

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

大腸炎

監修

浜本 康夫 先生

慶應義塾大学医学部
腫瘍センター 准教授

総監修

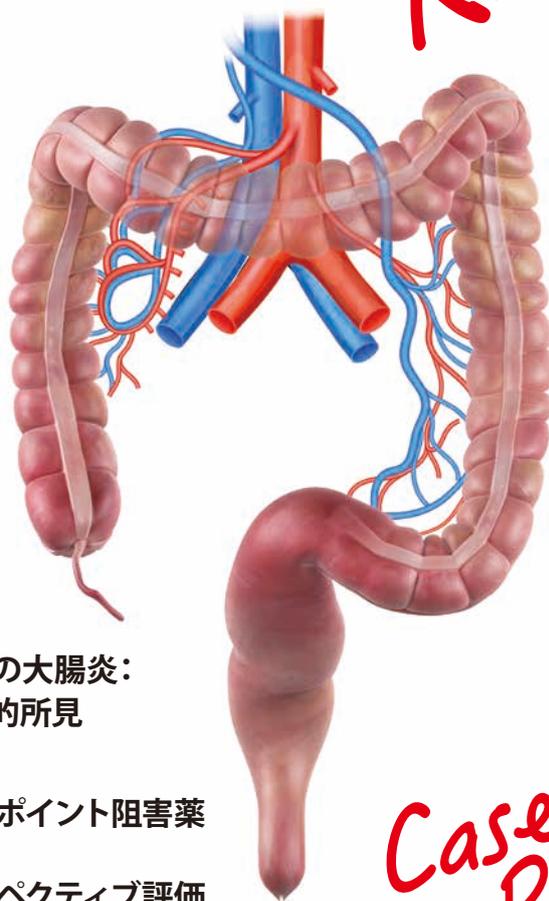
金井 隆典 先生

慶應義塾大学医学部
消化器内科 教授

New Knowledge

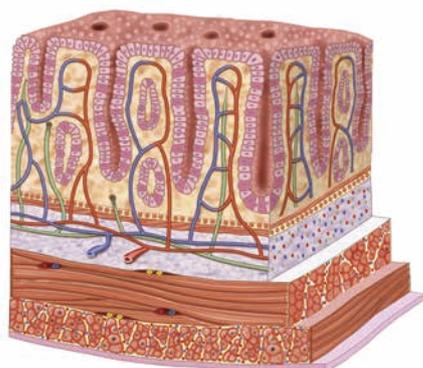
vol. 4
November
2021

Journal Club



Case Report

- ① 免疫チェックポイント阻害薬関連の大腸炎：
症状、内視鏡的特徴、組織病理学的所見
および治療効果
- ② 進行癌患者における免疫チェックポイント阻害薬
誘発性の下痢および大腸炎：
MDアンダーソンにおけるレトロスペクティブ評価



症例① ニボルマブ+イピリムマブ投与により血便を生じ
プレドニゾンを投与した症例 (海外データ)

症例② irAE大腸炎により腸穿孔を生じ
インフリキシマブを投与した症例 (海外データ)

症例③ irAE大腸炎に対するTNF阻害薬で
肝機能障害が発現した症例 (海外データ)

症例④ ステロイド、インフリキシマブ抵抗性のirAE腸炎に
対しベドリズマブを投与した症例 (海外データ)

免疫チェックポイント阻害薬関連の大腸炎：症状、内視鏡的特徴、組織病理学的所見および治療効果

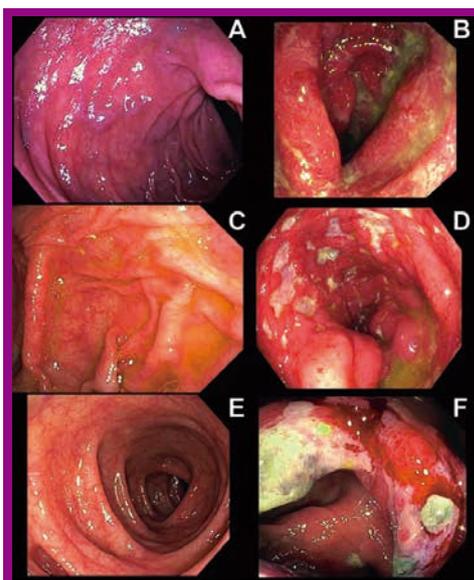
Geukes Foppen MH, et al. ESMO Open. 2018; 3: e000278

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による下痢の治療管理には主にステロイド製剤が使用され、Grade 3/4 の場合は下部内視鏡検査が推奨されているが、検査所見は明記されていない¹⁾。今回、2010年8月～2016年3月にICI治療による下痢が発現し、内視鏡検査および/またはステロイド治療を受けた92例 (悪性黒色腫80例、非小細胞肺癌12例) の下痢エピソード96件を対象に、下痢のGradeと内視鏡的特徴、組織病理学的特徴などとの関連を後ろ向きに検討した。下痢のGradeはCTCAE v4.03、内視鏡所見はMayoスコアおよびvan der Heideスコア^{※メモ参照}、炎症の広がりは炎症部位数 (直腸S状部/下行/横行/上行結腸; 3カ所以上で汎大腸炎と判定)、潰瘍の有無で評価した。

下痢はGrade 1/2/3がそれぞれ15件 (16%) / 37件 (39%) / 43件 (44%)、Grade 4-5は0件であった。治療方法はプレドニゾン (国内未承認) 92件 (96%)、ステロイド抵抗性大腸炎に対してのインフリキシマブ^{※1} 54件 (56%) などであった。解析対象となった内視鏡検査92件中29件 (32%) で潰瘍が認められた。また62/92件 (67%) で全大腸内視鏡検査を実施したところ、汎大腸炎は42/62件 (68%) に認められ、Mayoスコア中央値は1、van der Heideスコア中央値は6であった。

下痢のGradeとMayoスコア ($p=0.12$; $p=0.28$)、van der Heideスコア ($p=0.13$; $p=0.23$)、潰瘍の有無 ($p=0.12$; $p=0.25$) との間に有意な相関は認められなかった (いずれもスピアマン順位相関係数)。内視鏡所見は多彩であったが (図1A~D)、全大腸内視鏡検査62件中15件 (24%) において上行結腸で下行結腸に比べ重度の異常を認めた (図1E、F)。生検90件における主な組織病理学的所見は、粘膜固有層の細胞密度の増加75件 (83%)、上皮細胞への好中球浸潤71件 (79%)、陰窩膿瘍を伴う好中球浸潤56件 (62%) などであった (図2)。組織病理学的特徴と下痢のGradeとの間に有意な相関はなかったが、組織病理学的特徴と複数の内視鏡的特徴との間に有意な相関が認められた。インフリキシマブ^{※1} 使用率は、潰瘍を有する患者が潰瘍のない下痢患者と比べて有意に高く [79% vs 44% ($p=0.002$)]、van der HeideスコアおよびMayoスコアが高い患者で低スコア患者に比べて有意に高かった [それぞれ71% vs 42% ($p=0.005$) および79% vs 47% ($p=0.005$)]。また汎大腸炎あり群は汎大腸炎なし群に比べて ($p<0.001$) インフリキシマブ^{※1} の使用率が有意に高かった (いずれも χ^2 検定)。インフリキシマブ^{※1} 使用の有無による病勢コントロール率に有意差は認められなかった (投与群44% vs 非投与群59%、 $p=0.15$)。

図1 ICI関連大腸炎の内視鏡所見



AとB: Grade 2下痢の2例。

Aは異常所見なし。

Bは腫れ、びらん、易出血性を認めた。

CとD: Grade 3下痢の2例。

Cは異常所見なし。

Dは所々に血管パターンがみられない深い赤味を呈し、粘膜は重度に易出血性で複数の潰瘍を認めた。

EとF: Grade 1下痢の1例。

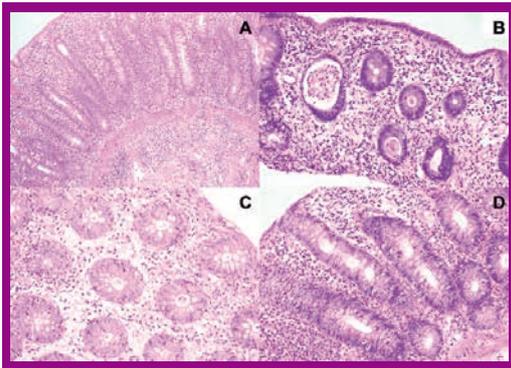
E (下行結腸) は異常なしだが、

F (上行結腸) には腫れ、重度の易出血性、深い潰瘍を認めた。

Reprinted from ESMO Open, 3(1), Marnix H Geukes Foppen et al., Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management, e000278, ©2018, with permission from Elsevier

※1 インフリキシマブの【効能又は効果】は、「•既存治療で効果不十分な次の疾患; 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期 •次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る); 中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者 •中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。

図2 ICI関連大腸炎の組織病理学的所見 (HE染色)



- A, B, D: 粘膜固有層の細胞密度の増加。
 Aは粘膜下層への浸潤の拡大。
 Bは陰窩膿瘍を伴う好中球浸潤、中等度の陰窩炎、上皮細胞のムチン枯渇および上皮細胞にて微小なリンパ球増加を呈する小病巣。
 Cは陰窩上皮におけるアポトーシス細胞。
 Dは上皮細胞における顕著なリンパ球増加症。

Reprinted from ESMO Open, 3(1), Marnix H Geukes Foppen et al, Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management, e000278, ©2018, with permission from Elsevier

ディスカッション

- 本研究では、潰瘍および汎大腸炎の存在がステロイド抵抗性大腸炎の予測因子である可能性が示唆された。これらを認めた場合は速やかにインフリキシマブ^{※1}投与を開始することが望ましい。
- 大腸内視鏡検査を行った下痢エピソードの24%で、下行結腸に比べ上行結腸で重度の異常を認めた。これらのケースでS状結腸内視鏡検査のみを行うとICI関連大腸炎(irAE大腸炎)の重症度が過少評価される可能性があるため、Grade 2以上の下痢が発現した場合には全大腸内視鏡検査を行う意義があることが示唆された。ただし、患者の負担や腸穿孔リスクなども考慮して実施可否を判断するべきであると考えられる。
- irAE大腸炎の組織病理学的特徴は、主に粘膜固有層の細胞密度の増加、粘膜下層への拡大、斑状の好中球浸潤(上皮細胞間、陰窩膿瘍)などであり、炎症性腸疾患とは異なっていた。
- 組織病理学的特徴の多くが内視鏡的特徴と関連していたことから、組織病理学的特徴には、治療方針を検討するにあたっての内視鏡的特徴を超える付加価値があるとは考えにくい。
- 大腸内視鏡検査を行わないことがirAE大腸炎患者の転帰に影響を及ぼすか否かは不明であり、今後の検討課題である。
- 本研究の限界は、レトロスペクティブ研究である点と、生検の手法が標準化されていない点である。

まとめ

- 下痢のGradeと大腸炎の重症度を示す内視鏡的/組織病理学的特徴との関連は小さかった。
- 内視鏡所見の重症度が高く潰瘍あり、汎大腸炎ありの場合は、そうでない場合に比べ、インフリキシマブ^{※1}を必要とすることが多かった。このため、irAE大腸炎の重症度評価のために内視鏡検査を行うことには意義があり、最も適切な管理方法を決定するための助けとなる可能性がある。

メモ

内視鏡スコア (van der HeideスコアとMayoスコア)

本論文で検討されたvan der Heideスコアは、潰瘍性大腸炎を評価するための内視鏡スコアリング指標の開発に関する系統的なコクランレビューにおいて、検証がなされていないとの理由からレビューされていない²⁾。一方のMayoスコアは近年の大規模臨床試験で最も採択されている指標³⁾とされており、コクランレビューの中で最も検証されたスコアの1つであり、信頼性・妥当性・応答性について検証されているものの、どれも完全に検証されたものではないことが述べられている。右表は、単独で内視鏡的活動性の指標として頻用される内視鏡の粘膜所見である。

Mayoスコア (粘膜所見) ³⁾	
0	正常または非活動性所見
1	軽症(発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱)
2	中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん)
3	重症(自然出血、潰瘍)

1) Haanen JBAG, et al. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl_4): iv119-iv142

2) Mohammed Vashist N, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 1 (1): CD011450

3) 厚生労働省研究費補助金難治性疾患等政策研究事業: 第二版 炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集、令和2年3月

進行癌患者における免疫チェックポイント阻害薬誘発性の下痢および大腸炎： MDアンダーソンにおけるレトロスペクティブ評価

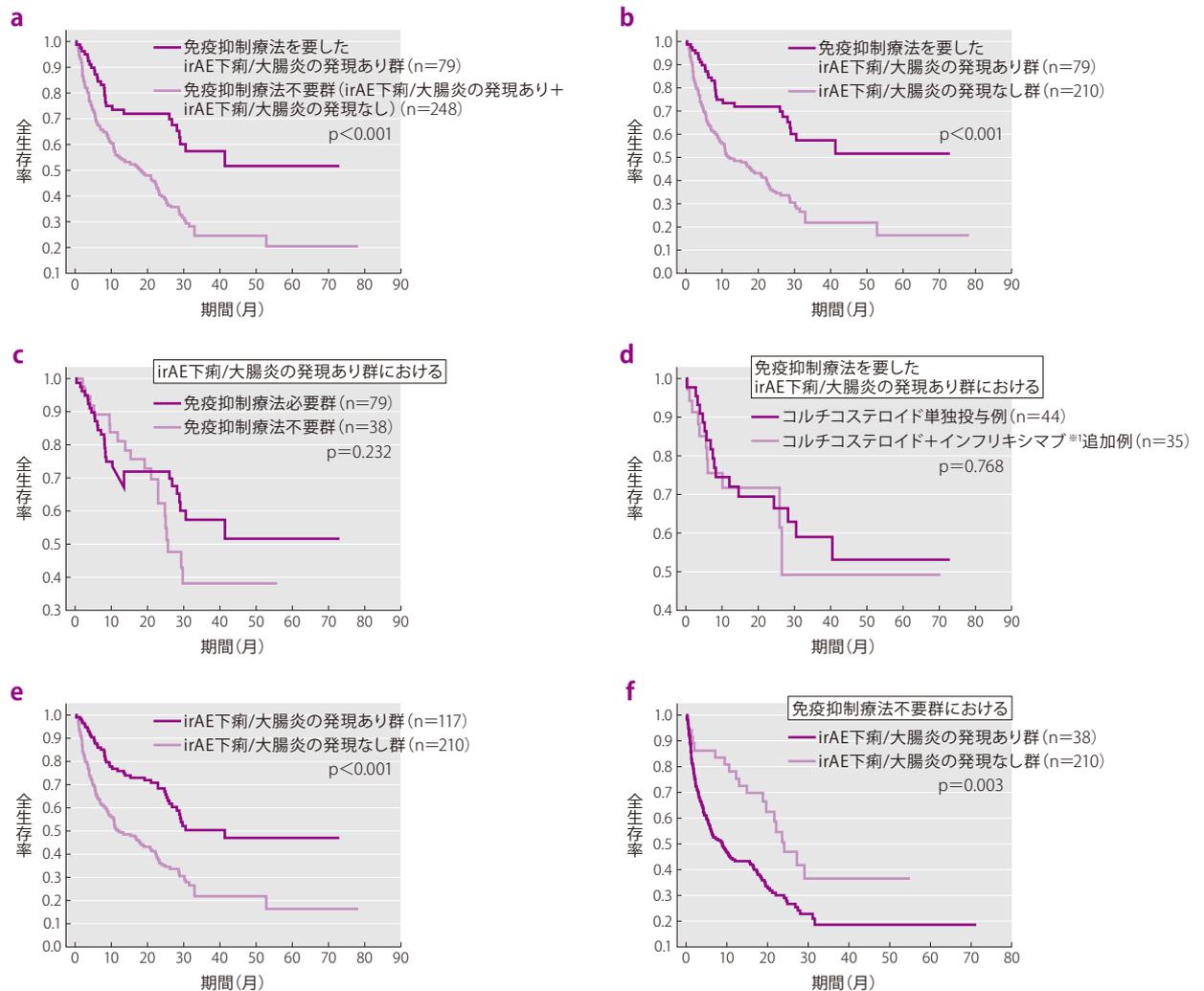
Wang Y, et al. J Immunother Cancer. 2018; 6: 37

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による下痢/大腸炎 (irAE下痢/大腸炎) は主にステロイド製剤やインフリキシマブ^{※1}で治療されるが、これらの薬剤が予後にどのような影響を及ぼすかは明らかになっていない。今回、MDアンダーソンで2011年3月～2017年3月までにICI治療を受けた成人癌患者327例 (悪性黒色腫120例、固形癌148例、血液癌59例)^{※2}を対象に、人口統計、臨床変数および全生存期間 (OS) についてデータを収集した。irAE下痢/大腸炎の発現と治療に基づいてグループを分け、グループ間でOSに及ぼす影響を検討した。下痢/大腸炎以外のirAEが発現した患者は解析から除外した。

解析対象327例中117例 (36%) にirAE下痢が発現した。そのうち79例 (24%) は免疫抑制療法 (コルチコステロイド単独44例、コルチコステロイド+インフリキシマブ^{※1}35例) が必要となり、残り38例 (12%) は症状がない・または軽度のため免疫抑制療法が不要であった。irAE下痢/大腸炎のリスクが有意に高い因子は白人、悪性黒色腫、Ⅲ期癌患者、イピリムマブを含む治療であり、反対にⅣ期癌患者は最も低リスクであった。

irAE下痢/大腸炎の発現と治療に基づいてグループ分けを行い、そのグループ間におけるOSの結果を図1に示す。なお、免疫抑制療法施行期間が長期 (30日超) の症例は短期 (30日以下) の症例に比べ感染症の発症率が高かった (40.4% vs 25.8%)。最も感染症の発症率が低かったのは短期のステロイド製剤にインフリキシマブ^{※1}を追加した症例であった。

図1 さまざまなサブグループにおけるOS



ディスカッション

- 本研究でインフリキシマブ^{*1}を必要とした患者が35例(30%)と既報の56%¹⁾より低かったのは、irAE下痢/大腸炎の発現頻度がイピリムマブより低いと考えられているニボルマブ等のPD-1/PD-L1阻害薬の単独療法を解析に含めたためと考えられた。
- 本研究では免疫抑制療法を要するirAE下痢/大腸炎の危険因子として白人、悪性黒色腫が同定されたが、これは悪性黒色腫が白人に多いこと²⁾、悪性黒色腫患者では消化器関連のirAEを含め特定のirAEの発現頻度が高いこと³⁾、イピリムマブは主に悪性黒色腫に対して使用されることが背景にあると考える。
- 本研究において、irAE下痢/大腸炎の発現頻度がⅣ期で低かったのは、Ⅳ期の癌患者にはイピリムマブの承認用量3mg/kgが投与されており、Ⅲ期癌患者の10mg/kg^{*3}と比較して低用量であったこと、PD-1阻害薬単独療法はⅣ期にのみ承認されていること、Ⅳ期ではⅢ期に比べirAEによる治療の早期中止が多いことが背景にある。

[監修者注記] 米国では、悪性黒色腫の術後補助療法においてヤーボイの10mg/kg投与が承認されています(2018年論文公開時点)、現在の日本で承認されているヤーボイの用法及び用量は1回3mg/kg(体重)または1回1mg/kg(体重)のみ^{*3}であり、10mg/kgは承認されていません。

- 本研究の限界は、インフリキシマブ^{*1}はステロイド抵抗性の場合に使用が限られているためサンプル数が少なかったこと、免疫抑制療法施行期間のカットオフ値を30日としたことが適切か不明であること、OSを主要評価項目としたが必ずしも各癌腫の転帰を正確に反映したものとは言えないことである。

まとめ

- ICIによるirAE下痢/大腸炎の発現は免疫抑制療法の必要性に関係なくOS延長の独立した予測因子であった。
- irAE下痢/大腸炎に対するステロイド長期投与などの免疫抑制療法は感染症の増加をもたらしたが、OSに負の影響を与えなかった。
- インフリキシマブ^{*1}などの非ステロイド性免疫抑制療法の早期導入は、ステロイド投与期間を短縮させ、全体として良好な転帰となる可能性がある。

※1 インフリキシマブの【効能又は効果】は、「●既存治療で効果不十分な次の疾患;関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る);中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。

※2 国内未承認の癌種が一部含まれています。

※3 ヤーボイの国内で現在承認されている【用法及び用量】は、「〈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。」です。

1) Shoushtari AN, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 98-101

2) Cormier JN, et al. Arch Intern Med. 2006; 166: 1907-1914

3) Khoja L, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2377-2385

症例① ニボルマブ+イピリムマブ投与により血便を生じプレドニゾン^{※1}を投与した症例(海外データ)

Abu Khalaf S, et al. World J Gastrointest Oncol. 2020; 12(6): 699-704 より作成

年齢、性別	30歳代、男性	転移部位	左腋窩リンパ節
原 発	BRAF遺伝子変異陽性の悪性黒色腫		

治療経過

- 悪性黒色腫に対してニボルマブ+イピリムマブの投与を開始。
- 投与1回目の5日後、血便を主訴として来院。10~15回/日の血の混じった下痢、腹部痛、しぶり腹、食欲不振が出現し、診察までに体重が10kg減少。
- 触診にて腹部全体に圧痛を認め、白血球数著明高値(12.39×10⁹/L)、ALT 124U/Lで胆汁うっ滞、アルブミン3.7g/dL、CRP 2.13mg/dLなどを確認。CT検査で横行・下行結腸の壁肥厚、大腸内視鏡検査で大腸・直腸に紅斑とびまん性潰瘍病変の広範な分布、病理検査で肉芽組織を伴う急性潰瘍性炎症を認め、Grade 4のirAE大腸炎と診断し、ニボルマブ+イピリムマブの投与を中止。
- プレドニゾン^{※1}80mg/日の投与を開始。その後120mg/日に増量して2週間継続した後、漸減しながら1ヵ月半以上投与を継続した。2ヵ月後にプレドニゾン^{※1}の投与を終了し、症状は改善した。
- 黒色腫治療はBRAF/MEK阻害薬に切り替えて再開された。

症例② irAE大腸炎により腸穿孔を生じインフリキシマブを投与した症例(海外データ)

Delasos L, et al. Case Rep Oncol Med. 2019; 2019: 9069354 より作成

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	肝臓、肺
原 発	悪性黒色腫		

治療経過

- 悪性黒色腫に対してニボルマブとイピリムマブの併用療法を開始。
- 投与1回目の2週間後、血便が出現し、Grade 3のirAE大腸炎の可能性を考慮して、入院で静注メチルプレドニゾン^{※2}80mgの投与を開始した。なお便検査において細菌等の主要な感染症は否定された。その後、症状の改善を認めたため経口プレドニゾン^{※1}40mgに切り替え、退院に至った。
- ニボルマブ(3週毎)のみでの治療再開を検討したが、投与直前にGrade 2の悪心と腹部痛を伴う下痢(4回/日)が出現したため、外来で静注メチルプレドニゾン^{※2}100mgを1回投与し、以降は次のニボルマブ投与まで在宅にて経口プレドニゾン^{※1}を80mgに増量して継続した。その後、重篤な右上腹部痛を伴う大量の血便により即時入院した。
- CT検査で汎大腸炎が示唆され、横行結腸の腸穿孔によるフリーエアが見つかったため外科的処置を実施した。術後もステロイド治療を継続したが、術後1-2日目に大量の血便が出現したため、インフリキシマブ^{※3}5mg/kgを追加したところ、数日後に症状は改善した。その後、経口ステロイドを漸減しながらリハビリを継続し退院に至った。免疫療法は永続的に中止とした。

※1 国内未承認

※2 国内承認外使用

※3 インフリキシマブの【効能又は効果】は、「●既存治療で効果不十分な次の疾患：関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）」です。

各薬剤の「効能又は効果」「用法及び用量」については、最新の電子添文をご参照ください。

症例③ irAE大腸炎に対するTNF阻害薬で肝機能障害が 発現した症例(海外データ)

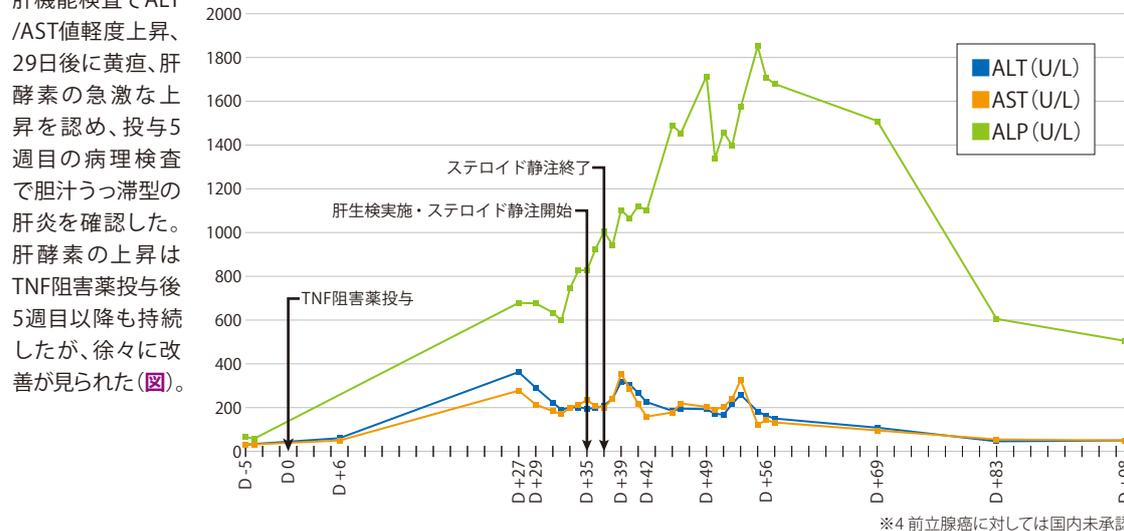
Zhang HC, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 47 より作成

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	骨盤リンパ節、右大腿骨
原 発	前立腺癌	既往歴	本態性高血圧症、高脂血症

治療経過

● 前立腺癌に対して術前化学療法、根治切除、ホルモン療法を実施。5年後に転移を認め、放射線治療、アビラテロン+プレドニゾン^{※1}投与を実施したが病勢進行のため、臨床試験でニボルマブとイピリムマブ併用療法^{※4}を開始した。投与3回目の後、前腹部不快感、悪心、急性胃酸逆流症、下痢(4~12回/日)が出現し、ニボルマブ+イピリムマブの投与を中止した。CT検査、内視鏡検査、病理検査にてirAE腸炎に合致する所見を認めた。

● 静注メチルプレドニゾン^{※2}1mg/kg(2回/日)の投与3日目に下痢は改善し、経口プレドニゾン^{※1}40mgの投与に移行して退院した。その4日後に悪心を伴う下痢が増悪したためTNF阻害薬5mg/kgを1回投与し、下痢は回復した。しかし投与6日後の肝機能検査でALT



症例④ ステロイド、インフリキシマブ抵抗性のirAE腸炎に対し ベドリズマブを投与した症例(海外データ)

Diana P, et al. ACG Case Rep J. 2018; 5: e17 より作成

年齢、性別	60歳代、女性	原 発	脈絡膜の悪性黒色腫
-------	---------	-----	-----------

治療経過

● 悪性黒色腫に対して腫瘍摘出術、術後補助化学療法を施行したが、5年後に転移再発し、ニボルマブ+イピリムマブを投与した。イピリムマブ2回投与後にirAE肝障害が発現し、イピリムマブを中止した。ニボルマブの再開12週後に経口プレドニゾン^{※1}抵抗性の重度の下痢が発現したためニボルマブも中止した。大腸内視鏡検査で回腸末端に中等度の紅斑、上部消化管内視鏡検査で重度の剥離、亀裂、易出血性十二指腸粘膜、病理検査で炎症細胞の浸潤を認め、Grade 3のirAE腸炎と診断した。

● 腸炎に対して静注メチルプレドニゾン^{※2}80mgを投与した。しかし下痢が持続したため、インフリキシマブ^{※3}5mg/kgを14週間で4回投与したが回復せず、ステロイドのみ継続した。しばらくして悪性黒色腫の増悪を認めたためニボルマブ+イピリムマブを再開後、4週目までに重度の下痢と急性腎不全が発現した。これに対し、静注ベドリズマブ^{※5}300mgを2回投与したところ症状が改善したためプレドニゾン^{※1}を漸減した。その後ニボルマブの投与を再開でき、その後6カ月の追跡調査で下痢症状は認められなかった。

※5 ベドリズマブの【効能・効果】は、「●中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り) ●中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)」です。

Topics ①

irAE腸炎の診断におけるCT検査は、 組織診を伴う内視鏡検査の代わりにならず

Durbin SM, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e001329

CT検査が免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 関連腸炎 (irAE腸炎) の診断検査となり得るかを検討するため、2015~2019年にirAE腸炎を発症し組織診を伴う内視鏡検査とCT検査を受けた癌患者138例を対象に、両検査の感度、特異度などを後ろ向きに比較した。両検査の実施間隔が3日以内の場合に解析対象とした。

CT検査の結果報告書にirAE腸炎の徴候や診断が記載されていたのは55例 (39%)、組織診を伴う内視鏡検査でirAE腸炎と診断されたのは80例 (58%) であった。CT検査の感度は50%、特異度は74%、陽性一致率は73%、陰性一致率は52%であった。放射線専門医の評価により42例が追加でirAE腸炎と診断され、感度81%、特異度45%となった。下痢のGrade別診断能は表に示すとおりであった。138例中12例はCT検査陽性で組織診による炎症徴候は認められなかった。CT検査によるirAE腸炎の診断能は低度~中等度であり、組織診を伴う内視鏡検査に代わるものではないと考えられた。

表 下痢の重症度で層別化したCTの検査性能

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性一致率 (%)	陰性一致率 (%)
CT検査の結果報告				
低Gradeの下痢*	36.67	78.05	55.00	62.75
高Gradeの下痢*	58.00	64.71	82.86	34.38
放射線専門医による評価				
低Gradeの下痢	83.33	46.34	53.19	79.17
高Gradeの下痢	80.00	41.18	80.00	41.18

* 低Grade: CTCAE Grade 0~2
高Grade: Grade 3/4

Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. J Immunother Cancer, Sienna M Durbin et al., 8 (2): e001329, 2020

Topics ②

JADER解析: 日本におけるirAE大腸炎の報告状況、 発現時期は既報と一貫

Hasegawa S, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020; 29: 1279-1294

日本の医薬品副作用データベースであるJapanese Adverse Drug Event Report database (JADER) を用いてirAEの臨床的特徴を検討した。2004年4月~2018年6月までの副作用報告534,688件 (抗癌治療は52,474件) を用いてirAEの報告オッズ比 [ROR; 95%信頼区間 (CI) の下限が1より大きい場合にシグナル検出] を検討したところ、以下の結果を示した。

irAE大腸炎のRORはイピリムマブで高い傾向であり、発現時期はニボルマブ等でICI治療開始から9~11週以内、イピリムマブで5週以内という結果は、既報¹⁻³⁾と一貫していた。

		ニボルマブ	イピリムマブ
全報告における大腸炎ROR (95%CI)		4.56 (4.10-5.07)	12.49 (10.16-15.36)
irAE大腸炎ROR (95%CI)		1.85 (1.65-2.07)	4.98 (4.04-6.14)
irAE大腸炎発現までの期間中央値 (IQR25-75)		74.0日 (35.0-141.0)	32.5日 (16.3-55.0)
転帰 (%)	回復/改善/ 非改善/後遺症/死亡	47.03/36.43/ 7.49/0.52/2.33	52.17/32.17/ 8.70/0/0

論文を基に作成

1) Dine J, et al. Asia Pac J Oncol Nurs. 2017; 4: 127-135

2) Eigentler TK, et al. Cancer Treat Rev. 2016; 45: 7-18

3) Yervoy. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. New York: Bristol-Myers Squibb Company; 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s110lbl.pdf.

Topics ③

乳酸菌投与でirAE大腸炎を改善できる可能性を示唆 (マウス、*in vivo*)

Wang T, et al. Front Immunol. 2019; 10: 1235

イピリムマブとニボルマブ投与によるirAE大腸炎と腸内細菌叢との関連を検討するため、マウスにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) ※1を投与して大腸炎マウスモデル (DSS惹起群) を作製し、抗CTLA-4抗体および抗PD-1抗体 (ICI関連抗体) の投与群と非投与群に分けて大腸炎の重症度や糞便における腸内細菌叢の構成割合を次世代シーケンサーで検討した。その結果、ICI関連抗体投与群では大腸炎の重症度が高く、腸内細菌叢を構成する*Lactobacillus*属の割合が最も小さかったことなどから、大腸炎と*Lactobacillus*属の関連が示唆された [糞便中優勢細菌の相対的存在量; DSS非惹起群11.45% vs ICI関連抗体非投与群3.28% vs ICI関連抗体投与群1.70% (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$, Welch's t検定およびTukey-Kramer事後検定)]。次に、DSSおよびICI関連抗体にバンコマイシン (VAN) を投与する群と非投与群を比較した結果、VAN投与群では大腸炎の重症度が高く、*Lactobacillus*属はほぼ枯渇していた。そこで、乳酸菌の一種で腸内細菌保護作用を持つ*L. reuteri* ※2をDSS、ICI関連抗体、VAN投与前に投与した結果、*L. reuteri*投与群では非投与群に比べ*Lactobacillus*属の割合が約20倍に上昇し、さまざまな指標で大腸炎の改善を認めた。また、悪性黒色腫マウスモデルにICI関連抗体またはICI関連抗体+*L. reuteri*を投与した結果、腫瘍増殖抑制効果とマウス生存率に有意差は認められなかった。さらに、*L. reuteri*は腸粘膜におけるROR γ t陽性自然リンパ球数を減少させることによってirAE大腸炎を改善する可能性が示唆された。

※1 デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) はムコ多糖の一種で、腸粘膜上皮障害を起こします。粘膜バリア障害の結果、DSSは粘膜下層に達し抗原提示細胞に貪食され、活性化した抗原提示細胞がT細胞活性化を引き起こし、炎症性腸疾患と類似の症状を誘発すると考えられます。

※2 *L. reuteri* (*Lactobacillus reuteri*) はグラム陽性の乳酸桿菌の一種で、*L. reuteri*の数菌株はプロバイオティクスとして下痢、便秘などの機能的胃腸疾患、ピロリ菌、虫歯菌、歯周病菌の発育抑制などを目的に広く利用されています。

Topics ④

ニボルマブ±イピリムマブにおけるirAE (皮膚/消化器/内分泌障害) と奏効率の相関関係を検討

Xing P, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7: 341

進行固形癌に対するニボルマブ単独療法 (NIVO)、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (NIVO+IPI) の臨床試験48件、7,936例を対象としたメタ解析の結果、発現率が高かったirAEはニボルマブではそう痒症12.13%、下痢11.16%、皮疹11.06%、NIVO+IPIでは下痢27.95%、そう痒症23.94%、皮疹22.43%、Grade 3以上のirAEはNIVOでは肺感染症2.63%、アミラーゼ増加1.69%、高血糖0.99%、NIVO+IPIではALT増加6.26%、大腸炎5.21%、AST増加5.07%であった。臓器別のirAE発現率は、NIVOでは皮膚障害24.28%、消化器障害10.73%、内分泌障害10.09%、NIVO+IPIでは皮膚障害50.56%、消化器障害33.55%、内分泌障害27.55%が高かった。また本報告では、irAE発現率と奏効率との間に相関関係を認めた事象について検討した結果を報告している。

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

最適使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	薬価記載
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 ジエ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	注射液(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
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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)
- 5. 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)
- 5. 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]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5. 3 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。[17.1.12参照]
- 5. 4 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)
- 5. 5 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. 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 [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。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5. 9 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。
- 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 [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。[17.1.19参照]

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

- 5. 12 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)
- 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。
(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. 14 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. 15 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/001.html>
- 5. 16 [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。[17.1.25参照]
- 5. 17 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)
- 5. 18 [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。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 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。
- 5. 20 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。
- 5. 21 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。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5. 22 [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、適切な全身検索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。
- 5. 23 [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]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 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。
- 5. 25 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。[17.1.30参照]
- 5. 26 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。[17.1.30参照]
- 5. 27 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。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(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。イピリムマブ(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]
 - (非小細胞肺癌における術前補助療法)
 - 5 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。[17.1.12参照]
 - (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 6 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)
 - 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。
 - (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 8 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)
 - 9 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。
 - 10 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。
 - 11 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。[17.1.21参照]
 - 12 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。[17.1.21、17.1.22参照]
 - (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 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。
 - (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
 - 14 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。
 - 15 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。[17.1.27参照]
 - 16 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。[17.1.27参照]
 - (食道癌における術後補助療法)
 - 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。
 - (原発不明癌)
 - 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。
 - (尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 19 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 劇症型肝炎、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
 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。
 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。[1.2、8.2、11.1.1参照]
 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。
 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]
 1. 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]
 1. 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。[9.4参照]
 1. 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. 2 小児等
(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、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 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
 1. 1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)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]
 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]
 1. 1. 3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 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。
 1. 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]
 1. 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。
 1. 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%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、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]
 1. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、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]
 1. 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%、0.9%)、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]
 1. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、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%、3.0%)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%)、髄膜炎(頻度不明、頻度不明)

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、0.3%)、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、0.1%)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 その他副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	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	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少		単球数減少、好酸球数減少
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、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
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、口の感覚鈍麻、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(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	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、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、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、高アマミラーゼ血症	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、低クロール血症、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	四肢痛、背部痛、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、筋痙縮、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	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	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、咯血、サーファクタント蛋白増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	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		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	痒疹、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、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他			硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、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	

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、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、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
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	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、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	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、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、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、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			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	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、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、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、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	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、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、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	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタント蛋白増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、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、瘰癧、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 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。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 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。
 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。
 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

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。
 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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、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 (小児))

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

電話 0120-626-190

電話 0120-076-108

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

〒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

* 2023年6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]
- **11.1.13 髄膜炎(0.7%、0.2%)
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、肺炎、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 ロピン減少、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	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
	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(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、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、高トランスアミンアゼ血症、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、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、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、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と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。

**2023年6月改訂(第11版)
*2022年10月改訂(第10版)

*製造販売元

Bristol-Myers Squibb 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