

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 9

重症筋無力症 筋炎 心筋炎

[重症筋無力症・筋炎 監修]

鈴木 重明 先生

慶應義塾大学医学部
神経内科 准教授・診療科副部長

[心筋炎 監修]

猪又 孝元 先生

新潟大学大学院
医歯学総合研究科 循環器内科学
主任教授・診療科長



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

重症筋無力症 筋炎 心筋炎

[重症筋無力症・筋炎 監修]

鈴木 重明 先生

慶應義塾大学医学部
神経内科 准教授・診療科副部長

[心筋炎 監修]

猪又 孝元 先生

新潟大学大学院
医歯学総合研究科 循環器内科学
主任教授・診療科長

Contents

重症筋無力症・筋炎

●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・6
検査一覧表	⑤
神経内科専門医にコンサルト／ 紹介するタイミング	⑥

●irAEの適切な対処法

① 診断方法	7・8
診断フロー	⑦
② 治療	9・10

心筋炎

●irAEの早期発見のために

① 病態	11・12
病態と臨床症状	⑪
② 関連する検査と特徴的な所見	13~15
検査一覧表	⑬
循環器内科専門医にコンサルト／ 紹介するタイミング	⑮

●irAEの適切な対処法

① 診断方法	16・17
鑑別すべき疾患	⑯
② 治療	18

● 参考	19~23
心臓関連有害事象の対処法アルゴリズム	⑲
がん免疫療法ガイドラインで示された 重症筋無力症・筋炎および心筋炎の管理	⑳
対処法Q & A	㉑

● 臨床からの実例	24~37
-----------	-------

重症筋無力症・筋炎

●irAEの早期発見のために

1 病態

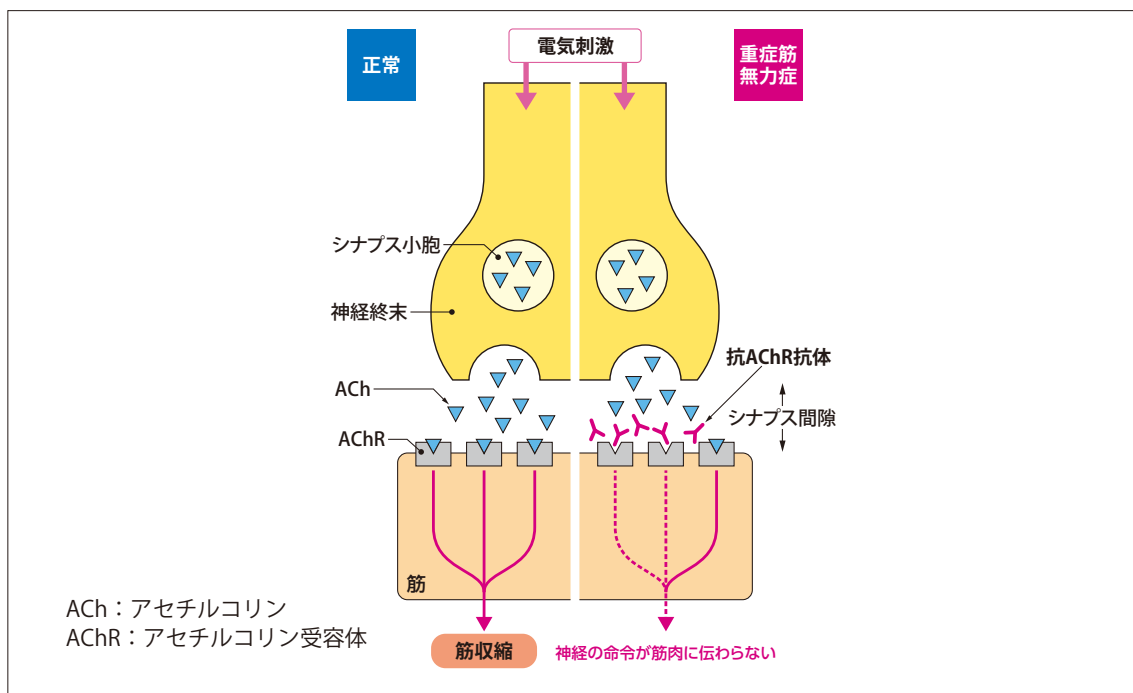
病態と臨床症状

■重症筋無力症

重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) は、末梢神経と筋肉の接合部における筋肉側の受容体が自己抗体が原因で破壊または減少し、刺激伝達障害が生じる自己免疫疾患です (図1)。自己抗体が標的とする分子には、アセチルコリン受容体 (AChR)、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) があり、本邦における重症筋無力症患者では抗AChR抗体陽性が約80～85 %、抗MuSK抗体陽性が約5 %¹⁾を占めています (8ページ 図2)。ただし、抗AChR抗体、抗MuSK抗体のいずれも陰性の場合があるので、診断に際しては注意が必要です。

重症筋無力症は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下とその日内変動性を特徴としています。初発症状としては眼瞼下垂や複視などの眼症状が最も多く、頸部や四肢の筋力低下、球症状 (構音障害、嚥下障害など)、呼吸困難なども発現します。重症筋無力症は、眼症状が主体の眼筋型と全身的な症状を呈する全身型に分けられ、診断時に眼筋型であった患者の約20 %が経過中に全身型に移行します¹⁾。

図1 重症筋無力症の病態



馬場元毅、脳神経症候イラストブック、2015年、株式会社学研メディカル秀潤社より改変

■筋炎

T細胞やマクロファージが正常な筋組織へ浸潤することによって起こる横紋筋の炎症を筋炎と呼びます。筋炎では筋肉の痛みやからだに力が入らない、発熱、飲み込みにくい、息苦しい、発疹などの臨床症状が発現し、臨床検査値ではクレアチンキナーゼ (CK) やミオグロビンなどの上昇が認められます。

オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬による筋障害には、重症筋無力症、筋炎、筋痛、無症候性のCK上昇、横紋筋融解症などが含まれます。日本臨床腫瘍学会から発表されたがん免疫療法ガイドライン²⁾では、国内外における各種報告を総合的に判断したところ、免疫チェックポイント阻害薬を使用したがん患者の1～3%に筋障害が出現すると考えられることが記載されています。

■オブジーボ、ヤーボイ投与による重症筋無力症

オブジーボまたはヤーボイの投与により起こる重症筋無力症の症状としては、疲労/倦怠感、食欲不振、呼吸困難、嚥下障害、易疲労性、近位筋の筋力低下、眼瞼下垂、複視などが報告されています³⁻⁶⁾。必ずしも眼症状が先行するとは限らず、発症時から全身的症状を呈することがあります。重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全をきたし、死に至った症例もあるため注意が必要です⁴⁾。また、国内市販後調査では、オブジーボによる重症筋無力症は一般的な重症筋無力症と比較して、顔面筋麻痺や嚥下困難、構音障害、呼吸困難など重症例に多い症状を呈する頻度が高かったと報告されています⁷⁾。

本邦では、オブジーボの投与後に重症筋無力症と心筋炎・筋炎を併発した症例が報告されており、その症例ではCK、心筋型クレアチンキナーゼ(CK-MB)の上昇、心電図異常が認められ、挿管を要する状態に至りました³⁾。国内市販後調査では、オブジーボによる重症筋無力症では一般的な重症筋無力症と比較してCK平均値が顕著に高く、筋炎・心筋炎の合併例が多かったとする報告がなされています。これら併発疾患にも注意してください。

なお、重症筋無力症はまれに心筋炎・筋炎を併発することがあります。そのような症例では抗横紋筋抗体である抗titin抗体、抗リアノジン受容体抗体、抗Kv1.4抗体がしばしば陽性となり、特に心筋炎を併発した症例では抗Kv1.4抗体が高率に検出されています⁸⁾。心筋炎・筋炎を併発すると、筋力低下の増悪や致死的な不整脈による突然死の原因となるため、適切な治療が必要です。その一方で、筋肉痛や筋脱力、CK上昇といった症状から横紋筋融解症と診断してしまう可能性があるため、注意が必要です。

オブジーボ、ヤーボイの投与により起こる重症筋無力症の詳細な発症機序は不明ですが、前臨床試験では抗CTLA-4抗体薬の投与により抗AChR抗体の産生が増加することが報告されています⁹⁾。また、一般的な重症筋無力症と比較して、オブジーボ投与による重症筋無力症は、抗AChR抗体陽性率は同様であったものの、抗体価が低かったとする報告もあります⁷⁾。一方、オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬が原因となった重症筋無力症では、抗横紋筋抗体がしばしば検出されています¹⁰⁾。

■オブジーボ、ヤーボイ投与による筋炎

オブジーボの投与による筋炎では、CKが8,000～10,000 IU/L台という著しい高値を示した症例が報告されています¹¹⁾。

オブジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下の「重要な基本的注意」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。

オブジーボ：重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 ヤーボイ：筋炎、心筋炎

- 1) 日本神経学会 監修、重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022、2022年、株式会社南江堂
- 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) Kimura T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1055-1058
- 4) Shirai T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 86-88
- 5) Liao B, et al. Neuro Oncol. 2014; 16: 589-593

- 6) Johnson DB, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: e122-e124

- 7) Suzuki S, et al. Neurology. 2017; 89: 1127-1134

- 8) 鈴木重明：臨床神経学, 52: 1312-1314, 2012

- 9) Wang HB, et al. J Immunol. 2001; 166: 6430-6436

- 10) Takamatsu K, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2018; 5: 1421-1427

- 11) 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

｜ 参考 ｜ 国内市販後調査で報告されたオブジーボ関連重症筋無力症の特徴¹⁾

鈴木らの国内市販後調査に基づく2年間の安全性データベースを用いた報告では、薬剤と無関係な重症筋無力症を対照として、オブジーボ (n=9,869) またはヤーボイ (n=408) 単剤治療を受けた患者10,277例におけるオブジーボあるいはヤーボイ関連の重症筋無力症の臨床的特徴が比較されました。その結果、オブジーボ治療群にのみ12例 (0.12 %) の重症筋無力症が確認されました。以下に、オブジーボ関連重症筋無力症 (nivoMG) の12例と、薬剤と無関係の重症筋無力症 (iMG) 105例で確認された事象を示します。なお有意差は、相対頻度の比較をカイ2乗検定、連続変数はMann-Whitney U検定を用いて検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとしています。

■合併症

nivoMGでは、筋炎4例 (33 %)、心筋炎3例 (25 %) の合併が認められ、うち1例は両方を併発していました。一方、iMGでは、筋炎の合併は1例 (1 %)、心筋炎の合併は確認されませんでした (いずれも $p < 0.001$)。

■自己抗体

抗AChR抗体は、nivoMGの10例 (83 %) およびiMGの82例 (78 %) で陽性が認められ、有意差はありませんでした ($p = 1.0$)。また抗MuSK抗体は、nivoMGでは確認されず、iMGの4例 (4 %) で陽性が確認され、有意差は認められませんでした ($p = 0.9$)。

■クレアチンキナーゼの増加

血清クレアチンキナーゼ (CK) は、nivoMGで $4,799 \pm 4,415$ IU/L、iMGで 119 ± 193 IU/L ($p = 0.003$) でした。

nivoMG: オブジーボ関連重症筋無力症
iMG: 薬剤と無関係の重症筋無力症

1) Suzuki S, et al. Neurology. 2017; 89: 1127-1134

② 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁴⁾

重症筋無力症

検査項目	基準値	所 見	検査のタイミング			
			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
自己抗体検査	血中抗AChR抗体	陰性			●	
	血中抗MuSK抗体	陰性			●	
神経筋接合部障害検査	眼瞼の易疲労性試験	患者に上方視を最大約1分程度まで続けさせ、眼瞼下垂が出現または増悪すれば陽性				●
	アイスパック試験	冷凍したアイスパックを2分間眼球に押し当て、眼瞼下垂が改善すれば陽性				●
	反復刺激試験	末梢神経に反復刺激(3 Hz、10回)を与え、第1刺激における複合筋活動電位(CMAP)の振幅に対する第4または第5刺激のCMAPの比率を減衰率と定義し、それが10 %以上になった場合を異常とする				●
	エドロホニウム試験	エドロホニウムを小分けに投与し、その都度、筋力回復があれば陽性				●
	単線維筋電図(SFEMG)	ジッター増大で異常				●

筋 炎^{2,3,5)}

検査項目	基準値	所 見		検査のタイミング			
		変動	備 考	担当医			専門医
				初回 投与前	定期 検査*	症状 出現時	確定 診断 検査
一般血液・生化学検査	WBC	3.3~8.6×10 ³ /μL	↑	●	●		
	CK	59~248 U/L (男性) 41~153 U/L (女性)	↑	●	●	●	
	アルドラーゼ	2.7~7.5 U/L	↑			●	●
	CRP	0.00~0.14 mg/dL	↑	●	●		
	ミオグロビン	60 ng/mL以下	↑			●	
	尿中ミオグロビン	10 ng/mL以下	↑			●	
画像検査	筋電図		筋原性変化が認められる				●
その他	筋炎関連自己抗体	陰性	30~40 %の患者で陽性を示す			●	●
	筋生検						●

*治療中のモニタリング項目

1) 日本神経学会 監修、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022、2022年、株式会社南江堂
2) 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

3) 櫻林郁之介ほか、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
4) 木村政勝ほか、医学と薬学、70: 421-428、2013
5) 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

神経内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・投与開始後、眼瞼下垂や複視、呼吸困難、嚥下障害、構音障害、易疲労性を伴う筋力低下などがみられる場合は、血液検査などを実施し、速やかに神経内科専門医に相談してください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボやヤーボイによる重症筋無力症の発現時期は初回投与後から複数回投与後までとさまざまです。また、初発症状として眼障害が最も多い一般的な重症筋無力症と異なり、早期から嚥下障害、息切れ/呼吸困難、筋力低下といった全身型の症状の発現が報告されています¹⁻³⁾。
- 本邦でオプジーボ初回投与後に重症筋無力症が発現した1例⁴⁾では、短期間の間に呼吸困難感から気管挿管を要する状態にまで進行しているため、急速な増悪に注意が必要です。
- 重症筋無力症を疑う症状を認めたら、速やかに病原性自己抗体検査を行い、神経内科専門医にコンサルトしましょう。

1) Shirai T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 86-88

2) Liao B, et al. Neuro Oncol. 2014; 16: 589-593

3) Johnson DB, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: e122-e124

4) Kimura T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1055-1058

●irAEの適切な対処法

1 診断方法 診断フロー

重症筋無力症の診断は、症状、検査所見、生理学的所見に基づき行います。**表1**に示す症状のうち1つ以上が認められ、自己抗体（抗AChR抗体、抗MuSK抗体）のいずれかが陽性の場合、あるいは症状が1つ以上あり、神経筋接合部障害を示す生理学的所見が認められ、かつ他の疾患が鑑別された場合に重症筋無力症と診断されます（definite）。また症状が1つ以上あり、血漿浄化療法が有効で、他疾患が鑑別できれば重症筋無力症が強く疑われます（probable）（**8ページ 図1**）¹⁾。

重症筋無力症の診断では自己抗体の検出がポイントとなりますが、抗AChR抗体、抗MuSK抗体ともに陰性のダブルセロネガティブ症例も存在するので注意が必要です（**8ページ 図2**）。その他、抗横紋筋抗体（抗titin抗体、抗リアノジン受容体抗体、抗Kv1.4抗体など）も重症筋無力症との関連が報告されており、特に胸腺腫合併重症筋無力症で陽性率が高いと言われています。抗横紋筋抗体は、重症筋無力症に心筋炎・筋炎を合併した症例や、オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬に関連した重症筋無力症でも高率に検出されます^{2,3)}。

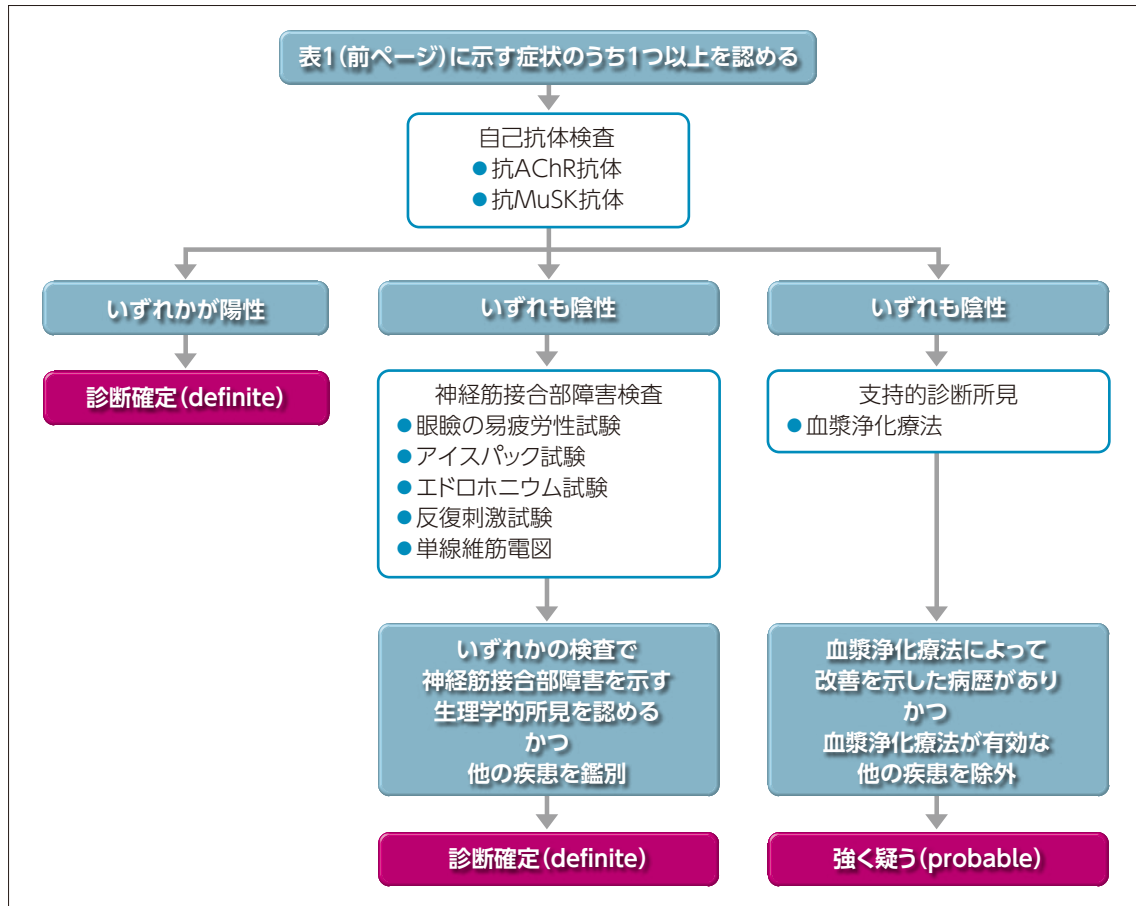
表1 重症筋無力症診断基準2022¹⁾

A. 症状
(1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 ＜補足＞上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病原性自己抗体
(1) 抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性 (2) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性
C. 神経筋接合部障害
(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスパック試験陽性 (3) エドロホニウム（テンシロン）試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 支持的診断所見
血漿浄化療法によって改善を示した病歴がある。
E. 判定
Definite: 以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) Aの1つ以上、Bのいずれかが認められる。 (2) Aの1つ以上、Cのいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。 Probable: Aの1つ以上、Dを認め、血漿浄化療法が有効な他の疾患を除外できる。

（注）Cの各手技についてはガイドラインを参照

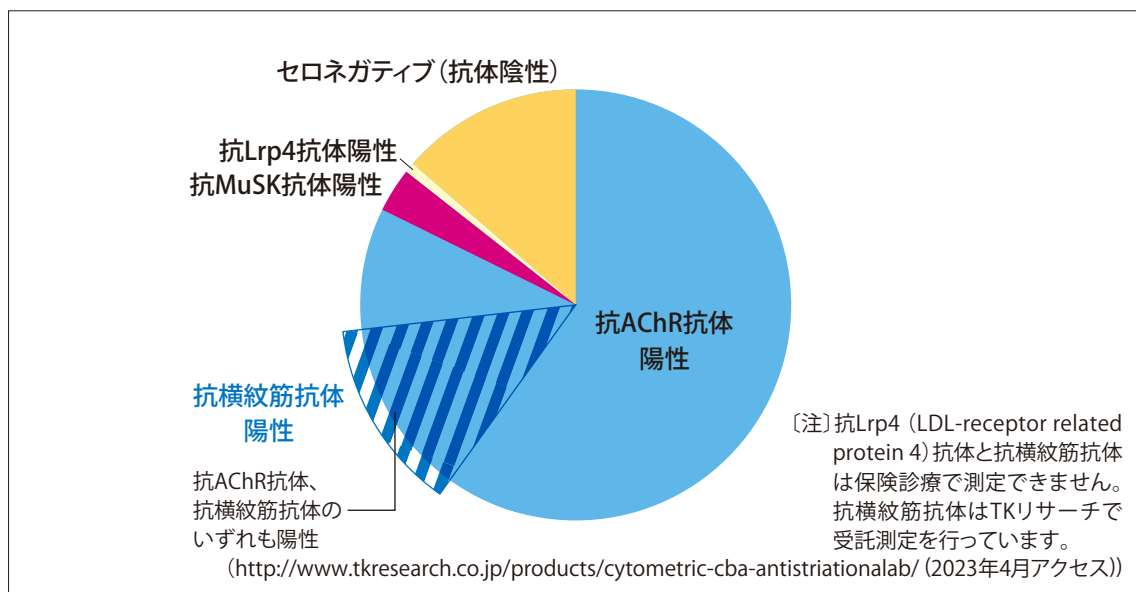
「日本神経学会 監修: 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. p.21, 2022, 南江堂」より許諾を得て転載。

図1 重症筋無力症の診断と検査



1) より作図

図2 慶應義塾大学病院に通院中の重症筋無力症患者424例の自己抗体の検出結果



1) 日本神経学会 監修、重症筋無力症／ランパート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022、2022年、株式会社南江堂

2) 鈴木重明：臨床神経学，52：1312-1314，2012

3) Takamatsu K, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2018; 5: 1421-1427

2 治療¹⁻⁴⁾

20ページの表1を参考にして、適切な処置を行ってください。

- 筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CKの上昇、心電図異常、血中および尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、オブジーボやヤーボイの投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 抗コリンエステラーゼ薬の投与、ステロイドの投与（初期増悪に注意）、免疫抑制剤の投与、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法等を検討してください。
- 重症筋無力症と筋炎は両者の鑑別が難しい場合が多く、同じ対応をとるのが現実的です。Grade 1では対症療法を行い、Grade 2ではステロイドの全身投与を考慮します。Grade 3以上では直ちにステロイドの全身投与を開始してください。
- 呼吸困難がある場合には、必要に応じて挿管を検討してください。
- 心筋炎の有無について評価を行い、必要に応じて循環器内科医と協議してください。

一般的な重症筋無力症の治療法を表1に示します。重症筋無力症は自己免疫疾患であるため免疫治療が基本となります。重症筋無力症に対するステロイドの有効性を検証するランダム化比較試験はありませんが、実臨床ではスタンダード治療として広く受け入れられています。また、ステロイド治療の開始時期についてのエビデンスは限られていますが、通常、ステロイドは早期から使用されています。ステロイドパルス療法^{*1}は効果発現が早いとされますが、一過性の初期増悪を伴うため、注意が必要です³⁾。

表1 重症筋無力症の主な治療法

主な治療法		使用される薬剤/用法
経口免疫療法	経口ステロイド	プレドニゾロン
	免疫抑制剤	タクロリムス シクロスポリン
非経口免疫療法	ステロイドパルス療法 ^{*1}	メチルプレドニゾロン静脈内大量投与 ^{*2}
	血漿浄化療法	単純血漿交換療法 二重膜濾過血漿交換療法 免疫吸着療法
	免疫グロブリン静注療法	免疫グロブリン製剤
対症療法	抗コリンエステラーゼ薬	ピリドスチグミン アンペニウム など
	ナファゾリン点眼液 ^{*2}	
難治性重症筋無力症に対して	分子標的治療薬	エクリズマブ ラブリズマブ ^{*3} 、エフガルチギモド ^{*3} など

3)より作表

日本臨床腫瘍学会から発表されたがん免疫療法ガイドライン²⁾では、Grade 3以上の場合、オブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬を永続的に中止し入院治療を判断すること、ステロイド全身投与を直ちに開始し、改善が認められない場合や悪化した場合は免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法^{*1}、血漿浄化療法、カルシニューリン阻害薬を考慮すること、心筋炎の有無を評価し、必要に応じて循環器内科医と協議することなどが紹介されています。

*1:重症筋無力症においてステロイドパルス療法は正式な保険適用を有しない

*2:国内承認外使用

*3:文献³⁾に記載はないが、エフガルチギモドは2022年1月に「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)」を効能又は効果として、またラブリズマブは2022年8月に「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)」を効能又は効果として製造販売承認を受けているため追記している

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。

本邦におけるオブジーボの市販後調査で報告された、重症筋無力症12例に対する免疫療法の実際を表2に示します⁵⁾。

表2 オブジーボ国内市販後調査で重症筋無力症症例に実施された免疫療法の実際

症例	主な治療法	転帰 ²⁾	症例	主な治療法	転帰 ²⁾
1	経口ステロイド ^{*1}	薬理学的寛解、投与再開	7	免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法 ^{*2,3}	死亡
2	経口ステロイド ^{*1}	仕事に支障がない程度の軽微症状	8	経口ステロイド ^{*1} 、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法 ^{*2,3}	寝たきり、不変
3	経口ステロイド ^{*1}	仕事に支障がない程度の軽微症状	9	経口ステロイド ^{*1} 、ステロイドパルス療法 ^{*2,3}	改善
4	経口ステロイド ^{*1}	薬理学的寛解、投与再開	10	経口ステロイド ^{*1} 、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法 ^{*2,3}	死亡
5	免疫グロブリン静注療法	改善	11	経口ステロイド ^{*1} 、ステロイドパルス療法 ^{*2,3}	改善
6	経口ステロイド ^{*1} 、免疫グロブリン静注療法	改善	12	経口ステロイド ^{*1} 、免疫グロブリン静注療法	改善

*1: プレドニゾン使用

*2: メチルプレドニゾン使用

*3: 重症筋無力症においてステロイドパルス療法は正式な保険適用を有しない

5) より作表

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。

1) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ (ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成
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) 日本神経学会 監修、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022、2022年、株式会社南江堂
4) 村井弘之: 医学のあゆみ、255: 461-465、2015
5) Suzuki S, et al. Neurology. 2017; 89: 1127-1134

心筋炎

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

T細胞やマクロファージが正常な筋組織へ浸潤することによって起こる横紋筋の炎症が「筋炎」であり、炎症の首座が心筋の場合に「心筋炎」と呼びます。心筋炎は発症様式や時間経過により、急性心筋炎、慢性活動性心筋炎、慢性心筋炎、慢性炎症性心筋症、心筋炎後心筋症に分類され、急性心筋炎の中で血行動態の破綻を急激にきたして致死的経過をとるものを「劇症型心筋炎」と表現します¹⁾。

一般的な心筋炎は、感冒様症状（悪寒、頭痛、発熱、筋肉痛、全身倦怠感など）や消化器症状（食欲低下、悪心、嘔吐、下痢など）が先行し、その後、心症状（心不全兆候や胸痛、心ブロックや不整脈など）が発現します。臨床検査値では、CRPの上昇やAST、LDH、心筋型クレアチンキナーゼ（CK-MB）、心筋トロポニンなどの心筋構成蛋白の血中濃度が一過性に上昇します¹⁾。

心筋炎の病因は、感染性・非感染性に大別されます。感染性の多くはウイルスへの感染により発症し、非感染性としては薬物・ワクチンを含む化学物質や放射線などが原因の場合もあります¹⁾。

■ オブジーボ、ヤーボイ投与による心筋炎

オブジーボ、ヤーボイの投与による心筋炎では、倦怠感、動悸、呼吸困難、末梢または全身浮腫などの発現が報告されています^{2,3)}。臨床検査値では、心筋トロポニン値やCK-MBの上昇、心電図異常、左室駆出率の低下などが認められています^{2,3)}。オブジーボ、ヤーボイを含む免疫チェックポイント阻害薬による心毒性を検討した後ろ向き研究では、症状として呼吸困難、動悸、うつ血性心不全が高頻度で出現し、心毒性の種類としては、左室収縮機能不全、心房細動、心室性不整脈、伝導障害が観察されています⁴⁾。

オブジーボ、ヤーボイの投与による心筋炎の発症機序の詳細は不明ですが、PD-1には心筋を保護する作用があると考えられており⁵⁾、オブジーボの投与によってPD-1の作用が阻害された結果、心筋炎を発症する可能性が示唆されています²⁾。また、心筋炎は症状が非特異的であり、正確な発生頻度は不明ですが、オブジーボなどの抗PD-1抗体薬と、ヤーボイなどの抗CTLA-4抗体薬の併用療法は心血管障害の発症率を高めると考えられています⁶⁾。Johnsonらの報告では、オブジーボ・ヤーボイ併用投与後に致死性の心筋炎を発症した症例を紹介するとともに、オブジーボ、ヤーボイまたはその両方を投与された20,594例中18例(0.09%)で薬剤関連の心筋炎が生じ、併用投与群では、オブジーボ単独投与群と比較して重度の心筋炎がより頻繁に生じたとの結果が示されています(0.27% vs 0.06%、 $p < 0.001$)⁷⁾。

オブジーボ・ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎は、神経・筋・関節障害を合併することが多く、25%の症例で筋炎を、11%の症例で重症筋無力症を合併したと報告されています⁸⁾。またこれらの合併は、筋力低下の増悪や致死性不整脈による突然死の原因となることがあります⁹⁾。免疫チェックポイント阻害薬による致死的な有害事象の発現について検討したメタアナリシスでは、オブジーボ・ヤーボイ併用投与後の致死的な有害事象として大腸炎が最も多く、次いで心筋炎が多かったと報告されています。本邦では、オブジーボの投与後に心筋炎と筋炎、筋無力症クリーゼを併発した症例が報告されています。その症例では心筋炎の症状が発現した後に筋無力症クリーゼをきたしており、無症候性に存在していた抗AChR抗体がオブジーボ投与によって増加したと考えられています¹⁰⁾。

心筋炎の好発時期は免疫チェックポイント阻害薬投与開始の約1ヵ月後で、約8割の症例は3ヵ月以内に発症しますが、投与開始5ヵ月以降に生じる遅発性の症例も散見されます^{8,11)}。また、致死率は25～50%と考えられています¹²⁾。

オブジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下の「重要な基本的注意」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。

オブジーボ：重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 ヤーボイ：筋炎、心筋炎

- 1) 日本循環器学会、2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン、2023年
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf (2023年4月アクセス)
- 2) Tadokoro T, et al. Circ Heart Fail. 2016; 9: e003514
- 3) Heinzerling L, et al. J Immunother Cancer. 2016; 4: 50
- 4) Escudier M, et al. Circulation. 2017; 136(21): 2085-2087
- 5) Tarrio ML, et al. J Immunol. 2012; 188: 4876-4884
- 6) 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
- 7) Johnson DB, et al. N Engl J Med. 2016; 375(18): 1749-1755
- 8) Moslehi JJ, et al. Lancet. 2018; 391(10124): 933
- 9) 鈴木重明：臨床神経学, 52: 1312-1314, 2012
- 10) Kimura T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1055-1058
- 11) Mahmood SS, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1755-1764
- 12) Palaskas N, et al. J Am Heart Assoc. 2020; 9(2): e013757

② 関連する検査と特徴的な所見

検査一覧表¹⁻⁵⁾

心筋炎の初期段階では、軽微な異常しかみられず、ベースラインと比較しなければ早期診断が困難な場合があります。そのため、オプジーボ、ヤーボイの投与開始前には心電図と心筋トロポニンを測定し、BNPやNT-proBNP、心エコー検査も施行しておくことが望ましいでしょう¹⁾。また心筋炎の好発時期である免疫チェックポイント阻害薬投与開始から3ヵ月²⁾の間は、各サイクルの投与前に毎回、その後は3サイクルごとに心電図・心筋トロポニン検査の施行を考慮してください^{1,3)}。

検査項目	基準値 ⁵⁾	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	
一般血液・生化学検査	WBC	3.3～8.6×10 ³ /μL	↑	●	●		
	CRP	0.00～0.14 mg/dL	↑	●	●		
	LDH	124～222 U/L	↑	●	●		
	AST	13～30 U/L	↑	●	●	●	●
	CK	59～248 U/L (男性) 41～153 U/L (女性)	↑	●	●	●	
	CK-MB	5.0 ng/mL以下	↑			●	
	心筋トロポニンT	0.014 ng/mL以下	↑	●	(●)	●	
	心筋トロポニンI	0.1 ng/mL未満					
	BNP	18.4 pg/mL以下	↑	●		●	
画像検査	NT-proBNP	55 pg/mL以下	↑				
	胸部X線		心拡大や肺うっ血像を認めることがある			●	
	心電図		ST-T変化が最も多くみられる。PQ間隔の延長やQRS幅の延長は重要な悪化徴候となる ¹⁾ 。ICIによる心筋炎発症時に89 %の症例で異常を呈したとの報告がある ²⁾	●	●	●	
	心エコー		炎症部位に一致した壁肥厚と壁運動低下、心腔の狭小化、心膜液貯留が特徴的。初期には異常のない症例も半数程度あり ²⁾ 、心エコー正常でも心筋炎は否定できない ¹⁾			●	
	心臓MRI		ガドリニウム造影CMRによりシモネードに加えてT1早期の強調画像や、遅延造影において信号強度の増強、T2強調画像など、炎症部位に一致した浮腫像が診断に有用				
	核医学検査		ガリウム-67の心筋集積は大型単核細胞の浸潤像を反映しており特異性が高いが感度はあまり高くない。FDG-PETの心筋集積は、感度が高いが特異度に問題が残る。撮影前の糖質制限が必要である				●
その他	心臓カテーテル検査 (心筋生検)		病理学的確定診断が可能 ^{1,3)} 。病状が許せば診断的価値が高く、なるべく早期に行う				●

*治療中のモニタリング項目

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) Mahmood SS, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1755-1764

3) 日本循環器学会、2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン、2023年
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf
(2023年4月アクセス)

4) 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

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

参考 | 心筋炎を惹起するウイルス¹⁾

ウイルス性心筋炎を除外するため、ウイルス抗体価（ペア血清）やPCR法により心筋内ウイルスゲノム検出を試みることがある。

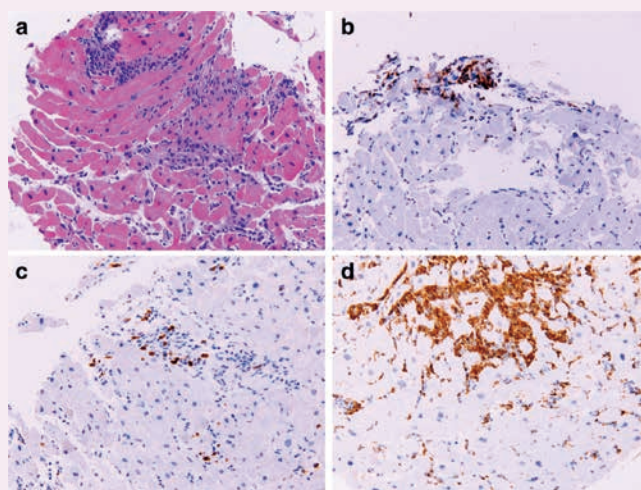
心筋炎を惹起するウイルス

ウイルス科	ウイルス属
ピコルナウイルス	エンテロウイルス（コクサッキーAおよびB群、エコーウイルス、ポリオウイルス） A型肝炎ウイルス
オルソミクソウイルス	A型インフルエンザ B型インフルエンザ
パラミクソウイルス	RSウイルス ムンプスウイルス 麻疹ウイルス
フラビウイルス	C型肝炎ウイルス デング熱ウイルス 黄熱病ウイルス
トガウイルス	風疹ウイルス チクニングニアウイルス
ラブドウイルス	狂犬病ウイルス
レトロウイルス	HIVウイルス
ポックスウイルス	ワクチニアウイルス
ヘルペスウイルス	帯状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス EBウイルス
アデノウイルス	アデノウイルス
パルボウイルス	パルボウイルス

日本循環器学会ほか、急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009年改訂版）、2009年

参考 | ヤーボイ投与後に心筋炎を発現した症例の画像所見

心筋生検の病理組織所見²⁾



- リンパ球性心筋炎を発現した症例。
- (a) 心筋障害を伴う斑状のリンパ球浸潤 (HE染色)
 - (b) 炎症細胞浸潤部位におけるCD3⁺T細胞 (茶色の部位) (IHC染色)
 - (c) 炎症細胞浸潤部位におけるCD8⁺T細胞 (IHC染色)
 - (d) 心筋炎症部位におけるCD68⁺マクロファージ (IHC染色)

1) 日本循環器学会ほか、急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009年改訂版）、2009年
https://jscvs.or.jp/wp-content/uploads/2020/06/JCS2009_izumi_h.pdf (2023年4月アクセス)

2) Heinzerling L, et al. J Immunother Cancer. 2016; 4: 50

循環器内科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・心エコー、心電図、血液検査で心筋炎を疑う所見が認められた場合や、急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症など）を疑う場合には、速やかに循環器内科専門医へ相談してください。また筋炎等を合併することがありますので、筋肉痛や四肢の筋力低下などの所見が認められた場合には、速やかに神経内科専門医へ相談してください。



専門医からのメッセージ

- 心筋炎は初期症状が軽微でも急速に劇症化することがあります。劇症化すると死亡率が高いため、いかに初期段階で治療を開始できるかが重要です。
- オブジーボによる治療中に呼吸困難や胸痛、胸部不快などの症状が発現したら、心筋炎の可能性を念頭において、心エコーや心電図、血液検査を行い、心筋炎を疑う所見を認めたら速やかに循環器内科専門医に相談してください。

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

irAE心筋炎の診断は、虚血性心疾患や他の原因による心筋炎を除外し、表1の診断基準案を参考に行ってください¹⁾。なお、治療開始の遅れは予後不良因子²⁾となりますので、速やかに必要な検査を行うことが重要です。また心筋炎が疑われる血行動態が不安定な症例（有症候性心不全や心室性不整脈、完全房室ブロックの出現など）では、診断確定を待たずに、直ちに治療を開始してください¹⁾。

心筋生検（あるいは剖検）で得られた組織の病理組織学的検査により炎症が証明されることで確定診断となります。しかし、局所的な心筋炎の場合、サンプリングエラーによる偽陰性の可能性があることに注意してください。

心筋生検の実施が難しいなど、病理学的確定診断が得られない場合、心筋トロポニンの上昇があり、心臓MRI検査で改訂版Lake Louise Criteria³⁾を満たす所見を認める際などには臨床的に心筋炎と診断します。

表1 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断基準案¹⁾

病理学的確定診断	光学顕微鏡下の炎症性細胞浸潤と心筋細胞の脱落
臨床的診断	心筋トロポニン上昇に加え、心臓MRI 検査で改訂版Lake Louise Criteriaを満たす
	心筋トロポニン上昇に加え、下記①～⑤のうち2項目以上該当する ① 心筋炎を示唆する症状・症候 ② 心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現 ③ 新規に出現した局所や全体の壁運動低下 ④ 特に筋炎や重症筋無力症の合併 ⑤ 心臓MRIで改訂版Lake Louise Criteriaを全部は満たさないが心筋炎を示唆する所見

鑑別すべき疾患

急性心筋梗塞、他の原因による心筋炎⁴⁾

- ・急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症など）との鑑別が心筋炎の診断において重要です。
- ・鑑別には心臓MRIが有用です。
- ・急性心筋炎と急性冠症候群の鑑別として、以下のような心電図異常が知られています。

PR低下……心膜炎を合併した際によくみられますが、急性冠症候群ではまれです。

ST上昇……典型的な心筋炎ではST上昇は凹状となり、冠動脈支配に一致しない広範な誘導で見られ、鏡面変化を伴わないことが多い一方、ST上昇型急性心筋梗塞では凸状となることが多いです。ただし、急性心筋炎でもST上昇型急性心筋梗塞と酷似することがあるので注意が必要です。急性心筋炎ではST上昇が正常化した後にT波の陰転化が生じることが多いですが、ST上昇型急性心筋梗塞ではST上昇と併存することが多いです。

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) Zhang L, et al. Circulation. 2020; 141(24): 2031-2034

3) Ferreira VM, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(24): 3158-3176

4) 日本循環器学会、2023年改訂版「心筋炎の診断・治療に関するガイドライン」、2023年

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf (2023年4月アクセス)

参考 | 改訂版Lake Louise Criteria

がん免疫療法ガイドラインでは、ICIによる心筋炎を臨床的に診断する際、心筋トロポニンとともに心臓MRI検査における改訂版Lake Louise Criteriaについて言及しています¹⁾。

Lake Louise Criteria (2009年版LLC) は2009年に心臓MRIによる心筋炎の画像診断基準として示されたものです。これは、①hyperemia、②組織浮腫、③壊死/線維化の3つの病態を反映した早期造影と遅延造影を含む画像所見のうち、2つが陽性の場合に心筋炎と診断されるもの²⁾で、診断感度74 %、特異度86 %と報告³⁾されていました。その後、2018年に改訂版が発表され、心筋浮腫を捉えるT2を基準とした画像の判定基準と、心筋障害を捉えるT1を基準とした画像の判定基準に大別されました²⁾。これにより、感度87.5 %、特異度96.2 %⁴⁾と感度の上昇が報告されました。

2018年の改訂版LLCでは、心臓MRIの以下の2つのカテゴリーがともに陽性の場合に心筋炎症が強く疑われることとなります²⁾。

- (1) 心筋浮腫のマーカーとしてT2強調画像またはT2マッピングでの陽性所見があること
- (2) (非虚血性) 心筋傷害のマーカーとして遅延造影、T1マッピング、細胞外液分画のうち1つ以上の陽性所見があること

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) 日本循環器学会、2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン、2023年
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf (2023年4月アクセス)
3) Pan JA, et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2018; 11(7): e007598
4) Luetkens JA, et al. Radiol Cardiothorac Imaging. 2019; 1(3): e190010

② 治療¹⁻³⁾

19ページの図1を参考にして、適切な処置を行ってください。また、参考としてがん免疫療法ガイドライン(20ページの表2)も示します。

- 筋力低下、呼吸困難、嚥下障害、CKの上昇、心電図異常、血中および尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、オブジーボやヤーボイの投与を中止してください。
- ステロイドの投与等を検討してください。ただし、急激なバイタル異常や心電図変化を伴うなど、心筋炎が疑われる血行動態が不安定な症例では、診断確定を待たずに、ステロイドの投与を速やかに開始してください。

一般的な心筋炎に対する急性期管理と治療は、①原因に対する介入、②血行動態維持、③炎症性物質に起因する心機能抑制からの解放(免疫抑制療法)の3つに集約されます。心筋炎の原因が薬剤であると疑われる場合、その投与を中止します³⁾。心筋炎の急性期には心原性ショック、房室ブロック、心室頻拍、心室細動、心静止などに陥ることがあるため、循環と呼吸動態による心肺危機管理が必要です。

オブジーボ、ヤーボイの投与により、急激なバイタル異常や心電図変化を認めた場合は、速やかに1~2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロン^{*1}等を投与開始してください。またGrade 3以上の心臓関連有害事象を認めた場合は、1~2 mg/kg/日または1,000 mg/日のメチルプレドニゾロン投与^{*1}を速やかに開始してください¹⁾。

心筋炎の場合、ガイドラインによりステロイド投与の記載は異なりますが、日本臨床腫瘍学会によるがん免疫療法ガイドラインでは、まず免疫チェックポイント阻害薬の投与を中止し、Gradeにかかわらずステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン500~1,000 mg/日、3~5日間)^{*1}を入院後24時間以内に開始するよう推奨しています。臨床的な改善を認めれば、経口ステロイド薬(プレドニゾロン1 mg/kg/日、最大80 mg/日まで)^{*1}に変更し、心筋トロポニン等で心筋炎の再増悪がないことを確認しながら4~6週間以上かけてゆっくり減量します。日本循環器学会の心筋炎の診断・治療に関するガイドラインもほぼ同じ治療を推奨しています^{2,3)}。

一方、ステロイド不応性・難治性の場合、ステロイドパルス療法^{*1}の反復を考慮する他、血漿交換療法、免疫グロブリン大量静注療法、インフリキシマブ^{*1}、ミコフェノール酸モフェチル^{*1}の投与、抗胸腺細胞グロブリン療法^{*1}などを検討します。ただし、インフリキシマブ^{*1}は中等度から重度のうつ血性心不全症例では禁忌であり、症状を悪化させる可能性があるため、投与には注意が必要です。なおNCCNのガイドライン⁴⁾では、メチルプレドニゾロン1 g/日による3~5日間のステロイドパルス療法^{*1}の実施、ASCOのガイドライン⁵⁾では、ステロイドに反応が乏しい場合はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1 g/日)^{*1}やその他の免疫抑制剤の追加を検討するよう推奨しています。

オブジーボ、ヤーボイの投与による心筋炎に対しては、経口ステロイド投与を含む治療により症状の改善や心筋バイオマーカー(心筋トロポニン値など)の低下が認められたとの報告があります⁶⁻⁸⁾。

^{*1}:国内承認外使用

各薬剤の【効能又は効果】については、最新の電子添文をご参照ください。

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

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)日本循環器学会、2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン、2023年

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf (2023年4月アクセス)

4)NCCN. NCCN Guidelines Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2022

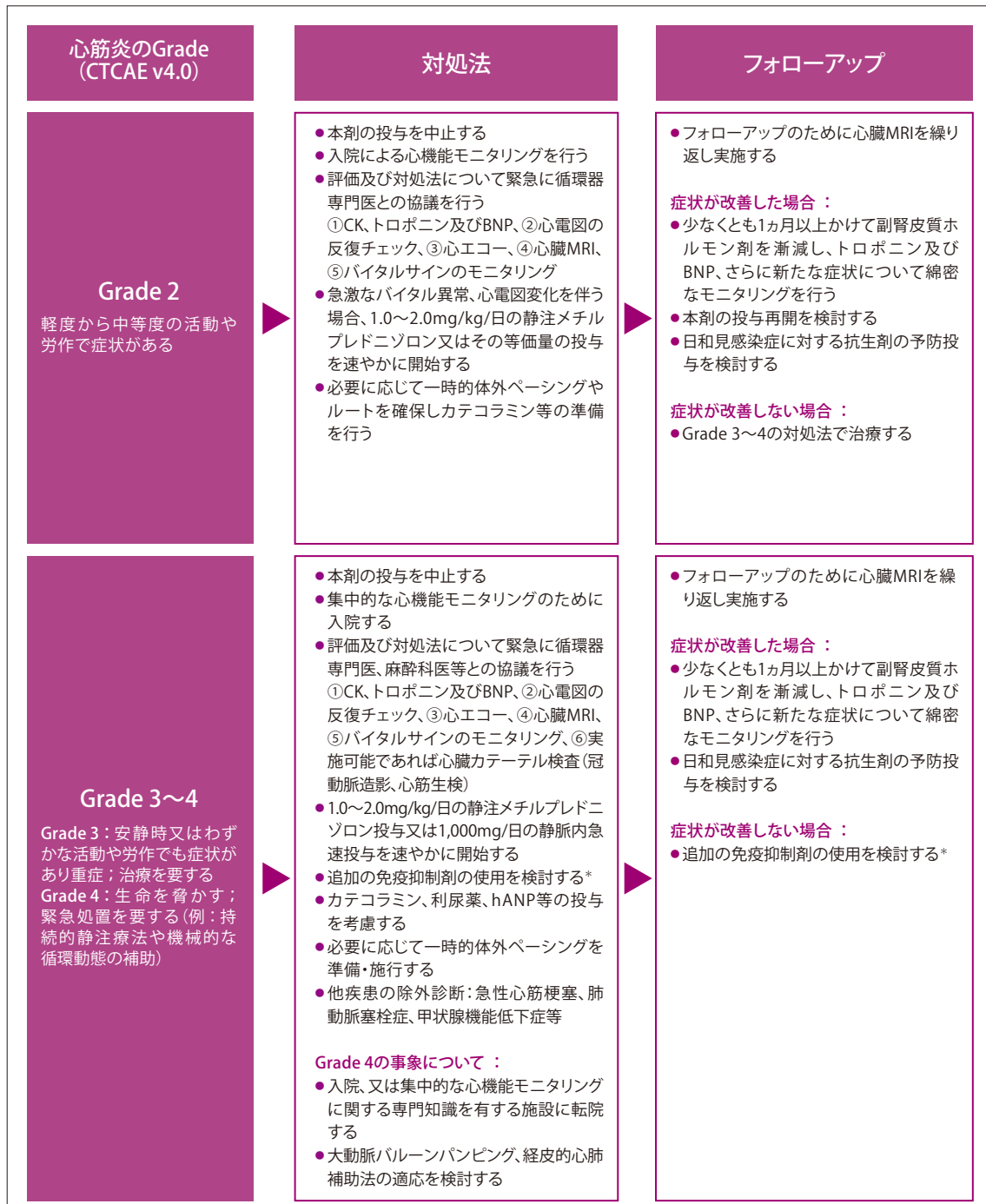
5)Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126

6)Tadokoro T, et al. Circ Heart Fail. 9:e003514, 2016

7)Semper H, et al. Lung Cancer. 2016; 99: 117-119

8)Heinzel L, et al. J Immunother Cancer. 2016; 4: 50

参考 | 図1 心臓関連有害事象の対処法アルゴリズム^{§,1)}



§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

* 試験時のアルゴリズムでは追加の免疫抑制剤として抗胸腺細胞グロブリン^{※1}等が設定されていました。なお、投与後に発現した心筋炎に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。心電図異常や臨床検査異常（トロポニン等）があった場合は、無症状であっても急速に悪化する場合があるので、循環器専門医と協議してください。

※1：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの【効能又は効果】は、「・中等症以上の再生不良性貧血 ・造血幹細胞移植の前治療 ・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ・下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」であり、(1) **重大な副作用**には、「(2) 重度のinfusion associated reaction (サイトカイン放出症候群を含む) (頻度不明)：重度のinfusion associated reaction (サイトカイン放出症候群を含む) があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されています。

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

| 参考 | がん免疫療法ガイドラインで示された重症筋無力症・筋炎および心筋炎の管理

表1 重症筋無力症・筋炎の管理(がん免疫療法ガイドライン)¹⁾

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ● 症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない	● 投与を継続する。	● モニタリングを継続する。 ● 血清クレアチンキナーゼの経過観察 ● 対症療法
Grade 2 ● 中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	● Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	● 脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ● 対症療法による症状緩和を行う。 ● ステロイド全身投与(プレドニゾン0.5~1 mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を考慮する。 ● ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合あるいは悪化した場合は、Grade 3または4として取り扱う。
Grade 3 ● 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり、免疫治療が必要である	● 永続的に投与を中止する。	● 脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ● 入院治療を判断する。 ● 心筋炎の有無について評価を行い、必要に応じて循環器内科医と協議する。 ● ステロイド全身投与(プレドニゾン1~2 mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を直ちに開始する。 ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、免疫グロブリン静注(0.4 g/kg/日、5日間)、ステロイドパルス療法 ^{*1} (メチルプレドニゾン1 g/日、3日間)、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬を考慮する。 ● 改善が得られた場合は、4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ● 生命を脅かす；緊急処置を要する		

表2 心筋炎の管理(がん免疫療法ガイドライン)¹⁾

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 2 ● 中等度の活動や労作で症状がある	● 投与を休止する。 ● 回復後も永続的な投与中止が望ましいが、再開が必要な場合は、多職種で慎重に検討する。	● 循環器医と協議する。 ● 入院の上、循環動態の急激な悪化に備え注意深い観察を行い、情報収集(心筋トロポニン、ナトリウム利尿ペプチド、心電図の反復チェック、心電図モニター、心エコー図)を継続的に実施する。 ● Grade 3と4では集中治療室(あるいはそれに準じた施設)に入院する。 ● 心不全や不整脈に対しては、日本循環器学会のガイドライン(https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/)に従って診療を行う。 ● ステロイドパルス療法 ^{*1} (メチルプレドニゾン500~1,000 mg/日、3~5日間)を行う。 ● 改善が得られた場合は、4~6週間以上かけてステロイドを漸減する。 ● 改善が認められない場合は、ステロイドパルス療法 ^{*1} の反復、血漿交換療法 [*] 、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg) [*] 、インフレキシマブ ^{**1,2} 、アバタセプト ^{**1,3} 、トシリズマブ ^{**1,4} 、アレムツズマブ ^{**1,5} 、トファシチニブ ^{**1,6} 、ミコフェノール酸モフェチル ^{**1,7} の投与、抗胸腺細胞グロブリン療法 ^{**1,8} を考慮する。
Grade 3 ● 安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症；治療を要する；症状の新規発症		
Grade 4 ● 生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続点滴治療や機械的循環補助)		

※エビデンスに乏しく効果に関して不明な点がある。保険適用外。

#インフレキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例(左室駆出率35%以下またはNYHA Ⅲ/Ⅳ)では禁忌とされているため(症状を悪化させる可能性がある)、投与には注意を要する。

*1: 国内承認外使用

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

*3: アバタセプトの国内で承認されている【効能又は効果】は「既存治療で効果不十分な右記疾患 ○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」です。

*4: トシリズマブ静注の国内で承認されている【効能又は効果】は「既存治療で効果不十分な次の疾患：関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、*キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善、ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限り、*腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群・SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素投与を要する患者に限り)」です。

*5: アレムツズマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病、*同種造血幹細胞移植の前治療」です。

*6: トファシチニブの国内で承認されている【効能又は効果】は「○既存治療で効果不十分な関節リウマチ ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)」です。

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

*8: 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの国内で承認されている【効能又は効果】は「*中等症以上の再生不良性貧血、*造血幹細胞移植の前治療、*造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病、*次の臓器移植後の急性拒絶反応の治療：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」です。

各薬剤の【効能又は効果】については、最新の電子添文をご参照ください。

● 参考：対処法Q&A

Q1：オプジーボやヤーボイ導入前の血清で抗AChR抗体を測定した方がよいですか？

A：オプジーボやヤーボイ導入前の血清で抗AChR抗体陽性が確認され、重症筋無力症を発症した症例が報告されています^{1,2)}。しかしオプジーボやヤーボイ導入時に全例で抗AChR抗体測定を行うことは、発生頻度を考えた場合には必須とはいえないでしょう。

Q2：オプジーボやヤーボイを導入後、いつごろ重症筋無力症が発症するのでしょうか？

A：これまでの報告によるとオプジーボやヤーボイ導入早期、大部分が1回目あるいは2回目の投与後に重症筋無力症を発症しています¹⁻⁴⁾。通常の重症筋無力症に比べて、症状の進行が急速であり、球症状やクリーゼを伴う重症例が複数みられており注意が必要です。

Q3：重症筋無力症で血清クレアチンキナーゼ(CK)が上昇しますか？

A：血清CKは筋細胞の障害を反映する指標のため、神経筋接合部の刺激伝達障害を病態とする重症筋無力症では基本的に血清CKは正常です。まれに重症筋無力症に筋炎・心筋炎が合併することがあり、その場合には血清CKは上昇します⁵⁾。オプジーボやヤーボイの投与後に発症する重症筋無力症の場合には血清CK高値である症例が複数報告されており^{1,3,4)}、横紋筋融解症だけではなく、筋炎・心筋炎を合併している可能性を考慮する必要があります。

Q4：症状が急速に進み重篤な重症筋無力症の場合に経口ステロイド剤だけの治療でよいですか？

A：短期的な治療効果を期待できるのは血液浄化療法と免疫グロブリンであり、経口ステロイド剤と組み合わせて治療すべきです。ステロイドパルス療法^{*1}も有効ですが、重症筋無力症の初期増悪の可能性があるので注意が必要です⁶⁾。

Q5：オプジーボやヤーボイの投与再開は可能ですか？

A：オプジーボやヤーボイ投与後に発症する重症筋無力症は免疫治療が有効だと考えられており^{1,2,4)}、寛解すれば再投与が可能となります。本邦でオプジーボ投与後に発症した重症筋無力症12例の中には免疫療法が奏効し、オプジーボを再開できた症例が2例存在します⁷⁾。

*1：重症筋無力症においてステロイドパルス療法は正式な保険適用を有しない

1) Kimura T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1055-1058

2) Johnson DB, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: e122-e124

3) Shirai T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 86-88

4) Liao B, et al. Neuro Oncol. 2014; 16: 589-593

5) 鈴木重明：臨床神経学, 52: 1312-1314, 2012

6) 日本神経学会 監修、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022、2022年、株式会社南江堂

7) Suzuki S, et al. Neurology. 2017; 89: 1127-1134

Q6：筋炎を疑った時に測定した方がよい筋炎関連自己抗体にはどのような種類がありますか？

A：シグナル認識粒子（signal recognition particle：SRP）に対する自己抗体と3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase（HMGCR）に対する自己抗体、抗Jo-1抗体などアミノアシルtRNA合成酵素（aminoacyl transfer RNA synthetase：ARS）に対する自己抗体があります^{8,9)}。しかし、オブジーボやヤーボイ投与後に発症する筋炎ではこれらの自己抗体は検出されない可能性があります。

Q7：重症筋無力症と筋炎の症状の相違点を教えてください。

A：重症筋無力症と筋炎は頸部・四肢の筋力低下、嚥下困難、呼吸筋麻痺など類似した症状を呈する場合が多く、両者が同時に存在する場合には適切に診断することは容易ではありません¹⁰⁾。重症筋無力症の場合は症状の変動が特徴的であり、眼瞼下垂や複視などの症状もよく出現します⁶⁾。筋炎の場合には筋痛の有無を確認することが、重症筋無力症との鑑別で重要です^{11,12)}。

Q8：筋炎の診断には筋生検が必要ですか？

A：最も重要な検査です。しかし、侵襲的な検査であり、かつ治療を急ぐ場合には必ずしも施行できないかもしれません¹³⁾。その場合には、針筋電図や筋肉MRIなどの検査を行い^{12,13)}、他のミオパチー（筋疾患）を除外することで診断は可能です。

8) 鈴木重明：臨床神経学, 51: 961-963, 2011

9) 大貫優子ほか：日本組織適合性学会誌, 24: 46-53, 2017

10) 里吉宮二郎：医療, 32: 876-878, 1978

11) North American Neuro-Ophthalmology Society, NANOS Patient Brochure Myasthenisgravis, 2015

http://www.nanosweb.org/files/Patient%20Brochures/Japanese/Myasthenisgravis_Japanese.pdf (2023年4月アクセス)

12) 厚生労働省：皮膚筋炎/多発性筋炎 概要、診断基準等 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html> (2023年4月アクセス)

13) 久留聡：神経治療, 33: 328-331, 2016

Q1：血清クレアチンキナーゼ(CK)が上昇した場合はどうすればよいですか？

A：症状がなく、血清CK上昇だけの場合には再検を行い、1,000 IU/Lを超える場合には横紋筋融解症を考え点滴加療を行った方がいいでしょう¹⁾。血清CK値の改善に乏しい場合には筋炎や心筋炎の可能性を考え、検査をすすめるべきです。

¹⁾厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症、平成18年11月

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重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、またこれらを合併したと考えられる事象や、死亡に至った症例が報告^{1,2)}されており、適切な対処が必要です。

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

なお、重症筋無力症や心筋炎等の対処法については19・20ページをご参照ください。

Case Reportの見かた

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

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

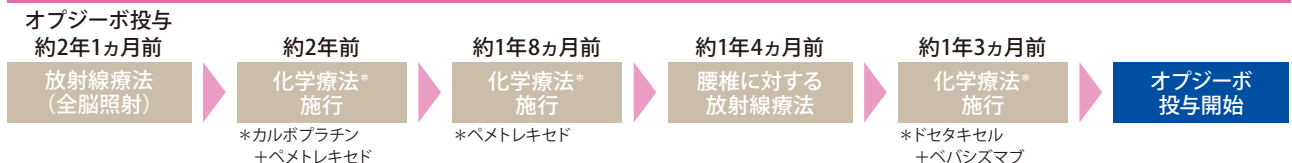
1) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成
2) Johnson DB, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1749-1755

● 臨床からの実例

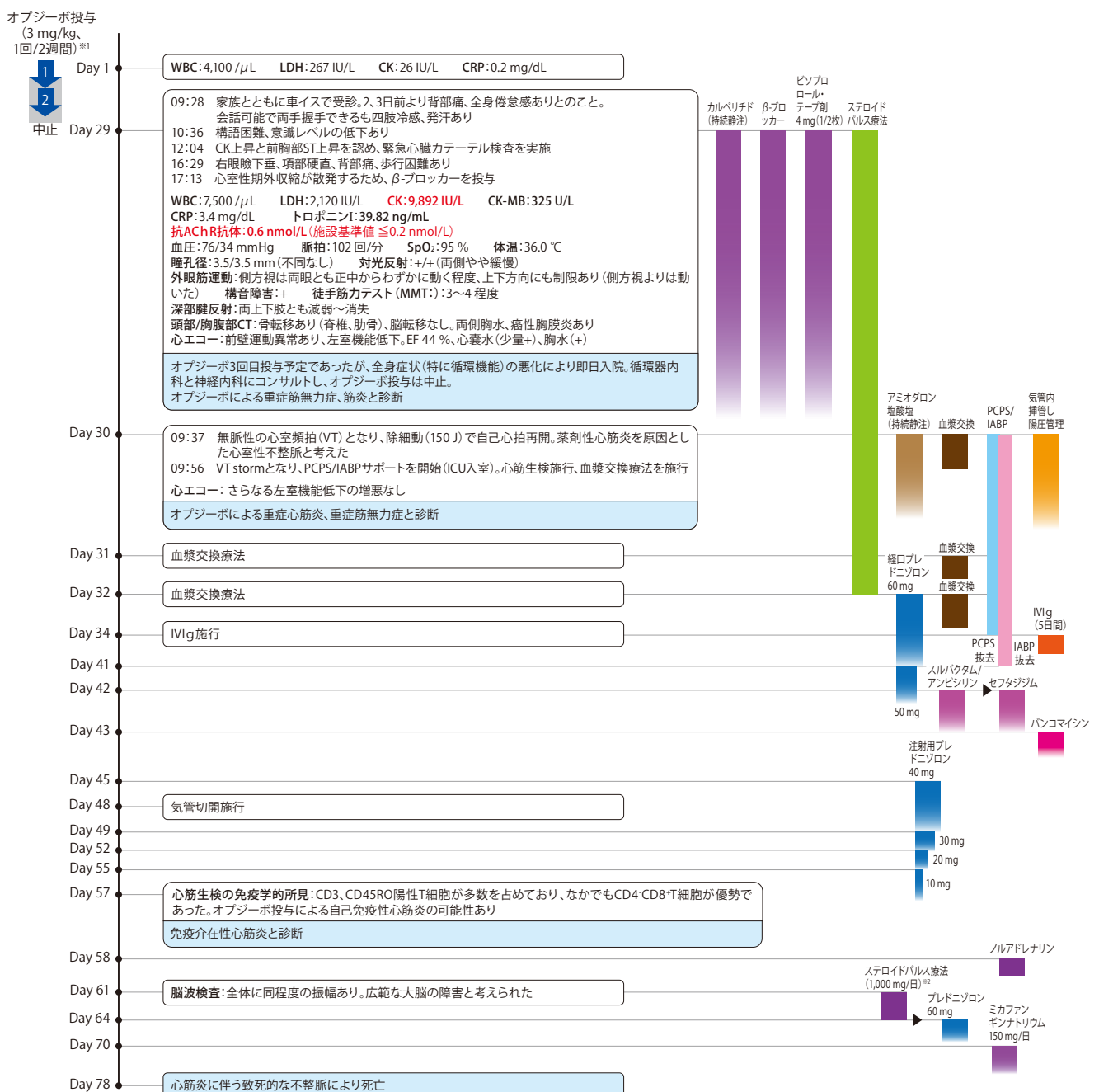
症例① オプジーボ投与により重症筋無力症、心筋炎を発症した症例

年齢・性別	60歳代、男性	原発	非小細胞肺癌	転移部位	骨転移、リンパ節転移	既往・合併	両側胸水
-------	---------	----	--------	------	------------	-------	------

治療歴



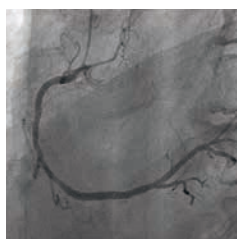
治療経過



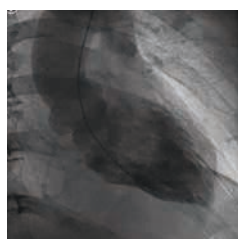
※1: オプジーボの国内で現在承認されている切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」です。

重症筋無力症・筋炎 心筋炎

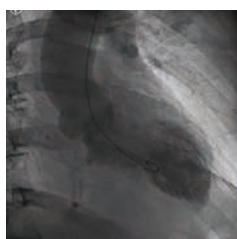
画像所見



両冠動脈ともに有意狭窄はみられず。



拡張早期



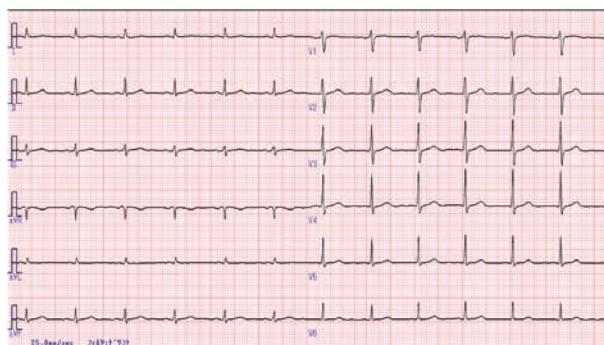
拡張末期

専門医からのコメント

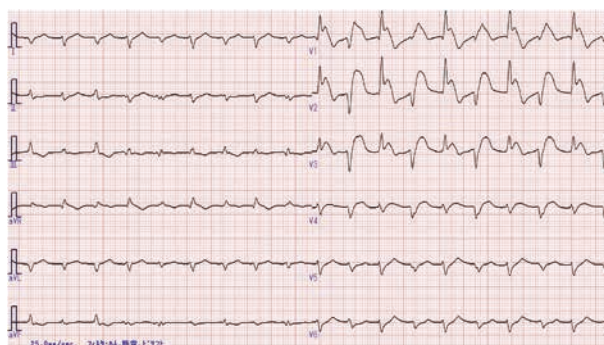
オブジーボ2回目投与後に重症筋無力症、心筋炎を発症した症例である。ステロイド治療、血漿交換療法、免疫グロブリン療法などを行ったが、心筋炎に伴う致死的な不整脈により死亡した。

急激な経過をとった重症筋無力症であり、通常のように採血や電気生理の検査により診断というプロセスは通用しない。まず血清CK値の確認が重要である。オブジーボの中止とともに免疫抑制療法の迅速な開始が必要である。

また心筋炎に関し、動悸や呼吸困難など心症状を疑ったら、迷わず心電図をとる。心電図の変化が全くない心筋炎はまずない。原因治療が確立していない現状では、循環器内科専門医による血行動態保持が心筋炎管理の大前提である。

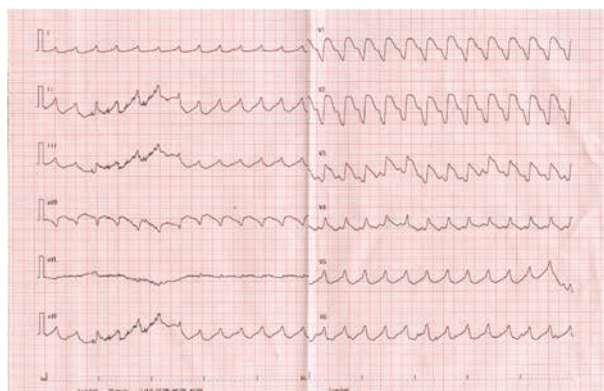


投与
約4ヵ月前

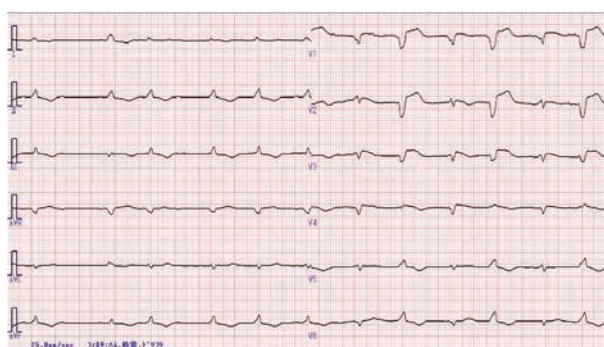


Day 29

完全右脚ブロック (CRBBB) タイプQRS波と完全左脚ブロック (CLBBB) タイプQRS波が観察された。



Day 30
17:00



Day 36
10:00

※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② オプジーボ投与により筋炎、重症筋無力症を発症した症例

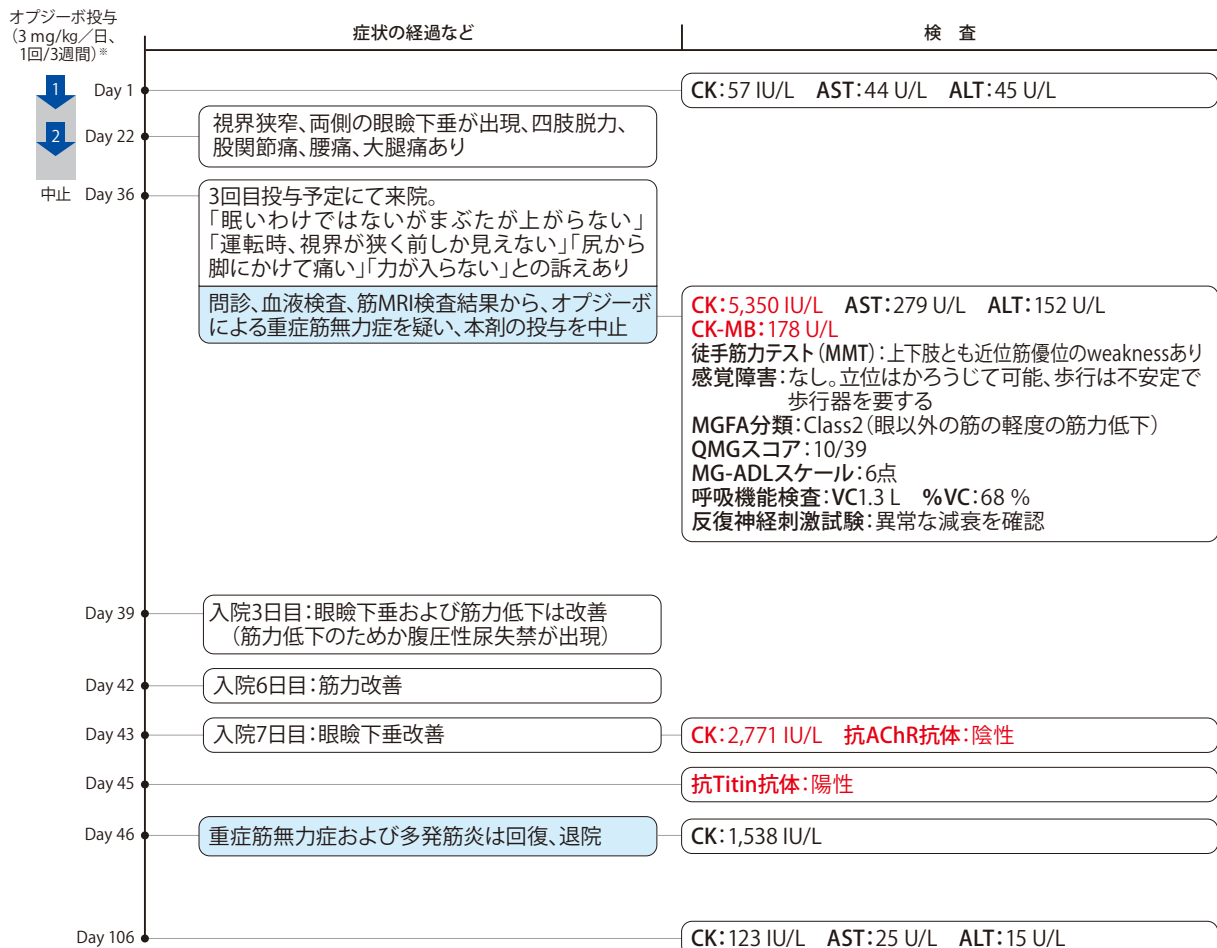
年齢、性別	70歳代、女性
原発	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(右腎)
転移部位	肺
合併症	脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症、両膝変形性関節症
既往歴	重症筋無力症、多発筋炎の既往はなし

治療歴

オプジーボ投与
約12年前



治療経過

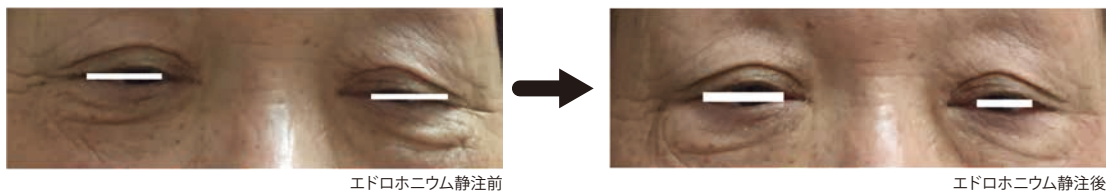


※:オプジーボの国内で現在承認されている根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」です。

重症筋無力症・筋炎

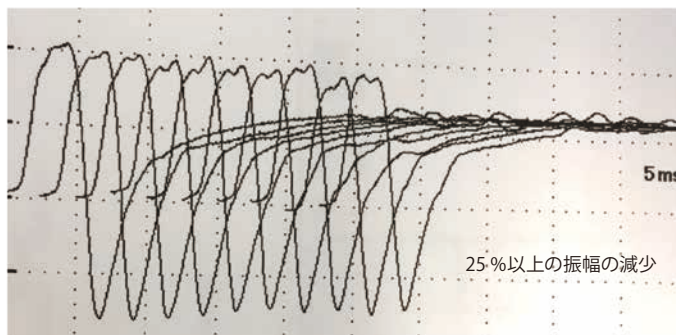
画像所見 (Day 36)

図1 テンシロンテスト



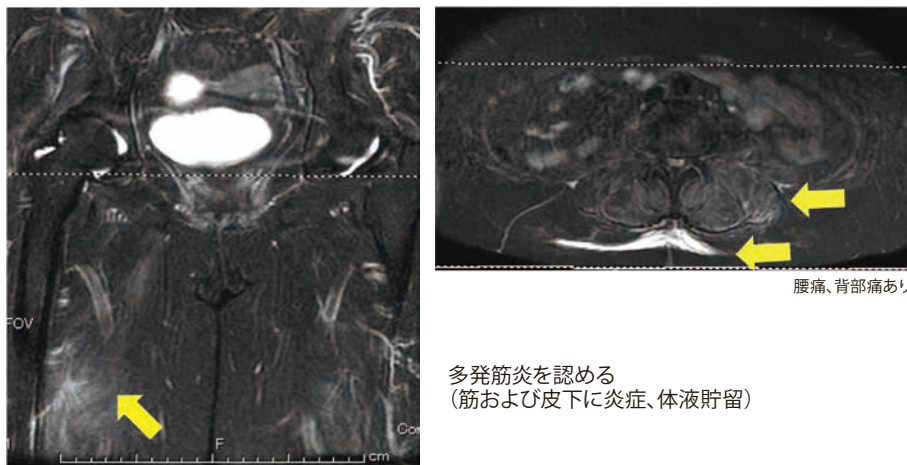
テンシロンテスト陰性、エドロホニウム静注後も明らかな症状の改善なし（眼瞼下垂の程度はほぼ変わらず）

図2 筋電図



waning陽性であり、
セロネガティブ重症筋無力症
として矛盾しなかった

図3 MRI画像 (STIR法)



多発筋炎を認める
(筋および皮下に炎症、体液貯留)

専門医からのコメント

本症例は、症状発現後、ステロイド等による治療は行わず、症状が回復した症例である。症状出現後、速やかに入院管理を実施したことで対応できたが、その後も症状が出現していることから、ステロイド等による免疫抑制療法を取り入れることで、より速やかな症状の回復が期待できたとも考えられる。

症例③ オプジーボ投与により筋炎、重症筋無力症を発症した症例

年齢、性別	70歳代、男性
原発	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(右腎)
転移部位	肺、リンパ節
合併症	甲状腺機能低下、多発転移
既往歴	高血圧症、肝機能障害

治療歴

オプジーボ投与
約11年2ヵ月前

ラパロ右腎
摘出術施行

約2年4ヵ月前

免疫療法*施行

*インターフェロン

腎細胞癌の
再発を診断

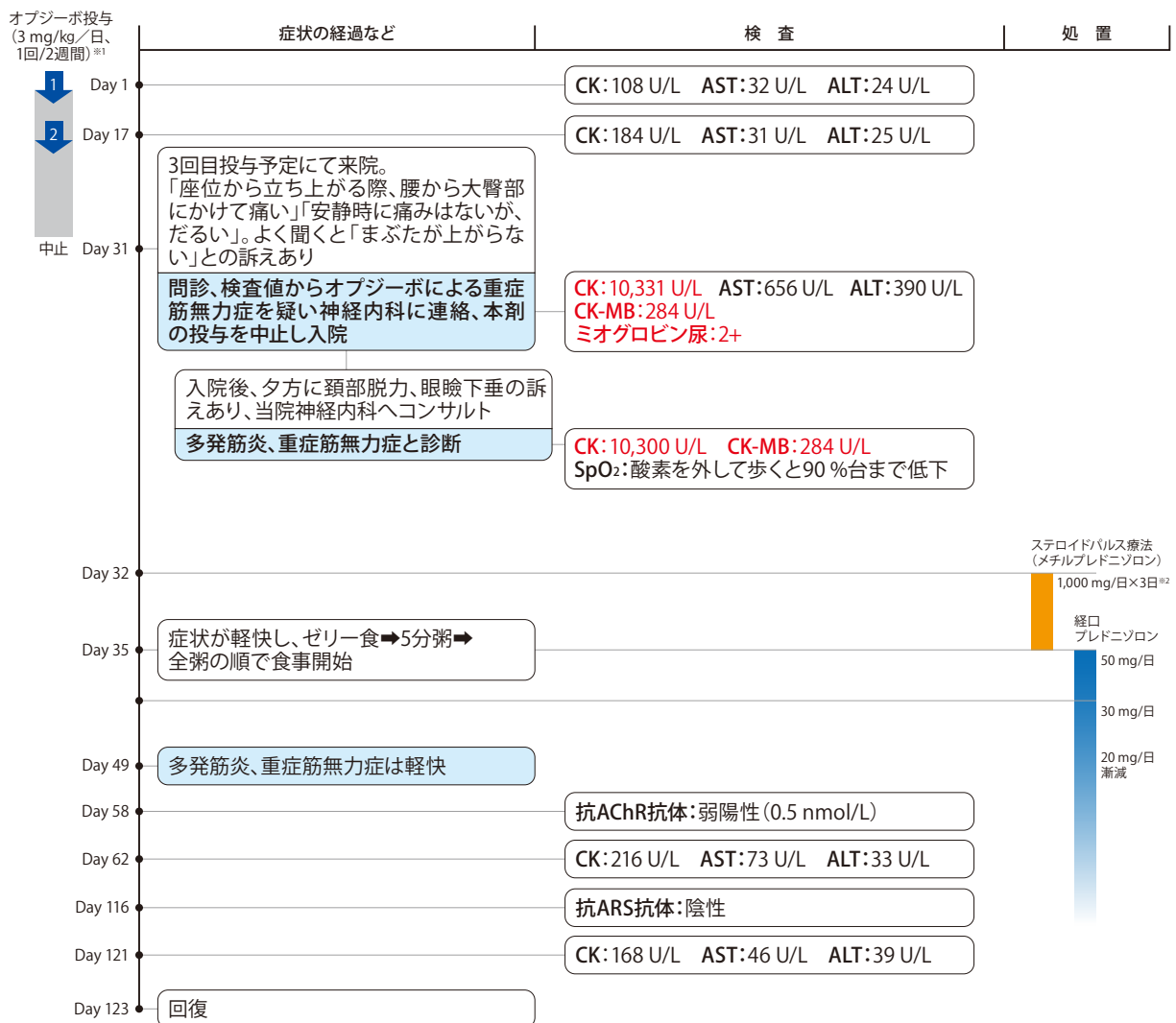
約3ヵ月前

化学療法*施行
(計3回)

*アキシチニブ

オプジーボ
投与開始

治療経過



※1: オプジーボの国内で現在承認されている根治切除不能又は転移性の腎細胞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。

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。」です。

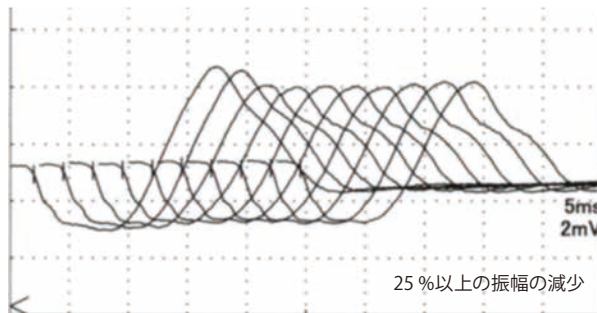
※2: 国内承認外使用

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。

重症筋無力症・筋炎

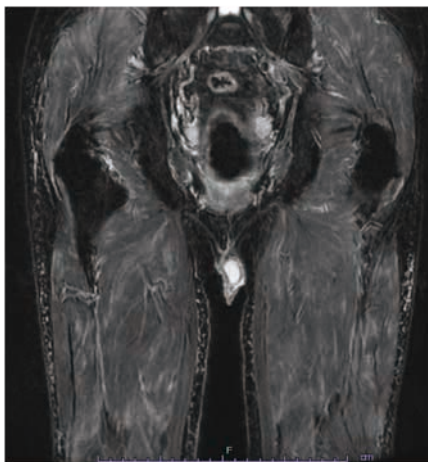
画像所見

図1 筋電図



右三角筋の反復神経刺激を実施
腋窩神経で検出した結果、減衰率28.8%となった
waning陽性であり、重症筋無力症として矛盾しなかった

図2 MRI画像(STIR法)



多発筋炎を認める
(筋および皮下に炎症)

腰～大腿部の痛みあり

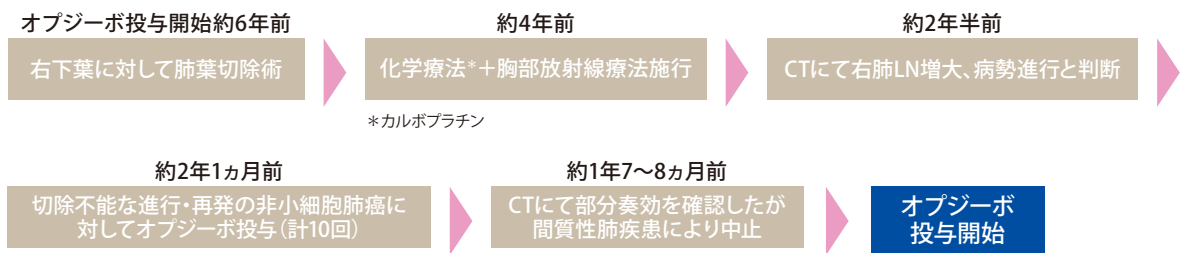
専門医からのコメント

本症例は、急速な症状の進行を認めたものの、速やかに神経内科専門医へとコンサルテーションがなされ、早期に対処ができた症例である。症状の重症度に鑑みてステロイドパルスが施行され、回復に至っている。高用量のステロイドを投与する際は急性増悪の懸念もあるため、十分な症状観察が必要である。

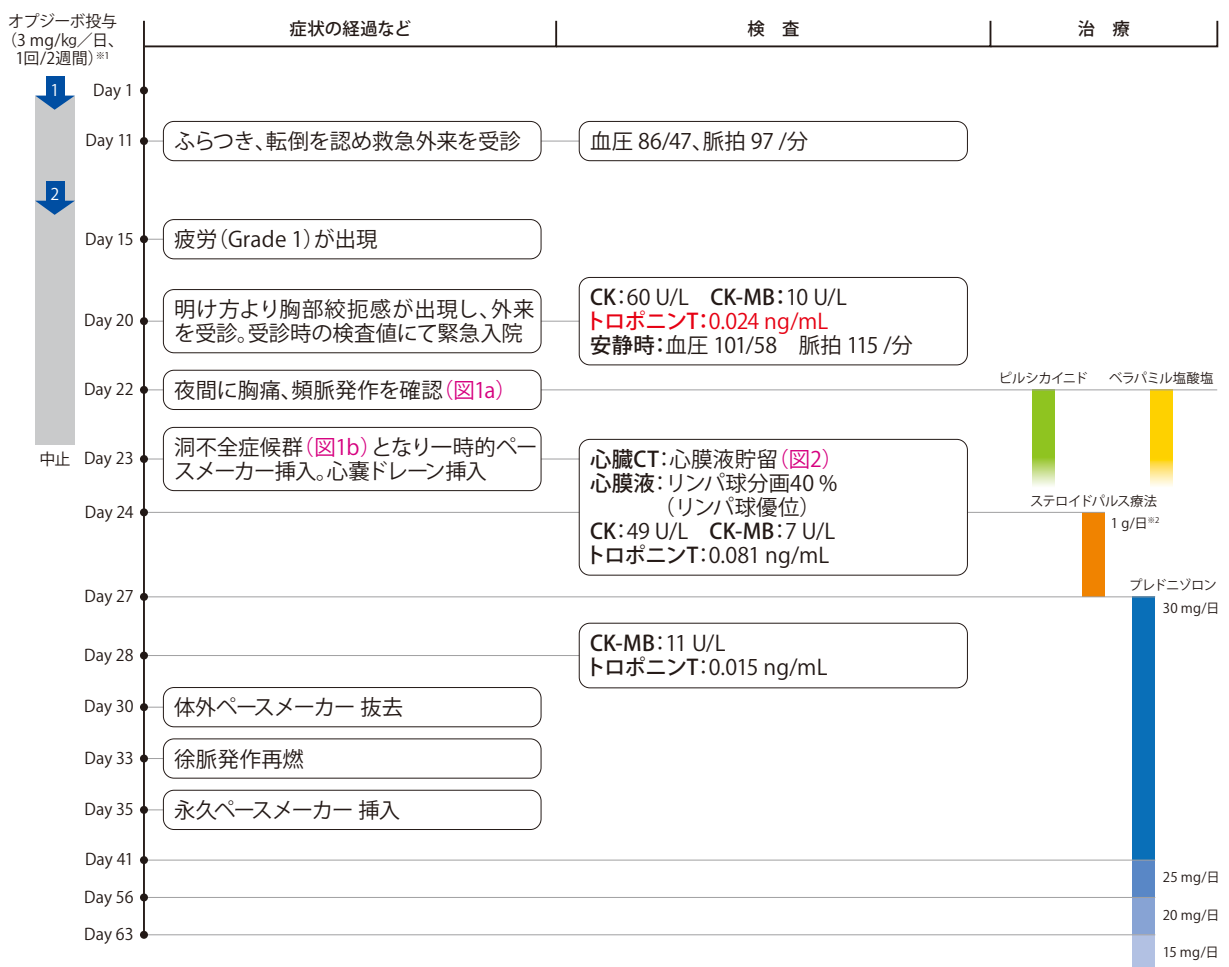
症例④ オプジーボ投与により、心筋炎を発症した症例

年齢、性別	70歳代、女性
原発	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
転移部位	なし
合併症	心膜液の少量貯留
既往歴	心筋炎の既往はなし

治療歴



治療経過



※1: オプジーボの国内で現在承認されている切除不能な進行・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240 mgを2週間間隔又は1回480 mg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240 mgを2週間間隔又は1回360 mg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。

心筋炎

画像所見

図1 心電図

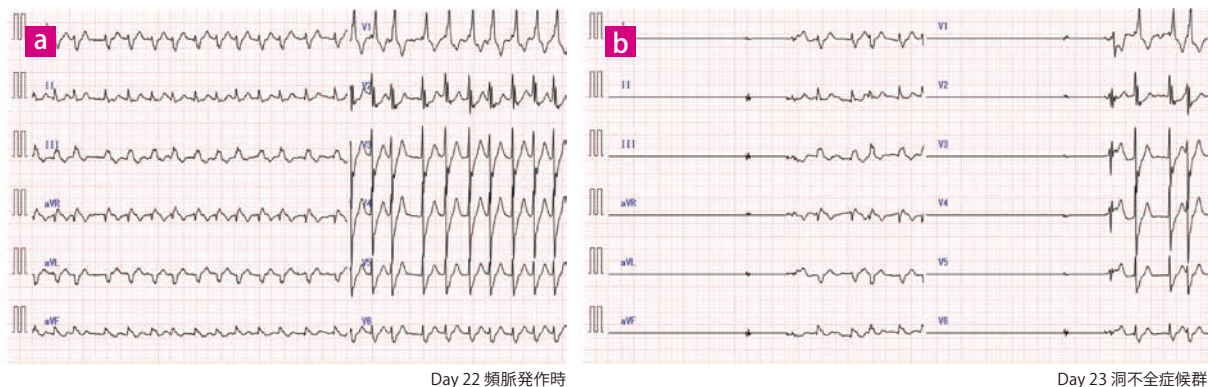


図2 心臓CT画像

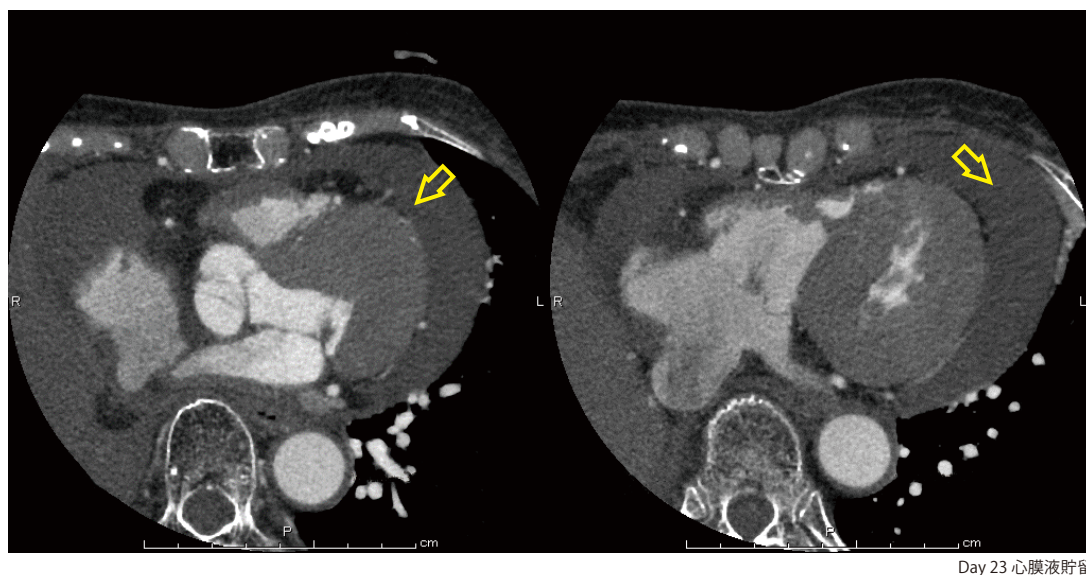
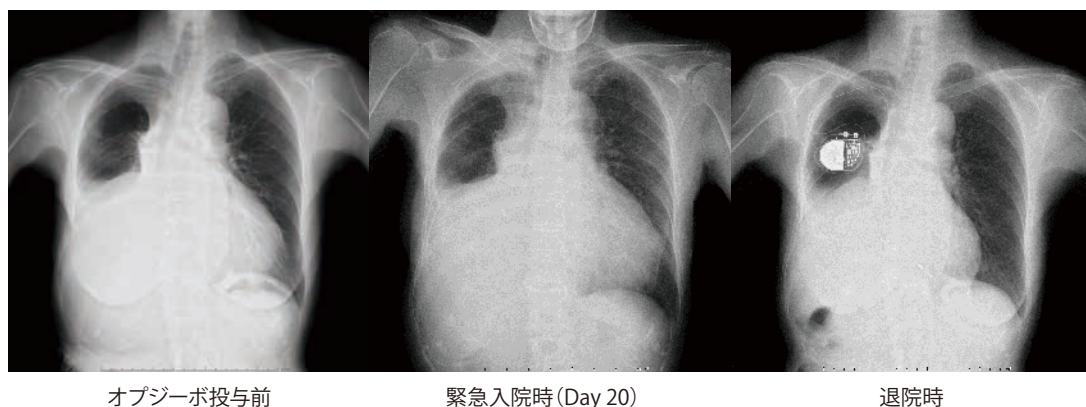


図3 X線画像



専門医からのコメント

本症例は、オブジーボの2回目投与後に心筋炎を疑う心障害を発症した症例である。胸部症状出現後、トロポニンTの軽度上昇、心膜液貯留とともに重篤な不整脈が発現した。

今回、ペースメーカー挿入や心嚢ドレーン等、速やかな治療により救命が行われたが、患者の自覚症状を見逃すことなく、循環器科とのスムーズな連携環境の構築が重要と考えさせられる症例であった。

症例⑤ オブジーボ・ヤーボイ併用投与により劇症型心筋炎を発症した症例

年齢、性別	40歳代、男性	転移部位	肺、頭蓋内
原発	左腎細胞癌	既往歴・合併症等	なし

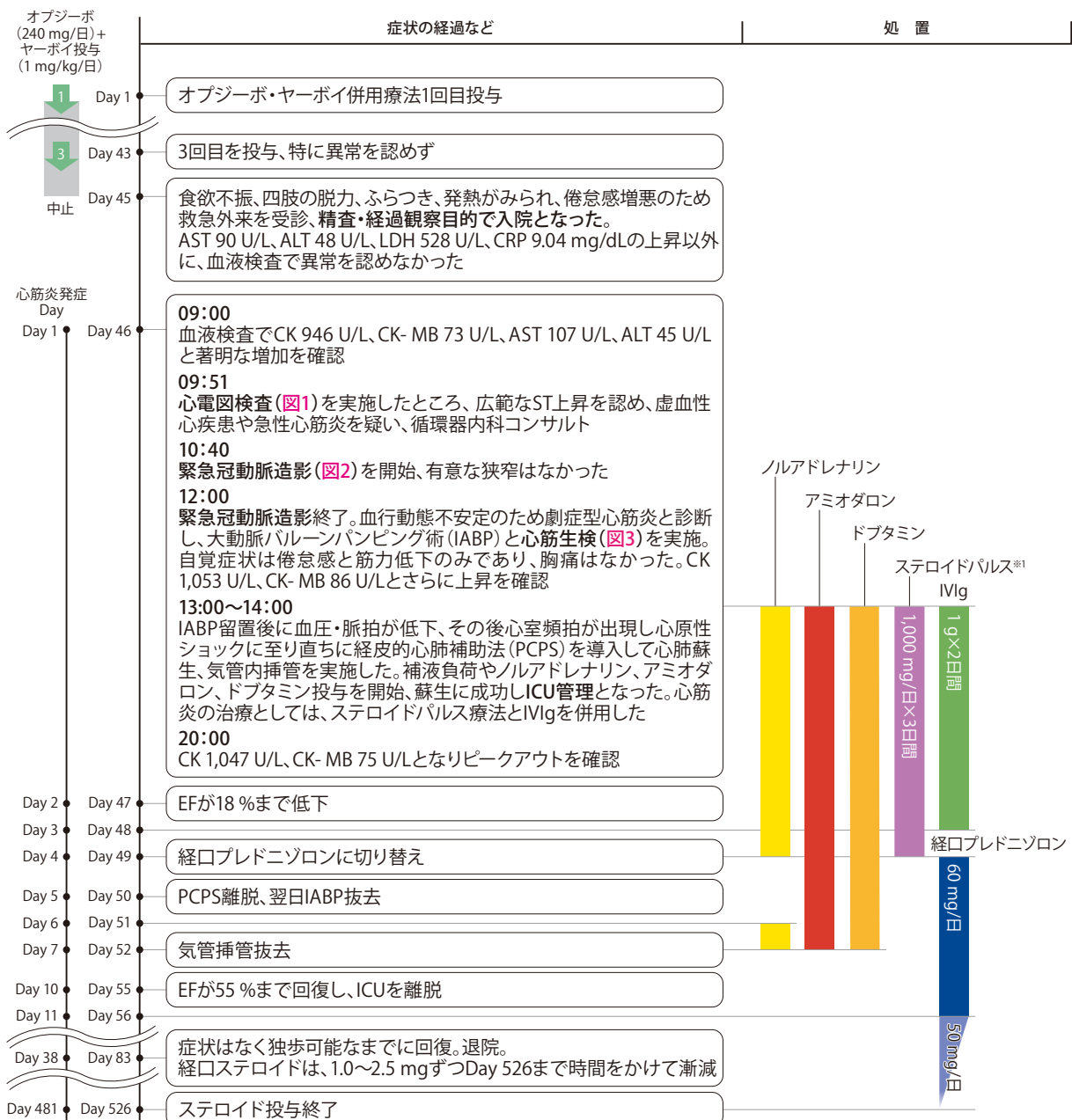
治療歴

投与約5年8ヵ月前

5年間



治療経過



※1: 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。

心筋炎

治療経過(画像所見)

図1 心電図検査



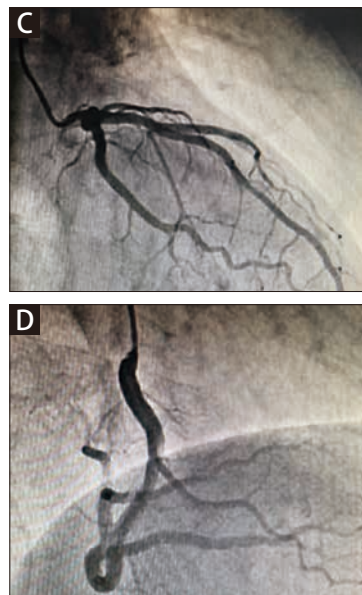
A:投与開始約半年前

心電図波形からは異常を認めなかった

B:Day 46

広範なST上昇が認められ、虚血性心疾患や急性心筋炎が疑われた

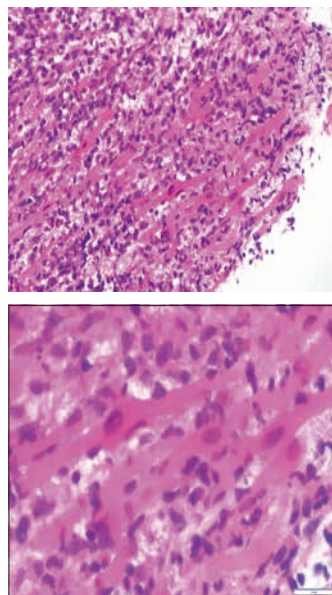
図2 冠動脈造影



Day 46 (C, D)

冠動脈に有意な狭窄は認めなかった

図3 心筋生検

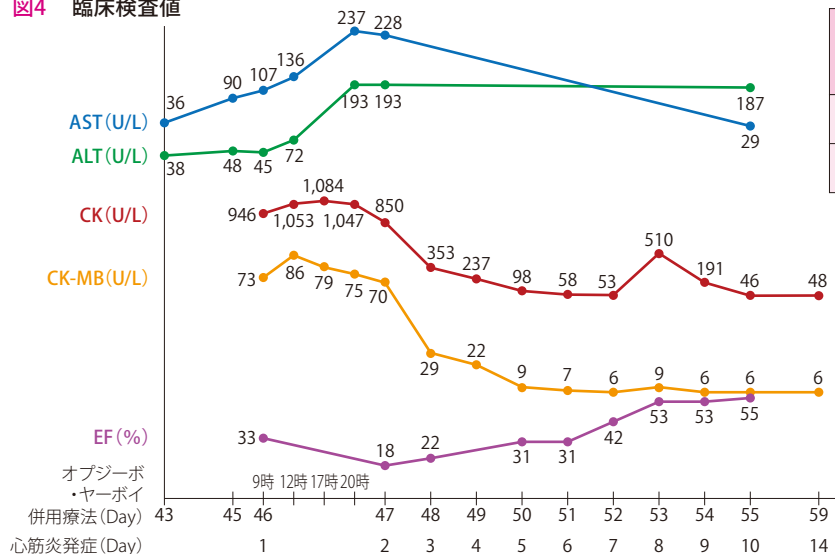


Day 46

リンパ球を中心とする炎症浸潤細胞が多数認められた

症例提供: 東京女子医科大学附属足立医療センター泌尿器科 石山 雄大 先生、近藤 恒徳 先生

図4 臨床検査値



オブジーボ・ヤーボイ併用療法Day (心筋炎発症Day)	Day 46 (Day 1)		Day 59 (Day 14)
	9時	12時	
高感度トロポニンT (ng/mL)	5.595	5.873	0.044
NT-proBNP (pg/mL)	-	7,427	800

担当医からのコメント

初期症状が全身の脱力感など非特異的であるにもかかわらず、3時間で急激に血行動態の破綻をきたした。幸いにも速やかな循環器内科コンサルトと集学的治療介入により回復を得ることができた。CK、AST、ALTの上昇や心電図異常など、鍵となるマーカーをルーチンでチェックすることが重要と再認識した症例であった。

専門医からのコメント

患者からの自覚症状の訴えは軽度で非特異的であったが、発現から急激に増悪し、循環器内科医と速やかに連携した処置により救命しえた劇症型心筋炎症例である。

irAEとしての心筋炎は致死的な場合も多く、本症例のような迅速な処置が求められる。また、適正使用ガイド¹⁾に記載がある通り、1ヵ月以上時間をかけたステロイドの漸減が重要である。

症例提供: 東京女子医科大学附属足立医療センター泌尿器科 石山 雄大 先生、近藤 恒徳 先生
久保田哲嗣, 他. 泌尿器外科. 2021; 34(臨増): 752-753

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

症例⑥ オプジーボ・ヤーボイ併用投与により無症候性の心筋炎を発症した症例

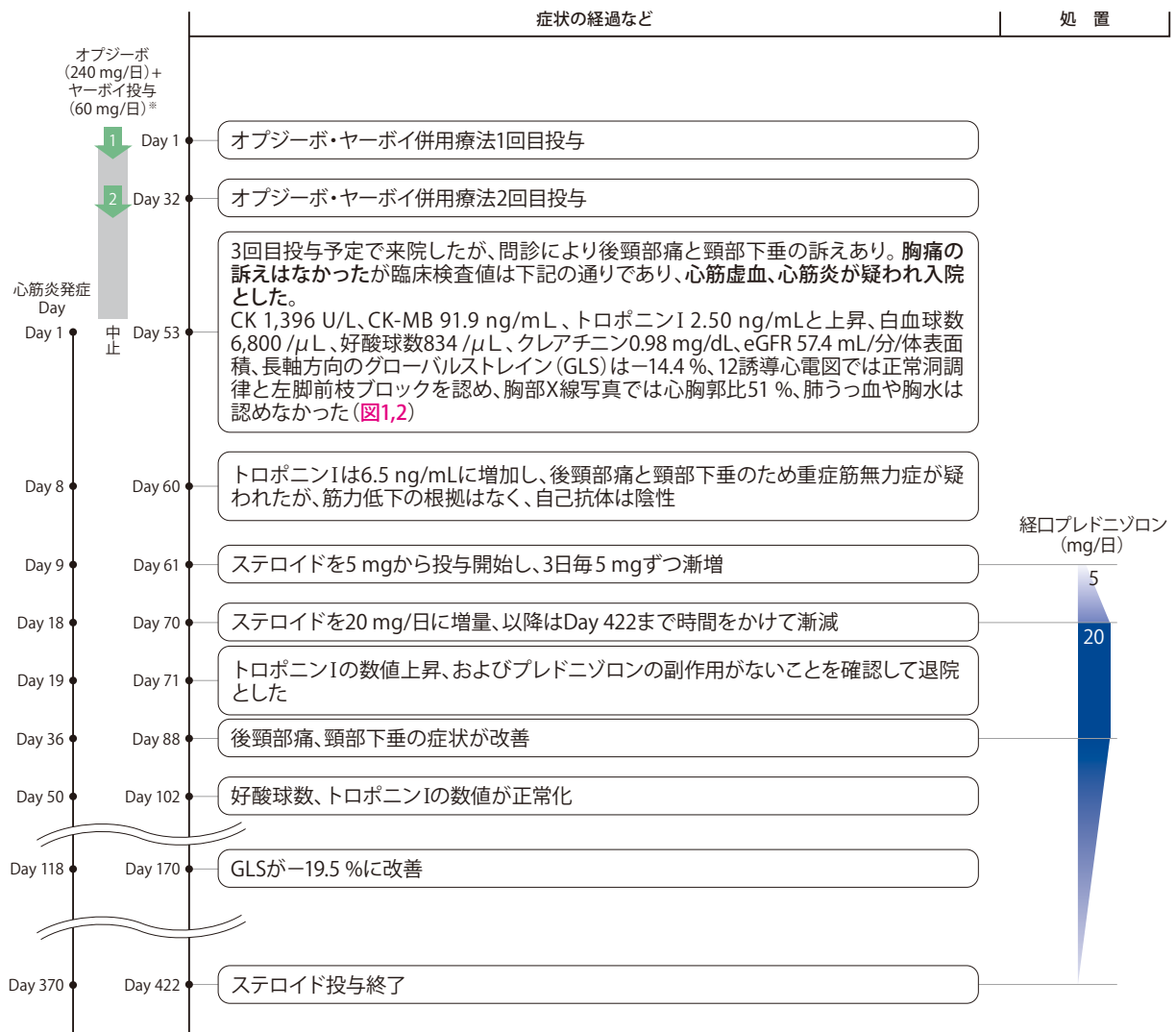
年齢、性別	70歳代、男性	転移部位	肝、肺、心膜、頸椎
原発	右腎の転移性腎細胞癌	既往歴・合併症等	睡眠時無呼吸症候群、高血圧症、脂質異常症

治療歴

一次治療として

オプジーボ・ヤーボイ併用投与開始

治療経過



※: ヤーボイの国内で現在承認されている根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における用法及び用量は、「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。」です。

治療経過(画像所見)

図1 心電図検査



Day -14

オブジーボ、ヤーボイ投与開始前のスクリーニング心電図

12誘導 (Day 53)

正常洞調律、左脚前枝ブロックを認めたが投与開始前と比較して著変はなかった

図2 胸部X線検査



胸部X線 (Day 53)

心胸郭比51%、肺うっ血、胸水は認められなかった

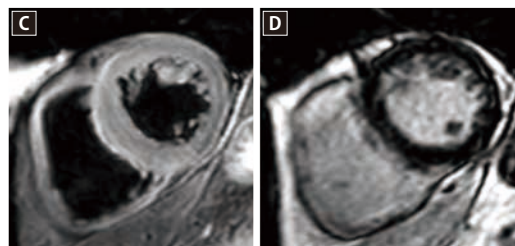
図3 冠動脈造影検査



冠動脈造影 (Day 54)

右冠動脈(図A)、左冠動脈(図B)のいずれも急性冠症候群所見は認められなかった

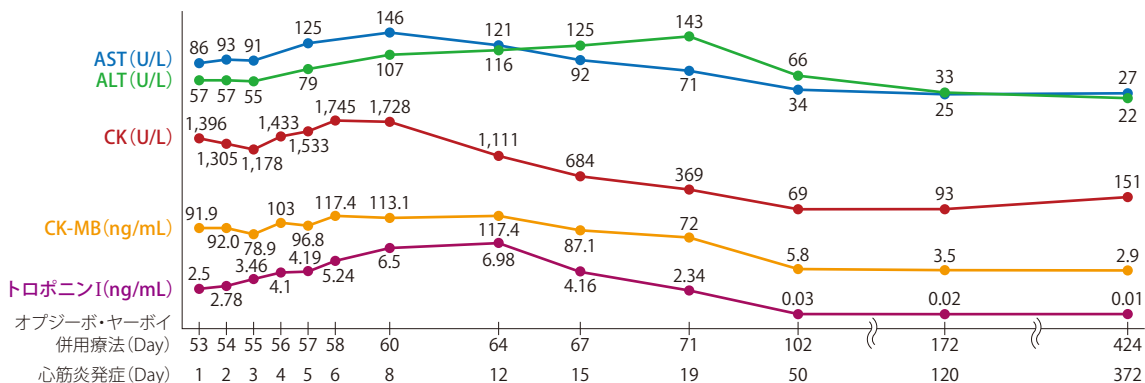
図4 心臓MRI検査



心臓MRI (Day 58)

T2強調画像で高信号を認めたが(図C)、ガドリニウム造影剤を用いたLGE MRI所見(図D)は正常であり、心筋浮腫の可能性が示唆された

図5 臨床検査値の推移



担当医からのコメント

本症例は、無症候性であったがCK上昇を契機に診断された免疫チェックポイント阻害薬関連の心筋炎症例である。免疫関連有害事象での心筋炎は、重症筋無力症や筋炎を併発した症例報告がある。重症筋無力症はステロイド大量投与の際に一過性に増悪する可能性が知られており、心筋炎の重症度に応じてステロイド初期投与量を検討する必要がある。本症例のように心筋炎を早期診断することで、ステロイド低用量開始、漸増の選択肢が生ずる。

専門医からのコメント

患者からの自覚症状の訴えはなく、問診により後頸部痛と頸部下垂が判明した無症候性の心筋炎症例である。重症筋無力症や心筋炎、またはこれらを合併した事象が報告され、死亡に至った症例も少なくない。適正使用ガイド¹⁾に記載がある通り、可能な限りCKと心電図は投与前に確認し、異常を認めた場合は速やかにステロイド¹⁾を投与する必要がある。またステロイドを投与した際は、本症例のように無症候性であっても、1ヵ月以上時間をかけて漸減することが重要である。

症例提供: 島根大学医学部附属病院 泌尿器科 助教 永見 太一 先生
Tanabe J, et al. Internal Medicine. 60(4): 569-573, 2021より作成

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

症例⑦ 既往歴を有する患者にオプジーボを投与し重症筋無力症が増悪した症例¹⁾

患者情報:70歳代男性。原発巣は額の悪性黒色腫で、顎下リンパ節転移あり。既往に眼筋型の重症筋無力症を20年以上有するが、経口コルチコステロイド(3 mg/隔日)の投与により寛解を維持していた。

治療経過:悪性黒色腫に対してオプジーボ(2 mg/kg/日、1回/3週間)*の投与を開始。

2回目投与後(投与43日目)に**Grade 3のCK上昇**(検査値**1,627 U/L**;施設基準値62~287 U/L)が確認され、筋肉痛や筋力低下等はみられなかったが、オプジーボは一旦休薬した。

その後、投与100日目の**CK値が469 U/L**(Grade 1)に減少したため、3回目のオプジーボを投与した。投与106日目に複視、顔面の筋力低下、飲水困難が出現、**抗AChR抗体は20.0 nmol/L**(施設基準 ≤ 0.2 nmol/L)となり、重症筋無力症の増悪が疑われた。しかし、本症例ではステロイド増量等の追加治療を行わず、オプジーボの継続投与が可能であった。

専門医からのコメント

本症例は、既往に眼筋型の重症筋無力症を有する患者にオプジーボを投与した際、筋無力症の症状が増悪した症例である。経過観察と休薬で症状は回復し再投与可能であったが、自己免疫疾患を有する患者の場合は、十分な管理のもと、慎重に投与する必要がある。

*: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カ月間までとする。
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。

1) Maeda O, et al. Nagoya J Med Sci. 2016; 78: 119-122

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

オプジーボ[®]

薬価基準収載

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

1. 警告

- 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	360mg
	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
	ジェ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	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
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

（悪性黒色腫）

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

〈治療切除不能な進行・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. 14 フッピシミジンを有する悪性腫瘍剤、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/0001.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、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]

5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12 ヶ月間までとする。
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、治療切除不能な進行・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〉 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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意
(効能共通)

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イビリムマブ(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、イビリムマブ(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。イビリムマブ(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]
- 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討した患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- 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]
- 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。
- 7 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)
- 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
- 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
- 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 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。
- 14 根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.27参照]
- 16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.27参照]
- 17 根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 19 根治切除不能な進行・再発の食道癌)

8. 重要な基本的注意
(効能共通)

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼筋下垂、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]
- 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。[11.4参照]
- 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。[11.6参照]
- 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

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

- 1 合併症・既往歴等のある患者
- 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。
- 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]
- 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。
- 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]
- 4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 7 小児等
- 〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫、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〉
- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるク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%)、尿管細間質性腎炎(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、赤白血球数減少、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、口の不快感鈍麻、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、粘膜の炎症、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	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
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	
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	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、サーファクタントタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
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、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、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		体重減少	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。

	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、赤白血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上瞼炎、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、口の不快感鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、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、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		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、サーファクタントタンパク質増加、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
14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
14. 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。
14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
14. 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。
14. 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。
14. 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
15. 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。
15. 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

ー抗悪性腫瘍剤ーヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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

日本標準商品分類番号 874291

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分		1バイアル中の分量	
		4mL	10mL
有効成分		20mg	50mg
添加剤	イピリムマブ(遺伝子組換え)		
	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 ふ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 ふどう膜炎(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、脾炎、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
ロビン減少、血中テストステロ
ン減少、血中プロラクチン異常 |
| 肝臓 | | ALP上昇、血中ビリルビン上
昇 | 肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP
上昇 |
| 腎臓 | | | 糸球体腎炎、腎尿管管性ア
シドーシス、血中クレアチニン
上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、
アレルギー性鼻炎 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸
部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、
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

併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、脾炎、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、高アマラーゼ血症、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	

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。

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を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を併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包 装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉
4mL〔1バイアル〕
〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉
10mL〔1バイアル〕

※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