



12345678901234567890123456789012345678901234567890123

## 腎細胞癌に対するオプジーボ療法

### 概要・目的：

オプジーボ（一般名：ニボルマブ）は、腎細胞がんに対して本邦では 2016 年に承認された薬です。進行性の腎細胞がんに対しては、これまでスーテントやヴオトリアント、インライタ、ネクサバールなど主に血管新生を阻害する分子標的薬による治療が行われてきました。しかしながら十分な効果が得られなかったり、使用しているうちに効果が薄れていくことが少なくありませんでした。オプジーボは、このように分子標的薬による治療が無効になった症例に対して効果を示すことが明らかになりました。

体内には免疫を担当する細胞が多数あり、T 細胞はその中で中心的な役割を果たします。免疫機能が通常通りに働いている状態では、私たちの体はがん細胞を非自己（自分ではないもの）として認識し、T 細胞を中心にがん細胞を攻撃しています。

しかし、がん細胞は PD-L1 という物質を発現し、それが T 細胞上の PD-1 分子と結合することで免疫（がん細胞への攻撃）にブレーキをかけるという特徴があります。オプジーボは PD-1 分子に対する抗体製剤（抗 PD-1 抗体）です。オプジーボは T 細胞上の PD-1 分子に結合することにより、がん細胞の PD-L1 が PD-1 に結合することを阻害します。その結果、免疫へのブレーキがかからなくなり、免疫を活性化することができます。

このように、免疫へのブレーキを外すことにより、がん細胞への免疫の働きを增强するような薬を「免疫チェックポイント阻害薬

と呼びます。オプジーボは日本で初めて承認された免疫チェックポイント阻害薬で、活性化した免疫によるがん細胞への攻撃が期待され、今までの抗がん剤とは全く違った機序で抗腫瘍効果を示します。

オプジーボの効果について

効果については、海外の論文で以下のような記載があります。

「血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行性または転移性の淡明細胞型腎細胞がん患者 821 例を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間は、本剤群で 25.0 ヶ月、エベロリムス群で 19.6 ヶ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した。」（ONO-4538-03/CA209025 試験）  
Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal cell carcinoma, *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813

血管新生を阻害する分子標的薬による治療を受けた患者さんに対し、従来使用されていた薬剤に比べてオプジーボはより良い治療成績が得られています。ただし、どのような患者さんに対してより効果があるのかという点については、日進月歩で明らかになっています。

### 方法：

オプジーボの適応について

オプジーボは、「根治切除不能または転移性の腎細胞がん」に用いることができますが、安全を期するため、投与に際しては、原則として以下の基準を満たしている必要があります。

1 これまでに少なくとも 1 種類の血管新生阻害薬（スーテント、ヴオトリアント、インライタ、ネクサバールなど）に

よる治療を受けていること

2 全身状態がある程度保たれていること：Performance Status 0～2（0 は全く問題なく日常活動が行える方、1 は肉体的に激しい活動は制限されるが歩行可能で軽作業はできる方、2 は歩行可能で身の回りのことはできるが作業はできない方を指します）

3 主要な臓器のはたらきが保たれていること

本薬剤の効果と安全性を確かめるために実施された臨床試験では、主要臓器機能の指標として以下の基準が用いられていました。これらは絶対的な基準ではありませんが、基準を満たさない時は特に、投与が可能かどうか慎重に検討します。

- 1.白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
2. 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
3. 血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- 4.ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dl}$
5. 血清 AST 及び ALT 当院の基準値上限の 3 倍以下
- 6.血清総ビリルビン 当院の基準値上限の 2 倍以下
7. 血清クレアチニン値 当院の基準値上限の 1.5 倍以下（または、クレアチンクリアランスが  $40\text{ml/min}$  以上）
- 8.空腹時血糖値 当院の基準値上限の 1.5 倍以下

4 3ヶ月以上の生存が期待できること

5 年齢：20 歳以上

6 妊娠する可能性のある女性、またはパートナーが妊娠する可能性のある男性の場合、本剤投与後少なくとも 1 年間の避妊に同意した患者

7 本治療にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

またこれらを満たしていても、重篤な心疾患、重篤な合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎、コントロール不良な糖尿病、腎不全、肝硬変）がある方、妊娠中・授乳中並びに妊娠している可能性がある方、オプジーボでアレルギーを起こしたことがある方や医師が適切でないと判断した方も基本的には投与ができません。また、自己免疫性疾患を治療中または過去にかかったことのある方や現在または過去に間質性肺疾患にかかったことがある方は、事前に投与して良いかどうかをかかりつけ医に相談をし、投与を検討します。

## 2. 治療方法

基本的にオプジーボの点滴は 2 週に 1 回、点滴で投与を行います。

1 回あたりの投与量は体重  $1\text{kg}$  あたり  $3\text{mg}$  の量を投与すると決まっているため、体重により使用量を決定します。初めてオプジーボを投与する場合は、原則入院して行います。その後の投与は外来で投与する場合もあれば入院で投与する場合があります。

外来での投与の場合には、外来化学療法室（外来棟 2F）にて行うこととなります。原則として治療開始前に採血（定期的に画像検査、心電図なども）及び医師の診察を受けていただき、施行可能であることを確認します。オプジーボの点滴は通常 1 時間かけて行います。投与経路は、末梢静脈（手足の細い静脈）の場合がほとんどですが、中心静脈（内頸静脈や鎖骨下静脈）経由でも可能です。化学療法の継続は、その効果と有害事象（副作用）の程度を見ながら判定します。

### 3. 同時に行われる検査・治療手技

診察に加えて、血液検査、画像検査（レントゲン・CT）、心電図を定期的に行います。

下記で述べますが、治療の副作用として、肝機能障害、甲状腺機能障害や間質性肺炎などが起こることがあるため、必ず定期的に検査を受けてください。これらの副作用は、本剤投与期間中だけでなく、投与終了後数週間～数か月経過してからの発症も報告されているため、投与終了後も定期的な通院を継続し、自覚症状があった場合には速やかに申し出てください。

また、オプジーボの治療中に、ワクチン接種を受けるとT細胞活性化作用による過度の免疫反応による症状が現れることがあります。ワクチン接種を受ける予定がある場合は担当医に申し出て下さい。

## 合併症(副作用・偶発症)について：

オプジーボの投与により起こる恐れのある副作用のうち、特に重篤なものについて説明します。

### 1. 間質性肺疾患

間質性肺疾患（6.2%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難などの症状があれば速やかに申し出て下さい。重篤な場合は命に関わることもあります。胸部 X 線、胸部 CT、血液検査などを実施します。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行います。

### 2. 重症筋無力症、筋炎

重症筋無力症、筋炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあります。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害などの症状があれば速やかに申し出て下さい。重篤なものは命に関わることもあります。血液検査などを実施します。異常所見があった場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行います。

### 3. 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（0.7%）、重度の下痢（0-2.5%）があらわれることがあります。持続する下痢、腹痛、血便などの症状があれば速やかに申し出て下さい。重篤なものは命に関わることもあります。大腸炎が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行います。

### 4. 1 型糖尿病

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあります。口渇、悪心、嘔吐などの症状があれば速やかに申し出て下さい。血液検査などを実施します。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行います。

### 5. 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加等を伴う肝機能障害（2.7%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがあります。

自覚症状はなかなか出ないため、採血検査で確かめます。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行います。

### 6. 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.2%）、甲状腺機能亢進症（1.4%）、甲状腺炎（2.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあります。これも採血検査にて確かめることができます。異常が認められた場合には投与を中止す

る、甲状腺ホルモン補充など、適切な処置を行います。

#### 7. 神経障害

末梢性ニューロパチー（2.7%）、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群（いずれも頻度不明）などの神経障害があらわれることがあります。手足のしびれや脱力、歩行障害などの症状があれば速やかに申し出て下さい。

#### 8. Infusion reaction

点滴投与中にあらわれる急性反応で、アレルギー症状に類似します。発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction（頻度不明）が点滴投与中にあらわれることがあるので、異常を感じた場合には、すぐに申し出てください。副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行います。

#### 9. 腎障害

腎不全、尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明）等の腎障害があらわれることがあります。定期的な血液・尿検査で確かめます。むくみや尿の色調異常といった症状が出現することもあります。異常所見があった場合には、投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行います。

#### 10. 副腎障害

副腎機能不全（1.4%）等の副腎障害があらわれることがあります。食欲不振、全身倦怠感、低血圧などの症状があれば、すぐに申し出てください。異常が認められた場合には投与を中止する、副腎皮質ホルモン補充など、適切な処置を行います。

#### 11. 脳炎

脳炎（頻度不明）があらわれることがあります。頭痛・嘔吐や意識・精神状態の変化などの症状があれば速やかに申し出て下さい。

#### 12. 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（いずれも頻度不明）などの重度の皮膚障害があらわれることがあります。皮膚の異常やひどい口内炎などの症状があれば速やかに申し出て下さい。

#### 13. 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.7%）などの静脈血栓塞栓症があらわれることがあります。足のはれや痛み、胸の痛みなどの症状があれば速やかに申し出て下さい。

#### 14. ブドウ膜炎

ブドウ膜炎などの眼障害（1%以下）があらわれることがあります。目がかすむ、見えにくいなどの症状があれば速やかに申し出て下さい。

これらの副作用は、本剤投与期間中だけでなく、投与終了後数週間～数か月経過してからの発症も報告されています。そのため、投与終了後も定期的な通院を継続し、自覚症状があった場合には速やかに申し出てください。

その他にも、食欲低下や吐き気、疲労、倦怠感、発熱、かゆみ、発疹、白血球・リンパ球減少、好酸球増加、CK 上昇などの副作用が報告されています。採血や検査で分かるものもありますが、自覚症状としてしか出ない副作用もあるため、異常を感じた場合には申し出るようお願い致します。

### 他の治療選択肢・代替医療について：

代替可能な治療としては、以下のようなものが考えられます。これらの治療を検討されたい方は、主治医または担当医に遠慮なくお申し出ください。

- (1) オブジーボを使用しない化学療法
- (2) 緩和療法
- (3) その他

全ての治療を行わなかった場合に予想される経過

治療を行わない場合には、治療を行う場合に比べ、がんが早く進行する可能性もあります。

### セカンドオピニオン・ご本人の自己決定権について：

この説明を聞いて、オブジーボの治療を受けることに同意しない場合でも、今後の治療に不利益になることはありません。オブジーボを含まない他の適切な治療を受けることができます。そのためにセカンドオピニオンを得る機会があります。

治療の同意を撤回する場合

この治療を受けることに同意し、治療を開始した後でも、考えが変わった場合にはいつでも同意を取り下げることができます。この場合も、今後の治療や看護などの診療内容に不利益になることはありません。これ以外の他の適切な治療を受けることができます。

説明日 @SYSDATE

同愛記念病院 @PATIENTFORMALSECTIONNAME

説明医師： @ACTIVEUSERNAME 印またはサイン 同席者： \_\_\_\_\_

私は、腎細胞癌に対するオブジーボ療法の目的、方法および危険性について、上記の内容を読み、また医師の説明により十分に理解しましたので、上記の検査・治療を受けることに同意します。

なお、緊急の処置・治療を行う必要が生じた場合には、適宜施行されることについて同意します。

同愛記念病院 院長 殿

年 月 日

本人氏名 \_\_\_\_\_ 印 ※署名がある場合は押印不要

家族等氏名 \_\_\_\_\_ 印（本人との続柄 \_\_\_\_\_）

※本人の署名がある場合は家族等の署名は不要 ※本人が署名不能な場合や未成年者の場合には家族等の署名が必要