OPDIVO® (nivolumab) YERVOY® (ipilimumab)

irAE アトラス®

オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAEアトラス

New Knowledge

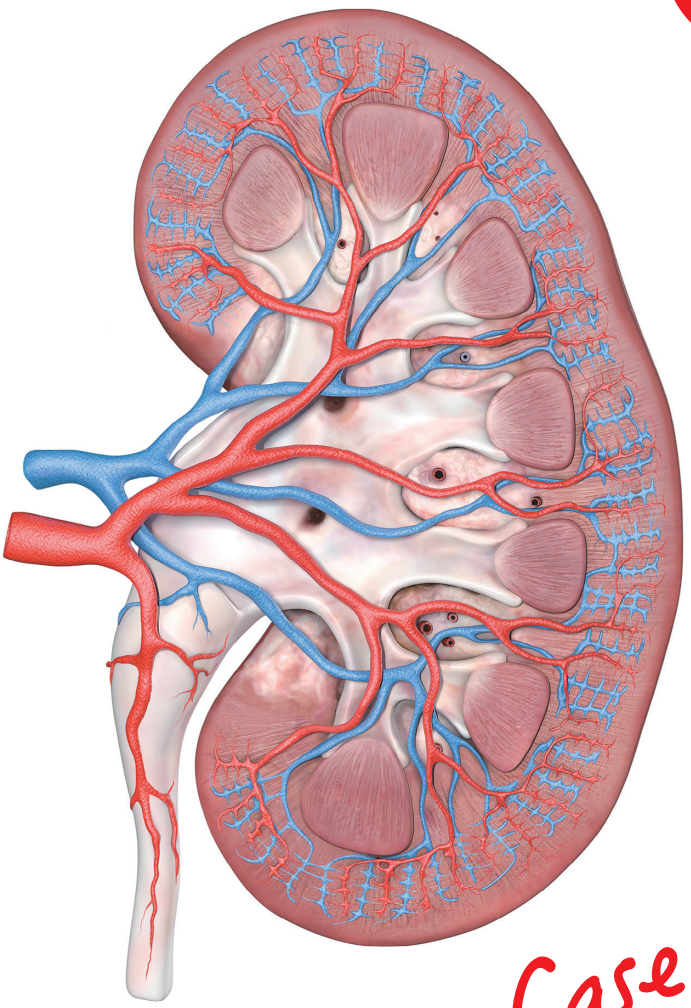
vol.6 January 2023

腎障害

監修

城武 卓 先生
埼玉医科大学国際医療センター
泌尿器腫瘍科 准教授

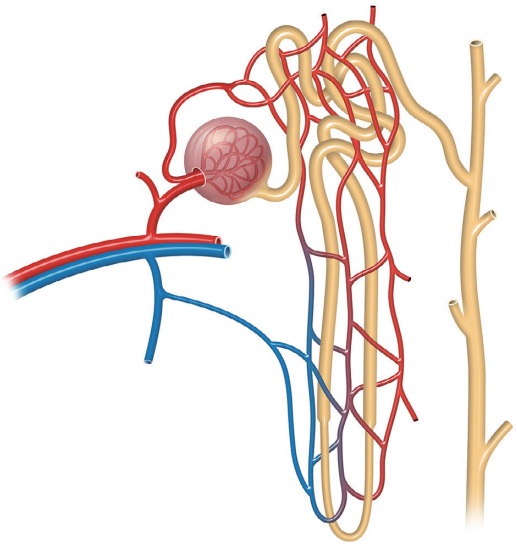
松原 雄 先生
京都大学
腎臓内科学 講師・人工腎臓部 副部長



Journal Club

① 免疫チェックポイント阻害薬に誘発された急性腎障害

② 免疫チェックポイント阻害薬と腎毒性：診断および管理の進歩



Case Report

症例① オプジーボの投与後に急性尿細管間質性腎炎を発症した症例

症例② オプジーボ投与でIgA腎症を発症しプレドニゾロンを投与した糖尿病合併症例

症例③ オプジーボ・ヤーボイ併用によりICI関連の腎障害、肺臓炎、大腸炎等を併発し透析が必要となった症例（海外データ）

小野薬品工業株式会社　ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2023年1月作成
OPD-Z10591A

Journal Club ①

免疫チェックポイント阻害薬に誘発された急性腎障害

Tian R, et al. Kidney Dis. 2022; 8: 190-201

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の使用は、がん治療における重要な戦略となっている。一方、ICIに起因する腎合併症の発症率は過小評価されている可能性がある。本レビューでは、ICIに関連する急性腎障害（AKI）の臨床的特徴、病態、診断、治療、バイオマーカー、長期的な転帰に関する理論的根拠を提示した。

疫学と臨床的特徴：ICI投与患者におけるAKI発症率については、約4.19%[1]や、推定値9.9～29%とするコホート研究報告[2]などがある。発症時期中央値についてはICI投与開始から14週（範囲；6～56週）であったとする報告がある[3]。ICI関連AKI発症患者の43%で非腎性免疫関連有害事象（irAE）を認め[4]、プロトンポンプ阻害薬（PPI）や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、抗菌薬の併用例でICI関連AKI発症率が高い可能性が示された[5]。ICI関連AKIの障害パターン、典型的な臨床所見、組織学的な変化を表に示す。病理学的には急性間質性腎炎（AIN）が最も一般的であるが、血栓性微小血管症、ループス腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症（MN）、IgA腎症、微小変化型、急性尿細管壊死（ATN）などの発症も報告されており[3, 6]、それぞれに特徴的な組織像を認めた。

表 ICI関連AKIの病理学的タイプと臨床的な特徴

腎障害パターン	薬剤	典型的な臨床所見	組織学的変化
急性間質性腎炎（AIN）	イピリムマブ、ニボルマブ、あるいは両薬剤併用	血清クレアチニン上昇、軽度蛋白尿	CD3陽性リンパ球/CD4陽性リンパ球/形質細胞/好酸球の浸潤、免疫蛍光法で血管壁に沿ってC3確認[7-9]
巣状分節性糸球体硬化症	イピリムマブおよびニボルマブ	血清クレアチニン/尿素/カリウム上昇、アルブミン減少、顕性蛋白尿	糸球体毛細血管の分節的崩壊、大量の足突起の消失を伴う足細胞の微絨毛状変化
IgA腎症	ニボルマブ	血清クレアチニン上昇、微量蛋白尿	メサンギウム基質のびまん性拡大と細胞増殖、メサンギウム領域へのC3とIgAの沈着、電子顕微鏡でメサンギウム領域に高電子密度物質と免疫複合体の沈着を確認
膜性腎症（MN）	ニボルマブ	血清クレアチニン/尿素上昇、低蛋白血症	糸球体毛細血管の肥厚、免疫蛍光法で毛細血管へのIgGとC3の顆粒状沈着およびPLA2R強発現を確認[10, 11]
ループス腎炎	イピリムマブ	血清クレアチニン上昇、顕性蛋白尿、血尿、抗核抗体および抗dsDNA抗体陽性	足細胞のわずかな肥大と膜外沈着、膜外およびメサンギウムへのIgG/IgM/C3/C1qの沈着
血栓性微小血管症	ニボルマブおよびイピリムマブ	血清クレアチニン上昇、急性進行性腎不全	細動脈壁の顕著なフィブリノイド壊死、内腔に大量のフィブリン血栓
微小変化型	ニボルマブ	血清クレアチニン上昇、血清アルブミン減少、蛋白尿、浮腫、低アルブミン血症	傍糸球体線維化を伴う軽度の虚血性糸球体、電子顕微鏡で足細胞消失を確認
尿細管性アシドーシス（RTA）	ニボルマブ	血清クレアチニン上昇、低カリウム血症および代謝性アシドーシス	遠位尿細管曲部と集合管に部分的な萎縮を伴う中等度の尿細管炎

［注意］典型的な臨床所見、組織学的変化について記載のないもの、また他社品に関する報告および参考文献については省略しています。
詳細は原著論文をご参照ください。

ICI関連AKIの発症機序：ICI関連AKIの発症機序はまだ解明されていないが、PD-1/PD-L1経路またはCTLA-4経路の阻害による腎臓抗原に対する免疫寛容の喪失を背景に、主に3つの機序が考えられている（図1）。1つ目はICIが腎実質に結合し、免疫細胞に直接的に抗原として認識される機序[12]、2つ目はICIがハプテンとして作用し、尿細管細胞で代謝されたり、キャリア蛋白質と結合して抗原抗体複合体を形成したりすることで免疫原性を獲得後、腎組織に沈着して免疫細胞に認識される機序[13]、3つ目はICIが免疫微小環境を変化させた結果、腎組織がネイティブ抗原として認識され、薬剤特異的な免疫細胞がネイティブ抗原を標的とする抗体を産生し、AKIに関連する免疫複合体を形成する機序である[14]。

ICI関連AKIの管理：ICI関連AKIを認めたら、KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）の分類に従って重症度を評価し、それぞれのStageに応じて管理する（**図2**）。ステロイド使用の有無にかかわらず85%の患者で腎機能の全回復/部分回復が認められており[4]、ICI関連AKIは10年OS率に影響を与えないとの報告がある[15]。

［注意］本管理方法は、オプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに掲載された対処法アルゴリズムともCTCAEのGrade分類とも異なります。本管理方法はあくまで論文中で示された一例であり、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。

バイオマーカー：全身の炎症状態はAKIの発症率と関連することから、炎症マーカーである血清IL-17、IL-6、IL-10、TGF-β1、乳酸脱水素酵素（LDH）、CRP、リンパ球数、好中球/リンパ球比などがICI関連AKIに関連するバイオマーカー候補となるが[16-19]、確立されたものはない。今後、ICI関連AKIに特異的なバイオマーカーを確立するために、標準化された試料採取や多くの前向き臨床研究が必要である。

図1 ICI関連AKIの発症機序

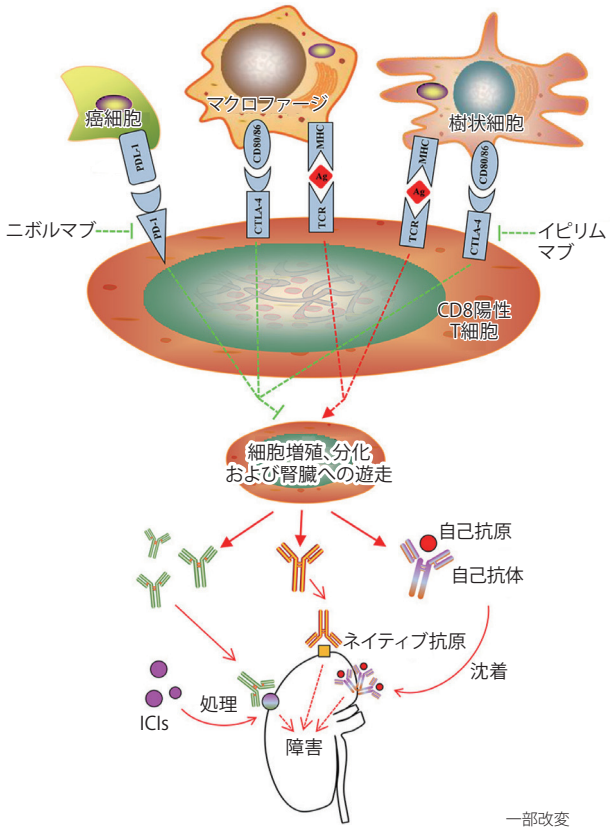
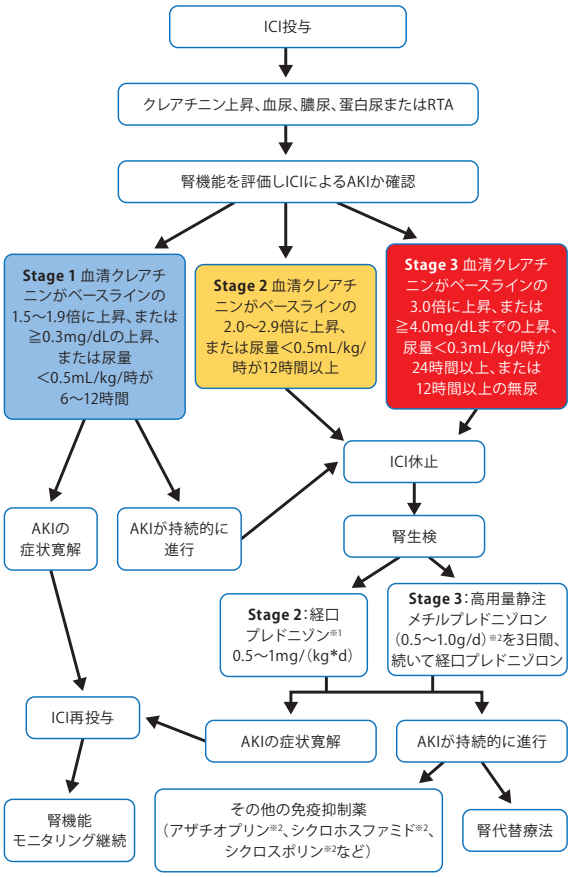


図2 ICI関連AKIの管理方法



まとめ

- ICI関連AKIの障害パターンはAINを筆頭に、多くの種類が報告されている。
- ICI関連AKIの発症機序は、ICIが腎実質に結合して抗原と認識される機序、ICIがハプテンとして作用し免疫原性を獲得後に腎組織で抗原と認識される機序、ICIが免疫微小環境を変化させた結果、腎組織がネイティブ抗原として認識される機序の3つが考えられる。
- ICI関連AKIのバイオマーカー候補は複数あるが、確立されたものはまだない。

※1：国内未承認　※2：国内承認外使用

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。

1）Manohar S, et al. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34: 108-117
2）Wanchoo R, et al. Am J Nephrol. 2017; 45: 160-169
3）Mamlouk O, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7: 2
4）Cortazar FB, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 435-446
5）Seethapathy H, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 1692-1700
6）Gallan AJ, et al. Am J Kidney Dis. 2019; 74: 853-856
7）Cortazar FB, et al. Kidney Int. 2016; 90: 638-647
8）Belliere J, et al. Br J Cancer. 2016; 115: 1457-1461
9）Hultin S, et al. BMC Nephrol. 2020; 21: 391
10）Lin JS, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e001287
11）Kim Y. Clin Kidney J. 2021; 14: 418-420
12）Izzedine H, et al. Invest New Drugs. 2014; 32: 769-773
13）Hofmann L, et al. Eur J Cancer. 2016; 60: 190-209
14）Marco T, et al. Ther Adv Med Oncol. 2019; 11: 1758835919875549
15）Abdelrahim M, et al. Oncoimmunology. 2021; 10: 1927313
16）Laino AS, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000842
17）Tarhini AA, et al. J Immunother Cancer. 2015; 3: 39
18）Mezquita L, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 351-357.
19）Kazandjian D, et al. JAMA Oncol. 2019; 5: 1481-1485

Journal Club ②

免疫チェックポイント阻害薬と腎毒性：診断および管理の進歩

Seethapathy H, et al. Kidney Med. 2021; 3: 1074-1081

ICIに起因するirAEはあらゆる臓器に影響を及ぼす可能性がある。本レビューでは、ICI投与後の腎障害の診断と管理に関する近年の進歩について述べた。

診断：ICI投与中の癌患者におけるICI関連急性腎障害（AKI）の発症率は2～5%である[1-4]。ICI投与後の腎障害パターンは急性間質性腎炎（AIN）が最も多いが、急性尿細管壊死（ATN）、血栓性微小血管症、多発性の糸球体疾患なども報告されている[1, 3, 5-7]。癌患者では、体液量減少または敗血症など腎前性の原因によりAKIが引き起こされることが最も多く、AKIの50%以上は腎前性または内因性の腎障害にいたる血行動態性の異常によって引き起こされるとの報告がある[2, 3, 5]。そのため、血行障害がみられない場合にはICI関連AKIのリスク因子を探索するべきである。

- PPIは自身がAINの原因となる薬剤であるとともにICI関連AIN発症時の併存薬として最も多く報告されている。またNSAIDsや抗菌薬もICI関連AINに関与している可能性がある[7, 8]。
- ICI関連AKIと診断された患者の43%で非腎性irAEの既往/併発が認められており[7]、非腎性irAEの有無はICI関連AKI診断の手がかりとなる。
- ICIを化学療法、分子標的治療薬、他のICIと併用している場合、ICI関連AKIと他剤によるAKIを鑑別することが必要である。
- ICI関連AKI発症頻度はICIの種類によって異なり、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬でそれぞれ約2%、両薬剤の併用で約5%、PD-L1阻害薬で1%未満であった[8]。
- 腎移植患者においては、ICI投与後に約40%で拒絶反応が起こったとの報告がある[9]。
- ICI関連AKIの診断目的で腎生検を実施するかどうかは、患者の背景や癌関連因子を考慮して個別に判断するべきである（表）。
- ICI関連AKIの非侵襲的な診断補助ツール[注意]となる可能性があるものとして、PET検査（腎皮質における^{18}F-FDGの取り込み）[10]、血清CRP値および尿中レチノール結合蛋白/尿中クレアチニン比の上昇[4]などが報告されている。

[注意] Journal Club①のバイオマーカー（2ページ）もあわせてご参照ください

表 ICI関連AKIの鑑別診断のために腎生検の実施が望ましいケース/経験的治療が望ましいケース

腎生検の実施が望ましい	ICI関連AINと推定されるため経験的治療が望ましい
• Grade 2または3のAKI • AKI発症時に他のirAEの併発がなく、AINを誘発し得る薬剤（PPI、NSAIDs、抗菌薬）の併用なし • 他の病因を病歴や臨床検査で否定できない • 腎毒性があるその他の抗悪性腫瘍薬の併用あり • 1g/日超の蛋白尿あり • 血清学的検査の異常［抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性、低補体血症など］ • 生検によるリスクが低い（BMI＜30kg/m^2、重大な出血エピソード歴なし、血液凝固障害なし、コントロール良好な高血圧、抗血小板薬/抗凝固薬の投与なし）	• 非腎性irAEの併発あり • AINを誘発し得る薬剤（PPI、NSAIDs、抗菌薬）の併用あり • 出血性合併症のリスク因子が1個以上ある（BMI＞30kg/m^2、頭蓋内出血/輸血を要する出血歴あり、降圧薬使用下でも収縮期血圧＞160mmHgのコントロール不良な高血圧、抗血小板薬/抗凝固薬の投与あり、精神状態が不安定な患者、人工呼吸器の使用） • 機能的片腎/複数の腎嚢胞あり • 経験的ステロイド治療を緊急に必要とし（腎代替療法を必要とするAKI）、腎生検をすぐに実施できない場合

注意：ICI誘発性AINの診断を腎生検で確定するか、経験的な免疫抑制療法を行うかは、処置による合併症リスクとステロイド投与による副作用を考慮して決定されるべきである。

Journal Club ②

管理：ICI関連AKIの管理目標は、腎不全への進行を防ぎながらがん治療を継続することである。ASCO（American Society of Clinical Oncology）、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）、SITC（Society for Immunotherapy of Cancer）のガイドライン[11, 12, 13]では、ICI関連AKIの管理方法としてGrade 2（クレアチニン値が基礎値の2〜3倍）[注意]が持続する場合ではICIを中止してコルチコステロイドを開始し、Grade 1以下に回復したらコルチコステロイドを4〜6週間かけて漸減すること、AKIが1週間以内にGrade 2未満に改善しない場合は免疫抑制剤を追加することを推奨している。既報によるとICI誘発性AKI発症患者の約85%がコルチコステロイド投与により完全寛解または部分寛解をしている[1, 5, 7]。まれではあるがAKIが再燃した際にインフリキシマブ[※1]が選択肢となる可能性がある[14]。AKIが認められたら迅速に評価のうえコルチコステロイドを早期に導入することが極めて重要であるが、ステロイドによる副作用の考慮も重要である。ICI関連AKIから回復後にICIを再投与した際のAKI再発率は8〜40%であり[2, 3, 5]、ICI再投与の可否は患者および癌関連因子を考慮して決定する。1年以上生存しているICI投与患者では、ICI投与前と比較してICI投与後の推算糸球体ろ過量（eGFR）の年間低下率が急激になっているという報告はあるが[15]、腎機能に対するICIの長期的な影響は明らかになっておらず今後の研究課題である。

［注意］本論文では、Grade 2は「クレアチニン値が基礎値の2倍以上」と記されていますが、本項では各ガイドラインの記載および監修者の判断により「2〜3倍」としています。

まとめ

- ICI関連AKIの発症率は2〜5%であり、最も多い障害パターンはAINである。
- PPIやNSAIDs、抗菌薬の使用や非腎性irAEの既往/併発がある場合はICI関連AKIである可能性が考えられる。これらも考慮したうえで腎生検の可否を個別に判断する。
- ICI関連AKIが認められたらコルチコステロイドの早期導入が重要であるが、その副作用リスクなども考慮する。
- コルチコステロイドによりICI関連AKI患者の約85%が回復した。ICI再投与の可否は患者の背景因子/癌関連因子を考慮して個別に決定する。

［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。

※1：インフリキシマブの国内で現在承認されている**【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）、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。

1）Cortazar FB, et al. Kidney Int. 2016; 90: 638-647
2）Espi M, et al. Eur J Cancer. 2021; 147: 29-39
3）Seethapathy H, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 1692-1700
4）Isik B, et al. Kidney Int Rep. 2021; 6: 1022-1031
5）Meraz-Muñoz A, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000467
6）Kitchlu A, et al. Kidney Int Rep. 2021; 6: 66-77
7）Cortazar FB, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 435-446
8）Seethapathy H, et al. Kidney Int Rep. 2020; 5: 1700-1705
9）Murakami N, et al. Kidney Int. 2021; 100: 196-205
10）Qualls D, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7: 356
11）Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 1714-1768
12）Thompson JA, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2019; 17: 255-289
13）Puzanov I, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 95
14）Lin JS, et al. Oncoimmunology. 2021; 10: 1877415
15）Chute DF, et al. Am J Kidney Dis. 2022; 79: 134-137

Case Report

症例① オプジーボの投与後に急性尿細管間質性腎炎を発症した症例

年齢、性別	60歳代、男性	転移等	胸膜播種
原発	非小細胞肺癌	既往歴・合併症等	心房細動、胃食道逆流症
併用薬	PPI（オプジーボ投与の開始約4年前より継続投与） アスピリン、ワルファリン、グリコピロニウム／インダカテロール		

治療歴

オプジーボ投与開始約9ヵ月前

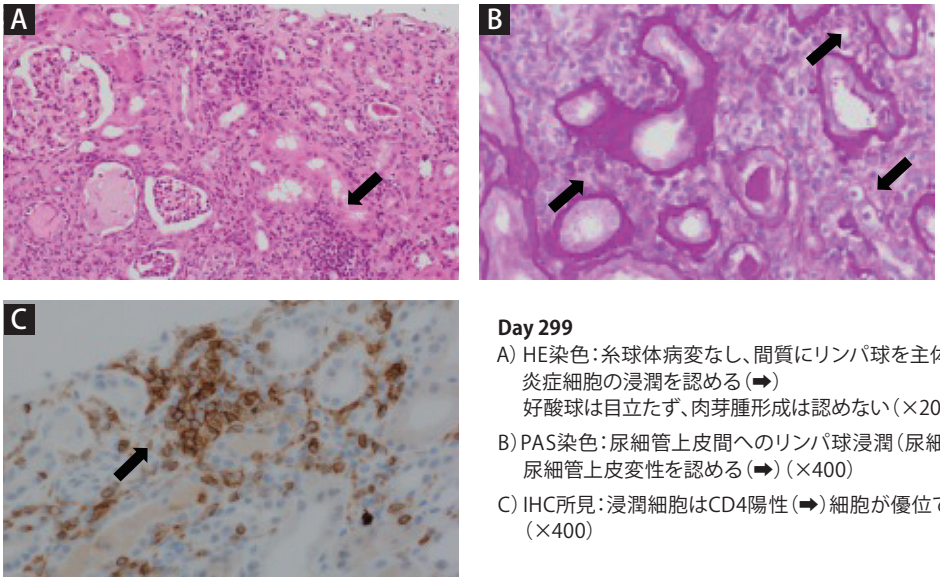
化学療法施行

ベバシズマブ＋ペメトレキセド＋シスプラチン
→ペメトレキセド維持療法

▶ **オプジーボ投与開始**

治療経過（画像所見）

図1 腎生検の病理組織所見



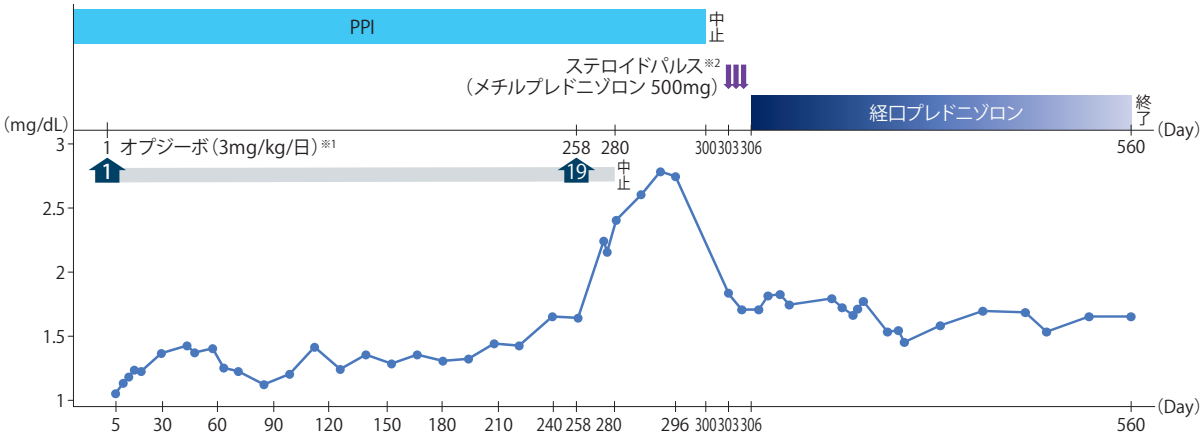
Day 299

A）HE染色：糸球体病変なし、間質にリンパ球を主体とする炎症細胞の浸潤を認める（➡）
好酸球は目立たず、肉芽腫形成は認めない（×200）

B）PAS染色：尿細管上皮間へのリンパ球浸潤（尿細管炎）、尿細管上皮変性を認める（➡）（×400）

C）IHC所見：浸潤細胞はCD4陽性（➡）細胞が優位であった（×400）

図2 血清クレアチニン（Cr）の変動



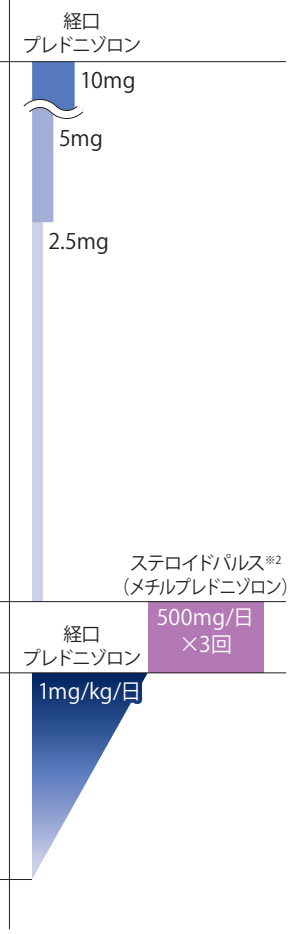
※1：**オプジーボ**の国内で現在承認されている切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における**用法及び用量**は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」です。
※2：国内承認外使用

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。

Case Report

治療経過

オプジーボ（3mg/kg/日）※1		症状の経過等
1	Day 1	オプジーボ1回目投与
5	Day 58	オプジーボ5回目投与時に副腎不全を疑いステロイドを投与開始（前回投与時は全身倦怠感と食欲不振の訴えあり）
16	Day 212	オプジーボ16回目投与。**血清Cr** 1.43mg/dL、**尿沈渣** 無菌性膿尿を確認（白血球数20～29/HPF）
19	Day 258	オプジーボ19回目投与。**血清Cr** 1.63mg/dL
	Day 272	**血清Cr** 2.23mg/dL
	Day 279	**血清Cr** 2.39mg/dL、**BUN** 23.2mg/dL、**尿β2-MG** 21,398μg/L、**尿沈渣** 白血球円柱と多数の白血球を確認（100～999/HPF）
中止	Day 280	**血清Cr値の上昇が持続**したため、オプジーボを中止し、腎臓内科へ紹介
	Day 292	**微生物検査**：血液培養、尿培養ともに陰性
	Day 299	**急性腎障害（AKI）と判断**し、原因解明のために腎生検を実施（図1）。翌日、irAEとしての間質性腎炎を疑い、4年以上併用投与中だった**PPIを投与中止**。**血清Cr** 2.74mg/dL
	Day 303	**間質性腎炎が判明し、ステロイドパルスを実施**。パルス実施前：**血清Cr** 1.82mg/dLに減少、**尿中白血球数** 10～19/HPFに改善
	Day 306	**血清Cr** 1.69mg/dLに減少、回復傾向と判断
	Day 358	PPIに対する薬剤誘発リンパ球刺激試験（DLST）の陽性を確認
	Day 560	**血清Cr** 1.64mg/dL、**尿中白血球数** 1～4/HPF、**尿β2-MG** 375.9μg/Lで間質性腎炎の寛解と判断しステロイドを投与終了。その後も寛解を維持



担当医からのコメント

オプジーボ投与開始後に急性尿細管間質性腎炎（ATIN）を発症した症例である。オプジーボにより腎尿細管特異抗原や併用薬剤への免疫学的寛容状態が破綻することは考え得る。薬剤性ATINの原因としてPPIは代表的であるが、本症例は4年以上のPPI内服歴にもかかわらずオプジーボ投与前は腎障害は発症していない。本症例の①PPI内服中止後の迅速な腎機能の改善、②PPIに対するDLST陽性、という臨床的特徴は「オプジーボ投与により今まで長期かつ安全に使用できていたPPIに対する免疫寛容状態が破綻した結果、薬剤性のATINを発症した」可能性を示唆する。腎臓関連irAEのマネージメントとして、ステロイド治療と共にATINを起こし得る併用薬の把握・中止の検討が重要である。

専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ19回目の投与終了後に血清Cr値が増加し、それまで4年以上継続投与をしていたPPIを中止したところ数日で改善したATIN症例である。PPIのDLST試験がオプジーボ投与開始前に実施されていないため、オプジーボがPPIに対する免疫学的寛容状態を変化させたか否かは判別できない。しかし、PPI中止後ステロイドパルス開始前の段階で腎機能が急速に改善していること、PPIに対するDLST陽性から、PPIが主要因であったと考えられる。本症例のように、定期的に血清Cr値を確認し、必要に応じた精査を実施することが勧められる。

症例提供：新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 特任准教授　甲田 亮 先生
Koda R, et al. BMC Nephrol. 2018; 19: 48より作成

Case Report

症例② オプジーボ投与でIgA腎症を発症しプレドニゾロンを投与した糖尿病合併症例

年齢、性別	70歳代、男性
原発	門脈腫瘍塞栓を伴う進行胃癌
既往歴・合併症等	2型糖尿病（HbA1cレベル5.7～6.0%でコントロール）
併用薬	リナグリプチン

治療経過

一次治療（S-1+オキサリプラチン）および二次治療（ラムシルマブ+パクリタキセル）に続く三次治療としてオプジーボ（240mg、2週毎）投与を開始。開始時の尿蛋白は微量で血清クレアチニン（sCr）値は正常。
投与2ヵ月後に尿蛋白と尿潜血が2+となり、投与5ヵ月後に細菌性肺炎によりオプジーボを中止した。しかしその2ヵ月後に尿蛋白3+、尿中蛋白/Cr比3.59g/g Cr、sCr値1.45mg/dL、血清IgA値は538.8mg/dLに上昇。腎生検の結果、免疫蛍光法でメサンギウム領域にIgAとC3の沈着、光学顕微鏡で中等度の尿細管萎縮、巣状間質内炎症細胞浸潤および線維細胞性半月体の形成を伴うメサンギウム細胞の増殖、電子顕微鏡で傍メサンギウム領域に高電子密度沈着物を確認。これらの所見およびオプジーボ投与と尿所見異常との時間的な関係に基づき、オプジーボによるIgA腎症と診断された。経口プレドニゾロン0.6mg/kg/日を開始したところ、sCr値と尿中蛋白/Cr比は低下し、腎機能は安定した。一方、既往に糖尿病があり、ステロイド使用により血糖値が上昇して一時的にインスリン治療を必要としたが、ステロイドの漸減に伴い改善し、以前から使用していた血糖降下薬で管理可能となった。

Tanabe K, et al. Medicine（Baltimore）. 2020; 99: e20464

症例③ オプジーボ・ヤーボイ併用によりICI関連の腎障害、肺臓炎、大腸炎等を併発し透析が必要となった症例（海外データ）

年齢、性別	50歳代、男性
原発	悪性黒色腫［肛門粘膜（完全切除の5ヵ月後に肝転移）］
既往歴・合併症等	活性化プロテインC耐性の既往あり
併用薬	Phenprocoumon※1（抗凝固薬）

治療経過

原発腫瘍摘出後、肝転移に対してオプジーボ（1mg/kg）※2＋ヤーボイ（3mg/kg）を3週毎、4サイクル投与。
初回投与後に発熱、悪寒、倦怠感が出現し、メチルプレドニゾロン100mg/日を開始。ステロイド療法離脱後に2回目投与。その10日後に発熱、皮疹、息切れ、乾性咳嗽、sCr値上昇が出現し、ICI関連の肺臓炎、皮疹等と診断され、静注メチルプレドニゾロン200mg/日を開始した。腎臓内科の受診時、腹痛、下痢、乏尿、軽度の白血球尿を呈した。大腸内視鏡検査でICI関連大腸炎と診断され、ミコフェノール酸※3、インフリキシマブ※4を投与した。腎生検では、重篤な肉芽腫性間質性腎炎と（血栓性微小血管症様の多発血栓および続発性の糸球体虚脱を伴う）細動脈の血管炎との合併病変が認められた。これらの所見に基づき、オプジーボ・ヤーボイによる急性間質性腎炎と血栓性微小血管症の混合型と診断された。持続する乏尿と体液過剰から透析による治療を開始、その後も継続した透析治療が必要となった。

Person F, et al. J Immunother. 2020; 43: 29-31

［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。

※1：国内未承認
※2：**オプジーボ**の国内で現在承認されている根治切除不能な悪性黒色腫における**用法及び用量**は、「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。」です。
※3：論文中で示された記載はMycophenolic acidです。Mycophenolate sodiumの場合は国内未承認、ミコフェノール酸モフェチルの場合は、大腸炎に対しては国内承認外使用となります。
※4：国内承認外使用

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。

Topics ①

ICI関連AKIのリスク因子は、その他のICIの併用、PPI併用、ベースライン時のeGFR

Cortazar FB, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 435-446

ICI関連急性腎障害（AKI）の臨床的特徴と転帰を評価するために悪性黒色腫、肺癌、泌尿器癌などによりICIを投与した患者※1 414例（ICI関連AKI発症※2 138例、AKI非発症276例）を対象とした後ろ向きコホート研究が実施され、ICI関連AKIのリスク因子として以下が特定された。

- ICIの併用療法（オッズ比=3.88、95%CI：2.21-6.81）
- PPIの使用（オッズ比=2.85、95%CI：1.81-4.48）
- eGFR低値（30mL/分/1.73m^{2}低下毎、オッズ比=1.99、95%CI：1.43-2.76）

［注意］※1：本論文では、悪性黒色腫、肺癌、泌尿器生殖器癌、その他の癌腫を対象としています。オプジーボおよびヤーボイの効能又は効果については最新の電子添文をご参照ください。
※2：本論文では、ICIが直接起因するAKIで血清Cr値が2倍以上に増加又は腎代替療法の必要な状態をICI関連AKIと定義しています。

ICI関連AKI発症患者の43%は腎障害以外のirAEを併発し、69%が尿細管間質性腎炎を誘発する薬剤（PPI、NSAIDs、抗菌薬）を併用していた（図1A）。

ICI関連AKI発症患者の79%で好酸球増多症を認めず（図1B）、71%が尿蛋白/Cr比≧0.3g/g Crであり（図1C）、約半数で尿中白血球エステラーゼ陽性および膿尿を認めた（図1E、F）。これらの特徴はAKIのstageによる差はなかった。

ICI関連AKI発症例における治療と転帰に関するフローを図2に示す。ステロイド治療は119例（86%）で実施され、完全回復は44%、部分回復は43%、非回復は13%であった。ICIの再投与が行われた31例のうち7例（23%）にAKI再燃を認めたが、このうち6例（85%）が完全/部分回復し、非回復は1例であった。AKI発症後の非回復患者は、回復・部分回復患者と比べて全生存期間が有意に短縮した（p<0.001、log-rank検定）。

図1 ICI関連AKIの病期別の臨床的特徴

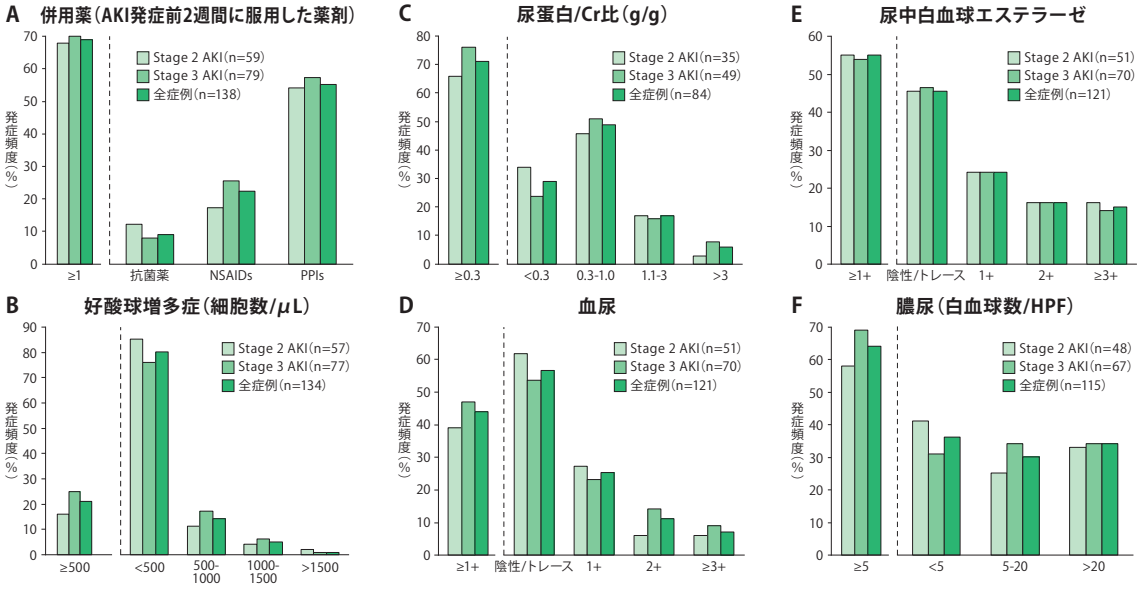
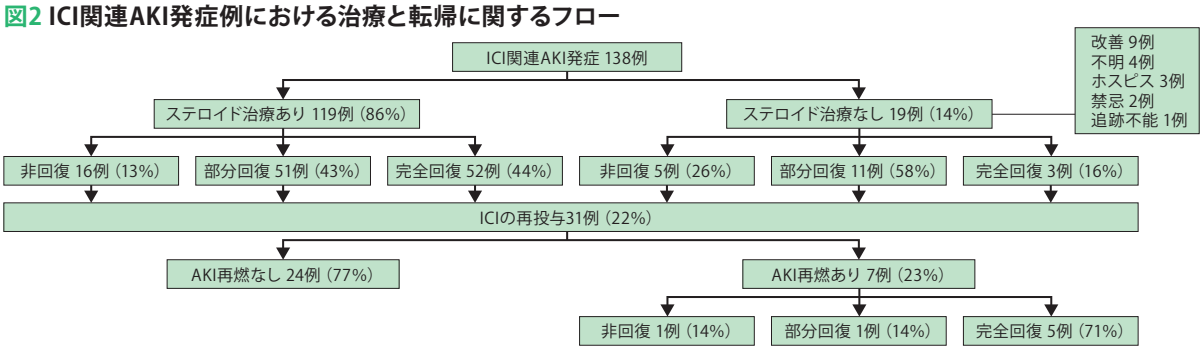


図2 ICI関連AKI発症例における治療と転帰に関するフロー



Used with permission of American Society Of Nephrology, from Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study, Frank B Cortazar et al., 31（2）: 435-446, 2020; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Topics ②

透析患者に生じた転移性の腎細胞癌に対するオプジーボ・ヤーボイ併用療法の実際

透析患者では腎細胞癌（RCC）の発症頻度が高いことが知られており[1]、透析を受けている転移性RCC患者に対するICI治療について報告されるようになっている。以下に、2022年6月末までに論文公開された国内報告例を掲載する。透析を受けている転移性RCC患者に対してオプジーボ・ヤーボイ併用療法を実施した症例報告は少なく、忍容性およびirAE発症の懸念に対しては症例を増やしての解析が必要である。

報告1

糖尿病性腎症による末期腎不全のため21年の血液透析歴を有する転移性RCC患者（73歳男性、肺転移を伴う両側RCC、IMDC分類；中リスク）の症例[2]。

一次治療としてオプジーボ＋ヤーボイを4サイクル投与した後、オプジーボ単剤療法にて治療継続中。

報告2

糖尿病性腎症による末期腎不全のためICI投与開始4ヵ月前に血液透析を開始した転移性RCC患者（69歳男性、肺転移を伴う左RCC、IMDC分類；中リスク）の症例[3]。

一次治療としてオプジーボ＋ヤーボイを4サイクル投与したところ、Grade 2の甲状腺機能低下症を認め、レボチロキシンナトリウムの内服で改善。5サイクル以降はオプジーボ単剤療法を施行し治療継続中。

報告3

慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため35年の血液透析歴を有する転移性RCC患者（66歳男性、肺・骨・リンパ節転移、静脈腫瘍栓を伴う右RCC、IMDC分類；高リスク）の症例[4]。

一次治療としてオプジーボ＋ヤーボイを2サイクル施行後にGrade 2の甲状腺機能低下症を発症、レボチロキシンナトリウムの内服で改善し治療を継続。5サイクル以降はオプジーボ単剤療法にて継続中。

Kitchluらは、透析患者におけるICIの使用について検討した中で「irAEや重篤なイベント発生の危険性はいずれの患者も変わらなかった」との見解を示した[5]。また2022年11月に公開された『がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022』では、透析患者におけるエビデンスを評価できる論文は乏しいとしながらも、透析患者へのICI使用に関するクリニカルクエスチョンを掲載している[6]。こうした記載はオプジーボ・ヤーボイ併用療法に限った検討の結果を反映したものではないが、透析患者へのICI治療を検討する際の参考となるであろう。

メモ

IMDC分類[7-9]

＊International Metastatic RCC Database Consortiumが提唱するリスク分類。下記に示す予後因子6項目のうち、合致する項目が0個であれば低リスク（favorable risk）、1〜2個は中リスク（intermediate risk）、3〜6個は高リスク（poor risk）。

- Karnofsky performance status＜80%
- 診断から治療開始までの期間＜12ヵ月
- ヘモグロビン値＜正常下限
- 補正カルシウム値＞正常上限
- 好中球数＞正常上限
- 血小板数＞正常上限

1）Kondo T, et al. Pathol Int. 2018; 68: 543-549
2）Iwaki T, et al. IJU Case Rep. 2021; 4: 32-35
3）緒方彩人, 他. 透析会誌. 2020; 53: 547-551
4）宮崎将也, 他. 透析会誌. 2021; 54: 535-540
5）Kitchlu A, et al. Clin Kidney J. 2021; 14: 2012-2022
6）日本腎臓学会/日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会/日本腎臓病薬物療法学会編. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022. ライフサイエンス出版. 2022.
7）Heng DY, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 5794-5799
8）Heng DY, et al. Lancet Oncol. 2013; 14: 141-148
9）日本泌尿器科学会 編：腎癌診療ガイドライン2017年版、2017年、株式会社メディカルレビュー社

Topics ③

ICIを投与した腎細胞癌・尿路上皮癌患者では、腎以外のirAEが持続的腎機能の低下リスクとなる

Seethapathy H, et al. Eur J Cancer. 2021; 157: 50-58

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

2012〜2018年にICI治療を開始した泌尿生殖器癌患者637例（腎細胞癌（RCC）320例、尿路上皮癌（UC）317例）を対象とした海外の後ろ向きコホート研究において、irAE全般の発症率は33%（RCC40%、UC27%）、急性腎障害（AKI）発症率は25%、持続的なeGFR低下（eGFR≧20%低下が90日以上持続すること）の発症率は16%であった。

多変量解析の結果、以下の結果が示された（表）。

- 冠動脈疾患の合併でAKI発症リスクが有意に上昇
  （調整済ハザード比；aHR=1.50、95%CI：1.06-2.12、p=0.02）
- UCに比べRCCで持続的なeGFR低下のリスクが有意に上昇
  （aHR=1.97、95%CI：1.24-3.12、p=0.003）
- 慢性腎臓病の既往はICI関連AKIや持続的なeGFR低下のリスクとは関連していなかった

表 ICI治療を受けた泌尿生殖器癌患者におけるAKIおよび20%eGFR低下の予測因子

背景因子	AKI				20%eGFR低下			
	単変量解析 [95%CI]	p値	多変量解析 [95%CI]	p値	単変量解析 [95%CI]	p値	多変量解析 [95%CI]	p値
年齢	0.99 [0.98, 1.00]	0.30	0.99 [0.98, 1.00]	0.07	0.99 [0.97, 1.00]	0.15	1.00 [0.98, 1.02]	0.88
男性	1.27 [0.88, 1.84]	0.20	1.18 [0.81, 1.72]	0.38	0.71 [0.47, 1.06]	0.09	0.70 [0.47, 1.05]	0.09
白人種	0.81 [0.49, 1.35]	0.42			0.68 [0.38, 1.20]	0.19		
癌種（RCC vs UC）	0.93 [0.69, 1.27]	0.65			1.95 [1.30, 2.91]	**0.001**	1.97 [1.24, 3.12]	**0.003**
高血圧	0.96 [0.69, 1.34]	0.81			1.13 [0.76, 1.69]	0.52		
糖尿病	1.08 [0.73, 1.59]	0.70			1.11 [0.69, 1.79]	0.67		
肝硬変	1.17 [0.39, 3.46]	0.78			0.58 [0.08, 3.91]	0.56		
うっ血性心不全	0.90 [0.45, 1.82]	0.78			0.29 [0.07, 1.20]	0.09		
慢性閉塞性肺疾患	1.30 [0.74, 2.30]	0.36			1.38 [0.71, 2.67]	0.34		
冠動脈疾患	1.45 [1.03, 2.03]	0.03	1.50 [1.06, 2.12]	**0.02**	1.18 [0.76, 1.82]	0.46		
腎全摘出術歴	0.76 [0.56, 1.03]	0.08	0.71 [0.52, 0.97]	**0.03**	1.38 [0.93, 2.04]	0.10		
慢性腎臓病	0.82 [0.60, 1.12]	0.20			0.64 [0.43, 0.94]	0.03	0.69 [0.47, 1.04]	0.08
ACE阻害薬/ARB	0.95 [0.67, 1.32]	0.74			1.13 [0.75, 1.70]	0.57		
PPI	1.07 [0.74, 1.53]	0.73			1.40 [0.92, 2.15]	0.12		
利尿薬	1.28 [0.86, 1.91]	0.22			0.83 [0.46, 1.49]	0.53		
ICIの種類								
PD-L1阻害薬	Ref				Ref			
PD-1阻害薬	1.39 [0.97, 1.99]	0.07			1.02 [0.68, 1.55]	0.90		
CTLA-4阻害薬＋PD-1阻害薬	1.47 [0.79, 2.72]	0.22			0.73 [0.28, 1.88]	0.52		

ACE：アンジオテンシン変換酵素、ARB：アンジオテンシン受容体阻害薬、Ref：参照
表中太文字の数値は、統計学的に有意であることを示しています。

Reprinted from Eur J Cancer., 157, Harish Seethapathy et al., Immune-related adverse events and kidney function decline in patients with genitourinary cancers treated with immune checkpoint inhibitors, 50-58., Copyright (2021), with permission from Elsevier

また、1年以上生存した患者（363例）からICI関連腎炎に罹患した8例を除いた患者で検討した結果では、腎以外のirAEの発症が、持続的なeGFR減少と関連していた（aHR=1.71、95%CI：1.14-2.57、p=0.009）。このことから、腎以外のirAEの発症は、ICI患者における持続腎機能低下の新しいリスク因子になる可能性が示唆された。

Topics ④

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022年版における ICI関連のポイント

日本腎臓学会/日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会/日本腎臓病薬物療法学会編. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022. ライフサイエンス出版. 2022.

2022年11月、腎疾患およびがん診療に関連する4学会が合同で編集した『がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022』が改訂された。本ガイドラインの改訂は6年ぶりで、今回の改訂では免疫チェックポイント阻害薬（ICI）に関連する総説やクリニカルクエスチョン（CQ）が新たに追加された。以下にICIに関連するもののうち、有効性に関する記載以外のCQを抜粋する（表）。

第1章ではがん薬物療法対象患者の腎機能評価について述べられ、総説4ではICIによる腎障害の発症率について、総説5ではICIによる腎障害の危険因子について解説された。

第2章では腎機能障害患者におけるがん薬物療法の適応について述べられ、CQ4では透析患者に対して、CQ5では腎移植患者に対してICIの使用は推奨されるかが問われた。

第3章の総説12ではICIによる腎障害への対策について述べられ、ICIによる腎障害の特徴、間質性腎炎の早期診断、腎生検の必要性と有用性、ステロイド薬の投与方法、長期投与による腎障害について解説された。また、CQ9ではICIによる腎障害治療に使用するステロイド薬を腎機能正常化後に中止することが推奨されるか、CQ10ではICI投与に伴う腎障害が回復した後のICIの再投与が推奨されるかが問われた。

表 ICI投与に伴う腎障害に関連するCQ

CQ 9	**免疫チェックポイント阻害薬による腎障害の治療に使用するステロイド薬の投与を、腎機能の正常化後に中止することは推奨されるか？**

推奨文 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)により生じた腎障害をステロイド薬で治療した場合、腎機能の正常化後のステロイド薬投与に関しては、投与継続の有用性が明らかでなく、さらに有害事象の増加とICIの治療効果減弱が懸念されることから、投与中止後の腎障害再燃のリスクや再燃時の対応について十分検討したうえで、ステロイド薬の投与を中止することを弱く推奨する。

推奨グレード	**行うことを弱く推奨する（提案する）（合意率100%、投票27名、合意27名）**

CQ 10	**免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う腎障害が回復した後、再投与は治療として推奨されるか？**

推奨文 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)投与に伴う腎障害が回復した後、再投与を行うと腎障害の再燃が懸念されるが、ICI投与のメリットがデメリットを上回ると考えられる場合において再投与を行うことを弱く推奨する。

推奨グレード	**行うことを弱く推奨する（提案する）（合意率100%、投票27名、合意27名）**

MEMO

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

日本標準商品分類番号 874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

薬価基準収載

オプジーボ® 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	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	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤　2成分	適量	適量	適量	適量

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○治癒切除不能な進行・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]
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ピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC注)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
5. 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。

〈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. 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、術前補助療法歴も踏まえ、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。

〈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〉

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、「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〉

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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]

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「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]

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「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

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。[11.1.2参照]

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]

8. 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

8. 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度の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]

＊8. 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〉

8. 10 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又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者　結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]

9. 4 生殖能を有する者　妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9. 5 妊婦　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・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]

9. 6 授乳婦　治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 7 小児等

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者　患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10. 2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 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[1)]。

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炎患(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。[8.10参照]

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎　劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P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 膵炎（0.3%、0.7%）

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

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

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

	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、粘膜の炎症、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、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、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、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、頚部痛、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、リビドー減退、うつ病、錯感覚	
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、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、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、皮膚腫瘤、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		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、組織球性壊死性リンパ節炎	

11. 2. 2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	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	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、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
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、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	胃潰瘍
全身障害	疲労（21.8%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、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、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、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、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、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、頚骨壊死、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、錯感覚、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、胸郭及び縦隔障害		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、喀血、低酸素症、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%）、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、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、痩孔、乳頭痛	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球性壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
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。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意　本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

15. 2 非臨床試験に基づく情報　サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意　外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22.包装

〈オプジーボ点滴静注20mg〉　2mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注100mg〉　10mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注120mg〉　12mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注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　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

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　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

＊2022年10月改訂

－抗悪性腫瘍剤－ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

日本標準商品分類番号 874291

ヤーボイ®点滴静注液 20mg,50mg

	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

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	〔和　名〕ヤーボイ®点滴静注液 20mg ヤーボイ®点滴静注液 50mg
	〔洋　名〕YERVOY® Injection
一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）　Ipilimumab（Genetical Recombination）

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 IMDC注1)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

注1) International Metastatic RCC Database Consortium

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

5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.14 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

投与延期及び中止の基準

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

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

7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、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ヵ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]

**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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 大腸炎（6.6%、4.2%）、消化管穿孔（1.3%*、0.1%未満）

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。[1.2参照]

11.1.2 重度の下痢（4.0%、3.6%）

[1.2参照]

11.1.3 肝不全、肝機能障害

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

11.1.4 重度の皮膚障害

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

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

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

11.1.6 末梢神経障害

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

11.1.7 腎障害

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

11.1.8 間質性肺疾患

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

11.1.9 筋炎（頻度不明、0.4%）

[8.5参照]

11.1.10 心筋炎（頻度不明、0.2%）

[8.6参照]

11.1.11 Infusion reaction（0.7%、3.4%）

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

**11.1.12 ぶどう膜炎（1.3%、0.4%）

[8.7参照]

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、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、血中コルチコトロピン減少、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、頚部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労(21.2%)、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
** 眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低下、結膜炎、眼の異物感、フォークト・小柳・原田病

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

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包　　装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL[1バイアル]

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL[1バイアル]

●詳細は電子添文をご参照ください。
●電子添文の改訂にご留意ください。

**2022年10月改訂(第10版)
*2022年7月改訂(第9版)

*製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-2-1
●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先
電話.0120-093-507
●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先
電話.0120-487-200

プロモーション提携
小野薬品工業株式会社
〒541-8564　大阪市中央区久太郎町1-8-2
●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先
電話.0120-626-190
●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先
電話.0120-076-108

https://www.iraeatlas.jp