

# 6. 参考資料

## 第Ⅲ相無作為化比較試験 (RAISE) における各サイクルの投与基準

### RAISE (FOLFIRI 併用投与) 試験の投与基準・用量調節基準 (抜粋)

#### サイラムザ

有害事象	用量調節基準	
<b>サイラムザとの因果関係が否定できない有害事象</b>		
生命を脅かさない、可逆的なグレード3の事象 (発熱等)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1サイクル (約2週間) 以内にグレード1以下又は投与前のベースラインにまで回復した場合: サイラムザの再投与可能 (用量調節可)</li> <li>・同じ事象が再度発現した場合: サイラムザの用量を6mg/kgに減量</li> <li>・2度目の減量でサイラムザの用量を5mg/kgへ減量することも可能</li> <li>※有害事象による減量後の再増量は行わない。</li> </ul>	
グレード4の発熱又は臨床検査値異常の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1サイクル (約2週間) 以内にグレード1以下又は投与前のベースラインにまで回復した場合: サイラムザの継続投与可能</li> <li>・同じ事象が再度発現した場合: サイラムザの用量を6mg/kgに減量</li> <li>・2度目の減量でサイラムザの用量を5mg/kgへ減量することも可能</li> <li>※有害事象による減量後の再増量は行わない。</li> </ul>	
グレード4の事象 (発熱、臨床検査値異常の特定の場合以外)	サイラムザの投与を中止する。	
<b>蛋白尿 (1日尿蛋白量が2g以上)</b>		
【1日尿蛋白量2~3g】	発現が初回の場合	次サイクルの投与は2週間中断し、1日尿蛋白量が2g未満に回復した場合、サイラムザの用量を減量(6mg/kg)して投与を再開する。
	発現が2回目の場合	次サイクルの投与は2週間中断し、1日尿蛋白量が2g未満に回復した場合、サイラムザの用量を再度減量(5mg/kg)して投与を再開する。
	発現が3回目の場合	サイラムザの投与を中止する。
【2週間以内に1日尿蛋白量が2g未満に回復しない場合】 【1日尿蛋白量>3gの場合】		サイラムザの投与を中止する。
<b>高血圧</b>		
グレード<3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無症状の場合: サイラムザの投与を継続し、降圧治療を開始する。</li> <li>・症状がある場合: 症状が消失するまでサイラムザの投与を中断し、降圧治療を開始する。</li> <li>・高血圧 (症候性高血圧、降圧治療に反応せず著しい血圧上昇) のためにサイラムザの投与を中断する場合: 投与再開時は6mg/kgに減量する。</li> <li>・さらにサイラムザの投与の延期が必要な場合: 2回目の減量(5mg/kg)を行う。</li> </ul>	
グレード3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無症状の場合: より強力な降圧治療を行いながら、サイラムザの投与を継続する。追加の降圧治療開始から2週間を経過しても収縮期血圧<math>\geq</math>160mmHg又は拡張期血圧<math>\geq</math>100mmHgの場合は、適切な降圧治療を継続し、サイラムザの投与を中断する。</li> <li>・症状がある場合: 症状が消失するまでサイラムザの投与を中断し、降圧治療を開始する。</li> <li>・高血圧 (症候性高血圧、降圧治療に無反応の著しい血圧上昇) のためにサイラムザの投与を中断する場合: 投与再開時は6mg/kgに減量する。</li> <li>・さらにサイラムザの投与の延期が必要な場合: 2回目の減量(5mg/kg)を行う。</li> </ul>	
グレード4又は難治性	グレード4の高血圧又は適切な経口治療 (最高用量において経口剤を3剤以上) にもかかわらずコントロール不良な高血圧 (4週間を超えて収縮期血圧>160mmHg又は拡張期血圧>100mmHg) を有する患者については、サイラムザの投与を中止する。	
<b>Infusion reaction</b>		
グレード1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与速度を50%減速する。</li> <li>・患者の状態を観察する。</li> <li>・2度目の発現時には、デキサメタゾン8~10mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療) を行う。</li> </ul>	
グレード2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与を中断する。</li> <li>・ジフェンヒドラミン塩酸塩50mgを静脈内投与 (又はそれと同等の治療)、発熱に対してはアセトアミノフェン650mgを経口投与し、酸素吸入を行う。</li> <li>・患者の状態を観察する。</li> <li>・2度目の発現時には、デキサメタゾン8~10mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療) を行う。</li> </ul> <p>Infusion reactionが消失又はグレード1に軽減したら、前の速度の50%で注入を再開する。注入時間は2時間を超えてはならない。</p>	
グレード3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与を中止し、点滴チューブを取り外す。</li> <li>・ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療)、デキサメタゾン8~10mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療)、(気管支痙攣に対して) 気管支拡張剤、及び必要に応じてその他の治療を行う。</li> </ul>	
グレード4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与を中止し、点滴チューブを取り外す。</li> <li>・医学的必要性に応じて、ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療)、デキサメタゾン8~10mg 静脈内投与 (又はそれと同等の治療) 及び必要に応じてその他の治療を行う。</li> <li>・必要に応じてエピネフリン又は気管支拡張剤を投与する。</li> <li>・観察入院が必要になる場合がある。</li> </ul>	

## FOLFIRI

各サイクルにおける FOLFIRI の投与基準	
好中球絶対数	$1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上
血小板数	$100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上
FOLFIRI に関連する消化管毒性	グレード 1 以下

FOLFIRI におけるイリノテカン及び 5-FU の減量推奨値 <sup>注)</sup>				
薬剤	用量段階			
	初回投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
イリノテカン	180mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>
5-FU 急速静注	400mg/m <sup>2</sup>	200mg/m <sup>2</sup>	0mg/m <sup>2</sup>	0mg/m <sup>2</sup>
5-FU 持続点滴	2,400mg/m <sup>2</sup> 46～48 時間かけて	2,000mg/m <sup>2</sup> 46～48 時間かけて	1,600mg/m <sup>2</sup> 46～48 時間かけて	1,200mg/m <sup>2</sup> 46～48 時間かけて

注) ホリナートの減量を行わないが、5-FU の投与を延期又は中止する場合には必ずホリナートの投与も延期又は中止する。

有害事象	用量調節基準
好中球減少症又は血小板減少症	
グレード 2	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を前回の用量レベルで再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合：次サイクルにおいて両薬剤を <u>1 段階減量</u>
グレード 3	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>1 段階減量</u> して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル (約 28 日間*) の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>1 段階減量</u>
グレード 4	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>2 段階減量</u> して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル (約 28 日間*) の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>2 段階減量</u>
発熱性好中球減少症 [好中球絶対数 (ANC) $< 1.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.0 \times 10^9 / \text{L}$ ) で、かつ 1 回でも 38.3℃ を超える、又は 1 時間を超えて持続する 38.0℃ 以上の発熱]	次サイクル予定日までに発熱が回復し、 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $1.5 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上、血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ( $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) 以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を <u>2 段階減量</u> して継続 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル (約 28 日間*) の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を <u>2 段階減量</u>  グレードにかかわらず好中球減少症のために投与延期が必要となった場合には、治験担当医師の判断により、次の FOLFIRI の投与を行う前に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) / 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の予防的使用を行ってもよい。

\*約 28 日間とは、試験レジメンの次のサイクルの、毒性のために中断した投与予定日から始まる。

### ■イリノテカンの用量調節について

サイラムザ群において、イリノテカンの減量が必要となった症例の割合は、日本人では 62.2%、外国人では 49.5% でした。休業が必要となった症例の割合は、日本人では 32.4%、外国人では 19.3% でした。

## 6. 参考資料

(つづき)

### ■投与スケジュールの変更について（一部改変）

毒性により投与スケジュールを変更する必要がある場合は、主治医の判断のもと以下の規定に準じて行われました。

#### ■サイラムザ及び FOLFIRI の両方を延期した場合

- ・毒性が回復した時点で両剤を同日投与する。

#### ■サイラムザ又は FOLFIRI のいずれかを延期した場合

- ・ FOLFIRI のみを延期した場合：  
毒性が回復した時点で FOLFIRI の投与を行うが、サイラムザは次の FOLFIRI と同日投与する。
- ・ サイラムザのみを延期した場合：  
毒性が回復した時点で次の FOLFIRI と同日投与する。

#### ■サイラムザ及び／又は FOLFIRI が 4 週間を超えて延期となった場合は、毒性に関連する薬剤の投与を中止するが、毒性に関連しないもう一方の薬剤は、継続して投与できる。

<補足>

投与サイクルは 2 週間と規定するが、2 週間ごとに投与することが困難な場合、投与予定日の前後 3 日以内の投与を可とした。

#### 【サイラムザの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する用法・用量】

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。