 CSC，CIV		心悸亢進，口渇，眼の調節障害など

PO：経口，CIV：持続静注，CSC：持続皮下注，DIV：点滴静注，SC：皮下注
TCA：三環系抗うつ薬，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

【問題 8－14】

定規を使って表現・評価する疼痛スケールとして、正しい選択肢を 1 つ選べ。

1 Numerical Rating Scale

2 Verbal Rating Scale

3 Faces Pain Scale

4 Visual Analogue Scale

5 behavioral pain scale

【解答 8－14】

×1

×2

×3

○4 正しい選択肢である。

×5

【問題 8－15】

長さ 100 ㎜の線の左端を痛み無として、痛みの程度を評価する方法はどれか。1 つ選べ。

1 NRS (Numerical Rating Scale)

2 PS (Performance States)

3 STAS-J (Support Team Assessment Schedule 日本語版) (5 段階)

4 VAS (Visual Analogue Scale)

5 FPS (Face Pain Scale)

【解答 8－15】

×1

×2

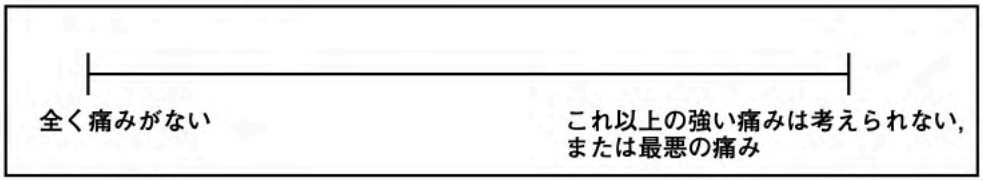
×3

○4 正しい選択肢である。

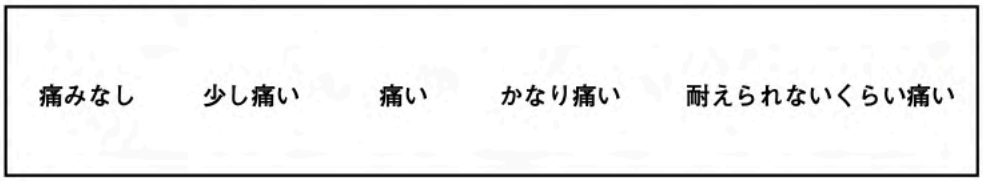
×5

Numerical Rating Scale（NRS）

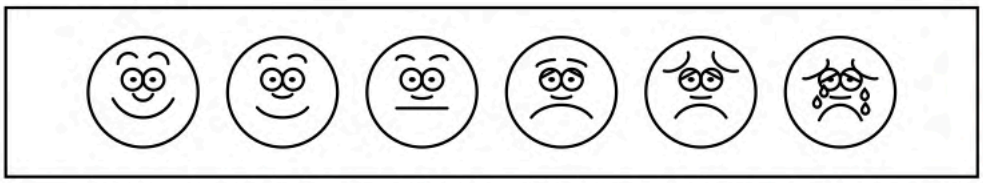
Visual Analogue Scale（VAS）10cm



Verbal Rating Scale（VRS）



Faces Pain Scale（FPS）



〔Whaley L, et al. Nursing Care of Infants and Children, 3rd ed, St. Louis, Mosby, 1987〕

●がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020 年版）

【問題 8－16】

がん性疼痛に対して、経口投与が困難となり、オキシコンチン徐放錠からフェンタニルテープ（24 時間製剤）にスイッチされることとなった患者。スイッチに伴い、正しい記述を 3 つ選べ。

1 オキシコドン徐放錠（20mg/日・分 2）で使用していた場合、概ねフェンタニルテープ（6mg/日）に換算する。

2 オキシコドン徐放錠（20mg/日・分 2）で使用していた場合、概ねフェンタニルテープ（2mg/日）に換算する。

3 オキシコドン徐放錠の最終投与 12 時間後にフェンタニルテープの貼付を開始する。

4 オキシコドン徐放錠の最終投与と同時にフェンタニルテープの貼付を開始する。

5 フェンタニルテープの初回貼付後、少なくとも 2 日間は増量を行わないこと。

【解答 8－16】

×1

○2 正しい記述である。

×3

○4 正しい記述である。

フェンタニルの血中濃度が立ち上がるまでに要する時間を考え、最後のオキシコドン徐放錠の服用と同時に貼付するように患者に指導する必要がある。

○5 正しい記述である。

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り 替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。

●フェンタニル（フェントス®）添付文書より

〈がん疼痛〉

本剤1日貼付用量			0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）注)			0.15mg/日	0.3mg/日	0.6mg/日	1.2mg/日	1.8mg/日
			↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ	経口剤（mg/日）	≦15	16～29	30～89	90～149	150～209
		坐剤（mg/日）	－	≦10	20～40	50～70	80～100
		注射剤／静脈内投与（mg/日）	≦5	6～9	10～29	30～49	50～69
	オキシコドン経口剤（mg/日）		≦10	11～19	20～59	60～99	100～139
	フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤；貼付用量mg）		－	2.1	4.2	8.4	12.6

注）本剤8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

7.2 初回貼付時

7.2.1 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合（がん疼痛、慢性疼痛）

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。[16.1.1-16.1.3参照]

使用方法例

使用していたオピオイド鎮痛剤a)の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時及び4～6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

a）経皮吸収型製剤を除く

【問題 8－17】

添付文書の用法用量に関連する使用上の注意に欄において、乱用・誤飲防止のため、用量の異なる同剤（規格の異なる同剤）を同時に処方しないよう注意喚起がされている薬剤を 1 つ選べ。

1 フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤、及びフェンタニルクエン酸塩舌下錠

2 メサドン塩酸塩錠

3 ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠

4 タペンタドール塩酸塩徐放錠

5 モルヒネ塩酸塩坐剤

【解答 8－17】

○1 正しい選択肢である。

×2

×3

×4

×5

●フェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤 （イーフェン®）添付文書より

7.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

●フェンタニルクエン酸塩舌下錠 （アブストラル®）添付文書より

7.1.2 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に処方しないこと。

●レスキュードーズについて？

レスキュードーズを翌日からの投与量に反映させる方法

例

・レスキューで投与したオピオイドの全量を追加する方法

・全オピオイド投与量の75％を翌日からの投与量とする方法

・基本投与量＋レスキュー量の50％を翌日からの投与量とする方法

●ROO と SAO とは？

アブストラルとイーフェンはROOと呼ばれる！

超即効型オピオイド（Rapid onset opioids：ROO）の略です。一方で、従来の短時間作用型オピオイドは、SAO（Short-acting opioid）といいます。

ROOは効果発現までの時間が短いのが特徴です！

- SAO…約30分
- ROO…約10〜15分

ROO製剤はSAO製剤の弱点を改良！

SAO製剤は効果発現までのタイムラグがあったからです。最大の痛みから遅れて効き始める可能性が問題視されていました。アブストラルとイーフェンは、今すぐ抑えたい痛みにタイミングを合わせることができます。SAOの弱点を改善した製剤だといえますね。

	アブストラル	イーフェン
開始用量	1回100μg	1回50〜100μg
最大用量	1回800μg	1回800μg
投与量	6パターン （100、200、300、400、600、800）	6パターン （50、100、200、400、600、800）
投与錠数	4錠まで （規格の異なる製剤を同時服用不可）	4錠まで （規格の異なる製剤を同時服用不可）
投与回数	1日4回まで	1日4回まで
追加投与	可（用量調節期）	可（用量調節期）
投与間隔	2時間以上	4時間以上

【問題 8－18】☆

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版において、高度の腎機能障害(eGFR30mL/min 未満)を有する患者のがん性疼痛(中等度から高度)に対する初回投与のピオイドとして推奨されている薬剤を 1 つ選べ。

1 コデイン

2 モルヒネ

3 トラマドール

4 フェンタニル

5 メサドン

【解答 8－18】

×1

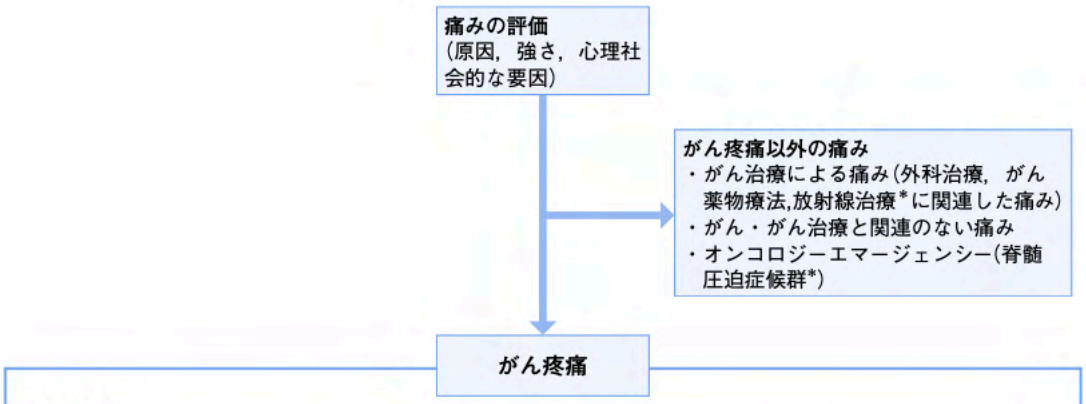
×2

×3

○4 正しい選択肢である。

×5

●がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版



●鎮痛薬

疼痛強度(NRS)	軽度（1～3）	中等度（4～6）	高度（7～10）‡	突出痛
推　奨	アセトアミノフェン，NSAIDs	モルヒネ¶，ヒドロモルフォン¶，オキシコドン¶，フェンタニル¶ タペンタドール		レスキュー薬☆
条件付き推奨	—	メサドン※		経粘膜性フェンタニル★
		コデイン，トラマドール§，ブプレノルフィン#	—	

●オピオイドの有害作用に対する治療

有害作用	便秘◇	悪心・嘔吐	眠気◆
推　奨	下剤	制吐薬	オピオイドの減量
条件付き推奨	末梢性μオピオイド受容体拮抗薬	オピオイドの変更・投与経路の変更	—

●特定の状況の治療

状況	神経障害性疼痛，骨転移	高度な腎機能障害⁂	適切な鎮痛効果が得られない	対処しうる治療を行っても許容できない有害作用
推　奨	鎮痛薬（アセトアミノフェン，NSAIDs，オピオイド）の投与	フェンタニル，ブプレノルフィンの注射剤†	投与中の鎮痛薬を増量	投与中の鎮痛薬の有害作用に対する治療
条件付き推奨	鎮痛補助薬，ケタミン‡	その他のオピオイド	アセトアミノフェン・NSAIDs の併用，鎮痛補助薬の併用，オピオイドの変更	オピオイドの変更・投与経路の変更

❶ 腎機能障害

［モルヒネ］ 肝臓で主にグルクロン酸抱合され，M3G と M6G に変換される。M6G は鎮痛および鎮静作用を示すことが知られている。M3G と M6G はほとんど腎から排泄されるため，腎機能障害患者にモルヒネを使用すると M3G および M6G が蓄積し，鎮静などの副作用への対処が困難になる。そのため，腎機能障害患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。特に，高度な腎機能障害を有する患者ではモルヒネを使用すべきではない。

［コデイン］ 10%程度がモルヒネに変換され，さらに M3G および M6G に変換されるため，腎機能障害患者にコデインを使用しないことが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

［トラマドール］ 肝臓で代謝され主に M1 に変換される。M1 には，鎮痛活性がある。腎機能障害時において，血中のトラマドールおよび M1 濃度が上昇するため注意する必要がある。

［ヒドロモルフォン］ 肝臓で代謝され主に H3G に変換される。H3G には，鎮痛活性はない。ヒドロモルフォンは，ほとんど肝臓で代謝されるが，腎機能障害時において，血中ヒドロモルフォン濃度は上昇するため注意する必要がある。

［オキシコドン］ 肝臓で代謝され主にノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに変換される。オキシモルフォンは鎮痛活性を有するがごく少量しか生成されない。一方，約 5.5～19%が未変化体として尿中から排泄され，腎機能障害時において，血中オキシコドン濃度は上昇するため，注意する必要がある。

［フェンタニル］ 肝臓で主に非活性代謝物であるノルフェンタニルに変換される。臨床経験から比較的安全に腎機能障害患者に使用できる。血中濃度の上昇はほぼないが，呼吸抑制などの副作用に注意する必要があることから，効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

［メサドン］ 肝臓で主に非活性代謝物である EDDP に変換される。比較的安全に使用できる。血中濃度の上昇はほぼないが，呼吸抑制などの副作用に注意する必要があることから，効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

［タペンタドール］ 肝臓で主にグルクロン酸抱合により代謝され，活性のないタペンタドール-*O*-グルクロニドとなる。血中濃度の上昇はほぼないため，比較的安全に腎機能障害患者に使用できる。長期間に及ぶ際は効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

❷透　析

モルヒネおよびその代謝物であるM3G，M6Gは，血液透析時に血液中から一部除去されるが，血液透析後に中枢神経系と血漿との間で再び平衡状態となる。そのため，非透析時にはM3GおよびM6Gが蓄積する。したがって，透析患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。

同様にコデインは前述の理由で，透析患者にコデインを使用しないほうが望ましいが，使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

ヒドロモルフォンおよびその代謝物であるH3Gは，血液透析時に血液中から一部除去されるため，一時的な血中濃度低下により，透析中あるいは透析後にオピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。

オキシコドンは血液透析時のデータが乏しい。使用する場合は減量あるいは投与間隔を延長する必要がある。

フェンタニルは，投与量の調節なしに比較的安全に透析患者に使用できる。蛋白結合率*が高く透析膜に吸着することがあるため，痛みの緩和が困難になる場合は他のオピオイドへの変更を検討する。また，長期間に及ぶ際は注意深く患者を観察する必要がある。

メサドンは，分布容積が大きく，蛋白結合率が高いため，透析で除去されにくいと考えられる。メサドンは代謝物に活性がなく，透析中もほとんど除去されないので透析患者にも比較的安全に使用できる。使用する際は十分に注意して慎重な観察が必要である。

【問題 8－19】☆

『進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善』を目的として、オクトレオチドの投与について誤った記述を 2 つ選べ。

1　オクトレオチドとして 1 日量 300μg を 1 時間で皮下投与もしくは静脈内投与する。

2　投与開始 3～7 日以内に評価を行い、有効性と投与中止の是非について検討する。

3　低血糖を伴うことがあるため、血糖値のモニタリングには注意する。

4　高血糖を伴うことがあるため、血糖値のモニタリングには注意する。

5　高カロリー輸液との配合により、オクトレオチドの残存率が増加する。

【解答 8－19】

×1　1 時間ではなく 24 時間かけて持続皮下投与もしくは持続静脈内投与する。

○2　正しい選択肢である。（がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン）

○3　グルカゴン拮抗的な調節作用により低血糖を呈する場合がある。

○4　インスリン拮抗的な調節作用により高血糖を呈する場合がある。

×5　高カロリー輸液との配合により、オクトレオチドの残存率は増加するのではなく、低下する。

●オクトレオチド（サンドスタチン®）添付文書より

【問題 8－20】☆

がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的考え方の手引き 2023 年版において、

難治性の痛みに対する神経ブロックが禁忌とされている患者の要件を 3 つ選べ。

1　施行部位にがんが広がっている患者

2　骨折している患者

3　全身性の感染症を合併している患者

4　凝固機能障害を合併している患者

5　リンパ節腫大による腕神経叢障害を合併している患者

【解答 8－20】

○1　正しい要件である。

×2

○3　正しい要件である。

○4　正しい要件である。

×5

●がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的考え方の手引き 2023 年版

神経ブロックの一般的な禁忌は，施行部位・針刺入経路にがんが広がっている，もしくは感染巣があること，全身性の感染症，出血・凝固機能障害である。

●9　医療制度（問題 1～18）

ポイント:

がん治療に関する医療制度については、普段なかなか学ぶ機会が少ないかと思います。可能な限り、学会等のセミナーを受講して、理解を深めておきましょう。また、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理が必要な薬剤、胎児曝露を未然に防止するための安全管理手順を遵守した上で調剤を行わなければならない薬剤等は把握しておきましょう。

参照:診療報酬はやわかりマニュアル 2022 年 4 月改訂版の中の医学管理等/外来腫瘍化学療法診療料

https://medical.mt-pharma.co.jp/articles/sh-manual/05-01.shtml

【問題 9－1】

高額療養費制度（年齢、所得など）の適用に当たり、必要な項目を 3 つ選べ。

1　年収

2　年齢

3　体重

4　総医療費

5　性別

【解答 9－1】

○1　正しい項目である。

○2　正しい項目である。

×3

○4　正しい項目である。

×5

【問題 9－2】☆

高額療養費制度に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　申請先は税務署である。

2　同一の公的医療保険に加入していなくても、同居家族の負担額と合算することができる。

3　上限額を算出するための年齢区分は 65 歳以上と 65 歳未満である。

4　直近 12 か月以内に 3 回以上上限額に達した場合は、4 回目から上限額は下がる。

5　先進医療に係る費用は、支給対象とはならない。

【解答 9－2】

×1

×2

×3

○4　正しい記述である。『多数回該当』

○5　正しい記述である。

高額療養費とは

私たちが病気やケガで医療機関にかかるとき、健康保険証を提示すれば自己負担額は原則3割（小学生から70歳未満の場合）です。しかし、もしもケガや病気で大きく医療費がかかり、支払いが数十万円や数百万円ほどかかったとすればどうでしょう。こうした高額な医療費がかかったときでも上限を設けて負担を抑えてくれる制度が高額療養費制度（以下、高額療養費）です。

高額療養費では、1月（同じ月の1日～末日）に支払う医療費が自己負担限度額を超えた場合に、超えた分が払い戻されます。この高額療養費の対象となる医療費は、1つの医療機関においてその月の支払額が21,000円以上のものに限られます。また、1つの医療機関であっても、医科と歯科、入院と外来は分けて計算します。なお、70 歳以上であればこれらに関わらず自己負担額をすべて合算できます。

●高額療養費制度について

https://hoken.kakaku.com/gma/select/high-cost/

（1）健康保険（協会けんぽの場合）

ある月の医療費が自己負担限度額を超えた場合、健康保険証に記載されている協会けんぽの支部に「高額療養費支給申請書」を提出します。

（2）国民健康保険（東京都港区の場合）

自己負担限度額を超えていた月の3～4か月後に、区から該当する世帯に申請書が郵送されてきます。その申請書に必要書類を添付して郵送で提出します。

なお、条件によってはこの自己負担限度額をさらに軽減することができます。
まず、同一世帯で同じ公的医療保険に加入している複数の人に、同じ月に医療費が生じたときです。この場合には、高額療養費対象の医療費を世帯単位で合算することができます。

そして、「多数回該当」による負担軽減があります。
多数回該当とは、過去12か月以内に3回以上、自己負担額限度額に達した場合に、4回目から自己負担限度額が軽減される仕組みです。
では、この自己負担額限度額の計算は具体的にどのようになるのか具体例を見てみましょう。

公的医療保険の利かないものは対象外

さらに、高額療養費を使うにあたって注意点があります。それは医療機関の窓口で支払う金額すべてが高額療養費の対象というわけではないということです。たとえば、入院時の食事代や差額ベッド代など、そもそも公的医療保険の対象外のものは除いて計算します。また、全額自己負担になる歯のインプラント治療や不妊治療などの自由診療、そして先進医療も高額療養費の対象外となっています。

【問題 9－3】☆

高額療養費制度について正しい記述を 1 つ選べ。

1　同一年（1 月から 12 月末まで）にかかった医療費の自己負担額が高額になった場合、一定の金額（自己負担限度額）を超えた分が、あとで払い戻される制度である。

2　1 つの病院の窓口では上限を超えない場合でも、複数の受診や、同じ医療保険に加入する者の受診でそれぞれの自己負担額を 1 ヶ月単位で世帯合算できる。

3　申請は住所近辺の法務局に行う。

4　部屋代など保険診療外の費用や食事代も制度の対象となる。

5　診療を受けた月の翌月初日から 5 年間までで権利は消滅する。

【解答 9－3】

×1　同一月（1 日から月末まで）にかかった医療費である。

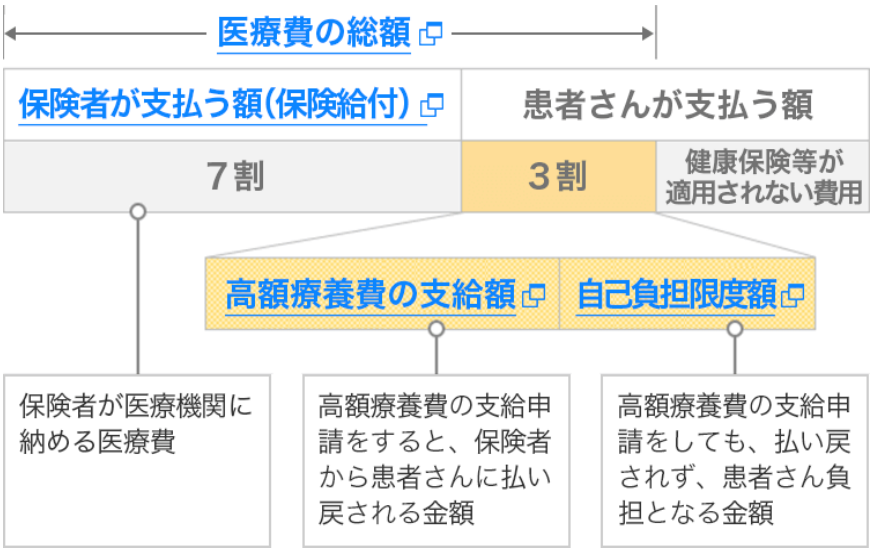
○2

×3　健康保険被保険者証（健康保険証）に記載されている管轄の協会けんぽ支部に申請する。

×4　対象とならない。

×5　診療を受けた月の翌月初日から 2 年間までで権利は消滅する。

●高額療養費制度とは？



引用：がんを学ぶ（ファイザー社）

【問題 9－4】

外来腫瘍化学療法診療料について、正しい記述を 3 つ選べ。

1 （イ）抗悪性腫瘍剤を投与した場合に、月 1 回に限り算定する

2 15 歳未満の小児である場合には、小児加算として、所定点数に 200 点を加算する。

3 （イ）当該保険医療機関の薬剤師が、副作用の発現状況等を文書により提供した上で、必要な指導を行った場合は、連携充実加算として、月 1 回に限り 150 点を所定点数に加算する。

4 外来腫瘍化学療法診療料 3 を算定する施設基準として患者からの 24 時間連絡体制が猶予されている。

5 がん患者指導管理料のハ又は在宅自己注射指導管理料は、別に算定できる。

【解答 9－4】

×1 （イ）抗悪性腫瘍剤を投与した場合に、月 3 回に限り算定する

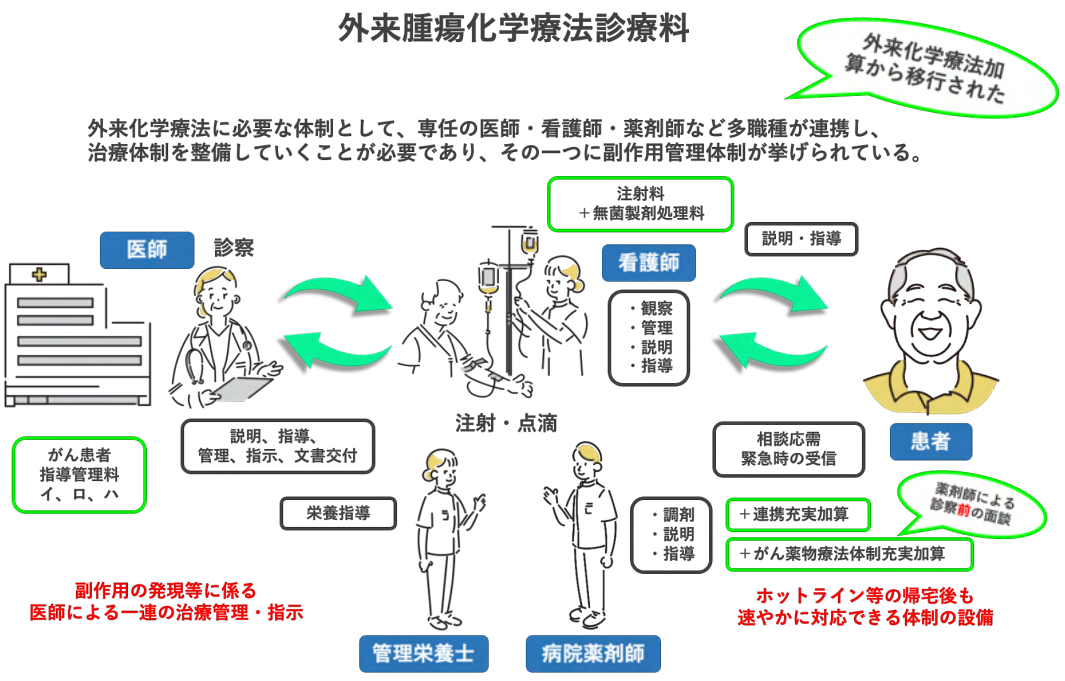
○2 正しい記述である。

○3 正しい記述である。

○4 正しい記述である。

×5 がん患者指導管理料のハ又は在宅自己注射指導管理料は、併せては算定不可である。

※同じ日に算定できないのではなく、同じ患者に対して別に併用で算定はできない。



▶注意点
がん患者指導管理料ハ、在宅自己注射指導管理料は同患者に別に算定は不可。

●外来腫瘍化学療法診療料の分類

外来腫瘍化学療法診療料	1	2	3
イ抗悪性腫瘍剤を投与した場合			
(1)初回から 3 回目まで	800 点	600 点	540 点
L 連携充実加算	150 点	—	—
L がん薬物療法体制充実加算	100 点	—	—
(2) 4 回目以降	450 点	320 点	280 点
抗悪性腫瘍剤投与以外の必要な治療管理を行った場合 (週 1 回) ※1 を算定する医療機関の場合、3 を算定する医療機関の患者が緊急の副作用等で受診した場合も算定可能	350 点	220 点	180 点

●外来腫瘍化学療法診療料の施設基準

施設墓準	1	2	3
外来化学療法実施するための専用のベッドを有する治療室	●	●	●
化学療法経験 5 年以上の専任の常勤医師が勤務	●		
化学療法経験 5 年以上の専任看護師が、化学療法を実施している時間帯に、常時当該治療室に勤務	●		
化学療法に係る調剤経験 5 年以上の専任常勤薬剤師が勤務	●		
化学療法の経験を有する専任の看護師が化学療法を実施している時間帯において常時当該治療室に勤務		●	●
当該化学療法につき専任の常勤薬剤師が勤務		●	●
専任の医師、看護師、または薬剤師が院内に常時 1 人以上配置され、患者から電話等による緊急相談等に 24 時間対応できる連絡体制の整備、院内掲示、ウェブサイト掲載	●	●	
急変時等の入院体制の確保又は他医療機関との連携で入院できる体制整備、その旨の院内掲示、ウェブサイト掲載	●	●	●
化学療法のレジメンの妥当性の評価、承認する委員会の開催、院内掲示、ウェブサイト掲載	●		
がん性疼痛緩和指導管理料の届出	●		
がん患者指導管理料ロ届出　努力義務化	●		
緩和ケア研修等を受けた医師の院内配置の義務化	●		
勤務情報の提出があった場合に療養上必要な指導を行う旨ウェブサイト掲載の努力義務化	●	●	●
患者の急変時の緊急事態等に対応するための指針整備の努力義務化	●	●	●
「診療料 3 」届出医療機関で外来化学療法を実施している患者の緊急時の対応体制を確保している場合の連携医療機関の名称等の届出、院内掲示、ウェブサイト掲載	●		
「診療料 1 」届出医療機関に外来化学療法を実施している患者の緊急時の対応体制を確保している場合の連携医療機関の名称等の届出、院内掲示、ウェブサイト掲載			●
栂時間外の患者からの電話等の問合せ体制の整備　電話等の対応不可時は早々のコールパック体制			●
令和 7 年 5 月 31 日まで、外来腫瘍化学療法診療料 1 の届出医療機関との連携」に関するウェブサイトの掲載は基準を満たす			●

【問題 9－5】

がん薬物療法体制充実加算について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　診察後に薬剤師ががん患者と面談し、副作用状況等を聴取し、医師に情報提供を行うことで算定できる。

2　外来腫瘍化学療法診療料 2 を算定する施設基準の医療施設において月に 1 回限り算定できる。

3　がん化学療法の調剤に 3 年以上従事し、40 時間以上のがんに関わる研修を修了した常勤薬剤師が算定できる。

4　算定において、プライバシーに配慮した個室を整備する必要がある。

5　薬剤師の処方提案をもとにした医師が治療方針を策定できる体制整備が必要になる。

【解答 9－4】

○1　正しい記述である。

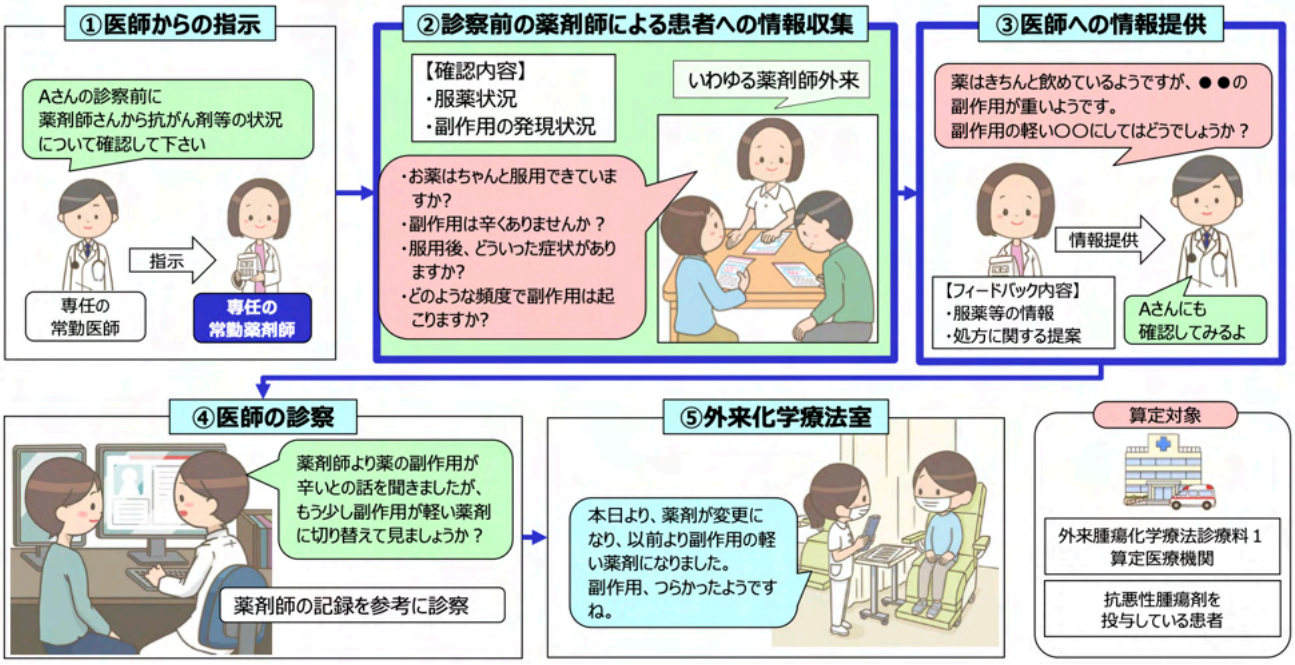
×2　外来腫瘍化学療法診療料 1 を算定する施設基準の医療施設において月に 1 回限り算定できる。

×3　がん化学療法の調剤に 5 年以上従事している必要がある。

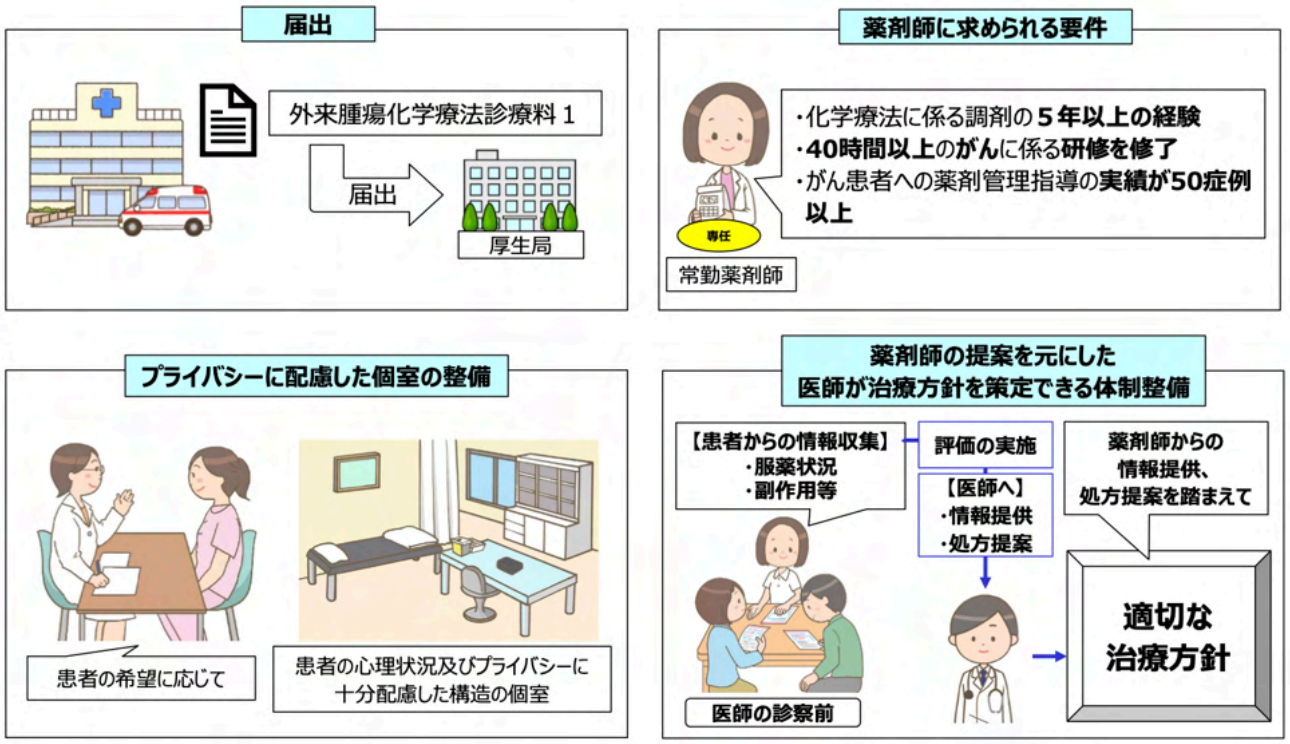
○4　正しい記述である。

○5　正しい記述である。

●がん薬物療法体制充実加算の概要『薬剤師外来』



●がん薬物療法体制充実加算の算定要件



【問題 9－6】☆

外来腫瘍化学療法診療料 1 に関して、正しい記述を 3 つ選べ。

1　退院した患者に対して退院の日から起算して 7 日以内に行った治療管理の費用は、
　入院基本料に含まれるものとする。
2　患者を除く家族等にのみ説明を行った場合にも算定できる。
3　算定する場合、抗悪性腫瘍薬の注射による投与を行うに当たっては、外来化学療法に係る専用室において、
　投与を行う必要がある。
4　算定する患者からの電話等による緊急の相談等に対して 24 時間対応できる体制を確保する必要がある。
5　算定回数の上限は月 4 回である。

【解答 9－6】

○1

×2　家族等にのみ説明を行った場合は算定できない。

○3

○4

×5　月 3 回に限る。

参考：外来腫瘍化学療法診療料の細かい部分はこちらから確認できます。

https://clinicalsup.jp/jpoc/shinryou.aspx?file=ika_2_1_1/b001-2-12.html

【問題 9－7】

連携充実加算（病院）、特定薬剤管理指導加算 2（調剤薬局）が算定できる治療を 2 つ選べ。

1　アファチニブ単剤療法

2　ベバシズマブ＋トリフルリジン・チピラシル併用療法

3　オラパリブ単剤療法

4　リツキシマブ＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋シクロホスファミド＋プレドニゾロン療法

5　ダサチニブ単剤療法

【解答 9－7】

×1

○2　注射剤を含む正しい選択肢である。

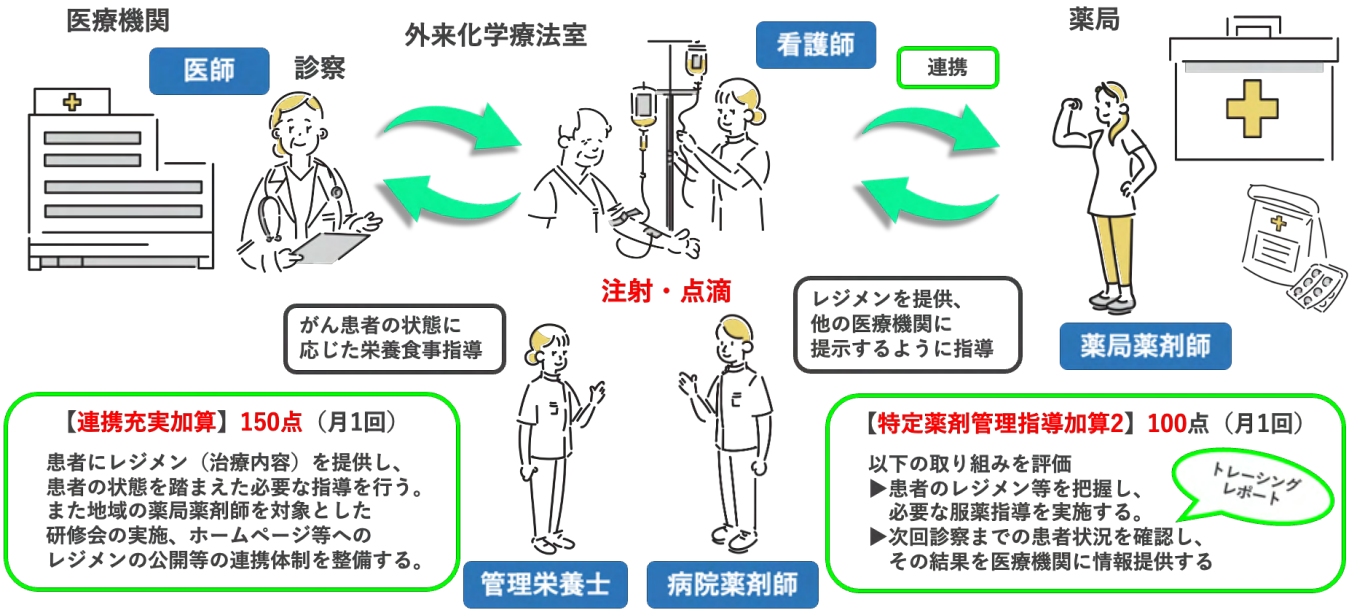
×3

○4　注射剤を含む正しい選択肢である。

×5

※注射薬を含むレジメンが算定対象となる。

連携充実加算（病院）と特定薬剤管理指導加算2（薬局）



【問題 9－8】

連携充実加算の算定要件、施設基準に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　外来腫瘍化学療法診療料に規定するレジメンに係る委員会にがん専門薬剤師が参加していること。

2　当該保険医療機関において地域の薬局薬剤師等を対象とした研修会等を年 3 回以上実施すること。

3　当該保険医療機関で実施される化学療法のレジメンをホームページ等で閲覧できるようにしておくこと。

4　患者に実施しているレジメン、抗悪性腫瘍剤等の投与量、主な副作用の発現状況等を記載した治療計画等の文書を患者に交付すること。

5　外来化学療法を実施している医療機関に 5 年以上勤務し、化学療法に係る調剤の経験を 3 年以上有する専任の薬剤師が勤務していること。

【解答 9－8】

×1　がん専門薬剤師ではなく管理栄養士が参加していること。

×2　研修会等を年 1 回以上実施すること。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　外来化学療法を実施している医療機関に 5 年以上勤務し、化学療法に係る栄養管理（悪性腫瘍患者に対するものを含む。）経験を 3 年以上有する管理栄養士が勤務していること。

連携充実加算に係る施設基準（□には、適合する場合「✓」を記入すること）

①	外来腫瘍化学療法診療料1に係る届出を行っている	□
②	外来腫瘍化学療法診療料1の施設基準に規定するレジメンに係る委員会に管理栄養士が参加している	□
③	ア　当該保険医療機関で実施される化学療法のレジメンを当該保険医療機関のホームページ等で閲覧できる	□
	イ　当該保険医療機関において外来化学療法に関わる職員及び地域の保険薬局に勤務する薬剤師等を対象とした研修会等の実施	□
	ウ　他の保険医療機関及び保険薬局からのレジメンに関する照会や患者の状況に関する相談及び情報提供等に応じる体制がある	□
	エ　ウの体制について、ホームページや研修会等で周知している	□
④	化学療法の専任の常勤管理栄養士の氏名	

［記載上の注意］

1　③のアについては、確認できるウェブページのコピー等を添付すること。

2　④の管理栄養士は、外来化学療法を実施している保険医療機関に５年以上勤務し、栄養管理（悪性腫瘍患者に対するものを含む。）に係る３年以上の経験を有する者であること。

3　連携充実加算の施設基準に係る届出に当たっては、実施される化学療法のレジメン（治療内容）の妥当性を評価し、承認する委員会の構成員を記載した文書を添付すること。

https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/chugokushikoku/r4-t39-2.pdf

【問題 9－9】☆

特定薬剤管理指導加算 2 について正しい記述を 1 つ選べ。

1　患者への服用状況、副作用状況の聞き取りにおいて、電子メール、SNS 等のメッセージ機能を用いても良い。

2　服用状況、副作用の有無等について患者に確認した結果について、保険医療機関に文書により提供する。

3　服薬情報等提供料を同時に算定できる。

4　完全院内処方の運用を選択しており、かつ連携充実加算を算定している医療機関に対して副作用状況の情報提供を行なった場合にも算定できる。

5　特定薬剤管理指導加算 2 を算定した患者に対して、当該算定に係る抗悪性腫瘍剤を対象として、特定薬剤管理指導加算 1 も同時に算定することができる。

【解答 9－9】

×1　電話やビデオ通話が許容されているが、電子メール、SNS 等のメッセージ機能の使用は認められない。

〇2　正しい記述である。

×3　服薬情報等提供料 1～3 いずれにおいても同時には算定できない。後日、別日なら算定可能。

×4　院外処方箋の発行が必須になってくる。しかし、現実問題として完全院内処方の運用を選択しており、かつ連携充実加算を算定している医療機関は存在する。（保険薬局に対して一方的不利なケース‥）

×5　特定薬剤管理指導加算 2 と同一月内での算定は不可。なお、特定薬剤管理指導加算 2 の算定に係る抗悪性腫瘍剤及び制吐剤等の支持療法に係る薬剤“以外”の薬剤を対象として、特定薬剤管理指導加算 1 に係る業務を行い、算定要件を満たせば同時に算定可能である。

参考：特定薬剤管理指導加算 2 の細かい部分はこちらから確認できます。

https://medixs.jp/knowledge/r2_tokutei-kanrishido-kasan2

【問題 9－10】☆

特定薬剤管理指導加算 2 に関する正しい記述を 3 つ選べ。

1　算定する場合は患者の同意が必要である。

2　ビデオ通話による患者の服薬状況及び副作用の有無等の確認は、算定対象とならない。

3　患者 1 人につき、月に 2 回以上算定できる。

4　連携充実加算を届出ている保険医療機関において、抗悪性腫瘍剤を注射されている患者が対象である。

5　連携充実加算を届出ている保険医療機関に患者の副作用や服薬状況等の必要な情報を文書により提供した場合に算定する。

【解答 9－10】

○1　正しい記述である。

×2　ビデオ通話や電話等の使用は、算定対象となる。メールや SNS 等の使用は算定対象とならない。

×3　算定は月に 1 回までである。

○4　正しい記述である。

○5　正しい記述である。

参考：特定薬剤管理指導加算 2 の細かい部分はこちらから確認できます。

https://medixs.jp/knowledge/r2_tokutei-kanrishido-kasan2

【問題 9－11】

特定薬剤管理指導加算 2 の施設基準、算定要件等について正しい記述を 3 つ選べ。

1　パーテーション等で区切られた独立したカウンターを有するなど、患者のプライバシーに配慮していること。

2　1 回あたり 100 点を月 2 回まで算定できる。

3　当該患者のレジメン等を確認し、必要な薬学的管理及び指導を行うとともに、電話等により服用状況及び、副作用等について確認し、当該保険医療機関へ文書にて情報提供を行った場合に算定できる。

4　当該医療機関が実施する抗悪性腫瘍剤の化学療法に係る研修会に年 1 回以上参加していること。

5　当該医療機関より制吐剤等の支持療法薬のみ(抗悪性腫瘍剤を含まない)が処方された場合は算定できない。

【解答 9－11】

○1　正しい記述である。

×2　1 回あたり 100 点を月 1 回まで算定できる。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　ホームページ等からレジメンを把握しているのであれば、必要な薬学的介入を行った上で、制吐剤等の支持療法薬のみの院外処方でも算定できる。

●特定薬剤管理指導加算って？①と②がある？どうちがう？

項目	特定薬剤管理指導加算　①	特定薬剤管理指導加算　②
対象	保険薬局	
要件	免疫抑制剤や不整脈用剤、てんかん剤など厚生労働省が定める「特に安全管理が必要な医薬品」について薬剤の管理や指導などを行った場合に算定可能。特定薬剤管理指導加算②と異なり、医師への文書による報告義務はない。処方せん受付 1 回につき 1 回に限り、指導内容を薬歴に残すことで算定できる。	抗悪性腫瘍注射剤を投与された患者に処方された抗悪性腫瘍剤、支持療法薬などの服薬管理を行い、副作用状況等をサポートした場合に算定できる。主に患者に電話等を行い、状況の聞き取りを行い、医療機関へ文書（トレーシングレポート等）で情報提供を行う。医療機関側はがん薬物療法レジメンをホームページ等に公開し、『地域連携充実加算』を算定可能である。
点数	10 点/回	100 点/回
回数	処方せん受付 1 回につき 1 回	月に 1 回まで

【問題 9－12】

特定薬剤治療管理料 1 に関わる薬剤を 3 つ選べ。

1 ペルツズマブ

2 メトトレキサート

3 イキサゾミブ

4 イマチニブ

5 スニチニブ

【解答 9－12】

×1

○2 正しい選択肢である。

×3

○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

【問題 9－13】

特定薬剤治療管理料 2 の算定対象となる薬剤を 2 つ選べ。

1 ブスルファン

2 レナリドミド

3 ポマリドミド

4 メトトレキサート

5 イマチニブ

【解答 9－13】

×1

○2 正しい選択肢である。

○3 正しい選択肢である。

×4

×5

●特定薬剤治療管理料とは？

項目	特定薬剤治療管理料①	特定薬剤治療管理料②
対象	病院等の医療機関	
要件	ジギタリス製剤、抗てんかん剤を投与している患者、免疫抑制剤を投与している臓器移植後の患者その他別に厚生労働大臣が定める患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合に算定できる。 メトトレキサート、イマチニブ、スニチブ等のがん薬物療法に関わる薬剤も含まれる。（別表参照）	サリドマイド及びその誘導体を投与している患者について、服薬に係る安全管理の遵守状況を確認し、その結果を所定の機関に報告する等により、投与の妥当性を確認した上で、必要な指導等を行った場合に月１回に限り所定点数を算定する。主にサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドが対象となってくる。
点数	470 点	100 点
回数	月に１回まで	月に１回まで

●特定薬剤治療管理料１別表　引用：株式会社ファルコバイオシステムズ

対象薬剤	検査項目	対象疾患等	初回月[*1]	2～3カ月	4カ月以降
ジギタリス製剤	ジゴキシン	心疾患	470＋280	470	235
		重症うっ血性心不全（急速飽和[*3]を行った場合）	740（急速飽和完了日、１回に限る）		
テオフィリン製剤	テオフィリン	気管支喘息、喘息性（様）気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫、未熟児無呼吸発作	470＋280	470	235
不整脈用剤	プロカインアミド　プロパフェノン　アミオダロン アプリンジン　メキシレチン　ピルメノール ジソピラミド　フレカイニド　ベプリジル リドカイン　キニジン　ソタロール ピルシカイニド　シベンゾリン	不整脈［継続的に投与］	470＋280	470	235
抗てんかん剤	フェノバルビタール　エトスクシミド　ガバペンチン ニトラゼパム　アセタゾラミド　レベチラセタム プリミドン　クロバザム　トピラマート ジアゼパム　バルプロ酸　ラモトリギン フェニトイン　遊離バルプロ酸　ペランパネル 遊離フェニトイン　トリメタジオン　ルフィナミド カルバマゼピン　クロナゼパム　ラコサミド ゾニサミド　スルチアム	てんかん[*4]	470＋280	470	
		てんかん重積状態（全身性けいれん発作重積状態）	740（重積状態の消失日、１回に限る）		
	カルバマゼピン　遊離バルプロ酸 バルプロ酸	躁うつ病または躁病	470＋280	470	
	バルプロ酸　遊離バルプロ酸	片頭痛		470	235
アミノ配糖体抗生物質 グリコペプチド系抗生物質	ゲンタマイシン　トブラマイシン アミカシン　アルベカシン	（入院患者に数日間以上投与）	470＋280	470	235
	バンコマイシン[*5] テイコプラニン				
トリアゾール系抗真菌剤等	ボリコナゾール	重症又は難治性真菌感染症又は造血幹細胞移植（造血幹細胞移植の患者にあっては、深在性真菌症の予防を目的とするものに限る）（入院患者に数日間以上投与）			
免疫抑制剤	シクロスポリン タクロリムス水和物	臓器移植後（拒否反応の抑制）	470＋2740[*2]		470
	シクロスポリン	ベーチェット病（活動性・難治性眼症状を有するもの）、その他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分で、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る。）、再生不良性貧血、赤芽球癆、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者に限る）、ネフローゼ症候群、川崎病の急性期	470＋280	470	
	タクロリムス水和物	全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎、間質性肺炎（多発性筋炎又は皮膚筋炎に合併するものに限る。）			
サリチル酸系製剤	サリチル酸	若年性関節リウマチ、リウマチ熱、慢性関節リウマチ［継続的に投与］	470＋280	470	235
メトトレキサート	メトトレキサート	悪性腫瘍	470＋280	470	235
ハロペリドール製剤 ブロムペリドール製剤	ハロペリドール ブロムペリドール	統合失調症	470＋280	470	235
リチウム製剤	リチウム	躁うつ病	470＋280	470	235
イマチニブ	イマチニブ	当該薬剤の適応疾患（慢性骨髄性白血病など）	470＋280	470	235

＊１免疫抑制剤を投与している臓器移植後の患者以外の患者に対して、特定薬剤治療管理に係る薬剤の投与を行った場合は、１回目の特定薬剤治療管理料を算定すべき月に限り、所定点数に 280点を加算する。なお、初回月加算は、投与中の薬剤の安定した血中至適濃度を得るため頻回の測定が行われる初回月に限り、280点を加算できるものであり、薬剤を変更した場合においては算定できない。
＊２臓器移植後の患者に対して、免疫抑制剤の投与を行った場合は、臓器移植を行った日の属する月を含め３月に限り、所定点数に 2,740点を加算する。
＊３急速飽和とは、重症うっ血性心不全の患者に対して２日間程度のうちに数回にわたりジギタリス製剤を投与し、治療効果が得られる濃度にまで到達させることをいう。
＊４てんかんの患者であって、２種類以上の抗てんかん剤を投与している患者について、同一暦月に血中の複数の抗てんかん剤の濃度を測定し、その測定結果に基づき、個々の投与量を精密に管理した場合は、当該管理を行った月において、２回に限り所定点数を算定できる。
＊５バンコマイシンを投与している患者（入院のみ）であって、同一暦月に複数回の血中のバンコマイシンの濃度を測定し、その測定結果に基づき、投与量を精密に管理した場合は、１回目の特定薬剤治療管理料を算定すべき月に限り、530 点を所定点数に加算する。

【問題 9－14】☆

退院時共同指導料に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　保険医療機関に入院中であり退院後、介護老人保健施設での療養を行う患者に算定できる。

2　患者の家族等退院後に患者の看護を担当する者に対して指導を行った場合にも算定できる。

3　保険薬剤師が、患者に対し退院後の在宅での療養上必要薬剤に関する説明及び指導を、入院中の保険医療機関の保険医又は看護師等と共同して行った上で、文書により情報提供した場合に算定できる。

4　保険医療機関が、入院前の内服薬の変更をした患者について、保険薬局に対して、その理由や変更後の当該患者の状況を文書により提供した場合に算定できる。

5　入院中 1 回に限り算定できる。

【解答 9－14】

×1　退院後に他の保険医療機関、社会福祉施設、介護老人保健施設、介護老人福祉施設に入院・入所する患者は算定対象外である。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　退院時薬剤情報管理指導料、退院時薬剤情報連携加算についての記述である。

×5　末期がん患者など、別に厚生労働大臣が定める疾病等の患者については、当該入院中 2 回に限り算定できる。

●退院時共同指導料の概要

●退院時共同指導料 1（薬局）・2（病院）

●退院時薬剤情報管理指導料、退院時薬剤情報連携加算（病院・薬局）について

【問題 9－15】☆

最適使用推進ガイドラインに必ず記載されている情報を 3 つ選べ。

1　作用機序

2　対象医薬品の投与が適切と考えられる患者

3　対象医薬品を使用する上で必要な医療機関の要件

4　第 I 相試験の成績

5　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項の設定根拠

【解答 9－15】

〇1　正しい選択肢である。※R5 年 11 月より省略可能となった。

〇2　正しい選択肢である。

〇3　正しい選択肢である。

×4　主にⅡ～Ⅲ相試験の結果が記載されている。※R5 年 11 月より省略可能となった。

×5　RMP に記載される。

●最適使用推進ガイドライン（医薬品）

実際の薬剤（ニボルマブ、ペムブロリズマブ等）のガイドラインを開いてみて下さい。

【問題 9－16】

条件付き早期承認制度の適応対象となりうる品目に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　世界に先駆けて本邦で早期開発・承認する意図および体制があること

2　革新的な薬物輸送システム

3　検証的臨床試験の実施が困難であること

4　希少疾患用医薬品であること

5　適応疾患が重篤であると認められてること

【解答 9－16】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

○5　正しい選択肢である。

●条件付き早期承認制度　対象品目

(1)適応疾患が重篤である

(2)医療上の有用性が高い

(3)検証的臨床試験の実施が困難、または実施可能でも相当の期間がかかる

(4)検証的臨床試験以外の臨床試験などにより、一定の有効性・安全性が示される

【問題 9－17】☆

薬事・食品衛生審議会において公知申請に係る事前評価が終了し、その後、薬事承認された医薬品とその適応の組み合わせとして正しい選択肢を 3 つ選べ。

1　オキサリプラチン（FOLFOX 療法として） － 大腸がん

2　イリノテカン（FOLF IRI 療法として） － 胃がん

3　ミコフェノール酸 モフェチル － 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

4　テモゾロミド（イリノテカンと併用） － 再発又は難治性のユーイング肉腫

5　オランザピン － 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

6　ボルテゾミブ － 多発性骨髄腫

【解答 9－17】

×1　オキサリプラチン（FOLFOX 療法として） － 胃がん の組み合わせが正しい記述である。

×2　存在しない事実である。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

○5　正しい記述である。

×6　ボルテゾミブ － 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 の組み合わせが正しい記述である。

参照：PMDA ホームページ　保険適用される公知申請品目に関する情報について

【問題 9－18】☆

臨床試験において、少数の健康な成人志願者を被験者として、忍容性、薬物動態などを中心に検討することを目的とする試験を 1 つ選べ。

1 探索的試験

2 臨床理試験

3 検証的試験

4 有比較試

5 医療経済学的試験

【解答 9－18】

×1 第Ⅱ相試験に関する記述である。

○2 第Ⅰ相試験、臨床薬理試験では、忍容性、薬物動態等を中心に検討する。

×3 第Ⅲ相試験に関する記述である。

×4 次項の表、第Ⅳ相試験の項目参照。

×5 次項の表、第Ⅳ相試験の項目参照。

臨床試験は、その目的別に、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験および治療的使用の為の試験の 4 つに分類される。

試験の種類	試験の目的等	試験の例
第Ⅰ相試験 （臨床薬理試験）	・通常、対象は少数の健康成人（男性） ・忍容性評価 ・薬物動態、薬力学的検討	・.忍容性試験 ・単回及び反復投与の 薬物動態
第Ⅱ相試験 （探索的試験）	・対象は、少数の患者 ・目標効能に対する探索的使用 ・次の試験のための用法用量の推測	・用量反応探索試験
第Ⅲ相試験 （検証的試験）	・対象は、多数の患者 ・有効性の証明/確認 ・安全性プロフィールの確認 ・用量反応関係の確立	・無作為化並行用量反応試験 ・大規模臨床試験
第Ⅳ相試験 （治療的使用）	・一般的な患者又は特殊な患者集団及び 環境におけるリスク・ベネフィットの関係に ついての理解をより確実にすること ・用法用量をより確実にすること	・有効性比較試験 ・死亡率/罹患率を エンドポイントにする試験 ・大規模臨床試験 ・医療経済学的試験

●10　骨髄抑制と感染症対策（問題 1～15）

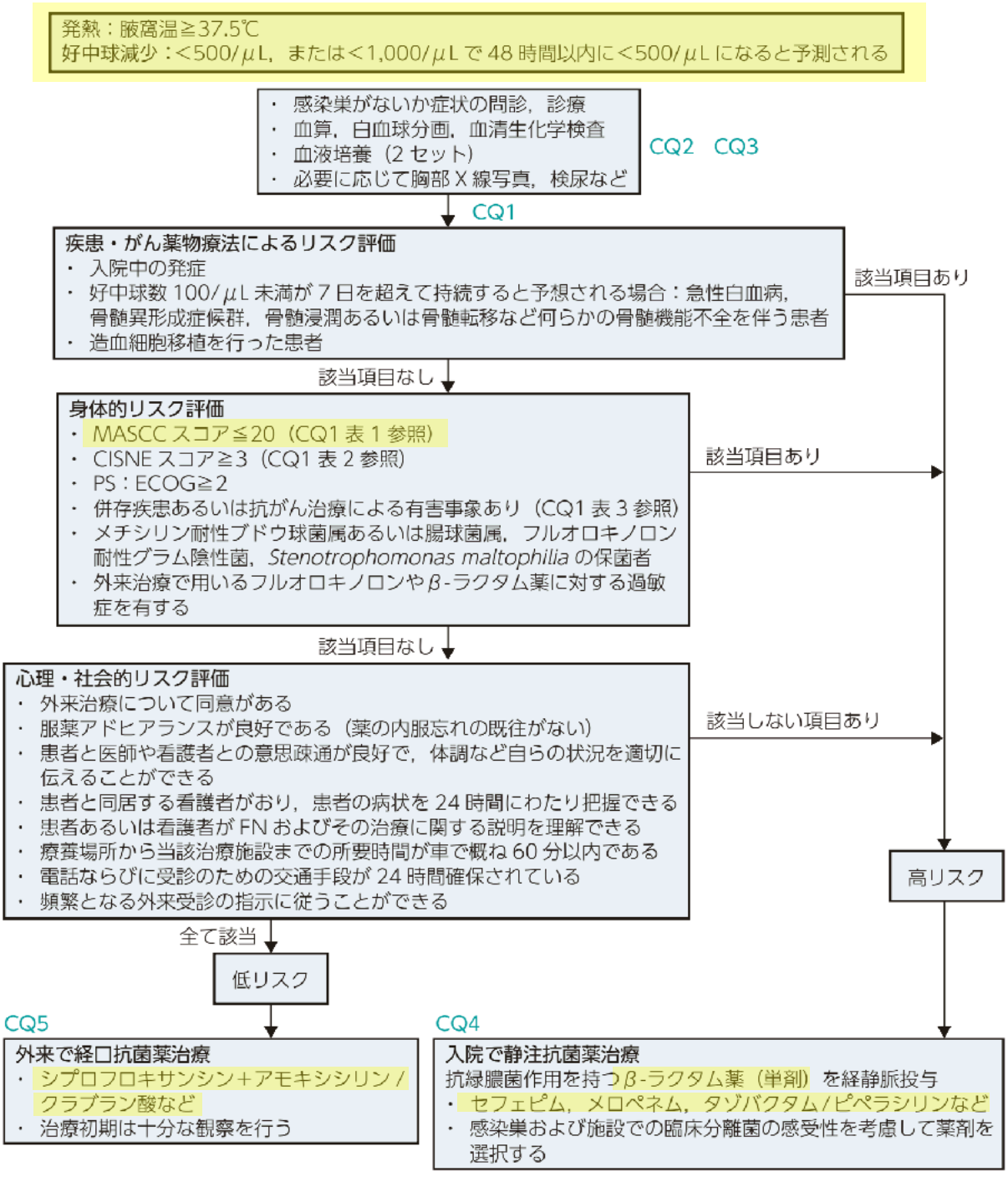
ポイント:

発熱性好中球減少症に対して選択するべき抗菌薬、抗緑膿菌作用等については確認しておきましょう。

また、薬剤師としてデノボ肝炎の危険性についても理解が必要です。B 型肝炎ウイルスの再活性化（デノボ肝炎）に使用可能な核酸アナログ製剤、3 種類も併せて把握しておいて下さい。

参照:がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・・

FN 患者に対する初期治療（経験的治療）



発熱性好中球減少症の原因菌

- 感染症の推定（造血幹細胞移植を除く例）
  血液培養陽性の頻度：10%以下
  肺炎や口内炎などの臨床的感染症：20%前後
  70%前後が不明熱
  （しかし、大半は細菌感染症と考えられる。）

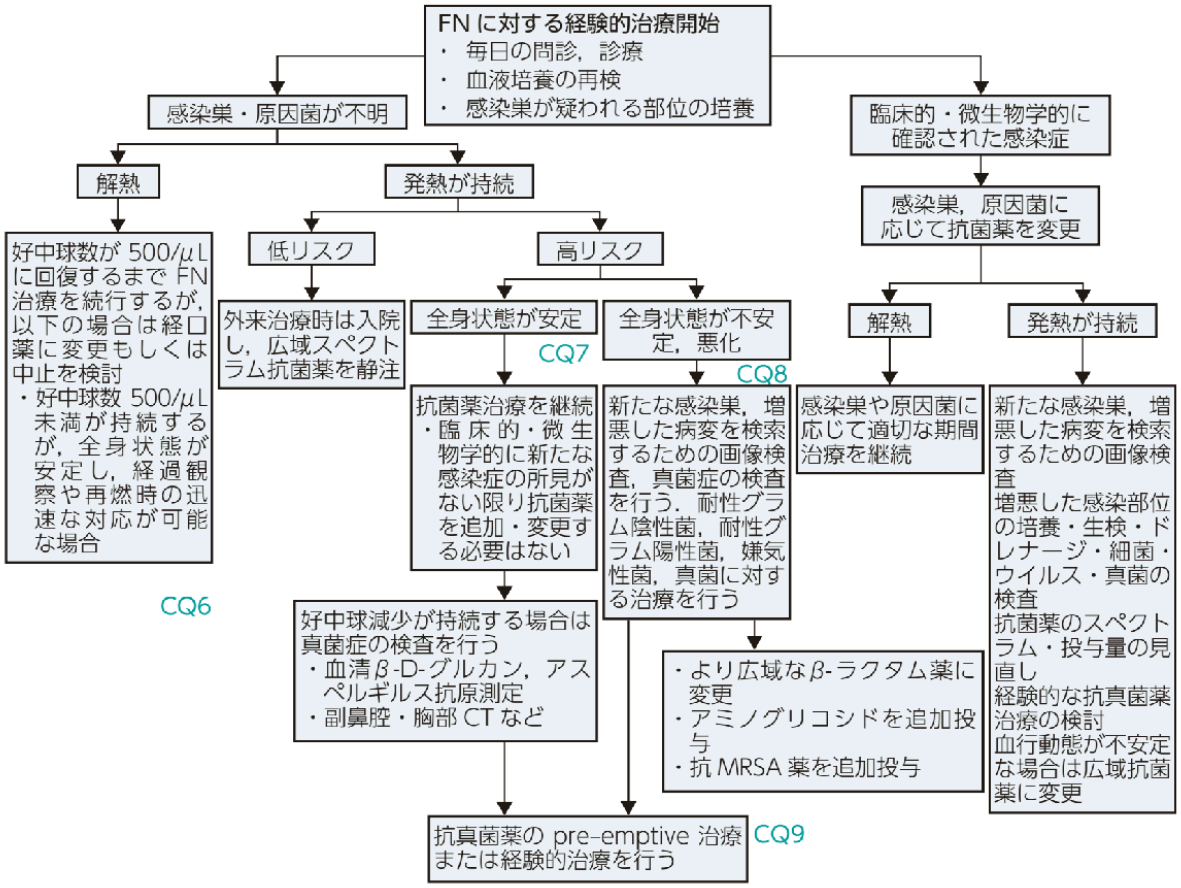
- 原因菌
  1．グラム陰性菌：緑膿菌、大腸菌 （腸内細菌内因性感染症）
  2．グラム陽性球菌：ブドウ球菌、レンサ球菌

- 注意点
  好中球減少持続期間が長期にわたる場合、真菌感染症
  抗菌薬の予防投与時には耐性菌によるブレイクスルー感染症

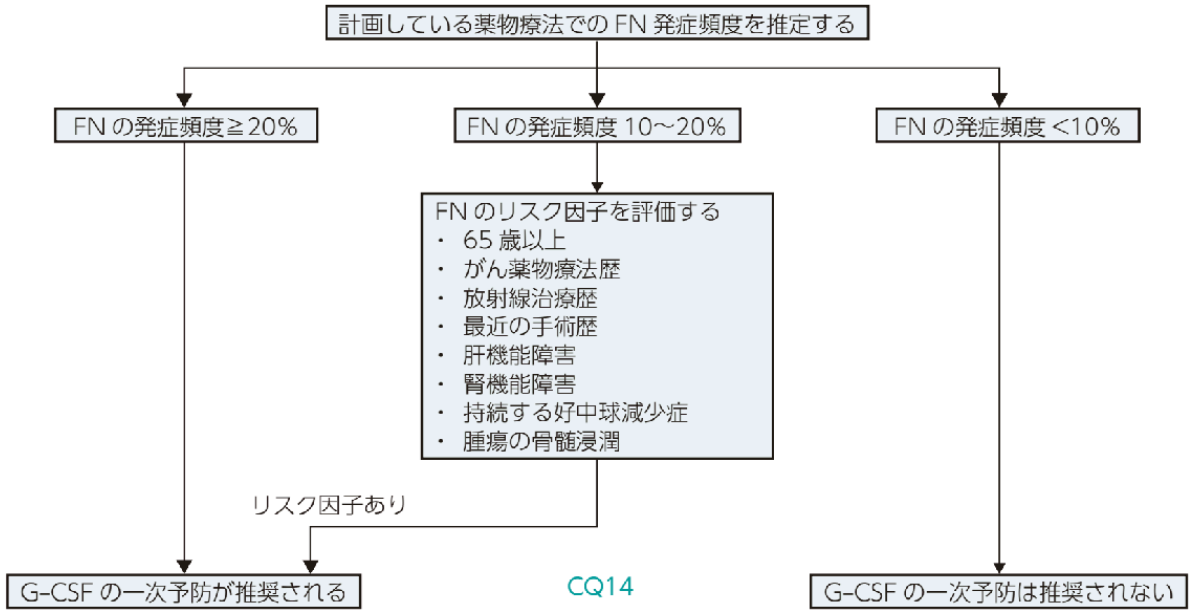
表 1　経験的治療に用いる抗菌薬の用法用量

日本で FN に対する保険適用がある薬剤
セフェピム　1 回 2 g　8 時間毎　静注（ただし，保険適用は 1 日量 4g まで） メロペネム　1 回 1 g　8 時間毎　静注 タゾバクタム / ピペラシリン　1 回 4.5 g　6 時間毎　静注
日本で FN に対する保険適用はないが，十分なエビデンスが集積されている薬剤
イミペネム / シラスタチン　1 回 0.5 g　6 時間毎　静注 セフタジジム　1 回 1 g　6 時間毎　静注
日本で FN に対する保険適用はなく，エビデンスも集積途上であるが，日常臨床で使用されている薬剤
セフピロム　1 回 2 g　12 時間毎　静注 セフォゾプラン　1 回 1 g　6 時間毎　静注　もしくは 1 回 2 g　12 時間毎　静注 ビアペネム　1 回 0.6 g　12 時間毎　静注　もしくは 1 回 0.3 g　6 ～ 8 時間毎　静注 パニペネム / ベタミプロン　1 回 0.5 g　6 時間毎　静注 ドリペネム　1 回 1 g　8 時間毎　静注

FN 患者に対する経験的治療開始 3〜4 日後の再評価



がん薬物療法での G-CSF 一次予防



【問題 10－1】

発熱性好中球減少症(FN：febrile neutropenia)の定義に該当する選択肢を 2 つ選べ。

1　腋窩温 37.5℃以上　好中球数が 2000/μＬ未満

2　腋窩温 37.5℃以上　好中球数が 1500/μＬ未満

3　腋窩温 37.5℃以上　好中球数が 500/μＬ未満

4　腋窩温 37.5℃以上　1,000/μＬ未満で 72 時間以内に 500/μＬ未満に減少が予測される状態

5　腋窩温 37.5℃以上　1,000/μＬ未満で 48 時間以内に 500/μＬ未満に減少が予測される状態

【解答 10－1】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

○5　正しい選択肢である。

●発熱性好中球減少症(FN：febrile neutropenia)の定義

好中球数が 500/μＬ未満、または 1,000/μＬ未満で 48 時間以内に 500/μＬ未満に減少が予測される状態で、かつ腋窩温 37.5℃以上(口腔内温 38℃以上)の発熱を生じた場合を発熱性好中球減少症とする。

【問題 10－2】☆

発熱性好中球減少症における『MASCC スコア』について正しい項目を 2 つ選べ。

1　高血圧なし：収縮期血圧 140mmHg 以上、もしくは 拡張期血圧：90mmHg 以上　→　＋4 点

2　慢性閉塞性肺疾患の既往なし　→　＋4 点

3　脱水なし　→　＋3 点

4　年齢：60 歳未満　→　＋4 点

5　てんかん発作の既往なし　→　＋4 点

【解答 10－2】

×1 『高血圧なし』ではなく、『低血圧なし』の項目が設定されている。

○2 正しい項目である。

○3 正しい項目である。

×4 ＋4 点ではなく、＋2 点である。

×5 『てんかん発作の既往なし』という項目は存在しない。

●MASCC スコアとは？

The **M**ultinational **A**ssociation for **S**upportive **C**are in **C**ancer Risk Index の略で、発熱性好中球減少症(FN) の患者を退院させるかどうかを判断するスコアのひとつである。

MASCC スコア

▸21 点以上：低リスク ▸20 点以下：高リスク

項目		スコア
臨床症状(重症度)	無症状・軽症	+5
	中等症	+3
	重症	0
血圧低下なし		+4
慢性閉塞性肺疾患なし		+4
固形癌または血液腫瘍で真菌感染の既往なし		+4
脱水なし		+3
外来管理中の発熱		+3
60才未満		+2

●エビデンス

・21 点以上で低リスク患者である可能性を示唆し(陽性適中率 91%、感度 71%、特異度 68%)、次の第 1 項に該当する場合，外来治療を考慮することができる。

・20 点以下で高リスクであり入院推奨。その他「第 2 項.入院治療が無難なリスク因子」も要確認。

●第 1 項 外来治療を考慮するポイント

・好中球減少が 7 日以内と予想される

・臓器障害がない

・経口薬剤投与が可能

・経験ある治療医, 救急センターが自宅近くに 24 時間体制で存在する.

・患者や家族の病状理解が進んでおり, 外来治療を望んでいる.

●第 2 項 入院治療が無難なリスク因子

・発熱時, すでに入院していた

・重大な合併症が存在する

・バイタルサインが不安定

・好中球＜100/μL が予想される

・好中球減少の 7 日以上の持続が予想される

・臓器障害

・原病である悪性腫瘍のコントロール良好

・他の感染症を合併している

・Grade3-4 の粘膜障害を合併している

・アレムツズマブ(マブキャンパス®) を使用中

●使用上の注意

・6 歳未満には適用しない.

・低リスクと判断されても、実際に帰宅とするには専門家へのコンサルトが推奨される.

●引用:HOKUTO MASCC スコア解説ページ　J Clin Oncol . 2000 Aug;18(16):3038-51.PMID: 10944139

【問題 10－3】

発熱性好中球減少症に対して選択するべき抗菌薬として、誤っている選択肢 1 つ選べ。

1 セフェピム

2 ピペラシリン・タゾバクタム

3 メロペネム

4 セフトリアキソン

5 セフタジジム

【解答 10－3】

○1

○2

○3

×4 セフトリアキソン 抗緑膿菌作用を有さない。

○5

表 1 経験的治療に用いる抗菌薬の用法用量

日本で FN に対する保険適用がある薬剤
セフェピム 1 回 2 g 8 時間毎 静注（ただし，保険適用は 1 日量 4g まで） メロペネム 1 回 1 g 8 時間毎 静注 タゾバクタム / ピペラシリン 1 回 4.5 g 6 時間毎 静注
日本で FN に対する保険適用はないが，十分なエビデンスが集積されている薬剤
イミペネム / シラスタチン 1 回 0.5 g 6 時間毎 静注 セフタジジム 1 回 1 g 6 時間毎 静注
日本で FN に対する保険適用はなく，エビデンスも集積途上であるが，日常臨床で使用されている薬剤
セフピロム 1 回 2 g 12 時間毎 静注 セフォゾプラン 1 回 1 g 6 時間毎 静注 もしくは 1 回 2 g 12 時間毎 静注 ビアペネム 1 回 0.6 g 12 時間毎 静注 もしくは 1 回 0.3 g 6～8 時間毎 静注 パニペネム / ベタミプロン 1 回 0.5 g 6 時間毎 静注 ドリペネム 1 回 1 g 8 時間毎 静注

【問題 10－4】☆

発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン改訂第 3 版において推奨されている治療を 2 つ選べ。

FN: febrile neutropenia

1　腋窩温が 38.5 度以下の場合、抗菌薬の投与は行わない。

2　FN の初期検査として、抗菌薬開始前に 1 セットの静脈血培養検査を行う。

3　重症化するリスク分類が低リスクである FN 患者に対し、経口抗菌薬による外来治療を行う。

4　FN に対する抗菌薬治療は、『解熱が得られる』、もしくは、『好中球数が 1000/μL 以上となる』まで継続する。

5　がん薬物療法を受けるすべての患者は好中球減少の有無に関わらず手指衛生を行う。

【解答 10－4】

×1　37.5 度以上であり、FN の項目を満たす場合は速やかに抗菌薬の投与を行う。

×2　抗菌薬開始前に 2 セットの静脈血培養検査を行う。

○3　正しい選択肢である。

×4　『解熱が得られる』は必須である。また、『好中球数が 500/μL 以上となる』までである。
　　条件付きで『好中球数が 500/μL 以下』でも解熱していれば中止を検討できる。

○5　正しい選択肢である。

●発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン改訂第 3 版より

CQ5

重症化するリスクが低い FN 患者に対して，外来治療は可能か？

推奨

●FN 時にただちに重症化のリスク評価を行い，低リスクの FN 患者であれば，経口抗菌薬による外来治療は可能である．
［推奨の強さ：2，合意率：93.5%，エビデンスレベル B］

CQ6

初期治療で解熱したが好中球減少が持続する場合，抗菌薬の discontinuation は可能か？

推奨

●末梢血好中球数が 500/μL に回復する以前に解熱し，全身状態が安定していれば抗菌薬の discontinuation が可能である．しかし抗菌薬の中止・変更後，発熱の再燃に対しては迅速な対応が求められる．
［推奨の強さ：2，合意率：1 回目 58.1%，2 回目 100.0%，エビデンスレベル B］

※抗菌薬の中止（discontinuation）

FN に対する抗菌薬治療が奏効した場合の中止時期について，成人では明らかな見解が得られていない．解熱時に好中球数が 500/μL 以上に回復していれば抗菌薬は中止できる．また，好中球数が 500/μL に達していなければ 500/μL に到達するまでの FN 治療の続行が推奨される．

すべてのがん患者のケアで最も重要かつ現実的な対策は標準予防策であり，具体的には石けんと流水による手洗いと速乾式アルコール製剤による手指衛生の遵守である．がん薬物療法中の患者は皮膚の清潔を保つために毎日のシャワーや入浴を行い，うがいや歯磨きで口腔の清潔を保つ．中心静脈カテーテル挿入はマキシマルバリアプレコーション下で実施する．個々の原因微生物に対する薬物による感染予防は各論で解説されるが，予想される好中球減少期間が 1 週間未満の場合は基本的には不要のことが多い．現在，様々な分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が開発され，固形腫瘍の治療にも導入されている．今後は，従来の細菌や真菌だけではなくウイルスや結核など注意すべき感染症が増加することが予想される．

●化学療法時の好中球減少と G-CSF の適正使用

好中球減少は化学療法時に頻繁に遭遇する副作用であるが，発熱の有無により治療方針が異なっており，これらの状況の対応に関してはASCOやNCCNなどのエビデンスに基づいた海外のいくつかのガイドラインが参考となる．無熱性好中球減少では感染予防が中心となり，原則的には抗生剤やG-CSFの予防的な投与は行わない．発熱性好中球減少では感染の原因を探索すると同時にempiricalな抗生剤投与を行い，ハイリスク患者ではG-CSFの投与を開始する．化学療法による好中球減少が予想される症例での予防的投与においても

●血液培養ボトルを 2 セット取る意味は？

血液培養を 2 セットとる意味は、何らかの理由による検体の汚染を血液中の細菌類と勘違いしないようにするためである。2 セットとも同一の細菌類が検出された場合には同定できるなど、検査の精度を上昇させる意味もある。培養検査は、血液中の細菌を同定し、必要な抗菌薬を使用することを目的としている。そのため、検査の精度が重要となってくる。実は、通常の血液培養ボトル 1 セットでは、精度は約 70%と言われており、2 セットになると精度は上昇し、90%以上になるとされる。次に注意すべきは、コンタミネーションである。これは、採血の実施中だけでなく、培養ボトルが汚染される可能性がある。特に多いのが、皮膚の常在菌の混入である。そのような実際には血液中にいない細菌であっても、何らかの理由によって血液培養ボトルに混入した場合に、検査結果に反映されてしまう。ちなみに採血を実施する場合も、1 回目と 2 回目では違う部位から採血を実施することが一般的になっている。例えば、1 回目は右腕の正中静脈から採血を実施した場合、2 本目は左の正中静脈といったように分けて採取することが重要とである。（同一部位から 50ml のシリンジで 40ml 採血し分注した場合は、同様の結果が出て当たり前なので意味がない）。

【問題 10－5】

発熱性好中球減少症を発症時、βラクタムアレルギーのある患者に対する処方例として、望ましい選択肢を2つ選べ。

1　バンコマイシン（静注）＋ホスホマイシン（静注）　併用

2　シプロフロキサシン（内服）＋クリンダマイシン（内服）　併用

3　ミノサイクリン（静注）　単独

4　メトロニダゾール（内服）　単独

5　アズトレオナム（静注）＋トブラマイシン（静注）

【解答 10－5】

×1

○2　シプロフロキサシン（内服）＋クリンダマイシン（内服）　併用　（外来等での低リスクの場合）

×3

×4

○5　アズトレオナム（静注）＋トブラマイシン等のアミノグリコシド系抗菌薬（静注）（重度リスクの場合）

●参照：サンフォード感染症治療ガイド　（βラクタムアレルギーがある場合は原則2剤以上を併用する。）

経験的治療－発熱性好中球減少症（≧38.3℃の発熱が1時間以上または＞38℃の発熱が継続し，好中球絶対数＜500/μL）（IDSA ガイドライン：CID 52：427, 2012）.（外来患者：J Oncol Prac 14：250, 2018）.

低リスクの成人（好中球減少症が7日未満，合併症なし，経口治療可能な場合）	好気性グラム陰性桿菌，Viridans streptococci	CPFX 750mg 経口1日2回＋AMPC/CVA 875/125mg 経口1日2回 好中球絶対数＞1000/μL となるまで治療		病識があり，指示を十分に理解し，正しく行動できる患者とその家族の場合，局所所見・低血圧・慢性閉塞性肺疾患・真菌感染・脱水症状がすべてなく，年齢16～60歳なら，常時入院ケア可能な態勢で外来治療を行う．PC アレルギーの場合，AMPC/CVA に代えて CLDM 300mg 経口1日4回．
高リスクの成人および小児（重度の好中球減少が7日を超え，活動性の合併症がある場合）	好気性グラム陰性桿菌；*P. aeruginosa* を含む，Ceph 耐性 Viridans streptococci，MRSA	経験的治療：CFPM，IPM/CS，MEPM，DRPM，PIPC/TAZ．以下の場合は VCM 追加を考慮．	併用治療：重症敗血症／ショックの場合，TOB および VCM およびエキノキャンディン系の追加を考慮	PC，Ceph および FQ に耐性を示す Viridans streptococci が増加している（CID 34：1469 & 1524, 2002）． **IgE を介する重症βラクタムアレルギーの場合**：AZT＋TOB． 症状に基づく検査に加え，血液，尿，胸部X線を詳しく調べること．CT スキャンは閾値を低くすること．培養が陰性で発熱がない場合は，好中球絶対数≧500/μL となるまで治療． 注：PIPC/TAZ の CTRX 耐性 *E. coli*/*K. pneumoniae* に対する効果は MEPM より劣る（JAMA 320：979 & 984, 2018）．
		用量：脚注 **22**）参照		
		経験的に VCM を使用するのは次の場合：中心静脈カテーテル関連血流感染が疑われる，重症粘膜炎，皮膚軟部組織感染症，肺炎，血圧低下．		

●発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン改訂第3版より

⑥即時型のペニシリンアレルギーを有している場合（シプロフロキサシン，クリンダマイシン（もしくはアズトレオナム）とともにバンコマイシンを併用する．）

【問題 10－6】

ペグフィルグラスチムにおける記述として、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1 FN 発症率が 20%以上の 2 週毎レジメン（ddAC 療法等）または 3 週毎レジメン(RAMr+DTX 療法等)を使用するとき、ペグフィルグラスチムを一次予防的に用いることは、FN 予防に有用である。

2 乳がん術後化学療法において、ペグフィルグラスチム使用を前提とした dose-dense レジメンにより、3 週毎投与レジメンと比較して、生存期間が延長することが示されている。

3 骨痛・腰背部痛が認められることがある。

4 FN の高リスクのレジメンとして、ゲムシタビン単独療法（1000mg/㎡、Day1、8、15/28 日毎）が挙げられる。

5 がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に投与した場合の安全性は確立していない。

【解答 10－6】

○1 FN 高リスク：dose-denseAC 療法、RAM＋DTX 療法、R-CHOP 療法等・・・

○2

○3 ただし、パクリタキセル等の投与時における関節痛と区別が困難な場合もある。

×4 FN の低リスクのレジメンとして、ゲムシタビン単独療法が挙げられる。

○5 投与開始 10 日前から投与終了後 24 時間以内に投与した場合の安全性は確立していない。

●G-CSF 適正使用ガイドライン

乳がんのがん薬物療法において，G-CSF の一次予防投与を行うことを強く推奨する

G-CSF 一次予防投与を前提に，乳がんの周術期がん薬物療法のサイクルを３週毎から２週毎に短縮する dose-dense 療法によって OS や EFS の改善が示唆されており，乳がん周術期治療として dose-dense 療法を行うことを弱く推奨する。

進行非小細胞肺がんのがん薬物療法*において，G-CSF の一次予防投与を行うことを弱く推奨する
*該当するレジメンは，ドセタキセル＋ラムシルマブ療法

前立腺がんのがん薬物療法*において，G-CSF の一次予防投与を行うことを弱く推奨する
*該当するレジメンは，カバジタキセル

古典的ホジキンリンパ腫のがん薬物療法*において，G-CSF の一次予防投与を行うことを弱く推奨する
*該当するレジメンは，BV-AVD 療法

B 細胞リンパ腫のがん薬物療法において，G-CSF の一次予防投与を行うことを弱く推奨する

●ペグフィルグラスチム（ジーラスタ®）添付文書より

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
＊7.1 がん化学療法剤の投与開始10日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

【問題 10－7】

がん化学療法に伴う真菌感染症と発熱における正しい記述を 3 つ選べ。

1 適切な抗菌薬加療を施行後も発熱が続く、全身状態が悪化する場合は、β-D グルカン、アルペルギルス抗原等の検査を行い、真菌感染症を疑う。

2 薬剤性熱、輸血、腫瘍熱、血栓症、誤嚥、免疫関連有害事象等も鑑別に挙げる必要がある。

3 カンジダ血症において、第一選択はリポソーマルアムホテリシン B が挙げられる。

4 肺陰影等からアスペルギルス症が疑われた場合のミカファンギンが第一選択となる。

5 ボリコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等は CYP3A4 を強く阻害するため、イマチニブ、ダサチニブ等の分子標的薬との相互作用には細心の注意を払う必要がある。

【解答 10－7】

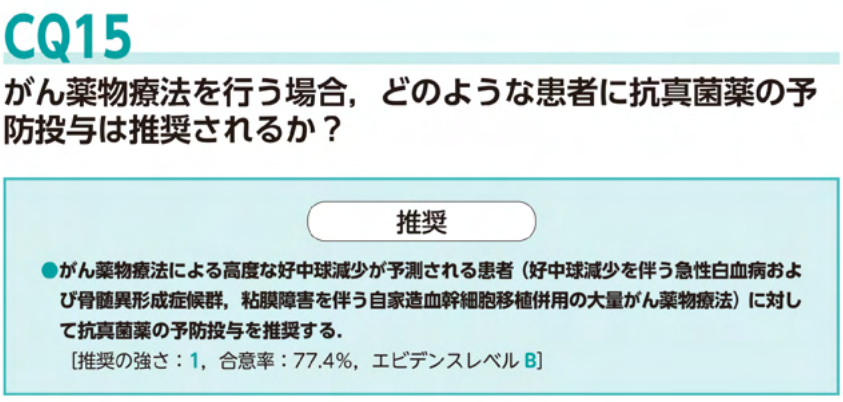
○1 正しい記述である。

○2 正しい記述である。

×3 キャンディン系抗真菌薬（ミカファンギン、カスポファンギン）が第一選択となる。薬剤感受性が判明すれば、フルコナゾールにステップダウンを考慮する。カンジダ血症を認めた場合には、必ず眼底検査を行い、視力に関わるため、眼内炎の有無を確認する。血液培養陰性化、好中球改善後も最低 2 週間は抗真菌薬加療を継続する必要がある。なお、キャンディン系抗真菌薬は眼内、中枢移行性は乏しいため、他種の薬剤に変更することが望ましい。

×4 第一選択はボリコナゾールである。治療開始 1～2 週間は治療が奏効していたとしても、肺陰影が増大することがあるため、注意する。治療は症状、画像所見を認めるまで、数ヶ月～数年単位となる。なお、クレアチニンクリアランスが 30mL/min を下回る場合、ボリコナゾールの注射剤に含まれる β-シクロデキストリンナトリウム（添加物）の蓄積により腎障害を来すリスクがあるため、ボリコナゾールの　経口剤に変更する。また、ボリコナゾールによる初期の視覚障害は可逆的とされている。

○5 正しい記述である。



【問題 10－8】

ニューモシスチス肺炎（PCP）の病態と治療について、正しい記述を 1 つ選べ。

1　白血病等の血液がん、リツキシマブ、フルダラビン、高用量ステロイド等の免疫を抑制する薬剤の使用は、その発症に寄与しないと考えられている。

2　予防投与として、第一選択として、アトバコン懸濁液の内服、ペンタミジン吸入等が挙げられる。

3　発熱、労作時呼吸困難、乾性咳嗽、胸部 X 線での両側性間質影等を呈する。

4　オシメルチニブ単剤療法を開始する際には、予防投与が必須である。

5　予防投与と治療投与で ST 合剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）の用量は同様である。

6　難治性の細菌性感染症である。

【解答 10－8】

×1　白血病等の血液がん、リツキシマブ、フルダラビン、高用量ステロイド等の免疫を抑制する薬剤の使用は、その発症における重要なリスクファクターとされている。

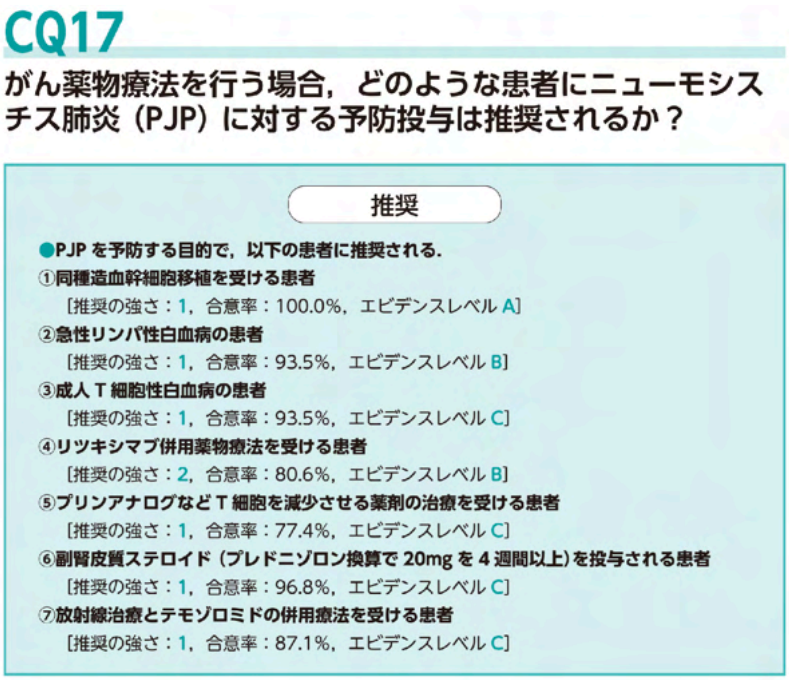
×2　予防投与として、第一選択は、ST 合剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）である。

○3　正しい記述である。

×4　オシメルチニブ単剤療法を開始する際には、特に予防投与は必要視されていない。

×5　ST 合剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、アトバコン懸濁液の内服、ペンタミジン吸入のそれぞれで、予防投与と治療投与で用法用量が異なることに注意する。

×6　難治性の真菌感染症である。



CQ17

がん薬物療法を行う場合，どのような患者にニューモシスチス肺炎（PJP）に対する予防投与は推奨されるか？

推奨

●PJP を予防する目的で，以下の患者に推奨される．

①同種造血幹細胞移植を受ける患者
［推奨の強さ：1，合意率：100.0%，エビデンスレベル A］

②急性リンパ性白血病の患者
［推奨の強さ：1，合意率：93.5%，エビデンスレベル B］

③成人 T 細胞性白血病の患者
［推奨の強さ：1，合意率：93.5%，エビデンスレベル C］

④リツキシマブ併用薬物療法を受ける患者
［推奨の強さ：2，合意率：80.6%，エビデンスレベル B］

⑤プリンアナログなど T 細胞を減少させる薬剤の治療を受ける患者
［推奨の強さ：1，合意率：77.4%，エビデンスレベル C］

⑥副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 20mg を 4 週間以上）を投与される患者
［推奨の強さ：1，合意率：96.8%，エビデンスレベル C］

⑦放射線治療とテモゾロミドの併用療法を受ける患者
［推奨の強さ：1，合意率：87.1%，エビデンスレベル C］

●スルファメトキサゾール・トリメトプリム（バクタ®）添付文書より

●ペンタミジン（ベナンバックス®）添付文書より

●アトバコン（サムチレール®）添付文書より

【問題 10－9】

がん化学療法に伴う真菌感染症の予防投与（主に造血幹細胞移植の際）の保険適応を持つ薬剤を 4 つ選べ。

1 フルコナゾール

2 ホスフルコナゾール

3 ボリコナゾール

4 ミノサイクリン

5 ミカファンギン

6 ポサコナゾール

7 ホスラブコナゾール

8 カスポファンギン

9 テルビナフィン

10 リポソーマルアムホテリシン B

【解答 10－9】

○1 フルコナゾール

×2 ホスフルコナゾール

○3 ボリコナゾール

×4 ミノサイクリン　これは細菌感染症に対する抗菌薬である。抗真菌薬ではない。

○5 ミカファンギン

○6 ポサコナゾール

×7 ホスラブコナゾール　適応は爪白癬である。

×8 カスポファンギン　治療に対してのみの適応である。

×9 テルビナフィン　適応は爪白癬である。

×10 リポソーマルアムホテリシン B　治療に対してのみの適応である。

【問題 10－10】

アシクロビル、バラシクロビル等を低用量で用いたヘルペスウイルス感染症予防を必要とする治療を 1 つ選べ。

1　ベバシズマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン併用療法

2　ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法

3　ブリグチニブ単剤療法

4　ペミガチニブ単剤療法

5　セミプリマブ単剤療法

【解答 10－10】

×1

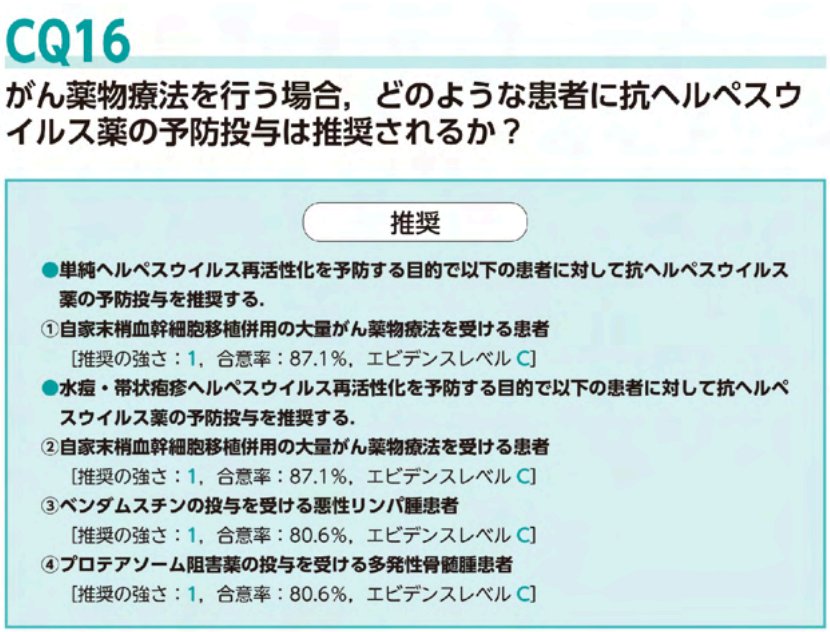
○2　正しい選択肢である。

×3

×4

×5

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等の造血器腫瘍の治療、造血幹細胞移植の際、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ等のプロテアソーム阻害薬、プリンアナログ等を投与時にはヘルペスウイルス感染症予防を検討する。アシクロビル、バラシクロビル等の低用量（1 日 1 回）での予防投与が行われている。



CQ16

がん薬物療法を行う場合，どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防投与は推奨されるか？

推奨

●単純ヘルペスウイルス再活性化を予防する目的で以下の患者に対して抗ヘルペスウイルス薬の予防投与を推奨する．

①自家末梢血幹細胞移植併用の大量がん薬物療法を受ける患者

［推奨の強さ：1，合意率：87.1%，エビデンスレベル C］

●水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス再活性化を予防する目的で以下の患者に対して抗ヘルペスウイルス薬の予防投与を推奨する．

②自家末梢血幹細胞移植併用の大量がん薬物療法を受ける患者

［推奨の強さ：1，合意率：87.1%，エビデンスレベル C］

③ペンダムスチンの投与を受ける悪性リンパ腫患者

［推奨の強さ：1，合意率：80.6%，エビデンスレベル C］

④プロテアソーム阻害薬の投与を受ける多発性骨髄腫患者

［推奨の強さ：1，合意率：80.6%，エビデンスレベル C］

●その他‥

CQ19

がん薬物療法を行う場合，結核のスクリーニングは行うべきか？

推奨

●がん薬物療法を行う場合，結核患者との接触歴や結核の既往歴などの問診と胸部 X 線画像などにより結核のスクリーニングを行う．
［推奨の強さ：1，合意率：93.5%，エビデンスレベル C］

未治療の陳旧性肺結核を疑う所見が認められる患者や，2 年以内に結核患者との接触歴がある患者では，インターフェロン γ 遊離試験[注 1)] を実施する．インターフェロン γ 遊離試験が陽性となる患者は，潜在性結核感染症[注 2)] と考えられる．再燃リスクが高い患者や潜在性結核感染症患者のうち発病リスクの高い患者では，イソニアジドによる治療を検討する[10,11]．

CQ20

がん薬物療法を受けている患者に帯状疱疹ワクチン接種は推奨されるか？

推奨

●がん薬物療法を受ける 50 歳以上の患者に対して組換え帯状疱疹ワクチンの 2 回接種が推奨される．
［推奨の強さ：2，合意率：96.8%，エビデンスレベル B］

CQ21

がん薬物療法を受けている患者にインフルエンザワクチン接種は推奨されるか？

推奨

●インフルエンザワクチンの接種はがん薬物療法を受けている患者に勧められる．
［推奨の強さ：1，合意率：87.1%，エビデンスレベル B］

CQ22

がん薬物療法を受けている患者に肺炎球菌ワクチン接種は推奨されるか？

推奨

●新たに造血器腫瘍または固形腫瘍と診断された患者には，13 価または 15 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13/PCV15）および 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）の接種を推奨する．
［推奨の強さ：2，合意率：87.1%，エビデンスレベル C］

【問題 10－11】☆

ペグフィルグラスチムのボディーポッド製剤について正しい記述を 1 つ選べ。

1　ボディーポッドを腹部に装着し、本体を起動すると 24 時間後に薬剤が自動投与される。

2　投与後は、患者本人によるボディーポッドの取り外しが可能である。

3　発熱性好中球減少症(FN)発症のリスクがなく、FN 発症率が 20%未満のレジメンを使用する患者への投与。

4　発熱性好中球減少症の治療としての投与。

5　1 週間毎(Weekly)のレジメンに対する投与。

【解答 10－11】

×1　ボディーポッドを腹部に装着し、本体を起動すると、起動後、27 時間後に薬剤が自動投与される。

○2　正しい記述である。

×3　FN リスクが高いレジメンに対しての適応である。

×4　不適切な投与例である。適応は予防的なものである。

×5　不適切な投与例である。がん化学療法剤の投与開始 10 日前から投与終了後 24 時間以内の投与の安全性は確立していない。

●ペグフィルグラスチム（ジーラスタ®皮下注 3.6mg ボディーポッド）投与ガイドブックより

【問題 10－12】☆

B 型肝炎治療ガイドラインにおける de novo 肝炎の病態、治療について誤った記述を 2 つ選べ。

1　一過性の肝炎から致死的な劇症肝炎まで、その経過は多様である。

2　リツキシマブ、オビヌツズマブなどを用いた化学療法では高リスクである。

3　高リスクの化学療法の場合、6 ヶ月毎を目安に HBV-DNA 量のモニタリングを行う。

4　HBs 抗原が陽性の場合は、HBe 抗体、HBV-DNA 量の定量を行いながら経過観察する。

5　化学療法中に HBV-DNA 量が 20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上となった場合、直ちに核酸アナログを投与開始する。

【解答 10－12】

○1

○2

×3　6 ヶ月毎ではなく、1ヶ月毎に行う

×4　経過観察するのではなく、直ちに核酸アナログを投与開始する。

○5

【問題 10－13】☆

B 型肝炎治療ガイドラインにおける de novo 肝炎のリスクとされている薬剤を 3 つ選べ。

1　デキサメタゾン

2　アカラブルチニブ

3　ダラツムマブ

4　パニツムマブ

5　ラムシルマブ

【解答 10－13】

○1

○2

○3

×4　記載なし。

×5　記載なし。

【問題 10－14】

B 型肝炎ウイルスの再活性化（de novo 肝炎）に推奨されている核酸アナログ製剤を 3 つ選べ。

1 ラミブジン

2 テノホビル ジソプロキシル

3 テノホビル アラフェナミド

4 エンテカビル

5 アデホビル

【解答 10－14】

×1

〇2 推奨あり。

〇3 推奨あり。

〇4 推奨あり。

×5

※近年は、リツキシマブ等の免疫抑制作用の強い化学療法以外に、ニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬でも HBV の再活性化が報告されているため、事前に HBs 抗原、抗体等の測定の徹底を行う。

※de novo 肝炎は、発症すれば劇症型であり、致死的な経過をたどることを十分に理解しておく。

【問題 10－15】☆

B 型肝炎治療ガイドラインにおける B 肝炎ウイルス再活性化に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　造血幹細胞移植予定患者以外は、化学療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化のモニタリングは不要である。

2　化学療法開始後に B 型肝ウイルス感染のスクリーニングを実施する。

3　B 型肝炎ワクチン接種により HBs 抗体陽性となることはない。

4　既往感染者はリッキシマブを用いる化学療法を中止後少なくとも 12 ヶ月のモニタリングが推奨されている。

5　HBs 抗体及び HBc 抗体陽性者は、既往感染者である。

【解答 10－15】

×1　R-CHOP 療法などの化学療法レジメンでもモニタリングは必須である。

×2　化学療法開始前～中に B 型肝ウイルス感染のスクリーニングを実施する。

×3　B 型肝炎ワクチン接種により HBs 抗体が陽性となる。

○4　正しい記述である。

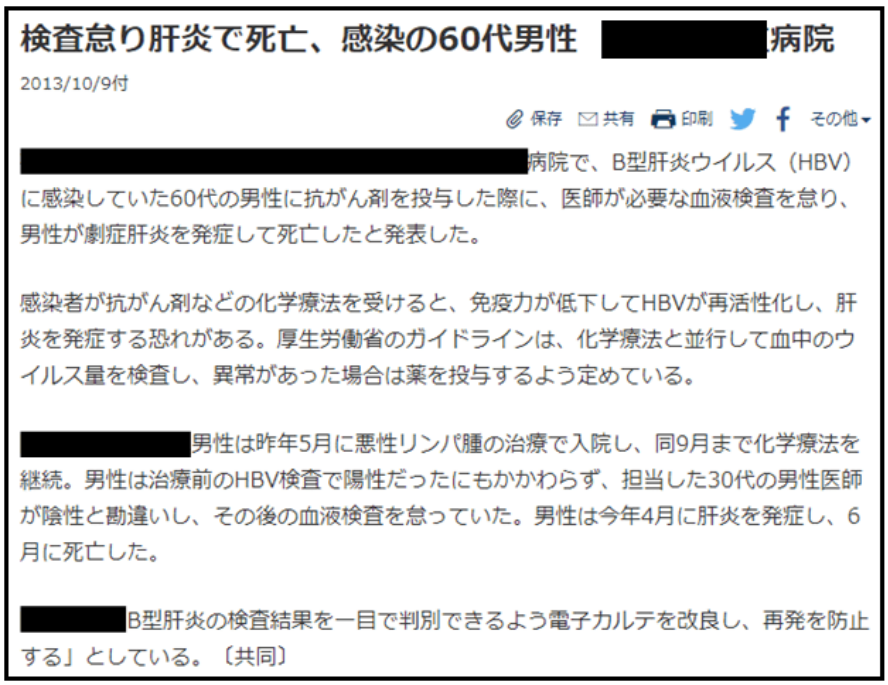
○5　正しい記述である。

●de novo 肝炎とは？なぜ怖い？

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部で HBV（B 型肝炎ウイルス）の再活性化（de novo 肝炎）が報告されている。

HBV が再活性化し、de novo 肝炎を起こした症例は、化学療法を中止せざるを得なくなり、時には劇症肝炎を引き起こし、生命が脅かされることもある。

実際に 2013 年には神戸市の病院で悪性リンパ腫の 60 代男性に対して化学療法を施行し、主治医が治療前から HBV 再活性化に対するモニタリングを怠ったために、HBV 再活性化による劇症肝炎（de novo 肝炎）を発症し、死亡に至った事例があった。



検査怠り肝炎で死亡、感染の60代男性 [redacted]病院

2013/10/9付

保存 共有 印刷 その他

[redacted]病院で、B型肝炎ウイルス（HBV）に感染していた60代の男性に抗がん剤を投与した際に、医師が必要な血液検査を怠り、男性が劇症肝炎を発症して死亡したと発表した。

感染者が抗がん剤などの化学療法を受けると、免疫力が低下してHBVが再活性化し、肝炎を発症する恐れがある。厚生労働省のガイドラインは、化学療法と並行して血中のウイルス量を検査し、異常があった場合は薬を投与するよう定めている。

[redacted]男性は昨年5月に悪性リンパ腫の治療で入院し、同9月まで化学療法を継続。男性は治療前のHBV検査で陽性だったにもかかわらず、担当した30代の男性医師が陰性と勘違いし、その後の血液検査を怠っていた。男性は今年4月に肝炎を発症し、6月に死亡した。

[redacted]B型肝炎の検査結果を一目で判別できるよう電子カルテを改良し、再発を防止する」としている。〔共同〕

de novo 肝炎を起こした事例　日本経済新聞

B 型肝炎を引き起こす HBV は A 型や C 型の肝炎ウイルスと異なり、劇症肝炎を引き起こす非常に恐ろしい特徴がある。他の肝炎ウイルスは RNA 型ウイルスであるのに対して、HBV はヒトと同じ DNA 型ウイルスであるため、完全に排除することが困難であり、長期間に渡る治療が必要になる。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法（特にリツキシマブ、オビヌツズマブなどの抗体薬）だけでなく、リウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法（ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブなど）においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。そのため、化学療法・免疫抑制療法前に HBV キャリアおよび既往感染のスクリーニングを行うことが非常に重要である。

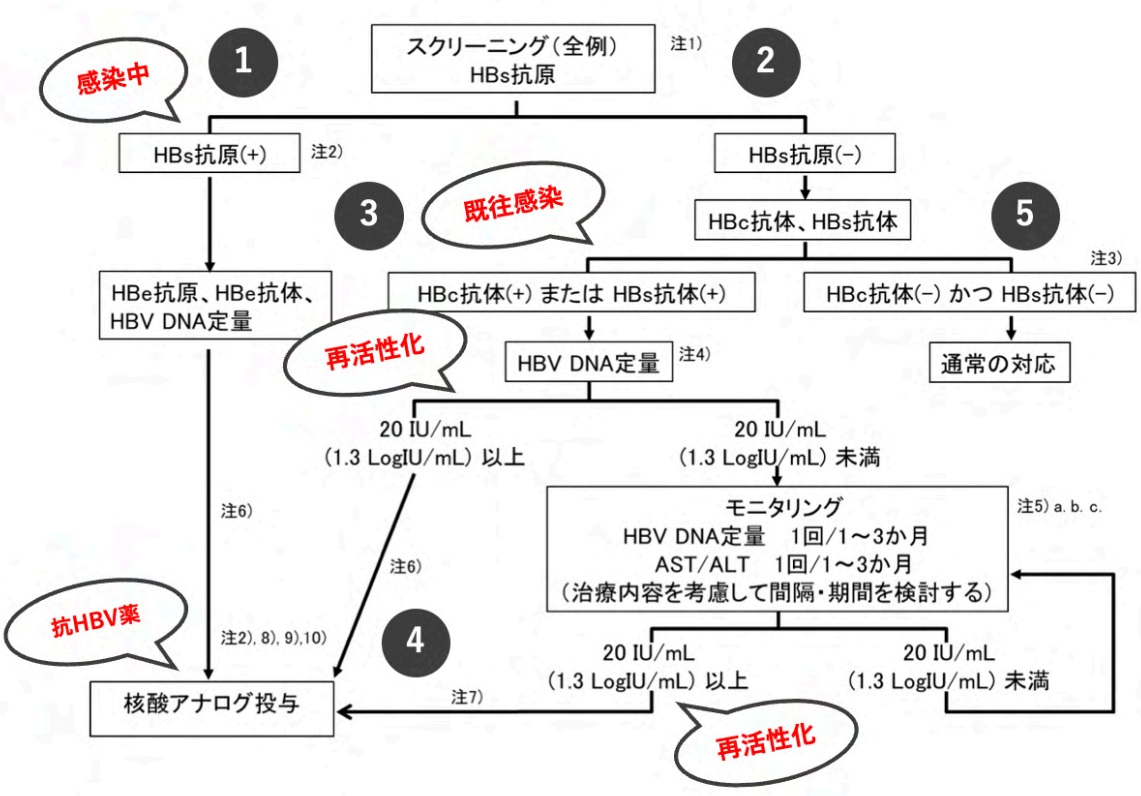
●B 型肝炎検査について

HBV のスクリーニング検査で測定される抗原や抗体には数種類あるが、以下の項目（表 1）は理解し、主治医が化学療法・免疫療法開始前に測定を行っているか、適切な対処が実施できているかの確認は、看護師、薬剤師、臨床検査技師などの多職種で行う必要がある。

B 型肝炎ウイルス（HBV）に対するスクリーニングで測定される項目

検査項目	検査結果
HBs 抗原	陽性であれば HBV に感染している。
HBs 抗体	過去に感染し、その後治癒したことを示す。HBV ワクチンを接種した場合も陽性となる。
HBc 抗体	陽性であれば HBV に感染したことを示す。（HBV ワクチン接種の場合は陽性にならない）
HBe 抗原	陽性であれば一般に HBV の増殖力が強いことを示す。
HBe 抗体	陽性であれば、一般に HBV の増殖力が低下していることを示す。
HBV DNA 定量	検出された時点で HBV の増殖が明らか。1.3Log 1U/mL 以上で核酸アナログ投与が必要。

実際に HBV のスクリーニングは以下のアルゴリズムに沿って実施し、HBV による de novo 肝炎を予防していかなければならないことが、ガイドライン（免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン）にも記載されている。



B 型肝炎ウイルス（HBV）に対するスクリーニングのアルゴリズム

●手順

HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。

① 陽性：HBe 抗原、HBe 抗体の測定、HBV DNA 定量を行い、核酸アナログ製剤の投与を検討する。
（「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」においては、肝臓専門医にコンサルト することが推奨されている）

② 陰性：HBc 抗体または HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。

→③抗体が陽性であれば、HBV DNA 定量を行う。（ワクチン接種歴が明らかである場合を除く）

→④DNA 量が 1.3 Log IU/mL 以上であれば、劇症化する可能性があり、直ちに核酸アナログの投与を行う。
一度の検査で DNA が検出されなくても、治療を数回繰り返した後に DNA が検出される（HBV 再活性化）可能性も十分にあるため、定期的に HBV −DNA 定量を行う必要がある。

→⑤抗体が陰性であれば通常の対応。

最も注意が必要なのは、④ である。HBc 抗体または HBs 抗体が陽性で DNA が検出されなくても、化学療法・免疫抑制療法を施行後に、後から DNA 量が上昇する（HBV 再活性化）可能性がある。その場合は通常の B 型肝炎に比べて、劇症化するリスクが高く、劇症化した場合は極めて予後不良と考えられている。そのため、劇症化する前に定期的に検査を行い、DNA が検出された際には速やかに核酸アナログ（HBV に対する抗ウイルス薬）を投与して、劇症化を防ぐことが重要である。

●核酸アナログ（抗ウイルス薬）投与の場合（肝臓専門医にコンサルトすることが推奨されている）

商品名	バラクルード錠 0.5mg	テノゼット錠 300mg	ベムリディ錠 25mg
一般名	エンテカビル	テノホビル ジンプロキシル	テノホビル アラフェナミド
服用方法	0.5mg を 1 日 1 回 空腹時に服用	1 回 300mg を 1 日 1 回	1 回 25mg を 1 日 1 回
腎機能による制限 ※Ccr： クレアチニン クリアランス （mL/min）	30≦Ccr＜50 0.5mg2 日に 1 回 10≦Ccr＜30 0.5mg3 日に 1 回 Ccr＜10 0.5mg 7 日に 1 回	30≦Ccr＜50 300mg2 日に 1 回 10≦Ccr＜30 300mg3～4 日に 1 回 HD 患者：300mg を 7 日に 1 回(透析後投与)	投与開始時に Ccr≧15 であることを確認。 Ccr15 未満に低下した場合は 投与中止を検討。

●終了基準（肝臓専門医と相談した上で行う）

スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、

(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。

(2) この継続期間中に ALT が正常化していること。（ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く）

(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。

(4) HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

●HBV DNA 量のモニタリング

①通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合:

頻度は少ないが、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1～3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

②免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法の場合:

HBV 再活性化の高リスクがある。治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）、少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。

参考文献:

・免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

・日本経済新聞

・各薬剤 添付文書

●HBV 再活性化について注意喚起のある抗悪性腫瘍薬

一般名	商品名
副腎皮質ステロイドホルモン（プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなど）	
アカラブルチニブ	カルケンスカプセル 100mg
エベロリムス	アフィニトール錠 5mg
ダラツムマブ（遺伝子組換え）	ダラザレックス点滴静注 100mg、400mg ダラキューロ配合皮下注
チラブルチニブ塩酸塩	ベレキシプル錠 80mg
テガフール・ギメラシル・ オテラシルカリウム	ティーエスワン配合カプセル T20、T25
	ティーエスワン配合 粒 T20、T25
テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg、100mg
	テモダール点滴静注用 100mg
フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg フルダラ静注用 50mg
ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシン点滴静注用 100mg
ボルテゾミブ	ベルケイド注射用 3mg
メトトレキサート	メソトレキセート錠 2.5mg
	メソトレキセート点滴静注液 200mg
	注射用メソトレキセート 5mg、50mg
モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ポテリジオ点滴静注 20mg
リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注 100mg,500mg
シロリムス	ラパリムス錠 1mg
アレムツズマブ	マブキャンバス点滴静注 30mg
ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠 5mg
イブルチニブ	イムブルビカカプセル 140mg
バノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル 10mg、 15mg
イマチニブメシル酸塩	グリベック錠 100mg
ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル 150mg、200mg
ダサチニブ水和物	スプリセル錠 20mg、50mg
ボスチニブ水和物	ボシュリフ錠 100mg
ポナチニブ塩酸塩	アイクルシグ錠 15mg
フォロデシン塩酸塩	ムンデシンカプセル 100mg
レナリドミド水和物	レブラミドカプセル 2.5mg、5mg
オビヌツズマブ	ガザイバ点滴静注 1000mg
ロミデプシン注射用	イストダックス点滴静注用 10mg

●11　消化器症状（口内炎・悪心・嘔吐・下痢・便秘）（問題 1～16）

ポイント：

化学療法に伴う、消化器症状（口内炎・悪心・嘔吐・下痢・便秘等）については、支持療法薬の使用において、薬剤師の役割が重要になります。ここをフォローすることにより、がん化学療法の相対用量強度を維持できるだけでなく、患者の苦痛を緩和し、より患者の安全に関わることができます。どのような支持療法薬があるのか、支持療法薬の禁忌項目、相互作用等々も併せて、詳細な部分まで把握しておくようにしましょう。

参照：制吐薬適正使用ガイドライン、がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、サポーティブケア学会資料等・・・

【問題 11－1】

化学療法に伴う口腔粘膜炎に対する支持療法について正しい記述を 2 つ選べ。

1　好中球が 500/μL 未満の場合、口腔内を清潔に保持するように柔らかい毛でのブラッシングを促す。

2　口唇、口腔内、咽頭の保湿を目的に、頻回にポピドンヨード製剤によるうがいを促した。

3　漠然とした口腔ステロイド軟膏の使用は、口腔内感染の重症化を招く可能性はない。

4　5-FU 急速静注時の口腔内冷却法（クライオセラピー）は、口内炎の重症化予防効果が認められている。

5　化学療法に伴う口腔粘膜炎による疼痛緩和を目的に、歯科医師を通して、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（口腔用液）の有効性が認められている。

【解答 11－1】

×1　骨髄抑制を強く呈する治療では、ブラッシングによる粘膜損傷が全身感染症の重大なリスクとなりえるため、血球回復までの間は含嗽と保湿までが望ましい。

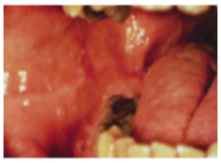
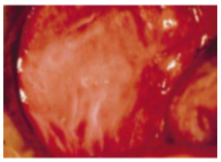
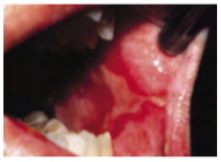
×2　一般的なマウスウォッシュやポピドンヨード製剤は、アルコールを含有しているため、乾燥を助長し、粘膜刺激を与える可能性があるため、推奨されない。アズレンスルホン酸ナトリウム等を用いた含嗽剤の使用が望ましい。

×3　漠然とした口腔ステロイド軟膏の使用は、重症化を招く可能性があるため、必要最短の期間で使用する。

○4　正しい記述である。
点滴開始 5 分前から注射終了 30 分前後まで口腔内を氷で冷却し、口腔粘膜への血流を一時的に減少させ、口腔粘膜への抗悪性腫瘍剤の到達量を減少させることを目的に実施される。オキサリプラチン等を併用している場合は、寒冷刺激により神経障害を悪化させるため、クライオセラピーは避ける。

○5　正しい記述である。

●がん薬物療法に伴う口腔粘膜炎

A  B  C  D

●標準的な予防法

●治療前からの歯科医師，歯科衛生士による包括的な口腔の評価と口腔衛生管理が推奨される[2]．う蝕，歯周病への対応や義歯調整を行い，口内炎リスク低減に早期に取り組む．

●患者自身が歯ブラシ，舌ブラシなどを用いたブラッシングによる物理的な汚染物の清掃除去を1日2〜4回，毎食後，就寝前，起床時に行うことが望ましい．

●現在の含嗽のコンセンサス[1]

①約1分間の少なくとも1日4回以上，水もしくは生理食塩液などで軽い含嗽やゆすぎを行う．

②目覚めたときとブラッシング後の1日最低4回は，アルコールフリーの含嗽液15 mLで約1分間の含嗽を行う．含嗽後の30分は飲食を避ける（ポビドンヨード，クロルヘキシジンは粘膜刺激があり，市販のアルコール含有の含嗽薬は粘膜の乾燥を助長するため使用を控える）．

●含嗽は口腔内の衛生保持を目的とするためぶくぶく含嗽で行う．喉周囲で行うがらがら含嗽は誤嚥リスクになるので注意する．口腔内細菌は含嗽後2時間程度で増えるので**含嗽の回数は多いほうがよい**とされている．

●5-FUの急速静脈投与や造血幹細胞移植における大量メルファラン療法においてクライオセラピーが推奨される．実施時に氷片が口腔に貼り付くことがあるので水の表面を溶かしたものを使用する．

例
- 5-FU急速静脈投与：投与5分前から氷片を口に含み，口腔内の冷却を30分間行う．
- 大量メルファラン療法：10〜15分前に氷片を口に含み口腔内の冷却を60分間行う．

●分子標的治療薬による口内炎に対しては確立した予防法はない．mTOR阻害薬のエベロリムスにおけるステロイド含嗽薬の有効性が報告[6]されているが保険適用外．

例
- デキサメタゾンエリキシル0.01%，1日3回，含嗽

Q 抗がん薬の口内炎にステロイド口腔用軟膏は使用しないほうがいいと聞きましたが，医師はよく口内炎に処方をしています．よいのでしょうか？

A ステロイド口腔用軟膏は局所に限局する口内炎に対して接触時痛を防ぐ目的で処方されますが，細胞障害性（殺細胞性）抗がん薬の骨髄毒性による免疫低下時に引き起こされる広範囲の口内炎へは効果が乏しく，カンジダ性口内炎のような二次感染のリスクがあるため使用は控えましょう．

●標準的な治療法

●含嗽液のつくり方を患者が理解していない場合はつくり方と含嗽の意義を指導する．同じ容器で含嗽液を長期間使用するとカビが生えることがあるため，容器の洗浄についても指導する．

例
- 生理食塩液：NaCl 4.5 g に水を加えて全量 500 mL として作成．
- アズレンスルホン酸ナトリウム：液 25 滴もしくは顆粒 1 包（10 mg）＋グリセリン液 60 mL に生理食塩液もしくは水を加えて全量 500 mL として作成（痛みがある場合はリドカイン液を 5〜10 mL 加える）．

●口内炎そのものを治癒する薬はないため，積極的な鎮痛，もしくは口内感染症が原因となる二次的口内炎である場合はその感染制御が治療目的となる．

●**鎮痛は WHO のがん疼痛治療ガイドライン**[4] に準じて実施されるが，口内炎の痛みは内服困難な場合が多いため病態にあわせて対応する．口内炎による痛み（NRS で 3 以上）5 を訴える場合に開始するとされるが，患者の主訴に応じて積極的に鎮痛を行う．

例
①局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材（エピシル®口腔用液）は 5 分で効果が得られ 8 時間ほど効果が持続する．疼痛管理に有用であり推奨される（歯科保険収載のため歯科医師に処方依頼）．

②局所麻酔薬を含嗽薬に加えて局所鎮痛で対応．
- 含嗽液 500 mL あたり，はじめはリドカイン液 5 mL（効果が乏しい場合は 10 mL）を加えて含嗽する．

③局所鎮痛が無効な場合，アセトアミノフェンを全身投与．NSAIDs を使用する場合，粘膜障害，腎障害，血小板減少などに注意．
- アセトアミノフェン，1 回 400〜1,000 mg，1 日 3（〜4 回），毎食 30 分前（および寝る前）

④定期内服でコントロールが不良の場合は，強オピオイドを積極的に使用．貼付剤や注射剤も病態に応じて使用（0.2％モルヒネ含嗽液は国際ガイドラインで推奨されているが適応外使用）．

ア）経口摂取時に痛む場合
- モルヒネ内服液 5 mg/包，1 回 1 包，毎食 30 分前

イ）経口摂取以外における日常生活で痛みを感じる場合
- モルヒネ徐放性細粒 10 mg，1 回 1 包，1 日 2 回，12 時間ごと

ウ）経口摂取が困難な場合
- フェンタニルクエン酸 1 日用テープ 1 mg，1 回 1 枚，1 日 1 回，貼付

●漢方薬では，半夏瀉心湯が PGE2 産生を抑制し痛みを軽減するとして，RCT のエビデンスがあることから使用を検討してもよいとされるが予防は保険適用外．

例
- 半夏瀉心湯 2.5 g を 50 mL のぬるま湯もしくは水に溶かしゆっくり含嗽を行う（内服してもよい）．含嗽後 30 分は飲食を控える．

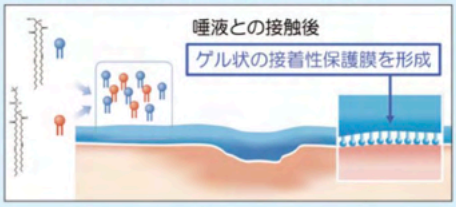
●エピシル®口腔用液（ハイドロゲル創傷被覆・保護材）

特定保険医療材料

整形用品　管理医療機器
局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材

エピシル口腔用液

●口腔粘膜に接着した本品の模式図



▶がん化学療法などに伴う口内炎に使用する口腔粘膜保護材
▶口腔内の水分を吸収してゲル状の保護膜を形成し、口内炎の痛みを緩和する。
▶口腔内乾燥が見られる場合は、うがいをしてからエピシルを使用することを推奨する。
▶適用5分後～効果を発揮、8時間効果が持続する。

※医薬品ではなく“医療機器”である。
※歯科口腔外科の受診が必要である。
※7520円/10mL 値段が高価である。

ポンプから保護キャップを外してください。

●最初に使用する時は、ポンプをティッシュペーパーなどに数回押下（プッシュ）して、液量が均一に滴下されることを確認してください。
●内容液は、霧状ではなく**液状**で出ます。

ポンプを1～3回押下（プッシュ）し、患部に内容液を滴下塗布してください。

●口腔内が乾燥している場合は、水でうがいをしてから使用することをお勧めします。
●小児に使用する際は、最低使用量（1押下〈プッシュ〉）から開始し、適宜、増量してください。

適宜、舌で患部に塗り広げて、保護膜が形成されるまで数分待ちます。

●塗り終わったら、ポンプの先端をティッシュペーパーなどできれいにふき取り、保護キャップをして立てた状態で保存してください。

必要に応じて、1日2～3回使用してください。

【問題 11－2】☆

口腔粘膜炎の原因となり得る薬剤において、ステロイド含嗽薬を用いることが推奨されている薬剤を 1 つ選べ。

1　5-FU

2　エピルビシン

3　オキサリプラチン

4　エベロリムス

5　メルファラン

【解答 11－2】

×1　推奨事項ではない。

×2　推奨事項ではない。

×3　推奨事項ではない。

なお、通常のアフタ性口内炎の治療に準じてステロイド軟膏が処方されることがあるが、抗癌剤による口内炎は通常のアフタ性口内炎と異なり、ステロイドの創傷治癒遅延作用により悪影響をきたす可能性があるため好ましくなく、MASCC/ISOOガイドライン[11]において推奨・提言の記載はない。接触痛の緩和のためにやむを得ずステロイド軟膏を使用する場合は、免疫抑制作用によりカンジダ性口内炎の誘因もしくは悪化の原因となる可能性があるため口腔内の変化に注意する。

○4　エベロリムス（mTOR 阻害薬）による口腔粘膜炎へのステロイド含嗽薬の推奨は存在する。

×5　推奨事項ではない。

●がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020 年版より

Q5　分子標的薬による粘膜障害に対して，推奨される特異的な予防法はあるか？

A5　分子標的薬による口腔粘膜炎に対して確立された予防法はないが，mTOR 阻害薬による口腔粘膜炎の予防としてステロイド含嗽薬など，ステロイドの外用薬を検討してもよい。

解　説

分子標的薬による口腔粘膜炎（口内炎）の予防については，確立されたものはない[1]。有効性が示唆されるものとしては，乳がんにおいてエベロリムスによる口腔粘膜炎の予防に，ステロイドマウスウォッシュによる含嗽が報告されている。シングルアームの第Ⅱ相試験（SWISH 試験）において，エベロリムスを使用する患者を対象に，アルコールフリーのステロイド含嗽薬による含嗽を行ったところ，8 週時点の口腔粘膜炎の発症は全 Grade で 21%，Grade 2 が 2% であり，Grade 3 以上の発症は認めなかった[2]。エベロリムスの乳がんにおける承認申請試験である BOLERO-2 試験では口腔粘膜炎の予防は行われず，8 週時点での口腔粘膜炎は全 Grade で 61%，Grade 2 以上が 27%，Grade 3 が 7% であり，同試験における日本人での頻度は試験期間を通じて全 Grade で 90.1%，Grade 3 が 9.9% であったことから，ステロイド含嗽薬の有効性が示唆されている。論文化されていないものの，類似の報告が海外ならびにわが国からもなされており，Grade 2 の口腔粘膜炎がハイドロコーチゾンを含むミラクルマウスウォッシュで 12%，プレドニゾロン含嗽薬で 8% という報告[3]，デキサメタゾンエリキシル含嗽薬により 8%[4]，ハイドロコーチゾン含嗽薬で 28.3% という報告[5] などがある。

【問題 11－3】☆

閉経前乳がんの患者。ルミナルタイプ（B）、Ki-67：25%、術前に EC 療法を施行中、3 コース目 Day8 に口腔粘膜炎（Grade2）を認めた。薬剤師として対応・提案できる望ましい選択肢を 2 つ選べ。

1　乳腺外科医に直接、『局所ハイドロゲル創傷被覆・保護材』の処方提案を行った。

2　ステロイド口腔用軟膏の持続的な使用について、処方提案を行った。

3　アズレンスルホン酸ナトリウム・リドカイン・グリセリン・滅菌精製水の混合含嗽剤を処方提案した。

4　毎食後の NSAIDs、オピオイド等の鎮痛剤の服用を提案した。

5　含嗽による口腔内の保湿、柔らかなブラシによるオーラルケアを患者本人に指導した。

【解答 11－3】

×1　『局所ハイドロゲル創傷被覆・保護材』は医療機器であり、歯科医師の診察・指示が必要である。

×2　推奨事項ではない。

○3　検討することが望ましい選択肢である。

×4　口腔粘膜炎における NSAIDs、オピオイド等の鎮痛剤の服用は、『毎食前（30 分前）』が望ましい。

○5　検討することが望ましい選択肢である。

【問題 11－4】

NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 拮抗薬、ステロイド薬等の 3 種以上の制吐剤を原則として必要とするレジメンを 3 つ選べ。

1 （乳がん） ドキソルビシン＋シクロホスファミド併用療法

2 （胃がん） ニボルマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン併用療法

3 （膵がん） ゲムシタビン単剤療法

4 （肺がん） ペムブロリズマブ＋シスプラチン＋ペメトレキセド併用療法

5 （卵巣がん） パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法（AUC=6）

【解答 11－4】

○1 高度催吐性リスク 原則としてオランザピンの併用も含めた 4 剤による制吐療法を行う。

×2 中等度催吐性リスクであり、原則として必須ではなく、オプションとして 3 剤併用の制吐療法を選択する。

×3 軽度催吐性リスク

○4 高度催吐性リスク 原則としてオランザピンの併用も含めた 4 剤による制吐療法を行う。

○5 カルボプラチンを含むレジメンは本来なら中等度催吐性リスクのレジメンに該当するが、カルボプラチン（AUC≧4）においては、5HT-3 拮抗薬、ステロイド薬等の 3 種以上の制吐剤を原則として必要とする。

催吐性リスク	発現率
高度催吐性リスク（HEC）	90％を超える患者に発現する
中等度催吐性リスク（MEC）	30～90％の患者に発現する
軽度催吐性リスク（LEC）	10～30％の患者に発現する
最小度催吐性リスク（minimal）	10％未満の患者に発現する

〔日本癌治療学会（編）：制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂，第 3 版．p28，金原出版，2023 を参考に作成〕

□CINV（化学療法誘発性悪心・嘔吐）の発現時期はおおむね 1 週間以内であり HEC（高度催吐性リスク）または MEC（中等度催吐性リスク）の抗がん薬は急性期と遅発期の二峰性の傾向を示す．

□宿主側のリスク因子として女性，年齢（60 歳未満の若年[4]），非喫煙者，飲酒習慣なし，悪阻の経験，化学療法前夜の睡眠時間，自宅でのセルフメディケーション，初回化学療法による悪心・嘔吐歴などが挙げられる[5,6]．

□システマティックレビューによりカルボプラチンベースの化学療法に対する NK_1（neurokinin 1）受容体拮抗薬の上乗せが支持される結果であり AUC（薬物血中濃度時間曲線下面積）＞4 において高度リスクとなる根拠である[3]．

□基本的に複数の抗がん薬を併用するレジメンのリスクは，最も高いリスクの抗がん薬に準拠させるが例外もあるので留意する（表 7-6）．

●注射抗がん薬の催吐性リスク分類（本邦）

HEC	・AC 療法（ドキソルビシン＋シクロホスファミド） ・EC 療法（エピルビシン＋シクロホスファミド） ・イホスファミド（≧2 g/m²/回） ・エピルビシン（≧90 mg/m²）	・シクロホスファミド（≧1,500 mg/m²） ・シスプラチン ・ストレプトゾシン ・ダカルバジン ・ドキソルビシン（≧60 mg/m²） ・メルファラン（≧140 mg/m²）
MEC	・カルボプラチン（HEC に準じる） ・アクチノマイシン D ・アレムツズマブ ・アザシチジン ・アムルビシン ・イダルビシン ・イノツズマブ オゾガマイシン ・イホスファミド（<2 g/m²/回） ・イリノテカン ・イリノテカン リポソーム ・エノシタビン ・エピルビシン（<90 mg/m²） ・オキサリプラチン ・クロファラビン ・シクロホスファミド（<1,500 mg/m²）	・シタラビン（>1,000 mg/m²） ・ジヌツキシマブ ・ダウノルビシン ・チオテパ ・テモゾロミド ・ドキソルビシン（<60 mg/m²） ・トラスツズマブ デルクステカン ・トラベクテジン ・ネダプラチン ・ピラルビシン ・ブスルファン ・ベンダムスチン ・ミリプラチン ・メトトレキサート（≧250 mg/m²） ・メルファラン（<140 mg/m²） ・三酸化ヒ素
LEC	・アキシカブタゲン シロルユーセル ・アテゾリズマブ ・イサツキシマブ ・イデカブタゲン ビクルユーセル ・エトポシド ・エリブリン ・エロツズマブ ・エンホルツマブ ベドチン ・カバジタキセル ・カルフィルゾミブ ・ゲムシタビン ・ゲムツズマブオゾガマイシン ・シタラビン（≦1,000 mg/m²） ・ダラツムマブ ・チサゲンレクルユーセル ・テムシロリムス ・ドキソルビシン リポソーム ・ドセタキセル ・トラスツズマブ エムタンシン ・ニムスチン	・ネシツムマブ ・ネララビン ・ノギテカン ・パクリタキセル ・パクリタキセル（アルブミン懸濁型） ・ブリナツモマブ ・フルオロウラシル ・ブレンツキシマブ ベドチン ・ペメトレキセド ・ペントスタチン ・ボルテゾミブ ・マイトマイシン C ・ミトキサントロン ・メトトレキサート（>50 mg/m², <250 mg/m²） ・モガムリズマブ ・ラニムスチン ・リソカブタゲン マラルユーセル ・ロミデプシン
minimal	・L-アスパラギナーゼ ・アフリベルセプト　ベータ ・アベルマブ ・イピリムマブ ・オビヌツズマブ ・クラドリビン	・セツキシマブ ・セツキシマブ　サロタロカンナトリウム ・タラポルフィンナトリウム ・ダリナパルシン ・デニロイキン ジフチトクス ・デュルバルマブ

minimal	・トラスツズマブ ・ニボルマブ ・パニツムマブ ・ビノレルビン ・ビンクリスチン ・ビンデシン ・ビンブラスチン ・プララトレキサート ・フルダラビン	・ブレオマイシン ・ペバシズマブ ・ペプロマイシン ・ペルツズマブ ・ペムブロリズマブ ・ボラツズマブ ベドチン ・メトトレキサート（≦50 mg/m²） ・ラムシルマブ ・リツキシマブ

〔日本癌治療学会（編）：制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂，第 3 版．pp29-32，金原出版，2023 を参考に作成〕

●経口抗がん薬の催吐性リスク分類（本邦）

HEC	・ブロカルバジン	
MEC	・イマチニブ ・エストラムスチン ・クリゾチニブ ・シクロホスファミド ・セリチニブ ・セルメチニブ ・テモゾロミド	・トリフルリジン・チピラシル ・パノビノスタット ・ブスルファン（≧4 mg/日） ・ボスチニブ ・ミトタン ・レンバチニブ
LEC	・アキシチニブ ・アファチニブ ・アベマシクリブ ・アレクチニブ ・イキサゾミブ ・イブルチニブ ・エトポシド ・エヌトレクチニブ ・エベロリムス ・エンコラフェニブ ・オラパリブ ・カプマチニブ ・カペシタビン ・カボザンチニブ ・キザルチニブ ・サリドマイド ・スニチニブ ・ダブラフェニブ	・テガフール・ウラシル（UFT） ・テガフール・ギメラシル・オテラシル（S-1） ・ニラパリブ ・ニロチニブ ・パゾパニブ ・パルボシクリブ ・バンデタニブ ・ビニメチニブ ・ブスルファン（<4 mg/日） ・フルダラビン ・ベネトクラクス ・ベミガチニブ ・ボナチニブ ・ポリノスタット ・ラパチニブ ・レゴラフェニブ ・レナリドミド
minimal	・アカラブルチニブ ・アシミニブ ・エルロチニブ ・オシメルチニブ ・ギルテリチニブ ・ゲフィチニブ	・セルペルカチニブ ・ソトラシブ ・ソラフェニブ ・ダコミチニブ ・ダサチニブ ・タゼメトスタット

minimal	・チラブルチニブ ・ツシジノスタット ・テポチニブ ・トラメチニブ ・トレチノイン ・バレメトスタット ・ヒドロキシカルバミド ・ピミテスピブ ・フォロデシン ・プリグチニブ	・ベキサロテン ・ベムラフェニブ ・ボマリドミド ・メトトレキサート ・メルカプトプリン ・メルファラン ・ラロトレクチニブ ・ルキソリチニブ ・ロルラチニブ

〔日本癌治療学会（編）：制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂，第 3 版．pp33-35，金原出版，2023 を参考に作成〕

●レジメンごと（例外）催吐性リスク分類（本邦）

HEC	・FOLFOXIRI 療法（大腸がん） ・FOLFIRINOX 療法（膵がん） ・R-CHOP 療法，ABVD 療法（悪性リンパ腫）
MEC	・シスプラチン（25 mg/m²）＋ゲムシタビン（胆管がん） ・S-1＋ゲムシタビン（膵がん） ・パクリタキセル（アルブミン懸濁型）＋ゲムシタビン（膵がん）

●発生時期に応じた悪心・嘔吐の分類

・**急性期悪心・嘔吐**（acute nausea and vomiting）：抗がん薬投与開始後 24 時間以内に発現する悪心・嘔吐
・**遅発期悪心・嘔吐**（delayed nausea and vomiting）：抗がん薬投与開始後 24～120 時間（2～5 日目）程度持続する悪心・嘔吐
・**突出性悪心・嘔吐**（breakthrough nausea and vomiting）：制吐薬の予防的投与にもかかわらず発現する悪心・嘔吐
・**予期性悪心・嘔吐**（anticipatory nausea and vomiting）：抗がん薬のことを考えるだけで誘発される悪心・嘔吐

*急性期と遅発期を合わせて全期間（抗がん薬投与開始から 5 日間程度）とする。
*抗がん薬投与開始 120 時間後以降（6 日目以降）も持続する超遅発期悪心・嘔吐（beyond delayed nausea and vomiting）も注目されている。

【問題 11－5】☆

制吐薬適正使用ガイドラインにおいて、高度催吐性リスクに該当する経口薬を 1 つ選べ。

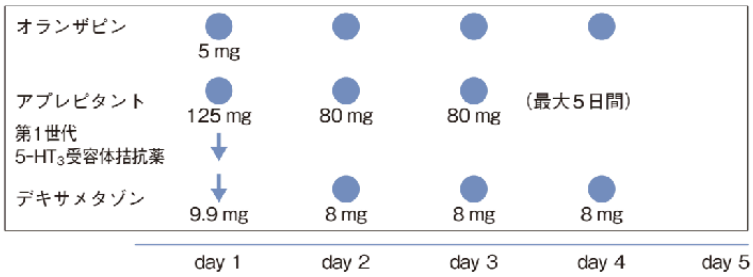
1　ニラパリブ
2　レンバチニブ
3　エヌトレクチニブ
4　テモゾロミド
5　塩酸プロカルバジン

【解答 11－5】

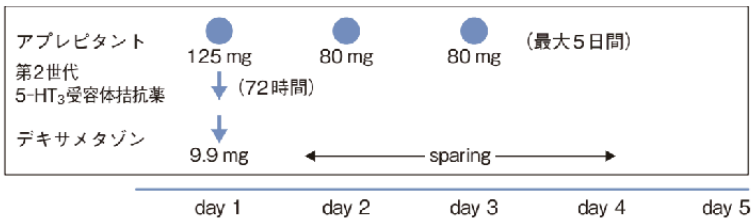
×1　中等度催吐性リスク
×2　中等度催吐性リスク
×3　軽度催吐性リスク
×4　中等度催吐性リスク
○5　高度催吐性リスク

1) HEC における制吐療法のダイアグラム

□ 標準設定

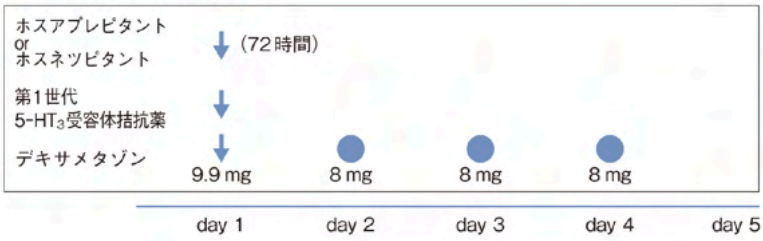


□ デキサメタゾンの省略 (sparing)



□ 血糖上昇や骨密度低下[13]などでステロイドが許容できない患者に対して 5-HT_3 受容体拮抗薬を第 2 世代のパロノセトロンにすることで day 2〜4 のデキサメタゾンを省略できると報告されている[14]．レジメンごとによるサブ解析により AC 療法群と比較しシスプラチン群において遅発期で十分な効果が得られていないことが考察されていたが，同グループにてシスプラチン含有レジメンを対象とし上記 sparing 療法にオランザピン 5 mg を上乗せすることで遅発期における CR (完全奏効) 率で非劣性が証明された．しかし sparing 療法群では軽度から中等度の悪心と食欲不振が悪化したため，CDDP を含む HEC に対する sparing 療法は総合的に評価したうえ個別に適用すべきであると報告されている[15]．

□ long delayed CINV

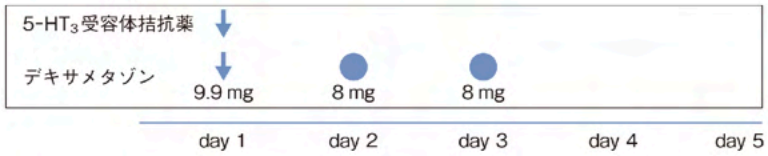


□ 内服が困難またはアドヒアランスが維持できない患者に対してホスアプレピタントが代替薬として使用されているが，近年ホスネツピタントが上市されホスアプレピタントとの非劣性が証明されている[18]．さらに 120 時間後の CR 率がホスネツピタントで上回っている傾向があるので 6 日目以降に遷延する悪心・嘔吐の抑制効果に期待される．

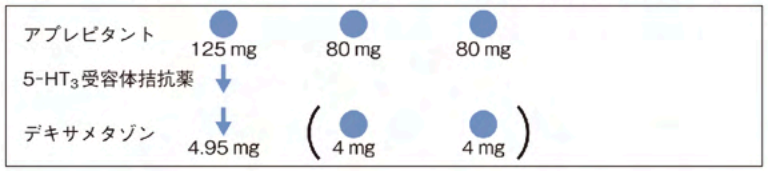
＊アプレピタントとの併用では，アプレピタントが CYP3A4 を阻害することによりデキサメタゾンの濃度-時間曲線下面積 (AUC) が増加するため，3 剤併用では 9.9 mg 静注 (12 mg 経口) に減量。ただし，副腎皮質ステロイドが抗がん薬として投与される CHOP 療法などではレジメン内のステロイドは減量してはならない。アプレピタントの投与期間は 3 日間が推奨される。
＊ホスアプレピタントを併用する場合は，薬物相互作用の影響が経口のアプレピタントと異なるため，3 日目以降のデキサメタゾンの減量は不要である。
＊ (ホス) アプレピタントを使用しない場合は，1 日目のデキサメタゾンは 13.2〜16.5 mg とする。

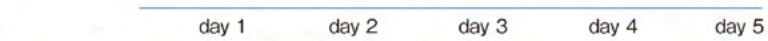
2) MEC における制吐療法のダイアグラム

□ 標準設定



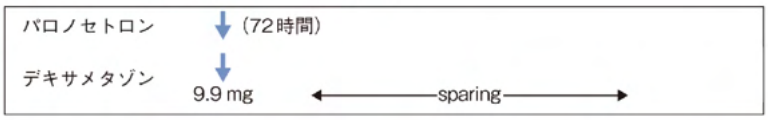
□ カルボプラチン（AUC≧4）または，２剤併用で制御が不十分の場合

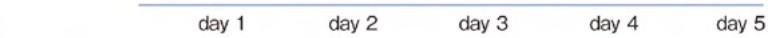




□ アプレピタントの CYP3A4 阻害によりデキサメタゾンの血中濃度が約２倍となるため，アプレピタントを併用する場合はデキサメタゾンを半量にする．ただし治療に対するデキサメタゾンの減量は不要である．

□ デキサメタゾンの省略（sparing）





□ MEC における sparing はシステマティックレビューで CR の非劣性を証明できている[19]．そのためステロイドが許容できない MEC には第２世代 5-HT_3 受容体拮抗薬（パロノセトロン）＋デキサメタゾン sparing が主流となる．

3) LEC における制吐療法のダイアグラム

□ 標準設定

□ 状況に応じてドパミン受容体拮抗薬を併用する．

●制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂 第 3 版

●がん薬物療法副作用管理マニュアル 第 3 版

【問題 11－6】

化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐療法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　高度催吐性リスクのレジメン（AC・EC 療法を除く）におけるデキサメタゾンの用量として、NK1 受容体拮抗薬、5-HT3 拮抗薬、オランザピン等は併用していることを前提として、Day1（点滴）9.9mg、Day2～4（内服）4mg/日（ホスアプレピタントを使用している場合は Day3～4（内服）8mg/日）が推奨されている。

2　中等度催吐性リスクのレジメンを使用する際に、オプションで NK1 受容体拮抗薬を追加する場合は、NK1 受容体拮抗薬による CYP3A4 誘導作用を考慮し、デキサメタゾンの用量を増量する。

3　糖尿病等の理由で、Day2 以降のデキサメタゾン錠の投与を避けたい場合、5-HT3 拮抗薬を長時間型であるパロノセトロンに変更する、アプレピタントカプセルの投与期間を 5 日間まで延長する、オランザピンを追加する等の選択肢がある。

4　カルボプラチン（AUC≧4）となるレジメンにおいては、原則として NK1 受容体拮抗薬は使用しない。

5　連日服用する分子標的薬等における悪心に対して、プリンペラン錠などを 1 日 3 回定期内服することも検討する。

【解答 11－6】

×1　デキサメタゾン経口の用量は、経口アプレピタントの場合、Day2～4（内服）8mg/日である。
注射ホスアプレピタントの場合、Day2 のみ（内服）8mg/日、Day3 以降は（内服）16mg/日である。
（ホスアプレピタントとデキサメタゾンの相互作用の影響は Day2 までとされている。）

×2　アプレピタントによる CYP3A4 阻害作用を考慮し、デキサメタゾン製剤を減量する。
誘導⇔阻害、増量⇔減量の記載がそれぞれ逆となっている。

○3　正しい記述である。

×4　カルボプラチン（AUC≧4）においては、5HT-3 拮抗薬、ステロイド薬等の 3 種以上の制吐剤を原則として必要とする。

○5　正しい記述である。

●連日服用する経口抗がん剤における制吐療法としての補足資料

（制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂 第 3 版）

FQ 2 経口抗がん薬の悪心・嘔吐予防として，制吐薬の投与は推奨されるか？

ステートメント

経口抗がん薬の悪心・嘔吐予防として，制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。

合意率：100%（22/22 名）

1 本 FQ の背景

臨床現場では新規薬物療法として経口抗がん薬を投与する場面が増えているが，その適切な制吐療法についてはまだ不明な点が多い。特に近年承認された経口抗がん薬には PARP 阻害薬のオラパリブ，ニラパリブや ALK 阻害薬のクリゾチニブ，セリチニブといった分子標的治療薬や，トリフルリジン・チピラシルなど催吐性リスクが比較的高いものがあること，術後療法のように投与期間が年単位の場合もあることから，その適切な予防的制吐療法について検討した。

2 解説

本 Question は当初 CQ として，経口抗がん薬による治療を受ける患者を対象に，悪心・嘔吐予防として，制吐薬の投与を行う場合と行わない場合を比較した際の「悪心抑制」，「嘔吐抑制」，「有害事象（制吐療法）」の 3 項目をアウトカムとして設定して文献検索を行い，PubMed 319 編，Cochrane 332 編，医中誌 181 編が抽出され，計 832 編がスクリーニング対象となったが，2 回のスクリーニングを経てシステマティックレビューに利用できる文献が抽出されなかったため，本 Question を FQ に転換した。経口抗がん薬に対する制吐療法は ASCO ガイドライン 2020[1] と MASCC/ESMO ガイドライン 2016[2] ではリスク分類のみが提示されており，NCCN ガイドライン 2023 ver. 2[3] ではリスク分類に加えて，リスクに応じて経口 5-HT_3 受容体拮抗薬やメトクロプラミド，ブロクロルペラジンなどが推奨されているが，その根拠は示されていない。日常診療では，悪心・嘔吐発現後にメトクロプラミド，ブロクロルペラジンなどが救済治療薬として頻用されているが，経口 5-HT_3 受容体拮抗薬は，有害事象（便秘・頭痛など）やコストも鑑みると，一律に予防的投与として推奨できるものはない。そこでステートメントは「経口抗がん薬の悪心・嘔吐予防として，制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。」とした。

【問題 11－7】

化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する支持療法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　メトクロプラミド錠、スルピリド錠による、振戦、筋固縮等の錐体外路症状に注意する。

2　悪阻等の経験のある女性患者における心因性の悪心に対して、タンドスピロン錠の有効性が示されている。

3　オランザピン錠の化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する用法用量は、10mg/日、5 日間までである。

4　アプレピタントカプセルの最大投与日数は 3 日間までである。

5　ホスネツピタント点滴静注は、5HT3 拮抗薬、ステロイド薬等と混注しての投与が可能である。

【解答 11－7】

○1　正しい記述である。

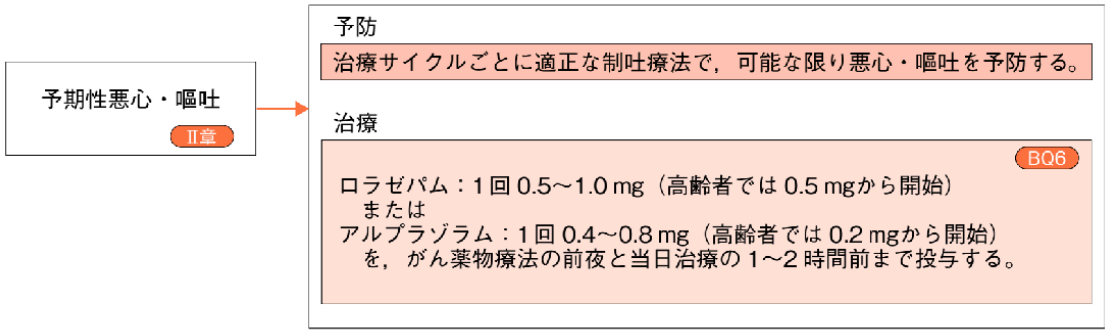
×2　心因性（予期性）に対して有効性が示されているのは、タンドスピロン錠ではなく、ロラゼパム錠などの抗不安薬である。

×3　添付文書上、5mg/日・分 1、6 日間までである。

×4　通常は 3 日間までだが、5 日間まで投与可能ある。

○5　正しい記述である。ホスアプレピタント点滴静注と異なり、注射部位反応が少ない、5-HT3 拮抗薬、ステロイド薬等と混注が可能等の点で期待が寄せられている。

●制吐薬適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂 第 3 版



【問題 11－8】☆

添付文書におけるオランザピン(抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状)に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　筋注製剤は適応外である。

2　5-HT3 受容体拮抗薬の代替薬として投与する。

3　コルチコステロイドと併用する場合は、コルチコステロイドの投与量を減量する。

4　糖尿病を合併している患者には禁忌である。

5　1 日量の上限は 5mg である。

6　喫煙により効果が増強される可能性がある。

【解答 11－8】

○1　正しい記述である。

×2　5-HT3 受容体拮抗薬と併用して投与する。

×3　コルチコステロイドは減量しない。

○4　正しい記述である。

×5　1 日量の上限は 10mg である。

×6　喫煙により CYP1A2 が誘導され、効果が減弱される可能性がある。

●オランザピン(ジプレキサ®)添付文書より （筋注）

●オランザピン(ジプレキサ®)添付文書より （経口）

〈抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐)〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1日量は10mgを超えないこと。

〈抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐)〉

7.1 本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT_3受容体拮抗薬、NK_1受容体拮抗薬等と併用して使用する[1)]。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT_3受容体拮抗薬、NK_1受容体拮抗薬等の用法及び用量については、各々の薬剤の電子添文等、最新の情報を参考にすること。

7.2 原則として抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与し、がん化学療法の各サイクルにおける本剤の投与期間は6日間までを目安とすること[1)]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン [16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

【問題 11－9】☆

がん薬物療法において、便秘を生じる原因となり得る可能性が高い薬剤を 3 つ選べ。

1 アファチニブ

2 レンバチニブ

3 ビンクリスチン

4 カペシタビン

5 イリノテカン

6 ビンデシン

7 アベマシクリブ

8 パクリタキセル

【解答 11－9】

○3 ビンカアルカロイド系薬として、便秘を高率（30%～）に引き起こす。腸イレウスに至る危険性もあるため、

○6 緩下剤等を積極的に用いて便秘対策を行なっていく必要がある。

○8 タキサン系薬も便秘の発生率が高い（20%～）。下痢になる場合もあるが、便秘にも注意が必要である。

その他の選択肢は全て『 下痢 』のリスクが高いため、その支持療法について積極的な介入が必要である。

1）下痢の標準的な治療法

●**早発性下痢**は，アトロピンの投与により速やかに症状の軽快が得られることが多い．また，一度早発性下痢を起こした患者では，次回以降の投与の際にも下痢の発現が予測されるため，アトロピンの予防投与により症状の軽減を図る．アトロピンは制吐薬などの前投薬に混合して投与可能である．

●**遅発性下痢**の場合には，CTCAE v5.0 に基づいた下痢の grading とともに米国臨床腫瘍学会（ASCO）で推奨されている Clinical Practice Guideline に沿って，発現時期，発現期間，排便回数，性状，発熱・めまい・腹痛の有無，身体症状の程度を聴取する．CTCAE v5.0 Grade 3～4，あるいは 1～2 でも**表 3** に示す合併症が 1 つでも該当する場合には，原則的に入院管理下での治療が必要となる．

●全 Grade において，乳製品やアルコールの摂取を控え，飲水，易消化性食品の頻回摂取に努める．止瀉薬には，ロペラミドのほか，アヘンの使用が推奨されている．

例
- ロペラミドの投与は初回 4 mg，以降 2 mg ずつ 4 時間おき，または水様性下痢のたびに，12 時間連続で下痢が起きないことを確認できるまで継続する．12～24 時間後に再評価を行い，止痢が不十分な場合には，2 mg を 2 時間ごとに内服し，さらに 12～24 時間後に再評価して入院治療を考慮する．
- アヘン［本邦で承認されている用法はアヘン（10 mg/mL のモルヒネ含有）を 1 日 3 回内服］は 3～4 時間ごとに 0.5 mL 内服する．

●ASCO Clinical Practice Guideline のロペラミドの投与法は，本邦の承認用量とかなり乖離している．ロペラミドを高用量で用いる場合，止痢後に腸管麻痺を生じる可能性があり，漫然とした使用は避ける．

●アヘンを含めた医療用麻薬もコントロール不良の下痢に用いることができる．

b. その他の治療法（GL にないが Evidence あり/ Evidence ないがエキスパートが行うもの）

1）下痢

●ASCO Clinical Practice Guideline では，入院加療時の対処方法の 1 つとしてオクトレオチドの皮下投与が推奨されており，臨床上の効果は高い．本邦では適応外使用となるため適用は各施設のルールに従うべきである．

例 【適応外】オクトレオチド 1 回 100～150 μg，1 日 3 回皮下投与．1 回 500 μg まで増量可能

2）便秘

●あらゆる抗がん薬が便秘の原因となりえるが，がん患者が汎用する併用薬が原因である場合もある．抗ヒスタミン薬，抗うつ薬，抗精神病薬，オピオイド，カルシウム拮抗薬，5-HT_3 受容体拮抗薬などが知られている．

①硬便の場合：酸化マグネシウムなどの浸透圧性下剤を用いる．腸管の浸透圧を高めることで，腸管内に水分を移行し，便を軟化させる．
②腸管蠕動運動が低下している場合：腸管の神経を刺激し蠕動を促す．センノシド，ピコスルファートナトリウムを選択する．
③硬便が盲腸に滞留している場合：ビサコジル坐剤を用いて，腸管蠕動運動を亢進させる．また結腸腔内における水分吸収抑制作用も有する．ビサコジルは肛門部に宿便している場合には，摘便も考慮する．

a. 下痢

イリノテカン ★★	時 投与直後～24時間[ア]
	頻 43.0%（10.2%）[n]
	特 コリン様症状，アトロピン（0.25～1 mg 皮下または静脈）投与により速やかに軽快.
	頻 43.0%（10.2%）[a]
	時 投与後 6～14 日[ア]
	特 リスク因子として，UGT1A1 遺伝子多型が知られている.
カペシタビン ★★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 25.5%[b]
	特 —※1
5-FU ★★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 12.3%[c]
	特 ※1
S-1 ★★	時 24.5 日（2～189 日）[イエウ]
	頻 18.7%（2.9%）[d]
	特 初発までの中央値を記載
ドセタキセル ★★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 22.8%（2.9%）[e]
	特 —※1
パクリタキセル ★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 4.6%[f]
	特 —※1
ナブパクリタキセル ★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 2.9%（0.2%）[g]
	特 —※1
ドキソルビシン ★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 6.4%[h]
	特 —※1
オキサリプラチン ★★	時 投与開始 1 週間後～[イ]
	頻 12.9%[i]
	特 —※1

★発現頻度の高さ　時 好発時期　頻 発現頻度（All Grade）　特 特徴

ゲフィチニブ※1 ★★	時
	頻 11.0%[j]
	特 結合部位となる上皮成長因子受容体（EGFR）が腸管上皮にも分布している
アファチニブ ★★★	時 投与開始後 7 日以内に 81.5%が発現[エ]
	頻 95.2%（14.4%）[k]
	特 下痢の発現による忍容性の低下に伴い，脱水，電解質失調，腎機能障害などの重篤な臨床経過をたどる場合がある.
ソラフェニブ ★★★	時 —
	頻 37.7～64.7%（2.2～8.4%）[l]
	特 過量（800 mg 1 日 2 回の用量）で観察された主な副作用の 1 つである.
エベロリムス ★★	時 —
	頻 22.3%（1.3%）[m]
	特 腸内細菌層のバランス不均衡が一因と推察されている[オ]
パルボシクリブ ★★	時 —
	頻 13.0～14.9%（0～0.2%）[n]
	特 機序は不明
オラパリブ ★★	時 —
	頻 11.7～14.9%（0～1.8%）[o]
	特 機序は不明

★発現頻度の高さ　時 好発時期　頻 発現頻度（All Grade）　特 特徴

※1：腸管粘膜障害に起因すると推察される.

ア）ESMO GL2018 より／イ）根拠なし，想定される薬理機序から推定／ウ）初発までの期間：中央値（範囲）：添付文書（30 版）臨床成績の項，表 7 引用／エ）Japanese Journal of Lung Cancer　Vol 56, Supplement, Dec 1, 2016／オ）IF（7 版）8. 安全性に関する項目「1200.32 試験」結果（P.113）を引用

a）カンプト点滴静注 IF 第 12 版，b）ゼローダ IF 第 20 版，c）5-FU IF 第 7 版
d）ティーエスワン IF 第 25 版，e）タキソテール IF 改訂第 14 版
f）タキソール IF 第 10 版，g）アブラキサン IF 第 11 版，h）アドリアシン IF 第 18 版
i）エルプラット IF 第 15 版，j）イレッサ IF 改訂第 20 版，k）ジオトリフ IF 第 8 版
l）ネクサバール IF 第 17 版，m）アフィニトール錠 IF 第 16 版
n）イブランス IF 第 9 版，o）リムパーザ錠 IF

表 2（参考）その他の分子標的治療薬の下痢発症頻度

クラス	薬剤名	発現頻度 All Grade※	発現頻度 Grade3/4※
抗 EGFR	エルロチニブ	18～57%	3～6%
	セツキシマブ	13～28%	4～28%
	パニツムマブ	21%	8～20%
抗 HER2	ラパチニブ	47～75%	3～14%
	トラスツズマブ	2～63%	2～6%
	ペルツズマブ	67%	5～8%
抗 BRAF	ベムラフェニブ	5～6%	0.0%
	ダブラフェニブ	1%	0.0%
抗 MEK	Cobimetinib	45～50%	4.0%
	トラメチニブ	45～50%	4.0%
抗 EML4/ALK	クリゾチニブ	50～60%	0.0%
抗 VEGF	ベバシズマブ	20%	2～7%
	アフリベルセプト	58～69%	13～19%
マルチターゲット TKI	イマチニブ	20～26%	1.0%
	パゾパニブ	52%	4.0%
	スニチニブ	44～55%	5～8%
	アキシチニブ	55%	11.0%
	ソラフェニブ	43～55%	2～8%
	バンデタニブ	74%	10.0%
	レゴラフェニブ	34～40%	5～8%
	カボザンチニブ	64%	12.0%
	レンバチニブ	59%	8.0%
抗 mTOR	エベロリムス	30%	1～3%
	テムシロリムス	27%	1.0%
抗 CDK4/6	パルボシクリブ	21～26%	1～4%
	Ribociclib	35%	1.2%
	アベマシクリブ	86～90%	13～20%
抗 PARP	オラパリブ	11～18%	0.0%
	Rucaparib	13～20%	0.0%

※副作用頻度は，単剤および併用療法時の頻度を組み合わせて算出されている．

b. 便秘

ビンクリスチン ★★★	時— 頻 30%[p] VAD 療法として 特 麻痺性イレウスに注意
ビンブラスチン ★★	時— 頻 2.3%[q] 特 イレウスの発現率が 0.5%であり，鑑別に注意．
ビンデシン ★★	時— 頻 6.4%[r] 特 神経組織の微小管の障害による自律神経の機能異常を介しての腸管運動の抑制
ビノレルビン ★★★	時 頻 30.4%[s] 特 消化器系障害について，前化学療法歴あり，アントラサイクリン系薬剤による治療，タキサン系薬剤による治療を受けた群で，受けない群と比較して発現率が高い傾向にある．
パクリタキセル ★★★	時— 頻 20%[t] 特 著しい便秘は腸管閉塞，腸管麻痺の可能性があるので注意．
ドセタキセル ★★	時— 頻 1.58%[u] 特—

★発現頻度の高さ　時 好発時期　頻 発現頻度（All Grade）　特 特徴

p）Anderson H, et al : Br J Cancer **71** : 326-330, 1995
q）エクザール注射用 10 mg IF 第 9 版，r）注射用フィルデシン IF 第 11 版
s）古瀬清行ほか：癌と化学療法 **21**：1941-1947，1994
t）（パクリタキセル国内第 1 相試験），u）タキソテール点滴静注用 IF 第 14 版

●微小管阻害薬であるビンカアルカロイド系，タキサン系の抗がん薬が便秘を起こしやすいといわれている．神経細胞の軸索や樹状突起には微小管が多く存在しており，腸管の蠕動運動を支配する自律神経系の神経細胞にも同様に多く存在している．

【問題 11－10】

イリノテカン投与に伴う下痢に対する支持療法について正しい記述を 2 つ選べ。

1 腸内を酸性化する乳酸菌製剤、食物（ヨーグルト等）を積極的に摂取するように指導する。

2 イリノテカンによる下痢が強く疑われた場合は、化学療法中はロペラミド錠を連日定期服用し、下痢の症状が落ち着いたとしても予防投与として、服用を継続する。

3 腸内をアルカリ化する目的で、炭酸水素ナトリウム、グルクロニダーゼ阻害作用により、SN-38 の腸肝循環を抑制する目的で、牛車腎気丸等が投与されることがある。

4 早期性下痢、投与中の発汗、鼻汁、頻便感などが辛い場合、ブチルスコポラミン等の抗コリン薬により、軽減を図ることが期待できる。

5 UGT1A1 の遺伝子変異により、下痢の頻度が強まる可能性がある。

【解答 11－10】

×1 腸内を酸性化する乳酸菌製剤、食物（ヨーグルト等）は、イリノテカンの腸内における吸収を高め、下痢を増やす可能性があるので、投与後 4 日間程度はこれら食品の摂取を控えることが望ましい。

×2 ロペラミド錠の“予防的”投与は推奨されていない。ロペラミド錠の服用により、便秘になると、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の腸肝循環を促してしまい、骨髄抑制等のイリノテカンの副作用を増強するリスクに繋がるため、ロペラミド錠は休薬・適宜調整するように指導する。

×3 牛車腎気丸ではなく、半夏瀉心湯である。牛車腎気丸はパクリタキセル等による末梢神経障害に対して使用される。

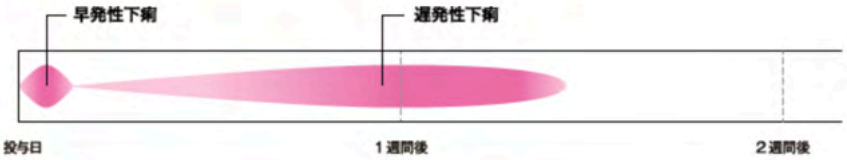
○4 正しい記述である。

○5 正しい記述である。遺伝子多型 UGT1A1*6、UGT1A1*28 をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では、SN-38 の代謝が遅延し、重篤な副作用の発現の可能性が高くなる。

●イリノテカンによる下痢の対処法　　参照：抗がん剤 NAVI（東和薬品）

好発時期・初期症状

【好発時期】



【特徴】

●**早発性下痢**：イリノテカン投与中～投与24時間以内に生じる下痢で、イリノテカンの薬理作用であるコリン作動性による腸管蠕動亢進が原因である。これにより、流涙や流涎、発汗、鼻汁、疝痛などのコリン症状も伴うことがある。

●**遅発性下痢**：イリノテカン投与4日～10日目をピークに生じる下痢で、イリノテカンの活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因である。腸管粘膜の萎縮、脱落による防御機能の低下や好中球減少時期と重なることで、腸管感染を伴うことがある。

対処・予防方法

【予防】

●**早発性下痢**：抗コリン薬（ブチルスコポラミン臭化物20mgなど）の併用を考慮する。

●**遅発性下痢**：経口アルカリ化（経口アルカリ化剤の内服など）や半夏瀉心湯が有効とする報告がある。遅発性下痢の予防法に関しては、少規模の臨床試験結果に基づくものである。また、半夏瀉心湯に関しては、Grade3以上の下痢は減少したが、総合的な下痢の頻度や持続期間には有意差はみられていないことから、その適応に関しては患者ごとに十分検討する必要がある。

＜経口アルカリ化＞
SN-38が有するラクトン環は、腸管内が酸性である場合は閉環しラクトン体となり毒性を示すが、アルカリ性下では毒性が低く、腸管から再吸収されにくいカルボキシル体となる性質がある。経口アルカリ化は、腸管内をアルカリ性に保つことで下痢を予防する方法である。経口アルカリ化のための薬剤などを、イリノテカン投与日から4日間程度投与する。

＜半夏瀉心湯＞
SN-38は腸管内のグルクロニダーゼにより生成される。半夏瀉心湯の有するグルクロニダーゼ阻害作用により腸管内でのSN-38の生成を抑制し、下痢を予防する方法である。半夏瀉心湯（7.5g/日）をイリノテカン投与3日前から継続的に投与する。

参考：Takeda Y, et al.: Int J Cancer. 2001; 92: 269-75.
Mori K, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 51: 403-6.

【治療方法】

●**早発性下痢**：抗コリン薬（ブチルスコポラミン臭化物など）を投与する。

●**遅発性下痢**：ロペラミドなどの止瀉薬を投与する。ただし、ロペラミドは腸管麻痺を引き起こすことがある。イリノテカンの投与対象となる直腸がん術後患者では、軟便、頻便を呈していることもある。下痢と鑑別し、漫然と投与せず、便秘の発現に注意する。また、腸内を酸性化させる可能性がある乳酸菌製剤などの投与は、控えることが望ましい。

●重篤な下痢の場合は、入院のうえ、水分・電解質バランスの是正、ロペラミド（投与量は添付文書、ASCOガイドラインを参照）、アヘンチンキ（1回0.5mLを1日数回）などの投与を検討する。症状が改善しない場合や好中球減少を伴う場合は、腸管感染の可能性も検討し、抗菌薬の投与などを行う。

【リスク因子】

イリノテカンの活性代謝物SN-38は、肝臓のUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の1分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合を受けて不活性化され、SN-38Gとなり胆汁中に排泄されるが、UGT1A1には遺伝子多型が存在し、SN-38による下痢の発現に関連する。

●遺伝子多型*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では、SN-38の代謝が遅延し、重篤な副作用の発現の可能性が高くなる。

●遺伝子変異による副作用の増大は、低用量では少ないものの、150mg/m^{2}以上の高用量では、高頻度になる。従って、米国のイリノテカンの添付文書では、*UGT1A1*28*のホモ接合体の患者の初回投与量を1レベル下げることを推奨している。また、ホモ接合体の患者では、SN-38のAUCが2.4倍になることから半量を推奨する見解もある。

●日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は、それぞれ13.0～17.7%、8.6～13.0%である。つまり、日本人の48%が野生型（通常量）、43%がヘテロ型（注意を要する）、9%がホモ型（減量を検討）となる。

●UGTグルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査は保険適用であり、比較的簡易に検査が可能である。

参考：Hoskins JM, et al.: J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1290-5.
Minami H, et al.: Pharmacogenet Genomics. 2007; 17: 497-504.

【下痢の発現頻度、時期（具体的かつ不安を煽らないように）】

●投与中に発汗、鼻汁、頻便感などが辛いようであれば、抗コリン薬による軽減が可能です。
●投与当日に起こる場合と、投与後4日～10日目頃に下痢が起こる場合があります。
●（FOLFIRI療法の場合）約5割の方に発現する可能性がありますが、ほとんどの場合は止瀉薬の服用で改善します。

【食生活について】

●イリノテカンは、通常投与から4日間程度で便から排泄されます。腸内を酸性化する食物（ヨーグルトや柑橘類、生ジュースなど）は、イリノテカンの腸内における吸収を高め、下痢を増やす可能性があるので、投与後4日間はこれら食品の摂取を控えることが望ましいです。

【止瀉薬を使用するタイミング】

●普段の排便回数より4回以上増える、あるいは水様便※が出るようならロペラミドを1カプセル服用してください。
●ロペラミドは服用後約1-2時間後に効果が出はじめ、ピークは4時間後となります。服用後4時間経過しても、下痢が続く場合は、ロペラミドを2カプセル服用してください。

【緩下剤服用中の患者に対して】

●緩下剤はそのまま続けてください。もし、下痢が生じた場合は緩下剤を中止し、それでも止まらなければロペラミドを服用してください。

【病院へ連絡する基準に関して】

●発熱や嘔吐、持続的な腹痛を伴う下痢、あるいは止瀉薬を服用しても下痢がおさまらない場合は病院へ連絡してください。

※参考　便の評価指標（ブリストルスケール）について
（ユニ・チャーム株式会社『排泄ケアナビ』）

【問題 11－11】

がん薬物療法に伴う便秘に対する支持療法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 イリノテカン投与中は下痢に注意が必要であるが、便秘は問題ない。

2 オピオイド投与中の患者では、便秘のリスクが高く、ナルデメジン錠などの投与が必要になる場合がある。

3 グラニセトロン等の 5-HT3 拮抗薬により、下痢が助長される危険性がある。

4 ビンクリスチンによる麻痺性イレウスには注意が必要であり、早期から酸化マグネシウムなどを併用する。

5 ウルソデオキシコール酸を併用中の便秘の場合は、エロビキシバット錠の投与が望ましい。

【解答 11－11】

×1 便秘により、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の腸肝循環を促してしまい、骨髄抑制等のイリノテカンの副作用を増強するリスクに繋がるため、便秘にも注意が必要である。

○2 正しい記述である。

×3 5-HT3 拮抗薬により、下痢ではなく、便秘が助長される危険性がある。

○4 正しい記述である。

×5 この併用により、ウルソデオキシコール酸の作用が減弱する可能性がある。

【問題 11－12】☆

イリノテカン（リポソーム製剤は除く）による下痢に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　早発期は、主に活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜障害に起因する。

2　早発期は、副交感神経遮断薬の投与により緩和することがある。

3　遅発期は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に起因する。

4　遅発期に対しては、ロペラミドの予防的投与が推奨される。

5　用量制限毒性（DLT）である。

【解答 11－12】

×1　早発期ではなく、遅発期の記述である。

○2　正しい記述である。

×3　遅発期ではなく、早発期の記述である。

×4　ロペラミドの予防的投与、漠然とした長期投与は避けるべきである。

ロペラミドによる便秘がイリノテカンの排泄を妨げ、SN-38 の腸管循環が促進されてしまう。

○5　正しい記述である。

●イリノテカン（カンプト®）インタビューフォームより

DLT は白血球減少及び下痢であり、MTD は 100～125mg/m²（週 1 回投与法）、75mg/m²（週 2 回投与法）と考えられたが、副作用の程度及び回復の面から第Ⅱ相臨床試験の用法・用量は 1 回 100mg/m² を 1 週毎投与する方法が適当と考えられた。

18）厚生省薬務局審査課　編：新医薬品承認審査概要（SBA）No.1（改訂版）塩酸イリノテカン，1995.

(3) 下痢（水様便）のある患者

開発時の臨床試験において、投与時に下痢（水様便）がみられ、本剤投与後下痢が増悪し、脱水・電解質異常から循環不全に至り、死亡した症例が報告されている。本剤の DLT の一つは下痢であり、投与時に下痢（水様便）症状がみられ、腸管に何らかの障害がある状態で本剤を投与すると腸管はさらに高度な障害を受け、重篤な下痢へと進展する可能性は否定できない。本剤の投与に際しては、下痢の重篤化・回復遅延を防止するためにも、便通の状態に十分注意して、下痢（水様便）症状がないことを確認し、投与を開始・継続する必要がある。

●イリノテカン(カンプト®)添付文書より

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。

減量基準
前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用注1)	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3注2)以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3注2)以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。
注2)CTCAE version 4.0。

※用量制限毒性(DLT:Dose Limiting Toxicity)

抗がん剤を投与する際にこれ以上の増量ができない理由となる毒性(有害事象)を指す。抗がん剤の治験では、NCI の CTCAE という基準で規定されていてグレード 3 以上の非血液学的毒性あるいはグレード 4 以上の血液学的毒性が出現した場合とされることが多い。これらの毒性の出現頻度及びその程度によって、用いた投与量の毒性が許容範囲内かどうかを判断するために用いられる。

【問題 11－13】☆

イリノテカンの排泄に関わる UGT1A1 の遺伝子多型において、有害事象の増強に関与する多型を 3 つ選べ。

※UGT：UDP グルクロン酸転移酵素（UGT：Uridine diphosphate glucuronosyltransferase）

1　ワイルド　（−/−）

2　ヘテロ接合　（−/*6）

3　ホモ接合　（*6/*6）

4　複合ヘテロ接合体　（*6/*28）

5　ヘテロ接合　（−/*28）

6　ホモ接合　（*28/*28）

【解答 11－13】

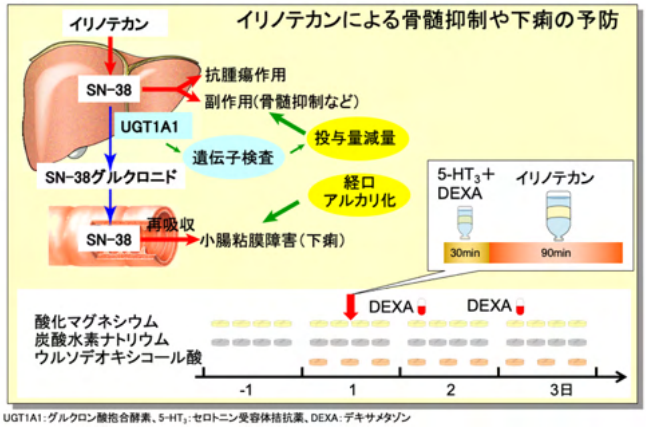
○3　正しい選択肢である。

○4　正しい選択肢である。

○6　正しい選択肢である。

●イリノテカン（カンプト®）添付文書より

本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase、UGT）の2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1)〜3)]。［16.4.1、17.3.1 参照］



UGT1A1：グルクロン酸抱合酵素、5-HT3：セロトニン受容体拮抗薬、DEXA：デキサメタゾン

遺伝子型		UGT1A1*28		
		ワイルト (-/-)	ヘテロ接合 (-/*28)	ホモ接合 (*28/*28)
UGT1A1*6	ワイルト (-/-)	-/-	中リスク UGT1A1*28ヘテロ接合体	高リスク UGT1A1*28ホモ接合体 (UGT1A1*28/*28)
	ヘテロ接合 (-/*6)	中リスク UGT1A1*6ヘテロ接合体	高リスク 複合ヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28)	
	ホモ接合 (*6/*6)	高リスク UGT1A1*6ホモ接合体 (UGT1A1*6/*6)		

遺伝子多型	Grade3以上の好中球減少発現率	Grade3以上の下痢発現率
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	14.3%	14.3%
中リスク群 UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1%	6.9%
高リスク群 UGT1A1*6またはUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ または UGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0%	20.0%

【問題 11－14】

がん悪液質に対するアナモレリンの適応として該当しないがん種を 1 つ選べ。

1　非小細胞肺がん

2　卵巣がん

3　胃がん

4　大腸がん

5　膵がん

【解答 11－14】

○1

×2　卵巣がんの適応はない。

○3

○4

○5

●アナモレリン（エドルミズ®）添付文書より

4. 効能又は効果
下記の悪性腫瘍におけるがん悪液質
非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌

【問題 11－15】☆

アナモレリンについて正しい記述を 1 つ選べ。

1　AUC が低下するため、1 日 1 回、食後に投与する。

2　AUC が上昇するため、1 日 1 回、食後に投与する。

3　AUC が低下するため、1 日 1 回、空腹時に投与する。

4　AUC が上昇するため、1 日 1 回、空腹時に投与する。

5　食事の有無は関係ない。

【解答 11－15】

×1

×2

○3　正しい記述である。AUC が低下するため、1 日 1 回、空腹時に投与する。

×4

×5

●アナモレリン（エドルミズ®）添付文書より

6. 用法及び用量

通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として 100mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 1 食事の影響を避けるため本剤は空腹時に服用し、本剤服用後 1 時間は食事をしないこと。[16.2.2 参照]

7. 2 本剤投与により体重増加又は食欲改善が認められない場合、投与開始 3 週後を目途に原則中止すること。

7. 3 12 週間を超える本剤の投与経験はなく、体重、問診により食欲を確認する等、定期的に投与継続の必要性を検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

【問題 11－16】☆

アナモレリン塩酸塩の医薬品リスク管理計画書において、以下より『重要な特定されたリスク』を 2 つ選べ。

CYP :cytochrome P450

1　高血糖

2　腎機能障害患者への使用

3　CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用

4　刺激伝導系抑制

5　横紋筋融解症

【解答 11－16】

○1　正しい選択肢である。

×2

×3

○4　正しい選択肢である。

×5

●アナモレリン　医薬品リスク管理計画書より

1.1. 安全性検討事項	
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】
高血糖	腫瘍増悪
肝機能障害	中程度のCYP3A4 阻害剤との相互作用
刺激伝導系抑制	【重要な不足情報】
	該当なし

●12　皮膚障害（問題 1～7）

ポイント：

がん薬物療法における皮膚障害の発生は、その奏功率や生存率と相関することが報告されています。そのため、いかに皮膚障害をフォローアップし、患者の治療を継続させるかどうかが、患者の予後に大きく影響する可能性があることを十分に理解し、薬剤師としての日常業務に臨んで下さい。予防から治療まで、皮膚障害の支持療法、外用剤の使用方法や目的等についても把握しておきましょう。また、抗 EGFR 抗体や EGFR-TKI など副作用として発症するざ瘡様皮疹等の皮膚障害の治療と手足症候群の治療で使用する薬剤を混合しないように、区別して理解しておく必要があります。リポソーム化ドキソルビシンなども手足症候群のリスクを伴うことを確認しておきましょう。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・・

●皮膚障害の要因となり得る抗がん剤とその皮膚障害の関連性

分類	代表的な薬剤	起こりやすい皮膚障害
フッ化ピリミジン系抗がん薬	カペシタビン，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1），フルオロウラシル	手足症候群，色素沈着，爪の変化
タキサン系抗がん薬	ドセタキセル，パクリタキセル	爪の変化，色素沈着，手足症候群，発疹
アントラサイクリン系抗がん薬	ドキソルビシン，エピルビシン，リポソーム化ドキソルビシン（PLD）	色素沈着，Radiation recall，手足症候群（PLD）
シチジン誘導体	シタラビン，ゲムシタビン	発疹，手足症候群（シタラビン高用量）
葉酸代謝拮抗薬	メトトレキサート	色素沈着，紫外線過敏性反応/紫外線毒性反応
EGFR 阻害薬	エルロチニブ，ゲフィチニブ，セツキシマブ，パニツムマブ	ざ瘡様皮疹，爪囲炎，皮膚乾燥，血管障害，毛髪異常
マルチキナーゼ阻害薬	ソラフェニブ，スニチニブ，レゴラフェニブ	手足症候群，多形紅斑
BRAF 阻害薬 MEK 阻害薬	ダブラフェニブ，ベムラフェニブ，トラメチニブ	皮疹，過角化，掻痒，皮膚乾燥，光線過敏症
免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ，ペムブロリズマブ	皮疹，掻痒，白斑

●抗がん剤による皮膚障害

皮膚障害	症状の特徴
ざ瘡様皮疹	抗がん薬開始から約 1 か月以内に発症し，急激に悪化する毛穴に一致した丘疹。顔面，頭部，体幹・四肢に生じ，時に瘙痒感や刺激，疼痛を伴う。一般に面皰形成がなく無菌性膿疱である[14]。
手足症候群（HFS）	掌蹠（しょうせき）の異常感覚，発赤，ときに水疱形成を伴う皮膚障害[15]。手足の発赤・腫脹，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，落屑などが出現する[16]。重症例では日常生活に支障をきたし，休薬が必要となる。
爪囲炎 爪の変化	爪囲炎とは，爪周囲の発赤や腫脹で，EGFR 阻害薬によるものでは進行すると痛みや出血を伴う不良肉芽が生じる。 それ以外の抗がん薬でも，爪の変色や変形，脱落などが起こる。
色素異常	全身性または局所性に起こる肌や爪，粘膜，毛髪などの色調変化。色素増強（色素沈着）と色素脱失がある。

●がん薬物療法副作用管理マニュアル 第 3 版

【問題 12－1】☆

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による皮膚障害の支持療法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 ざ瘡様皮疹が発生してから保湿剤等のスキンケアを開始する。

2 爪囲炎に対して、薬物治療のみならず、洗浄やテーピング等の対処法も有効である。

3 ざ瘡様皮疹、爪囲炎等の支持療法として、症状を悪化させる可能性からステロイド外用剤は推奨されない。

4 支持療法としてのミノサイクリン投与によるめまい等の副作用が生じた場合、ロキシスロマイシン等を代替案として提案することができる。

5 ざ瘡様皮疹、爪囲炎等が生じた場合、予後は極めて悪く、速やかに EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を中止する。

【解答 11－16】

×1 ざ瘡様皮疹が発生する前から保湿剤等のスキンケアを開始する。

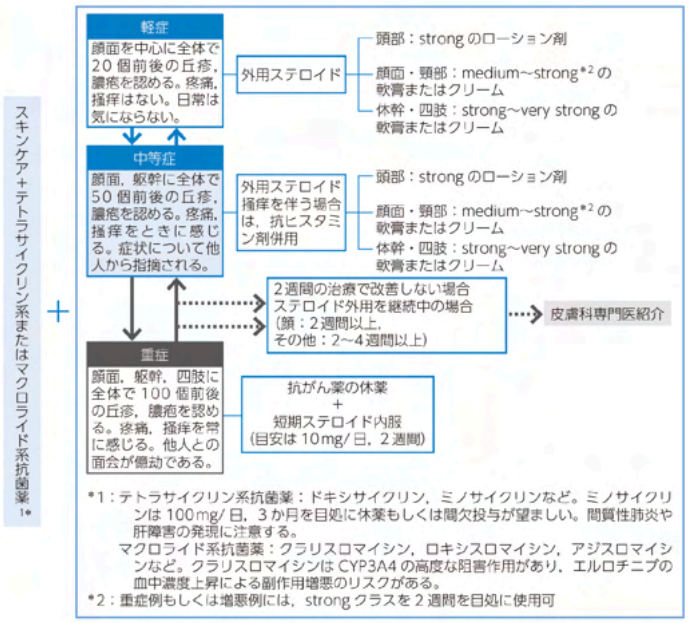
○2 正しい記述である。

×3 これらの皮膚障害は非感染性であり、ステロイド外用剤を積極的に使用する。

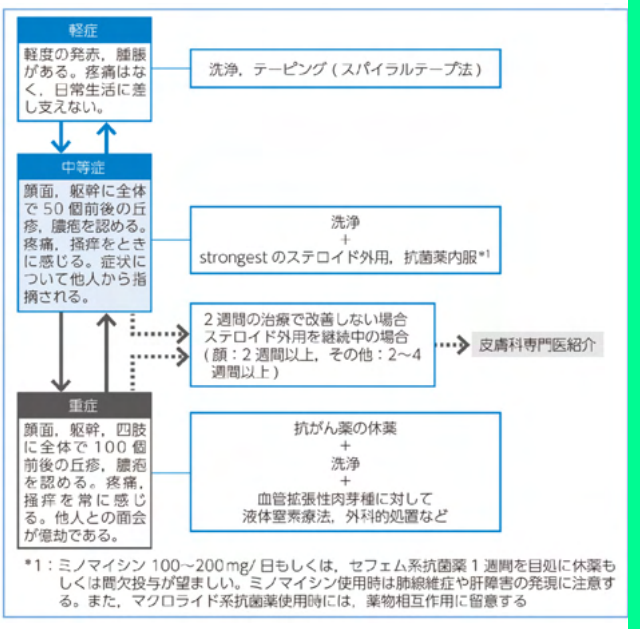
○4 正しい選択肢である。

×5 皮膚障害が重篤であるほど、奏功率、生存率が向上することが示唆されているため、薬剤師がいかに皮膚障害をフォローアップし、治療を継続させるかが非常に重要である。

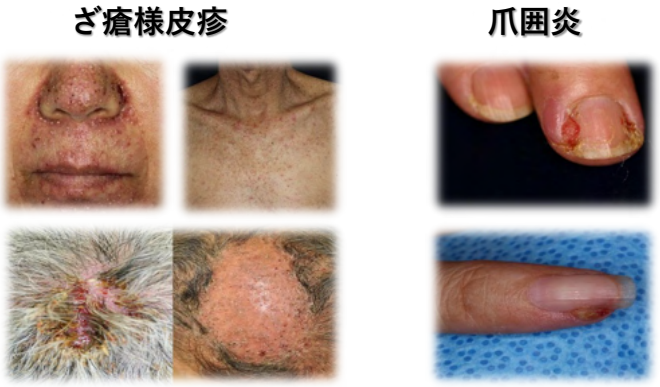
●ざ瘡様皮疹に対する治療アルゴリズム



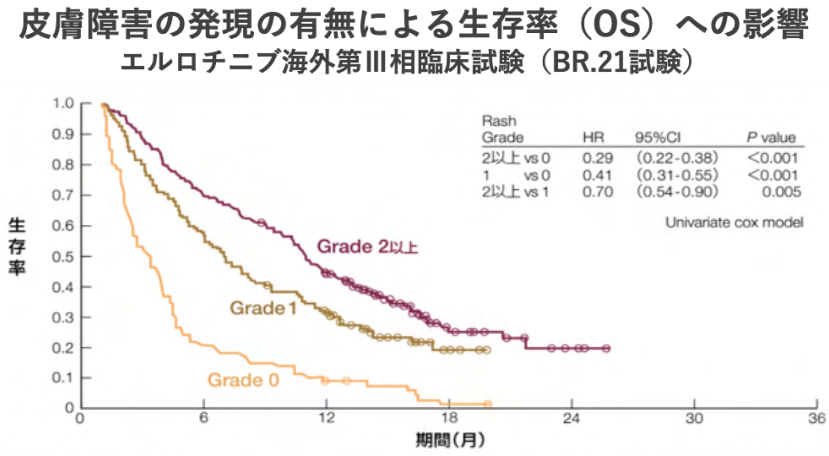
●爪囲炎に対する治療アルゴリズム



●抗 EGFR 抗体や EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による代表的な皮膚障害



●EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の皮膚障害と生存率の関係性

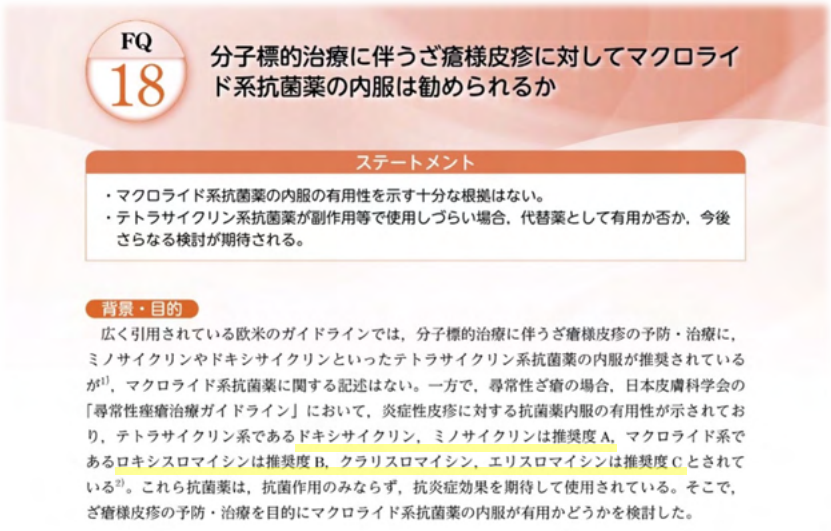


薬剤師の介入も重要‥

皮膚障害の発現群は生存期間が延長する傾向にあり、皮膚障害が治療効果の指標として示唆されている。

Wacker B,et al:Clin Cancer Res 2007:13(13):3913-21

●皮膚障害に対するテトラサイクリン系抗菌薬の代替薬



【問題 12－2】☆

カペシタビンやマルチキナーゼ阻害薬による手足症候群の支持療法について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　手足症候群が発生してから保湿剤等のスキンケアを開始する。

2　グローブを使用する、柔らかい床敷の靴を履く等の日常生活の指導も重要である。

3　Grede2～3 程度の症状が発生した場合、休薬・減量が重要となる場合がある。

4　手足症候群が発生した際、ステロイド外用剤を開始することが望ましく、保湿剤の使用は終了する。

5　手足症候群が生じた場合、予後は極めて悪く、速やかにカペシタビンやマルチキナーゼ阻害薬を中止する。

【解答 12－2】

×1　手足症候群が発生する前から保湿剤等のスキンケアを開始する。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　ステロイド外用剤を開始するからといって、保湿剤は終了してはならない。乾燥により皮膚バリア機能が低下し、さらなる症状悪化につながる可能性があるため、保湿の徹底は必ず継続する。

×5　皮膚障害が重篤であるほど、奏功率、生存率が向上することが示唆されているため、薬剤師がいかに皮膚障害をフォローアップし、治療を継続させるかが非常に重要である。

●手足症候群に対する予防法・治療法

□ 患者の普段の生活や就業状況などから，圧力や物理的刺激が生じやすい部分について確かめ，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指導します[16]。

□ マルチキナーゼ阻害薬では，投与開始前に角質肥厚部〔胼胝（たこ）や鶏眼（うおのめ）など〕の処置を推奨する意見もあります[17]。

□ 手足症候群の予防および治療を目的として保湿剤の使用がすすめられます。保湿剤は，皮膚への刺激性の少ない角質融解作用を持たないヘパリン類似物質や白色ワセリンがよいとされています。尿素製剤には保水作用のほか角質融解作用があり，塗布時の刺激性を感じる可能性があるため，使用の際は角質が厚い部分への短期間の使用にとどめます[26]。

□ 手足症候群の治療として，very strong～strong クラスのステロイド外用薬が使用されます。症状が強くなった場合は，各薬剤の基準に従い，継続～休薬，再投与を行います。

□ リポソーム化ドキソルビシンでは，投与時に手首・足首の冷却を行うことで手足症候群を予防する方法[27]が実施されます。

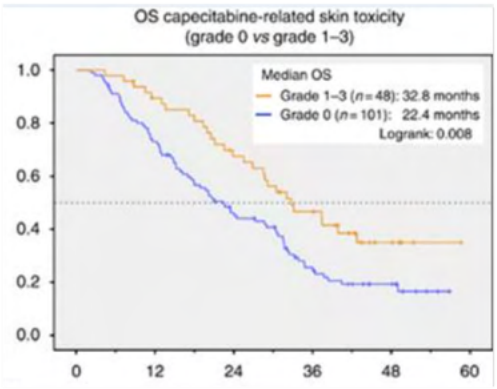
□ 手足症候群は，休薬によって軽快することを患者にもあらかじめ伝え，手掌・足底に疼痛が発現すれば休薬するよう説明します

●カペシタビンやマルチキナーゼ阻害薬による代表的な皮膚障害

フッ化ピリミジン系薬による
手足症候群

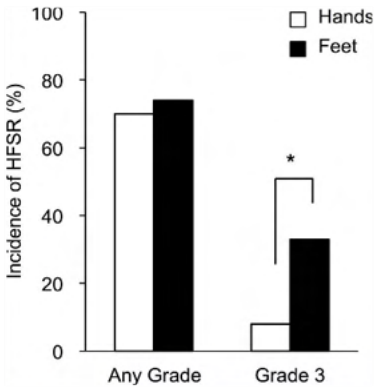
マルチキナーゼ阻害薬による
手足症候群

●カペシタビンと手足症候群の生存率の関係性



手足症候群（Grade1～3）発症群が
生存期間において延長する傾向にある！

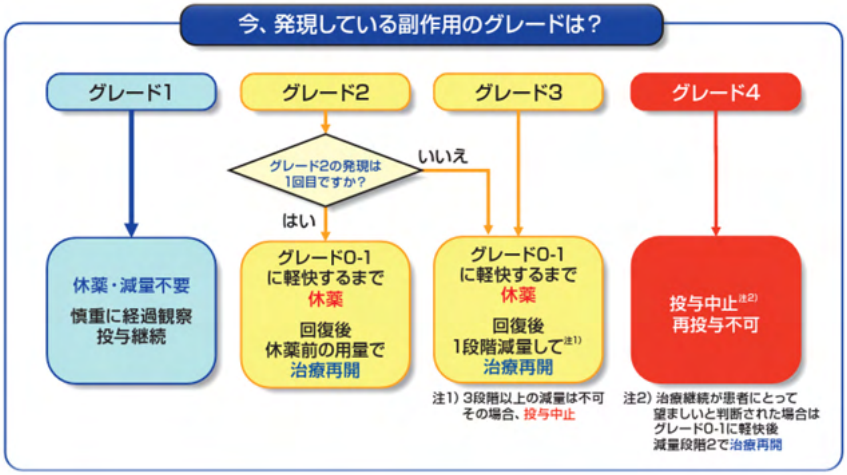
Stintzing S. et al.
Br J Cancer 105:206-11,2011



足の方が手に比べて、
重篤化しやすい！

Nonomiya Y, et al.
Oncol 27,551-6,2019

●カペシタビンの手足症候群における減量基準 （ゼローダ®適正使用ガイド）



【問題 12－3】

手足症候群の治療に使用される薬剤について、正しいものはどれか。3 つ選べ。

1 ヘパリン類似物質クリーム

2 ジフルプレドナート

3 ミノサイクリン

4 アダパレン

5 尿素含有クリーム

【解答 12－3】

〇1

〇2

×3 ミノサイクリン （手足症候群の治療では使用しない）

×4 アダパレン （手足症候群の治療では使用しない）

〇5

※抗 EGFR 抗体や EGFR-TKI など副作用として発症するざ瘡様皮疹等の皮膚障害の治療と手足症候群の治療で使用する薬剤を混合しないように、区別して理解しておきましょう。

【問題 12－4】

手足症候群の発現リスクが高い薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 アファチニブ

2 カペシタビン

3 パニツムパブ

4 レゴラフェニブ

5 リポソーム化ドキソルビシン

【解答 12－4】

×1 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である。

○2

×3 抗 EGFR 抗体である。※マルチキナーゼ阻害薬である『パゾパニブ』と名称類似に注意する。

○4

○5

●手足症候群の原因となる抗がん剤

カペシタビン★★★	時 投与 1～2 ヵ月の発症が多く，ほとんど 3～4 ヵ月までに発現． 頻 A 法：51.9%（11.8%）[a] B 法：76.8%（13.7%）[b] C 法：48%～77.6%（1.7%）[b, c] D 法：（0.3%）[b] 特 用法・用量の違いにより発現率の違いがみられる．一般に，高用量かつ投与期間が長い場合で手足症候群の発現率が高い傾向にある． 完全回復までの期間中央値[1] A 法：29.0 日，B 法：32.0 日
フルオロウラシル★	時 — 頻 詳細不明 特 —
S-1★	時 頻 0.7%～21.8%（0%）[d] 特 同じ経口フッ化ピリミジン系薬剤であるカペシタビンと比べ，発症頻度はそれほど高くない．
シタラビン	時 頻 詳細不明 特 —
ドキソルビシン注リポソーム製剤 ★★★★	時 投与開始後 8 週までにほとんどが発現（中央値 34.0 日） 頻 78.4%（16.2%）[e] 特 発症機序として，「ドキソルビシンが皮下組織に局所的に漏出し，炎症を起こす」あるいは，「ドキソルビシンによりケラチノサイトがダメージを受ける」などが報告されている．

★発現頻度の高さ 時 好発時期 頻 発現頻度（Grade 3 以上） 特 特徴

ソラフェニブ ★★★★	時 投与開始から 1 ヵ月以内に発現することが多く，ほとんどが投与開始 2～3 ヵ月までに発現．マルチキナーゼ阻害薬において同様の傾向がみられる． 頻 51.4～58.8%（3.2%～5.4%）[f] 特 マルチキナーゼ阻害薬では，フッ化ピリミジン系薬剤と比べて発現が早く，荷重部に限局する傾向にある．疼痛も強い傾向にある． また，海外症例に比べ，日本人症例における手足症候群の発現率が高い傾向にある． 国際共同 P3：21.2～28.8%（G3：5.5～7.7%）
レゴラフェニブ ★★★★	時 投与開始 1～2 週目の発症がもっとも多い． 頻 80.0%（27.7%）[g] 特（ソラフェニブと同様） 国際共同 P3：全体集団 45.2%（G3：17.4%）
スニチニブ ★★★★	時 — 頻 65.4%（21.0%）[h] 特（ソラフェニブと同様） 外国臨床試験 18.9%（G3：4.9%）
レンバチニブ ★★★★	時 中央値：26.5 日，最小値 3 日（国際共同第Ⅲ相試験） 頻 51.9%～70.0%（3.3%～7.4%）[i] 特（ソラフェニブと同様） 国際共同 P3：全体集団 26.5%（G3：2.9%）
アキシチニブ ★★★★	時 — 頻 71%（17.8%）[j] 特（ソラフェニブと同様） 国際共同 P3：全体集団 27.0%（G3：4.8%）
パンデタニブ ★★	時 — 頻 28.6%（0%）[k] 特（ソラフェニブと同様）

★発現頻度の高さ 時 好発時期 頻 発現頻度（Grade 3 以上） 特 特徴

【問題 12－5】

抗 EGFR 抗体に関する正しい記述を 1 つ選べ。

1　皮膚障害（ざ瘡様皮疹、爪囲炎等）に対して、保湿剤やステロイド剤を使用する。

2　高マグネシウム血症を呈する可能性が高い。

3　セツキシマブを 2 週間隔で投与する場合は、初回は 400mg/m^2、2 投目以降は 250mg/m^2 を投与する。

4　RAS 遺伝子に変異があった場合に、投与可能である。

5　パニツムマブは ADCC 活性を有する。

【解答 12－5】

○1　正しい選択肢である。

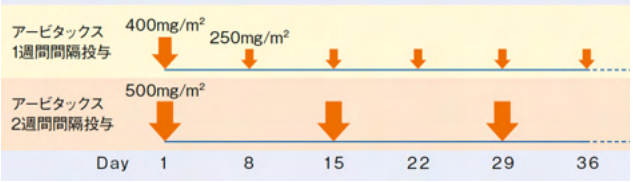
×2　低マグネシウム血症を呈する可能性が高い。

×3　セツキシマブを 1 週間隔で投与する場合の記述である。

×4　RAS 遺伝子に変異があった場合に、投与不可である。

×5　パニツムマブは ADCC 活性を有さない。ADCC 活性を有するのはセツキシマブである。

抗 EGFR 抗体	セツキシマブ	パニツムマブ	ネシツムマブ
用法用量	（1 週毎） 初回 400mg/m2 2 回目-250mg/m2 （2 週毎） 500 mg/m2	6mg/kg　3 週毎	800 mg/body 週 1 回×2、3 週目休薬
適応	・RAS 遺伝子野生型 切除不能な進行・再発 結腸、直腸がん ・頭頸部がん	・RAS 遺伝子野生型 切除不能な進行・再発 結腸、直腸がん	・扁平上皮非小細胞肺がん
ADCC	ADCC 活性あり	ADCC 活性なし	ADCC 活性あり
副作用	皮膚障害（ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎等）、低 Mg 血症、インフュージョンリアクション		



●セツキシマブ（アービタックス®）添付文書より

●パニツムマブ（ベクティビックス®）添付文書より

●ネシツムマブ（ポートラーザ®）添付文書より

●抗体依存性細胞傷害（ADCC）とは？

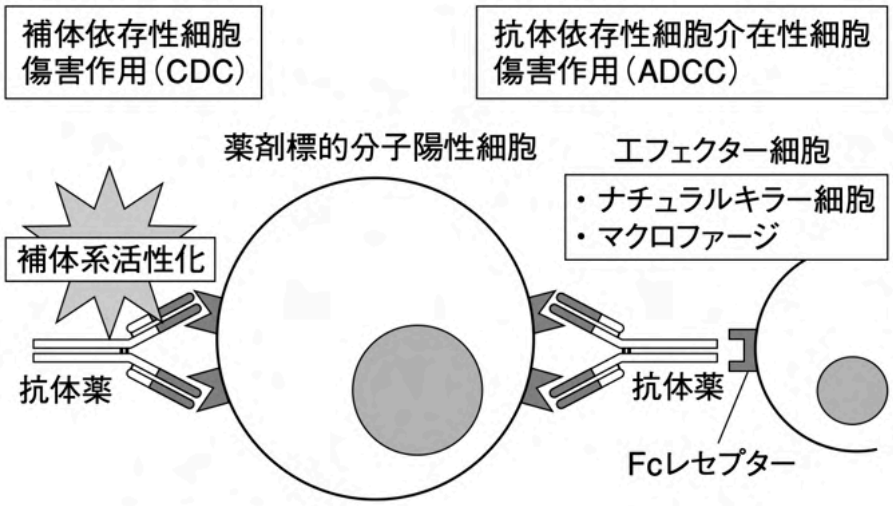


図 2　抗体薬における ADCC と CDC

この 2 つの細胞傷害作用は抗体薬特有の反応である。

ADCC：antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

CDC：complement-dependent cytotoxicity

【問題 12－6】

がん化学療法に伴う皮膚障害について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　抗 EGFR 薬による皮膚症状は、投与開始後 3 時間以内に発現するとされている。

2　抗 EGFR 薬によるざ瘡様皮疹は細菌感染を伴うことが多いため、テトラサイクリン系の内服抗菌薬を予防・治療として投与する必要がある。

3　爪囲炎は抗 EGFR 薬の投与開始後 6 週間前後での出現が多く、患者によるセルフケアの必要性があるため、あらかじめ予防法や対処法などの指導が必要である。

4　セツキシマブ、パニツムマブ、エルロチニブ等は、皮膚症状の発現が重篤であるほど奏効率が高まる報告もあり、副作用をコントロールし、いかに治療継続できるかが重要である。

5　マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群においては、びまん性であり、皮膚表面は光沢を帯び、指紋が消失する傾向が認められる。

【解答 12－6】

×1　投与開始後 1～2 週間頃以降からざ瘡様皮疹等が発現し始めるとされている。

×2　抗 EGFR 薬によるざ瘡様皮疹は細菌感染を伴わず、掻痒・炎症を伴うことが多い。
そのため、テトラサイクリン系の内服抗菌薬は抗炎症作用を期待して投与される。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　これはフッ化ピリミジン系薬による手足症候群の特徴である。

●ざ瘡様皮疹・皮膚乾燥・爪囲炎の発現について

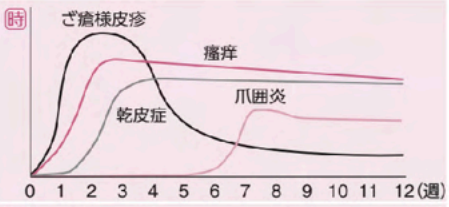
●ざ瘡様皮疹の出現時期は投与開始1週目以降であり，皮膚障害のなかでもっとも早期にみられる事象である．好発部位は鼻の周りなどの顔面と前胸部，背部，前腕などの体幹上部である．

●ざ瘡様皮疹はEGFR阻害薬投与後1～2週で出現する早期型と，半年前後してみられる後期型に分けられることがある[1]．無菌性の早期型とは異なり，後期型ではコアグラーゼ陽性ブドウ球菌による局所感染を伴う場合があること[2]が指摘されている．

●皮膚の乾燥（乾皮症）の出現時期は，投与後3～5週以降である．乾燥の結果，皮膚，とくに手指に亀裂が生じることがあり，患者のQOLを損ねる一因となる．

●爪囲炎の出現時期は治療開始4～8週程度から6ヵ月頃までで，遅発的に生じることが多い．痛みや爪の発育障害を伴い，重症化すると肉芽，膿瘍を合併する．

抗EGFR抗体
セツキシマブ，パニツムマブなど★★★★★

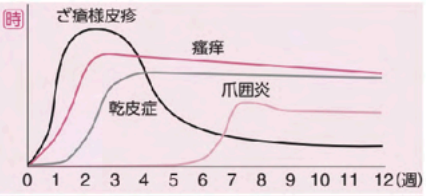


頻 セツキシマブ[a]：
ざ瘡54.73%，皮膚乾燥21.12%，発疹20.15%，爪囲炎16.91%，瘙痒症10.47%
パニツムマブ[b]：
ざ瘡様皮膚炎69.9%，爪囲炎24.2%，皮膚乾燥21.7%，瘙痒症4.8%

特 セツキシマブとパニツムマブにおける皮膚障害の発現頻度は同じか，ややパニツムマブで強い傾向．
セツキシマブ毎週投与はパニツムマブの2週ごとの投与に比べ来院回数が増える一方，皮膚障害の状況で投与可否の判断ができるというメリットもある．

★発現頻度の高さ 時好発時期 頻発現頻度 特特徴

EGFR-TKI
ゲフィチニブ，エルロチニブ，オシメルチニブなど★★★★



頻 ゲフィチニブ[c]：
発疹17.1%，ざ瘡様皮膚炎1.02%，皮膚乾燥2.20%，爪囲炎1.44%，瘙痒症2.20%
エルロチニブ[d]：
発疹60.87%，皮膚乾燥7.45%，爪囲炎6.60%，瘙痒症3.54%
オシメルチニブ[e]：
ざ瘡0.2%，ざ瘡様皮膚炎3.7%，発疹8.5%，皮膚乾燥4.0%，瘙痒症1.9%

特 同じEGFR-TKIでも発現頻度は異なる．エルロチニブで皮膚障害の発現が強い傾向．

★発現頻度の高さ 時好発時期 頻発現頻度 特特徴

a) アービタックス使用成績調査最終集計
b) ベクティビックス点滴静注特定使用成績調査　最終集計結果報告
c) イレッサ錠250　プロスペクティブ調査（特別調査）
d) タルセバ錠 非小細胞肺癌 特定使用成績調査（全例調査）
e) タグリッソ使用成績調査　最終報告　結果報告

手足症候群(Hand-Foot Syndrome)は、主にフッ化ピリミジン系薬（カペシタビン、テガフール・ウラシル等）やキナーゼ阻害薬（ソラフェニブ、スニチニブ）等の抗がん薬にみられる副作用で、発現頻度が高く、歩行困難など日常生活に障害を来すほどの重篤な臨床症状を呈することがある。重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対応が重要である。好発部位は両側性の手足の反復した物理的刺激が起こる部位であるが、フッ化ピリミジン系薬とキナーゼ阻害薬の初期の皮膚所見は異なる場合がある。

	フッ化ピリミジン系薬	キナーゼ阻害薬
症状（初期）	しびれ、チクチクまたはピリピリするような感覚の異常で、視覚的な変化を伴わない。皮膚変化は比較的びまん性の発赤（紅斑）で、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あると次第に疼痛を訴える。	限局性の紅斑・腫脹で始まることが多く、通常、疼痛を伴う。
症状（進行）	色素沈着・色素斑、手掌や足底の角層の肥厚・落屑・亀裂、進行する水疱・びらん・潰瘍を生じる。しばしば爪甲の変化を伴う。	
発症機序（不明確）	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	皮膚基底細胞や皮膚血管等への直接的作用
治療法	症状により休薬や減量するとすみやかに改善する（カペシタビンは休薬や減量で有効性は損なわれない）。治療は未確立。対症療法で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軟膏、白色ワセリン、副腎皮質ステロイドの外用薬等を使用する。腫脹が強い場合は四肢の挙上と手足の冷却が有効である。びらん・潰瘍には病変部を洗浄し、白色ワセリンやアズレン含有軟膏で保護する。2次感染には抗生物質（内服、外用）も考慮する。ビタミン B6（ピリドキシン）内服が有効との報告もあるが、確立されていない。痛みには冷やす（冷水浴）。	
予防法（生活指導）	物理的・熱刺激を避ける、皮膚の保護、2 次感染の予防、直射日光に当たらない等。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する。	

引用：抗がん薬による副作用の手足症候群の症状とその治療法は？公益社団法人 福岡県薬剤師会　HP

【問題 12－7】☆

添付文書の警告の項において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necre：TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)の発現に対する注意喚起が記載されている薬剤を 2 つ選べ。

1 ニボルマブ

2 ソラフェニブトシル酸塩

3 フルオロウラシル

4 モガムリズマブ

5 エンホルツマブ ベドチン

【解答 12－8】

×1

×2

×3

○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

●モガムリズマブ(ポテリジオ®)添付文書より

1. 警告
1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。[11.1.2参照]
・重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
・皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

●エンホルツマブ ベドチン(パドセブ®)添付文書より

1.警告
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]
・異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。

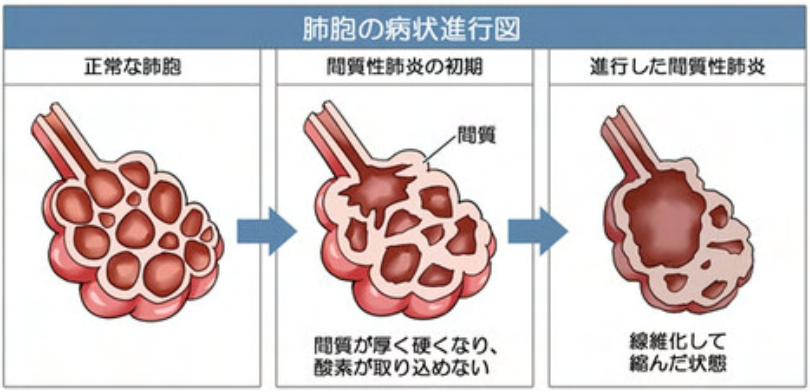
●13　間質性肺疾患（問題 1～5）

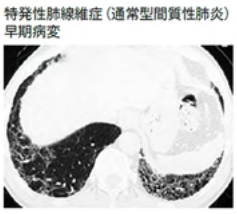
ポイント:

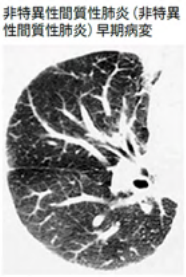
薬剤性間質性肺炎は、中には致死的レベルまで悪化する事態もある危険な有害事象です。どのような薬剤で間質性肺炎のリスクが高いのか、また間質性肺炎が生じてしまった場合の対応方法等についても理解するようにしましょう。エベロリムス、テムシロリムス等では、間質性肺炎が生じたとしても投与を継続できる場合がありますので、その点も注意が必要です。

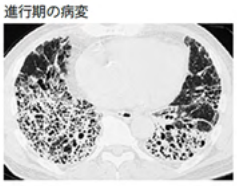
参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

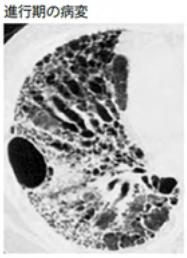
●間質性肺疾患の概要











●薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート（がん薬物療法副作用管理マニュアル 第 3 版）

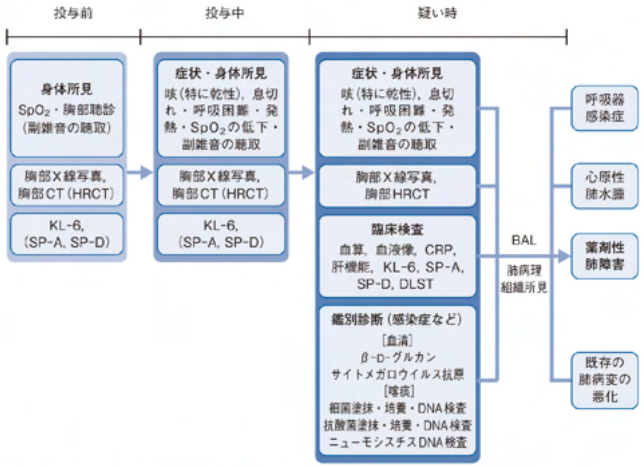


図 22-1　薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート
〔日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第２版作成委員会（編）：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第２版．p15，メディカルレビュー社，2018 より〕

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	・本剤の投与を中止する ・2～3 日ごとに症状のモニタリングを行う ・呼吸器および感染症専門医との協議を検討する	・少なくとも 3 週間ごとに画像診断を行う ・**回復した場合**：本剤の投与再開を検討する ・**悪化した場合**：Grade 2 または Grade 3～4 の対処法で治療する
Grade 2 軽度～中等度の新たな症状	・本剤の投与を中止する ・呼吸器および感染症専門医と協議する ・毎日症状のモニタリングを行い，入院を検討する ・1.0 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量の経口剤などを投与する ・気管支鏡検査および肺生検を検討する	・1～3 日ごとに画像診断を行う ・**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 か月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する，抗菌薬の予防投与を検討する ・**症状が 2 週間を超えて改善しまたは悪化した場合**：Grade 3～4 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/低酸素症の悪化；生命を脅かす	・本剤の投与を中止する ・入院 ・呼吸器および感染症専門医と協議する ・2～4 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量の副腎皮質ホルモン剤を投与する，あるいは静注メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg/日を 3 日間投与後，プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日の治療を継続する，その後症状等を観察しながら慎重に漸減する ・気管支鏡検査および肺生検を検討する	・**症状がベースライン時の状態に改善した場合**：少なくとも 6 週間以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する，日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する ・**症状が 48 時間を超えて改善しないまたは悪化した場合**：*3 を検討する

*3 副腎皮質ホルモン剤によっても症状がコントロールできない場合に，治験時のアルゴリズムでは免疫抑制薬（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チルなど）の併用が設定されていた．なお，投与後に発現した間質性肺疾患に対しての上記薬剤を含む免疫抑制薬の有効性は確立されておらず，いずれも保険未収載である．
〔オプジーボ® 点滴静注，適正使用ガイド．2023 年 7 月作成（小野薬品工業，他）より〕

【問題 13－1】

間質性肺炎の発現リスクが高い薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 ブレオマイシン

2 トラスツズマブ　デルクステカン

3 アベマシクリブ

4 レゴラフェニブ

5 リツキシマブ

【解答 13－1】

○1 ブレオマイシン

○2 トラスツズマブ　デルクステカン

○3 アベマシクリブ

×4 レゴラフェニブ

×5 リツキシマブ

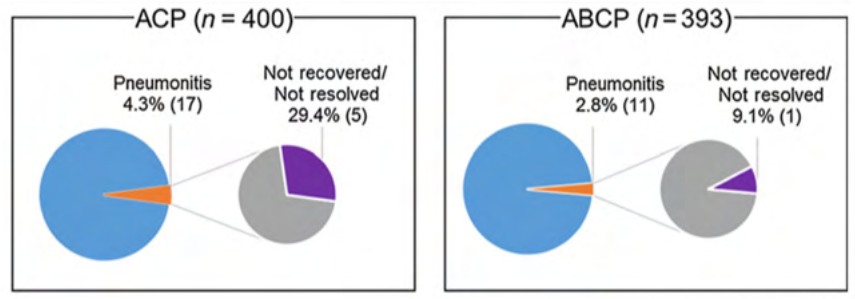
●添付文書における間質性肺障害の発現率に関する記載（発現頻度 1%以上を抜粋）

一般名（商品名®）	副作用発現率
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（テセントリク®点滴静注）	間質性肺疾患（2.0%）
アナグレリド（アグリリン®カプセル）	間質性肺疾患（1.9%）
アファチニブ（ジオトリフ®錠）	間質性肺疾患（3.1%）
アベマシクリブ（ベージニオ®錠）	間質性肺疾患（2.7%）
アムルビシン（カルセド®注射用）	間質性肺炎（0.1～5%未満）
アレクチニブ（アレセンサ®カプセル）	間質性肺疾患（1.7%）
イホスファミド（注射用イホマイド®）	間質性肺炎（0.1～5%未満）
イマチニブ（グリベック®錠）	間質性肺炎（5%未満）
インターフェロン アルファ（スミフェロン®）	間質性肺炎（0.1～5%未満）
エベロリムス（アフィニトール®錠，アフィニトール®分散錠）	間質性肺疾患（15.1%）
エリブリン（ハラヴェン®静注）	間質性肺炎（1.5%）
エルロチニブ（タルセバ®錠）	間質性肺疾患（非小細胞肺癌 4.4%，膵癌 6.4%）
オシメルチニブ（タグリッソ®錠）	間質性肺疾患（2.7%）
カルフィルゾミブ（カイプロリス®点滴静注用）	間質性肺疾患（1.0%）
クラドリビン（ロイスタチン®注）	間質性肺炎（1.0%）
クリゾチニブ（ザーコリ®カプセル）	間質性肺疾患（1.7%）
ゲフィチニブ（イレッサ®錠）	急性肺障害，間質性肺炎（1～10%未満）
ゲムシタビン（ジェムザール®注射用）	間質性肺炎（1.0%）

一般名（商品名®）	副作用発現率
ゲムツズマブ オゾガマイシン（マイロターグ®点滴静注用）	肺障害，間質性肺炎（4.5%）
サリドマイド（サレド®カプセル）	間質性肺炎（5%未満）
シロリムス（ラパリムス®錠）	間質性肺疾患（3.7%）
スニチニブ（スーテント®カプセル）	間質性肺炎（2.2%）
セツキシマブ（アービタックス®注射液）	間質性肺疾患（0.5～10%未満）
セリチニブ（ジカディア®カプセル）	間質性肺疾患（1.4%）
タミバロテン（アムノレイク®錠）	・レチノイン酸症候群（頻度 5%以上）：レチノイン酸症候群（諸症状：発熱，呼吸困難，胸水貯留，肺浸潤，間質性肺疾患，肺うっ血，心嚢液貯留，低酸素症，低血圧，肝不全，腎機能不全，多臓器不全等） ・間質性肺疾患（頻度 5%未満）
タラポルフィン（注射用レザフィリン®）	呼吸困難（2.0%）
テムシロリムス（トーリセル®点滴静注液）	間質性肺疾患（17.1%）
デュルバルマブ（遺伝子組換え）（イミフィンジ®点滴静注）	間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）
ドキソルビシン（リポソーム注射剤）（ドキシル®注）	間質性肺炎（1.4%），肺臓炎（1.4%）
トラスツズマブ エムタンシン（カドサイラ®点滴静注用）	間質性肺疾患（1.1%）
トレチノイン（ベサノイド®カプセル）	レチノイン酸症候群（12.3%）：レチノイン酸症候群（諸症状：発熱，呼吸困難，胸水貯留，肺浸潤，間質性肺炎，肺うっ血，心嚢液貯留，低酸素血症，低血圧，肝不全，腎不全，多臓器不全等）
ニボルマブ（遺伝子組換え）（オプジーボ®点滴静注）	肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（3.0%，6.9%）
パニツムマブ（ベクティビックス®点滴静注）	間質性肺疾患（間質性肺炎，肺線維症，肺臓炎，肺浸潤）（1.3%）
ビノレルビン（ナベルビン®注）	間質性肺炎（1.4%）
ブスルファン（ブスルフェクス®点滴静注用）	肺胞出血・喀血，間質性肺炎，呼吸不全，急性呼吸窮迫症候群（5%未満）
ブレオマイシン（ブレオ®注射用）	間質性肺炎・肺線維症（10%）
ペプロマイシン（ペプレオ®注射用）	間質性肺炎・肺線維症（7%）
ペムブロリズマブ（キイトルーダ®点滴静注）	間質性肺疾患（3.1%）
ペメトレキセド（アリムタ®注射用）	間質性肺炎（3.6%）
ペンダムスチン（トレアキシン®点滴静注用）	間質性肺疾患（1.3%）
ボルテゾミブ（ベルケイド®注射用）	間質性肺炎（3.1%），胸水（1.9%）
モガムリズマブ（ポテリジオ®点滴静注）	肺臓炎（1.3%：単，3.4%：併），間質性肺炎（頻度不明：単，10.3%：併）
ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液）	間質性肺疾患（パクリタキセルまたはドセタキセル併用時 1.7%）
レナリドミド（レブラミド®カプセル）	間質性肺疾患（1.2%）

●ベバシズマブは間質性肺炎を防ぐ？

		ATZ＋ケモ	ATZ＋BEV＋ケモ	BEV＋ケモ
	Grade	ACP (*n* = 400)	ABCP (*n* = 393)	BCP (*n* = 394)
Pneumonitis 肺臓炎	Any grade	17 (4.3%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
	4	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
	3	6 (1.5%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)
	2	7 (1.8%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)
	1	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0



Mol Cancer Ther (2021) 20 (12): 2519–2526.

【問題 13－2】

間質性肺炎の発現リスクが高い薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 ボルテゾミブ

2 ゲフィチニブ

3 テムシロリムス

4 ポナチニブ

5 シスプラチン

【解答 13－2】

○1 ボルテゾミブ

○2 ゲフィチニブ （男性の喫煙者で発症率が高い傾向がある）

○3 テムシロリムス

×4 ポナチニブ

×5 シスプラチン

【問題 13－3】

間質性肺炎の発症について、ブルーレター（安全性速報）が配布された薬剤はどれか。1 つ選べ。

1 ゲフィチニブ

2 エルロチニブ

3 イマチニブ

4 パルボシクリブ

5 アベマシクリブ

【解答 13－3】

×1 ゲフィチニブ （2002 年 10 月 15 日） ※これはイエローレター（緊急安全性情報）

×2 エルロチニブ

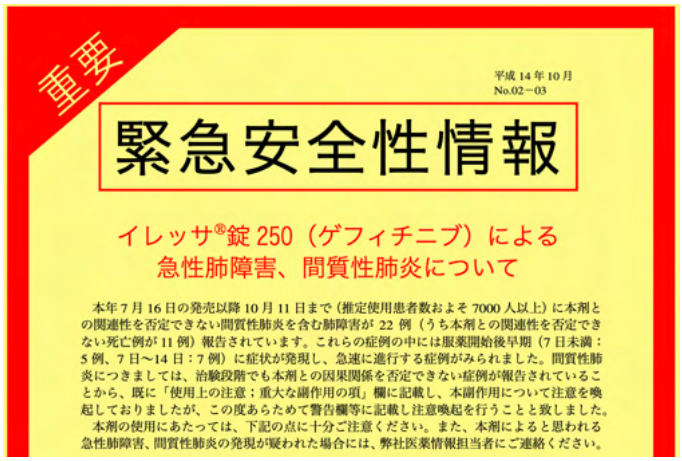
×3 イマチニブ

×4 パルボシクリブ

○5 アベマシクリブ （2019 年 5 月 17 日）

●緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）

▸ゲフィチニブ（イレッサ®）



▸アベマシクリブ（ベージニオ®）

【問題 13－4】

オシメルチニブ錠を服用中に間質性肺炎が生じた際の正しい記述を 3 つ選べ。

1　間質性肺疾患の病歴及びニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されている。

2　投与開始 30 日前後が好発時期とされている。

3　KL-6 の測定のみを行い、モニタリングを実施する。

4　間質性肺炎が生じた際、ステロイド等の免疫抑制療法を開始し、併用しながら、中止せず投与を継続できる。

5　軽症であれば、プレドニゾロン：0.5mg/kg～、症状が強ければ、プレドニゾロン：1.0mg/kg～、緊急を要する場合は、メチルプレドニゾロン：1000mg/日（3 日間）のパルス療法を検討する。

【解答 13－4】

○1　正しい記述である。（現状の治療ラインとしてはあまり生じ得ない順序であるが注意が必要である。）

○2　正しい記述である。

×3　呼吸器機能の評価、胸部 X 像、CT 像等々、様々な評価・鑑別・診断を要する。

×4　原則、まずは中止する。また、症状が改善後にステロイド治療と併用の上、再開される場合もある。

○5　正しい記述である。感染症が否定された場合、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）による治療の併用も検討する。

●上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の
間質性肺疾患に関する留意点について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（以下「EGFR-TKI」という。）（注）については、いずれも、添付文書の警告等の項において死亡に至る可能性がある間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされています。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg）の前治療歴がある患者に対して、オシメルチニブメシル酸塩製剤（販売名：タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg）等の EGFR-TKI を投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が、平成 28 年７月１日時点で、８例（別紙参照）報告されており、その転帰が死亡となった症例も報告されています。

これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI 使用前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブ（遺伝子組換え）のメカニズム等からニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

【問題 13－5】

エベロリムス錠を服用中に間質性肺炎が生じた際の正しい記述はどれか。3 つ選べ。

1　Grade1（症状がなく、画像所見のみ）の場合、特に治療せず、同一用量で投与を継続する。

2　Grade2（症状あり、日常生活に支障なし）の場合、特に治療せず、同一用量で投与を継続する。

3　Grade3（日常生活に支障あり；酸素吸入を要する）の場合、特に治療せず、同一用量で投与を継続する。

4　軽症であれば、プレドニゾロン：0.5mg/kg～、症状が強ければ、プレドニゾロン：1.0mg/kg～、緊急を要する場合は、メチルプレドニゾロン：1000mg/日（3 日間）のパルス療法を検討する。

5　免疫力の抑制に伴い、抗酸菌感染症の再燃等が懸念される場合は、T スポット検査、イソニアジド錠の予防投与等も検討されることがある。

【解答 13－5】

○1　正しい記述である。

間質性肺炎が生じたとしても、投与を継続できる場合があるのが、mTOR 阻害薬の特徴である。

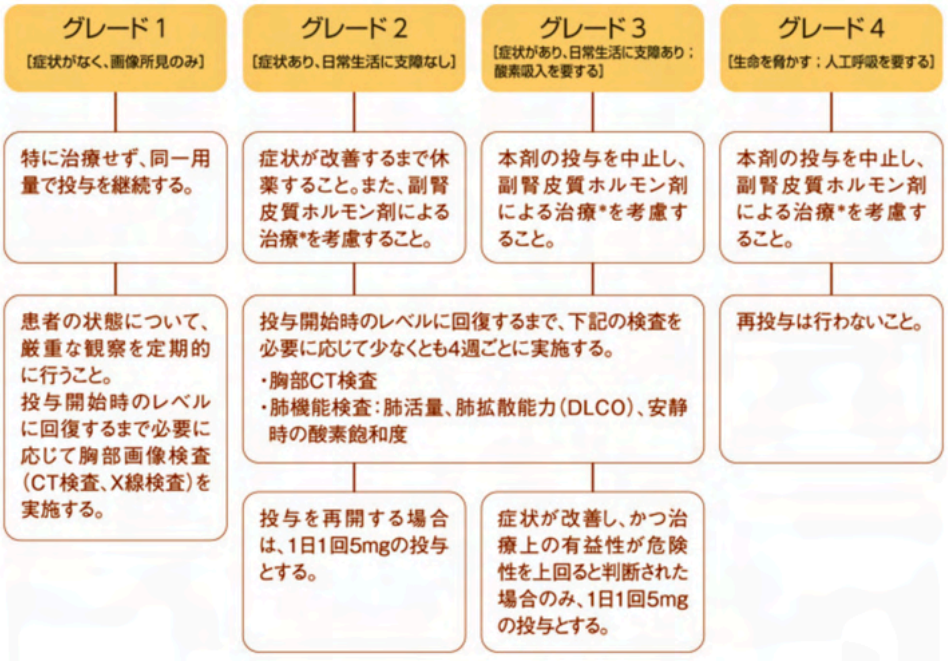
×2　症状が改善するまで休薬する。

×3　本剤の投与を中止し、ステロイド療法を考慮する。

○4　正しい記述である。

○5　正しい記述である。

●エベロリムス（アフィニトール®） 副作用マネジメント　間質性肺疾患より



●14　肝障害・腎障害（問題 1～5）

ポイント：

化学療法に伴う薬剤性肝障害・腎障害を誘発する薬剤、リスク因子（併用薬等）については、定期的なモニタリングや用量鑑査が薬剤師として非常に重要になってきます。また、肝障害・腎障害の発生時に休薬・減量が必要な薬剤は、殺細胞性悪性腫瘍薬、分子標的薬も併せて把握しておくようにしましょう。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

●薬物性肝障害（DILI：drug-induced liver injury）の秒型分類

肝細胞障害型	ALT＞2ULN＋ALP≦ULN　または　ALT 比/ALP 比≧5
胆汁うっ滞型	ALT≦ULN＋ALP＞2ULN　または　ALT 比/ALP 比≦2
混合型	ALT＞2ULN＋ALP＞ULN　かつ　2＜ALT 比/ALP 比＜5

ULN：（施設）基準値上限，ALT 比＝ALT 値/ULN，ALP 比＝ALP 値/ULN

●JDDW 2004，薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

		肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
1. 発症までの期間		初回投与	再投与	初回投与	再投与	
	a. 投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5～90 日	1～15 日	5～90 日	1～90 日	2
		<5 日，>90 日	>15 日	<5 日，>90 日	> 90 日	1
	b. 投与中止後の発症の場合 投与中止後の日数	15 日以内	15 日以内	30 日以内	30 日以内	1
		> 15 日	> 15 日	> 30 日	> 30 日	0
2. 経過		ALT のピーク値と正常上限との差		ALP のピーク値と正常上限との差		
	投与中止後のデータ	8 日以内に 50%以上の減少		（該当なし）		3
		30 日以内に 50%以上の減少		180 日以内に 50%以上の減少		2
		（該当なし）		180 日以内に 50%未満の減少		1
		不明または 30 日以内に 50%未満の減少		不変，上昇，不明		0
		30 日後も 50%未満の減少か再上昇		（該当なし）		-2
投与続行および不明						0
3. 危険因子		飲酒あり		飲酒または妊娠あり		1
		飲酒なし		飲酒，妊娠なし		0
4. 薬物以外の原因の有無		カテゴリー 1，2 がすべて除外				2
		カテゴリー 1 で 6 項目すべて除外				1
		カテゴリー 1 で 4 つか 5 つが除外				0
		カテゴリー 1 の除外が 3 つ以下				-2
		薬物以外の原因が濃厚				-3
5. 過去の肝障害の報告		過去の報告あり，もしくは添付文書に記載				1
		なし				0
6. 好酸球増多（6%以上）		あり				1
		なし				0
7. DLST		陽性				2
		疑陽性				1
		陰性および未施行				0
8. 偶然の再投与が行われた時の反応						
単独再投与		ALT 倍増		ALP（T-Bil）倍増		3
初回肝障害時の併用薬とともに再投与		ALT 倍増		ALP（T-Bil）倍増		1
偶然の再投与なし，または判断不能						0
					総スコア	

1）薬物投与前に発症した場合は「関係なし」，発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して，スコアリングの対象としない。投与中の発症か，投与中止後の発症かにより，a または b どちらかのスコアを使用する。
2）カテゴリー 1：HAV，HBV，HCV，胆道疾患（US），アルコール，ショック肝。カテゴリー 2：CMV，EBV。
ウイルスは IgM HA 抗体，HBs 抗原，HCV 抗体，IgM CMV 抗体，IgM EB VCA 抗体で判断する。
判定基準：総スコア 2 点以下：可能性が低い。3，4 点：可能性あり。5 点以上：可能性が高い。

●薬剤性肝障害に対する標準的な治療法

1）起因薬剤の投与中止

●治療の基本は被疑薬を中止することである．AST，ALT，ALP，γ-GTP などの変動に注意しながら肝障害を早期に発見し被疑薬を中止する．その際，DDW-J2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングが DILI の診断の一助となる．診断やその鑑別に難渋する場合，重症例では早期段階で肝臓専門医へのコンサルトを検討する．

2）肝庇護薬による治療

●被疑薬を中止しても改善がみられない場合には，科学的エビデンスには乏しいが，ウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid：UDCA）やタウリン（アミノエチルスルホン酸），グリチルリチン酸などを投与する．利胆作用のある UDCA は副作用も少なく，胆汁うっ滞に対する第一選択薬として広く用いられている[5]．タウリンも利胆作用があり，抗酸化作用が強く，肝細胞保護作用も持ち合わせるため使用されることがある．

3）ステロイドによる治療

●肝細胞障害型で，プロトロンビン時間延長など急性肝不全が疑われる場合には，経験的にプレドニゾロン換算で 0.5～1.0 mg/kg/日を投与する．急性肝不全と判断された場合には，ステロイドパルス療法を実施することがある[6]．

●類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）に対する科学的エビデンスのある治療法はないが，経験的に副腎皮質ステロイドおよび抗凝固薬が投与されることがある．保険適用外であるが，遺伝子組換えトロンボモデュリンが有効であったとする報告もある[7]．

4）HBV 再活性化に対する対応

●HBs 抗原陽性例では予防的に核酸アナログを投与し，HBs 抗原陰性，HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性の既往感染例では，1～3 ヵ月ごとに HBV DNA のモニタリングを実施する．HBV DNA 量が 20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上に上昇した場合は，核酸アナログを投与する．詳細は日本肝臓学会（編）『B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）』参照[4]．

●肝障害をもたらす抗がん薬

分類	薬剤名	発生機序					
		肝炎	胆汁うっ滞	胆管狭窄	脂肪肝	結節性過形成線維症	血管内皮障害
代謝拮抗薬	シタラビン		まれ	高頻度			
	フルオロウラシル	まれ			高頻度		まれ
	カペシタビン	まれ					
	ゲムシタビン	まれ	まれ				
	メトトレキサート	高頻度				高頻度	
アルキル化薬	ブスルファン	まれ	まれ				まれ
	シクロホスファミド	まれ					高頻度
	イホスファミド	まれ					
	メルファラン	まれ					まれ
抗生物質抗がん薬	ブレオマイシン	まれ					
	ドキソルビシン	まれ	まれ				まれ
	マイトマイシン	まれ					まれ
	ダカルバジン						まれ
タキサン系	ドセタキセル		まれ				
	パクリタキセル		まれ				
ビンカアルカロイド	ビンクリスチン	まれ					
	ビノレルビン		まれ				
トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン				まれ		
	エトポシド	まれ	まれ				
	ノギテカン		まれ				
白金製剤	オキサリプラチン				まれ	まれ	高頻度
チロシンキナーゼ阻害薬	エルロチニブ		高頻度				
	ゲフィチニブ	まれ					
	イマチニブ	高頻度					
	パゾパニブ	高頻度					
	レゴラフェニブ	まれ					
	ソラフェニブ	まれ	まれ				

●Child-Pugh 分類

判定基準	1点	2点	3点
脳症	なし	軽度	時々昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン（mg/dL）	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン（g/dL）	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値（%）	70超	40～70	40未満
	上記5項目の合計点		
Child-Pugh 分類判定	A：5～6点	B：7～9点	C：10～15点

● 肝機能障害時における抗がん薬の投与量変更基準(1)

分類	抗がん薬	ビリルビン（mg/dL）	トランスアミナーゼ（IU/L）	投与量
アルキル化薬	シクロホスファミド	3.1～5	>3×ULN	75%
		>5		0%
	イホスファミド	>3	>300	75%
	ベンダムスチン	≧1.5×ULN	≧2.5×ULN	0%
代謝拮抗薬	シタラビン		>ULN	50%
	カペシタビン	>5		0%
	ゲムシタビン	>1.5×ULN		80%
	メトトレキサート	3.1～5	>3×ULN	75%
	ペメトレキセド	>3×ULN	>5×ULN	75%
抗生物質抗がん薬	ドキソルビシン	1.2～3		50%
		3.1～5		25%
		>5		0%
	マイトマイシン	1.5～3		50%
		>3.1		25%
タキサン系	ビノレルビン	2.1～3		50%
		>3		25%
	エトポシド	1.5～3	>3×ULN	50%
	パクリタキセル	≦1.25×ULN	<10×ULN	175 mg/m^2
		1.26～2×ULN	< 10×ULN	135 mg/m^2
		2.01～5×ULN	<10×ULN	90 mg/m^2
		>5×ULN	≧10×ULN	推奨しない
	ナブパクリタキセル	>1.5×ULN	<10×ULN	推奨しない
			>10×ULN	推奨しない
	ドセタキセル	>ULN	>1.5×ULN ALP >2.5×ULN	中止
	カバジタキセル	>3×ULN		中止
		>ULN	>1.5×ULN	減量
	エリブリン	Child-Pugh A		1.1 mg/m^2 へ減量
		Child-Pugh B		0.7 mg/m^2 へ減量
		Child-Pugh C		推奨しない

● 肝機能障害時における抗がん薬の投与量変更基準(2)

分類	抗がん薬	ビリルビン（mg/dL）	トランスアミナーゼ（IU/L）	投与量
トポイソメラーゼ	イリノテカン	1～1.5		減量したほうがよい
白金製剤	シスプラチン			減量基準なし
	カルボプラチン			減量基準なし
	オキサリプラチン			減量基準なし
免疫調節薬	レナリドミド，ポマリドミド	Child-Pugh A		75%
		Child-Pugh B		
		Child-Pugh C		50%
キナーゼ阻害薬	アキシチニブ	Child-Pugh A		100%
		Child-Pugh B		50%
		Child-Pugh C		中止
	エルロチニブ	>3×ULN	>5×ULN	休薬または中止
		1～7（D-Bil）	≧3×ULN	75 mg/m^2 で開始
	イマチニブ	>3×ULN	>5×ULN	中止
		< 1.5×ULN	< 2.5×ULN	75%
	ラパチニブ	>2×ULN	>3×ULN	中止
	パゾパニブ	>2×ULN	>3×ULN	中止
	レゴラフェニブ		>5×ULN（再度）	中止
			>20×ULN	中止
		>2×ULN	>3×ULN	中止
	ソラフェニブ	Child-Pugh B		100%
		Child-Pugh C		推奨しない
	スニチニブ	>3×ULN	>5×ULN	中止
	パンデタニブ	Child-Pugh B 以上		推奨しない
	エベロリムス	Child-Pugh A		75%
		Child-Pugh B		50%
		Child-Pugh C		最大 2.5 mg/日

【問題 14－1】

淡明細胞型腎がんの患者。男性、70 歳代。自己免疫疾患の治療中でもあったこと、経済的な理由から、

患者希望もあり、免疫チェックポイント阻害薬の投与はあえて避け、パゾパニブが投与開始となった。

しかし、開始 1 ヶ月程で肝障害（AST：340 U/L、ALT：2330 U/L、T-Bil：2.4 mg/dL、ALP：315 IU/L）を呈した。

これに対する評価と対応として正しい記述はどれか。3 つ選べ。

1　パゾパニブによる胆汁うっ滞型の薬剤性肝障害を考える。

2　自覚症状がない場合も多く、患者には尿色（ビリルビン尿）などの指標についても指導しておく。

3　血液検査にて ALT 等の指標を 4 週間毎にモニタリングする。

4　各指標が正常値まで改善すれば、同量での再開をすることができる。

5　重篤な肝障害に発展した場合、死亡例も報告されている。

【解答 14－1】

×1　肝細胞障害型の薬剤性肝障害を考える。

○2　正しい記述である。

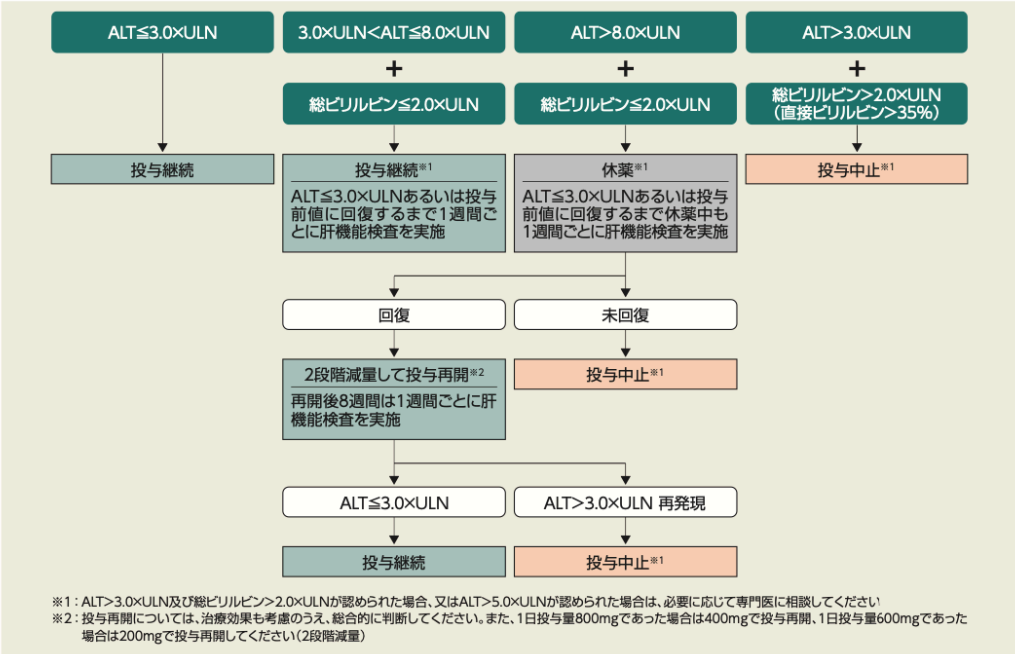
×3　1 週間毎にモニタリングする。

×4　仮に再開を想定できたとしても、2 段階減量をしての再開が必要である。

○5　正しい記述である。

●パゾパニブ（ヴォトリエント®）適正使用ガイドより

<肝機能検査値異常に対する減量、休薬及び中止基準>



●急性腎障害（AKI：Acute Dialysis Quality Initiative）の分類

定義	1．Δ sCre ≧ 0.3 mg/dL（48 h 以内） 2．sCre の基礎値から 1.5 倍上昇（48 h 以内） 3．尿量 0.5 mL/kg/h 以下が 6 h 以上持続	
	sCre 基準	尿量基準
Stage 1	Δ sCre ＞ 0.3 mg/dL or sCre　1.5-2.0 倍上昇	0.5 mL/kg/h 未満 6 h 以上
Stage 2	sCre　2.0-3.0 倍上昇	0.5 mL/kg/h 未満 12 h 以上
Stage 3	sCre　3.0 倍～上昇 or sCre ＞ 4.0 mg/dL までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/h 未満 24h 以上 or 12 h 以上の無尿

注）定義 1～3 の 1 つを満たせば AKI と診断する。尿量のみで診断する際は，尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿は除外され，体液量が適切に是正された条件で診断基準を用いる。
〔AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会編：AKI（急性腎障害）診療ガイドライン 2016，p3，東京医学社，2016 より引用〕

●抗がん薬による腎障害の予防法

薬剤	推奨される予防法
シスプラチン[5,6]	〈従来法〉 ・投与前，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与 ・投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩液またはブドウ糖－食塩液に混和し，2 時間以上かけて投与 ・投与終了後，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与 ・必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与
	〈ショートハイドレーション法〉 ①腎機能が十分に維持されている（Scr≦ULN かつ，Ccr≧60 mL/分） ②飲水指示に対して十分な理解力を有する ③心機能が保持されている（心エコーにて LVEF 60%以上など，1 時間あたり 500 mL の補液に耐えうると期待される場合） ④全身状態が良好である（PS 0～1） ①～④すべてを満たす場合はショートハイドレーション法の適応となる ・生理食塩液を含めた補液 合計 1.6～2.5 L（4 時間～4 時間 30 分） ・経口補液 当日シスプラチン投与終了までに 1 L 程度 ・マグネシウム 合計 8 mEq ・強制利尿薬 20％マンニトール 150～200 mL 程度，または，フロセミド 20 mg 静注
イホスファミド[7]	・投与時の 1 時間前から，できるだけ頻回に，かつ大量の経口水分摂取を行い，投与終了の翌日まで 1 日尿量 3,000 mL 以上を確保 ・投与第 1 日目は，投与終了直後から 2,000～3,000 mL の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用（ただしメスナには腎障害予防効果はない） ・投与中，経口水分摂取困難な場合は，第 2 日目以降，投与終了の翌日まで，投与終了直後から 2,000～3,000 mL の適当な輸液に準じて輸液を投与 ・投与中は必要に応じて輸液 1,000 mL あたり 40 mL の 7％炭酸水素ナトリウム注射液を混和し，尿のアルカリ化 ・必要に応じて D-マンニトールなどの利尿薬を投与（フロセミドは尿が酸性となるため避ける）
メトトレキサート[8]	・投与前日から 500 mL の補液あたり 17～34 mEq の炭酸水素ナトリウム（7％メイロン 20 mL1～2 管/補液 500 mL）をロイコボリン救援投与終了まで投与継続 ・100～150 mL/m^2/時間の補液を実施 ・全尿量のチェック 6 時間ごとに実施 ・利尿作用およびアルカリ化作用のあるアセタゾラミドの投与を 250～500 mg/日をメトトレキサート投与前日からロイコボリンの救援投与終了まで経口または静脈内投与（pH7.0 以上に維持） ・投与終了後，3 時間後よりロイコボリンとして 15 mg を 3 時間毎に 9 回静脈内注射，以後 6 時間毎に 8 回静脈内または筋肉内注射 ・メトトレキサート投与開始後 24 時間のメトトレキサートの濃度が 1×10^{-5} モル濃度，48 時間の濃度が 1×10^{-6} モル濃度，72 時間の濃度が 1×10^{-7} モル濃度以上の時は重篤な副作用発現の危険性が高いため，ロイコボリンの増量・期間延長

【問題 14－2】

シスプラチンの腎障害の発生機序とその予防法について、正しいものはどれか。2 つ選べ。

1　腎輸入動脈を委縮させる。

2　腎尿細管内で結晶を析出させる。

3　有機カチオントランスポーターにより取り込まれ、尿細管上皮細胞内に蓄積、障害する。

4　輸液もしくは飲水の制限を行う。

5　硫酸マグネシウムを投与する。

【解答 14－2】

×1　利尿剤や NSAIDs 等の記述である。

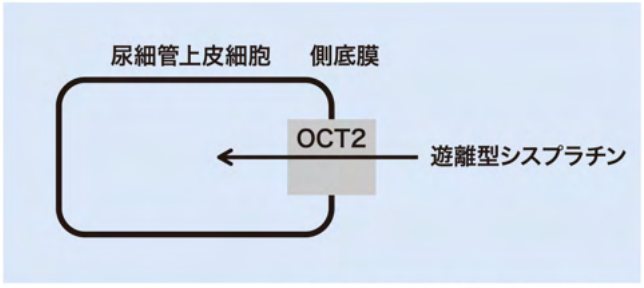
×2　サルファ剤、メトトレキサート等の記述である。

○3　正しい記述である。

×4　輸液もしくは飲水の制限を行なってはならない。脱水により腎障害は増悪する。

○5　正しい記述である。

●近位尿細管におけるシスプラチンの取り込み　※有機カチオントランスポーター：OCT（organic cation transporter）



日本腎臓学会／日本癌治療学会／日本臨床腫瘍学会／日本腎臓薬物療法学会　編
「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022」　ライフサイエンス出版株式会社　より作成

●薬剤性腎障害の障害部位・病態

臨床症状	障害部位	病態	代表的な薬剤
急性腎不全	細動脈	腎前性：腎血流減少	利尿薬，RAS 阻害薬，NSAIDs，シクロスポリン，造影剤，向精神薬
	細動脈・糸球体	溶血性尿毒症症候群	マイトマイシン，シクロスポリン，チクロピジン
	糸球体	急速進行性糸球体腎炎	プロピルチオウラシル，D-ペニシラミン
	尿細管・間質	急性尿細管壊死	アミノグリコシド・セフェム・グリコペプチド系抗菌薬，アムホテリシン B，シスプラチン・造影剤，NSAIDs
		急性尿細管間質性腎炎	ペニシリン系抗菌薬，NSAIDs，利尿薬，向精神薬，H_2 拮抗薬，アロプリノール
		尿細管閉塞	サルファ剤，メトトレキセート，向精神薬
蛋白尿ネフローゼ症候群	糸球体	膜性腎症	金，ブシラミン，D-ペニシラミン
		微小変化群	NSAID，ペニシリン系などの抗菌薬
慢性腎不全	尿細管・間質	慢性尿細管間質性腎炎	シクロスポリン，鎮痛薬，漢方薬（アリストロキア酸）
水・電解質異常	尿細管	尿細管機能異常	利尿薬，RAS 阻害薬，リチウム，甘草

（文献 6，7 より引用，改変）

●がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016～2022

CQ 9　マグネシウム投与はシスプラチンによる腎障害の予防に推奨されるか？

推奨グレード　行うことを弱く推奨する（提案する）

推奨文

マグネシウム投与により，低マグネシウム血症予防効果は期待できる。また腎機能への好影響も示唆されており，腎障害の予防のためにマグネシウム投与は推奨される。

【問題 14－3】☆

シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引きにおいて、腎障害の予防に対して推奨されている選択肢を 3 つ選べ。

1 アセタゾラミドの投与

2 1.6L～2.5L の補液

3 シスプラチン投与前日の 2L 以上の飲水

4 強制利尿薬の投与

5 マグネシウムの投与

【解答 14－3】

×1 これは大量メトトレキサートを点滴静注する場合に尿をアルカリ化するための選択肢である。

○2 正しい選択肢である。

×3 明確な規定はないが、シスプラチン投与が終了するまでに 1 L 程度の経口補液を心がけるよう患者に促す。

○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

●シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き　一部抜粋

補液に含める内容	
生理食塩液を含めた補液	合計 1.6 L～2.5 L（4 時間～4 時間 30 分）
経口補液	当日シスプラチン投与終了までに 1L 程度
マグネシウム 「5．マグネシウム製剤」の項参照	合計 8 mEq
強制利尿薬 「6．強制利尿剤」の項参照	20%マンニトール 150 mL～200 mL 程度， または，フロセミド 20 mg 静注

- シスプラチン投与が終了するまでに 1 L 程度の経口補液を心がけるよう患者に促す.
- 一方，大量の水摂取により，水中毒を介した低ナトリウム血症を生じる可能性があり，過剰な飲水をしないことも患者に説明する.
- 水分バランスの管理が最も重要である．シスプラチン投与当日から 3~5 日間は尿量測定（または尿回数）・体重管理・飲水量の記録を行う.
- シスプラチン投与直後から約 2 時間の尿量・体重管理に留意する.
- 上記の 2 時間で，目安として 1 L 程度の尿量を確保する．尿量測定が困難な場合は尿回数や体重変化*を用いて水分バランスを十分考慮しつつ，強制利尿薬の追加を随時行うよう検討する（*例：尿回数が 3 回未満，あるいは，体重が 2 kg 程度増加した場合）.
- また，シスプラチン投与後 3~5 日間で，食思不振を生じて日常的に行われる飲水が困難となった場合には，腎前性腎障害を避けるため積極的に追加点滴補液を行う.
- 腎機能の評価は血清クレアチニン値を用いるのが一般的である．特に初回サイクルでは 1 週間以内に確認することが望ましい.
- 腎障害を生じた場合には補液を含めた適切な対応を早急に行い，必要に応じて腎臓内科などとの連携も行う.

【問題 14－4】

メトトレキサート大量療法施行時における腎障害について、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1　メトトレキサート投与に伴う腎障害の発症リスク因子の 1 つとして、低アルブミン血症が考えられる。

2　メトトレキサートの排泄促進、尿アルカリ化を目的に、輸液負荷と併せ、炭酸水素ナトリウムを投与する。

3　メトトレキサートの排泄促進、尿アルカリ化を目的に、フロセミドを投与する。

4　メトトレキサートの排泄促進、尿アルカリ化を目的に、アセタゾラミドを投与する。

5　メトトレキサート投与に伴う免疫抑制、ニューモシスチス・カリニ肺炎予防として、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用を積極的に行うことが望ましい。

6　メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒目的にグルカルピダーゼを投与することができる。

【解答 14－4】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

×3　フロセミドは、尿を酸性化してメトトレキサートの排泄を遅延させるため、併用を避けることが望ましい。

○4　正しい記述である。

×5　共に葉酸代謝阻害作用を有するため、メトトレキサートによる血液毒性等が増強されるリスクがある。

○6　正しい記述である。

●大量メトトレキサート療法における支持療法

- 尿 pH を 7.0 以上に維持する.
- 尿の酸性化によってメトトレキサートが結晶化し尿細管に沈着する可能性があるため，500 mL の補液当たり 7%炭酸水素ナトリウム注射液を 20～40 mL，投与前日からロイコボリン投与終了まで継続投与する．同時に 100～150 mL/m^2/時間の水分補給を行い，経時的（6 時間ごと）に全尿量をチェックする.
- アセタゾラミドは利尿および尿のアルカリ化作用を有するので，アセタゾラミド 250～500 mg/日をメトトレキサート投与前日からロイコボリン®の救援投与終了まで経口または静脈内投与する.
- 尿を酸性化する利尿薬（たとえば，フロセミド，エタクリン酸，チアジド系利尿薬など）の使用を避ける.

●グルカルピダーゼ（メグルダーゼ®）添付文書より

【問題 14－5】

腎障害時に減量する必要性がある薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 オシメルチニブ

2 テガフール・ギメラシル・オテラシル

3 カペシタビン

4 パルボシクリブ

5 オラパリブ

【解答 14－5】

×1 オシメルチニブ

○2 テガフール・ギメラシル・オテラシル

○3 カペシタビン

×4 パルボシクリブ

○5 オラパリブ

●オラパリブ（リムパーザ®）適正使用ガイドより

参考 腎機能障害患者における用量調節（海外添付文書）

本剤［LYNPARZA®（olaparib）tablets］の米国における添付文書（2023年5月改訂版）では、軽度腎機能障害（CrCL:51～80mL/min）患者に投与する際は用量調節は不要ですが、中等度腎機能障害（CrCL:31～50mL/min）患者に投与する際は、右記の用量への減量を推奨と記載しています。

1回200mg 1日2回	
朝	夕
100mg錠 2錠	100mg錠 2錠

●主な抗がん薬の腎機能低下時の減量方法

一般名	常用量								血液透析（HD），腹膜透析（PD）
	GFR または Ccr（mL/分）								
	＞80	70	60	50	40	30	20	10＞	
			中等度腎障害			重度腎障害	末期腎不全		
シスプラチン	添付文書参照		Ccr 31～45 mL/分：50%に減量 Ccr 46～60 mL/分：75%に減量			禁忌だが必要な場合には50%に減量して投与			禁忌だが，必要な場合にはHD患者は透析後に50%をCAPD患者は50%に減量して投与
カルボプラチン	1回300～400 mg/m^{2}投与し，少なくとも4週間休薬する。これを1クールとする。		Calvertの式：AUC目標値×（GFR＋25）（mg）によって算出し，単独投与の場合，初回はAUC 7 mg/mL・分を，繰り返し投与のときはAUC 4～5 mg/mL・分を目標に投与する。透析患者のGFRは5～10を代入する。ただし本法の血清Cr値はJaffé法を用いているため，CG式を用いるとCcrよりもGFRに近似する。酵素法で測定される日本ではCG式を用いるとCcrが高めに推算されるため過量投与になりやすく，血清Cr値に0.2を加える方法[19]や体表面積補正を外したeGFRを用いることが推奨される						
メトトレキサート	添付文書参照		50%に減量				排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがあるため禁忌		
カペシタビン	添付文書参照		Ccr 30～50 mL/分では75%に減量			禁忌			
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	Ccr≧80 mL/分では通常，体表面積に合わせて1回40，50，60 mgを初回基準量とし，1日2回，28日間連日投与し，その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。 80＞Ccr≧60 mL/分では初回基準量より必要に応じて1段階減量，60＞Ccr≧40 mL/分では原則として1段階減量，40＞Ccr≧30 mL/分では原則として2段階減量する。Ccr 30 mL/分は投与不可 減量方法：40 mg/回→休薬，50 mg/回→40 mg/回→休薬，60 mg/回→50 mg/回→40 mg/回→休薬または腎機能に応じて適宜減量を考慮					重篤な腎機能障害のある患者では，5-FUの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し，血中5-FU濃度が上昇し，骨髄抑制などの副作用が強く現れるおそれがあるため禁忌			
イホスファミド	添付文書参照		Ccr 46～60 mL/分では80%に減量	Ccr 31～45 mL/分では75%に減量		Ccr 30 mL/分以下では70%に減量			透析性があるが，追加投与の必要なし

CAPD：続携行式腹膜透析，CG：Cockcroft-Gault

〔日本腎臓病薬物療法学会．腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧（2019改訂32版）https://www.jsnp.org/ckd/yakuzaitoyoryo.php を参考に作成（2020年2月7日最終閲覧）〕

●15　神経障害（問題 1～6）

ポイント:

末梢神経障害を治癒させる方法はまだ確立されておらず、医療上行えるのは、基本的に症状を緩和する鎮痛補助薬等の併用や被疑薬の休薬・減量等での対応となってきます。末梢神経障害の発生機序は主に 3 タイプ（軸索障害、神経細胞体障害、髄鞘障害）存在しており、その分類と神経細胞体障害型は回復が悪い点を理解しておきましょう。

参考：日本緩和医療薬学雑誌（Jpn.j.Pharm.Palliat.Care Sei 4:1-13 2011 ）抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

●末梢神経障害の原因となりうる抗がん薬

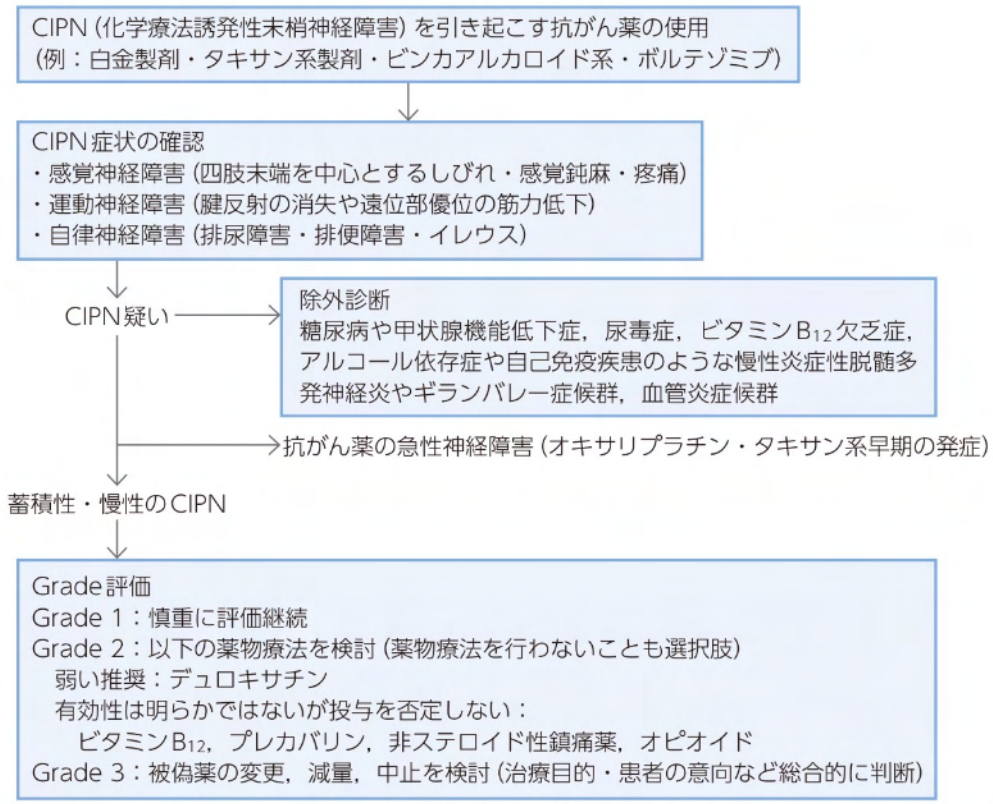
医薬品名	発現割合 全 Grade ≧Grade 3	好発時期 リスク因子 特徴
殺細胞性抗がん薬		
エリブリン （ハラヴェン®）	乳がん[1] 34.6% 8.2% （n=503）	発現時期中央値：23.4 週 報告なし 投与が長期になるに伴って発現率が高くなる
オキサリプラチン （エルプラット®）	大腸がん[2] 92.0% 12.5% （n=1,108）	急性症状：投与直後から数日以内，慢性症状：累積投与量≧800 mg/m² 急性症状：寒冷刺激，慢性症状：累積投与量 治療前の貧血，低アルブミン血症，低 Mg 血症，飲酒習慣[3] 急性症状は口唇周囲の知覚異常や咽頭喉頭の絞扼感を伴うことがある．慢性症状は薬剤中止後も数か月から数年にわたり継続する可能性がある
シスプラチン （ランダ®）	胃がん[4] 23.6% 0% （n=335）	累積投与量≧250～500 mg/m²（聴覚障害は 1 回投与量≧80 mg/m²，累積投与量≧300 mg/m²[5]） 累積投与量，放射線照射[5] アキレス腱反射の低下を伴う下肢優位の振動覚の低下が発現する．運動障害は稀．聴覚障害（高音域の感音性難聴，耳鳴り）が発現しやすい．投与を中止した後に末梢神経障害が増悪すること（coasting）がある[6]
ドセタキセル （タキソテール®）	前立腺がん[7] 17.6% 4.5% （n=353）	累積投与量≧250 mg/m² 累積投与量 パクリタキセルより発症頻度は少ない
パクリタキセル （タキソール®）	肺がん[8] 74.3% 3.0% （n=405）	1 回投与量≧175 mg/m²，累積投与量≧500 mg/m² 1 回投与量[9]，累積投与量 四肢末梢の手袋靴下（glove and stocking）型の感覚神経障害が主な症状．投与後数日で発症する関節痛や筋肉痛（TAPS：タキサン急性疼痛症候群）は神経障害性疼痛の可能性があるとの報告[10]
パクリタキセル （アルブミン懸濁型） （アブラキサン®）	胃がん[11] 84.8% 20.1% （n=244）	1 回投与量≧175 mg/m²，累積投与量≧500 mg/m² 1 回投与量，累積投与量 他のタキサン系より感覚神経障害が起こりやすい[12]
ビンクリスチン （オンコビン®）	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫[13] 54.0% 9.0% （n=197）	累積投与量 5～6 mg/body で発現，15～20 mg/body で重症化 1 回投与量，累積投与量 1 回投与量の上限は 2 mg/body を遵守する．上肢＞下肢に発現しやすく，初期症状は手指の感覚異常である．便秘，排尿障害，起立性低血圧などの自律神経障害を伴うことがあり，麻痺性イレウスに注意する
ボルテゾミブ （ベルケイド®）	多発性骨髄腫[14] 53.0% 16.0% （n=74）	累積投与量≧30 mg/m²（約 5 コース） 累積投与量，多発性骨髄腫に対する前治療（ビンカアルカロイド系，サリドマイド[15]） 感覚神経障害と神経障害性疼痛が主な症状．Grade に合わせた用量の調節により重症化を防ぐことができる[16]

医薬品名	発現割合 全 Grade ≧Grade 3	好発時期 リスク因子 特徴
分子標的治療薬		
ブレンツキシマブ ベドチン （アドセトリス®）	ホジキンリンパ腫[20] 66.8% 10.6% （n=662）	発現時期中央値（範囲）：8.0 週（0～29 週） 報告なし 微小管重合阻害作用を有する MMAE を結合させた抗体薬物複合体である．おおむね可逆的であり，発現から消失までの期間の中央値は 10 週間
ポラツズマブ ベドチン （ポライビー®）	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫[21] 52.9% 1.6% （n=435）	発現時期中央値（範囲）：2.25 か月（0～7.6 か月） 報告なし 微小管重合阻害作用を有する MMAE を結合させた抗体薬物複合体である．発現から消失までの期間の中央値は 8.05 か月
エンホルツマブ ベドチン （パドセブ®）	尿路上皮がん[17] 46.3% 5.1% （n=296）	発現時期中央値（範囲）：75.0 日（1～365 日） 糖尿病などの合併症のある患者，高齢者，転移性尿路上皮がんの脊椎転移を有する患者，非悪性の脊椎疾患のある患者[18] 微小管重合阻害作用を有する MMAE（モノメチルアウリスタチン E）を結合させた抗体薬物複合体である．休薬，減量または中止に至った副作用はいずれも末梢性ニューロパチー（感覚イベント）が最も多い
トラスツズマブ エムタンシン （カドサイラ®）	乳がん[19] 23.3% 3.1% （n=490）	用量依存性 報告なし チューブリン重合阻害作用を有する DM1（メイタンシン誘導体）を結合させた抗体薬物複合体である

●末梢神経障害の客観的な評価（CTCAE ver.7 JCOG）

項目/Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動ニューロパチー	症状がない	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー				
神経系障害	症状がないまたは軽度の症状	中等度；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重症であるが，ただちに生命を脅かすものものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

●化学療法誘発性末梢神経障害の診断・治療アルゴリズム



（Hu B, et al Pharmacotherapy. 2019 Jun;39(6):697-708.(PMID:30985015)を参考に作成

●各薬剤別の末梢神経障害について

a. 白金系抗がん薬

●シスプラチンとオキサリプラチンの神経障害にはそれぞれ特徴がある（**表 1**）.

表 1 シスプラチン・オキサリプラチンにおける神経障害の特徴

	シスプラチン	オキサリプラチン	
		急性	蓄積性
用量規定因子	あり	なし	あり
部位	四肢（遠位優位）	口唇，咽頭・喉頭	四肢（遠位優位）
誘因	—	寒冷曝露	—
症状	感覚鈍麻，感覚性機能障害	しびれ感	感覚鈍麻，感覚性機能障害
機序	神経細胞体障害		
運動神経	まれ	まれに筋痙縮	—
回復	遅い，不完全	早い，完全（一過性）	遅い，不完全 重症例：感覚性運動失調
1 回の投与量	50〜75 mg/m^2	130 mg/m^2 以上 投与速度が早い	—
総投与量	300 mg/m^2	—	850 mg/m^2：10% 1,020 mg/m^2：20%
中枢神経障害	聴神経障害（感音性難聴）	—	—

●オキサリプラチンによる急性末梢神経障害は**投与開始後数時間以内に出現**し，四肢，咽頭などにしびれ，ピリピリ感などを自覚する.

b. タキサン系抗がん薬

1）パクリタキセル

●手袋・靴下型の四肢の感覚異常が主たる症状であるが，運動神経障害や振動覚の低下をきたすこともある．関節痛や筋痛を伴うことが多い.

●**投与開始 2〜3 日後**に四肢末梢のしびれに始まる感覚性神経障害を生じる.

● weekly レジメンのほうが tri-weekly レジメンよりも症状が重篤化することが報告されており，1 回の投与量や総投与量に加えて，一定期間における投与回数も症状の増悪因子である可能性が示唆されている.

●アルブミン懸濁型は，ほかの製剤と比べて末梢神経障害を発症しやすいこと[1]が知られている.

●ドセタキセルは，臨床上，パクリタキセルと比較して発症頻度は低いと考えられている.

c. ビンカアルカロイド系抗がん薬

1）ビンクリスチン

●末梢神経障害と自律神経障害が用量規制因子（dose limiting toxicity：DLT）となる.

●**初発症状は指趾尖端のしびれ感**で（ピリピリした感じ），足趾よりも手指の尖端に現れやすい.

●感覚障害，運動障害ともに下肢よりも上肢に早く発現し，また，その程度も上肢に強い.

●感覚神経・運動神経障害に自律神経障害が加わった混合性であり，かつ両側性であることが知られている.

●末梢神経障害は単回投与でも発症することがある．自律神経障害は個人差が大きい.

●自律神経障害として，便秘，腹痛，頻尿，起立性低血圧などがあげられる.

●単なる便秘症状から，ひどい場合には**麻痺性イレウスに至ることもある**．便秘の既往を確認し，便通の状態や腸管のガスの動きに注意する必要がある.

●末梢神経障害の標準的な治療法

(1)抗がん薬の減量・投与延期・中止

●末梢神経障害は，**抗がん薬の 1 回投与量や総投与量が多い**ほど出現し，増悪しやすい傾向にある．DLT となるため，投与量の確認と累積投与量の把握は，末梢神経障害の発症リスクを評価するうえできわめて重要である.

●患者からの問診をもとに，末梢神経障害の重症度を評価したうえで，抗がん薬の投与量の減量または休薬期間の延長を行い，症状が軽快した時点で投与の再開などを検討する.

●重篤な末梢神経障害（NCI-CTCAE v5.0 で Grade 3 以上を目安）が出現した場合は，ただちに投与の中止，治療方針の変更を検討する.

●術後補助化学療法や治癒目的の血液腫瘍に対する化学療法では，治療の完遂によるベネフィットが患者の QOL 低下を上回る可能性があるため，抗がん薬の減量や中止は慎重に検討するべきである.

●**薬剤中止後も数週間〜数ヵ月にわたって一過性に症状が増悪すること（コースティング，coasting）がある**[3]．その後，徐々に症状の改善がみられることが多い．コースティングの発症機序やリスク因子は明らかになっていない.

(2)症状の緩和を目的とした支持療法

●患者の不安を取り除くため，症状緩和を目的とした薬物療法やセルフケアを経験的に組み合わせる場合がある．しかし，これらの効果には個人差が大きく，確実に奏効するとは限らないことに留意する必要がある（**表 2**）．

表 2 症状緩和を目的とした薬物療法

薬効分類名	薬品名	有効性／特徴※
電位依存性カルシウムチャネル阻害薬	ガバペンチン	末梢神経障害を有する患者に対する二重盲検 RCT の研究では有効性は示さなかった．ガイドラインでは投与は推奨されていない．
	プレガバリン	神経障害性疼痛に対する保険適用あり．有効性を示す報告があるが，投与を推奨できるだけのエビデンスは乏しい．投与を試行する場合は，眠気や浮腫などの副作用に注意が必要．腎機能低下例では副作用が生じやすい．
電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬	カルバマゼピン	オキサリプラチンを含む化学療法を施行する大腸がん患者に対する予防的投与の小規模 RCT において有効性は否定された報告あり．推奨するか否かの結論には至っていない．
三環系抗うつ薬	ノルトリプチリン	〔三環系抗うつ薬共通〕効果は限定的で投与は推奨されていない．副作用（口渇，めまい，便秘など）に注意が必要．
	アミトリプチリン	
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	デュロキセチン	大規模 RCT による研究報告あり[9]．パクリタキセルまたはオキサリプラチン投与後に発症した神経障害性疼痛に対してにデュロキセチン投与群は有意に症状の改善（NRS の低下）がみられたと報告している．特定の患者に投与を試行しても良いが，副作用に注意する．
	ベンラファキシン	オキサリプラチンを含む化学療法を施行する前から投与することによって急性神経障害ならびに慢性神経障害の発症を有意に抑制した報告があるが，日常診療で投与を強く推奨するまでには至っていない．
漢方薬	牛車腎気丸	オキサリプラチンを含む化学療法を施行した大腸がん患者に対して有効性が示唆されている[10]．作用機序は，神経保護作用，鎮痛効果，血流改善効果が示唆されている[11]．予防的投与（オキサリプラチン投与 30 分前）やブシ末による鎮痛効果を強めることを期待してブシ末の追加処方を検討する見解もある．
オピオイド	オキシコドン	〔オピオイド共通〕有効性を示す報告があるが，投与を推奨できるだけのエビデンスは乏しい．忍容できない副作用が持続する場合や鎮痛効果が得られない場合は中止の検討が必要．
	トラマドール・アセトアミノフェン配合剤	

※添付文書やガイドラインから要点を抜粋した．

表 2 症状緩和を目的とした薬物療法

薬効分類名	薬品名	有効性／特徴※
ビタミン	トコフェロール	微小循環系の動態に対する改善改善作用，血管壁の透過性や血管抵抗性の改善作用，抗酸化作用を有する．小規模の試験では，タキサン系抗がん薬や白金系抗がん薬における神経障害の発症を抑制した報告があるが，二重盲検第 3 相試験では否定された報告があるため，投与を推奨できるだけのエビデンスは乏しい．
	メコバラミン	末梢神経障害に対する保険適用あり．有効性を示す報告があるが，投与を推奨できるだけのエビデンスは乏しい．デュロキセチンや牛車腎気丸よりも効果が上回ることが示されていない．

※添付文書やガイドラインから要点を抜粋した．

●薬物療法を併用する場合は，薬物間相互作用とそれらの薬剤に関連した有害事象について確認し，患者への適切な情報提供とともに，常に副作用管理を行う必要がある．

●抗がん薬との併用による抗腫瘍効果への影響を検証している報告が少なく，がん治療としての有効性の実証が必要であることにも注意を払わなければならない．

●オキサリプラチンによる神経障害の予防として，カルシウム/マグネシウムの静脈内投与の有効性を検証する臨床試験が複数実施されているが，効果は否定的である見解が多い[4]．

●運動療法が症状緩和に効果がみられたとの報告[5]がある．がん患者における運動療法の有用性を示した報告は多く，末梢神経障害の改善効果への期待を含め，患者の病態と体力に応じた適切な運動療法は考慮してもよいと思われる．

●冷却グローブ・ソックスを使用した冷却療法は，末梢神経障害の発症率を低下させる報告[6]があるものの，冷却部位の凍傷発症のリスクが高いことから，適切な安全管理下での実施が必要である．

●末梢神経障害の症状緩和に鍼治療が有効であるとの報告[7]がある．副作用（疲労感・倦怠感，眠気，一時的な症状の悪化など）がみられることがあり，注意が必要である．

【問題 15－1】

軸索を障害して末梢神経障害を引き起こす薬剤を 3 つ選べ。

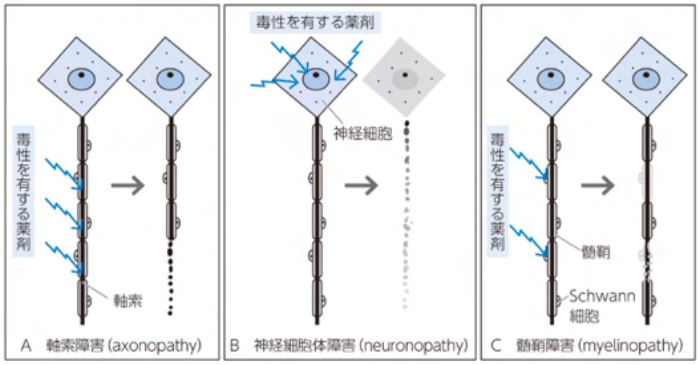
1 ビンクリスチン

2 パクリタキセル

3 オキサリプラチン

4 ボルテゾミブ

5 タクロリムス



【解答 15－1】

○1 正しい選択肢である。

○2 正しい選択肢である。

×3 オキサリプラチン （神経細胞体障害）

○4 正しい選択肢である。

×5 タクロリムス （髄鞘障害）

●末梢神経障害の分類と発生機序

表 1 薬剤性末梢神経障害の分類と発症機序（文献 2 より一部引用改変）

神経障害の分類	病変の主座	特徴	臨床症状	原因となる薬剤	想定されている発症機序
Axonopathy 軸索障害	軸索	薬剤性神経障害で最も多くみられるタイプ 遠位逆行性軸索変性の様式が多い 神経細胞体は保持され，二次的に髄鞘が障害 臨床症状が出現する前に末梢神経伝導検査において異常を検知することが可能 早期に薬剤を中止すれば改善	Glove and stocking 型の感覚障害が発生する 遠位優位の筋萎縮が起きる場合もある	Paclitaxel Vincristine Colchicine	微小管阻害作用による軸索輸送障害
				HMG-CoA Reductase inhibitor	Coenzyme Q10 低下による抗酸化作用の減弱 Selenoprotein 生成抑制による構造保持障害 ホメオスターシスの破綻
				Thalidomide	微小血管障害による神経の機能低下
				Bortezomib	神経栄養因子の機能障害 微小管重合異常・細胞骨格異常に伴う軸索輸送障害・細胞死 小胞体・ミトコンドリア障害・蛋白分解阻害による脱髄 異常蛋白質蓄積による小胞体ストレス カルシウムホメオスタシス異常に伴うアポトーシス ユビキチン化蛋白と poly(A)RNAs の核内蓄積と mRNA の転写活性の低下
Neuronopathy 神経細胞体障害	神経細胞体 (DRG)	DRG における神経細胞の細胞死によって発生し，二次的に軸索と髄鞘が障害を受ける 神経細胞体の消失によって，軸索と髄鞘の再生はみられない 薬剤中止後も回復は困難	感覚障害を呈する 四肢末梢とともに顔面や体幹の神経も障害を受ける	Cisplatin Oxaliplatin	Bax 蛋白や cytochrome c などのミトコンドリアストレス障害の経路を介した DRG のアポトーシス
Myelinopathy 髄鞘障害	髄鞘 (Schwann 細胞)	髄鞘が一時的に脱落しても軸索が比較的保存されているために節性脱髄を示す 早期に薬剤を中止すれば改善	運動障害が出現しやすく，感覚障害は微弱	Amiodarone	Schwann 細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積
				Interferon-α Tacrolimus	T 細胞系活性化による自己免疫機序

日本緩和医療薬学雑誌（Jpn.j.Pharm.Palliat.Care Sei 4:1-13 2011 ）抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序

【問題 15－2】

がん化学療法に伴う末梢神経障害について、正しい記述はどれか。2 つ選べ。

1　末梢神経障害は、通常、原因薬剤を中止したら比較的速やかに回復する。

2　ビンクリスチンの神経毒性は、1 回投与量、総投与量に相関し、1 回 2mg までとなっている。

3　シスプラチンによる聴覚障害は、総投与量が 300mg/m2 以上で頻度が高くなり、1 日投与量とは関係がない。

4　オキサリプラチンは、累積投与量が 800mg/m2 を超えると慢性神経毒性の出現する可能性がある。

5　ボルテゾミブの末梢神経障害は用量規制毒性であり、Grade4 が発現した場合は、投与量を段階的に減量する。

【解答 15－2】

×1　しびれ、手足の麻痺などの知覚障害は回復までに数ヶ月を要することが多い。

○2　正しい記述である。総投与量が 25mg を超えると高確率に発現する。

×3　シスプラチンによる聴覚障害は 1 日投与量が 80mg/m2 以上、総投与量が 300mg/m2 以上で頻度が高くなる。

○4　正しい記述である。大腸がんにおける FOLFOX 療法では Stop-and-Go 戦略が重要である。

×5　疼痛を伴う Grade1～2 では段階的減量（1.3→1.0→0.7mg/m2）、週 2 回投与が推奨されているが、疼痛を伴う Grade2～3 では回復後 0.7mg/m2、週 1 回投与が、Grade4 では投与中止が推奨されている。

・Stop-and-Go によるマネジメント

□L-OHP によって強い末梢神経障害が出現した場合は休薬し，末梢神経障害が改善してから L-OHP 投与を再開することが推奨されています。OPTIMOX 1 試験では，重篤な末梢神経障害を未然に防ぐために L-OHP を休薬してその後再投与する Stop-and-Go の有効性が検討されました。

□化学療法歴のない進行性大腸がん患者に，FOLFOX4 を PD になるまで 2 週間毎に繰り返し投与する A 群と，FOLFOX7 を 6 サイクル施行後に L-OHP を除いた sLV5FU2 を 12 サイクル施行し，FOLFOX7 を再導入する B 群とに，無作為に割り付けて比較した結果，治療効果は同等であったにもかかわらず，B 群では治療開始後 7 サイクル以降に顕著に末梢神経障害が減少しました[15]。加えて試験データをレトロスペクティブに解析したところ，FOLFOX7 を再投与する必要が強く示唆されました[16]。

・デュロキセチンによる症状軽減

□パクリタキセルまたは L-OHP 誘発性の末梢神経障害を有する症例を対象に，デュロキセチンによる疼痛抑制効果を検証した二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験（CALGB 170601 試験）[11] の結果，デュロキセチン群はプラセボ群に比べて疼痛スコアが減少しました（$p=0.003$）。

□また，活動，気分，歩行，労働，人間関係，睡眠，および生活の楽しみに与える影響を示す障害度スコアもデュロキセチン群で減少しました（$p=0.015$）。また，サブグループ解析において，デュロキセチンはオキサリプラチン使用群に有効である可能性があることが示唆されました。

【問題 15－3】☆

シスプラチンによる聴覚障害に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　高音域からの進行性感音難聴を認める。

2　通常、片側性(片側の耳)を認める。

3　投与量は発現頻度に影響しない。

4　投与量増加に伴い発現率が上昇し、総投与量が 300mg/m を超えると発現率上昇の傾向が顕著になる。

5　特定のミトコンドリア遺伝子の変異が発現に強く関わっている。

【解答 15－3】

○1

×2　通常は両側性である。

×3　投与量は発現頻度に影響する。

○4

×5　アミノグリコシド系抗菌薬による聴覚障害の記述である。

●重篤副作用疾患別対応マニュアル

難聴（アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤、サリチル酸剤、ループ利尿剤による）

【問題 15－4】

パクリタキセル投与に伴う末梢神経障害、関節痛、筋肉痛等に対して使用される薬剤を 2 つ選べ。

1 葛根湯

2 牛車腎気丸

3 桂枝加竜骨牡蛎湯

4 小柴胡湯加桔梗石膏

5 芍薬甘草湯

【解答 15－4】

×1 葛根湯

〇2 牛車腎気丸　オキサリプラチンの末梢神経障害では投与は推奨されていない。

×3 桂枝加竜骨牡蛎湯

×4 小柴胡湯加桔梗石膏

〇5 芍薬甘草湯

●牛車腎気丸

・タキサン系抗がん薬（パクリタキセル，ドセタキセル）による末梢神経障害には以下のような牛車腎気丸の有効性のエビデンス（RCT）がある．子宮癌・卵巣癌のカルボプラチン・パクリタキセル療法による末梢神経障害に対して牛車腎気丸がビタミンB12 と比較して異常閾値の頻度が有意に低かった．また乳癌のドセタキセルを含む化学療法では牛車腎気丸の予防的投与により末梢神経障害の発現率やグレードがビタミンB12 に比して有意に低かった．
・オキサリプラチンの末梢神経障害に対しては牛車腎気丸の有効性についてエビデンスに乏しく，日本がんサポーティブケア学会のがん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引きでは推奨されていない．

●芍薬甘草湯

・こむら返りの特効薬であるが，がん薬物療法では，非小細胞肺癌のカルボプラチン・パクリタキセル療法による筋肉痛・関節痛に芍薬甘草湯が有意に軽減させることがRCT で報告されている．

参考：がん薬物療法と医療用漢方製剤（日本産婦人科学会）

【問題 15－5】☆

ボルテゾミブの医薬品リスク管理計画資材である適正使用ガイドハンドブックにおける末梢神経障害に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　静脈内投与より皮下投与の方が発現率が高い。

2　大部分は可逆的である。

3　発現率は累積投与量と相関する傾向にある。

4　Grade3 を認めた場合であってもボルテゾミブの減量は推奨されていない。

5　予防目的でビタミン B12 を併用する必要がある。

【解答 15－5】

×1　静脈内投与より皮下投与の方が発現率が低い。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　休薬・減量基準の設定がある。

×5　予防目的の記載はない。

●ボルテゾミブ（ベルケイド®）適正使用ガイドより

本剤による末梢神経障害（末梢性ニューロパチー、感覚減退、錯感覚など）は、感覚性神経障害及び神経障害性疼痛が主体ですが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されています。用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示します。重症化すると不可逆的な症状を呈する場合もあるため、早期発見が重要となります。本剤投与前の症状の有無、本剤投与後に新たに認められた症状、本剤投与後に悪化した症状など十分に観察してください。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（039試験）における末梢神経障害の推定発現率は5サイクル目（1サイクル3週）まで本剤の累積投与量の増加とともに上昇し、本剤の累積投与量約26mg/m^{2}でプラトーに達し、5サイクル終了時までに発現することが多い傾向がみられました。Grade 3/4の末梢神経障害の発現率は、投与サイクルの増加に関係なくほぼ一定でした。

Grade 2以上の末梢神経障害は64%で110日（中央値、4～627日）で消失又は改善が認められました[1)]。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※(症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない;深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又は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)	1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量又は1.0mg/m² の場合0.7mg/m²へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m²に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4(生命を脅かす;緊急処置を要する)	投与中止

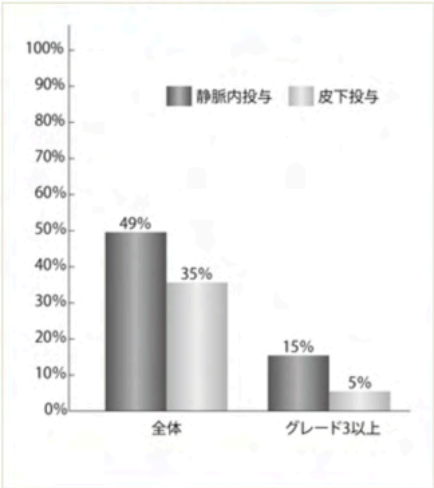
新登場の皮下投与は副作用が軽くなる

ベルケイドはもともと静脈内投与の薬でしたが、2012年12月、新しく皮下投与が承認されました。

そもそも静脈内投与を行うには、点滴用の針を血管に刺して準備しておくなど、それなりの手間と時間がかかります。その点、皮下投与ならば表皮に近い皮下組織に注射するため、比較的簡単に行えます。そこで行われたのが、静脈内投与のベルケイドと、皮下投与のベルケイドを比較し、効果が同等であることを確認する臨床試験でした。その結果、効果が同等であることは証明できたのですが、予想もしなかったことが明らかになりました。

副作用の発現率は、全体では同程度だったのですが、最大の問題である末梢神経障害では差が現れていました(図2)。静脈内投与の場合、末梢神経障害の発現率が53%なのに対し、皮下投与での発現率は38%だったのです。

■図2 末梢神経障害を起こす人の割合



Moreau P, et al. Lancet Oncol. 2011; 12(5):431-440より改変

また、グレード3以上の末梢神経障害の発現率も、静脈内投与では16%、皮下投与では6%となっていました。

静脈内投与と皮下投与は、効果は同等でしたが、末梢神経障害に関しては、発現率も、重症度も、皮下投与のほうが低いことが明らかになったのです。

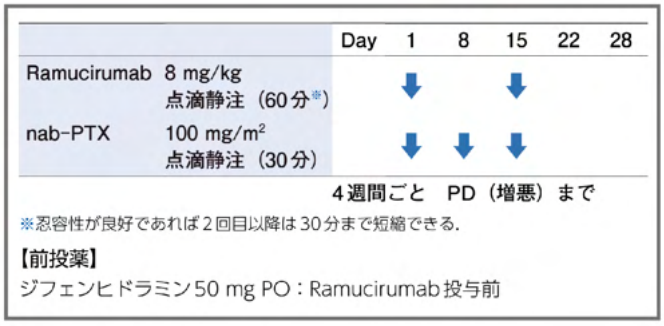
https://gansupport.jp/article/drug/drug01/6783.html

【問題 15－6】☆

55 歳男性、胃がん（幽門部、腺がん）、肝転移あり、1 次治療としてオキサリプラチンを含む治療を施行し、

2 次治療としてラムシルマブ＋アルブミン懸濁型パクリタキセル（以下、nabPTX）併用療法（4 週毎）が開始となった。

しかし、4 コース Day15 施行前に『四肢に強いしびれがあり、食事や排泄、歩行に影響がある』と訴えがあった。



上記に有害事象に対して、薬剤師の評価、提案について望ましいと考えられる選択肢を 3 つ選べ。

1　日常生活動作の制限があるため、神経系障害 Grade1 と判断し、nabPTX の休薬・延期を提案する。

2　次コースよりラムシルマブの 1 段階減量（8mg/kg→6mg/kg）を提案する。

3　次コースより nabPTX の 1 段階減量（100mg/㎡→80mg/㎡）を提案する。

4　主治医とラムシルマブ単剤での投与を行うかどうか検討する（4 コース Day15）。

5　症状緩和を目的として、デュロキセチンカプセルもしくはミロガバリン錠の追加を検討する。

【解答 15－6】

×1　日常生活動作の制限がある場合、神経系障害 Grade3 と判断する。

×2　ラムシルマブの用量規制因子は蛋白尿である。

○3　望ましい対応である。

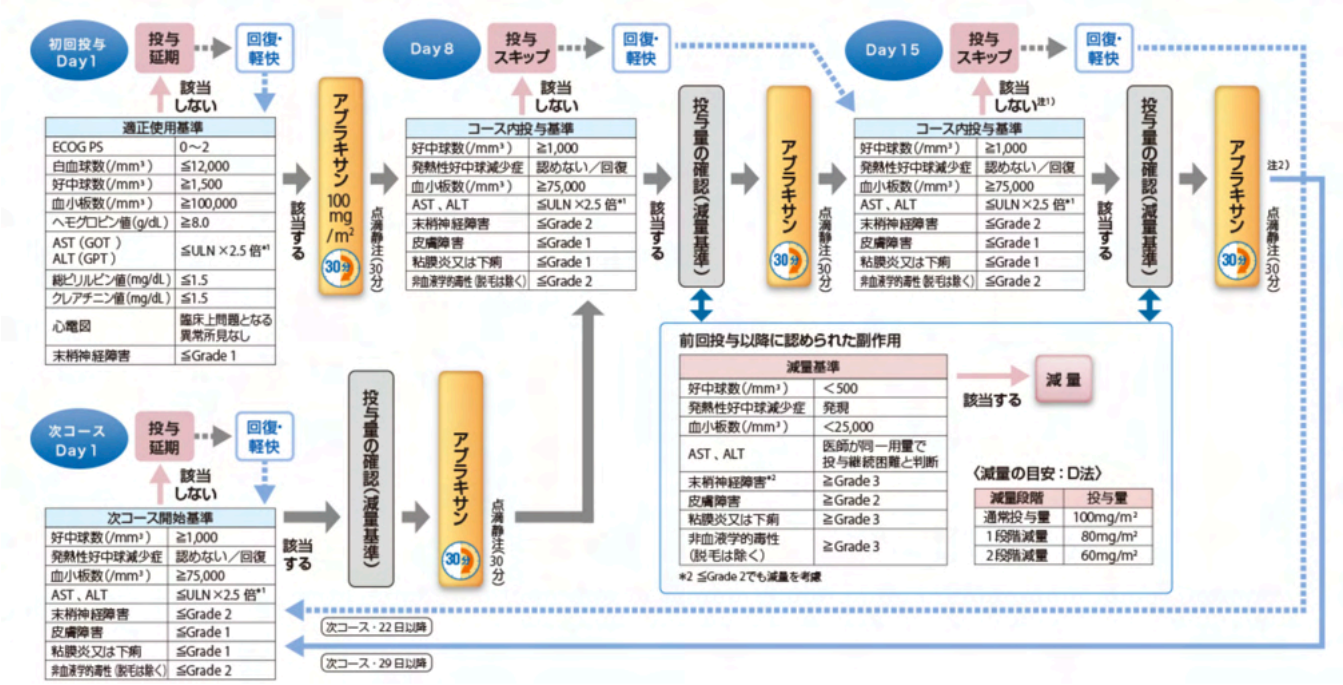
○4　望ましい対応である。

○5　望ましい対応である。

●ラムシルマブ（サイラムザ®）適正使用ガイドより

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード[注1)] 2、又はグレード[注1)] 3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1 日尿蛋白量 2g 以上[注2)]	初回発現時：1 日尿蛋白量 2g 未満[注2)] に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8mg/kg の場合は、6mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10mg/kg の場合は、8mg/kg に減量する。
		2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2g 未満[注2)] に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8mg/kg の場合は、5mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10mg/kg の場合は、6mg/kg に減量する。
	1 日尿蛋白量 3g 以上[注2)]、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

●アルブミン懸濁型パクリタキセル（アブラキサン®）適正使用ガイドより



2回目以降のアブラキサン又はラムシルマブ投与時に【アブラキサン減量基準】又は【ラムシルマブ用法・用量調節基準】に該当する副作用が認められた場合は、副作用の回復・軽快を確認後（前回投与以降に認められた副作用（投与スケジュール参照））、投与量を調節し、再開してください。

①同一コースの前回投与後、【減量基準】に該当する副作用が認められた場合
【アブラキサンコース内投与基準】、【ラムシルマブ投与基準】に回復・軽快するまで投与をスキップし、〈減量の目安：D法〉を参考に減量し投与してください。

②前コースの最終投与後、【減量基準】に該当する副作用が認められた場合
【アブラキサン次コース開始基準】、【ラムシルマブ投与基準】に回復・軽快するまで投与を延期し、〈減量の目安：D法〉を参考に減量し投与してください。

③末梢神経障害
末梢神経障害はGrade 2以下であっても、減量を考慮してください。
（乳癌の使用成績調査*では、減量や処置等により回復・軽減した症例が認められています。）

【減量基準】/【アブラキサンコース内投与基準】/【アブラキサン次コース開始基準】以外で減量／投与延期／投与スキップが必要な場合は医師判断で減量／延期／スキップしてください。

①Day 8：[アブラキサンコース内投与基準(Day 8)]に該当しない場合
アブラキサンの投与をスキップし、回復・軽快したことを確認してDay 15の投与を行ってください。

〈減量の目安：D法〉

減量段階	アブラキサン	ラムシルマブ
通常投与量	100mg/m²	8mg/kg
1段階減量	80mg/m²	6mg/kg
2段階減量	60mg/m²	5mg/kg

②Day 15：[アブラキサンコース内投与基準(Day 15)]に該当しない場合
アブラキサンの投与をスキップし、回復・軽快したことを確認し、Day 29以降に次コースの投与を行ってください。(〈次コース開始時(Day 1)の注意(P.19)〉を参照)

③Day 15：[ラムシルマブ投与基準]に該当しない場合
ラムシルマブの投与を延期し、回復・軽快したことを確認してDay 22に投与を行ってください。
Day 15の投与を延期した場合はDay 22を同一コースとして投与を行ってください。

●16　循環器障害（心毒性、高血圧、QT 延長、血栓症等）（問題 1～11）

ポイント：

アントラサイクリン系抗がん剤、トラスツズマブ製剤等における心毒性の特徴、LVEF の測定の必要性等について理解しておきましょう。また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の心毒性と累積投与量は単純に数値を覚えるだけでなく、単位まで把握しておきましょう。血管新生阻害作用を有する抗 VEGF 抗体、マルチキナーゼ阻害薬等による高血圧、蛋白尿の危険性等も重要になってきます。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

●がん治療関連心機能障害（CTRCD：cancer therapy-related cardiac dysfunction）の分類

	Type I（心筋障害）	Type II（心機能障害）
代表的薬剤	アントラサイクリン系抗がん薬，シクロホスファミド	トラスツズマブ，イマチニブ，スニチニブ
臨床経過	恒久的で不可逆的な心筋障害，長期の心機能障害	2～4 か月の経過で元の心機能付近まで改善する可能性が高い
用量依存性	用量依存性あり	用量依存性なし
機序	フリーラジカル，II 型トポイソメラーゼを介した DNA 障害	ErbB2 シグナル阻害
病理的所見	心筋線維の乱れ，脱落，壊死	著しい心筋障害所見なし
再投与への影響	高率に心機能障害の再燃と進行，死亡リスクを伴う	再投与は比較的安全
心機能障害の持続期間	長期にわたり心機能障害が残る	長期的な心機能障害は少ない

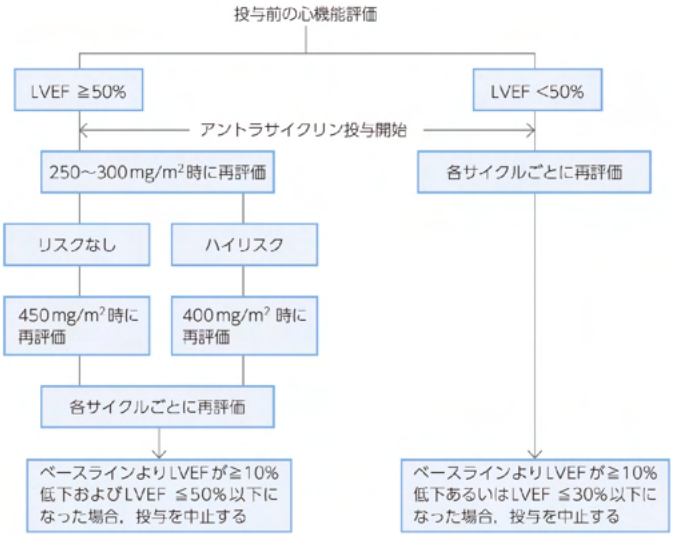
●アントラサイクリン系抗がん薬の累積投与量

抗がん薬	最大投与量	力価換算	抗がん薬	最大投与量	力価換算
ドキソルビシン	500 mg/m^2	1	ダウノルビシン	25 mg/kg	0.75
エピルビシン	900 mg/m^2	0.5	ミトキサントロン	160 mg/m^2	3
ピラルビシン	950 mg/m^2	0.5	イダルビシン	120 mg/m^2	—

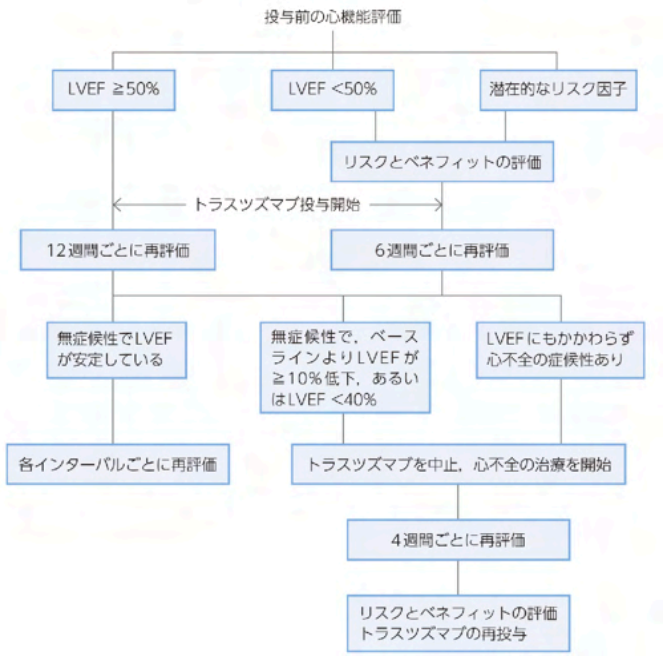
●心毒性の原因となりうる抗がん薬

薬剤名		発現割合	薬剤名	発現割合
ドキソルビシン	450 mg/m^2 550 mg/m^2 700 mg/m^2	3～5% 7～26% 18～48%	トラスツズマブ	1.7～20.1%
イダルビシン（>90 mg/m^2）		5～18%	ペルツズマブ	0.7～1.2%
エピルビシン（>900 g/m^2）		0.9～11.4%	ベバシズマブ	1.6～4%
ミトキサントロン（>120 mg/m^2）		2.6%	スニチニブ	2.7～19%
ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤（900 mg/m^2）		2%	パゾパニブ	7～11%
シクロホスファミド		7～28%	ソラフェニブ	4～8%
イホスファミド	<10 g/m^2 12.5～16 g/m^2	0.5% 17%	ダサチニブ	2～4%
ドセタキセル		2.3～13%	イマチニブ	0.2～2.7%
			ラパチニブ	0.2～15%
			カルフィルゾミブ	11～25%
			ボルテゾミブ	2～5%

●Type Ⅰ(心筋障害)のアンスラサイクリン系抗がん薬の減量・中止アルゴリズムの一例



●Type Ⅱ(心機能障害)のトラスツズマブの減量・中止アルゴリズムの一例



●抗がん薬による心毒性の予防および治療

Stage A （リスク因子あり，基質性心疾患なし，症状なし）
【予防】ACE 阻害薬，β受容体遮断薬，ARB，スタチン
Stage B （基質性心疾患あり，症状なし）
【治療】ACE 阻害薬，β受容体遮断薬，ARB，スタチン，心臓リハビリテーション
Stage C，D （基質性心疾患あり，症状あり）
【治療】Stage B の治療，利尿薬，ジゴキシン，アルドステロン拮抗薬，硝酸薬，両室ペースメーカー，強心薬，機械的補助，心移植

Stage A～D は，The American College of Cardiology（ACC）/American Heart Association（AHA）による心不全の分類を示します。

●ハイドレーションの必要なレジメンから，ハイドレーションのないレジメンへの変更例

進行胃がん	シスプラチン+S-1 療法→オキサリプラチン+S-1 療法
進行肺がん	シスプラチンベースレジメン→カルボプラチンベース

【問題 16－1】

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の心毒性と最大累積投与量について、正しい選択肢を 2 つ選べ。

1 ドキソルビシン　　500mg/kg

2 イダルビシン　　200mg/m^2

3 ダウノルビシン　　25mg/kg

4 エピルビシン　　120mg/m^2

5 ミトキサントロン　　160mg/m^2

【解答 16－1】

×1 正しくは 500mg/m^2

×2 正しくは 120mg/m^2

○3

×4 正しくは 900mg/m^2

○5

●アントラサイクリン系抗がん薬の累積投与量

抗がん薬	最大投与量	力価換算	抗がん薬	最大投与量	力価換算
ドキソルビシン	500 mg/m^2	1	ダウノルビシン	25 mg/kg	0.75
エピルビシン	900 mg/m^2	0.5	ミトキサントロン	160 mg/m^2	3
ピラルビシン	950 mg/m^2	0.5	イダルビシン	120 mg/m^2	—

【問題 16－2】

がん化学療法に伴い生じる心毒性について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性は、多くは LVEF 改善後に再投与が可能である。

2 トラスツズマブによる心毒性は多くの場合が不可逆的であり、多くは再投与が困難である。

3 心エコーによる LVEF は動悸、倦怠感、浮腫等の心不全症状が現れてからの測定で問題ない。

4 LVEF は 50%を下回ると心不全症状が起こりやすくなる。

5 心毒性が強い場合、β ブロッカー、利尿剤等による心不全加療が行われる場合がある。

【解答 16－2】

×1 不可逆的な場合もあり、多くは再投与が困難である。

×2 多くの場合が可逆的であり、多くは LVEF 改善後に再投与が可能である。

×3 症状の有無に関わらず、まず投与開始前、投与開始後は定期的に測定が必要である。

○4 正しい記述である。

○5 正しい記述である。

【問題 16－3】

70 歳、女性、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、Ⅱ期と診断された患者。

R-CHOP 療法が施行されることとなったが、20 年前に乳がん術後化学療法としてドキソルビシンが投与されていたことを患者より聴取した。投与歴から AC 療法 4 コースとしてドキソルビシンが合計 240mg/㎡ 投与されていた。

＜CHOP 療法＞

		Day 1	2	3	4	5	21
CPA	750 mg/m² 点滴静注（2時間）	↓					
DXR	50 mg/m² 点滴静注（30分）	↓					
VCR	1.4 mg/m² 静注（1～5分）	↓					
PSL	100 mg/body 経口	↓	↓	↓	↓	↓	

3週間ごと　　限局期：3コース＋放射線療法，進行期：6～8コース

＜CHOP＋Rituximab 療法※1＞

CHOP 療法の Day 1 に Rituximab 375 mg/m² を点滴静注※2
（Rituximab は最大 8 コースまで）.

※1 腫瘍細胞の CD20 発現が確認されている場合に考慮.

※2 Rituximab の投与速度はレジメンチェックポイントを参照.

【制吐対策】

① 5-HT_3受容体拮抗薬（Day 1）　② アプレピタント※3 125 mg（Day 1），80 mg（Day 2～3）　③ デキサメタゾン 9.9 mg IV（Day 1），8 mg PO（Day 2～5）

※3 ホスアプレピタント使用の場合は p22 参照

【前投薬（Rituximab 投与時）】

Rituximab 投与 30 分前に ① 抗ヒスタミン薬　② 解熱鎮痛薬

上記に状況に対して、薬剤師の評価、提案について望ましいと考えられる選択肢を 3 つ選べ。

1　通常通り、R-CHOP 療法を 6 コース施行したとしてもドキソルビシンの累積投与量は許容範囲である。

2　ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロンを減量した R-mini CHOP 療法を提案する。

3　初期の限局期（Ⅱ期）と考え、R-CHOP 療法を 3 コースに留め、放射線療法を併用する提案を行う。

4　ドキソルビシンの累積投与量が 500 mg/㎡を超える危険性があるため、デクスラゾキサンを併用する。

5　エビデンスレベルは劣るが、ドキソルビシンを持続投与する R-DA-EPOCH 療法への変更を主治医と協議する。

6　ドキソルビシンをピラルビシンへ置き換えた、R-THP-COP 療法への変更を主治医に提案する。

【解答 16－3】

×1 ドキソルビシンの最大累積投与量である 500 mg/㎡ を超えるため、重篤な心筋障害の危険性を伴う。

○2 望ましい記述である。

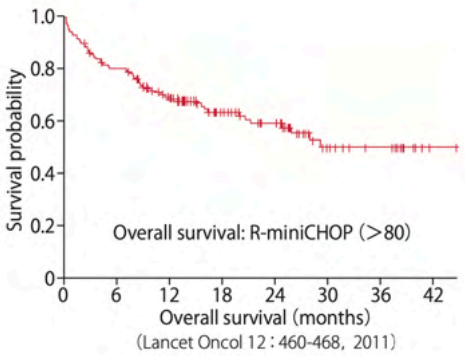
○3 望ましい記述である。

×4 デクスラゾキサンの適応はあくまでも『アントラサイクリン系抗がん剤の血管外漏出』である。

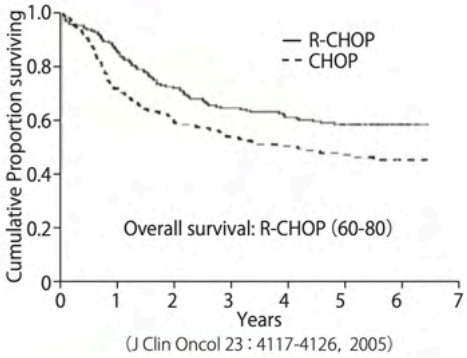
○5 望ましい記述である。

×6 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版にて THP-COP 療法（ピラルビシン）への変更は推奨されない。

●mini CHOP 療法レジメン



(Lancet Oncol 12：460-468，2011)



(J Clin Oncol 23：4117-4126，2005)

R-CHOP療法：
RTX：375mg/㎡（Day1）
VCR：1.4mg/㎡（MAX：2.0mg/bodyまで）（Day1）
DXR：50mg/㎡（Day1）
CY：750mg/㎡（Day1）
PSL：100mg/日（Day1～5）　/21日毎　総6コース

R-mini CHOP療法a：
RTX：375mg/㎡（Day1）
VCR：1.0mg/㎡（Day1）
DXR：25mg/㎡（Day1）
CY：400mg/㎡（Day1）
PSL：40mg/日（Day1～5）　/21日毎　総6コース

DLBCL に対する化学療法では DXR の actual relative dose intensity が予後と相関するが[7]，これらのことより，心機能の低下が予想される高齢者に対しては，DXR による心筋障害の危険性軽減のための薬剤の減量を行うことが推奨される。再発・難治性 NHL を対象とした DA-EPOCH 療法（ETP, PSL, VCR, CPA, DXR）の第Ⅱ相試験の結果，臨床的に問題となる心毒性は観察されなかったことから[8]，DXR の投与法をボーラス投与から持続投与へ変更することで心毒性は軽減される可能性が示唆されている。DXR を他の薬剤に変更した治療法として，非ペグ化リポソーマル・ドキソルビシンに変更した R-COMP 療法（R，CPA, NPLD, VCR, PSL）は数多く検討され[9-12]，メタアナリシスの結果 R-COMP 療法は R-CHOP 療法に対して奏効率，OS，PFS の点で非劣性であることが示された[13]。心機能が低下した DLBCL を対象とした報告には，DXR をゲムシタビンに変更した R-GCVP 療法（R, Gem, CPA, VCR, PSL）の第Ⅱ相試験[14]，DXR をエピルビシンに変更した R-CEOP 療法（R, CPA, EPI, VCR, PSL）の第Ⅲ相試験[15,16]，エトポシドに変更した R-CEOP 療法（R, CPA, ETP, VCR, PSL）の後方視的検討がある[17]。いずれも比較的忍容性良好な結果と予後が示されており，代替治療法候補として期待される。DXR をピラルビシンに変更した R-THP-COP 療法（R, CPA, THP-DXR,VCR, PSL）と R-CHOP 療法のランダム化第Ⅲ相試験[18]，および DXR をミトキサントロンへ変更した CNOP 療法（CPA, MIT, VCR, PSL）のメタアナリシス結果[19]のいずれも CHOP 療法と比較して心毒性に差がなく，代替治療のエビデンスとはなり得ない。

●ドキソルビシンを持続投与する代替レジメン（DA-EPOCH 療法）

＜DA-EPOCH 療法＞

		Day 1	2	3	4	5	21
VP-16	50 mg/m²/day 24時間持続点滴静注	↓	↓	↓	↓		
VCR	0.4 mg/m²/day 24時間持続点滴静注	↓	↓	↓	↓		
DXR	10 mg/m²/day 24時間持続点滴静注	↓	↓	↓	↓		
CPA	750 mg/m² 点滴静注（2時間以上）					↓	
PSL	1回60 mg/m² 1日2回 経口／静注	↓	↓	↓	↓	↓	

3週間ごと　PD（増悪）まで

Day 6以降，G-CSF 製剤を好中球数が5,000/mm³以上に増加するまでを目安に投与を考慮．

＜DA-EPOCH＋Rituximab 療法＞

DA-EPOCH 療法の Day 1 に Rituximab 375 mg/m² を点滴静注
（Rituximab は最大8コースまで）

・腫瘍細胞の CD20 発現が確認されている場合，Rituximab 併用を考慮．
・Rituximab の投与速度や薬学的管理は CHOP ± Rituximab 療法（p1015）を参照．

【前投薬（Rituximab 投与時）】

Rituximab 投与30分前に　① 抗ヒスタミン薬　② 解熱鎮痛薬

【制吐対策】

① 5-HT_3受容体拮抗薬（Day 1～5）　② アプレピタント※ 125 mg（Day 1），80 mg（Day 2～3）　③ デキサメタゾン 9.9 mg IV（Day 1～5），8 mg PO（Day 6～8）

※ホスアプレピタント使用の場合は p22 参照

●初発限局期 DLBCL に対して推奨される治療について

CQ 1　初発限局期 DLBCL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード カテゴリー 1	3週間隔の R-CHOP 療法 6 コースが推奨される。IPI スコアが 2 以上の 18～80 歳の患者に対しては，ポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法 6 コースも標準治療の一つとして勧められる。
推奨グレード カテゴリー 2A	3週間隔の R-CHOP 療法を 3 コース行った後に ISRT を追加する CMT が推奨される。
推奨グレード カテゴリー 1	年齢調整 IPI スコアが 0 の 60 歳以下の患者に対しては，R-CHOP 療法 4 コースに R 2 コースを追加する治療も標準治療の一つとして勧められる。

● 解説

本項に記載する限局期は，DLBCL の限局期における放射線治療を考慮する際に，IFRT として I 照射野で治療可能である連続性 II 期を対象としていたことから，Ann Arbor 分類での臨床病期 I 期および連続性 II 期に該当する。現在の診療では，より照射体積を限定するために ISRT が行われている。

【問題 16－4】

Onco-cardiology ガイドライン（初版）におけるがん化学療法と循環器障害に関する正しい記述を 3 つ選べ。

1　心血管疾患の合併のある HER2 陽性乳がん患者に対してトラスツズマブ、ペルツズマブ投与は推奨される。

2　プロテアソーム阻害薬（カルフィルゾミブ）を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨される。

3　免疫チェックポイント阻害薬による心筋障害発症時、その治療としてステロイド療法は推奨されない。

4　免疫チェックポイント阻害薬投与中の心筋障害診断のスクリーニングは有用でない。

5　心毒性のある薬剤の投与時に心保護目的に心保護薬（ARB、ACEI、β 遮断薬など）は有用である。

【解答 16－4】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

×3　免疫有害事象と捉え、ステロイド療法は有用であると考えられている。

×4　免疫有害事象を鑑み、心筋障害診断のスクリーニングは有用であると考えられている。

○5　正しい記述である。

CQ 3

心血管疾患の合併のある HER2 陽性乳がん患者に対してトラスツズマブおよびペルツズマブ投与は推奨されるか？

ステートメント

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
● 投与前の循環器医との協議と治療中のモニタリングを前提に，トラスツズマブおよびペルツズマブ投与を提案する．	弱い	C（弱）	100%（12/12）

CQ 5-1

プロテアソーム阻害薬（カルフィルゾミブ）を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか？

ステートメント

ステートメント	推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
● プロテアソーム阻害薬を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価を行うことを提案する．	弱い	D（非常に弱）	100%（12/12）

BQ 6-2

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）による心筋障害発症時，その治療としてステロイド療法は有用か？

ステートメント

ステートメント
● 使用すべきステロイドの種類・投与経路・用量は定まっていないが，有用な可能性がある．

●ICI による心筋炎の対処法

CTCAE	投与の可否	対処方法
Grade 1	・投与を休止する ・再開が必要な場合には多職種で慎重に検討する	・循環器専門医へのコンサルテーション ・再開後は各投与ごとに心筋トロポニン測定や心電図検査を行う
Grade 2	・投与を休止する ・回復後も永続的な投与中止が望ましいが，再開が必要な場合は，多職種で慎重に検討する	・循環器専門医へのコンサルテーション ・入院の上，各種検査（心筋トロポニン，BNP，心電図，心エコー図など）の継続的なフォロー ・心不全や不整脈に対しては，日本循環器学会のガイドラインを参考に対応する ・ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg/日，3～5 日間）を行う ・改善が得られた場合は，4～6 週間以上かけて漸減する ・改善が認められない場合は，ステロイドパルス療法の反復もしくは他の免疫抑制薬[*7]を投与する
Grade 3		
Grade 4		

[*7] IVIG（免疫グロブリン大量静注療法），インフリキシマブ，アバタセプト，トシリズマブ，アレムツズマブ，トファシチニブ，ミコフェノール酸モフェチル，抗胸腺細胞グロブリン療法．いずれもエビデンスは乏しく，保険適用外（2023 年 6 月現在）．

〔日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン，第 3 版，p104，金原出版，2023 を参考に作成〕

FRQ 6-1

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）投与中の心筋障害診断のスクリーニングは有用か？

ステートメント

ステートメント
● 心臓の免疫関連副作用（immune-related adverse event：irAE）の発症リスクは，現在のところ ICI 療法前に判断することはできない．そのため早期発見が重要であると考えられている．ICI 投与後にトロポニン上昇が認められた場合，心筋炎または他の心筋障害を考慮する必要があり，精査が必要である．心電図の異常，NT-proBNP，好中球比率，C 反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）が心臓の irAE の発症を早期に診断できる可能性があり，症状がなくとも定期的な測定が有用であると考えられる．

FRQ 10

がん薬物療法として心毒性のある薬剤の投与時に心保護目的に心保護薬［アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，β遮断薬など，デクスラゾキサン以外］の投与は有用か？

ステートメント

ステートメント
● がん薬物療法としてアントラサイクリン系薬剤の投与時に心保護目的に，β遮断薬の使用が有用である可能性がある．

● 「高血圧」の原因となりうる抗がん薬

医薬品名	発現割合 全 Grade ≧Grade 3	好発時期 リスク因子 特徴
分子標的治療薬		
アキシチニブ（インライタ®）	腎細胞がん[1] 40.4% 15.6% (n=359)	好発時期は 29 日目（中央値） 報告なし 日本人の発現率は全 Grade が 75.7%，Grade 3 以上が 57.9%だった（単剤投与：n=107）[1,2]
アフリベルセプトベータ（ザルトラップ®）	大腸がん[3] 41.4% 19.3% (n=611)	1，2 コースをピークに 3 コースまで発現が多い 報告なし 発現頻度（全 Grade および Grade 3 以上）は抗 VEGF 抗体に比べて VEGF 阻害薬の方が高い傾向あり[3-5]
カボザンチニブ（カボメティクス®）	腎細胞がん[6] 32.9% 14.8% (n=331)	好発時期は 22 日目（中央値）[6,7] 報告なし 発現がみられるのは投与開始から 4 週間以内が多い[6,7]
スニチニブ（スーテント®）	腎細胞がん[8] 24.0% 8.0% (n=375)	投与開始 28 日目までに多くみられる[9] 報告なし 日本人の発現率は全 Grade が 49.4%，Grade 3 以上が 16.0%だった（n=81）[9]
ソラフェニブ（ネクサバール®）	腎細胞がん[10] 17.3% 3.3% (n=452)	投与開始後 8 週目以内に多い 報告なし 日本人の発現率は全 Grade が 31%，Grade 3 以上が 15%だった（肝細胞がん：n=229）[11]
分子標的治療薬		
パゾパニブ（ヴォトリエント®）	悪性軟部肉腫[12] 41.4% 6.7% (n=239)	開始後早期（12～18 週以内）に発現することが多い[13] 報告なし 腎細胞がんに対しても同程度の発現率[14]．高血圧クリーゼの発現率は 0.6%（n=1,084）[13]
バンデタニブ（カプレルサ®）	甲状腺がん[15] 31.6% 8.7% (n=231)	中央値は投与開始 8 週目[15] 報告なし 高血圧クリーゼの発現率は 1.3%（n=231）[16]
ベバシズマブ（アバスチン®）	大腸がん[17] 26.1% 4.1% (n=704)	投与初期から発現し，その後の期間も発現がみられる[18] 高血圧の既往歴[18] 用量に相関して発現率が上昇する．用量 15 mg/kg（肺がん）では Grade 3 以上の発現率が 17.9%（n=229）[19]
ラムシルマブ（サイラムザ®）	胃がん[20] 23.9% 14.1% (n=327)	好発時期は単独投与で 25 日目（中央値）[21,22]，パクリタキセル併用投与で 36 日目（中央値）[20,22] 報告なし 日本人の発現率は 27.9%（全 Grade：n=68）[22]
レゴラフェニブ（スチバーガ®）	大腸がん[23] 27.8% 7.2% (n=500)	投与開始 4 週目以内をピークに，8 週目まで多くみられる[24] 報告なし 日本人の発現率は全 Grade が 60.0%，Grade 3 以上が 10.8%だった（n=65）[25] 高血圧クリーゼの発現率は 0.2%（n=500）[23,24]
レンバチニブ（レンビマ®）	甲状腺がん[26] 67.8% 41.8% (n=261)	初発までの期間は日本人で 8 日目（中央値），全体で 16 日目（中央値）[27] 報告なし 日本人の発現率は全 Grade が 86.7%，Grade 3 以上が 80.0%だった（n=30）[28]

□ 高血圧は自覚症状が乏しいことが多いため，患者へは毎日血圧の測定を自宅で実施し，診察時には自宅での血圧推移を医療者に提示するよう，しっかりと指導する必要があります。

□ 現在までのところ明確なコンセンサスは得られていませんが，VEGF シグナル阻害に関連した高血圧に関しては，随伴する蛋白尿の改善作用も期待されることから ACE 阻害薬，ARB が推奨されています。

●参考:

Analysis of the Risk Factors for Onset of Proteinuria with Bevacizumab Administration and the Effect of Renin-angiotensin System Depressant Drugs

Nobumasa Sofue*[1], Mina Iwai[2], Eiseki Usami[2], Kazutomo Okada[2], Michio Kimura[2], Toshiya Nakao[2], Tomoaki Yoshimura[2] and Takeshi Nishijima[1]

Department of Pharmacy, Nagahama Red Cross Hospital[1],

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital[2]

医療薬学 42(5) 381—386 (2016)

【問題 16－5】

血圧上昇、蛋白尿等のリスクが特に高い薬剤を 2 つ選べ。

1　カボザンチニブ

2　ダコミチニブ

3　ペミガチニブ

4　エヌトレクチニブ

5　アフリベルセプト　ベータ

【解答 16－5】

〇1　正しい選択肢である。その他、レンバチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等々・・・

×2　EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり、高血圧の頻度は低い。

×3　FGFR チロシンキナーゼ阻害薬であり、高血圧の頻度は低い。

×4　NTRK および ROS1 チロシンキナーゼ阻害薬であり、高血圧の頻度は低い。

〇5　正しい選択肢である。その他、ベバシズマブ、ラムシルマブ等々・・・

【問題 16－6】

オシメルチニブの添付文書に休薬、減量、中止基準が設けられている副作用を 1 つ選べ。

1　高血圧

2　QT 延長

3　ざ瘡様皮疹

4　爪囲炎

5　下痢

【解答 16－6】

×1

○2　QT 延長について減量基準が設けられている。

×3

×4

×5

●オシメルチニブ（タグリッソ®）添付文書より:

□用法用量:80mg を 1 日 1 回経口投与する。※術後補助療法は、投与期間は 36 カ月間まで。

□休薬・減量基準の目安

副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、休薬、減量

又は中止する。減量する場合には、40mg/日に減量する。

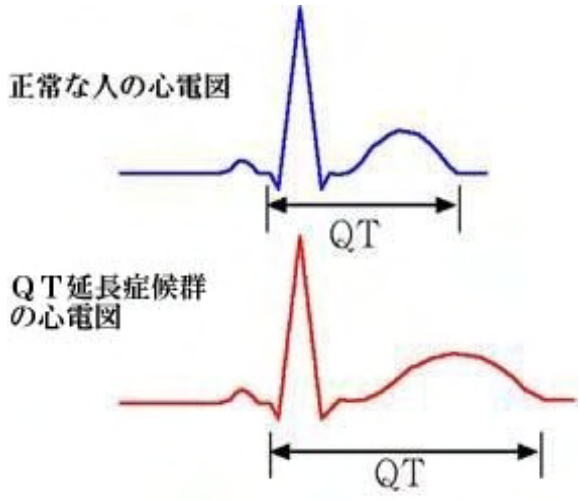
副作用	程度	処置
間質性肺疾患	―	本剤の投与を中止する。
QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値が認められる	481msec 未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 481msec 未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、 投与を再開する。3 週間以内に回復しない場合は投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	本剤の投与を中止する。
その他	Grade3 以上	Grade2 以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2 以下に回復した後、 必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。 3 週間以内に Grade2 以下に回復しない場合は投与を中止すること。

●補足：QT 延長症候群

心電図の QT 間隔が延長する疾患。QT 間隔は、心室が収縮してから再び拡張していく間の時間。

Torsades de pointes と呼ばれる特徴的な不整脈が発生し、『 突然死 』を引き起こす。

■基準値　□男性:410msec 以下　□女性:430msec 以下



（参照：ヴェルヴァーレ本陣クリニック HP）

【問題 16－7】☆

慢性骨髄性白血病に対して用いる治療薬の内、QT 延長を指定した減量基準が設けられているものを 1 つ選べ。

1　イマチニブ

2　ダサチニブ

3　ニロチニブ

4　ポナチニブ

5　アシミニブ

【解答 16－7】

×1

×2

○3　ニロチニブによる QT 間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているため、『休薬・減量基準』が設けられている。

×4

×5

●ニロチニブ（タシグナ®）添付文書より

●QT 延長の原因となりうる抗がん剤

三酸化ヒ素	時 1 週から 5 週の間で発現
	頻 22.0%
	特 8 週までには改善する. QT 間隔が 500 ms を超える症例もあり注意が必要.
HDAC ボリノスタット	頻 12.2%
	特 torsades de pointes（TdP）発生との関連はない.
TKI	
ボスチニブ	頻 11.5%
	特 投与中止となるような QT 延長はみられていない.
ソラフェニブ/スニチニブ	頻 8.5%
	特 TdP の報告はない. スニチニブでは用量依存で発現する.
バンデタニブ	頻 8.5%
	特 用量依存型で発現する. 半減期が 19 日と長いため，注意深いモニタリングが必要.
ダサチニブ	頻 8.0%
	特 QT 間隔が 500s を超える症例は 1%未満.

時 好発時期　頻 発現頻度　特 特徴

【問題 16－8】☆

QT 延長のある患者に対して投与禁忌である薬剤を 1 つ選べ。

1 アナストロゾール

2 レトロゾール

3 タモキシフェンクエン酸塩

4 トレミフェンクエン酸塩

5 フルベストラント

【解答 16－8】

×1

×2

×3

○4 正しい選択肢である。QT 延長のある患者に対して投与禁忌である。

×5

●トレミフェン（フェアストン®）添付文書より

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［8.1、9.5、9.6 参照］
2.2 QT延長又はその既往歴のある患者（先天性QT延長症候群等）［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長の増悪もしくは再発するおそれがある。］［17.3.1 参照］
2.3 低カリウム血症のある患者
［心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。］［17.3.1 参照］
2.4 クラスIA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者［10.1 参照］

【問題 16－9】

ラムシルマブ＋パクリタキセル併用療法を施行中の胃がん患者において、蛋白尿（2＋）となった際の対応として、正しいものを 2 つ選べ。

1 その時点でラムシルマブの投与の中止判断を下す。
2 24 時間蓄尿を用いた全尿検査の実施が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白／クレアチニン比（UPC 比）を測定する。
3 UPC 比が 2.5 であった場合、ラムシルマブは投与可能である。
4 UPC 比が 2.5 であった場合、2.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。
5 UPC 比が 1.5 であった場合、1.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。

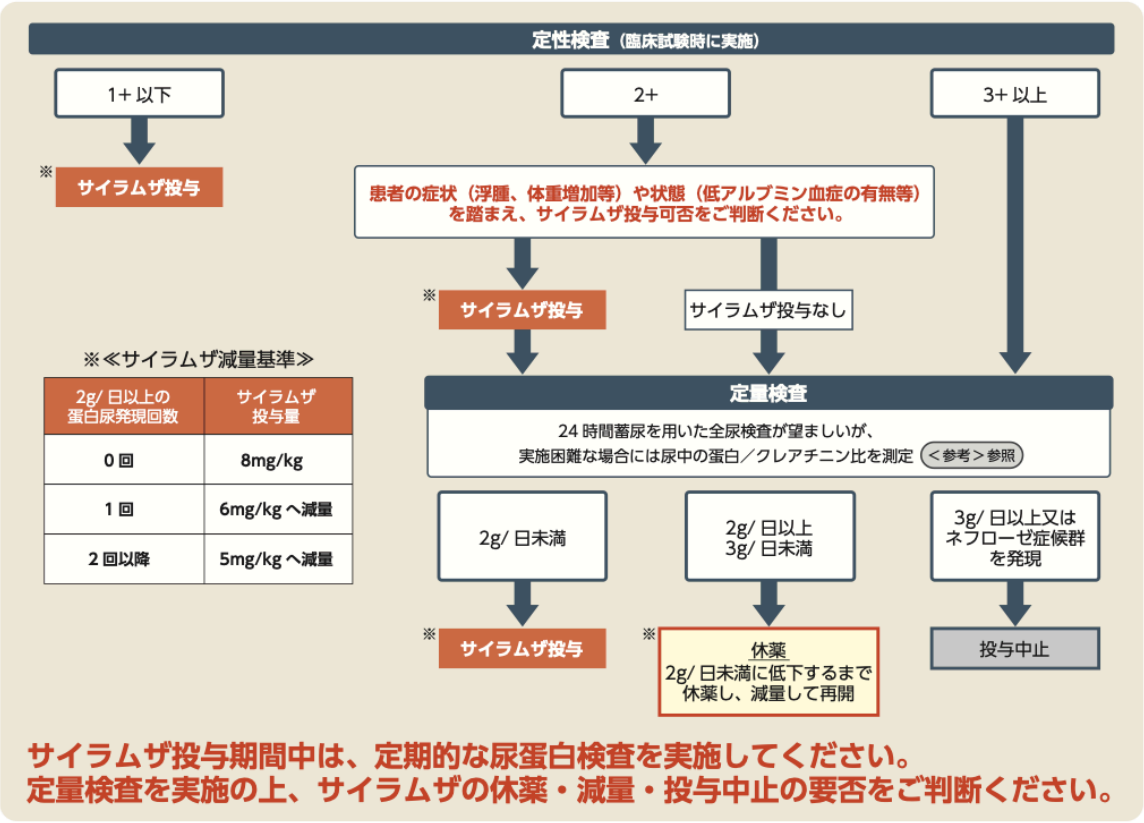
【解答 16－9】

×1 UPC 比の測定を行い、最終判断とする。
○2 正しい記述である。
×3 UPC 比が 2.0 未満で投与可能である。
○4 正しい記述である。
×5 UPC 比が 2.0 未満であるため、そのまま投与可能である。

●ラムシルマブ（サイラムザ®）適正使用ガイドより

腎糸球体ろ過障壁は、内皮細胞、足細胞、基底膜成分から形成されている。足細胞より産生された VEGF と糸球体内皮細胞上の VEGFR-2 との相互作用が正常機能やシステムの修復に不可欠であり、VEGF の阻害により、VEGF 依存性の機能や内皮細胞と足細胞の相互作用の障害、内皮細胞の障害がおこると考えられている。

●ラムシルマブ投与における尿蛋白検査及び蛋白尿発現時の対処方法



（電子添文に基づき設定）

＜参考＞尿中の蛋白／クレアチニン比[19)]

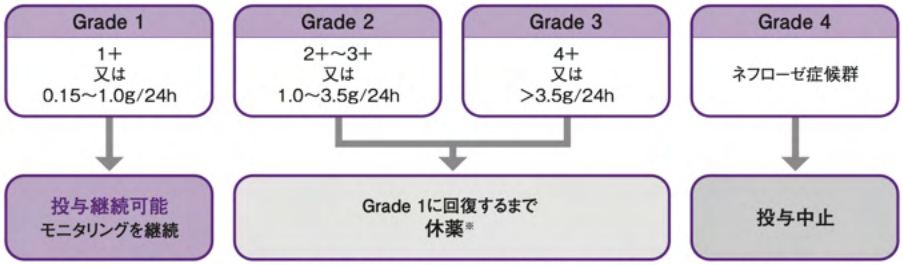
『尿中の蛋白／クレアチニン比』は、以下により求めることができます。

尿中の蛋白／クレアチニン比＝尿蛋白定量結果（mg/dL）／尿中クレアチニン濃度（mg/dL）

『尿中の蛋白／クレアチニン比』のポイント

1 日尿蛋白排泄量（g/ 日）とほぼ等しい、もしくはよく相関することが知られています。
尿中の蛋白／クレアチニン比が 0.3 ～ 0.5 の場合、尿蛋白排泄量は 0.3 ～ 0.5g/ 日程度と推定できます。

●ベバシズマブ投与における尿蛋白検査及び蛋白尿発現時の対処方法（大腸がん）



※臨床試験においては、「投与開始予定日から12週間以内にGrade 1に回復しない場合は当該被験者における試験を中止する」と規定されていた。

*有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠。
*JO19380試験においては、Grade 2又はGrade 3であっても24時間蓄尿による定量検査で蛋白量が2g/24h以下であればアバスチンを投与可能とした。アバスチンの休薬が3ヵ月を超えた場合は、アバスチンの投与を中止することとされていた。

・有害事象のGradeはCTCAE ver.4.03に準拠
・パクリタキセルとCa拮抗薬は、併用に注意が必要です（併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあります）。詳細についてはパクリタキセルの電子化された添付文書をご参照ください。

【問題 16－10】☆

Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤の内、血管閉塞性事象について警告が設けられているものを 1 つ選べ。

1　イマチニブ

2　ダサチニブ

3　ニロチニブ

4　ポナチニブ

5　アシミニブ

【解答 16－10】

×1

×2

×3

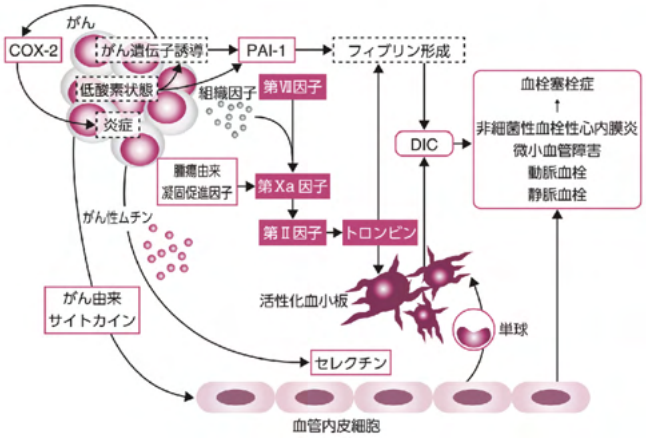
○4　ポナチニブには、心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象を呈することがあり、死亡に至った例も報告されているため、警告欄に記載あり。

×5

●ポナチニブ（アイクルシグ®）添付文書より

1.2 心筋梗塞、脳梗塞、網膜動脈閉塞症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓塞栓症等の重篤な血管閉塞性事象があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与開始前に、虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患等）、静脈血栓塞栓症等の既往歴の有無、心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、胸痛、腹痛、四肢痛、片麻痺、視力低下、息切れ、しびれ等の血管閉塞性事象が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[8.2、11.1.1-11.1.4 参照]

●がん患者における過凝固能亢進の多様なメカニズム



●添付文書に血栓症の記載のある主な抗がん薬

分類	薬品名	静脈血栓塞栓症（VTE）		動脈血栓塞栓症（ATE）	
		肺塞栓	深部静脈血栓症	心筋梗塞	脳梗塞
白金系抗がん薬 ★	シスプラチン	○		○（<0.1%）	
	カルボプラチン	○		○	
	オキサリプラチン			○	
タキサン系抗がん薬 ★	パクリタキセル	○（0.1%）		○（<0.1%）	
	アルブミン懸濁型パクリタキセル	○（0.2%）		○（0.2%）	
	カバジタキセル		○（1.2%）	○	
	ドセタキセル		○	○	
BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬 ★	イマチニブ	○			
	ニロチニブ			○	
	ダサチニブ	○		○（0.2%）	
	ボスチニブ			○	
	ポナチニブ	○（0.4%）	○（1.8%）	○（1.6%）	○
マルチキナーゼ阻害薬 ★	ソラフェニブ			○（1.1%）	
	スニチニブ	○（0.9%）	○（0.8%）	○（<1%）	○（0.2%）
	アキシチニブ	○（0.8%）	○（0.3%）	○	
	レゴラフェニブ			○（0.2%）	
	パゾパニブ	○（0.8%）	○（1.1%）	○（1.8%）	
	レンバチニブ	○（0.9%）	○（2.3%）	○（1.9%）	
IMiDs ★★★	サリドマイド†	○	○（<5%）	○	○（<5%）
	レナリドミド†	○（3.0%）	○（6.2%）	○（0.4%）	○
	ポマリドミド†	○（2.2%）	○（2.8%）		○（0.3%）
プロテアソーム阻害薬 ★★	カルフィルゾミブ	○（1.6%）	○（2.8%）		
	イキサゾミブ	○（<5%）	○（<5%）		
SERM ★	タモキシフェン	○	○		○
	トレミフェン	○			○
SERD ★	フルベストラント	○（0.4%）	○（0.4%）		
エストロゲン含有製剤 ★	エストラムスチン*	○	○	○（0.25%）	○
黄体ホルモン製剤 ★	ヒスロンH®*†	○		○	
LH-RHアゴニスト ★	リュープロレリン	○		○	
	ゴセレリン	○（0.1～5%）		○（0.1～5%）	
GnRHアンタゴニスト ★	テガレリクス	○		○	
アロマターゼ阻害薬 ★	レトロゾール	○		○	
	アナストロゾール	○			
VEGF阻害薬 ★★	ベバシズマブ†	○（0.1%）	○（0.2%）	○（<0.1%）	○（0.2%）
	ラムシルマブ†	○（0.9%）	○（2.5%）	○（0.5%）	○（0.9%）
	アフリベルセプトベータ	○（3.6%）	○（2.1%）	○（0.1%）	○

数値なしは頻度不明 or 記載なし，★：発現頻度の高さ，＊：血栓塞栓症併発 or 既往患者に対する投与禁忌表記あり，†：血栓塞栓症発現に関する警告表記あり．

IMiDs; Immunomodulatory drugs, SERM; Selective estrogen receptor modulator, SERD; Selective estrogen receptor down-regulator

LH-RH; Luteinizing hormone-releasing hormone, GnRH; Gonadotropin-releasing hormone, VEGF; Vascular endothelial growth factor

●静脈血栓塞栓症（VTE）治療に用いられる抗凝固療法

分類	薬剤	推奨カテゴリー	投与経路	用法用量
DOACs（胃・食道原発以外）	アピキサバン	1	経口	10 mg/回 1 日 2 回 7 日間 → 5 mg/回 1 日 2 回連日
	エドキサバン	1	経口	60 mg/回 1 日 1 回連日* (低分子ヘパリン or 未分画ヘパリンで少なくとも 5 日間の初期治療後)
	リバーロキサバン	2A	経口	15 mg/回 1 日 2 回 21 日間 → 20 mg/回 1 日 1 回連日†
低分子ヘパリン	ダルテパリン	2A	皮下注	200 単位/kg 30 日間 → 150 単位/kg 連日‡
	エノキサパリン	2A	皮下注	1 mg/kg 1 日 2 回(1 ヵ月経過後に 1.5 m/kg/日へ減量を考慮) §
DOACs（上記治療に不適）	ダビガトラン	2A	経口	150 mg/回 1 日 2 回‖ (低分子ヘパリン or 未分画ヘパリンで少なくとも 5 日間の初期治療後)
合成Xa 阻害薬	フォンダパリヌクス	2A	皮下注	5 mg (<50 kg)，7.5 mg (50～100 kg)，10 mg (>100 kg) 連日
未分画ヘパリン	ダナパロイドなど	2B	静注	80 単位/kg 急速静注 → 18 単位/kg/h aPTT のモニタリング下で調整 ¶
ビタミンK 拮抗薬	ワルファリン	2A	経口	5 mg/日で開始し，INR 2～3 に調整 (低分子ヘパリン or 未分画ヘパリン or フォンダパリヌクスなどと治療開始時は同時投与)

*：CCr 30～50 mL/min or 体重 60 kg 未満 or P 糖タンパク阻害薬併用時は 30 mg/回へ減量
†：本邦の添付文書（イグザレルト®）での維持用量は 15 mg/回 1 日 1 回にて注意
‡：本邦の添付文書（フラグミン®）には VTE 治療の適応なし
§：本邦の添付文書（クレキサン®）には VTE 治療の適応なし
‖：GL に記載はないが，本邦の添付文書（プラザキサ®）には CCr 30～50 mL/min or P 糖タンパク阻害薬併用時，70 歳以上，消化管出血の既往を有する患者には 110 mg/回へ減量
¶：本邦の添付文書（オルガラン®）には VTE 治療の適応なし

●外来治療中のがん患者における VTE のリスク評価（Khorana Score）と予防的抗凝固療法

患者背景因子	リスクスコア
・原発部位	
超ハイリスク（胃・膵臓）	2
ハイリスク（肺，リンパ腫，婦人科，膀胱，精巣）	1
・治療前血小板数≧350,000/μL	1
・ヘモグロビン値≦10 g/dL もしくは赤血球増殖因子の使用	1
・治療前白血球数 >11,000 /μL	1
・BMI≧35 kg/m^2	1

総点数	リスクカテゴリー	症候性 VTE のリスク
0	低リスク	0.3～1.5%
1, 2	中等度リスク	1.8～4.8%
3 以上	高リスク	6.7～12.9%

中等度 or 高リスク (Khorana Score≧2 点)	6 ヵ月間の経口抗凝固療法を考慮する． ・アピキサバン 2.5 mg/回 1 日 2 回 (2A)‖ ・リバーロキサバン 10 mg/回 1 日 1 回 (2A)¶
低リスク (Khorana Score<2 点)	・ルーチンでの予防策なし (2A)

‖：本邦の添付文書（エリキュース®）には VTE 予防の適応はなし．
¶：本邦の添付文書（イグザレルト®）には VTE 予防の適応はなし．

●VTE リスクの高い IMiDs 含有レジメンで治療中の多発性骨髄腫患者に特化したリスク評価（SAVED Score）および予防的抗凝固療法

SAVED Score*高リスク（≧2 点）	・エノキサパリン 40 mg/日 皮下注 (2A)† ・ダルテパリン 5,000 単位/日 皮下注 (2B)‡ ・ワルファリン INR 2～3 で調整 (2A) ・アピキサバン 5 mg/回 1 日 2 回 (2A)**
SAVED Score*低リスク（<2 点）	・アスピリン 81～325 mg/日 経口 (2A) ・ルーチンでの予防策なし (2A)

＊：以下の 5 つの要素の総計によって点数化される．
①術後 90 日以内：+2，②アジア人：−3，③ VTE 既往あり：+3，④ 80 歳以上：+1，
⑤デキサメタゾン用量 120～160 mg/cycle：+1，>160 mg/cycle：+2
†：本邦の添付文書（クレキサン®）には VTE 予防の適応はあるが，用法用量が異なる．
‡：本邦の添付文書（フラグミン®）には VTE 予防の適応なし．
＊＊：本邦の添付文書（エリキュース®）には VTE 予防の適応はなし．

【問題 16－11】☆

がん薬物療法に伴う静脈血栓塞栓症に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　静脈血栓症を発症したがん患者の予後は、発症しなかった患者と比較して不良である。

2　レナリドミドの投与は発症リスクを上げる。

3　本邦においては、低分子量ヘパリンによる治療が第一選択である。

4　確定診断には D-ダイマー値の測定が必須である。

5　発症予防目的にアピキサバンの投与が第一選択である。

【解答 16－11】

〇1

〇2

×3　明確な第一選択は存在しない。

×4　D-ダイマー値の測定のみで確定診断を行なってはならない。

×5　明確な第一選択は存在しない。

●悪性腫瘍患者に発症した静脈血栓塞栓症の特徴と予後因子の検討

●レナリドミド（レブラミド®）添付文書より

●がん関連血栓症に対するマネジメントの現状

ーがん関連静脈血栓塞栓症における最新の診療ガイドラインを中心にー

る．しかしながら，がん患者では臨床症状を有さない症例も多く，非がん症例であればその診断に有用であるDダイマーの上昇が必ずしもCAVTの確定診断に結びつかない場合がある．したがって，血栓発症リスクが高くCAVTの発症が予測される症例に対し，積極的に下肢静脈超音波検査ならびに胸部造影CTを施行し診断する．

表3　がん治療施行する際の静脈血栓症予防的治療

		ASCO 2023	ASH 2021	NCCN 2023	ITAC-CME 2022	ESMO 2023
外来	低リスク症例	全てのがん患者に定型的な血栓予防療法は施行しない	低リスク［コラナスコア＝0］ 血栓予防療法施行しない	低リスク［コラナスコア＜2］ 血栓予防療法施行しない	低リスク［コラナスコア＜2］ 血栓予防療法施行しない	低リスク［コラナスコア＜2］ 血栓予防療法施行しない
	中-高リスク症例	高リスク［コラナスコア≧2］	中リスク［コラナスコア≦2］	中-高リスク［コラナスコア≧2］	中-高リスク［コラナスコア≧2］	中-高リスク［コラナスコア≧2］
		○ DOAC： アピキサバン／リバ-ロキサバン ○ LMWH： ダルテパリン／エノキサパリン ○フォンダパリヌクス ・重大な出血リスク，薬剤相互作用がない場合 ・相対的な利益／害，薬剤費，投与期間を考慮する	○予防療法は施行しない ○ DOAC： アピキサバン／リバ-ロキサバン （出血リスク・薬剤費を考慮）	○ LMWH： ダルテパリン／エノキサパリン （上部消化管，泌尿生殖器腫瘍はLMWHを推奨） ○ DOAC： アピキサバン／リバ-ロキサバン （薬剤相互作用，重症腎機能障例に注意）	○ LMWH（Grade1A） ○ DOAC（Grade1B）： アピキサバン／リバ-ロキサバン （出血リスクの低い患者）	○ DOAC： アピキサバン／リバ-ロキサバン ○ LMWH
			高リスク［コラナスコア≧3］			
			○ LMWH ○ DOAC： アピキサバン／リバロキサバン （高出血リスク症例は慎重施行）			
入院		血栓予防療法を推奨	血栓予防療法を推奨	血栓予防療法を推奨	血栓予防療法を推奨	血栓予防療法を推奨
		○ LMWH ○フォンダパリヌクス ○ UFH（重度腎機能障害例） （軽度の処置，化学療法のみの入院は施行しない）	○ LMWHを推奨（＞UFH） ○ UFH（重度腎機能障害例） （抗凝固薬を推奨＞機械的血栓予防法）	○ LMWHを推奨 ○フォンダパリヌクス ○ UFH（重度腎機能障害例）抗凝固療法困難例は機械的血栓予防法考慮	○ LMWHを推奨. ○フォンダパリヌクス ○ UFH（重度腎機能障害例） （DOACは推奨しない）	○ LMWHを推奨. ○フォンダパリヌクス ○ UFH（重度腎機能障害例） （再発リスクが出血性合併症のリスクを上回る場合）

ASCO2023, ASH2021, NCCN2021/2023, ITAC-CME 2022, ESMO 2023
文献 46, 48, 49, 50, 52 より筆者が作成.
我が国での保険適応外の治療を含むことに注意
Abbreviations
ASCO: American Society of Clinical Oncology, ASH: American Society of Hematology, DOAC: direct oral anticoagulation, ESMO: European Society for Medical Oncology, ITAC-CME: The International Initiative on Thrombosis and Cancer-Continuing LMWH: low molecular weight heparin, Medical Education, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, UFH: unfractionated heparin, VKA; vitamin K antagonist

●レナリドミド（レブラミド®）適正使用ガイドより

多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験（MM-020試験）及び国内臨床試験（MM-025試験）では、レブラミド®が投与されるすべての患者のうち、過去５年以内に深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の既往歴がある患者では投与開始後４ヵ月間、低分子ヘパリン、ヘパリンあるいはワルファリンを投与し、その後、低用量アスピリン又は抗凝固薬へ切り替えて継続、それ以外の患者では低用量アスピリン又は抗血栓薬の投与が治験実施計画書で規定されていました。

Q レナリドミド投与中の患者における血栓塞栓症の予防に DOACs は有効でしょうか？

A 現在，複数の臨床試験が進行中です．リバーロキサバンとアスピリンを比較する第Ⅱ相試験（NCT03428373）や，アピキサバンにおいても単アームの製造販売後試験として行われた臨床試験（NCT02958969）がすでに終了して結果の公表待ちの状況です．また，すでに論文化されているものもありますが，いずれも単アームのPhaseⅡ（アピキサバン PMID：30859608）や症例報告（エドキサバン PMID：26345573）の結果であり，有効性や安全性はまだ確立されているとは言えませんので，現状での薬物治療での介入をするのであれば，低用量アスピリンになると考えます．

●17　その他（問題 1～10）

ポイント:

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

【問題 17－1】

infusion reaction 等のアレルギー反応の予防薬の前投与が必要な薬剤はどれか。3 つ選べ。

1　テムシロリムス

2　ベバシズマブ

3　エロツズマブ

4　オビヌツズマブ

5　パニツムマブ

【解答 17－1】

○1　必要

×2　原則不要

○3　必要

○4　必要

×5　原則不要

● infusion reaction とは？

急性輸液反応、注入反応、点滴反応などの意味で分子標的治療薬の点滴時にみられる副作用を指す。
いわゆる抗悪性腫瘍薬による薬剤性過敏症とは異なるとされている。
主な症状は発熱、寒気、頭痛、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーショックなどである。

原因は明らかではないが、サイトカイン放出に伴い、一過性の炎症やアレルギー反応が引き起こされると推測されており、初回投与の際に高率に発生することが多い。異常が認められた場合、投与は中断され、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、ステロイド薬）を行い、症状が治れば、点滴速度を遅くして再開される場合が多い。約 90%は 2 回目の治療から症状が消失する。また、薬剤投与の前処置として、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、ステロイド薬を投与することで，発生頻度の減少が期待できるとされている。

● infusion reaction に対する前投薬が必要な薬剤

分類	薬剤名	H1	H2	ステロイド	解熱鎮痛剤	低用量から	緩徐な速度から
mTOR 阻害薬	テムシロリムス	●	ー	ー	ー	ー	ー
キメラ抗体	セツキシマブ	●	ー	▲	ー	ー	●
	リツキシマブ	●	ー	▲	●	ー	●
	ブレンツキシマブベドチン	ー	ー	ー	ー	ー	ー
	イサツキシマブ	●	●	●	●	ー	●
ヒト化抗体	アレムツズマブ	●	ー	▲	●	●	ー
	エロツズマブ	●	●	●	●	ー	●
	ゲムツズマブオゾガマイシン	●	ー	▲	●	ー	ー
	トラスツズマブ	ー	ー	ー	ー	ー	●
	トラスツズマブエムタンシン	ー	ー	ー	ー	ー	●
	トラスツズマブデルクステカン	ー	ー	ー	ー	ー	●
	ベバシズマブ	ー	ー	ー	ー	ー	●
	ペルツズマブ	ー	ー	ー	ー	ー	●
	モガムリズマブ	●	ー	●	●	ー	ー
	オビヌツズマブ	●	ー	▲	●	ー	●
	パニツムマブ	ー	ー	ー	ー	ー	ー
	ラムシルマブ	▲	ー	ー	ー	ー	●
	ダラツムマブ	●	ー	●	●	ー	●
	ネシツムマブ	ー	ー	ー	ー	ー	ー
プロテアソーム阻害薬	カルフィルゾミブ	ー	ー	▲	ー	●	ー
二重特異性抗体	ブリナツモマブ	ー	ー	●	ー	●	ー
	エプコリタマブ	●	ー	●	●	●	ー
免疫チェックポイント阻害薬	アベルマブ	●	ー	ー	●	ー	ー

H1：H1 ブロッカー　H2：H2 ブロッカー　●：投与規定あり　▲：必要に応じて考慮

リンパ球表面抗原を標的にした薬剤で発現頻度が高い‥

(リツキシマブ、アレムツズマブ、オビヌツズマブ、ブリナツモマブなど)

薬剤投与によってリンパ球が崩壊した結果、細胞内のサイトカインが多量に放出されることが一因と考えられている‥

ヒト抗体であっても、各種サイトカインの誘導により高頻度に発現するものもある‥

【問題 17－2】

カルボプラチンの遅発性過敏反応について正しい記述を 2 つ選べ。

1　7～10 サイクル投与後から頻度が上昇する。

2　蓄積毒性とされる過敏反応であり、90%程度の患者に発生する。

3　アナフィラキシー反応であり、Ⅳ型アレルギーとされている。

4　蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、喘鳴、アナフィラキシーショック等を生ずる。

5　カルボプラチン投与後に速やかに消失するため、治療は原則必要ない。

【解答 17－2】

○1　正しい選択肢である。

×2　1～44%程度とされている。

×3　アナフィラキシー反応は、Ⅰ型アレルギーとされている。

○4　正しい選択肢である。

×5　症状が強い場合は生命に関わるため、治療は必要である。
抗ヒスタミン薬、ステロイドの前投薬の強化、脱感作療法、
シスプラチンへのローテーション等を試みなければならない。
※オキサリプラチンでも同様の事象が頻繁に認められる。

●白金製剤による過敏症

オキサリプラチンにおいては、休薬期間を経た再投与時は継続投与よりもアレルギーが発症しやすいと報告されているため、Stop & Go strategy を選択した場合などには注意が必要である。

薬剤	発生率（%）	重症発生率（%）	初回発生までのサイクル数中央値	発生率（%）	
シスプラチン	1～14	—	6	＜5 サイクル	0
				＞6 サイクル	24
カルボプラチン	1～44	2	8	＜6 サイクル	3.4
				＞7 サイクル	27
オキサリプラチン	10～25	1.5～7	8	1st ライン	9
				2nd ライン以降	24

〔Miyamoto S, et al. Jpn J Clin Oncol. 2015 Sep；45（9）：795-804（PMID：26056327）を参考に作成〕

【問題 17－3】☆

パクリタキセルの過敏反応について正しい記述を 2 つ選べ。

1　予防投与として、投与前にデキサメタゾン、H2 受容体拮抗薬、ジフェンヒドラミン等の前投与が必須となる。

2　投与開始 30 分経過後には頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数など）のモニタリングを終了できる。

3　エタノールによる偽アレルギー性過敏症と，ポリエチレンヒマシ油による過敏症を発症する可能性がある。

4　アルブミン懸濁型パクリタキセルは、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有している。

5　アルブミン懸濁型パクリタキセルにおいても、抗アレルギー薬等の予防的な前投与が必須となる。

【解答 17－3】

○1　正しい記述である。

×2　投与開始 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数など）のモニタリングを行うことが重要である。

○3　正しい記述である。パクリタキセル投与患者にはアルコール不耐の問診が重要である。

×4　アルブミン懸濁型パクリタキセルは、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有していない。

×5　アルブミン懸濁型パクリタキセルにおいても、抗アレルギー薬等の予防的な前投与が必須ではない。

●タキサン系による過敏症

薬剤	発生率（%）	前投薬	基本的な注意
パクリタキセル	発疹：5～20%未満 発赤：5%未満 アナフィラキシー様症状（0.3%）	デキサメタゾン H_2 受容体拮抗薬 ジフェンヒドラミン	投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数）のモニタリングを行う
アルブミン懸濁型パクリタキセル	アナフィラキシー（0.2%）	必要なし	投与中は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数）のモニタリングを行う
ドセタキセル	5%未満 アナフィラキシー（0.2%）	デキサメタゾン（欧米）	投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数等）のモニタリングを行う
カバジタキセル	1～5%未満 アナフィラキシーショック（頻度不明）	抗ヒスタミン薬 副腎皮質ホルモン剤 H_2 受容体拮抗薬	投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍，心電図等）のモニタリングを行う

●薬品別アルコール含有量

薬品名	投与 1 回あたりエタノール量*（mL）	ビール換算量（mL）	薬品名	投与 1 回あたりエタノール量*（mL）	ビール換算量（mL）
パクリタキセル（210 mg/m^2）	26.3	525	エトポシド	2.3	45
パクリタキセル（80 mg/m^2）	10	200	テムシロリムス	0.8	16
ドセタキセル	2.6	52	カバジタキセル	2.9	58
ドセタキセル（添付溶解付）	1.2	24	エリブリン	0.2	4

＊体表面積 1.5 m^2 として算出

〔岡本有紀子，他：Jpn J Drug Inform. 17（2），59-68，2015 を引用改変〕

【問題 17－4】☆

カバジタキセルアセトン付加物について、正しい記述を 3 つ選べ。

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

1 プレドニゾロン（10mg/日）と併用する必要がある。

2 H1 受容体拮抗剤、H2 受容体拮抗剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行う必要がある。

3 ポリソルベート 80 を含有していない。

4 65 歳以上の患者には、G-CSF 製剤の一次予防投与を考慮する必要がある。

5 リファンピシンとの併用によって効果が増強する可能性がある。

【解答 17－4】

○1 正しい記述である。

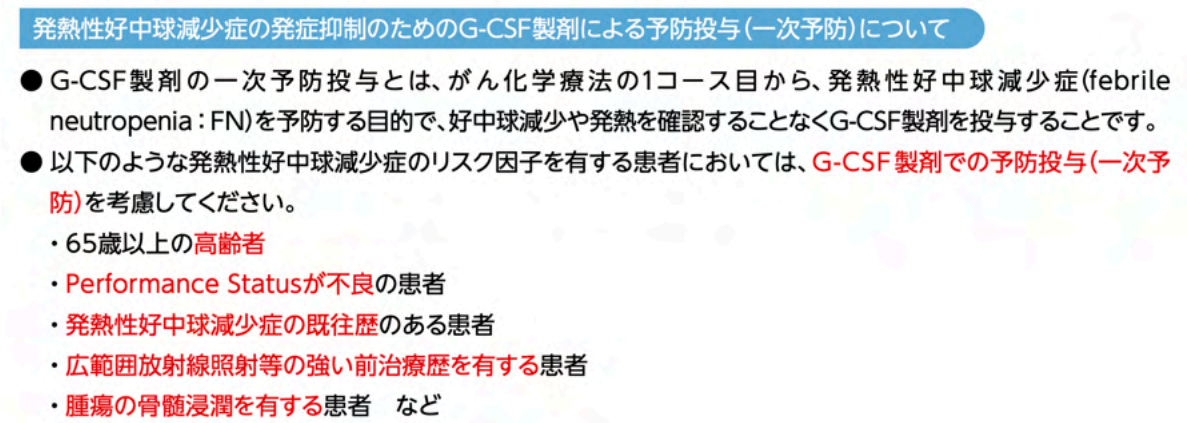
○2 正しい記述である。

×3 ポリソルベート 80 を含有している。

○4 正しい記述である。

×5 リファンピシンの CYP 誘導作用によって効果が減弱する可能性がある。

●カバジタキセル（ジェブタナ®）適正使用ガイドより



●ポリソルベート 80 ってなんだろう？

ポリソルベート 80 は可溶化剤であり、主にパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセルなどのタキサン系抗がん剤に含まれている。タキサン系抗がん薬では、しばしばアナフィラキシー様の過敏反応が認められることが多く、これらの反応に最も関与すると同定された成分がポリソルベート 80、ポリオキシエチレンヒマシ油などである。

【問題 17－5】

腫瘍崩壊症候群の所見について、正しい選択を 3 つ選べ。

1　高尿酸血症

2　高リン酸血症

3　高カルシウム血症

4　代謝性アルカローシス

5　高カリウム血症

【解答 17－5】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。

×3　正しくは低カルシウム血症である。

×4　正しくは代謝性アシドーシスである。

○5　正しい選択肢である。

【問題 17－6】

腫瘍崩壊症候群について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　予防としての補液は行わない。

2　中間リスク以上の場合、予防薬として尿酸合成阻害薬等を投与する。

3　腎機能障害のある患者で発現率が高い。

4　大腸がん、肺がんなどの固形がんで発現率が高い。

5　高カリウム血症(K≧7.0mmol/L)の場合は、致死性不整脈に対しグルコン酸カルシウムの投与を検討する。

【解答 17－6】

×1　予防としての補液は行わない。

○2　正しい記述である。

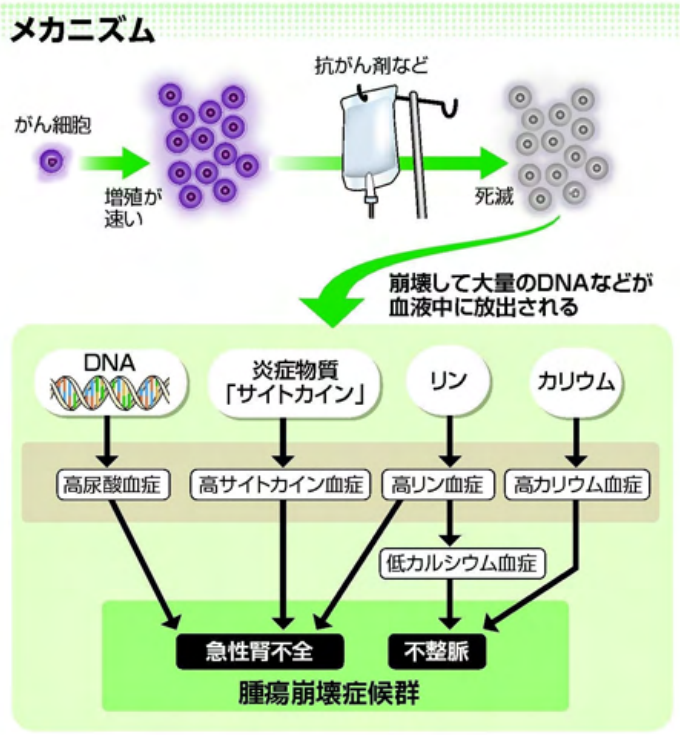
○3　正しい記述である。

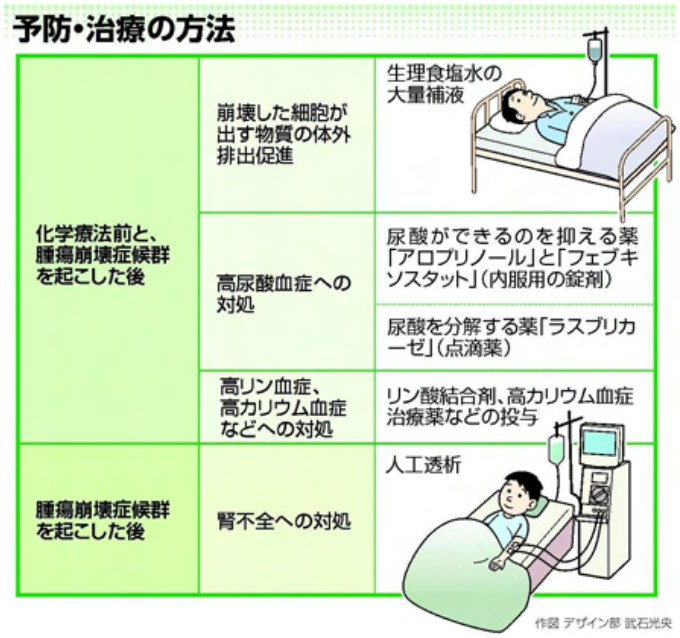
×4　固形がんではなく、血液腫瘍で発現率が高い。

○5　正しい記述である。

●腫瘍崩壊症候群（TLS：tumor lysis syndrome）とは？

がん細胞が化学療法などで急速に崩壊した際、高尿酸血症、高カリウム血症などが起こり、急性腎不全や不整脈を引き起こす。急性白血病、悪性リンパ腫など血液がんの治療に伴う場合が多い。化学療法前からの予防が特に重要とされている。





●死滅がん細胞による腫瘍崩壊症候群…化学療法前の予防の重要性について

うわっ
放火で 隣家燃え 盛る
腫瘍崩壊症候群 P⇧K⇧ さがる Ca
UA⇧

doctor-1.com

●疾患別の TLS リスク分類

腫瘍のタイプ	低リスク疾患	中間リスク疾患	高リスク疾患
固形がん	・右記以外	下記のいずれかを 1 つ以上認める場合[5)] ・腫瘍量が多い*1 ・肝転移 ・LDH 高値又は尿酸値上昇 ・化学療法に感受性の高い腫瘍*2 ・腎機能障害 ・腎毒性のある薬剤での治療 ・感染・脱水の併存	
多発性骨髄腫	○*3		
急性リンパ性白血病		・白血球数＜10 万/μL かつ LDH＜2×ULN	・白血球数≧10 万/μL ・白血球数＜10 万/μL かつ LDH ≧ 2×ULN
急性骨髄性白血病	・白血球数＜2.5 万/μL かつ LDH＜2×ULN	・白血球数≧2.5 万～＜10 万/μL ・白血球数＜2.5 万/μL かつ LDH ≧ 2×ULN	・白血球数≧10 万/μL
慢性リンパ性白血病	・アルキル化剤での治療	・生物学的製剤での治療	
慢性骨髄性白血病	○		
ホジキンリンパ腫 低悪性度非ホジキンリンパ腫	○		
中悪性度非ホジキンリンパ腫	・LDH ≦ ULN	・LDH>ULN かつ bulky 病変*4 なし	・LDH>ULN かつ bulky 病変*4 あり
高悪性度非ホジキンリンパ腫		・限局期*5かつ LDH ≦ 2×ULN	・限局期かつ LDH>2×ULN ・進行期*6

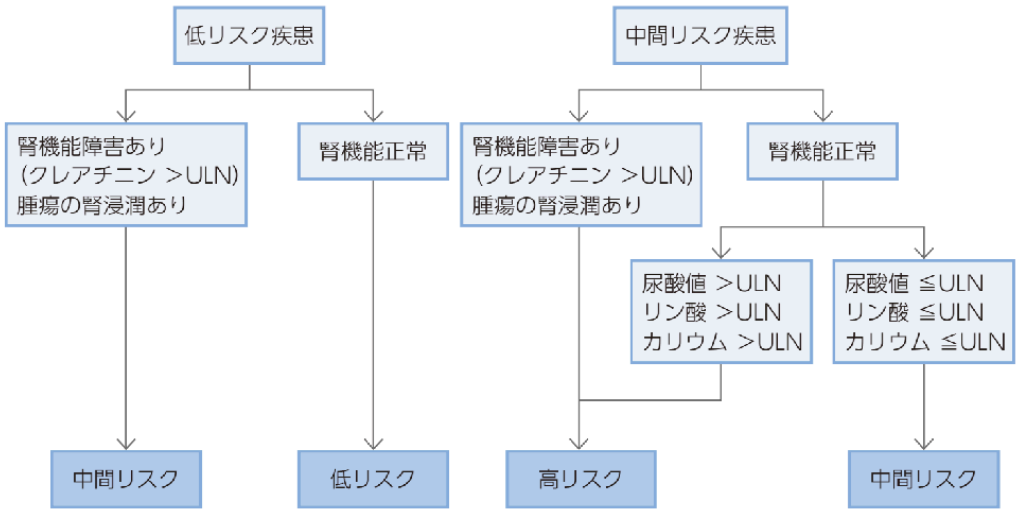
*1 径≧10 cm の巨大腫瘍等
*2 神経芽腫，小細胞肺がん，胚細胞腫瘍など
*3 骨髄中の形質細胞比率高値，末梢血中への形質細胞の出現あるいは del（13）を伴い，かつ大量化学療法もしくは新規治療薬（ボルテゾミブ，サリドマイド，レナリドミドなど）を含むレジメンで治療を行う場合には TLS リスクが高くなる可能性がある
*4 腫瘍径＞10 cm
*5 臨床病期：Ⅰ，Ⅱ期
*6 臨床病期：Ⅲ，Ⅳ期
ULN：upper limit of normal（基準値上限）
［日本臨床腫瘍学会：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス，金原出版，2013 を参考に作成］

●TLS リスク別の予防・治療

TLS リスク	予防・治療
低リスク	・治療開始から最終化学療法投与 24 時間後まで 1 日 1 回モニタリング 血清検査：尿酸，リン酸，カリウム，クレアチニン，カルシウム，LDH 水分 In/Out 量 ・通常量の補液 ・高尿酸血症に対する予防投与は不要
中間リスク	・治療開始から最終化学療法投与 24 時間後まで 8～12 時間毎にモニタリング（項目は低リスク参照） ・大量補液 ・アロプリノールまたはフェブキソスタット投与 ・高尿酸血症を認める場合はラスブリカーゼの投与を考慮
高リスク	・治療開始から最終化学療法投与 24 時間後まで 4～6 時間毎にモニタリング（項目は低リスク参照） ・心電図モニタリング ・集中治療管理を考慮 ・大量補液 ・ラスブリカーゼ投与 ・高カリウム血症，高リン血症の管理・腫瘍量軽減のための治療を考慮 ・白血球増多症を認める場合には，白血球除去療法/交換輸血を考慮[6)]

〔日本臨床腫瘍学会：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス，金原出版，2013 を参考に作成〕

●腎機能，腎浸潤によるリスク調整



●フェブキソスタット

□ フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬です。
□ 高尿酸血症を伴う痛風症例に対して，アロプリノールよりも優れた尿酸低下作用を示します[9]。
□ 腎で代謝されることが少ないため，軽度～中等度の腎障害時でも安全に使用することが可能です[10]。
□ TLS 予防を目的としたアロプリノールとの比較試験の結果で，血清尿酸値 AUC はアロプリノールに対する非劣性が証明されています[11]。
□ がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して，1 日 1 回 60 mg の経口投与が保険適応となっています。臨床症状および血中尿酸値をモニタリングしながら，化学療法開始 5 日目まで投与し，患者の状態に応じて投与期間を適宜延長します。

●ラスブリカーゼ

□ ラスブリカーゼは遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼであり，尿酸をアラントインに代謝します。この代謝は速やかであり，血中尿酸濃度は急速に低下します。
□ TLS 予防を目的としたアロプリノールとの比較試験の結果，尿酸値のコントロール成功率において有意に優れていました[12]。
□ がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して保険適用をもち，がん化学療法開始 4～24 時間前に 0.2 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注します（最大 7 日間）。
□ 抗体産生の報告があり，ラスブリカーゼの再投与は推奨されません。また，グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症例への投与は禁忌です。
□ ラスブリカーゼ投与時，尿酸測定の検体を室温に放置すると，尿酸の分解が進行することで見かけ上の尿酸値が低くなります。血液検体はあらかじめ冷却した試験管に入れ，氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し，採血後 4 時間以内に測定する必要があります。

【問題 17－7】

腫瘍崩壊症候群に対する支持療法について正しい記述を 2 つ選べ。

1 ラスブリガーゼを 0.2mg/kg として、がん化学療法開始 4～24 時間後に投与を開始する。

2 ラスブリガーゼの投与期間は最大 10 日間までである。

3 ラスブリガーゼの調整として、50mL の生理食塩液に溶解し、30 分かけて点滴する。

4 フェブキソスタットとして、初回から 30mg を 1 日 1 回投与する。

5 フェブキソスタットをがん化学療法開始 1～2 日前から開始する。

【解答 17－7】

×1 ラスブリガーゼを 0.2mg/kg として、がん化学療法開始 4～24 時間前に投与を開始する。

×2 ラスブリガーゼの投与期間は最大 7 日間までである。

○3 正しい記述である。

×4 フェブキソスタットとして、初回から 60mg を 1 日 1 回投与する。

○5 正しい記述である。

●ラスブリガーゼ（ラスリテック®）添付文書より

6. 用法及び用量

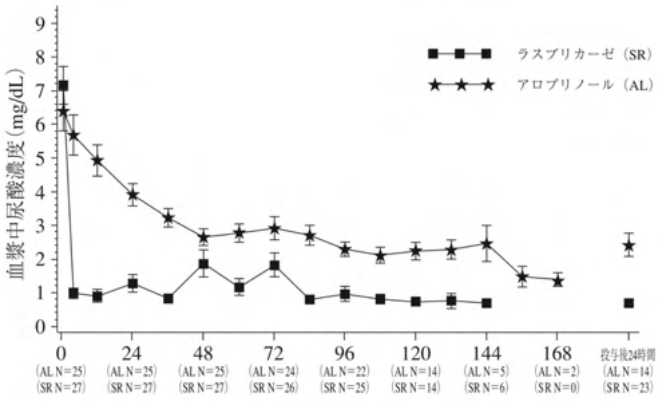
通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを１日１回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大７日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、がん化学療法開始４～24時間前に投与を開始すること。

7.2 投与期間が７日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。使用経験がない。

7.3 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。



ラスブリカーゼ投与群及びアロプリノール投与群の血漿中尿酸値推移

●フェブキソスタット（フェブリク®）添付文書より

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉
通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

7.3 本剤は、がん化学療法開始1～2日前から投与を開始すること。

7.4 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

【問題 17－8】

ベバシズマブの創傷治癒遅延作用について、大きな手術施行後の投与開始までに空ける望ましい期間を 1 つ選べ。

1　5 日間

2　7 日間

3　14 日間

4　21 日間

5　28 日間以上

【解答 17－8】

×1　5 日間

×2　7 日間

×3　14 日間

×4　21 日間

○5　28 日間以上　添付文書より

※mFOLFOX6、FOLFIRI 療法において、CV ポート造設後（小手術）は 7～14 日程度の間隔を空けてから、ベバシズマブ等の VEGF 関連抗体を併用・開始することが望ましいと述べる報告もある。

●ベバシズマブ（アバスチン®）添付文書より

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。［1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照］

●CV ポート造設における VEGF 関連抗体の投与

ポート設置後にベバシズマブ投与を開始する場合、結腸・直腸癌の国内臨床試験では、

ポート設置後 1 週間はベバシズマブを投与せず、設置部位に異常がないことを確認した後に投与可能としていた。

【問題 17－9】

顎骨壊死について、誤っている記述はどれか。1 つ選べ。

1 ゾレドロン酸投与中には特に注意が必要である。

2 全身化学療法、全身ステロイド療法（免疫抑制療法）等がリスク因子となる。

3 定期的な歯科口腔外科受診とオーラルケアにより予防できる。

4 デノスマブの投与はリスク因子とならない。

5 外科的手術が必要になる場合もある。

【解答 17－9】

○1 ゾレドロン酸投与中には特に注意が必要である。

○2 全身化学療法、全身ステロイド療法（免疫抑制療法）等がリスク因子となる。

○3 定期的な歯科口腔外科受診とオーラルケアにより予防できる。

×4 デノスマブの投与はリスク因子とならない。（リスク因子となる）

○5 外科的手術が必要になる場合もある。

●骨修飾薬による口腔内の副作用（顎骨壊死）

がんが骨に転移した時の治療の一つに、転移した部分の骨折などを予防し、痛みを和らげるために、骨を強くする薬剤（ビスフォスフォネート製剤や抗ランクル抗体といった、骨修飾薬と呼ばれる薬）を使用することがあります。この骨修飾薬を長い期間使用すると、顎骨壊死（顎の骨が腐る）という重症な副作用が起きることがあります（写真５）。この副作用の起こる割合は1～2%程度と決して高くはないのですが、もし起こってしまうと痛みで食事や会話を妨げる上、治療に苦労することが多いため、起きないように予防することがとても重要です。

写真５　骨修飾薬による顎骨の壊死
骨修飾薬の使用中に抜歯をした傷が治らず、骨が壊死を起こしてしまいました。

顎骨壊死の副作用は、口の衛生状態が悪く細菌が多いと起きやすく、また歯を抜いた傷から起きることが多いです。予防には骨修飾薬を使い始める前に必ず歯科を受診し、問題のある歯はあらかじめ抜歯をしておくこと、口を清潔に保つための衛生指導（歯ブラシ指導など）を受けておくこと、また投与中も口の衛生状態に気を配り、定期的な歯科のチェックやケアを行うこと、薬剤使用後は抜歯をできるだけ行わないことが大切です。

【問題 17－10】

TS-1 内服治療における流涙症状（涙道障害）の適切な予防、治療に用いられる正しい選択肢を 2 つ選べ。

1　人工涙液（防腐剤フリー）によるウォッシュアウト

2　ヒアルロン酸含有ドライアイ点眼薬によるウォッシュアウト

3　ムチン含有ドライアイ点眼薬によるウォッシュアウト

4　コンドロイチン含有ドライアイ点眼薬によるウォッシュアウト

5　外科的手術（涙管チューブ挿入術）等が必要になる場合もある。

【解答 17－10】

○1　正しい選択肢である。最低 1 日 4 回以上の点眼、1 回 5 滴以上と指導する場合もある。

×2　流涙中の TS-1 を滞留させてしまう危険性がある。

×3　流涙中の TS-1 を滞留させてしまう危険性がある。

×4　流涙中の TS-1 を滞留させてしまう危険性がある。

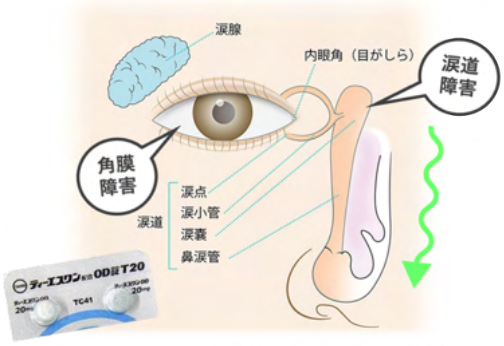
○5　予防と眼科へのコンサルトが重要となる。

※ドセタキセル等の他の化学療法においても認められる場合がある。

※コンタクトレンズは保水性を高めているものが多く、流涙中の TS-1 を滞留させてしまう可能性があり、メガネへの変更が望ましい。

●流涙、涙道障害

- S-1 を含めフルオロウラシル（5-FU）やドセタキセルによる報告が多く，これらは流涙中の薬物排泄が報告されている[2]．
- 涙液中 5-FU が角膜の上皮細胞を傷害する結果，涙液の分泌亢進や涙道障害を引き起こすほか，涙道狭窄による涙液排出低下も一因となる[3]．
- ドセタキセルにおいても涙液中排泄物が涙道扁平上皮の肥厚や間質の線維化を引き起こし，涙道狭窄の結果，流涙につながる[4]．



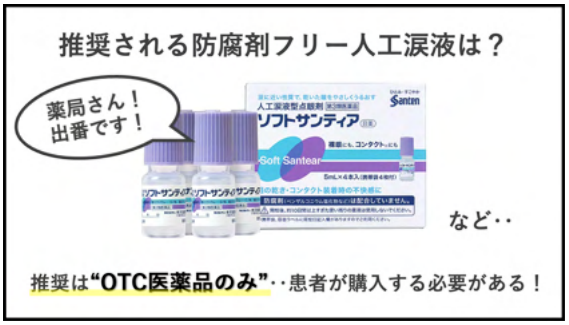
▶涙液中に分泌された5-FU等が角膜、涙道を障害！
▶**“流涙”**、眼脂、眼痛、異物感、視力低下などが発生！
▶涙道は涙の**“出口”**！90%は涙道から鼻へと排出される！
ここが閉塞してしまうと、涙が眼から溢れてしまう！
▶うまく涙が流れないと、5-FU等の成分が**“眼に滞留”**！
角膜（眼の表面）が傷つけられてしまう！

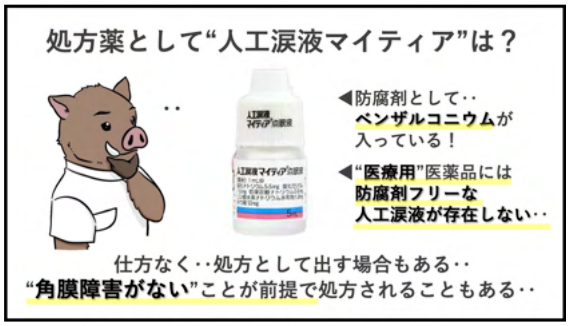
●S-1（ティーエスワン®）適正使用ガイドより

眼科的処置として角膜障害に対しては、防腐剤を含まない人工涙液によりWash out を行います。障害の程度によっては抗菌薬やステロイドを投与することもあります。

涙道障害については、まず通水試験を行い、涙道の狭窄や閉塞の程度を調べます。軽度の場合には角膜障害の場合と同様に、防腐剤を含まない人工涙液によるWash outを行います。進行例については涙道チューブ留置術、涙小管形成術、涙嚢鼻腔吻合術などが行われます。

●防腐剤フリー人工涙液の種類





S-1療法により流涙がみられた症例. 癌と化学療法　37（9）1735–1739，2010.

●メガネとコンタクトレンズについて

▶コンタクトレンズは、ムチン、アルギン酸等を含む！
▶涙液中の5-FUの滞留性を高める成分が含まれている！
▶必要に応じて、“メガネ”に変更する対策を行う！

出典：日本涙道・涙液学会「抗がん剤ティーエスワンによる涙道閉塞について」

●S-1 以外の眼障害の原因となる薬剤

改訂作業が完了しているのはここまでとなります！

ここから先はまだ改訂作業中の状態です！

『☆』の問いは完成していますので、そちらはご確認下さい！

（医療制度についても改訂前の部分があります）

●18　乳がん（問題 1～24）

ポイント:
HER2、ホルモン受容体の有無等において治療法が変わってくる点、術前・術後の化学療法、進行・再発に対する治療、遺伝子変異等、新たな治療が日々激しく変わるがん種の一つです。主な治療内容、薬剤の優先順位（1st,2nd,3rd line について）などは、把握しておくようにしましょう。

参考：乳がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

【問題 18－1】

乳がんの記述について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　視触診、超音波検査、マンモグラフィーが乳がんの基本的な検査であり、異常が指摘されれば、細胞診、組織診などを行う。術前薬物療法では、術前病理診断（組織診、悪性度、ER/PgR や HER2 発現状況など）が重要である。
2　手術可能な乳がんは Ⅰ～ⅢB 期である。
3　術後化学療法として、ホルモン受容体陽性乳がん（Luminal A or Luminal B）の場合は内分泌療法、HER2 陽性乳がんは抗 HER2 療法、トリプルネガティブの場合は化学療法が適応となる。
4　抗 HER2 療法の適応は IHC 法で 3+、IHC 法で 2+の場合は ISH 法での再検査で遺伝子増幅があれば適応となる。
5　乳がんの約 90%以上に HER2 蛋白の過剰発現が認められる。

【解答 18－1】

○1　正しい記述である。
×2　手術可能な乳がんは Ⅰ～ⅢA 期まで、腫瘍径が T4:胸壁、皮膚浸潤あり、N3:リンパ節転移の拡大があれば、ⅢB 以上に該当する。
○3　正しい記述である。
○4　正しい記述である。
×5　乳がんの約 20～30%に HER2 蛋白の過剰発現が認められる。

●HER2 低発現とは？

【検査手順】

①生検や外科切除された組織切片を IHC 法で検査

②IHC 法で「2＋」であった場合、ISH 法で判定

IHC 法	ISH 法	HER2
3＋	＋	陽性
2＋		
2＋	－	“低発現”
1＋		
ー		陰性

●乳がんのサブタイプの分類

・ルミナルタイプ（A・B・HER2）
・HER2 タイプ
・トリプルネガティブ

● 表1　乳がんの病型分類（サブタイプ）と治療法※1

	Luminal A-Like	Luminal B-Like	Luminal HER2	HER2	Triple Negative
ホルモン感受性	(+)	(+)		(−)	(−)
HER2陽性	(−)	(−)	(+)	(+)	(−)
増殖能（Ki-67）	(低値)	(高値)		—※2	—※2
組織核異型度	Grade 1	Grade 2～3		—※2	—※2
治療法※1	内分泌療法のみ※3	内分泌療法±化学療法	内分泌療法＋化学療法＋抗HER2療法	化学療法＋抗HER2療法	化学療法のみ

※1　臓器転移のない浸潤性乳がんへの初期治療を指す
※2　HER2やTriple NegativeではKi-67の発現状況や組織学的核異型度は問わない
※3　リンパ節転移の状況や，年齢，患者の希望等を考慮して化学療法を行うこともある

【問題 18－2】

乳がんのリスクファクターとして、誤っているものを 1 つ選べ。

1　早い初経

2　遅い閉経

3　多い出産回数

4　肥満

5　乳がんの家族歴

【解答 18－2】

○1

○2

×3　出産経験がないことがリスクの一つと考えられている。

○4

○5　BRCA 遺伝子等は特に注意が必要である。

●乳癌診療ガイドラインより

乳癌のリスク因子として，初潮年齢が早い，閉経が遅い，出産経験がない，等とともに乳癌の家族歴が古くから指摘されてきた。これは乳癌の発症に遺伝的な素因が関与していることを示唆している。

【問題 18－3】

乳がんの術後における再発予測スコアを検出するための検査ツールを 1 つ選べ。

1　Oncomine Dx TT

2　Oncotype DX

3　AmoyDx

4　ctDNA（circulating tumor DNA）

5　FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル

【解答 18－3】

×1　Oncomine Dx TT　これは非小細胞肺がんのマルチプル遺伝子パネルである。

○2　乳がん術後の再発スコアを評価する。

×3　AmoyDx　これは非小細胞肺がんのマルチプル遺伝子パネルである。

×4　ctDNA（circulating tumor DNA）　大腸がん等の術後の再発スコアを評価する。（未収載）

×5　FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル　これは遺伝子パネル検査である。

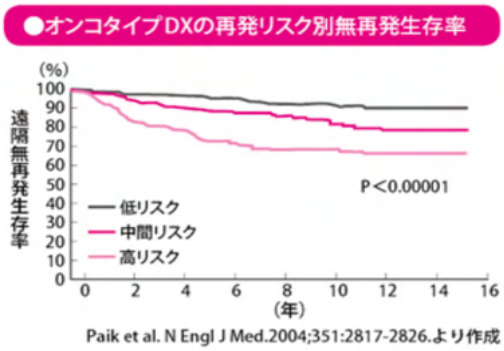
●オンコタイプ DX（Oncotype DX）

Oncotype DX （オンコタイプディーエックス)は、手術時に切除した乳がん組織のホルマリン固定標本を用いて 21 の遺伝子発現を測定し、それをスコア化したものであり、10 年以内に再発率を予測します。低、中、高リスクに分類し、例えば低リスクであれば抗がん薬治療は行わなくてもよいとする根拠に利用します。検査の結果は、再発スコアとして 0～100 の数値で点数化され、低リスク、中間リスク、高リスクと分類されます。

術後化学療法においては、高リスクの患者群だけで再発を予防する効果があり、中間リスク、低リスクの患者群では効果が認められないという結果が出ており、この検査により、術後化学療法の必要性の有無（適応）を判断できるかもしれないと示唆されています。

再発スコア	リスク群
0～17	低リスク
18～30	中間リスク
31～	高リスク

検査結果は再発スコアという形で数値で示される。



Paik et al. N Engl J Med.2004;351:2817-2826.より作成

低～中リスク→経過観察？ /　高リスク→術後補助化学療法？

●乳がん(Ⅰ～ⅢA) 周術期薬物療法±RT

●LH-RH アゴニスト(Gn-RH アゴニスト)

一般名	商品名	適応	副作用
リュープロレリン	リュープリン 3.75mg（1ヶ月毎） リュープリン SR 11.25mg（3ヶ月毎） リュープリン PRO 22.5mg（6ヶ月毎）	・前立腺がん ・閉経前乳がん	・更年期症状に類似した症状 ・ほてり ・イライラ感 ・骨量の低下 ・関節痛 ・抑うつ ・膣乾燥
ゴセレリン	ゾラデックス 3.6mg デポ（1ヶ月毎） ゾラデックス LA10.8mg デポ（3ヶ月毎）		

※LH-RH：Luteinizig Hormone-Releasing Hormone の略で黄体化ホルモン放出ホルモン

※Gn-RH：Gonadotropin Releasing Hormon の略で性腺刺激ホルモン放出ホルモン

【問題 18－4】

ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の乳がんにおける周術期薬物療法として正しい記述を 2 つ選べ。

1　閉経後、リュープロレリン 3.75mg（月 1 回）とアロマターゼ阻害薬を併用し、5～10 年継続投与する。

2　リンパ節転移を 4 個以上有した場合の術後化学療法としては、パルボシクリブと内分泌療法の併用が推奨されている。

3　化学療法と内分泌療法を併用する場合、化学療法終了後に内分泌療法を開始する。

4　再発高リスクの乳がんにおける術後化学療法としては、内分泌療法と S-1 の併用が推奨されている。

5　乳がんの術後化学療法における S-1（内分泌療法併用）の用法は、1 日 2 回、28 日間連日服用し、14 日間の休薬を行う。

【解答 18－4】

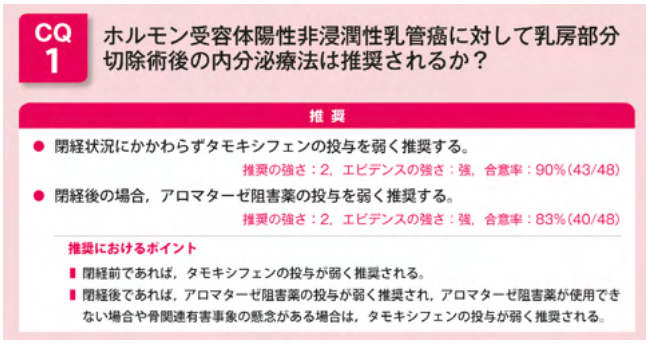
×1　閉経前の乳がんに対する術後内分泌治療の内容である。閉経後では LH-RH アゴニストは使用しない。

×2　アベマシクリブとの併用である。術後化学療法としてのパルボシクリブの投与は推奨されていない。また、内分泌療法を 5～10 年間、アベマシクリブの投与期間は 2 年間までとする。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　乳がんの術後化学療法における S-1（内分泌療法併用）の用法は、1 日 2 回、14 日間連日服用し、7 日間の休薬を行う。内分泌療法は 5 年間まで、TS-1 は最長 1 年間までの投与とする。

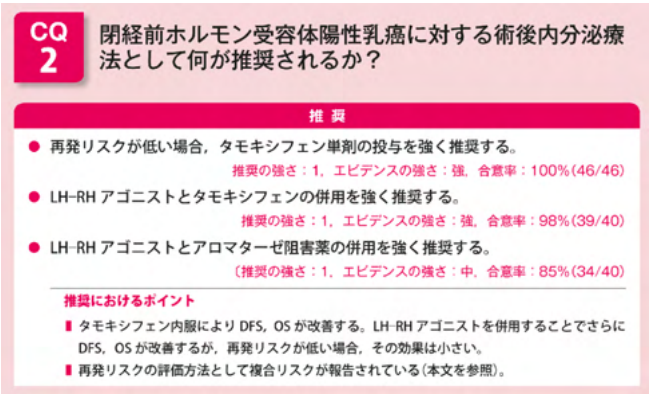

CQ 1　ホルモン受容体陽性非浸潤性乳管癌に対して乳房部分切除術後の内分泌療法は推奨されるか？

推奨

- 閉経状況にかかわらずタモキシフェンの投与を弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：90%(43/48)
- 閉経後の場合，アロマターゼ阻害薬の投与を弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：83%(40/48)

推奨におけるポイント

- 閉経前であれば，タモキシフェンの投与が弱く推奨される。
- 閉経後であれば，アロマターゼ阻害薬の投与が弱く推奨され，アロマターゼ阻害薬が使用できない場合や骨関連有害事象の懸念がある場合は，タモキシフェンの投与が弱く推奨される。

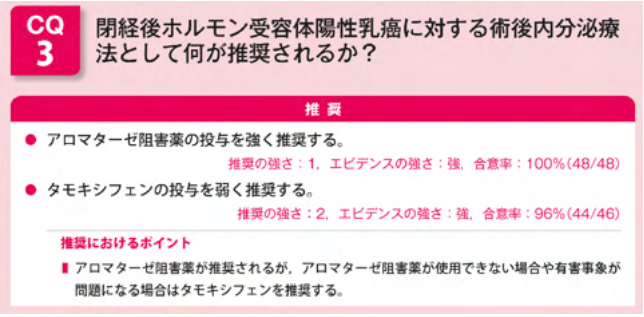

CQ 2　閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として何が推奨されるか？

推奨

- 再発リスクが低い場合，タモキシフェン単剤の投与を強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%(46/46)
- LH-RH アゴニストとタモキシフェンの併用を強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：98%(39/40)
- LH-RH アゴニストとアロマターゼ阻害薬の併用を強く推奨する。
  （推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：85%(34/40)

推奨におけるポイント

- タモキシフェン内服により DFS，OS が改善する。LH-RH アゴニストを併用することでさらに DFS，OS が改善するが，再発リスクが低い場合，その効果は小さい。
- 再発リスクの評価方法として複合リスクが報告されている（本文を参照）。

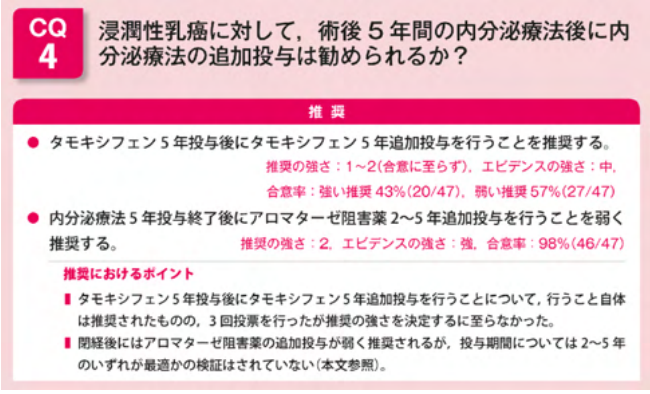

CQ 3　閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として何が推奨されるか？

推奨

- アロマターゼ阻害薬の投与を強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%(48/48)
- タモキシフェンの投与を弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：96%(44/46)

推奨におけるポイント

- アロマターゼ阻害薬が推奨されるが，アロマターゼ阻害薬が使用できない場合や有害事象が問題になる場合はタモキシフェンを推奨する。


CQ 4　浸潤性乳癌に対して，術後 5 年間の内分泌療法後に内分泌療法の追加投与は勧められるか？

推奨

- タモキシフェン 5 年投与後にタモキシフェン 5 年追加投与を行うことを推奨する。
  推奨の強さ：1～2（合意に至らず），エビデンスの強さ：中，
  合意率：強い推奨 43%(20/47)，弱い推奨 57%(27/47)
- 内分泌療法 5 年投与終了後にアロマターゼ阻害薬 2～5 年追加投与を行うことを弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：98%(46/47)

推奨におけるポイント

- タモキシフェン 5 年投与後にタモキシフェン 5 年追加投与を行うことについて，行うこと自体は推奨されたものの，3 回投票を行ったが推奨の強さを決定するに至らなかった。
- 閉経後にはアロマターゼ阻害薬の追加投与が弱く推奨されるが，投与期間については 2～5 年のいずれが最適かの検証はされていない（本文参照）。

●化学療法と内分泌療法を行う順序は？

QI29　早期乳癌への術後ホルモン療法と化学療法の順序

薬物療法（ホルモン療法）

ホルモン受容体陽性の早期乳癌に対する術後化学療法とホルモン療法の併用は広く行われている。化学療法とタモキシフェンを同時に使用すべきか、順次に（化学療法が終了してからタモキシフェンを）使用すべきかについては米国のIntergroup 0100（SWOG－8814）、GEICAMおよびGENOAの各試験の結果が関連学会において発表されており、順次投与したほうが、同時投与に比べて無再発生存率が良好であるとされている。タモキシフェンの結果が他のホルモン療法にも適用できるかどうかについてはまだ不明な点もあるが、乳癌診療ガイドライン薬物療法、St. Gallen会議でのコンセンサスやNCCNをはじめとする各種ガイドラインでも順次投与が推奨されている。

以上により、手術後のホルモン受容体陽性乳癌で化学療法とホルモン療法の両方を受ける必要のある患者に対しては、順次投与が推奨される。

●閉経前の発症、術後にタモキシフェンを服用中‥閉経した場合は？

術後内分泌療法の投与期間

閉経前の術後内分泌療法におけるタモキシフェンの投与期間は、5年が基本ですが、リンパ節転移陽性の患者さんにはさらに5年間の追加投与を行います。5年服用時点で、 副作用が強く現れており、患者さんが服薬継続を望まない場合には、追加投与を行わないこともあります。

閉経が近い年齢の患者さんには、タモキシフェンから途中でアロマターゼ阻害薬に変更する場合があります。例えば、49歳でタモキシフェンを開始し、52～53歳のところでホルモンレベルを測って閉経状態となっていればアロマターゼ阻害薬に変更して、合わせて5年間の投与を行います。リンパ節転移陽性の患者さんでは、さらにアロマターゼ阻害薬の5年間追加投与を行います。

閉経後の術後内分泌療法におけるアロマターゼ阻害薬の投与期間も、5年が基本ですが、リンパ節転移陽性の患者さんにはさらに追加投与を行います。現時点では、追加投与期間について2～5年のいずれが最適であるかの検証はされていないため、当院では国内で実施されたAERAS試験[4] の結果から5年間の追加投与を行います。追加投与する患者さんには、服用開始時に「現時点では10年間の服用が必要になると考えています。 5年服用時点で、はっきりしたエビデンスがおそらく出てくると思いますので、その時点では何年追加になるかきちんとお伝えします。」と説明しています。

4）Ohtani S, et al.: Cancer Res. 2019; 79（4_Supplement）: GS3-04.

●乳がんにおける術後化学療法としてのアベマシクリブと TS-1 の内分泌併用療法

併用薬	アベマシクリブ	TS-1
商品名	ベージニオ	ティーエスワン
継続期間	最大　2 年間まで	最大　1 年間まで

●乳がん術後化学療法における TS-1 の特徴

＜ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

＜ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。

7.9 クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。［9.2.2参照］

クレアチニンクリアランス注)	体表面積	1回投与量（テガフール相当量）
50mL/min以上80mL/min未満	1.25m^{2}未満	朝　20mg/回 夕　40mg/回
	1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	40mg/回
	1.5m^{2}以上	50mg/回

注）実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下のCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）を用いること。

Cockcroft-Gault式

Ccr推定値＝（（140-年齢）×体重（kg））/（72×血清クレアチニン（mg/dL））（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

●S-1 単独投与における副作用

発生部位	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群注2)、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、
眼		流涙注3)、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注 2）前治療有乳癌においては、手足症候群 21.8%と副作用発現率が高かった。

注 3）製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験の TS-1 単独投与においては、流涙 16.0%と副作用発現率が高かった。

【問題 18－5】☆

乳がん診療ガイドラインにおいて推奨されているホルモン受容体陽性の乳がんに対する術後内分泌療法の治療期間を 1 つ選べ。

1　1～3 年

2　3～5 年

3　5～10 年

4　10～15 年

5　15～20 年

【解答 18－5】

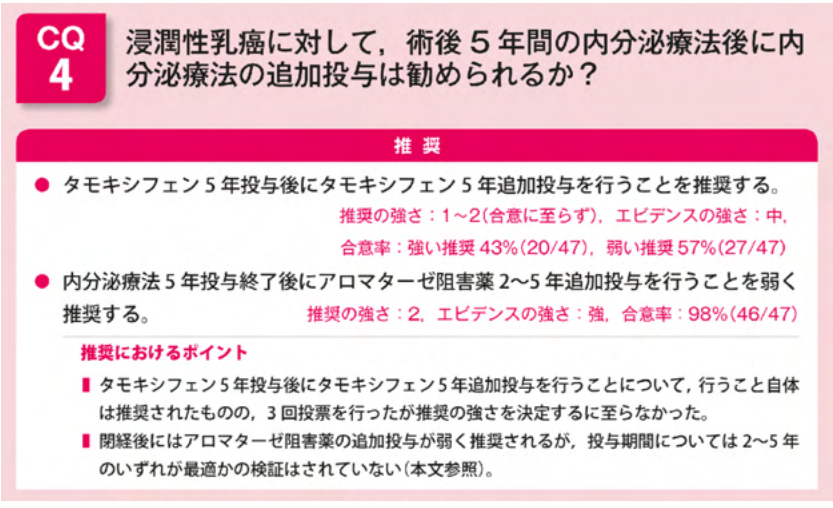
×1

×2

○3　正しい記述である。基本は 5～10 年継続が推奨されている。

×4

×5



CQ 4　浸潤性乳癌に対して，術後 5 年間の内分泌療法後に内分泌療法の追加投与は勧められるか？

推 奨

- タモキシフェン 5 年投与後にタモキシフェン 5 年追加投与を行うことを推奨する。
  推奨の強さ：1～2(合意に至らず)，エビデンスの強さ：中，
  合意率：強い推奨 43%(20/47)，弱い推奨 57%(27/47)
- 内分泌療法 5 年投与終了後にアロマターゼ阻害薬 2～5 年追加投与を行うことを弱く推奨する。　推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：98%(46/47)

推奨におけるポイント

- タモキシフェン 5 年投与後にタモキシフェン 5 年追加投与を行うことについて，行うこと自体は推奨されたものの，3 回投票を行ったが推奨の強さを決定するに至らなかった。
- 閉経後にはアロマターゼ阻害薬の追加投与が弱く推奨されるが，投与期間については 2～5 年のいずれが最適かの検証はされていない(本文参照)。

【問題 18－6】☆

ルミナルタイプ B の右乳がん摘出術後の患者。閉経前、TNM（T2N2M0）、StageⅢA であり、腋窩リンパ節転移も認めていたため、再発高リスクとして術後化学療法を選択することとなった。適切と考えられる選択肢を 2 つ選べ。

1　フルベストラント

2　S-1＋内分泌療法（LH-RH アゴニスト＋タモキシフェン等※）

3　カペシタビン＋内分泌療法（LH-RH アゴニスト＋タモキシフェン等※）

4　パルボシクリブ＋内分泌療法（LH-RH アゴニスト＋タモキシフェン等※）

5　アベマシクリブ＋内分泌療法（LH-RH アゴニスト＋タモキシフェン等※）

※タモキシフェンに対して不耐の場合はやむ負えずアロマターゼ阻害薬を選択すると仮定する。

【解答 18－6】

×1　術後化学療法の適応なし。

○2　再発高リスクの場合に選択可能な選択肢の 1 つである。

×3　術後化学療法の適応なし。

×4　術後化学療法の適応なし。

○5　再発高リスクの場合に選択可能な選択肢の 1 つである。

●乳がんにおける術後化学療法としてのアベマシクリブと TS-1 の内分泌併用療法の比較

併用薬	アベマシクリブ	TS-1
商品名	ベージニオ	ティーエスワン
継続期間	最大　2 年間まで	最大　1 年間まで
腋窩リンパ節転移	必須	必須ではない
適応基準	1）病理検査で同側腋窩リンパ節の 4 個以上で転移 2）病理検査で同側腋窩リンパ節の 1~3 個で転移 ・原発腫瘍径 5cm 以上 ・組織学的グレード 3	① 腋窩リンパ節転移が陽性の患者 ② 腋窩リンパ節転移が陰性で下記の 1）～3）の いずれかの該当患者 1）　術前薬物療法歴がない場合： ・浸潤径：3cm 以上 ・明らかな周囲の血管やリンパ管への浸潤（脈管侵襲）あり ・浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値※ 2）　術前化学療法歴がある場合： ・原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体に浸潤癌の残存あり 3）　術前内分泌療法歴がある場合： ・浸潤径：3cm 以上 ・明らかな周囲の血管やリンパ管への浸潤（脈管侵襲）あり ・浸潤径 2cm 以上 3cm 未満かつ増殖マーカー高値※ ※：増殖マーカー高値 ・Ki-67 labeling index 30%以上 ・Ki-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合 Oncotype DX の測定が実施され、recurrence score（RS） 18 以上の場合に適格とされる。

※現状はどちらの治療が優れている等の明らかなエビデンスは集積されていないため、患者毎の選択となる。

【問題 18－7】

トリプルネガティブの乳がんにおける周術期薬物療法として、正しい記述を 3 つ選べ。

1 ペグフィルグラスチムの併用下で、dose-dense レジメン（AC followed by PTX 等、それぞれ 4 サイクル）が選択可能である。
2 エリブリンの投与が推奨されている。
3 アントラサイクリン系もしくはタキサン系抗がん剤を術前化学療法に行った後、病理学的完全奏効（pCR）が得られない症例に対しては、術後にカペシタビン（1250mg/m2、14 日間連日服用、7 日間休薬、6～8 サイクル）の投与が考慮される場合がある。（保険適用外）
4 HER2 陰性、BRCA 変異が陽性の場合、術後化学療法としてオラパリブを 1 年間投与することができる。
5 MSI-high が陽性の場合のみ、ペムブロリズマブ（200mg/body、3 週毎）を術前化学療法(AC、EC 療法等)と併用で 8 サイクル、術後に単剤で 9 サイクル投与する。

【解答 18－7】

○1 正しい記述である。PTX は、175mg/㎡/3 週（4 サイクル）、80mg/㎡/毎週（12 サイクル）等あり。
×2 周術期薬物療法では使用されない。
○3 正しい記述である。（保険適用外）
○4 正しい記述である。ホルモン受容体陽性の場合は、内分泌療法も併用する。HER2 陽性の適応はない。
×5 MSI-high が陽性の場合という条件ではなく、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌という条件（術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者）である。

【問題 18－8】

HER2 陽性の乳がんにおける周術期薬物療法として正しい記述を 3 つ選べ。

1　浸潤径 0.5cm 以上または腋窩リンパ節転移のある症例の術後は、AC 療法（4 サイクル）を実施後、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセルの併用（4 サイクル）施行し、ペルツズマブとトラスツズマブは 6 ヶ月間継続する。

2　抗 HER2 抗体による心毒性には注意が必要であり、定期的な心エコー検査が必須である。

3　高齢、アントラサイクリン系抗がん剤の投与歴、心不全等の心疾患の既往があり、アントラサイクリン系抗がん剤の投与を避けたい場合、TCH 療法（トラスツズマブ、ドセタキセル、カルボプラチン）を 6 サイクル（トラスツズマブは 1 年間継続）行う周術期薬物療法に代替可能である。

4　標準的な術前化学療法を施行後の術後の症例に対して、病理学的完全奏効（pCR）が得られていない場合は、トラスツズマブ　エムタンシン（3.6mg/kg/3 週毎、14 サイクル）を投与することができる。

5　原則、術後の乳がんの全ての症例において、放射線療法は行わないことが望ましい。

【解答 18－8】

×1　ペルツズマブとトラスツズマブは 1 年間（6 ヶ月×）継続する。

※T1N0 の症例においては、アントラサイクリン系抗がん剤の省略も考慮できる。

○2　正しい記述である。抗 HER2 抗体は心毒性の観点から、アントラサイクリン系抗がん剤とは併用せず、タキサン系抗がん剤と併用する。

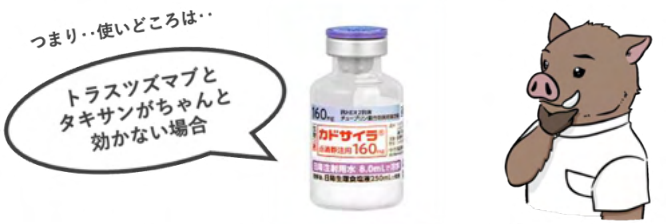
○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　放射線療法による乳がんの術後の死亡率低下が証明されており、症例により異なるが、妊婦等の禁忌項目に該当しなければ、実施が望ましい。

術前化学治療、外科的手術を施行して‥
切除した組織に顕微鏡学的にがん細胞が残っていない状態のこと！

HER2陽性乳がんでこの“pCR”が **得られなかった** 場合は‥



カドサイラ®：トラスツズマブ エムタンシン（T-DM１）

トラスツズマブとタキサンを含む術前化学療法を施行後に
pCRが得られなかった場合に‥3.6mg/kgを3週毎に14コース投与！

●ペルツズマブ（パージェタ®）添付文書より

●トラスツズマブ（ハーセプチン®）添付文書より

●トラスツズマブ
エムタンシン（カドサイラ®）添付文書より

【問題 18－9】

遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）について、誤った記述を 1 つ選べ。

1　BRCA 遺伝子の生殖細胞系列の変異に起因する乳がん及び卵巣がん等の易罹患性症候群である。

2　BRACAnalysis 診断システムが転移性、再発性乳がんの患者、HBOC の診断薬として保険適用となっている。

3　治療薬として、ニラパリブを使用することができる。

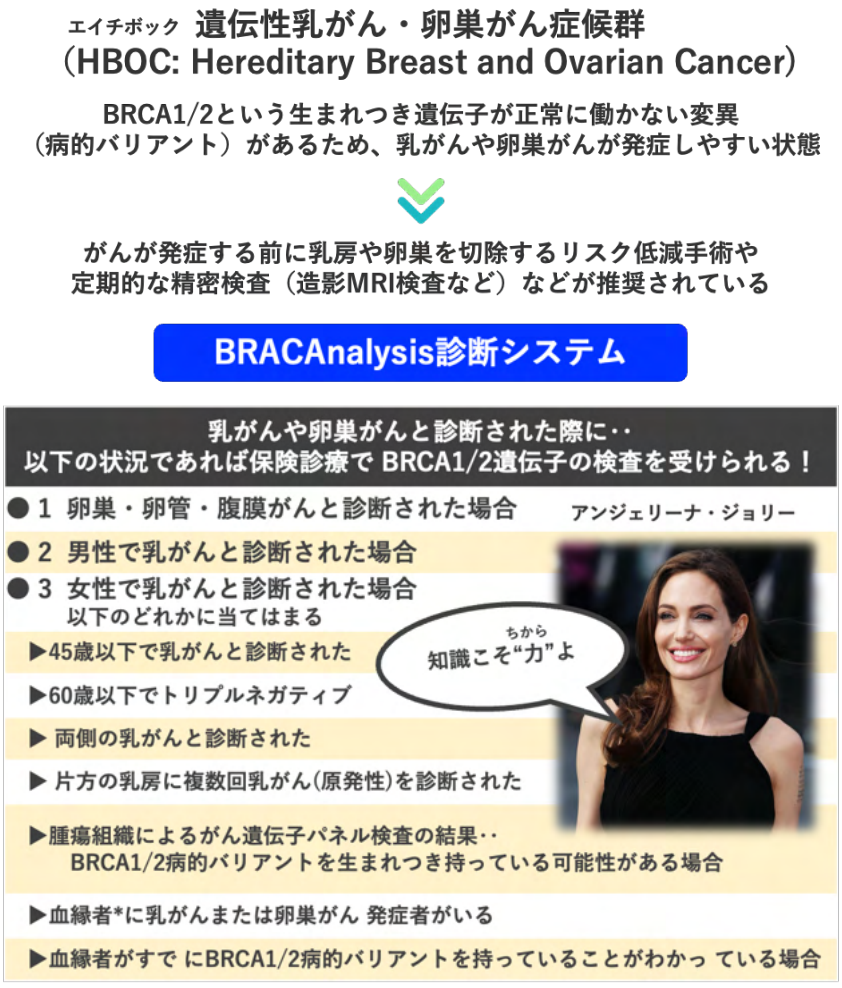
4　リスク軽減乳房切除（RPM）は、BRCA 遺伝子 1/2 変異陽性例に対して、乳がん発症リスクを 90%以上低下させる。

5　リスク軽減卵巣卵管摘出術（RRSO）は、BRCA 遺伝子 1/2 変異陽性例に対して、乳がん発症リスクを約 80%ほど低下させる。

【解答 18－9】 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC) 診療ガイドライン

×3　使用できるのは、オラパリブである。

ニラパリブは、卵巣がんのみの適応であり、乳がんに対する適応は有さない。



【問題 18－10】

遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC) 診療ガイドラインにおいて BRCA 遺伝学的検査が推奨されている乳がん患者の条件はどれか。3 つ選べ。

1　45 歳以下で発症

2　75 歳以上で、HER2 及びエストロゲン受容体陽性

3　母親が BRCA1/2 の病的バリアント

4　男性

5　原発巣が片側に 1 つであり、センチネルリンパ節に転移を有する

【解答 18－10】

〇1　正しい適応条件である。

×2　60 歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳癌。

〇3　正しい適応条件である。

〇4　正しい適応条件である。

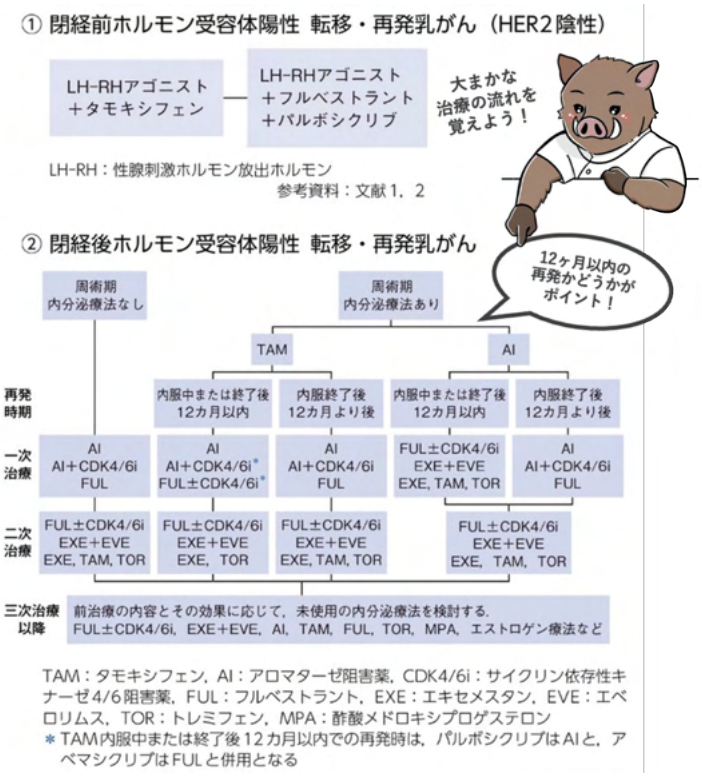
×5　両側または片側に 2 個以上の原発性乳癌を診断された。

現在，以下に当てはまる乳癌患者に対しては、*BRCA* 遺伝学的検査を行うことが推奨されている。一部，条件によっては保険適用となるものもあるため、治療選択を行う乳腺外来においても既往歴や家族歴等の情報は可能な限り確認することが求められる。

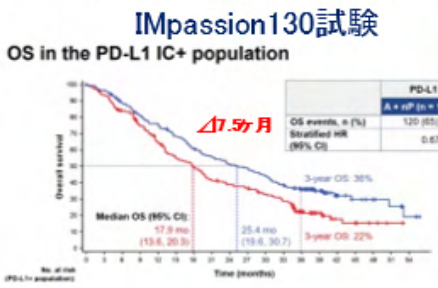
- 検査を検討している本人の乳癌の罹患状況を問わず，血縁者がすでに *BRCA1/2* に病的バリアントをもっていることがわかっている。(わが国では乳癌・卵巣癌未発症の血縁者が遺伝学的検査を検討する場合は保険適用とならない。2020 年 12 月末時点)
- 45 歳以下で診断された乳癌。
- 60 歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳癌。
- 両側または片側に 2 個以上の原発性乳癌を診断された。
- 男性で乳癌と診断された。
- 血縁者に乳癌または卵巣癌，膵癌患者がいる。
- HER2 陰性の手術不能または転移再発乳癌でオラパリブの投与が検討されている。
- がんゲノムプロファイリング検査の結果，*BRCA1/2* の病的バリアントを生まれつきもっている可能性がある。

●進行・再発 乳がん(Ⅳ) 薬物療法

●進行・再発 乳がん(Ⅳ)内分泌療法

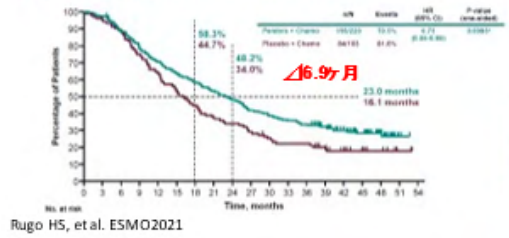


●進行期(転移・再発)トリプルネガティブ乳がん(PD-L1 陽性)の初回治療



Emens LA, et al. Ann Oncol 2021

アテゾリズマブ(テセントリク®)
＋化学療法(ナブパクリタキセル)



Rugo HS, et al. ESMO2021

ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)
＋化学療法*

*併用化学療法（下記のいずれかと併用）
✓ カルボプラチン+ジェムシタビン
✓ パクリタキセル
✓ ナブパクリタキセル

【問題 18－11】

ホルモン受容体陽性の転移・再発乳がんの治療について、正しい記述を 3 つ選べ。

1　閉経前の症例では、一次治療として LH-RH アナログとタモキシフェンを使用し、効果不良等の理由から二次治療に移行となれば、LH-RH アナログ＋フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ等）との併用、もしくは LH-RH アナログ＋アロマターゼ阻害薬と併用して、加療を進める。

2　閉経後、術後内分泌療法の歴がない症例においては、フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬による治療が第一選択となる。

3　閉経後の症例では、術後内分泌療法を施行中の再発または終了 5 年以内の再発例においては、術後内分泌療法に抵抗性がある（早期再発）と考え、それまでに使用した薬剤とは異なる治療選択を行う。

4　閉経後、術後内分泌療法にアロマターゼ阻害薬を使用していた早期再発例の場合、フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬との併用、もしくはエベロリムス＋エキセメスタンと併用等の治療を選択できる。

5　閉経後、術後内分泌療法にタモキシフェンを使用していた晩期再発例の場合、アロマターゼ阻害薬＋CDK4/6 阻害薬との併用、もしくはフルベストラント単独での治療を選択できる。

【解答 18－11】

〇1、4、5

×2　アロマターゼ阻害薬＋CDK4/6 阻害薬による治療が第 1 選択となる。

　　フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬による治療は第 2 選択からとなる。

×3　閉経後の症例では、術後内分泌療法を施行中の再発または終了 1 年（5 年×）以内の再発例を

　　術後内分泌療法に抵抗性がある（早期再発）と考える。

術後内分泌療法の‥

①歴がない場合

②歴がある場合

→③早期再発：術後内分泌療法を施行中の再発または終了 1 年以内の再発例。

　　術後内分泌療法に抵抗性あり（感受性なし）と判断する。

→④晩期再発：術後内分泌療法を施行後、1 年以上が経過しての再発例。

　　術後内分泌療法に感受性あり（抵抗性なし）と判断する。

それぞれ治療選択肢が異なる。晩期再発では感受性があると考え、再度、術後と同じ薬剤を使用可能。

その他、酢酸メドロキシプロゲステロンなどが使用される場合もある。

●閉経前ホルモン受容体陽性、HER2 陰性、転移・再発乳がんに対する治療

CQ 18 閉経前ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として，何が推奨されるか？

推 奨

- 卵巣機能抑制を行い，CDK4/6 阻害薬と非ステロイド性アロマターゼ阻害薬の併用療法を行うことを推奨する。
  推奨の強さ：1〜2(合意に至らず)，エビデンスの強さ：弱，合意率：強い推奨 53%(18/34)，弱い推奨 47%(16/34)
- 卵巣機能抑制を行い，内分泌療法(単独)を行うことを弱く推奨する。
  ①卵巣機能抑制とタモキシフェンの併用療法を行うことを弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：95%(39/41)
  ②卵巣機能抑制と非ステロイド性アロマターゼ阻害薬の併用療法を行うことを弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：100%(41/41)

推奨におけるポイント

- CDK4/6 阻害薬の併用に関して，推奨決定会議では議論と投票を 3 度行ったが，最終的に強い推奨 53%と弱い推奨 47%で分かれた。
- CDK4/6 阻害薬併用と内分泌療法(単独)の選択に際しては，それぞれの益と害に関して説明のうえ，患者の希望を考慮して決めること。
- 術後内分泌療法中，もしくは終了後 12 カ月以内に再発した患者の一次内分泌療法に関しては CQ19 を参照のこと。

CQ 19 閉経前ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分泌療法として，何が推奨されるか？

推 奨

- LH-RH アゴニスト＋フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬の併用療法を行うことを強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：97%(30/31)
- 卵巣機能抑制を行い，アロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法薬との併用療法を行うことを弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：97%(36/37)

推奨におけるポイント

- CDK4/6 阻害薬が未使用の場合は，CDK4/6 阻害薬の併用療法が第一に推奨されるべきである。
- 内分泌療法単独については，CDK4/6 阻害薬の併用療法が適さない患者において検討されるべきである。
- 術後内分泌療法中，もしくは終了後 12 カ月以内に再発した患者の一次内分泌療法も本 CQ に準じる。
- 生命を脅かす病変がなく，内分泌療法抵抗性でないと判断できる場合は，三次治療以降においても内分泌療法を検討する。

●閉経後ホルモン受容体陽性、HER2 陰性、転移・再発乳がんに対する治療

CQ 20 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として，何が推奨されるか？

推 奨

- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用を行うことを強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%(31/31)
- フルベストラント単剤の投与を弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：97%(36/37)
- アロマターゼ阻害薬単剤の投与を弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：91%(40/44)

推奨におけるポイント

- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用が第一に検討される。
- アロマターゼ阻害薬単剤については，非ステロイド性アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用が適さないと考えられる患者において検討されるべきである。
- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬の周術期内分泌療法中，もしくは終了後 12 カ月以内に再発した患者の一次内分泌療法は薬物 CQ21 を参照のこと。

CQ 21 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の一次療法にアロマターゼ阻害薬単剤を使用したときの二次内分泌療法として，何が推奨されるか？

推 奨

- フルベストラントと CDK4/6 阻害薬の併用療法を行うことを強く推奨する。
  推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%(31/31)

推奨におけるポイント

- フルベストラントと CDK4/6 阻害薬の併用療法が第一に推奨される。
- フルベストラント単剤やエキセメスタンとエベロリムス併用療法などの他の選択肢については解説文を参照のこと。
- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬の周術期内分泌療法中，もしくは終了後 12 カ月以内に再発した患者の一次内分泌療法も本 CQ に準じる。

CQ 22 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する三次治療以降の内分泌療法として，何が推奨されるか？

推 奨

- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬耐性の場合，エキセメスタン＋エベロリムス併用療法を行うことを弱く推奨する。
  推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：98%(39/40)

推奨におけるポイント

- 生命を脅かす病変がなく，内分泌療法抵抗性でないと判断できる場合は，内分泌療法の継続を検討する。
- CDK4/6 阻害薬治療後のエキセメスタン＋エベロリムス併用療法の有効性は確立していない。
- 他の内分泌療法の選択肢については，解説文を参照のこと。

【問題 18－12】

乳がん治療における フルベストラントの投与について、正しい記述を 1 つ選べ。

1　500mg を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の腹部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。

2　閉経前乳がんに対しては、原則単剤での投与を行うこと。

3　閉経後乳がんに対しては、単剤での投与はできない。

4　ステロイド骨格を有する。

5　術後化学療法としても投与可能である。

【解答 18－12】

×1　500mg を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部(腹部×)に筋肉内投与する。

×2　閉経前乳がんに対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用する。

×3　単剤での投与も可能。現在では CDK4/6 阻害剤と併用することが多い。

○4　ステロイド骨格を有する。

×5　術後化学療法としての適応は有していない。

●フルベストラント(フェソロデックス®)添付文書より

抗エストロゲン剤/乳癌治療剤
フルベストラント注射剤

フェソロデックス®筋注250mg

FASLODEX® Intramuscular Injection 250mg

**5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量

通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg含有)を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。

7.2 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。[11.2参照]

【問題 18－13】

トリプルネガティブ、もしくはホルモン受容体陽性で内分泌療法抵抗性の転移・再発乳がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 PD-L1 陰性の症例においては、アントラサイクリン系抗がん剤も用いた治療、タキサン系抗がん剤を用いた治療、エリブリン等の治療が選択される。

2 PD-L1 陽性の症例においては、ニボルマブとアルブミン懸濁型パクリタキセルの併用レジメンが推奨される。

3 PD-L1 陽性の症例においては、ペムブロリズマブとカルボプラチン及びゲムシタビンの併用レジメンが推奨される。

4 PD-L1 陽性の症例においては、アテゾリズマブとアルブミン懸濁型パクリタキセルの併用レジメンを選択する場合、アテゾリズマブは 1200mg/body、2 週毎に投与する。

5 BRCA 遺伝子変異が陽性の症例においては、オラパリブを（300mg/日・分 2）で連日内服を行う治療を選択できる。

【解答 18－13】

○1 それ以前にアントラサイクリン系抗がん剤の使用歴がある場合は、累積投与量に注意すること。

×2 ニボルマブではなく、アテゾリズマブである。

○3 PD-L1 陽性の症例においては、ペムブロリズマブとカルボプラチン及びゲムシタビンの併用レジメンが推奨される。

×4 アテゾリズマブは 840mg/body（×1200mg/body）、2 週毎に投与する。

×5 オラパリブの通常用量は（600mg/日・分 2）（×300mg/日・分 2）である。

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●オラパリブ（リムパーザ®）添付文書より

〈がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

【問題 18－14】

HER2 陽性の転移・再発乳がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　一次治療として、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセルの 3 剤併用レジメンを選択する。

2　二次治療として、トラスツズマブ　デルクステカンを選択する。

3　三次治療として、ツカチニブ、カペシタビン、トラスツズマブの 3 剤併用レジメンを選択する。
（2022 年 12 月現在は日本では未承認）

4　ホルモン受容体陽性、HER2 陽性の場合は、内分泌療法を行わずに抗 HER2 療法を優先的に行う。

5　ラパチニブとカペシタビンを併用する場合、ラパチニブ（1500mg/日・分 1・空腹時）に服用する。

【解答 18－14】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　抗 HER2 療法と内分泌療法を併用する。

×5　ラパチニブは、カペシタビンと併用する場合は、1250mg/日となる。アロマターゼ阻害薬と併用する場合、1500mg/日となる。食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与することにも注意する。

●ラパチニブ（タイケルブ®）添付文書より

4．効能又は効果
HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

6．用法及び用量
通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用：1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

【問題 18－15】☆

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳がんの治療について正しい記述を 2 つ選べ。

1 IHC 法で HER2 が 2＋もしくは 3＋、ISH 法で＋であった症例を HER2 低発現と定義する。

2 IHC 法で HER2 が＋1 もしくは 2＋、ISH 法で－であった症例を HER2 低発現と定義する。

3 前治療でトラスツズマブの投与歴が投与条件として必須である。

4 2 次治療からトラスツズマブ デルクステカンを選択することができる。

5 2 次治療からトラスツズマブ エムタンシンを選択することができる。

【解答 18－15】

×1 IHC 法で HER2 が 2＋もしくは 3＋、ISH 法で＋であった症例を HER2 陽性と定義する。

○2 正しい記述である。

×3 必須ではない。トラスツズマブは、HER2 低発現に対する適応はない。HER2 陽性の適応のみである。
そのため、AC 療法や TC 療法、内分泌療法なども全治療として考える。

○4 2 次治療からトラスツズマブ デルクステカンを選択することができる。
臨床試験：手術不能又は再発乳がんに対して、1 又は 2 つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から 6 ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1 つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

×5 トラスツズマブ エムタンシンには、HER2 低発現に対する適応はない。

●HER2 低発現とは？

【検査手順】

①生検や外科切除された組織切片を IHC 法で検査

②IHC 法で「2＋」であった場合、ISH 法で判定

IHC 法	ISH 法	HER2
3＋	＋	陽性
2＋		
2＋	－	“低発現”
1＋		
－		陰性

【問題 18－16】☆

トラスツズマブ　デルクステカンの適応がん種と用量の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　HER2 陽性 乳がん　－　5.4mg/kg　3 週毎

2　HER2 “低発現” 乳がん　－　5.4mg/kg　2 週毎

3　HER2 “低発現” 乳がん　－　6.4mg/kg　3 週毎

4　HER2 陽性 非小細胞肺がん　－　6.4mg/kg　3 週毎

5　HER2 陽性 胃がん　－　5.4mg/kg　3 週毎

【解答 18－16】

○1　正しい記述である。

×2　選択肢は 2 週毎となっているが、正しくは 3 週毎投与である。

×3　選択肢は 6.4mg/kg となっているが、正しくは 5.4mg/kg である。

×4　選択肢は 6.4mg/kg となっているが、正しくは 5.4mg/kg である。

×5　選択肢は 5.4mg/kg となっているが、正しくは 6.4mg/kg である。

●トラスツズマブ　デスクステカンの適応がん種別の用量

適応	用量
(2 次治療以降) HER2 陽性 乳がん	5.4mg/kg 3 週毎
(2 次治療以降) HER2 “低発現” 乳がん	
(2 次治療以降) HER2 陽性 非小細胞肺がん	5.4mg/kg 3 週毎
(3 次治療以降) HER2 陽性 胃がん	6.4mg/kg 3 週毎

●トラスツズマブ　デルクステカン(エンハーツ®)添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00060811

【問題 18－17】☆

HER2 低発現乳がんに対してトラスツズマブ デルクステカンを使用する場合の正しい記述を 2 つ選べ。

HER2:human epidermal growth factor receptor type 2

1　転移・再発病変に対する化学療法歴がない患者が対象である。

2　術後薬物療法として使用可能である。

3　ホルモン受容体の陰性・陽性は問わずに使用可能である。

4　6.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。

5　間質性肺疾患を合併している患者への投与は避ける必要がある。

【解答 18－17】

×1　対象外である。

×2　術後薬物療法としての適応はない。

○3　HER2 低発現乳がんに対しての設問であり、正しい記述である。

×4　5.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。

○5　正しい記述である。

●トラスツズマブ デルクステカン（エンハーツ®）添付文書より

【問題 18－18】☆

ペルツズマブおよびトラスツズマブの配合皮下注製剤について正しい記述を 2 つ選べ。

1 未治療の HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に適応を有する。

2 HER2 陽性乳がん患者に対して静注製剤を使用していた場合、次コースから皮下注製剤に切り替えはできない。

3 トラスツズマブの投与量は初回投与、2 投目以降の投与量がそれぞれ異なる。

4 ボルヒアルロニダーゼは皮下のヒアルロン酸を分解し、薬剤の皮下から血管への透過性を向上させる。

5 適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を観察する必要がある。

【解答 18－18】

×1 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に適応を有する。

×2 静注製剤→皮下注製剤に切り替えは可能である。

×3 ペルツズマブの投与量は初回投与、2 投目以降の投与量がそれぞれ異なる。トラスツズマブは同量。

○4 正しい記述である。

○5 正しい記述である。

参考：https://chugai-pharm.jp/product/faq/phes/dosage/3-4/

●ペルツズマブおよびトラスツズマブの静注製剤及び配合皮下注製剤の用量

●静注製剤の場合

成分	初回	2 投目以降～
ペルツズマブ	840mg	420mg
トラスツズマブ	8mg/kg（B 法）	6mg/kg（B 法）

※ペルツズマブ　：投与予定日より 6 週間以内の遅れで投与する際は、維持量を投与する。
投与予定日より 6 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量で投与を行う。

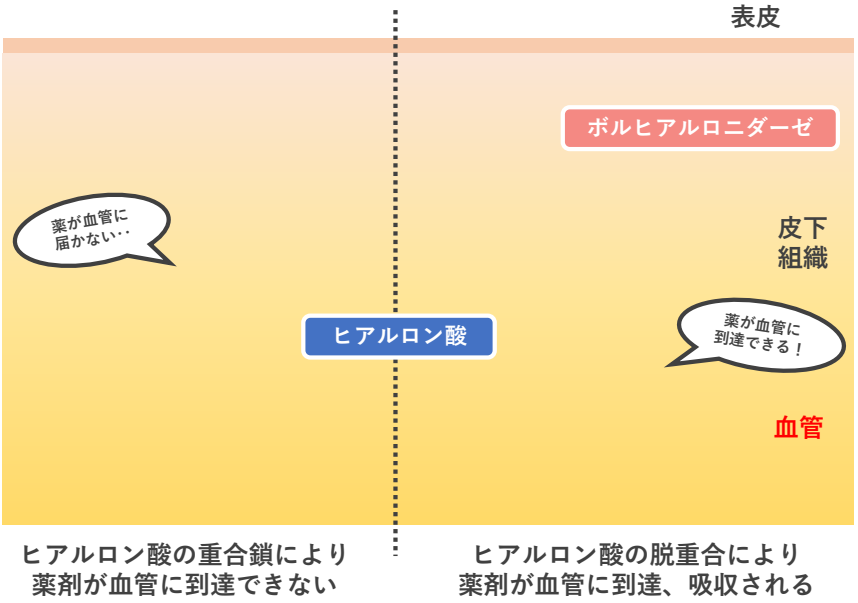
※トラスツズマブ：投与予定日より 1 週間以内の遅れで投与する際は、維持量を投与する。
投与予定日より 1 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量で投与を行う。

●皮下注配合製剤の場合

成分	初回	2 投目以降～
ペルツズマブ	1200mg	600mg
トラスツズマブ	600mg	600mg
ボルヒアルロニダーゼ	30000U	20000U

※皮下注配合製剤：投与予定日より 6 週間以内の遅れで投与する際は、維持量を投与する。
投与予定日より 6 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量で投与を行う。

●ボルヒアルロニダーゼの作用機序



●ペルツズマブ・トラスツズマブ配合皮下注製剤（フェスゴ配合皮下注 MA／フェスゴ配合皮下注 IN ®）添付文書より

【問題 18－19】☆

乳がんの治療におけるパルボシクリブの用法用量について、正しいものを 1 つ選べ。

1　1 回 150mg を 1 日 2 回経口投与する。

2　1 回 125mg を 1 日 1 回、3 週間連日服用して 1 週間休薬する。

3　副作用の発現状況に応じて、最低 50mg /日まで減量可能である。

4　術後化学療法においてはフルベストラントと併用する。

5　閉経前の進行・再発・転移例における使用は、タモキシフェンとの併用が推奨される。

【解答 18－19】

×1　これはアベマシクリブの用法用量である。

○2　正しい記述である。

×3　最低 75mg /日まで減量可能である。基本的には 75mg/日未満に減量してはならない。

×4　パルボシクリブは術後化学療法の適応を有さない。
　　術後化学療法の適応を有するのはアベマシクリブである。

×5　LH-RH アゴニスト＋フルベストラントと併用する。

【問題 18－20】☆

乳がんの治療におけるアベマシクリブの用法用量について、正しいものを 2 つ選べ。

1　1 回 150mg を 1 日 2 回経口投与する。

2　1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

3　3 週間連日服用して 1 週間休薬する。

4　アナストロゾールと併用する。

5　空腹時投与では血中濃度が低下するため、食後投与が望ましい。

【解答 18－20】

○1　1 回 150mg を 1 日 2 回経口投与する。

×2　1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

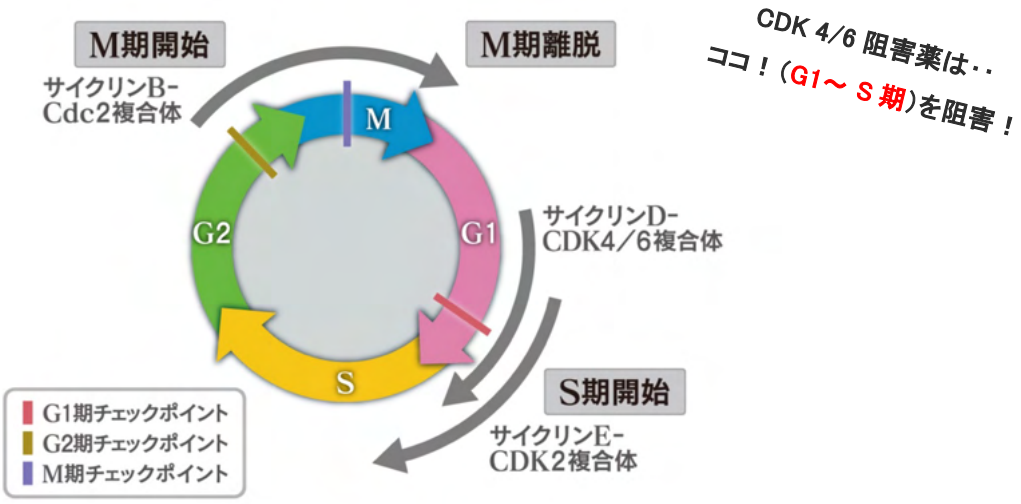
×3　3 週間連日服用して 1 週間休薬する。（パルボシクリブの記述である）

○4　アナストロゾールと併用する。

×5　空腹時投与では血中濃度が低下するため、食後投与が望ましい。（特に規定はない）

●CDK（サイクリン依存性キナーゼ）4/6 阻害薬とは？

CDK 4/6 阻害薬は細胞増殖に関わる細胞周期の G1 期から S 期への移行を阻害することによるがん細胞の増殖を抑制する。主に乳がん領域に置いて、ルミナルタイプの患者に内分泌療法と併用して投与される。



CDK 4/6 阻害薬の細胞周期における阻害作用点（ G1 期～S 期）

引用：再受験・学士編入で医学部を目指そう　生命科学講義・細胞の周期と増殖②　～細胞周期の制御メカニズム～

●CDK 4/6 阻害薬：パルボシクリブとアベマシクリブの比較

一般名	パルボシクリブ	アベマシクリブ
製品名	イブランスカプセル／錠	ベージニオ錠
1 次治の併用薬	レトロゾール （臨床試験での内容であり、アナストロゾールが不可ということではない。）	レトロゾール アナストロゾール
2 次治療の併用薬	フルベストラント	フルベストラント
術後薬物療法	×（術後の適応なし）	○（投与期間は 24 ヶ月まで）
用法	1 日 1 回、 3 週連続経口投与後、1 週間休薬 ※カプセルは食後投与、錠剤は影響なし	1 日 2 回、連日経口投与
腎機能低下に伴う用量調整	不要	不要
併用注忌薬	• CYP3A 阻害剤および誘導剤 • CYP3A の基質となる薬剤	• CYP3A 阻害剤および誘導剤
重大な副作用	骨髄抑制（好中球減少） 間質性肺疾患	重度の下痢 間質性肺疾患

●パルボシクリブ（イブランス®）添付文書より

●アベマシクリブ（ベージニオ®）添付文書より

【問題 18－20】☆

再発高リスクの乳がんに対する術薬物療法として、アベマシクリブを使用可能な患者背景と最大投与期間の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

HER2 : human epidermal growth factor receptor type 2

1　ホルモン受容体陽性かつ HER2 陽性　－　12 ヵ月

2　ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性　－　24 ヵ月

3　ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性　－　12 ヵ月

4　ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性　－　24 ヵ月

5　ホルモン受容体陰性かつ HER2 陽性　－　24 カ月

【解答 18－20】

×1

○2　正しい組み合わせである。

×3

×4

×5

●アベマシクリブ（ベージニオ®）添付文書より

***4. 効能又は効果**

○ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
○ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

***6. 用法及び用量**

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして1回150mgを1日2回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は24ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

【問題 18－21】

乳がんにおける術後薬物療法について、HER2 陽性、ホルモン受容体陰性の症例で使用可能な薬剤を 3 つ選べ。

1 トラスツズマブ

2 エキセメスタン

3 エベロリムス

4 ペルツズマブ

5 トラスツズマブ　エムタンシン

【解答 18－21】

○1 トラスツズマブ

×2 エキセメスタン （ホルモン受容体陰性例では使用しない。）

×3 エベロリムス （手術不能または再発乳がんに使用する）

○4 ペルツズマブ

○5 トラスツズマブ　エムタンシン

【問題 18－22】

乳がんの内分泌療法における副作用等について、正しい記述を 3 つ選べ。

1 タモキシフェン投与に伴う、ほてり等の更年期症状に類似する症状、関節痛等には注意が必要である。
2 閉経後の患者にタモキシフェンを投与する場合は、特に子宮内膜がん（不正出血、おりもの）や血栓症等について、患者に十分に指導を実施する必要がある。
3 アロマターゼ阻害薬を服用する場合、ほてり等の更年期症状に類似する症状、関節痛等には注意が必要である。
4 アロマターゼ阻害薬を継続する中で、骨密度が増加するリスクがあるため、定期的に骨密度の測定が必要であることを患者に説明する必要がある。
5 アロマターゼ阻害薬による骨密度の低下に対して、選択的エストロゲン受容体調節薬（ラロキシフェン、バゼドキシフェン等）の投与が第一選択となる。

【解答 18－22】

○1 正しい記述である。
○2 正しい記述である。
○3 正しい記述である。
×4 アロマターゼ阻害薬を継続する中で、骨密度が低下（×増加）するリスクがあるため、定期的に骨密度の測定が必要であることを患者に説明する必要がある。
×5 選択的エストロゲン受容体調節薬（ラロキシフェン、バゼドキシフェン等）との併用により、アロマターゼ阻害薬の乳がん再発抑制効果の減弱、有害事象の増加等が懸念されるため、併用を避けることが望ましいと考えられている。

●アロマターゼ阻害薬使用患者における骨粗鬆症の予防・治療に選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）は推奨されるか？

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）であるラロキシフェンは閉経後女性における骨粗鬆症の治療薬として挙げられる。しかし，ATAC 試験において，同様の SERM であるタモキシフェンとアナストロゾールの併用で有害事象の増加と乳癌再発抑制効果阻害の可能性が示されており[24]，アロマターゼ阻害薬使用時のラロキシフェン併用は避けるのが妥当である。

【問題 18－23】

乳がん治療における薬剤の投与について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 トラスツズマブ　初回投与時：4mg/kg（体重）、2 回目以降：2mg/kg　1 週間間隔で点滴静注する。

2 トラスツズマブ　初回投与時：8mg/kg（体重）、2 回目以降：4mg/kg　3 週間間隔で点滴静注する。

3 ペルツズマブ　初回投与時：840mg/body、2 回目以降：420mg/body　3 週間間隔で点滴静注する。

4 閉経後、ホルモン受容体陽性の症例において、アベマシクリブはエキセメスタンと併用する。

5 閉経後、ホルモン受容体陽性の症例において、エベロリムスとアナストロゾールを併用する。

【解答 18－23】

〇1 正しい記述である。

×2 トラスツズマブ　初回投与時：8mg/kg（体重）、2 回目以降：4mg/kg　3 週間間隔で点滴静注する。

2 回目以降：6mg/kg　3 週間間隔で点滴静注する。

〇3 正しい記述である。

×4 閉経後、ホルモン受容体陽性の症例において、アベマシクリブはエキセメスタンと併用する。

エキセメスタン（ステロイド性アロマターゼ阻害薬）ではなく、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール等）と併用する。

×5 閉経後、ホルモン受容体陽性の症例において、エベロリムスとアナストロゾールを併用する。

エキセメスタンと併用する。

【問題 18－24】☆

薬剤と乳がんに対する初回投与時の用量及び用法の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1 トラスツズマブ － 6mg/kg － 3 週毎

2 ペルツズマブ － 420mg/body － 3 週毎

3 トラスツズマブ エムタンシン － 3.6mg/kg － 毎週

4 トラスツズマブ デルクステカン － 5.4mg/kg － 3 週毎

5 トラスツズマブ デルクステカン － 6.4mg/kg － 2 週毎

【解答 18－24】

×1

×2

×3

○4 正しい選択肢である。

×5

抗 HER2 抗体	用法・用量
トラスツズマブ	A 法：初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で投与。 B 法：初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で投与。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
ペルツズマブ	初回 840mg/body、2 回目以降 420mg/body を 90 分以上かけて 3 週間間隔で投与。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
トラスツズマブ エムタンシン	3.6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で投与。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は 14 回までとする。
トラスツズマブ デルクステカン	5.4mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で投与。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

●トラスツズマブ（ハーセプチン®）添付文書より

●ペルツズマブ（パージェタ®）添付文書より

●トラスツズマブ エムタンシン（カドサイラ®）添付文書より

●トラスツズマブ デルクステカン（エンハーツ®）添付文書より

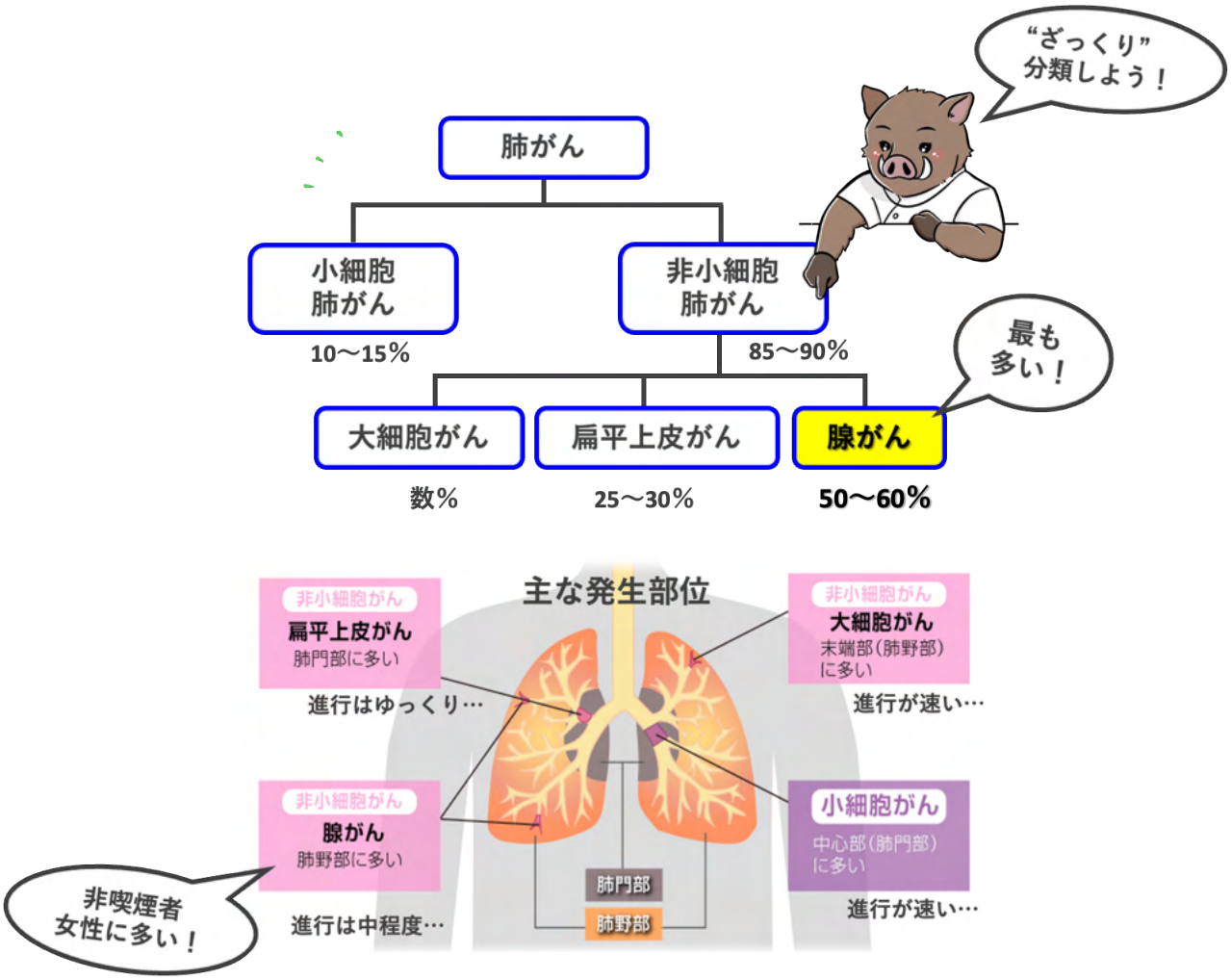
●19　肺がん（問題 1～21）

ポイント:

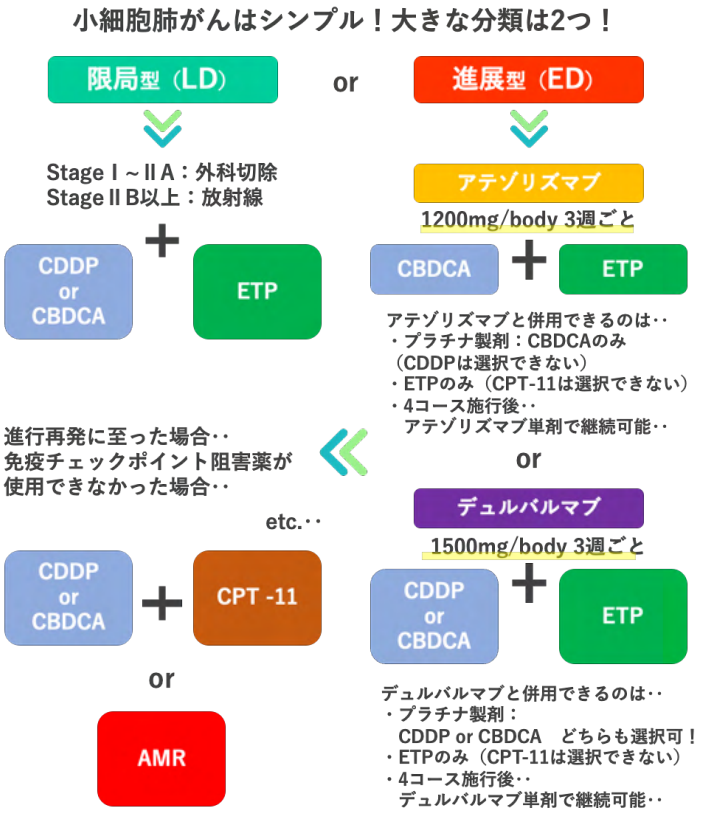
まずは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、悪性胸膜中皮腫の区別から把握しておいて下さい。また、非小細胞肺がんにおける組織分類（腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん等）もできるようになっておきましょう。その上で、ドライバー遺伝子（EGFR、ALK、BRAF、ROS1、MET、RET、KRAS 等々）の様々な変異とそれに対応する治療薬、そして、それぞれに対して原則として相互排他であることを理解しておいて下さい。更に、近年急激な成長を遂げているのが、免疫チェックポイント阻害と殺細胞性抗がん剤、分子標的薬の併用、複数種の免疫チェックポイント阻害の併用等、免疫を主軸としたコンビネーション・レジメンです。これらの治療選択し、免疫関連有害事象等については、薬剤師が深く理解しておく必要があるでしょう。

参考：肺がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

●肺がんの組織学的な分類



●小細胞肺がん　薬物療法±RT



●限局型(LD)/進展型(ED)における治療概要

1｜限局型小細胞肺がん（LD）

□ LD における治療目的は根治であり，薬物療法と放射線療法の併用を主に行いますが，臨床病期Ⅰ，ⅡA 期においては手術＋薬物療法も選択肢の一つになります。

□ 臨床病期Ⅰ，ⅡA 期においては手術療法を含む治療法により 5 年生存率 40～70%の良好な成績が報告されており，外科治療＋術後薬物療法〔CDDP＋ETP（PE）療法 4 コース〕が標準治療とされています[14]。

□ 臨床病期Ⅰ，ⅡA 期以外の LD の治療は，薬物療法と放射線治療の併用が標準治療と考えられています。放射線療法の併用のタイミングは薬物療法との同時併用が，また照射方法は 1 日 2 回照射の加速過分割照射（AHF：accelerated hyperfractionation）が推奨されています[15]。放射線療法と併用する薬物療法は PE 療法 4 サイクルが標準ですが，同時併用では骨髄抑制や食道炎などの毒性が増強したり，治療関連死が 1.2%増加したりすることなどが報告されており[16]，有害事象に十分注意する必要があります。

□ 初期治療で完全奏効（CR：complete response）が得られた場合，脳転移再発を予防し，生存期間を延長させる目的で予防的全脳照射（PCI）を行うことが標準治療とされています[17]。

2 | 進展型小細胞肺がん（ED）

□ EDにおける治療目的は症状緩和と延命であり，全身状態や年齢に応じて治療法が選択されます。小細胞肺がんは薬物療法感受性が良好であることから，局所治療よりも全身化学療法を先行します。

□ PS 0～2，75歳以下の場合，PI（CDDP+CPT-11）療法またはPE療法4サイクルが標準治療となります。わが国で行われた比較試験の結果から，70歳以下に対してはPI療法が，71歳以上75歳未満またはCPT-11の毒性（下痢や間質性肺疾患など）が懸念される場合にはPE療法が推奨されています[18]。

□ PS 3または75歳以上の場合でも，症状緩和やPS改善を目的に薬物療法の実施が検討されます。レジメンとしてはCDDPを分割投与するsplit PE療法や，CDDPの代わりにCBDCAを用いたCE療法のいずれも標準治療とされています[19]。

□ PS 4の場合，毒性の増強や治療関連死の危険性が高いため，薬物療法は推奨されず，原則的に対症療法が行われます。

□ 再発小細胞肺がんの治療は，初回治療から再発までが90日以内のsensitive relapseとそれ以外のrefractory relapseに分類され，refractory relapseは予後不良とされています。レジメンとしてはsensitive relapseではNGT単剤[20-22]やAMR単剤[23]，PEI（CDDP+VP-16+CPT-11）療法[24]，VP-16単剤，CPT-11単剤が行われることがあります。初回治療薬の再投与が行われることもありますが，有効性に関するエビデンスは不足しています。refractory relapseではAMR単剤[23]が用いられます。

【問題 19－1】

小細胞肺がんについて、正しい記述を 2 つ選べ。

1　肺がんの中でも、組織分類上、75%を占める。

2　大きく根治的放射線化学療法が可能な限局型（LD）とそれ以上に進行している進展型（ED）に分類される。

3　放射線化学療法の奏効率は高いが、短期間で再発・増悪する症例が多く、非小細胞肺がんと比較して、予後は不良である。

4　アテゾリズマブ、デュルバルマブ等を含むレジメンを使用する場合、PD-L1 陽性であることが必須条件である。

5　EGFR 遺伝子変異陽性であれば、オシメルチニブ等の薬剤を積極的に投与する。

【解答 19－1】

×1　肺がんの中でも、組織分類上、10%程度とされている。

〇2　正しい記述である。

〇3　正しい記述である。

×4　PD-L1 陽性であることは、必須ではなく、初期治療から投与することが可能である。

×5　非小細胞肺がんについての記述である。

【問題 19－2】

小細胞肺がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 LD、Stage Ⅰ ～ ⅡA であれば、外科切除を実施後、術後補助化学療法として、TS-1 とシスプラチンを用いた治療を 4 サイクル行う。

2 LD、StageⅡA 以外であれば、放射線療法とシスプラチン＋エトポシドを用いた治療を 4 サイクル行う。

3 ED であれば、アテゾリズマブ＋シスプラチン＋エトポシドを併用し、4 サイクル実施後、アテゾリズマブを単独で病勢増悪まで継続する。

4 ED であれば、デュルバルマブ＋シスプラチン＋イリノテカンを併用し、4 サイクル実施後、デュルバルマブを単独で病勢増悪まで継続する。

5 再発の場合、プラチナ系抗がん剤とイリノテカン等を併用するレジメンをリチャレンジ、もしくはアムルビシン、ノギテカン等を用いたレジメンを使用することができる。

【解答 19－2】

×1 術後補助化学療法として、シスプラチン＋エトポシドを用いた治療を 4 サイクル行う。

○2 正しい記述である。

※腎障害等でシスプラチンが投与できない場合、カルボプラチンに置き換え等も検討できる。

×3 アテゾリズマブと併用できるのは、シスプラチンではなく、カルボプラチンである。

×4 デュルバルマブと併用できるのは、イリノテカンではなく、エトポシドである。アテゾリズマブと異なり、デュルバルマブはシスプラチン、カルボプラチンのどちらかを選択することができる。

○5 正しい記述である。

※現状、小細胞肺がんにおいては、PD-L1 の有無は関係なく、免疫チェックポイント阻害薬を選択可能。

【問題 19－3】☆

肺癌診療ガイドライン 2021 年版にて、小細胞肺がんに対して推奨されている記述を 3 つ選べ。

PS : performance status

1　臨床病期Ⅰ－ⅡA 期に対して、外科治療後に術後化学療法を行う。

2　限局型(PSO-2)に対して、化学放射線療法を行う。

3　進展型(PS0-2、71 歳以上)に対する一次療としてシスプラチン＋アムルビシンを行う。

4　進展型に対して、化学療法後に予防的全脳照射を行う。

5　再発症例(refractory relapse)に対して、ノギテカンを投与する。

【解答 19－3】

○1

○2

×3　推奨されるのは、カルボプラチン＋エトポシド等の治療である。

×4　進展型に対して、化学療法後に予防的全脳照射は行わないことが推奨されている。

　　逆に限局型では、化学療法後に予防的全脳照射を行うことが推奨されている。

○5

●肺がん診療ガイドラインより

CQ1. 臨床病期I–IIA期（第8版）の小細胞肺癌に外科治療は勧められるか？

推 奨

臨床病期I–IIA期（第8版）の小細胞肺癌に対して，外科治療を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：90%）

CQ2. 小細胞肺癌の完全切除例に対して，追加の治療は勧められるか？

推 奨

小細胞肺癌の完全切除例に対して，プラチナ製剤併用療法を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：100%）

CQ10. 進展型小細胞肺癌（PS 0–2，71歳以上）における最適な一次治療は何か？

推 奨

a. 進展型小細胞肺癌（PS 0–2，71歳以上）に対してシスプラチンの一括投与が可能な場合にはシスプラチン＋エトポシド療法を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：96%）

b. 進展型小細胞肺癌（PS 0–2，71歳以上）に対してシスプラチンの一括投与が困難な場合にはカルボプラチン＋エトポシド療法あるいはsplit PE療法を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：96%）

CQ14. 限局型小細胞肺癌の初回治療で完全寛解が得られた症例に対して，予防的全脳照射は勧められるか？

推 奨

予防的全脳照射を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：83%）

CQ16. 進展型小細胞肺癌における薬物療法後の予防的全脳照射は勧められるか？

推 奨

予防的全脳照射を行わないよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：89%）

CQ17. 再発小細胞肺癌（sensitive relapse）に対する最適な薬物療法は何か？

推 奨

再発小細胞肺癌（sensitive relapse）に対してノギテカン単剤療法，シスプラチン＋エトポシド＋イリノテカン（PEI）療法，アムルビシン単剤療法，カルボプラチン＋エトポシド療法を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A，合意率：100%）

【問題 19－4】☆

肺癌診療ガイドライン 2022 年版において、予防的全脳照射が推奨されている肺がんの病期又は病型と組織型の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　Ⅲ期　－　扁平上皮がん

2　IV 期　－　腺がん

3　進展型　－　小細胞がん

4　IV 期　－　大細胞がん

5　限局型　－　小細胞がん

【解答 19－4】

×1

×2

×3

×4

○5　正しい組み合わせである。

●がん診療レジデントマニュアルより

4) 予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation：PCI)

限局型小細胞肺がんの初回治療により CR または good PR が得られた症例では，予防的全脳照射により OS(HR 0.84，p=0.01，3 年生存率 20.7% vs. 15.3%)が有意に改善することがメタアナリシスで示された(NEJM 1999；341：476 PMID 10441603)。一方，進展型小細胞肺がんにおいては PCI が脳局所制御率を改善したが，主要評価項目の OS で改善効果が認められず(11.6 カ月 vs. 13.7 カ月，p=0.094)，推奨されない(Lancet Oncol 2017；18：663 PMID 28343976)。PCI は化学放射線治療終了後 6 カ月以内に実施する(NEJM 1999；341：476 PMID 10441603)。

予防的全脳照射　25～30 Gy/10 回

●非小細胞肺がん　薬物療法±RT　1 次治療

非小細胞肺がんは複雑‥進歩がすごい‥

Stage Ⅰ～ⅢA ≫ 外科的切除 ＋

術“前”化学療法（3コース）
ニボルマブ＋CDDP or CBDCA
＋PEM(nonSq) or GEM(Sq) or PTX

術“後” 化学療法
①UFT：2年間ま（StageIA～ⅡA）
②CDDP＋VNR ：4 コースまで
③オシメルチニブ（EGFR陽性）：
術後3年間
④アテゾリズマブ（PD-L1陽性）：
術後1年間まで

大わくを捉えよう！

Stage ⅢB～ⅢC ≫ 放射線治療 ＋ wCBDCA＋PTX×6 →tri wCBDCA+PTX×2 etc.‥ ≫ 地固め療法 デュルバルマブ 1500mg/kg 4週ごと 最大1年間まで

ココが最も複雑！

Stage Ⅳ

ドライバー遺伝子変異　陽性 ≫ キナーゼ阻害薬等‥ ±化学療法

ドライバー遺伝子変異　陰性 ≫ 免疫チェックポイント阻害薬等‥ ±化学療法

●2 次治療以降‥

2次治療以降の治療選択として‥

▶組織型を問わず‥

ラムシルマブ ＋ ドセタキセル

2次以降は‥“あっさり”‥

※骨髄抑制が強く現れるため、PEG –G–CSFの投与を検討する

▶扁平上皮がんに対してのみ‥

ネシツムマブ ＋ GEM ＋ CDDP

※初期治療から選択可能ではあるが、ICIが優先される兼ね合いから、第一選択とされる場合は少ない。
※4 コース目以降は、ネシツムマブ単剤（800mg /body）をPDまで継続する

etc.‥

●悪性胸膜中皮腫

アスベスト（石綿）により発生する中皮腫‥

① ニボルマブ ＋ イピリムマブ　併用療法

※ニボルマブ（240mg/body）は2週毎、イピリムマブ（1mg/kg）は6週毎に投与する。

② ニボルマブ　単剤療法

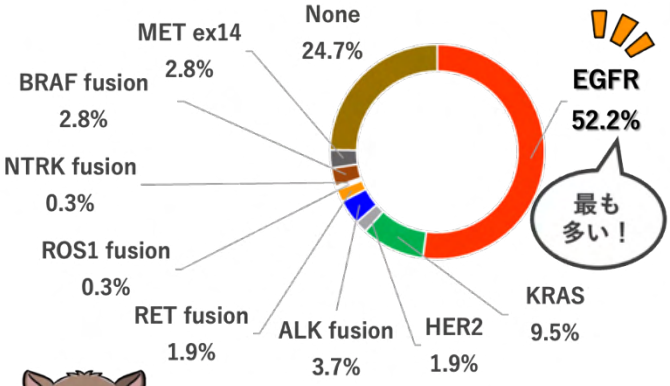
③ CDDP or CBDCA ＋ PEM　併用療法

※現状、ICIとペメトレキセド＋シスプラチン/カルボプラチンとの併用は、まだ認められていない‥

●ドライバー遺伝子変異/転座

がんの増殖に直結する遺伝子変異/転座！

肺腺がん患者319名の遺伝子変異（日本）



対象は主に肺腺がん！

非喫煙者や女性に多い！

参考：cancer sci 2016;107:713-20.　より一部改変

ドライバー遺伝子変異/転座は**相互排他的**
（どれか1つだけにターゲットをしぼって治療！）

●ドライバー遺伝子に対する治療薬

19種類

遺伝子変異	薬剤
EGFR	イレッサ®（ゲフィチニブ） タルセバ®（エルロチニブ） ジオトリフ®（アファチニブ） ビジンプロ®（ダコミチニブ） タグリッソ®（オシメルチニブ）
KRAS (G12C)	ルマケラス®（ソトラシブ）　※2次治療以降～
ALK fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） アレセンサ®（アレクチニブ） ジカディア®（セリチニブ） ローブレナ®（ロルラチニブ） アルンブリグ®（ブリグチニブ）
RET fusion	レットヴィモ®（セルペルカチニブ）
ROS1 fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
NTRK fusion	ヴァイトラックビ®（ラロトレクチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
BRAF fusion	タフィンラー®（ダブラフェニブ） ※MEK阻害薬： メキニスト®（トラメチニブ）と併用
MET ex14	テプミトコ®（テポチニブ） タブレクタ®（カプマチニブ）
HER2	エンハーツ®　※2次治療以降～ （トラスツズマブ　デルクステカン）

●ドライバー遺伝子変異陰性の治療

Ⅳ期非小細胞肺がんの薬物療法（初回治療）　※ドライバー遺伝子変異/転座なし

●免疫療法単剤

ペムブロリズマブ（PD-L1≧1%）　KNO24、 KNO42

アテゾリズマブ（TC3又はIC3）　IM110

●免疫療法併用

Sq/ Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブ　CM227

●免疫療法単剤＋化学療法

Sq ペムブロリズマブ+(ナブ) パクリタキセル+カルボプラチン　KN407

Sq ニボルマブ+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン（PD-L1<1%）　CM227

Non-Sq ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン　KN189

Non-Sq アテゾリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン　IM132

Non-Sq ニボルマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン(PD-L1<1%)
CM227

Non-Sq アテゾリズマブ+ナブパクリタキセル+カルボプラチン　IM130

Non-Sq アテゾリズマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　IM150

Non-Sq ニボルマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　TASUKI

●免疫療法併用＋化学療法

Sq ニボルマブ+イピリムマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　9LA

Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン
/カルボプラチン　POSEIDON

Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン
/カルボプラチン　9LA

Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン
/カルボプラチン　POSEIDON

Sq/ Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ナブパクリタキセル
+カルボプラチン　POSEIDON

※Sq：squamous 扁平上皮がん

※Non-Sq：Non-squamous 非扁平上皮がん（adenocarcinoma等・・・）

1｜手術療法および周術期治療（Ⅰ～Ⅲ期）

□ 完全切除可能と考えられる臨床病期Ⅰ～Ⅲ期は手術療法が第1選択です。術式は肺葉切除とリンパ節郭清で，近年では侵襲の少ない胸腔鏡下肺葉切除術を行うこともあります。

□ 術後化学療法としては，術後病理病期ⅠA3～ⅠB期腺がんでは経口テガフール・ウラシル配合薬（ユーエフティ®）の内服[25]，Ⅱ～ⅢA期ではプラチナを含む2剤併用療法（CDDP+VNRなど[26]）を行います。

□ 医学的理由から手術不能のⅠ～Ⅱ期非小細胞肺がんには，根治的放射線療法の適応を検討し，行うことが推奨されます。また，中心型早期肺がんの一部では，タラポルフィンナトリウムやポルフィマーナトリウムを用いた光線力学的治療（PDT：photodynamic therapy）が適応となる場合があります。

2｜化学放射線併用療法（局所進行Ⅲ期）

□ 根治的切除不能の局所進行Ⅲ期症例では，根治を目指した化学放射線療法を考慮します。全身状態良好な場合，プラチナ製剤を含む2剤併用薬物療法と放射線療法の同時併用が標準治療です。高齢者の場合，わが国で71歳以上を対象にした低用量CBDCA療法と放射線療法の同時併用に関するエビデンスがあることから[27]，全身状態が良好な高齢者には低用量CBDCA+放射線療法を考慮してよいと考えられます。

□ 同時化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった症例に関して，PD-L1阻害薬であるデュルバルマブによる地固め療法がプラセボ群に対してPFSを有意に延長したとの報告があり[28]，使用が推奨されています。副作用としては，免疫関連有害事象（irAE：immune-related adverse events）の他，放射線肺臓炎の再燃に特に注意が必要です。

3｜薬物療法（ⅢB/C期，Ⅳ期）

□ 根治照射不能のⅢB/C期，Ⅳ期非小細胞肺がんは根治が困難であり，生存期間の延長とQOLの改善を目的とした薬物療法が治療の主体となります。薬物療法の適応に関しては，PS，臓器機能，併存疾患，各薬剤の毒性などを考慮して判断する必要があります。また，組織型，ドライバー遺伝子変異の有無，がん細胞のPD-L1発現により各サブグループに分類され，薬剤選択が行われます。

【問題 19－5】

非小細胞肺がんの治療について、誤った記述を 2 つ選べ。

1　肺がんの中でも、組織分類上、腺がんが 50%以上を占める。また、扁平上皮がんが 30%程度を占める。

2　Stage Ⅰ ～ Ⅱ、切除可能 StageⅢであれば、外科切除が標準治療であり、手術が適応とならない場合は、放射線療法を考慮する。

3　StageⅡ以上の術後の症例では、シスプラチン＋イリノテカンを併用したレジメンを 4 サイクル実施する。

4　EGFR 遺伝子陽性の Stage ⅠB～ⅢA の完全切除例についてはオシメルチニブ（80mg/日、最大 1 年間まで）による術後補助化学療法を選択することができる。

5　切除不能・根治照射可能 StageⅢB、ⅢC の症例においては、プラチナ併用根治的化学療法後のデュルバルマブによる地固め療法（最大 3 年まで）を実施する。

6　PD-L1 陽性の術後の症例では、プラチナ併用術後化学療法後にアテゾリズマブ（1200mg/body/3 週毎、1 年間まで）を投与することができる。

【解答 19－5】

〇1　正しい記述である。

〇2　正しい記述である。

×3　シスプラチン＋ビノレルビン（×イリノテカン）を併用したレジメンを 4 サイクル実施する。

×4　オシメルチニブによる術後補助化学療法では、最大 36 か月、3 年間までの投与期間である。

×5　デュルバルマブによる地固め療法は、最大 12 か月、1 年間までの投与期間である。

〇6　正しい記述である。（2022 年 5 月に術後補助化学療法として、アテゾリズマブの適応追加あり）

※切除可能な StageⅡB～StageⅢ⇒切除術施行⇒プラチナ併用治療後にアテゾリズマブ

※切除不能・根治照射可能 StageⅢB、ⅢC⇒プラチナ併用治療後にデュルバルマブ

【問題 19－6】

切除不能または根治照射不能 StageⅢB、ⅢC、Ⅳの非小細胞肺がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1 主に腺がんではドライバー遺伝子変異の検索が必須であり、扁平上皮がんでも若年、非喫煙患者などの非典型例では遺伝子変異の検索を検討する。

2 ドライバー遺伝子（EGFR、ALK、BRAF、ROS1、MET、RET、KRAS 等々）の様々な変異とそれに対応する治療薬が生存に寄与するため、殺細胞性抗がん剤より優先的に投与する。それぞれに原則として相互排他である。

3 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の症例において、T790M 陰性であれば、オシメルチニブの投与は控える。

4 Performance Status 2 の症例においては、アファチニブ、ダコミチニブが推奨される。

5 オシメルチニブとラムシルマブ（10mg/kg、14 日毎）を併用する治療も選択できる。

【解答 19－6】

○1 正しい記述である。

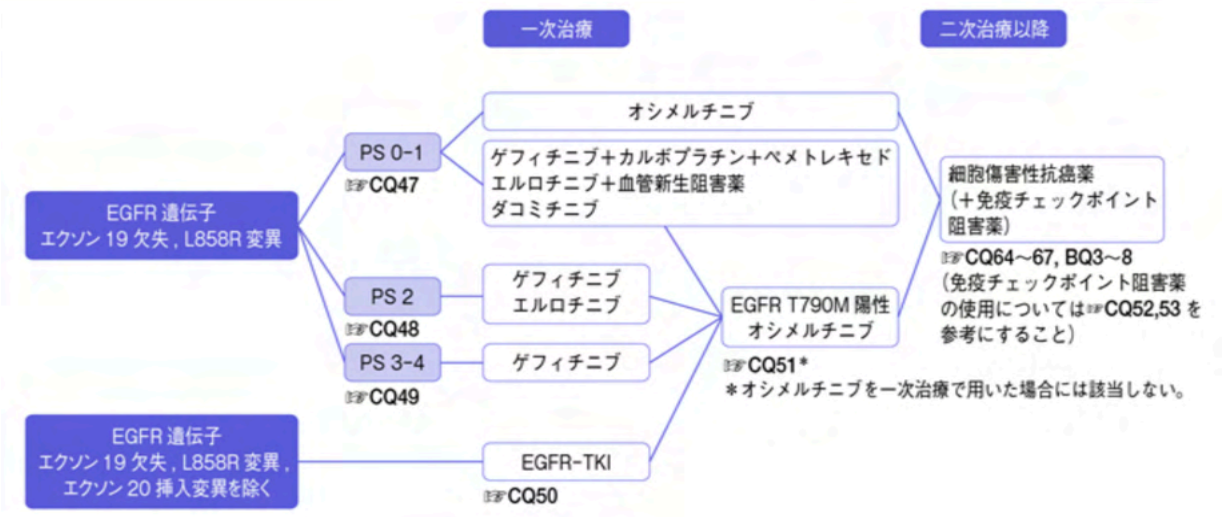
○2 正しい記述である。

×3 未治療の症例においても、T790M の有無を問わず、オシメルチニブが第一選択である。

×4 PS 不良な場合、忍容不能な有害事象が多いアファチニブ、ダコミチニブは推奨されず、PS2 ではゲフィチニブかエルロチニブ、PS3～4 にはゲフィチニブが推奨されている。

×5 オシメルチニブではなく、エルロチニブとラムシルマブを併用する治療も選択できる。

●EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能非小細胞肺がん　治療アルゴリズム



【問題 19－7】☆

非小細胞肺がんにおける術前補助化学療法に適応を有するレジメンを 3 つ選べ。

1　扁平上皮がん　ペムブロリズマブ＋ナブパクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

2　扁平上皮がん　ニボルマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法

3　扁平上皮がん　ニボルマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

4　非扁平上皮がん　アテゾリズマブ＋ナブパクリタキセル併用療法

5　非扁平上皮がん　ニボルマブ＋ビノレルビン＋シスプラチン併用療法

6　非扁平上皮がん　ニボルマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

【解答 19－7】

×1

〇2　扁平上皮がん　ニボルマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法

〇3　扁平上皮がん　ニボルマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

×4

×5　非扁平上皮がん　ビノレルビンではなく、ペメトレキセドを併用する。

〇6　非扁平上皮がん　ニボルマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

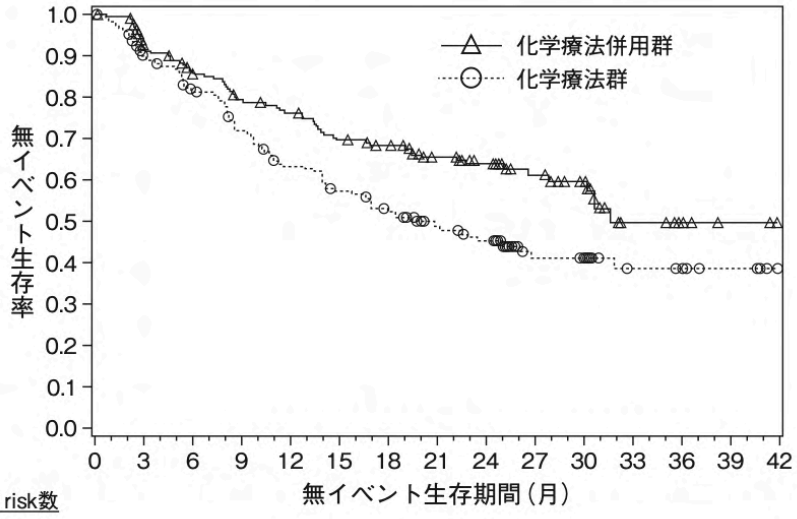
※術前補助化学療法に適応を有するのは、現状はニボルマブを用いた併用療法のみである。

※腎障害、心疾患、高齢等の理由からシスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、
　カルボプラチンに置き換え等も検討できる。

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

4. 効能又は効果
〇悪性黒色腫
〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〇非小細胞肺癌における術前補助療法
〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〇再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
〇再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
〇治癒切除不能な進行・再発の胃癌
〇切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
＊〇悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
〇がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
〇根治切除不能な進行・再発の食道癌
〇食道癌における術後補助療法
〇原発不明癌
〇尿路上皮癌における術後補助療法
＊＊〇根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より



at risk数														
化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

＊12：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。
*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

＊13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

【問題 19－8】☆

非小細胞肺がんに対する術前補助療法としてニボルマブを投与する場合の投与方法、用法及び用量並びに投与回数の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　イピリムマブとの併用投与　－　1 回 480mg を 2 週間間隔　－　3 回

2　単独投与　－　1 回 360mg を 3 週間間隔　－　上限なし

3　カルボプラチン及びパクリタキセルと併用投与　－　1 回 360mg を 3 週間間隔　－　3 回

4　単独投与　－　1 回 240mg を 2 週間間隔　－　5 回

5　シスプラチン及びビノレルビンとの併用投与　－　1 回 480mg を 3 週間間隔　－　4 回

【解答 19－8】

×1

×2

○3　正しい組み合わせである。

×4

×5

【問題 19－9】☆

2023 年 11 月より変更された切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法におけるデュルバルマブの用法用量について正しい選択肢を 2 つ選べ。

1　10mg/kg　2 週毎に点滴静注する。

2　15mg/kg　2 週毎に点滴静注する。

3　20mg/kg　4 週毎に点滴静注する。(体重が 30kg 以下の患者に限る)

4　1000mg/body　4 週毎に点滴静注する。

5　1500mg/body　4 週毎に点滴静注する。

【解答 19－9】

×1　変更前の用法用量である。

×2

○3　変更後の正しい記述である。

×4

○5　変更後の正しい記述である。

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

	変更前	変更後
用法及び用量 (下線部変更)	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。
1回あたりの投与量	体重換算用量 10 mg/kg（体重）	固定用量 1500 mg ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）
投与間隔	2 週間毎	4 週間毎

引用：イミフィンジ®適正使用ガイド

!

【問題 19－10】

各ドライバー遺伝子変異が陽性の症例に適応する薬剤の正しい組み合わせを 3 つ選べ。

1　EGFR 遺伝子変異陽性　―　ブリグチニブ

2　ALK 融合遺伝子陽性　－　エヌトレクチニブ

3　BRAF 遺伝子変異陽性　－　ダブラフェニブおよびトラメチニブ併用

4　ROS1 融合遺伝子陽性　－　クリゾチニブ

5　MET 遺伝子変異陽性　－　テポチニブ

【解答 19－10】

×1　EGFR 遺伝子変異陽性　―　ブリグチニブ　（ALK 融合遺伝子陽性例に対しての適応である。）

×2　ALK 融合遺伝子陽性　－　エヌトレクチニブ　（ROS1 融合遺伝子陽性例に対しての適応である。）

○3　BRAF 遺伝子変異陽性　－　ダブラフェニブおよびトラメチニブ併用

○4　ROS1 融合遺伝子陽性　－　クリゾチニブ

○5　MET 遺伝子変異陽性　－　テポチニブ

●ドライバー遺伝子に対する治療薬

遺伝子変異	薬剤（19種類）
EGFR	イレッサ®（ゲフィチニブ） タルセバ®（エルロチニブ） ジオトリフ®（アファチニブ） ビジンプロ®（ダコミチニブ） タグリッソ®（オシメルチニブ）
KRAS (G12C)	ルマケラス®（ソトラシブ）　※2次治療以降～
ALK fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） アレセンサ®（アレクチニブ） ジカディア®（セリチニブ） ローブレナ®（ロルラチニブ） アルンブリグ®（ブリグチニブ）
RET fusion	レットヴィモ®（セルペルカチニブ）
ROS1 fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
NTRK fusion	ヴァイトラックビ®（ラロトレクチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
BRAF fusion	タフィンラー®（ダブラフェニブ） ※MEK阻害薬： メキニスト®（トラメチニブ）と併用
MET ex14	テプミトコ®（テポチニブ） タブレクタ®（カプマチニブ）
HER2	エンハーツ®　※2次治療以降～ （トラスツズマブ　デルクステカン）

【問題 19－11】

各ドライバー遺伝子変異が陽性の症例に適応する薬剤の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　MET 遺伝子変異陽性　―　ロルラチニブ

2　ALK 融合遺伝子陽性　―　カプマチニブ

3　ROS1 融合遺伝子陽性　―　エヌトレクチニブ

4　RET 融合遺伝子陽性　―　ソトラシブ

5　KRAS 遺伝子変異陽性　―　セルペルカチニブ

【解答 19－11】

×1　MET 遺伝子変異陽性　―　ロルラチニブ　（ALK 融合遺伝子陽性例に対しての適応である。）

×2　ALK 融合遺伝子陽性　―　カプマチニブ　（MET 融合遺伝子陽性例に対しての適応である。）

○3　ROS1 融合遺伝子陽性　―　エヌトレクチニブ

×4　RET 融合遺伝子陽性　―　ソトラシブ　（KRAS 遺伝子変異陽性例に対しての適応である。）

×5　KRAS 遺伝子変異陽性　―　セルペルカチニブ　（RET 融合遺伝子陽性例に対しての適応である。）

●ドライバー遺伝子に対する治療薬

遺伝子変異	薬剤（19種類）
EGFR	イレッサ®（ゲフィチニブ） タルセバ®（エルロチニブ） ジオトリフ®（アファチニブ） ビジンプロ®（ダコミチニブ） タグリッソ®（オシメルチニブ）
KRAS (G12C)	ルマケラス®（ソトラシブ）　※2次治療以降～
ALK fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） アレセンサ®（アレクチニブ） ジカディア®（セリチニブ） ローブレナ®（ロルラチニブ） アルンブリグ®（ブリグチニブ）
RET fusion	レットヴィモ®（セルペルカチニブ）
ROS1 fusion	ザーコリ®（クリゾチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
NTRK fusion	ヴァイトラックビ®（ラロトレクチニブ） ロズリートレク®（エヌトレクチニブ）
BRAF fusion	タフィンラー®（ダブラフェニブ） ※MEK阻害薬： メキニスト®（トラメチニブ）と併用
MET ex14	テプミトコ®（テポチニブ） タブレクタ®（カプマチニブ）
HER2	エンハーツ®　※2次治療以降～ （トラスツズマブ　デルクステカン）

【問題 19－12】

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺がんに対して適応を有さない薬剤を 1 つ選べ。

1 ブリグチニブ

2 アレクチニブ

3 セリチニブ

4 ロルラチニブ

5 ダコミチニブ

【解答 19－12】

×5 ダコミチニブ （これは EGFR-TKI である）

●ザーコリ®（クリゾチニブ）

初期のALK-TKI！
ROS1 融合遺伝子陽性例にも適応あり！

▶現在はほぼ初期治療としては使われなくなった‥
▶視覚障害、悪心・嘔吐、下痢等が多い‥
▶ロミタピド（高脂血症治療剤）とは併用**禁忌**！

●アレセンサ®（アレクチニブ）

ALK-TKIにおける**トップバッター！**

▶クリゾチニブより奏効率、PFSも非常に優れる！
▶クリゾチニブに比べて、副作用も少ない！
▶ALK陽性の未分化大細胞リンパ腫にも適応あり！

●ジカディア®（セリチニブ）

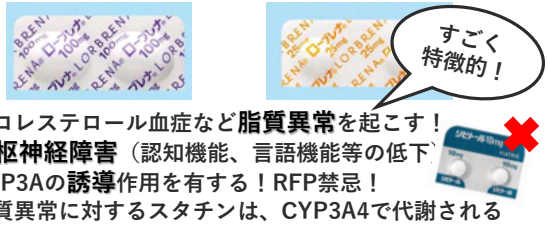
副作用が強く現われることから発売後に
用法用量・剤形が変更された異色の経歴をもつ！

750mg空腹時(5Cap)→ **450mg食後**(3錠)に変更された！

▷悪心・嘔吐や下痢の頻度が異常に高かったため、減量‥
▷食後で吸収率（AUC）が上昇するため、空腹時から変更‥
※食後にすることにより、450mgでも同等のAUCが得られた！
※副作用の発現率も少し軽減された‥（91%→83%）

●ローブレナ®（ロルラチニブ）

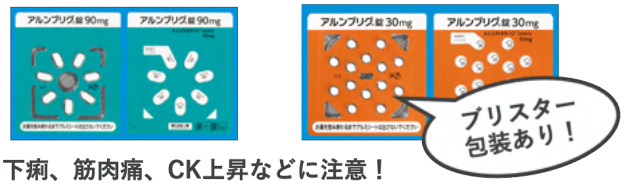
他のALK-TKIが耐性になった場合にも有効！
独特な副作用があり、副作用マネージメントが重要！



▶高コレステロール血症など**脂質異常**を起こす！
▶**中枢神経障害**（認知機能、言語機能等の低下）
▶CYP3Aの**誘導**作用を有する！RFP禁忌！
※脂質異常に対するスタチンは、CYP3A4で代謝される
アトルバスタチン等は避け、他のスタチンを選択する！

●アルンブリグ®（ブリグチニブ）

他のALK-TKIが耐性になった場合にも有効！



▶下痢、筋肉痛、CK上昇などに注意！
▶ロルラチニブの様な中枢神経障害は少ないため、
日常的に仕事をしている患者には向いているかも！

【問題 19－13】

EGFR チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する薬剤を 3 つ選べ。

1 ダコミチニブ

2 アファチニブ

3 エルロチニブ

4 ゲフィチニブ

5 オシメルチニブ

【解答 19－13】

○1 ダコミチニブ

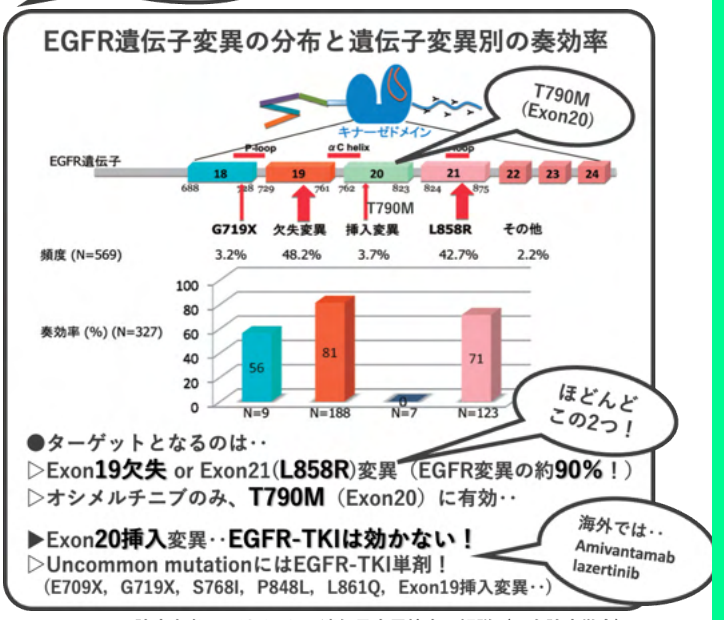
○2 アファチニブ

×3 エルロチニブ

×4 ゲフィチニブ

○5 オシメルチニブ

各EGFR-TKI 添付文書・インタビューフォーム等を参照



肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の解説（日本肺癌学会）

【問題 19－14】☆

他の ALK チロシンキナーゼ阻害薬と比較した検証的試験(第Ⅲ相臨床試験)において、

無増悪生存期間の延長効果が検証された薬剤を 3 つ選べ。

ALK: anaplastic lymphoma kinase

1 クリゾチニブ

2 アレクチニブ塩酸塩

3 セリチニブ

4 ロルラチニブ

5 ブリグチニブ

【解答 19－14】

×1

○2 正しい選択肢である。

×3

○4 正しい選択肢である。

○5 正しい選択肢である。

●肺がん診療ガイドラインより

CQ54. PS 0-1の場合，一次治療としてALK-TKIが勧められるか？＊

推 奨

a. アレクチニブ単剤療法を行うよう推奨する。
（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A，合意率：100%）

b. ブリグチニブ単剤療法を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B，合意率：73%）

c. ロルラチニブ単剤療法を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B，合意率：73%）

※上記の 3 剤については、クリゾチニブと比較した検証的試験(第Ⅲ相臨床試験)において、
無増悪生存期間の延長効果が検証されている。

【問題 19－15】☆

クリゾチニブに関する正しい記述を 3 つ選べ。

ROS1: c-ros oncogene 1

PS: performance status

1 肺がん診療ガイドラインにおいて、非小細胞肺がんのうち、RO1 融合遺伝子陽性で PS-1 の患者に対して投与が推奨されている。

2 1 回 250mg を 1 日 2 回、経口投与する。

3 Grade2 の好中球減少を認めた場合には、休薬する必要がある。

4 Grade2 の QT 間隔延長を認めた場合には、休薬する必要がある。

5 視覚障害が現れることがあるため、投与中の患者には自動車の運転をする際には注意させる必要がある。

【解答 19－15】

○1 正しい記述である。

○2 正しい記述である。

×3 同一投与量を継続する。

×4 同一投与量を継続する。

○5 正しい記述である。

●肺がん診療ガイドラインより

CQ57. ROS1融合遺伝子陽性にROS1-TKIは勧められるか？

推 奨

ROS1-TKI単剤療法（クリゾチニブ，エヌトレクチニブのいずれか）を行うよう推奨する。

（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：100%）

●クリゾチニブ（ザーコリ®）添付文書より

6. 用法及び用量

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用＼グレード[注1)]	1	2	3	4
血液系[注2)]	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する[注3)]。
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する[注4)]。	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇[注5)] [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]	投与を中止する。			
QT間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3参照]	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する[注4)]。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。
注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。
注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。
注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。
注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

8.5 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

【問題 19－16】

ペメトレキセドの副作用（血液毒性、消化器症状、神経障害等）を軽減するための支持療法として、正しい記述はどれか。3 つ選べ。

1　葉酸：初回投与の 7 日以上前から葉酸として 0.5mg を連日経口投与する。

2　葉酸：初回投与の 7 日以上前から葉酸として 0.5mg を 9 週毎に 1 回経口投与する。

3　ビタミン B12：初回投与の少なくとも 7 日以上前から、およびその後 9 週毎に 1 回 1mg を筋注投与する。

4　ビタミン B12：初回投与の少なくとも 7 日以上前から、およびその後 3 週毎に 1 回 1mg を筋注投与する。

5　葉酸、ビタミン B12 ともにペメトレキセド最終投与から 22 日目までは投与を継続する。

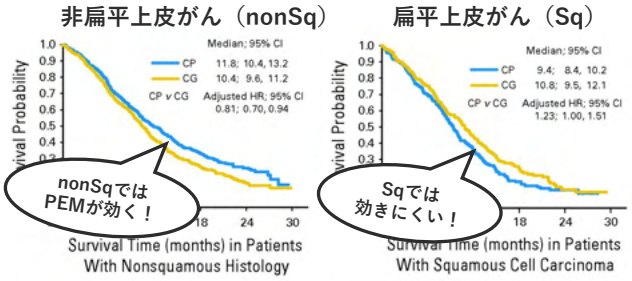
【解答 19－16】

○1、3、5　正しい記述である。

×2　葉酸：初回投与の 7 日以上前から葉酸として 0.5mg を連日経口（×9 週毎に 1 回経口）投与する。

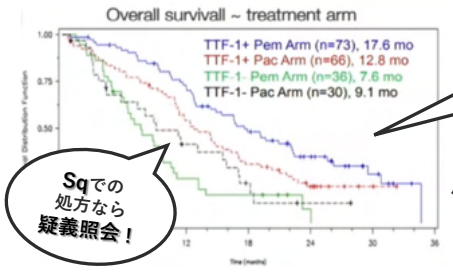
×4　ビタミン B12：初回投与の少なくとも 7 日以上前から、その後 9 週毎（×3 週毎）に 1 回筋注投与する。

●ペメトレキセドと肺腺がん



CP群:ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群
CG群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

ScagliottiG.V,etal.:J.Clin.Oncol.2008;26:3543-3551



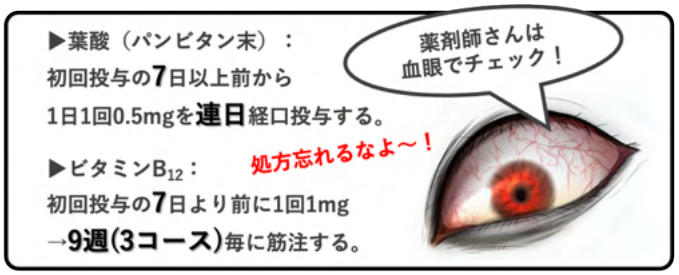
PEMの反応指標になる！

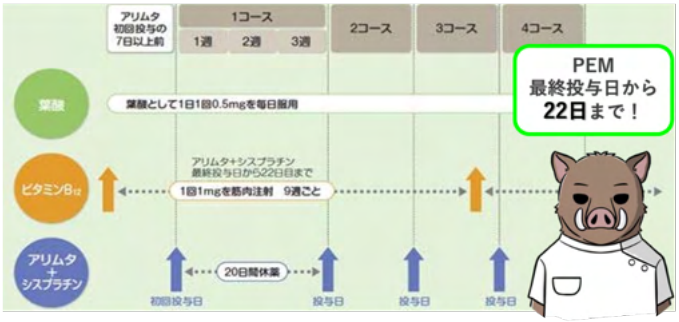
※Thyroid Transcription Factor-1

▶TTF-1が(＋)だとPEMの反応がGood！
▶TTF-1が(－)だとPTX（タキサン）の方が反応がGood！

J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2849-53.

●ペメトレキセドと葉酸とビタミン B12 の併用





▶初期の臨床試験では、葉酸とビタミンB12が併用されず‥
▶治療に関連する副作用（好中球減少や感染症など）が多発‥
▶試験期間中に葉酸、ビタミンB12 併用が義務づけられた。
▶Grade3～4の好中球減少や感染症の発現が有意に減少した！

アリムタ 添付文書・インタビューフォーム等を参照

【問題 19－17】

ドライバー遺伝子変異が陰性、もしくはドライバー遺伝子変異が陽性であったが、それぞれに対するキナーゼ阻害薬による治療が不応となった非扁平上皮がんの症例に対する治療として、正しい選択肢を 3 つ選べ。なお、PD-L1 の発現の有無は問わない上での治療選択肢を考えること。

1　ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン
2　アテゾリズマブ＋ベバシズマブ＋エトポシド＋カルボプラチン併用レジメン
3　アテゾリズマブ＋アルブミン懸濁型パクリタキセル＋カルボプラチン併用レジメン
4　ニボルマブ＋イピリムマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン
5　ネシツムマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用レジメン
6　デュルバルマブ＋セミプリマブ＋プラチナ製剤を含む化学療法併用レジメン

【解答 19－17】

○1　ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン
（⇒4 サイクル後にカルボプラチンを除いた 2 剤を病勢増悪まで継続する。）

×2　アテゾリズマブ＋ベバシズマブ＋パクリタキセル（×エトポシド）＋カルボプラチン併用レジメン
（⇒4～6 サイクル後にアテゾリズマブ、ベバシズマブの 2 剤を病勢増悪まで継続する。）

○3　アテゾリズマブ＋アルブミン懸濁型パクリタキセル＋カルボプラチン併用レジメン
（⇒4 サイクル後にアテゾリズマブ単剤を病勢増悪まで継続する。）

○4　ニボルマブ＋イピリムマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン
（⇒2 サイクル後に、ニボルマブ、イピリムマブ、ペメトレキセドを病勢増悪まで継続する。）
※イピリムマブ（1mg/kg）は 6 週毎、その他は 3 週毎に投与し、1 サイクルを 6 週毎とする。

×5　ネシツムマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用レジメン
（⇒4 サイクル後に、ネシツムマブ単剤を病勢増悪まで継続する。）
このレジメンは扁平上皮がんに対して使用される。

×6　デュルバルマブ＋トレメリムマブ（×セミプリマブ）＋プラチナ製剤を含む化学療法併用レジメン

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より
●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より
●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より
●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より
●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より
●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より
●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より
●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

【問題 19－18】

ドライバー遺伝子変異陰性の扁平上皮がんの症例に対する治療として、正しい選択肢を 3 つ選べ。

1 ペムブロリズマブ＋アルブミン懸濁型パクリタキセル（or パクリタキセル）＋カルボプラチン併用レジメン

2 ニボルマブ＋トレメリムマブ併用レジメン

3 ニボルマブ＋イピリムマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン

4 ニボルマブ＋イピリムマブ＋イリノテカン＋カルボプラチン併用レジメン

5 ネシツムマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用レジメン

6 アテゾリズマブ+トレメリムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン併用レジメン

7 ニボルマブ＋+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン併用レジメン

【解答 19－18】

○1 ペムブロリズマブ＋アルブミン懸濁型パクリタキセル（or パクリタキセル）＋カルボプラチン併用レジメン

（⇒4 サイクル後にペムブロリズマブ単剤を病勢増悪まで継続する。）

×2 ニボルマブ＋イピリムマブ（×トレメリムマブ）併用レジメン

※非扁平上皮がん、扁平上皮がん問わず使用可能である。

※ニボルマブ（240mg/body）は 2 週毎、イピリムマブ（1mg/kg）は 6 週毎に投与する。

×3 ニボルマブ＋イピリムマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン（or シスプラチン）併用レジメン

（⇒2 サイクル後に、ニボルマブ、イピリムマブ、ペメトレキセドを病勢増悪まで継続する。）

※イピリムマブ（1mg/kg）は 6 週毎、その他は 3 週毎に投与し、1 サイクルを 6 週毎とする。

×ペメトレキセドは扁平上皮がんでは有効性は確立されておらず、使用されない。

×4 ニボルマブ＋イピリムマブ＋パクリタキセル（×イリノテカン）＋カルボプラチン併用レジメン

（⇒2 サイクル後に、ニボルマブ、イピリムマブを病勢増悪まで継続する。）

※イピリムマブ（1mg/kg）は 6 週毎、その他は 3 週毎に投与し、1 サイクルを 6 週毎とする。

○5 ネシツムマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用レジメン

（⇒4 サイクル後に、ネシツムマブ単剤を病勢増悪まで継続する。）

×6 デュルバルマブ（×アテゾリズマブ+）+トレメリムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン併用レジメン

○7 ニボルマブ＋+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン併用レジメン

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

●ドライバー遺伝子変異陰性の治療

Ⅳ期非小細胞肺がんの薬物療法（初回治療）　※ドライバー遺伝子変異/転座なし

●免疫療法単剤

ペムブロリズマブ（PD-L1≧1%）　KNO24、 KNO42

アテゾリズマブ（TC3又はIC3）　IM110

●免疫療法併用

Sq/ Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブ　CM227

●免疫療法単剤＋化学療法

Sq ペムブロリズマブ+(ナブ) パクリタキセル+カルボプラチン　KN407

Sq ニボルマブ+ゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチン（PD-L1<1%）　CM227

Non-Sq ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン　KN189

Non-Sq アテゾリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン　IM132

Non-Sq ニボルマブ+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン(PD-L1<1%)
CM227

Non-Sq アテゾリズマブ+ナブパクリタキセル+カルボプラチン　IM130

Non-Sq アテゾリズマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　IM150

Non-Sq ニボルマブ+ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　TASUKI

●免疫療法併用＋化学療法

Sq ニボルマブ+イピリムマブ+パクリタキセル+カルボプラチン　9LA

Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン
/カルボプラチン　POSEIDON

Non-Sq ニボルマブ+イピリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン
/カルボプラチン　9LA

Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ペメトレキセド+シスプラチン
/カルボプラチン　POSEIDON

Sq/ Non-Sq デュルバルマブ+トレメリムマブ+ナブパクリタキセル
+カルボプラチン　POSEIDON

※Sq：squamous 扁平上皮がん

※Non-Sq：Non-squamous 非扁平上皮がん（adenocarcinoma等・・・）

【問題 19－19】

悪性胸膜中皮腫の治療において、正しい記述を 2 つ選べ。

1　最大のリスクファクターは喫煙である。

2　ニボルマブ＋イピリムマブ併用レジメンを使用することができる。

3　ニボルマブ単独療法は投与できない。

4　ペメトレキセド＋シスプラチン併用レジメンを使用することができる。

5　KRAS 遺伝子変異陽性の症例であれば、ソトラシブを投与する。

【解答 19－19】

×1　最大のリスクファクターはアスベスト（石綿）の吸入歴である。

○2　正しい記述である。

※ニボルマブ（240mg/body）は 2 週毎、イピリムマブ（1mg/kg）は 6 週毎に投与する。

×3　ニボルマブ単剤での治療も可能である。

○4　正しい記述である。

×5　非小細胞肺がんの記述であり、悪性胸膜中皮腫の治療には用いない。

●悪性胸膜中皮腫

【問題 19－20】

非小細胞肺がん（stageⅣ）における下記の治療の優先順位について、正しい組み合わせを 2 つ選べ。

1　非扁平上皮がん（EGFR 遺伝子変異陰性）　1 次治療　ラムシルマブ+ドセタキセル

2　非扁平上皮がん（ALK 融合遺伝子陽性）　1 次治療　ロルラチニブ

3　非扁平上皮がん（PD-L1 陽性細胞 50%以上）　1 次治療　ペムブロリズマブ+ カルボプラチン＋ペメトレキセド

4　扁平上皮がん（PD-L1 陽性細胞 50%以上）　1 次治療　ペムブロリズマブ+ カルボプラチン＋ペメトレキセド

5　扁平上皮がん　2 次治療　デュルバルマブ単剤

【解答 19－20】

×1　2 次治療で使用されるレジメンである。

○2　正しい組み合わせである。

○3　正しい組み合わせである。

×4　扁平上皮がんのため‥　（×ペメトレキセド　○パクリタキセル or アルブミン懸濁型パクリタキセル）

×5　扁平上皮がん　StageⅣでは単剤で使用しない。トレメリムマブと化学療法を併用する。

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より　　●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.2 国際共同第III相試験（POSEIDON試験）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）675例（本剤[注4]＋トレメリムマブ[注4]＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5]［本剤併用群338例］、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5]単独［対照群337例］）（日本人49例［本剤併用群21例、対照群28例］を含む）を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[3]。

注4）本剤1,500mg及びトレメリムマブ75mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与した。

注5）3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1、8、15日目に100mg/m²を投与）＋カルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）、②ゲムシタビン（第1、8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与）+シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m²）維持療法（本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与）に移行した。

【問題 19－21】

ドライバー遺伝子変異が陰性の症例に対する正しい治療を 3 つ選べ。

1　PS:0～1 PD-L1　TPS:50%以上　ペムブロリズマブもしくはアテゾリズマブの単独療法が推奨される。

2　PS:0～1 PD-L1　TPS:50%以上　PD-1/PD-L1 阻害薬を併用したプラチナ系化学療法が推奨される。

3　PS:0～1 PD-L1　TPS:1～49%　PD-1/PD-L1 阻害薬を併用したプラチナ系化学療法が推奨される。

4　PS:0～1 PD-L1　TPS:1～49%　ペムブロリズマブ単独療法は推奨されるかどうか根拠が明確でない。

5　PS:0～1 PD-L1　TPS:1%未満　ペムブロリズマブ単独療法が推奨される。

【解答 19－21】

○1　PS:0～1 PD-L1　TPS:50%以上　ペムブロリズマブもしくはアテゾリズマブの単独療法が推奨される。

○2　PS:0～1 PD-L1　TPS:50%以上　PD-1/PD-L1 阻害薬を併用したプラチナ系化学療法が推奨される。

○3　PS:0～1 PD-L1　TPS:1～49%　PD-1/PD-L1 阻害薬を併用したプラチナ系化学療法が推奨される。

○4　PS:0～1 PD-L1　TPS:1～49%　ペムブロリズマブ単独療法は推奨されるかどうか根拠が明確でない。

×5　PS:0～1 PD-L1　TPS:1%未満　ペムブロリズマブ単独療法が推奨される。

TPS:1%未満であれば、PD-1/PD-L1 阻害薬を併用したプラチナ系化学療法、ニボルマブ＋イピリムマブ±プラチナ系化学療法等が推奨され、ペムブロリズマブ単独投与での有効性については根拠が乏しい。

●ニボルマブ（オプジーボ®）添付文書より

●アテゾリズマブ（テセントリク®）添付文書より

●アベルマブ（バベンチオ®）添付文書より

●イピリムマブ（ヤーボイ®）添付文書より

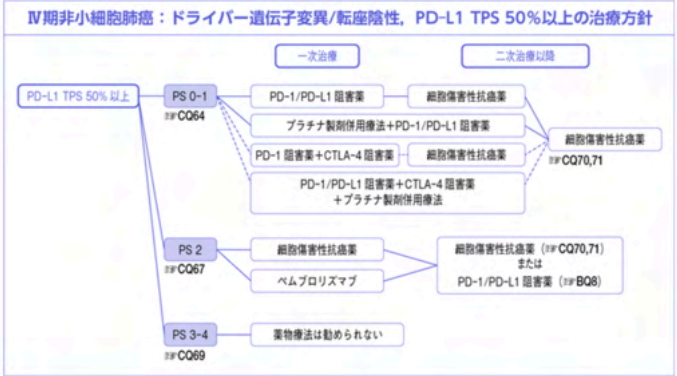
●ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）添付文書より

●デュルバルマブ（イミフィンジ®）添付文書より

●セミプリマブ（リブタヨ®）添付文書より

●トレメリムマブ（イジュド®）添付文書より

●PD-L1 TPS 50%以上の一次治療



CQ64．全身状態良好（PS 0-1）なPD-L1 TPS 50%以上に対する一次治療において薬物療法は勧められるか？

推 奨

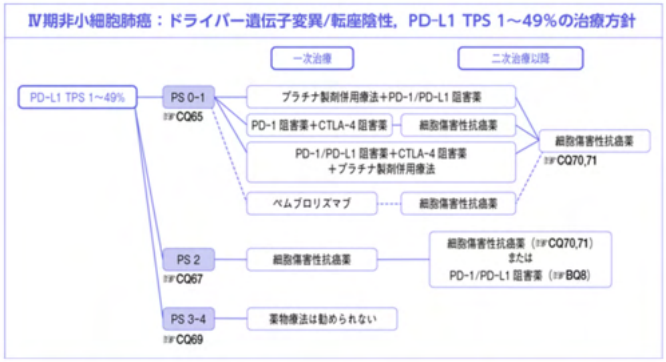
a．ペムブロリズマブ単剤療法もしくはアテゾリズマブ単剤療法*を行うよう推奨する。
（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A，合意率：93%）

b．プラチナ製剤併用療法にPD-1/PD-L1阻害薬を併用した治療を行うよう推奨する。
（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：69%）

c．ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を行うよう推奨するだけの根拠が明確ではない。
（推奨に至る根拠が明確ではない）

d．PD-1/PD-L1阻害薬+CTLA-4阻害薬にプラチナ製剤併用療法を併用した治療を行うよう推奨するだけの根拠が明確ではない。
（推奨に至る根拠が明確ではない）

●PD-L1 TPS 1～49%の一次治療



CQ65．全身状態良好（PS 0-1）なPD-L1 TPS 1～49%に対する一次治療において薬物療法は勧められるか？

推 奨

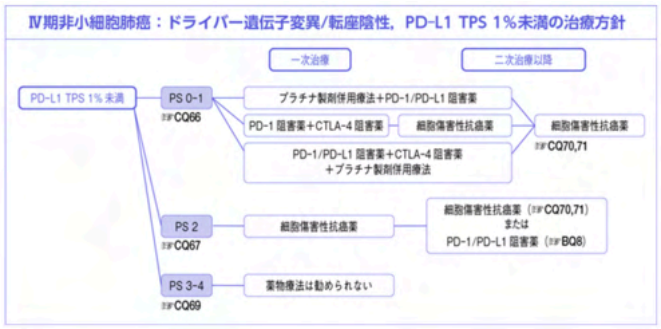
a．プラチナ製剤併用療法にPD-1/PD-L1阻害薬を併用した治療を行うよう推奨する。
（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：89%（推奨率：96%））

b．ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C，合意率：68%（推奨率：68%））

c．PD-1/PD-L1阻害薬+CTLA-4阻害薬にプラチナ製剤併用療法を併用した治療を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C，合意率：61%（推奨率：64%））

d．ペムブロリズマブ単剤療法を行うよう推奨するだけの根拠が明確ではない。
（推奨に至る根拠が明確ではない）

●PD-L1 TPS 1%未満の一次治療



CQ66．全身状態良好（PS 0-1）なPD-L1 TPS 1%未満に対する一次治療において薬物療法は勧められるか？

推 奨

a．プラチナ製剤併用療法にPD-1/PD-L1阻害薬を併用した治療を行うよう推奨する。
（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：75%（推奨率：96%））

b．ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C，合意率：75%（推奨率：93%））

c．PD-1/PD-L1阻害薬+CTLA-4阻害薬にプラチナ製剤併用療法を併用した治療を行うよう提案する。
（推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C，合意率：75%（推奨率：75%））

●20　胃がん（問題 1～6）

ポイント：

胃がんにおいても、術前・術後の補助化学療法と進行・再発に対しての化学療法について、それぞれ把握するようにしましょう。また、免疫チェックポイント阻害の適応が胃がんにおいても拡大しており、殺細胞性抗がん剤とのコンビネーションも行われるようになりました。HER2 陽性例では、新薬も登場しているため、それぞれの治療において、細かく理解しておくことが必要になってきます。

参考：胃がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

【問題 20－1】

胃がんの術後補助化学療法について、正しいものを 1 つ選べ。

1　stage Ⅰ を対象とする。

2　術後半年以内に開始する。

3　S-1 単剤療法は約半年間継続する。

4　カペシタビン、オキサリプラチンを用いた CapeOX 療法は、半年間継続する。

5　ラムシルマブ＋パクリタキセルを用いる。

【解答 20－1】

×1　stage Ⅰ を対象とする。（stage Ⅱ～Ⅲを対象とする）

×2　術後半年以内に開始する。（6 週以内に開始する）

×3　S-1 単剤療法は約半年間継続する。（1 年間継続する）

○4　カペシタビン、オキサリプラチンを用いた CapeOX 療法は、半年間継続する。

×5　ラムシルマブ＋パクリタキセルを用いる。（使用しない。これは stageⅣの 2 次治療以降で使用する。）

【問題 20－2】

stage Ⅱ～Ⅲを対象とする胃がんの術後補助化学療法として正しい選択肢を 2 つ選べ。

1　S-1 単剤療法　1 年間

2　S-1＋ドセタキセル併用療法　1 年間

3　カペシタビン＋シスプラチン併用療法　半年間

4　5-FU＋シスプラチン併用療法　1 年間

5　イリノテカン単剤療法　1 年間

【解答 20－2】

○1　S-1 単剤療法　1 年間

○2　S-1＋ドセタキセル併用療法　1 年間

（1～7 サイクルまで S-1 は 2 週投 1 週休、2～7 サイクルの間でドセタキセルを投与、以降は S-1 を

4 週投 2 週休、1 年間まで継続する。）

×3　カペシタビン＋シスプラチン併用療法　半年間　シスプラチンではなく、オキサリプラチンである。

【問題■－■】☆

胃癌治療ガイドライン第 6 版において、胃がんの術後補助化学療法として推奨されている治療を 3 つ選べ。

S-1：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

1　S-1

2　S-1+シスプラチン

3　S-1+ドセタキセル

4　S-1+オキサリプラチン

5　S-1+イリノテカン

【解答■－■】

○1　正しい選択肢である。

×2

○3　正しい選択肢である。

○4　正しい選択肢である。

×5

ガイドライン委員会からのコメント

CLASSIC 試験および J-CLASSIC-PII 試験の結果を受けて、本邦において 2015 年 11 月にカペシタビンおよびオキサリプラチンが胃癌術後補助化学療法で使用可能となった。これまで胃癌治療ガイドラインでは、ACTS-GC 試験[2,3]に基づいた S-1 単剤の 1 年間投与が推奨度 1 の術後補助化学療法とされていたが、選択肢が増えたことになる。S-1 単独療法および CapeOX 療法はいずれも、本邦の胃癌術後補助化学療法において「推奨される治療法」である。

ただし、術後補助化学療法における S-1 単剤療法と CapeOX 療法または SOX 療法を直接比較した試験はなく、現場ではこれらの優劣についての間接比較やサブセット解析に基づいて病期や組織型（分化度）による使い分けが議論されている。しかし、サブセット解析自体が検証的なものではなく、さらにそれを用いた試験間での間接比較は「推測や考察でしかない」ことを十分意識する必要がある。すなわち、現時点で S-1 単独療法と CapeOx または SOX 療法を使い分ける明確な基準は存在せず、リスク・ベネフィットを考慮した使い分けは今後の重要な検討課題である。

現時点では胃癌術後補助化学療法としての CapeOX 療法および SOX 療法の本邦における長期成績の報告はない。治癒を目的とする術後補助化学療法においては、延命を目的とする緩和的化学療法と異なり、長期成績を含めたリスク・ベネフィットを考慮した慎重な判断が必要である。SOX 療法には比較試験の結果がないため、エビデンスレベルは CapeOX 療法の方が高い。

また、オキサリプラチン併用によって副作用が増強する可能性に留意する必要がある。J-CLASSIC-PII 試験では、プライマリーエンドポイントである平均相対薬剤強度は事前に設定された閾値を超えたものの、カペシタビン、オキサリプラチンともに 2/3 以上の症例で減量が必要であった。これは SOX 療法でも同様であった。このように、術後補助化学療法においてオキサリプラチンを併用する際には、副作用に十分に注意し適宜減量する必要がある。また、本邦の実臨床では高齢者の割合が CLASSIC 試験の登録例より高いことが予想されるが、高齢者では副作用の頻度が高く忍容性が低い可能性があることに注意が必要である。

https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2023/08/XELOXAdj201606.pdf

【問題 20－3】

HER2 陰性の未治療の胃がん（stageⅣ）における 1 次治療として、正しい選択肢を 2 つ選べ。

なお、PD-L1 の発現の有無は問わない上での治療選択肢である。

1　ニボルマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン（or TS-1）併用療法

2　ニボルマブ＋オキサリプラチン＋レボホリナート＋5-FU 併用療法

3　ニボルマブ＋イリノテカン併用療法

4　ペムブロリズマブ＋シスプラチン＋S-1 併用療法

5　ペムブロリズマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン併用療法

【解答 20－3】

○1　ニボルマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン（or TS-1）併用療法　（ニボルマブ＋CapeOX）

○2　ニボルマブ＋オキサリプラチン＋レボホリナート＋5-FU 併用療法　（ニボルマブ＋FOLFOX）

×3　ニボルマブ＋イリノテカン併用療法

×4　ペムブロリズマブ＋シスプラチン＋S-1 併用療法

×5　ペムブロリズマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン併用療法

※ペムブロリズマブは、胃がんに対して MSI-High 陽性例以外の適応はまだ承認されていない。

【問題 20－4】

HER2 陽性の胃がん（stageⅣ）における治療選択肢について、誤った組み合わせはどれか。2 つ選べ。

1　1 次治療　トラスツズマブ + S-1（or カペシタビン）+ シスプラチン併用療法

2　1 次治療　ペムブロリズマブ単独療法（MSI-high を有する症例）

3　2 次治療　ラムシルマブ + アルブミン懸濁型パクリタキセル併用療法

4　1 次治療　トラスツズマブ　デルクステカン単独療法

5　3 次治療　ニボルマブ単独療法 or トリフルリジン・チピラシル単独療法

【解答 20－4】

○1　1 次治療　トラスツズマブ + S-1（or カペシタビン）+ シスプラチン併用療法

×2　1 次治療　ペムブロリズマブ単独療法（MSI-high を有する症例）

MSI-high を有する場合、2 次治療以降に用いられる。

○3　2 次治療　ラムシルマブ + アルブミン懸濁型パクリタキセル併用療法

×4　1 次治療　トラスツズマブ　デルクステカン単独療法　3 次治療以降に用いられる。

○5　3 次治療　ニボルマブ単独療法 or トリフルリジン・チピラシル単独療法

【問題 20－5】

胃がんでのパクリタキセル(アルブミン懸濁型)の用法用量として正しいものを 2 つ選べ。

1　260mg/㎡　3 週間ごと

2　125mg/㎡　1 週間ごと

3　100mg/㎡　1 週間ごと

4　100mg/㎡　1 週間ごとを 3 回繰り返したのち 1 週間休薬

5　75mg/㎡　1 週間ごとを 3 回繰り返したのち 1 週間休薬

【解答 20－5】

○1　260mg/㎡　3 週間ごと （胃がん、乳がん）

×2　125mg/㎡　1 週間ごと （膵臓がん）

×3　100mg/㎡　1 週間ごと （非小細胞肺がん）

○4　100mg/㎡　1 週間ごとを 3 回繰り返したのち 1 週間休薬 （胃がん、乳がん）

×5　75mg/㎡　1 週間ごとを 3 回繰り返したのち 1 週間休薬 （通常量では適応なし）

【問題 20－6】

ラムシルマブ＋パクリタキセル併用療法を施行中の胃がん患者において、蛋白尿（2＋）となった際の対応として、正しいものを 2 つ選べ。

1 その時点でラムシルマブの投与の中止判断を下す。

2 24 時間蓄尿を用いた全尿検査の実施が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白／クレアチニン比（UPC 比）を測定する。

3 UPC 比が 2.5 であった場合、ラムシルマブは投与可能である。

4 UPC 比が 2.5 であった場合、2.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。

5 UPC 比が 1.5 であった場合、1.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。

【解答 20－6】

×1 その時点でラムシルマブの投与の中止判断を下す。

○2 24 時間蓄尿を用いた全尿検査の実施が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白／クレアチニン比（UPC 比）を測定する。

×3 UPC 比が 2.5 であった場合、ラムシルマブは投与可能である。 2.0 未満で投与可能である。

○4 UPC 比が 2.5 であった場合、2.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。

×5 UPC 比が 1.5 であった場合、1.0 未満に低下するまで休薬し、減量して再開する。
UPC 比が 2.0 未満であるため、そのまま投与可能である。

※UPC 比：2 以上の蛋白尿発現回数に応じたラムシルマブの減量基準は、
0 回目：8mg/kg、1 回目：6mg/kg へ減量、2 回目以降：5mg/kg へ減量、となっている。

※尿中の蛋白／クレアチニン比（UPC 比）は、以下により求めることができます。
尿中の蛋白／クレアチニン比＝尿蛋白定量結果（mg/dL）／尿中クレアチニン濃度（mg/dL）

【問題■－■】☆

未分化型胃がんの特徴を１つ選べ。

1　血行性転移をきたすことが多い。

2　膨張性に進展することが多い。

3　肉眼形態は境界明瞭であることが多い。

4　腹膜播種をきたすことが多い。

5　内視鏡的切除の適応にはならない。

【解答■－■】

×1　分化型の特徴である。

×2　分化型の特徴である。

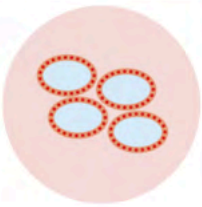
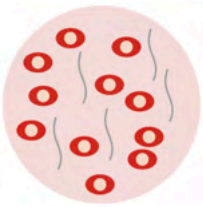
×3　分化型の特徴である。

○4　正しい選択肢である。

×5　早期の段階であれば、適応となる。

●未分化胃がんについて　https://www.cancer-infonavi.jp/igan/treatment/01/

図3　分化型と未分化型の特徴

	分化型胃がん	未分化型胃がん
組織像（顕微鏡で見た場合の形態モデル）	がん細胞が正常な細胞と類似した形を保ったまま増殖する 	がん細胞が正常細胞の形を形成せずバラバラと広がっていく 
好発年齢	高齢者で比率が高い	若年女性で比率が高い
転移形式、進展様式	血行性転移*1が多い(肝転移、肺転移) 膨張性*2	腹膜播種*3が多い 浸潤性*4

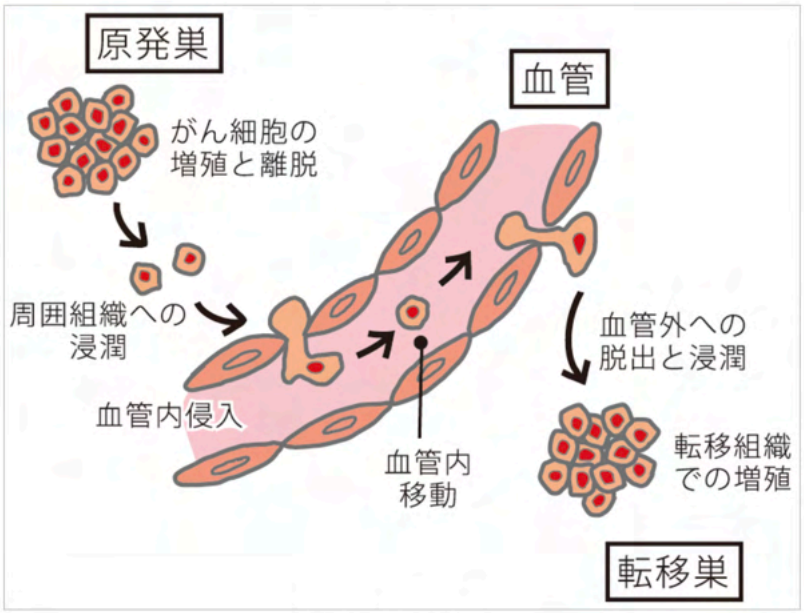
※1 がん細胞が血管に入り込み、血液の流れに乗って、別の場所に転移すること
※2 がんが周囲の組織を圧迫するように大きく成長すること
※3 播種は種がまかれるように体の中にバラバラと広がることで、腹膜（お腹の中）に広がることを腹膜播種という
※4 がんが周囲の臓器に染み出るように広がっていくこと

日本臨床腫瘍学会編：新臨床腫瘍学 改訂第6版, 2021, p.422, 南江堂
有森和彦：がんチーム医療スタッフのためのがん治療と化学療法　第3版, 2012, p41, じほう
笹子三津留：インフォームドコンセントのための図説シリーズ胃がん　改訂3版, 2018, p28-29, 医薬ジャーナル社
小山恒夫、医療情報科学研究所編：病気がみえる vol.1消化器 第6版, p125, 2021, メディックメディアより作図

●胃がんの転移様式　https://www.onaka-kenko.com/various-illnesses/stomach/stomach-cancer/01.html

血行性転移：

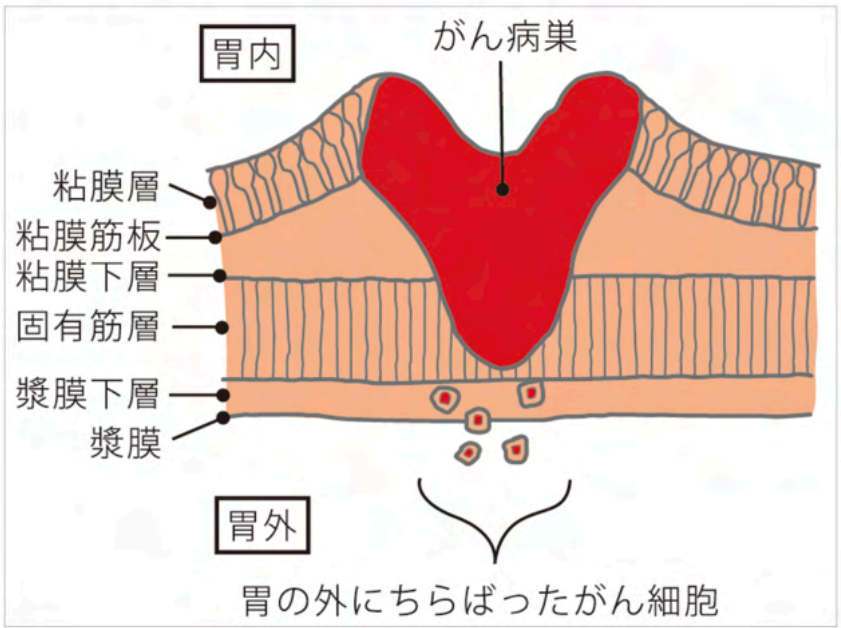
血液の流れにのって、他の臓器へたどり着き、そこで増殖することを血行性転移といいます。転移する臓器は血液の流れに関係しています。



血行性転移の仕組み

腹膜転移：

腹膜転移は、がん細胞が腹腔（ふくくう）内にちらばることです。多量の蛋白を含んだ腹水がたまり、がん細胞が浮遊した状態になります。



腹膜転移の仕組み

胃がんは肝臓を中心に転移する可能性がありますので、肝臓について注意深く観察していきます。

●21　大腸がん（問題 1～9）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

大腸がんでは、抗 EGFR 抗体の投与可否の判断に必要となる RAS 遺伝子の変異が従来から知られていましたが、近年では、BRAF V600E 遺伝子、マイクロサテライト不安定性（MSI）、ミスマッチ修復（MMR）機能欠損（dMMR）、イリノテカン投与において必要な UGT1A1 の遺伝子検査、HER2 検査等々により、選択される治療内容の順序も異なってきています。術後補助化学療法、進行・再発に対する治療、遺伝子変異等、代表的な治療内容、薬剤の優先順位（1st,2nd,3rd line について）などは、把握しておくようにしましょう。

参考：大腸がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、

【問題 21－1】

大腸がんの治療における記述として正しいものを 2 つ選べ。

1　家族性大腸腺腫症、リンチ症候群など、大腸がんの家族歴がリスクファクターとして示唆される。

2　リンチ症候群においては、マイクロサテライト不安定性（MSI）、ミスマッチ修復（MMR）機能欠損（dMMR）が関連しているとされている。

3　2 次治療開始後から RAS 遺伝子、BRAF V600E 遺伝子の変異の有無を確認する。

4　UGT1A1 遺伝子変異が＊6/＊6、＊28/*28（ホモ接合）、*6/*28（複合ヘテロ）のいずれかの場合は、イリノテカンの代謝能は正常であると考えられる。

5　組織検体から HER2 陽性を確認した場合、1 次治療からペルツズマブ、トラスツズマブの併用療法を選択できる。

【解答 21－1】

○1　家族性大腸腺腫症、リンチ症候群など、大腸がんの家族歴がリスクファクターとして示唆される。

○2　リンチ症候群においては、マイクロサテライト不安定性（MSI）、ミスマッチ修復（MMR）機能欠損（dMMR）が関連しているとされている。

×3　2 次治療開始後から RAS 遺伝子、BRAF V600E 遺伝子の変異の有無を確認する。

1 次治療開始前に確認を行うことが推奨されている。BRAF 変異陽性の場合、予後不良とされている。

×4　UGT1A1 遺伝子変異が＊6/＊6、＊28/*28（ホモ接合）、*6/*28（複合ヘテロ）のいずれかの場合は、

イリノテカンの代謝能は正常であると考えられる。

代謝能の低下があると考え、副作用（骨髄抑制、下痢等）の増強を懸念して、イリノテカンの減量を考慮する。

×5　組織検体から HER2 陽性を確認できた場合、1 次治療からペルツズマブ、トラスツズマブの併用療法を選択できる。

【問題 21－2】

大腸がんの術後補助化学療法における記述として、正しいものを 3 つ選べ。

1　Stage Ⅲ結腸がんに対する術後化学療法は、術後 4～8 週頃までに開始する。

2　カペシタビン単剤での術後補助化学療法を行う場合は、1000mg/m2/回を 1 日 2 回　2 週投 1 週休（21 日毎）で 8 サイクル繰り返す。

3　mFOLFOX6 療法（14 日毎）を 6～12 サイクルまたは、CapeOX 療法（21 日毎）を 4～8 サイクル施行する。

4　オキサリプラチン併用レジメンにベバシズマブの上乗せ、もしくは FOLFIRI 療法への切り替えなど選択可能である。

5　肝転移もしくは肺転移等があり、切除可能な場合、外科切除により、生存率の上昇が期待できる。

【解答 21－2】

○1　Stage Ⅲ結腸がんに対する術後化学療法は、術後 4～8 週頃までに開始する。

×2　カペシタビン単剤での術後補助化学療法を行う場合は、1000mg/m2/回を 1 日 2 回　2 週投 1 週休（21 日毎）で 8 サイクル繰り返す。

単剤での場合、用量は 1250mg/m2/回となる。オキサリプラチン併用療法の場合は、1000mg/m2/回、

イリノテカン併用療法の場合は、800mg/m2/回、となる。

○3　mFOLFOX6 療法（14 日毎）を 6～12 サイクルまたは、CapeOX 療法（21 日毎）を 4～8 サイクル施行する。

3 か月間もしくは 6 か月間の施行期間については、患者ごとの判断となる。

×4　オキサリプラチン併用レジメンにベバシズマブの上乗せ、もしくは FOLFIRI 療法への切り替えなど選択可能である。

原則、術後補助化学療法においては、ベバシズマブの上乗せ、イリノテカン併用の有効性は認められていない。

○5　肝転移もしくは肺転移等があり、切除可能な場合、外科切除により、生存率の上昇が期待

【問題 21－3】

切除不能な進行・再発大腸がんに対する化学療法の記述として、正しいものを 1 つ選べ。

1　1 次治療としてオキサリプラチンまたはイリノテカン、もしくはその両剤をフッ化ピリミジン系薬と併用する Doublet 療法、Triplet 療法とベバシズマブもしくは抗 EGFR 抗体の上乗せが標準である。

2　1 次治療として有用性が示されている血管新生阻害薬には、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトβがあげられる。

3　RAS 遺伝子が野生型であり、右側結腸原発（盲腸～横行結腸）の症例においては、ベバシズマブに比べて、抗 EGFR 抗体薬の効果が優れている可能性が示唆されている。

4　ベバシズマブ＋カペシタビン＋イリノテカン併用療法（BEV＋CapeIRI 療法）は 1 次治療から選択できる。

5　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からニボルマブ単独療法を選択できる。

【解答 21－3】

○1　1 次治療としてオキサリプラチンまたはイリノテカン、もしくはその両剤をフッ化ピリミジン系薬と併用する Doublet 療法、Triplet 療法とベバシズマブもしくは抗 EGFR 抗体の上乗せが標準である。

×2　1 次治療として有用性が示されている血管新生阻害薬には、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトβがあげられる。

1 次治療として有用性が示されている血管新生阻害薬には、ベバシズマブのみである。ラムシルマブ、アフリベルセプトβは 2 次治療以降に FOLFIRI 療法との併用が認められている。

×3　RAS 遺伝子が野生型であり、右側結腸原発（盲腸～横行結腸）の症例においては、ベバシズマブに比べて、抗 EGFR 抗体薬の効果が優れている可能性が示唆されている。

左側結腸原発（下行結腸～直腸）における症例の記述である。右側の場合は、ベバシズマブの方が効果が優れている可能性が示唆されている。

×4　ベバシズマブ＋カペシタビン＋イリノテカン併用療法（BEV＋CapeIRI 療法）は 1 次治療から選択できる。　通常は 2 次治療以降から選択できる。

×5　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からニボルマブ単独療法を選択できる。

1 次治療から選択できるのは、ニボルマブ単独療法ではなく、ペムブロリズマブ単独療法である。

ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法、ニボルマブ単独療法は 2 次治療以降から選択できる。

【問題■－■】☆

進行・再発結腸・直腸がんの 1 次治療の選択において、正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　上行結腸がん － RAS 野生型 － BRAF 陰性 － MSI-high 陽性 － ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法

2　横行結腸がん － RAS 変異型 － BRAF 陰性 － MSI-high 陰性 － ベバシズマブ＋FOLFIRI 併用療法

3　下行結腸がん － RAS 野生型 － BRAF 陽性 － MSI-high 陰性 － セツキシマブ＋エンコラフェニブ併用療法

4　S 状結腸がん － RAS 野生型 － BRAF 陰性 － MSI-high 陰性 － パニツムマブ＋CAPIRI 併用療法

5　直腸がん － RAS 変異型 － BRAF 陰性 － MSI-high 陰性 － セツキシマブ＋FOLFOX 併用療法

【解答■－■】

×1　MSI-high 陽性の場合、2 次治療からの選択である。1 次治療はペムブロリズマブを選択できる。

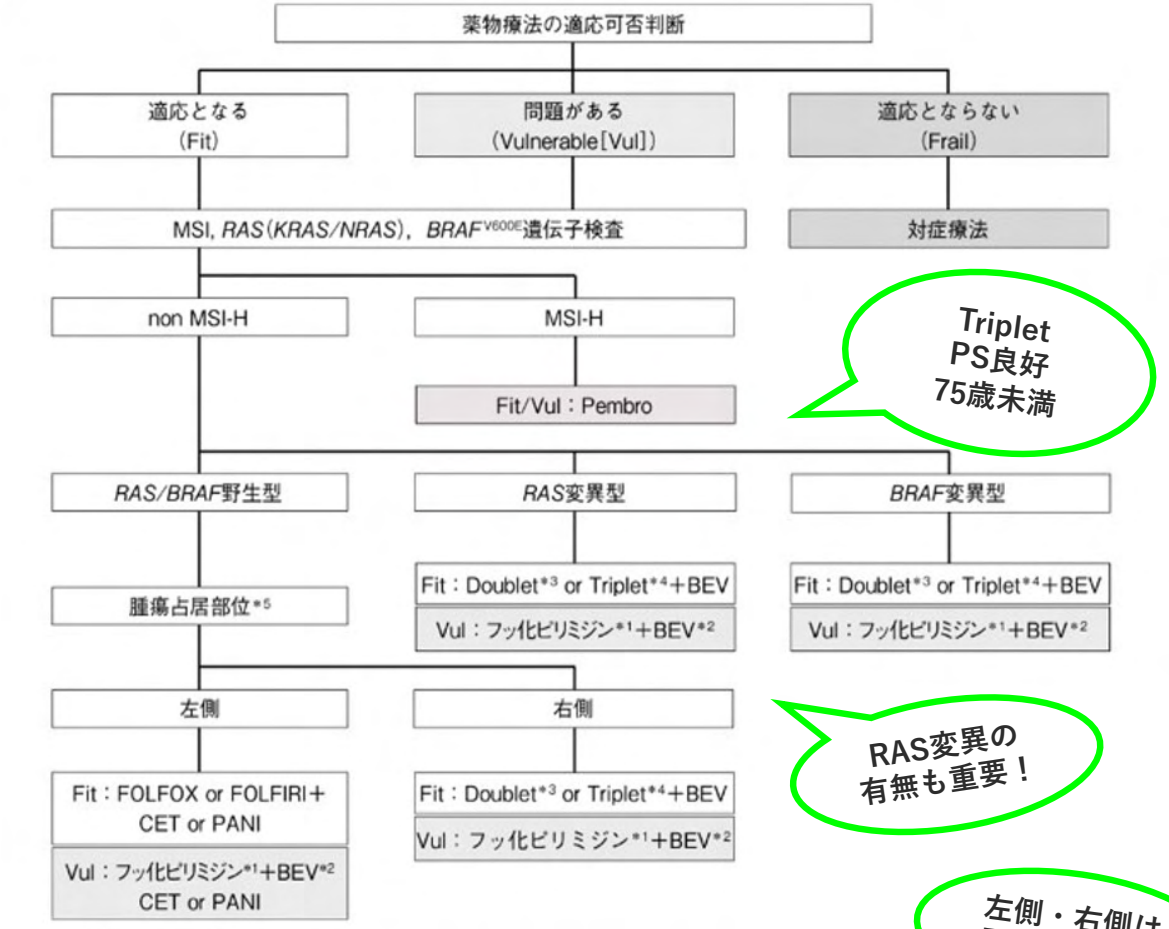
○2　正しい組み合わせである。

×3　BRAF 陽性の場合、2 次治療からの選択である。2 剤併用、3 剤併用を選択できる。

×4　CAPIRI 療法は、2 次治療からの選択である。

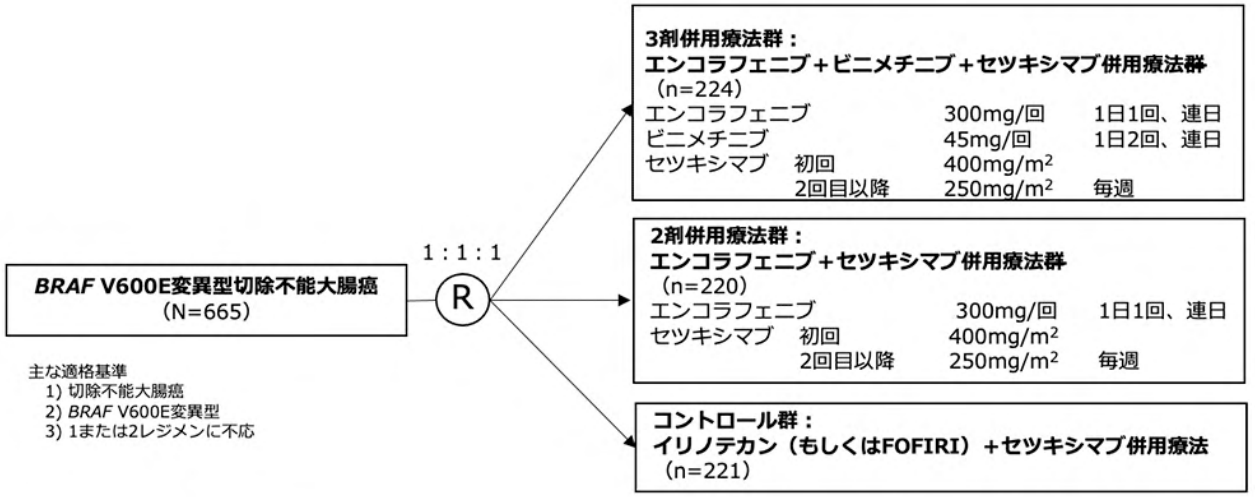
　　また、抗 EGFR 抗体の併用は主に mFOLFOX6 療法、FOLFIRI 療法が対象である。

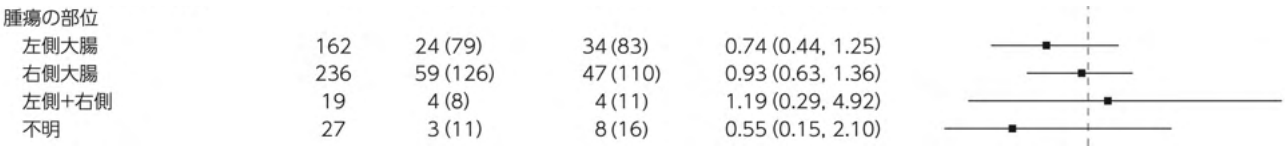
×5　RAS 変異型であるため、抗 EGFR 抗体の選択は不適である。



Pembro: pembrolizumab, BEV：bevacizumab, CET：cetuximab, PANI：panitumumab

●国際共同第 III 相試験(ARRAY-818-302 試験)より





RAS-BRAF遺伝子変異解析

大腸がん症例の80%に上皮成長因子受容体（EGFR）の過剰発現が認められ、抗EGFR抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）は切除不能な進行再発大腸がんの標準治療薬のひとつに挙げられていますが、RAS遺伝子変異を有する大腸がんでは抗EGFR薬の奏効を期待できないことから、抗EGFR抗体薬の効果予測のため治療開始前の*RAS*遺伝子検査は必須のものとされてきました。さらに、*RAS*遺伝子変異陰性であっても、*BRAF*遺伝子変異を有する例ではやはり抗EGFR抗体薬無効であることが明らかになっています。*BRAF*遺伝子変異は大腸がんの5～6%程度に認められ、そのほとんどがexon15領域codon600のバリンがグルタミン酸に置換したV600E変異です。ここで一般に*RAS*遺伝子変異と*BRAF*遺伝子変異は相互排他的であり、両者の変異が同時に検出されることはありません。

近年、*BRAF*変異を伴う大腸がん症例に対し、FOLFOXIRI（5-FU/ロイコボリン、イリノテカン、オキサリプラチン）に抗VEGF抗体薬（ベバシズマブ）を併用する治療レジメンが有効であることが明らかになっており、RAS遺伝子検査とBRAF遺伝子検査の同時実施は、切除不能進行再発大腸がんにおけるより的確な治療方針の選択に重要といえるでしょう。

本検査は、*KRAS*遺伝子および*NRAS*遺伝子のcodon12、13、59、61、117、146における各24種の変異に、*BRAF* V600E変異を加えた計49種の遺伝子変異の有無を同時に判定します。

参照：

●エンコラフェニブ（ビラフトビ®）適正使用ガイドより

https://www.ono-oncology.jp/medical/products/braftovi/drug-info

●RAS-BRAF 遺伝子変異解析

https://www.medience.co.jp/clinical/information/parts/pdf/18-31.pdf

●2 剤併用？3 剤併用？

https://www.jsccr.jp/guideline/news/202011_03.html

【問題 21－4】

大腸がん（stageⅣ）における下記の治療の優先順位について、正しい組み合わせはどれか。3 つ選べ。

1　1 次治療　ベバシズマブ+FOLFOXIRI （PS:0、若～中年、BRAF 変異あり）

2　1 次治療　ラムシルマブ+FOLFOX

3　2 次治療　アフリベルセプト+FOLFIRI

4　2 次治療　レゴラフェニブ

5　2 次治療　ニボルマブ＋イピリムマブ （MSI-high）

【解答 21－4】

〇1　1 次治療　ベバシズマブ+FOLFOXIRI （PS:0、若～中年、BRAF 変異あり）

×2　1 次治療　ラムシルマブ+FOLFOX （ラムシルマブは 2 次治療から、FOLFIRI と併用可能。FOLFOX×）

〇3　2 次治療　アフリベルセプト+FOLFIRI

×4　2 次治療　レゴラフェニブ （3 次治療から）

〇5　2 次治療　ニボルマブ＋イピリムマブ （MSI-high） 他のがん種の投与サイクルが異なるた

【問題 21－5】

切除不能な進行・再発大腸がんに対する化学療法の記述として、正しいものを 2 つ選べ。

1　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を選択できる。

2　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

3　BRAF V600E 遺伝子変異陽性であった場合、1 次治療から BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬を併用したレジメンを選択可能である。

4　BRAF V600E 遺伝子変異陽性であった場合、2 次治療からパニツムマブ＋エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法を選択できる。

5　3 次治療以降にトリフルリジン・チピラシルとベバシズマブが併用される場合もある。

【解答 21－5】

×1　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を選択できる。
2 レジメン以上の治療歴がある、MSI-high/dMMR を有する症例に対して使用可能である。
また、他のがん種の投与サイクルが異なるため、注意する。

○2　MSI-high/dMMR を有する症例においては、1 次治療からペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

×3　BRAF V600E 遺伝子変異陽性であった場合、1 次治療から BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬を併用したレジメンを選択可能である。 2 次治療もしくは 3 次治療以降に選択可能である。

×4　BRAF V600E 遺伝子変異陽性であった場合、2 次治療からパニツムマブ＋エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法を選択できる。 パニツムマブではなく、セツキシマブを併用する。

○5　3 次治療以降にトリフルリジン・チピラシルとベバシズマブが併用される場合もある。

【問題 21－6】

進行・再発大腸がんにおける化学療法とその代表的な副作用の組み合わせとして、正しいものを 2 つ選べ。

1 カペシタビン＋イリノテカン併用療法 － 手足症候群、末梢神経障害

2 TS-1＋オキサリプラチン － 流涙、高度の下痢

3 ベバシズマブ＋FOLFIRI 療法 － 低血圧

4 セツキシマブ＋エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法 － ざ瘡様皮疹、網膜障害、ぶどう膜炎

5 レゴラフェニブ － 手足症候群、高血圧、蛋白尿、嗄声、甲状腺機能障害

【解答 21－6】

×1 カペシタビン＋イリノテカン併用療法 － 手足症候群、末梢神経障害
末梢神経障害ではなく下痢である。

×2 TS-1＋オキサリプラチン － 流涙、高度の下痢
高度の下痢ではなく、末梢神経障害である。

×3 ベバシズマブ＋FOLFIRI 療法 － 低血圧
低血圧ではなく、高血圧、蛋白尿、出血、創傷治癒遅延等である。

○4 セツキシマブ＋エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法 － ざ瘡様皮疹、網膜障害、ぶどう膜炎

○5 レゴラフェニブ － 手足症候群、高血圧、蛋白尿、嗄声、甲状腺機能障害

【問題 21－7】

切除不能な進行・再発大腸がんに対する化学療法における用量について、正しいものを 1 つ選べ。

1 ベバシズマブ（カペシタビン併用） － 5mg/kg

2 セツキシマブ（1 週毎） － 初回：400mg/kg（2 時間で滴下）、2 投目以降：200mg/kg（1 時間で滴下）

3 レゴラフェニブ － 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。

4 トリフルリジン・チピラシル － トリフルリジンとして約 35mg/㎡/回、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、
5 日間連続経口投与した後、2 日間休薬する。これを 2 回繰り返した後、7 日間休薬する。

5 イピリムマブ（ニボルマブ併用） － 1mg/kg を 6 週毎に投与

【解答 21－7】

×1 ベバシズマブ（カペシタビン併用） － 5mg/kg

CapeOX 療法等では、7.5mg/kg、mFOLFOX6 療法等では、5mg/kg である。

×2 セツキシマブ（1 週毎） － 初回：400mg/kg（2 時間で滴下）、2 投目以降：200mg/kg（1 時間で滴下）

単位が mg/kg ではなく、mg/㎡である。なお、パニツムマブ（2 週毎）は 6mg/kg である。

○3 レゴラフェニブ － 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。

×4 トリフルリジン・チピラシル － トリフルリジンとして約 35mg/㎡/回、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、
5 日間連続経口投与した後、2 日間休薬する。これを 2 回繰り返した後、7 日間休薬する。

正しくは、最終、2 回繰り返した後、14 日間休薬する。胃がんの適応でも同様である。

×5 イピリムマブ（ニボルマブ併用） － 1mg/kg を 6 週毎に投与

6 週毎ではなく、3 週毎に投与し、4 サイクル施行後、ニボルマブ単独療法に移行する

【問題 21－8】

大腸がん術後に再発した症例で一次治療として、オキサリプラチン+フルオロウラシル+レボホリナート+分子標的治療薬で治療開始となる。K-RAS 変異陽性、クレアチニンクリアランス 40mL/min、高血圧の既往あり、オルメサルタン錠 20mg を服用中にて、血圧(130/68mmHg)。その他、特筆すべき基礎疾患無し。

上記患者に対して、医療者として提案すべきものはどれか。1 つ選べ。

1　パニツムマブの使用を提案

2　ベバシズマブの使用を提案

3　オキサリプラチンの減量を提案

4　腹水がある場合は、オキサリプラチンをイリノテカンへ変更するよう提案

5　Stage0-Ⅲで、壁深達度 Tis、T1 までの症例では、内視鏡治療を提案

【解答 21－8】

×1　パニツムマブの使用を提案　（×K-RAS 変異陽性）

〇2　ベバシズマブの使用を提案

×3　オキサリプラチンの減量を提案　（×現時点で減量基準に該当する項目はない）

×4　腹水がある場合は、オキサリプラチンをイリノテカンへ変更するよう提案　（×腹水-イリノテカン禁忌）

×5　Stage0-Ⅲで、壁深達度 Tis、T1 までの症例では、内視鏡治療を提案

【問題 21－9】

大腸がんの転移部位として、最も頻度が高い臓器はどれか。1 つ選べ。

1　脳

2　肺

3　肝臓

4　腎臓

5　骨

【解答 21－9】

×1　脳

×2　肺　　肝転移に次ぎ、肺転移の頻度が高い。

〇3　肝臓

×4　腎臓

×5　骨

【問題■－■】☆

セツキシマブの投与スケジュール、用法用量等について正しいものを 2 つ選べ。

1　初回は 500mg/㎡ を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/㎡を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

2　初回は 400mg/㎡ を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/㎡を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

3　250mg/㎡ を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。

4　400mg/㎡ を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。

5　500mg/㎡ を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。

【解答■－■】

×1

○2　正しい用法用量である。(1 週間毎スケジュール)

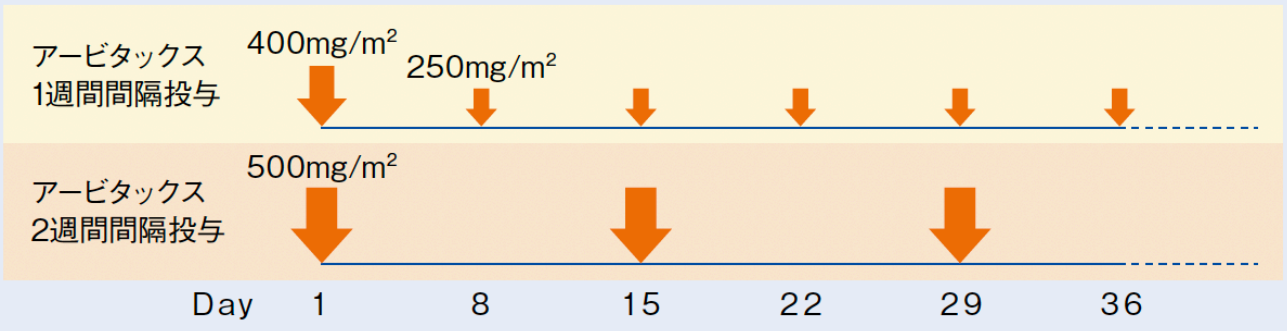
×3

×4

○5　正しい用法用量である。(2 週間毎スケジュール)

※2022 年 9 月に 2 週間毎スケジュールの用法用量が追加となった。

●セツキシマブ(アービタックス®)の投与スケジュール、用法用量　(引用:適正使用ガイド)



●22　食道がん（問題 1～2）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

食道がんでは、主に外科切除、化学療法、放射線療法が選択されるがん種になっています。しかし、近年では術後補助化学療法、緩和的化学療法においても免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大しており、治療内容や副作用モニタリングについて、薬剤師も理解しておかなければなりません。

参考：食道がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、

【問題 22－1】

食道がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　Staege Ⅰ では、原則として化学放射線療法の適応はない。

2　主に 5-FU とオキサリプラチンを併用したレジメンを第一選択として用いる。

3　5-FU を 12 時間持続点滴する場合が多い。

4　術前化学療法として、5-FU とシスプラチンを併用したレジメンは積極的に用いられる。

5　緩和的化学療法の 2 次治療以降にドセタキセルを用いた治療を選択することができる。

【解答 22－1】

×1　Staege Ⅰ では、原則として化学放射線療法の適応はない。 化学放射線療法も標準治療の選択肢である。

×2　主に 5-FU とオキサリプラチンを併用したレジメンを第一選択として用いる。
　　オキサリプラチンではなくシスプラチンである。

×3　5-FU を 12 時間持続点滴する場合が多い。 24 時間持続点滴を 4～5 日間連日で施行する場合が多い。

○4　術前化学療法として、5-FU とシスプラチンを併用したレジメンは積極的に用いられる

【問題 22－2】

食道がんの治療について、誤った記述を 1 つ選べ。

1　食道がんにおける化学療法において、シスプラチンに伴う腎障害、神経障害の発生に注意が必要である。

2　術後補助化学療法として、ニボルマブ単独療法（24 か月まで継続可能）を選択することができる。

3　1 次治療から、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を選択することができる。

4　1 次治療から、ペムブリズマブ（またはニボルマブ）＋5-FU＋シスプラチン併用療法を選択することができる。

5　2 次治療以降から、ペムブリズマブ（またはニボルマブ）単独療法を選択することができる。

【解答 22－2】

○1　食道がんにおける化学療法において、シスプラチンに伴う腎障害、神経障害の発生に注意が必要である。

×2　術後補助化学療法として、ニボルマブ単独療法（24 か月まで継続可能）を選択することができる。

12 か月の継続可能である。

○3　1 次治療から、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を選択することができる。

○4　1 次治療から、ペムブリズマブ（またはニボルマブ）＋5-FU＋シスプラチン併用療法を選択することができる。

●23　肝がん・胆道がん・膵がん（問題 1～8）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

肝がん・胆道がん・膵がんの領域においても、化学療法だけでなく、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大しつつあり、また膵がんにおいては BRCA 遺伝子変異により、PARP 阻害薬の使用もできるようになりました。従来の化学療法における薬学的ケアにとどまらず、新たな治療に対する理解も深めておきましょう。

参考：肝がん、胆道がん、膵がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学

●肝細胞がんにおける薬物療法（J Clin Oncol. 2022 Aug 20;40(24):2763-2773.）

外科的切除、
TACE 等を施行可能

Child-Pugh分類A～B

※Child-Pugh分類Cの
場合は緩和・移植等へ‥

外科的切除

外科的切除、TACE 等が
適応とならない

or

テイス！

TACE
（肝動脈化学塞栓療法）

“ざっくり”
把握しよう！

薬物療法

±

薬物
療法

ベバシズマブ禁忌かどうか？
・静脈瘤出血の高リスク
・重篤かつ活動性の心血管疾患

なし

あり

免疫チェックポイント阻害薬
禁忌かどうか？
・強力な免疫抑制剤を必要とする
自己免疫疾患
・慢性的なステロイド剤の使用

免疫チェックポイント阻害薬
禁忌かどうか？
・強力な免疫抑制剤を必要とする
自己免疫疾患
・慢性的なステロイド剤の使用

なし

推奨度は
最も高い！

あり

なし

新しい治療

あり

アテゾリズマブ
＋
ベバシズマブ

レンバチニブ
or
ソラフェニブ

デュルバルマブ
±
トレメリムマブ

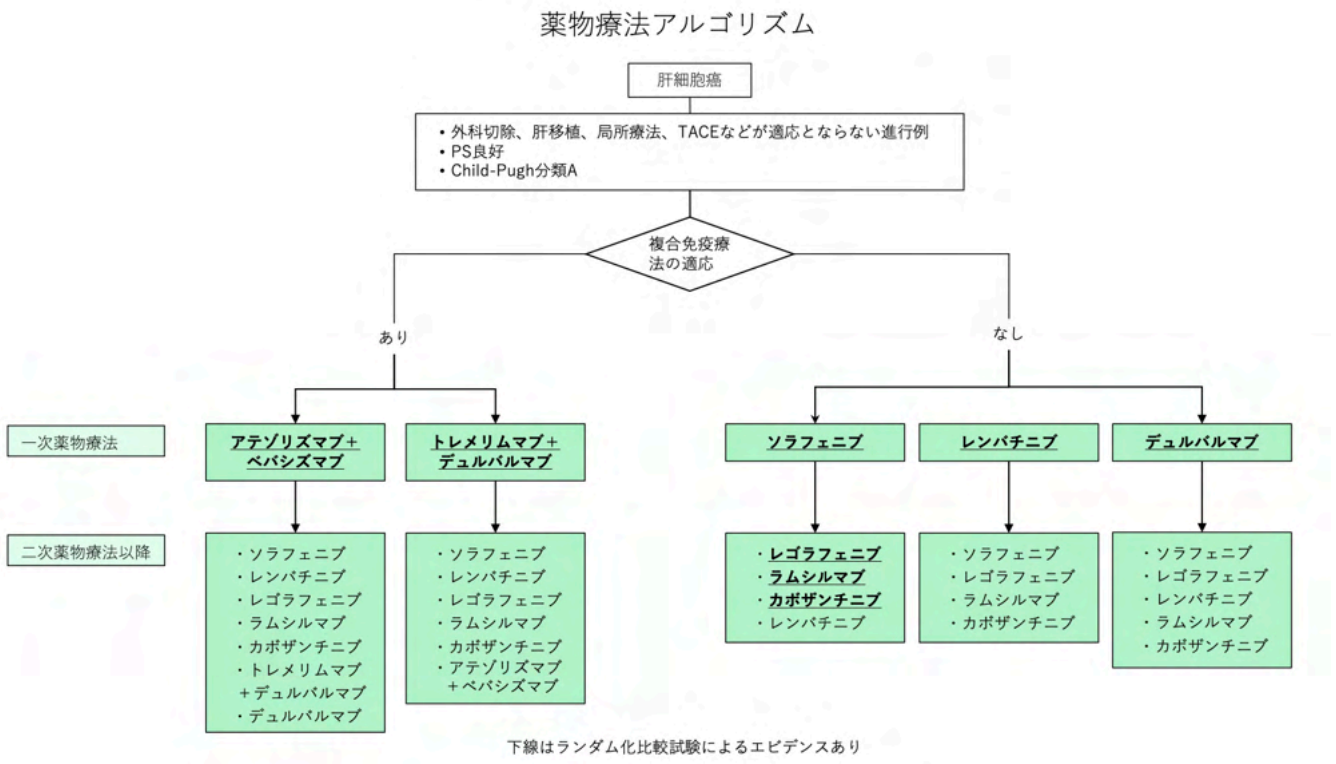
レンバチニブ
or
ソラフェニブ

2次治療以降‥

ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、ラムシルマブ、
デュルバルマブ、トレメリムマブなど‥禁忌に該当しない未使用の薬剤を選択する

現状の本邦のガイドラインとは異なるアルゴリズムを記載しております。ご注意下さい。

●日本の肝細胞がんにおける薬物療法アルゴリズムは少し海外と異なる・・・



肝癌診療ガイドライン　https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/medical/

【問題■－■】☆

肝癌診療ガイドライン 2021 年度版(2023 年 5 月 30 日変更)において、肝細胞がんに対する 1 次治療として複合免疫療法が適応とならない場合に推奨されている薬剤を 2 つ選べ。

1 デュルバルマブ

2 ラムシルマブ

3 ソラフェニブ

4 レゴラフェニブ

5 カボザンチニブ

【解答■－■】

○1

×2 2 次治療以降の選択肢である。

○3

×4 2 次治療以降の選択肢である。

×5 2 次治療以降の選択肢である。

●デュルバルマブ(イミフィンジ®)添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067624

17.1.4 国際共同第III相試験(HIMALAYA試験)

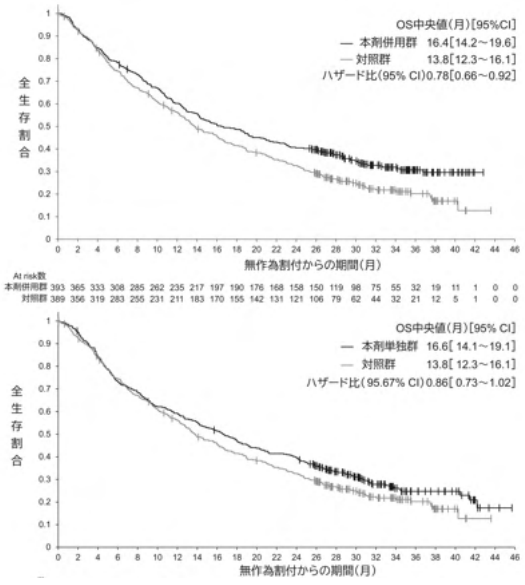
全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者注9)(ECOG Performance Status 0又は1)1,171例(本剤＋トレメリムマブ注10)[本剤併用群393例]、本剤単独投与注11)[本剤単独群389例]、ソラフェニブ[対照群389例])(日本人108例[本剤併用群34例、本剤単独群45例、対照群29例]を含む)を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した[5]。

主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])(836件のイベント)は、本剤併用群で16.4[14.2～19.6]カ月、本剤単独群で16.6[14.1～19.1]カ月、対照群で13.8[12.3～16.1]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.78[0.66～0.92]、p=0.0035[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.0398])。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである1.08を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された(ハザード比[95.67%信頼区間]：0.86[0.73～1.02])(2021年8月27日データカットオフ)。

注9)局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注10)本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後4週間の間隔を空けて本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。

注11)本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。



【問題 23－1】

肝臓がんの 1 次治療で選択可能な治療について、正しい選択肢はどれか。3 つ選べ。

1 アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法

2 レゴラフェニブ単独療法

3 レンバチニブ単独療法

4 カボザンチニブ単独療法

5 デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法

【解答 23－1】

○1 アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法

×2 レゴラフェニブ単独療法 2 次治療以降の適応

○3 レンバチニブ単独療法

×4 カボザンチニブ単独療法 2 次治療以降の適応

○5 デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法

肝がんでは、肺がんでの用量とも異なり、トレメリムマブは単回投与で終了する点に注意する。

【問題 23－2】

ラムシルマブの適応症となるものを 3 つ選べ。

1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

2 治癒切除不能な進行・再発の大腸癌（結腸・直腸癌）

3 治癒切除不能な進行・再発の胆道癌

4 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 未満の切除不能な肝細胞癌

【解答 23－2】

○1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

○2 治癒切除不能な進行・再発の大腸癌（結腸・直腸癌） ※2 次以降の FOLFIRI 併用のみの適応

×3 治癒切除不能な進行・再発の胆道癌

○4 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ※2 次以降の DTX 併用のみの適応

×5 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 未満の切除不能な肝細胞癌

※（血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の適応）

【問題 23－3】

ラムシルマブの適応別の投与量について、正しい組み合わせはどれか。3 つ選べ。

1 胃がん 8mg/kg/2 週

2 大腸がん （イリノテカンと併用） 8mg/kg/2 週

3 大腸がん （オキサリプラチンと併用） 8mg/kg/2 週

4 非小細胞肺がん （ドセタキセルと併用） 8mg/kg/2 週

5 肝細胞がん 8mg/kg/2 週

【解答 23－3】

○1 胃がん 8mg/kg/2 週

○2 大腸がん （イリノテカンと併用） 8mg/kg/2 週

×3 大腸がん （オキサリプラチンと併用） 8mg/kg/2 週

（大腸がんでオキサリプラチンを併用する適応はない、併用する適応をもつのはイリノテカンのみ）

×4 非小細胞肺がん （ドセタキセルと併用） 8mg/kg/2 週 （正しくは 10mg/kg/3 週）

【問題■－■】☆

肝細胞がん、肺転移あり、女性、体重：57kg、PS：0、注射剤によるレジメン加療は拒否あり、内服での治療を強く希望したため、レンバチニブが開始予定となった。開始に伴う適正な用量を 1 つ選べ。

1　4mg/日

2　8mg/日

3　12mg/日

4　20mg/日

5　24mg/日

【解答■－■】

×1

○2　60kg 以下の体重であるため、8mg/日が正しい用量となる。

×3

×4

×5

●レンバチニブ（レンビマ®）の用量

・根治切除不能な甲状腺癌 ・切除不能な胸腺癌	レンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与。 適宜減量する。
・がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	ペムブロリズマブとの併用において、 レンバチニブとして 1 日 1 回 20mg を経口投与。 適宜減量する。
・切除不能な肝細胞癌	レンバチニブとして‥ ・体重 60kg 以上の場合は 12mg ・体重 60kg 未満の場合は 8mg を 1 日 1 回、経口投与する。適宜減量。

●レンバチニブ（レンビマ®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00065427

【問題 23－4】

肝細胞がんにおけるレンバチニブの初期用量の設定に必要な項目はどれか。1 つ選べ。

1　年齢

2　性別

3　体重

4　腎機能（クレアチニンクリアランス）

5　体表面積

【解答 23－4】

×1　年齢

×2　性別

〇3　体重

×4　腎機能（クレアチニンクリアランス）

×5　体表面積

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60kg 以上の場合は 12mg/回、体重 60kg 未満の場合は 8mg/回を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【問題 23－5】

胆道がんの 1 次治療で選択可能な治療について、誤った選択肢はどれか。1 つ選べ。

1 ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法

2 ゲムシタビン＋S-1 併用療法

3 ゲムシタビン＋シスプラチン＋S-1 併用療法

4 ペミガチニブ単独療法

5 デュルバルマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法

【解答 23－5】

○1 ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法

○2 ゲムシタビン＋S-1 併用療法

○3 ゲムシタビン＋シスプラチン＋S-1 併用療法

×4 ペミガチニブ療法

1 次治療での適応はなく、がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性例に対して選択可能である。

【問題 23－6】

ペミガチニブの副作用について正しいものを 3 つ選べ。

1 高リン血症

2 脱毛症

3 好中球減少

4 リンパ球減少

5 ドライアイ

【解答 23－6】

○1 高リン血症

○2 脱毛症

×3 好中球減少

×4 リンパ球減少

○5 ドライアイ

【問題■－■】☆

ペミガチニブに関する正しい記述を 2 つ選べ。

FGFR: fibroblast growth factor receptor

1　通常、21 日間経口投与した後、7 日間休薬する。

2　治癒切除不能な胆道がんに対して、ゲムシタビン塩酸塩と併用して投与する。

3　FGFR の阻害により、ヒト胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。

4　血清リン濃度の上昇による、二次性副甲状腺機能進症に注意が必要である。

5　網膜下液の貯留による、緑内障に注意が必要である。

【解答■－■】

×1　適応によって用法用量は異なるが、このような用法用量は存在しない。

×2　単剤で使用する。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

×5　緑内障ではなく、網膜剥離に注意が必要である。

●ペミガチニブ（ペマジール®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00069374

6．用法及び用量

〈がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌〉

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊〈*FGFR1*融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍〉

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

●ペミガチニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 線維芽細胞成長因子リガンドとFGFRは、発達段階で広く発現し、FGF-FGFRシグナル伝達は胎児発育期に不可欠である。いくつかのFGF及びFGFR遺伝子のいずれかが欠損しているマウスでは、器官形成の障害により致死的な表現型を示すことが報告されている（Eswarakumar et al 2005）。 ラットによる動物実験において、ヒトでの臨床曝露量より少ない投与量で催奇形性、胎児発育遅延、及び胚・胎児死が認められた。 したがって、本剤によるFGFRの阻害によりヒト胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性が示唆されることから、重要な潜在的リスクとした。

高リン血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 血清リン濃度は、主に食物摂取によるリンの消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取り込み、腎臓における再吸収及び尿中への排泄により調整されており、FGFR阻害剤は、腎臓に発現している*FGFR1*のリン酸化を阻害することで、FGF23リガンドによる*FGFR1*の活性化を抑制し、FGF23によるリン尿中排泄作用を阻害することにより、血清リン濃度を上昇させると考えられている。（Kidney Int 2005; 68:33 1148-53等）血清リン濃度の上昇により高カルシウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症、異所性石灰化、低リン血症、電解質異常等の重篤な有害事象が続発するおそれがある。 INCB 54828-102試験において、高リン血症は、全Gradeにおいて78.3%（18/23例）、Grade 3以上においては認められなかった。 INCB 54828-202試験においても、高リン血症（血中リン増加を含む）は、全Gradeにおいて60.3%（88/146例）、Grade 3以上においては認められなかった。 INCB 54828-203試験において、高リン血症（血中リン増加を含む）は、全Gradeにおいて73.5%（32/41例）、Grade 3以上において4.9%（2/41例）、重篤例は2.4%（1/41例）認められた。 上記臨床試験において、高リン血症の発現により治療（高リン血症治療剤）を要する患者が一定の発現頻度で認められたことから重要な特定されたリスクとした。

網膜剥離	
	重要な特定されたリスクとした理由： 網膜剥離は、網膜下液の貯留によるものであり、チロシンキナーゼ阻害剤投与下で認められ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のシグナル伝達系阻害に起因する。線維芽細胞増殖因子受容体2（*FGFR2*）は網膜に発現することから、FGFR阻害が網膜色素上皮の機能障害をきたす可能性がある。 本剤13.5 mgを1日1回間欠投与（1日1回13.5 mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。）された進行固形癌患者を対象とした国内第1相試験（以下、INCB 54828-102試験）において、網膜剥離は、全Gradeにおいて26.1%（6/23例）に認められ、Grade 3以上及び重篤例は認められなかった。 化学療法歴のある*FGFR2*融合遺伝子又は*FGFR2*遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第2相試験（以下、INCB 54828-202試験）において、網膜剥離は、全Gradeにおいて3.4%（5/146例）、Grade 3以上において0.7%（1/146例）、重篤例は0.7%（1/146例）認められた。 線維芽細胞増殖因子受容体1（*FGFR1*）再構成が認められる骨髄性／リンパ性腫瘍を有する患者を対象とした国際共同第2相試験（以下、INCB 54828-203試験）において、網膜剥離は、全Gradeにおいて22.0%（9/41例）に認められ、Grade 3以上又は重篤な網膜剥離は認められなかった。 上記以外の本剤の臨床試験及び海外の製造販売後においても重篤例が2例認められていることから重要な特定されたリスクとした。

【問題■－■】☆

フチバチニブについて正しい記述を 2 つ選べ。

1　未治療の FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に適応を有する。

2　FGFR2 融合遺伝子の有無を調べるためにがんゲノムプロファイリング検査（遺伝子パネル検査）が必要となる。

3　食事の影響を受け、食後服用では空腹時投与に比べて、AUC が上昇する。

4　低リン血症を生じることがあり、それに伴う休薬・減量基準が設けられている。

5　網膜剥離が現れることがあり、投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行う。

【解答■－■】

×1　がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に適応を有する。

○2　正しい記述である。コンパニオン診断薬が存在しない。

×3　食事の影響を受け、食後服用では空腹時投与に比べて、AUC が低下する。

×4　高リン血症を生じることがあり、それに伴う休薬・減量基準が設けられている。

○5　正しい記述である。

●フチバチニブ（リトゴビ®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00070918

【問題 23－7】

膵がんの術後補助化学療法として推奨されるレジメンはどれか。2 つ選べ。

1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム単独療法

2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム+ゲムシタビン併用療法

3 ゲムシタビン単独療法

4 パクリタキセル（アルブミン懸濁型）+ゲムシタビン併用療法

5 FOLFIRINOX 療法

【解答 23－7】

○1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム単独療法 約 6 ヶ月間

×2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム+ゲムシタビン併用療法 これは術前化学療法に使用される。

○3 ゲムシタビン単独療法 約 6 ヶ月間

×4 パクリタキセル（アルブミン懸濁型）+ゲムシタビン併用療法
切除不能な遠隔転移を有する膵がんに対して使用される。

×5 FOLFIRINOX 療法

【問題 23－8】

切除不能な遠隔転移を有する膵がんの 2 次治療として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

1 カボザンチニブ＋ニボルマブ併用療法

2 ナノリポソーム型イリノテカン＋レボホリナート＋5-FU 併用療法

3 MSI-high 陽性の場合 ペムブリズマブ単独療法

4 NTRK 融合遺伝子陽性の場合 エヌトレクチニブ or ラロトレクチニブ 単独療法

5 BRCA 遺伝子変異陽性の場合 オラパリブ

【解答 23－8】

×1　カボザンチニブ＋ニボルマブ併用療法　これは腎がんに対しての治療選択肢である。

○2　リポソーマルイリノテカン＋レボホリナート＋5-FU 併用療法

○3　MSI-high 陽性の場合　ペムブリズマブ単独療法

○4　NTRK 融合遺伝子陽性の場合　エヌトレクチニブ or ラロトレクチニブ　単独療法

○5　BRCA 遺伝子変異陽性の場合　オラパリブ

※その他、ゲムシタビン＋エルロチニブの併用療法などがあり、エルロチニブについては肺がん治療で用いる用量と膵がん治療で用いる用量が異なるため、注意すること。

●24　卵巣がん･子宮体がん･子宮頸がん（問題 1～13）

ポイント:

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント:

婦人科がんにおいては、各がん種のリスクファクターを確認しておきましょう。その上で、他がん種に比べるとレパートリーは少ない印象ですが、それぞれの治療選択肢を把握頂ければと思います。近年、婦人科がんにおいても免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大しており、その治療の選択肢も理解しておきましょう。そして、現在最も注目されているのが、卵巣がんにおける BRCA 遺伝子変異が陽性の際に投与可能な PARP 阻害剤ではないでしょうか。その適応や投与方法等についても理解を深めておきましょう。

参考：卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュ

【問題 24－1】

卵巣がん（上皮性卵巣がん）のリスクファクターについての記述として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

1　経口避妊薬の使用はリスクを上昇させる。

2　未産

3　早い初経、遅い閉経

4　エストロゲン単独のホルモン補充療法

5　遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）

【解答 24－1】

×1　経口避妊薬の使用はリスクを上昇させる。　経口避妊薬の使用はリスクを低下させる。

○2　未産

○3　早い初経、遅い閉経

○4　エストロゲン単独のホルモン補充療法

○5　遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）　大部分が BRCA1/2 遺伝子変異陽性である。

【問題 24－2】

子宮体がん（子宮内膜がん）のリスクファクターについての記述として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

1　未経妊・未経産

2　早い初経、遅い閉経

3　肥満・糖尿病

4　閉経前女性のタモキシフェンの内服

5　Lynch 症候群

【解答 24－2】

○1　未経妊・未経産

○2　早い初経、遅い閉経

○3　肥満・糖尿病

×4　閉経前女性のタモキシフェンの内服

閉経前女性のタモキシフェン内服は子宮体がんのリスクは増加させない。

閉経後女性のタモキシフェン内服は子宮体がんのリスクは増加させる。

参照：乳がん診療ガイドライン

○5　Lynch 症候群

【問題 24－3】

子宮頸がんのリスクファクターについての記述として、誤った選択肢を 1 つ選べ。

1　子宮頸がん患者の約 90%からヒトパピローマウイルスが検出される。

2　9 価ワクチン（HPV-6・11・16・18・31・33・45・52・58 型）が承認されている。

3　子宮頸がん（浸潤性頸がん）の約 60%程度が HPV-16・18 を原因としている。

4　2002 年度以降に生まれた女児の摂取率（3 回目まで接種完了）は 90%以上である。

5　日本産婦人科学会は HPV ワクチンの接種を推奨している。

【解答 24－3】

○1　子宮頸がん患者の約 90%からヒトパピローマウイルスが検出される。

○2　9 価ワクチン（HPV-6・11・16・18・31・33・45・52・58 型）が承認されている。

※1 回目の接種を受けた 2 か月後に 2 回目を、6 か月後に 3 回目を接種する。

○3　子宮頸がん（浸潤性頸がん）の約 60%程度が HPV-16・18 を原因としている。

×4　2002 年度以降に生まれた女児の摂取率（3 回目まで接種完了）は 90%以上である。

現状、2%未満である。

○5　日本産婦人科学会は HPV ワクチンの接種を推奨している

●卵巣がんにおける薬物療法

【問題■－■】☆

卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版において、再発卵巣がんに対する治療として推奨されている正しい治療を 1 つ選べ。

BRCA: breast cancer susceptibility

1　白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性再発の場合、前回治療と交叉耐性のない薬剤+オラパリブを投与する。

2　白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性再発の場合、ニラパリブを投与する。

3　BRCA 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性再発の場合、前回治療と交叉耐性のない薬剤により奏効が維持されている患者にオラパリブによる維持療法を行う。

4　白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発の場合、白金系抗悪性腫瘍剤+ニラパリブを投与する。

5　BRCA 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発の場合、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の奏効が維持されている患者にオラパリブによる維持療法を行う。

【解答■－■】

×1

×2

×3

×4

○5　正しい記述である。

●ワンポイントアドバイス！

白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発であるのか？白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性再発であるのか？

ここで大きく区別して理解しましょう！なお、PARP 阻害剤は『プラチナ感受性』に対しての適応です！

【問題■－■】☆

卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版において、Ⅲ・Ⅳ 期卵巣がんで手術とその後の化学療法としてベバシズマブを併用しない初回治療により完全寛解が得られた場合の維持療法として推奨される治療を 2 つ選べ。

BRCA: breast cancer susceptibility

HRD: homologous recombination deficiency

1　BRCA1/2 変異を有する患者に対するオラパリブ

2　HRD がない患者に対するオラパリブ

3　HRD の患者に対するベバシズマブ+オラパリブ

4　HRD がない、もしくは不明な患者に対するベバシズマブ

5　BRCA1/2 変異を有しないが HRD の患者に対するニラパリブ

【解答■－■】

○1　正しい選択肢である。

×2

×3

×4

○5　正しい選択肢である。

【問題 24－4】

卵巣がんの治療選択として、正しい記述を 3 つ選べ。

1　主にパクリタキセルとカルボプラチンを用いたレジメン（TC 療法）が施行され、ラムシルマブが併用される。

2　初回治療でベバシズマブを併用していた場合、通常、維持療法はベバシズマブを投与できない。

3　初回治療でベバシズマブを併用していなかった場合、通常、維持療法はベバシズマブを投与できない。

4　初回治療後（ベバシズマブ含まず）の維持療法として、BRCA 遺伝子変異が陽性であれば、オラパリブ単独療法（2 年間）、もしくは BRCA 遺伝子変異、HRD の有無を問わず、ニラパリブ単独療法（3 年間）を選択できる。

5　2 回以上のプラチナ製剤による治療歴のある再発例の場合、BRCA 遺伝子変異、HRD の有無に問わず、オラパリブもしくはニラパリブの単独療法（PD となるまで継続）を選択できる。

【解答 24－4】

×1　TC 療法に併用されるのは、ラムシルマブではなく、ベバシズマブである。

×2　初回治療でベバシズマブを併用していた場合、通常、維持療法はベバシズマブを投与できない。

ベバシズマブを投与できる。ベバシズマブ単独療法（前治療と合計して 22 サイクル）、もしくは相同組み換え修復欠損（HRD）が陽性であれば、オラパリブ＋ベバシズマブ併用療法（オラパリブは 2 年間、ベバシズマブは前治療と合計して 15 ヶ月）を用いることができる。

○3　初回治療でベバシズマブを併用していなかった場合、通常、維持療法はベバシズマブを投与できない。

維持療法として、ベバシズマブを含めず、BRCA 遺伝子変異が陽性であれば、オラパリブ単独療法、もしくは BRCA 遺伝子変異、HRD の有無を問わず、ニラパリブ単独療法を選択できる。

○4　初回治療後（ベバシズマブ含まず）の維持療法として、BRCA 遺伝子変異が陽性であれば、オラパリブ単独療法（2 年間）、もしくは BRCA 遺伝子変異、HRD の有無を問わず、ニラパリブ単独療法（3 年間）を選択できる。

○5　2 回以上のプラチナ製剤による治療歴のある再発例の場合、BRCA 遺伝子変異、HRD の有無に問わず、オラパリブもしくはニラパリブの単独療法（PD となるまで継続）を選択できる。

※初回治療後の維持療法と 2 回以上のプラチナ製剤による治療後の再発例の化学療法は

【問題 24－6】

オラパリブについて BRCA 遺伝子変異の有無を問わない適応はどれか。1 つ選べ。

1 プラチナ製剤感受性の再発卵巣がん（プラチナ製剤治療で 2 回以上の治療歴あり）における維持療法

2 初回化学療法後の卵巣がんの維持治療

3 がん化学療法歴のある HER2 陰性の手術不能又は再発乳がん

4 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がん

5 プラチナ製剤を含む化学療法後の治癒切除不能な膵臓がんの維持療法

【解答 24－6】

○1 プラチナ製剤感受性の再発卵巣がん（プラチナ製剤治療で 2 回以上の治療歴あり）における維持療法

×2 初回化学療法後の卵巣がんの維持治療

×3 がん化学療法歴のある HER2 陰性の手術不能又は再発乳がん

×4 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がん

【問題■－■】☆

プラチナ感受性再発卵巣がんにおける治療選択肢として誤ったものを 1 つ選べ。

1　パクリタキセル + カルボプラチン + ベバシズマブ

2　エピルビシン＋シクロホスファミド

3　リポソーム化ドキソルビシン +　カルボプラチン

4　オラパリブもしくはニラパリブ

5　ゲムシタビン + カルボプラチン

【解答■－■】

〇1

×2　卵巣がんでの治療選択肢ではない。

〇3

〇4　オラパリブもしくはニラパリブのそれぞれの適応はどちらも『プラチナ感受性』の場合のみ。
　　『プラチナ抵抗性』には適応がないことに注意する。

〇5

【問題■－■】☆

白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣がんに対して適応を有する薬剤を 3 つ選べ。

（MSI-high、TMB-high 等の有無は問わないものとする。）

1 ペムブロリズマブ

2 レンバチニブメシル酸塩

3 ゲムシタビン塩酸塩

4 ノギテカン塩酸塩

5 ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤

6 セミプリマブ

【解答■－■】

×1 婦人科がんにおいては子宮体がん、子宮頸がんが適応である。

×2 婦人科がんにおいては子宮体がんが適応である。

〇3 正しい選択肢である。

〇4 正しい選択肢である。

〇5 正しい選択肢である。

×6 婦人科がんにおいては子宮頸がんが適応である。

【問題 24－7】

カルボプラチンの遅発性過敏反応について正しい記述を 2 つ選べ。

1　7～10 サイクル投与後から頻度が上昇する。

2　蓄積毒性とされる過敏反応であり、90%程度の患者に発生する。

3　Ⅳ型アレルギーとされている。

4　蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、喘鳴、アナフィラキシーショック等を生ずる。

5　カルボプラチン投与後に速やかに消失するため、治療は原則必要ない。

【解答 24－7】

○1　7～10 サイクル投与後から頻度が上昇する。

×2　蓄積毒性とされる過敏反応であり、90%程度の患者に発生する。　10～15%程度とされている。

×3　Ⅳ型アレルギーとされている。　Ⅰ型アレルギーとされている。

○4　蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、喘鳴、アナフィラキシーショック等を生ずる。

×5　カルボプラチン投与後に速やかに消失するため、治療は原則必要ない。

症状が強い場合は生命に関わるため、治療は必要である。抗ヒスタミン薬、ステロイドの前投

【問題 24－8】

子宮体がん（子宮内膜がん）の治療について、誤った記述を 1 つ選べ。

1　術後補助化学療法として、主にドキソルビシン＋シスプラチン療法（6 サイクル）もしくはパクリタキセル＋カルボプラチン療法（6 サイクル）等が選択される。

2　妊孕性温存療法として、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA）とアスピリン（血栓予防目的）の経口療法が選択される場合がある。

3　進行再発例に対しては、主にドキソルビシン＋シスプラチン療法（7 サイクル）もしくはパクリタキセル＋カルボプラチン療法（7 サイクル）等が選択される。

4　根治的治療の適応がなく、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発例であり、MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ＋レンバチニブ（20mg/日）併用療法（PD まで）を選択できる。

5　根治的治療の適応がなく、がん化学療法後に増悪、進行または再発した MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

【解答 24－8】

○1　術後補助化学療法として、主にドキソルビシン＋シスプラチン療法（6 サイクル）もしくはパクリタキセル＋カルボプラチン療法（6 サイクル）等が選択される。

○2　妊孕性温存療法として、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA）とアスピリン（血栓予防目的）の経口療法が選択される場合がある。

○3　進行再発例に対しては、主にドキソルビシン＋シスプラチン療法（7 サイクル）もしくはパクリタキセル＋カルボプラチン療法（7 サイクル）等が選択される。

×4　根治的治療の適応がなく、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発例であり、MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ＋レンバチニブ（20mg/日）併用療法（PD まで）を選択できる。

この治療レジメンは MSI-High の有無に関わらず選択できる。

※レンバチニブの用量が肝細胞がんで設定されている用量とは異なることに注意する。

○5　根治的治療の適応がなく、がん化学療法後に増悪、進行または再発した MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

※子宮体がんでの MSI-High 陽性率は約 17%と他がん種に比べ、高発現である。

【問題 24－9】

子宮頸がんの治療について、正しい記述を 2 つ選べ。

1　主に同時化学放射線療法（CCRT）が選択され、シスプラチン併用の上、放射線治療として外部照射＋膣内照射が標準治療である。

2　再発等により全身化学療法が適応となった症例に対しては、シスプラチン＋パクリタキセル併用療法が主流であり、ベバシズマブの併用が考慮される（通常は 6 サイクル施行）。

3　腎機能低下例、心臓に基礎疾患を有する患者等では、シスプラチンをオキサリプラチンへ代替することを検討する。

4　根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行または再発の MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ＋ベバシズマブ＋パクリタキセル＋プラチナ製剤（シスプラチン or カルボプラチン）療法を選択できる。

5　根治的治療の適応がなく、がん化学療法後に増悪、進行または再発した MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ単独療法もしくはセミプリマブ単独療法を選択できる。

【解答 24－9】

○1　主に同時化学放射線療法（CCRT）が選択され、シスプラチン併用の上、放射線治療として外部照射＋膣内照射が標準治療である。

○2　再発等により全身化学療法が適応となった症例に対しては、シスプラチン＋パクリタキセル併用療法が主流であり、ベバシズマブの併用が考慮される（通常は 6 サイクル施行）。

×3　腎機能低下例、心臓に基礎疾患を有する患者等では、シスプラチンをオキサリプラチンへ代替することを検討する。
オキサリプラチンではなく、カルボプラチンへ代替することを検討する。

×4　根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行または再発の MSI-High 陽性例においてのみ、ペムブロリズマブ＋ベバシズマブ＋パクリタキセル＋プラチナ製剤（シスプラチン or カルボプラチン）療法を選択できる。
この治療レジメンは MSI-High の有無に関わらず選択できる。CPS（PD-L1 を発現した細胞数）の発現状況に注意すること。

×5　根治的治療の適応がなく、がん化学療法後に増悪、進行または再発した MSI-High 陽性例において
のみ、ペムブロリズマブ単独療法もしくはセミプリマブ単独療法を選択できる。
ペムブロリズマブ単独療法については MSI-High 陽性が必須条件である。
セミプリマブ単独療法については MSI-High 陽性が必須条件ではないため、陰性であったとしても投与は可能である。

【問題 24－10】

子宮体がんにおける下記の治療について、誤った組み合わせはどれか。2 つ選べ。

1 ドキソルビシン + シスプラチン

2 シスプラチン + 放射線治療

3 パクリタキセル + カルボプラチン

4 パクリタキセル + ドキソルビシン + シスプラチン + G-CSF 製剤

5 シスプラチン + 5-FU

【解答 24－10】

○1 ドキソルビシン + シスプラチン

×2 シスプラチン + 放射線治療 （これは子宮頸がんのレジメン）

○3 パクリタキセル + カルボプラチン

○4 パクリタキセル + ドキソルビシン + シスプラチン + G-CSF 製剤

×5 シスプラチン + 5-FU （これは子宮頸がんのレジメン）

【問題 24－11】

子宮体がんにおいて選択されるレジメンを 3 つ選べ。

○1 ドキソルビシン+シスプラチン療法

○2 パクリタキセル+カルボプラチン療法

×3 リポソーム化ドキソルビシン単独療法

○4 ドキソルビシン+シスプラチン+パクリタキセル療法

×5 ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン療法

【解答 24－11】
○1 ドキソルビシン+シスプラチン療法
○2 パクリタキセル+カルボプラチン療法
×3 リポソーム化ドキソルビシン単独療法　（卵巣がんでは使用される）
○4 ドキソルビシン+シスプラチン+パクリタキセル療法
×5 ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン療法 （卵巣がん、子宮頸がんでは使用される）

【問題 24－12】

組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチンについて、正しい記述はどれか。1 つ選べ。

1　7 歳以上が投与対象である。

2　全患者において合計 2 回投与する。

3　筋肉内に注射する。

4　肛門がんの予防に対する効果が期待されている。

5　接種時に感染が成立しているヒトパピローマウイルスの排除、進行予防効果も期待できる。

6　男性も接種可能である。

【解答 24－12】

×1　7 歳以上が投与対象である。 9 歳以上

×2　全患者において合計 2 回投与する。

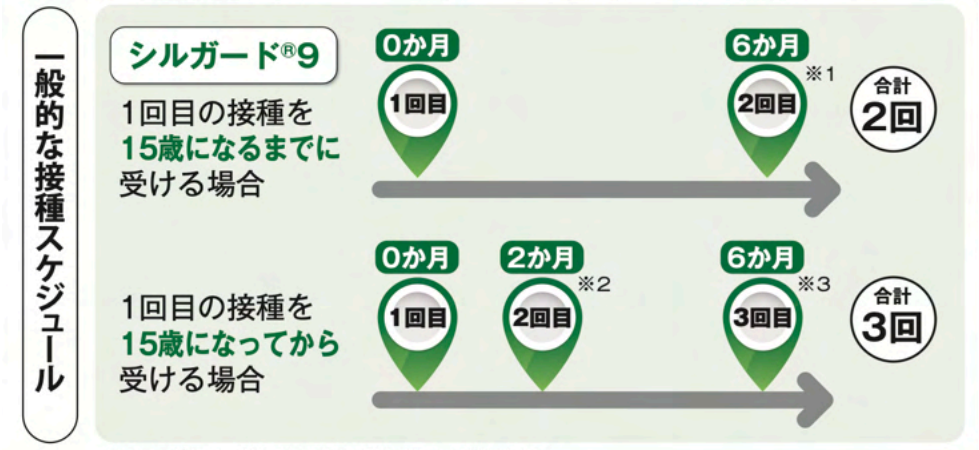
9～15 歳まで：合計 2 回接種が可能（初回接種から 6～12 ヵ月の間隔を置いた合計 2 回の接種 ）

15 歳以上：合計 3 回（2 回目は初回接種の 2 ヵ月後、3 回目は 6 ヵ月後に接種）

○3　筋肉内に注射する。

×4　肛門がんの予防に対する効果が期待されている。4 価ワクチンの記載である。

×5　接種時に感染が成立しているヒトパピローマウイルスの排除、進行予防効果も期待できる。期待できない



※1：　1 回目と 2 回目の接種は、少なくとも 5 か月以上空ける。5 か月未満の場合、3 回目の接種が必要になる。

※2･3：　2 回目と 3 回目の接種がそれぞれ 1 回目の 2 か月後と 6 か月後にできない場合、

少なくとも 2 回目は 1 回目から 1 か月以上(※2)、3 回目は 2 回目から 3 か月以上(※3)あけます。

※子宮頸がんについて、更に詳しく知りたい方はこちらより

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html

※子宮頸がんワクチンの『 接種を逃した方へ～キャッチアップ接種 』、『 Q & A 』についてはこちらより

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hpv_catch-up-vaccination.html

【問題 24－13】

オラパリブ及びニラパリブの医薬品リスク管理計画書（安全性検討事項）において、共通する「重篤な特定されたリスク」はどれか。2 つ選べ。

1 間質性肺疾患

2 肝機能障害

3 腎機能障害

4 骨髄抑制

5 二次性悪性腫瘍

【解答 24－13】

○1 間質性肺疾患

×2 肝機能障害

×3 腎機能障害

○4 骨髄抑制

×5 二次性悪性腫瘍

●25　血液がん（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）（問題 1～35）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

血液がんの治療は複雑化されており、理解するまでに時間がかかるかもしれません。しかし、どれだけ複雑であったとしても、大きな枠では一定の標準治療があります。まずは、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫の病態と治療内容の区別を大まかに理解していき、そこから細かく治療内容を把握していく順序で学習していくと理解しやすいでしょう。新規の分子標的薬の登場により、従来の治療から徐々に変わりつつある部分も多いため、最新の治療方針、添付文書等を確認しながら学習してみて下さい。

参考：造血器腫瘍診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、

【問題■－■】☆

リンパ腫及び白血病に関する正しい記述を 3 つ選べ。

1 リンパ腫における B 症状とは、発熱, 寝汗及び体重増加である。

2 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、低悪性度に分類される。

3 フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病では、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害薬の使用が推奨される。

4 初発の急性骨髄性白血病に対する基本的な治療戦略は、治癒を目指した強力な化学療法である。

5 急性前骨髄球性白血病では、線溶亢進型播種性血管内凝固による強い出血傾向が特徴である。

【解答■－■】

×1 リンパ腫における B 症状とは、発熱, 寝汗及び体重減少である。

×2 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、中悪性度に分類される。

○3 正しい記述である。

○4 正しい記述である。

○5 正しい記述である。

	B 細胞性	T/NK 細胞性
高悪性度（週単位）	バーキットリンパ腫	リンパ芽球型リンパ腫 急性型、リンパ腫型 ATL※2
中悪性度（月単位）	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫	血管免疫芽球型 T 細胞性リンパ腫 末梢性 T 細胞性リンパ腫 NK/T 細胞性リンパ腫
低悪性度（年単位）	濾胞性リンパ腫 MALT リンパ腫※1	慢性型 ATL 菌状息肉症 / セザリー症候群

※1 MALT リンパ腫／粘膜関連リンパ組織リンパ腫
※2 ATL　　／成人 T 細胞性白血病リンパ腫

【問題 25－1】

急性骨髄性白血病の治療について誤った記述を 2 つ選べ。

1 シタラビンとイダルビシン、ダウノルビシン等のアントラサイクリン系抗がん剤を併用した寛解導入療法が選択される。

2 シタラビンとミトキサントロン、ダウノルビシン、アクラルビシン、エトポシド、ビンカアルカロイド等を用いた地固め療法が選択される。

3 治療抵抗性および再発例に対しては、大量シタラビン療法、およびアントラサイクリン系抗がん剤の併用療法等が実施される。

4 CD13 陽性の再発例に対しては、ゲムツズマブ オゾガマイシンを選択することができる。

5 急性骨髄性白血病に対する化学療法において、Grade4 の好中球減少が認められる場合であっても、骨髄刺激により芽球を増殖させるリスクを伴うため、G-CSF 製剤の投与はできない。

【解答 25－1】

○1 シタラビンとイダルビシン、ダウノルビシン等のアントラサイクリン系抗がん剤を併用した寛解導入療法が選択される。

○2 シタラビンとミトキサントロン、ダウノルビシン、アクラルビシン、エトポシド、ビンカアルカロイド等を用いた地固め療法が選択される。

○3 治療抵抗性および再発例に対しては、大量シタラビン療法、およびアントラサイクリン系抗がん剤の併用療法等が実施される。 補足：治療抵抗性および再発例にて、上記の様な化学療法が選択されるが、化学療法単独による予後は著しく不良のため、移植可能年齢で全身状態が良好、かつ適切なドナーがいる場合は、再寛解導入療法後に同種造血幹細胞移植を施行する。

×4 CD13 陽性の再発例に対しては、ゲムツズマブ オゾガマイシンを選択することができる。
CD13 ではなく CD33 陽性例である。

×5 急性骨髄性白血病に対する化学療法において、Grade4 の好中球減少が認められる場合であっても、骨髄刺激により芽球を増殖させるリスクを伴うため、G-CSF 製剤の投与はできない。

【問題 25－2】

急性骨髄性白血病と FLT3（FMS-like tyrosine kinase 3）阻害薬を用いた治療について誤った記述を 1 つ選べ。

1 FLT3 は受容体型チロシンキナーゼに分類され、急性骨髄性白血病の約 30%に発現していると考えられている。

2 FLT3-ITD 変異と FLT3-TKD 変異の 2 種に大別され、いずれも白血病細胞の増殖に関与している。

3 FLT3-ITD/TKD 変異陽性例に対しては、キザルチニブを選択できる。

4 FLT3-ITD/TKD 変異陽性例に対しては、ギルテリチニブを選択できる。

5 再発・難治性の急性骨髄性白血病に対して使用できるが、QT 延長や肝障害等に注意する必要がある。

【解答 25－2】

○1 FLT3 は受容体型チロシンキナーゼに分類され、急性骨髄性白血病の約 30%に発現していると考えられている。

○2 FLT3-ITD 変異と FLT3-TKD 変異の 2 種に大別され、いずれも白血病細胞の増殖に関与している。

×3 FLT3-ITD/TKD 変異陽性例に対しては、キザルチニブを選択できる。

キザルチニブは FLT3-ITD 変異陽性例には有効であるが、FLT3-TKD 変異陽性例には無効である。

○4 FLT3-ITD/TKD 変異陽性例に対しては、ギルテリチニブを選択できる。

○5 再発・難治性の急性骨髄性白血病に対して使用できるが、QT 延長や肝障害等に注意する必要がある。

FLT3 変異はチロシンキナーゼ領域直上の juxtamembrane region が延長する ITD 変異と、チロシンキナーゼ領域そのものが変化する TKD 変異（D835 弛緩、I836 欠失など）に大別される。I 型チロシンキナーゼ阻害薬であるギリテリチニブは変異型キナーゼ領域にも同様に結合できるため、FLT3-ITD と TKD 変異の両方に有効性を示す。しかし、一方で Ⅱ 型チロシンキナーゼ

【問題■－■】☆

未治療の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病の治療について正しい記述を 3 つ選べ。

1　ギリテリチニブ（ゾスパタ®）とアントラサイクリン系抗がん剤等を併用する。

2　キザルチニブ（ヴァンフリタ®）とアントラサイクリン系抗がん剤等を併用する。

3　寛解導入療法(2 サイクル)としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、
キザルチニブとして 35.4mg/日を 2 週間経口投与する。

4　地固め療法(4 サイクル)としてシタラビンとの併用において、
キザルチニブとして 35.4mg/日を 2 週間経口投与する。

5　維持療法として、キザルチニブとして 26.5mg/日を 2 週間経口投与し、それ以降は 17.7mg/日を経口投与する。

【解答■－■】

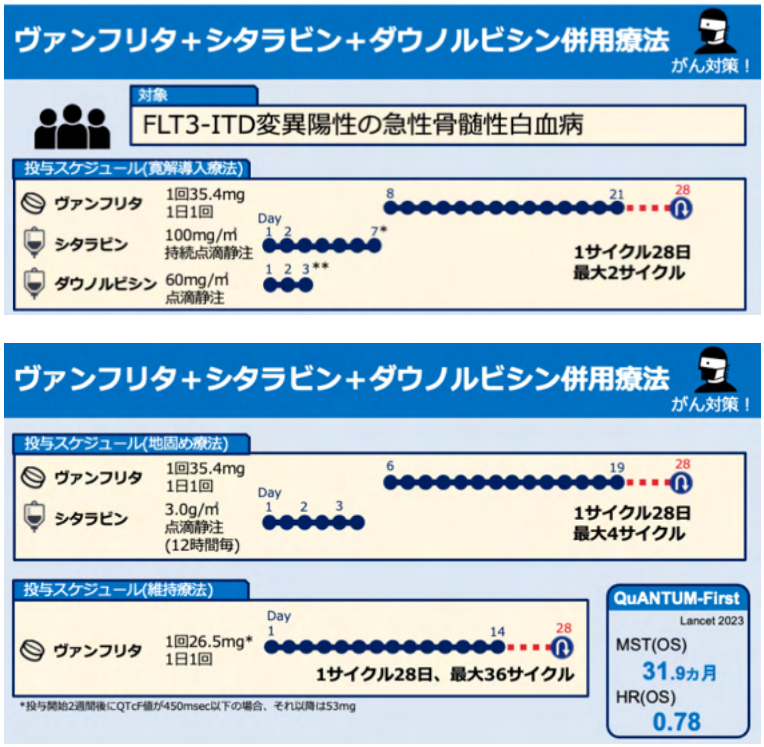
×1　ギリテリチニブには未治療（初発）の急性骨髄性白血病の適応はない。

○2

○3

○4

×5　キザルチニブとして 26.5mg/日を 2 週間経口投与し、それ以降は 53mg/日を経口投与する。



引用：日本がん対策図鑑　https://gantaisaku.net/vanflyta-chemotherapy/

【問題 25－3】

ベネトクラクスを用いた急性骨髄性白血病の治療について正しい記述を 2 つ選べ。

1　年齢や PS、合併症などから標準治療を選択できない症例に対して選択される場合がある。

2　ベネトクラクスは FLT3 を阻害することにより、白血病細胞の増殖を抑制する。

3　アザシチジンと併用する場合とシタラビンと併用する場合で、用量は同じである。

4　CYP3A4 阻害薬を併用する場合でも減量の必要はない。

5　再発・難治性の症例となれば、ゲムツズマブ　オゾガマイシン、FLT3 阻害薬の適応も検討する。

【解答 25－3】

〇1　年齢や PS、合併症などから標準治療を選択できない症例に対して選択される場合がある。

×2　ベネトクラクスは FLT3 を阻害することにより、白血病細胞の増殖を抑制する。 BCL-2 を阻害する。

×3　アザシチジンと併用する場合とシタラビンと併用する場合で、用量は同じである。 用量は異なる。

×4　CYP3A4 阻害薬を併用する場合でも減量の必要はない。

細かく減量基準が設定されており、減量が必要である。

【問題 25－4】

急性骨髄性白血病に対するベネトクラクスの用法用量について正しいものを 2 つ選べ。

1 アザシチジンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 400mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

2 アザシチジンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 50mg、2 日目に 100mg、3 日目に 200mg、4 日目に 400mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 400mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

3 シタラビンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg、4 日目に 600mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 600mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

4 シタラビンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 400mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

5 シタラビンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 20mg、2 日目に 50mg、3 日目に 100mg、4 日目に 200mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 200mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

【解答 25－4】

○1 アザシチジンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg を
1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 400mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

×2 アザシチジンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 50mg、2 日目に 100mg、3 日目に 200mg、
4 日目に 400mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 400mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

○3 シタラビンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg、
4 日目に 600mg を 1 日 1 回服用（食後）し、維持期は 600mg を 1 日 1 回服用（食後）する。

×4 シタラビンとの併用において、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg を

【問題 25－5】

急性前骨髄性白血病の病態と治療について、誤ったものを 1 つ選べ。

1 約 10%程度の症例において t(15;17)(q22:q21)由来のキメラ遺伝子 PML-RARA が陽性である

2 線溶系亢進型 DIC の合併症が多く、トロンボモジュリン製剤、ナファモスタット、ガベキサート等の蛋白分解酵素阻害薬等の投与、濃厚血小板、新鮮凍結血漿による補充療法等が行われる。

3 トレチノイン、タミバロテン等のビタミン A 誘導体(レチノイド)を用いた治療が選択される。

4 再発・難治性の症例に対しては、三酸化二ヒ素による治療を検討する。

5 自家造血幹細胞移植、同種幹細胞移植等が検討される場合もある。

【解答 25－5】

×1 約 10%程度の症例において t(15;17)(q22:q21)由来のキメラ遺伝子 PML-RARA が陽性である

急性前骨髄性白血病のほとんど(大半)の症例が、キメラ遺伝子 PML-RARA 陽性である

○2 線溶系亢進型 DIC の合併症が多く、トロンボモジュリン製剤、ナファモスタット、ガベキサート等の蛋白分解酵素阻害薬等、濃厚血小板、新鮮凍結血漿による補充療法等が行われる。

○3 トレチノイン、タミバロテン等のビタミン A 誘導体(レチノイド)を用いた治療が選択される。

○4 再発・難治性の症例に対しては、三酸化二ヒ素による治療を検討する。

(QT 延長、廃棄方法等の注意点あり)

○5 自家造血幹細胞移植、同種幹細胞移植等が検討される場合もある

【問題 25－6】

慢性骨髄性白血病の病態と治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1　90～95%にフィラデルフィア（Ph）染色体がみられ、9 番と 22 番染色体の相互転座 t (9;22)が、がんタンパク質である bcr-abl チロシンキナーゼの産生に関与している。

2　1 次治療としては、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ等のチロシンキナーゼ阻害薬を使用する。

3　ダサチニブの慢性期、移行期、急性転化期における用量は同様である。

4　イマチニブの血中濃度の低下により、治療効果の減弱が示されており、厳格なアドヒアランスのもと、基本的には TDM 等の実施は不要である。

5　チロシンキナーゼ阻害薬の耐性変異として T315I 等が知られている。

【解答 25－6】

○1　90～95%にフィラデルフィア（Ph）染色体がみられ、9 番と 22 番染色体の相互転座 t (9;22) が、がんタンパク質である bcr-abl チロシンキナーゼの産生に関与している。
（がん遺伝子 ABL を含む 9 番染色体の一部が 22 番染色体に転座し、BCR 遺伝子と融合したキメラ融合遺伝子 BCR-ABL が、がんタンパク質の bcr-abl チロシンキナーゼの産生に関与している。）

○2　1 次治療としては、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ等のチロシンキナーゼ阻害薬を使用する。

×3　ダサチニブの慢性期、移行期、急性転化期における用量は同様である。
慢性期と移行期、急性転化期で用量が異なる。添付文書の用法用量を参照のこと。

×4　イマチニブの血中濃度の低下により、治療効果の減弱が示されており、厳格なアドヒアランスのもと、基本的には TDM 等の実施は不要である。
特定薬剤治療管理料 1 の算定対象となっており、TDM の必要性がある薬剤である。

○5　チロシンキナーゼ阻害薬の耐性変異として T315I 等が知られている。

【問題■－■】☆

初発の慢性骨髄性白血病の BCR-ABL1^{IS} 定量 RT-PCR によるチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の治療評価は何ヶ月毎に行うべきか。推奨されるものを 1 つ選べ。

1　1 ヶ月ごと

2　2 ヶ月ごと

3　3 ヶ月ごと

4　6 ヶ月ごと

5　12 ヶ月ごと

【解答■－■】

×1

×2

○3　推奨は 3 ヶ月ごとのモニタリングである。

×4

×5

●CML に対する 1st line の TKI 治療の効果（European LeukemiaNet 2013 年版）

評価時点	効果		
	至適奏効 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前（ベースライン）	指摘なし	高リスク，または CCA/Ph+, major route	指摘なし
3カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}≦10%, またはPh+≦35%	*BCR-ABL1* ^{IS}>10%, またはPh+ 36～95%	CHRに未到達, またはPh+>95%
6カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}<1%, またはPh+ 0%	*BCR-ABL1* ^{IS} 1～10%, またはPh+ 1～35%	*BCR-ABL1* ^{IS}>10%, またはPh+>35%
12カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}≦0.1%	*BCR-ABL1* ^{IS}>0.1～1%	*BCR-ABL1* ^{IS}>1%, またはPh+>0%
その後, どの時点でも	*BCR-ABL1* ^{IS}≦0.1%	CCA/Ph-（-7または7q-）	CHRの喪失，CCyRの喪失, 確定したMMR喪失*, *ABL1*変異，CCA/Ph+

MMRは*BCR-ABL1* ^{IS}≦0.1%であり MR$^{3.0}$あるいはそれ以上の効果
*連続した2回のMMR喪失（*BCR-ABL1* ^{IS}>0.1%）で，そのうち1つは*BCR-ABL1* ^{IS}≧1%
CCA/Ph+：Ph染色体の付加的染色体異常，CCA/Ph-：Ph染色体以外の付加的染色体異常

●CML に対するイマチニブ治療失敗患者に対する 2nd line の TKI 治療の効果

（European Leukemia Net 2013 年版）

評価時点	効果		
	至適奏効 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前（ベースライン）	指摘なし	イマチニブ治療にてCHR未達成や CHRの喪失，初回TKI治療にて CyR未到達，または高リスク	指摘なし
3カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}≦10%, またはPh+<65%	*BCR-ABL1* ^{IS}>10%, またはPh+ 65～95%	CHRに未到達, またはPh+>95%, または新しい*ABL1* 変異
6カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}≦10%, またはPh+<35%	Ph+ 35～65%	*BCR-ABL1* ^{IS}>10%, またはPh+>65%, または新しい*ABL1* 変異
12カ月	*BCR-ABL1* ^{IS}< 1%, またはPh+ 0%	*BCR-ABL1* ^{IS} 1～10%, またはPh+ 1～35%	*BCR-ABL1* ^{IS}>10%, またはPh+>35%, または新しい*ABL1* 変異
その後, どの時点でも	*BCR-ABL1* ^{IS}≦0.1%	CCA/Ph-（-7または7q-）, または*BCR-ABL1* ^{IS}>0.1%	CHRの喪失，CCyRの喪失, 確定したMMR喪失*, 新しい*ABL1* 変異，CCA/Ph+

MMRは*BCR-ABL1* ^{IS}≦0.1%であり MR$^{3.0}$あるいはそれ以上の効果
*連続した2回のMMR喪失（*BCR-ABL1*>0.1%）で，そのうち1つは*BCR-ABL1*≧1%
CCA/Ph+：Ph染色体の付加的染色体異常，CCA/Ph-：Ph染色体以外の付加的染色体異常

引用：造血器腫瘍診療ガイドライン

【問題 25－7】

T315I 変異などを呈する、治療抵抗性の慢性骨髄性白血病に使用可能な薬剤はどれか。2 つ選べ。

1 ダサチニブ

2 ボスチニブ

3 アシミニブ

4 ニロチニブ

5 ポナチニブ

【解答 25－7】

×1 ダサチニブ

×2 ボスチニブ

○3 アシミニブ ABL ミリストイルポケット結合型阻害剤

×4 ニロチニブ

○5 ポナチニブ 他剤耐性用の Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤

【問題 25－8】

次の疾患と適応のある薬剤との組み合わせで正しいものを 3 つ選べ。

1 慢性骨髄性白血病 ― ゲムツズマブ オゾガマイシン

2 急性リンパ性白血病 ― 三酸化ヒ素

3 急性前骨髄球性白血病 ― トレチノイン

4 多発性骨髄腫 ― ダラツムマブ

5 急性骨髄性白血病 ― ダウノルビシン+シタラビン

【解答 25－8】

×1 慢性骨髄性白血病 ― ゲムツズマブ オゾガマイシン （○CD33 陽性の急性骨髄性白血病）

×2 急性リンパ性白血病 ― 三酸化ヒ素 （○急性前骨髄球性白血病）

○3 急性前骨髄球性白血病 ― トレチノイン

○4 多発性骨髄腫 ― ダラツムマブ

○5 急性骨髄性白血病 ― ダウノルビシン+シタラビン

【問題 25－9】

急性リンパ性白血病の病態と治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1 成人の急性リンパ性白血病の患者の約 30%にフィラデルフィア（Ph）染色体が認められ、陽性患者においては、陰性患者と比較して予後不良とされているが、造血幹細胞移植等も治療選択肢の一つである。

2 本邦では HyperCVAD 療法/大量メトトレキサート＋シタラビン療法を交互に 4 サイクル繰り返す寛解導入療法等が用いられており、フィラデルフィア染色体が陰性の場合、初回寛解導入率は概ね 8 割以上とされている。

3 再発・難治性の T 細胞性急性リンパ性白血病（CD19、CD22 等が陽性）の場合、イノツズマブ　オゾガマイシン、ブリナツモマブ、チサゲンレクルユーセル等を選択することができる。

4 再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病の場合、ネララビン等を選択することができる。

5 フィラデルフィア染色体が陽性の場合、高強度レジメン（HyperCVAD 療法/大量メトトレキサート＋シタラビン療法等）と Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ポナチニブ等）を併用する場合がある。

【解答 25－9】

○1 成人の急性リンパ性白血病の患者の約 30%にフィラデルフィア（Ph）染色体が認められ、陽性患者においては、陰性患者と比較して予後不良とされているが、造血幹細胞移植等も治療選択肢の一つである。

○2 本邦では HyperCVAD 療法/大量メトトレキサート＋シタラビン療法を交互に 4 サイクル繰り返す寛解導入療法等が用いられており、フィラデルフィア染色体が陰性の場合、初回寛解導入率は概ね 8 割以上とされている。

×3 再発・難治性の T 細胞性急性リンパ性白血病（CD19、CD22 等が陽性）の場合、イノツズマブ　オゾガマイシン、ブリナツモマブ、チサゲンレクルユーセル等を選択することができる。

再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に用いる。また CD19、CD22 等は B 細胞が発現するの抗原である。

×4 再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病の場合、ネララビン等を選択することができる。

再発・難治性の T 細胞性急性リンパ性白血病に用いる。

○5 フィラデルフィア染色体が陽性の場合、高強度レジメン（HyperCVAD 療法/大量メトトレキサート

【問題 25－10】

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫の病態と治療について、誤ったものを 1 つ選べ。

1 小型成熟 B リンパ球が増殖する疾患であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫へ形質転換する場合（Richter 症候群）がある。

2 初回治療としては、イブルチニブ単剤療法、リツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法等が選択される。

3 再発・難治性の症例に対して、リツキシマブ＋ベネトクラクス療法が選択できる。

4 再発・難治性の症例に対して、アカラブルチニブ単剤療法を選択できる。

5 アカラブルチニブ投与群の心房細動の発現リスクは、イブルチニブ投与群に比べて有意に高いことが報告されている。

6 未治療例に対して、オビヌツズマブ＋アカラブルチニブ併用療法を選択することができる。

【解答 25－10】

○1 小型成熟 B リンパ球が増殖する疾患であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫へ形質転換する場合（Richter 症候群）がある。

○2 初回治療としては、イブルチニブ単剤療法、リツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法等が選択される。

イブルチニブについて、心房細動、出血、高血圧等については留意が必要である。

イブルチニブは、原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫にも適応あり。

○3 再発・難治性の症例に対して、リツキシマブ＋ベネトクラクス療法が選択できる。

○4 再発・難治性の症例に対して、アカラブルチニブ単剤療法を選択できる。

×5 アカラブルチニブ投与群の心房細動の発現リスクは、イブルチニブ投与群に比べて有意に高いことが報告されている。 アカラブルチニブ投与群の方が、心房細動の発現リスクが低いとされている。

【問題 25－11】

成人 T 細胞白血病/リンパ腫の病態と治療について、誤ったものを 1 つ選べ。

1 レトロウイルスである HTLV-1 の感染に起因する成熟 T 細胞腫瘍であり、母児感染が発症要因の多くを占めることが判明している。

2 初発の場合、ラニムスチン、カルボプラチン等を取り入れた化学療法が施行される。

3 再発・難治性の場合、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等に準じた化学療法、モガムリズマブ単剤療法（CCR4 抗体）等が選択される。

4 再発・難治性の場合、経口でのパノビノスタット単剤療法等を選択することができる。

5 再発・難治性の場合、バレメトスタット単剤療法等を選択することができる。

6 再発・難治性の場合、レナリドミドが使用される場合がある。

【解答 25－11】

○1 レトロウイルスである HTLV-1 の感染に起因する成熟 T 細胞腫瘍であり、母児感染が発症要因の多くを占めることが判明している。

○2 初発の場合、ラニムスチン、カルボプラチン等を取り入れた化学療法が施行される。

○3 再発・難治性の場合、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等に準じた化学療法、モガムリズマブ単剤療法（CCR4 抗体）等が選択される。

×4 再発・難治性の場合、経口でのパノビノスタット単剤療法等を選択することができる。
ツシジノスタット単剤療法である。同じヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬であるが、パノビノスタットは多発性骨髄腫で使用される薬剤である。

○5 再発・難治性の場合、バレメトスタット単剤療法（EZH1/2 阻害薬）等を選択することができる。

○6 再発・難治性の場合、レナリドミドが使用される場合がある。

【問題 25－12】

ホジキンリンパ腫の病態と治療について、誤った選択肢を 2 つ選べ。

1 悪性リンパ腫全体の 10%程度を占める稀な組織型である。

2 標準治療として、リツキシマブ等を用いた R-CHOP 療法を選択できる。

3 標準治療として、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン等を併用した ABVD 療法を選択できる。

4 ABVD 療法の内、ビンブラスチンを削除し、ブレンツキシマブ　ベドチンを追加した、A+AVD 療法においても、有効性が示されている。

5 A+AVD 療法では好中球減少症、感染症等の有害事象が多く、G-CSF による一次予防が推奨される。

6 初回治療抵抗性、再発例に対して、免疫チェックポイント阻害薬として、ニボルマブ単独療法、またはペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

【解答 25－12】

○1 悪性リンパ腫全体の 10%程度を占める稀な組織型である。

×2 標準治療として、リツキシマブ等を用いた R-CHOP 療法を選択できる。

R-CHOP 療法は、非ホジキンリンパ腫の標準治療であり、ホジキンリンパ腫では選択されない。

○3 標準治療として、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン等を併用した ABVD 療法を選択できる。

×4 ABVD 療法の内、ビンブラスチンを削除し、ブレンツキシマブ　ベドチンを追加した、A+AVD 療法においても、有効性が示されている。

ビンブラスチンではなく、ブレオマイシンを削除し、ブレンツキシマブ　ベドチンを追加したレジメンである。

※ブレオマイシンとブレンツキシマブ　ベドチンは併用禁忌である。

○5 A+AVD 療法では好中球減少症、感染症等の有害事象が多く、G-CSF による一次予防が推奨される。

○6 初回治療抵抗性、再発例に対して、免疫チェックポイント阻害薬として、ニボルマブ単独療

【問題 25－13】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の病態と治療について、誤ったものを 1 つ選べ。

1 非ホジキンリンパ腫の 30～40%を閉める最も頻度の高い中悪性度リンパ腫である。

2 未治療例に対して、ポラツズマブ　ベドチン、リツキシマブ、ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン等を併用した Pola-R-CHP 療法を選択できる。

3 再発・難治性の場合、ポラツズマブ　ベドチン、リツキシマブ、ベンダムスチンを併用したレジメンを選択できる。

4 CAR-T 療法とは、患者自身の T 細胞を体外に取り出し、ウイルスベクターを用いて CAR（キメラ抗原受容体）遺伝子を患者 T 細胞に挿入、増殖させた後に、患者に輸注する免疫治療である。

5 再発・難治性の場合、チサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲンシロルユーセル、リソカブタゲンマラルユーセル等を用いた CAR-T 療法が施行される。

6 CAR-T 療法は、免疫治療特有の有害事象であるサイトカイン放出症候群や神経毒性等が生じる場合があり、致死的なレベルを呈するリスクもあるため、注意が必要である。

【解答 25－13】

○1　非ホジキンリンパ腫の 30～40%を閉める最も頻度の高い中悪性度リンパ腫である。

×2　未治療例に対して、ポラツズマブ　ベドチン、リツキシマブ、ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン等を併用した Pola-R-CHP 療法を選択できる。
Pola-R-CHP 療法において、ビンクリスチンは末梢神経障害の毒性が強いため除外されている。

○3　再発・難治性の場合、ポラツズマブ　ベドチン、リツキシマブ、ベンダムスチンを併用したレジメンを選択できる。

○4　CAR-T 療法とは、患者自身の T 細胞を体外に取り出し、ウイルスベクターを用いて CAR（キメラ抗原受容体）遺伝子を患者 T 細胞に挿入、増殖させた後に、患者に輸注する免疫治療である。
CAR は、がん細胞などの表面に発現する特定の抗原を認識し、攻撃するように設計されており、CAR を作り出すことができるようになった T 細胞を CAR-T 細胞と呼ぶ。この CAR-T 細胞を患者に輸注する。

○5　再発・難治性の場合、チサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲンシロルユーセル、リソカブタゲンマラルユーセル等を用いた CAR-T 療法が施行される。
3 種とも CAR の構造は基本的に同じであり、細胞外ドメイン、細胞内ドメインの構造が少しずつ異なる。また、リソカブタゲンマラルユーセルは輸注する CAR-T 細胞中の CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の比率のバラツキを抑え、1:1 に調整されており、サイトカイン放出症候群の発症率が抑えられている。

○6　CAR-T 療法は、免疫治療特有の有害事象であるサイトカイン放出症候群や神経毒性等が生じる場合があり、致死的なレベルを呈するリスクもあるため、注意が必要である。

※サイトカイン放出症候群（CRS）:
過剰な免疫反応に伴い細胞から多量のサイトカインが放出され、血中のサイトカイン濃度が高度に上昇することを原因として引き起こされる。CRS は、CAR-T 細胞輸注療法下で比較的多く見られる副作用の一つで、多くの患者で軽度ないし中等度のインフルエンザ様症状（発熱、悪心・悪寒、筋肉痛等）を呈す。しかし、一部の患者では重度の低血圧、頻脈、呼吸困難などが誘発され症状が急激に進展し、死亡に至ることがある。
CRS の治療は、初期治療として個々の徴候・症状への対症療法、またはコルチコステロイドや抗ヒスタミン薬の静脈内投与による過剰な炎症反応の抑制が行われる。しかし、重症度が

【問題■－■】☆

再発又は難治性のびまん性大細胞型細胞リンパ腫に対してリツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンを併用する場合のベンダムスチン塩酸塩水和物の通常の用量及び用法の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　90mg/㎡ － 2 日間連日投与、19 日間休薬

2　90mg/㎡ －　2 日間連日投与、26 日間休薬

3　100mg/㎡ － 2 日間連日投与、26 日間休薬

4　120mg/㎡ － 2 日間連日投与、19 日間休薬

5　120mg/㎡ － 2 日間連日投与、26 日間休薬

【解答■－■】

○1　正しい選択肢である。

×2

×3

×4

×5

●ベンダムスチン(トレアキシン®)添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066533

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

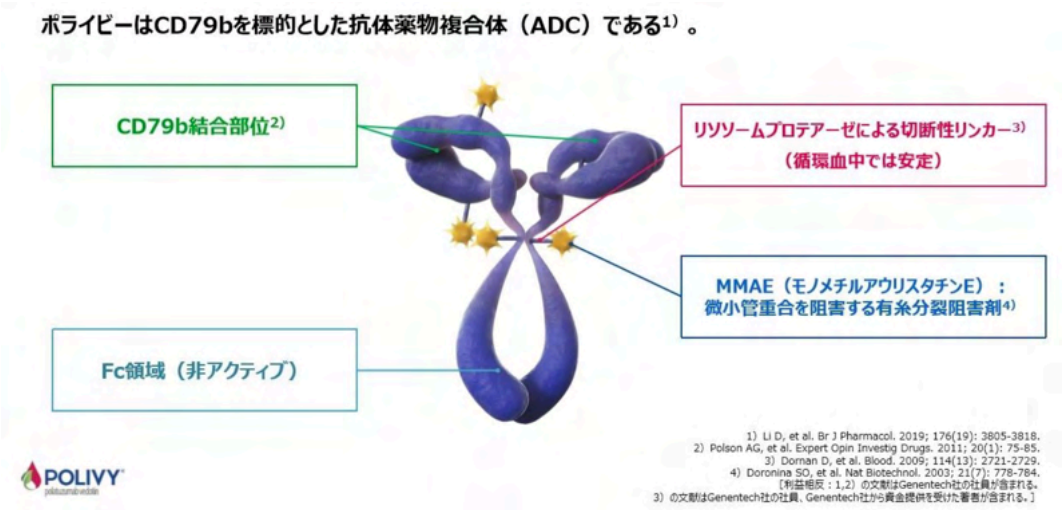
○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

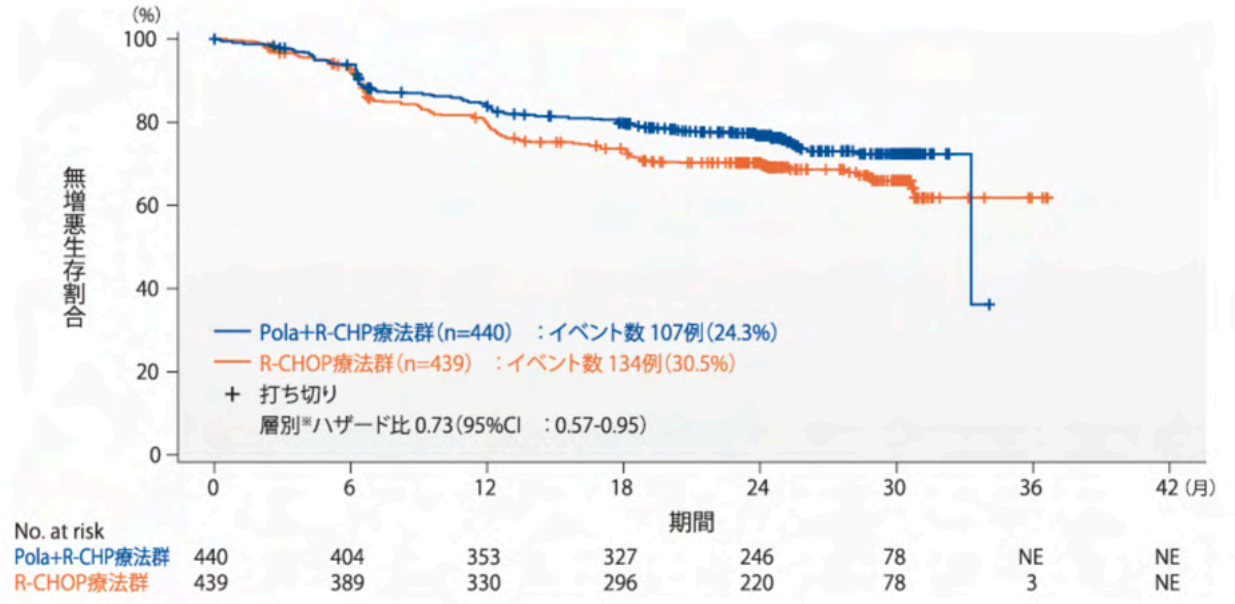
○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

●ポラツズマブ ベドチン（ポライビー®）とは？

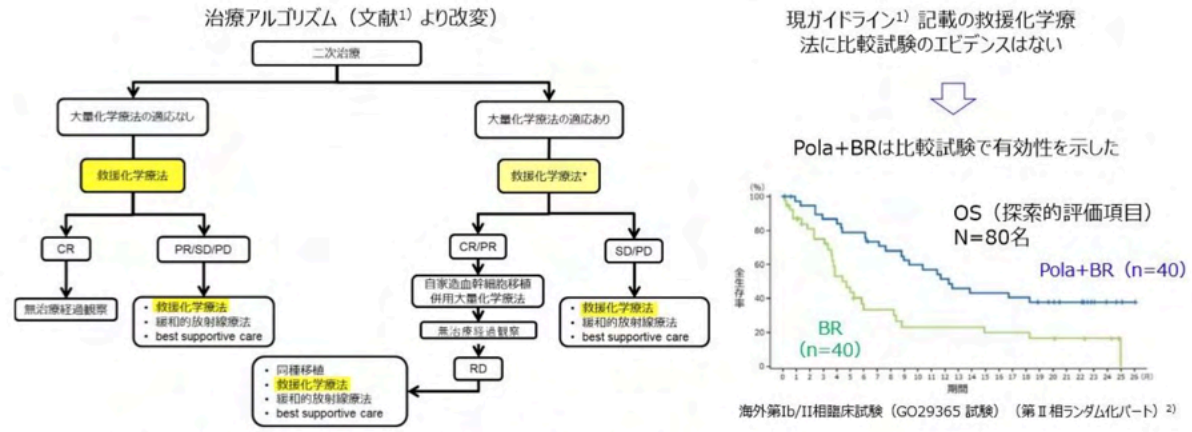


●未治療の DLBCL に対して‥



※R-CHOP とは異なり、Pola-R-CHP では、末梢神経障害の毒性のため、ビンクリスチンは除外されている。

●再発又は難治性 DLBCL に対して‥



幹細胞移植以外に標準治療のない再発又は難治性DLBCLにおいて、Pola+BRは既存化学療法よりも生存期間を延長可能な治療選択肢となると考えられる

POLIVY
Pola：ポライビー
BR：ベンダムスチン＋リツキシマブ

1）造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版
2) Pola＋BR vs BR，各群40例ランダム化比較試験，大量化学療法適応なしの患者に対し各レジメンを３週間隔で6サイクル投与：Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2020; 38: 155-165
*：大量化学療法適応ありの患者でのエビデンスはないため有効性・安全性は確立していない

●もっと詳しく知りたい方はこちら‥（中外製薬ホームページ）

https://chugai-pharm.jp/contents/cb/003/

【問題 25－14】

非ホジキンリンパ腫の治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1 Burkitt リンパ腫/白血病等の高悪性度 B 細胞リンパ腫においては、治療強度の強いレジメンが必要になり、R-Hyper-CVAD 療法、DA-EPOCH-R 療法等が選択される。

2 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対しては、放射線療法と化学療法を併用する場合が多い。

3 中枢移行性が優れた薬剤として、シスプラチン、ゲムシタビン等が挙げられる。

4 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、大量メトトレキサート療法、大量シタラビン療法等が選択される。

5 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の再発・難治性の場合、イブルチニブ、もしくはアカラブルチニブを選択することができる。

【解答 25－14】

○1 Burkitt リンパ腫/白血病等の高悪性度 B 細胞リンパ腫においては、治療強度の強いレジメンが必要になり、R-Hyper-CVAD 療法、DA-EPOCH-R 療法等が選択される。

○2 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対しては、放射線療法と化学療法を併用する場合が多い。

×3 中枢移行性が優れた薬剤として、シスプラチン、ゲムシタビン等が挙げられる。
中枢移行性が優れた薬剤として、メトトレキサート、シタラビン等が挙げられる。

○4 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、大量メトトレキサート療法、大量シタラビン療法等が選択される。

×5 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の再発・難治性の場合、イブルチニブ、もしくはアカラブルチニブを選択することができる。
イブルチニブ、アカラブルチニブではなく、チラブルチニブを選択することができる。チラブルチニブは、イブルチニブと比較し、心房細動の発現リスクは低いとされている。

【問題 25－15】

非ホジキンリンパ腫の病態と治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1　濾胞性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の 10～20%を占める低悪性度リンパ腫であり、進行は緩徐であるが、再発を繰り返し、根治は困難である。

2　濾胞性リンパ腫の初期治療としては初回からオビヌツズマブ単剤療法を選択する。

3　再発・難治性の濾胞性リンパ腫の場合、EZH2 変異陽性例であれば、タゼメトスタット単剤療法を選択できる。

4　胃 MALT リンパ腫の H.pylori 陽性患者では、その除菌が第一加療となり、別に化学療法を選択する場合は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療戦略に準ずる。

5　マントル細胞リンパ腫の治療においては、自家移植が優先的に選択されるが、移植非適応の場合は R-CHOP 療法＋リツキシマブ単剤維持療法、リツキシマブ＋ベンダムスチン＋イブルチニブ併用療法等を選択できる。

【解答 25－15】

○1　濾胞性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の 10～20%を占める低悪性度リンパ腫であり、進行は緩徐であるが、再発を繰り返し、根治は困難である。
一部の症例ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に形質転換を起こすことが知られている（発症から 5 年間で 10%程度）。

×2　濾胞性リンパ腫の初期治療としては初回からオビヌツズマブ単剤療法を選択する。
オビヌツズマブと CHOP 療法（G-CHOP 療法）もしくはベンダムスチンを併用する治療（G-BEN 療法）を選択する。
※G-CHOP 療法を 6 サイクル実施後、7～8 サイクル目は、オビヌツズマブ 1000mg 単剤 3 週毎にて導入療法を実施する。その後、オビヌツズマブ 1000mg 2 か月毎の維持療法を 2 年間実施する。
※G-BEN 療法による導入療法を 6 サイクル実施後に、オビヌツズマブ 1000mg 2 か月毎の維持療法を 2 年間実施する。

○3　再発・難治性の濾胞性リンパ腫の場合、EZH2 変異陽性例であれば、タゼメトスタット単剤療法を選択できる。
味覚異常が高頻度で出現することを覚えておく。その他、CAR-T 療法、リツキシマブ＋レナリドミド併用療法、90Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる放射性免疫療法等が選択できる。

×4　胃 MALT リンパ腫の H.pylori 陽性患者では、その除菌が第一加療となり、別に化学療法を選択する場合は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療戦略に準ずる。

【問題■－■】☆

濾胞性リンパ腫に関する正しい記述を 3 つ選べ。

1　日本人の非ホジキンリンパ腫の中で、最も高頻度で認められる病型である。

2　診断時には進行期であることが多く、骨髄浸潤を高率に認める。

3　一般的に経過は緩徐であるものの、再発を繰り返すことが多い。

4　予後予測モデルとして、IPS（国際予後スコア）が用いられる。

5　低腫瘍量の場合、無治療で経過観察を行うことがある。

【解答■－■】

×1　最も高頻度で認められる病型は『びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫』である。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　濾胞性リンパ腫の予後指標として、FLIPI を用いる。IPS はホジキンリンパ腫の予後指標である。

○5　正しい記述である。

●リンパ腫の種類と分類について

https://www.takeda.co.jp/patients/lymphoma/non-hodgkin2/

●濾胞性リンパ腫について

https://ganjoho.jp/public/cancer/follicular_lymphoma/

http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html

●悪性リンパ腫の予後指標について

http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_soron.html

【問題■－■】☆

未治療のマントル細胞リンパ腫に対して選択することのできるレジメンはどれか。3 つ選べ。

1　R-CHOP 療法＋リツキシマブ単剤維持療法

2　イブルチニブ単剤療法

3　リツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法

4　リツキシマブ＋ベンダムスチン＋イブルチニブ併用療法

5　アカラブルチニブ単剤療法

【解答■－■】

○1

×2　イブルチニブ単剤療法　再発・難治例からの適応

○3

○4

×5　アカラブルチニブ単剤療法　慢性リンパ性白血病の適応

●イブルチニブ（イムブルビカ®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066290

【問題 25－21】

ホジキンリンパ腫の初期治療において、ブレンツキシマブ　ベドチンと置き換えて使用可能な薬剤はどれか。

1 つ選べ。

1 ドキソルビシン

2 ビンブラスチン

3 ブレオマイシン

4 ダカルバジン

5 マイトマイシン

【解答 25－21】

×1 ドキソルビシン

×2 ビンブラスチン

〇3 ブレオマイシン

×4 ダカルバジン

×5 マイトマイシン

【問題 25－22】

ホジキンリンパ腫の治療において、ブレンツキシマブ　ベドチンと併用されない薬剤を 1 つ選べ。

1 ドキソルビシン

2 デキサメタゾン

3 ビンブラスチン

4 シクロホスファミド

5 ブレオマイシン

【解答 25－22】
○1 ドキソルビシン
○2 デキサメタゾン
○3 ビンブラスチン
○4 シクロホスファミド
×5 ブレオマイシン （併用禁忌）

【問題 25－23】

ベンダムスチンの適応症を 3 つ選べ。

1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

3 急性リンパ性白血病

4 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

5 多発性骨髄腫

【解答 25－23】

○1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

○2 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

×3 急性リンパ性白血病 （×急性 ○慢性リンパ性白血病）

○4 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

×5 多発性骨髄腫

【問題 25－24】

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の心毒性と最大累積投与量について、正しい選択肢はどれか。2 つ選べ。

1 ドキソルビシン 500mg/kg

2 イダルビシン 200mg/m^2

3 ダウノルビシン 25mg/kg

4 エピルビシン 120mg/m^2

5 ミトキサントロン 160mg/m^2

【解答 25－24】

×1 ドキソルビシン　500mg/kg （正しくは 500mg/ m^2）

×2 イダルビシン　200mg/m^2（正しくは 120mg/ m^2）

〇3 ダウノルビシン　25mg/kg

×4 エピルビシン　120mg/m^2（正しくは 900mg/ m^2）

〇5 ミトキサントロン　160mg/m^2

補足：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の心毒性と累積投与量、及びブレオマイシンの累積投与量については必ず覚えておきましょう。単純に数値を覚えるだけでなく、単位まで把握しておきましょう。

【問題■－■】☆

造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版において、初発進行期びまん性大細胞型細胞リンパ腫に対する治療として推奨されている治療を 2 つ選べ。

1 オビヌツズマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン

2 オビヌツズマブ+ベンダムスチン

3 リッキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン

4 ポラツズマブ ベドチン+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾロン

5 ポラツズマブ ベドチン+リツキシマブ+ベンダムスチン

【解答■－■】

×1

×2

○3 正しい選択肢である。 R-CHOP 療法

○4 正しい選択肢である。 Pola-R-CHP 療法

×5

●造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版より

【問題 25－25】

リンパ腫における下記の治療の優先順位について、正しい組み合わせはどれか。2 つ選べ。

1　非ホジキンリンパ腫（DLBCL）　1 次治療　DHAP

2　非ホジキンリンパ腫（DLBCL）　 1 次治療　R-CHOP　or　Pola-R-CHP

3　非ホジキンリンパ腫（FL）　2 次治療　オビヌツズマブ + ベンダムスチン

4　ホジキンリンパ腫　 1 次治療　ペムブロリズマブ

5　ホジキンリンパ腫　 1 次治療　ABVD(d)

【解答 25－25】

×1　非ホジキンリンパ腫（DLBCL）　1 次治療　DHAP　（サルベージ療法として使用する）

〇2　非ホジキンリンパ腫（DLBCL）　 1 次治療　R-CHOP　or　Pola-R-CHP

×3　非ホジキンリンパ腫（FL）　2 次治療　オビヌツズマブ + ベンダムスチン

（低悪性度リンパ腫である濾胞性リンパ腫などに対して初期から使用する）

×4　ホジキンリンパ腫　 1 次治療　ペムブロリズマブ　（再発・難治例から使用可能）

〇5　ホジキンリンパ腫　 1 次治療　ABVD(d)

【問題■－■】☆

エプコリタマブについて正しい記述を 3 つ選べ。

1　CD3（T 細胞側）及び CD19（B 細胞腫瘍側）に結合する二重特異性モノクローナル抗体である。

2　静脈内投与を行う。

3　サイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群に注意が必要である。

4　再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫などに適応を有する。

5　1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15、22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。

【解答■－■】

×1　CD3（T 細胞側）及び CD20（B 細胞腫瘍側）に結合する二重特異性モノクローナル抗体である。

　　CD3（T 細胞側）及び CD19（B 細胞腫瘍側）に結合する二重特異性抗体はブリナツモマブである。

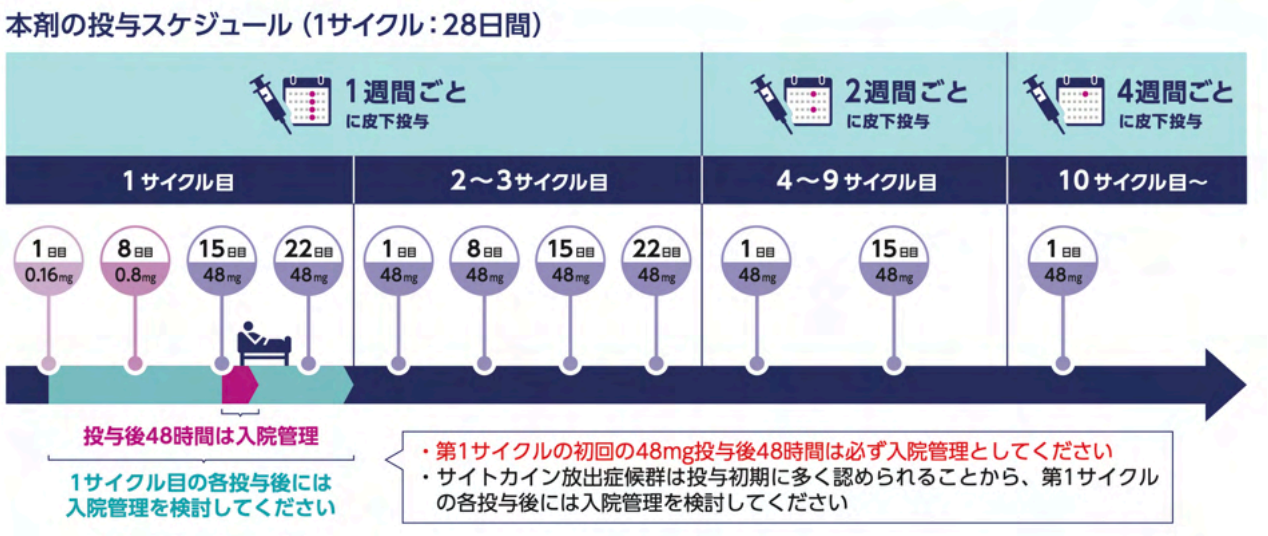
×2　皮下投与を行う。

○3　正しい記述である。

○4　正しい記述である。

○5　正しい記述である。

●エプコリタマブ（エプキンリ®皮下注）の投与スケジュール



引用：エプキンリ®適正使用ガイド

https://a-connect.abbvie.co.jp/products/epkinly.html

【問題 25－16】

末梢性 T 細胞リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1 初期治療として、リツキシマブと CHOP 療法を併用した R-CHOP 療法、放射線療法等が選択される。

2 初発の場合、CD30 陽性の場合、ブレンツキシマブ ベドチン＋CHOP 療法が選択できる。

3 ブレンツキシマブ ベドチン＋CHP 療法では好中球減少症、感染症等の有害事象が多く、G-CSF による一次予防が推奨される。

4 再発・難治性の場合、移植適応例では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等に準じた多剤併用救援化学療法に続く、造血幹細胞移植が選択肢となる。

5 再発・難治性の場合、経口でのツシジノスタット単剤療法等を選択することができる。

【解答 25－16】

×1 初期治療として、リツキシマブと CHOP 療法を併用した R-CHOP 療法、放射線療法等が選択される。

リツキシマブは CD20 陽性の B 細胞リンパ腫に使用されるため、T 細胞リンパ腫には使用されない。

末梢性 T 細胞リンパ腫では、リツキシマブを使用せず、CHOP 療法のみが選択される。

×2 初発の場合、CD30 陽性の場合、ブレンツキシマブ ベドチン＋CHOP 療法が選択できる。

末梢神経障害を考慮し、CHOP 療法からビンクリスチンを抜き、CHP 療法となっている。

○3 ブレンツキシマブ ベドチン＋CHP 療法では好中球減少症、感染症等の有害事象が多く、G-CSF による一次予防が推奨される。

○4 再発・難治性の場合、移植適応例では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等に準じた多剤併用救援化学療法に続く、造血幹細胞移植が選択肢となる。

○5 再発・難治性の場合、経口でのツシジノスタット単剤療法等を選択することができる。

再発・難治性の場合、ブレンツキシマブ ベドチンと ALK 陽性例におけるアレクチニブを除き、奏効率の観点では大きな差はなく、どの薬剤を優先的に使用すべきかに関しては明確にはな

【問題 25－17】

再発・難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の治療の選択肢として、正しいものを 3 つ選べ。

1 メトトレキサート（葉酸代謝拮抗薬）

2 ロミデプシン（HDAC 阻害薬）

3 フォロデシン（PNP 阻害薬）

4 ゲムツズマブ　オゾガマイシン

5 セリチニブ（ALK 阻害薬）

6 デニロイキン　ジフチトクス（細胞障害性融合タンパク）

7 タゼメトスタット

8 ダルテパリン

【解答 25－17】

×1 メトトレキサート（葉酸代謝拮抗薬）　×プララトレキサート（葉酸代謝拮抗薬）

○2 ロミデプシン（HDAC 阻害薬）

○3 フォロデシン（PNP 阻害薬）

×4 ゲムツズマブ　オゾガマイシン　×モガムリズマブ（抗 CCR4 抗体）

×5 セリチニブ（ALK 阻害薬）

×ALK 融合遺伝子陽性例に対してアレクチニブ（ALK 阻害薬）を選択できる。

○6 デニロイキン　ジフチトクス（細胞障害性融合タンパク）

※インターロイキン 2（IL-2）の受容体結合部分とジフテリア毒素の融合タンパク質

×7 タゼメトスタット　×ツシジノスタット（HDAC 阻害薬）　タゼメトスタットは EZH2 阻害薬である。

×8 ダルテパリン　×ダリナパルシン（有機ヒ素化合物）　ダルテパリンは低分子量ヘパリンである。

再発・難治性の場合、ブレンツキシマブ　ベドチンと ALK 陽性例におけるアレクチニブを除き、奏効率の観点では大きな差はなく、どの薬剤を優先的に使用すべきかに関しては明確にはなっていない。患者の背景（治療歴や臓器機能）と有害事象を考慮した薬剤を選択するというの

【問題■－■】☆

プララトレキサートによる毒性軽減を目的としてホリナートカルシウムを投与する場合の

1 回投与量と投与間隔の正しい組み合わせを選べ。

1　25mg　－　6 時間

2　50mg　－　6 時間

3　25mg　－　8 時間

4　50mg　－　8 時間

5　75mg　－　8 時間

【解答■－■】

×1

×2

○3　正しい組み合わせである。

×4

×5

●プララトレキサート（ジフォルタ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066982

＊17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験 [3)]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 13 例に、ビタミン B_{12} 及び葉酸[注5)] 併用下で、本剤 30mg/m^2 を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬する 7 週間を 1 サイクルとした。本試験における本剤及びホリナートの投与期間は第 1 サイクルまでとされた。本剤の初回投与時は本剤投与 24 時間後からホリナート 1 回 25mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与した。本剤の 2 回目投与以降は、ホリナート 25mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現した場合）又はホリナート 15mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現しなかった場合）を、本剤投与 24 時間後から 8 時間ごとに 6 回経口投与することとされ、ホリナート投与から次の本剤投与までの間隔は 72 時間以上あけることとされた。主要評価項目である第 1 サイクル中に

【問題 25－18】

節外性鼻型 NK/T 細胞リンパ腫の病態と治療について、誤ったものを 1 つ選べ。

1　鼻腔に生ずることが多く、腫瘍細胞は多剤耐性に関与する P 糖タンパクを発現しており、CHOP 療法に対して抵抗性を有するとされている。

2　主には、化学療法と放射線療法を併用した治療が選択される。

3　限局期の場合は放射線を併用した RT-2/3DeVIC 療法等が選択される。

4　進行期、再発、治療抵抗性の場合は、SMILE 療法等の治療強度の強いレジメンが選択される。

5　維持療法として、カルフィルゾミブが適応を取得している。

【解答 25－18】

○1　鼻腔に生ずることが多く、腫瘍細胞は多剤耐性に関与する P 糖タンパクを発現しており、CHOP 療法に対して抵抗性を有するとされている。

○2　主には、化学療法と放射線療法を併用した治療が選択される。

○3　限局期の場合は放射線を併用した RT-2/3DeVIC 療法等が選択される。
口腔障害が強く生じるため、麻薬性鎮痛薬を含めた支持療法に努める必要がある。
また、イホスファミドを使用するため、出血性膀胱炎を防ぐため、メスナの投与、尿アルカリ化を促進するための炭酸水素ナトリウム液、利尿剤等の併用が必要になる。

○4　進行期、再発、治療抵抗性の場合は、SMILE 療法等の治療強度の強いレジメンが選択される。

×5　維持療法として、カルフィルゾミブが適応を取得している。
多発性骨髄腫の治療薬である。節外性鼻型 NK/T 細胞リンパ腫に対しての適応は有してい

【問題■－■】☆

リンパ腫及び白血病に関する正しい記述を 3 つ選べ。

BCR-ABL：breakpoint cluster region と abelson proto-oncogene の融合タンパク

1　Ann Arbor 分類における B 分類となるのは、38 度を超える発熱、寝汗、診断前 6 カ月以内における 10%を超える体重増加のいずれかを認める場合である。

2　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、低悪性度に分類される。

3　フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病では BCR-AB チロシンキナーゼ阻害薬の使用が推奨される。

4　初発の急性骨髄性白血病に対する基本的な治療戦略は、治癒を目指した強力な化学療法である。

5　急性前骨髄球性白血病の特徴として、線溶進型播種性血管内凝固による強い出血傾向が認められる。

【解答■－■】

×1　診断前 6 カ月以内における 10%を超える体重減少のいずれかを認める場合である。

×2　中悪性度に分類される。

○3　正しい選択肢である。

○4　正しい選択肢である。

○5　正しい選択肢である。

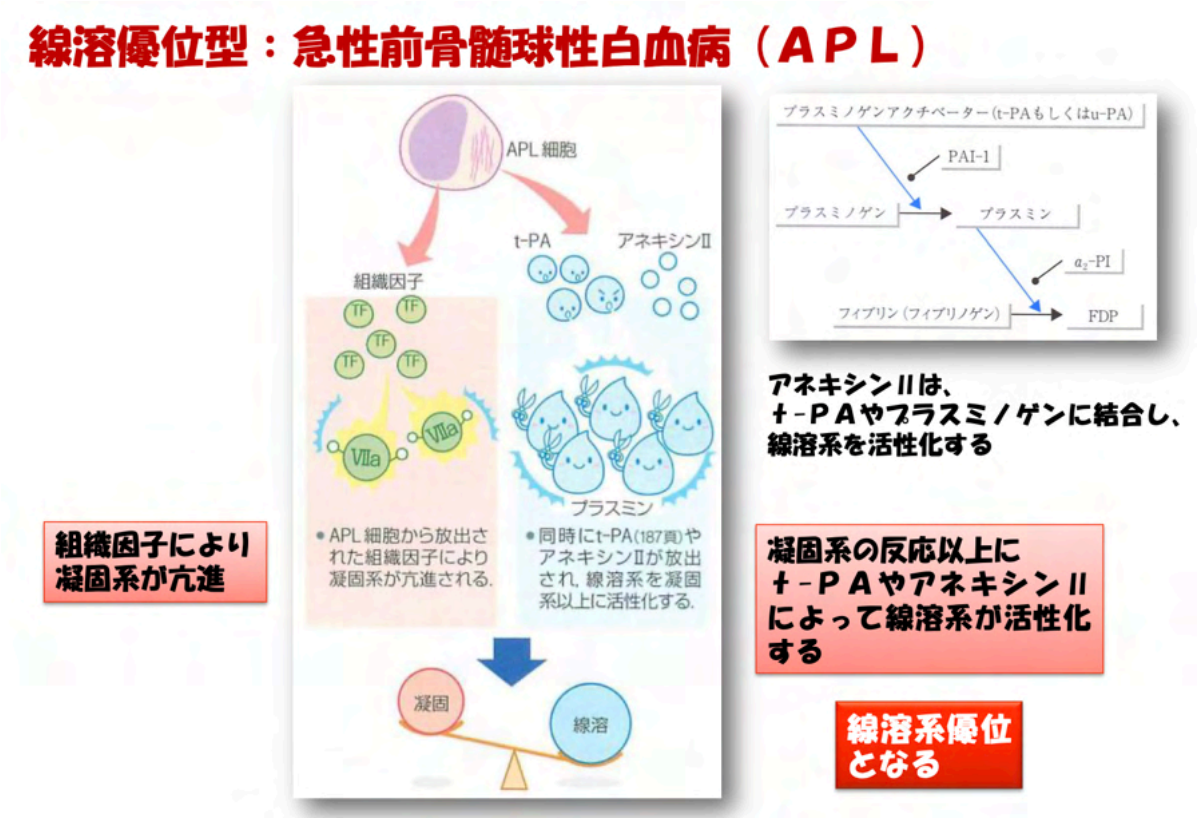
●造血器腫瘍診療ガイドライン　リンパ腫　http://www.jshem.or.jp/gui-hemali2013/2_soron.html

Ann Arbor 分類

Ⅰ期	単独リンパ節領域の病変（Ⅰ）。 またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変（ⅠE）。
Ⅱ期	横隔膜の同側にある2 つ以上のリンパ節領域の病変（Ⅱ）。 または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で，横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあってもなくてもよい（ⅡE）。 病変のある領域の数は下付きで，例えばⅡ3 のように表してもよい。
Ⅲ期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変（Ⅲ）。それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり（ⅢE），または脾臓病変を伴ったり（ⅢS），あるいはその両者（ⅢES）を伴ってもよい。
Ⅳ期	1 つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で，関連するリンパ節病変の有無を問わない。 または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが，離れた部位の病変を併せ持つ場合。
A およびB 分類（症状） 各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って，A またはB のいずれかに分類される。 1）発熱：38℃より高い理由不明の発熱。 2）寝汗：寝具（マットレス以外の掛け布団，シーツなどを含む，寝間着は含まない）を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗。 3）体重減少：診断前の6 カ月以内に通常体重の10%を超す原因不明の体重減少。	

●急性前骨髄急性白血病と線溶進型播種性血管内凝固について

https://www.med.kindai.ac.jp/transfusion/ketsuekigaku11.pdf



【問題 25－19】

多発性骨髄腫の病態と治療について、正しいものを 3 つ選べ。

1　骨痛、病的骨折等が最も多い症状であり、60～80%の患者に認められ、整形外科で発見される場合も多く、病型分類（M タンパクの分類）としては IgG 型（κ or λ）が最も多い。

2　自家末梢血幹細胞移植が推奨され、未治療に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン等を用いた導入療法が用いられる。

3　維持療法として、レナリドミド単剤療法、イサツキシマブ単剤療法等が選択される。

4　再発・難治性の場合は、ダラツムマブ、カルフィルゾミブ、エロツズマブ等の薬剤を複数組み合わせた治療を選択することができる。

5　進行期、再発、治療抵抗性の場合、イサツキシマブはレナリドミド、デキサメタゾンと併用し、投与する。

【解答 25－19】

○1　骨痛、病的骨折等が最も多い症状であり、60～80%の患者に認められ、整形外科で発見される場合も多く、病型分類としては IgG 型（κ or λ）が最も多い。

○2　自家末梢血幹細胞移植が推奨され、未治療に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン等を用いた導入療法が用いられる。

（近い将来は、ダラツムマブがここに上乗せで 4 剤併用療法等も使用できるようになるかもしれない。）

×3　維持療法として、レナリドミド単剤療法、イサツキシマブ単剤療法等が選択される。

イサツキシマブは単独で維持療法としては使用できない。イキサゾミブ単剤療法を維持療法として使用できる。名称が類似しているため、注意すること。

○4　再発・難治性の場合は、ダラツムマブ、カルフィルゾミブ、エロツズマブ等の薬剤を複数組み合わせた治療を選択することができる。

×5　進行期、再発、治療抵抗性の場合、イサツキシマブはレナリドミド、デキサメタゾンと併用し、投与する。

【問題■－■】☆

造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版において、移植非適応の初発多発性骨髄腫(症候性)に対して、推奨されている治療を 1 つ選べ。

1　イキサゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

2　ダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ

3　大量メルファラン

4　カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

5　エロツズマブ+レナリドミド+デキサメタゾン

【解答■－■】

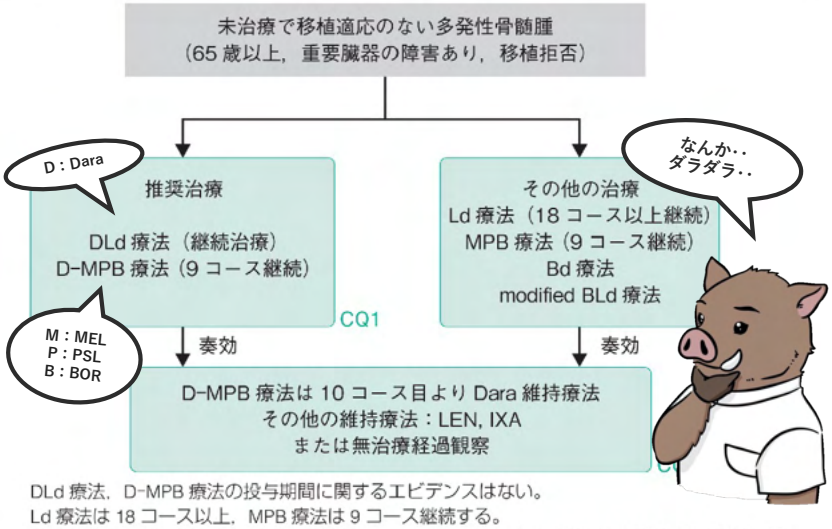
×1

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

×5



DLd 療法，D-MPB 療法の投与期間に関するエビデンスはない。
Ld 療法は 18 コース以上，MPB 療法は 9 コース継続する。
移植非適応患者に対し毒性軽減を目的として modified BLd 療法の開発がなされているが，ランダム化比較試験は実施されていない。
導入療法にて非奏効の場合は，導入療法の変更，あるいは再発・難
BOR：間質性肺炎，重篤な末梢神経障害を有する場合は不適
LEN：血栓症や進行性の腎障害を有する場合は不適

ココから
組み合わせる！

プロテアソーム阻害薬	免疫調節薬（IMiDs）	抗CD38抗体	ステロイド
B：ボルテゾミブ（ベルケイド®）	S：サリドマイド（サレド®）	D：ダラツムマブ（ダラキューロ®）	d：デキサメタゾン（レナデックス®）
K：カルフィルゾミブ（カイプロリス®）	L：レナリドミド（レブラミド®）	ISA：イサツキシマブ（サークリサ®）	抗SLAMF7抗体
IXA：イキサゾミブ（ニンラーロ®）	P：ポマリドミド（ポマリスト）	HDAC阻害剤（販売中止）PAN：パノビノスタット	エロツズマブ（エムプリシティ®）

【問題 25－20】

再発・難治性の多発性骨髄腫に選択可能な薬剤について、誤ったものを 3 つ選べ。

1 カルフィルゾミブ

2 イキサゾミブ

3 イサツキシマブ

4 ダブラフェニブ

5 ポマリドミド

6 ツシジノスタット

7 エルロチニブ

【解答 25－20】

○1 カルフィルゾミブ
○2 イキサゾミブ
○3 イサツキシマブ
×4 ダブラフェニブ　×ダラツムマブ
○5 ポマリドミド
×6 ツシジノスタット　×パノビノスタット
×7 エルロチニブ　×エロツズマブ

【問題■－■】☆

ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害薬を投与する際の支持療法として正しい記述を 2 つ選べ。

1　ヘルペスウイルス感染症の予防として、アシクロビル（200mg/日・分 1）を併用する。

2　レナリドミドの併用がない場合であったとしても、血栓症予防としてアスピリン（100mg/日・分 1）を併用する。

3　腸管イレウスを予防するため、リナクロチドなどの緩下剤を併用する。

4　末梢神経障害の予防として、プレガバリンを積極的に併用する。

5　HBs 抗原が陽性、または HBV-DNA 定量で陽性となった場合、エンテカビル（0.5mg/日・分 1）を併用する。

【解答■－■】

○1　帯状疱疹の発症予防として、推奨の記載がある。（適正使用ガイド等を参照）

×2　レナリドミドを併用している場合の記載である。

×3　推奨なし。これはビンクリスチンの支持療法に対しての記載である。

×4　特記すべき推奨はなし。

○5　速やかに核酸アナログ製剤の投与を開始する。致死的な劇症肝炎に移行する危険性がある。

●ボルテゾミブ（ベルケイド®）適正使用ガイド

https://www.janssenpro.jp/product/vel/vel

【問題 25－26】

Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害する急性リンパ性白血病を適応とする薬剤について、用法も含めて、正しい選択肢はどれか。2 つ選べ。

1 イマチニブ 食前服用

2 ダサチニブ 食後服用

3 ニロチニブ 空腹時服用

4 ボスチニブ 食後服用

5 ポナチニブ 食後服用

【解答 25－26】

×1 イマチニブ 食前服用 （正しくは食後服用）

〇2 ダサチニブ 食後服用 （食後・食前等の指定なし）

×3 ニロチニブ 空腹時服用 （慢性骨髄性白血病の適応のみ）

※補足：ニロチニブのみ高血糖のリスクあり、定期的な血糖測定が必要と添付文書上に記述あり。

×4 ボスチニブ 食後服用 （慢性骨髄性白血病の適応のみ）

〇5 ポナチニブ 食後服用 （食後・食前等の指定なし、T315I 変異などの耐性型に使用可能）

【問題 25－27】

多発性骨髄腫の治療において、イキサゾミブの用法として正しいものを 1 つ選べ。

1　1 日 1 回食後に週 1 回、2 週間(day1,8)服用した後、13 日間休薬する。

2　1 日 1 回食後に週 1 回、3 週間(day1,8,15)服用した後、13 日間休薬する。

3　1 日 1 回空腹時に週 1 回、3 週間(day1,8,15)服用した後、13 日間休薬する。

4　1 日 1 回空腹時に週 1 回、2 週間(day1,8)服用した後、13 日間休薬する。

5　1 日 1 回空腹時に週 1 回服用を繰り返す。

【解答 25－27】

×1　1 日 1 回食後に週 1 回、2 週間(day1,8)服用した後、13 日間休薬する。

×2　1 日 1 回食後に週 1 回、3 週間(day1,8,15)服用した後、13 日間休薬する。

〇3　1 日 1 回空腹時に週 1 回、3 週間(day1,8,15)服用した後、13 日間休薬する。

×4　1 日 1 回空腹時に週 1 回、2 週間(day1,8)服用した後、13 日間休薬する。

×5　1 日 1 回空腹時に週 1 回服用を繰り返す。

【問題 25－28】

多発性骨髄腫の臨床症状として正しいものを 2 つ選べ。

1　腎不全

2　貧血

3　好中球減少

4　リンパ球減少

5　高ナトリウム血症

【解答 25－28】
○1　腎不全
○2　貧血
×3　好中球減少
×4　リンパ球減少
×5　高ナトリウム血症　（○高カルシウム血症）
※多発性骨髄腫の CRABO は確認しておきましょう。
C（高 Ca 血症）R(腎不全)A（貧血）B（骨病変）O(その他 Others、感染症、アミロイドーシス、過粘稠症候群など)

【問題 25－29】

多発性骨髄腫において使用可能な製剤を 2 つ選べ。

1 チサゲン レクルユーセル

2 アキシカブタゲン シロルユーセル

3 リソカブタゲン マラルユーセル

4 イデカブタゲン ビクルユーセル

5 シルタカブタゲン オートルユーセル

【解答 25－29】

×1 チサゲン レクルユーセル
×2 アキシカブタゲン シロルユーセル
×3 リソカブタゲン マラルユーセル
○4 イデカブタゲン ビクルユーセル
○5 シルタカブタゲン オートルユーセル

【問題 25－30】

多発性骨髄腫の治療において、正しい記述はどれか。1 つ選べ。

1 レナリドミド投与中、および投与終了 2 週間後まで避妊するよう指導する。

2 ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法を施行する際、治療開始後に HBV スクリーニング検査を実施していることを確認する。治療中に HBV-DNA が陽性（20IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上）となった場合、速やかにエンテカビル錠（0.5mg/日・分 1）を食後に服用させる。

3 ボルテゾミブ使用中の際、無症状、アシクロビル（200mg/日・分 1）が処方された場合、用法用量（1000mg/日・分 5）に増量・変更するように疑義照会を行う。

4 ボルテゾミブ使用中の際、吐き気が少なければデキサメタゾンの内服中止が可能であると指導する。

5 レナリドミドの静脈血栓塞栓症の予防目的にアスピリン腸溶錠 100mg が処方されていることを指導する。

【解答 25－30】

×1 レナリドミド投与中、および投与終了 2 週間後まで避妊するよう指導する。
投与中、および投与開始予定 4 週間前から投与終了 4 週間後まで、避妊を徹底する。精液中へ移行することから、投与終了 4 週間後まで、女性患者のみならず男性患者（およびパートナー）の避妊の徹底も必須である。

×2 ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法を施行する際、治療開始後に HBV スクリーニング検査を実施していることを確認する。治療中に HBV-DNA が陽性（20IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上）と
なった場合、速やかエンテカビル錠（0.5mg/日・分 1）を食後に服用させる。

＊HBV スクリーニング検査は治療開始前に実施する必要がある！仮に開始後に未検査が発覚した場合は、その時点で速やかに検査を行う。

＊エンテカビル錠は空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に服用させる必要がある。

×3 ボルテゾミブ使用中の際、無症状、アシクロビル（200mg/日・分 1）が処方された場合、用法用量（1000mg/日・分 5）に増量・変更するように疑義照会を行う。
ヘルペスウイルス感染症予防目的としては、アシクロビル（200mg/日・分 1）で正しく、疑義の必要はない。

×4 ボルテゾミブ使用中の際、吐き気が少なければデキサメタゾンの内服中止が可能であると指導する。

【問題 25－31】

移植片対宿主病に対して適応を有する薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 シクロスポリン

2 ミゾリビン

3 アザチオプリン

4 タクロリムス水和物

5 ミコフェノール酸モフェチル

【解答 25－31】

○1 シクロスポリン
×2 ミゾリビン
×3 アザチオプリン
○4 タクロリムス水和物
○5 ミコフェノール酸モフェチル

【問題 25－32】

レナリドミドの通常の用法として、休薬期間なく、連日投与する適応はどれか。1 つ選べ。

1 多発性骨髄腫

2 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

3 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

4 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

【解答 25－32】

×1 多発性骨髄腫
×2 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
○3 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
×4 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
×5 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

【問題■－■】☆

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合のカルフィルゾミブの用法及び用量に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1　クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満となった場合、休薬する。

2　1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/㎡で投与する。

3　0.5mg/min の投与速度で開始する。

4　28 日間を 1 サイクルとし、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

5　体表面積が 2.2 ㎡を超える患者では、体表面積 2.2 ㎡として投与量を算出する。

【解答■－■】

×1　クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満となった場合、休薬する。

○2　正しい記述である。それ以降は、27mg/㎡で投与する。

×3　記載なし。10～30 分かけて点滴する。

×4　28 日間を 1 サイクルとし、13 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

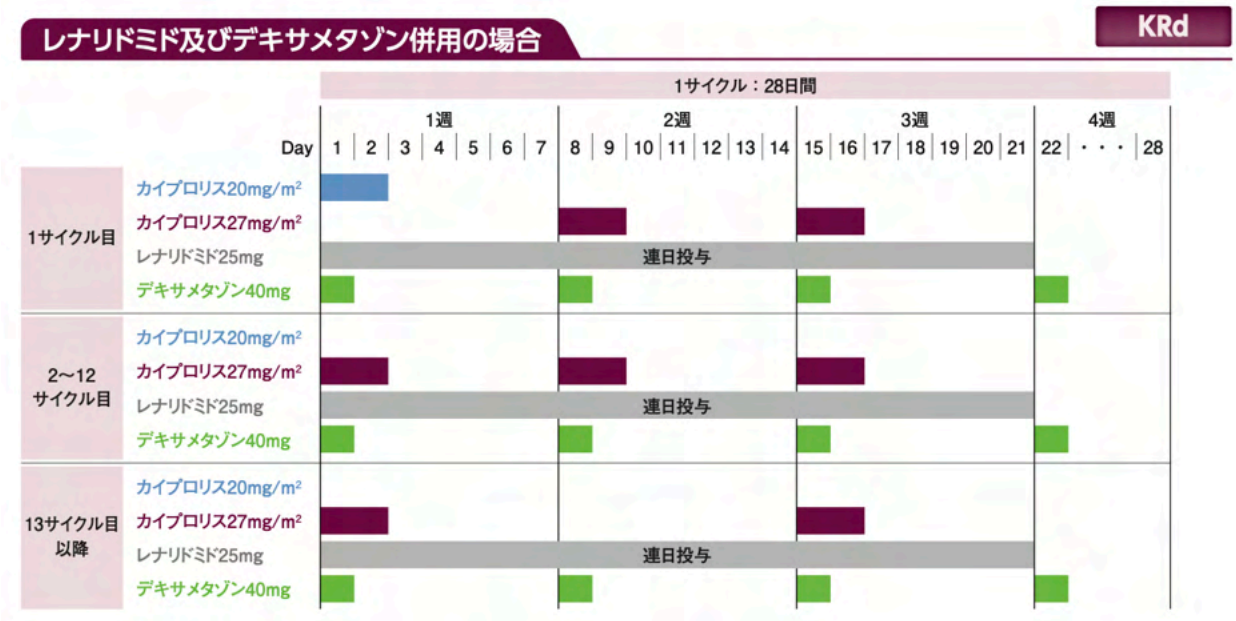
○5　正しい記述である。

●カルフィルゾミブ（カイプロリス®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066386

●カルフィルゾミブ（カイプロリス®）適正使用ガイドより

https://www.ono-oncology.jp/medical/products/kyprolis/drug-info?tried_login=1



デキサメタゾン併用(週2回投与の場合)

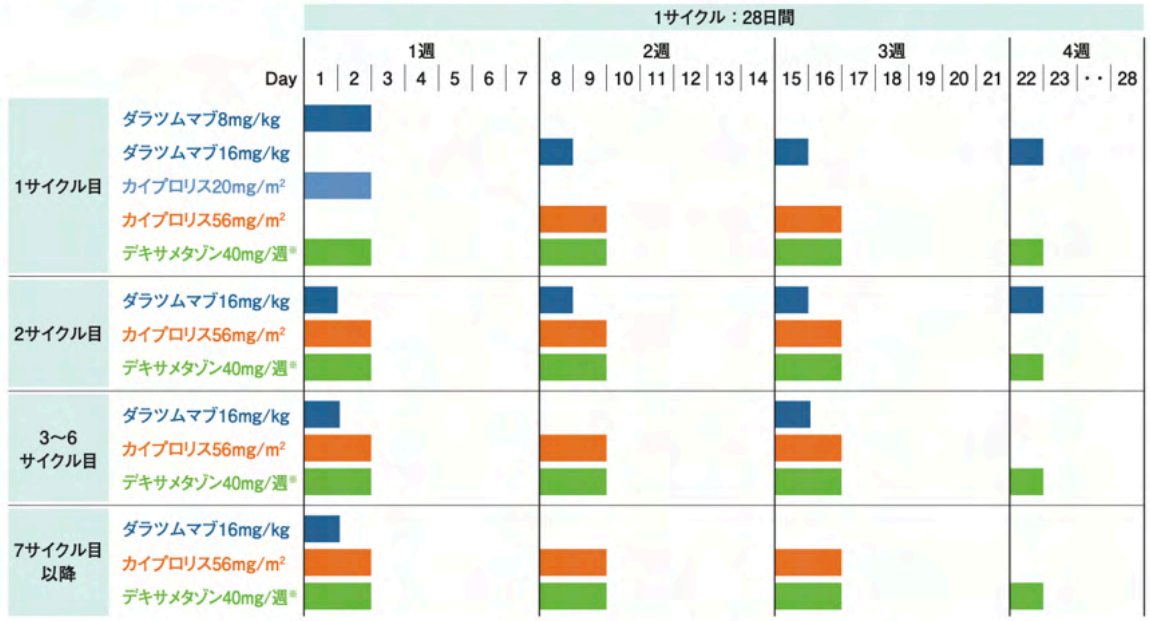
Kd 56mg/m²

デキサメタゾン併用(週1回投与の場合)

wKd 70mg/m²

ダラツムマブ及びデキサメタゾン併用の場合

DKd



※：20160275試験では、4週目はデキサメタゾン40mgを22日目に投与。また、76歳以上の場合、1サイクル目の1、2、8、15、22日目に20mg、9、16日目に8mgを、2サイクル目の1、8、15、22日目に20mgを、3～6サイクル目の1、15、22日目に20mg、8日目に12mg、9日目に8mgを、7サイクル目以降は1、22日目に20mg、8、15日目に12mg、9、16日目に8mgを投与。

【問題■－■】☆

ボルテゾミブと併用する場合のポマリドミドの正しい用法用量を 1 つ選べ。

1　1 日 1 回、1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。

2　1 日 2 回、1 回 2mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。

3　1 日 1 回、1 回 4mg を 14 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。

4　1 日 2 回、1 回 2mg を 14 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。

5　1 日 2 回、1 回 2mg を連日経口投与する。

【解答■－■】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5

●ポマリドミド（ポマリスト®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00065473

6．用法及び用量

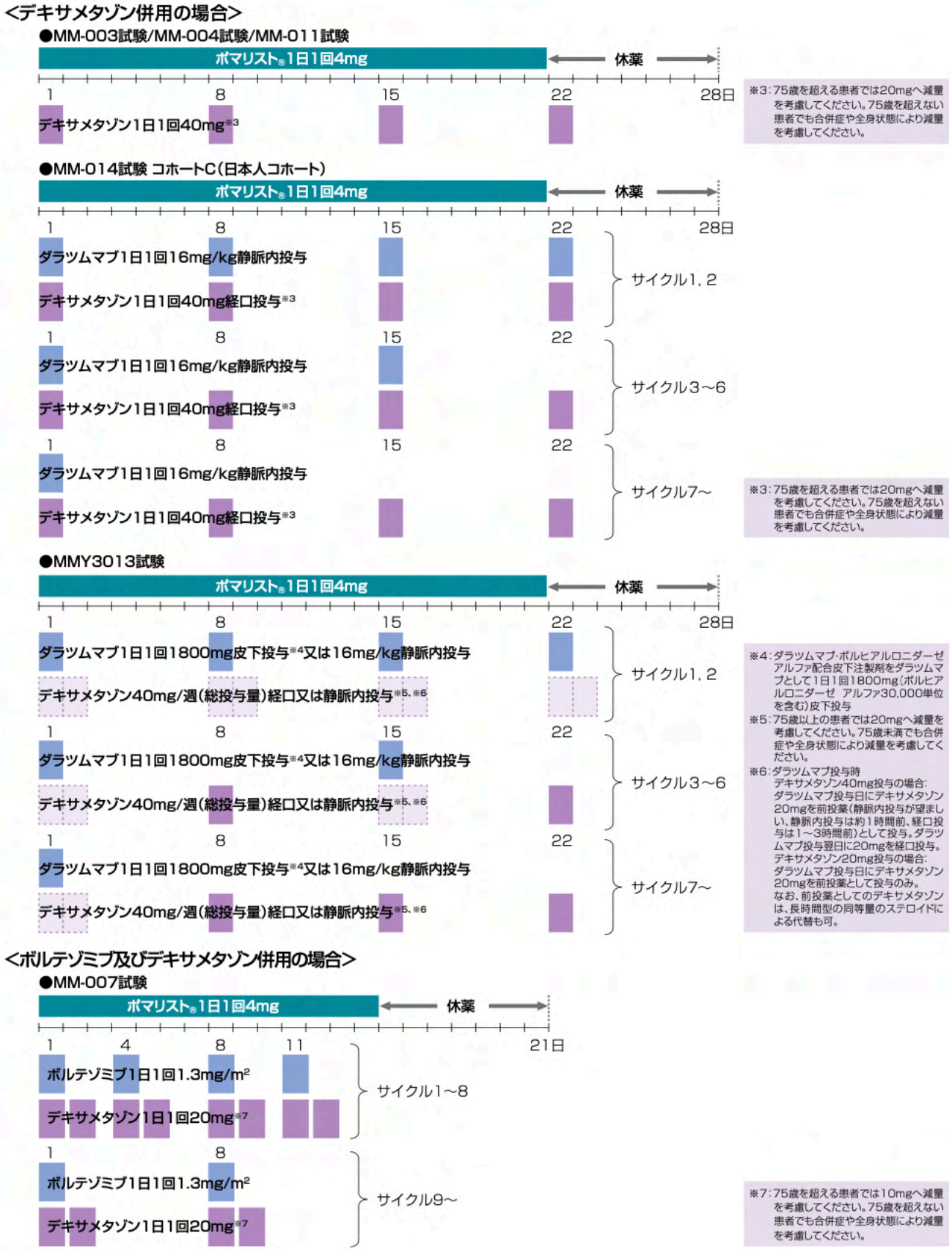
〈デキサメタゾン併用〉

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

●ポマリドミド（ポマリスト®）適正使用ガイドより



https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phpom/index

【問題 25－33】

未治療の多発性骨髄腫に対する標準的な治療方法として推奨されているものはどれか。2 つ選べ。

1 くすぶり型に対する、診断後速やかな化学療法の開始

2 くすぶり型に対する、ビスホスホネート製剤の積極的な投与

3 若年者に対するボルテゾミブを含む治療

4 高齢者に対してデキサメタゾンを使用する場合、少量投与

5 65 歳以上に対するポマリドミドの投与

【解答 25－33】

×1 くすぶり型に対する、診断後速やかな化学療法の開始

くすぶり型多発性骨髄腫患者に対して診断後直ちに化学療法を実施することは、臓器障害発現時まで化学療法の開始を待つ戦略に比べて、生存期間の延長効果は認められず推奨されない。3～6 ヶ月毎に経過観察し、骨髄腫診断事象（MDE）を認めれば、治療開始を検討する。

×2 くすぶり型に対する、ビスホスホネート製剤の積極的な投与

くすぶり型多発性骨髄腫に対するビスホスホネート製剤の投与は、増悪時の骨関連事象の合併頻度を減少させるが、症候性多発性骨髄腫に至るまでの期間や生存期間を延長させる効果は認められず、積極的な投与は推奨されない。

○3 若年者に対するボルテゾミブを含む治療

自家末梢血幹細胞移植に向けた、ボルテゾミブを用いた導入治療を検討する。

○4 高齢者に対してデキサメタゾンを使用する場合、少量投与

高齢多発性骨髄腫患者に対して、少量デキサメタゾン療法は、大量デキサメタゾン療法に比べて副作用が少なく、生存期間も延長させるので推奨される。

×5 65 歳以上に対するポマリドミドの投与　1 次治療では使用しない。

【問題■－■】☆

アグレッシブリンパ腫の国際予後指標における予後因子を 3 つ選べ。

PS: performance status

1　血清 LDH

2　ヘモグロビン値

3　白血球数

4　PS

5　病期

【解答■－■】

○1　正しい項目である。

×2

×3

○4　正しい項目である。

○5　正しい項目である。

●悪性リンパ腫の予後指標について

http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_soron.html

アグレッシブ リンパ腫

IPI

IPIでの予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を越える
Performance Status	2～4
病期	IIIまたはIV期
節外病変数	2つ以上

年齢調整IPI

年齢調整 IPIでの予後因子	予後不良因子
血清LDH	正常上限を越える
Performance Status	2～4
病期	IIIまたはIV期

IPI，年齢調整IPIとも予後因子の数によって以下の4つのリスクグループに分類する。

・IPI

予後因子0または1：低リスク（Low risk）
予後因子2：低中間リスク（Low-Intermediate risk）
予後因子3：高中間リスク（High-Intermediate risk）
予後因子4または5：高リスク（High risk）

・年齢調整IPI

予後因子0：低リスク（Low risk）
予後因子1：低中間リスク（Low-Intermediate risk）
予後因子2：高中間リスク（High-Intermediate risk）
予後因子3：高リスク（High risk）
※年齢調整IPIは，自家造血幹細胞移植のように，若年者のみで高齢者は対象とならない治療や，高齢者のみを対象とした治療の臨床研究への適応に用いられている。

【問題 25－34】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の予後不良因子（スコアリング対象）とされているものを 3 つ選べ。

1　血清 LDH

2　可溶性 IL-2 レセプター

3　血清ヘモグロビン値

4　PS

5　節外病変数

【解答 25－34】

○1　血清 LDH

×2　可溶性 IL-2 レセプター

×3　血清ヘモグロビン値　←ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫では予後因子とされている。

○4　PS

○5　節外病変数

予後不良因子（スコアリング対象）とされているものは、
年齢、血清 LDH、Performance Status、病期、節外病変数である。

【問題 25－35】

再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫に対して選択できる EZH2 阻害薬はどれか。1 つ選べ。

1 パノビノスタット

2 ツシジノスタット

3 バレメトスタット

4 タゼメトスタット

5 オシロドロスタット

【解答 25－35】

×1 パノビノスタット ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

適応 再発又は難治性の多発性骨髄腫

×2 ツシジノスタット ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

適応 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

×3 バレメトスタット EZH1/2 阻害剤

適応 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

○4 タゼメトスタット EZH2 阻害剤

適応 再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

×5 オシロドロスタット 副腎皮質ホルモン合成阻害剤 これはクッシング症候群の治療薬

※エピゲノム異常と呼ばれる現象の一因となる酵素群(EZH1、EZH2)を阻害することにより抗腫

【問題■－■】☆

ツシジノスタット（ハイヤスタ®）の適応となる疾患を 2 つ選べ。

1　再発又は難治性の成人 B 細胞白血病/リンパ腫

2　再発又は難治性の成人 T 細胞白血病/リンパ腫

3　再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

4　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

5　再発又は難治性の多発性骨髄腫

【解答■－■】

×1　適応なし。

○2　正しい適応である。

×3　適応なし。

○4　正しい適応である。

×5　適応なし。

●ツシジノスタット（ハイヤスタ®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00069679

4. 効能・効果
○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

【問題■－■】☆

エピジェネティック薬を 3 つ選べ。

1　シタラビン

2　アザシチジン

3　オキサリプラチン

4　ロミデプシン

5　バレメトスタット

【解答■－■】

×1

○2　エピジェネティック薬である。

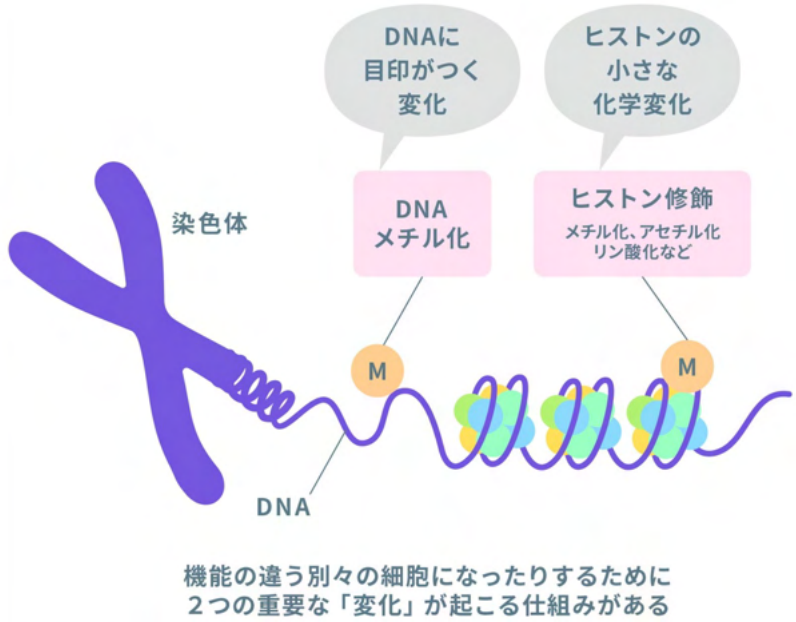
×3

○4　エピジェネティック薬である。

○5　エピジェネティック薬である。

●エピジェネティック薬とは？

「エピジェネティクス（epigenetics）」とは、遺伝子機能の選択的な活性化・不活性化のための機構の一種で、DNA の塩基配列の変化を伴わずに細胞分裂後も継承される遺伝子機能の変化のしくみを指す。具体的には、DNA のメチル化やヒストンのアセチル化、メチル化、リン酸化といった化学修飾状態が変わることで、染色体の構造が変化し遺伝子発現が調節される機構などである。化学修飾のなかでは特にメチル化とアセチル化に関する研究が進んでおり、これらの制御を目的とした医薬品が次々と開発されている。代表的な標的分子は DNA メチル基転移酵素（DNMT）及びヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）である。がん細胞で異常活性化しているこれらの酵素の働きを阻害する低分子化合物が抗がん剤として開発されている。これがエピジェネティック薬である。



●代表的なエピジェネティック薬　一覧

成分名	一般名	適応	作用機序
アザシチジン	ビダーザ	骨髄異形成症候群 急性骨髄性白血病	DNA メチル化酵素阻害薬
ボリノスタット	ゾリンザ	皮膚 T 細胞性リンパ腫	ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
ツシジノスタット	ハイヤスタ	再発又は難治性の‥ 成人 T 細胞白血病リンパ腫 末梢性 T 細胞リンパ腫	ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
ロミデプシン	イストダックス	再発又は難治性の 末梢性 T 細胞リンパ腫	ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
タゼメトスタット	タズベリク	再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性 濾胞性リンパ腫	EZH 2 阻害剤
バレメトスタット	エザルミア	再発又は難治性の 成人 T 細胞白血病リンパ腫	EZH 1/2 阻害剤

引用：エピジェネティクスとは？（遺伝性疾患プラス） https://genetics.qlife.jp/tutorials/How-Genes-Work/epigenetics

【問題■－■】☆

アザシチジンの効能として正しい選択肢を 1 つ選べ。

1　急性リンパ性白血病

2　慢性骨髄性白血病

3　骨髄異形成症候群

4　急性前骨髄球性白血病

5　多発性骨髄腫

【解答■－■】

×1

×2

○3　正しい選択肢である。

×4

×5

●アザシチジン(ビダーザ®)添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00059340

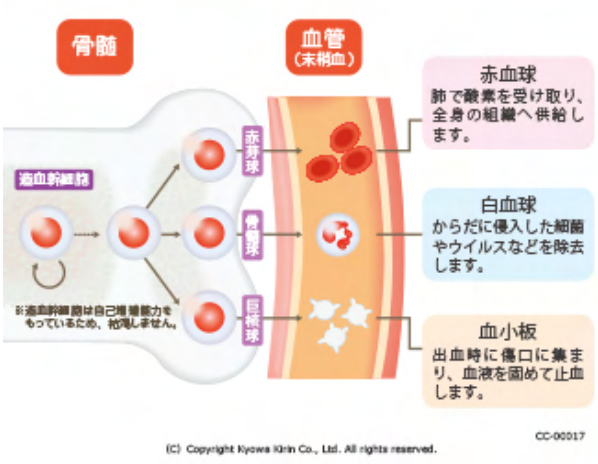
＊4．効能又は効果
　　○骨髄異形成症候群
　　○急性骨髄性白血病

※急性骨髄性白血病の場合はベネトクラクスとの併用療法の適応もあり。

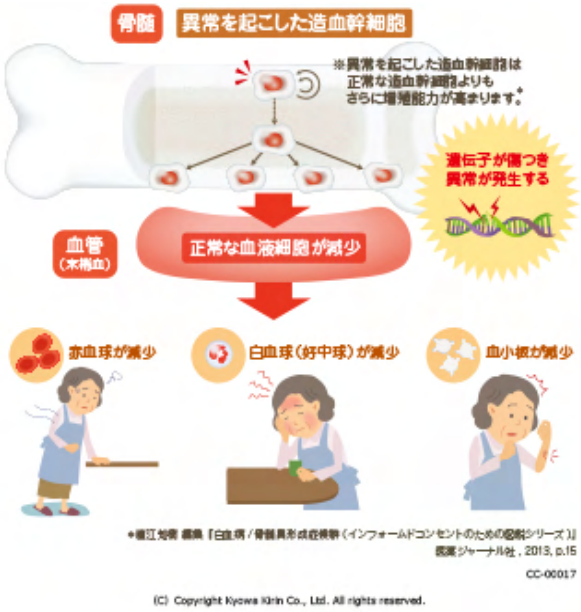
●骨髄異形成症候群とは？

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes：MDS）は、造血幹細胞の異常によって起こる血液疾患である。具体的には、造血幹細胞が成熟した血球に順調に成長できなくなり、結果として白血球減少、貧血、血小板減少が起こる病態である。また、MDS の患者の骨髄と末梢血に、成長障害の程度を反映して未熟な血液細胞（芽球）が様々な割合で認められる。芽球の割合が多ければ多いほど、病状は進んでいると判断される。なお、芽球の割合が20%以上になった時点で、MDS ではなく急性骨髄性白血病に移行したと診断される。このように MDS は白血病とは全く異なる病気ではなく、両者は密接な関係があるとされている。また MDS は単一の病気ではなく、様々な種類があり、同じ病気でも進行の速度や特徴が変わってくるとされている。

●健康な状態



●MDS の場合



参考：MDS ナビ（協和キリン）ホームページ

https://www.kyowakirin.co.jp/mds/about.html

【問題■－■】☆

FGFR1 融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍について正しい記述を 2 つ選べ。

1 きわめてまれな血液がんの 1 つで染色体の FGFR1 遺伝子が存在する領域（8 番染色体短腕 11-12 領域：8p11-12 領域）が切断され、別の染色体の断片（遺伝子）と融合した染色体異常（転座）によって引き起こされる。
2 骨髄増殖性疾患または骨髄異形成症候群と診断された場合は急性期に分類される。
3 急性白血病と診断された場合は慢性期に分類される。
4 ペミガチニブとして、1 日 1 回 13.5mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを繰り返す。
5 ペミガチニブとして、1 日 1 回 13.5mg を連日投与する。

【解答■－■】

○1 正しい記述である。
×2 骨髄増殖性疾患または骨髄異形成症候群と診断された場合は慢性期に分類される。
×3 急性白血病と診断された場合は急性期に分類される。
×4 この間欠投与は、がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道がんに対する用法である。
○5 臨床試験では間欠投与も行われているが、承認された用法は連日投与である。

●ペミガチニブ（ペマジール®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00069374

●26　腎がん、膀胱がん、前立腺がん（問題 1～7）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

腎がん、膀胱がん等の泌尿器がんでも、免疫チェックポイント阻害薬の登場により、治療内容が大きく変わってきました。現在では、マルチキナーゼ阻害薬に免疫チェックポイント阻害薬を併用する治療が主流となっています。そのため、従来のマルチキナーゼ阻害薬による副作用だけでなく、免疫関連有害事象等についても注意が必要になっています。治療選択の複雑化、支持療法の複雑化等々、様々な情報を把握しておくことが重要になってきます。

参考：腎がん、膀胱がん、前立腺がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、

【問題 26－1】

腎細胞がんの病態と治療について、正しいものを 2 つ選べ。

1　最も多い組織型は淡明細胞型腎がんである。

2　StageⅢ以下の術後補助化学療法として、ペムブロリズマブ単剤療法を 3 年間継続する選択肢がある。

3　マルチキナーゼ阻害薬を使用している場合、皮膚障害として、主にざ瘡様皮疹に注意する。

4　免疫関連有害事象として、急激な腎機能障害、腹痛を伴う大腸炎等に注意が必要である。

5　免疫関連有害事象として、劇症型 1 型糖尿病を発症した場合は直ちにステロイドパルス療法を行う。

【解答 26－1】

〇1　最も多い組織型は淡明細胞型腎がんである。 ※約 85%

×2　StageⅢ以下の術後補助化学療法として、ペムブロリズマブ単剤療法を 3 年間継続する選択肢がある。

術後補助化学療法として、ペムブロリズマブ単剤療法の継続期間は 1 年間である。

×3　マルチキナーゼ阻害薬を使用している場合、皮膚障害として、主にざ瘡様皮疹に注意する。

皮膚障害として、主に手足症候群に注意する。

〇4　免疫関連有害事象として、急激な腎機能障害、腹痛を伴う大腸炎等に注意が必要である。

×5　免疫関連有害事象として、劇症型 1 型糖尿病を発症した場合は直ちにステロイドパルス療法を行う

【問題 26－2】

淡明細胞型腎細胞がん（stageⅣ）における治療の選択肢について、正しい組み合わせはどれか。3 つ選べ。

1 アキシチニブ＋ペムブロリズマブ併用療法

2 カボザンチニブ＋ペムブロリズマブ併用療法

3 レンバチニブ＋ニボルマブ併用療法

4 イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法

5 アキシチニブ＋アベルマブ併用療法

6 免疫チェックポイント阻害薬に対して既往歴等から不耐の場合、1 次治療として、カボザンチニブ、パゾパニブ、スニチニブ、アキシチニブ等のマルチキナーゼ阻害薬を単独で投与する。

【解答 26－2】

○1 アキシチニブ＋ペムブロリズマブ併用療法

×2 カボザンチニブ＋ペムブロリズマブ併用療法 カボザンチニブ＋ニボルマブ併用療法である。

×3 レンバチニブ＋ニボルマブ併用療法 レンバチニブ＋ペムブロリズマブ併用療法である。

○4 イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法

○5 アキシチニブ＋アベルマブ併用療法

×6 免疫チェックポイント阻害薬に対して既往歴等から不耐の場合、1 次治療として、カボザンチニブ、パゾパニブ、スニチニブ、アキシチニブ等のマルチキナーゼ阻害薬を単独で投与する。

アキシチニブのみ単剤療法は 2 次治療以降に選択される

【問題 26－3】

未治療の進行腎細胞がんの 1 次治療として選択可能なレジメンを 3 つ選べ。

1 アキシチニブ＋アベルマブ（もしくはペムブロリズマブ）併用療法

2 ニボルマブ+イピリムマブ併用療法

3 アキシチニブ単独療法

4 エベロリムス単独療法

5 テムシロリムス単独療法

【解答 26－3】

○1　アキシチニブ＋アベルマブ（もしくはペムブロリズマブ）併用療法

○2　ニボルマブ+イピリムマブ併用療法

×3　アキシチニブ単独療法　（単独は 2 次治療以降）

×4　エベロリムス単独療法　（単独は 2 次治療以降）

○5　テムシロリムス単独療法

【問題 26－4】

膀胱がん（尿路）の病態と治療について、正しいものを 2 つ選べ。

1　Stage Ⅰ の症例では、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-BT）が汎用されており、術後 24hr 以内にアントラサイクリン系抗がん剤、マイトマイシン、BCG 等のいずれかを膀胱注入されるケースが多い。

1　尿路上皮がんの術前補助化学療法としては、ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法が選択され、術後補助化学療法としては、ニボルマブ単独療法（6 ヶ月間まで）が保険適応を取得している。

3　転移を有する場合、ゲムシタビン＋パクリタキセル併用療法が選択される。

4　転移例の 1 次治療後の維持療法として、PD-L1 陽性例のみ、アベルマブ単独療法を選択できる。

5　転移例の 2 次治療以降に、PD-L1 陽性の有無を問わず、ニボルマブ単独療法を選択できる。

6　免疫チェックポイント阻害薬、プラチナ製剤等を含む化学療法治療歴のある転移性の場合、エンホルツマブ　ベドチンによる治療を選択することができる。

【解答 26－4】

○1　Stage Ⅰ の症例では、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-BT）が汎用されており、術後 24hr 以内にアントラサイクリン系抗がん剤、マイトマイシン、BCG 等のいずれかを膀胱注入されるケースが多い。

×2　尿路上皮がんの術前補助化学療法としては、ゲムシタビン＋シスプラチン併用療法が選択され、術後補助化学療法としては、ニボルマブ単独療法（6 ヶ月間まで）が保険適応を取得している。

継続期間は 12 ヶ月間まで継続可能である。

×3　転移を有する場合、ゲムシタビン＋パクリタキセル併用療法が選択される。

通常はゲムシタビン＋シスプラチン併用療法が併用される。腎障害等あれば、カルボプラチンに変更も可能である。

×4　転移例の 1 次治療後の維持療法として、PD-L1 陽性例のみ、アベルマブ単独療法を選択できる。

PD-L1 陽性の有無を問わず投与可能である。その他、パクリタキセル、ドセタキセル等が選択できる。

×5　転移例の 2 次治療以降に、PD-L1 陽性の有無を問わず、ニボルマブ単独療法を選択できる。

【問題■－■】☆

パゾパニブ塩酸塩に関する正しい記述を 2 つ選べ。

1 食後に投与した場合 Cmax 及び AUC が低下する旨の報告がある。

2 減量して投与を継続する場合は、200mg ずつ減量する必要がある。

3 中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は 400mg である。

4 通常 1 日 1 回 600mg を経口投与する。

5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【解答■－■】

×1 食後に投与した場合 Cmax 及び AUC が増加する。

○2 正しい記述である。

×3 中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は 200mg である。

×4 通常 1 日 1 回 800mg を経口投与する。

○5 正しい記述である。

●パゾパニブ（ヴォトリエント®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00060782

7.1 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、用法及び用量を遵守して服用すること。[16.2.1参照]

7.3 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度等に応じて、200mgずつ減量すること。また、本剤を減量後に増量する場合は、200mgずつ増量すること。ただし、800mgを超えないこと。

7.4 臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨されない。[1.3、9.3.1、16.6.2、17.3.1参照]

7.5 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。[8.1、11.1.1参照]

【問題 26－5】

前立腺がんの治療について、誤ったものを 2 つ選べ。

1 内分泌療法として、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LH-RH）のアゴニスト/アンタゴニストと抗アンドロゲン薬を併用した、CAB（combined androgen blockade）療法が多く用いられている。

2 LH-RH アンタゴニスト（テガレリクス等）を用いる場合、フレア減少を予防するため、1～2 週間程度は抗アンドロゲン薬を併用する。

3 転移性ホルモン感受性例の場合、除睾もしくは LH-RH アゴニスト等とアビラテロン、ビカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド等のいずれかと併用する治療が用いられる。

4 転移性去勢抵抗性前立腺がんの場合、ドセタキセルもしくはカバジタキセルとプレドニゾロンを併用した化学療法、2 カ所以上の骨転移を有する場合はラジウム-223 を選択することができる。

5 BRCA 遺伝子変異陽性の有無を問わず、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がんに対して、オラパリブ単剤療法を選択することができる。

6 前立腺がんの転移例では、骨転移を有する症例が多く、デノスマブ、ゾレドロン酸等が併用される場合があるため、歯科口腔外科の受診や低カルシウム血症の予防とその発症の有無、腎機能低下状況の確認等が重要である。

【解答 26－5】

○1　内分泌療法として、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LH-RH）のアゴニスト/アンタゴニストと抗アンドロゲン薬を併用した、CAB（combined androgen blockade）療法が多く用いられている。

×2　LH-RH アンタゴニスト（テガレリクス等）を用いる場合、フレア減少を予防するため、1～2週間程度は抗アンドロゲン薬を併用する。

LH-RH アゴニスト（リュープロレリン、ゴセレリン等）を用いる場合の記述である。LH-RH アンタゴニストの場合は、抗アンドロゲン薬の併用は必須ではない。

○3　転移性ホルモン感受性例の場合、除睾もしくは LH-RH アゴニスト等とアビラテロン、ビカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド等のいずれかと併用する治療が用いられる。

（転移を有さない場合、ダロルタミドも選択可能である。近い将来、転移例に対しても適応が拡大するかもしれない。）

○4　転移性去勢抵抗性前立腺がんの場合、ドセタキセルもしくはカバジタキセルとプレドニゾロンを併用した化学療法、2 カ所以上の骨転移を有する場合はラジウム-223 を選択することができる。

×5　BRCA 遺伝子変異陽性の有無を問わず、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がんに対して、オラパリブ単剤療法を選択することができる。

現状、オラパリブ単剤療法を選択できるのは、BRCA 遺伝子変異陽性例のみである。

○6　前立腺がんの転移例では、骨転移を有する症例が多く、デノスマブ、ゾレドロン酸等が併用される場合があるため、歯科口腔外科の受診や低カルシウム血症の予防とその発症の有無、腎機能低下状況の確認等が重要である。

【問題 26－6】

次の前立腺癌治療薬のうち、痙攣について RMP(Risk Management Plan)が発出されているものはどれか 2 つ選べ。

1 ビカルタミド

2 フルタミド

3 エンザルタミド

4 アビラテロン

5 アパルタミド

【解答 26－6】

×1 ビカルタミド

×2 フルタミド

○3 エンザルタミド

×4 アビラテロン （RMP には肝障害、高血圧、低 K 血症等が記載あり・・・）

○5 アパルタミド

【問題 26－7】

前立腺がんに使用する薬剤のうち、ステロイド併用する必要がある薬剤はどれか。3 つ選べ。

1 アパルタミド

2 ドセタキセル

3 アビラテロン

4 カバジタキセル

5 テガレリクス

【解答 26－7】

×1 アパルタミド

○2 ドセタキセル

○3 アビラテロン

○4 カバジタキセル

×5 テガレリクス

【問題■－■】☆

遠隔転移を有する前立腺がんに対して、ADT（GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術）と

ドセタキセルと併用する必要があるアンドロゲン受容体阻害剤はどれか。1 つ選べ。

1 ビカルタミド

2 エンザルタミド

3 アパルタミド

4 ダロルタミド

5 プレドニゾロン

【解答■－■】

×1

×2

×3

〇4

×5 プレドニゾロン ドセタキセル使用時に併用されるが、アンドロゲン受容体阻害剤ではない。

●ダロルタミド（ニュベクオ®）添付文書

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00068465

【問題■－■】☆

BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対してのオラパリブの投与について正しい記述を 3 つ選べ。

1　オラパリブとして 1 回 300mg を 1 日 2 回、経口投与する。

2　他剤との併用療法を行う場合は、エンザルタミドとの併用を行う。

3　他剤との併用療法を行う場合は、ドセタキセルとプレドニゾロンの併用を行う。

4　性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LH-RH）のアゴニスト/アンタゴニスト併用もしくは除睾術を行う。

5　BRACAnalysis 診断システム、がんゲノムプロファイル検査等で BRCA 遺伝子変異陽性を確認する。

【解答■－■】

○1　正しい記述である。

×2
×3　他剤との併用療法を行う場合は、アビラテロンとプレドニゾロンの併用を行う。

○4　正しい記述である。原則的にアンドロゲン遮断療法(ADT)を併用する。

○5　正しい記述である。

●オラパリブ（リムパーザ®）添付文書より

【問題■－■】☆

薬剤と投与開始時の標準的な用法及び用量の正しい組み合わせを 2 つ選べ。

1　エンザルタミド　1 日 1 回 160mg（連日服用）

2　アパルタミド　1 日 1 回 120mg（連日服用）

3　デガレリクス酢酸塩　初回投与 240mg、2 回目以降 480mg（8 週間毎）

4　ゴセレリン酢酸塩　1 日 1 回 10.8mg（24 週毎）

5　アビラテロン酢酸エステル　1 日 1 回 1000mg（連日服用）※プレドニゾロン併用

【解答■－■】

○1　正しい組み合わせである。

×2　アパルタミド　1 日 1 回 240mg（連日服用）

×3　デガレリクス酢酸塩　初回投与 240mg（1 カ所あたり 120mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与）、
2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、80mg（4 週間毎）を腹部 1 カ所に皮下投与
もしくは 480mg（12 週間毎）を維持用量とし、1 カ所あたり 240mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。

×4　ゴセレリン酢酸塩　1 日 1 回 10.8mg（12～13 週毎）

○5　正しい組み合わせである。用法が空腹時服用であることに注意する。

●エンザルタミド（イクスタンジ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067392

●アパルタミド（アーリーダ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00068006

●テガレリクス（ゴナックス®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067894

●ゴセレリン（ゾラデックス®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00048554

●アビラテロン（ザイティガ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00070748

【問題■－■】☆

薬剤と効能の正しい組み合わせを 2 つ選べ。

1 フルベストラント － 乳がん

2 レトロゾール － 閉経前乳がん

3 エンザルタミド － 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺がん

4 アパルタミド － 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺がん

5 デガレリクス － 閉経後乳がん

【解答■－■】

○1 正しい組み合わせである。

×2 適応上は閉経後乳がん。ただし、タモキシフェンに不耐の場合、閉経前も投与されることがある。

×3 これはアビラテロンの適応である。

○4 正しい組み合わせである。

×5 適応は前立腺がんである。

●フルベストラント（フェソロデックス®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00059771

●レトロゾール（フェマーラ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00051403

●アビラテロン（ザイティガ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00070748

●エンザルタミド（イクスタンジ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067392

●アパルタミド（アーリーダ®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00068006

●デガレリクス（ゴナックス®）添付文書より

https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00067894

●27　頭頸部がん（問題 1～2）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

頭頸部がんの領域では、放射線療法が積極的に用いられています。そのため、高頻度に口腔粘膜炎、皮膚炎等が生じるため、適宜、含嗽剤、アセトアミノフェン、NSAIDs、麻薬性鎮痛薬等を積極的に併用していく必要があります。また、シスプラチン等よる腎障害、消化器症状、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象等の支持療法についても積極的に介入していく必要があるため、治療内容については把握しておきましょう。

参考：頭頸部がん、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学

【問題 27－1】

頭頸部がんの治療について、正しい記述はどれか。3 つ選べ。全身化学療法は転移・再発例に使用するものとする。

1　放射線療法を施行する場合、高頻度に口腔粘膜炎、皮膚炎等が生じるため、適宜、含嗽剤、アセトアミノフェン、NSAIDs、麻薬性鎮痛薬等を併用する。

2　シスプラチンと放射線療法の併用が選択できる。

3　パニツムマブと放射線療法の併用が選択できる。

4　全身化学療法として、5-FU＋シスプラチン＋ペムブロリズマブ療法を選択できる。

5　全身化学療法として、MSI-High/dMMR 陽性、PD-L1 陽性例では、ニボルマブ単独療法もしくはペムブロリズマブ単独療法を選択できる。

【解答 27－1】

○1　放射線療法を施行する場合、高頻度に口腔粘膜炎、皮膚炎等が生じるため、適宜、含嗽剤、アセトアミノフェン、NSAIDs、麻薬性鎮痛薬等を併用する。

（シスプラチンを併用する場合は、NSAIDs により腎障害が悪化する場合があるため、使用には注意する。）

○2　シスプラチンと放射線療法の併用が選択できる。

×3　パニツムマブと放射線療法の併用が選択できる。　セツキシマブと放射線療法の併用が選択できる。

○4　全身化学療法として、5-FU＋シスプラチン＋ペムブロリズマブ療法を選択できる。

※未治療の場合でも使用可能。PD-L1 を発現した細胞数（CPS）により奏効率に差がある。（CPS＜1 では、セツキシマブ＋プラチナ製剤＋5-FU 併用療法と有意差が得られていない。）

※腎障害等でシスプラチンが投与できない場合、カルボプラチンに置き換え等も検討できる。

×5　全身化学療法として、MSI-High（dMMR 陽性、PD-L1 陽性例では、ニボルマブ単独療法も

【問題 27－2】

根治切除不能な甲状腺がんの治療において、選択可能な薬剤を 5 つ選べ。

1 レンバチニブ（分化・未分化がん）

2 レゴラフェニブ（分化がん）

3 ソラフェニブ（分化がん）

4 バンデタニブ（進行・再発髄様がん）

5 カボザンチニブ（進行・再発髄様がん） ※（2022 年 12 月現在では国内未承認）

6 セルペルカチニブ（RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な髄様がん）

7 パゾパニブ（未分化がん）

【解答 27－2】

○1 レンバチニブ（分化・未分化がん） ※肝細胞がん等の適応と用量が異なるため、注意すること。

×2 レゴラフェニブ（分化がん） 適応なし

○3 ソラフェニブ（分化がん）

○4 バンデタニブ（進行・再発髄様がん）

○5 カボザンチニブ（進行・再発髄様がん） ※（国内未承認）

○6 セルペルカチニブ（RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な髄様がん）

×7 パゾパニブ（未分化がん） 適応なし

●28　皮膚がん（問題 1～1）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

皮膚がんにおいては、悪性黒色腫（メラノーマ）の治療がメインに、BRAF 阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬の使用が主流となっています。他がん種では使用されない薬剤等もあるため、その用法用法、副作用等についても把握しておく必要があるでしょう。

参考：皮膚悪性腫瘍ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

【問題 28－1】

根治切除不能な悪性黒色腫の全身化学療法として選択できるものはどれか。1 つ選べ。

《BRAF 遺伝子変異陽性の場合》

1　ダブラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法

2　エンコラフェニブ＋トラメチニブ併用療法

3　ベムラフェニブ＋トラメチニブ併用療法

《BRAF 遺伝子変異陰性の場合》

4　ニボルマブ単独療法

5　ペムブロリズマブ＋イピリムマブ併用療法

【解答 28－1】

《BRAF 遺伝子変異陽性の場合》

×1　ダブラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法　ダブラフェニブ＋トラメチニブ併用療法である。

×2　エンコラフェニブ＋トラメチニブ併用療法　エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用療法である。

×3　ベムラフェニブ＋トラメチニブ併用療法　ベムラフェニブは単独療法で選択できる。

《BRAF 遺伝子変異陰性の場合》

○4　ニボルマブ単独療法

×5　ペムブロリズマブ＋イピリムマブ併用療法

ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法である。ペムブロリズマブは単独療法で選択できる。

【問題■－■】☆

トラメチニブ及びビニメチニブの医薬品リスク管理計画書において、共通して重要な特定されたリスクに設定されている安全性検討事項を 3 つ選べ。

1　眼障害

2　横紋筋融解症

3　肝機能障害

4　発熱

5　二次性悪性腫瘍

【解答■－■】

○1　正しい選択肢である。

○2　正しい選択肢である。

×3　正しい選択肢である。

×4

×5

●トラメチニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
心臓障害	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	なし
眼障害	間質性肺疾患	
肝機能障害	脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	
横紋筋融解症	腎機能障害	
発熱	受胎能の低下	
	胚・胎児発生に対する影響	
	成長発達障害	

●ビニメチニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
心機能障害	間質性肺疾患	該当なし
高血圧	静脈血栓塞栓症	
横紋筋融解症	肝障害患者における安全性	
肝機能障害	胚胎児毒性	
眼障害	腎機能障害	
出血	QT 延長	
腫瘍崩壊症候群		

●補足：BRAF 阻害薬の医薬品リスク管理計画書（RMP）

●ベムラフェニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
有棘細胞癌	*RAS* 遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行	なし
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	顔面神経麻痺	
肝障害	骨髄抑制	
光線過敏症	消化管ポリープ	
QT 間隔延長		
皮膚障害		
過敏症		
眼障害（ブドウ膜炎等）		
放射線毒性の増強		
急性腎障害		

●ダブラフェニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
有棘細胞癌	精巣毒性	肝機能障害を有する患者における安全性
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	QT/QTc 間隔延長	
眼障害	膵炎	
発熱	脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	
肝機能障害	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	
心臓障害	成長発達障害	

●エンコラフェニブ　医薬品リスク管理計画書より

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
皮膚悪性腫瘍	皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍	該当なし
眼障害	QT 延長	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用	
腫瘍崩壊症候群	胚胎児毒性	
	心機能障害	
	高血圧	
	横紋筋融解症	
	肝機能障害	
	出血	
	間質性肺疾患	
	腎機能障害	

●29　その他（問題 1～2）

ポイント：

・infusion reaction の予防薬の投与が必要な薬剤については確認しておきましょう。

・腫瘍崩壊症候群の所見、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いがん種やラスブリガーゼ等の使用法も併せて、把握しておきましょう。

・その他：顎骨壊死のリスク因子、S-1 における流涙、プラチナ過敏反応等にも注意が必要です。

参照：がん化学療法副作用対策ハンドブック（羊土社）、各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム等・・

ポイント：

原発不明がんなど、馴染みのない治療法について、学習しておきましょう。

参考：原発不明がん診療ガイドライン、がん診療レジデントマニュアル（医学書院）、
各種薬剤の添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等・・・

【問題■－■】☆

病理組織等の精査から腹膜転移（漿液性腺がん）を認め、原発不明がんと診断された女性。

更に血液検査の結果からは、SCC：57.4（ng/mL）、CA-125：544（U/mL）と上昇を認めた。

病理組織診断としては、SCC の上昇はあるも、組織型判定困難な上皮性がんとして考えられた。

この事例に対して、原発不明がん診療ガイドラインに沿って、推奨される治療選択肢を選べ。

1　アルブミン懸濁型パクリタキセル＋ゲムシタビン併用療法

2　パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

3　リツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法

4　シスプラチン＋ペメトレキセド併用療法

5　ニボルマブ単剤療法

【解答■－■】

×1　推奨なし。

○2　ガイドライン上に記載あり。

×3　推奨なし。

×4　推奨なし。

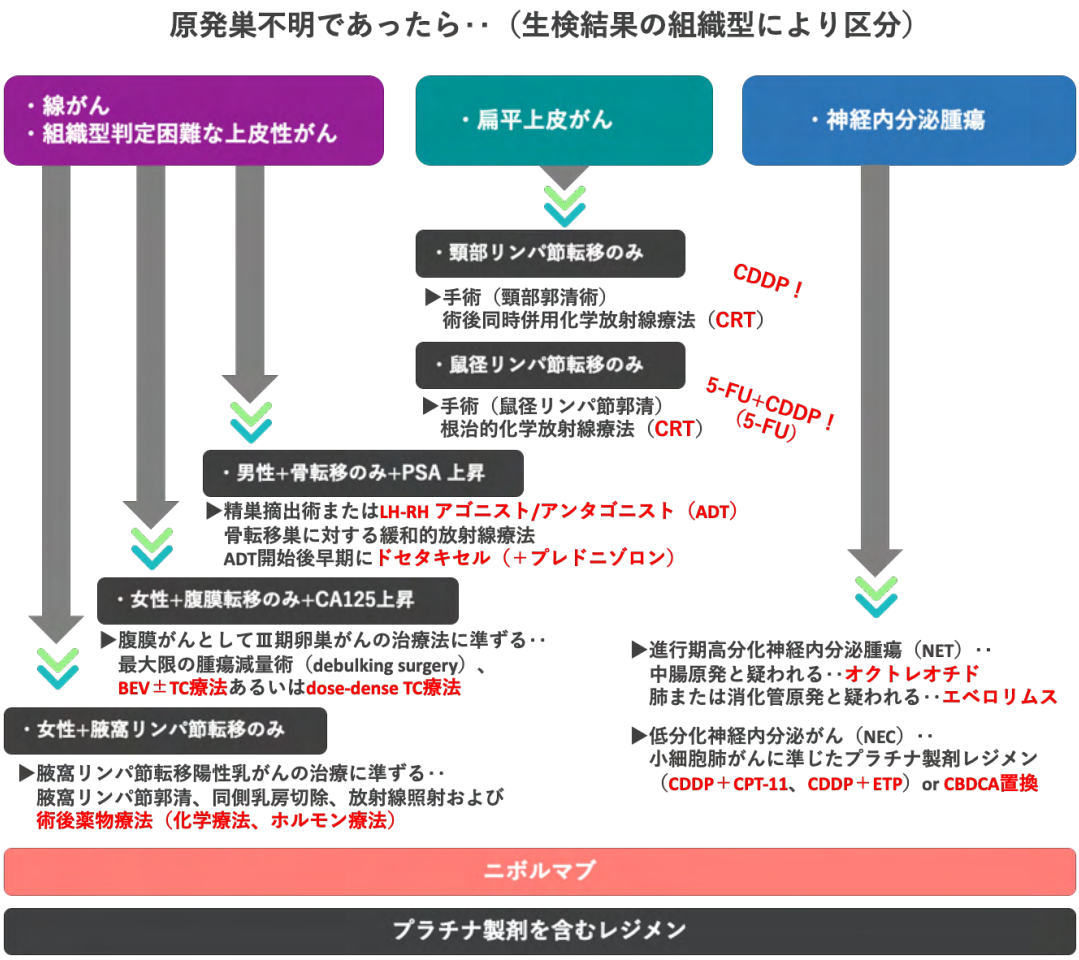
○5　記述の通り。

国内第 II 相試験(NM-K2002 試験)より 2021 年 12 月にニボルマブの原発不明がんに対する適応拡大が正式に承認された。

●原発不明がんとは？

『原発不明がん』とは、十分な検索にも関わらず原発巣が不明であり、組織学的に転移巣（別の部位から）と判明している悪性腫瘍。診断時に進行転移しており、複数臓器に転移が認められる患者が全体の半数以上を占めると言われている。そのため、迅速な精査と遺伝子パネル検査、治療選択、施行のスピードが求められる。

●原発不明がん　アルゴリズム



NM-K2002 試験より 2021 年 12 月にニボルマブの原発不明がんに対する適応拡大が正式に承認された。

●原発不明がんにおけるがん遺伝子パネル検査

がん遺伝子パネル検査の対象としては、現在は『標準治療のない希少がん』、『標準治療が終了または終了が見込まれる固形がん』、『原発不明がん』が含まれている。そのため、『原発不明がん』においては、早期にがん遺伝子パネル検査を実施することができる。

参照：日本臨床腫瘍学会　原発不明がん診療ガイドライン（改訂第 2 版）

【問題■－■】☆

原発不明がん診療ガイドライン改訂第 2 版における原発不明がんに関する正しい記述を 3 つ選べ。

1　がん全体の 1～5 % を占める.

2　病理解剖により判明する原発巣として頻度が高い部位は、膵臓、胆道、肺である。

3　たとえ原発巣がなくても、臨床的にあるがん種からの転移を疑えば、そのがん種に基づく治療を行う。

4　予後不良群に対しては、一次治療としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を含む薬物療法が推奨される。

5　ニボルマブは無作為化二重盲検比較試験の結果を主要な成績として承認されている。

【解答■－■】

○1　正しい記述である。

○2　正しい記述である。

○3　正しい記述である。

×4　推奨されるものはないが、一般的にプラチナ系抗悪性腫瘍薬が選択される場合が多い。

×5　ニボルマブは国内第Ⅱ相試験(NM-K2002 試験)の結果を主要な成績として承認されている。
　　無作為化二重盲検比較試験は第Ⅲ相試験で行われる。

●原発不明がんについて（原発不明がん診療ガイドライン改訂第 2 版）

https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00470/

疾患の定義と特徴

原発不明がんとは，十分な検索にもかかわらず原発巣が不明で組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍のことである[1]．頻度は報告によりまちまちであるが，おおむね1～5%とされている[2,3]．原発巣が確定できない悪性腫瘍が本カテゴリーに分類されるため，種々の腫瘍が混在した不均一な疾患グループより構成されており，様々な臨床形態をとる．診断技術の向上に従い発生頻度が変わりうることは留意すべき点である．さらに治療の対象に予後良好群に近い患者を多く含んでいると必然的に効果は見かけ上高く出る．文献を読む際，いつの時代の報告であるかは留意する必要がある．病理解剖により判明する原発巣で頻度が高い部位は，膵臓，胆道，肺，であるが，一方で病理解剖後も原発巣がなお不明な患者が20～50%存在する[4~8]．診断時に半数以上は複数臓器への転移を有している[9]．本疾患は一般的に予後不良であり，生存期間の中央値は6～9ヵ月とされるが[10]，一部治癒しうる患者群や予後良好な患者群が存在するので注意を要する（☞ CQ 9）．具体的には，女性で腋窩リンパ節転移（腺がん）のみ有する場合（☞ CQ 10），女性で腹膜転移（漿液性腺がん）のみ有しCA125の上昇している場合（☞ CQ 11），男性で造骨性骨転移のみ有する腺がんでPSAの上昇している場合（☞ CQ 12），原発不明がんで扁平上皮がんの頸部リンパ節転移のみ有する患者（☞ CQ 13），原発不明がんで扁平上皮がんの鼠径リンパ節転移のみ有する患者（☞ CQ 14），原発不明がんで組織型が神経内分泌腫瘍である場合（☞ CQ 15），50歳未満の男性で正中線上に病変（低・未分化がん）が分布する場合（☞ CQ 16），である．

最近の報告で，原発不明がんと診断されるがんの割合は次第に減少しつつあることが明らかにされている[11]．しかし，生存期間の改善は組織型が腺がんの場合を除いてほとんど認められていない．

治療

前述のように，**たとえ原発巣が認められなくても，臨床的にあるがん種からの転移を強く疑えば，そのがん種に基づく治療を行う**．これを支持する前向きの臨床試験はないが，エキスパートの意見として海外のガイドラインでも支持されている．

予後良好なグループにはそれぞれに決められた治療を実施する（**図 3～6**）（☞ CQ 10～16）．それ以外のグループには，プラチナ製剤を含む化学療法が実施されることが多い[14~23]（**図 7**）（☞ CQ 17-1）．3剤併用レジメンや[24,25]，分子標的治療薬の使用など[26]，様々な工夫もなされている．しかし，あくまで治療効果は限定的であり，標準治療といえるほどのものは存在しない．

【問題 29－1】

原発不明がんの 1 次治療として選択されるレジメンはどれか。2 つ選べ。

1　パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

2　ニボルマブ単剤療法

3　ペムブロリズマブ単剤療法

4　アテゾリズマブ単剤療法

5　デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法

【解答 29－1】

○1　パクリタキセル＋カルボプラチン併用療法

○2　ニボルマブ単剤療法

×3　ペムブロリズマブ単剤療法

MSI-High/dMMR 陽性例では、2 次治療として選択できる。

×4　アテゾリズマブ単剤療法　適応なし

×5　デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法　適応なし

【問題 29－2】

消化管間質腫瘍（GIST）の治療について正しい記述はどれか。2 つ選べ。

1　術後補助化学療法として、イマチニブを半年間まで継続する。

2　切除不能例の 1 次治療として、ダサチニブを選択する。

3　切除不能例の 2 次治療として、アキシチニブを選択する。

4　切除不能例の 3 次治療として、レゴラフェニブを選択する。

5　切除不能例の 4 次治療として、ピミテスピブを選択する。

【解答 29－2】

×1　術後補助化学療法として、イマチニブを半年間まで継続する。
　　術後補助化学療法の場合、イマチニブを 3 年間まで継続する。

×2　切除不能例の 1 次治療として、ダサチニブを選択する。 イマチニブを選択する。

×3　切除不能例の 2 次治療として、アキシチニブを選択する。 スニチニブを選択する。

○4　切除不能例の 3 次治療として、レゴラフェニブを選択する。

○5　切除不能例の 4 次治療として、ピミテスピブを選択する。

【問題■－■】☆

胚細胞腫瘍に対する BEP 療法について、各薬剤（シスプラチン day1-5、エトポシド day1-5、ブレオマイシン day2、9、16）の通常用量の正しい組み合わせを 1 つ選べ。

1　20mg/㎡ － 100mg/㎡ － 30mg/㎡

2　20mg/㎡ － 100mg/㎡ － 30mg/body

3　20mg/㎡ － 80mg/㎡ － 30mg/body

4　25mg/㎡ － 80mg/㎡－ 30mg/body

5　25mg/㎡ － 80mg/㎡ － 30mg/㎡

【解答■－■】

×1

○2　正しい選択肢である。

×3

×4

×5

●BEP 療法　https://www.kango-roo.com/learning/4131/

Day	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6~8日目	9日目	10~15日目	16日目	17~21日目
ブレオマイシン		●				休　薬	●	休　薬	●	休　薬
エトポシド	●	●	●	●	●					
シスプラチン	●	●	●	●	●					

●が投与する薬剤です。

1日目

- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg＋グラニセトロン 3mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**エトポシド** 100mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**シスプラチン** 20mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- マンニトール 300mL
  ➡ 60分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg
- 乳酸／酢酸リンゲル 500mL
  ➡ シスプラチンの投与前後に120分かけて点滴静注

2日目

- 生食 100mL＋サクシゾン 100mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 点滴静注
  または生食 20mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 静注
- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg＋グラニセトロン 3mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**エトポシド** 100mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**シスプラチン** 20mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- マンニトール 300mL
  ➡ 60分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg
- 乳酸／酢酸リンゲル 500mL
  ➡ シスプラチンの投与前後に120分かけて点滴静注

3〜5日目

- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg＋グラニセトロン 3mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**エトポシド** 100mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- 生食 500mL＋**シスプラチン** 20mg/m² 抗がん剤
  ➡ 120分投与（点滴静注）
- マンニトール 300mL
  ➡ 60分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg
- 乳酸／酢酸リンゲル 500mL
  ➡ シスプラチンの投与前後に120分かけて点滴静注

6〜8日目

- 生食 100mL＋デキサメタゾン 9.9mg
- 乳酸／酢酸リンゲル 500mL
  ➡ 120分投与（点滴静注）

9日目

- 生食 100mL＋サクシゾン 100mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 点滴静注
  または生食 20mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 静注

16日目

- 生食 100mL＋サクシゾン 100mg
  ➡ 30分投与（点滴静注）
- 生食 100mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 点滴静注
  または生食 20mL＋**ブレオマイシン** 30mg/body 抗がん剤
  ➡ 静注