

がん化学療法レジメン登録書

(様式2) 1枚目

登録日：2024.3.8 登録番号：23-203

がん種/レジメン名				実施区分	適応疾患分類	抗癌剤適応分類		
PD-L1 陽性の手術不能又は再発トリプルネガティブ乳癌 キイトルーダ+ゲムシタビン+カルボプラチン療法				点滴静注 内服処方	日常診療（治療）	進行・再発・転移癌 1st		
1クール/の投与期間 21日/クール				備考： <ul style="list-style-type: none"> PD-L1 発現率 CPS\geq10 の患者を対象とする コンパニオン診断薬：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」 参考）臨床試験時の無病期間別の組入基準（P.7） 参考）臨床試験時の画像評価による疾患進行の初回判定後の投与（P.7） 				
Day	投与順	薬品名（成分名）	投与量	単位	溶解液・液量	投与時間	投与ルート	
1	1	キイトルーダ	200	mg	生理食塩液 50mL	30min*	Div.	
					※キイトルーダ投与時はインラインフィルターを使用			
	2				生理食塩液 50mL	5min	Div.	
	3	デキサート	6.6	mg	生理食塩液 50mL	15min	Div.	
	4	パロノセトロン	0.75	mg				
	5	ゲムシタビン	1000	mg/m ²	生理食塩液 100mL	30min	Div.	
8	5	カルボプラチン※	2×(Cer+25) (最大 300mg)	mg	生理食塩液 250mL	60min*	Div.	
					※1 カルボプラチンの投与量は Calvert 式より設計 目標 AUC は 2 のためカルボプラチンの最大投与量は 300mg とする。 Cer を算出する際の Scr の下限は 0.7 とする。 ※2 遮光して投与			
	6				生理食塩液 50mL	5min	Div.	
	1	デキサート	6.6	mg	生理食塩液 50mL	15min	Div.	
	2	パロノセトロン	0.75	mg				
	3	ゲムシタビン	1000	mg/m ²	生理食塩液 100mL	30min	Div.	
4	3	カルボプラチン※	2×(Cer+25) (最大 300mg)	mg	生理食塩液 250mL	60min*	Div.	
	4				生理食塩液 50mL	5min	Div.	
				※遮光して投与				

がん化学療法レジメン登録書

(様式2) 2枚目

臨床症状の観察を十分に行った上で、使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。
また、投与開始基準や投与基準を満たさない場合はリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を判断すること。

【投与開始基準】

※適正使用のポイント KEYNOTE-355 試験の結果より

- ◆次ページ以降の「禁忌・留意すべき患者」も確認すること
- ・キイトルーダ禁忌の患者及び留意すべき患者 (P.4)
- ・ゲムシタビン又はカルボプラチンで禁忌の患者及び留意すべき患者 (P.5)

項目	基準値及び症状
PS	0~1
好中球数	$\geq 1500 / \mu\text{L}$
血小板数	$\geq 100000 / \mu\text{L}$
ヘモグロビン	$\geq 9.0 \text{ g/dL}$
クレアチニン 又は クレアチニン・クリアランス	$\leq \text{ULN} \times 1.5$ $\geq 30 \text{ mL/min}$
総ビリルビン 又は 直接ビリルビン	$\leq \text{ULN} \times 1.5$ $\leq \text{ULN}$
AST/ALT	$\leq \text{ULN} \times 2.5$
アルブミン	$\geq 3.0 \text{ g/dL}$
INR 又は PT aPTT 又は PTT	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 抗凝固薬(+)の場合は PT 又は aPTT/PTT が治療域 の範囲内

■キイトルーダ

【投与・中止基準】

※適正使用のポイント KEYNOTE-355 試験の結果より

- ・キイトルーダの注意を要する副作用の処置方法 (P.9) 参照

【検査】

- ICI (免疫チェックポイント阻害薬) 検査に準ずる
- ・医師セット>化学療法医師>ICI 検査 よりオーダー
 - ・院内マニュアル>がん化学療法レジメン>ICI 検査 参照

■ゲムシタビン、カルボプラチン

※適正使用のポイント KEYNOTE-522 試験の結果 (パクリタキセル、カルボプラチン
有害事象発現時の対処法)、
BC Cancer Protocol Summary (参照 2024.2.28) より改変

【投与基準】

項目	基準値及び症状
好中球	$\geq 1000 / \mu\text{L}$
血小板	$\geq 100000 / \mu\text{L}$

【減量基準】

項目	基準値及び症状	投与量
好中球減少症	$\geq \text{Grade } 3$	25%減量
血小板減少	$< 100000 / \mu\text{L}$	
非血液毒性	$\geq \text{Grade } 3$	

【特に注意すべき副作用と対策】

キイトルーダ:

- ・適正使用ガイドに準ずる
(JUS D.I. >キイトルーダより閲覧可能)

ゲムシタビン、カルボプラチン:

白血球減少、好中球減少...症状に応じ、内服もしくは点滴静注にて抗生剤の投与
ヘモグロビン減少...症状に応じ、輸血を考慮(血液製剤の使用指針に準じ対応)
血小板減少...症状に応じ、輸血を考慮(血小板輸血に関するガイドラインに準じ対応)
消化器障害...遅発性悪心嘔吐には制吐剤の追加処方を検討。下痢には高用量ロペラミド療法検討
腎機能障害...予防に努め、症状発現時は、減量や休薬を検討
血管痛、静脈炎...ゲムシタビンは、温罌法で血管を拡張させてから投与

※当院作成の【外来化学療法施行患者における緊急時対応マニュアル】を参照

キイトルーダ[®]を使用する上での患者選択のポイント

① 対象患者

■ PD-L1陽性[※]のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

※ PD-L1 IHC 22C3 pharmDx[ダコ]を使用し、CPS (Combined Positive Score) で評価します。キイトルーダ[®]の投与対象はCPS \geq 10の患者です。

▶ Q&A Q1 (P.21参照)

② キイトルーダ[®]で禁忌の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
----------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------

③ キイトルーダ[®]で留意すべき患者

自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のリスク因子を有する	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。
一般的な薬剤性肺障害のリスク因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在があげられています ¹⁾ 。 1) 参考文献 Kubo K. et al.: <i>Respir Investig.</i> 51(4): 260, 2013			
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
結核の感染又は既往を有する患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	結核を発症するおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	投与中及び投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導してください。 ▶ Q&A Q2 (P.21参照)
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ▶ Q&A Q3 (P.21参照)
授乳中の女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ▶ Q&A Q4 (P.21参照)
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。
高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
全身状態 ECOG Performance Status (PS)	<input type="checkbox"/> 0~1	<input type="checkbox"/> 2以上	治験時患者登録基準はPS 0~1であったため、PS 2以上の患者に対する有効性、安全性は検討されておりません。

化学療法としてゲムシタビン及びカルボプラチンを併用する上での患者選択のポイント

併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品添付文書を熟読の上、投与を行ってください。

《ゲムシタビン又はカルボプラチンで禁忌の患者》

高度又は重篤な骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制が増悪し(感染症又は出血など)、致命的となる場合があります。
胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	症状が増悪し、致命的となる場合があります。
胸部への放射線療法を施行している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	外国の臨床試験でゲムシタビン塩酸塩と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されています。
重症感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	感染症が増悪し、致命的となる場合があります。
ゲムシタビン、カルボプラチン又は他の白金を含む薬剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。

《ゲムシタビン又はカルボプラチンで留意すべき患者》

骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制を増悪させる場合があります。
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制により、感染症を増悪させる場合があります。
間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こす場合があります。
肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	肝機能の悪化を引き起こす場合があります。
肝障害のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる場合があります。
腎障害のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる場合があります。
高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	各薬剤の添付文書の当該の項を参照してください。
小児	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	カルボプラチンの添付文書の当該の項を参照してください。
心筋梗塞の既往のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	心筋梗塞がみられる場合があります。
水痘患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	致命的な全身障害があらわれるおそれがあります。
長期間使用している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	カルボプラチンを長期間使用している患者において、骨髄抑制等が強くなる恐れ、遷延性に推移する場合があります。

各薬剤の添付文書をもとに作成

■ キイトルーダ®の注意を要する副作用(免疫関連など特に注目すべき有害事象)の処置方法

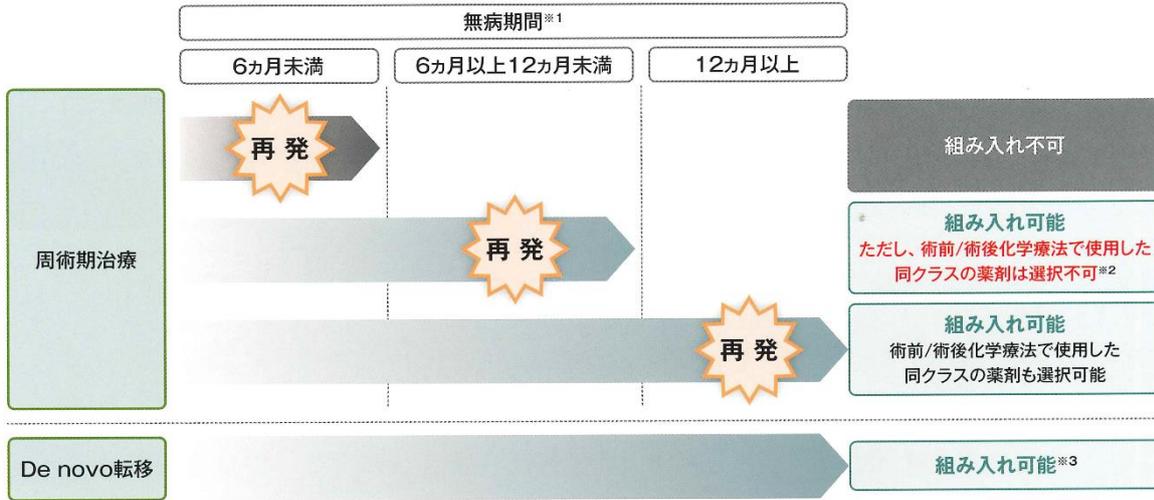
キイトルーダ®投与の際は、合わせて添付文書をご確認ください。

副作用	程度	対処	経過	投与再開の可否
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず(12週間超)	本剤を中止
	Grade 3以上 / 再発性のGrade 2	本剤を中止		
大腸炎/下痢	Grade 2 / 3	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず(12週間超)	本剤を中止
	Grade 4 / 再発性のGrade 3	本剤を中止		
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST/ALTが基準値上限の3~5倍 総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず(12週間超)	本剤を中止
	<ul style="list-style-type: none"> AST/ALTが基準値上限の5倍超 総ビリルビンが基準値上限の3倍超 肝転移がある患者:AST/ALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続 	本剤を中止		
腎機能障害	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず(12週間超)	本剤を中止
	Grade 3以上	本剤を中止		
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> 下垂体炎(Grade 2以上) 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) 甲状腺機能障害(Grade 3以上) 高血糖(Grade 3以上) 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず(12週間超)	本剤の中止を検討
Infusion reaction	Grade 2	本剤を直ちに中止	回復(1時間以内)	投与速度を50%減速して再開
	Grade 3以上 / 再発性のGrade 2	本剤を直ちに中止		
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合 	本剤を中止		

GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

キイトルーダ®添付文書2021年8月改訂(第6版、効能変更、用法及び用量変更)より作成

●無病期間(DFI)別の組み入れ基準と選択できる併用化学療法



DFI: disease free interval

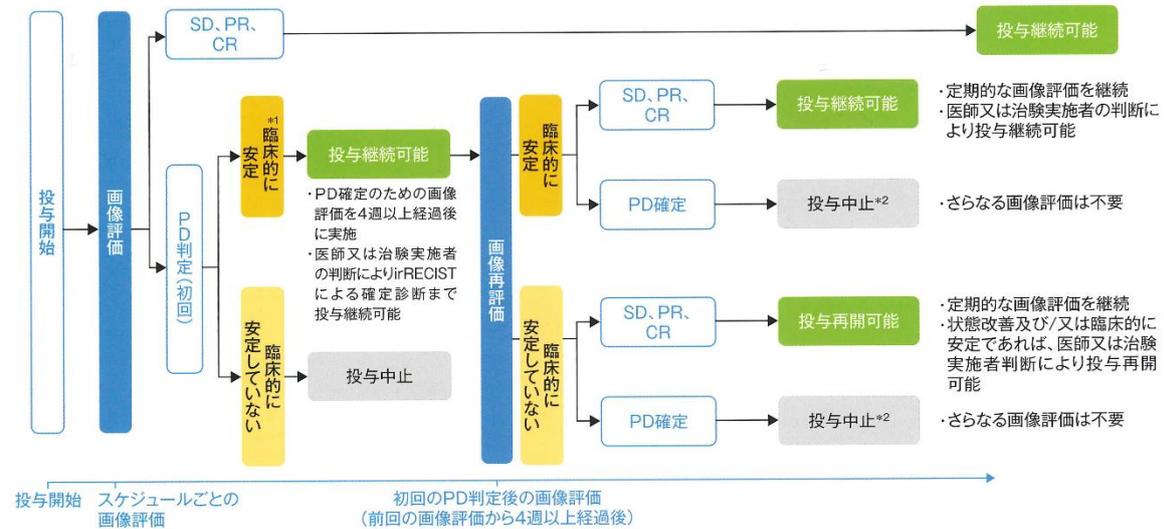
※1 原発乳癌切除術日又は術後化学療法の最終投与日のうち、いずれか遅い日から再発までの期間

※2 術前/術後化学療法でタキサン系薬剤、ゲムシタビン又はプラチナ製剤による治療を受けた患者は、同クラスの化学療法の投与を受けることはできない

※3 De novo転移の患者は、アントラサイクリン系薬剤の使用が禁忌、又は主治医判断で最善の治療ではないと判断された場合には組み入れ可能

●画像評価による疾患進行の初回判定後の投与

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-355試験)では、画像評価による疾患進行の初回判定後の投与に関し、以下のように規定されていました。



※1 「臨床的に安定」の基準

・疾患進行を示唆する重大な徴候及び症状がない ・ECOG PSの悪化がない ・急速な疾患進行がない

・重要な解剖学的部位に進行腫瘍がなく(脊髄圧迫など)、緊急の医学的・外科的介入を必要としない

※2 画像上の進行が確定した患者(4週間以上の間隔で2回の画像診断でPD)において、臨床的に意味のある利益を達成している場合には、治験依頼者との協議の上、例外的な投与継続の考慮を可能とした

注) PD:疾患進行、SD:安定、PR:部分奏効、CR:完全奏効

承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-355試験)
Cortes J et al. *Lancet* 2020; 396: 1817-1828 Supplementary Data(Protocol)