


2024年1月12日

さいたま市民医療センター
2023年度第2回 レジメン説明会
大腸癌 FOLFOXIRI, 分子標的治療薬(抗体製剤)



 社会医療法人 さいたま市民医療センター
大木崇弘

当研修は、連携充実加算算定要件に含まれる研修会です。

COI開示

本日の内容について開示すべきCOIはございません。

社会医療法人 さいたま市民医療センター
大木崇弘

当院
ホームページ

医療関係者の方へ

院内採用レジメナー覧

ホーム

▼ ご来院される方へ

▼ 当センターについて

▼ 特徴・取組み

交通アクセス

採用情報

ホーム > 医療関係者の方へ

医療関係者の方へ

- 紹介予約のご案内
- 診療情報提供書作成依頼
- 地域医療連携室
- 糖尿病医療連携バス
- 医療関係者向けイベントのご案内
- 保険薬局の皆様へ

保険薬局の皆様へ

保険薬局の皆様へ

- お知らせ
- 院内採用レジメナー覧
- 院外処方可能な医薬品一覧および新規薬
- さいたま市薬剤師会との院外処方せん
- 院外処方箋への臨床検査値の記載について
- 調剤過誤発生時の報告手順について

院内採用レジメナー覧

さいたま市民医療センター

ホーム

- 悪性リンパ腫
- 悪性胸膜中皮腫
- 悪性線維性組織球腫
- 胃癌

レジメン名	対象疾患	1コース期間	抗悪性腫瘍薬・投与スケジュール
セツキシマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	1週間	セツキシマブ 初回 400mg/m ² day1 2コース目以降 250mg/m ² day1
カベシタピン+ペバシズマブ	結腸・直腸癌	3週間	ペバシズマブ 7.5mg/kg day1 カベシタピン 2000mg/m ² /日 day1タ-15朝
パニツムマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	2週間	パニツムマブ 6mg/kg day1
イリノテカン+パニツムマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	2週間	パニツムマブ6mg/kg day1 イリノテカン150mg/m ² day1
S-1+ペバシズマブ	結腸・直腸癌	6週間	ペバシズマブ 5mg/kg day1, 15, 29 S-1 80-120mg/日 day1タ-29朝
CAPIRI	結腸・直腸癌	3週間	イリノテカン 200mg/m ² day1 カベシタピン 1600mg/m ² /日 day1タ-15朝
			ペバシズマブ 7.5mg/kg day1 イリノテカン 200mg/m ² day1 カベシタピン 1600mg/m ² /日 day1タ-15朝
			ラチン 130mg/m ² day1 カベシタピン 2000mg/m ² /日 day1タ-15朝

【お問い合わせ先】

さいたま市民医療センター 薬剤科
電話・FAX：048-799-5138

本日本話しする内容

①大腸癌治療ガイドラインについて

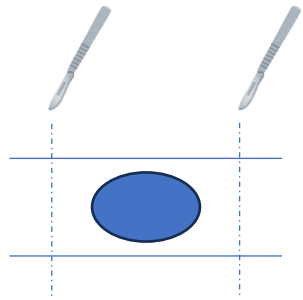


②レジメン紹介FOLFOXIRI, 分子標的治療薬

…今回はFOLFOXIRIと分子標的治療薬です

大腸癌に対する薬物療法の種類と目的

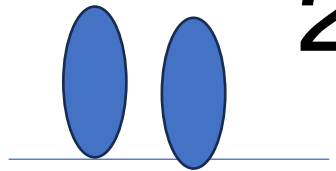
1. 補助化学療法



再発を抑制し予後を改善するのが目的
術後8か月以内に開始し、約半年間行う
R0切除が行われたStage III大腸癌が対象
再発リスクが高いStage II大腸癌術後にも考慮



2. 切除不能・再発大腸癌に対する薬物療法



延命や症状緩和などが目的

薬物療法を行わない場合の生存期間中央値(MST)は約8か月。
薬物療法によりMSTは30ヶ月を超える。



結腸癌の補助化学療法に用いるレジメン・薬剤

(Adjuvant therapy)

推奨度1

オキサリプラチン併用療法

CAPOX ←当院で使用頻度が高い

FOLFOX

推奨度2

フッ化ピリミジン単独療法

カペシタビン

5-FU(持続静注)+/-LV

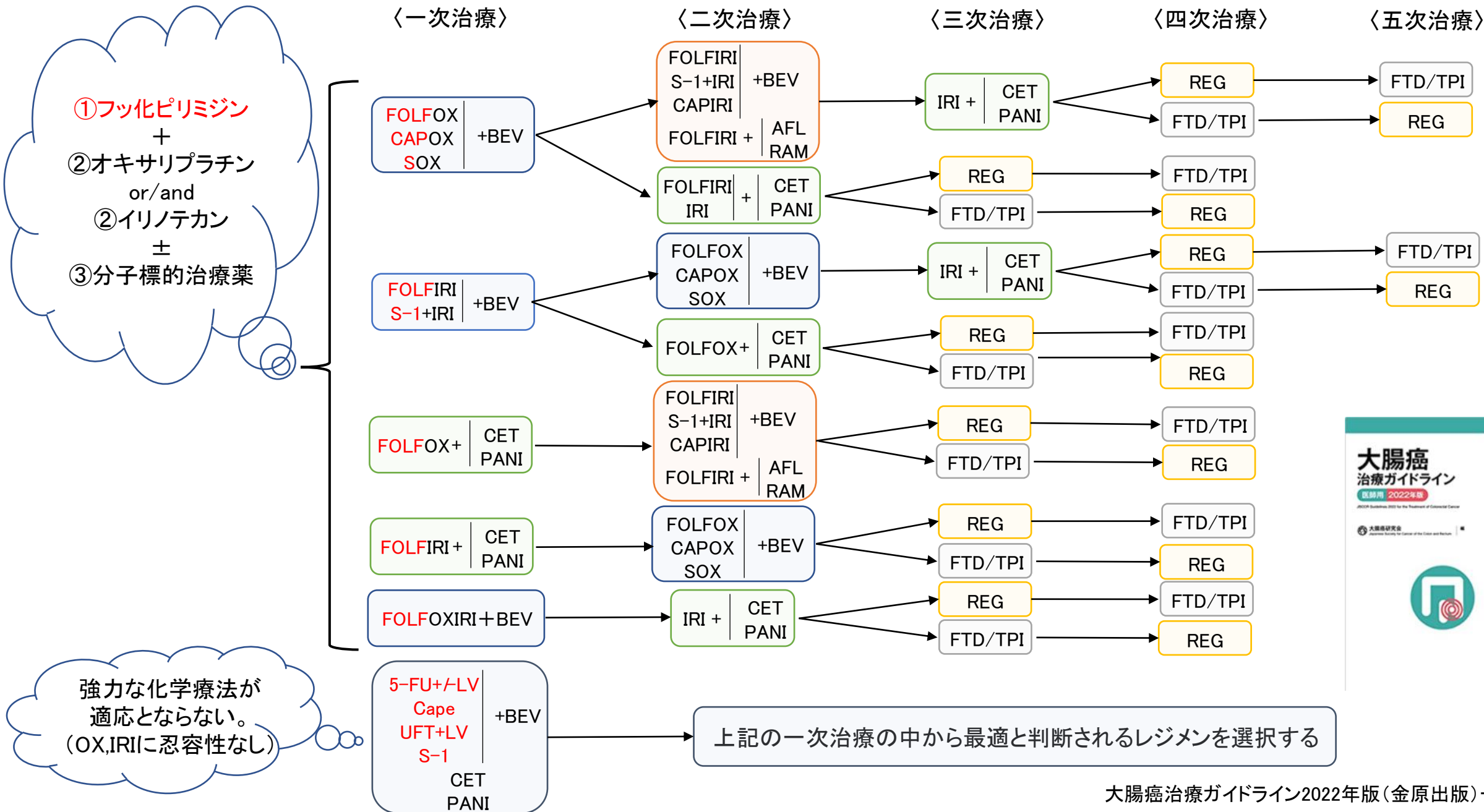
UFT+LV ←当院で使用頻度が高い

S-1

MSI-High症例では
推奨されない

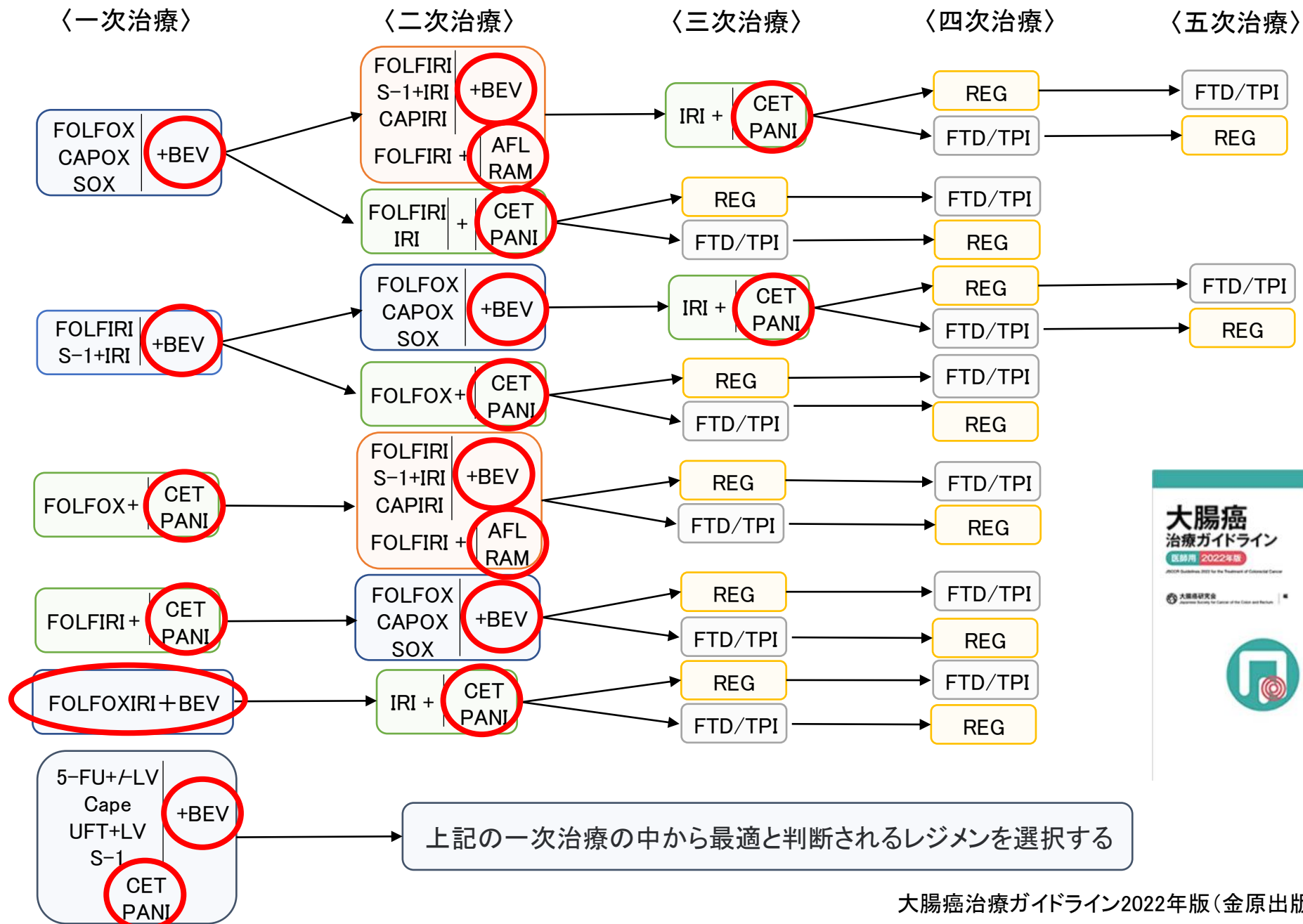
イリノテカンや分子標的治療薬は使用しない！

切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

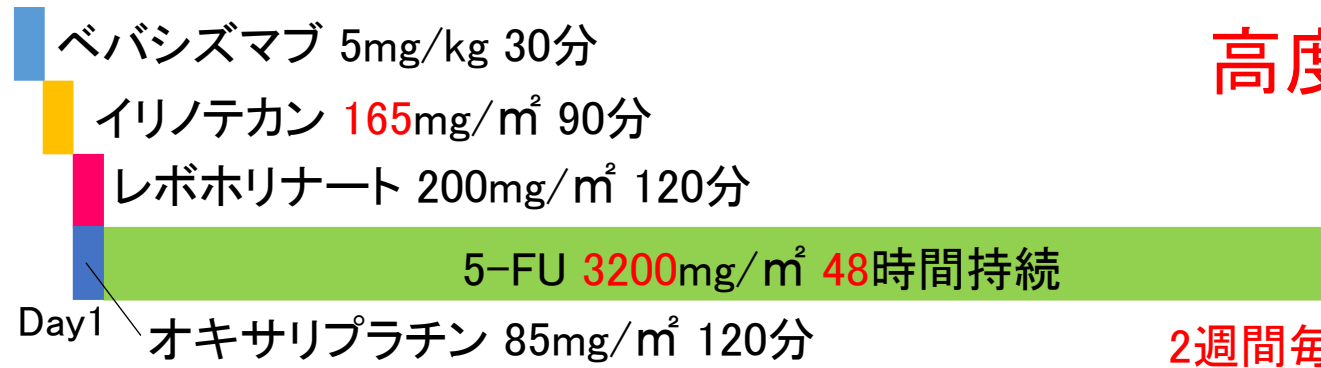


切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

今回はこの辺の話をしてします。



FOLFOXIRI+BEV



高度催吐リスクレジメン

最大12コース

2週間毎

ベバシズマブ
30分



パロノセトロン
デキサメタゾン
15分



イリノテカン
90分



オキサリプラチン
120分
レボホリナート
120分



中心静脈から投与
5-FU
持続静注
48時間



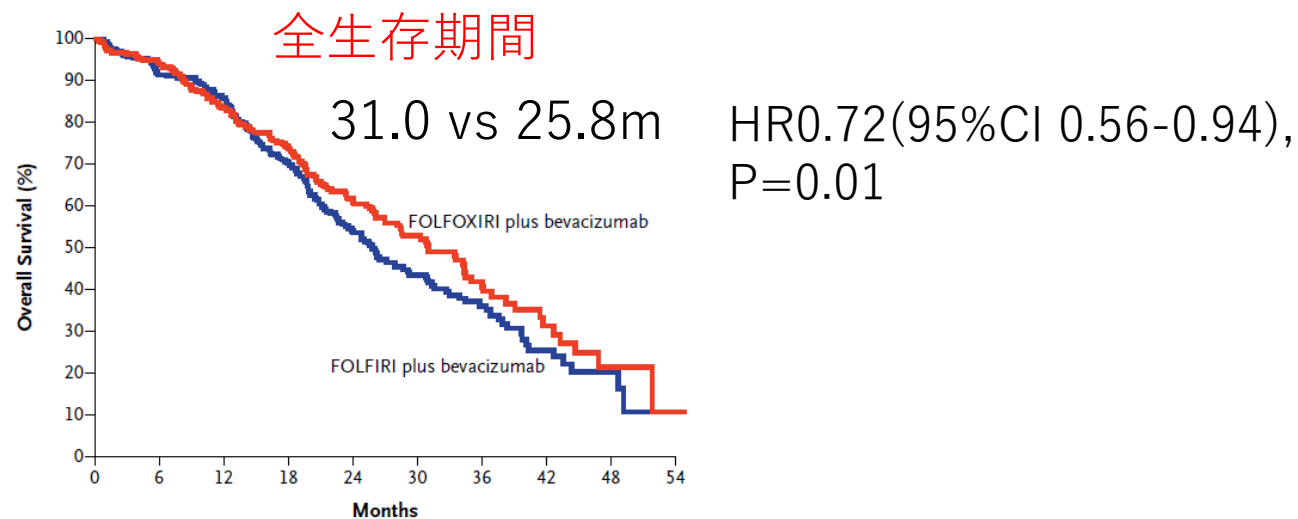
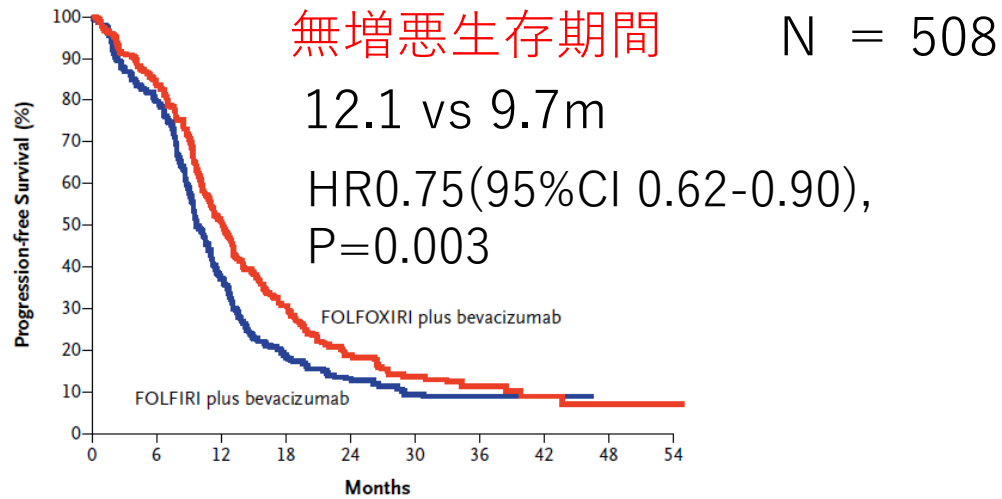
+アプレピタントカプセル
orホスネツピタント(30分)



Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer

N Engl J Med. 2014 oct 23; 371(17): 1609-18 TRIBE試験

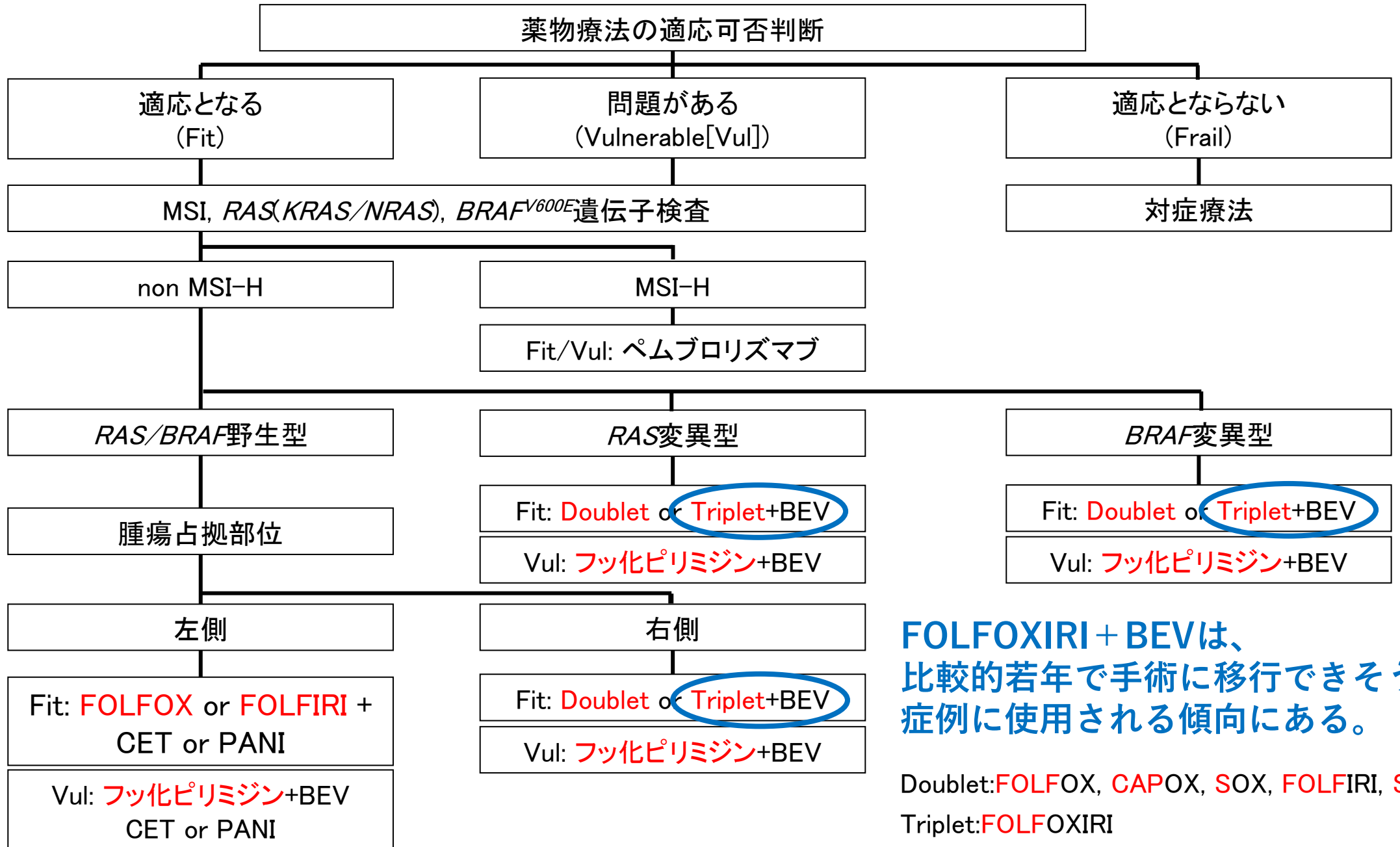
FOLFOXIRI+BEV vs FOLFIRI+BEV



Grade3 or 4の有害事象

Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events.*

Event	FOLFIRI plus Bevacizumab (N=254)	FOLFOXIRI plus Bevacizumab (N=250)	P Value
	no. (%)		
Neutropenia 好中球減少	52 (20.5)	125 (50.0)	<0.001
Febrile neutropenia	16 (6.3)	22 (8.8)	0.32
Diarrhea	27 (10.6)	47 (18.8)	0.01
Stomatitis	11 (4.3)	22 (8.8)	0.048
Nausea 悪心	8 (3.2)	7 (2.8)	1.00
Vomiting 嘔吐	8 (3.2)	11 (4.4)	0.49
Asthenia	23 (9.1)	30 (12.0)	0.31
Peripheral neuropathy	0	13 (5.2)	<0.001
Hypertension	6 (2.4)	13 (5.2)	0.11
Venous thromboembolism	15 (5.9)	18 (7.2)	0.59
Serious adverse events	50 (19.7)	51 (20.4)	0.91



FOLFOXIRI + BEVは、比較的若年で手術に移行できそうな症例に使用される傾向にある。

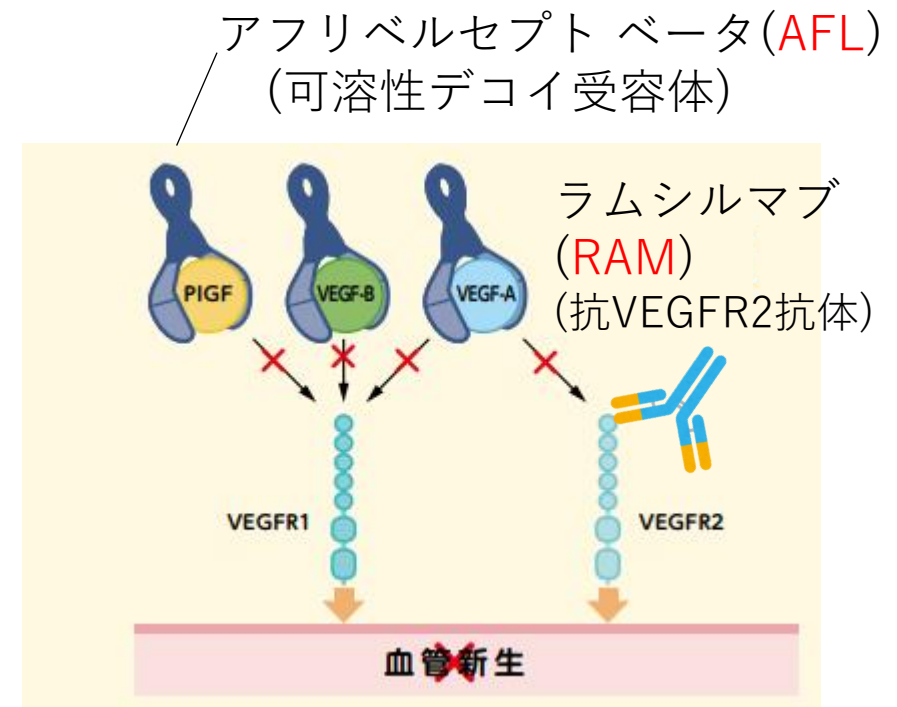
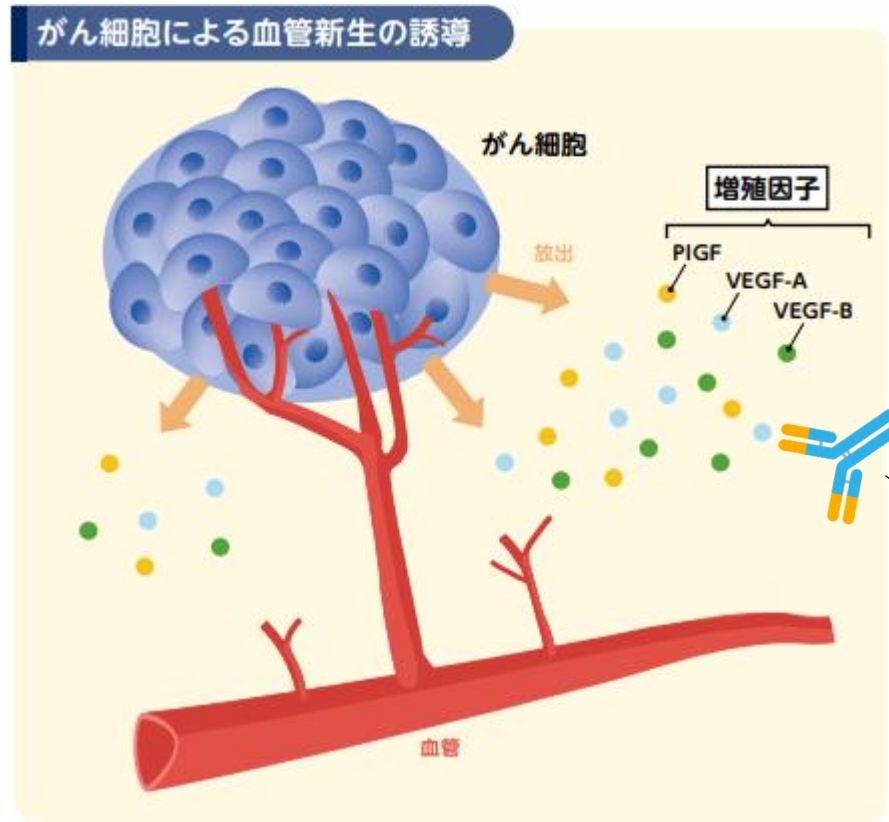
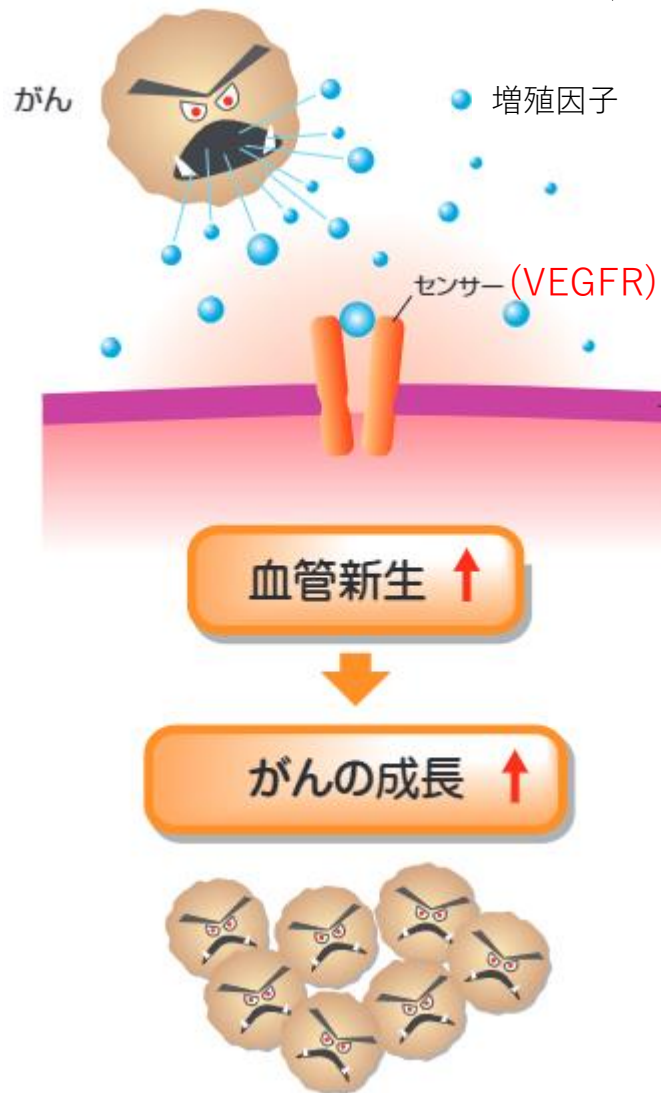
Doublet: FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI
Triplet: FOLFOXIRI

血管新生阻害薬 (BEV, RAM, AFL)

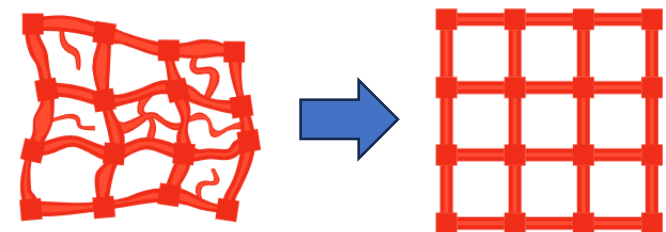
ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト ベータ

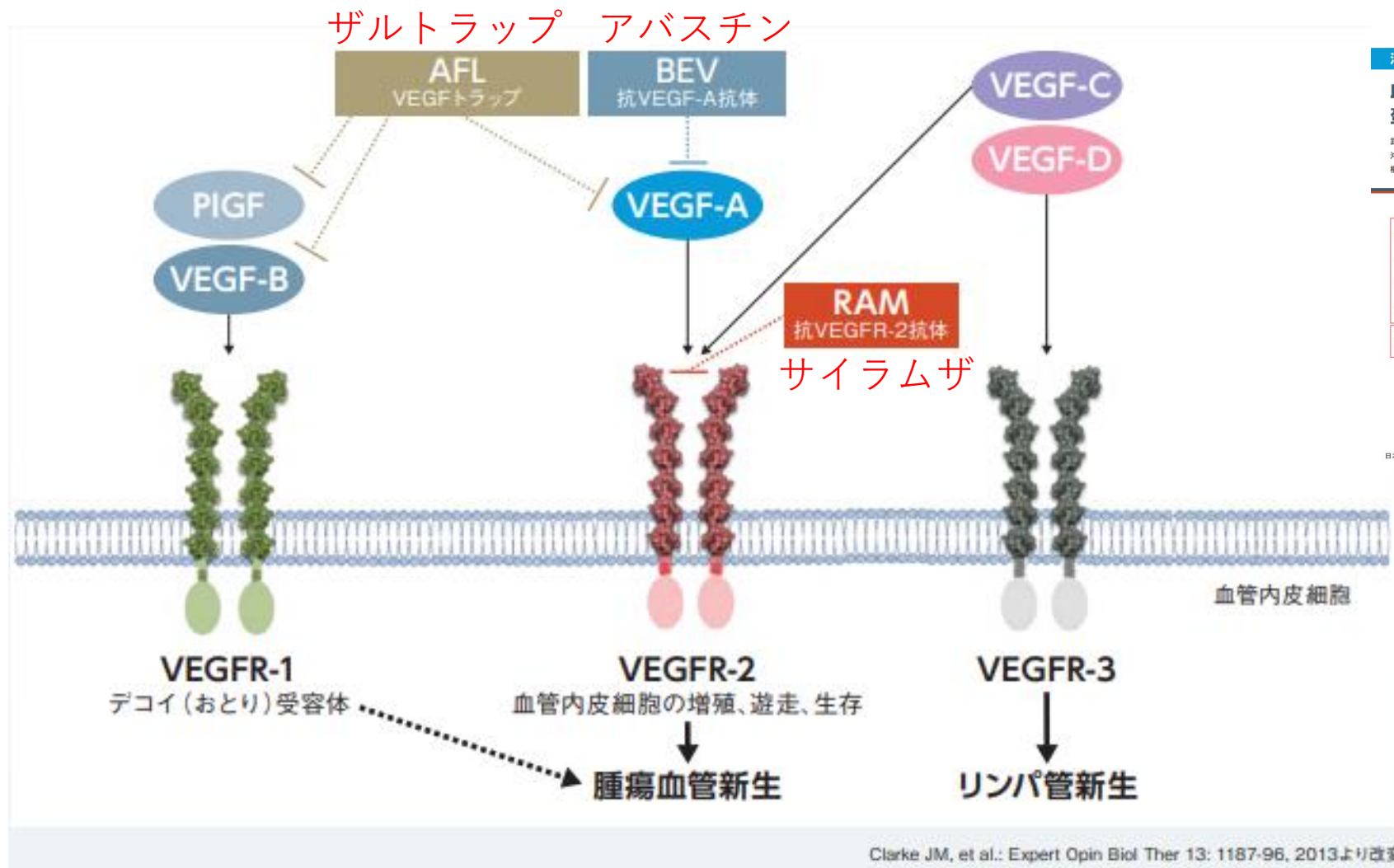


血管新生阻害薬の作用点 (BEV, RAM, AFL)



ベバシズマブ (BEV)
(抗VEGF-A抗体)





治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における

血管新生阻害薬の副作用マネジメント：
蛋白尿、高血圧

武藤 学 先生(京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授)
沖 英次 先生(九州大学大学院 消化器・総合外科 准教授)
柳田 素子 先生(京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 教授)

1. 警告
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
 - 1.2 心臓病、脳卒中発症等の既往歴は腎臓病発症の原因となり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重症の腎臓病発症があらわれた場合には、本剤を再投与しないこと。(B.1, 11.1 参照)
 - 1.3 重症の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重症の出血があらわれた場合には、本剤を再投与しないこと。(B.3, 11.3 参照)
 - 1.4 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた場合には、本剤を再投与しないこと。(B.3, 11.3 参照)
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏性の既往歴のある患者
 - 2.2 本剤が禁忌とされている状態にある患者(注)を参照

抗腫瘍性血管新生阻害薬 ヒト型抗VEGFR-2[®]モノクローナル抗体
サイラムザ[®] 点静注液 100mg
点静注液 500mg
CYRAMZA Intravenous Injection ①ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体
②ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体の遺伝子組換え体
③ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体の遺伝子組換え体の遺伝子組換え体

日本イーライリリー株式会社

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における血管新生阻害薬の副作用マネジメント：
蛋白尿、高血圧（日本イーライリリー）より抜粋

血管新生阻害薬の副作用

高血圧 → 高血圧治療ガイドラインに準じた
マネジメントをお願いします。

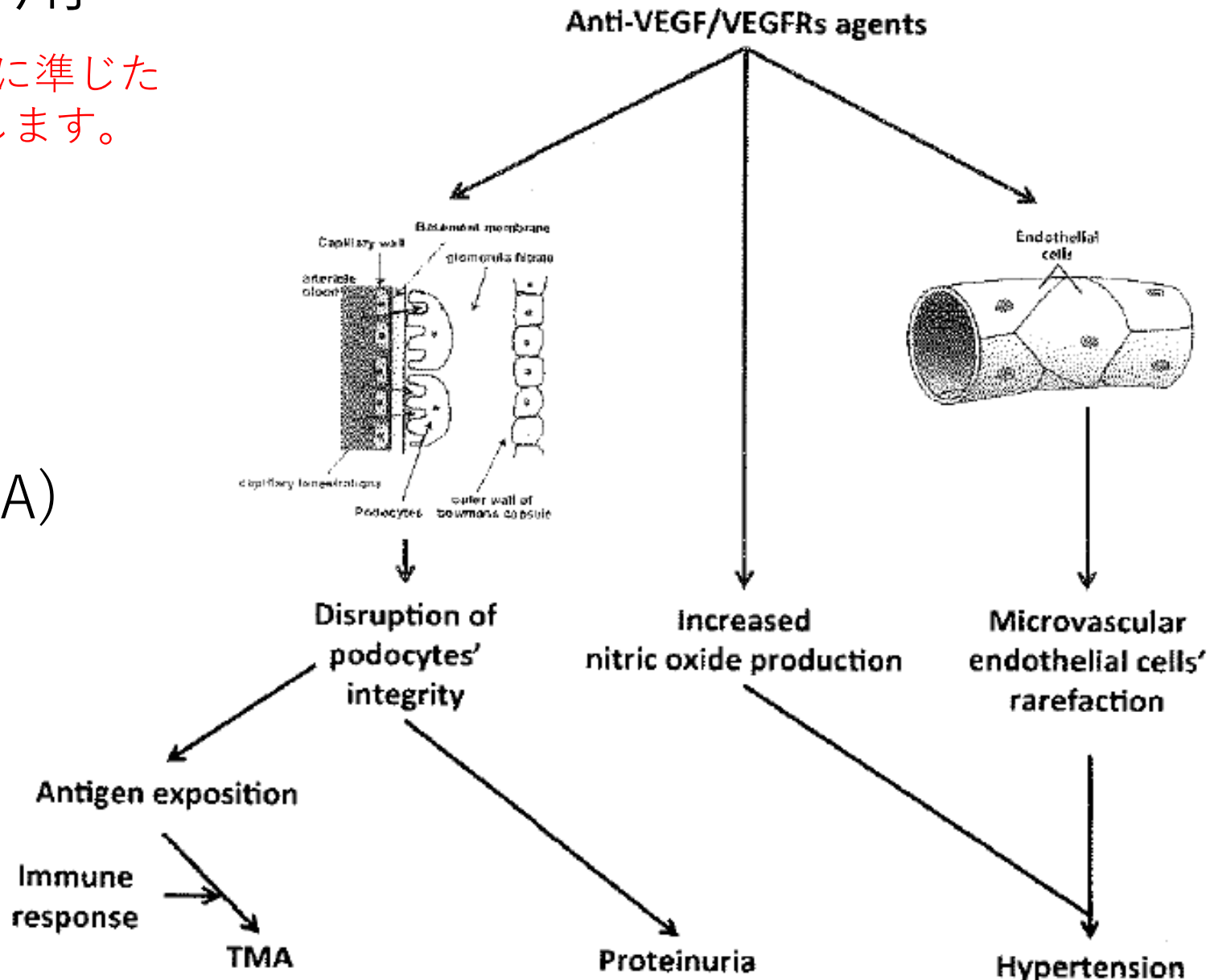
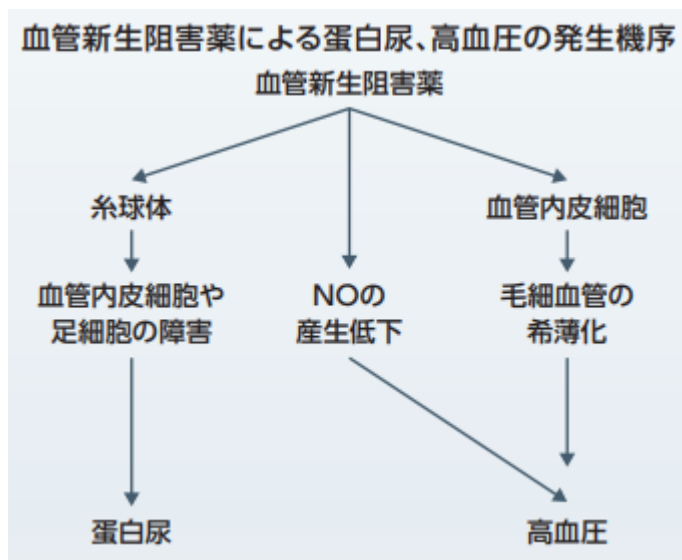
出血

蛋白尿

創傷治癒遅延

血栓塞栓症

血栓性微小血管障害症(TMA)

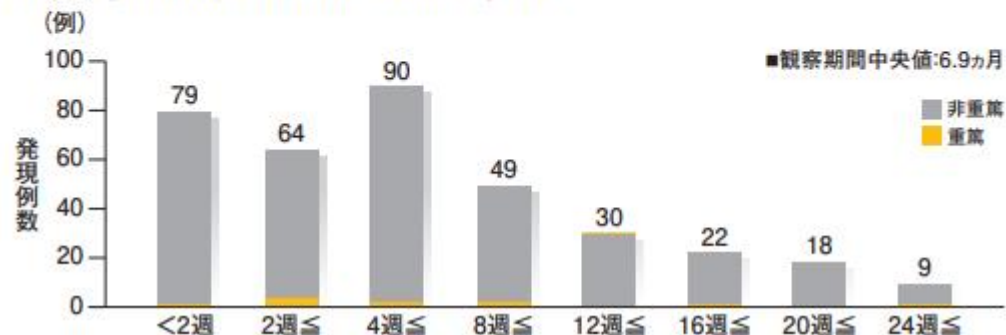


高血圧の発現時期

●発現時期

高血圧の発現時期と投与期間等との関連については明確な傾向が得られていません。国内特定使用成績調査においても、投与初期から発現が認められましたが、その後の期間においても発現がみられました。

◆国内特定使用成績調査における初回発現時期¹⁾



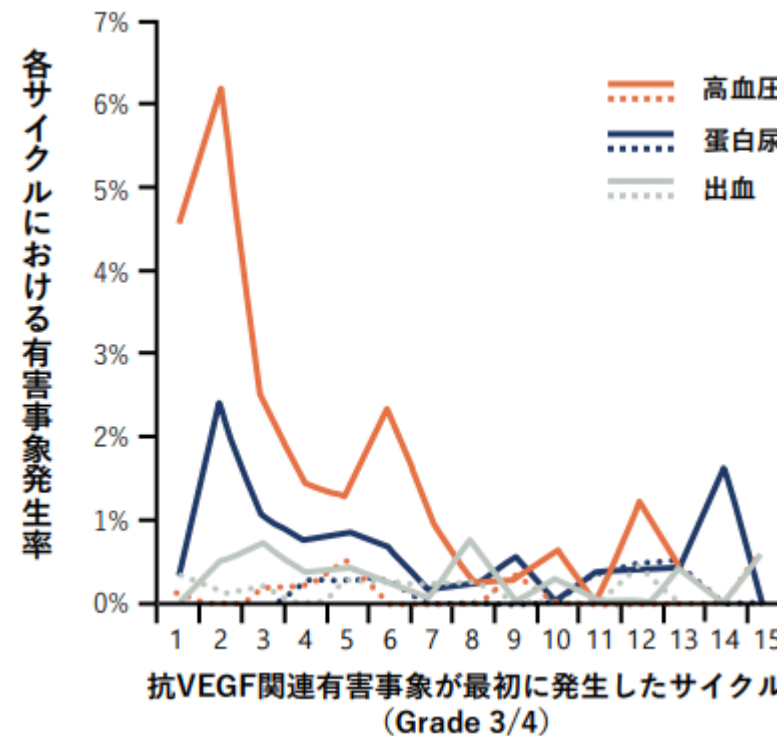
アバスチン適正使用ガイド

●発現時期

	サイラムザ群 (RAM + FOLFIRI) (N=529)
発現例数	136
中央値 (範囲) *	29.0日 (1-662)

* 投与開始から高血圧発現までの期間

サイラムザ適正使用ガイド



ザルトラップ有害事象管理ガイド



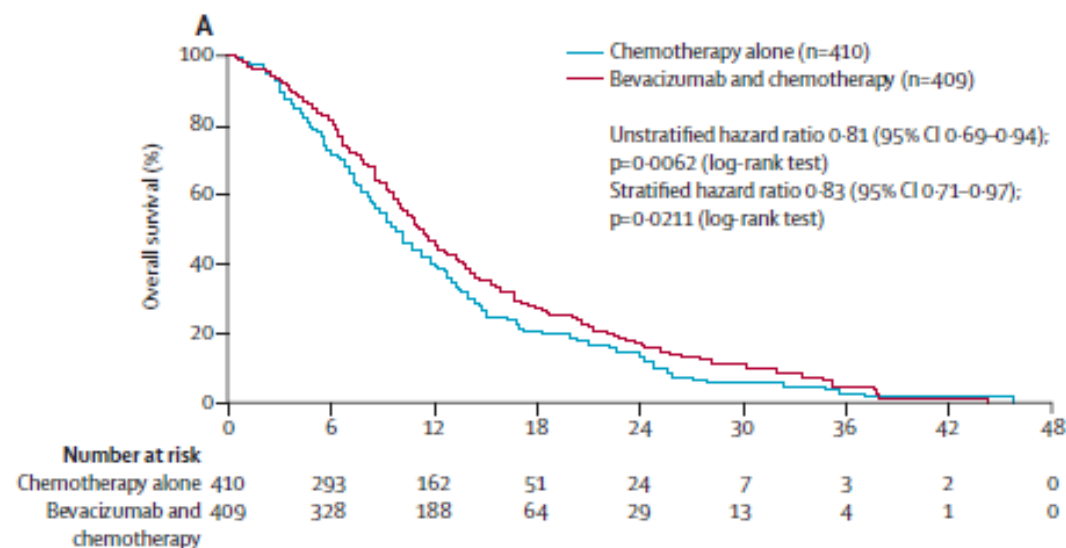
Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial

Lancet Oncol. 2013 Jan; 14(1): 29-37

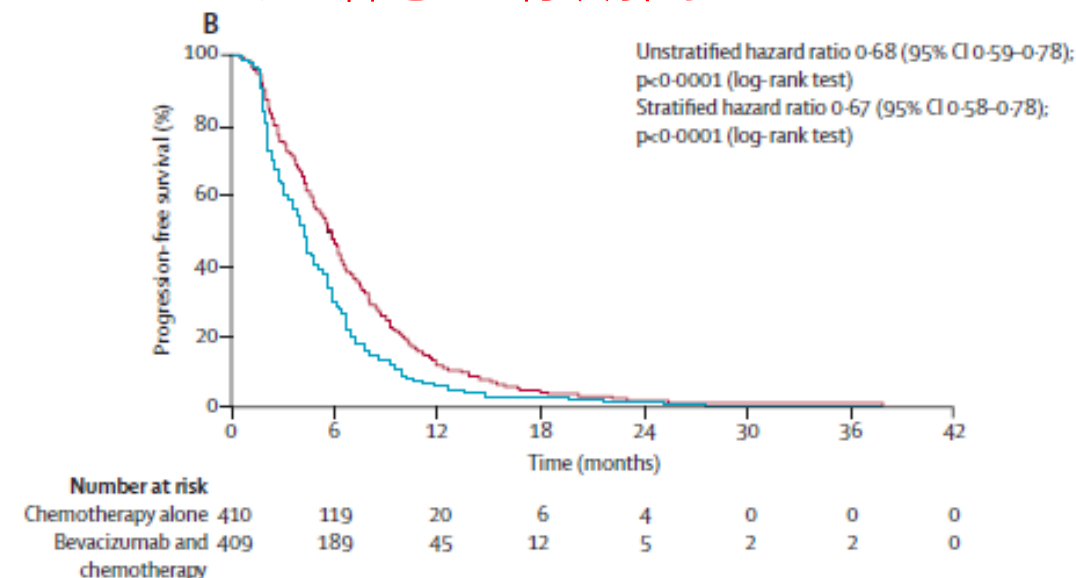
Figure 2: Overall survival (A) and progression-free survival (B) according to treatment

The primary analysis was unstratified. In the stratified analysis, patients were stratified by first-line chemotherapy (oxaliplatin-based vs irinotecan-based), first-line progression-free survival (≤ 9 months vs > 9 months), time since last bevacizumab dose (≤ 42 days vs > 42 days), and Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline (0 vs ≥ 1).

全生存期間

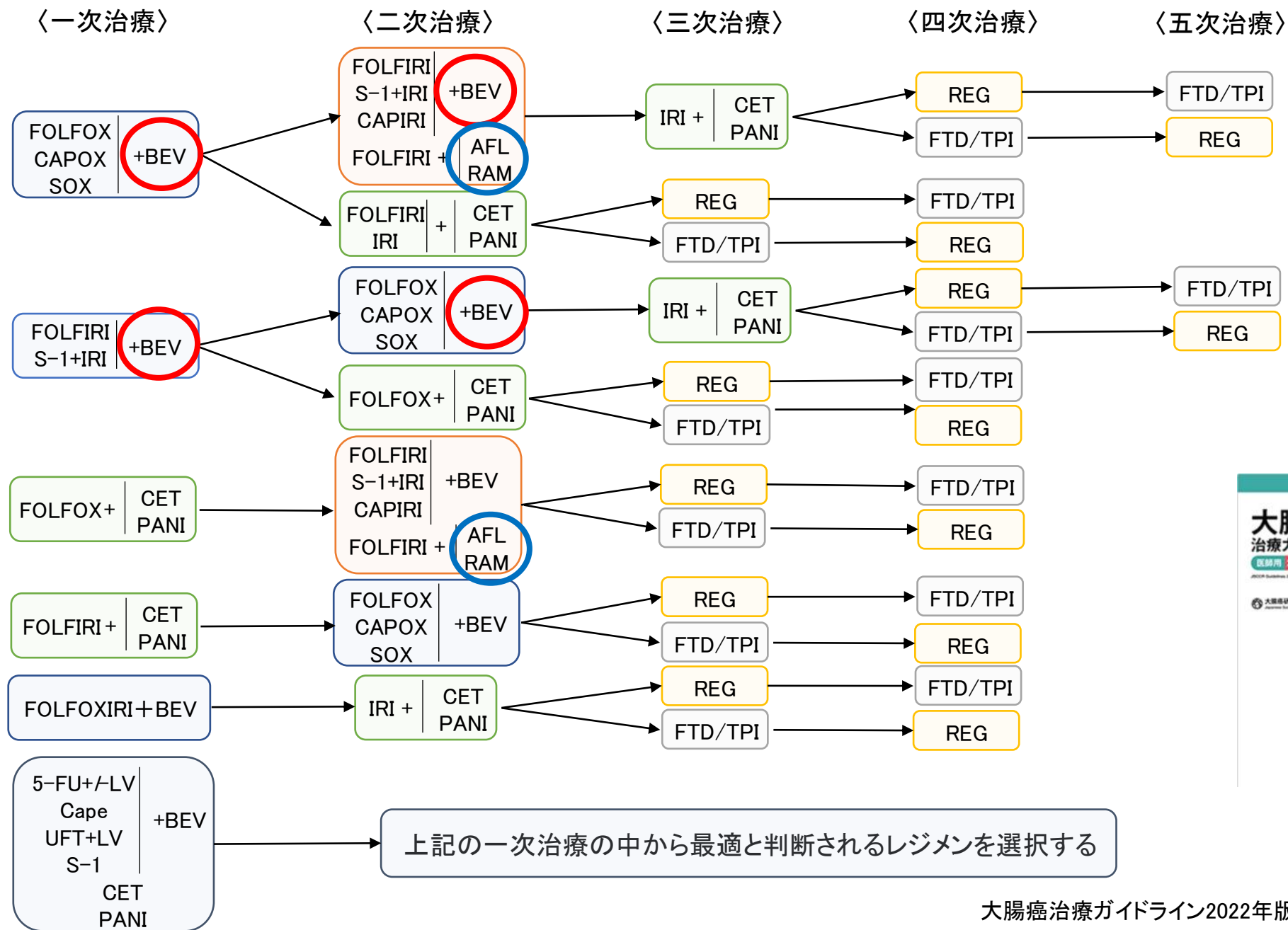


無増悪生存期間



病勢進行により化学療法を変更しても、ベバシズマブを継続することで上乗せ効果が期待できる。

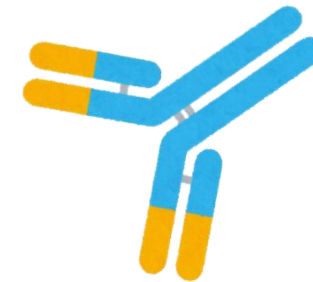
切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム



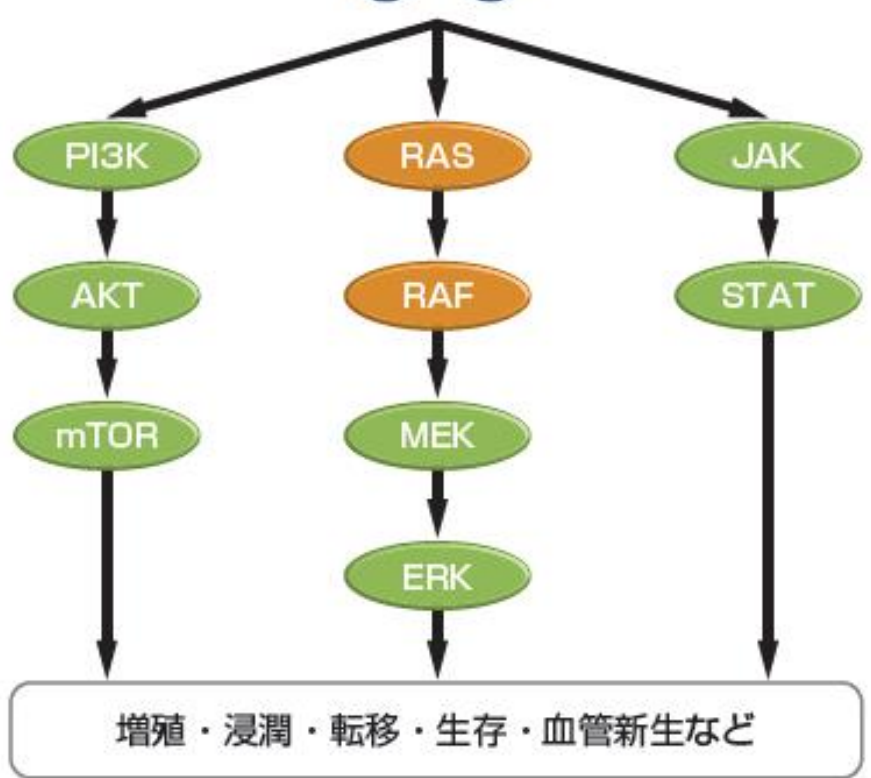
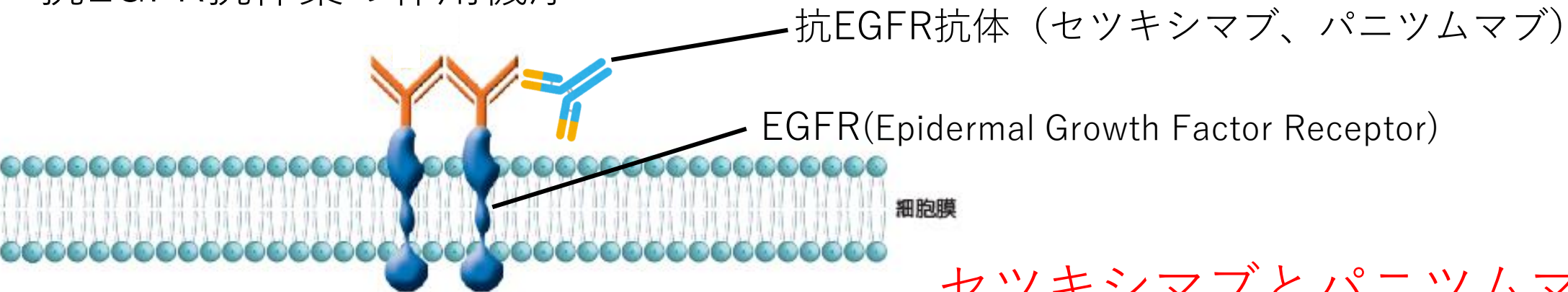
抗EGFR抗体薬

(CET, PANI)

セツキシマブ、パニツムマブ



抗EGFR抗体薬の作用機序



セツキシマブとパニツムマブの違い

セツキシマブ CET	パニツムマブ PANI
IgG1 (ADCC活性あり)	IgG2 (ADCC活性なし)
キメラ抗体	ヒト型抗体
EGFR(A431細胞)への IC ₅₀ 値 31.1nM	EGFR(A431細胞)への IC ₅₀ 値 3.1nM

RAS,RAFに変異があると使えない!

抗EGFR抗体薬の投与方法

PANI ベクティビックス
6mg/kg 60分 2週間ごと

前投薬不要



CET アービタックス

400mg/m² 120分、以降250mg/m² 60分 1週間ごと

または

500mg/m² 120分 2週間ごと

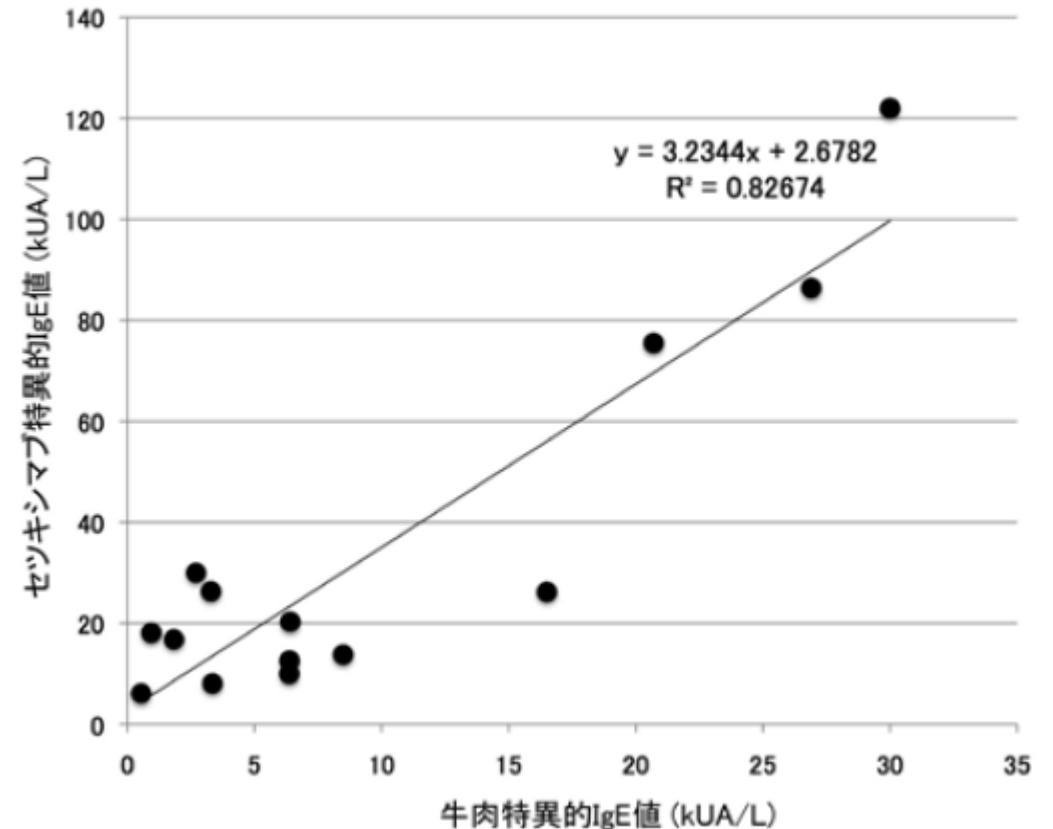
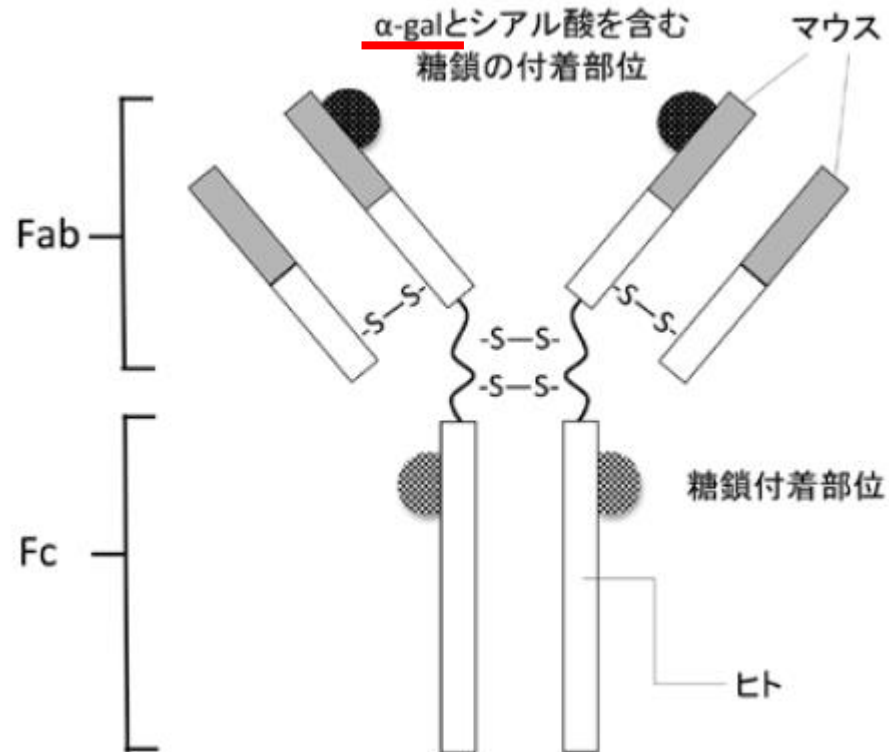
前投薬にポララミン注5mg + デキサメタゾン注3.3mg



セツキシマブと食物アレルギー

α -Gal : galactose- α -1,3-galactose

静脈経腸栄養 Vol.28 No.2 2013 615-618



セツキシマブによるアナフィラキシーで死亡例の報告あり

牛・豚肉アレルギー、ダニ咬傷歴、カレイの卵アレルギー、イヌの飼育、(血液型A・O)はハイリスク

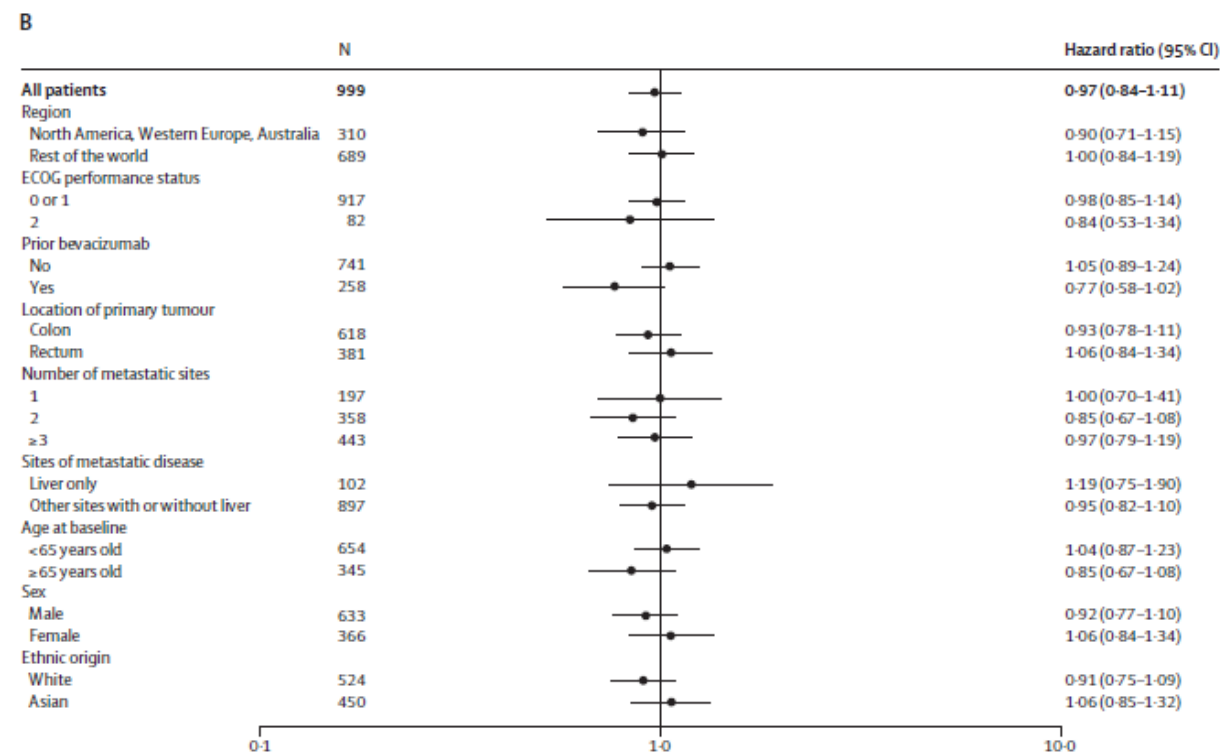
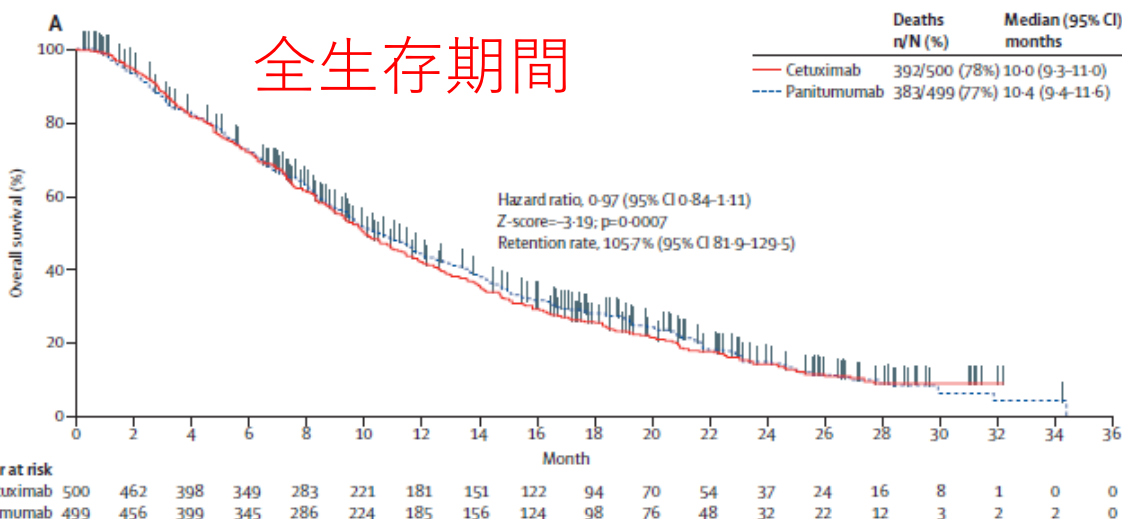
Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study

Timothy J Price*, Marc Peeters*, Tae Won Kim, Jin Li, Stefano Cascinu, Paul Ruff, Atilli Satya Suresh, Anne Thomas, Sergei Tjulandin, Kathy Zhang, Swaminathan Munugappan, Roger Sidhu

Lancet Oncol. 2014 May; 15(6): 569-79

PANI vs CET

全生存期間



パニツムマブ優位 セツキシマブ優位

パニツムマブはセツキシマブに対し非劣性

抗EGFR抗体の副作用

皮膚障害（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、爪囲炎、掻痒、皮膚亀裂
爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群等）

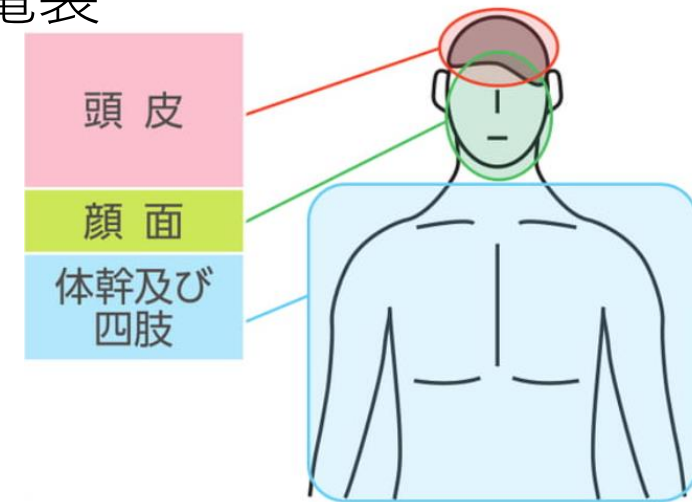
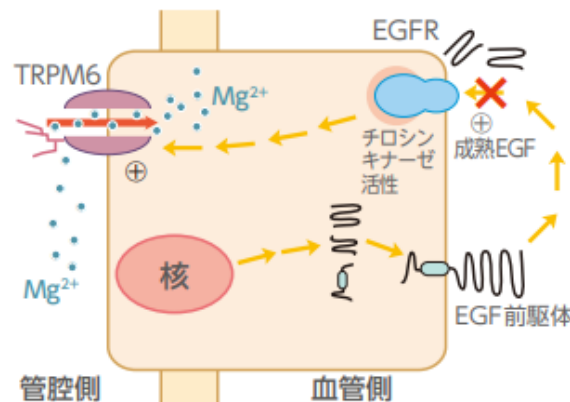
電解質異常(低マグネシウム血症等)



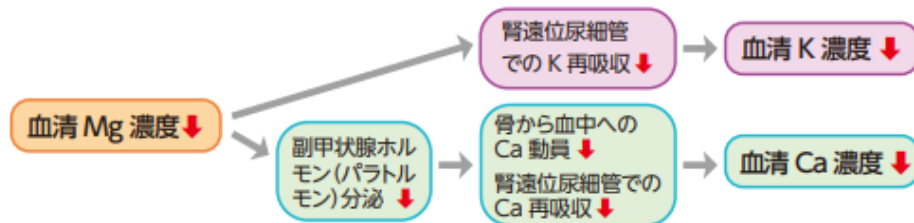
硫酸マグネシウム20mEq
60分かけてDIV

ベクティビックス 22%
アービタックス 8.2%

ヘンレ係蹄上行脚ならびに遠位尿細管局部等における
マグネシウム再吸収阻害の予想概略図



血清Ca濃度と血清K濃度に対する、血清Mg濃度変動の影響



口内炎

下痢



Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP

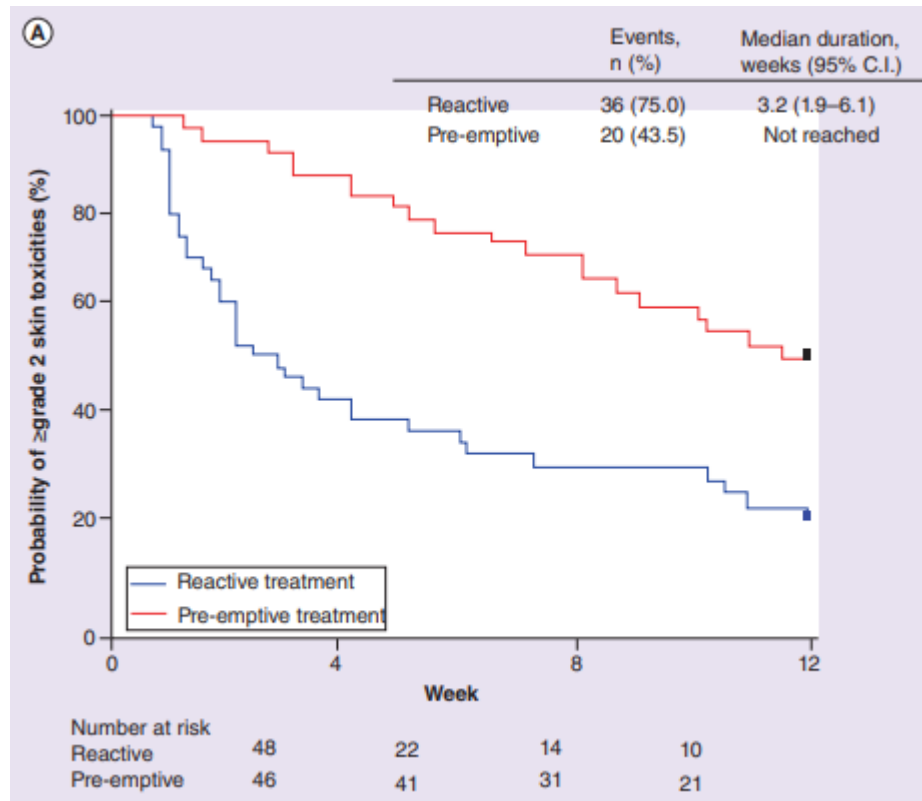
Future Oncol. 2015; 11(4): 617-27

STEPP : Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab

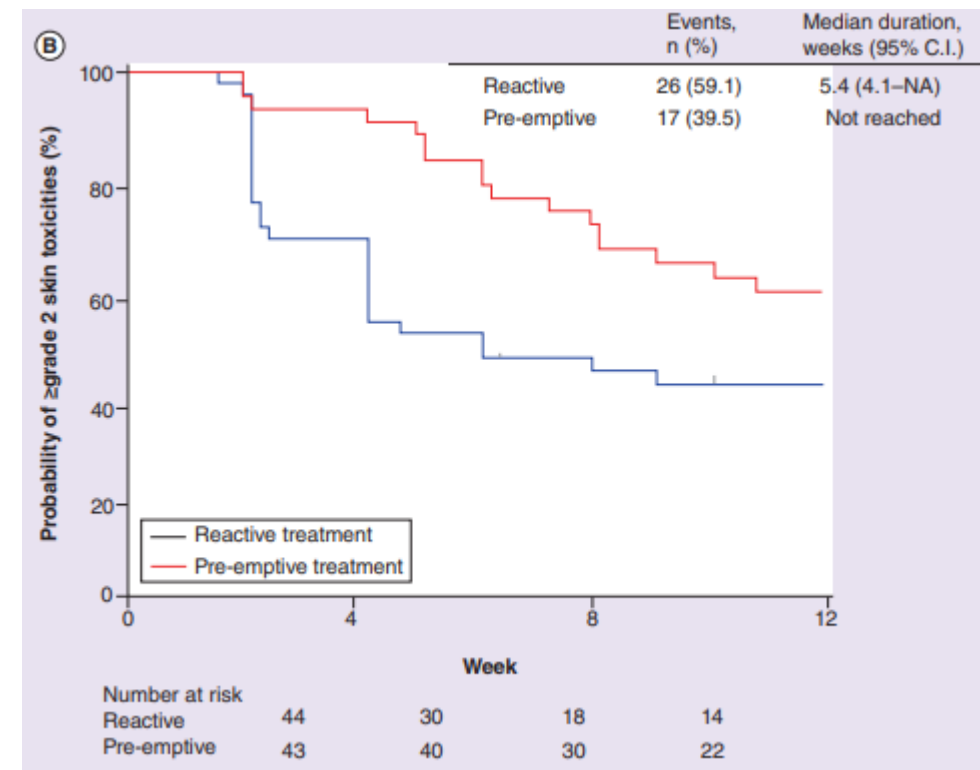
皮膚障害対策

スキンケア！

- ①保湿（両群とも）
- ②ヒドロコルチゾン0.5%クリーム
（顔、手、足、首、背中、胸部に起床時と就寝前に塗布）
- ③日焼け止め(UVA and UVB protection)
- ④ミノサイクリン100mg1日1回



A : Investigators



B : Central review

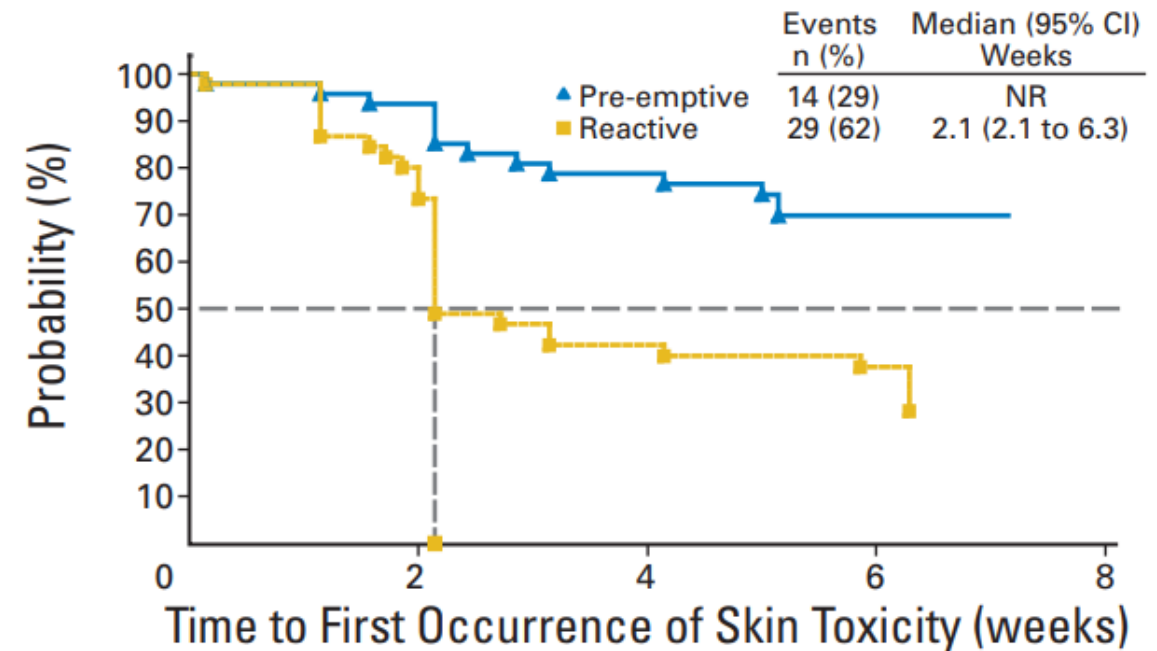


Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

J Clin Oncol. 2010 Mar 10; 28(8): 1351-7

皮膚障害対策

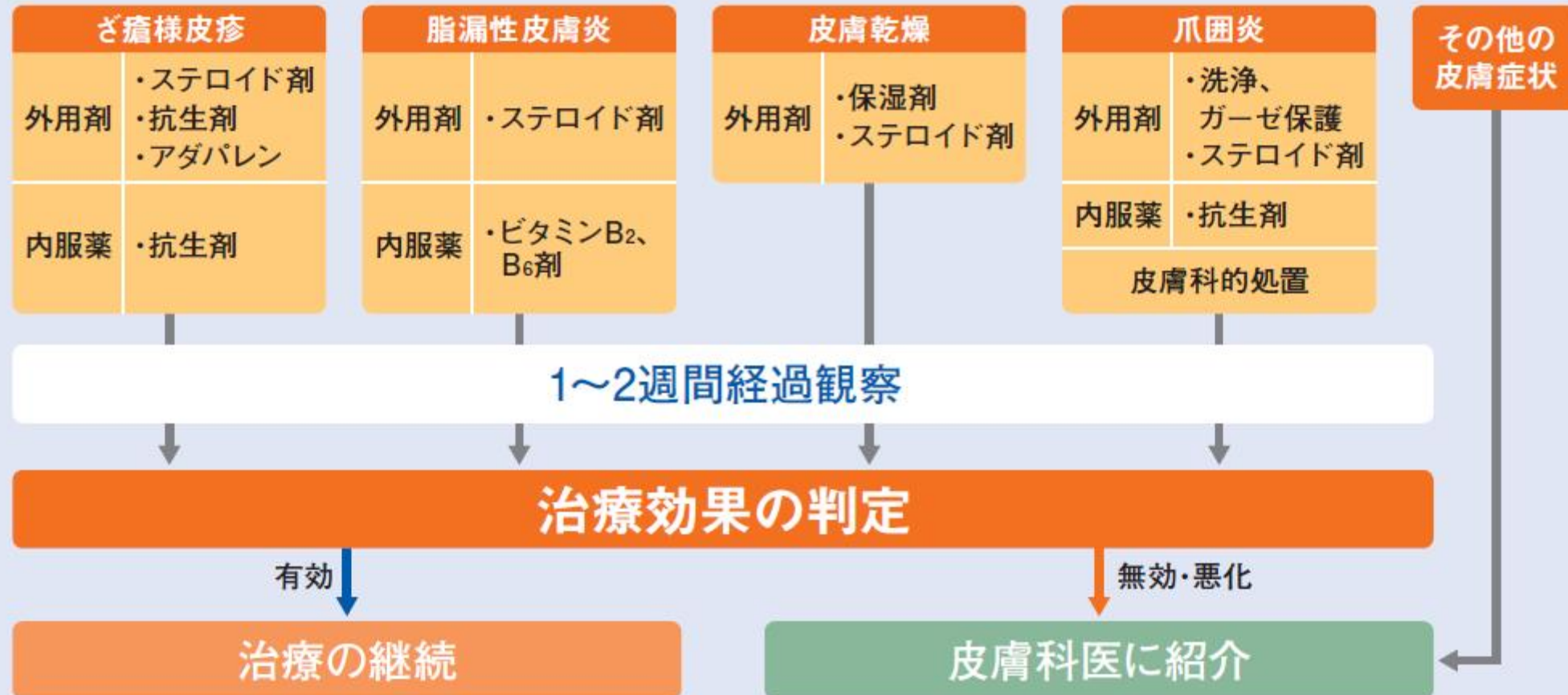
- ①保湿 (顔、手、足、首、背中、胸に1日2回)
- ②日焼け止め(UVA and UVB protection)
- ③ヒドロコルチゾン1%クリーム
(顔、手、足、首、背中、胸部に就寝前に塗布)
- ④ドキシサイクリン100mg1日2回



Pre-emptive n	48	44	36	27	0
Censored	0	1	1	5	27
Reactive n	47	36	18	16	0
Censored	0	2	1	0	15

皮膚症状の治療アルゴリズム

● そう痒が強い場合には、下記の他に別途、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を使用する。

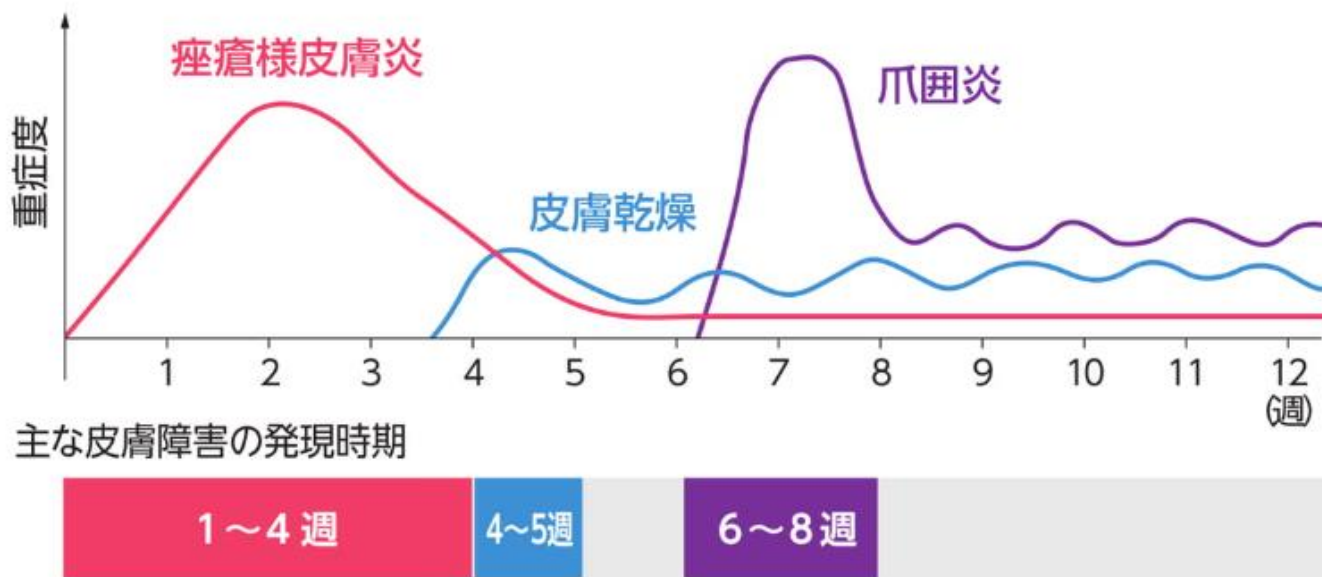


監修: 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 山崎 直也 先生
静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

パニツムマブ投与による皮膚障害の発現機序



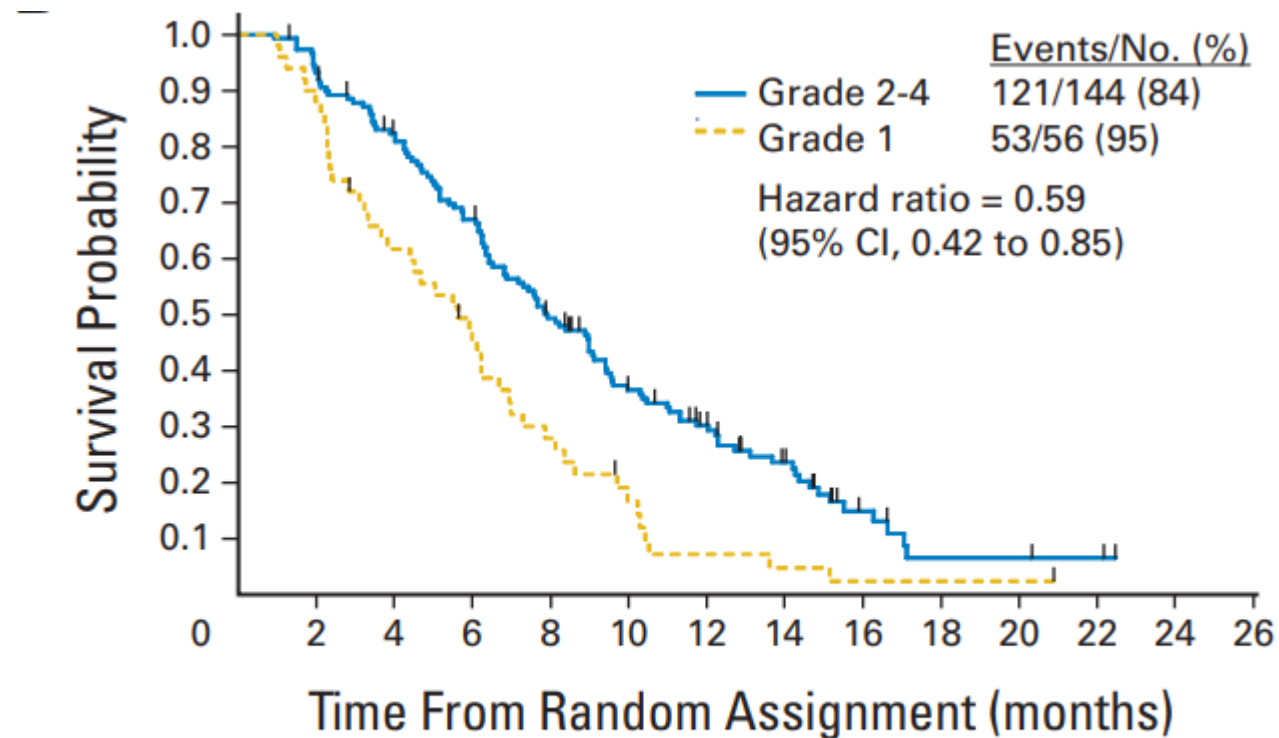
主な皮膚障害の発現時期と、重症度の推移



爪囲炎Grade3

● EGFR阻害薬による典型的な皮膚障害とその発現時期について示した。

パニツムマブ投与症例の皮膚障害重症度別生存曲線



Grade 2-4 vs Grade 1

Hazard ratio 0.59
(95%CI 0.42-0.85)

Patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Grade 2-4	149	138	118	96	69	47	34	21	8	3	3	2	0		
Grade 1	50	44	30	21	13	7	3	2	1	1	1	0	0		

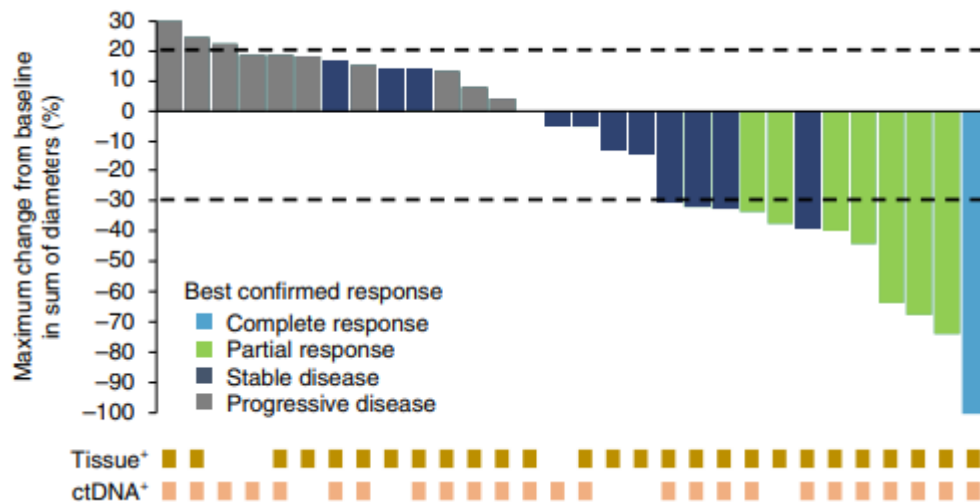
J Clin Oncol. 2007 May 1; 25(13): 1658-64

皮膚障害の発現が強くあらわれる群で、予後良好な傾向がある。

HER2陽性大腸癌に対する トラスツズマブ・ペルツズマブ併用療法

Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for *HER2*-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial

TRIUMPH試験(医師主導治験第II相試験) Nat Med. 2021 Nov; 27(11): 1899-1903



RAS変異陽性症例には使用できない

適応：

- ・がん化学療法後に増悪した**HER2陽性**の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

特定の背景を有する患者に対する注意：

- ・重篤な**心障害**のある患者
- ・左室駆出率が低下している患者
- ・アントラサイクリン系薬剤投与歴のある患者
- ・胸部への放射線治療歴のある患者
- ・うっ血性心不全もしくは治療を有する重篤な不整脈のある患者または既往歴のある患者
- ・冠動脈疾患の患者またはその既往
- ・高血圧症の患者またはその既往

投与スケジュール

ポララミン注5mg(初回のみ)
デキサメタゾン注3.3mg(初回のみ)

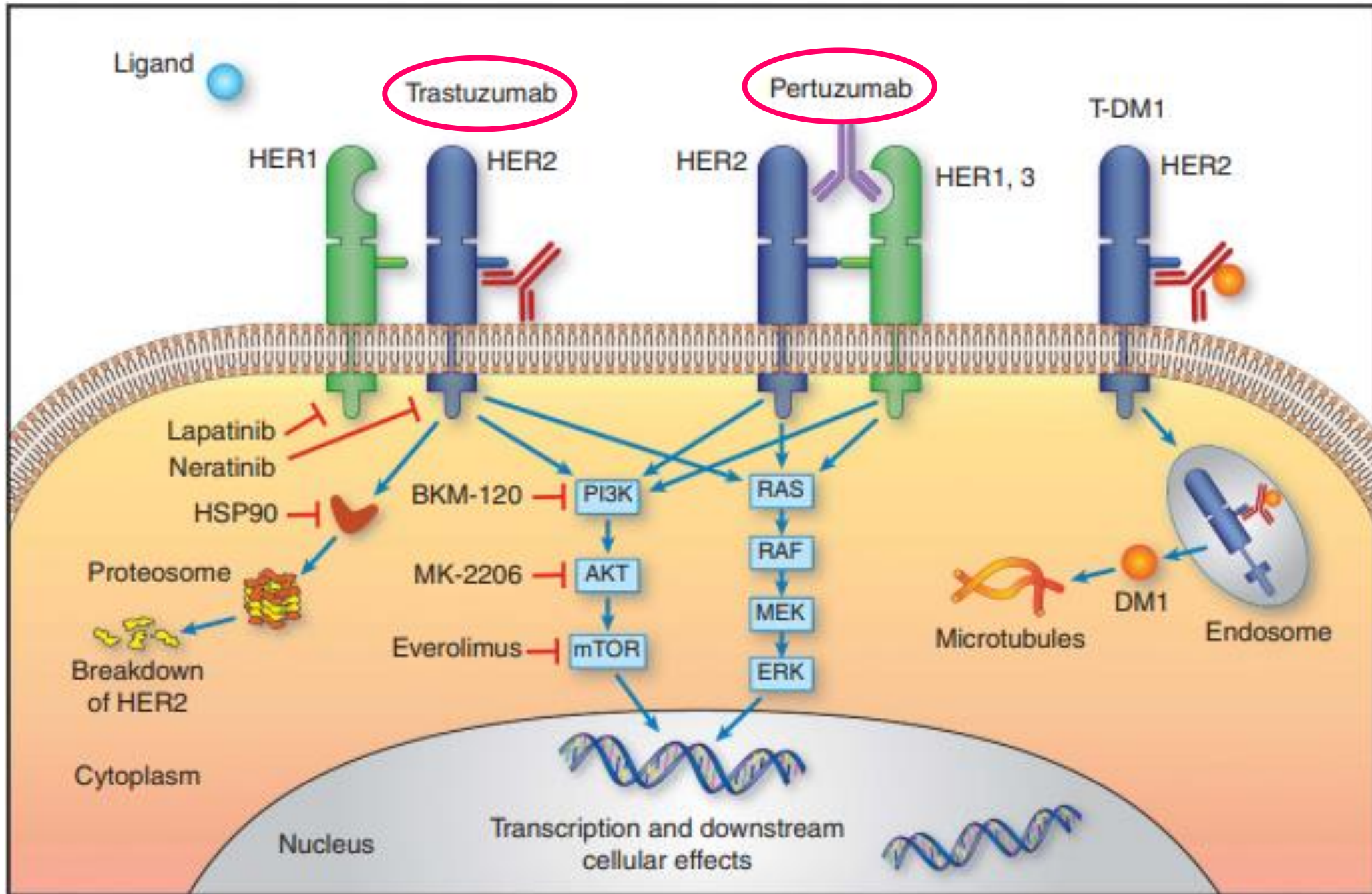


パージェタ420mg30分
(初回は840mg60分)



ハーセプチン6mg/kg30分
(初回は8mg/kg90分)





抗悪性腫瘍剤／抗HER2ヒト化モノクローナル抗体・
ヒアルロン酸分解酵素配合剤

薬価基準収載

フェスコ[®] 配合皮下注 MA、IN

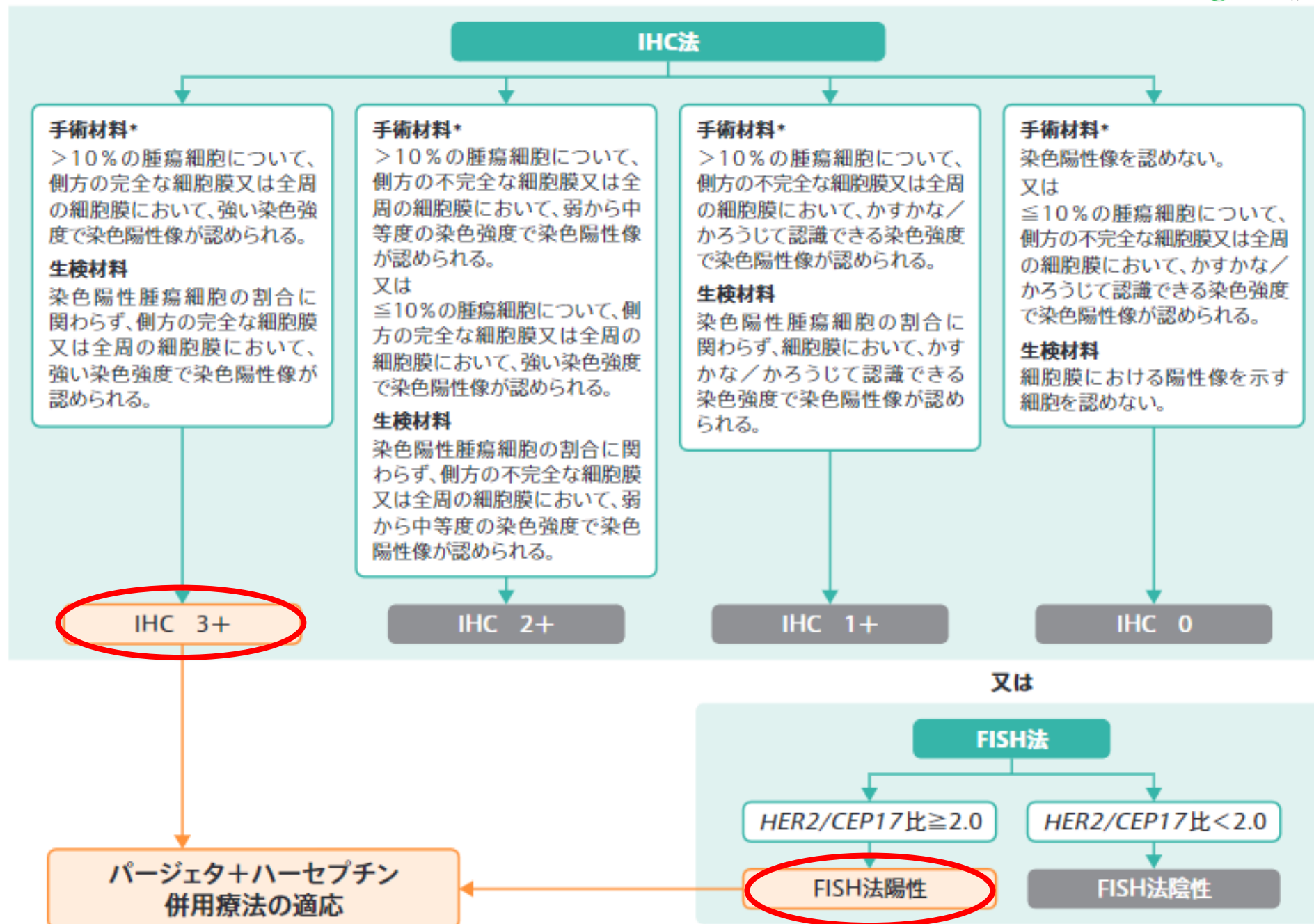
PHESGO[®]
pertuzumab/trastuzumab/hyaluronidase-zzxf
SUBCUTANEOUS INJECTION / 1,200 mg/600 mg/30,000 units
600 mg/600 mg/20,000 units

大腿部に皮下注射
IN 8分以上
MA 5分以上

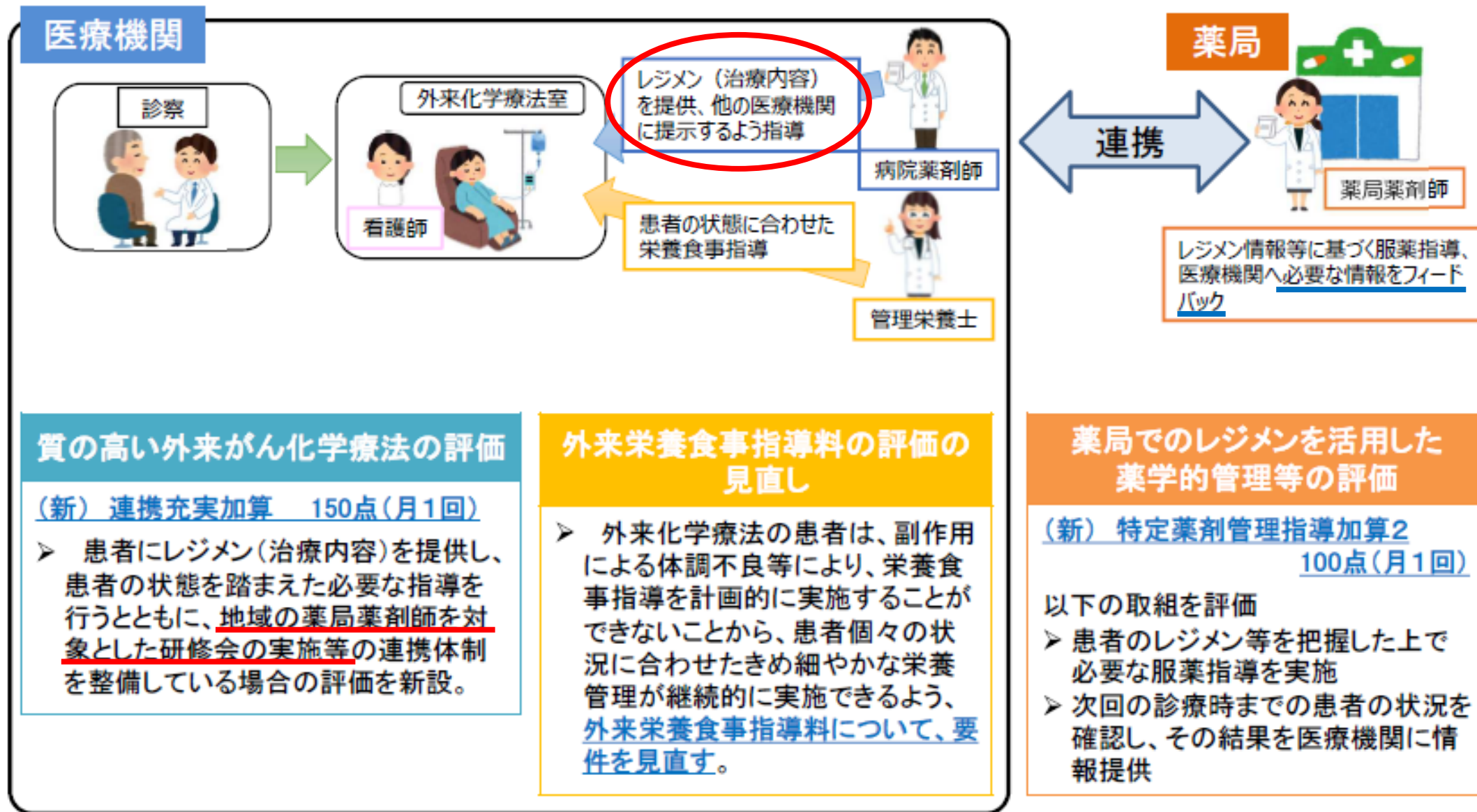


Infusion reaction
発現頻度 4 %程度

3rd line以降？



外来がん化学療法の質向上のための総合的な取組



質の高い外来がん化学療法の評価

(新) 連携充実加算 150点(月1回)

- 患者にレジメン(治療内容)を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備している場合の評価を新設。

外来栄養食事指導料の評価の見直し

- 外来化学療法の患者は、副作用による体調不良等により、栄養食事指導を計画的に実施することができないことから、患者個々の状況に合わせたきめ細やかな栄養管理が継続的に実施できるよう、外来栄養食事指導料について、要件を見直す。

薬局でのレジメンを活用した薬学的管理等の評価

(新) 特定薬剤管理指導加算2 100点(月1回)

- 以下の取組を評価
- 患者のレジメン等を把握した上で必要な服薬指導を実施
 - 次回の診療時までの患者の状況を確認し、その結果を医療機関に情報提供

がん薬物療法に関する情報提供書

ID: 氏名:

レジメン名		薬品名	投与量
コース数			
身長	cm		
体重	kg		
体表面積	m ²		

●前コースでの主な有害事象発現状況 (CTCAE ver.5) ※血液・生化学検査結果は処方せんをご参照下さい。

症状	なし	グレード1	グレード2	グレード3
悪心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 食欲は落ちたが、食生活に変化はない。	<input type="checkbox"/> 食事の量は減ったが、体重はあまり落ちている。	<input type="checkbox"/> 食事や飲水量が不十分。入院や点滴が必要。
嘔吐	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 症状が軽く、治療を要さない。	<input type="checkbox"/> 外来で点滴や内服治療が必要である。	<input type="checkbox"/> 入院して点滴治療等が必要である。
口内炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 症状が軽く、治療を要さない。	<input type="checkbox"/> 食事は摂れるが、痛みや潰瘍がある。食事は症状に合わせる必要がある。	<input type="checkbox"/> 痛みがあり食事が摂れない。
下痢	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 排便回数が、普段と比べて1日3回の範囲内で増える。	<input type="checkbox"/> 排便回数が、普段と比べて1日4-6回の範囲内で増える。日常生活に影響は少ない。	<input type="checkbox"/> 排便回数が、普段と比べて1日7回以上増える。日常生活に支障がでる。
便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ときどき下剤などを使う必要がある。	<input type="checkbox"/> 症状が続き、下剤を毎日使用する。日常生活に影響は少ない。	<input type="checkbox"/> 排便の必要がある。日常生活に支障がでる。
倦怠感	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 軽いだるさがある。	<input type="checkbox"/> だるさはあるが、日常生活に影響は少ない。	<input type="checkbox"/> 日常生活を制限するほど強いだるさがある。
しびれ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 軽い症状。日常生活に影響しない。	<input type="checkbox"/> 中等度の影響はあるが、日常生活に影響は少ない。	<input type="checkbox"/> 強い症状があり、日常生活が制限される。
皮膚症状	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 軽度な症状で治療を要さない。痛み、かゆみを伴わない。	<input type="checkbox"/> 痛み、かゆみを伴う。軽い治療の必要がある。	<input type="checkbox"/> 日常生活がままならない。
高血圧	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 収縮期血圧120-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg	<input type="checkbox"/> 収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg; 内科的治療の変更; 高血圧または持続性; 薬剤の薬物治療を要する。	<input type="checkbox"/> 収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧100mmHg以上; 2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する。

その他注意事項



外来化学療法室を増築・増床し、2022年7月から稼働しています

患者数は増えることが予想されます。
保険薬局の先生方のお力添えが必要です。

地域の医療機関が連携して患者をフォローする必要があります。

お返事お待ちしております！

ご清聴ありがとうございました。

さいたま市民医療センター
がん薬物療法認定薬剤師
大木 崇弘
t.ooki@scmc.or.jp