

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 10

劇症肝炎・肝不全
肝機能障害・肝炎
硬化性胆管炎

[監修]

水腰 英四郎 先生

金沢大学大学院
先進予防医学研究科
(システム生物学分野) 准教授

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・ 肝炎・硬化性胆管炎

● irAEの早期発見のために

① 病態	2~4
病態と臨床症状	②
② 関連する検査と特徴的な所見	5~9
早期発見のポイント	⑤
検査の流れ	⑤
検査一覧表	⑤
肝臓専門医にコンサルト／紹介するタイミング	⑨

● irAEの適切な対処法

① 診断方法	10~12
診断フロー	⑩
鑑別すべき疾患	⑪
② 治療	13~18
参考 肝関連有害事象の 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	20~30

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

劇症肝炎 肝不全 肝機能障害 肝炎 硬化性胆管炎

[監修]

水腰 英四郎 先生

金沢大学大学院

先進予防医学研究科(システム生物学分野)
准教授

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

● irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

肝臓は、胆汁を分泌する外分泌腺であるとともに、糖質、タンパク質、脂質などの栄養物質の体内貯蔵庫として働き、さらには種々の物質の合成、代謝、解毒、老化した血球の破壊など、数多くの機能を担う、体内で最も大きな臓器です¹⁾。肝機能を維持する上で重要な細胞である肝細胞が障害されると、肝細胞に多く含まれるASTやALTが血液中に流れ出して高値を示す一方、肝臓で合成されるアルブミンやコレステロールなどは低値を示すようになります²⁾。

特に肝臓は代謝・解毒の中心的役割をはたすため、薬物による障害は避けて通れない副作用となります³⁾。肝臓が障害され肝疾患を発症すると、全身倦怠感や黄疸などが認められる場合があります(表1)⁴⁻⁷⁾。

肝疾患には、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝障害、薬物性肝障害などがあり、自己免疫性肝障害は、さらに自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)に分けられます(表2)⁴⁾。これらの肝疾患の中で、オブジーボ、ヤーボイによるirAEと関連が深いのはAIHです。

■自己免疫性肝炎(AIH)*

一般的なAIHは、中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患であり、その発症進展には遺伝的素因(日本ではHLA-DR4陽性例が多い)や免疫システムの破綻による自己免疫機序が関与すると考えられています。臨床的には、自己抗体陽性で血清IgG高値を高率に伴い、無症候性でASTやALTの上昇により発見される場合があります(表2)。診断では、肝炎ウイルス感染など既知の肝障害の原因を除外していきます⁸⁾。

*AIH:autoimmune hepatitis

■原発性硬化性胆管炎(PSC)*

一般的なPSCは、肝内外の胆管が炎症により硬化して胆汁の流出障害を起こす原因不明の進行性疾患であり、胆道系酵素の上昇があればPSCを疑います(表2)。多くは無症状や不定愁訴ですが、黄疸、皮膚そう痒感などの症状を認める場合があります⁹⁾。

なお、PSCとAIHがオーバーラップする症例では予後不良のこともあるため、肝臓専門医への紹介が勧められます⁸⁾。また、PSCと炎症性腸疾患(IBD)の合併率は46.5~98.7%と非常に高いことから、両疾患は密接に関連していると考えられています¹⁰⁾。

*PSC:primary sclerosing cholangitis

表1 肝疾患を疑う主な自覚症状⁴⁻⁷⁾

劇症肝炎・肝不全	黄疸、肝性脳症、出血傾向、腹水貯留、皮膚そう痒感
肝機能障害	全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感
肝炎	全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振
硬化性胆管炎	全身倦怠感、黄疸、発熱、腹痛、皮膚そう痒感、悪心、嘔吐

表2 自己免疫性肝障害の分類と特徴^{4,6)}

自己免疫性肝炎(AIH)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中年女性に多く、AST、ALT上昇が主体で、γ-グロブリンやIgGが2,000 mg/dLを超えることが多い ● 抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体が陽性になることが多い
原発性胆汁性胆管炎(PBC)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中年女性に多く、胆道系酵素(ALP、γ-GTP等)上昇が主体 ● 抗ミトコンドリア抗体陽性、IgM上昇が特徴
原発性硬化性胆管炎(PSC)	<ul style="list-style-type: none"> ● 20歳代・60歳代男性に多く、ALPを主体とした胆道系酵素上昇が特徴 ● 抗ミトコンドリア抗体陰性

■ オプジーボ、ヤーボイ投与による肝・胆道系障害

オプジーボ、ヤーボイ投与による肝・胆道系障害として、肝機能異常や肝障害が知られており^{11,12)}、主に無症候性の肝機能検査値異常(AST、ALTやビリルビンの上昇)が認められます¹³⁾。症状としては、黄疸¹⁴⁾や疲労、脱力感、発熱、嘔吐、そう痒感などが報告されています¹⁵⁾。

オプジーボでは胆管炎も報告されており、その特徴や発症機序は十分に解明されていませんが、原発性硬化性胆管炎などの、従来の胆管炎とは異なる所見が示されています^{16,17)}。川上らの症例報告では、オプジーボ投与後に胆管炎が出現した3例では、閉塞のない局在的な肝外胆管の拡張、肝外胆管壁のびまん性肥厚、胆管酵素(ALPと γ -GTP)の上昇が肝酵素(AST、ALT)の上昇と比較して優位、自己抗体(抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体等)とIgG4は正常または低下、CD8陽性T細胞の胆管への浸潤、ステロイド反応性は不良～中程度であることなどが認められました¹⁶⁾。

オプジーボ・ヤーボイによる併用療法では、それぞれの単剤療法よりもAST、ALTの上昇が高率で認められたとする臨床試験結果¹⁸⁾や、ヤーボイ単剤療法と比較して肝障害のリスクが高まるとするメタ解析の結果¹⁹⁾などが報告されています。また最近では、オプジーボ、ヤーボイによる肝障害では、自己免疫性肝炎との共通点が多いのですが、いくつかの異なる所見があったとする報告も出されています²⁰⁾。

このような特徴をよく理解した上で、注意深い経過観察を行うことが、オプジーボ、ヤーボイによる肝障害を早期に発見し、対処するために重要です。

参考 | オプジーボ、ヤーボイ投与による肝障害と、一般的な自己免疫性肝障害²⁰⁾

Zenらの報告では、オプジーボおよびヤーボイで治療した7症例(n=5および2)において、全例でASTとALTの上昇がみられましたが、従来の自己免疫性肝炎でみられるような抗核抗体やIgGの上昇は認められず、以下に記載する結果が確認されました。

- 7例ともAST、ALT上昇がみられたが、高ビリルビン血症は低頻度だった
- 抗核抗体またはIgGの上昇は1例もなかった
- 肝小葉中心性癒合性壊死と形質細胞増加が1例に認められたが、従来の自己免疫性肝炎より頻度は低く軽度だった
- 一般的な自己免疫性肝炎や薬物性肝障害より、CD3およびCD8陽性T細胞優位で、CD20およびCD4陽性細胞数は少なかった
- オプジーボ、ヤーボイの投与中止とステロイド薬投与により、7例とも肝酵素が正常化または低下した

オプジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下の[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。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。

オプジーボ：劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 ヤーボイ：肝不全、肝機能障害

- 1) 牛木辰男、入門組織学、1998年、株式会社南江堂
- 2) 櫻林郁之介、今日の臨床検査 2015-2016、2015年、株式会社南江堂
- 3) 辻恵二：医学のあゆみ、251(9)：750-756、2014
- 4) 日本臨床検査学会、臨床検査のガイドラインJSLM2012
<http://jslm.info/GL2012/00-1.pdf> (2023年4月アクセス)
- 5) 三田英治 他、改訂3版 必ず役立つ!肝炎診療ガイドブック、2016年、株式会社メディカ出版
- 6) 医療情報科学研究所、病気がみえる①消化器、2016年、株式会社メディックメディア
- 7) 難病情報センターホームページ、原発性硬化性胆管炎
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3968> (2023年4月アクセス)
- 8) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年)、2022年1月
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf (2023年4月アクセス)
- 9) 日本医師会 編、わかりやすい免疫疾患、2005年、株式会社南山堂
- 10) de Vries AB, et al. World J Gastroenterol. 2015; 21(6): 1956-1971
- 11) プリストル・マイヤーズ スクイブ：ヤーボイ安全性・適正使用情報、副作用発現状況・全体集計(集計期間：2015/08/31~2016/02/29)
- 12) 小野薬品工業：オプジーボ 全癌腫 副作用発現状況(集計期間：2014/07/04~2023/02/28)
- 13) Weber JS, et al. Oncologist. 2016; 21: 1230-1240
- 14) Jhancilla M, et al. Am J Surg Pathol. 2015; 39(8): 1075-1084
- 15) Kim KW, et al. Invest New Drugs. 2013; 31(4): 1071-1077
- 16) Kawakami H, et al. Invest New Drugs. 2017; 35: 529-536
- 17) Gelsomino F, et al. Invest New Drugs. 2018; 36: 144-146
- 18) Larkin J, et al. N Engl J Med 2015; 373(1): 23-34
- 19) Zhang X, et al. Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 3153-3161
- 20) Zen Y, et al. Mod Pathol. 2018; 31: 965-973

2 関連する検査と特徴的な所見

早期発見のポイント

- 患者・家族には、倦怠感、黄疸、嘔気・嘔吐、食欲不振、そう痒感などの症状が現れたら、必ず主治医に連絡するよう指導してください。
- 投与前は、毎回、肝機能検査のチェック等、観察を十分に行ってください。

検査の流れ

オブジーボ、ヤーボイによる肝・胆道系の障害は、まず肝機能検査値異常として現れますので、投与前には毎回、一次検査として2週間または3週間毎にAST、ALT、総ビリルビンなど肝機能検査値のモニタリングを行うとよいでしょう。肝機能検査値の異常、または肝炎に関連する症状が認められた場合には、ウイルス性肝炎、肝転移の進行、その他の薬剤による薬物性肝障害などの可能性を除外するために二次検査を行います。二次検査では、肝機能検査の他に、炎症指標の測定、自己抗体検査、腹部CT検査、肝生検などを行います¹⁾。

検査一覧表^{2,3)}

一次検査 (2週間または3週間毎: 異常時は黄疸、倦怠感、浮腫、悪心などの肝炎に関連する症状を確認)								
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		
生化学検査(肝機能)	AST (GOT)	13~30 U/L	↑	ともに肝に多く含まれる(含有量はALTの方が少ない)逸脱酵素で、組織傷害の程度が強く広範なほど高値を示す。ALTは特に肝細胞の変性、壊死を鋭敏に反映して上昇するため肝疾患に特異性が高い。肝障害を評価する場合はAST/ALT比が有効。 正常肝ではAST優位だが、急性・びまん性の肝炎では高値となり、初期はAST優位だが極期はALT優位となる。また、慢性・持続性の肝炎ではALT優位となる。	●	●	●	●
	ALT (GPT)	男性: 10~42 U/L 女性: 7~23 U/L	↑		●	●	●	●
	LDH	124~222 U/L	↑	肝疾患、心疾患等で高値を示す。しかし特異性は低いためスクリーニング検査目的で利用される。	●	●	●	●
	γ-GTP	男性: 13~64 U/L 女性: 9~32 U/L	↑	高値を示す場合は、ほぼ肝・胆道系の閉塞や障害による疾患に限定される(ただし個人差が大きいため結果の解釈に注意が必要)。他の酵素に比べてアルコール性肝障害で著しい上昇を示すのが特徴。	●	●	●	●

*1: 治療中のモニタリング項目

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

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	
生化学 (肝機能)	ALP	IFCC法:38~113 U/L JSCC法:106~322 U/L	↑	肝・胆道系疾患をはじめ各種病態で高値を示す。肝炎では、ビリルビンの著明上昇に比べALPは軽度上昇。	●	●	●	●
	T-Bil (総ビリルビン)	0.4~1.5 mg/dL	↑	肝・胆道系疾患で高値を示す。2~3 mg/dL以上で眼球の黄染により黄疸が気づかれるようになる。このとき、D-Bilとともに測定することが多い。	●	●	●	●
感染 (肝炎ウイルス)	HBs抗原	CLEIA:0.005 IU/mL 未満	/	HBs抗原:現在のHBV感染を意味する。 HBs抗体:HBV感染の既往を意味する。 Hbc抗体:Hbc抗原に対する特異抗体で、HBVの存在がわずかでも陽性となる。 上記3つのうちいずれかが陽性の場合、HBV DNA定量を実施する ⁴⁾ 。	(●)* ²			●
	HBs抗体	CLIA:10.0 mIU/mL 未満			(●)* ²			●
	Hbc抗体	CLIA:1.00未満 (cut off index) PHA:64倍未満			(●)* ²			●* ³
	HBV DNA定量 ⁴⁾	リアルタイムPCR法: 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満 ^{3,4)}			(●)* ²			●* ³
	HCV抗体	定量:1.2 Log IU/mL 未満 検出(定性):陰性 (検出:現在は試薬製造 中止により測定不能)			(●)* ²		●	●
二次検査(一次検査で肝機能障害の疑い、確認時に実施)								
血液 (炎症)	CRP	0.00~0.14 mg/dL	↑	疾患特異性はないが、炎症性・組織崩壊性病変がある場合は陽性・高値を示す。	●	●	●	●
	WBC	3.3~8.6 ×10 ³ /μL	異常値	高値を示す場合: 腫瘍性増殖と腫瘍外の原因による反応性の増加がある。50,000 /μL以上の著増は白血病等、これより軽度な増加(10,000~30,000 /μL)は感染症や自己免疫疾患、組織障害といった病態でみられる。 低値を示す場合: 産生の低下、消費・破壊の亢進で起こる。抗がん剤投与は外因性の産生低下の代表例である。	●	●	●	●
凝固因子 (肝予備能)	PT (プロトロンビン時間)	凝固時間:10~13秒 プロトロンビン比: 0.9~1.1 プロトロンビン活性: 70~140 % PT-INR:0.9~1.1	延長	重症肝障害で延長。 特にプロトロンビン活性は肝障害の指標となる。			●	●
生化学 (肝機能)	D-Bil (直接ビリルビン) 上記1次検査に加えて必要に応じて実施	0.4 mg/dL以下	↑	黄疸の鑑別診断に欠かせない検査で、肝疾患で高値を示す。 (前項「T-Bil」参照)			●	●

*1:治療中のモニタリング項目 *2:必要に応じて実施 *3:初回投与前の検査結果をもとに専門医が判断

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

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	
自己抗体	ANA (抗核抗体)	IFA:40または80倍未満 ELISA:20.0未満 (cut off index) FEIA:1.00以下(比)	↑	臓器特異性はなく、陽性時は膠原病ないし自己免疫疾患を疑う。IFA法によるANA検査はスクリーニングであり、陽性時は疾患特異的ANAを定量測定する。			●	●
	ASMA (抗平滑筋抗体)	20倍未満	↑	自己免疫性肝炎(AIH)の診断に有用である。ASMAはANAとともに1型AIHを特徴づける抗体であり、自己免疫機序の関連が推測される肝疾患では高率に80倍以上高値陽性となる。 1型AIH:ANA、ASMAの一方または両方陽性 2型AIH:ANAおよびASMA陰性、抗LKM-1陽性 3型AIH:ANA、ASMAおよび抗LKM-1陰性、可溶性肝抗原に対する抗体(抗SLA等)陽性			●	●
	抗LKM-1抗体 (抗肝腎マイクロゾーム-1抗体)	17未満(index)	↑	2型AIHで陽性高値を示す。小児に肝障害を認め、薬物性肝炎やウイルス性肝炎が否定され、かつANA、ASMA陰性の際に測定する。			●	●
	抗ミトコンドリア抗体	20倍未満		ミトコンドリア内抗原に対する抗体で、原発性胆汁性胆管炎に対する疾患特異性が極めて高い ⁵⁾ 。自己免疫性肝炎等でもまれに陽性となるが抗体価は低い。			●	● ^{*2}
画像	腹部エコー			初診肝障害症例におけるスクリーニング法として適している。肝をまんべんなく観察できる技術が必要となる検査。急性肝炎では、肝細胞浮腫により一般的に肝は腫大し、肝実質のエコーレベルは低下する。それに伴い肝内門脈壁エコーレベルが増強し、末梢門脈が明瞭に描出される。また胆嚢リンパ流のうっ滞や低アルブミン血症などにより胆嚢壁の肥厚が確認されることがある ⁶⁾ 。			●	●
	腹部CT			AIHに特異的な画像所見はないが、急性肝不全様に発症するAIHでは単純CT検査にて不均一な低吸収領域像を呈することが多く、他の原因による急性肝不全との鑑別に有用であるとの報告がある ⁷⁾ 。			●	●
生検	肝生検			炎症性疾患の場合はその活動性と病期など、正常肝からどの程度かけ離れているかわかる。特にAIHではinterface hepatitisや形質細胞浸潤がみられるなど、診断においては重要な検査となるため、実施が望まれる ^{6,7)} 。				●

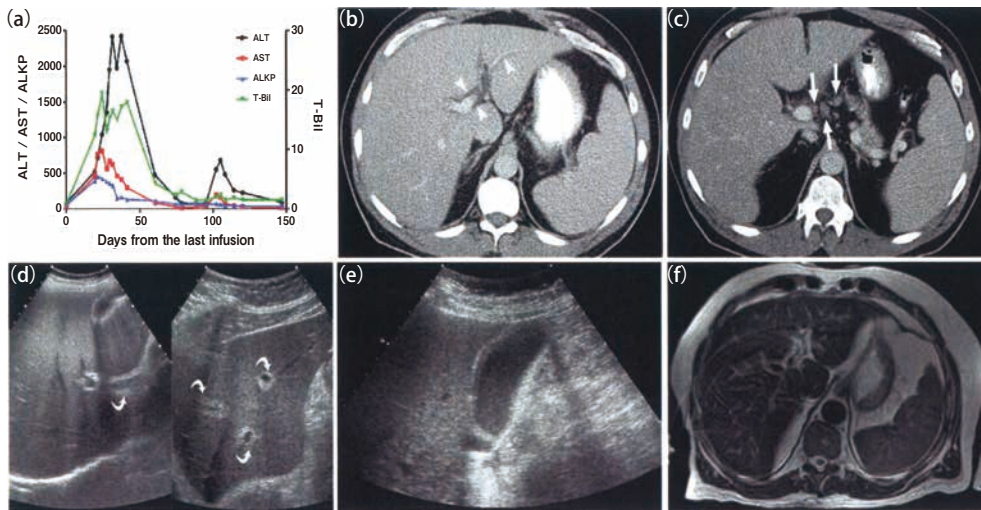
*1:治療中のモニタリング項目

*2:必要に応じて実施

参考 | ヤーボイ関連肝炎の画像所見⁸⁾

ヤーボイ投与による肝炎所見の一例として、画像診断では、ALTが1,000 IU/L以上の重度の肝機能障害例において、肝腫大、肝周囲リンパ節の腫大が認められた症例が報告されています(図1)。しかしながら、いずれも特異的な所見ではなく、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎の所見と同様だったとされています。

図1 ヤーボイ関連肝炎の画像所見⁸⁾



- (a) ステロイド治療中における肝機能検査値異常の二峰性
- (b) 肝および脾臓のサイズ増加(CT軸位横断像)、矢印部分に新たな門脈周囲浮腫
- (c) 肝および脾臓のサイズ増加(CT軸位横断像)、矢印部分に多発性門脈周囲リンパ節腫大
- (d) 超音波画像における、門脈壁と門脈周囲の著明な高エコー(矢印)
- (e) 超音波画像における、胆嚢壁浮腫が考えられる胆嚢壁肥厚
- (f) MRIのT2強調画像における、門脈周囲浮腫が考えられる門脈周囲の高信号

8) より抜粋

Adapted with kind permission from Springer Science+Business Media: Investigational New Drugs, Vol. 31, No. 4, 2013, pp 1071-1077, Kim KW, et al.

1) Villadolid J, et al. Transl Lung Cancer Res. 2015; 4(5): 560-575
 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) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
 4) 日本肝臓学会: B型肝炎治療ガイドライン(第4版)、2022年6月 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2023年4月アクセス)
 5) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン(2023年)、2023年3月 <http://www.hepatobiliary.jp/uploads/files/PBC%E8%A8%BA%E7%99%82%E3%82%AB%E3%82%99%E3%82%A4%E3%83%B32023%20%E6%9C%80%E7%B5%82%20docx.pdf> (2023年4月アクセス)
 6) 三田英治、平松直樹 編: 改訂第3版 必ず役立つ! 肝炎診療バイブル-研修医・レジデント必携、2016年、メディカ出版
 7) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年)、2022年1月 https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf (2023年4月アクセス)
 8) Kim KW, et al. Invest New Drugs. 2013; 31: 1071-1077

肝臓専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- オプジーボ、ヤーボイの投与開始前に、B型肝炎ウイルスのキャリアおよび既往感染者の場合、肝機能検査値異常が認められた場合には、投与開始の可否について、肝臓専門医にコンサルトしてください。
- オプジーボ、ヤーボイによる治療中に、肝機能検査値異常や肝炎に関連する症状（黄疸、倦怠感、浮腫、悪心など）の異常が認められ、肝炎が疑われた場合は、速やかに肝臓専門医にコンサルトしてください。
- Grade 3以上の肝機能障害が認められた場合は、速やかに肝臓専門医へコンサルトしてください。



専門医からのメッセージ

- AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加などを伴う肝機能障害、肝炎、またはHBVの再活性化が現れることがあります。
- 薬剤の投与開始前は、毎回、肝機能検査値を確認するなど、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合には、肝・胆道系の障害の原因鑑別のための検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて肝臓専門医と連携してください。
- 薬剤の投与前に進行した慢性肝疾患が疑われるときは、特に慎重な経過観察が必要です。必要に応じて肝臓専門医と連携してください。

● irAEの適切な対処法

1 診断方法

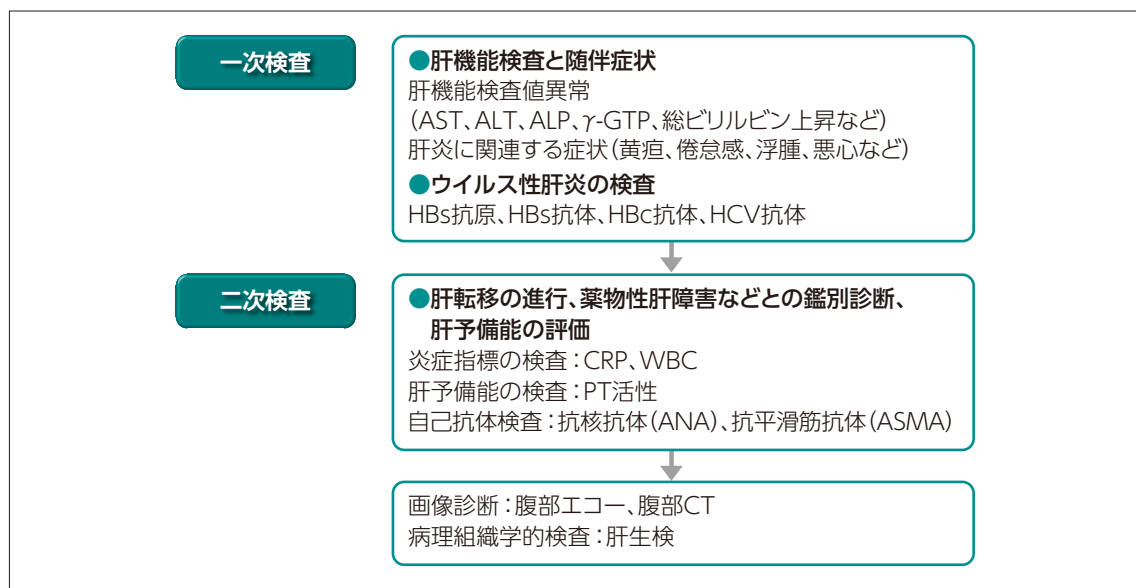
診断フロー

オブジーボ、ヤーボイでの治療中に、肝機能検査値の異常や肝炎に関連する症状がみられた場合には、薬物性肝障害や自己免疫性の肝・胆道系の障害が起こっている可能性があります¹⁻⁴⁾。

障害の原因が本剤にあるか否かで治療法が異なりますので、ウイルス性肝炎、肝転移の進行、他の薬物による肝障害などとの鑑別診断を行い、除外することが重要です。

鑑別診断のために、必要に応じて、腹部エコーや腹部CT、肝生検を行います(図1)。ただし、病理組織学的検査において特異的な所見はなく、ウイルス性肝炎や一般的な自己免疫性肝炎の所見とほぼ同様で、腹部CT検査においても、軽度の場合には異常所見はみられません。そのため、オブジーボ、ヤーボイの投与中に肝機能検査値異常が認められた場合、投与を中止して検査値の回復状況を確認し、薬剤関連の障害が否かを確認することがあります。

図1 肝・胆道系疾患の診断の流れ^{1,5-8)}



鑑別すべき疾患

オブジーボ、ヤーボイ治療中の肝機能検査値の異常の発現は、自己免疫性の肝障害、薬物性肝障害を念頭に、その他の原因による可能性を否定し、問診や血液検査、組織診などの所見を総合して診断します(表1)。

表1 鑑別すべき疾患と検査項目^{9,10)}

鑑別すべき疾患	検査項目
アルコール性肝炎 その他の薬剤による薬物性肝障害	病歴問診: 飲酒歴、健康食品や薬物歴
ウイルス感染による肝炎	血液検査: ウイルスマーカーなど
脂肪性肝疾患	画像診断: 超音波検査、CT、MRIなど 腹腔鏡・肝生検: 肝組織所見
がん自体の増悪	血液検査: ウイルスマーカー、腫瘍マーカーなど 画像診断: 腫瘍内血流量の変化など

参考 | 自己免疫性肝炎の診断基準¹⁰⁾

1	抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
2	IgG高値(>基準上限値1.1倍)
3	組織学的にinterface hepatitisや形質細胞浸潤がみられる
4	副腎皮質ステロイドが著効する
5	他の原因による肝障害が否定される
典型例: 上記項目で、1~4のうち3項目以上を認め、5を満たすもの。 非典型例: 上記項目で、1~4の所見の1項目以上を認め、5を満たすもの。	

10)より抜粋

参考 | 原発性硬化性胆管炎診断基準¹¹⁾

I. 大項目

A. 胆道画像検査にて

- 1) 特徴的な胆管像を認める。
- 2) 非特異的な胆管像を認める。

B. 血液所見上持続性の胆汁うっ滞を認める。

II. 小項目

a. 炎症性腸疾患の合併

b. 肝臓病理所見

onion skin lesionまたは小葉間胆管の線維性消失

慢性胆汁うっ滞所見(細胆管増生および線維化)

A1)+B, A1)+a, A1)+b, A2)+B+a+b	確診
A1), A2)+B+a+b, A2)+B+a, A2)+B+b	準確診
A2)+a+b, A2)+a, A2)+b	疑診

原発性硬化性胆管炎診断上最も重要なのは胆道造影所見であり、数珠状所見(beaded appearance)、剪定状所見(pruned tree appearance)、帯状狭窄(band-like stricture)などが特徴的である。その他、毛羽立ち様所見(shaggy appearance)、憩室様突出(diverticulum-like outpouching)、胆襄腫大などもみられることがある。管腔内超音波や経口胆道鏡所見も参考となる。

11)より抜粋

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

参考 | DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング¹²⁾

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
1. 発症までの期間*1					
a. 投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5~90日 <5日、 >90日	1~15日 >15日	5~90日 <5日、 >90日	1~90日 >90日	+2 +1
b. 投与中止後の発症の場合 投与中止後の日数	15日以内 >15日	15日以内 >15日	30日以内 >30日	30日以内 >30日	+1 0
2. 経過 投与中止後のデータ	ALTのピーク値と正常上限との差 8日以内に50%以上の減少 30日以内に50%以上の減少 (該当なし) 不明または30日以内に50%未満の減少 30日後も50%未満の減少か再上昇		ALPのピーク値と正常上限との差 (該当なし) 180日以内に50%以上の減少 180日以内に50%未満の減少 不変、上昇、不明 (該当なし)		+3 +2 +1 0 -2 0
3. 危険因子	肝細胞障害型 飲酒あり 飲酒なし		胆汁うっ滞または混合型 飲酒または妊娠あり 飲酒、妊娠なし		+1 0
4. 薬物以外の原因の有無*2	カテゴリ-1、2がすべて除外 カテゴリ-1で6項目すべて除外 カテゴリ-1で4つか5つか除外 カテゴリ-1の除外が3つ以下 薬物以外の原因が濃厚				+2 +1 0 -2 -3
5. 過去の肝障害の報告 過去の報告あり、もしくは添付文書に記載あり なし					+1 0
6. 好酸球増多(6%以上) あり なし					+1 0
7. DLST 陽性 擬陽性 陰性および未施行					+2 +1 0
8. 偶然的再投与が行われた時の反応 単独再投与 初回肝障害時の併用薬と共に再投与 初回肝障害時と同じ条件で再投与 偶然的再投与なし、または判断不能	肝細胞障害型 ALT倍増 ALT倍増 ALT増加するも正常域		胆汁うっ滞または混合型 ALP (T. Bil) 倍増 ALP (T. Bil) 倍増 ALP (T. Bil) 増加するも正常域		+3 +1 +1 -2 0
	総スコア				

*1 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。
投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、aまたはbどちらかのスコアを使用する。

*2 カテゴリ-1: HAV、HBV、HCV、胆道疾患(US)、アルコール、ショック肝。カテゴリ-2: CMV、EBV。
ウイルスはIgM HA抗体、HBs抗原、HCV抗体、IgM CMV抗体、IgM EB VCA抗体で判断する。

太字は、DDW-J 2002シンポジウム案の改定部分を示す。

判定基準: 総スコア2点以下: 可能性が低い。3、4点: 可能性あり。5点以上: 可能性が高い。

12) より抜粋

- 1) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版株式会社
- 2) 小野薬品工業: オブジーボ 全癌腫 副作用発現状況(集計期間: 2014/07/04~2023/02/28)
- 3) Cheng R, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30(4): 657-666
- 4) Abdel-Wahab N, et al. PLoS One. 2016; 11(7): e0160221
- 5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害、平成20年4月(令和元年9月改定)
- 6) 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
- 7) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査2015-2016、2015年、株式会社南江堂
- 8) 日本肝臓学会: B型肝炎治療ガイドライン(第4版)、2022年6月 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html(2023年4月アクセス)
- 9) 医療情報科学研究所、病気がみえる①消化器、2016年、メディックメディア
- 10) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年)、2022年1月から引用 https://minds.jcqh.or.jp/docs/g_l_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf(2023年4月アクセス)
- 11) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 原発性硬化性胆管炎診断基準、2016年から引用 http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=3(2023年4月アクセス)
- 12) 滝川一ほか: 肝臓. 2005; 46(2): 85-90

2 治療

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。

■薬物性肝障害と診断された場合¹⁾

薬物性肝障害と診断された場合は、原因薬剤投与の中止が基本となります。大部分はそれで軽快しますが、必要に応じて以下のような治療が行われる場合もあります。

- ・肝細胞障害型：グリチルリチン酸、ウルソデオキシコール酸
- ・胆汁うっ滞型：ウルソデオキシコール酸、副腎皮質ステロイド

■自己免疫性肝炎と診断された場合²⁾

自己免疫性肝炎は適切な治療が行われないと肝硬変や肝不全に進展する疾患であり、多くの症例では、副腎皮質ステロイドが極めて良く奏効し、AST、ALTは速やかに基準値内へと改善するとされています。その一方で、治療が遅れた場合には有効性は低下し、少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示すとされています。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」版の自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドラインでは、治療に関して、以下のような推奨がなされています(表1)。

表1 自己免疫性肝炎の治療²⁾

薬物療法	推奨	使用について
副腎皮質ステロイド	<ul style="list-style-type: none"> ・第一選択 ・予後を改善することが確認されている (推奨度：1、エビデンスの強さ：A)	<ul style="list-style-type: none"> ・導入量の目安は0.6 mg/kg/日以上 ・初回投与時に治療反応性が良好だった場合、再燃時でも有効 ・急性発症症例においても通常のAIH同様に実施 ・重症症例では副腎皮質ステロイドパルス療法や肝補助療法などの特殊治療が奏効する場合があるが、エビデンスは確立されていない
アザチオプリン	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド抵抗例に適用 (推奨度：1、エビデンスの強さ：B)	<ul style="list-style-type: none"> ・導入の目安は1-2 mg/kg/日 ・副腎皮質ステロイドで繰り返し再燃する例では、本剤1-2 mg/kg/日の併用または変更を考慮 ・妊娠中の投与は、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
ウルソデオキシコール酸	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者や軽症例に適用 (推奨度：1、エビデンスの強さ：C)	<ul style="list-style-type: none"> ・導入の目安は600 mg/日 ・本剤のみで血清トランスアミナーゼ(ALT等)の持続正常化が得られない場合は副腎皮質ステロイド投与を考慮 ・妊娠中の投与は望ましくない

エビデンスの強さ：A(強)、B(中)、C(弱)、D(非常に弱い)
 推奨度：1.(強い)、2.(弱い)

2)より作成

急性肝炎様に発症する症例においても通常のAIH同様に副腎皮質ステロイド治療を行います。プロトロンビン活性40%以下またはプロトロンビン時間国際標準比1.5以上を示す例は予後不良であり、重症症例同様、肝移植も選択肢に入れた治療方針の検討が必要になります。

また同ガイドライン²⁾では、海外で報告されている免疫抑制薬としてミコフェノール酸モフェチル^{※1}を、次のように紹介しています。

- ・初回治療の患者に副腎皮質ステロイドとの併用で投与した場合、治療開始3カ月以内に69%の症例で肝機能検査値の改善が得られたと報告されている³⁾。
- ・最近のメタ解析では、プレドニゾロンとのミコフェノール酸モフェチル^{※1}の併用療法が、プレドニゾロンとアザチオプリンの併用療法よりも寛解導入率が高く2次治療としても提唱されている。
- ・副腎皮質ステロイドで寛解の得られない症例においても、ミコフェノール酸モフェチル^{※1}の内服を継続できた症例の80%以上で寛解が得られたことも報告されている。
- ・血球減少や消化器症状などの副作用に注意が必要である。
- ・我が国では臓器移植後の拒絶反応の抑制に使用されているが、自己免疫性肝炎に対しては保険適用外である。

なお、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等を投与する際には、HBVの再活性化のリスクがあることから、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン⁴⁾」に準拠した対策を行ってください⁵⁾。

※1: オブジーボ、ヤーボイ投与後に発現した肝機能障害に対してのミコフェノール酸モフェチル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^{2,5)}。

1) 医療情報科学研究所、病気が見える①消化器、2016年、株式会社メディックメディア

2) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021年)、2022年1月
https://minds.jcqh.or.jp/docs/gi_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf (2023年4月アクセス)

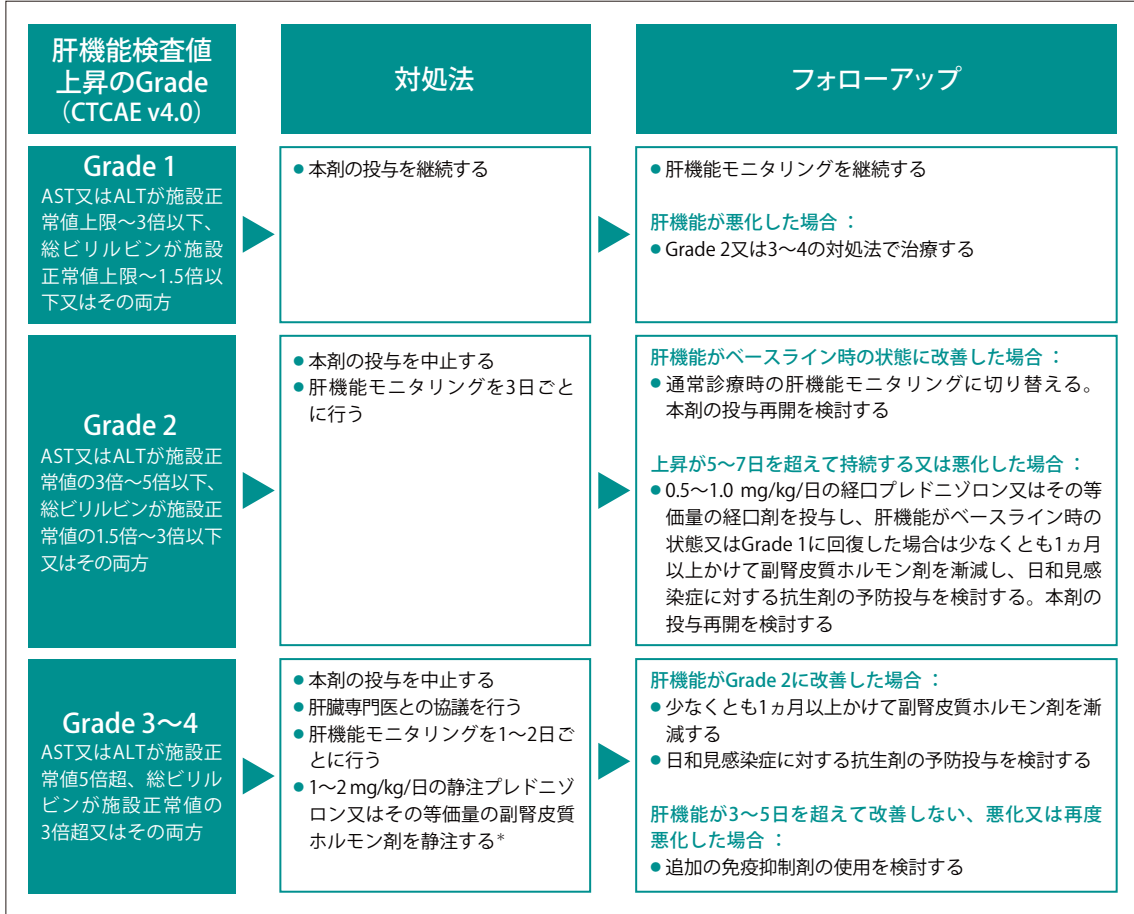
3) Zachou K, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43: 1035-1047

4) 日本肝臓学会: B型肝炎治療ガイドライン (第4版)、2022年6月 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2023年4月アクセス)

5) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ (ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

参考 | 図1 肝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)

*: Grade 4の肝炎に対して推奨される開始用量は静注プレドニゾンの2 mg/kg/日である。重症例においては、自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2016年v3、2020年)も参照すること。

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(ミコフェノール酸モフェチル^{※1} 1g 1日2回投与)の併用、それでも3~5日以内に反応が認められない場合は、ガイドラインに従い他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていました。

なお、投与後に発現した肝機能障害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: 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。

1) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オプジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

| 参考 | 対処法Q&A

Q1：自己免疫性肝炎の既往歴を有する患者へのオブジーボ、ヤーボイ投与は可能でしょうか。その際、気をつけるべき点は何でしょうか？

A：自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。まずは肝臓専門医にコンサルトし、自己免疫疾患の既往歴のある患者には慎重に投与してください。

Q2：オブジーボによる治療開始後、ASTおよびALTの上昇が継続したため、オブジーボの投与を延期しステロイド薬の投与を開始しましたが、改善がみられません。今後、どのように対処すればよいですか？

A：ステロイド治療で効果が得られない場合、ステロイドの増量または免疫抑制剤の投与を検討します。治験時のアルゴリズムでは、免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル^{※1} 1 g1日2回）の併用が設定されていました。ただし、オブジーボ投与後に発現した肝機能障害に対してのミコフェノール酸モフェチル^{※1}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⁾。

Q3：オブジーボによる治療開始後、ASTおよびALTの上昇が継続したため、オブジーボの投与を中止してステロイドの投与を開始しました。その結果、ASTおよびALTが改善したのですが、オブジーボの投与を再開してもよいでしょうか？

A：自己免疫性肝炎（AIH）の再燃を避けるためには、ステロイド投与量の漸減法が重要です²⁾。肝機能がベースライン時の状態またはGrade 1に回復した場合は、少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減します。その上で、肝機能がベースライン時の状態に改善した場合に、オブジーボの投与再開を検討してください。

Q4：抗がん剤治療中のHBV再活性化に関する報告³⁾がありますが、オプジーボ、ヤーボイ投与後、B型肝炎再活性化に注意する必要がありますか？

A：近年、免疫チェックポイント阻害薬によるB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化症例が報告され始め^{4,5)}、国内でもオプジーボ投与によるB型肝炎再活性化が2件確認されています（2023年2月28日現在）⁶⁾。しかし、現時点ではこれらの薬剤との関連性に明確なエビデンスは確立されていません。

通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドライン⁷⁾に関するエビデンスは十分ではないため、通常の免疫抑制・化学療法開始前に、HBVキャリアおよび既往歴患者をスクリーニングします。HBs抗原が陰性であっても、HBc抗体またはHBs抗体が陽性の場合はガイドラインに従った対応が望ましいと考えられます。HBs抗原陽性例は核酸アナログの投与等も含め肝臓専門医にコンサルトしてください⁷⁾。

また、有害事象治療において、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤等のHBV再活性化のリスクがある薬剤を使用する場合は、ガイドラインに準拠した対応が推奨されます。免疫抑制療法中にHBV再活性化がみられた場合は、免疫抑制剤は直ちに中止せず、肝臓専門医と連携し対応してください。

HBVキャリアへのオプジーボ、ヤーボイ投与開始、HBV既感染例への副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤投与時は、肝臓専門医にコンサルトしてください。

なお、日本臨床腫瘍学会による「がん免疫療法ガイドライン第3版」⁸⁾は、HBV、HCV感染例に対し免疫チェックポイント阻害薬を投与した際のリスクについて、「肝炎増悪/再活性化が2.8～5.3%に認められ、そのリスク因子はHBs抗原またはHBV-DNA陽性かつ抗ウイルス療法未施行例であることが挙げられている」と記載しています。

1) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オプジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

2) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年)、2022年1月
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf (2023年4月アクセス)

3) Yeo W, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(4): 605-611

4) Lake AC. AIDS. 2017; 31(15): 2115-2118

5) Pandey A, et AL. Case Rep Oncol Med. 2018; 2018 (5985131); 1-3

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

7) 日本肝臓学会: B型肝炎治療ガイドライン(第4版)、2022年6月 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2023年4月アクセス)

8) 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

参考 | 日本肝臓学会発信のB型肝炎治療ガイドライン¹⁾

本邦の『B型肝炎治療ガイドライン 第4版』¹⁾では、HBV再活性化の項で、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) について言及されています。なお旧版からの変更点として、HBs抗原陽性患者への核酸アナログの予防投与に関する推奨グレードが引き上げられ、投与しない症例に関する記載は削除されています。

以下に免疫チェックポイント阻害薬について言及したRecommendationの内容を掲載します。

免疫チェックポイント阻害薬【Recommendation】(免疫チェックポイント阻害薬の記載箇所のみ抜粋)

- 免疫チェックポイント阻害薬治療においては、免疫チェックポイント阻害薬そのものによる再活性化の可能性が報告されていること、および免疫関連副作用に対してステロイドを投与する可能性があるため、治療前にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインのフローチャートに基づいて対応することを推奨する(レベル5、グレードA)。
- HBs抗原陽性例に対して免疫チェックポイント阻害薬治療を行う際には、肝疾患の病期、HBV DNA量などから、肝炎発症のリスクがあると考えられる場合は核酸アナログを予防投与することを推奨する(レベル5、グレードA)。

〈エビデンスレベル〉5:症例報告、ケースシリーズ
〈推奨グレード〉A:行うよう強く勧められる

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P113
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html (2023年4月アクセス)

【注意】フローチャートについてはガイドラインをご参照ください。

1) 日本肝臓学会: B型肝炎治療ガイドライン(第4版)、2022年6月 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html (2023年4月アクセス)

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肝障害や胆管炎が報告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させていただけるよう、これまでに報告された症例の一部をCase Reportとしてまとめました。これらの知見を日常臨床の場でご活用いただけたら幸いです。

なお、肝関連有害事象の対処法については15ページをご参照ください。

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、発現した副作用の特徴を紹介するとともに、実際の肝機能検査値をグラフ化するなど、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。

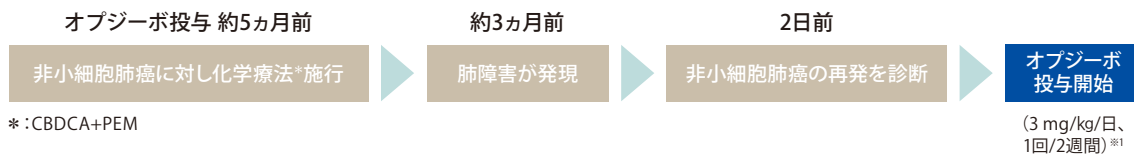
1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

3 臨床からの実例

症例① オブジーボ投与により肝胆道系酵素上昇をきたした症例

年齢、性別	70歳代、男性
原発	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(右上葉)
転移部位	リンパ節転移
合併症	腰椎すべり症、逆流性食道炎、前立腺肥大、副鼻腔炎、総胆管結石
既往歴	なし

治療歴



専門医からのコメント

本症例は、Grade 4の肝障害をきたし、ステロイドで回復した症例である。患者から自覚症状の訴えはなく、検査値異常にて肝障害を確認できた。定期的な検査データの確認が重要である。

※1: 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。

※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。

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

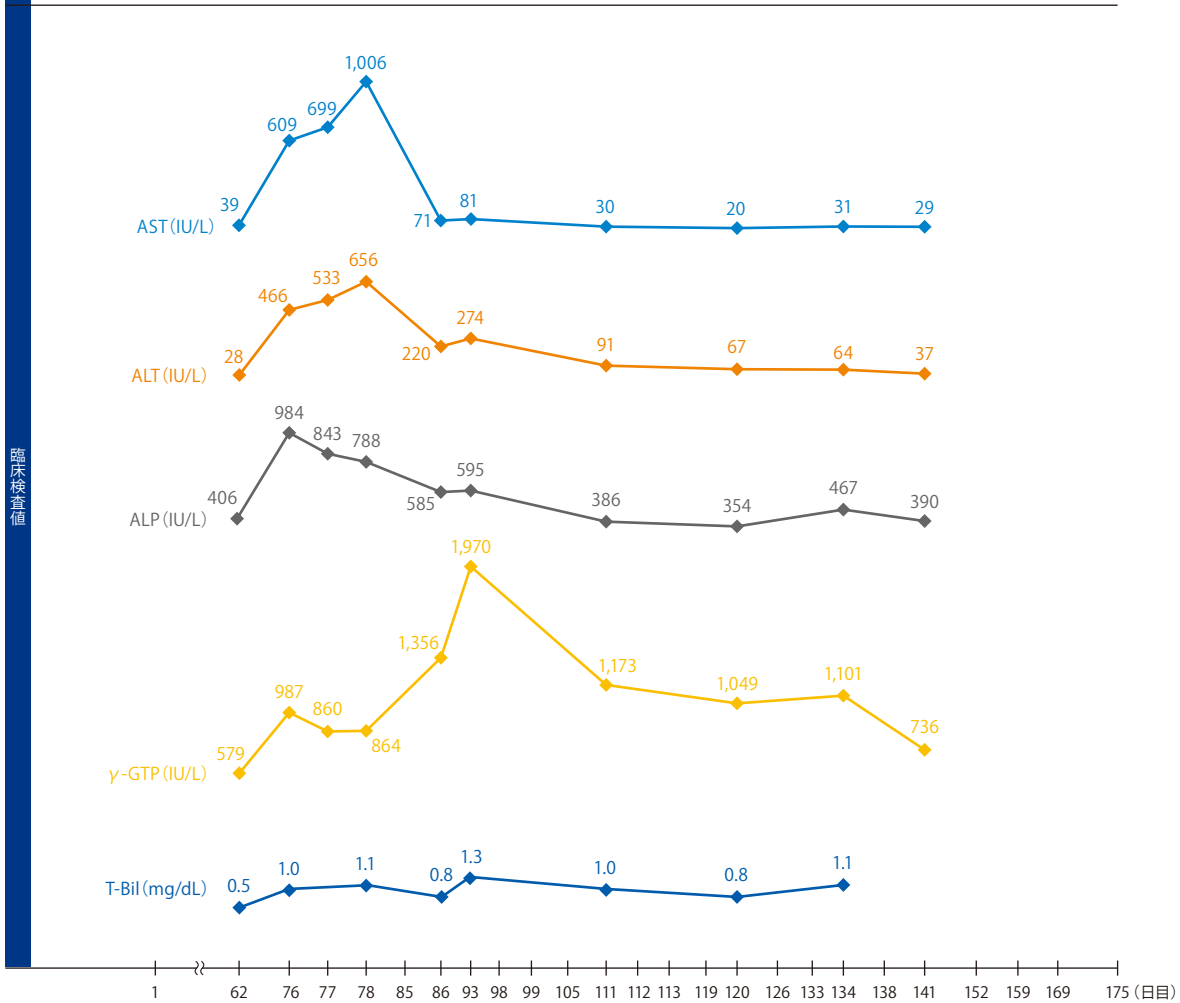
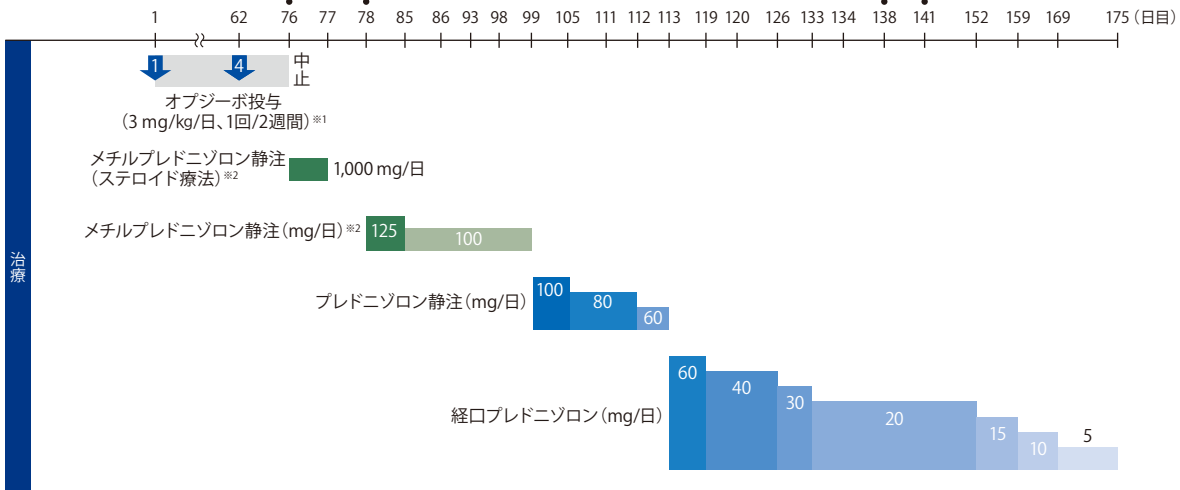
治療経過

臨床症状はないが、肝胆道系酵素上昇を認め、入院加療。
腹部CT、超音波診断検査にて異常なし

CTでは異常を認めず
HBs抗原：陰性 HBc抗体：陰性
HCV抗体：陰性 IgM-CMV検査：陰性

肝胆道系酵素上昇は回復

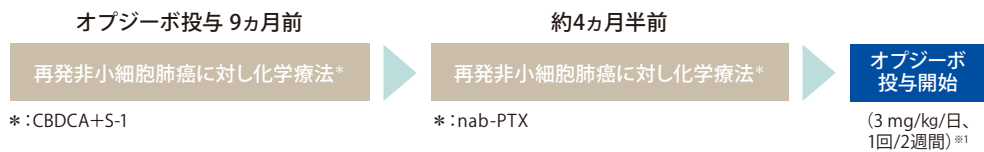
検査値の正常化



症例② オプジーボ投与により硬化性胆管炎を発症した症例

年齢、性別	80歳代、女性
原発	非小細胞肺癌(右上葉)
転移部位	リンパ節、頸部、腋窩リンパ節
合併症	高血圧、糖尿病、左脳出血後遺症、右脳出血、脂質異常症、右胸水貯留、心嚢水貯留
既往歴	なし

治療歴



専門医からのコメント

本症例は、硬化性胆管炎を発症した症例である。ステロイドのみでは回復に至らず、承認外使用のミコフェノール酸モフェチルにより症状の回復を認めた。

免疫チェックポイント阻害薬の治療では肝実質だけでなく、胆道系酵素においても検査値の確認が必要である。

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

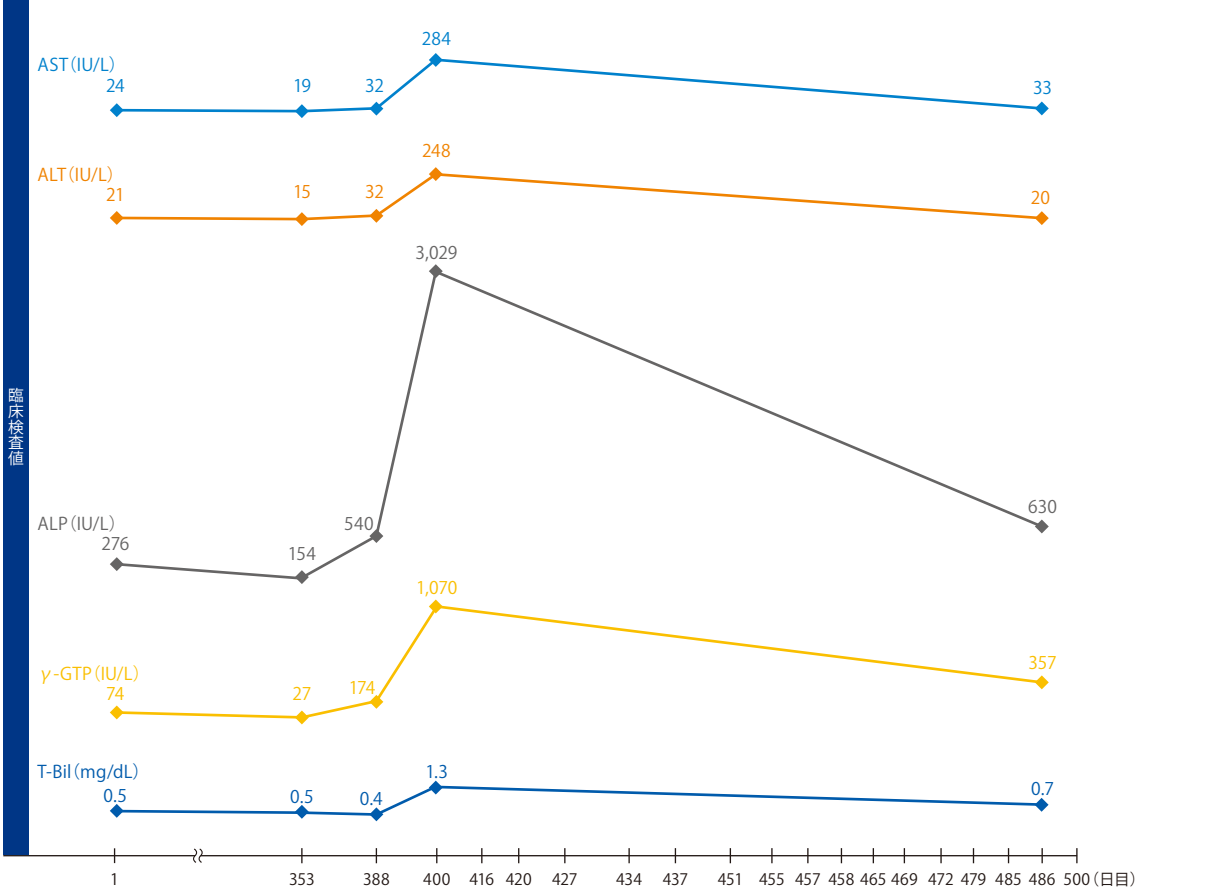
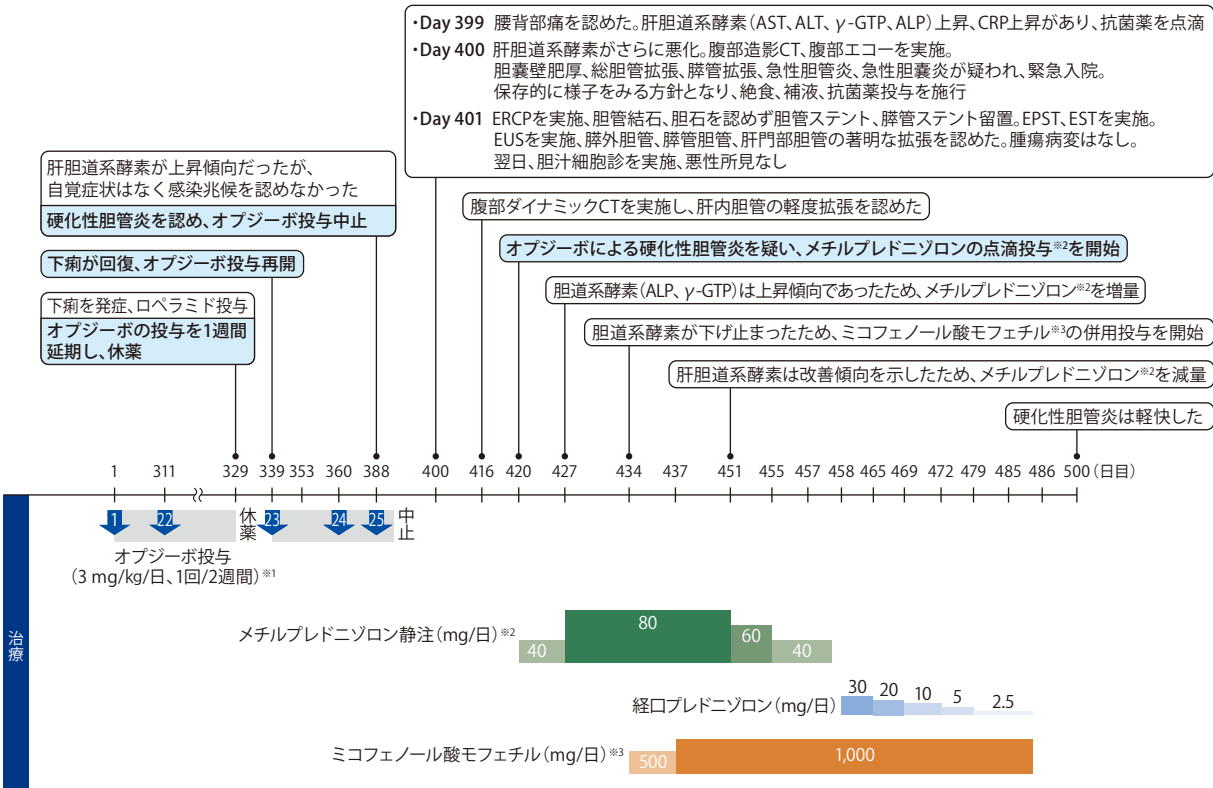
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」です。

※2: 国内承認外使用

※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。

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

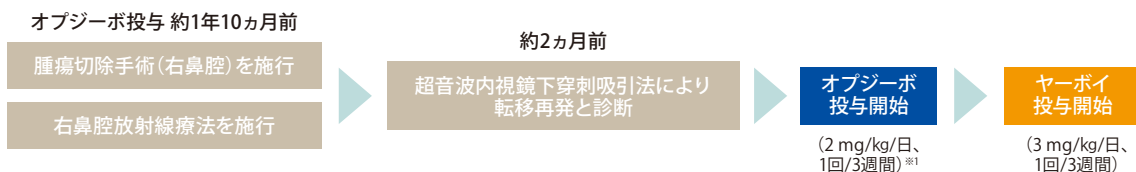
治療経過



症例③ オブジーボ投与終了後、ヤーボイ投与により肝機能障害を発症した症例

年齢、性別	50歳代、女性
原発	悪性黒色腫(鼻腔)
転移部位	腭転移
合併症	高血圧
既往歴	なし

治療歴



専門医からのコメント

本症例は、オブジーボ投与中に原疾患が増悪したためヤーボイへ治療変更し、投与後16日目に重篤な肝機能障害を発症した症例である。オブジーボからヤーボイへ変更した場合、最も影響を受ける臓器は肝臓であることが報告されている¹⁾。一般的に、併用療法における肝障害の発生頻度は単剤療法と比べて高くなる²⁾が、オブジーボからヤーボイに変更した場合も高率で肝障害が生じる可能性がある^{1,2)}ため、併用療法と同様の注意が必要である。本症例ではステロイドのみではコントロール不良で、承認外使用のミコフェノール酸モフェチルの追加により肝機能異常の改善が得られた。

※1: 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。

※2: 国内承認外使用

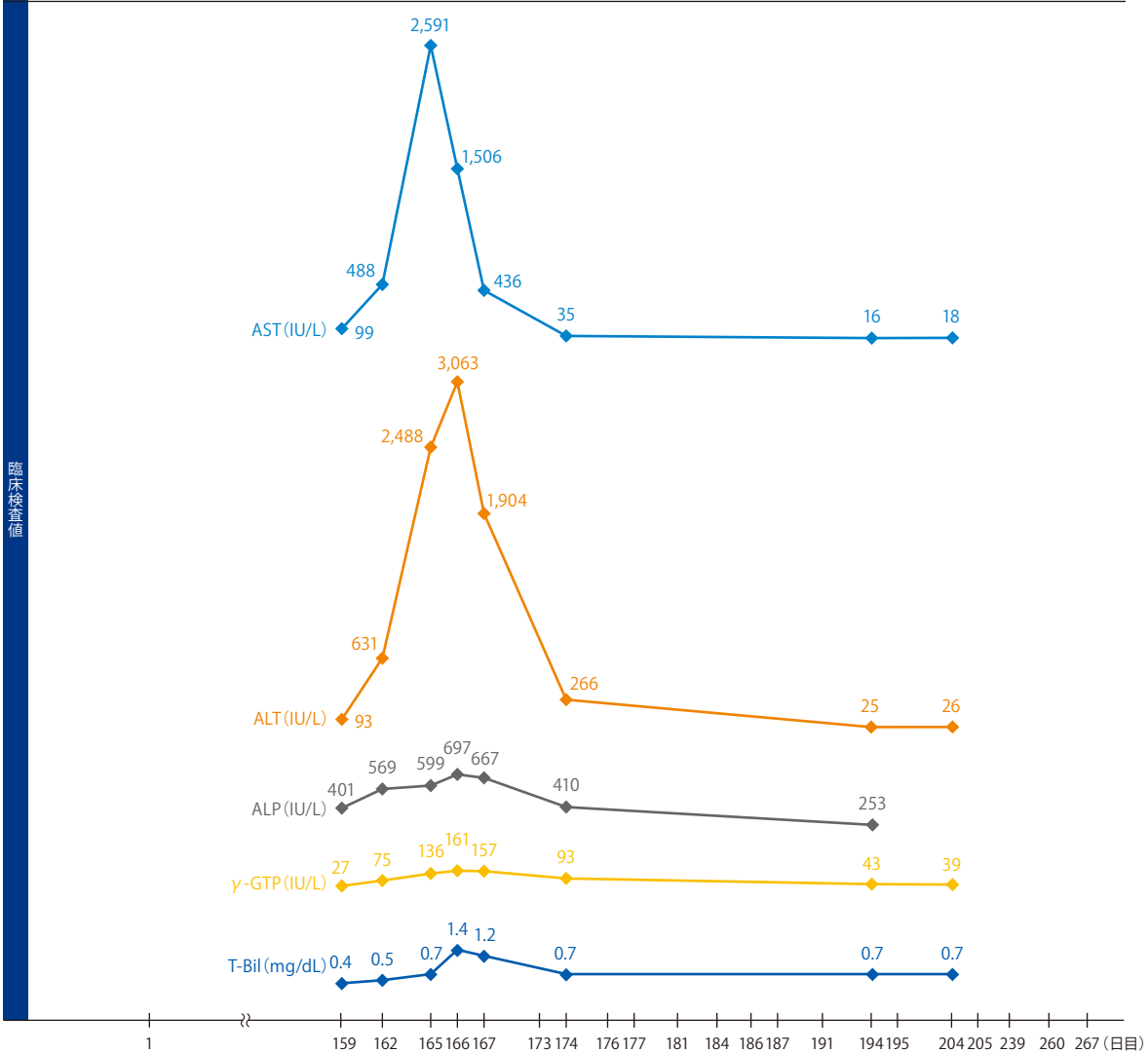
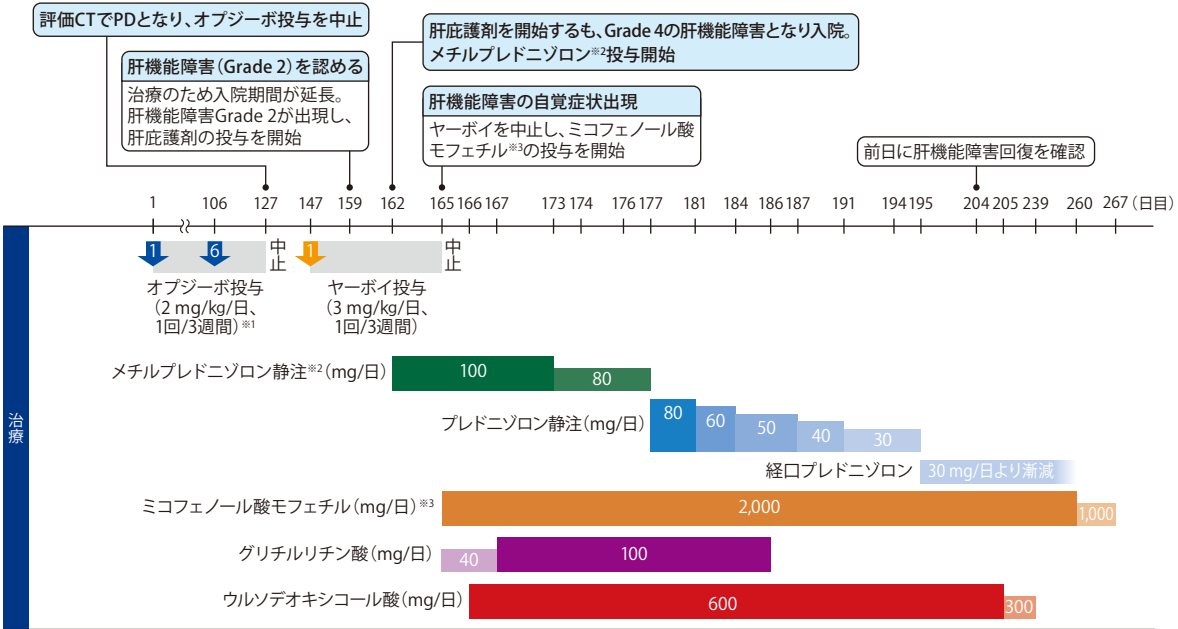
※3: ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制;腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植・ループス腎炎・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」です。

1) Fujisawa Y, et al. J Dermatol Sci. 2018; 89(1): 60-66

2) Larkin J, et al. N Engl J Med. 2015; 373(1): 23-34

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

治療経過

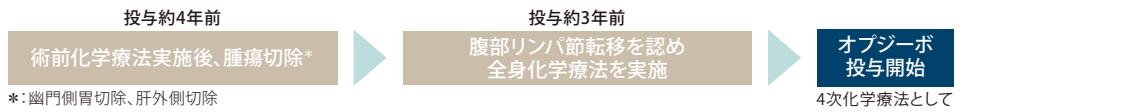


症例④ オプジーボ投与により胆管炎を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	肝、腹部リンパ節
原発	胃癌	合併症	耐糖能障害
肝炎ウイルス検査	HBs抗原:<0.01 IU/mL HBs抗体:0.22 mIU/mL HBc抗体:0.09 S/CO*		

*:カットオフ

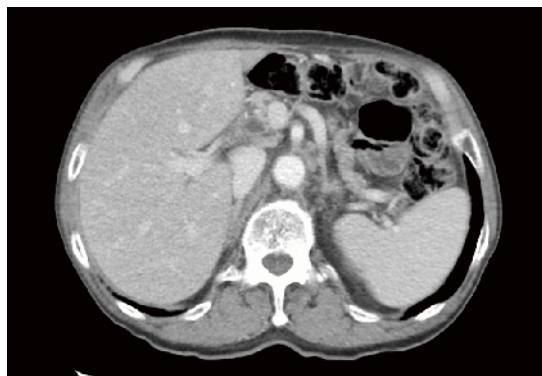
治療歴



*: 幽門側胃切除、肝外側切除

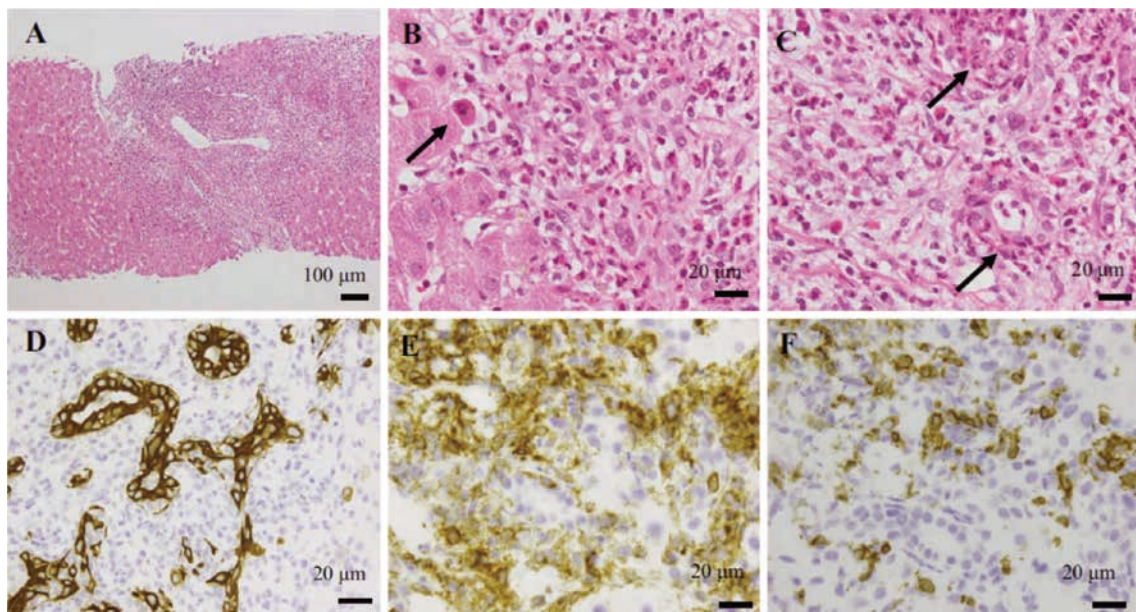
治療経過(画像所見)

図1 腹部CT所見 (Day 78)



軽度の肝外胆管拡張を認める

図2 肝生検の病理組織所見 (Day 107)



- A: HE染色。著明な炎症細胞浸潤を伴う門脈域の拡大
- B: HE染色。軽度のinterface hepatitis (矢印、好酸体) を伴う好酸球優位の混合性炎症細胞がびまん性に門脈域へ浸潤している
- C: HE染色。肝内胆管上皮層内への好酸球の浸潤 (矢印)
- D: 免疫組織化学染色 (CK7)。炎症細胞浸潤を認める門脈域内に軽度の細胆管反応を認める
- E, F: 免疫組織化学染色 (CD4, CD8)。門脈域にCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞が浸潤している

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

治療経過

黄疸や腹部症状はないが、血液検査にてGrade 3のALP上昇、Grade 2のγ-GTP上昇を認める。CT検査にて肝外胆管の軽度拡張を認めたが、肝内胆管の拡張や明らかな閉塞はなかった

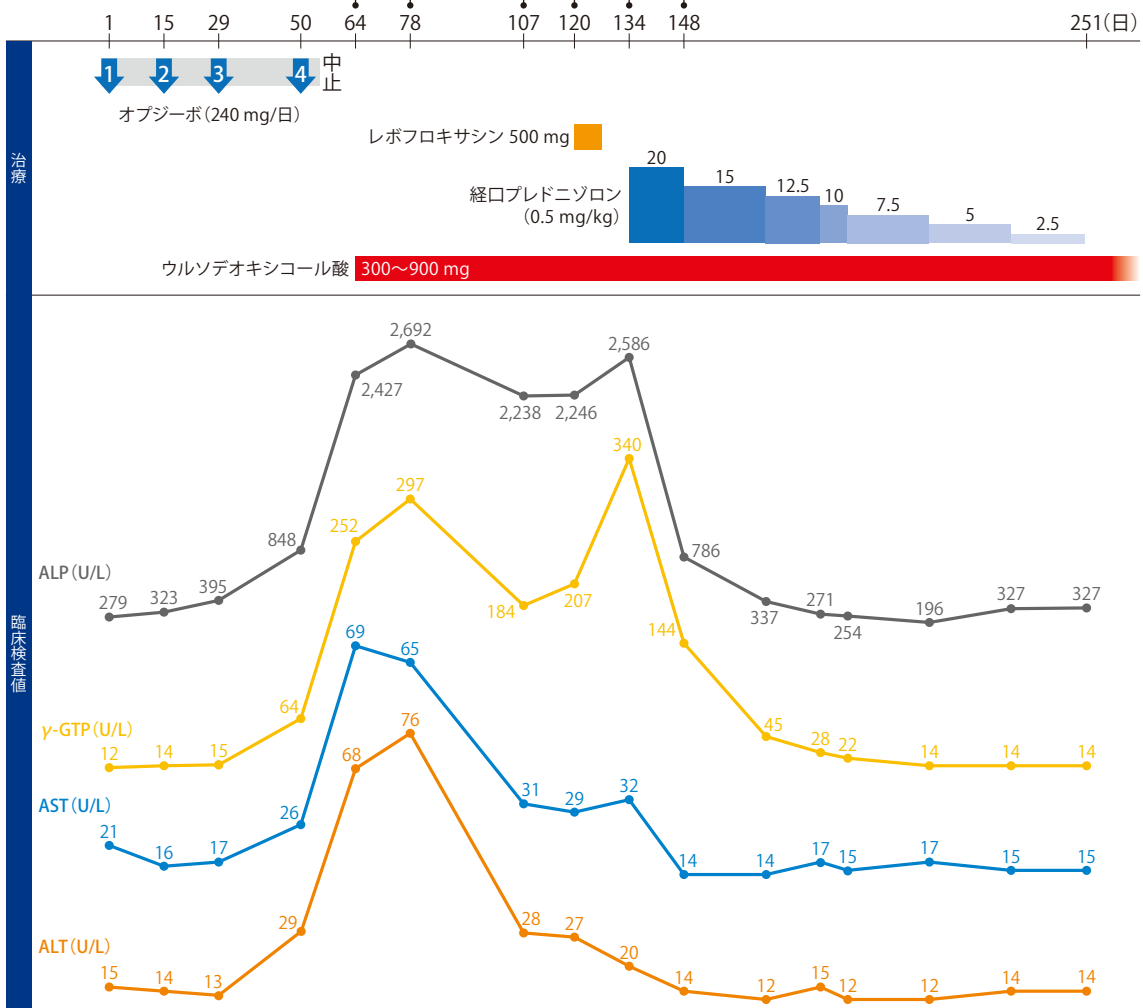
肝機能障害を認めウルソデオキシコール酸を投与開始。ウイルス性肝炎を疑い、B型肝炎ウイルス検査を実施

ALP、γ-GTP値が改善しないため肝生検実施

病理組織学的所見から胆道感染による胆管炎を疑い抗生剤投与開始

胆道系酵素レベルが改善しないため低用量にてプレドニゾン投与開始、開始後すぐに胆道系酵素レベルは低下

オブジーボに替わる化学療法を開始



担当医からのコメント

本症例は、オブジーボにより胆管炎を発症した症例である。耐糖能異常を有する患者であったため低用量のステロイドを投与したが速やかに改善し、再発胃癌に対する代替療法を開始することができた。

専門医からのコメント

本症例は4回目投与後に高度な胆道系酵素の上昇を認め、ステロイドで回復した症例である。患者から自覚症状の訴えはなく、検査値異常にて胆管炎が確認された。

免疫チェックポイント阻害薬の治療では、肝実質だけでなく、胆道系酵素においても定期的な検査データの確認が重要である。

症例提供: 旭川医科大学病院 内科(代謝・免疫・消化器・血液) 講師 澤田 康司先生
Sawada K, et al. Intern Med. 2019; 58: 1747-1752 をもとに作成

症例⑤ オプジーボ・ヤーボイ併用投与により肝障害を発症した症例

年齢、性別	30歳代、男性	合併症	特記事項なし
原発	悪性黒色腫(左頬部)	既往歴	特記事項なし
転移部位	多発皮下転移、リンパ節転移	飲酒	—
肝炎ウイルス検査	HBs抗原:陰性 HBs抗体:陰性	HbC抗体:未測定 HBe抗原:未測定	HBe抗体:未測定 HBV DNA:未測定

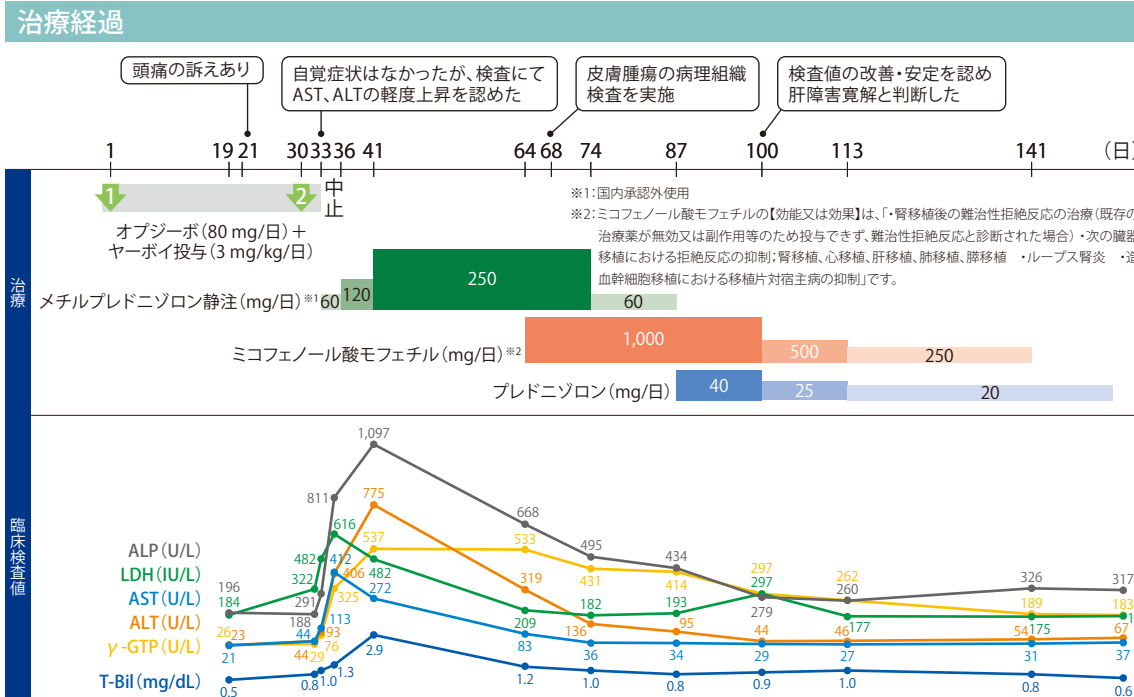
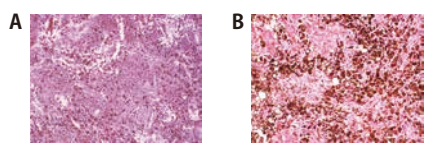


図1 皮膚腫瘍の病理組織所見

- A: オプジーボ・ヤーボイ併用療法実施前(併用療法開始38日前)
- B: オプジーボ・ヤーボイ併用療法実施後 (Day 68)
腫瘍内浸潤リンパ球の著明な増加を認める



担当医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの併用療法によりGrade 4の肝障害という非常に重症度の高い状態となったが、早期からのステロイド投与開始、ミコフェノール酸モフェチル^{※2}との併用等の対応で肝障害が回復した。

専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの併用療法により重篤な肝障害を発症した症例である。ステロイドのみでは回復に至らず、承認外使用のミコフェノール酸モフェチルとの併用により肝機能の改善が認められている。

併用療法では単剤に比べ肝障害が起こる頻度が高く、重症度も高い傾向があるため、定期的な検査値の確認と注意深いモニタリングが重要である。

症例提供: 国立大学法人東北大学病院 外来医長/東北大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科 講師 藤村 卓先生

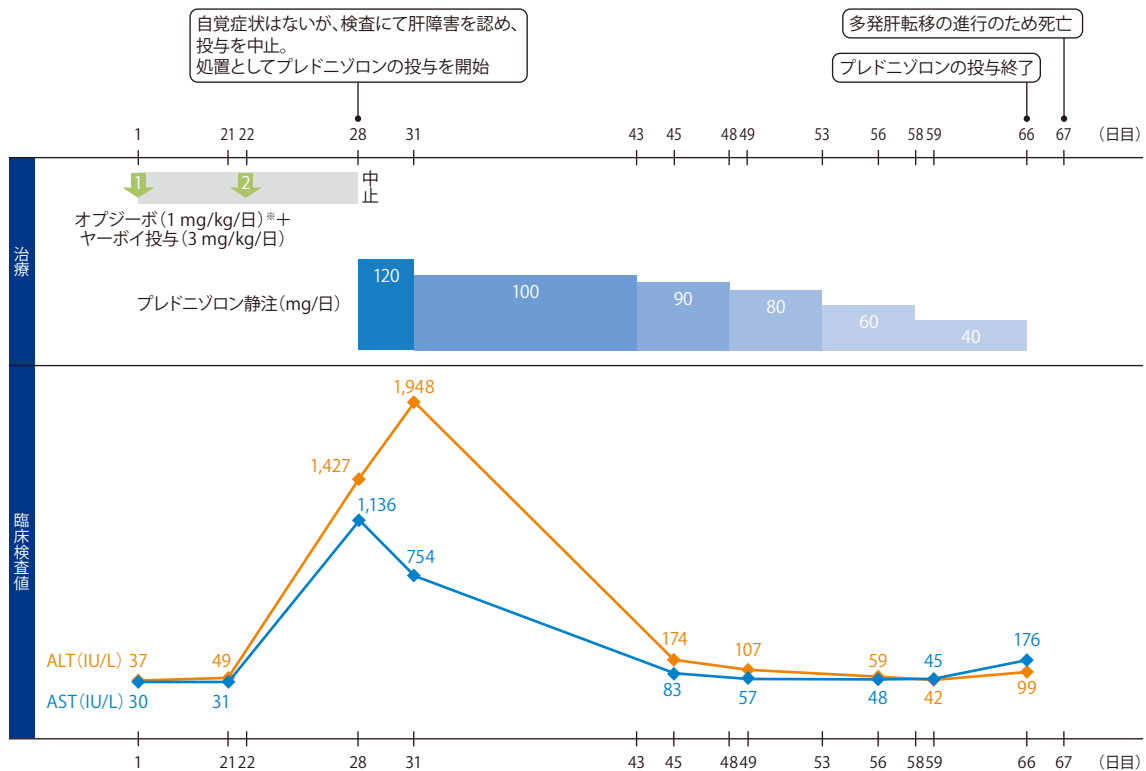
症例⑥ オプジーボ・ヤーボイ併用投与により肝障害を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性
原発	切除不能な悪性黒色腫(右大腿皮膚原発悪性黒色腫)
転移部位	多発骨転移、多発肝転移、軟部組織転移
合併症	不明
既往歴	不明

治療歴

不明

治療経過



専門医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの併用投与後に重篤な肝障害を発症した症例である。併用では単剤に比べ肝障害が起こる頻度が高く、重症度も高い傾向があるため注意が必要である。

今回、患者は無症状であったが検査値異常により発見、早期治療が行えた。

併用療法においては、症状の急速な進行を伴うことがあるため、より早期の段階で十分量のステロイドを用いて対応することが必要である。

※: オプジーボの国内で現在承認されている悪性黒色腫における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12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。」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
有効期間：36 箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	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

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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)
- 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)

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

6. 用法及び用量

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

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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

〈治療不能な進行・再発の胃癌〉

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

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

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

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

〈食道癌における術後補助療法〉

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

〈原発不明癌〉

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

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

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

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

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

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

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

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

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

* (悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

(オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年6月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 大腸炎(6.6%, 4.2%)、消化管穿孔(1.3%*, 0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%, 3.6%)

[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]
- 11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.8 間質性肺疾患

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