

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	呼吸器内科/呼吸器外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌		
レジメン名	Nivo + Ipi + PEM + CDDP		
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)

小野薬品社内資料
(効能効果・用法用量一部変更申請時資料:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-77/CA2099LA)試験成績)

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	1 1st Line
臨床試験名		国際共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験(CheckMate9LA試験)			
臨床試験グループ					
研究対象となる症例		化学療法未治療のEGFR 遺伝子変異陰性及びALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例(日本人患者50例) ニボルマブ+イピリムマブ+2サイクル化学療法群361例(日本人22例)、 化学療法群358例(日本人28例)			
研究対象となる治療方法		ニボルマブ+イピリムマブ+2サイクル化学療法併用群396例:ニボルマブ360mgを3週間間隔で、イピリムマブ1mg/kgを6週間間隔で、プラチナ製剤を含む2剤化学療法を2サイクル投与 化学療法群358例:プラチナ製剤を含む2剤化学療法を3週間間隔(最大4サイクル)で投与			
プライマリーエンドポイント		全生存期間(OS)			
セカンダリーエンドポイント		無増悪生存期間(PFS)、奏効率(ORR)、奏効に至るまでの期間(TTR)及び奏効期間(DOR)、PD-L1発現別の有効性(OS, PFS, ORR)			
結果	<p><主評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●全生存期間(OS)の中央値は、Niv + IPI + 化学療法群で14.13ヵ月(95%CI: 13.24, 16.16)、化学療法群で10.74ヵ月(95%CI: 9.46, 12.45)、HRは0.69(96.71%CI: 0.55, 0.87)、(p=0.0006)と統計学的に有意な改善。 ●組織型別: 扁平上皮がん(SQ)のHR=0.65(95%CI: 0.46, 0.93)、非扁平上皮がん(NSQ)のHR=0.72(95%CI: 0.55, 0.93) <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●無増悪生存期間(PFS): HR0.70(97.48%CI: 0.57, 0.86)であり、Niv + IPI + 化学療法群は化学療法群と比較して統計学的に有意な改善。 ●奏効率(ORR): Niv + IPI + 化学療法群は37.7%(95%CI: 32.7, 42.9)、化学療法群25.1%(95%CI: 20.7, 30.0)で統計学的に有意なORRの改善。 ●奏効期間(DOR)中央値: Niv + IPI + 化学療法群で化学療法群と比較して長かった(10.02ヵ月[95%CI: 8.21, 13.01] vs. 5.09ヵ月[95%CI: 4.34, 7.00])。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ●Niv + IPI + 化学療法群では、各薬剤の単独療法又は併用療法と比較して、新たな安全性シグナル及び毒性は確認されなかった。 ●化学療法と関連するいくつかの毒性(貧血、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、汎血球減少症)の発現頻度はNiv + IPI + 化学療法群で化学療法群と比較して低かった。 ●有害事象及び副作用の全体的な発現頻度は両群間で同程度であったが、Grade 3-4の有害事象及び副作用の発現頻度、留意すべき有害事象、免疫介在性有害事象、留意すべき他の有害事象はニボルマブ+イピリムマブ+化学療法群で化学療法群と比較して高かった。 				
結論	転移性又は再発の非小細胞肺癌患者の一次治療として、ニボルマブ+イピリムマブ+2サイクル化学療法の併用療法は、PD-L1発現レベル又は組織型にかかわらず、化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるOS, PFS及びORRの改善を示した。また管理可能な安全性プロファイルを有していた。				

推奨度

エビデンスレベル	Ⅱ	勧告のグレード	B	グレード	標準
----------	---	---------	---	------	----

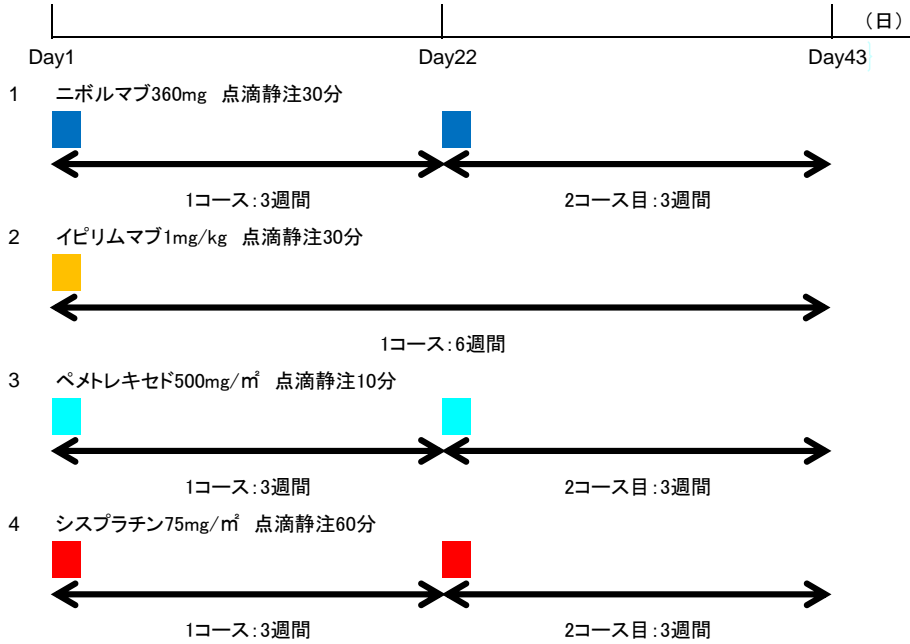
保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
該当なし	

投与スケジュール

投与期間(①)	1日	休業期間(②)	20日
1コースの期間(①+②)	21日		
投与回数コース	ニボルマブは3週毎の投与を2コース イピリムマブは6週毎の投与を1コース 化学療法(シスプラチン+ペムトレキセド)は3週毎に2コースのみ投与		

図

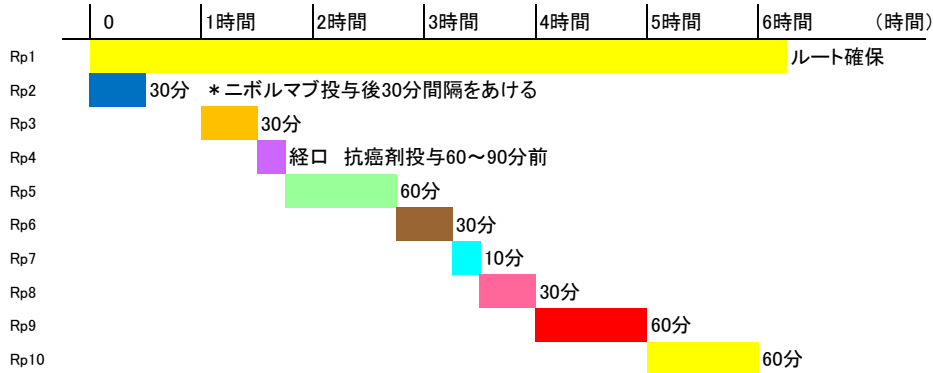


処方内容

Day1 コース目: ニボルマブ+イピリムマブ+シスプラチン+ペメトレキセド

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
	パンビタン	1g	内服	連日投与。ペメトレキセド最終投与後21日間は投与	7日以上前
	シアノコバラミン	1mg	筋注	9週毎	7日以上前
1	生理食塩液	100mL	点滴	ルート確保	Day1
2	ニボルマブ	360mg	点滴	30分	Day1
	生理食塩液	100mL			
3	イピリムマブ	1mg/kg	点滴	30分	Day1
	生理食塩液	30mL			
4	アプレピタント	125mg	内服	抗がん剤投与60~90分前	Day1
5	硫酸Mg補正液	20mEq/20mL	点滴	60分	Day1
	生理食塩液	500mL			
6	パロノセトロン	0.75mg	点滴	30分	Day1
	デキサート	9.9mg			
	生理食塩液	100mL			
7	ペメトレキセド	500mg/m ²	点滴	10分	Day1
	生理食塩液	100mL			
8	マンニトール	300mL	点滴	30分	Day1
9	シスプラチン	75mg/m ²	点滴	60分	Day1
	生理食塩液	200mL			
10	生理食塩液	500mL	点滴	60分	Day1
	アプレピタント	80mg	内服	1日1回	Day2-3
	デカドロン	8mg	内服	分2(朝夕食後)	
	経口補水液	1000mL	内服	1日	

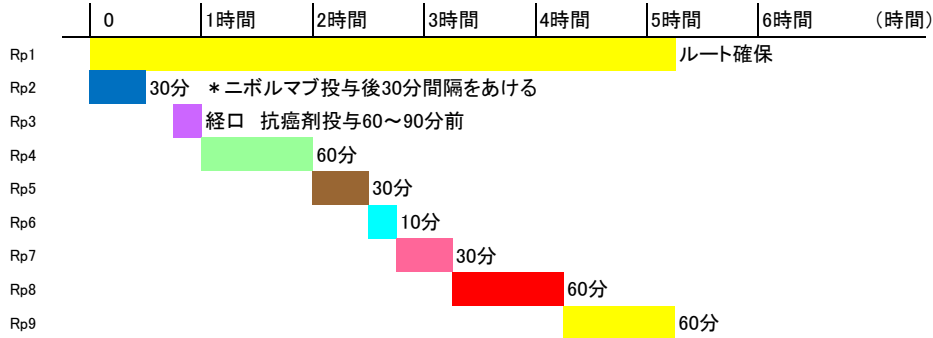
●Day1 1コース目:ニボルマブ+イピリムマブ+シスプラチン+ペトレキセド



Day22 2コース目:ニボルマブ+シスプラチン+ペトレキセド

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
	パンピタン	1g	内服	連日投与。ペトレキセド最終投与後21日間は投与	連日
	アプレピタント	125mg	内服	抗癌剤投与 60~90分前	Day22
1	生理食塩液	100mL	点滴	ルート確保	Day22
2	ニボルマブ	360mg	点滴	30分	Day22
	生理食塩液	100mL			
3	アプレピタント	125mg	内服	抗がん剤投与60~90分前	Day22
4	硫酸Mg補正液	20mEq/20mL	点滴	60分	Day22
	生理食塩液	500mL			
5	パロノセトロン	0.75mg	点滴	30分	Day22
	デキサート	9.9mg			
	生理食塩液	100mL			
6	ペトレキセド	500mg/m ²	点滴	10分	Day22
	生理食塩液	100mL			
7	マンニトール	300mL	点滴	30分	Day22
8	シスプラチン	75mg/m ²	点滴	60分	Day22
	生理食塩液	200mL			
9	生理食塩液	500mL	点滴	60分	Day22
	アプレピタント	80mg	内服	1日1回	Day23-24
	デカドロン	8mg	内服	分2(朝夕食後)	
	経口補水液	1000mL	内服	1日	

●Day22 2コース目:ニボルマブ+シスプラチン+ペメトレキセド



副作用情報(頻度、対処法)

項目		頻度(G3以上)	対処方法(減量・中止含む)
血液毒性	貧血	5.6%	<ul style="list-style-type: none"> •CBDCA減量 •PEM減量 •休薬または中止 •血液内科専門医と連携し適切な対処を行う
	好中球減少症	6.1%	
	血小板減少症	2.8%	
非血液毒性	悪心	1.4%	<ul style="list-style-type: none"> •免疫関連有害事象との鑑別診断を行う •CBDCA減量 •PEM減量 •必要に応じて専門医と連携を行う •Nivo、Ipiの投与中止を含めた適切な処置を行う
	嘔吐	1.7%	
	無力症	0.8%	
	疲労	2.2%	
	脱毛症	0.8%	
	食欲減退	1.1%	
関節痛	0.3%		
免疫関連有害	肺臓炎	1.4%	<ul style="list-style-type: none"> •投与を中止する •入院 •呼吸器及び感染症専門医と協議する •2~4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。あるいは、静注メチルプレドニゾンを500~1000mg/日を3日間投与後、プレドニゾン換算で1mg/kg/日の治療を継続する。その後、症状等を観察しながら慎重に漸減する •気管支鏡検査及び肺生検を検討する
	大腸炎、重度の下痢	下痢4.2%	<ul style="list-style-type: none"> •投与を中止する •消化器専門医との協議を行う •便培養、CD toxin、ウイルス(CMV等)等の検査を行い、単純X線又は腹部CT検査等を検討する •1.0~2.0mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する
	肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	AST上昇:0.8% ALT上昇:1.1%	<ul style="list-style-type: none"> •投与を中止する •肝臓専門医との協議を行う •肝機能モニタリングを1~2日ごとに行う •1~2mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する
	甲状腺機能障害	甲状腺機能低下症:0.3%	<ul style="list-style-type: none"> •投与を中止する •内分泌専門医との協議を行う •内分泌機能検査(TSH、FT3、FT4(必要に応じてACTH、コルチゾール))を行う •甲状腺エコーの実施を検討する

事象			
副腎障害	副腎機能不全: 1.4%		<ul style="list-style-type: none"> ・投与を中止する ・内分泌専門医との協議を行う ・適切なホルモン補充療法を開始する(ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うと副腎不全を悪化させる可能性があるため、副腎皮質ホルモンの補充を先行させる) ・必要に応じ、経口プレドニゾロンの投与を検討する ・下垂体MRIを行う(下垂体MRIで異常が認められ、下垂体の腫大による症状が著しい場合は、薬理量のプレドニゾロン(1mg/kg/日)を検討する) ・ACTHが高値の場合は原発性の副腎障害を考慮し、副腎CTを行う
重度の皮膚障害	そう痒症: 0.8% 発疹: 1.4% 斑状丘疹状皮疹: 1.4%		<ul style="list-style-type: none"> ・投与を中止する ・皮膚生検を検討する ・皮膚科専門医と協議する ・1.0~2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する
肺炎	アミラーゼ増加: 2.2% リパーゼ増加: 3.6% 血中クレアチニン増加: 0.3%		<ul style="list-style-type: none"> ・投与を中止する ・消化器専門医と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行う
過敏症/Infusion reaction	注入に伴う反応: 0.6%		直ちに投与を中止し、酸素吸入、アドレナリン、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド、昇圧薬の投与等、適切な処置を行う

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

オブジーボ添付文書、ヤーボイ添付文書
 オブジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド
 ペメトレキセド適正使用ガイド
 シスプラチン添付文書

備考

本治療後、増悪が見られなければ、ニボルマブ+イピリムマブ療法に移行。
 ニボルマブ投与後の安全確認のための30分の観察時間は適正使用ガイドライン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。

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2021/1/14	小泉、堀	2021/1/27
審査結果		
承認		

病院端末			薬剤部門システム	
登録	確認		登録	確認

薬剤部へ送付(pharmacychemo@hama-med.ac.jp)