

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

心臓障害

監修

猪又 孝元 先生

新潟大学大学院

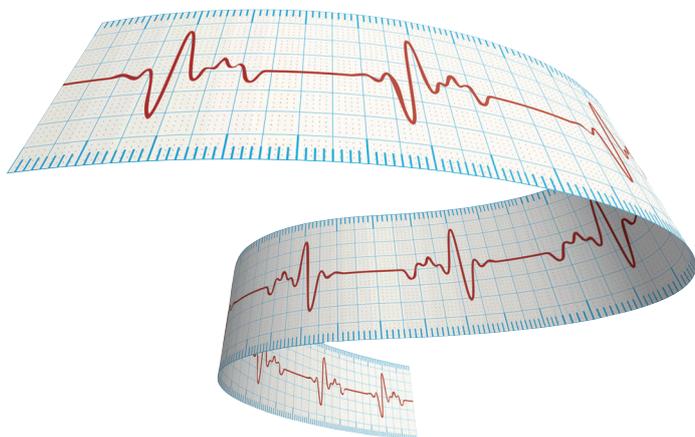
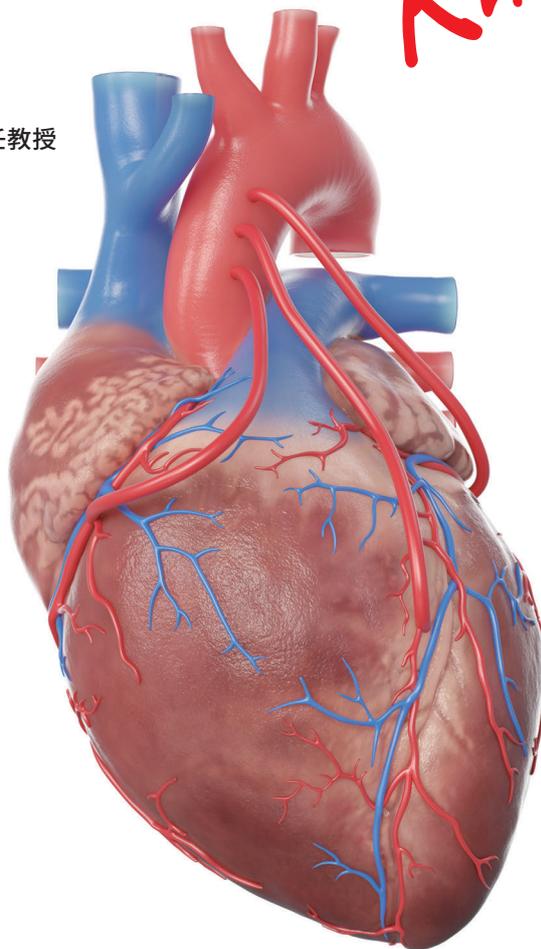
医歯学総合研究科循環器内科学 主任教授

New Knowledge

vol. 5
June
2022

Journal Club

- ① 免疫チェックポイント阻害薬関連心臓障害の発症機序と管理
- ② 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断と治療の臨床的戦略：口述的レビュー



Case Report

- 症例① オプジーボ・ヤーボイ併用投与により劇症型心筋炎を発症した症例
- 症例② オプジーボ・ヤーボイ併用投与により無症候性の心筋炎を発症した症例

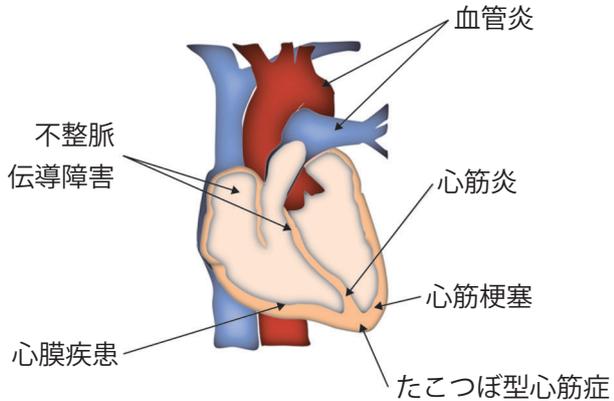
免疫チェックポイント阻害薬関連心臓障害の発症機序と管理

Kadowaki H, et al. JMA J. 2021; 4: 91-98

[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。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が心臓に引き起こす免疫関連有害事象 (心臓irAE) として心筋炎、不整脈、伝導障害、心膜疾患、たこつぼ型心筋症が報告されている (図1)。心臓irAEの発現は稀だが、生命を脅かし致死性になり得る^{1,2)}。近年、がん治療による心臓障害を研究する腫瘍循環器学が注目されており³⁾、心臓irAEの病態生理の解明と管理方法の確立が期待されている。今回、最新の情報に基づき心臓irAEの発症機序と管理方法を検討した。

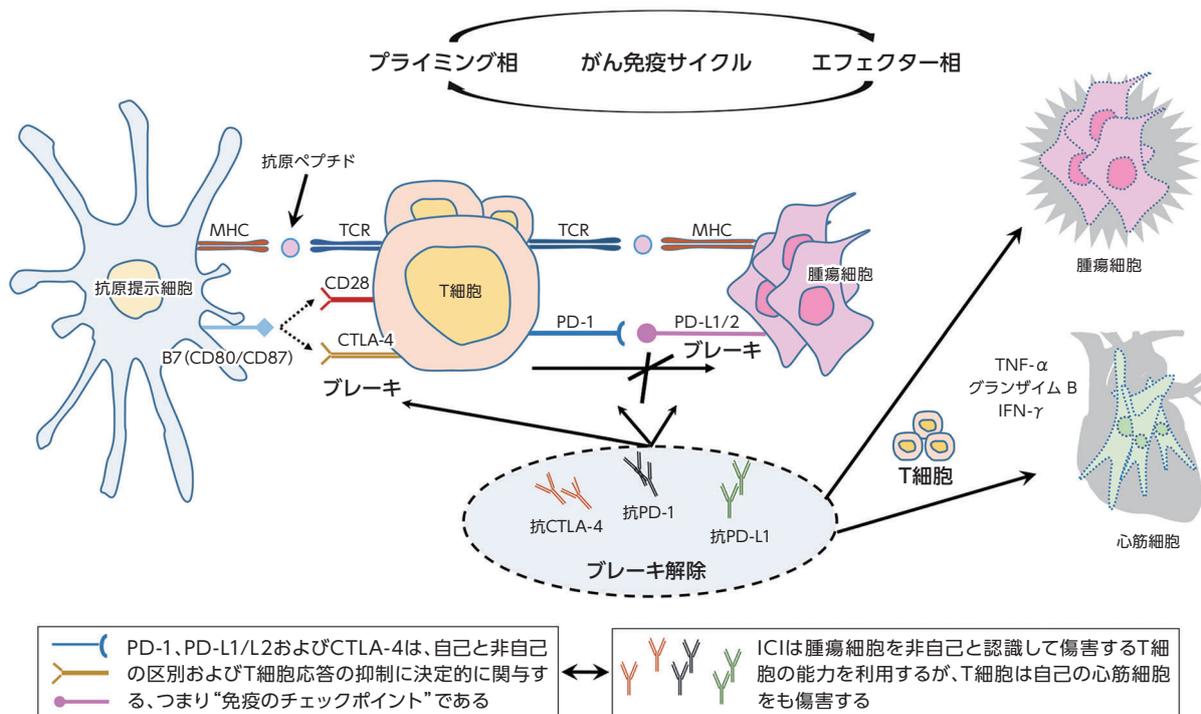
図1 心血管系の障害



心臓irAEの病態生理 (図2): ICIの投与により免疫抑制経路が阻害されると、T細胞が制御されずに活性化し、心臓に浸潤することが発症につながると考えられている⁴⁾。例えば、CTLA-4阻害薬はCTLA-4とB7-1の相互作用を阻害して心臓抗原反応性T細胞が活性化する閾値を低下させることに加え、制御性T細胞を介した免疫寛容を障害して心臓抗原反応性T細胞を活性化させる^{5,6)}。そして、PD-1/PD-L1阻害薬は免疫抑制経路に介入して心臓抗原反応性T細胞を活性化させる。興味深いことに、現在までに心臓irAEが発症した患者においてその原因となった自己抗体の存在は報告されていない^{7,8)}。

図2 腫瘍細胞および心筋細胞に対するICIの影響

“免疫チェックポイント”と呼ばれる抑制因子の阻害は、活性化T細胞が腫瘍細胞へ浸潤し傷害することを加速させるが、免疫システムが心臓を含む体内の正常臓器を攻撃することを許す可能性がある。



心臓irAEのシグナル検出:世界保健機関 (WHO) の医薬品安全性監視データベースを用いた研究によると、ICI治療は心筋炎、心膜疾患、血管炎 (巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症) の報告オッズ比 (ROR) 上昇と関連していた [各ROR (95%CI) : 11.21 (9.36-13.43)、3.80 (3.08-4.62)、1.56 (1.25-1.94)]⁹⁾。同様の研究では、ICI治療はたこつぼ型心筋症 (ストレス性心筋症) のROR上昇と関連していた (ROR: 3.39、95%CI: 1.96-5.86)¹⁰⁾。

心筋炎:ニボルマブ単剤療法またはニボルマブ+イピリムマブ併用療法を受けた20,594例において心筋炎は18例 (0.09%) に発現し、発現率はニボルマブ+イピリムマブ併用療法で0.27%、ニボルマブ単剤療法で0.06%であった¹¹⁾。別の研究では、ICI関連心筋炎患者35例のうち16例 (46%) に主要心血管イベント (心血管死6例、心原性ショック3例、心停止4例、完全心ブロック3例) が発現しており¹²⁾、ICI関連心筋炎はすべての臓器特異的irAEのうち最も死亡率が高かったとも報告されている¹³⁾。重要なことに、ICI関連心筋炎は、筋炎や重症筋無力症、肺臓炎/肺炎、肝炎など他のirAEとしばしば併発していた⁹⁾。

不整脈と伝導障害:不整脈と伝導障害は心臓irAEの中で発現が多く^{1, 2)}、ICI関連合併症が発現した30例のうち心房細動は9例 (30%)、心室性不整脈は8例 (27%)、伝導障害は5例 (17%) であった¹⁴⁾。ICI関連不整脈や伝導障害の発現時は電氣的除細動や一時的ペースメーキングなどの即時介入が必要となる場合がある。なお、伝導障害は高い死亡率と関連しており¹⁴⁾、房室ブロックや脚ブロック、心室内伝導遅延は心筋炎の最初の徴候である可能性がある^{6, 15)}。

心膜疾患:ICI投与後に心膜炎、心膜液貯留、心タンポナーデの発現が報告されているが、これらの臨床的重要性については明らかになっていない⁸⁾。ある後ろ向き研究によると、心膜穿刺の施行率はICI治療例で0.35%、非ICI治療例で0.11%であり、ICIは心膜穿刺リスクを上昇させる可能性があるが、その後の生存予後は同程度であった¹⁶⁾。ICI治療例のほとんどは、心膜液貯留を減らすためにコルヒチン^{※1}と非ステロイド性抗炎症薬に加えてステロイドが投与された^{1, 8, 16)}。

【注意】オプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。それらはあくまで論文の中で示された実例であり、その使用を推奨するものではありません。詳しくはオプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

たこつぼ型心筋症:心臓irAEとしてたこつぼ型心筋症が数例報告されており^{1, 2, 10, 17)}、ICI関連合併症を発現した30例において同症は4例 (14%) に認められた¹⁴⁾。たこつぼ型心筋症はストレスによる急激な交感神経の過活性に誘発される可逆性の心尖部機能障害であり心筋の炎症ではない¹⁸⁾。同症がICIの直接的作用により発現するのか、間接的作用により発現するのかわかりません。たこつぼ型心筋症2例の症例報告によると、高用量ステロイド投与後に回復したという¹⁷⁾。

心臓irAEの迅速かつ正確な診断には注意深いモニタリングと症状や兆候の早期発見が極めて重要であり、転帰を改善するには高用量ステロイドなどの免疫抑制療法を遅滞なく開始することが求められる。今後、腫瘍内科医と循環器科医の協働により、心臓irAEの病態生理のさらなる解明と管理方法の確立が前進することを期待する。

まとめ

- がん治療による心臓障害を研究する腫瘍循環器学が注目されており、その最も緊急性の高い課題は、心臓irAEの病態生理の解明と管理方法の確立である。
- 心筋炎、不整脈、伝導障害、心膜疾患、たこつぼ型心筋症などの心臓irAEが報告されている。
- ICI関連心筋炎は、他のirAEと併発することが多く、致死的となる可能性がある。
- 迅速かつ正確な診断には、綿密なモニタリングと心臓irAEの徴候の早期発見が不可欠であり、転帰を改善するためには、免疫抑制療法を遅滞なく開始する必要がある。

※1: コルヒチンの国内で承認されている【効能・効果】は「痛風発作の緩解及び予防、家族性地中海熱」です。

1) Lyon AR, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: e447-e458

2) Ball S, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1714-1727

3) Kadowaki H, et al. Circ J. 2020; 84: 1446-1453

4) Ramos-Casals M, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 38

5) Takahashi T, et al. J Exp Med. 2000; 192: 303-310

6) Tajiri K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2018; 48: 7-12

7) Grabie N, et al. Cardiovasc Res. 2019; 115: 869-877

8) Hu JR, et al. Cardiovasc Res. 2019; 115: 854-868

9) Salem JE, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1579-1589

10) Ederhy S, et al. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 945-947

11) Johnson DB, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1749-1755

12) Mahmood SS, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1755-1764

13) Wang DY, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 1721-1728

14) Escudier M, et al. Circulation. 2017; 136: 2085-2087

15) Matsui H, et al. Int Heart J. 2020; 61: 1070-1074

16) Palaskas N, et al. Am J Cardiol. 2019; 123: 1351-1357

17) Ederhy S, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11: 1187-1190

18) Akashi YJ, et al. Nat Rev Cardiol. 2015; 12: 387-397

免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断と治療の臨床的戦略： 口述的レビュー

Lehmann LH, et al. JAMA Cardiol. 2021; 6; 1329-1337

[利益相反] 著者にブリストル・マイヤーズ スクイブ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。

心臓に起こるirAEの中でもICI関連心筋炎は診断と治療が難しく、臨床医にとって新たな課題となっている。本稿ではICI関連心筋炎に関する文献を口述的にレビューし、ICI関連心筋炎の診断・治療アルゴリズムを提案した。

臨床的特徴：ICI関連心筋炎の症状や検査値異常（発現率）は、胸痛（14～37%）、呼吸困難/疲労（71～76%）、筋無力症様症候群（11～30%）、不整脈（心室性：≤27%、上室性：≤30%、伝導障害≤17%、心停止：7～9%）、心電図変化（46～89%）、トロポニン上昇（46～94%）、NT-proBNP^{ME} 上昇（65～100%）、心臓MRIの異常所見（心筋遅延造影：23～48%、STIR：26%）、左室駆出率（LVEF）低下（49～51%）、筋炎（23～30%）など多岐にわたる^{1~4}。

ICI関連心筋炎の主な特徴：ICI関連心筋炎患者122例の報告によるとICI治療開始から症状発現までの期間中央値は30日（四分位範囲：18～60日）で、ほとんどの患者はICIの1～2回投与で発現した¹。ICI関連心筋炎は筋炎、筋無力症様症候群と併発することが多く、複視や横隔膜機能不全による呼吸困難を呈することもある。ICI関連心筋炎患者において筋炎が23～30%、複視が6%併発したという報告や^{1, 2, 5-7}、ICI関連筋無力症様症候群/筋炎の15～40%で心筋炎が検出されたとの報告がある⁸。また、ICI関連心筋炎と筋無力症様症候群の併発患者では致死率が62.5%と高かった⁹。

鑑別診断：心筋炎自体が除外診断であることが多いため、ICI関連心筋炎は診断上の課題となり得る。ICIのみによる治療の場合、心膜炎、血管炎、心筋症、心内膜炎、急性冠症候群（ACS）との鑑別に注意し^{10, 11}、肺塞栓症や肺臓炎などの非循環器疾患、ICIと併用する抗がん剤や分子標的治療薬による心合併症も考慮する¹²。

ICI関連心筋炎が疑われた場合の臨床評価方法の提案：心筋炎を疑う症状と心電図異常、トロポニン上昇が認められたら、以下の対応を行う。

精密検査 病歴聴取と身体検査、心電図および心臓バイオマーカーの再検査、経胸壁心エコー検査（TTE）、心臓MRI±心内膜心筋生検、神経筋評価（筋炎/重症筋無力症を考慮）、冠動脈造影/冠動脈造影CT（ACSの除外）を実施。

初期管理 ICIを中止して入院とし、心電図モニター管理下でメチルプレドニゾン1gを静注投与。

精密検査で心筋炎が確定 / 強い疑い / 可能性ありの場合

- メチルプレドニゾン1g/日を（初期管理での投与を含め）3日間静注投与
- 心電図モニター上に変化があれば12誘導心電図を実施
- 毎日心臓バイオマーカーで治療反応性を評価



症状 / バイオマーカーが改善した場合

モニタリングを継続しながら経口ステロイド漸減（一般的には4～6週）に移行し、退院前にTTEの実施、腫瘍循環器科による外来フォローアップを実施。

ハイリスクな徴候が改善しない場合

不整脈および血行動態不安定でトロポニンが低下しない場合は、より高度な治療を検討し、二次治療としてミコフェノール酸^{※1}やその他の治療薬を追加。

心筋生検が必要な患者:心筋生検は、ICIを最近投与し、他の心疾患の診断がついていない患者で特に考慮すべきで、これには臨床症状を有する者、バイオマーカー上昇、心電図変化、悪性不整脈、新規にLVEFが低下した患者が含まれる。ステロイドが心筋生検の感度に及ぼす影響は不明なため、ステロイド開始を遅延させるべきではないが、生検を可能な限り速やかに行うべきである。

治療上の考慮事項:ICI関連心筋炎の重症度分類は確立されていないが、バイオマーカー高度上昇、筋無力症/筋炎の症状発現、不整脈の早期発現は、ICI関連心筋炎を高リスクで発現する指標であることが示唆される^{1, 2, 10, 13}。ステロイドは重要な治療法であり、ICI関連心筋炎が疑われたら速やかに投与する。がん関連ガイドラインではステロイド1~2mg/kgが推奨されているが、多くの循環器科医は初期治療で同種移植拒絶反応時に近い高用量(例:メチルプレドニゾン1g/日を3日間静注投与)を使用している^{10, 14, 15}。治療の有効性は心臓バイオマーカーと心電図を用いて臨床的に評価する。バイオマーカーから進行が示唆される場合や重篤な合併症(不整脈、心不全)がある場合は追加の免疫抑制療法が必要である。ミコフェノール酸^{※1}やタクロリムス^{※2}は複雑なICI関連心筋炎の治療に使用されているが、心不全に禁忌のTNF- α 阻害薬の使用には注意が必要である^{16, 17}。この他に、抗胸腺細胞グロブリン^{※3}、免疫グロブリン静注療法、血漿交換療法が有効との報告や^{18, 19}、アレムツズマブ^{※4}、トシリズマブ^{※5}などの有効性も報告されている^{19, 20-22}。

[注意] オプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。それらはあくまで論文中で示された事例であり、その使用を推奨するものではありません。詳しくはオプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

まとめ

- ICI関連心筋炎による症状発現までの期間中央値は30日、多くは1~2回の投与で発現していた。
- ICI関連心筋炎患者では、臨床症状、トロポニンの上昇、心電図異常を呈することが多く、心筋生検は、診断が確定していない患者で特に考慮する必要がある。
- ICI関連心筋炎の治療の有効性は、心臓バイオマーカーと心電図を用いて評価する。

メモ

NT-proBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント)

NT-proBNPは、心機能・循環血漿量の指標となる検査である。循環血漿量の増加や心室壁へのストレスといった心負荷の増大があると、心筋細胞における生合成が急速に亢進する。心不全病態の進展を反映して血中濃度の上昇を認め、重症度の指標になると考えられる²³。

- ※1: ミコフェノール酸モフェチルの国内で承認されている【効能又は効果】は「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制;腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植・ループス腎炎・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」です。
- ※2: タクロリムススカルセル0.5mg/1mgの国内で承認されている【効能又は効果】は「次の臓器移植における拒絶反応の抑制;腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植・骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制・重症筋無力症・関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)・ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)・難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症~重症に限り)・多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」です。
- ※3: 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの国内で承認されている【効能又は効果】は「中等症以上の再生不良性貧血・造血幹細胞移植の前治療・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病・次の臓器移植後の急性拒絶反応の治療;腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」です。
- ※4: アレムツズマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療」です。
- ※5: トシリズマブ静注用の国内で承認されている【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)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病・キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者による・腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群・SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素投与を要する患者に限り)」です。

1) Salem JE, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1579-1589	13) Wang DY, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 1721-1728
2) Mahmood SS, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1755-1764	14) Lyon AR, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: e447-e458
3) Escudier M, et al. Circulation. 2017; 136: 2085-2087	15) Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 1714-1768
4) Zhang L, et al. Eur Heart J. 2020; 41: 1733-1743	16) Kwon HJ, et al. Ann Intern Med. 2003; 138: 807-811
5) Fukasawa Y, et al. Case Rep Oncol. 2017; 10: 809-812	17) Kociol RD, et al. Circulation. 2020; 141: e69-e92
6) Pandey AK, et al. Hypertension. 2018; 71: e1-e8	18) Tay RY, et al. Br J Cancer. 2017; 117: 921-924
7) John S, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 54	19) Salem JE, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 2377-2379
8) Anquetil C, et al. Circulation. 2018; 138: 743-745	20) Esfahani K, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 2375-2376
9) Johnson DB, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7: 134	21) Doms J, et al. Ann Oncol. 2020; 31: 1273-1275
10) Hu JR, et al. Cardiovasc Res. 2019; 115: 854-868	22) Geraud A, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2021; 61: 85-112
11) Ederhy S, et al. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 945-947	23) 櫻林郁之介、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
12) Moslehi JJ, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1457-1467	

Case Report

症例① オブジーボ・ヤーボイ併用投与により劇症型心筋炎を発症した症例

年齢、性別	40歳代、男性	転移等	肺、頭蓋内転移
原発	左腎細胞癌	既往歴・合併症等	なし

治療歴



治療経過(画像所見)

図1 心電図検査

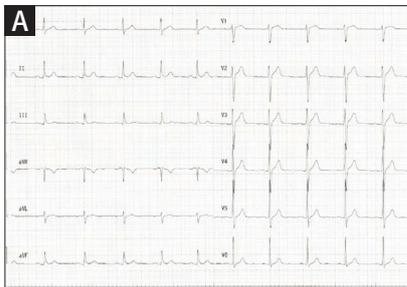
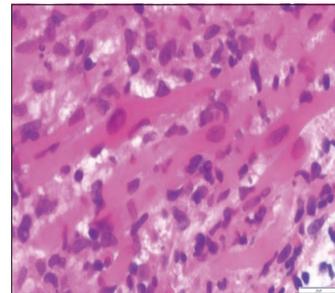
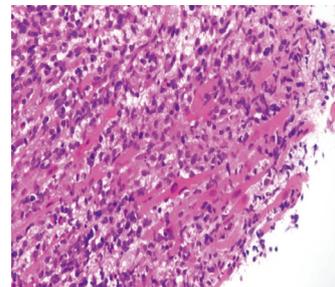


図2 冠動脈造影



図3 心筋生検



A: 投与開始約半年前

心電図波形からは異常を認めなかった

B: Day 46

広範なST上昇が認められ、虚血性心疾患や急性心筋炎が疑われた

Day 46 (C, D)

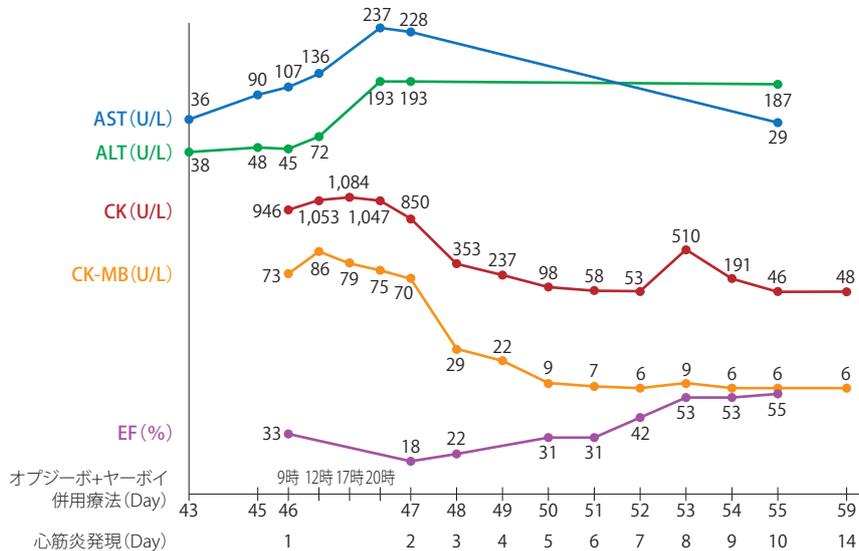
冠動脈に有意な狭窄は認めなかった

Day 46

リンパ球を中心とする炎症浸潤細胞が多数認められた

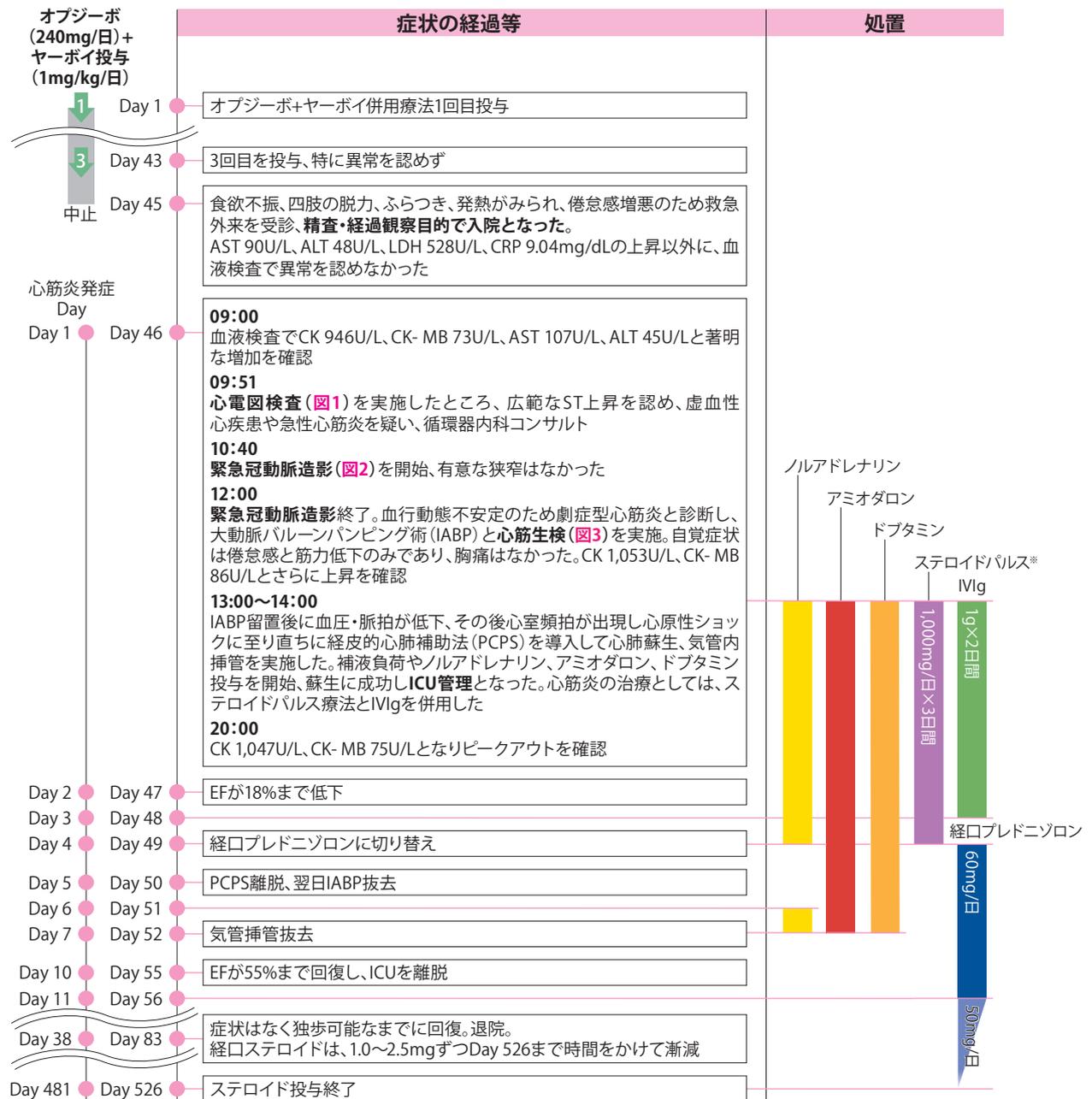
症例提供: 東京女子医科大学附属足立医療センター泌尿器科 石山 雄大 先生、近藤 恒徳 先生

図4 臨床検査値



オブジーボ+ヤーボイ併用療法Day (心筋炎発症Day)	Day 46 (Day 1)		Day 59 (Day 14)
	9時	12時	
高感度トロポニンT (ng/mL)	5.595	5.873	0.044
NT-proBNP (pg/mL)	-	7,427	800

Case Report



担当医からのコメント

初期症状が全身の脱力感など非特異的であるにもかかわらず、3時間で急激に血行動態の破綻を来した。幸いにも速やかな循環器内科コンサルトと集学的治療介入により回復を得ることができた。CK、AST、ALTの上昇や心電図異常など、鍵となるマーカーをルーチンでチェックすることが重要と再認識した症例であった。

専門医からのコメント

患者からの自覚症状の訴えは軽度で非特異的であったが、発現から急激に増悪し、循環器内科医と速やかに連携した処置により救命しえた劇症型心筋炎症例である。
irAEとしての心筋炎は致死的な場合も多く、本症例のような迅速な処置が求められる。また、適正使用ガイド¹⁾に記載がある通り、1ヵ月以上時間をかけたステロイドの漸減が重要である。

症例提供: 東京女子医科大学附属足立医療センター泌尿器科 石山 雄大 先生、近藤 恒徳 先生
久保田 哲嗣, 他. 泌尿器外科. 2021; 34 (臨増): 752-753

1) 小野薬品工業、ブリistol・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド、2022年3月作成

※: 国内承認外使用
各薬剤の【効能又は効果】については、最新の添付文書をご参照ください。

Case Report

症例② オブジーボ・ヤーボイ併用投与により無症候性の心筋炎を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性	転 移 等	肝、肺、心膜、頸椎転移
原 発	右腎の転移性腎細胞癌	既往歴・合併症等	睡眠時無呼吸症候群、高血圧症、脂質異常症

治療歴

一次治療として ▶

オブジーボ+ヤーボイ併用投与開始

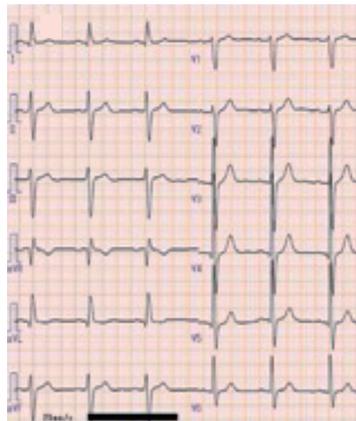
治療経過(画像所見)

図1 心電図検査



12誘導 (Day -14)

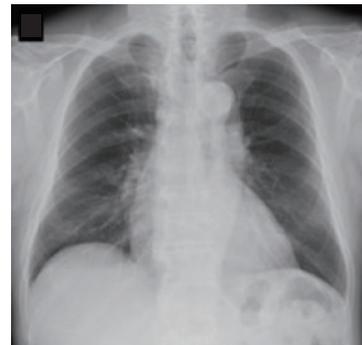
オブジーボ、ヤーボイ投与開始前のスクリーニング心電図



12誘導 (Day 53)

正常洞調律、左脚前枝ブロックを認めた
が投与開始前と比較して著変はなかった

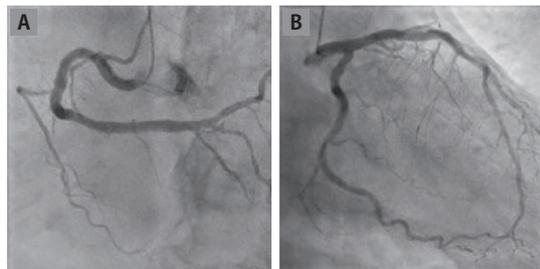
図2 胸部X線検査



胸部X線 (Day 53)

心胸郭比51%、肺うっ血、胸水は認められなかった

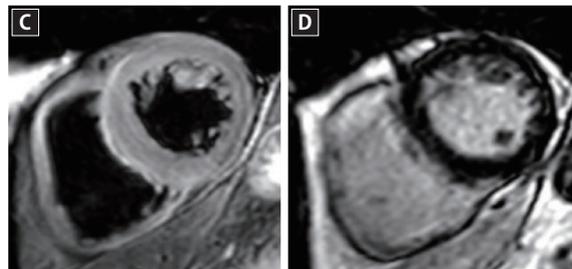
図3 冠動脈造影検査



冠動脈造影 (Day 54)

右冠動脈(図A)、左冠動脈(図B)のいずれも急性冠症候群所見は認められなかった

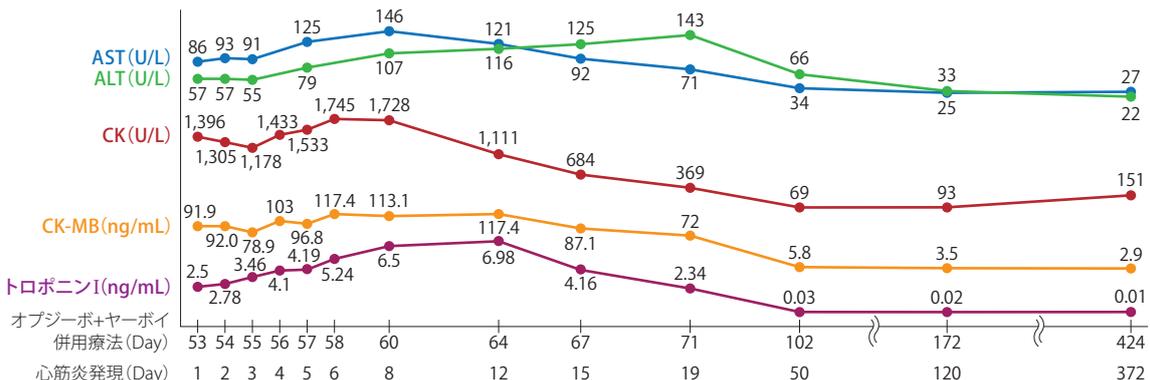
図4 心臓MRI検査



心臓MRI (Day 58)

T2強調画像で高信号を認めたが(図C)、ガドリニウム造影剤を用いたLGE MRI所見(図D)は正常であり、心筋浮腫の可能性が示唆された

図5 臨床検査値の推移



Case Report



担当医からのコメント

本症例は、無症候性であったがCK上昇を契機に診断された免疫チェックポイント阻害薬関連の心筋炎症例である。

免疫関連有害事象での心筋炎は、重症筋無力症や筋炎を併発した症例報告がある。重症筋無力症はステロイド大量投与の際に一過性に増悪する可能性が知られており、心筋炎の重症度に応じてステロイド初期投与量を検討する必要がある。本症例のように心筋炎を早期診断することで、ステロイド低用量開始、漸増の選択肢が生ずる。

専門医からのコメント

患者からの自覚症状の訴えはなく、問診により後頸部痛と頸部下垂が判明した無症候性の心筋炎症例である。

重症筋無力症や心筋炎、またはこれらを合併した事象が報告され、死亡に至った症例も少なくない。適正使用ガイド¹⁾に記載がある通り、可能な限りCKと心電図は投与前に確認し、異常を認めた場合は速やかにステロイド¹⁾を投与する必要がある。またステロイドを投与した際は、本症例のように無症候性であっても、1ヵ月以上時間をかけて漸減することが重要である。

症例提供：島根大学医学部附属病院 泌尿器科 助教 永見 太一 先生
Tanabe J, et al. Internal Medicine. 60(4): 569-573, 2021より作成

1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド、2022年3月作成

※: ヤーボイの国内で現在承認されている根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する用法及び用量は、「ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイビリムマブ (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。」です。

ICI関連心筋炎の多くは治療開始3カ月以内に発現し、トロポニン上昇、心電図異常を認める

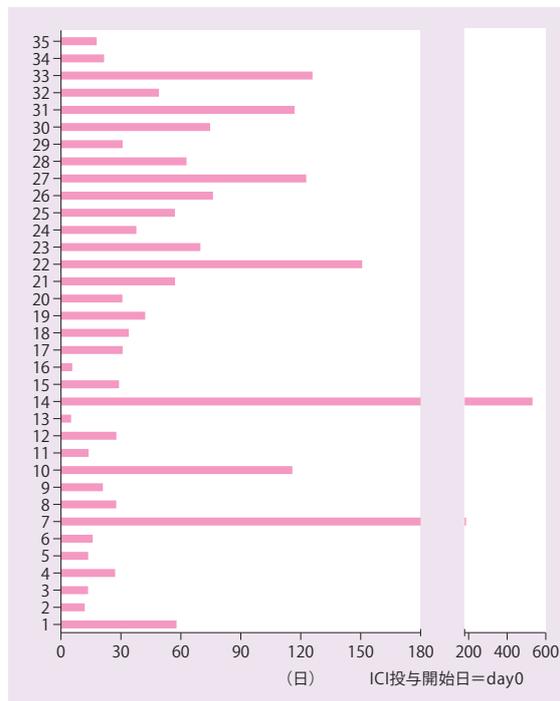
Mahmood SS, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1755-1764

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

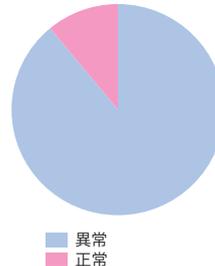
ICI治療を受けて心筋炎が発症した35例(発症群)と発症しなかった105例(非発症群)の臨床像などを比較した結果が報告された。初回ICI投与から心筋炎の症状発現までの期間中央値は34日(四分位範囲:21~75日)で、81%の患者が治療開始から3カ月以内に症状を呈した(図A)。発症群のほぼ全例でトロポニン上昇(94%) (図C)を認め、心電図異常は89%(図B)、左室駆出率(LVEF)低下(<50%)は49%(図D)に認められた。全体において、心生検/剖検は11例、心臓MRIは31例で実施された。組織学的検討では、心筋内にT細胞優位の巣状リンパ球浸潤が総じて認められ、心移植拒絶反応時に認められる所見(肉芽腫、巨細胞なし)と類似していた。別の20例では、トロポニン上昇とMRIにおけるガドリニウム遅延造影があり、冠動脈虚血疾患と鑑別されたことによりICI関連心筋炎と診断された。発症群のうち主要心血管イベント(MACE; 心血管死、心原性ショック、心停止、重度完全房室ブロック)が発症した16例ではMACE非発症の19例に比べ、入院時、ピーク値、最終測定/退院時のトロポニン値が有意に高く(表)、特に最終測定/退院時にトロポニン値 $\geq 1.5\text{ng/mL}$ では $< 1.5\text{ng/mL}$ に比べ、MACE発症リスクが4倍(HR: 4.0、95%CI: 1.5-10.9、 $p=0.003$ 、Cox回帰)であり、特異度は95%、感度は63%であった。

図 ICI関連心筋炎患者の臨床症状

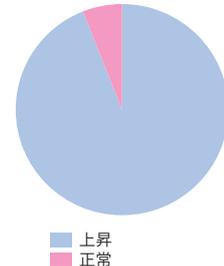
A ICI治療開始から心筋炎の症状発現までの期間



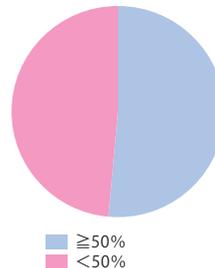
B 心電図



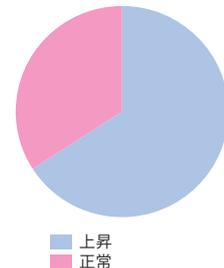
C トロポニン



D LVEF



E NT-proBNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント)



B: 標準的なECG検査を心筋炎の症状発現日に実施

表 MACEの有無別のトロポニン値

トロポニンT, ng/mL*	非MACE発症群 (n=19)	MACE発症群 (n=16)	p値**
入院時	0.54 (0.01-1.55)	1.18 (0.19-5.90)	0.01
ピーク時	1.33 (0.01-3.5)	2.68 (0.24-7.63)	0.01
最終測定/退院時	0.14 (0.01-1.55)	1.45 (0.03-6.41)	0.002

*入院時トロポニンとは血清トロポニンの初回測定値; ピーク時トロポニンとは測定された中の最大値; 最終測定/退院時トロポニンとは初回入院の退院時の測定値、またはイベント発現前の測定値(初回入院時にイベントが発現した場合)

**対応のないStudent's t検定またはWilcoxon順位和検定

Reprinted from J Am Coll Cardiol, 71(16), Syed S Mahmood et al., Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors, 1755-1764, Copyright (2018), with permission from Elsevier

救急科におけるICI関連重症筋無力症、筋炎、心筋炎併発例の管理

Lipe DN, et al. Am J Emerg Med. 2021; 46: 51-55

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) に関連して重症筋無力症 (MG)、筋炎、心筋炎が併発した7例の治療経過と、その経験に基づき救急科における併発例の管理について検討した結果が報告された。

併発例の主な症状と、実施した検査、治療を表に示す。主な症状は眼瞼下垂、複視、呼吸困難および倦怠感であった。7例中5例が酸素(補充)療法を必要とした。すべての患者の初期トロポニンTおよびクレアチンキナーゼ濃度が上昇しており、中央値はそれぞれ2,410ng/L (正常範囲: <18ng/L) および5,486U/L (正常範囲: 20~200U/L) であった。症状は多岐にわたり、診断を見逃す可能性があるため徹底的な病歴聴取および診察を行うことが重要である。また、軽度でも急激に増悪し、初期ステロイド療法に反応しないほど重症化する傾向がある。筋力低下、複視、眼瞼下垂、疲労、筋肉痛、呼吸困難、歩行不能などの症状がある場合、併発を疑って過去1年間のICI投与歴を確認し、神経系、呼吸器系、心血管系の検査を中心に頭頸部と四肢の検査、近位筋力低下や線維索性攣縮などの評価も行う。救急科では眼瞼のアイスパック試験、吸気量や肺活量の評価が役立つ可能性があり、気道確保が必要であれば非侵襲的な方法から行う。糖質コルチコイドは治療の中心だがMGを悪化させ筋無力症クリーゼを引き起こす恐れがあるため神経科医や循環器科医へのコンサルトを要する。十分なコンサルトが難しい場合、救急科で糖質コルチコイドを1回投与し、入院させる。

表 ICI関連MG・筋炎・心筋炎併発例の症状、検査、救急科での治療

疾患	症状	精密検査	その他の注意事項	救急科での治療
心筋炎	疲労、倦怠感、筋痛、脱力、呼吸困難、胸痛、失神、動悸、心不全の兆候と症状、心原性ショック	血算、生化学検査、ESR、CRP、CK、CK-MB、トロポニン、pro-BNP、心エコー図、胸部X線 循環器科医にコンサルトして、運動負荷試験、心臓カテテル検査または心臓MRI	ウイルス性心筋炎、虚血性心疾患、筋炎など、他の病因を検討 心筋炎が疑われる場合、救急科での診断ではBonaca基準 ¹⁾ を使用可能	不安定な病状、不整脈、心不全、急性冠症候群の患者は通常どおり治療 ICI関連心筋炎が疑われたら糖質コルチコイド(プレドニゾン ^{*1} 1~2mg/kgまたは同等物)を投与 臨床的代償不全があればメチルプレドニゾン1g/日を投与 有症状患者および心筋炎疑いがある場合は急激な進行と高い致死率を懸念して入院を検討
筋炎	筋痛、筋脱力、歩行/腕上げ/立ち上がり困難、全身倦怠感	血算、生化学検査、ESR、CRP、ANA、CK、LDH、アルドラーゼ、トロポニン リウマチ科医/神経科医にコンサルトのうえ筋MRI	CKがしばしば著しく上昇 呼吸筋および心筋に影響している可能性あり	禁忌でなければ、必要に応じてNSAIDsまたはアセトアミノフェン CKが上昇し、軽度~中等度の筋力低下がある場合、ステロイド(プレドニゾン ^{*1} 0.5~1mg/kgまたは同等物)を投与 神経学/リウマチ学的評価のため入院を検討 重度の脱力、嚥下障害、呼吸器/心機能に影響がある場合、プレドニゾン ^{*1} 1~2mg/kgまたは同等物を投与
重症筋無力症	易疲労性の筋脱力、嚥下障害、複視、構語障害、顔面/呼吸器/頸部の筋脱力	血算、生化学検査、CK、ESR、CRP、アルドラーゼ、トロポニン、胸部X線、ECG 他疾患を除外するため、症状に応じて脳および/または脊椎のCTあるいはMRI検査を検討 神経科医に相談	MGを悪化させる可能性がある薬剤を制限(β 遮断薬、マグネシウム静注、フルオロキノロン、マクロライド、アミノグリコシド) 患者はIVIg ^{*2} または血漿交換を必要とする可能性が高い	MGが疑われるすべての患者は呼吸器モニタリングおよび経時的な神経学的検査のために入院 眼症状のみ、または日常生活動作を妨げる軽度の全身脱力のある患者には、経口プレドニゾン ^{*1} 1~1.5 mg/kgまたは同等物を投与。神経科医と相談後、ピリドスチグミン30mg ^{*3} の投与を検討 嚥下障害、呼吸器または顔面筋の脱力、または急速な症状進行は、連続的な吸気力および肺活量評価を含む高頻度の肺機能検査および神経学的検査のためICU入院が必要

ANA: 抗核抗体、CK: クレアチンキナーゼ、CRP: C反応性タンパク質、CT: コンピューター断層撮影、ECG: 心電図、ESR: 赤血球沈降速度、ICU: 集中治療室、LDH: 乳酸脱水素酵素、MRI: 磁気共鳴画像法、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

[注意] オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。それらはあくまで論文中で示された実例であり、その使用を推奨するものではありません。詳しくはオブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

*1: 国内未承認

*2: 一部の薬剤を除き重症筋無力症に対しては国内未承認

*3: ピリドスチグミンの国内で承認されている【用法・用量】は「通常成人 1日3錠を1日3回に分けて経口投与する。ただし、医師の監督下に症状に応じて、適宜、用量および服用回数を増減することができる。」です。(注意: 1錠60mg)

1) Bonaca MP, et al. Circulation. 2019; 140: 80-91

Reprinted from Am J Emerg Med., 46, Demis N Lipe et al., Immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia gravis, myositis, and myocarditis overlap syndrome, 51-55., Copyright (2021), with permission from Elsevier

ICI関連心筋炎において、ステロイド抵抗性の特徴が示された

Wang C, et al. Front Pharmacol. 2021; 12: 770631

ICI関連心筋炎が発症した24例の経過をステロイド反応性に基づいて後ろ向きに検討した結果が報告された。本試験のすべての症例は米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドライン¹⁾に従って推奨されるステロイド療法を受けた。ステロイドに対する異なる反応がその後の過程で認められ、ステロイド漸減中に心筋トロポニンTがリバウンドした16例をステロイド抵抗性群、リバウンドしなかった8例をステロイド感受性群として分けた。ステロイド抵抗性群では2~3回目のステロイド漸減中に心筋トロポニンTのリバウンドを生じることが多く、ステロイド感受性群よりも胸部うっ血、筋肉痛、眼瞼下垂が高頻度で見られ、心筋マーカー (心筋トロポニンTとクレアチンキナーゼ)、肝酵素 (ALT、AST)、CRPが有意に高かった (表1、表2)。これは筋炎や自己免疫性肝炎の併発がステロイド抵抗性群で多かったことを反映していると考えられた。最終的にステロイド感受性群は全例が回復し、ステロイド抵抗性群は9例が回復、7例が死亡した。

表1 ICI関連心筋炎：ステロイド感受性およびステロイド抵抗性のサブタイプ

	ステロイド感受性	ステロイド抵抗性
特徴	ステロイド減量中の心筋トロポニンT低下	ステロイド減量中の心筋トロポニンTリバウンド
症状	無症状または軽度	眼瞼下垂、筋痛、倦怠感
臨床検査	心筋マーカー、肝酵素、CPK、炎症マーカーの軽度~中等度上昇	心筋マーカー、肝酵素、CPK、炎症マーカーの重度上昇
心臓MRI	重大な異常なし	浮腫および心筋遅延造影像
初回治療 ステロイド用量	メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日	メチルプレドニゾン500mg×3日間

CPK: クレアチンフォスフォキナーゼ

表2 ステロイド感受性とステロイド抵抗性の比較

背景因子	ステロイド感受性群 (n=8)	ステロイド抵抗性群 (n=16)	p値*
年齢 (歳)	64.3 ± 3.9	61.9 ± 2.1	有意差なし
性別 (男性/女性)	5/3	11/5	有意差なし
ST2 (ng/mL)	69.1 ± 14.2	116.9 ± 31.1	有意差なし
BNP (pg/mL)	244.0 ± 94.8	1,498.4 ± 531.3	有意差なし
心筋トロポニンT (ng/mL)	0.11 ± 0.02	0.63 ± 0.2	<0.05
クレアチンキナーゼ (U/L)	384.6 ± 139.2	2,326.8 ± 654.4	<0.05
CK-MB型 (U/L)	33.1 ± 7.5	125.9 ± 26.8	<0.05
CK-MM型 (U/L)	351.4 ± 135.5	2,361.1 ± 665.0	<0.05
ALT (U/L)	33.3 ± 9.2	144.6 ± 28.3	<0.05
AST (U/L)	48.0 ± 11.9	182.8 ± 46.2	<0.05
CRP (mg/L)	4.4 ± 1.8	64.4 ± 25.2	<0.05

*: Student's t検定

メモ 本試験で用いられたステロイド療法

Grade1~2: メチルプレドニゾン1~2mg/kgを静注投与して4~6週間かけて漸減。

Grade3~4: メチルプレドニゾン500~1,000mg/日パルス療法と抗胸腺細胞グロブリン*¹⁾またはその他の免疫抑制剤を併用投与。

漸減期: メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日を3日間投与し、次いで3~5日毎に10~20mgずつ40mgまで減量して経口プレドニゾンに変更。

パルス療法: メチルプレドニゾンを高用量 (500mg、240mg、120mg、80mg、60mg、40mgを各3日間)の順に投与し、その後、経口プレドニゾンに変更。

1) Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 1714-1768

*1: 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの国内で承認されている【効能又は効果】は「中等症以上の再生不良性貧血・造血幹細胞移植の前治療・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病・次の臓器移植後の急性拒絶反応の治療: 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」です。

ICI関連心筋炎における免疫抑制剤の追加投与の実状

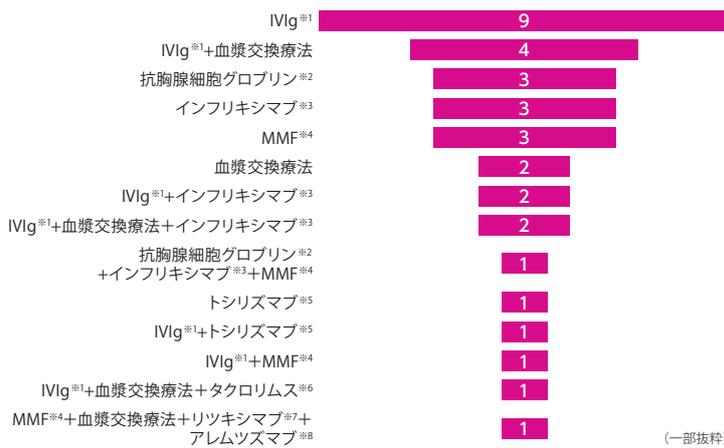
Cautela J, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e001887

[利益相反] 著者に Bristol-Myers Squibb 株式会社から資金を受領している者が含まれる。

ICI関連心筋炎の初期治療では高用量ステロイド投与、その後増悪すれば追加で免疫抑制剤の投与を行うなどの Intensified immunosuppressive therapy (IIST) が推奨されている¹⁾。今回、ICI関連心筋炎を発症した60例をIISTが必要であった群36例(使用されたIIST: 図1)、IISTが不要であった群24例に分け、患者背景や転帰を後ろ向きに比較した結果が報告された。

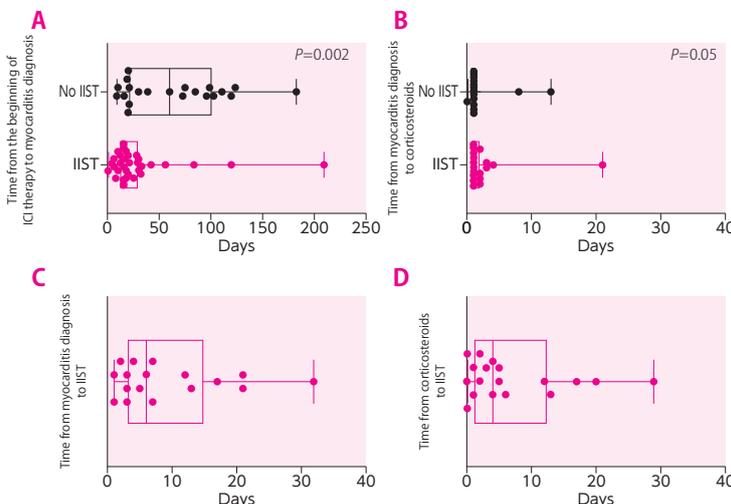
IIST必要群ではIIST不要群に比べ、ICI併用療法(抗PD-1/PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体の併用)歴ありの割合が有意に高く(42% vs. 13%, $p < 0.01$, χ^2 検定/Fisher's直接確率検定、ICI治療開始から心筋炎初回発症までの期間中央値が有意に短かった(18日 vs. 60日, $p = 0.002$, 対応のないt検定/Mann-Whitney U検定)(図2A)。また、心原性ショック($p = 0.03$)、心室性頻拍/完全房室ブロック($p = 0.001$)、持続性心室不整脈($p = 0.04$)、完全房室ブロック($p = 0.002$)、その他のirAE [特に筋炎および重症筋無力症($p = 0.0002$ および $p = 0.009$, 対応のないt検定/Mann-Whitney U検定)]の発症率がそれぞれ有意に高かった。全死亡率はIIST必要群でIIST不要群に比べ有意に高かった(50% vs. 21%, $p = 0.02$, χ^2 検定/Fisher's直接確率検定)。心筋炎発症からIISTまでの期間、ステロイド投与開始からIISTまでの期間の中央値はそれぞれ、6日(四分位範囲3-15日)、4日(四分位範囲1-13日)であった(図2C,D)。

図1 使用されたIIST



[注意] オプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。それらはあくまで論文で示された事例であり、その使用を推奨するものではありません。詳しくはオプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

図2 ICI使用開始から心筋炎の発症、ステロイド療法、IIST開始までの時間



- ※1: 免疫グロブリン静注療法
- ※2: 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの国内で承認されている【効能又は効果】は「中等症以上の再生不良性貧血・造血幹細胞移植の前治療・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病・次の臓器移植後の急性拒絶反応の治療; 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」です。
- ※3: インフリキシマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「既存治療で効果不十分な疾患: 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病、血管型ペーチェット病、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。
- ※4: MMF: ミコフェノール酸モフェテルの国内で承認されている【効能又は効果】は「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植、心移植、肺移植、膵移植、肝移植・ループス腎炎・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」です。
- ※5: トリシズマブ静注用の国内で承認されている【効能又は効果】は「既存治療で効果不十分な疾患: 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病・キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク値、フィブリンノーゲン値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。・腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群・SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素投与を要する患者に限る)」です。
- ※6: タクロリムススチンラセプタール0.5mg/1mgの国内で承認されている【効能又は効果】は「・次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植・骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制・重症筋無力症・関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)・ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)・難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症~重症に限る)・多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」です。
- ※7: リツキシマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫・CD20陽性の慢性リンパ性白血病・免疫抑制剤下でのCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患・多発性管状性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎・難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)・慢性特発性血小板減少性紫斑病・後天性血性血小板減少性紫斑病・全身性強皮症・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡・次のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制: 腎移植、肝移植・インジウム(111m)イbritツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イbritツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与」です。
- ※8: アテムズマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療」です。

各薬剤の【効能又は効果】については、最新の添付文書をご参照ください。

1) Alexandre J, et al. J Am Heart Assoc. 2020; 9: e018403

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

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・再発の悪性胸腺中皮腫
- 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]
- 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。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5. 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. 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。
- 5. 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)
- 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。[17.1.15-17.1.17参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5. 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。
- 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。
- 5. 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)
- 5. 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・再発の悪性胸腺中皮腫)
- 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。
(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. 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。
- 5. 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
- 5. 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]
- 5. 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)
- 5. 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)
- 5. 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。
- 5. 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。
- 5. 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)
- 5. 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。
- 5. 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)
- 5. 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。
- 5. 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]
- 5. 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]
- 5. 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、投与期間中は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)

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
(悪性黒色腫)
7. 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、「[7.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)
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。
7. 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、「[7.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)
7. 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)
7. 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. 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)
7. 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。

7. 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。
7. 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、「[7.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]

7. 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「[7.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)
7. 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)

7. 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。
7. 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、「[7.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]

7. 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「[7.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)
7. 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)

7. 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)
7. 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)

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。

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]

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。[11.2参照]

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、血中カルチゾールの測定)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]
(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]

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、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. 1. 7 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 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(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リ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ベバシズマブ(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。[8.9参照]

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(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、肝炎(0.3%、1.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

* 11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.8%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.4%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、1.0%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

* 11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

* 11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)

* 11. 1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

* 11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎（0.3%、0.7%）

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
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、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（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	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			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、鼻咽喉炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺炎	癰、外耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高アルブミン血症、低マグネシウム血症、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	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、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、筋骨痛、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、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊髄関節障害、側腹部痛、筋骨痛、開口障害、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸部痛、筋力低下
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、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、血尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	頻尿、血尿、血中尿素増加、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、咯血、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	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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、さ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	尋麻疹、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、皮膚病変、白斑、酒さ	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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他		体重減少	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、組織球形壊死性リンパ節炎	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球形壊死性リンパ節炎

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		好中球減少症（19.5%）、貧血（15.2%）、血小板減少症、白血球減少症	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、単球数増加症、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	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	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、複視、角膜炎、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田症候群	
胃腸障害	悪心（27.4%）、下痢（26.9%）、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、逆行性内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口内感覚鈍麻	胃潰瘍

* 全身障害	疲労（21.8%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、悪寒、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	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		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、鼻咽喉炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癰、外耳炎
* 代謝及び栄養障害	食欲減退（20.9%）、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リパーゼ血症、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、高カルシウム血症、総蛋白減少	高マグネシウム血症、血中リン増加
* 筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊髄関節障害、側腹部痛、筋骨痛、開口障害、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸部壊死、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		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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	喉頭浮腫
* 皮膚及び皮下組織障害	発疹（18.1%）、そう痒症（17.1%）、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘡様皮膚炎、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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ
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	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球形壊死性リンパ節炎

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。
- 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。
- 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）
- 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）
 - 2 国内での治癒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[バイアル]
（オブジーボ点滴静注100mg）	10mL[バイアル]
（オブジーボ点滴静注120mg）	12mL[バイアル]
（オブジーボ点滴静注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

* 2022年5月改訂

ブリistol・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

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%、4.2%)、消化管穿孔(1.3%、0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。[1.2参照]
- **11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.6%)

[1.2参照]

- **11.1.3 肝不全、肝機能障害

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

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- **11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

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

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

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

急性呼吸窮迫症候群(0.3%、頻度不明)、肺臓炎(0.3%、6.0%)、間質性肺炎患(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。

注)「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。
*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、痔炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコロン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管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、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、ミオクロオス、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(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	

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーポイ点滴静注液20mg〉
4mL[1バイアル]
〈ヤーポイ点滴静注液50mg〉
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。

**2022年5月改訂(第8版)
*2022年3月改訂(第7版)

製造販売元

Bristol-Myers Squibb 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

<https://www.iraeatlas.jp>