

Treatment regimens for lung cancer

# 肺癌薬物療法

# レジメン

がん研有明病院の  
プラクティス

第3版



[編集]

がん研究会有明病院呼吸器内科

柳谷典子 網野喜彬 宮寺恵希 角藤 翔 菅井万優

中外医学社

## 肺癌の薬物療法

肺癌は、組織学的に非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分類され、その組織型と病期分類により、治療方針を決定する。

### ■ 非小細胞肺癌 図 1, 2, 3

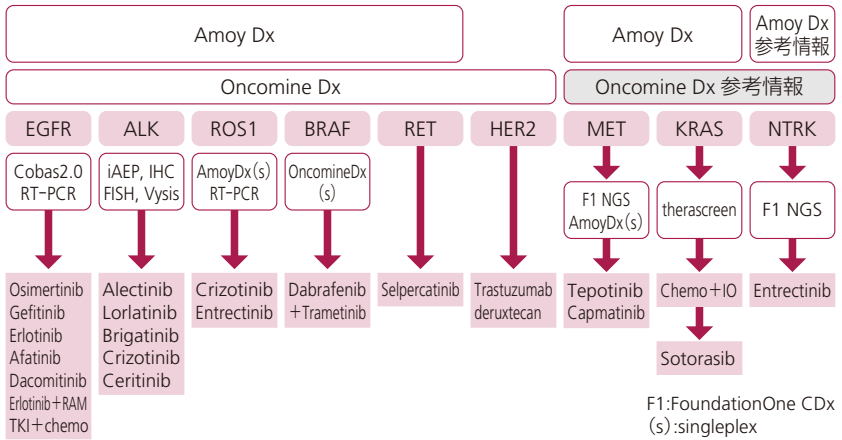
IV期の非小細胞肺癌の治療の中心は、薬物療法である。治療選択にあたってはまず遺伝子検査を行うことが必須である。複数の遺伝子を一度に検査できるマルチプレックスCDxを用いて、Driver 遺伝子診断を行う。Driver mutationや融合遺伝子を有する症例は、それを標的とした分子標的治療薬により奏効が期待できるため、治療の機会を逸しないよう注意する 図 1。

肺癌の薬物療法は、分子標的治療薬以外にも、免疫チェックポイント阻害薬、細胞障害性抗がん剤、抗体薬物複合体（ADC）など、様々な治療薬が使用可能になっており、これらの治療薬をどのように組み立てて治療していくかが重要である。特に免疫チェックポイント阻害薬は Driver 遺伝子陰性肺癌の薬物療法において重要な役割を担っており、抗 PD-1/PD-L1 抗体に加えて初回治療では抗 CTLA-4 抗体も承認されており、免疫チェックポイント阻害薬同士の併用や化学療法と併用する複合免疫療法も可能である 図 2。

近年では周術期にも薬物療法が導入されるようになり、手術適応症例においても、術前補助化学療法や術後補助化学療法が行われるようになっている。使用するレジメンについては、Driver 遺伝子変異の有無や PD-L1 の発現などを考慮して選択する 図 3。

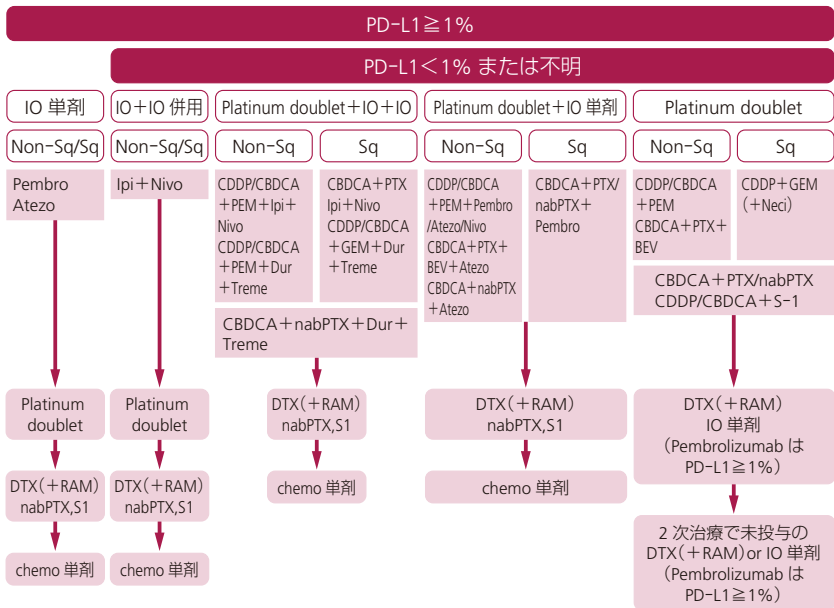
III期までの手術不能症例においては、化学放射線療法を行った後に抗 PD-L1 抗体である Durvalumab による地固め療法を行う。

図1 非小細胞肺癌Ⅳ期 (Driver 遺伝子変異/転座陽性)



肺癌の薬物療法

図2 非小細胞肺癌Ⅳ期 (Driver 遺伝子変異/転座陰性不明)



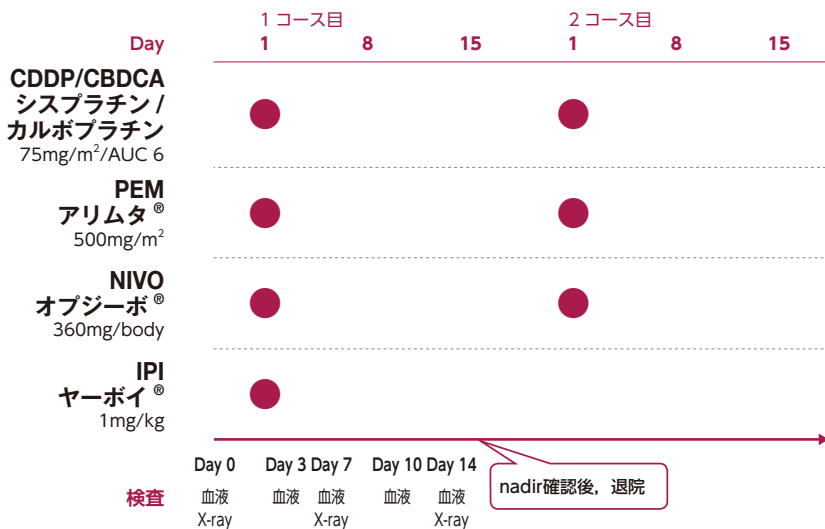
# 1 Cisplatin (CDDP)/Carboplatin (CBDCA) + Pemetrexed (PEM) + Nivolumab (NIVO) + Ipilimumab (IPI)

非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)

1 次治療

## 投与スケジュール

【投与時間】 CDDP: 1 コース目 Day 1 8 時間 00 分  
2 コース目 Day 1 6 時間 5 分  
CBDCA: 1 コース目 Day 1 3 時間 30 分  
2 コース目 Day 1 1 時間 50 分



化学療法の 1 コース目に NIVO+IPI を併用し、2 コース目は NIVO のみ併用する。

2 コース終了後に CT で評価。SD 以上であれば NIVO+IPI による維持療法を行う。

NIVO は 3 週ごとに投与、IPI は 6 週ごと。

2 年間投与を継続する。

CBDCA の AUC は 5 で開始してもよい。

投与例 → p.134・135

## 各コース投与開始基準

項目	基準	項目	基準
白血球数または好中球数	≥ 3000/mm <sup>3</sup> または ≥ 1500/mm <sup>3</sup>	CCr	CDDP: ≥ 60mL/min PEM: ≥ 45mL/min
血小板数	≥ 10万/mm <sup>3</sup>	肺臓炎	< G2*
T-bil	< 正常上限値 1.5 倍	その他の免疫関連毒性	< G2
AST, ALT	< 正常上限値 3.0 倍	その他の非血液毒性	< G2
		PS	0-1

\* 肺臓炎 Grade 1 では細胞障害性抗がん剤は中止し、免疫チェックポイント阻害薬のみ継続を検討する。

## 各コース減量・中止基準

項目		CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	CBDCA (AUC)	PEM (mg/m <sup>2</sup> )
		開始時	75	6 (5)
FN $\geq$ G3, 白血球減少G4, 好中球減少G4が1週間以上, 血小板減少G4もしくはG3で輸血施行, 感染 $\geq$ G3	1回目	60	5 (4.5)	400
Cre上昇	1回目	G1: 60 G2: CBDCAに変更 $\geq$ G3: 中止	G1: 6 (5) G2: 5 (4.5) $\geq$ G3: 中止	G1: 500 G2: 400 $\geq$ G3: 中止
薬剤性肺障害(肺臓炎) $\geq$ G1		中止		
その他の非血液毒性 $\geq$ G3	1回目	75	5 (4.5)	400

## 効果

奏効率 ORR	無増悪生存期間 mPFS	全生存期間 mOS
38.2%	6.8カ月	15.6カ月

参考文献: Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2021; 22: 198-211.

## 毒性マネジメント

- 白血球・好中球減少, 血小板減少の nadir は Day 12-14 頃.
- CDDP: 悪心, 食欲不振, 腎障害.
- CBDCA: 悪心, 食欲不振.
- PEM: 皮疹 (Day 7 頃~), 肝障害, 薬剤性肺障害 (肺臓炎), 浮腫, Cre 上昇など.
- 皮疹予防のため Day 2-3 にデキサメタゾン 2mg/day の内服を処方する.
- NIVO, IPI: 薬剤性肺障害 (肺臓炎), 皮膚障害, 腸炎, 甲状腺機能異常, 肝機能障害, 副腎不全, 1型糖尿病, 脳炎, 重症筋無力症など.
- 各事象のマネジメントに関しては, がん免疫療法ガイドラインの各アルゴリズムに準拠して対応する.

## Point

IPI 併用時には免疫関連有害事象の中でも皮疹, 内分泌障害, 下痢および肝障害の出現頻度が増え, Grade 3 以上の irAE も増加する. 免疫チェックポイント阻害薬単剤よりも irAE の発症時期が早くなることが報告されており注意を要する.

## 治療前の準備

- PEM 投与 1 週間以上前に, Vit.B12 (メチコパール<sup>®</sup>) 1000 $\mu$ g 筋注, 葉酸 (パンピタン<sup>®</sup>) 1g/day の内服開始 (Vit.B12 は 9 週ごと, 葉酸は毎日).
- PEM は腎機能障害 (CCr < 45mL/min) では投与を推奨しない.
- CDDP レジメンを選択する場合は補液量が多いため, 1 コース目開始前に心臓超音波検査を検討する.
- 合併症に自己免疫疾患, 間質性肺炎がある場合は適格を十分に検討し, 注意して経過観察する.
- 投与前にスクリーニング検査 (血清 TSH, F-T3, F-T4, HbA1c, CK-MB, Trop I, BNP, KL-6, 抗核抗体, 尿定性, 胸部 X-ray, 心電図, 心臓超音波検査) を実施する.

## 2 コース目以降の注意点

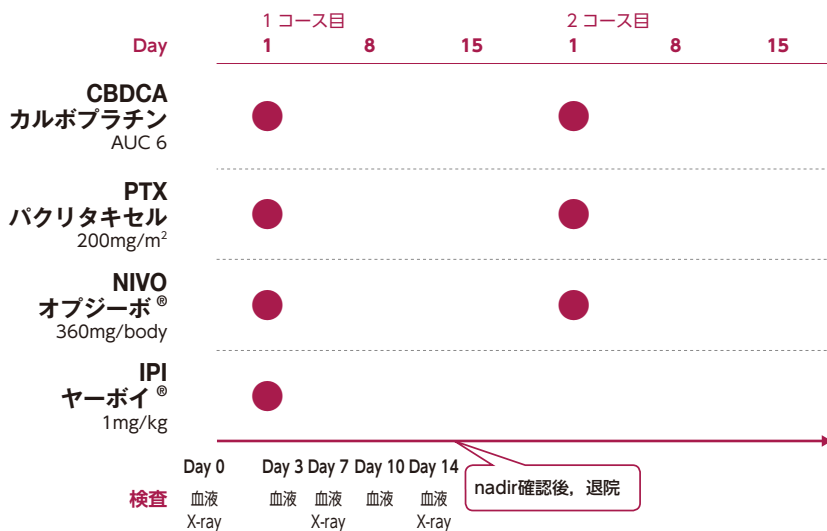
- CDDP レジメンでは, 2 コース目は Day 0-4 の 5 日間入院で行う (Day 0 に採血, X-ray, Day 3 に採血).
- CBDCA レジメンは Cre の変動が見られた場合には各コースで CBDCA の投与量を再計算する.
- CBDCA レジメンおよび NIVO+IPI 維持療法は外来で施行する.

## 2 Carboplatin (CBDCA) + Paclitaxel (PTX) + Nivolumab (NIVO) + Ipilimumab (IPI)

非小細胞肺癌

1次治療

**投与スケジュール** 【投与時間】 1コース目 Day 1 6時間 20分  
2コース目 Day 1 4時間 45分



化学療法の1コース目にNIVO + IPIを併用し、2コース目はNIVOのみ併用する。  
2コース終了後にCTで評価。SD以上であればNIVO+IPIによる維持療法を行う。  
NIVOは3週ごとに投与、IPIは6週ごとに投与。2年間投与を継続する。

投与例→ p.136

### 各コース投与開始基準

項目	基準	項目	基準
白血球数または好中球数	≥3000/mm <sup>3</sup> または ≥1500/mm <sup>3</sup>	末梢神経障害	≤G2
血小板数	≥10万/mm <sup>3</sup>	肺臓炎	<G2*
T-bil	<正常上限値1.5倍	その他の免疫関連毒性	<G2
AST, ALT	<正常上限値3.0倍	その他の非血液毒性	<G2
Cre	<正常上限値1.5倍	PS	0-1

\* 肺臓炎 Grade 1 では細胞障害性抗がん剤は中止し、免疫チェックポイント阻害薬のみ継続を検討する。

## 各コース減量・中止基準

項目		CBDCA (AUC)	PTX (mg/m <sup>2</sup> )
		開始時	6
FN $\geq$ G3, 白血球減少G4, 好中球減少G4が1週間以上, 血小板減少 G4もしくはG3で輸血施行, 感染 $\geq$ G3, 末梢神経障害 $\geq$ G3	1回目	5	150
薬剤性肺障害(肺臓炎) $\geq$ G1		中止	
その他非血液毒性 $\geq$ G3	1回目	5	150

## 効果

奏効率 ORR	無増悪生存期間 mPFS	全生存期間 mOS
38.2%	6.8カ月	15.6カ月

参考文献: Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2021; 22: 198-211.

## 毒性マネジメント

- 白血球・好中球減少, 血小板減少の nadir は Day 12-14 頃.
- CBDCA: 悪心, 食欲不振.
- PTX: 関節痛・筋肉痛 (3-7 日目), 末梢神経障害 (7 日目以降に出現し蓄積性があり, 残存する可能性があるため注意する), 脱毛 (2 週間以降), 過敏反応.
- NIVO, IPI: 薬剤性肺障害 (肺臓炎), 皮膚障害, 腸炎, 甲状腺機能異常, 肝機能障害, 副腎不全, 1 型糖尿病, 脳炎, 重症筋無力症など.
- 各事象のマネジメントに関しては, がん免疫療法ガイドラインの各アルゴリズムに準拠して対応する.

## Point

IPI 併用時には免疫関連有害事象の中でも皮疹, 内分泌障害, 下痢および肝障害の出現頻度が増え, Grade 3 以上の irAE も増加する. 免疫チェックポイント阻害薬単剤よりも irAE の発症時期が早くなることが報告されており注意を要する.

## 治療前の準備

- PTX の溶剤にアルコールが含まれており, アルコール不耐について聴取する.
- 合併症に自己免疫疾患, 間質性肺炎がある場合は適格を十分に検討し, 注意して経過観察する.
- 投与前にスクリーニング検査 (血清 TSH, F-T3, F-T4, HbA1c, CK-MB, Trop I, BNP, KL-6, 抗核抗体, 尿定性, 胸部 X-ray, 心電図, 心臓超音波検査) を実施する.

## 2 コース目以降の注意点

- 2 コース目は Day 0-4 の 5 日間入院で行う (Day 0 に採血, X-ray, Day 3 に採血).
- Cre の変動が見られた場合には各コースで CBDCA の投与量を再計算する.
- NIVO+IPI 維持療法は外来で施行する.