

チームロンサーフ

研修テキスト

TEAM LONSURF TRAINING TEXT

【第2版】

公益財団法人 がん研究会 有明病院

がん研有明病院

チーム ロンサーフ研修テキスト発行にあたって

ロンサーフ配合錠(トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠)は、世界に先駆けて、本邦にて発売された、新規経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤です。本剤は、これまでの抗悪性腫瘍剤とは異なる作用機序を有するとされ、経口投与することで直接DNAに取り込まれてDNA機能障害を引き起こすことで抗腫瘍効果を示すと考えられています。さらに、動物実験によってフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に低感受性の腫瘍にも抗腫瘍効果を示していることから、従来の結腸・直腸癌の標準的な化学療法が不応又は不耐となった場合の新たな選択肢として期待されています。本剤は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に効能効果を有し、今後、進行・再発大腸癌の3rd-line以降の治療薬として、処方機会が増えて行くことが予想されます。

しかしながら、既存の標準療法を使用した後に導入される薬剤であること、世界初・日本初の抗がん剤であり、承認時には臨床第Ⅱ相試験の結果しか得られていないといった背景から、実臨床にて使用するための安全性情報が十分とは言えないのが現状でした。また、経口薬であるといった利便性がある一方で、患者による適切な内服管理やセルフケアがされないと、治療効果が得られないばかりでなく、副作用で日常生活に支障をきたす可能性があり、さらに重篤化すると生命に危険を及ぼすことも想定されます。したがって、本剤の有用性を最大化するためには、実臨床の症例を集積し、医療従事者間での情報共有を行い、副作用マネジメントの体制を整えることが重要であると考えました。当院では、ロンサーフ処方するにあたり、臨床への円滑な導入と、適切で安全な使用の実現を目標とし、「チームロンサーフ」を結成しました。

今後、多くの患者へロンサーフの処方を行うにあたり、ロンサーフの理解と医療従事者間の情報共有を目的として、本テキストでは、当院におけるチームロンサーフの編成、役割、具体的な副作用マネジメントなどを紹介します。本テキストがロンサーフ治療を受ける患者サポートの一助になれば幸いです。

CONTENTS

I	がん研有明病院におけるチーム医療	4
1.	患者へのアプローチ	4
2.	当院の外来化学療法の仕組み	4
3.	チーム形成時の共通の目標	5
4.	チーム医療のまとめ	6
II	チームロンサーフの役割	7
1.	チームロンサーフの形成における共通のコンセンサス	7
2.	チームロンサーフの活動	7
3.	チームにおける各職種の役割	8
a.	医師	8
b.	看護師	9
c.	薬剤師	9
III	ロンサーフに関する背景	10
1.	ロンサーフの概要	10
a.	ロンサーフとは	10
b.	ロンサーフのEvidence	10
2.	ロンサーフの対象患者と治療目的	18
a.	対象	18
b.	目的	18
3.	ロンサーフの投与方法	18
a.	投与スケジュール	18
b.	投与量	19
c.	服用における注意事項	20
d.	休薬、減量基準、副作用対処法(適正使用ガイド)	21

4. ロンサーフの支持療法	28
a. 骨髄抑制	28
b. 悪心	28
c. 下痢	29

IV ロンサーフ治療の実際：外来での導入 30

1. 外来看護師の役割	30
2. 患者の状態把握と患者のアドヒアランス向上への取り組み	30
a. 導入前に行う患者の状態把握と指導	30
b. 有害事象への対応	31
c. 治療中の電話対応	32
d. 最終治療を受ける患者のサポート体制	32
3. 外来薬剤師の役割：服薬指導・副作用の説明	33
a. 薬剤師外来の業務	33
b. ロンサーフの指導	34
4. データマネージャーの役割：患者データ管理	36

参考資料 37

(1)同意書	38
(2)高額療養費に関する説明書	42
(3)患者指導マニュアル	43
(4)ロンサーフについて	44

がん研有明病院におけるチーム医療

当院ではトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠(ロンサーフ[®])治験での少数の経験があるが、対象患者の薬剤に対する適格性が治験患者と比較して良くないこと、また既存の標準療法を使用した後の本剤導入であること、さらにこれまでの大腸癌で使用されてきた分子標的薬剤の有害事象の発現形式や種類が異なる点などに注目して我々はチーム・ロンサーフを形成した。ロンサーフは主に外来導入から始まり、外来治療として継続されるため、まず当院の外来化学療法におけるチーム医療について述べる。

1 患者へのアプローチ

外来化学療法における安心感を患者が得るためには以下の点が挙げられる。

- 有害事象発現を最小限にする。
- QOLが保持された生活を継続できる。
- 有害事象にすぐに対応できるサポート体制が構築されている。
- 適切な治療と支持療法が施されている。
- 治療の目的、目処が明確化され、十分なインフォームドコンセントがなされている。

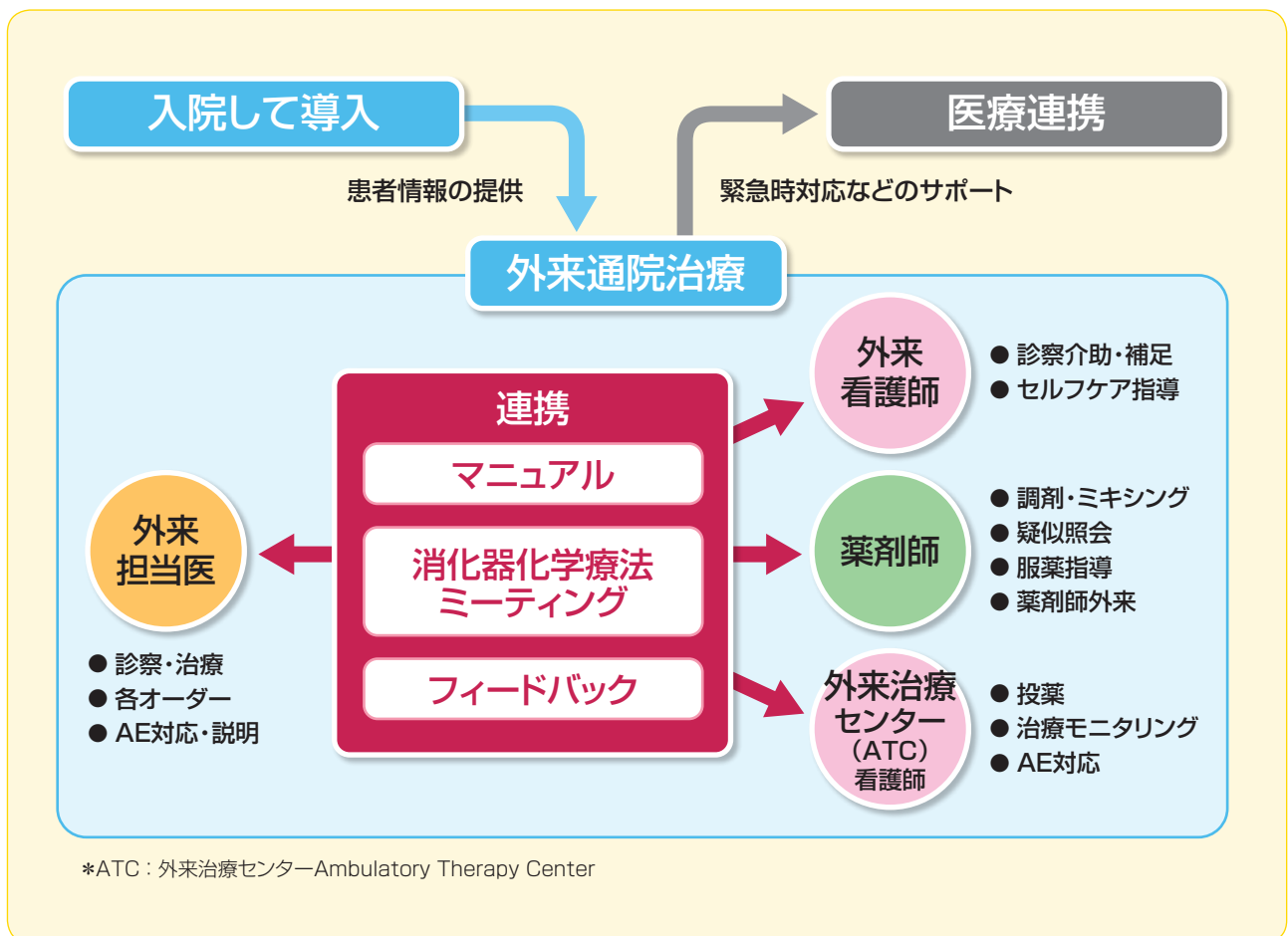
2 当院の外来化学療法の仕組み

当院の外来化学療法は、外来担当医を中心に外来看護師、外来治療センター看護師、薬剤師との連携で主に成り立っている。大腸癌における標準化学療法であるFOLFOX、FOLFIRI、XELOX療法などは入院での初回治療導入を行っているため、導入時に得られた患者情報の提供が外来化学療法へ移行する上で重要となっている。本剤のように外来導入を行う場合は、治療前からの患者情報共有が重要となってくる。

外来化学療法における各職種の役割については図内に示されている。外来担当医は、診察、治療の決定、説明が主な内容である。外来看護師は、担当医とともに診察の介助と補足、有害事象のセルフケアの指導などにあたっている。外来治療センター看護師は、投薬中のモニタリングや有害事象の対応が主な役割である。最後に薬剤師であるが、外来においては特に内服薬においては服薬指導がメインである。点滴製剤に関してはミキシングを行い、また処方内容のチェックと疑義照会を行い、安全な投薬に貢献している。当院では、薬剤師外来が設置されており、さらに濃厚な薬剤師による患者管理が実現しているが、現時点では、保険点数の加算が認められていないため、薬剤師により自主的に行われているのが現状である。

質の高い外来化学療法を提供するためには、これらの職種が独立して向上しても実現は難しい。そのためには、各職種の連携が必要であり、そのためには共通のコンセンサスを得るためにマニュアルが完備していることが必要である。そして浮上した問題点についてはなるべく早期にfeedbackがなされるようにお互いの敷居を低くしてある。また、毎月定例で消化器化学療法meetingが開催され、医師、看護師、薬剤師が参加して問題点について議論している。

このようにして、当院ではチーム医療で患者さんのニーズに応える化学療法を展開するように努めている。



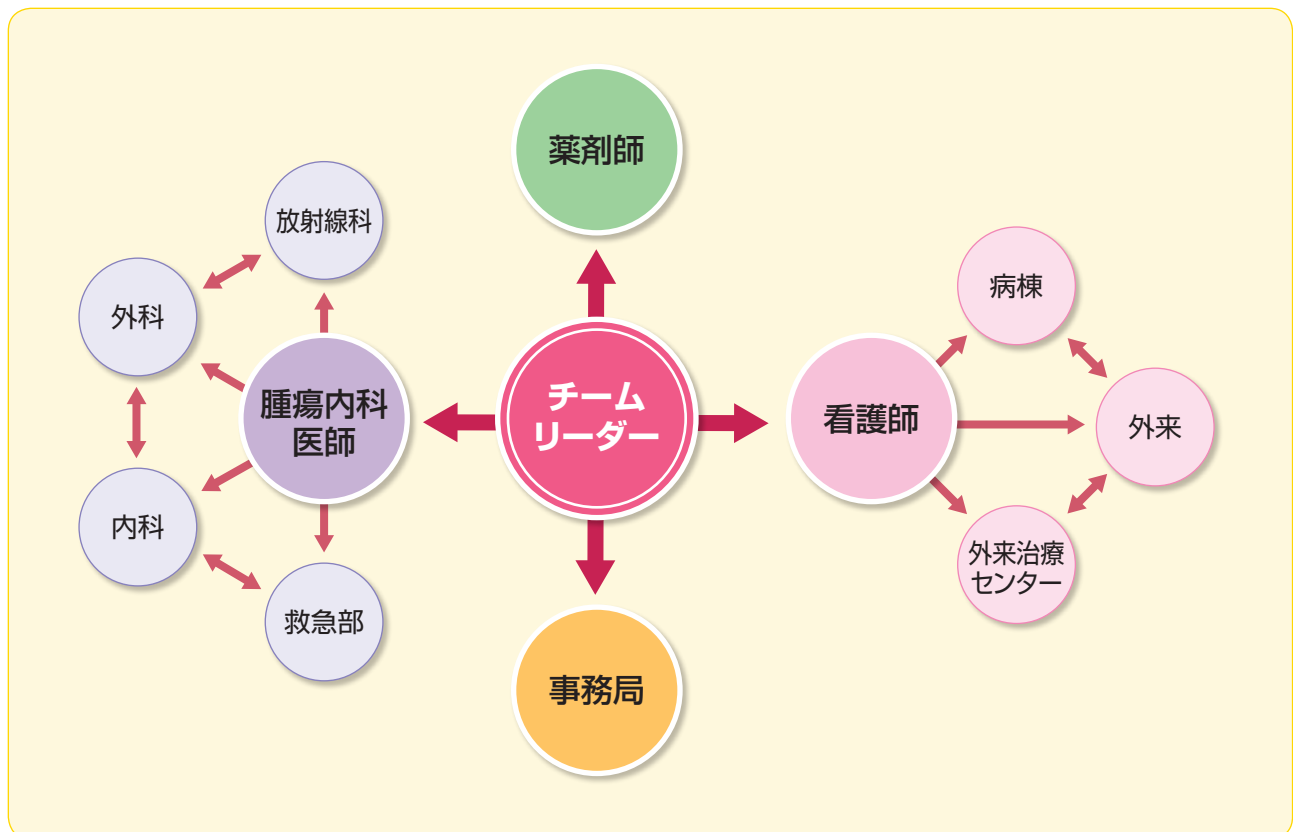
3 チーム形成時の共通の目標

当院では新規薬剤導入の際にチームを形成している。これまでもいくつものチームを形成してきた。新規薬剤承認販売の4ヶ月ほど前をチーム形成の目安にしている。次に、すべてのチームで共通する目標について列記する。

- チームは、医師、看護師、薬剤師で構成され、さらに部署によって細分化される。
- 新規薬剤の円滑な導入と、適切で安全な使用法について院内における共通のコンセンサスを得る。
- 職種を越えたチームの定期ミーティングで議論され、最終的に決定された内容をもとに‘院内使用マニュアル’を作成する。

4 チーム医療のまとめ

前述した内容から示されるように、チーム医療とは治療を安全に実施するための媒体である。そのためには、治療環境の整備がなされている、各職種の人材が揃っている、そして機能的にチームが稼働していることが重要であり、さらに院外における医療連携の構築も患者の安心感をサポートするために重要である。



Ⅱ

チームロンサーフの役割

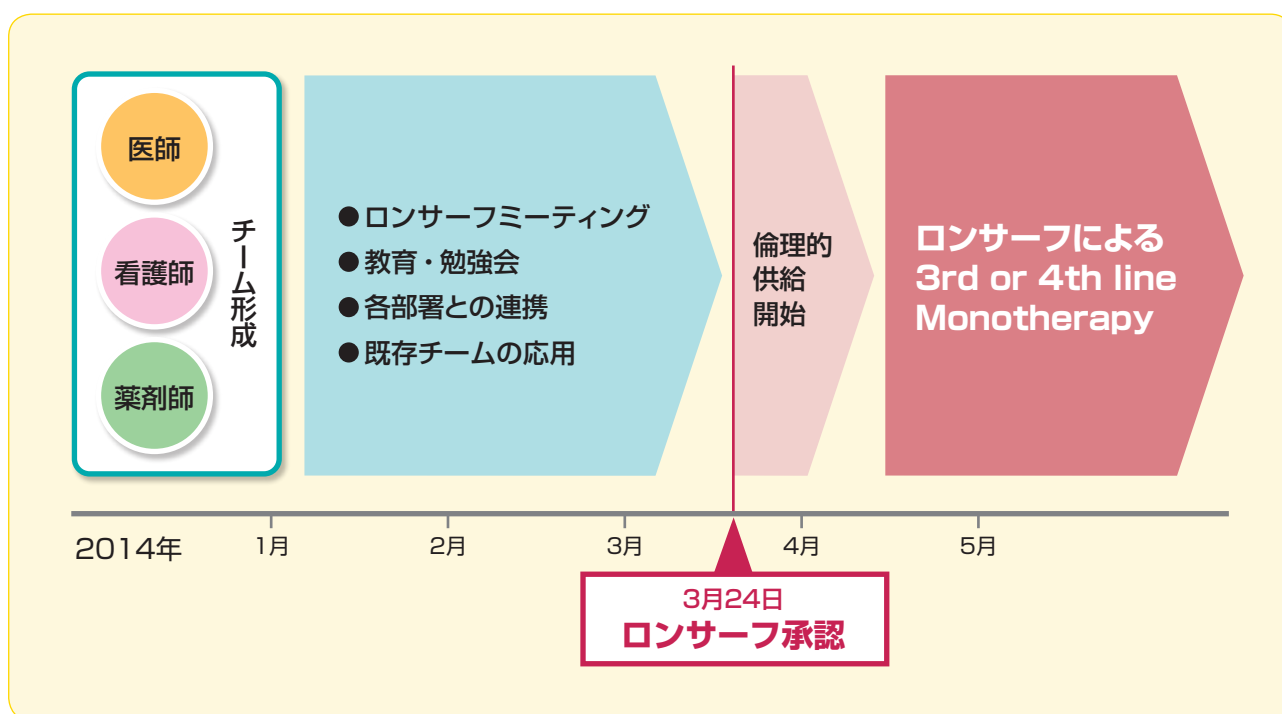
1 チームロンサーフの形成における共通のコンセンサス

- ロンサーフは治癒切除不能な進行再発の結腸・直腸癌に対する、これまでの標準的治療後に用いる新たな標準治療薬である。
- 経口剤である利便性がある一方で、骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢などの副作用への対策が重要である。
- これまでの当院チームに習って医師、看護師、薬剤師を中心にチームを形成し、導入に備える。

2 チームロンサーフの活動

ロンサーフの導入に対して本剤の円滑な導入と、適切で安全な使用法の実現を当面の目標とし、我々はチーム・ロンサーフを形成した。対象患者の本剤に対する適格性が治験患者と比較して良くないこと、有害事象の発症の形式がこれまでの薬剤と異なる点に注意する必要があった。チームは、医師、看護師、薬剤師で構成され、さらに部署によって細分化されている。

チームの形成は5月の承認販売の4ヶ月前に行われた。チーム形成後は職種を越えたチーム・ミーティングを定期的に行い、議論された事項を基に市販までに「院内使用マニュアル」の基盤を作成した。このような流れは、当院では新規薬剤導入の際にはほぼ共通している。よって、チームロンサーフはこれまでに当院で培われたチームアバスチン、チームゼロックスなどの既存チームの応用が基本になった。ただ、前述したように同じ有害事象でも発症形式が異なることや、経口剤で外来導入である点など、十分に安全面に考慮したくってはならないと考えている。



3 チームにおける各職種の役割

チームロンサーフにおける構成員の役割の概要は以下の通りである。

外来医師	● 最終治療としての患者説明 ● 同意説明文書作成 ● 副作用マネジメントの指針作成 ● 院内マニュアル作成と編集
外来看護師	● 有害事象観察 ● 患者副作用のセルフケア指導 ● 外来電話対応 ● アドバイザー
外来薬剤師	● 服薬、副作用に関する患者説明文書作成 ● 院内薬剤レジメン登録 ● 薬剤師外来の稼働

a. 医師

がん薬物療法医を中心に次項目を検討した。

① コメディカルと知識の共有

新規薬剤に対する知識をチームで共有しなくては、潤滑なチーム医療は成り立たない。医師はチーム発動に先立ってコメディカルに講義を数回行った。

具体的には新規薬剤の導入までの臨床試験等の経緯・位置づけ、副作用に関したものである。特に後者は重複させ、重点をおくことで、治療中は慎重な対応が望まれる薬剤であることに理解を深めてもらうようにした。

② 院内・院外施設連携ネットの構築

以前チームアバスチン(アバスチン承認の際に形成されたチーム)で稀なSAEの発症時に備えて、院内・院外施設連携ネットの構築を行った。アバスチンの副作用と共通するものもあり、同様に緊急対処に重点を置く必要がある。各施設内で対応可能と不可能な有害事象を分別し、後者については、その分野の専門施設との連携が必要である。当院では、特に循環器系、脳血管障害時に緊急で対処して頂ける施設との連携が最も重要と考え、院外連携ネットを構築した。当院で対応可能、また他施設に搬送以前の院内連携ネットも構築した。有害事象の発見から各部署(救急部、外科、呼吸器・循環器内科)へのコンサルテーションの流れを明確にした。

院内外連携ネットを運用していく上で、患者のSAEに対する理解は大切である。よって患者側にも緊急時の対処について指導を行う体制を整えた。

③ 治療指針

適応承認に従い、ロンサーフ70mg 1日2回朝食後及び夕食後内服を5日間連続内服したのち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サイクルと開始用量とした。臨床試験での経験のみであること、海外での使用経験もない状況での国内承認であることから、有害事象の観察を十分行うため、少なくとも初サイクルは週1回の通院と血液検査を必須とした。また有害事象に対する電話対応も行っている。発売後の本剤の安全性ならびに投与方法の妥当性に関しては、市販直後調査による本剤の国内安全性確認の結果を待つことにした。

④ 価格表示について

当院では事務もチームに参加し、治療の料金表作成と料金相談窓口を担っている。高額医療制度を含む説明を治療予定患者に行っている。

b. 看護師

① 患者指導

本薬剤の導入にあたり説明文書をリニューアルした。その他、有害事象に対する教育や理解度を確認するチェックリストなども改訂された。

② 外来業務

外来看護師は有害事象観察に精通しておく必要がある。緊急性のある受診患者に早く気づき、外来医師に伝えることが重要である。看護師間の統一のため、必要な観察項目(問診、血圧測定など)を決定し、診察・治療の優先度を判断し、緊急時は外来主治医に連絡することにした。

また外来治療において有害事象は非受診日に院外で起こる可能性が高く、他施設との医療連携が重要であり、外来看護師は重要な役割を担っている。

c. 薬剤師

① 服薬指導

副作用についてわかりやすい説明文書を作成した。導入前から患者の理解度に合わせて服薬指導は繰り返すことにしている。

② 治療レジメン登録

当院は全ての治療レジメンは電子カルテに登録制となっており、未登録のレジメンの使用は禁止されている。薬剤の投与順序、溶媒、前処置などについて医師と検討の上、統一されたレジメンを電子カルテへ登録した。

治療スケジュールについてはイラストで分かりやすい患者説明書を作成し、服薬指導の際に使用している。

1 ロンサーフの概要

a. ロンサーフとは

ロンサーフは、有効成分としてトリフルリジン(FTD)とチピラシル塩酸塩(TPI)を1:0.5のモル比で配合した新規経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤です。

FTDはロンサーフの抗癌活性成分であり、経口投与することで直接DNAに取り込まれてDNA機能障害を起こすことで抗腫瘍効果を示すと考えられています。TPIはFTDの分解酵素であるチミジンホスホリラーゼ(TPase)を特異的に阻害することにより、FTDのバイオアベイラビリティを高めることを可能にしています。

b. ロンサーフのEvidence

① 国際協同第Ⅲ相試験RECURSE試験

■ 試験方法

試験デザイン

進行・再発の結腸・直腸癌800例

- 2レジメン以上の標準化学療法治療歴を有し、以下の化学療法に不応又は耐量不可
 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
 - イリノテカン
 - オキサリプラチン
 - 抗VEGFモノクローナル抗体
 - KRAS遺伝子が野生型の患者の場合は、少なくとも1種類の抗EGFRモノクローナル抗体
- ECOG PS 0又は1
- 18歳以上

無作為化
2:1

ロンサーフ群

35mg/m²/回を1日2回5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後、14日間休薬

安全性評価対象：533例、有効性評価対象：534例

プラセボ群

安全性評価対象：265例、有効性評価対象：266例

割り付け因子：KRAS遺伝子型(野生型、変異型)

初回転移診断からの期間(18ヵ月未満、18ヵ月以上)
地域(日本、欧米)

評価項目

主要評価項目：全生存期間(OS)

副次評価項目：無増悪生存期間(PFS)、安全性及び忍容性、治療成功期間(TTF)、奏効率、病勢コントロール率(DCR)、奏効期間、OS及びPFSのKRAS遺伝子変異の有無(野生型、変異型)によるサブグループ解析

評価基準

奏効率はRECIST Ver. 1.1に従った

安全性はMedDRA ver. 16.0を使用し、CTCAE v4.03日本語訳JCOG版に従った

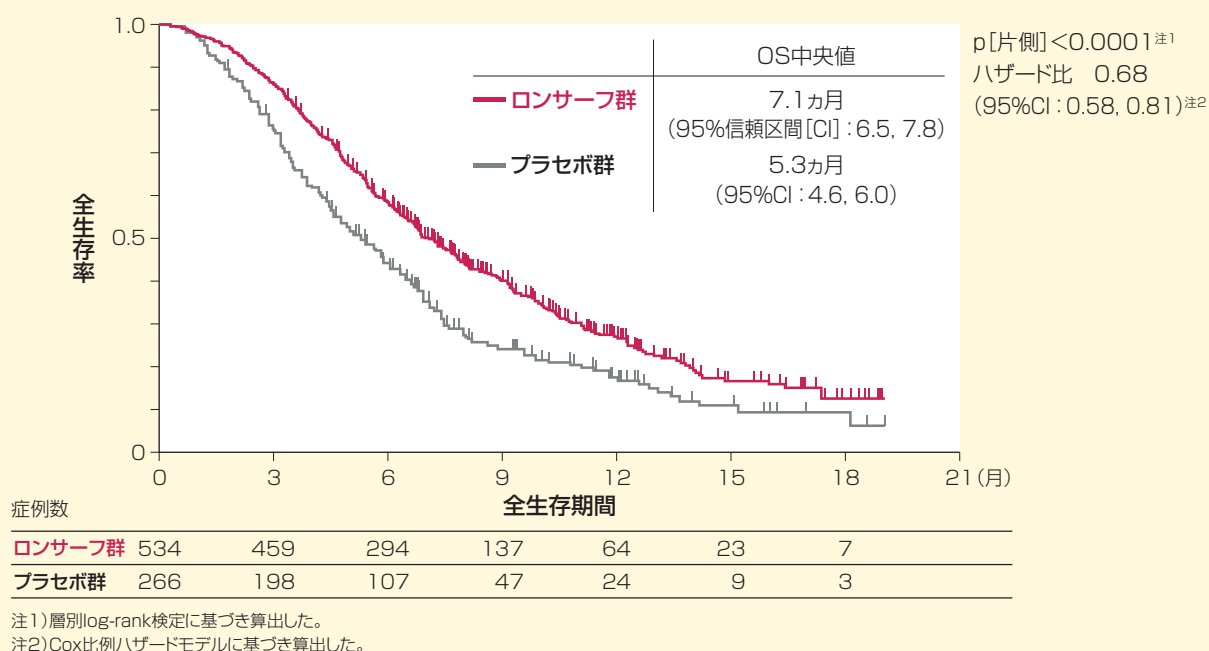
■ 患者背景

n(%)もしくは中央値(範囲)

		ロンサーフ群 (n=534)	プラセボ群 (n=266)
性別	男性	326(61.0)	165(62.0)
	女性	208(39.0)	101(38.0)
年齢(歳)		63.0(27, 82)	63.0(27, 82)
年齢区分	< 65歳	300(56.2)	148(55.6)
	≥ 65歳	234(43.8)	118(44.4)
人種	Caucasian/White	306(57.3)	155(58.3)
	Black/African American	4(0.7)	5(1.9)
	Asian/Oriental	184(34.5)	94(35.3)
	不明	40(7.5)	12(4.5)
体表面積(m ²)		1.770(1.21, 2.43)	1.780(1.28, 2.49)
ECOG Performance Status	0	301(56.4)	147(55.3)
	1	233(43.6)	119(44.7)
KRAS 遺伝子変異状況 [#]	野生型	262(49.1)	131(49.2)
	変異型	272(50.9)	135(50.8)
初回転移診断からの期間 [#]	< 18ヵ月	111(20.8)	55(20.7)
	≥ 18ヵ月	423(79.2)	211(79.3)
ベースライン時の腎機能 [*]	正常(CLcr ≥ 90mL/min)	307(57.5)	145(54.5)
	軽度(CLcr 60-89mL/min)	178(33.3)	91(34.2)
	中等度(CLcr 30-59mL/min)	47(8.8)	27(10.2)
	不明	2(0.4)	3(1.1)
ベースライン時のeGFR [†]	正常(eGFR ≥ 90mL/min/1.73m ²)	335(62.7)	160(60.2)
	軽度(eGFR 60-89mL/min/1.73m ²)	153(28.7)	82(30.8)
	中等度(eGFR 30-59mL/min/1.73m ²)	33(6.2)	16(6.0)
	不明	13(2.4)	8(3.0)

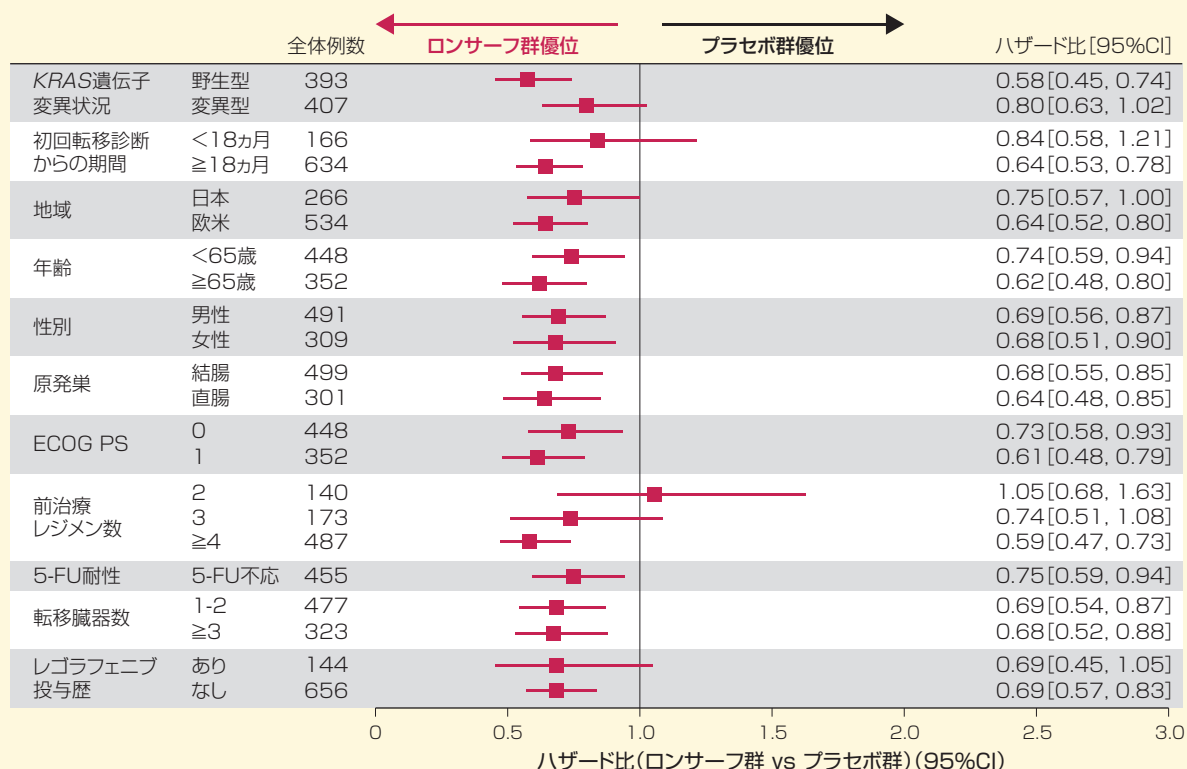
[#] ヒストリカルデータによる^{*} クレアチンクリアランス(CLcr)はベースライン時のクレアチニン値よりCockcroft-Gault計算式にて算出した[†] $eGFR(mL/min/1.73m^2) = 175 \times (\text{ベースラインのクレアチニン値})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (0.742 : \text{女性の場合}) \times (1.212 : \text{African Americanの場合})$

OS (Kaplan-Meier 曲線)

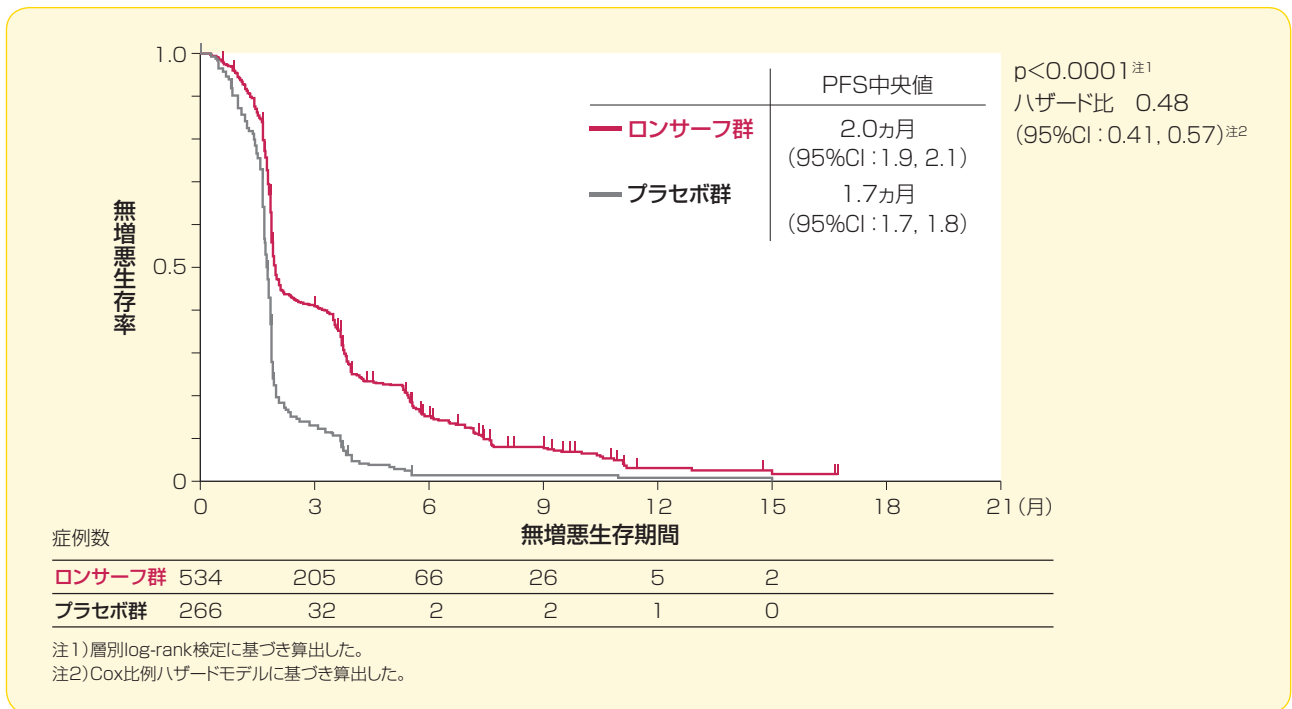


ロンサーフ群はプラセボ群に対し、全生存期間(OS)を有意に延長した。
(p[片側] < 0.0001、層別log-rank検定)

OS：患者背景因子別サブグループ解析



■ PFS (Kaplan-Meier 曲線)



ロンサーフ群はプラセボ群に対し、無増悪生存期間(PFS)を有意に延長した。
($p < 0.0001$ 、層別log-rank検定)

■ 奏効率 (Tumour Response 解析対象例)

解析対象例：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、ベースライン時に測定可能病変(標的病変一つ以上)を有し、治験薬投与後に腫瘍評価を1回以上受けたすべての患者とした(1回目の腫瘍評価前のPD又は癌関連死についても評価可能とみなす)。

	ロンサーフ群 (n=502)		プラセボ群 (n=258)		p値 (Fisherの直接確率法[両側])
	n	(%)	n	(%)	
完全奏効(CR)	0	(0.0)	1	(0.4)	
部分奏効(PR)	8	(1.6)	0	(0.0)	
安定(SD)	213	(42.4)	41	(15.9)	
進行(PD)	260	(51.8)	195	(75.6)	
評価不能(NE)*	21	(4.2)	21	(8.1)	
奏効率(CR + PR) 95% CI† (%)	8	(1.6) [0.7, 3.1]	1	(0.4) [0.0, 2.1]	0.2862
病勢コントロール率 (CR + PR + SD) 95% CI† (%)	221	(44.0) [39.6, 48.5]	42	(16.3) [12.0, 21.4]	< 0.0001

* 癌関連死だったが、試験中に腫瘍評価できなかった症例
† Clopper-Pearson法により正確な信頼区間を算出した

RECIST Ver. 1.1

ロンサーフ群はプラセボ群に対し、病勢コントロール率が有意に高かった。
($p < 0.0001$ 、Fisherの直接確率法)

■ 副作用

副作用発現率はロンサーフ群が85.7%(457/533例)、プラセボ群が54.7%(145/265例)であった。

ロンサーフ群で発現した副作用のうち、発現率が高い副作用は好中球減少^{*1}53.8%(287例)、悪心^{*2}39.6%(211例)、ヘモグロビン減少^{*3}32.1%(171例)、白血球減少^{*4}31.0%(165例)、疲労^{*5}28.1%(150例)、食欲減退26.5%(141例)、下痢23.6%(126例)、嘔吐20.1%(107例)、血小板減少^{*6}19.9%(106例)であった。プラセボ群では発現率が高い副作用は食欲減退11.3%(30例)、悪心10.9%(29例)などであった。

*1：好中球減少症及び好中球数減少

*2：悪心及び嘔吐

*3：貧血及びヘモグロビン減少

*4：白血球減少症及び白血球数減少

*5：疲労及び倦怠感

*6：血小板減少症及び血小板数減少

● 主な副作用一覧(いずれかの群で発現率が3%以上)

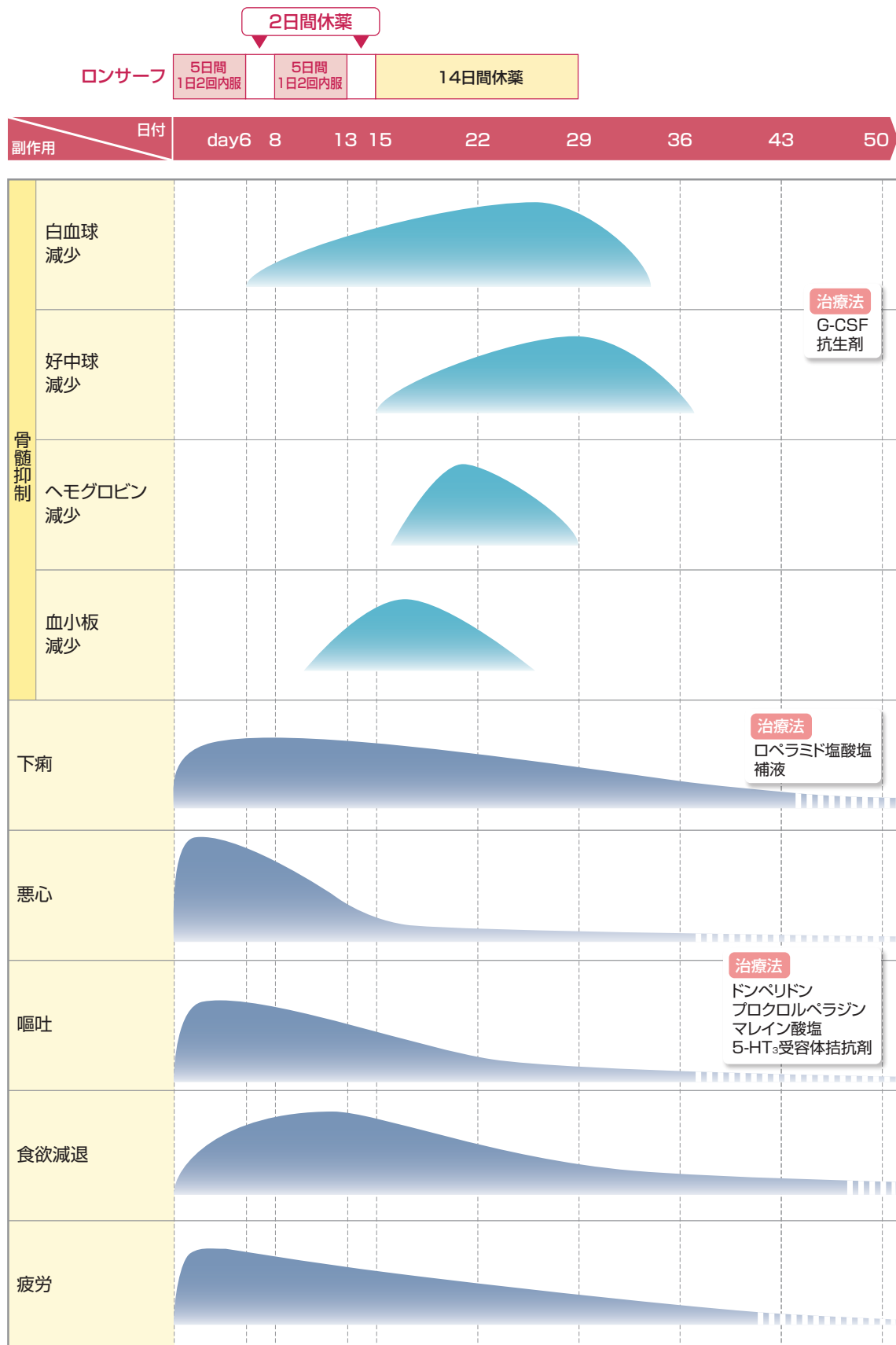
n(%)

副作用※	ロンサーフ群(n=533)		プラセボ群(n=265)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副作用発現	457(85.7)	261(49.0)	145(54.7)	26(9.8)
血液およびリンパ系障害	270(50.7)	170(31.9)	14(5.3)	7(2.6)
貧血	168(31.5)	65(12.2)	12(4.5)	5(1.9)
発熱性好中球減少症	20(3.8)	20(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
白血球減少症	25(4.7)	11(2.1)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少症	153(28.7)	107(20.1)	0(0.0)	0(0.0)
血小板減少症	30(5.6)	9(1.7)	1(0.4)	1(0.4)
胃腸障害	297(55.7)	23(4.3)	67(25.3)	2(0.8)
腹痛	22(4.1)	1(0.2)	3(1.1)	1(0.4)
便秘	33(6.2)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)
下痢	126(23.6)	12(2.3)	24(9.1)	0(0.0)
悪心	210(39.4)	5(0.9)	29(10.9)	0(0.0)
口内炎	38(7.1)	2(0.4)	8(3.0)	0(0.0)
嘔吐	107(20.1)	3(0.6)	12(4.5)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	235(44.1)	22(4.1)	55(20.8)	7(2.6)
無力症	58(10.9)	9(1.7)	12(4.5)	2(0.8)
疲労	132(24.8)	11(2.1)	27(10.2)	5(1.9)
倦怠感	19(3.6)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)
粘膜の炎症	26(4.9)	2(0.4)	8(3.0)	0(0.0)
発熱	26(4.9)	0(0.0)	6(2.3)	0(0.0)
臨床検査	217(40.7)	104(19.5)	26(9.8)	7(2.6)
リンパ球数減少	19(3.6)	8(1.5)	3(1.1)	1(0.4)
好中球数減少	145(27.2)	83(15.6)	1(0.4)	0(0.0)
血小板数減少	77(14.4)	13(2.4)	4(1.5)	0(0.0)
白血球数減少	140(26.3)	52(9.8)	1(0.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	154(28.9)	17(3.2)	37(14.0)	1(0.4)
食欲減退	141(26.5)	9(1.7)	30(11.3)	0(0.0)
神経系障害	48(9.0)	0(0.0)	15(5.7)	0(0.0)
味覚異常	27(5.1)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	80(15.0)	1(0.2)	22(8.3)	1(0.4)
脱毛症	31(5.8)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)

GradeはCTCAE v4.03に基づく

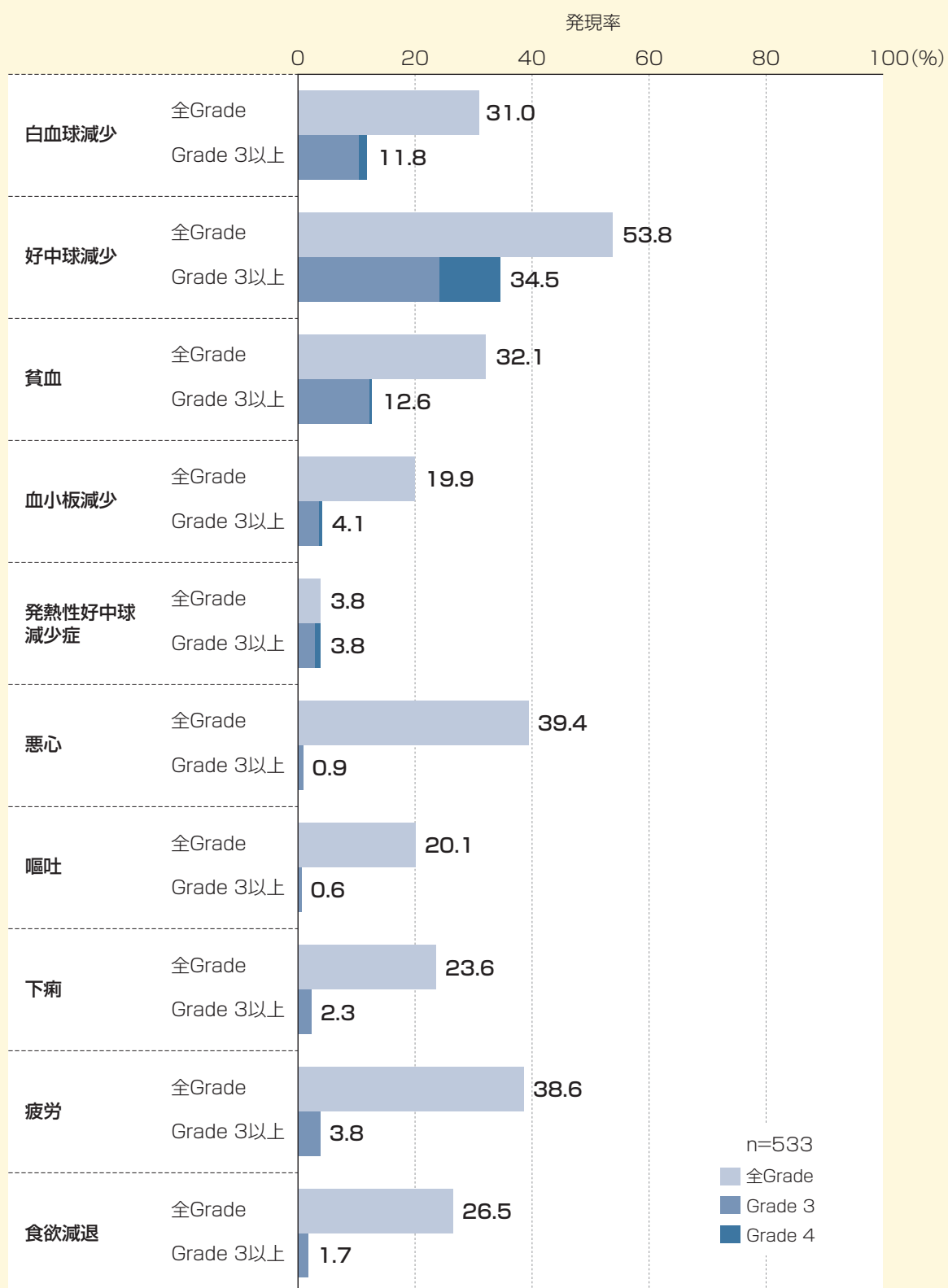
※ MedDRA ver. 16.0

● 主な副作用のあらわれる時期の目安



- ・ 国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき作成した。
- ・ 山のピークは分布であり、程度ではない。

■ 副作用発現状況



GradeはCTCAE v4.03に基づく

■ 副作用発現時期

● 骨髄抑制

n=533

臨床検査値	発現例数	最低値：中央値 (範囲)	最低値までの期間：中央値 (範囲)
白血球減少	113	1550/mm ³ (200 ~ 1990/mm ³)	25.0 日 (5 ~ 30 日)
好中球減少	200	600/mm ³ (34 ~ 999/mm ³)	28.0 日 (14 ~ 31 日)
ヘモグロビン減少	96	7.25g/dL (1.18 ~ 7.96g/dL)	20.0 日 (5 ~ 43 日)
血小板減少	27	4.3 × 10 ⁴ /mm ³ (2.1 ~ 4.9 × 10 ⁴ /mm ³)	16.0 日 (9 ~ 33 日)

GradeはCTCAE v4.03に基づく

● その他の副作用

n=533

副作用	初回発現までの期間		Grade 3以上の発現までの期間	
	発現例数	中央値(範囲)	発現例数	中央値(範囲)
悪心	209	7.0 日 (1 ~ 234 日)	5	46.0 日 (36 ~ 167 日)
嘔吐	106	13.5 日 (1 ~ 260 日)	3	5.0 日 (36 ~ 103 日)
下痢	126	18.5 日 (1 ~ 313 日)	12	61.0 日 (5 ~ 259 日)
食欲減退	141	15.0 日 (1 ~ 239 日)	9	45.0 日 (12 ~ 69 日)
疲労	205	15.0 日 (1 ~ 474 日)	20	60.0 日 (6 ~ 190 日)

GradeはCTCAE v4.03に基づく

2 ロンサーフの対象患者と治療目的

a. 対象

ロンサーフの投与対象となるのは、以下の患者である。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

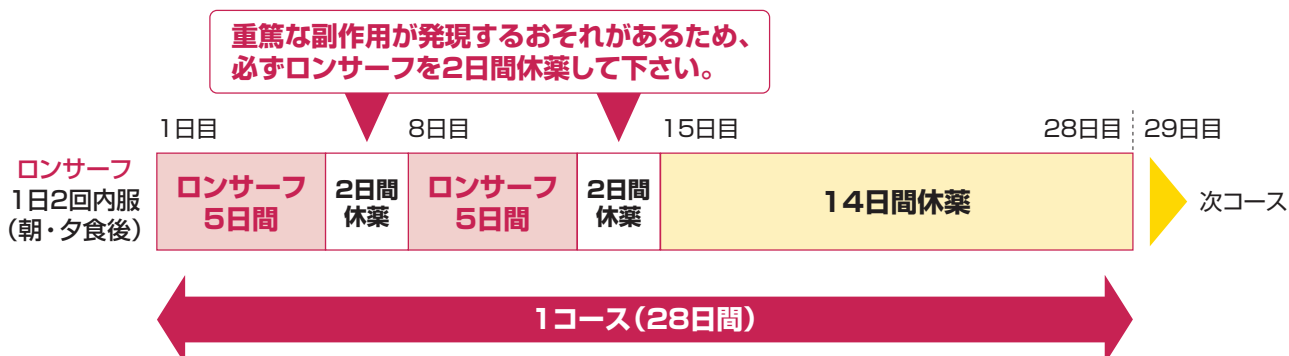
b. 目的

ロンサーフによる治療は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の進行抑制を目的として行う。

3 ロンサーフの投与方法

a. 投与スケジュール

朝食後及び夕食後に1日2回5日間連続経口投与したのち2日間休薬をし、これを2回繰り返したのち14日間休薬します。1コースは28日間として投与を繰り返します。1日目の夕食後より投与を開始した場合は、6日目の夕食後より休薬となります。



b. 投与量

ロンサーフは1錠中FTD15mg含有とFTD20mg含有の2規格の剤形があります。

体表面積(m ²)		初回基準量* (mg/日)	1回用量*(mg)及び服用錠数			
			朝食後		夕食後	
1.07未満	→	70	35	 	35	 
1.07以上～1.23未満	→	80	40	 	40	 
1.23以上～1.38未満	→	90	45	  	45	  
1.38以上～1.53未満	→	100	50	  	50	  
1.53以上～1.69未満	→	110	55	  	55	  
1.69以上～1.84未満	→	120	60	      	60	      
1.84以上～1.99未満	→	130	65	   	65	   
1.99以上～2.15未満	→	140	70	   	70	   
2.15以上	→	150	75	        	75	        

*トリフルリジン相当量

(組合せの例)

c. 服用における注意事項

以下の患者に対しては慎重投与となるので、ロンサーフ投与前に確認しておく。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (3) 腎機能障害のある患者[骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 中等度及び重度の肝機能障害のある患者[使用経験がない。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。
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(「薬物動態」の項参照)。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬すること。
 - (1) 各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

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

(GradeはCTCAE v3.0に基づく。)

- (2) 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。

	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満

4. 本剤50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mgを、夕食後に30mgを投与する。

d. 休薬、減量基準、副作用対処法(適正使用ガイド)

■ 休薬・投与再開の目安

休薬の目安に該当する副作用が認められた場合にはロンサーフを休薬し、投与再開の目安に回復するまで投与を延期して下さい。

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

GradeはCTCAE v3.0に基づく

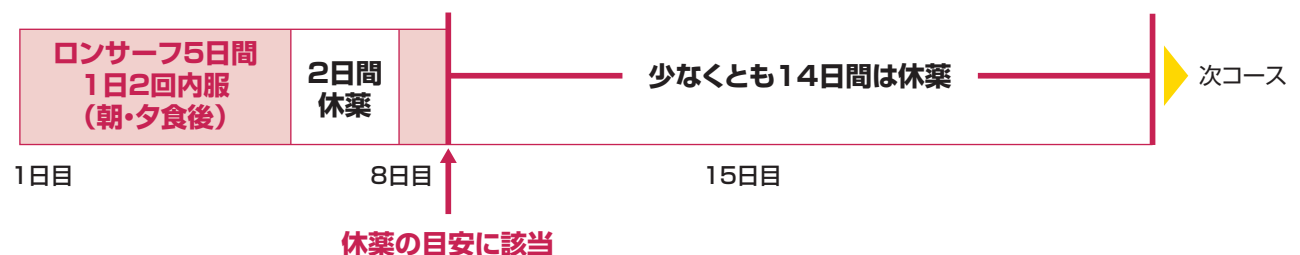
* 国内二重盲検無作為化第Ⅱ相試験における投与患者の投与開始基準、休薬基準を参考に設定

** 添付文書には「施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)」と記載

*** 脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く

**** 支持療法を行っても持続するGrade 2の下痢は休薬を考慮する

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



■ 減量の目安

減量の目安に該当する副作用が認められた場合には、投与再開の目安(p.21 参照)に回復するまで投与を延期し、以下の減量のしかたを参考に減量投与して下さい。

「減量の目安」に該当する有害事象

	減量の目安*
好中球数	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満

* 国内二重盲検無作為化第Ⅱ相試験における投与患者の減量基準を参考に設定

減量のしかた

体表面積(m ²)		1日あたりの 初回基準量** (mg/日)	1回あたりの 初回基準量** (mg/回)	朝食後	夕食後
2.15以上	➡	150	75	        	        
1.99以上～2.15未満	➡	140	70	   	   
1.84以上～1.99未満	➡	130	65	   	   
1.69以上～1.84未満	➡	120	60	      	      
1.53以上～1.69未満	➡	110	55	  	  
1.38以上～1.53未満	➡	100	50	  	  
1.23以上～1.38未満	➡	90	45	  	  
1.07以上～1.23未満	➡	80	40	 	 
1.07未満	➡	70	35	 	 
		60	30	 	 
		50***	20/30		 
		40	20		
		30	15		

▼ : 10mg/日減量

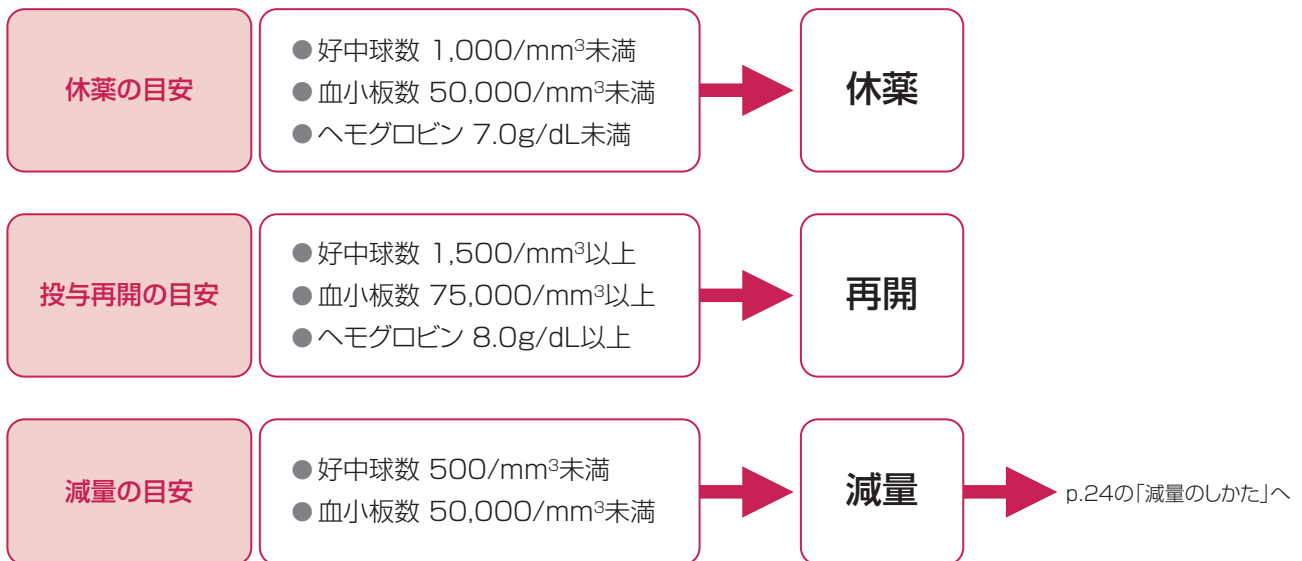
** : トリフルリジン相当量

*** : 50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mg(20mg錠を1錠)を、夕食後に30mg(15mg錠を2錠)を投与する。
朝・夕の投与量及び服用錠数が異なっていることから、処方時に十分留意し、服薬指導して下さい。

■ 副作用対処法

① 骨髄抑制、骨髄抑制に起因する感染症発現時の投与量調節

異常が認められた場合は、血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施し、患者さんの状態を十分に観察して下さい。また、以下の目安を参考に、必要に応じて、休薬、投与再開を延期、又は減量し、必要に応じてG-CSF製剤や抗生剤を使用するなど、適切な処置を行うようお願いいたします。

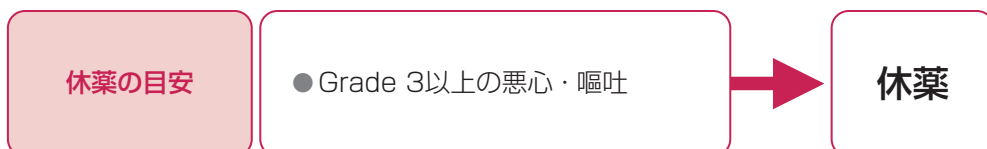


ロンサーフの投与量は、コース単位で1日単位量として10mg/日で減量して下さい。ただし、減量の最低投与量は30mg/日までとし、それを超える減量を行わないで下さい。

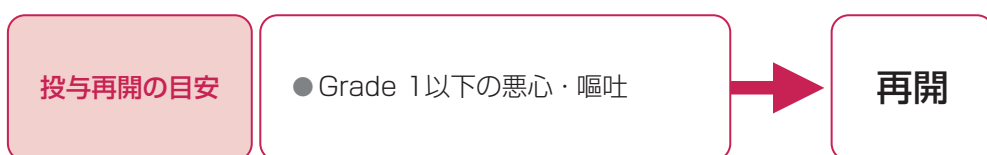
②悪心・嘔吐発現時の投与量調節

異常が認められた場合は、以下の目安を参考に、必要に応じて、休薬をお願いいたします。

状況に応じて、ドンペリドン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、5-HT₃受容体拮抗剤などの制吐剤を併用投与して下さい。また、嘔吐時には脱水症状に注意することも必要です。



注) Grade 2の場合でも、症状の悪化に注意し、必要に応じて補液等の投与及び休薬等の適切な処置をします

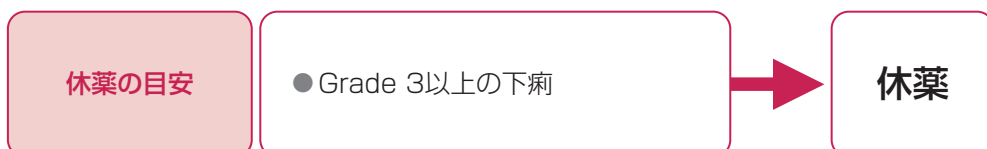


GradeはCTCAE v3.0に基づく

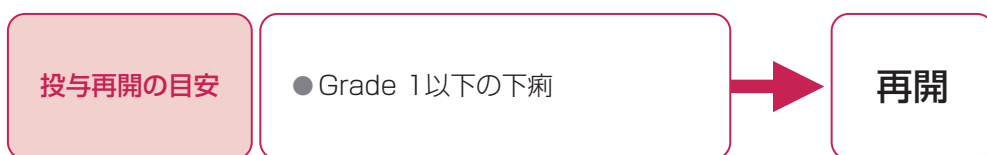
p.23「休薬・投与再開の目安」参照

③下痢発現時の投与量調節

異常が認められた場合は、以下の目安を参考に、必要に応じて、休薬をお願いいたします。



注) 支持療法(止瀉薬、補液等の投与)を行っても持続するGrade 2の下痢は休薬を考慮して下さい

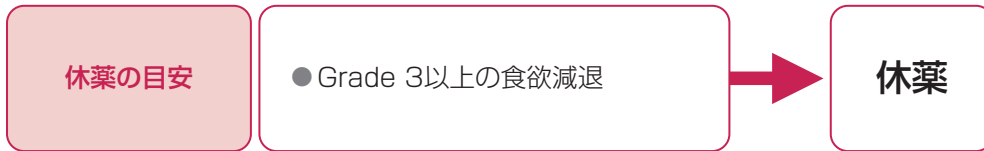


GradeはCTCAE v3.0に基づく

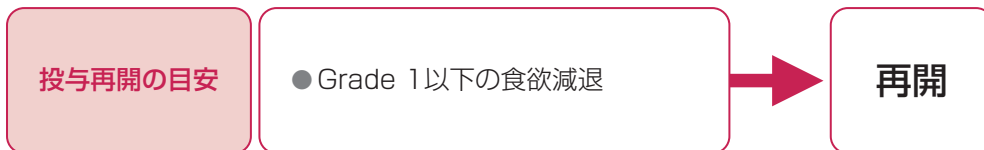
p.23「休薬・投与再開の目安」参照

④ 食欲減退発現時の投与量調節

異常が認められた場合は、以下の目安を参考に、必要に応じて、休薬をお願いいたします。



注) Grade 2の場合でも、症状の悪化に注意し、必要に応じて補液等の投与及び休薬等の適切な処置をします

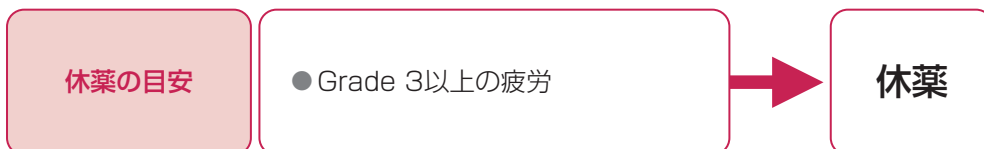


GradeはCTCAE v3.0に基づく

p.23「休薬・投与再開の目安」参照

⑤ 疲労発現時の投与量調節

異常が認められた場合は、以下の目安を参考に、必要に応じて、休薬をお願いいたします。



注) Grade 2の場合でも、症状の悪化に注意し、必要に応じて補液等の投与及び休薬等の適切な処置をします



GradeはCTCAE v3.0に基づく

p.23「休薬・投与再開の目安」参照

参考：CTCAE Ver4.0によるグレード分類[抜粋]

● 貧血

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L;輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

● 発熱性好中球減少症

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
—	—	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃ (101°F)を超える、または1時間を超えて持 続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

● 白血球減少

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10e9/L	—

● 好中球数減少

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9/L	—

● 血小板数減少

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10e9/L	—

● 悪心

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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	—	—

● 嘔吐

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
24時間に1-2エピソードの 嘔吐(5分以上間隔が開いた ものをそれぞれ1エピソードと する)	24時間に3-5エピソードの 嘔吐(5分以上間隔が開いた ものをそれぞれ1エピソードと する)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分 以上間隔が開いたものをそれぞれ1エ ピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

● 下痢

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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増加	ベースラインと比べて4-6回/ 日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門 からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の 排便回数増加;便失禁; 入院を要する;ベースラインと比べ て人工肛門からの排泄量が高度に増 加;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	死亡

● 食欲不振

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食生活の変化を伴わない 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/TPNを要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

● 疲労

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労； 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

● 口腔粘膜炎

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
症状がない、または軽度の症状があ る；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障が ない；食事の変更を要する	高度の疼痛； 経口摂取に支障がある	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

4 ロンサーフの支持療法

a. 骨髄抑制

臨床試験時の発現率は、好中球減少53.8%(Grade 3以上：34.5%)、血小板減少19.9%(Grade 3以上：4.1%)、ヘモグロビン減少32.1%(Grade 3以上：12.6%)となっている。最低値までの中央値(範囲)はそれぞれ、28日(14-31)、16日(9-33)、20日(5-43)である。ロンサーフは外来治療となるため、発熱時にすぐに対応できるよう予め患者に対処法を説明しておくことが重要となる。また手指消毒は最も効果のある感染予防策であり、手指消毒の徹底や皮膚の清潔を保つため毎日のシャワー浴や入浴を指導する。

①処方

Rp レボフロキサシン錠 500mg/1×5日間 発熱時服用開始
アセトアミノフェン錠 600mg/1×10回分 発熱時

②患者指導内容

腋下温37.5度以上(口腔内温38度以上)の発熱時にレボフロキサシン500mg/1×を開始。すぐに解熱したとしても、3日間は継続して服用する。3日間服用しても解熱傾向ない場合は、病院へ連絡する。

b. 悪心

臨床試験時の発現率は、悪心61.9%(Grade 3以上：2.7%)、嘔吐29.2%(Grade 3以上：2.7%)である。ロンサーフのアドヒアランス低下を回避するために、支持療法薬による対応策は重要である。

第1選択薬	メトクロプラミド錠	5mg(持続する場合は1日3回の定期内服を考慮)
第2選択薬	グラニセトロン錠	2mg

※予測性の関与が疑われる場合はロラゼパム錠0.5mgやオランザピン錠2.5mgの使用を考慮

支持療法薬を用いてもGrade 3以上の症状が発現する場合、ロンサーフのアドヒアランスが維持できない場合は減量を検討する。

なお、上記対応策を検討する前に、悪心嘔吐の発現時期や持続期間、併用薬剤、血液データを総合的に評価することが重要である。悪心嘔吐が遷延する場合、発現時期がロンサーフ服用時期と明らかに乖離する場合は抗がん剤以外の要因を疑う。例えば、腫瘍性疼痛に対するオピオイド系薬剤、うつ症状に対する抗うつ剤によっても悪心嘔吐は誘発される。また、便秘等の消化管通過障害、低ナトリウム血症や高カルシウム血症等の電解質異常も悪心誘発の要因となりうる。それらを除外し、ロンサーフが被疑薬と考えられた場合に上記対応策を講じる。

c. 下痢

下痢は重症化すると脱水を引き起こす可能性があるため、止瀉薬を使用し、症状を改善させる必要がある。

グレード2以下の下痢の場合は下記の順序で止瀉薬を服用し、投与は継続する。

また、グレード3以上の下痢が継続した場合(ロンサーフによる下痢が疑われる場合)は、投与量の1錠減量、または投与の中止を考慮する。

第1選択薬 ロペナ(ロペラミド)カプセル：4時間あけて1CP追加。改善なければさらに4時間あけて2CP追加

第2選択薬 アヘンチンキ：1.5mL/日 分3 毎食後

1 外来看護師の役割

近年、内服抗がん薬の発展と共に、長期間自宅での治療を継続する患者が増加した。内服抗がん薬の場合、患者が適切に内服管理に対するセルフケアを行わないと、治療効果が得られないばかりでなく、副作用で日常生活に支障をきたしたり、重篤化すると生命に危険を及ぼすことがある。外来看護師は、患者が不安なく日常生活を送りながら、安全で確実な治療が継続できるように、患者の状態を把握し支援していく必要がある。また、患者・家族・医師・薬剤師・看護師等チーム間の調整役割が求められる。

2 患者の状態把握と患者のアドヒアランス向上への取り組み

a. 導入前に行う患者の状態把握と指導

1) 病状・治療に対する理解の確認

医師から受けた治療の説明の理解度を確認する。病状と治療の目的について、治療に対して患者や家族がどのように受け止めているかをそれぞれの言葉で確認する。説明時に家族が同席していない場合は、家族へどのように伝達しているか、患者を支える家族の理解度も確認する。

2) 薬剤管理能力の確認

ロンサーフ治療は15mgと20mgの規格錠剤を組み合わせで内服し、5日間の内服と2日間の休薬を2週繰り返し、2週休薬するという特殊な内服方法と治療スケジュールである。錠剤数が多く、内服パターンも特殊なため、これまでの内服治療歴を確認し、末梢神経障害による内服動作への支障はないかなど自宅での薬剤管理が可能であるかをアセスメントする。

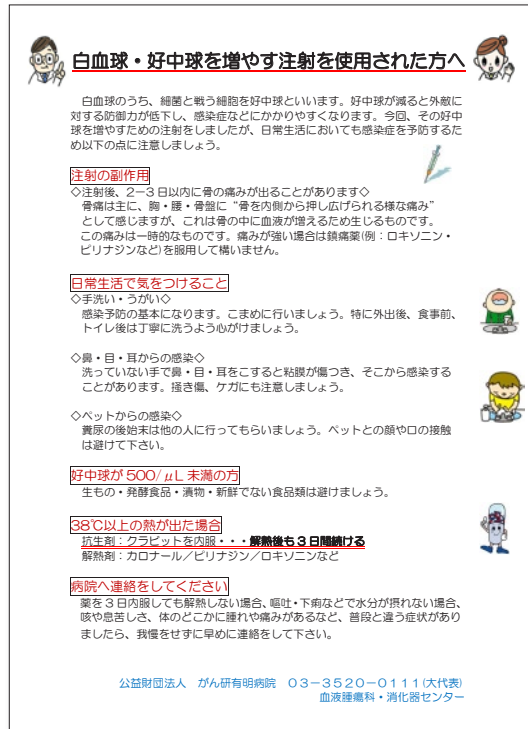
3) セルフケア支援

ロンサーフは最終治療であり、それまでの治療の有害事象や、がんの病状進行に伴う症状を抱えながら治療を開始する事が多い。このような患者に有害事象が発生した場合、容易に重症化し、QOLが低下し、時には生命の危機に至るリスクがあることを念頭において患者と関わる必要がある。患者がこれまでの経過で有害事象の出現時にどのようにセルフケアを行っていたのか、今までの治療背景と患者の行動を聞き取りアセスメントする。セルフケア行動に不足がある場合は、一緒にケア方法を考えていくことでアドヒアランスを高めることにつながる。患者自身が自分の変化に気付けるセルフモニタリングと、医療者への伝達ができるように、看護師は患者用のハンドブックを実際に用いて指導する。また、副作用の出現時期や支持療法薬の使用法、どのような時に連絡や受診が必要であるかを指導する。当院では薬剤師外来を導入しており、薬剤管理に関して薬剤師とも情報共有する。

b. 有害事象への対応

① 骨髄抑制

内服開始後21日頃に骨髄抑制が起きやすいため、感染対策をするように指導する。G-CSF製剤を使用した場合、「白血球・好中球を増やす注射を使用される方へ」というリーフレットを渡して指導する。38℃以上の発熱がある場合は、病院へ連絡し、抗生剤の内服を開始するように指導する。



白血球・好中球を増やす注射を使用された方へ

白血球のうち、細菌と戦う細胞を好中球といいます。好中球が減ると外敵に対する防御力が低下し、感染症などにかかりやすくなります。今回、その好中球を増やすための注射をしましたが、日常生活においても感染症を予防するため以下の点に注意しましょう。

注射の副作用

◇注射後、2～3日以内に骨の痛みが出ることがあります◇
骨痛は主に、胸・腰・骨盤に“骨を内側から押し広げられる様な痛み”として感じますが、これは骨の中に血液が増えるため生じるものです。この痛みは一時的なものです。痛みが強い場合は鎮痛薬(例：ロキソニン・ピリナジンなど)を服用して構いません。

日常生活で気をつけること

◇手洗い・うがい◇
感染予防の基本になります。こまめに行いましょう。特に外出後、食事前、トイレ後は丁寧に洗うよう心がけましょう。

◇鼻・目・耳からの感染◇
洗っていない手で鼻・目・耳をこすると粘膜が傷つき、そこから感染することがあります。掻き傷、ケガにも注意しましょう。

◇ペットからの感染◇
糞尿の後始末は他の人に行ってもらいましょう。ペットとの顔や口の接触は避けて下さい。

好中球が500/ μ L未満の方

生もの・発酵食品・漬物・新鮮でない食品類は避けましょう。

38℃以上の熱が出た場合

抗生剤：クラビットを内服・・・**解熱後も3日間続ける**
解熱剤：カロナール/ピリナジン/ロキソニンなど

病院へ連絡をしてください

薬を3日内服しても解熱しない場合、嘔吐・下痢などで水分が摂れない場合、咳や息苦しさ、体のどこかに腫れや痛みがあるなど、普段と違う症状がありましたら、我慢をせずに早めに連絡して下さい。

公益財団法人 がん研有明病院 03-3520-0111 (大代表)
血液腫瘍科・消化器センター

② 下痢

下痢が起こったらロペラミド塩酸塩1カプセル内服する。服用4時間後に改善なければ2カプセル追加、更に4時間後(初めの下痢から8時間)に2カプセル追加する。1日4カプセル内服しても改善のない場合、発熱が伴う場合、食事や水分摂取が困難な場合は受診を促す。

③ 悪心・嘔吐

持薬を内服しても症状の改善がなく更に悪化する場合や食事や水分の摂取ができない場合は、電話連絡をするよう指導し受診を促す。

④ 体調不良

患者自身が体調不良と感ずる場合や、分からないことがある場合は、自分で判断したり、我慢せずに連絡するように指導する。

⑤ 他院への受診

他院へ受診し治療を受ける場合は、ロンサーフ治療中であることを伝えるように指導する。

c. 治療中の電話対応

いつでも相談できる体制を整えておくことは、有害事象の重篤化を防ぎ、患者やその家族にとって安心また安全な自宅治療の継続となる。

- 1) 患者の連絡先を確認しておく。
- 2) 患者からの電話連絡の対応は、夜間は当直医が行い、昼間(9:00～16:00)は外来看護師が行う。
連絡を受けた際は症状を確認し、患者自身がセルフケア可能な症状であると看護師が判断した場合は、記録に残し事後報告を主治医へ行う。(2)の対応をしても改善がなく症状が悪化する場合は受診を促す。電話での訴えだけでは詳細が分からず判断出来ない場合も受診を促し対面診察した方が安全である。
- 3) 電話では実際に患者の診察や観察することが出来ないため、症状の程度や患者の状態、緊急性の判断が難しい場合がある。また、あまり状況を把握していない本人以外の人が電話をしてくるケースもある。ただ訴えを聞くだけでなく、カルテから患者の状態をアセスメントし、看護師からより具体的に質問をして必要な情報を引き出す能力や、患者が安心して話せるコミュニケーション技術も必要である。

d. 最終治療を受ける患者のサポート体制

遠方から通院する患者の場合、体調悪化時にすぐに受診することが難しいことがある。早期の対応が出来るように緊急時対応病院の連携構築が重要である。また、症状緩和を治療と並行して行い、必要に応じて多職種の連携がスムーズに図れるようにチーム間の情報共有に努める。

ロンサーフ治療を受ける患者は、治療に望みを持っていると同時に、予後への不安も抱えていることが多い。患者や家族と継続的に関わる時間を持ち、患者の言葉を聞き、安全に治療を受けながら延命治療の中でその人らしい生活を維持できるように支えていくことが重要である。

3 外来薬剤師の役割：服薬指導・副作用の説明

a. 薬剤師外来の業務

近年、経口抗がん剤が増加し、自宅で抗がん剤を服用することが多くなってきている。そこで、当院では抗がん剤のコンプライアンスの確認と副作用の適切な評価、処方提案などを行う目的で2009年10月から薬剤師外来を実施している。薬剤師外来の業務内容を以下に示す。

- 経口抗がん剤のコンプライアンスの確認
- 処方設計
- 非血液毒性の副作用評価
- 支持療法薬など必要薬剤の提案

現在指導しているレジメンは経口＋注射レジメンを中心にSOX、XELOX、XP+T(外来レジメン)、スチバーガがあり、今回、ロンサーフも薬剤師外来で指導していく。

② 薬剤師外来による指導

治療開始後は受診日ごとに薬剤師外来で面談し、P33で示した「経口抗がん薬のコンプライアンスの確認」「処方設計」「非血液毒性の副作用評価」「支持療法薬など必要薬剤の提案」の項目について業務を行う。

まず、患者の主訴とダイアリーからコンプライアンスと副作用について確認する。その情報をもとにして、適切な処方設計、支持療法薬の提案を行う。処方設計は電子カルテに記載し、投与量、投与期間の間違えを防止するためテンプレートを添付する。また、提案薬剤は医師が確認しやすいように1ヶ所にまとめて記載し、持参薬報告に掲載する。

テンプレート

体表面積 (m²)	1日用量 (mg/日)	処方時(1日用量) ※分2で処方
2.15 以上	150 mg/日	15 mg 2 錠、20 mg 6 錠
1.99 以上～ 2.15 未満	140 mg/日	15 mg 4 錠、20 mg 4 錠
1.84 以上～ 1.99 未満	130 mg/日	15 mg 6 錠、20 mg 2 錠
1.69 以上～ 1.84 未満	120 mg/日	20 mg 6 錠
1.53 以上～ 1.69 未満	110 mg/日	15 mg 2 錠、20 mg 4 錠
1.38 以上～ 1.53 未満	100 mg/日	15 mg 4 錠、20 mg 2 錠
1.23 以上～ 1.38 未満	90 mg/日	15 mg 8 錠
1.07 以上～ 1.23 未満	80 mg/日	20 mg 4 錠
1.07 未満	70 mg/日	15 mg 2 錠、20 mg 2 錠
	60 mg/日	15 mg 4 錠
	50 mg/日	15 mg 2 錠、20 mg 1 錠
	40 mg/日	20 mg 2 錠
	30 mg/日	15 mg 2 錠

薬剤師外来での記録例

薬剤師外来
『少し吐き気があったぐらいですね。下痢はなかったです。』

前治療
XELOX+Bev#14施行
XELOX+Bev#10施行
2wCis+GPT-1#2施行
REOPEN study mFOLFOX #5施行
スタバ-方#12施行

ロンサーフ #1 day7
コンプライアンス:良好

(副作用)
・悪心Grade1のみ(食事摂取量の減少なし)

(薬剤に関して)
・ロンサーフ以外の継続薬は先週14日分処方されているため、今回不要。
→ 次回血圧確認し、アムロジピン継続の要否を検討(現在は120/80mmHg台で推移)

【ロンサーフ有害事象テンプレート】(01)2014/06/13(金)

主訴 レジメン情報 【コース】:1コース
【身長】:177.8cm 【体重】:70.0kg 【体表面積】:1.87m²

レジメン日付 【内服開始】:2014/06/07
【内服終了】:2014/06/11
【休薬完了】:2014/06/13
【内服開始】:2014/06/14
【内服終了】:2014/06/18
【休薬完了】:2014/07/04

投与量 【1日投与量】:130mg
【15mg】:6錠
【20mg】:2錠
【現在の減量段階】:標準投与量

有害事象 悪心 1:ほぼ食べられる(食事摂取量:80%±)

L/D 【Hb】:13.4(検査日:2014/06/13)
【WBC】:6.7(検査日:2014/06/13)
【Neutr】:63.2(検査日:2014/06/13)
【PLT】:133(検査日:2014/06/13)
【T-Bil】:0.7(検査日:2014/06/13)
【GOT】:28(検査日:2014/06/13)
【GPT】:16(検査日:2014/06/13)
【Cre】:0.60(検査日:2014/06/13)

4 データマネージャーの役割：患者データ管理

- 出現した有害事象データをカルテから収集し、データベースへ入力し管理する。
- 上記有害事象データに患者の属性、病歴、治療歴等のデータを加えたCRF作成の補助を行う。
- 各コースにおける最大有害事象を抽出し、有害事象発現の状況や傾向、治療遂行状況を把握する。

参考資料

- (1)同意書
- (2)高額医療費に関する説明書
- (3)患者指導マニュアル
- (4)ロンサーフについて

(1)同意書

「同意書にサインしていただく前に」

一般的に診療行為は、身体に何らかの侵襲(ダメージ)を伴いますが、通常、診療行為による利益が上回ります。

しかし、医療は本質的に不確実なところもあります。過失がなくとも重大な合併症や事故が起こる可能性があります。また診療行為と無関係の病気や加齢に伴う症状が診療行為の前後に発症することもあります。合併症や偶発症(診療行為に伴って、たまたま生じる不都合な症状)が起これば、もちろん治療には最善を尽くしますが、死に至ることもあり得ます。

予想される重要な合併症については説明します。しかし、極めて稀なものや予想外のものもあり、さらに人間における個人差を考慮すると全ての可能性を言い尽くすことはできません。

過失による身体障害があれば病院側に賠償責任が生じます。しかし、過失を伴わない合併症・偶発症に賠償責任は生じません。

こうした危険があることを承知した上で同意書に署名して下さい。疑問があるときは、納得できるまで質問して下さい。納得できない場合は、無理に結論を出さずに、他の医師の意見(セカンド・オピニオン)を聞くことをお勧めします。必要な資料は提供します。他の医師の意見を求めることで不利な扱いを受けることはありません。

〈以上の内容については、虎の門病院の「説明と同意書についての原則」の一部を改変し、利用させて頂いております。〉

ロンサーフ療法の説明・同意書

ロンサーフ(一般名：トリフルリジン、チピラシル塩酸塩)を単独で投与する治療法です。転移などの理由により手術で完全に切除できない大腸がんや、再発した大腸がんに対する標準療法として本邦における治療成績をもとにして日本で2014年に承認されています。

■期待される効果

ロンサーフ療法の国内臨床第Ⅱ相試験では、大腸がんに対する標準的に行われている治療法の治療歴がある患者さんに対して本剤を投与し、非投与の患者さんに対して全生存期間中央値で2.4ヶ月の有意な延長(9.0ヶ月 vs. 6.6ヶ月)が得られたと報告されています。

1. 投与法

① 1サイクル

1サイクルは4週間です。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 $35\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$)、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日間休薬します。これを2回繰り返したのち14日間休薬します。

② 1サイクル目は、毎週外来に通院していただき、以後は状態が安定していれば2サイクル目からは2週毎に外来通院をして頂きます。尚、治療効果があれば、繰り返し継続していきます。

(1)同意書

2. 副作用

■ロンサーフ療法の副作用

国内臨床第Ⅱ相試験で得られた日本人における代表的な副作用について下表に記載しました。

副作用	副作用のみられる頻度、経過
白血球減少	約76%、より重い症状の患者さんは約28%です。
好中球減少	約72%、より重い症状の患者さんは約50%です。
貧血	約73%、より重い症状の患者さんは約17%です。
血小板減少	約39%、より重い症状の患者さんは約4%です。
下痢	約38%、より重い症状の患者さんは約6%です。
悪心	約65%、より重い症状の患者さんは約4%です。
嘔吐	約34%、より重い症状の患者さんは約4%です。
食欲不振	約62%、より重い症状の患者さんは約4%です。
疲労	約58%、より重い症状の患者さんは約6%です。

投与法、副作用についてご不明な点は、主治医にお尋ねください。

3. 医療費の目安

2週間分の処方をする、保険3割の自己負担で約6万円になります。診察料や検査料、ほかのお薬の代金などは別途必要になります。

※がんの治療や検査は高額なものが多く、自己負担額も高額になります。自己負担を軽くするために、限度額適用認定証をお持ちいただくか高額療養費制度などがあります。手続きの方法など詳しくは、国民健康保険の方はお住まいの市区町村の窓口へ、社会保険に加入されている方は勤務先や社会保険事務所へお尋ね下さい。

平成 年 月 日

担当医師名 消化器内科

同 意 書

(公財)がん研究会有明病院長 殿

私は担当医師から今回のロンサーフ療法について、上記の十分な説明を受け理解しましたので、治療の実施に同意します。

また、治療に関連した医師が必要と認めた処置を説明を受けた上で同意します。

平成 年 月 日

(患者) 氏名 _____

(代諾者) 氏名 _____

(本人との続柄) _____

住所 _____

(2)高額医療費に関する説明書

ロンサーフ配合錠(大腸がん化学療法)の費用について

※ 通常、成人の患者さんに初回投与量(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日間休薬します。これを1コースとして投与を繰り返します。なお、患者さんの状態により適宜減量する場合があります。

体表面積 (m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)
1.07未満	35mg/回 (70mg/日)
1.07以上～1.23未満	40mg/回 (80mg/日)
1.23以上～1.38未満	45mg/回 (90mg/日)
1.38以上～1.53未満	50mg/回 (100mg/日)
1.53以上～1.69未満	55mg/回 (110mg/日)
1.69以上～1.84未満	60mg/回 (120mg/日)
1.84以上～1.99未満	65mg/回 (130mg/日)
1.99以上～2.15未満	70mg/回 (140mg/日)
2.15以上	75mg/回 (150mg/日)

例)体表面積1.55m²の場合

1日2回110mg (55mg×2回)を5日間分投与

(1日: ロンサーフ配合錠T15 2錠/ロンサーフ配合錠T20 4錠)

同月に2回に分けて処方された場合のお薬の費用

1回目: 10日分で約183,570円 ⇒ 3割負担で約55,070円

2回目: 10日分で約183,550円 ⇒ // 約55,070円

合 計: 一月合計で約367,140円 ⇒ // 約110,140円

※ 新しいお薬のため、1回に4週間分(20日分)の処方はできません。最大2週間分(10日分)が限度のため、2回に分けて処方されます。

※ 化学療法は高額となるため、窓口負担が軽減される“限度額適用認定証”のご利用をお勧めしています。詳細は、1階の1～4番窓口にお問い合わせください。

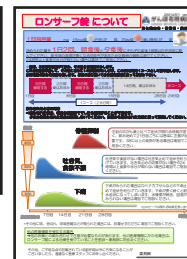
(3)患者指導マニュアル

大腸癌

ロンサーフ®錠の指導のポイント

【必要資材】

- ✓ロンサーフ®錠患者説明書(薬剤部作成)
- ✓ロンサーフ®錠服用ダイアリー(メーカー提供)



服薬指導の流れ

ロンサーフ®錠患者説明書に沿って説明し、次にダイアリーの記入を指導する。
薬剤師外来についてと次回受診時にロンサーフ残薬およびダイアリーを持参するように説明する。最後に、薬剤師外来の指導予約を入れる。

服用方法について

服用方法

患者説明書に1回服用量と15mg、20mgの錠数を記載する。

✓体表面積に合わせて、細かく分かれているので、服用量には注意が必要。

✓1日2回朝・夕食後に服用。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。

✓飲み忘れたときの対応

→朝食分は**お昼までに服用**し、越えていたら服用しない。

夕食分を飲み忘れた場合は飲食が就寝前になるため服用しない。

服用のタイミング

✓食後に服用すること

→空腹時に服用した場合、食後投与と比較してCmaxの上昇が認められることから、朝夕に何か食べてから服用するように指導する

副作用について

指導の際は以下の4項目に注意して説明する。

①発現頻度、発現時期 ②指導のポイント ③病院(消化器外来)へ連絡するタイミング
支持療法薬のセット処方あり(プリンペラン、ロペナ、カロナール、クラビット)

✓骨髄抑制

①日本人では**約80%**に発現。副作用は**3週間**で発現することがある。

②注射抗がん薬と比べて症状が現れる時期が遅く、飲み始めて21日目ごろ感染に注意が必要。

③38℃以上の発熱がある場合

✓吐き気、食欲不振

①日本人では**約60%**に発現。副作用は**1-2週間**で発現することが多い。

②治療:プリンペラン

③制吐剤の効果がない場合や24時間以上食事や水分が取れない場合

✓下痢

①日本人では**約30%**に発現。副作用は**1-2週間**で出現することが多い。

②治療:ロペナカプセル

③治療薬を服用しても下痢が治まらない場合

✓その他の副作用

疲労、口内炎など

その他の注意点

他の医療機関にかかる場合

✓ロンサーフ®錠を服用していることを伝えるように指導

(4) ロンサーフについて

ロンサーフ錠 について

20014/5/1 ver.1
 がん研有明病院
 CANCER INSTITUTE HOSPITAL
 消化器内科・看護部・薬剤部

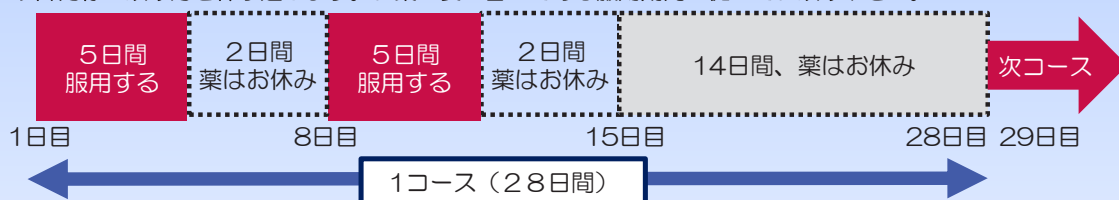
1回服用量 mg 15mg錠 (白色)が 錠、20mg錠 (薄い橙色)が 錠

*体の大きさに合わせて、細かく分かれていますので、服用量には注意が必要です。



決められた量を **1日2回、朝食後と夕食後**にそれぞれ食後1時間以内を目安に飲んでください。副作用の発現が高くなる可能性があるため空腹時の服用は避けてください。24時間以上食事や水分が取れない場合は電話でご相談ください。

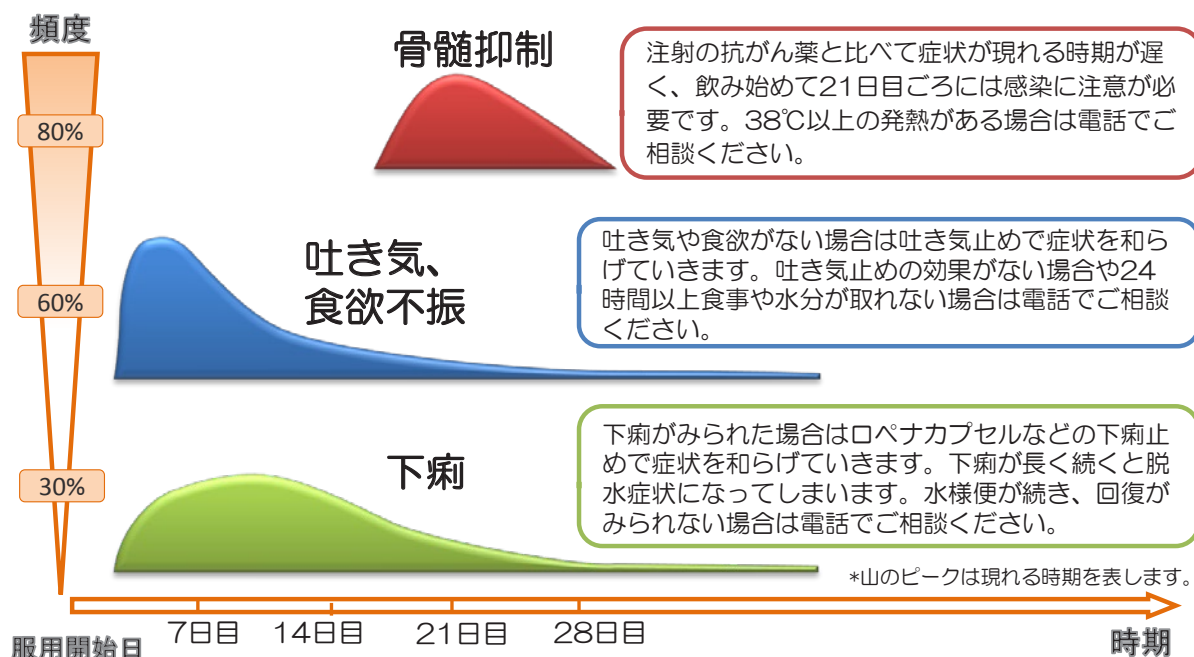
※通常、5日間毎日続けて飲み、その後2日間お休みします。これを2回繰り返して、その後にさらに14日間お休みします。この28日間を1コースとして繰り返します。以降同様の飲み方を繰り返します。お薬の袋に書いてある服用期間に従ってお飲み下さい。



飲み忘れたときの対応

⇒飲み忘れた場合、朝食分は昼まででしたら服用することができます。

夕食分を飲み忘れた場合は服用しないでください。次回から指示された方法に従って服用してください。



*その他に咳、息切れ、呼吸困難などが見られた場合には、放置せずただちに電話でご相談ください。

他の医療機関を受診する場合

→他のお薬との飲み合わせで注意が必要なものがあります。他の医療機関にかかる場合は、ロンサーフ錠による治療を受けていることを医師・薬剤師にお伝えください。

その他、ご不明な点や記載されている副作用以外にも気になることがございましたら、遠慮なく医療スタッフにお申し出ください。

薬剤師

著者紹介

前 公益財団法人 がん研究会 有明病院 消化器化学療法科 担当部長

水沼 信之

公益財団法人 がん研究会 有明病院 消化器化学療法科

末永 光邦

公益財団法人 がん研究会 有明病院 薬剤部

前 勇太郎

公益財団法人 がん研究会 有明病院 薬剤部

杉田 一男

公益財団法人 がん研究会 有明病院 看護部

加藤 紀香

公益財団法人 がん研究会 有明病院 看護部

高橋 順子

