

がん腫 消化器癌 大腸

レジメン mFOLFOX6 + C-mab

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	8	14
C-mab	初回 400mg/m ²	120 分	↑	↑	...
	(2 回目以降 250mg/m ²	60 分)			
L-LV	200mg/m ²	120 分	↑		
L-OHP	85mg/m ²	120 分	↑		
5-FU iv	400mg/m ²	急速静注	↑		
5-FU div	2400mg/m ²	46 時間	↑		

1 クールの期間 2 週間

Day1

- 《新規》注射 未実施 消化器 医師名なし
- ⊖ Rp01 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - メイン点滴 IVH①
 - 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)
 - 15 分かけて注入
 - * アロキシ静注0.75mg/5ml
 - デキサート注射液6.6mg 2mL
 - 生食 50ml
- ⊖ Rp02 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 全開で点滴
 - ボラミン注5mg 1mL
 - 生食 50ml
- ⊖ Rp03 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - C-mab 400 → 250mg/m²
 - メイン点滴 IVH①
 - 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)
 - 120分かけて注入
 - 問題なければ2回目~60分
 - * アービタックス注射液100mg (臨)
 - 生食 500ml
- ⊖ Rp04 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 10 分かけて注入
 - フラッシュ用
 - 生食 50ml
- ⊖ Rp05 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - L-LV 原法 200mg/m²
 - メイン点滴 IVH①
 - 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)
 - 120分かけて注入
 - オキサリプラチンと同時投与
 - * レボホリナート点滴静注用【100mg】[NK]★
 - * レボホリナート点滴静注用25mg[NK]★
 - 大塚糖液 5%250ml
- ⊖ Rp06 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - L-OHP 原法 85mg/m²
 - 側管点滴 IVH①
 - 点滴(側管、輸液ポンプ使用)
 - 120分かけて注入
 - レボホリナートの側管より同時投与
 - オキサリプラチン点滴静注液50mg[NK] ★
 - オキサリプラチン点滴静注液100mg[NK]★
 - オキサリプラチン点滴静注液200mg[NK]★
 - 大塚糖液 5%250ml
- ⊖ Rp07 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - 5-FU iv 原法 400mg/m²
 - メイン点滴 IVH①
 - 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)
 - 全開で投与
 - * フルオロウラシル注250mg「トワ」5mL ♪★
 - ブドウ糖液5%50ml
- ⊖ Rp08 2020/03/05 ~ 2020/03/05 毎日 - (1)
 - 5-FU div 2400mg/m²
 - メイン点滴 IVH①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 46時間かけて注入
 - トレフューザー typeT に充填
 - 流量換算表に従い充填
 - * フルオロウラシル注1000mg「トワ」20mL ♪★
 - * フルオロウラシル注250mg「トワ」5mL ♪★
 - 大塚糖液 5%100ml

Day8

- 《新規》注射 未実施 消化器 医師名なし
- ⊖ Rp01 2020/03/12 ~ 2020/03/12 毎日 - (1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - ボラミン注5mg 1mL
 - 生食 50ml
- ⊖ Rp02 2020/03/12 ~ 2020/03/12 毎日 - (1)
 - C-mab単独
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 60 分かけて注入
 - 問題なければ2回目以降~60分
 - アービタックス注射液100mg (臨)
 - 生食 500ml
- ⊖ Rp03 2020/03/12 ~ 2020/03/12 毎日 - (1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 10 分かけて注入
 - ルートフラッシュ
 - 生食 50ml

レジメンについて 切除不能大腸がんに対する一次治療で、FOLFOX4 + C-mab vs. FOLFOX4 を比較した第Ⅱ相比較試験（OPUS study）では、RAS 野生型において、主要評価項目の奏功割合が 58% vs. 29%（OR 3.33, p = 0.0084）と C-mab 併用群において有意に優れており、PFS 中央値は 12.0 カ月 vs. 5.8 カ月（HR 0.53, p = 0.0615）と有意差はなかったものの、C-mab 併用群において良好な傾向であった。

また、切除不能大腸がんに対する一次治療として、化学療法（FOLFIRI or FOLFOX）に B-mab または C-mab の上乗せを直接比較した第Ⅲ相試験（CALGB / SWOG80405 試験）の RAS 野生型に限った解析では、B-mab 併用群と C-mab 併用群との間に有意な差は見られなかった。ただし、化学療法として用いられたレジメンは FOLFOX が約 70% を占めており、サブグループ解析において FOLFOX + C-mab と FOLFOX + B-mab を比較したところ、主要評価項目である OS 中央値は C-mab 併用群が B-mab 併用群に比べ 32.5 カ月 vs. 29.0 カ月（HR 0.86, p = 0.20）と有意差はないものの良好な傾向であった。

主なエビデンス Eur J Cancer (2015); 51: 1243-52.
 ESMO 2014. Abstr 5010.
 Annals of Oncology (2011); 22: 1535-46.
 J Clin Oncol (2010); 28: 1351-7.

開始基準

- ・ RAS 野生型の患者
- ・ Grade 1 以上の好中球減少、非血液毒性が持続していないこと
- ・ 血小板数が 75000/ μ L 以下でないこと
- ・ 皮膚障害が Grade 2 以下であること

減量基準 C-mab：皮膚障害に応じた減量基準あり

Grade3 以上の皮膚障害発現回数	アービタックスの投与	投与延期後の状態	用量調節
初回発現時	投与延期	Grade2 以下に回復	250mg/m ² で投与
		回復せず	投与中止
2 回目の発現時	投与延期	Grade2 以下に回復	200mg/m ² で投与
		回復せず	投与中止
3 回目の発現時	投与延期	Grade2 以下に回復	150mg/m ² で投与
		回復せず	投与中止
4 回目の発現時	投与中止	—	—

mFOLFOX6：下記の減量基準を参照

	5-FU(急速静注)	5-FU(持続静注)	L-OHP
初回投与量	400mg/m ²	2400mg/m ²	85mg/m ²
レベル-1	300mg/m ²	2000mg/m ²	65mg/m ²
レベル-2	200mg/m ²	1600mg/m ²	50mg/m ²

急速静注と持続静注投与量は、Grade3以上の毒性が発現した場合1レベル減量。Grade4の好中球減少、Grade3の下痢、Grade3から4の血小板減少症、Grade2の神経障害が発現した場合、1レベルずつ投与量を減量（ただし、減量は2段階まで可能）。

主な副作用（%）

Grade3-4の副作用の発現率

- ✓ 好中球減少（35%）

Grade3以上の好中球減少が出現した場合は、休薬にてGrade2以下まで回復を待ち、次コース以降の5-FU（急速静注）の休薬やL-OHPの減量を検討する。

- ✓ 皮膚障害（18%）

FOLFOX単独群に比べ、C-mab併用群にて高い傾向にある。C-mab投与前日からの保湿剤の予防塗布や、経口抗菌薬ドキシサイクリン200mgの予防投与を行うことによりGrade2以上の皮膚障害の発現頻度が低下したとの報告（STEPP試験）あり（現在実臨床においてはミノサイクリンが最も汎用されている）。皮膚科医との連携が推奨される。

- ✓ アレルギー反応

2・18%とC-mabを併用した場合、P-mab併用した場合と比べ発現頻度がやや高い。アナフィラキシー様の症状が出現した場合は、薬剤投与を直ちに中止し、抗ヒスタミン薬・ステロイド・必要に応じてアドレナリンを使用する。

当院レジメンについて

- ✓ ポンプはトレフューザーを標準としている。希釈液量についてはトレフューザー typeT 流量換算表に従う。

- ✓ オキサリプラチンは塩化物含有溶液により分解する。セツキシマブ投与後にフラッシュを行い、オキサリプラチンと同時投与するレボホリナートの希釈液については5%ブドウ糖とした。

- ✓ C-mabによるinfusion reactionの予防として抗ヒスタミン薬を前投薬として投与。

- ✓ 催吐性リスクはMEC。遅発性悪心・嘔吐のリスクを低下させるべく、セロトニン拮抗薬は第二世代（palonosetron）とした。

- ✓ ポートより投与するため、輸液ポンプ使用とした。

患者への注意事項

- ✓ 初回の場合は、トレフューザーの管理について説明する（当院説明書あり）。

- ✓ 皮膚障害は高頻度で発現する。予防として、症状が出ないうちから保湿剤を丁寧使用するよう指導する。症状が発現してから使用するものであると認識している患者がいるが予防が重要であることを強調すべきである。

- ✓ 皮膚症状の程度が強いほど、治療効果が良好とされる報告がある。症状を軽減させながら治療を継続することが重要である旨を説明する。

- ✓ C-mabのinfusion reaction予防として使用する抗ヒスタミン薬（ポララミン®）による眠気が出る可能性あり、注意する。

- ✓ オキサリプラチンによるHyper Sensitivity Reaction（治療回数を重ねると発

現頻度が高まる) に注意するよう説明する。

- ✓ オキサリプラチンによる末梢神経障害に注意を要する。冷感刺激により誘発される急性の末梢神経症状と、治療回数を重ねることにより発現してくる慢性症状がある。急性末梢神経症状を避けるため、治療後 1 週間程度は冷たいものに触れたり、冷たい飲食物を摂取したりしないよう説明する。

参考資料

- ✓ 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)
- ✓ アービタックス 適正使用ガイド 第3版
ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部