

ペメトレキセド+アテゾリズマブ療法

監修 神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 副部長 池末 裕明 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

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
ペメトレキセド	500mg/m ²	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	↓																

本レジメンについて

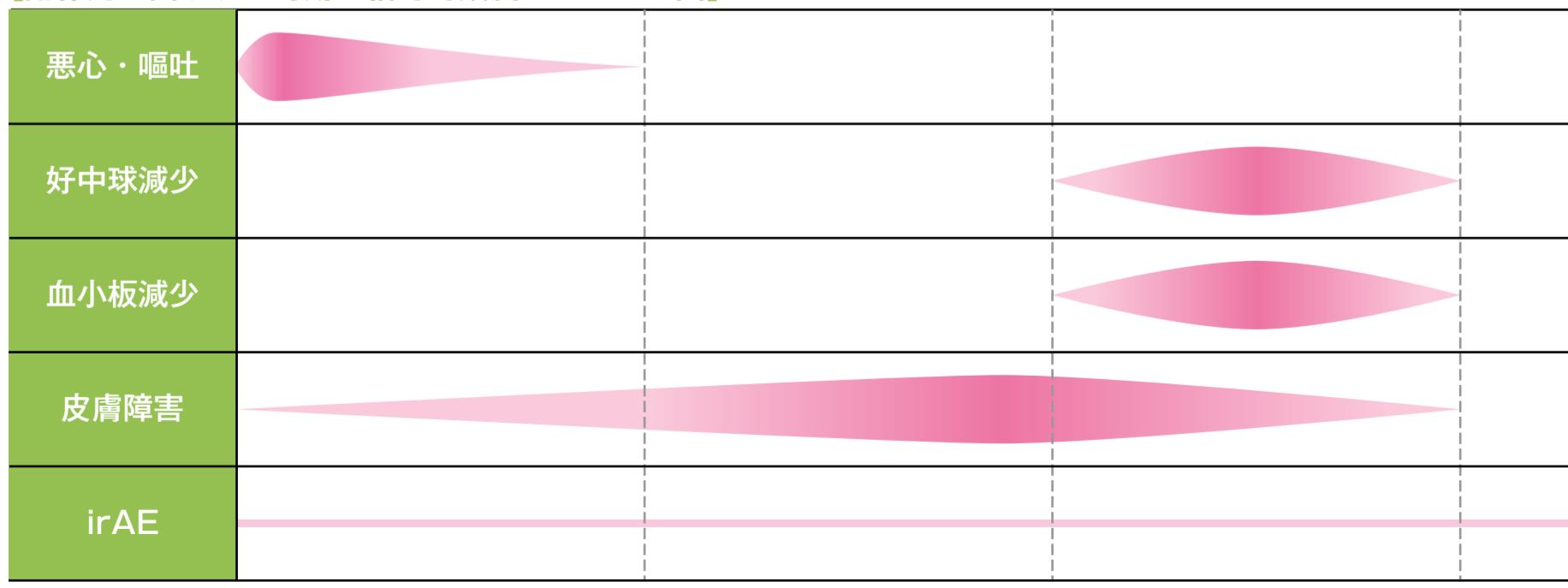
- プラチナ製剤+ペメトレキセド+アテゾリズマブ併用療法の4または6コース後に行う維持療法である。
- 非扁平上皮癌にのみ有効性が認められている。
- EGFR遺伝子変異陰性・ALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、導入療法としてプラチナ製剤(シスプラチンまたはカルボプラチン) +ペメトレキセド併用療法、維持療法としてペメトレキセド療法と導入療法としてプラチナ製剤+ペメトレキセド+アテゾリズマブ併用療法、維持療法としてペメトレキセド+アテゾリズマブ療法を比較したIMpower132試験¹⁾において、主要評価項目である無増悪生存期間中央値は、プラチナ製剤+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

- 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B₁₂を投与する。
 - ・ 葉酸:ペメトレキセド初回投与の7日前から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B₁₂: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】



ペメトレキセド+アテゾリズマブ療法

監修 神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 副部長 池末 裕明 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

- ペメトレキセドの重篤な副作用のリスクを軽減させるため、葉酸およびビタミンB12の投与が必要である。
- 職種間の連携によって早期に免疫関連有害事象(irAE)を把握することが重要であり、irAEを疑う場合は内分泌領域や脳神経領域、循環器領域など、専門医との連携体制を事前に構築しておくことが不可欠である。

薬剤師からみたポイント

- ペメトレキセド+アテゾリズマブ療法の主な副作用は悪心・嘔吐、皮膚障害、irAEである。irAEの好発時期は予測が困難であるため、まずはペメトレキセドで好発する副作用とその好発時期を理解して、可能な対策を講じ、そのうえでirAEをモニタリングしていく。
- ペメトレキセドによる重篤な骨髄抑制および口内炎のリスクを低下させる目的で、葉酸の経口投与とビタミンB12の筋注が必要である。これらが適切に処方されていることを確認するとともに、患者と家族に対してもその意義を説明しておく。
- ペメトレキセドは腎排泄型の抗がん薬であり、腎機能が低下した患者では重篤な副作用の発現に十分注意する。

看護師からみたポイント

- 悪心・嘔吐に関して、ペメトレキセドは軽度催吐リスクに分類される¹⁾が、しばしば悪心が遷延することがある。患者の状態をフォローして薬剤師と連携し、適切な制吐療法を検討する。
- irAEの好発時期は明確ではないため、絶えず症状の有無に注意が必要である。特に、間質性肺疾患、重篤な大腸炎、1型糖尿病などでは迅速な対応が必要であり、症状発現に注意して観察する。

1) 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月 第2版、金原出版

《副作用の詳細》

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	●搔痒感、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	●吐き気 ●嘔吐 ●食欲不振	●通常、予防的制吐薬の投与は推奨されない。必要に応じてday1にデキサメタゾンを投与する。 ●メトクロラミドやプロクロルペラジンなどを頓服で使用できるよう必要に応じて処方しておく。	●強い不安をもつ患者では催吐リスクが高いため十分な説明が必要。 ●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)。 ●嘔吐後は、冷水やレモン水などでうがい。 ●軽い散歩などの気分転換。
好中球減少 検査でわかる	●易感染 (自覚症状に乏しい)	●好中球数1,000/ μ L未満で発熱、または好中球数500/ μ L未満になった時点でG-CSFを考慮。 ●発熱時: 抗菌薬(レボフロキサン500mg/日、シプロフロキサン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、ペグフィルグラスト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。
血小板減少 検査でわかる	●皮下出血 ●粘膜組織からの易出血	●血小板数だけでなく、出血症状、合併症、侵襲的処置の有無等を総合的に考慮して、血小板輸血を検討する。	●歯ぐきや鼻粘膜などの粘膜組織から出血しやすいため、歯みがきや鼻をかむときは優しく行う。 ●出血時は安静にし、出血部位をタオルなどで圧迫して止血する。 ●出血が止まらない場合は、病院に連絡するようにする。

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。

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。

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

- 漫然としたオ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、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。

- 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、強い腹痛がある場合は、次の診察を待たずに医療機関に連絡する。

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
- 恶心・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
- 恶心・嘔吐
- 便秘
- 下痢
- 腹痛など

- グレード2以上のは、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-

- 口渴
- 多飲
- 多尿
- 体重減少
- 易疲労感など

- 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。

<h2>脳炎 髄膜炎</h2> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●発熱 ●頭痛 ●恶心・嘔吐 ●意識障害など 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。
<h2>筋炎</h2> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●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 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。
<h2>重症筋無力症</h2> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●眼瞼下垂 ●筋力低下 ●嚥下障害 ●呼吸障害など 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。
<h2>心筋炎</h2> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●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 	<ul style="list-style-type: none"> ●被疑薬を免疫関連的心筋炎では、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。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。
<h2>血球貪食症候群</h2> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●発熱 ●皮疹 ●肝脾腫 ●リンパ節腫脹など 	<ul style="list-style-type: none"> ●血液内科にコンサルトする。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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。

※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。