

## 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	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		
レジメン名	(AGDL)オプジーボ240mg/body(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. Lancet Oncol. 2017 Sep;18:1182-91  
最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組み替え)～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～ 令和2年2月厚生労働省

## 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	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 国際共同第Ⅱ相試験(CA209142 試験)				
臨床試験グループ					
研究対象となる症例	①フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌				
研究対象となる治療方法	ニボルマブ単剤療法				
プライマリーエンドポイント	●奏効率(CRおよびPR)				
セカンダリーエンドポイント	●有害事象、病勢制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、奏功期間(DOR)、奏功に至るまでの期間(TTR)など				
結果	<p>●主要評価項目 主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定によるCR又はPR)の結果は、31.1%(95%信頼区間:20.8~42.9%、2016年8月10日データカットオフ)であった。51名(69%)が12週以上のDisease control可能であった。反応率中央値は未到達であり、8名は12ヶ月以上の効果持続を認めた。</p> <p>●有害事象 Grade 3-4の有害事象についてはLipase上昇が8%、Amylase上昇が3%見られた。治療関連死は認めなかった。</p>				
結論	フツ化ピリミジン系薬剤及び、オキサリプラチンまたはイリノテカンを含む併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が1レジメン以上あるdMMR/MSI-Hの根治切除不能な進行・再発大腸癌において、ニボルマブは新たな治療選択肢となる。				

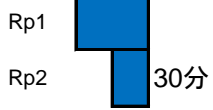


図

(時間)

1コース目

Day1

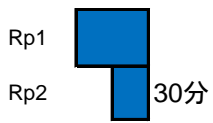


図

(時間)

2コース目以降

Day1



図

## 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	免疫性血小板減少性 紫斑病、溶血性貧血 無顆粒球症	頻度不明	・本剤の投与を中止する ・血液内科専門医と協議を行い、適切な処置を行う
	静脈血栓塞栓症	深部静脈血栓症 0.1% 肺塞栓症 0.1%	・本剤の投与を中止する ・循環器専門医と協議を行い、適切な処置を行う ・抗凝固療法、血栓溶解療法、血管内治療法(IVR)、手術療法等を検討する
	血球貪食症候群	頻度不明	・本剤の投与を中止する ・血液内科専門医と協議を行い、適切な処置を行う
非血液毒性	間質性肺疾患	頻度不明	・本剤の投与を中止する ・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
	横紋筋融解症、ミオパチー	(横紋筋融解症、ミオパチー全体で8.1%)	・本剤の投与を中止する ・神経内科専門医と協議する ・ガイドラインに従い症状を治療する ・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
	大腸炎、小腸炎 重度の下痢	4.1%	・本剤の投与を中止する ・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
	リパーゼ増加 アミラーゼ増加	8.1% 2.7%	・本剤の投与を中止する ・消化器専門医との協議を行う ・腹部CT検査等を検討する
	1型糖尿病	0.2%	・1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療を参考に当日から治療(インスリン製剤等の適切な処置)を行う
	肝不全、肝機能障害 肝炎、硬化性胆管炎	1.4% (肝機能障害全体では8.1%)	・本剤の投与を中止する ・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

内分泌障害	甲状腺機能障害 6.8%	<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>
内分泌障害	下垂体機能障害 頻度不明 副腎障害 1.4%	<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>
神経障害	0.5% (神経障害全体で5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・神経内科専門医と協議する</li> <li>・ガイドラインに従い症状を治療する</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>
腎障害	1.0%	<p>《Grade3》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・2~3日ごとにクレアチニン値のモニタリングを行う</li> <li>・腎臓専門医との協議を行う</li> <li>・0.5~1.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する</li> <li>・腎生検の実施を検討する</li> </ul> <p>《Grade4》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・毎日クレアチニン値のモニタリングを行う</li> <li>・腎臓専門医との協議を行う</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> <li>・腎生検の実施を検討する</li> </ul>
脳炎	頻度不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与を中止する</li> <li>・神経内科専門医と協議する</li> <li>・必要に応じて気道の確保、栄養の維持等の全身的管理を行う</li> </ul>
重度の皮膚障害	1.4%	<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>
Infusion reaction	4.1%	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

結核	頻度不明	・本剤の投与を中止する ・結核の専門医又は呼吸器専門医と協議を行い、適切な処置を行う
肺炎	1.4%	・本剤の投与を中止する ・消化器専門医と協議を行い、適切な処置を行う
倦怠感	1.0%	・本剤の投与を中止する ・適切な検査、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

オプジーボ適正使用ガイド

#### 備考

【用法・用量】本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤3 mg/kg(体重)又は240 mgを2週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤240 mgを投与した際の曝露量は、本剤3 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量(10 mg/kgを2週間間隔で投与)で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg(体重)又は240 mgを2週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

【安全性に関する事項】治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

・間質性肺疾患の合併又は既往のある患者・胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者・自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者・臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者・結核の感染又は既往を有する患者・ECOG Performance Status 3-4の患者

---

---

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2020/4/2	神谷、阪田、堀	2020/4/21
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)