

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

New Knowledge

vol. 2
March
2021

肺障害

監修 釘持 広知 先生

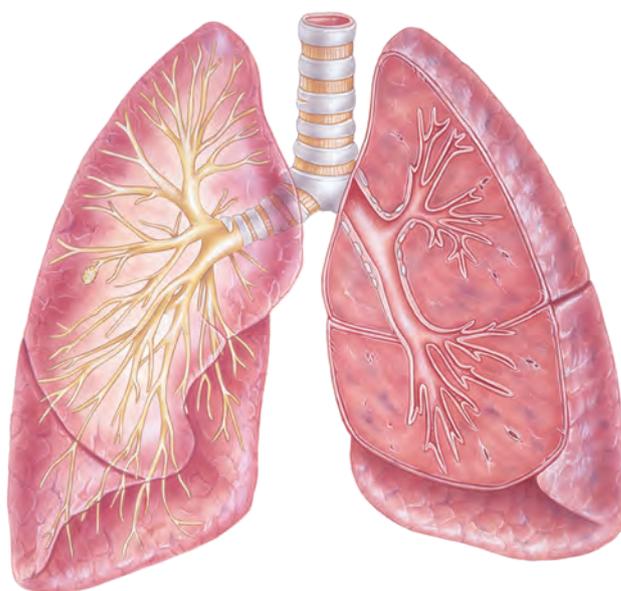
静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科 医長

楠本 昌彦 先生

国立がん研究センター中央病院
放射線診断科 科長

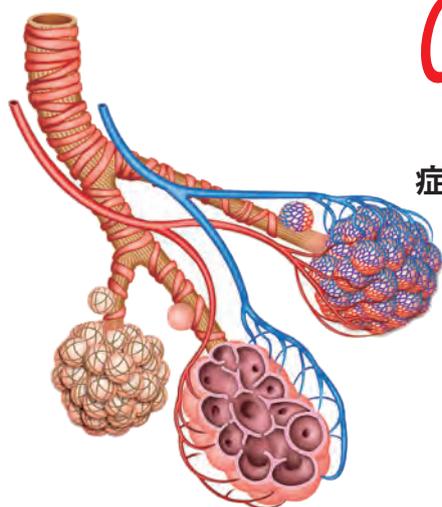
Journal Club

- ①非小細胞肺癌と悪性黒色腫におけるニボルマブ関連肺臓炎の放射線画像的特徴
- ②PD-1阻害薬治療を施行した非小細胞肺癌患者における間質性肺疾患既往と免疫関連肺臓炎の関連



Case Report

症例① オプジーボ投与により薬剤性肺炎を発症（放射線肺炎が再燃）した症例



非小細胞肺癌と悪性黒色腫におけるニボルマブ関連肺臓炎の放射線画像的特徴

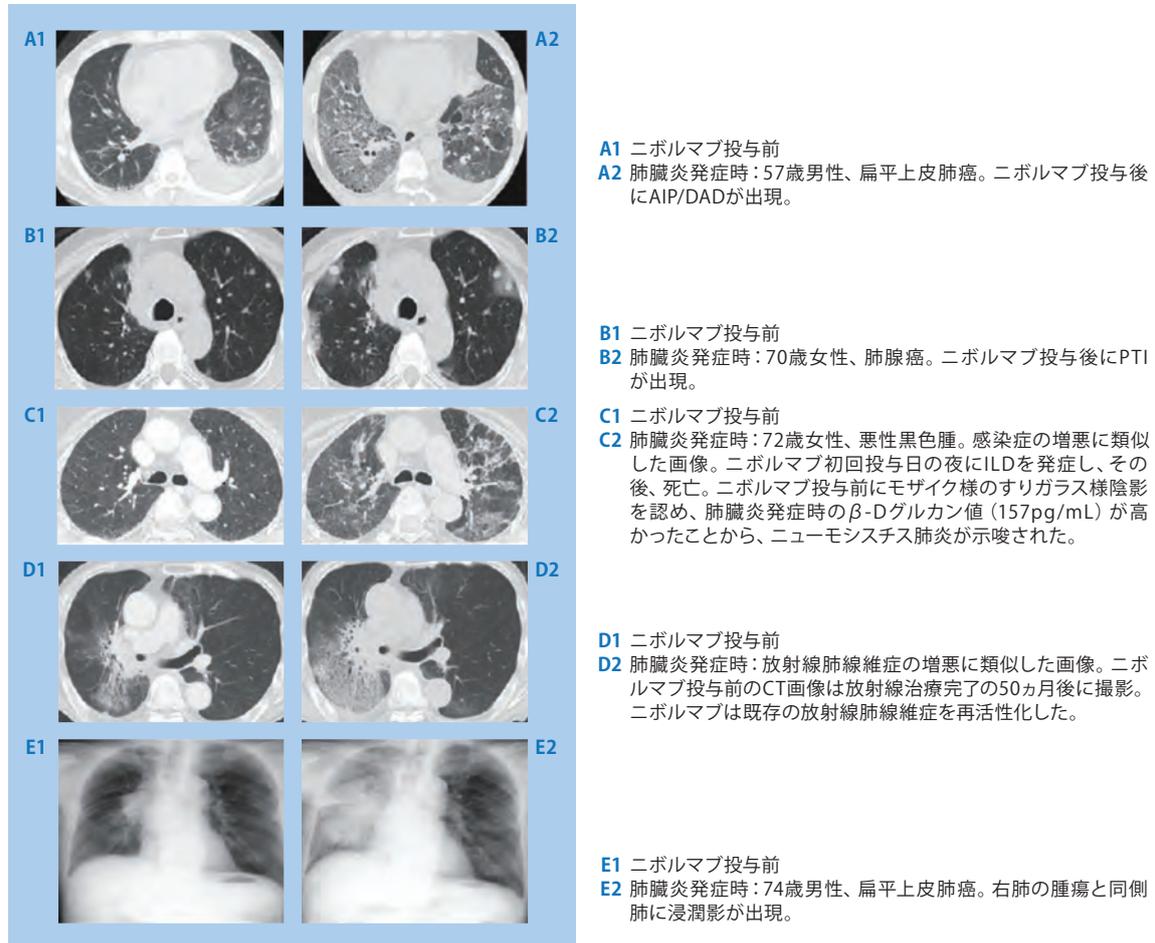
Baba T, et al. Future Oncol. 2019; 15: 1911-1920

[利益相反] 本研究は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よる支援を受けて実施された。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 スクイブ株式会社から資金を受領している者が含まれる。

非小細胞肺癌 (NSCLC) を対象としたニボルマブの第Ⅲ相試験では約4~5%にニボルマブ関連肺臓炎 (irAE肺炎) が発症したが^{1,2)}、実臨床におけるニボルマブ関連肺臓炎の特徴は明らかになっていない。本研究では、日本で実施されたニボルマブの全例市販後調査 (PMS) における肺臓炎患者のデータを用いて、実臨床におけるニボルマブ関連肺臓炎の特徴を検討した。対象は、2016年11月末までにニボルマブ投与を受けた NSCLCあるいは悪性黒色腫患者のうちirAE肺炎 [ニボルマブ関連の間質性肺疾患 (ILD) または肺臓炎] と診断され、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の使用歴のない144例とした。胸部放射線科医らで構成されるILD専門中央評価委員会がCT画像を評価して画像特性を分析するとともに、従来の薬剤性肺障害ではみられない腫瘍周囲のすりガラス様陰影 (PTI: peritumoral infiltration) を認めたPTI群、認めなかった非PTI群に分け、患者背景や転帰を比較した。

細胞障害性抗がん剤や分子標的治療薬による肺臓炎で典型的な従来型画像パターンは91例 (63.2%)、非従来型の画像パターンは53例 (36.8%) で認められた。観察された肺臓炎 (図1) では、非従来型のうちPTI (図1-B) が23例、既存肺感染症の増悪 (図1-C) が4例、放射線肺線維症の増悪 (図1-D) が23例、腫瘍と同側肺の浸潤影 (図1-E) が23例で認められた。また患者背景は、PTI群 (23例) と非PTI群 (121例) とで大きな違いはなかった。irAE肺炎発症前のCT画像で間質性肺炎の所見が認められなかった患者割合はPTI群が非PTI群に比べ有意に高く (p=0.0017, Wilcoxon順位和検定)、irAE肺炎発症時に最も多かったCT画像パターンはすりガラス様陰影、次いでコンソリデーション、最も多かったILDパターンは特発性器質化肺炎 (COP: cryptogenic organizing pneumonia) であった。

図1 ニボルマブ関連肺臓炎の代表的な画像パターン



Used with permission of Future Medicine Ltd.

PTI群の全例、非PTI群の114例でコルチコステロイドが投与された結果、回復/回復中はPTI群の95.7%、非PTI群の72.7%、ILD関連死はそれぞれ4.3%、19.8%であった(表1)。また急性間質性肺炎(AIP: acute interstitial pneumonia)/びまん性肺胞傷害(DAD: diffuse alveolar damage)パターンを呈した19例中13例がILD関連で死亡し、その全例でPTIは認められなかった。

表1 肺臓炎の転帰と抗腫瘍効果

| | 全患者 (n=144) | PTI群 (n=23) | 非PTI群 (n=121) | p値 |
|--------------------|-------------|-------------|---------------|----------------------------|
| 肺臓炎の転帰、例数 (%) | | | | |
| 回復/回復中 | 110 (76.4) | 22 (95.7) | 88 (72.7) | † (0.0171) ^w |
| 変化なし | 10 (6.9) | 1 (4.3) | 9 (7.4) | |
| 増悪 | 23 (16.0) | 0 (0) | 23 (19.0) | |
| 不明 | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.8) | |
| ILD関連死 | 25 (17.4) | 1 (4.3) | 24 (19.8) | N.S. (0.0723) ^x |
| ニボルマブの抗腫瘍効果、例数 (%) | | | | |
| CR | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | † (0.0025) ^w |
| PR | 41 (28.5) | 12 (52.2) | 29 (24.0) | |
| SD | 49 (34.0) | 9 (39.1) | 40 (33.1) | |
| PD | 36 (25.0) | 1 (4.3) | 35 (28.9) | |
| 不明/判定不能 | 18 (12.5) | 1 (4.3) | 17 (14.0) | |

† : p<0.05 (PTI vs 非PTI)
w : Wilcoxon順位和検定
x : χ^2 検定
N.S.: 有意差なし

Used with permission of Future Medicine Ltd.

ディスカッション

- irAE肺炎発症時のCT画像では、細胞障害性抗がん剤やEGFR-TKIによるILDに典型的な画像に加え、PTIや既存肺感染症の増悪、放射線肺線維症の増悪、腫瘍と同側肺に局限する浸潤影などが見られた。
- AIP/DADパターンがPTI群の4.3%、非PTI群の14.9%に認められ、その約2/3がILDに関連して死亡したことから、AIP/DADパターン患者は死亡高リスクとして注意深くモニタリングする必要がある。
- 本研究でILDによる死亡率が17.4%と既報の9.4%³⁾より高いのは、臨床試験ではPS良好でILDを有する患者を除外していたことに起因すると考えられる。本研究では、32.7%の患者においてirAE肺炎発症前のCT画像でILD所見が認められており、それがirAE肺炎による死亡率を上昇させた可能性がある。
- 本研究の限界は、本研究では全例市販後調査のデータを使用しているがすべての肺臓炎が報告されているわけではないこと、ILDはCT画像に基づき評価されており病理学的証拠はないこと、ニボルマブの抗腫瘍効果はRECISTに基づいていないこと、などである。

まとめ

- irAE肺炎を発症した非小細胞肺癌および悪性黒色腫患者において、従来の薬剤性肺障害とは異なるCT画像パターン(PTI、既存肺感染症の増悪、放射線肺線維症の増悪、腫瘍と同側肺の異常陰影)が認められた。今後はこの画像パターンにも注意が必要である。
- PTIを示した患者はステロイド反応性が良好であったことから、ニボルマブによる免疫増強が免疫チェックポイント阻害薬関連肺臓炎の潜在的な病因である可能性が示唆された。

1) Brahmer J, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 123-135
2) Borghaei H, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1627-1639
3) Delaunay M, et al. Eur Respir J. 2017; 50: 1700050

PD-1阻害薬治療を施行した非小細胞肺癌患者における間質性肺疾患既往と免疫関連肺臓炎の関連

Shibaki R, et al. Cancer Immunol Immunother. 2020; 69: 15-22

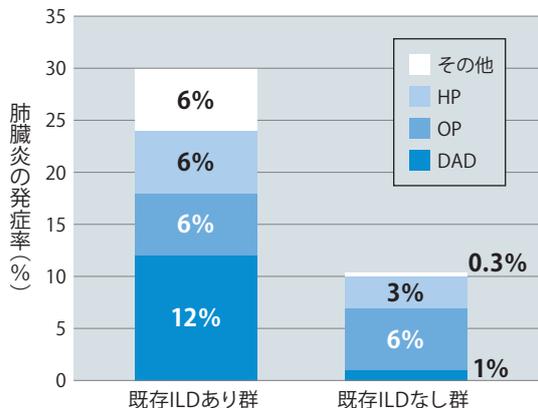
[利益相反] 著者に小野薬品工業株式会社およびプリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社から資金を受領している者が含まれる。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 治療時にはICI関連肺臓炎が一定の割合で発症し、10%程度で発現したとの報告¹⁾もあるが、間質性肺疾患 (ILD) 既往の肺癌患者におけるPD-1阻害薬の安全性は十分には検討されていない。今回、ニボルマブ等のPD-1阻害薬治療を受けた非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者において既存ILDがPD-1阻害薬による肺臓炎にどのような影響を及ぼすか後ろ向きに検討した。

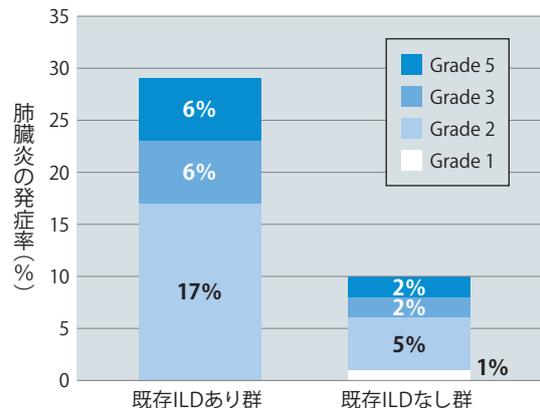
対象は、2015年12月1日～2018年5月31日までにPD-1阻害薬治療を受けた進行または再発性NSCLC患者331例とした。そのうち治療開始前にILDを有した群 (既存ILDあり群) は17例、有していなかった群 (既存ILDなし群) は314例であった。治療開始後の肺臓炎発症率は、既存ILDあり群で5例 (29%;びまん性肺胞傷害 (DAD : diffuse alveolar damage) 2例、器質化肺炎 (OP : organizing pneumonia-like)、過敏性肺炎 (HP : hypersensitivity pneumonitis)、その他が1例ずつ)、既存ILDなし群で31例 (9.9%; OP19例、HP8例、DAD3例、その他1例) と、既存ILDあり群で有意に高かった ($p=0.027$, Fisherの正確検定)。肺臓炎発症患者における既存ILD有無別のCT画像パターンの分布は図1-Aに示す通りであり、DADパターンの割合が既存ILDあり群で既存ILDなし群に比べ有意に高かった (12% vs. 1.0%, $p=0.023$, Fisherの正確検定)。肺臓炎の重症度 (CTCAE) は、既存ILDあり群でGrade 1が0例、Grade 2が3例、Grade 3が1例、Grade 5が1例、既存ILDなし群ではそれぞれ3例、16例、7例、5例であった (図1-B)。なお、Grade 3以上およびGrade 5の肺臓炎はいずれも既存ILDの有無による有意差を認めなかった。治療開始から肺臓炎発症までの期間中央値は、既存ILDあり群で1.3ヵ月、既存ILDなし群で2.3ヵ月であった。肺臓炎の累積発症率は、治療開始1ヵ月後に既存ILDあり群で12%、既存ILDなし群で3.2%、3ヵ月後にそれぞれ34%、6.4%であった。またKaplan-Meier法による肺臓炎の累積発症率は、既存ILDあり群で既存ILDなし群に比べ有意に高く [ハザード比4.4、95%CI: 1.5-10、 $p=0.01$, log-rank検定 (図2)], Cox比例ハザード回帰モデルを用いて既存ILDの有無、喫煙、性別、組織型のハザード比を推定した結果、既存ILDの有無のみが薬剤性肺臓炎の発現と有意に関連していた。肺臓炎発症患者の36例中29例 (81%) がステロイド治療を受け、その後OPパターンの肺臓炎発症患者2例 (Grade 1およびGrade 2が各1例) でICIを再開した。なお肺臓炎を発症した36例中、既存ILDあり群の1例、既存ILDなし群の5例が肺臓炎により死亡した。

図1 肺臓炎患者における既存ILD有無別の肺臓炎発症率

[A] CT画像パターンの分布

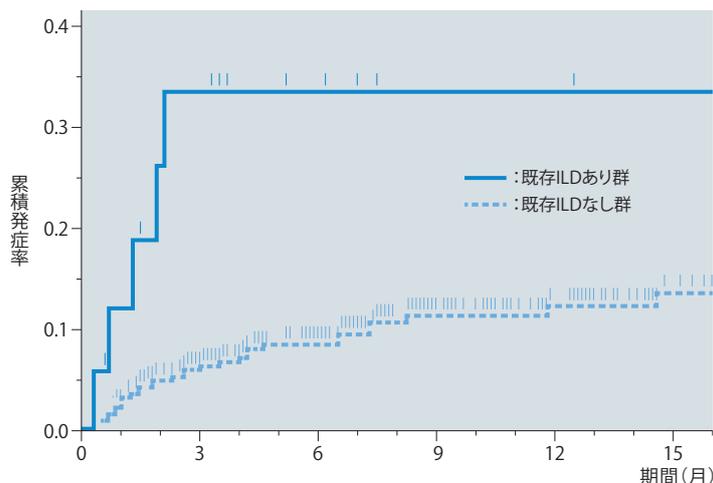


[B] 肺臓炎の重症度 (CTCAE) 分布



Reprinted/Translated by permission from Springer Nature: Cancer Immunol Immunother. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody., Ryota Shibaki et al., ©2020

図2 肺臓炎の累積発症率



Reprinted/Translated by permission from Springer Nature: Cancer Immunol Immunother. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody, Ryota Shibaki et al., ©2020

ディスカッション

- PD-1阻害薬治療開始時点で既存ILDありの場合、肺臓炎発症率は29%と既存ILDなしの9.9%に比べ有意に高く、既存ILDはPD-1阻害薬治療開始後の肺臓炎発症と有意に関連していた。また、肺臓炎の発現時期は、既存ILDなしの患者に比べて既存ILDありの患者で早く、PD-1阻害薬治療開始後3カ月以内に生じていた。
- 既存ILDは、従来の化学療法や分子標的治療薬における肺臓炎のリスク因子であるが^{2,3)}、PD-1阻害薬治療においても同様にリスク因子である可能性がある。
- 既報では、PD-1阻害薬による肺臓炎のCT画像ではOPパターンが最も多いと報告されており¹⁾、本研究でも同様であった。しかし、既存ILDありの患者ではDADパターンが最も多く40%を占めた。既存ILDの有無によってCT画像パターンの分布が異なる理由として、既存ILDによる肺の慢性的な炎症がDADパターンにつながったと考えられる。
- 既報ではICI関連肺臓炎の発症時期に大きな幅があり¹⁾、本研究においても既存ILDなしの患者では同様の傾向がみられたが、既存ILDありの患者では治療開始から3カ月以内と比較的早期の発症が多かった。この現象も、既存ILDから続く慢性の肺臓炎が背景にあると考えられる。既存ILDありの患者については、PD-1阻害薬投与開始から3カ月以内は肺臓炎の発症を警戒して密にフォローアップする必要がある。
- 分子標的治療薬または化学療法で治療を受けた急性ILD発症患者のILDによる死亡率は約30%との報告³⁾がある一方、本研究のPD-1阻害薬治療を受けた患者における肺臓炎による死亡率は全体で17%、既存ILDありの患者で20%であり、既存ILDの有無による差は認められなかった。
- 本研究の限界は、後ろ向き研究であること、既存ILDの確認と薬剤誘発性肺臓炎の進展はほとんどが放射線画像でしか確認しておらず生検等はまれであったこと、重度の既存ILDありの患者ではPD-1阻害薬の使用を避けることが多いため、既存ILDありの患者における肺臓炎の発症率は実際とは異なる可能性があることである。

まとめ

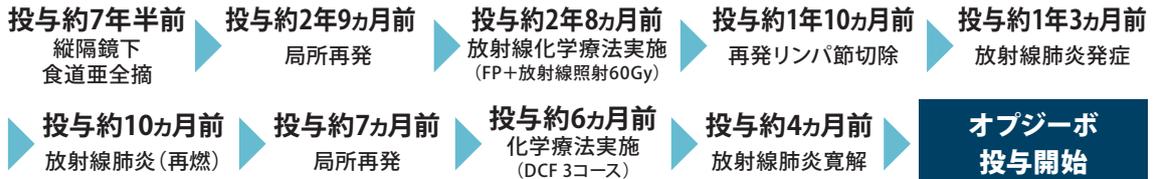
- PD-1阻害薬による肺臓炎は、既存ILDありの患者となしの患者とで発現頻度、発現時期が異なった。
- これらの結果から、PD-1阻害薬による治療開始前にILDを有していた患者では、肺臓炎の早期発見と治療のため、サーベイランスを増やすことが重要と考えられた。

1) Nishino M, et al. Clin Cancer Res. 2016; 22: 6051-6060
 2) Ando M, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 2549-2556
 3) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1348-1357

症例① オプジーボ投与により薬剤性肺炎を発症(放射線肺炎が再燃)した症例

| | |
|-------|------------------------------|
| 年齢、性別 | 50歳代、男性 |
| 原 発 | 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 |
| 転 移 等 | リンパ節転移あり |
| 既 往 歴 | 放射線肺炎 |
| 喫 煙 歴 | 30歳まで20本/日/10年 |

治療歴



治療経過(画像所見)

図1 CT画像

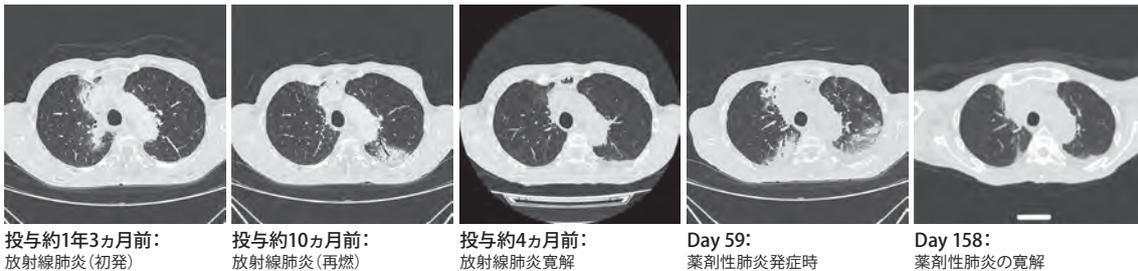
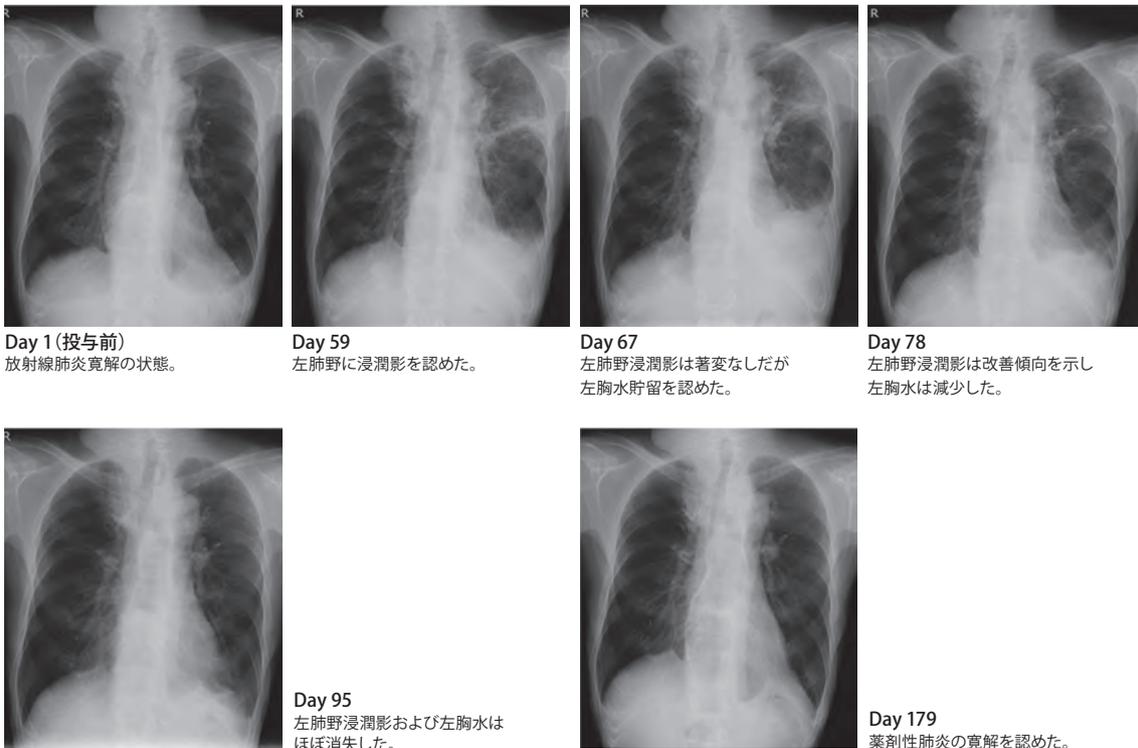


図2 胸部X線画像



Case Report

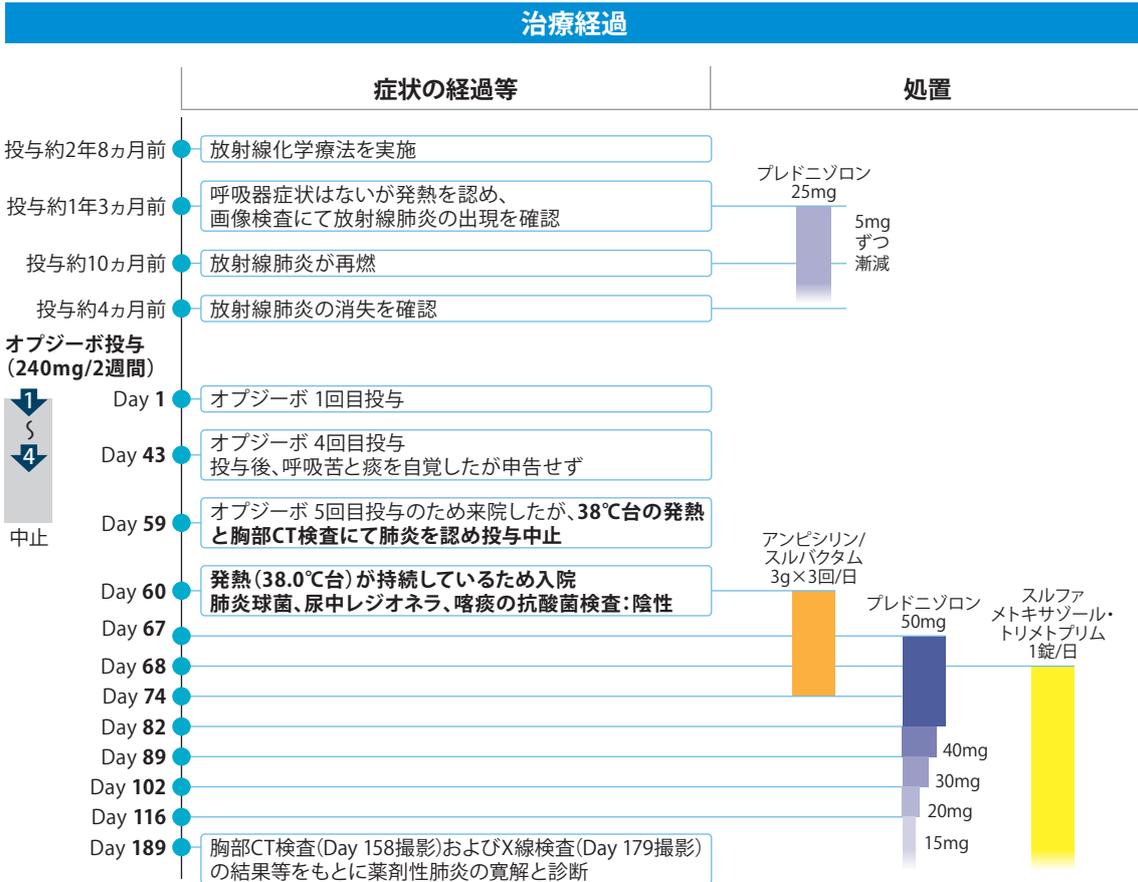
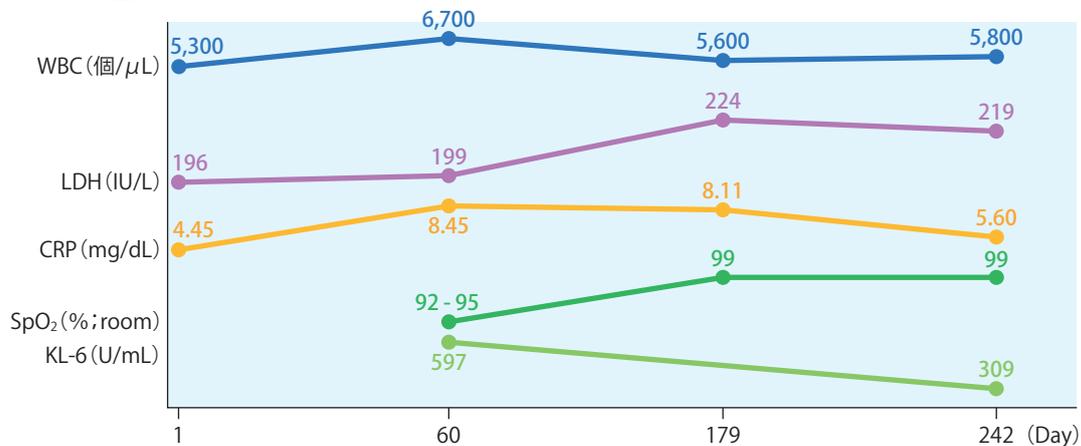


図3 臨床検査値



担当医からのコメント

オブジーボ5回目投与予定にて来院した際にCT検査で肺炎を認め、投与を中止した症例である。ステロイド治療により症状は改善し、画像上陰影も軽快した。

専門医からのコメント

胸水および放射線肺炎初発・再燃時と同様の部位に陰影が発現しており、オブジーボによる薬剤性もしくは放射線肺炎の再燃と考えられる症例であったが、ステロイド治療で症状は改善している。画像的变化を認めた場合は、オブジーボによる肺関連有害事象の対処法アルゴリズムに則り、オブジーボの投与中止が推奨される。

症例提供：京都府立医科大学 外科学教室 消化器外科学部門 講師(学内) 塩崎 敦先生
京都府立医科大学 外科学教室 消化器外科学部門 准教授 藤原 斉先生

Topics ①

ICI関連肺臓炎の病理組織学的特徴として 泡沫化マクロファージと肺胞上皮細胞の空胞化を確認

Larsen BT, et al. Am J Surg Pathol. 2019; 43: 1331-1340

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による治療後にICI関連肺臓炎 (irAE肺炎) を発症した患者のうち、肺組織サンプル採取を受けた9例を用いて、irAE肺炎の病理組織学的な特徴と背景因子、治療転帰などとの関連を検討したところ、以下の結果が示された。

特徴

- 全例で、肺胞内における泡沫化マクロファージの斑状集積とII型肺胞上皮細胞の空胞化を認めた。
- 9例中6例で微量な好酸球の散在を認めた。
- 組織学的には器質化肺炎 (OP: organizing pneumonia-like) のパターンが最も多く9例中7例で認められた。これらはirAE肺炎に特異的な特徴ではないが、irAE肺炎を疑う際の証拠となる可能性がある。

転帰

- OPパターンを発現した7例全例が無症状～軽症であった。
- 残りの2例は重度かつ急性の肺障害を示す特徴を有し、うち1例は急性線維素性肺臓炎パターンを示して肺胞隔壁浮腫と肺胞内に大量のフィブリン析出を認め、発症9日後に死亡した。また残り1例はびまん性肺胞傷害 (DAD: diffuse alveolar damage) パターンを示し、肺胞内に好酸性の硝子膜を大量に認めて急性呼吸器不全をきたし、発症の8日後に死亡した。
- 9例全例でICI治療は中止され、患者2例 (1例は無症候性、もう1例は微熱のみ) は支持療法のみを受けた。残りの7例はすべてコルチコステロイドおよび広域抗生剤を投与された。

Topics ②

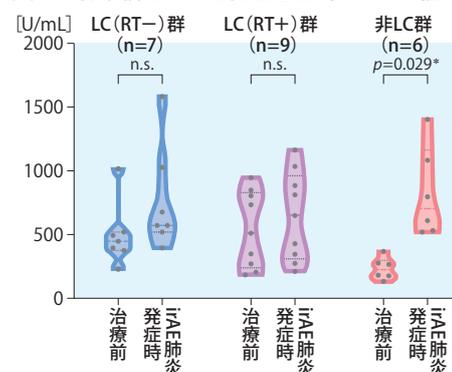
ICI関連肺臓炎発症の非肺癌患者は、発症時に血清KL-6値が有意に上昇

Nobashi TW, et al. Br J Radiol. 2020; 93: 20200409

irAE肺炎の臨床的・画像的特徴を明らかにする目的で、ICI投与患者247例をirAE肺炎の発症群と非発症群、および肺癌 (LC) 群と非LC群に分けて後ろ向きに比較した結果は下記の通りであった。

- irAE肺炎発症群26例では非発症群221例に比べ、甲状腺機能障害や発疹等といったその他のirAE発現率が有意に高かった (63% vs. 34%, $p=0.0056$, Fisherの正確検定)。
- irAE肺炎発症群をLC群19例と非LC群7例に分けて比較した結果、LC群ではirAE肺炎発症日が有意に早かった (78日 vs. 186日, $p=0.0034$, Kruskal-Wallis検定)。
- irAE肺炎発症時の血清KL-6値は、非LC群で有意に上昇し、LC群では上昇を認めなかった ($p=0.029$, Mann-Whitney U検定とBonferroni調整) (図)。
- irAE肺炎発症群で最多のCT所見はOPパターンとすりガラス様陰影であった。
- LC群では浸潤影と牽引性気管支拡張、左右非対称の影を認め、非LC群では左右対称の浸潤影が多かった。非LC患者における血清KL-6値の上昇はirAE肺炎診断の助けになる可能性がある。

図 ICI治療前とirAE肺炎発症時のKL-6値



RT:放射線治療 * :Mann-Whitney U検定とBonferroni調整
Republished with permission of Clinical and radiological features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer and non-lung cancers, from Tomomi W Nobashi et al., 93 (1115): 20200409, 2020; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Topics ③

ICI治療開始後、早期にICI関連肺臓炎を発症した患者は肺臓炎再発が高リスク

Asher N, et al. Oncologist. 2019; 24: 640-647

[利益相反] 著者にブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社から資金を受領している者が含まれる

irAE肺炎の適切な管理法と回復後のICI再投与に関する知見は十分ではない。そこで、irAE肺炎回復後に肺臓炎を再発した悪性黒色腫(MM)患者の臨床的・画像的な特徴を評価した。

irAE肺炎発症

ICI(ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ)治療を受けた転移を有するMM患者386例中19例(4.8%; 単剤療法14例、併用療法5例)にirAE肺炎が発症した。irAE肺炎発症までの期間中央値は、併用療法で単剤療法に比べ有意に短かった(10.3週 vs. 27.5週、 $p=0.015$, Mann-Whitney U検定)。irAE肺炎発症後、ICI中止に加え14例(73.6%)にコルチコステロイドが投与された。投与期間中央値は単剤療法で6週間、併用療法で13.6週間であった。irAE肺炎を発症した19例はすべて治療により肺臓炎が回復し、うち7例でICIが再投与された。

肺臓炎の再発

irAE肺炎回復後の19例中6例で肺臓炎が再発し、うち3例はICI投与再開、残り3例はICI中止を継続(非再投与)した症例であった。ICI非再投与の3例は、再発のない13例に比べ最初の肺臓炎発症までが早く(12.4週 vs. 26.4週)、ステロイド投与期間中央値は短い傾向にあった(5.1週 vs. 10週)。

ICI治療の初期にirAE肺炎を発症した患者は回復後の肺臓炎再発リスクが高いため、ICI再投与の有無に関わらず、より長期のステロイド投与と緩徐な漸減を考慮するべきと考えられる。

Topics ④

ICI関連肺臓炎から回復後もCT画像上で瘢痕や陰影が持続

Johnson DB, et al. Cancer Immunol Res. 2019; 7: 1755-1759

[利益相反] 著者にブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社におけるコンサルタント/諮問委員会のメンバーが含まれる

irAE肺炎では回復後も画像上の異常所見が持続することがある。irAE肺炎の長期的な影響を検討するため、ICI(ニボルマブ、ペムブロリズマブ単剤またはイピリムマブとの併用)治療によるirAE肺炎を発症したMM患者のCT画像と呼吸機能を経時的に評価したところ、結果は下記の通りであった。

- ICI治療を受けたMM患者821例中31例(3.8%)にirAE肺炎を認め、うち23例(74%)が有症状で、息切れ、咳嗽が多く、23例中22例(96%)にコルチコステロイドが投与された。
- CT画像で異常所見を認めるまでの期間中央値は4.8ヵ月、画像パターンはすりガラス様陰影87%、浸潤影39%、結節影32%、胞壁肥厚29%であった。
- 追跡期間中央値は22.1ヵ月で、23例中19例(83%)は呼吸器症状が消失、4例は持続した。
- 最終フォローアップ時にCT画像の異常所見が改善したのは全31例中11例(35%)のみで、14例(45%)で肺炎は改善したが瘢痕/陰影が持続し、6例(19%)で異常所見が持続/増悪した。
- CT画像の異常所見が持続した患者では、改善した患者に比べ高齢でステロイド治療を要した割合が有意に高値であった(各 $p=0.002$ 、 $p=0.007$ 、 χ^2 検定とMann-Whitney U検定)。
- 継続的に肺機能検査を行っていた5例では、経時的に機能改善を認めた。

65%のirAE肺炎患者で症状消失後も持続的な異常画像を認めたことから、呼吸機能への影響等を評価するために継続的な肺機能検査と組織診断が必要と考える。

Topics ⑤

慢性ICI関連肺臓炎は特徴的な病理所見を示し、ステロイド治療が長期化

Naidoo J, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000840

[利益相反] 著者にプリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社におけるコンサルタント/諮問委員会のメンバーが含まれる

ICI関連肺臓炎(irAE肺炎)は通常ステロイドの4~6週投与で管理可能¹⁻³⁾だが、ステロイドの漸減で症状が増悪する“慢性”のirAE肺炎も経験する。慢性irAE肺炎*の特徴等を後ろ向きに検討した結果を以下に示す。

- 2011年1月~2018年7月の間に免疫チェックポイント阻害薬(ICI;ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ)治療を受けた進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者205例と進行悪性黒色腫(MM)患者94例においてirAE肺炎が44例に発現し、うち6例(NSCLC5例、MM1例)が慢性化した。
- 慢性患者6例における肺臓炎発現までの期間中央値は、初回はICI治療開始後12ヵ月、2回目の発現(再発)は初回発現から6週であった。
- 慢性患者の6例中5例において再発時のCT画像で初発時と同様のすりガラス様陰影や浸潤影を認め、気管支肺泡洗浄(BAL)液では再発時に初発時と同様のリンパ球増加を全例で認めた。
- 慢性患者の経気管支生検標本の組織診では、初発時(HE染色)には全例で器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎を認め、再発時の蛍光免疫染色ではPD-1陽性リンパ球の浸潤を認めた。
- すべての慢性患者はステロイド治療を要し、ステロイド10mg以下では臨床的、画像的所見が増悪して再導入が必要になったため、全体のステロイド治療期間中央値は37週におよんだ。

本研究から、irAE肺炎は慢性化し得ること、慢性irAE肺炎は特徴的な病理所見を示し、長期にわたってステロイド投与が必要になることが明らかになった。

*本論文では、慢性irAE肺炎の定義を「肺臓炎発現でICI投与を中断し、ステロイド漸減中に肺臓炎が持続又は悪化し、12週以上の免疫抑制療法を行った場合」としている

1) Brahmer JR, et al. J Oncol Pract. 2018; 14: 247-249

2) Puzanov I, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 95

3) Thompson JA. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16: 594-596

Topics ⑥

ICI関連肺臓炎患者では、肺胞内で免疫調節異常が生じている可能性を示唆

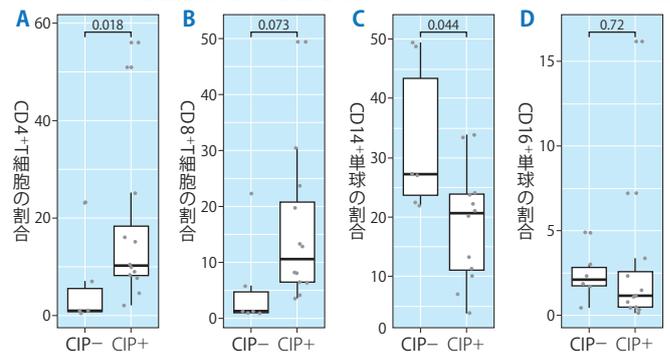
Suresh K, et al. J Clin Invest. 2019; 129: 4305-4315

ICI投与患者において、irAE肺炎発症患者12例、および非発症患者6例のBAL液をirAE肺炎初回治療前に前向きに収集し、肺胞における免疫状況を検討した。

その結果、irAE肺炎患者では非発症患者に比べCD4⁺T細胞の有意な増加(図-A)とCD14⁺単球の有意な減少(図-C)が認められた(各p=0.018、p=0.044、Mann-Whitney検定)。また、irAE肺炎患者ではセントラルメモリーT細胞や炎症を誘発するTNF- α 高産生性のCD8⁺T細胞の増加を認めた一方、PD-1/CTLA-4が高発現する制御性T細胞の減少を認めた。

irAE肺炎患者では、肺胞において炎症誘発性免疫細胞の増加、抗炎症性免疫細胞の減少という免疫調節異常が起こっており、これがirAE肺炎の免疫学的な発症機序と関連している可能性が示唆された。

図 irAE肺炎発症患者と非発症患者のBAL液におけるリンパ球の割合



CIP- : irAE肺炎非発症患者 CIP+ : irAE肺炎発症患者 Mann-Whitney検定
Republished with permission of The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis, from Karthik Suresh et al., 129(10): 4305-4315, 2019; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

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

有効期間：36 箇月

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

| | 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. 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 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 クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジェチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分 | 60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量 | 300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量 | 360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 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

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。[17.1.9-17.1.11参照]
 - 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 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]
(治癒切除不能な進行・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)
 - 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、治癒切除不能な進行・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) 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。
(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]
 - 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。
 - 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。[11.1.2参照]
 - 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)が妊婦末期における胎・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、奇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 肺炎(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, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

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。

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

Table with 2 columns: Package Name and Volume. Rows include 20mg, 100mg, 120mg, and 240mg packages.

●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 | 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
- 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〉

- 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〉
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にのみ投与すること。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3.8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、血中コルチコロビン減少、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、腎尿細管性アシドーシス、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 | |

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とを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とを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]

- 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

ブリストル・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