

抗VEGF薬について

兵庫医科大学病院 薬剤部 福田 知子

抗VEGF薬 《注射薬》

ベバシズマブ

(アバスチン[®]・ベバシズマブBS「ファイザー」・ベバシズマブBS「CTNK」)

ラムシルマブ(サイラムザ[®])

アフリベルセプト(ザルトラップ[®])

抗VEGF薬・マルチキナーゼ阻害薬 《内服薬》

アキシチニブ(インライタ®)

レゴラフェニブ(スチバーガ®)

カボザンチニブ(カボメディクス®)

ソラフェニブ(ネクサバル®)

レンバチニブメシル酸塩(レンビマ®)

スニチニブ(スーテント®)

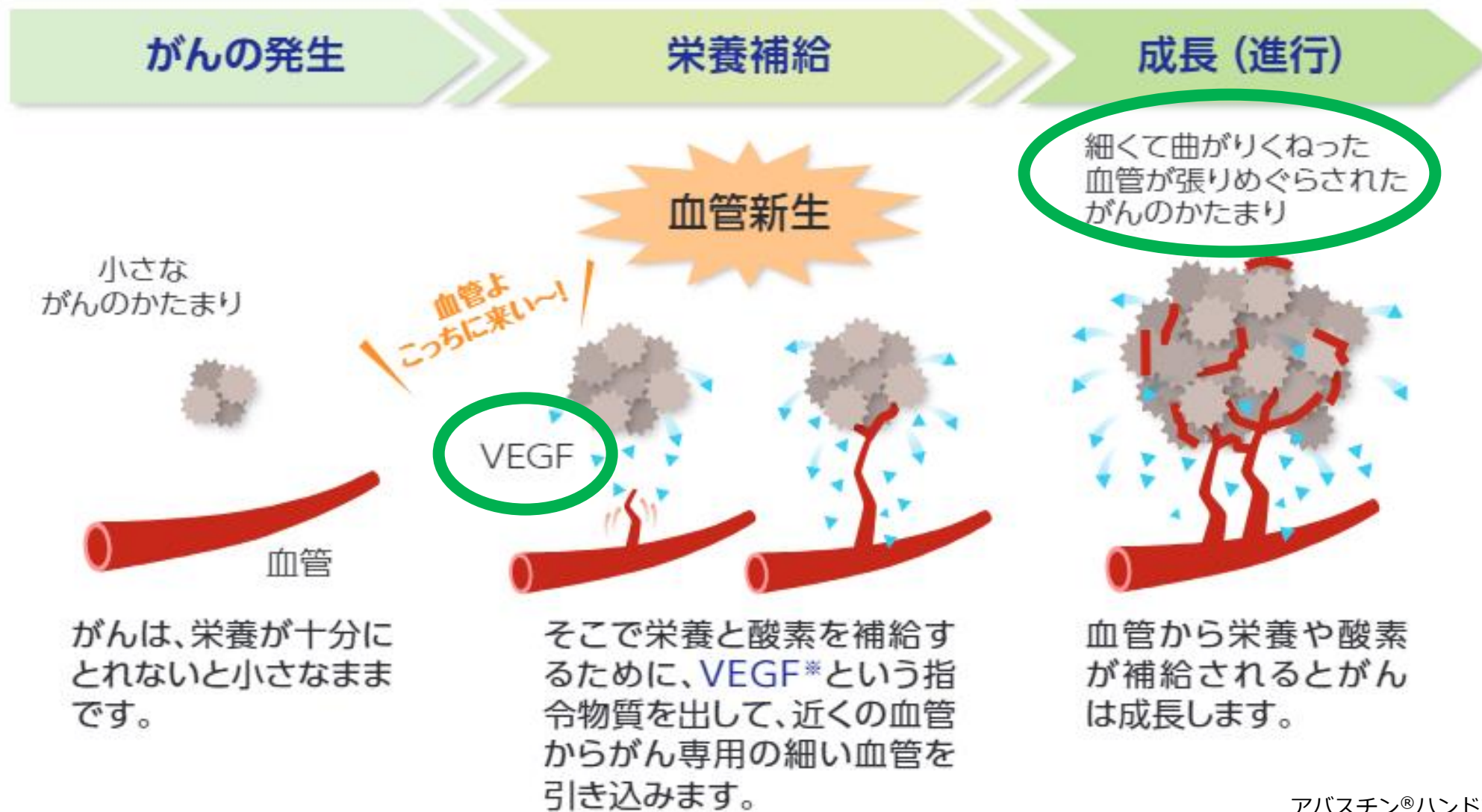
パゾパニブ(ヴォトリエント®)

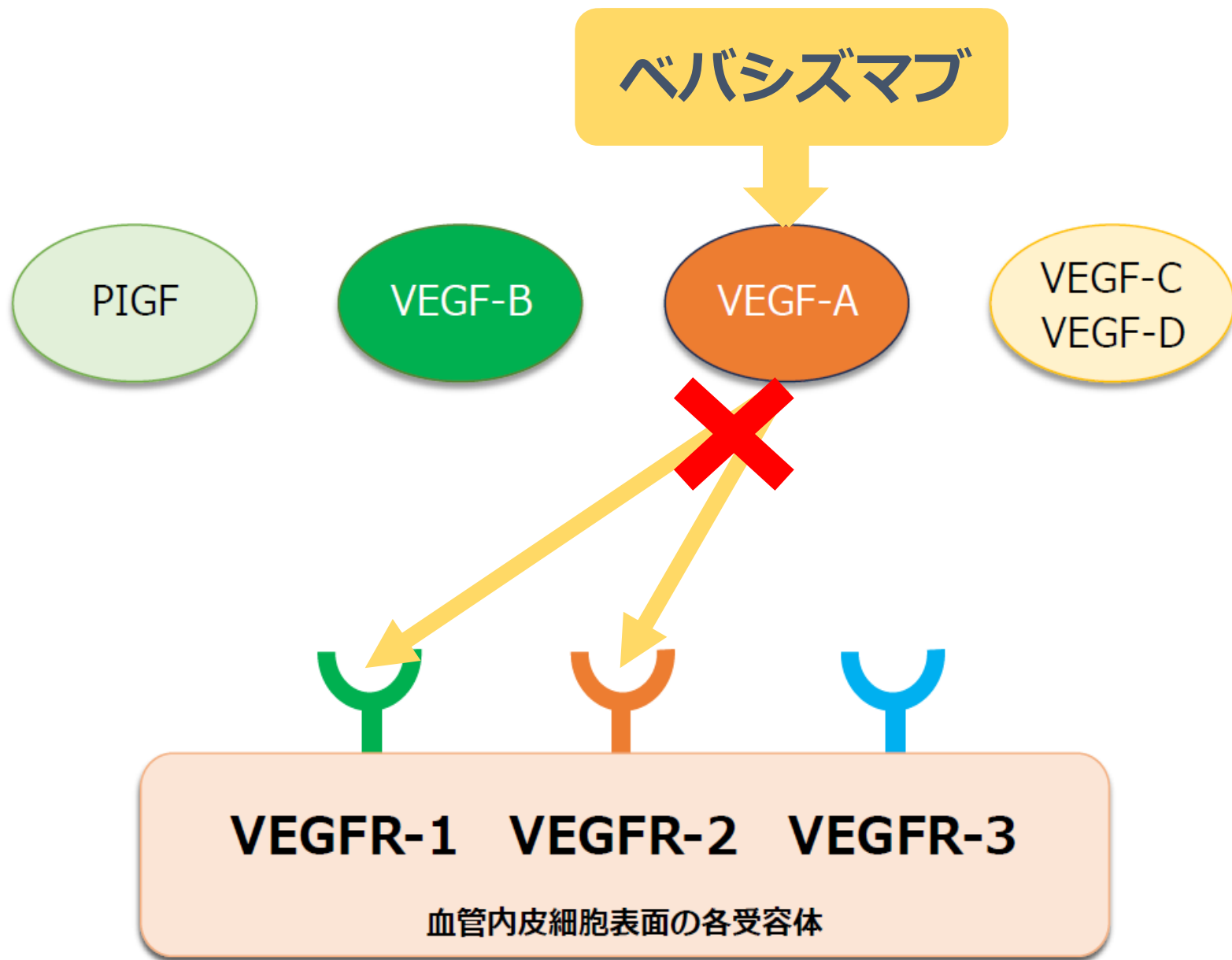
バンデタニブ(カプレルサ®)

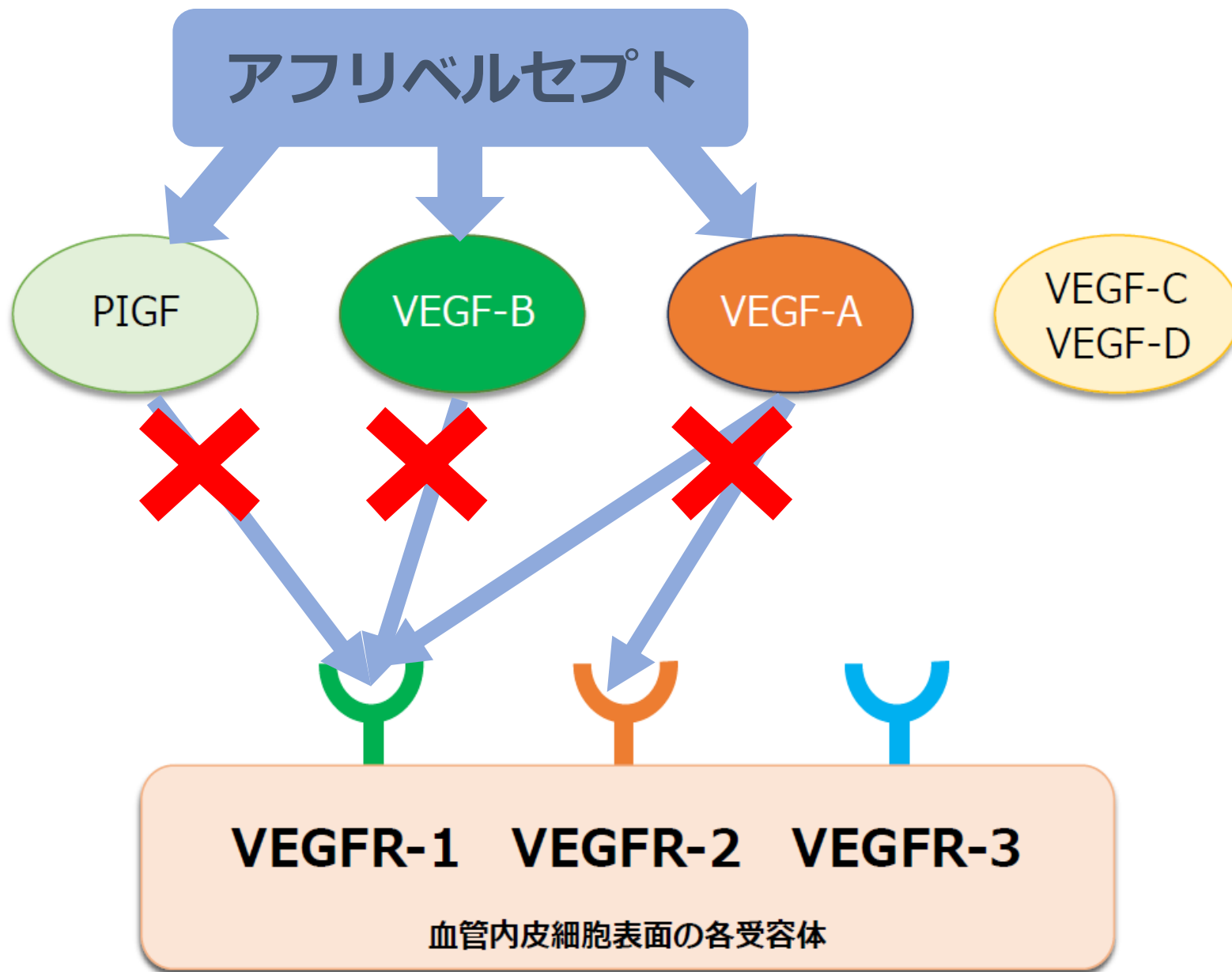
など

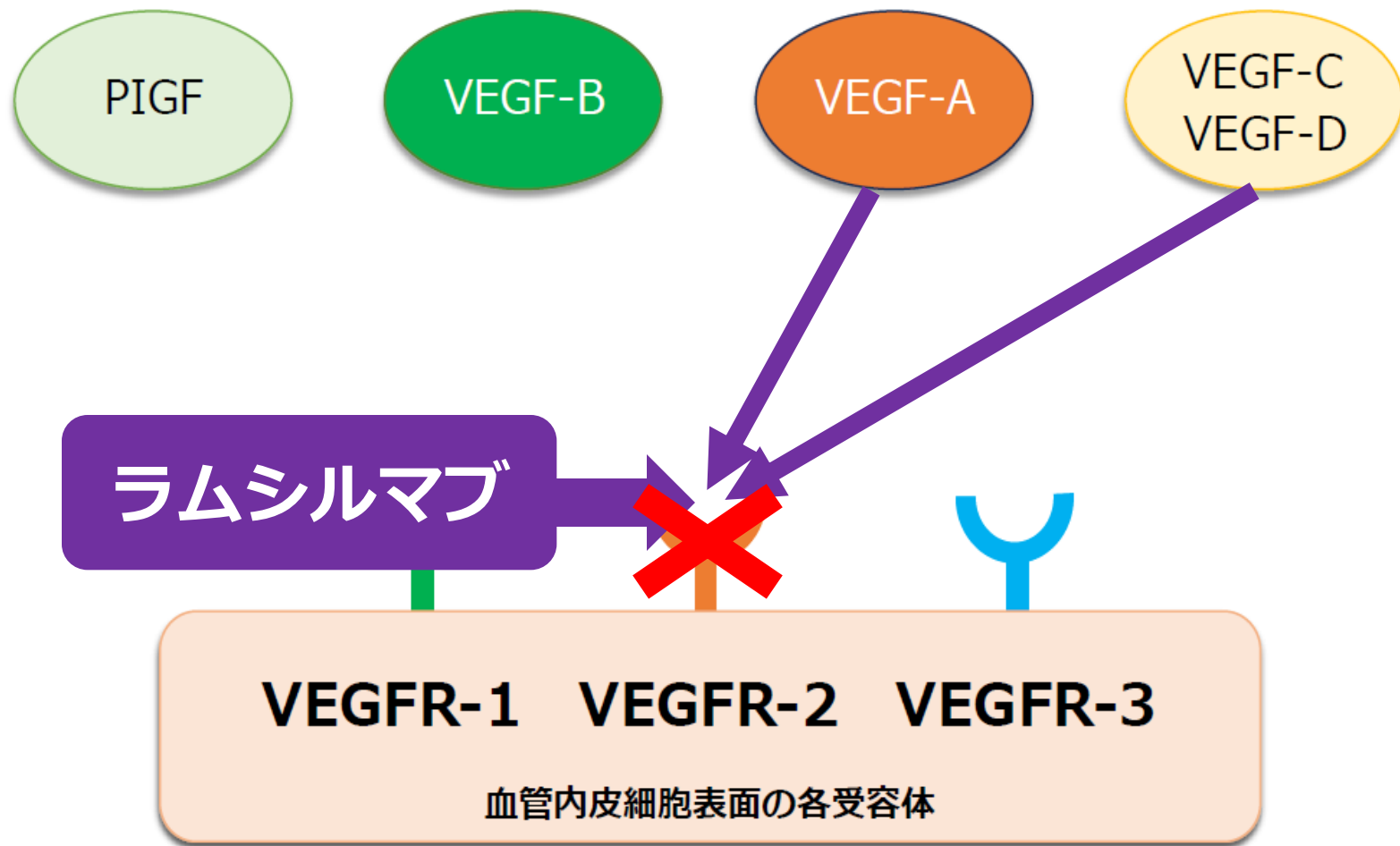
- ◆ 血管新生と V E G F
- ◆ 作用機序の違い
- ◆ 効能又は効果の違い
- ◆ 代表的な副作用
- ◆ 高血圧
- ◆ 尿蛋白
- ◆ 抗 V E G F 薬におけるマニュアルの紹介

血管新生とVEGF









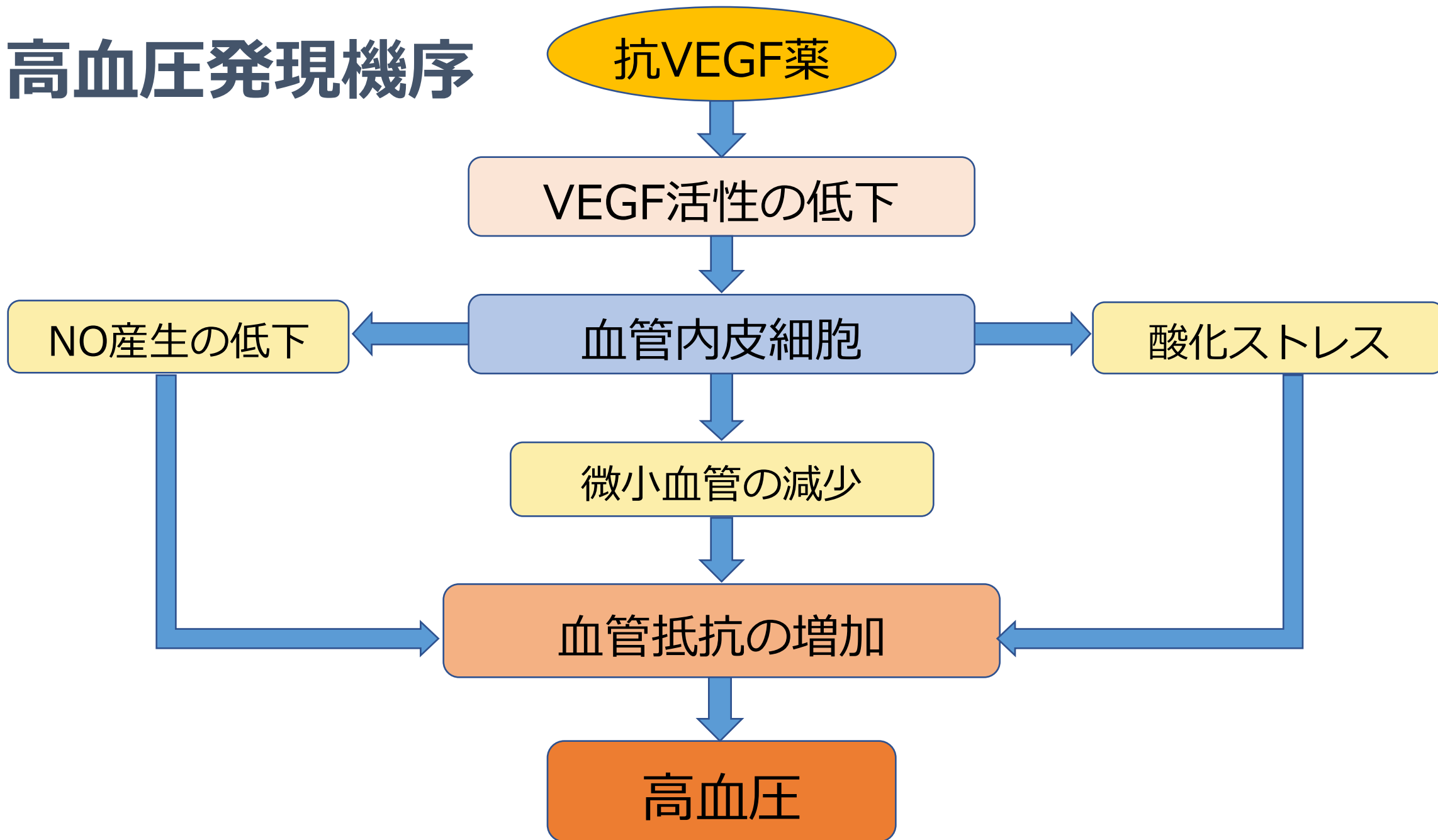
効能又は効果の違い

	アバستن®	ベバシズマブ 「ファイザー」	ベバシズマブ 「CTNK」	サイラムザ®	ザルトラップ®
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	●	●	●	●	●
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	●	●	●	●	
手術不能又は再発乳癌 卵巣癌	●	●	●		
悪性神経膠腫	●		●		
進行又は再発の子宮頸癌	●				
切除不能な肝細胞癌	●			●	
治癒切除不能な進行・再発の胃癌				●	

抗VEGF薬の代表的な副作用

- インフュージョンリアクション
- 高血圧
- 蛋白尿・ネフローゼ症候群
- 創傷治癒遅延
- 血栓塞栓症
- 消化管穿孔
- 可逆性後白質脳症症候群 など

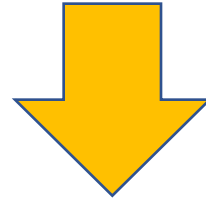
高血圧発現機序



蛋白尿発現機序

機序は明確となっていない

糸球体上皮細胞の血管内皮増殖因子(VEGF)産生が阻害



糸球体構造とろ過機能の破綻(フィルター機能の低下)が起こる



蛋白尿

蛋白尿の自覚症状

浮腫

体重増加

尿の泡立ち

サイラムザ®添付文書より

7.3 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.10 参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3以上	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。
蛋白尿	1日尿蛋白量2 g以上 ^{注2)}	初回発現時:1日尿蛋白量2 g未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8 mg/kgの場合は、6 mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10 mg/kgの場合は、8 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 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8 mg/kgの場合は、5 mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10 mg/kgの場合は、6 mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3 g以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注 1) 有害事象共通用語規準(ver. 4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

ザルトラップ®添付文書より«高血圧»

7.3 高血圧

程 度	処 置
Grade2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade3の場合	150/100mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2mg/kgに減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2mg/kgに減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.3.0に準じる。

ザルトラップ®添付文書より「尿蛋白」

7.4 尿蛋白

程 度	処 置			
	今回の投与	今回投与後の尿蛋白量 (最高値)	次回の投与 (投与直近値で判断)	次々回の投与 (投与直近値で判断)
1<UPCR≤2で、 血尿が認められない場合	投与を継続する。	<3.5g/日	≤2g/日：投与を継続する。	
			>2g/日：休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。
				>2g/日： 投与を中止する。
		≥3.5g/日	≤2g/日：2mg/kgに減量する。	
			>2g/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。
				>2g/日： 投与を中止する。
-	>3.5g/日：投与を中止する。			
	-	≤2g/日：投与を継続する。		
		>2g/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。	
>2g/日： 投与を中止する。				
2mg/kg に減量しても再発した場合		>3.5g/日：投与を中止する。		
ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症	投与を中止する。			

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCR が1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断する。

マニュアル改訂作業

CTCAE ver.5.0-JCOG

高血圧診療ガイドライン

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン

循環器内科、腎透析内科の医師のアドバイス

高血圧

Grade 1	成人：<u>収縮期血圧120-139 mmHgもしくは拡張期血圧80-89 mmHg</u> 小児：収縮期/拡張期血圧>90パーセンタイルかつ<95パーセンタイル 青年：<95パーセンタイルであっても、血圧$\geq$120/80 mmHg
Grade 2	成人：<u>収縮期血圧140-159 mmHg または</u> <u>拡張期血圧 90-99 mmHg</u>. ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する. 再発性または持続性 ($\geq$24 時間). 症状を伴う $>$ 20 mmHg (拡張期血圧) の上昇または以前正常であった場合は $>$ 140/90 mmHg への上昇 (以前正常であった場合). 単剤の薬物治療を要する. 小児および青年：再発性もしくは持続性 ($\geq$24時間) の $>$基準範囲上限の血圧上昇. または単剤の薬物治療を要する. または収縮期/拡張期血圧が $>$95パーセンタイルと99パーセンタイルの5 mmHg上の間 青年：<95パーセンタイルであっても、収縮期血圧130-139 mmHgもしくは拡張期血圧80-89 mmHg.
Grade 3	成人：<u>収縮期血圧$\geq$160 mmHgもしくは拡張期血圧$\geq$100 mmHg</u>. または内科的治療を要する. または2種類以上の薬物治療もしくは以前よりも強い治療を要する. 小児および青年: 収縮期/拡張期血圧が99パーセンタイルより5 mmHg上回る.
Grade 4	成人および小児: <u>生命を脅かす</u> (例: 悪性高血圧, 一過性もしくは恒久的な神経障害, 高血圧クリーゼ). または緊急処置を要する.
Grade 5	死亡

尿蛋白

CTCAE ver5.0 (日本語版)

Grade 1	蛋白尿 1+. または 尿蛋白 $\geq$ 基準範囲上限- <1.0 g/24時間.
Grade 2	成人: 蛋白尿2+~3+. または 尿蛋白 1.0 - <3.5 g/24時間. または 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 0.5 - 1.9 .
Grade 3	成人: 尿蛋白 ≥ 3.5 g/24時間. または 蛋白尿4+ 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 >1.9 .
Grade 4	-
Grade 5	-

抗VEGF薬におけるマニュアル

～ 高血圧・尿タンパク ～

兵庫医科大学病院 がんセンター

2018. 7 作成

2023. 8 改訂

I. 抗VEGF薬を使用する前におこなう項目

1. 危険因子のスクリーニング

- 心血管系の評価
- 血栓症の有無
- 高血圧の有無
- 尿タンパクの有無

2. 検査

- 心電図（必要時、心エコー）
- 血圧
- 尿タンパク

Ⅱ. 高血圧への対応

- 導入前に血圧測定を行い高血圧の診断を行う。
- 必要に応じて高血圧の治療を行う。
- 血圧測定は、家庭で毎日2回行い、血圧手帳に記録し、診察時に持参するように患者に指導する。

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期血圧		拡張期血圧	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80	<115	かつ	<75
正常高値血圧	120-129	かつ	<80	115-124	かつ	<75
高値血圧	130-139	かつ/または	80-89	125-134	かつ/または	75-84
I度高血圧	140-159	かつ/または	90-99	135-144	かつ/または	85-89
Ⅱ度高血圧	160-179	かつ/または	100-109	145-159	かつ/または	90-99
Ⅲ度高血圧	≥180	かつ/または	≥110	≥160	かつ/または	≥100
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ	<90	≥135	かつ	<85

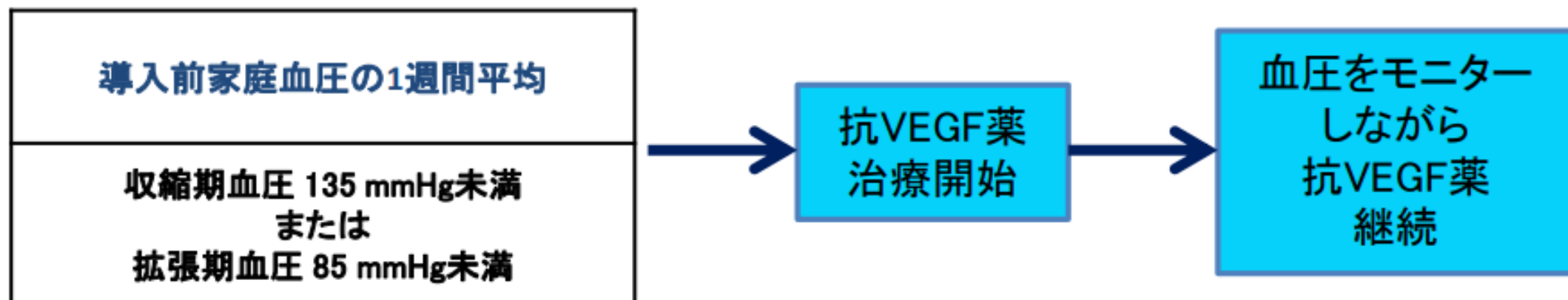


高血圧

1. 抗VEGF薬治療開始前の血圧コントロール

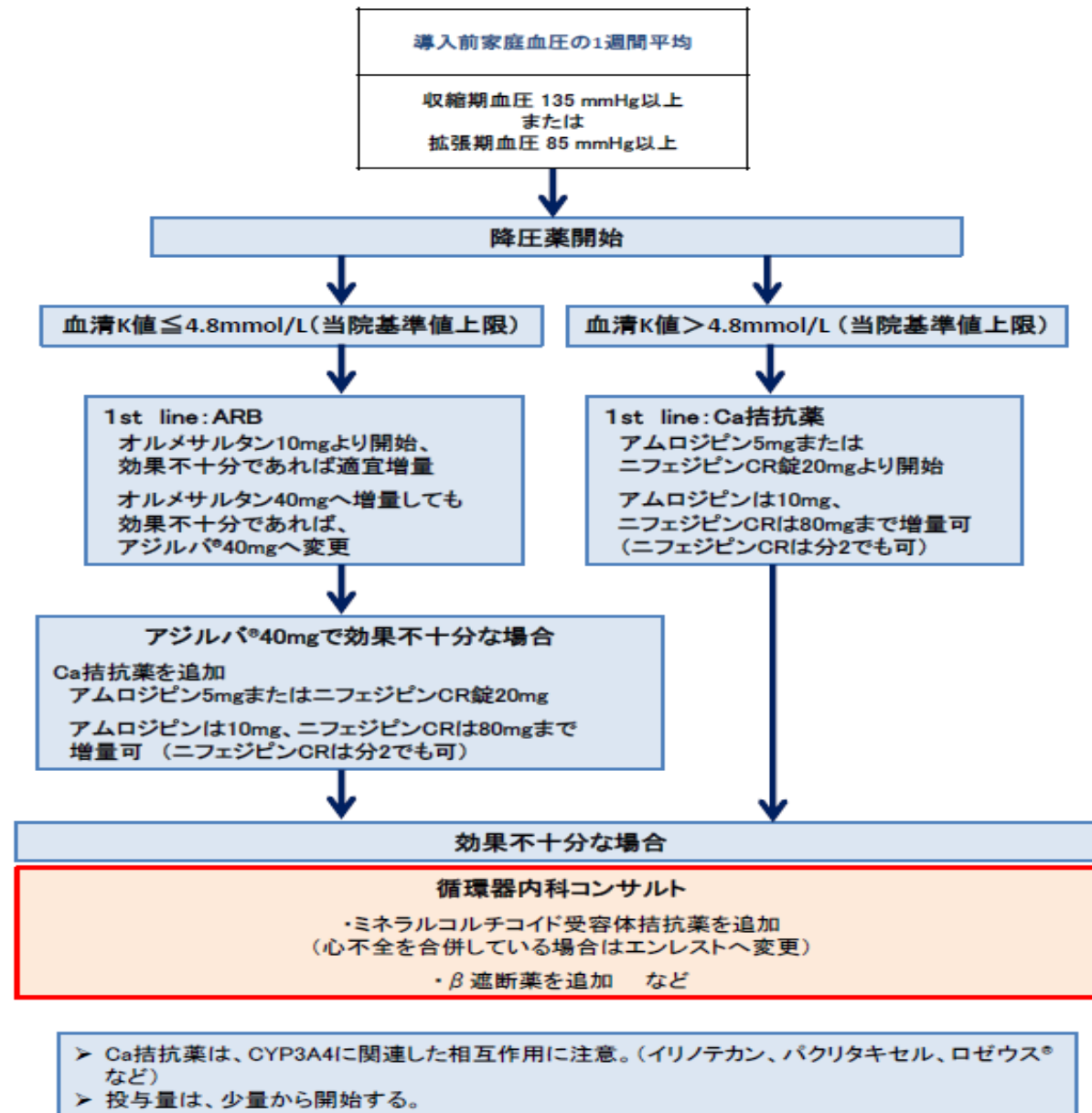
- 家庭血圧 の目標値は、収縮期、拡張期とも診察室血圧より5mmHg低い値を目安とする。

【高血圧と診断されない場合】



【I度高血压以上の場合】

- 抗VEGF薬治療開始前、高血圧診断でI度高血压以上の場合は、降圧薬を開始する。
- 降圧薬を開始する場合の具体的な処方については、ARBを第一選択とする。
- 効果不十分な場合は、ARBを増量またはより強いARBに変更する。
- ARBを最大投与量まで内服した場合、降圧効果はアジルサルタンが最も強い。

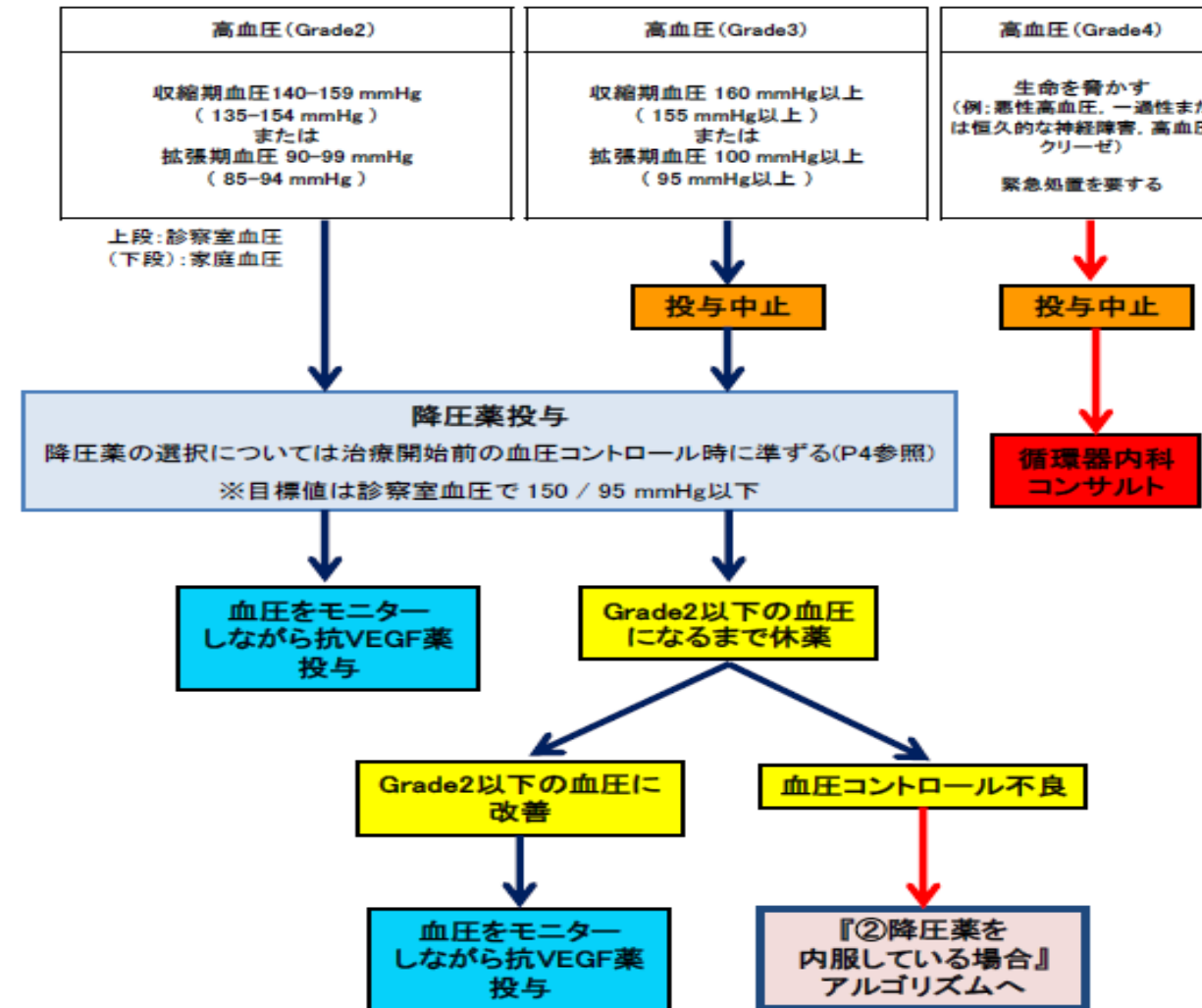


2. 抗VEGF薬治療開始後の血圧コントロール

【高血圧(Grade2以上)の場合】

①既往に高血圧がないあるいは降圧薬内服がない場合

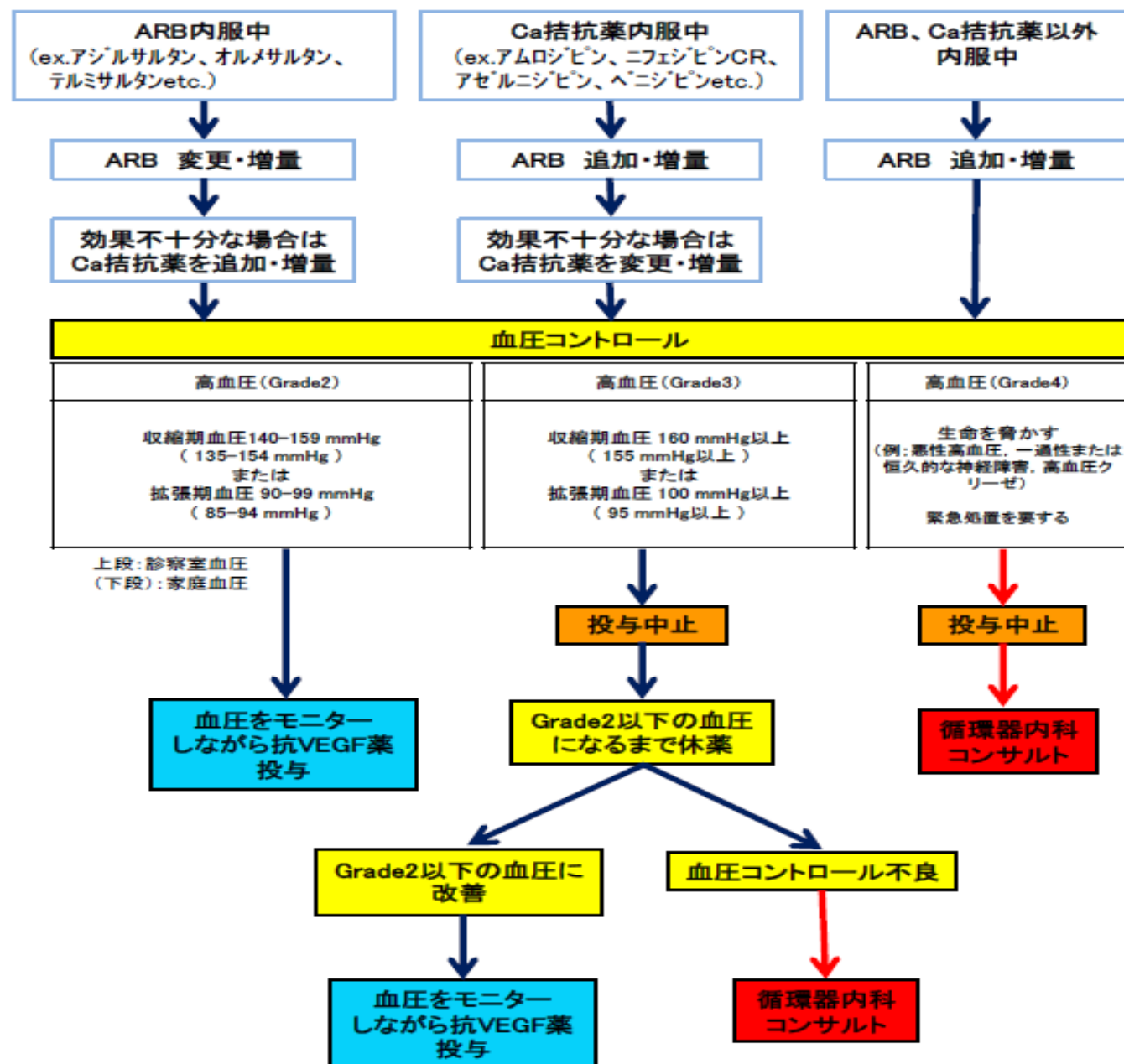
➤ 抗VEGF薬治療開始後、高血圧診断でGrade2以上の場合は、降圧薬を開始する。



- Ca拮抗薬は、CYP3A4に関連した相互作用に注意。(イリノテカン、パクリタキセル、ロゼウス® など)
- 投与量は、少量から開始する。

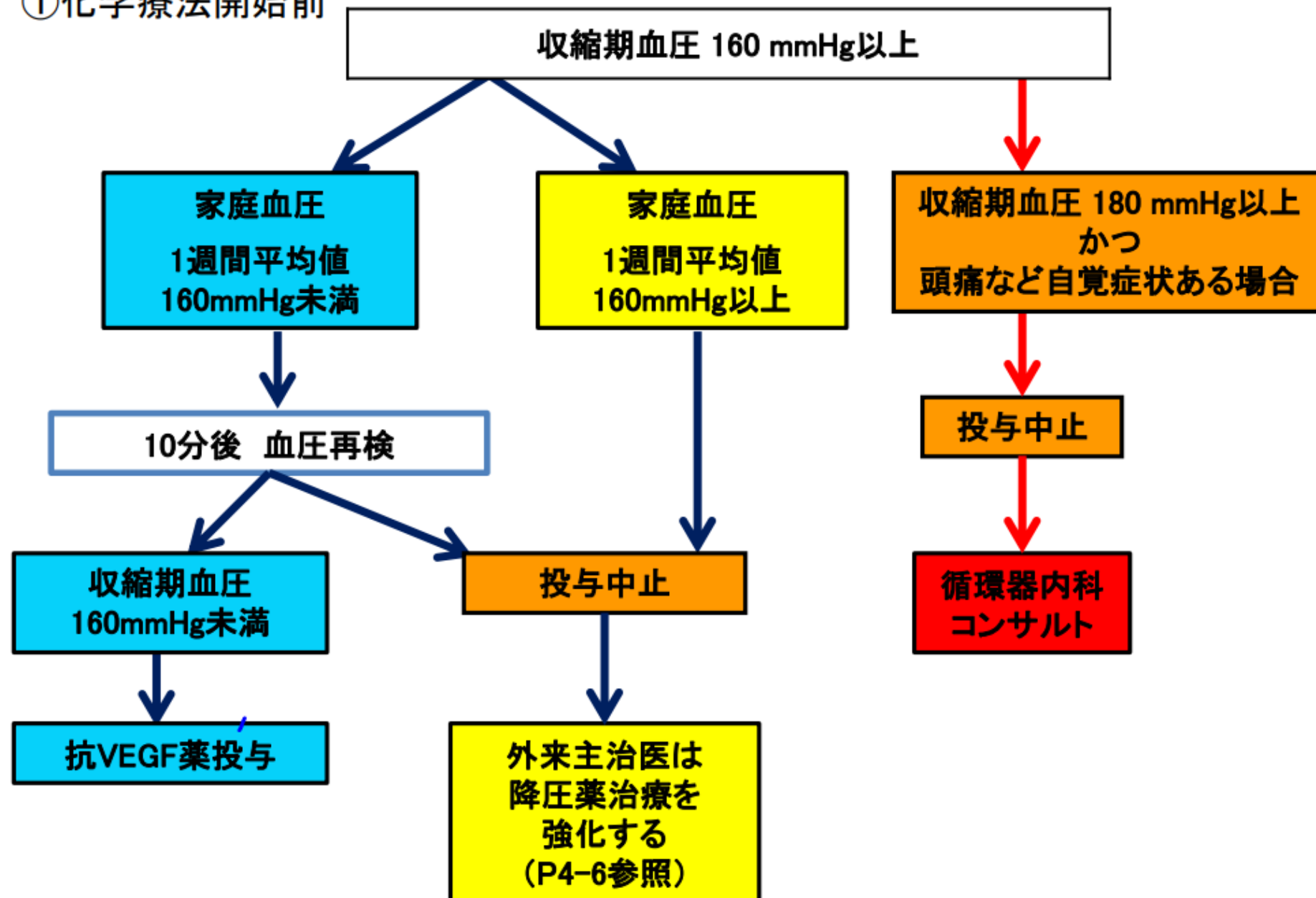
②降圧薬を内服している場合

➤ 降圧目標値は診察室血圧で 150 / 95 mmHg以下。

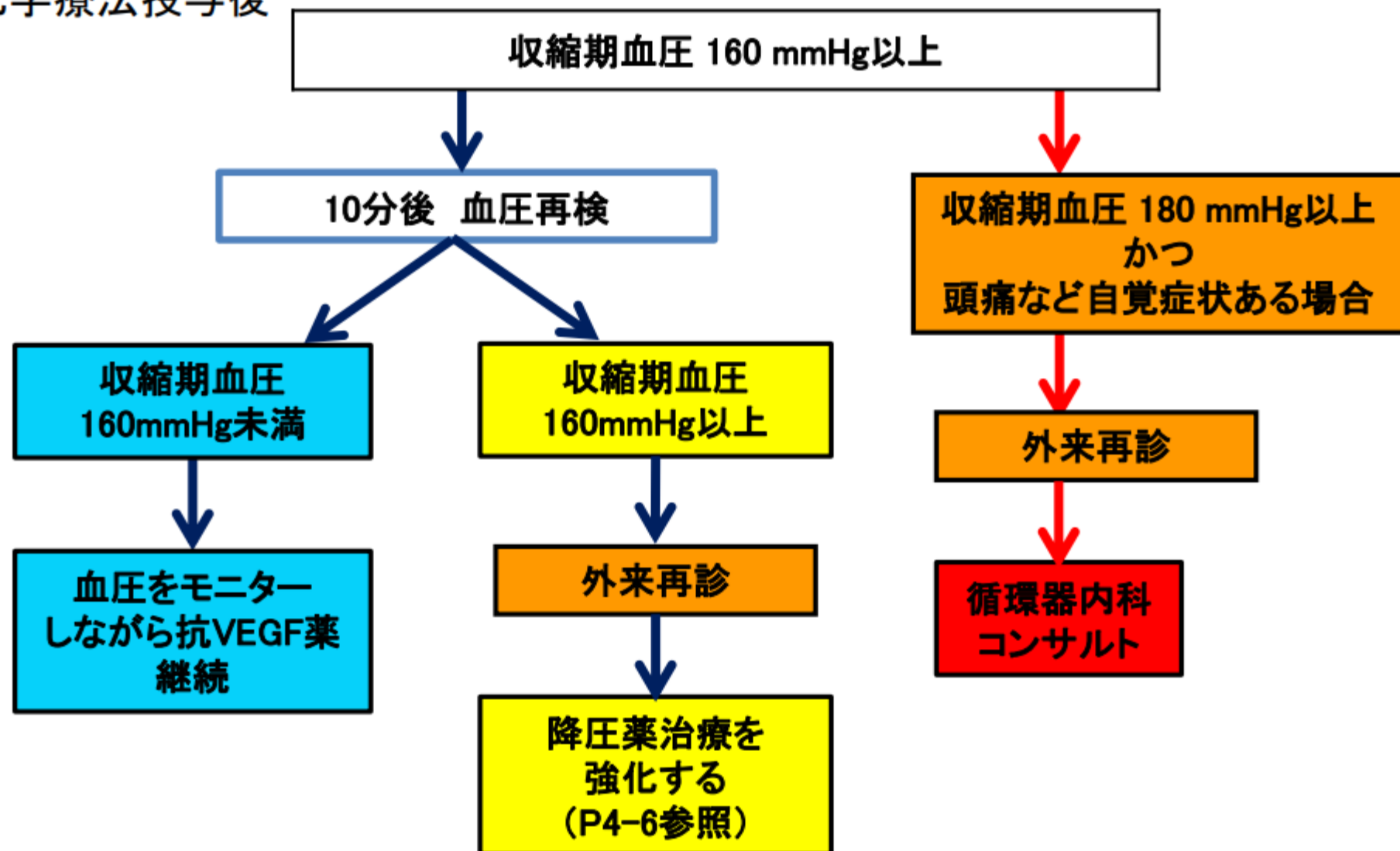


3. 投与当日に血圧上昇がみられた場合の対応

①化学療法開始前



②化学療法投与後



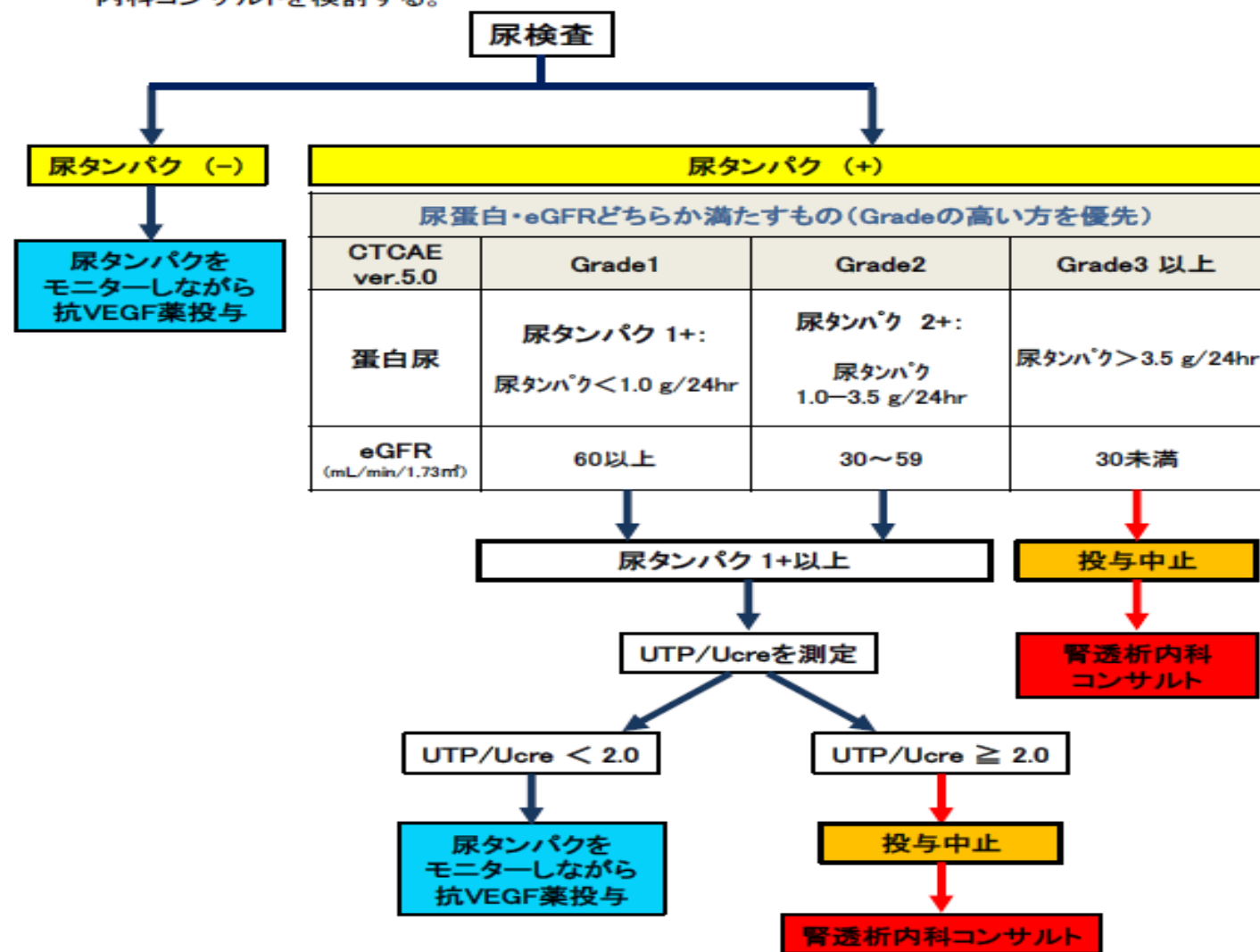
- 血圧上昇あった場合は、レスキュー薬を使用せず循環器内科へコンサルトする。
- Infusion reactionが疑われる場合は、次回以降、抗ヒスタミン剤、ステロイドなどの前投与を考慮する。

4. 抗VEGF薬治療が休薬や中止となった場合

- 抗VEGF薬治療中止後、血圧が低下するため血圧のモニターを継続し随時降圧薬を調整する。
- 血圧測定 of 継続を患者へ指導する。

Ⅲ. 尿タンパクへの対応

- 抗VEGF薬投与が決定したら、導入前に尿タンパク測定を行い尿タンパクの評価を行う。
- 抗VEGF薬導入時、UTP/Ucre ≥ 1.0 g/gCrもしくはeGFR45mL/min/1.73m²未満の場合は、腎透析内科へコンサルトする。
- 抗VEGF薬投与中、腎機能障害(4週以内にsCr2.0倍以上の上昇)のある場合は、腎透析内科コンサルトを検討する。



腎透析内科コンサルト前 尿検査オーダーセット

・尿一般定性 ・尿沈渣 ・尿Cre ・尿蛋白(定量) ・尿中 β 2MG ・尿Na ・尿K ・尿Cl