

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

肝・胆道系障害

監修

水腰 英四郎 先生

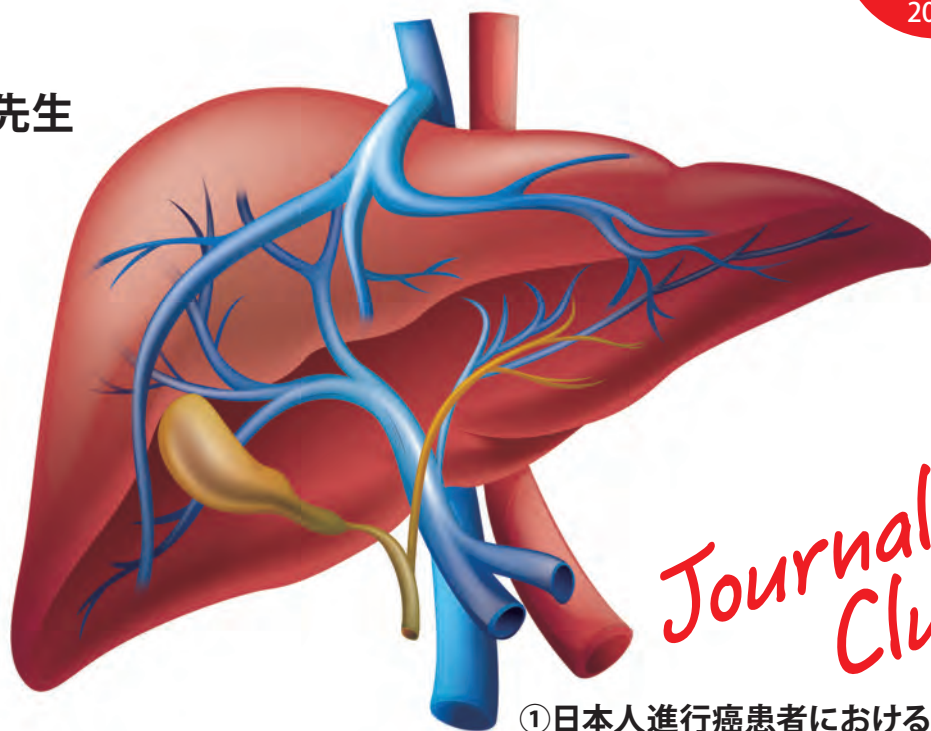
金沢大学大学院
消化器内科学 准教授

総監修

金子 周一 先生

金沢大学大学院
消化器内科学 教授

vol. 3
July
2021



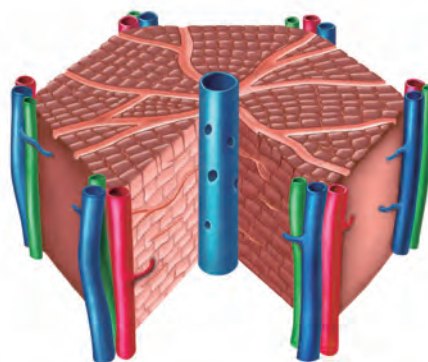
Journal Club

- ①日本人進行癌患者における免疫チェックポイント阻害薬による肝障害のリアルワールドデータ
- ②ICIに関連する免疫関連肝炎：臨床および予後因子

Case Report

症例① オプジーボ投与により胆管炎を
発症した症例

症例② オプジーボ・ヤーボイ併用投与により
肝障害を発症した症例



日本人進行癌患者における免疫チェックポイント阻害薬による肝障害のリアルワールドデータ

Mizuno K, et al. J Gastroenterol. 2020; 55: 653-661

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

要約

背景: 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)により誘発される肝障害は、臨床現場でICIが広く使用されるにつれて発生率が増加している免疫関連有害事象(irAE)である。しかし、免疫関連肝障害(irAE肝障害)の偶発的な危険因子は不明である。そこでirAE肝障害の臨床的特徴を検討した。

方法: 2014年9月から2019年2月の間にICI治療を受けた進行癌患者546例を後ろ向きに研究し、irAE肝障害に関連する因子を検討した。

結果: 観察期間(中央値153日)中にGrade 3以上のirAE肝障害が29例(5.3%)に認められた(Grade 3:n=20、Grade 4:n=8、Grade 5:n=1)。肝障害パターンは肝細胞型6例(20.7%)、胆汁うっ滞型17例(58.6%)、および混合型6例(20.7%)であった。ICI初回投与と開始からirAE肝障害発現までの期間中央値は52日であった。Grade 3以上のirAE肝障害29例のうち4例で非閉塞性胆管拡張を伴う免疫関連胆管炎を示した。多変量解析においてirAE肝障害の発現率と有意に関連していたのは、イピリムマブの使用であった[HR 4.22、95%信頼区間(CI) 1.65-10.80、p=0.003]。

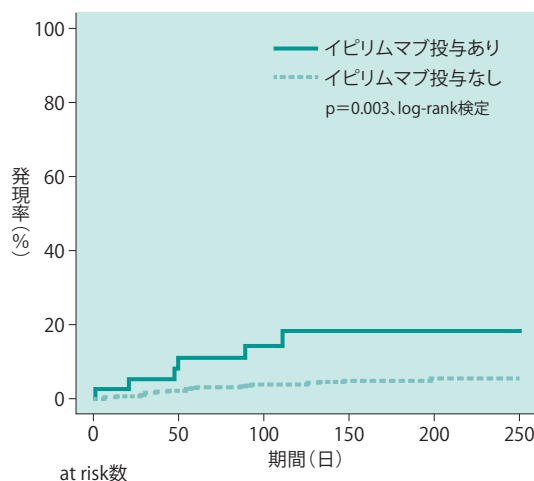
結論: イピリムマブの使用と初回ICI投与後24時間以内の発熱の存在が、irAE肝障害の予測因子であることが認められた。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による肝障害(免疫関連肝障害;irAE肝障害)の発現頻度はGrade 1/2が約1~3%、Grade 3/4が1%未満との報告はあるが¹⁾、予防策や管理方法に関する前向き研究はなく、発症予測マーカーも確立されていない。そこで、2014年9月~2019年2月にニボルマブ、イピリムマブ等のICI治療を受けた進行癌患者546例を対象に、irAE肝障害の臨床的特徴と発症予測マーカーについて後ろ向きに検討した。肝障害パターンを、①肝細胞型[ALT値 \geq 基準値上限(ULN) \times 5またはALT比/ALP比 \geq 5]、②胆汁うっ滞型(ALP値 \geq ULN \times 2またはALT比/ALP比 \leq 2)、③混合型(ALT比/ALP比 $>$ 2および $<$ 5)に分け、臨床的特徴や予後を検討した。

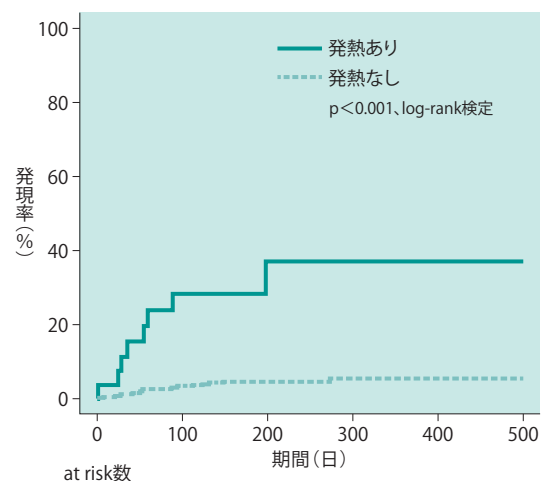
Grade 3以上のirAE肝障害は29例(5.3%)に発現し、うちGrade 3/4/5はそれぞれ20例/8例/1例であった。また肝障害パターンは肝細胞型が6例(20.7%)、胆汁うっ滞型が17例(58.6%)、混合型が6例(20.7%)であった。ICI初回投与と開始からirAE肝障害発現までの期間中央値は52日、ICI投与回数中央値は3回であった。また血清IgGはほぼ全例で正常範囲内であり、抗核抗体(ANA)陽性を示したのは2例のみであった。ICI投与と開始24時間以内に、Grade 1の発熱(38度以上)が29例中8例(27.6%)に認められ、うち3例はICI 2回目投与前、

図 irAE肝障害の発現率

[A] イピリムマブ投与の有無別



[B] ICI投与開始24時間以内の発熱の有無別



	0	50	100	150	200	250		0	100	200	300	400	500
イピリムマブ投与あり	38	32	24	14	3	1	発熱あり	27	14	7	4	3	2
イピリムマブ投与なし	508	437	373	262	177	132	発熱なし	519	383	173	92	60	34

Adapted/Translated by permission from Springer Nature: Springer Nature, J Gastroenterol. Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies, Kazuyuki Mizuno et al., ©2020

残り5例は2回目投与後にirAE肝障害を認めた。多変量解析の結果、irAE肝障害発現に関連するリスク因子としてイピリムマブの使用[ハザード比(HR):4.22、95%信頼区間(CI):1.65-10.80、 $p=0.003$ 、log-rank検定]、ICI投与開始24時間以内の発熱(HR:6.21、95%CI:2.68-14.40、 $p<0.001$ 、log-rank検定)が同定された。またイピリムマブ投与ありの患者、ICI投与開始24時間以内の発熱ありの患者で、それぞれがない患者に比べirAE肝障害の発現頻度が有意に高かった(図)。irAE肝障害発現患者29例中4例で非閉塞性胆管拡張を認める胆管炎を呈し、それぞれ胆汁うっ滞型($n=3$)と混合型($n=1$)であった。

※ALT比、ALP比とは、それぞれの測定値がそれぞれのULNの何倍かを示す値(ALT測定値/ULN、ALP測定値/ULN)

ディスカッション

- 既報では、典型的なirAE肝障害はビリルビン増加の有無に関わらずASTやALT等のトランスアミナーゼ増加がICI投与開始1~3ヵ月後に発現することが多いとされる^{2,3)}。また、irAE肝障害は慢性肝炎の有無と関係なく発現しており⁴⁾、ICI治療時の肝臓の状態とは関係がないとされる。実際、本研究ではベースライン時のトランスアミナーゼ値はirAE肝障害の発現と関連しなかったことから、irAE肝障害の発現を治療開始前の肝臓の状態で予測することはできないと考えられた。
- イピリムマブ投与がirAE肝障害のリスク因子であるという本研究の結果は、ニボルマブ等のPD-1阻害薬よりイピリムマブ投与患者で肝毒性の発現頻度が高かったという既報と一致している⁵⁾。
- 本研究ではICI投与開始24時間以内の発熱がirAE肝障害のリスク因子であることが明らかになったが、発熱例8例中5例はICI 2回投与後に発熱しているため、発熱はICI 2回投与後のirAE肝障害発現の代替指標となる可能性がある。いずれにせよ、ICI投与開始前に発熱を予測するのは難しく、ICI投与前後の免疫を介したサイトカインやケモカインの変化、関連遺伝子などについて検討する必要がある。
- さまざまな臨床試験やガイドラインでトランスアミナーゼ値とビリルビン値に基づいてirAE肝障害を診断しているが、本研究ではirAE肝障害の大半が胆汁うっ滞型で、複数例が非閉塞性胆管拡張を認める胆管炎を呈した。ICI関連胆管炎は原発性硬化性胆管炎に類似し、高熱と血清胆道系マーカーの上昇を伴い、ステロイド治療に反応しないと報告されている⁶⁾。ICI関連胆管炎のこのような特徴は本報告の結果と一致しており、今後、治療法の確立が必要である。
- 本研究では肝生検を3例にしかなかったが、肝生検により肝障害のパターンや発現状況についてさまざまなことが判明するため、今後はより多くの患者で肝病理所見と肝障害のパターンを調査すべきである。
- 外来でICIを投与している患者では肝障害の発現頻度が過少評価されている可能性があるが、ICI投与後の発熱はirAE肝障害を早期発見するための重要な予測マーカーになり得ると考える。

まとめ

- イピリムマブの投与とICI投与開始24時間以内の発熱はirAE肝障害のリスク因子であることが明らかになった。
- ICI投与後は、発熱を含むバイタルサインを注意深くモニタリングすることが必要である。
- irAE肝障害のパターンは、肝細胞型ではなく胆汁うっ滞型が過半数を占めた。
- 胆汁うっ滞型では複数例が非閉塞性胆管拡張を認める胆管炎を呈していたが、このタイプの胆管炎はステロイド抵抗性と考えられている。
- irAE肝障害の発現予測バイオマーカーを確立するためにさらなる検討が必要である。

1) Spain L, et al. Cancer Treat Rev. 2016; 44: 51-60
2) Lleo A, et al. Dig Liver Dis. 2019; 51: 1074-1078
3) Teufel A, et al. Cancer Lett. 2019; 456: 80-87

4) El-Khoueiry AB, et al. Lancet. 2017; 389: 2492-2502
5) Wang W, et al. Int J Cancer. 2017; 141: 1018-1028
6) Kawakami H, et al. Invest New Drugs. 2017; 35: 529-536

ICIに関連する免疫関連肝炎：臨床および予後因子

Riveiro-Barciela M, et al. Liver Int. 2020; 40: 1906-1916

要約

背景と目的：免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は癌患者の生存期間を延長させたが、自己免疫疾患に類似した有害事象の発現が報告されている。我々の目的は免疫関連肝炎 (irAE肝障害) の特徴と予後について述べることであり、それらを自己免疫性肝炎 (AIH) と比較した。

方法：本研究は、2016年から2018年までにICI治療を受けた414例のうちGrade 3以上 (重度) のirAE肝障害と診断された患者を解析対象に含む後ろ向き研究である。なお、同時期にAIHと診断された症例と比較した。

結果：28例に重度のirAE肝障害が発現した：CTLA-4阻害薬±PD-1/PD-L1阻害薬は10例、PD-1/PD-L1阻害薬は18例であった。半数が女性、年齢中央値は63歳、ICI投与サイクル数中央値は3サイクルであった。4例 (14.3%) が急性肝障害/肝不全を発現し、その結果1例 (3.6%) が死亡した。94%が免疫グロブリンG (IgG) 正常値を示した。6例 (21.4%) がICIを再投与し、実施サイクル数中央値11サイクル (範囲6-36) 施行後に再発または新規のirAEは認められなかった。irAE肝障害発現患者はAIHコホート (38例) に比べ高齢で、IgG低値であった。臨床所見はAIH群でより重度な傾向が認められた。irAE肝障害発現患者の25%、AIH患者の84%がANA陽性 (80倍以上) を示した ($p=0.001$)。irAE肝障害患者におけるコルチコステロイド開始用量は高用量であったが (60mg vs 30mg, $p<0.001$)、投与期間は短く (2.3か月 vs 7か月, $p<0.001$)、多くは単剤療法であった (41.7% vs 91.3%, $p<0.001$)。

結論：irAE肝障害は、IgG値の上昇とANA陽性を伴わず、急性肝不全に至る可能性がある。自己免疫性肝炎と比較して、コルチコステロイド開始用量は高く、投与期間は短く、追加の免疫抑制剤を必要とすることは少なかった。ICI再投与は再発と関連しなかった。

irAE肝障害の治療では自己免疫性肝炎 (AIH) の治療に準拠してコルチコステロイドの使用が提案されているが、irAE肝障害とAIHの相違点は明らかになっていない。本研究では、2016年1月～2018年12月にICI治療を受けた進行癌患者414例を対象とした。同時期にAIHと診断された症例と比較しながら重度のirAE肝障害の臨床的特徴や管理方法を後ろ向きに検討した。

Grade 3/4のirAE肝障害は414例中28例 (6.8%) に発現し、うち1例 (3.6%) は致死性であった。発現患者の主な患者背景は、年齢中央値62.8歳、女性50%、肝機能検査値は基準内であった。有症状は36% (疲労17.9%、発熱7.1%など)、急性肝障害が2例、急性肝不全が2例であった。同時期にAIHと診断されたのは38例であった。AIHとirAE肝障害の背景因子を比較すると、irAE肝障害群は高齢でIgG低値であり、AIH群では自己免疫疾患の既往歴、肝硬変、総ビリルビン値、総蛋白値、 γ -グロブリン値、IgG値が有意に高値であった (表)。

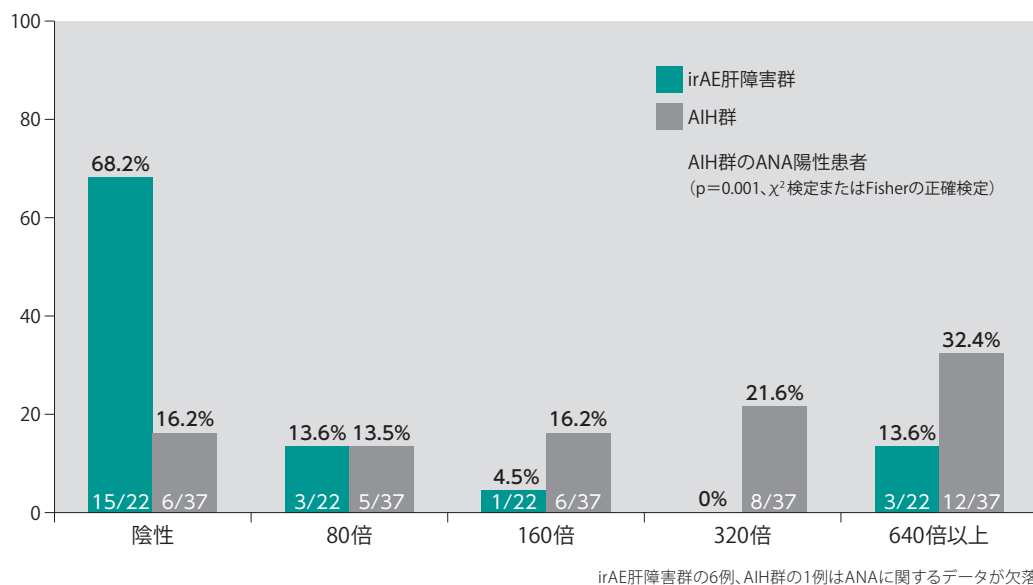
表 AIHとirAE肝障害のベースライン時の患者背景

背景因子	AIH群 (n=38)	irAE肝障害群 (n=28)	p値
女性, n (%)	25 (65.8)	14 (50)	0.150
年齢中央値, 歳 (IQR)	55.09 (40.5-68.3)	62.8 (56.6-70.5)	0.020
白人, n (%)	34 (89.5)	27 (96.4)	0.222
自己免疫疾患の既往歴あり, n (%)	8 (21.1)	1 (3.6)	0.041
肝硬変, n (%)	6 (15.8)	0 (0)	0.008
血小板数中央値, $\times 10^9$ /mL (IQR)	201 (158-247)	223 (173-268)	0.003
国際標準化比 (INR) 中央値 (IQR)	1.21 (1.0-1.6)	1.04 (0.9-1.2)	0.488
AST中央値, IU/mL (IQR)	733 (318-1408)	372 (186-903)	0.466
ALT中央値, IU/mL (IQR)	688 (341-1824)	351 (208-910)	0.191
総ビリルビン中央値, mg/dL (IQR)	3.8 (1.2-12.7)	1.2 (0.7-2.7)	0.001
総蛋白中央値, mg/dL (IQR)	7.2 (6.3-7.8)	6.7 (5.8-7.1)	0.012
γ -グロブリン中央値, g/dL (IQR)	1.7 (1.3-2.0)	1.0 (0.8-1.3)	<0.001
IgG中央値, mg/dL (IQR)	1706 (1349-2231)	916 (781-1191)	<0.001
MELDスコア中央値±SD	15.3 (8.6-21.1)	8.8 (6.5-12.6)	0.11
転帰 コルチコステロイド			
初回投与量中央値, mg/日 (IQR)	30 (30-60)	60 (52-70)	<0.001
20mg/日未満の週中央値 (IQR)	5.4 (2-12.5)	4 (2.7-5.2)	0.241
治療期間中央値, 月 (IQR)	7.0 (3.7-17.3)	2.3 (1.3-3.1)	<0.001
減量/中止時のリバウンド, n (%)	7 (20.6)	9 (34.6)	0.178
2剤目の免疫抑制剤, n (%)	36 (97.3)	10 (41.7)	<0.001
免疫抑制の2次治療 ^a , n (%)	10 (27.8)	1 (5.3)	0.045
寛解までの期間中央値, 月 (IQR)	4.6 (2.4-6.1)	1.5 (0.7-4.15)	0.016

a: コルチコステロイド (irAE肝障害の場合) またはコルチコステロイド+アザチオプリン (AIH) とは異なる薬剤

コルチコステロイドの初回投与量中央値はAIH群で30mg/日、irAE肝障害群で60mg/日、投与期間中央値はそれぞれ7.0ヵ月、2.3ヵ月といずれも有意差を認めた(各 $p < 0.001$ 、Mann-Whitney U検定)。2剤目の免疫抑制剤はAIH群の97.3%、irAE肝障害群の41.7%で投与され、寛解までの期間中央値はそれぞれ4.6ヵ月、1.5ヵ月であった(表)。抗核抗体(ANA)陽性患者はAIH群で31例(83.8%)、irAE肝障害群で7例(31.7%)と、AIH群で有意に多かった($p = 0.001$ 、 χ^2 検定またはFisherの正確検定)(図)。

図 irAE肝障害群とAIH群におけるANA陽性/陰性率



ディスカッション

- 既報と同じく¹⁾、irAE肝障害群の大半においてAIH群で見られる自己抗体やIgG値、 γ -グロブリン値の上昇が認められなかった。
- irAE肝障害群におけるMELDスコア(肝障害の指標)はAIH群に比較して低かったが、2例(7.1%)が急性肝不全をきたし、そのうち1例が死亡したことからirAE肝障害が重篤になり得ることが改めて示された。
- irAE肝障害群はAIH群に比べ重症度が低かったが、AIH群に比べるとirAE肝障害群におけるコルチコステロイドの開始用量は60mg/日と高く、投与期間は2.3ヵ月と短期間であった。これらの所見はガイドライン²⁾で推奨されている免疫関連有害事象の治療と一致していた。
- 本研究では、ICIの種類による差異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である。

まとめ

- irAE肝障害の主な特徴は γ -グロブリン値およびIgG値の上昇なし、ANA陰性であり、これらはAIHと大きく異なっていた。
- irAE肝障害は急性肝不全に進展する恐れがあるため、定期的かつ多診療科で連携して管理することを強く推奨する。

1) Zen Y, et al. Mod Pathol. 2018; 31: 965-973

2) Haanen JBAG, et al. Ann Oncol. 2017; 28: iv119-iv142

症例① オプジーボ投与により胆管炎を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	肝、腹部リンパ節
原発	胃癌	合併症	耐糖能障害
肝炎ウイルス検査	HBs抗原:<0.01 IU/mL HBs抗体:0.22 mIU/mL HBc抗体:0.09 S/CO*		

*:カットオフ

治療歴

投与約4年前
術前化学療法実施後、腫瘍切除*
*:幽門側胃切除、肝外側切除

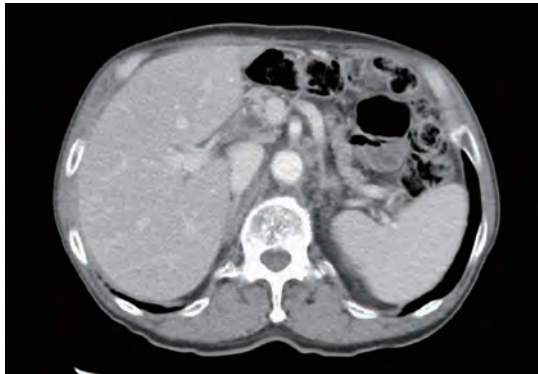
投与約3年前
腹部リンパ節転移を認め
全身化学療法を実施

オプジーボ投与開始

4次化学療法として

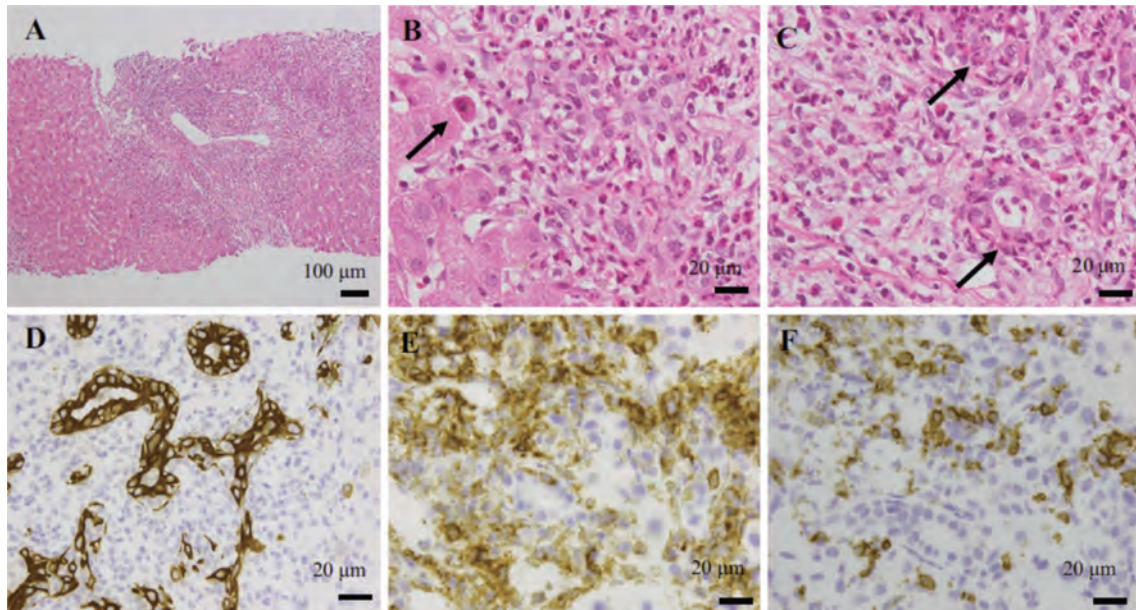
治療経過(画像所見)

図1 腹部CT所見 (Day78)



軽度の肝外胆管拡張を認める

図2 肝生検の病理組織所見 (Day107)



A: HE染色。著明な炎症細胞浸潤を伴う門脈域の拡大

B: HE染色。軽度のinterface hepatitis (矢印、好酸体)を伴う好酸球優位の混合性炎症細胞がびまん性に門脈域へ浸潤している

C: HE染色。肝内胆管上皮層内への好酸球の浸潤 (矢印)

D: 免疫組織化学染色 (CK7)。炎症細胞浸潤を認める門脈域内に軽度の細胆管反応を認める

E、F: 免疫組織化学染色 (CD4, CD8)。門脈域にCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞が浸潤している

Case Report

治療経過

黄疸や腹部症状はないが、血液検査にてGrade 3のALP上昇、Grade 2のγ-GTP上昇を認める。CT検査にて肝外胆管の軽度拡張を認めたが、肝内胆管の拡張や明らかな閉塞はなかった

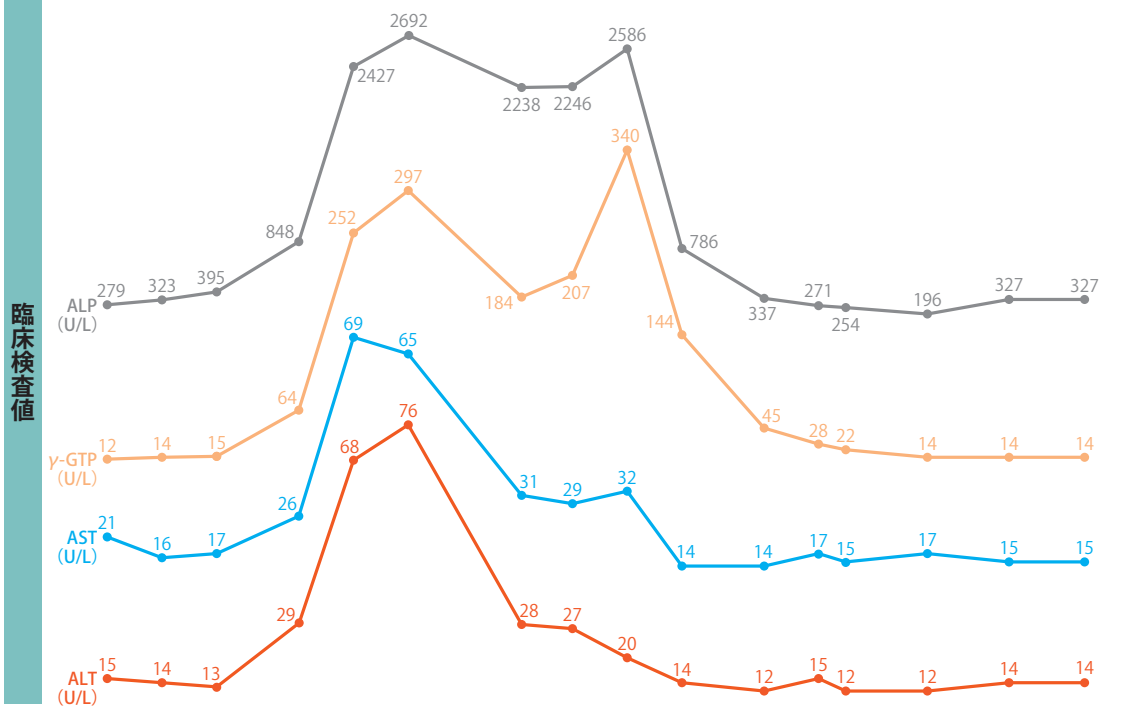
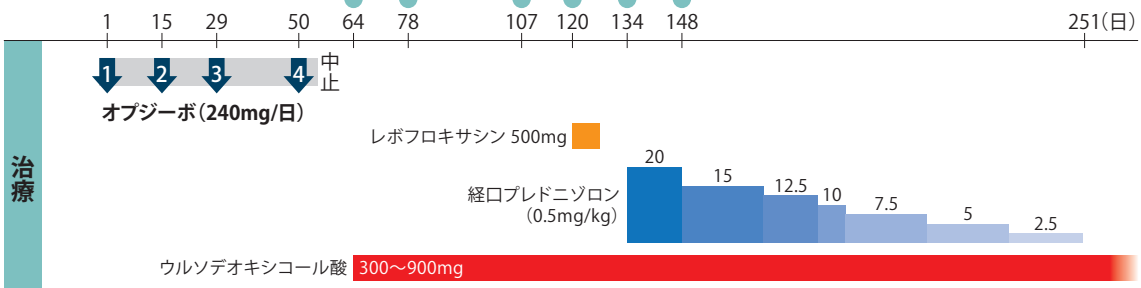
肝機能障害を認めウルソデオキシコール酸を投与開始。ウイルス性肝炎を疑い、B型肝炎ウイルス検査を実施

ALP、γ-GTP値が改善しないため肝生検実施

病理組織学的所見から胆道感染による胆管炎を疑い抗生剤投与開始

胆道系酵素レベルが改善しないため低用量にてプレドニゾンを投与開始、開始後すぐに胆道系酵素レベルは低下

オブジーボに替わる化学療法を開始



担当医からのコメント

本症例は、オブジーボにより胆管炎を発症した症例である。耐糖能異常を有する患者であったため低用量のステロイドを投与したが速やかに改善し、再発胃癌に対する代替療法を開始することができた。

専門医からのコメント

本症例は4回目投与後に高度な胆道系酵素の上昇を認め、ステロイドで回復した症例である。患者から自覚症状の訴えはなく、検査値異常にて胆管炎が確認された。免疫チェックポイント阻害薬の治療では、肝実質だけでなく、胆道系酵素においても定期的な検査データの確認が重要である。

症例提供: 旭川医科大学病院 内科 (代謝・免疫・消化器・血液) 講師 澤田 康司先生
Sawada K, et al. Intern Med. 2019; 58: 1747-1752 をもとに作成

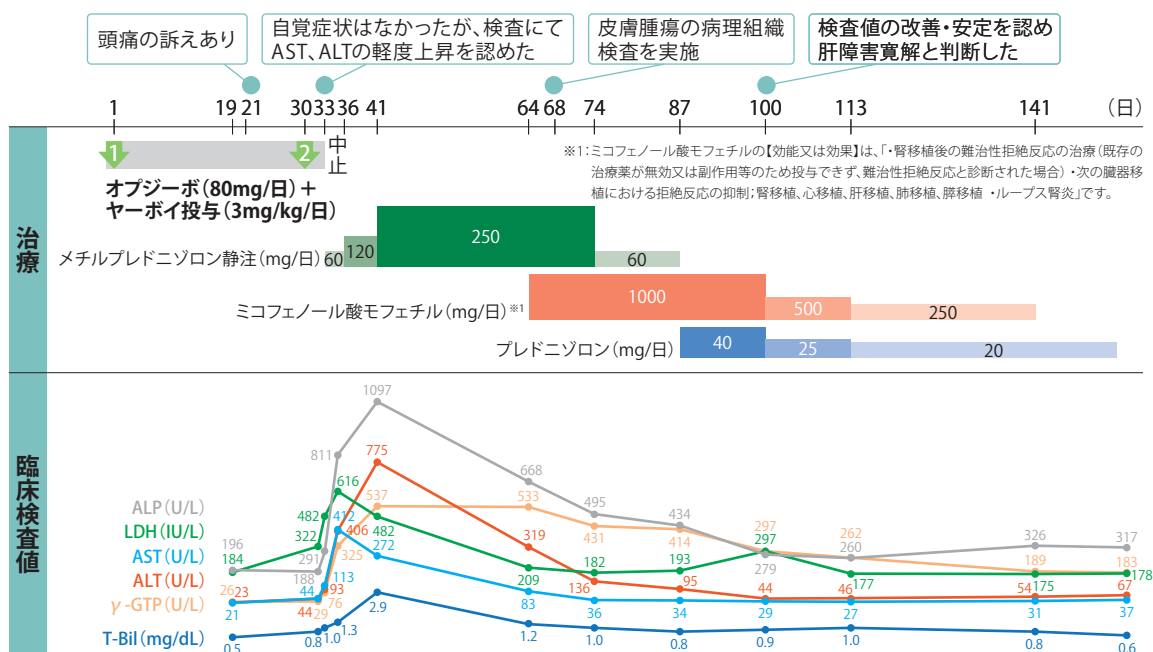
症例② オプジーボ・ヤーボイ併用投与により肝障害を発症した症例

年齢、性別	30歳代、男性	合併症	特記事項なし
原発	悪性黒色腫(左頬部)	既往歴	特記事項なし
転移部位	多発皮下転移、リンパ節転移	飲酒	—
肝炎ウイルス検査	HBs抗原:陰性 HBs抗体:陰性	HbC抗体:未測定 HBe抗原:未測定	HBe抗体:未測定 HBV DNA:未測定

治療歴



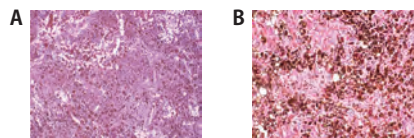
治療経過



皮膚腫瘍の病理組織所見

A:オプジーボ+ヤーボイ併用療法実施前(併用療法開始38日前)

B:オプジーボ+ヤーボイ併用療法実施後(Day68)
腫瘍内浸潤リンパ球の著明な増加を認める



担当医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの併用療法によりGrade 4の肝障害という非常に重症度の高い状態となったが、早期からのステロイド投与開始、ミコフェノール酸モフェチルとの併用等の対応で肝障害が回復した。

専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの併用療法により重篤な肝障害を発症した症例である。ステロイドのみでは回復に至らず、適応外使用のミコフェノール酸モフェチルとの併用により肝機能の改善が認められている。

併用療法では単剤に比べ肝障害が起こる頻度が高く、重症度も高い傾向があるため、定期的な検査値の確認と注意深いモニタリングが重要である。

症例提供: 国立大学法人東北大学病院 外来医長/東北大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科 講師 藤村 卓先生

Topics ①

転移性悪性黒色腫症例における ニボルマブ投与後の腫瘍崩壊症候群が報告される

Sugimoto S, et al. Clin J Gastroenterol. 2020; 13: 935-939

[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

ニボルマブ投与後に腫瘍崩壊症候群(TLS)を発症した多発肝転移を有する悪性黒色腫患者(79歳男性)について報告された。悪性黒色腫に対するニボルマブ投与8日後、意識障害、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症および心電図にテント状T波が現れ、TLSと診断された。AST増加、LDH増加、腫瘍血流減少の所見から肝転移の壊死が示唆された。持続的血液透析を過によりTLS発症7日後にAST値とLDH値は回復したが、血清ビリルビン値が次第に上昇し、新鮮凍結血漿投与や血漿交換にもかかわらず肝不全の悪化をきたし、ニボルマブ投与22日後に死亡した。剖検では、肝全体が腫瘍に覆われ1/3は壊死していたが、正常な残存肝を肝不全に至らせる血流の急性閉塞などは認められなかった。

TLSの危険因子として、巨大な腫瘍、腫瘍浸潤またはLDH高値に加え、腎機能不全あるいは脱水が挙げられる。本症例は高腫瘍量、肝転移、腎不全既往などTLSリスク因子を複数有していたことから、ニボルマブ投与時は可能な限り予防策を講じたが、TLS発症後に肝不全となり死亡した。TLS発症はニボルマブ投与8日経過後とこれまでのケースより遅かったことからICI投与時はより長期の観察が必要と考えられた。また、残存肝に虚血や黄疸を認めなかったことから、TLS自体が残存肝を傷害して致死的な肝不全に至らしめたと考えられた。多発肝転移を有する患者へのICI投与時はTLSの発症に十分注意する必要がある。

Topics ②

irAE回復後における ICI再投与の毒性プロファイルが報告される

Simonaggio A, et al. JAMA Oncol. 2019; 5: 1310-1317

[利益相反] 著者に Bristol-Myers Squibb 株式会社における諮問委員会のメンバーおよび資金を受領している者が含まれる

2015～2017年にニボルマブ等のPD-1/PD-L1阻害薬治療を受けGrade 2以上のirAEが発現した癌患者93例においてirAEから回復後のICI再投与を評価した結果が報告された。初回irAEはGrade 2/3/4がそれぞれ46%/39%/15%であり、主なirAEは肝炎18%、皮膚毒性15%、肺炎14%、大腸炎12%などであった。93例中49例(53%)がステロイド治療を受け、7例(7.5%)がその他の免疫抑制剤を要した。irAEからの回復後、40例(43%)でICIが再投与され、以下の結果を示した。

- irAEの発現は22例(55%;初回と同じirAE17例、新たなirAE5例)、非発現は18例(45%)であり、2回目のirAEは初回より重症ではなかった。
- irAEとして肝炎を発現した17例中5例でICIが再投与され、うち3例が肝炎を再発、2例はirAEの発現を認めなかった。
- ICI再投与群とICI非再投与群の間で、年齢、性別比、初回irAE発現前のICI治療、初回irAEの重症度、ステロイド治療について有意差を認めなかった。
- ICI再投与後に発現したirAEではGrade 5に該当するirAEは発現しなかった。
- irAE再発群は非再発群に比べ、PD-1/PD-L1阻害薬投与から初回irAE発現までの期間中央値が有意に短かった(9週間 vs 15週間、 $p=0.04$, unpaired 2 tailed t検定/Kruskal-Wallis検定)。

ICI投与後の重度肝機能検査値異常のリスク因子は、治療前の肝機能異常と肝病変

寺島健志, 他. 肝臓. 2020; 61(3): 93-94

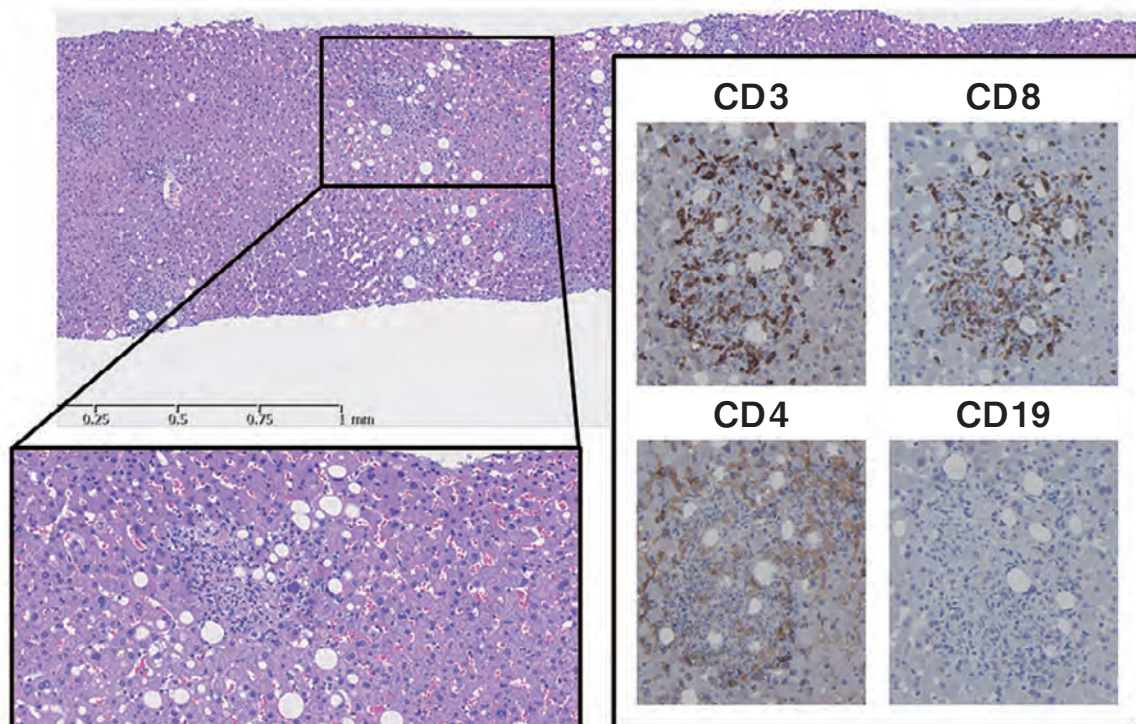
[利益相反] 著者に小野薬品工業株式会社および Bristol-Myers Squibb 株式会社から資金を受領している者が含まれる

2014年9月～2018年5月までにニボルマブ、イピリムマブ等のICI投与を開始した全患者153例(非小細胞肺癌69例、悪性黒色腫28例、腎癌30例、胃癌14例、頭頸部癌12例)を対象に肝機能検査値(AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン)異常の発現状況を後ろ向きに検討した。その結果、94例(61.4%)でいずれかの検査値異常の新規発現/増悪を認め、重症度はGrade 2以上が50例(32.7%)、Grade 3以上が26例(17.0%)であった。Grade 3以上の肝機能検査値異常の発現までの期間中央値は27日で、3例を除きICI投与後12週以内に発現した。4例でirAEが疑われた。多変量解析の結果、Grade 3以上の肝機能検査値異常の発現に関連するリスク因子は治療前の肝機能検査値異常および肝病変の存在であった。

肝機能検査値異常発現時の代表的な病理所見として、組織学的には肝実質内、中心静脈周囲に炎症細胞浸潤を伴った肉芽腫が多発し、肝小葉10%程度の大滴性脂肪変性が散見され、少数の巣状壊死も認められた(図)。ステロイド投与後に肝機能検査値異常は速やかに軽快し、治療開始62日後の肝検体では中心静脈周囲に認められた肉芽腫、脂肪変性、炎症所見が消失し、壊死部にリンパ球、形質細胞浸潤、色素貪食細胞が出現しており、組織学的にも改善を認めた。

ICI投与後、肝機能検査値異常が高頻度に認められ、重篤な肝障害も低頻度だが発現した。治療前の肝機能検査値異常および肝病変の存在がGrade 3以上の肝機能検査値異常の危険因子となる可能性が示唆され、特に注意が必要と考えられた。

図 ICI投与による肝機能検査値異常発現時の代表的な病理所見



HBV陽性/感染回復後の肝細胞癌患者へのICI治療に際しては、 肝炎発症のリスクを考慮した核酸アナログ製剤の予防投与が望ましい

Lee PC, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e001072

ICIによるB型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化リスクと核酸アナログ製剤の予防投与に関する検討が行われた。対象は、2017～2019年にニボルマブ等のPD-1阻害薬治療を受けた慢性B型肝炎またはHBV感染から回復後の肝細胞癌患者60例で、PD-1阻害薬治療開始前の核酸アナログ製剤投与の有無とHBV DNA量により3群に分類してPD-1阻害薬治療中のHBV再活性化の有無を評価したところ、以下の結果が示された。

A群: 核酸アナログ製剤ありでHBV DNA \leq 100 IU/mL (35例)

- HBVの再活性化は生じなかった

B群: 核酸アナログ製剤ありでHBV DNA $>$ 100 IU/mL (19例)

- HBVの再活性化は生じなかった

C群: 核酸アナログ製剤なしでHBV陽性 (6例)

- 1例が治療開始9週間後にHBV再活性化とALTフレアをきたした

治療開始前にHBV DNA $>$ 100 IU/mLであっても、核酸アナログ製剤を併用することでPD-1阻害薬治療は施行可能となる可能性が示唆された。

メモ

2021年1月に発行された本邦の『B型肝炎治療ガイドライン 第3.3版』¹⁾では、HBV再活性化の項で、ICIに関する記載が新しく追記された。その中にはHBs抗原陽性患者ではステロイド投与によりHBV再活性化や重篤な肝障害が起こる可能性があるため、ICI治療の開始前にHBV関連検査を行い、予防的に核酸アナログ製剤を投与することが望ましいと記載されている。

免疫チェックポイント阻害薬【Recommendation】(新規追加箇所のみ抜粋)

- 免疫チェックポイント阻害薬治療においては、免疫チェックポイント阻害薬そのものによる再活性化の可能性が報告されていること、および免疫関連副作用に対してステロイドを投与する可能性があるため、治療前にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインのフローチャートに基づいて対応することを推奨する(レベル5、グレードA)*。
- HBs抗原陽性例に対して免疫チェックポイント阻害薬治療を行う際には、肝疾患の病期、HBV DNA量などから、肝炎発症のリスクがあると考えられる場合は核酸アナログを予防投与することが望ましい(レベル5、グレードB)*。
- 核酸アナログを投与しない症例では、HBV DNAのモニタリングを行い、上昇が見られた場合に核酸アナログを投与する。免疫関連副作用に対して副腎皮質ステロイドを投与する場合には、直ちに核酸アナログを投与することを推奨する(レベル5、グレードA)*。

*:(エビデンスレベル)5:症例報告、ケースシリーズ/(推奨グレード)A:行うよう強く勧められる、B:行うよう勧められる
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.3版)」2021年1月, P92
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2021年4月参照)

1) 日本肝臓学会, 編. B型肝炎治療ガイドライン 第3.3版. 2021年1月

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号 874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

薬価基準記載

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2〜8℃で保存
有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	22600AMX0076800	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX0076900		
120mg	30200AMX0092500	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX0081200	2018年11月	2018年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

販売名	オプジーボ	オプジーボ	オプジーボ	オプジーボ
	点滴静注20mg	点滴静注100mg	点滴静注120mg	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 ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調整剤 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	オプジーボ	オプジーボ	オプジーボ
	点滴静注20mg	点滴静注100mg	点滴静注120mg	点滴静注240mg
剤形	注射液(バイアル)			
pH	5.5〜6.5			
浸透圧	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
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・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

5. 効能又は効果に関連する注意
 (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 *5. 1 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、17.1.10、17.1.11参照]
 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 5. 2 化学療法未治療の場合、IMDC^(注)リスク分類がintermediate又はpoor/riskの患者を対象とすること。
 (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 5. 3 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。
 (がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の胃癌)
 5. 4 本剤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。
 (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)
 5. 5 本剤の一次治療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根治切除不能な進行・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 フラビリ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. 7 十分な経験を有する病院内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>

5. 8 「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。[17.1.20参照]
 (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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の胃癌、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. 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。
 (切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫、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)
 5. 10 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。
 (悪性黒色腫、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、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)
 5. 11 「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。[17.11.7、17.11.12、17.11.16、17.11.21参照]
 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)
 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。
 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。

(切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫)
 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根治切除不能な進行・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。

(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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の胃癌、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)
 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
 (効能共通)
 7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 7. 2 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。

(切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫)
 7. 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。
 (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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の胃癌、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)
 7. 4 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。

(悪性黒色腫)
 7. 5 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、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、イビリムマブ(遺伝子組換え)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。イビリムマブ(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)
 7. 6 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。
 7. 7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する抗悪性腫瘍剤は、「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]

8. 重要な基本的注意
 (効能共通)
 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。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。

8. 2 間質性肺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(捻聲音)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]
 8. 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]

8. 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]
 8. 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]

8. 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]
 8. 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. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重篤の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]
 * (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

8. 9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(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 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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[11.2、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. 1. 5 生殖能を有する患者 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. 1. 6 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。妊娠中を有して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胚・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. 2 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。本剤のヒト乳汁への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁に移行すること、本剤も移行する可能性がある。

9. 2 併用注意(併用に注意すること)
 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	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。

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 間質性肺炎 肺炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎(3.2%、6.7%)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、9.12参照]
- * 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%)、心筋炎(頻度不明、0.1%)、筋炎(0.1%未満、0.5%)、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ラ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(1.1%、4.4%)、小腸炎(0.1%未満、0.1%)、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、投与を中止するまで、適切な処置を行うこと。
- * 11.1.4 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(頻度不明、2.3%)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ベパシズマブ(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。[8.9参照]
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(頻度不明、頻度不明)、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(0.7%、3.8%)、肝炎(0.2%、1.9%)、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(6.8%、13.0%)、甲状腺機能亢進症(2.6%、8.0%)、甲状腺炎(0.8%、1.9%)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(0.4%、3.1%)、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(1.2%、9.0%)、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(0.5%、1.9%)、尿管間質性腎炎(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%、3.8%)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、0.3%)
- * 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%)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.1%、0.5%)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、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.1%)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、寒寒、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(3.3%、5.1%)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 血糖食中毒候群(頻度不明、頻度不明)
- 11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.14参照]
- 11.1.18 肺炎(0.3%、1.0%)

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球増加、単球増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口内感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(21.0%)、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疹、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害				リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			難、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、肉内炎、鼻咽喉炎、膿疱性皮膚、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低コントロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	四肢痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害			不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害			頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、びくびく皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、白斑、酒さ	酒さ

血管障害	高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他	体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳腺痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11.2.2 併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	
血液及びリンパ系障害	貧血、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	リンパ球減少症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加、ヘモグロビン減少、赤血球減少	単球数減少	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴	耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜炎、上眼瞼炎	フォークト・小柳・原田症候群	
胃腸障害	下痢(23.5%)、悪心(19.8%)、嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、口内炎、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血	胃潰瘍、流涎過多、口内感覚鈍麻	
全身障害	疲労(22.0%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疹、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛		
免疫系障害				リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加	
感染症		結膜炎、肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、肉内炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚、鼻咽喉炎、歯周炎、爪感染	難、外耳炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低コントロール血症、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋縮	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、筋力低下	シェーグレン症候群、開口障害	
精神・神経系障害			頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
呼吸器、胸部及び縦隔障害			肺出血、発声障害、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、しゃっくり、鼻出血	喉頭浮腫	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(22.3%)、発疹(22.0%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びくびく皮膚炎、湿疹、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑	酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、低血圧		
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳腺痛、組織球性壊死性リンパ節炎	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

- 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。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

- 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。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

- 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

- 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。

- (根治切除不能な悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

- 21.2 国内での治療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累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ずること。

22. 包装

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

- その他、詳細は製品添付文書をご参照ください。

- 製品添付文書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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1

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

*2021年6月改訂

電話 0120-093-507

電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

承認番号	22700AMX00696000
販売開始	2015年8月
薬価収載	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 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	成分	1バイアル(10mL)中の分量	
ヤーボイ点滴静注液 50mg	有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	50mg
	添加剤	トロメタモール塩酸塩	31.5mg
		塩化ナトリウム	58.4mg
		D-マンニトール	100mg
		ジエチレントリアミン五酢酸	0.39mg
		ポリソルベート80	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

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。

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)

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。

(根治切除不能な悪性黒色腫)

**7.2 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]

7.3 本剤は、90分かけて点滴静注すること。

**** (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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)**

7.4 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

*** (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)**

****** 7.5 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]

***** 7.6 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

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か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]

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%、4.5%)、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%、4.0%)

[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%、10.5%)、AST上昇(2.6%、10.0%)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%、1.0%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.0%)

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%、2.1%)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 間質性肺炎患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、5.9%)、間質性肺炎患(頻度不明、0.8%)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、0.1%)

[8.6参照]

****** 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.6%)

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。

***** 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、リバーゼ 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、ブドウ膜炎	眼痛、硝子体出血、視力低 下、虹彩炎、結膜炎、眼の異 物感、フォークト・小柳・原田症 候群
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 ス、重症筋無力症様症状、 髄膜炎

	5%以上	5%未満	頻度不明
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

* 11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
*** 皮膚	そう痒症(22.6%)、発疹(20.2%)、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥	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、全身性皮疹、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	
*** 消化器	下痢(25.4%)、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、膵炎、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、筋肉痛	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	シェーグレン症候群
*** 全身投与部位	疲労(23.6%)、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	

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 眼		眼乾燥、ぶどう膜炎、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	

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、本剤とペ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

10mL[1バイアル]

- 詳細は添付文書をご参照ください。
- 添付文書の改訂にご留意ください。

**2021年5月改訂(第3版)
*2020年11月改訂(第2版)

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1

●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