

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	消化器内科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌		
レジメン名	FOLFIRI+RAM		
臨床試験	終了後		

根拠となった論文、資料（タイトル、著者名、雑誌名 等）

Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial
 Tabernero, J. et al.: The Lancet Oncol., 16(5), 499-508 (2015)

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	2 2nd Line
臨床試験名		二重盲検ランダム化国際共同第Ⅲ相試験（RAISE試験）			
臨床試験グループ					
研究対象となる症例		ペバシスマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療期間中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者			
研究対象となる治療方法		RAM+FOLFIRI（536）、プラセボ+FOLFIRI（536）			
プライマリーエンドポイント		全生存期間（OS）			
セカンダリーエンドポイント		無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、QOL,等			
結果	<p>主要評価項目であるOS、及び副次的評価項目であるPFSにおいて有意な延長を認めた。</p> <p>OSはRAM群で中央値13.3ヵ月(95%CI: 12.4~14.5ヵ月)、プラセボ群で中央値11.7ヵ月(95%CI: 10.8~12.7ヵ月)であり、RAM群で有意な延長を認めた(ハザード比0.844、95%CI: 0.730~0.976、p=0.0219)。</p> <p>PFSはRAM群で中央値5.7ヵ月(95%CI: 5.5~6.2ヵ月)、プラセボ群で中央値4.5ヵ月(95%CI: 4.2~5.4ヵ月)であり、RAM群で有意な延長を認めた(ハザード比0.793、95%CI: 0.697~0.903、p=0.0005)。</p> <p>安全性評価対象症例における有害事象発現率はRAM群で98.7%、プラセボ群で98.3%。重篤な有害事象は、RAM群で35.7%、プラセボ群で31.1%。グレード3以上の有害事象のうち、RAM群での発現割合が10%以上で、かつプラセボ群より5%以上高かった事象は、好中球減少症(38.4% vs 23.3)及び高血圧(11.2% vs 2.8%)だった。</p>				
結論	RAM+FOLFIRI併用療法は、プラセボ+FOLFIRI併用と比較して全生存期間を有意に延長したことから、進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する二次化学療法の新たな選択肢になりうると思われる。				

推奨度

エビデンスレベル	Ⅱ	勧告のグレード	B	グレード	
----------	---	---------	---	------	--

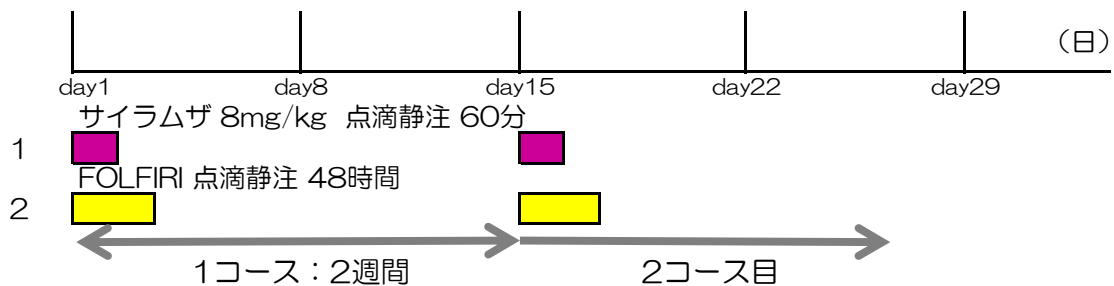
保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
該当なし	

投与スケジュール

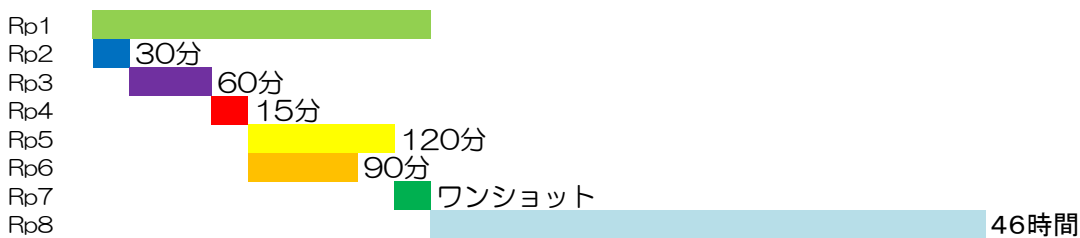
投与期間 (①)	下記を参照	休薬期間 (②)	下記を参照
1コースの期間 (①+②)	2週間 (day1-2+12日間)		
投与回数コース	腫瘍の増悪、許容しがたい毒性の発現するまで		

図



Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間 (投与速度)	投与日
1	生理食塩液	100ml	div	ルートキープ	day1
2	デキサメタゾン	6.6mg	div	30分	day1
	パロノセトロン	0.75mg			
	d-クロルフェニラミン	5mg			
	生理食塩液	50ml			
3	サイラムザ	8mg/kg	div	60分	day1
	生理食塩液	250ml			
4	生理食塩液	50ml	div	15分	day1
5	レボホリナート	200mg/m ²	div	120分	day1
	5%ブドウ糖液	250ml			
6	イリノテカン	150mg/m ²	div	90分	day1
	5%ブドウ糖液	250ml			
7	フルオロウラシル	400mg/m ²	div	ワンショット	day1
	生理食塩液	50ml			
8	フルオロウラシル	2400mg/m ²	div	46時間	day1-2
	生理食塩液	適量			

図 (時間)



	項目	頻度 (G3以上)	対処方法 (減量・中止含む)
血液 毒性	好中球減少症	38.4%	サイラムザ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。 G-CSF使用にあたっては、各G-CSF製剤の添付文書及びG-CSF適正使用ガイドライン等を参照し、予防投与についても必要に応じ検討する。 ・FOLFIRIは通常の対処法を実施する。
	白血球減少症	2.6%	サイラムザ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。 G-CSF使用にあたっては、各G-CSF製剤の添付文書及びG-CSF適正使用ガイドライン等を参照し、予防投与についても必要に応じ検討する。 ・FOLFIRIは通常の対処法を実施する。
	血小板数減少	3.0%	サイラムザ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。 ・FOLFIRIは通常の対処法を実施する。
	発熱性好中球減少	2.8%	サイラムザ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。 G-CSF使用にあたっては、各G-CSF製剤の添付文書及びG-CSF適正使用ガイドライン等を参照し、予防投与についても必要に応じ検討する。 ・FOLFIRIは通常の対処法を実施する。

非血液 毒性	高血圧	11.2%	症候性のグレード2、又は3以上の高血圧があらわれた場合には、降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
	出血	1.3%	重度（グレード3 又は4）の出血が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行う。 重度（グレード3 又は4）の出血があらわれた患者には、サイラムザを再投与しない。 手術が考慮される場合にはあらかじめサイラムザの投与中止期間を置く。
	蛋白尿	3.0%	・1日尿蛋白量2g 以上3g 未満 初回発現時：1 日尿蛋白量2 g 未満に低下するまで休薬し、再開する場合には6 mg/kg に減量する。 2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2 g 未満に低下するまで休薬し、再開する場合には5 mg/kg に減量する。 ・1日尿蛋白量3 g 以上又はネフローゼ症候群を発現 投与を中止する。

根拠となる論文あるいは資料以外に参考にした文献・資料

備考

●infusion reactionについて

本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。

- ・グレード1 又は2 のinfusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
- ・グレード3 又は4 のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。
- ・グレード注1 又は2 のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。

●フィルターの使用について

本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2016/10/17	太田、山本、堀	2017/3/24
審査結果		
承認		

病院端末			薬剤部門システム	
登録	確認		登録	確認

薬剤部へ送付（pharmacychemo@hama-med.ac.jp）