

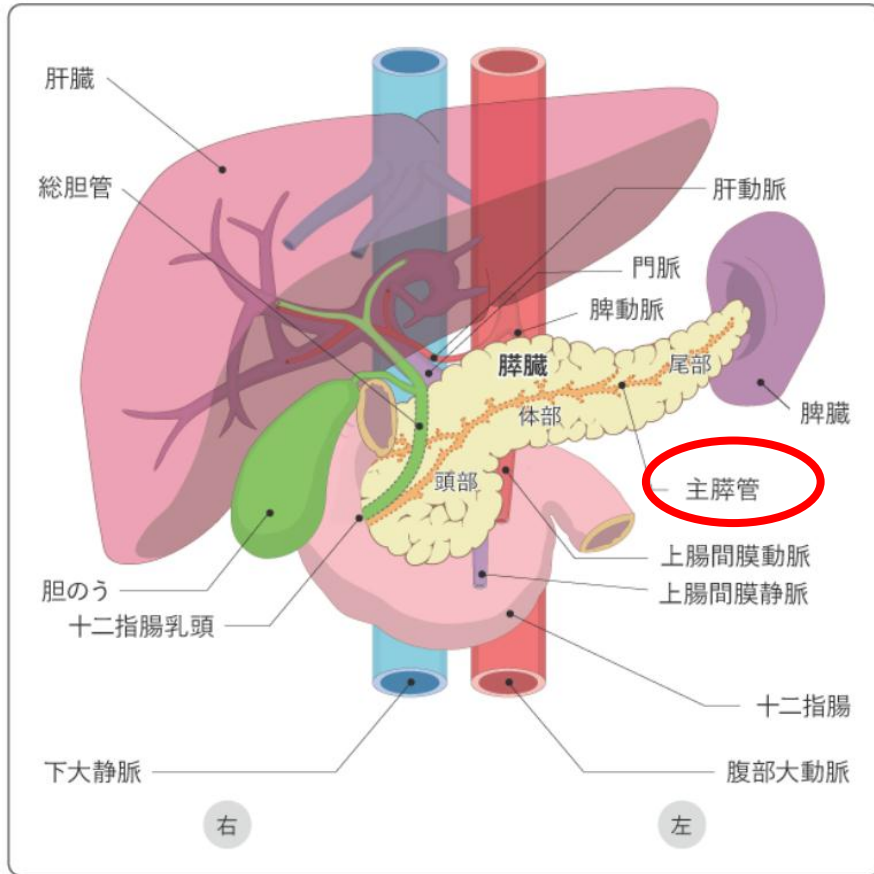
# オニバイド® (nal-IRI) を 使用した膵臓がんの治療

埼玉メディカルセンター 薬剤部

金子 碧

本発表会に関連して開示すべき  
利益相反はありません

# 膵臓の役割と膵臓がん



- 外分泌機能: 食物の消化を助ける膵液をつくり分泌する
- 内分泌機能: 血糖値の調節をするインスリン等、ホルモンをつくり分泌する
- 多くは膵管に発生。ほとんどは腺がん。膵臓がんは小さいうちから膵臓の周りのリンパ節や肝臓に転移しやすく、腹部にがん細胞が散らばって広がる腹膜播種が起こることもある。
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍があり、ここから膵臓がんが発生したり、別の部位に膵臓がんが発生することがある。
- 神経内分泌腫瘍

# 膵臓がんの症状

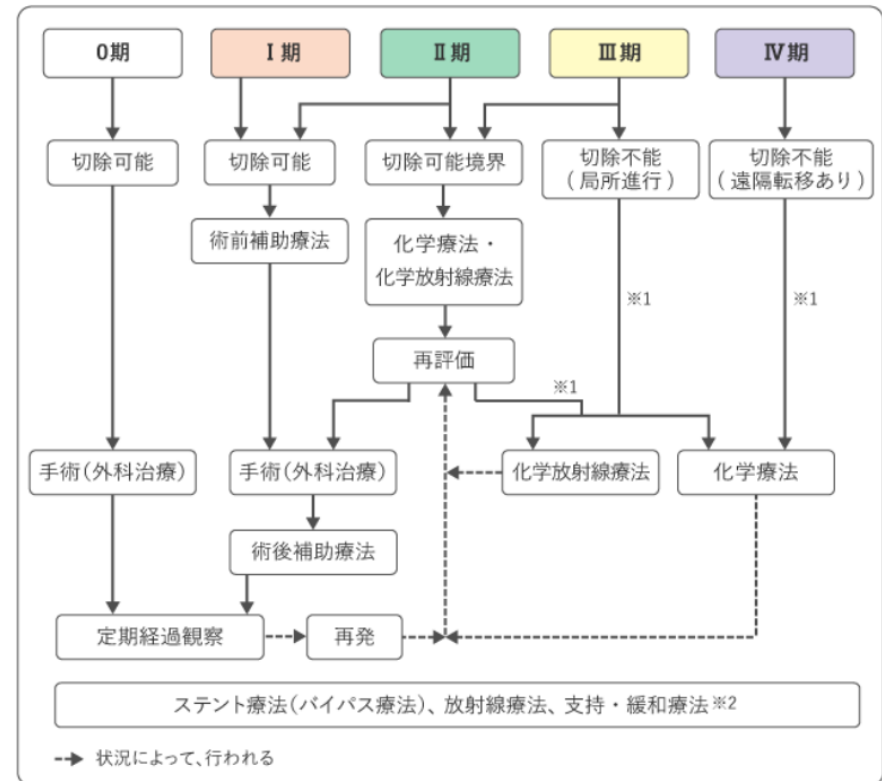
- 早期の状態では自覚症状がほとんどないため、発見が困難。
- 進行して腹痛、食欲不振、腹部膨満感、黄疸、腰や背中痛み
- 急に糖尿病が発症することや悪化することあり  
(膵癌により膵臓の内分泌機能が落ちて、インスリンの分泌量が低下、糖尿病の悪化)

# 治療選択

- 「切除可能」「切除可能境界」「切除不能」のどの状態であるか調べる。手術できる場合は手術のみまたは手術と化学療法。
- がんが膵臓周辺の大きな血管を巻き込んでいたり、別の臓器に転移して手術ができない場合は、薬物療法や化学放射線療法

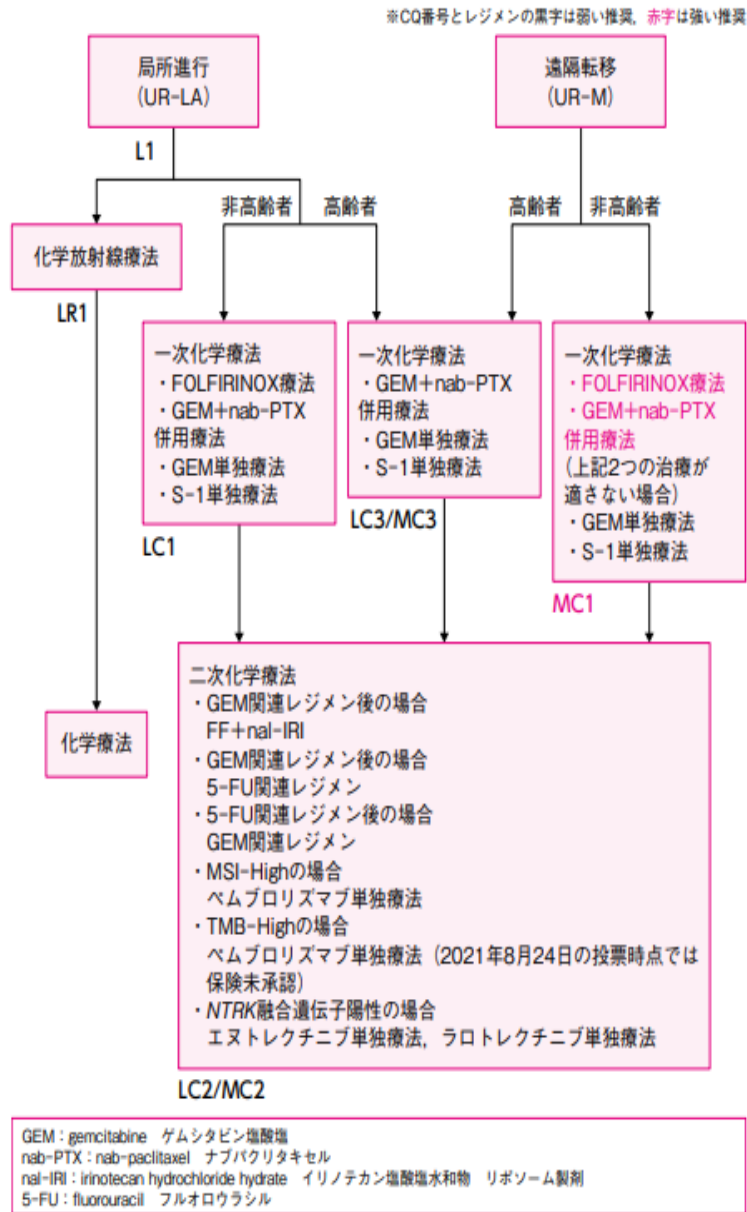
		リンパ節への転移(N)		他臓器などへの転移がある(M)	
		なし	あり		
			1~3個		4個以上
へのがんの広がり の大きさや周囲 の程度(↑)	大きさが2cm以下	ⅠA	ⅡB	Ⅳ	
	大きさが2cmを超えているが4cm以下	ⅠB	Ⅲ		
	大きさが4cmを超えている	ⅡA			
	がんが腹腔動脈もしくは上腸間膜動脈へ及ぶ	Ⅲ			

0期：がんが膵管の上皮内にとどまっている（非浸潤がん）



※1 病状や治療の状況によって、遺伝子検査やがん遺伝子パネル検査が行われる場合がある

※2 病状によって、治療の適応を判断する



〈一次療法〉患者の年齢、PS (パフォーマンスステータス) で選択

- FOLFIRINOX療法 ← 骨髄抑制強く出現
- GEM + nab-PTX (アブラキサン) 併用療法
- GEM 単独療法
- S-1 単独療法

〈二次療法〉

★ GEM 関連レジメンの後

- **FF + nal-IRI (オニバイト®)**
- 5-FU 関連レジメン
- GEM 関連レジメン

イリノテカン塩酸塩水和物のリポソーム製剤

★ MSI-High (マイクロサテライト不安定性) の場合

- **ペムブロリズマブ (キイトルーダ) 単独療法**

★ TMB-High (腫瘍遺伝子変異量が10以上) の場合

- **ペムブロリズマブ 単独療法**

★ NTRK 融合遺伝子陽性の場合

- **エヌトレクチニブ 単独療法**
- **ラトロレクチニブ 単独療法**

# 延命効果

※第Ⅲ相試験での比較

- ・FFのみ(フルオロウラシル+レボホリナート)

全生存期間中央値:4.2ヶ月

- ・nal-IRIのみ(オニバイト®)

全生存期間中央値:4.9ヶ月

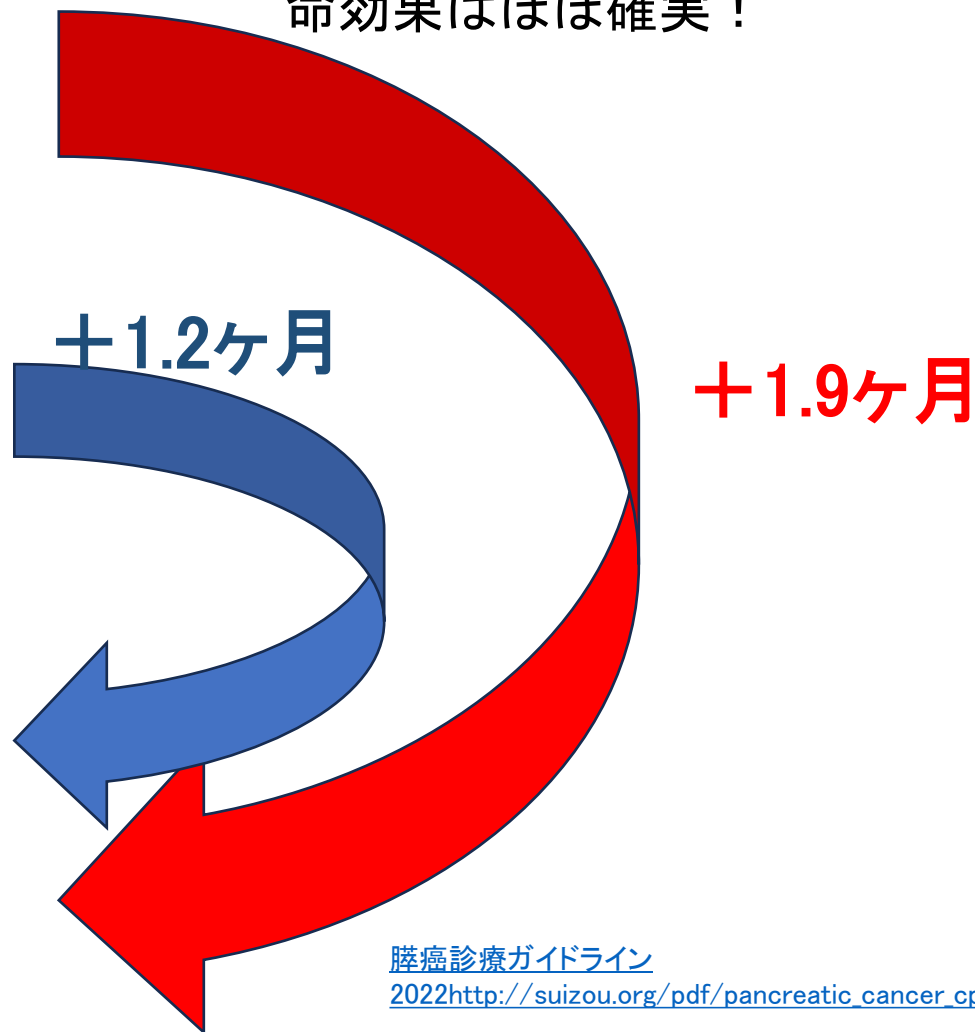
(ハザード比0.99 p=0.94)

- ・FF+nal-IRI

全生存期間中央値:6.1ヶ月

(ハザード比0.67 p=0.012)

GEM関連レジメン後の二次化学療法の延命効果はほぼ確実!



## B 化学療法 (Chemotherapy) [C]

### CQ

LC1 局所進行切除不能膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？

#### ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、

- 1) FOLFIRINOX 療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 2) ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 3) ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 4) S-1 単独療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

### 患者の年齢、PS (パフォーマンスステータス) で選択

#### ・FOLFIRINOX療法

骨髄抑制が強く出現するため高齢者には適さない。

維持療法として白金製剤(オキサリプラチン)使用しているのでBRCA遺伝子に変異があり、進行を抑えている患者はリムパーザ(オラパリブ)使用可能。

#### ・S-1療法

内服可能な患者。副作用で重度の下痢が出現の場合、GEM関連レジメンへ変更する場合あり。

### CQ

LC2 (MC2) 切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

#### ステートメント

- 1) 一次療法不応後の切除不能膀胱癌に対して二次化学療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]
- 2) ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル+ (レボ) ホリナートカルシウム+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]
- 3) ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FOLFIRINOX 療法, S-1 単独療法を含む) を提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 4) フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 5) 高頻度マイクロサテライト不安定性であればペムブロリズマブ単独療法を提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 6) 腫瘍遺伝子変異量高スコアであればペムブロリズマブ単独療法(2021年8月24日の投票時点では保険未収載)を提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 7) *NTRK* 融合遺伝子を認めれば、エヌトレクチニブ単独療法あるいはラロトレクチニブ単独療法を提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

て  
れ

#### ・FF+naI-IRI

GEM関連レジメン後の場合に使用されるため、一次化学療法でゲムシタビンを使用した治療を行うことで二次化学療法の選択の幅が増える。



# オニバイド® (nal-IRI)

- 有効成分イリノテカン塩酸塩水和物のリポソーム製剤。

2020年5月20日薬価収載。114410円／瓶→高額医療制度対象

リポソーム: 毒性や抗原性が低い。

リン脂質が生体成分であるため生体内で代謝される

⇒膵臓がんの高度に繊維化した間質に対処するための設計。早期に活性代謝物であるSN-38へ変換されるのを防ぐ。

(イリノテカンが循環血中から急速に消失するのを防ぐ)

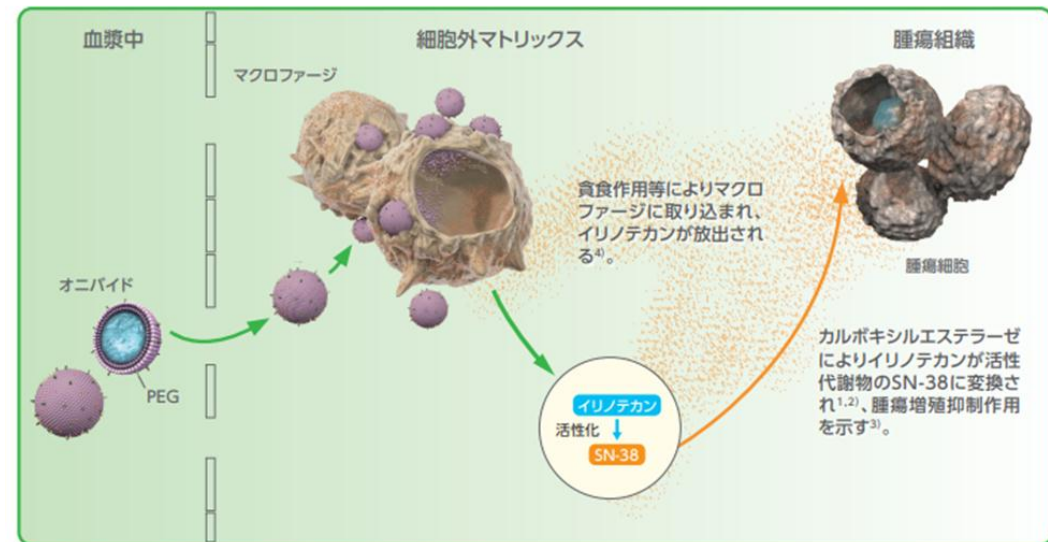
	イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤	イリノテカン塩酸塩水和物注射液 (非リポソーム製剤)
販売名	オニバイド® 点滴静注43mg	カンプト®点滴静注40mg/100mg、トボテシン®点滴静注40mg/100mg、イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注液40mg/100mg(「サワイ」、「タイヨー」、「日医工」、「ハンルイ」、「ホスピーラ」、「NK」、「NP」、「SUN」、「トーフ」)
効能・効果	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な肺癌	(肺癌のみ抜粋) 治癒切除不能な肺癌
用法・用量	フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	(治癒切除不能な肺癌に対する用法・用量であるE法のみ抜粋) E法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。
貯法	2～8℃で保存(凍結を避けること)	室温保存、遮光保存、密封容器
製剤の性状	白色～微黄色の不透明な懸濁液	微黄色透明の液
バイアル	10mL	2mL又は5mL
バイアルの色	透明	褐色
製剤写真		

オニバイドには、4.3mg/mLのイリノテカンが含まれています。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と含量が異なりますので、ご注意ください。

# オニバイド® (nal-IRI)

- 腫瘍組織の血管は血管透過性が高く、高分子薬剤も透過する。腫瘍組織ではリンパ組織が成熟していないため腫瘍組織内の異物を排除することができず、高分子は腫瘍組織に蓄積する。(EPR効果)
- 腫瘍組織には高濃度のマクロファージが存在し、オニバイド®はこのマクロファージの貪食作用により取り込まれ、リポソームからイリノテカンが放出される。イリノテカンがカルボキシエステラーゼによりSN-38に代謝される。イリノテカン、SN-38はともにトポイソメラーゼ阻害作用がありDNAを阻害することにより、細胞増殖抑制作用を発現する。SN-38はイリノテカンの1000倍の抗腫瘍活性あり。

時間をかけて徐々に薬剤を放出し、より長く腫瘍組織に働きかけることが特徴



# 特定の背景を有する患者に関する注意

## ①合併症・既往歴等のある患者

- グルクロン酸抱合異常の患者（Gilbert症候群等）
- UGT1A1 \* 6若しくはUGT1A1 \* 28のホモ接合体を有する患者
- UGT1A1 \* 6及び UGT1A1 \* 28のヘテロ接合体を有する患者

## ②腎機能障害患者

## ③肝機能障害患者

## ④生殖能を有する者

## ⑤妊婦、授乳婦

## ⑥小児等

# UGT1A1

## 〈UGT1A1とは〉

- UGT1A1はビリルビンの代謝に関わっている酵素。働きが弱いと黄疸症状が現れる
- イリノテカン薬物代謝を受けてより強い作用をもつ。
- SN-38は肝臓のなかでグルクロン酸抱合を受け、無毒化されその後便中に排泄される

## 〈検査方法〉

- 3ml程度の血液を採取(1度のみ)
- 結果は3-10日間で判明

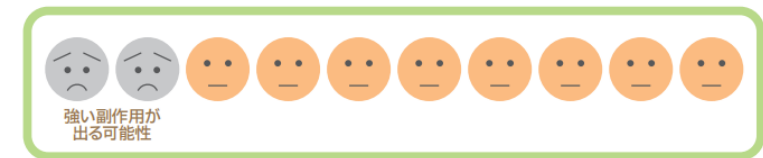


UGT1A1はSN-38にグルクロン酸を結合させて無毒化します。

# UGT1A1検査

〈UGT1A1遺伝子多型検査とは〉

- UGT1A1のわずかな構造の違いを調べることにより副作用の出やすさを予測できることができる。
- 副作用がでにくいタイプであっても10人のうち1-2人ほど、副作用が中等度のタイプでも2-3人ほど強い副作用が出ると予測される。



- 副作用が出やすいタイプでは10人のうち8人ほど強い副作用が出ると予測される。



# <入院>

ポート作成前に治療可能か末梢より投与する

注射薬・指示処方箋(内科・外科/腫瘍化学療法1-15:オニバト+5FU/LV療法(2週毎)(入院用))

施行開始日	
II   外来	
患者名   カタカナ	
生年月日 (西暦)	

薬剤	投与方法			計算投与量 (mg/body)			患者情報	
	mg/m <sup>2</sup>	day	hr	100%	75%	50%	年齢	性別
I オニバト	70	1	1.5	112	80	56	79	PS
II オニバト	50	1	1.5	80	59	39	68	身長 cm 160
I-LV	200	1	2	320	-	-	-	体重 kg 58
SFU	2400	1-2	48	3837	2878	2158	-	体表面積 m <sup>2</sup> 1.60

② 遺伝型で副作用が強く現れると見込まれる患者は減量

UGT1A1=28 =6: 測定結果	6/ = 28 減量		6/ = 28 減量		6/ = 28 減量		指示Dr
	遺伝型	-/-	-/=6	-/=28	減量率	減量率	
I	UGT1A1=28 =6: 測定結果	6/ = 28 減量	6/ = 28 減量	6/ = 28 減量	減量率	減量率	指示Dr
II	UGT1A1=28 =6: 測定結果	6/ = 28 減量	6/ = 28 減量	6/ = 28 減量	減量率	減量率	指示Dr

③ 悪心、嘔吐予防

④ オニバト量と5%Glu 計500mlを90分で投与

⑤ 入院: 総投与量を2日に分けて投与  
ラインキープあり

薬剤名	投与量	投与方法	投与時間		
			day1	day2	day3
オニバト	70 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注			
5% グルコース	500 ml	点滴静注			
① 30分 (点滴静注)	オニバト 0.75mg/50ml + デキサメタゾン 9.9mg		+		
② 90分 (点滴静注)	オニバト 80 mg + 5%Glu 481 ml		+		
③ 120分 (点滴静注)	オニバト 320 mg + 5%Glu 250 ml		+		
④ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑤ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑥ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑦ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑧ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑨ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑩ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑪ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑫ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑬ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑭ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑮ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑯ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑰ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑱ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑲ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
⑳ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉑ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉒ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉓ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉔ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉕ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉖ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉗ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉘ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉙ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉚ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉛ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉜ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉝ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉞ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㉟ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊱ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊲ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊳ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊴ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊵ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊶ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊷ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊸ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊹ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊺ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊻ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊼ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊽ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊾ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
㊿ 24時間 (持続静注)	オニバト 1920 mg + 生食 500 ml		+	+	
以上 末梢静脈より			day1	day2	day3

処方考慮  
day2,3  
デキサメタゾン  
8mg/日

① 患者情報  
PS (パフォーマンスステータス)  
: 全身状態の評価  
0-4でスコアが高いほど  
全身状態悪い

⑥ 制吐薬ガイドライン  
(中等度)  
★ 膀胱癌:  
血糖値コントロール注意

# <外来>

## 注射薬・指示処方箋(内科・外科/膵臓癌化学療法1-14:オニバト®+5FU/LV療法(2週毎))

施行開始日	
ID (芥本)	
患者名 (カタカナ)	
生年月日 (西暦)	

薬剤	投与方法			計算投与量 (mg/body)			患者情報		
	mg/m <sup>2</sup>	day	hr	100%	75%	56%	年齢	身長	体重
I: オニバト®	70	1	1.5	112	80	69	PS		
II: オニバト®	50	1	1.5	80	69	56	身長	cm	160
I-LV	200	1	2	320	-	-	体重	kg	58
5FU	2400	1-2	46	3837	2878	2158	体表面積	m <sup>2</sup>	1.60

①患者情報  
PS(パフォーマンスステータス)  
:全身状態の評価  
0-4でスコアが高いほど  
全身状態悪い

②遺伝型で副作用が強く現れると見込まれる患者は減量

I:	UGT1A1*28*6:判定結果				日付	効果	5	6	7	8	効果
	*6/*28認め	*6ヘテロ接合	*28ヘテロ接合	リクル数							
	-/-	-/*6	-/*28	1	1/1	2/26	3/11	3/25	4/8		
				2	1/15	100%	100%	100%	100%		
				3	1/29						
				4	2/12						

\*体表面積=(身長cm)<sup>0.725</sup>×(体重kg)<sup>0.425</sup>×0.007184 \*実際は計算式の1位を四捨五入したものを投与量とする。

③悪心、嘔吐予防

④オニバト®量と5%Glu計500mlを90分で投与

⑤46時間(140ml)インフューザーポンプ使用で持続投与(ポートが必須)

薬剤	投与方法	投与量	体積	1	2
オニバト®: フィルタ-禁					
ライキ-プ®	生食	50ml		+	+
① 30分 (点滴)	オニバト® 0.75mg/50ml + テキサト 9.9mg			+	+
② 90分 (点滴静注)	オニバト® 80 mg + 5%Glu 481.4 ml			+	+
ライ内フラスコ	生食	50ml		+	+
③ 120分 (点滴静注)	テキサト 320 mg + 5%Glu 250 ml			+	+
ライ内フラスコ	生食	50ml		+	+
④ 46時間 (持続静注)	フルオウラシル 3840 mg + 生食 63 ml			+	+



処方考慮  
day2,3  
テキサト  
8mg/日

⑥制吐薬がイトライン(中等度)  
★膵癌:  
血糖値コントロール注意

\*効果判定は造影CTにて5mm以上の測定可能病変を対象とする。

# 主な副作用

- **骨髄抑制**（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血） 投与より16日

白血球減少：易感染（発熱・寒気・倦怠感）

血小板減少：点状・斑状皮下出血、鼻血、歯茎の出血

赤血球現象：貧血、めまい、息切れ

対処法〉

投与後2週間は頻回に血液検査を実施。好中球減少にはG-CSF製剤を使用

生活上の注意〉

手洗い・うがい、歯磨き、歯科治療（虫歯・抜歯）は早めに処置する

シャワーで清潔を保つ、人混みを避ける



# 主な副作用

- 下痢 9日間 ★好中球減少しているときは重症化しやすいため注意。

対処法)

ロペラミドや副交感神経遮断剤等の止瀉剤を使用。麻痺性イレウスを引き起こす可能性もあるため慢性的にロペラミドは使用しない。必要に応じて適切な補液投与。

生活上の注意)

水分補給、腹部や下半身の保温、排便後は温水等で洗浄しおさえるように拭く。

温かく消化吸収がよく栄養価の高い食事を少量ずつ数回にわけて摂取。

避けるべき食事

- 食物繊維の多い食べ物
- 高脂質の食べ物・飲み物
- 香辛料
- カフェインを多く含む飲み物
- アルコール類
- 冷たいもの

	早発型	遅発型
発現時間	オニバイド投与中あるいは投与直後に発現	オニバイド投与後24時間以降に発現
特徴	コリン作動性と考えられ、重度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある	主にイリノテカンの活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある
対処法	オニバイド投与中にコリン作動性症状が発現した場合は禁忌を除き、抗コリン剤の投与を検討する(予防的投与を含む)	重症度を問わず、ロペラミドの投与を開始する

※抗コリン:ブチルスコポラミン等

# その他の副作用

- 間質性肺炎
- 肝機能障害・黄疸
- インフュージョンリアクション
- 血栓閉塞症
- 腸炎、腸閉塞、消化管出血
- 藩主性血管内凝固
- 急性腎障害
- 心筋梗塞・狭心症
- 心室性期外収縮
- 色素沈着(フルオロウラシル投与による。直射日光避ける)

# 当院での副作用対策の処方

イリノテカンの活性代謝物SN-38はグルクロン酸抱合体となり不活化されて胆汁排泄される。一部は腸内細菌により再び活性体のSN-38となり腸肝循環し、腸管細胞を障害して遅発性の下痢を生じる。その対策として、腸管や胆汁のアルカリ化と排便のコントロールを行い、SN-38の再吸収を遅らせ排泄を促進すると効果的。

- 半夏瀉心湯 2, 3 日前から半夏瀉心湯 2.5g 3P3X
  - ▶グルクロニダーゼ阻害作用により腸管内でのSN-38の生成を抑制
- 酸化マグネシウム マグミット500mg 4T4X
  - ▶排便によるSN-38の排泄促進
- ウルソデオキシコール酸 ウルソデオキシコール酸100mg 3T3X
  - ▶胆汁のアルカリ化、グルクロン酸抱合体の維持
- 炭酸水素ナトリウム 炭酸水素ナトリウム 2g 4X
  - ▶腸管内のアルカリ化

以上です。  
ご清聴ありがとうございました。