

がん腫 消化器癌 食道癌

レジメン Nivolumab + Ipilimumab 療法

レジメン内容	用量	点滴時間	day1	...	15	...	22	...	29	...	42
Nivolumab	240mg/body	30分	↑		↑				↑		
	または										
	360mg/body	30分	↑				↑				
Ipilimumab	1mg/kg	30分	↑								

1 クールの期間 6 週間

Nivolumab q2wks の場合のオーダー

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	day(15)	day(29)		
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) メインルートキープ 生食 250ml	1本		時間未定				
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルート確保後、側管より 30分かけて注入 フィルタールート使用 点滴中メインストップ オブジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨)	240 mg /Body 1本						
	3	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 30分かけて注入 生食 50ml	1本		時間未定				
	4	側 末① 点滴(側管、自然滴下) Ipilimumab 原法 1mg/kg 30分かけて注入 点滴中メインストップ フィルタールート使用 ヤーボイ点滴静注50mg/10mL ★♪(臨)	1 mg /kg 1本						
	5	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルートフラッシュ 生食 50ml	1本		時間未定				
	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) メインルートキープ 生食 100ml	1本			時間未定	時間未定		
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 点滴中メインストップ 30分かけて注入 フィルタールート使用 オブジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨)	240 mg /Body 1本			時間未定	時間未定		
	3	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルートフラッシュ 生食 50ml	1本			時間未定	時間未定		
	処方								
	コメント		Nivolumab 240mg/body day1,15,29, Ipilimumab 1mg/kg day1, q6wks						

Nivolumab q3wks の場合のオーダー

分類	GpNo.	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)	day(2)	
注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) メインルートキープ 生食 250ml	1本		時間未定		
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルート確保後、側管より 30分かけて注入 フィルタールート使用 オブジーボ点滴中、メインストップ オブジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨)	360 mg /Body 1本		時間未定		
	3	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 30分かけて注入 生食 50ml	1本		時間未定		
	4	側 末① 点滴(側管、自然滴下) Ipilimumab 原法 1mg/kg 30分かけて注入 点滴中メインストップ フィルタールート使用 ヤーボイ点滴静注50mg/10mL ★♪(臨)	1 mg /kg 1本		時間未定		
	5	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルートフラッシュ 生食 50ml	1本		時間未定		
	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下) メインルートキープ 生食 100ml	1本		時間未定		
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下) 点滴中メインストップ 30分かけて注入 フィルタールート使用 オブジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨)	360 mg /Body 1本		時間未定		
	3	側 末① 点滴(側管、自然滴下) ルートフラッシュ 生食 50ml	1本		時間未定		
	処方 コメント	Nivolumab 360mg/body day1,22 , Ipilimumab 1mg/kg day1 , q6wks					

レジメンについて

国際共同第Ⅲ相試験：CheckMate 648 試験において、食道癌の標準治療である 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 + Ipi 群 13.70 ヶ月 vs FP 群 9.07 ヶ月 (HR = 0.64)、Nivo + Ipi 群 12.75 ヶ月 vs FP 群 10.71 ヶ月 (HR = 0.78) であった。PFS については、それぞれ Nivo + Ipi 群 4.04 ヶ月 vs FP 群 4.44 ヶ月 (HR = 1.02)、Nivo + Ipi 群 2.92 ヶ月 vs FP 群 5.59 ヶ月 (HR = 1.26) 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で、ICI による効果は比較的得られにくいとされている。PFS に関しては Nivo/Ipi 療法群で negative なデータとなっているが、OS においては

positive な結果が得られている。Nivo/Ipi の combination は、有効な症例に対しては durable response が期待できる。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。

本療法では 6 週を 1 サイクルとして Ipilimumab を day1 に投与するが、Nivolumab は 240mg/body を day1、15、29 で投与する方法と、360mg/body を day1、22 で投与する方法が選択肢となる。

### 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

《投与延期基準》

すべての非皮膚毒性：Grade2（ただし、Grade2 の疲労については延期の必要なし）  
すべての皮膚毒性：Grade3

臨床検査値異常：Grade3※（ただし、Grade3のリンパ球減少症、膵炎との関連性を認めないGrade3以上のすべてのアミラーゼ/リパーゼ値異常については延期不要）

《減量・休止基準》

Ipilimumab、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。

主な副作用（%）  
全 Grade 発疹（17.1）、そう痒症（13.4）、甲状腺機能低下症（13.4）、下痢（9.9）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9.0）、疲労（9.0）、悪心（8.1）、発熱（8.1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.8）、肺臓炎（6.2）、甲状腺機能亢進症（6.2）、食欲減退（5.9）、嘔吐（5.6） など

当院レジメンについて

- ✓ 希釈後濃度（1～4mg/mLの濃度に希釈する）などを考慮し、Ipilimumab は50mLの生食へ希釈することとした。
- ✓ Nivolumab 投与量は、当初3mg/kgであったが、240mg/kgの固定用量へ変更となっており、点滴時間も60分より30分へと短縮されている。
- ✓ 0.2μmもしくは0.22μmのインラインフィルターを使用する。
- ✓ 両剤併用において、30分以上の投与間隔をあけることが推奨されている（間隔をあける目的は不明とのことであるが、infusion reactionの有無を確認するなどの目的ではないかと考えられる）。Nivolumabによるinfusion reactionの発現が認められることは稀であり、観察時間の設定は不要と考えられるが、他院での施行状況等も考慮し設定を行った。
- ✓ 予防的制吐療法は入力していない。NCCNガイドラインには、免疫チェックポイント阻害薬投与時にはNivolumab、Ipilimumabの作用機序に基づき制吐薬としてのsteroidは基本的に使用しないよう推奨されている。
- ✓ 本療法では下垂体炎や副腎機能不全の発現がNivolumab単独よりも多いとされるため、特に併用期間においては倦怠感や食欲不振といった非特異的な症状に注意するとともに、好酸球数のモニタリングが推奨される。定期的なACTH、血中コルチゾールの測定も必要である。

患者への注意事項

- ✓ infusion reaction に注意する。
- ✓ irAEの発現時期は幅があることから、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き、自己判断で市販薬などでの対応をしないよう伝える（特に下痢、咳や呼吸状態の変化、発熱、頭痛、強い倦怠感、悪心・嘔吐などの症状が現れた場合は注意する）。
- ✓ 緊急時の連絡先等を伝えておく。

参考資料

- ✓ 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）