

2021年12月17日第四回レジメン勉強会



ココがポイント！

肺がんAMRレジメンについて

自治医科大学附属さいたま医療センター 薬剤部 新津京介

COI 開示

発表者名： 新津京介

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある
企業などはありません。



レジメンとは

用量、投与スケジュールなどが時系列で記載された、抗がん剤の投与計画

当センター薬剤部のHPにて閲覧可能

🏥 診療科のご案内

🏠 トップページ / 🏥 診療科のご案内 / 薬剤部

薬剤部

- 👤 スタッフ紹介
- 📄 業務内容と実績
- 🗓️ 病院・薬局ミーティング
- 👤 薬剤部の特徴
- 📄 調剤薬局へのお知らせ

診療科のご案内

- 👤 内科系診療部
- 👤 外科系診療部
- 👤 周産期母子医療センター 周

— 当センターのがん化学療法レジメンをご覧いただく前に

<はじめに>

当センターでは、使用する全てのレジメンを「がん化学療法小委員会」で審議し、承認登録しております。本ホームページでは、がん医療に関わる医療従事者を対象に、当センターで実施しているがん化学療法レジメンをご紹介します。外来と入院で使用頻度が高いレジメンを公開しております。保険薬局薬剤師と病院薬剤師の連携により、質の高い医療を提供できると考えております。

ただし、公開するレジメンは標準的なものであり、患者さんの状態等によって、支持療法薬や抗がん薬の投与量、投与速度、投与方法、投与順序等が変更となることがあります。予めご了承ください。

<使用上の注意>

当センターの許可なく無断使用及び二次利用(SNSへの無断転載を含む)することを固くお断りいたします。

当センターのがん化学療法レジメン

	左のXLSXアイコンをクリックすると、最新版（2020.11月更新）のExcelファイルをダウンロードすることができます。
	左のPDFアイコンをクリックすると、最新版（2020.11月更新）のPDFファイルをダウンロードすることができます。

● [主ながん化学療法レジメン](#)

レジメン

がん薬物療法に用いられる抗がん剤や併用薬物
注1)の**投与量・投与間隔・投与期間・投与時間を
時系列的**に規定する治療計画をいう。

注1：支持療法薬（制吐剤や補液）

プロトコール

症例選定基準、治療計画、データ収集、毒性
報告、効果評価、規制要件、同意文書、統計
解析に必要な手順などが明記された計画書を
いう。

レジメンの目的

レジメンを用いて抗がん剤を管理することで、
適正な治療を、**安全**に行うことができる

でもレジメンって・・・

たくさんあって違いがわからない

臨床試験などを参考に、病院ごとで作成

肺がん AMRについて解説していきます

(AMR：アムルビシン)

AMRを使うのはどんな患者さん？

- 再発小細胞肺癌に対して投与されることが多い
- 再発小細胞肺癌は初回化学療法終了後から再発までの期間が長い患者は、再発後の化学療法の客観的奏効率が高いとされる
- Sensitive relapse→60-90日以上経ってから再発
- Refractory relapse→上記以外
- Sensitive relapseに対してはノギテカン単剤、シスプラチン+エトポシドと同様に推奨される
- Refractory relapseに対しては第一選択薬となる（9つの試験のシステマティックレビューの結果より日本人に対する客観的奏効率38%、1年生存率34%）

アムルビシン・AMR

特徴 ドキソルビシンをはじめとする他のアンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は半合成品であり化学構造の変換に制約があったがアムルビシンは全合成品として創薬された。

薬理作用 主にトポイソメラーゼIIによる反応中間体（クリーバブルコンプレックス）の安定化による抗腫瘍効果を示す

用法用量 45mg/m²を約20mLの生食もしくはブドウ糖液に溶解し、1日1回3日間静注し3～4週間休薬をする

代表的な有害事象 骨髄抑制、消化器症状、心毒性

点滴スケジュール

- ①デキサメタゾン3.3mg + グラニセトロン3mg 30分 (点滴静注)
- ②アムルビシン**40mg/m²** + 生食50mL 5分 (**点滴静注**)
- ③生食50mL (フラッシュ用) 5分 (点滴静注)

①～③を3日間連続投与し3-4週間毎投与を繰り返す



代表的な有害事象について

骨髓抑制

消化器症状

心毒性

実臨床ではどのような副作用が発現しているのか？

2021年1月から10月末までのAMR投与患者（n=22）

有害事象（添付文書記載の頻度）	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
骨髄抑制（90%↑）			2（9%）	10（45.5%）
発熱性好中球減少症（14%）		3（13.6%）		
悪心（50%↑）	4（18.2%）			
肝機能障害（10-20%↑）	1（4.55%）		1（4.55%）	
間質性肺炎（0.1-5%）		2（9%）		
心機能障害（5%↑）				

	減量なし (40mg/m ²)	1段階減量 (35mg/m ²)	2段階減量 (30mg/m ²)	中止
骨髄抑制	3	7	2	
間質性肺炎				2

当院データより演者作成（2021年1月-10月末）
カルセド®添付文書より一部抜粋

骨髄抑制

- 抗がん剤により骨髄が障害

骨髄で産生されている白血球(好中球)、血小板、ヘモグロビンが減る

- 最低値となる時期 = Nadir

白血球：10～14日目　血小板：14～21日目　ヘモグロビン：半減期が長く、低値の状態が蔓延化しやすい

- 自覚症状に乏しい

感染症予防、転倒予防など。感染症の兆候が現れたらすぐ病院へ連絡を

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)

- 発熱：腋窩温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$
- 好中球減少： $< 500/\mu\text{L}$ 、または $< 1,000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $< 500/\mu\text{L}$ になると予測される

- 感染巣がないか症状の問診、診察
- 血算、白血球分画、血清生化学検査
- 静脈血培養 (2セット)
- 必要に応じて胸部 X 線写真、検尿

MASCC スコアで評価

21 点以上 | 20 点以下

低リスク

高リスク

キノロンの予防投与なし

キノロンの予防投与あり

抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム薬 (単剤) を経静脈投与^{#1}
 ・施設での臨床分離菌の感受性を考慮して薬剤を選択する

臨床所見、画像、培養結果に基づいて適正な抗菌薬を併用する
 ・血行動態が不安定、蜂窩織炎を合併、MRSA など薬剤耐性グラム陽性菌感染症が疑われる場合は抗 MRSA 薬を併用
 ・敗血症性ショック、肺炎、*P. aeruginosa* 感染を合併した重症例ではアミノグリコシドまたはキノロンを併用

[患者側の要因]
 ・消化管の吸収に問題なく内服可能
 ・介護者がいる
 ・緊急時に来院する交通手段がある
 [病院側の要因]
 ・急変時に常時対応可能な外来診療体制が整備されている

外来で経口抗菌薬治療
 ・シプロフロキサシン+クラブラン酸・アモキシシリン
 ・治療初期は十分な観察を行う

・静注治療を必要とする明らかな感染症
 ・消化器症状のため内服困難
 ↓
 入院で静注抗菌薬治療

← 腋窩温 38°C を目安とし、1時間以上持続する
 固形がんの化学療法で10-50%

項目	スコア
● 臨床症状 (下記の 1 項目を選択) * 無症状	5
* 軽度の症状	5
* 中等度の症状	3
● 血圧低下なし	5
● 慢性閉塞性肺疾患なし	4
● 固形腫瘍である、または造血器腫瘍で真菌感染症がない	4
● 脱水症状なし	3
● 発熱時に外来管理	3
● 60 歳未満 (16 歳未満には適用しない)	2

入院して治療を開始する場合、感染巣や原因菌が判明していなくても、抗緑膿菌活性のある抗菌薬を開始する G-CSF 製剤の投与を考慮する

^{#1}：セフェピム、メロベナム、タゾバクタム・ピペラシリン、セフトジジムなど

FNの予防・対応

低リスク症例の治療

- ①シプロフロキサシン 1回200mg 1日3回 + クラブラン酸・アモキシシリン1回1錠1日3回
- ②レボフロキサシン 1回500mg1日1回

FN予防のために

- ①治療前にFNリスク評価を行う（**65歳以上、PS不良、がん薬物療法歴、放射線治療歴、持続する好中球減少、手術歴、ビリルビン高値（2以上）、腎機能低下（Ccr<50）**）
- ②G-CSFの1次予防的投与、2次予防的投与の適応、**投与量、投与スケジュール**の変更を考慮

患者指導

- ①手洗い、手指のアルコール消毒、皮膚、口腔内の**清潔保持を理解**する
- ②適切な抗菌薬の**服用方法を理解**する（相互作用、服用日数）
- ③初期症状（発熱、咽頭痛、口内炎、咳嗽、腹痛、潰瘍、発疹、滲出液など）が出現した際、**指示された対応**（薬剤の内服、病院への連絡）**を行うことを理解**する

病院薬局双方での「**患者指導が大切**」

薬剤性肺障害

疑う

すべての薬剤は肺障害を引き起こす可能性がある

当薬含ロ サプリメント 甘味

症状 / 検査所見

症 状

咳（特に乾性）
息切れ・呼吸困難

レッドフラッグサインを見逃さない

「乾性咳嗽、息切れ・息苦しさ、（発熱・皮疹）」

肺障害の発症リスク因子の存在がある（既存の肺線維症・間質性肺炎、放射線療法、腎障害、高齢、喫煙歴、糖尿病、低アルブミン血症など）

日本人

検査所見

肝障害
好酸球増加
KL-6 上昇など

薬剤性肺障害を疑うポイント

薬剤性肺障害の治療

➤原因薬剤や臨床病型を考慮しステロイドの投与を行う

重症度	PaO ₂	治療*
軽 症	≥ 80 Torr	被疑薬中止
中等症	60 Torr ≤, < 80 Torr	ステロイド治療 2-4週間投与後漸減
重 症	< 60 Torr (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	パルス療法+ステロイド継続投与 1-2ヶ月で終了

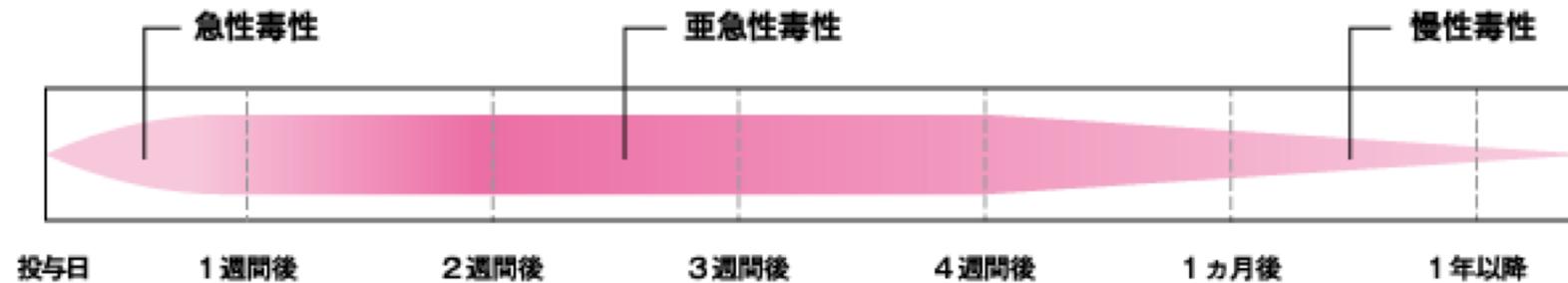
PaO₂：動脈血酸素分圧
正常値80-100 Torr (mmHg)

ステロイド治療：PSL換算で0.5-1.0mg/kg日

パルス療法：メチルプレドニゾン500-1000mg/日 3日間

心機能障害

アンストラサイクリン系「心筋」障害型（タイプⅠ）



- **急性毒性**：投与中～数日以内に発現し、不整脈、一過性の左室機能低下などを生じる。**投与量に相関せず、可逆的。**
- **亜急性毒性**：投与後数週～数ヵ月以内に発現し、心筋炎、拡張不全などを生じ、予後不良となる。
- **慢性毒性**：投与後数ヵ月～数年以降に発現し、心不全、左室機能障害などを生じる。**累積投与量に相関し、不可逆的。**

フリーラジカル産生による酸化ストレス、心筋細胞のミトコンドリア障害、トポイソメラーゼⅡ阻害によるDNA障害によって生じると考えられている

心機能障害リスク因子と上限量

リスク因子

- ・アンスラサイクリン系薬剤の累積投与量、治療歴
- ・女性
- ・年齢：>65歳、小児（18歳未満）
- ・腎不全
- ・縦隔への放射線照射治療の既往
- ・併用する抗がん薬（アルキル化薬、微小管阻害薬、分子標的薬など）
- ・併存症（心血管障害、高血圧、心血管障害の家族歴）

抗がん薬	上限量	力価換算
ドキソルビシン	500mg/m ²	1
エピルビシン	900mg/m ²	0.5
ピラルビシン	950mg/m ²	0.5
ダウノルビシン	25mg/kg	0.75
ミトキサントロン	160mg/m ²	3
イダルビシン	120mg/m ²	—
アムルビシン	添付文書上の上限量の規定はなし。他のアンスラサイクリン系薬剤による前治療が限界量に達している場合は、禁忌。	—

心機能障害の治療と患者指導

心不全の治療

- ①原因薬剤の中止・休薬
- ②早期に β 遮断薬やACE阻害薬を開始

患者指導

- ①心不全症状（呼吸困難、咳嗽、息切れ、動悸、下腿浮腫等）が出現した際は速やかに**病院へ連絡することを理解**する
- ②薬局窓口でも定期的に心機能の検査を受けているか確認する
- ③かかりつけ薬剤師宛に連絡が来た際は速やかに病院へ連絡するように指導する（もしくは電話連絡を病院へ行う）

トレーニングレポート例

調剤薬局→当センター

- アンスラサイクリン系の投与歴について
- 生化学、血算データの確認
- 病院へ連絡するべき症状の理解度
- 刺入部位の異常
- 電話フォローアップの結果（発熱、咳嗽、息切れ等）
- 服薬アドヒアランスの確認

当センター→調剤薬局

- 入院で施行した際の副作用発現状況
- 当院で追加になった薬剤の処方目的
- アンスラサイクリン系の投与歴について
- 抗がん剤投与量、総投与量について
- 血管外漏出の有無
- 検査データについて

最後に

- がん患者さんにも積極的に介入を
- 介入するときは、**知識**と**経験**があると心強い
- 一人の薬剤師が介入するがん患者さんの数はそんなに多くない

スタッフ間で知識、経験の共有 学会、研修会へ参加