

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。

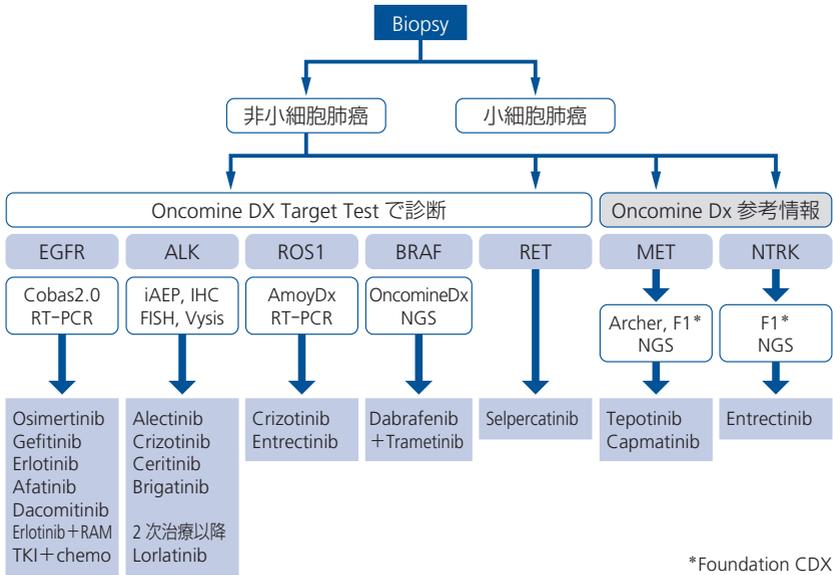
非小細胞肺癌

非小細胞肺癌は肺癌の約 85% を占める組織型である。

手術適応症例では、I B 期以上であれば術後補助化学療法を行う。Ⅲ期までの手術不能症例においては、化学放射線治療を行った後に抗 PD-L1 抗体である Durvalumab による地固め療法を行う。

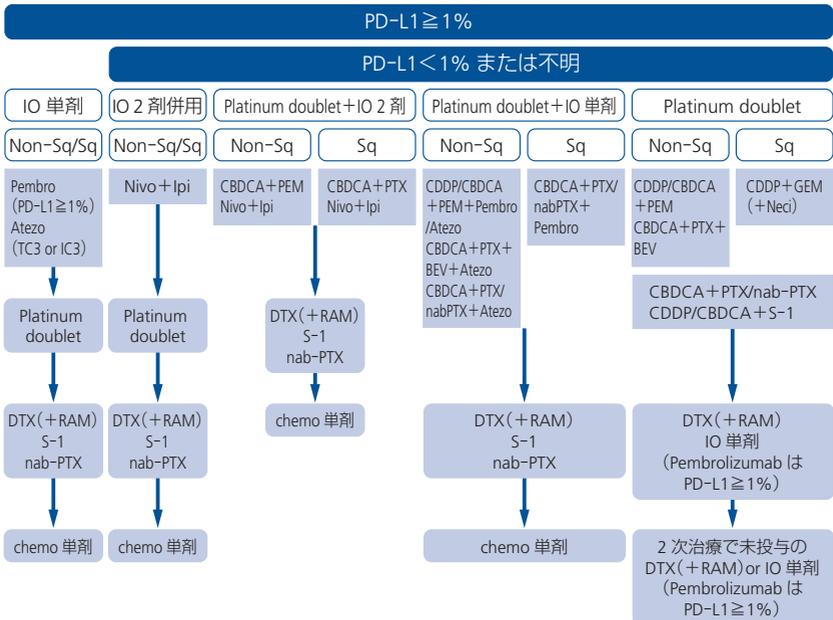
IV期の非小細胞肺癌症例は、薬物療法主体で治療を行う。治療選択にあたってはまず遺伝子検査を行うことが必須である。遺伝子検査では、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、MET 遺伝子変異、NTRK 融合遺伝子、RET 融合遺伝子など遺伝子診断を行い、driver mutation や融合遺伝子を有する症例は、それを標的とした分子標的治療薬により奏効が期待できる。さらに、今後は KRAS 遺伝子変異や EGFR uncommon mutation などを標的とした分子標的治療薬も承認が待たれている。肺癌の薬物療法は、分子標的治療薬以外にも、免疫チェックポイント阻害薬、細胞障害性抗がん剤など、様々な治療薬が使用可能になっている。これら多数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（図 1, 2）。2015 年 12 月に承認された免疫チェックポイント阻害薬は、現在、1 次治療においても 2 次治療以降においても標準治療となっている。更に、2020 年 11 月には抗 CTLA-4 抗体が承認されたことで、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法や、化学療法との併用療法も可能になった。この薬剤の特徴は、長期間奏効する症例があることから、肺癌薬物療法において大変重要な役割を担っている。一方で、特徴的で多彩な有害事象を認めることから、適切な症例選択と定期的な検査、患者教育を行うことが大切である。細胞障害性抗がん剤は、1990 年代から薬物療法の主力で蓄積された数多くのエビデンスもあり、血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬との併用などもあわせて治療に組み込んでいく。

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

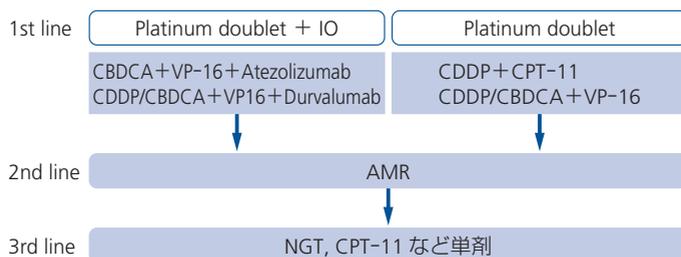
図2 非小細胞肺癌Ⅳ期 (Driver 遺伝子変異/転座陰性不明)



■ 小細胞肺癌(図3)

小細胞肺癌は肺癌の約15%を占める組織型で、病巣が同側胸郭内、対側縦隔、対側鎖骨上窩リンパ節までの限局型(LD: Limited disease)とそれを越えた進展型(ED: Extensive disease)に分類される。小細胞肺癌の治療の主役は薬物療法であり、いずれのステージであっても薬物療法を施行するが、LD症例では手術(I期のみ)や放射線治療などの局所治療を併用する。ED症例では、薬物療法のみ行う。長年、初回化学療法はCDDP+VP-16またはCDDP+CPT-11が標準治療とされてきたが、2019年に抗PD-L1抗体AtezolizumabとCBDCA+VP-16の併用が承認され、2020年にはDurvalumabとCDDP/CBDCA+VP-16の併用療法も承認された。現在は、小細胞肺癌の初回薬物療法においても、免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性抗がん剤の併用が標準治療になっている。

図3 小細胞肺癌Ⅳ期

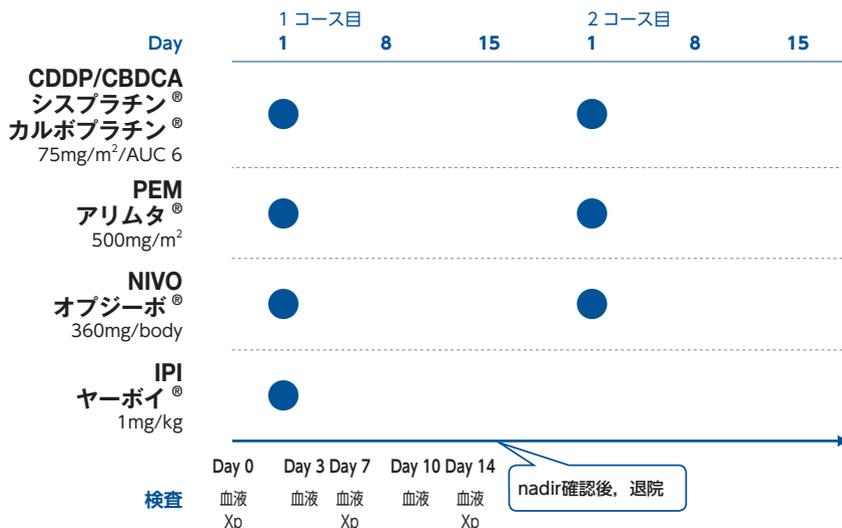


1 Cisplatin (CDDP)/Carboplatin (CBDCA) + Pemetrexed (PEM) + Nivolumab (NIVO) + Ipilimumab (IPI)

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 Day1 8 時間 00 分
2 コース目 Day1 6 時間 5 分
CBDCA: 1 コース目 Day1 3 時間 30 分
2 コース目 Day1 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 週間毎に投与、IPI は 6 週間毎に投与。

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.116・117

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 ³ または ≥1500/mm ³	CCr	CDDP: ≥60mL/min PEM: ≥45mL/min
血小板数	≥10万/mm ³	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

各コース減量・中止基準

項目		CDDP (mg/m ²)	CBDCA (AUC)	PEM (mg/m ²)
		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	75	5 (4.5)	400
	2回目	中止		
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
	2回目	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
	2回目	中止		

効果

	奏効率 ORR	無増悪生存期間 mPFS	全生存期間 mOS
全体	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 Day12-14 頃.
- CDDP: 悪心, 食欲不振, 腎障害.
- CBDCA: 悪心, 食欲不振.
- PEM: 皮疹 (Day7 頃~), 肝障害, 薬剤性肺障害 (肺臓炎), 浮腫, Cre 上昇など.
- 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.

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, Grade3 以上の irAE も増加する. 発症時期も免疫チェックポイント単剤よりも irAE 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[®]) 1000 μ g 筋注, 葉酸 (パンピタン[®]) 1g/day の内服開始 (VitB12 は 9 週毎, 葉酸は毎日).
- 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 Xp, 心電図, 心臓超音波検査) を実施する.
- PEM は腎機能障害事例 (CCr < 45 mL/min) では投与を推奨しない.

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, Xp, Day 3 に採血).
- CBDCA レジメンおよび NIVO+IPI 維持療法は外来で施行する.
- 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.