

# 化学療法レジメン各論

---

大腸がん #2

2022年 12月13日

高槻赤十字病院 薬剤部

濱武 清範

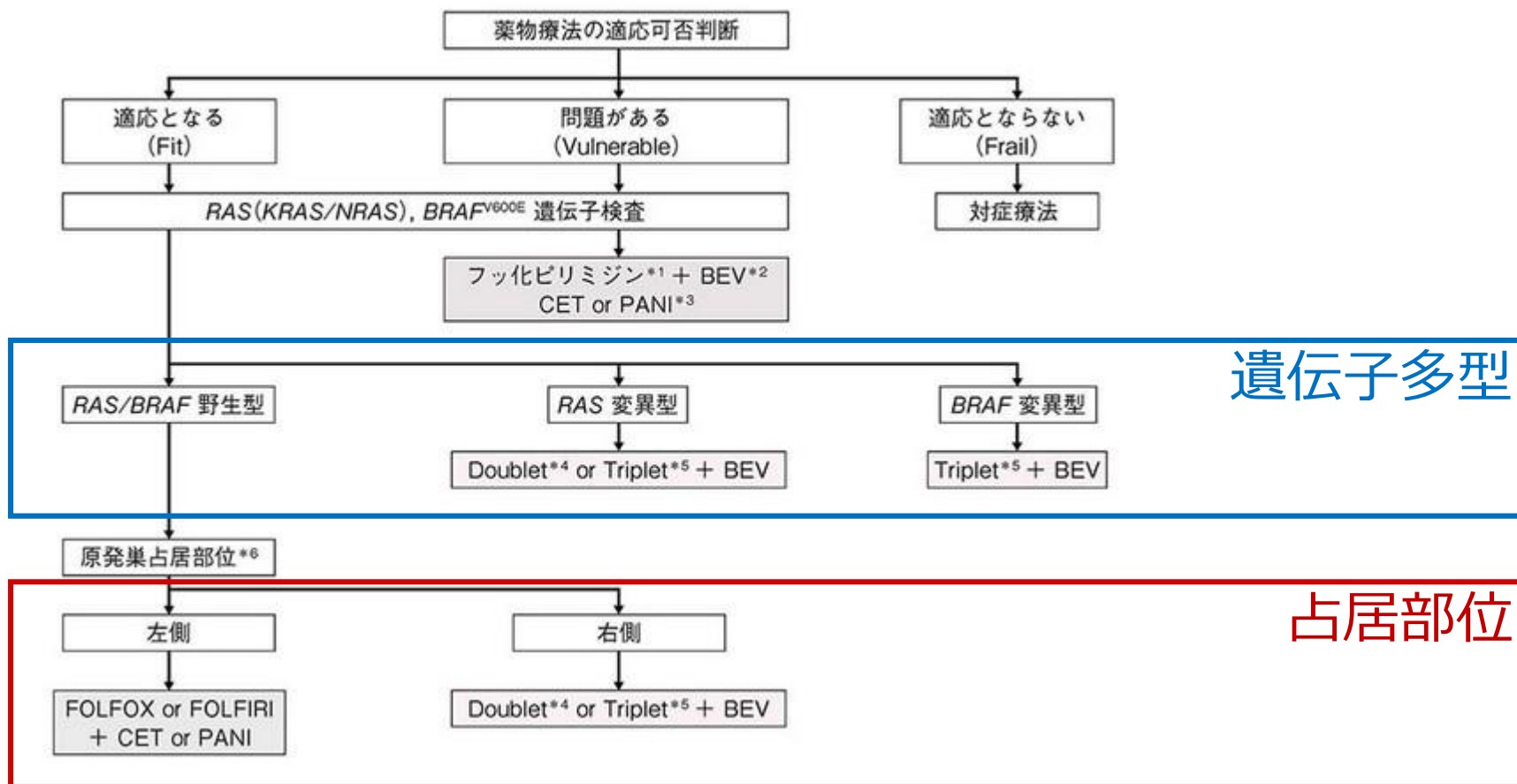
# 内容

---

- 大腸癌治療ガイドライン
- 遺伝子多型、占居部位
- レジメン
- MSI-High

# 大腸癌治療ガイドライン

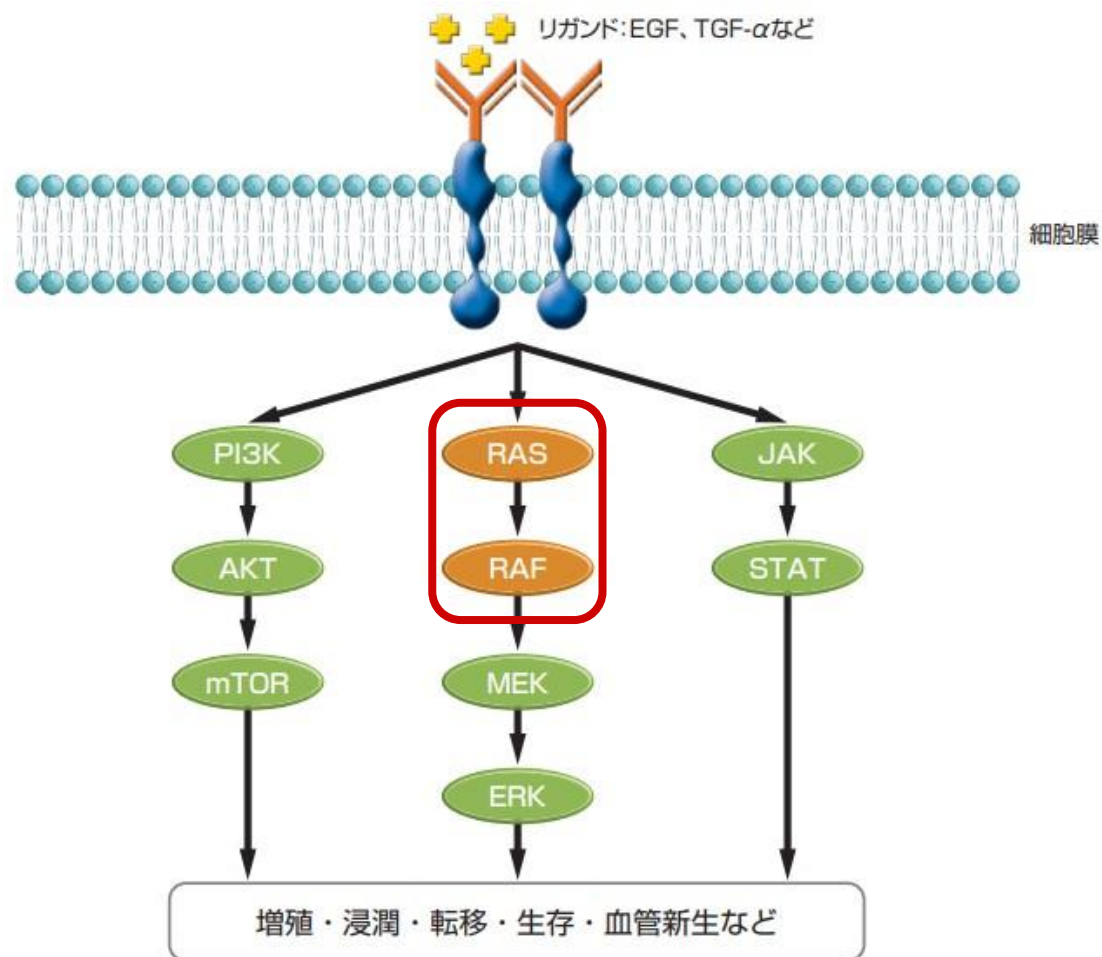
## ● 薬物療法



※大腸癌治療ガイドライン HPより

# 遺伝子多型

- RAS (KRAS/NRAS) 、 BRAF



※アービタックス適正使用ガイドより

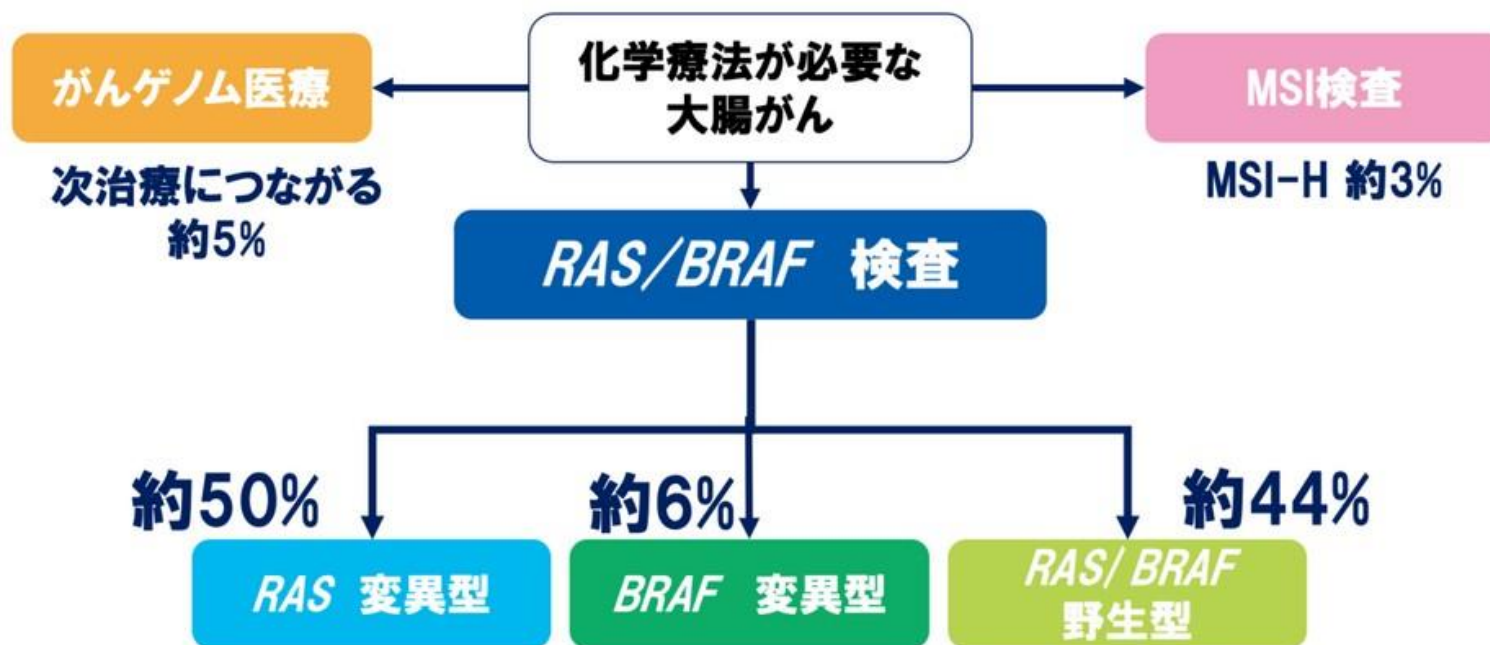
# 遺伝子多型

- RAS (KRAS/NRAS)

野生型 → セツキシマブ (CET) 、パニツムマブ (PANI)

- BRAF

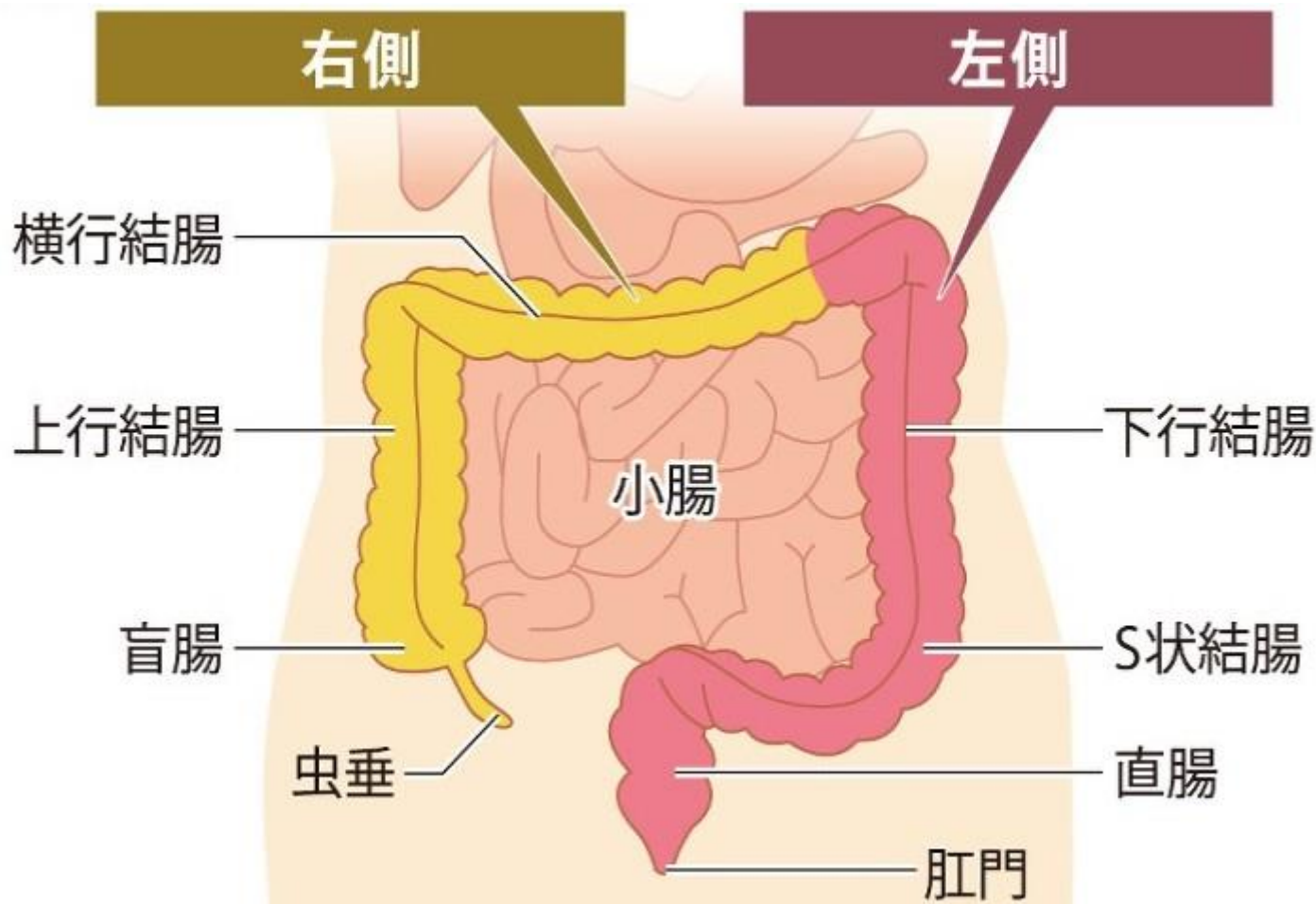
変異型 → ベバシズマブ (BEV)



※大阪急性期・総合医療センター HPより

# 占居部位

- 左側、右側

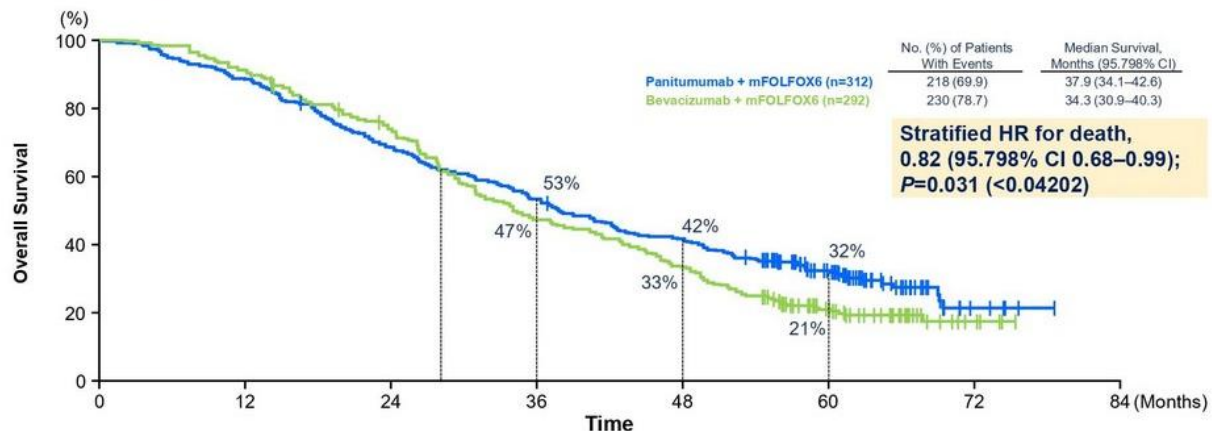


※吉村やすのり 生命の環境研究所 HPより

# 占居部位

## ● PANI+m-FOLFOX6 vs BEV+m-FOLFOX6

Primary Endpoint-1; Overall Survival in Left-sided Population



生存期間中央値 (カ月)

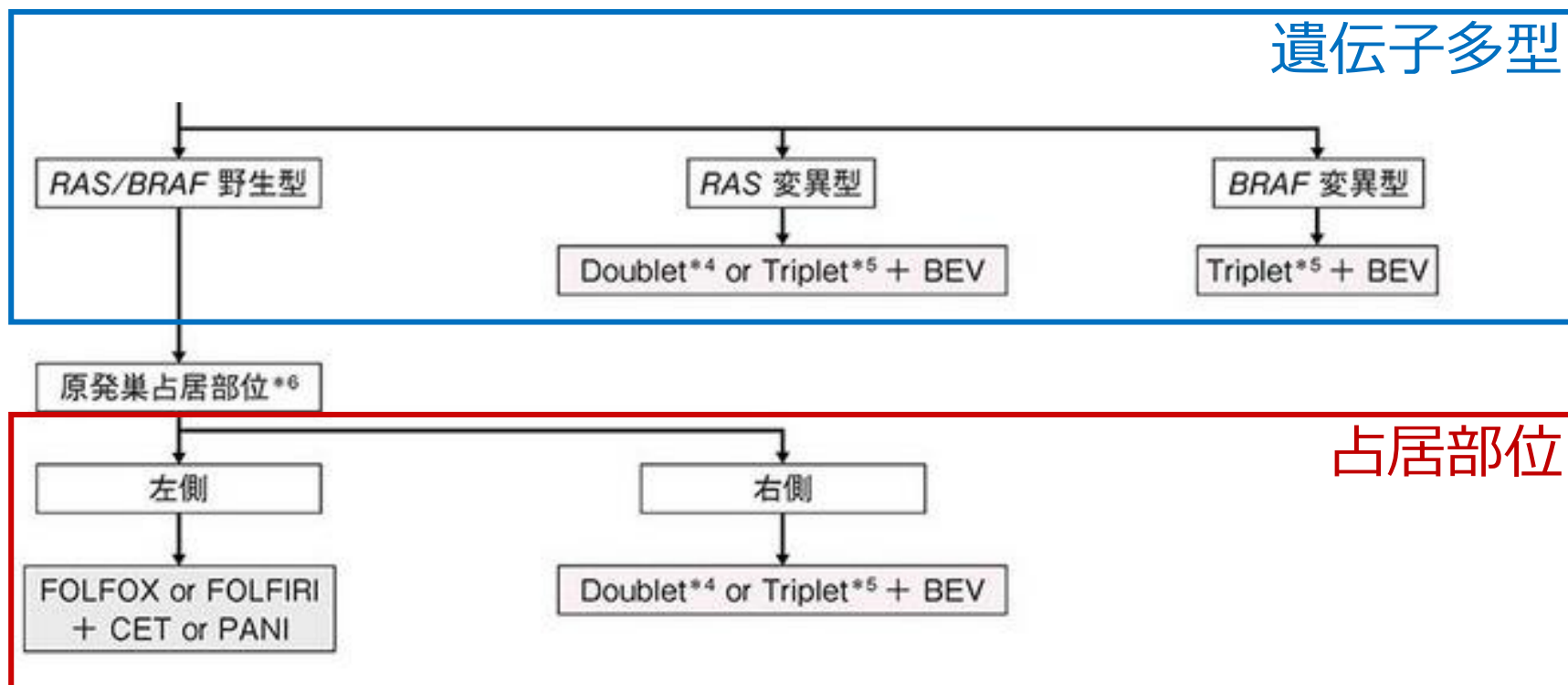
	PANI+	BEV+
全体	36.2	31.3
左側	37.9	34.3
右側	20.2	23.2

全てRAS野生型

右側では抗EGFR抗体製剤が奏功しにくく、予後も悪い

※Panitumumab Combined With FOLFOX Emerges As the New First-Line PARADIGM for Left-Sided RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer ASCO2022

# 大腸癌治療ガイドライン



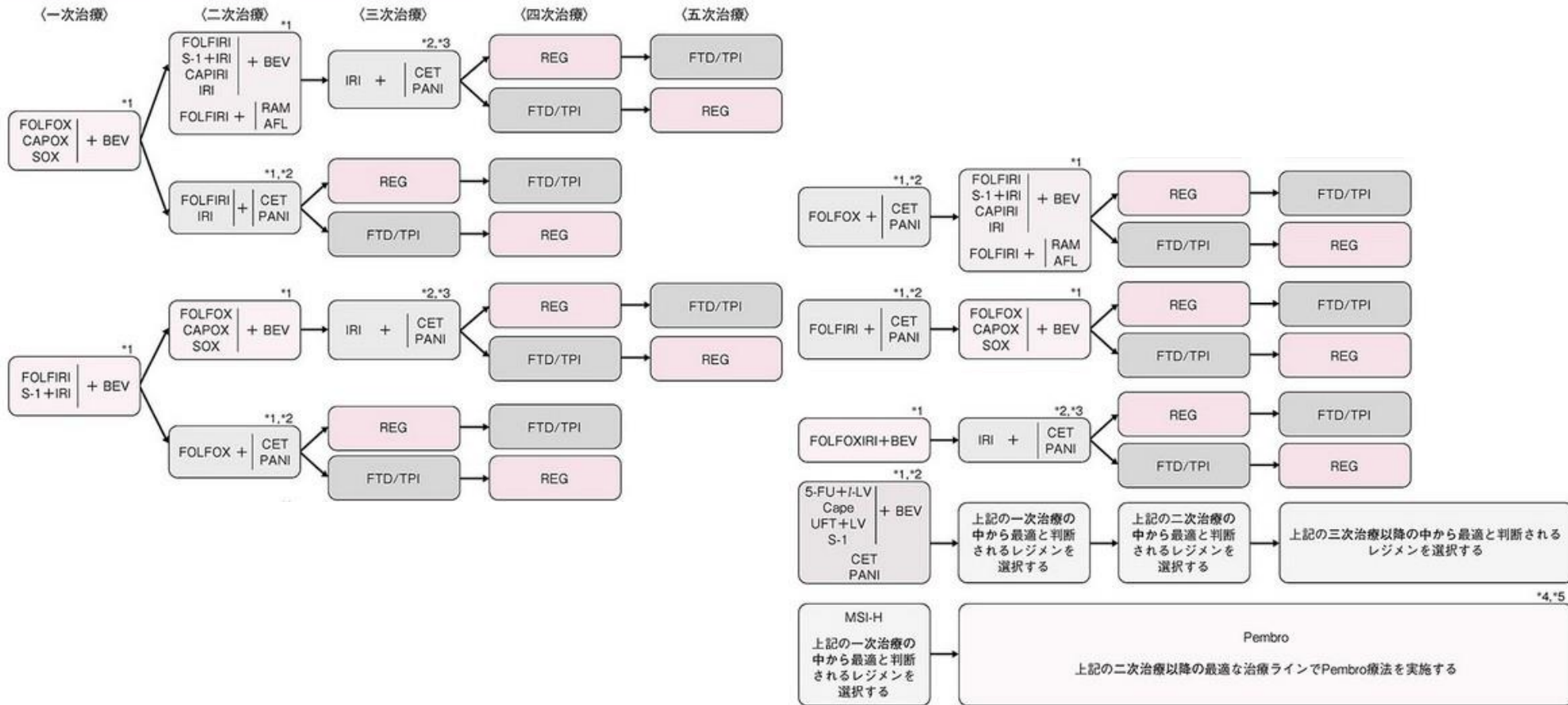
※大腸癌治療ガイドライン HPより



# 大腸癌治療ガイドライン

## ● 分子標的薬 + 殺細胞性抗癌剤 (2種類 or 3種類)

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



※大腸癌治療ガイドライン HPより

# PANI+m-FOLFOX6療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14
1	<b>ベクティビックス注</b> 生理食塩液	パニツムマブ -	6mg/kg 100mL	1時間	↑				
2	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
3	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m <sup>2</sup> 50mL	急速	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	46時間	→				

RAS : 野生型  
 BRAF : 野生型  
 左側

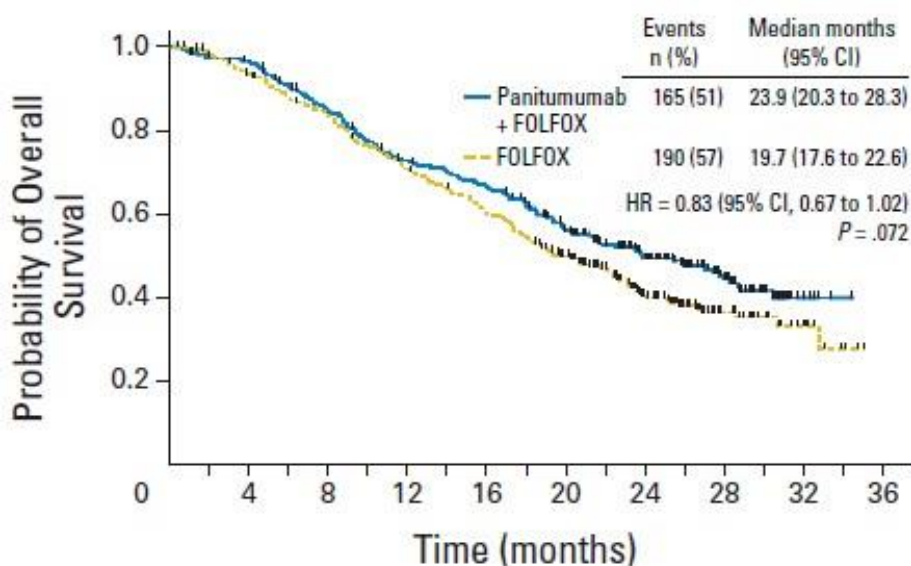
パニツムマブ : 抗EGFR抗体製剤

オキサリプラチン : 白金製剤

フルオロウラシル : フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

レボホリナート : 葉酸製剤

# PANI+m-FOLFOX6療法



種類	発現頻度
発熱性好中球減少症	2%
好中球減少(Grade $\geq$ 3)	42%
皮膚障害(Grade $\geq$ 3)	36%
下痢(Grade $\geq$ 3)	18%
神経障害(Grade $\geq$ 3)	16%
低カリウム血症(Grade $\geq$ 3)	10%
疲労(Grade $\geq$ 3)	9%
粘膜炎(Grade $\geq$ 3)	9%
低マグネシウム血症(Grade $\geq$ 3)	6%
爪周囲炎(Grade $\geq$ 3)	3%

生存期間中央値：23.9ヵ月

奏効率：55%

※Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

# PANI+m-FOLFOX6療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14
1	<b>ベクティビックス注</b> 生理食塩液	パニツムマブ -	6mg/kg 100mL	1時間	↑				
2	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
3	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m <sup>2</sup> 50mL	急速	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	46時間					→

RAS : 野生型  
BRAF : 野生型  
左側

**パニツムマブ** : ざ瘡様皮膚炎、低Mg血症、爪囲炎

- スキンケアが重要、重症例では内服抗菌剤や強度の高いステロイド剤なども考慮
- QT延長や倦怠感などの症状発現の可能性
- テーピング、ガター法や爪を少し長く保つなど

※皮膚障害が強い群では予後が良好であったという成績もあり、皮膚障害をコントロールしながら、投与期間の延長を考慮

# PANI+m-FOLFOX6療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	<b>ベクティビックス注</b> 生理食塩液	パニツムマブ -	6mg/kg 100mL	1時間	↑				
2	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
3	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m <sup>2</sup> 50mL	急速	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	46時間					→

RAS : 野生型  
BRAF : 野生型  
左側

**オキサリプラチン** : 骨髄抑制、末梢神経障害、過敏症

- 感染症予防にうがい、手洗いの励行
- 急性障害 : 冷感刺激で誘発される投与後直後から発生する痺れ
- 慢性障害 : 用量依存性の痺れ、休薬などで対処 (stop and go)
- コース数を重ねると過敏症のリスクは大きくなる (6コース以降)

# PANI+m-FOLFOX6療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	<b>ベクティビックス注</b> 生理食塩液	パニツムマブ -	6mg/kg 100mL	1時間	↑				
2	グラニセトロン注 デキサート注 大塚糖液5%	グラニセトロン デキサメタゾン -	3mg 6.6mg 100mL	30分	↑				
3	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	400mg/m <sup>2</sup> 50mL	急速	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	2400mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	46時間					→

RAS : 野生型  
BRAF : 野生型  
左側

**フルオロウラシル** : 急速静注、持続点滴

- 急速静注…フルオロウラシルの血中濃度を上げるために投与  
骨髄抑制などの副作用への影響が大きい
- 持続点滴…携帯型注入器（インフューザー）を用いて投与  
消化器障害などの副作用への影響が大きい

# CET+FOLFIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day8	...	day14
1	ポララミン注	dカルフェラミン	5mg	30分							
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg		↑				↑		
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ*	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間	↑				↑		
	生理食塩液	-	250mL								
3	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
4	<b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	150mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(レボホリナートと同時)										
5	レボホリナート	レボホリナート	200mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(イリノテカンと同時)										
6	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	400mg/m <sup>2</sup>	急速	↑						
	生理食塩液	-	50mL								
7	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	2400mg/m <sup>2</sup>	46時間	→						
	生理食塩液	-	合計で100mL								

RAS : 野生型  
 BRAF : 野生型  
 左側

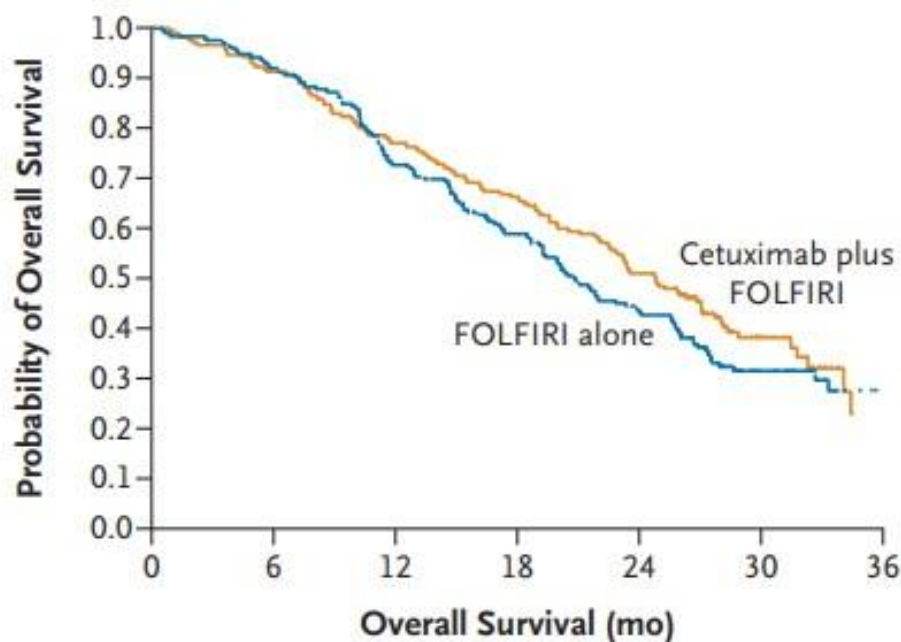
セツキシマブ : 抗EGFR抗体製剤

イリノテカン : トポイソメラーゼ I 阻害剤

フルオロウラシル : フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

レボホリナート : 葉酸製剤

# CET+FOLFIRI療法



生存期間中央値：24.9ヵ月

奏効率：59.3%

種類	発現頻度
発熱性好中球減少症	3.0%
好中球減少(Grade $\geq$ 3)	28.2%
白血球減少(Grade $\geq$ 3)	7.2%
皮膚反応(Grade $\geq$ 3)	19.7%
下痢(Grade $\geq$ 3)	15.7%
発疹(Grade $\geq$ 3)	8.2%
疲労(Grade $\geq$ 3)	5.3%
ざ瘡様皮膚炎(Grade $\geq$ 3)	5.3%
嘔吐(Grade $\geq$ 3)	4.7%

※Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.



# CET+FOLFIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day8	...	day14
1	ポララミン注	dカルフエラミン	5mg	30分							
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg		↑				↑		
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ <sup>®</sup>	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間	↑				↑		
	生理食塩液	-	250mL								
3	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
4	<b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	150mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(レボホリナートと同時)										
5	レボホリナート	レボホリナート	200mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(イリノテカンと同時)										
6	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	400mg/m <sup>2</sup>	急速	↑						
	生理食塩液	-	50mL								
7	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	2400mg/m <sup>2</sup>	46時間	→						
	生理食塩液	-	合計で100mL								

RAS : 野生型  
 BRAF : 野生型  
 左側

**セツキシマブ** : ざ瘡様皮膚炎、低Mg血症、爪囲炎

- スキンケアが重要、重症例では内服抗菌剤や強度の高いステロイド剤なども考慮
- QT延長や倦怠感などの症状発現の可能性
- テーピング、ガター法や爪を少し長く保つなど

※皮膚障害が強い群では予後が良好であったという成績もあり、皮膚障害をコントロールしながら、投与期間の延長を考慮

# CET+FOLFIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day8	...	day14
1	ポララミン注	dカルフエニラミン	5mg	30分							
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg		↑				↑		
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ <sup>®</sup>	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間	↑				↑		
	生理食塩液	-	250mL								
3	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
4	<b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	150mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(レボホリナートと同時)										
5	レボホリナート	レボホリナート	200mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(イリノテカンと同時)										
6	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	400mg/m <sup>2</sup>	急速	↑						
	生理食塩液	-	50mL								
7	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	2400mg/m <sup>2</sup>	46時間	→						
	生理食塩液	-	合計で100mL								

RAS : 野生型  
 BRAF : 野生型  
 左側

## イリノテカン : 下痢

- 早期性下痢…イリノテカン投与中～投与24時間以内に生じる下痢  
 コリン作動性による腸管蠕動亢進が原因
- 遅発性下痢…イリノテカン投与4日～10日目をピークに生じる下痢  
 活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因

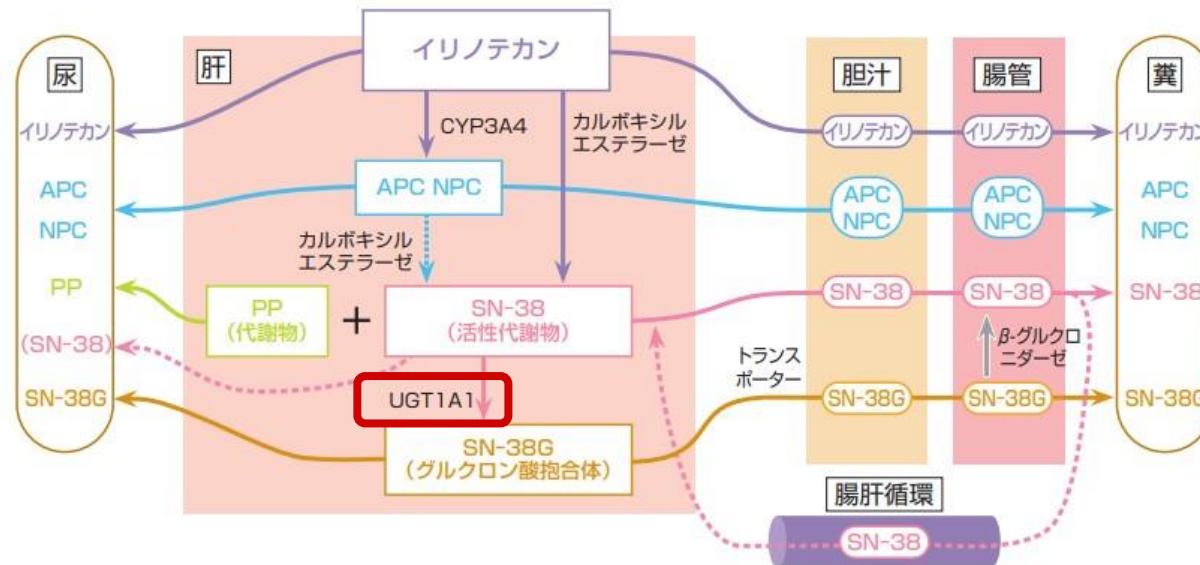
# イリノテカンの遅発性下痢

- UGT1A1の遺伝子変異を探索

		UGT1A1*28		
		—/—	—/*28	*28/*28
UGT1A1*6	—/—			ハイリスク群 UGT1A1*28 ホモ接合体 UGT1A1*28/*28
	—/*6		ハイリスク群 複合ヘテロ接合体 UGT1A1*6/*28	存在しないか、 極めてまれ
	*6/*6	ハイリスク群 UGT1A1*6 ホモ接合体 UGT1A1*6/*6	存在しないか、 極めてまれ	存在しないか、 極めてまれ

- アルカリゼーション

腸管内をアルカリ性に保ち下痢を予防する方法



※イリノテカン点滴静注液「ホスピーラ」適正使用ガイド より

# CET+FOLFIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day8	...	day14
1	ポララミン注	dカルフエニラミン	5mg	30分							
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg		↑				↑		
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ <sup>®</sup>	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間	↑				↑		
	生理食塩液	-	250mL								
3	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
4	<b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	150mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(レボホリナートと同時)										
5	レボホリナート	レボホリナート	200mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	生理食塩液	-	250mL								
	(イリノテカンと同時)										
6	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	400mg/m <sup>2</sup>	急速	↑						
	生理食塩液	-	50mL								
7	<b>フルオロウラシル注</b>	フルオロウラシル	2400mg/m <sup>2</sup>	46時間	→						
	生理食塩液	-	合計で100mL								

RAS : 野生型  
 BRAF : 野生型  
 左側

## フルオロウラシル : 急速静注、持続点滴

- 急速静注…フルオロウラシルの血中濃度を上げるために投与  
骨髄抑制などの副作用への影響が大きい
- 持続点滴…携帯型注入器（インフューザー）を用いて投与  
消化器障害などの副作用への影響が大きい

# BEV+FOLFOXIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	<b>ベバシズマブ注</b> 生理食塩液	ベバシズマブ -	5mg/kg 100mL	90→60→30分	↑				
2	プロイメンド注 グラニセトロン注 デキサート注 生理食塩液	ホリアピタト グラニセトロン デキサメタゾン -	150mg 3mg 9.9mg 250mL	1時間	↑				
3	<b>イリノテカン注</b> ブドウ糖注射液5%	イリノテカン -	165mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	3200mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	48時間					→

RAS : -  
 BRAF : 変異型  
 or  
 右側

ベバシズマブ : 血管新生阻害剤

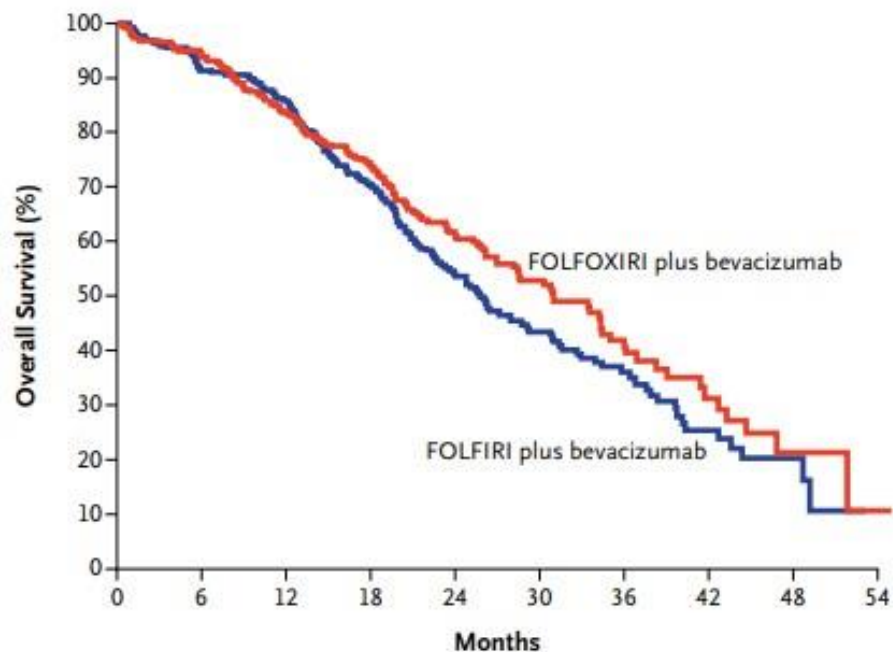
イリノテカン : トポイソメラーゼ I 阻害剤

オキサリプラチン : 白金製剤

フルオロウラシル : フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

レボホリナート : 葉酸製剤

# BEV+FOLFOXIRI療法



生存期間中央値：31.0ヵ月

奏効率：65.1%

種類	発現頻度
発熱性好中球減少症	8.8%
好中球減少(Grade $\geq$ 3)	50.0%
下痢(Grade $\geq$ 3)	18.8%
悪心(Grade $\geq$ 3)	2.8%
嘔吐(Grade $\geq$ 3)	4.4%
口内炎(Grade $\geq$ 3)	8.8%
無力症(Grade $\geq$ 3)	12.0%
末梢神経障害(Grade $\geq$ 3)	5.2%
高血圧(Grade $\geq$ 3)	5.2%
静脈血栓塞栓症(Grade $\geq$ 3)	7.2%

※Fotios Loupakis, Chiara Cremolini, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.

# BEV+FOLFOXIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14
1	<b>ベバシズマブ注</b> 生理食塩液	ベバシズマブ -	5mg/kg 100mL	90→60→30分	↑				
2	プロイメンド注 グラニセトロン注 デキサート注 生理食塩液	ホリアピタト グラニセトロン デキサメタゾン -	150mg 3mg 9.9mg 250mL	1時間	↑				
3	<b>イリノテカン注</b> ブドウ糖注射液5%	イリノテカン -	165mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	3200mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	48時間					→

RAS : -  
 BRAF : 変異型  
 or  
 右側

**ベバシズマブ** : 高血圧、蛋白尿、出血傾向

→ ACE阻害剤、ARB、Ca拮抗剤なども考慮

→ ACE阻害剤、ARBで予防できる可能性

→ 鼻血や歯肉からの出血の可能性、鼻血が止まらない場合は連絡

# BEV+FOLFOXIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	<b>ベバシズマブ注</b> 生理食塩液	ベバシズマブ -	5mg/kg 100mL	90→60→30分	↑				
2	プロイメンド注 グラニセトロン注 デキサート注 生理食塩液	ホリア°レ°タト グラニセトロン デキサメタゾン -	150mg 3mg 9.9mg 250mL	1時間	↑				
3	<b>イリノテカン注</b> ブドウ糖注射液5%	イリノテカン -	165mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	3200mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	48時間					→

RAS : -  
 BRAF : 変異型  
 or  
 右側

## イリノテカン : 下痢

- 早期性下痢…イリノテカン投与中～投与24時間以内に生じる下痢  
コリン作動性による腸管蠕動亢進が原因
- 遅発性下痢…イリノテカン投与4日～10日目をピークに生じる下痢  
活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因



# BEV+FOLFOXIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14
1	<b>ベバシズマブ注</b> 生理食塩液	ベバシズマブ -	5mg/kg 100mL	90→60→30分	↑				
2	プロイメンド注 グラニセトロン注 デキサート注 生理食塩液	ホリアピタト グラニセトロン デキサメタゾン -	150mg 3mg 9.9mg 250mL	1時間	↑				
3	<b>イリノテカン注</b> ブドウ糖注射液5%	イリノテカン -	165mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	3200mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	48時間					→

RAS : -  
 BRAF : 変異型  
 or  
 右側

**オキサリプラチン** : 骨髄抑制、末梢神経障害、過敏症

- 感染症予防にうがい、手洗いの励行
- 急性障害 : 冷感刺激で誘発される投与後直後から発生する痺れ
- 慢性障害 : 用量依存性の痺れ、休薬などで対処 (stop and go)
- コース数を重ねると過敏症のリスクは大きくなる (6コース以降)

# BEV+FOLFOXIRI療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day14
1	<b>ベバシズマブ注</b> 生理食塩液	ベバシズマブ -	5mg/kg 100mL	90→60→30分	↑				
2	プロイメンド注 グラニセトロン注 デキサート注 生理食塩液	ホスアピリタト グラニセトロン デキサメタゾン -	150mg 3mg 9.9mg 250mL	1時間	↑				
3	<b>イリノテカン注</b> ブドウ糖注射液5%	イリノテカン -	165mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
4	<b>オキサリプラチン注</b> ブドウ糖注射液5% (レボホリナートと同時)	オキサリプラチン -	85mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
5	レボホリナート ブドウ糖注射液5% (オキサリプラチンと同時)	レボホリナート -	200mg/m <sup>2</sup> 250mL	2時間	↑				
6	<b>フルオロウラシル注</b> 生理食塩液	フルオロウラシル -	3200mg/m <sup>2</sup> 合計で100mL	48時間	→				

RAS : -  
 BRAF : 変異型  
 or  
 右側

**フルオロウラシル** : 持続点滴

→ 持続点滴…携帯型注入器（インフューザー）を用いて投与  
 消化器障害などの副作用への影響が大きい

# BEV+CAPOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	...	day21
内服	<b>ゼローダ</b>	カペシタビン	2000mg/m <sup>2</sup>	-	→						
1	<b>ベバシズマブ注</b>	ベバシズマブ	7.5mg/kg	90→60→30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>グラニセトロン注</b>	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg								
	大塚糖液5%	-	100mL								
3	<b>オキサリプラチン注</b>	オキサリプラチン	130mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	1.65mg								
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL								

RAS : 変異型

or

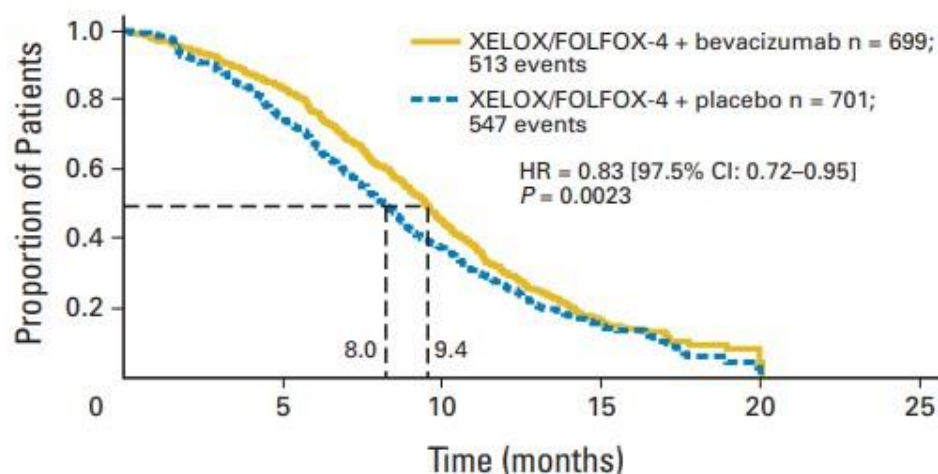
右側

ベバシズマブ : 血管新生阻害剤

カペシタビン : フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

オキサリプラチン : 白金製剤

# BEV+CAPOX療法



種類	発現頻度
静脈血栓症(Grade $\geq$ 3)	8%
高血圧(Grade $\geq$ 3)	4%
出血(Grade $\geq$ 3)	2%
動脈血栓症(Grade $\geq$ 3)	2%
消化管穿孔(Grade $\geq$ 3)	<1%
創傷治癒合併症(Grade $\geq$ 3)	<1%
瘻孔/腹部膿瘍(Grade $\geq$ 3)	1%
蛋白尿(Grade $\geq$ 3)	<1%

生存期間中央値：21.3ヵ月

奏効率：47.0%

※Fotios Loupakis, Chiara Cremolini, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.

# BEV+CAPOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	...	day21
内服	<b>ゼローダ</b>	カシリン	2000mg/m <sup>2</sup>	-	→						
1	<b>ベバシズマブ注</b>	ベバシズマブ	7.5mg/kg	90→60→30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
2	<b>グラニセトロン注</b>	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg								
	大塚糖液5%	-	100mL								
3	<b>オキサリプラチン注</b>	オキサリプラチン	130mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	1.65mg								
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL								

RAS : 変異型

or

右側

**ベバシズマブ** : 高血圧、蛋白尿、出血傾向

→ ACE阻害剤、ARB、Ca拮抗剤なども考慮

→ ACE阻害剤、ARBで予防できる可能性

→ 鼻血や歯肉からの出血の可能性、  
鼻血が止まらない場合は連絡

# BEV+CAPOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	...	day21
内服	<b>ゼローダ</b>	カペシタビン	2000mg/m <sup>2</sup>	-	→						
1	<b>ベバシズマブ注</b>	ハバシズマブ	7.5mg/kg	90→60→30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL								
2	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg								
	大塚糖液5%	-	100mL								
3	<b>オキサリプラチン注</b>	オキサリプラチン	130mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	デキサート注	デキサメタゾン	1.65mg								
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL								

RAS : 変異型

or

右側

**カペシタビン** : 手足症候群、骨髄抑制、2段階代謝

- 手や足の皮膚が赤みを帯びたり、ピリピリと痛みを伴いQOLを下げる  
保湿ケアが重要で、場合によってはステロイドの塗布
- うがい、手洗いの励行  
38℃以上の発熱があれば連絡
- フルオロウラシルのプロドラッグ  
肝臓、がん細胞の2か所で代謝され薬効を発揮する

# 手足症候群

表 CTCAE v5.0 「Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (手掌・足底発赤知覚不全症候群)」

Grade1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増殖症)
Grade2	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版



紅斑と過角化が目立ち、亀裂を生じている。暗褐色調の色素沈着も伴う。疼痛があるが日常生活に支障はなし。(Grade2)



手掌の発赤増強と過角化、落屑を認め、激しい疼痛と関節の曲げにくさ、箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害された。(Grade3)



足底(土踏まず部以外の部位)に高度な紅斑がみられ、過角化と落屑、(水疱が破れて乾固した)痂皮を伴う。疼痛のため歩行が困難。(Grade3)

※抗がん剤NAVI HPより

# BEV+CAPOX療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	...	day21
内服	<b>ゼローダ</b>	カ°シビ°ン	2000mg/m <sup>2</sup>	-	→						
1	<b>ベバシズマブ注</b>	ハ°バ°シズ°マブ°	7.5mg/kg	90→60→30分	↑						
	生理食塩液	-	100mL		↑						
2	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分	↑						
	デキサート注	デ°キ°メ°リ°ン	6.6mg		↑						
	大塚糖液5%	-	100mL		↑						
3	<b>オキサリプラチン注</b>	オ°キ°リ°プ°ラ°チ°ン	130mg/m <sup>2</sup>	2時間	↑						
	デキサート注	デ°キ°メ°リ°ン	1.65mg		↑						
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL		↑						

RAS : 変異型

or

右側

**オキサリプラチン** : 溶解液がブドウ糖液、血管痛、末梢神経障害、過敏症

- ブドウ糖液で希釈する（生理食塩液では力価の低下を招く）
- 投与した血管に沿って痛みが発生する、Rp3のデキサートは血管痛対策、希釈液を増やし濃度を薄める
- 急性障害：冷感刺激で誘発される投与後直後から発生する痺れ
- 慢性障害：用量依存性の痺れ、休薬などで対処（stop and go）
- コース数を重ねると過敏症のリスクは大きくなる（6コース以降）



# IRIS療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	day15	...	day28
内服	<b>エスワンタイホウ</b>	テガフル、ギメラシル、オテラシル	80,100,120 mg/day	-								
1	グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分								
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg									
	生理食塩液	-	100mL									
2	<b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	165mg/m <sup>2</sup>	90分								
	ブドウ糖注射液5%	-	250mL									

RAS : -

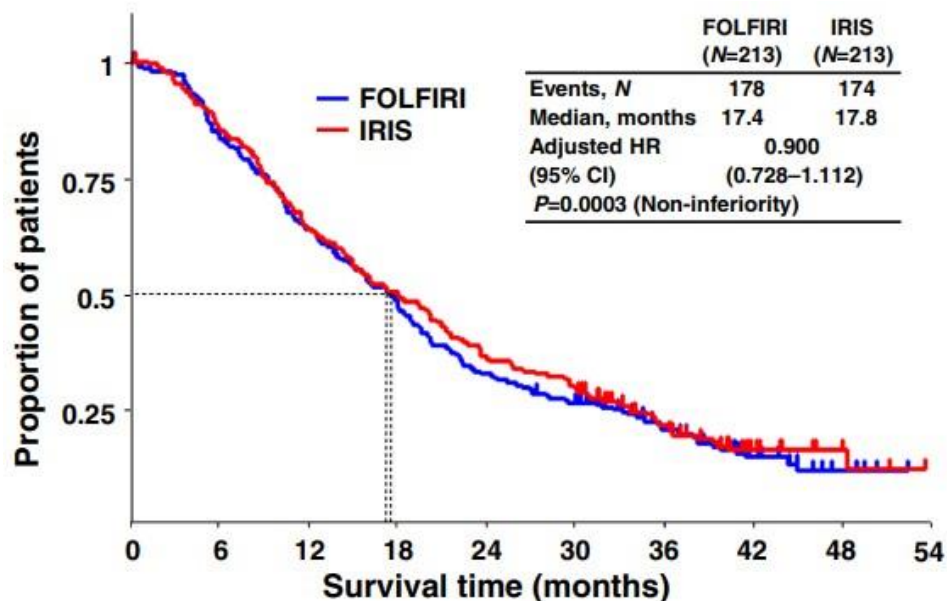
BRAF : -

テガフル、ギメラシル、オテラシル :

フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

イリノテカン : トポイソメラーゼ I 阻害剤

# IRIS療法



種類	発現頻度
発熱性好中球減少症	4.8%
好中球減少(Grade $\geq$ 3)	36.2%
白血球減少(Grade $\geq$ 3)	18.1%
貧血(Grade $\geq$ 3)	10.0%
下痢(Grade $\geq$ 3)	20.5%
食欲不振(Grade $\geq$ 3)	11.0%
疲労(Grade $\geq$ 3)	8.6%
口内炎・粘膜炎(Grade $\geq$ 3)	2.9%
嘔気(Grade $\geq$ 3)	1.9%

生存期間中央値：17.8ヵ月

奏効率：18.8%

※Kei Muro, Narikazu Boku, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):853-60.

# IRIS療法

Rp 薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	day15	...	day28
内服 <b>エスワンタイホウ</b>	テガフル、ギメラシル、オテラシル	80,100,120 mg/day	-								
1	グラニセトロン注	3mg	30分								
	デキサート注	6.6mg									
	生理食塩液	100mL									
2	<b>イリノテカン注</b>	165mg/m <sup>2</sup>	90分								
	ブドウ糖注射液5%	250mL									

RAS : -

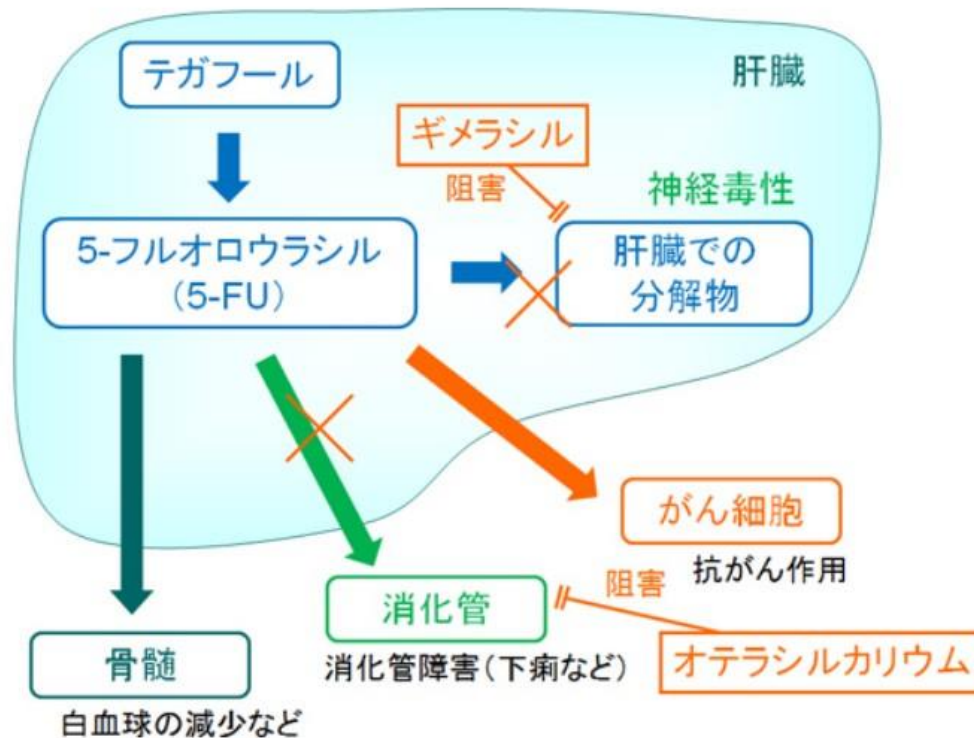
BRAF : -

テガフル、ギメラシル、オテラシル：下痢、色素沈着、涙流

- 服用開始2週間後頃に出現、水分補給が重要
- 皮膚や爪、指先などが着色、直射日光を避けることで予防の可能性
- 涙が止まらなくなったり、目の充血、かすみなど  
防腐剤の含まない人口涙液（ソフトサンティア®）で予防

# テガフル、ギメラシル、オテラシル

- テガフル…フルオロウラシルのプロドラッグ
- ギメラシル…肝臓でのフルオロウラシルの代謝を阻害し、作用時間の持続
- オテラシル…消化管でのフルオロウラシルの代謝を阻害し、副作用軽減



※役に立つ薬の情報～専門薬学 HPより

# IRIS療法

Rp 薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day14	day15	...	day28
内服 <b>エスワンタイホウ</b>	テカ <sup>®</sup> フェルキマラシ <sup>®</sup> , オテラシ <sup>®</sup>	80,100,120 mg/day	-								
1 グラニセトロン注	グラニセトロン	3mg	30分								
デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg									
生理食塩液	-	100mL									
2 <b>イリノテカン注</b>	イリノテカン	165mg/m <sup>2</sup>	90分								
ブドウ糖注射液5%	-	250mL									

RAS : -

BRAF : -

## イリノテカン：下痢

- 早期性下痢…イリノテカン投与中～投与24時間以内に生じる下痢  
コリン作動性による腸管蠕動亢進が原因
- 遅発性下痢…イリノテカン投与4日～10日目をピークに生じる下痢  
活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因

# CET+ビラフトビ+メクトビ療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day7
内服	<b>ビラフトビ</b>	エンコラフェニブ <sup>®</sup>	300mg/body	-					
内服	<b>メクトビ</b>	ビニコメチコブ <sup>®</sup>	90mg/body	-					
1	ポララミン注	dケロルフェニラミン	5mg	30分					
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg						
	生理食塩液	-	100mL						
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ <sup>®</sup>	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間					
	生理食塩液	-	250mL						

RAS : -

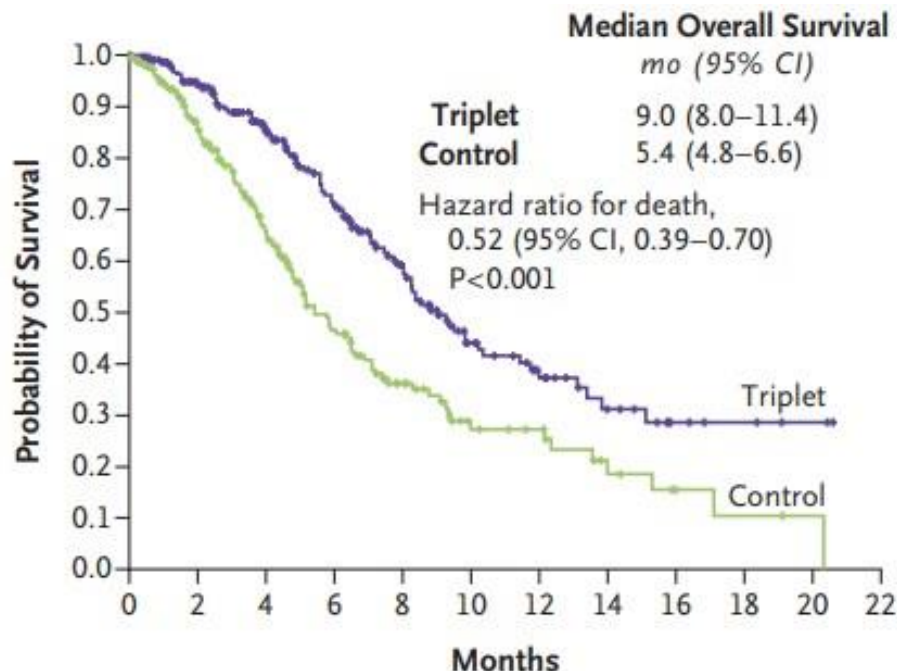
BRAF : 変異型

ビラフトビ : BRAF阻害剤

メクトビ : MEK阻害剤

アービタックス : 抗EGFR抗体製剤

# CET+ビラフトビ+メクトビ療法



## 副作用

下痢：53.2%

ざ瘡様皮疹：48.2%

悪心：35.6%

疲労：27.5%

嘔吐：25.7%

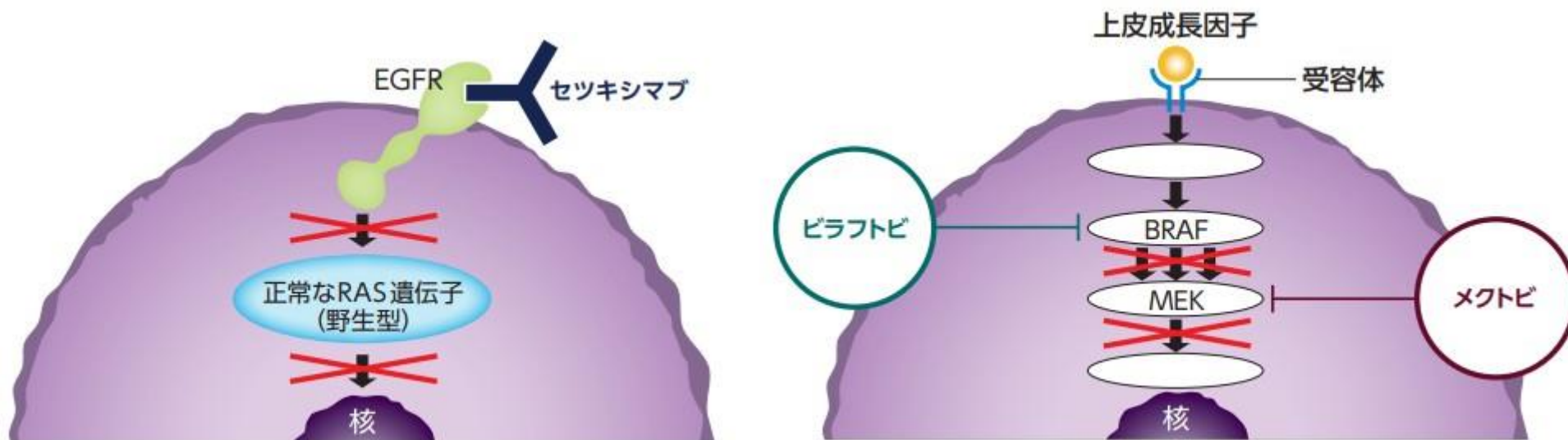
生存期間中央値：9.0カ月

奏効率：26.1%

※Scott Kopetz, Axel Grothey, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.

# CET+ビラフトビ+メクトビ療法

- 作用機序



※ピラフトビ+メクトビ+セツキシマブを使用されている方へ より



# CET+ビラフトビ+メクトビ療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day7
内服	<b>ビラフトビ</b>	エンコラフェニブ	300mg/body	-					
内服	<b>メクトビ</b>	ビニコメチコブ	90mg/body	-					
1	ポララミン注	dクロルフェニラミン	5mg	30分					
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg						
	生理食塩液	-	100mL						
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間					
	生理食塩液	-	250mL						

RAS : -

BRAF : 変異型

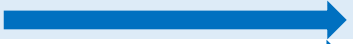





**ビラフトビ** : 皮膚障害、眼障害

- 手足の感覚異常、水ぶくれ、発赤など
- 視力の低下、眼の充血、飛蚊症状など

**メクトビ** : 眼障害、心機能障害、高血圧、出血

- 動悸、息切れ、易疲労感など
- 歯肉からの出血、血尿、血便など

# CET+ビラフトビ+メクトビ療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day7
内服	<b>ビラフトビ</b>	エンコラフェニブ	300mg/body	-					
内服	<b>メクトビ</b>	ビニコメチコブ	90mg/body	-					
1	ポララミン注	dクロルフェニラミン	5mg	30分					
	デキサート注	デキサメタゾン	6.6mg						
	生理食塩液	-	100mL						
2	<b>アービタックス注</b>	セツキシマブ	400→250mg/m <sup>2</sup>	1時間					
	生理食塩液	-	250mL						

RAS : -

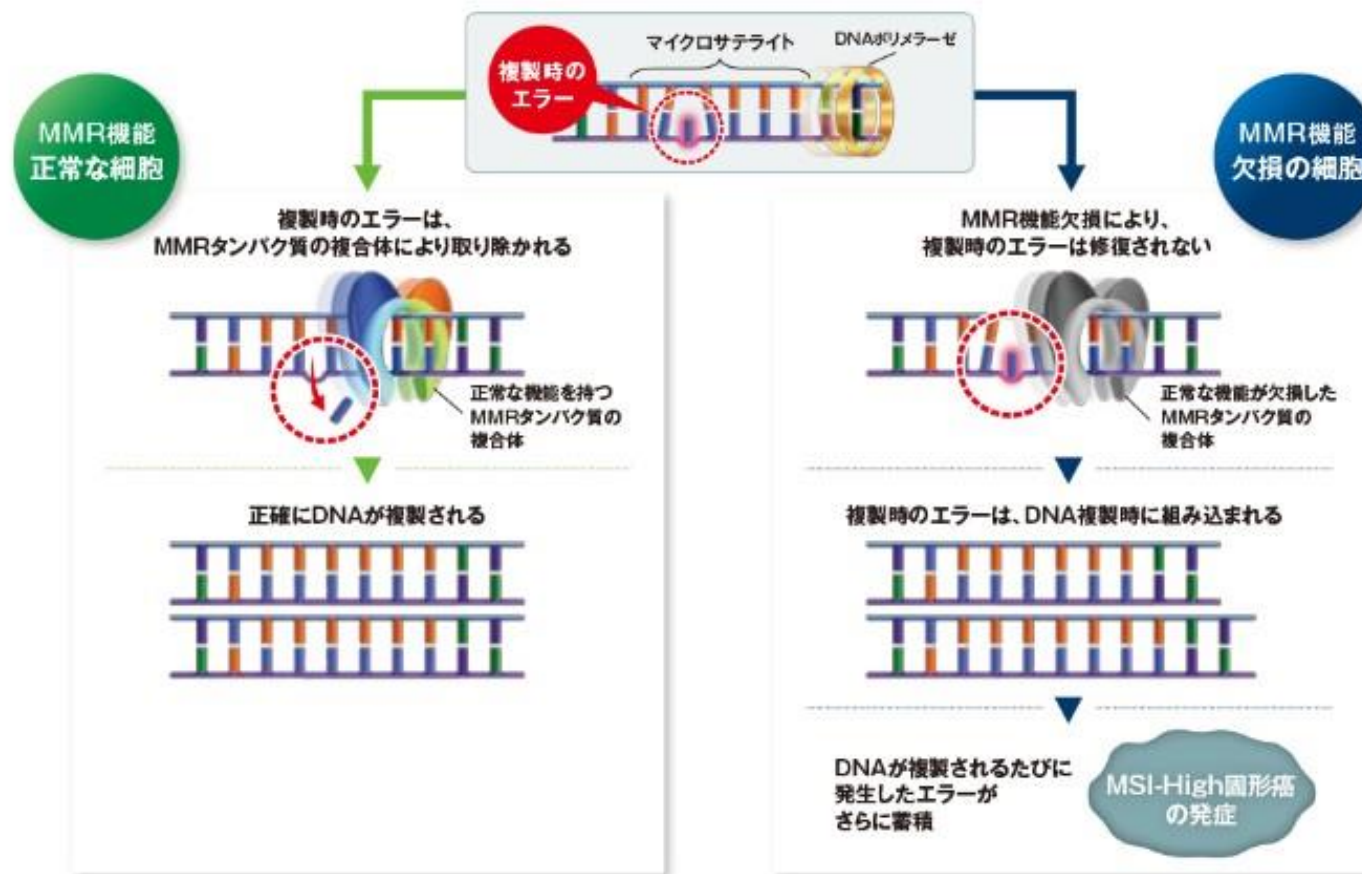
BRAF : 変異型

**セツキシマブ** : ざ瘡様皮膚炎、低Mg血症、爪囲炎

- スキンケアが重要、重症例では内服抗菌剤や強度の高いステロイド剤なども考慮
- QT延長や倦怠感などの症状発現の可能性
- テーピング、ガター法や爪を少し長く保つなど

# MSI-high

- 高頻度マイクロサテライト不安定性  
ミスマッチ修復（MMR）が機能せず、DNAのエラーが蓄積される



※キイトルーダ適正使用ガイド より

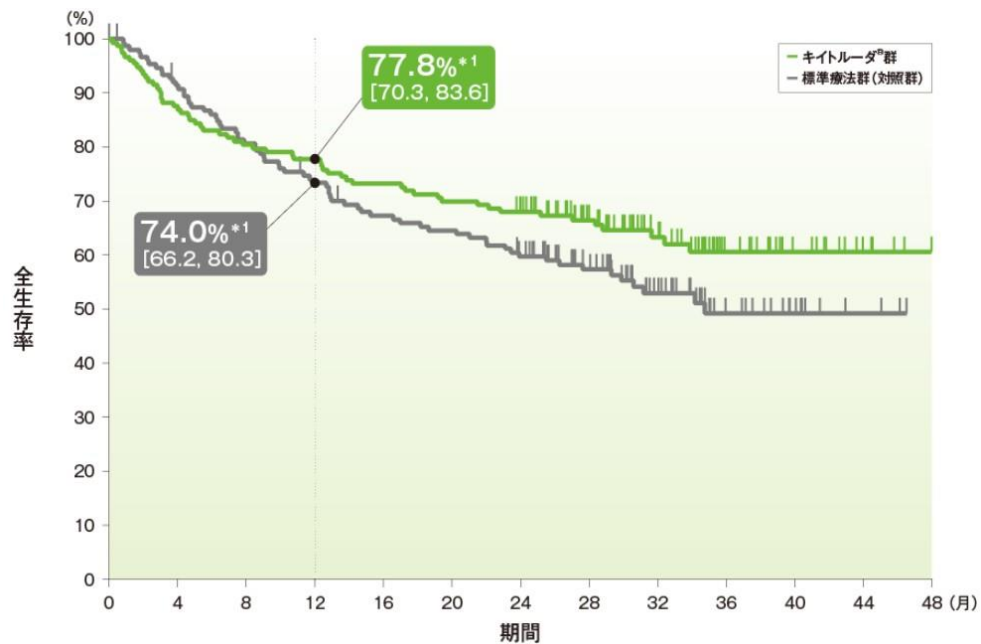
# Pembrolizumab療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	…	day21
1	キイトルーダ注	ペムブロリズマブ	200mg/body	30分	↑				
	生理食塩液	-	100mL						

MSI-High

ペムブロリズマブ：免疫チェックポイント阻害剤

# Pembrolizumab療法



生存期間中央値：未到達

奏効率：43.8%

副作用発現例	全Grade	Grade 3-5
下痢	122 (79.7)	33 (21.6)
疲労	32 (20.9)	3 (2.0)
そう痒症	21 (13.7)	—
悪心	19 (12.4)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (11.1)	2 (1.3)
発疹	17 (11.1)	—
関節痛	16 (10.5)	—
甲状腺機能低下症	16 (10.5)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (9.8)	3 (2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (7.8)	—
食欲減退	12 (7.8)	—
無力症	11 (7.2)	—
口内乾燥	11 (7.2)	—
発熱	11 (7.2)	—
貧血	9 (5.9)	2 (1.3)
大腸炎	8 (5.2)	3 (2.0)
口内炎	8 (5.2)	—
皮膚乾燥	7 (4.6)	—
腹痛	6 (3.9)	—
脱毛症	5 (3.3)	—
嘔吐	5 (3.3)	—
浮動性めまい	4 (2.6)	—

※Thierry André, Kai-Keen Shiu, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

# Pembrolizumab療法

Rp	薬剤名	一般名	投与量	投与時間	day1	day2	day3	...	day21
1	キイトルーダ注	ペムブロリズマブ	200mg/body	30分	↑				
	生理食塩液	-	100mL						

MSI-High

ペムブロリズマブ：免疫関連有害事象（irAE）

→ 患者教育による早期発見が重要

間質性肺炎：空咳、息切れの悪化

大腸炎：下痢、血便、排便回数の増加

甲状腺機能障害：食事量によらない体重変化、発汗、浮腫

1型糖尿病：口渇、水分摂取の増加、尿量の増加

皮膚障害：紅斑や水ぶくれ、重度の口内炎

副作用発現時期が不定

# まとめ

切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法

- 分子標的薬＋殺細胞性抗癌剤（2種類 or 3種類）  
遺伝子多型、占居部位により投与される分子標的薬は異なる
- 副作用  
併用療法が基本となり、副作用も各薬剤の特徴を引き継ぐ形になっている
- BRAF V600E変異、MSI-High  
遺伝子工学の進展により新規の治療も開発されている

- ご清聴ありがとうございました