

肺癌内科 診療マニュアル

EBMと静岡がんセンターの臨床から

山本 信之 監修

宿谷 威仁 編

三浦 理

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器グループ 著

Ⓔ 医薬ジャーナル社

II. 治療方針の決定

4. 化学療法の適応について

【三浦 理・内藤 立暁】

肺癌に対する化学療法適応の考え方

肺癌に対する化学療法の適応は、組織型、病期、performance status (PS) のほかにも、年齢、合併症や通院可能かどうかなどを含め、患者の希望を踏まえた上で総合的に判断する。

- ・組織型を問わず進行期肺癌に対する化学療法が目指すものは、延命、症状緩和である。
- ・PSは強い予後因子かつ治療効果予測因子であり、治療適応決定において大きな意味を持つが、担当医による主観が多分に入りやすい因子であるため、判断に困る症例は、コ・メディカルスタッフを含めたカンファレンスによる十分な検討が望ましい。

PS 別患者の状態

PS	患者の状態
0	無症状で社会的活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助があることもある。軽作業はできないが、日中50%以上は起居している
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

肺癌全身化学療法の適応となる主要臓器機能の参考値

- ・白血球数：3,000/ μ L以上
- ・好中球数：1,500/ μ L以上
- ・血小板数：10万/ μ L以上
- ・AST, ALT：100 IU/以下
- ・総ビリルビン値：1.5 mg/dL以下
- ・血清クレアチニン値：1.2 mg/dL以下

- ・ここでは多くの臨床試験で使用されている主要臓器機能に関する規準を例示した。
- ・実地臨床ではこの規準に満たない症例も多く経験され、そのような症例においては、抗癌剤の減量や慎重な経過観察を条件に治療適応を検討する。
- ・進行期肺癌においては、緊急性を要する局所療法が必要な症例も多く経験する(オンコロジックエマージェンシー)。その場合には局所療法を先行し、状態が安定した、また局所療法が終了した時点でのPSで化学療法の適応を判断する機会が多い(詳細は「オンコロジックエマージェンシー」: 353頁~を参照)。

化学療法のリスク

化学療法を実施するにあたっては、約1%の患者において治療関連死亡(TRD)のリスクがある。

- ・119の第Ⅲ相試験を解析したメタアナリシスでは、全体のTRDは1.26%と報告されており、ここ20年の化学療法の発達にもかかわらず減少していない¹⁾。
- ・発熱性好中球減少症の頻度は減少しているものの、肺障害によるTRDが増加していることが原因と考えられている。

化学療法のベネフィット

1. 組織型
 - ① 小細胞肺癌(SCLC)

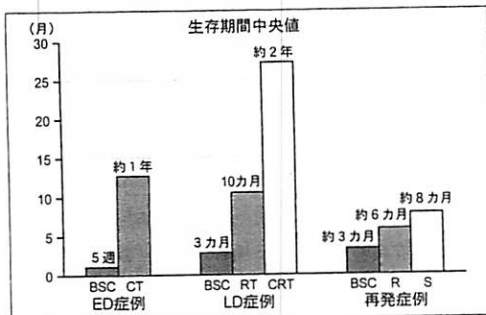
・SCLCに対する初回化学療法は病期にかかわらず生存期間

II. 治療方針の決定

の改善に寄与することが示されており、積極的に適応を検討する。

・再発症例においては化学療法による生存期間延長効果は低くなるため、その適応は慎重に判断する。

- ・ED (extensive disease: 進展型) 症例で約1年, LD (limited disease: 限局型) 症例においては放射線療法との併用で約2年の生存期間中央値 (median survival time: MST) が期待できる。



■ SCLC における化学療法の効果²⁻⁴⁾

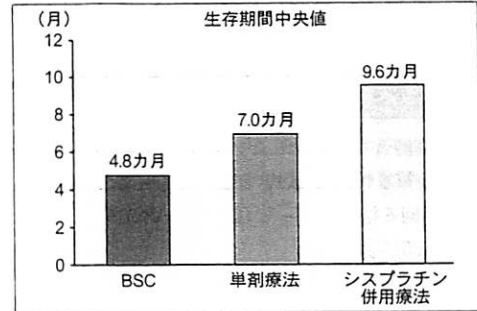
BSC: best supportive care, CT: chemotherapy, RT: radiation therapy, CRT: chemoradiotherapy, R: refractory relapse, S: sensitive relapse

② 非小細胞肺癌 (NSCLC)

進行期 NSCLC に対する化学療法は、BSC と比較して生存期間を延長し、QOL を改善することが示されており、積極的に適応を検討する。

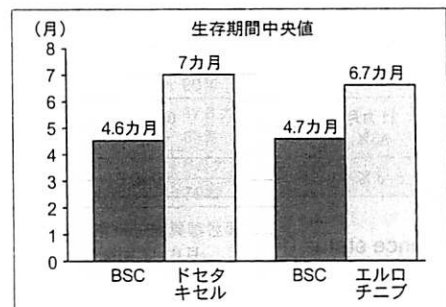
- ・1988～2002年までに報告された、NSCLCの初回化学療法を対象とした121の第Ⅲ相試験のメタアナリシスでは、BSCと比較して単剤治療で約2.2カ月、シスプラチン(CDDP)併用療法で約4.8カ月の上乗せ効果があることが示されている⁵⁾。

4. 化学療法の適応について



■ 進行期 NSCLC に対する化学療法の効果 (メタアナリシス: 1988～2002年)⁵⁾

- ・再発時においてもBSCと比較して化学療法が生存期間を延長することが、ドセタキセル(DTX)単剤療法、エルロチニブ療法によって示されている^{6, 7)}。



■ 再発 NSCLC における化学療法の効果^{6, 7)}

- ・BSCとゲムシタビン(GEM)単剤療法を比較した第Ⅲ相試験においては、生存期間の有意な延長はないながらも、主要評価項目であった症状改善効果は有意にGEM単剤療法群が高く、QOLも優れていた($p = 0.0014$)⁸⁾。

II. 治療方針の決定

2. 年齢

全身状態や臓器機能が保たれていれば、年齢だけで化学療法の適応から除外することはしない。

- 70歳以上の高齢者を対象としたビノレルピン（VNR）単剤療法とBSCとの比較第Ⅲ相試験では、有意差をもってVNR単剤療法群が生存期間で上回る結果であった（BSC vs. VNR単剤療法：21週 vs. 29週；HR 0.65）¹¹⁾。
- 80歳以上の患者におけるデータは少ないが、retrospectiveな解析からは、80歳以下の症例と比較して奏効割合や生存期間に有意差はないことが示されている^{10, 11)}。

回 80歳以上の高齢者に対する化学療法^{10, 11)}

治療法	Heskethらによる 70歳以上を対象とした 2つの第Ⅱ相試験の統合解析		Tamiyaらによる 75歳以上のNSCLC患者を対象とした retrospectiveな解析		
	70～79歳	80歳以上	75～79歳	80歳以上	p値
患者数	89	48	55	21	
奏効割合	18%	8%	23.8%	16.4%	0.33
MST	11カ月	7カ月	8.7カ月	7.9カ月	0.31
1年生存割合	43%	32%	43.6%	39.9%	
治療関連死亡	3%	4%	0%	0%	

3. performance status (PS)

- 肺癌治療において化学療法の適応となりうるのは多くの場合、PS 0～2である。
- PS 3以上でも化学療法の適応となりうる場合
 - PS 3～4のSCLC*
 - PS 3～4のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC

*ただし、PS 3以上のSCLCの患者における化学療法の有用性に関してのエビデンスはほとんどなく、詳細な病歴聴取により原疾

4. 化学療法の適応について

患者がPSに与えた影響を判断し、改善が期待される場合にのみ化学療法の実施を検討する。

- 通常は化学療法適応から除外されるPS不良、超高齢のNSCLC症例に対するEGFR遺伝子変異陽性例に限定したゲフィチニブの第Ⅱ相試験が報告されており、約8割の患者でPSが改善し、MSTも17.8カ月と良好な結果であった¹²⁾。

試験	第Ⅱ相試験
患者数	30
対象	NSCLC/1 st -line
主な適応条件	PS 3～4 + 20～74歳 PS 2～4 + 75～79歳 PS 1～4 + 80歳以上
主要評価項目	奏効割合

poor risk NSCLC
初回治療
EGFR遺伝子変異陽性

↓

試験治療
ゲフィチニブ療法150mg

【ゲフィチニブ療法】

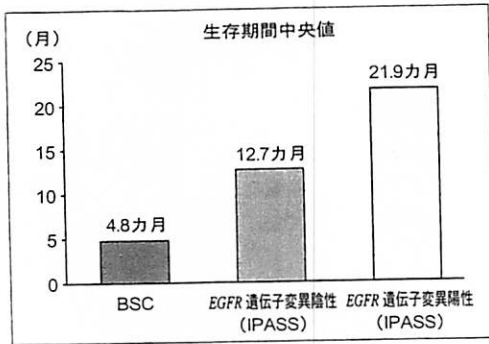
EGFR遺伝子変異	陽性
奏効割合	66%
病勢制御割合	90%
MST	17.8カ月*
1年生存割合	63%
mPFS	6.5カ月
PS改善割合	79%

*EGFR遺伝子変異陽性例の生存期間中央値は3.5カ月。

回 poor risk症例に対するゲフィチニブの第Ⅱ相試験¹²⁾
mPFS：median progression free survival (無増悪生存期間中央値)

4. EGFR遺伝子変異の有無

- EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)などの導入により、近年の大規模臨床試験で報告される生存期間はさらに延長しており、NSCLC全体では約1年、EGFR遺伝子変異陽性例に絞ると約2年のMSTが期待できる¹³⁾。



■ 進行期 NSCLC に対する化学療法で期待できる生存期間 (EGFR 遺伝子変異の有無による違い)¹³⁾

4 その他、抗癌剤の投与禁忌について

抗癌剤の使用にあたっては禁忌、原則禁忌を遵守する。

- EGFR-TKI は間質性肺炎の合併例に対しては添付文書上慎重投与とされているが、当院では (EGFR 遺伝子変異陽性例であっても) 原則使用しない。
- ペバシズマブについても、脳転移有症例に関する安全性の報告はあるものの、現状では原則使用していない。

■ 投与禁忌 / 慎重投与一覧表 (各添付文書より)

薬剤名	骨髄抑制	感染症の合併	腎障害	肝障害	間質性肺炎	高齢者	その他
シスプラチン	△	△	×	△	-	△	△ 聴器障害 △ 水痘患者 △ 長期間の使用
カルボプラチン	×	△	△	△	-	△	△ 水痘患者 △ 長期間の使用
エトポシド	×	△	△	△		△	△ 水痘患者 △ 長期間の使用
イリノテカン	×	×	△	△	×	△	△ 下痢のある患者 △ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 △ 多量の腹水、胸水のある患者 △ 黄疸のある患者 △ アタザナビル投与中の患者 △ 糖尿病のある患者 △ 全身衰弱が著しい患者
ノキテカン	×	×	△	△	△	△	△ 全身衰弱が著しい患者
アムルピシン	×	×	△	△	×	△	△ 心機能異常 △ アントトラサイクリンによる前治療歴
ゲムシタピン	×	×	△	△	×	△	△ 水痘患者 △ 胸部への放射線治療を施行している患者 △ 心筋梗塞の既往のある患者

×：禁忌，△：慎重投与，-：記載なし

(次頁につづく)

回 投与禁忌 / 慎重投与一覧表 (各添付文書より)

(つづき)

76

薬剤名	骨髄抑制	感染症の合併	腎障害	肝障害	間質性肺炎	高齢者	その他
ビノレルビン	×	×	-	△	△	△	× 髄腔内には投与しないこと △ 神経・筋疾患、虚血性心疾患の合併あるいは既往のある患者 △ 便秘傾向の強い患者
バクリタキセル	×	×	△	△	△	△	× ポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤に対する過敏症歴のある患者 × ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩内服中の患者 △ アルコールに過敏な患者
ドセタキセル	×	×	△	△	△	-	× ポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤に対する過敏症歴のある患者 △ 浮腫のある患者
ペムトレキセド	×	-	△	△	△	△	△ 胸水または腹水が認められる患者
S-1	×	△	×	×	△	△	× 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の併用 △ 耐糖能異常のある患者 △ 心疾患またはその既往歴のある患者 △ 消化管潰瘍または出血のある患者
UFT	×	×	△	△	-	△	× 重篤な下痢 △ 心疾患またはその既往歴のある患者 △ 消化管潰瘍または出血のある患者 △ 耐糖能異常のある患者 △ 水痘患者

×：禁忌，△：慎重投与，-：記載なし

S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，UFT：テガフル・ウラシル配合剤

(次頁につづく)

回 投与禁忌 / 慎重投与一覧表 (各添付文書より)

(つづき)

77

薬剤名	骨髄抑制	感染症の合併	腎障害	肝障害	間質性肺炎	高齢者	その他
ゲフィチニブ							△ 急性肺障害，特異性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎，またはこれらの疾患の既往歴のある患者 △ 肝障害 △ 全身状態の悪い患者
エルロチニブ							△ 間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎，放射線性肺臓炎，器質化肺炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群，肺浸潤，胞隔炎等），肺感染症等のある患者またはその既往歴のある患者 △ 肝障害 △ 消化管潰瘍，腸管憩室のある患者
ベバシズマブ							× 咯血（2.5 mL 以上の鮮血の咯出）の既往のある患者 × 脳転移を有する患者（原則禁忌） △ 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者 △ 大きな手術の術前が治療していない患者 △ 先天性出血素因，凝固系異常のある患者，抗凝固剤を投与している患者，血栓塞栓症の既往のある患者 △ 高血圧症の患者 △ 高齢者

×：禁忌，△：慎重投与

II. 治療方針の決定



- 1) Fujiwara Y, et al : Ann Oncol 22 : 376-382, 2011
- 2) Zelen M, et al : Cancer Chemother Rep 3 : 31-42, 1973
- 3) Noda K, et al : N Engl J Med 346 : 85-91, 2002
- 4) Takada M, et al : J Clin Oncol 20 : 3054-3060, 2002
- 5) Hotta K, et al : Cancer 109 : 939-948, 2007
- 6) Shepherd FA, et al : J Clin Oncol 18 : 2095-2103, 2000
- 7) Shepherd FA, et al : N Engl J Med 353 : 123-132, 2005
- 8) Anderson H, et al : Br J Cancer 83 : 447-453, 2000
- 9) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group : J Natl Cancer Inst 91 : 66-72, 1999
- 10) Hesketh PJ, et al : J Thorac Oncol 2 : 494-498, 2007
- 11) Tamiya A, et al : Lung Cancer 71 : 173-177, 2011
- 12) Inoue A, et al : J Clin Oncol 27 : 1394-1400, 2009
- 13) Gridelli C, et al : Lung Cancer 71 : 249-257, 2011

肺癌内科診療マニュアル
～ EBM と静岡がんセンターの臨床から ～

定価 8,190 円 (本体 7,800 円 + 税 5%)

2011年10月10日初版発行

監修 山本 信之

編者 宿谷 威仁

三浦 理

発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2511-8 C3047 ¥7800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JCLS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。株式会社 医薬ジャーナル社