

がん腫

頭頸部癌

レジメン

CDDP + 5-FU + C-mab

レジメン内容

用量

点滴時間

Day

1

2

3

4

8

15

CDDP

100mg/m<sup>2</sup>

1 時間

↓

5-FU

1000mg/m<sup>2</sup>

24 時間持続

↓

↓

↓

↓

C-mab

初回 400mg/m<sup>2</sup>

2 時間

↓

2 回目～ 250mg/m<sup>2</sup>

1 時間

↓

↓

↓

1 クールの期間

3 週間

✓ CDDP , 5-FU は最大 6course まで。病勢コントロールが得られている場合、C-mab 単独療法継続。

《 day1 》

※ 2 回目以降はアービタックスの希釈液は生食 250mL とし 1 時間で点滴。

《新規》処方 実施済 外来 朝 院外 情無 口腔外 医師名なし

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Rp01                     <ul style="list-style-type: none"> <li>イモトCapセット(3TD:125mg*1Cap,80mg*2Cap)◇ 1 セット</li> <li>前投薬点滴開始時に内服</li> <li>... 1日1回医師の指示通り3日分</li> <li>... 2日目以降は午前中に内服</li> </ul> </li> <li>Rp02                     <ul style="list-style-type: none"> <li>オランザピンOD錠5mg「タカタ」▲ 1 錠</li> <li>... 1日1回就寝前 5 日</li> </ul> </li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rp06 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>フルオロウラシル開始後、側管より</li> <li>側管点滴 末梢①</li> <li>点滴(側管、自然滴下)</li> <li>30 分かけて注入</li> <li>マンニトールS注射液300ml 1 本</li> </ul> </li> <li>Rp07 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>頭頸部 PF療法 原法 100mg/m<sup>2</sup></li> <li>側管点滴 末梢①</li> <li>点滴(側管、自然滴下)</li> <li>1 時間かけて注入</li> <li>生食 500ml 300 ml</li> <li>生食200mL廃棄後、CDDPを混注</li> <li>シスプラチン点滴静注液50mg「ファイザー」 100ml♪★ 1 mg</li> <li>シスプラチン点滴静注液10mg「ファイザー」 20ml♪★ 1 mg</li> </ul> </li> <li>Rp08 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>側管点滴 末梢①</li> <li>精密持続点滴(側管、輸液ポンプ使用)</li> <li>2 時間かけて注入</li> <li>ソルアセトF輸液500ml (ガイNFの後発品) 1 バッグ</li> <li>硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL 1 A</li> </ul> </li> <li>Rp09 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>側管点滴 末梢①</li> <li>精密持続点滴(側管、輸液ポンプ使用)</li> <li>2 時間かけて注入</li> <li>ソルアセトF輸液500ml (ガイNFの後発品) 1 バッグ</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>《新規》注射 未実施 口腔外 医師名なし</li> <li>Rp01 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>メイン点滴 末梢①</li> <li>点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>15 分かけて注入</li> <li>イモト内服あり</li> <li>グラニセトロン静注液1mgシリンジ「NK」 1 筒</li> <li>デキサート注射液6.6mg 2mL 9.9 mg</li> <li>生食 50ml 1 本</li> </ul> </li> <li>Rp02 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>メイン点滴 末梢①</li> <li>点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>全開で点滴</li> <li>ボララミン注5mg 1mL 1 A</li> <li>生食 50ml 1 本</li> </ul> </li> <li>Rp03 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>原法 初回 400mg/m<sup>2</sup></li> <li>メイン点滴 末梢①</li> <li>点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>2 時間かけて注入</li> <li>アービタックス注射液100mg (臨) 1 mg</li> <li>生食 500ml 1 本</li> </ul> </li> <li>Rp04 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>メイン点滴 末梢①</li> <li>点滴(メイン、自然滴下)</li> <li>2 時間かけて注入</li> <li>生食 500ml 1 本</li> </ul> </li> <li>Rp05 2018/12/18 ~ 2018/12/18 毎日-(1)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>メインルートキープ</li> <li>頭頸部PF療法 原法 1000mg/m<sup>2</sup></li> <li>メイン点滴 末梢①</li> <li>点滴(メイン、輸液ポンプ使用)</li> <li>24時間かけて注入</li> <li>フルオロウラシル注1000mg「トーワ」 20mL♪★ 1 mg</li> <li>フルオロウラシル注250mg「トーワ」 5mL♪★ 1 mg</li> <li>生食(テルモ)1L 1 本</li> </ul> </li> </ul> |   |

《 day2~4 》

- ✂ 《新規》注射 未実施 口腔外 医師名なし
- Rp01 2018/12/19 ~ 2018/12/19 毎日-(1)
    - メインルートキープ
    - メイン点滴 末梢①
    - 点滴(メイン、輸液ポンプ使用)
    - 24時間かけて注入
    - フルオロウラシル注1000mg「トーフ」 20mL ♪★ 1 mg
    - フルオロウラシル注250mg「トーフ」 5mL ♪★ 1 mg
    - 生食(テルモ) 1L 1 本
  - Rp02 2018/12/19 ~ 2018/12/19 毎日-(1)
    - フルオロウラシル交換後、側管より
    - 側管点滴 末梢①
    - 点滴(側管、自然滴下)
    - 15分かけて注入
    - デキサート注射液6.6mg 2mL 1 瓶
    - 生食 50ml 1 本
  - Rp03 2018/12/19 ~ 2018/12/19 毎日-(1)
    - 側管点滴 末梢①
    - 点滴(側管、自然滴下)
    - 120分かけて注入
    - ヴィーンD輸液500ml 1 本
  - Rp04 2018/12/19 ~ 2018/12/19 毎日-(1)
    - 側管点滴 末梢①
    - 点滴(側管、自然滴下)
    - 120分かけて注入
    - ヴィーンD輸液500ml 1 本

《 day8, 15 》

- ✂ 《新規》注射 未実施 口腔外 医師名なし
- Rp01 2018/12/25 ~ 2018/12/25 毎日-(1)
    - メイン点滴 末梢①
    - 点滴(メイン、自然滴下)
    - ルート確保
    - ポラミン注5mg 1mL 1 A
    - 生食 50ml 1 本
  - Rp02 2018/12/25 ~ 2018/12/25 毎日-(1)
    - メイン点滴 末梢①
    - 点滴(メイン、自然滴下)
    - 60分かけて注入
    - 問題なければ2回目以降~60分
    - アービタックス注射液100mg (臨) 1 mg
    - 生食 250ml 1 本
  - Rp03 2018/12/25 ~ 2018/12/25 毎日-(1)
    - メイン点滴 末梢①
    - 点滴(メイン、自然滴下)
    - 30分かけて注入
    - ルートフラッシュ
    - 生食 50ml 1 本

|           |   |
|-----------|---|
| レジメンについて  | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 頭頸部扁平上皮癌の転移・再発症例に対する一次治療として、化学療法単独と分子標的治療薬である C-mab 併用化学療法との比較試験が実施された。化学療法としては CDDP または CBDCA と 5-FU の併用療法を 3 週ごと、最大 6 サイクル投与された。C-mab 併用群では、化学療法終了後に病勢の増悪もしくは許容できない毒性が認められるまで C-mab が単剤で継続された。</li> <li>✓ 主要評価項目である生存期間の中央値は、化学療法単独群 7.4 ヶ月、併用群 10.1 ヶ月であり、C-mab の化学療法に対する上乗せ効果が示された。副次評価項目である無増悪生存期間（中央値 3.3 ヶ月 vs 5.6 ヶ月）や奏効割合（20% vs 36%）のいずれも C-mab 併用群で有意に良好であった。また、日本人を対象とした第Ⅱ相試験においても安全性が確認されている。</li> <li>✓ 頭頸部扁平上皮癌の転移・再発症例の一次治療として広く行われてきた CDDP + 5-FU 療法を約 30 年ぶりに生存期間において上回ったレジメンであり、同対象標準治療と認識されている。ただし、この投与量での安全性は、臨床試験に適格となるような全身状態良好、臓器機能正常な患者のみにおいて確認されていることに留意する必要がある。</li> <li>✓ 白金製剤として CDDP 投与困難な場合に、CBDCA を選択する。</li> <li>✓ 上咽頭癌に対するエビデンスはない。</li> </ul> |
| 主なエビデンス   | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vermorken JB et al. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-27.</li> <li>✓ Yoshino T , et al. Jpn J Clin Oncol. 2013 : 43 : 524-31.</li> </ul>   |
| 開始基準      | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 血液毒性、非血液毒性などの状況を考慮する。<br/>下記減量・中止基準も参照。</li> </ul>   |
| 減量・中止基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 各薬剤の減量基準を参考とする。<br/>CDDP ; Ccr 46～60ml/min ; 75% dose ( 諸説あり )<br/>Ccr 30～45ml/min ; 50% dose ( 諸説あり )<br/>Cce 30ml/min 未満 ; 中止<br/>5-FU ; T.Bil &lt; 5mg/dl の場合、用量調節なし<br/>sCRN 1.5～3mg/dL の場合、用量調節なし<br/>C-mab ; 皮膚障害による減量基準あり。添付文書参照。</li> </ul>  |
| 主な副作用 (%) | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 臨床試験において、C-mab 併用群における Grade3 以上の血液毒性は、貧血 13%、好中球減少 22%、血小板減少 11%が認められたが、化学療法単独群と有意差はない。一方、C-mab 群で有意に頻度が高かった Grade3 以上の非血液毒性は、皮膚毒性 (9%) や低マグネシウム血症 (5%)、敗血症 (4%) が挙げられる。皮膚科医との連携や血清マグネシウムのモニタリングと適切な補正、感染管理が重要である。CDDP は高度催吐性リスクに分類されるため、厳重な制吐療法の施行が望まれる。</li> </ul>  |

- 当院レジメンについて
- ✓ C-mab の前投薬としては抗ヒスタミン剤が推奨されていることから、ポララミンを使用。制吐薬として使用する dexamethasone にも infusion reaction 予防効果が期待できる。
  - ✓ C-mab は生食以外の薬剤・輸液等と極力混ざらないよう配慮した。ポララミンとの配合は当院でも、他施設でもこれまで問題なく施行されていることから許容することとした。
  - ✓ C-mab 投与後は、臨床試験において最低 2 時間の観察期間が設けられていることから、当院レジメンでは hydration を兼ねて生食を 2 時間で点滴することとした。
  - ✓ CDDP は 100mg/m<sup>2</sup> と高用量であり、催吐性リスクは非常に高いと考えられる（高度催吐性リスク化学療法；HEC）。本レジメンは HEC の中でも特に催吐性リスクが高いと考えられることから Olanzapine を標準制吐レジメンとして組み込んでおく。糖尿病がある方や、眠気を避けたい患者への使用は控える（眠気・鎮静は発現しやすいため注意）。
  - ✓ CDDP の腎障害予防としての hydration は、投与前 1000mL（C-mab の希釈液を含む、2 回目以降は 750mL）/ 4hr、投与後 1000mL/4hr とした。添付文書上、投与中は 500～1000mL の希釈液に溶解し、2 時間以上かけることとなっているが、本療法の場合、CDDP は 1 時間点滴と規定されている。そこで希釈液量は、点滴時間、生食 500mL ボトルの予備容量を考慮して、500mL ボトルより 200mL を抜く設定とした。
  - ✓ マグネシウム 20mEq を併用（ショートハイドレーション法の場合は 8mEq が推奨されている。当院では、通常のハイドレーションの場合やや多めとして 20mEq としている）。C-mab 併用では低マグネシウム血症の発現頻度が高かったとされることにも注意する。
  - ✓ C-mab は 2course 目以降生食 250mL に希釈し 1 時間で点滴。
  - ✓ C-mab による皮膚障害は発現頻度が高いため、開始前より皮膚科コンサルトを行うのが望ましい（化学療法委員会取り決め）。

患者への注意事項

- ✓ infusion reaction に注意していただく
- ✓ 悪心・食欲不振が発現した際は我慢せず伝えるよう説明

参考資料

- ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017
- ✓ 東北大学病院レジメン（Tohoku University Hospital Cancer Center）
- ✓ 上記文献