

がん腫		呼吸器癌 – 非小細胞肺癌 (NSCLC)			
レジメン	Pembrolizumab + CBDCA + PEM		導入療法	維持療法	
レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	Day1	
Pembrolizumab	Pembrolizumab	200mg/body	30min div	↓	↓
	PEM	500mg/m ²	10min div	↓	↓
	CBDCA	AUC 5	60min div	↓	
1クールの間	3週間				

導入療法 (3 剤)

= 4 サイクル施行

- 《新規》処方 実施済 外来 朝 院外 情無 呼内科 医師名なし
- Rp01
 - イマドCapセット(3TD:125mg*1Cap,80mg*2Cap)◇ 1 セット
 - 抗がん剤投与開始の約1時間前に内服
 - ... 1日1回医師の指示通り3日分
 - ... 2日目、3日目は午前中に内服
- 《新規》注射 未実施 呼内科 医師名なし
- Rp01 2019/01/23 ~ 2019/01/23 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 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - フィルタールート使用
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 15 分かけて注入
 - イモント内服あり
 - グラニセロン点滴静注バッグ1mg/50mL「HK」 1 バッグ
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 4.95 mg
- Rp03 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - Pembro 原法 200mg/body
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - キイトルーダ点滴静注100mg/4mL ♪★(臨) 200 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp04 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - PEM 原法 500mg/m²
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 10 分かけて注入
 - アリムタ注射用500mg(必要時)★ 1 mg
 - アリムタ注射用100mg(必要時)★ 1 mg
 - 生食 100ml 1 本
- Rp05 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - CBDCA 原法 AUC=5
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 60 分かけて注入
 - 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
 - 大塚糖液 5%250ml 1 本

維持療法 (2 剤)

- 《新規》注射 未実施 呼内科 医師名なし
- Rp01 2019/01/23 ~ 2019/01/23 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 2019/01/23 ~ 2019/01/23 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
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 6.6 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp03 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - Pembro 原法 200mg/body
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - キイトルーダ点滴静注100mg/4mL ♪★(臨) 200 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp04 2019/01/23 ~ 2019/01/23 毎日 - (1)
 - PEM 原法 500mg/m²
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 10 分かけて注入
 - アリムタ注射用500mg(必要時)★ 1 mg
 - アリムタ注射用100mg(必要時)★ 1 mg
 - 生食 100ml 1 本

- レジメンについて
- ✓ EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座のない、PS 0-1 のIV期非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）患者を対象として、プラチナ製剤併用療法に対し Pembrolizumab を追加することの有効性を評価した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）が行われた。
 - ✓ 616 人が 2:1 でランダム化され、プラチナ製剤併用療法群の患者 67 人（32.5%）が病勢進行後 Pembrolizumab 単剤へクロスオーバーされた。主要評価項目は PFS および OS であった。中間解析において、主要評価項目である PFS は HR 0.52（8.8 vs 4.9 ヲ月，95% CI：0.43-0.64，P < 0.0001）、OS は HR 0.49（中央値に到達せず vs 11.3 ヲ月，95% CI：0.38-0.64，P < 0.0001）であり、プラチナ製剤併用療法に対する Pembrolizumab の上乘せは PFS、OS を有意に延長することが示された。
 - ✓ PD-L1 陽性細胞 50%以上のサブセット解析においても、PFS は HR 0.36（9.4 vs 4.7 ヲ月，95% CI：0.25-0.52，P < 0.0001）、OS は HR 0.42（中央値に到達せず vs 10.0 ヲ月，95% CI：0.26-0.68，P=0.0001）と有意に生存を延長した。

主なエビデンス
開始基準

✓ Gandhi L et al. N Engl J Med 2018；378：2078-2092
（CBDCA + PEM レジメン）
好中球数 1,500/ μ L以上、ヘモグロビン 8g/dL以上、血小板数 100,000/ μ L以上、CCr 45mL/min以上、非血液毒性Grade3以下

減量・中止基準
（CBDCA + PEM レジメン）
前コースにおいてGrade3の非血液毒性が認められた場合、次コースにおいて PEMの用量を1段階（500→400mg/m²）減量。FNおよびGrade4の血小板減少が認められた場合、CBDCAの用量を1段階（AUC 6→5）減量。3段階以上の減量が必要な場合は投与を中止

主な副作用（%）
KEYNOTE-189 試験における主な毒性は、Pembrolizumab 併用群で嘔気、貧血、倦怠感、便秘などであり、Grade3 以上の毒性はプラチナ製剤併用療法群と比較し頻度は同等であった（67.2% vs 65.8%）。ただし、Pembrolizumab 併用群で急性腎障害が 5.2%にみられることに加え、Grade3 以上の免疫関連の毒性が 8.9%と報告され、そのうち肺臓炎により 3 例の治療関連死が報告されており、それらの毒性管理には注意が必要である。

- 当院レジメンについて
- ✓ 従来の CBDCA + PEM レジメンに、Pembrolizumab を追加した内容となっている。
 - ✓ Pembrolizumab 投与時はフィルタールートを使用する必要があることから、フィルタールートを前投薬投与時より使用する。
 - ✓ 現在、CBDCA AUC \geq 4 の場合、高度催吐性リスク化学療法に準じた制吐療法が推奨されるようになってきており、CBDCA + PEM 併用レジメンは CBDCA ベースのレジメンの中でも比較的催吐性リスクが高いと

の報告があることから、Aprepitant（イメンド®）を併用することとした。Aprepitant 非併用時は Granisetron を Palonosetron（アロキシ®）とし Dexamethasone（デキサート®）を 4.95mg より 9.9mg とするのが望ましい（Dexamethasone は Aprepitant 併用の場合、相互作用を考慮して半量とするよう推奨されているが、非併用の場合は減量は不要であるため）。

副作用への対策は以下のとおり（レジメンに組み込まれているもの以外）

- ✓ PEM 投与による血液毒性、非血液毒性を軽減する目的で以下を内服
葉酸：初回投与の 1 週間以上前から最終投与の 3 週間後まで 1 日 350～1000 μ g を連日経口。
ビタミン B12：初回投与の 1 週間以上前に 1000 μ g を、最終投与の 3 週間後まで約 9 週毎に反復して筋注。
- ✓ 皮疹発現および重症化を軽減するため、Steroid の併用を考慮（例；本剤投与前日から投与翌日までの 3 日間、Dexamethasone（デカドロン®錠）1 回 4mg、1 日 2 回経口投与）。

患者への注意事項

- ✓ 初回は infusion reaction に注意する。
- ✓ irAE の発現時期は幅があることから、自宅で体調の変化があった場合は速やかにご連絡いただく。
- ✓ 殺細胞性抗がん剤の副作用に関する注意、対応は従来通り。

参考資料

- ✓ 肺癌診療ガイドライン 2018 年版（日本肺癌学会）
- ✓ キイトルーダ® + 化学療法併用治療 適正使用のポイント（MSD / 大鵬薬品工業株式会社）
- ✓ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における新たな治療戦略（MSD / 大鵬薬品工業株式会社）