

がん腫 消化器癌 胃癌

レジメン SP + T-mab 療法 (tri-weekly)

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	8	14	…	21
S-1	80-120mg/day	経口 2投1休	○	…	○		
CDDP	60mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑				
T-mab	8→6mg/kg	90分→30分	↑				

1クールの間 3週間

通常のハイドレーション法

T-mab 初回 (T-mab : 8mg/kg , 90min div)

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60分かけて注入 生食 500ml	1本		時間未定	
	2	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60分かけて注入 生食 500ml 硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	1本 1A		時間未定	
	3	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 15分かけて注入 アプレピタント内服あり パロセトロン点滴静注 パック0.75mg/50mL[タイボウ] デキサート注射液6.6mg 2mL	1バッグ 9.9 mg		時間未定	
	4	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 90分かけて注入 トラスツズマブBS点滴静注用150mg[NK]♪ ★ 大塚蒸留水[注射用水]20ml トラスツズマブ溶解用 生食 250ml	8 mg /kg 1A 1本		時間未定	
	5	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30分かけて注入 マンニトールS注射液300ml	1本		時間未定	
	6	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 120分かけて注入 シスプラチン注50mg[日医工] 100ml♪★ 生食 500ml 合計680mL超でワンバッグ	60 mg /m <sup>2</sup> 1本		時間未定	
	7	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60分かけて注入 YDソリター-T3号輸液500ml	1本		時間未定	
	8	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60分かけて注入 YDソリター-T3号輸液500ml	1本		時間未定	
	処方					
	コメント					

T-mab 継続 (T-mab : 6mg/kg , 30min div)

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入 生食 500ml	1 本		時間未定	
	2	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入 生食 500ml 硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	1 本 1 A		時間未定	
	3	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 15 分かけて注入 アプレピタント内服あり パロチロン点滴静注 バッグ0.75mg/50mL「タイホウ」 デキサート注射液6.6mg 2mL	1 バッグ 9.9 mg		時間未定	
	4	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30 分かけて注入 ★トラスツマブBS点滴静注用150mg NKJ♪ 大塚蒸留水[注射用水]20ml トラスツマブ溶解用 生食 250ml	6 mg /kg 1 A 1 本		時間未定	
	5	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30 分かけて注入 マンニトールS注射液300ml	1 本		時間未定	
	6	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 120分かけて注入 シスプラチン注50mg「日医工」 100ml♪★ 生食 500ml 合計680mL超でワンバッグ	60 mg /m <sup>2</sup> 1 本		時間未定	
	7	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入 YDリタ- T3号輸液500ml	1 本		時間未定	
	8	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入 YDリタ- T3号輸液500ml	1 本		時間未定	
	処方					
	コメント					

ショートハイドレーション法

T-mab 初回 (T-mab : 8mg/kg , 90min div)

分類	GpNo.	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 15 分かけて注入 アプレピタント内服あり			時間未定
		パロセトロン点滴静注 バッグ0.75mg/50ml「タイホウ」	1 バッグ		
		デキササート注射液6.6mg 2mL	9.9 mg		
	2	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定
		YDノリタ-T3号輸液500ml	1 本		
		硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	8 ml		
	3	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 90 分かけて注入			時間未定
		★トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NKJ」♪	8 mg /kg		
		大塚蒸留水[注射用水]20ml	1 A		
		トラスツズマブ溶解用 生食 250ml	1 本		
	4	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30 分かけて注入			時間未定
		マンニトールS注射液300ml	1 本		
	5	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定
		シフトチン注50mg「日医工」 100ml ♪★	60 mg /m <sup>2</sup>		
		生食 250ml	1 本		
	6	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定
		YDノリタ-T3号輸液500ml	1 本		
	処方 コメント				

T-mab 継続 (T-mab : 6mg/kg , 30min div)

分類	GpNo.	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 15 分かけて注入 アプレピタント内服あり			時間未定	
		パロ/セトロン点滴静注 バッグ0.75mg/50mL「タイホウ」	1 バッグ			
		デキササート注射液6.6mg 2mL	9.9 mg			
	2	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定	
		YD-リタ- T3号輸液500ml	1 本			
		硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	8 ml			
	3	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30 分かけて注入			時間未定	
		トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」♪ ★	6 mg /kg			
		大塚蒸留水[注射用水]20ml	1 A			
		トラスツズマブ溶解用				
		生食 250ml	1 本			
	4	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30 分かけて注入			時間未定	
		マンニトールS注射液300ml	1 本			
	5	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定	
		シスプラチン注50mg「日医工」 100ml♪★	60 mg /m <sup>2</sup>			
		生食 250ml	1 本			
	6	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 60 分かけて注入			時間未定	
		YD-リタ- T3号輸液500ml	1 本			
	処方					
	コメント					

レジメンについて

トラスツズマブ (T-mab) は HER2 シグナル伝達を阻害し、抗体依存性細胞傷害を誘発するヒト化モノクローナル抗体である。ToGA 試験の結果により、XP (カペシタビン (Cape) + シスプラチン (CDDP)) + T-mab は HER2 陽性胃癌/食道胃接合部癌を対象に多く用いられるようになっているが、T-mab に併用する他のレジメンについては十分に検討がなされていない状況であった。

本邦において行われた Phase II 試験である HERBIS-1 試験は、HER2 陽性胃癌患者を対象に、CDDP および T-mab を day1 に、S-1 を day1 より 2 投 1 休で投与する場合の有効性、安全性を検討したものである (3 週まわりの SP 療法を T-mab に併用する設定)。

本試験には 56 名の患者が登録され、53 名が解析対象となった。RR は 68%、病勢コントロール率は 94%、OS、PFS、TTF の中央値はそれぞれ 16 ヶ月、7.8 ヶ月、5.7 ヶ月であった。主な Grade3~4 の副作用は好中球減少 (36%)、食欲不振 (23%)、貧血 (15%) であった。

この結果より、T-mab と SP 療法の併用は ToGA 試験 (T-mab と XP 療法の併用) と

ほぼ同等の治療効果であり、副作用については対処可能なものであることが示された。

また、本邦で行われた他の試験（WJOG7212G 試験）では、T-mab を 5 週まわしの SP 療法に加えるデザインで試験が行われた。本試験における OS は 16.5 ヶ月であり、HERBIS-1 試験より若干の延長が認められたが、T-mab が 3 週まわしであるため S-1、CDDP の投与タイミングとずれが生じ管理が煩雑であると考えられる。本療法は実臨床における使用しやすさを考慮して、HERBIS-1 試験での設定である q3wks の SP 療法を T-mab に併用するレジメンであり、レジメン登録を行った。

主なエビデンス

British Journal of Cancer (2014) 110, 1163-1168, doi : 10.1038/bjc.2014.18  
Gastric Cancer (2018) 21 : 84-95

減量・中止基準

SP 療法の減量基準

《 S-1 の減量・中止基準 》

Grade3 以上の血液毒性、または Grade2 以上の非血液毒性が発現した場合は休薬。毒性回復後は 1 段階減量得して再開。

《 S-1 休薬・再開基準 》

観察/検査項目	休薬基準	投与再開基準
好中球数	1000/ $\mu$ L 未満 ( $\geq$ Grade3 )	1500/ $\mu$ L 以上 ( $\leq$ Grade1 )
血小板数	50000/ $\mu$ L 未満 ( $\geq$ Grade3 )	50000/ $\mu$ L 以上 ( $\leq$ Grade2 )
AST/ALT	基準値上限の 2.5 倍を超える ( $\geq$ Grade2 )	基準値上限の 2.5 倍以下 ( $\leq$ Grade1 )
SCr	基準値上限の 2.5 倍を超える ( $\geq$ Grade2 )	基準値上限の 1.2 倍 以下
下痢、口内炎、HFS	$\geq$ Grade2	$\leq$ Grade1

《 S-1/CDDP 減量後の投与量 (3 段階目は投与中止) 》

- ① S-1 : 初回投与量 60 or 50 or 40mg/回  
→ 1 段階減量 50 or 40 or 25mg/回  
→ 2 段階減量 40 or 25 or 20mg/回
- ② CDDP : 初回投与量 60mg/ $m^2$  → 1 段階減量 50mg/ $m^2$  → 2 段階減量 40mg/ $m^2$

《T-mab の中止基準》

治療中止基準

- ・左室駆出率 (LVEF) が 45%以下、または通常より 10%の減少がみられた場合

主な副作用（％）

HERBIS-1 試験における副作用の発現状況

副作用	全グレード	グレード 3-4
白血球減少	74	8
好中球減少	60	36
発熱性好中球減少症	4	4
貧血	66	15
血小板減少	49	0
食欲不振	79	23
倦怠感	64	4
悪心	62	2
アルブミン値低下	47	9
高血圧	42	2
クレアチニン増加	45	6
下痢	40	8
口腔粘膜障害	32	2
皮疹	25	0
嘔吐	25	6
ALT 増加	25	0
便秘	21	0
味覚障害	19	0
AST 増加	17	0
血清ビリルビン値上昇	15	0
浮腫	15	0
末梢性感覚ニューロパシー	11	0
鼻血	8	0
吃逆	8	0
発熱	8	0
infusion reaction	6	0
脱毛	6	0
腹痛	6	0
皮膚の色素沈着	6	0

当院レジメンについて

- ✓ CDDP (60mg/m<sup>2</sup>) は高度催吐性リスク化学療法に該当するため、制吐療法はアプレピタント+パロノセトロン+デキサメタゾン (day1-4) を推奨。
- ✓ 上記制吐療法を行っても悪心・嘔吐が出現する場合は、オランザピンの使用が有用であると考えられる。ただし、オランザピンは糖尿病患者に対しては禁忌であるため注意が必要。
- ✓ 基本的には添付文書に基づき十分なハイドレーションが必要だが、悪心・嘔吐をはじめとした副作用症状が認められない場合は、ショートハイドレーションレジメンを使用することも選択肢と考えられる。

患者への注意事項

- ✓ CDDP による悪心・嘔吐の予防として、制吐療法を厳重に行っているが、症状が出現した場合は、我慢せずに伝えていただく。
- ✓ T-mab により心機能の低下が認められることがある。基本的には可逆的な症状であり、薬剤の使用を休止することで改善する。体調に異常を感じた場合は伝えてもらう。
- ✓ ショートハイドレーション法を適用する場合は、自宅で適度な飲水を行っていただくよう指導する。
- ✓ T-mab による infusion reaction に注意する

参考資料

- ✓ 上記文献
  - ✓ がん薬物療法ガイド  
編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント (医学書院)
  - ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017  
編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦 (メディカルビュー社)
-