

☆大腸癌レジメン

UFT 療法

UFT-E (ユーエフティー-E) 経口 300~450mg/body
(テガフルとして 300mg/m² の投与量)

—TS-1 療法—

		投与スケジュール															
薬剤	投与量	Day	1	2	3	4	5	6	7		28						
ティーエスワ	体表面積																
ン	1. 25m ² 未満	40mg/	← →														
(経口) 1日2	1. 25-1. 5m ²	50mg/															
回	1. 5m ² 以上	60mg/															
			4週投与										2週休薬				

【特徴】 S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフルと、5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を可逆的に阻害するギメラシルと 5-FU リン酸化酵素阻害することにより消化器毒性を軽減するオテラシルカリウムを配合した経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である。

【治療効果】奏効率：39.5%，生存期間中央値：358日，1年生存率：47.7%

〔副作用〕 Grade3 以上 貧血(7.9%)，好中球減少(5.3%)，下痢(2.6%)，ビリルビン上昇(7.9%)

[文献]

1) Shirao K, et al. Cancer 100:2355–2361, 2004

UFT/UZEL 療法

薬剤	投与量	投与法	投与スケジュール		
			Day 1	28	36
ユーエフティー	300mg/m ² /day	経口	←	→ 7日間	←
ロイコボリン	75mg/day	経口	←	→ 休薬	

- ・ 4 週投与 1 週休薬を 1 コースとする。
- ・ 食事の影響を受けるので、食事の前後 1 時間を避けて投与する。

[特徴]

- ・ UFT/UZEL 療法は、還元型葉酸であるロイコボリン (UZEL®) を併用することで経口 5-FU 製剤である UFT (Tegafur-Uracil) の効果を高める (Biochemical modulation; BCM) レジメン。
- ・ 「術後 UFT/LV 療法 (UFT300mg/m²/day+UZEL90mg/day)」と「術後 5-FU/LV 療法」を比較し、全生存期間および無病生存期間において非劣性が証明され、また安全性も同等であった。
- ・ 術後補助化学療法として 6 ヶ月間投与、その後 UFT 単剤を 1 年 6 ヶ月投与。
- ・ 術後補助療法は術後 4～8 ヶ月以内に開始する

[治療効果] ・ 奏効率：日本 36.4% 米国 34.1%

[副作用]

全 Grade/Grade 3 以上 下痢 (38.6%/9.1%), 悪心 (29.5%/0%), 嘔吐 (18.2%/0%), 口内炎・粘膜炎 (34.1%/4.5%), 貧血 (47.7%/4.5%), 白血球減少 (34.1%/0%), 血小板減少 (6.8%/2.3%), ビリルビン上昇 (59.1%/4.5%), AST 上昇 (38.6%/2.3%), ALT 上昇 (38.6%/4.5%)

[文献]

1) Shirao K, et al. J Clin Oncol 22:4366-3474, 2004

Capecitabine 療法

<投与スケジュール>

薬 剤	投与量 (B法)		投与法	投与スケジュール	
	体表面積 (m ²)	1 回投与量		Day 1	14
カペシタビン (ゼローダ®)	1.33未満	1500 mg	経口	←→	7日間 休薬
	1.33?1.57	1800 mg			
	1.57?1.81	2100 mg			
	1.81以上	2400 mg			

- ・ 朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回.
- ・ 2 週投与 1 週休薬を 1 コースとする.

[特徴]

- ・ Capecitabine (ゼローダ®) は 5-FU の誘導体で、本邦で開発された経口 5-FU 剤である.
- ・ 3 段階の活性化過程を経ることで、腫瘍選択性を高め治療効果の増強を図る.
- ・ 「Capecitabine 単独療法」と「5-FU/LV 療法 (Mayo Clinic 法)」を比較 (X-Act trial) し、無病生存期間で同等性が証明され、さらに「Capecitabine 単独療法」で有意な無再発生存期間の延長を認めた.
- ・ stage III, 再発リスクの高い stage II に対する術後補助化学療法
- ・ stage II の高再発リスク因子:
ASC02004 ガイドライン; 郭清リンパ節個数 1 2 個未満、T4、穿孔例、低分化型、印環細胞癌、粘液癌
ESMO ガイドライン; T4、低分化型腺癌または未分化癌、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、初発症状が腸閉塞または腸穿孔、郭清リンパ節個数 1 2 個未満

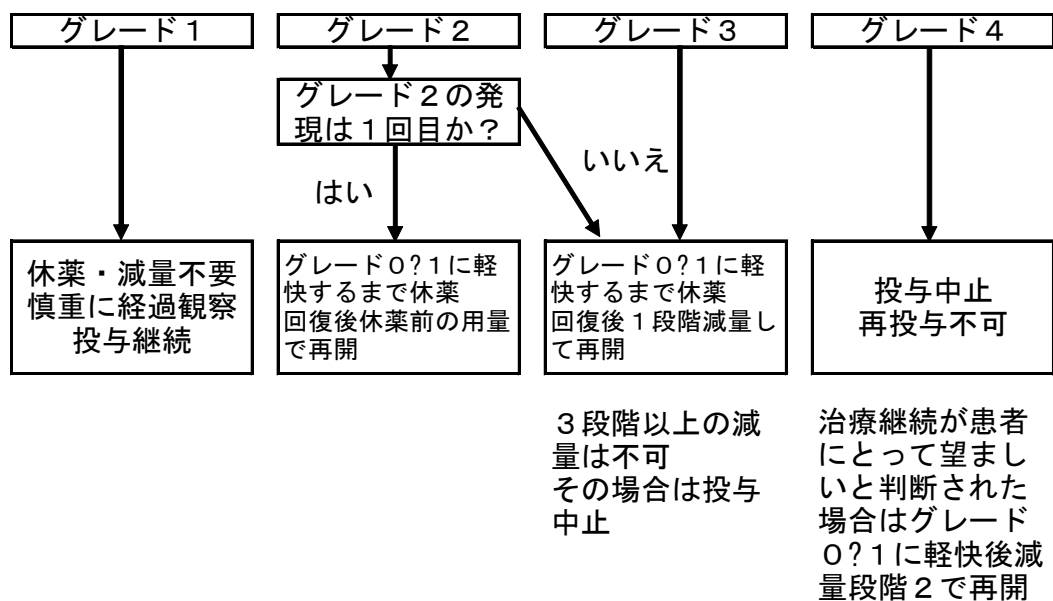
[治療効果]

- ・ 奏効率: 26.8% 生存期間中央値: 534 日

[副作用] 全 Grade/Grade3 以上 下痢 (46%/11%), 悪心嘔吐 (36%/3%), 手足症候群 (60%/17%), 好中球減少 (32%/2%), ビリルビン上昇 (50%/20%), 胃炎 (22%/2%), 腹痛 (10%/2%), 脱毛 (6%/0%)

[B法の休薬・減量・再開]

B法の休薬・減量・再開について



減量時の1回投与量

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階 1	減量段階 2
1.13未満	1500mg (5錠)	900mg (3錠)	600 (2錠)
1.13以上1.21未満		1200 (4錠)	
1.21以上1.33未満	1800mg (6錠)		900mg (3錠)
1.33以上1.45未満			
1.45以上1.57未満	1500mg (5錠)		
1.57以上1.69未満			
1.69以上1.77未満	2100mg (7錠)	1200 (4錠)	
1.77以上1.81未満	1800mg (6錠)		
1.81以上		2400mg (8錠)	

[文献]

- 1) Hoff PM, et al. J Clin Oncol 19:2282-2292, 2001
- 2) van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 19:4097-4106, 2001
- 3) 武宮省治, 他: 癌治療学会誌抄録 P021-1 大腸(3) 化学療法(1) 2002.

—FTD/TPI 療法—

ロンサーフ：（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩：FTD/TPI）単独療法

〔適応条件〕

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な例に限る、3 次治療以降）

〔投与スケジュール〕

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

1 コース 28 日間として繰り返す！

〔特徴〕

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

〔投与開始の目安〕

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

* 前レジメンから引き続き施行するときは、前レジメンの休薬期間後に開始する。

〔治療効果〕

第 II 相二重盲検プラセボ対象無作為化試験¹⁾

OS ロンサーフ：プラセボ＝9.0 か月：6.6 か月 HR0.56 (95%CI 0.39-0.81)

PFS ロンサーフ：プラセボ＝2.0 か月：1.0 か月 HR0.41 (95%CI 0.28-0.59)

国際共同臨床第 III 相試験²⁾

OS ロンサーフ：プラセボ＝7.1 か月：5.3 か月 HR0.68 (95%CI 0.58-0.81)

PFS ロンサーフ：プラセボ＝2.0 か月：1.7 か月 HR0.48 (95%CI 0.41-0.57)

[副作用とその対策]

副作用	全 Grade	Grade3 以上	最低値までの期間： 中央値（範囲）	回復までの期間： 中央値（範囲）
白血球減少	76.5%	30.3%	22.5 日（14-30 日）	7 日（1-20 日）
好中球減少	73.1%	51.3%	27 日（15-31 日）	7 日（1-21 日）
ヘモグロビン減少	63.9%	18.5%	22 日（14-38 日）	7 日（1-28 日）
血小板減少	41.2%	4.2%	19.5 日（14-28 日）	7 日（2-14 日）
発熱性好中球減少	4.2%	4.2%	—	—
副作用	全 Grade	Grade3 以上	最高 Grade を示すまでの期間： 中央値（範囲）	回復までの期間： 中央値（範囲）
下痢	33.6%	5.0%	32 日（1-131 日）	3 日（1-28 日）
悪心	63%	2.5%	8 日（1-211 日）	7 日（1-94 日）
嘔吐	28.6%	2.5%	26 日（3-246 日）	2 日（1-17 日）
食欲減退	55%	2.5%	26 日（1-322 日）	12 日（1-91 日）
疲労	52.9%	5.9%	30 日（1-202 日）	12 日（1-198 日）

[休薬・投与再開の目安]

項目	休薬の目安	投与再開の目安
Performance status (PS)	PS 2 以上	PS 0, 1
骨 髄 機 能	好中球数	1,000/mm ³ 未満
	血小板数	50,000/mm ³ 未満
	ヘモグロビン	7.0 g/dl 未満
肝機能	AST, ALT	100IU/L 超（肝転移患者では200IU/Lを 超える）
	総ビリルビン	2.0mg/dl を超える
腎機能	クレアチニン	1.5mg/dl を超える
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

[文献]

- 1) Lancet Oncol 13:993-1001, 2012
- 2) Ann Oncol 25:11105-11117, 2014

ーレゴラフェニブ療法ー

スチバーガ錠 経口 160mg/body/日

〔特徴〕

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する、三次治療以降が対象。

〔作用機序〕

腫瘍増殖にかかわる複数のシグナル伝達経路上の分子を標的とする、経口のマルチキナーゼ阻害剤で、腫瘍形成にかかわる BRAF、KIT、RET（レット）、腫瘍の微小環境に関連する PDGFR β 、FGFR、そして血管新生にかかわる VEGFR、TIE2（タイツー）を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。

〔治療効果〕

生存期間中央値はスチバーガ群6.4ヶ月、プラセボ群5.0ヶ月であり、ハザード比0.77、p値0.0052と、スチバーガ群はプラセボ群に比べ生存期間を有意に延長。

生存期間のハザード比0.77、死亡のリスクを23%低下させた。

〔用法・用量〕

レゴラフェニブとして1日1回160mg（4錠）を食後（高脂肪食は避ける）30分以内に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。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。

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg（1錠）減量し再開する、又は投与の中止を考慮する。

血液学毒性に対する休薬・減量基準

Grade	投与継続の可否	用量調整
Grade 0 - 2	投与継続	変更なし
Grade 3	Grade 0-2 に軽快するまで休薬（4週間以上休薬が継続する場合は中止）	1段階減量 再び Grade3 の有害事象が起こった場合は投与中止。 2段階を超える減量が必要な場合は中止
Grade 4	Grade 0-2 に軽快するまで休薬（4週間以上休薬が継続する場合は中止 臨床的に投与継続に意義がないと判断された場合は投与中止	1段階減量 2段階を超える減量が必要な場合は中止

減量方法

用量調節段階	投与量
通常投与量	1日1回160mg
1段階減量	1日1回120mg
2段階減量	1日1回80mg

手足症候群での休薬・減量

手足症候群			
Grade1	Grade2		Grade3
回数問わず 同用量で投与継続 直ちに対処療法開始	1回目 1段階減量し投与継続 直ちに対処療法開始	2回目 Grade0-1に回復するまで休薬 再開の際は1段階減量	回数問わず 直ちに対処療法開始 Grade0-1に回復するまで最低7日間休薬 再開の際は1段階減量
	7日以内に改善しない場合 Grade0-1に回復するまで休薬 再開の際は1段階減量		

下痢での休薬・減量

下痢	
随伴症状を伴わないGrade1の下痢	随伴症状を伴う下痢 Grade2以上の下痢
薬物治療(ロペミン)をしながら継続	休薬
	Grade1以下に回復後、再開 (必要に応じて減量を考慮)

【副作用】

大腸癌：全グレードで手足症候群 46.6%、疲労 47.4%、高血圧 27.8%、下痢 33.8%、
 皮疹／落屑 26.0%であり、これらはグレード3の事象が5%以上発現している。
 手足症候群では16.6%でグレード3以上の事象が認められている。
 スチバール群は、高い副作用発現率を示しているが、多くがグレード1あるいは2である

[検査スケジュール]

検査項目	1 コース				2 コース				3コース以降
	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	
AST, ALT, T-Bili	○	○	○	○	○	○	○	○	2週に1回
血圧測定	○	○	○	○	○	○			
血算・血液分画	○		○		○		○		
生化学・電解質	○		○		○		○		
尿検査	○		○		○		○		
甲状腺機能 (TSH, T3, T4)	○				○				
血液凝固検査 (PT/PT-INR, APTT)	○				○				

5-FU/I-LV療法 (RPMI 法)

[投与スケジュール]・6週投与2週休薬を1コースとして、通常2～3コース(6ヶ月)施行する。

薬 剤	投与量	投与法	Day	1	8	15	22	29	36	43	50	・・・
アイソボリン	250mg/m ² /day	点滴静注		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	・・・
5FU	600mg/m ² /day	点滴静注		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	・・・

・投与前に血算・生化学検査を行い、副作用から回復していることを確認する。

<投与例>①グラニセトロン 1 バッグ 30分
 ②ソルデム3A 500ml+ロイコボリン[®]250mg/m² 2時間
 ③生食100ml+5FU 600 mg/m² ロイコボリン[®]開始1時間後、全開

[特徴]

- ・5-FU/I-LV療法は、還元型葉酸であるLeucovorinの併用により5-FUの効果の増強を図るレジメンである。
- ・「手術単独群」と「手術+術後6ヶ月5-FU/LV投与群」を比較し、3年で再発率が35%減少、死亡率が22%減少し、5-FU/LV療法の有用性が示された。
- ・大腸癌切除術後の標準的な術後補助化学療法。

[治療効果]・奏効率：東日本 28.4% 西日本 31.8%

・生存期間中央値：東日本 309 日 西日本 389 日

・奏効期間中央値：東日本 79 日 西日本 90 日

[副作用] (薬剤添付文書より)

(全 Grade/Grade 3 以上)

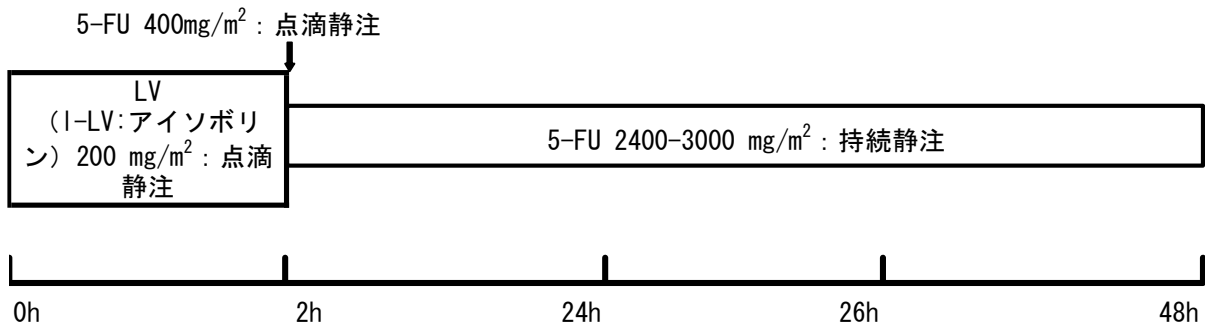
下痢 (47.6%/14%), 食欲低下 (47.6%/13.4%), 悪心・嘔吐 (46.1%/8%), 口内炎 (20.5%/1.5%), 発熱 (19%/0.9%), 白血球減少 (60.7%/17.6%), 貧血 (40.5%/8.9%), 血小板減少 (13.7%/2.4%)

[文献]

- 1) International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trial (IMPACT). Lancet 45:939-944, 1995
- 2) 吉野正曠, 他. 癌と化学療法 22:785-792, 1995
- 3) Wolmark N et al. J Clin Oncol 17:3553-3559, 1999
- 4) Haller DG et al. Proc Am Soc Clin Oncol 17:256a, 1998

sLV5FU2 療法

[投与スケジュール] 2週間に1回施行する



- <投与例>
- | | |
|---|-------------------|
| ①グラニセトロン 1バック | 30 分 |
| ②5%ブドウ糖 500ml+ロイコボリン®200mg/m ² | 2時間 |
| ③生食100ml+5FU 400 mg/m ² | ロイコボリン®開始2時間後, 全開 |
| ④生食+5FU 2400-3000 mg/m ² | 46時間 |

[特徴] de Gramontレジメンから2日目のLVと5-FU急速静注を省略したレジメンで, 進行再発大腸癌に対してde Gramontレジメンと同等の治療成績である

[文献]

- 1) Tournigand C, et al. ASCO Abstract#1052, 1998

CPT-11 療法

薬剤	投与量	投与スケジュール						
		Day	1	8	15	29	36	43
CPT-11 (イリノテカン)	A法: 100 mg/m ² /day	↑	↑	↑	2週休薬	↑	↑	↑
	B法: 150 mg/m ² /day	↑		↑	3週休薬	↑		

- ・ A, B 法ともに 90 分間で点滴静注.
- ・ A 法は毎週投与にて 3~4 週投与し 2 週休薬, これを反復する.
- ・ B 法は 2 週毎投与にて 2~3 回投与し 3 週休薬, これを反復する.

<投与例>

- ① アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+デキサート 3.3~9.9mg 30 分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)
(イメンド使用時はデカドロンを半量にする)
- ② ソルデム 3A 500ml+イリノテカン 80 mg/m² 90 分

[特徴]

- ・ Irinotecan (CPT-11) は DNA およびトポイソメラーゼと結合して安定した複合体を形成して, DNA の複製・転写を阻害し DNA 合成阻害を来す植物アルカロイド.
- ・ 切除不能の転移・再発大腸癌に対する初回単剤投与の RR は 27%であった.
- ・ 5-FU 耐性となった症例に対する CPT-11 の有用性が証明されたのち, 現在では FOLFIRI 療法または IFL 療法の 1 剤として使用されている.

[治療効果]

- ・ 奏効率: A 法 22.6% B 法 31.3% 全体 27.0%
- ・ 生存期間中央値: 282 日
- ・ 1 年生存率: A 法 23% B 法 38% 全体 30%

[副作用] 全 Grade/Grade3 以上

好中球減少 (81%/48%), 白血球減少 (80%/36%), 貧血 (68%/8%), 血小板減少 (6%/2%), 下痢 (89%/35%), 悪心嘔吐 (84%/13%), 脱毛 (94%/54%), 発熱 (23%/0%), 胃痛 (6%/0%), 感染 (6%/0%).

[注意]

- ・ UGT1A1 の遺伝子多型が副作用と相関する. UGT1A1*6, UGT1A1*28 の遺伝子多型解析キットが保険適応で検査可能となっている.
- ・ CPT-11 は肝で代謝され腸管で排泄されるため, 下痢, 便秘がおこると薬剤が体内に留まり骨髓抑制が強く出現する.

□CPT-11に対する下痢対策 CPT-11投与前日より4日間内服

<処方>

- ① 酸化マグネシウム2.0g (食後)
- ② 炭酸水素ナトリウム(重曹) 1.8g (食後2時間) コップ1杯の中性からアルカリ性の水で服用
- ③ 半夏瀉心湯3包 (食前)

[文献]

- 1) Shimada Y, et al. J Clin Oncol 16:909-913, 1993
- 2) Cunningham D, et al. Lancet 352:1413-1418, 1998
- 3) Rougier P, et al. J Clin Oncol 15:251-260, 1997

TS-1/CPT-11 療法

IRIS 療法

[投与スケジュール]

		1コース			
薬剤	投与量	Day	1	8	14 15
イリノテカン(静注)	125 mg/m ² /day		↑		↑
ティーエスワン(経口)	80-120 mg/m ² /day		←→		

TS-1 は2週間内服 2週間休薬, 4週 1コース

[特徴] FIRIS study : 切除不能進行大腸癌の二次治療 FOLFIRI と IRIS (TS-1/CPT-11) の有効性を比較した多施設大規模無作為化第 III 相試験で, 無増悪生存期間, 生存期間において非劣性が証明された。

[治療効果] ・無増悪期間中央値 : 5.8 ヶ月, 生存期間中央値 : 19.5 ヶ月

[副作用] Grade3 以上 白血球減少(18.1%), 好中球減少(36.2%), 発熱性好中球減少(8.6%), 貧血(10%), 下痢(20.5%), 倦怠感(8.6%), 粘膜炎, 口内炎(2.9%)

[文献]

1) Muro K, et al. Lancet Oncol 11:853-860, 2010

SIR 療法

[投与スケジュール]

		1コース	
薬剤	投与量	Day	1 14
イリノテカン(静注)	150 mg/m ² /day		↑
ティーエスワン(経口)	80-120 mg/m ² /day		←→

TS-1 は2週間内服 1週間休薬, 3週 1コース

[特徴] TS-1 とイリノテカン併用療法の第 II 相試験として評価されている

[治療効果] ・無増悪期間中央値 : 8.0 ヶ月, 生存期間中央値 : 12 ヶ月, Response rate 62.5%

[文献]

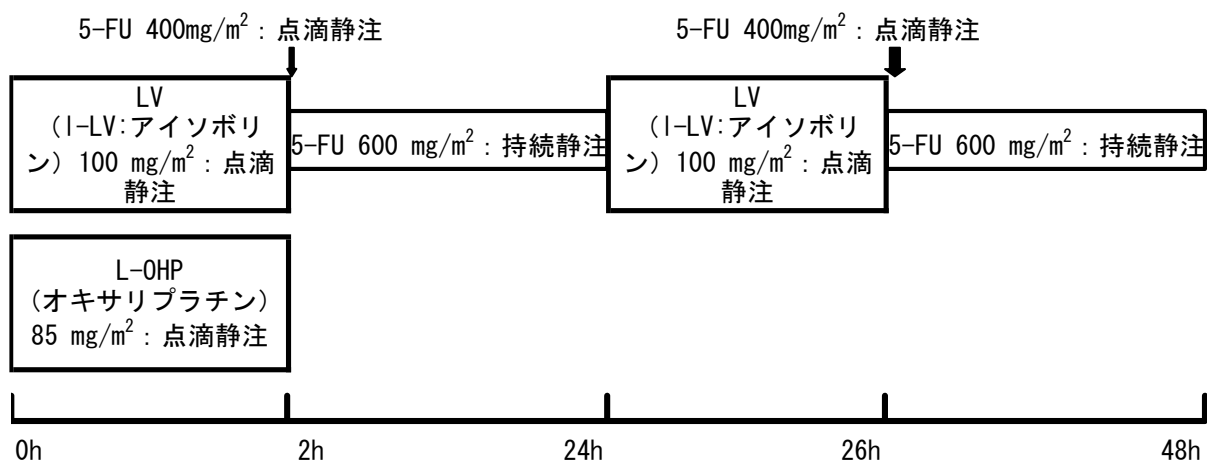
1) Goto A, et al. Ann Oncol 17:968-973, 2006

FOLFOX 療法

5FU/ロイコボリン/オキサリプラチンによる3剤併用療法。

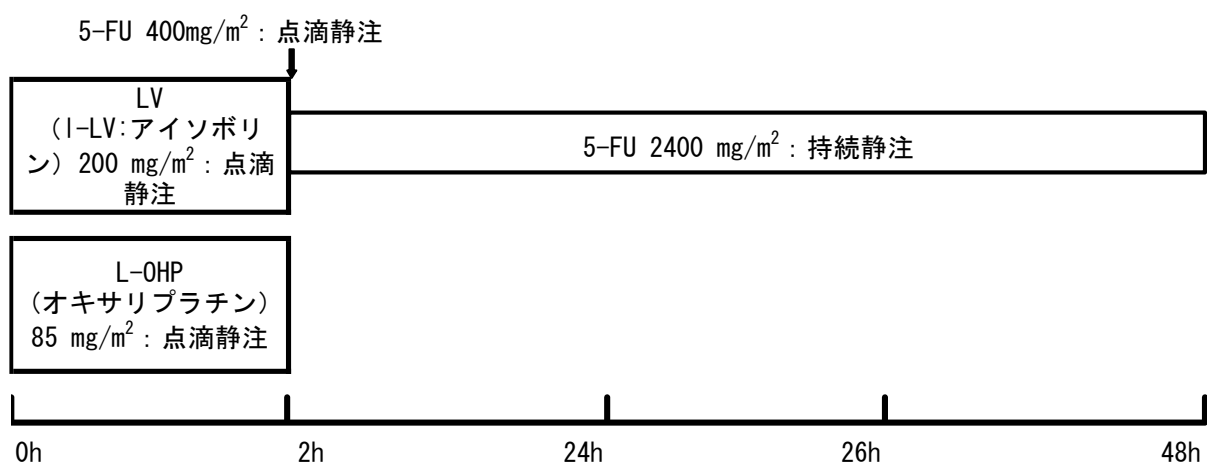
FOLFOX4 療法

[投与スケジュール]・2日間の治療を2週間に1回施行する。



mFOLFOX 6 療法

[投与スケジュール]・2日間の治療を2週間に1回施行する。



[特徴]

- ・ FOLFOX として FOLFOX1 から 7 までの 7 レジメンが報告されているが、現在用いられているレジメンは主に FOLFOX4, 6 である。
- ・ 蓄積性の末梢神経障害軽減を目的に、6 コースの FOLFOX の後に sLV5FU2 を 1 2 コース施行し、再び FOLFOX を施行する stop and go 法を検討する OPTIMOX1 試験が行われ、末梢神経障害は軽減され全生存期間には差を認めないことが示された。
- ・ 術後補助化学療法として 6 か月が標準。
- ・ stageIII 症例する術後補助化学療法の 3 か月投与は 6 か月投与に対して非劣勢は証明されなかった⁵⁾。

[治療効果]

	FOLFOX4	FOLFOX6	mFOLFOX6
奏効率	50.7%	54%	44%
無増悪期間	9ヶ月	8ヶ月	(-)*
生存期間中央値	16.2ヶ月	20.6ヶ月	(-)**

(-)*: データなし 参考: 治療効果持続期間 7ヶ月

(-)**: データなし 参考: 14ヶ月における生存率 約60%

[副作用]

	FOLFOX4		FOLFOX6		mFOLFOX6	
	全 grade (%)	grade 3以上 (%)	全 grade (%)	grade 3以上 (%)	全 grade (%)	grade 3以上 (%)
好中球減少	70.3	41.7	82	44	77	34
血小板減少	76.2	2.5	83	5	58	2
貧血	86.6	3.3	56	3	53	4
感染	25.9	1.5	#	#	#	#
悪心	72.2	5.7	67	3	64	0
嘔吐	54.2	5.8	44	3		
下痢	58.8	11.9	52	11	43	0
口内炎(粘膜炎)	43.6	5.8	46	1	47	0
皮膚炎	28.7	0	24	2	32	0
脱毛	17.7	0	18	0	34	0
神経毒性	68	18.2	97	34	94	15

: 記載なし

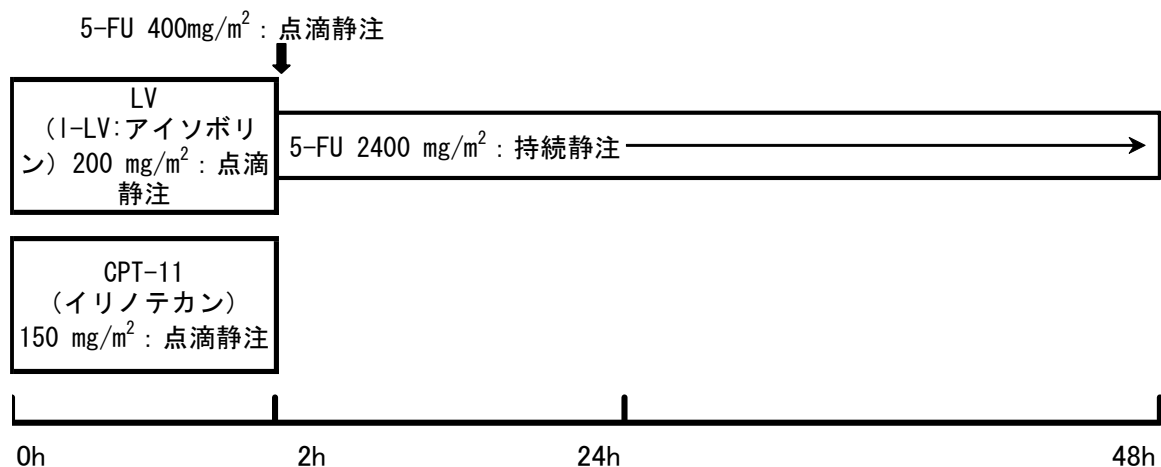
[文献]

- 1) de Gramont A, et al. J Clin Oncol 18:2938-2947, 2000
- 2) Tournigand C, et al. J Clin Oncol 15:229-237, 2004
- 3) 石橋敬一郎, 他. 癌の臨床 53:57-63, 2007
- 4) 橋本浩伸, 他. 日病薬雑誌 44:726-730, 2008
- 5) Grothey A, et al. N Engl J Med 378: 1177-1188, 2018

FOLFIRI 療法

5FU/ロイコボリン/イリノテカンによる3剤併用療法.

[投与スケジュール]・2日間の治療を2週間に1回施行する.



[特徴]

切除不能進行再発大腸癌の1次、2次治療として推奨されている.

[治療効果] 奏効率：49%，無増悪期間中央値：6.7ヶ月，生存期間中央値：17.4ヶ月

[副作用]

	全 grade (%)	grade 3以上 (%)
好中球減少	76	24
血小板減少	16	0
貧血	42	3
感染	7	3
悪心	72	13
嘔吐	50	10
下痢	63	14
口内炎(粘膜炎)	51	10
皮膚炎	25	2
脱毛	60	0
神経毒性	10	0

[注意]

- ・ UGT1A1 の遺伝子多型が副作用と相関する。UGT1A1*6, UGT1A1*28 の遺伝子多型解析キットが保険適応で検査可能.
- ・ CPT-11 は肝で代謝され腸管で排泄されるため, 下痢, 便秘がおこると薬剤が体内に留まり骨髓抑制が強く出現する.

[文献]

- 1) Saltz LB, et al. N Engl J Med 343:905-914, 2000
- 2) Douillard JY, et al. Lancet 355:1041-1047, 2000
- 3) Cassidy J, et al. Annals Oncol 17 (suppl 9):Abst#LBA30, 2006.
- 4) Hochster HS, et al. TREE 1 & 2 Studies Proc ASCO 23:16S Abst#3515, 2005.

XELOX 療法

カペシタビン/オキサリプラチンによる2剤併用療法

[投与スケジュール] 2日間の治療を2週間に1回施行する。

投与スケジュール					
薬 剤	投与量 (C法)		投与法	Day 1	Day 14
	体表面積 (m ²)	1回投与量			
カペシタビン (ゼローダ®)	1.36未満	1200 mg	経口	←→	7日間 休薬
	1.36?1.66	1500 mg			
	1.66?1.96	1800 mg			
	1.96以上	2100 mg			
オキサリプラチン	85-130 mg/m ²		Div	↑	

カペシタビンはDay1の夕食後から開始。朝食後と夕食後30分以内に1日2回。

[特徴]・XELOX療法は経口5-FU製剤であるXelodaとOxaliplatinの併用療法である。

[治療効果]

- 初回治療：XELOX療法 vs. mFOLFOX6療法 (TREE-1試験)

	XELOX療法	mFOLFOX6療法
奏効率	35%	43%
無増悪生存期間	5.9か月	8.7か月
生存期間中央値	17.2か月	19.2か月

- 二次治療 No16967試験において、二次治療におけるXELOX療法はFOLFOX4療法に対して非劣性が証明された。

[副作用]

全Grade/Grade3以上：下痢60%/19%, 感覚神経障害78%/11%, 好中球減少27%/9%, 悪心66%/5%, 嘔吐43%/6%, 手足症候群29%/5%, 血小板減少-/5%, 腹痛17%/2%, 倦怠感35%/-

[C法の休薬・減量・再開]

＜血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準＞

各コースの投与前に副作用グレードを確認し、いずれかの事象がグレード3以上であれば休薬する。グレード1以下に軽快後、以下の基準で再開する

グレード	発現回数	ゼローダ	オキサリプラチン	アバスチン
グレード3	1	減量段階1	100mg/m ²	変更なし
	2	減量段階2	85mg/m ²	変更なし
グレード4	1	中止もしくは減量段階2*	中止もしくは85mg/m ² *	中止もしくは変更なし

* 治療継続が患者の利益に最善であると判断された時

＜非血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準＞

各コースの投与前に副作用グレードを確認し、いずれかの事象がグレード2以上であれば休薬する。グレード1以下に軽快後、以下の基準で再開する

グレード	発現回数	ゼローダ	オキサリプラチン	アバスチン
グレード2	1	変更なし	変更なし	変更なし
	2	減量段階1	変更なし	変更なし
グレード3	3	減量段階2	変更なし	変更なし
	1	減量段階1	100mg/m ²	変更なし
グレード4	2	減量段階2	85mg/m ²	変更なし
	1	中止もしくは減量段階2*	中止もしくは85mg/m ² *	中止もしくは変更なし

* 治療継続が患者の利益に最善であると判断された時

減量時の1回投与量

体表面積	1 回用量		
	初回投与量	減量段階 1	減量段階 2
1. 36未満	1200mg (5錠)	900mg (3錠)	600 (2錠)
1. 36以上1. 41未満	1500mg (5錠)		
1. 41以上1. 51未満		1200 (4錠)	900mg (3錠)
1. 51以上1. 66未満			
1. 66以上1. 81未満	1800mg (6錠)		
1. 81以上1. 96未満			
1. 96以上2. 11未満	2100mg (7錠)	1500mg (5錠)	
2. 11以上			1200 (4錠)

[文献]

- 1) Hochster HS, et al. Results of the TREE-Study. J Clin Oncol 26: 3523-3529, 2008
- 2) Schmall HJ, et al. J Clin Oncol 25:102-109, 2007

SOX 療法

ティーエスワン/オキサリプラチンによる2剤併用療法

[特徴]

- ・ FOLF0X 療法の 5FU を経口抗癌剤 TS-1 に置き換えた治療法で持続点滴が不要
- ・ 転移性大腸癌と進行胃癌における Phase II 試験の結果が報告されている
- ・ Stage III 結腸癌の補助化学療法 (ACTS-CC 02) として、UFT/LV に対する優越性は示されなかった²⁾。

		投与スケジュール	
薬 剤	投与量	Day	14 22
	体表面積 (m ²)	投与量	
ティーエスワン	<1.25m ²	40mg/回X2(80mg/日)	7日間休薬 1日目の夕より15日目の朝まで内服する
	1.25m ² ≤ — ≤ 1.5m ²	50mg/回X2(100mg/日)	
	1.81以上	60mg/回X2(120mg/日)	
オキサリプラチン	100 mg/m ²	↑	

[投与方法]

<投与例>

- ① ティーエスワン内服確認
- ② オキサリプラチン 130 mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 90 分
- ③ 生食 50ml フラッシュ

[治療効果] 奏効率 59%

[副作用] Grade3 以上 血小板減少 13%, 好中球減少 22%, ヘモグロビン減少 9%, 下痢 2%,

[投与可能基準]

項目	TS-1	L-OHP
WBC (/mm ³)	3000以上	
好中球 (mm ³)	1500以上	
PLT (/mm ³)	7.5万以上	
Hb (g/dl)	9.0以上	
AST (IU/L)	100以下	
ALT (IU/L)	100以下	
総ビリルビン	2.0以下	
神経障害(感覚性)	Grade 2以下	TS-1+L-OHPを投与
	Grade 3	TS-1のみ投与
食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 粘膜炎症/口内炎	Grade 1以下	
クレアチニンクリアランス	60mL/min以上	

[減量・再開基準]

項目	再開基準 (投与可能基準)	休薬時の状態	回復後の再投与	
			TS-1	L-OHP
WBC (/mm ³)	≥3000/mm ³	3000/mm ³ > - ≥2000/mm ³	規定量	
		<2000/mm ³	減量	
好中球 (mm ³)	≥1500/mm ³	1500/mm ³ > - ≥1000/mm ³	規定量	減量
		<1000/mm ³	減量	減量
PLT (/mm ³)	≥75000/mm ³	75000 /mm ³ > - ≥50000/mm ³	規定量	
		<50000/mm ³	減量	
Hb (g/dl)	≥9.0g/dl	9.0g/dl > - ≥8.0 g/dl	規定量	
		<8.0 g/dl	減量	
AST (IU/L)	≤100IU/L	100IU/L < - ≤150IU/L	規定量	
		>150IU/L	減量	
ALT (IU/L)	≤100IU/L	100IU/L < - ≤150IU/L	規定量	
		>150IU/L	減量	
総ビリルビン	≤2.0mg/dL	2.0mg/dL < - ≤2.5mg/L	規定量	
		>2.5mg/L	減量	
食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 粘膜炎/口内炎	≤Grade 1	Grade2	規定量	
		Grade3以上	減量	
クレアチニンクリアランス	≥60mL/min	<60mL/min	規定量	

[減量方法]

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

[文献]

- 1) Koizumi W, et al. Annals Oncol October 29. 2009
- 2) Kusumoto T, et al. ESMO Open 2018;3:e000428. doi:10.1136/esmoopen-2018-000428

Bevacizumab（アバスチン®）併用療法

【特徴】

- ・ Bevacizumab は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体である。
- ・ 腫瘍における VEGF による血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。
- ・ 単剤では効果がなく、既存の化学療法と併用する。
- ・ 副作用は血管に関連した事象が多く、重篤な血栓症は数%生じる。

【使用方法】

A. 一次治療として使用する場合

- ① FOLF0X + Bevacizumab 5mg/kg
- ② FOLFIRI+Bevacizumab 5mg/kg
- ③ XELOX+Bevacizumab 7.5 mg/kg
- ④ 5FU/ILV+ Bevacizumab 7.5 mg/kg

B. 二次治療として使用する場合

- ① FOLF0X + Bevacizumab 5mg/kg または 10mg/kg
- ② FOLFIRI+Bevacizumab 5mg/kg
- ③ XELOX+Bevacizumab 7.5 mg/kg

【文献】

- 1) Hochster HS, et al. J Clin Oncol 26:3523–3529, 2008
- 2) Saltz LB, et al. J Clin Oncol 26:2013–2019, 2008

— mFOLF0X6+Bevacizumab 療法

＜投与例＞

- ① アバスチン 5mg/kg+生食 100ml 初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分
- ② アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1A)+デキサート 3.3~6.6mg 30 分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)
(イメンド使用時はデキサートを半量にする)
- ③ レボホリナート 200mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 2 時間
- ④ エルプラット 85mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 2 時間(④レボホリナートと同時に)
- ⑤ 5-FU 400mg/m²/kg+生食 50ml ④終了後に全開で
- ⑥ 5-FU 400mg/m²/kg+生食 (インフューザーポンプ) 46 時間

— FOLFIRI +Bevacizumab 療法

＜投与例＞

- ① アバスチン 5mg/kg+生食 100ml 初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分
- ② アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+デキサート 3.3~6.6mg 30 分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)

(イメンド使用時はデキサートを半量にする)

- | | |
|--|---------------------|
| ③ レボホリナート 200mg/m ² /kg+5%ブドウ糖 250ml | 2 時間 |
| ④ イリノテカン 150mg/m ² /kg+5%ブドウ糖 250ml | 2 時間 (④レボホリナートと同時に) |
| ⑤ 5-FU 400mg/m ² /kg+生食 50ml | ④⑤終了後に全開で |
| ⑥ 5-FU 2400mg/m ² /kg+生食 (インフューザーポンプ) | 46 時間 |

IRIS+Bevacizumab 療法

ティーエスワン/イリノテカン/アバスチンによる3剤併用療法

①北海道消化器癌化学療法研究会(HGCSG)のレジメン

1コース				
薬剤	投与量	Day	1	14 15
アバスチン	5 mg/kg		↑	↑
イリノテカン(静注)	100 mg/m ² /day		↑	↑
ティーエスワン(経口)	80-120 mg/m ² /day		←————→	

2週休薬

<投与例>

経口：TS-1 内服確認

点滴：①アバスチン 5mg/kg+生食 100ml 初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分

② アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+デキサート 3.3~6.6mg 30 分

(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)

(イメンド使用時はデキサートを半量にする)

③ カンプト 100mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml 90 分

[治療効果] HGCSG の第 II 相試験 奏効率 57.7%, 無増悪生存期間 16.7 ヶ月

[副作用] Grade3 以上：白血球減少 6%, 好中球減少 27%, 貧血 12%, 下痢 17%,
高ビリルビン血症 6%, 口内炎 2%, 高血圧 21%.

[文献]

1) Komatsu Y, et al. 35th ESMO Congress Abstract#607, 2010

②SIRB 療法 (day1 にアバスチンとイリノテカンを投与するレジメン)

1コース				
薬剤	投与量	Day	1	14
アバスチン	7.5 mg/kg		↑	
イリノテカン(静注)	150 mg/m ² /day		↑	
ティーエスワン(経口)	80-120 mg/m ² /day		←————→	

1週休薬

[治療効果] 進行・再発大腸癌初回化学療法に対する第 II 相試験中間報告

奏効率 67%, 無増悪生存期間 11.3 ヶ月

[副作用] Grade3 以上：白血球減少 8%, 好中球減少 26%, ヘモグロビン現症 4%, 下痢 8%, 食欲不振 12%, 悪心 4%, 嘔吐 2%, 高血圧 8%, 血栓症 4%

—IRI + Bevacitumab 療法— <2017/12/06 化学療法委員会承認>

アバスチン/イリノテカンによる 2 剤併用療法

□適応：切除不能進行再発大腸癌に対する 2 次治療

[投与方法]

薬剤	投与量	投与法	投与スケジュール	
			day1	day15
Bevacizumab (アバスチン)	5 mg/kg	Div. 初回投与：90 分 2 回目投与：60 分 3 回目以降投与：30 分	↑	↑
CPT-11 (イリノテカン)	150 mg/m ²	Div.	↑	↑

★2 週間に 1 回投与を 1 コースとして継続。

★施行前に UGT1A1 *6*28 遺伝子多型を測定する必要がある。

★イリノテカンとアバスチンは同日に投与を行うこと。

<投与例>

①アバスチン 5 mg/kg+生食 100 ml

初回投与：90 分、2 回目投与：60 分、3 回目以降投与：30 分

②グラニセトロン 3 mg/100ml+デキサート 3.3 mg

30 分かけて投与

③イリノテカン 150 mg/m²+5%ブドウ糖液 250 ml

120 分かけて投与

[治療成績]¹⁾

転移性結腸直腸癌に対する 2 次治療としてアバスチン+イリノテカン療法の Phase II 試験結果：
中央観察期間 17.0 カ月、中央試行回数 9 コース、無増悪生存期間 5.7 ヶ月、全生存期間 11.8
ヶ月、RR6.7%、DCR86.7%

Study	Regimen	Cases	Dose of CPT-11 (mg/m ² /week)	PFS (months)	OS (months)	RR (%)	DCR (%)
ML18147	FOLFIRI+BV (subgroup)	170	90	6.2	12	5.5	68
EAGLE	FOLFIRI+BV (10 mg/kg)	188	75	6.4	17	11	No data
EAGLE	FOLFIRI+BV (5 mg/kg)	181	75	6.1	16.3	11	No data
KSCC 1102 ^a	S-1+CPT-11+BV	34	50	5.6	16.4	20.6	76.5
WJOG6210G ^b	FOLFIRI+BV	44	75	5.9	13.4	5.7	No data
This study	CPT-11+BV	30	75	5.7	11.8	6.7	86.7

PFS progression-free survival, OS overall survival, RR response rate, DCR disease control rate, CPT-11 irinotecan, BV bevacizumab

^a61.8% of patients never received prior BV therapy

^bPatients with wild-type KRAS exon 2 only

フツ化ピリミジン+イリノテカン+アバスチンにおける試験結果と同様な結果が得られている。
OS は 1 次治療を含めると 30.1 カ月と遜色なかった。

[提言]

フッ化ピリミジン関連毒性（特に肝機能障害、下痢）や骨髄抑制が原因で既定のイリノテカン投与が不可能な症例に対して、アバスチン+イリノテカンは容認できるレジメンである。

当院におけるアバスチンの量は、EAGLE 試験³⁾の結果を受けて 5 mg/kg とした。

[根拠となった試験]

第 2 相試験¹⁾

Cancer Chemother Pharmacol 79:579-585, 2017

転移性結腸直腸癌のフッ化ピリミジン+オキサリプラチン+アバスチン治療抵抗患者に対する 2 次治療としてのアバスチン+イリノテカン治療。十分なデータが存在しなかったアバスチン+イリノテカンの有効性と安全性が示された。

第 3 相試験²⁾

EPIC 試験²⁾ ; J Clin Oncol 26(14):2311-2319, 2008

転移性結腸直腸癌のフッ化ピリミジン+オキサリプラチン治療抵抗患者に対するセツキシマブ+イリノテカン治療

[延期・中止基準]¹⁾

①イリノテカン延期基準

好中球 1000/mm³ 未満、血小板 8 万/mm³ 未満、T-Bil 2.0 mg/dL 以上、AST/ALT 100 U/L 以上（肝転移症例では 200 U/L 以上）の場合は投与を延期する。

②アバスチン中止基準

grade 3 以上の高血圧、grade 2 以上の蛋白尿と出血が出現した場合は、化学療法施行日のアバスチン投与を中止する。

イリノテカン延期時は、アバスチンも延期する。

[減量基準]¹⁾

①開始時減量基準

UGT1A1*6*28 遺伝子多型を有する場合、100 mg/m² から開始する。

②イリノテカン減量基準

grade 3 以上の好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少、非血液毒性の出現時は次回投与時から 1 段階減量し投与する。

Level-1 125 mg/m²

Level-2 100 mg/m²

Level-3 75 mg/m²

③アバスチン減量基準

grade 3 以上の高血圧、grade 3 の蛋白尿が出現した場合は、アバスチン投与量を 2.5 mg/kg へ減量して投与する。

[副作用]¹⁾

	CTCAE grade (highest grade)					
	1	2	3	4	All grade	Grade 3-4
Hematological adverse events						
White blood cell decreased	8 (26.7%)	6 (20.0%)	3 (10.0%)	8 (26.7%)	21 (70%)	11 (36.7%)
Neutrophil count decreased	1 (3.3%)	5 (16.7%)	15 (50.0%)	0 (0.0%)	21 (70%)	15 (50%)
Platelet count decreased	11 (36.7%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	8 (26.7%)	20 (66.7%)	8 (26.7%)
Anemia	19 (63.3%)	2 (6.7%)	9 (30.0%)	–	30 (100%)	9 (30%)
Febrile neutropenia			2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Blood bilirubin increased	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0%)
Aspartate aminotransferase (AST) increased	13 (43.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	16 (53.3%)	2 (6.7%)
Alanine aminotransferase (ALT) increased	10 (33.3%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	13 (43.3%)	1 (3.3%)
Creatinine increased	3 (10.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)	0 (0%)
Non-hematological adverse events						
Fatigue	7 (23.3%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)		13 (43.3%)	1 (3.3%)
Anorexia	12 (40%)	5 (16.7%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	19 (63.3%)	2 (6.7%)
Nausea	10 (33.3%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	–	16 (53.3%)	1 (3.3%)
Vomiting	4 (13.3%)	3 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (23.3%)	0 (0.0%)
Diarrhea	9 (30.0%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	14 (46.6%)	1 (3.3%)
Mucositis oral	7 (23.3%)	5 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (40%)	0 (0.0%)
Hypertension	0 (0.0%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)
Bleeding	5 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)	0 (0.0%)
Thromboembolic event	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)

フツ化ピリミジン経口薬と比較して grade 3≦の下痢出現率が低い（経口薬；20%程度）。

[参考文献]

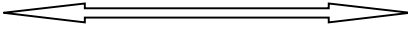
- 1) Phase II study of bevacizumab and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 79(3): 579–585, 2017.
- 2) EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26(14): 2311-2319, 2008.
- 3) FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Annals of Oncology* 26: 1427–1433, 2015.

—5-FU/I-LV+ Bevacizumab 療法— <2018/02/07 化学療法委員会承認>

強力な治療が適応とならない患者に対する局所進行切除不能・遠隔転移大腸癌に対する1次治療

[投与方法]

薬剤	投与量	投与方法	投与スケジュール									
			1	8	15	22	29	36	43	50	57	
Bevacizumab (アバステン)	5mg/kg	Div.	↑		↑		↑		休薬	↑		
I-LV	250mg/m ²	Div.	↑	↑	↑	↑	↑	↑	休薬	↑	↑	
5FU	600mg/m ²	Div.	↑	↑	↑	↑	↑	↑	休薬	↑	↑	


 1 コース

[投与例]

- ①アバステン 5 mg/kg+生食 100 ml 初回：90分, 2回目：60分, 3回目以降：30分
- ②グラニセトロン 3 mg/100ml (1バック) 30分かけて投与
- ③ソリタ T3 500ml+アイソボリン® (I-LV) 250 mg/m² 2時間かけて投与
- ④生食 100ml+5-FU 600 mg/m² アイソボリン投与開始1時間後より全開で投与

[延期・中止基準・減量基準]

Bevacizumab と 5-FU+I-LV に準ずる。

[治療成績]^{1, 2)}

奏効率 40% (Bevacizumab 10mg/kg では24%)、完全奏効率 3.6%

[治療成績]²⁾

生存中央期間 18.3 カ月

[副作用]^{1, 2)}

	Grade 3/4(%)
血栓症	15.3
下痢	25.5-28

[参考文献]

- 1) Kabbavar F, et al. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
- 2) Hurwitz HI, et al. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3502-8.
- 3) Yoshino M, et al. Gan To Kagaku Ryoho. 1995 May;22(6):785-92.

Capecitabine + Bevacizumab 療法

カペシタビン/アバスチンによる 2 剤併用療法

[特徴]

- ・ Capecitabine 療法に分子標的治療薬である Bevacizumab（アバスチン）を加えた方法.
- ・ XELOX+Bevacizumab 療法での L-OHP による末梢神経障害出現時に継続できるレジメンと位置づけられている.

[投与方法]

薬 剤	投与量 (B 法)		投与法	投与スケジュール	
	体表面積 (m ²)	1 回投与量		day1	Day14
カペシタビン (ゼローダ)	1.33 未満	1500 mg	経口	←→	7 日間 休薬
	1.33~1.57	1800 mg			
	1.57~1.81	2100 mg			
	1.81 以上	2400 mg			
アバスチン		7.5mg/kg	静注	↑	

- ・ Bevacizumab は Day 1 に点滴静注.
- ・ Xeloda は朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回.
- ・ 2 週投与 1 週休薬を 1 コースとする.
- ・ Capecitabine : B 法

<投与例>

経口：ゼローダ内服確認

点滴：①生食 100ml + アバスチン 7.5mg/kg 初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分

[治療効果]

前治療のない 70 歳以上の切除不能進行再発大腸癌¹⁾

	Cap	Cap+BV	
無再発生存期間	5.1 か月	9.1 か月	HR0.53 (95%CI 0.41-0.69, p<0.0001)
全生存期間	16.8 か月	20.7 か月	HR0.79 (95%CI 0.57-1.09, p=0.18)

前治療のない切除不能進行再発大腸癌²⁾

	XELOX+Bev 継続	XELOX+Bev6 コース後 Cap+Bev 維持	
無再発生存期間	8.3 月	11.0 月	HR0.6 (p=0.0002)
全生存期間	20.2 月	23.8 月	p=0.10

[文献]

- 1) Cunningham D, et al. Lancet Oncol 14:1077-1085, 2013
- 2) Oncology 85:328-335, 2013

XELOX+Bevacizumab 療法

カペシタビン/オキサリプラチン/アバスチンによる3剤併用療法

[投与方法]

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール	
			Day 1	14
ゼローダ	体表面積(m ²) 1回投与量	経口		
	1.36未満	1200mg		
	1.33-1.57	1500mg		
	1.57-1.81	1800mg		
	1.81以上	2100mg		
オキサリプラチン	85-130 mg/m ²	点滴	↓	
アバスチン	7.5 mg/kg	点滴	↓	

7日間休薬

1日目の夕より15日目の朝まで内服する

<投与例>

経口：ゼローダ内服

投与日の夕方から内服

点滴：①アバスチン 7.5mg/kg+生食 100ml

初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分

② アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+ デキサート 3.3~6.6mg 30 分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)
(イメンド使用時はデキサートを半量にする)

③エルプラット 85-130mg/m²/kg+ 5 %ブドウ糖 250ml

90 分

③ 生食 20ml

フラッシュ

[治療効果 (一次治療)]

	FOLF0X4 + Bevacizumab	mFOLF0X6 + Bevacizumab	FOLFIRI + Bevacizumab
奏効率	47%	52%	44%
無増悪期間	9.4ヶ月	9.9ヶ月	11.1ヶ月
全生存期間	21.2ヶ月	26ヶ月	データなし

[文献]

- 1) Saltz LB, et al. J Clin Oncol 26: 2013-2019, 2008

-SOX + Bevacizumab 療法-

ティーエスワン/オキサリプラチン/アバスチンによる3剤併用療法

[特徴]

- ・ 治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する FOLF0X+Bev 療法に対する治療
- ・ FOLF0X 療法の 5FU を経口抗癌剤 TS-1 に置き換えた治療法で CV ポートからの持続点滴が不要
- ・ 非劣性試験として SOFT 試験が現在進行中

[投与方法]

			投与スケジュール		
薬 剤	投与量		Day 1	14	22
	体表面積 (m ²)	投与量			
ティーエスワン	<1.25m ²	40mg/回X2(80mg/日)	7日間休薬		
	1.25m ² ≤ — ≤ 1.5m ²	50mg/回X2(100mg/日)	1日目のタより15日 7日間休薬		
	1.81以上	60mg/回X2(120mg/日)	目の朝まで内服する		
オキサリプラチン	130 mg/m ²		↑		
アバスチン	7.5 mg/kg		↑		

<投与例>

経口：ティーエスワン内服確認

1日目の夕方から内服開始

点滴：①生食 100ml + アバスチン 7.5mg/kg

初回 90 分, 2 回目 60 分, 3 回目以降 30 分

②エルプラット 130mg/m²/kg + 5%ブドウ糖 250ml

90 分

④ 生食 50ml フラッシュ

[治療効果]

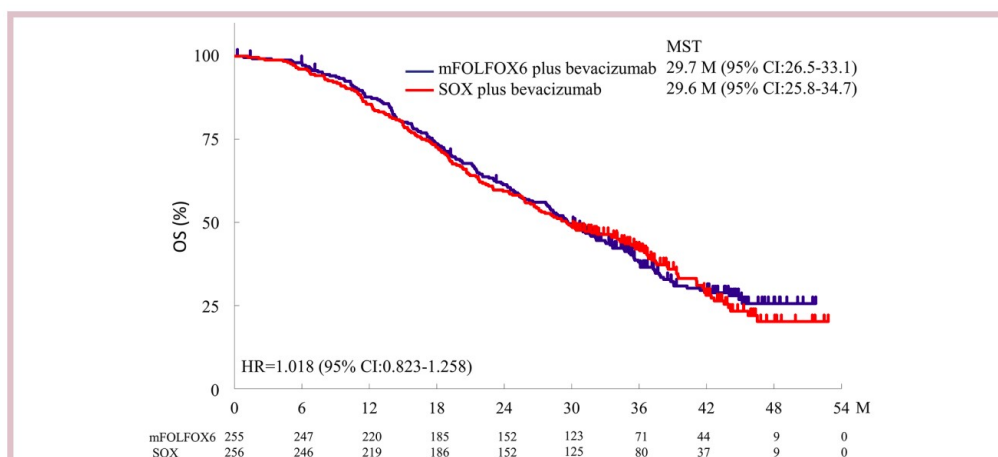


Figure 2 Kaplan-Meier curves for OS. mFOLFOX6, modified regimen of L-leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin; MST, median survival time; OS, overall survival; SOX, S-1 and oxaliplatin.

	mFOLFOX+BV	SOX+BV	
無再発生存期間中央値	11.7 か月	12.2 か月	HR=1.051, 95%CI [0.876-1.262] p=0.0115; non-inferiority
生存期間中央値 (観察期間37.7か月時点)	29.7 か月	29.6 か月	HR=1.018, 95%CI [0.823-1.258]

切除不能進行・再発大腸癌の 1st-line における SOX + BV 療法は、mFOLFOX6 + BV 療法に対して、PFS において非劣性を示した

【副作用】 Grade3 以上

	mFOLFOX+BV	SOX+BV
白血球減少	8.4%	2.4%
好中球減少	33.7%	8.8%
血小板減少	0.8%	3.6%
貧血	2.4%	5.2%
感覚障害	14.1%	10%
高血圧	5.6%	6.0%
下痢	2.8%	9.2%
食欲不振	1.2%	5.2%
イレウス	3.2%	2.8%
消化管穿孔	0.4%	2.0%
血栓塞栓症	1.6%	0.8%

【投与基準】

＜クール開始基準＞

項目	クール開始基準
WBC (/mm ³)	3000以上
好中球 (mm ³)	1500以上
PLT (/mm ³)	7.5万以上
AST (IU/L)	100以下(肝転移例では200以下)
ALT (IU/L)	100以下(肝転移例では200以下)
血清クレアチニン (mg/dl)	1.5未満
感染	感染を伴う38度以上の発熱なし
下痢, 粘膜炎/口内炎	Grade 1以下
神経障害(感覚性)	Grade 2以下 SOXとして投与可
	Grade 3 L-OHPをスキップ

ベバシツマブの投与開始基準

項目	投与可能基準
尿タンパク	1+もしくは24時間蓄尿で2g以下
血栓, 塞栓症	Grade0
出血	Grade 1(治療を要さない)以下

ティーエスワンの休薬基準・クール内再開基準

項目	ティーエスワン休薬基準	クール内再開基準
好中球 (/mm ³)	1000未満	1000以上
PLT (/mm ³)	75000未満	75000以上
血清クレアチニン (mg/dl)	1.5以上	1.5未満
感染	感染を疑う38度以上の発熱	感染を疑う38度以上の発熱がない
下痢	Grade 2以上	Grade 1以下
粘膜炎/口内炎	Grade 2以上	Grade 1以下

→休薬基準に該当

- ① ティーエスワンの休薬基準に1つでも該当した場合はティーエスワンを休薬する
- ② クール内でティーエスワンを再開する場合はクール内再開基準を満たすことを確認する。

再開時の投与量（減量方法）

項目	減量基準	各薬剤の減量	
		ティーエスワン	オキサリプラチン
WBC（ /mm ³ ）	1000未満	1段階減量	1段階減量
好中球（ /mm ³ ）	500未満	1段階減量	1段階減量
	次クール開始予定日にクール基準を満たさない場合	1段階減量	1段階減量
発熱性好中球減少	Grade 3以上	1段階減量	1段階減量
PLT（ /mm ³ ）	5000未満	1段階減量	1段階減量
	50000以上 75000未満		1段階減量
	次クール開始予定日に75000以上10000未満の場合		1段階減量
下痢	Grade 3以上	1段階減量	

オキサリプラチン・ティーエスワンの用量レベル

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

項目	投与中止基準
血栓、塞栓症	Grade 3以上
消化管穿孔	Grade1以上
出血	Grade 3以上
高血圧	薬剤でコントロールできないGrade3以上

[文献]

- 1) Baba H, et al. ESMO Open 2017;2:e000135. doi:10.1136/esmoopen-2016-000135

ベバシツマブの投与中止基準

[副作用]

□アバスチンによる副作用

① 高血圧症 (20~40%)

- ・ 治療を要する Grade 3 以上の高血圧が 6~15%認められた。
- ・ 高血圧の発現率は、アバスチンの用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。
- ・ リスクが予想される患者：高血圧症の患者。
- ・ 高血圧があらわれた場合の対策：血圧がコントロール可能になるまで休薬。ACE 阻害剤、ARB のほか、Ca 拮抗剤などの経口高血圧薬を使用してコントロールを行う。

② タンパク尿 (10~40%)

- ・ 高度のタンパク尿となった場合、ネフローゼ症候群があらわれることがある。
- ・ タンパク尿の発現率は、アバスチンの用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。
- ・ 高血圧症の患者にアバスチンを投与すると、タンパク尿の発現率が上昇することがある。

③ 出血 (20~50%)

- ・ 鼻出血、歯肉出血、腔出血などがみられる。
- ・ 軽度の粘膜出血の発現率は 20~50%で、大部分は Grade1 の鼻出血（出血時間 5 分未満）。
- ・ 臨床試験では投与開始早期の発現割合が比較的高い結果であった。

④ 白血球数・好中球数の減少

- ・ 骨髄毒性を有する化学療法にアバスチンを併用することにより、発現頻度が高まる。

□アバスチンによる重篤な副作用

① 消化管穿孔

- ・ 発現率は 1~2%。発現時期の特徴は不明。
- ・ 主な穿孔部位は下部消化管。ただし、その他の消化管でも発生する。
- ・ リスクが予想される患者：胃潰瘍疾患など、腹腔内の炎症を合併している患者。
- ・ 治療は原則的に緊急手術。

② 創傷治癒遅延

- ・ 手術後の創傷治癒遅延による出血性合併症が発現することがあるため直近の大手術 1 ヶ月以内の投与は行なわない。創傷開、術後出血など。
- ・ 発現時期は不明。

③ 腫瘍出血

- ・ 消化管出血（原発巣：大腸）、肺出血（転移巣：肺）、脳出血（転移巣：脳）。
- ・ 初期症状は、下血（原発巣）、喀血（肺転移巣）、突然の意識障害・神経症状・頭痛・目眩・嘔気／嘔吐（脳転移巣）。
- ・ リスクが予想される患者：凝固系異常のある患者、抗凝固剤を投与している患者。
- ・ 脳転移を有する患者は原則禁忌。

④ 血栓塞栓症

(1) 動脈血栓塞栓症（心血管障害：心筋梗塞、狭心症）

- ・ 発現率は Grade 3 以上が 0.8~9%。
- ・ 投与開始後の発現リスクが比較的高い。投与量によらずリスクがあると考えられる。
- ・ リスクが予想される患者：AMI、ASO などの既往、動脈瘤、冠危険因子を有する患者。

(2) 動脈血栓塞栓症（脳血管障害：一過性脳虚血発作，脳虚血，脳梗塞）

- ・発現率は Grade 3 以上が 0.8～9%.
- ・投与開始後の発現リスクが比較的高い．投与量によらずリスクがあると考えられる．
- ・リスクが予想される患者：脳動脈血栓塞栓症の既往を有する患者．
- ・動脈血栓塞栓症の既往歴（おおむね 6 ヶ月）は投与を避ける

(3) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症など）

- ・発現率は Grade 3 以上が 0.4～15.3%.
- ・投与開始 6 ヶ月前後，投与 10～15 回程度または累積投与量 5000mg 前後で発現率が高い．
- ・リスクが予想される患者：静脈血栓塞栓症の既往を有する患者．

⑤ 高血圧性脳症，高血圧性クリーゼ

- ・高血圧性脳症の発現時は，直ちに降圧を図る必要がある．

⑥ 可逆性後白質脳症症候群

- ・急激な血圧上昇により発現し，痙攣発作，頭痛，精神状態変化，視覚障害，皮質盲など．
- ・確定診断には MRI 等を用いる．

⑦ ネフローゼ症候群

□投与にあたっての検査項目

①毎週検査する項目

血圧，尿一般（尿タンパク），血算，Alb，BUN，Cr，AST，ALT，ALP，T-Bil，CRP

②投与日に検査する項目

①+PT，APTT，フィブリノーゲン

③月一回検査する項目

D-ダイマー

Cetuximab（アービタックス®）療法

[特 徴]

- Cetuximab は、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor : EGFR）に対するモノクローナル抗体である。
- EGFR は正常上皮細胞に存在しているが、多種のヒト癌細胞で過剰発現（転移性結腸癌では約 25-75%に発現）しており、癌の増殖、血管新生、転移・浸潤に関与している。
- 単剤投与でも抗腫瘍効果がある。

□ *KRAS* 遺伝子変異と Cetuximab の有用性

がん組織の *KRAS* 遺伝子変異と Cetuximab の有用性に密接な相関性があることが報告されている。*RAS* の活性化は、EGFR の活性化から始まる細胞内シグナル伝達の下流に位置する反応である。*RAS* の恒常的な活性化を伴う *KRAS* 遺伝子変異例では、Cetuximab の有用性が期待できないことが明らかになった。そのため、Cetuximab は *KRAS* 遺伝子に変異のない野生型（wild-type）に対する投与が推奨される。

<2021/02/03 化学療法委員会 Biweekly 投与追加承認>

Cetuximab 単剤療法

(1) Weekly 投与

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール					
			Day 1 . . .	8 . .	15 . .	22 . .	29 . .	36
アービタックス	Day1 400mg/m ² (120分) Day8 以降 250mg/m ² (60分)	点滴静注	↑	↑	↑	↑	↑	↑

<投与例>

- ① 生理食塩水 250ml
- ② 生理食塩水 100ml + デキサート 6.6mg + ポララミン 1A (30 分)
- ③ 生理食塩水 500ml (1 回目)、250ml (2 回目以降) + アービタックス
(Day1 : 400mg/m² (120 分), Day8 以降 : 250mg/m² (60 分))

(2) Biweekly 投与

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール			
			Day 1	15	29 . . .	36 . .
アービタックス	500mg/m ² (120分) 2日目以降 (60分)	点滴静注	↑	↑	↑	↑

<投与例>

- ① 生理食塩水 250ml
- ② 生理食塩水 100ml + デキサート 6.6mg + ポララミン 1A (30 分)
- ③ 生理食塩水 250ml + アービタックス 500mg/m² (120 分), 2 回目以降 (60 分)

CPT-11+Cetuximab 療法

セツキシマブとイリノテカンによる2剤併用療法

(1) セツキシマブ Weekly 投与

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール							
			Day 1	8	15	22	29	36	43	
アービタックス	1コース目の初回のみ400mg/m ² (120分) 以降250mg/m ² (60分)	点滴静注	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
CPT-11	150mg/m ² (90分)	点滴静注	↑		↑		↑		↑	

・1コース目の初回のみ Cetuximab 400mg/m², 以降 250mg/m² とする.

<投与例>

- ① 生理食塩水 250ml
- ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) +デキサート 6.6mg+ポララミン 5 mg (30 分)
- ③ 生理食塩水 (1 回目)、250ml (2 回目以降) +アービタックス
(Day1 : 400mg/m² (120 分), Day8 以降 : 250mg/m² (60 分))
- ④ 生理食塩水 250ml + CPT-11 150mg/m² (90 分)

(2) セツキシマブ Biweekly 投与

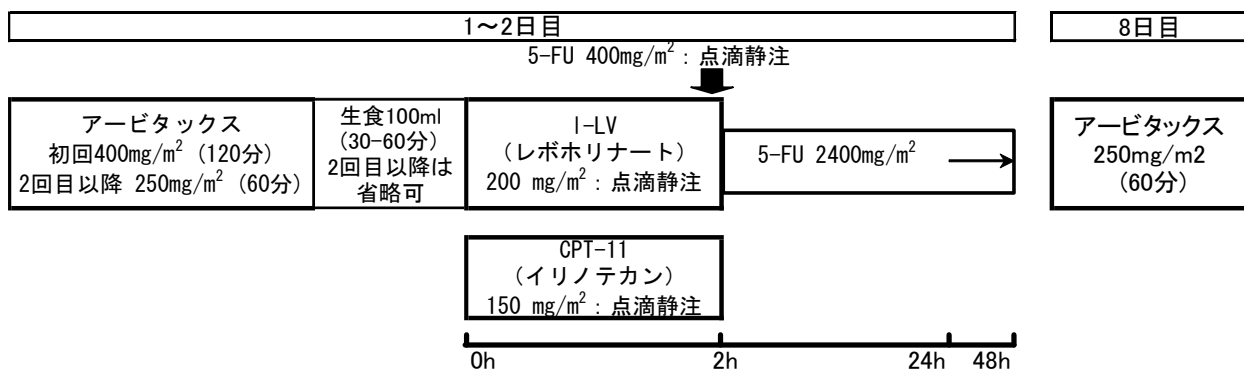
薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール			
			Day 1	15	29	43
アービタックス	500mg/m ² (120分) 2回目以降 (60分)	点滴静注	↑	↑	↑	↑
CPT-11	150mg/m ² (90分)	点滴静注	↑	↑	↑	↑

<投与例>

- ① 生理食塩水 250ml
- ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) +デキサート 6.6mg+ポララミン 5 mg (30 分)
- ③ 生理食塩水 250ml +アービタックス 500mg/m² (120 分), 2 回目以降 (60 分)
- ④ 生理食塩水 250ml +CPT-11 150mg/m² (90 分)

FOLFIRI + Cetuximab 療法

(1) セツキシマブ Weekly 投与



<投与例>

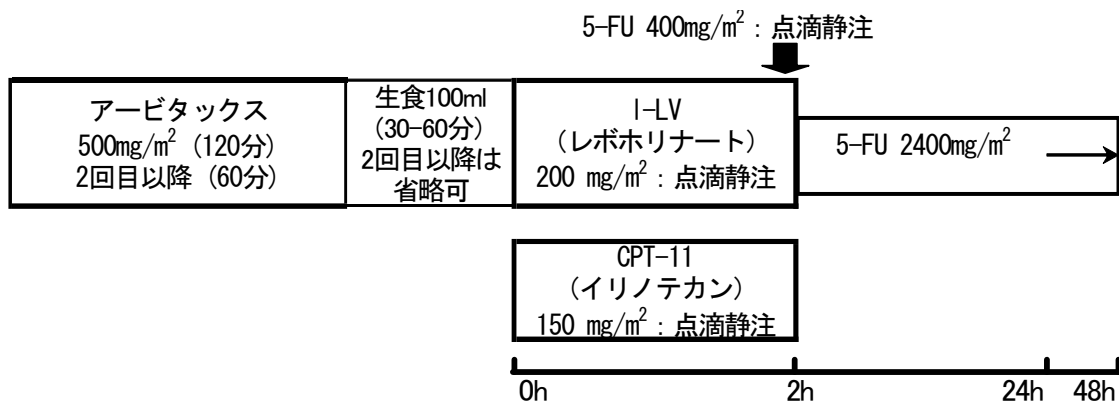
▶ 1~2日目

- ① 生理食塩水 250ml
- ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) + デキサート 6.6mg + ポララミン 5 mg (30 分)
- ③ 生食 (1 回目)、250ml (2 回目以降) + アービタックス
(Day1 : 400mg/m² (120 分), Day8 以降 : 250mg/m² (60 分))
- ④ レボホリナート 200mg/m² + 5%ブドウ糖 250ml (120 分)
- ⑤ CPT-11 150mg/m² + 生食 250ml (120 分) ((④)レボホリナートと同時に)
- ⑥ 5-FU 400mg/m² + 生食 50ml
- ⑦ 5-FU 2400mg/m² + 生食 (インフューザーポンプ) (④⑤終了後に全開で (46 時間))

▶ 8日目

- ① 生理食塩水 250ml
- ② 生理食塩水 100ml + デキサート 6.6mg + ポララミン 1A (30 分)
- ③ 生理食塩水 500ml + アービタックス 250mg/m² (60 分)

(2) セツキシマブ Biweekly 投与

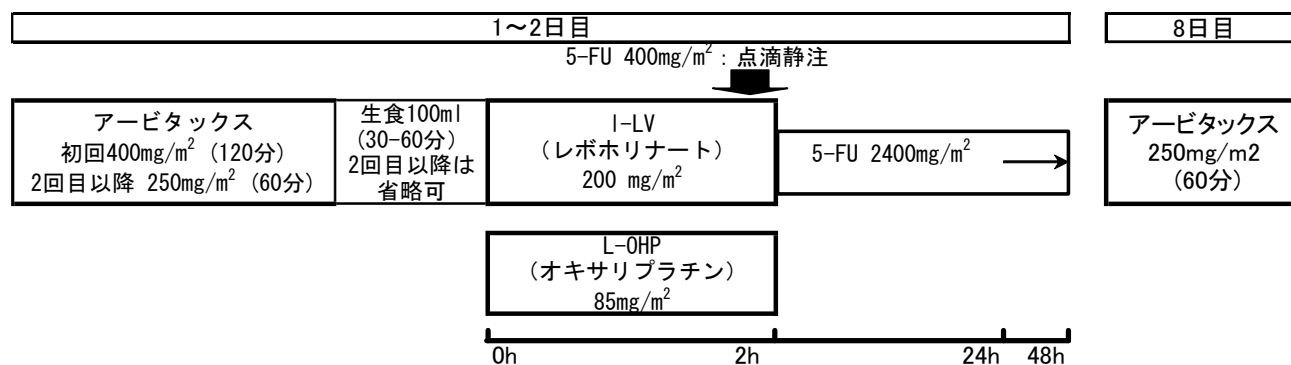


<投与例>

- ① 生理食塩水 250ml
 - ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) +デキサート 6.6mg+ポララミン 5 mg (30 分)
 - ③ 生食 250ml +アービタックス 500mg/m² (120 分), 2 回目以降 (60 分)
 - ④ レボホリナート 200mg/m²+5%ブドウ糖 250ml (120 分)
 - ⑤ CPT-11150mg/m²+生食 250ml (120 分)
 - ⑥ 5-FU 400mg/m²+生食 50ml
 - ⑦ 5-FU 2400mg/m²+生食 (インフューザーポンプ)
- (④レボホリナートと同時に)
④⑤終了後に全開で
(46 時間)

FOLFOX + Cetuximab 療法

(1) セツキシマブ Weekly 投与



<投与例>

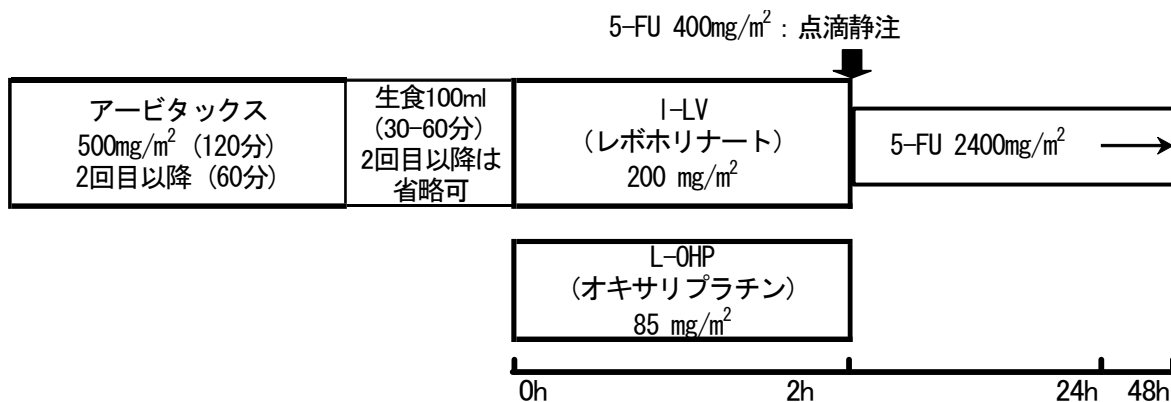
▶ 1~2日目

- ① 生食 250ml
- ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) + デキサート 6.6mg + ポララミン 5mg (30分)
- ③ 生食 (1回目)、250ml (2回目以降+アービタックス
(Day1 : 400mg/m² (120分), Day8 以降 : 250mg/m² (60分))
- ④ レボホリナート 200mg/m² + 5%ブドウ糖 250ml (120分)
- ⑤ エルプラット 85mg/m² + 5%ブドウ糖 250ml (120分) (④と同時に)
- ⑥ 5-FU 400mg/m² + 生食 50ml
- ⑦ 5-FU 2400mg/m² + 生食 (インフューザーポンプ) ④⑤終了後に全開で 46時間

▶ 8日目

- ① 生食 250ml
- ② 生食 100ml + デキサート 6.6mg + ポララミン 1A (30分)
- ③ 生食 500ml + アービタックス 250mg/m² (60分)

(2) セツキシマブ Biweekly 投与



<投与例>

- ① 生食 250ml
- ② グラニセトロン 1bag (or アロキシ 75mg+生食 100ml) +デキサート 6.6mg+ポララミン 5 mg (30 分)
- ③ 生食 250ml +アービタックス 500mg/m² (120 分), 2 回目以降 (60 分))
- ④ レボホリナート 200mg/m² +生食 250ml (120 分)
- ⑤ エルプラット 85mg/m² +5%ブドウ糖 250ml (120 分) (④と同時に)
- ⑥ 5-FU 400mg/m² +生食 50ml ④⑤終了後に全開で
- ⑦ 5-FU 2400mg/m² +生食 (インフューザーポンプ) (46 時間)

[治療効果]

OPUS 試験 (第 II 相試験)

	KRAS 野生型	
	FOLFOX4	FOLFOX4+Cetuximab
奏効率	34%	57%
	オッズ比 2.551 (95%CI 1.380-4.717) p=0.0027	
全生存期間中央値	18.5 か月	22.8 か月
	ハザード比 0.855 (95%CI 0.599-1.219) p=0.39	

CRYSTAL 試験 (第 III 相試験)

	KRAS 野生型	
	FOLFIRI	FOLFIRI+ Cetuximab
奏効率	39.7%	57.3%
	オッズ比 2.069 (95%CI 1.515-2.826) p<0.001	
無増悪生存期間中央値	8.4 ヶ月	9.9 ヶ月
	ハザード比 0.696 (95%CI 0.558-0.867) p=0.0012	
全生存期間中央値	20.0 か月	23.5 ヶ月
	ハザード比 0.796 (95%CI 0.670-0.946) p=0.0093	

EPIC 試験 (第 III 相試験)

	KRAS 野生型	
	CPT-11	CPT-11+ Cetuximab
無増悪生存期間中央値	3.98 か月	2.79 か月
	ハザード比 0.773 (95%CI 0.572-1.044) p=0.00954	
全生存期間中央値	10.94 ヶ月	11.56 か月
	ハザード比 1.285 (95%CI 0.894-1.846) p=0.1755	

NCIC CTG CO. 17 試験 : 切除不能進行大腸癌に対する三次治療. (KRAS 野生型症)

	奏効率 (%)	無増悪期間 (月)
Cetuximab 単独	12.8	4.8
Best supportive care	—	1.9

[副作用]

	発生頻度 (%)	
皮膚毒性（ざ瘡様皮疹等）	88.6	(Grade 3, 4 : 11.8%)
Infusion reaction	20.5	(Grade 3, 4 : 4.5%)
低マグネシウム血症	55.3	(Grade 3, 4 : 5.8%)
倦怠感	33	
呼吸困難感	16.3	
食欲不振	8.3	
悪心・嘔吐	5.6	
感染兆候（好中球減少を伴わない）	12.8	

[文献]

- (1)Cunningham D,et al.N Engl J Med 351:3706-3712,2004
- (2)Van Cutsem M,et al.The CRYSTAL trial. ASCO 25:4000,2007
- (3)Bokemeyer I,et al.ASCO 25: #4035,2007

□特徴的な副作用と対策

(1) infusion reaction

Cetuximab は infusion reaction が約 20% (Grade 3, 4 は 4.5%) に出現することが知られ, 抗ヒスタミン剤の前投与が必須である。またステロイドの前投薬を加えることで infusion reaction の頻度が低減したと報告されている。軽度の infusion reaction が出現した場合には投与速度を半減させることが推奨されている。重篤な infusion reaction が生じた場合は永続的中止となる。

| 発現時期 |

59.2%が投与 3 時間以内に発症

| 症状 |

Grade1~2 インフルエンザ様症状 (悪寒, 発熱, 呼吸困難), 皮疹, 蕁麻疹, 紅潮

Grade3~4 気道閉塞症状 (気管痙攣, 喘鳴, 嚔声), 血圧低下, 心停止, アナフィラキシー

* Grade3~4 は初回投与時に 90%が出現する。Grade4 は初回投与後数分で生じる。

| Grade1~2 の処置 |

- ・ 一時中止し, バイタル (血圧, 脈拍, SpO2) の確認
- ・ ソルコーテフ 100mg + 生食 20ml 静注
- ・ 症状消失後, 投与速度を半減し再開
- ・ 投与速度を半減後に発現した場合は直ちに投与中止し再投与しない!

| Grade3~4 の処置 |

- ・ 投与中止し, バイタル (血圧, 脈拍, SpO2) の確認
- ・ 酸素投与, ソルラクト TMR などでルート確保, 緊急処置, 入院
- ・ 治療は永久中止

| 外来での帰宅の目安 |

- ・ 1 時間経過観察
- ・ 血圧安定 (平常時収縮期血圧 $\pm 20\text{mmHg}$ $> 100\text{ mmHg}$)
- ・ 酸素吸入なしで SpO2 $> 95\%$
- ・ 粘膜, 気道浮腫なし
- ・ 呼吸音清明
- ・ 緊急時の説明
- ・ 帰宅後悪化に備えてプレドニン 20mg の処方

(2) 皮膚毒性

皮膚毒性は最も多く見られる有害反応で, 国内臨床試験ではおよそ 90%に出現し, Grade 3 以上は 5%に見られた。治療は保湿とステロイド外用剤を中心としたスキンケアである。直射日光に当たらないなどの指導も重要である。

| 発現時期 |

- ・ ざ瘡様症状: 投与開始平均 7~10 日後 (早くは 2~3 日後) に出現, 2~3 週でピーク
- ・ 乾皮症: 3 週以降に出現
- ・ 爪囲炎: 4~8 週以降に出現

| 症状 |

- ・ ざ瘡様症状：好発部位は顔面、頸部、肩、胸背部、頭部だが、上下肢にも出現する。視覚的には紅斑や膿疱丘疹状の形態。無菌性膿疱だが悪化して二次感染（出血を伴い黄色い膿疱の湿疹面）を招く場合がある。投与中止で自然軽快するが暫く（1ヶ月以上）残存することも多い。
- ・ 乾皮症：ケラチノサイトが変性・脱落し皮膚の乾燥化・批薄化が進み、結果皮膚のかゆみを生じる。
- ・ 爪囲炎：第1指に多く、爪の側部に出現。爪床に亀裂、肉芽ができる

| 処置 |

- ・ ざ瘡様症状：保湿剤で予防、角質の厚い部分はザーネ軟膏・白色ワセリン混合、顔面などはヒルドイドローション
Grade1：上記処置継続
Grade2（滲出液なし）：顔面ロコイドクリーム[®]、顔面以外マイザー軟膏
Grade2（滲出液あり）：ダラシンTゲル
Grade2（広範囲）：ミノマイシン50mg2T分2/日を新たに処方
上記で改善ない時は皮膚科依頼
Grade3以上：減量・中止規定に従う

<処方例>

- ①治療開始時
- Rp1) ロコイドクリーム[®] (5g) 1本
顔に塗ってください 1日2回 朝・夕
- Rp2) マイザー[®]軟膏(5g) 1本
体に塗ってください 1日2回 朝・夕
- Rp3) ミノマイシン[®]カプセル(100mg) 1C
痒みが出たら内服開始 1日1回 5日分
- ②中等症の追加処方
- Rp3) ミノマイシン[®]カプセル(100mg) 1C 1日1回 7日分
- Rp4) アレグラ[®] (60mg) 2T 1日2回 7日分
- ③重症の追加処方
- Rp3) ミノマイシン[®]カプセル(100mg) 1C 1日1回 7日分
- Rp4) アレグラ[®] (60mg) 2T 1日2回 7日分
- Rp5) プレドニン[®] (5mg) 2T 1日1回 5日分
- ④特殊処方
- Rp1) クラリス[®] (200mg) 2T
ミノマイシンの使用不可時 1日2回 朝・夕
- Rp2) リンデロン[®] Vローション(10mL) 1本
頭に塗ってください 1日2回 朝・夕
- Rp3) デルモベート[®]軟膏(5g) 1本
マイザー軟膏で改善しない場合 1日2回 朝・夕
- Rp4) アクアチム[®]クリーム(10g) 1本
1日2回 朝・夕

- ・ 乾皮症：保湿目的にヒルドイドローション、かゆみに対して、レスタミン軟膏、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を使用。亀裂にはドレニゾンテープ（ステロイドテープ）、感染が心配であればハイドロコロイドドレッシング剤で保護
- ・ 爪囲炎：炎症ある場合にはリンデロンVG軟膏

｜減量・中止基準｜

Grade 3以上の ざ瘡様皮疹	対応	結果	用量調整
初回	1－2週間後に延期	Grade 2以下に改善 改善なし	250mg/m ² で継続 投与中止
2回目	1－2週間後に延期	Grade 2以下に改善 改善なし	200mg/m ² で継続 投与中止
3回目	1－2週間後に延期	Grade 2以下に改善 改善なし	150mg/m ² で継続 投与中止
4回目	中止		

(3) 低マグネシウム血症

尿細管の EGFR が阻害されて TRPM6 を介した Mg の再吸収を阻害する。重篤なものは稀だが、51.3% と高頻度に見られる。

｜発現時期｜

投与回数が増加すると重症度が増加する傾向がある。

｜症状｜

食欲不振、悪心、嘔吐、嗜眠、振戦、テタニー、痙攣、不整脈、筋力低下。

｜治療｜

血清 Mg 値 1.2g/dl (0.5mmol/L) 以上では通常無症状である。従って治療適応は、症状出現時、血清 Mg 値 1.2g/dl (0.5mmol/L) 以下で持続性の時である。

経口での補正は困難で静注での補正が勧められている。

(4) 間質性肺炎（化学療法マニュアル薬剤性間質性肺炎の項参照）

発現頻度は 0.5% 低度と低いが、本邦では海外より発生が高いことが懸念されている。発症した場合には致死率が高いため、早期発見、早期治療が必要。早期症状『なんとなくだるい』、『階段を上ると息が切れる』など

(5) その他

消化器障害、血栓・塞栓症、角膜炎、心毒性、創傷治癒遅延など

Panitumumab（ベクティビックス®）療法

[特 徴]

- ・ Panitumumab は、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）に対するモノクローナル抗体である。
- ・ Cetuximab がキメラ型の IgG1 抗体であるのに対し Panitumumab はヒト IgG2 抗体である。このため、infusion reaction 発現頻度は Cetuximab より低い。
- ・ 単剤投与でも抗腫瘍効果がある。
- ・ EGFR 発現の有無が Panitumumab の効果予測因子とはならない報告から、EGFR 発現測定が不要。
- ・ *K-ras* 遺伝子変異解析が必要で、変異のない野生型のみに使用する

Panitumumab 単剤療法（三次治療として）

			投与スケジュール									
薬 剤	投与量	投与法	Day 1	...	15	...	29	...	43	...	55	...
ベクティビックス	6mg/kg（60分）	点滴静注	↑		↑		↑		↑		↑	

2週間隔投与

<投与例>

- ① 生理食塩水 100ml + ベクティビックス 6mg/kg（60 分）
- ② 生理食塩水 20ml（フラッシュ）

*抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの premedication は使用しなくても良いが、初回投与時に Grade1 以上の infusion reaction を認めた時には2回目以降では premedication を行う。

CPT-11+Panitumumab 併用療法

薬 剤	投与量	投与法	投与スケジュール										
			Day 1	...	15	...	29	...	43	...	55	...	...
ベクティビックス	6mg/kg（60分）	点滴静注	↑		↑		↑		↑		↑		
CPT-11 （カンプト注）	150mg/m ²	点滴静注	↑		↑		↑		↑		↑		

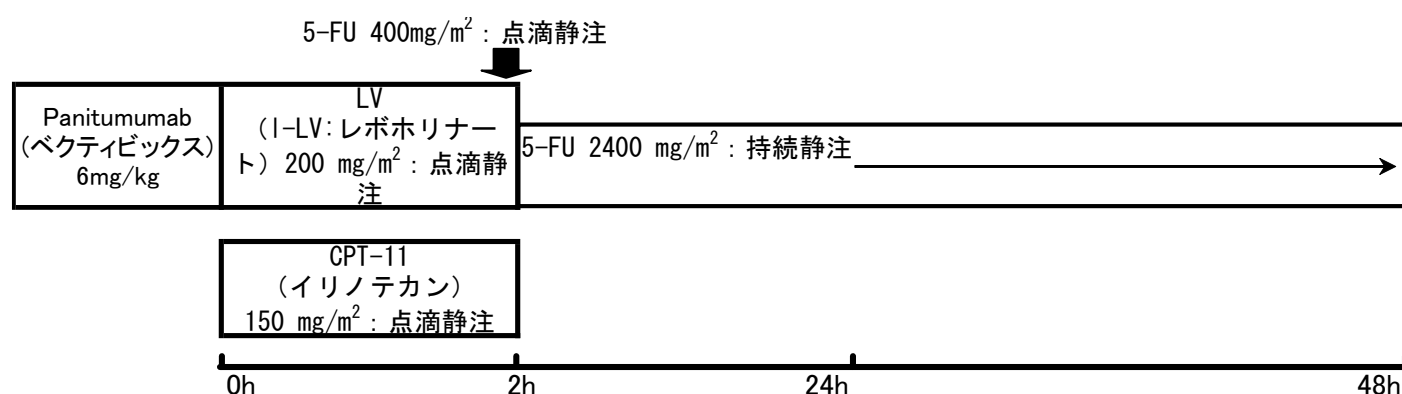
2週間隔投与

<投与例>

- ① アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+デキサート 3.3~9.9mg（30 分）
（嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服，80mg を 2,3 日目に内服）
（イメンド使用時はデキサートを半量にする）
- ② 生理食塩水 100ml + ベクティビックス 6mg/kg（60 分）
- ③ 5%ブドウ糖 250ml +カンプト注 150mg/m²（90 分）
- ④ 生食 20ml（フラッシュ）

*抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの premedication は使用しなくても良いが、初回投与時に Grade1 以上の infusion reaction を認めた時には2回目以降では premedication を行う。

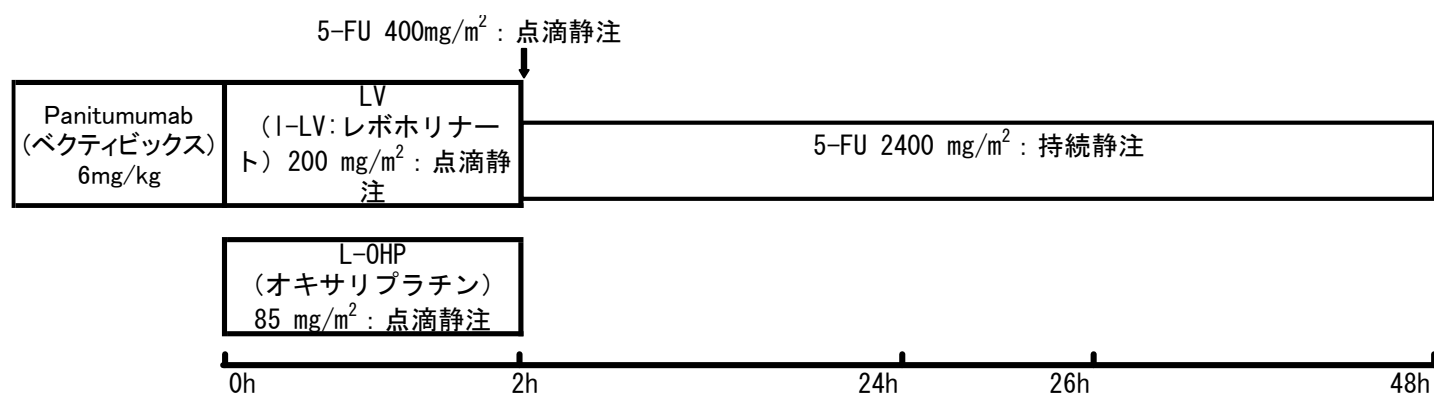
FOLFIRI + Panitumumab 療法 (一次治療として) 2週間隔投与



<投与例>

- ① アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+デキサート 3.3~9.9mg (30 分)
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)
(イメンド使用時はデキサートを半量にする)
- ② 生理食塩水 250ml + ベクティビックス
- ③ 生理食塩水 100ml (30~60 分) * 2 回目以降は省略可
- ④ レボホリナート 200mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml (2 時間)
- ⑤ イリノテカン 150mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml (2 時間 (④レボホリナートと同時に))
- ⑥ 5-FU 400mg/m²/kg+生食 50ml (④⑤終了後に全開で)
- ⑦ 5-FU 2400mg/m²/kg+生食 (インフューザーポンプ) (46 時間)

FOLF0X + Panitumumab 療法 (一次治療として) 2週間隔投与



<投与例>

- ① アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1 バック)+ デキサート 3.3~9.9mg (30 分)
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服, 80mg を 2, 3 日目に内服)
(イメンド使用時はデキサートを半量にする)
- ② 生理食塩水 250ml + ベクティビックス 6mg/kg (60 分)
- ③ レボホリナート 200mg/m²/kg+5%ブドウ糖 250ml (2 時間)
- ④ エルプラット 85mg/m²/kg+ 5%ブドウ糖 250ml (2 時間 (③レボホリナートと同時に))
- ⑤ 5-FU 400mg/m²/kg+生食 50ml (③④終了後に全開で)
- ⑥ 5-FU 2400mg/m²/kg+生食 (インフューザーポンプ) (46 時間)

*抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの premedication は使用しなくても良いが、初回投与時に Grade1 以上の infusion reaction を認めた時には2回目以降では premedication を行う。

[治療効果]

<一次治療>

▷FOLFOX4 との併用：化学療法治療歴のない治癒切除不能な転移性結腸・直腸癌に対する FOLFOX 単独とベクティビックス併用の比較第 III 相試験

- ・無増悪生存期間 FOLFOX 単独 8.0 ヶ月：Pani 併用 9.6 ヶ月で有意に延長
- ・全生存期間

<二次治療>

▷FOLFIRI との併用：フッ化ピリミジンベースの一次化学療法の治療中又は治療後に病勢が悪化した治癒切除不能な転移性結腸・直腸癌に対する FOLFIRI 単独とベクティビックス併用の比較第 III 相試験

- ・Kras 野性型の無増悪生存期間 FOLFIRI 単独 3.9 ヶ月：Pani 併用 5.9 ヶ月で有意に延長
- ・Kras 野性型の全生存期間中央値 FOLFIRI 単独 12.5 ヶ月：Pani 併用 14.5 ヶ月で有意差なし
- ・客観的奏効 (CR+PR) 率 FOLFIRI 単独 9.82%：Pani 併用 35.35%

<三次治療>

▷BSC vs ベクティビックス単独

- ・無増悪生存期間 BSC7.3 週：Pani12.3 週 (K-ras 野性型で有意差あり)
- ・全生存期間 K-ras 野性型；BSC7.6 ヶ月：Pani8.1 ヶ月 有意差なし
全症例；BSC6.2 ヶ月：Pani6.4 ヶ月 有意差なし (BSC の PD 症例は 76%が Pani のクロスオーバー投与を受けていたため)
- ・客観的奏効率 11.4% (95%CI 16.07.1~17.0)
- ・奏効期間中央値 16.4 週 (95%CI 16.0~23.9)
- ・無増悪生存期間中央値 9.4 週 (95%CI 8.0~13.4)

[副作用]

(1) infusion reaction

- ・Panitumumab の infusion reaction 発現率は Cetuximab より低く 5%程度で、Grade3 以上は 1% 未満である。したがって、抗ヒスタミン剤やステロイドの前投薬は必要ないが、初回投与時に出現した場合には2回目以降は前投薬を投与する。
- ・Grade3 以上が出現した場合には、中止し、以降永続的に投与中止とする。
- ・Grade2 以下が出現した場合は、投与速度を減じて（半分の速度）慎重に投与する。

(2) 皮膚毒性

皮膚毒性は最も多く見られる有害反応である。保湿、清潔、直射日光を避けるなどの予防が重要で、治療は保湿とステロイド外用剤を中心としたスキンケアである。

<単独投与時>

国内臨床試験の結果

ざ瘡 65%，皮膚乾燥 60%，発疹 55%，痒疹 42%，爪囲炎 35%。

<FOLFIRI 又は FOLFOX 併用投与時>

国際共同試験および海外臨床試験結果

発疹 53%, ざ瘡様皮膚炎 30%, 皮膚乾燥 20%, 痒疹 20%.

* Grade3 以上の重度の皮膚障害

ざ瘡様皮膚炎 5%, 紅斑 5%, 発疹 3%, 痒疹 2%, 爪囲炎 1%, 皮膚剥奪 1%未満, 皮膚亀裂 1%未満.

<重度皮膚障害発現時の用量調節基準>

皮膚障害発現時の 本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内に Grade2 以下に回復 ^{注意)}	6mg/kg 又は 4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6週間以内に Grade2 以下に回復 ^{注意)}	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注意) 6週間以内に Grade2 以下に回復しなかった場合は, 本剤投与中止!

- ・ 発現時期, 症状, 処置は Cetuximab の項を参照.

(4) 間質性肺炎 (化学療法マニュアル薬剤性間質性肺炎の項参照)

(5) 下痢

FOLFIRI 又は FOLFOX 併用投与時には 59%に認められ, 重度の下痢も 1%未満だが認められた.

(6) その他

FOLFIRI 又は FOLFOX 併用投与時に, 好中球減少 48%, 悪心 44%, 疲労 31%, 食欲不振 26%, 低マグネシウム血症 25%, 口内炎 24%, 嘔吐 23%など

● 本剤の調整 (ミキシング)

- ・ 1 回量が 6mg/kg となるように, 次式に従い算出した必要量を抜き取り, 生食に添加して全量を 100ml とする. 最終濃度 10mg/mL を超えないこと.

必要量 (mL) = 体重 (kg) × 6 (mg/kg) / 20 (mg/mL)

- ・ ミキシング後は 6 時間以内に使用する. 冷蔵 (2~8℃) 保存で 24 時間以内に使用する.

● 投与時の注意

本剤は半透明~白色の微粒子を認めることがあり, インラインフィルター (0.2 又は 0.22 ミクロン) を用いて投与する.

[文献]

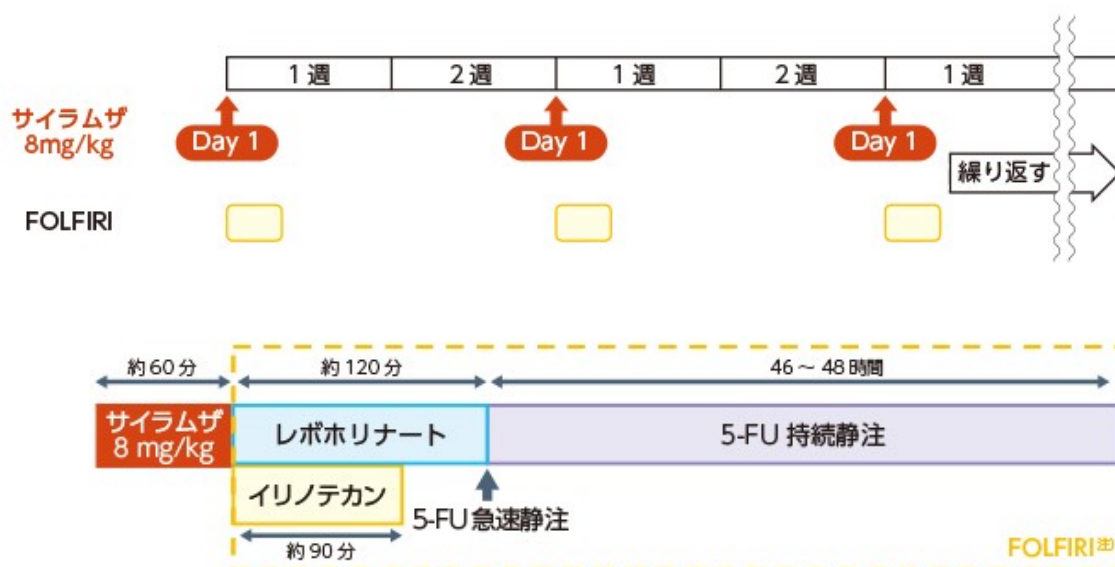
- 1) Van Cutsem, et al. J Clin Oncol 25:1658-1664, 2007
- 2) Amado RG, et al. J Clin Oncol 26:1626-1634, 2008

RAM+FOLFIRI 併用療法

ラムシルマブと FOLFIRI 併用療法

治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対する二次治療。

[投与スケジュール]



【イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法・用量】B法を使用する。なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

臨床試験¹⁾でのイリノテカンの投与開始用量は $180\text{mg}/\text{m}^2$ だった。

<投与例>

- | | |
|--|------------------|
| ① グラニセトロン1バック+ガスター10mg+ポララミン5mg+デキサート3.3～6.6mg | 30分 |
| ② サイラムザ8mg/kg+生食100ml | 60分 |
| ③ 生食100ml | 60分 |
| ④ 5%ブドウ糖 500ml+アイソボリン®200mg/ m^2 | 2時間 |
| ⑤ 5%ブドウ糖250ml+イリノテカン150mg/ m^2 | 90分 |
| ⑥ 生食100ml+5FU 400 mg/ m^2 | アイソボリン®開始2時間後、全開 |
| ⑦ 生食+5FU 2400-3000 mg/ m^2 | 46時間 |

注意！

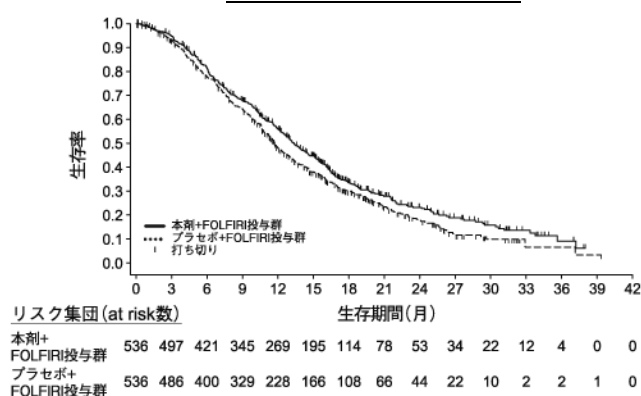
- サイラムザ投与後60分の観察期間を設ける。最初の2コースでinfusion reactionが発生しなければ3コース移行は省略可能である。

[特徴]

- ・ ラムシルマブ（商品名：サイラムザ）は、癌の増殖及び転移に関わる血管新生において重要な働きを示す血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR-2）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1（IgG1）のヒト型モノクローナル抗体である。
- ・ サイラムザは、ヒト VEGFR-2 に対する特異的な抗体であり、VEGF リガンド（VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D）の VEGFR-2 への結合を阻害することで、VEGFR-2 の活性化を阻害する。in vitro では、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられている。
- ・ 進行大腸癌に対するセカンドラインとしてサイラムザとFOLFIRI療法の併用は、FOLFIRIとプラセボの併用よりも全死損期間(OS)を有意に延長できることが、第Ⅲ相臨床試験（RAISE試験）¹⁾ 示された。

[治療成績]

➤ 全生存期間 (RAISE試験、全体集団)

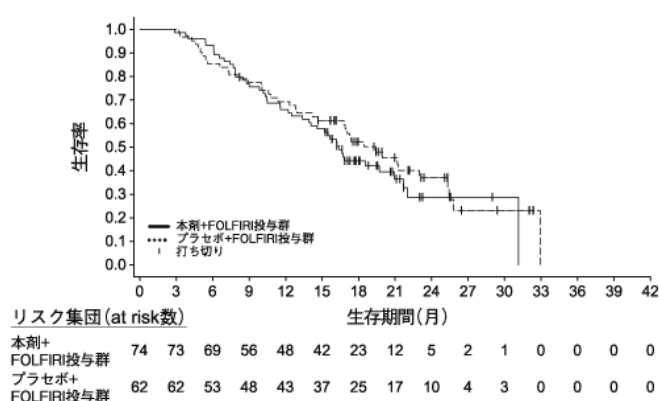


Median months : Ramcinumab+FOLFIRI: 13.3 (95%CI 12.4 – 14.5)

Placebo+FOLFIRI: 11.7 (95%CI 10.8 – 12.7)

Hazard ratio 0.844 (95%CI 0.730 – 0.976), Log – rank p=0.0219

➤ 全生存期間 (RAISE試験、日本人部分集団)



Median months : Ramcinumab+FOLFIRI: 16.4 (95%CI 13.4 – 20.9)

Placebo+FOLFIRI: 19.4 (95%CI 14.2 – 25.3)

Hazard ratio 1.193 (95%CI 0.762 – 1.868)

〔副作用〕

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

〔注意〕

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

➤ Infusion reaction発現時の対処方法

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

〔文献〕

- 1) Tabernero J, et al. Lancet Oncol 16:499–508, 2015

➤ RAISE (FOLFIRI 併用投与) 試験の投与基準・用量調節基準

◆ サイラムザ

有害事象		用量調節基準
サイラムザとの因果関係が否定できない有害事象		
生命を脅かさない、可逆的なグレード 3 の事象(発熱等)		・1 サイクル(約 2 週間)以内にグレード 1 以下又は投与前のベースラインにまで回復した場合:サイ ラムザの再投与可能(用量調節可) ・同じ事象が再度発現した場合:サイラムザの用量を 6mg/kg に減量 ・2 度目の減量でサイラムザの用量を 5mg/kg へ減量することも可能 ※有害事象による減量後の再増量は行わない。
グレード 4 の発熱又は臨床検査値異常の場合		・1 サイクル(約 2 週間)以内にグレード 1 以下又は投与前のベースラインにまで回復した場合:サイラムザの継続投与可能 ・同じ事象が再度発現した場合:サイラムザの用量を 6mg/kg に減量 ・2 度目の減量でサイラムザの用量を 5mg/kg へ減量することも可能 ※有害事象による減量後の再増量は行わない。
グレード 4 の事象 (発熱、臨床検査値異常の特定の場 合以外)		サイラムザの投与を中止する。
蛋白尿(1 日尿蛋白量が 2g 以上)		
【1 日尿蛋白量 2～ 3g】	発現が初回の場合	次サイクルの投与は 2 週間中断し、1 日尿蛋白量が 2g 未満に回復した場合、サイラムザの用量を減量(6mg/kg)して投与を再開する。
	発現が 2 回目の場合	次サイクルの投与は 2 週間中断し、1 日尿蛋白量が 2g 未満に回復した場合、サイラムザの用量を再度減量(5mg/kg)して投与を再開する。
	発現が 3 回目の場合	サイラムザの投与を中止する。
【2 週間以内に 1 日尿蛋白量が 2g 未満に回復しない 場合】 【1 日尿蛋白量>3g の場合】		サイラムザの投与を中止する。

高血圧	
グレード<3	・無症状の場合:サイラムザの投与を継続し、降圧治療を開始する。 ・症状がある場合:症状が消失するまでサイラムザの投与を中断し、降圧治療を開始する。 ・<u>高血圧(症候性高血圧、降圧治療に反応せず著しい血圧上昇)のためにサイラムザの投与を中断する場合:投与再開時は 6mg/kg に減量する。</u> ・<u>さらにサイラムザの投与の延期が必要な場合:2 回目の減量(5mg/kg)を行う。</u>
グレード 3	・無症状の場合:より強力な降圧治療を行いながら、サイラムザの投与を継続する。追加の降圧治療開始から 2 週間を経過しても収縮期血圧≥ 160mmHg 又は拡張期血圧≥ 100mmHg の場合は、適切な降圧治療を継続し、サイラムザの投与を中断する。 ・症状がある場合:症状が消失するまでサイラムザの投与を中断し、降圧治療を開始する。 ・<u>高血圧(症候性高血圧、降圧治療に無反応の著しい血圧上昇)のためにサイラムザの投与を中断する場合:投与再開時は 6mg/kg に減量する。</u> ・<u>さらにサイラムザの投与の延期が必要な場合:2 回目の減量(5mg/kg)を行う。</u>
グレード 4 又は 難治性	グレード 4 の高血圧又は適切な経口治療(最高用量において経口剤を 3 剤以上)にもかかわらずコントロール不良な高血圧(4 週間を超えて収縮期血圧>160mmHg 又は拡張期血圧>100mmHg)を有する患者については、サイラムザの投与を中止する。
Infusion reaction	
グレード 1	・投与速度を 50% 減速する。 ・患者の状態を観察する。 ・2 度目の発現時には、デキサメタゾン 8~10mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)を行う。
グレード 2	・投与を中断する。 ・ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg を静脈内投与(又はそれと同等の治療)、発熱に対してはアセトアミノフェン 650mg を経口投与し、酸素吸入を行う。 ・患者の状態を観察する。 ・2 度目の発現時には、デキサメタゾン 8~10mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)を行う。 Infusion reaction が消失又はグレード 1 に軽減したら、前の速度の 50%で注入を再開する。注入時間は 2 時間を超えてはならない。
グレード 3	・投与を中止し、点滴チューブを取り外す。 ・ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)、デキサメタゾン 8~10mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)、(気管支痙攣に対して)気管支拡張剤、及び必要に応じてその他の治療を行う。

グレード 4	・投与を中止し、点滴チューブを取り外す。 ・医学的必要性に応じて、ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)、デキサメタゾン 8～10mg 静脈内投与(又はそれと同等の治療)及び必要に応じてその他の治療を行う。 ・必要に応じてエピネフリン又は気管支拡張剤を投与する。 ・観察入院が必要になる場合がある。
--------	--

◆ FOLFIRI

各サイクルにおける FOLFIRI の投与基準				
好中球絶対数		1.5 × 10 ³ /μL (1.5 × 10 ⁹ /L) 以上		
血小板数		100 × 10 ³ /μL (100 × 10 ⁹ /L) 以上		
FOLFIRI に関連する消化管毒性		グレード 1 以下		
FOLFIRI におけるイリノテカン及び 5-FU の減量推奨値 ^(注)				
薬剤	用量段階			
	初回投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
イリノテカン	180mg/m ²	150mg/m ²	120mg/m ²	100mg/m ²
5-FU 急速 静注	400mg/m ²	200mg/m ²	0mg/m ²	0mg/m ²
5-FU 持続点 滴	2,400mg/m ² 46～48 時間	2,000mg/m ² 46～48 時間	1,600mg/m ² 46～48 時間	1,200mg/m ² 46～48 時間

注) ホリナートの減量は行わないが、5-FU の投与を延期又は中止する場合には必ずホリナートの投与も延期又は中止する。

有害事象	用量調節基準
好中球減少症又は血小板減少症	
グレード2	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9 / \text{L}$) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($100 \times 10^9 / \text{L}$) 以上に回復した場合: 次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>前回の用量レベル</u> で再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合: 次サイクルにおいて両薬剤を <u>1段階減量</u>
グレード3	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9 / \text{L}$) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($100 \times 10^9 / \text{L}$) 以上に回復した場合: 次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>1段階減量</u> して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合: ▼グレード1以下に回復するまで最長2サイクル(約28日間*)の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>1段階減量</u>
グレード4	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9 / \text{L}$) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($100 \times 10^9 / \text{L}$) 以上に回復した場合: 次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>2段階減量</u> して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合: ▼グレード1以下に回復するまで最長2サイクル(約28日間*)の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>2段階減量</u>
発熱性好中球減少症 [好中球絶対数 (ANC) $< 1.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.0 \times 10^9 / \text{L}$) で、かつ1回でも 38.3°C を超える、又は1時間を超えて持続する 38.0°C 以上の発熱]	次サイクル予定日までに発熱が回復し、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9 / \text{L}$) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($100 \times 10^9 / \text{L}$) 以上に回復した場合: 次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>2段階減量</u> して継続 ・血液学的検査の基準を満たさない場合: ▼グレード1以下に回復するまで最長2サイクル(約28日間*)の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>2段階減量</u> グレードにかかわらず好中球減少症のために投与延期が必要となった場合には、治験担当医師の判断により、次の FOLFIRI の投与を行う前に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)／顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の予防的使用を行ってもよい。

* 約28日間とは、試験レジメンの次のサイクルの、毒性のために中断した投与予定日から始まる。

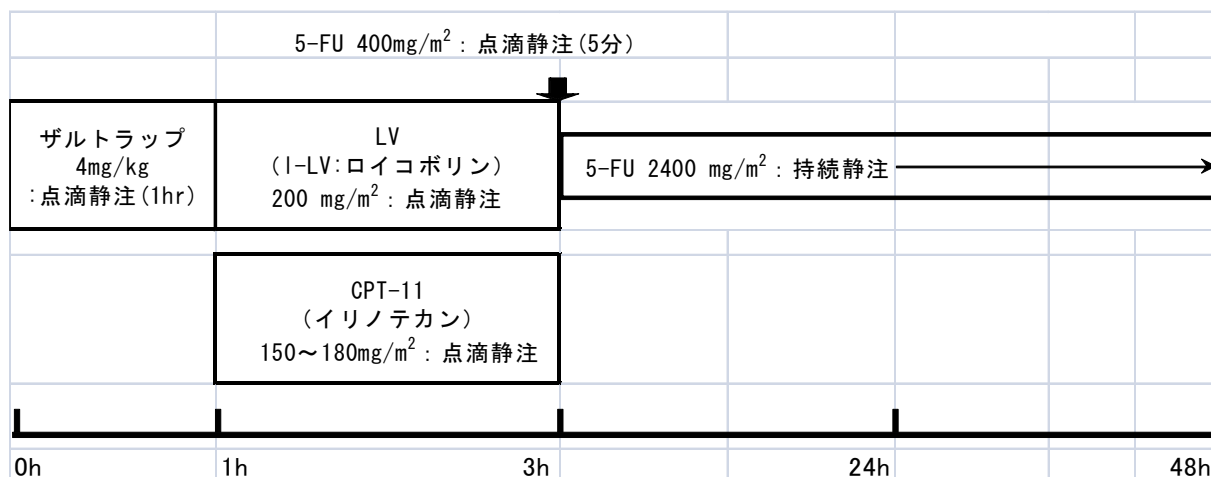
AFL+FOLFIRI 併用療法 <2018/9/5 化学療法委員会承認>

アフリベルセプトベータと FOLFIRI 併用療法

[適応]

1次治療におけるオキサリプラチンベースの化学療法の不応/不耐となった切除不能進行大腸癌

[投与スケジュール]



イリノテカンの投与開始用量は海外での標準容量は 180mg/m²であるが、国内では 150mg/m²が汎用されている。

<投与例>

- ⑧ ザルトラップ4mg/kg+生食100ml 60分
- ⑨ アロキシ0.75mg+ガスター10mg+デキサート6.6mg+生食100ml 30分
- ⑩ 5%ブドウ糖 500ml+ロイコボリン200mg/m² 2時間
- ⑪ 5%ブドウ糖250ml+イリノテカン150mg/m² 90分
- ⑫ 生食50ml+5FU 400 mg/m² ロイコボリン開始2時間後, 全開
- ⑬ 生食+5FU 2400mg/m² 46時間

[特徴]

- ・ 治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対する二次治療としての VEGF 阻害剤。
- ・ ベバシツマブはVEGF-Aを標的として作用する血管新生阻害剤であるのとは対照的に、アフリベルセプトベータは、VEGF-A、VEGF-Bおよび胎盤増殖因子(Placental growth factor:PIGF)を阻害する血管新生阻害剤。
- ・ VEGF-A阻害に関連した肝機能保護作用がベバシツマブで報告されており、アフリベルセプトベータでも同様に肝保護作用をもつ可能性がある。

[適応・治療開始基準]

- ◇ PS0-1
- ◇ 主要早期機能が保たれている
 - ・ 好中球数 ≥ 1500
 - ・ 血小板 ≥ 10 万
 - ・ ヘモグロビン $\geq 9\text{g/dl}$
 - ・ 総ビリルビン $\leq$ 施設基準値上限 $\times 1.5$ 倍
 - ・ AST, ALT $\leq 100\text{IU/L}$ (肝転移例は 200IU/L を目安)
 - ・ クレアチニン $\leq$ 施設基準値上限 $\times 1.5$ 倍
 - ・ 尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR) ≤ 1 もしくは24時間尿蛋白 $\leq 500\text{mg/24時間}$

[慎重投与・禁忌]

● FOLFIRI

	慎重投与	禁忌
骨髄機能		骨髄抑制
消化管通過障害		腸管麻痺、腸閉塞
消化管粘膜障害	潰瘍、出血	
下痢		下痢
腹水、胸水	腹水、胸水	多量の胸水、腹水
心疾患	心疾患またはその既往	
肺疾患		間質性肺炎、肺線維症
腎障害	腎障害	
肝障害	肝障害	黄疸
感染		感染症の合併
その他	糖尿病、水痘	

● AFL

	慎重投与
心・血管系	血栓塞栓症またはその既往を有する
血液・凝固	出血傾向がある 抗凝固剤を投与中である
創傷治癒遅延	大きな手術の創部が治癒していない
その他	高血圧 腹腔内の炎症 消化管出血などの出血

[治療成績] ¹⁾

	VELOUS試験	
	アフリマニド+FOLFIRI	プラセボ+FOLFIRI
ベバシツマブ投与歴	あり30%	
OS中央値(月)	13.5	12.1
	HR=0.82, $p=0.0032$	
PFS中央値(月)	6.9	4.7
	HR=0.76, $p<0.0001$	
RR(%)	19.9	11.1
	$p=0.0001$	

[副作用] ¹⁾

有癌事象	発現率(%)		発現時期
	All Grade	≥Grade 3	
好中球減少	67.8	36.7	投与7～10日後
発熱性好中球減少		3.3	投与7～10日後
食欲不振	31.9	3.4	投与4～7日後
下痢	69.2	19.3	コリン作動性：投与直後 遅発性：投与7～10日後
悪心	53.4	1.8	投与1～7日後
嘔吐	32.9	2.8	急性：投与当日 遅発性：投与2～7日後
口腔粘膜炎	46.8	12.3	投与3～10日後
倦怠感	41.6	11.3	投与4～7日後
脱毛	26.8		2週目開始後、 または投与2～3週後
高血圧	41.4	19.3	投与3～4週後
静脈血栓症	9.3	7.8	
蛋白尿	62.2	7.8	投与6～8週後
消化管穿孔	2.1	1.6	
創傷治癒遅延	0.7	0.2	

[減量基準]

減量レベル	CPT-11	5F (急速静注)	5FU (持続静注)	AFL
初回投与量	150 (180) mg/m ²	400mg/m ²	2400mg/m ²	4mg/kg
-1段階	120 (150) mg/m ²	300mg/m ²	2000mg/m ²	2mg/kg
-2段階	100 (120) mg/m ²	200mg/m ²	1600mg/m ²	

蛋白尿に対する処置				
	今回の投与	今回投与後の尿中蛋白	次回投与 (投与直近値)	次々回の投与 (投与直近値)
1<UPCR≤2で血尿を認めない場合	投与継続	<3.5g/日	≤2g/日：投与継続	
			>2g/日：休薬	≤2g/日：2mg/kgに減量
				>2g/日：投与中止
		≥3.5g/日	≤2g/日：2mg/kgに減量	
			>2g/日かつ≤3.5g/日：休薬	≤2g/日：2mg/kgに減量
				>2g/日：投与中止
>3.5g/日：投与中止				
・1<UPCR≤2で血尿を認める場合 ・UPCR>2の場合	休薬	—	≤2g/日：投与継続	
			>2g/日かつ≤3.5g/日：休薬	≤2g/日：2mg/kgに減量
				>2g/日：投与中止
>3.5g/日：投与中止				
2mg/kgに減量しても再発した場合	投与中止			

[注意]

■ 創傷治癒遅延

周術期のAFLの併用により創傷治癒遅延が増加と言われており、術前は6週以上、術後は約4週間の休薬期間を基本とする。

[文献]

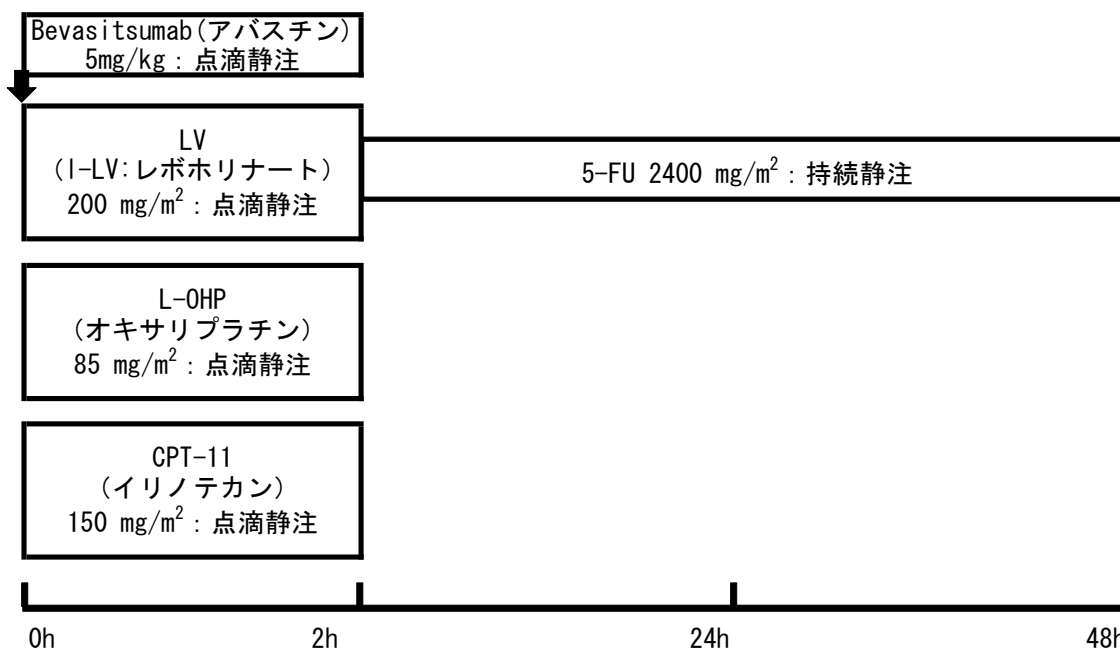
- 1) Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. Epub 2012 Sep 4.

—FOLFIRI + Bevacizumab 療法— <2020/09/0 化学療法委員会承認>

[適応]

- ・ 切除不能進行再発大腸癌の1次治療
- ・ RAS 変異型もしくは BRAF 変異型
- ・ RAS/BRAF 野生型で原発巣占拠部位が右側結腸

[投与方法] (文献1 改変)



* TRIBE 試験^{1,2)}では、CPT-11は165mg/m²、5FUは3200mg/m²であるが、日本での承認用量は、CPT-11が150mg/m²、5FUが3000mg/m²。

<投与例>

- ①アロキシ 0.75mg + デキサメタゾン 9.9mg + 選択的 NK1 受容体拮抗薬の併用。
- ②アバスタチン 5mg/kg + 生食 100ml 30～90 分
- ③CPT-11 150mg/m² + 5%ブドウ糖液または生食 250ml 1 時間
- ④I-LV 200mg/m² + 5%ブドウ糖液または生食 250ml 2 時間
- ④L-OHP 85mg/m² + 5%ブドウ糖液 250ml 2 時間
- ⑤5-FU 2400mg/m² + 生食 160ml (インフューザーポンプ) 46 時間

[減量基準]

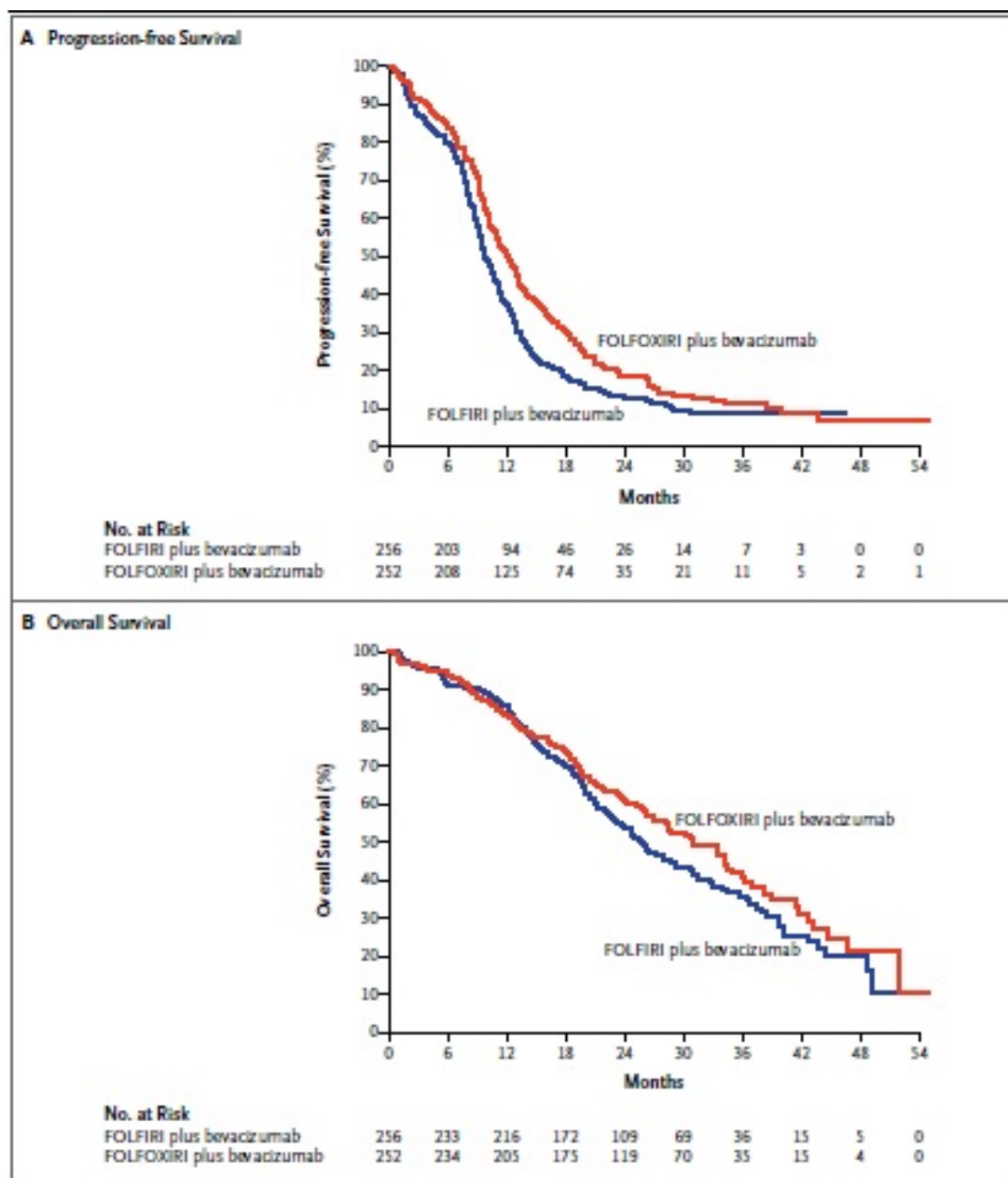
	L-OHP	CPT-11	5FU	I-LV
初回投与量	85mg/m ²	150mg/m ²	2400mg/m ²	200mg/m ²
1 段階減量	65mg/m ²	120mg/m ²	2000mg/m ²	
2 段階減量	50mg/m ²	100mg/m ²	1800mg/m ²	
3 段階減量	中止	中止	中止	

[治療成績]

TRIBE 試験結果¹⁾

切除不能進行再発大腸癌に対する1次治療として、FOLFIRI+Bev と FOLFOXIRI+Bev を比較した第III相試験。

	FOLFOXIRI+Bev	FOLFIRI+Bev	HR (95% CI)	p
PFS 中央値	12.1 カ月	9.7 カ月	0.75 (0.62–0.90)	0.003
奏功率	65.1%	53.1%	–	0.006
OS 中央値	31.0 カ月	25.8 カ月	0.79 (0.63–1.00)	0.054



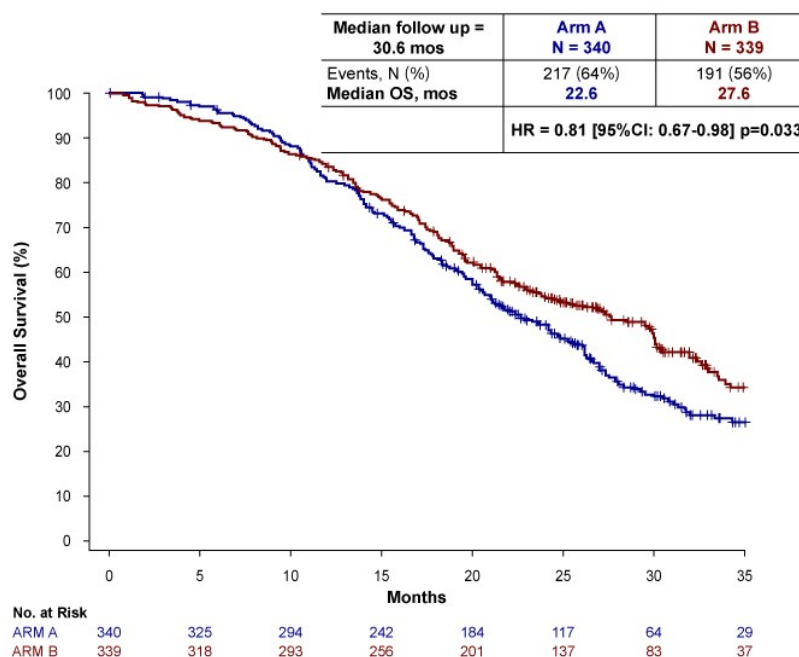
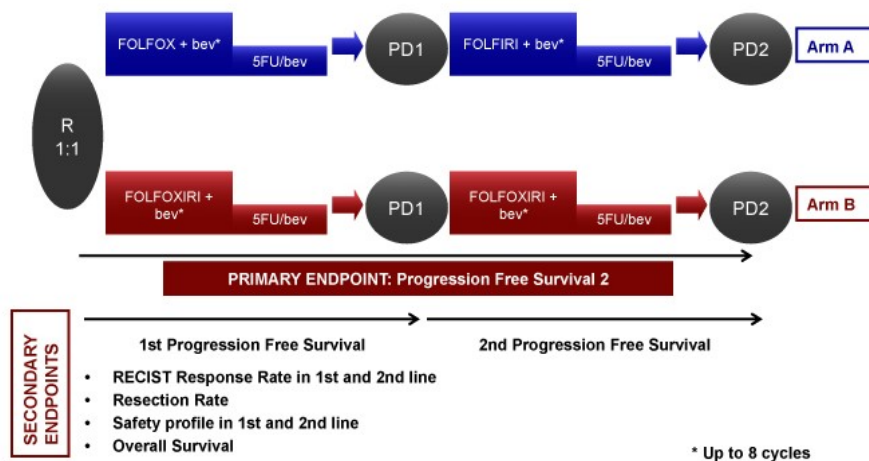
TRIBE 試験の *RAS* 変異・*BRAF* 変異状態による治療効果解析結果²⁾

		FOLFOXIRI+Bev	FOLFIRI+Bev	HR
OS 中央値	<i>RAS/BRAF</i> 野生型群	41.7 カ月	33.5 カ月	0.77
	<i>RAS</i> 変異型群	27.3 カ月	23.9 カ月	0.88

どのサブグループにおいても OS の予測能力に関して *RAS/BRAF* 変異状況による差はなく (Pinteraction=0.52)、PFS の予測能力についても同様であった (Pinteraction=0.68)。安全性のプロフィールも *RAS/BRAF* 変異状況による有意差はなかった。

TRIBE-2 試験³⁾

FOLFOX+Bmab 療法 → FOLFIRI+Bmab 療法の sequential strategy (A 群) と FOLFOXIRI+Bmab 療法を一次治療で実施したのちに、維持療法の病勢進行 (PD) 後にも再導入する strategy (B 群) を比較検討した試験。



[副作用]

TRIBE 試験結果¹⁾

	発現頻度 海外 (%)
発熱性好中球減少症	8.8
好中球減少 (Grade3 以上)	50.0
下痢 (Grade3 以上)	18.8
悪心 (Grade3 以上)	2.8
嘔吐 (Grade3 以上)	4.4
口内炎 (Grade3 以上)	8.8
無力症 (Grade3 以上)	12.0
神経障害 (Grade3 以上)	5.2
高血圧 (Grade3 以上)	5.2
静脈血栓塞栓症 (Grade3 以上)	7.2

発熱性好中球減少症が高度で、すべて炎症性抗癌剤のため血管炎にも注意。

文献

- 1) Laupakis F, et al: N Eng J Med 371(17):1609-1618, 2014.
- 2) Cremolini C, et al: Lancet Oncol 16(13):1306-1315, 2015.
- 3) Cremolini C, et al.: BMC Cancer. 17(1): 408, 2017

[適応]

化学療法歴のある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

[投与方法] Triweekly 投与

Day	1	8	15	22
キイトルーダ (200 mg/body) 3 週間に 1 回投与	↓			↓

<投与例>

- ① 生食 250ml
- ② キイトルーダ 200 mg+生食 100ml 30 分

[コンパニオン診断] MSI 検査キット (FALCO) が保険償還されている。

[治療成績]

KENOTE-164 試験¹⁾ : 前治療歴のある進行再発 MSI-High 大腸癌

	キイトルーダ群 n=61 (追跡期間中央値 13.2 か月)
奏効例	17
奏効率 [95%CI]	27.9% [17.1-40.8]
CR	—
PR	17 (27.9%)
SD	14 (23.0%)
病勢コントロール (CR+PR+SD)	31 (50.8%)
PD	28 (45.9%)
評価不能	2 (3.3%)

	キイトルーダ群 n=61
PFS 中央値 [95%CI]	2.3 [2.1-8.1]
3 か月無増悪生存率	49.2%
6 か月無増悪生存率	42.6%
9 か月無増悪生存率	37.7%
12 か月無増悪生存率	34.3%
	キイトルーダ群 n=61
OS 中央値 [95%CI]	未到達 [-]
3 か月無増悪生存率	91.8%
6 か月無増悪生存率	86.8%
9 か月無増悪生存率	78.4%

KENOTE-177 試験²⁾ : 1 次治療として MSI-High もしくは dMMR を有する大腸癌

	Pembrolizumab	5FU+Bev or 5FU+Cetu	
PFS 追跡期間 32.4 か月	16.5 か月	8.2 か月	HR0.60 [0.45-0.80] P=0.0002
推定限定平均生存率	13.7 か月 [12.0-15.4]	10.8 か月 [9.4-12.2]	
CR+PR	43.8%	33.1%	
Grade3 以上有害事象	22%	66%	

主な副作用¹⁾

例数(%)

	キイトルーダ®群(61例)	
	全Grade	Grade 3-5
副作用発現例	35(57.4)	9(14.8)
胃腸障害	21(34.4)	3(4.9)
下痢	8(13.1)	—
悪心	9(14.8)	—
嘔吐	5(8.2)	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	14(23.0)	5(8.2)
無力症	7(11.5)	1(1.6)
疲労	6(9.8)	2(3.3)
末梢性浮腫	4(6.6)	1(1.6)
感染症及び寄生虫症	5(8.2)	—
臨床検査	4(6.6)	3(4.9)
代謝及び栄養障害	4(6.6)	1(1.6)
筋骨格系及び結合組織障害	12(19.7)	1(1.6)
関節痛	10(16.4)	—
神経系障害	5(8.2)	1(1.6)
皮膚及び皮下組織障害	16(26.2)	1(1.6)
そう痒症	7(11.5)	—

例数(%)

	キイトルーダ®群(61例)	
	全Grade	Grade 3-5
免疫関連など特に注目すべき有害事象発現例	11(18.0)	3(4.9)
甲状腺機能低下症	5(8.2)	—
甲状腺機能亢進症	3(4.9)	—
膵炎	3(4.9)	3(4.9)
ミオパチー	1(1.6)	—
多形紅斑	1(1.6)	1(1.6)
大腸炎	1(1.6)	—
肺臓炎	1(1.6)	—
自己免疫性肝炎	1(1.6)	1(1.6)
薬物過敏症	1(1.6)	—

副作用に対する対応

副作用	程度	処置
間質性肺炎	Grade2	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。なお、4 週間を超えて Grade1 以下に回復した場合には、 本剤の投与間隔を 3 週間として再開する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、 本剤を中止する
	Grade 3 以上または再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する
大腸炎・下痢	Grade2 又は 3	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 なお 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、 本剤を中止する
	Grade 4	本剤を中止する
肝機能障害	AST または ALT が基準値上限の 3～5 倍または総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合は本剤を中止する。
	AST または ALT が基準値上限の 5 倍超または総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合。 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が 1 週間以上持続する場合	本剤を中止する
腎機能障害	Grade 2	Grade1 以下に回復するまで、休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合は、投与中止を検討する
	Grade 3 以上	本剤を中止する
内分泌障害	Grade2 以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害 Grade3 以上の甲状腺機能障害 Grade 3 以上の甲状腺機能障害 1 型糖尿病	Grade 1 以下に回復するまで投与中止する 12 週を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合は、本剤投与中止を検討する
Infusion reaction	Grade 2	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合は、投与速度を 50%減速して再開する
	Grade 3 以上または再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない

上記以外の副作用	Grade 4 の副作用 副作用の処置として PSL 換算で 10mg/日 相当以下まで、12 週以内に減量できない 場合 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下ま で回復しない場合	本剤を中止する
----------	--	---------

[文献]

- (1) Dung T, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KENOTE-164. JCO 14, 2019. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>
- (2) André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699

セツキシマブ・エンコラフェニブ・ビニメチニブ 3 剤併用療法

セツキシマブ・エンコラフェニブ 2 剤併用療法

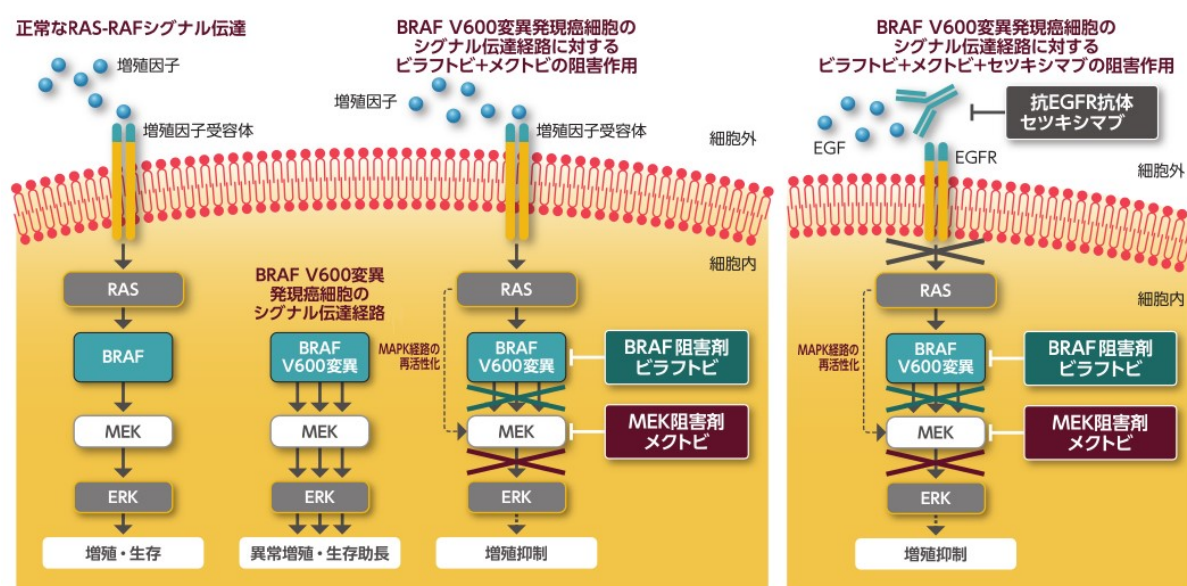
<2021/6/2 化学療法委員会承認>

[適応]

BRAF 変異型結腸直腸癌に対する

- (1) セツキシマブ・エンコラフェニブ・ビニメチニブの 3 剤併用療法
- (2) セツキシマブ・エンコラフェニブの 2 剤併用療法

[効果]



BRAF 変異を有する転移性大腸癌の頻度は約 10% (5–21%)¹⁾。

BRAF 変異の大腸癌に対する BRAF 阻害剤は、EGFR を介したフィードバックにより、BRAF 阻害剤のみでは十分なシグナル伝達を阻害できないことが分かっている。

BRAF 阻害剤 (エンコラフェニブ) と MAPK キナーゼ (MEK) 阻害剤 (ビニメチニブ) の併用は、MAPK 経路の再活性化を抑制することで、BRAF 阻害剤に対する耐性の発現を遅らせると考えられる。また、ビラフトビ、メクトビ、セツキシマブの併用は、MAPK 経路の再活性化を抑制することで、BRAF 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

[投与スケジュール]

1 コース 7 日間

薬剤	投与量	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
セツキシマブ (アービタックス)	初回 400mg/m ² 2 回目以降 250mg/m ²	↑						
エンコラフェニブ (ビラフトビ)	300 mg/日 (分 1)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
ビニメチニブ (メクトビ)	90mg/日 (分 2)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

<投与例>

- ① 生食 250ml ルート確保
- ② 生食 100ml + ポララミン 5 mg 30 分
- ③ 生食 250ml + セツキシマブ初回 400 mg/m² (2 60 分
回目以降 250 mg/m²)

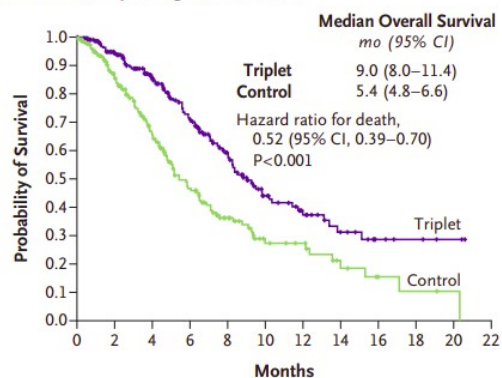
<内服>

エンコラフェニブ (ビラフトビ) 90mg/日 分 2
 ビニメチニブ (メクトビ) 300 mg/日 分 1

[治療効果] BECON - CRC 試験¹⁾

	セツキシマブ エンコラフェニブ ビニメチニブ (Triplet)	セツキシマブ エンコラフェニブ (Doublet)	コントロール
生存期間中央値 (月)	9.0 (8.0–11.4)	8.7 (7.5–11.0)	5.4 (4.8–5.6)
HR [95% CI]	0.52 [0.39–0.70]	0.60 [0.45–0.79]	

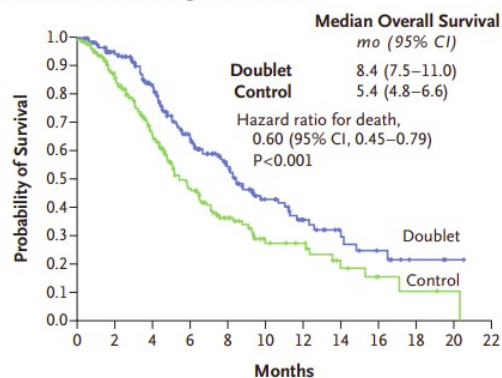
A Overall Survival, Triplet Regimen vs. Control



No. at Risk

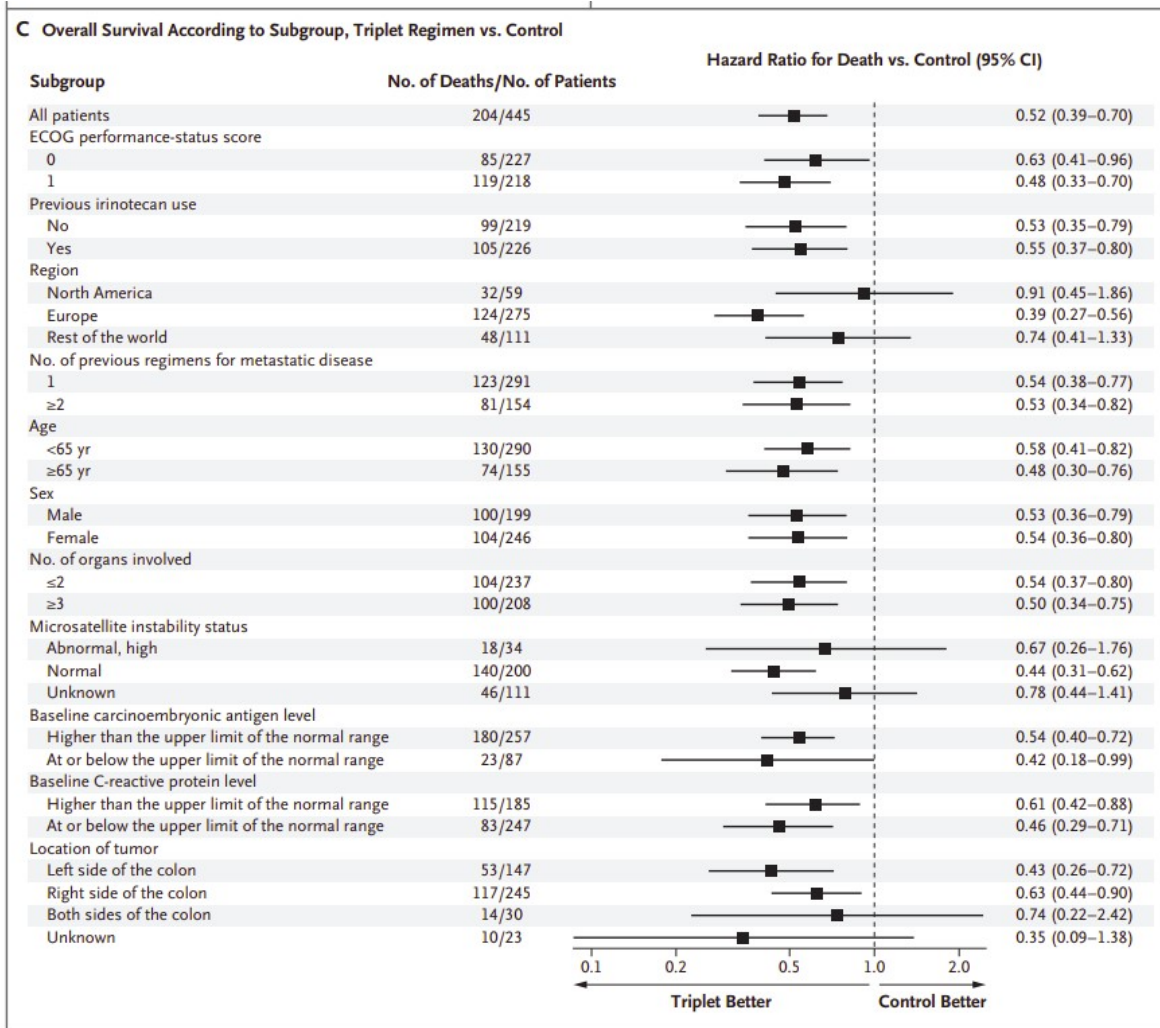
Triplet	224	186	141	103	69	37	24	14	6	4	2	0
Control	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0

B Overall Survival, Doublet Regimen vs. Control



No. at Risk

Doublet	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
Control	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0



[副作用] BECON - CRC 試験¹⁾

	Triplet (N=222)		Doublet (N=216)		Control (N=193)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全副作用	98%	58%	98%	50%	97%	61%
下痢	62%	10%	33%	2%	48%	10%
皮疹	49%	2%	29%	< 1 %	39%	3%
嘔気	45%	5%	34%	< 1 %	41%	1%
嘔吐	38%	4%	21%	1%	29%	3%
倦怠感	29%	2%	30%	4%	27%	4%
腹痛	28%	6%	23%	2%	25%	5%
食欲不振	25%	2%	27%	1%	27%	3%
無力症	25%	3%	21%	3%	25%	5%
便秘症	21%	0	15%	0	18%	1%
皮膚乾燥	20%	1%	11%	0	7%	1%
発熱	19%	2%	16%	1%	14%	1%
発疹	14%	< 1 %	12%	0	14%	2%

口内炎	13%	< 1 %	6%	0	23%	2%
手足症候群	13%	0	4%	< 1 %	7%	0
掻痒症	13%	0	9%	0	5%	0
背部痛	11%	1%	10%	1%	12%	1%
霧視	11%	0	4%	0	1%	0
末梢性浮腫	11%	< 1 %	8%	0	7%	1%
体重減少	11%	< 1 %	10%	< 1 %	6%	0
関節痛	10%	0	4%	1%	1%	0
咳嗽	10%	0	8%	< 1 %	5%	0
筋肉痛	8%	0	10%	< 1 %	25	0
呼吸苦	8%	1%	11%	1%	9%	3%
頭痛	7%	0	19%	0	3%	0
激しい疼痛	7%	0	10%	0	1%	0
不眠症	5%	0	11%	0	6%	0
筋骨格痛	3%	0	12%	0	2%	0
色素性母斑	<1%	0	14%	0	0	0
血液検査異常						
ALT	23%	2%	17%	0	26%	3%
AST	23%	2%	14%	1%	20%	2%
ビリルビン	5%	2%	7%	2%	8%	3%
CPK	23%	3%	3%	0	7%	0
クレアチニン	75%	5%	50%	2%	34%	1%
ヘモグロビン	56%	11%	32%	4%	44%	4%

3 剤併用療法は 2 剤併用療法と比較して下痢・嘔吐・皮疹などの発生頻度が高いことに留意が必要。一方、2 剤併用療法は頭痛・関節痛・色素性母斑・続発性悪性腫瘍などが高い傾向があることから、一概に 3 剤併用療法と比較して有害事象が軽いという訳ではない。実際、BEACON CRC 試験¹⁾においても有害事象による治療中止割合は 2 剤併用群（7%）と 3 剤併用群（8%）とで同程度であった。

[文献]

1. Kopetz S, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075