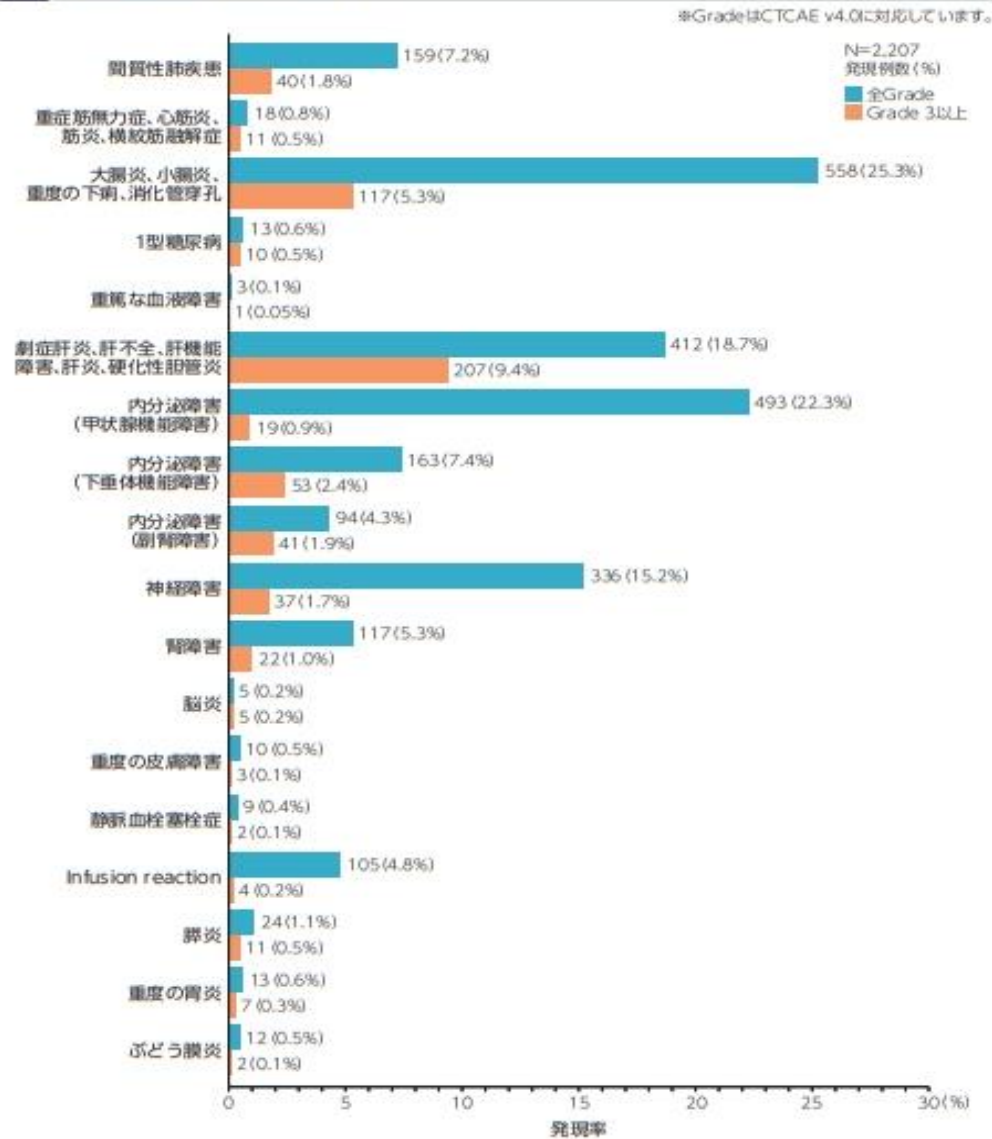


ニボルマブ+イピリムマブ併用療法における副作用の発現状況(適正使用ガイドより各癌腫併合データ)

2. 注意すべき副作用とその対策

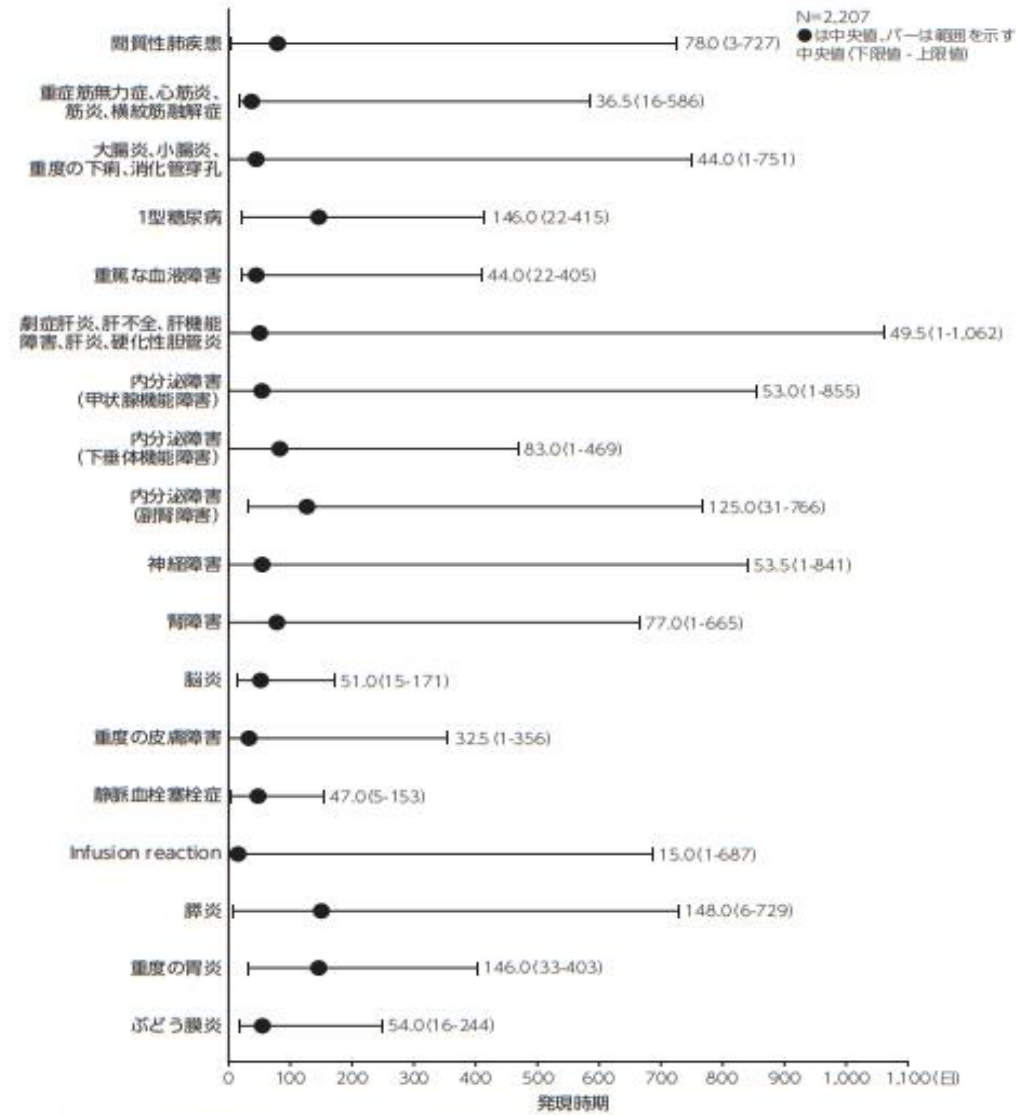
オブジーボ・ヤーボイ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

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

ABCP療法の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	Grade	ペバシズマブ ^{注1)}
高血圧	2	休薬 ^{注2)}
	3	中止 ^{注3)}
	4(高血圧性脳症を含む)	中止
出血(肺、脳、脊髄除く)	3	休薬 ^{注4)}
	4	中止
出血(肺、脳、脊髄)	1	休薬
	2~4	中止
静脈血栓塞栓イベント	3, 4(無症候性)	休薬
	4(症候性)	中止
動脈血栓塞栓イベント	All	中止
うっ血性心不全	3	休薬
	4	中止
蛋白尿	2	休薬 ^{注5)}
	3	休薬
	4	中止
消化管穿孔	All	中止
気管食道瘻	All	中止
瘻孔(気管食道瘻を除く)	4	中止
腸閉塞	2~4	中止
創離開(治療が必要なもの)	All	中止
可逆性後白質脳症候群(MRIにより確認されたもの)	All	中止
呼吸困難、臨床的に重要な低血圧	All	中断
アレルギー反応/過敏症、成人呼吸窮迫症候群	3又は4	中止
気管支痙攣	All	中止

注1) 重篤な有害事象もしくはペバシズマブと関連ありと判断されたGrade 3又は4の非重篤な有害事象が発現した場合は、ペバシズマブを休薬すること。Grade 1以下まで回復した場合は投与を再開すること。毒性のために投与を延期し次の投与予定日から42日超が経過した場合はペバシズマブの投与を中止すること。
呼吸困難、臨床的に重要な低血圧、アレルギー反応/過敏症(Grade 3又は4)、成人呼吸窮迫症候群(Grade 3又は4)、又は気管支痙攣以外の注入関連の症状が発現した場合は、ペバシズマブの点滴速度を50%以下に落とすか、点滴を中断すること。点滴を中断した場合は、症状が十分に回復した後、反応発現前の50%以下の速度で点滴を再開することができ、忍容性が良好であれば過半数の最大速度まで速めてもよい。次のサイクルでは最大速度で点滴を再開することができる。
注2) 薬物療法により150/100mmHg未満になれば、投与を再開してもよい。
注3) 薬物療法で150/100mmHgまでコントロールできない場合は中止すること。
注4) Grade 3の出血イベントを反復した場合は中止すること。
注5) 尿試紙検査で3+かつ24時間尿で2gを超える場合は休薬すること。

副作用	条件	カルボプラチン	パクリタキセル
発熱性好中球減少症 ^{注6)}	発熱性好中球減少症の発現	1回目:AUC 4.5に減量 2回目:前回用量の75% 3回目:中止	1回目:150mg/m ² に減量 2回目:前回用量の75% 3回目:中止
血小板数減少 ^{注6)}	<25,000/ μ L	1回目:AUC 4.5に減量 2回目:前回用量の75% 3回目:中止	1回目:150mg/m ² に減量 2回目:前回用量の75% 3回目:中止
	<50,000/ μ L (出血を伴う又は輸血を必要とする場合)		
下痢 ^{注7)}	Grade 3, 4	前回用量の75%	前回用量の75%
口腔粘膜炎/口内炎 ^{注7, 8)}	Grade 3, 4	前回用量の75%	前回用量の75%
悪心/嘔吐 ^{注7, 9)}	Grade 3, 4(制吐薬使用下)	前回用量の75%	前回用量の75%
肝毒性 ^{注10)}	AST < 10 \times ULN かつ ビリルビン \leq 1.25 \times ULN	規定なし ^{注11)}	用量変更なし ^{注11)}
	AST < 10 \times ULN かつ ビリルビン 1.26-2.0 \times ULN		初回用量の75% ^{注11)}
	AST < 10 \times ULN かつ ビリルビン 2.01-5.0 \times ULN		初回用量の50% ^{注11)}
	AST > 10 \times ULN 又は ビリルビン > 5.0 \times ULN	中止	中止
心血管系毒性	投与中の症候性不整脈 胸痛/症候性低血圧(90/60mmHg未満又は補液を要する場合)	規定なし	中止
神経毒性(感覚ニューロパチー) ^{注10)}	Grade 0, 1	規定なし	用量変更なし
	Grade 2		75%用量 ^{注11)}
	Grade 3, 4		50%用量 ^{注11)}
アレルギー反応/過敏症反応	中等度の症状	規定なし	中断し、症状消失後再開 ^{注12)} 、再発時中止
	生命を脅かす高度の症状		中止
他の毒性 ^{注10)}	Grade 3	75%用量 ^{注11)}	75%用量 ^{注11)}
	Grade 4	50%用量 ^{注11)}	50%用量 ^{注11)}

注6) 各サイクル開始時点で好中球数が1,500/ μ L以上かつ血小板数が100,000/ μ L以上に回復するまで休薬すること。前回の投与から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。
注7) ベースライン値以下に回復するまで休薬すること。
注8) 各サイクル1日目時点で口腔粘膜炎/口内炎が認められる場合は、消失するまで休薬すること。口腔粘膜炎/口内炎が3週間以内に消失しない場合は投与を中止すること。時期を問わず急性のGrade 3の口腔粘膜炎が発現した場合は、口腔粘膜炎が完全に消失してから75%の用量で投与すること。
注9) 減量後、忍容性が認められた場合は、用量を100%に戻すこと。
注10) 3週間以内にGrade 1以下に回復しない場合は投与を中止すること。
注11) Grade 1以下に回復するまで休薬すること。
注12) 症状の消失後は20mL/hrの低速で再開して15分間投与し、続いて40mL/hrで15分間投与する。新たな症状が認められなければ、終了まで通常速度で投与する。