2022.11.22
DC-002900

Basic Expert

肺がん

シスプラチン＋ペメトレキセド＋アテゾリズマブ療法

監修 静岡県立静岡がんセンター 薬剤部 副薬剤長 石川 寛 先生

適　応	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
投与の詳細	1コース21日間（4または6コース実施）

薬剤名	投与量	投与方法 投与期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	～	21
シスプラチン	75mg/m²	点滴静注 2時間	↓																
ペメトレキセド	500mg/m²	点滴静注 10分	↓																
アテゾリズマブ	1,200mg/body	点滴静注 初回60分 2回目以降30分	↓																

※4または6コース終了後、増悪を認めなければペメトレキセド＋アテゾリズマブ併用維持療法への移行を考慮する。

本レジメンについて

●非扁平上皮非小細胞肺癌にのみ有効性が認められている。

●EGFR遺伝子変異陰性・ALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法とプラチナ製剤＋ペメトレキセド+アテゾリズマブ併用療法を比較したIMpower132試験[1]において、主要評価項目である無増悪生存期間中央値は、プラチナ製剤＋ペメトレキセド併用療法群5.2ヵ月に対してアテゾリズマブ併用療法群は7.6ヵ月と有意な延長（ハザード比0.60、95%信頼区間0.49–0.72、p<0.0001、層別Cox回帰モデル、層別log-rank検定）が認められたが、全生存期間中央値はそれぞれ13.6ヵ月、17.5ヵ月と有意差（層別log-rank検定）は認められなかったことが報告されている。

1) Nishio M, et al.: J Thorac Oncol. 2021; 16(4): 653-664.

副作用の特徴

●高度催吐性リスクに分類されるため、適切な制吐療法を実施する。

●シスプラチン投与時は、大量輸液とともにHydrationによって腎保護を行う。

●シスプラチンによる聴力障害は長期に残存することがあるため、注意を要する。

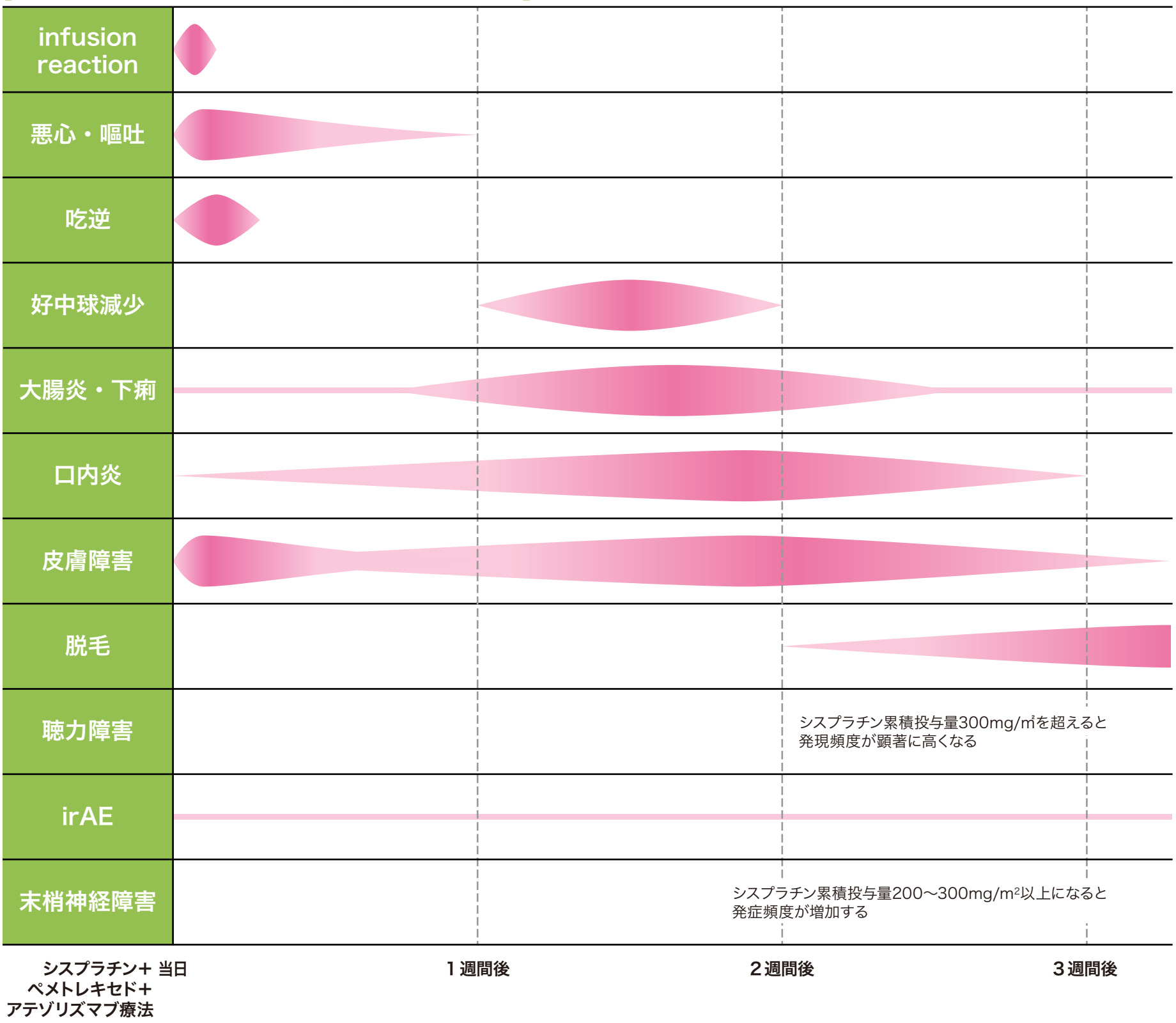
●シスプラチンによる末梢神経障害は累積投与量が増えると発現頻度が高くなるため、注意を要する。

●ペメトレキセドによる副作用を軽減するために、下記のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与する。

- 葉酸：ペメトレキセド初回投与の7日以上前から1日1回0.5mgを連日経口投与する。ペメトレキセド投与中止の際は、ペメトレキセド最終投与日から22日目まで可能な限り経口投与する。
- ビタミンB_{12}：ペメトレキセド初回投与の少なくとも7日前に1回1mgを筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後22日目まで9週（3コース）毎に筋肉内投与する。

●免疫関連有害事象（irAE）は、いつでも発現しうるので注意する。

【副作用の出やすい時期と相対的頻度のイメージ図】



シスプラチン＋ペメトレキセド＋アテゾリズマブ療法

監修 静岡県立静岡がんセンター 薬剤部 副薬剤長 石川 寛 先生

このレジメンの重要事項・ポイント等

Drからみたポイント

○非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療に使用する[1)]。
○PS不良や肺炎合併などの場合は、免疫チェックポイント阻害薬を抜く場合がある。
○シスプラチンによる末梢神経障害は、既往に糖尿病や多量飲酒があると増悪しやすいので注意する[2)]。
○シスプラチン投与時に腎機能障害予防のため、ハイドレーションとMgの投与を行う。
○ペメトレキセドによる副作用を軽減するための葉酸及びビタミンB_{12}の投与を忘れない。
○ペメトレキセドによる皮疹予防のためにステロイドを投与する場合がある[3)]。
○免疫関連の有害事象はいつでも起こりうるため、常に念頭において薬物治療を行う。
○定期的に血液検査や副作用モニタリングを行う。

薬剤師からみたポイント

○シスプラチンは高度催吐性リスクに分類する薬剤のため、悪心・嘔吐予防内服の重要性を患者に説明する。
○シスプラチンの末梢神経障害と聴力障害は累積投与量になると発現頻度が高くなるため、累積投与量を確認する。
○シスプラチンによる聴力障害は不可逆的となる場合があるため、早めに確認しておく必要がある。
○シスプラチン投与時に腎機能障害予防のため、十分な補液の投与と飲水を励行する。
○シスプラチン投与時に腎機能障害がある場合、NSAIDsは使用しない。
○ペメトレキセドによる副作用を軽減するための葉酸及びビタミンB_{12}が確実に投与されているかを確認し、その重要性を患者に説明する。
○免疫関連の有害事象はいつでも起こりうるため、その初期症状を患者に伝え、早期に対応できるようにする。
○定期的に血液検査や副作用モニタリングを行う。

看護師からからみたポイント

○シスプラチン投与時に腎機能障害予防のため、体重と尿量を確認し、排尿が100ml/hr未満の場合、基準に従い利尿剤を投与する。
○シスプラチン投与時に調製後6時間以上の場合は遮光する。
○シスプラチン投与時に腎機能障害予防のため、飲水を励行する。
○アテゾリズマブ投与時にinfusion reactionを見逃さないよう定期的に観察を行う。
○末梢神経障害は、累積投与量が200～300mg/m^2以上になると発生頻度が高くなる。
○神経障害の1つとして、聴力障害がある。累積300mg/m^2以上から注意を要する。シスプラチンの聴力障害は、長期に障害が残り、不可逆的と考えられる。高音域の障害が特徴的である。

1) IMpower132試験: Nishio M, et al.: J Thorac Oncol. 2021; 16(4): 653-664.
2) Argyriou AA, et al.: Cancer Manag Res. 2014; 6: 135-147.
3) Cripps C, et al.: Ann oncol. 1999; 10(10): 1175-1179.

《副作用の詳細》

副作用の発現率

進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたIMpower132試験（n=291）[1)]におけるプラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド＋アテゾリズマブ療法の注目すべき有害事象として、発疹25.8%、甲状腺機能低下症8.2%、間質性肺炎6.2%、肝炎4.5%、インフュージョンリアクション、甲状腺機能亢進症各2.4%、髄膜脳炎、膵炎、重症皮膚障害、腎炎、大腸炎各1.4%、糖尿病、副腎不全、血管炎各1.0%、心筋炎、横紋筋融解症、全身性免疫活性化、下垂体炎各0.3%が報告されている。

1) Nishio M, et al.: J Thorac Oncol. 2021; 16(4): 653-664.

主な副作用

▶有害事象共通用語規準

副作用名	主な症状	薬剤による対策	指導のポイント
infusion reaction 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1	●掻痒感、蕁麻疹 ●顔面浮腫、顔面紅潮 ●しびれ ●脱力感 ●口腔内・咽頭不快感 ●咳、くしゃみ ●動悸、頻脈、悪心	●発現時は投与を中止する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド、アドレナリン投与などを投与する。 ●infusion reactionの既往歴がある場合などでは、抗ヒスタミン薬やステロイドの前投薬を行う。	●少しでも何か異常を感じたら、すぐにスタッフに伝えるように指導する。 ●軽度の場合や対症療法により速やかに回復した場合は、点滴速度を遅くして再投与可能であるが、経過を注意深く観察する。
悪心・嘔吐 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-7	●吐き気 ●嘔吐 ●食欲不振	●高度(催吐性)リスクに該当し、下記薬剤による制吐療法が推奨される。 ●アプレピタント＋5-HT$_3$受容体拮抗薬(グラニセトロン、パロノセトロン)＋デキサメタゾン ●予期性の不安による悪心・嘔吐がありそうな場合は、投与前日眠前や投与日朝にアルプラゾラムなどを使用する。 ●若年、女性、飲酒歴なし、乗り物酔い、妊娠悪阻の有無など患者側の因子にも注目した対応が必要となる。	●強い不安をもつ患者では催吐リスクが高いため、十分な支持療法とday2以降の内服方法の説明が必要。 ●3〜4日以上の嘔吐の持続、1日以上食事が困難な場合は、医療機関に連絡するよう指導。 ●悪心・嘔吐時は食事を工夫(水分量が多く、喉ごしのよいものなど)し、食事がとれない場合でも水分をとるように指導する。 ●嘔吐後は、口腔内を清潔にするため、うがいをする。 ●軽い散歩などの気分転換。
吃逆 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-2	●しゃっくり、咳	●クロルプロマジン、メトクロプラミド、バクロフェン、ガバペンチン、柿の蒂、PPIなどを使用する。	●早期に薬物療法を開始する。 ●吃逆は持続時間で3つに分類する。48時間未満のものを吃逆発作、48時間から1ヶ月間継続するものを持続性吃逆、1ヶ月以上持続するものを難治性吃逆という。抗がん薬による吃逆の多くは一過性である。もし持続するようなら器質的疾患の検索を検討する。
好中球減少 検査でわかる 発現時期の目安 day7-14	●易感染 (自覚症状に乏しい)	●好中球数1,000/μL未満で発熱、または好中球数500/μL未満になった時点でG-CSFを考慮。 ●発熱時：抗菌薬(レボフロキサシン500mg/日、シプロフロキサシン600mg/日など) ●発熱性好中球減少症発症後は、患者のリスク因子に応じて、ペグフィルグラスチムの使用も検討する。	●自覚症状がないため、感染の予防・早期発見が重要。 ●悪寒・発熱時の対処法と医療機関に連絡するタイミングを確認。 ●手洗い、含嗽、歯磨きの励行。 ●シャワー浴などによる全身の清潔保持。 ●外出時はマスクを着用、人混みは避ける。 ●こまめに室内を清掃。
大腸炎・下痢 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●下痢 ●発熱 ●粘血・粘液便 ●血便 ●腹痛など	●ロペラミド塩酸塩 ●重症例では、脱水・電解質異常に対する適切な補液を実施。 ●アヘンチンキ(ロペラミド塩酸塩が無効な場合) ●漫然としたロペラミド塩酸塩などの止瀉薬の投与は避ける。グレード2以上の場合は、休薬する。irAEによる下痢・大腸炎の可能性を考慮し、消化器専門医にコンサルトのうえ、ステロイドの投与を検討する。	●食事の工夫(温かく、消化吸収のよい食事)。 ●肛門周囲を傷つけない(温水洗浄便座の使用など)。 ●便に粘液・血液が混じる場合や、治療前より1日の排便回数が4回以上増えた場合は、次の診察を待たずに医療機関に連絡する。
口内炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-21	●口腔内の疼痛・発赤・出血・腫脹 ●飲食困難	●含嗽薬(アズレンスルホン酸ナトリウム水和物など)	●口の中に痛みがある、発赤がある、腫れやただれがあるときは、受診時に主治医に知らせるよう指導。 ●口腔内を清潔に保つ。

皮膚障害 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発疹、落屑	●確立した予防法・治療法はないが、下記の外用薬・内服薬が用いられる。 ・保湿剤（尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏、ビタミンA含有軟膏など。アルコールを含まない低刺激性のものを選択） ・ステロイド外用剤（部位や症状の程度によってステロイドランクや塗布量を選択） ・経口抗ヒスタミン薬 ・経口ステロイド薬 ●重度の皮膚障害がみられた場合は、被疑薬の投与を中止し、皮膚科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドを中心とした治療を行う。	●保湿剤をこまめに塗布して、皮膚の保湿を維持。保湿剤は、すり込まずに押し当てるように塗布。 ●入浴・シャワー浴の際は、ぬるめのお湯、低刺激の洗浄剤でやさしく皮膚を洗浄。入浴後は、早めに保湿剤を塗布。 ●紫外線吸収剤を含まない日焼け止め（紫外線散乱剤のみ含有）などを使用して紫外線を避ける。 ●水疱やびらん、皮膚剥離などの症状、目や唇などの粘膜部での症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
脱毛 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day14-	●頭髪の脱毛 ●腋毛、陰毛、眉毛などの脱毛	●確立された予防法はない。	●脱毛から回復までの過程（時期・抜け方など）を説明。 ●見た目の脱毛量が減るため、治療前に頭髪をカット。 ●頭皮を清潔に保つために低刺激のシャンプーを使用して優しく洗髪する。 ●脱毛した髪が飛び散るのを防ぐため帽子・バンダナを使用。 ●パーマやカラーリングは、治療が終わるまで控える。 ●かつらなどの購入（治療前に検討することが好ましい）。
聴力障害 自覚症状でわかる シスプラチンの聴力障害は累積 300mg/m² 以上	●主に高音域の聴力低下 ●耳鳴り	●確立した予防法・治療法はない。 ●不可逆的なことが多いため、症状の程度によりシスプラチンの投与中止を検討する。	●早期発見が重要な副作用であることを伝え、聴力低下や耳鳴りがみられた際には、早めに相談するよう指導する。
間質性肺炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●息切れ（呼吸困難） ●乾性咳嗽 ●発熱	●確立した予防法はない。 ●発症後は、被疑薬の投与を中止し、症状に応じてステロイドを中心とした治療を行う。	●息切れ（呼吸困難）、乾性咳嗽、発熱がみられた場合は、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。 ●喫煙者には、禁煙を指導する。
ギラン・バレー症候群等 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●四肢のしびれ ●四肢の筋力低下 ●呼吸困難など	●被疑薬の投与を中止する。 ●神経内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドを中心とした治療を行う。	●四肢のしびれや筋力低下などがあらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
肝機能障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●倦怠感 ●食欲不振 ●黄疸 ※無症候の場合もある	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●消化器専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドを中心とした治療を行う。	●無症候の場合もあるが、黄疸などがあらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。

腎機能障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●尿量減少・増加 ●浮腫 ●易疲労感 ●食欲不振 ●息切れ ●発熱など	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●腎臓内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●腎機能障害を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
膵炎 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●上腹部痛 ●悪心・嘔吐 ●背部痛など	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●消化器内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●膵炎を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
甲状腺機能亢進症 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●動悸 ●発汗 ●発熱 ●下痢 ●振戦 ●体重減少 ●倦怠感など	●グレード2以上の場合は、症候性の甲状腺機能亢進症又は甲状腺刺激ホルモン値が0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症の状態が回復するまで休薬する。 ●内分泌代謝専門医にコンサルトのうえ、β遮断薬などを投与する。	●甲状腺機能亢進症を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
甲状腺機能低下症 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●倦怠感 ●食欲低下 ●便秘 ●徐脈 ●体重増加など	●グレード2以上の場合は、症候性の甲状腺機能低下症の状態が回復するまで休薬する。 ●内分泌代謝専門医にコンサルトのうえ、症状に応じて甲状腺ホルモンなどを投与する。	●甲状腺機能低下症を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
下垂体機能障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●倦怠感 ●食欲不振 ●頭痛など	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●内分泌代謝専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●下垂体機能障害を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
副腎機能障害 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●易疲労感 ●脱力感 ●食欲不振 ●体重減少 ●悪心・嘔吐 ●便秘 ●下痢 ●腹痛など	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●内分泌代謝専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●副腎機能障害を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
1 型糖尿病 検査でわかる 発現時期の目安 day1-	●口渇 ●多飲 ●多尿 ●体重減少 ●易疲労感 ●意識障害など	●糖尿病専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてインスリンなどを投与する。 ●糖尿病ケトアシドーシスが認められる場合は、初期治療として輸液、電解質の補正、インスリンなどの投与を行う。	●1型糖尿病を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。

脳炎 髄膜炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発熱 ●頭痛 ●悪心・嘔吐 ●意識障害など	●被疑薬を中止する。 ●神経内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●脳炎、髄膜炎を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
筋炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発熱 ●全身倦怠感 ●食欲不振 ●体重減少 ●四肢を中心とした筋力低下 ●嚥下障害 ●筋痛 ●赤褐色尿など	●グレード2以上の場合は、被疑薬を休薬する。 ●神経内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●筋炎を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
重症筋無力症 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●眼瞼下垂 ●筋力低下 ●嚥下障害 ●呼吸障害など	●被疑薬を中止する。 ●神経内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●重症筋無力症を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
心筋炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●動悸 ●息切れ・呼吸困難 ●胸部圧迫感 ●胸痛 ●脈拍異常 ●全身倦怠感など	●被疑薬を免疫関連の心筋炎では、グレード2以上の場合は、1以下になるまで休薬する。グレード3以上の場合は、中止する。 ●循環器内科専門医にコンサルトのうえ、症状に応じてステロイドなどを投与する。	●心筋炎を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
血球貪食症候群 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●発熱 ●皮疹 ●肝脾腫 ●リンパ節腫脹など	●血液内科にコンサルトする。	●血球貪食症候群を疑う症状があらわれた場合には、次の診察を待たずに、すぐに医療機関に連絡する。
末梢神経障害 自覚症状でわかる 累積投与量が200～300 mg/m²以上	●手足のしびれ ●痛み （四肢末梢の手袋靴下型）	●確立した予防法、治療法はないが、症状緩和を目的とした薬物療法が行われる場合がある。 ●用量依存性に出現する。	●症状出現時には、早めに相談するよう指導する。

※本サイトに掲載されている薬剤の詳細は各製品の電子添文をご参照ください。