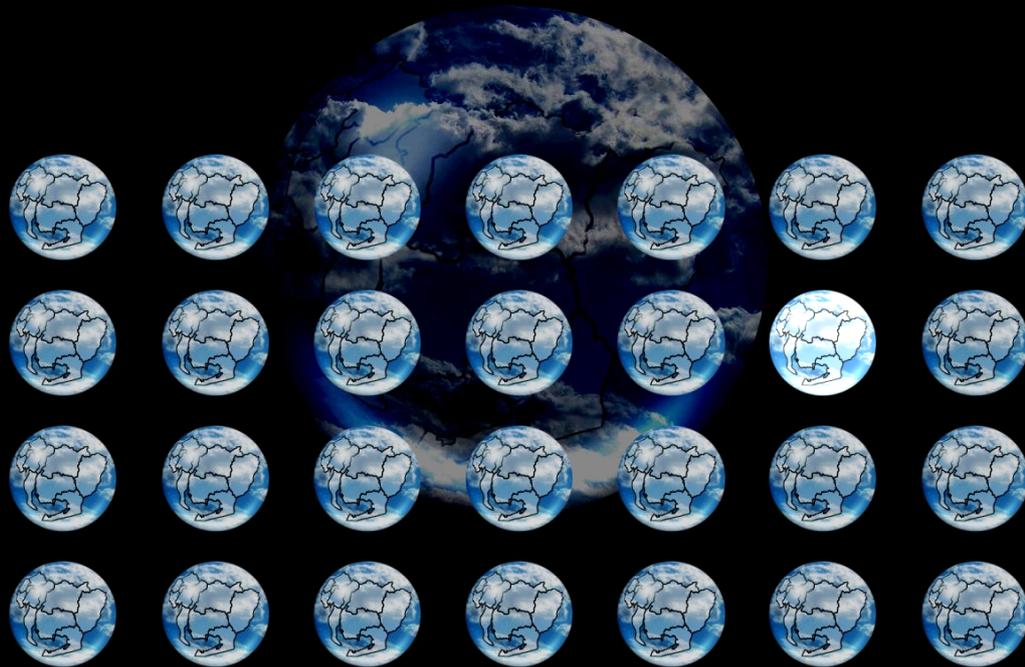


# Practice Manual for Colorectal Cancer v2.2



**Project Colorectal Cancer**

---

# Practice manual for Colorectal Cancer

## 作成にあたって



Project Colorectal Cancerは、愛知県内の有志の医師・看護師・薬剤師など医療従事者が複数の病院から結集し、大腸癌化学療法の最新知見を基に実臨床で即活用できるプラクティスマニュアルを作成する、全国で初の多施設共同職種横断型プロジェクトチームである。

我々はPractice manual for Colorectal Cancerを作成し、各施設において大腸癌化学療法の適正使用がなされるため、日常臨床の羅針盤となるような参考資料を作成することを1つの活動の目的とする。

本マニュアルを各施設毎に応用し、がん化学療法に携わる医療従事者が連携して患者を中心としたチーム医療を行うことによって、大腸癌化学療法の均てん化が進むことを望む。



Project Colorectal Cancerは、愛知県内において大腸がん化学療法の均てん化を推進するために、医師・看護師・薬剤師が中心となり、他施設共同職種横断的なチーム医療を目指して、下記の2項目についての活動を行う

### Project Colorectal Cancer

1. 大腸がん化学療法の実践的なプラクティスマニュアルの作成
2. メディカルスタッフのための多施設共同臨床試験としての組織

### Project Cetuximab

このプロジェクトの前身はProject Cetuximabで、新規分子標的薬のCetuximabの標準化と適正使用を目的として2009年に設立され、2010年に大腸がんの化学療法全般を網羅したProject Colorectal Cancerへ昇華した。

今回、愛知県内の複数の施設から有志の医師・看護師・薬剤師等が集結してこのプラクティスマニュアルの完成となった。

プロジェクトメンバーの皆様にはこの場をお借りして厚く御礼申し上げたい。

また日本各地でもこのPractice Manualが参考となることを切に願い、また各地でも病院間を越えた施設横断型・職種横断型チーム医療が進むことを希望する。

Project Colorectal Cancer 代表世話人  
NPO法人 愛知がんセンターネットワーク 理事長  
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部  
室 圭

*Kei Muro*



# プロジェクトメンバー

## ※参加施設

25施設121名

(2010年11月現在)

加入施設順

<http://project-crc.jp/member.aspx>

## 愛知県のがん診療

二次医療圏

…11医療圏

がん診療連携拠点病院

…15施設



愛知県がんセンター中央病院	医師	室 圭	東海病院	医師	山本 竜義
愛知県がんセンター中央病院	医師	佐藤 洋造	東海病院	薬剤師	川合 甲祐
愛知県がんセンター中央病院	医師	横田 知哉	東海病院	薬剤師	秦 毅司
愛知県がんセンター中央病院	看護師	戸崎 加奈江	東海病院	看護師	小島 淑子
愛知県がんセンター中央病院	看護師	小原 真紀子	トヨタ記念病院	医師	辻 秀樹
愛知県がんセンター中央病院	看護師	宮谷 美智子	トヨタ記念病院	看護師	福田 仁代
愛知県がんセンター中央病院	看護師	西尾 充代	トヨタ記念病院	薬剤師	古川 俊子
愛知県がんセンター中央病院	薬剤師	立松 三千子	トヨタ記念病院	薬剤師	鈴木 美由紀
愛知県がんセンター中央病院	秘書	池田 純子	トヨタ記念病院	薬剤師	松岡 加恵
愛知県がんセンター中央病院	薬剤師	松崎 雅英	中部ろうさい病院	医師	石川 玲
愛知県がんセンター中央病院	薬剤師	前田 美恵子	中部ろうさい病院	看護師	後藤 真澄
公立陶生病院	医師	坪井 賢治	中部ろうさい病院	薬剤師	山口 智江
公立陶生病院	医師	長谷川 隆一	中部ろうさい病院	薬剤師	中根 茂喜
公立陶生病院	医師	中島 義仁	名古屋共立病院	医師	宇都宮 節夫
公立陶生病院	看護師	村田 知美	名古屋共立病院	看護師	加納 智美
公立陶生病院	看護師	田島 ちなみ	名古屋共立病院	看護師	伊藤 朋子
公立陶生病院	薬剤師	小崎 耕自	名古屋共立病院	薬剤師	坂井 裕美
小牧市民病院	医師	横山 裕之	名古屋共立病院	薬剤師	高橋 新次
小牧市民病院	看護師	溝口 真巨	名古屋共立病院	薬剤師	市村 歩
小牧市民病院	薬剤師	宇都宮 純平	名古屋共立病院	薬剤師	廣瀬 正幸
豊橋市民病院	医師	柴田 佳久	津島市民病院	医師	神谷 里明
名古屋医療センター	医師	近藤 建	津島市民病院	看護師	山田 純子
名古屋医療センター	医師	下山 理史	津島市民病院	薬剤師	小西 麗子
名古屋医療センター	看護師	中井 真由美	稲沢市民病院	医師	小出 紀正
名古屋医療センター	看護師	吉田 美紀	稲沢市民病院	看護師	橋本 初子
名古屋医療センター	薬剤師	中村 卓巨	稲沢市民病院	看護師	畑 宏明
名古屋市立大学	医師	佐藤 幹則	稲沢市民病院	看護師	堀部 恭子
名古屋市立大学	医師	渡辺 正一	稲沢市民病院	看護師	黒木 さつき
名古屋市立大学	医師	志村 貴也	稲沢市民病院	薬剤師	曾根 裕美子
名古屋市立大学	看護師	春田 真弓	半田市立半田病院	医師	鈴木 秀昭
名古屋市立大学	看護師	辻 かおり	半田市立半田病院	看護師	竹内 由佳
名古屋市立大学	薬剤師	黒田 純子	半田市立半田病院	薬剤師	三島 江津子
名古屋市立大学	薬剤師	近藤 勝弘	半田市立半田病院	薬剤師	竹内 麻由美
名古屋第二赤十字病院	医師	坂本 英至	一宮市立市民病院	医師	永田 二郎
名古屋第二赤十字病院	医師	鈴木 達也	一宮市立市民病院	看護師	青井 美樹
名古屋第二赤十字病院	看護師	河内 彩	一宮市立市民病院	薬剤師	桜田 宏明
名古屋第二赤十字病院	看護師	本田 あや子	名鉄病院	医師	永井 進吾
名古屋第二赤十字病院	看護師	松浦 美聡	名鉄病院	薬剤師	谷岡 洋造
名古屋第二赤十字病院	看護師	石間伏 由紀	名鉄病院	薬剤師	中尾 隆敏
名古屋第二赤十字病院	薬剤師	木全 司	名鉄病院	看護師	廣瀬 桂子
名古屋市立西部医療センター	医師	安藤 拓也	名鉄病院	看護師	大石 恵
名古屋市立西部医療センター	薬剤師	佐藤 由美子	江南厚生病院	看護師	祖父江 正代
横山胃腸科病院	医師	稲垣 均	江南厚生病院	薬剤師	羽田 勝彦
横山胃腸科病院	薬剤師	橋本 功	江南厚生病院	薬剤師	富田 敦和
横山胃腸科病院	薬剤師	平岩 奈月	江南厚生病院	薬剤師	藤井 知郎
横山胃腸科病院	薬剤師	小島 睦美	坂文種報徳會病院	医師	荒川 敏
横山胃腸科病院	秘書	鷲見 百百子	坂文種報徳會病院	看護師	宮坂 久美子
愛知県がんセンター愛知病院	医師	松井 隆則	坂文種報徳會病院	薬剤師	平岩 歳久
愛知県がんセンター愛知病院	看護師	稲田 有花	藤田保健衛生大学病院	医師	前田 耕太郎
愛知県がんセンター愛知病院	看護師	蒲野 洋子	藤田保健衛生大学病院	医師	松岡 宏
愛知県がんセンター愛知病院	看護師	岡田 厚子	藤田保健衛生大学病院	薬剤師	太田 秀基
愛知医科大学病院	医師	鈴木 和義	藤田保健衛生大学病院	薬剤師	熊澤 里美
愛知医科大学病院	医師	藤崎 宏之	藤田保健衛生大学病院	薬剤師	安藤 洋介
愛知医科大学病院	看護師	木下 章子	藤田保健衛生大学病院	看護師	濱口 紀子
愛知医科大学病院	看護師	小出 愛子	藤田保健衛生大学病院	看護師	片方 容子
愛知医科大学病院	薬剤師	築山 郁人	名古屋記念病院	医師	伊奈 研次
愛知医科大学病院	薬剤師	後藤 裕美子	名古屋記念病院	薬剤師	日比 聡
愛知医科大学病院	薬剤師	堀田 和男	名古屋記念病院	看護師	城川 優子
愛知医科大学病院	薬剤師	江尻 将之	名古屋記念病院	看護師	古賀 千晶
愛知医科大学病院	薬剤師	野田 麻未	春日井市民病院	薬剤師	前田 剛司
愛知医科大学病院	薬剤師	伊藤 友美			

**1 大腸癌に対する標準的化学療法**

1.1	切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷	
1.1.1	Best Supportive Care 時代から5FU時代	…10
1.1.2	FOLFOX & FOLFIRI 時代	…11
1.1.3	5FU/LVから経口FU剤へ	…12
1.1.4	分子標的薬 時代	…13
1.1.5	海外と本邦のガイドライン	…14
1.2	化学療法レジメンの代表的エビデンス	
1.2.1	FOLFOX療法	…16
1.2.2	FOLFIRI療法	…17
1.2.3	XELOX療法	…18
1.2.4	IRIS療法	…19
1.2.5	Bevacizumab	…20
1.2.6	Cetuximab	…22
1.2.7	Panitumumab	…26
1.2.8	Regorafenib	…28
1.2.8	TAS-102	…29

**2 化学療法別の投与スケジュール・タイムテーブル**

2.1	化学療法レジメン	
2.1.1	FOLFOX4療法	…30
2.1.2	mFOLFOX6療法	…31
2.1.3	CapeOX(XELOX)療法	…32
2.1.4	FOLFIRI療法	…33
2.1.5	5-FU+I-LV(RPMI)療法	…34
2.1.6	5-FU+I-LV(sLV5FU2)療法	…35
2.1.7	5-FU+I-LV(de Gramont)療法	…36
2.1.8	5-FU+I-LV(AIO)療法	…37
2.1.9	CPT-11単剤療法(A法・B法)	…38
2.1.10	UFT+LV療法	…39
2.1.11	IRIS療法	…40
2.2	Bevacizumab併用	
2.2.1	mFOLFOX6+Bevacizumab療法	…41
2.2.2	CapeOX(XELOX)+Bevacizumab療法	…42
2.2.3	FOLFIRI+Bevacizumab療法	…43
2.2.4	5-FU+I-LV(sLV5FU2)+Bevacizumab療法	…44
2.3	Cetuximab併用	
2.3.1	Cetuximab単剤療法	…45
2.3.2	CPT-11+Cetuximab療法	…46
2.3.3	mFOLFOX6+Cetuximab療法	…47
2.3.4	FOLFIRI+Cetuximab療法	…48
2.4	Panitumumab併用	
2.4.1	Panitumumab単剤療法	…49
2.4.2	mFOLFOX6+Panitumumab療法	…50
2.4.3	FOLFIRI+Panitumumab療法	…51
2.5	Regorafenib療法	…52
2.6	TAS-102療法	…55

## 3

## 副作用

3.1	Infusion reaction	
3.1.1	特徴	…56
3.1.2	予防と対処法	…57
3.2	末梢神経障害	
3.2.1	特徴	…59
3.2.2	CTCAE.v4 副作用Grade	…60
3.2.3	対処法【①用量・スケジュール変更 ②OPTIMOX(STOP and GO) ③薬物療法】	…61
3.2.4	患者パンフレット	…67
3.3	過敏症(アレルギー)	
3.3.1	特徴	…71
3.4	排便コントロール	
3.4.1	下痢と便秘の総合管理	…73
3.4.2	下痢(特徴)	…74
3.4.3	下痢(対処法)	…75
3.4.4	便秘(特徴)	…76
3.4.5	便秘(対処法)	…77
3.4.6	患者パンフレット	…78
3.5	皮膚症状(ざ瘡様皮疹・爪囲炎)	
3.5.1	特徴	…82
3.5.2	皮膚障害の発現状況	…83
3.5.3	セツキシマブの特徴と減量基準	…84
3.5.4	パニツムマブの特徴と減量基準	…85
3.5.5	治療アルゴリズム	…86
3.5.6	薬品分類対応表	…87
3.5.7	アセスメント	…88
3.5.8	患者パンフレット	…94
3.6	皮膚症状・手足症候群(Hand Foot Syndrome)	
3.6.1	フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬の特徴	…98
3.6.2	症状と対処法	…99
3.6.3	その他	…101
3.6.4	患者パンフレット	…102
3.6.5	アセスメントシート	…106
3.7	低マグネシウム血症	
3.7.1	特徴	…108
3.7.2	対処法	…109
3.8	骨髄抑制	
3.8.1	特徴	…110
3.8.2	白血球減少	…111
3.8.3	発熱性好中球減少症の対処法	…112
3.8.4	赤血球減少 血小板減少	…115
3.8.5	患者パンフレット	…116

3.9	ベバシズマブによる副作用	
3.9.1	高血圧	…119
3.9.2	高血圧	…120
3.9.3	血栓塞栓症	…121
3.9.4	消化管穿孔・創傷治癒遅延	…123
3.9.5	患者パンフレット	…124
3.10	悪心・嘔吐	
3.10.1	特徴	…126
3.10.2	対処法	…128
3.10.3	制吐薬一覧	…129
3.10.4	患者パンフレット	…131
3.11	オキサリプラチンによる血管痛様症状	
3.11.1	特徴	…136
3.11.2	対処法	…137
<b>4</b>	<b>抗がん剤調製のポイント</b>	…138
<b>5</b>	<b>CVポート</b>	
5.1	管理上における問題点について	…139
5.2	化学療法施行の看護のポイント	…142
<b>6</b>	<b>ストーマ管理</b>	
6.1	化学療法中のストーマケア	…147
6.2	基本的なストーマケア	…149
<b>7</b>	<b>緩和ケア</b>	…155
<b>8</b>	<b>緊急時の対応</b>	
8.1	緊急時の事前準備とポイント	…161
8.2	各病態への緊急対応	
8.2.1	血栓塞栓症(静脈・動脈)	…162
8.2.2	薬剤性肺障害	…166
8.2.3	消化管穿孔	…173
<b>9</b>	<b>薬薬連携</b>	
9.1	運用マニュアル	…175
<b>10</b>	<b>看護のポイント</b>	…192
<b>付録</b>	<b>抗がん剤略号一覧</b>	…6
	略号一覧	…7
	CTCAE v4.0	…8
	制吐剤マニュアル	…9

# 付録：抗がん剤 略号一覧

一般名カナ	一般名英語	略語	代表的な商品名	投与法
<b>●代謝拮抗剤</b>				
フルオロウラシル	5-fluorouracil	5-FU	5-FU	静注
テガフル/ウラシル配合剤	tegafur/uracil	UFT	ユーエフティ	経口
テガフル/ギメラシル/ オテラシルカリウム配合剤	tegafur/gimeracil/oteracil potassium	S-1	ティーエスワン	経口
カペシタビン	capecitabine	cape	ゼロータ	経口
<b>●活性型葉酸製剤</b>				
レボホリナートカルシウム	levofolinate calcium	l-LV	アイソボリン	静注
<b>●葉酸製剤</b>				
ホリナートカルシウム	folinate calcium	LV	ロイコボリン, ユーゼル	経口*
<b>●トポイソメラーゼ阻害剤</b>				
イリノテカン(塩酸塩水和物)	irinotecan hydrochloride hydrate	CPT-11	カンプト, トポテシン	静注
<b>●白金製剤</b>				
オキサリプラチン	oxaliplatin	L-OHP	エルプラット	静注
<b>●分子標的治療薬(抗VEGF抗体)</b>				
ベバシズマブ	bevacizumab	BV	アバスチン	静注
<b>●分子標的治療薬(抗EGFR抗体)</b>				
セツキシマブ	cetuximab	Cmab	アービタックス	静注
パニツムマブ	panitumumab	Pmab	ベクティビックス	静注

\* 欧米ではd型LV静注も使用されている

# 付録:略号一覧

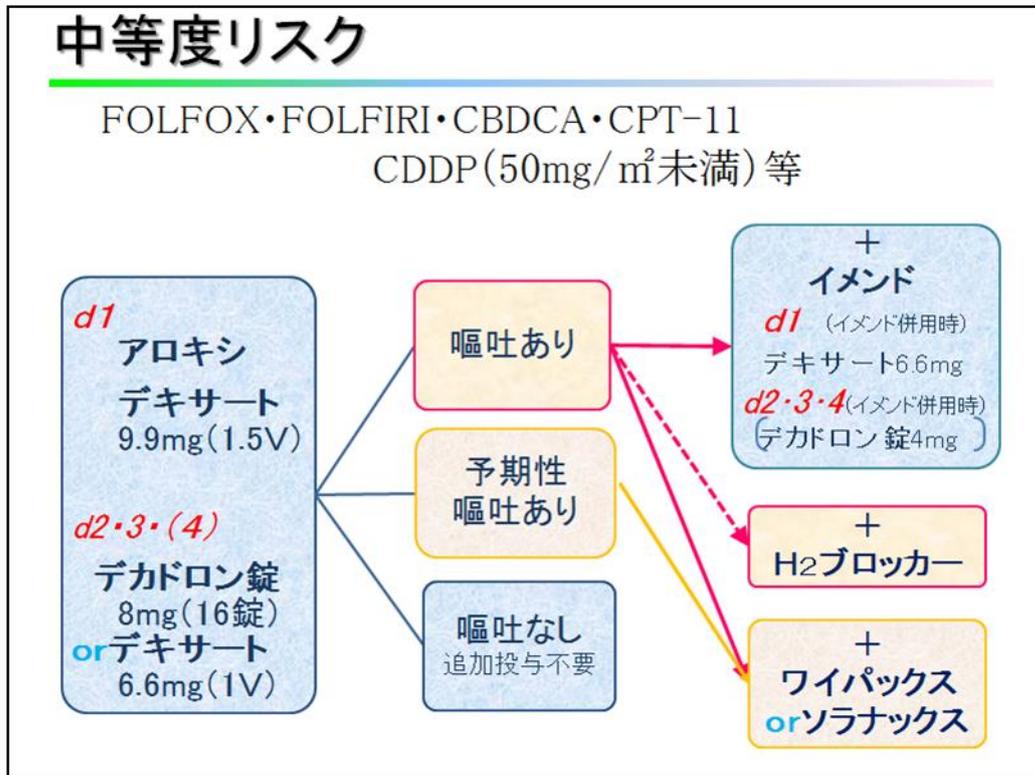
略語	英語	日本語
5HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamine <sub>3</sub>	5-ヒドロキシトリプタミン <sub>3</sub>
ASCO	American Society of Clinical Oncology	アメリカ臨床腫瘍学会
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CTZ	Chemoreceptor trigger zone	化学受容器引金帯
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン製剤
FN	Febrile Neutropenia	発熱性好中球減少症
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子製剤
ISDA	Infectious Diseases Society of America	アメリカ感染症学会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍グループ
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国包括がんセンターネットワーク
NK1	Neurokinin1	ニューロキニン1
PD	progressive disease	増悪
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準

# CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	有害事象の定義
末梢性運動ニューロパシー	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	末梢運動神経の炎症または変性
末梢性感覚ニューロパシー	症状がない; 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	末梢知覚神経の炎症または変性
アレルギー反応	一過性の潮紅または皮膚疹; <38°C (100.4°F)の薬剤熱; 治療を要さない	治療または点滴の中断が必要; ただし症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤)には速やかに反応する; ≧24時間の予防的投薬を要する	遷延(例: 症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症(例: 腎障害, 肺浸潤)により入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	抗原物質への暴露により生じる局所あるいは全身の有害反応
アナフィラキシー	-	-	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣; 非経口的治療を要する。アレルギーによる浮腫/血管性浮腫; 血圧低下	生命を脅かす; 緊急処置を要する	肥満細胞からのヒスタミンやヒスタミン様物質の放出により引き起こされる急性炎症反応を特徴とする過剰な免疫反応。臨床的には、呼吸困難、めまい、血圧低下、チアノーゼ、意識消失を呈し、死に至ることもある
下痢	ベースラインと比べて4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	頻回で水様の排便
便秘	不定期または間欠的な症状; 便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/洗腸を不定期に使用	緩下剤または洗腸の定期的使用を要する持続的状態; 身の回り以外の日常生活動作の制限	排便を要する頑固な便秘; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	腸管内容の排出が不定期で頻度が減少、または困難な状態
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う; 身の回りの日常生活動作の制限	-	鱗屑を伴った汚い皮膚; 毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚
爪囲炎	爪襲の浮腫や紅斑; 角質の剥脱	局所的処置を要する; 内服治療を要する(例: 抗真菌薬/抗ウイルス薬); 疼痛を伴う爪襲の浮腫や紅斑; 滲出液や爪の分離を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗真菌薬の静脈内投与を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	-	爪周囲の軟部組織の感染
そう痒症	軽度または限局性; 局所治療を要する	激しいまたは広範囲; 間欠性; 掻破による皮膚の変化(例: 浮腫、丘疹形成、過湿、苔癬化、滲出/痂皮); 内服治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲; 常時; 身の回りの日常生活動作や睡眠の制限; 経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	-	強いそう痒感
び瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 身の回りの日常生活動作の制限; 経口抗真菌薬を要する局所の重複感染	生命を脅かす; 緊急処置を要する	典型的には顔面、頭部、胸部上部、背部に出現する紅色丘疹および膿疱
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑、浮腫、角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例: 角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限	-	手掌や足底の、発赤、著しい不快感、腫脹、うずき
高マグネシウム血症	>ULN-3.0 mg/dL; >ULN-1.23 mmol/L	-	>3.0-8.0 mg/dL; >1.23-3.30 mmol/L	>8.0 mg/dL; >3.30 mmol/L; 生命を脅かす	臨床検査にて血中マグネシウム濃度が上昇
低マグネシウム血症	<LLN-1.2 mg/dL; <LLN-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mg/dL; <0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mg/dL; <0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmol/L; 生命を脅かす	臨床検査にて血中マグネシウム濃度が低下
肺炎炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 気管切開/挿管)	肺実質の局所性またはびまん性の炎症
肺線維症	軽度の低酸素血症; 画像所見上の線維化が総肺容積の<25%	中等度の低酸素血症; 肺高血圧症; 画像所見上の線維化が25-50%	高度の低酸素血症; 右心不全; 画像所見上の線維化が>50-75%	生命を脅かす(例: 循環動態/肺合併症); 人工呼吸を要する; 画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巣状変化を伴う	結合組織による肺組織の置換。進行性の呼吸困難、呼吸不全、右心不全の原因となる
白血球減少	<LLN-3,000 /mm <sup>3</sup> ; <LLN-3.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<3,000-2,000 /mm <sup>3</sup> ; <3.0-2.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<2,000-1,000 /mm <sup>3</sup> ; <2.0-1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<1,000 /mm <sup>3</sup> ; <1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	臨床検査で血中白血球が減少
好中球数減少	<LLN-1,500 /mm <sup>3</sup> ; <LLN-1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	<1,500-1,000 /mm <sup>3</sup> ; <1.5-1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<1,000-500 /mm <sup>3</sup> ; <1.0-0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	<500 /mm <sup>3</sup> ; <0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	臨床検査にて血中好中球数が減少
血小板数減少	<LLN-75,000 /mm <sup>3</sup> ; <LLN-75.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000 /mm <sup>3</sup> ; <75.0-50.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000 /mm <sup>3</sup> ; <50.0-25.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<25,000 /mm <sup>3</sup> ; <25.0 × 10 <sup>9</sup> /L	臨床検査にて血中血小板数が減少
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む
結腸穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	重度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	結腸壁の破裂
十二指腸穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	高度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	十二指腸壁の破裂
胃穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	高度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	胃壁の破裂
直腸穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	高度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	直腸壁の破裂
空腸穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	重度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	空腸壁の破裂
回腸穿孔	-	症状がある; 内科的治療を要する	高度の症状がある; 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	回腸壁の破裂
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	胃内容が口から逆流性に排出されること

(参考)

愛知県がんセンター中央病院の院内ガイドライン(中等度リスク)



➤ 嘔吐リスクが中等度以上の場合、初回からアロキシを使用し、**予期性嘔吐を起こさせない**。

- ◆イモドを追加する場合は、デキサートは原則1/2量に減量するが、吐き気防止目的だけでない場合などは、減量しない。原則、注射せんオーダー時にその旨をコメント入力する。  
(デキサートのAUCへの影響は個人差が大きく、必ずしも2倍になるわけではない)
- ◆イモドの併用禁忌薬 : オーラップ錠(向精神病薬)
- ◆イモドの併用注意薬 : CYP3A4を阻害、誘導する薬剤、CYP3A4・CYP2C9で代謝される薬剤  
ワーファリン・イトリゾール・アレピアチン・クラリス 等

➤ 予期性嘔吐が認められた場合は、ワイパックス錠又は、ソラナックス錠を追加投与する。

- ワイパックス錠 0.5~2mg/日……0.5mg錠 と1mg錠 あり  
肝薬物代謝酵素P450に関係しないためあらゆる患者に使用しやすい。  
当院採用薬でないため院外処方のみ(入院患者は事前に院外処方可)

- ソラナックス錠 0.4~1.6mg/日……当院採用薬 0.4mg錠  
化学療法前夜から1日3回服用

➤ 食欲不振、胸やけ、悪心等が続く場合は、H2ブロッカーやPPIを追加するが、脳転移、電解質異常、腸閉塞その他の可能性も検討する

参考文献 MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010  
NCCN Antiemetic Guideline 2009  
日本癌治療学会 制吐薬 適正使用ガイドライン 2010

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.1 Best Supportive Care 時代から5FU時代

#### Best Supportive Care 時代から5FU時代

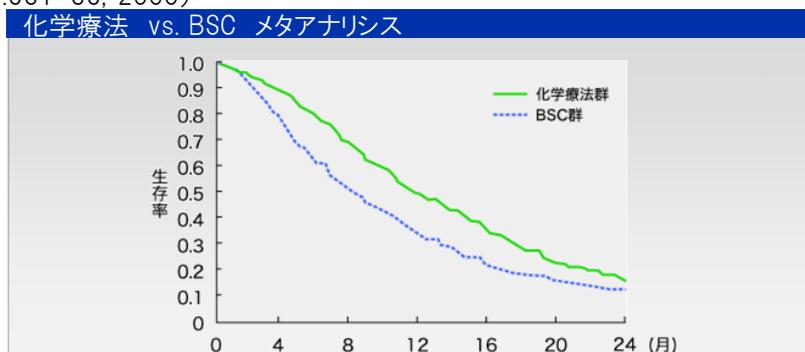
治癒切除不能の進行・再発結腸直腸がん(mCRC:metastatic Colorectal Cancer)の化学療法は、ここ20年で大きな進歩を遂げている。その進歩の象徴が大規模第III相臨床試験の生存期間中央値(MST: median survival time)の延長である。

1980年代はmCRCに対して科学的根拠に基づいた治療(EBM)が存在しなかった時代であり、Best Supportive Care(BSC)のMSTは4ヶ月から8ヶ月程度であった。その後、5FU、Leucovorin、Oxaliplatin、Irinotecanのといった殺細胞的抗悪性腫瘍剤のKey drugの登場、Bevacizumab、Cetuximabといった分子標的治療薬の登場により、MSTの著明な延長が認められた。さらに、これまで大きな問題として取り上げられていた海外と日本の薬剤承認のtime lag、いわゆる“Drug lag”が解消され、日本においても海外の大規模臨床試験を外挿できるようになり、世界的な標準治療を日常臨床において施行できる事となった。

また、その反面、今日では標準治療の均てん化がより一層求められるようになった。

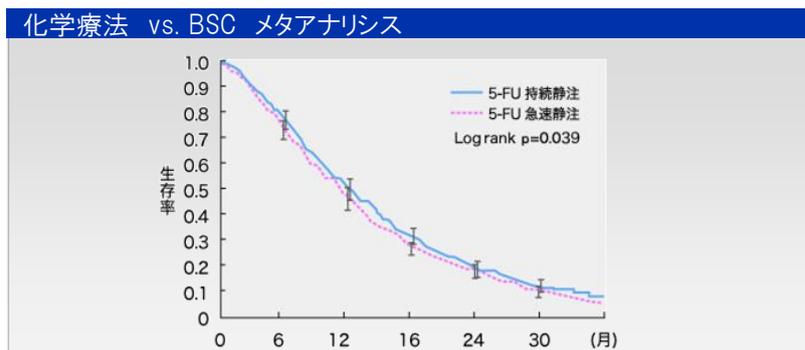
以下にmCRCに対する化学療法の変遷をまとめる。

前述のごとく、BSCのMSTが10ヶ月に満たない状況下で、5FUが導入され、BSCとの比較試験が複数実施された。それらをメタアナリシスした報告では、BSCのMST 8ヶ月に対して、化学療法群が11.7ヶ月と統計学的有意差をもって生存期間を延長し、これによりmCRCに対しての化学療法の有用性が示された。(下図:Colorectal Cancer Collaborative Group. Br Med J 321:531-35, 2000)



さらに、5FUのModulatorであるLeucovorin(LV)を併用することにより5FUの効果増強が示され、5FUと5FU/LVとの比較試験のメタアナリシスでは、5FUのMST 10.5ヶ月に対して、5FU/LVは11.7ヶ月と、わずかではあるが統計学的に有意に生存期間を延長した。

その後、5FU/LVの投与スケジュールの開発が積極的に行われた結果、5FUの持続点滴(Infusional 5FU)が有用であるとする報告が相次ぎ、急速静注(Bolus 5FU)と持続点滴を比較した試験のメタアナリシスにおいて、急速静注のMSTが11.3ヶ月に対して持続点滴では12.1ヶ月と、ここもわずかではあるが、5FUの持続点滴の有用性が示された(下図:Meta-analysis Group In Cancer, J Clin Oncol, 16(1):301-08, 1998)。



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.2 FOLFOX & FOLFIRI 時代

#### FOLFOX & FOLFIRI 時代

Irinotecanが最初に有用性を示したのは、5FU抵抗性のmCRCを対象としたBSCとの比較試験であった。ここでIrinotecanがBSCに対して有意に生存期間を延長し、mCRCに対してIrinotecanが一つのKey drugとして認められる事となった。

その後、Irinotecanは5FU/LVとの併用スケジュールが検討され、IFL (Irinotecan+bolus 5FU+LV)は5FU/LVとの比較試験(未治療mCRCが対象)において、5FU/LVに対して生存期間中央値で有意差を示し(14.8ヶ月 vs. 12.6ヶ月、 $p=0.04$ )、IrinotecanのmCRCの一次治療としての有用性が確立した。

さらに、Infusional 5FUの有用性が認められた事に伴い、IrinotecanとInfusional 5FU/LVとの併用レジメン(FOLFIRI)が開発され、現在も幅広く使用されている。

OxaliplatinはIrinotecan同様、日本で創薬されたものの、海外で日本に先立って承認され、mCRCに対しての有用性を示す多くの報告が行われた。

Oxaliplatinは5FU/LVとの併用レジメン(FOLFOX)の様々なスケジュールが開発され、FOLFOX1、2、3・・・と番号がふられ、現在国内ではFOLFOX4、FOLFOX6(Oxaliplatinの用量を日本の承認用量に合わせたmodified FOLFOX6:mFOLFOX6)が汎用されている。

FOLFOXは5FU/LVとのmCRCの初回治療(一次治療)を対象とした試験において、MSTの延長は示されなかったものの、奏効率、無増悪生存期間(PFS:Progression Free Survival)において統計学的有意に良好であり(de Gramont A, et al. J Clin Oncol, 18(16):2938-47, 2000)、また、IFL抵抗のmCRCを対象とした比較試験においても、奏効率、TTP(Time To Progression \*PFSと同義)を改善し、mCRCの標準治療として確立した。

FOLFOXとFOLFIRIは現在のNCCN practice guidelineや国内の大腸癌診療ガイドラインにおいて、ともに一次治療の標準レジメンとして記載されているが、両レジメンのいずれをmCRCの一次治療に使用するのが有用かを検証した試験において、FOLFOXを一次治療に使用しても、FOLFIRIを一次治療に使用しても生存期間に差がない事が示された事がガイドラインで推奨される根拠となっている。

大腸癌化学療法の進歩

年代	1960	1980	1990	2000	2000~
MST(月)		12	15~18	20	20~
薬剤	5-FU	5-FU/LV	CPT-11	L-OHP	
					治療成績の向上
					選択肢の拡大
		急速静注 vs 持続静注	経口薬 UFT/LV カペシタビン S-1		分子標的薬 ペバシズマブ セツキシマブ

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.3 5FU/LVから経口FU剤へ

#### 5FU/LV から経口FU剤へ

長年、mCRCのKey drugとして用いられてきた5FU/LVは持続点滴の為、CVポートの設置が必要となり、点滴が自宅へ帰宅してからも続くといったデメリットがある。

近年、その5FU/LVを経口のフッ化ピリミジン製剤へ代替できないか？を検証するいくつかの極めて重要な臨床試験が報告された。

ひとつは一次治療としてのCapecitabineである。Capecitabineは一次治療において、Oxaliplatinとの併用(XELOX)として5FU/LVレジメン(FOLFOX)との比較が行われ、無増悪生存期間で非劣性が認められた。

経口薬であるという簡便性が大きなメリットとなり、近年ではNCCN practice guidelineでもFOLFOXと並列での記載となり、海外では日常臨床でも広く用いられている。また本邦でも、昨年、Capecitabineが進行再発結腸・直腸癌の適応症の追加が承認され、XELOXレジメンが使用できるようになった。

また、二次治療として経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1をIrinotecanと併用したIRISレジメンが、国内で第Ⅲ相試験が実施された。この試験では、IRISレジメンがFOLFIRIに対して非劣性であるか？を検証され、統計学的に非劣性が認められた。これによりこれまで汎用されてきたFOLFIRIレジメンはIRISへ変更する事が可能と考えられる。

上記の二つの大規模な臨床試験の結果、分子標的薬の治療を考慮したとしても、CVポートを設置する必要がない治療計画を立てる事が可能となった。

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.4 分子標的薬時代

#### 分子標的薬時代

分子標的薬の中で最も早く臨床導入されたBevacizumabは、まず5FU/LVIに対して、続いてIFLへの上乗せ効果が、ともにmCRCの一次治療を対象にした臨床試験において示された(AVF0780g試験、AVF2107g試験)。

その後、二次治療においても、FOLFOX4に対してBevacizumabを併用する事で生存期間の延長が認められ(ECOG3200試験)、これにより一次治療、二次治療それぞれにおいて、殺細胞的抗悪性腫瘍剤との併用の有用性が示された。NCCN、国内のそれぞれのガイドラインでは、mCRCの一次治療、二次治療の項目で殺細胞的抗悪性腫瘍剤との併用薬剤としてBevacizumabを推奨している。ただし、一次治療でBevacizumabを使用し、PD(Progressive disease：増悪)になった場合に、続いて二次治療において使用する事は推奨されていない。また、三次治療以降のBevacizumabの使用、あるいはBevacizumab単剤での使用は、有用性が認められておらず、ガイドラインでも推奨されていない。

CetuximabはEGFRを標的とした抗体薬であり、現在世界60ヶ国以上で承認されており、我が国では2008年の7月に厚生労働省より承認を受けた。

Cetuximabは一次治療(CRYSTAL試験、OPUS試験)、二次治療(EPIC試験)、三次治療(BOND試験、CO.17試験)それぞれで有用性が示され、どの治療タイミングで使用しても、同様のHazard ratio(危険率)の軽減が認められており、NCCN practice guidelineにおいては、全ての治療タイミングで推奨されている(KRAS wild typeのみ)。

大腸癌治療ガイドラインでは、二次治療、三次治療において推奨されている。

Cetuximabは、殺細胞的抗悪性腫瘍剤との併用での相乗効果、また単剤での効果がそれぞれ報告されており、mCRCの薬物療法において、現在Key drugの一つとして確立している。抗EGFR抗体薬はKRAS遺伝子の突然変異(Mutation)がある場合、効果が期待できない事が多くの報告より明らかになっている事から、上記のようにNCCNをはじめ、海外ではKRAS野生型(Wild type)にのみ使用が推奨されている。現在、国内においても2010年3月末に、KRAS遺伝子変異検査の保険償還が認められ、KRAS遺伝子変異の検査が実施できる環境になったことにより、KRAS mutant例に対してのCetuximab使用は推奨されない事になる。

PanitumumabはCetuximabと同じ抗EGFR抗体薬である。

Panitumumabは三次治療としてBSCとの比較試験が行われ、Cross over(BSC群の増悪後にPanitumumabの使用を認める試験であった)の影響もあり、生存期間の延長は認められなかったものの、奏効率、無増悪生存期間で有意であった。また、2009年には一次治療、二次治療として、殺細胞的抗悪性腫瘍剤との併用効果が報告された。

Panitumumabは完全ヒト化抗体であり、ヒト・マウスキメラ型抗体であるCetuximabより抗体薬特有のInfusion reactionが理論的に少ない事が考えられる。

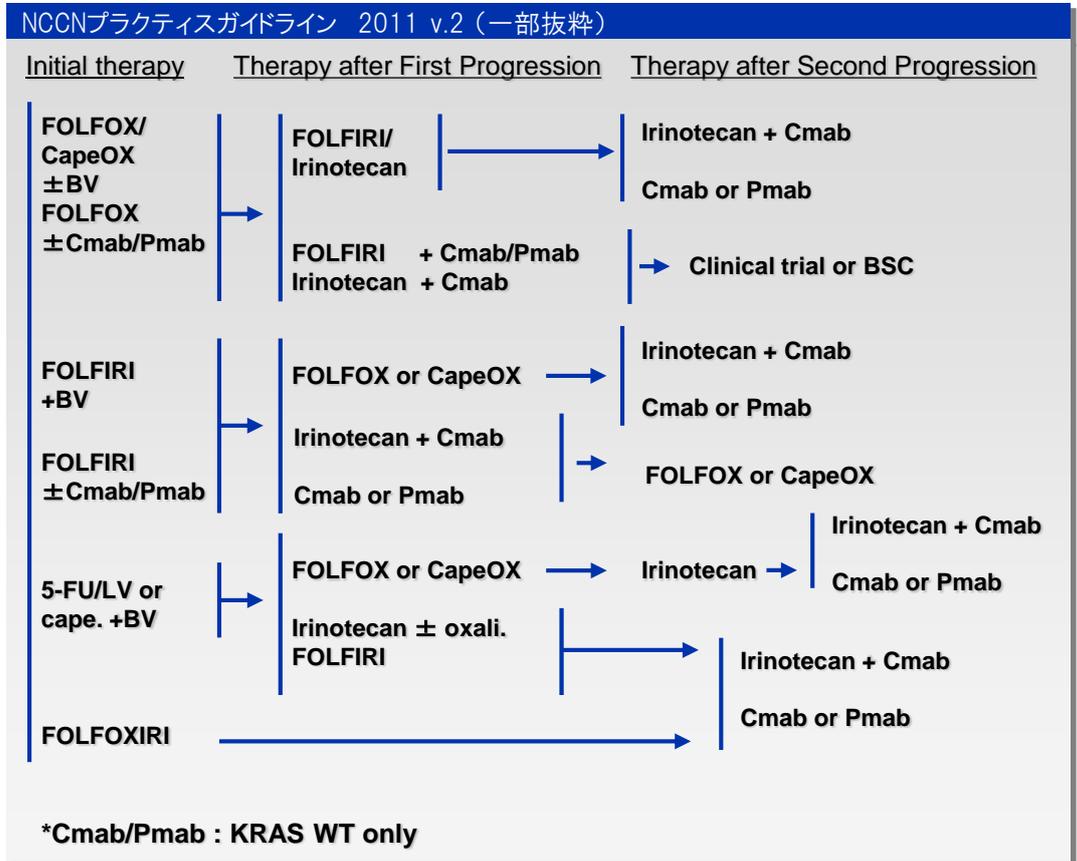
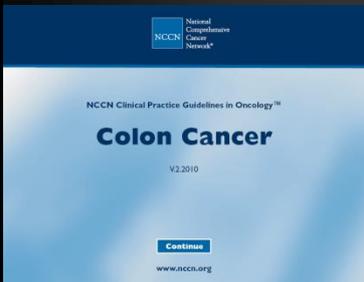
#### 抗体薬の種類

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
<b>抗体の種類</b> ■ マウス ■ ヒト	<b>ヒト化抗体</b> 	<b>キメラ抗体</b> 	<b>完全ヒト化抗体</b> 
<b>ターゲット</b>	VEGF	EGFR	EGFR
<b>効果予測因子</b>	不明	KRAS	KRAS

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

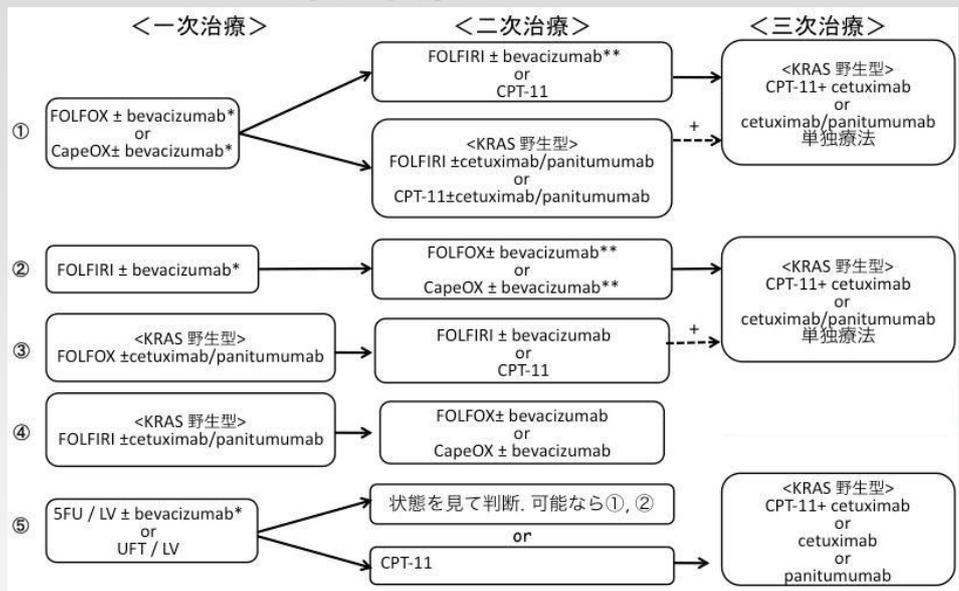
## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.5 海外と本邦のガイドライン

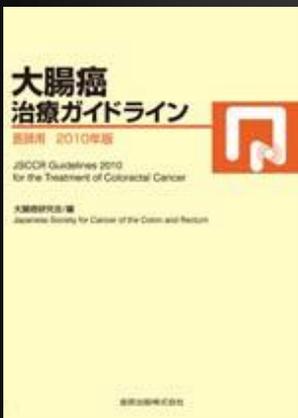


### 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版

## 全身化学療法のアルゴリズム



\* ベバシズマブの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。  
 \*\* 一次治療においてベバシズマブを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でベバシズマブの投与が推奨される。  
 + 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合。



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.1 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

### 1.1.5 海外と本邦のガイドライン

作成・改编者

愛知県がんセンター中央病院

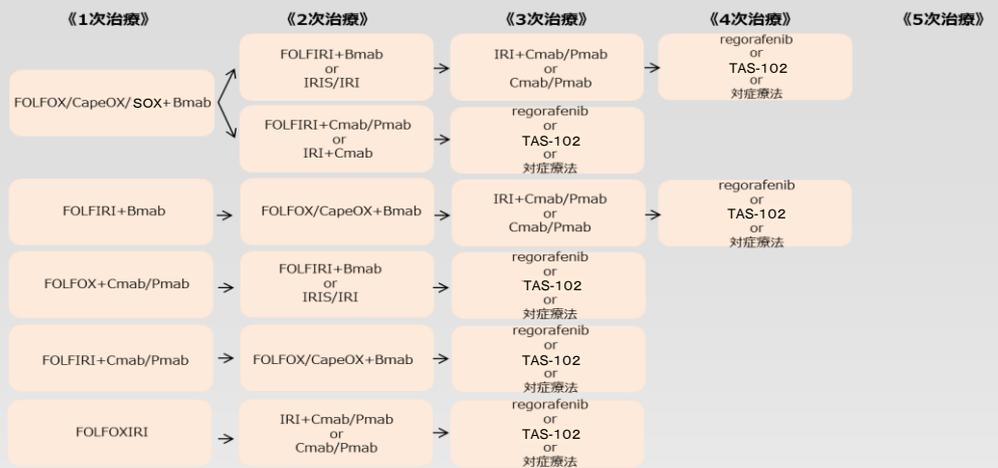
薬剤部

橋本 直弥

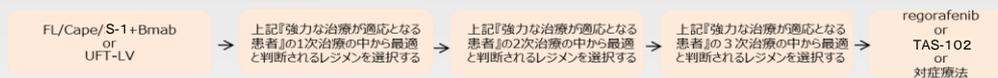


#### 大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版改編

##### 強力な治療が適応となる患者



##### 強力な治療が適応とならない患者



##### \* 留意点

- 1) Bmabや抗EGFR抗体などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う
- 2) / : いずれかのレジメンを選択
- 3) RAS野生型のみに適応
- 4) FOLFOXIRIの国内での使用経験は少なく、安全性に十分配慮する
- 5) Regorafenibの1次治療および2次治療における有効性と安全性は確立していない。
- 6) 主にPS2以上を適応とする
- 7) FL:Infusional 5-FU+LV

参考文献  
大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.1 FOLFOX療法

FOLFOXはOxaliplatin、5FU/LVを併用したレジメンであり、現在全世界でmCRCに対する標準的化学療法のひとつとして幅広く使用されている。

FOLFOXに関連する重要な臨床試験

- de Gramont /FOLFOX4 vs. LV5FU2

de Gramontが開発したLV5FU2レジメンにOxaliplatinを追加する事の意義を検証した試験。全生存期間では有意差が認められなかった(LV5FU2 14.7ヶ月 vs. FOLFOX4 16.2ヶ月  $p=0.12$ )ものの、主要評価項目である無増悪生存期間において統計学的有意差を持ってFOLFOX4が良好であった(LV5FU2 6.2ヶ月 vs. FOLFOX4 9.0ヶ月  $p=0.0001$ )。これをもって、FOLFOX4はmCRCの一次治療の標準的化学療法となった。

*J Clin Oncol 18(16):2938.2000*

- V308試験

mCRCの一次治療においてFOLFOXとFOLFIRIのいずれが生存期間の延長が認められるかを検証した臨床試験。結果としてFOLFIRI→FOLFOX(Arm A)も、FOLFOX→FOLFIRI(Arm B)も生存期間に差はなかった(Arm A 21.5ヶ月 vs. Arm B 20.6ヶ月  $p=0.99$ )。

*J Clin Oncol 22(2):229. 2004*

- Rothenberg /Second line FOLFOX

mCRCの初回治療としてIFLを使用し抵抗性を示した症例を対象としたSecond lineの臨床試験。FOLFOXとOxaliplatin単独、LV5FU2(de Gramont)の3群比較試験。主要評価項目の奏効率において、FOLFOXの有用性が示された(FOLFOX4 9.9% vs. Oxaliplatin mono 1.3% vs. LV5FU2 0%; FOLFOX4とOxaliplatin  $p<0.0001$ )。

この試験結果より、5FU抵抗性であっても、Oxaliplatin単独より5FU/LVを加えたFOLFOXを推奨することとなった。

*J Clin Oncol, 21(11):2059. 2003*

### FOLFOXを用いた併用療法のレジメン

FOLFOX 単独

FOLFOX + Bevacizumab

FOLFOX + Cetuximab

FOLFOXIRI

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.2 FOLFIRI療法

FOLFIRIはIrinotecan、sLV5FU2を併用したレジメンであり、現在全世界でmCRCに対する標準的化学療法のひとつとして幅広く使用されている。

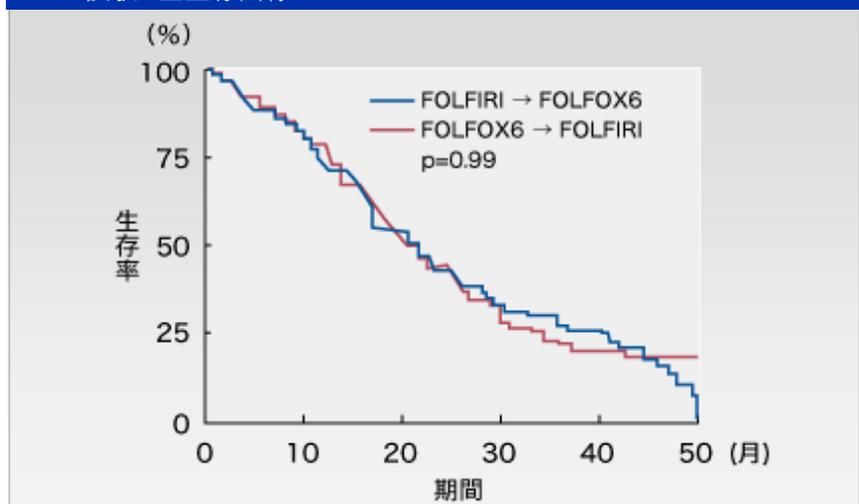
FOLFIRIに関連する重要な臨床試験

- V308試験

mCRCの一次治療においてFOLFOXとFOLFIRIのいずれが生存期間の延長が認められるかを検証した臨床試験。結果としてFOLFIRI→FOLFOX(Arm A)も、FOLFOX→FOLFIRI(Arm B)も生存期間に差はなかった(Arm A 21.5ヶ月 vs. Arm B 20.6ヶ月  $p=0.99$ )。

*J Clin Oncol 22(2):229. 2004*

V308試験 全生存曲線



### FOLFIRIを用いた併用療法のレジメン

FOLFIRI 単独

FOLFIRI + Bevacizumab

FOLFIRI + Cetuximab

FOLFOXIRI

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.3 XELOX療法

XELOXはCapecitabineとOxaliplatinを併用したレジメンであり、現在全世界でmCRCに対する標準的化学療法のひとつとして幅広く使用されている。NCCN practice guidelineでは“CapeOX”と表記されているが、XELOXとCapeOXは基本的に同義と考える事ができる。

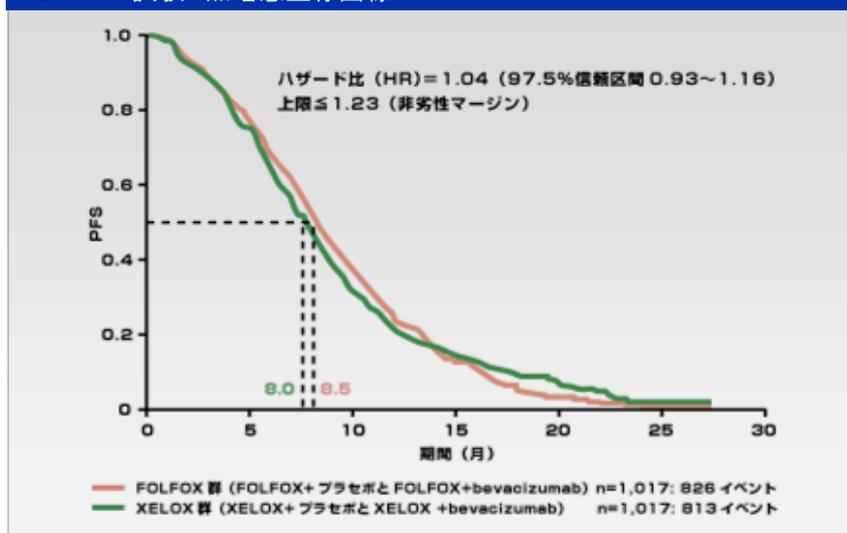
XELOXに関連する重要な臨床試験

### ● NO16966試験

mCRCの一次治療として、FOLFOX + Bevacizumab、FOLFOX + Placebo、XELOX + Bevacizumab、XELOX + Placeboを比較した試験。それぞれ、FOLFOXに対するXELOXの非劣性、Placeboに対するBevacizumabの優越性が検証された。XELOXは無増悪生存期間において、FOLFOXに対して非劣性を示し、mCRCの一次化学療法としてXELOX療法が一つの選択肢となった。

*J Clin Oncol 26(12):2013. 2008*

NO16966試験 無増悪生存曲線



XELOXを用いた併用療法のレジメン

XELOX 単独

XELOX + Bevacizumab

XELOX + Cetuximab

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

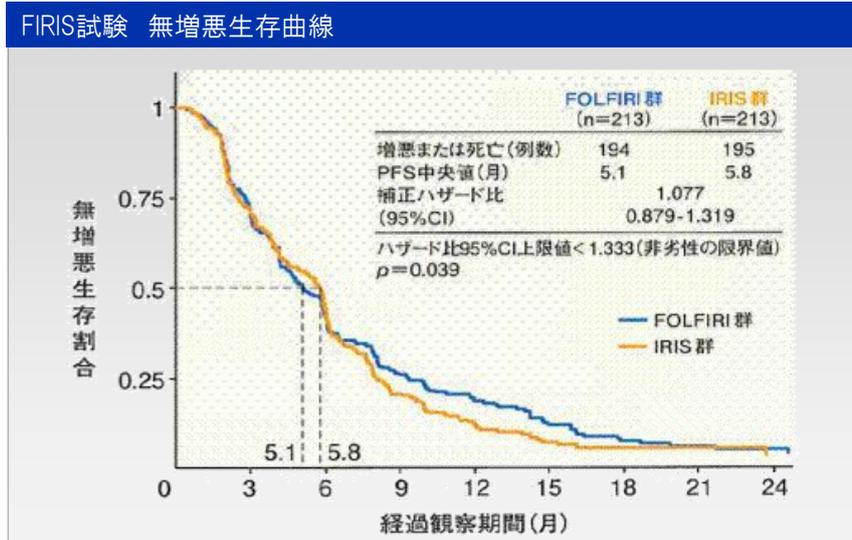
## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.4 IRIS療法

IRISはIrinotecanとS-1との併用レジメンである。つまり、これまで標準的に使用されてきたFOLFIRIのsLV5FU2をS-1に変更したレジメンである。

IRISに関連する重要な臨床試験

### ● FIRIS試験

mCRCの二次治療として、FOLFIRIに対してIRISが非劣性を示す事ができるか？を検証した試験。結果は主要評価項目の無増悪生存期間で、FOLFIRI 5.1ヶ月、IRIS 5.8ヶ月  $p=0.039$  であり、統計学的に非劣性が認められた。



### IRISを用いた併用療法のレジメン

IRIS 単独

IRIS +  $\alpha$  ?

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.5 Bevacizumab

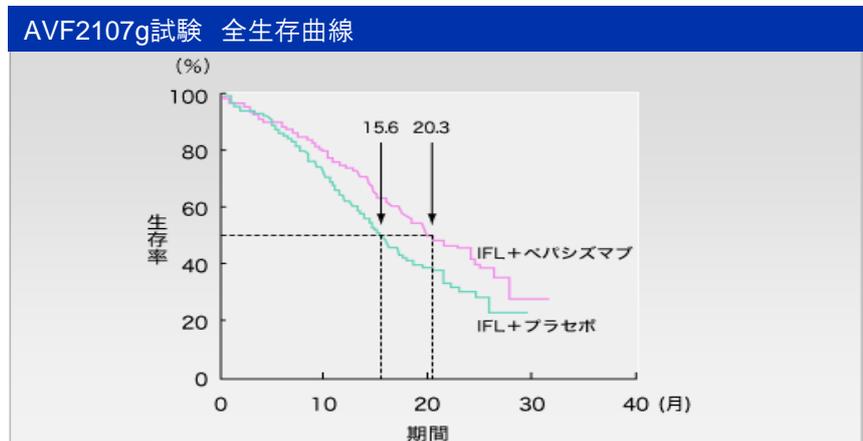
ベバシズマブは進行・再発の結腸直腸癌に対して初めて臨床応用された分子標的治療薬であり、これまでも複数の大規模臨床試験の結果が報告されている。

ベバシズマブに関連する重要な臨床試験

【進行・再発結腸・直腸癌 一次治療】

●AVF2107g試験

化学療法歴のない進行・再発結腸直腸癌に対してIFL療法とIFL+ベバシズマブ療法の比較試験。主要評価項目の全生存期間を統計学的有意にベバシズマブ追加群が延長した。

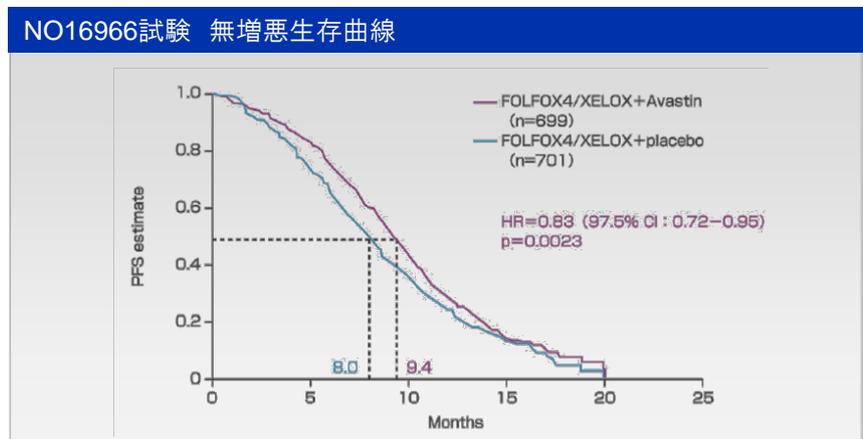


●NO16966試験

化学療法歴のない進行・再発結腸直腸癌に対してFOLFOX療法またはXELOX療法にベバシズマブの上乗せを検証したプラセボとの比較試験。

主要評価項目の無増悪生存期間でベバシズマブの上乗せ効果が認められた。

ただ、本試験では奏効率の上乗せ、生存期間の延長は認められなかった。



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

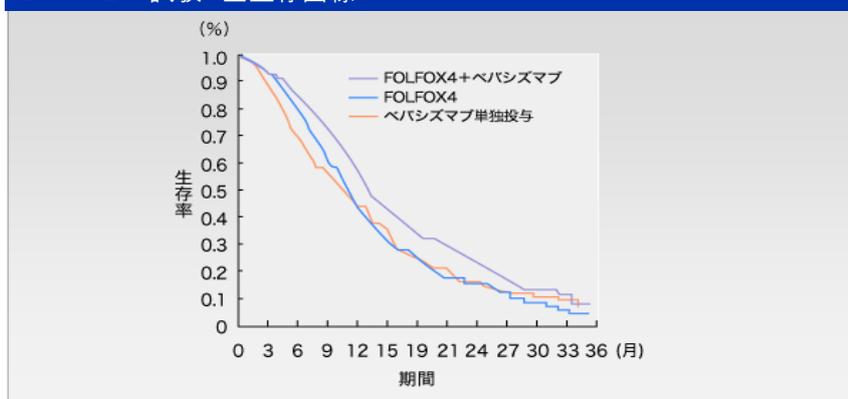
## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.5 Bevacizumab

### 【進行・再発結腸直腸癌 二次治療】

#### ●ECOG3200試験

化学療法歴のある進行・再発結腸直腸癌に対しての二次治療としてFOLFOXとFOLFOX+ベバシズマブ、ベバシズマブ単独療法の比較試験。主要評価項目の全生存期間をFOLFOX+ベバシズマブ群が有意に延長した。

ECOG3200試験 全生存曲線



### ベバシズマブを用いた併用療法のレジメン

FOLFOX + ベバシズマブ

XELOX + ベバシズマブ

FOLFIRI + ベバシズマブ

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.6 Cetuximab

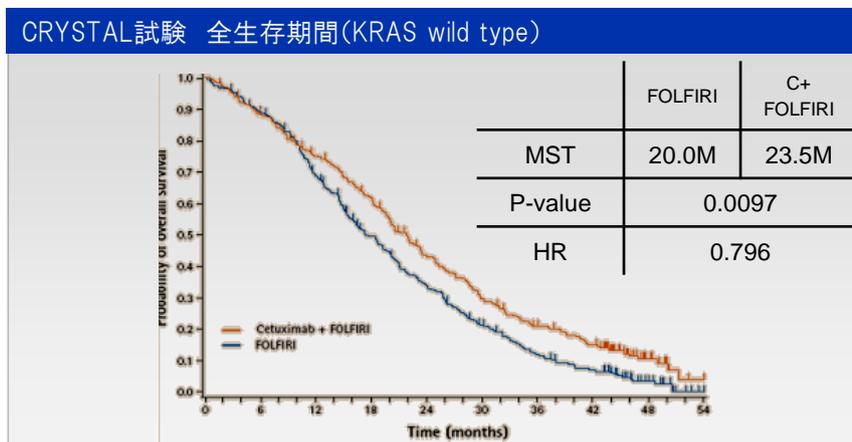
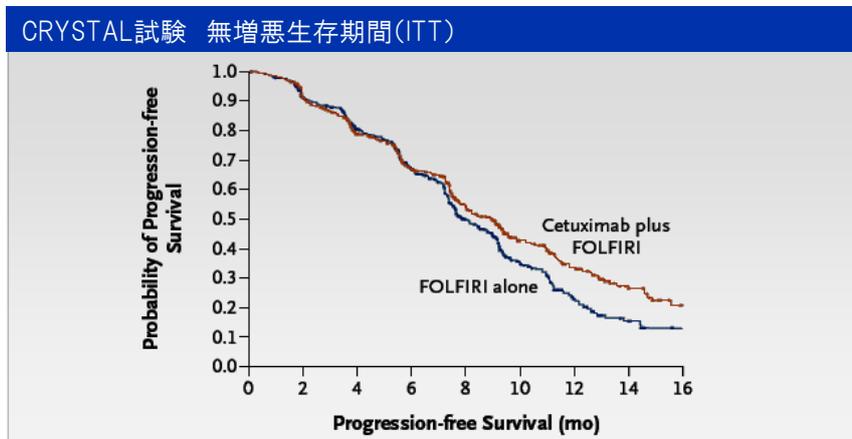
### 【進行・再発結腸直腸癌 一次治療】

#### ●CRYSTAL試験

前化学療法のない進行・再発結腸直腸癌に対して、FOLFIRIとFOLFIRI+セツキシマブの比較試験。

主要評価項目の無増悪生存期間をFOLFIRI+セツキシマブ群が有意に延長した。

また、KRAS wild typeのみを対象とした後解析では全生存期間においてもFOLFIRI+セツキシマブ群が有意に延長した事が報告された。



#### ●OPUS試験

前化学療法のない進行・再発結腸直腸癌の一次治療としてのFOLFOXとFOLFOX+セツキシマブの比較試験。

主要評価項目の奏効率で両群に有意差は認められなかったが、KRAS wild typeのみを対象にした解析により、奏効率、無増悪生存期間に有意差が認められ、また全生存期間を延長する傾向が認められた。

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.6 Cetuximab

### 【進行・再発結腸直腸癌 二次治療】

#### ●EPIC試験

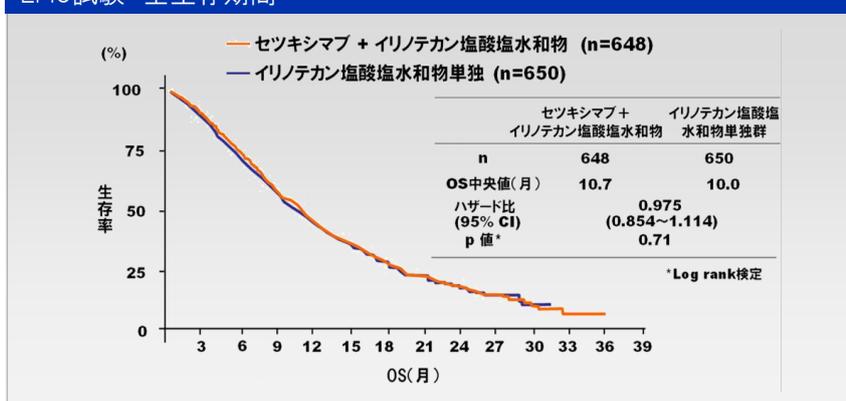
前化学療法として1レジメンの治療を受けた進行・再発結腸直腸癌を対象としたCPT-11とCPT-11+セツキシマブの比較試験。

主要評価項目の全生存期間に統計学的な有意差は認められなかった。

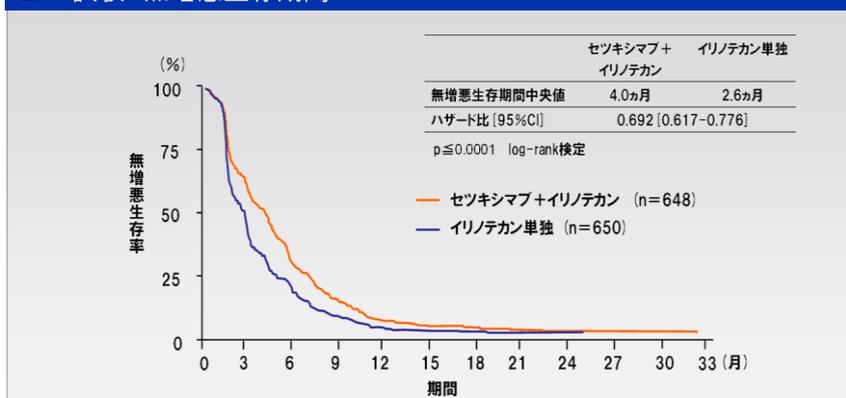
副次評価項目の無増悪生存期間、奏効率ではCPT-11+セツキシマブ群が有意に延長した。

本試験ではCPT-11単独群の三次治療として47%にセツキシマブを含む治療が行われており、全生存期間で有意差を示さなかった要因とされている。

#### EPIC試験 全生存期間



#### EPIC試験 無増悪生存期間



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.6 Cetuximab

### 【進行・再発結腸直腸癌 三次治療】

#### ●BOND試験

進行・再発結腸直腸癌で前化学療法としてCPT-11の投与を受けた後(二次治療以降、大部分が三次治療)にCPT-11+セツキシマブとセツキシマブ単独療法を比較。

主要評価項目の奏効率でCPT-11+セツキシマブ群が有意に良好であった。

この事から、CPT-11不応例であっても、後治療としてセツキシマブを加える事で、CPT-11の効果は再度認められる事が示唆された。

#### BOND試験 奏効率

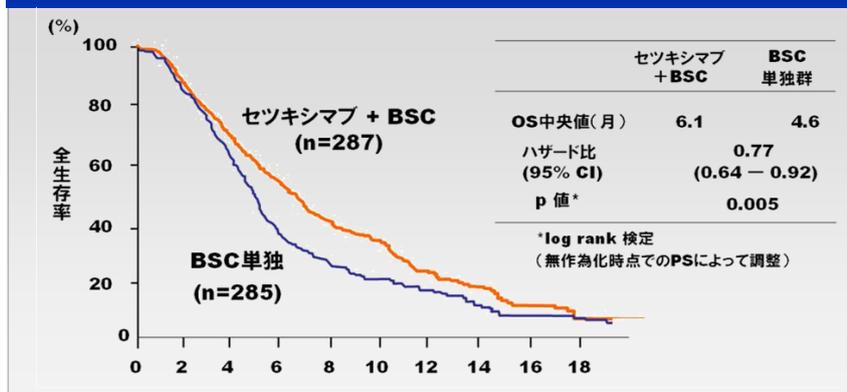
	セツキシマブ +イリノテカン塩酸塩水和物 (n = 218)	セツキシマブ (n = 111)
奏効率(CR+PR) (95%CI)	22.9% (17.5-29.1)	10.8% (5.7-18.1)
病勢コントロール率(CR+PR+SD) (95%CI)	55.5% (48.6-62.2)	32.4% (23.9-42.0)
奏効期間中央値	5.7カ月	4.2カ月

#### ●NCIC CO.17試験

進行・再発結腸直腸癌の三次治療として、セツキシマブ+BSC群とBSC単独群の比較。

主要評価項目の全生存期間をセツキシマブ+BSC群が統計学的有意に延長した。

#### CO17試験 全生存期間



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.6 Cetuximab

### セツキシマブを用いた併用療法のレジメン

FOLFOX + セツキシマブ

FOLFIRI + セツキシマブ

Irinotecan + セツキシマブ

セツキシマブ単剤療法

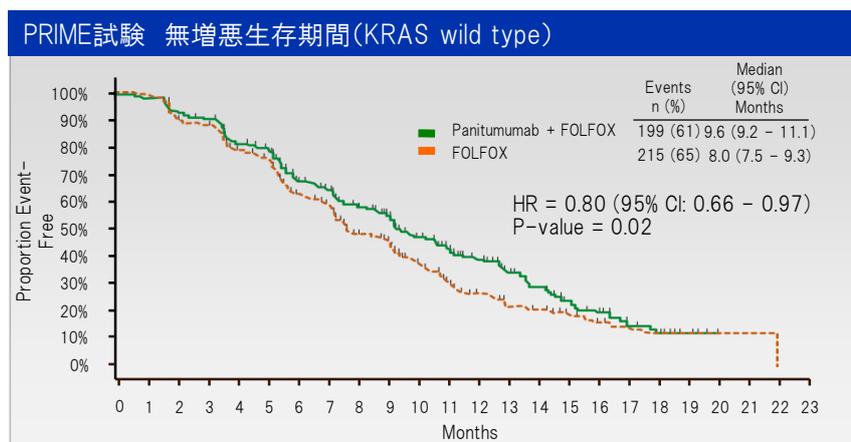
# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.7 Panitumumab

### 【進行・再発結腸直腸癌 一次治療】

#### ●PRIME試験

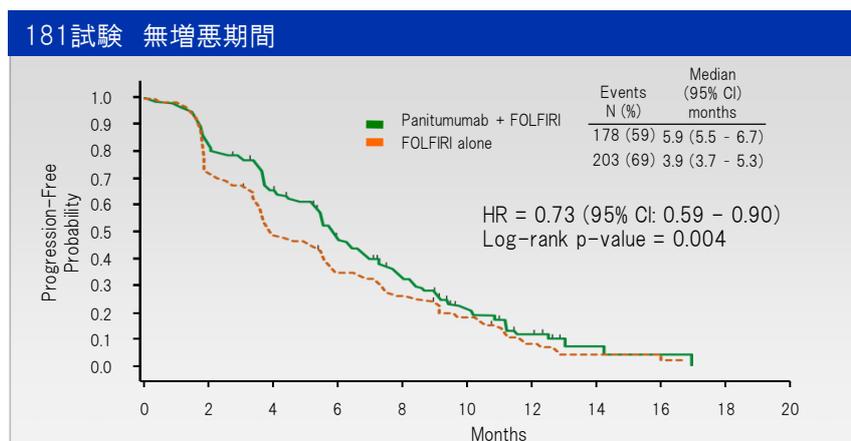
前化学療法のない進行・再発結腸直腸癌に対するFOLFOX vs FOLFOX+パニツムマブの比較。本試験はKRAS変異の有無別に前向きに検討した試験であり、主要評価項目の無増悪生存期間をFOLFOX+パニツムマブ群が統計学的有意に延長させた。



### 【進行・再発結腸直腸癌 二次治療】

#### ●181試験

進行・再発結腸直腸癌の二次治療としてFOLFIRIとFOLFIRI+パニツムマブの比較。主要評価項目の無増悪生存期間、全生存期間でKRAS野生型において統計学的有意にFOLFIRI+パニツムマブ群が有意であった。



# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.7 Panitumumab

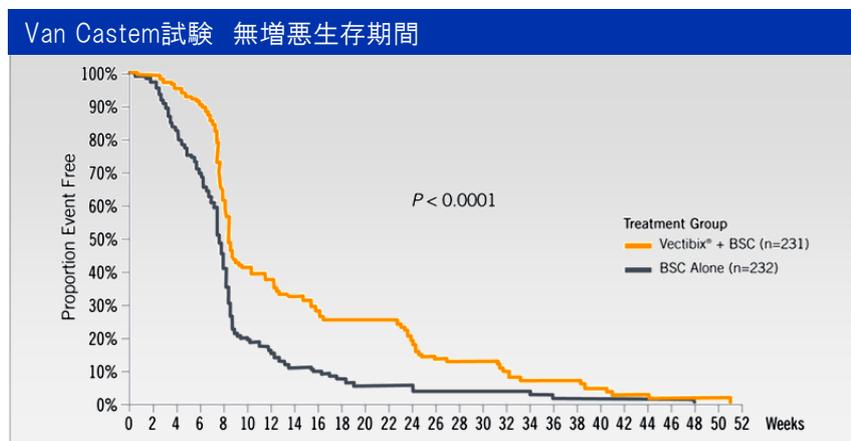
### 【進行・再発結腸直腸癌 三次治療】

#### ● Van Castem(三次治療としてのPanitumumab vs. BSC)

進行・再発結腸直腸癌の三次治療としてのパニツムマブ単独療法とBest supportive careの比較。

主要評価項目の無増悪生存期間をパニツムマブ群が有意に延長した。

全生存期間には有意な差が認められなかったが、BSC群の後治療にパニツムマブの投与が認められた(Cross over)事が要因であるとされている。



### パニツムマブを用いた併用療法のレジメン

FOLFOX + パニツムマブ

FOLFIRI + パニツムマブ

パニツムマブ単剤療法

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.8 Regorafenib

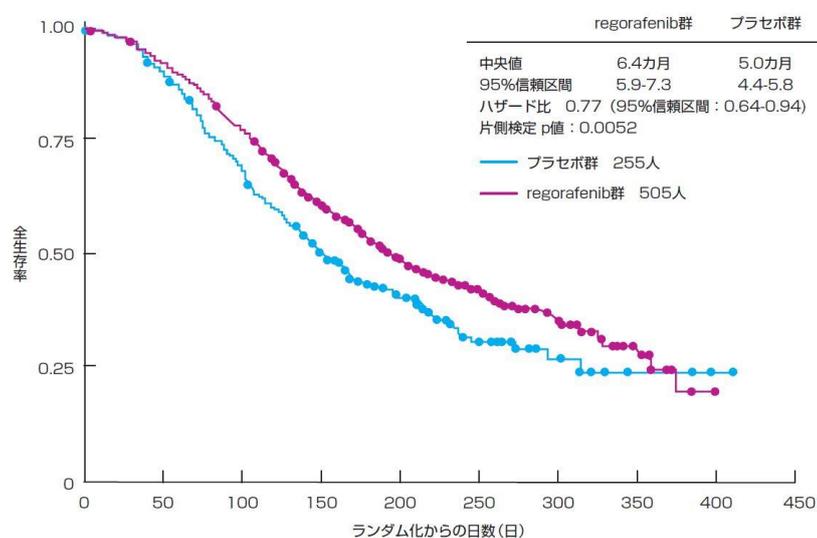
マニュアル作成  
KKR東海病院  
秦 毅司

【進行・再発の結腸・直腸癌 3次治療以降】

### ● CORRECT試験

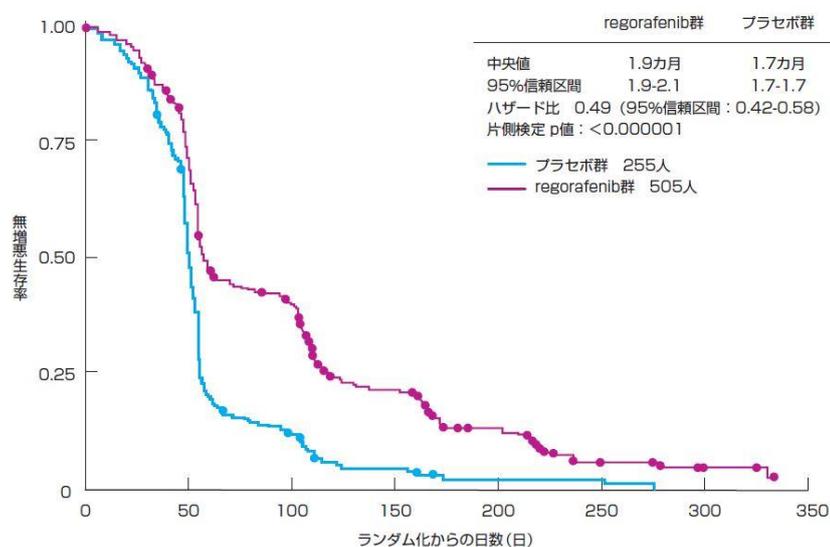
標準化学療法施行中又は施行後の転移性結腸・直腸癌に対するregorafenibの有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験。この結果、主要評価項目であるOS中央値において、regorafenib群：6.4ヵ月、プラセボ群：5.0ヵ月と、regorafenib群は有意な延長を示した (HR=0.77,  $p < 0.0052$ )

#### CORRECT試験 OS (Kaplan-Meier曲線)



OS中央値は、regorafenib群6.4ヵ月、プラセボ群5.0ヵ月であり、regorafenib群で有意な延長を認めた (HR=0.77, 95% CI: 0.64-0.94,  $p < 0.0052$ )

#### CORRECT試験 PFS (Kaplan-Meier曲線)



PFS中央値は、regorafenib群1.9ヵ月、プラセボ群1.7ヵ月であり、regorafenib群で有意な延長を認めた (HR=0.49, 95% CI: 0.42-0.58,  $p < 0.000001$ )

# 1 大腸癌に対する標準的化学療法

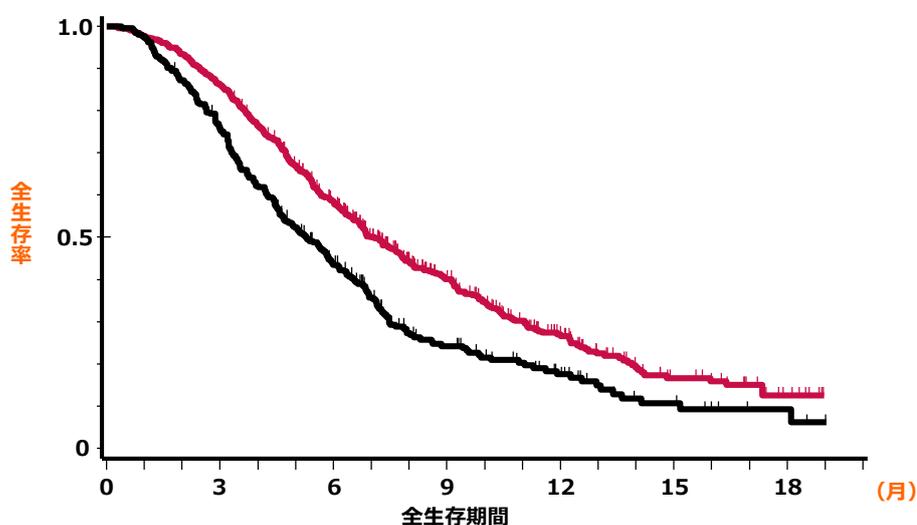
## 1.2 化学療法レジメンの代表的エビデンス 1.2.9 TAS-102

【進行・再発の結腸・直腸癌 3次治療以降】

### ● RECURSE試験

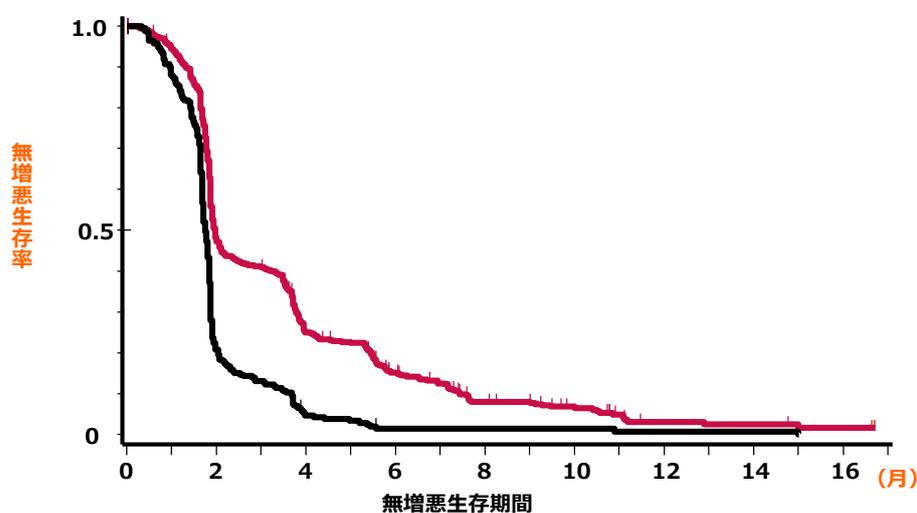
切除不能進行・再発大腸癌患者で2種類以上の標準化学療法に応または不耐となった症例に対するTAS-102の有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験。この結果、主要評価項目であるOS中央値において、TAS-102群:7.1ヵ月、プラセボ群:5.3ヵ月と、TAS-102群は有意な延長を示した (HR=0.68,  $p<0.0001$ )。

#### RECURSE試験 OS (Kaplan-Meier曲線)



OS中央値は、TAS-102群7.1ヵ月、プラセボ群5.3ヵ月であり、TAS-102群で有意な延長を認めた (HR=0.68, 95% CI: 0.58-0.81,  $p<0.0001$ )

#### RECURSE試験 PFS (Kaplan-Meier曲線)



PFS中央値は、TAS-102群2.0ヵ月、プラセボ群1.7ヵ月とTAS-102群で有意に延長した (HR=0.48, 95% CI: 0.41-0.57,  $p<0.0001$ )

Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015;372:1909-1919