

エクアシールド対応

～大腸癌～

[XELOX/3W+C-mab] (オキサリプラチン・カペシタビン・セツキシマブ)

【投与量】

セツキシマブ : C-mab (アービタックス注) 初回投与 400 mg/m² (2時間)
 2回目以降 250 mg/m² (1時間)

オキサリプラチン : L-OHP (エルプラット注) 130mg/m² day1 静注 (2時間)
 (またはオキサリプラチン注「ホスピーラ」)

カペシタビン : Cape (ゼローダ) 下記投与量を day1～14、1週間休薬

【投与スケジュール】3週ごと PDまで

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	...	18	19	20	21	日目
アービタックス	●							●							●						
エルプラット	●																				
ゼローダ	▶	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▶						

☆ 3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 デカドロン錠 4 mg 2T2x 2日分 (day2,3)

ゼローダ錠 300 下記投与量を分2 14日分

🔪ゼローダ投与量

■用量

体表面積	1回用量	朝・夕 2回	1日用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg (4錠)		2,400 mg (8錠)
1.36 m ² 以上1.66 m ² 未満	1,500 mg (5錠)		3,000 mg (10錠)
1.66 m ² 以上1.96 m ² 未満	1,800 mg (6錠)		3,600 mg (12錠)
1.96 m ² 以上	2,100 mg (7錠)		4,200 mg (14錠)

【点滴内容】

～末梢メイン～

生食 100mL
100mL/時間
ルート確保用です。
ルート確保後は、止めて頂き、エルプラット投与終了後フラッシュ用に使用してください。

～側管より投与～

カイトリルバッグ 3mg/100mL
デキサート 3.3 mg 3 管
ポララミン注 5mg 1 管
ファモチジン注 20mg 1 管

約 20 分

生食 0mL
アービタックス注
初回 : ★ Ns400mL
2 回目～ : ☆ Ns200mL

★アービタックスの投与時間は、初回は 2 時間。
☆2 回目以降は 1 時間で投与可。

生食 100mL
※参照

大塚糖液 5% 500mL
エルプラット注 130 mg/m²

2 時間

※アービタックス投与後の生食フラッシュは初回、2 回目は 1 時間、3、4 回目は認容性を見て 30 分、5 回目以降は 15 分まで短縮可、です。

【フィルター】

✓ 不要

メモ

- ☞ アービタックス 100 mgではインラインフィルターの使用は必要なし。理由として 100 mg/20mL の規格では製造過程で目視が可能であるため。(海外では高用量の製品が市場にあり、その製品に関してはインラインフィルター使用となっている。日本では 100 mgの規格のみの市場のため、フィルター使用の記載はない。)

【ルートライン】

✓ 特に規制なし

☞ エクアシールド

☞ アービタックス対応バイアルアダプタ : VA - 20

☞ エルブラット対応バイアルアダプタ : VA - 20

【心電図モニター】

✓ 不要

【制吐薬適正使用ガイドライン 2015 (一部改定版 ver2.2)】

📖 レジメンでのリスク : 中等度リスク

- C-mab : 最小度リスク (Minimal emetic risk : 催吐頻度 <10%)
- L-OHP : 中等度リスク (Moderate emetic risk : 催吐頻度 30~90%)
- ☞ コントロールが難しければアプレピタントの併用も検討。

【血管外漏出】

➤ アービタックス注 [C-mab : 抗 EGFR 抗体] : 非炎症性抗がん剤

☞ 漏出時、処置後局所冷却。

➤ エルブラット注 (L-OHP : プラチナ系薬剤) : 炎症性抗がん剤

☞ 漏出時、処置後エルブラット注は局所温庵 (温める)。

(∵エルブ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・調剤時注意点】

℞ アービタックス注

- C-mab は生理食塩液で希釈、または原液での投与も可能だが、Infusion reaction 軽減のため、いずれも投与速度は 10 mg/分以下とし、急速静注により投与しないこと。
- 投与終了後は、C-mab と同じ投与速度でラインを生理食塩液にてフラッシュする。

℞ エルプラット注

- ☒ L-OHP の希釈液は 5%ブドウ糖液で行う。(当院では閉鎖式薬剤移送システムのエクアシールドを使用しており、ルート確保用の末梢メインは他のレジメンと同様に生理食塩液で行っている。理由として生理食塩液と L-OHP の接触による L-OHP の分解は短時間であれば起こらないとの報告もあるため、ルート確保用の末梢メインは生理食塩液で統一している。)

℞ カペシタビン

- ☒ Cape は食事による薬物動態への影響は少ないとされているが、朝食後・夕食後 30 分以内の服用が基本。

【留意点】

㊦ アービタックス注：C-mab

➤ Infusion reaction

㊦ キメラ型抗体である C-mab では P-mab よりも Infusion reaction が発現する可能性がある。好発時期は初回、もしくは 2 回目の薬剤点滴中～終了後数時間以内である。重篤なものは初回の点滴開始直後に生じやすく、特に注意が必要とされている。

㊦ 軽度～中等度 (Grade1～2)：

C-mab の注入速度を半分に減速し、反応が良好の場合は減速した速度で投与を継続。

→ 症状が改善しない場合、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン薬、ステロイドなどの投与。

→ 反応が不良の場合は再投与せずに投与中止。

㊦ 重度 (Grade3～4)：C-mab の投与を直ちに中止し、症状に応じて酸素投与や薬剤投与 (エピネフリン、ステロイド、抗ヒスタミン薬など) などの適切な処置を行う。再投与は永続的に行わない。

㊦ 本邦のレジメンでは経過観察することを目的として C-mab 投与後に生食などを 30 分～1 時間程度点滴静注していることが多い。

㊦ 添付文書に「副腎皮質ホルモン剤を併用すると Infusion reaction が軽減されることがある」との記載があるが、併用することで頻度が低下するため併用すべき、との報告もある。

➤ 皮膚症状

㊦ 早期に発現する症状として、ざ瘡様皮疹が特徴的である。次に乾皮症といわれる皮膚が乾燥した状態になり、さらに少し遅れて爪囲炎が起こる。また毛周期にも影響を与え、縮毛や長睫毛症などを生じる場合がある。

㊦ ざ瘡様皮疹・皮膚乾燥

：症状が比較的早期に発現するため、治療開始と同時に皮膚ケアも開始するよう支援を行う。基本は皮膚を清潔に保ち、皮膚の刺激を避け、保護することである。

例：熱いお湯の使用を避ける。石鹸は低刺激性のものを選択する。日焼け予防などなど…

㊦ 爪囲炎

：痛みや爪の発育障害を伴い、重篤化すると肉芽、膿瘍を合併する。洗浄は重要とされており、疼痛があってもしっかりと行って頂くよう支援する。治療としては Strong クラス以上のステロイド外用薬の塗布を行う。

👉 発現時期

- ✓ ざ瘡様皮疹：投与 1 週目以降（1～4 週目）、皮膚障害のなかで最も早期にみられる事象。
- ✓ 皮膚の乾燥（乾皮症）：投与後 3～5 週以降であり、皮疹に続いて生じる。
- ✓ 爪囲炎：治療開始 4～8 週程度から 6 ヶ月頃までで、遅発的に生じることが多い。

メモ①

- ✂ 皮膚障害は高頻度。EGFR は皮膚や爪、髪にもあるためほぼ必発と意識する。
- ✂ C-mab の皮疹は治療効果、予後に相関するとの報告があるため、その管理は重要とされている。
- ✂ 類薬の P-mab において投与前日から予防的皮膚ケアを開始した群では、皮膚障害の発現後に開始した群に比べて皮膚障害の発現頻度が低下することが報告されている。
- ⇒ 米国で予防的治療の有用性を検討した STEPP 試験で、P-mab 投与前日からの保湿剤の予防塗布、経口抗菌薬ドキシサイクリン 200 mg（テトラサイクリン系）の予防内服を行った群では Grade2 以上の皮膚障害の発現頻度が低下した。
- ✂ 当院では MINO を使用。MINO の悪心、食欲不振、胃腸障害、めまい感、肝機能障害などに注意。MINO 投与の継続は 4～6 週間後評価する。
- ✂ 経口抗菌剤はマクロライド系のクラリスロマイシンが使用される場合もある。
- ✂ Grade3 以上の重度の皮膚障害が発現した場合は C-mab 投与の延期、適切な減量などを行う。（“添付文書”、“注意すべき皮膚症状とその対策”を参照）

☞ 処方例

☞ ざ瘡様皮疹 → ①ミノマイシン（100 mg）1日1回～2回
② ミノマイシン（100 mg）2C分2 7～14日分
☞ **C-mab 投与開始と同時に予防的に内服**
（皮膚の炎症を抑える目的で内服）

②ステロイド外用剤

原則 1日2回、皮疹発現時から皮疹部のみに塗布

③ 顔 : medium クラス …ロコイドクリーム
体幹 : very strong クラス…マイザー軟膏
頭皮 : strong～strongest クラス…
リンデロン VG ローション、
デルモベートスカルプローションなど

☞ **皮膚症状が出てから塗布**

☞ 皮膚乾燥 → 保湿剤（例：ヒルドイド）

④ ヒルドイド 50g 1日2回
顔・全身など乾燥しているところに塗布

☞ **C-mab 点滴前日または当日から予防的に使用**

☞ 掻痒感 → 抗ヒスタミン薬（ロラタジンなど）

➤ 低マグネシウム血症：

☞ 低マグネシウム血症の初期症状としてこむらがえりや易疲労感、重症の場合では頻脈や不整脈を起こすことが知られている。

→ 症状がある際にはお知らせ頂くよう支援。

☞ マグネシウム補充の際は経口薬では改善の期待が難しく、硫酸マグネシウムの注射薬で補充を試みる。

処方例：硫酸マグネシウム注射液 20mL＋生食 100mL（60分）
（20mEq/20mL）

- ℞ 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/m²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。プレガバリン、デュロキセチン、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/m²。しかし初回投与時にも現れることがあるため注意。
 - 悪心・嘔吐が強ければ制吐剤の使用期間の延長、アプレピタントの追加などの検討を行う。それでも改善しなければゼローダ、エルプラットの減量を検討。
- ℞ ゼローダ錠: Cape
- ゼローダの内服は、L-OHP 点滴当日の夕食後から開始する場合と翌日の朝食後から開始する場合があるが、臨床上、特に大きな違いはないので医師の指示通り内服して頂く。
 - HFS（手足症候群）の症状は手のひらや足の裏の感覚が鈍くなったり過敏になる、ヒリヒリする・チクチクする、赤く腫れ上がる、皮膚にひび割れや水ぶくれが生じて痛みが出る、色素沈着や爪の変色や変形が生じる、などがある。ゼローダ内服中は保湿剤を積極的に使用するなどでセルフケアを行い、手足を安静に保つよう支援する。症状が強ければ医師に連絡して頂く。
 - 下痢などはロペラミドなどの支持療法でコントロール。症状が強ければ医師に連絡して頂く。
 - ☞ 下痢や HFS の症状が増悪した場合は早めの休薬、減量により治療継続が可能。そのため無理をせず早めに主治医に連絡し、内服の継続可否について合うよう、あらかじめ支援しておく。
 - 感染症に注意して頂く。（手洗い、うがいなどの励行。）
 - 悪心や口内炎
 - ☞ 口内炎は投与 1～2 週間目に発現するケースが多い。

【HFS の判定基準】

症状と皮膚所見をみる臨床領域と日常生活制限の程度をみる機能領域の両者を参考に判定するBlumの分類¹²⁾が理解しやすく一般的に用いられている¹¹⁾ (表3)。はっきりした疼痛を伴う場合はグレード2以上と判定するが、チクチク感など表面的な皮膚知覚異常はグレード1とする。日常生活が遂行できない場合はグレード3と判定する。本項ではこの分類を使用した。

表3

グレード	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着、爪の変形	日常生活に制限を受けることのない症状
2	腫脹を伴う有痛性紅斑、爪甲の高度な変形・脱落	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性痂皮・落屑、水疱、潰瘍、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

「手足症候群 Hand-Foot Syndrome Atlas より」

【減量の目安】

℞ アービタックス注

- 🔊 L.D.、肝機能、腎機能の要因での用量調節の必要はない。
- 🔊 重度（Grade3 以上）の皮膚障害が現れた場合は“添付文書”、“注意すべき皮膚症状とその対策”を参照。

℞ ゼローダ錠

- EUの製品情報概要では腎機能別に開始用量を設定している。

Ccr 51~80mL / 分	減量不要
Ccr 30~50mL / 分	75%用量 (減量段階 1)
Ccr 30mL / 分未満の患者	投与禁忌

- 血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準

● 血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準

グレード3以上の血液毒性が発現時には休薬する*1。グレード1以下に軽快後、以下の投与基準に従って投与再開する。

グレード	発現回数	ゼローダ	オキサリプラチン
グレード3	1	減量段階1	100 mg/m ²
	2	減量段階2	85 mg/m ²
グレード4	1	投与中止 もしくは減量段階2*2	投与中止 もしくは85 mg/m ² *2

*1 添付文書の記載：グレード2以上の副作用が発現時の場合、グレード0-1に軽快するまで休薬する (P66Q5参照)

*2 治療継続が患者の利益に最善であると判断された場合

- 投与開始基準

<2コース目以降の投与開始基準>

投与予定日に確認し、下記の条件が満たされない場合は、回復するまで休薬してください。

項目	基準値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

- 非血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準

● 非血液毒性発現時の休薬・減量・再開基準

各コースの投与開始前に副作用のグレードを確認し、いずれかの事象がグレード2以上であれば休薬する。グレード1以下に軽快後、以下の投与基準に従って投与再開する。

グレード	発現回数	ゼローダ	オキサリプラチン
グレード2	1	変更なし	変更なし
	2	減量段階1	変更なし
	3	減量段階2	変更なし
グレード3	1	減量段階1	100 mg/m ²
	2	減量段階2	85 mg/m ²
グレード4	1	投与中止 もしくは減量段階2*	投与中止 もしくは85 mg/m ² *

*治療継続が患者の利益に最善であると判断された場合

➤ **減量時の1回投与量**

■ 減量時の1回投与量

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.36 m ² 未満	1,200 mg (4錠)	900 mg (3錠)	600 mg (2錠)
1.36 m ² 以上1.41 m ² 未満	1,500 mg (5錠)		
1.41 m ² 以上1.51 m ² 未満		1,200 mg (4錠)	900 mg (3錠)
1.51 m ² 以上1.66 m ² 未満	1,800 mg (6錠)		
1.66 m ² 以上1.81 m ² 未満		1,500 mg (5錠)	1,200 mg (4錠)
1.81 m ² 以上1.96 m ² 未満	2,100 mg (7錠)		
1.96 m ² 以上2.11 m ² 未満		1,500 mg (5錠)	900 mg (3錠)
2.11 m ² 以上	1,200 mg (4錠)		

【メモ②】

- ✕ XELOX と C-mab の併用は COIN 試験で上乘せによる全生存期間の延長を示さなかったが、高い奏効率や迅速に治療が開始できること、投与量調節の容易さなどから、当院では本レジメンを登録している。

【レジメン登録日】

- 2021年7月26日

【レジメン登録医師】

- 大山 繁和 Dr (外科)

【参考資料・参考文献】

- 📖 各薬剤インタビューフォーム、その他関連資料
- 📖 がん化学療法レジメンハンドブック 改定第5版 (羊土社)
- 📖 アーピタックス：注意すべき皮膚症状とその対策
- 📖 Efficacy of CapeOX plus Cetuximab Treatment as a First-Line Therapy for Patients with Extended RAS/BRAF/PIK3CA Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer J Cancer 2018;9 (22):4092-4098
- 📖 エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2018
(メディカルレビュー社)