

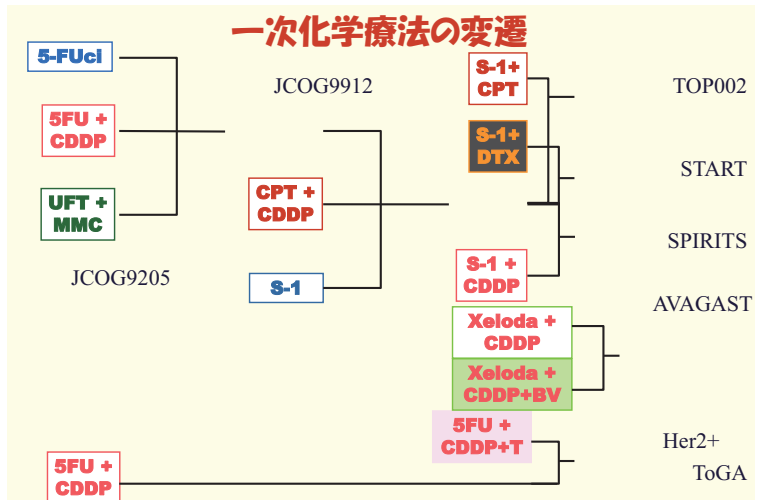


講演内容は、企業とは独立した



の意見に基づくものです。

講演内容の一部に、論文未公表データが含まれています。詳細は各薬剤の添付文書を参照してください。



### 現時点での一次化学療法

- ◎ SP療法
- ◎ XP+Tmab療法 (Her2陽性胃癌)
- ◎ S-1単剤
  - ◎ FLTAX
  - ◎ 5-FU
  - ◎ XP
  - ◎ SP+Tmab
  - ◎ S-1/DTX
  - .....

### 一次化学療法の問題点

- ◎ 経口摂取不良
- ◎ 低タンパク・低アルブミン血症
- ◎ 腎機能低下 (水腎症などによる)
- ◎ 腹水貯留
- ◎ 癌性腹膜炎

## 経口摂取不良

- 栄養補助食品や高カロリー補液の必要性
- TS-1の内服の可否
  - ・ 食事はあまりとれないが服薬は可能
  - ・ カプセルは難しいがOD錠なら可能



## 低タンパク・低アルブミン血症

- 化学療法開始後の食思不振による全身状態のさらなる悪化の危険性
  - ⇒ テキサメサゾン、パロ/セトロン、NK1受容体拮抗剤の活用
- CDDP併用療法施行の際、低ALB血症に起因するfree Pt増加による毒性の増強
  - ⇒ 支持療法(栄養補助食品、IVHなど)によるALBの増加
  - ⇒ CDDP投与量の調整による毒性マネジメント

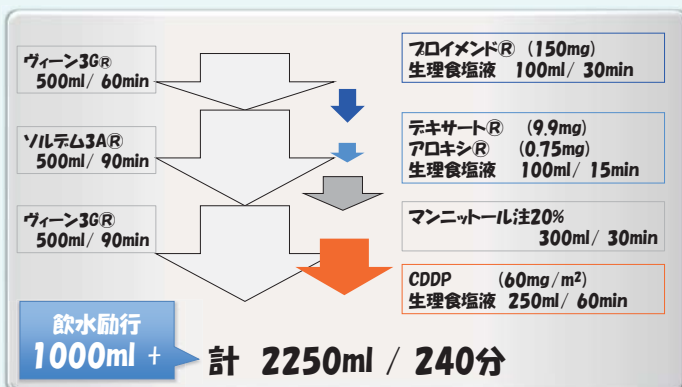
## 腎機能低下

- TS-1の毒性増強 (ギメラシルの排泄障害による)
- CDDP併用療法施行時の腎機能のさらなる低下
- 水腎症による腎機能の低下
  - ⇒ スtent留置(腎瘻造設)
  - ⇒ Cr悪化のない片側水腎症などへの積極的stent留置

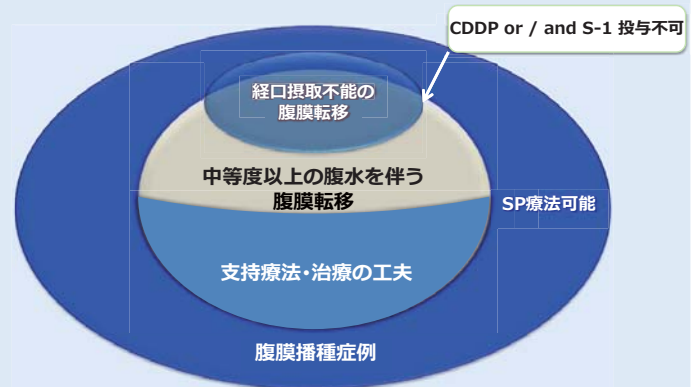
## 腹水貯留

- 量：少量・中等量・大量？
- ラシックス、アルダクトンなどの利尿剤の反応は？
  - ⇒ 今後は水利尿薬(サムスカ)なども
- 腹水穿刺の必要性
  - ・ 緊満あり、直ちに穿刺排液/濃縮再静注、テンパーシャントなどが必要
  - ・ 現状では大丈夫だがこれ以上の増加は厳しい
  - ・ 少し増えても問題ない
  - ・ 化学療法は可能だが、CDDPの大量補液時には腹水増加が予想される場合
    - ⇒ short hydration法の可能性

## CDDP short hydrationの実際@神戸



## 腹膜播種に対する治療選択



# 一次化学療法の新たな流れ

- SOX療法
- LOGiC試験
- SOS試験
- START試験

# G-SOX

Phase III, randomized, open-label, multicenter study

Unresectable advanced or recurrent gastric cancer (n=680)

R

**S-1 + L-OHP (SOX)**  
S-1:40 mg/m<sup>2</sup> bid for 14 days  
L-OHP:100 mg/m<sup>2</sup> iv on day 1, q3w  
(n=340)

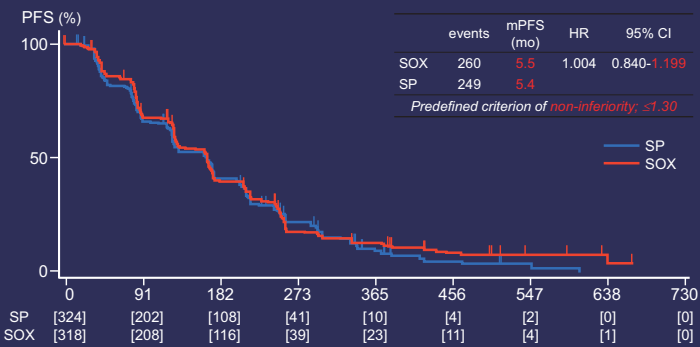
**S-1 + CDDP (SP)**  
S-1:40 mg/m<sup>2</sup> bid for 21 days  
CDDP:60 mg/m<sup>2</sup> iv on day 8, q5w  
(n=340)

Stratified factors:  
- ECOG PS 0/1/2  
- Unresectable/  
- Recurrence with or without adjuvant chemotherapy  
- Institution

Primary endpoints :  
Progression-free survival, Overall survival

J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 60)

## Progression-free Survival (PPS)



公知申請中 Coming soon!

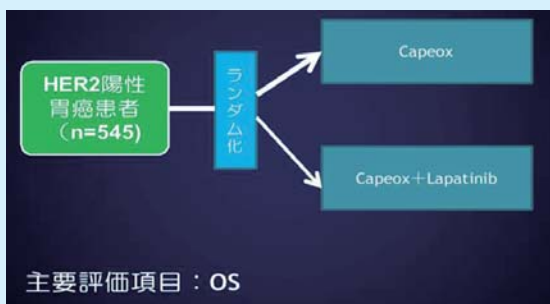
34; abstr 60

## SOXの問題点

- 神経毒性
- 骨髄毒性
- 肝障害
- 血管痛
- 組織型によるCDDPとLOHPの効果の差!?

## LOGiC (1次治療、日本不参加)

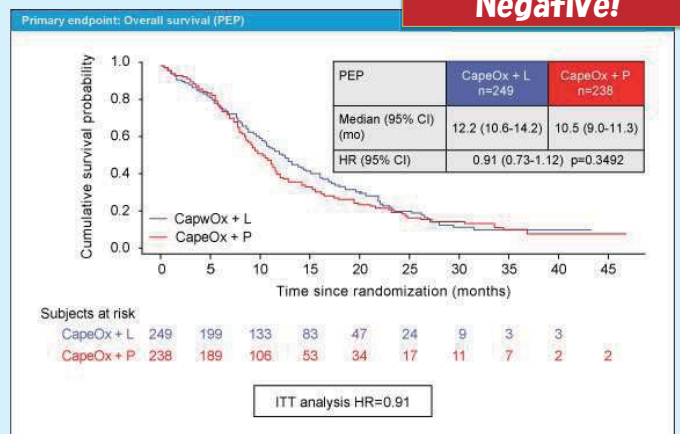
Lapatinib in Combination with Capecitabine plus Oxaliplatin in HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The TRIO-013/LOGiC Trial.



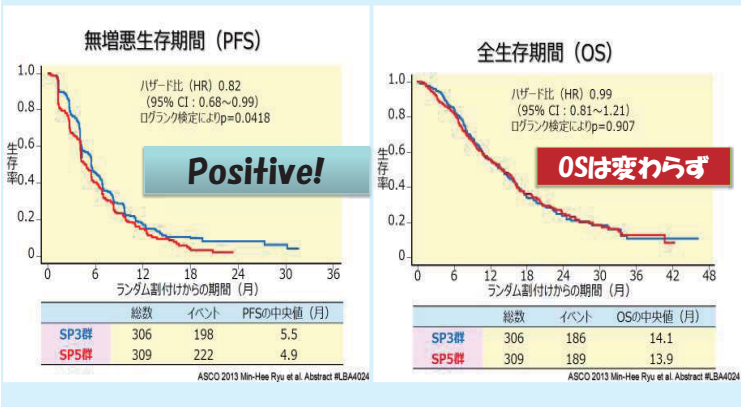
17

## OS

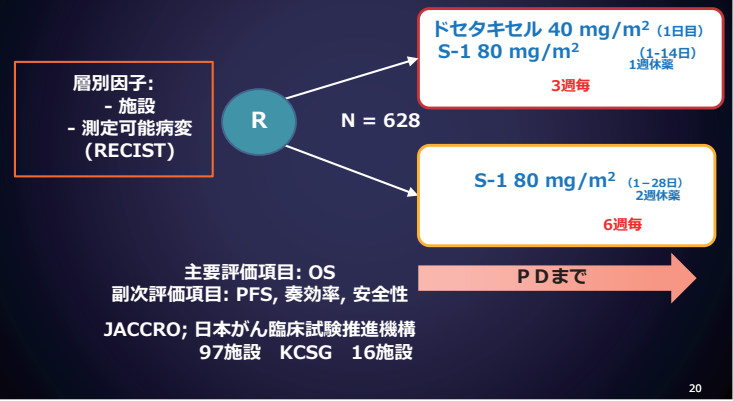
Negative!



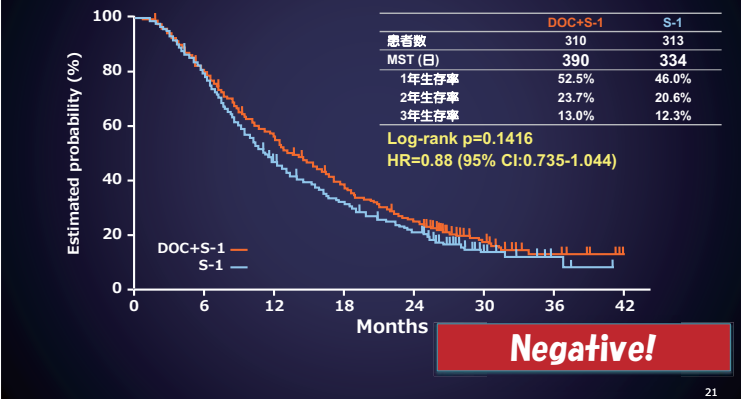
## SOS試験(SP3 vs. SP5)



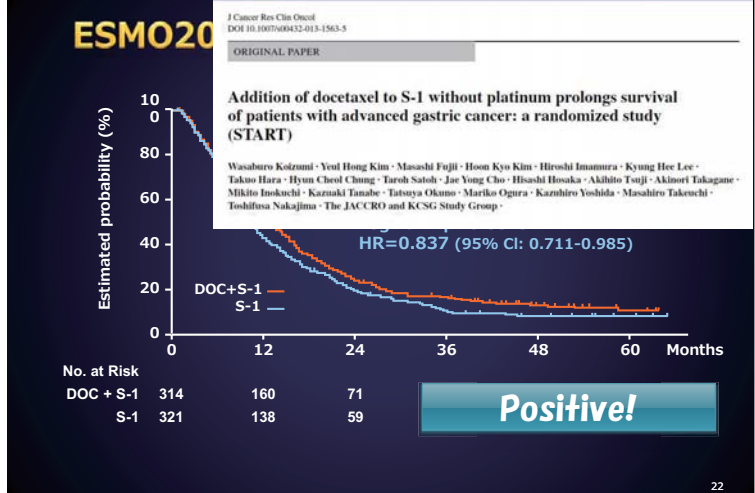
## S-1 plus Docetaxel versus S-1 for Advanced Gastric Cancer (START Trial) Update 2012 (JACCRO and KCSG study Group)



## Overall Survival (ASCO GI 2011)



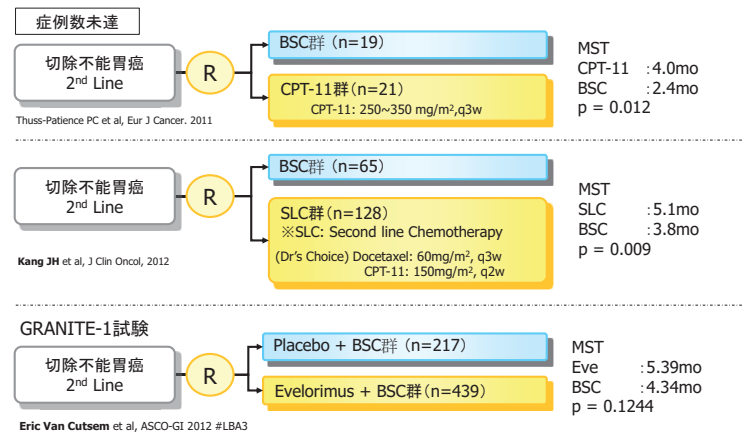
## ESMO20



## 二次化学療法の新たな流れ

- WJOG4007
- JACCRO GC-05
- TCOG GI-0801試験
- nab-PTX
- Ramucirumab
- Lapatinib
- ...

## 胃癌2nd line試験: Phase III一覧





**Randomized phase III study of irinotecan (IRI) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial**

**AGC refractory to prior FP confirmed by imaging**  
Age 20-75, PS 0-2, No history of CPT-11 or Taxane

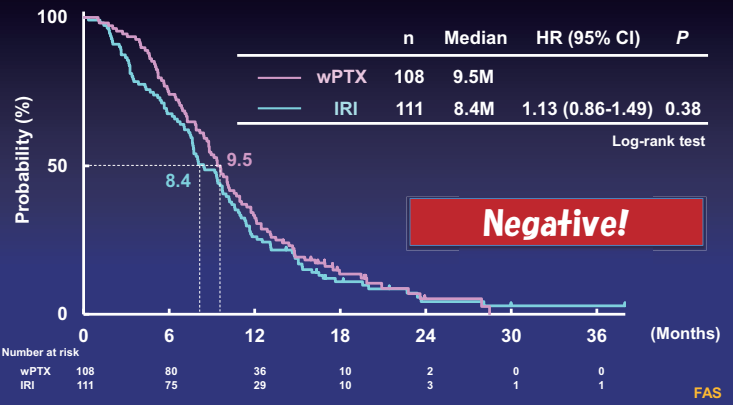
**RANDOMIZATION**

Stratified by Institution, PS 0-1/2, target lesion +/-

**weekly Paclitaxel**  
80 mg/m<sup>2</sup> d1, 8, 15 q4w

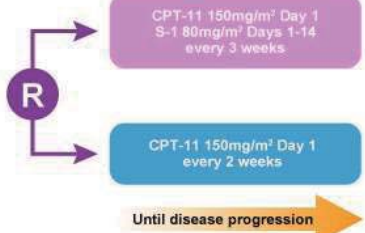
**IRI**  
150 mg/m<sup>2</sup> d1, 15 q4w

**Overall Survival**



**JACCRO GC-05試験**

- Histologically proven unresectable/advanced metastatic or recurrent gastric cancer
- Refractory to S-1 monotherapy or S-1-based regimens(except CPT-11) as first-line chemotherapy (except S-1 adjuvant chemotherapy)
- Adequate oral intake
- 20 years or older
- PS 0-1

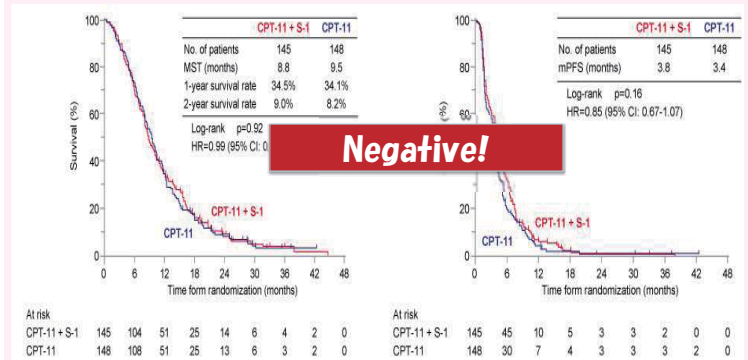


- Stratification factors
- Institution
  - PS 0/1
  - First-line therapy (S-1 monotherapy/S-1 + α\*)
  - Efficacy of first-line therapy (Sensitive relapse/non-sensitive relapse)\*\*

\*. S-1 + α. S-1 + other anticancer drug  
\*\*. Sensitive relapse/non-sensitive relapse:  
Best overall response to first-line chemotherapy (CR or PR/SD, PD, or NE)

**OS(primary)**

**PFS(secondary)**



特定生物由来製品、毒薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

**アブラキサン<sup>®</sup> 点滴静注用 100mg**  
Abraxane<sup>®</sup>-i.v. Infection 100mg

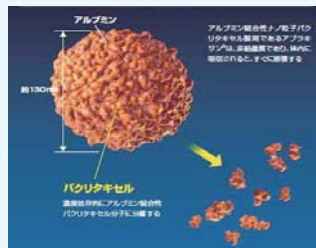
パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）

**【効能・効果】**

- 乳癌、胃癌、非小細胞肺癌

**【用法・用量】**

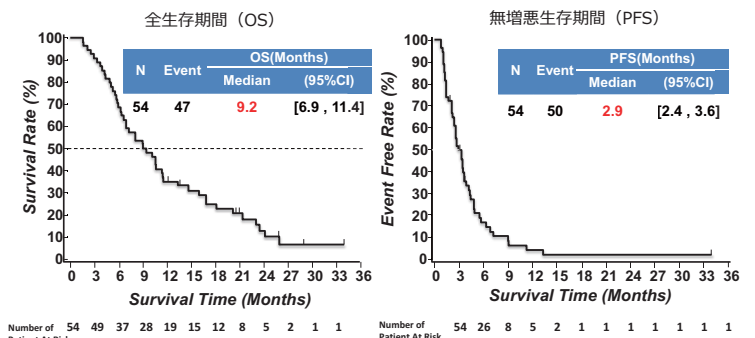
- 乳癌、胃癌にはA法を。
  - A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、**1日1回260mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。**



**2013年2月、胃癌に適応追加**

**アブラキサン 胃癌第II相試験（J-0200試験）**

4. 副次的評価項目：全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS）



## nab-PTX(アフラキサン)の特徴

関節痛、筋肉痛、骨髄毒性、肝障害がやや多い  
神経毒性はやや強めだが、休薬で良く回復  
アルブミン製剤

PTXの dose intensity を上げることが可能  
アルコール、クレモホルエルが入っていない  
ブシメチ(ステロイド、抗ヒスタミン剤)不要  
自家用車運転での通院が可能  
アルコールダメな人でも、仕事中でもOK

LATE BREAKING ABSTRACT

#LBA5

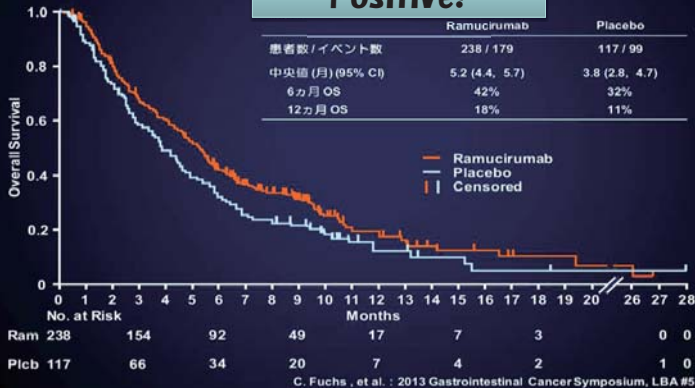
**REGARD試験**：プラチナ製剤またはフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用療法に進行した胃・胃食道接合部腺癌に対する±Ramucirumabの二重盲検プラセボ対照無作為化第III相試験

REGARD: A phase III, randomized, double-blind trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy.

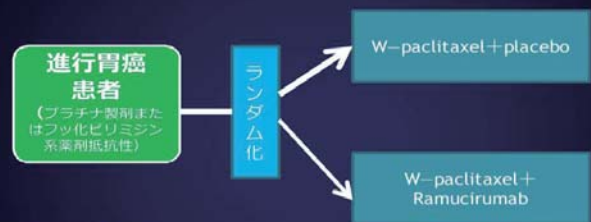
C. Fuchs, et al.

## OS (全生存率)

**Positive!**



## RAINBOW試験 (2次治療・日本参加)

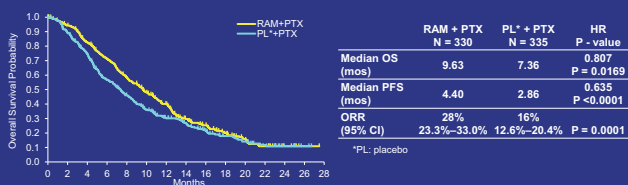


主要評価項目 : OS  
Study rationale:  
single agent anti-tumor activity for GC (in vitro, clinical)  
synergism between ram and taxane  
second-line setting

## RAINBOW Overall Survival

- Ramucirumab (RAM) is a human IgG1 antibody targeting VEGFR-2.
- In RAINBOW, RAM plus paclitaxel (PTX) demonstrated significant improvements in OS, PFS, and ORR in patients with metastatic gastric (mGC) or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma whose disease progressed on fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy.
- Several trials for mGC suggest regional differences in survival outcome; specifically, Japanese patients tend to have a better prognosis than Western patients.<sup>2-9</sup>

**Positive!**

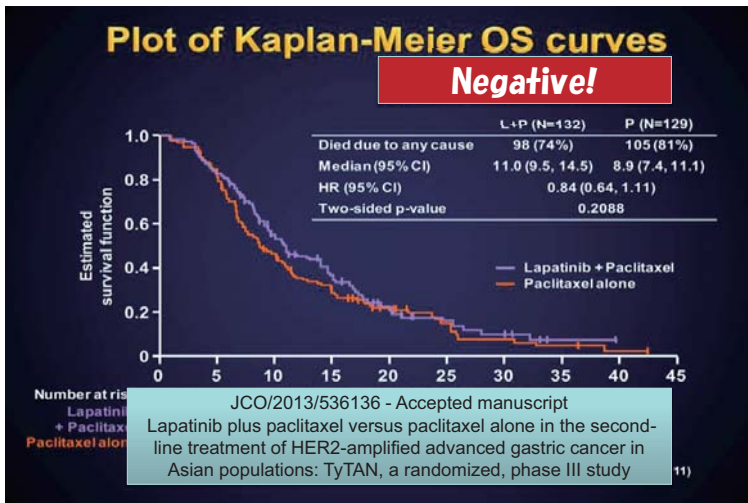


A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: **Tytan study**.

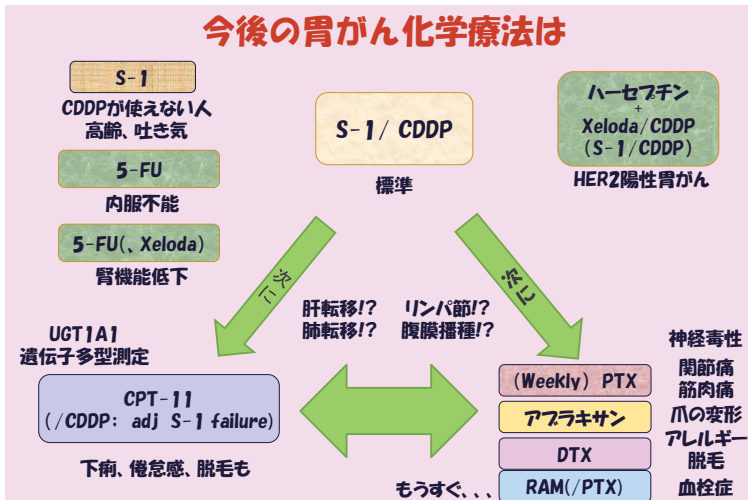


- 層別因子
  - 胃切除状況
  - trastuzumabによる前治療の有無
- 国: 中国、日本、韓国、台湾
- ランダム化された症例: 全体 261 (L+P: 132, P: 129)

J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 11)



- ### 胃がん二次化学療法のポイント
- ① 脱毛 ...CPT-11が多少まし!?
  - ② 神経毒性 ...早めの減量・休薬
  - ③ 好中球減少 ...ガイドラインにそって治療
  - ④ アルコール不耐 ...**アフラキサン**使用  
(or DTXアルコール不使用調整)
  - ⑤ 投与間隔 ...毎週・2週毎・3週毎
  - ⑥ 通院方法 ...PTX、DTXは公共交通機関  
**CPT-11、アフラキサンは運転可能**



### 治療法の選択

エビデンスを日常臨床に活かすには  
**毒性評価、支持療法の統一を!**

### 載テンプレート

記入できるように-

exia

Grade\_1  
習慣の変化を伴わない  
欲低下

Grade\_2  
顕著な体重減少や栄養失調を伴わない; 摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する

版:01 医師:辻 晃仁

4時間の静脈内輸液を要する

ない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する

### 骨髄毒性・発熱性好中球減少症

- ① 白血球減少・好中球減少はそのこと自体が問題となる  
有害事象ではなく、「**感染のリスクが増加する**」ことが問題点である
- ② 好中球減少があっても**発熱がない**場合はG-CSFの使用は基本的に**勧められない**。
- ③ FNの場合は**抗生物質に加えG-CSFの使用が勧められる**。

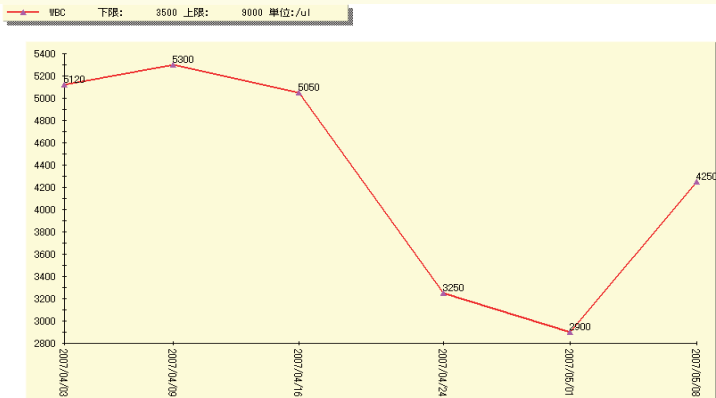
G-CSF 適正使用ガイドライン

投与前後での抗がん剤の使用は禁忌

としては、**クラビット 7日間、カロナール 頓用を**

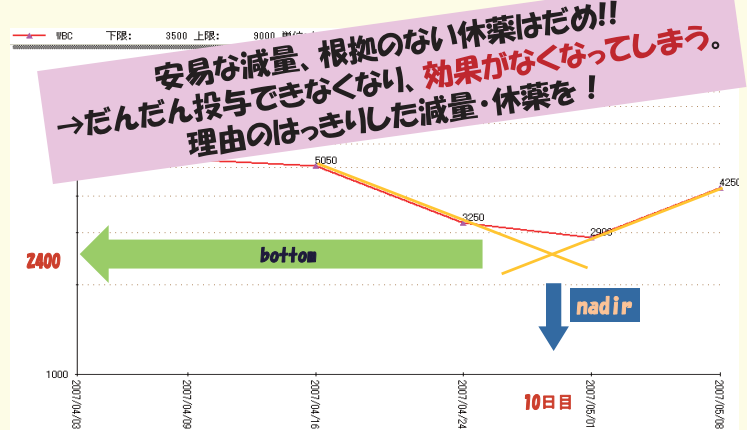
好中球減少症(FN)診療ガイドライン、G-CSF適正使用ガイドラインが発刊された。

## 白血球減少

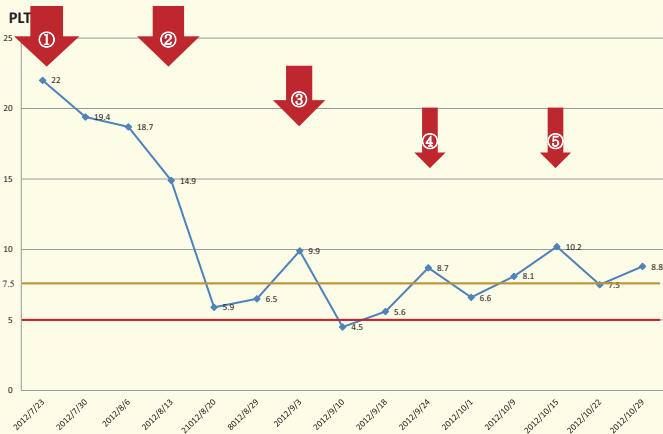


43

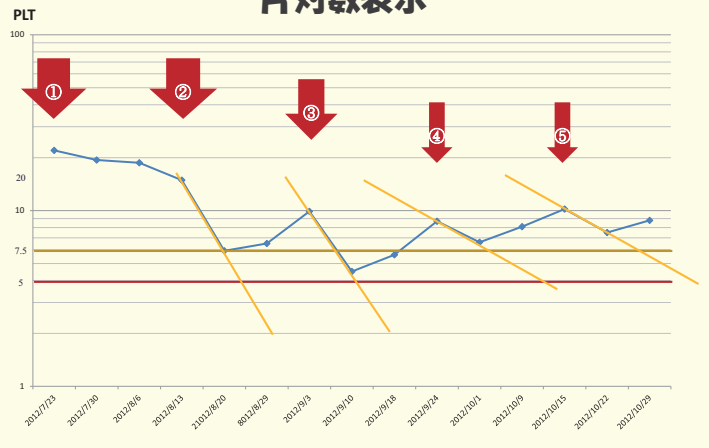
## 基本に戻って対数表示で検討



## SOX療法 血小板減少



## 片対数表示



## 休薬延長の説明

～はできない/だめ から

～はできる/大丈夫 へ...

検査結果からは、薬の作用が続いていて、まだ治療効果や副作用が残っていることが考えられます。もう治療開始を遅らせて、少しお休みしてもらって大丈夫ですよ。

・・・気分よく次まで過ごしてもらえように

47

## 飛土

① がん治療の際の制吐薬の基本(三種の神器)

② テキサメタゾン、NK1受容体拮抗剤。

③ フリンペランなど、NK1受容体拮抗剤の意味合い。



④ 嘔気・嘔吐の際は、

⑤ 最初は十二分の対



48



## 神経毒性

- ◎ タキサン系やPt系薬剤などによる神経毒性。
- ◎ 減量、休薬、治療薬剤変更が必要。
- ◎ 大事なことは**ひどくなる前に(Gr2で)休薬、変更**。
- ◎ でも問診での**正確な評価は困難** (新聞がめくれる等)。
- ◎ **お化粧、服装** (アクセサリー、靴、ネクタイなど) をよく観察し**看護師**などによる確認を!



40

## 減量、休薬の目安 (-20%)

- CDDP減量 :  $60\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 45\text{mg}/\text{m}^2$   
( $80\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 60\text{mg}/\text{m}^2$ )
- LOHP減量 :  $85\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 70\text{mg}/\text{m}^2$   
( $130\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 100\text{mg}/\text{m}^2$ )
- CPT減量 :  $150\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 120\text{mg}/\text{m}^2$   
(ホモ、ダズルヘテロは初回から $80-100\text{mg}/\text{m}^2$ )
- DTX減量 :  $75\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 60\text{mg}/\text{m}^2$
- PTX減量 :  $80\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 65\text{mg}/\text{m}^2$
- nab-PTX減量 :  $260\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 220\text{mg}/\text{m}^2$

**投与初期は減量で調整**  
**維持期には投与間隔・休薬の調整で対応**

50

## 血管痛

### 基本はCVリザーバー

でも末梢でオキサリプラチン等を投与をするには、

- ① とりあえずやってみる
- ② 温電法
- ③ 点滴速度遅くする、溶液量を増やす
- ④ 注射部位変更
- ⑤ デキサメタゾン混注
- ⑥ 全部やってもダメならやっぱりリザーバー

### 神戸市立医療センター中央市民病院における血管痛対策の実際



当センターでは基本的に、オキサリプラチンはCVポート/リザーバーを留置して中心静脈\*から投与していますが、末梢静脈からの投与を希望される患者さんもおられます。ここでは当院で実際に行っている末梢静脈投与時の血管痛対策を紹介します。

\*中心静脈は、心臓の近くにある最も太い静脈で、血液量が多いことから、薬濃度の稀薄な状態が血管にダメージを与えないように血管炎を避けることが図られています。



**STEP 1** 初回治療。血管痛出現の有無はまだわかりません。

#### 特別な処置はしません

血管痛が出現しない患者さんもおられますので、特に血管痛の対策はとらずに、点滴をします。



**STEP 2** 初回治療で患者さんが痛みを訴えました!

#### 温電法

約40℃に温めたホットパックを使用し、刺入部位を中心として腕に巻か付けて温めます。



**STEP 3** 前回治療時に温めましたが、患者さんの痛みは緩和されませんでした!

#### 点滴速度を遅くします

120分を180~240分の投与に変更します。血流を確保するために、できるだけ太い血管を選択します。また、注射針は血流が保たれるように22~24ゲージの細めの注射針を使用します。

#### ワンポイント

太い注射針では血管内壁が強く刺激し、十分な血流確保ができなくなる恐れがあります。細めの注射針を使用することで血流を保ちつつ、オキサリプラチンを注入することができると考えています。



#### あるいは、溶液量を増やします

5%ブドウ糖液を側管から同時滴下します。

#### ワンポイント

側管からの注入であれば、患者さんの痛みが治まることで点滴量を容易に変更することがありますので、日々の患者さんに合わせてください。

### 神戸市立医療センター中央市民病院における血管痛対策の実際

**STEP 4** それでもまだ、痛みがあります。

#### デキサメタゾン投与

デキサメタゾン(1.65~3.3mg)を側管から同時滴下します。

患者さんの状態をみながら対処しますが、改善しない場合は、CVリザーバーの選択をおすすめします。



### オキサリプラチンによる血管痛対策のコツ

- 1 血流を確保するために、少しでも太い血管を選択する。
- 2 前治療などで傷ついた血管や神経に近い血管は避ける。
- 3 注射針は細めのものを使用する。
- 4 温電法を行う場合には、低温やけどに注意する。
- 5 薬液の濃度を薄める場合には、側管から5%ブドウ糖液を流す。溶解液そのものを増やすより調整が容易となる。
- 6 温める→(薬液を)薄める→デキサメタゾン投与、それでも血管痛がある場合には、CVリザーバーを留置する。

看護師の判断で実施可能なことから進めて行くと、スムーズな対策がとれます。

**抗がん剤投与時の輸液ポンプ、静脈注射は基本的に使用しない!**

…リスクマネージメント(皮下漏出予防)

輸液ポンプ⇒自然滴下  
静脈注射⇒点滴静注

## ドリップ・アイ

Case Study

### Improving IV Infusion Therapy with PING Infusion Devices:

Case Study at Kobe City Medical Center General Hospital

**Author Note**

Andreas Tsagi, MD  
Medical Director, Hematology  
Kobe City Medical Center  
General Hospital, Japan

Masako Yamada, BS  
Cover Nurse, Hematology  
Kobe City Medical Center

**Introduction**

According to the World Health Organization (WHO), China consumed 10.4 billion bags of IV fluid in 2009, equivalent to eight bags per capita, as compared to an international average of 2.5 bags per inhabitant.<sup>1</sup> The prevailing belief in China is that IV fluid gets to the source of illness and disease more quickly. As a result, it is common for patients to request IV medications

While infusion pumps provide a more certain level of accuracy than gravity and are able to monitor progress of infusions, for some critical medications gravity infusions may be preferred. Unlike gravity administration, infusion pumps push the drug into the vein using pressure (illustration 1). With infusion pumps pushing the drug into the vein, there exists a risk of causing an extravascular leak with convulsive medications such as chemotherapy. If an extravascular leak occurs, the administration may not stop resulting in an extravasation.

**安く  
わたしたち**

## リザーバー

CVリザーバーを用いれば採血、点滴、輸血すべてを安全に行え、一患者、一治療、一穿刺で化学療法を施行することが可能である。



Q: カテーテル洗浄時にポンピングをするのと、ポンピングをせずに注入するのでは、どのような違いがあるのでしょうか？

A. ポンピングを行わないと生食やヘパリンがポートの隅に十分流れず、そこに血液が残ることが知られています。是非ポンピング

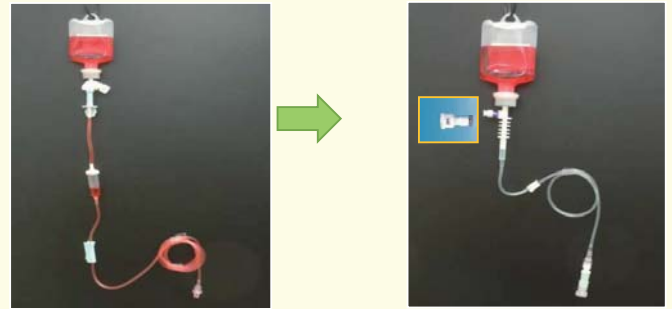
熱いよく！ポンピング(陽圧) = 注入しながらロック)



定速20秒洗浄

ポンピング5秒洗浄

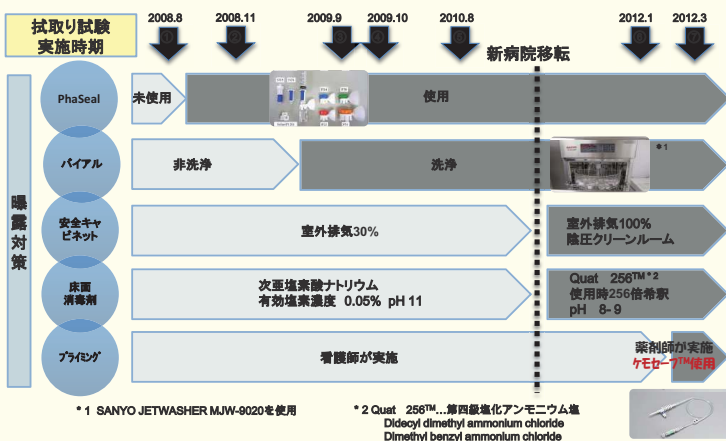
## 閉鎖系デバイス ケモセーフ®バッグアクセス®



チューブ先端からの漏出の危険性

抗がん薬漏出防止

## 拭取り試験実施時期と曝露対策の導入/変更時期



## 分子標的薬剤の注意点

- ◎ 最初の数日: アレルギー、吐き気、下痢、皮疹などに注意。
- ◎ 1-2週  
血小板減少、好中球減少、出血、手足症候群、口内炎、倦怠感など。  
定期的な(週1)採血・診察を!  
皮膚科紹介も。
- ◎ その後1-2ヶ月  
高血圧、間質性肺炎(胸部CTを!), 肝不全、心不全、脱毛、高血糖など。

## 化学療法ワンポイント

- ◎ 毒性が出た時は、回復までしっかり待つ。
- ◎ 毒性が心配なら、まず支持療法の検討、次にレジメンの検討、最後にdoseの検討を！
- ◎ いい支持療法のもとでエビデンスを使いこなし、最高の結果を！

01

