

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 7

間質性肺疾患

[監 修]

釘持 広知 先生

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科 医長

楠本 昌彦 先生

国立がん研究センター中央病院
副院長・放射線診断科 科長

間質性肺疾患

●事象を見逃さないために

① 病態 2~4

間質性肺炎とは ②

臨床症状 ④

② 関連する検査と特徴的な所見 5~11

間質性肺疾患の主な検査一覧表 ⑥

鑑別が必要な感染症と検査法 ⑦

画像検査 ⑧

呼吸器専門医にコンサルト／紹介するタイミング ⑪

●irAEの適切な対処法

① 診断方法 12・13

鑑別すべき疾患 ⑬

② 治療 14~17

| 参考 | 肺関連有害事象の対処法アルゴリズム ⑮

| 参考 | 対処法Q&A ⑯

③ 臨床からの実例 18~32

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

間質性肺疾患

[監 修]

釘持 広知 先生

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科 医長

楠本 昌彦 先生

国立がん研究センター中央病院
副院長・放射線診断科 科長

間質性肺疾患

● 事象を見逃さないために

1 病態

間質性肺炎とは¹⁻⁴⁾

間質性肺炎では、肺の間質に特異的に炎症が起こり、血液に酸素が取り込めず低酸素血症となり呼吸困難が出現します(図1)。また、進行し結合組織が増加して間質が厚く硬くなり(図2)、広範囲に炎症や線維化が進むと、呼吸不全となり死に至ることがあります。

一般的に薬剤性肺障害の発症機序は不明ですが、基本的には細胞障害性薬剤によるⅡ型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性、および免疫系細胞の活性化(おそらくはハプテン作用、あるいは抗原mimicking作用)の2つの機序が考えられています。これらの機序は、遺伝性素因(薬剤代謝系遺伝子、免疫関連遺伝子など)、年齢(加齢現象)、肺における先行病態(特に既存の肺線維症や慢性炎症性肺疾患)、併用薬剤との相互作用など、多様な宿主因子と環境因子で修飾されると考えられます。

図1 間質性肺炎の病態

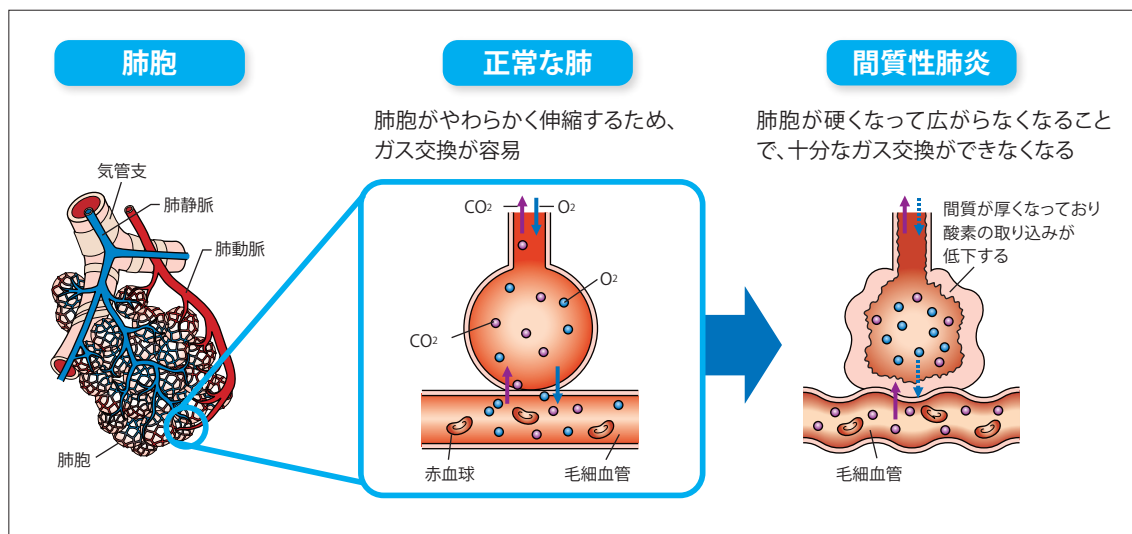
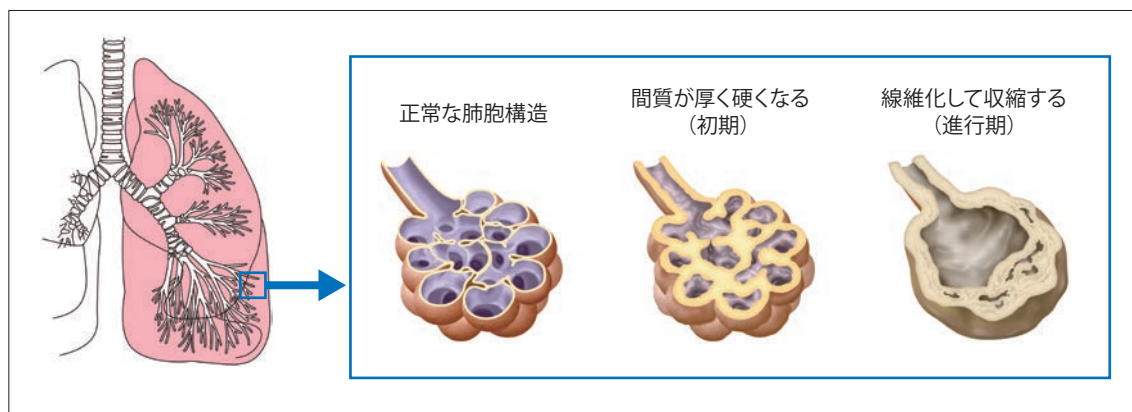


図2 間質性肺炎の初期から進行期の変化(イメージ)



3)より作成

間質性肺炎は、臨床所見と画像所見、病理組織パターンにより、主に以下の臨床病型に分類されます。

- 特発性肺線維症 (IPF) / 通常型間質性肺炎 (UIP) パターン
- 非特異性間質性肺炎 (NSIP) パターン
- 特発性器質化肺炎 (COP) / 器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP) パターン
- 急性間質性肺炎 (AIP) / びまん性肺胞傷害 (DAD) パターン
- 過敏性肺炎 (HP) パターン

なお、これらの臨床病型は、本来薬剤が原因でない疾患もしくは原因不明の疾患に類似しているため付けられた疾患名であり、薬剤が原因であるときにその用語をそのまま病名として用いることはしばしば不適切であると考えられます。薬剤が原因である場合には、臨床病型の前に必ず薬剤性という但し書きが必要です。

オブジーボの全例調査では薬剤性肺障害の症例が集積され、薬剤性肺障害委員会により従来の薬剤性肺障害とは異なる「非従来型」の新たな発現パターンが報告されています。非従来型の特徴として、①腫瘍周辺にすりガラス陰影が出現 (Peritumoral GGO)、②放射線肺線維症周囲の陰影出現／増強、③患側優位の肺障害出現、④既存肺感染症の薬剤による増悪、といった点があげられています (詳細は8・9ページを参照ください)。

1) 小野薬品工業、ブリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ (ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成
2) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会
3) 抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック、2007年、医科学出版社
4) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎、平成18年11月 (令和元年9月改定)

臨床症状

■間質性肺炎で特徴的な症状

咳嗽
(痰を伴わない)

息切れ、
呼吸困難

副雑音の
聴取

乾性の咳、息切れ／呼吸困難、副雑音の聴取などの症状や臨床所見が認められたときには、間質性肺炎が疑われます¹⁾。また、喘鳴や発熱、食欲不振を伴う場合もあります²⁻⁴⁾。間質性肺炎の初期の自覚症状は風邪と似ているため、見逃さないよう注意が必要です。患者さんにもその点をよく説明し、咳や息切れなどの自覚症状があればすぐに連絡するようご指導ください。SpO₂値は簡易的に測定でき、呼吸状態を示す指標となります。普段の外来診療でバイタルサインを測定する際にあわせてご確認ください。

ただし、初期には胸部CT所見は認められても、臨床症状は発現していない場合もあるため⁵⁾、注意が必要です。

オブジーボでは、治療前の評価にて以下のリスク因子を有する患者に対しては、一定の使用経験が累積されるまでの間、原則として投与を避けてください。

オブジーボの投与を避けた方がよい患者⁶⁾

- ECOG Performance Status 3-4 の患者 (ただし、治験時登録基準はPerformance Status 0-1 の患者)
- 間質性肺疾患の合併または既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者および活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併または慢性的なもしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

オブジーボの電子添文において、間質性肺疾患に関連する[警告]、[重要な基本的注意]および[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、間質性肺疾患に関連する[重大な副作用]の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会

2) Nishino M, et al. Cancer Immunol Res. 2016;4(4):289-293

3) Nishino M, et al. N Engl J Med. 2015;373(3):288-290

4) Nakashima K, et al. J Thorac Oncol. 2016;11(3):432-433

5) Sano T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016;46(3):270-272

6) オブジーボ肺がん適正使用委員会、小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ:オブジーボ点滴静注 適正使用に関する留意事項～間質性肺疾患の副作用について～、2016年6月2日

2 関連する検査と特徴的な所見

オブジーボ・ヤーボイの投与開始前には、投与後に間質性肺疾患が疑われる際に比較ができるように、胸部X線検査と胸部高分解能CT (HRCT) 検査を行うことが勧められます。同様にKL-6、SP-A、SP-Dを測定しておくことで、検査値を比較し、早期発見に繋げることができます。投与開始後も早期発見のため、定期的な画像検査や血清マーカー、SpO₂等のモニタリングを実施し、自覚症状および臨床所見の発現にご注意ください(図1、図2)。

図1 薬剤性肺障害を疑うポイント¹⁾

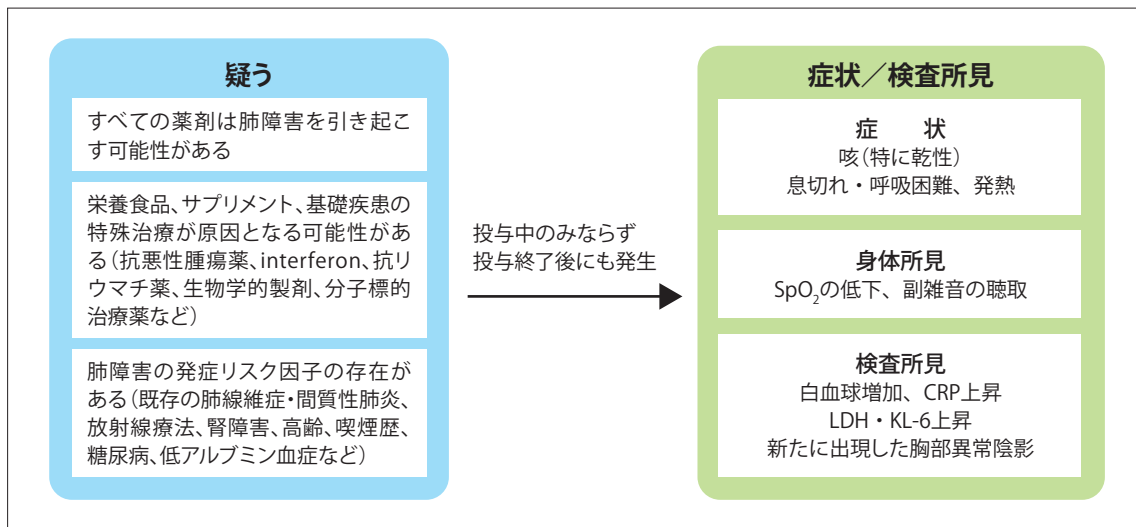
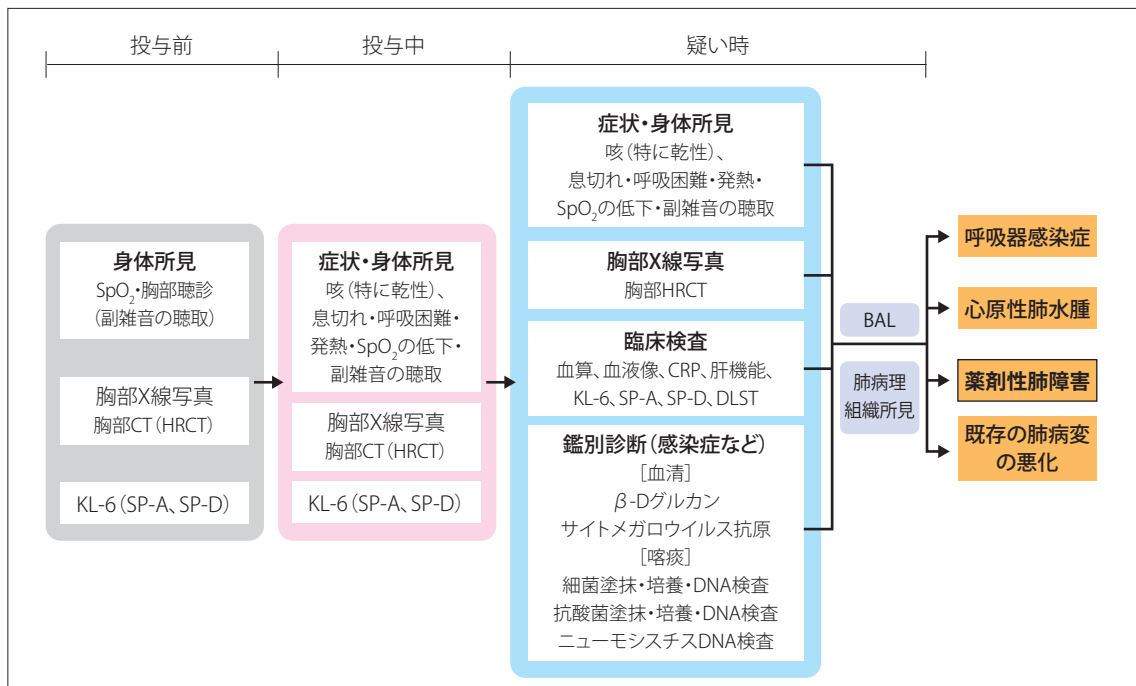


図2 薬剤性肺障害の診断フローと必要な検査¹⁾



オブジーボの電子添文において、間質性肺疾患に関連する[警告]、[重要な基本的注意]および[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、間質性肺疾患に関連する[重大な副作用]の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会

間質性肺疾患の主な検査一覧表¹⁻⁷⁾

検査項目	基準値	所見*		検査のタイミング				
		変動	備考	担当医			専門医 確定診断 検査	
				初回 投与前	定期 検査*1	症状 出現時		
血液生化学・免疫学的検査	KL-6	500 U/mL未満	↑	間質性肺炎のバイオマーカーとして使用される。投与前に測定することで経過を追うことが可能となり、基準値内の変動でも肺障害発症を疑う指標となり得る。	(●) ^{*2}		●	
	SP-A	43.8 ng/mL未満	↑	病理組織がびまん性肺胞傷害の急性間質性肺炎ではKL-6、SP-A、SP-D値はいずれも上昇する。好酸球性肺炎や器質化肺炎ではSP-A、SP-D値は上昇しKL-6値は基準値内である傾向がみられる	(●) ^{*2}		●	
	SP-D	110 ng/mL未満	↑		(●) ^{*2}		●	
	CRP	0.00～0.14 mg/dL	↑	炎症を反映して上昇する	●	●	●	
	LDH	124～222 U/L	↑		●	●	●	
	WBC	3.3～8.6 × 10 ³ /μL	↑		●	●	●	
呼吸機能検査	SpO ₂	96～99 % ³⁾	↓	低下を示す。 正確な測定にはモニター部位の血流が重要であり、血流低下時(血圧低下、末梢循環不全、手足の浮腫・冷たくなった状態など)には正しい値がモニタリングできないことがある	●	●	●	
	PaO ₂	80～100 Torr, mmHg	↓	低下を示す。 臥位では起坐位よりも低い値を示す			●	
	PaCO ₂	35～45 Torr, mmHg	↑↓	初期には低下する傾向がある。さらにひどくなると上昇を示す			●	
	A-aDO ₂	10 Torr以下 境界値: 10～20 Torr 異常値: 20 Torr以上	↑	加齢に伴い上昇する。ガス交換機能の評価に有用			●	
	PaO ₂ /F _i O ₂ (P/F比)		↓	呼吸器酸素濃度に対する動脈血中の酸素分圧の比である。 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の重症度分類 軽 症: 200 < P/F比 ≤ 300 中等症: 100 < P/F比 ≤ 200 重 症: P/F比 < 100 [単位: mmHg]			●	
画像検査	胸部X線			すりガラス陰影、斑状浸潤影、散在性浸潤影など	●	●	●	●
	胸部高分解能CT(HRCT)			すりガラス陰影、浸潤影、線状陰影、網状陰影、粒状陰影、輪状陰影など多様	●	●	●	●
侵襲的検査	気管支肺胞洗浄(BAL)			リンパ球比率の増加とCD4/CD8比の減少を認める場合が多い。 感染症の否定にも用いられる				●
	肺病理組織検査			一般に薬剤性肺障害に特異的な病理組織像はない。 原疾患の増悪の否定には有用な可能性がある				●

*1:治療中のモニタリング項目 *2:必要に応じて測定する

※一般の間質性肺疾患で認められる所見を記載しています。

鑑別が必要な感染症と検査法⁷⁾

感染症		検査法
結核を含む抗酸菌症		チール・ネールゼン法、蛍光染色法、PCR法
肺炎球菌性肺炎 (頻度が高い)		グラム染色、尿を用いた迅速診断キット
非定型肺炎	<i>Mycoplasma</i>	抗 <i>Mycoplasma</i> IgM抗体
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella</i>	尿を用いた迅速診断キット
ウイルス性肺炎	インフルエンザウイルス アデノウイルス RSウイルス	各種ウイルスの迅速診断キット
	CMV (サイトメガロウイルス)	シェルバイアル法、PCR法、アンチジェネミア法
真菌性肺炎	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	β -Dグルカン、PCR法
	肺アスペルギルス症	β -Dグルカン

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) 道又元裕、実践ですぐに役立つ指標・検査値ガイド、2012年、株式会社中山書店

3) 坂東政司：内科、111：1318、2013

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

5) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 編、特発性

間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第2版、2011年、株式会社南江堂

6) 高橋弘毅ほか：日内会誌、95：986-992、2006

7) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、
薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会

■ 画像検査

胸部単純X線検査は、肺全体における所見の分布や陰影、容積変化をとらえる場合に有用です。手軽でかつ安価な検査法であるため、日常臨床において胸部X線画像を用いたスクリーニング検査を行い、異常がみられる場合は胸部CTを用いてより正確な診断に繋がります。

CTはX線画像より密度分解能が高く、より小さい病変なども同定することが可能です。さらに、高分解能CT(HRCT)では、病理組織像(マクロ像)との対比が可能ならぬに肺の微細構造を描出することができ、さまざまな所見を確認することが可能です。

表1 薬剤性肺障害の一般的な画像所見^{1,2)}より改変

	器質化肺炎 (OP)	びまん性肺胞傷害 (DAD)	過敏性肺炎 (HP)	好酸球性肺炎 (EP)
胸部X線画像	両側の多発性、非区域性浸潤影	両側肺野の斑状の浸潤影、すりガラス陰影	両側肺野にびまん性のすりガラス陰影	末梢優位の散在性浸潤影またはすりガラス陰影
胸部CT画像	胸膜下または気管支血管束沿いに結節影や斑状陰影、すりガラス陰影、reversed halo sign(内部がすりガラス陰影で辺縁部が濃厚な充実陰影)	両側の斑状のすりガラス陰影と浸潤影。滲出期では、すりガラス陰影からconsolidationを来す。器質化期後期～線維化期では、牽引性気管支拡張などの構造改変所見がみられる	両側肺の広範なびまん性のすりガラス陰影や網状陰影が主体。牽引性気管支拡張などの構造改変所見はみられない	すりガラス陰影、浸潤影、結節様陰影、小葉間隔壁、気管支血管束肥厚

表1に薬剤性肺障害の一般的な画像所見を示します。オブジーボにより発現した薬剤性肺障害の約2/3が、このような従来型の画像パターンであることがオブジーボ薬剤性肺障害委員会より報告されています³⁾。このような画像パターンに分類することが難しい例もありますが、薬剤性肺障害を既存の間質性肺炎の病型になぞらえて考えることには、一定の臨床的意義があります。

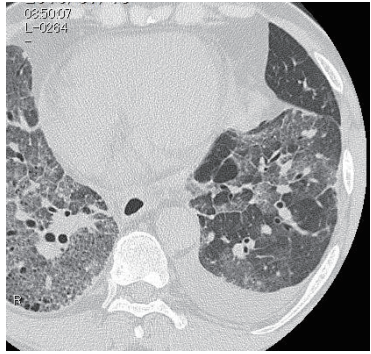
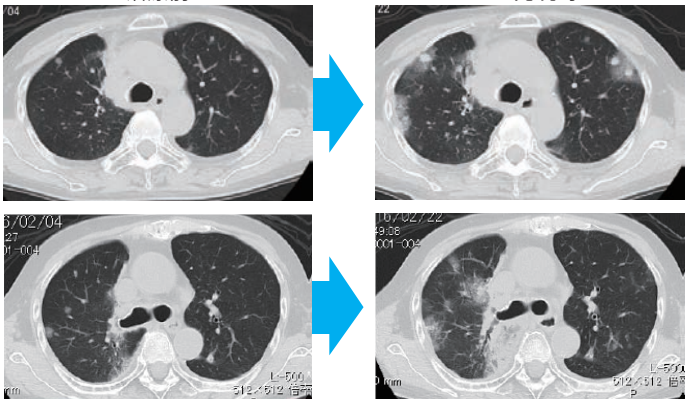
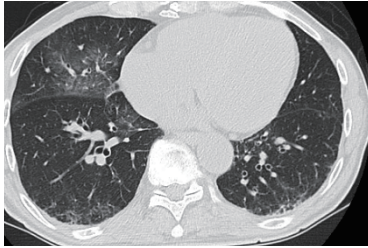
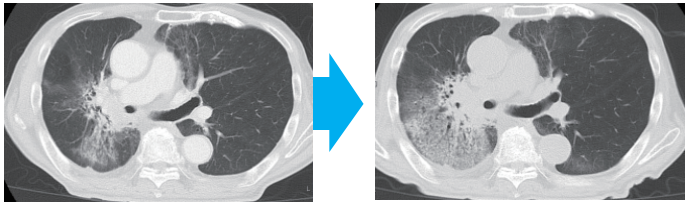
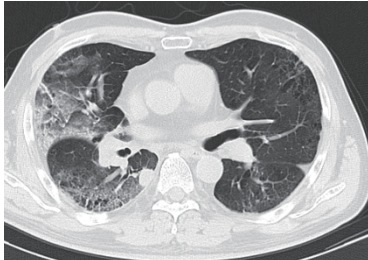
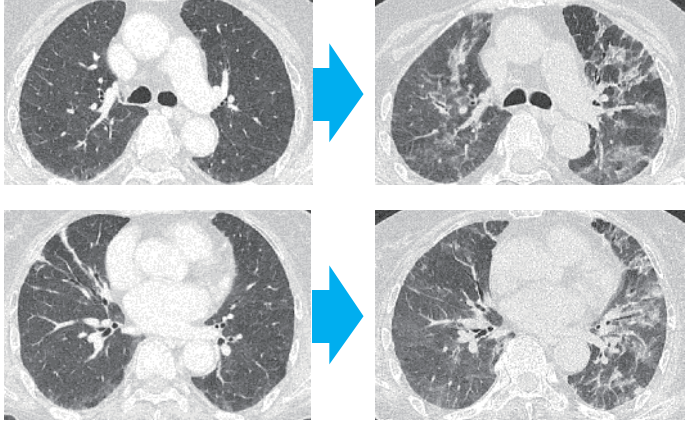
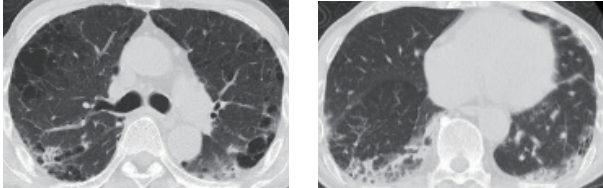
オブジーボにより発現する薬剤性肺障害で最も多くみられる画像パターンは、特発性器質化肺炎(COP)パターンです。COPパターンでは、air bronchogramを伴う浸潤影、すりガラス陰影、多発性結節などの所見が認められます。また、網状影や牽引性気管支拡張、斑状陰影、浸潤影の中にすりガラス陰影を認めるreversed halo signも報告されています。

一方、オブジーボによる薬剤性肺障害では、従来の分子標的薬などに起因する場合と異なる画像パターンを示す症例がみられます。薬剤性肺障害のうち約1/3が上記のような従来型の画像パターンとは異なる非従来型の画像パターンであることがオブジーボ薬剤性肺障害委員会より報告されています。その特徴として、①腫瘍周辺にすりガラス陰影が出現(Peritumoral GGO)、②放射線肺線維症周囲の陰影出現/増強、③患側優位の肺障害出現、④既存肺感染症の薬剤による増悪、といった点があげられています。非従来型の特徴的な症例画像を次ページに示します(図1)⁴⁾。

従来型の薬剤性肺障害では両肺性あるいは健側肺優位陰影が特徴的ですが、非従来型では腫瘍や放射線肺線維症周辺や患側優位に陰影がみられます。また、肺門部病変の増大に伴う肺動脈閉塞がある場合は、肺病変から離れた末梢肺に斑状・結節影およびすりガラス陰影が形成されることがあります。このような場合、梗塞や出血が考えられますが、患側優位肺障害との鑑別が重要となります。薬剤性肺障害を疑う際には単純CT検査で確認することが多く、肺動脈の閉塞状況を把握できない場合もあります。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会
 2) 大中原研一ほか:呼吸, 23:540-545, 2004
 3) Saito Y, et al. Cancer Science. 2021; 112(4): 1495-1505
 4) 小野薬品工業社内資料

図1 免疫チェックポイント阻害薬でみられた薬剤性肺障害の画像パターン

従来型	非従来型
<p>びまん性肺胞傷害 (DAD) パターン</p> 	<p>腫瘍周囲のすりガラス陰影出現 (Peritumoral GGO)</p> <p>治療前 → ILD発現時</p> 
<p>非特異的すりガラス陰影または過敏性肺炎 (HP) 様パターン</p> 	<p>放射線肺線維症の増悪に類似したパターン</p> 
<p>特発性器質化肺炎／好酸球性肺炎 (COP/EP) 様パターン</p> 	<p>既存の肺感染症に類似したパターン (ニューモシスチス肺炎)</p> 
<p>非特異性間質性肺炎 (NSIP) 様パターン</p> 	

参考 | 気管支肺胞洗浄(BAL)

BALは、びまん性肺疾患の診断の補助として用いられます。また、病態・病理組織所見を推測できる情報が得られる可能性もあり、薬剤性の肺障害を診断する上で有用な検査です。

表1 特発性間質性肺炎のBAL所見と臨床的特徴^{1,2)}

	特発性肺線維症 (IPF)	非特異性間質性肺炎 (NSIP)	特発性器質化肺炎 (COP)	急性間質性肺炎 (AIP)	剥離性間質性肺炎 (DIP)	リンパ球性間質性肺炎 (LIP)
発症経過	慢性	慢性～亜急性	亜急性	急性	慢性	慢性
BAL所見 (細胞分画)	リンパ球比率が正常に近い(急性増悪時には、リンパ球、好中球、好酸球などの炎症細胞が種々の割合で上昇)	総細胞数の増加、リンパ球比率の上昇(平均30～60%)を認める。CD4/CD8比は低値となることが多く、軽度の好中球、好酸球比率の増加がみられる	リンパ球比率の増加およびCD4/CD8比減少がみられる	総細胞数が増加し、好中球増加、出血、時にリンパ球増加がみられる。補助診断として位置づけられる	褐色の粒子を貪食したマクロファージを認める。好酸球、好中球、リンパ球増加がみられる	リンパ球比率の増加がみられる
ステロイド反応性	不良	良好(一部不良)	良好	不良	良好	良好
KL-6、SP-A、SP-D	高率で陽性(急性増悪時には上昇することが多い)	上昇	—	上昇	—	—

1) 日本呼吸器学会、気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き、2013年、克誠堂出版株式会社

2) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 編、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第2版、2011年、株式会社南江堂

呼吸器専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- 投与開始前、臨床症状や検査結果で呼吸器に関する異常が認められる場合は、呼吸器専門医に相談してください。
- 投与開始後は、呼吸器症状の発現、身体所見の異常が認められ、間質性肺疾患が疑われた場合、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカーなどの検査を実施し、呼吸器専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- オブジーボによる間質性肺疾患は投与初期に発症することが多いものの、治療期間を通して発症が報告されているため、治療期間中はもちろん治療終了後も長期間にわたり注意が必要です。
- 主な症状は、なかなか治らない咳や徐々にひどくなる息切れ、呼吸困難、発熱などで、これらを認めたら肺炎を疑い画像検査を行いましょう。
- 治療開始前に胸部CT検査を行っておくと、異常時の所見と比較ができ、診断に役立ちます。
- 不可逆な肺障害に進展し致死的になり得るため、間質性肺疾患を疑う所見や症状が現れたら速やかに呼吸器専門医に相談しましょう。

● irAEの適切な対処法

1 診断方法

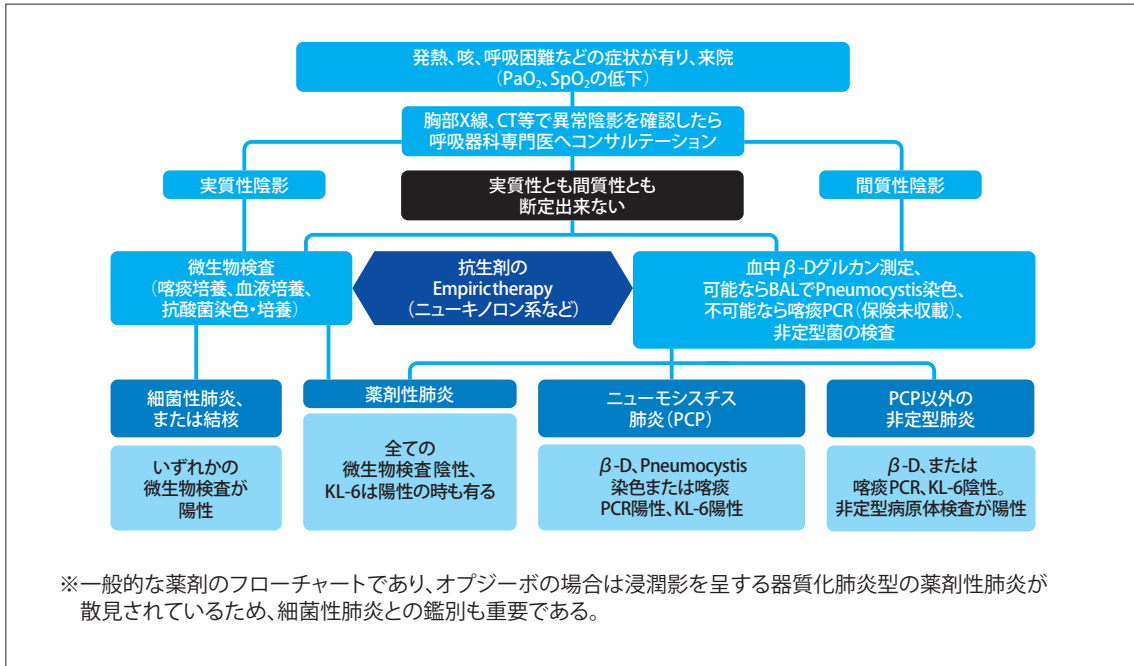
自覚症状、身体所見、既往歴、画像・病理所見などの情報を総合し、診断を行います(表1)。図1に静岡県立静岡がんセンターにおける間質性肺疾患の診断フローチャートをご紹介します。

表1 薬剤性肺障害の診断基準^{1,2)}

1. 原因となる薬剤の摂取歴がある	市販薬、健康食品、非合法の麻薬・覚醒薬にも注意
2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある	臨床所見、画像所見、病理パターンの報告
3. 他の原因疾患が否定される	感染症、心原性肺水腫、原疾患増悪などの鑑別
4. 薬剤の中止により病態が改善する	自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快
5. 再投与により増悪する	一般的に誘発試験は勧められないが、その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版¹⁾掲載の薬剤性肺障害の診断基準の引用元²⁾より引用
Copyright © 2004 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

図1 静岡県立静岡がんセンターにおける間質性肺疾患の診断フローチャート(参考情報)



鑑別すべき疾患

感染症

薬剤性の肺障害を診断する上で、感染症の存在を否定することは重要なポイントです。特に、重い症状を呈している場合には、感染症かどうかの判断を早急に行う必要があります。薬剤性肺障害の治療にはステロイド投与が用いられますが、ステロイドの重要な副作用として感染症の誘発があります。感染症を併発していると考えられる場合には積極的に抗菌薬の使用を検討してください。なお、オブジーボの投与中に結核やニューモシスチス肺炎を発症したケースが報告されています^{3,4)}。

原疾患の増悪

肺癌などの悪性腫瘍では、癌性リンパ管症や悪性腫瘍そのものの進展との鑑別が必要となります。特に、広義間質陰影が目立つ例では、癌性リンパ管症との鑑別が重要です。

原疾患の増悪を除外するため、可能な限り経気管支的肺生検 (TBLB) を実施することが望ましいです。TBLBのような小検体でも、的確な部位から採取されていれば、好酸球浸潤や組織パターン¹⁾の混在など薬剤性肺障害の所見を得ることが可能です¹⁾。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会

2) Camus P, et al. Respiration. 2004; 71 (4): 301-326

3) Fujita K, et al. J Thorac Oncol. 2016; 11 (12): 2238-2240

4) 小野薬品工業: 海外第III相 (CA209057) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

2 治療

- 間質性肺疾患が疑われた場合は速やかにオプジーボ・ヤーボイの投与を延期または中止してください*。
- Grade 1の間質性肺疾患であっても慎重に観察し、回復しなければステロイドの投与を考慮してください¹⁾。
- 15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。

肺障害の悪化は短時間に進むことがあります。肺障害の発現を疑った場合やステロイド治療を開始した後も短期的に注意深く観察し、改善が得られなければ追加検査や治療強化を検討してください²⁾。

なお、本邦では、薬剤性の肺障害に対して高用量プレドニゾン投与あるいはメチルプレドニゾンによるパルス療法が広く実施されています。重症例に対してはステロイドによる治療に加え、免疫抑制剤(インフリキシマブ^{※1}、シクロホスファミド^{※2}、ミコフェノール酸モフェチル^{※3})や免疫グロブリン^{※4}の投与を考慮してください^{3,4)}。また、ステロイド投与が長期化する場合には、ニューモシスチス肺炎の発症抑制のためスルファミトキサゾール・トリメトプリムの投与を検討してください。

*: ヤーボイではGrade 1の場合に投与延期を検討し、Grade 2では投与を延期、Grade 3以上では投与を中止する。オプジーボではGradeを問わず投与を中止する。

- ※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）、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）」であり、**9.1 合併症・既往歴等のある患者**には、「9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者 定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4, 11.1.5参照]」、**8. 重要な基本的注意**には「8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5, 11.1.5参照]」、**11.1 重大な副作用**には「11.1.5 間質性肺炎(0.5%)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4, 9.1.5参照]」と記載されています。
- ※2: **シクロホスファミド（注射用）の【効能又は効果】**は、「次の疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解；多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、次の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 ・次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法；乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法） ・褐色細胞腫 ・次の疾患における造血幹細胞移植の前治療；急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等） ・腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 ・全身性ALアミロイドーシス ・治療抵抗性の次のリウマチ性疾患；全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発性血管炎、多発性血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患」です。
- ※3: **ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】**は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合） ・次の臓器移植における拒絶反応の抑制；腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植 ・ループス腎炎 ・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」です。
- ※4: **免疫グロブリン（静注）の主な【効能又は効果】**は、「低並びに無ガンマグロブリン血症、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）、重症感染症における抗生物質との併用、特異性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）、川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）、全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）、天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）、水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）、ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）、視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」です。

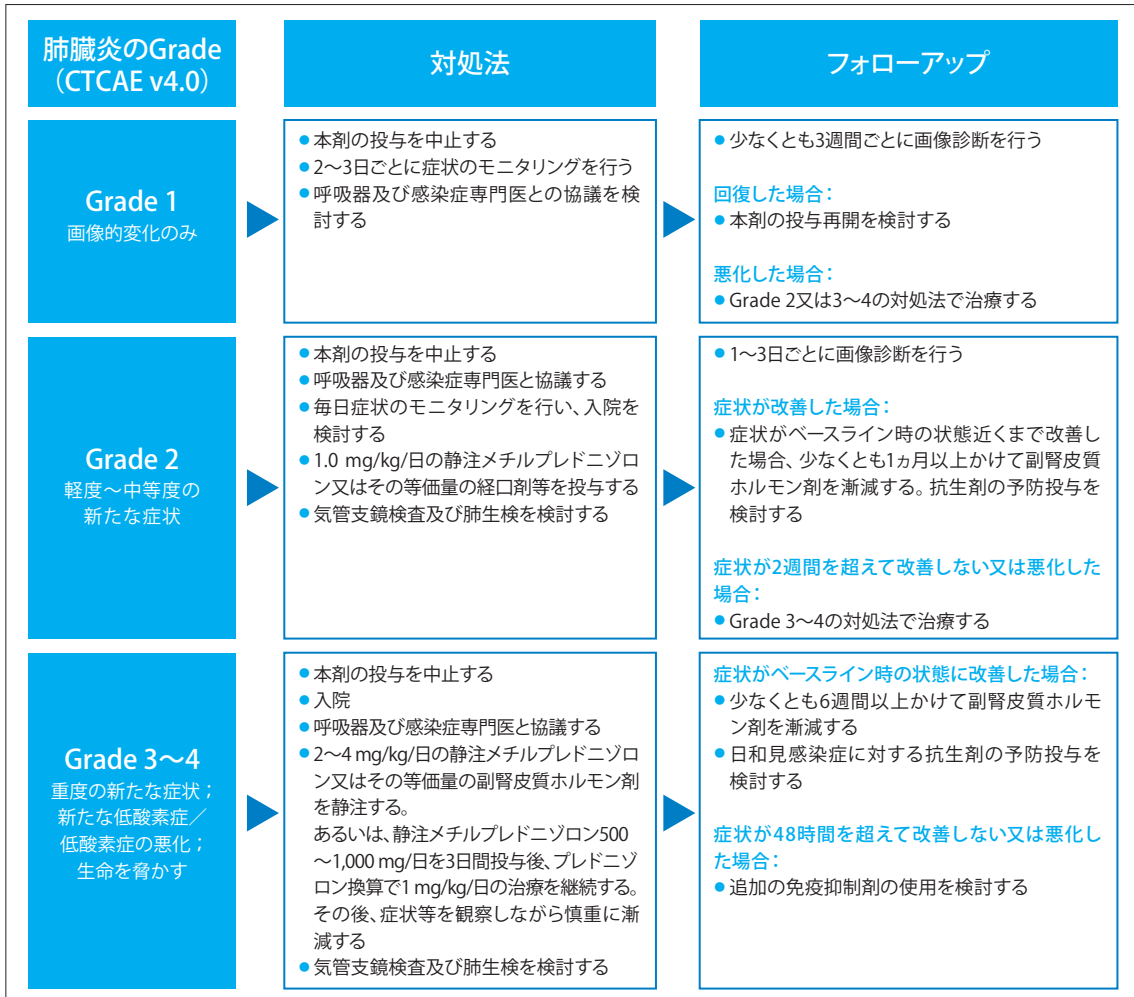
1) オプジーボ点滴静注 適正使用に関する留意事項～間質性肺疾患の副作用について～(2016年6月2日)

2) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版株式会社

3) Postow MA. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; 76-83

4) Weber JS, et al. Oncologist. 2016; 21 (10) : 1230-1240

参考 | 図1 肺関連有害事象の対処法アルゴリズム^{S,1)}



S: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}、シクロホスファミド^{※2}、静注免疫グロブリン(IVIg)^{※3}、ミコフェノール酸モフェチル^{※4}等)の併用が設定されていました。なお、投与後に発現した間質性肺疾患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、関節性乾癬、膿疱性乾癬、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)」であり、**9.1 合併症・既往歴等のある患者**には、「9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者 定期的に関診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4.11.1.5参照]」、**8. 重要な基本的注意**には「8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5.11.1.5参照]」、**11.1 重大な副作用**には「11.1.5 間質性肺炎(0.5%)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカン測定等)を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4.9.1.5参照]」と記載されています。

※2: **シクロホスファミド(注射用)の【効能又は効果】**は、「次の疾患の自覚的並びに他覚的状態の緩解：多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍 ただし、次の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫・次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)・褐色細胞腫・次の疾患における造血幹細胞移植の前治療：急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等)・腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置・全身性ALアミロイドーシス・治療抵抗性の次のリウマチ性疾患：全身性エリテマトーデス、全身性血管炎(顕微鏡的多発性血管炎、多発性血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患」です。

※3: **免疫グロブリン(静注)の主な【効能又は効果】**は、「低並びに無ガンマグロブリン血症、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起発菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、全身性重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)、視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)」です。

※4: **ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】**は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植・ループス腎炎・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」です。

1)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(ヤールボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤールボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

| 参考 | 対処法Q&A

Q1：投与可否の判断はどのように行えばよいですか？

A：以下のように慎重に対処してください¹⁾。

- ・オブジーボによるGrade 2の間質性肺疾患から回復した場合の再投与は、本邦では有効性、安全性のデータが限られていますので、再投与は行わないでください。
- ・オブジーボによるGrade 3以上の間質性肺疾患が生じた場合、オブジーボの再投与は行わないでください。

Q2：オブジーボまたはヤーボイによる間質性肺疾患の診断がつくまでの間、投与を中止した方がよいですか？

A：薬剤性が少しでも疑われる場合はオブジーボ・ヤーボイの投与を休止してください²⁾。

Q3：間質性肺疾患の治療経過をみる時にKL-6値はマーカーとして使用できますか？

A：器質化肺炎ではKL-6値が上昇しないことや、肺癌でKL-6が上昇することがあるため、単独で使用するのではなく、画像所見や臨床症状などとあわせて使用してください²⁾。

Q4：オブジーボによる間質性肺疾患に対するステロイド療法の有効性についてエビデンスはありますか？

A：日本臨床腫瘍学会の「がん免疫療法ガイドライン第3版」³⁾は、「肺障害に対する治療は、全身性副腎皮質ステロイドの投与が中心であり、80%以上の症例で臨床的な改善が得られると報告されている」と記載しています。その引用元であるSataらの報告によると、オブジーボによるILDと同定された238例中207例にステロイドが投与され、うち172例(83.1%)は良好な反応を示し、35例(16.9%)は死亡しました⁴⁾。オブジーボ・ヤーボイ投与により肺関連の有害事象が認められた場合は、15ページの対処法アルゴリズム(図1)に沿ってステロイドの投与を行ってください。

Q5：重症例でステロイド不応性の場合どのようにすればよいですか？

A：15ページの対処法アルゴリズム(図1)に沿って免疫抑制剤の追加を検討してください。

Q6：irAEを発現した患者さんの予後は悪いのでしょうか？

A：免疫チェックポイント阻害薬投与例におけるirAEと臨床効果の関連性を検討した佐藤らの研究では、irAE発現群の方が非発現群に比べてPFSが有意に良好であることが示されました(HR:0.10 [95% CI:0.02-0.37, p<0.001, log-rank検定])⁵⁾。PFSが60日以上集団で同検討を行ったところ、irAE発現群でPFSが良好な傾向はみられましたが、統計学的な有意差は確認できませんでした。

1) オブジーボ肺がん適正使用委員会、小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ:オブジーボ点滴静注 適正使用に関する留意事項～間質性肺疾患の副作用について～、2016年6月2日

2) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、日本呼吸器学会を参考に作成

3) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版株式会社

4) Sata M, et al. Cancer Sci. 2021; 112(4): 1506-1513

5) Sato K, et al. Lung Cancer. 2018; 115: 71-74

Q7：オブジーボまたはヤーボイと放射線療法を併用してもよいですか？

A：オブジーボまたはヤーボイと放射線療法の併用における有効性と安全性は確立していないため、推奨しておりません。悪性黒色腫に対するオブジーボの国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験、ONO-4538-08試験）^{6,7)}では、4週間（28日）以内に放射線療法を受けた患者は除外されており、そのため放射線治療後4週間以内にオブジーボを投与した場合の安全性への影響が確認できていません。また、オブジーボ薬剤性肺障害委員会にて評価された症例の中に、胸部放射線照射終了後50ヵ月が経過しているにもかかわらず放射線照射肺線維症周囲に陰影が出現した症例⁸⁾も存在しています。したがって、必要な治療間隔については不明ですので緩和的放射線療法を含めて、放射線治療中はオブジーボの投与をしないようにしていただき、放射線治療による副作用が回復した後にオブジーボの投与をしていただくようお願いいたします。

●放射線療法におけるアブスコパル効果について

放射線療法では、局所治療にもかかわらず照射部位と離れた病巣も縮小する「アブスコパル効果」が確認されています。免疫チェックポイント阻害薬投与後に放射線療法を施行した例においてもアブスコパル効果の報告があります。ヤーボイ投与後に放射線療法を施行した21例のうちアブスコパル効果が得られたのは11例（52%）であったことをGrimaldiらは報告しています⁹⁾。また同報告では、アブスコパル効果が得られた群（アブスコパル反応群）と得られなかった群（アブスコパル不応群）のOSを検討したところ、OS中央値はアブスコパル反応群で22.4ヵ月（95% CI: 2.5-50.3）、アブスコパル不応群で8.3ヵ月（95% CI: 7.6-9.0）であり、アブスコパル反応群はアブスコパル不応群に比べて生存期間の有意な延長が示されました（ $p=0.002$, log-rank 検定）。

6) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

7) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

8) Baba T, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: A4619

9) Grimaldi AM, et al. Oncoimmunology. 2014; 3: e28780-1

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間質性肺疾患が報告¹⁾されており、適切な対処が必要です。

「臨床からの実例」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。

なお、間質性肺疾患の対処法に関するアルゴリズムについては15ページをご参照ください。

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、実際のCTおよびX線画像を紹介するとともに、発現した副作用の特徴や特筆すべき点を太字にし、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「専門医からのコメント」では、治療経過や画像所見から読み取った症例の解説や対処法について、監修者よりコメントをいただきました。

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

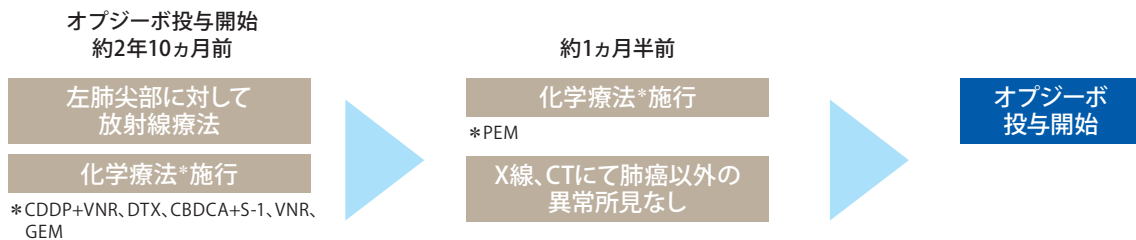
1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ)又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

3 臨床からの実例

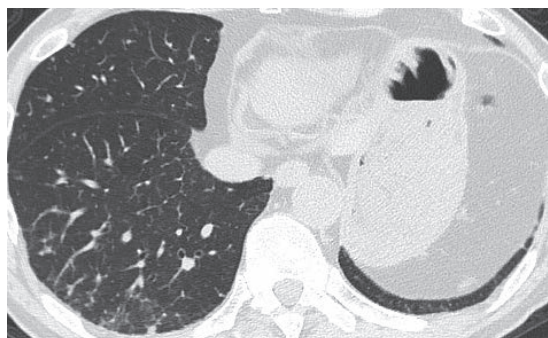
症例① Grade 2の間質性肺疾患 (ILD) を発現し、経口ステロイドにより軽快した症例

年齢、性別	50歳代、男性
原発	左非小細胞肺癌 (T3N2M1a)
転移部位	リンパ節転移、肺内転移
自己免疫疾患の既往・合併	なし
その他の既往・合併	糖尿病、癌性疼痛
喫煙歴	過去喫煙者

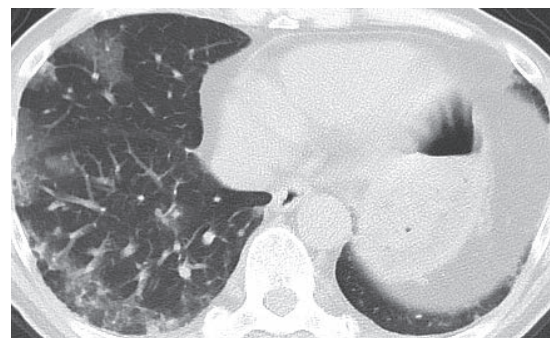
治療歴



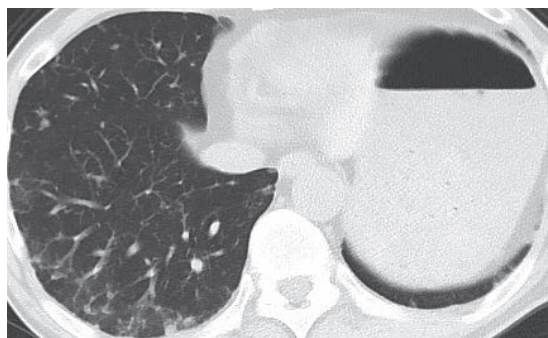
治療経過



投与18日前
右肺下葉にわずかにすりガラス陰影を認めた。

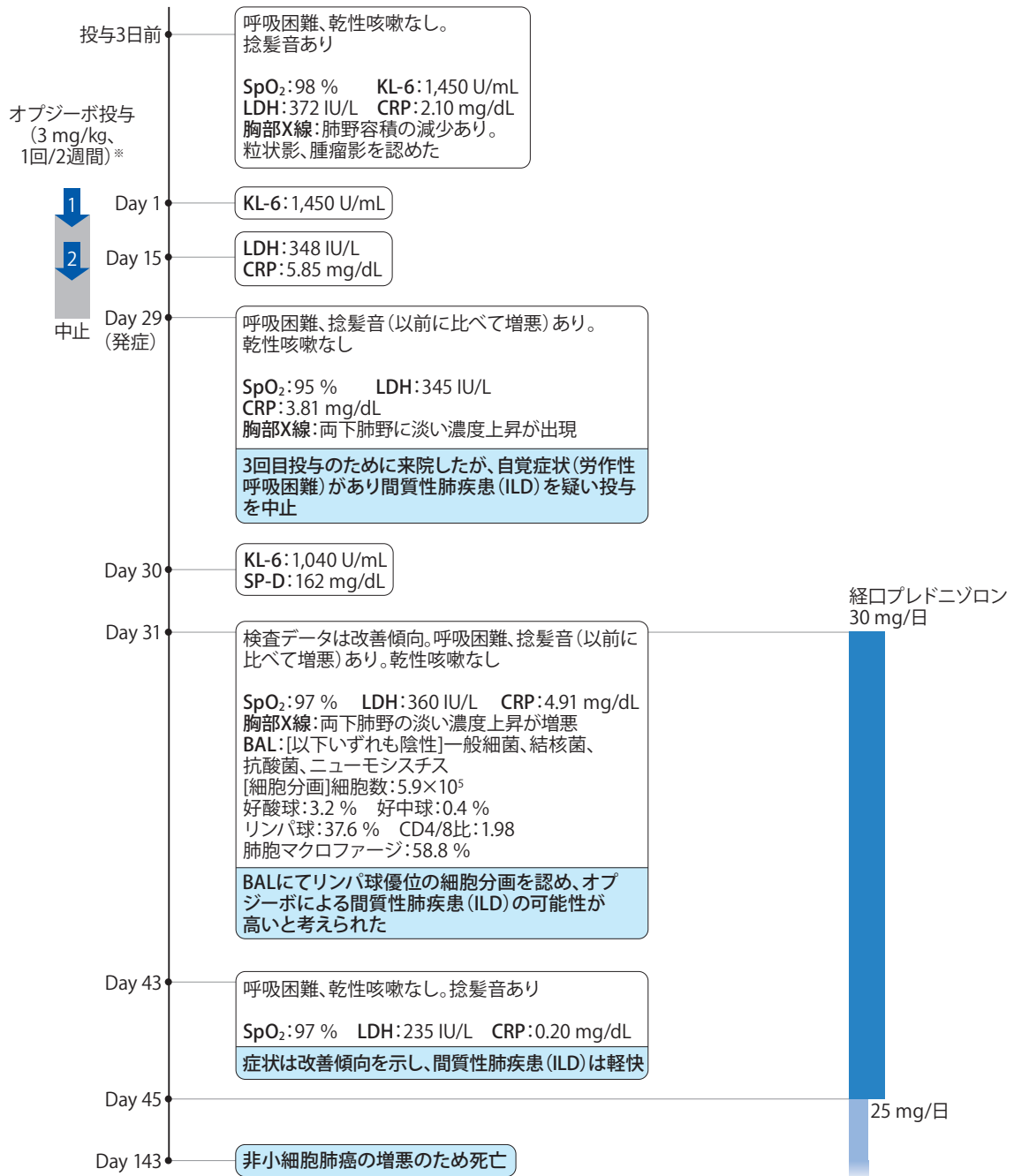


Day 29 (発症日)
両肺末梢優位にすりガラス陰影が出現。粒状影、すりガラス陰影を非区域性に認めた。[画像パターン:COP/CEP like pattern]



Day 43
すりガラス陰影は減少し、改善傾向を認めた。

間質性肺疾患



専門医からのコメント：
オブジーボ投与前から右肺下葉にわずかなすりガラス陰影を認めた症例である。オブジーボ2回目投与後にすりガラス陰影の増悪をきたしたものとする。BALにおいてリンパ球優位の細胞分画が認められ、オブジーボにより悪化した可能性が高いと考えた。経口ステロイド投与により症状は改善し、間質性肺疾患(ILD)は軽快した。

*:オブ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 腫瘍周りにすりガラス陰影を認めるもステロイド投与により軽快したGrade 3の間質性肺疾患 (ILD) 症例

年齢、性別	70歳代、女性
原発	右非小細胞肺癌 (T3N2M1a)
転移部位	左肺門転移、多発肝転移、多発骨転移、リンパ節転移
既往・合併	放射線肺臓炎、心房細動
喫煙歴	非喫煙者

治療歴

オブジーボ投与開始
約1年1ヵ月前

放射線療法

約1年前

縦隔リンパ節転移
に対し放射線療法

化学療法*施行

*CBDCA+nab-PTX

約2ヵ月前

化学療法*施行

*CBDCA+PEM

オブジーボ
投与開始

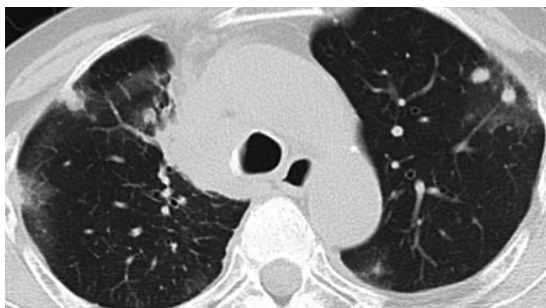
治療経過



投与4日前
右上葉に腫瘤を認め、両肺に多発肺内転移を認めた。



Day 15 (発症日)
すりガラス陰影が非区域性、肺末梢優位に出現した。[画像パターン:Others]

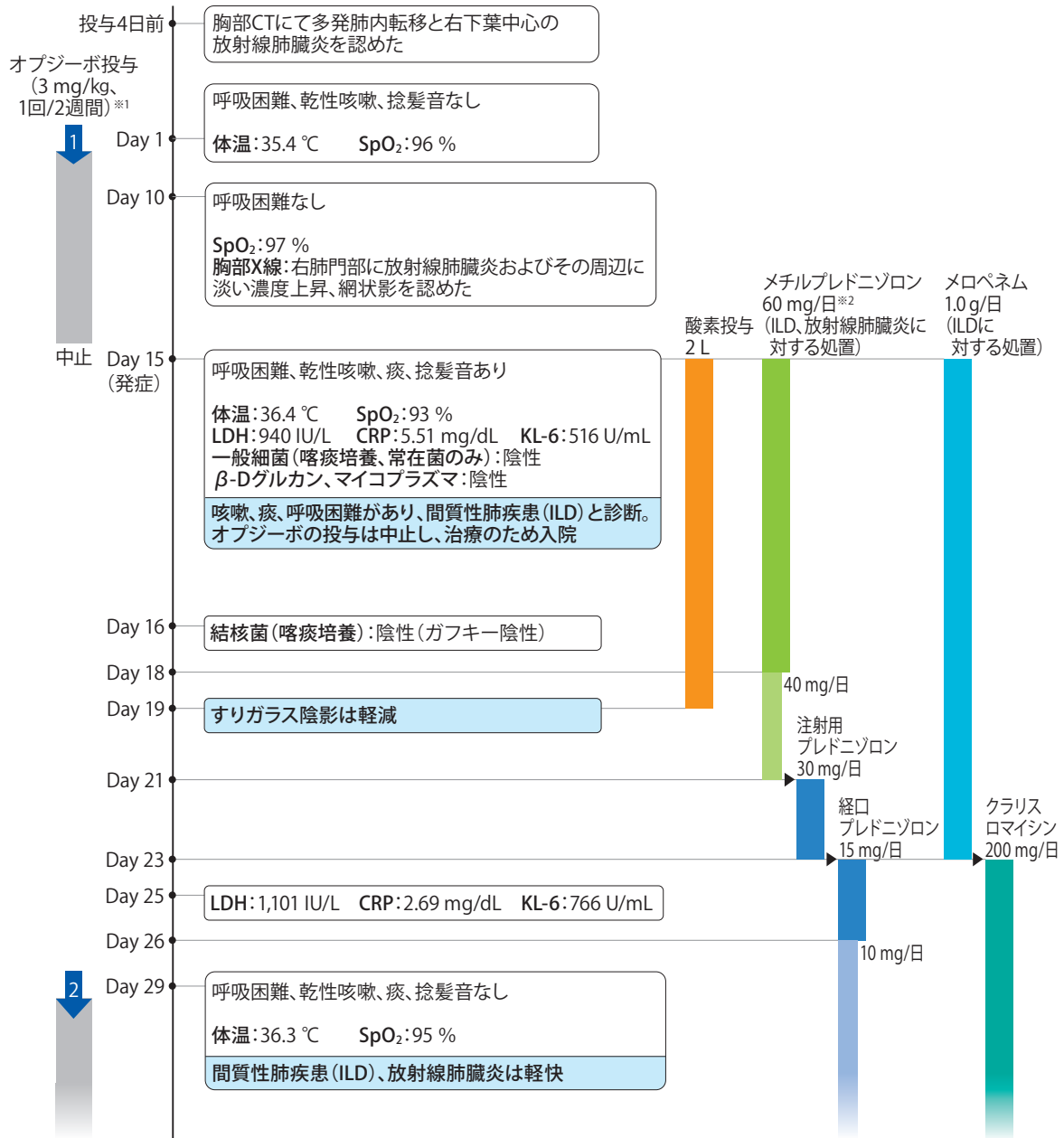


Day 19
Day 15に比べてすりガラス陰影の軽減を認めるが残存部分もあった。



Day 25
薄い濃度上昇は消退し、放射線肺臓炎による網状影と、肺内転移による腫瘤影の残存を認めた。

間質性肺疾患



専門医からのコメント：

Opdivo初回投与2週間後に間質性肺疾患 (ILD) を発症した症例である。肺転移の周囲にもすりガラス陰影を認める特徴的な画像パターンを呈する。ステロイド治療により症状は改善し、画像上陰影も軽快した。Opdivoを再投与したが、症状の再燃は認めなかった。しかし、Opdivoによる肺関連有害事象の対処法アルゴリズムでは、Grade 2以上の場合にはOpdivoの投与を中止することが推奨されている。

※1: Opdivo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③ 両肺にすりガラス陰影を認めるもステロイドパルス療法により改善したGrade 3の間質性肺疾患 (ILD) 症例

年齢、性別	40歳代、男性
原発	左非小細胞肺癌 (T4N3M1a)
転移部位	肺内多発転移、骨転移、右副腎転移、リンパ節転移
自己免疫疾患の既往・合併	なし
その他の既往・合併	アレルギー性鼻炎、無気肺、縦隔・肺門リンパ節腫大、左腋窩リンパ節腫大、完全右脚ブロック、胃潰瘍
喫煙歴	過去喫煙者

治療歴

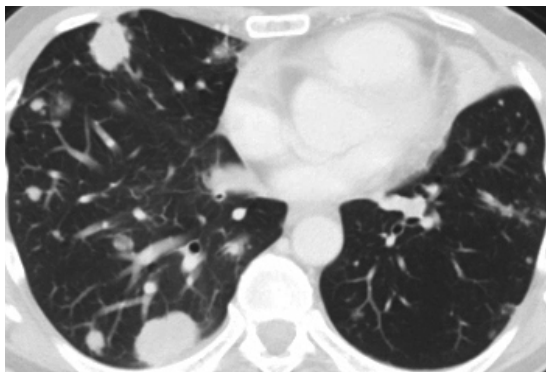
オブジーボ投与開始
約4~1カ月前

化学療法*施行

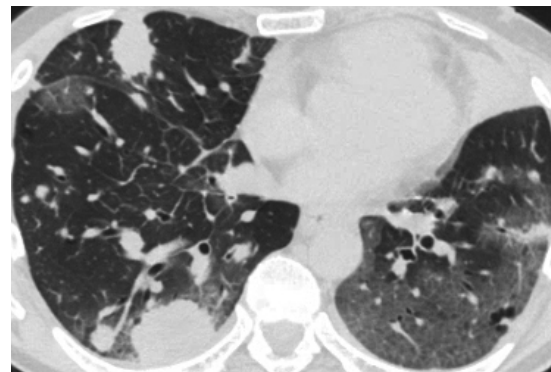
* CDDP(Split)+PEM、PEM維持療法、DTX、S-1、GEM+VNR、エルロチニブ、CPT-11

オブジーボ
投与開始

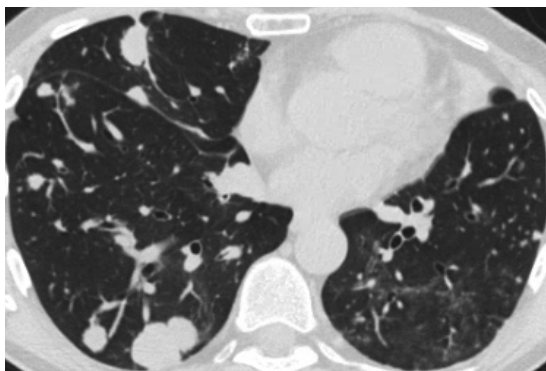
治療経過



投与前日
CTで両肺に多発肺内転移がみられた。

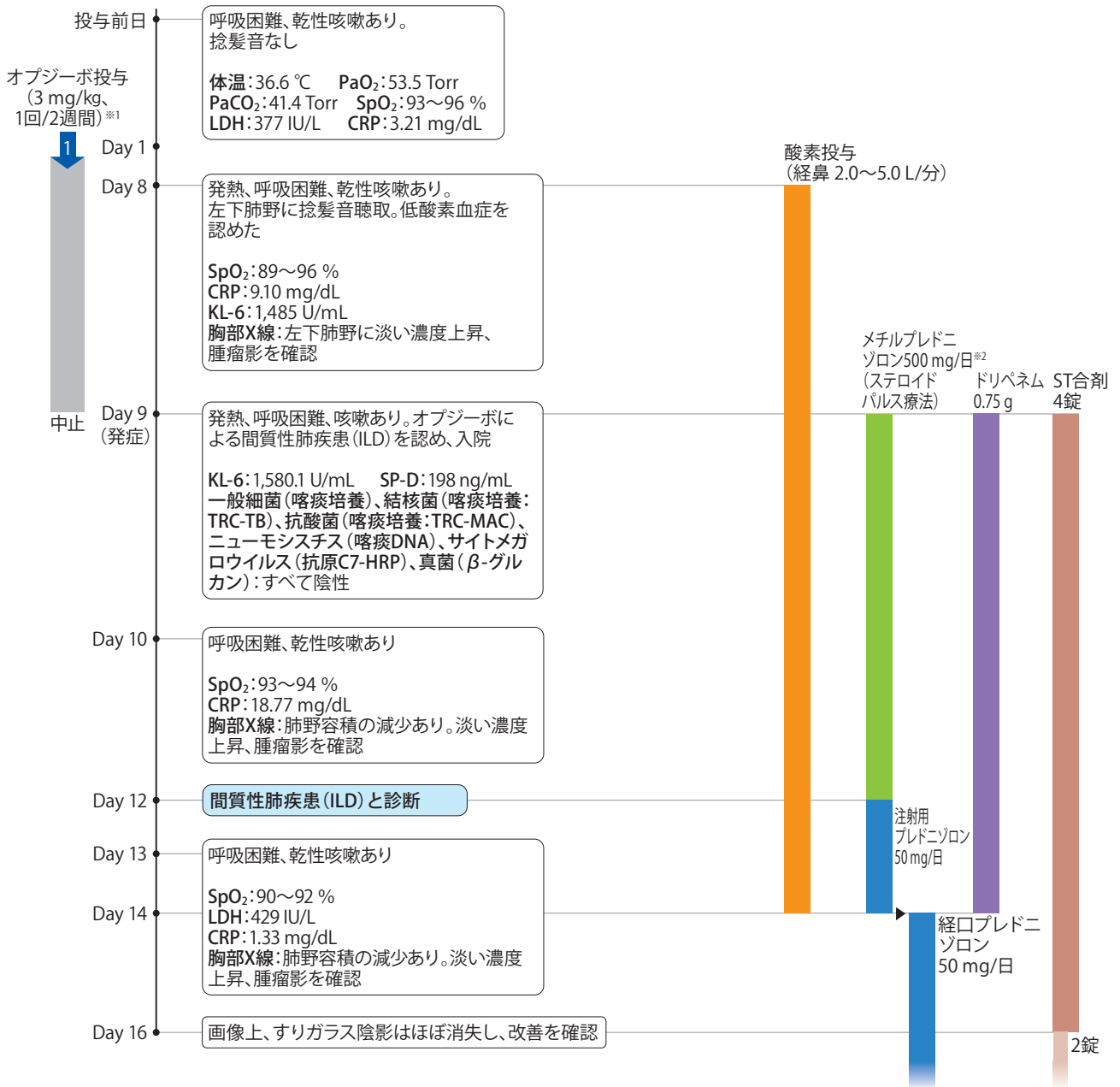


Day 9 (発症日)
CTで両肺下葉にびまん性に広がるすりガラス陰影が出現した。[画像パターン:Faint infiltration patternないし acute HP like pattern]



Day 23
Day 9で出現したすりガラス陰影はほぼ消失した。

間質性肺疾患



専門医からのコメント：

Opzview初回投与後に間質性肺疾患 (ILD) を発症した症例である。ステロイド治療により症状および画像所見は改善した。また、Day 9で増大した肺結節は、Day 23で縮小を認めた。

※1: Opzview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。

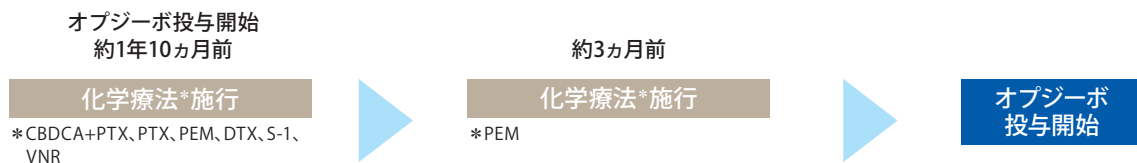
※2: 国内承認外使用

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。

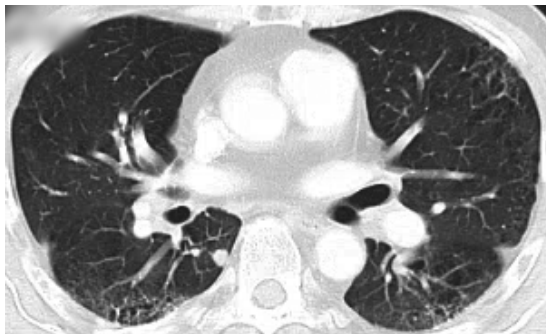
症例④ オプジーボ再投与により間質性肺疾患(ILD)が再増悪し死亡した症例(Grade 5)

年齢、性別	50歳代、男性
原発	右非小細胞肺癌(T4N2M0)
転移部位	肺内転移、リンパ節転移
既往・合併	間質性肺炎、蕁麻疹、高尿酸血症、末梢神経障害性疼痛、無気肺、肺気腫
喫煙歴	過去喫煙者

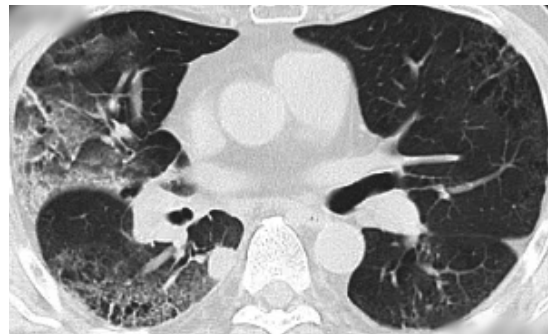
治療歴



治療経過



投与12日前
両肺の胸膜直下主体に網状影がみられた。

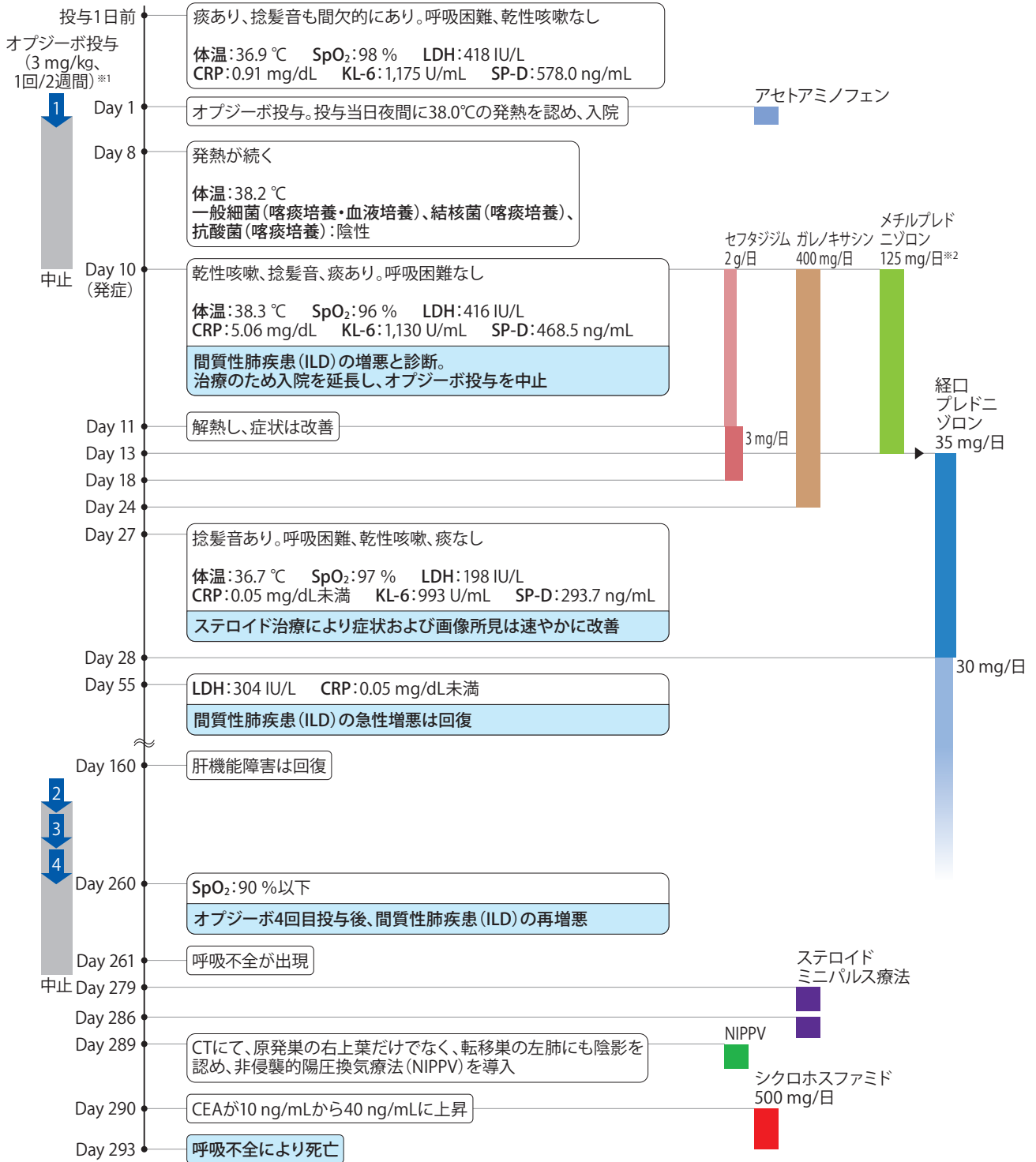


Day 10(初回発症日)
右中葉、下葉の末梢側優位にすりガラス陰影が出現した。
[画像パターン:COP/CEP like pattern]



Day 27
Day10に出現した右中葉、下葉のすりガラス陰影は、ほぼ消失した。

間質性肺疾患



専門医からのコメント:

オプジーボ初回投与後に間質性肺疾患 (ILD) を発症し、オプジーボの中止とステロイド治療により症状および画像所見は改善した。肺内転移巣の増大を認めたため、オプジーボの再投与を行った。4回目投与後にILDが再増悪し、その後、呼吸不全により死亡した。呼吸不全については腫瘍マーカーの上昇も認められるため原疾患の増悪は否定できないが、薬剤性による可能性が高いと考える。初回のILDは、画像上COP/CEP like patternと思われるが、再増悪時の画像がないため、再増悪時の画像パターンについては不明である。なお、オプジーボによる肺関連有害事象の対処法アルゴリズムでは、Grade 2以上の場合にはオプジーボの投与を中止することが推奨されている。

※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 オプジーボ投与により間質性肺疾患 (ILD) を発症し死亡した症例 (Grade 5)

年齢、性別	70歳代、男性
原発	右非小細胞肺癌
転移部位	胃粘膜転移、頸椎転移、皮膚転移
既往・合併	胃癌、糖尿病、癌疼痛
喫煙歴	過去喫煙者

治療歴

オプジーボ投与開始
約1カ月前

頸椎に対し放射線療法

化学療法*施行

*nab-PTX+CBDCA

オプジーボ
投与開始

治療経過



Day 1 (投与前)



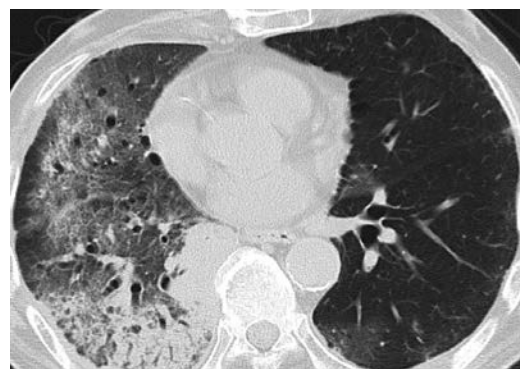
Day 30 (発症日)



Day 49



Day 30 (発症日)



Day 30 (発症日)

Day 1 (投与前)

右肺門部に腫瘤影を認めた。

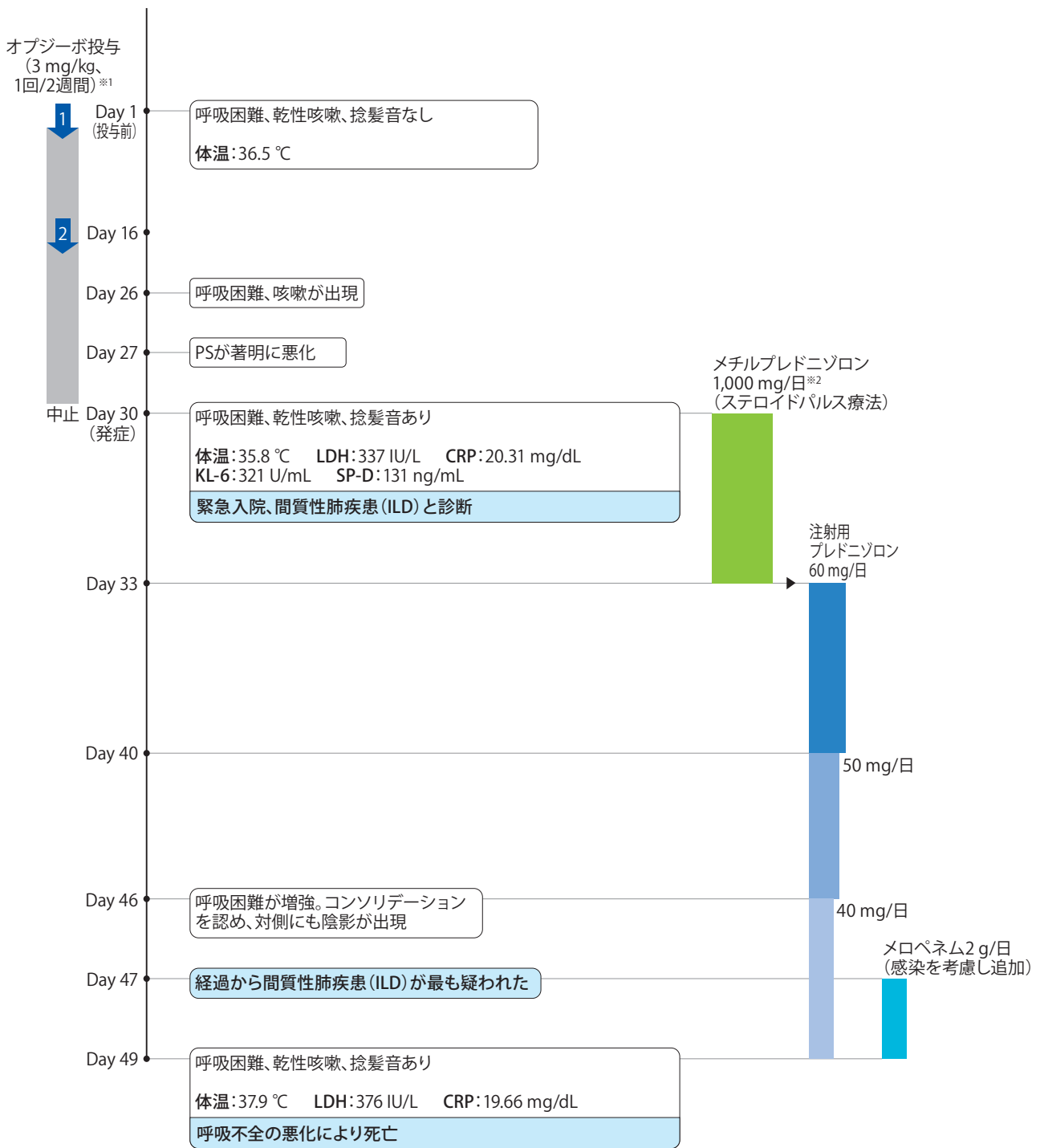
Day 30 (発症日)

X線では、右肺に浸潤影が出現し、右肺の容積減少がみられる。CTでは、右肺にびまん性広範にすりガラス陰影および浸潤影がみられ、牽引性気管支拡張症も確認できた。[画像パターン：AIP like pattern]

Day 49

右肺の陰影は改善するも、左肺に淡い濃度上昇を認めた。

間質性肺疾患



専門医からのコメント：
 Opdivo 2回目投与後に間質性肺疾患 (ILD) を発症した症例である。ステロイド治療を施行したが、改善なく死亡した。
 今までの抗がん剤によるILDは、肺癌のない健側優位の分布を示すことが多いが、OpdivoによるILDでは本症例のような患側優位のILDも散見される。

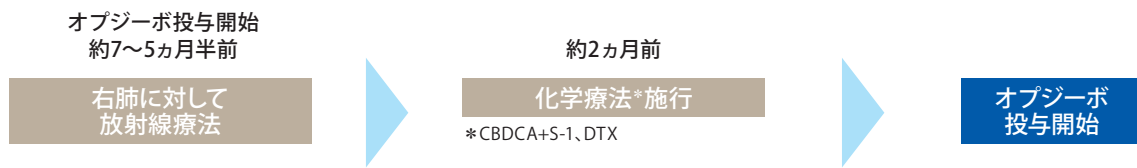
※1: Opdivoの国内で現在承認されている切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」です。
 ※2: 国内承認外使用

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⑥ 放射線肺臓炎の再燃と考えられた症例 (Grade 2)

年齢、性別	70歳代、男性
原発	右非小細胞肺癌 (T4N0M0)
転移部位	なし
既往・合併	2型糖尿病、膀胱癌
喫煙歴	喫煙者

治療歴



治療経過



投与9日前
右上葉に放射線治療によると思われるコンソリデーションとすりガラス陰影を認めた。

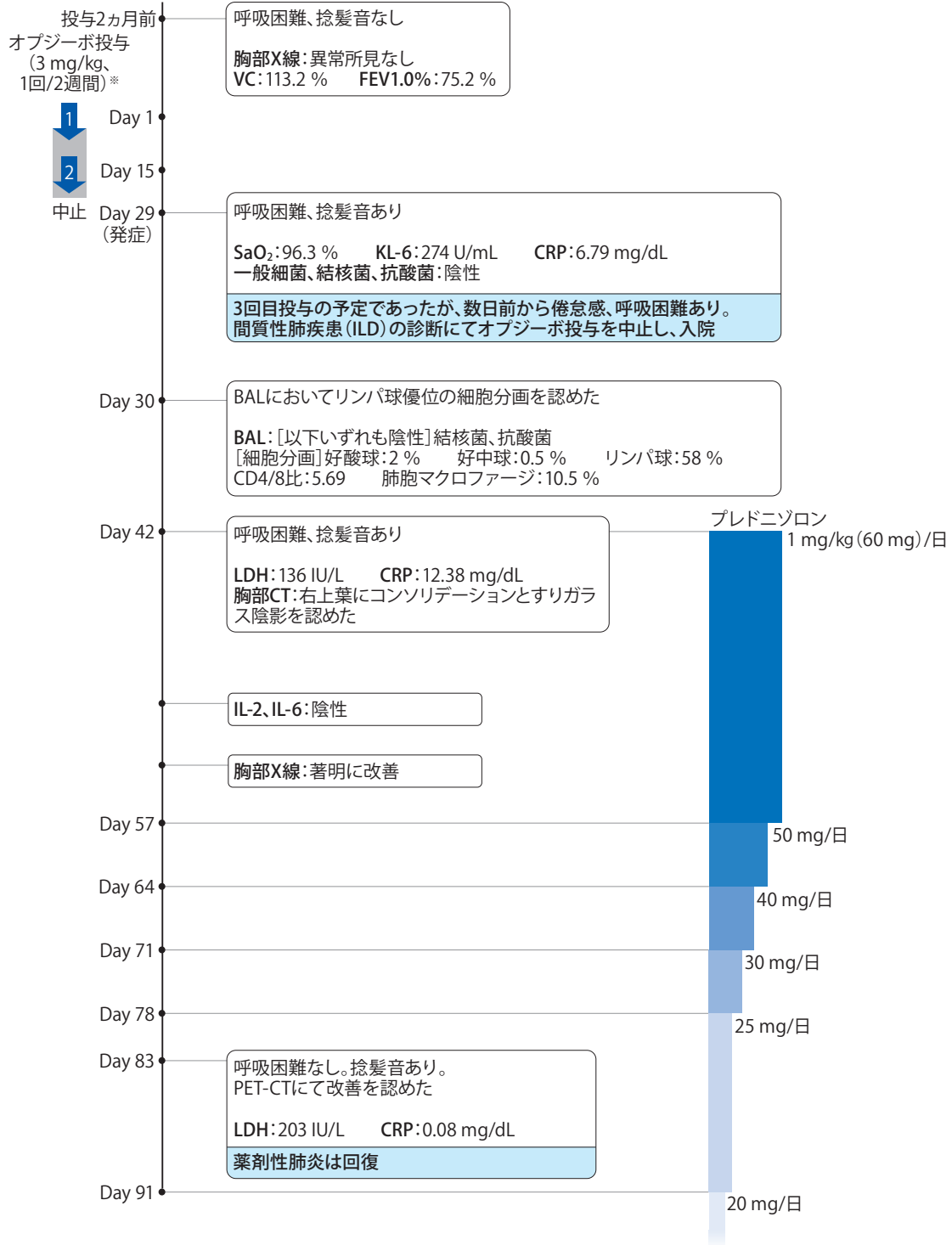


Day 29 (発症日)
右上葉のコンソリデーションとすりガラス陰影が広がった。[画像パターン: Others]



Day 83
すりガラス陰影は消失し、コンソリデーションのみが残存。

間質性肺疾患



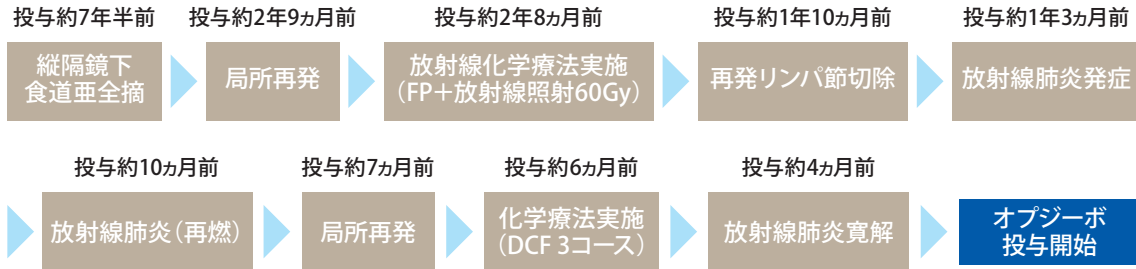
専門医からのコメント:
 オブジーボ2回目投与後に間質性肺疾患 (ILD) を発症した症例である。放射線治療後の線維化と考えられる陰影を中心に発現しており、薬剤性もしくは放射線肺臓炎の再燃と考えられる症例であったがステロイド治療により症状は改善した。

*: オブ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⑦ オプジーボ投与により薬剤性肺炎を発症(放射線肺炎が再燃)した症例

年齢、性別	50歳代、男性	転移等	リンパ節転移あり
原発	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌	既往歴	放射線肺炎
		喫煙歴	30歳まで20本/日/10年

治療歴



治療経過(画像所見)

図1 CT画像

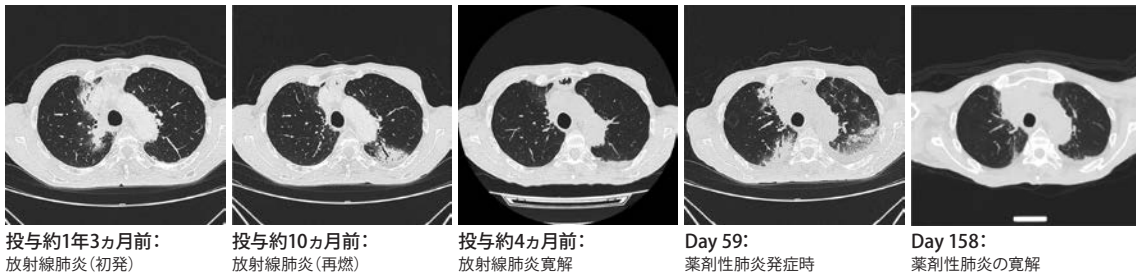
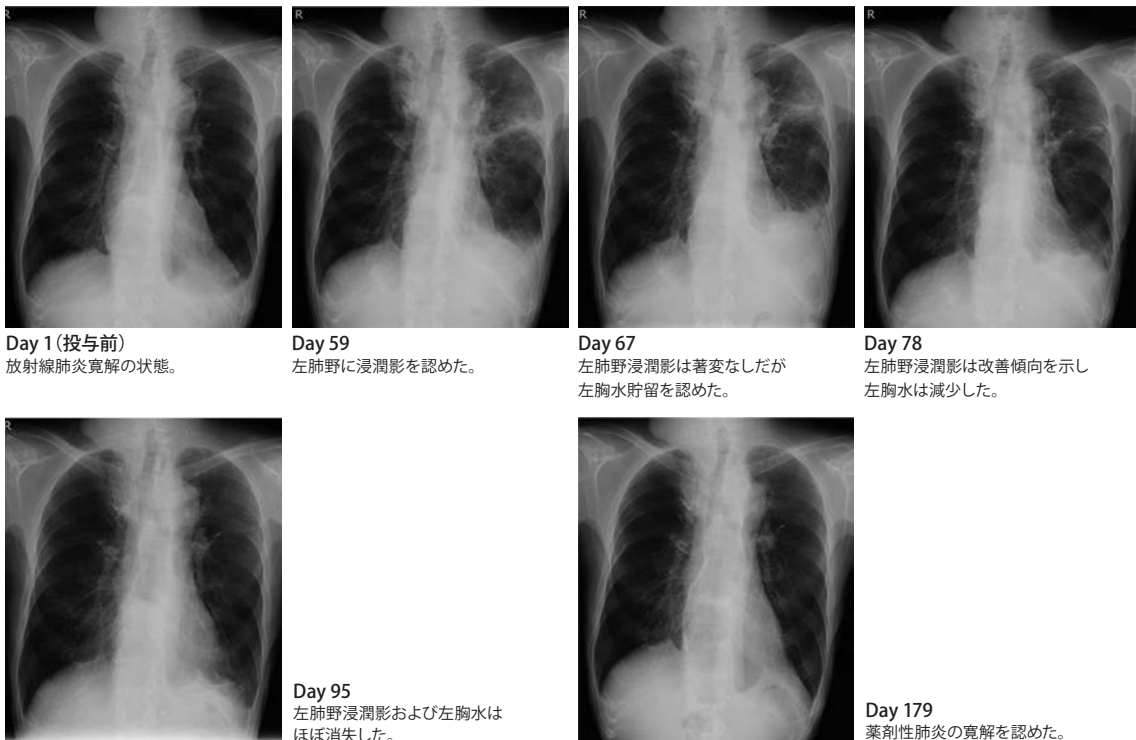


図2 胸部X線画像



間質性肺疾患

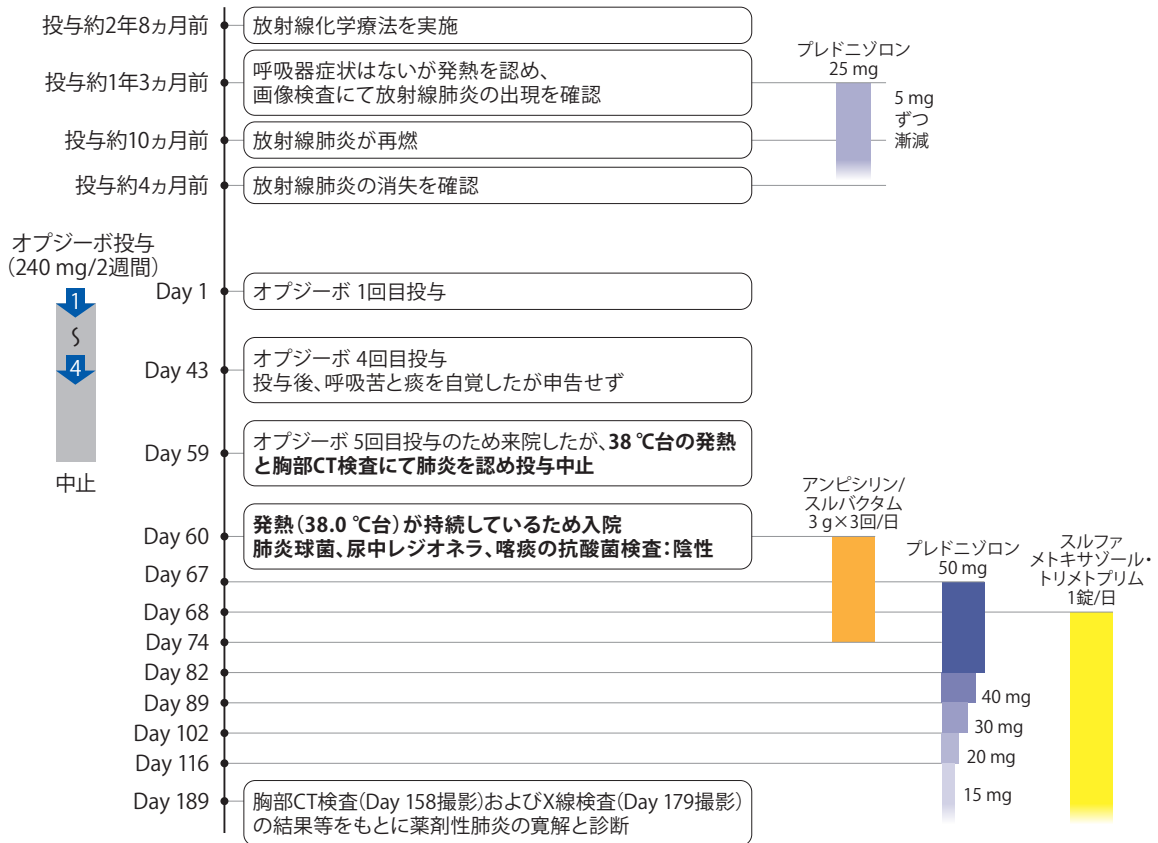
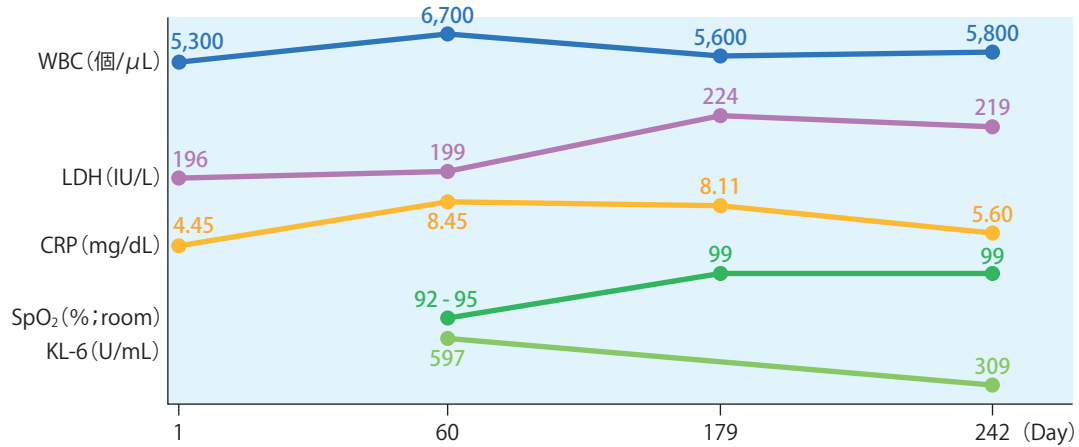


図3 臨床検査値



担当医からのコメント:

オプジーボ5回目投与予定にて来院した際にCT検査で肺炎を認め、投与を中止した症例である。ステロイド治療により症状は改善し、画像上陰影も軽快した。

専門医からのコメント:

胸水および放射線肺炎初発・再燃時と同様の部位に陰影が発現しており、オプジーボによる薬剤性もしくは放射線肺炎の再燃と考えられる症例であったが、ステロイド治療で症状は改善している。画像的变化を認めた場合は、オプジーボによる肺関連有害事象の対処法アルゴリズムに則り、オプジーボの投与中止が推奨される。

症例提供: 京都府立医科大学 外科学教室 消化器外科学部門 講師(学内) 塩崎 敦先生
京都府立医科大学 外科学教室 消化器外科学部門 准教授 藤原 斉先生

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オブジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

- 5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html>
- 5. 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5. 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5. 22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5. 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外での治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

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

(がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

(食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(悪性黒色腫)

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

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

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

(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)

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

(治療不能な進行・再発の胃癌)

7.9 本剤単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投与の有効性及び安全性は確立していない。

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

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

(食道癌における術後補助療法)

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

(原発不明癌)

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

(尿路上皮癌における術後補助療法)

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

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.2参照]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]

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

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

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

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

8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

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

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

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

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

9.2 小児等

(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 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リーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、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]

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

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

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

11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

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

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少		単球数減少、好酸球数減少
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長		心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	痒疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	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、上眼瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低コレステロール血症、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		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、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	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%)、斑丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、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