

がん種

婦人科癌 – 卵巣癌

レジメン

PLD (pegylated liposomal doxorubicin) + CBDCA ± B-mab 療法

レジメン内容

	用量	点滴時間	Day1	…	15	…	28
PLD	30mg/m ²	1mg/min→60分	↑				
CBDCA	AUC=5	60分	↑				
B-mab (BV)	10mg/kg	30~90分	↑			↑	

1 クールの期間

4 週間

PLD-C

(PLD + CBDCA 療法)

分類	GpNo.	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) ルート確保、フラッシュ用 生食 100ml	1 本		時間未定	
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 30 分かけて注入 フィルタールートは使用しないこと(ドキシルのため) グラセロリン点滴静注バッグ1mg/50mL(HKJ) アロカリス点滴静注235mg デキサート注射液6.6mg 2mL	1 バッグ 1 瓶 4.95 mg		時間未定	
	3	側 末② 点滴(側管、自然滴下) 60 分かけて注入 ★加ネオプラチン点滴静注液450mg/45ml(NKJ)↓	5 mg /GFR+25 1 本		時間未定	
	4	側 末③ 点滴(側管、自然滴下) 60 分かけて注入 ドキシル注20mg 10mL(藍) 大塚糖液 5%250ml	30 mg /m ² 1 本		時間未定	
	処方 コメント	CBDCA (AUC=5), PLD 30mg/m ² , day1, q4wks				

PLD + CBDCA + B-mab 療法

分類	GpNo.	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	day(15)
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) ルート確保、フラッシュ用 生食 100ml	1 本			時間未定
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 30 分かけて注入 フィルタールートは使用しないこと(ドキシルのため) グラセロリン点滴静注バッグ1mg/50mL(HKJ) アロカリス点滴静注235mg デキサート注射液6.6mg 2mL	1 バッグ 1 瓶 4.95 mg			時間未定
	3	側 末② 点滴(側管、自然滴下) 60 分かけて注入 ★加ネオプラチン点滴静注液450mg/45ml(NKJ)↓	5 mg /GFR+25 1 本			時間未定
	4	側 末③ 点滴(側管、自然滴下) 60 分かけて注入 ドキシル注20mg 10mL(藍) 大塚糖液 5%250ml	30 mg /m ² 1 本			時間未定
	5	側 末④ 点滴(側管、自然滴下) 90 分かけて注入 2回目60分、3回目~30分 アバシチン点滴静注用100mg/4ml★ 生食 100ml	10 mg /kg 1 本			時間未定
	処方 コメント	CBDCA (AUC=5), PLD 30mg/m ² , day1, B-mab 10mg/kg day1, 15, q4wks				

レジメンについて

再発の卵巣がんに対しては、第Ⅲ相 RCT の結果によりプラチナ製剤単剤療法よりもプラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される。CALYPSO 試験の結果、PLD-C (PLD + CBDCA) 療法の TC 療法に対する PFS での非劣性が示され、OS でも有意な差はなかった。またプラチナ製剤感受性再発卵巣がんにおいても B-mab の上乗せ効果を検証した試験が行われた。GC 療法+ペバシズマブ併用/維持療法と PLD-C 療法 + B-mab 併用/維持療法を比較した AGO-OVAR2.21/ENGOT-OV18 試験では、PLD-C+B-mab の PFS は 13.3 カ月であり、GC+B-mab の 11.6 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.81)。また、OS も GC + B-mab の 27.8 カ月に比して、PLD-C + B-mab において 31.9 カ月 (HR 0.81) と良好であった。

(卵巣癌診療ガイドライン 2020 より引用)

主なエビデンス

Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 28 : 3323-3329 (2010)

Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer : a randomized, open-label , phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 699-709.

開始基準

(臨床試験 : J Clin Oncol 28 : 3323-3329 (2010) における登録基準)

- ✓ 18 歳以上
- ✓ プラチナ感受性再発 (1 次もしくは 2 次化学療法施行 6 ヶ月以降の再発)
- ✓ タキサン系抗がん剤の投与歴があること
- ✓ ECOG PS \leq 2
- ✓ 生命予後が 12 ヶ月以上見込まれる
- ✓ 骨髄機能、腎機能、肝機能が保たれていること
- ✓ Grade1 以上の末梢神経障害がある患者は除外対象

用量調節・減量基準

(臨床試験 : J Clin Oncol 28 : 3323-3329 (2010) における基準)

- ✓ Grade4 の好中球減少や血小板減少、発熱性好中球減少症、重篤な出血が認められた場合は、全薬剤を 1 レベル減量。
- ✓ 好中球減少や血小板減少が遷延する場合は、回復するまで延期する (最長で 14 日間延期)。
- ✓ 減量後の再増量は許容されない。
- ✓ もし 1 レベル減量や休止を行っても回復が不十分な場合は、カルボプラチンの単独投与を行う
- ✓ CBDCA による過敏症を経験した患者は、主治医判断により rechallenge が許容される

主な副作用

《 PLD-C による副作用 (J Clin Oncol 28 : 3323-3329 (2010)) 》

発熱性好中球減少症 2.6%、好中球減少 (Grade \geq 3) 35.2%、血小板減少 (Grade \geq 3) 15.9、貧血 (Grade \geq 3) 7.9%、出血 (Grade \geq 3) 0.6%、悪心 (All grade) 48.9%、便秘 (All grade) 55.4%、疲労 (All grade) 77.9%、手足症候群 (All grade) 38.9%

《 PLD+CBDCA+B-mab による副作用 (Lancet Oncol 21 : 699-709 (2020)) 》

Grade \geq 3 の副作用

好中球減少 12%、発熱性好中球減少症 1%、高血圧 28%、蛋白尿 5%、血栓塞栓症 2%、心不全 1%

Any grade

脳出血 1%、瘻孔 1%、消化管穿孔 1%、PRES (可逆性脳症) 1%未満

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。
- ✓ 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（本療法では 90mg/body 超となることはない）。

- ✓ B-mab は生食に希釈するよう規定されている
- ✓ PLD は初回は 1mg/分で点滴を行い、2 回目以降は、infusion reaction などが初回に問題にならないければ、60 分で点滴を行うよう規定されている。ただし本療法は 30mg/m²と低用量であり 60mg/body 超となる可能性は殆どないと考えられることから、当院では 60 分固定とした。
- ✓ PLD の催吐性リスクは軽度。ドキシソルビシン（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、デクスラゾキサソ（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）。
- ✓ PLD に含まれるドキシソルビシンは、総投与量が 500mg/m²を超えると心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療または併用を考慮すること。
- ✓ PLD はインラインフィルターを使用しないこと。また投与ラインの急速なフラッシュは避けること。
- ✓ 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。
- ✓ B-mab の用法・用量は 10mg/kg を 2 週毎投与であるため注意する（通常、卵巣癌に対しては 15mg/kg を 3 週毎に投与）。

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

- ✓ 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