

癌種 泌尿器癌 – 腎細胞がん (IMDC intermediate / poor リスク)

レジメン Nivolumab + Ipilimumab

レジメン内容 (導入療法)	用量	点滴時間	Day1
Nivolumab	240mg / body	30min div	↓
Ipilimumab (維持療法)	1mg / kg	30min div	↓
Nivolumab	240mg / body	30min div	↓

1 クールの期間 3 週間 (導入、4 サイクル)
2 週間 (維持)

導入療法 (併用)

維持療法

=4 サイクル施行

注射 泌尿器 医師名なし

- Rp01 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - ルート確保
 - 生食 250ml 1 本
- Rp02 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - ルート確保後、側管より
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - フィルタールート使用
 - 生食 100ml 1 本
 - 240mg/body, q3wks
 - オプジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨) 240 mg
- Rp03 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - 生食 50ml 1 本
- Rp04 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - Ipilimumab 原法 1mg/kg
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - フィルタールート使用
 - 生食 50ml 1 本
 - ヤーボイ点滴静注液50mg/10mL ★♪(臨) 1 mg
- Rp05 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - ルートフラッシュ
 - 生食 50ml 1 本

注射 泌尿器 医師名なし

- Rp01 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - ルート確保
 - 生食 100ml 1 本
- Rp02 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - ルート確保後、側管より
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30 分かけて注入
 - フィルタールート使用
 - 生食 100ml 1 本
 - 240mg/body, q2wks
 - オプジーボ点滴静注240mg/24mL ♪★(臨) 240 mg
- Rp03 予定+0日後から 1日分 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - ルートフラッシュ
 - 生食 50ml 1 本

- レジメンについて
- ✓ PD-1 抗体で抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化を促進する Nivolumab と、CTLA-4 抗体で T 細胞活性化の持続、制御性 T 細胞の機能低下・減少を促進する Ipilimumab を併用することにより抗腫瘍効果を高めたレジメンである。
 - ✓ 転移性腎細胞癌の予後に関連する 6 つの項目からなる IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) リスク分類 (後述) において、該当する項目が 1・2 である intermediate リスク群、3 以上である poor リスク群に適用されるレジメンである (favorable リスクにおいては既存の TKI による治療を上回る成績が認められておらず、適用しない)。
 - ✓ Nivolumab + Ipilimumab の併用を 3 週毎に 4 サイクル行った後、Nivolumab 単独によるメンテナンスを 2 週間毎に繰り返す。

主なエビデンス

化学療法未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者 1096 例を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、IMDC intermediate / poor リスク集団における全生存期間 (OS) について、Nivolumab + Ipilimumab 群の Sunitinib 群に対するハザード比は 0.63 (99.8%信頼区間 [0.44, 0.89]、 $p < 0.0001$) であり、Nivolumab + Ipilimumab 群の優越性が示された。また、奏功率 (ORR) は併用群において 42%、完全奏効例は 9%であった。これにより、本治療は IMDC intermediate / poor リスク腎細胞癌に対し、欧州泌尿器科学会ガイドラインや NCCN ガイドライン腎細胞癌においてファーストライン治療として記載されている。

- 開始基準**
- IMDC リスク分類に準じた以下の予後因子のうち1つ以上に該当する必要あり (該当しない場合保険適応とならない)
- 1) KPSが70%以上
 - 2) 診断から治療開始まで1年未満
 - 3) ヘモグロビン値が基準範囲下限より低値
 - 4) 補正Ca値が10mg / dL以上
 - 5) 好中球絶対数が基準範囲上限より高値
 - 6) 血小板数が基準範囲上限より高値

中止基準

間質性肺疾患等の呼吸器障害、肝機能障害、大腸炎 / 下痢、膵炎、皮膚障害、内分泌障害等 irAE 発現時の休止・中止基準あり。詳細は添付文書等参照。

主な副作用 (%)

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16 試験) の安全性評価対象 547 例中、509 例 (93.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。15%以上に発現が認められた副作用は以下の通り。

疲労 202 例 (36.9%)、そう痒症 154 例 (28.2%)、下痢 145 例 (26.5%)、発疹 118 例 (21.6%)、悪心 109 例 (19.9%)、リパーゼ増加 90 例 (16.5%) 及び甲状腺機能低下症 85 例 (15.5%)であった。また Grade 3 以上の副作用については Nivolumab 単独の 18.7%に比べ Nivolumab + Ipilimumab で 45.7%と

なっており、併用群において特に発現率が高かった副作用は下垂体炎や副腎機能不全、大腸炎、斑状丘疹状皮疹などが挙げられる。

- 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。
 - ✓ 0.2 μ m もしくは 0.22 μ m 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
- ✓ R.J. Motzer, et al. *N Engl J MED*. 2018 ; 378 : Vol, 378 No. 14
 - ✓ 腎細胞癌の適正使用ガイド（小野薬品）
 - ✓ オプジーボ®・ヤーボイ®併用療法投与ガイド（小野薬品）