

がん腫 消化器癌 胃癌

レジメン FOLFOX (mFOLFOX6) + Nivolumab 療法

| レジメン内容 | | 用量 | 点滴時間 | Day1 | ... | 14 |
|----------|-----------|------------------------|-----------|------|-----|----|
| ニボルマブ | Nivolumab | 240 mg/body | 30 分 | ↑ | | |
| オキサリプラチン | L-OHP | 85 mg/m ² | 2 時間 | ↑ | | |
| レボホリナート | l-LV※1 | 200 mg/m ² | 2 時間 | ↑ | | |
| フルオロウラシル | 5-FU | 400 mg/m ² | 全開 | ↑ | | |
| フルオロウラシル | 5-FU | 2400 mg/m ² | 46 時間持続※2 | → | | |

※1 臨床試験ではホリナートカルシウム 400mg/m²であった (本邦未承認)

※2 臨床試験では 48 時間持続であった (本邦未承認)

1 クールの期間 2 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、国際共同第III相試験 (CheckMate 649 試験) の結果に基づく。CPS \geq 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、オブジーボ+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、オブジーボ+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、オブジーボ+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 ではオブジーボ+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、オブジーボ+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、全集団においてはニボルマブ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。

FOLFOX+Nivolumab 療法は、Checkmate649 試験にて用いられた (ATTRACTION-4 試験では使用されていない)。

| | |
|---------|---------------------------------|
| 主なエビデンス | Lancet 2021 ; 398 : 27-40 |
| | Lancet Oncol 2022 ; 23 : 234-47 |

減量・中止基準 FOLFOX+Nivolumab が使用された CheckMate649 試験での基準

【FOLFOX 療法の減量】

| 有害事象 | Grade | 対処法 | 次治療の投与量 | |
|--------|-------|------------------|---------|--|
| 好中球減少症 | 3 以上 | Grade2 に改善するまで休薬 | 用量レベル 1 | 4 週間連続延期となった場合、すべての治療 (FOLFOX) を中止 |
| 血小板減少 | 2 | Grade1 に改善するまで休薬 | 用量レベル 1 | ただし、Grade2 が 7 日超継続した、場合、血小板数が Grade1 に改善しても L-OHP は |

| | | | | |
|--------|--------|--------------------------|----------------|--|
| | 3 | Grade1 に改善するまで休薬 | 用量レベル 1 | ただし、Grade3 が7日超継続した場合、血小板数が Grade1 に改善して |
| | 4 | Grade1 に改善するまで休薬 | 用量レベル 2 | Grade4 が7日超継続した場合でも、血小板数が Grade1 に改善すれば L-OHP は用量レベル 2 で投与 |
| 神経毒性 ※ | 2 | Grade1 に改善するまで L-OHP を休薬 | L-OHP は用量レベル 1 | 神経毒性のために L-OHP を4週間連続延期した場合は、L-OHP のみを中止し、5-FU と I-LV は継続 |
| | 3 | L-OHP のみ投与中止 | | 5-FU と I-LV は用量の変更なく投与継続 |
| 胃腸毒性 | 2以上の下痢 | Grade1 に改善するまで休薬 | 用量レベル 1 | 下痢のために4週間連続投与延期となった場合、すべての治療 (FOLFOX) を中止 |

※末梢性感覚ニューロパチー

【減量時の用量レベル】

| 薬剤 | 初回投与量 | 投与量の変更 | |
|-------|---|---|---|
| | | 用量レベル 1 | 用量レベル 2 |
| L-OHP | 85mg/m ² | 70mg/m ² | 50mg/m ² |
| I-LV | ホナトカルシム 400mg/m ² | ホナトカルシム 300mg/m ² | ホナトカルシム 200mg/m ² |
| 5-FU | 5-FU bolus 400mg/m ² 5-FU div 2400mg/m ² | 5-FU bolus 300mg/m ² 5-FU div 2000mg/m ² | 5-FU bolus 200mg/m ² 5-FU div 1600mg/m ² |

【中止基準】

《Nivolumab の中止基準》

- ・ 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
- ・ 前回の投与から6週間を超える投与延期に至った事象
- ・ Nivolumab の継続が臨床的に重大なリスクになると治験責任 (分担) 医師が判断した有害事象、臨床検査値以上又は併発疾患
- ・ G2 ぶどう膜炎、眼痛又は霧視：局所治療により Grade1 に改善しない場合又は全身治療を要する場合
- ・ 皮膚関連を除く Grade3 の有害事象が7日間を超えて持続する又は再発する場合
- ・ Grade3 の下痢、大腸炎、神経毒性、心筋炎、ぶどう膜炎、肺臓炎、気管支痙攣、過敏症反応又は注入反応の場合 (持続期間にかかわらず)
- ・ 7日間を超える又は出血を伴う Grade3 の血小板減少症
- ・ Grade3 以上の副腎機能不全
- ・ Grade3 以上の AST、ALT 又は総ビリルビン
- ・ Grade4 の有害事象
- ・ Grade4 の臨床検査値異常

《FOLFOX の中止基準》

- ・ 肝機能検査異常:ULN の 5~10 倍を超える AST 又は ALT の持続が 2 週間を超える
- ・ 肝機能検査異常: AST 又は ALT が ULN の 10 倍を超える
- ・ 肝機能検査異常: 総ビリルビンが ULN の 5 倍を超える
- ・ 肝機能検査異常: 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
- ・ L-OHP により Ccr が 30mL/min 未満となった場合
→ L-OHP のみ投与を中止する
- ・ Grade3 の錯感覚の持続 → L-OHP のみ投与を中止する
- ・ Grade4 以上の末梢性ニューロパチー → L-OHP のみ投与を中止する
- ・ Grade3 以上の粘膜皮膚反応 (Cape 又は LV の投与を永続的に中止)
- ・ 重大な出血を伴う Grade3 以上の血小板減少症
- ・ Grade3 以上の過敏症反応または注入反応 (原因と考えられる薬剤の投与を中止 / 事象と関連はないと考えられる薬剤の投与は継続してもよい)
- ・ Grade4 の有害事象 (原因と考えられる薬剤の投与を中止 / 事象と関連はないと考えられる薬剤の投与は継続してもよい)

化学療法または Nivolumab が中止された場合、それぞれ Nivolumab 単独または化学療法 2 剤併用あるいは単独投与の継続が可能であった。

主な副作用 (%)

CheckMate649 試験 = CapeOX / FOLFOX + Nivolumab でのデータ

- ✓ Grade3-4 の副作用としては、好中球減少 10.6%、血小板減少 2.4%、食欲減退 1.8%、貧血 6.0%、下痢 4.5%、末梢性感覚ニューロパチー 2.0%などが認められた。

当院レジメンについて

- ✓ 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。
- ✓ 臨床試験においては、Nivo 投与後に 30 分間の観察期間が設けられていたとのことであるが、当院ではその設定はなしとした。
- ✓ 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。

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。
- ✓ 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。
- ✓ トレフューザーの取り扱いについて患者に説明する

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
 - ✓ 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)
-