

# 当院における 肺がんレジメンの概要

独立行政法人国立病院機構 都城医療センター薬剤部

瀬戸 裕美子

# 本日の内容

- 肺癌の疫学・特徴
- 非小細胞肺癌の薬物治療  
(免疫チェックポイント阻害剤中心に)
- 免疫関連有害事象の対応

# 疫学

## がん死亡数の順位（2022年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	<b>肺</b>	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	<b>肺</b>	膵臓	乳房	胃
男女計	<b>肺</b>	大腸	胃	膵臓	肝臓

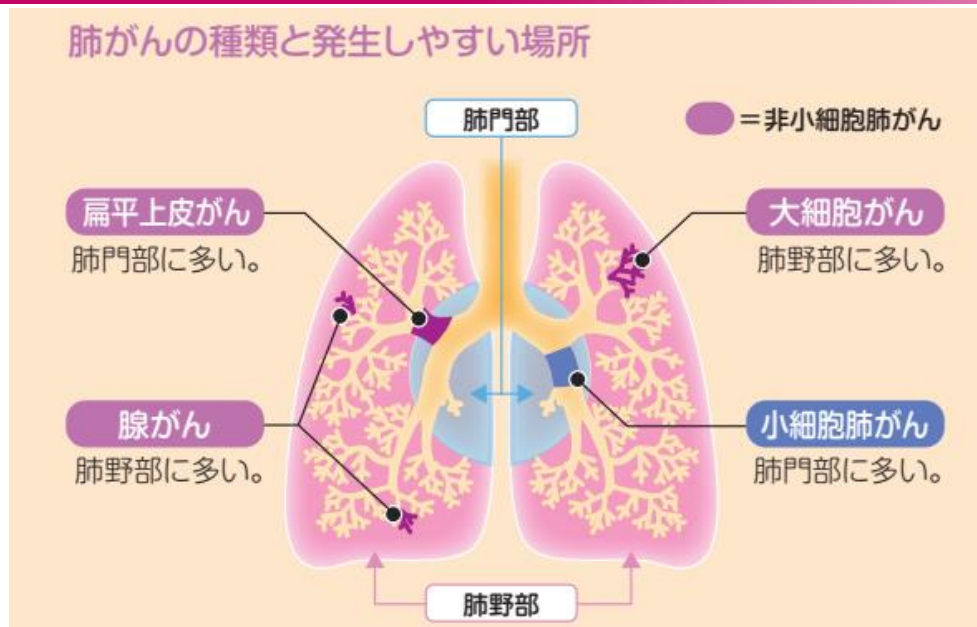
## がん罹患数の順位（2020年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	前立腺	大腸	<b>肺</b>	胃	肝臓
女性	乳房	大腸	<b>肺</b>	胃	子宮
男女計	大腸	<b>肺</b>	胃	乳房	前立腺

## 5年相対生存率（2009～2011年）

男性：29.5% 女性：46.8%

# 肺癌の組織型ごとの特徴



日本イーライリリーHP

非小細胞肺癌				小細胞肺癌
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	
好発部位	肺門部	肺野部	肺野部	肺門部
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙との関連が大きい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・女性の肺癌が多い</li> <li>・症状がでにくい</li> <li>・<u>遺伝子異常</u>が多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・増殖が速い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙との関連が大きい</li> <li>・転移しやすい</li> </ul>

# 標的となりうる膜タンパク質

- **EGFR**: Epidermal growth factor receptor
- **ALK**: Anaplastic lymphoma kinase
- **ROS1**: c-ros oncogene 1
- **BRAF**: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
- **MET**: mesenchymal-epithelial transition
- **RET**: Rearranged during transfection
- **NTRK**: Neurotrophic tropomyosin receptor kinase
- **KRAS**: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
- **HER2**: Human epidermal growth factor receptor type 2
- **PD-L1**: Programmed death -ligand 1

# 今日の内容

□ 肺癌の疫学・特徴

□ 非小細胞肺癌の薬物治療

(免疫チェックポイント阻害剤中心に)

□ 免疫関連有害事象の対応

# 肺癌治療を学ぶ上でのポイント

- **組織型**により、治療法が異なる
- **遺伝子異常**があると治療の選択肢が増える
- 抗がん薬の種類が多い
- 病期（ステージ）等により、**治療の目的**が異なる

# 非小細胞肺癌のステージと治療

病期		治療	
限局	I A	手術 (→術後化学療法)	
	I B		
	II A	手術 →術前・術後補助療法	
	II B		
局所進行	III A	手術可能	
		手術不能	
	III B	放射線 照射可能	化学放射線療法
		照射不可能	
遠隔転移	IV	化学療法	

延命目的



# 非小細胞肺癌のステージと治療

## ①切除可能なもの（Ⅰ～Ⅲ期）

→外科手術＋術前・術後薬物療法

・ⅠA/ⅠB/ⅡA期 テガフル・ウラシル配合剤療法

・Ⅱ-Ⅲ期 シスプラチン併用化学療法±免疫チェックポイント阻害剤など

## ②切除不可能、放射線照射可能なもの（Ⅲ期）

→化学放射線療法

2023年ガイドラインより術前術後の  
免疫チェックポイント阻害剤の記載

## ③放射線療法不可能なもの（Ⅲ～Ⅳ期）

→化学療法

CDDP or CBDCAと第三世代以降の

細胞障害性抗がん剤の併用

2017年ガイドラインより  
デュルバルマブの地固め療法が推奨

2015年より免疫チェックポイント阻害剤が  
使用可能に

CDDP : シスプラチン      CBDCA : カルボプラチン

# 術前・術後補助療法

切除可能なもの → 手術！！

今までの治療（ⅡB-ⅢA期）・・・術後にシスプラチン併用化学療法

→術前術後に**免疫チェックポイント阻害薬**や分子標的薬が使用できるようになった

## 術後病理病期

ⅡB期

EGFR遺伝子変異陽性

術後補助薬物療法後→オシメルチニブ

ⅢA期

ALK融合遺伝子陽性

術後補助薬物療法の代わりにアレクチニブ

ⅢB期

PD-L1陽性

術後補助薬物療法後→**アテゾリズマブ**単剤療法

アテゾリズマブ（Atezolizumab）：商品名テセントリク

ニボルマブ：商品名オプジーボ

ペムブロリズマブ（Pembrolizumab）：商品名キイトルーダ

# 術前・術後補助療法（免疫チェックポイント阻害剤）



アテゾリズマブ（Atezolizumab）：商品名テセントリク

ニボルマブ：商品名オプジーボ

ペムブロリズマブ（Pembrolizumab）：商品名キイトルーダ

# 化学放射線療法

切除不可能、放射線照射可能なもの

→化学放射線療法

- ・CDDP + VNR + RT (放射線治療)
- ・CBDCA + PTX + RT
- ・CBDCA単剤 など

今までの治療・・・

化学放射線治療後に再発するまでは無治療で経過観察

→**化学放射線療法後デュルバルマブ**による地固め療法が標準治療に

CDDP : シスプラチン

CBDCA : カルボプラチン

S-1 : エスワン

VNR : ビノレルビン

PTX : パクリタキセル

DTX : ドセタキセル

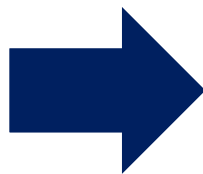
# 化学放射線治療後の免疫療法

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法の場合

化学療法



放射線療法



デュルバルマブ<sup>®</sup>  
1500mg/body

4週間間隔、投与期間は12ヵ月間

デュルバルマブ (Durvalumab) : 商品名イミフィンジ

# 化学療法

抗がん剤による一律な治療（2000年ごろ）



分子標的薬の保険適用始まる（2002年）



がんゲノム医療（現在）

**がんの遺伝子の異常を調べて、  
その結果に応じた薬物療法を行う**

調べる遺伝子検査

ドライバー遺伝（EGFR/AKL/ROS/BRAF/MET/RET/NTRK/KRAS/HER2）、  
PD-L1

# 非小細胞肺癌の化学療法

IV期の非小細胞肺癌

がんの遺伝子に特定の異常がある

各遺伝子に応じた分子標的治療薬

さらなる分子標的治療  
細胞傷害性抗がん剤治療

がんの遺伝子に特定の異常がない

PD-L1発現率

免疫チェックポイント阻害薬  
免疫チェックポイント阻害薬 + 細胞傷害性  
抗がん剤  
細胞傷害性抗がん剤による治療

細胞傷害性抗がん剤治療

# 非小細胞肺癌の化学療法

## ▶ 1次治療

PD-L1高発現  
TPS 50%以上

- PD-1/PD-L1阻害薬（ペムブロリズマブ（キイトルーダ）、アテゾリズマブ（テセントリク））
- プラチナ製剤（CDDP、CBDCA）併用療法 + PD-1/PD-L1阻害薬

例

非扁平上皮癌のみ

- ・プラチナ製剤 + PEM + ペムブロリズマブ
- ・CBDCA + PTX + ベバシズマブ + アテゾリズマブ
- ・CBDCA + nab-PTX + アテゾリズマブ
- ・CBDCA + PTX + ベバシズマブ + ニボルマブ

扁平上皮癌のみ

- ・CBDCA + PTX or nab-PTX + ペムブロリズマブ

下線\_は当院の登録レジメンを公開



# 非小細胞肺癌の化学療法

## ▶ 1次治療

TPS 1~49%

TPS 1%未満

- プラチナ製剤併用療法 + PD-1/PD-L1阻害薬
- PD-1阻害薬 + CTLA-4阻害薬
- PD-1阻害薬 + CTLA-4阻害薬 + プラチナ製剤併用療法

例

・CBDCA+nab-PTX+デュルバルマブ+トレメリムマブ

非扁平上皮癌のみ

・プラチナ製剤+PEM+デュルバルマブ+トレメリムマブ

・プラチナ製剤+PEM+ニボルマブ+イピリムマブ

扁平上皮癌のみ

・プラチナ製剤+GEM+デュルバルマブ+トレメリムマブ

・プラチナ製剤+PTX+ニボルマブ+イピリムマブ

トレメリムマブ：商品名イジユド  
イピリムマブ：商品名ヤーボイ

# 非小細胞肺癌の化学療法

## 2次治療

### 細胞障害性抗がん剤

- DTX + RAM
- nab-PTX単独療法
- PEM単剤療法（非扁平上皮癌）
- S-1単剤
- 免疫チェックポイント阻害剤(未使用時)

DTX : ドセタキセル

RAM : ラムシルマブ

PEM : ペムトレキセド

nab-PTX : アルブミンにパクリタキセルを結合させたパクリタキセル製剤



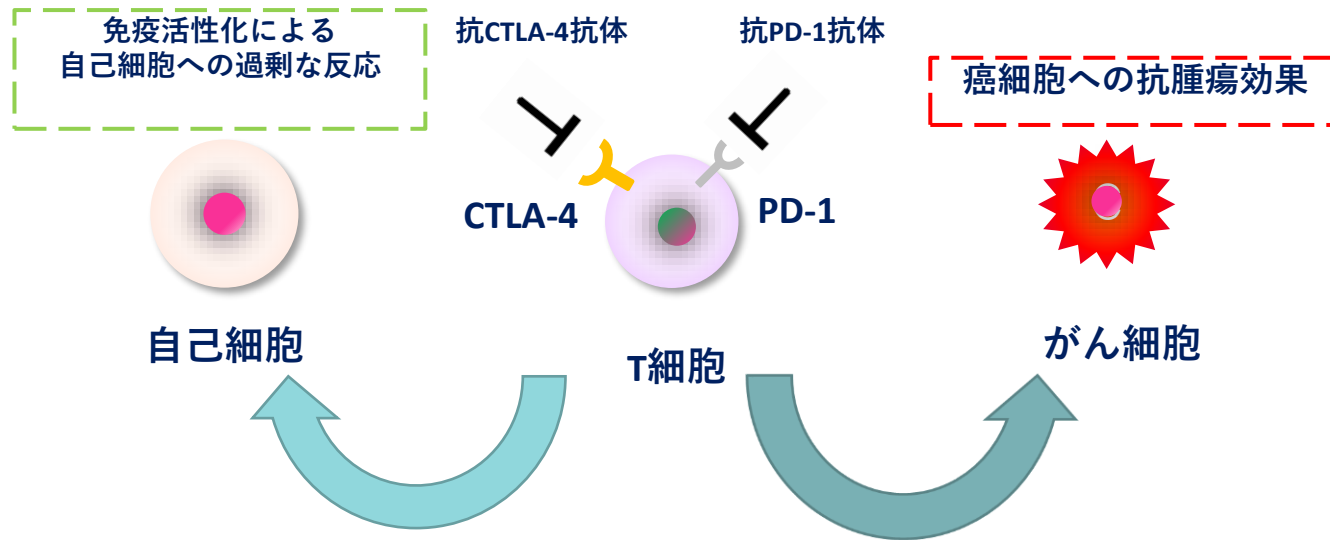
# 免疫関連有害事象

Immune-related adverse events: irAE

T細胞の過剰な活性化による免疫反応の恒常性維持の波状

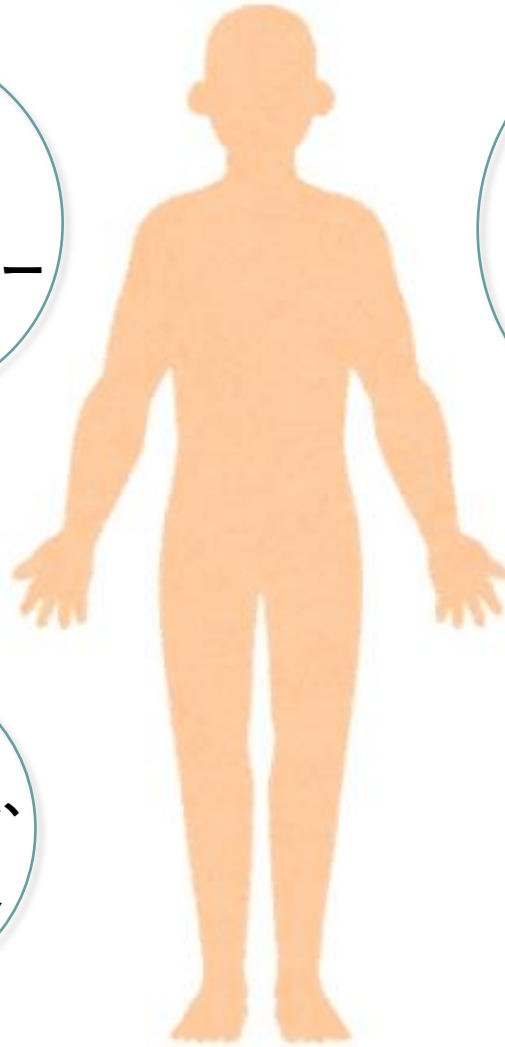


自己免疫疾患・炎症性疾患様の副作用



- これまでのがん薬物療法とは異なる特徴
- 多彩な形で出現し、発現時期の予測が困難
- ときに適切な対応や対処の遅れが致命的となる
- 予防法がない

# 免疫関連有害事象



**血液**  
血小板減少  
貧血

**呼吸器**  
肺臓炎  
サルコイドーシス

**神経系**  
斑神経障害  
ギラン・バレー  
症候群  
重症筋無力症

**全身性症候**  
発熱、倦怠感、  
悪寒

**肝臓**  
肝酵素  
上昇

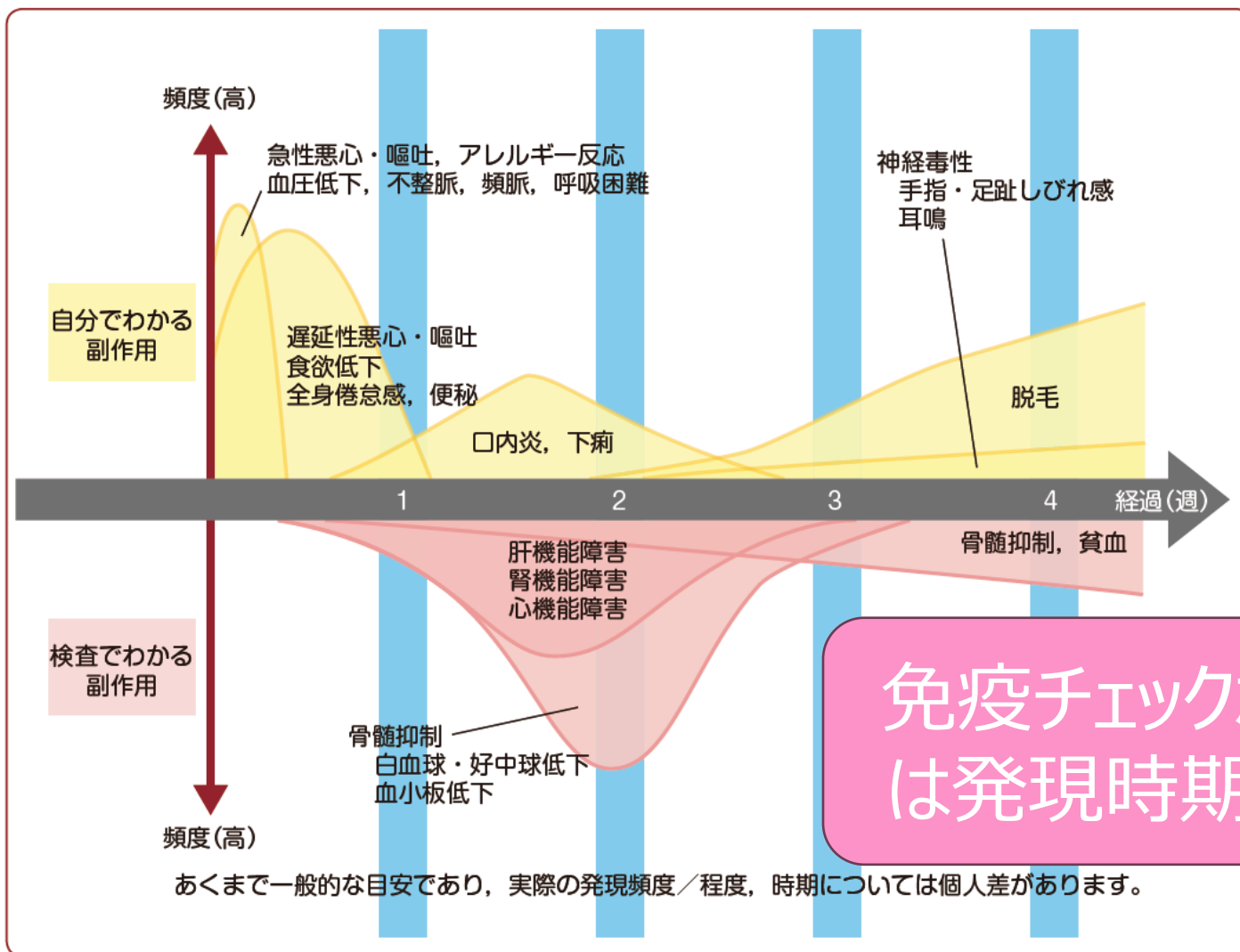
**皮膚**  
斑状丘疹  
状  
皮疹

**内分泌**  
肝下垂体炎、  
甲状腺炎、  
副腎不全

**消化器**  
下痢、大腸炎  
腸管穿孔

**腎臓**  
腎炎

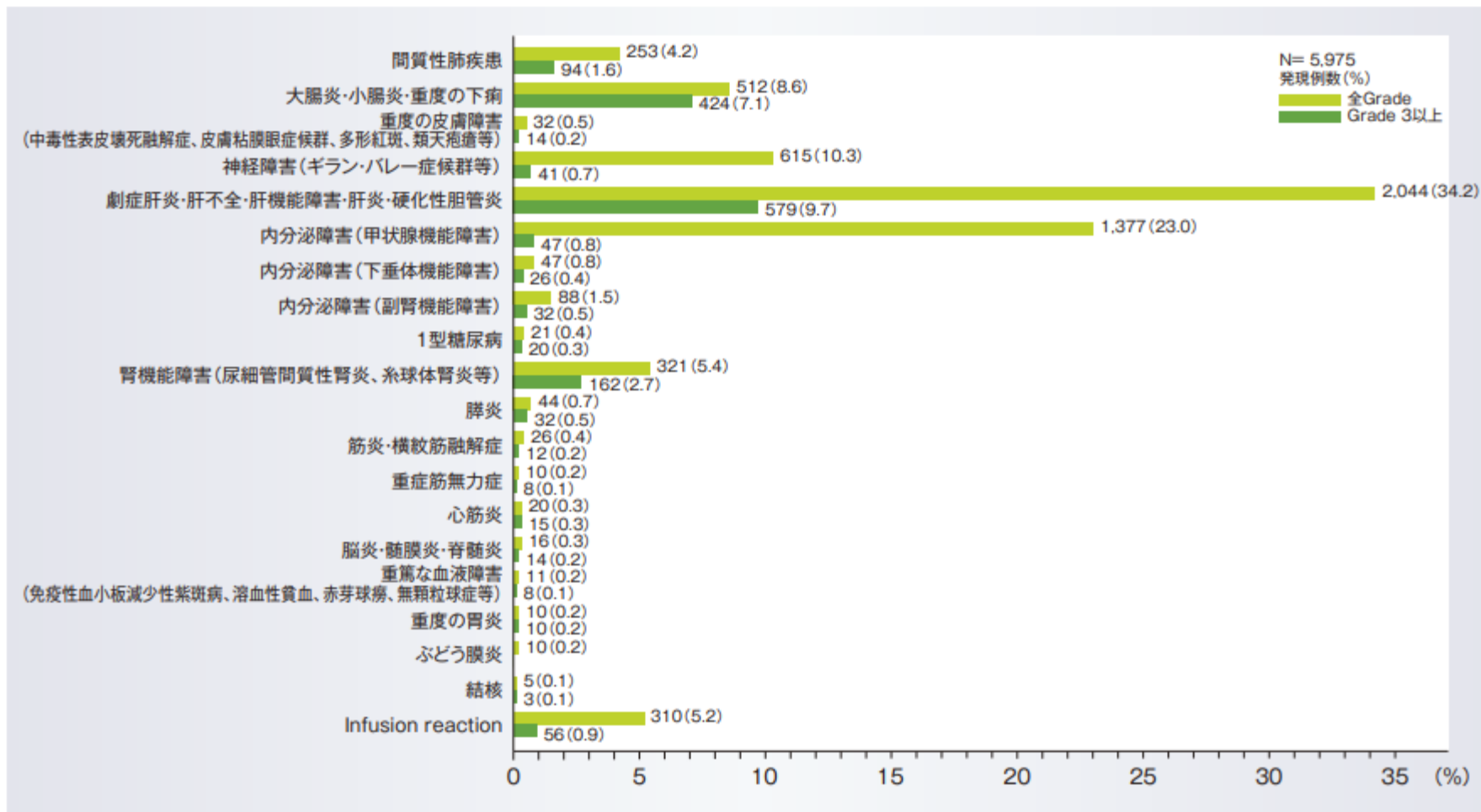
# 細胞毒性抗がん剤の副作用



免疫チェックポイント阻害剤  
は発現時期の予測が困難

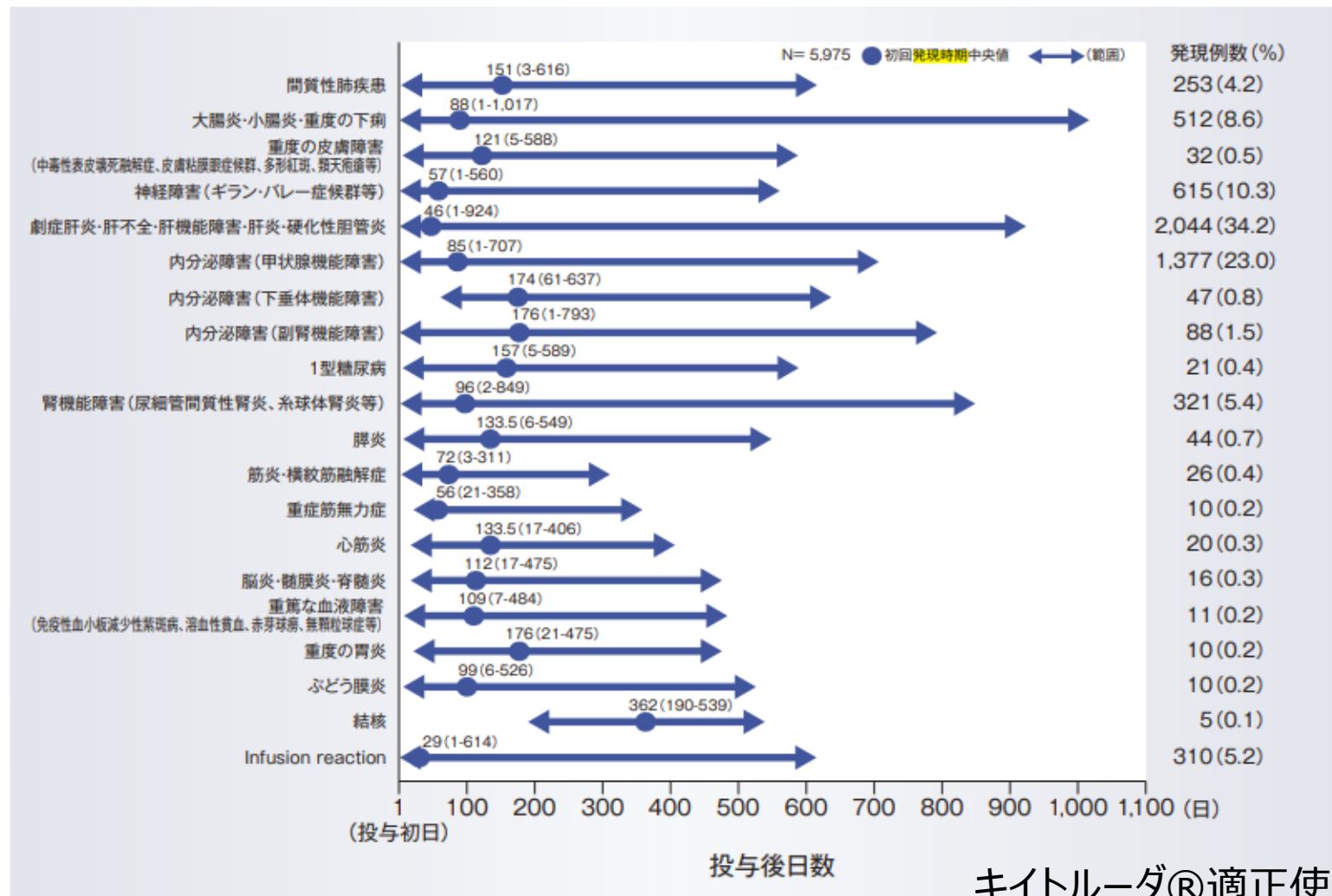
# 免疫関連有害事象の発現割合

## 併用投与時



# 免疫関連有害事象の発現時期

## 併用投与時





# 免疫関連有害事象のまとめ

- 免疫関連有害事象は、ひとつひとつの頻度は低いが、投与初期から投与終了後まで発現の可能性がある。
- 対策として重要なのは、早期発見であり、患者への指導が鍵となる。
- 発現時の対応としては、ステロイドが基本であることが多く、ステロイドの副作用にも注意が必要。

# ステロイドの副作用管理

数時間から (1mg/kg/日)	数日から (0.5mg/kg/日以上)	1~2ヶ月 (0.5mg/kg/日以上)	3ヶ月以上 (7.5mg/日でも)
高血糖	高血圧	<b>感染症</b>	感染症
不整脈	不整脈	無菌性骨壊死	(ウイルス・結核)
	高血糖	骨粗鬆症	満月様顔貌
	精神障害	満月様顔貌	二時性副腎不全
	浮腫	脂質異常症	骨粗鬆症
		精神障害	脂質異常症
		緑内障	動脈硬化
		ステロイド筋症	白内障・緑内障
		消化性潰瘍	消化性潰瘍
		高血糖	高血糖

日和見感染予防

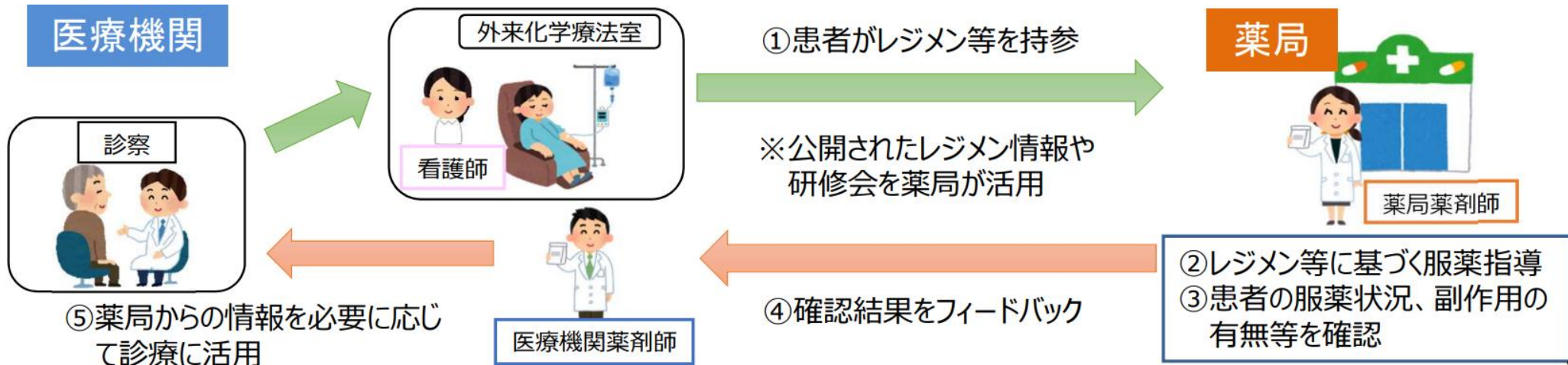
例) バクタ<sup>®</sup>配合錠 1回1錠 1日1回

# 薬薬連携について

抗がん剤治療は外来療法にシフトしている  
社会環境を大きく変えずに治療でき、QOLが高くなる



在宅時に副作用の重篤化の可能性あり



**薬薬連携が重要！**

# 薬薬連携について

• いつから起こったか？

• どういう症状か？

• どのくらいの症状か？

→CTCAEを使用して評価

がん化学療法用 トレーシングレポート				
処方箋発行日	年 月 日	報告日	年 月 日	先生
診療科		処方医		
患者情報		保険薬局 名称・所在地		
生年月日	年 月 日			
患者氏名	TEL		FAX	
	担当薬剤師名			

報告するレジメン名もしくは薬剤名【 】

1 経口抗がん剤(ホルモン薬含む)のアドヒアランスに関して  問題なし  問題あり

詳細 (問題ありの場合)	
-----------------	--

2 副作用の発現状況  
該当する症状の「有」に○をチェックを記し、該当する副作用Gradeの症状に○をつけてください。  
該当する症状がない場合は項目の項の空欄に追記し、右側のスペースに具体的な症状と評価したGradeを記載してください。

項目	有	Grade1	Grade2	Grade3
悪心	<input type="checkbox"/>	顕著な体重減少 摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少 脱水または栄養失調を伴わない経口 摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分 経管栄養/TPN/入院を要する
嘔吐	<input type="checkbox"/>	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する。内科 的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する
便秘	<input type="checkbox"/>	不定期または間欠的な症状。便秘化 薬/緩下薬/食事の工夫/洗腸を不定 期に使用	緩下薬または洗腸の定期的使用を要 する持続的発症。身の回り以外の日 常生活動作の制限	排便を要する頑固な便秘。身の回りの 日常生活動作の制限
下痢	<input type="checkbox"/>	ベースラインと比べて4回/日の排 便回数増加。ベースラインと比べて人 工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排 便回数増加。ベースラインと比べて人 工肛門からの排泄量の中等度増加 身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の 排便回数増加。入院を要する。ベース ラインと比べて人工肛門からの排泄 量の高度増加。身の回りの日常生活 動作の制限
手足症候群	<input type="checkbox"/>	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化ま たは皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増 殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離 水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症) 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例: 角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質 増殖症)身の回りの日常生活動作の 制限
末梢性運動ニューロパシー 末梢性感覚ニューロパシー (DEB-NTC)	<input type="checkbox"/>	症状がない、または臨床所見もしくは 検査所見のみ (末梢神経症状有:7日未満で消失)	中等度の症状。身の回り以外の日常 生活動作の制限 (末梢神経症状有:7日以上持続)	高度の症状。身の回りの日常生活動 作の制限 (機能障害の出現)
	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>			

副作用Grade「3」以上の場合は主治医への連絡・外来受診をお勧めください。  
Grade2でも使用薬剤の中止基準などに該当する症状であれば同様に主治医への連絡をお勧めください。

3 特記事項 または その他 (治療上の悩みや不安、服薬状況・副作用の補足、処方・検査提案など)

↑ 病院薬剤師より保険薬局薬剤師の方へ 電子カルテに取り込みました。内容について医師等に直接情報提供を行いました。情報提供ありがとうございました。引き続きよろしくお願いたします。

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

世界共通で使用されることを意図して作成された有害事象に関する評価規準

# まとめ

- 肺がんの治療では免疫チェックポイント阻害剤が使われている
- 免疫関連有害事象はいつ起こるか、どのような症状が起こるか予測がつきにくい
- 副作用の早期発見・早期治療が大切  
→ 患者教育・薬薬連携が重要

ご清聴ありがとうございました

