

## 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・再発の非小細胞肺癌		
レジメン名	ニボルマブ+イピリムマブ併用療法		
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)

Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer  
N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28.  
Matthew D Hellmann, et al.

## 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比較第Ⅲ相試験 (CheckMate227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1166例(日本人患者143例を含む)。ニボルマブ+イピリムマブ併用群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例)			
研究対象となる治療方法		<p>&lt;PD-L1<math>\geq</math>1%集団&gt; ニボルマブ+イピリムマブ併用群396例:ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で、イピリムマブ1mg/kgを6週間間隔で投与 化学療法群397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</p> <p>&lt;PD-L1&lt;1%集団&gt; ニボルマブ+イピリムマブ併用群187例:ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で、イピリムマブ1mg/kgを6週間間隔で投与 化学療法群186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</p>			
プライマリーエンドポイント		全生存期間(OS) [PD-L1 $\geq$ 1%の症例におけるニボルマブ+イピリムマブ群と化学療法群の比較]			
セカンダリーエンドポイント		無増悪生存期間(PFS) [PD-L1<1%の症例におけるニボルマブ+化学療法群と化学療法群の比較] 全生存期間(OS) [PD-L1<1%の症例におけるニボルマブ+化学療法群と化学療法群の比較]			
結果		<p>●主評価項目であるPD-L1<math>\geq</math>1%の患者における全生存期間(OS)の中央値は、ニボルマブ+イピリムマブ群で17.1か月(95% CI[15.0-20.1])、化学療法群で14.9か月(95% CI[12.7-16.7])であり(p=0.007)、2年全生存率はそれぞれ40.0%及び32.8%であった。</p> <p>●奏効期間の中央値は、ニボルマブ+イピリムマブ群で23.2か月、化学療法群で6.2か月であった。</p> <p>●PD-L1&lt;1%の患者でもOSの延長が認められ、中央値はニボルマブ+イピリムマブ群で17.2か月(95% CI[12.8-22.0])、化学療法群で12.2か月(95% CI[9.2-14.3])であった。</p> <p>●全患者における全生存期間(OS)の中央値は、ニボルマブ+イピリムマブ群で17.1か月(95% CI[15.2-19.9])、化学療法群で13.9か月(95% CI[12.2-15.1])であった。</p> <p>●グレード3又は4の有害事象が発現した患者の割合は、ニボルマブ+イピリムマブ群で32.8%、化学療法群で36.0%であった。</p>			
結論		非小細胞肺癌患者の一次治療において、ニボルマブ+イピリムマブによる治療を受けた患者の方が化学療法を受けた患者よりも全生存期間(OS)が長かったが、これはPD-L1の発現量とは無関係であった。より長期の追跡調査で新たな安全性の懸念は生じなかった。			

## 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
----------	---	---------	---	------	----

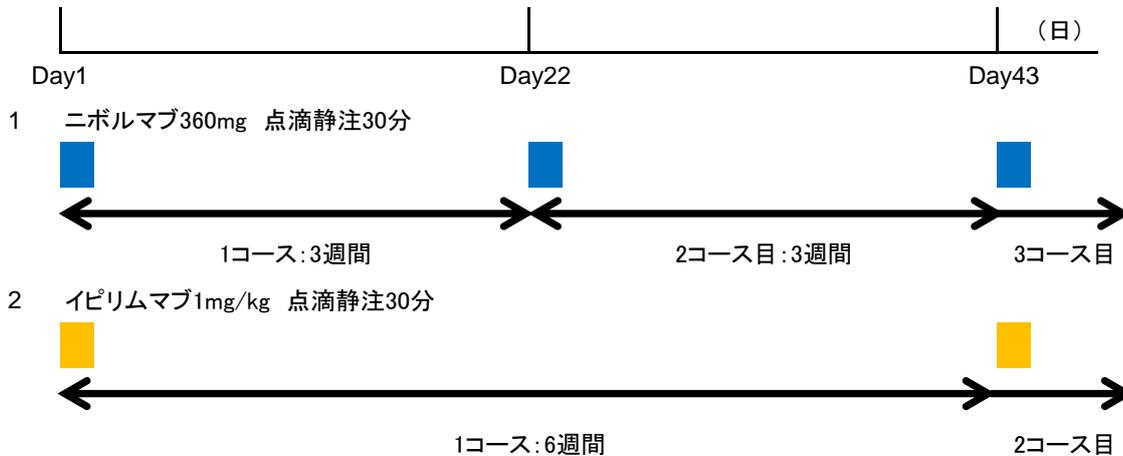
## 保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
該当なし	

## 投与スケジュール

投与期間(①)	ニボルマブ1日 イピリムマブ1日	休業期間(②)	ニボルマブ20日 イピリムマブ41日
1コースの期間(①+②)	ニボルマブ21日 イピリムマブ42日		
投与回数コース	ニボルマブは3週毎の投与、イピリムマブは6週毎の投与 進行又は安全性などの理由により投与できないと判断されるまで投与を継続する		

図



## 処方内容

## Day1 ニボルマブ+イピリムマブ

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			

## Day22 ニボルマブ単独投与

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			

図

## ●Day1 ニボルマブ+イピリムマブ投与日

0	1時間	2時間	(時間)
---	-----	-----	------

Rp1  ルート確保Rp2  30分Rp3  30分

\* ニボルマブ投与後30分間隔をあけてイピリムマブ投与

## ●Day22 ニボルマブ単独投与日

0	1時間	2時間	(時間)
---	-----	-----	------

Rp1  ルート確保Rp2  30分

## 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	1.4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・血液内科専門医と連携し適切な対処を行う</li> </ul>
	血小板減少症	0.3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・血液内科専門医と連携し適切な処置を行う</li> </ul>
非血液毒性	皮膚乾燥	0.2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫関連有害事象との鑑別診断を行う</li> <li>・必要に応じて専門医と連携を行う</li> <li>・本剤の投与中止を含めた適切な処置を行う</li> </ul>
	疲労	1.7%	
	無力症	1.4%	
	発熱	0.3%	
	悪心	0.5%	
	嘔吐	0.3%	
	口内炎	0.2%	
	食欲減退	0.7%	
関節痛	0.7%		
免疫関連有害事象	肺臓炎	2.8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・入院</li> <li>・呼吸器及び感染症専門医と協議する</li> <li>・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</li> <li>・気管支鏡検査及び肺生検を検討する</li> </ul>
	大腸炎、重度の下痢	下痢1.7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・消化器専門医との協議を行う</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
	肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	AST上昇:3.1% ALT上昇:3.3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・肝臓専門医との協議を行う</li> <li>・肝機能モニタリングを1~2日ごとに行う</li> <li>・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</li> </ul>
	甲状腺機能障害	甲状腺機能低下症:0.3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・内分泌専門医との協議を行う</li> <li>・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</li> <li>・甲状腺エコーの実施を検討する</li> </ul>

副腎障害	副腎機能不全: 1.7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・内分泌専門医との協議を行う</li> <li>・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)</li> <li>・必要に応じ、経口プレドニゾロンの投与を検討する</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> </ul>
重度の皮膚障害	発疹: 1.6% そう痒症: 0.5 斑状丘疹状皮疹: 1.6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・皮膚生検を検討する</li> <li>・皮膚科専門医と協議する</li> <li>・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</li> </ul>
膵炎	リパーゼ増加: 4.0% アミラーゼ増加: 3.0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・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</li> </ul>

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

#### 備考

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。  
 電子カルテのレジメン登録は42日間を1サイクルとして登録する。

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)