

## レジメンスケジュール

診療科	内科
適応	非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)
レジメン	ニボルマブ+イピリムマブ+CBDCA+PEM療法

申請・改訂日	2021年9月
備考	202302作成

クール関連	1クール終了後ニボルマブ+イピリムマブ療法に移行
-------	--------------------------

使用した臨床データ	適正使用ガイド、がん化学療法レジメンハンドブックより
-----------	----------------------------

1クールのみ																			
投与順	抗がん剤	薬品名	投与量	投与方法	時間・速度	備考	day1	day2	day3	...	day22	day23	day24	...	...	...	...	...	day42
①		生理食塩液	50mL	メイン	ルートキープ		○				○								
②	○	ニボルマブ	360mg/body	メイン	30分	要フィルター、体重30kg未満の場合、総液量を100mL以下とすること。	○				○								
		生理食塩液	100mL																
③		生理食塩液	50mL	メイン	30分	フラッシュ用、ニボルマブ投与後30分経過観察すること	○												
④	○	イピリムマブ	1mg/kg	メイン	30分	要フィルター、1~4mg/mLとなるように調製すること(左記調製方法で体重25~400kgの患者で対応可能)	○												
		生理食塩液	20mL(50mLより30mL抜き)																
⑤		生理食塩液	50mL	メイン	全開	フラッシュ用	○				○								
⑥		アプレピタント		内服		オプション	125mg	80mg	80mg		125mg	80mg	80mg						
⑦		パロノセトン注	0.75mg	メイン	15分		○				○								
		デキサメタゾン注	9.9mg																
		生理食塩液	50mL																
⑧	○	ペメトレキセド	500mg/m2	メイン	10分		○				○								
		生理食塩液	100mL																
⑨	○	カルボプラチン	AUC6	メイン	60分		○				○								
		5%ブドウ糖液	250mL																
⑩		生理食塩液	50mL	メイン	全開	フラッシュ用	○				○								

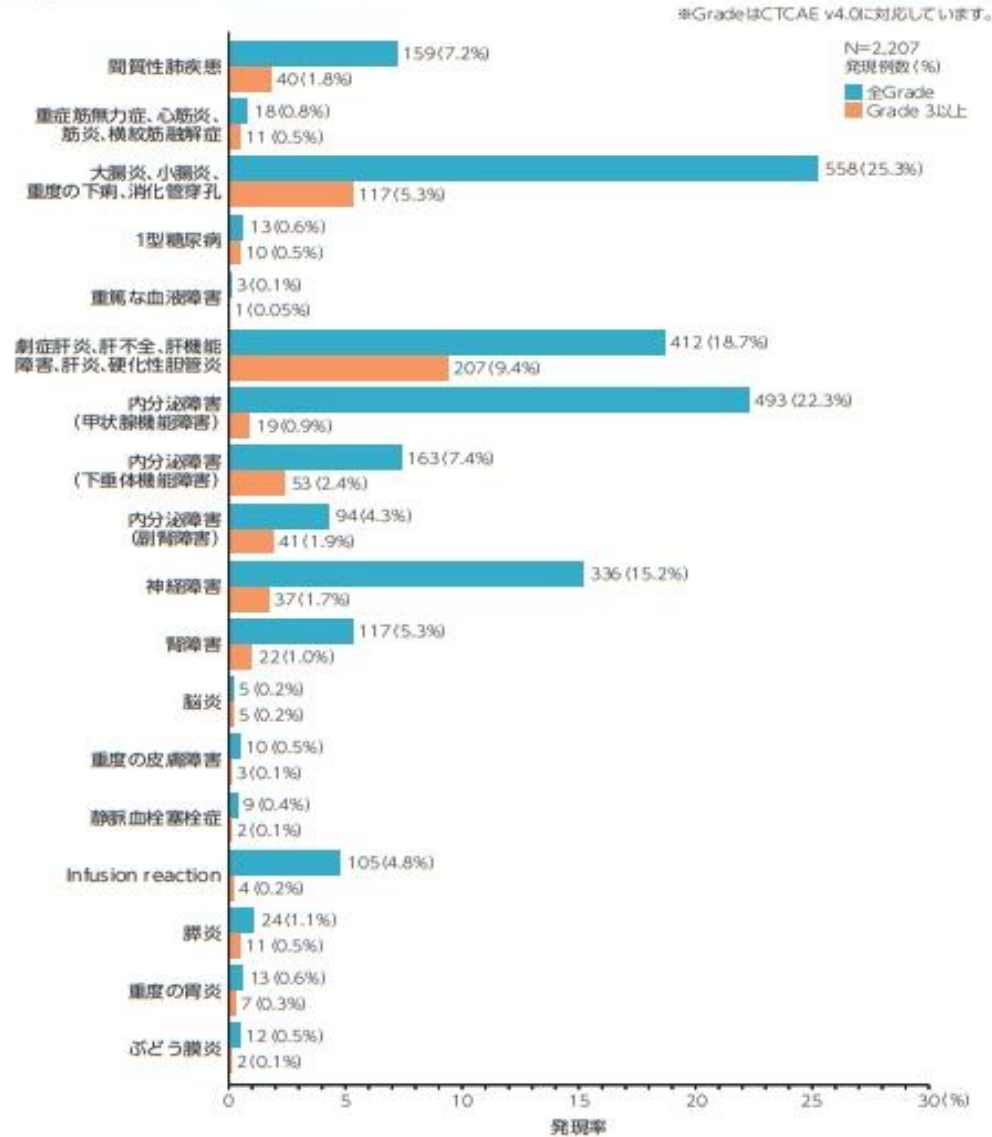
終了

# ニボルマブ+イピリムマブ併用療法における副作用の発現状況(適正使用ガイドより各癌腫併合データ)

## 2. 注意すべき副作用とその対策

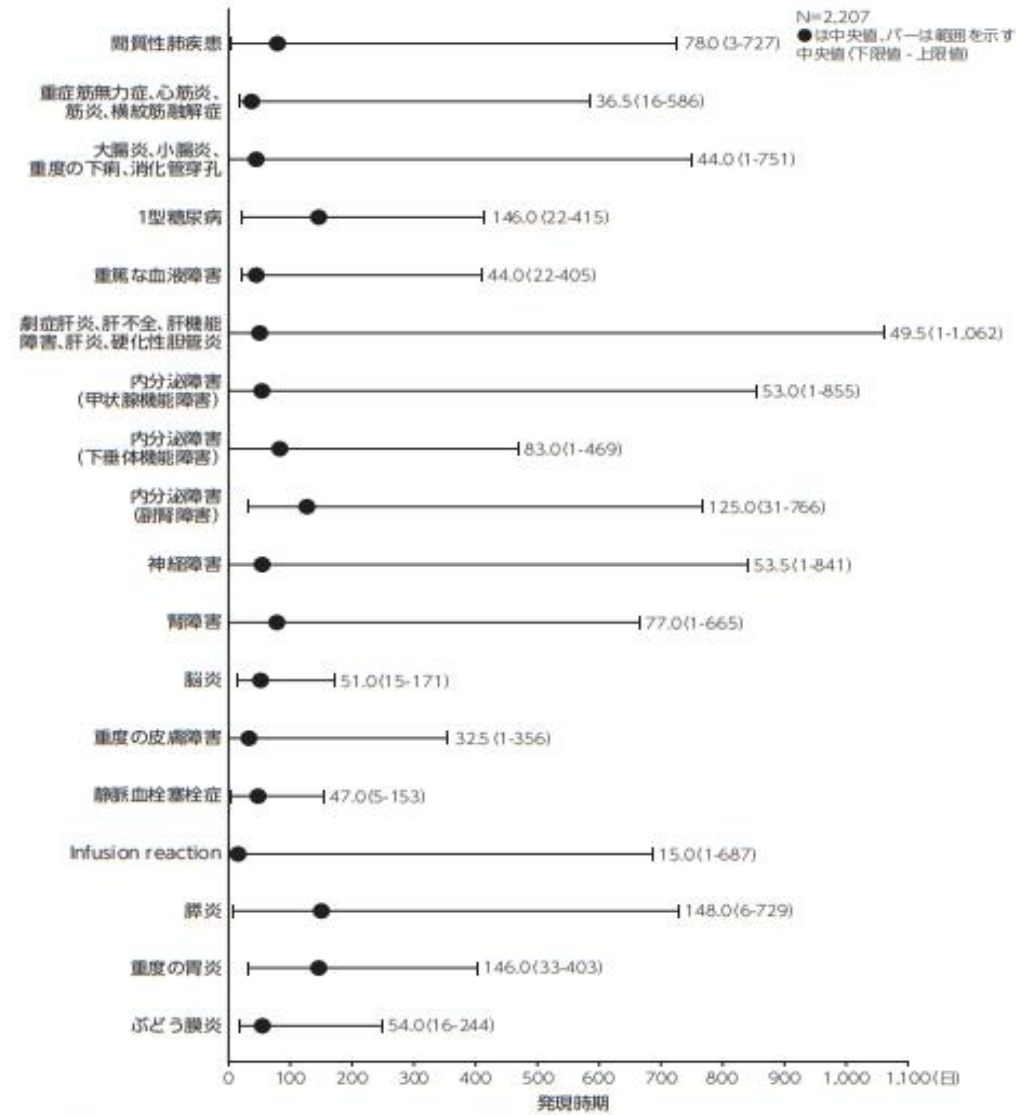
### オブジーボ・ヤーボイ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

#### 発現状況(併合データ)



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。  
 悪性黒色腫(ONO-4538-17試験、CA209067試験(ヤーボイ併用投与群))、腎細胞癌(ONO-4538-16/CA209214試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌(CA209142試験(ヤーボイ併用投与群))、非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1))、悪性胸膜中皮腫(ONO-4538-48/CA209743試験)、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(ヤーボイ併用投与群))

#### 発現時期(併合データ)



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。  
 悪性黒色腫(ONO-4538-17試験、CA209067試験(ヤーボイ併用投与群))、腎細胞癌(ONO-4538-16/CA209214試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌(CA209142試験(ヤーボイ併用投与群))、非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1))、悪性胸膜中皮腫(ONO-4538-48/CA209743試験)、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(ヤーボイ併用投与群))

オブジーボ単剤療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド(オブジーボ単剤療法版)等をご参照ください。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

ヤーボイ単剤療法に関する安全性情報については、P.37~38及び下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>

ニボルマブ+イピリムマブ併用療法における副作用(がん化学療法レジメンハンドブックより)

ニボルマブ

間質性肺炎	G1: 投与中止し回復後に再開。 G2以上: 投与中止するとともに再開も不可。
下痢	G1: 投与継続可能 G2: G1になるまで休業。回復後再開可能 G3-4: 中止
肝機能障害	G1: 注意しつつ継続可能 G2: 回復してから再開可能。症状が5-7日間を超えて持続した場合または再発した場合は0.5~1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾンまたは等価の経口。G1に回復後1ヶ月以上かけてステロイドを漸減し再開を検討。 G3以上: 中止
内分泌障害	1型糖尿病: 中止。甲状腺機能障害: 無症候性のTSH増加であれば投与可能。症候性の内分泌障害の場合: 1) 検査値の異常ありまたは下垂体撮影で異常を認める場合は投与を中止し1~2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたは等価の経口剤を投与。ホルモン療法を開始する。2) 検査値の異常がなく下垂体撮影で異常を認めないが症状が持続する場合は1~3週間毎に臨床検査または1か月ごとのMRIを継続。1)、2)の場合で症状が改善したら1か月以上かけてステロイドを漸減し投与再開可能。
神経障害	G1: 投与継続可能 G2: G1になるまで休業。回復後再開可能 G3-4: 中止
インフュージョンリアクション	G2: 投与速度を遅くするか、中止を検討する。 G3以上: 中止
重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・免疫性血小板減少性紫斑病・静脈血栓症・脳炎	投与中止。
腎機能障害	G1: クレアチニンを確認しながら投与継続可能 G2-3: 投与を中止し0.5~1mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたは等価の経口ステロイドを投与。G1に改善した場合1か月以上かけてステロイドを漸減して再開可。クレアチニンが7日以上超えて上昇または悪化する場合は投与中止。 G4: 中止
副腎障害	副腎クリーゼ: 中止 症候性かつ検査値異常ありの障害: 検査値の異常ありまたは下垂体撮影で異常を認める場合は投与を中止し1~2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたは等価の経口剤を投与。ホルモン療法を開始する。 症候性かつ検査値異常なしの障害: 1~3週間毎に臨床検査または1か月ごとのMRIを継続。1)、2)の場合で症状が改善したら1か月以上かけてステロイドを漸減し投与再開可
皮膚障害	G1-2: 投与を継続。症状が1-2週間を超えて持続するまたは悪化する場合は投与を中止し0.5~1mg/kg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたは等価の経口剤を投与。改善した場合1ヶ月以上かけてステロイドを漸減し再開を検討。 G3-4: 投与を中止し1~2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたは等価のステロイドを静注。G1に回復後1ヶ月以上かけてステロイドを漸減し再開を検討。

イピリムマブ

・G2の副作用(内分泌障害および皮膚障害を除く) ・G3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	G1以下またはベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。これら基準まで回復しない場合は投与を中止する。
G3以上の副作用(内分泌障害および皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないG2以上の眼障害 ・G4の皮膚障害	投与を中止する。

## 減量・中止基準

CDDP+PEM or CBDCA+PEM 適正使用ガイドより

### 併用療法の主な休薬・減量・中止基準

副作用	条件	ペメトレキセド <sup>注1,2)</sup>	シスプラチン <sup>注1,3)</sup>	カルボプラチン <sup>注1)</sup>
血液毒性 <sup>注4)</sup>	好中球数<500/ $\mu$ Lかつ 血小板数 $\geq$ 50,000/ $\mu$ L	前回用量の75%	前回用量の75%	前回用量の75%
	血小板数<50,000/ $\mu$ L			
	好中球数<1,000/ $\mu$ Lかつ 38.5℃以上の発熱	規定なし		
	血小板数<50,000/ $\mu$ Lかつ Grade 2以上の出血	前回用量の50%	前回用量の50%	前回用量の50%
下痢	Grade 3、4 (止瀉薬使用下)又は 入院を要する場合	前回用量の75%	前回用量の75%	前回用量の75%
悪心/嘔吐	Grade 3、4 (制吐薬使用下)	規定なし	前回用量の75%	前回用量の75%
神経毒性	Grade 0、1	規定なし	用量変更なし	規定なし
	Grade 2	前回用量の75%	前回用量の75%	前回用量の75%
	Grade 3、4	前回用量の50% 又は中止	前回用量の50% 又は中止	前回用量の50% 又は中止
トランスアミナーゼ 上昇	Grade 3	規定なし	規定なし	前回用量の75%
	Grade 4			中止
他の非血液毒性	Grade 3、4	前回用量の75%	前回用量の75%	前回用量の75%

注1) 2回の減量後に Grade 3又は4の毒性が発現した場合、もしくは毒性のために63日間を超えて投与を延期した場合は投与を中止すること。非血液毒性が発現した場合、ベースライン値以下(又は Grade 1以下)に回復するまで、最長63日間休薬すること。

注2) 各サイクル開始時点でクレアチニンクリアランスが45mL/min以上に回復するまで休薬すること。

注3) 各サイクル開始時点でクレアチニンクリアランスが60mL/min以上に回復するまで休薬すること。聴器毒性が発現した場合は、聴力検査で聴力が正常範囲内であることが明らかになるまで休薬すること。

注4) 各サイクル開始時点で好中球数が1,500/ $\mu$ L以上かつ血小板数が100,000/ $\mu$ L以上に回復するまで、最長63日間休薬すること。