

がん腫

婦人科癌

レジメン

PLD (polylated liposomal doxorubicin) + B-mab 療法

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	15
PLD	40mg/m ²	1mg/min→60分	↓	
B-mab (BV)	10mg/kg	30～90分	↓	↓

1 クールの期間

4 週間

《新規》注射 未実施 産婦人 医師名なし

- Rp01 2021/01/18 ~ 2021/01/18 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 15 分かけて注入
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 6.6 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp02 2021/01/18 ~ 2021/01/18 毎日-(1)
 - 血管外漏出注意!
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 初回 1mg/分 で点滴
 - 2回目～60分で点滴
 - ドキシル注20mg 10mL(臨) 1 mg
 - 原法 40mg/m², q4wks
 - 大塚糖液 5%250ml 1 本
 - PLD 90mg 超では 500mL
- Rp03 2021/01/18 ~ 2021/01/18 毎日-(1)
 - B-mab 原法 10mg/kg
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 90 分かけて注入
 - 問題無ければ2回目60分, 3回目～30分
 - 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
- Rp04 2021/01/18 ~ 2021/01/18 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 15 分かけて注入
 - 生食 50ml 1 本

《新規》注射 未実施 産婦人 医師名なし

- Rp01 2021/01/26 ~ 2021/01/26 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
 - 生食 50ml 1 本
- Rp02 2021/01/26 ~ 2021/01/26 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 問題なければ2回目60分, 3回目～30分
 - 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
- Rp03 2021/01/26 ~ 2021/01/26 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

前治療歴が 1 または 2 レジメンのプラチナ製剤抵抗性再発卵巣がん患者を対象とした AURELIA 試験において、標準的な化学療法とベバシズマブ(B-mab)の併用、維持療法は、化学療法単独に比べて、無増悪生存期間 (PFS) を有意に改善することが明らかになった。AURELIA 試験は、プラチナ製剤をベースとした治療を 4 サイクル以上行った後、6 ヶ月以内に病勢進行 (PD) した患者 361 名を対象に、化学療法と B-mab の併用を検討したランダム化第Ⅲ相臨床試験である。前治療歴は 1 または 2 レジメン (B-mab の使用歴がある患者は許容) までと設定されており、化学療法はリポソーム化ドキシソルビシン (PLD)、トポテカン、パクリタキセルの 3 剤から、試験担当医師が選択した。主要評価項目である PFS の中央値は、化学療法単独群 3.4 ヶ月に対し、B-mab 併用群が 6.7 ヶ月、ハザード比は 0.48 (95%信頼区間 : 0.38-0.60)、 $p < 0.001$ と、B-mab 併用群で有意に良好な結果となった。化学療法によるサブグループ解析では、PLD、トポテカン、パクリタキセルのいずれの薬剤でも、B-mab 併用群が優れていた。RECIST または CA-125 あるいは、両方

で判定した奏功率は、化学療法単独群が 12.6%、B-mab 併用群が 30.9% ($P < 0.001$)であった。また、本試験においては腫瘍随伴症状と考えられる腹痛や便秘などの腹部症状が、B-mab の併用により軽減されることが示された。症状緩和による QOL の向上といった観点からも、この結果は臨床的に重要であると考えられる。一方、全生存期間 (OS) については有意な結果が得られなかった。その理由として、化学療法単独群の 40% は PD 後に B-mab 単独投与にクロスオーバーされたことなど後治療の影響が考えられる。

主なエビデンス

E Pujade-Lauraine, et al : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : the AURELIA open-label randomized phase III trail, *J Clin Oncol*, 32, 1302-1308 (2014).

開始基準

以下の臨床試験における除外基準を参考とする

《 AURELIA 試験における臨床検査値に関する除外基準 》

- ✓ 好中球 < 1500
- ✓ ヘモグロビン $< 9 \text{ g/dL}$
- ✓ 血小板 < 10 万
- ✓ aPTT $> 1.5 \times \text{ULN}$
- ✓ INR > 1.5
- ✓ ビリルビン値 $> 1.5 \times \text{ULN}$
- ✓ ALP、AST、ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$
- ✓ sCRN $> 2.0 \text{ mg/dL}$
- ✓ 蛋白尿 $> 2+$

減量基準

《 AURELIA 試験における PLD に関する減量基準 》

PLD は必要に応じて、 30 mg/m^2 (1 段階減量)、 20 mg/m^2 (2 段階減量) と減量する。それ未満まで減量が必要と考えられた患者については、治療を中止する。

- ✓ 白血球数 $1000/\mu\text{L}$ 未満 が 7 日超で持続する場合
- ✓ 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満が 5 日超で持続する場合
- ✓ 血小板数 $25000/\mu\text{L}$ 未満となる場合
 - 1 段階減量
 - ✓ 発熱性好中球減少
 - ✓ 重篤な出血
 - 2 段階減量し、再度発現した場合は本療法を中止
- ✓ Grade2 以上の手足症候群 (HFS) や胃腸障害が発現した場合、それらが Grade1 以下となるまで PLD を休止する。または、それらの症状が 2 週間以内に改善しない場合は投与を中止する。
- ✓ Grade3 以上の手足症候群 (HFS) や胃腸障害が発現した場合は、減量を行う

※臨床試験においては口腔粘膜障害、皮膚障害に関する減量基準もあり

《 AURELIA 試験における B-mab に関する減量基準 》

- ✓ Grade3~4 の副作用発現時は、Grade1 以下となるまで休止
- ✓ 2 回目の Grade3~4 の副作用発現時は、B-mab を中止する
- ✓ 血圧がベースラインより 20mmHg 高くなった場合や、もともと基準範囲内であった場合は 150/100mmHg 超となった場合に降圧治療を開始する
- ✓ 蛋白尿については 24 時間蓄尿を実施し、蛋白量が 2g/24 時間以下になるまで休薬※。Grade4（ネフローゼ症候群）が発現した場合は中止。
※実臨床においては、24 時間蓄尿により蛋白尿を検査することは困難であり、尿中 P/C 比の確認を行うことが有用と考えられる。

主な副作用

化学療法単独群と、B-mab 併用群では、B-mab 併用群において高血圧や蛋白尿などの発現頻度が高かったが、新たな副作用は認められなかった。消化管穿孔の発現も認められなかった。

当院レジメンについて

- ✓ B-mab はこれまでも婦人科の悪性腫瘍に対しては他の抗がん薬を投与した後に投与を行っていた。適正使用ガイド（中外製薬）における治療スケジュールにも、『前投薬→併用化学療法→B-mab』の順で投与するとの記載があり、本レジメンについてもそれに従うこととした。
- ✓ B-mab は卵巣癌に対し承認されている 15mg/kg、q3wks と異なり、本療法においては 10mg/kg、q2wks として使用されるため注意。適応外の用法・用量となるが、卵巣癌診療ガイドラインにも本試験については記載されており、症例に応じて適応可能であると考ええる。
- ✓ PLD は 5%ブドウ糖に溶解する。投与量が 90mg 未満では 250mL に溶解し、90mg 以上では 500mL に溶解することとなっている。
- ✓ B-mab は生食に希釈するよう規定されている
- ✓ PLD は 1mg/分で点滴を行う。2 回目以降は、infusion reaction などが初回に問題にならなければ、60 分で点滴を行う。
- ✓ B-mab は初回 90 分で点滴し、infusion reaction などが問題なければ、2 回目は 60 分、その後は 30 分まで短縮可能。
- ✓ PLD の催吐性リスクは軽度。ドキシソルピシン（リポソーム化でない）の催吐性リスクは中等度であるが、PLD はリポソーム化されていることにより副作用リスクが軽減されているものと考えられる。
- ✓ PLD は壊死性抗がん剤であるため、血管外漏出には注意を要する（可能であれば、中心静脈からの投与が望まれる）。血管外漏出時には、デクストラゾキササン（サビーン®）の投与を検討する（問屋に在庫があるため、必要時は速やかに薬剤部までご連絡いただく）。

患者への注意事項

- ✓ 初回は B-mab、PLD による infusion reaction に注意する。
- ✓ PLD による手足症候群を予防するため、手足や皮膚に摩擦や圧力がかかることを避けることが大切であることを指導する。冬は皮膚の保湿に努め、夏は発汗に注意するよう指導する。乾燥を防止するため、入浴は熱

い温度で長時間にならないように注意する。体を洗う場合はやわらかいタオルやスポンジを使用し（素手で良い）、洗浄剤を用いる場合は保湿剤入りの弱酸性石鹸またはクリーム状の洗浄剤を使用することが推奨されている（洗浄剤を使用しなくても良い）。手足に低刺激性の保湿クリームを塗り、爪の手入れをする。手洗い後は必ず保湿クリームを塗布する。外出時は露出皮膚に日焼け止めクリーム（SPF15以上）を塗り、日傘、防止、手袋を使用する。

- ✓ 口の中を清潔に保つため、毛の柔らかい歯ブラシを使用して歯を磨く。刺激の強い食品や熱い食品・飲料は控える。
- ✓ B-mabによる高血圧のモニタリングが必要。収縮期血圧が150mmHg超、または拡張期血圧が90mmHg超となった場合、臨床試験では休薬となっていた。実臨床においてもそのような状況があれば降圧剤による対応を検討すべきと考えられる。
- ✓ 血管外漏出に注意していただく。血管外に薬剤が漏出した場合は、解毒剤（サビーン®）を使うことがある。

参考資料

- ✓ 日経メディカル エリアレビュー・再発卵巣癌
- ✓ 日系メディカル プラチナ抵抗性卵巣癌で標準治療へのベバシズマブ追加は有意な生存改善を示さず【ECC2013】（2013/09/30）
- ✓ 卵巣癌治療ガイドライン 2020年版 編集 日本婦人科腫瘍学会
- ✓ アバスチン点滴静注用 卵巣癌 適正使用ガイド（中外製薬）
- ✓ ドキシル注 適正使用ガイド〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
- ✓ 上記文献