

エクアシールド非対応（day8のみエクアシールド対応）

～大腸癌～ 抗EGFR抗体薬併用レジメン

[mFOLFOX6/2W+C-mab/1W]

（セツキシマブ・オキサリプラチン・レボホリナート・フルオロウラシル「ポーラス」「持続静注」）

【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）

レボホリナート : L-LV（アイソボリン注） 200mg/m² 同時に
オキサリプラチン : L-OHP（エルプラット注） 85mg/m² 2時間で
（またはオキサリプラチン注「ホスピーラ」）

フルオロウラシル : 5-FU「ポーラス」（フルオロウラシル注「トーフ」）400mg/m²
5-FU「持続静注」（フルオロウラシル注「トーフ」）2,400mg/m²（46時間）

【投与スケジュール】 2週ごと（C-mabは1週間ごと）、PDまで

	1日目	2日目	...	8日目	9～14日目
アービタックス	○			○	
エルプラット	○				
フルオロウラシル:ポーラス	○				
フルオロウラシル:持続	○(46時間)				

☆ 2週間毎に繰り返し行います。（mFOLFOX6）

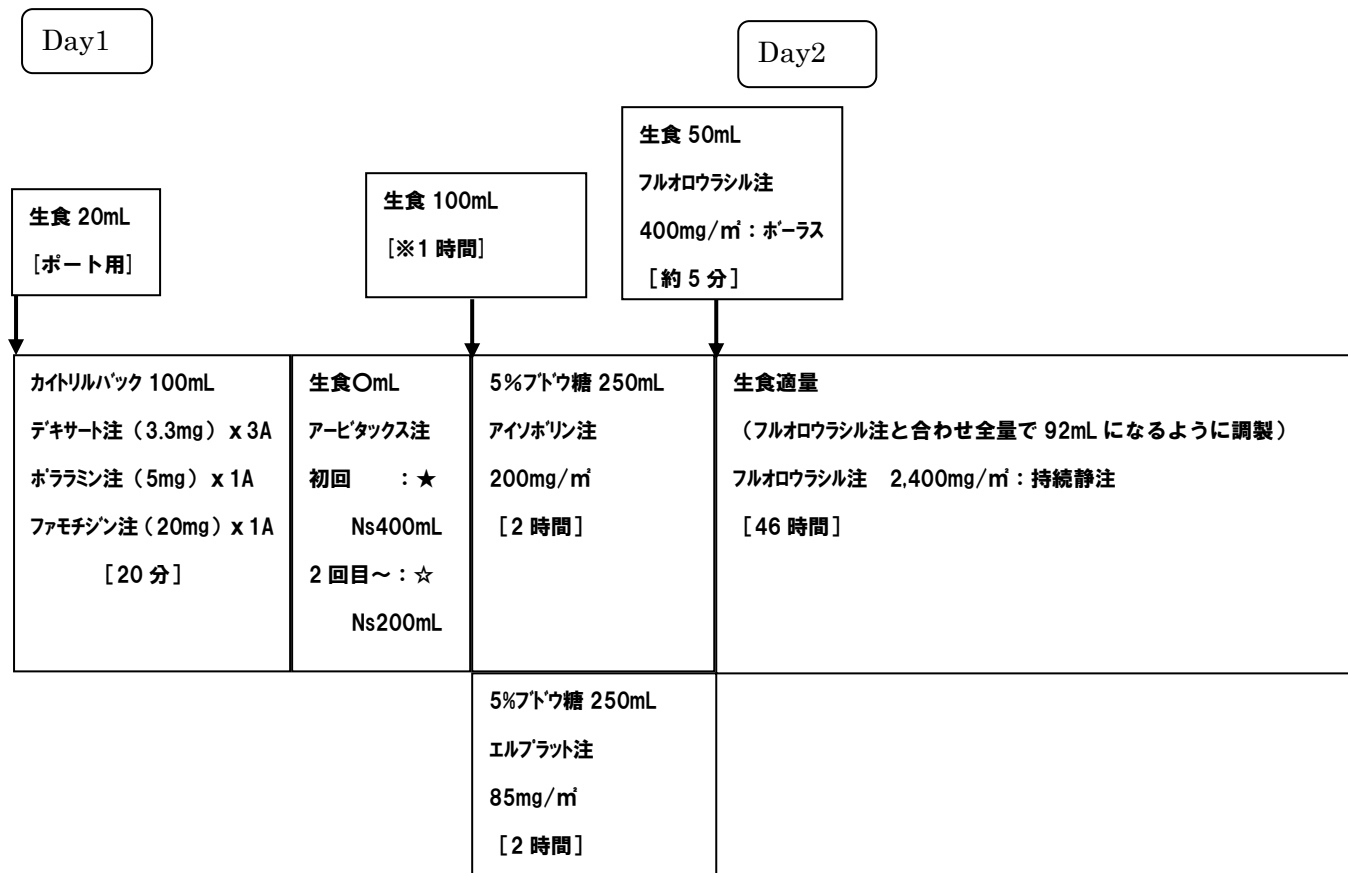
☆ アービタックスは毎週行います。

☆ 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）**
ミノマイシン（100 mg） 2C2x 14日分
ヒルドイド軟膏 50～100g 1日2回 乾燥している所に
（またはローション）

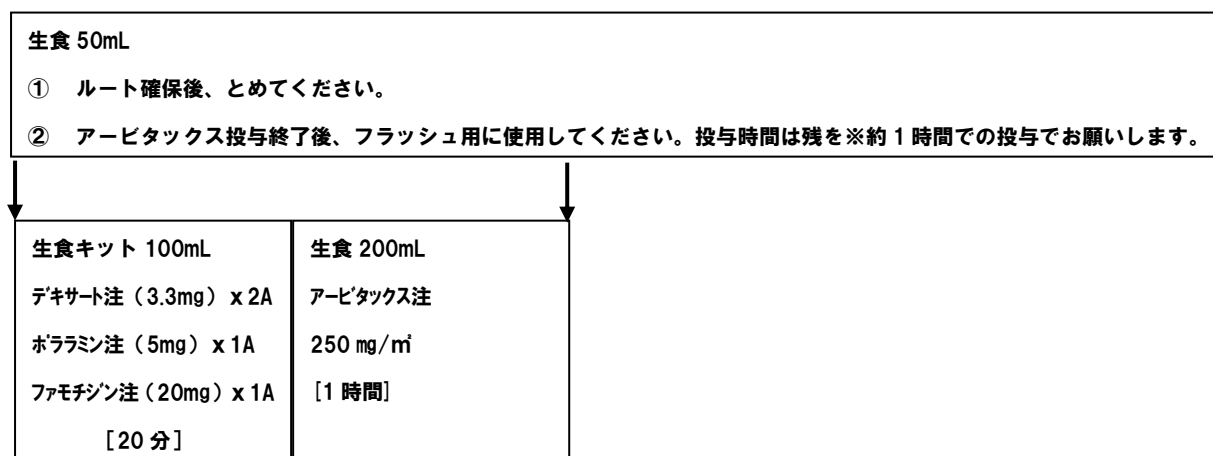
【点滴内容】



★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。

Day8



※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
- ✓ 持続静注はインフューザーポンプを使用 (FOLFOX)
- ✓ Day8 のアービタックス注の時はエクアシールド対応
- ☞ 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】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 ($\geq 75\text{mg}/\text{m}^2$)：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%)
- ☞ 悪心・嘔吐の状況によっては次コースよりイメンドの使用を検討。

【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
- アイソボリン注 (I-LV)：活性型葉酸製剤
- 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、処置後アービタックス注、アイソボリン注、5-FU 注は局所冷却。
- ☞ 漏出時、処置後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】

- 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。
- L-OHP の希釈液は 5%ブドウ糖液で行う。

【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

- ☞ 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）

③ 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）

R 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。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/m²。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/m²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。
- 悪心・嘔吐が強ければ制吐剤の使用期間の延長、イメンド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。

R 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。

【投与基準】

- FOLFOX : 好中球数が 1,500/mm³ 以上、血小板数が 75,000/mm³ 以上

【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。

℞ mFOLFOX6

- | | 有害事象の程度 |
|-----------|--------------|
| 好中球数 | 500/μL 未満 |
| 血小板数 | 50,000/μL 未満 |
| 消化器系の有害事象 | Grade3 以上 |

次回投与量

L-OHP を 65mg/m ² に減量
5-FU を 20% 減量
[ボラス、持続静注ともに]

- 5-FU : T-Bil > 5.0mg/dL の場合投与中止。

【メモ】

- 急速静注を day1、day2 に行う FOLFOX4 が採用されていたが、現在は急速静注を day1 のみとし、L-OHP を減量した mFOLFOX6 が採用されている。

【レジメン登録日】

- 2019 年 10 月 17 日

【レジメン登録医師】

- 大山 繁和 Dr (外科)

【参考文献・参考資料】

- 📖 各薬剤インタビューフォーム
- 📖 J Clin Oncol.27 (5) : 663-71 (2009)
- 📖 British J cancer.107 (7) : 1037-43 (2012)
- 📖 がん化学療法レジメン管理マニュアル 第2版
- 📖 アービタックス：注意すべき皮膚症状とその対策
- 📖 The Japanese Society of Medical Oncology 2015 Annual Meeting 2015
- 📖 Lacouture ME, et al. J Clin Oncol.2010 ; 28 : 1351-7