

がん腫 消化器癌 胃癌

レジメン CapeOX + Nivolumab 療法

レジメン内容		用量	点滴時間	Day1	8	14
カペシタビン	Cape	1000mg/m <sup>2</sup> *2	経口 2 投 1 休	○	...	○
オキサリプラチン	L-OHP	130mg/m <sup>2</sup>	2 時間	↑		
オプジーボ®	Nivolumab	360mg/body	30 分	↑		

1 クールの期間 3 週間

※オーダの内容についてマスタ内容確認シート参照

レジメンについて 本療法の適応取得は、2つの国際共同第III相試験の結果に基づく。

《 国際共同第III相試験 ( CheckMate 649 試験 ) 》

CPS≥5における全生存期間 ( OS ) 及び無増悪生存期間 ( PFS ) について、Nivolumab + 化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証された。全集団において、Nivolumab + 化学療法群は化学療法群に対して OS を有意に延長した。

《 国際共同第II/III相試験 ( ATTRACTION-4 試験 ) 》

中間解析時の PFS について、Nivolumab + 化学療法群のプラセボ + 化学療法群に対する優越性が統計学的に検証された。

最終解析時の OS では Nivolumab + 化学療法群のプラセボ + 化学療法群に対する優越性を統計学的に検証できなかった。ORR は、Nivolumab + 化学療法群 57.5%、プラセボ + 化学療法群 47.8% であった。

CheckMate649 試験では、全集団においては Nivolumab 併用群の化学療法単独群に対する優越性が認められたが、CPS が 5 未満の患者においては優越性が認められていない。そのため、胃癌学会ガイドライン委員会によれば、化学療法施行前に可能な限り PD-L1 検査 ( CPS 検査 ) を行い、CPS5 未満の患者には三次治療以降での使用機会の可能性を考慮して治療戦略を慎重に検討する必要があるとされている。

主なエビデンス Lancet 2021 ; 398 : 27-40

Lancet Oncol 2022 ; 23 : 234-47

減量・中止基準 CheckMate649 試験よりも日本人の登録数が多かった ATTRACTION-4 試験における基準を記載 ( 日本人が約 50% 登録された )

【CapeOX 療法の投与開始基準】

臨床試験において CapeOX 療法は、投与開始予定日に以下のいずれかの投与開始基準を満たさなかった場合、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期していた。

項目	投与開始基準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

臨床試験において有害事象が発現した場合は、以下のように減量を行っていた。なお、いずれの薬剤においても減量後の増量は実施されていなかった。

【CapeOX 療法の減量基準】

項目	有害事象 基準	次回投与量	
		L-OHP	Cape
血小板減少	< 50,000/mm <sup>3</sup>	1段階減量	1段階減量
好中球減少	< 1000/mm <sup>3</sup>	1段階減量	1段階減量
発熱性好中球減少症	Grade ≥ 3	1段階減量	1段階減量
その他の非血液毒性	Grade ≥ 2		休薬※
	Grade ≥ 3	1段階減量	-
末梢神経障害	直前のサイクルから継続する Grade2	1段階減量	-
	7日以上継続する Grade3	1段階減量	-
	直前のサイクルから継続する Grade3	投与中止	-

※カペシタビン投与に起因する Grade2 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1 以下に回復するまで休薬し、減量して再開することとする。

【Nivolumab の中止基準】

- ・ RECIST ガイドライン 1.1 に従い、PD と判定された場合
- ・ 病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判断された場合
- ・ Nivolumab との因果関係の有無に関わらず Grade2 以上の間質性肺疾患が発現した場合
- ・ 局所治療により Grade1 以下に警戒しない Nivolumab との因果関係が否定できない Grade2 以上の眼障害が発現した場合
- ・ Grade3 の下痢、大腸炎、神経毒性、心筋炎、ぶどう膜炎、気管支痙攣、過敏症反応又は注入反応が発現した場合
- ・ 7日間を超える又は出血を伴う Grade3 の血小板減少症
- ・ ULN の 5～10 倍を超える AST 又は ALT の持続が 2 週間を超える、または AST 又は ALT が ULN の 10 倍を超える場合
- ・ 総ビリルビンが ULN の 5 倍を超える場合
- ・ AST 又は ALT が ULN の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える場合
- ・ 有害事象の発現により Nivolumab の最終投与日から 6 週以内に投与されなかった場合（ステロイド剤の投与量を漸減するための場合は除く）
- ・ ・その他、治療の継続が適当でないと判断された場合

主な副作用（％）

ATTRACTION-4 試験：SOX / CapeOX + Nivolumab でのデータ

- ✓ Grade3-4 の副作用としては、好中球減少 19.8%、血小板減少 9.5%、食欲減退 8.1%、貧血 7.5%、下痢 4.5%、末梢性感覚ニューロパチー 3.9%などが認められた。

当院レジメンについて

- ✓ 本レジメンにおいては L-OHP の投与量が 130mg/m<sup>2</sup> が標準であるため、注意を要する。
- ✓ 臨床試験においては Nivolumab 投与後に 30 分間の観察時間が設定されていたことであるが、当院では省略した。
- ✓ L-OHP は中央値 9～10 回目に過敏症が発現しやすいとされる。血圧降下、気管支痙攣、血管浮腫などの症状が発現した場合は、注入速度を緩めるか中止する。

重篤な症状の場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

- 患者への注意事項**
- ✓ irAE は Nivolumab 投与中のみならず投与終了後に発現することもあるため、体調の変化に注意し、異常を感じた際は連絡するよう指導する。
  - ✓ S-1 は、十分な薬効を得るために可能な限り食後に服用するよう説明する。
  - ✓ L-OHP による急性・慢性末梢神経症状に関する生活上の注意などを伝える。
  - ✓ L-OHP による過敏症は治療回数を重ねると発現しやすくなるため注意する。グローブによる圧迫療法を推奨する。
  - ✓ 本治療で行われる CPS 検査は従来の TPS 検査とは違い、腫瘍細胞に加えリンパ球やマクロファージも合計した PD-L1 陽性細胞数を検査する。TPS とは検査方法が異なるため注意する。

- 参考資料**
- ✓ **【速報】CheckMate649 試験、ATTRACTION-4 試験の概要ならびに HER2 陰性の切除不能な進行・再発胃癌 / 胃食道接合部癌の一次治療における化学療法とニボルマブ併用に関する胃癌学会ガイドライン委員会のコメント**  
日本胃癌学会
  - ✓ 切除不能進行・再発胃癌に対する 1 次治療  
ATTRACTION-4 試験 & CheckMate649 試験における投与開始・休薬・減量・中止基準  
小野薬品工業 / ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社
  - ✓ 製品情報概要＜胃癌＞  
オプジーボ点滴静注  
小野薬品 / ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社
-