

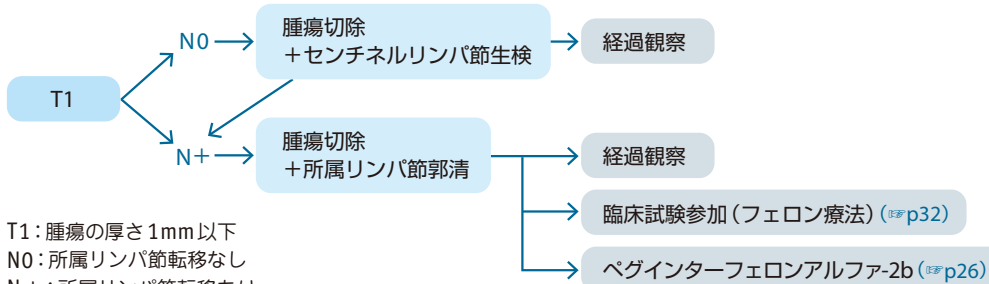
SCC 院内ガイドライン

悪性黒色腫

● 切除可能悪性黒色腫

Tis → 腫瘍切除 → 経過観察

Tis: 腫瘍細胞が表皮内に限局

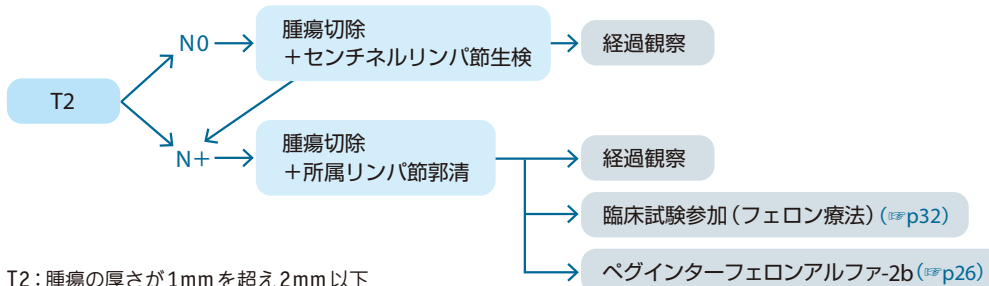


T1: 腫瘍の厚さ 1mm 以下

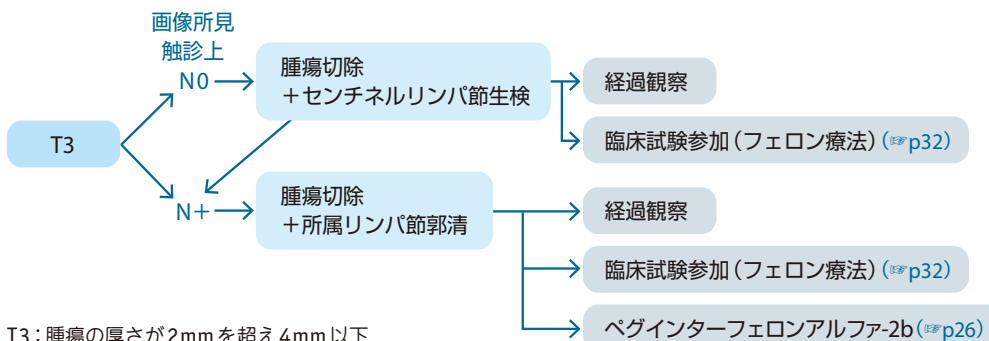
N0: 所属リンパ節転移なし

N+: 所属リンパ節転移あり

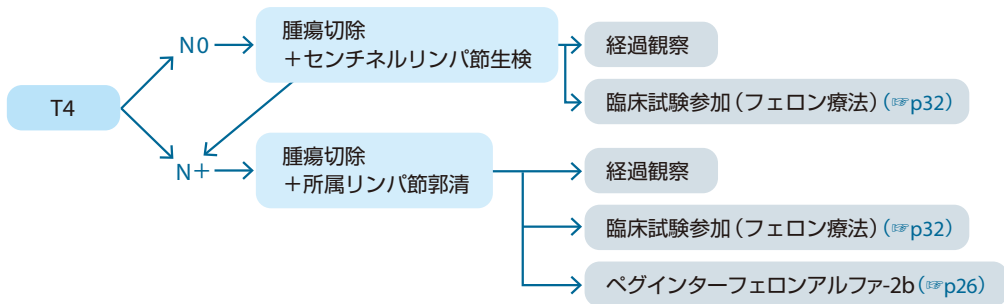
ペグインターフェロンアルファ-2b: ペグイントロン®



T2: 腫瘍の厚さが 1mm を超え 2mm 以下



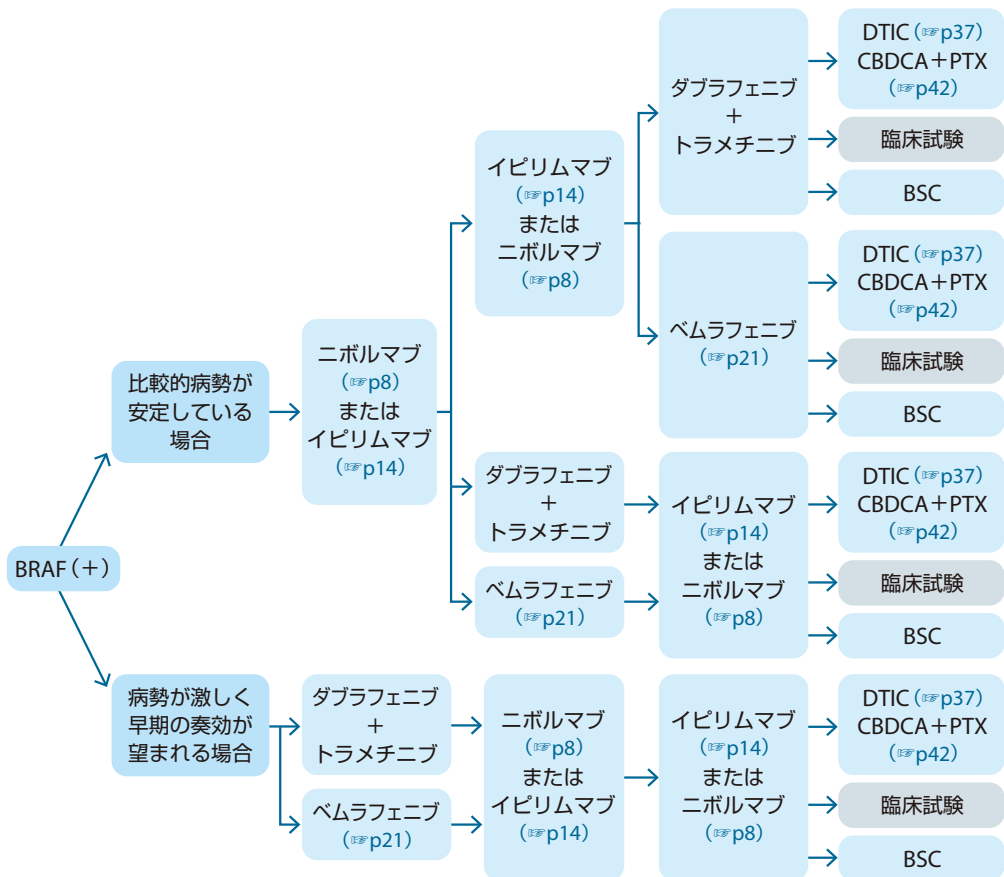
T3: 腫瘍の厚さが 2mm を超え 4mm 以下



T4: 腫瘍の厚さが4mmを超えるあるいは皮下脂肪織のレベルに浸潤

T3/T4の場合は画像上有意な腫脹をリンパ節に認める場合、またはリンパ節転移が多い場合に鼠径部であれば骨盤内郭清まで、腋窩であればレベル3までの郭清を行う場合もある。

● 切除不能悪性黒色腫



BRAF(+): BRAF V600E変異あり

ニボルマブ

投与スケジュール

●化学療法未治療または既治療の切除不能悪性黒色腫



●化学療法既治療の切除不能悪性黒色腫



*：上記の3回の繰り返しを1コースとする。

投与においてはインラインフィルター (0.2または0.22 μ m) を使用する。

投与例

●化学療法未治療または既治療の切除不能悪性黒色腫*

投与日	投与順	投与量	投与方法
1 15 29	1	ニボルマブ(オプジーボ®) 3mg/kg + 生食 100mL	点滴末梢本管 (1時間)
	2	生食 50mL	点滴末梢本管 (10分)

●化学療法既治療の切除不能悪性黒色腫*

投与日	投与順	投与量	投与方法
1 22 43	1	ニボルマブ(オプジーボ®) 2mg/kg + 生食 100mL	点滴末梢本管 (1時間)
	2	生食 50mL	点滴末梢本管 (10分)

*：当センターでは3回投与を1コースと決め、次コースに入る回にCT検査を行い、効果判定を行っている。

効果判定はRECIST判定だけでなく、患者の状態(ECOG PS)や血液検査(LDH値)なども加味し、総合的に判断を行い、継続または中止を決定している。

適応・治療開始基準

- 根治切除不能な悪性黒色腫の患者。
- レジメン使用上の注意
- 化学療法未治療患者における安全性および有効性は確立されていない。
- 術後補助療法としての安全性および有効性は確立されていない。

慎重投与, 禁忌

慎重投与	<ul style="list-style-type: none"> • 自己免疫疾患の合併または慢性的、再発性自己免疫疾患の既往 • 間質性肺炎の既往または現存
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある

効果

根治切除不能悪性黒色腫に対する 海外第Ⅲ相試験 ^{1, 2)}	DTIC 不応根治切除不能悪性黒色腫に 対する国内第Ⅱ相試験 ^{1, 2)}
ORR 33.3～47 % 奏効までの期間 1.2～7.6 カ月	ORR 22.9 % OS 473 日 (中央値) RFS 169 日 (中央値)

有害事象の発現率と発現時期

有害事象	発現率 (%) ⁵⁾		発現時期
	all Grade	Grade3以上	
■ そう痒症	31.4	0	
■ 白 斑	17.1	0	
✓ 甲状腺機能低下症	14.3	0	4～28週間後
■ 疲 労	14.3	0	
■ 下 痢	11.4	2.9	4～32週間後
✓ 肝機能障害	5.7	5.7	4～20週間後
✓ 間質性肺疾患	2.9	0	4～32週間後
■ 糖尿病	2.9	0	
✓ infusion reaction (注入に伴う反応)			

☑: 「有害事象マネジメントのポイント」参照。

減量・休薬・中止基準

- 有害事象発生時は減量ではなく、有害事象の対処法アルゴリズムに則り、休薬、中止の判断を行う。
- 対処法アルゴリズムは発生した有害事象により休薬・中止基準は異なるため、注意が必要。

NCI-CTCAEによるGrade判定に基づく減量・休薬	
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • 基本的には休薬不要 • 薬剤性肺障害や腸炎・下痢などが出現した場合は休薬も検討
Grade 2またはGrade 3	<ul style="list-style-type: none"> • 投与延期または中止 • 症状に応じ各専門医に相談 • 対症療法 • 症状によってはステロイドの全身投与
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • 投与中止 • 症状に応じ各専門医に相談 • ステロイドの全身投与

有害事象マネジメントのポイント

✓ 間質性肺疾患

治療開始前のマネジメント

- 呼吸器疾患の有無を問診にて明らかにしておく。
- 投与時は胸部X線検査を必ず行い、間質影の有無を確認してから投与を開始する。

- SpO₂のモニタリングも必須であり，できるだけ安静時，労作時ともに行う。
- 問診にて咳嗽の有無，呼吸困難の有無などをチェックする。
- 胸部聴診にてラ音の確認を行う。
- 血液検査：投与前にKL-6， SP-Dのチェックを行う。

有害事象発生時のマネジメント

- 症状が疑われた場合はCT検査を追加する。
- 呼吸器内科医へ相談のもと，症状の確認(乾性咳嗽・息切れ・呼吸困難・ラ音の聴取のチェック)を行う。
- 血液検査：血算，血液像，CRP，KL-6，SP-Dなどをチェックする。
- 感染症との鑑別(喀痰，β-Dグルカン，サイトメガロウイルス抗原などの確認)を行う。
- 肺関連有害事象が出現した場合は呼吸器内科と協議の上，対応を計画する。

◎有害事象に対する対応

Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与延期を検討 •数日間経過観察
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与を延期 •入院を検討 •ステロイドの内服療法を開始
Grade 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与を中止 •入院 •ステロイドパルス療法の開始を検討 •効果がなければ免疫抑制剤の追加投与

✓ 肝機能障害・肝炎

治療開始前のマネジメント

- 毎回診察時に肝機能検査値を確認する。
- 問診にて倦怠感の有無，嘔気・嘔吐の有無，食欲不振の有無などをチェックする。

有害事象発生時のマネジメント

- 肝機能障害の原因がニボルマブによって生じているか否かを評価する。

◎有害事象に対する対応

Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与を継続し，肝機能検査を定期的に行う
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与を延期する •肝機能検査を3日ごとに行う
Grade 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> •ニボルマブの投与を中止する •1日または2日程度の間隔で肝機能検査を行う •ステロイドパルスの投与を開始する •悪化する場合はミコフェノール酸モフェチル1gの1日2回投与を開始

✓ 甲状腺機能障害

治療開始前のマネジメント

- 問診にて甲状腺機能障害の既往の有無を確認する
- 投与前のTSH, FT₃, FT₄およびコルチゾール, ACTHを測定する。
- これらの検査は定期的に行う必要がある。当センターでは次コースに入る回に定期的に測定をしている。



有害事象発生時のマネジメント

- 以下の症状(倦怠感, 浮腫, 寒気, 動作が緩慢, 発汗過多, 体重減少, 眼球突出, 動悸, 振戦, 不眠など)を認めた場合は速やかにTSH, FT₃, FT₄, コルチゾール, ACTHを測定する。

●有害事象に対する対応

無症候性のTSH増加	• ニボルマブを継続する
症候性の内分泌障害	• 内分泌機能の評価を行う • 症候性で検査値以上を認める場合はニボルマブの投与を延期する • 適切な量のホルモン療法を開始する • ステロイドの投与を開始する
症状が改善した場合	• ニボルマブ投与の再開を検討する • ステロイドを使用した場合は1カ月以上かけてステロイドを漸減する

✓ infusion reaction (注入に伴う反応)

治療開始前のマネジメント

- 投与前にinfusion reactionの症状(呼吸困難, 意識障害, 眼瞼・口唇の腫脹, 発熱, 悪寒, 嘔気・嘔吐, 咳嗽, めまい, 動悸など)について説明を行う。
- 投与中だけではなく24時間以内は発生する可能性があることを説明する。

有害事象発生時のマネジメント

- 異常が認められた場合は注入速度をゆるめる, または中止にて対応する。
- 軽症の場合は注入速度をゆるめ, 投与を継続する。症状が改善しない場合は中止とし, 抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛薬の投与を開始する。改善がなければステロイドの投与も行う。
- 重症の場合は直ちに投与を中止し, 酸素吸入, ステロイド投与, アドレナリンや昇

圧剤の投与などの処置を適切に行う。

- infusion reactionが認められた場合は、次回投与時から解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドなどの予防投与を行うこともある。

症例 72歳男性、背部悪性黒色腫

2010年に原発病巣切除、センチネルリンパ節に転移はなく、術後補助療法としてダカルバジン [DTIC] およびインターフェロンベータ (フエロン®) の投与を5コース施行。施行後にインターフェロンベータを継続していた。

2015年1月のフォローアップCTにて臀部筋肉内転移・骨盤内リンパ節転移を確認したため、2015年2月よりニボルマブ (オブジーボ®) の投与を開始した。

初回投与時からめまい、嘔気などの症状が出現したため、注入速度をゆるめ対応したところ、その後は問題なく経過した。2回目投与時には抗ヒスタミン薬を予防的に使用したが、めまい感、嘔気に加え、血圧低下も出現。投与は中止とし、ステロイドの内服を開始し、その後は訴えなく経過した。3回目の投与からはステロイドの内服を予防的に開始。開始後は今までのような症状の出現なく経過していた。

7回目投与時の判定CTにて腫瘍の縮小を認めたが、薬剤性と思われる肺の間質影を確認。オブジーボ®の投与は中止としたが、自覚症状はなく、経過観察とした。

その後呼吸困難感と咳嗽が出現したため、ステロイドの内服を開始。現在は、肺炎所見は改善している。

文献

- 1) 小野薬品工業:オブジーボ®総合製品情報概要.
- 2) Robert C, et al:Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30.
- 3) Amos SM, et al:Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. Blood. 2011;118:499-509.
- 4) Phan GQ, et al:Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen4 blockade in patients with metastatic melanoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:8372-7.
- 5) 小野薬品工業:オブジーボ®適正使用ガイド.

(吉川周佐)