

The 24th Lung Cancer Workshop

当院における外来化学療法の現況 —悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の 外来化学療法における安全性の検討—

福岡和也^{1,2}・栗林康造¹・藤盛好啓²・中野孝司^{1,2}

Evaluation of the Safety Profiles of Pemetrexed in Combination with Cisplatin for Malignant Pleural Mesothelioma in an Outpatient Clinic

Kazuya Fukuoka^{1,2}; Kozo Kuribayashi¹; Yoshihiro Fujimori²; Takashi Nakano^{1,2}

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, ²Cancer Center, Hyogo College of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To evaluate the safety profile of combination therapy of pemetrexed plus cisplatin for malignant pleural mesothelioma (MPM) in an outpatient clinic. **Methods.** Patients received an intravenous infusion of 500 mg/m² pemetrexed followed by an intravenous infusion of 60-75 mg/m² cisplatin, on day 1 of every 21 days, concomitantly with vitamins. **Results.** We analyzed total of 105 patients who received combination therapy of pemetrexed plus cisplatin, after a histological diagnosis of MPM, but who had received no prior systemic chemotherapy, 77 (64 men, 13 women) of whom continued to receive this combination therapy as outpatients. The median age was 62.2 (range, 44 to 77). Epithelioid histology was present in 65 patients and 12 patients had non-epithelioid histology. There were 285 cycles administered in the outpatient setting, with a median cycle of 3 (range, 1 to 11). Hematological toxicities of grade ≥ 3 included leukopenia in 10 patients (13.0%), neutropenia in 15 patients (19.5%), and anemia in 8 patients (10.4%). Neither febrile neutropenia nor neutropenic infection was observed. Common non-hematological toxicities were gastrointestinal toxicities, such as nausea, constipation, anorexia, and vomiting, although toxicities of grade ≥ 3 were not observed. Other grade 3 adverse events were neurotoxicity and allergic reaction in 1 and 2 patients, respectively. The most common abnormal laboratory findings were increased creatinine levels in 21 patients (27.3%), followed by increased aminotransferase levels in 12 patients (15.6%). There were no treatment-related deaths. **Conclusion.** The safety of this combination therapy was confirmed in outpatients with MPM.

(JLCC. 2011;51:109-112)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Pemetrexed, Cisplatin, Chemotherapy, Outpatient

Reprints: Kazuya Fukuoka, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

要旨 — **目的.** 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性を検討する。 **方法.** 対象は病理組織学的に MPM と診断された前化学療法歴のない症例。方法は、ビタミン併用下、3週間隔で day 1 にペメトレキセド (500 mg/m²) およびシスプラチン (60~75 mg/m²) を静脈内投与した。 **結果.** 本併用療法を受けた 105 例のうち、77 例が外来化学療法にて治療を継続した。性別は、男性 64

例、女性 13 例。平均年齢は 62.2 歳 (44~77 歳)。組織型は上皮型 65 例、非上皮型 12 例。総投与サイクル数は 285 で、中央値は 3 (1~11)。グレード 3 以上の血液毒性は白血球数減少 10 例 (13.0%)、好中球数減少 15 例 (19.5%)、貧血 8 例 (10.4%) であった。発熱性好中球減少および好中球減少時の感染はなかった。主な非血液毒性は、悪心、便秘、食欲不振、嘔吐などの消化器毒性であったが、グレード 3 以上は認められなかった。その他のグレード 3

兵庫医科大学¹内科学呼吸器 RCU 科, ²がんセンター,
別刷請求先: 福岡和也, 兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科,

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

の有害事象は、神経障害1例とアレルギー反応2例であった。最も一般的な臨床検査項目異常は、血中クレアチニン上昇21例(27.3%)、血中アミノトランスフェラーゼ上昇12例(15.6%)であった。治療関連死を認めなかつ

た。結論、MPMに対する本併用療法の外来化学療法における安全性が確認された。

索引用語——悪性胸膜中皮腫、ペメトレキセド、シスプラチン、化学療法、外来患者

はじめに

癌化学療法の主な目的は、患者の生存期間延長と quality of life (以下、QOLと略す)向上にある。新しい抗癌剤の開発や支持療法の進歩に伴い、患者のQOLは向上し、癌化学療法を外来で施行することができるようになった。また、2002年の診療報酬改定以後、要件を満たす施設では外来化学療法加算の算定が可能となり、外来化学療法は経済的効果を生み出すことから、現在、多くの施設で積極的に実施されている。本ワークショップでは当院における外来化学療法の現況を中心に発表する。

がんセンター外来化学療法室の概要

兵庫医科大学病院(病床数1006床)は、1972年に開設され、1994年に特定機能病院の認可を、2008年からは地域がん診療連携拠点病院の指定を受けて今日に至る。2005年7月から、既存の時間外外来診療室を利用して10床の外来化学療法室が開設された。当初は、呼吸器内科、消化器内科、婦人科の3科が参画し、専任薬剤師および看護師が各2名ずつの人員配置で運用が開始された。2007年11月、当院がんセンター開設に伴い、20床に増床した外来化学療法室が新設された。これを契機に、どの診療科でも利用可能なオープンシステムが採用され、人員配置も、専任医師1名、専任薬剤師および看護師各3名、兼任ソーシャルワーカー1名、各診療科担当医師に拡充された。開設当初の化学療法件数は、月間150~200件であったが、がんセンター外来化学療法室として拡充以後、件数は徐々に増加し、現在では月間450件を超えている。診療科別では、呼吸器内科および肝胆膵外科が多く、2007年11月から2008年10月までの1年間における外来化学療法室の利用者延べ人数は2590名(呼吸器内科60.0%、消化器内科16.9%、外科14.2%、婦人科7.4%、血液内科1.5%)であった。癌腫別の化学療法件数では、肺癌が最も多く、肝・胆・膵癌、大腸癌、乳癌、中皮腫と続く。当院の特徴としては、中皮腫に対する化学療法件数が他施設に比較して多いことが挙げられる。

化学療法レジメン・プロトコール管理

癌化学療法を安全に実施するには、レジメンの収集と

処方鑑査が必要となる。当院では抗癌剤および前投与薬の投与方法や溶解液などを統一することで、調剤ミスやミキシングミスの防止に努め、投薬ミスの軽減や治療時間の短縮を図っている。プロトコールは登録制で、各癌腫のガイドラインや文献などからエビデンスとなる原典を参照して作成される。実際に外来化学療法を実施するにあたっては、化学療法プロトコール票および各症例の化学療法通知票を予め外来化学療法室へ提出しなければならない。各診療科別の登録プロトコール数では呼吸器内科が最多で、合計約150のプロトコールが登録されている。当科の特徴としては、シスプラチンを含む併用療法のプロトコールも数多く含まれることが挙げられる。

悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性の検討

現在、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法は、悪性胸膜中皮腫のみならず非小細胞肺癌、特に非扁平上皮癌に対するファーストラインの化学療法として認識されている。^{1,3}今回、悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性をレトロスペクティブに検討した。

対象は、2007年1月から2009年10月までの間、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法を施行した前化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫105例中、入院から外来化学療法への移行が可能であった77例である。

治療方法は、1サイクル目を入院にて施行し有害事象が耐容可能であれば、原則として2サイクル目以降を外来化学療法で施行した。独自に作成したクリニカルパスに従って、ペメトレキセドは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目に500 mg/m²を10分間かけて点滴静脈内投与した。シスプラチンは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目にペメトレキセドを投与した30分後に引き続き、60~75 mg/m²を2時間かけて点滴静脈内投与した。点滴所要時間は、約7時間であった。必須併用薬として、ペメトレキセド初回投与の7日以上前から、総合ビタミン剤およびビタミンB₁₂製剤の投与を開始した。総合ビタミン剤は1g(葉酸500 μg含有)を1日1回、連日経口投与し、ビタミンB₁₂製剤は1回1mgを9週ごとに筋肉内投与した。

外来化学療法の安全性は有害事象の種類、発現頻度お

Table 1. Patient Characteristics

Treated patients	77
Mean age	62.2 years
[range]	[44-77]
Gender: men/women	64/13
Histologic type: ep/non-ep	65/12
Primary site: right/left	50/27
Stage: I/II/III/IV	19/13/16/29
PS: 0-1/2	74/3

ep, epithelioid; PS, performance status.

Table 2. Treatment Exposure

Total number of cycles administered:	285
Median number of cycles:	3
[range]	1-11
Average dosage (mg/m ²)	
[range]	
Pemetrexed:	492.5
	[375-500]
Cisplatin:	67.2
	[45-75]

Table 3. Hematological Toxicities

Adverse events	All grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anemia	68 (88.3)	6 (7.8)	2 (2.6)
Leukopenia	51 (66.2)	9 (11.7)	1 (1.3)
Neutropenia	47 (61.0)	9 (11.7)	6 (7.8)
Thrombocytopenia	18 (23.4)	0	0
Febrile neutropenia	0	0	0
Neutropenic infection	0	0	0

よび重症度にて評価した。重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0 に準拠して判定した。

症例背景因子を Table 1 に示す。平均年齢は 62.2 歳 (44~77 歳)、性別は男性 64 例、女性 13 例、performance status (PS) は 0~1 が 74 例、2 が 3 例であった。組織型は、上皮型 65 例、非上皮型が 12 例であった。臨床病期は IV 期が 29 例と最も多く、III 期が 16 例、II 期が 13 例、I 期が 19 例であった。

治療内容を Table 2 に示す。外来化学療法における総投与サイクル数は 285 であった。症例ごとの投与サイクル数は最長で 11 サイクル、最短が 1 サイクルで、中央値は 3 サイクルであった (Table 2)。各薬剤の平均投与量は、ペメトレキセド 492.5 mg/m² (375~500 mg/m²)、シスプラチン 67.2 mg/m² (45~75 mg/m²) であった。

Table 4. Non-hematological Toxicities-I

Adverse events	All grades (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Nausea	31 (40.3)	14 (18.2)	0
Vomiting	5 (6.5)	2 (2.6)	0
Constipation	15 (19.5)	2 (2.6)	0
Diarrhea	2 (2.6)	0	0
Anorexia	6 (7.8)	4 (5.2)	0
Dysgeusia	3 (3.9)	0	0
Hiccoughs	4 (5.2)	2 (2.6)	0
Stomatitis	2 (2.6)	0	0

Table 5. Non-hematological Toxicities-II

Adverse events	All grades (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Hepatic toxicity	12 (15.6)	2 (2.6)	0
Renal toxicity	21 (27.3)	1 (1.3)	0
Hyponatremia	3 (3.9)	-	3 (3.9)
Fatigue	6 (7.8)	1 (1.3)	0
Neurotoxicity	4 (5.2)	0	1 (1.3)
Tinnitus	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Allergic reaction	2 (2.6)	0	2 (2.6)
Pulmonary toxicity	0	0	0

安全性の評価に関して、血液毒性の結果を Table 3 に示す。白血球数減少、好中球数減少がそれぞれ、51 例 (66.2%)、47 例 (61.0%) に認められた。このうち、グレード 3 以上は、白血球数減少が 10 例 (13.0%)、好中球数減少が 15 例 (19.5%) であった。発熱性好中球減少および好中球減少時の感染は認められなかった。貧血は 68 例 (88.3%) に認められたが、グレード 3 以上は 8 例 (10.4%) であった。血小板数減少は 18 例 (23.4%) に認められたが、グレード 3 以上は認められなかった。

非血液毒性のうち、主な消化器毒性は悪心が 31 例 (40.3%)、便秘が 15 例 (19.5%)、食欲不振が 6 例 (7.8%)、嘔吐が 5 例 (6.5%) に認められたが、すべてグレード 1~2 であった (Table 4)。

臨床検査項目異常を含むその他の非血液毒性では、血中クレアチニン上昇による腎機能障害が 21 例 (27.3%)、血中アミノトランスフェラーゼ上昇による肝機能障害が 12 例 (15.6%)、倦怠感が 6 例 (7.8%)、神経障害が 4 例 (5.2%)、低ナトリウム血症が 3 例 (3.9%)、アレルギー反応が 2 例 (2.6%) に認められた。この中で、低ナトリウム血症を除くグレード 3 の有害事象は、神経障害の 1 例とアレルギー反応の 2 例のみであった (Table 5)。これらの 3 例は、有害事象発生後、本併用化学療法を終了した。なお、肺毒性および治療関連死は認められなかった。

以上より、悪性胸膜中皮腫を対象としてペメトレキセド+シスプラチン併用療法の外来化学療法における安全性が確認された。主な有害事象は、白血球数減少、好中球数減少および貧血であった。悪心、嘔吐などの消化器毒性の頻度はこれまでの報告と比較して少ない傾向にあった。²⁴ これは入院で施行した1サイクル目の消化器毒性の程度によっては、外来化学療法において制吐療法を強化した症例があったことが一因と考えられた。

おわりに

癌化学療法を実施していくには、患者と各医療従事者がお互いに連携して協力していくことが必要不可欠である。また、癌患者の心のケアにも細心の配慮を払わなければならない。当院においては、薬剤師は処方チェックや疑義照会、薬歴管理、無菌的調剤、薬剤説明などを、看護師は有害事象のグレード評価、日常生活支援、予約管理、点滴管理パンフレットを用いたオリエンテーションを担当している。チーム医療・連携を効果的に実践し、支持療法などに反映していくことが、外来化学療法を受ける癌患者のQOL向上に寄与するものと考え

る。

REFERENCES

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
2. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:339-346.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
4. 福岡和也, 本村文宏, 國頭英夫, 樋田豊明, 中川和彦, 玄馬顕一, 他. 悪性胸膜中皮腫を対象としたLY231514(ペメトレキセド)とシスプラチン併用療法の安全性情報収集のための臨床試験. *肺癌*. 2009;49:988-993.