

☆乳癌レジメン

EC 療法

エピルビシン/シクロホスファミドによる2剤併用療法.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	22
エピルビシン (静注)	90 mg/m ² /day	↑		↑
シクロホスファミド (静注)	600 mg/m ² /day	↑		↑

3週ごと4-8クール繰り返す

<投与例>

- ①アロキシ 1V+生食 50ml (or グラニセトロン 1 バック)+デカドロン 8~20mg 15分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30分前に内服, 80mg を 2, 3日目に内服)
(イメンド使用時はデカドロンを半量にする)
- ②ファルモルビシン[®]90 mg/m²+生食 50ml 15分
- ③エンドキサン[®]600 mg/m²+5%ブドウ糖液 250ml 30分
- ④デカドロン 4-8 mg+生食 50ml 15分

FEC 療法

5フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミドによる3剤併用療法.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	22
シクロホスファミド (静注)	500 mg/m ² /day	↑		↑
エピルビシン (静注)	100 mg/m ² /day	↑		↑
5FU (静注)	500 mg/m ² /day	↑		↑

3週ごと4クール繰り返す

<投与例>

- ①アロキシ 1V+生食 50ml (or グラニセトロン 1 バック)+デカドロン 8~20mg 15分
(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30分前に内服, 80mg を 2, 3日目に内服)
(イメンド使用時はデカドロンを半量にする)
- ②ファルモルビシン[®]100 mg/m²+生食 50ml 15分
- ③エンドキサン[®]500 mg/m²+5%ブドウ糖液 250ml 30分
- ④5-FU 500 mg/m²+生食 50ml 5分
- ⑤デカドロン 4-8 mg+生食 50ml 15分

TriweeklyDOC 療法

□適応条件：再発転移，ファーストライン，セカンドライン，術前・術後. PS；0～2. 主要臓器機能に大きな異常がない.

□慎重投与：PS；3以上の患者. 75歳以上の高齢者.

□禁忌：活動性の感染症を有する患者. タキサン系薬剤にアレルギーを有する患者.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	22
ドセタキセル（静注）	60 or 75 mg/m ² /day	↑		↑

3週ごとに繰り返す

60 mg/m²（再発転移）. 75 mg/m²（術前，術後）

<投与例>

- ①アロキシ 1V+生食 100ml (or グラニセトロン 1バック)+デカドロン 8～20mg 30分
（嘔気・嘔吐が強い時はイメンド 125mg を 30 分前に内服，80mg を 2, 3 日目に内服）
（イメンド使用時はデカドロンを半量にする）
- ②5%ブドウ糖 250 ml +ドセタキセル（タキソテール®）60(or75)mg/m² 90分
- ③生食 50 ml 15分

デカドロン 8 mg/日 分2 当日夜より 2 日間内服

[特徴・治療成績] ドセタキセルの日本における第Ⅱ相試験の奏効率は 48%である.

リンパ節転移陽性乳癌患者において，FEC 療法後のドセタキセル順次投与は FEC 単独に比し，5年 DFS, OS とともに優れる.

[副作用とその対策] 主な副作用は好中球減少で，60 mg/m²でも grade4 の好中球減少を 69%に認めるが，回復は通常速やかである. 蓄積性に浮腫が出現するが，ステロイドの前投薬により出現までの期間が延長する. 嘔気嘔吐は軽度であるが，脱毛，味覚障害，爪の変形，倦怠感が高頻度で，結膜炎，流涙，筋肉痛，関節痛，静脈炎，口内炎，下痢，腹痛，便秘，めまい，肝機能異常が起こり得る. 稀に間質性肺炎がある.

過敏症と浮腫予防のためステロイドを投与するため，重傷の糖尿病，高血圧，胃・十二指腸潰瘍患者には考慮が必要である. アルコール過敏がある場合には，ドセタキセルの溶剤は，生食または 5%ブドウ糖液を用いる.

[文献] (1) 田口鐵男，他. 癌と化学療法 21:2453-60, 1994.

(2) 田口鐵男，他. 癌と化学療法 21:2625-32, 1994.

(3) Roch H, et al. The FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 24(36):5664-71, 2006.

WeeklyPAC 療法

□適応条件：再発転移，ファーストライン，セカンドライン，術前・術後. PS ; 0~2. 主要臓器機能に大きな異常がない.

□慎重投与：PS ; 3 以上の患者. 75 歳以上の高齢者. 薬剤アレルギーの既往を有する患者. 糖尿病患者.

□禁忌：ポリオキシエチレンヒマシ油薬物(クレモール EL) 含有製剤(シクロスポリン注射液など)に過敏症歴のある症例.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	15	29
パクリタキセル(静注)	80 mg/m ² /day		↑	↑	↑ 1週休薬	↑

<投与例>

プレメディ：レスタミン 50 mg

内服

①生食 50ml +デカドロン 8 mg+ザンタック 50 mg

5 分

②グラニセトロン 1 バック

30 分

③5%ブドウ糖液 250ml +パクリタキセル (タキソール®) 80 mg/m²

90 分

④生食 50ml

15 分

[特徴・治療成績]

- ・ 転移乳癌に対する奏効率はファーストラインで 30-50%.
- ・ リンパ節転移陽性乳癌患者において AC 療法後のパクリタキセル順次投与は AC 単独に対し，再発リスクを 17%，死亡リスクを 18%減少させた.

[副作用とその対策]

- ・ 重篤なアレルギー，アナフィラキシー(発疹，血圧低下，呼吸困難)に対しては，補液，ステロイド，酸素投与.
- ・ 60 分以内で投与するとアレルギー反応が起こりやすくなる.
- ・ 末梢神経障害(しびれ：13.6%)に対しては投与間隔を 2 週毎にするか休薬し，ビタミン B6, B12 を投与する.
- ・ 筋肉痛，関節痛に対しては非ステロイド消炎鎮痛剤を投与する.
- ・ 嘔気嘔吐は軽度であるが，脱毛，味覚障害，爪の変形，倦怠感は高頻度. 間質性肺炎を起こすこともある.

[文献] (1) Seidman AD, et al. J Clin Oncol 16:3353-61, 1998.

(2) Sawaki M, et al. Tumori 90(1):36-9, 2004.

(3) Henderson IC, et al. J Clin Oncol 21(6):976-83, 2003.

—Triweekly Abraxane—

- 適応条件：乳癌
 - 慎重投与：(1) 骨髄抑制のある患者 (2) 肝障害のある患者 (3) 腎障害のある患者 (4) 高齢者 (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者
 - 禁忌：重篤な骨髄抑制のある患者・感染症を合併している患者・本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対して過敏症の既往歴のある患者・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- [投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	22
アブラキサン(静注)	260mg/m ² /day	↑	↑

3週ごとに繰り返す

<投与例>

- ① 生食 100ml + デキサート 3.3mg 30分
- ② アブラキサン 260mg/m² + 生食 (アブラキサン 1V あたり生食 20ml で溶解) 30分

[特徴・治療成績] 従来のパクリタキセル製剤は溶媒としてクレモホール EL 及び無水エタノールを使用していた為、過敏症予防のための前投薬を行う必要があったが、アブラキサンはそれらの溶媒を使用していない為、前投薬は必須ではなくなり点滴時間が大幅に短縮された。海外においてパクリタキセル 3 週毎とアブラキサン 3 週毎で転移・再発乳癌を対象とした第Ⅲ相比較試験 (CA012-0) において、奏効率が他のパクリタキセル製剤群 11.1% に対してアブラキサン群 24% と優越性が確認されており、副作用においては Gr3 以上の白血球減少・好中球減少が優位差をもって、他のパクリタキセル製剤の発現率が高かった。

[副作用とその対策]

主な副作用は脱毛・好中球減少・白血球減少・末梢神経障害・貧血・リンパ球減少・疲労・関節痛・悪心・筋肉痛・下痢である。

- ・ 末梢神経障害に対しては適切な減量・休薬を行うか、ビタミン B6, B12 を投与する。
- ・ 筋肉痛, 関節痛に対しては非ステロイド消炎鎮痛剤を投与する。

[文献] * 臨床試験：海外第Ⅲ相試験 (CA012-0)

(1) Gradishar, W. J. et al. J. Clin. Oncol 23:7794-7803, 2005

－ハラヴェン療法－

- 適応条件：手術不能又は再発乳癌：アントラサイクリン系及びタキサン系を含む化学療法後
- 慎重投与：骨髄抑制のある患者、肝機能障害のある患者、高齢者
- 禁忌：高度な骨髄抑制のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	22
エリブリンメシル酸塩 ハラヴェン [®] (div)	1.4 mg/m ² /day		↑	↑ 2週休薬	↑ ……

2週投与， 2週休薬を繰り返す

<投与例>

1. 生食 50ml + デキサート 6.6mg 点滴 15分
2. 生食 50ml + ハラヴェン 1.4mg/m² 点滴 5分
3. 生食 50ml 点滴 5分

<投与基準>

<各サイクル1週目>

投与開始基準	下記基準を満たさない場合，投与を延期する。 好中球数：1000/mm ³ 以上 血小板：75000/mm ³ 以上 非血液毒性：Grade2以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合，減量した上で投与する 7日間を超えて継続する好中球減少（500/mm ³ 未満） 発熱又は感染を伴う好中球減少（1000/mm ³ 未満） 血小板減少（25000/mm ³ 未満） 輸血を要する血小板減少（50000/mm ³ 未満） Grade 3以上の非血液毒性 副作用等により2週目に休薬した場合

<各サイクル2週目>

投与開始基準	下記基準を満たさない場合，投与を延期する。 好中球数：1000/mm ³ 以上 血小板：75000/mm ³ 以上 非血液毒性：Grade2以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合，減量して投与する。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は，休薬する。

減量時の投与量

減量前の投与量	減量後の投与量
1.4mg/m ²	1.1mg/m ²
1.1mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止を考慮

[治療成績]

国内第Ⅱ相試験の奏功率は21,3%¹⁾である。

海外第Ⅲ相試験で主治医選択治療群（ビノレルビン・ゲムシタビン・カペシタビン等）に対し、OSを2,7ヶ月延長した²⁾³⁾。

[副作用とその対策]

国内臨床試験で81例中81例に報告されている。主な副作用は、好中球減少や白血球減少でありGrade3/4でも前者が95,1%、後者が74,1%の頻度である。但し、好中球減少のナディアは14日程で投与開始から21日程で90%が回復となる。非血液毒性では、悪心、疲労、食欲減退、脱毛が高頻度で出現するがG3/4の頻度は少ない。また、タキサン系に多い末梢性神経障害は25%程である。

[文献]

- 1) 社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）
- 2) 社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅲ相試験（海外試験）
- 3) Cortes J et al. :Lancet 2011;377:914-923

＝分子標的薬による乳癌治療＝

HER 療法

1. 術後補助化学療法の場合

□適応条件：HER2 過剰発現(免疫染色 Herceptest で 3+ or FISH 法陽性)が確認された乳癌.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	22	43 . . . (3週毎)
トラスツズマブ(静注)	8mg/kg(初回)		↑		
	6mg/kg(2回目以降)			↑	↑

<投与例>初回投与 ハーセプチン®8 mg/kg(体重)+生食 250ml 点滴 90分

2回目以降 ハーセプチン®6 mg/kg(体重)+生食 250ml 点滴 90分

2. 再発転移治療の場合

□適応条件：HER2 過剰発現(免疫染色 Herceptest で 3+or FISH 法陽性)が確認された転移性乳癌.

□慎重投与：高齢者. 左胸部, 縦隔への放射線照射の既往患者. 高血圧を含む心疾患.

□禁忌：アンスラサイクリン系薬剤との併用は, 心毒性を増強するので禁忌.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	15 . . . (毎週)
トラスツズマブ(静注)	4mg/kg(初回)		↑		
	2mg/kg(2回目以降)			↑	↑

<投与例>初回投与 ハーセプチン®4 mg/kg(体重)+生食 250ml 点滴 90分

2回目以降 ハーセプチン®2 mg/kg(体重)+生食 250ml 点滴 90分

[治療成績]

- ・ 転移性乳癌の初回治療のトラスツズマブ単独使用での奏効率 26%、生存期間 24.4 ヶ月.
- ・ 化学療法など先行治療を有する症例では, 奏効率 15%, 平均奏効期間 9.1 ヶ月, 平均生存期間 13 ヶ月.
- ・ トラスツズマブの至適投与期間は不明であるが, HER-2 陽性乳癌において, 標準化学療法終了後に, トラスツズマブを 1 年あるいは 2 年追加する効果の検討では, 平均フォローアップ 2 年の報告で, 有意に OS の改善があることが示されている.

[副作用とその対策]

投与中または投与開始 24 時間以内におこる infusion reaction は, 初回投与の 40%に出現. 2 回目以降は 5%以下の出現率. 発熱, 吐気, 嘔吐, 頭痛, 咳, めまい, 無力症. 稀で重篤な症状としてアナフィラキシーショック、呼吸不全、心機能障害(うっ血性心不全)等. 多くは投与開始後 2 時間までに発現するため, 少なくとも 2 時間は, 患者の状態を観察する. 心毒性に関しては, 投与中は 3 ヶ月毎に胸部レントゲン写真, 心電図, 心エコー等で経過観察を行う. 副作用発現時は, 症状に応じて対症療法を行う.

[文献] (1)Vogal GL, et al. J Clin Oncol 20:719-26, 2002

(2)Cobeleigh MA, et al. J Clin Oncol 17:2639-48, 1999

(3)Smith I, et al. Lancet 369:29-36, 2007

wPAC/HER 療法

パクリタキセル/トラスツズマブによる2剤併用療法.

□適応条件:HER2 過剰発現(免疫染色 Herceptest で3+またはFISH 法陽性)が確認された転移再発乳癌. PS ; 1-2. 主要臓器機能が保たれている症例. 心エコーで心駆出率50%以上.

□慎重投与 : PS ; 3以上の患者. 75歳以上の高齢者. 薬剤アレルギーの既往のある患者. 糖尿病患者.

□禁忌 : 本剤に対する過敏症例. 高度の肺転移, 重篤な肺障害患者では, 投与直後に死亡の報告があるので, 投与を避ける.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day	1	8	15	22
パクリタキセル(静注)	80 mg/m ² /day		↑	↑	↑	↑
トラスツズマブ(静注)	4mg/kg(初回) 2mg/kg(2回目以降)		↑		↑	↑

投与は1週ごとに繰り返す

<投与例>

プレメディ : レスタミン 50 mg 内服

- | | | |
|-----------------------------------------------|----|-----|
| ①生食 50ml+デカドロン 8 mg+ザンタック 50 mg | 点滴 | 5分 |
| ②グラニセトロン 1kit | 点滴 | 30分 |
| ③5%ブドウ糖液 250ml+タキソール®80 mg/m ² | 点滴 | 90分 |
| ④生食 250ml+ハーセプチン®初回 4 mg/kg,
2回目以降 2 mg/kg | 点滴 | 90分 |
| ⑤生食 50ml | 点滴 | 15分 |

[特徴・治療成績]

パクリタキセルとトラスツズマブの併用では奏効率 57-62%と報告されている.

[副作用とその対策]

パクリタキセル, ハーセプチンの項参照.

トラスツズマブは半減期が長く, 完全に血中濃度が消失するには4ヶ月が必要.

VNB 療法

□適応条件：転移再発. アンスラサイクリン, タキサン系抗癌剤の投与歴がある場合にはファーストライン, ない場合にはセカンドライン以降.

□慎重投与：75歳以上の高齢者. 間質性肺炎の既往がある患者.

□禁忌：PS；3以上の患者.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	8	15	22
ビノレルビン(静注)	25 mg/m ² /day	↑	↑		↑

2週投与, 1週休薬を1クールとして3週間ごとに繰り返す

<投与例>

1日目

①生食 50ml	点滴	5分
②生食 100ml+ナベルビン®25 mg/m ²	点滴	10分
③生食 250ml	点滴	30分

8日目

①生食 50ml	点滴	5分
②生食 100ml+ナベルビン®25 mg/m ²	点滴	10分
③生食 250ml	点滴	30分

以上, 21日を1クールとして繰り返す.

[治療成績]

- ・ 転移・再発乳癌に対してビノレルビンをファーストラインで投与した場合の奏効率は35-50%.
- ・ セカンドラインで奏効率20%, 無増悪期間(TTP)115日.

[副作用とその対策]

- ・ 消化器毒性が少ないため, 基本的に制吐剤の投与は行わない.
- ・ 好中球減少の発現率が高い(94%;G3以上 74%)ため, 投与毎に血液検査を行い, 好中球が1000/mm³以下の場合, G-CSF製剤の使用を考慮する.
- ・ ビノレルビンは起壊死性抗癌剤であるため, 末梢点滴を行う際は, 確実にルート確保を行い, 注射部位の症状に注意する. 血管炎症状が強い場合には, デカドロンの前投薬や, IVHポート挿入, ステロイド外用薬(リンデロンVG軟膏)・非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用を考慮する. 血管外漏出を起こした場合には局所へのステロイド投与, 温罨法, 非ステロイド性消炎鎮痛剤の外用で対処する.

[文献] (1)Twelves CJ, et al. Br J Cancer 70:990-993, 1994

(2)Weber B, et al. J Clin Oncol 13:2722-30, 1995

(3)Toi M, et al. Jpn J Clin Oncol 35:310-315. 2005;

VNB/HER 療法

□適応条件：HER2 陽性 (Herceptest3+, FISH 陽性) の転移再発乳癌. アンストラサイクリン, タキサ
ン系抗癌剤の投与歴がある場合にはファーストライン, ない場合にはセカンドライン以降.

□慎重投与：75 歳以上の高齢者. 間質性肺炎の既往がある患者. 心疾患の既往がある患者.

□禁忌：PS ; 3 以上. 左室機能低下 (左室駆出率 50%未満).

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	8	15	22
ビンレルビン (静注)	25 mg/m ² /day	↑	↑		↑
トラスツズマブ (静注)	2mg/kg	↑	↑	↑	↑

ナベルビンは2週投与, 1週休薬を1クールとして3週間ごとに繰り返す. ハーセプチンは毎週
投与. (初回投与時のみ 4 mg/kg)

<投与例>

1日目, 8日目

①生食 50ml	点滴	5分
②生食 100ml +ナベルビン [®] 25 mg/m ²	点滴	10分
③生食 250ml	点滴	30分
④生食 100ml+ハーセプチン [®] 2 mg/kg (初回のみ 4 mg/kg)	点滴	90分

[治療成績]

- ・ 転移・再発乳癌に対してビンレルビンとトラスツズマブをファーストラインで投与した場合の奏効率は 68-75%.
- ・ 日本でのセカンドライン~サードラインを対象にした成績は奏効率 42%, 無増悪期間 (TTP) は 92 日.

[副作用とその対策]

- ・ それぞれの薬剤に準ずるが, VNB+HER では, 血色素量低下 (89%) も認める.
- ・ 心機能の低下した症例では, トラスツズマブを休薬する.

[文献] (1) Burstein HJ, et al. J Clin Oncol 19:2722-30, 2001

(2) Burstein HJ, et al. J Clin Oncol 21:2889-95, 2003

(3) Suzuki Y, et al. Jpn J Clin Oncol 33:514-7, 2003

Capecitabine 療法

□適応条件: 転移再発乳癌のサードライン以降(アンスラサイクリン, タキサン既治療例). PS:0-2. 主要臓器機能に大きな異常がない. 経口摂取が可能.

□慎重投与: PS:3. 75 歳以上の高齢者. 抗てんかん薬フェニトインや抗凝固薬ワーファリンとの併用.

□禁忌: 他の経口フッ化ピリミジン, 5-FU を含むレジメンとの併用.

[投与スケジュール]

薬剤	投与量	Day 1	21	29
	体表面積	1回用量	1日投与量	
カペシタビン	1.31m ² 未満	900mg	1800mg	←→ ←
	1.31m ² 以上1.64m ² 未満	1200mg	2400mg	
	1.64m ² 以上	1500mg	3000mg	

21 日投与, 7 日休薬を 4 週ごとに繰り返す

<投与例>

ゼロータ®1 日 2 回経口投与

朝食、夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬。これを 1 クールとして投与を行う。

[治療成績] 日本人を対象とした臨床第 II 相試験では、奏効率 46%, SD+PR+CR の割合 77%, 無増悪期間中央値 6.4 ヶ月。

[副作用とその対策]

- ・ 手足症候群: ビタミン B6 (ピドキサール) の投与を行っても軽減しないことが多く, 休薬, 減量以外に有効な対策がない. Grade2 以上では Grade1 以下になるまで休薬し, 1 段階減量し再開する (例: 1200 mg/回→900 mg/回). また, 2 週投与, 2 週休薬のように投与方法を変更してもよい.
- ・ 肝障害, 下痢: AST, ALT, ビリルビン値の上昇が多い. Grade2 以上で休薬, 減量.
- ・ トラスツズマブとの併用についての十分なデータはないが, 大きな有害事象は報告されていない.

[文献] (1) Saeki T, et al. Breast cancer 13:49-57, 2006

