

2021年9月17日第三回レジメン勉強会



ココがポイント！

肺がんPEM/CDDP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 中澤紘

COI 開示

発表者名： 中澤紘

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 周産期センター

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

抗がん剤投与確認書

肺がんレジメン： PEM+CDDP(イマド[®]) (short hydration)療法

(3週毎 4~6コース)

患者名: _____ 年齢: _____ 性別 (M/F): _____ レジメン確認薬剤師 印

体重(kg): _____ ml 体高: _____ kg 血清 Cr: _____ mg/dL CLcr: _____ ml/min

対象疾患: 悪性胸膜中皮腫、NSCLC(扁平上皮癌以外)その他 (_____) 21日間/1コース

	day 1.....22.....
PEM (500mg/ ml)	↓ ↓
アリゾラチン (75 mg/ ml)	↓ ↓

Day	事件	投与開始	血清Cr/血清Clcr	実施中の他	薬名	薬名/用量	Day 1	Day	Day
1	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(ハートメイン)	速度: _____ 時間: 30分		ジフルダチン	500mg	9:00		
					アリゾラチン	75mg			
2	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(ハートメイン)	速度: _____ 時間: 30分		生食	500g	11:00		
3	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(静脈)	速度: _____ 時間: 30分		アミノ酸	0.15kg	11:00		
					デキストラン	9.9kg			
					生食500g				
4	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(静脈)	速度: _____ 時間: 30分		アリゾラチン	500mg/日	11:30		
					生食	500g			
5	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(静脈)	速度: _____ 時間: 30分		生食	500g	11:30		
6	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(静脈)	速度: _____ 時間: 30分	アリゾラチン終了後、30分おけからの開始	アリゾラチン	500mg/日	12:00		
					生食	500g			
7	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(ハートメイン)	速度: _____ 時間: 30分		ゼリー	300g	13:00		
8	末梢静脈注射 (点滴)	末梢(ハートメイン)	速度: _____ 時間: 30分		ジフルダチン	500mg	13:30		

薬剤師 〇〇〇〇〇 確認薬剤師
薬剤師 〇〇〇〇〇
薬剤師 〇〇〇〇〇

2012.5 再作成
2012.6 再改訂



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。

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。

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

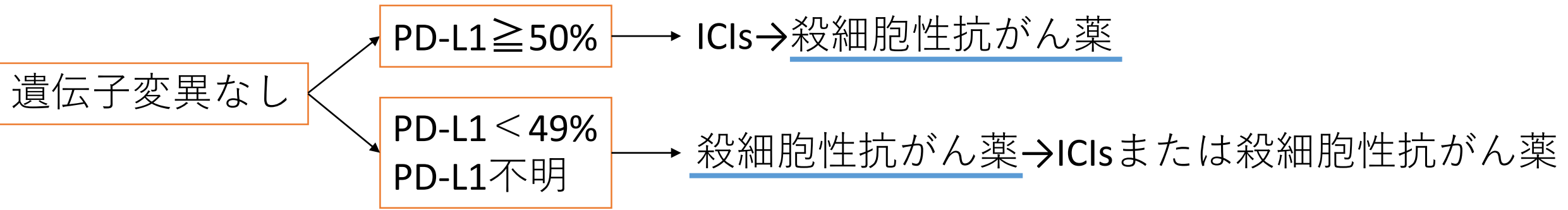
肺がん PEM/CDDPについて解説していきます

(PEM：ペメトレキセド CDDP：シスプラチン)

PEM/CDDPを使うのはどんな患者さん？

非小細胞肺癌 切除不能or根治放射線照射不能

遺伝子変異あり → 経口分子標的薬 → 殺細胞性がん薬 → ICIs ICIs:免疫チェックポイント阻害薬



PEM/CDDPを使うのはどんな患者さん？

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。

[[臨床成績]の項参照]

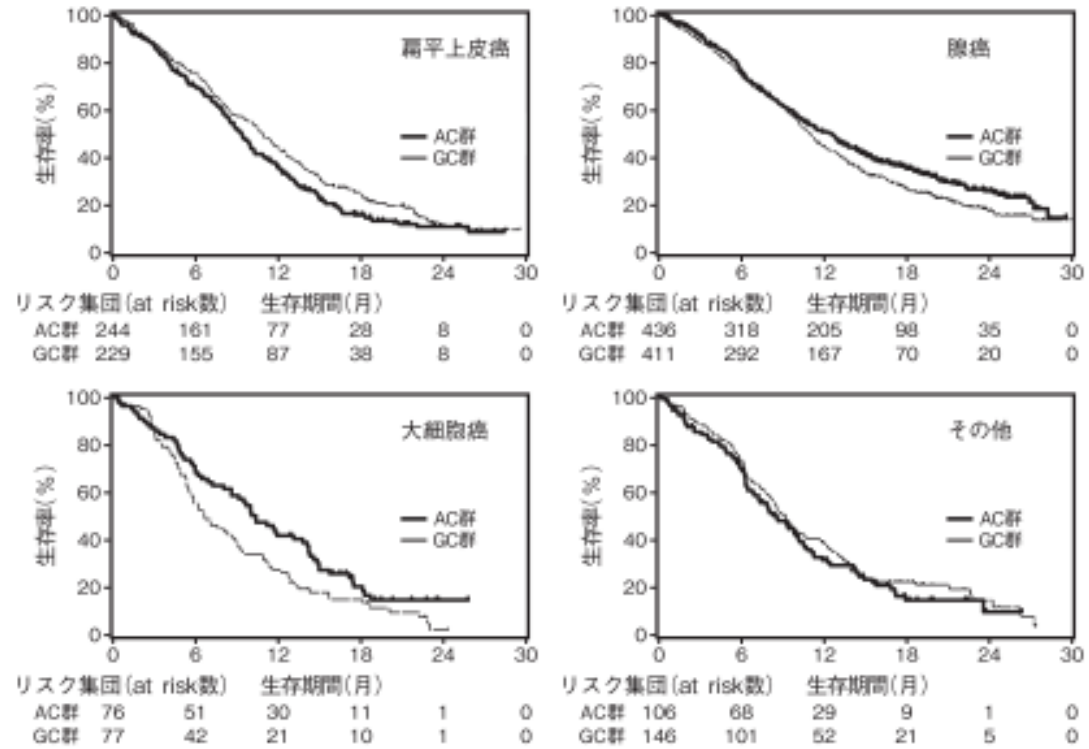


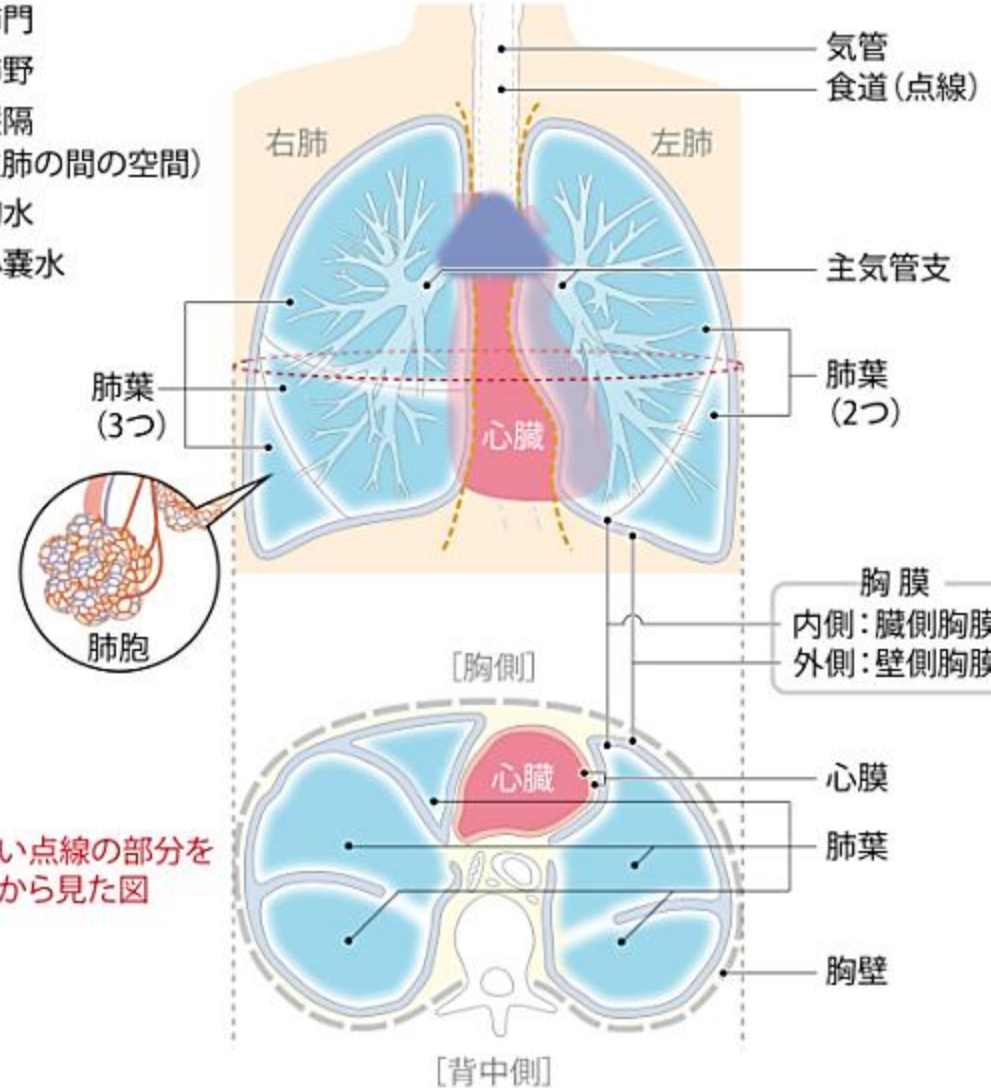
図2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移

AC群：ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群
 GC群：ゲムシタピン及びシスプラチン併用投与群

非扁平上皮がん

非小細胞非扁平上皮肺がん

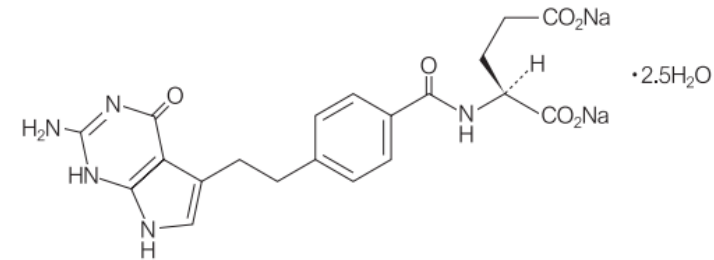
- 肺門
- 肺野
- 縦隔 (右左肺の間の空間)
- 胸水
- 心嚢水



■ 赤い点線の部分を
下から見た図

	組織分類	多く発生する場所	特徴
非小細胞 肺がん	腺がん	肺野	<ul style="list-style-type: none"> ・肺がんの中で最も多い ・症状が出にくい
	扁平上皮がん	肺門 (肺野部の発生頻度も高くなっている)	<ul style="list-style-type: none"> ・咳や血痰などの症状が現れやすい ・喫煙との関連が大きい
	大細胞がん	肺野	<ul style="list-style-type: none"> ・増殖が速い
小細胞 肺がん	小細胞がん	肺門・肺野 ともに発生する	<ul style="list-style-type: none"> ・増殖が速い ・転移しやすい ・喫煙との関連が大きい

ペメトレキセド・PEM



特徴

葉酸拮抗薬。本邦では2009年から肺がんに対して承認された。

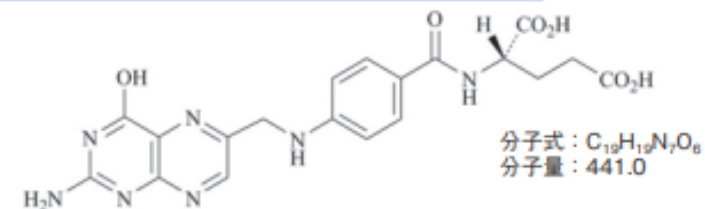
副作用対策として葉酸とビタミンB12の投与が必須。

薬理作用

DNAの塩基の合成に必要な複数の葉酸代謝酵素を阻害することで、S期において抗腫瘍効果を発揮。

用法用量

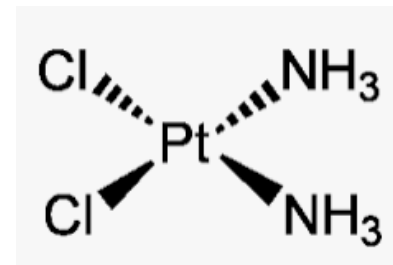
500mg/m²を3週間に1回投与



代表的な有害事象

発疹、骨髄抑制、悪心、AST/ALT上昇

シスプラチン・CDDP



特徴

細菌増殖の実験中に使用した白金電極から偶然発見された。様々な白金化合物の中でcis- di- amminedichloroplatinum (CDDP) が最も有望な抗腫瘍化合物として選出された。

薬理作用

クロリド配位子が脱離し、脱離部ががん細胞DNAと結合する。
それにより細胞周期を停止させる(細胞周期非依存的)。

用法用量

A法からI法まで存在しており癌腫によって異なっている。非小細胞肺がんではE法 (1日1回70-90mg/m²を点滴、少なくとも3週間休薬を1クールとして投与を繰り返す)。

代表的な有害事象

悪心嘔吐、腎障害、骨髄抑制、聴覚障害



代表的な有害事象について

発疹

体幹や上肢に多い かゆみを伴う 軽症が多い

デキサメタゾンなし国内第II相試験：73.8%

デキサメタゾンあり国内第I,II相試験：32%(別の試験)

発疹の発現と重症化予防のため、ステロイドの予防投与が推奨

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

葉酸、ビタミンB12 予防投与の背景

- 1999年の国外第III相試験では、葉酸、ビタミンB12を併用しておらず、因果関係を否定できない死亡例が7%認められた。
- ベースラインのホモシステイン高値が、重度の毒性（Grade4血小板減少、Grade4好中球減少、感染、Grade3/4下痢、粘膜炎など）の発現と関連性があることが示された。
- ベースラインのホモシステイン濃度を減少させ、重篤な副作用の発現を軽減するために、1999年12月からPEM投与時には葉酸とビタミンB12の併用が必須となった。

葉酸、ビタミンB12 必要性

悪性中皮腫に対するPEM+CDDP併用療法での、葉酸・ビタミンB12の併用状況別
Grade3/4の有害事象

副作用項目	本剤とシスプラチン併用(N=226)				P 値
	FS(N=168)		PS+NS(N=58)		
	発現例数	発現症例率(%)	発現例数	発現症例率(%)	
血液毒性					
ヘモグロビン減少	7	4.2	4	6.9	0.479
白血球減少	25	14.9	15	25.9	0.072
好中球減少	39	23.2	24	41.4	0.011
血小板減少	9	5.4	4	6.9	0.744
非血液毒性					
悪心	20	11.9	13	22.4	0.082
疲労	17	10.1	6	10.3	0.999
嘔吐	18	10.7	12	20.7	0.071
下痢	6	3.6	4	6.9	0.284
脱水	7	4.2	2	3.4	0.999
口内炎	5	3.0	4	6.9	0.240
食欲不振	2	1.2	3	5.2	0.108
発熱性好中球減少症	1	0.6	3	5.2	0.053
G3/G4 の好中球減少に伴う感染	0	0	3	5.2	0.016
発疹	1	0.6	2	3.4	0.163

血液毒性が

軽減される

可能性

FS:葉酸、ビタミンB₁₂併用集団、PS:試験期間途中からの部分的併用集団、NS:非併用集団

(注)上記は本剤の承認用法・用量とは一部異なる。(「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照)

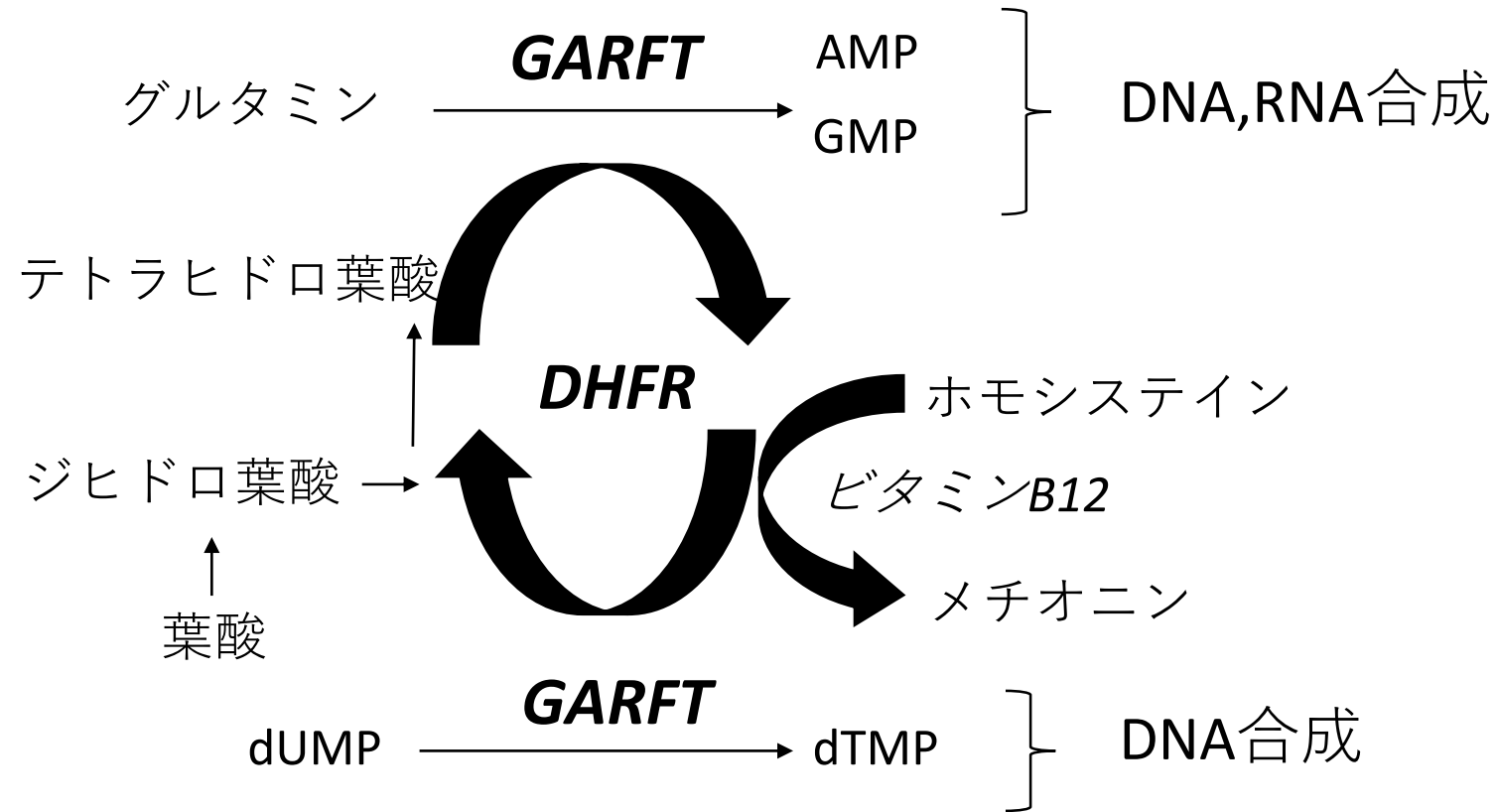
葉酸、ビタミンB12 作用

葉酸が追加されると、ジヒドロ葉酸の蓄積に関係なくテトラヒドロ葉酸を誘導。

DNA合成が維持

ビタミンB12の追加されると、ホモシステインからメチオニンが誘導されやすくなる。

ホモシステイン濃度が低下



抗腫瘍効果への影響

マウスにペメトレキセドを 10 日間連日投与

葉酸(mg/kg/日)	PEM(mg/kg)	腫瘍増殖抑制率%	毒性による死亡%
0.003	0.3	100	0
	1.0	100	0
	3.0	-	~70
	10.0	-	~90
	30.0	-	100
	15	3.0	~30
	10.0	~80	0
	30.0	100	0
	100	100	0
	300	100	0
	1000	100	0

低葉酸飼料のマウス

0.3 及び 1mg/kg の用量で腫瘍の増殖が抑制された

3mg/kg 以上の用量では毒性による死亡が見られた

葉酸を補充したマウス

広い用量範囲 (30~1000mg/kg) で腫瘍を完全に

抑制し、死亡は見られなかった。



PEMとNSAIDs

PEM投与患者に以下薬剤を併用

イブプロフェン400mg/回×4



クリアランス16%低下、AUC15%増加

アスピリン325mg/回×4



変わりなし

NSAIDsが尿細管分泌においてPEMと競合

NSAIDsによる腎血流低下によりPEMのクリアランス低下

併用注意

疼痛コントロールに支障がないように

アメリカの添付文書では…

半減期の短いNSAIDsは、腎機能正常なら可。軽度～中等度低下ではPEM投与前後2日間は避ける

半減期の長いNSAIDsは、データ無いため腎機能に関わらずPEM投与5日前から投与後8日間は避ける

腎機能障害

- CDDP投与症例の1/3は急性腎障害を合併すると想定されている
- CDDPによる腎障害は主に近位尿細管における尿細管間質障害とされている
- CDDP投与により腎からの排泄亢進と消化管毒性により低マグネシウム血症が発現する
- 低マグネシウム血症は腎障害を引き起こす可能性があると考えられている

腎機能障害～予防について～

- CDDPによる腎毒性を軽減するために、CDDP投与前後に1日3L以上の生理食塩水等を投与することを推奨している（入院で施行）
- Short Hydration法（補液2～2.5L + 経口補水1L（day1-3））も行われている（入院・外来で施行）。利尿の確保・電解質バランスが大切
- 利尿薬投与による腎障害予防が古くから行われている

悪心・嘔吐

- 制吐薬適正使用ガイドラインでは、
PEM/CDDPの催吐リスクは高度

高度催吐リスクに応じた制吐剤

アプレピタント (mg)	125	80	80		
もしくは ホスアプレピタント(mg)	150				
5-HT ₃ 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg) AC使用時2日目以降 省略可(注1)	9.9	8	8	8	8

制吐薬適正使用ガイドライン 2015年より

4種類の悪心嘔吐

抗がん剤投与 24時間



予期性

急性

遅発性

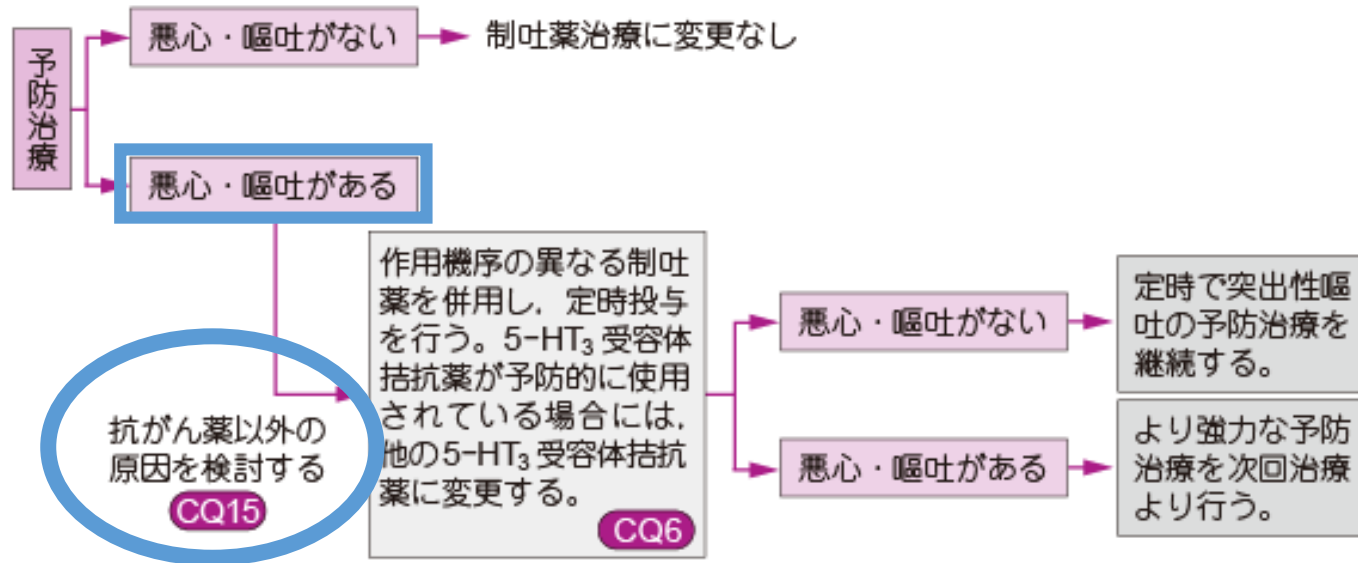
予期性	急性	遅発性	突出性
<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤投与前から発現 過去に悪心・嘔吐を経験した場合に発現しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤投与24時間以内に発現 アプレピタント、5-HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾンを用いるなど 	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤投与24時間～120時間に発現 抗がん剤の催吐リスクに応じて検討 	<ul style="list-style-type: none"> 制吐薬の予防投与を十分行っても症状が発現、継続 作用機序の異なる制吐薬を複数、定時投与するなど

制吐薬を追加する前に

制吐薬適正使用ガイドライン 2015年

「がん薬物療法誘発性の突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法」より

- 腸管閉塞、狭窄
- 電解質異常（低Na、高Ca）
- 脳転移、脳圧亢進
- 便秘
- 口腔カンジダ
- 併用薬（オピオイド）
- 消化不良
- 逆流性食道炎
- 制吐薬の不適正使用 など



**患者背景や、出現している症状の
性格を検討する**

間質性肺炎

非小細胞肺癌を対象とした国内第II相試験：3.6%

非小細胞肺癌の製造販売後調査：2.6%

PMDA	2020年度	25件
	2019年度	88件
	2018年度	16件

自覚症状は

咳（特に乾性） 息切れ 発熱

肺がんレジメン： PEM+CDDP(イメト[®]) (short hydration)療法



(3週毎 4~6コース)

患者名： _____ 年齢： _____ 歳 (ID: _____) レジメン確認薬剤師 印

体表面積： _____ m² 体重： _____ kg 血清Cr： _____ mg/dL CLcr： _____ mL/min

対象疾患：悪性胸膜中皮腫、NSCLC(扁平上皮癌以外)その他 (_____) 21日間/1コース

	day 1.....22.....
PEM (500mg/ m ²)	↓ ↓
ブ [®] リ [®] ラ [®] チ [®] ン (75 mg/ m ²)	↓ ↓

Rp	手技	投与経路	点滴速度/点滴時間	用法その他	(症) 薬品名称	用量/単位	Day 1	Day	Day
1	末梢静脈注射 (点滴)	末梢ルートメイン	速度: _____ 時間: 2時間		ソリタT3号 硫酸Mg	500ml 8ml	9:00		
2	末梢静脈注射 (点滴)	末梢ルートメイン	速度: _____ 時間: 2時間		生食	500ml	11:00		
3	末梢静脈注射 (点滴)	末梢側管	速度: _____ 時間: 20分で		アロキシ デカドロン 生食50ml	0.75mg 9.9mg	11:00		

腎障害予防の
補液+低Mg血症予防

高度催吐リスクに
準じた制吐剤
デカドロンはPEMの発
疹予防にも

4	末梢静脈注射 (点滴)	末梢側管	速度: _____ 時間: 10分で		アリムタ 生食	500mg/m ² 100ml	11:20		
5	末梢静脈注射 (点滴)	末梢側管	速度: _____ 時間: 30分で		生食	50ml	11:30		
6	末梢静脈注射 (点滴)	末梢側管	速度: _____ 時間: 1時間	アリムタ終了後、 30分あけてから開始	プリプラチン 生食	80mg/m ² 500ml	12:00		
7	末梢静脈注射 (点滴)	末梢ルートメイン	速度: _____ 時間: 30分で		マンニトール	300ml	13:00		
8	末梢静脈注射 (点滴)	末梢ルートメイン	速度: _____ 時間: 1時間		ソリグT3号	500ml	13:30		

腎障害予防の
補液と利尿薬

< 備考 >

投与開始前にビータンB12を1回1mg筋注。以後9週毎。
葉酸は1日1回0.5mg連日投与。

ペメトレキセドの
有害事象対策

ペメトレキセド維持療法

肺がんレジメン：ALM療法（3週毎）

患者名： _____ 年齢： _____ 歳（ID： _____ ） レジメン確認薬剤師 _____ 印

体表面積： _____ m² 体重： _____ kg 血清Cr： _____ mg/dL CLcr： _____ mL/min

対象疾患： 悪性胸膜中皮腫、NSCLC(扁平上皮癌以外)その他（ _____ ） 21日間/1コース

	day 1.....22.....
ALM（500mg/ m ² ）	↓ ↓

①デキストロン 6.6mg+カイトリルパップ（30分）

②アリムタ+生食 100ml（10分）

③生食 100ml（30分）

<備考>

投与開始前にビタミンB12を1回1mg筋注。以後9週毎。

葉酸は1日1回0.5mg連日投与。

当センターでのPEM単独での実施状況

2021年度 PEM単独療法患者（7名）

そのうち、有害事象が確認できた患者（5名）

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3/4	全体(件数)
白血球減少	2	1	0	3
肝酵素上昇	2	1	0	3
悪心	1	2	0	3
便秘	2	0	0	2
浮腫	1	0	0	1
めまい	1	0	0	1

トレーシングレポート例

調剤薬局→当センター

- 外用薬を使用状況
- 消化器症状の有無
- 水分摂取や排尿の状況
- 服薬コンプライアンスの情報
- 併用薬、サプリメントの情報
- 聴覚に関する訴え

当センター→調剤薬局

- 各支持療法薬の処方意図
- 血液毒性の有無
- CDDP投与量の情報

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