

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	呼吸器内科/呼吸器外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌		
レジメン名	ペムブロリズマブ+ペメトレキセド維持療法		
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 in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer」
N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16.
Gandhi L.et al.

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	3 サルベージ治療
臨床試験名		国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相(KEYNOTE-189)			
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、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性の進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例(日本人10例含む)			
研究対象となる治療方法		Pembrolizumab + pemetrexed + platinum-based drug (410) placebo + pemetrexed + platinum-based drug (206)			
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)、安全性			
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 未到達[-,-]、プラセボ併用群 11.3ヵ月[8.7,15.1]。HR 0.49[0.38,0.64] 有意にOSを延長(P<0.00001) ●PFS中央値[95%CI]: キイトルーダ併用群 8.8[7.6,9.2]、プラセボ併用群 4.9ヵ月[4.7,5.5]。HR 0.52[0.43,0.64] 有意にPFSを延長(P<0.00001) <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 47.6% (95% CI, 42.6 to 52.5)、プラセボ併用群 18.9% (95% CI, 13.8 to 25.0) (P<0.001)。 ●奏効期間: キイトルーダ併用群11.2ヵ月 (range, 1.1+ to 18.0+)、プラセボ併用群 7.8ヵ月(range, 2.1+ to 16.4+)。(+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 67.2%、プラセボ併用群で 65.8%に見られた。 				
結論	化学療法未治療治療の進行・再発非扁平上皮非小細胞肺癌においてPembrolizumabと化学療法併用群は、プラセボ併用群と比較し優位にOS、PFSを延長し、有害事象は同等であった。				

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
----------	----	---------	---	------	----

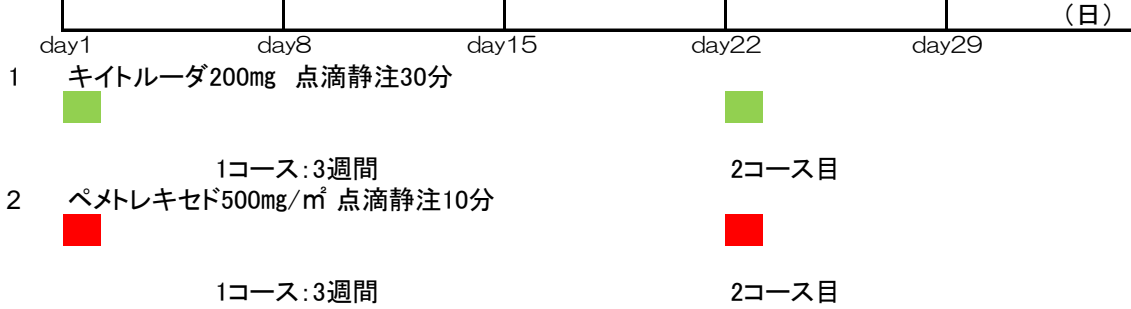
保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
該当なし	

投与スケジュール

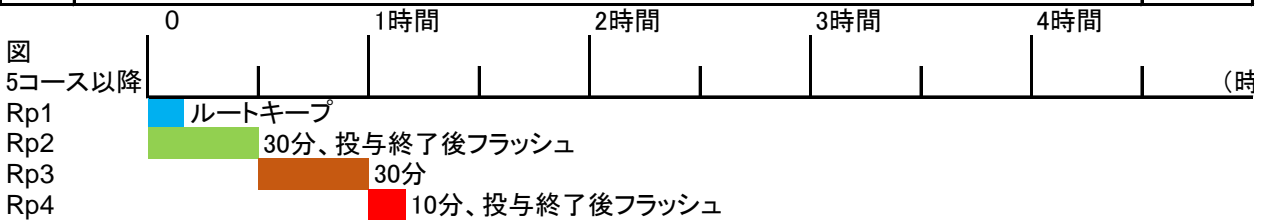
投与期間(①)	1日	休薬期間(②)	20日
1コースの期間(①+②)	21日		
投与回数コース	31コース(腫瘍の増悪または許容できない有害事象等が発現するまで)		

図 1~4コース



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
	パンビタン	1g	内服	ペムトレキセド最終投与後21日間は投与	連日
	シアノコバラミン	1mg	筋注	9週毎	9週ごと
1	生理食塩液	100ml	点滴静注	ルートキープ	Day1
2	キイトルーダ®	200mg	点滴静注	30分	Day1
	生理食塩液	50ml			
終了後、点滴フラッシュ					Day1
3	デキサート	6.6mg	点滴静注	30分	Day1
	生理食塩液	100ml			
4	アリムタ®	500mg/m ²	点滴静注	10分	Day1
	生理食塩液	100ml			
終了後、点滴フラッシュ					Day1



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	好中球減少	15.8%	血液毒性の用量調節参照
	血小板減少	0.0%	
	貧血	16.3%	
消化器症状	悪心	3.5%	非血液毒性の用量調節参照
	嘔吐	3.7%	
	下痢	5.2%	
	吐き気	3.5%	
	便秘	1.0%	
疲労		5.7%	
食欲減退		1.5%	
呼吸困難		3.7%	
無力症		6.2%	
発疹		1.7%	
発熱		0.2%	
抹消浮腫		0.2%	
	甲状腺機能低下症	0.5%	<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。
	肺炎	2.7%	<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。
	Infusion reaction	0.2%	<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。
	大腸炎	0.7%	<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	2.0%	<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。
	腎炎	1.5%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 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。 ・Grade3 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。
	肝炎	1.0%	<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。
	膵炎	0.5%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2 休薬する、プレドニゾン換算算1～2mg/kg/日による治療を実施する。 ・Grade3 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。 ・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。
	副腎不全	0.2%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2、Grade3、Grade4 休薬する。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。
	1型糖尿病	0.2%	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade3の高血糖、Grade 4の高血糖 休薬する。インスリン補充療法を検討する。

血液毒性の用量調節

		Pemetrexed 用量
血小板数	好中球数	
≧ 50,000	≧ 500	500mg/m ²
≧ 50,000	< 500	375 mg/m ²
< 50,000 出血を伴わない	値に関わらず	375 mg/m ²
< 50,000かつGrade ≧ 2の出血	値に関わらず	250 mg/m ²
値に関わらず	<1000 + 38.5°C以上の熱	375 mg/m ²

非血液毒性の用量調節

		Pemetrexed
有害事象	CTC Grade	用量
吐き気又は嘔吐	Grade3又は4	500mg/m ²
下痢	Grade3又は4	375 mg/m ²
粘膜炎	Grade3又は4	250 mg/m ²
神経毒性	Grade2	500mg/m ²
	Grade3又は4	375 mg/m ²
トランスアミナーゼ上昇	Grade3	375 mg/m ²
	Grade4	中止
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4	375 mg/m ²

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

Protocol.
J Clin Oncol.22(9):1589-97(2004).
キイトルーダ適正使用ガイド
アリムタ適正使用ガイド

備考

--

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2019/2/19	堀、小倉、船井	2019/2/26
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)