

オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAE アトラス

内分泌障害

New Knowledge

創刊号
December
2020

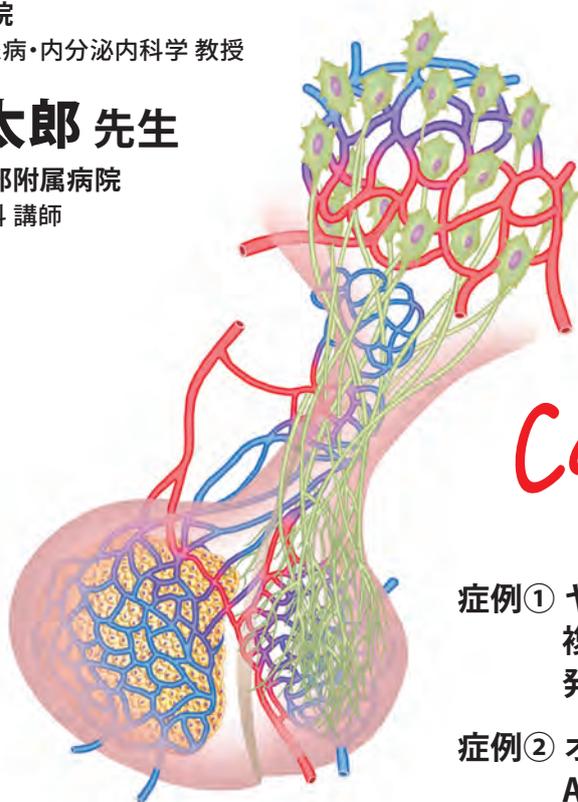
有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

監
修

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師



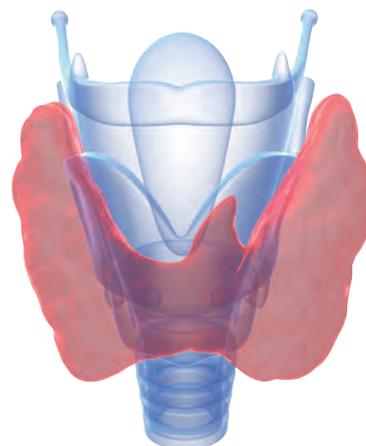
Case Report

症例① ヤーボイ投与により下垂体腫大を伴う複合型下垂体機能低下症を発症した症例

症例② オプジーボ投与によりACTH単独欠損症を発症した症例

Journal Club

- ①免疫チェックポイント阻害薬誘発性の下垂体機能障害は悪性黒色腫および非小細胞肺癌で良好な全生存期間と関連：前向き研究
- ②PD-1阻害薬による甲状腺機能障害のリスク因子としてのベースライン時の抗甲状腺抗体および甲状腺エコーパターン：前向き研究



免疫チェックポイント阻害薬誘発性の下垂体機能障害は悪性黒色腫および非小細胞肺癌で良好な全生存期間と関連：前向き研究

Kobayashi T, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779

[利益相反] 著者に小野薬品工業株式会社および Bristol-Myers Squibb 株式会社から資金を受領している者が含まれる。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による治療を行った非小細胞肺癌 (NSCLC) や悪性黒色腫の患者では、皮膚系の免疫関連有害事象 (irAE) の発現と良好な予後とが関連することが報告されているが¹⁻⁴⁾、下垂体系 irAE と予後に関する報告は少ない⁵⁾。そこで、2015年11月2日～2019年8月30日にICI治療を開始した悪性黒色腫患者66例、NSCLC患者108例を対象に、下垂体機能障害と全生存期間 (OS) の関連を前向きに検討した。内分泌機能を評価するため、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾールなどをベースライン時およびICI初回投与から6週毎に24週まで測定した。

患者背景を表1に示す。下垂体系 irAE は悪性黒色腫で12例 (18.2%)、NSCLC で4例 (3.7%) に発現 (表2) し、ICI別ではイピリムマブで6/25例 (24.0%)、ニボルマブを含むPD-1阻害薬で10/167例 (6.0%) であった。なおPD-1阻害薬における下垂体系 irAE の発現例は悪性黒色腫で6/59例 (10.2%)、NSCLC で4/108例 (3.7%) であり、がん種間に有意差は認められなかった ($p=0.168$, 2標本t検定)。下垂体系 irAE が発現した全16例で ACTH の欠乏を認め、うち3例では初期症状として下垂体腫大とそれに起因する頭痛、および ACTH を含む複数の下垂体前葉ホルモンの欠乏 (下垂体炎) が認められた。残りの13例に下垂体腫大は認められず、ACTH 単独の欠乏 (ACTH 単独欠損症) が認められた。下垂体系 irAE 発現例では非発現例に比べ低ナトリウム (Na) 血症の発現率が有意に高かった [発現例6/16例 (37.5%)、非発現例10/120例 (8.3%)、 $p<0.01$, 2標本t検定]。全例に生理量 (10～20mg/日) のヒドロコルチゾンが投与され、全身状態の改善後にICI投与が再開された。

下垂体系 irAE の有無による OS は、NSCLC、悪性黒色腫のいずれにおいても下垂体系 irAE 発現例で非発現例に比べ OS の有意な延長が認められた。NSCLC における OS 中央値は、下垂体系 irAE 発現例で未到達、非発現例で441日であった ($p<0.05$, log-rank検定) (図1左)。悪性黒色腫患者における OS 中央値はそれぞれ885日、298日であった ($p<0.05$, log-rank検定) (図1右)。

表1 患者背景

がん種	NSCLC (n=108)	悪性黒色腫 (n=66)
平均年齢 ±標準偏差	67±10歳	69±12歳
性別		
女性	29例 (26.9%)	27例 (40.9%)
男性	79例 (73.1%)	39例 (59.1%)
ICI*		
イピリムマブ	0	24例 (36.4%)
ニボルマブ	57例 (52.8%)	34例 (51.5%)
ペムブロリズマブ	51例 (47.2%)	30例 (45.5%)
イピリムマブ+ ニボルマブ	0	1例 (1.5%)
アテゾリズマブ	9例 (8.3%)	0
ICI前治療歴	0	12例 (18.2%)
治療ライン		
術後補助療法	0	14例 (21.2%)
1次治療	32例 (29.6%)	33例 (50.0%)
2次治療以降	76例 (70.4%)	19例 (28.8%)

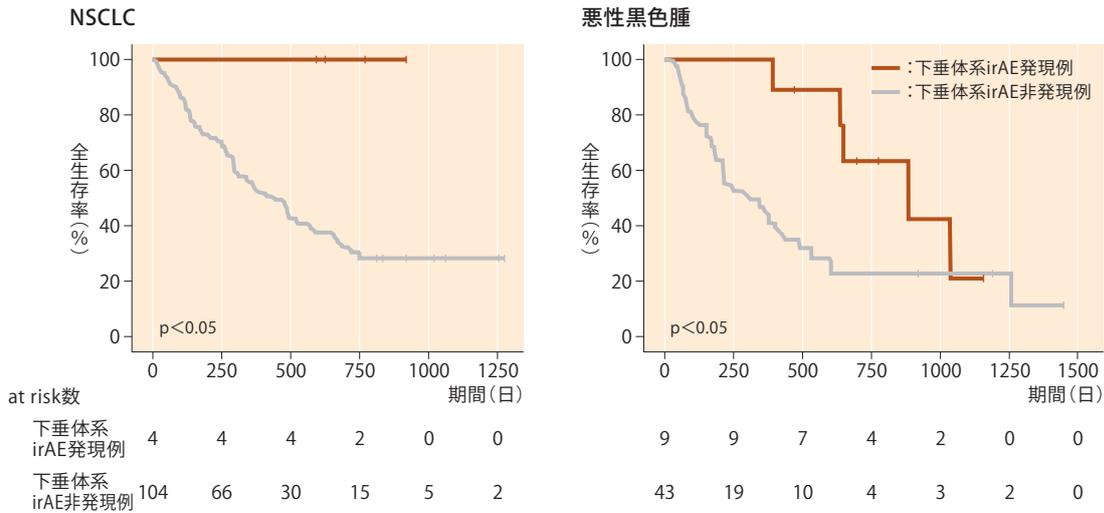
*ICIの逐次投与を含むため重複あり

表2 irAEの発現状況

がん種	NSCLC (n=108)	悪性黒色腫 (n=66)
平均追跡期間 ±標準偏差	396±304日	343±319日
irAE発現例数	34例 (31.5%)	38例 (57.6%)
下垂体系	4例 (3.7%)	12例 (18.2%)
甲状腺系	8例 (7.4%)	11例 (16.7%)
1型糖尿病	2例 (1.9%)	1例 (1.5%)
肺系	13例 (12.0%)	6例 (9.1%)
皮膚系	5例 (4.6%)	4例 (6.1%)
消化器系	4例 (3.7%)	12例 (18.2%)
その他	3例 (2.8%)	4例 (6.1%)

Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study, Tomoko Kobayashi, et al., 8(2): e000779, 2020

図1 下垂体系irAEの発現の有無別のOS



Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study, Tomoko Kobayashi, et al., 8(2): e000779, 2020

ディスカッション

- 本試験で下垂体系irAEの発現率が既報⁶⁻⁹⁾より高かった理由は、定期的に内分泌機能をモニタリングしており下垂体機能障害の見逃しが少なかったためと考えられる。また、ICI治療を行う患者を広く登録し、選択バイアスが小さかったことも影響していると考えられる。
- 下垂体系irAEはNSCLCと悪性黒色腫において良好な転帰の予測マーカーとなる可能性がある。
- ICIによる下垂体系irAEは、下垂体腫大を伴うACTH等複数の下垂体前葉ホルモンの欠乏に関連する下垂体炎と、下垂体腫大を伴わないACTH単独欠損症に大別された。ACTH単独欠損症はイピリムマブ、PD-1阻害薬の両方で誘発されたが、下垂体炎はイピリムマブによってのみ誘発された。
- 下垂体系irAEの発現とOS延長の関連性のメカニズムについての詳細は不明である。
- ACTHの欠乏は致死的であるが、生理量のヒドロコルチゾンで治療した時には下垂体系irAEとOS延長に関連が認められた。
- 下垂体系irAE発現例では非発現例に比べ低Na血症の発現率が高かったことから、ICI治療時に低Na血症が発現したら、下垂体系irAEを疑い血中ACTH値とコルチゾール値を測定するべきと考えられる。

専門医からのコメント

- NSCLCおよび悪性黒色腫の患者における下垂体系irAEの発現率はそれぞれ3.7%、18.2%であり、発現例では非発現例に比べ、OSの有意な延長が認められた。
- ICIによる下垂体系irAEは、下垂体腫大を伴うACTH等複数の下垂体前葉ホルモンの欠乏(下垂体炎)と、下垂体腫大を伴わないACTH単独欠損症に大別され、いずれも生理量のヒドロコルチゾンで治療可能であった。
- ICI治療時に低Na血症が発現したら、下垂体ホルモンを測定して下垂体系irAEを見逃さないようにすることが重要である。

1) Freeman-Keller M, et al. Clin Cancer Res. 2016; 22: 886-894
 2) Haratani K, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 374-378
 3) Teulings HE, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 773-781
 4) Fujisawa Y, et al. J Dermatol Sci. 2018; 89: 60-66
 5) Faje AT, et al. Cancer. 2018; 124: 3706-3714

6) Caturegli P, et al. Am J Pathol. 2016; 186: 3225-3235
 7) Faje A. Pituitary. 2016; 19: 82-92
 8) Corsello SM, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1361-1375
 9) González-Rodríguez E, et al. Oncologist. 2016; 21: 804-816

PD-1阻害薬による甲状腺機能障害のリスク因子としてのベースライン時の抗甲状腺抗体および甲状腺エコーパターン：前向き研究

Okada N, et al. Br J Cancer. 2020; 122: 771-777
 [利益相反] 著者に小野薬品工業株式会社およびプリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社における内分沁系有害事象のコンサルタント/諮問委員会のメンバーが含まれる。

ニボルマブまたはペムブロリズマブといったPD-1阻害薬治療が誘発する甲状腺機能障害の予測バイオマーカーとして、ベースライン時の抗甲状腺抗体[抗サイログロブリン抗体(TgAb)/抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)]と甲状腺エコーパターンが果たす役割を前向きに検討した。対象は2015年11月2日～2018年10月31日にPD-1阻害薬治療を開始した209例(悪性黒色腫41例、非小細胞肺癌91例、尿路上皮癌8例、腎細胞癌21例、頭頸部癌28例、胃癌19例、ホジキンリンパ腫1例)で、PD-1阻害薬による甲状腺機能障害を評価するため、血清中の遊離トリヨードサイロニン(FT₃)、遊離サイロキシニン(FT₄)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、TgAb、TPOAbなどを、ベースライン時、その後は6週間毎に24週まで測定した。

治療薬はニボルマブが147例、ペムブロリズマブが62例で使用され、ベースライン時のTgAb/TPOAb陽性は44例、陰性は165例であった(表1にニボルマブ投与群の患者背景を示す)。いずれの治療薬群においても、TgAb/TPOAb陽性例は、陰性例と比較して甲状腺機能障害^{*1}の発現率が有意に高かった(p≤0.001、Fisherの正確検定)。TgAb/TPOAb状況別の甲状腺機能障害の発現率は、TgAb/TPOAb陽性例で34.1%(15/44例)、陰性例で2.4%(4/165例)と、TgAb/TPOAb陽性例で有意に高く(p<0.001、log-rank検定)(図1)、治療薬別の検討でも同様の結果が示された。

本研究で発現した甲状腺機能障害には、①抗TSH受容体抗体(TRAb)陰性の一過性甲状腺中毒症、②破壊性甲状腺炎の証跡がない甲状腺機能低下症、③TRAb陽性の甲状腺中毒症の3つがある。①は12例中9例で甲状腺機能低下症へ移行し、破壊性甲状腺炎であったと推察された。②の7例中4例でTSH値は低下したがFT₃値とFT₄値は正常範囲内にあり、うち1例は最終的にレボチロキシン補充療法を要した。これらのタイプはPD-1阻害薬による甲状腺破壊の結果、甲状腺機能不全に至った可能性が考えられた。③を呈した1例では、甲状腺シンチグラフィの結果から、甲状腺中毒症の原因は甲状腺機能亢進症と診断された。

甲状腺エコー検査の結果、TgAb/TPOAb陽性42例^{*2}において内部エコー不均一パターンが23例、内部エコー均一パターンが19例で認められた。エコーパターン別の甲状腺機能障害の発現率は、内部エコー不均一パターン群56.5%(13/23例)、内部エコー均一パターン群5.3%(1/19例)と、内部エコー不均一パターン群で有意に高く(p=0.001、log-rank検定)(図2)、治療薬別の検討でも同様の結果が示された。

*1: 破壊性甲状腺炎、甲状腺機能低下症(日本甲状腺学会の基準)

*2: エコー検査前に甲状腺機能障害が発現した1例、腺腫様甲状腺腫(疑い)によりエコー検査による評価が不能な1例は除外した。

表1 ニボルマブ投与群の患者背景

がん種	全症例 (n=147)	甲状腺機能障害		p値
		発現なし(n=132)	発現あり(n=15)	
悪性黒色腫	24例	22例	2例	0.103
非小細胞肺癌	54例	50例	4例	
腎細胞癌	21例	18例	3例	
頭頸部癌	28例	24例	4例	
胃癌	19例	17例	2例	
ホジキンリンパ腫	1例	0	1例	
性別				0.767
男性	104例	94例	10例	
女性	43例	38例	5例	
平均年齢±標準偏差 (範囲)	64±12歳 (28~86)	64±12歳 (28~86)	63±11歳 (40~78)	1.000
平均追跡期間±標準偏差	346±261日	340±262日	392±255日	0.473
免疫療法の前治療歴	10例	9例	1例	1.000
ベースライン時に抗甲状腺抗体陽性	26例	15例	11例	<0.001

Adapted/Translated by permission from Springer Nature., Br J Cancer, Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study., Norio Okada et al., ©2020

図1 TgAb/TPOAb状況別の甲状腺機能障害の発現率

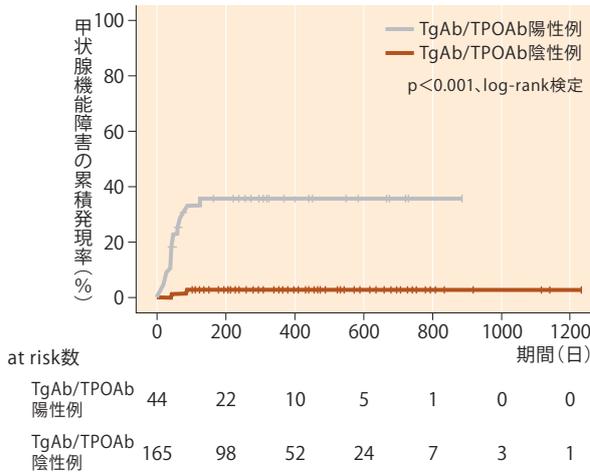
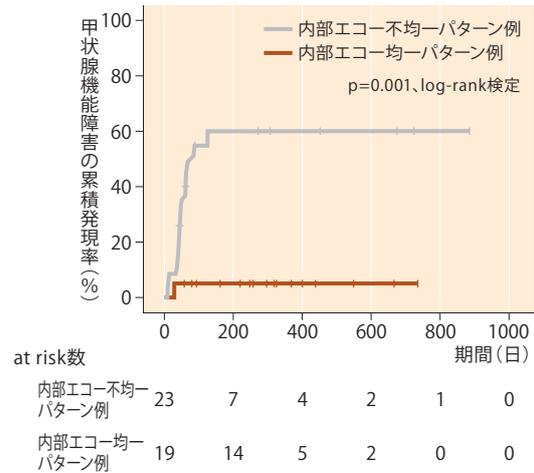


図2 甲状腺エコーパターン別の甲状腺機能障害の発現率



Adapted/Translated by permission from Springer Nature., Br J Cancer, Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study., Norio Okada et al., ©2020

ディスカッション

- ベースライン時のTgAb/TPOAb陽性および甲状腺エコーの内部エコー不均一パターンは、ニボルマブ等のPD-1阻害薬による甲状腺機能障害の発現を予測するバイオマーカーである可能性が考えられた。
- ベースライン時にTgAb/TPOAb陽性患者に甲状腺エコー検査を行うことは、PD-1阻害薬による甲状腺機能障害の高リスク患者を同定するうえで有用と考えられた。
- ニボルマブまたはペムブロリズマブによる甲状腺機能障害の発現率は同等であったことから、甲状腺機能障害はPD-1阻害薬のクラスエフェクトと考えられた。
- PD-1阻害薬による治療開始から甲状腺機能障害が発現するまでの最長期間は126～166日であり、治療開始後6ヵ月内に発現する可能性が高いと考えられた。
- 無痛性甲状腺炎では、一過性甲状腺中毒症を経た後、甲状腺機能は正常化することが多いが、本研究では甲状腺機能低下症のために開始したホルモン補充療法を離脱できた患者はいなかった。つまり、抗PD-1抗体で誘発される甲状腺機能障害の結果として甲状腺機能低下症となった場合、甲状腺機能の改善はまれであると考えられた。

専門医からのコメント

- ベースライン時にTgAb/TPOAbが陽性のがん患者では、陰性患者に比べ、ニボルマブ等のPD-1阻害薬治療開始後24週内における甲状腺機能障害の発現率が有意に高かった。
- ベースライン時にTgAb/TPOAb陽性かつ甲状腺エコーで内部エコー不均一パターンを示した患者では、内部エコー均一パターンを示した患者に比べ、甲状腺機能障害の発現率が有意に高かった。
- ベースライン時のTgAb/TPOAb陽性および甲状腺内部エコー不均一パターンは、PD-1阻害薬による甲状腺機能障害の発現を予測するバイオマーカーである可能性が考えられた。
- PD-1阻害薬による治療を行う患者では、治療開始前にTgAb/TPOAb検査を行い、陽性であれば甲状腺エコー検査を行うことにより、甲状腺機能障害の発現リスクを評価できると考えられる。

症例① ヤーボイ投与により下垂体腫大を伴う複合型下垂体機能低下症を発症した症例

治療歴

投与約3年前
腫瘍切除術

▶ ヤーボイ投与開始

年齢、性別	70歳代、男性	原 発	悪性黒色腫(上顎)
転 移 等	リンパ節・左後頭部、舌骨、耳下腺		
既 往 歴	心筋梗塞、胃潰瘍、左踵骨骨折		

治療経過

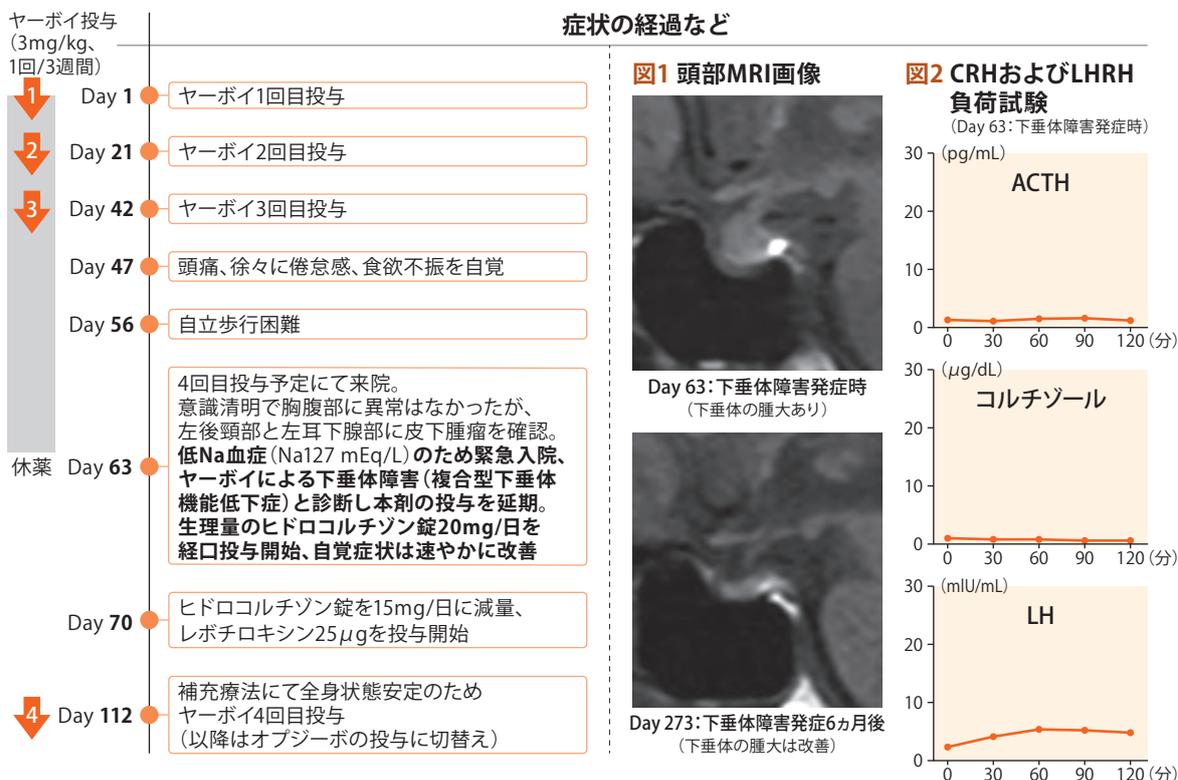


表 内分泌機能検査値の推移

項目	施設基準値	Day 1	Day 42	Day 63	Day 175
ACTH	7.2-63.3 pg/mL	24.6	31.1	1.1	<1.0
コルチゾール	— μg/dL	5.2	8.1	0.3	16.2
TSH	0.35-4.94 μU/mL	0.9745	0.185	0.0397	1.1357
FT ₃	1.71-3.71 pg/mL	3.15	2.86	2.89	2.59
FT ₄	0.7-1.48 ng/dL	0.96	0.82	0.75	1.08
LH	— mIU/mL	3.61	4.08	0.65	3.7
FSH	— mIU/mL	6.27	4.29	1.25	6.05
PRL	2.58-18.12 ng/mL	6.28	7.7	13.01	14.71
GH	~2.47 ng/mL	0.06	0.58	1.68	1.45
IGF-1 (70歳代男性)	63-206 ng/mL	115	157	104	141

専門医からのコメント

ヤーボイ投与による、下垂体の腫大を伴う複合型下垂体機能低下症の症例である。入院後に負荷試験(下垂体前葉機能検査)を実施し、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および下垂体性性腺機能低下症と診断した(図2)。炎症によると考えられる下垂体の腫大が認められたが、生理量のヒドロコルチゾンおよびその1週後より開始したレボチロキシンを経口投与することでコントロールが可能であった。

オブジーボ、ヤーボイの投与中に倦怠感、食欲不振が認められた場合は、内分泌障害を視野に入れて診察を行う必要がある。特に、下垂体腫大を伴う複合型下垂体機能低下症では頭痛や低ナトリウム血症等が発現する可能性があるため、定期的な内分泌機能検査と必要に応じた画像検査を実施し、注意深く観察する必要がある。

症例② オプジーボ投与によりACTH単独欠損症を発症した症例

治療歴

投与約1カ月前
腫瘍切除術

▶ **オプジーボ投与開始**

年齢、性別	60歳代、男性	原発	悪性黒色腫(口腔)
転移等	口腔内新規病変、リンパ節転移あり		
既往歴	特記事項なし		

治療経過

オプジーボ投与
(3mg/kg、
1回/2週間)

↓ Day 1 ● オプジーボ1回目投与

↓ Day 108 ● オプジーボ7回目投与

Day 115 ● この頃より食欲不振、倦怠感を自覚

Day 129 ● 8回目投与と予定にて来院。
意識清明だが、**脱力、構音障害(呂律困難)**を認め、**ACTH/コルチゾール値からオプジーボによる下垂体障害(ACTH単独欠損症)**と診断し緊急入院。
生理量のヒドロコルチゾン錠15mg/日を経口投与開始、自覚症状は速やかに改善

Day 133 ● 負荷試験を実施

↓ Day 160 ● 補充療法にて全身状態安定のためオプジーボ8回目投与

症状の経過など

図1 頭部MRI画像



Day 129:下垂体障害発現時
(下垂体サイズは正常)



Day 301:下垂体障害発現6か月後
(下垂体サイズに変化なし)

図2 CRH負荷試験

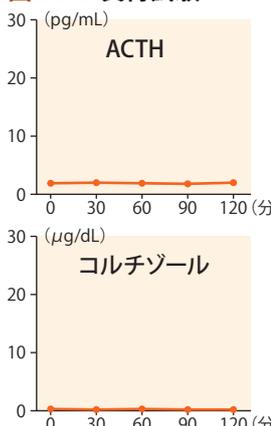


表 内分泌機能検査値の推移

項目	施設基準値	Day 1	Day 45	Day 94	Day 129	Day 184
ACTH	7.2-63.3 pg/mL	25.9	24.3	56.1	1.1	<1.0
コルチゾール	— µg/dL	7.6	6.7	13.5	0.3	17.7
TSH	0.35-4.94 µU/mL	1.6249	1.7069	1.1335	3.6226	2.2287
FT ₃	1.71-3.71 pg/mL	1.95	2.21	2.03	2.84	2.51
FT ₄	0.7-1.48 ng/dL	0.79	0.87	0.85	0.82	0.93
LH	— mIU/mL	3.93	3.64	3.55	2.11	3.89
FSH	— mIU/mL	7.44	6.85	7.95	4.69	6.69
PRL	2.58-18.12 ng/mL	5.59	5.95	6.49	13.97	7.72
GH	~2.47 ng/mL	7.25	N/A	10.4	0.9	0.08
IGF-1 (60歳代男性)	70-219 ng/mL	109	N/A	208	129	122

専門医からのコメント

オプジーボ投与による、下垂体腫大のないACTH単独欠損症の症例である。入院後に負荷試験(下垂体前葉機能検査)を実施し、ACTHとコルチゾールで反応がみられず、下垂体性副腎皮質機能低下症と診断した(図2)。生理量のヒドロコルチゾンを経口投与することでコントロールが可能であった。

オプジーボ、ヤーボイの投与中に倦怠感、食欲不振が認められた場合は、内分泌障害を視野に入れて診察を行うとともに、ACTHや血中コルチゾール等の内分泌機能検査の定期的な実施が必要である。

Kobayashi T, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779を基に名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 病院助教 小林朋子先生監修のもと作成

※オプジーボの国内で現在承認されている悪性黒色腫に対する用法・用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。」です。

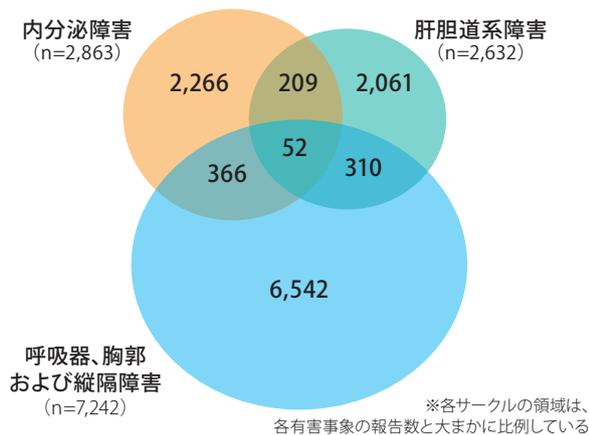
Topics ①

米国有害事象報告システムの解析から 最優先で検討すべきirAEとして 内分泌障害、肝胆道系障害、呼吸器障害を特定

Raschi E, et al. Target Oncol. 2019; 14: 205-221

米国食品医薬品局 (FDA) 有害事象報告システム (FAERS) における2004~2018年の抗がん剤およびICI (免疫チェックポイント阻害薬: ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ) 使用に関連した有害事象報告47,266件に基づく不均衡分析と、32文献の系統的レビューの結果、今後最優先で検討すべきirAEとして「内分泌障害」「肝胆道系障害」「呼吸器障害」が同定された。CTLA-4阻害薬では下垂体炎、副腎機能不全、下垂体機能低下症など、PD-1/PD-L1阻害薬では甲状腺機能障害、肺臓炎、胆管炎、腫瘍偽増悪などの発現が多かった。また内分泌系、肝胆道系、呼吸器系のirAEは、時に重複して発現することが報告された (図)。

図 内分泌障害、肝胆道系障害、呼吸器障害の重複*



Reprinted by permission from Springer Nature, Target Oncol, Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities From Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System, Emanuel Raschi et al., ©2019

Topics ②

フランス医薬品安全性監視データベース解析から、 下垂体機能障害はあらゆるがん種、あらゆる 免疫チェックポイント阻害薬により発現し得ることが示唆

Garon-Czmlil J, et al. Sci Rep. 2019; 9: 19419

フランス医薬品安全性監視データベース (FPVD) のデータを用いてICI (イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ) 使用時における下垂体機能障害の発現率や特徴を検討するため、レトロスペクティブ解析を行った結果は以下の通りである。

- 2018年4月までに報告されたICI関連内分泌障害249例のうち下垂体機能障害は94例であった。
 - 最も関与していたICIはイピリムマブ (43%) であった。
 - 患者の88%に疲労や頭痛などの症状があった。
 - 下垂体機能障害発現までの期間中央値はイピリムマブ単剤またはニボルマブとの併用で83日、ニボルマブ等PD-1阻害薬単剤では165日と、イピリムマブを含む治療で有意に早かった ($p=0.0001$ 、ANOVAおよびStudent's t検定)。
 - 下垂体機能障害に伴う副腎機能障害は、甲状腺機能障害よりも発現頻度が高かったことも示唆された。
- ICI関連下垂体機能障害はホルモン補充療法で対処可能であるが、完全回復は難しく、発現後は腫瘍内科的、内分泌的ケアが長期にわたり必要となる。

ICI治療時は多腺性自己免疫症候群2型 (APS-2) の発現にも警戒が必要

Shi Y, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105; dga553

世界の主要なデータベースを検索した結果、ICI投与によるirAEとして、多腺性自己免疫症候群2型 (APS-2) が2020年2月18日までに30例 (文献26例、医薬品安全性監視データベース5例; うち重複1例) 報告されていた*。文献報告26例におけるAPS-2診断時の年齢中央値は62歳で、内分泌疾患の組み合わせは1型糖尿病 (T1DM) + 自己免疫性甲状腺疾患が20例で最も多かった (表)。26例中8例は1つ以上の甲状腺抗体陽性であり、T1DM患者24例中10例は抗膵β細胞抗体陽性であった。また26例中14例はHLA遺伝子型を検討し、うち10例 (71.4%) でHLA-DR4が同定された。これはAPS-2自然発生患者における割合 (35.2%)¹⁾ より高く、PD-1阻害薬誘発性糖尿病患者における割合 (76%)²⁾ と同程度であった。ICI投与によるT1DMまたは糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) に対しては標準的なインスリン療法が行われ、26例中22例が血糖コントロール可能であった。甲状腺機能低下症にはレボチロキシン補充療法などが行われた。ICI治療開始後は、同時多発する内分泌系AEの発現に注意してスクリーニングを行い、APS-2診断の遅れを最小化して、致死的なDKAや副腎クリーゼを回避することが重要である。

*PubMedなど5つのデータベースにおいてニボルマブ、内分泌疾患、APSなどのキーワードで文献を検索した結果2,768件が抽出された。このうちICIの種類や治療状況、既往歴、臨床検査値などが記録されている244件が抽出され、うち26件がAPS-2として同定された。また、米FDAおよび欧州医薬品庁の医薬品安全性監視データベースから同様の検索で抽出された102,883例のうち5例がAPS-2と同定され、うち重複している1例を除く、合計30例でAPS-2の特徴を検討した。

表 ICI治療が誘発したAPS-2患者背景 (文献報告の26例)

因子		数	因子 (続き)		数
原因となったICI、n			ICI治療開始からAPS-2発症までの期間		
PD-1阻害薬		20	施行サイクル数、サイクル [範囲]		4 [1-17]
ペムブロリズマブ/ニボルマブ/不明		14/5/1	発症までの期間、週 [範囲]		11.5 [3-52]
PD-L1阻害薬		2	自己抗体	抗膵β細胞抗体、陽性例/検査例、n (%)	
CTLA-4阻害薬		4		GAD抗体	10/24 (41.7)
疾患の組み合わせ	T1DM+アジソン病	2	ZnT8抗体	1/9 (11.1)	
	T1DM+甲状腺疾患	20	ICA	1/10 (10)	
	T1DM+アジソン病+甲状腺疾患	2	IA-2抗体	3/19 (15.8)	
	アジソン病+甲状腺疾患	2	IAA	1/9 (11.1)	
患者背景	性別 男性/女性、n	16/10	抗体≥1種類	10/24 (41.7)	
	人種 アジア人/白人、n	4/22	抗体≥2種類	3/24 (12.5)	
	年齢中央値、歳 [範囲]	62 [23-83]	抗甲状腺抗体、陽性例/検査例、n (%)		
がん種	肺腺癌	3	TPOAb	6/26 (23.1)	
	悪性黒色腫	14	TgAb	1/26 (3.8)	
	肺癌	1	TRAb	2/26 (7.7)	
	非小細胞肺癌	1	抗体≥1種類	8/26 (30.8)	
	耳下腺癌	1	抗21ヒドロキシラーゼ抗体、n	2	
	腎細胞癌	1	抗副腎皮質抗体、n	1	
	肉腫様扁平上皮癌 (顎)	1	抗腫瘍効果、PD/PR/CR/報告なし、n	5/7/9/5	
	扁平上皮癌	2	自己免疫疾患の既往歴、n	4	
	扁平上皮癌 (中咽頭)	1	2型糖尿病の既往歴、n	2	
	扁平上皮癌 (頸部)	1	治療の同意撤回、あり/なし、n	9/16	

数値は中央値、[範囲]、(%)で示す

Yun Shi et al. ICIPs-Induced Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 2: A Review of the Literature and a Protocol for Optimal Management. J Clin Endocrinol Metab. 2020, 105(12), dga553, doi: 10.1210/clinem/dga553, Translated and reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society. OUP and the Endocrine Society are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Ono Pharmaceutical Co., Ltd and Bristol-Myers Squibb is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

メモ

APS (autoimmune polyglandular syndrome/autoimmune polyendocrine syndrome: 多腺性自己免疫症候群) とは、自己免疫性多内分泌腺症候群とも呼ばれ³⁾、複数の内分泌腺や他臓器に自己免疫性疾患を合併する症候群。疾患の組み合わせで1型~4型に分けるNeufeldらの分類と、原因遺伝子の明確な1型とそれ以外の2型の2つに分けるEisenbarthらの分類がある⁴⁾。本論文で示された2型 (APS-2) は、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、副腎皮質機能低下症 (アジソン病) のうち2種類以上を合併するものと定義されたため、Neufeldらの分類に従ったものと考えられる。

1) Weinstock C, et al. Tissue Antigens. 2011; 77: 317-324

2) Stamatouli AM, et al. Diabetes. 2018; 67: 1471-1480

3) 小児慢性特定疾病情報センターホームページ https://www.shouman.jp/disease/details/05_16_030/ (自己免疫性多内分泌腺症候群 2型)

4) 門脇孝ほか 編、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

1. 警告

- 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}				
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL	
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤 2成分	適量	適量	適量	適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
 注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	オプジーボ 点滴静注120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
 - 1 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
 - (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 - 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
 - 3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 4 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^{注)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
 - 5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 6 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]
 - (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 7 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]
 - (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 10 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]
 - (治療切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
 - 13 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水

- 和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
- 15 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
- 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 17 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]
- (食道癌における術後補助療法)
- 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]
- (原発不明癌)
 - 21 「[原発不明がん診療ガイドライン]」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
 - 22 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
 - (尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
 - 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
 - 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
 - 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
- (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
- (がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (根治切除不能な進行・再発の食道癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

(食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- (悪性黒色腫)
 - 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照](**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**)
 - 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照](**根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**)
 - 5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - (**治癒切除不能な進行・再発の胃癌**)
 - 8 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
 - 9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
 - 10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]
 - 11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照](**切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫**)
 - 12 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - (**根治切除不能な進行・再発の食道癌**)
 - 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]
 - 15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照](**食道癌における術後補助療法**)
 - 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - (**原発不明癌**)
 - 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - (**尿路上皮癌における術後補助療法**)
 - 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 2 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
- 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]
- 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
- 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- * 9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照](**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**)
- 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 間質性肺炎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
 - 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
 - 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
 - 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
 - 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胎・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
 - 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
 - 9.7 小児等
(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
 - 9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと¹⁾。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 間質性肺炎疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患(3.6%、6.2%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
- 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.2%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.6%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。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うこと。[8.4参照]
- 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{注1)})があらわれることがある。[8.10参照]
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
- 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、肝炎(0.3%、1.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.8%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.4%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、1.0%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
- 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.12 脳炎(0.1%未満、0.2%)
- 11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
- 11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
- 11.1.16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
- 11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎 (0.3%, 0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

* 11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%, 0.3%) [8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Mechanism, Clinical Manifestation, and Severity. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, gastrointestinal, general, immune, infection, and metabolic/nutritional disorders.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Mechanism, Clinical Manifestation, and Severity. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, and gastrointestinal disorders.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Mechanism, Clinical Manifestation, and Severity. Rows include general symptoms, immune system, infection, metabolic/nutritional, bone/joint, nervous system, and urinary system.

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

- 14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。
14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。
14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。
14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22μm)を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

- 15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)

- 21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- (オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

プロモーション提携

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

* 2022年10月改訂

電話 0120-093-507 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月
薬価収載	2021年11月	2015年8月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	(和名) ヤーボイ [®] 点滴静注液 20mg ヤーボイ [®] 点滴静注液 50mg
	(洋名) YERVOY [®] Injection
一般名	イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination)

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分	1バイアル中の分量	
	4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	20mg 50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg 31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg 58.4mg
	D-マンニトール	40mg 100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg 0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg 1.10mg
	その他pH調節剤を含有する。	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 5.4 IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
 - 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]
- 注1) International Metastatic RCC Database Consortium

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。
投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
・Grade 3以上の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0に準じる。

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.3 ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占

める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ(遺伝子組換え)単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ(遺伝子組換え)を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.7, 17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分にを行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分にを行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分にを行うこと。[11.1.10参照]
- **8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 大腸炎(6.6%、4.2%)、消化管穿孔(1.3%*、0.1%未満)
死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.6%)

[1.2参照]

11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺炎疾患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺炎疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)

[8.5参照]

11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)

[8.6参照]

11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

****11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)**

[8.7参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

*:単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、痔炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコロン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労(21.2%)、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
**眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低下、結膜炎、眼の異物感、フォークト小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼			眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、痔炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

**2022年10月改訂(第10版)
*2022年7月改訂(第9版)

*製造販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジン併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブ併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL[1バイアル]

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL[1バイアル]

<https://www.iraeatlas.jp>