

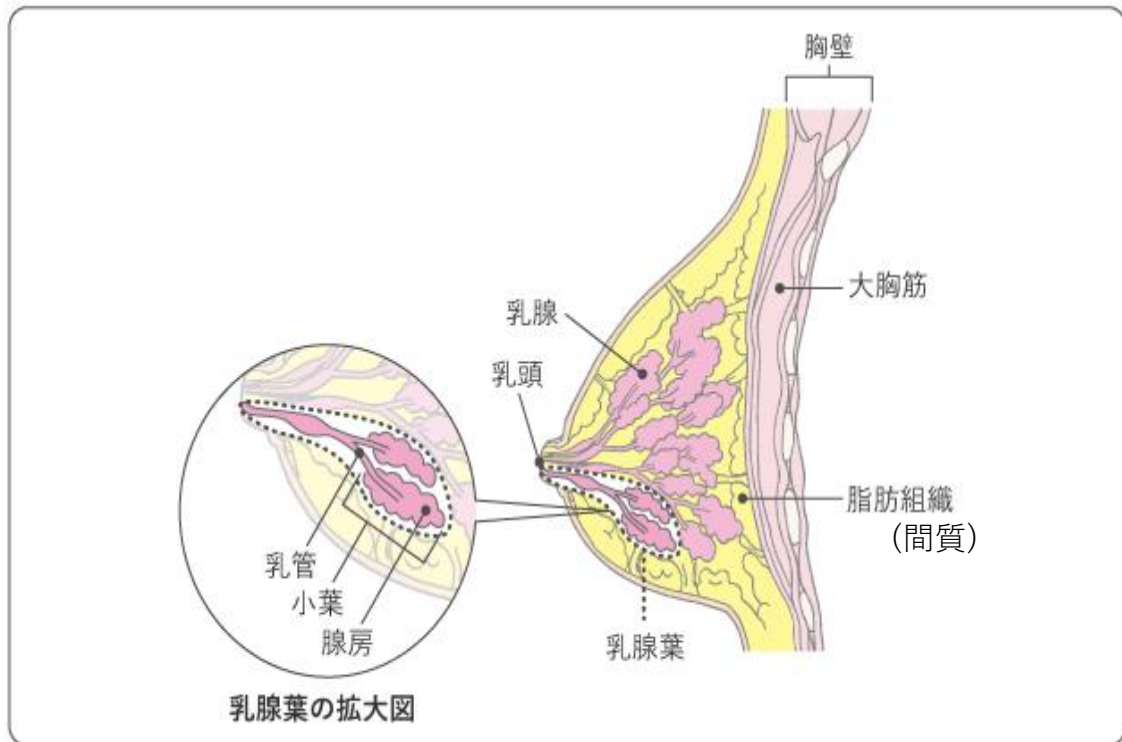
乳癌EC療法について

JCHO埼玉メディカルセンター 薬剤部

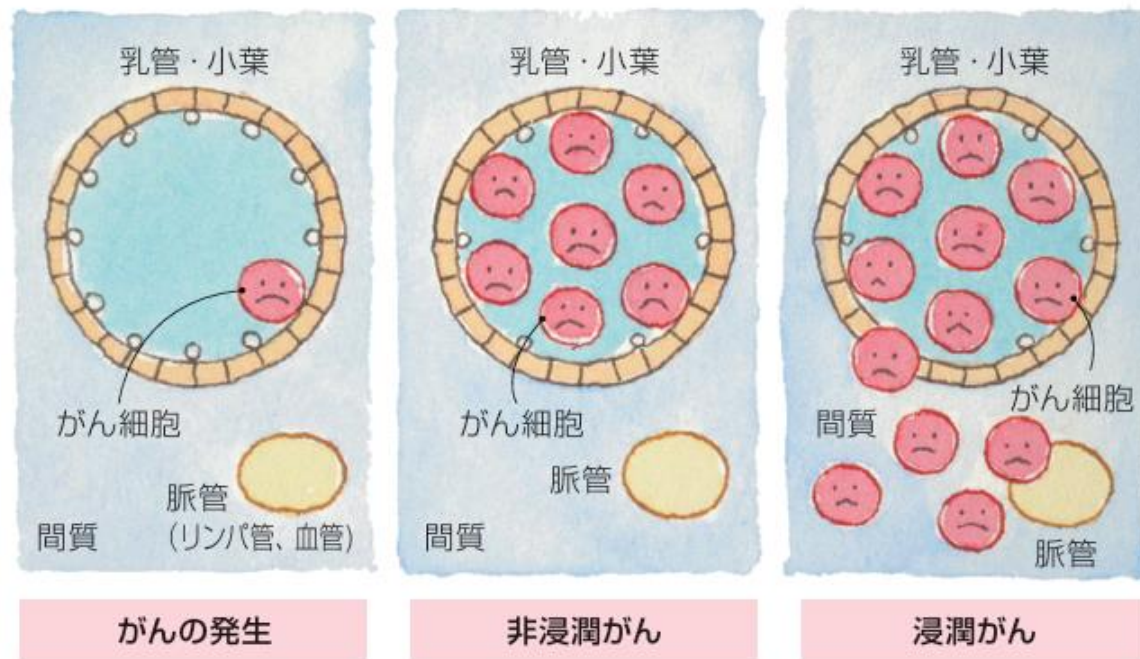
相澤 優衣

本発表に関連して
開示すべき利益相反はありません

乳癌について



・主に乳腺にできる悪性腫瘍



もっと知りたい乳がんのこと 2023年版 より引用

非浸潤がん: がん細胞が乳管・小葉の中にとどまっているもの

浸潤がん: がん細胞が乳管・小葉の周囲に広がったもの。
転移や再発をする危険性がある

乳癌の病期分類

	がんの大きさ	リンパ節転移	遠隔転移
0期	しんじゅん 非浸潤がん	なし	なし
I期	2cm以下	なし	
II A期	2cm以下	えきか 腋窩リンパ節に転移し、そのリンパ節は固定されておらず動く	
	2cm～5cm以下	なし	
II B期	2cm～5cm以下	腋窩リンパ節に転移し、そのリンパ節は固定されておらず動く	
	5cm～	なし	
III A期	5cm以下	腋窩リンパ節に転移し、そのリンパ節は固定されて動かないか、リンパ節が互いに癒着している または、腋窩リンパ節に転移はないが内胸リンパ節に転移がある	
	5cm～	腋窩リンパ節か内胸リンパ節に転移がある	
III B期	がんの大きさやリンパ節転移の有無に関わらず、がんが胸壁に固定されている または、がんが皮膚に出たり皮膚が崩れたり、むくんでいる しこりがない炎症性乳がんもこの病期から含まれる		
III C期	がんの大きさに関わらず、腋窩リンパ節と内胸リンパ節の両方に転移がある または、鎖骨の上もしくは下のリンパ節に転移がある		
IV期	がんの大きさやリンパ節転移の有無に関わらず、骨、肝臓、肺、脳など他の臓器への遠隔転移がある		あり

0期(非浸潤癌): 癌の広がりに合わせて乳房部分切除術または乳房全切除術を行う

I～III A期: 乳房部分切除術または乳房全切除術を行う。必要に応じて術前・術後薬物療法をお行う。腋窩リンパ節転移がある場合はリンパ節郭清を行う

III B、III C期: 主に薬物療法を行う。薬の効果に応じて手術や放射線療法の追加を検討する

IV期: 薬物治療が基本

乳癌のサブタイプ分類

	ホルモン受容体		HER2	Ki67
	ER	PgR		
ルミナルA型	+	+	-	低
ルミナルB型	+	+/-	-	高
	+	+/-	+	低～高
HER2型	-	-	+	低～高
トリプルネガティブ	-	-	-	低～高

その他の検査

PD-L1(トリプルネガティブの転移・再発乳癌)

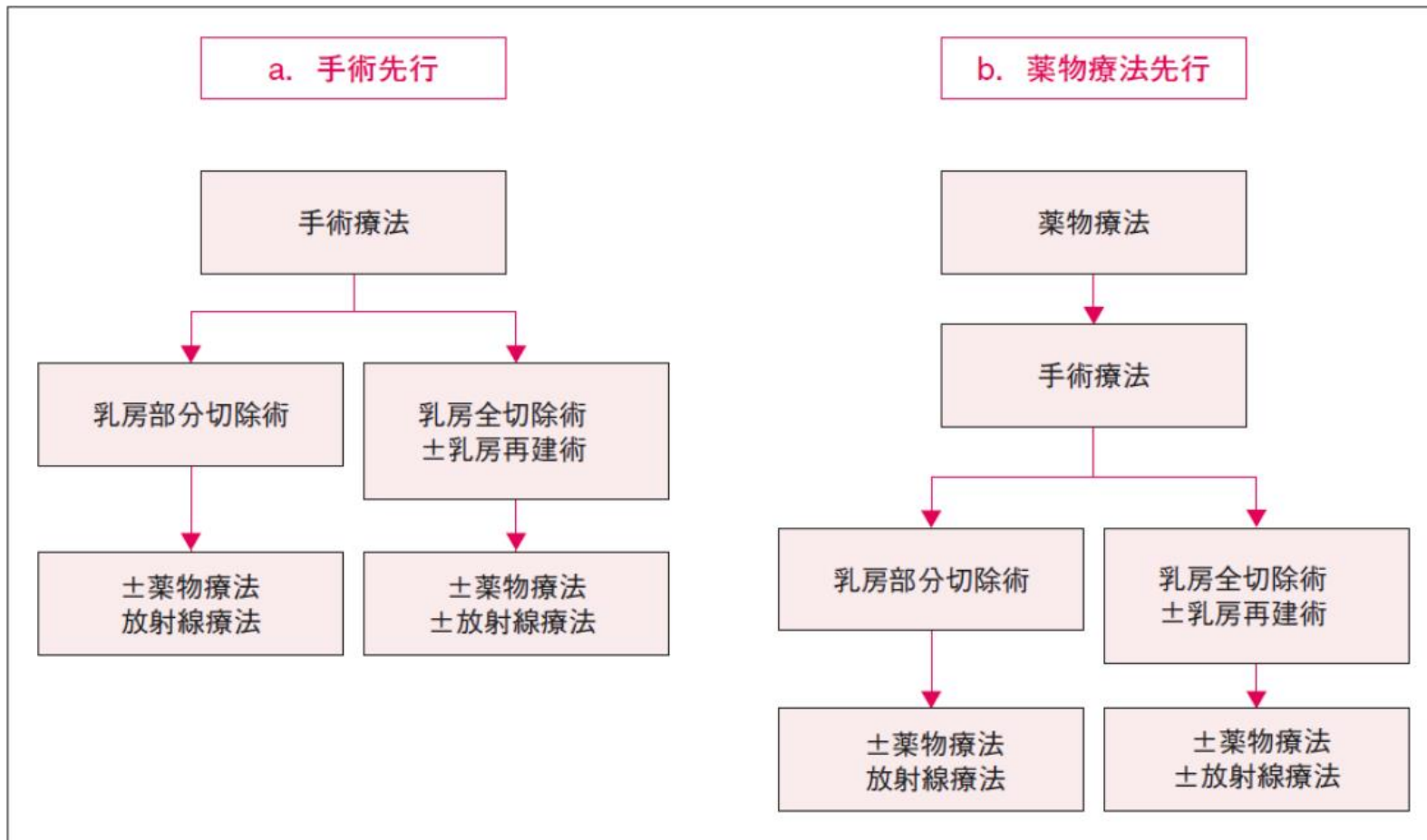
BRCA1、BRCA2遺伝子

ER:エストロゲン受容体

PgR:プロゲステロン受容体

乳がんの治療(早期乳癌：Ⅰ～ⅢA期)

【病期Ⅰ～ⅢAの早期乳癌に対する治療シエーマ】



〈術前・術後化学療法〉
HER2陰性の場合
基本的にはアントラサイクリン系、タキサン系の順次投与をベースとしたレジメンが行われる

乳がんの治療(早期乳癌：I～ⅢA期)

CQ7 化学療法を行うHER2陰性の早期乳癌に対して、アンストラサイクリンとタキサンの順次投与は勧められるか？

1. 初期治療

推奨

●再発リスクが高い場合は、アンストラサイクリンとタキサンの順次投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：92% (45/49)

推奨におけるポイント

- リンパ節転移陽性などの再発リスクが高い場合に推奨される。
- 薬物CQ7～9の対象は重複する部分があり，再発リスク抑制効果と有害事象を考慮してレジメンを決定することが勧められる（図1）。

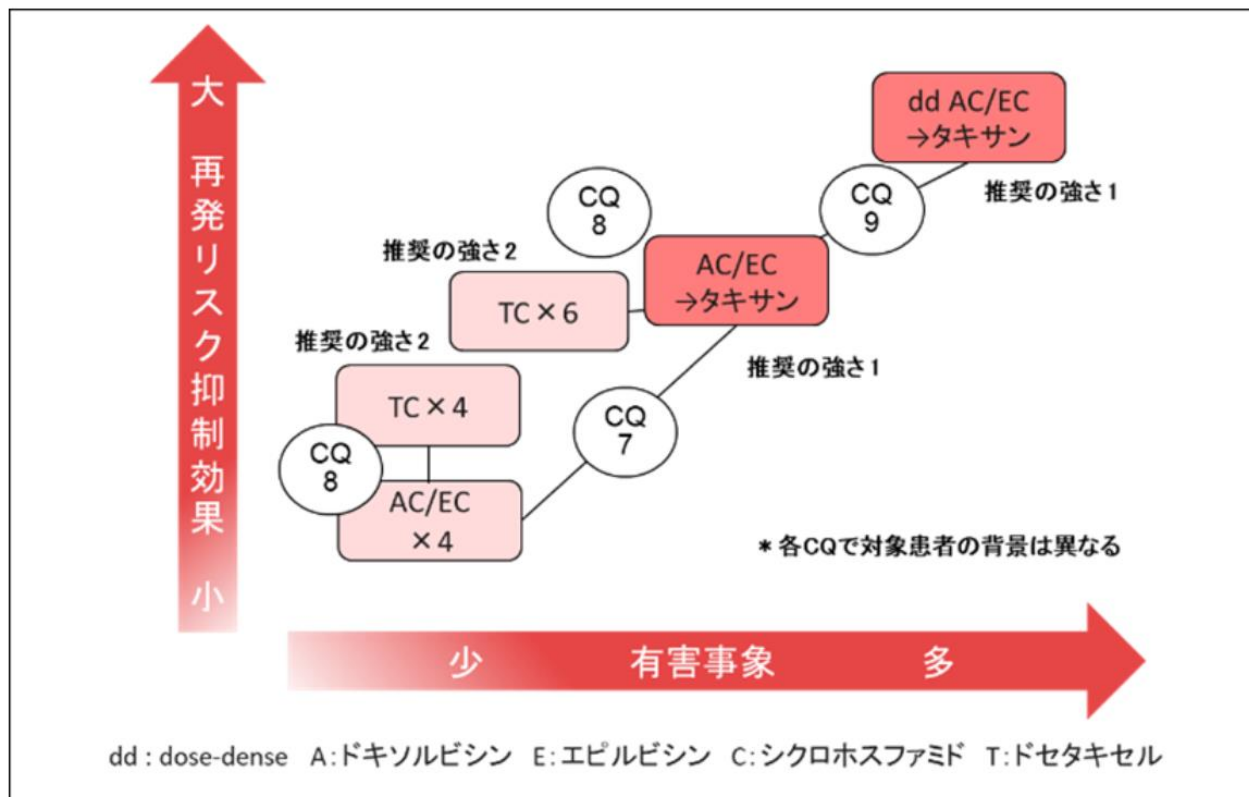
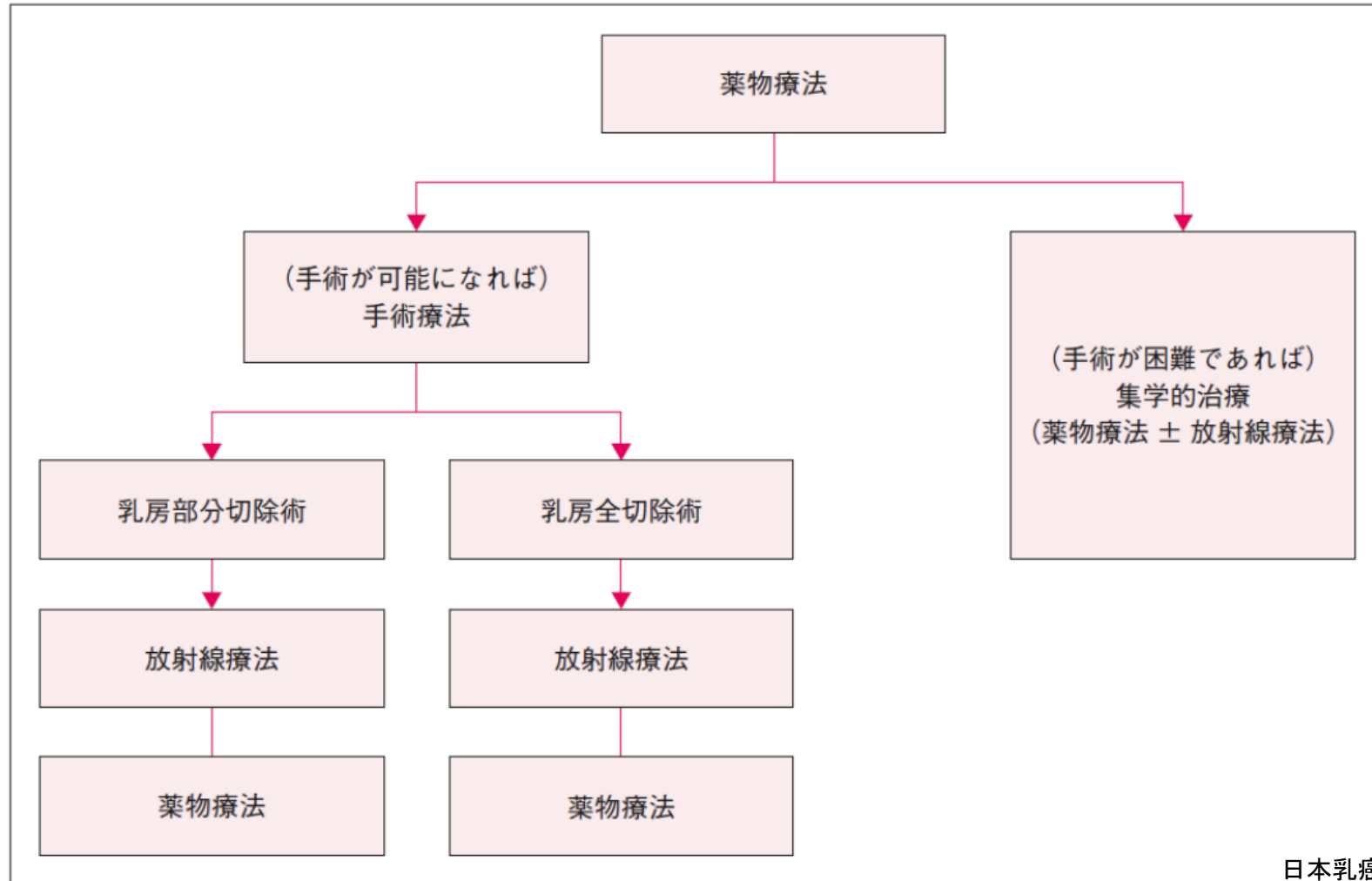


図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ

乳がんの治療(局所進行乳癌:ⅢB、ⅢC期)

【局所進行乳癌に対する治療の流れ】



乳がんの治療(転移・再発乳癌)

薬物療法を中心とした集学的治療を行う

サブタイプ、PD-L1、*BRCA*病的バリエーション、治療歴、年齢等を考慮し、治療方法が選択される

〈治療の目的〉

- ①癌による症状の緩和
- ②癌による症状出現の先送り
- ③生存期間の延長

乳がんの治療(転移・再発乳癌)

BQ6 HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次化学療法として、アンストラサイクリン系薬剤は推奨されるか？

2.転移・再発乳癌

ステートメント

●周術期化学療法において、アンストラサイクリン系薬剤が未使用の場合、アンストラサイクリン系薬剤の投与が標準的である。

EC(エピルビシン+シクロホスファミド)療法

1クール21日間(1回投与後、20日休薬)

催吐性リスク: 高度リスク

エピルビシン総投与量の上限あり(心毒性のため)

◆エピルビシン(EPI)

アントラサイクリン系薬

DNAと複合体を形成し、DNA、RNAポリメラーゼ反応およびトポイソメラーゼ II 活性を阻害

◆シクロホスファミド(CPA)

アルキル化薬

(ナイトロジェンマスタード類)

DNAをアルキル化して架橋形成

転移・再発乳癌の場合には、治療継続のために投与量を減らして実施する場合もある

注射薬・指示処方箋(外科・乳癌化学療法)

7°オコル1-25:EC療法(3週毎)

施行開始日	
ID (外来)	
患者名 (カタカナ)	
生年月日(西暦)	

投与方法				計算投与量(mg/body)			患者情報	
薬剤	mg/m ²	day	hr	100%	80%	60%		
EPI	90	1	d.i.v	0	0	0	年齢	
CPA	600	1	0.5	0	0	0	PS	

EPI総投与量:900mg/m²以下(DXR換算:EPI投与量×1/2)
 EPI総投与量 0 mg以下
 左心駆出率50%以上を確認
 *体表面積=(身長cm)^{1.75}×(体重kg)^{0.75}×0.007184の1位を四捨五入したものを投与量とする。

心毒性

使用目的	
評価病変	
line	
遅延日数(前半/後半)	0日 0日

サイクル数	1	2	3	4	効果	5	6	7	8	効果
日付	1/1	1/22	2/12	3/4		3/25	4/15	5/6	5/27	
量(%)	100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	
指示Dr										
監査										

投与順/投与時間(投与法)	注射処方	実施確定印	1	2	3	4	5	6	7	8
---------------	------	-------	---	---	---	---	---	---	---	---

①	ライキフ°、フラッシュ用(点滴静注)	生食250ml		+	+					
	経口	アフレビ°タト内服		+	+					
②	30分 (点滴静注)	ハ°ロキセチン0.75mg +テ°キサト9.9mg+ファミシ°ン20mg		+						
③	5分 (急速静注)	ヒ°ルビ°シ 0 mg + 生食(テルE)100 ml		+	+					
④	30分 (点滴静注)	イント°キサン 0 mg + 生食 100 ml		+	+					
	イント°キサン投与終了後、バックプライミング									

高度催吐性リスク

静脈炎防止のため、
投与時間を短く

以上 末梢静脈より	診察前に採血あり☆ 採血ある場合あり○		☆	○	○	○	○	○	○	○
-----------	---------------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---

dose-dense EC療法

CQ9 化学療法を行う早期乳癌に対して、dose-dense化学療法は勧められるか？

1.初期治療

推奨

- 再発リスクが高い場合は、dose-dense化学療法を行うことを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：86%（66/77）

推奨におけるポイント

- リンパ節転移陽性やホルモン受容体陰性など，より再発リスクが高い場合に勧められる。
- 薬物CQ7～9の対象は重複する部分があり，再発リスク抑制効果と有害事象を考慮してレジメンを決定することが勧められる（図1）。

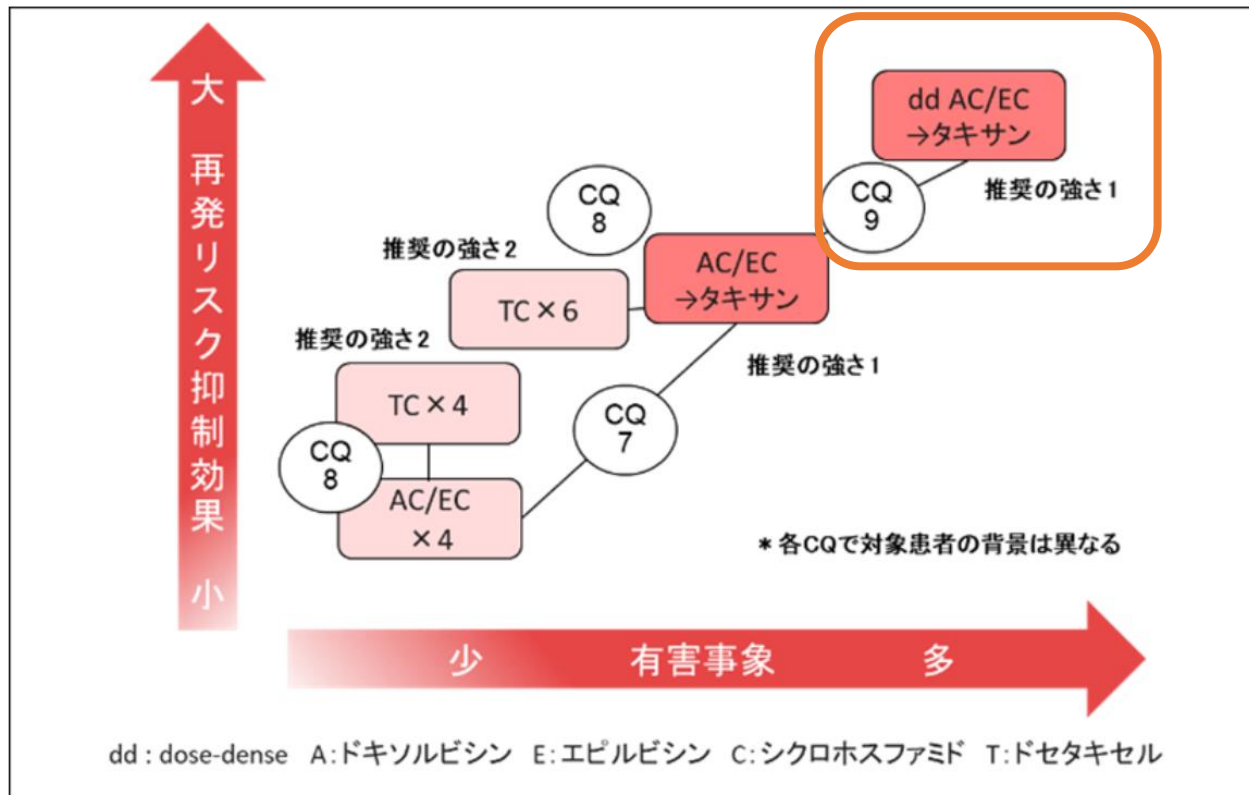


図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ

dose-dense EC療法

術前・術後化学療法に適応

1クール14日間(1回投与後、13日休薬)

催吐性リスク:高度リスク

エピルビンシン総投与量の上限あり(心毒性のため)

予防的に持続型G-CSF製剤の投与を行う

注射薬・指示処方箋(外科・乳癌化学療法) フォーマット-41:dose-denseEC→DTX療法(2週毎)

施行開始日	
ID(外来)	
患者名(カタカナ)	
生年月日(西暦)	

投与方法				計算投与量(mg/body)			患者情報		
薬剤	mg/m ²	day	hr	100%	80%	60%			
EPI	90	1	d.i.v	0	0	0	年齢		
CPA	600	1	0.5	0	0	0	PS		
薬剤	mg/m ²	day	hr				身長	cm	
DTX	75	1	1	0	0	0	体重	kg	
							体表面積	m ²	0.00

*体表面積=(身長cm)^{0.725}×(体重kg)^{0.425}×0.007184 *実際は計算式の1位を四捨五入したものを投与量とする。

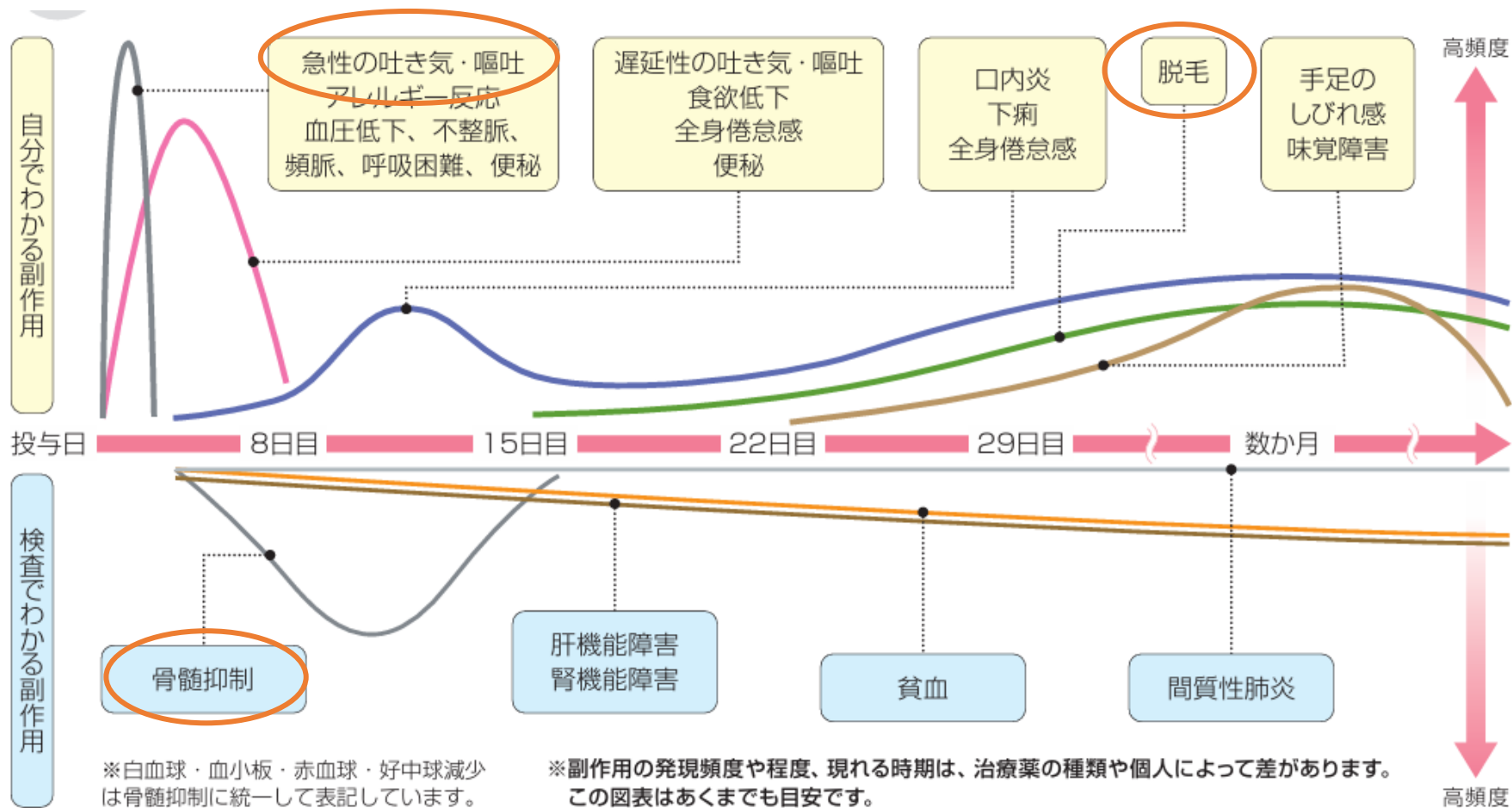
左心駆出率50%以上を確認
EPI総投与量:900mg/m²以下(DXR換算:EPI投与量×1/2)
EPI総投与量 mg以下

サイクル数	1	2	3	4	効果	5	6	7	8	効果
日付	1/1	1/15	1/29	2/12		2/26	3/11	3/25	4/8	
量(%)	100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	
指示Dr										
監査										
実施確定印	+	+	+	+		+	+	+	+	

投与順/投与時間(投与方法)	注射処方	実施確定印	1	2	3	4	5	6	7	8
① 15分 (点滴静注)	生食250ml		+	+	+	+				
経口	アフレビタ内服		+	+	+	+				
② 30分 (点滴静注)	パロキセチン0.75mg + テキサト9.9mg + フェチシン20mg		+	+	+	+				
③ 5分 (急速静注)	エビルビシン 0 mg + 生食(テルE) 100mL		+	+	+	+				
④ 30分 (点滴静注)	エントキサン 0 mg + 生食 100 ml		+	+	+	+				
① 15分 (点滴静注)	生食250ml						+	+	+	+
② 30分 (点滴静注)	クラニセトロン 3mg/50ml + テキサト6.6mg + ホララミン5mg						+	+	+	+
③ 60分 (点滴静注)	トセタキセル 0 mg + 5%Glu 250 ml						+	+	+	+
	初回のみ120分へ→15分後、60分へ→スへ変更						+			
	トセタキセルによるアルコール溶解(可・禁)									
以上 末梢静脈より	診察前に採血あり☆ 採血ある場合あり○		☆	☆	☆		☆	☆	☆	☆

:day3に
ジースタ
併用

副作用の好発時期





催吐性リスク

高度催吐性リスク: 90%を超える患者に発現する

催吐性リスク	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク high emetic risk (催吐割合 90%<)	AC 療法: ドキソルビシン+シクロホスファミド EC 療法: エピルピシン+シクロホスファミド イホスファミド (2,000mg/m ² /回 \leq) エピルピシン (90 mg/m ² \leq) シクロホスファミド (1,500mg/m ² \leq) シスプラチン ストレプトゾシン ダカルバジン ドキソルビシン (60 mg/m ² \leq) メルファラン (140 mg/m ² \leq) carmustine (250 mg/m ² <) mechlorethamine

■ダイアグラム1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

	急性期		遅発期		
	1	2	3	4	5 (日)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬		パロノセトロン 点滴静注			
経口NK ₁ 受容体拮抗薬 (mg)	125	80	80	アプレピタントカプセル	
または 静注NK ₁ 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg)	9.9	8	8	8	
オランザピン (mg)*	5	5	5	5	

*本ガイドラインでは5mgの投与を推奨する(CQ1参照)。

注) オランザピンの用量は国内で行われたランダム化比較試験の結果から5mgで開始し、日中の眠気を軽減する目的で眠前ではなく夕食後に投与する。糖尿病患者には禁忌である。また、臨床試験では75歳以上の後期高齢者への使用経験はない。主な有害事象は眠気であるため、睡眠薬との併用や夜間の転倒には十分注意する。オランザピンを用いない3剤併用療法を行う場合には、遅発期の悪心・嘔吐を軽減する目的から5-HT₃受容体拮抗薬は第2世代のパロノセトロンを選択することが望ましい。また、AC療法では、パロノセトロン使用下において2日目以降のデキサメタゾンの省略が可能である。

骨髓抑制

- ・好中球減少

化学療法後、一般的な目安として、7-10日で減少し始め、10-14日で最低値となり、3週間ほどで回復する

この間は感染症に注意：手洗いうがいをする、人混みを避ける、など

- ・貧血(赤血球減少)、血小板減少

重度の場合には、輸血をすることもある

dose-dense EC療法におけるG-CSF投与

Q25 乳がんにおいて、G-CSF 一次予防投与を前提に増強したがん薬物療法を行うことは有用か？
(CQ)

推奨の強さ	エビデンスの強さ	
2 (弱い)	A (強)	乳がんにおいて、G-CSF 一次予防投与を前提に治療強度を増強したがん薬物療法を行うことを弱く推奨する 合意率：100% (23/23 名)

解説

G-CSF 一次予防投与を前提に、乳がんの周術期がん薬物療法のサイクルを3 週毎から2 週毎に短縮するdose-dense 療法によってOS やEFS の改善が示唆されており、乳がん周術期治療としてdose-dense 療法を行うことを弱く推奨する。

ペグフィルグラスチムについて

- ・先発品名：ジーラスタ®皮下注3.6mg
- ・当院では現在バイオシミラー製剤を採用
- ・当院dose-dense EC療法レジメンではday3に投与

- ・持続型G-CSF製剤

- ・効能・効果(一部抜粋)

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

- ・用法・用量

通常、がん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組み換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下注射する

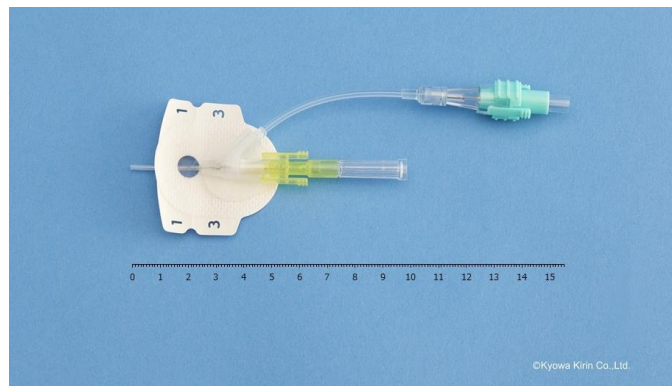
*がん化学療法剤の投与開始10日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない

ジーラスタ®皮下注3.6mgポディーポッド

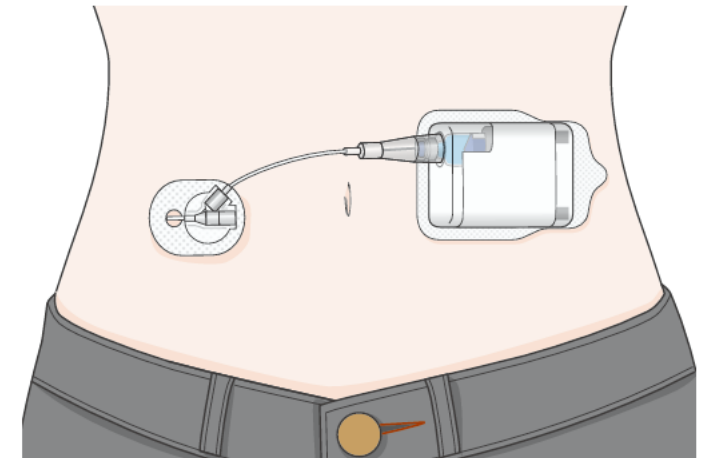
特徴

化学療法終了後に製剤を起動、装着する
製剤を装着した約27時間後に、自動的に薬液の投与が開始される
投与時間は約24分間

利点：G-CSF製剤投与のために再来院する必要がなくなる



装着イメージ



脱毛

- ・治療開始約2-3週間後から始まり、毛髪、眉毛、まつ毛、体毛が抜ける
- ・アントラサイクリン系、タキサン系で起こりやすい
- ・治療終了後、徐々に生えてくるが、回復の時期は個人差がある
- ・ウィッグや帽子、バンダナで対策

エピルビシン注意点①

・心毒性

用量依存性に心毒性を生じる

総投与量 $900\text{mg}/\text{m}^2$ 以下とする

過去の治療歴を含め、アントラサイクリン系薬の総投与量を確認する

*ドキシソルビシンなど他のアントラサイクリン系薬も合わせた投与量

・投与後1～2日間、尿が赤くなることを患者へ説明

エピルビンシン注意点②

・血管外漏出

壊死起因性抗がん薬：水泡や潰瘍、びらんをもたらす可能性がある薬剤。また、組織傷害や組織壊死のような重度な副作用が起こる可能性がある

予防策：自然滴下式の輸液装置を用いることで、リスクを減らす

治療：患部の冷却やステロイド外用剤。重症の場合には皮膚科や形成外科へのコンサルテーションが必要

アントラサイクリン系薬の血管外漏出治療薬として、デクスラゾキサソニン(サビーン®)点滴静注用500mgがある

シクロホスファミド注意点

・出血性膀胱炎

薬が膀胱内にとどまることで、膀胱の粘膜を傷つける

症状：血尿、排尿時痛、残尿感、頻尿

予防：水分を摂取する

尿意を感じたら我慢せずに排尿する

* EC療法ではエピルビシンにより尿が着色するため、自覚症状のある場合には血尿を疑う

まとめ

- ◆HER2陰性早期乳癌の治療においてアントラサイクリン系薬の使用が推奨されており、進行・再発乳癌でも用いられる。
- ◆催吐性リスクが高い
- ◆dose-dense EC療法ではペグフィルグラスチムの一次予防投与を行う
- ◆薬剤の特徴として、エピルビシンによる心毒性、血管外漏出、シクロホスファミドによる出血性膀胱炎に注意が必要