

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 6

内分泌系

下垂体機能低下症

[監修]

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

蔭山 和則 先生

弘前大学医学部附属病院
内分泌内科 診療教授

[総監修]

有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
教授



オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAE アトラス

内分泌系 下垂体機能低下症

[監修]

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

蔭山 和則 先生

弘前大学医学部附属病院
内分泌内科 診療教授

[総監修]

有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

Contents

下垂体機能低下症

● irAEの早期発見のために

① 病態	2・3
病態と臨床症状	②
② 関連する検査と特徴的な所見	4~8
検査一覧表	④
内分泌代謝科専門医にコンサルト/ 紹介するタイミング	⑦

● irAEの適切な対処法

① 診断方法	9~12
診断フロー	⑨
鑑別すべき疾患	⑫
② 治療	13・14
参考 対処法Q&A	⑭
● 臨床からの実例	16~24

下垂体機能低下症

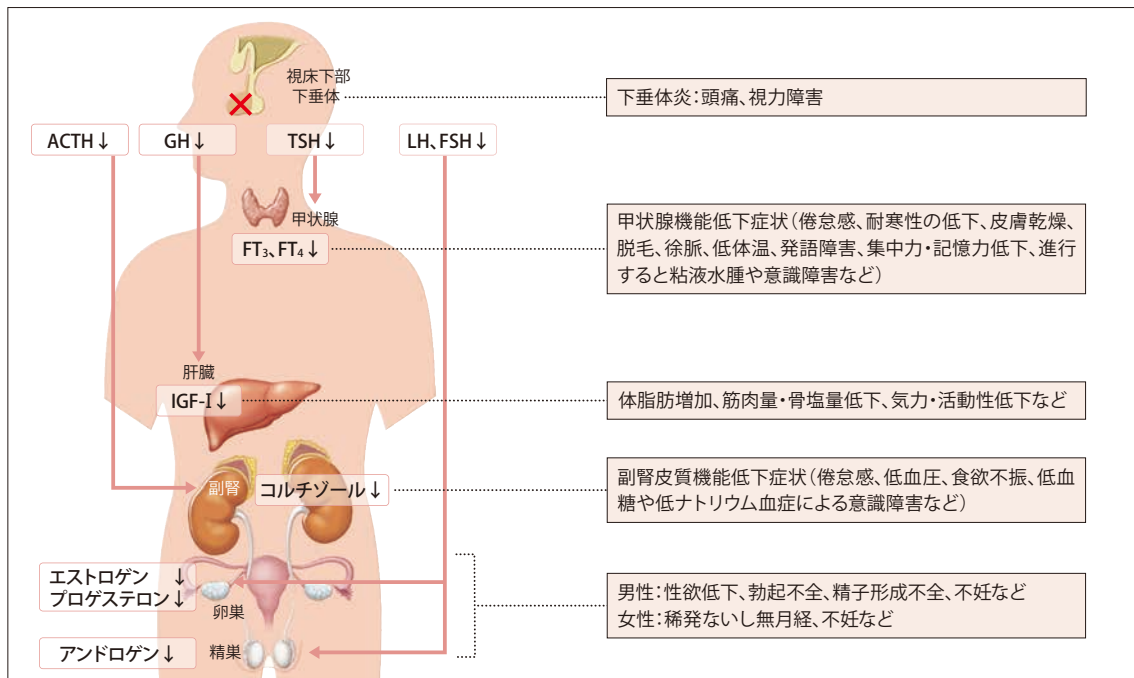
●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

下垂体の前葉から分泌される下垂体前葉ホルモンには、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、性腺刺激ホルモン(LH、FSH)、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)などがあります。下垂体機能低下症は、下垂体あるいは視床下部に巨大腺腫、肉芽腫、炎症などが出現することで下垂体前葉ホルモンの分泌低下が生じ、下垂体前葉ホルモンの標的臓器から分泌されるホルモンの欠乏症状が現れます。これらの症状は倦怠感や食欲不振など基本的に非特異的ですが、腫瘍などの増大により頭痛や視野狭窄、視力障害を発症することもあります(図1)。

図1 一般的な下垂体機能低下症の病態と症状^{1,2)}



下垂体機能低下症

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症には、ACTHを含む複数の前葉ホルモンが種々の程度に障害されている複合型下垂体機能低下症と、ACTHのみの障害が認められるACTH単独欠損症の病型があり、いずれの病型においても、ほとんどの症例でACTH分泌低下症が生じます³⁾。複合型下垂体機能低下症は抗CTLA-4抗体療法で認められることが多く、ACTH単独欠損症はいずれの免疫チェックポイント阻害薬でも生じる可能性があります。

抗CTLA-4抗体のヤーボイによる複合型下垂体機能低下症患者の頭部MRIでは、下垂体腫大および下垂体茎の肥厚が認められることが多く、下垂体irAEを生じた6例中3例で下垂体の腫大がみられ、その全3例は発症時に頭痛を伴っていたとする報告があります³⁾。内分泌学的には下垂体性副腎皮質機能低下症が最も高頻度で認められ、次いで下垂体性甲状腺機能低下症、下垂体性性腺機能低下症が多く認められると報告されています⁴⁾。

抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体では、ACTH分泌低下症のみを認めることが多いといわれています⁵⁾。一方で、視力障害はまれであること(視交叉を圧排するほど腫大することがまれなため)、また尿崩症も非常にまれであること(抗利尿ホルモンを分泌する下垂体後葉の炎症はまれなため)が報告されています⁴⁾。

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症の臨床的特徴が、自己免疫性視床下部下垂体炎に類似していることと薬剤の作用機序から、免疫機序を介した下垂体における炎症が原因と推測されます⁵⁾。ヤーボイの投与により起こる下垂体機能低下症は、自己免疫性のリンパ球浸潤による下垂体ホルモン分泌細胞の傷害により下垂体ホルモン分泌低下を呈すると推測され、傷害の程度または標的の違いにより下垂体前葉ホルモンの一部またはすべての分泌低下が起こることが示唆されています⁴⁾。なお、ACTHやTSHなどに比べ、GHやPRL分泌障害の頻度は低いこと、抗PD-1抗体より抗CTLA-4抗体で下垂体炎の発現頻度が高いことなどが報告されています^{4,6-8)}。

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

1) 山本一彦ほか、カラー図解 人体の正常構造と機能 VII 血液・免疫・内分泌、2014年、日本医事新報社

2) 難病情報センターホームページ(下垂体前葉機能低下症)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4018> (2023年4月アクセス)

3) Kobayashi T, Iwama S, Arima H, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779

4) Caturegli P, et al. Am J Pathol. 2016; 186: 3225-3235

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

6) Rossi E, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9: 419-428

7) Iwama S, et al. Sci Transl Med. 2014; 6: 230-245

8) Faje A. Pituitary 2016; 19: 82-92

2 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁵⁾

下垂体機能障害および副腎障害があらわれることがあるので、オブジーボ、ヤーボイの投与開始前と投与期間中は、定期的に内分泌機能検査(TSH、FT₃、FT₄、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施し、必要に応じて画像検査等の実施も考慮します。一般検査においては、コルチゾール低下による低ナトリウム血症、低血糖、好酸球増多がみられることがあります。そして、病歴や症状、一般検査などから下垂体機能低下症が疑われる場合は、下垂体前葉ホルモンの基礎値、標的器官の機能評価(血中のFT₃、FT₄、コルチゾール、IGF-I、テストステロン、エストロゲンの各基礎値)と、下垂体MRI検査を行います。

検査項目	基準値	所見		検査のタイミング				
		変動	備考	担当医			専門医	
				初回 投与前	定期 検査*	症状 出現時	確定 診断 検査	
一般検査	ナトリウム(Na)	138~145 mmol/L	↓	血中 Na135 mmol/L以下。 高脂血症、高蛋白血症、糖尿病などでは低値となる場合がある	●	●		
	カリウム(K)	3.6~4.8 mmol/L	↑	採血から分離までの時間(特に低温での保存)、溶血の有無をチェックする	●	●		
	クロール(Cl)	101~108 mmol/L	↓	血清Cl濃度はNa濃度と並行して変化する。Naと同様の変化であれば、水代謝異常が、Naと逆の変化であれば、酸・塩基平衡の異常が考えられる	●	●		
	血糖	73~109 mg/dL	↓	血糖値 70 mg/dL以下	●	●	●	
内分泌学的検査	血中ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)	7.2~63.3 pg/mL (午前7~10時)	↓	通常は早朝・空腹時・30分以上の安静臥位後の採血による値を基礎値とする	●	●	●	●
	コルチゾール (副腎皮質ホルモン)	血:7.07~19.6 μg/dL (6~10時)	↓	安静度や採血時刻を一定にして比較するために、通常は午前8~9時に30分程度の安静後に測定する	●	●	●	●
	尿中遊離コルチゾール (24時間蓄尿)	5.5~66.7 μg/day ⁶⁾	↓	臨床的意義は血中コルチゾールとはほぼ同じだが、尿中遊離コルチゾールでは①日内変動の影響を避けて1日の総分泌量を評価することができる、②コルチコステロイド結合蛋白の影響を受けない、などの違いがある				●
	TSH (甲状腺刺激ホルモン)	ECLIA:0.500~5.00 μIU/mL CLIA:0.38~3.64 μIU/mL IFCC:0.61~4.23 mIU/L	↓	FT ₃ 、FT ₄ 、TSHは低値になるが、TSHは正常を呈することも多い	●	●	●	●
	FT ₃ (遊離トリヨードチロニン)	ECLIA:2.30~4.30 pg/mL	↓		●	●	●	●
	FT ₄ (遊離サイロキシン)	ECLIA:0.90~1.70 ng/dL	↓		●	●	●	●
	血中GH (成長ホルモン)	男性:2.47 ng/mL以下 女性:0.13~9.88 ng/mL	↓		成人GH分泌不全症の診断にはGH分泌刺激試験(インスリン負荷、アルギニン負荷など)を要する			

*治療中のモニタリング項目

下垂体機能低下症

検査項目	基準値	所見		検査のタイミング									
		変動	備考	担当医			専門医						
				初回 投与前	定期 検査*	症状 出現時							
IGF-I (ソマトメジンC) ⁴⁾	15~17歳未満 男性:287~555 ng/mL 女性:262~510 ng/mL	↓	IGF-Iは主に肝臓でGH依存性に産生されるペプチドであり、成長促進作用、インスリン様作用などを有する。GH分泌の評価の指標として用いられる				●						
	17~20歳未満 男性:219~509 ng/mL 女性:264~542 ng/mL												
	20~30歳未満 男性:85~369 ng/mL 女性:119~389 ng/mL												
	30~40歳未満 男性:67~318 ng/mL 女性:73~311 ng/mL												
	40~50歳未満 男性:41~272 ng/mL 女性:46~282 ng/mL												
50~60歳未満 男性:59~215 ng/mL 女性:37~266 ng/mL													
60~70歳未満 男性:42~250 ng/mL 女性:37~150 ng/mL													
70歳以上 男性:75~218 ng/mL 女性:38~207 ng/mL													
LH (黄体形成ホルモン)	[CLIA] 男性:0.79~5.72 mIU/mL 女性: 卵胞期 1.76~10.24 mIU/mL 排卵期 2.19~88.33 mIU/mL 黄体期 1.13~14.22 mIU/mL 閉経後 5.72~64.31 mIU/mL	↓	正常の1/2以下を示した場合に異常値と判定する。LH濃度だけでは確定診断はできず、FSH濃度、負荷試験でのLH濃度変動と生理的要因などを考慮する				●						
	[ECLIA] 男性:2.2~8.4 mIU/mL 女性: 卵胞期 1.4~8.4 mIU/mL 排卵期 8~100 mIU/mL 黄体期 0.5~15 mIU/mL 閉経後 11~50 mIU/mL												
	FSH (卵胞刺激ホルモン)							[CLIA] 男性:2.00~8.30 mIU/mL 女性: 卵胞期 3.01~14.72 mIU/mL 排卵期 3.21~16.60 mIU/mL 黄体期 1.47~8.49 mIU/mL 閉経後 157.79 mIU/mL以下	↓	LHと同様に月経周期や閉経、性別、加齢などにより変動する			●
	[ECLIA] 男性:1.8~12 mIU/mL 女性: 卵胞期 3~10 mIU/mL 排卵期 5~24 mIU/mL 黄体期 1.3~6.2 mIU/mL 閉経後 26~120 mIU/mL												
	テストステロン							男性:1.31~8.71 ng/mL 女性:0.11~0.47 ng/mL					
血中エストラジオール	男性:14.6~48.8 pg/mL 女性(非妊婦): 卵胞期 28.8~196.8 pg/mL 排卵期 36.4~525.9 pg/mL 黄体期 44.1~491.9 pg/mL 閉経期 47.0 pg/mL以下	↓	エストロゲンのうち最も生理活性の高い物質				●						

*治療中のモニタリング項目

下垂体機能低下症

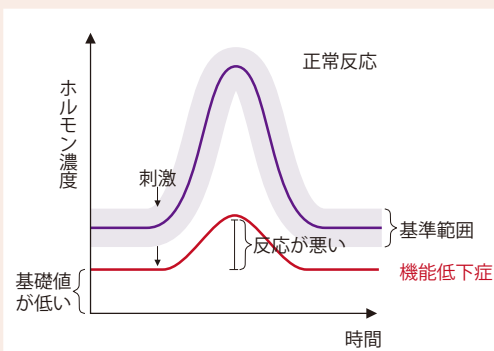
検査項目	基準値	所見		検査のタイミング			
		変動	備考	担当医			専門医
				初回投与前	定期検査*	症状出現時	
画像検査 頭部単純および造影MRI (T1強調像、T2強調像)			視床下部・下垂体周辺病変の診断に有用				●

*治療中のモニタリング項目

参考 | 負荷試験⁷⁾

内分泌疾患は基礎値だけでは診断が困難なことも少なくなく、そのような場合に負荷試験が必要となります。一般に、ホルモン欠乏状態ではホルモン分泌を増加させるような負荷試験を行い、それによっても促進されないことで確認します(図1)。

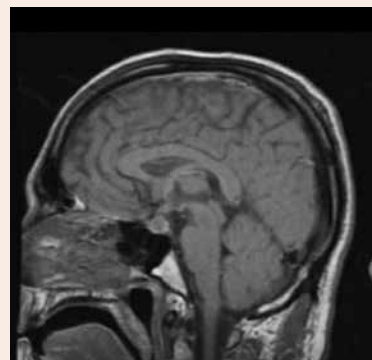
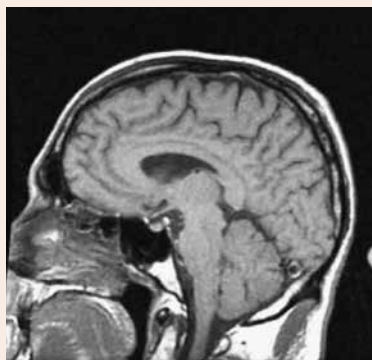
図1 負荷試験の原則(機能低下症の場合)



機能低下症では基礎値が低いことが多い。刺激により増加反応が悪い、または反応が遅延する。

参考 | ヤーボイ投与後に下垂体機能低下症を発現した症例のMRI所見⁸⁾

下垂体の腫脹が認められました。



オブジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下に関連する[重要な基本的な注意]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: 甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害 ヤーボイ: 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

- 厚生労働省、下垂体前葉機能低下症 概要、診断基準等 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html> (2023年4月アクセス)
- 石原隆: medicina, 46:932-934, 2009
- 門脇孝ほか 編、片上秀喜 著、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社
- 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
- 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
- 株式会社LSIメディエンス: 検査内容変更のお知らせ、2022年1月 <https://www.medicence.co.jp/clinical/information/parts/pdf/22-04.pdf> (2023年4月アクセス)
- 東田俊彦、i Medicine 3.内分泌・代謝、2016年、株式会社リプロ・サイエンス
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Royal RE, Topalian SL, Haworth LR, Levy C, Rosenberg SA, Sherry RM. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. J Immunother. 2005; 28: 593-598

内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- 下垂体前葉ホルモン基礎値に異常が認められたり症状がみられる場合は、専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- 下垂体機能低下症は下垂体前葉ホルモンの基礎値のみで判断するのは困難なことがあるため、異常を認めた場合は必要に応じて負荷試験を行います。基礎値に異常が認められた場合は専門医に相談してください。
- 下垂体前葉ホルモンの基礎値が正常であっても、症状が認められる場合には専門医へ相談してください。

参考 | 抗CTLA-4抗体による下垂体炎の特徴¹⁾

抗CTLA-4抗体による下垂体炎の発症頻度は4~10%程度と報告されており¹⁻³⁾、国内で実施された前向き研究では24.0%であったと報告されています⁴⁾。また、抗PD-1抗体においては6.0%の発症頻度との報告があり⁴⁾、決してまれな有害事象ではないと考えられます。

表1は、抗CTLA-4抗体に伴う下垂体炎128例の臨床的特徴を論文から抜粋したものです。投与開始から10週後が平均の発症時期となっており、発症時の症状は非特異的なものが多く、倦怠感、食欲低下、頭痛などが比較的多く認められます。下垂体の腫大を呈する割合はリンパ球性下垂体炎と比較すると低い傾向にあり、腫大の程度も軽度で視野障害を呈する症例は少ない傾向です。

抗CTLA-4抗体による下垂体機能障害で頻度が高いものはACTH分泌不全症であり、次いでTSH分泌不全症、ゴナドトロピン分泌不全症の順でした。このように、下垂体前葉ホルモンの異常を多く認め、下垂体後葉ホルモンの分泌障害による尿崩症はまれであることから、抗CTLA-4抗体による下垂体炎の主座は下垂体後葉ではなく前葉であると考えられます。

表1 抗CTLA-4抗体による下垂体炎128例の特徴

文献報告症例数		128例
男：女		4：1（100例：28例）
初回から発症までの期間		10±5週
発症時の症状および検査値の特徴	頭痛	60%（70/117例）
	低コルチゾール血症（または低コルチゾール低値）	72%（82/113例）
	多飲多尿	0.9%（1/116例）
	視野障害	3%（4/117例）
	性ホルモン低値	15%（17/112例）
	サイロキシン低値	20%（22/112例）
MRIによる下垂体の異常	有	77%（68/88例）
	無	23%（20/88例）
診断時の下垂体機能障害		発症率
下垂体性副腎皮質機能低下症（ACTH分泌不全症）		91%（85/93例）
下垂体性甲状腺機能低下症（TSH分泌不全症）		84%（80/95例）
下垂体性性腺機能低下症（ゴナドトロピン分泌不全症）		83%（65/78例）
中枢性尿崩症		1%（1/75例）
PRL高値		9%（5/53例）
成長ホルモン低値		43%（13/31例）

Reprinted from Am J Pathol., 186(12), Caturegli P et al., Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series., 3225-3235, ©2016, with permission from Elsevier.

1) Caturegli P, et al. Am J Pathol. 2016; 186: 3225-3235

2) Iwama S, et al. Sci Transl Med. 2014; 6: 230-245

3) Faje A. Pituitary 2016; 19: 82-92

4) Kobayashi T, Iwama S, Arima H, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779

下垂体機能低下症

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

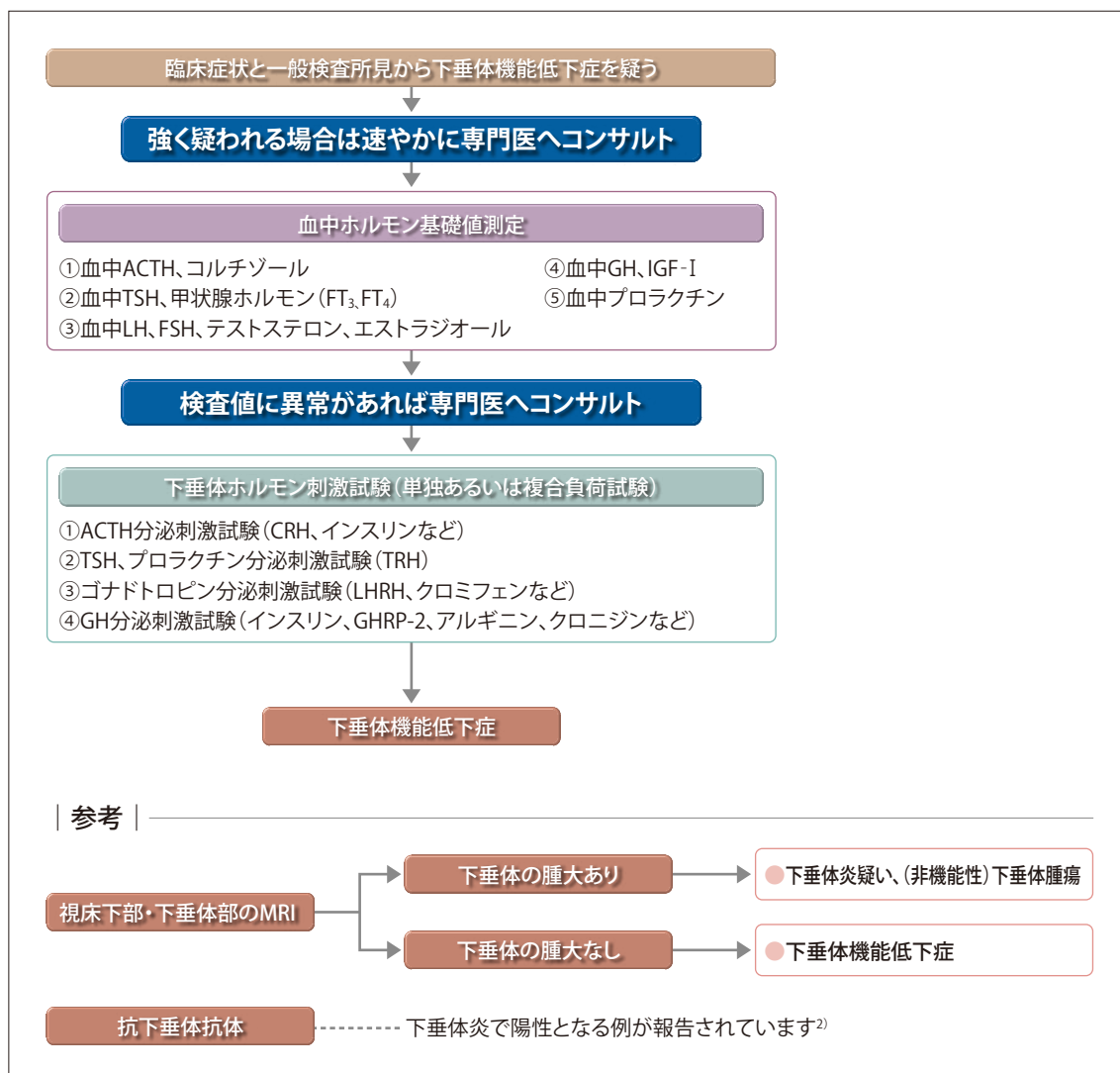
診断フロー

病歴、症候および一般検査所見から下垂体機能低下症が疑われる場合、内分泌学的検査により血中前葉ホルモンおよび血中・尿中の標的内分泌腺ホルモン(甲状腺、副腎、性腺など)の基礎値、および各種分泌刺激試験に対する反応をみて、どの前葉ホルモンが欠損しているかを評価します(図1)。

表1の1~4に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たすと下垂体機能低下症と診断され、すべての下垂体前葉ホルモンが欠乏した汎下垂体機能低下症、2つ以上が欠乏した部分的下垂体機能低下症、1つが欠乏した単独ホルモン欠損症に分類されます。

症状は非特異的なもののみを示すことも多いため、臨床症状の出現に細心の注意を払うことが肝要です。

図1 オブジーボ、ヤーボイの投与に伴う下垂体機能低下症の診断の進め方



1)より改変

下垂体機能低下症

表1 下垂体機能低下症の診断基準³⁾

<p>1. ゴナドトロピン分泌低下症 診断基準：確実例 1. I のいずれかと II のすべてを満たすもの。 2. Kallmann症候群の基準を満たすもの。 除外規定：ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性やせ症を除く。</p>	
I. 主症候	①二次性徴の欠如（男子15歳以上、女子14歳以上）または二次性徴の進行停止 ②月経異常（無月経、無排卵周期症、または稀発月経） ③性欲低下、勃起障害、不妊 ④陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
II. 検査所見	①血中ゴナドトロピン（LH、FSH）は高値ではない。 ②ゴナドトロピン分泌刺激試験（LHRH、クロミフェン、またはエストロゲン負荷）に対して、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応 ^{*1} 。 ③血中、尿中性ステロイドホルモン（エストロゲンまたはテストステロン）の低値。
<p>2. ACTH分泌低下症 診断基準：確実例 I の1項目以上と II の①～④を満たすもの（II の⑤を満たす場合はより確実）。 除外規定：ACTH分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド（注射薬、内服薬、外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など）については十分病歴を確認する。</p>	
I. 主症候	①易疲労感、脱力感 ②食欲不振、体重減少 ③消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛） ④血圧低下 ⑤精神障害（無気力、嗜眠、不安、性格変化） ⑥発熱 ⑦低血糖症状 ⑧関節痛
II. 検査所見	①血中コルチゾールの正常低値～低値 ^{*2} ②尿中遊離コルチゾール排泄量の低下 ③血中ACTHは高値ではない ^{*3} 。 ④ACTH分泌刺激試験〔CRH試験（100 μg静注） ^{*4} 、インスリン低血糖試験 ^{*5} 〕に対して、血中ACTHおよびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す ^{*6} 〕。 ⑤迅速ACTH試験（コートロシン [®] 250 mg静注）に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。但し、ACTH-Z試験（コートロシンZ [®] 500 mg、3日間筋注）に対しては増加反応がある。
<p>3. TSH分泌低下症 診断基準：確実例：I の1項目以上と II の①、②、③を満たす。または、I の1項目以上と II の①、②と④の1)あるいは2)を満たすもの。 ほぼ確実例：II の①と②を満たすもの。 除外規定：TSH分泌を低下させる薬剤投与を除く。 非甲状腺疾患（nonthyroidal illness, low T3症候群）を除外する^{*7}。</p>	
I. 主症候 ^{*8}	①耐寒能の低下 ②不活発 ③皮膚乾燥 ④徐脈 ⑤脱毛 ⑥発育障害
II. 検査所見	①血中甲状腺ホルモン（特に遊離T4）の低値 ^{*7} 。 ②血中TSHは低値～軽度高値 ^{*9} 。 ③画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める。あるいは、頭蓋内器質性疾患の合併、既往歴、治療歴、または周産期異常の既往歴を有する。 ④TRH試験（200～500 μg）に対する血中TSH ^{*10} 1) 低反応または無反応 2) 遷延または遅延反応を示す ^{*11} 。

下垂体機能低下症

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

診断基準：成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の①または②を満たし、かつ II の①で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. I の②および II の②を満たし、かつ II の①で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。

参考所見：血清（血漿）IGF-1値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である^{*12}

I. 主症候および既往歴	①小児期発症では成長障害を伴う ^{*13} 。 ②頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴 ^{*14} または周産期異常の既往がある。
II. 内分泌検査所見	①GH分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷を行い ^{*15} 、下記の値が得られること ^{*16-17} ： 1) インスリン負荷、アルギニン負荷、またはグルカゴン負荷において、負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分ごとに測定した血清GHの頂値が3 ng/mL以下である ^{*16-17} 。 2) GHRP-2負荷において、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清GH頂値が9 ng/mL以下である ^{*16-18} 。 ②GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある ^{*19} 。

- *1 視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRHの連続投与後に正常反応を示すことがある。
- *2 血中コルチゾール値に関しては、約10%の測定誤差を考慮して判断する。
- *3 血中ACTHは10 pg/mL以下の低値の場合が多いが、一部の症例では血中ACTHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性がある。CRH負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
- *4 血中コルチゾール反応が18 μg/dL未満で、反応不良を疑う。CRH受容体異常によって、血中ACTHの低値と分泌刺激試験での血中ACTHの低反応が認められることがある。
- *5 原則として、血糖値45 mg/dL以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量と場合によっては、通常(0.1 U/kg静注)から半分(0.05 U/kg静注)にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が18 μg/dL未満で、反応不良を疑う。
- *6 視床下部性ACTH分泌低下症の場合は、CRHの1回投与でACTHは正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。またCRH連続投与ではACTHとコルチゾールは正常反応を回復する。
- *7 血中遊離T3が低値、遊離T4が正常の場合には、nonthyroidal illness (low T3症候群) が疑われるが、さらに重症例では遊離T4、TSHも低値となる。
- *8 ほとんど症状を認めない症例も多い。
- *9 間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では、血中TSHは基準値内を示すことが多い、少数例では軽度高値を示すこともある。生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性がある。TRH試験後の血中T3増加率(120分後)は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しいTSHが分泌されている可能性の鑑別に参考となる。
- *10 腺腫が大きい場合下垂体卒中の危険性があることを説明する必要がある。
- *11 視床下部性の場合、TRHの1回または連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH受容体異常によって、血中TSHの低値とTRH試験での低反応が認められることがある。
- *12 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度低下がありうる。
- *13 適切なGH補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部(growth without GHと呼ばれる)では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。
- *14 頭蓋内の腫瘍、炎症、自己免疫、肉芽腫、感染、嚢胞、血管障害などの器質性疾患、頭部外傷歴やくも膜下出血の既往、手術および放射線治療歴、小児がん、経験者(視床下部下垂体系に影響のある病態や治療を受けた者)あるいは画像検査において視床下部下垂体系の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合、原因疾患によって画像検査では軽微な所見の場合がある。
- *15 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。
- *16 現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。
- *17 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
 1. 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 2. 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 3. 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量の糖質コルチコイド、α-遮断薬、β-刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
 4. 高齢者、肥満者(アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合)、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者
- *18 重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清(血漿)GH基準値はまだ定まっていない。
- *19 器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合GH分泌が障害されている。

1) 門脇孝ほか 編、片上秀喜 著、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社
 2) Iwama S, et al. Sci Transl Med. 2014; 6: 230ra45
 3) 有馬寛ほか 編、間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き(平成30年度改訂)

鑑別すべき疾患

脳または下垂体腫瘍

- ・頻度は高くないものの、脳・下垂体腫瘍（転移性を含む）との鑑別が必要です
- ・下垂体MRI（単純・造影）所見が参考となる場合があります
- ・下垂体炎の極期では、下垂体の腫大およびMRI T1強調画像で強い造影所見を示します。造影効果は均一または不均一—いずれの症例も報告されています¹⁾
- ・悪性腫瘍の下垂体転移では、69～79 %が下垂体後葉に発生するとの海外報告²⁾があり、その場合、尿崩症を起こすことがあります。一方、ヤーボイによる下垂体機能障害で尿崩症は非常にまれです³⁾
- ・トルコ鞍部腫瘍の存在や尿崩症の発現は、場合によっては下垂体生検を考慮する必要があります

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH)⁴⁾

SIADHは、下垂体後葉より分泌される抗利尿ホルモンであるバソプレシン (AVP) の過剰分泌に基づく抗利尿効果により、体内水分量が増加して希釈性低ナトリウム血症を呈する疾患です。SIADHの原因として、AVPを異所性に産生する悪性腫瘍、中枢神経系疾患、肺疾患、あるいは薬剤の副作用に大別され、いずれの場合も低ナトリウム血症であるにもかかわらずAVP分泌が十分に抑制されないという病態です。

SIADHでは脱水の所見はみられず、その症状は低ナトリウム血症に伴うものと考えられ、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛などの症状を呈し、重篤な場合は全身痙攣、意識障害を生じます。

SIADHの診断には、血清Na濃度に対する相対的な血漿AVP濃度の上昇、低浸透圧血症や高張尿、ナトリウム利尿の持続の存在並びに腎機能、副腎皮質機能が正常であることを確認します。

1) Byun DJ, et al. Nat Rev Endocrinol. 2017

2) Gonzalez-Rodriguez E, et al. Oncologist. 2016; 21 :804-816

3) Caturegli P, et al. Am J Pathol. 2016; 186: 3225-3235

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

2 治療^{1,2)}

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

薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されません。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のグルココルチコイド投与を検討します。投与量については自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き³⁾を参照して決定します(プレドニゾロン換算で1 mg/kg 体重/日を投与し、症状の改善が認められれば、グルココルチコイドを漸減する)。

ACTH分泌低下症による副腎クリーゼの場合には副腎クリーゼの治療指針⁴⁾を参照します(下記の「副腎クリーゼ発症時の代表的な治療法」参照)。

ホルモン補充療法は、欠損している標的内分泌腺ホルモンの補充を原則とします。視床下部ホルモンや下垂体ホルモン自体は半減期が短く、経口投与すると容易に分解されます。そのため、GHなど特定のホルモン以外は、標的内分泌腺で産生される副腎皮質ホルモンや甲状腺ホルモンなどの末梢ホルモンを経口投与します(下記の処方例を参照)。

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

■ 処方例^{1,5)}

・ ACTH分泌低下症

通常ヒドロコルチゾン15~20 mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は2~3倍に増量する。

・ TSH分泌低下症

ACTH分泌低下症と合併する場合は、必ずレボチロキシンナトリウムの補充開始より先にヒドロコルチゾンの補充を開始する。ヒドロコルチゾン補充開始5~7日後にレボチロキシンナトリウムを少量(12.5~25 μg/日)から開始し、FT₄値を指標に投与量を調整する。2~4週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値がFT₄基準範囲上限、FT₃基準範囲となる量を維持量とする。

■ 副腎クリーゼ発症時の代表的な治療法⁴⁾

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

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

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

3) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班、自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き(平成30年度改訂)

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

5) 難病情報センターホームページ(下垂体前葉機能低下症) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4018>(2023年4月アクセス)

参考 | 対処法Q&A

Q1：ヤーボイなどの抗CTLA-4抗体による尿崩症の発現頻度はどの程度ですか？

A：抗CTLA-4抗体による下垂体炎と診断された症例において、中枢性尿崩症の発現頻度は1% (1/75例)であったと報告されています¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬による下垂体炎の多くは前葉炎と考えられていることから¹⁾、抗利尿ホルモン下垂体後葉からの分泌が障害されて発症する中枢性尿崩症の発現頻度は、比較的まれであると推察されます。

Q2：ステロイドの適切な日内の投与タイミングについて教えてください。

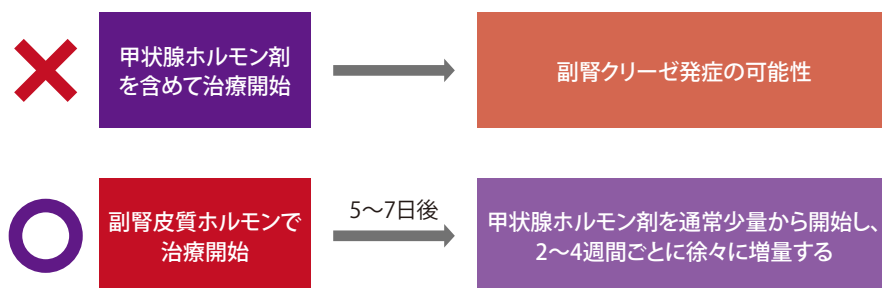
A：生理的なコルチゾール分泌は早朝にピークとなり、以後低下し深夜に最低となり、午前1時から4時の間より再度増加する日内リズムが存在します²⁾。1日コルチゾール分泌量は5~10 mg/m²と報告されています。これはヒドロコルチゾン15~25 mgに相当します。短時間作用型であるヒドロコルチゾン投与の際、コルチゾールの生理的な分泌パターンをまねて朝に1日量の半分から2/3を投与し、残りを6~8時間後に投与する場合があります。

Q3：ACTH分泌低下症とTSH分泌低下症を合併する場合、なぜ甲状腺ホルモン剤より先にヒドロコルチゾン補充を開始するのですか？

A：副腎皮質ホルモンの分泌低下がある場合、副腎皮質ホルモンの十分な補充を行わずに甲状腺ホルモン剤を使用すると、副腎クリーゼを引き起こし、全身倦怠感や血圧低下、尿量低下、呼吸困難などの症状が現れることがあります。

したがって、先に副腎皮質ホルモンを投与し副腎皮質機能の十分な改善を行った上で、甲状腺ホルモンを補充することが必要です。

<注：ACTH分泌低下症とTSH分泌低下症の合併例に対するホルモン補充療法の順序>



1) Caturegli P, et al. Am J Pathol. 2016; 186: 3225-3235

2) 大月道夫, 日内会誌 97: 766-771, 2008

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下垂体機能低下症や下垂体炎が報告¹⁾されており、適切な対処が必要です。

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

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、実際の画像所見をご紹介しますとともに、下垂体前葉ホルモンなどの検査結果を図や数値で示すなど、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「専門医からのコメント」では、治療経過や画像所見から読み取った症例の解説や対処法について、監修者よりコメントをいただきました。

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

1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

下垂体機能低下症

症例① オプジーボ投与により下垂体機能低下症、副腎機能不全などを発症した症例

年齢、性別	60歳代、男性	転移部位	頸部リンパ節転移
原発	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	合併症	脳梗塞、高血圧症、脂質異常症、不眠症、アレルギー性疾患

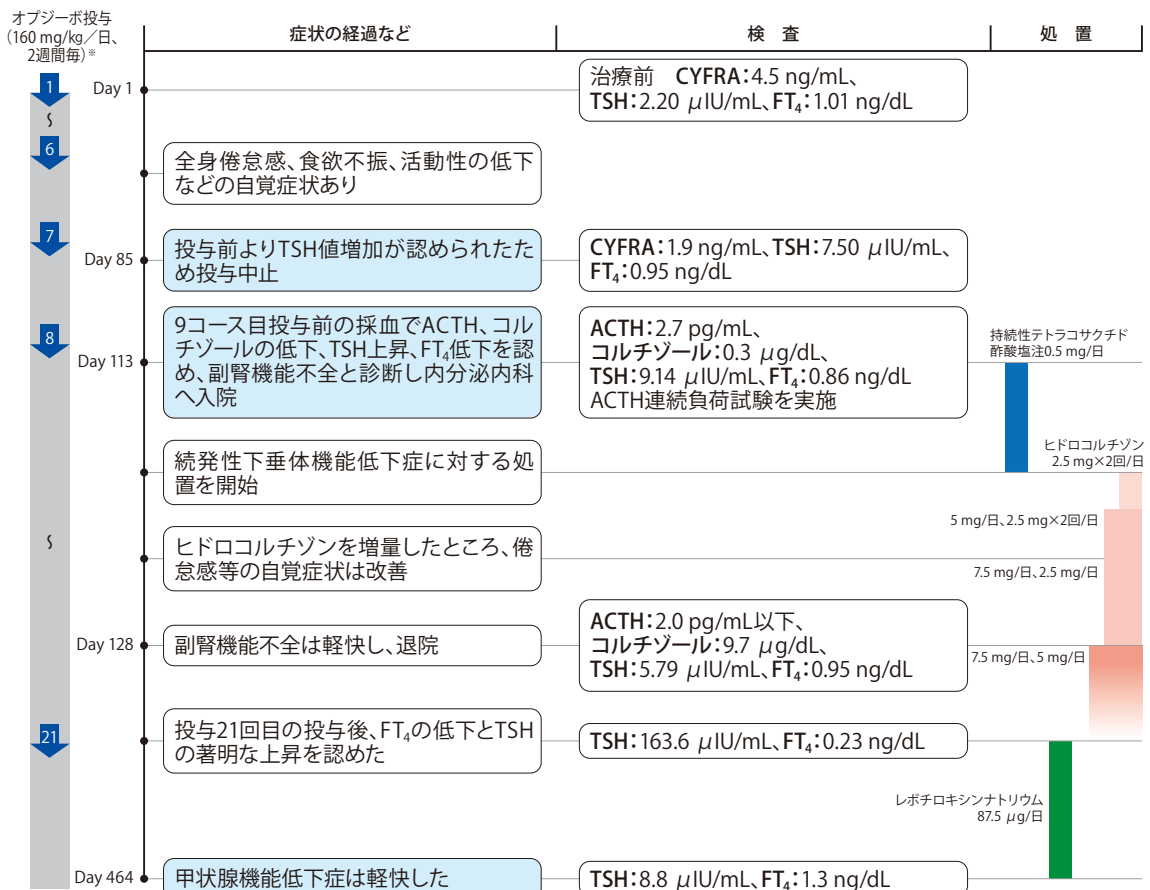
治療歴

非小細胞肺癌に対し
3種の化学療法*施行

オプジーボ
投与開始

*CDDP+PEM+BEV 5コース、PEM+BEV 12コース、DTX 16コース

治療経過



専門医からのコメント

本症例はACTH分泌低下症および原発性甲状腺機能低下症が認められた症例である。甲状腺機能検査およびACTH、コルチゾールの検査を行うことで診断された。ホルモン補充療法開始後、速やかに症状は軽快し、オプジーボ再投与が行われた。続発性下垂体機能低下症ではACTHのみでなくTSHも併せて確認していく必要がある。

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

症例② オプジーボ投与により下垂体機能低下症を発症した症例

患者情報：60歳代男性。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌。

治療経過：オプジーボ投与前：ACTH:34.5 pg/mL、コルチゾール:16.5 μg/dL

投与19回目頃より、徐々に全身倦怠感、食思不振や嘔気症状が出現した。食思不振が増悪したため、20回目のオプジーボ投与は中止した。

血液検査にてACTHとコルチゾールの低下を認めたが、甲状腺系、GH・IGF-I、プロラクチンの基礎値は低下を認めなかった。

Na:135 mEq/L、K:4.2 mEq/L、血糖:82 mg/dL、好酸球:18.1%、ACTH:3.4 pg/mL、コルチゾール:0.8 μg/dL、LH:5.46 mIU/mL、FSH:7.55 mIU/mL、遊離テストステロン:3.8 ng/dL

投与322日目：倦怠感、食欲不振、悪心、低血糖、体重減少あり、ACTH、コルチゾールの低下を認めたため、入院。ヒドロコルチゾン(10 mg/日)の投与を開始し、オプジーボは休薬した。

ACTH:1.6 pg/mL、コルチゾール:2.5 μg/dL 症状の改善なく、ヒドロコルチゾン20 mg/日に増量。

下垂体MRIでは下垂体炎を示唆する所見や腫瘍病変は認めなかった。

- ・CRH負荷試験：ACTH前値:1.1 pg/mL、頂値:1.2 pg/mL、コルチゾール前値:1.2 μg/dL、頂値1.2 μg/dLの無反応。
- ・GnRH(LH-RH)試験：LH、FSH低反応。LH-RH負荷では、LHとFSHの反応低下を示した。
- ・TSH試験所見：前値:2.06 μIU/mL、頂値:10.447 μIU/mLで低下なし。

また、尿崩症は認めず、抗下垂体抗体は陰性であった。

ヒドロコルチゾン増量後は嘔気や全身倦怠感は消失し、食事摂取量も回復した。

投与332日目：症状軽快したため、ヒドロコルチゾンの補充をしながら、オプジーボ投与を再開。

専門医からのコメント

本症例はオプジーボ投与後1年近く経過したところで下垂体機能低下症を呈した症例である。倦怠感や食思不振など一般的ながん随伴症状のような主訴のため診断が難しく、ACTH、コルチゾール等の検査で診断することができた。長期経過後もirAEが起こる可能性について留意することが重要である。

症例③ オプジーボ投与により下垂体機能低下症を発症した症例

患者情報：70歳代男性。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌。

治療経過：オプジーボ投与157日目(12コース目)より、全身倦怠感、両下肢のしびれ、ふらつき感のため自転車に乗れなくなるといった症状が出現し、増悪の経過を辿った。ふらつき、眩暈を主訴に来院し、神経内科で診察するが、頭部・髄膜MRI、神経伝導速度、髄液検査は正常であり、癌性髄膜炎、脳炎などは否定。下垂体炎を疑い治療のため入院となった(ACTH:2.6 pg/mL)。

投与159日目：

ACTH:0.2 pg/mL以下、コルチゾール:0 μg/dL、TSH:8.3 μIU/mL、FT₃:4.85 pg/mL、FT₄:1.22 ng/dL、Na:138 mEq/L

内分泌内科受診により下垂体機能低下症と診断された。同日よりヒドロコルチゾン20 mgの投与を開始したところ、症状は改善傾向を示した。

投与185日目：オプジーボの投与を再開

投与191日目：ACTH:2.0 pg/mL以下、コルチゾール:6.7 μg/dL

専門医からのコメント

本症例はオプジーボ投与半年後に下垂体機能低下症を発症した症例である。両下肢のしびれやふらつきといった神経症状を疑う訴えが認められた。ホルモン補充療法により症状は改善し、再投与が行われた症例である。

症例④ オプジーボ投与により下垂体機能低下症を発症した症例

Point!

- オプジーボ投与開始後1年経過したところで、下垂体機能低下症を発症した症例である。長期間、問題なく治療できていたが、24回目投与後に食欲不振、嘔気、判断力の低下等の症状が発現した。
- 脳転移や消化管障害など考えられる原因を除外していく中で、irAEによる内分泌障害の可能性に至り診断された。
- 現在もヒドロコルチゾン補充療法を続けながら、オプジーボ投与を再開し治療を続けている。

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	リンパ節(N2)、腹部リンパ節
原発	肺腺癌	その他の既往・合併	COPD、右副鼻腔炎

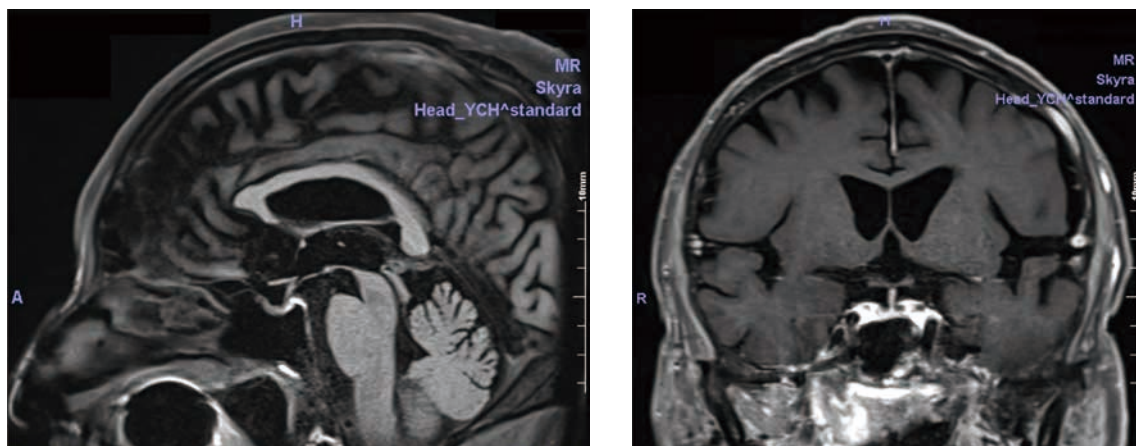
治療歴



治療経過

- 1日目：オプジーボ初回投与開始。
- 317日目：オプジーボ23回目投与。1年近く投与継続していたが特に重篤な副作用なく、仕事を続けられていた。
- 331日目：オプジーボ24回目投与。食欲不振、胃部不快感、全身倦怠感あり。
- 344日目：頭痛あり。脳転移を懸念して頭部MRIを実施するが異常は認められなかった。
- 353日目：食欲不振、嘔気、嘔気が続いていたため、上部内視鏡検査を実施するが異常なし。
記憶力・判断力低下や脱力感なども出てきた。副腎皮質機能低下症を疑い、血液検査を施行した。
- | |
|---|
| ACTH：6.3 pg/mL、コルチゾール：0.24 μ g/dL、白血球：5,800/ μ L、好酸球：7.1 %、
Na：135 mEq/L、K：4.1 mEq/L、血糖：99 mg/dL |
|---|
- 356日目：検査結果よりACTH、コルチゾール低下を認めたため、内分泌内科を受診。
ヒドロコルチゾン100 mg+生食100 mLを静脈内点滴施行。ヒドロコルチゾン錠20 mg内服投与開始。
- 360日目：身体症状は軽快していた。
- 361日目：頭部MRI検査施行。下垂体異常なし(図1)。
- 362日目：負荷試験実施(図2)。ACTH低反応、コルチゾール無反応であったことから、続発性副腎皮質機能低下症と診断。
- 381日目：ホルモン補充療法継続中。身体症状の悪化もなく、経過。
- 387日目：患者希望にてオプジーボ再開。(25回目投与)

図1 頭部MRI画像(361日目)



下垂体機能低下症

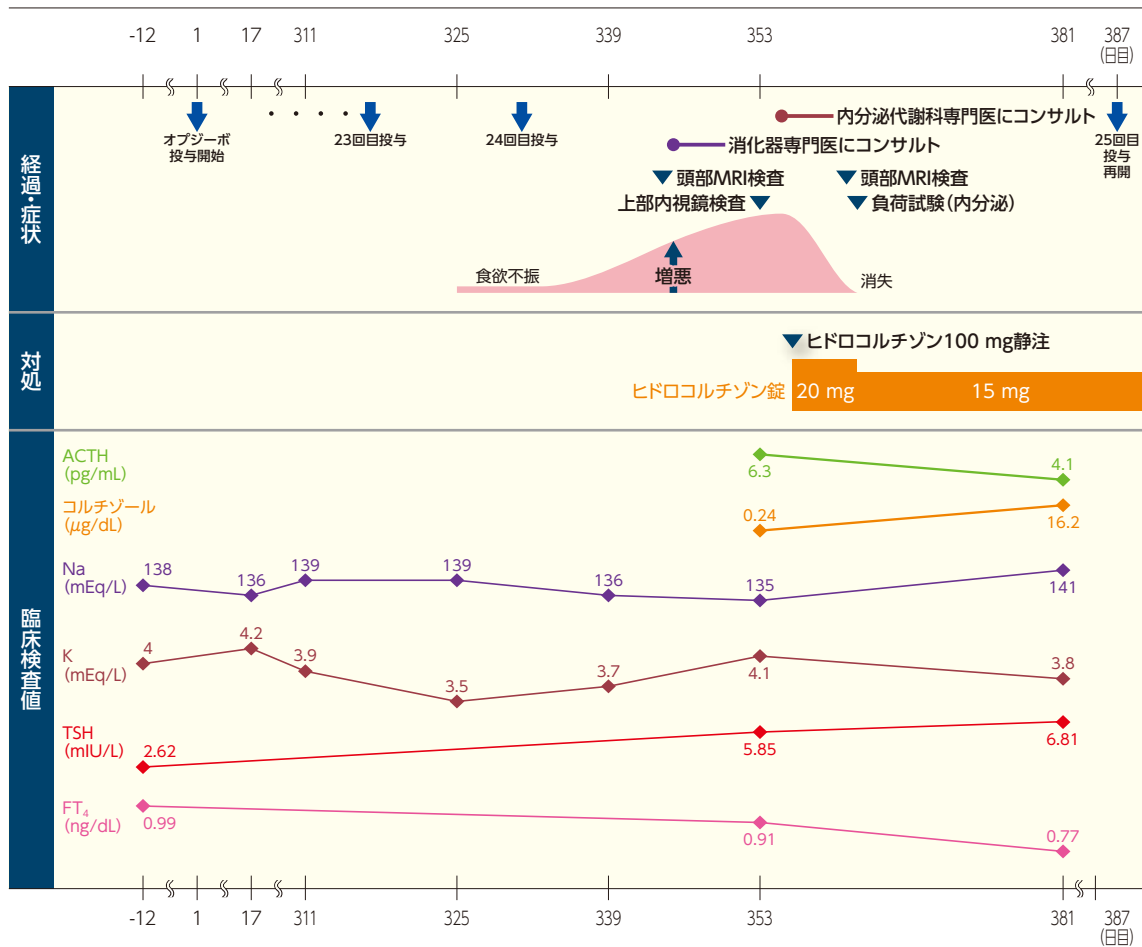
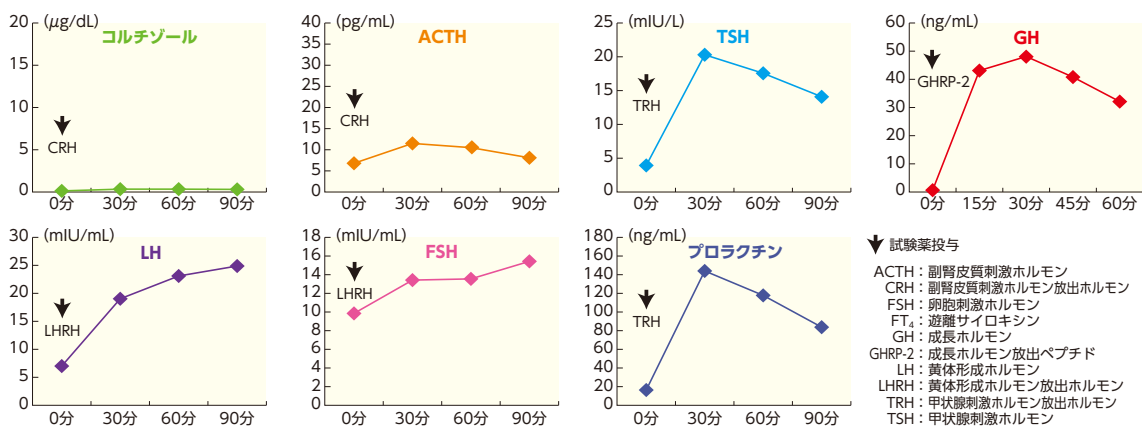


図2 負荷試験 (試験薬: CRH, TRH, LHRH, GHRP-2)



専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ投与開始後1年経過したところで、下垂体機能低下症を発症した症例である。食欲不振、嘔気、判断力の低下など、一見不定愁訴と紛らわしい症状が前面に立ち、診断が困難な場合があった。しかし、脳転移や消化管障害など考えられる原因を除外していく中で、irAEによる内分泌障害の可能性に思い至り、診断することができた。

また、負荷試験の結果 (ACTHとコルチゾールの低下) から、続発性の副腎皮質機能低下症と診断した症例であるが、高齢のためITT検査 (インスリン低血糖試験) は行っておらず、下垂体性か視床下部性かの確定診断はついていない。

irAEによる内分泌障害で重要なことは、患者の異変を疑った時点で検査を行い内分泌代謝科専門医にコンサルトすることで、早期発見・早期マネジメントにつながると考えられる。

症例⑤ オプジーボ・ヤーボイ併用投与により重篤な下垂体炎を発症した症例

年齢、性別	50歳代、男性	合併症	癩風
原発	悪性黒色腫	既往歴	直腸癌

治療経過

1日目：オプジーボ・ヤーボイの初回併用投与。
 43日目：オプジーボ・ヤーボイの3回目併用投与。
 45日目：前日より頭痛・倦怠感が出現し、頭痛に対してアセトアミノフェン錠300 mgを頓服投与。
 48日目：頭痛は増強。37.8度の発熱があり、ジクロフェナクナトリウム坐剤25 mgを頓服投与。
 49日目：MRI検査にて下垂体炎(Grade 3)の所見を認め(図1)、メチルプレドニゾン静注60 mg/日の治療開始。

ACTH:9.1 pg/mL コルチゾール:0.58 μg/dL CRP:3.56 mg/dL

50日目：頭痛・倦怠感は軽減。ACTH:2.5 pg/mL
 58日目：CRP値が正常範囲内となり、頭痛も消失(軽快)。下垂体炎はGrade 2に改善し、ヒドロコルチゾン錠30 mg/日へ切り替え。Day57 ACTH:2.1 pg/mL CRP:0.10 mg/dL
 78日目：ACTH:≤2.0 pg/mL コルチゾール:0.75 μg/dL
 79日目：MRI検査にて下垂体の腫脹に軽減傾向を認めた。Day81 ヒドロコルチゾン錠20 mg/日へ減量。
 85日目：下垂体炎はGrade 2であったが自覚症状を認めず、オプジーボ3 mg/kg(1回目)を再開。

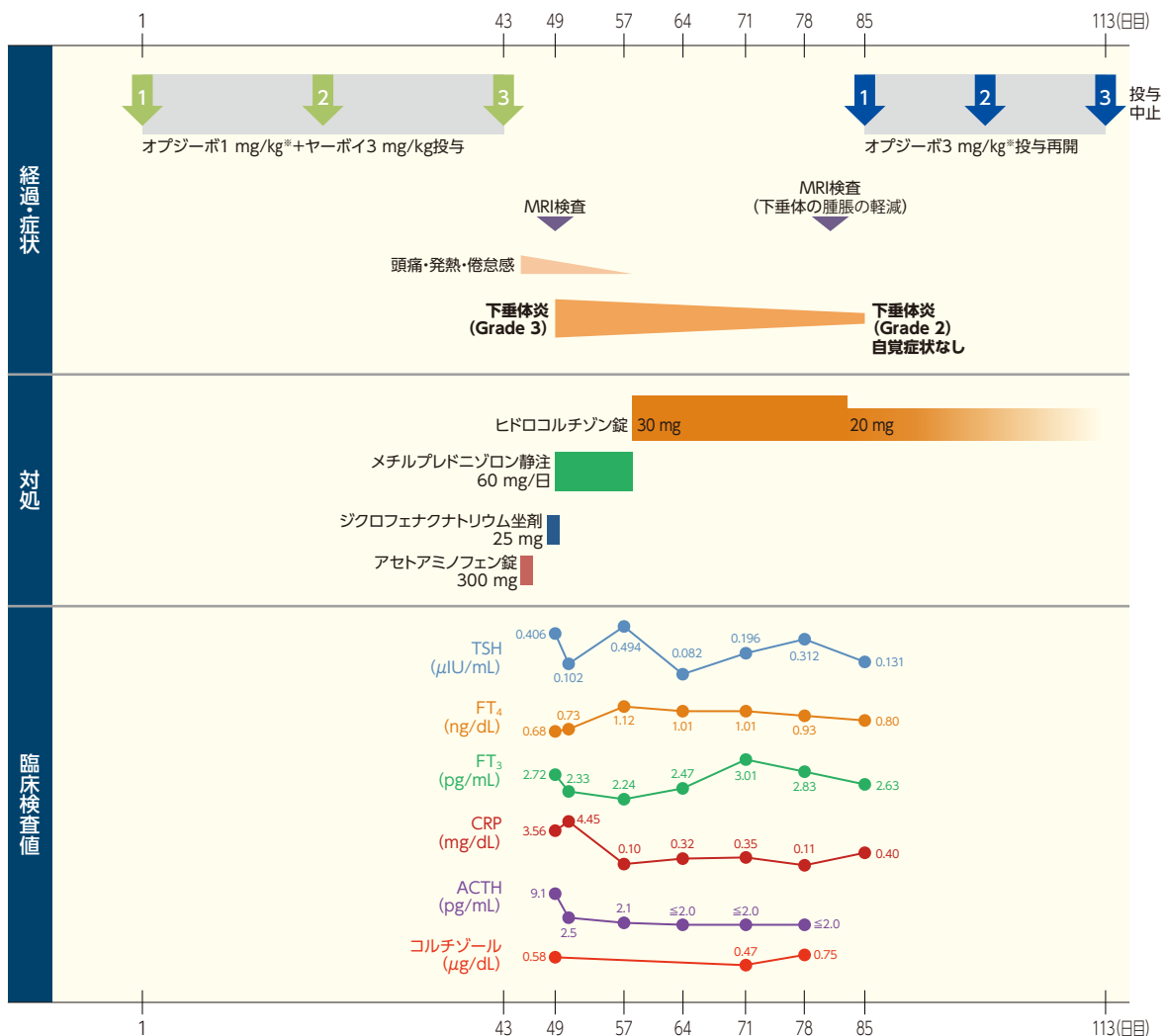
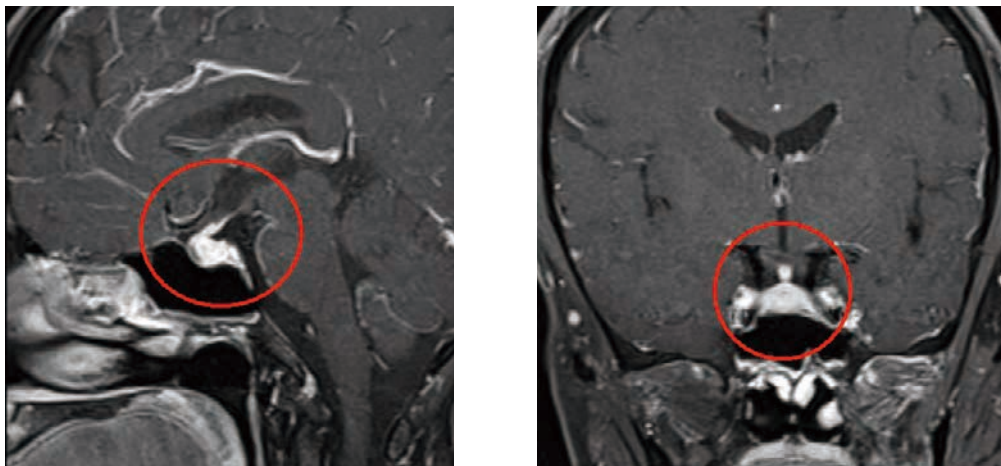


図1 頭部MRI画像(49日目)



下垂体の腫脹を認めた。

専門医からのコメント

ヤーボイによる下垂体炎では、半数以上で頭痛が認められることから、同薬投与中の頭痛の発現時は、下垂体炎発症の可能性を念頭に置く。

ACTH分泌低下症による続発性副腎皮質機能低下症に対して、一般的には、ヒドロコルチゾン10-20 mg/日を投与する。薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状、視力や視野の障害、頭痛を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のグルココルチコイド投与を検討する¹⁾。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは、免疫チェックポイント阻害薬の休薬を行い、その後の再開は可能である。

※：オプジーボの国内で現在承認されている根治切除不能な悪性黒色腫におけるイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の用法及び用量は、「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。

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

症例⑥ ヤーボイ投与により下垂体腫大を伴う複合型下垂体機能低下症を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性	原発	悪性黒色腫(上顎)
転移等	リンパ節・左後頸部、舌骨、耳下腺		
既往歴	心筋梗塞、胃潰瘍、左踵骨骨折		

治療歴

投与約3年前

腫瘍切除術

ヤーボイ投与開始

治療経過

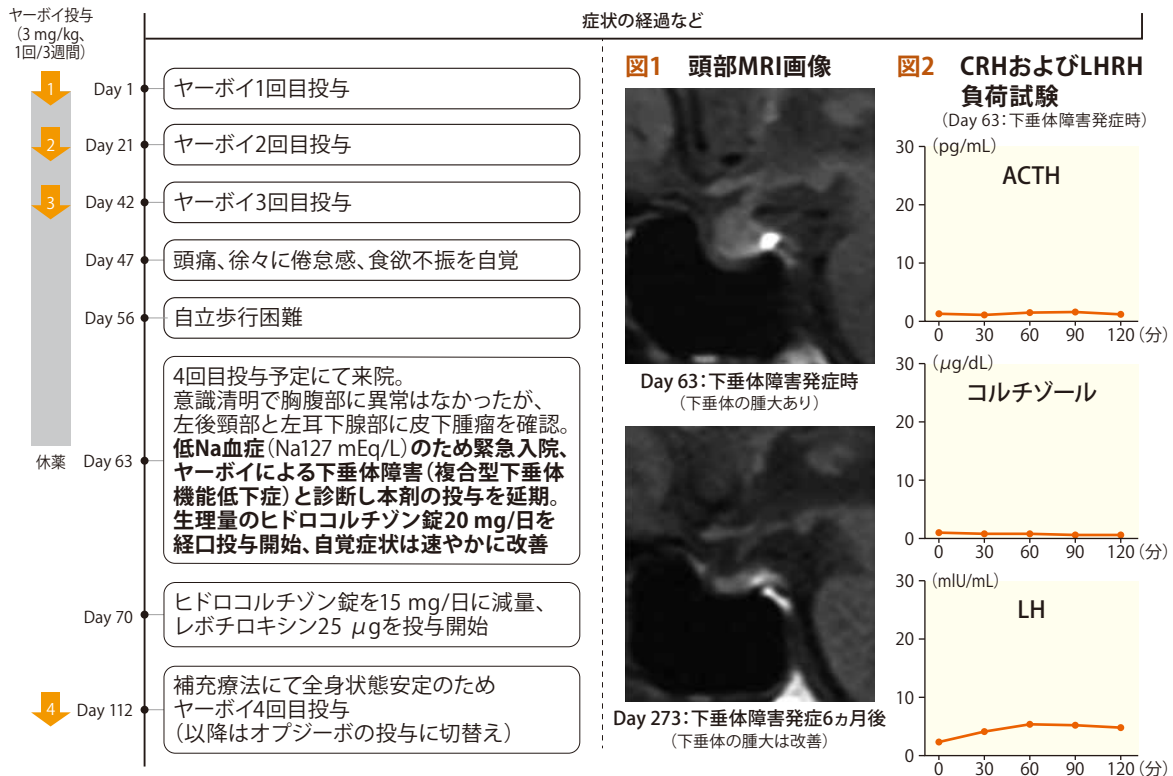


表1 内分泌機能検査値の推移

項目	施設基準値	Day 1	Day 42	Day 63	Day 175
ACTH	7.2-63.3 pg/mL	24.6	31.1	1.1	<1.0
コルチゾール	- μg/dL	5.2	8.1	0.3	16.2
TSH	0.35-4.94 μU/mL	0.9745	0.185	0.0397	1.1357
FT ₃	1.71-3.71 pg/mL	3.15	2.86	2.89	2.59
FT ₄	0.7-1.48 ng/dL	0.96	0.82	0.75	1.08
LH	- mIU/mL	3.61	4.08	0.65	3.7
FSH	- mIU/mL	6.27	4.29	1.25	6.05
PRL	2.58-18.12 ng/mL	6.28	7.7	13.01	14.71
GH	~2.47 ng/mL	0.06	0.58	1.68	1.45
IGF-1 (70歳代男性)	63-206 ng/mL	115	157	104	141

専門医からのコメント

ヤーボイ投与による、下垂体の腫大を伴う複合型下垂体機能低下症の症例である。入院後に負荷試験(下垂体前葉機能検査)を実施し、下垂体性副腎皮質機能低下症、下垂体性甲状腺機能低下症および下垂体性性腺機能低下症と診断した(図2)。炎症によると考えられる下垂体の腫大が認められたが、生理量のヒドロコルチゾンおよびその1週間後より開始したレボチロキシシンを経口投与することで全身状態が安定した。

オブジーボ、ヤーボイの投与中に倦怠感、食欲不振が認められた場合は、内分泌障害を視野に入れて診察を行う必要がある。特に、下垂体腫大を伴う複合型下垂体機能低下症では頭痛や低ナトリウム血症等が発現する可能性があるため、定期的な内分泌機能検査と必要に応じた画像検査を実施し、注意深く観察する必要がある。

Kobayashi T, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779を基に名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 病院助教 小林朋子先生監修のもと作成

症例⑦ オブジーボ投与によりACTH単独欠損症を発症した症例

年齢、性別	60歳代、男性	原発	悪性黒色腫(口腔)
転移等	口腔内新規病変、リンパ節転移あり		
既往歴	特記事項なし		

治療歴

投与約1ヵ月前

腫瘍切除術

オブジーボ投与開始

治療経過

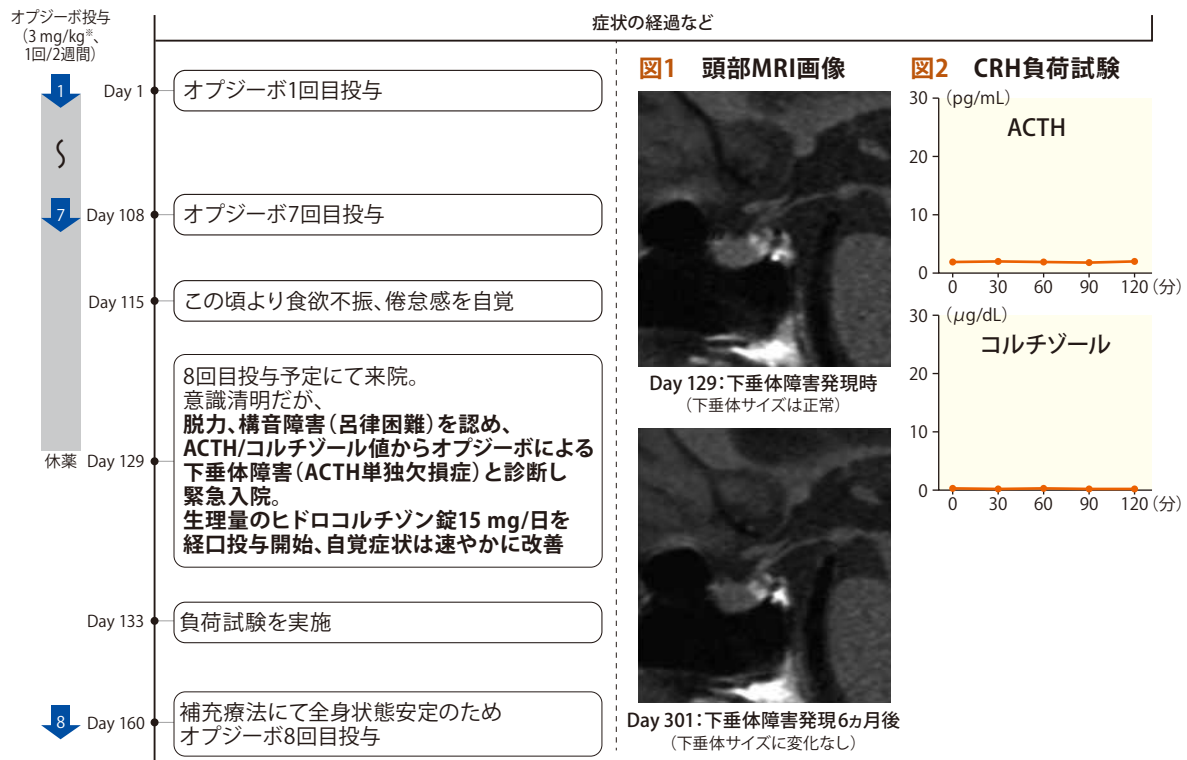


表1 内分泌機能検査値の推移

項目	施設基準値	Day 1	Day 45	Day 94	Day 129	Day 184
ACTH	7.2-63.3 pg/mL	25.9	24.3	56.1	1.1	<1.0
コルチゾール	— μg/dL	7.6	6.7	13.5	0.3	17.7
TSH	0.35-4.94 μU/mL	1.6249	1.7069	1.1335	3.6226	2.2287
FT ₃	1.71-3.71 pg/mL	1.95	2.21	2.03	2.84	2.51
FT ₄	0.7-1.48 ng/dL	0.79	0.87	0.85	0.82	0.93
LH	— mIU/mL	3.93	3.64	3.55	2.11	3.89
FSH	— mIU/mL	7.44	6.85	7.95	4.69	6.69
PRL	2.58-18.12 ng/mL	5.59	5.95	6.49	13.97	7.72
GH	~2.47 ng/mL	7.25	N/A	10.4	0.9	0.08
IGF-1 (60歳代男性)	70-219 ng/mL	109	N/A	208	129	122

専門医からのコメント

オブジーボ投与による、下垂体腫大のないACTH単独欠損症の症例である。入院後に負荷試験(下垂体前葉機能検査)を実施し、ACTHとコルチゾールで反応がみられず、下垂体性副腎皮質機能低下症と診断した(図2)。生理量のヒドロコルチゾンを経口投与することで全身状態が安定した。

オブジーボ、ヤーボイの投与中に倦怠感、食欲不振が認められた場合は、内分泌障害を視野に入れて診察を行うとともに、ACTHや血中コルチゾール等の内分泌機能検査の定期的な実施が必要である。

Kobayashi T, et al. J Immunother Cancer. 2020; 8: e000779を基に名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 病院助教 小林朋子先生監修のもと作成

※: オブ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・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ヵ月間までとする。」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)

- 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。
- (治療切除不能な進行・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。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
- 8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

- T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]
- 8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
- 8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- 8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]
- (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
- 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
- 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
- 9.1.4 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。
- 9.1.7 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。
- 9.1.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

- 11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 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ラ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)、無顆粒球血症(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、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少		単球数減少、好酸球数減少
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長		心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	呼吸困難、咳嗽	咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、び瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害		潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他		硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘦れ、乳頭痛

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上瞼膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、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、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、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	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		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	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害		潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他		硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘦れ、乳頭痛

注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。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分にを行い、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、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%, 3.6%)
[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害
肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]
- 11.1.4 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)
異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.6 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.7 腎障害
腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.8 間質性肺疾患
急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)
[8.5参照]
- 11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)
[8.6参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- *11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)
[8.7参照]
- **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、ミオクローヌス、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、痔炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、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