

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	消化器内科、下部消化管外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	結腸・直腸癌		
レジメン名	(AGDL)Nivo+Ipi併用療法(MSI-Highのみ)		
臨床試験	終了後		

根拠となった論文、資料(タイトル、著者名、雑誌名 等)

Michael J. Overman et. al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. JCO 36(8), 2018.

研究デザイン

A	3 コホート試験	B	2 Prospective	C	2 2nd Line
臨床試験名		CheckMate-142 試験			
臨床試験グループ					
研究対象となる症例		フツ化ピリミジン系薬剤を含むがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌			
研究対象となる治療方法		オブジーボ3mg/kgおよびヤーボイ1mg/kgを3週ごとに4回投与後、オブジーボ3mg/kgを隔週で投与。			
プライマリーエンドポイント		Investigator-assessed ORR			
セカンダリーエンドポイント		DCR, ORR, PFS			
結果	Investigator-assessed ORRは55%[95% CI, 45.2-63.8], 12週以上のDisease control rateは80%, ORRは未到達。9ヶ月PFS達成は76%, 12ヶ月PFSは71%, 9ヶ月OS率は87%, 12ヶ月OS率は85%, 機能・症状・QOLを含むPatient-reported outcomesは有意に改善した。有害事象はマネジメント可能であった。				
結論	オブジーボとヤーボイの併用療法は、切除不能なMSI-H結腸・直腸癌に対する有効な治療である。				

推奨度

エビデンスレベル	Ⅲ	勧告のグレード	B	グレード	臨床試験
----------	---	---------	---	------	------

保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
なし	

投与スケジュール

投与期間(A)	①②③ 1日	休薬期間(B)	①20日、②13日、③27日
1コースの期間(A+B)	①21日、②14日、③28日		
投与回数コース	導入療法(Nivo+Ipi併用)を4サイクル実施後に、単独療法(Nivo②又は③)はPDまで継続		

図	① Nivo+Ipi併用療法期間										Nivo単独療法期間					
	1サイクル			2サイクル			4サイクル	② Nivo(2週ごと)		② Nivo(2週ごと)		③ Nivo(4週ごと)				
	1週	2週	3週	1週	2週	3週		1週	2週	1週	2週	1週	2週	3週	4週	1週
① ニボルマブ 240mg	■			■			■									
① イピリムマブ 1mg/kg	■			■			■									
② ニボルマブ 240mg									■			■				■
③ ニボルマブ 480mg									■							■

\* Nivo+Ipi(ニボルマブ+イピリムマブ)併用療法:1サイクル3週:4サイクル

\* 単独療法は、ニボルマブ240mg2週間毎または480mg4週間毎:PDまで継続

\* ニボルマブの投与に当たっては、インラインフィルター(0.2もしくは0.22 μm)を使用する。

\* イピリムマブの投与に当たっては、インラインフィルター(0.2~1.2ミクロンのメンブランフィルター)を使用する。

処方内容 ① Nivo+Ipi併用療法(4回まで)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	生理食塩水	100mL	点滴	ルート確保	1
2	生理食塩水	50mL	点滴	30分	1
	オブジーボ点滴静注	240mg			
3	生理食塩水	30mL	点滴	30分	1
	ヤーボイ点滴静注	1mg/kg			

② Nivo単独療法(2週間投与方法)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	生理食塩水	100mL	点滴	ルート確保	1
2	生理食塩水	50mL	点滴	30分	1
	オブジーボ点滴静注	240mg			

③ Nivo単独療法(4週間投与方法)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	生理食塩水	100mL	点滴	ルート確保	1
2	生理食塩水	100mL	点滴	30分	1
	オブジーボ点滴静注	480mg			

図

① Nivo+Ipi併用療法(4回まで)

1	2	3	4	5	(時間)
---	---	---	---	---	------

主 Rp1 ルート確保  
 側 Rp2 ニボルマブ 30分  
 側 Rp3 イピリムマブ30分

← →

\* ニボルマブ投与終了30分後にイピリムマブの投与を開始する。

② Nivo単独療法(2週間投与方法)、③ Nivo単独療法(4週間投与方法)

1	2	3	4	5	(時間)
---	---	---	---	---	------

主 Rp1 ルート確保  
 側 Rp2 ニボルマブ 30分

副作用情報(頻度、対処法)

併合データは臨床試験において発現した副作用を集計。

項目	頻度(Grade1-2、Grade3以上)	対処方法(減量・中止含む)
下痢	20%, 2%	grade2以上で投与中止、grade3以上でステロイド投与
AST, ALT上昇	11%, 7-8%	grade2以上で投与中止、grade3以上でステロイド投与
全身倦怠感	16%, 2%	grade1に応じ適切に対応、減量休薬の検討
皮膚掻痒症	15%, 2%	grade1に応じ適切に対応、減量休薬の検討
発熱	15%, 0%	grade1に応じ適切に対応、減量休薬の検討
甲状腺機能低下症	13%, 1%	症候性の場合、ホルモン補充
悪心	12%, 1%	grade1に応じ適切に対応、減量休薬の検討
発疹	9%, 2%	grade1に応じ適切に対応、減量休薬の検討
甲状腺機能亢進症	11%, 0%	症候性の場合、程度により投薬治療
自己免疫性肝炎(全Grade)	2.0%	grade2以上で投与中止、ステロイド投与
腎障害(全Grade)	2.0%	grade2以上で投与中止、ステロイド投与
皮膚障害(全Grade)	29.0%	grade3以上で投与中止、ステロイド投与
内分泌障害(全Grade)	25.0%	症候性の場合、ステロイド投与、ホルモン補充等
消化管障害(全Grade)	23.0%	grade2以上で投与中止、grade3以上でステロイド投与
肝障害(全Grade)	10.0%	grade2以上で投与中止、ステロイド投与
間質性肺疾患・腎障害(全Grade)	5.0%	grade2以上で投与中止、ステロイド投与
infusion reaction(G3以上、併合データ)	3.9%	投薬治療、投与中止
1型糖尿病(G3以上、併合データ)	0.5%	インスリン投与、脱水の補正等の治療開始

根拠となる論文あるいは資料以外に参考にした文献・資料

Michael J. Overman et. al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. JCO 36(8), 2018.  
 オプジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド (2020.12.)

備考

<投与スケジュール>  
 1)最初の4回は、オブジーボ(240mg/回)とヤーボイ(1mg/kg)を3週間間隔で4回投与する。  
 2)その後は、オブジーボ(240mg/回)を2週間間隔、またはオブジーボ(480mg/回)を4週間間隔で、投与を継続する。

オブジーボの単独療法期間は、すでにレジメン審査承認済みの  
 “オブジーボ【2週間投与法】(MSI-Highのみ)”または“オブジーボ【4週間投与法】(MSI-Highのみ)”の、いずれかの  
 レジメンを使用する。4週間投与法は、2週間投与法で有害事象がないことを確認した後の切り替えが望ましい。

- ・ニボルマブの投与に当たっては、インラインフィルター(0.2もしくは0.22  $\mu$ m)を使用する。
- ・イピリムマブの投与に当たっては、インラインフィルター(0.2~1.2ミクロンのメンブランフィルター)を使用する。
- ・上記の他にも特徴的な有害事象の報告があり、適正使用ガイドや添付文書を参照し適正に使用する。
- ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者におけるオブジーボ、ヤーボイの有効性及び安全性は確立していない。
- ・十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。
- ・適正使用ガイド「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、オブジーボ及びヤーボイの有効性及び安全性を十分に理解した上で、これ以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- ・オブジーボ、ヤーボイの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

ニボルマブ投与後の安全確認のための30分の観察時間が適正使用ガイドに記載されているが、初回治療時に安全性が確認できれば2コース目以降は適宜省略可とする。2回目以降も引き続き30分の観察時間が必要と判断される場合には、その旨の指示を行う。

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2021/4/16	松本・阪田・堀	
審査結果		