

がん種	消化器癌 肝細胞癌				
レジメン	Atezolizumab + B-mab 療法				
レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	...	21
	Atezolizumab	1200mg/body	60分	↑	
		(問題無ければ2回目～30分まで短縮可能)			
	B-mab	15mg/kg	90分	↑	
		(問題無ければ2回目60分、3回目～30分まで短縮可能)			
1クルールの期間	3週間(21日)				

- 《新規》注射 未実施 消化器 医師名なし
- Rp01 2020/10/30 ~ 2020/10/30 毎日-(1)
 - └─メイン点滴 末梢①
 - └─点滴(メイン、自然滴下)
 - └─メインルートキープ
 - └─生食 100ml 1 本
- Rp02 2020/10/30 ~ 2020/10/30 毎日-(1)
 - └─ルート確保後、側管より
 - └─側管点滴 末梢①
 - └─点滴(側管、自然滴下)
 - └─60分かけて注入
 - └─問題なければ2回目～30分まで短縮可
 - └─フィルタールート使用
 - テセントリク点滴静注1200mg/20mL ♪★(臨) 1 瓶
 - └─1200mg/body,q3wks
 - └─生食 250ml 1 本
- Rp03 2020/10/30 ~ 2020/10/30 毎日-(1)
 - └─側管点滴 末梢①
 - └─点滴(側管、自然滴下)
 - └─90分かけて注入
 - └─問題無ければ2回目60分、3回目～30分
 - アバスチン点滴静注用400mg/16ml★ 1 mg
 - └─15mg/kg
 - アバスチン点滴静注用100mg/4ml★ 1 mg
 - └─生食 100ml 1 本

レジメンについて 全身薬物療法未施行の切除不能な HCC を対象に実施された多施設共同オープンラベルのランダム化第Ⅲ相臨床試験である IMbrave150 試験の成績に基づき、アテゾリズマブ + ベバシズマブ療法が承認となった。本試験では、501名の患者が2:1の比で、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用群とソラフェニブ単独群のそれぞれに割り付けられた。両群ともに薬剤の投与は、主治医判定により病勢進行または忍容できない毒性の出現のいずれかまで継続された。主要評価項目は全生存期間 (OS: overall survival) と RECIST v1.1 に基づく中央判定による無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival) であった。副次評価項目は、奏成功率 (ORR: objective response rate)、病勢進行までの期間 (TTP: time to progression) および奏効期間 (DuR: duration of response) のほか、患者報告アウトカム、安全性および薬物動態であった。アテゾリズマブ、ベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブ単剤と比較し、死亡リスクを 42%、病勢進行又は死亡リスクを 41%減少させた (OS ハザード比: 0.58、95%信頼区間: 0.42-0.79、p =

0.0006[層別 log-rank 検定])(PFSハザード比：0.59、95%信頼区間：0.47-0.76、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定])。これにより切除不能な肝細胞癌に新たな治療選択肢が追加された。

主なエビデンス

- ✓ RS Finn, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382 : 1894-905.
- ✓ MS Lee, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140) : an open-label, multicenter, phase 1b study. Lancet Oncol 2020; 21 : 808-20

開始基準

臨床試験における基準

- ✓ Child-Pugh 分類 クラス A
- ✓ 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
- ✓ リンパ球数 $\geq 500/\mu\text{L}$
- ✓ 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ (輸血なし)
- ✓ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ (輸血可)
- ✓ AST、ALT、ALP $\leq 5 \times$ 施設基準値上限 (ULN)
- ✓ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ ULN
又はクレアチニンクリアランス $\geq 50\text{mL/min}$ (CG 式にて計算)
- ✓ 血清アルブミン $\geq 2.8\text{g/dL}$ (輸血なし)
- ✓ INR 又は APTT $\leq 2 \times$ ULN (抗凝固剤の投与を受けていない患者の場合)
- ✓ 蛋白尿 $< 2+$

減量/中止基準

- (アテゾリズマブ)
- ✓ 間質性肺疾患 : Grade2 休薬、Grade3-4 中止
 - ✓ AST、ALT : ULN の 10 倍超に増加 中止
 - ✓ 総ビリルビン : ULN の 3 倍超に増加 中止
 - ✓ 下痢、大腸炎 : Grade2-3 休薬、Grade4 中止
 - ✓ 神経障害 : Grade3-4 中止
 - ✓ 重症筋無力症 : 全 Grade 中止
 - ✓ 脳炎、髄膜炎 : 全 Grade 中止
 - ✓ 下垂体機能障害 : Grade2-3 休薬
 - ✓ 副腎機能障害 : Grade2-4 休薬
 - ✓ 甲状腺機能障害 : 症候性甲状腺機能低下症 休薬
症候性甲状腺中毒症 休薬
 - ✓ 高血糖 Grade3-4 休薬
 - ✓ 膵炎 アミラーゼ及び/又はリパーゼ増加 Grade3-4 休薬
免疫関連の膵炎 Grade2-3 休薬、Grade4 中止
 - ✓ 皮膚障害 Grade3 休薬、Grade4 中止
 - ✓ 腎機能障害 Grade2 休薬、Grade3-4 中止
 - ✓ 筋炎 Grade2-3 休薬、Grade4 中止

- ✓ 心筋炎 Grade2 休薬、Grade3-4 中止
- ✓ Infusion reaction Grade3-4 中止 Grade1-2 中断
(ベバシズマブ)
- ✓ 喀血 Grade2 以上 (2.5mL 以上の鮮血) : 中止
- ✓ 消化管穿孔 全 Grade 中止
- ✓ 動脈血栓塞栓症 全 Grade 中止
- ✓ 高血圧 血圧 160 / 100mmHg 以上、中止
- ✓ Infusion reaction Grade3-4 中 Grade1-2 中断 or 注入速度 50%
- ✓ 蛋白尿 $\geq 3.5g / 24$ 時間 休薬

**主な副作用
(承認時)**

アテゾリズマブとベバシズマブが投与された 329 例中 276 例 (83.9%) に副作用が認められ、主な副作用 (10%以上) は高血圧 (29.8%)、蛋白尿 (20.1%)、疲労 (20.4%)、AST 増加 (19.5%)、そう痒症 (19.5%)、注入に伴う反応 (11.2%)、下痢 (18.8%)、ALT 増加 (14.0%)、食欲減退 (17.6%) であった。

**当院レジメンに
ついて**

- ✓ メインルートを生食塩水で確保し、側管よりフィルタールートを介してアテゾリズマブ、ベバシズマブを投与する設定とした。
- ✓ $0.2\mu m$ もしくは $0.22\mu m$ のインラインフィルターを使用する
- ✓ アテゾリズマブ、ベバシズマブいずれもプレメディケーション不要。
- ✓ Minimal Emetic Risk であり、制吐療法は行わない。NCCN ガイドラインには、免疫チェックポイント阻害薬単独投与時には制吐薬としての steroid は使用しないよう推奨されている。
- ✓ 臨床試験ではランダム化 7 日以内において、Child-Pugh 分類 クラス A (スコア 5~6) の患者を対象としている。

患者への注意事項

- ✓ infusion reaction に注意していただく。
- ✓ irAE の発現時期は幅があることから、市販薬等で対応せず、自宅で体調の変化があった場合は速やかにご連絡いただく
- ✓ ベバシズマブによる高血圧のモニタリングとして、ご自宅で血圧測定を行ってもらう
- ✓ 鼻出血など軽微な出血が起きる可能性を説明。また 65 歳以上で動脈血栓塞栓症のリスクが上昇する報告があるため注意。

参考資料

- ✓ 上記参考文献
- ✓ 中外製薬ニュースリリース (2020 年 9 月 25 日) : 『テセントリクおよびアバスチン、切除不能な肝細胞がんに対する初めてのがん免疫療法として承認を取得』
- ✓ テセントリク + アバスチン併用療法における副作用のマネジメント
『切除不能な肝細胞癌』
- ✓ 日本イーライリリー株式会社 適正使用ガイド 『がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌』