

## 胃がん術後補助化学療法における薬剤師外来の有用性の検討

研究代表者: 中村匡志(がん研究会 有明病院 薬剤部)

### 【要旨】

がん研有明病院では、外来で薬物療法を実施している患者を対象に薬剤師外来を実施している。本研究では 2015 年 11 月から 2021 年 4 月までに胃がん術後補助化学療法としてカペシタビン+オキサリプラチン療法を実施した 59 例を対象に、介入内容、治療強度を後方視的に調査した。薬剤師外来での処方提案は合計 240 件だった。その内容は支持療法薬(53.9%、131 例)、治療の延期(10.3%、25 例)、各薬剤の減量(8.2%、20 例)であった。relative dose intensity (以下、RDI)は、カペシタビン 67.8%(95%CI、62.5-73.1%)、オキサリプラチン 62.2%(95%CI、56.9-67.6%)であった。カペシタビン減量前 RDI は 72.5%(95%CI、61.2-83.7%)、減量後は 90.4%(95%CI、81.4-99.3%)であった。薬剤師外来は RDI を維持し、支持療法薬の提案や治療薬の減量を医師へ提案することで治療継続に貢献した可能性がある。

【キーワード】CAPOX、relative dose intensity、薬剤師外来、胃がん術後補助療法(3~5 個)

### 【背景】

カペシタビン+オキサリプラチン療法(以下、CAPOX 療法)は術後補助化学療法として大腸がん、胃がんにも頻用されている治療レジメンである<sup>1-3</sup>。治療スケジュールは、カペシタビン(1000mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回、各コースの 1~14 日目に投与)とオキサリプラチン(130mg/m<sup>2</sup>を各コースの 1 日目に静脈内投与)を 3 週間毎に 8 コース継続する。胃がん術後補助科化学療法における CAPOX 療法は日本人で悪心の発現率 87%、Grade 3/4 が 10%。末梢神経障害の発現率 76%、Grade 3/4 が 33%。手足症候の発現率 48%と報告されている<sup>3</sup>。術後補助化学療法では治療強度を維持することが重要であり、治療強度を維持するためにはカペシタビンのアドヒアランスが重要である。CAPOX 療法では悪心嘔吐、下痢がアドヒアランス低下する主な原因と報告されている<sup>4</sup>。また胃がん患者では胃切除後に CAPOX 療法を導入するため、消化器毒性によるアドヒアランス低下、治療強度低下に特に注意する必要がある。当院では、外来化学療法を実施する患者に対して、薬剤師外来を実施している。薬剤師外来での主な業務は 1) 経口抗がん薬のアドヒアランスの確認 2) 有害事象評価 3) 薬剤師視点での治療継続の判断 4) 抗がん薬の処方設計 5) 支持療法としての薬物処方の提案 6) 服薬指導である。薬剤師外来実施によりカペシタビンに関連した疑義照会率の低下した報告や薬剤師外来実施により緊急受診・緊急入院が減少した報告がある<sup>5, 6</sup>。しかし薬剤師が医師へ抗がん薬を処方設計した結果、患者の治療に貢献できた報告はない。

### 【目的】

本研究では胃がん術後補助化学療法としての CAPOX 療法において、薬剤師外来前後での治療強度と副作用重症度について調査した。

### 【方法】

本研究は単施設後ろ向き観察研究である。2015 年 11 月 1 日から 2021 年 4 月 30 日までに、がん研有明病院(以下、当院)で胃がん術後補助化学療法としての CAPOX 療法を施行し、薬剤師外来で面談を実施した患者から電子カルテを用いて、relative dose intensity(以下、RDI)、薬剤師外来における提案内容、介入前後の非血液毒性 Grade 3 以上の発現件数、カペシタビン及びオキサリプラチン減量提案前後の RDI を収集した。RDI は実際の治療強度(mg/m<sup>2</sup>/day)を、休薬・減量を実施せずに 8 コース完遂した場合の治療強度(mg/m<sup>2</sup>/day)で割り、それに 100 を乗じた値を RDI (%)とした<sup>3, 7, 8</sup>。有害事象は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0: CTCAE v4.0-JCOG)を用いて重症度を分類した。本研究は、当院の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した(承認

番号: 2021-GB-017)。

**【結果】**

評価対象症例は 59 例だった。年齢中央値は 61.0 歳であり、男性が 40 例 (67.8%)、女性が 19 例 (32.2%)だった。CAPOX 療法の平均治療コース数は 7.39 コースだった。(表1)

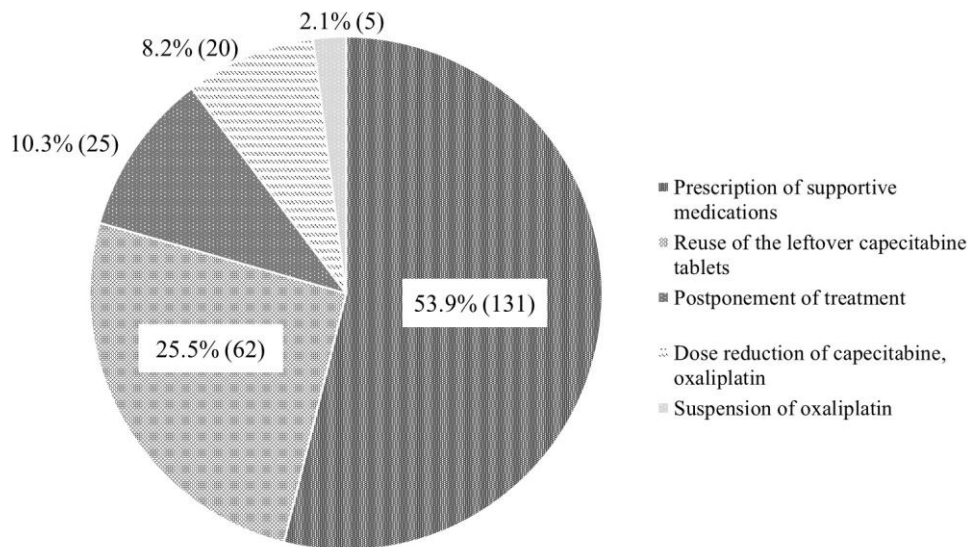
表1 患者背景

Characteristic	No. of patients (n=59)
Median age, years (range)	61.0 (23-77)
Sex	40 (67.8%) / 19 (32.2%)
Male / Female	
ECOG performance status	29 (49.2%) / 30 (50.8%)
0/1	
Pathological stage	
IIIA	4 (6.8%)
IIIB	29 (49.1%)
IIIC	23 (39.0%)
Others	3 (5.1%)
Surgical procedure	
Total gastrectomy	23 (39.0%)
Distal gastrectomy	33 (55.9%)
Proximal gastrectomy	1 (1.7%)
Others	2 (3.4%)
Duration of use (cycle)	
Mean (SD)	7.39 (1.59)
Range	1-8
Creatinine clearance (mL/min)	
Median (Range)	88.3 (38.4-168.2)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

RDI はカペシタビンで 67.8% (95% CI, 62.5-73.1%)であり、オキサリプラチンは 62.2% (95% CI, 56.8-67.7%)であった。薬剤師外来での処方提案内容を図 1 に示す。処方提案は支持療法薬処方提案が 131 件 (53.9%)、カペシタビンの残薬再利用が 62 件 (25.5%)、治療延期提案が 25 件 (10.3%)、抗がん薬の減量提案が 20 件 (8.2%)、オキサリプラチンの休薬提案は 5 件 (2.1%)であった (図1)。

図 1 処方提案の詳細 (n=243)



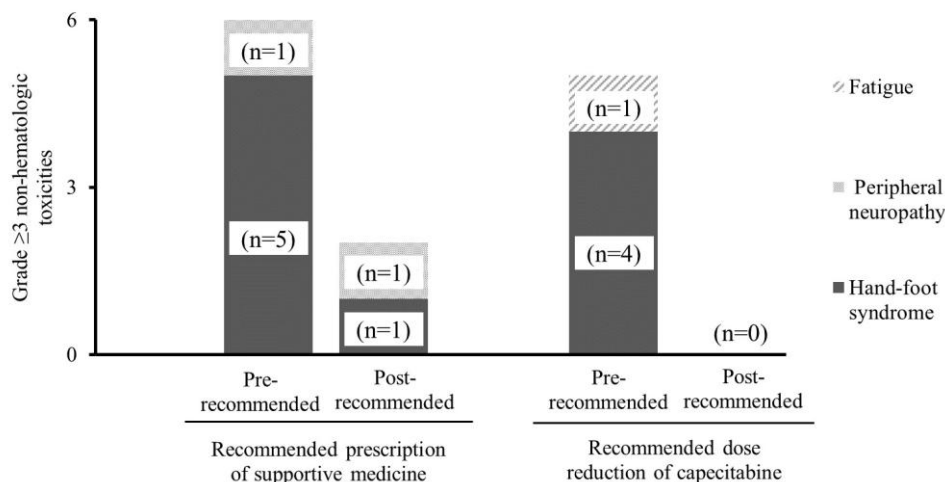
Grade 3 以上の非血液毒性は延べ 25 件で発現した。その内訳は手足症候群 8 件 (32.0%)、末梢神経障害 8 件 (32.0%)、倦怠感 3 件 (12.0%)、下痢 2 件 (8.0%)、悪心 1 件 (4.0%)、便秘 1 件 (4.0%)、その他 2 件 (8.0%)であった。(表 2)

表 2 Grade 3以上の非血液毒性に対する薬剤師介入

Grade 3≥ non-hematologic toxicities	No. of instances (n=25)	No. of intervention instances	Prescription of supportive medication	Dose reduction of capecitabine	Both recommendations	Others
Hand-foot syndrome	8	8	3	2	2	1
Peripheral neuropathy	8	7	1	0	0	6
Fatigue	3	2	0	1	0	1
Diarrhea	2	0	0	0	0	0
Nausea	1	1	0	0	0	1
Constipation	1	1	0	0	0	1
Others	2	0	0	0	0	0

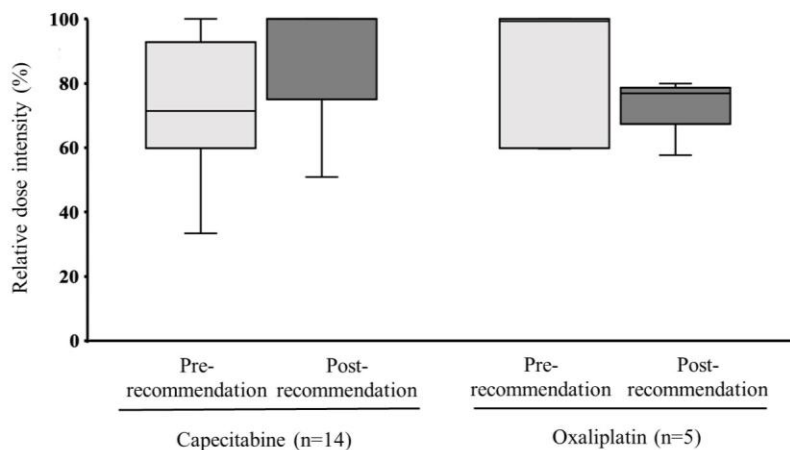
Grade 3 以上の手足症候群 5 件と末梢神経障害 1 件に対して支持療法薬の処方が提案され、Grade 3 以上の手足症候群 4 件及び倦怠感 1 件に対してカペシタビンの減量が提案された。支持療法薬の処方提案後、次コースで Grade 3 以上の手足症候群は 1 件に減少し、カペシタビンの減量提案後は Grade 3 以上の手足症候群が 0 件に、倦怠感が 0 件に減少した。(図 2)

図 2 薬剤師による介入、提案前後における Grade3 以上の非血液毒性発現数



薬剤師によるカペシタビン減量提案 14 件全てが医師の減量処方提案に反映された。カペシタビンの減量が提案された 14 件について、カペシタビンの RDI は減量提案前 72.5% (95%CI, 61.2-83.7%)であり、カペシタビンの減量提案後は 90.4% (95% CI, 81.4-99.3%)であった。オキサリプラチンの減量提案 6 件、医師の採択は 5 件であった。オキサリプラチンの減量が提案された 5 件について、RDI は減量提案前平均値 83.8% (95% CI, 56.7-111.0%)であり、減量提案後は平均値 73.8% (95% CI, 62.5-85.1)であった。(図 3)

図 3 薬剤師による減量提案前後カペシタビンとオキサリプラチンの RDI



【考察】

薬剤師外来における提案内容は支持療法薬の提案が 53.9%(131 件)ともっとも高い割合を占めた。また、悪心・嘔吐に対する支持療法薬の提案が 37.4%と最も高かった。薬剤師外来での薬学的介入のうち、Grade 3 以上の非血液毒性に対する支持療法薬の提案と抗がん薬の減量提案においては、支持療法薬提案前後で、Grade 3 以上の手足症候群は 5 件から 1 件に減少した。しかし末梢神経障害は 1 件のまま改善しなかった。化学療法誘発性悪心・嘔吐は外来がん化学療法を受ける患者に大きな影響を与える副作用であり、悪心・嘔吐に対する薬学的介入後に QOL が有意に改善することが明らかになっていることから、薬剤師が患者状態を把握し、悪心・嘔吐に

対する適切な支持療法薬を提案することで、治療強度の維持に貢献した可能性がある<sup>9</sup>。一方で、抗がん薬の減量提案は 8.2% (20 件) であり、有用性が明らかな支持療法薬がない末梢神経障害や手足症候群に対して、良好な支援となった可能性がある。また Grade 3 以上の手足症候群 5 件に対してカペシタビンの減量提案により、Grade 3 以上の手足症候群は 1 件に減少した。これより、薬剤師が医師と協働してがん薬物療法を行うことで、副作用の重症度が低下することが明らかとなった。薬剤師は副作用管理において重要な役割を担っていると考えられる。

薬剤師外来が実施された患者のカペシタビンの RDI は平均値 67.8%、オキサリプラチンの RDI は平均値 62.2%であった。カペシタビンの RDI は 67.2%と報告されておりほぼ同等であった(67.8% vs. 67.2%)。これより薬剤師外来の実施によりカペシタビンの RDI が維持できたといえる。一方、オキサリプラチンの RDI は 73.4%と報告されており、低い結果となった(62.2% vs. 73.4%)<sup>3</sup>。本研究では治療期間を考慮し算出した治療強度であることが要因と考えられる。また、オキサリプラチンの RDI は、有害事象による減量や治療延期の影響を受けやすいためと考えられる。CLASSIC 試験では、術後補助化学療法の有効性にはカペシタビンまたはオキサリプラチンのどちらか一方を 6 サイクル以上の投与することが重要とされており、適切な用量変更を行いながら、投与を継続することが重要であると考え<sup>10</sup>。

薬剤師によるカペシタビンの減量提案による RDI への影響について検討した。本研究では、薬剤師による抗がん薬の減量についてカペシタビンが 14 例、オキサリプラチンが 5 例それぞれ提案された。薬剤師が抗がん薬の減量提案後に医師が減量処方した結果、カペシタビンの RDI は平均値 72.5%から 90.4%へ上昇した。カペシタビンの減量により有害事象が軽減し、治療を延期せずに継続できたためと考えられる。本研究では、RDI を抗がん薬の減量提案の前後 1 コースで算出した。抗がん薬の減量提案の前後 1 コースで RDI が上昇したことで、全体の RDI を維持することにつながる可能性がある。

本研究では胃がん術後補助化学療法としての CAPOX 療法において、薬剤師外来前後での治療強度と副作用重症度について調査した。薬剤師による処方提案前後での有害事象の発現件数は、薬剤師外来での薬学的介入が有害事象の重症度低下に影響があった。特に、Grade 3 以上の手足症候群に対して、支持療法薬の提案とカペシタビンの減量を提案することは重症度低下に効果的であった。したがって薬剤師が医師と協働して薬学的介入を行うことは、患者の有害事象を適切に管理することができ、薬剤師外来が治療強度の維持につながる可能性がある。

#### 【今後の展望】

胃がん術後 CAPOX 療法に焦点を絞り、後ろ向きに治療強度を評価した。当院では全例薬剤師外来が介入しているため、介入群と非介入群で比較できなかった。そのため、治療強度の維持が薬剤師外来の実施によるものかどうかは明らかではない。介入群と非介入群での比較検討求められる。

#### 【引用文献】

1. Daniel G et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471.
2. Bang YJ, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-321.
3. Fuse N, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):332-340.
4. Kawakami K, et al. Self-Reported Adherence to Capecitabine on XELOX Treatment as Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. *Oncol Res*. 2017;25(9):1625-1631.
5. Yutaro Mae, Takashi Y, Kazuyoshi K, et al. Usefulness of Pharmaceutical

- Outpatient Clinic in XELOX Therapy. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 2011; 37: 611-615.
6. Horasawa S, et al. The Usefulness of Outpatient Pharmacy Services in Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Jpn. J Cancer Chemother.*2016;43(9):1091-1095.
  7. Yoshida K, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients with Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-1304.
  8. Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol.*1990;8(12):1935-1937.
  9. Fujii H, et al. Pharmaceutical intervention for adverse events improves quality of life in patients with cancer undergoing outpatient chemotherapy. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences.* 2022; 8(1):8.
  10. Noh SH, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-1396.

【本研究に関する成果報告(学会発表、論文報告等)】

論文報告:

Nakamura M, Yokokawa T, Kawakami K, Kimura Y, Shimizu H, Kobayashi K, Aoyama T, Suzuki W, Hatori M, Suzuki K, Takahari D, Ogura M, Chin K, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Yamaguchi M. Usefulness of pharmacy outpatient clinic follow-up for maintaining relative dose intensity in patients on adjuvant CAPOX chemotherapy for gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2026;24:34. doi: 10.3892/mco.2026.2943.