

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

irAE 5

内分泌系

副腎皮質機能低下症

[監修]

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

大月 道夫 先生

東京女子医科大学
内分泌内科学分野 教授・基幹分野長

[総監修]

有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
教授

副腎皮質機能低下症

● irAEの早期発見のために

① 病態 2・3

病態と臨床症状 ②

副腎クリーゼについて ③

② 関連する検査と特徴的な所見 4・5

検査一覧表 ④

内分泌代謝科専門医にコンサルト/
紹介するタイミング ⑤

● irAEの適切な対処法

① 診断方法 6・7

診断フロー ⑥

鑑別すべき疾患 ⑦

② 治療 8

③ 臨床からの実例 10・11

オブジーボ・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

内分泌系

副腎皮質機能低下症

[監修]

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

大月 道夫 先生

東京女子医科大学
内分泌内科学分野 教授・基幹分野長

[総監修]

有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

副腎皮質機能低下症

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

副腎皮質機能低下症は、原因別に「原発性」と「続発性」に大きく分けられます。

<原発性副腎皮質機能低下症>

原発性は、後天的な炎症、腫瘍、自己免疫、出血などにより両側副腎が破壊されることで発症し、副腎皮質から分泌されるすべてのホルモン(コルチゾール、アルドステロン、副腎アンドロゲン)の欠乏をきたします(図1)。

<続発性副腎皮質機能低下症>

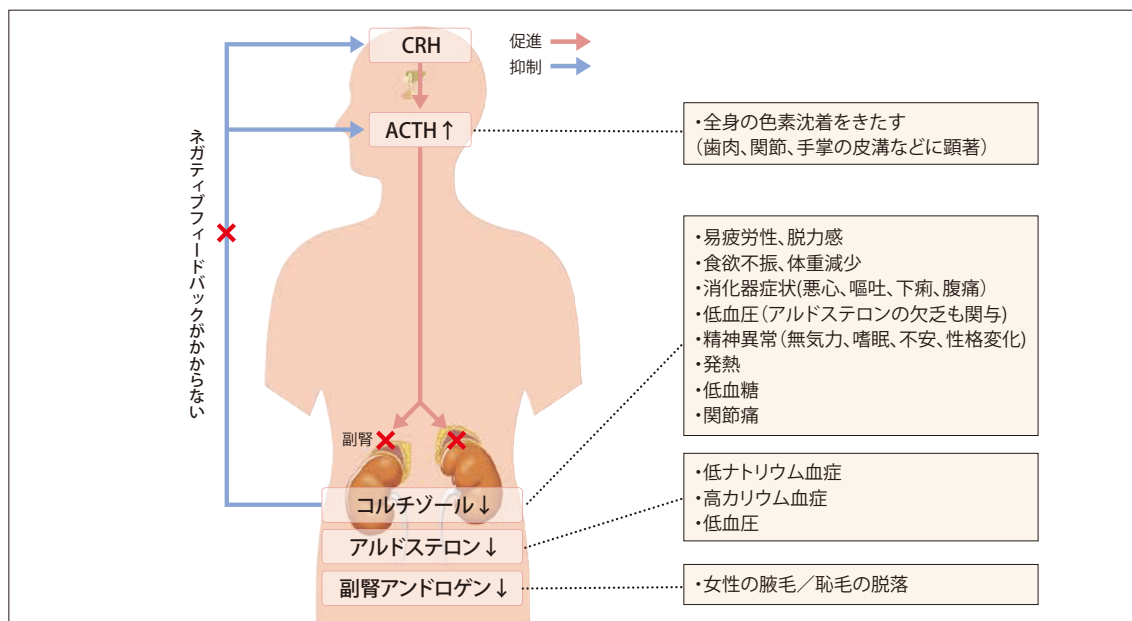
続発性には、視床下部病変による副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の合成・分泌低下に伴うもの(視床下部性)と、下垂体病変によるACTHの合成・分泌低下に伴うもの(下垂体性)があり、いずれもコルチゾール、副腎アンドロゲンの欠乏をきたします。

原発性と続発性副腎皮質機能低下症に共通する症状としては、コルチゾール欠乏による易疲労性、食欲不振、消化器症状など、副腎アンドロゲン欠乏による腋毛/恥毛の脱落がみられます。一方、原発性副腎皮質機能低下症ではACTH過剰による色素沈着もみられます。

オブジーボ、ヤーボイの投与による副腎皮質機能低下症には、下垂体機能低下症による続発性副腎皮質機能低下症のほか、副腎皮質が自己免疫性により傷害される原発性も認められると考えられています^{1,2)}。ただ、いずれも症例数が少なく、その特徴は明らかになっていません。海外における免疫チェックポイント阻害薬のシステマティックレビューでは5,831例中43例(0.7%)で認められたと報告されていますが³⁾、がん治療に伴うグルココルチコイド使用や続発性副腎皮質機能低下症(下垂体障害)の合併により、過少評価されている可能性もあります⁴⁾。

なお、急性の副腎皮質機能低下症(副腎クリーゼ:次ページ)では適切な治療を行わなければ時として致命的となるため、注意が必要です。

図1 原発性副腎皮質機能低下症の病態と症状^{5,6)}



オブジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下の「重大な副作用」の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。
オブジーボ:副腎障害 ヤーボイ:副腎機能不全

1) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版株式会社
2) González-Rodríguez E, et al. Oncologist. 2015; 21: 804-816
3) Barroso-Sousa R, et al. JAMA Oncol. 2018; 4(2): 173-182

4) 日本内分泌学会臨床重要課題—免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン:日本内分泌学会雑誌, 94 (suppl):1-11, 2018
5) 東田俊彦, i Medicine 3.内分泌・代謝, 2016年, 株式会社リプロ・サイエンス
6) 日本内分泌学会ほか:日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl):1-78, 2015

副腎クリーゼについて^{1,2)}

副腎皮質ホルモンの急激な絶対的・相対的欠乏により低血糖、意識障害、ショックなどの症状を呈し、放置すると致命的な状況に陥ることがあります。原因は多岐にわたりますが、①既知・未知の慢性副腎皮質機能低下症例に種々のストレス(感染、外傷など)が加わりステロイド需要が増加した場合と、②治療目的で長期投与中のステロイドが不適切に減量・中止された場合の発症が多いとされています。

オブジーボ、ヤーボイ投与によるirAEの対処では、ステロイドによる治療が基本となります。

副腎クリーゼを疑う症候と検査所見

1. 脱水、低血圧、原因不明のショック
2. 食欲低下、体重減少、嘔気、嘔吐、下痢
3. 原因不明の腹痛、急性腹症
4. 原因不明の発熱、関節痛
5. 予期せぬ低血糖
6. 低ナトリウム、高カリウム血症
7. 貧血、好酸球増多
8. 高カルシウム血症、BUN上昇
9. 色素沈着、白斑

副腎クリーゼ発症時の代表的な治療法

1. 心機能監視下に、500～1,000 mL/時の速度で生理食塩水を点滴静注
2. ヒドロコルチゾン100 mg静注後、5 %ブドウ糖液中にヒドロコルチゾン100～200 mgを混注した溶液を24時間で点滴静注(あるいはヒドロコルチゾン25～50 mgを6時間毎に静注)

■ 診断と治療のポイント

- ・速やかに内分泌代謝科専門医に紹介する
- ・個々の症状は非特異的であるが、複数の症状を認めた場合は本症を疑い、ACTHとコルチゾールを同時測定する
- ・スクリーニング検査には非ストレス・安静下の早朝空腹時血中コルチゾール濃度測定が最も良いが、本症は緊急性のため、随時採血によるACTH、コルチゾール値を用いて判定する
- ・本症を確実に診断できる基準値はないが、ストレス下の随時血中コルチゾール値が20 $\mu\text{g/dL}$ 以上であれば副腎皮質機能低下症を否定することができ、3～5 $\mu\text{g/dL}$ 未満の場合は副腎皮質機能低下症が強く疑われる
- ・本症を疑えば、ACTH、コルチゾールの検体採取後、躊躇なくヒドロコルチゾンによる治療を開始する



■ 専門医からのメッセージ

- オブジーボ、ヤーボイの投与患者が意識障害やショックにより緊急搬送されてきた場合、一般検査で低血糖、低ナトリウム、低血圧などが認められれば副腎クリーゼの可能性があるので、ACTH、コルチゾールを測定し、早急に対応してください。

1) 日本内分泌学会ほか: 日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl): 1-78, 2015
2) 方波見卓行ほか: medicina, 50: 1840-1842, 2013

2 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁷⁾

一般血液検査では、好中球減少、好酸球の増多、相対的なリンパ球増多を認め、正球性正色素性貧血をきたします。そして、生化学検査では、低ナトリウム血症を認め、原発性副腎皮質機能低下症ではアルドステロン欠乏による高カリウム血症を認めます。

オブジーボ、ヤーボイ投与開始前および投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、FT₃、FT₄、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施してください。また、腹部CTを行うほか、続発性副腎皮質機能低下症を考慮して下垂体MRI検査を施行します。なお、腹部CTにおいて両側副腎腫大、¹⁸F-FDG-PETにおいて取り込み亢進を認めることが報告されています(原発癌の副腎転移との鑑別が必要)。

| 検査項目 | 基準値 | 所見 | | 検査のタイミング | | | |
|---|--|----|--|----------|-------|-------|-----|
| | | 変動 | 備考 | 担当医 | | | 専門医 |
| | | | | 初回投与前 | 定期検査* | 症状出現時 | |
| 白血球分画 (末梢血液像) | 好酸球:0~8.5% | ↑ | 好酸球数8%以上 ¹⁾ | ● | ● | | |
| | 好中球桿状核球: 0.5~6.5% | ↓ | 相対的減少を呈す ¹⁾ | ● | ● | | |
| | 好中球分葉核球: 38.0~74.0% | | | | | | |
| | リンパ球:16.5~49.5% | ↑ | | ● | ● | | |
| 平均赤血球容積(MCV) 平均赤血球ヘモグロビン 濃度(MCHC) | MCV:83.6~98.2 fL MCHC:31.7~35.3 g/dL | → | 正球性正色素性貧血を呈す (MCV:81~100 fL MCHC:30~35 g/dL) | ● | ● | | |
| ナトリウム(Na) | 138~145 mmol/L | ↓ | 低ナトリウム血症を85~90%に認める | ● | ● | | |
| カリウム(K) | 3.6~4.8 mmol/L | ↑ | 原発性ではアルドステロン欠乏により高カリウム血症を60~65%に認めるが、続発性では認めない | ● | ● | | |
| クロール(Cl) | 101~108 mmol/L | ↓ | 血清Cl濃度はNa濃度と並行して変化する。Naと同様の変化であれば、水代謝異常が、Naと逆の変化であれば、酸・塩基平衡の異常が考えられる | ● | ● | | |
| カルシウム(Ca) | 血清Ca: 8.8~10.1 mg/dL イオン化Ca(イオン電極法):1.1~1.3 mmol/L | ↑ | 副腎クリーゼでは高カルシウム血症を呈することがある | ● | ● | | |
| 血中尿素窒素(BUN) | 8~20 mg/dL | ↑ | 副腎クリーゼではBUN上昇を認めることがある | ● | ● | ● | |
| 血糖 | 73~109 mg/dL | ↓ | 血糖値70 mg/dL以下 | ● | ● | ● | |
| 血中総コレステロール | 142~248 mg/dL | ↓ | 総コレステロール150 mg/dL以下 | ● | ● | ● | |

* 治療中のモニタリング項目

副腎皮質機能低下症

| 検査項目 | 基準値 | 所見 | | 検査のタイミング | | | |
|--------------------|-------------------------------|----|--|----------|-------|-------|--------|
| | | 変動 | 備考 | 担当医 | | | 専門医 |
| | | | | 初回投与前 | 定期検査* | 症状出現時 | 確定診断検査 |
| 血中ACTH | 7.2~63.3 pg/mL (午前7~10時) | ↑ | 原発性では高値を呈すが、続発性では低値を呈す | ● | ● | ● | |
| コルチゾール | 血:7.07~19.6 μg/dL (6~10時) | ↓ | 安静度や採血時刻を一定にして比較するために、通常は午前8~9時に30分程度の安静後に測定する | ● | ● | ● | |
| 内分泌学的検査 負荷試験 | | ↓ | 早朝コルチゾール値が4 μg/dL未満の場合、副腎皮質機能低下症の可能性が高い。4 μg/dL以上~18 μg/dL未満の場合、副腎皮質機能低下症の可能性を否定できない ・迅速ACTH負荷試験において、頂値が18 μg/dL未満の場合、副腎皮質機能低下症の可能性が高い(15 μg/dL未満では原発性の可能性が高い) ・CRH負荷試験において、頂値が18 μg/dL未満の場合、副腎皮質機能低下症を疑う 上記負荷試験や連続ACTH負荷試験を考慮したうえで、インスリン低血糖試験において頂値18 μg/dL未満、ACTHの反応性も乏しい場合、続発性副腎皮質機能低下症(視床下部性)と診断される | | | | ● |
| 尿中遊離コルチゾール(24時間蓄尿) | 5.5~66.7 μg/day ⁸⁾ | ↓ | 連続ACTH負荷試験において、頂値が2~3倍増加すれば原発性副腎皮質機能低下症は否定される | | | | ● |
| 画像検査 腹部CT | | | 副腎腫大を認める | | | | |
| 頭部MRI | | | 続発性では、下垂体-トルコ鞍上部-視床下部にかけて炎症・占拠性病変の有無を確認する。画像上下垂体炎が疑われた場合、抗下垂体抗体やIgG4を測定する | | | | ● |

* 治療中のモニタリング項目

内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- 全身倦怠感や体重減少などの症状および血液・生化学検査所見から副腎皮質機能低下症を疑い、コルチゾール値またはACTH値が異常値を示した場合、専門医に相談してください。
- 意識障害などの症状があり急性副腎クリーゼ(3ページ)が疑われる場合は、早急に専門医と連携し、適切な処置を行ってください。



専門医からのメッセージ

- 専門医が負荷試験等を行い、診断を進めます。検査値に異常が認められた場合は専門医に相談してください。

ヤープの電子添文において、副腎機能不全に関連する[重要な基本的注意]の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。

- 1) 日本内分泌学会ほか:日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl): 1-78, 2015
- 2) 門脇孝ほか 編、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社
- 3) 櫻林郁之介ほか、最新 臨床検査項目辞典、2008年、医歯薬出版株式会社
- 4) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
- 5) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版株式会社
- 6) González-Rodríguez E, et al. Oncologist. 2015; 21: 804-816
- 7) 日本内分泌学会臨床重要課題-免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン:日本内分泌学会雑誌, 94 (suppl): 1-11, 2018
- 8) 株式会社LSIメディエンス:検査内容変更のお知らせ、2022年1月
<https://www.medience.co.jp/clinical/information/parts/pdf/22-04.pdf> (2023年4月アクセス)

● irAEの適切な対処法

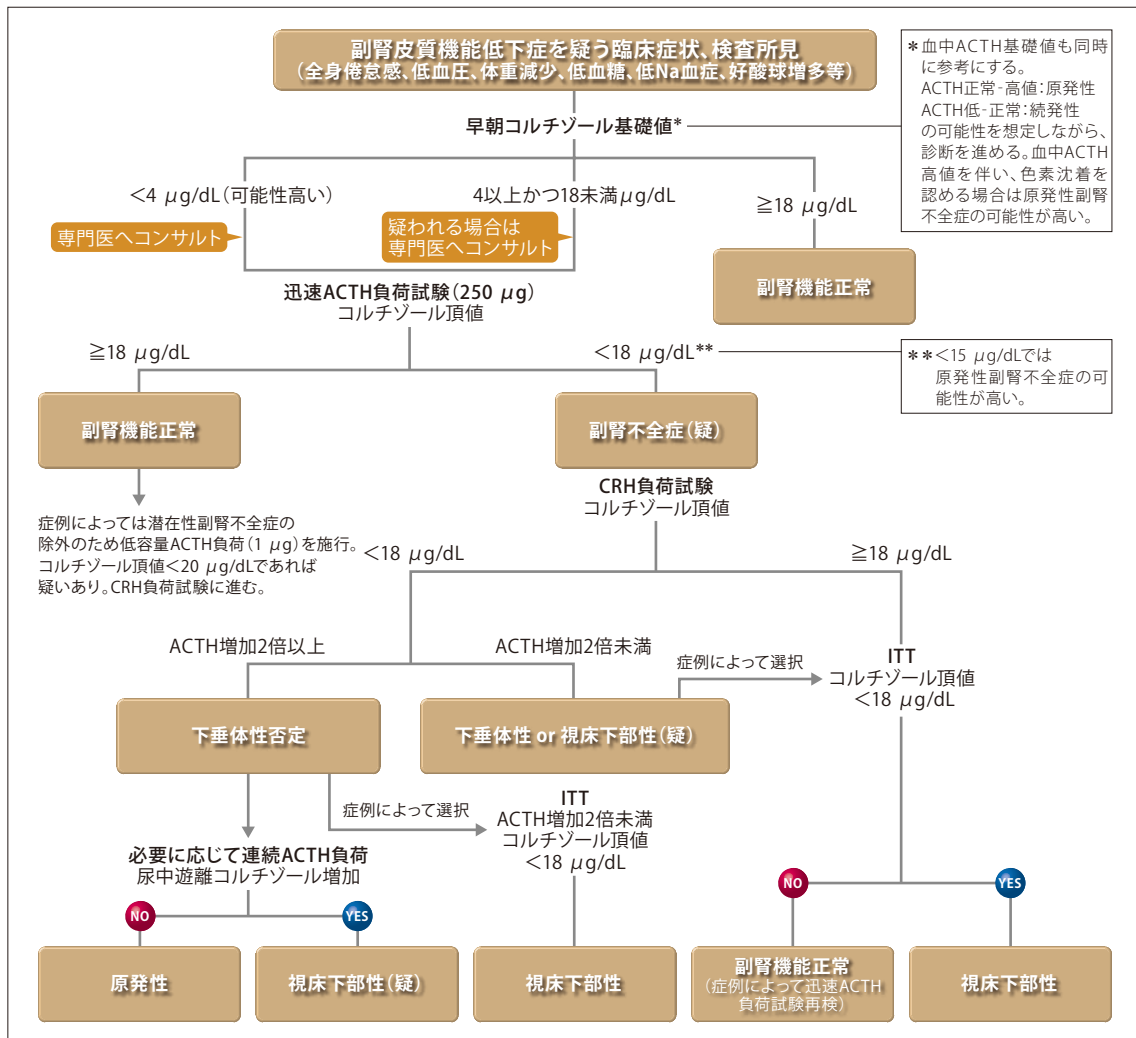
1 診断方法

診断フロー

臨床所見に加え、末梢血中の好酸球増多、相対的リンパ球増多、血清ナトリウム値低下、カリウムの増加等が参考になります。また、内分泌学的には血中コルチゾール基礎値の低下とACTH基礎値の高値、ACTH刺激試験に対する血中コルチゾール値の反応を確認し、診断を行います(図1)。

早朝血中コルチゾール値が18 μg/dL以上であれば副腎皮質機能低下症を否定でき、18 μg/dL未滿の場合は副腎皮質機能低下症の可能性があるので迅速ACTH負荷試験を施行します。負荷後30分ないし60分のコルチゾール頂値が18 μg/dL未滿であれば副腎皮質機能低下症が疑われます。副腎皮質機能低下症が疑われた場合は、続発性と原発性を鑑別するためにCRH負荷試験を施行し、さらに必要に応じて連続ACTH負荷試験、インスリン低血糖試験(ITT)を施行します。なお、ITTは低血糖症のリスクに加えて、高齢者では虚血性心疾患を誘発する恐れもあるため、必要性を慎重に検討した上で行います。

図1 副腎皮質機能低下症の診断フローチャート¹⁾



1) 日本内分泌学会ほか:日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl): 1-78, 2015 より改変

鑑別すべき疾患

免疫チェックポイント阻害薬に伴う副腎皮質機能低下症は、自己免疫性の炎症によると考えられ、発症早期に両側副腎腫大が認められることが報告されています。この画像所見変化を考慮し、以下の疾患との鑑別を要します。

副腎結核

- ・ 副腎結核は、慢性副腎皮質機能低下症の主な原因のひとつです
- ・ 胸腹部X線における肺野の石灰化や腹部CTにおける副腎部の石灰化の存在は、結核の可能性を示唆する所見です
- ・ 副腎結核では副腎の腫大が認められることがあります

自己免疫性副腎皮質炎

- ・ CTにおいて副腎の萎縮が認められます

転移性悪性腫瘍、悪性リンパ腫、副腎出血、先天性副腎過形成

- ・ CTまたはMRIにおいて、副腎の腫大が認められます

2 治療¹⁻⁴⁾

- 治療に際しては「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン」¹⁾を参照してください。

治療の原則は、不足している副腎皮質ステロイドホルモンの補充で、生理的コルチゾールの分泌量と日内変動を考慮した補充療法が行われます。コルチゾールの1日基礎分泌量は8～15 mg/m²と報告されていますが、これは糖質コルチコイドであるヒドロコルチゾン10～20 mg/日に相当するため、患者の状態などに応じてヒドロコルチゾンの投与量を調節します。補充は2回または3回に分割服用しますが、コルチゾールの日内変動に合わせて朝に多めに投与することが推奨されています。

また、低Na血症、低血圧等、塩喪失症状を認める際には、フルドロコルチゾン0.05～0.2 mg/日を併用補充します。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討します。

■ 処方例

・ 2分割投与：

朝2(ないし3)：夕1の比率で投与します。

ヒドロコルチゾン 10 mg/日の場合は朝7.5 mg、夕2.5 mg

15 mg/日の場合は朝10 mg、夕5 mg

20 mg/日の場合は朝15 mg、夕5 mg

・ 3分割投与：

体重(kg) × 0.12 mgで朝の投与量を決め、朝3：昼2：夕1の比率で投与すると、血中コルチゾール値が生理的変動に近似するとされています。

一方、医学的・外科的ストレス下では副腎クリーゼ対策として、軽度ストレスではヒドロコルチゾン25 mg/日、中等度ストレスでは50～75 mg/日、重度ストレスでは100～150 mg/日を目安に補充します。また、副腎クリーゼを疑ったら、まずコルチゾールとACTH測定用の採血を施行し、躊躇なく治療を開始する必要があります。心機能監視下に500～1,000 mL/時の速度で生理食塩水を点滴静注し、ヒドロコルチゾン100 mgを静注後、5%ブドウ糖液中に100～200 mgのヒドロコルチゾンを混入した溶液を24時間かけて点滴静注します(あるいは、ヒドロコルチゾン25～50 mgを6時間ごとに静注)。

■ 注意点^{5,6)}

- ・ 副腎皮質機能低下症に甲状腺機能低下症を合併する場合は、レボチロキシナトリウムを先に補充すると副腎クリーゼを起こす可能性があるため、必ず先にヒドロコルチゾンの補充を行った上で、レボチロキシナトリウムの補充を開始します。
- ・ 副腎クリーゼ予防のため、自己判断でステロイドの内服を中断しないこと、発熱、抜歯、運動などいつもと違うストレスがかかる時にはヒドロコルチゾンを通常服用量の1.5～3倍服用することを、必ず患者に指導する必要があります。
- ・ QOL評価では、ヒドロコルチゾン30 mg/日以上服用では身体の機能的役割、健康観が有意に低下していると報告され、過剰投与の弊害が指摘されています。

1) 日本内分泌学会臨床重要課題—免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン：日本内分泌学会雑誌, 94(suppl)：1-11, 2018

2) 日本内分泌学会ほか：日本内分泌学会雑誌, 91(Suppl)：1-78, 2015

3) 河手久弥ほか：日内会誌, 103：878-885, 2014

4) 大月道夫：日内会誌, 97：766-771, 2008

5) 門脇孝ほか 編、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社

6) 成瀬光栄ほか 編、内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第4版、2016年、株式会社診断と治療社

臨床からの 実例

Case Reportのご紹介

オブジーボ、ヤーボイ投与による副腎機能不全などの副腎障害が報告¹⁾されており、適切な対処が必要です。

「臨床からの実例」では、早期診断、適切な治療介入の参考にしていただけるよう、これまでに報告された症例の一部をCase Reportとしてまとめました。これらの知見を日常診療の場でご活用いただけましたら幸いです。

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、内分泌学的検査や負荷試験の結果を図や数値で示すなど、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「専門医からのコメント」では、治療経過や画像所見から読み取った症例の解説や対処法について、監修者よりコメントをいただきました。

ここで紹介する症例は、今まで報告された症例の中から抜粋した症例ですが、検査や治療については個々の症例で異なりますので、患者状態を考慮し、症例ごとにご判断ください。

1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ)又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成

3 臨床からの実例

症例① オプジーボ投与により原発性副腎皮質機能低下症を発症した症例

| | | | |
|-------|------------|-----|-----------------------------|
| 年齢、性別 | 70歳代、女性 | 原発 | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(T1aN3M1b) |
| 転移部位 | リンパ節転移(N3) | 合併症 | 緩徐進行1型糖尿病、高血圧、潜在的自己免疫性副腎不全 |

治療歴



治療経過

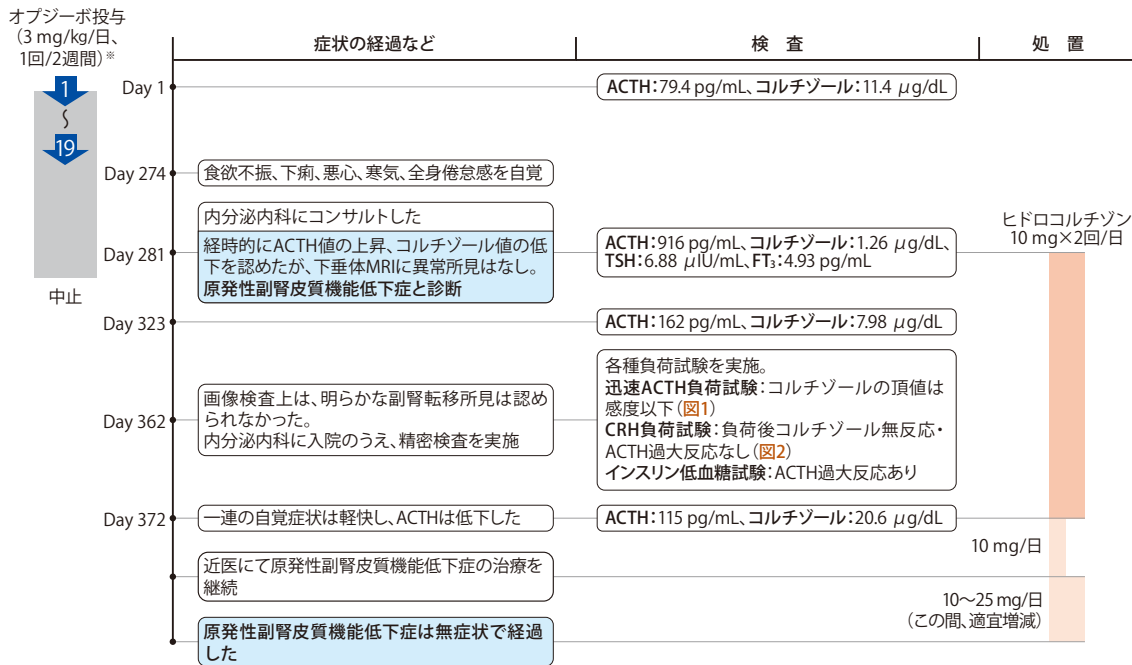


図1 迅速ACTH負荷試験

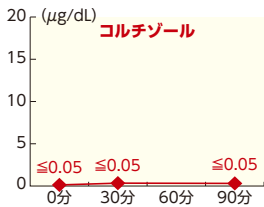
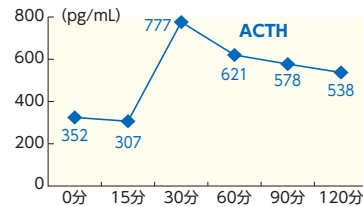
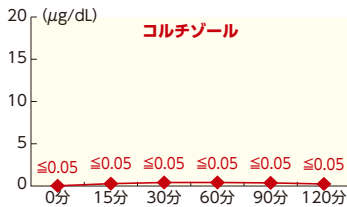


図2 CRH負荷試験



専門医からのコメント

本症例はオプジーボ投与後に原発性副腎皮質機能低下症を呈した症例である。PD-1抗体により引き起こされる副腎皮質機能低下の症例は下垂体性(ACTH単独欠損症)が多く報告されているが、本症例ではACTH値が著明高値となり、負荷試験ではコルチゾールが無反応で、ステロイドマップにおけるプレグネロン以下すべてのコレステロール代謝産物が低下していたことから原発性と診断した。

副腎皮質機能低下の進行に伴う副腎クリーゼでは重篤な病態に至ることがあり、倦怠感、低血糖、低ナトリウム血症といった初期の臨床徴候を見逃さないようにすることが重要である。

*: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。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

| | 承認番号 | 販売開始 | 薬価記載 |
|-------|------------------|----------|----------|
| 20mg | 22600AMX00768000 | 2014年9月 | 2014年9月 |
| 100mg | 22600AMX00769000 | | |
| 120mg | 30200AMX00925000 | 2020年11月 | 2020年11月 |
| 240mg | 23000AMX00812000 | 2018年11月 | 2018年11月 |

1. 警告

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | オプジーボ 点滴静注 20mg | オプジーボ 点滴静注 100mg | オプジーボ 点滴静注 120mg | オプジーボ 点滴静注 240mg |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| 有効成分 | ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} | | | |
| 含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中) | 20mg/2mL | 100mg/10mL | 120mg/12mL | 240mg/24mL |
| 添加剤 | D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分 | 60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量 | 300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量 | 360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量 |

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | オプジーボ 点滴静注20mg | オプジーボ 点滴静注100mg | オプジーボ 点滴静注120mg | オプジーボ 点滴静注240mg |
|------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 剤形 | 注射剤(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
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

(悪性黒色腫)

- 1 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
- 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5 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。
- 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。
- 7 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 8 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 11 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

- 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html>
- 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 22 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・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]

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治療不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]

7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.14 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.27参照]

7.16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.27参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

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。

〈原発不明癌〉

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。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7.19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]

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

8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

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

8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度の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ペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺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、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]

9.1.7 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。

9.2 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・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療不能な進行・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。

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------|---|----------------------------------|
| 生ワクチン | 接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | 本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 |
| 弱毒生ワクチン | | |
| 不活化ワクチン | | |

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{[注1])}があらわれることがある。[8.10参照]

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

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%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

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

11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(頻度不明、頻度不明)

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

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---------------------------------|---|--|--|
| 血液及びリンパ系障害 | 貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症 | リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少 | | 単球数減少、好酸球数減少 |
| 心臓障害 | | 徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長 | | 心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎 |
| 耳及び迷路障害 | | 回転性めまい、耳不快感、難聴 | | |
| 内分泌障害 | | 高リパーゼ血症 | 尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性 | |
| 眼障害 | | | 眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害 | フォークト・小柳・原田病 |
| 胃腸障害 | 下痢、悪心 | 腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘 | 消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血 | |
| 全身障害 | 疲労(19.7%)、無力症 | 倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患 | 口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛 | |
| 免疫系障害 | | | リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス | |
| 感染症 | | | 癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染 | |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | 高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症 | 糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症 | 代謝性アシドーシス、総蛋白減少 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 筋肉痛 | 四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直 | 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、頭痛 | 不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚 | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻 | |
| 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 | 血中クレアチニン増加、蛋白尿 | 頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎 |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 | 呼吸困難、咳嗽 | 呼吸困難、咳嗽 | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害 | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、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、び瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、脱毛症、手足皸症、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ | 白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑 |
| 血管障害 | | 潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎 | 高血圧 | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧 |
| その他 | | 硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎 | 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、瘦れ、乳頭痛 |

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---|--|--|--|
| 血液及びリンパ系障害 | 好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症 | リンパ球減少症 | リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症 | |
| 心臓障害 | | | 頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長 | |
| 耳及び迷路障害 | | | 回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感 | |
| 内分泌障害 | | | 性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性 | |
| 眼障害 | | 眼乾燥 | 霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上瞼膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病 | |
| 胃腸障害 | 悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛 | 消化不良、口内乾燥 | 腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻 | |
| 全身障害 | 疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感 | 浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患 | 顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛 | |
| 免疫系障害 | | | リウマチ因子増加、サルコイドーシス | |
| 感染症 | | 肺感染 | 気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎 | |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症 | 高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症 | 糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛 | 筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下 | シェーグレン症候群 |
| 精神・神経系障害 | 味覚異常 | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻 | 失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺 | |
| 腎及び尿路障害 | | 高クレアチニン血症 | 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 | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害 | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足皸症候群 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、脱毛症、手足皸症候群 | 白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑 |
| 血管障害 | | 高血圧 | 高血圧 | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧 |
| その他 | | 体重減少 | 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、瘦れ、乳頭痛 |

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 1. 6 他剤との混注はしないこと。
14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22μm)を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- * (悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)
21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))
21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- (オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

- その他、詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 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

* 2023年6月改訂

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

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

| | ヤーボイ点滴静注液20mg | ヤーボイ点滴静注液50mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 30300AMX00428000 | 22700AMX00696000 |
| 販売開始 | 2021年11月 | 2015年8月 |
| 薬価収載 | 2021年11月 | 2015年8月 |

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

| | |
|-----|---|
| 商品名 | (和名) ヤーボイ [®] 点滴静注液 20mg ヤーボイ [®] 点滴静注液 50mg (洋名) YERVOY [®] Injection |
| 一般名 | イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination) |

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]
注1) International Metastatic RCC Database Consortium

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

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分にを行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分にを行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分にを行うこと。[11.1.10参照]
- *8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 大腸炎(6.6%、4.2%)、消化管穿孔(1.3%*、0.1%未満)
死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.6%)
[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害
肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]
- 11.1.4 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)
異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.6 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.7 腎障害
腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.8 間質性肺疾患
急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)
[8.5参照]
- 11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)
[8.6参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- *11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)
[8.7参照]
- **11.1.13 髄膜炎(0.7%、0.2%)

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|--------|--------------------|--|--|
| 皮膚 | そう痒症(21.9%)、 発疹 | そう痒性皮疹、全身性皮疹、 斑状丘疹状皮疹、紅斑、全 身性そう痒症、尋常性白斑、 脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚 剥脱、皮膚乾燥、白血球破 砕性血管炎、毛髪変色 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部不快感、下腹部痛、便 秘、放屁 | 胃腸出血、胃食道逆流性疾 患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、 憩室炎、肺炎、腸炎、胃潰瘍、 大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 口内炎 |
| 内分泌 | | 甲状腺機能亢進症 | 性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コル チゾール減少、血中コルチコ ロピン減少、血中テストステロ ン減少、血中プロラクチン異常 |
| 肝臓 | | ALP上昇、血中ビリルビン上 昇 | 肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇 |
| 腎臓 | | | 糸球体腎炎、腎尿管性ア シドーシス、血中クレアチニン 上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋縮、 リウマチ性多発筋痛 |
| 全身投与部位 | 疲労(21.2%)、 発熱 | 悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応 | 粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群 |
| 代謝 | 食欲減退 | 脱水 | 腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス |
| *眼 | | 霧視 | 眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病 |

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

11.2.2 併用投与

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|--------|-------------------------------|---|-----------|
| 皮膚 | そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮疹 | 脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥 | |
| 消化器 | 下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐 | 口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎 | |
| 内分泌 | 甲状腺機能亢進症 | 甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症 | |
| 肝臓 | | 肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、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と併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブと併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL〔1バイアル〕

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL〔1バイアル〕

●詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂にご留意ください。

**2023年6月改訂(第11版)

*2022年10月改訂(第10版)

*製造販売元

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108