

がん腫 呼吸器癌 – 非小細胞肺がん (NSCLC)

レジメン CBDCA + nab-PTX + Bmab

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	8	15
nab-PTX	100mg/m ²	30分	↓	↓	↓
CBDCA	AUC=6	60分	↓		
B-mab	15mg/kg	30~90分	↓		

1クールの間 3週間

day1

- 《新規》注射 未実施 呼内科 医師名なし
- ☐ Rp01 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - ルートキープ
 - 生食 500ml 1 本
- ☐ Rp02 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 15分かけて注入
 - 生食 50ml 1 本
 - アロキシ静注0.75mg/5ml 1 瓶
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 9.9 mg
- ☐ Rp03 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - アブラキサン投与終了後までメインストップ
 - フラッシュ用
 - 生食 50ml 1 本
- ☐ Rp04 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30分かけて注入
 - 血管外漏出注意!
 - 生食 50ml 1 本
 - アブラキサン点滴静注用100mg★ 1 mg
- ☐ Rp05 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - フラッシュ後よりメイン再開
 - フラッシュ用
 - 生食 50ml 1 本
- ☐ Rp06 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 60分かけて注入
 - 大塚糖液 5%250ml 1 本
 - カルボプラチン点滴静注液450mg/45ml「NK」♪★ 1 mg
 - カルボプラチン点滴静注液150mg/15ml「NK」♪★ 1 mg
 - カルボプラチン点滴静注液50mg/5ml「NK」♪★ 1 mg
- ☐ Rp07 2018/01/15 ~ 2018/01/15 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 90分かけて注入
 - 問題なければ2回目60分、3回目~30分
 - アバスチン点滴静注用400mg/16ml★ 1 mg
 - アバスチン点滴静注用100mg/4ml★ 1 mg
 - 生食 100ml 1 本

day8, 15

- 注射 呼内科 医師名なし
- ☐ Rp01 予定+0日後から1日分 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - ルートキープ
 - 生食 250ml 1 本
- ☐ Rp02 予定+0日後から1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 15分かけて注入
 - 生食 50ml 1 本
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 6.6 mg
- ☐ Rp03 予定+0日後から1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - アブラキサン投与終了後までメインストップ
 - フラッシュ用
 - 生食 50ml 1 本
- ☐ Rp04 予定+0日後から1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30分かけて注入
 - 血管外漏出注意!
 - 生食 50ml 1 本
 - アブラキサン点滴静注用100mg★ 1 mg
- ☐ Rp05 予定+0日後から1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - フラッシュ終了後よりメイン再開
 - フラッシュ用
 - 生食 50ml 1 本

レジメンについて

《 CBDCA + nab-PTX 》

未治療進行非小細胞肺癌を対象として行われた第Ⅲ相試験（CA031 試験）では 3 週ごとの CBDCA + PTX との比較試験が行われ、主要評価項目である奏効割合は有意に CBDCA + nab-PTX 群で良好であった（33% vs 25% , p=0.005）。一方、副次的評価項目である無増悪生存期間（6.3 カ月 vs 5.8 カ月 , HR 0.920 , 95%CI ; 0.767-1.060）、全生存期間（12.1 カ月 vs. 11.2 カ月 , HR 0.922 , 95%CI ; 0.797-1.066）では有意差は示されなかった。CA031 試験の 70 歳以上のサブセット解析では、CBDCA + nab-PTX 群が生存期間において良好な結果が示された（19.9 カ月 vs 10.4 カ月 , p=0.009）。また、組織型についてのサブセット解析では、奏効割合は扁平上皮癌で CBDCA + nab-PTX 群が有意に良好（41% vs 24% , p<0.001）であったが、腺癌では有意差はなかった（26% vs 27% , p=0.814）。

nab-PTX はヒト血清アルブミンにパクリタキセルを結合させたナノ粒子化したパクリタキセル製剤であり、特定生物由来の製品として血液製剤、感染症等についての説明と同意が必要となっている。PTX の溶媒であったポリオキシエチレンヒマシ油および無水エタノールを使用していないので、アルコール過敏症にも使用可能である。抗ヒスタミン薬やステロイド剤などの前投薬を必要としないため、PTX に比べて短時間での投与が可能である。

CBDCA+nab-PTX はⅣ期非小細胞肺癌の 1 次治療における CBDCA ベースレジメンの標準治療のひとつとして推奨されている。

《 ベバシズマブ上乗せに関するエビデンス 》

扁平上皮癌を除く進行・再発非小細胞肺癌に対して B-mab が生存期間の延長をもたらすことを証明した臨床試験が E4599 試験である。この試験は、当時の米国での標準治療であった CBDCA+PTX に対して B-mab 併用の意義を、OS を主要評価項目として検討した第Ⅲ相試験であり、MST は CBDCA+PTX 群 10.3 カ月に対して BV+CBDCA+PTX 群で 12.3 カ月（HR 0.79 , p=0.003）と有意な延長が認められた。さらに、本邦で実施された JO19907 試験（CBDCA + PTX への B-mab 上乗せ効果の検討）でも、主要評価項目の PFS の有意な延長が確認された。近年では、中国から B-mab+CBDCA+PTX の有効性を検証するため、プラセボをコントロールとした第Ⅲ相試験の BEYOND 試験が報告されており、主要評価項目である PFS（HR 0.40 , p<0.001）,OS（HR 0.68 , p=0.0154）の有意な延長が示され E4599 試験の再現性が確認された。

《 CBDCA + nab-PTX + B-mab に関するエビデンス / 当院の見解 》

いまのところ、上記のように CBDCA + PTX + B-mab に関するエビデンスはあるものの、CBDCA + nab-PTX + B-mab に関するエビデンスは少ないようである。ただ、B-mab による毒性は CBDCA+nab-PTX による毒性と重複せず、有効性が高く、安全性は問題ないと考えられることから本療法の適応も可能と考えられる。

<p>主なエビデンス</p>	<p>Socinski MA , et al. Ann Oncol. 2013 ; 24 : 314-21. Socinski MA , et al. Ann Oncol. 2013 ; 24 : 2390-6. Satouchi M , et al . Lung Cancer . 2013 ; 81 : 97-101</p>
<p>開始基準</p>	<p>白血球数 3,000/μL 以上または好中球数 1,500/μL 以上、血小板数 100,000/μL 以上、末梢神経障害 Grade2 以下、筋肉痛・関節痛 Grade2 以下</p>
<p>減量基準</p>	<p>① 1000/μL 未満の好中球減少、38℃以上の発熱または感染を伴う Grade3 以上の好中球減少、もしくは Grade2 以上の末梢神経障害、筋肉痛・関節痛がみられた場合、次コース以降の nab-PTX 減量を検討。20,000/μL 未満の血小板減少もしくは施設正常値上限の 1.5 倍以上の SCr 上昇がみられた場合、次コース以降の CBDCA を AUC4.5 に減量。Grade3 以上の非血液毒性（悪心・嘔吐、食欲不振を除く）がみられた場合、nab-PTX の減量を考慮し、かつ CBDCA を AUC 4.5 に減量する。</p> <p>② 2 段階以上の減量が必要な場合は治療を中止。 《 B-mab 中止・休止・再開の目安 》</p> <p>① Grade 4 の高血圧、ネフローゼ症候群、消化管穿孔がみられた場合は中止。</p> <p>② Grade 2 の蛋白尿がみられた場合、24 時間の尿蛋白排泄量 2g 以上であれば休止。2g/24 時間未満になれば再開。</p> <p>③ Grade 3 の蛋白尿がみられた場合は休止。2g/24 時間未満になれば再開。</p> <p>④ 中枢神経系出血、Grade 2 以上の咯血、あるいは Grade 3/4 の出血がみられた場合は中止。</p> <p>⑤ 動脈血栓塞栓がみられた場合、Grade 4 の静脈血栓塞栓がみられた場合は中止。</p> <p>（参考資料 CBDCA+PTX+B-mab 療法の項をもとに作成）</p>
<p>主な副作用（%）</p>	<p>✓ Grade 4 の血液毒性：白血球減少 4、好中球減少 73、貧血 2、血小板減少 1 未満</p> <p>✓ Grade 3 以上の主な非血液毒性：高血圧 11、FN8、末梢神経障害 8、低 Na 血症 7、倦怠感 3、ALT 上昇 3、AST 上昇 2、嘔吐 2、関節痛 1 未満</p> <p>✓ Grade1/2 の特徴的な非血液毒性：蛋白尿 51、咯血 22、鼻血 72</p>
<p>当院レジメンについて</p>	<p>✓ nab-PTX 使用時は、PTX 使用時と異なり特別な前投薬投与の必要はなし</p> <p>✓ 中等度催吐性リスク化学療法であり、アロキシを使用</p>
<p>患者への注意事項</p>	<p>✓ 血管外漏出の徴候または症状出現時には伝えること</p>
<p>参考資料</p>	<p>✓ 肺がん診療ガイドライン 2016 年版</p> <p>✓ がん薬物療法ガイド レジメン+薬剤情報 編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント （医学書院）</p> <p>✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017 編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦 （メディカルビュー社）</p> <p>✓ 肺癌化学療法プロトコール 2015（浜松医科大学）</p>