

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 13

血液関連
有害事象

[監修]

木崎 昌弘 先生

埼玉医科大学
名誉教授
埼玉医科大学総合医療センター
血液内科 客員教授

富田 章裕 先生

藤田医科大学医学部
血液内科学 主任教授



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

血液関連有害事象

[監修]

木崎 昌弘 先生

埼玉医科大学
名誉教授

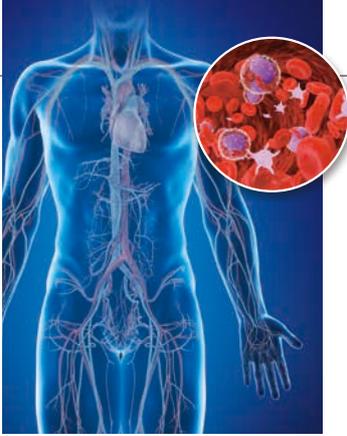
埼玉医科大学総合医療センター
血液内科 客員教授

富田 章裕 先生

藤田医科大学医学部
血液内科学 主任教授

Contents

| | |
|-------------------------------|-------|
| 血液疾患の基礎知識 | 2 |
| 血液の構造と機能 | 2 |
| 血液の疾患 | 3 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | |
| ● irAEの早期発見のために | |
| ① 病態 | 6・7 |
| 病態と臨床症状 | 6 |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 8・9 |
| 検査一覧表 | 8 |
| 血液内科専門医にコンサルト／紹介するタイミング | 9 |
| ● irAEの適切な対処法 | |
| ① 診断方法 | 10 |
| 診断フロー | 10 |
| 鑑別すべき疾患 | 10 |
| ② 治療 | 11・12 |
| 溶血性貧血(自己免疫性溶血性貧血) | |
| ● irAEの早期発見のために | |
| ① 病態 | 13 |
| 病態と臨床症状 | 13 |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 14 |
| 検査一覧表 | 14 |
| 血液内科専門医にコンサルト／紹介するタイミング | 14 |
| ● irAEの適切な対処法 | |
| ① 診断方法 | 15 |
| ② 治療 | 16・17 |
| 無顆粒球症/発熱性好中球減少症 | |
| ● irAEの早期発見のために | |
| ① 病態 | 18・19 |
| 病態と臨床症状 | 18 |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 20・21 |
| 検査一覧表 | 20 |
| 血液内科専門医にコンサルト／紹介するタイミング | 21 |
| ● irAEの適切な対処法 | |
| ① 診断方法 | 22 |
| 鑑別すべき疾患 | 22 |
| ② 治療 | 23・24 |
| 赤芽球癆 | |
| ● irAEの早期発見のために | |
| ① 病態 | 25 |
| 病態と臨床症状 | 25 |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 26 |
| 検査一覧表 | 26 |
| 血液内科専門医にコンサルト／紹介するタイミング | 26 |
| ● irAEの適切な対処法 | |
| ① 診断方法 | 27 |
| 診断フロー | 27 |
| 鑑別すべき疾患 | 27 |
| ② 治療 | 28 |
| 血球貪食症候群 | |
| ● irAEの早期発見のために | |
| ① 病態 | 29・30 |
| 病態と臨床症状 | 29 |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 31・32 |
| 検査一覧表 | 31 |
| 血液内科専門医にコンサルト／紹介するタイミング | 32 |
| ● irAEの適切な対処法 | |
| ① 診断方法 | 33 |
| 診断フロー | 33 |
| ② 治療 | 34・35 |
| ● 臨床からの実例 | 36～42 |



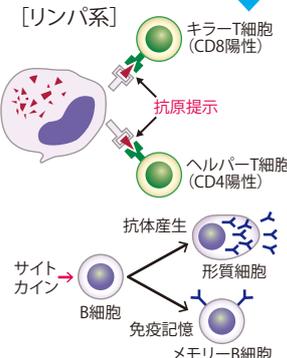
血液疾患の基礎知識

オブジーボ、ヤーボイの投与によるirAEの中で、免疫性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、発熱性好中球減少症等の血液関連有害事象が報告されています。この項では、これらのirAEの理解に役立つ、血液系基礎情報についてご説明します。

血液の構造と機能^{1,2)}

血液は心臓と血管の内腔を巡って全身をめぐる体液で、血漿と血球で構成されています。血漿は水分に蛋白質やアミノ酸、ブドウ糖、電解質などが溶け込んだ液体成分で、血液全体の約55 %を占めており、物質の運搬や体液の保持などの役割を担っています。血球は赤血球、白血球、血小板を含む細胞成分で、血液全体の約45 %を占めています。赤血球は酸素の運搬、白血球は異物からの生体防御、血小板は止血作用を主に担っています。

■ 血球の種類と機能

| 血球の種類 | 血球の機能 | 基準値 ³⁾ |
|--|--|--|
| 赤血球  | 細胞内のヘモグロビンに酸素を結合させ、全身の組織に酸素を運搬する。 | 赤血球数： 男性： $4.35 \sim 5.55 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 女性： $3.86 \sim 4.92 \times 10^6 / \mu\text{L}$ |
| 白血球 [骨髄系]  好中球 好酸球 好塩基球  貪食 異物 単球、マクロファージ [リンパ系]  キラーT細胞 (CD8陽性) 抗原提示 ヘルパーT細胞 (CD4陽性) 抗体産生 サイトカイン B細胞 免疫記憶 メモリーB細胞 形質細胞 | 白血球は骨髄系(顆粒球、単球)とリンパ系(リンパ球)に分けられ、互いにサイトカイン等の体液性因子を介して生体防御を行う。 顆粒球 : 細胞内に顆粒(異物から生体を守る作用を持つ物質)を含む細胞の総称で、好中球、好酸球、好塩基球がある。異物に遭遇すると細胞内から顆粒を放出して生体を守るための反応を引き起こす。白血球の40~60 %を占める好中球は、細菌などの異物のところへ遊走し、貪食・殺菌する作用を持つ。 単球 : 遊走能、貪食能、殺菌能を持ち、マクロファージや樹状細胞に分化して異物を貪食し、抗原として提示する。 リンパ球 : 免疫機序に関与し、T細胞、B細胞、NK細胞がある。T細胞は特定の抗原に作用する性質を持ち、抗原を直接傷害する細胞傷害性T細胞、他の免疫細胞を補助するヘルパーT細胞、T細胞の過剰活性を防ぐ制御性T細胞に分けられる。B細胞も特定の抗原に作用する性質を持ち、抗原に出会うと形質細胞へ分化して、抗原に特異的な抗体を産生する。NK細胞は直接的に異物を傷害するが、特定の抗原に反応する性質はない。 | 白血球数： $3.3 \sim 8.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 白血球分画 (末梢血液像)： 好中球桿状核球 0.5~6.5 % 好中球分葉核球 38.0~74.0 % リンパ球 16.5~49.5 % 単球 2.0~10.0 % 好酸球 0~8.5 % 好塩基球 0~2.5 % |
| 血小板  血小板 巨核球 | 粘着、放出、凝集という3つの機能によって止血に働く。 | 血小板数： $158 \sim 348 \times 10^3 / \mu\text{L}$ |

1)を基に作成

血液の疾患

血液疾患は、血球が増加するものと、減少するものに分けることができます(図1、表1)¹⁾。

図1 主な血液疾患¹⁾

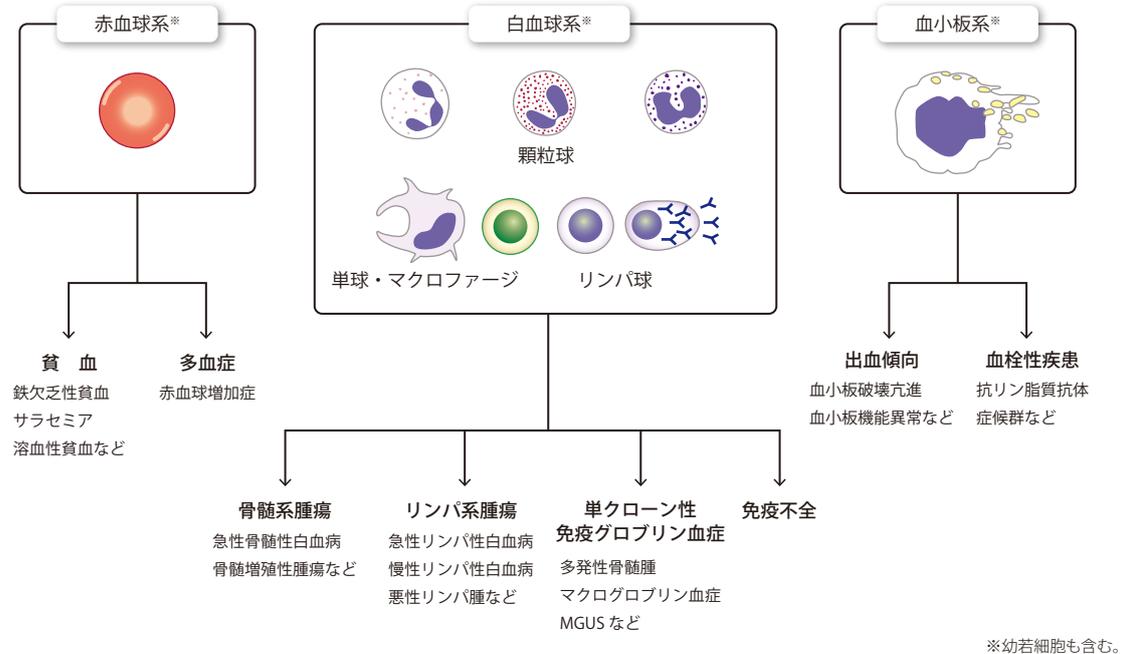


表1 主な血液疾患の分類

| | |
|------------------|--|
| 赤血球系疾患 | |
| 多血症 (赤血球増加症) | 赤血球やヘモグロビンの上昇したもので、血液が濃縮されたことによる相対的なものと、数の増加による絶対的なものに分けられる。 |
| 貧血 | 赤血球が減少する疾患で、赤血球の産生障害や破壊亢進が原因。 |
| 白血球系疾患 | |
| 腫瘍性増殖 | 白血球系の血液細胞(幼若細胞を含む)が腫瘍性に増加する疾患で、骨髄系、リンパ系、単クローン性免疫グロブリン血症、免疫不全に分けられる。 |
| 白血球減少 | 顆粒球が減少する無顆粒球症とリンパ球が減少する免疫不全などがある。 |
| 血小板・凝固系疾患 | |
| 血栓性疾患 | 血小板増多などにより、血管内で血液が固まりやすくなる。先天性にはアンチトロンビンⅢ、プロテインSやプロテインCなどの欠乏によるもの、後天性には抗リン脂質抗体症候群がある。 |
| 出血性疾患 | 血小板数減少や機能異常が生じると表在性出血、凝固因子の異常が起こると深部出血が出現する。末梢血における血小板数減少の原因は、骨髄巨核球による血小板産生数の減少または脾臓などにおける血小板破壊の亢進による。 |

1)を基に作成

1) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス
 2) 神田善伸, 血液病レジデントマニュアル 第3版, 2019年, 株式会社医学書院
 3) 櫻林郁之介, 今日の臨床検査 2021-2022, 2021年, 株式会社南江堂

■ オプジーボ、ヤーボイによる血液関連有害事象の発現状況

オプジーボ、ヤーボイによる血液関連有害事象として、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、赤芽球癆、血球貪食症候群などの発症が報告されています^{1,2)}。各疾患の詳細については、オプジーボ、ヤーボイの適正使用ガイド、および本誌中のそれぞれの解説ページをご参照ください。

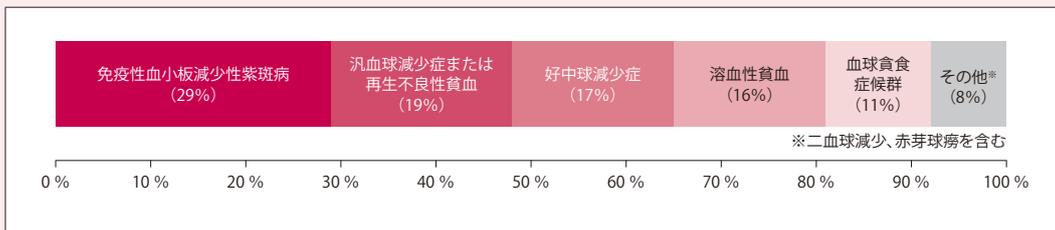
1) 小野薬品工業: オプジーボ 全癌腫 副作用発現状況 (集計期間: 2014/07/04~2023/02/28)

2) 小野薬品工業: オプジーボ電子添文、2023年6月改訂 (第18版)

参考 | 免疫チェックポイント阻害薬による血液関連有害事象では血小板減少症、貧血が高頻度^{1,2)}

Michotらは、オプジーボおよびヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬による大規模臨床試験の結果について、irAEとしての血液関連有害事象に焦点をあててレビューしています。その結果、血液関連有害事象は全Gradeで3.6%、Grade 3~4で0.7%に認められ、発現頻度は免疫性血小板減少性紫斑病、汎血球減少症または再生不良性貧血の順で高頻度であったと報告しています(図1)。

図1 免疫チェックポイント阻害薬によるirAEとしての血液関連有害事象の割合(海外データ)¹⁾



1)より作成

またOmarらが2020年に報告したシステマティックレビュー(2008年以降に発表された文献が対象)では、免疫チェックポイント阻害薬による血液関連有害事象は49文献で、118例について報告されています。発現頻度の高い血液関連有害事象は血小板減少症、溶血性貧血、再生不良性貧血などでした。オプジーボ、ヤーボイ、両剤の併用療法による血液関連有害事象は表1のとおりでした。血液関連有害事象の治療法としては経口/静注ステロイドが最も多く使用され、その不応割合は20%であり、より有効性の高い治療法の確立が望まれています。この他に、免疫グロブリン大量療法(IVIg)やリツキシマブ^{※1)}が使用されました。

表1 文献で報告された適格な症例におけるirAEとしての血液関連有害事象の割合とその転帰(海外データ)²⁾

| 薬剤 | 患者数 | 血液関連有害事象の種類 | 転帰 |
|------------|-----|--|-----------------------------------|
| オプジーボ | 20 | 再生不良性貧血2例、溶血性貧血5例、血小板減少症5例、骨髄不全3例、汎血球減少症、好中球減少症、赤芽球癆、血球貪食症候群、無顆粒球症、後天性血友病Aが各1例 | 回復・消失11例 未回復8例(うち死亡4例) 持続1例 |
| ヤーボイ | 16 | 好中球減少症5例、汎血球減少症3例、白血球減少症3例、血小板減少症2例、貧血2例、5例が無顆粒球症、リンパ球増加症、血球貪食症候群、後天性血友病A、赤芽球癆のいずれかを発症 | 回復・消失11例 |
| オプジーボ+ヤーボイ | 6 | 血小板減少症2例、再生不良性貧血2例、溶血性貧血2例 | 回復・消失5例 死亡1例(再生不良性貧血) |

2)より作成

※1: 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・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患・多発血管炎性肉芽腫症、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・後天性血栓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・視神経脊髄炎スベクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防・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(¹¹¹In)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与」です。

1) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

2) Omar NE, et al. Front Immunol. 2020; 11: 1354

免疫性血小板減少性紫斑病

●irAEの早期発見のために

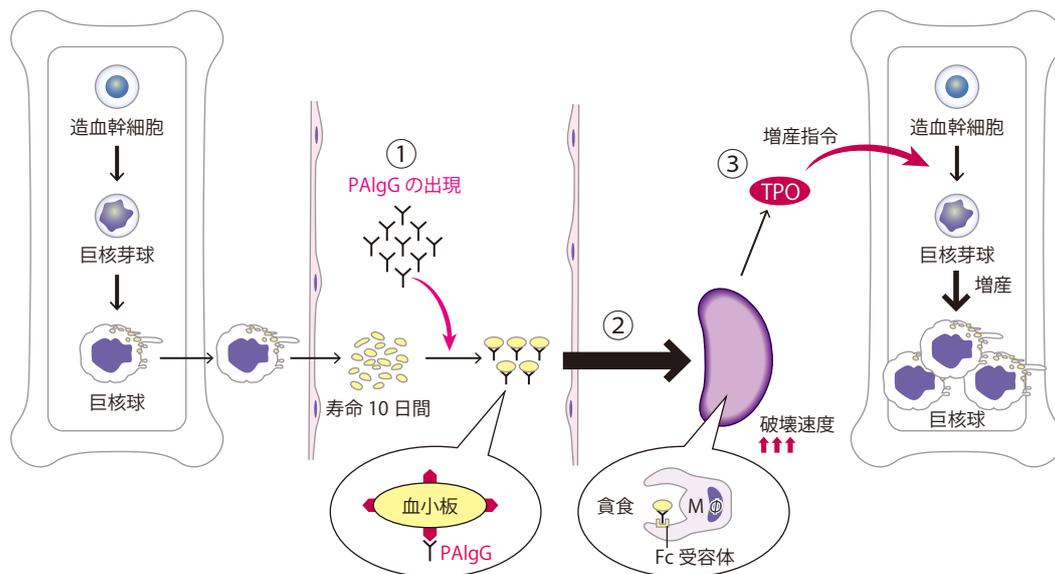
1 病態

病態と臨床症状^{1,2)}

免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura; ITP) は、何らかの原因で出現した自己抗体 (血小板結合性免疫グロブリンG; PAIgG) が血小板膜表面に結合することによって脾臓などで血小板破壊が亢進した結果、末梢血中の血小板が減少して出血傾向を示す疾患です (図1)¹⁾。特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP)、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) とも呼ばれます。

ITPでは皮膚/粘膜表面や表面に近い部位で表在性出血が起こります。無刺激あるいは軽度の刺激で皮下に出血が起こり、紫斑 (青あざ) や点状出血などが生じます。粘膜出血が起こると鼻出血、歯肉出血、血便、血尿、女性では月経の出血量増加などが生じます。肝臓や脾臓、リンパ節の腫大は認めません。

図1 ITPの病態¹⁾



- ① 血小板結合性免疫グロブリンG (PAIgG) が出現し、血小板膜表面のGPIIb/IIIaやGPIb/IX/Vに結合。
- ② PAIgGの結合した血小板は脾臓を通過することができず、網内系における捕食・破壊が亢進する。
- ③ 破壊の亢進により血小板造血因子のトロンボポエチン (TPO) が増産を促し、血小板産生速度が上がるが、破壊速度のほうが上回るため、末梢血中血小板は減少する。血小板減少により表在性出血をきたす。

用語: 血小板減少とは、血小板数10万 (10⁵) /μL未満をさす²⁾。

1) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 難病情報センターホームページ (特発性血小板減少性紫斑病) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/303> (2023年4月アクセス)

免疫性血小板減少性紫斑病

■ オプジーボ、ヤーボイによる免疫性血小板減少性紫斑病

オプジーボ、ヤーボイによるITPの症状としては、下肢の紫斑、歯肉出血、四肢や胸部における点状出血、下血、血痰、口腔内疱疹、頭蓋内転移からの出血などが報告されており、臨床検査では著明な血小板減少、PAIgG上昇、CRP上昇などが認められています¹⁻⁵⁾。

| 参考 | 国内におけるオプジーボ投与による血小板減少性紫斑病

本邦では、オプジーボによる血小板減少性紫斑病として下記3報が報告されています。いずれのケースでも赤血球や白血球レベルは基準値範囲内で、PAIgG値の上昇を認めました。

【報告①】²⁾

オプジーボ単剤1回投与後の2～8日目に発熱とCRP上昇、15日目に急激な血小板減少(2,000/ μ L)を認め、点状出血発疹、血痰、血便が出現した症例報告。同症例では、巨核球数は維持されていたものの細胞は比較的小さく未熟で、血小板付着像はまれでした。症状の出現日に血小板輸血を行うものの効果はなく、その後、静注プレドニゾロンと血小板輸血で治療されました。

【報告②】³⁾

オプジーボ単剤2回投与後に歯肉出血と下肢の紫斑が出現し、初回投与46日目に血小板数の著明な減少(2,000/ μ L)を認めた症例報告。同症例では、静注メチルプレドニゾロン^{*1)}と血小板濃厚液の連日投与、IVIgの実施にもかかわらず血小板数が回復せず、ロミプロスチム(トロンボポエチン受容体作動薬;TPO受容体作動薬)で治療されました。

【報告③】⁴⁾

オプジーボ単剤6回投与後に血小板が急激に減少(24,000/ μ L)した症例では、投与中止後も血小板減少は止まらず皮下出血が出現し、血小板輸血だけでは血小板数は回復せず、デキサメタゾンで治療されました。

※1:国内承認外使用

オプジーボの電子添文において、免疫性血小板減少性紫斑病に関連する[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。

1) Khorasanchi A, et al. Clin Pract. 2020; 10: 1249

2) Mori H, et al. Respir Med Case Rep. 2019; 28: 100871

3) Kanameishi S, et al. Ann Oncol. 2016; 27: 546-547

4) Sakakibara-Konishi J, et al. Respir Med Case Rep. 2020; 31: 101170

5) Shiuan E, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 8

2 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁵⁾

| 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 確定 診断 検査 | |
| | | | | 初回 投与前 | 定期 検査 ^{*1} | 症状 出現時 | | |
| 末梢血液一般/形態検査 | PLT (血小板数) | 158~348×10 ³ /μL | ↓ | 血小板減少(10万/μL以下)では外圧に対して紫斑出現、2万/μL以下で重篤な出血傾向が出現する。自動血球計数の際は、EDTA依存性の偽血小板減少に留意が必要。 | ● | ● | ● | ● |
| | RBC (赤血球数) | 男性:4.35~5.55×10 ⁶ /μL 女性:3.86~4.92×10 ⁶ /μL | → | 赤血球数は正常だが、出血過多による鉄欠乏性貧血を伴う場合もある。 | ● | ● | ● | ● |
| | WBC (白血球数) | 3.3~8.6×10 ³ /μL | → | 白血球数は正常だが、軽度の増減を伴う場合もある。 | ● | ● | ● | ● |
| | MCV (平均赤血球容積) | 83.6~98.2 fL | | ≤80の場合は慢性出血による鉄欠乏性貧血を疑う。 | | | ● | |
| | 網赤血球数 | 0.04~0.08×10 ⁶ /μL | → ~↑ | やや増加。 | | | ● | |
| | 末梢血塗抹標本検査 | | | 網状血小板は増加するが、赤血球系、白血球系は正常。 | | | ● | |
| 骨髓検査(骨髓像の観察) ^{**2} | | | | 巨核球は正常~増加(血小板付着像を欠くものが多い)。赤血球系、顆粒球系は正常だが、出血過多による貧血で骨髓赤芽球過形成等を伴う場合もある。 | | | ● | (●) |
| 出血・凝固検査 | 出血時間 | Duke法:1~5分 | ↑ | 血小板減少による延長。 | | | ● | |
| | 全血凝固時間 | ガラス試験管法:5~15分 シリコン試験管法: 20~30分 | | | | | | |
| | APTT (活性化部分トロン ボプラスチン時間) | Langdell法:25.0~40.0秒 エラジン酸活性化法: 26.0~38.0秒 光散乱法:23.5~42.5秒 | → | IPTでは凝固因子に異常はないため、凝固時間、APTT、PTはともに正常値。 | | | ● | |
| | PT (プロトロンビン 時間) | 凝固時間:10~13秒 プロトロンビン比: 0.9~1.1 プロトロンビン活性: 70~140% PT-INR:0.9~1.1 | | | | | | |
| 自己抗体検査 | PAIgG ^{**3} | 25.0 ng/10 ⁷ 血小板以下 | ↑ | 一般的には増加を認めるが、時に増加しないこともある。感度は高いものの特異度が低い。高値であっても補助的な所見にとどめる。 | | | ● | ● |

*1:治療中のモニタリング項目

*2:血液検査異常が血小板に限定されている場合は必ずしも行う必要はないが、貧血や白血球減少などを伴う場合には鑑別診断のために行う必要がある。

*3:「ITP治療の参照ガイド」²⁾では主要な血小板膜表面結合抗体であるGP IIb/IIIa(フィブリノゲンレセプター)が採用されているが、2023年5月現在保険適用外

血液内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・血小板数の急激な減少や出血症状を認めた場合は、速やかに血液内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボ、ヤーボイによるITPの発現時期は、投与1回後から複数回投与後までさまざまです。よくみられる症状は手足における点状出血や青あざ、鼻出血、歯肉出血などですが、無症状のこともあります⁶⁾。
- オプジーボ、ヤーボイによるITPは急速に進行する症例もあるため、無症状/軽度の症状であっても**重大な出血が起こる可能性を念頭に置き、異常を認めたら速やかに血液内科専門医と連携してください。**

1) 東田俊彦、iMedicine 5. 血液、2010年、株式会社リプロ・サイエンス
2) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP治療の参照ガイド」作成委員会：臨床血液、60: 877-896, 2019
3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症、平成19年6月（令和4年2月改定）
4) 難病情報センターホームページ（特発性血小板減少性紫斑病） <https://www.nanbyou.or.jp/entry/303>（2023年4月アクセス）
5) 櫻林郁之介、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
6) Shiuan E, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 8

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

診断フロー

一般的なITPの診断は、自覚症状/理学的所見、検査所見（末梢血液、骨髓、免疫学的検査）に基づき、基本的に除外診断で行います（表1）。自覚症状/理学的所見および各検査所見の特徴を備え、さらに血小板減少をきたしうる他の疾患を否定できる場合にITPと診断されます。

表1 ITPの診断基準¹⁾

| | | |
|--|--|---|
| 1. 自覚症状/ 理学的所見 | ・出血症状がある。出血症状は紫斑（点状出血および斑状出血）が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。 ・関節出血は通常認めない。 ・出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。 | |
| 2. 検査所見 | (1) 末梢血液 | ① 血小板減少 血小板10万/ μ L以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。 ② 赤血球および白血球は数、形態ともに正常、ときに失血による鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。 |
| | (2) 骨髓 | ① 骨髓巨核球数は正常ないし増加 巨核球は血小板附着像を欠くものが多い。 ② 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常 顆粒球/赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。 |
| | (3) 免疫学的検査 | 血小板結合性免疫グロブリンG (PAIgG) 増加、ときに増加を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。 |
| 3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。 (次項の「鑑別すべき疾患」を参照) | | |
| 4. 1 および 2 の特徴を備え、さらに 3 の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断を下す。 除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。 | | |

[注意] 5の参考事項には、出血症状、末梢血所見、その他参考となる検査所見の解釈について記載されており、本項では割愛します。詳細は1)をご参照ください。

1)より改変

鑑別すべき疾患¹⁾

- ・薬剤/放射線障害、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髓癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫など
- ・感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める
- ・先天性血小板減少症であるベルナル・スーリエ (Bernard-Soulier) 症候群、ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群、メイ・ヘグリン (May-Hegglin) 症候群、カサバツハ・メリット (Kasabach-Merritt) 症候群など

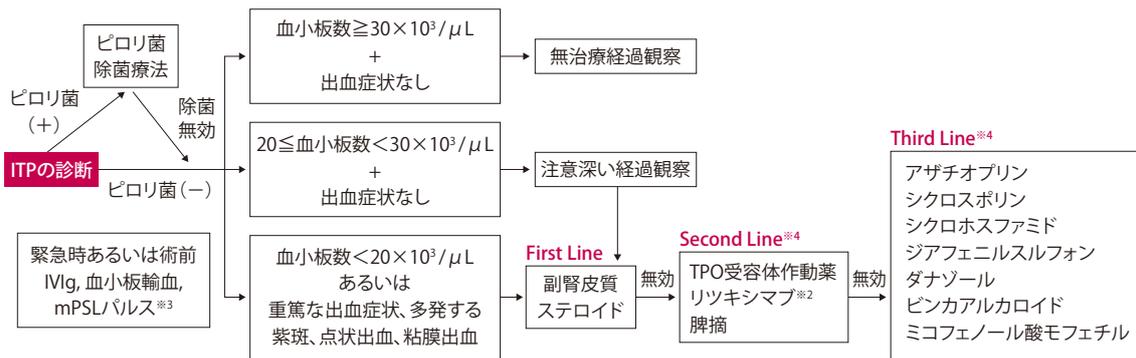
1) 難病情報センターホームページ(特発性血小板減少性紫斑病) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/303> (2023年4月アクセス)

2 治療¹⁻⁴⁾

- 血小板減少や出血症状が認められた場合には、**オプジーボ、ヤーボイの投与を中止し**、血液内科専門医と連携して副腎皮質ステロイドの投与など適切な処置を行ってください。
- ステロイド抵抗症例にはTPO受容体作動薬や他の免疫抑制剤の使用を考慮してください。
- 緊急時(重篤な出血を認める場合など)はIVIgや血小板輸血を考慮してください。
- 一般的な成人ITP治療の流れ(図1)や米国臨床腫瘍学会(ASCO)のirAEマネジメントガイドライン等を参考にして、適切な処置を行ってください。

海外でオプジーボ、ヤーボイ投与後にITPが発症した7例のうち4例にメチルプレドニゾロンまたはプレドニゾロン+IVIg、あるいはプレドニゾン^{*1}が投与され、このうち1例で二次治療としてリツキシマブ^{**2}+プレドニゾン^{*1}が投与されました²⁾。本邦ではオプジーボ単剤投与後にITPが発症した1例で、静注メチルプレドニゾロン^{**3}と血小板濃厚液の連日投与、IVIgの実施にもかかわらず血小板数が回復せず、ロミプロスチム(TPO受容体作動薬)60 μg/日を投与したところ回復したとの報告があります³⁾。

図1 成人ITP治療の流れ¹⁾



参考 | ASCOのガイドラインにおける免疫性血小板減少症のマネジメント⁴⁾

ASCOは、オプジーボやヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬によるirAEのマネジメントに関するガイドラインを2018年に発出し、2021年に改訂版が出されました。

本ガイドラインでは、血小板数(PLT)でGradeを分類し、以下の対応が示されています。

- ・Grade 1 (PLT75~<100×10³/μL)^{**5} …… 注意深くフォローアップしながら免疫チェックポイント阻害薬の投与を継続
- ・Grade 2 (PLT50~<75×10³/μL)^{**5} …… モニタリングしながら投与を継続。改善しない場合はGrade 1に回復するまで免疫チェックポイント阻害薬を中止し、プレドニゾン^{*1}で治療
- ・Grade 3 (PLT25~<50×10³/μL)^{**5} …… Grade 2と同様
- ・およびGrade 4 (PLT<25×10³/μL)^{**5} …… 血液内科専門医にコンサルト
プレドニゾン^{*1}またはデキサメタゾンで治療

なお具体的な対処法として、Grade 2ではプレドニゾン^{*1}で治療し、より迅速なPLT改善を要する場合はIVIgと副腎皮質ステロイドの使用が示されています。またGrade 3およびGrade 4では、副腎皮質ステロイドとIVIg(またはどちらか一方)での治療で改善しない場合は、リツキシマブ^{**2}、TPO受容体作動薬、より強力な免疫抑制剤の使用を検討すると記されています。

*1: 国内未承認

*2: 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 ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、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 ・後天性血栓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 ・視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 ・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(111In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与」です。

*3: 国内承認外使用

*4: 順不同

*5: ガイドラインに「×10³」の記載はありませんが、一般的な血小板数の基準範囲をもとに修正しています。

参考 | ITPと*Helicobacter pylori* (ピロリ菌)¹⁾

ITPの中には、ピロリ菌感染が病態に大きく関与する病型が存在することが知られています。本邦の「ITP治療の参照ガイド」は、このようなピロリ菌関連ITPについて明確に言及した点が特徴的といえます。

参照ガイドでは、ITPと診断された場合、まずピロリ菌感染の有無について検討することが推奨されています。保菌が確認されれば除菌し、ピロリ菌陰性もしくは除菌療法にて血小板数の増加を得られなかった患者では出血症状および血小板数に基づき治療適応を決定します。ただし、出血症状が強い、あるいは致死性出血の危険がある場合は、緊急時の治療を優先します。

なお、オプジーボの投与中にITPを発現し、ステロイドとピロリ菌の除菌療法により血小板数が改善した国内の症例が報告されています⁵⁾。しかし現時点では、オプジーボ、ヤーボイ投与中のITPとピロリ菌との関連性に明確なエビデンスは確立されておらず、また安全性も確認されていませんので、まずは血液内科専門医と必要な処置について相談してください。

参考 | 血小板輸血時の注意点

血小板の減少または機能異常により重篤な出血が生じた時、または生じると予測される時には、血小板成分を補充することで止血し(治療的投与)、出血を防止します(予防的投与)。参考までに、血小板数に応じた血小板濃厚液の使用指針を表1に示します⁶⁾。

ITPに対しては予防的投与を行わないよう推奨されており⁶⁾、重篤な出血を認めた場合に、ステロイドや免疫グロブリンの投与などを行ったうえで治療的投与を考慮することとされています^{1,7)}。血小板輸血後は、適切に血小板数が増加したか注意深くモニタリングしてください(表2)⁸⁾。また発熱、蕁麻疹、アナフィラキシーなど輸血に伴う副作用の発現にも注意が必要です^{1,7)}。

表1 血小板濃厚液の使用指針⁶⁾

| 血小板数 | 血小板輸血の必要性 |
|--------------------------------------|------------------------------|
| $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上 | 一般に必要となることはない |
| $2 \sim 5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ | 止血困難な場合には必要となる |
| $1 \sim 2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ | 時に重篤な出血をみることがあるため、必要となる場合がある |
| $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満 | しばしば重篤な出血をみることがあるため、必要とする |

6)より作成

表2 血小板濃厚液(PC)投与時の予測血小板増加数値⁸⁾

| (lr-)PC-LR投与 単位数 | 体重(kg) | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 1 | 3.8 | 1.9 | 1.3 | 1.0 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 2 | 7.6 | 3.8 | 2.5 | 1.9 | 1.5 | 1.3 | 1.1 | 1.0 | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| 5 | 19.0 | 9.5 | 6.3 | 4.8 | 3.8 | 3.2 | 2.7 | 2.4 | 2.1 | 1.9 | 1.6 | 1.4 | 1.2 | 1.1 | 1.0 |
| 10 | | 19.0 | 12.7 | 9.5 | 7.6 | 6.3 | 5.4 | 4.8 | 4.2 | 3.8 | 3.2 | 2.7 | 2.4 | 2.1 | 1.9 |
| 15 | | | 19.0 | 14.3 | 11.4 | 9.5 | 8.2 | 7.1 | 6.3 | 5.7 | 4.8 | 4.1 | 3.6 | 3.2 | 2.9 |
| 20 | | | | 19.0 | 15.2 | 12.7 | 10.9 | 9.5 | 8.5 | 7.6 | 6.3 | 5.4 | 4.8 | 4.2 | 3.8 |

※(照射)血小板濃厚液1単位:含有血小板数 0.2×10^{11} 個以上(万/ μL)

8)より抜粋

1)厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP治療の参照ガイド2019改訂版」作成委員会:臨床血液, 60: 877-896, 2019
 2) Shiuan E, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 8
 3) Kanameishi S, et al. Ann Oncol. 2016; 27: 546-547
 4) Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126
 5) Kagaya T, et al. Clin J Gastroenterol. 2021; 14: 725-729
 6)厚生労働省医薬・生活衛生局:血液製剤の使用指針、平成31年3月
 7)日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会、科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン:2019年改訂版、2019年
 8)日本赤十字社ホームページ(医薬品情報;血小板製剤)
https://www.jrc.or.jp/mr/blood_product/about/platelet/ (2023年4月アクセス)

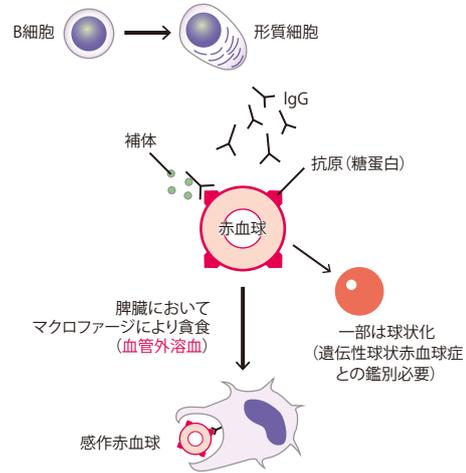
溶血性貧血(自己免疫性溶血性貧血)

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

溶血性貧血は、何らかの原因で赤血球の崩壊(溶血)が異常に亢進して赤血球寿命が短縮し、骨髄の造血機能がこれを補えなくなった結果、貧血を生じる疾患です。溶血性貧血にはさまざまな病態がありますが、後天的に出現した自己抗体と補体が赤血球に結合することにより赤血球が脾臓でマクロファージに貪食された結果、貧血になるのが自己免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia; AIHA)です(図1)¹⁾。AIHAは、自己抗体である抗赤血球抗体の至適温度により温式と冷式のAIHAに分類されます。至適温度が37℃の温式抗体(IgG)によるものを温式AIHA、37℃以下の冷式抗体(IgM)によるものを冷式AIHAと呼び、一般的には温式AIHAが大半を占めます。温式AIHAとITPが合併する場合をエヴァンズ症候群と呼びます。また冷式抗体(IgM)により寒冷状態で赤血球と結合し、補体の作用で血管内溶血を生じる病態を寒冷凝集素症と呼びます。



- IgGが膜表面に付着した感作赤血球は網内系で捕捉・貪食される(⇒血管外溶血)。
- 補体は関与することも、しないこともある。

図1 温式AIHAの発症機序¹⁾

AIHAの主な症状は、顔面蒼白、労作時呼吸困難、全身倦怠感、動悸・頻脈などの貧血症状、黄疸、脾腫、頭痛などです^{1,2)}。急激に溶血を生じた場合は腰痛やヘモグロビン尿が認められたり²⁾、肺水腫や心不全を合併することがあります³⁾。血液検査では、ヘモグロビン値の低下、LDH値の上昇、間接ビリルビン値の上昇、ハプトグロビン値の低下が認められます。

■オブジーボ、ヤーボイによる溶血性貧血

オブジーボ、ヤーボイによる溶血性貧血はAIHAが多くを占めますが、AIHAにITPが合併するケースも報告されています⁴⁾。海外では、オブジーボ+ヤーボイ併用投与2回目から3週間後までに全身衰弱や息切れが出現して重度の倦怠感により救急搬送され、血液検査でLDH値の著明高値、ハプトグロビン値の著明低値、直接クームス試験陽性であったAIHA症例が報告されています⁵⁾。また、オブジーボ単剤2回投与の3日後に息切れと頻拍性心房細動により入院し、ヘモグロビン値の低下、LDH値の著明高値、網赤血球数増加、直接クームス試験陽性、末梢血塗抹標本で重度の正球形正色素性貧血などを認めた症例報告もあります⁶⁾。オブジーボ、ヤーボイによる溶血性貧血の発現期間は幅広く、治療開始後は常に注意が必要です。また、直接クームス試験の結果は陽性と陰性が混在しており、陰性であってもAIHAの可能性を検討する必要があります⁴⁾。

オブジーボの電子添文において、溶血性貧血に関連する[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。

1) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 難病情報センターホームページ(自己免疫性溶血性貧血) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/114> (2023年4月アクセス)

3) 神田善伸, 血液病レジデントマニュアル 第3版, 2019年, 株式会社医学書院

4) Leaf RK, et al. Am J Hematol. 2019; 94: 563-574

5) Khan U, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 15

6) Palla AR, et al. Case Rep Oncol. 2016; 9: 691-697

2 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁴⁾

| 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 確定 診断 検査 | |
| | | | | 初回 投与前 | 定期 検査 ^{*1} | 症状 出現時 | | |
| 末梢血液一般/形態検査・生化学検査 | Hb(ヘモグロビン) | 男性:13.7~16.8 g/dL 女性:11.6~14.8 g/dL | ↓ | 貧血では、酸素運搬量をじかに反映するHb濃度が最も重要な指標となる。 | ● | ● | ● | ● |
| | 網赤血球数 | 0.04~0.08 × 10 ⁶ / μL | ↑ | 網赤血球は幼若な赤血球であり、骨髄における赤血球造血能を反映する。 | | | ● | |
| | 末梢血塗抹標本検査 | | | 小型の球状赤血球と大型の網赤血球が混在する場合もある。 | | | ● | ● |
| | 血清間接ビリルビン | 0.8 mg/dL 以下 | ↑ | 溶血により増加する。 | ● | ● | ● | ● |
| | LDH | 124~222 U/L | ↑ | 溶血により増加する。 | ● | ● | ● | ● |
| 炎症マーカー | 血清ハプトグロビン | ネフェロメトリー: 19~170 mg/dL | ↓ | ヘモグロビン代謝を知る指標で、溶血により低下する。 | | | ● | |
| その他 | 直接クームス試験 | 陰性 | 陰性/陽性 | 赤血球に結合している自己抗体を検出するもので、溶血所見とならび重要な試験である。 | | | ● | ● |
| 骨髄検査 | | | | 骨髄赤芽球過形成により赤芽球が増加する。 | | | ● | |

*1: 治療中のモニタリング項目

血液内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・貧血(Hb値の急激な低下)を認めた場合、速やかに血液内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボやヤーボイによる溶血性貧血の発現時期は、投与早期から後期までさまざまです。よくみられる症状は一般的な貧血と同じく顔面蒼白、労作時呼吸困難、全身倦怠感などです。
- オプジーボによる溶血性貧血の発現頻度は、単独投与で頻度不明、併用投与で0.1%未満⁵⁾ですが、ヘモグロビン値の急激な低下がみられ、重篤な場合は致死性になるとの報告⁶⁾もありますので注意が必要です。

1) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ: 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版、2020年

2) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

3) 神田善伸, 血液病レジデントマニュアル 第3版, 2019年, 株式会社医学書院

4) 櫻林郁之介, 今日の臨床検査 2021-2022, 2021年, 株式会社南江堂

5) 小野薬品工業: オプジーボ電子添文, 2023年6月改訂(第18版)

6) Palla AR, et al. Case Rep Oncol. 2016; 9: 691-697

溶血性貧血(自己免疫性溶血性貧血)

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

一般的な溶血性貧血の診断基準(表1)¹⁾を示します。AIHAは、溶血性貧血の診断基準を満たし、直接クームス試験の結果などを考慮して診断します(表2)¹⁾。またオプジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬によるAIHAについて検討した論文で示された免疫チェックポイント阻害薬誘発性AIHAの定義を参考として本ページ下段に示します²⁾。なおオプジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬により誘発されたAIHAの中には直接クームス試験が陰性であった症例も報告²⁾されていることから、すべての患者が必ずしもAIHAの診断基準に合致するとは限りませんので、注意が必要です。

表1 溶血性貧血の診断基準¹⁾

| | | | |
|---|--|---|---|
| 1 | 臨床所見 | 通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。 | |
| 2 | 検査所見 | ① ヘモグロビン濃度低下 ② 網赤血球増加 ③ 血清間接ビリルビン値上昇 | ④ 尿中・便中ウロビリニン体増加 ⑤ 血清ハプトグロビン値低下 ⑥ 骨髄赤芽球増加 |
| 3 | 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患(巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など)を除外する。 | | |
| 4 | 1、2によって溶血性貧血を疑い、3によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。 | | |

表2 AIHAの診断基準¹⁾

| | |
|---|--|
| 1 | 溶血性貧血の診断基準を満たす。 |
| 2 | 広スペクトル抗血清による直接クームス試験が陽性である。 |
| 3 | 同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。 |
| 4 | 1～3によって診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の①と、冷式(4℃)の②および③に区分する。 ① 温式自己免疫性溶血性貧血 臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームス試験でIgGのみ、またはIgGと補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体または広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は②、③の除外によってもよい。 ② 寒冷凝集素症 血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。 ③ 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素(ドナート・ランドスタイナー(Donath-Landsteiner)抗体)が検出される。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。 |

[注意] 5、6は割愛します。詳細は『自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド』をご参照ください。

1)より一部抜粋

参考 | 免疫チェックポイント阻害薬誘発性AIHAの定義²⁾

Leafらは、免疫チェックポイント阻害薬によるAIHAがまれではあるもののしばしば重篤化することから、米国全土の9施設14例の免疫チェックポイント阻害薬誘発性AIHAを同定し、その臨床像と検査所見を検討した結果を報告しています。

その論文内では、Hb値が2 g/dL以上急激に低下、免疫チェックポイント阻害薬開始後のAIHA発症であり他の貧血の原因が除外され、治療責任医師により免疫チェックポイント阻害薬が原因である可能性が最も高いと判断されること、また、LDHや網赤血球数が増加したり末梢血液に球状赤血球を認める、血清ハプトグロビン値が低値を示すなどの条件を満たした場合を、免疫チェックポイント阻害薬誘発性AIHAと定義していました。

1) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ: 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版、2020年
2) Leaf RK, et al. Am J Hematol. 2019; 94: 563-574

2 治療^{1,2)}

- 溶血性貧血が疑われた場合、血液内科専門医と連携して、オプジーボ、ヤーボイの中止や副腎皮質ステロイド投与などの適切な処置を行ってください。

参考として、一般的な温式AIHAの治療計画(図1)¹⁾とirAEマネジメントの総説論文におけるAIHAのマネジメント方法(表1)²⁾を掲載します。

図1 温式AIHAの治療計画¹⁾

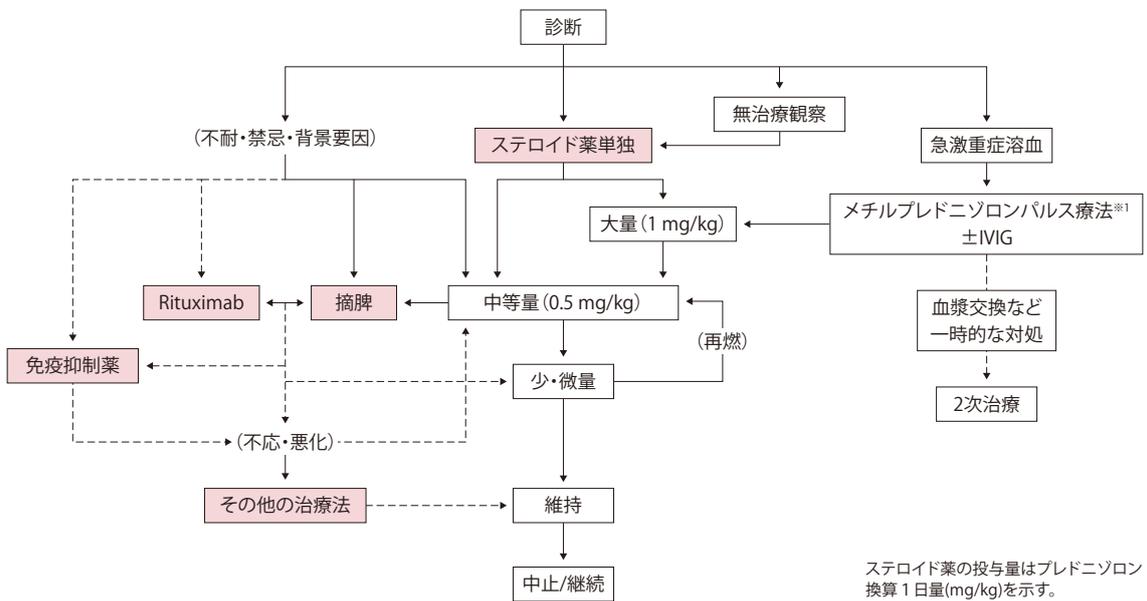


表1 免疫チェックポイント阻害薬誘発性AIHAの治療方針(海外データ)²⁾

| 温式AIHAに対する治療方針 |
|--|
| <p><一次治療></p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口プレドニゾン^{**2)}を1.5 mg/kg/日で開始し、少なくとも2週間、ヘモグロビン値>12 g/dLを達成するまで継続する。 ・その後、プレドニゾン^{**2)}を20 mg/週ずつ、20 mg/日まで漸減し、さらに4~8週間かけて漸減する。少なくともプレドニゾン^{**2)}≤10 mg/日を3か月間投与する。 ・ステロイドの漸減が終了するまで、ヘモグロビン値を週1回モニタリングする。 <p>すべての症例に葉酸サプリを投与する。</p> <p><二次治療></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド療法開始15日後に完全寛解に達しない場合または貧血が再発した場合、リツキシマブ^{**3)}の追加が有効な可能性がある。 |
| 冷式AIHAの治療方針 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド治療は奏効しない可能性が高く、リツキシマブ^{**3)}をベースとした治療法を考慮する。 |

2)より作成

※1:国内承認外使用

※2:国内未承認

※3: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・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患・多発血管炎性肉芽腫症、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・後天性血栓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・視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防・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(¹¹¹In)イブリットマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリットマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与」です。

溶血性貧血(自己免疫性溶血性貧血)

温式AIHAの治療では、副腎皮質ステロイドが第一選択となります¹⁾。一般的なAIHAは慢性の経過をとりますが、オプジーボ、ヤーボイによる溶血性貧血は急激な貧血をきたすことがあるので、速やかな対処が重要です。免疫チェックポイント阻害薬によりAIHAを発症した14例の症例報告では、ステロイド療法が有効であり、ステロイド抵抗性のAIHAに対してはリツキシマブ^{※1)}やIVIgなどが有効であったと報告されています³⁾。

一般的な冷式AIHAに対しては、通常、ステロイド治療は有効性が期待できず、リツキシマブ^{※1)}が治療選択肢になるとされますが²⁾、オプジーボ、ヤーボイによる溶血性貧血において温式、冷式に応じた治療成果の報告は不十分です。

ASCOのirAEマネジメントガイドラインでは、Grade 2の貧血が発症したらオプジーボ、ヤーボイの永続的な中止を積極的に検討するよう推奨し、Grade 3以上では完全な中止と、入院の検討、血液内科専門医へのコンサルトを推奨しています。また、Grade 3(ヘモグロビン値<8.0 g/dL)で赤血球輸血を考慮するよう推奨しています⁴⁾。なお赤血球輸血を実施した際は、適切にHb値が上昇したか注意深くモニタリングしてください(表2)⁵⁾。

表2 赤血球液輸血時のHb値上昇予測値(g/dL)

| (Ir-)RBC-LR-1 投与本数 | 体重 (kg) | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 1 | 7.6 | 3.8 | 2.5 | 1.9 | 1.5 | 1.3 | 1.1 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| 2 | | 7.6 | 5.0 | 3.8 | 3.0 | 2.5 | 2.2 | 1.9 | 1.7 | 1.5 | 1.3 | 1.1 | 0.9 | 0.8 | 0.8 |
| 3 | | | 7.6 | 5.7 | 4.5 | 3.8 | 3.2 | 2.8 | 2.5 | 2.3 | 1.9 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.1 |
| 4 | | | | 7.6 | 6.1 | 5.0 | 4.3 | 3.8 | 3.4 | 3.0 | 2.5 | 2.2 | 1.9 | 1.7 | 1.5 |
| 6 | | | | | 9.1 | 7.6 | 6.5 | 5.7 | 5.0 | 4.5 | 3.8 | 3.2 | 2.8 | 2.5 | 2.3 |
| 8 | | | | | | | 8.7 | 7.6 | 6.7 | 6.1 | 5.0 | 4.3 | 3.8 | 3.4 | 3.0 |
| 10 | | | | | | | | 9.5 | 8.4 | 7.6 | 6.3 | 5.4 | 4.7 | 4.2 | 3.8 |

RCC-LR-1のHb量=26.5 g/1本(日本赤十字社社内資料)で計算

(g/dL)
5)より抜粋

※1: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・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患・多発血管炎性肉芽腫症、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・後天性血栓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・視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防・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(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与」です。

- 1) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ:自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版、2020年
- 2) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90
- 3) Leaf RK, et al. Am J Hematol. 2019; 94: 563-574
- 4) Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126
- 5) 日本赤十字社ホームページ(医薬品情報:赤血球製剤) https://www.jrc.or.jp/mr/blood_product/about/red_blood_cell/ (2023年4月アクセス)

無顆粒球症/発熱性好中球減少症

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

無顆粒球症は、細菌などの異物を排除する機能を持つ好中球が著しく減少している状態です。顆粒球数はほぼ0または500/μL以下となりますが、基本的に赤血球や血小板の数は減少しません¹⁾。発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) は、血液疾患や固形癌の治療中に好中球が減少して発熱を伴う状態であり、「①好中球数が500/μL未満、または1,000/μL未満で48時間以内に500/μL未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温37.5℃以上(口腔内温38℃以上)の発熱を生じた場合」と定義されています²⁾。好中球数が500/μLを下回ると易感染性となり、発熱すると急速に重症化して死に至る危険性が高まります²⁻⁴⁾。また慢性好中球減少症として自己免疫性好中球減少症 (autoimmune neutropenia; AIN) などが知られています⁵⁾。

無顆粒球症は血液検査で指摘されるまで無症状であることが多く、自覚症状をきたした場合は発熱、咽頭痛、寒気など感染症状が主に出現します。他覚的所見として咽頭扁桃の壊死性潰瘍を認めることがあります。敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が出現します。骨髄所見は発症後の時期により異なりますが、顆粒球系の低形成と成熟障害を多く認めます¹⁾。

無顆粒球症/FNの原因には、骨髄における好中球産生機能の低下をきたす血液疾患や好中球の破壊や消費が亢進する自己免疫疾患などがありますが、医薬品も主要な原因の一つです。医薬品による発症機序は、医薬品が好中球の細胞膜に結合して抗好中球抗体の産生を引き起こす免疫学的機序と医薬品またはその代謝物が骨髄における顆粒球系の前駆細胞を直接傷害する中毒性機序に大別されます¹⁾。

参考 | FN重症化のリスク

FN重症化のリスクを測る指標として、MASCCスコア (Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system) があります。MASCCスコアは、FNをきたした成人癌患者の中で、FN重症化の低リスク患者を選択する際に有用とされています。下記スコアの内合計は、最大26点、21点以上を低リスク群、20点以下を高リスク群と判断します (表1)^{2,6)}。

表1 MASCCスコア

| 項目 | スコア |
|-----------------------------|-----|
| ● 臨床症状がない、または軽度 | 5 |
| ● 血圧低下なし | 5 |
| ● 慢性閉塞性肺疾患なし | 4 |
| ● 固形腫瘍である、または造血器腫瘍で真菌感染症がない | 4 |
| ● 脱水症状なし | 3 |
| ● 臨床症状が中程度 | 3 |
| ● 発熱時に外来管理 | 3 |
| ● 60歳未満 (16歳未満には適用しない) | 2 |

J Klastersky et al., The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients., J Clin Oncol., 18(16):3038-51.

Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

国内ガイドライン²⁾掲載のMASCCスコアの引用元⁶⁾より一部改変

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症 (顆粒球減少症、好中球減少症)、平成19年6月 (令和4年2月改定)

2) 日本臨床腫瘍学会、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン 改訂第2版、2017年、株式会社南江堂

3) 医療情報科学研究所、病気がみえるvol.5血液、2008年、株式会社メディックメディア

4) 神田善伸、血液病レジデントマニュアル 第3版、2019年、株式会社医学書院

5) 難病情報センターホームページ (慢性好中球減少症 (周期性好中球減少症、慢性本態性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症など (平成21年度)))
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/619> (2023年4月アクセス)

6) Klastersky J, et al. J Clin Oncol. 2000; 18: 3038-3051

■ オブジーボ、ヤーボイによる無顆粒球症/FN

オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイの適正使用ガイドに記載されている臨床試験では、好中球減少症は、オブジーボ+ヤーボイ併用群の0.2 %/オブジーボ+化学療法併用群の23.8 %/オブジーボ単剤群の0.3 %^{※1}、オブジーボ+ヤーボイ+化学療法併用療法の9.8 %^{※2}、オブジーボ+化学療法+ペバシズマブ併用療法の19.4 % (そのほかFNが15.8 %) ^{※3}に認められました¹⁾。そのため、化学療法あるいはその他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は特に注意が必要です。

オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬により誘発された好中球減少の11症例に関する海外の報告²⁾では、大半の患者で好中球数がほぼ0 /mm³であり、6例(55 %)は重篤な感染症を合併していました。Grade 4の好中球減少(<500 /mm³)発現までの期間の中央値は16.5 (範囲:3~57)日でした。また別の報告では、免疫チェックポイント阻害薬誘発性の好中球減少が発現した34例(オブジーボおよび/またはヤーボイ投与例は28例)における免疫チェックポイント阻害薬初回投与から好中球減少発現までの期間中央値は10.5 (範囲:2.2~25.4)週で、多くの場合、免疫チェックポイント阻害薬投与3~4サイクル後に発現していました³⁾。詳細な臨床経過が入手できた22例中15例(68 %)では、38 °C以上の発熱が認められました。

いずれの報告においても、G-CSF製剤(好中球産生を促進)と副腎皮質ステロイドの静脈投与により大半の患者は回復が認められましたが、副腎皮質ステロイドの全身投与は感染症リスクを高める可能性もあるため、注意深い検討が必要であることが指摘されています²⁾。

※1:ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1

※2:ONO-4538-77/CA2099LA試験

※3:ONO-4538-52試験

(いずれも非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験)

オブジーボの電子添文において、無顆粒球症および発熱性好中球減少症に関する[重大な副作用]の記載があります。

また[重要な基本的注意]および[重大な副作用]にはオブジーボとカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブを併用投与する際に、発熱性好中球減少症があらわれる可能性が記載されています。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) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: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

2) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

3) Boegeholz J, et al. BMC Cancer. 2020; 20: 300

2 関連する検査と特徴的な所見

オブジーボとカルボプラチン、パクリタキセルおよびベバシズマブを併用投与する際に、発熱性好中球減少症があらわれることがありますので、必要に応じて血液検査を行う等、患者状態を十分に観察してください。

検査一覧表¹⁻³⁾

| 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 ^{※1} | 症状出現時 | 確定診断検査 | |
| 末梢血液一般/形態検査・生化学検査 | RBC (赤血球数) | 男性:4.35~5.55×10 ⁶ /μL 女性:3.86~4.92×10 ⁶ /μL | → | 無顆粒球症や発熱性好中球減少症(FN)では基本的に赤血球数と血小板数の減少はなく、正常値となる。 | ● | ● | ● | ● |
| | PLT (血小板数) | 158~348×10 ³ /μL | → | | ● | ● | ● | ● |
| | WBC (白血球数) | 3.3~8.6×10 ³ /μL | ↓ | | 白血球の40~60%を好中球が占めるため、無顆粒球症/FNでは低値を示す。 | ● | ● | ● |
| | 白血球分画 (末梢血液像) | 好中球桿状核球: 0.5~6.5% 好中球分葉核球: 38.0~74.0% リンパ球: 16.5~49.5% 単球: 2.0~10.0% 好酸球: 0~8.5% 好塩基球: 0~2.5% | | 顆粒球(桿状核好中球+分葉核好中球)が著減する。 | | | ● | ● |
| | 尿素窒素(BUN) | 8~20 mg/dL | | 治療の方針決定や修正に必要な腎機能検査。腎機能障害はFN発症のリスク因子にもなる。 • 腎機能が障害されるとBUN、Cr、Kは高値を示す。 • 腎機能が障害されるとNa、Clは低値を示す。 | ● | ● | ● | ● |
| | Cr (血清クレアチニン) | 男性:0.65~1.07 mg/dL 女性:0.46~0.79 mg/dL | | | ● | ● | ● | ● |
| | Na (ナトリウム) | 血清:138~145 mmol/L | | | ● | ● | ● | ● |
| | K (カリウム) | 血清:3.6~4.8 mmol/L | | | ● | ● | ● | ● |
| | Cl (クロル) | 血清:101~108 mmol/L | | | ● | ● | ● | ● |
| | AST | 13~30 U/L | | 治療の方針決定や修正に必要な肝機能検査。肝機能障害(特に高ビリルビン血症)はFN発症のリスク因子にもなる。 • 肝機能が障害されると高値を示す。 | ● | ● | ● | ● |
| | ALT | 男性:10~42 U/L 女性:7~23 U/L | | | ● | ● | ● | ● |
| | 総ビリルビン | 0.4~1.5 mg/dL | | | ● | ● | ● | ● |
| | 炎症マーカー | CRP | 0.00~0.14 mg/dL | ↑ | 細菌感染等の炎症性マーカーであり、上昇で細菌感染症を示唆。CRPの高値遷延は予後不良の予測因子となる。 | ● | ● | ● |
| プロカルシトニン(PCT) | | 0.1 ng/mL未満 | ↑ | 細菌感染のより特異的なマーカーである。上昇でグラム陰性菌の菌血症を示唆。 | | | ● | |
| その他 | 胸部X線検査 | | | 呼吸器系症状や徴候がある場合、誤嚥性肺炎を疑う場合に実施し、肺炎像の有無を確認する。 | | | ● | (●) |
| | 血液培養検査 | | | 原因微生物の特定のために実施。抗菌薬投与前に2セット以上で実施する。 | | | ● | (●) |
| | 骨髄検査 | | | 顆粒球系の低形成と成熟障害(骨髄芽球、前骨髄球の増加)を認める。 | | | ● | ● |

※1:治療中のモニタリング項目

血液内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・好中球減少を伴う発熱、悪寒、咽頭痛などがみられたら、速やかに抗菌薬を投与するなど、適切な処置を行いながら、感染巣・原因微生物の特定を進めてください。
- ・抗菌薬の投与、G-CSF製剤の投与によっても解熱できない、好中球数が回復しないなど、異常が認められた場合は速やかに血液内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- 無顆粒球症の多くは症状がないため、血液検査で好中球減少が明らかになるまで発見は難しいのが現実です。オプジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬をはじめ、無顆粒球症の発現リスクを有する薬剤を使用していることを、医療従事者だけでなく患者さん本人も意識していることが大切です。特にオプジーボ、ヤーボイとともに化学療法薬を併用している場合は、発現リスクが高くなる可能性^{4,5)}がありますので注意が必要です(詳細は19ページをご参照ください)。
- FNの発現時期は免疫チェックポイント阻害薬初回投与から10.5週後、すなわち免疫チェックポイント阻害薬投与3~4回目あたりが多いとの報告があるので⁶⁾、特にその時期までは血液検査や検温を適宜実施し、早期発見に努めましょう。患者さんには定期的な検温を実施し、発熱を認めた場合は夜間や休日であっても連絡するように指導してください。
- 好中球減少時に発熱すると重症化する可能性が高いため、発熱を認めたら速やかな対処が重要です。オプジーボ、ヤーボイ投与中に無顆粒球症または発熱を含む感染症状を認めたら、治療を中止し、FNへの進行および重症化を回避するために抗菌薬の投与など適切な処置を行い、**好中球減少が持続するようであれば血液内科専門医へ相談してください。**

患者さんへの説明⁷⁾

好中球減少時には無症状であることも多いため、患者さんには定期的に検温し、体温が37.5℃以上であれば、治療を行っている医療施設に連絡するよう指導しましょう。また、感染予防策として、毎日のシャワーなどで体を清潔に保つ、歯磨きやうがいで口腔内を清潔に保つ、手洗いをこまめに行うよう伝えましょう。感染時の初期対策として抗菌薬が処方されている場合、服用のタイミングや脱水の予防などについても確認しておきましょう。

1) 日本臨床腫瘍学会、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版、2017年、株式会社南江堂

2) 櫻林郁之介、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂

3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、平成19年6月(令和4年2月改定)

4) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ：オプジーボ(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

5) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)

6) Boegeholz J, et al. BMC Cancer. 2020; 20: 300

7) 中西洋一、フローチャート抗がん薬副作用、2020年、株式会社じほう

● irAEの適切な対処法

1 診断方法

無顆粒球症/発熱性好中球減少症の定義に基づき、以下の条件を満たし、かつ無顆粒球症/発熱性好中球減少症を引き起こす可能性のある別の疾患を除外した時に診断されます。

| | |
|----------------------------|---|
| 無顆粒球症の定義 ¹⁾ | 顆粒球数がほぼ0または500 / μ L以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少がないもの |
| 発熱性好中球減少症の定義 ²⁾ | ① 好中球数が500 / μ L未満、または1,000 / μ L未満で48時間以内に500 / μ L未満に減少すると予測される状態で、かつ ② 腋窩温37.5℃以上(口腔内温38℃以上)の発熱を生じた場合 |

鑑別すべき疾患¹⁾

オブジーボ、ヤーボイ治療中の好中球数減少を認めた際は、無顆粒球症/発熱性好中球減少症による易感染状態であることを念頭に、血液検査、感染症検査などの所見を総合して診断します。

- 感染症……………腸チフス、赤痢、ブルセラ症などの細菌感染症、カラ・アザール、マラリアなど
寄生虫疾患、リケッチア感染症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、サイトメガロウイルス(CMV)、A型肝炎ウイルスなどのウイルス感染症など
- その他……………慢性好中球減少症、骨髄異形成症候群など

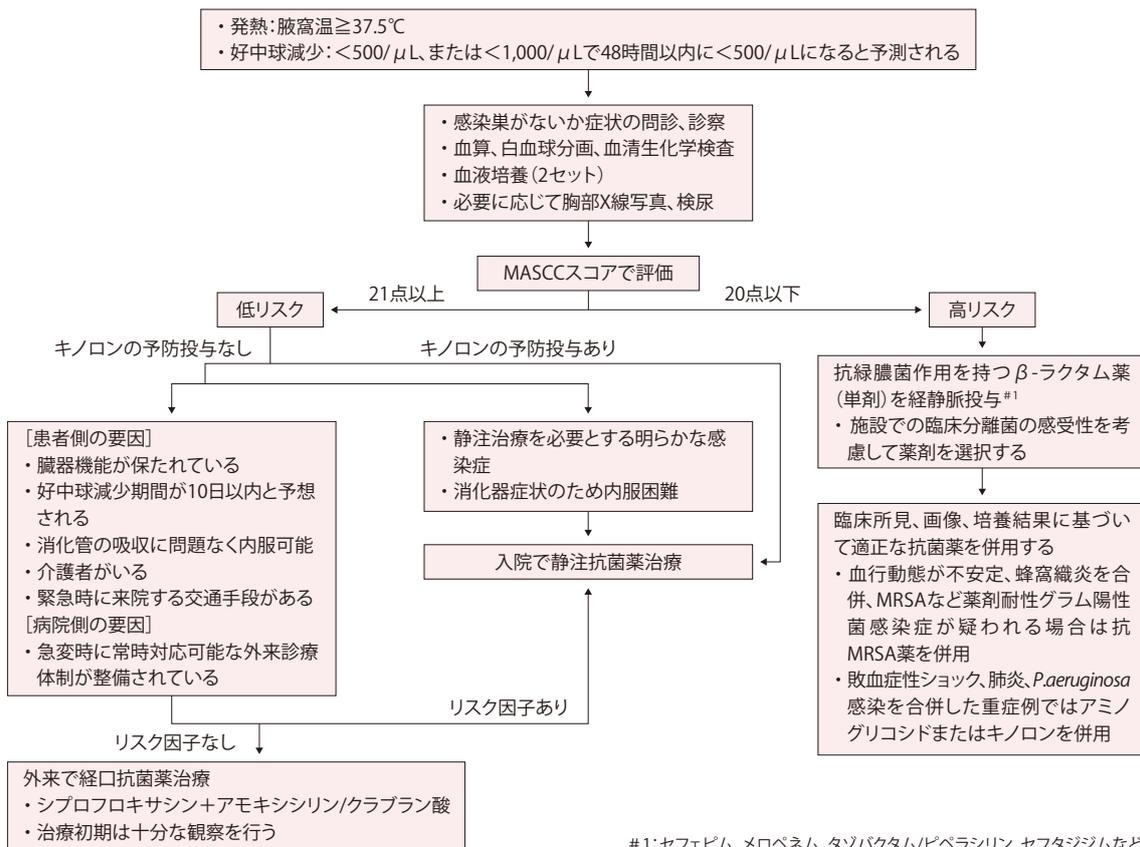
1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、平成19年6月(令和4年2月改定)
2) 日本臨床腫瘍学会、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版、2017年、株式会社南江堂

2 治療

『発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第2版)』¹⁾で推奨されている初期治療 (経験的治療) (図1)、経験的治療開始3~4日後の再評価 (図2)、G-CSFの一次予防 (図3) を参考にして、適切な処置を行ってください。

- オプジーボ、ヤーボイをはじめ、原因と考えられる医薬品の投与をすべて中止してください²⁾。
- 原因微生物の同定、血球減少の程度、肝・腎機能の評価等、必要な検査を行いながらリスクを評価し、リスクに応じた抗菌薬を用いた感染症治療を直ちに開始してください。
- 白血球数が回復するまで、G-CSF製剤の毎日投与を検討してください³⁾。
- 海外では、免疫チェックポイント阻害薬誘発性のFNに対してG-CSF製剤と副腎皮質ステロイドによる治療が有効であったと報告されています⁴⁾。ただし、副腎皮質ステロイドは、感染症のリスクを高める可能性もあるため、投与の可否を十分に検討してください。

図1 FN患者に対する初期治療 (経験的治療)¹⁾

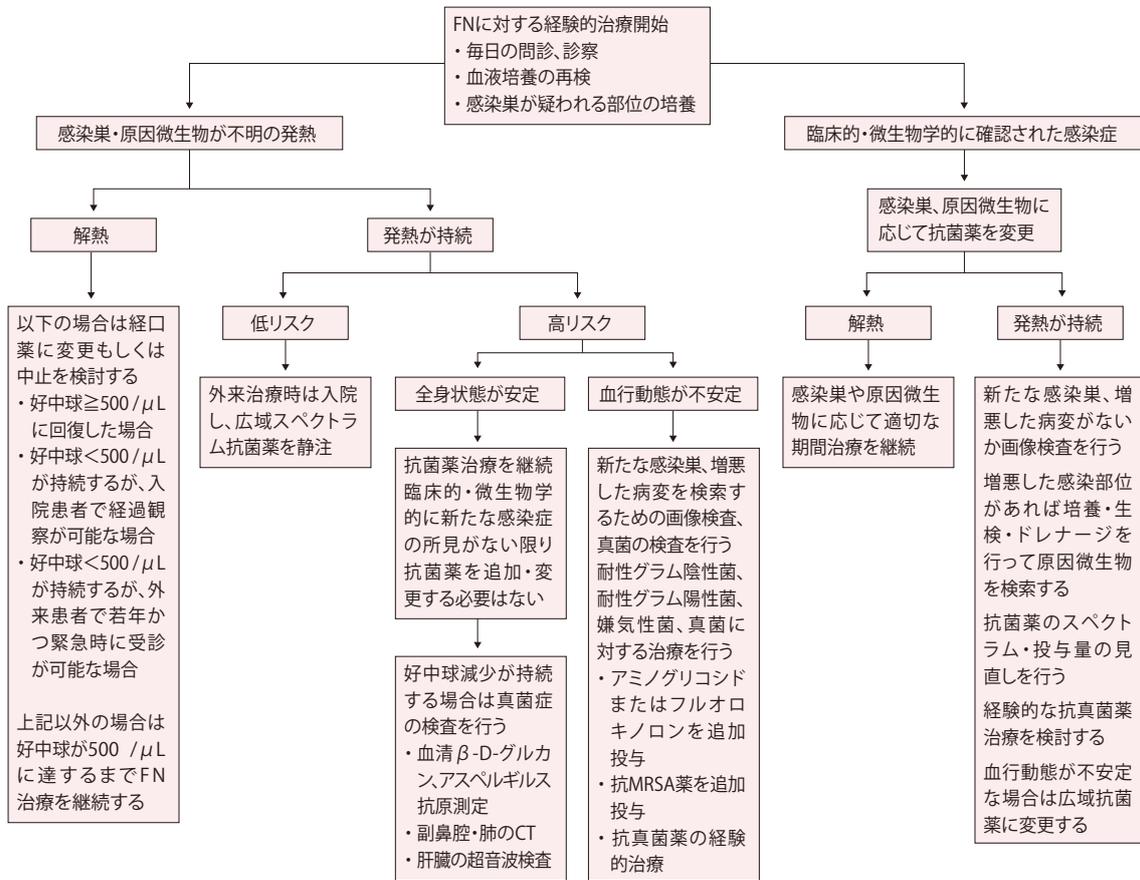


#1: セフェピム、メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、セフトアジジムなど
* MASCCスコアについては18ページをご参照ください

「日本臨床腫瘍学会編: 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 改訂第2版, p.xii, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載。

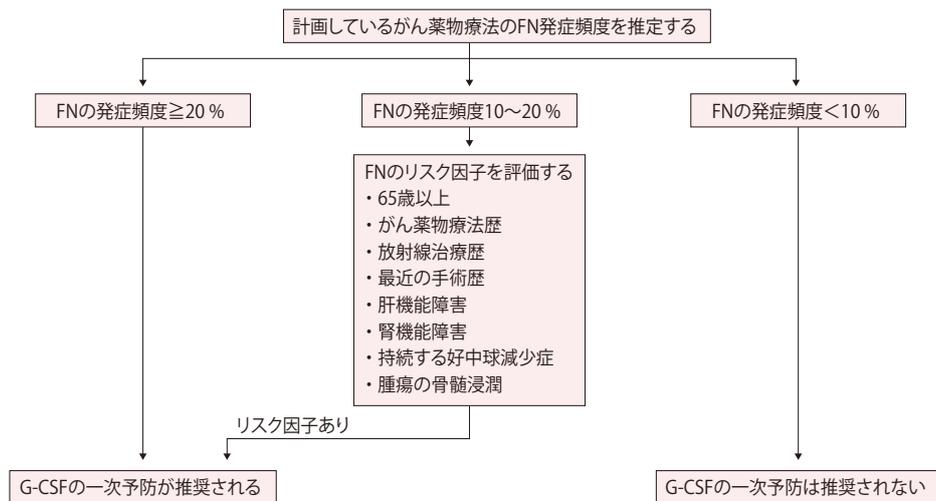
無顆粒球症/発熱性好中球減少症

図2 FN患者に対する経験的治療開始3~4日後の再評価¹⁾



「日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 改訂第2版, p.xiii, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載.

図3 がん薬物療法でのG-CSF一次予防¹⁾



「日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 改訂第2版, p.xiv, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載.

1) 日本臨床腫瘍学会、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第2版)、2017年、株式会社南江堂
 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症 (顆粒球減少症、好中球減少症)、平成19年6月 (令和4年2月改定)
 3) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90
 4) Boegeholz J, et al. BMC Cancer. 2020; 20: 300

赤芽球癆

●irAEの早期発見のために

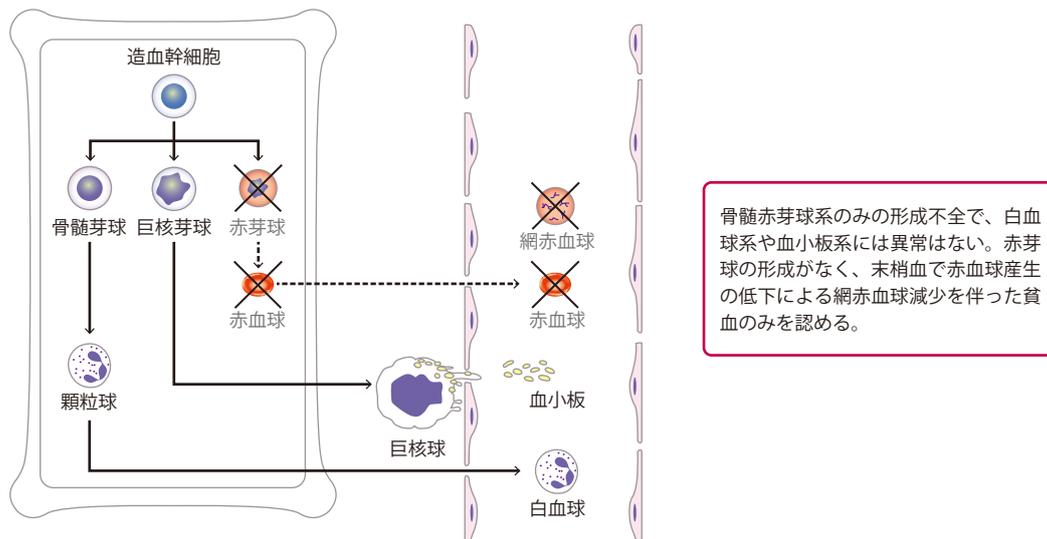
1 病態

病態と臨床症状

赤芽球癆(せきがきゅうろう)は、骨髄赤芽球系のみが障害されて赤血球の産生が低下した結果、貧血となる疾患です(図1)¹⁾。検査所見で正球性正色素性貧血と網赤血球の著しい減少を示し、白血球数や血小板数は正常に保たれているのが特徴です¹⁾。

赤芽球癆は先天性と後天性に分けられ、先天性にはダイヤモンド-ブラックファン貧血^{2,用語参照}があります。後天性は特発性と続発性に分けられ、続発性は胸腺腫、リンパ系腫瘍、固形腫瘍、感染症、自己免疫疾患、薬剤、妊娠、重症腎不全などによって誘発されます^{1,3)}。成人における赤芽球癆の大半は後天性です³⁾。赤芽球癆の症状は、貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白などです^{1,3)}。

図1 赤芽球癆の病態¹⁾



用語 :「ダイヤモンド-ブラックファン貧血」は、赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髄は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられており、本邦では約半数の症例にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている²⁾。

■ オプジーボ、ヤーボイによる赤芽球癆

本邦では、オプジーボ単剤を31回投与後に赤芽球癆による重度の貧血から心不全をきたした症例が報告されています⁴⁾。同症例の血液検査では正球性正色素性貧血と網赤血球減少をきたしていた以外に問題はなく、骨髄検査では巨核球の増加と赤芽球の減少が認められました。貧血に対して経口ステロイド投与と輸血が行われ、その後、貧血、心不全共に回復したとのことでした。

1) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 難病情報センターホームページ(ダイヤモンド・ブラックファン貧血) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4421> (2023年4月アクセス)

3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班:赤芽球癆診療の参照ガイド令和1年改訂版(第6版)、2020年2月13日

4) Yuki A, et al. Melanoma Res. 2017; 27: 635-637

② 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻³⁾

| 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 確定 診断 検査 | |
| | | | | 初回 投与前 | 定期 検査 ^{*1} | 症状 出現時 | | |
| 末梢血液一般・生化学検査 | RBC (赤血球数) | 男性:4.35~5.55×10 ⁶ /μL 女性:3.86~4.92×10 ⁶ /μL | ↓ | 赤芽球癆は白血球系や血小板系には異常がなく、骨髄赤芽球系のみが障害されるため、RBCは低下し、WBCやPLTは正常である。 | ● | ● | ● | ● |
| | PLT (血小板数) | 158~348×10 ³ /μL | → | | ● | ● | ● | ● |
| | WBC (白血球数) | 3.3~8.6×10 ³ /μL | → | | ● | ● | ● | ● |
| | MCV (平均赤血球容積) | 83.6~98.2 fL | | 81~100 (正球性) | ● | ● | ● | ● |
| | Hb (ヘモグロビン) | 男性:13.7~16.8 g/dL 女性:11.6~14.8 g/dL | ↓ | 貧血では、酸素運搬量をじかに反映するHb濃度が最も重要な指標となる。 | ● | ● | ● | ● |
| | 網赤血球数 | 0.04~0.08×10 ⁶ /μL 0.5~1.5 % | ↓ | 赤血球系の造血能が低下しているため、幼若な網赤血球も著明に減少する。 | | | ● | ● |
| | 血清鉄 | 40~188 μg/dL | ↑ | 赤血球産生が低下しているため鉄が造血に用いられず鉄の過剰状態となるため、血清鉄と血清フェリチンは増加し、UIBCは低下する。 | | | ● | ● |
| | 血清フェリチン | 男性:13~301 ng/mL (CLIA) 女性:5~178 ng/mL | ↑ | | ● | ● | | |
| 不飽和鉄結合能 (UIBC) | 男性:104~259 μg/dL (比色法) 女性:108~325 μg/dL | ↓ | ● | | ● | | | |
| その他 | エリスロポエチン | 4.2~23.7 mIU/L | ↑ | 貧血に対して腎からのエリスロポエチンが増加するが、骨髄赤芽球は反応しない。 | | | ● | ● |
| 骨髄検査 | | 有核細胞数は正常だが、骨髄赤芽球は減少している。 | | | | ● | | |

*1:治療中のモニタリング項目

血液内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

・貧血 (Hb値の急激な低下) を認めた場合は、血液内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- 本邦でオプジーボ投与後に赤芽球癆による重度の貧血から心不全を発症した症例が報告されています⁴⁾。
- 赤芽球癆の診断がついた時には重度の貧血を呈していることが多く、貧血によりさまざまな合併症が発現している可能性があります。
- 貧血を認めた場合は速やかに関連検査を行い、血液内科専門医に相談しましょう。

1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班:赤芽球癆診療の参照ガイド令和1年改訂版(第6版)、2020年2月13日
 2) 東田俊彦、iMedicine 5. 血液、2010年、株式会社リプロ・サイエンス
 3) 櫻林郁之介、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
 4) Yuki A, et al. Melanoma Res. 2017; 27: 635-637

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

診断フロー

一般的な赤芽球癆の診断フローを表1に示します。貧血とその症状を認めたら、血液一般検査などで貧血、網赤血球の著減、骨髄赤芽球の著減を確認します。通常、易感染性や出血傾向は認めません。診断基準を満たす場合は、病歴と検査所見から病因を診断し、経過と病因から病型分類を行います。

表1 赤芽球癆の診断フロー¹⁾

| |
|---|
| 1) 臨床所見で下記を認める。 ↓ ・貧血とその症状を認める ・易感染性や出血傾向を認めない |
| 2) 検査所見で下記を認める。 ↓ ① 貧血 ② 網赤血球の著減 ③ 骨髄赤芽球の著減 |
| 3) 検査所見で下記を認める(基礎疾患による場合を除く)。 ↓ ① 白血球数は原則正常 ② 血小板数は原則正常 |
| 4) 1)~3)によって赤芽球癆と診断し、以下の病歴と検査所見によって病因診断を行う。 ↓ ① 病歴 ② 薬剤服用歴 ③ 感染症の先行 ④ 血清エリスロポエチン濃度を含む血液生化学検査 ⑤ 自己抗体を含む免疫学検査 ⑥ 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の造血器疾患の判定 ⑦ リンパ球サブセット解析 ⑧ T細胞抗原受容体(TCR)遺伝子の再構成 ⑨ ヒトパルボウイルスB19を含むウイルス学検査 ⑩ 画像検査による胸腺腫、悪性腫瘍の検索 |
| 5) 以下によって経過および病因による病型分類を行う。 ① 急性一過性:経過観察、原因薬剤中止などの待機的治療で推定発症または診断から1ヵ月以内に貧血の改善がみられ、3ヵ月までに回復する。 ② 慢性:上記以外 ③ 特発性:基礎疾患を認めない。 ④ 続発性:先行または随伴する基礎疾患を認める。 |

1)より作成

鑑別すべき疾患²⁾

骨髄異形成症候群(MDS)との鑑別が必要です。オプジーボ、ヤーボイなどの薬剤による赤芽球癆との鑑別は、疑わしい治療薬の中止により回復することが唯一の鑑別法です。主な起因薬剤・原因物質については表2をご参照ください。

表2 赤芽球癆の起因薬剤・原因物質¹⁾

| | | | |
|---------------|--------------|------------|---------------|
| アザチオプリン | クロピドグレル (78) | セファロチン | ペニシラミン製剤 |
| アミノピリン | クロルプロパミド | タクロリムス | ペニシリン |
| アロプリノール | クロルマジノン | トルブタミド | ミコフェノール酸モフェチル |
| インターフェロン・アルファ | サラゾスルファピリジン | バルプロ酸ナトリウム | メチルドパ |
| エストロゲン製剤 | ジドブジン | ハロタン | ラミブジン |
| エリスロポエチン製剤 | ジフェニルヒダントイン | フェノバルピタール | リネゾリド |
| カルバマゼピン | スルファサラジン | フェノプロフェン | リファンピシン |
| 金製剤 | スリンダク | フェンブフェン | リユープロレリン |
| クラドリピン | スルファメトキサゾール・ | フルダラビン | |
| クロラムフェニコール | トリメトプリム | プロカインアミド | |

1)厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班:赤芽球癆診療の参照ガイド令和1年改訂版(第6版)、2020年2月13日

2)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球癆、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血)、平成19年6月(令和3年4月改定)

2 治療^{1,2)}

一般的な後天性赤芽球癆に対する免疫抑制療法の実際を表1に示します¹⁾。

- 赤芽球癆が疑われたら、オブジーボ、ヤーボイを含め原因薬剤と考えられる薬剤の投与を中止してください。
- 貧血が重度で日常生活に支障がある場合は赤血球輸血を考慮してください。
- オブジーボ、ヤーボイの中止によっても貧血が改善しない場合、血液内科専門医と連携して、免疫抑制剤の投与など適切な処置を行ってください。

慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法ではシクロスポリンが第一選択であり、他に副腎皮質ステロイドも使用されます。これらの薬剤で寛解に到達したら、各薬剤を維持用量で投与します。また、『赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第6版』¹⁾では慢性赤芽球癆の重症度に応じた輸血の必要性を示しており、それによるとStage 4(重症)以上の場合に輸血の必要性ありとされています。貧血の症状が強く、日常生活に支障をきたしているようであれば、血液内科専門医と連携して赤血球輸血の実施について検討してください。

本邦でオブジーボ31回投与後に赤芽球癆による重度の貧血から心不全を発症した症例では、経口ステロイドの投与と輸血により貧血が回復し、その後、再発は認められませんでした²⁾。

表1 免疫抑制療法による寛解導入療法の実際¹⁾

| 薬剤名・開始用量 | 寛解後の処置 | 注意点 |
|---|---|---|
| シクロスポリン 5~6 mg/kg/日 (軽度の腎機能障害や高齢の場合は 4~5 mg/kg/日を考慮) | 寛解後は3ヵ月毎に10 %ずつ緩徐に減量し、初期投与量の50 %以後はより慎重に減量する | ・3ヵ月投与して効果判定を行う維持療法が必要 |
| 副腎皮質ステロイド(経口プレドニゾン) 1 mg/kg/日 | 反応が得られ、ヘマトクリットが35 %に達したら注意深く減量し、3~4ヵ月後の中止を目指す | ・開始用量の12週超の投与は推奨されない ・ほとんどの症例で維持療法が必要となる |

1)より作成

1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班:赤芽球癆診療の参照ガイド令和1年改訂版(第6版)、2020年2月13日
2) Yuki A, et al. Melanoma Res. 2017; 27: 635-637

血球貪食症候群

● irAEの早期発見のために

1 病態

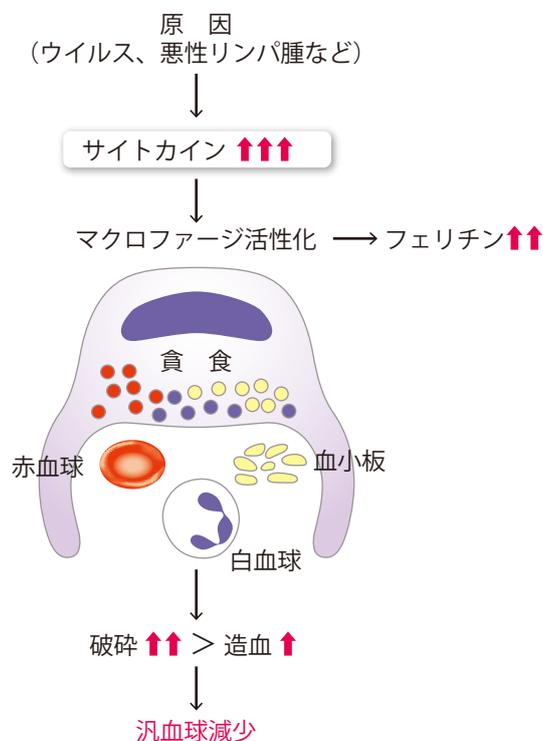
病態と臨床症状

血球貪食症候群は、さまざまな原因により炎症を引き起こす「炎症性サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-6など)」が異常に産生されて高サイトカイン血症が生じ、これによって骨髄やリンパ節でマクロファージが過剰に活性化されて、自己の血液細胞を貪食した結果、血球減少をきたす疾患^{1,2)}です(図1)¹⁾。炎症性サイトカインの放出により引き起こされる症状は「サイトカイン放出症候群」とも呼ばれ、重篤な場合はサイトカインストームとなり、過剰な免疫反応が起こり、さまざまな炎症反応が引き起こされて自身の細胞を傷害し多臓器不全などに至ります^{2,用語参照)}。

血球貪食症候群は、持続する高熱、肝脾腫、汎血球減少(2系統以上の血球減少)を特徴としており、進行すると、血液の凝固異常が生じ、血栓が形成されて播種性血管内凝固症候群(DIC)などが発現して致死性となることも少なくありません^{1,3)}。

血球貪食症候群には一次性(家族性;遺伝性)と二次性があり、二次性的原因には、ウイルス感染や自己免疫疾患、悪性リンパ腫、薬剤、移植などがあります¹⁾。血球貪食症候群は血球貪食リンパ組織球症とも呼ばれます¹⁾。

図1 血球貪食症候群の病態¹⁾



用語: 「サイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome: CRS)」という呼称は、オプジーボやヤーボイなどの抗体医薬品の投与中や投与直後に血中炎症性サイトカインの放出により引き起こされる症状として使用される。重篤な場合はサイトカインストームに至る²⁾。

■ オブジーボ、ヤーボイによる血球貪食症候群

オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬により血球貪食症候群を発症した20例について検討したDupréらは、主な症状は発熱(18例)、脾腫(12例)、肝腫脹(6例)、皮疹(5例)、血液検査の主な所見は2系統の血球減少(9例)、汎血球減少(9例)、高フェリチン血症(20例)であったと報告しています。また、低フィブリノゲン血症、LDH値上昇、骨髄検査/末梢血塗抹標本検査で血球貪食像も認められました。免疫チェックポイント阻害薬初回投与から血球貪食症候群発現までの期間平均値は18週(範囲:5日~1年)でした⁴⁾。

またChinらの報告では、オブジーボ+ヤーボイ併用療法4回投与に続きオブジーボ単剤療法を行っていた症例が、オブジーボ最終投与から1ヵ月後に3週間持続する発熱、嗜眠、腹部膨満を主訴として受診したところ、血液検査で貧血、血小板減少症、高フェリチン血症、低ナトリウム血症、低フィブリノゲン血症、高トリグリセリド血症、骨髄検査で血球貪食像を認め、血球貪食症候群と診断されたことが述べられています⁵⁾。

免疫チェックポイント阻害薬により血球貪食症候群が発現した7例についての海外の報告では、3例がサイトカイン放出症候群に続く血球貪食症候群により死亡したとのことです⁶⁾。

血球貪食症候群は、早期発見すれば副腎皮質ステロイドなどの治療により回復が期待できますが、重症化すると死に至ることがあるので、注意が必要です。

オブジーボの電子添文において、血球貪食症候群に関連する[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。

1) 東田俊彦, iMedicine 5, 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス
2) 東みゆき, 実験医学増刊, 31 (12), 134-139, 2013年
3) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会, 小児HLH診療ガイドライン2020 Ver. 1.0, 2020年9月5日
4) Dupré A, et al. Br J Haematol. 2020; 189: 985-992
5) Chin CK, et al. Eur J Cancer. 2019; 115: 84-87
6) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

2 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁴⁾

| 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 ^{*1} | 症状出現時 | | 確定診断検査 |
| 末梢血液一般・生化学検査 | RBC (赤血球数) | 男性: $4.35 \sim 5.55 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 女性: $3.86 \sim 4.92 \times 10^6 / \mu\text{L}$ | ↓ | マクロファージが自己の血液細胞を貪食することで汎血球減少が生じ、末梢血の血算ではすべての血球数が低下する。 | ● | ● | ● | ● |
| | PLT (血小板数) | $158 \sim 348 \times 10^3 / \mu\text{L}$ | ↓ | | ● | ● | ● | ● |
| | WBC (白血球数) | $3.3 \sim 8.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$ | ↓ | | ● | ● | ● | ● |
| | 血清フェリチン | 男性: $13 \sim 301 \text{ ng/mL (CLIA)}$ 女性: $5 \sim 178 \text{ ng/mL}$ | ↑ | マクロファージ活性化の指標であり、サイトカイン過剰産生を反映して著増する。 | | | ● | ● |
| | LDH | $124 \sim 222 \text{ U/L}$ | ↑ | 溶血により増加する。 | ● | ● | ● | ● |
| | トリグリセリド | 男性: $40 \sim 234 \text{ mg/dL}$ 女性: $30 \sim 117 \text{ mg/dL}$ | ↑ | | ● | ● | ● | ● |
| 炎症マーカー | CRP | $0.00 \sim 0.14 \text{ mg/dL}$ | ↑ | IL-6などの炎症性サイトカインに発現が誘導され増加する ^{3,5)} 。自己免疫関連血球貪食症候群で高値を示す ⁶⁾ 。 | ● | ● | ● | ● |
| | 血清ハプトグロビン | ネフェロメトリー: $19 \sim 170 \text{ mg/dL}$ | ↓ | ヘモグロビン代謝の指標として知られており、溶血性貧血等では低下する。 | | | ● | ● |
| 生理活性物質 | IL-6 | 5 pg/mL未満 | ↑ | 炎症性サイトカイン。CRPはIL-6に応答して産生されるため、IL-6の代用値としてCRPが機能する ⁵⁾ 。IL-6等が高値になるとそれがマクロファージを刺激してさらなるサイトカインストームが生じるといふ悪循環が起こる可能性がある ⁶⁾ 。 | | | ● | ● |
| | 可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) | $127 \sim 582 \text{ U/mL}$ | ↑ | T細胞活性化マーカーであり、数値は常に増加している。 | | | ● | ● |
| | インターフェロン | 活性: 6.0 IU/mL 未満 定量 (EIA): IFN- α : 8.0 IU/mL 未満 IFN- β : 2.5 IU/mL 未満 IFN- γ : 0.1 IU/mL 未満 20.6 pg/mL 以下 | ↑ | サイトカインストームの場合、特にIFN- γ などが異常産生されて高値を示す ⁶⁾ 。 | | | ● | |

血球貪食症候群

| 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 ^{※1} | 症状出現時 | | |
| 出血・凝固検査 | フィブリノゲン | 150~400 mg/dL (トロンビン時間法) 170~410 mg/dL (トロンビン法) 155~415 mg/dL (光散乱法) | ↓ | 通常は炎症により高値となるが、血球貪食症候群では血管内皮障害を反映して低下する。 | | | ● | ● |
| | Dダイマー | 1.0 µg/mL未満 | ↑ | DICを併発することが多い ^{6,7)} ことを考慮し、実施を検討する。 | | | ● | |
| | PT (プロトロンビン時間) | 凝固時間: 10~13秒 プロトロンビン比: 0.9~1.1 プロトロンビン活性: 70~140 % PT-INR: 0.9~1.1 | ↑ | サイトカインストームの場合、血管内皮細胞が刺激されて凝固線溶系が亢進しD-ダイマー高値やDIC様の所見を呈する ⁶⁾ 。 | | | ● | |
| 骨髓検査 | | | | マクロファージ・組織球の血球貪食像を認めるが、時期によっては認められないこともあるため反復検査することもある。 | | | ● | |

※1: 治療中のモニタリング項目

血液内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・ 持続する高熱、2系統以上の血球減少を認めたら、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症、sIL-2R上昇の有無を確認し、血球貪食症候群が疑われる場合は、速やかに血液内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボ投与による血球貪食症候群が26件 (全28,820件中の血球貪食性リンパ組織球症⁸⁾、ヤーボイでは1件 (全186件中の貪食細胞性組織球症)⁹⁾ 確認されています。血球貪食症候群は重症化すると急速に進行してDICや多臓器不全を生じ、死に至るおそれがあります。
- 血球貪食症候群の発現時期は、オプジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬初回投与日の5日後から1年後までさまざまであることから¹⁰⁾、治療中は常に注意が必要です。

1) 東田俊彦, iMedicine 5. 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会, 小児HLH診療ガイドライン2020 Ver. 1.0, 2020年9月5日

3) 櫻林郁之介, 今日の臨床検査 2021-2022, 2021年, 株式会社南江堂

4) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

5) Tay SH, et al. Front Immunol. 2022; 13: 807050

6) 駒形嘉紀. 日内会誌. 2013; 102: 2639-2644

7) 難病情報センターホームページ (血球貪食症候群) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/533> (2023年4月アクセス)

8) 小野薬品工業: オプジーボ 全癌腫 副作用発現状況 (集計期間: 2014/07/04~2023/02/28)

9) ブリストル・マイヤーズ スクイブ: ヤーボイ安全性・適正使用情報, 副作用発現状況・全体集計 (集計期間: 2015/08/31~2016/02/29)

10) Dupré A, et al. Br J Haematol. 2020; 189: 985-992

● irAEの適切な対処法

1 診断方法

診断フロー

血球貪食症候群の診断基準を表1¹⁾に示します。表中の1、2のいずれかに合致することで血球貪食症候群と診断されます。発熱と血球減少で示唆されるirAEは他にもありますが、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症を伴う場合は血球貪食症候群である可能性が高まります。

表1 血球貪食症候群/血球貪食リンパ組織球症の診断基準¹⁾

| | |
|--|---|
| 以下の1、2のいずれかを満たした場合に血球貪食症候群/血球貪食リンパ組織球症と診断する。 | |
| 1 | 血球貪食症候群/血球貪食リンパ組織球症またはX連鎖リンパ増殖症の分子診断が得られる |
| 2 | a)の3項目以上とb)の1項目以上を満たす。 c)は血球貪食症候群/血球貪食リンパ組織球症であることを支持する所見。 |
| a) | ① 発熱 ② 脾腫 ③ 2系統以上の血球減少 ④ 肝炎 |
| b) | ① 血球貪食像 ② フェリチン上昇 ③ sIL-2R上昇 ④ NK細胞活性の著明な低下または消失 |
| c) | ① 高トリグリセリド血症 ② 低フィブリノゲン血症 ③ 低ナトリウム血症 |

Republished with permission of American Society of Hematology, from Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders, Alexandra H Filipovich, 127-31, 2009, ©permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

[注意] 血球貪食症候群の診断基準として有名なものはHLH-2004²⁾ですが、本項では新しい知見が加えられた2009年の改訂案を掲載しています。

1) Filipovich AH. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 127-131

2) Henter JJ, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 124-131

2 治療

一般的な血球貪食症候群の治療では、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤（シクロスポリン^{*1}など）の投与が主に行われます。重症の場合にはエトポシド^{*2}などが併用されます^{1,2)}。

- 持続する高熱、2系統以上の血球減少を認め、血液検査で高フェリチン血症、高トリグリセリド血症などが認められる場合、オプジーボ、ヤーボイの投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 血液内科専門医と連携して、副腎皮質ステロイドの投与、抗サイトカイン療法としてトシリズマブ^{*3,3)}の投与、ステロイド抵抗性の場合はシクロスポリン^{*1}、エトポシド^{*2}などの投与を検討してください^{1,2)}。

オプジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬による血液関連有害事象マネジメントについてレビューした総説論文では、血球貪食症候群を伴うサイトカインストームへの対処法として、集中治療室管理下で高用量の副腎皮質ステロイド（2～5 mg/kg/日、静注）と抗IL-6阻害薬（トシリズマブ^{*3}など）を迅速に投与し、十分な反応が得られない場合はエトポシド^{*2}（150 mg/kg、静注）単回投与を検討するよう提案しています⁴⁾。参考として、海外で報告された、オプジーボ、ヤーボイにより血球貪食症候群を発症した7例の治療と転帰を表1に示します⁵⁾。本報告では、オプジーボ、ヤーボイにより血球貪食症候群を発症した7例のうち2例でオプジーボの投与が再開され、血球貪食症候群の再発は認められませんでした。血球貪食症候群発症後の免疫チェックポイント阻害薬治療の再開については、血液内科専門医と相談のうえ決定してください。

表1 オプジーボ、ヤーボイにより血球貪食症候群を発症した7例の治療と転帰（海外データ）⁵⁾

| 症例 | 主な治療法 | 転帰 |
|----|--|------|
| 1 | プレドニゾン ^{*4} 、ミコフェノール酸モフェチル ^{*5} | 回復 |
| 2 | メチルプレドニゾン、プレドニゾン ^{*4} | 回復 |
| 3 | メチルプレドニゾン、プレドニゾン | 安定化 |
| 4 | プレドニゾン ^{*4} | 死亡 |
| 5 | 副腎皮質ステロイド全身投与、抗生剤 | 回復 |
| 6 | 副腎皮質ステロイド静脈投与後 経口投与、エトポシド ^{*2} 、IVIg、トシリズマブ ^{*3} | 部分回復 |
| 7 | 副腎皮質ステロイド | 回復 |

5)より作表

※1: シクロスポリン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、脾移植、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 ・ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ・尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ・再生不良性貧血、赤芽球癆 ・ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ・全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、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） ・アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）」です。

※2: エトポシドの国内で承認されている**効能又は効果**は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」です。

※3: トシリズ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。

※4: 国内未承認

※5: 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、脾移植 ・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。

1) 東田俊彦, iMedicine 5, 血液, 2010年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会, 小児HLH診療ガイドライン2020 Ver. 1.0, 2020年9月5日

3) 日本臨床腫瘍学会, 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

4) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

5) Dupré A, et al. Br J Haematol. 2020; 189: 985-992

参考 | がん免疫療法ガイドラインに記載されたサイトカイン放出症候群の管理法

日本臨床腫瘍学会が発表した『がん免疫療法ガイドライン第3版』では、免疫チェックポイント阻害薬によるサイトカイン放出症候群 (CRS) は0.1 %程度であるものの、「抗PD-1/PD-L1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬の併用療法では発症報告が増えつつある」としています。

CRSは、サイトカインの放出により引き起こされる発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症などの症状を認め、初期症状としてはインフルエンザ様の症状に類似します。多くの症状は敗血症に似ているため、感染症のスクリーニング(培養検査)と経験的な抗菌薬投与をCRSに対する治療と同時並行して行います。また、ときにサイトカインストーム (cytokine storm) とも称される重篤な反応から多臓器不全に陥ることが報告されているため、迅速な判断と適切な治療が重要であり、速やかな治療介入と集中治療室で循環呼吸動態のモニタリングを行う必要があると述べています。以下にガイドラインで記されたサイトカイン放出症候群の管理法を示します。

免疫チェックポイント阻害薬によるCRSでは、まずはステロイドで対応し、ステロイド療法の効果が不十分な場合にトシリズマブ^{*,**1}などの投与を検討します(保険適用外)。Grade 2以上のサイトカイン放出症候群の場合、集中治療室における管理を推奨していますが、重症度に応じて十分なケアができる環境下での治療が望ましいといえるでしょう。

表1 免疫関連CRSの管理

| CTCAE Grade | 投与の可否 | 対処方法 |
|--|---|---|
| Grade 1 ● 全身症状の有無は問わない発熱 | ● ベースラインに回復するまで投与を中断する。 | ● 直ちに投与を中断する。 ● 発熱に対する対症療法を行うとともに、感染の有無を確認する。 ● 対症療法にて速やかに解熱しないときは、抗サイトカイン療法(トシリズマブ ^{*,**1})を検討する。 |
| Grade 2 ● 輸液に反応する低血圧；<40 %の酸素投与に反応する低酸素症 | ● ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。 | ● 直ちに投与を中断する。 ● 集中治療室管理を検討する。症状に応じた対症療法(酸素吸入、補液など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ ^{*,**1})による適切な処置を行う。 ● トシリズマブ ^{*,**1} および対症療法にて速やかに改善しないときは、ステロイド全身投与(デキサメタゾン10~20 mg/日 ^{**2} または同等の治療)を検討する。 |
| Grade 3 ● 昇圧剤単剤で管理できる低血圧；≥40 %の酸素投与を要する低酸素症 | ● 投与を中止する。 | ● 直ちに投与を中断し、再開しない。 ● 集中治療室管理とし、症状に応じた対症療法(酸素吸入、人工呼吸器管理、昇圧剤、人工透析など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ ^{*,**1} およびステロイド全身投与(デキサメタゾン10~20 mg ^{**2} を6時間ごとに静脈内投与など、効果がない場合はステロイドパルス ^{**2} 療法)による適切な処置を行う。 |
| Grade 4 ● 生命を脅かす；緊急処置を要する | | |

* 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に対し保険適用を有する。

日本臨床腫瘍学会、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

※1: トシリズ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・キャッ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。

※2: 国内承認外使用

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血液関連有害事象が報告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臨床の場でご活用いただけたら幸いです。

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、実際の画像所見をご紹介するとともに、発現した副作用の特徴や特筆すべき点を太字にし、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。

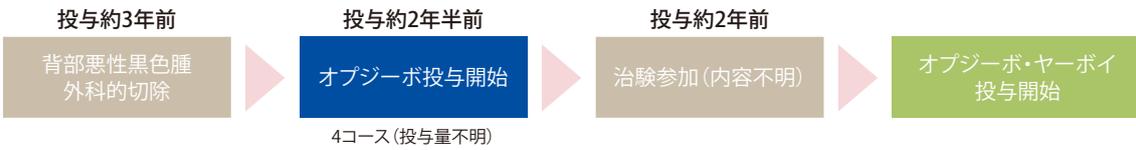
ここで紹介する症例は、今まで報告された症例の中から抜粋した症例ですが、検査や治療については個々の症例で異なりますので、患者状態を考慮し、症例ごとにご判断ください。

1) 小野薬品工業、ブリストル・マイヤーズ スクイブ: 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

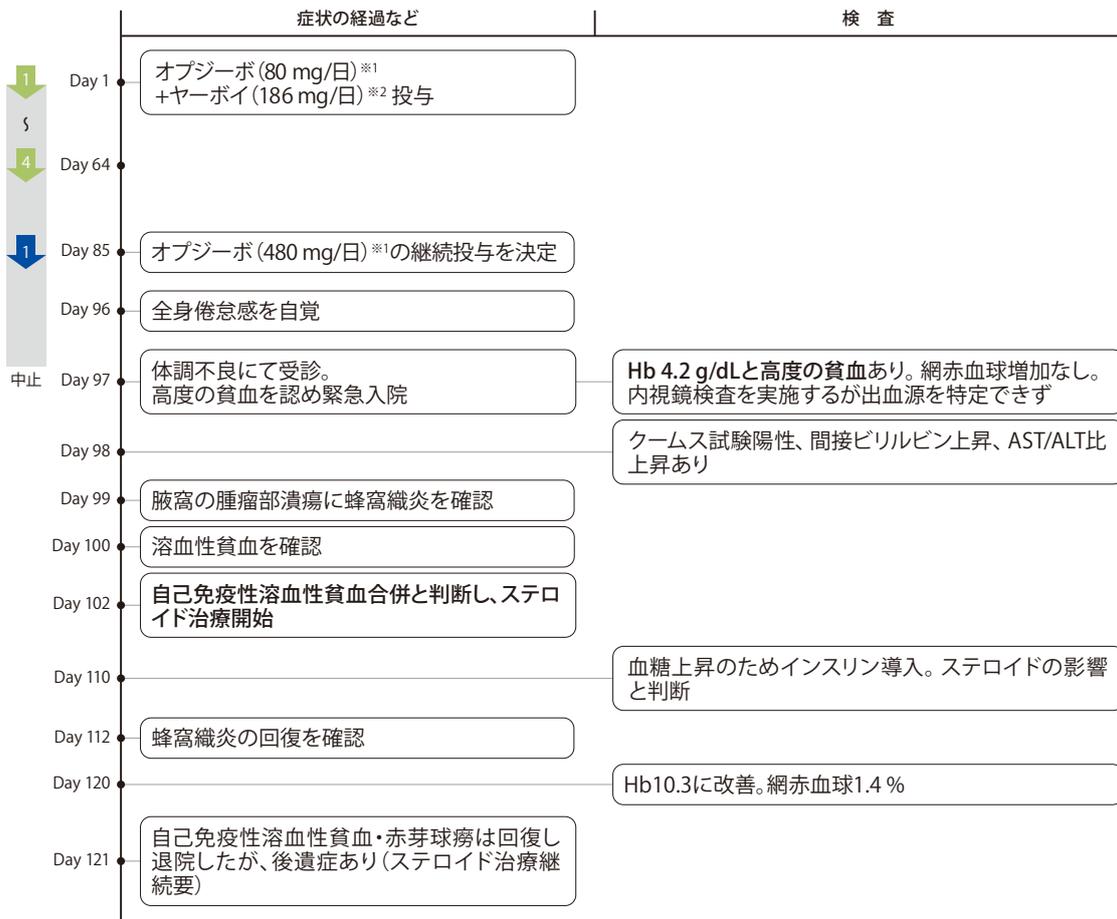
症例① オプジーボ・ヤーボイ併用投与およびオプジーボ単剤投与後に自己免疫性溶血性貧血と赤芽球癆を発症した症例

| | | | |
|-------|---|------|-------------------|
| 年齢、性別 | 60歳代、男性 | 転移部位 | 肝、リンパ節（複数箇所）、皮膚、肺 |
| 原疾患 | 根治切除不能な悪性黒色腫 | 合併症 | 高血圧症、肝障害、便秘症 |
| 原発部位 | 背部 | 既往歴 | 十二指腸潰瘍 |
| その他 | 非タバコ使用者、アレルギー歴なし、Diamond-Blackfan貧血の家族歴なし | | |

治療歴

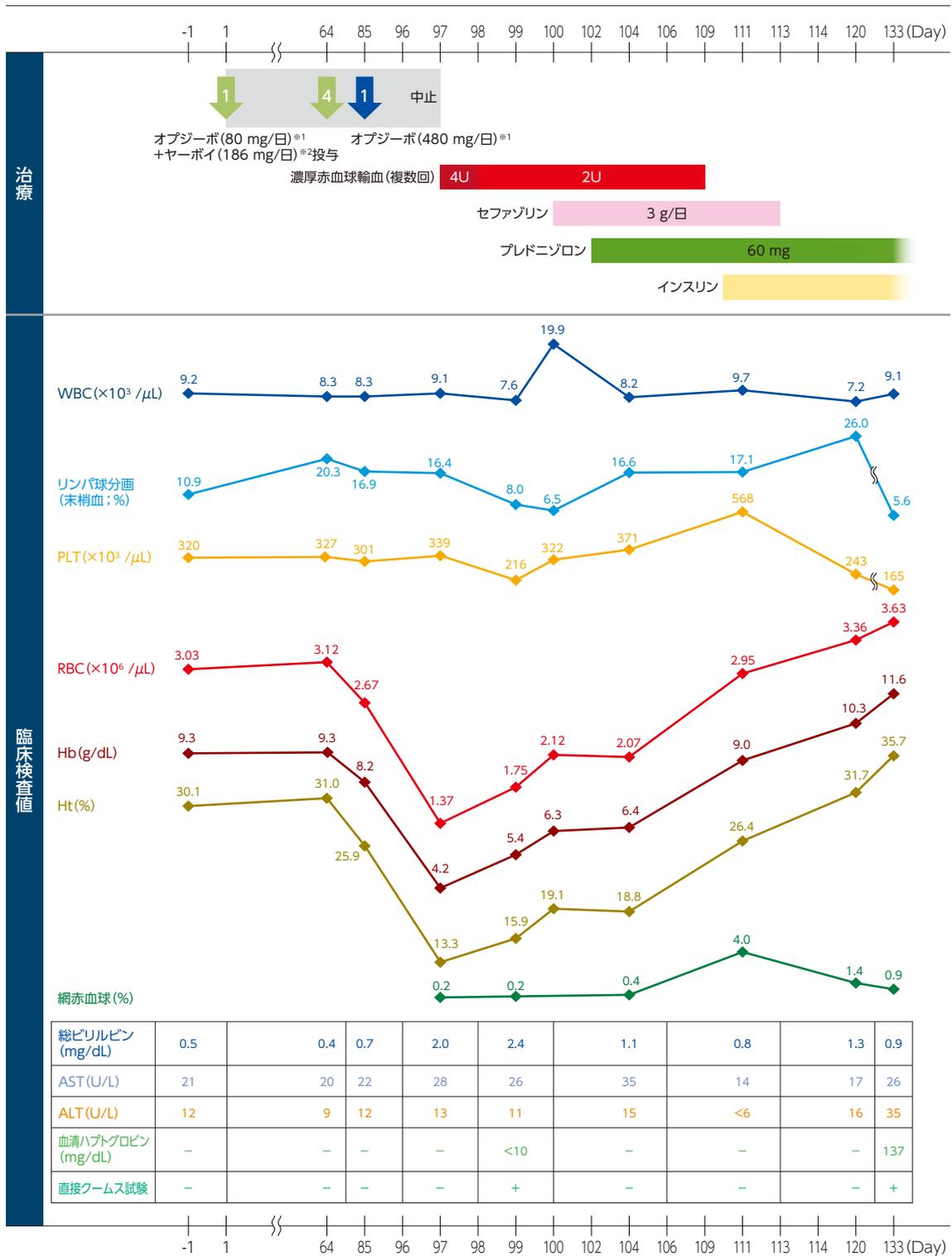


治療経過



※1: オプジーボの国内で現在承認されている悪性黒色腫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。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か月間までとする。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。」です。
 ※2: ヤーボイの国内で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、「通常、成人にはイビリムマブ（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。」です。

血液関連有害事象



専門医からのコメント

本症例は、オブジーボ・ヤーボイの併用投与により自己免疫性溶血性貧血および赤芽球癆を発症した症例である。ステロイドを投与したところ速やかに改善し、血液関連有害事象を改善させることができた。

症例提供: 慶應義塾大学医学部附属病院 皮膚科 船越 建 先生

症例② オブジーボ投与により血小板減少症を発症した症例

| | | | |
|-------|------------|-------------|-----------|
| 年齢、性別 | 70歳代、女性 | 転移部位 | 肺、肺門部リンパ節 |
| 原発部位 | 左下肢足底悪性黒色腫 | 合併症・既往歴・その他 | 高血圧、高脂血症 |

治療歴



* : DAV-Feron: ダカルバジン, ニムスチン, ピンクリスチン+インターフェロンβ

治療経過

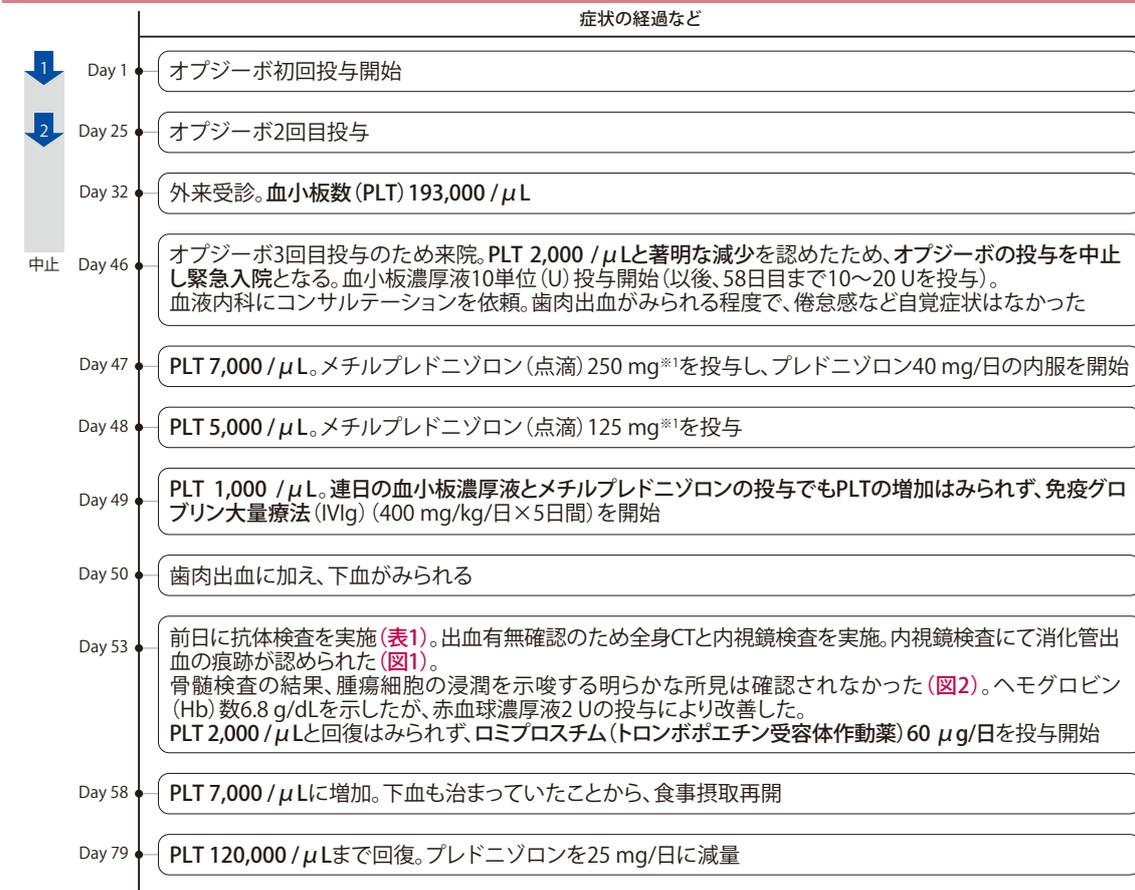


表1 抗体検査結果 (Day 52)

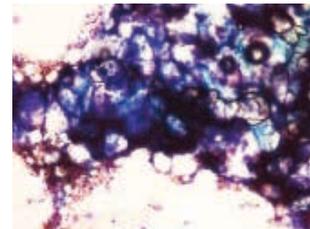
| 項目 | 結果 |
|---------------------|-------------------------------------|
| 抗血小板抗体 | 陽性 |
| PA-IgG | 4460.7 ng/10 ⁷ cells (↑) |
| 可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) | 1170 U/mL (↑) |
| 抗SS-A/Ro抗体 | 27.3 U/mL (↑) |
| 抗核抗体 (ELISA法) | 22.8 (↑) |

図1 内視鏡所見 (Day 53)



胃粘膜下の出血斑が多発、胃の大部分が粘膜下出血で占められている。アクティブな出血は認められない。

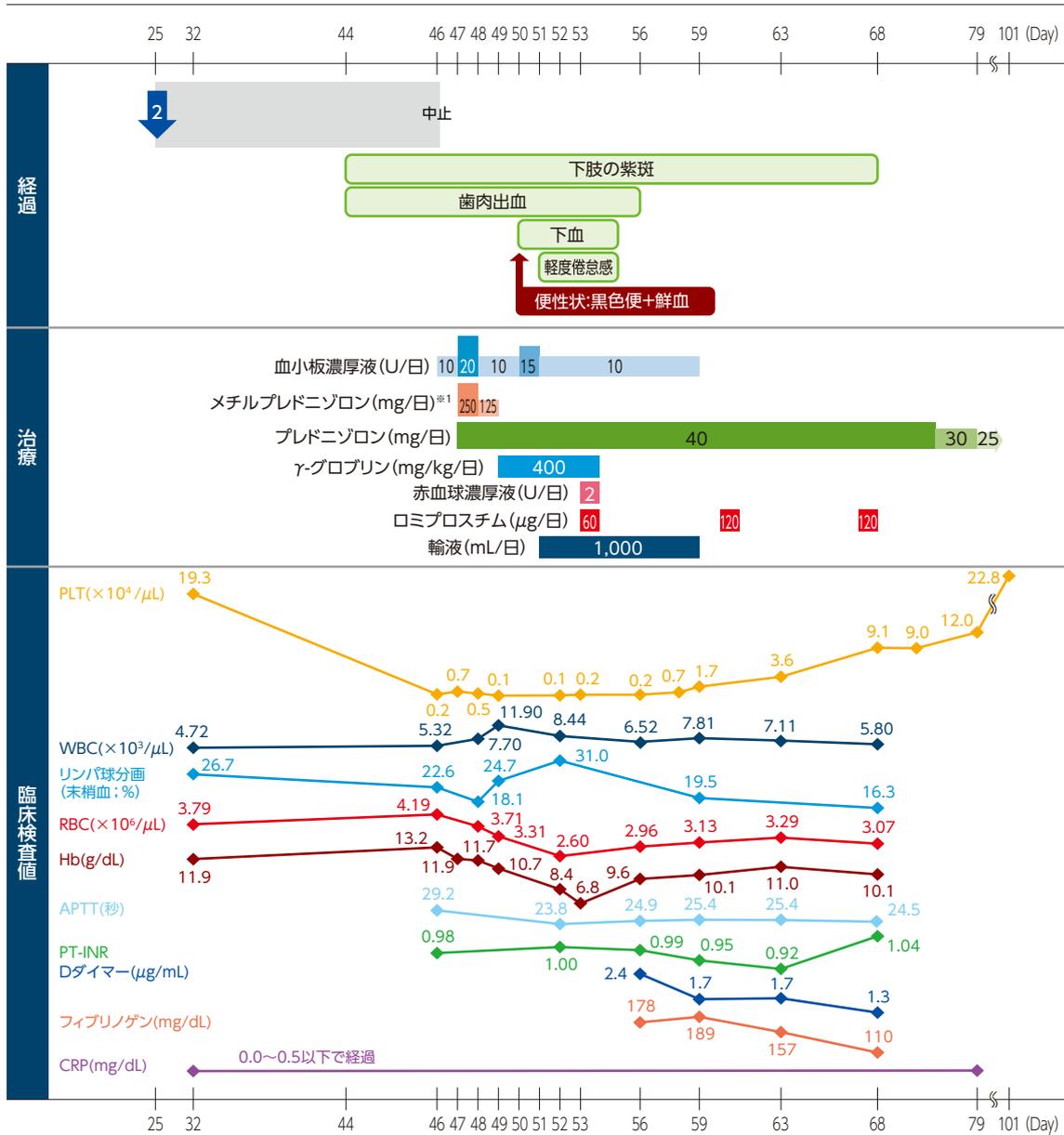
図2 骨髄検査所見 (Day 53)



巨核球の増加や低下はなく、正常である。

※1: 国内承認外使用

血液関連有害事象



専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ2回目投与後に著明な血小板減少症をきたした症例である。速やかに血液内科にコンサルテーションを依頼し、血小板濃厚液とステロイドで治療を開始するが、血小板数の回復が認められなかったため、併せて免疫グロブリン大量療法およびトロンボポエチン受容体作動薬の投与を行った。すべての治療から数日経過後、血小板数は増加傾向を認め、下血症状も改善に至った。本症例では抗血小板抗体陽性であり、その他の血小板減少をきたす疾患が否定的であることから、オプジーボによる自己免疫性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が起こっていると考えられ、ITP治療ガイド¹⁾に準じて治療を行った。

血小板減少症の病態は、血小板数 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下で出血傾向を認め、 $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下では脳出血、消化管出血などの重篤な症状をきたす危険性がある。そのため、**歯肉出血や点状出血、紫斑といった初期症状を見逃さないよう血液検査値の推移にも注意が必要と考える**。検査値の異常を認めた場合は、早期の段階で血液内科へコンサルテーションを行い治療介入することが重要である。また、症状出現時は速やかに受診するよう患者教育・指導も必要である。

1) 藤村欣吾ほか (ITP治療の参照ガイド作成委員会): 臨床血液, 53: 433-442, 2012

症例提供: 京都大学医学部附属病院 皮膚科 要石 就斗 先生
大塚 篤司 先生

症例③ オブジーボ+チロシンキナーゼ阻害薬投与により サイトカイン放出症候群を発症した症例

| | |
|-------|------------------------------|
| 年齢、性別 | 20歳代、女性 |
| 転移部位 | 下肢、肩、骨盤、胸壁、肺、脳に転移を有する胞巣状軟部肉腫 |

治療経過

脳転移に対する放射線治療後に1次治療としてスニチニブ、2次治療としてオブジーボ+パゾパニブ投与(国内未承認)。

オブジーボ1回目投与

投与後:脛骨に緩和照射を実施。

オブジーボ2回目投与

4日後:重度の倦怠感、筋肉痛、発熱、びまん性丘疹性皮疹が3日間持続し、続いて脳症が発現した。

血液検査で血小板減少、乳酸アシドーシス、腎障害、肝障害、凝固異常、各種サイトカインの増加が認められた。

<バイタル>

体温:41.0℃、心拍数:160~170 bpm、血圧:83/44 mmHg、パルスオキシメトリー:88%

<血液検査>

血小板数:127,000/μL、好中球絶対数:3,270/μL、Na:131 mmol/L、Cre:1.09 mg/dL、
BUN:21 mg/dL、乳酸:3.1 mmol/L、AST:134 U/L、CRP:4.97 mg/L

<血栓・止血検査>

PT-INR:1.6、APTT:49.2秒、フィブリノゲン:194 mg/dL

<生理活性物質>

IL-1b:16 pg/mL、IL-2:3 pg/mL、IL-4:8 pg/mL、IL-5:2 pg/mL、IL-6:45 pg/mL、IL-8:125 pg/mL、
IL-10:128 pg/mL、IFN-γ:660 pg/mL、TNF-α:3 pg/mL、GM-CSF:1 pg/mL

4~6日目:急速輸注、広域抗生物質、ヒドロコルチゾン投与、6日目にトシリズマブ^{*1}(4 mg/kg)を追加、メチルプレドニゾロンに変更した。サイトカイン放出症候群に対する治療開始48時間後に発熱が改善し、CRPが低下した。

9日後:再び発熱したため、トシリズマブ^{*1}8 mg/kgを投与した。

11日目:副腎皮質ステロイドを漸減することとし、退院となった。

14日目:血液検査で血球数、凝固、肝機能は正常、無症状であった。

25日目:頭痛、複視、悪心が発現。MRIで新規病変はないことを確認。

血小板数:98,000/μL、フィブリノゲン:106 mg/dL

デキサメタゾン投与を開始後、48時間で検査値は正常化した。

サイトカイン放出症候群の出現から2ヵ月後、パゾパニブ単剤で治療を継続中。

専門医からのコメント

本症例はオブジーボ2回目投与の4日後に持続する高熱、血小板減少、凝固異常、ILの著明な増加などサイトカイン放出症候群の典型的な所見が発現し、副腎皮質ステロイド、トシリズマブ^{*1}を投与して改善に至った症例である。幸い、敗血症や血球貪食症候群などには至らなかったが、免疫チェックポイント阻害薬使用時はサイトカイン放出症候群が起こり得ることに留意が必要である。

Rotz SJ, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12)より作成

*1:トシリズ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・キャッ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。



監修医からのメッセージ

オブジーボ、ヤーボイのような免疫チェックポイント阻害薬の使用が拡大するにつれて、血液関連有害事象の発現が報告されるようになりました。オブジーボ、ヤーボイ投与後に発現が報告された血液関連有害事象には、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、無顆粒球症/発熱性好中球減少症、赤芽球癆、血球貪食症候群などがあり、さまざまな病態の血球減少とそれに伴う症状が発現します。これらの血液関連有害事象は決して発現頻度が高いわけではありませんが、急速に増悪して重篤または死に至ることも珍しくありません。実際、本邦における市販後の副作用集計では前述したすべての血液関連有害事象の発現が報告されていますが、そのほとんどが重篤例でした。

オブジーボ、ヤーボイを使用する時はこれらの血液関連有害事象が起こり得ることを念頭に置いて治療を進める必要があります。発現を示唆する検査所見や症状を認めたら、いったんオブジーボ、ヤーボイの投与を中止して必要な対処や追加検査を行いつつ、血液内科専門医にコンサルトしてください。免疫チェックポイント阻害薬による血液関連有害事象のマネジメントについて世界的にコンセンサスを得られた方法は確立されていませんが、副腎皮質ステロイドが広く使用されており、ステロイド抵抗性の場合はその他の免疫抑制剤の使用が報告されています¹⁻⁵⁾。重大な転帰を回避するためにも、有効性が報告されている治療法を用いて速やかな改善に努めることが重要です。

1) Michot JM, et al. Eur J Cancer. 2019; 122: 72-90

2) Omar NE, et al. Front Immunol. 2020; 11: 1354

3) Shiuan E, et al. J Immunother Cancer. 2017; 5: 8

4) Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126

5) Leaf RK, et al. Am J Hematol. 2019; 94: 563-574

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

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)
- 5. 1 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 5. 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5. 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
- 5. 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5. 5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 5. 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 7 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 5. 8 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5. 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 11 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

- (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
 - 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html>
 - 5. 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
 - 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
 - 5. 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
 - 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
 - 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
 - 5. 22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
 - 5. 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
 - 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
 - 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
 - 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium
- ## 6. 用法及び用量
- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・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。[11.2参照]

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]

9.4 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、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。

9.8 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 その他の副作用

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

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|--|---|--|-----------|
| 血液及びリンパ系障害 | 好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症 | リンパ球減少症 | リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症 | |
| 心臓障害 | | | 頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長 | |
| 耳及び迷路障害 | | | 回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感 | |
| 内分泌障害 | | | 性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性 | |
| 眼障害 | | 眼乾燥 | 霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上眼瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病 | |
| 胃腸障害 | 悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛 | 消化不良、口内乾燥 | 腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻 | |
| 全身障害 | 疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感 | 浮腫、粘膜炎、発熱、無力症、倦怠感 | 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、低リン血症、低カルシウム血症 | 糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛 | 筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下 | シェーグレン症候群 |
| 精神・神経系障害 | 味覚異常 | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻 | 失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺 | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加、蛋白尿 | 頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎 | |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 | | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害 | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、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、手足症候群 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰 | 白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑 | |
| 血管障害 | | 高血圧 | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧 | |
| その他 | | 体重減少 | 血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、寝汗、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 間質性肺炎

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(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、リバーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 口内炎 |
| 内分泌 | | 甲状腺機能亢進症 | 性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コル チゾール減少、血中コルチコ ロピン減少、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