

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	乳腺外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	乳がん		
レジメン名	(DH)Pembro+GEM+CBDCA		
臨床試験	終了後		

根拠となった論文、資料(タイトル、著者名、雑誌名 等)

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial Javier Cortes, et al.Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	1 1st Line
	臨床試験名	転移・再発乳癌に対する全身性の前治療のない、切除不能な転移・再発又は局所進行性のトリプルネガティブ乳癌患者におけるキートルーダと化学療法の有効性及び安全性の検討			
	臨床試験グループ	KEYNOTE355			
	研究対象となる症例	未治療の転移・再発トリプルネガティブ乳癌			
	研究対象となる治療方法	第3相試験で、未治療の転移性トリプルネガティブ乳癌患者を、キートルーダと化学療法併用群(キートルーダ200mgを3週間間隔で点滴静注とゲムシタビン1000mg/m ² およびカルボプラチンAUC2に相当する量を1週間間隔で2回点滴静注(21日を1サイクル)、パクリタキセル90mg/m ² を1週間間隔で3回点滴静注(28日を1サイクル)、nab-パクリタキセル100mg/m ² を1週間間隔で3回点滴静注(28日を1サイクル)またはプラセボと化学療法(ゲムシタビン1000mg/m ² およびカルボプラチンAUC2に相当する量を1週間間隔で2回点滴静注(21日を1サイクル)、パクリタキセル90mg/m ² を1週間間隔で3回点滴静注(28日を1サイクル)、nab-パクリタキセル100mg/m ² を1週間間隔で3回点滴静注(28日を1サイクル)に2:1の割合で無作為に割り付けた。			
	プライマリーエンドポイント	・PD-L1発現陽性(CPS≥10およびCPS≥1)患者、全体集団における無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)			
	セカンダリーエンドポイント	・PD-L1発現陽性(CPS≥10およびCPS≥1)患者、全体集団における奏効率(ORR)、奏効期間、病勢コントロール率、安全性解析対象集団の安全性および忍容性			
	結果	キートルーダ併用群566例、プラセボ群281例 キートルーダ併用群のゲムシタビン+カルボプラチン 309例、パクリタキセル 81例 nab-パクリタキセル 172例、CPS≥1 425例 CPS≥10 220例 プラセボ群 ゲムシタビン+カルボプラチン 154例、パクリタキセル 32例 nab-パクリタキセル95例 CPS≥1 211例 CPS≥10 103例 追跡期間中央値 19.2ヵ月において、CPS≥10の無増悪生存期間中央値はキートルーダ併用群で9.7か月プラセボ群で5.6か月(HR0.65 95%CI 0.49-0.86,p=0.0012) CPS≥1では無増悪生存期間中央値はキートルーダ併用群で7.6か月プラセボ群で5.6か月(HR0.74 95%CI 0.61-0.90,p=0.0014) また、CPS≥10において奏効率はキートルーダ併用群で53.2%、プラセボ群で39.8%であった。 安全性については、キートルーダ併用群で96.8% プラセボ群で94.2%で副作用の発現を認めており、主な副作用は併用群では、貧血48.9%、悪心41.1%、好中球数現象39/7%、脱毛34.7%、疲労29.2%、下痢21.9%であった。重篤な副作用は17.6%で貧血2.2%、血小板減少1.7%、FNおよび嘔吐1.3%、肺炎1.2%、発熱1.0%であった。免疫関連有害事象も認められたが、既存の報告以上のものはなかった。			
	結論	キートルーダと化学療法の併用により、CPS10以上の転移性トリプルネガティブ乳癌患者の無増悪生存期間が、有意に延長した。有害事象は各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。			

推奨度

エビデンスレベル	Ⅱ	勧告のグレード	A	グレード	臨床試験
----------	---	---------	---	------	------

保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
なし	

投与スケジュール

投与期間(①)	1, 8	休業期間(②)	2-7, 9-21
1コースの期間(①+②)	1コース 21日間		
投与回数コース	PDまで継続 副作用発現時には被疑薬を中止して継続する。		

☒	1コース(21日)			2コース(21日)			3コース(21日)			4コース(21日)		 PDまで
	1	8	1	8	1	8	1	8	
キイトルーダ 200mg(400mg)	■			□			■			□			3週(200mg)または6週毎(400mg)
ゲムシタビン 1000mg/m ²	■	■		■	■		■	■		■	■		
カルボプラチン AUC2	■	■		■	■		■	■		■	■		

● Day1 Pembro+GEM+CBDCA療法

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日	
1	生理食塩液	100mL	静注	ルート確保用	Day 1	
2	キイトルーダ	200mg(3週間隔) 400mg(6週間隔)	静注	30分		
	生理食塩液	50mL				
3	アロキシ	0.75mg	静注	30分		
	デキサート	6.6mg				
	生理食塩液	100mL				
4	ゲムシタビン	1000mg/m ²	静注	30分		
	生理食塩液	100mL				
5	カルボプラチン	AUC=2	静注	30分		
	5%ブドウ糖液	250mL				
120分						(時間)

Day 1

主 Rp1	■	ルート確保
Rp2	■	30分
Rp3	■	30分
Rp4	■	30分
Rp5	■	30分

1. ルート確保用生食
2. キイトルーダ 200 (400)mg + 生理食塩液 50mL/30分
3. アロキシ 0.75mg + デキサート6.6mg + 生理食塩液 100mL/30分
4. ゲムシタビン1000mg/m² + 生理食塩液 100mL/30分
5. カルボプラチン AUC2 + 5%ブドウ糖液 250mL/30分

● Day8 GEM+CBDCA療法

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日	
1	生理食塩液	100mL	静注	ルート確保用	Day8	
2	アロキシ	0.75mg	静注	30分		
	デキサート	6.6mg				
	生理食塩液	100mL				
3	ゲムシタビン	1000mg/m ²	静注	30分		
	生理食塩液	100mL				
4	カルボプラチン	AUC=2	静注	30分		
	5%ブドウ糖液	250mL				
90分						(時間)

Rp1	■	ルート確保
Rp2	■	30分
Rp3	■	30分
Rp4	■	30分

1. ルート確保用生食
2. アロキシ 0.75mg + デキサート6.6mg + 生理食塩液 100mL/30分
3. ゲムシタビン1000mg/m² + 生理食塩液 100ml/30分
4. カルボプラチン AUC2 + 5%ブドウ糖液 250ml/30分

副作用情報(頻度、対処法)

項目	頻度(Grade3以上)	対処方法(減量・中止含む)
有害事象(G3以上)	68.0%	
血液毒性	好中球減少症	30.0%
	貧血	16.0%
	血小板減少症	10.0%
非血液毒性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6.0%
	吐気	2.0%
	脱毛	1.0%
	倦怠感	3.0%
免疫関連有害事象	total	5.0%
	甲状腺機能低下症	<1%
	甲状腺機能亢進症	<1%
	肺炎	1.0%
	腸炎	<1%
	皮膚障害	2.0%

根拠となる論文あるいは資料以外に参考にした文献・資料

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantz V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. PMID: 33278935

備考

2021年8月の承認要件は「PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」であり、PD-L1陽性は「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」でCPS \geq 10」と定義されています。
キイトルーダは3週間隔、6週間隔で使用可能であるが、登録レジメンは3週間隔として作成する。

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2021/10/18	竹村、柄山、堀	2021/10/27
審査結果		
承認		

病院端末			薬剤部門システム	
登録	確認		登録	確認

薬剤部へ送付 (pharmacychemo@hama-med.ac.jp)