

がん腫

婦人科癌

レジメン

Tri-weekly TC (conventional TC 療法) +Bmab 療法

レジメン内容

	用量	点滴時間	Day1
PTX	175mg/m ²	3 時間	↓
CBDCA	AUC=6	1~2 時間	↓
Bmab (BV)	15mg/kg	30~90 分	↓

1 クールの期間

3 週間 (当院では 3~4 週間)

《新規》処方 実施済 外来 夕 院外 情無 産婦人 医師名

<ul style="list-style-type: none"> Rp01 <ul style="list-style-type: none"> イメドCapセット(3TD:125mg*1Cap,80mg*2Cap)◇ 1 セット ... 1日1回医師の指示通り3日分 ... 化学療法施行当日朝8時に内服。翌日以降午前中に内服。 	<ul style="list-style-type: none"> Rp02 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 8 :30から9 :00 ルート確保後、側管より 側管点滴 末梢① 点滴(側管、自然滴下) イメド内服あり ポラミン注5mg 1mL 1 A ファモチジン静注20mg「日新」1管=20mL 20 mg デキサート注射液6.6mg 2mL 9.9 mg 生食 100ml 1 本 	<ul style="list-style-type: none"> Rp05 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 12:30から14:30 メイン点滴 末梢① 点滴(メイン、自然滴下) カルボプラチン点滴静注液450mg/45ml「NK」♪★ 1 mg カルボプラチン点滴静注液50mg/5ml「NK」♪★ 1 mg 生食 500ml 1 本
<ul style="list-style-type: none"> Rp03 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 9 :00から9 :30 側管点滴 末梢① 点滴(側管、自然滴下) グラニセロン点滴静注バッグ1mg/50mL「HK」 1 バッグ 	<ul style="list-style-type: none"> Rp06 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 14:30から16:00 メイン点滴 末梢① 点滴(メイン、自然滴下) アバスチン点滴静注用400mg/16ml★ 1 mg アバスチン点滴静注用100mg/4ml★ 1 mg 生食 100ml 1 本 	<ul style="list-style-type: none"> Rp07 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 16:00から18:00 終了抜針。 メイン点滴 末梢① 点滴(メイン、自然滴下) ソリアセトF輸液500ml (ヴィーンFの後発品) 1 バッグ
<ul style="list-style-type: none"> Rp04 2018/04/10 ~ 2018/04/10 毎日-(1) <ul style="list-style-type: none"> 9 :30から12:30 メイン点滴 末梢① 点滴(メイン、自然滴下) 血管外漏出注意! パクリタキセル注100mg/16.7ml「NK」♪★ 1 mg パクリタキセル注30mg/5ml「NK」♪★ 1 mg 大塚糖液 5%500ml 1 本 		

レジメンについて

前治療歴を有さないⅢ~Ⅳ期を対象とした GOG218 では、3 週毎の TC 療法 (conventional TC 療法) 6 サイクルを標準療法群として、2 サイクル以降の TC 療法 6 サイクルに Bmab (15mg/kg) を同時併用後、維持療法として Bmab のみを 3 週間毎に 16 サイクル追加した試験治療群において、有意に PFS の延長が認められた (10.3 カ月 vs. 14.1 カ月)。I ~Ⅳ期を対象とした ICON7 においても、3 週毎の TC 療法 6 サイクル後に BV (7.5ng/kg) を同時併用後、維持療法として Bmab のみを 3 週毎に 12 サイクル追加した試験治療群において、TC 療法単独群と比較して全症例では 1.7 カ月 の延長にとどまったが、Ⅲ~Ⅳ期で 1cm 以上の残存腫瘍を有する症例では 16.0 カ月 vs. 5.5 カ月の PFS を認めた。

Bmab は VEGF に対する抗体薬で、現在卵巣癌に唯一保険適応で使用可能

な分子標的薬剤である。卵巣癌の初回治療、プラチナ製剤感受性再発、プラチナ製剤抵抗性再発のいずれにおいても Bmab の上乘せ効果が示されているが、PFS の延長に対する有効性のみであり、クロスオーバーした結果と考えられるものの OS の延長は認められていないことから、いつどのような症例に使用するべきかについての明確なエビデンスは得られていない。また、前述の GOG218 試験において、Bmab の TC 療法への併用だけでは PFS の延長が見られず、維持療法まで行った群においてのみ PFS が延長したことにも注意が必要である。

《 投与期間 》

Phase A として TC 療法は 3 週を 1 サイクルとして、6 サイクル（2 サイクル以降 TC + Bmab）、Phase B の維持療法は Bmab 単剤を 3 週 1 サイクルとして、16 サイクル行う。

主なエビデンス

Burger RA, et al. N Eng J Med. 2011 ; 365 : 2473-83.

Oza AM , et al. Lancet Oncol. 2015 ; 26 : 928-36.

Burger RA, et al. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 1210-7.

開始基準

《 TC 療法 》

次コース開始の目安：白血球数 3000/ μ L 以上、好中球数 1500/ μ L 以上、血小板数 100000/ μ L 以上

《 Bmab 》

- ① Grade4 の高血圧、ネフローゼ症候群、消化管穿孔がみられた場合は中止
- ② Grade2 の蛋白尿がみられた場合、24 時間の尿蛋白排泄量 2g 以上であれば休止。2g/24 時間未満になれば再開。
- ③ Grade3 の蛋白尿がみられた場合は休止。2g/24 時間未満になれば再開。
- ④ 中枢神経系出血、Grade2 以上の喀血、あるいは Grade3/4 の出血がみられた場合は中止。
- ⑤ 動脈血栓塞栓がみられた場合、Grade4 の静脈血栓塞栓がみられた場合は中止。

減量基準

《 TC 療法 》

① PTX：用量規制因子は骨髄抑制、末梢神経障害。白血球 4000/ μ L 未満または好中球 2000/ μ L 未満であれば投与を延期。白血球 1000/ μ L 未満の場合、また末梢神経障害が発生した場合には次回の投与量を減量。

② CBDCA：用量規制因子は骨髄抑制。8 回投与後からアレルギー症状の発現頻度が上昇。

JGOG3016 試験では、FN や発熱を伴わない 7 日間以上の Grade4 の好中球減少、または Grade3 の出血傾向を伴う血小板減少もしくは 10000/ μ L 未満の血小板減少が認められた際には、CBDCA の減量の対象とした。

主な副作用

Bmab の特徴的な副作用としては、高血圧、蛋白尿、出血、創傷治癒遅延、動脈血栓塞栓症、消化管穿孔、静脈血栓塞栓症、可逆性抗白質脳症症候群、

うっ血性心不全などがある。GOG218 試験では、適格基準や除外基準、コース開始基準などが厳格に管理された結果、TC 群と TC+BV 群で統計学的に有意な差を認めたのは Grade2 以上の高血圧のみであったとされているが、通常診療で使用する際には注意が必要である。卵巣癌に特徴的なものでは、腫瘍による腸閉塞例や腸管浸潤例に対しての使用は控えるべきであり、腸管切除例や腹腔内炎症の既往がある症例にも注意を要する。静脈血栓症については抗凝固療法により状態が安定している患者へ使用は可能であるが、治療効果が凝固能に影響を与えることもあるので注意する。また、臨床試験では対象とならない他臓器癌の既治療例（特に放射線治療例）に対しても留意が必要である。高血圧や出血などにおいては日常の観察も重要であり、パンフレットなどを用いて副作用に関する患者理解を深める。

当院レジメンについて

- ✓ TC+Bmab 療法を外来で施行する際は、可能な限り短時間で行えるように作成した別レジメンを参照。
- ✓ 側管にフィルタールートを使用する。
- ✓ パクリタキセルの投与時間は 3 時間で同様。かつてはアナフィラキシーショック予防のため 24 時間持続点滴で投与していたものがプレ Medikation を行うことにより 3 時間まで短縮できるようになったという経緯があるため、これ以上の短縮は安易に行うべきでないと考えられる（日本化薬 医薬情報センター問い合わせ）。
- ✓ カルボプラチンの投与時間は入院では 2 時間であるが、卵巣癌治療ガイドライン等を参考に外来では 1 時間とした。点滴時間が短いため、過敏症の発現にはより注意を要する。
- ✓ アバスチンの点滴時間は初回 90 分、infusion reaction 等問題なければ 2 回目 60 分、3 回目～30 分まで短縮可能。外来化学療法においては、可能な限り点滴時間を短縮するのが望ましい。
- ✓ PTX、CBDCA の希釈液は 500mL とし、入りきらない場合は薬剤部にて希釈液を抜くなどして対応するよう検討する。
- ✓ イメンド併用のため、コメント入力済み。突出性悪心、嘔吐時の追加的治療薬としての dexamethasone の役割は証明されておらず、必要な症例には予防投与が望まれる。調製時、圧がかかりすぎる場合は他科と同様に薬剤部にて調節するよう検討する。
- ✓ PTX の前投薬の H1 blocker には ポララミン注 5mg（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注）を使用。PTX 投与の 30 分前までに投与を終了させる。※ 国立がんセンターでも、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠をプレ Medikation の dl-クロルフェニラミンマレイン酸塩注に変更し、投与時間を 15 分に短縮したショートプレ Medikation を実施しているとのこと。
- ✓ PTX 投与時には DEHP を含有しない輸液セットを用い、0.22 ミクロン

以下のフィルターを使用する（パクリタキセル専用ルートを使用するようコメント入力している）。

- ✓ CBDCA の目標 AUC に対する投与量の算出は、日常診療では Cockcroft や Jelliffe の報告に基づく糸球体濾過量（GFR）算出のための簡便法が用いられる。血清クレアチニン値には測定法により差が出ることに留意し、各施設における投与量上限基準を検討しておく必要がある。

患者への注意事項

- ✓ アルコール過敏の有無について確認：PTX は添加物（溶剤）として無水エタノールを含有するため。外来での化学療法施行中の患者には車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。
- ✓ PTX と溶解補助剤のポリオキシエチレンヒマシ油による過敏症およびショック発現に注意する。PTX の過敏反応が初回または 2 回目に多いのに対し、CBDCA の過敏反応は 8 回目以降の投与に多い。
- ✓ 爪のケアを指導：爪の変色やはがれる等の変化、周囲炎がみられる可能性がある。
- ✓ 末梢神経毒性が強く発現する場合、年単位で遷延することがある。重症化する前に PTX を減量、休薬し回復を待つか、DTX への変更について検討するのが望ましい。施設によっては Grade2 以上の神経毒性では減量を考慮し、Grade3 以上から改善しない症例では PTX の休薬を検討している（岩手医科大学医学部など）
- ✓ PTX 投与によるその他の特徴的な副作用として関節痛・筋肉痛がある。関節痛、筋肉痛は、投与開始後 2～3 日に症状が出現し 1 週間以内に軽快することが多いとされる。マッサージや芍薬甘草湯の予防投与が有効とされ、必要に応じて鎮痛薬を用いる。
- ✓ アバスチンによる高血圧のモニタリングが必要

参考資料

- ✓ がん薬物療法ガイド レジメン+薬剤情報
編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント（医学書院）
- ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017
編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦（メディカルビュー社）
- ✓ 卵巣癌治療ガイドライン 2015 年版
編集 日本婦人科腫瘍学会（金原出版株式会社）