

**根治切除不能 転移性腎がん患者での
Intermediate/poor リスク患者での
1st line としての
Ipilimumab/nivolumab 療法について(ver2)**

スケジュール

ipilimumab(ヤーボイ®)	3mg/kg	30min d.i.v.	day1	
ninolumab(オプジーボ®)	240mg/body	30min d.i.v.	day1	21 日毎 4 クール
以降				
ninolumab(オプジーボ®)	240mg/body	30min d.i.v.	day1	14 日毎

ガイドライン上の扱い

進行腎がんにおいて
淡明細胞型腎がんの中、高リスクの 1st line のひとつ

治療効果

根治切除不能 転移性の腎がん患者における
1st line において
Ipilimumab/nivolumab 併用療法の、スニチニブに対する優越性をみた
第 III 相試験 (Check Mate 214 試験)
N=1096
Ipilimumab/nivolumab vs スニチニブ

Favorable risk(IMDC リスク分類)
PFS(無増悪生存期間)中央値 15.3 ヶ月 vs 25.1 ヶ月

intermediate/poor risk(IMDC リスク分類)
12 ヶ月 OS(全生存率) 80% vs 72%
18 ヶ月 OS(全生存率) 75% vs 60%
CR(完全奏効) 9% vs 1%
PR(部分奏効) 32% vs 25%
SD(安定) 31% vs 17%

副作用%(Grade3 以上)

Ipilimumab/nivolumab vs スニチニブ
疲労 36.9% vs 49.3%(4.2% vs 9.2%) 発熱 14.4% vs 3.2%(0.4% vs 0.2%) 粘膜の炎症 2.4% vs 28.4%(0% vs 2.6%)
下痢 26.5% vs 52.0% (3.8% vs 5.2%) 悪心 19.9% vs 37.8% (1.5% vs 1.1%) 口内炎 4.2% vs 27.9%(0% vs 2.6%)
そう痒症 28.2% vs 9.2%(0.5% vs 0%) 発疹 21.6% vs 12.5%(1.5% vs 0%) 手足症候群 0.9% vs 43.2%(0% vs 9.2%)
関節痛 13.9% vs 7.3%(0.9% vs 0%) 鼻出血 0% vs 10.3%(0% vs 0.6%) ALT 上昇 11.0% vs 9.3%(4.9% vs 1.5%)
頭痛 9.7% vs 12.1%(0.7% vs 0.2%) 味覚異常 5.7% vs 33.5%(0% vs 0.2%)

甲状腺機能低下症 15.5% vs 25.0%(0.4% vs 0.2%) 甲状腺機能亢進症 10.8% vs 2.2%(0.4% vs 0%)
 高血圧 2.2% vs 40.4%(0.7% vs 15.9%)
 貧血 6.2% vs 15.5%(0.4% vs 4.5%) 血小板減少症 0.4% vs 17.8%(0% vs 4.7%)
 好中球減少症 0.5% vs 12.9%(0.2% vs 6.0%)

副作用の発現頻度、タイミングの変化

		Nivo	Ipi	combo
皮膚	時期	6週	3週	2週
	頻度	35%	50%	60%
肝臓	時期	13週	-	6週
	頻度	7%	-	30%
肺	時期	9週	-	9.5週
	頻度	2%	-	8%
下垂体	時期	18週	-	12週
	頻度	0.4%	-	9%

JC Hassel et al.Cancer treatment Reviews 2017;57:36-49

備考

- ・腎がんの治療効果の予測因子：CRP
- ・nivolumab 単剤治療との違い
 - 腎細胞癌の 1st line での適応しかない。
 - 併用療法は **4回投与で打ち切り終了**。その後 nivolumab 単剤療法へ切り替わり 投与間隔も3週間→2週間へ短くなる。
 - 有害事象の好発時期は **nivolumab 単剤治療より早くなる傾向**がある。上記表を参照。
 - 下垂体機能低下症・下垂体炎（下垂体性副腎皮質機能低下症、下垂体性甲状腺機能低下症、下垂体性性腺機能低下症）が起こりやすい。 好発時期：投与後～10週間前後
 症状：**頭痛**、倦怠感、食欲低下など
 ※nivolumab 単剤の場合は ACTH 分泌低下のみを起こすことが多い。
 対処時の注意点：ACTH 分泌低下+TSH 分泌低下を併発している場合は、ヒドロコルチゾン補充を優先。
 ※甲状腺ホルモンのみ補充すると、副腎クリーゼを引き起こす可能性があるため。
- 副作用は投与中だけでなく、投与終了後も出現することがあるため定期的な観察を行うこと。
- 有害事象に対して投与中止が必要なタイミング
 - Grade1 肺関連
 - Grade2 神経、胃腸、腎、肝関連
 - Grade3 皮膚関連
 症状出現時 甲状腺機能障害、下垂体障害・副腎障害（副腎クリーゼの疑いがある場合も含む）
 ※有害事象に対しては、中止、観察、対処療法を行い、ステロイドも用いられ、改善後再燃を防ぐために1ヶ月以上かけてステロイドを漸減していく。
- 過剰な免疫反応による有害事象が出現する。
 - ・自己免疫疾患の発症 or 増悪
 - ・治療中のワクチン接種により、ワクチン接種後の副反応（アナフィラキシー、発熱、注射部位の発赤、びらんなどが悪化する恐れ）

→ 少なくとも接種 30 分後は特に注意。その後も医師と連絡を取れるようにする。

○副作用別の自覚症状

- ・ Infusion reaction：発熱、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難
- ・ 皮膚障害：皮疹、水疱形成、紅斑、びらん、掻痒など
- ・ 大腸炎、小腸炎：下痢、排便回数の増加、持続する腹痛、粘液便、血便など
- ・ 肝機能障害：全身倦怠感、黄疸、悪心・嘔吐、皮膚掻痒感など
- ・ 間質性肺炎：息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛、喘鳴、血痰
- ・ 甲状腺機能障害：低下) 倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢
亢進) 発汗増加、体重減少、頻脈、動悸、手指振戦
- ・ 副腎障害：倦怠感、意識障害、思考散乱、悪心、低血圧
- ・ 1 型糖尿病：口渇、多飲、多尿、体重減少（ケトアシドーシス：著しい倦怠感、悪心・嘔吐）
- ・ 腎機能障害：浮腫、頭痛、尿量減少、食欲不振