**エクアシールド非対応**

# ～大腸癌～　抗 VEGF 抗体薬併用レジメン

［FOLFOXIRI/2W+BvBs］
（ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ・イリノテカン・レボﾎﾞﾎﾘﾅｰﾄ・オキサリﾌﾟﾗﾁﾝ・フルオロウラシル「持続静注」）

**【投与量】**

| | | | |
|---|---|---|---|
| ベバシズマブ | ：BV（ベバシズマブ BS「第一三共」） | 5mg/kg（初回 90 分） | |
| イリノテカン | ：CPT-11（トポテシン注） | 165mg/㎡（1 時間） | |
| オキサリプラチン | ：L-OHP（エルプラット注） | | 同時に 2 時間で |
| | またはオキサリプラチン注「ﾎｽﾋﾟｰﾗ」 | 85mg/㎡ | |
| レボホリナート | ：l-LV（アイソボリン注） | 200mg/㎡ | |
| フルオロウラシル | ：5-FU「持続静注」（フルオロウラシル注「ﾄｰﾜ」） | 3,200mg/㎡（48 時間） | |

**【投与スケジュール】**
**2 週を 1 サイクルとし、12 サイクル投与。12 サイクル終了後は BV、5-FU、l -LV を PD になるまで継続。**

| | 1 日目 | 2 日目 | 3～14 日目 |
|---|---|---|---|
| ベバシズマブ | ○ | | |
| トポテシン | ○ | | |
| アイソボリン | ○ | | |
| エルプラット | ○ | | |
| フルオロウラシル：持続 | ○ | (48 時間) | |

☆　2 週間毎に繰り返し行います。
☆　検査の結果によってスケジュール・投与量が変わることがあります。

**（内服）**
**Rp　イメンドカプセルキット　　1 キット**
**デカドロン錠 4mg　2T2x　　3 日分（day2,3,4）**

【点滴内容】

➢ 1～12 サイクル

Day1　　Day2 ～

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ｶｲﾄﾘﾙﾊﾞｯｸ 100mL<br>ﾃﾞｷｻｰﾄ注（3.3mg）x 3A<br>ﾎﾞﾗﾗﾐﾝ注（5mg）x 1A<br>ﾌｧﾓﾁｼﾞﾝ注（20mg）x 1A<br>［20 分］ | 生食 100mL<br>ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ<br>BS 注<br>5mg/kg<br>［＊］ | 5%ﾌﾞﾄﾞｳ糖液 250mL<br>トポテシン注<br>165 mg/㎡<br>【1 時間】 | 5%ﾌﾞﾄﾞｳ糖 250mL<br>ｱｲｿﾎﾞﾘﾝ注<br>200mg/㎡<br>［2 時間］ | 生食適量<br>（フルオロウラシル注と合わせ全量で 120mL になるように調製）<br>ﾌﾙｵﾛｳﾗｼﾙ注　3,200mg/㎡：持続静注<br>［48 時間］ |
| | | | 5%ﾌﾞﾄﾞｳ糖 250mL<br>ｴﾙﾌﾟﾗｯﾄ注<br>85mg/㎡<br>［2 時間］ | |

＊ベバシズマブの投与時間は、初回は 90 分、2 回目は 60 分、3 回目以降は 30 分まで短縮可。

【内服】

Rp　イメンドカプセルキット　　1 キット

　　デカドロン錠 4mg　　2T2x　3 日分（day2,3,4）

➢ 13 サイクル～

Day1　　Day2 ～

| | | | |
|---|---|---|---|
| ｶｲﾄﾘﾙﾊﾞｯｸ 100mL<br>ﾃﾞｷｻｰﾄ注（3.3mg）x 3A<br>ﾌｧﾓﾁｼﾞﾝ注（20mg）x 1A<br>［20 分］ | 生食 100mL<br>ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ<br>BS 注<br>5mg/kg<br>［30 分］ | 5%ﾌﾞﾄﾞｳ糖 250mL<br>ｱｲｿﾎﾞﾘﾝ注<br>200mg/㎡<br>［2 時間］ | 生食適量<br>（フルオロウラシル注と合わせ全量で 120mL になるように調製）<br>ﾌﾙｵﾛｳﾗｼﾙ注　3,200mg/㎡：持続静注<br>［48 時間］ |

＊ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞの投与時間は、問題なしと仮定し 30 分の投与となっています。

【フィルター】
✓ 不要

【ルートライン】
✓ 特に規制なし
✓ 持続静注は、インフューザーポンプ（SV2.5）を使用

【心電図モニター】
✓ 不要

【制吐薬適正使用ガイドライン 2015】レジメンでのリスク：高等度リスク
➢ BV　　：最小度リスク（Minimal emetic risk：催吐頻度＜10％）
➢ CPT-11：中等度リスク（Moderate emetic risk：催吐頻度 30～90％）
➢ L-OHP ：中等度リスク（Moderate emetic risk：催吐頻度 30～90％）
➢ 5-FU　：軽度リスク（Low emetic risk：催吐頻度 10～30％）

【血管外漏出】
➢ ベバシズマブ BS 注（BV：分子標的薬）　：非炎症性抗がん剤
➢ アイソボリン注（l-LV）　：活性型葉酸製剤
➢ トポテシン注（CPT-11）　：炎症性薬剤
➢ エルプラット注（L-OHP：プラチナ系薬剤）：炎症性抗がん剤
➢ ﾌﾙｵﾛｳﾗｼﾙ注（5-FU：代謝拮抗薬）　：炎症性抗がん剤
（文献によっては非炎症性）

☞ 漏出時、ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ BS、アイソボリン、トポテシン、5-FU は局所冷却。
☞ 漏出時、エルプラット注は局所温庵（温める）。
（∵エルプラット注に関しては、冷庵法は急性の神経障害の発症原因となるため禁忌。）
☞ 詳細の対応については外来化学療法運用マニュアル p14 を参照。

【調製時注意点】
✓ L-OHP の希釈液は 5％ブドウ糖液で行う。
✓ バクスターインフューザーは SV2.5 を使用する。

【留意点】

- ベバシズマブ BS：BV
- BV による高血圧、出血、タンパク尿、血栓塞栓症に注意。
- 拡張期血圧が徐々に上昇する。自宅での血圧測定をお薦めする。
- 鼻血や歯肉などから軽度の出血がみられることがある。10～15 分たっても止まらない場合は連絡していただく様説明。
- めまい、足の浮腫みや痛み、突然の息切れ、ろれつが回らない、などの症状あれば血栓症を疑い、病院に連絡して頂く様説明。
- 手術前後 4 週間は BV の投与を避ける。ポートの挿入などの小手術は可能(創傷治癒遅延の恐れのため)。

- トポテシン注：CPT-11
- 当レジメンでの CPT-11 の投与量は、海外では 165mg/㎡が標準。国内承認用量の上限は 150mg/㎡である。mFOLFOXIRI での投与量は 150～165 ㎎/㎡となっている。
- CPT-11 投与による下痢は投与中または投与直後に発現する早発型と、投与後 24 時間以降に発現する遅発型がある。
- 早発型はコリン作動性と考えられ、重度な場合もあるが多くは一過性。
  →具体的には抗コリン剤の投与。(アトロピン注 0.5mg、ブチルスコポラミン注 20mg、または錠などの検討)。症状が強い場合は前投薬としての投与も検討。
- 遅発型はイリノテカンの活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜障害に基づくものと考えられ、持続する場合がある。
  →ロペラミドの検討。症状が強い場合、保険適応外でオクトレオチド 100～150μg 皮下注(サンドスタチン注後発)を 1 日 3 回投与。
- 主に CPT-11 による副作用で脱毛が起こることがある。投与後約 2～3 週間で発現。薬剤の投与中止で徐々に回復することを説明。(ただし毛質変化が起こることがある。)
- 感染症の予防についても支援を行う。

**エルプラット注またはオキサリプラチン注「ホスピーラ」：L-OHP**

- L-OHP による末梢神経障害は急性と慢性の 2 つのタイプに分類される。
- 急性の末梢神経障害は投与直後から数日以内に生じる一過性の知覚異常。主に手、足、口周囲、喉に出現。まれに咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常）が出現することがある。寒冷刺激により誘発または増悪。
- ⇒ 冷たい飲食物、冷気、冷たいものなど誘発因子を避け、体を温める。
- 慢性の末梢神経障害は数コース後から用量依存的に出現する累積性の機能障害。ボタンがかけにくい、文字が書きにくいなど。累積投与量が 600～700mg/㎡以上で多く出現する。
- ⇒ 有効な治療薬は未確立とされている。リリカ、サインバルタ、牛車腎気丸などが使用される場合がある。Grade3 の末梢神経が発現したら L-OHP の休薬を考慮。
- ⇒ 治療初期にメンソレータムの使用例の文献報告もあり。
- L-OHP のアレルギーは投与回数を重ねて発現することが知られており、アナフィラキシー発現までの投与量中央値は 613mg/㎡。しかし初回投与時にも現れることがあるため注意。
- FOLFOX 療法：L-OHP　85mg/㎡で中央値 7～8 コースともされている。
- 息苦しさ、かゆみ、皮疹などの症状があるか念入りに確認。

**フルオロウラシル注：5-FU**

- 口内炎、HFS
- 5-FU による口内炎、手足症候群（HFS）などに留意。
- ✓ うがいやブラッシングなどで口腔内を清潔に。
- ✓ 口内炎がひどければアズレン含嗽液、リドカイン含嗽液などの検討。
- ✓ HFS については投与数日から数週間後に発症する。保湿剤の使用などケアの支援。
- ✓ 当レジメンでの 5-FU の投与量は、海外では 3,200mg/㎡が標準。国内承認用量の上限は 3,000mg/㎡である。mFOLFOXIRI などでの投与量は 2,400～3,200 ㎎/㎡で、投与時間も 46～48 時間で様々なレジメンの報告がされている。
- 当院の用量は 3,200 ㎎/㎡を適用しており、5-FU の溶液量の観点からバクスターインフューザーは SV2.5 を使用し、生食で全量を 120mL としている。

【メモ】

- FOLFOXIRI は 5-FU、CPT-11、L-OHP を全て併用する治療法である。いくつかのレジメンがあるが、5-FU の急速静注を含まない GONO レジメンが主に用いられている。
- 全身状態が良好で、治癒切除のために腫瘍縮小を要する症例や腫瘍量が多い症例に対して適応となる可能性があるが、毒性の強い治療方法で注意が必要である。
- TRIBE 試験などから FOLFIRI と比較して毒性が強い傾向があるが、奏功割合・R0 切除率で上回っており、conversion therapy を狙う症例においては治療選択肢となりえる。

【レジメン登録日】

- 平成 30 年 10 月 12 日

【レジメン登録医師】

- 大山　繁和 Dr（外科）

【参考資料・参考文献】


- 各薬剤添付文書・インタビューフォーム
- Falcone A,et al.　J Clin Oncol.2007；25：1670-6.
- Lancet Oncol.2015 Oct;16(13):1306-15
- N Engl J Med.371(17):1609-18(2014)
- エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2018