


2025年1月24日

# さいたま市民医療センター 2024年度第2回 レジメン説明会 乳癌 AC/EC/dose-dense AC, DTX



 社会医療法人 さいたま市民医療センター  
大木崇弘

当研修は、連携充実加算算定要件に含まれる研修会です。

## COI開示

本日の内容について開示すべきCOIはございません。

社会医療法人 さいたま市民医療センター  
大木崇弘

当院  
ホームページ

医療関係者の方へ

院内採用レジメナー覧

- ホーム
- ▼ ご来院される方へ
- ▼ 当センターについて
- ▼ 特徴・取組み
- 交通アクセス
- 採用情報

ホーム > 医療関係者の方へ

医療関係者の方へ

- 紹介予約のご案内
- 診療情報提供書作成依頼
- 地域医療連携室
- 糖尿病医療連携バス
- 医療関係者向けイベントのご案内
- 保険薬局の皆様へ

保険薬局の皆様へ

保険薬局の皆様へ

- お知らせ
- 院内採用レジメナー覧
- 院外処方可能な医薬品一覧および新規薬
- さいたま市薬剤師会との院外処方せん
- 院外処方箋への臨床検査値の記載について
- 調剤過誤発生時の報告手順について

院内採用レジメナー覧

さいたま市民医療センター

ホーム

- 悪性リンパ腫
- 悪性胸膜中皮腫
- 悪性線維性組織球腫
- 胃癌

レジメン名	対象疾患	1コース期間	抗悪性腫瘍薬・投与スケジュール
セツキシマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	1週間	セツキシマブ 初回 400mg/m <sup>2</sup> day1 2コース目以降 250mg/m <sup>2</sup> day1
カベシタピン+ペバシズマブ	結腸・直腸癌	3週間	ペバシズマブ 7.5mg/kg day1 カベシタピン 2000mg/m <sup>2</sup> /日 day1タ-15朝
パニツムマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	2週間	パニツムマブ 6mg/kg day1
イリノテカン+パニツムマブ	RAS野生型の結腸・直腸癌	2週間	パニツムマブ6mg/kg day1 イリノテカン150mg/m <sup>2</sup> day1
S-1+ペバシズマブ	結腸・直腸癌	6週間	ペバシズマブ 5mg/kg day1, 15, 29 S-1 80-120mg/日 day1タ-29朝
CAPIRI	結腸・直腸癌	3週間	イリノテカン 200mg/m <sup>2</sup> day1 カベシタピン 1600mg/m <sup>2</sup> /日 day1タ-15朝
			ペバシズマブ 7.5mg/kg day1 イリノテカン 200mg/m <sup>2</sup> day1 カベシタピン 1600mg/m <sup>2</sup> /日 day1タ-15朝
			ラチン 130mg/m <sup>2</sup> day1 カベシタピン 2000mg/m <sup>2</sup> /日 day1タ-15朝

【お問い合わせ先】

さいたま市民医療センター 薬剤科  
電話・FAX：048-799-5138

# 本日も話します内容

## 乳がんの疫学

## レジメン、治療薬紹介

…今回は

AC/EC/dose-dense AC, DTXです。



# 乳がんの疫学

がん情報サービス  
ganjoho.jp

罹患数 92153人  
女性1位、全体4位 (2020年)

死亡数  
女性4位 (2022年)

がん罹患数の順位 (2020年)

	1位	2位	3位	4位	5位
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	肺	胃	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

がん死亡数の順位 (2022年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

## 乳がんのリスクファクター

女性 (男性の約100倍)

内因性エストロゲンへの曝露期間 (妊娠可能期間が長いとリスク上昇)

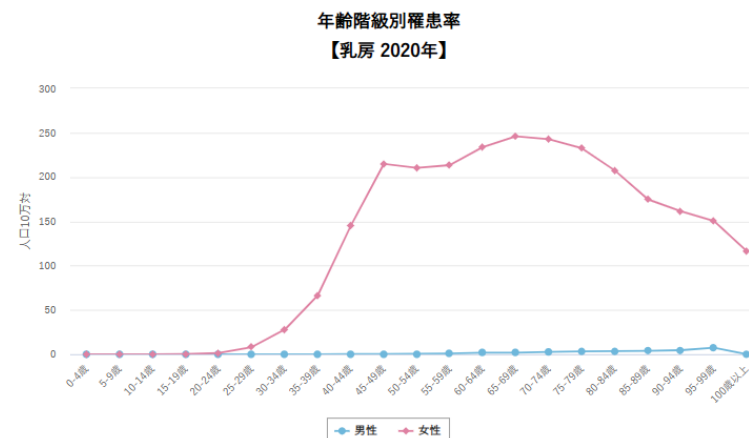
低用量経口避妊薬、エストロゲン・プロゲスチン配合薬によるホルモン補充 (HR 1.26)

生活習慣 (アルコール摂取、喫煙、高脂肪食)

遺伝 (*BRCA1/BRCA2*変異など)

肥満

加齢(40代後半から60代前半がピーク)



# 用語の定義

## 早期乳癌(early breast cancer ; EBC)

切除可能乳癌(Stage0- III A)を指す



## 局所進行乳癌(locally advanced breast cancer ; LABC)

遠隔転移を有しない局所進行乳癌(Stage III B, III C)を指す

Stage III BはT4症例(皮膚浸潤などを認める)


Stage III CはN3症例(領域リンパ節転移が広範囲)

## 転移・再発乳癌(metastatic breast cancer ; MBC)

遠隔転移を有するStage IVの乳癌(転移乳癌)と、初期治療後に遠隔転移をきたした乳癌(再発乳癌)を指す

# 乳がんのサブタイプ

## ホルモン受容体 HER2

増殖能力	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
	低い	高い	
HER2 陰性	<b>約7割</b> ① ホルモン受容体陽性 / HER2陰性 ルミナル A タイプ ホルモン受容体高発現 低増殖能 		④ トリプルネガティブ (ホルモン受容体陰性 / HER2陰性) 
	中間群	ルミナル B タイプ ホルモン受容体低発現 高増殖能 	
HER2 陽性	② ホルモン受容体陽性 / HER2陽性 		③ ホルモン受容体陰性 / HER2陽性 

※サブタイプにより異なります

乳がんINFOナビより

<https://www.nyugan-infonavi.jp/senmoni/yakubutsu3.html>

# AC/EC, DTXはどんな人に行う治療か？

## 周術期化学療法（術前または術後）…EBC, (LABC)

### AC/EC/dose-dense AC, DTX

AC or EC followed by taxaneが基本(AC or EC 4コース → taxane 4コース)  
taxaneはパクリタキセル(毎週)またはドセタキセル(3週ごと)

周術期に行う薬物療法の目的は、潜在的な「微小転移」の根絶・制御により、  
治療およびより長い生存期間を目指すことである。

## 転移・再発乳がんに対する治療…MBC, (LABC)

AC/EC(周術期にアントラサイクリン系未使用の場合)  
(DTX)

延命、症状緩和、病勢コントロールなどが目的





# タキサンの使い方は何がいいか？

## Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer

PMID: 18420499

N Engl J Med. 2008 April 17; 358(16): 1663-1671

腋窩リンパ節陽性または  
高リスクのリンパ節陰性  
乳癌女性4950名  
AC療法4コース後

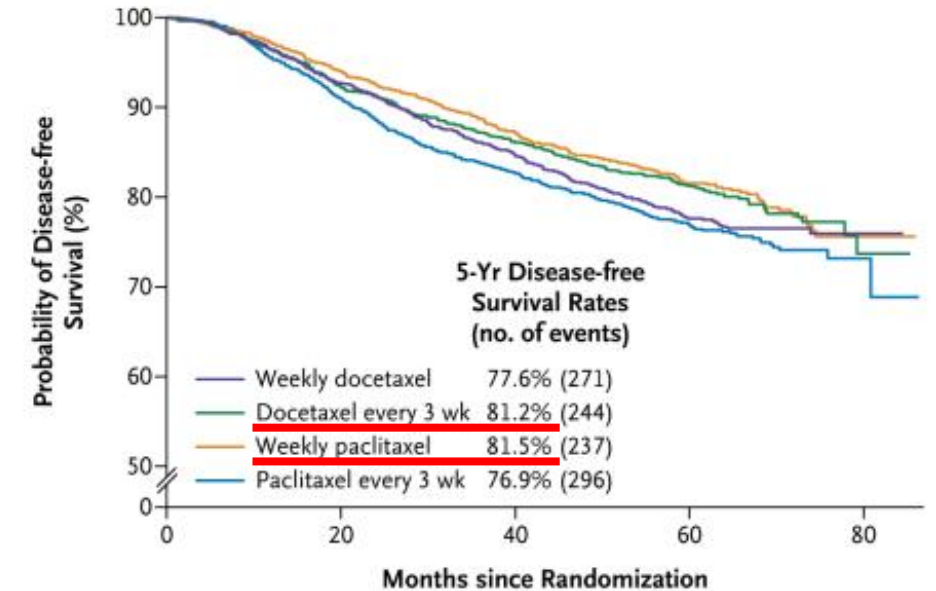
R

- ドセタキセル毎週(12回)
- ドセタキセル3週毎(4回)
- パクリタキセル毎週(12回)
- パクリタキセル3週毎(4回)

主要評価項目：無病生存率

Treatment Group	No. of Patients	Hazard Ratio for Disease-free Survival (98.3% CI)	P Value
Weekly paclitaxel	2484	1.27 (1.03–1.57)	0.006
Docetaxel every 3 wk	2489	1.23 (1.00–1.52)	0.02
Weekly docetaxel	2483	1.09 (0.89–1.34)	0.29

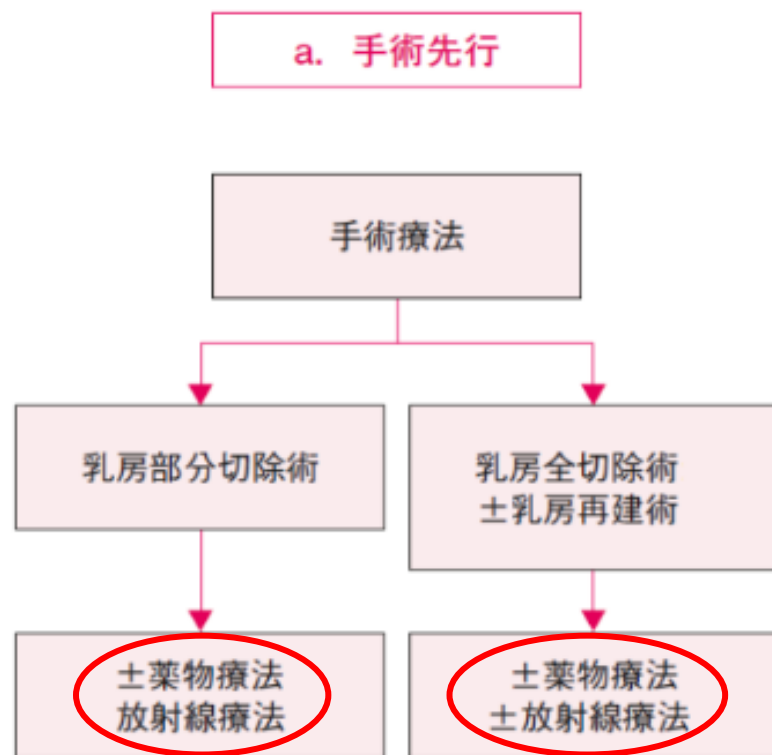
vs パクリタキセル3週毎



No. at Risk	0	20	40	60	80
Paclitaxel every 3 wk	1253	1127	987	674	24
Weekly paclitaxel	1231	1145	1025	681	33
Docetaxel every 3 wk	1236	1127	1027	684	31
Weekly docetaxel	1230	1127	1000	657	29

パクリタキセル毎週  
または  
ドセタキセル3週毎

# 1. 病期 I ~ IIIAの早期乳癌に対する治療 EBC



術後補助化学療法  
(Adjuvant Chemotherapy)  
※サブタイプにより異なります



術前化学療法  
(Neoadjuvant Chemotherapy)  
※サブタイプにより異なります

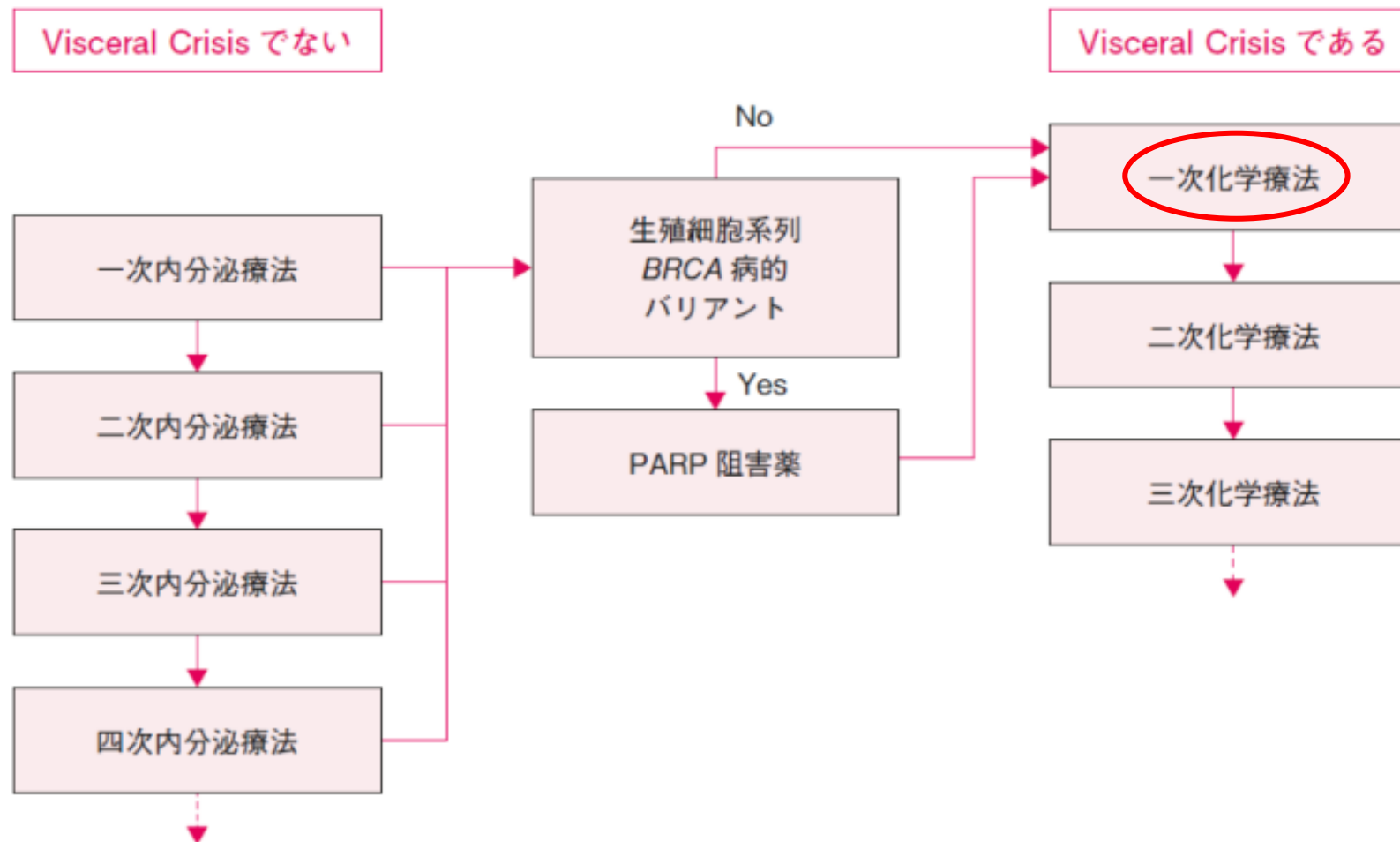
# 局所進行乳癌（StageⅢB, ⅢC） LABC

治療の流れ



# 転移・再発乳癌 MBC HR+, HER2-

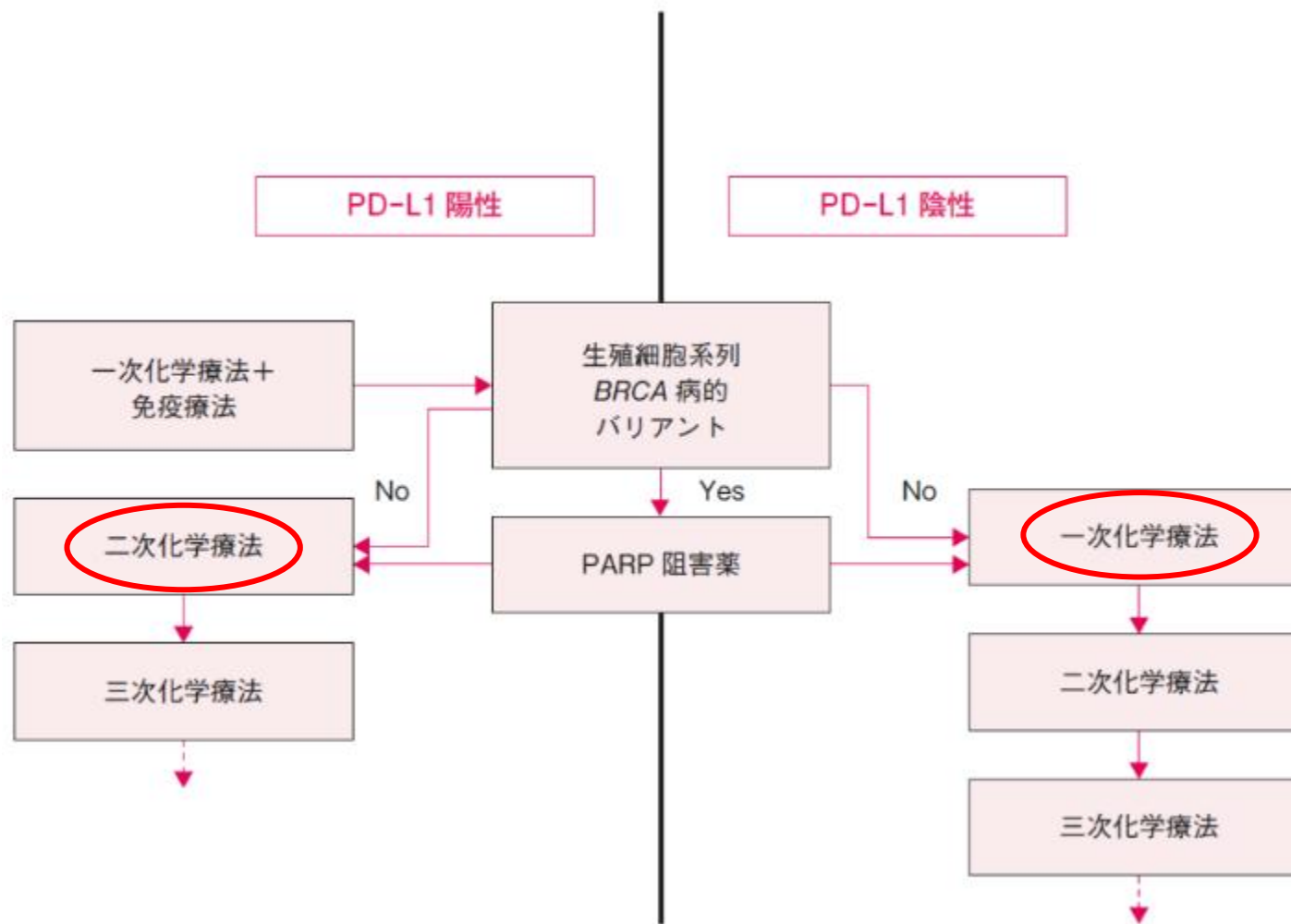
## a-1. ホルモン受容体 (HR) 陽性HER2陰性転移・再発乳癌の場合



Visceral Crisis：徴候や症状、臨床検査値で評価される重度の臓器障害、および疾患の急速な進行

# 転移・再発乳癌 MBC HR-, HER2-

## a-2. トリプルネガティブ転移・再発乳癌の場合



# 転移・再発乳癌

MBC HER2+

## a-3. HER2陽性転移・再発乳癌の場合

一次抗 HER2 療法（化学療法併用）

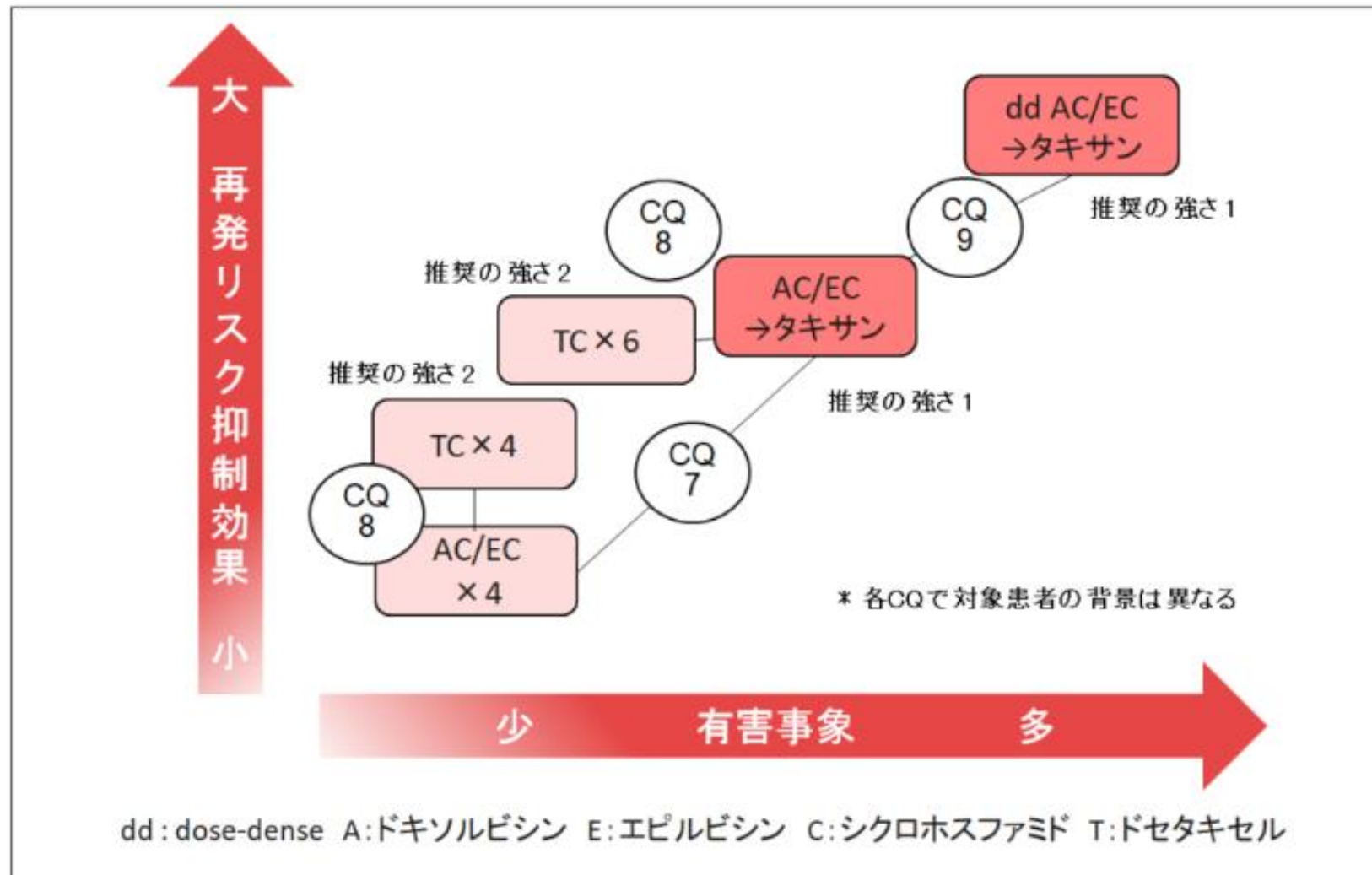
ドセタキセル

二次抗 HER2 療法（化学療法併用）

三次抗 HER2 療法（化学療法併用）



# レジメン毎の再発リスク抑制効果と有害事象の関係



再発リスクが高い場合は、dose-dense化学療法を行うことが強く推奨される。  
(リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陰性 など)

# Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews

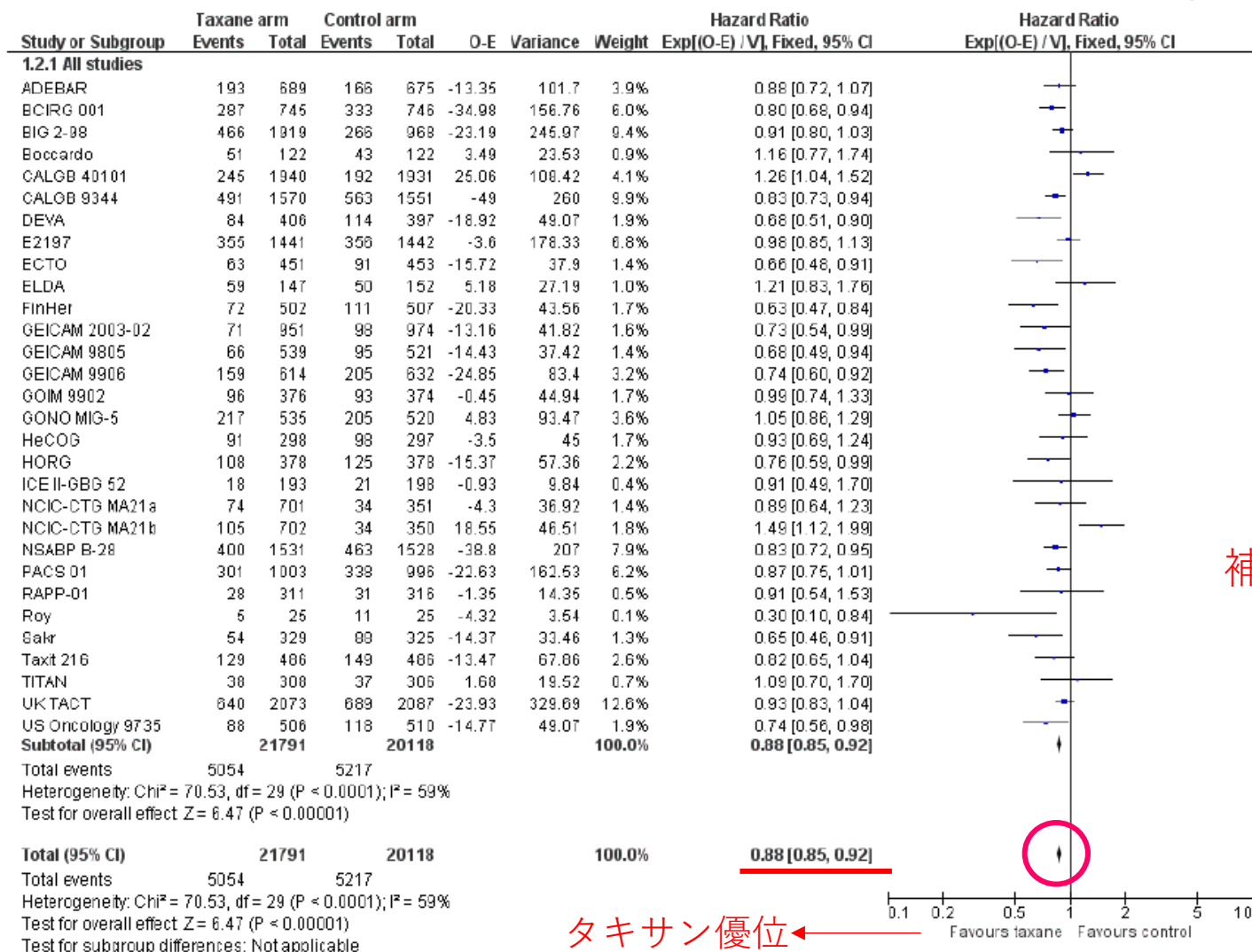
Willson ML, Burke L, Ferguson T, Gherzi D, Nowak AK, Wilcken N

Willson ML, Burke L, Ferguson T, Gherzi D, Nowak AK, Wilcken N.

Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 9. Art. No.: CD004421.

DOI: 10.1002/14651858.CD004421.pub3.



outcome: 1.2 Disease-free survival: all studies.  
無病生存率

Hazard Ratio 0.88  
(95%CI 0.85-0.92)

補助化学療法にはタキサンを足す！

→AC/EC followed by taxane

タキサン優位 ←

PMID: 31476253



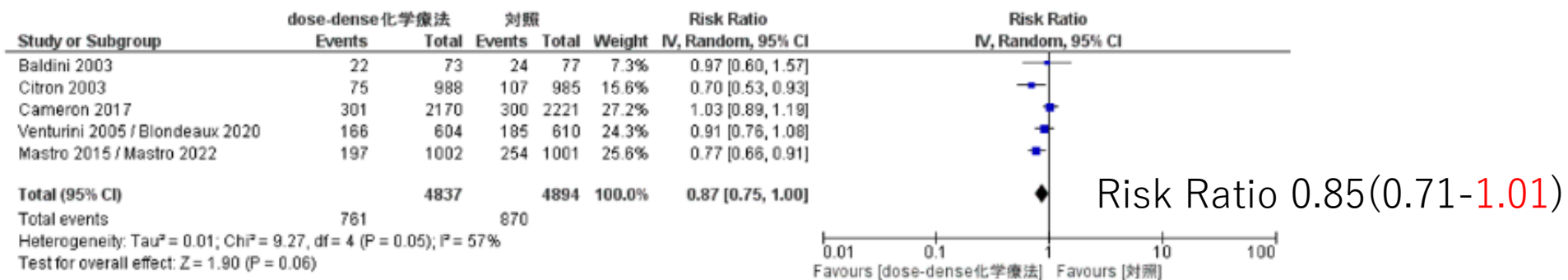


## CQ9 化学療法を行う早期乳癌に対して、dose-dense化学療法は勧められるか？

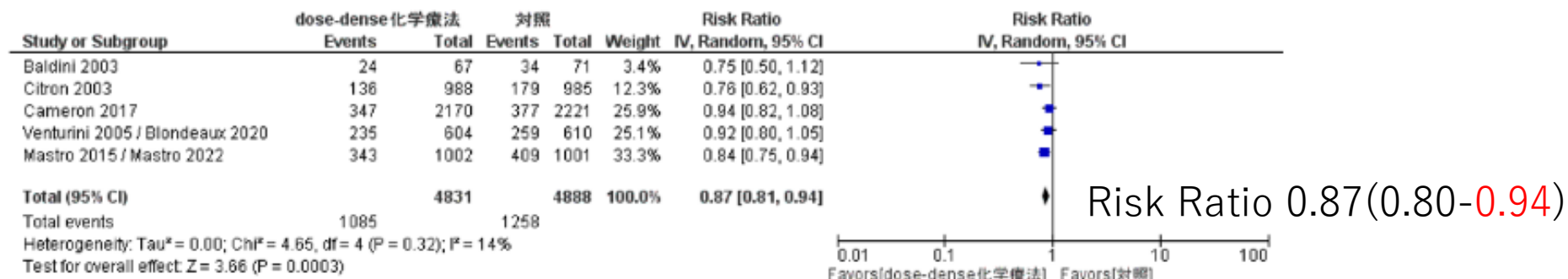
●再発リスクが高い場合は、dose-dense化学療法を行うことを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：86% (66/77)

### OS(全生存期間)

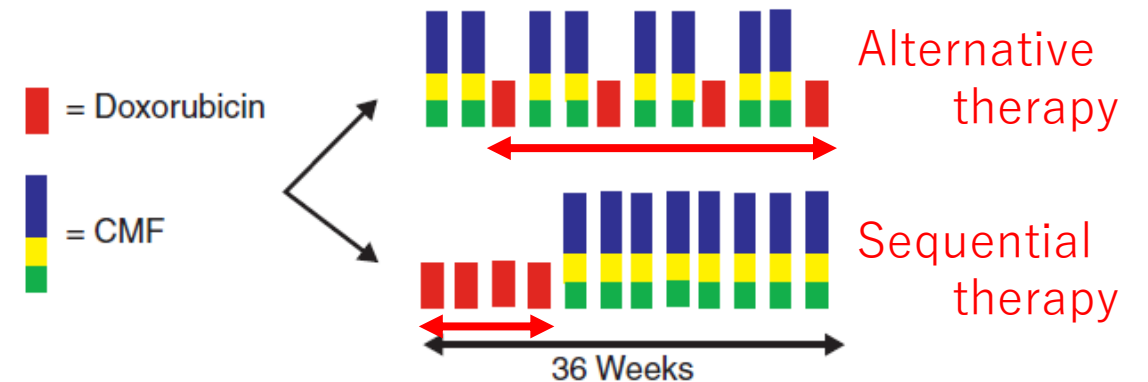


### DFS(無病生存期間)



# Dose Intensity(用量強度)とは

$$\text{Dose Intensity (DI)} = \frac{\text{投与量}(\text{mg}/\text{m}^2)}{\text{投与期間}(\text{週})}$$



10年後の無再発生存割合 28% vs 42%

JAMA. 1995 Feb 15; 273(7): 542-7

PMID: 7837388

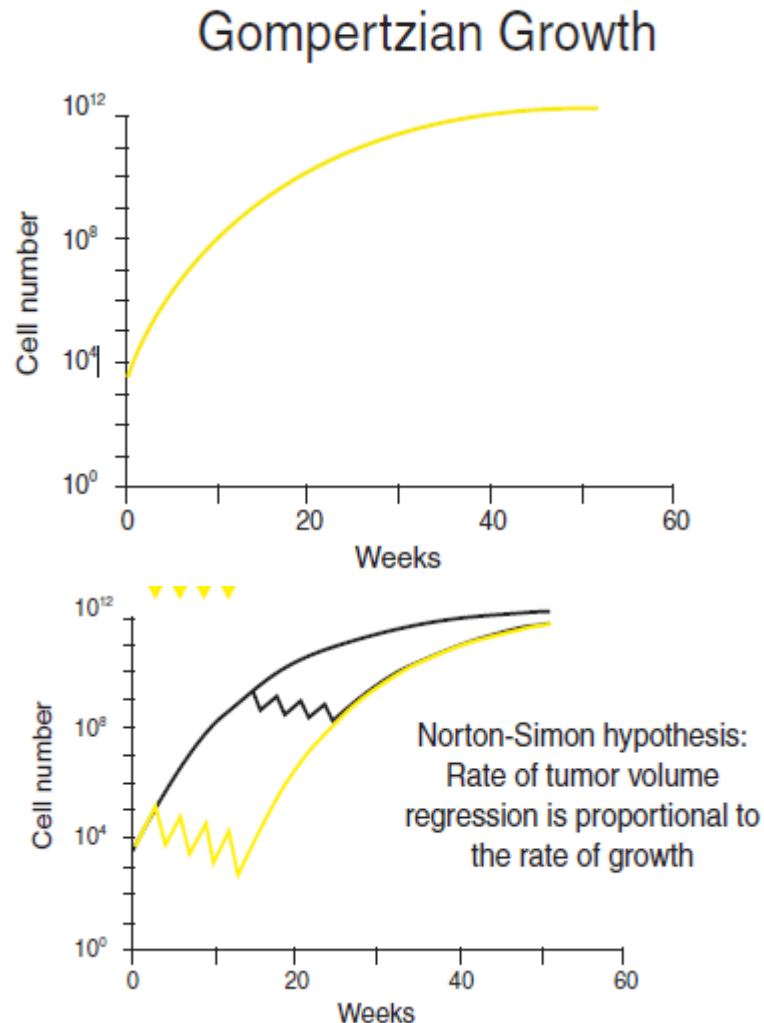
## Dose Intensity を高める方法

①1回あたりの投与量を増やす：Dose escalation 分子を増やす

②投与間隔を短くする：Dose dense 分母を減らす

ペグフィルグラスチム併用による dose denseレジメン

# Gompertzian modelとNorton-Simon仮説



*The Oncologist* 2005; 10: 370–381

## Gompertzian model

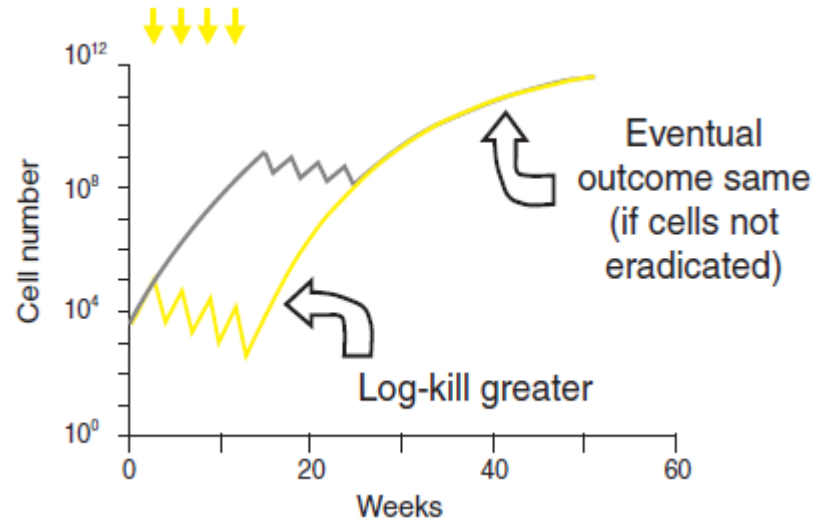
がん細胞増殖率は全細胞数に逆相関し、腫瘍細胞は小さいときほど早く増殖するという経験的モデル。

## Norton-Simon仮説

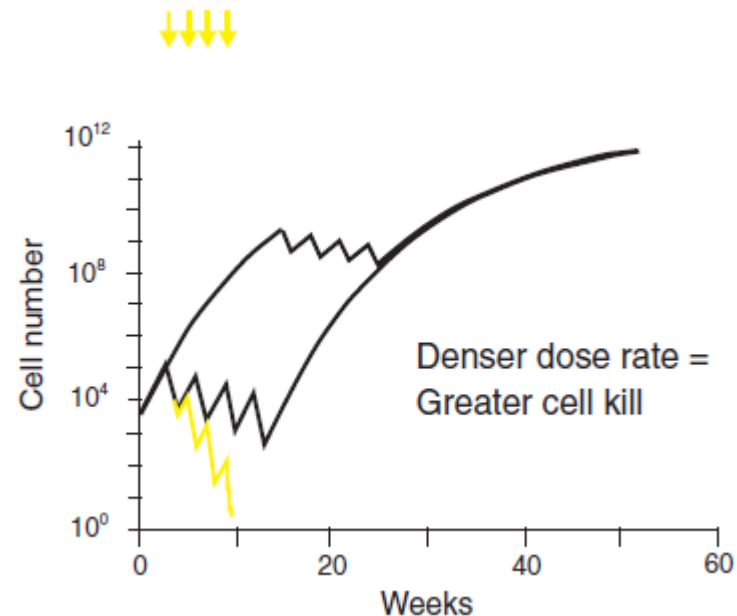
抗がん剤による殺細胞割合は、腫瘍の増殖速度に比例するという仮説。

小さい腫瘍に対する早期治療で根治を目指す術後補助化学療法の根拠となる。

# Adjuvant ChemotherapyとDose-dense Chemotherapyの根拠



Gompertzian modelでは、腫瘍量が**少ないときは増殖速度が速く**、薬剤による殺細胞割合(log-kill)が大きい**が**、腫瘍量が**多くなるにつれて増殖速度が遅くなり**、同じ薬剤を投与しても殺細胞割合が少なくなる。



小さい腫瘍(微小転移)に対する早期治療で根治を目指す術後化学療法(adjunct chemotherapy)、腫瘍が再増大する期間を極力短くするdose-dense Chemotherapyの有効性がNorton-Simon仮説で説明できる。

# 投与スケジュール(AC, EC) 3週ごと (dose-denseは2週ごと)



## AC療法

パロノセトロン  
ホスネツピタント  
デキサメタゾン  
30分



ドキソルビシン  
(アドリアマイシン)  
60mg/m<sup>2</sup>  
15分



シクロホスファミド  
600mg/m<sup>2</sup>  
30分



flush



flush

## EC療法

パロノセトロン  
ホスネツピタント  
デキサメタゾン  
30分



エピルビシン  
90mg/m<sup>2</sup>  
or 60mg/m<sup>2</sup>  
15分



シクロホスファミド  
600mg/m<sup>2</sup>  
30分

Clinical Trial > J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431-9. doi: 10.1200/JCO.2003.09.081.

Epub 2003 Feb 13.

## Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741

Marc L Citron<sup>1</sup>, Donald A Berry, Constance Cirincione, Clifford Hudis, Eric P Winer, William J Gradishar, Nancy E Davidson, Silvana Martino, Robert Livingston, James N Ingle, Edith A Perez, John Carpenter, David Hurd, James F Holland, Barbara L Smith, Carolyn I Sartor, Eleanor H Leung, Jeffrey Abrams, Richard L Schilsky, Hyman B Muss, Larry Norton

PMID: 15967831

dose-dense EC

## Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial

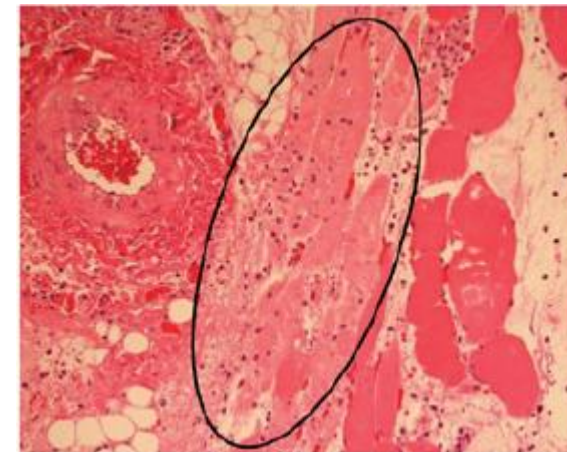
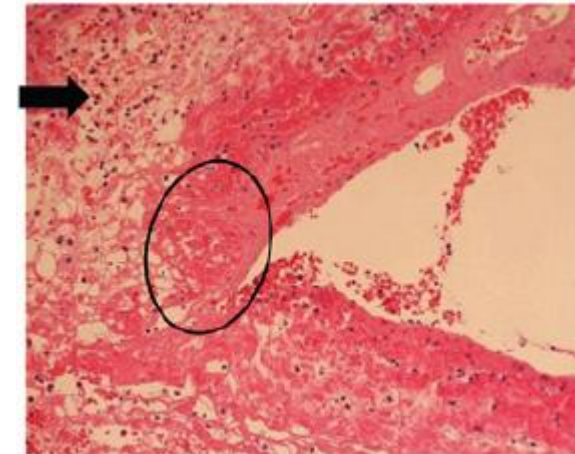
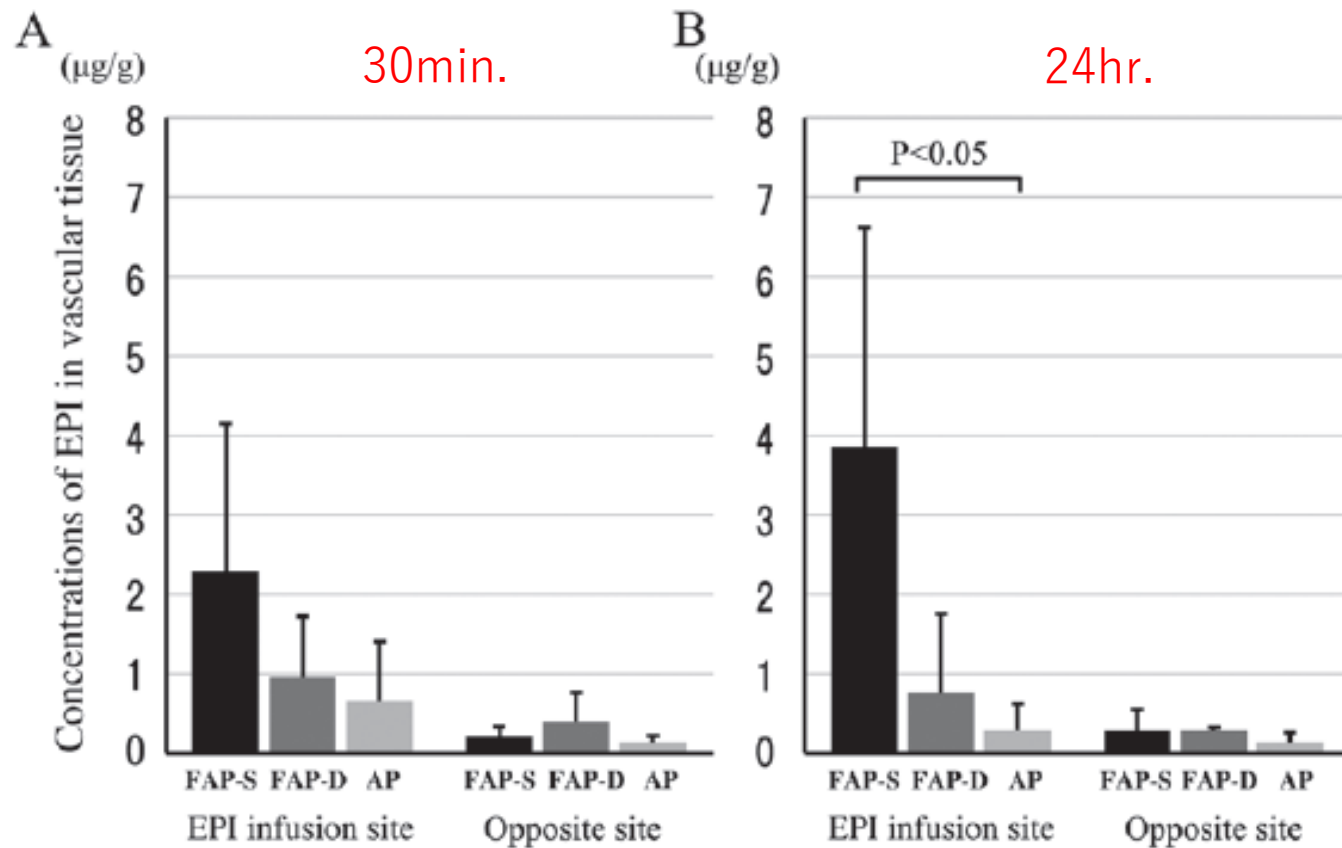
Lucia Del Mastro\*, Sabino De Placido\*, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentiis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Ardizzoni, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti, for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators†

PMID: 25740286

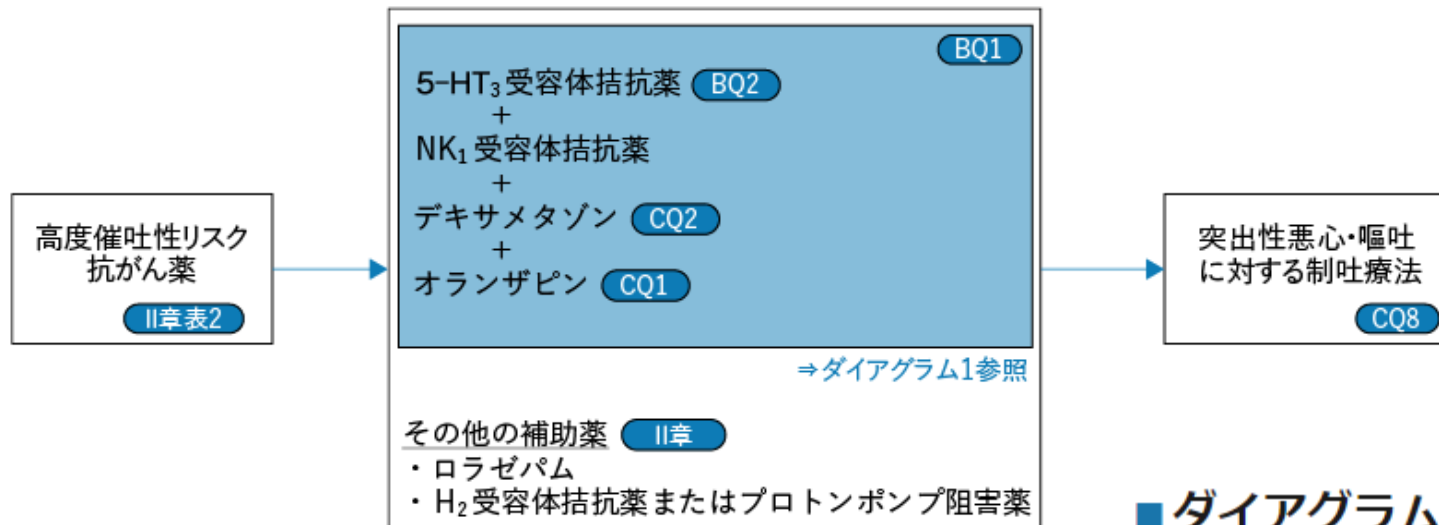
# Study on the infusion-site adverse events and vascular distribution of epirubicin in chemotherapy with epirubicin and fosaprepitant

Mol Clin Oncol. 2019 Jul; 11(1): 43-49

PMID: 31289676



## ■ アルゴリズム1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



制吐薬  
適正使用ガイドライン  
2023年10月8日訂 第3版

© 2023 Saitama Citizens Medical Center

日本癌治療学会



## ■ 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

パロノセトロン

ホスネツピタント

オプション

	急性期	遅発期			
	1	2	3	4	5 (日)
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬					
経口NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (mg)	125	80	80		
または 静注NK <sub>1</sub> 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	


省略



# Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study

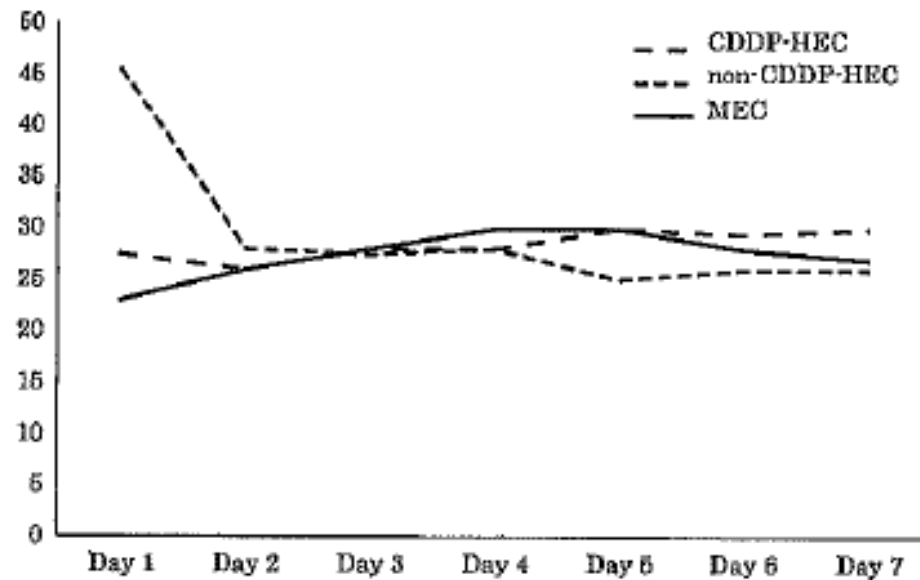
PMID: 25681876

## Group of Japan

[Kazuo Tamura](#) , [Keisuke Aiba](#), [Toshiaki Saeki](#), [Yoichi Nakanishi](#), [Toshiharu Kamura](#), [Hideo Baba](#), [Kazuhiro Yoshida](#), [Nobuyuki Yamamoto](#), [Yuko Kitagawa](#), [Yoshihiko Maehara](#), [Mototsugu Shimokawa](#), [Koichi Hirata](#), [Masaki Kitajima](#) & [CINV Study Group of Japan](#)

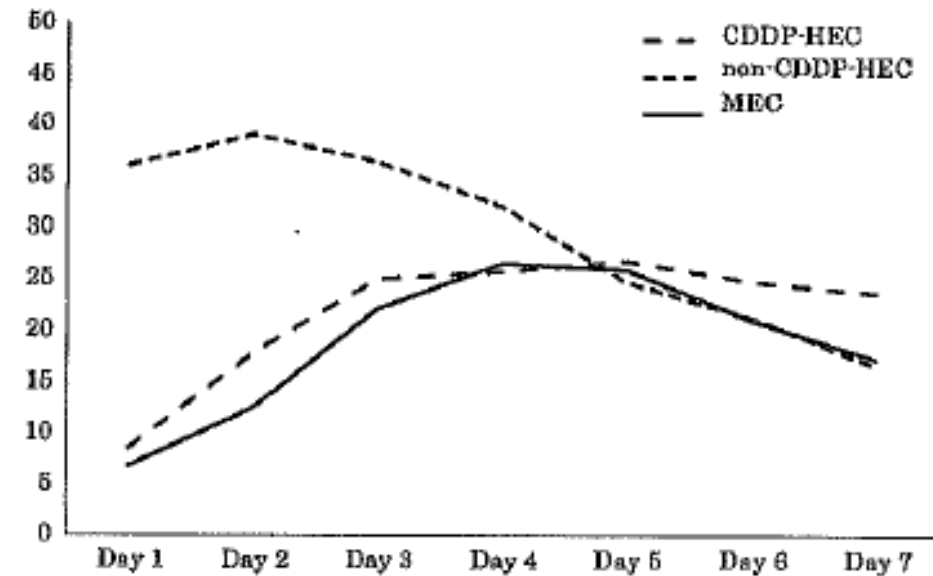
### 悪心の強さ

Severity of nausea measured by VAS (mm)



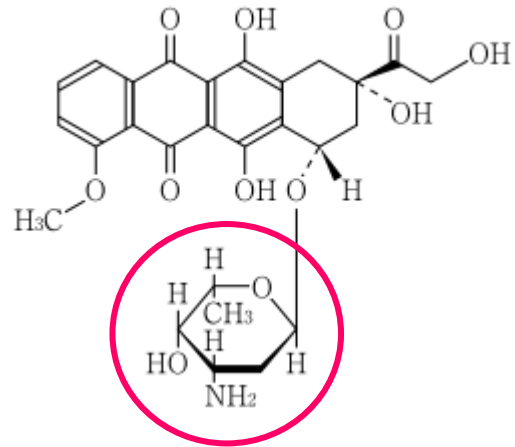
### 悪心の発現時期

Incidence of nausea (%)



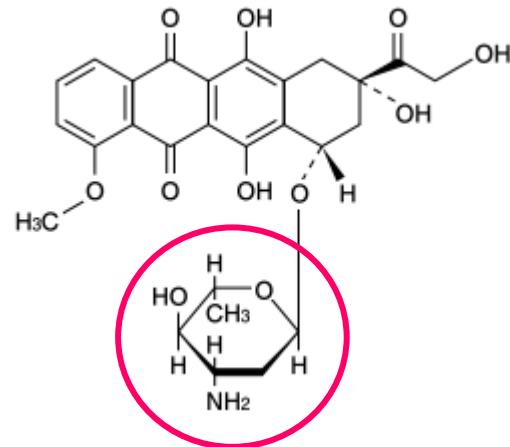
# AC/ECの副作用と対策

ドキソルビシン  
doxorubicin



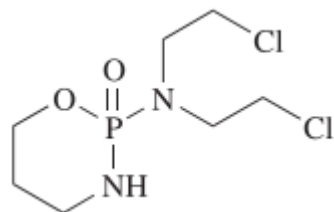
500mg/m<sup>2</sup>まで

エピルビシン  
epirubicin



900mg/m<sup>2</sup>まで

シクロホスファミド  
cyclophosphamide



副作用：

食欲不振、悪心、嘔吐（高度催吐リスクレジメン）

脱毛（ほぼ全部） ⇒ **ウィッグ等**

心筋障害（動悸、息切れ等） ⇒ **心臓エコー、心筋トロポニンI**

出血性膀胱炎（血尿、排尿時痛） ⇒ **飲水**

口内炎 ⇒ **クライオセラピー**

色素沈着 ⇒ **UV対策**

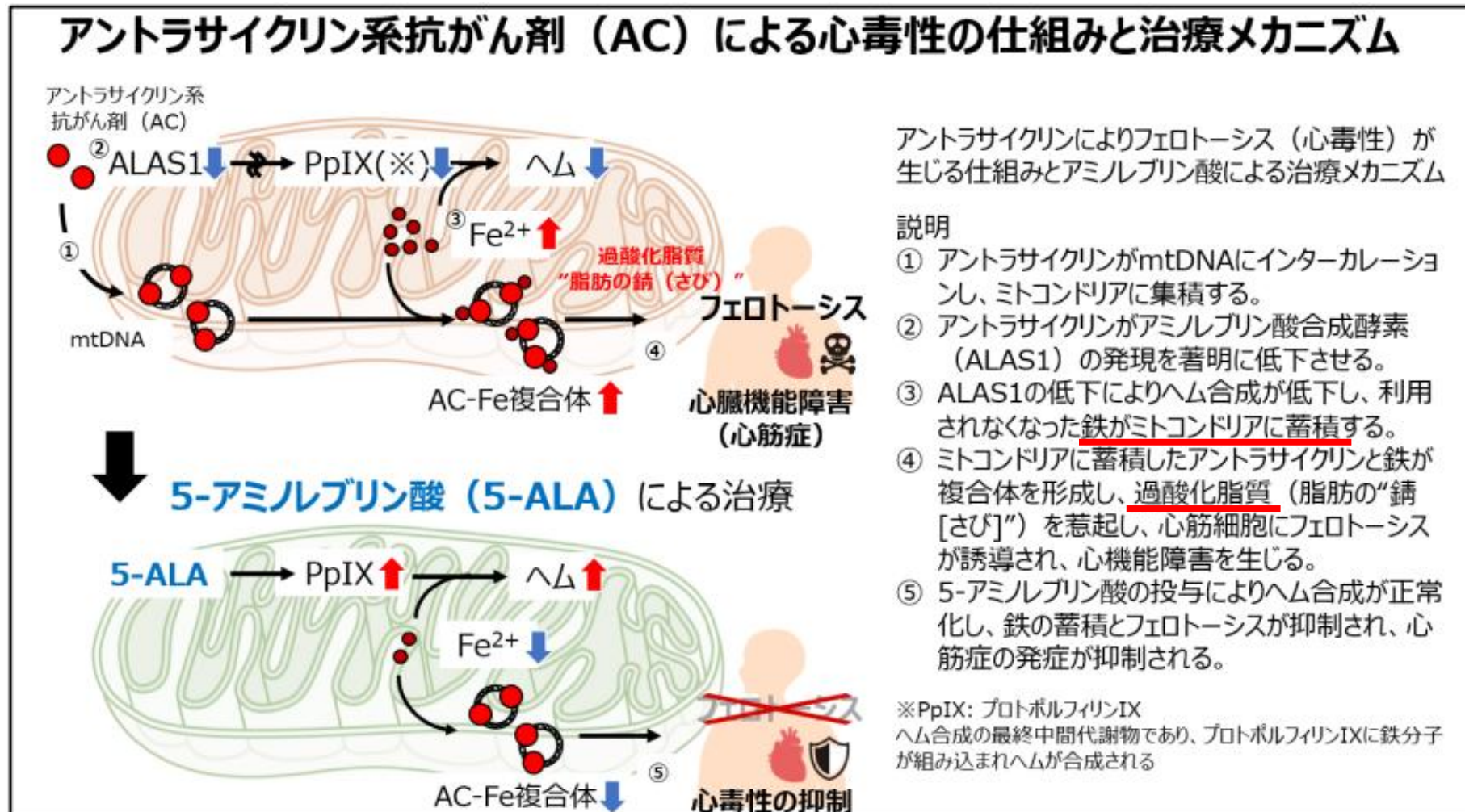
骨髄抑制 ⇒ **G-CSF、ペグフィルグラスチム**  
(血管外漏出)



# Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis

PMID: 36318618

Sci Signal. 2022 Nov; 15(758): eabn8017.

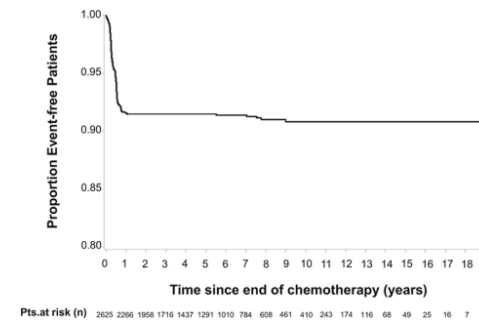


# アントラサイクリン系による心毒性

アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害は用量依存的であり化学療法終了後1年以内に起こることが多い PMID: 25948538

## Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy

Circulation. 2015 Jun 2; 131(22): 1981-8

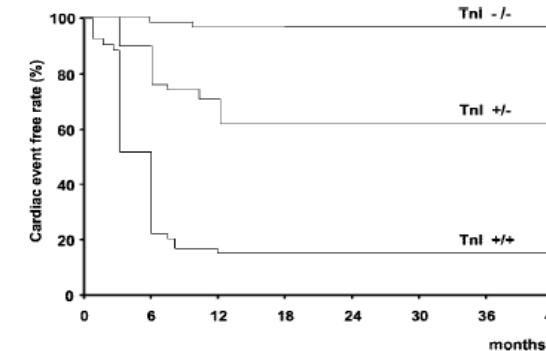


特に左室駆出率の低い症例や抗がん剤投与中にトロポニンIが陽性化した例ではリスクが高い

PMID: 15148277

## Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy

Circulation. 2004 Jun 8; 109(22): 2749-54

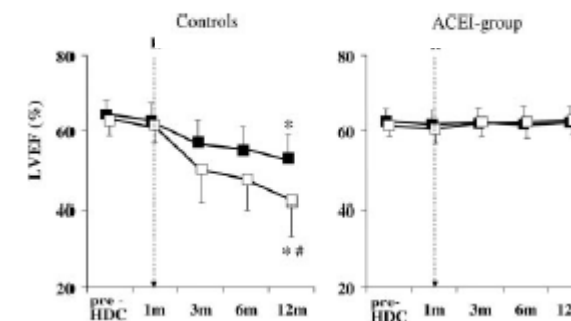


早期介入の意義は確定的ではないがACE-I/ARBとβ遮断薬投与が心筋障害の進行抑制に寄与する可能性がある

PMID: 17101852

## Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Circulation. 2006 Dec 5; 114(23):2474-81



# Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy

Daniela Cardinale, MD, PhD, FESC; Alessandro Colombo, MD; Giulia Bacchiani, MD; Ines Tedeschi, MSc; Carlo A. Meroni, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Maurizio Civelli, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Giuseppe Curigliano, MD, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

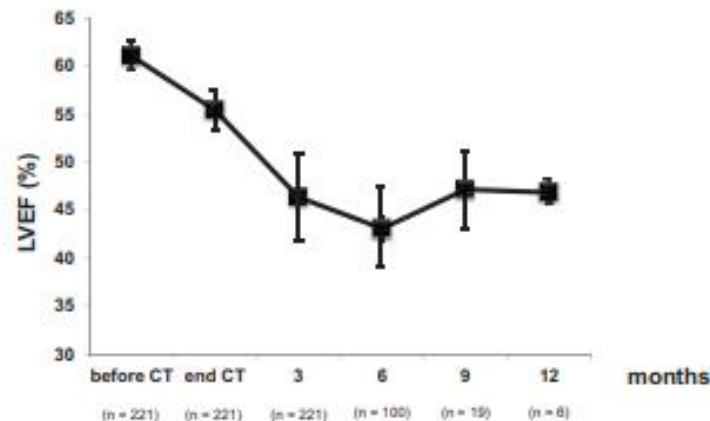
Circulation. 2015 Jun 2; 131(22): 1981-8

PMID: 25948538

## LVEFのモニタリングと 早期の心不全治療の効果

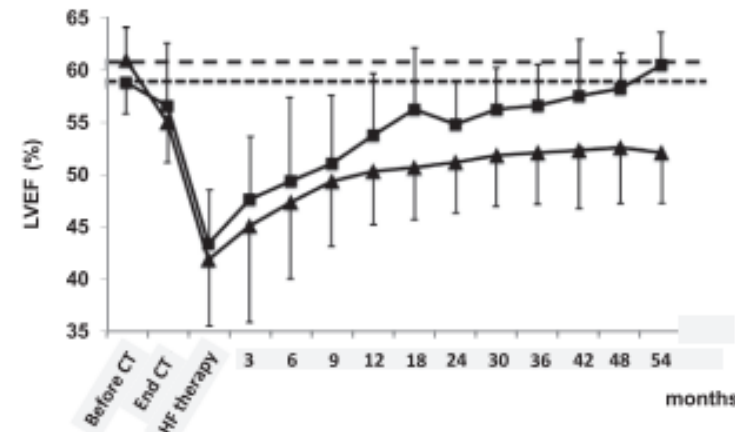


最初の1年間に心不全を発症した患者のLVEFの挙動



**Figure 2.** Left ventricular ejection fraction (LVEF; mean±SD) behavior in patients developing cardiotoxicity in the first year, from baseline (before starting chemotherapy) to the initiation of heart failure therapy. CT indicates chemotherapy; and SD, standard deviation.

早期の心不全治療にて82%の患者が心不全から回復



**Figure 3.** Left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with cardiotoxicity and with partial (triangle) or full (square) recovery with heart failure therapy. Data are mean±SD. CT indicates chemotherapy; HF, heart failure; and SD, standard deviation.

早期の介入(エナラプリル±β遮断薬)によって、  
アントラサイクリン系による心不全も可逆性が期待できる

## 投与スケジュール(DTX)

3週ごと

パロノセトロン  
デキサメタゾン  
15分



ドセタキセル  
75mg/m<sup>2</sup>  
60分



flush

副作用：

食欲不振、悪心、嘔吐（**軽度**催吐リスクレジメン）

脱毛（ほぼ全部）

浮腫 ⇒利尿剤、**デキサメタゾン**

関節痛、筋肉痛 ⇒**鎮痛薬**

末梢神経障害

口内炎

色素沈着

骨髄抑制

## Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure

Aurora Brønstad, Ansgar Berg, and Rolf K. Reed

Department of Biomedicine, Division for Physiology, University of Bergen, N-5009 Bergen, Norway

Table 2. Effects of paclitaxel, cremophor EL, docetaxel, saline, and no injection on  $E_{alb}$  and TTW

Group	n	$E_{alb}$	TTW
Absolute values (ml/g dry wt)			
No injection	25	$0.02 \pm 0.01$	$1.92 \pm 0.16$
Saline	28	$0.17 \pm 0.10^a$	$2.13 \pm 0.20$
<u>Docetaxel</u>	15	$0.44 \pm 0.27^b$	$2.29 \pm 0.28^b$
Cremophor EL	27	$0.15 \pm 0.10^d$	$1.90 \pm 0.21^e$
Paclitaxel	15	$0.27 \pm 0.17^c$	$2.04 \pm 0.20^c$
Change in values ( $\Delta$ )			
Saline minus no injection		$0.118 \pm 0.0884$	$0.0569 \pm 0.117$
Docetaxel minus saline		$0.179 \pm 0.244$	$0.112 \pm 0.314$
Cremophor EL minus no injection		$0.0951 \pm 0.0634$	$-0.0331 \pm 0.259$
Paclitaxel minus cremophor EL		$0.0896 \pm 0.193$	$0.0728 \pm 0.131$

Values are means  $\pm$  SD; n, no. of experiments.  $E_{alb}$ , albumin extravasation; TTW, total tissue water. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , no injection group vs. saline group; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , saline group vs. acetone group; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , Cremophor EL group vs. paclitaxel group; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , no injection group vs. Cremophor EL group; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , saline group vs. Cremophor EL group.

ドセタキセルにより間質液圧が低下し、  
 アルブミンの流出と浮腫を生じる

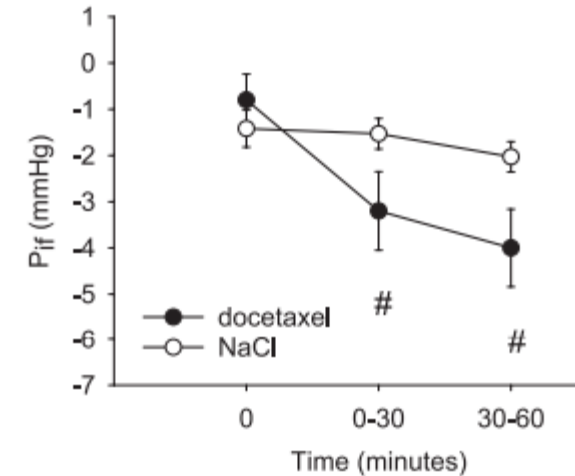


Fig. 2.  $P_{if}$  after docetaxel and physiological saline. Values are means  $\pm$  SE. # $P < 0.05$  compared with saline.

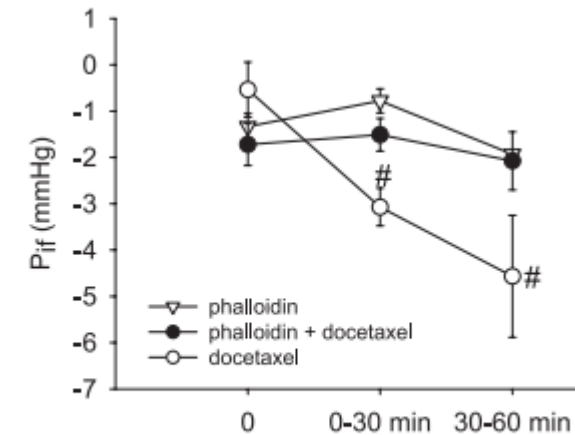
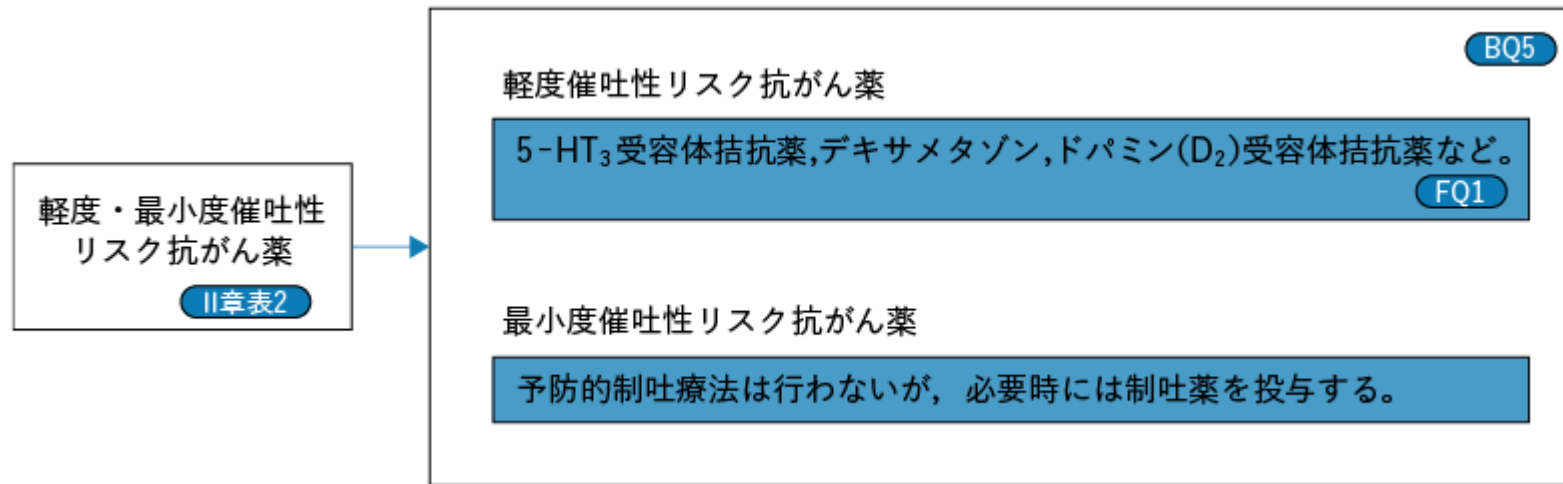


Fig. 3.  $P_{if}$  after docetaxel with and without pretreatment with phalloidin. The docetaxel experiments are different from those in Fig. 2. Values are means  $\pm$  SE. # $P < 0.05$  comparing the pretreated and untreated group.

## ■ アルゴリズム3：軽度・最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



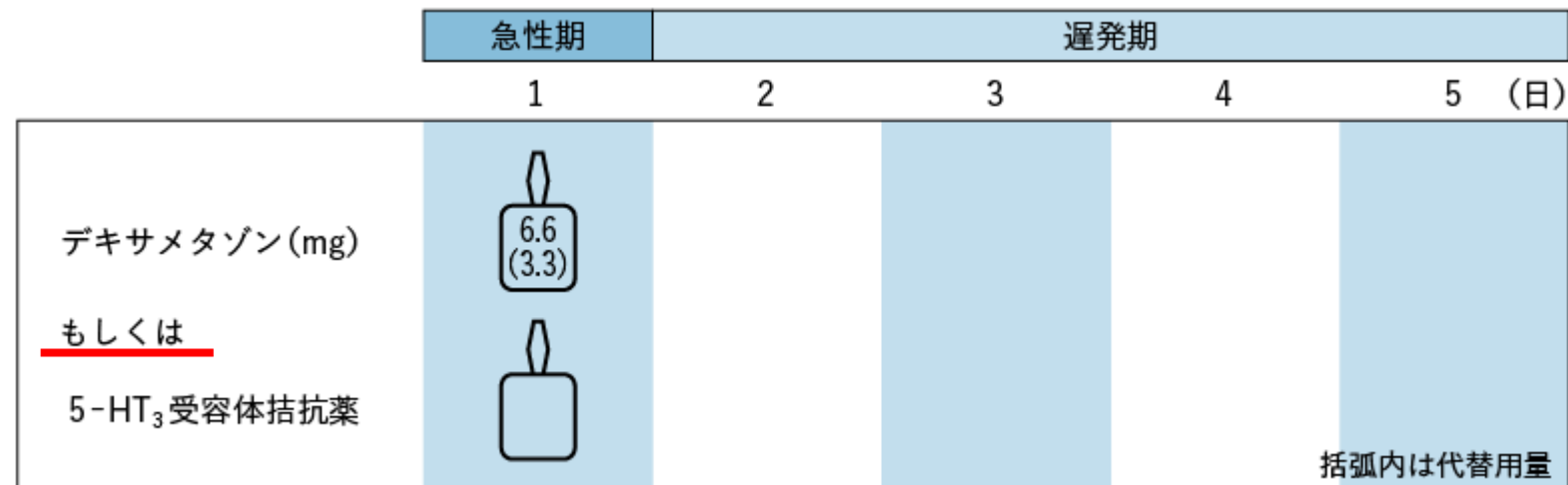
### 制吐薬 適正使用ガイドライン

2023年10月改訂 第3版

日本癌治療学会



## ■ ダイアグラム3：軽度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法





## まとめ

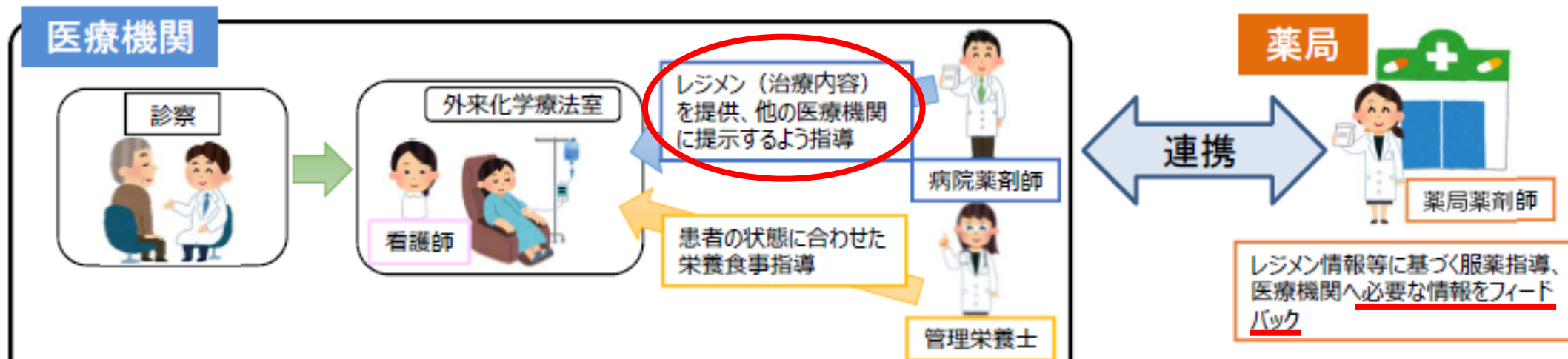
補助化学療法は**再発予防**のために行う。**Dose Intensity**を保つことが大事

アントラサイクリン投与期間中、投与後は**心筋障害**のモニタリングが必要  
(**早期発見・介入が大事!**)

アントラサイクリン系は生涯の**総投与量**に上限がある  
(過去の化学療法歴も調べる必要がある)

起こり得る有害事象を事前に説明、予防し、不安軽減に努めて  
治療完遂に寄与するのが薬剤師の役割

## 外来がん化学療法の質向上のための総合的な取組



### 質の高い外来がん化学療法の評価

#### (新) 連携充実加算 150点(月1回)

- 患者にレジメン（治療内容）を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備している場合の評価を新設。

### 外来栄養食事指導料の評価の見直し

- 外来化学療法の患者は、副作用による体調不良等により、栄養食事指導を計画的に実施することができないことから、患者個々の状況に合わせたきめ細やかな栄養管理が継続的に実施できるよう、外来栄養食事指導料について、要件を見直す。

### 薬局でのレジメンを活用した薬学的管理等の評価

#### (新) 特定薬剤管理指導加算2 100点(月1回)

以下の取組を評価

- 患者のレジメン等を把握した上で必要な服薬指導を実施
- 次回の診療時までの患者の状況を確認し、その結果を医療機関に情報提供