

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	産婦人科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	進行または再発の子宮頸癌		
レジメン名	(MM)Pembro+PTX+CDDP+Bev		
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 for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer」
N Engl J Med 2021;385:1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
N. Colombo. et al.

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		国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験(KEYNOTE-826)			
臨床試験グループ					
研究対象となる症例		化学療法未治療の手術または放射線療法による根治治療の対象とならない進行または再発の子宮頸癌患者617例(日本人57例を含む)			
研究対象となる治療方法		Pembrolizumab+Paclitaxel+Carboplatin or Cisplatin±Bevacizumab placebo+Paclitaxel+Carboplatin or Cisplatin±Bevacizumab			
プライマリーエンドポイント		全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)			
セカンダリーエンドポイント		奏効率(ORR)、奏効期間(DOR)、12カ月PFS率及び安全性など			
結果	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●OS中央値[95%CI]:キイトルーダ併用群 24.4か月[19.2,未到達]、プラセボ併用群 16.5か月[14.5,19.4]。HR 0.67 [0.54,0.84]有意にOSを延長(P<0.0003) ●PFS中央値[95%CI]:キイトルーダ併用群 10.4か月[9.1,12.1]、プラセボ併用群 8.2か月[6.4,8.4]。HR 0.65 [0.53,0.79]有意にPFSを延長(P<0.0001) <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●奏効率:キイトルーダ併用群 65.9% (95% CI, 60.3 to 71.2)、プラセボ併用群 50.8% (95% CI, 45.1 to 56.5) ●奏効期間中央値:キイトルーダ併用群18.0か月 (range, 1.3+ to 24.2+)、プラセボ併用群 10.4か月(range, 1.5+ to 22.0+)。(＋は最後の疾患評価時に疾患進行がなかったことを示している) ●安全性 grade 3以上のAEはキイトルーダ併用群で 68.4%、プラセボ併用群で 64.1%に見られた。副作用によるいずれかの治験薬投与中止はキイトルーダ併用群でプラセボ併用群と比べて頻度が高かった(31.3%vs.22.3%)。 				
結論	進行・再発・転移性子宮頸癌でペバシズマブ併用または非併用の化学療法を受けている患者において Pembrolizumab併用群は、プラセボ併用群と比較し優位にOS、PFSを延長した。				

推奨度

エビデンスレベル	Ⅱ	勧告のグレード	B	グレード	標準
----------	---	---------	---	------	----

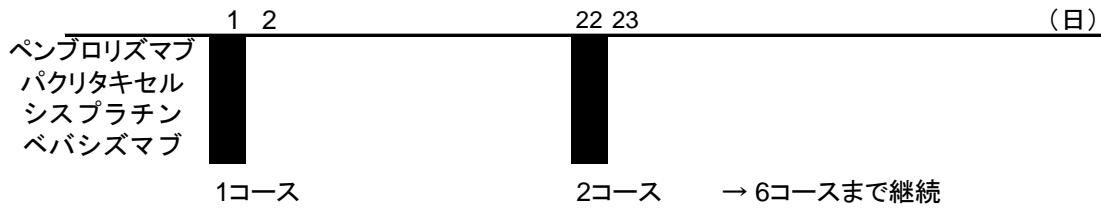
保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
該当なし	

投与スケジュール

投与期間(①)	2日	休薬期間(②)	19日
1コースの期間(①+②)	21日		
投与回数コース	6		

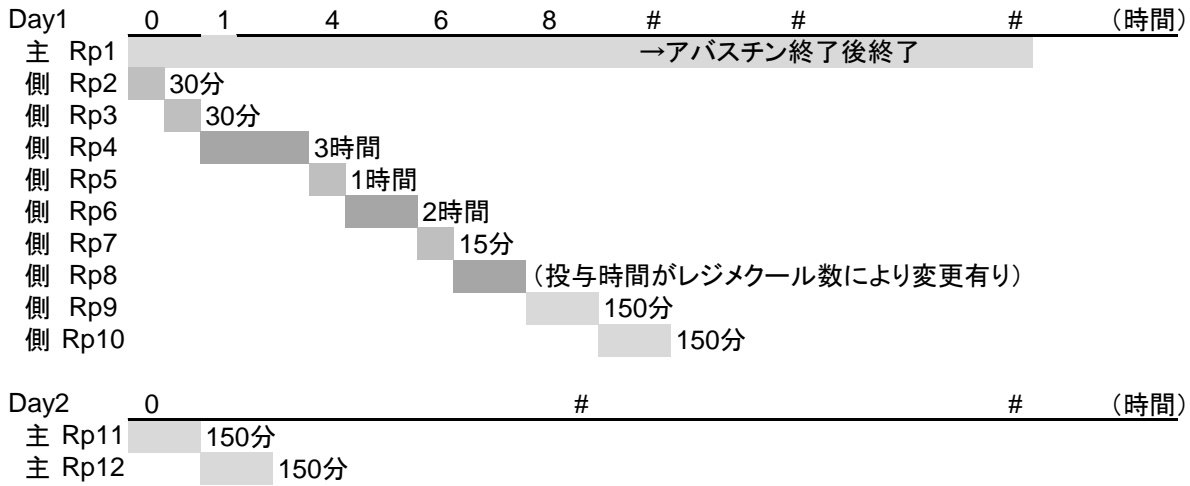
図



処方内容

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	生理食塩水	500ml (20ml/hr)	点滴(メイン)	ルート確保、ペバシズマブ終了後残破棄可	1
2	キイトルーダ	200mg	点滴(側管)	30分	1
	生理食塩水	50ml			
3	アロカリス	235mg	点滴(側管)	30分	1
	パロノセトロン	0.75mg			
	デキサート	9.9mg			
	ファモチジン	20mg			
	ポララミン	5mg			
	生理食塩水	100mL			
4	パクリタキセル	175mg/m2	点滴(側管)	180分	1
	生理食塩水	500ml			
5	生理食塩水	500ml	点滴(側管)	1時間(500ml/hr)	1
	硫酸Mg補正液	20ml			
6	シスプラチン注	50mg/m2	点滴(側管)	2時間	1
	生理食塩水	250ml			
7	ラシックス注	10mg	点滴(側管)	15分	1
	生理食塩水	50ml			
8	アバスチン	15mg/kg	点滴(側管)	初回90分、2回目60分、3回目以降30分	1
	生理食塩水	100ml			
9	フィジオ140輸液	500ml	点滴(メイン)	150分(200ml/hr)	1
10	フィジオ140輸液	500ml	点滴(メイン)	150分(200ml/hr)	1
11	ピカネイト液	500ml	点滴(メイン)	150分(200ml/hr)	2
12	フィジオ140輸液	500ml	点滴(メイン)	150分(200ml/hr)	2

図



副作用情報(頻度、対処法)

項目		頻度(G3以上)	対処方法(減量・中止含む)
血液毒性	貧血	24.8%	シスプラチンおよびパクリタキセル このレジメンに関する投与量変更については、認可された製品ラベルを参照してください。 Pembrolizumabの減量は許容されておりません。毒性による休薬や中止することがある。
	好中球減少	12.1%	
	血小板減少	6.8%	
	発熱性好中球減少症	6.8%	
消化器症状	悪心	1.0%	
	下痢	1.6%	
	便秘	0.3%	
	嘔吐	1.6%	
神経系障害	末梢性ニューロパチー	2.6%	
	末梢性感覚ニューロパチー	1.0%	
	頭痛	0.3%	
皮膚および皮下組織障害		4.6%	
疲労		2.6%	
無力症		1.6%	
食欲減退		1.3%	
高血圧		6.5%	
鼻出血		0.3%	
蛋白尿		2.0%	
	甲状腺機能低下症	1.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 投与の継続可能。甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。 ・Grade3、Grade4 休薬する。甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。
	Infusion reaction	2.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復しない場合には、投与速度を50%減速して再開する。 ・Grade3以上又は再発性のGrade2 本剤を直ちに中止し、再投与しない。
	甲状腺機能亢進症	0.0%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬する。非選択的β遮断薬が推奨される。 Grade3, Grad4 休薬する。プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。
	大腸炎	1.6%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2又は3 Grade1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 ・Grade4 本剤を中止する。

免疫関連有害事象

重度皮膚反応	3.9%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬なし。経口のかゆみ止めと併せて外用剤での対症療法を行う。 ・Grade3 休薬する。プレドニゾン換算1mg/kg/日またはデキサメタゾン4mgによる治療を実施する。 ・Grade4 本剤の投与を中止する。プレドニゾン換算1～2mg/kg/日による治療を実施する。
甲状腺炎	0.7%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 投与の継続可能。甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。 ・Grade3、Grade4 休薬する。甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。
肺臓炎	0.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 Grade1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。12週間を超える休薬後もGrade1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 ・Grade3以上又は再発性のGrade2 本剤を中止する。
肝炎	1.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬する。プレドニゾン換算0.5～1mg/kg/日による治療を実施する。 ・Grade3～4 本剤の投与を中止する。プレドニゾン換算1～2mg/kg/日による治療を実施する。
副腎機能不全	1.0%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2以上 休薬する。内分泌代謝科専門医への相談を検討する。適切なホルモン補充療法(ヒドロコルチゾンなど)を行う。
膵炎	0.7%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬する。 ・Grade3 休薬する。再発性のGrade3の場合には本剤の投与を中止する。 ・Grade4 本剤の投与を中止する。 <p>対処方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade2～4 消化器専門医への相談を検討する。重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾン換算1～2mg/kg)。

筋炎	0.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬する。 ・Grade3 休薬する。再発性のGrade3の場合には本剤の投与を中止する。 ・Grade4 本剤の投与を中止する。 <p>対処方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade2～4 神経内科専門医への相談を検討する。重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾン換算1～2mg/kg)。
1型糖尿病	0.7%	<p>一般的注意:糖尿病の既往がなく血糖値の異常(空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上)や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医または内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。</p> <p>本剤の処置</p> <p>休薬する。糖尿病専門医または内分泌代謝科専門医へ相談する。インスリン補充療法を検討する。</p>
下垂体炎	0.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2、又は3、又は4 休薬する。下垂体画像検査実施を検討する。プレドニゾン換算40mg/日による治療を実施する。適切なホルモン補充療法を行う。
心筋炎	0.3%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1～2 休薬する。 ・Grade3 本剤の投与を中止する。 <p>対処方法</p> <p>Grade1～4 循環器専門医への相談を検討する。重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する。(初回用量:プレドニゾン換算1～2mg/kg)。</p>

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

A Key to More KEYNOTE-826
Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer
キイトルーダ適正使用ガイド

備考

Paclitaxel、Cisplatinは最大6サイクルとし、臨床的ベネフィットが継続し、Pembrolizumabとの併用投与が許容可能な患者は、6サイクルを超える投与が許容されることもある。

Paclitaxelの前投薬はPembrolizumabの投与後かつ化学療法の投与前に強く推奨される。

腎機能障害などの臨床的要因によって必要な場合、治療期間中にCisplatinからCarboplatinに変更することができる。

Bevacizumabは初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

Pembrolizumabの投与は疾患進行、許容できない有害事象の発現等による投与中止または最大35サイクルまで投与を継続できる。