

Nivolumab360+SOX 療法

兵庫医科大学病院薬剤部 田中凌太

治療に用いる各薬剤の作用機序

- **ニボルマブ**

- 免疫チェックポイント阻害剤（ICI）…後述します。

- **オキサリプラチン**

- 白金(プラチナ)製剤の第三世代。
- DNA鎖のグアニン塩基と共有結合することでDNA鎖内と鎖間の両者に白金-DNAの架橋を形成し、架橋がDNAの複製・転写を阻害。

- **エスワン配合錠**

- **テガフル**

- 5-FUのプロドラッグ。
- チミジル酸合成酵素を阻害し、DNA合成を抑制→アポトーシスを誘導。

- **ギメラシル**

- 5-FUの分解を阻害、血中濃度を高く維持→抗腫瘍効果を増強させる。

- **オテラシルカリウム**

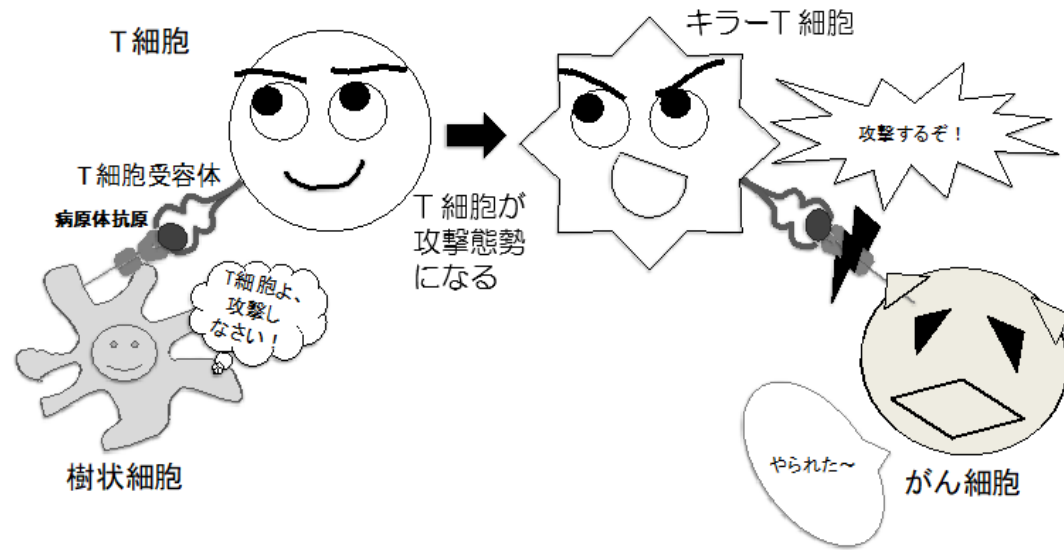
- 5-FUによる消化管粘膜の毒性（下痢、口内炎）を軽減。

**腎機能低下時は
S-1減量**

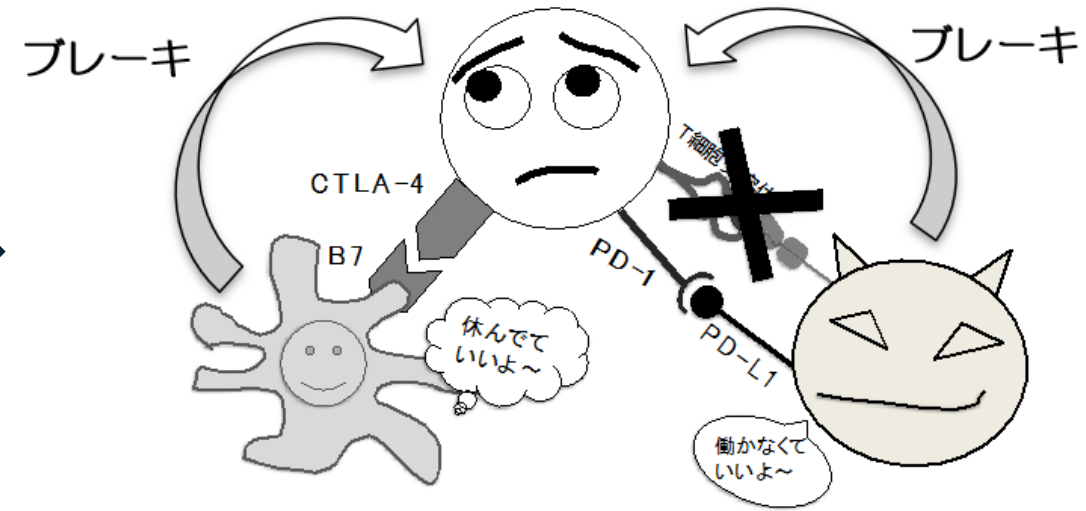
免疫療法について

- T細胞は、腫瘍細胞を発見すると活性化し免疫応答を起こし攻撃する。
- しかし、T細胞上に発現するPD-1にがん細胞表面のPD-L1が結合することでT細胞の免疫応答を停止させ、免疫逃避を引き起こす。

通常このようにT細胞がキラーT細胞に
腫瘍細胞を攻撃させている



腫瘍細胞に発現するPD-L1が
T細胞の免疫応答を停止させる

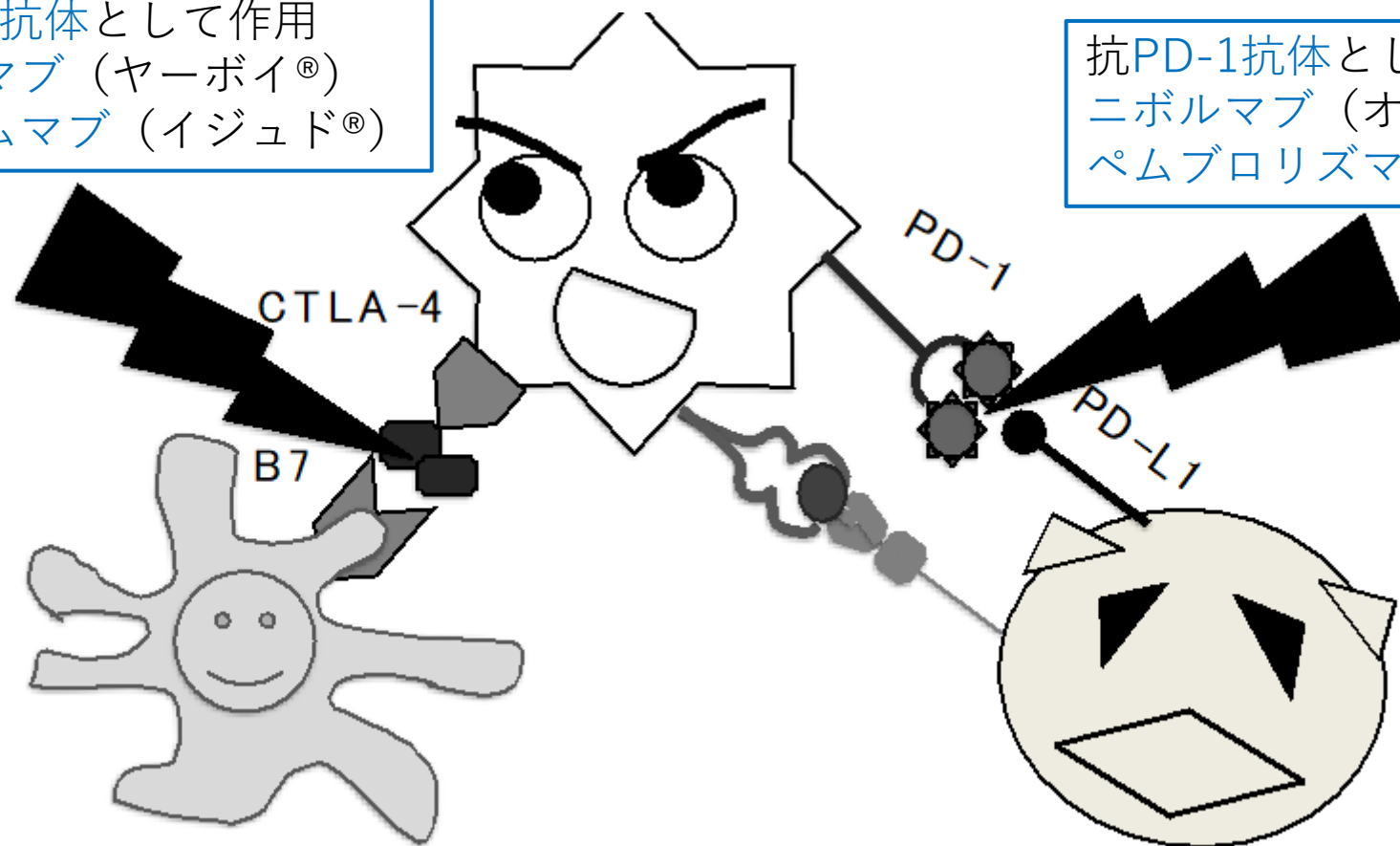


(図は当院がん免疫療法説明文書)

ニボルマブ（オプジーボ®点滴静注）

- ニボルマブはPD-1に競合的に結合することで、がん細胞のPD-L1がT細胞に結合するのを防ぎ、T細胞の機能回復を促すことで抗腫瘍効果を示す。

抗CTLA-4抗体として作用
イピリムマブ（ヤーボイ®）
トレメリムマブ（イジユド®）



抗PD-1抗体として作用
ニボルマブ（オプジーボ®）
ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）

抗PD-L1抗体として作用
アテゾリズマブ（テセントリク®）
アベルマブ（バベンチオ®）
デュルバルマブ（イミフィンジ®）

胃癌に対するニボルマブを用いた臨床試験

ATTRACTION-2試験

[目的] 2つ以上の化学療法歴を有する切除不能・再発胃癌においてニボルマブ単剤療法の有効性を検討。
[結果] 主要効果項目であるOSで有意な生存期間の延長を示した。
[意義] 3次治療でのニボルマブ単剤療法が標準治療として確立。

3rd lineからのNivo単剤

ATTRACTION-4試験

[目的] HER2陰性の切除不能・再発胃癌の一次治療において、ニボルマブの上乗せ効果を検討。
[結果] 主要評価項目のうちPFSではニボルマブ+化学療法群が有意差を示したが、OSでは対照群との間に有意差を示さなかった。
[意義] HER2陰性進行再発胃癌の1次治療でのニボルマブ併用療法の有効性が示唆された。

1st lineからのNivo+chemo

CheckMate-649試験

[目的] CPS>5のHER2陰性の切除不能・再発胃癌の一次治療において、ニボルマブの上乗せ効果を検討。
[結果] 主要効果項目であるOSとPFSの療法で有意な生存期間の延長を示した。
[意義] ATTRACTION-4の結果と併せてHER2陰性進行再発胃癌の1次治療でニボルマブ併用療法が標準治療として確立。

※CPS (Combined Positive Score) :PD-L1の発現状況のスコア (0-100)

進行胃癌に対する現在の1次治療

【CPS5以上の症例(約50-60%)】

ニボルマブ+化学療法併用療法を推奨する。

【CPS5未満、またはPD-L1検査実施不可能の症例】

全身状態など考慮し、有効性と副作用増加について説明の上で、
化学療法単独の選択肢も含めて、1次治療でのニボルマブ併用を検討する。

※HER2陽性患者にはトラスツズマブを用いる

CLDN陽性患者にはゾルベツキシマブの選択肢もあり

各薬剤の副作用

• ニボルマブ

- Infusion Reaction（単剤投与時3.5%）

- irAE（免疫関連有害事象）

ICIによって免疫システムが過剰に活性化されることで起きる全身性の免疫介在性有害事象
（間質性肺炎、心筋炎、大腸炎、肝炎、甲状腺機能障害、副腎障害、重度の皮膚症状、掻痒感など）

• オキサリプラチン

- 末梢神経障害（All Grade:96.6%）

→投与後発生し比較的速やかに軽快する急性と、用量依存性の蓄積性に分かれる。

急性症状は冷感刺激によって誘発される。

- 血管痛→当院では対策としてオキサリプラチンにデキサメタゾンを混注して投与
- 骨髄抑制、消化器症状（悪心、食欲不振、口内炎など）、アレルギー発現（用量依存性）

• エスワン配合錠

- 手足症候群（All grade:47%、Grade3以上8%）

- 流涙（16%）

→S-1の成分が目に移行することで発生。人工涙液の提案を行う場合も多い。

- 骨髄抑制、消化器症状（悪心、食欲不振、口内炎など）、日光過敏症、色素沈着