

当院の肺癌キイトルーダ[®]+アリムタ+ カルボ[®]プラチン療法レジメンについて

JCHO埼玉メディカルセンター 薬剤部

井上 智陽

私は本発表に関連して
開示すべきCOIはありません

IV期非小細胞肺癌：PD-L1 TPS 50%以上の治療方針



CQ64. 全身状態良好（PS 0-1）なPD-L1 TPS 50%以上に対する一次治療において薬物療法は勧められるか？

推奨

- a. ペムブロリズマブ単剤を行うよう推奨する。

〔推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A, 合意率：93%〕

- b. プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬を行うよう推奨する。

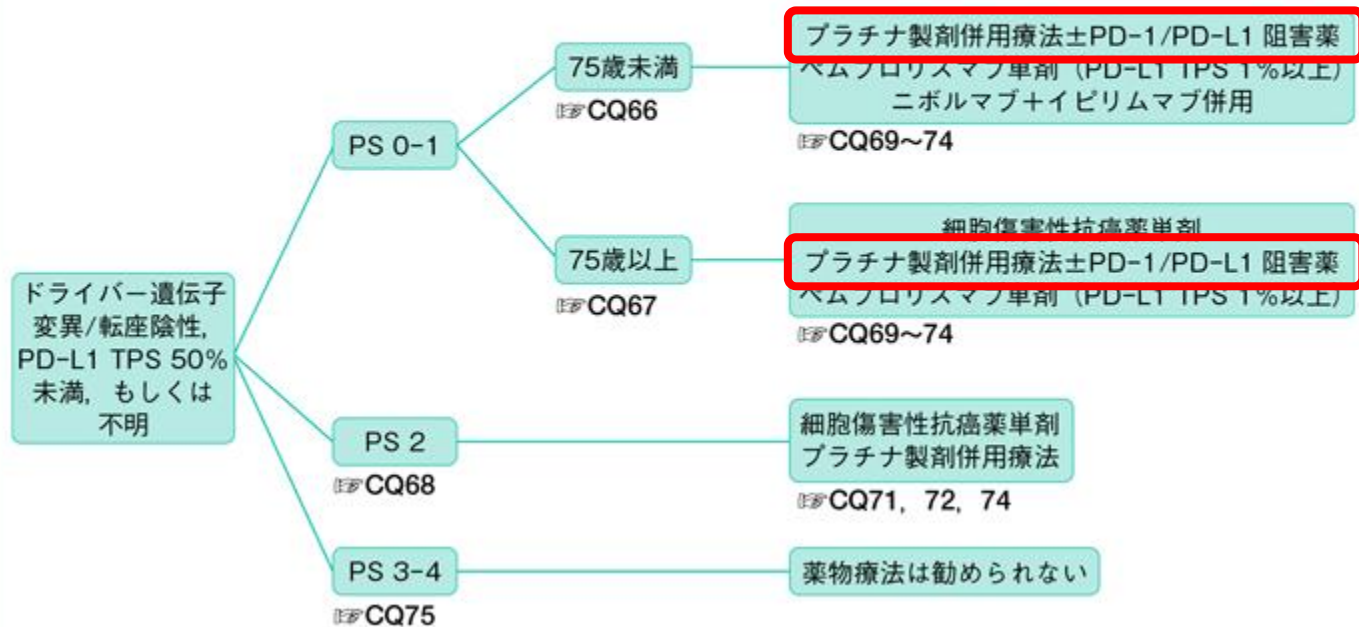
〔推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：B, 合意率：85%〕

- c. ニボルマブ+イピリムマブを行うよう提案する。

〔推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C, 合意率：70%〕

IV期非小細胞肺癌：ドライバー遺伝子変異/転座陰性，PD-L1 TPS 50%未満， もしくは不明の一次治療

* ドライバー遺伝子変異 / 転座陽性でキナーゼ阻害薬使用後の増悪例は，本項の樹形図に沿って治療方針を検討する。



CQ69. プラチナ製剤併用療法を受ける場合にPD-1/PD-L1阻害薬の上乗せは勧められるか？

推奨

- PS 0-1症例に対して，プラチナ製剤併用療法にPD-1/PD-L1阻害薬を併用するよう推奨する。
(推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：78%)
- PS 2症例に対して，プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬を行うよう推奨するだけの根拠が明確ではない。

(推奨度決定不能)

注射薬・指示処方箋(内科・外科:肺癌化学療法) プロトコル1-41:キイトルダ+カルボプラチン+アリムタ療法(3週毎)

施行開始日	
ID (外未)	
患者名(カタカナ)	
生年月日(西暦)	

投与方法				計算投与量(mg/body)			患者情報		
薬剤	mg/m ²	day	min	100%	80%	60%	年齢		
アリムタ	500	1	10	0	0	0	CRTNN	mg/dl	
	AUC							身長	cm
男	CBDCA	5	1	60	#VALUE!	#VALUE!	体重	kg	
女	CBDCA	5	1	60	#VALUE!	#VALUE!	体表面積	m ²	0.00
	Pembrolizumab	200	1	30	200		男GFR	ml/分	#DIV/0!
							女GFR	ml/分	#DIV/0!

*実際は計算式の1位を四捨五入したものを投与量とする。

*体表面積=(身長cm)^{0.725}×(体重kg)^{0.425}×0.007184

*Cockcroft式使用

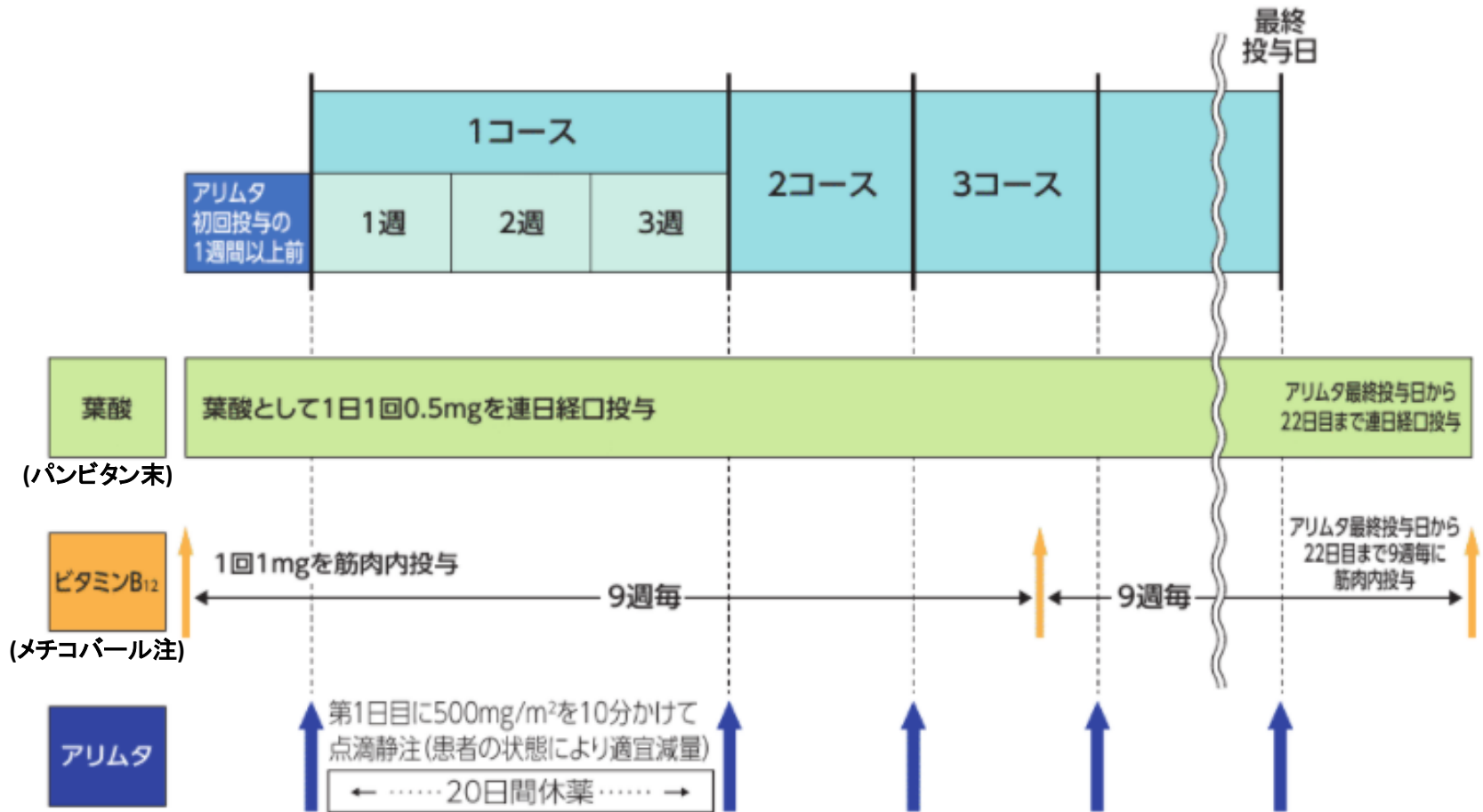
サイクル数	1	2	3	4	5	6	7	8
日付	1/1	1/22	2/12	3/4	3/25	4/15	5/6	5/27
量(%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
指示Dr								
監査								
実施確定印	+							
① ラインブ (点滴静注)	生食 500ml {フィルタ付ライン使用}							
② 20分 (点滴静注)	アロキシ 0.75mg/50ml+テキサト 6.6mg							
③ ②の後 (急速静注)	生食 50ml (ライン内フラッシュ用)							
④ 30分 (点滴静注)	キイトルダ 200 mg+ 生食 100 ml							
⑤ 10分 (点滴静注)	生食 50ml (ライン内フラッシュ用)							
⑥ 10分 (点滴静注)	アリムタ 0 mg+ 生食 100 ml							
⑥の後、30分あける								
⑦ 60分 (点滴静注)	カルボプラチン mg+5%Glu 250 ml							
⑧ ⑦の後 (急速静注)	5%Glu 50ml (ライン内フラッシュ用)							

非扁平上皮癌
(腺癌、大細胞癌)

アリムタ初回投与7日以上前
カルボプラチン 1g1×/日
メトホルミル注500μg2A筋注
/9週毎
アリムタ最終投与日から
22日目まで投与

以上 末梢静脈より

● アリムタと葉酸・ビタミンB₁₂の投与スケジュール



アリムタ/カルボプラチンの副作用・注意事項

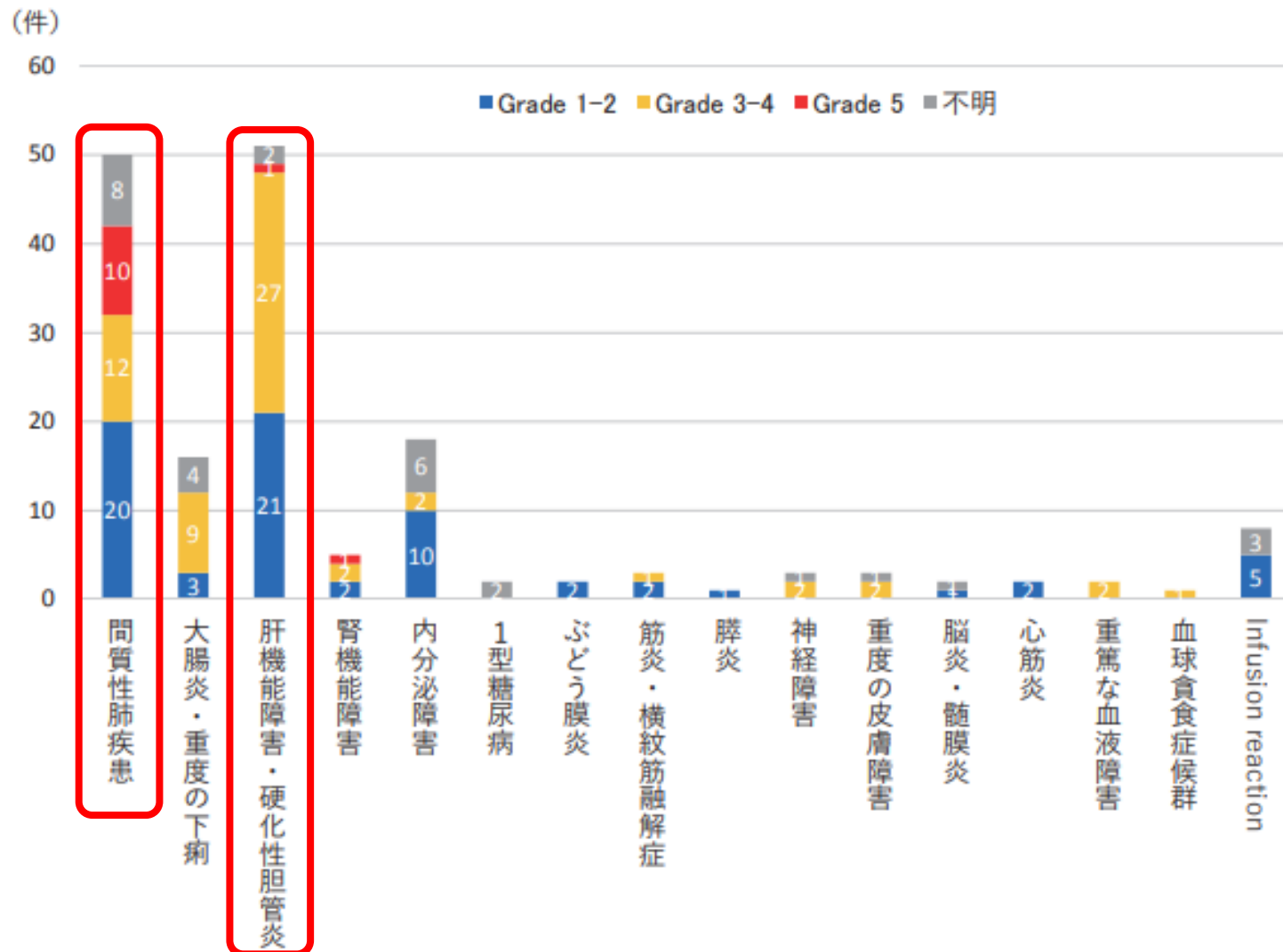
- NSAIDs: 半減期の短い薬剤では投与2日前から投与2日後、半減期の長い薬剤では投与5日前から投与2日後まで使用を控える
- 間質性肺炎
- 骨髄抑制
- 発疹: アリムタ単剤の場合では、予防として投与前日、翌日にデキサメタゾン 1回4mg、1日2回経口投与することあり。投与当日は制吐目的に点滴で投与。

免疫チェックポイント阻害薬の副作用

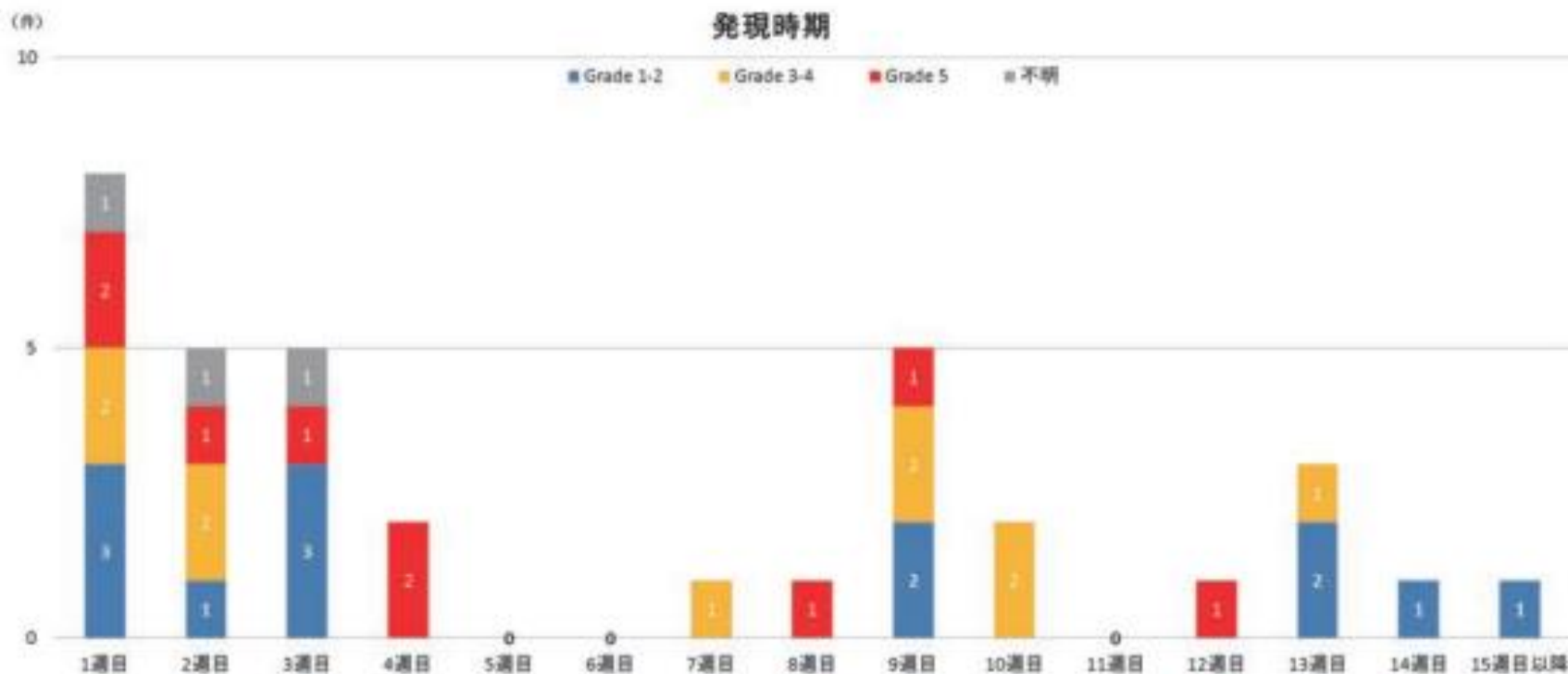
irAE

- 免疫チェックポイントは免疫反応の恒常性維持に関与する
- 免疫チェックポイント阻害薬では免疫の調整が正常に機能せず、自己免疫疾患・炎症性疾患様の副作用が発現することがある(免疫関連有害事象: irAE)
- irAEは理論上、全身のどこにでも生じうる

キイトルーダ®+化学療法併用療法の承認後6カ月の副作用の発現状況



間質性肺疾患



※本報告書には投与開始初期の症例が多く含まれているため、分布が前半に偏る可能性があることにご留意ください。

皮膚障害

- 皮膚障害は最も頻繁に、かつ早期に観察される副作用の1つ
- 多彩な皮膚症状が観察されているが、ほとんどが軽症(Grade1~2)
- 稀だがStevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症などの重症(Grade3以上)も報告あり
- 重篤化する可能性のある発疹型は出血、水疱、膿胞、潰瘍

大腸炎・重度の下痢

- 大腸炎・下痢などの胃腸障害は30～40%にみられ、頻度は比較的高い
- 腸穿孔による死亡例も報告あり
- 従来 of 抗癌薬や分子標的薬でみられる下痢とは対処法が異なり、止痢薬で対処すると適切な治療開始が遅れ、重症化することがある。

内分泌障害

(下垂体、副腎皮質、甲状腺)

- 下垂体や副腎皮質機能低下症は易疲労感、食欲不振など非特異的な症状で発現
- 甲状腺機能異常症は内分泌障害の中では最も頻度が高い
- 破壊された甲状腺による甲状腺中毒症から甲状腺機能低下症に移行するケースが多い
- 内分泌障害はホルモン産生能が改善しない場合、生涯にわたりホルモン補充を継続する

1型糖尿病

- 1型糖尿病の発症頻度は低いが、数日の経過で超急性に発症する「劇症1型糖尿病」も含まれる
- 2型糖尿病で治療中に病態が変化し、1型糖尿病を発症することもある

irAEの管理

- 内分泌障害や1型糖尿病以外のirAEでは休薬とステロイドなどの免疫抑制薬で管理を行う
- ステロイドは少なくとも4～6週間以上かけて漸減
- 改善しない場合はステロイドパルス療法やインフリキシマブなどの使用を検討する

キイトルーダ®の副作用として予測される症状

頭痛 下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎など

意識がうすれる 1型糖尿病、脳炎・髄膜炎など

見え方の異常 ぶどう膜炎

**まぶたが重い・
顔の筋肉が動きにくくなる** 重症筋無力症

**口の中や喉が渇きやすい・
多飲** 1型糖尿病

歯ぐきや口内の出血 免疫性血小板減少性紫斑病、
血球貪食症候群

くしゃみ 点滴時の過敏症反応

声のかすれ 甲状腺機能障害など

くちびるのただれ 重度の皮膚障害

咳 間質性肺疾患、心筋炎、結核

たん・血たん 結核

息切れ・呼吸困難 間質性肺疾患、ギラン・バレー症候群、
重症筋無力症、点滴時の過敏症反応、
心筋炎、溶血性貧血、赤芽球癆など

胸の痛み 心筋炎

吐き気やおう吐 大腸炎・小腸炎、副腎機能障害、
脳炎・髄膜炎、1型糖尿病など

食欲不振 肝機能障害・肝炎、下垂体機能障害、
副腎機能障害など



下痢 大腸炎・小腸炎など

ネバネバした便・血便 大腸炎・小腸炎

便秘 甲状腺機能障害、副腎機能障害

腹痛 大腸炎・小腸炎、膵炎、1型糖尿病、
硬化性胆管炎

トイレが近い 1型糖尿病

血尿 腎機能障害、免疫性血小板減少性紫斑病

尿量の減少 腎機能障害

手足に力が入らない ギラン・バレー症候群、筋炎・横紋筋融解症、
重症筋無力症

手指のふるえ 甲状腺機能障害など

全身

発熱 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎、腎機能障害、
重度の皮膚障害、心筋炎、無顆粒球症、
血球貪食症候群、結核など

疲れやすい・だるい 大腸炎・小腸炎、肝機能障害・肝炎、
甲状腺機能障害、副腎機能障害、結核など

黄疸 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、膵炎、
溶血性貧血

発疹などの皮膚症状 点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、
免疫性血小板減少性紫斑病、
硬化性胆管炎、血球貪食症候群など

体重の減少 副腎機能障害、1型糖尿病、結核など

体重の増加 甲状腺機能障害、腎機能障害

むくみ 甲状腺機能障害、腎機能障害、心筋炎

けいれん 脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群

しびれ ギラン・バレー症候群