



Nivolumab  
q4wks レジメン

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	day(2)	day(3)	day(4)	day(5)
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30分かけて注入 フィルタールート使用 アロカリス点滴静注235mg パロセトロン点滴静注 バッグ0.75mg/50mL(41本) デキササート注射液6.6mg 2mL	1瓶 1バッグ 9.9mg		時間未定				
	2	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 30分かけて注入 オプジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨)	480mg /Body		時間未定				
	3	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) 120分かけて注入 シスプラチン注10mg(日医工) 20mL ♪★	80mg /m <sup>2</sup>		時間未定				
	4	主 末① 精密持続点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 24時間かけて注入 フルオロウラシル注1000mg(トーワ) 20mL ♪★	800mg /m <sup>2</sup>		時間未定				
	5	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 120分かけて注入 フルオロウラシル開始後、側管より YDソリター-T3号輸液500ml 硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	1本 1A		時間未定				
	6	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 30分かけて注入 マンニトールS注射液300ml	1バッグ		時間未定				
	7	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 120分かけて注入 ヴェインD輸液500ml	1バッグ		時間未定				
	1	主 末① 精密持続点滴(メイン、輸液ポンプ使用) 24時間かけて注入 メインルートキープ フルオロウラシル注1000mg(トーワ) 20mL ♪★	800mg /m <sup>2</sup>		時間未定	時間未定	時間未定	時間未定	時間未定
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 15分かけて注入 フルオロウラシル交換後、側管より デキササート注射液6.6mg 2mL 生食 50ml	1瓶 1本		時間未定	時間未定	時間未定	時間未定	時間未定
	処方								
	コメント								

レジメンについて

食道癌の標準治療として頻用されている、FP療法（5-FU + CDDP療法）に、ニボルマブを併用したレジメン。

国際共同第Ⅲ相試験：CheckMate 648試験において、FP療法に対する優越性・安全性の検証が行われた。本試験には日本人が4割程度と多く含まれているのが特徴である。PD-L1 $\geq$ 1%患者と全患者で、OSの中央値はそれぞれNivo + FP群 15.44ヶ月 vs FP群 9.07ヶ月（HR = 0.54）、Nivo + FP群 13.21ヶ月 vs FP群 10.71ヶ月（HR = 0.74）であった。PFSについては、それぞれNivo + FP群 6.93ヶ月 vs FP群 4.44ヶ月（HR = 0.65）、Nivo + FP群 5.82ヶ月 vs FP群 5.59ヶ月（HR = 0.81）であった。PD-L1陰性患者においてはPD-L1陽性患者に比し予後が良好とされており、FP療法群の治療効果が得られやすい。一方、ICIによる効果は比較的得られにくいとされており、OS、PFSの差は縮小しているものの、positive dataが得られている（全患者における

PFS のデータのみ met せず)。

PD-L1 の発現率による効果の違いについては上記の通り認められているものの、検査施行は必須となっていない (コンパニオン診断ではなく、コンプリメンタリー診断)。

癌全体の遺伝子変異量 (TMB) の中央値は 95mut/Mb であるが、食道癌では 120mut/Mb と報告されており (Zang YS, et al. Cancer Med. 2019 ;8(10) : 4699-4708.)、比較的遺伝子変異が多い癌種である。TMB が高値の癌種に対しては、免疫チェックポイント阻害薬が有効である傾向が示されている。

Nivolumab は 240mg/body を day1、15 で投与する方法と、480mg/body を day1 で投与する方法が選択肢となる。FP 療法は 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> を 24 時間持続で 5 日間、CDDP 80mg/m<sup>2</sup> を day1 のみに点滴する。

#### 主なエビデンス

N Engl J Med 2022 ; 386 : 449-62.

#### 開始基準

《 臨床試験における選択基準 》

- 年齢 18 歳以上
- 病理組織学的検査で食道の扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌 (主に扁平上皮癌が分化) であることが確認されている患者
- 切除不能な進行、再発又は転移性の食道扁平上皮癌の患者
- 根治的放射線療法や手術などの根治的な治療の対象とならない患者
- 進行性又は転移性癌の一次治療として全身性の抗がん剤による治療歴がない患者
- CT 又は MRI によって測定可能な病変 (RECIST ガイドライン 1.1 版) が少なくとも 1 つある患者
- ECOG PS が 1 以下の患者

《 主な除外基準 》

- 食道病変の近位器官 (大動脈又は気管) への明らかな腫瘍浸潤のため、出血又は瘻孔のリスクが高い患者
- 無作為割付の少なくとも 14 日前に大手術または重大な外傷の影響が消失していない患者
- 過去 3 年以内に積極的な治療が必要な悪性腫瘍の既往がある患者
- 活動性もしくは既知の自己免疫疾患、又はその疑いのある患者
- 治験薬投与開始前 14 日以内に、副腎皮質ステロイド (プレドニン換算量として 1 日量 > 10mg) 又はその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態の患者
- 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体 (2022 年 8 月現在、本邦未承認)、抗 CD137 抗体 (2022 年 8 月現在、本邦未承認)、抗 CTLA-4 抗体、もしくは T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の郊外もしくは薬剤の投与を受けたことがある患者

#### 減量基準

《Nivolumab の減量・休止基準》

Nivolumab は減量しない。休止基準については、がん免疫療法ガイドライン等を参照。

《FP 療法 (5-FU、CDDP) の減量基準》

CDDP 投与量について、腎障害時 Ccr：60～46ml/min で 75%、45～30ml/min で 50%、30ml/min 未満で投与中止を検討。

以下の基準のうち白血球減少、血小板減少がみられた場合、次クールでは CDDP、5-FU とともに半量の投与を検討。

	2 コース目開始基準	減量基準
白血球数	≥ 3,000 / $\mu$ L	Grade 3 以上の白血球減少 (< 2,000 / $\mu$ L)
血小板数	≥ 100,000 / $\mu$ L	Grade 3 以上の血小板減少 (< 50,000 / $\mu$ L)
SCr	< 1.3mg / dL	≥ 1.3mg / dL

主な副作用 (%) 悪心 (58.7%)、食欲減退 (42.6%)、口内炎 (31.6%)、貧血 (30.0%)、好中球減少  
全 Grade (21.0%)、疲労 (19.7%)、下痢 (19.4%)、便秘 (19.0%)、嘔吐 (18.1%)、しゃっくり (13.5%)、血中クレアチニン増加 (12.6%)、発疹 (7.7%) など

当院レジメンについて

- ✓ ハイドレーションの内容については、『シスプラチン投与におけるハイドレーションについて』を参照。CDDP の投与時間は添付文書の記載や・臨床試験における設定にもとづき、2時間とした。CDDP による腎機能障害の予防目的として Mg を投与。
- ✓ 高度催吐性化学療法 (HEC) のため、TRIPLE study の結果に基づき、Fosnetupitant (NK1 受容体拮抗薬) + Dexamethasone 9.9mg + Paronosetron を使用。
- ✓ メイン・側管のオーダが同一オーダとなっているため注意。

患者への注意事項

- ✓ 制吐療法は十分に行っているが、悪心・食思不振等があれば伝えてもらう
- ✓ CDDP による腎機能障害の予防として、飲水を励行する (特にショートハイドレーション適用時)
- ✓ 5-FU による口内炎の予防として、口腔内の乾燥を避け清潔にするため咳嗽・歯磨きを頻回に行い、熱い物や辛い物等の刺激物は摂取を避ける
- ✓ irAE に注意を要する (irAE は発現の有無、発現時期の予測が不可能であるため、体調に変化があれば必ず伝えるように指導する)。

参考資料

- ✓ がん薬物療法ガイド レジメン+薬剤情報  
編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント (医学書院)
- ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017  
編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦 (メディカルビュー社)
- ✓ 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌 オプジーボ+ヤーボイ またはオプジーボ + 化学療法の併用療法 (小野薬品資料)