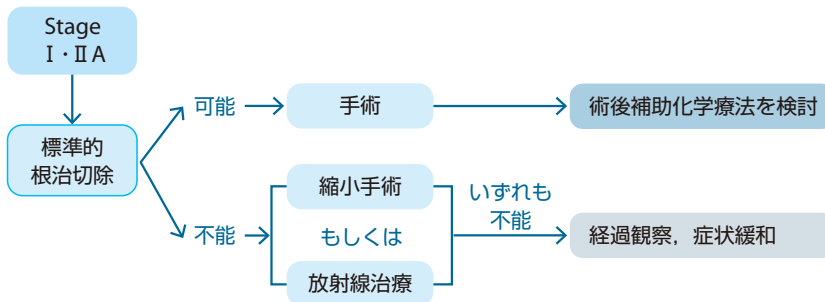


SCC 院内ガイドライン

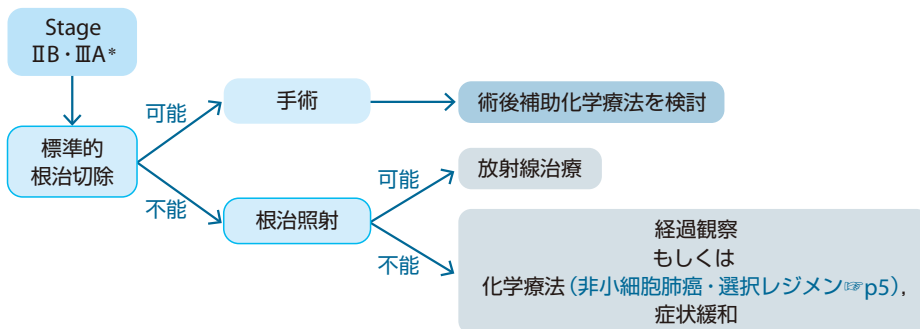
非小細胞肺癌

■ 病期は TNM 分類 (UICC 第 8 版) に従った。

● 臨床病期 I・II A 期

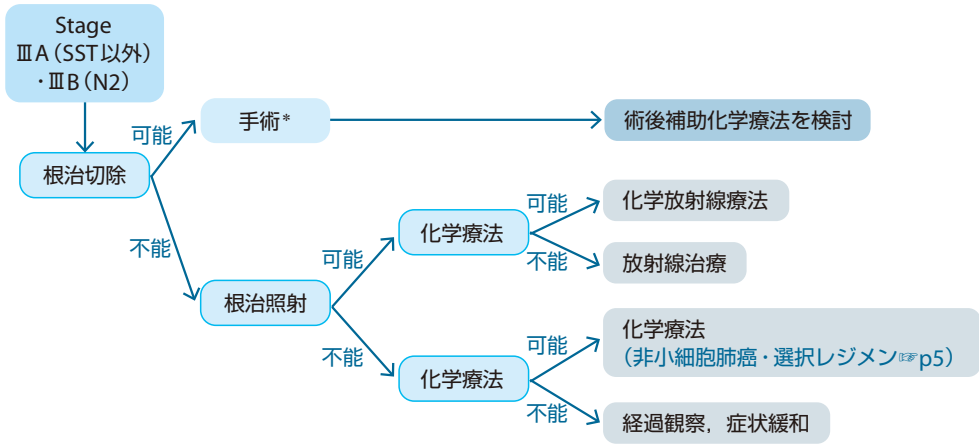


● 臨床病期 II B・一部 III A 期 (一部 III A 期: T3N1 および T4N0-1)



* : 肺尖部胸壁浸潤肺癌 (SST) については, SST のガイドラインへ

● 臨床病期 ⅢA (SST以外)・ⅢB (N2) 期

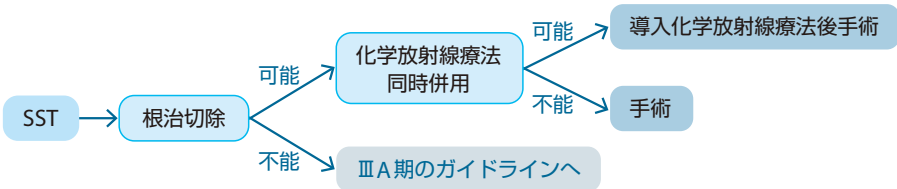


* : cT3-4, cN2の手術については下記参照

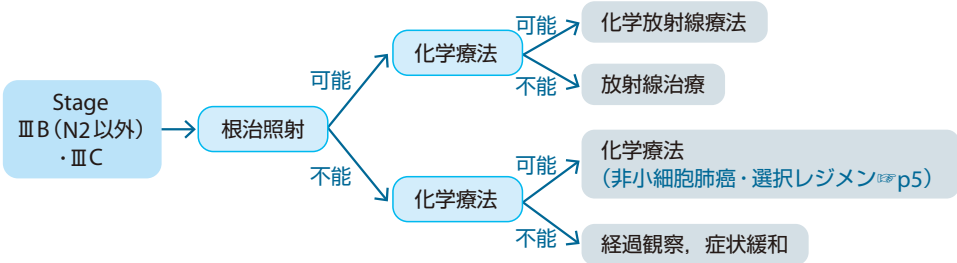
- cT3-4 (進展) については軽微な浸潤で cN0-1 の場合, 切除可能性を検討する
- cN2 の場合, 以下のものは切除不能
multi-station N2
原発巣から遠位の N2
肺全摘が必要な cN2

● 肺尖部胸壁浸潤肺癌 (SST) 臨床病期 ⅡB・ⅢA 期

■ SST とは第 1 肋骨より頭側の胸壁に浸潤し, かつ cT3.4N0.1 のものと定義する。



● 臨床病期 ⅢB (N2以外)・ⅢC 期



CDDP + PEM

投与スケジュール：前投薬

ビタミンB ₁₂ 1,000μg, 筋注	↓			↓
	-7	-6	…	56 (日)

上記を9週間ごとに投与する。

葉酸500μg含有総合ビタミン製剤 1g, 内服	↓	↓	↓	↓
	-7	-6	…	21 (日)

上記を連日内服する。

投与スケジュール：導入療法

シスプラチン [CDDP] 75mg/m ² , 1時間	↓			
ペトレキセドナトリウム水和物 [PEM] 500mg/m ² , 10分	↓			
	1	2	…	21 (日)

上記3週を1コースとする。

投与スケジュール：維持療法

ペトレキセドナトリウム水和物 [PEM] 500mg/m ² , 10分	↓			
	1	2	…	21 (日)

導入療法4コース終了時点で、明らかな癌の増悪がなく、毒性が許容範囲内であれば、ペトレキセドナトリウム水和物単剤療法を3週1コースとして継続する。

投与例① ショートハイドレーション：導入療法

投与日	投与順	投与量	投与方法
1	1	硫酸マグネシウム水和物 (硫酸 Mg 補正液) 20mL (20mEq) + 生食 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	2	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) 3.0mL (9.9 mg) + パロノセトロン塩酸塩 (アロキシ®) 点滴静注バッグ 50mL (0.75mg)	点滴末梢本管 (15分)
	3	ペメトレキセドナトリウム水和物 [PEM] (アリムタ®) 500mg/m ² + 生食 50mL	点滴末梢本管 (10分)
	4	3号液 (ソルデム® 3A 輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	5	シスプラチン [CDDP] (シスプラチン) 75mg/m ² + 生食 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	6-1	3号液 (ソルデム® 3A 輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	6-2	フロセמיד (ラシックス®) 2mL (20mg)	点滴末梢側管 (ワンショット)

アプレピタント (イメンド®) を投与 1 日目に 125mg, 投与 2, 3 日目に 80mg ずつ内服。
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) を投与 2~4 日目に 8mg ずつ内服。

投与例②：導入療法

投与日	投与順	投与量	投与方法
1	1	硫酸マグネシウム水和物 (硫酸 Mg 補正液) 20mL (20mEq) + 生食 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	2	3号液 (ソルデム® 3A 輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	3	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) 3.0mL (9.9 mg) + パロノセトロン塩酸塩 (アロキシ®) 点滴静注バッグ 50mL (0.75mg)	点滴末梢本管 (15分)
	4	ペメトレキセドナトリウム水和物 [PEM] (アリムタ®) 500mg/m ² + 生食 50mL	点滴末梢本管 (10分)
	5	生食 100mL	点滴末梢本管 (30分)
	6	シスプラチン [CDDP] (シスプラチン) 75mg/m ² + 生食 500mL	点滴末梢本管 (1時間)
	7	3号液 (ソルデム® 3A 輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
	8	D-マンニトール (20%マンニトール注射液) 300mL	点滴末梢本管 (1時間)
	9	生食 500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
	10-1	3号液 (ソルデム® 3A 輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
10-2	フロセמיד (ラシックス®) 2mL (20mg)	点滴末梢側管 (ワンショット)	

2, 3	1	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサート®) 2.0mL (6.6 mg) + 生食50mL	点滴末梢本管 (15分)
	2	生食500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
	3	3号液(ソルデム®3A輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
	4	3号液(ソルデム®3A輸液) 500mL	点滴末梢本管 (1.5時間)
4	1	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサート®) 2.0mL (6.6 mg) + 生食50mL	点滴末梢本管 (15分)

アブレピタント(イメンド®)を投与1日目に125mg, 投与2, 3日目に80mgずつ内服。

投与例：維持療法

投与日	投与順	投与量	投与方法
1	1	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサート®) 2.0mL (6.6 mg) + 生食50mL	点滴末梢本管 (15分)
	2	ペメトレキセドナトリウム水和物(アリムタ®) 500mg/m ² + 生食50mL	点滴末梢本管 (10分)
	3	生食50mL	点滴末梢本管 (5分)

適応・治療開始基準

- 病理学的に非扁平上皮非小細胞癌と確定診断されている，根治照射不能ⅢB期，Ⅳ期，術後再発肺癌。
- 非扁平上皮非小細胞肺癌に対して未治療である。
- 75歳未満，ECOG PSが0または1である。
- 主要臓器機能が保たれている(以下の基準が目安)。ただし，各コースの開始基準は，ヘモグロビンを含めない。

- 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$
- ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
- 総ビリルビン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- AST, ALT $\leq 100\text{U/L}$
- クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$ ，かつクレアチニンクリアランス $\geq 60\text{mL/分}$
- 非血液毒性がGrade 2以下である

慎重投与・禁忌

	禁忌
骨 髄	重篤な骨髄抑制を有する
感 染	治療を必要とする活動性感染を有する
腎 臓	重度の腎機能障害を合併している
その他	シスプラチン、または他の白金製剤に対して過敏症の既往がある ペムトレキセドナトリウム水和物に対して過敏症の既往がある

効 果

	未治療進行 非扁平上皮非小細胞肺癌に 対する初回治療例 ¹⁾	未治療進行 非扁平上皮非小細胞肺癌に 対する初回治療例、導入療法後 ^{2,3)}	
		PEM維持療法 + BSC ^{*2}	placebo + BSC ^{*2}
RR	30.6% ^{*1}	3% ^{*3}	0.6% ^{*3}
PFS	5.3カ月	6.9カ月	5.6カ月
OS	11.8カ月	16.0カ月	14.0カ月

*1: 非小細胞肺癌全体, *2: 維持療法ができた症例。導入療法からのPFS/OS, *3: 維持療法部分

薬剤, レジメンごとのポイント

① G-CSF 製剤について

- 本レジメンの発熱性好中球減少症発症率は、約1%であり、化学療法の1コース目から、G-CSF製剤を投与する一次予防的投与は推奨されない。

② 制吐剤について

- 本レジメンは、高度催吐性リスクに分類されるため、化学療法実施時には、アプレピタント(イメンド[®]):125mg(1日目), 80mg(2, 3日目), 内服, パロノセトロン塩酸塩(アロキシ[®]):0.75mg, 1日目, 静注, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム:9.9mg(1日目), 静注, 8.0mg(2~4日目), 内服を投与する。

③ 血管外漏出時の対応について

- シスプラチンは炎症性抗癌剤(irritant drug)に分類され、組織の壊死には至らないものの、漏出することで局所に強い炎症を起こす。必要に応じて、ステロイドの局所注射を行っているが、注意深く経過観察することが重要である。ペムトレキセドナトリウム水和物は非炎症性抗癌剤(non-vesicant drug)であり、血管外漏出を起こしても、炎症や壊死を生じにくい。

④ 代謝経路と用量調整

- シスプラチン、ペムトレキセドナトリウム水和物とともに、主に尿中に排泄され、肝代謝はほとんど受けない。したがって、クレアチニンクリアランスが60mL/分以下の症例に対して投与は行わない。

⑤ その他

- ペメトレキセドナトリウム水和物の投与前, 7日以上前より, 葉酸 $500\mu\text{g}$ 含有総合ビタミン製剤(調剤用パンピタン[®]): 1g , 1日1回内服, ビタミン B_{12} (シアノコバラミン[®]): $1,000\mu\text{g}$, 9週ごとに1回筋肉注射を行うことで, 血小板数減少, 好中球数減少, 下痢, 粘膜炎の軽減につながるため, 化学療法の開始前から, 事前に投与を開始し, ペメトレキセドナトリウム水和物(維持療法含む)の最終投与日の21日後まで可能な限り継続する。
- ペメトレキセドナトリウム水和物による皮疹が出現した症例に対しては, 投与の前日から3日間, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム: $1\text{回}4\text{mg}$, 1日2回内服を行い, 皮疹の予防を行っている。
- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と併用すると, ペメトレキセドナトリウム水和物の血中濃度が上昇して, 有害事象が増強する可能性があるため, 投与2日前から5日間は併用を控える必要がある。
- シスプラチンは光により分解されるので, 投与に際しては, 遮光する必要がある。

有害事象の発現率と発現時期¹⁾

有害事象	発現率(%)		発現時期(日)
	all Grade	Grade3以上	
▼血液毒性			
■ 白血球減少	17.8	4.8	7～28
■ 好中球数減少	29.0	15.1	7～28
■ 血小板数減少	10.1	4.1	7～21
■ 貧血	33.0	5.6	14～
▼非血液毒性			
✓ 食欲不振	26.6	2.4	-1～7
✓ 悪心	56.1	7.2	-1～7
✓ 嘔吐	39.7	6.1	-1～7
■ 下痢	12.4	1.3	1～21
✓ 便秘	21.0	0.8	1～21
✓ 口腔粘膜炎	13.5	0.8	1～10
■ 脱毛症	11.9	—	21～
■ 疲労	42.7	6.7	1～10
■ クレアチニン増加	10.1	0.8	1
■ 発熱性好中球減少症	—	1.3	7～28

☑：「有害事象マネジメントのポイント」(※ p36) 参照。

減量基準

前コースの毒性	CDDP	PEM
白血球 1,000/ μ L未滿 ^{*1}	変更なし	一段階減量
好中球数 500/ μ L未滿 ^{*1}	変更なし	一段階減量
血小板数 5.0×10^4 / μ L未滿	変更なし	一段階減量
Grade 3の発熱性好中球減少症 ^{*2} Grade 3～4の好中球数減少を伴うGrade 3の感染 ^{*2}	一段階減量	一段階減量
Grade 3の非血液毒性 ^{*2} (悪心、低ナトリウム血症、体重減少、食欲不振、 脱毛症、クレアチニン、嘔吐、便秘は除く)	一段階減量	一段階減量
1.5 < 血清クレアチニン \leq 2.0mg/dL (ただし、血清クレアチニン > 2.0mg/dLは中止)	一段階減量	変更なし
Grade 2以上の末梢性感覚/運動ニューロパチー ^{*2} Grade 2以上の筋肉痛/関節痛 ^{*2}	一段階減量	変更なし
Grade 3以上の口腔粘膜炎	変更なし	250mg/m ²

*1：全身状態が良好であれば、同量での継続を検討する。

*2：Grade 4の場合には原則本レジメンの治療を中止する。

減量早見表

減量レベル	CDDP	減量レベル	PEM
初回投与量	75mg/m ²	初回投与量	500mg/m ²
-1	60mg/m ²	-1	375mg/m ² *
-2	中止	-2	中止

* : 口腔粘膜炎Grade 3以上の場合は、250mg/m²に減量する。
二段階目の減量を要する場合には、本レジメンの治療を中止する。

有害事象マネジメントのポイント

✓ 悪心・嘔吐

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水、栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	• カロリーや水分の経口摂取が不十分 • 経管栄養、TPN、入院を要する	—	—
嘔吐	5分以上間隔のある嘔吐が24時間に1~2回	5分以上間隔のある嘔吐が24時間に3~5回	• 5分以上間隔のある嘔吐が24時間に6回以上 • TPNや入院を要する	• 生命を脅かす • 緊急処置を要する	死亡
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	• 顕著な体重減少、栄養失調を伴わない摂食量の変化 • 経口栄養補給を要する	• 顕著な体重減少、栄養失調を伴う摂食量の変化 • 静脈内輸液、経管栄養、TPNを要する	• 生命を脅かす • 緊急処置を要する	死亡

治療開始前のマネジメント

■ 投与前日には消化がよく、刺激の少ないものをとるように指導しておく。また、十分に睡眠をとるように指導する。

注意!

■ 悪心、嘔吐が持続し、経口摂取量が減少することで、電解質異常や脱水による腎機能障害などが出現し、化学療法の継続が困難となる可能性があるため、経口摂取量の低下を伴うようなときには、病院に連絡するように指導しておく。また、自宅でも制吐剤を追加内服することができるように、メトクロプラミド(プリンペラン®) : 5mgを処方しておく。

■ 嘔吐は、化学療法開始後24時間以内に発症する急性期嘔吐、24時間後以降に発症する遅発性嘔吐、化学療法を受ける前に発症する予期性嘔吐の3つに分類される。

■ 化学療法の初回から悪心、嘔吐を生じさせないようにすることが、予期性悪心、嘔吐の最善の対策となるため、初回治療時から十分な制吐療法を行うことが重要である。

静かん

■ 保険適用外であるが、ロラゼパム® : 0.5mgを化学療法の前日夜と当日朝に投与することが有効であることが報告されており、当センターでも、予期性悪心、嘔吐に対

して使用している。

有害事象発生時のマネジメント

- 十分な制吐療法を行ったにもかかわらず、突出性の悪心、嘔吐が出現した際には、メトクロプラミド：5mg、1日3回食前投与を追加する。
- 保険適用外であるが、ジプレキサ®：10mg、1日1回、3日間投与は、メトクロプラミド：10mg、1日3回、3日間投与よりも、72時間の悪心、嘔吐を有意に抑制したという報告がある。
- その他、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム：3.3mgの追加投与や、アプレピタント：80mgの延長投与(4、5日目)も選択肢のひとつである。
- 制吐療法を追加しても、Grade 3以上の悪心、嘔吐が持続する際には、次コースから一段階減量して投与する。
- 化学療法以外に、悪心、嘔吐を起こす因子として、消化管閉塞、前庭機能障害、脳転移、癌性髄膜症、電解質異常、尿毒症、オピオイドなどの薬剤、精神的原因等が知られており、治療を行っても悪心、嘔吐が遷延する場合には、上記の評価を行う必要がある。



✓ 便秘

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
便秘	<ul style="list-style-type: none"> • 不定期、間欠的な症状 • 緩下剤、浣腸の不定期使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 持続的な症状 • 緩下剤、浣腸の定期的使用 • 身の回り以外の日常生活動作の制限 	<ul style="list-style-type: none"> • 排便を要する • 身の回りの日常生活動作の制限 	<ul style="list-style-type: none"> • 生命を脅かす • 緊急処置を要する 	死亡

治療開始前のマネジメント



- 便秘とは、便が十分に排泄されず、排出に困難を伴う状況であると定義され、排便回数の減少や硬便以外に、毎日排便があっても、硬くて苦痛があるようであれば、便秘として治療を行う必要がある。
- 便秘自体の直接的な症状はないが、食欲不振、悪心、嘔吐、腸閉塞、直腸の痛み、排尿困難、呼吸困難の助長、せん妄などの症状を起こすことがあり、積極的に治療を行う必要がある。
- 日常生活において、積極的に運動を行い、水分や野菜、果実を積極的にとるように指導しておく。また、自宅での下剤の調整方法について指導し、酸化マグネシウム(マグラックス®)、センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物などの下剤を処方しておく。

有害事象発生時のマネジメント

- 実際に便秘が生じた際には、塩類下剤である酸化マグネシウム：330mg 3～6錠，1日3回毎食後を開始する。ついで，大腸刺激性下剤であるセンノシド：12mg 2錠，1日1回眠前もしくは，ピコスルファートナトリウム水和物：10滴眠前を投与する。センノシドは4錠1日1回まで，ピコスルファートナトリウム水和物は15滴まで増量可能であるが，これらでも無効である場合には，炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合（新レシカルボン[®]坐剤），グリセリン浣腸を使用する。
- 進行癌患者における便秘の原因として，高カルシウム血症，腸閉塞，薬剤（オピオイドやNSIADs，5HT₃受容体拮抗薬，利尿薬，抗精神病薬など），低栄養，脱水などが挙げられ，症状が遷延する際には，これらの原因を検討する必要がある。

注意!



✓ 口腔粘膜炎

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口腔粘膜炎	<ul style="list-style-type: none"> •無症状または軽度の症状 •治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> •中等度の疼痛 •経口摂取に支障がない •食事の変更を要する 	<ul style="list-style-type: none"> •高度の疼痛 •経口摂取に支障がある 	<ul style="list-style-type: none"> •生命を脅かす •緊急処置を要する 	死亡

治療開始前のマネジメント

注意!



- 口腔粘膜炎による疼痛が強い場合には，経口摂取量が減少し，全身状態の悪化につながる可能性があるため，早期より治療を行う必要があることを認識しておく。
- 確立された予防法はなく，適切な口腔内ケアが重要であり，食後にはやわらかい細目の歯ブラシで清潔を保つようにし，研磨剤や発泡剤，清涼剤の入っていない刺激の弱い歯磨剤を使用するように指導する。

有害事象発生時のマネジメント

- 本レジメンでは，Grade 3以上の口腔粘膜炎が出現した際には，ペメトレキセドナトリウム水和物の投与量を250mg/m²に減量する。
- 口腔粘膜炎が出現した際には，熱いものを避け，塩分や酸味の強いもの，香辛料を含んだ刺激の強い食物は避けるように指導する。
- 当センターでは，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・NaHCO₃配合（含嗽用ハチアズレ[®]）：2g/包，5包とグリセリン：60mLを水500mLに溶かした含嗽薬を作成し，疼痛がある場合には，リドカイン塩酸塩（キシロカイン[®]液「4%」）：5mLを混ぜて使用している。また，適宜デキサメタゾン（デキサルチン[®]口腔用軟膏）を使用している。
- 化学療法以外に口腔粘膜炎をきたしうる原因として，抗菌薬やNSAIDs，ステロイ

静がん



下などの薬剤や口腔カンジダ症、ヘルペスなどの感染症、栄養不足などが挙げられ、口腔粘膜炎が持続する際には、鑑別を行う必要がある。

- 口腔内に白苔を認め、口腔カンジダ症と診断した際には、フルコナゾール（ジフルカン®）：50～100mg 1カプセル，1日1回を5日間，または，ミコナゾール（フロリード®ジェル経口用2%）：10～20g，1日4回，7～14日間の投与を行う。

症例

74歳男性，肺腺癌 Stage IV，EGFR 遺伝子変異陽性 (Exon21 L858R)

身長168cm，体重57kg，ECOG PS 1。初回治療としてタルセバ®による加療を行った後に増悪がみられ，二次治療としてCDDP + PEM療法を開始した。予防的な制吐療法として，アロキシ® + イメンド® + デキサート®/デカドロン®の3剤の投与を行った。1コース目投与5日目頃より悪心・食欲不振が出現し，飲水は可能であったが，以降10日程度悪心・食欲不振（最悪Grade 2）が続いた。

2コース目の投与の際には，アロキシ® + イメンド® + デキサート®/デカドロン®の3剤に加え，イメンド®内服を投与5日目まで延長し，投与1日目からプリンペラン®5mg錠，1日3回内服を行った。投与5日目頃より7日程度悪心・食欲不振が出現したものの，1コース目より軽減し，毒性はGrade 1の範疇で経過した。

3コース目以降も同様の投薬にて悪心・食欲不振の予防を行い，著明な毒性はなく，抗癌剤の減量をすることなく4コースの治療を完遂できた。4コース終了時点で，腫瘍の増悪がみられたため，PEMによる維持療法は行わなかった。

文献

- 1) Scagliotti GV, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 20; 26(21): 3543-51.
- 2) Paz-Ares L, et al: Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar; 13(3): 247-55.
- 3) Paz-Ares LG, et al: PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013 Aug 10; 31(23): 2895-902.

(釘持広知，中島和寿)