

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 8

大腸炎

[監修]

浜本 康夫 先生

慶應義塾大学医学部
腫瘍センター 准教授

[総監修]

金井 隆典 先生

慶應義塾大学医学部
消化器内科 教授



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

大腸炎

[監修]

浜本 康夫 先生

慶應義塾大学医学部
腫瘍センター 准教授

[総監修]

金井 隆典 先生

慶應義塾大学医学部
消化器内科 教授

Contents

大腸炎

● irAEの早期発見のために

1 病態	2・3
病態と臨床症状	2
腸管免疫機構における 免疫チェックポイント阻害薬の作用	3
2 関連する検査と特徴的な所見	4~9
早期発見のポイント	4
検査の流れ	4
診断に必要な検査	6
消化器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・11
診断フロー	10
鑑別すべき疾患	11
2 治療	12~16
対処法のポイント	12
参考 胃腸関連有害事象の 対処法アルゴリズム	14
参考 対処法Q&A	15

● 臨床からの実例	18~34
------------------	-------

大腸炎

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状^{1,2)}

消化管は、水分・食物の消化、吸収に加え、GALT (Gut-associated lymphoid tissue: 腸管関連リンパ組織の総称) と呼ばれるリンパ装置を持ち、管腔内の細菌・食餌性抗原などに対する免疫応答を調整することで、恒常性を保つ機能を持っています。こうした消化管の免疫恒常性が破綻し、免疫が活性化した状態を「炎症性腸疾患 (IBD)」と呼び、広義の炎症性腸疾患として、原因が特定される「特異性腸炎」と、原因が不明な「非特異性腸炎」に分類されます。非特異性腸炎の中に「潰瘍性大腸炎 (UC)」と「クローン病 (CD)」があり、狭義の炎症性腸疾患と呼称することが多くなりました。

また、炎症性腸疾患の発症には、遺伝因子、環境因子、免疫、腸内細菌などが関与していると考えられています (図1)。

オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎は、上記のような炎症性腸疾患に非常に類似した病態を呈し、重症化して消化管穿孔などに至ることがありますので、大腸炎が疑われた場合には早期診断をして治療を行うことが重要です。一方で、オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎の初期の消化器症状は、下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便などで、他の原因による大腸炎と大きな違いはみられません (表1)。そのため、早期診断のためには他疾患や感染性腸炎との鑑別が重要なポイントとなり、また、治療に関しても他の原因による下痢や大腸炎とは異なる対処が必要とされます。

本irAEアトラスでは、オブジーボやヤーボイによる大腸炎の検査と診断、治療のポイント、および実際の臨床症例などをご紹介します。

図1 炎症性腸疾患の病因³⁾

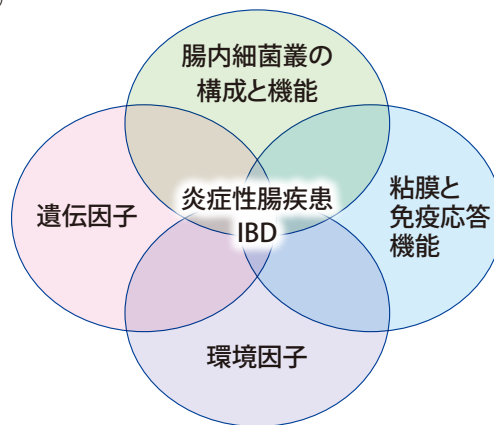


表1 オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎の初期の消化器症状と臨床検査値異常⁴⁾

主な自覚症状	便の異常 (下痢、軟便、粘液便、血便など)、通常より頻回の便通、腹痛、発熱、便失禁
臨床症状/所見	腹部の圧痛、筋性防御などの腹膜刺激症状
臨床検査値異常	CRP上昇など

4)を参考に作成

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。またヤーボイの電子添文において、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔に関連する[警告]、下痢、大腸炎に関連する[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。
オブジーボ:大腸炎、重度の下痢、小腸炎 ヤーボイ:大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢

1) 新井万里、金井隆典:IBDを日常診療で診る 炎症性腸疾患を疑うべき症状と、患者にあわせた治療法、p24-26、2017年、羊土社

2) 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

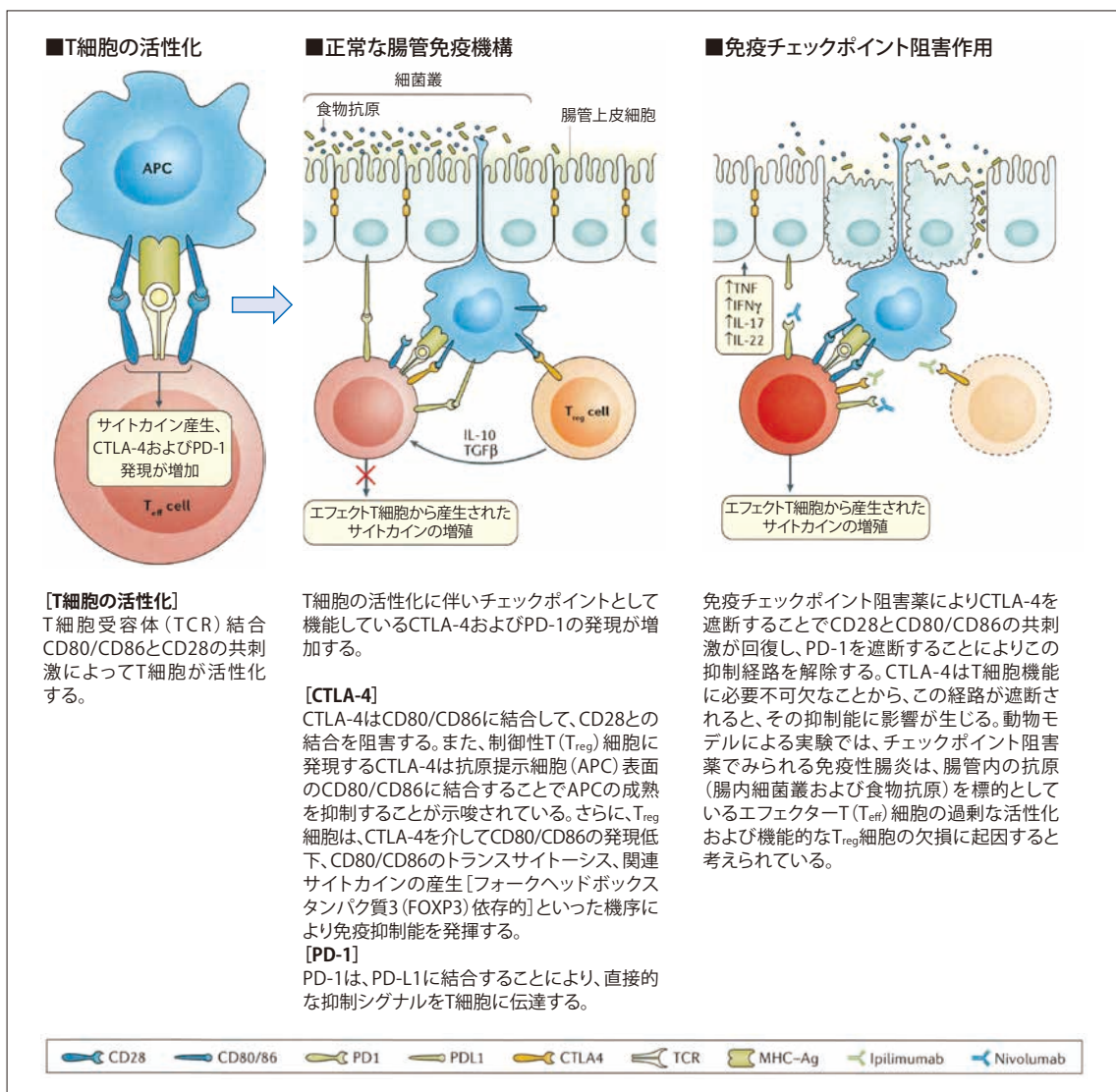
3) Roberts-Thomson IC. JGH Open. 2019; 3: 274-276

4) 西川佳孝ほか:Visual Dermatology, 15: 606-609, 2016

腸管免疫機構における免疫チェックポイント阻害薬の作用

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は、CTLA-4経路または／およびPD-1経路を遮断することにより、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化およびがん細胞に対する細胞傷害性を増強することで抗腫瘍効果を示します¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬の投与でみられる大腸炎などの免疫性腸炎については、動物モデルから腸管内の腸内細菌叢および食餌性抗原を標的としたエフェクターT細胞の過剰な活性化や機能的なT_{reg}細胞の欠損に起因することが考えられています(図1)²⁾。

図1 腸管免疫機構における免疫チェックポイント阻害薬の作用²⁾



Reprinted by permission from Springer Nature., Nat Rev Gastroenterol Hepatol., Samaan MA et al., COPYRIGHT 2018.

1) Okazaki T, et al. Int Immunol. 2007; 19: 813-824
 2) Samaan MA., Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology, 2018

② 関連する検査と特徴的な所見

早期発見のポイント

- 腹痛や便性状（特に血便を示唆する便の色の变化）・便回数の変化などの訴えは、軽微であっても注意してください。
- 患者・家族には、下痢などの症状が発現したら、必ず主治医に連絡するよう指導してください。
- 粘液便、血便、腹痛、発熱を伴う下痢を認めた場合は大腸炎を疑ってください。
- 治療中に下痢を認めた場合には、薬剤性腸炎を念頭におき、炎症反応の程度（白血球数、CRP、ESR）や腸管粘膜からの出血（血便、貧血）、体重、栄養状態の程度（血中アルブミンなど）について確認してください。

検査の流れ

オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎の初期の消化器症状は、下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便などが認められ、他の病因による大腸炎と大きな違いはみられません。急速に悪化して消化管穿孔などを起こすことがありますので、注意が必要です。そのため、治療中に下痢などの消化器症状がみられた場合には、その重症度（CTCAE Grade分類）を評価し、Grade 2以上の場合は、消化器専門医にコンサルトをお願いします。

オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎と診断するための検査には、①血液検査による炎症反応の確認、②便・血液培養による感染症の確認、③内視鏡検査や病理組織検査などによる炎症所見の確認などがあります。



専門医からの One Point アドバイス

- がん薬物療法による代表的な消化器症状の1つに、消化管粘膜障害による下痢がありますが、オブジーボやヤーボイによる下痢は炎症性の症状を呈する 경우가多く、化学療法や分子標的薬によるものと病態や対処法が異なります(表1)。
- 中でもオブジーボやヤーボイによる下痢に対する治療として止痢剤のロペラミド^{※1}を投与する際には、下痢の症状がマスクされ、症状の重症化を見逃してしまうことがあるため、十分な注意が必要です。また、ロペラミド^{※1}は、「感染性下痢」および「潰瘍性大腸炎」に対して原則禁忌となっており、特に処方が必要となる場合には慎重に投与してください。
- 腹痛、粘液便、血便、発熱を伴う下痢を認めた場合には、特に大腸炎が疑われますので、注意が必要です。

表1 がん薬物療法別下痢における病態の特徴

薬物療法の種類	化学療法/分子標的薬 ¹⁾		オブジーボ/ヤーボイ ²⁾
	早発性下痢	遅発性下痢	炎症性下痢
下痢の種類	一過性:多くは投与当日~翌日までに消失	抗がん剤投与後、数日~14日ほど経過してから発現。発現頻度は頻回で、その期間は数日以上に及ぶ	投与直後から数ヵ月まで様々である。
発現時期、頻度			
原因	抗がん剤によるコリン様症状により消化管の副交感神経が刺激され、腸管蠕動が亢進するため	抗がん剤やその代謝物により腸管粘膜上皮の絨毛が萎縮、脱落するため	腸管免疫システムのバランスが崩れることにより炎症性サイトカインの活性が上昇するため(13ページ 図1)
注意点	発現強度は重篤ではないが、患者にとっては不快	重篤な感染症を合併し、致死性となる場合がある	ヤーボイ投与終了後から数ヵ月経過後に発現し、死亡に至った例もある
便性状	水様便	多量の水様便、24時間以内に7回以上の水様便を認める場合は、脱水や腸管粘膜の傷害を合併していることが多い	水様便、粘液便、血便を伴うことあり
対処法	アトロピン硫酸塩を予防投与	ロペラミド ^{※1} 、アヘンチンキなど	ステロイド、免疫抑制剤(インフリキシマブ ^{※2} など)

※1:ロペラミドの電子添文より抜粋

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 出血性大腸炎の患者[腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。]
2. 抗生物質の投与に伴う偽膜性大腸炎の患者[症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。]
3. 低出生体重児、新生児及び6ヵ月未満の乳児[外国で、過量投与により、呼吸抑制、全身性痙攣、昏睡等の重篤な副作用の報告がある。]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

1. 感染性下痢患者[治療期間の延長を来すおそれがある。]
2. 潰瘍性大腸炎の患者[中毒性巨大結腸を起こすおそれがある。]
3. 6ヵ月以上2歳未満の乳幼児[「小児等への投与」の項参照]

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

1) 宮城悦子、坪井正博:がん化学療法クリティカルポイント対応マニュアル、p95-99、2013年、じほう

2) 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

診断に必要となる検査

1. 血液検査による炎症反応の確認

オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎を診断するためには、まず血液検査で白血球、赤血球沈降速度 (ESR)、C反応性蛋白 (CRP) などを測定して炎症反応を確認するとともに、赤血球やヘモグロビンより腸管粘膜からの出血を、アルブミンなどからは栄養状態を確認します。

検査項目	基準値 ^{1,2)}	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	
血液 (炎症)	WBC (白血球)	3.3~8.6 ×10 ³ /μL	↑	炎症性疾患がある場合、著しく増加し、感染症が疑われる	●	●	●	●
	ESR 赤血球沈降速度 (赤沈)	成人男性: 2~10 mm/hr 成人女性: 3~15 mm/hr	↑	炎症性疾患をかなり鋭敏に反映するため、臨床的意義は大きい。個人差がある点に留意が必要	●		●	●
	CRP (C反応性蛋白)	0.00~0.14 mg/dL	↑	炎症性疾患がある場合、著しく増加し、感染症が疑われる	●	●	●	●
血液 (貧血)	RBC (赤血球)	男性: 4.35~5.55 ×10 ⁶ /μL 女性: 3.86~4.92 ×10 ⁶ /μL	↓	出血による貧血が疑われる。RBC値だけを指標にした場合、鉄欠乏性貧血を見落とすことがあるので、平均赤血球容積 (MCV) などの赤血球恒数の測定が有用となる	●	●	●	●
	Hb (ヘモグロビン)	男性: 13.7~16.8 g/dL 女性: 11.6~14.8 g/dL	↓	出血による貧血が疑われる	●	●	●	●
血液 (栄養状態)	TP (総蛋白)	6.6~8.1 g/dL	↓	膠質浸透圧の維持や生体の防御機能などに関与し、健康、栄養状態の総合指標となるため、何らかの生体異常をスクリーニングする際に用いられる。 ・栄養不足性: 栄養摂取不足、悪液質、腸呼吸不良症候群 ・肝障害性: 急性・亜急性肝炎、肝硬変 ・蛋白漏出性: ネフローゼ症候群、蛋白漏出性胃腸症、浸出性びまん性皮膚疾患 ・異化亢進性: 急性感染症、慢性消耗性疾患 ・体内分布の異常: 全身性浮腫、日焼け	●	●	●	●
	ALB (アルブミン)	4.1~5.1 g/dL	↓	肝臓で合成される水溶性の蛋白質で、血清中の蛋白質のうち最も量が多く50~70%を占め、膠質浸透圧の維持や血中の様々な物質を運搬する機能を有する。総蛋白と同様、健康、栄養状態の総合指標となる	●	●	●	●

*: 治療中のモニタリング項目

1) 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
2) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂

2. 便・血液培養による感染症の確認

下痢や腹痛といった症状をもとに「感染性腸炎」を「免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎」と誤診し、ステロイドや免疫抑制剤を使用した場合、感染症が増悪する危険性があるため、血液や便の培養検査によって感染症を除外しておく必要があります(表1)。また、感染性腸炎では、原因となる細菌やウイルスの種類によって検査方法が異なるため、細菌やウイルスを指定して検査を依頼することが重要となります。特に*Clostridium difficile* (CD) やCytomegalovirus (CMV) による腸炎の鑑別は重要となります。

表1 感染性腸炎の特徴と鑑別のポイント

疾患	症状、臨床上的特徴	鑑別ポイント
細菌感染による大腸炎 ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・突然発症の発熱、悪寒、下痢、血便(カンピロバクター、赤痢菌、サルモネラ、大腸菌、エルシニア、エロモナス、プレジオモナス) ・O157:H7 大腸菌は虚血性腸炎に似た区域性腸炎、または頻度は少ないがびまん性腸炎を起こす ・ほとんどは自然に治癒する 	<ul style="list-style-type: none"> ・病歴と便培養の結果
<i>Clostridium difficile</i> 感染症 (CDI) ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便もしくは水様性の下痢と下腹部痛 ・微熱と白血球増多はよくみられる ・しばしば抗菌薬服用の病歴もしくは入院歴がある ・内視鏡で偽膜を認める 	<ul style="list-style-type: none"> ・大腸内視鏡検査で偽膜 ・便検査でCD毒素陽性
Cytomegalovirus (CMV) 腸炎 ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、下血、粘血便、発熱 ・内視鏡で打ち抜き様潰瘍、不整形潰瘍、輪状傾向潰瘍、縦走潰瘍、帯状潰瘍、アフタ、偽膜などを認める 	<ul style="list-style-type: none"> ・生検で封入体を確認、antigenemia法で陽性
寄生虫 ^{5,6)} (赤痢アメーバ、クリプトスポリジウム、ランブル鞭毛虫など)による感染症	<ul style="list-style-type: none"> ・赤痢アメーバによる感染症:典型的な症状は、不定期の潜伏期間(数日~数ヵ月)ののち、腹痛、下痢にて発症。重症例では腸粘膜組織傷害による粘液を伴う血便、特徴的なイチゴゼリー状粘血便が1日数回~数10回みられる 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景の問診を行い、糞便の顕微鏡検査、大腸内視鏡検査、病理検査などから原虫を検出
	<ul style="list-style-type: none"> ・クリプトスポリジウムによる感染症:潜伏期は3~7日で激しい下痢、腹痛を主症状とし、嘔吐、微熱を伴うことが多い。血便はみられない 	<ul style="list-style-type: none"> ・シヨ糖(遠心)浮遊法、抗酸染色法による顕微鏡検査、病理検査などから原虫を検出
	<ul style="list-style-type: none"> ・ランブル鞭毛虫による感染症:赤痢アメーバとは異なり、組織侵入性はなく血便はみられない。2~8週間の潜伏期ののち、下痢を発現し、小腸の広範な感染では吸収障害を伴う脂肪性下痢がみられることがある。胆嚢炎症状、肝機能障害を示すこともある 	<ul style="list-style-type: none"> ・直接顕微鏡検査により原虫を検出

3) 小林健二:内科, 166:559-564, 2015

4) 大川清孝ほか:Medical Practice, 29(7):1130-1134, 2012

5) 吉田真一ほか編, 戸田新細菌学, 33版2刷, 2009年, 株式会社南江堂

6) 熱帯病治療薬研究班, 寄生虫症薬物治療の手引き2020, 改訂第10.2版, 2020年, 日本医療研究開発機構

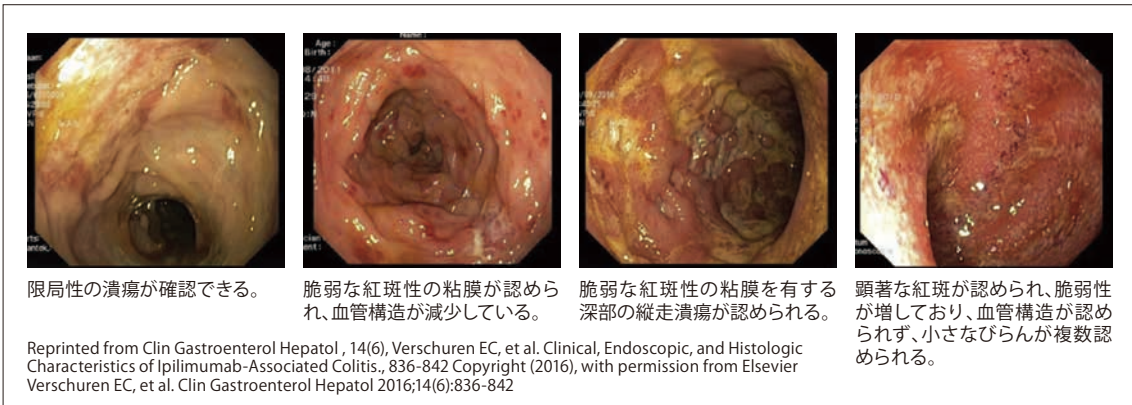
3. 内視鏡検査や病理組織検査などによる炎症所見の確認

オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎の診断には、下部消化管内視鏡検査や病理組織検査による炎症所見の確認が診断に役立ちます。

[下部消化管内視鏡検査]

ヤーボイによる大腸炎の特徴的なパターンとして、腸管粘膜肥厚、腸間膜血管のうっ血や腸液貯留を認める「びまん性腸炎パターン」と、S状結腸の既存の大腸憩室症の区域における区域性かつ局在性の壁肥厚、腸間膜血管のうっ血を認める「大腸憩室症を伴う区域性腸炎パターン」などが報告されています⁷⁾。ヤーボイによる大腸炎の特徴的な内視鏡画像を図1に示します。

図1 ヤーボイによる大腸炎の特徴的な内視鏡画像⁸⁾



8)を改変

■内視鏡検査における注意点

- ・オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎では、重症の場合、腸壁が脆弱となっているため、内視鏡検査による穿孔のリスクがあります。内視鏡検査依頼時は施行医に穿孔リスクに注意して検査を行うように伝えてください。

[CT検査]

免疫チェックポイント阻害薬では腸管浮腫による壁肥厚がみられることがあるので、腹部CT検査で腸管壁の肥厚を確認しておくといでしょう(表2)。

表2 腸管壁肥厚の評価基準(CT検査)⁷⁾

	腸管壁の厚さ
軽度	4~8 mm
中等度	8~12 mm
重度	>12 mm

7)より作表

[病理組織検査]

大腸炎の確定診断には、病理組織による炎症所見の確認が役立ちます。ヤーボイによる腸炎39例で報告された病理組織検査では、A.好中球性炎症のみ(46%)、B.リンパ球性炎症のみ(15%)、C.好中球性炎症とリンパ球性炎症の混合(38%)の3パターンが報告されています。

A.好中球性炎症は陰窩炎を主な特徴とし、症例の33%で陰窩膿瘍が認められました。特にリンパ球性炎症が同時にみられた場合は、陰窩において顕著な好酸球の存在が認められました。3例で肉芽腫がみられました。B.リンパ球性炎症は陰窩上皮内のCD8陽性T細胞増加および粘膜固有層のCD4陽性細胞増加を特徴としていましたが、後者の所見は非特異的なものでした⁹⁾。

消化器専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- オプジーボ、ヤーボイの投与開始前に、下痢や腹痛などの消化器症状や検査結果で異常が認められる場合は、投与開始の可否について、消化器専門医にコンサルトしてください。
- オプジーボ、ヤーボイによる治療中に、Grade 2以上の消化器症状(下痢など)を認めた場合や大腸炎が疑われた場合は、速やかに消化器専門医にコンサルトしてください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボ、ヤーボイによる大腸炎の初期の消化器症状は他の原因による消化器症状と大きな違いはありませんが、**数日単位で急速に重症化**することがあります。
- そのため、オプジーボ、ヤーボイで治療中の患者さんには、**下痢や腹痛などの消化器症状**がみられた場合には、**速やかに主治医に連絡**するようお伝えください。
- **消化器症状が持続する場合には、オプジーボ、ヤーボイ投与を延期または中止し、消化器専門医にコンサルト**してください。

●消化器専門医に相談/紹介する際に伝えていただきたいこと

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> オプジーボ、ヤーボイ投与開始前後の治療経過 | <input type="checkbox"/> 各種検査結果の要点 |
| <input type="checkbox"/> 相談/紹介する前の処置内容 | <input type="checkbox"/> 患者さんの自覚症状、他覚所見の変化 |
| <input type="checkbox"/> 他のirAE症状の有無 | |

7) Kim KW, et al. Am J Roentgenol. 2013; 200: W468-474

8) Verschuren EC, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(6): 836-842

9) Beck KM, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 2283-2289

● irAEの適切な対処法

1 診断方法

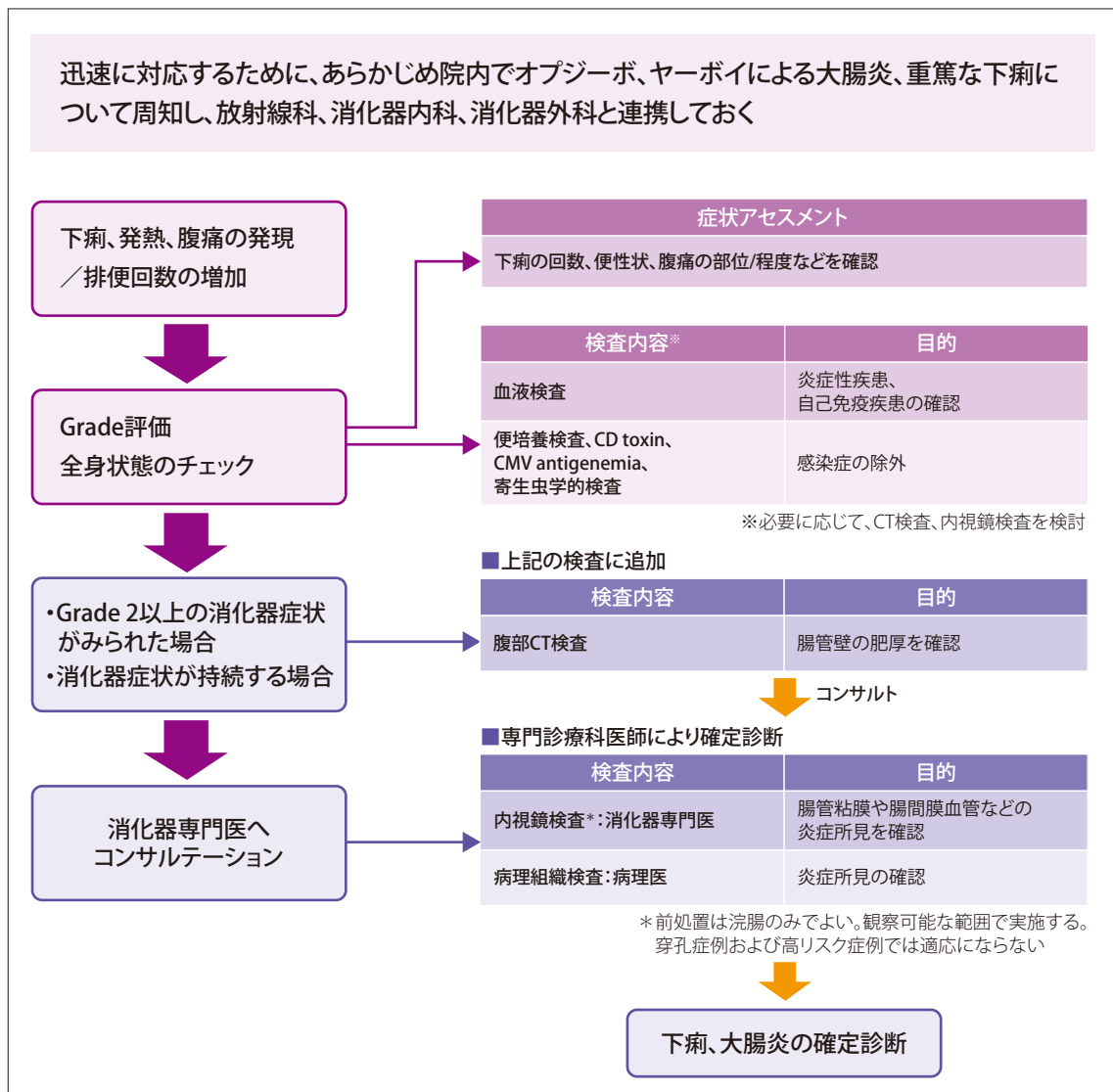
診断フロー

血液検査で炎症反応が認められ、細菌培養検査等で感染性の下痢が除外された場合には、オブジーボ、ヤーボイによる下痢である可能性が高いと考えられます。

下痢症状に加えて、腹痛や粘液便、血便、発熱がみられる場合は、大腸炎を疑います。オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎では、腹痛が突然発現し、消化管穿孔などの緊急処置を要することがあるため、Grade 2以上の消化器症状がみられた場合は、速やかに消化器専門医へのコンサルトをお願いします。

また、感染性の下痢の除外とともに、下部消化管内視鏡検査や病理組織検査などで、他の大腸炎を除外した場合には、オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎であると診断されます。

図1 大腸炎、炎症性の下痢の診断フローチャート¹⁾



1)を参考に作図

1) 西川佳孝ほか: Visual Dermatology, 15: 606-609, 2016

鑑別すべき疾患

オプジーボやヤーボイ治療中の下痢は、薬剤による炎症性の腸炎を念頭に、感染性腸炎などその他の可能性を除外し、病歴、血液検査、便検査、画像検査、病理検査などの所見を総合して確定診断を行います(表1)。

表1 鑑別すべき疾患と検査項目¹⁾

鑑別診断	検査項目
細菌性腸炎、ウイルス性腸炎	便培養、血液培養
<i>Clostridium difficile</i> 関連性腸炎	CD toxin、内視鏡
Cytomegalovirus (CMV) 腸炎	下部消化管内視鏡検査による生検 (採血によるCMV antigenemia)
虚血性腸炎	CT検査、内視鏡
炎症性腸疾患	下部消化管内視鏡検査および生検
寄生虫(赤痢アメーバ、クリプトスポリジウム、ランブル鞭毛虫など)による感染症	患者背景の問診、糞便の肉眼観察、直接顕微鏡検査、大腸内視鏡検査および生検

1)を参考に作表

1) 西川佳孝ほか: Visual Dermatology, 15: 606-609, 2016

2 治療

1. 感染性腸炎と診断された場合

治療は、感染性腸炎の原因菌もしくはウイルスに基づき、まずは感染症の治療を優先してください。感染症が完治してから、オブジーボ、ヤーボイの再投与を検討してください。

2. 大腸炎、下痢と診断された場合

数日単位で、症状が重症化することがありますので、できるだけ早く診断を行い、重症度に応じた治療を行ってください。14ページのアルゴリズム(図1)を参考にして、適切な処置を行ってください。

一般的な潰瘍性大腸炎の場合は、5-アミノサリチル酸(ASA)による治療も行われますが、オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎、下痢の治療は、ステロイドの投与が中心となり、Gradelによってステロイドを増量したり、ステロイドが著効しない場合は、速やかにインフリキシマブ^{*1}の投与を検討します。

下痢の重症度によっては絶食補液の施行など、補液療法も検討してください。絶食補液療法による腸管の安静の確保、便の回数、量、性状や腹部症状の観察を行ってください。食事再開時は、症状の確認を行いながら、食事形態を徐々に上げるようご配慮ください。

注意点 高用量のステロイドを投与することがありますので、日和見感染を予防するために、ST合剤の投与や血糖管理を検討してください。特に高齢者や糖尿病の患者さんでは、腸管粘膜に炎症や浮腫が生じたことによりbacterial translocation(用語解説:13ページ)を引き起こす可能性がありますので、発熱や炎症所見が増悪したときには、必要に応じて感染症専門医に相談を行い、適切な抗菌薬投与を行ってください。

対処法のポイント

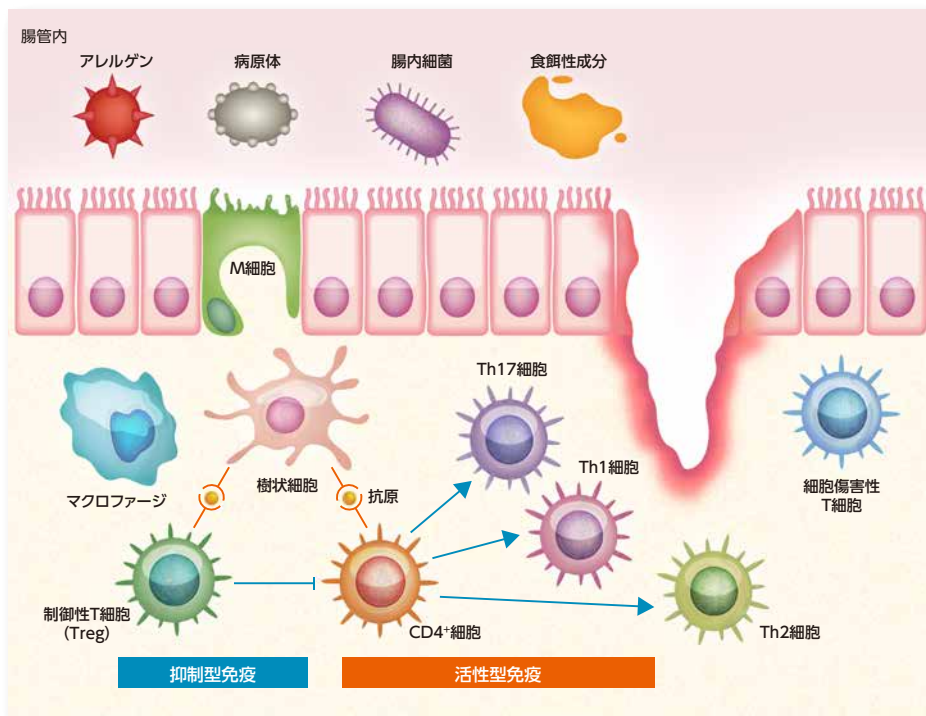
- オブジーボ、ヤーボイによる治療中は**下痢や大腸炎に関して注意深くモニタリング**を行ってください。
- **Grade 2以上**の下痢や大腸炎がみられた場合には、**オブジーボ、ヤーボイを休薬または中止し、速やかにステロイドの投与を検討**してください。
- オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎では、**症状が急激に増悪することがあるため、ステロイドは躊躇せず投与し、症状が改善したら1ヵ月以上かけて漸減**してください。ステロイドの初回投与量で改善しない場合は、投与量を増量することになりますが、その際には**漸減期間が長期になるため、糖尿病合併例では漫然とステロイドを使用せず、早期にインフリキシマブ^{*1}の投与も考慮**してください。
- オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎ではステロイドの治療効果があっても、下痢が持続することがあります。下痢の状態のみで治療効果を判断するのではなく、**CTや内視鏡検査で腸の炎症に対する治療効果も確認した上で、ステロイドの継続や中止を検討**してください。

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

腸管における免疫機構

腸管は常在の腸内細菌や病原体食餌性抗原に常に曝露されている臓器であり、身体の内にながら常に外界と接している特殊な環境下にあります。腸管粘膜には多くの免疫担当細胞が集簇しており、中でもマクロファージと樹状細胞は、抗原認識や異物処理といった自然免疫をつかさどる重要な役割を担っています。さらに腸管には腸管上皮細胞が構造的、機能的バリアとして存在し外来抗原から宿主を守っています¹⁾。近年、腸管上皮細胞や腸管マクロファージ、樹状細胞が病原体の侵入を防ぐだけでなく、有害異物を排除する「活性型免疫」と寛容を誘導するための「抑制型免疫」がバランスを取りながら恒常性が維持されていることが解明され、その破綻が炎症性腸疾患 (IBD) の発症に関与している可能性が指摘されてきています (図1)²⁾。腸管バリアが破綻し、病原体が侵入した場合には、bacterial translocationと呼ばれ、敗血症などの感染症の原因となることがあります³⁾。

図1 腸管における免疫機構



2)を参考に作図

用語解説 bacterial translocation⁴⁾



腸管内細菌が粘膜バリアを通過して、体内に移行する状態。発現の背景には、全身的な栄養不全や種々のストレス、消化管疾患などによる全身性・局所性免疫能低下、肝の網内系機能低下、腸粘膜萎縮などがある。当初は、感染源不明の敗血症や多臓器不全の原因として注目された。最近ではより広い範囲にとらえ、細菌そのものだけでなく、腸管内のtoxinの移行により、腸管の粘膜やリンパ節で産生されたサイトカインが引き起こすSIRS(全身性炎症反応症候群)を含む場合がある。これらを防ぐための経腸栄養の効果が議論されている。

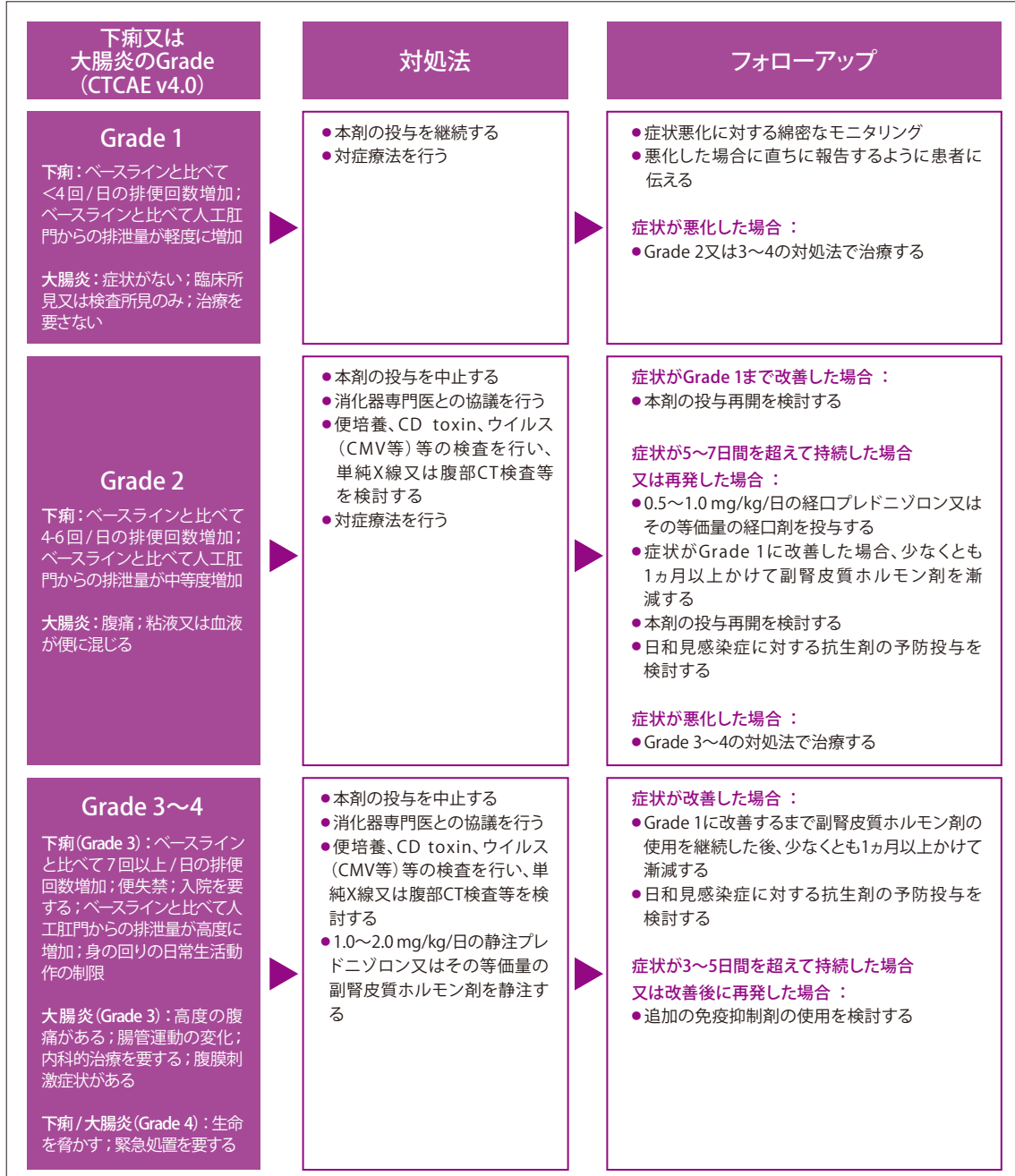
1) 金井隆典ほか: 日内会誌, 98:12-17, 2009

2) 谷口克 監、標準免疫学 第3版、p198、2013年、医学書院

3) Deitch EA. Surgeon. 2012; 10 (6) : 350-356

4) 日本救急医学会医学用語解説集より <https://www.jaam.jp/dictionary/dictionary/word/1120.html> (2023年4月アクセス)

参考 | 図1 胃腸関連有害事象の対処法アルゴリズム^{§,1)}



§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤（インフリキシマブ^{※1}5 mg/kg）の併用が設定されていました。（注意：インフリキシマブは穿孔又は敗血症の症例へは使用すべきではありません。）

なお、投与後に発現した大腸炎に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

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

1) 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

参考 | 対処法Q&A

Q1：ヤーボイの投与開始から2ヵ月を経過して、Grade 3の下痢が発現しました。投与開始数ヵ月を経過しても、ヤーボイによる下痢や大腸炎が発現することはあるのですか？

A：海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、イピリムマブ3 mg/kg群のGrade 3以上の下痢・大腸炎等は、イピリムマブ投与開始の5~13週(中央値:8週)に発現し、症状発現から4日から22週(中央値:4週)で回復しました。そのため、ヤーボイによる下痢大腸炎は投与開始後数ヵ月を経過しても発現することが考えられます¹⁾。

Q2：オブジーボやヤーボイによる下痢や大腸炎の発現頻度や重症度に違いはあるのですか？

A：未治療の進行悪性黒色腫患者を対象としたCheckMate 067試験で報告された副作用をみると、下痢の全発現率は、オブジーボ群で19.2 % (60/313例)、うちGrade 3/4が2.2 % (7/313例)、ヤーボイ群で33.1 % (103/311例)、うちGrade 3/4が6.1 % (19/311例)でした。また大腸炎の全発現率は、オブジーボ群で1.3 % (4/313例)、うちGrade 3/4が0.6 % (2/313例)、ヤーボイ群で11.6 % (36/311例)、うちGrade 3/4が8.7 % (27/311例)でした²⁾。

Q3：オブジーボによる治療中に、Grade 2の下痢が発現し1週間続いています。現在、他の原因による下痢かどうかの鑑別が、まだできていません。鑑別診断前でも、ステロイドの投与を開始した方がよいですか？

A：オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎は急速に悪化することがありますので、下痢や腹痛、血便などの消化器症状が続く場合には、鑑別診断前でも、躊躇せずステロイドを投与してください。また、消化器専門医にコンサルトし、速やかに画像検査を含め、鑑別診断を行ってください¹⁾。

Q4：ヤーボイによる治療中にGrade 2の下痢が発現し約10日間継続しています。血液培養により細菌性腸炎であることが確認されたのですが、ヤーボイによる治療を継続してもよいですか？

A：細菌性腸炎の治療を行うとともに、ヤーボイによる治療は感染が沈静化するまで休んでください。

Q5：オブジーボによる下痢と大腸炎に対して、ステロイドの投与を開始しましたが、下痢症状の改善がみられません。ステロイドの投与を継続してもよいですか？

A：オブジーボ、ヤーボイによる大腸炎が重症化すると、腸粘膜が広く脱落するため、ステロイドにより炎症が改善しても、腸粘膜が再生するまでは水分が吸収されず、下痢が続くことがあります。一方、ステロイドにより炎症が改善しないため、下痢が続くこともあります。そのため、下痢の状態のみでは、ステロイドの効果を判断せず、内視鏡やCTなどで炎症の改善の有無を確認してから、ステロイドの継続、中止を決めてください¹⁾。

Q6：ヤーボイやオブジーボによる下痢や大腸炎に対するステロイドの投与量と漸減方法を教えてください。

A：「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針³⁾」では、炎症反応や症状が強い場合は、「プレドニゾロン1日30~40 mgの経口投与を行い、明らかな治療効果が得られたら、20 mgまで漸減し、以降は2週間ごとに5 mg程度ずつ減量する」とされています。漸減の目安として、1~2週の間隔で5~10 mgずつ徐々に減量します⁴⁾。

Q7：ステロイドを投与しても、オプジーボによる大腸炎の改善がみられないのですが、どのような治療を行えばよいですか？

A：ステロイド治療で効果が得られない場合、ステロイドの増量またはインフリキシマブ^{※1}の投与を検討します。治験時のアルゴリズムではステロイドの投与を行っても症状のコントロールができない場合に、インフリキシマブ^{※1} 5 mg/kgの併用が設定されていました。「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針³⁾」では、潰瘍性大腸炎の重症例に対するステロイド治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合の治療法の一つとして、インフリキシマブ^{※1}が推奨されています。ただし、オプジーボまたはヤーボイ投与後に発現した大腸炎に対していずれも保険未収載です¹⁾。

(注意：インフリキシマブ^{※1}は穿孔または敗血症の症例へは使用すべきではありません。)

Q8：オプジーボ投与開始後、Grade 2の下痢が約1週間続いたため、ステロイドを10日間投与したところGrade 1まで改善しました。オプジーボの投与を再開してもよいですか？

A：下痢や大腸炎の症状がGrade 1まで改善した場合には、オプジーボの投与再開を検討してください。また、ステロイドを増量して使用した場合には、症状回復後、ステロイドをすぐに中止するのではなく1ヵ月以上をかけて漸減してください¹⁾。

Q9：ヤーボイによる治療中にGrade 2の大腸炎と診断され、ステロイドの投与を開始しましたが、開始から3日後に、下痢に加えて血便、腹痛、発熱がみられたためステロイドを増量しました。患者さんは糖尿病を合併しているのですが、このままステロイドの投与を継続してもよいでしょうか？

A：免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎ではステロイドにより炎症が改善しても、しばらく下痢が続くことがあります。そのため、下痢症状だけでなく、下部消化管のCT検査や内視鏡検査^{※2}で炎症の状態を確認した上で、ステロイドの継続と中止を判断してください。炎症の改善が認められない場合は、ステロイドを増量もしくはインフリキシマブ^{※1}の追加投与を考慮します。

また、ステロイドにより症状が回復した場合には、1ヵ月以上かけて漸減しますが、ステロイドを増量した場合には、さらに時間をかけて漸減する必要があります。一方、糖尿病を合併している活動期の潰瘍性大腸炎の患者さんでは、ステロイドの長期投与により血糖値のコントロールが難しくなるなど、糖尿病が増悪する可能性が示されています⁵⁾。それらを考慮した上で、糖尿病の合併例では、ステロイドを増量して継続するか、インフリキシマブ^{※1}を投与するかを検討してください^{※3}。また、糖尿病を合併した患者さんでは、糖尿病の主治医とも連携しておくことが重要です。

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

※2：大腸炎の炎症により腸壁が脆弱化し腸管穿孔のリスクが高まっている場合がありますので、下部消化管の内視鏡検査は、細心の注意が必要です。

※3：ごくまれにインフリキシマブによって腸管穿孔が起きることが報告されていますので、投与の際には十分な注意が必要です。

1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: 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

2) Larkin J, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 23-34

3) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(久松班): 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針, 令和3年度分担研究報告書

4) 慶應義塾大学病院IBD(炎症性腸疾患)センター: 潰瘍性大腸炎について<http://www.keio-med.jp/gastro/ibd-center/uc/> (2023年4月アクセス)

5) Maconi G, et al. World J Gastroenterol. 2014; 20(13): 3507-3515

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大腸炎や下痢が報告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、国内市販後に報告された症例の一部をCase Reportとしてまとめました。また、過去10年間に報告されたCase Reportをまとめたレビューも紹介いたします。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。

なお、大腸炎、下痢等の対処法に関するアルゴリズムについては14ページをご参照ください。

Case Reportの見かた

- 「Point!」では、オブジーボ、ヤーボイ投与により発現した大腸炎・下痢の特徴を示すとともに、対処法のポイントをまとめました。
- 「治療経過」では、発現した副作用の特徴や特筆すべき治療を水色でハイライトし、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「画像所見」については、担当医師よりできるだけ詳しく画像所見を聞き取り、解説を加えました。
- 「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istol・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

論文サマリー

チェックポイント阻害薬によるirAE大腸炎に対するマネジメントの課題(レビュー)

Hamamoto y, et al. Future Oncol. 2018; 14 (30): 3187-3198

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連消化管有害事象の課題とその管理を評価するため、ニボルマブおよびイピリムマブ投与で発症した大腸炎、腸炎、下痢に関連するワード*1を用いてPubMed検索を実施した[調査日:2017年11月21-23日]。過去10年間の報告をもとに、検索ワード*1に合致した41件(82例:海外データ[79例]、日本人データ[3例])の論文についてレビューを行った。

対象とした82例で処方されたチェックポイント阻害薬の内訳は、ニボルマブ10例、イピリムマブ67例、ニボルマブ+イピリムマブ併用5例であり、患者背景は表1のとおりであった。

本レビューでは、全82例をステロイド不応例、再発例、遷延性の下痢の3群に分類し、各群の定義、大腸炎・下痢の管理方法およびアウトカムについてまとめた(表2-表4)。症例の多くが3群のカテゴリーで重複していた。また、全82例のうち下痢のGradeが確認できたのは42例であり、その中でGrade 3以上を21例*2が占めていた。症例報告として論文に掲載される症例は重症例が多いことから、本レビューでは重症例が多い点に注意が必要である。

最後に、今回検討した論文よりirAE大腸炎に対する画像診断の現状を報告する。

表1 患者背景

性別	男性:49例、女性:31例、記入なし:2例			
年齢	中央値:47歳、範囲:22~93歳			
癌腫	悪性黒色腫	70例	肺癌	9例
	悪性リンパ腫	2例	尿路上皮癌	1例

表2 ステロイド不応例

定義	「ステロイド不応」または「部分的不応」、ステロイドの漸減が困難な場合を「依存症例」と定義した。	
患者の内訳(全82例)	全Gradeの下痢においてステロイド不応、部分的不応、依存症例と考えられた症例(32例) ステロイド不応32例のうち大腸炎と診断、または内視鏡検査で潰瘍形成が確認できた症例(19例)	
	管理方法	ステロイド不応32例のアウトカム
	ステロイド不応32例の対処方法は、ほとんどがガイドラインに従いインフリキシマブ*3またはその他の免疫抑制剤の投与であった。そのうち75%(24/32例)では1~2回の免疫抑制剤で症状は消失し、迅速な反応が得られた。	<ul style="list-style-type: none"> ステロイド静注にて回復(1例) インフリキシマブ*3投与にて症状消失(16例) インフリキシマブ*34回投与後、遅延性にCMV感染症を発症(1例) インフリキシマブ*32回投与後も反応なし、結腸切除術後に死亡(1例) インフリキシマブ*3投与による副作用発現後、アダリムマブ*3+メトトレキサート*3に切り替え、副作用は消失(1例) 二次治療または後治療としてベドリズマブ*3投与にて回復(7例) 結腸切除術などの外科的治療(5例)

表3 再発例

定義	初回ステロイド治療(経口または静脈内投与)で改善が認められてから3日以上経過後に再発した場合を「再発例」とし、退院後に再入院、またはステロイド漸減中に悪化した場合は数ヵ月から数年経過していても「再発例」とした。	
患者の内訳(全82例)	再発例(25例)[再発(13例:いずれもステロイド不応例)または再発と考えられた症例(12例)]	
	管理方法	再発25例のアウトカム
	今回検討した全82例のうち結腸切除術などの外科的治療を施行したのは15例であり、そのうち9例(60%)は再発例であった。再発とステロイド不応が併存することで治療が複雑化し、手術に至る場合があることを裏付ける結果であった。	<ul style="list-style-type: none"> インフリキシマブ*3投与にて症状消失(10例) 結腸切除術などの外科的治療*4(15例)

表4 遷延性の下痢

定義	下痢が1ヵ月以上続いた症例とした。	
患者の内訳 (全82例)	遷延性の下痢(7例)	
	管理方法	遷延性の下痢7例のアウトカム
	ステロイドのみで治療(6例)	<ul style="list-style-type: none"> ・ irAE大腸炎の改善がみられず悪性黒色腫にて死亡(1例) ・ 1回改善後に死亡(3例) ・ ステロイド治療のみで回復(2例) ・ 経口ステロイド無効後にインフリキシマブ*3を投与し、irAE大腸炎は迅速に消失(1例)

画像診断

結腸壁および小腸壁の肥厚または潰瘍形成を確認するためには生検を伴うCT/消化管内視鏡検査の施行が複数の論文で推奨されている^{1,2)}。

ASCOのガイドラインではGrade 2以上の症例に対して、上部内視鏡検査または大腸内視鏡検査を施行してインフリキシマブ*3の早期投与が必要な患者を見極め、検査結果をもとにインフリキシマブ*3の用量と投与期間を決定し、寛解を目指すことを提案している³⁾。Geukesらの報告によると、内視鏡検査を施行したirAE大腸炎92例の検討では、内視鏡検査結果と下痢の重症度との相関は認められなかった。一方で、内視鏡検査で高Gradeと診断された症例では低Gradeの症例に比べてインフリキシマブ*3投与が必要になった頻度が高かったことから、内視鏡検査はirAE大腸炎の重症度評価に有益であることが示され、我々もこの結果を支持する⁴⁾。

また、同ガイドラインでは、ステロイド不応例ではインフリキシマブ*3による早期治療が必要としている。しかも、結腸に潰瘍が認められる場合はステロイド不応となる傾向がある³⁾。これらの報告は、CTまたは大腸内視鏡検査の早期実施が治療方針を決定する上でも重要なツールとなることを裏付けている。

まとめ

- irAE大腸炎のほとんどは管理ガイドラインに基づく治療によって症状は消失した。
- 高用量ステロイドの全身投与は高Gradeの下痢に対して有効であり、インフリキシマブ*3などの免疫抑制剤は重症化した症例で有効性が示された。
- 下痢発現時のGradeにかかわらず、再発例では慎重な治療が必要となる。
- ステロイド漸減中に再発、または増悪した依存症例では早期に消化器専門医を受診しCT/内視鏡検査による診断が必要となる。特に再発例に対しては、早期に免疫抑制剤の追加投与を推奨する。
- Grade 2未満の下痢であってもステロイド不応や再発の経過をたどる可能性があるため、注意深く観察することが重要となる。
- 今後、様々な併用療法に適応が拡大することが予想され、治療効果を最大限に享受するためにはirAEの管理が重要となる。
- 患者に対しても新たに報告されたirAE、特に注意が必要となるirAE、潜在的な副作用などの安全性について適切な説明を行い、irAEが発現した場合には、できるだけ早く報告することの重要性を教育することが求められる。

*1: ①ニボルマブ、大腸炎、②ニボルマブ、下痢、③ニボルマブ、腸炎、④イピリムマブ、大腸炎、⑤イピリムマブ、下痢、⑥イピリムマブ、腸炎、

⑦ニボルマブ+イピリムマブ、大腸炎、⑧ニボルマブ+イピリムマブ、下痢、⑨ニボルマブ+イピリムマブ、腸炎。

*2: Grade 3以上の下痢と判断された21例のうち3例はステロイド静脈内投与(2例はメチルプレドニゾン投与量不明、1例はメチルプレドニゾン60 mg/日×4日間投与)を行い、残り18例はステロイド不応例、部分不応例、またはステロイド以外の治療が必要となった再発例であった。

*3: 国内承認外使用。各薬剤の「効能又は効果」「用法及び用量」については、最新の電子添文をご参照ください。

*4: 外科治療施行例のうち7例で外科的治療前に免疫抑制剤の投与歴なし、2例でインフリキシマブ投与後に再発、4例がGrade 2以下であった。

1) Gupta A, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 406-417

2) Weber JS, et al. J Clin Oncol. 2017; 35: 9523

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

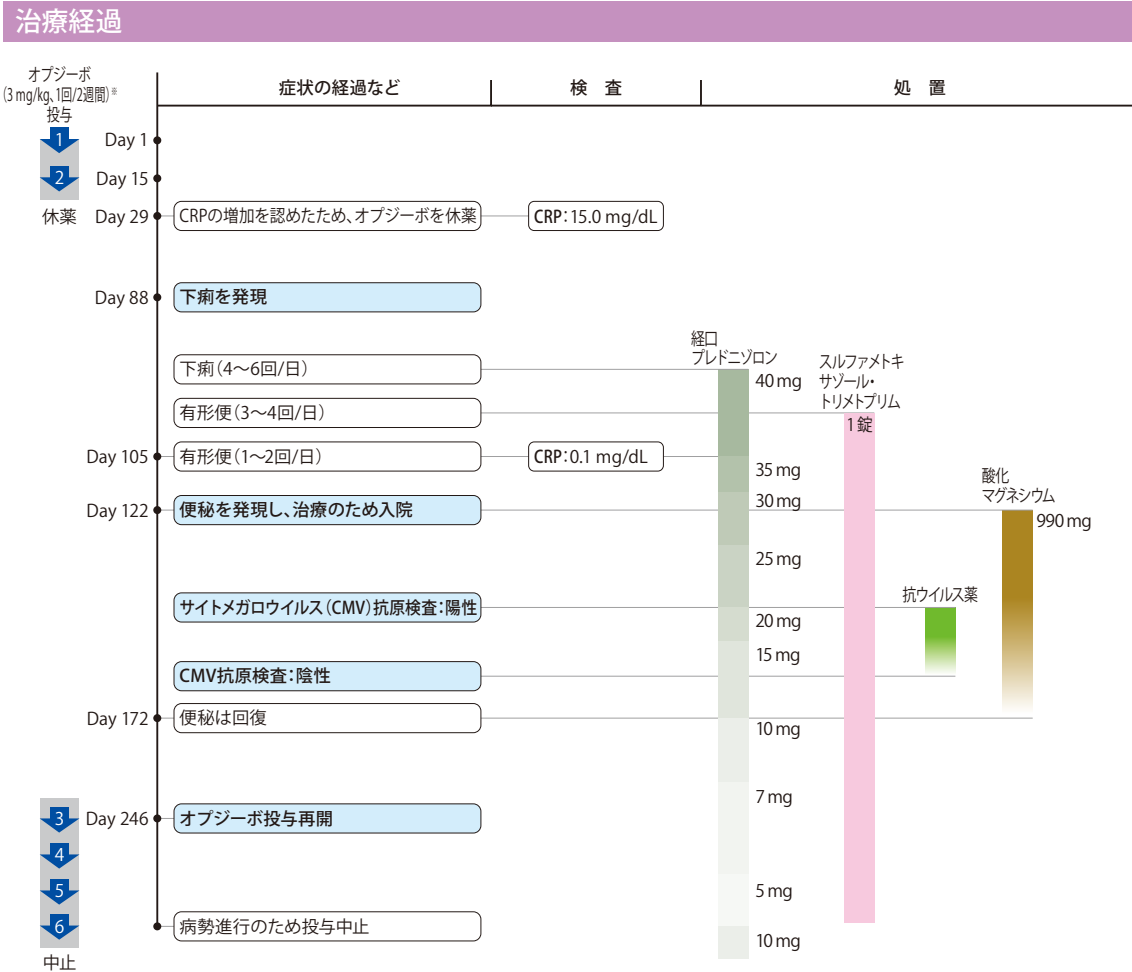
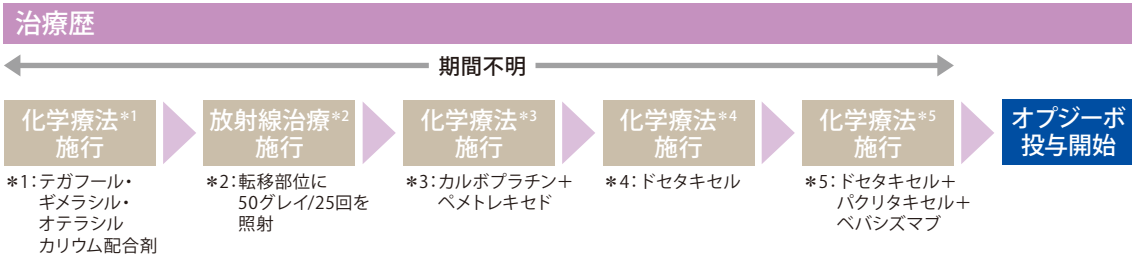
4) Geukes Foppen MH, et al. ESMO Open. 2018; 3: e000278

症例① オプジーボ投与によりサイトメガロウイルス腸炎を発症し、抗ウイルス薬にて回復した症例



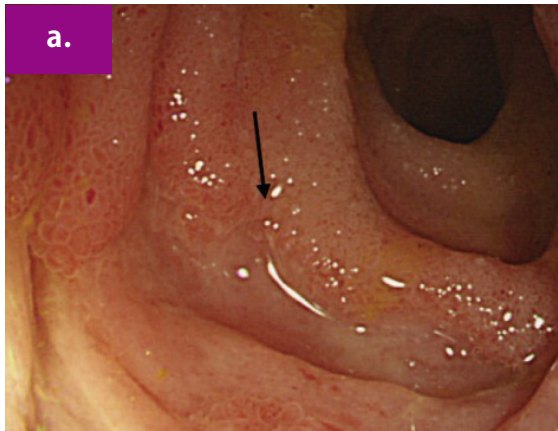
- オプジーボ投与88日目に下痢を発現し、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原検査陽性によりCMV腸炎と診断。抗ウイルス薬の投与により、CMV腸炎は陰性化。
- 治療抵抗性の下痢を発現した場合はCMV腸炎の可能性を考慮し、血中のCMV抗原測定および内視鏡検査を検討すべきである。

年齢、性別	70歳代、男性	原疾患	非小細胞肺癌：Ib期(T2N0M0) 腺癌(浸潤性粘膜炎性腺癌)
喫煙歴	喫煙歴あり(30本/日×43年間)	遺伝子変異	EGFR遺伝子変異/ALK遺伝子変異：なし
PS	0	PD-L1抗体	0% (2013年5月20日に採取した手術検体を22C3/28-8キットを用いて検査)

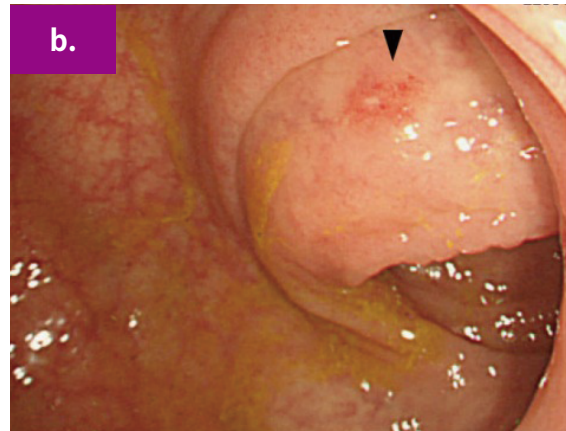


画像所見¹⁾

図1 大腸内視鏡検査

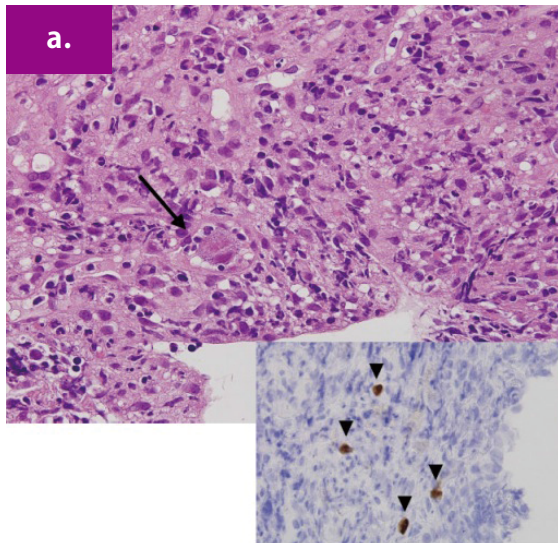


a. 回腸末端部および上行結腸に深部潰瘍(矢印)および潰瘍癒痕が認められた。

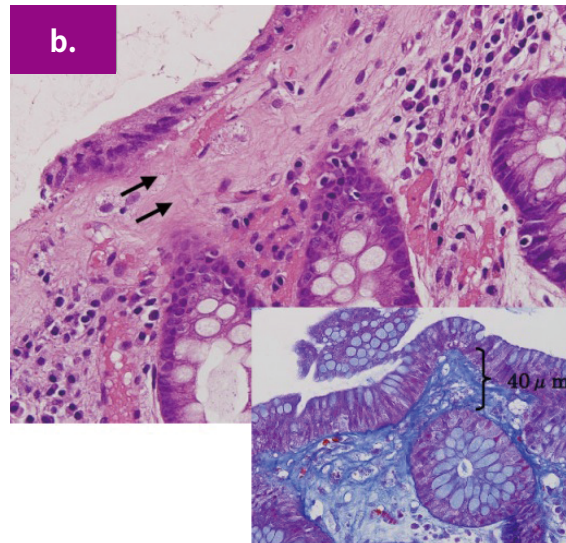


b. S状結腸では、軽度の紅斑性粘膜を伴う多発性微小紅斑が認められた(矢尻)。

図2 大腸生検所見



a. 上行結腸の生検では、好中球と大きなCMVの核内封入体(矢印)が認められた。CMVはこの部分のみ陽性であった(矢尻)。



b. S状結腸の生検では、マッソントリクローム染色(図の下部)で10 μmを超えるコラーゲンバンド(矢印)の増加と軽度の炎症性変化が認められた。

専門医からのコメント

本例は、CMV感染症の併発を認めた大腸炎症例である。内視鏡所見は非特異的な変化であり、組織検査とCMV抗原が診断の根拠となっている。抗ウイルス薬が奏効したためにCMV抗原は陰性化したと考えられるが、一方でCMV感染症とirAEが併存している可能性は否定できない。

※：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。

1) 三留典子ほか「Programmed cell death protein 1 (PD-1) 阻害剤投与により下痢・腸炎を発生した肺癌症例の臨床経過・検査所見に関する検討」(「肺癌」第58巻4号 日本肺癌学会、2018年、262頁以下) Figure1 266頁、Figure2 267頁より改変

・本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。
・小野薬品工業株式会社及びブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て本著作物を複製し、使用しています。

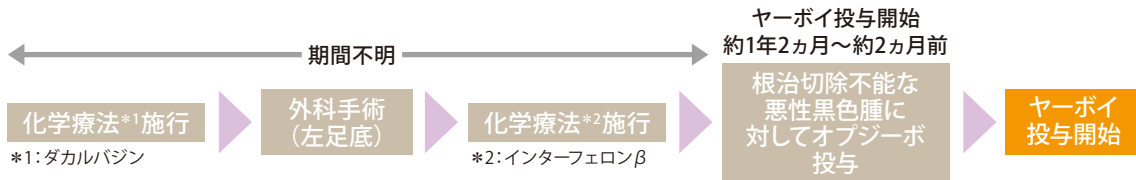
症例② ヤーボイ投与による大腸炎に対してステロイド投与で回復した症例

Point!

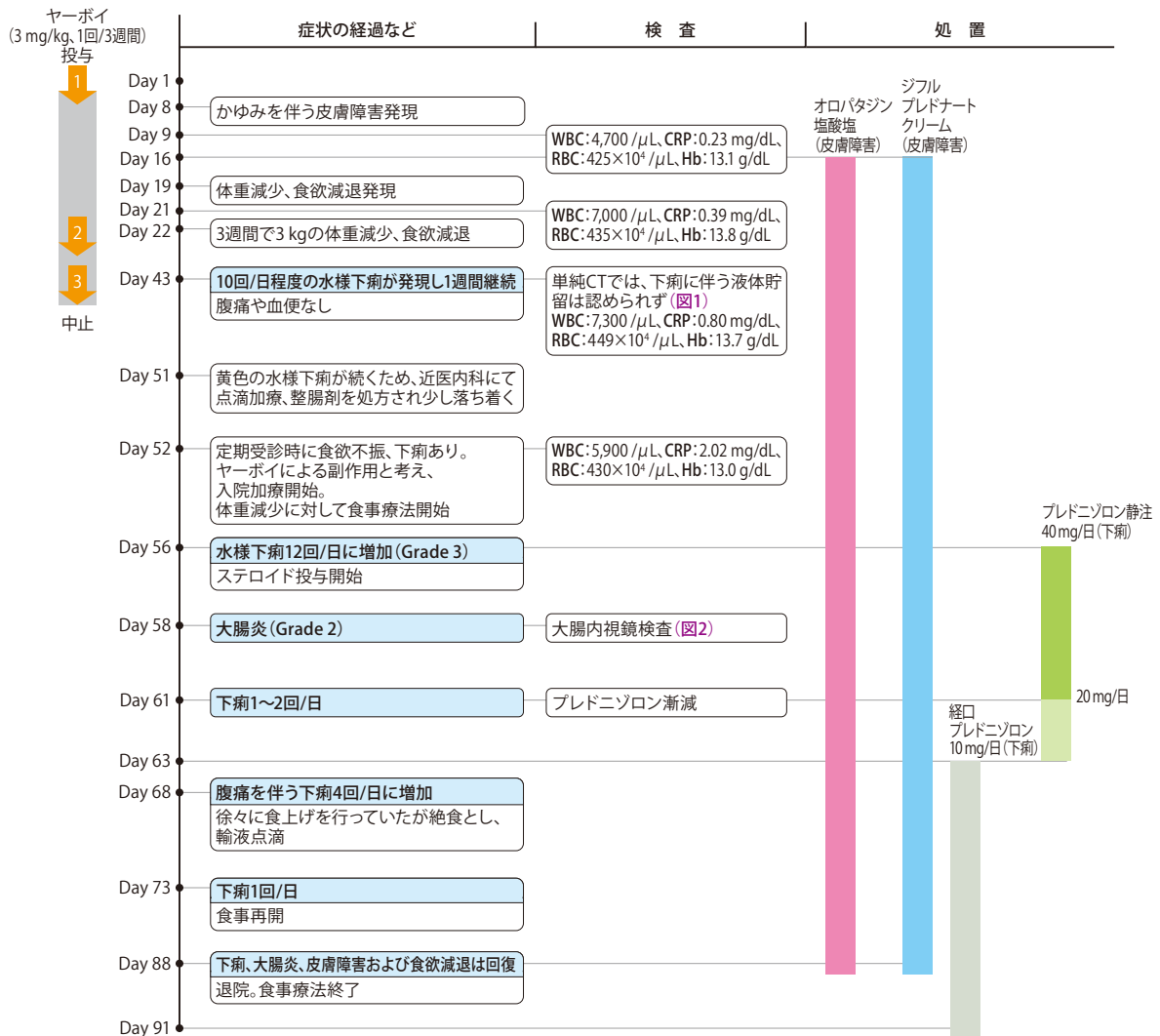
- ヤーボイ投与3回後に大腸炎を発症。10~12回/日の水様下痢 (Grade 3) を発現し、大腸内視鏡検査により大腸炎 (Grade 2) と診断。ステロイド投与により下痢、大腸炎は回復。
- 中等度の下痢が出現した場合には速やかに、ステロイド投与の決断が求められる。
- 迅速な診断を行うために、必要に応じて簡便な前処置 (浣腸のみ) で外来にて内視鏡を実施できる体制構築が望ましい。

年齢、性別	70歳代、男性	原疾患	根治切除不能な悪性黒色腫：IV期 (M1c)、結節型、BRAF変異なし
原発部位	足底、踵、趾腹	転移部位	肺転移、リンパ節転移、左副腎転移
合併症	慢性B型肝炎		

治療歴



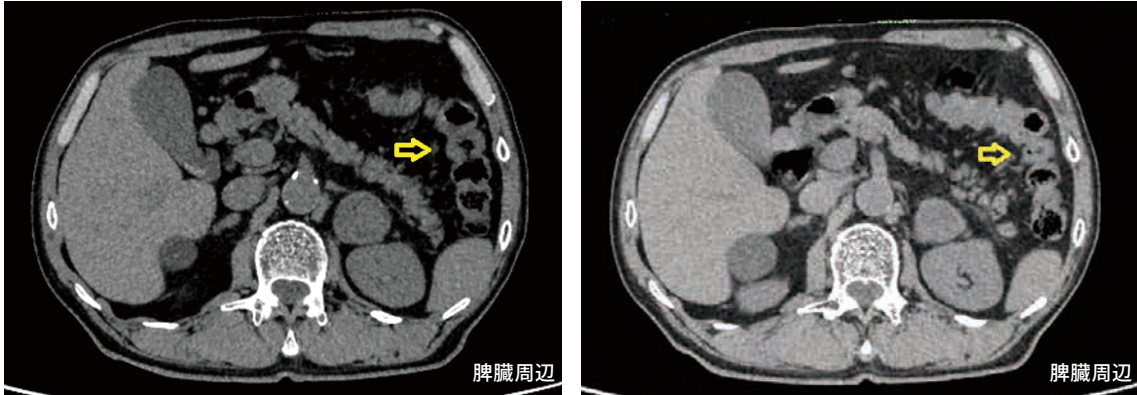
治療経過



大腸炎

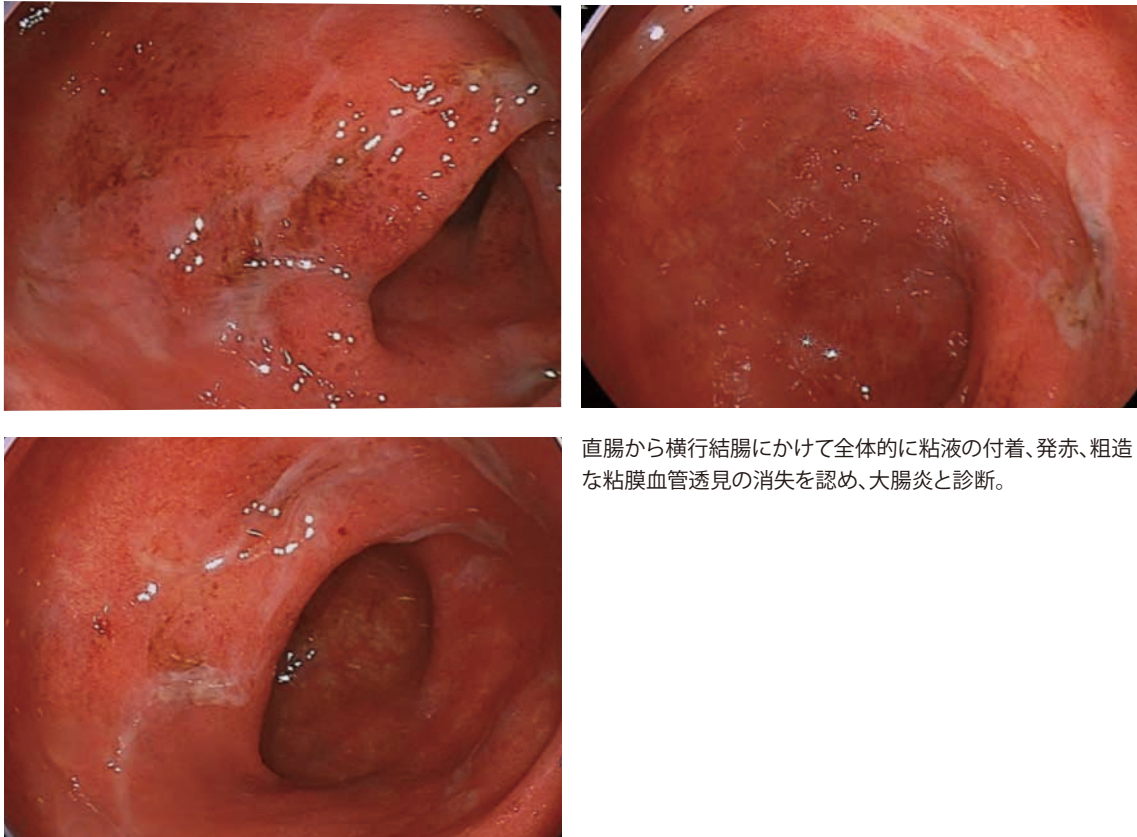
画像所見

図1 腹部CT画像 (Day 43)



大腸内に軽度の糞塊貯留があるものの、下痢に伴うような液体貯留は認めず。脾弯曲部では壁がわずかに厚い印象だが、収縮による変化だけの可能性もある。小腸壁肥厚は特に認めず。

図2 大腸内視鏡検査 (Day 58)



専門医からのコメント

本例はステロイド投与のタイミングが、やや遅かった可能性がある。中等度の下痢が出現した場合には速やかに判断し、ステロイド投与に関する決断が求められる。必要に応じて簡便な前処置（浣腸のみ）で外来にて内視鏡を実施できる体制構築が望ましい。

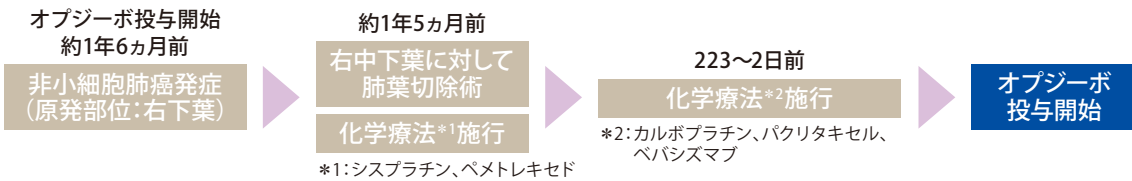
症例③ オプジーボ投与により潰瘍性大腸炎とメラナ(下血、血便)を発症した症例



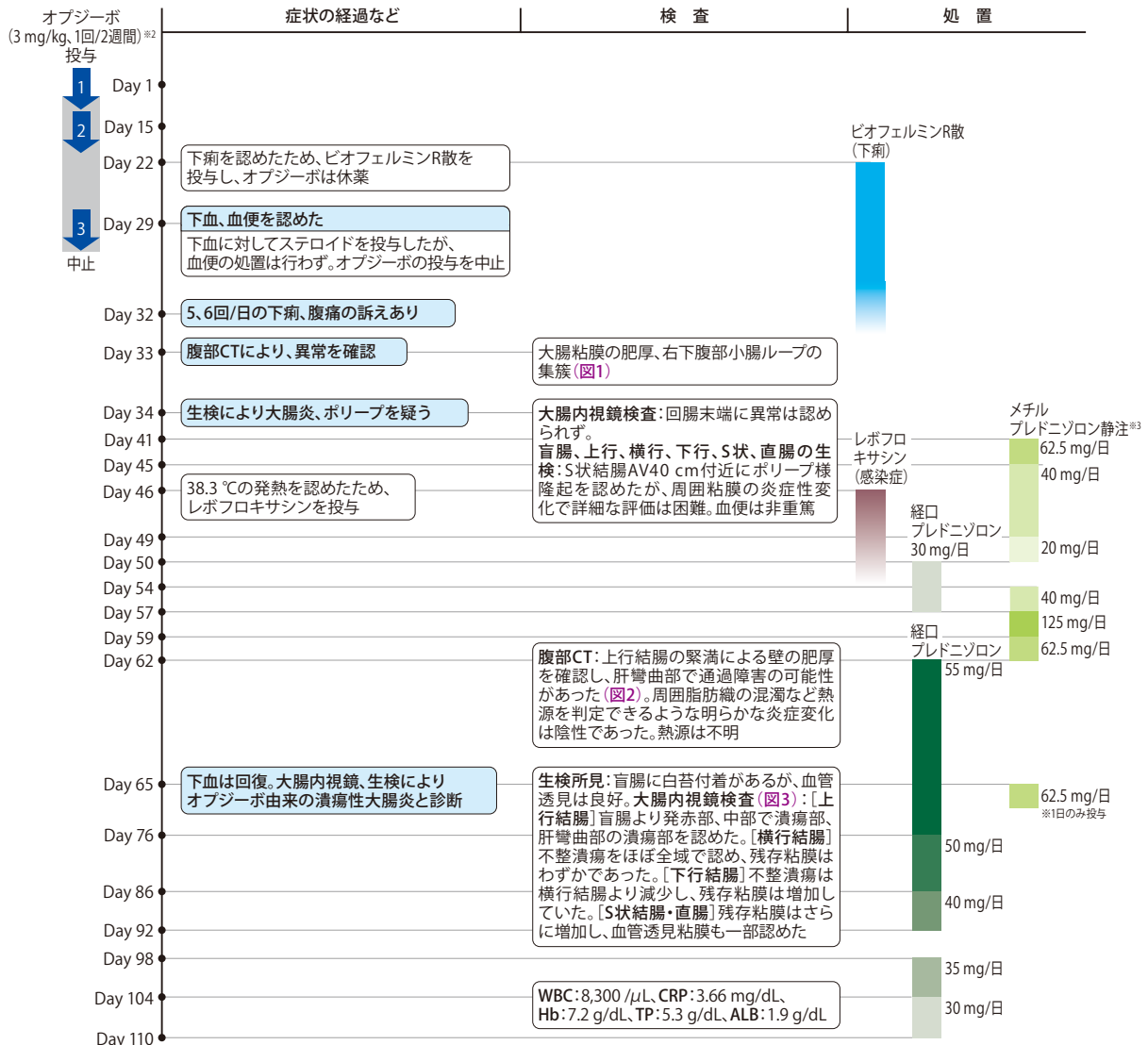
- オプジーボ投与3回後に大腸炎を発症。下血、血便の発現により潰瘍性大腸炎と診断。Day 65以降は、ステロイド投与により軽快したが、軟便傾向が続き、時折血便が出現することもあった。
- ステロイドの治療効果が不十分な場合には、速やかにインフリキシマブ^{*1}導入の検討を推奨する。

年齢、性別	60歳代、女性	原疾患	切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌：術後再発(T2bN0M0) ALK融合遺伝子：陰性、EGFR遺伝子変異：陰性		
原発部位	右下葉	転移部位	なし		
合併症	糖尿病、潰瘍性大腸炎、冠動脈狭窄症	既往歴	なし	喫煙歴	なし
併用薬	プレドニゾロン、レボフロキサシン				

治療歴



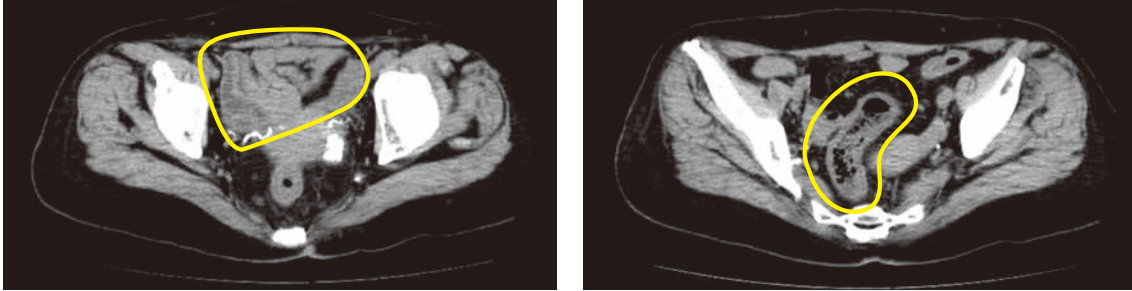
治療経過



大腸炎

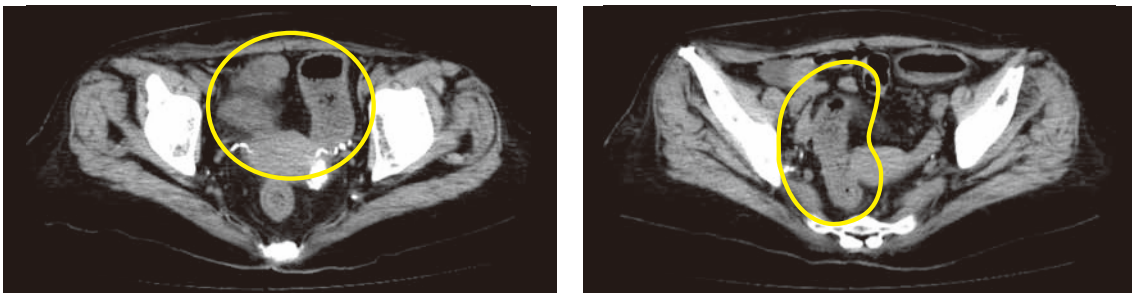
画像所見

図1 腹部CT画像 (Day 33)



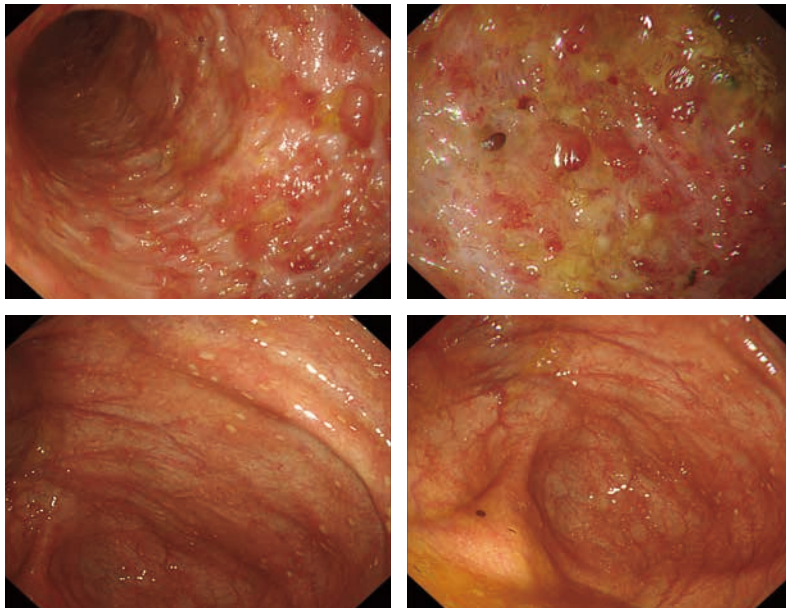
発現時: 右下腹部小腸ループの集簇、大腸粘膜肥厚出現。

図2 腹部CT画像 (Day 62)



回復時

図3 大腸内視鏡検査 (Day 65)



専門医からのコメント

大腸内視鏡所見では、深掘れ潰瘍が広範囲にひろがり残存粘膜がわずかとなっている。本例はステロイド投与で軽快が得られているようだが、内視鏡所見では非常に重篤であり、ステロイドの治療効果が不十分な場合には、速やかにインフリキシマブ導入を検討すべき症例であった可能性がある。

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

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

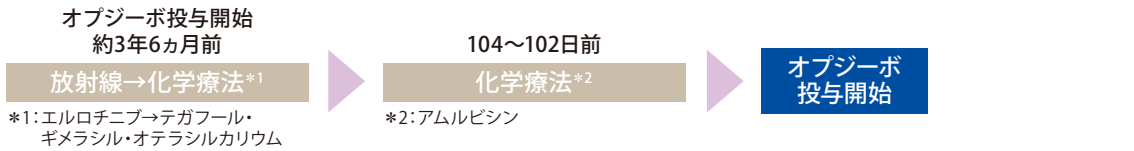
症例④ オプジーボ投与による大腸炎に対して高用量ステロイド投与で軽快した症例

Point!

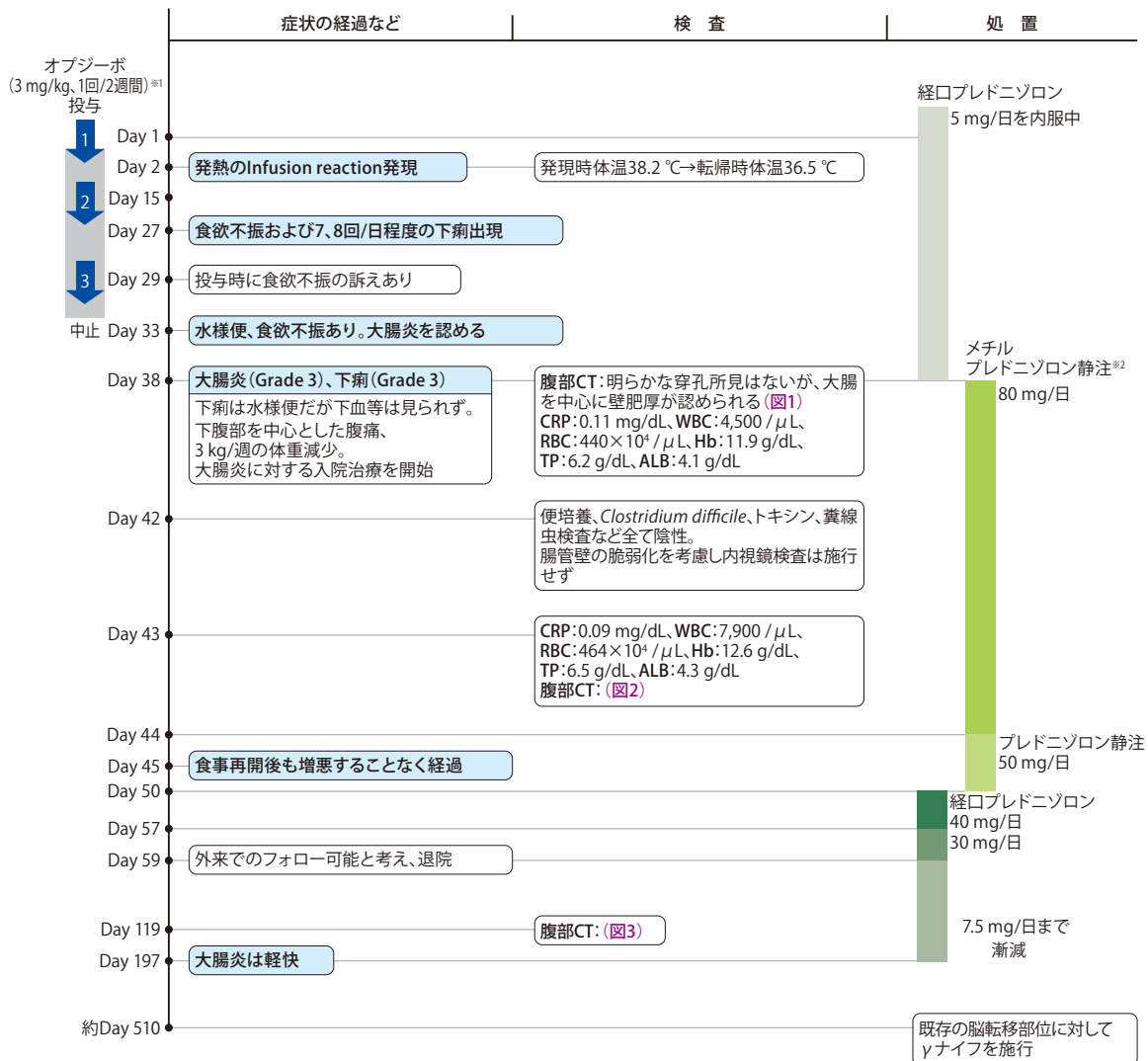
- オプジーボ投与3回後に大腸炎 (Grade 3)、下痢 (Grade 3) を発症し、約3週間の入院にてステロイド投与を行い、軽快。
- 重症化した下痢症状に対して、入院および高用量ステロイド投与のタイミングが適切であった症例である。
- 症状が改善しない場合は漫然と経過観察せず、予定外であっても受診を促し、いつでも対応できる体制を整備しておくことが重要となる。

年齢、性別	60歳代、女性	原疾患	切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌：Ⅳ期 (M1b)
原発部位	非小細胞肺癌 (右上葉)	転移部位	脳転移、骨転移
合併症	右上葉無気肺、脳浮腫、転移性脳腫瘍	既往歴	下顎骨髄炎

治療歴

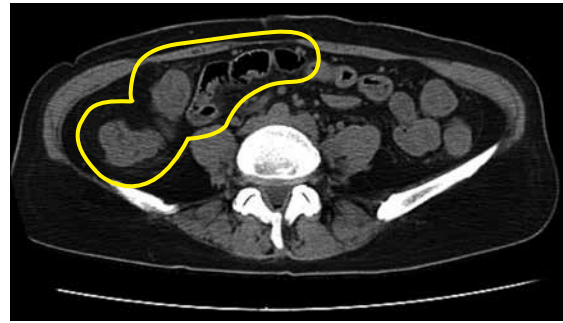
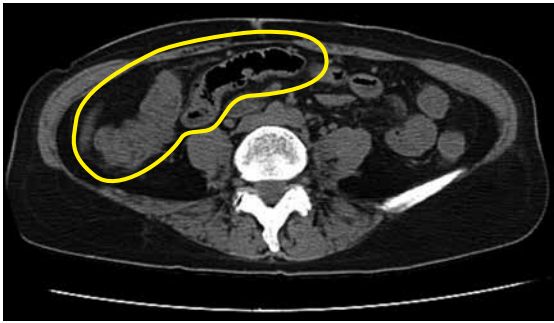


治療経過



画像所見

図1 腹部CT画像 (Day 38)



上行～横行結腸にかけて浮腫を伴う壁肥厚像を認める。

図2 腹部CT画像 (Day 43)

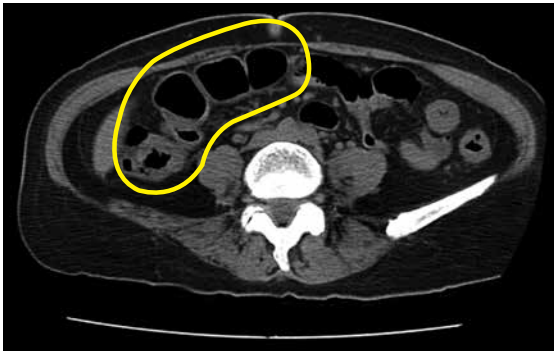
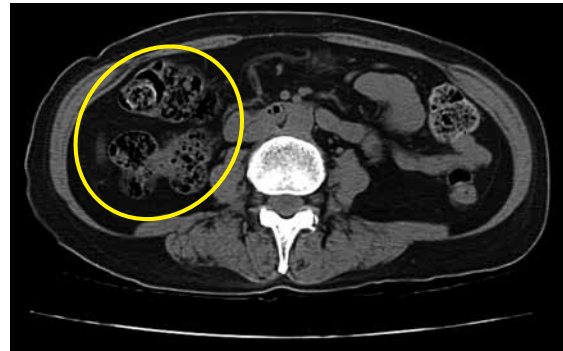


図3 腹部CT画像 (Day 119)



専門医からのコメント

本例は、高用量のステロイドが効を奏した症例である。重症化した下痢症状に対して、速やかな入院および治療のタイミングが適切であったと考えられる。

症状改善が不良な場合は漫然と経過観察せず、予定外であっても受診を促し、いつでも対応できる体制整備が重要である。

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

※2: 国内承認外使用

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

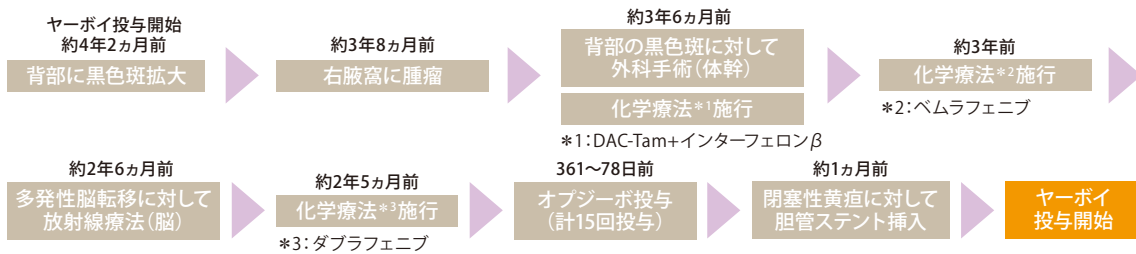
症例⑤ ヤーボイ投与による大腸炎に対してインフリキシマブ投与で軽快した症例

Point!

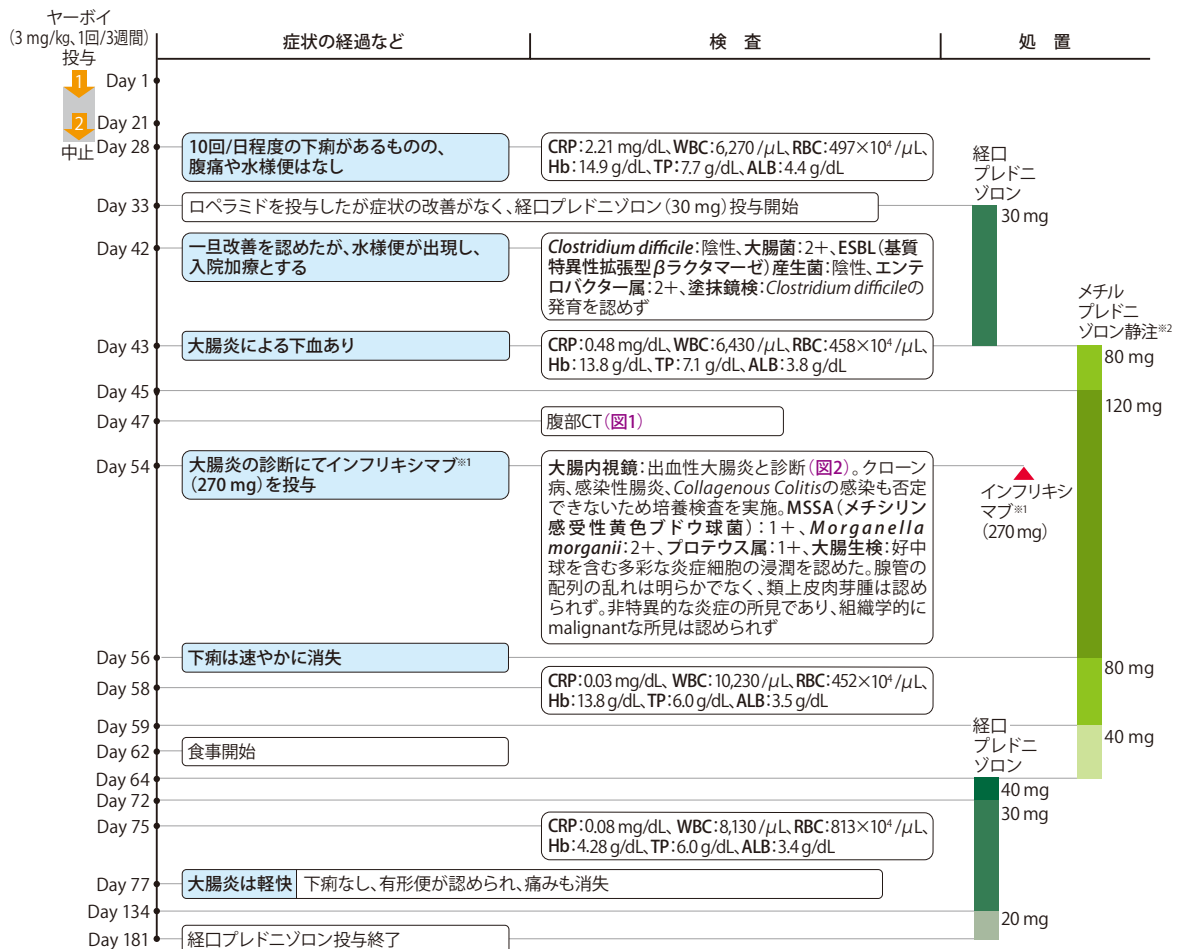
- ヤーボイ投与2回後に大腸炎を発症。10回/日程度の下痢に対して経口ステロイドで一旦症状は改善したが、水様便の出現と下血から大腸炎を疑う。感染性の下痢を除外したうえで大腸内視鏡検査にて出血性大腸炎と診断。ステロイドに加えて、インフリキシマブ^{*1}を1回投与した結果、下痢は速やかに改善。その後、便性状は回復し、腹痛も消失した。
- 下痢が持続する場合は、タイムリーに内視鏡検査を実施し、早期診断を行ったうえでステロイド治療を開始することが重要。
- ステロイドで十分な効果が得られない場合に、インフリキシマブ^{*1}投与により管理が可能となった1例である。

年齢、性別	40歳代、男性	原発部位	体幹(臀部を含む)
原疾患	再発悪性黒色腫：Ⅳ期(M1c)	転移部位	肝転移、骨転移、リンパ節転移

治療歴



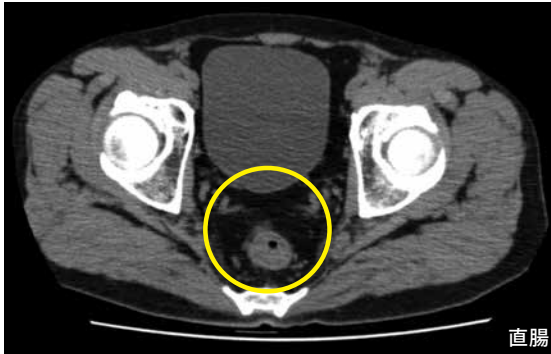
治療経過



大腸炎

画像所見

図1 腹部CT画像 (Day 47)



直腸とS状結腸の肥厚を認める。

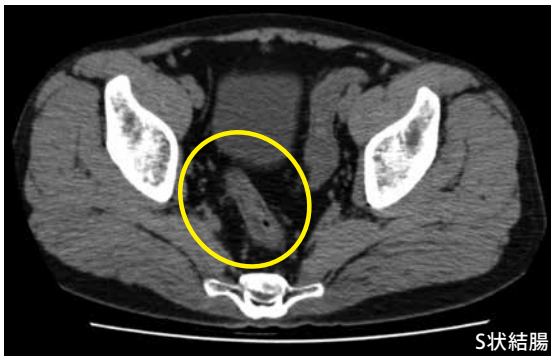
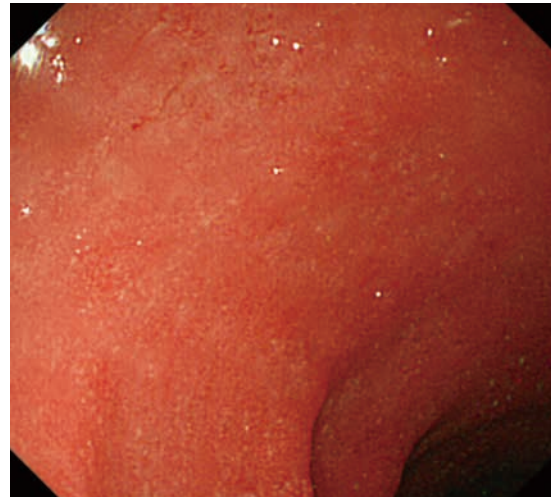
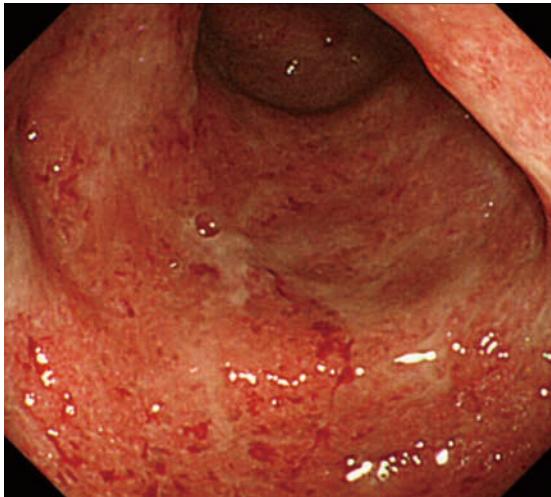


図2 大腸内視鏡画像 (Day 54)



専門医からのコメント

本例はステロイドの効果が不十分で症状が遷延・増悪したがインフリキシマブ^{※1}投与で軽快が得られている。本例のような下痢が持続する場合、躊躇せずタイムリーに内視鏡検査を実施し、腸炎の活動性を確認することが望ましい。炎症性腸疾患の診療に習熟した消化器内科医あるいは内視鏡医との緊密な連携が必要と考える。

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

※2: 国内承認外使用

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

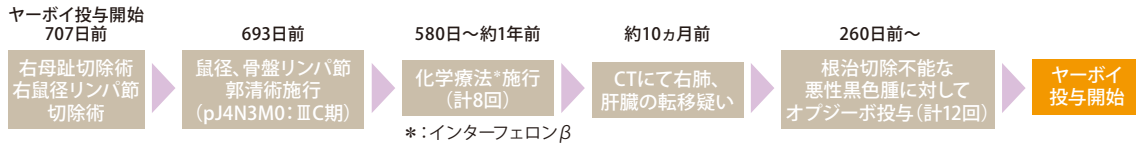
症例⑥ オブジーボ投与終了後、ヤーボイ投与による大腸炎に対してインフリキシマブ投与で回復した症例

Point!

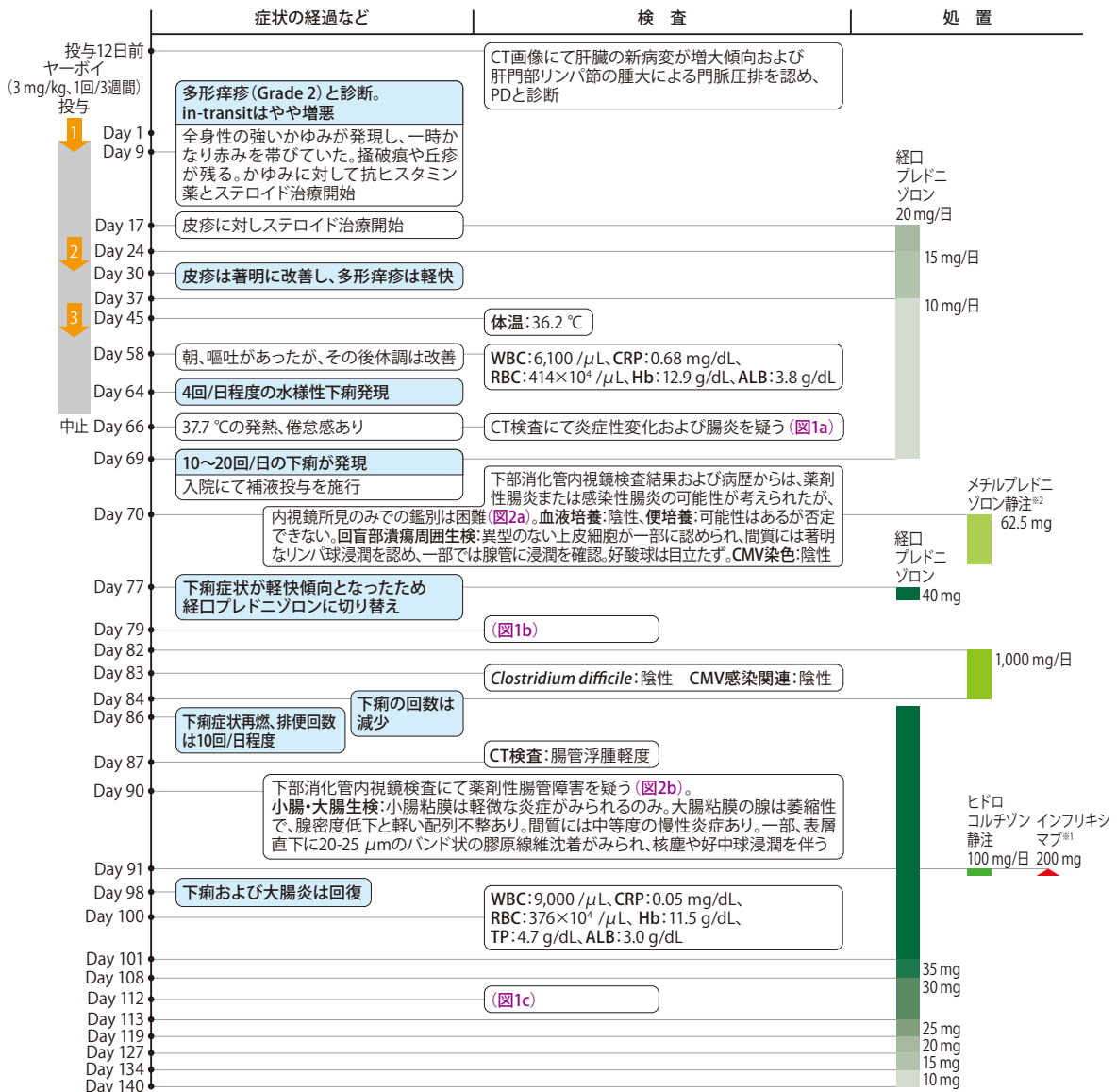
- オブジーボ投与12回、ヤーボイ投与3回後に大腸炎を発症。10～20回/日の下痢を発現し、感染症の下痢が除外されたため、薬剤性腸炎を疑いステロイド→ステロイドパルス療法^{※2}を施行したが、下痢が再燃。その後、インフリキシマブ^{※1}を投与し、下痢・大腸炎は回復。
- ステロイドが有効か否かを速やかに判定し、インフリキシマブ^{※1}投与の判断を早めに行うことを推奨する。
- 一般的な免疫関連腸炎に対するステロイドパルス療法^{※2}は推奨されない。
- オブジーボ→ヤーボイへの切り替えに伴う休業期間については、注意が必要。

年齢・性別	70歳代、女性	原疾患	悪性黒色腫：末端黒子型Ⅳ期
再発・原発部位	足背、趾背、足趾	転移部位	肝転移、リンパ節転移、骨転移、肺転移
合併症	高血圧	既往歴	深部静脈血栓症

治療歴

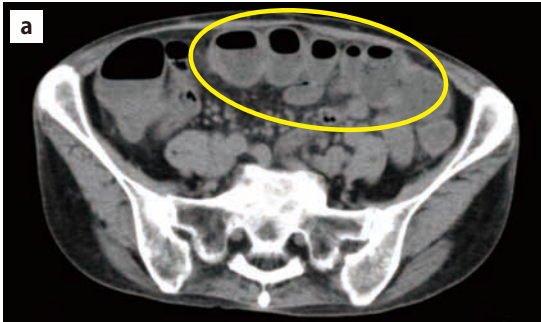


治療経過



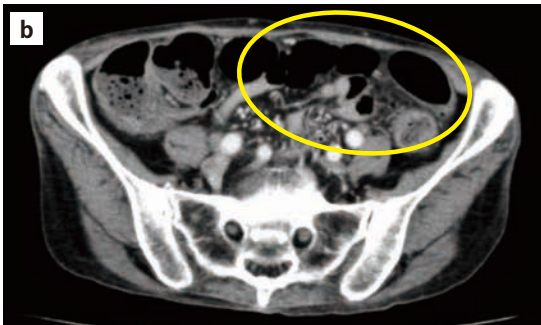
画像所見

図1 腹部CT画像

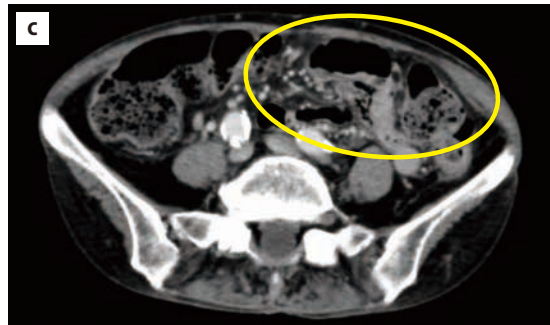


a. Day 66

腸液が貯留。腸管の壁肥厚は目立たないが、結腸を中心として周囲脂肪織に若干の濃度上昇あり。炎症性変化を疑う。



b. Day 79



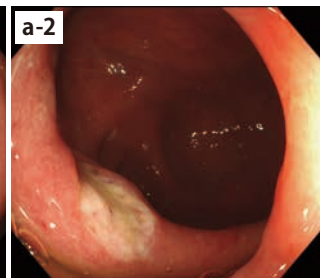
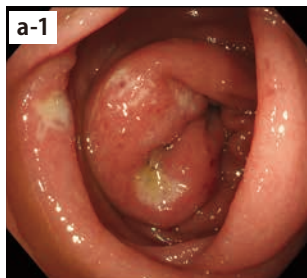
c. Day 112

図2 下部消化管内視鏡検査

a-1,2. Day 70

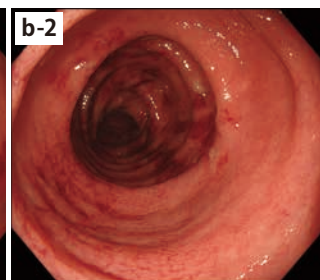
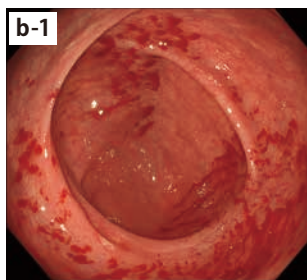
回盲弁近傍に潰瘍、ヒダ肛門側にも小潰瘍を認めた。全結腸に粘膜の浮腫性変化と発赤を認め、一部粘液付着もみられた。

子宮筋腫術後、S状結腸に高度な癒着があり、内視鏡深部の挿入が困難な症例。



b-1,2. Day 90

盲腸から上行結腸の多発性の潰瘍は改善し、回盲弁上にわずかに残存するのみだが、粘膜の著しい脆弱性を認め、送気で容易に出血する。粘膜面も浮腫状であり、炎症の残存はあると判断。



専門医からのコメント

本例では、特徴的な内視鏡所見（浮腫、易出血など）がみられ、免疫関連腸炎が疑われる。ステロイドパルス療法^{※2}後に下痢を再燃しており、インフリキシマブ^{※1}投与の判断を早めに行うべきだったかもしれない。また、一般的に免疫関連腸炎に対するステロイドパルス療法^{※2}は推奨されない。

オブジーボからヤーボイに切り替える際の休薬期間が12日間と短いことも大腸炎、下痢の発現に関連している可能性を否定できない。休薬期間の妥当性については、今後の症例集積結果を待ちたい。

なお、本例は下痢が重篤化する前に皮疹に対するステロイド加療を実施している。免疫関連有害事象の治療経過中は病態が複雑となるため注意が必要である。

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

※2: 国内承認外使用

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

症例⑦ ニボルマブ+イピリムマブ投与により血便を生じプレドニゾン^{※1}を投与した症例(海外データ)

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

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

治療経過

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

症例⑧ irAE大腸炎により腸穿孔を生じインフリキシマブを投与した症例(海外データ)

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

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	肝臓、肺
原疾患	悪性黒色腫		

治療経過

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

※1: 国内未承認

※2: 国内承認外使用

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

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

症例⑨ irAE大腸炎に対するTNF阻害薬で肝機能障害が
発現した症例(海外データ)

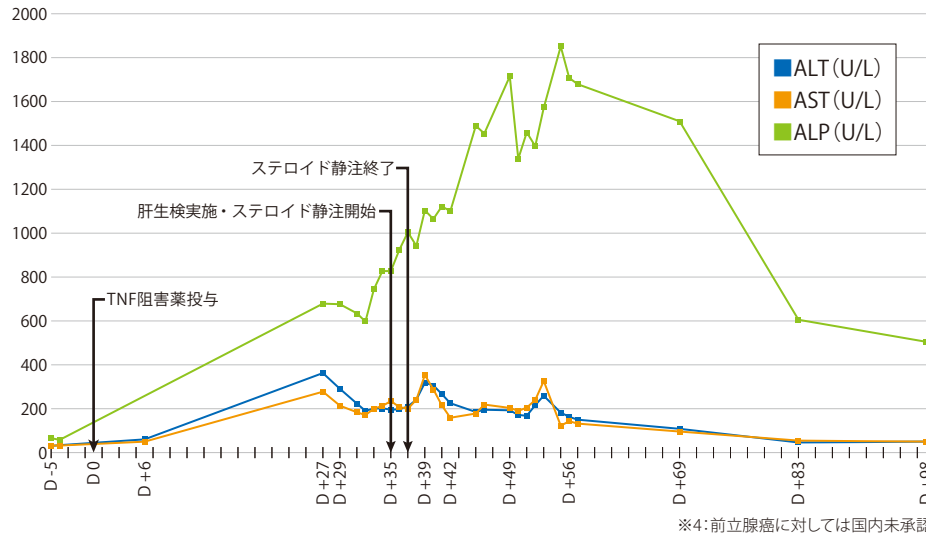
Zhang HC, et al. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 47 より作成

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

治療経過

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

●静注メチルプレドニゾン^{※2}1 mg/kg(2回/日)の投与3日目に下痢は改善し、経口プレドニゾン^{※1}40 mgの投与に移行して退院した。その4日後に悪心を伴う下痢が増悪したためTNF阻害薬5 mg/kgを1回投与し、下痢は回復した。しかし投与6日後の肝機能検査でALT/AST値軽度上昇、29日後に黄疸、肝酵素の急激な上昇を認め、投与5週目の病理検査で胆汁うっ滞型の肝炎を確認した。肝酵素の上昇はTNF阻害薬投与後5週目以降も持続したが、徐々に改善がみられた(図)。



※4: 前立腺癌に対しては国内未承認

症例⑩ ステロイド、インフリキシマブ抵抗性のirAE腸炎に対し
ベドリズマブを投与した症例(海外データ)

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

年齢、性別	60歳代、女性	原疾患	脈絡膜の悪性黒色腫
-------	---------	-----	-----------

治療経過

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

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

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

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	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg
	pH調節剤 2成分	適量	適量	適量

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

- 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 8 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。
- 9 根治切除不能な進行・再発の胃癌

- 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

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

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

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

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

〈食道癌における術後補助療法〉

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

- 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 19 尿路上皮癌における術後補助療法

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
- 5 劇症型肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

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

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. 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. 1. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9. 1. 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 2 小児等

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

8. 9 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%^{[註1])}があらわれることがある。[8.10参照]

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. 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、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	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	
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、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、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、高アマラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、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	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、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%)、斑丘疹状発疹	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、膝炎、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