

肺がん

2023.09.12

カルボプラチン+ペメトレキセド療法

Basic編

監修

北里大学病院 薬剤部
係長

稲野 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（6コース以内実施）

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
カルボプラチン	AUC 5-6	点滴静注 30分以上	↓																
ペメトレキセド	500mg/m ²	点滴静注 10分	↓																

※4コース終了後、増悪を認めなければペメトレキセド維持療法への移行を考慮する。

本レジメンについて

- ドライバー遺伝子変異/転座陰性、PS 2に対する一次治療において推奨されているプラチナ製剤+第三世代以降の細胞傷害性抗癌薬併用療法の1つである。
- 適応外になるが、悪性胸膜中皮腫に対してシスプラチン+ペメトレキセドと同等の効果を有しており、治療選択肢の一つとしてガイドラインに紹介されている。
- 非扁平上皮癌にのみ有効性が認められている。
- III B期、IV期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にカルボプラチン+ドセタキセル療法とカルボプラチン+ペメトレキセド療法を比較した海外第III相試験¹⁾において、主要評価項目であるグレード3以上の有害事象を伴わない生存期間中央値はカルボプラチン+ドセタキセル療法群0.7ヵ月に対してカルボプラチン+ペメトレキセド療法群3.2ヵ月と有意な延長（ $p < 0.001$ 、log-rank検定）が報告されている。
- 75歳以上のIII期、IV期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にドセタキセル単剤療法とカルボプラチン+ペメトレキセド療法→ペメトレキセド維持療法を比較した国内第III相試験²⁾において、主要評価項目である全生存期間中央値はドセタキセル単剤療法群15.5ヵ月に対してカルボプラチン+ペメトレキセド療法群18.7ヵ月と非劣性が報告されている（ハザード比0.850、95%信頼区間 0.684-1.056、 $p=0.003$ （非劣性）、Cox比例ハザードモデル）。なお、副次評価項目の無増悪生存期間中央値は、それぞれ4.3ヵ月、6.4ヵ月であり有意差が認められている（ハザード比0.739、95%信頼区間0.609-0.896、 $p < 0.001$ ）。

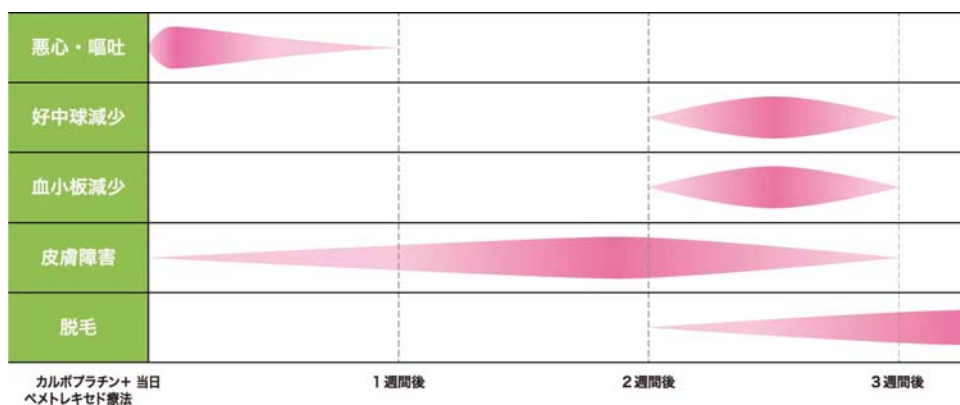
1) Rodrigues-Pereira J, et al.: J Thorac Oncol. 2011; 6(11): 1907-14.

2) Okamoto I, et al.: JAMA Oncol. 2020; 6(5): e196828.

副作用の特徴

- 高用量のカルボプラチンを投与するため、高度催吐性リスクに準じた制吐療法を実施する。
- ペム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：ペム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。ペムトレキセド投与中止の際は、ペム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：ペム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、ペム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
- カルボプラチンは骨髄抑制の中でも血小板が落ちやすい。特に白血球や好中球と違い、治療が輸血でしか対応できないため注意が必要である。また投与を繰り返すことでアレルギー、ショックのリスクが高まる。特に8コース以上の投与では、投与時の観察が重要である。（カルボプラチン+ペムトレキセドは通常4コース以内に終了）。

【副作用の出やすい時期と相対的頻度のイメージ図】



DC-003642_02

肺がん

2023.09.12

カルボプラチン+ペトレキセド療法

Expert編

監修

北里大学病院 薬剤部
係長

稲野 寛先生

このレジメンの重要事項・ポイント

医師からみたポイント

- カルボプラチン+ペトレキセドは他剤との相性がよく、以下のようなレジメンが選択肢に挙がる。
 - EGFR遺伝子変異陽性の一次治療(exon19欠失 or L858R変異陽性例)ではゲフィチニブとの併用¹⁾
 - PS 0-1、PD-L1 TPS (Tumor Proportion Score) 50%以上に対する一次治療において薬物療法ではペムプロリズマブとの併用²⁾
 - PD-L1 TPS 1~49% or 1%未満に対する一次治療においてニボルマブ+イピリムマブとの併用
- PS不良例に対しても忍容性があり、PS 2では単剤療法が推奨される中、骨髄抑制等の副作用が許容できるのであれば、選択肢に挙がる³⁾。
- 高齢者に対しても忍容性があり、75歳以上、PS 0-1のIV期非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者を対象とした第III相試験(JCOG1210/WJOG7813L試験)においてもドセタキセル単剤療法群に対する全生存期間の非劣性が証明されている。

薬剤師からみたポイント

- 忍容性が高いレジメンである一方、副作用管理をいかに行うかが治療継続できるかの鍵である。
- カルボプラチンの用量はAUC \geq 4を超えるため、高度催吐リスクに準じた予防的制吐療法が推奨される。現在は長時間型のNK₁受容体拮抗薬やMARTA(多元受容体作用抗精神病薬)のオランザピンなど選択肢が増えているため患者特性に応じた治療が重要である。
- カルボプラチンは、Calvert式Dose(mg)=target AUC \times (GFR+25)で算出されるが、コッククロフト式(Scr補正無し)により算出したCcrを用いる場合、FDA(Food and Drug Administration)の提示したGFR上限値125mL/minを超えないように注意する。すなわちAUC=6での最大投与量を900mgとしてキャッピングする。
キャッピング(上限設定)についての詳細は、[カルボプラチン+ペトレキセド+ペムプロリズマブ療法 Expert編『薬剤師からみたポイント』](#)を参照いただきたい。
- ペトレキセドの副作用軽減のためホモシステイン、メチルマロン酸濃度を下げる目的で葉酸及びビタミンB₁₂が使用される。特に葉酸は指定のある0.5mg/日がペトレキセドの効果を下げずに副作用を軽減するとされているため、安易なサプリメントの摂取は避けるように促す。(臨床試験では0.35mg-1mgが使用されていた⁴⁾)
- 予防的制吐療法で用いるデキサメタゾンはday3程度まで継続する場合があるが、嘔気がない場合でも皮疹予防目的も兼ねていることから、安易に中止する事は推奨されない。

- ペメトレキセドは主として腎より排泄され、クレアチニン・クレアランスが45mL/min未満の患者についての十分なデータはない。特にNSAIDs(イブプロフェン)とは相互作用の観点からも併用する場合は注意が必要である⁵⁾。

看護師からみたポイント

- カルボプラチンによるアレルギーは投与回数を重ねることで頻度が多くなる。特に8コース目以降では、患者自身の気づきを促す意味でも違和感を感じた際の対応などしっかりと指導しておく必要がある。
- 脱毛は必発ではないが、予防法は確立されていない。あらかじめ髪の毛を短く切る、医療用ウィッグを用意するなどの対策をとることで心の準備が行えるように促す⁶⁾。また髪質変化や縮毛などの症状、まつげや体毛などへの影響もであるため、部位に応じたケアを心がける。

- 1) Noronha V, et al.: J Clin Oncol. 2020; 38(2): 124-36.
- 2) Gandhi L, et al.: N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-92.
- 3) Zukin M, et al.: J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2849-53.
- 4) Vogelzang, N. J. et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21(14): 2636-44
- 5) Sweeney, C.J. et al.: Clin Cancer Res. 2006; 12(2): 536-42
- 6) がん治療のためのアピアランスケア2021年版 第2版, 金原出版

副作用の詳細

副作用の発現率

III B期、IV期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした海外第III相試験¹⁾におけるカルボプラチン+ペメトレキセド療法(n=106)のグレード3以上の有害事象は、好中球減少33.0%、白血球減少16.0%、貧血12.3%、血小板減少9.4%などであった。

1) Rodrigues-Pereira J, et al.: J Thorac Oncol. 2011; 6(11): 1907-14.

主な副作用

※重篤、頻度の高いものは表内項目をピンク色で示しております。

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
<p>悪心・嘔吐</p> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-7</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 吐き気 ● 嘔吐 ● 食欲不振 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● ホスネツピタント、アプレピタントまたはホスアプレピタント+5-HT₃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。 ● 嘔気のパターンで使用する薬剤を考慮する。 ● 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。

副作用名	主な症状	薬剤による対策	指導のポイント
<p>好中球減少</p> <p>検査でわかる</p> <p>発現時期の目安 day7-14</p>	<ul style="list-style-type: none"> 易感染（自覚症状に乏しい） 	<ul style="list-style-type: none"> 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、ペグフィルグラステムの使用も検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> 自覚症状がほとんどないため、Nadir時期は手洗い、うがい、マスク着用などの基本的な感染対策を励行するように指導。 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。
<p>血小板減少</p> <p>検査でわかる</p> <p>発現時期の目安 day7-14</p>	<ul style="list-style-type: none"> 皮下出血 粘膜組織からの易出血 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。
<p>皮膚障害</p> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day1-21</p>	<ul style="list-style-type: none"> 発疹、落屑 	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 嘔気対策で使用されるデキサメタゾンにより、頻度は減ってきている。乾燥による掻痒感を防ぐ目的で日々の保湿ケアの徹底を促す。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。
<p>脱毛</p> <p>自覚症状でわかる</p> <p>発現時期の目安 day14-</p>	<ul style="list-style-type: none"> 頭髮の脱毛 腋毛、陰毛、眉毛などの脱毛 	<p>確立された予防法はない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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、治療前に頭髮をカット。 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）。

※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。

DC-003642_02