

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 14

神経障害

[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



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

神経障害

[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

Contents

神経障害の基礎知識 2~5

神経系の構造と機能…………… ②

中枢神経障害(脳炎・髄膜炎)

●irAEの早期発見のために

① 病態 6~8

病態と臨床症状…………… ⑥

② 関連する検査と特徴的な所見 9~11

検査一覧表…………… ⑨

脳神経内科医にコンサルト／紹介するタイミング…………… ⑩

●irAEの適切な対処法

① 診断方法 12

鑑別すべき疾患…………… ⑫

② 治療 13・14

末梢神経障害(ギラン・バレー症候群・脱髄疾患)

●irAEの早期発見のために

① 病態 15~18

病態と臨床症状…………… ⑮

② 関連する検査と特徴的な所見 19・20

検査一覧表…………… ⑰

脳神経内科医にコンサルト／紹介するタイミング…………… ⑳

●irAEの適切な対処法

① 診断方法 21・22

鑑別すべき疾患…………… ㉑

② 治療 23・24

| 参考 | 神経関連有害事象の
対処法アルゴリズム…………… ㉒

●臨床からの実例 26~31



神経障害の基礎知識

オブジーボ、ヤーボイの投与によるirAEの中で、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄等の神経障害があらわれることがあり、重篤または致死性の末梢性ニューロパチーも報告されています。この項では、これらのirAEの理解に役立つ、神経系の基礎情報についてご説明します。

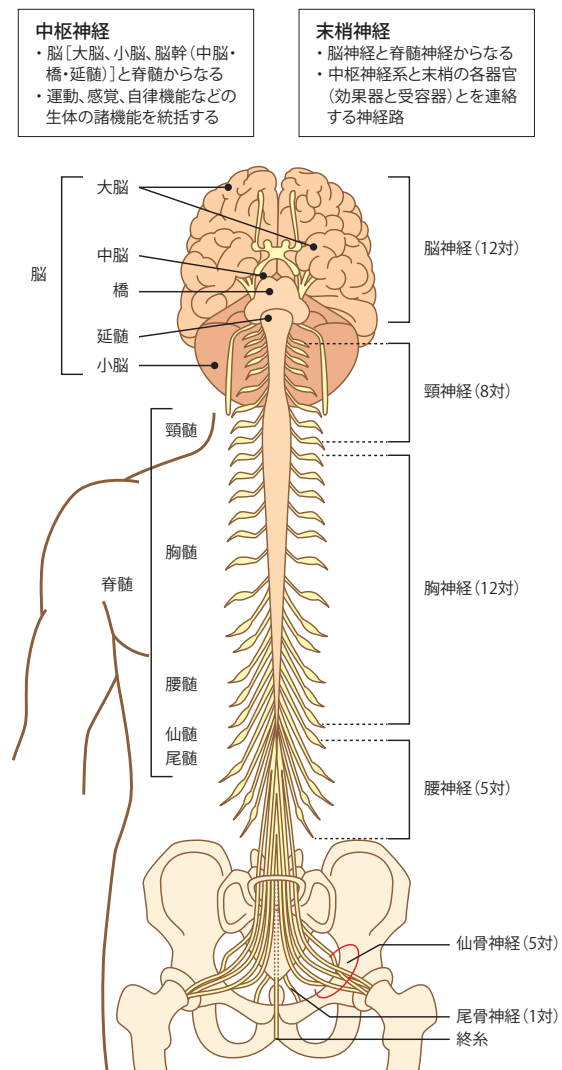
神経系の構造と機能¹⁻³⁾

全身の器官や細胞が一定の目的に沿って働き、協調的な状態にあるためには、情報を連絡する機構が不可欠です。この機構を担うのが「神経系」であり、神経は様々な情報を中枢（脳や脊髄）や末梢（身体の各器官）に伝える働きをします。

神経系は、細胞体・軸索・樹状突起からなるニューロン（神経細胞）と、グリア細胞により構成されます。ニューロンは情報の伝達や処理を行い、グリア細胞はニューロンの保護や免疫に関与すること等で神経系が正常に機能するのを助けます。

脳と脊髄は神経組織の集合体で、末梢からの刺激を受容し、これに反応して興奮を起こし、それを末梢へ送り出します。このように脳と脊髄は形態的にも機能的にも神経系の中枢をなすため、「中枢神経(系)」と呼ばれます。脳は、大脳、小脳、中脳、橋、延髄で構成され、中でも大脳はこれらすべての中枢といえます。一方、その外にあって刺激や興奮を伝達する神経組織は「末梢神経(系)」と呼ばれ、脳神経と脊髄神経から構成されます。

図1 神経系の構造と機能¹⁻³⁾



■ 中枢神経系: 内部構造と機能¹⁻³⁾

中枢神経系は脳と脊髄からなり、それぞれ頭蓋腔と脊柱管内に存在する神経細胞が集まった組織です(図2)。

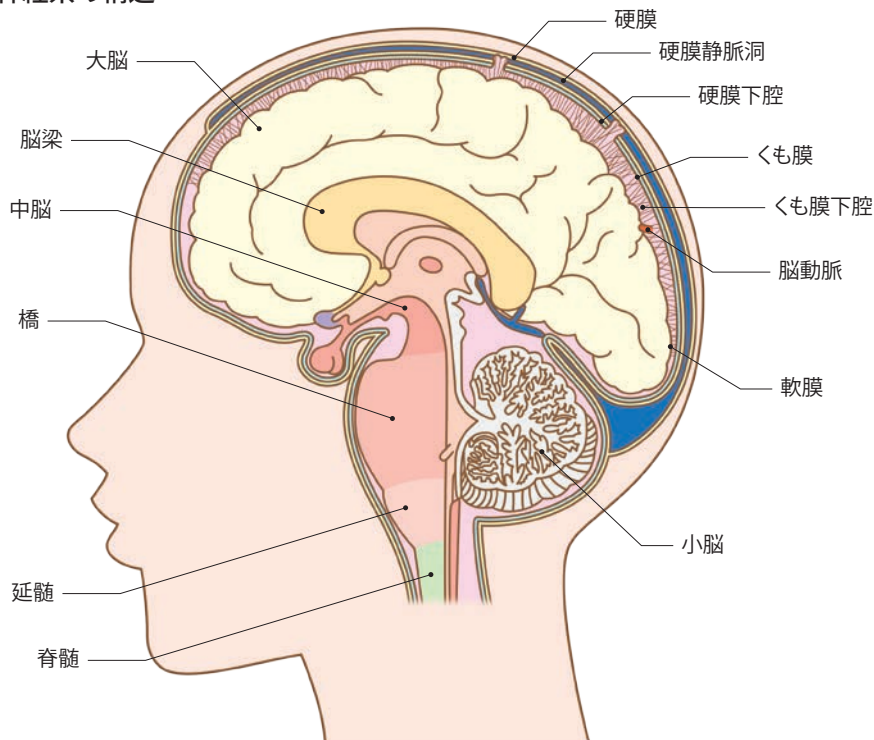
中枢をなす大脳は、表面に広がる大脳皮質、深部にある大脳辺縁系、大脳基底核などから構成され、表層は皮質(灰白質)、深層は髄質(白質)が多くを占めます。大脳は頭蓋骨下にある髄膜に包まれています。中脳・橋・延髄からなる脳幹は、上部に大脳、背側には第四脳室を挟んで小脳があり、下方では脊髄につながっています。また脊髄は、脳の延長として伸びる神経の束で、対応する脊椎により頸髄、胸髄、腰髄、仙髄、尾髄に区分されます。

表1 中枢神経系の構造と機能¹⁻³⁾

中枢神経系	脳	大脳	<ul style="list-style-type: none"> 大脳の表面に広がる色の濃い層(灰白質)で、神経細胞の集まり 運動の制御や発話、複雑な思考・判断など高度な機能に関わる
			<ul style="list-style-type: none"> 大脳の内側部に脳梁を取り囲むように存在し、辺縁葉、扁桃核、海馬、乳頭体などからなる 快・不快といった原始的な感情(情動)、記憶の形成など本能的な機能に関わる
			<ul style="list-style-type: none"> 大脳の深部にあり、淡蒼球、尾状核、被殻などからなる 大脳皮質からの情報を受け取り、随意運動の調節を行う
		脳幹	<ul style="list-style-type: none"> 中脳・橋・延髄からなり、主に線維束、神経核、網様体の3つに区分される 呼吸・循環など生命維持活動の中枢を担う
		小脳	<ul style="list-style-type: none"> 脳幹の背側にあり、後頭蓋窩に位置する 四肢・体幹の動きの調節や、平衡・眼球運動の調節に関わる
	脊髄	<ul style="list-style-type: none"> 脳の延長として伸びる神経の束 3層構造の髄膜* (内側から順に軟膜、くも膜、硬膜) に包まれ、脊柱管を通っており、頸髄、胸髄、腰髄、仙髄、尾髄に分けられ、それぞれの髄節から末梢に脊髄神経が伸びている 反射の中枢を担う 	

*髄膜: 脳と脊髄を包む膜で、3層(硬膜、くも膜、軟膜)からなる。くも膜と軟膜の間の空間はくも膜下腔と呼ばれ、脳脊髄液で満たされている。

図2 中枢神経系の構造¹⁻³⁾



■末梢神経系:機能的区分¹⁻⁴⁾

末梢神経系は、神経線維の束や網、ところどころにある神経節(神経細胞の集合)からなり、形態学的には脳から出る脳神経と、脊髄から出る脊髄神経とに分けられます。また末梢神経は、機能によって体性神経系(感覚神経、運動神経)と自律神経系(交感神経、副交感神経)に分けられることもあります。体性神経は手足の動きなど意識的な運動に関わり、自律神経は内臓の調節など無意識的な制御に関わります。自律神経のうち、交感神経は脳脊髄神経から形態的にほぼ独立していますが、副交感神経は脳脊髄神経の中にまぎれこんでいます。

表2 末梢神経系の機能¹⁻⁴⁾

末梢神経系	体性神経系	感覚神経	<ul style="list-style-type: none">・体内外に生じた刺激や興奮の情報を中枢神経系に伝える・末端から中心へ情報が向かうため求心性神経とも呼ばれる
		運動神経	<ul style="list-style-type: none">・中枢神経系からの指令や興奮の情報を末梢組織や臓器へ伝える・中心から末端へ情報が向かうため遠心性神経とも呼ばれる
	自律神経系	交感神経	<ul style="list-style-type: none">・興奮や緊張の刺激を全身の臓器や器官に伝える
		副交感神経	<ul style="list-style-type: none">・臓器や器官の興奮、緊張を解き、リラックスさせる

1) 藤田恒夫、入門人体解剖学(改訂第3版)、1988年、株式会社南江堂
2) 医療情報科学研究所、病気がみえる vol.7 脳・神経 第2版、2017年、株式会社メディックメディア
3) 坂井建雄ほか 編、カラー図解人体の正常構造と機能 改訂第2版、2014年、日本医事新報社
4) 東田俊彦、i Medicine 4.神経・脳神経外科、2009年、株式会社リプロ・サイエンス

■ オブジーボ、ヤーボイによる神経障害

オブジーボにおいて末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄等の神経障害や脳炎、ヤーボイにおいてはギラン・バレー症候群等の末梢神経障害、末梢性ニューロパチー、髄膜炎、オブジーボ・ヤーボイ併用投与では髄膜炎や自己免疫性脳炎などが報告されています¹⁻³⁾。

オブジーボおよびヤーボイの電子添文において、以下の[重大な副作用]の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。
オブジーボ: 神経障害、脳炎、髄膜炎 ヤーボイ: 末梢神経障害、髄膜炎

1) 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)

2) プリストル・マイヤーズ スクイブ: ヤーボイ点滴静注液50mg 根治切除不能な悪性黒色腫 特定使用成績調査 (全例調査) 最終報告、2021年3月

3) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ点滴静注20mg・100mg・240mg・ヤーボイ点滴静注液50mg 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する併用療法 市販直後調査 最終結果報告、2019年6月

中枢神経障害(脳炎・髄膜炎)

●irAEの早期発見のために

1 病態

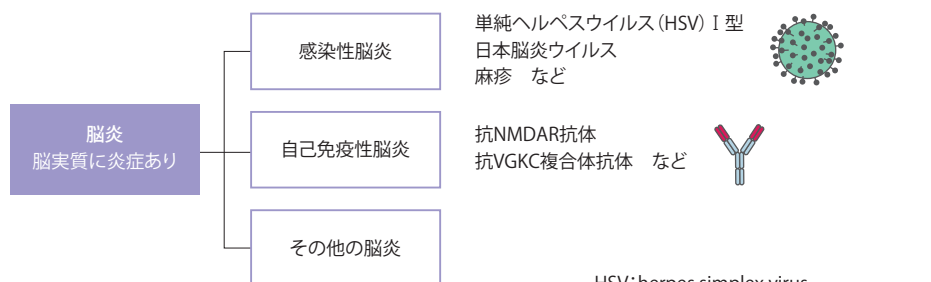
病態と臨床症状¹⁻⁴⁾

脳炎は脳に、髄膜炎は硬膜を除く髄膜とくも膜下腔に炎症が起こる疾患です。両者が認められる場合は髄膜脳炎と呼ばれます。炎症の原因はウイルスや細菌への感染による感染性が多く、機序には中枢神経系に直接感染して炎症が起こる一次性と、気道などへの感染により活性化された免疫応答が炎症を引き起こす二次性があります。また、何らかの原因によって神経細胞を攻撃する自己抗体(抗NMDAR抗体、抗VGKC複合体抗体など)が作られ、その自己抗体によって脳に炎症が起こる自己免疫性脳炎もあります。なお、症状から脳炎・髄膜炎が疑われているにもかかわらず、脳・髄膜に炎症や炎症を示唆する異常が確認できない場合を脳症、髄膜症と呼びます。

自己免疫性脳炎は大脳辺縁系における炎症を首座としており、頭痛、発熱、嘔吐に加えて、辺縁系症状(行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、せん妄、記憶障害、見当識障害、感情障害など)が発現します。

髄膜炎では、発熱、髄膜刺激症状(頭痛、嘔気・嘔吐)、項部硬直(仰向けから頭部を前屈させると抵抗がある)やケルニツヒ徴候(仰向けで足を持ち上げると膝関節を伸ばせない)、ブルジンスキー徴候(仰向けから頭部を前屈させると股関節、膝関節が屈曲する)などの髄膜刺激徴候が発現します。

図1 脳炎の種類



※脳炎と診断できない場合には脳症と記載する場合がある

HSV: herpes simplex virus
NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor
VGKC: voltage-gated potassium channel

1)を基に作成

1) 岡崎貴仁ほか 編、かんテキ 脳神経、2019年、株式会社メディカ出版
2) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる vol.7 脳・神経 第2版、2017年、株式会社メディックメディア
3) 水澤英洋ほか 編、神経疾患最新の治療 2018-2020、2018年、株式会社南江堂
4) 辻 省次、アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて、2016年、株式会社中山書店

■免疫チェックポイント阻害薬による脳炎・髄膜炎¹⁾

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による中枢神経障害として特に重要なのは自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎 (髄膜炎症状を認めるが脳脊髄液中に細菌が検出されない病態) などであり、オプジーボにおいて脳炎、ヤーボイにおいては髄膜炎、オプジーボ・ヤーボイ併用投与では髄膜炎や自己免疫性脳炎などが報告されています^{2,3)}。ICI関連脳炎・髄膜炎は急速に進行する可能性があり、日常的に経験する神経疾患とは異なる臨床像を呈することが多くあります。また、頭部MRIや髄液所見に異常がなく「脳症」と診断せざるを得ない症例や、髄膜炎の炎症が脳実質に波及したため自己免疫性脳炎と区別ができず「髄膜脳炎」と診断すべき症例も存在します⁴⁾。

無菌性髄膜炎は薬剤が原因で発症することがありますが、NSAIDsや抗菌薬による古典的な無菌性髄膜炎とICIによる無菌性髄膜炎とでは発症時期や臨床像が異なります (表1)。

表1 古典的無菌性髄膜炎とICIによるirAEsとしての無菌性髄膜炎の臨床像の比較¹⁾

	古典的無菌性髄膜炎	irAEsとしての無菌性髄膜炎
薬剤	NSAIDs、抗菌薬、抗てんかん薬、免疫グロブリン製剤	免疫チェックポイント阻害薬
薬剤投与からの発症期間	1～2日	10～30日
臨床像	軽症 脳局所症状は随伴しない	重症 (Grade 3以上) 脳局所症状をしばしば伴う
脳脊髄液所見	細胞増多	細胞増多
頭部MRI	脳表の造影	非特異的所見
治療	原因薬剤の中止	原因薬剤の中止 ステロイド
予後	1～5日で軽快	1～2カ月で軽快

irAEs: 免疫関連有害事象、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

関守信ほか: BRAIN and NERVE, 73: 35-46, 2021

■ オブジーボ、ヤーボイによる脳炎・髄膜炎

オブジーボにおいて脳炎、ヤーボイにおいては髄膜炎などの発症が報告されており、発熱、意識障害、痙攣、項部硬直、傾眠、食欲低下などの症状が発現しました⁵⁻⁹⁾。髄液検査では細胞数増多を示すことが多く、神経細胞に対する自己抗体は陽性、陰性どちらの報告もあります。

｜ 参考 ｜ 国内におけるオブジーボ、ヤーボイによる脳炎・髄膜炎

【報告①】オブジーボによる脳炎が生じた1例⁶⁾

オブジーボにより脳炎が生じた1例では発熱、食欲低下、傾眠が発現し、脳脊髄液検査で細胞数増多やタンパク質レベルの上昇を認め、血清中の抗Ma2抗体は陽性でした。

【報告②】オブジーボによる自己免疫性脳炎が生じた1例⁷⁾

オブジーボ投与終了8日後に突然の意識消失、眼球上転、転倒をきたした自己免疫性脳炎の1例では、脳脊髄液検査で細胞数増多を認め、神経系の自己抗体は陰性でした。

【報告③】オブジーボ・ヤーボイ併用投与による脳炎が生じた1例⁸⁾

オブジーボ・ヤーボイ併用投与により脳炎が発症した1例では痙攣が発現し、脳脊髄液検査では細胞数増多やタンパク質レベルの上昇を認め、神経系の自己抗体は陰性でした。

【報告④】オブジーボ・ヤーボイ併用投与による髄膜脳炎が生じた1例⁹⁾

オブジーボ・ヤーボイ併用投与による髄膜脳炎が発症した1例では、易怒性、倦怠感、発熱、意識障害、項部硬直を呈し、脳脊髄液検査では細胞数増多を認めました。また、本症例は四肢弛緩性麻痺も呈しており、末梢神経障害である多発神経根炎を併発していました。

オブジーボの電子添文において、以下の[重大な副作用]の記載があります。詳しくは巻末のドラッグインフォメーションをご参照ください。
オブジーボ: 神経障害、脳炎、髄膜炎

1) 関守信ほか: BRAIN and NERVE, 73: 35-46, 2021

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) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ点滴静注20mg・100mg・240mg・ヤーボイ点滴静注50mg 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する併用療法 市販直後調査 最終結果報告、2019年6月

4) 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

5) 鈴木祐ほか: 日老医誌, 58: 624-629, 2021

6) Shibaki R, et al. Jpn J Clin Oncol. 2019; 49: 793-794

7) 本庄統ほか: 日呼吸誌, 8: 167-172, 2019

8) Ito M, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2318-2319

9) 大野成美ほか: 臨床神経学, 61: 658-662, 2021

2 関連する検査と特徴的な所見

オブジーボ、ヤーボイの投与中および投与後は、患者の状態を十分に観察してください。脳炎の発現が両剤に関連する場合としない場合(感染症、疾患の進行等)とで、対処法が異なるため、臨床像、脳脊髄液、脳波、CT、MRI検査等による鑑別のための評価または精密検査が重要です¹⁾。

検査一覧表²⁻⁵⁾

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 確定 診断 検査	
				初回 投与例	定期 検査*	症状 出現時		
血液一般検査 ／ 生化学検査	血算(RBC、WBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHCなど)や白血球分画など	→	代謝性脳症、自己免疫疾患や血管炎との除外診断として、血算、CRPや電解質を測定。	●	●	●		
	CRP	0.00~0.14 mg/dL	→	ウェルニッケ脳症を疑う場合はビタミンB ₁ を測定(ウェルニッケ脳症では低下)。	●	●	●	
	ビタミンB ₁	20~50 ng/mL	→					(●)
	甲状腺・副腎関連項目 (抗TPO抗体など)		→	甲状腺・副腎機能障害の除外診断として測定。振戦を認めた場合、irAEとしての甲状腺機能亢進症も確認する必要がある。			●	(●)
	自己抗体 (抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗SS-A/B抗体、ANCAなど)		→	全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎などの鑑別として測定。			●	(●)
脳脊髄液検査	髄液圧	70~180 mmH ₂ O	↑	上昇で炎症性疾患を疑う。			●	●
	細胞数	5 / μL以下	↑	リンパ球増加。			●	●
	蛋白	10~40 mg/dL	↑	髄膜炎で増加。			●	●
	糖	50~75 mg/dL	→	感染性で正常~低下。			●	●
	各種染色(グラム、墨汁、抗酸菌)		—	陽性の場合、感染性を疑う。			●	●
	各種培養		—	陽性の場合、感染性を疑う。			●	●
	アデノシンデアミンナーゼ(ADA)	(結核性髄膜炎のカットオフ値: 流行地域 9.5 IU/L 非流行地域 11.5 IU/L程度) ⁶⁾	→/↑	高値で結核性髄膜炎を疑うが、irAE脳炎で髄液中のADAの上昇が報告されており、そのような症例では結核性髄膜炎との鑑別を要する。				●
	自己抗体 (抗Ma2抗体、抗Hu抗体、抗CASPR2抗体、 ⁷⁾ 抗GFAP抗体、抗NMDAR抗体、抗GAD抗体、 抗Ri抗体、抗プルキンエ細胞抗体など)		—/陽性	傍腫瘍性神経症候群などとの鑑別として測定。陽性例の報告があるが、検出されない場合もあり病態への関与は不明。			●	●

*:治療中のモニタリング項目

中枢神経障害(脳炎・髄膜炎)

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 確定 診断 検査
				初回 投与例	定期 検査*	症状 出現時	
画像検査	脳波		持続性徐波、広汎性徐波化、非痙攣性てんかん重積状態などを認める場合がある ⁷⁾ 。			●	●
	CT		脳転移、癌性髄膜炎、腫瘍関連脳出血などの除外診断として測定。			●	●
	頭部MRI		T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認めることもあるが、1/3の患者では異常を認めず、基底核に異常信号を認めた非典型例の報告もある。			●	●

*:治療中のモニタリング項目

脳神経内科医にコンサルト/紹介するタイミング

- ・脳炎・髄膜炎が疑われ、身の回り以外の日常生活動作に制限があるなど、中等度(Grade 2)以上の症状が認められた場合は、オプジーボ、ヤーボイの投与を中止してください。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、必要に応じて脳神経内科医と連携してください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボ、ヤーボイによる脳炎・髄膜炎などのICIによる脳炎・髄膜炎は一般的な脳炎・髄膜炎とは異なる臨床像や経過、検査所見を示すため注意が必要です。
- オプジーボ、ヤーボイによる脳炎・髄膜炎か否かで対処法が全く異なるため、投与中および投与後は臨床像、脳脊髄液、脳波、CT、MRI検査等による鑑別のための評価や精密検査を行い、患者状態を十分に観察してください。
- けいれん発作、重積にはフェニトイン、ジアゼパム、脳浮腫に対してはグリセロール、副腎皮質ホルモン剤の投与等をご検討ください。また、気道の確保、栄養の維持等の全身的管理が必要となる場合がありますので、脳炎や髄膜炎が疑われ、日常生活動作に制限が出た場合等は脳神経内科医と速やかに連携して投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考 | ICI関連脳炎で認められた自己抗体⁷⁾

2015～2020年に発表されたICI関連脳炎に関する論文のシステマティックレビューでは、ICI関連脳炎/脳炎(自己免疫性脳炎)が示唆される癌患者54例が39研究から抽出されました。

これらの患者のうち、脳脊髄液検査が実施された31例中17例(54.8%)、血液検査が実施された25例中12例(48.0%)で自己抗体が検出されました。抗体陽性例において最も多く検出された自己抗体は抗Ma2抗体で、髄液検体の8例(47.1%)、血液検体の5例(41.7%)に、次いで抗Hu抗体が各2例(髄液検体の11.8%、血液検体の16.7%)に認められました。その他の主な自己抗体として、抗NMDAR抗体と抗GAD抗体が髄液検体の2例(11.8%)および血液検体の1例(8.3%)に、抗CASPR2抗体と抗プルキンエ細胞抗体が各1例(髄液検体の5.9%、血液検体の8.3%)、抗Ri抗体が髄液検体に1例(5.9%)認められました。

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) 倉田宝保ほか 編、免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック、2021年、株式会社メジカルビュー社

3) 関守信ほか: BRAIN and NERVE, 73: 35-46, 2021

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

5) 神田 隆: 医学生・研修医のための脳神経内科、2021年、株式会社中学医学社

6) 日本感染症学会ホームページ(結核性髄膜炎) <https://www.kansensho.or.jp/ref/d18.html> (2023年4月アクセス)

7) Nersesjan V, et al. Neurology. 2021; 97: e191-e202

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

ICIによる自己免疫性脳炎は、海馬や側頭葉を病変の首座とした自己免疫性辺縁系脳炎が代表的ですが、典型的な経過をとらないことも多く、辺縁系脳炎、髄膜脳炎、小脳炎、atypical syndromeとして分類が可能です。以下にがん免疫療法ガイドライン第3版で示されたICIによる自己免疫性脳炎と無菌性髄膜炎の診断について示します(表1)¹⁾。また一連の抗神経細胞表面抗原抗体の発見により、脳炎自体の疾患概念がこの10年で大きく変化し、「自己免疫性脳炎の診断に対する臨床的アプローチ」が提唱されています²⁾。その参考として、2016年にGrausらによって提案された「自己免疫性の可能性がある(possible)脳炎」、自己免疫性脳炎の代表的な病型である自己免疫性辺縁系脳炎の「確定的(definite)な自己免疫性辺縁系脳炎」の診断基準に示された主な項目を表2に示します^{2,3)}。

表1 ICIによる自己免疫性脳炎と無菌性髄膜炎の臨床症状と診断¹⁾

自己免疫性脳炎	無菌性髄膜炎
<ul style="list-style-type: none">急性もしくは亜急性に発症し、頭痛、発熱、意識変容、失見当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚など多彩な臨床像を呈する。診断には頭部MRIと髄液検査が必要であり、T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認めるのが特徴。しかしMRIで異常を認めない場合や基底核に異常信号を認めるなど非典型型の報告もある。髄液検査では単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇を認めることがあがるが、異常を認めない場合もある。	<ul style="list-style-type: none">発熱、頭痛、羞明、嘔気、髄膜刺激徴候などの髄膜炎症状を認める。髄液中に細菌が検出されない。脳実質に炎症が波及し自己免疫性脳炎と厳密に区別できず、「髄膜脳炎」と診断する方が適切な場合もある。

1)を基に作成

表2 一般的な自己免疫性脳炎の診断基準例^{2,3)}

自己免疫性脳炎(possible) ^{2,3)}	<ul style="list-style-type: none">新規に出現した中枢神経単症状、既存の痙攣疾患では説明できない痙攣発作、髄液細胞数増多、脳炎を示唆する頭部MRI異常所見(側頭葉内側に限局するT2/FLAIRの高信号、脱髄や炎症に合致する大脳皮質、白質あるいは両方の病巣等)のうち少なくとも1つ以上がある3か月以内に急速に進行する作業記憶障害、意識レベルの低下・人格変化等を含む精神状態の変化や精神症状が認められ、その他の疾患が除外できる場合は「自己免疫性脳炎」の可能性が考えられる <p>[補足]自己免疫性脳炎の患者は、発熱や意識レベルの変化がない場合や、脳MRIまたは髄液検査で異常が認められないにもかかわらず、記憶障害や行動障害を呈する可能性があることに注意が必要である</p>
自己免疫性辺縁系脳炎(definite) ³⁾	<ul style="list-style-type: none">3か月以内に作業記憶障害が進行し、痙攣や辺縁系の関与を示唆する精神症状が認められる両側の側頭葉内側に高度に限局したT2/FLAIR異常所見、髄液細胞数増多や脳液検査における側頭葉に関連するてんかん性波形または徐波を認め、他の疾患が除外できる場合は「自己免疫性辺縁系脳炎」である可能性が考えられる <p>[補足]自己抗体の確認は必須としていないが、この基準に満たない患者の場合に参考となるため、自己抗体の有無を確認することも重要な要素といえる</p>

2,3)を基に作成

Nersesjanらの報告では、ICIによるがん治療で自己免疫性脳炎を発症した患者54例のうち、自己免疫性脳炎(possible)の診断基準に合致したのは23例(42.6%)、自己免疫性辺縁系脳炎(definite)の診断基準に合致したのは16例(29.6%)でした⁴⁾。

鑑別すべき疾患^{5,6)}

- 脳転移、癌性髄膜炎、広義のトルソー症候群による脳梗塞、腫瘍関連脳出血、傍腫瘍性神経症候群
- 感染性脳炎、代謝性脳症、ウェルニッケ脳症、症候性てんかん
- 自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、無菌性髄膜炎)
- ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎
- 低圧症候群(髄液減少症候群)、肥厚性硬膜炎

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) 飯塚高浩:臨床神経学, 59: 491-501, 2019

3) Graus F, et al. Lancet Neurol. 2016; 15: 391-404

4) Nersesjan V, et al. Neurology. 2021; 97: e191-e202

5) 倉田宝保ほか 編、免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック、2021年、株式会社メジカルビュー社

6) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 無菌性髄膜炎、令和4年2月

2 治療

オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイド¹⁾や、国内外のガイドライン^{2,3)}等を参考に、適切な処置を行ってください。

- 脳炎・髄膜炎が疑われ、身の回り以外の日常生活動作に制限があるなど、**中等度(Grade 2)以上の症状を認めた場合は、オブジーボ、ヤーボイの投与を中止し精査してください。**
- 脳神経内科医と連携して、速やかに治療を開始してください。
- 無菌性髄膜炎はこれまでの薬剤性無菌性髄膜炎と比べて症状は重篤であり、一般に原因薬剤の中止だけでは改善しません⁴⁾。ウイルス/細菌感染が否定的であれば、ステロイド治療を検討してください。

本邦では、オブジーボ投与後に髄膜脳炎が発症しステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000 mg/日、3日間)^{*1}、次いで経口プレドニゾロン(20 mg/日)が投与され、症状が改善した1例の報告があります⁵⁾。オブジーボ・ヤーボイ併用投与後に脳炎が発症した1例では、メチルプレドニゾロン(500 mg; 10 mg/kg)^{*1}と免疫グロブリン(20 g; 400 mg/kg)^{*2}静注投与が行われましたが、症状が改善しなかったためリツキシマブ^{*3}(550 mg; 375 mg/m²)を投与したところ症状が改善したと報告されました⁶⁾。

[注意] オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。詳しくはオブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

※1: 国内承認外使用

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

※3: リツキシマブの国内で承認されている【効能又は効果】は「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫・CD20陽性の慢性リンパ性白血病・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎・難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)・慢性特発性血小板減少性紫斑病・後天性血栓性血小板減少性紫斑病・全身性強皮症・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡・視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防・次のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制;腎移植、肝移植・インジウム(¹¹¹In)イbrittomab チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イbrittomab チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与」です。

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

中枢神経障害(脳炎・髄膜炎)

参考として、本邦のがん免疫療法ガイドライン第3版に掲載されている「自己免疫性脳炎の管理(表1)」と、米国臨床腫瘍学会(ASCO)のClinical Practice Guidelineに掲載されている「脳炎・無菌性髄膜炎の管理(表2)」を示します。

表1 自己免疫性脳炎の管理(がん免疫療法ガイドライン)²⁾

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	● 投与休止を考慮する。	● モニタリングを継続する。 ● 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	● ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。	● 脳神経内科医と協議する。 ● 対症療法による症状緩和を行う。 ● ステロイド全身投与(プレドニゾロン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。	● 脳神経内科医と協議する。 ● 入院治療を判断する。 ● ステロイド全身投与(プレドニゾロン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。
Grade 4 ● 生命を脅かす;緊急処置を要する		● 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) ^{*2} 、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1 g/日、3日間) ^{*1} 、血液浄化療法を考慮する。 ● 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。

日本臨床腫瘍学会、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

表2 脳炎・無菌性髄膜炎の管理(ASCOのガイドライン)³⁾

脳炎
<ul style="list-style-type: none"> ICIを中止する。再開については症状の改善後にリスクとベネフィットを十分に考慮して慎重に検討する。 PCRの結果が陰性と判明するまでは静注アシクロビルを併用する。 メチルプレドニゾロンの試験的投与を検討する。 脳神経内科医にコンサルトする。 重症または進行性の症状を有する、あるいはオリゴクローナルバンドが認められる場合は、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン静注)^{*1}、IVIg^{*2}、血漿交換療法を検討する。 ステロイドは時間をかけて漸減する。 自己免疫性脳炎または腫瘍に関連する抗体が陽性の場合や改善に乏しい場合は、リツキシマブ^{*3}を検討する。 Grade 3-4の患者は入院させる。
無菌性髄膜炎
<ul style="list-style-type: none"> ICIを中止する。再開については症状の改善後にリスクとベネフィットを十分に考慮して慎重に検討する。 脳神経内科医へのコンサルトを検討する。 髄液検査の結果が出るまで、経験的な抗ウイルス薬(静注アシクロビル)、抗菌薬による治療を検討する。細菌・ウイルス感染が陰性であれば、ステロイド投与を考慮する(メチルプレドニゾロン静注^{*1}等)。 症状をモニタリングしながら、数週間かけてステロイドを漸減する可能性がある。 Grade 3-4の患者は入院を検討する。

3)を基に作成

[注意] オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。詳しくはオブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

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) Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126
 4) 厚生労働省: 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル、令和4年2月
 5) 鈴木祐ほか: 日老医誌, 58: 624-629, 2021
 6) Ito M, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2318-2319

末梢神経障害(ギラン・バレー症候群・脱髄疾患)

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状¹⁻⁴⁾

神経は、ニューロン(神経細胞)とそれを支持・保護するグリア細胞によって構成されます。ニューロンは、大脳からの情報を末梢へ、末梢からの感覚入力を大脳へ伝えるために分化した細胞です。ニューロンは細胞体または核周部と呼ばれる部分と突起からなり、この突起には軸索と樹状突起が存在します(図1)。他から受け取った情報は樹状突起により細胞体へ、細胞体からの情報は軸索により神経終末へと伝えられます。なお情報が伝わる速度は、軸索を取り囲む髄鞘の有無で異なり、髄鞘を持つ有髄神経は無髄神経と比べて伝導速度が速くなります。

末梢神経(感覚神経、運動神経、自律神経)が何らかの原因(外傷、感染、血管炎、薬剤など)により障害を受けたものを「末梢神経障害」あるいは「ニューロパチー」と呼びます。感覚神経が障害されるとしびれや感覚の鈍麻、運動神経が障害されると筋萎縮や筋力低下、自律神経が障害されると起立性低血圧や膀胱・直腸障害などがあらわれます。以下に薬剤による末梢神経障害の発症機序を示します(図2)。

図1 ニューロンの基本構造^{1,2)}

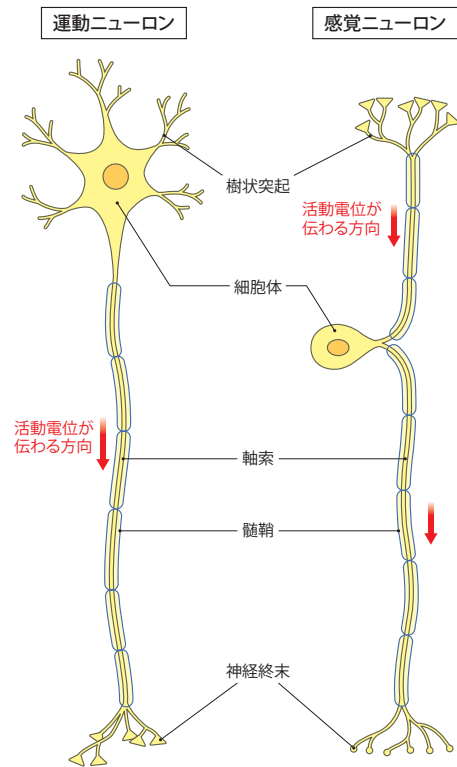


図2 薬剤性末梢神経障害の発症機序の模式図⁴⁻⁶⁾

軸索障害 (axonopathy)	神経細胞体障害 (neuronopathy)	髄鞘障害 (myelinopathy)
<p>軸索が一次的に障害され、神経細胞体が比較的保たれる。二次的に髄鞘が障害される。</p>	<p>神経細胞体が一次的に障害され、軸索や髄鞘が障害される。</p>	<p>髄鞘、すなわちSchwann細胞が一次的に障害され、軸索と神経細胞体は保たれる。</p>

4)を基に作成

末梢神経障害(ギラン・バレー症候群・脱髄疾患)

末梢神経障害は、神経細胞のどこが障害されたかによって軸索障害、神経細胞体障害と髄鞘障害に分けられます⁴⁻⁶⁾。軸索障害は軸索が損傷・変性するもので、神経細胞体障害は神経細胞体が障害され、髄鞘障害は神経細胞の軸索を覆う髄鞘が脱落(脱髄性)するものです(表1)。

表1 薬剤性末梢神経障害の種類と特徴^{1,3,5)}

	軸索障害	神経細胞体障害	髄鞘障害
病態	・軸索が損傷・変性する(二次的な髄鞘障害を伴う)	・脊髄後根神経節細胞の細胞死により発生し、二次的に軸索と髄鞘が障害される	・髄鞘の障害によりSchwann細胞が脱落する
跳躍伝導	・障害されにくい		・障害される
末梢神経伝導検査における代表的な所見	・M波(筋収縮時に出現する波形)の高さが低くなる ・運動神経伝導速度は正常～軽度低下 ※伝導ブロックは起こり得る		・遠位潜時の延長 ・運動神経伝導速度の低下 ・F波の頻度低下、消失 ・伝導ブロック
主な疾患	・ギラン・バレー症候群(軸索障害型) ・代謝性ニューロパチー など	・四肢末梢とともに体幹や顔面にも発生する感覚障害	・ギラン・バレー症候群(脱髄型) ・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー など

末梢神経障害の中で注意が必要な疾患がギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)です。いずれも免疫性ニューロパチーであり、神経根の障害により四肢遠位部だけでなく近位部や体幹などにも障害がみられるため多発根ニューロパチーとも呼ばれます。ギラン・バレー症候群は急性進行性でステロイドが無効であることが多いのに対し、CIDPは慢性進行性(2ヵ月以上かけて進行)でステロイドが有効などの違いがあります(表2)。ただし、一部のCIDPは急速に発症することがあり、発症早期はギラン・バレー症候群との鑑別が難しいことがあります⁷⁾。どちらの疾患も多くは予後良好ですが、一部では重大な後遺症の遺残や死亡に至ります。

表2 ギラン・バレー症候群とCIDPの違い^{1,8,9)}

	ギラン・バレー症候群	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)
主な症状	・四肢筋力低下 ・感覚障害 ・腱反射消失 ・自律神経障害 ・脳神経麻痺(球麻痺・顔面神経麻痺 など)、眼球運動障害 など	・四肢筋力低下 ・感覚障害 ・腱反射消失など
経過	急性進行性	慢性進行性(もしくは再発性)
先行感染	伴うことが多い	伴わない(CIDPに特異的なガングリオシド抗体は特定されていない)
血清抗体	抗ガングリオシド抗体(抗GM1抗体、抗GD1a抗体など)	多くは陰性
治療法	・免疫グロブリン静注療法(IVIg) ・血漿浄化療法 ※副腎皮質ステロイドの単独投与は無効	・副腎皮質ステロイド(単体でも約70%に有効) ・免疫グロブリン静注療法(IVIg) ・血漿浄化療法
予後	多くは良好(一部後遺症、死亡例あり)	多くは良好(難治例もあり)

■ オプジーボ、ヤーボイによる末梢神経障害

オプジーボ、ヤーボイなどのICIによる末梢神経障害は比較的発現頻度が高く、主な症状は手袋と靴下で覆われる範囲に感じるしびれで、多くは軽症です¹⁰⁾。ICIによるギラン・バレー症候群やCIDPの発現頻度は高くありませんが、重篤化する恐れがあるので注意が必要です。ギラン・バレー症候群やCIDPでよくみられる脳脊髄液検査の異常は蛋白細胞解離(蛋白は増加するが細胞数は増加しない)であり、MRIでは症状のある部位に関連する神経で高信号や増強を認めます¹¹⁾。

オプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載されている臨床試験の併合データでは、注意すべき副作用としての神経障害がオプジーボ・ヤーボイ併用群^{*1)}において15.2%、オプジーボ・化学療法併用群^{**2)}において49.3%に認められました¹²⁾。

※1: 併合データは、悪性黒色腫(ONO-4538-17試験、CA209067試験(ヤーボイ併用投与群))、腎細胞癌(ONO-4538-16/CA209214試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌(CA209142試験(ヤーボイ併用投与群))、非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1))、悪性胸膜中皮腫(ONO-4538-48/CA209743試験)、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(ヤーボイ併用投与群))において発現した副作用を集計している。

※2: 併合データは、非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1b))、ONO-4538-55/CA209816試験(化学療法併用投与群)、胃癌(ONO-4538-44/CA209649試験、ONO-4538-37試験(Part 2))、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(化学療法併用投与群))において発現した副作用を集計している。

｜ 参考 ｜ オプジーボ、ヤーボイによる様々な末梢神経障害

オプジーボ、ヤーボイによる末梢神経障害として、ギラン・バレー症候群やCIDP以外にも、様々な病型や重複例などが報告されています。

【報告①】ギラン・バレー症候群で死亡した海外の1例¹³⁾

オプジーボ投与後にギラン・バレー症候群を発症した1例では、初回投与から3ヵ月後に疲労や両下肢の筋力低下が現れ、その12時間後に足にチクチク感と下肢のさらなる筋力低下が生じ、その直後に腕と脚の運動機能と感覚機能が失われました。四肢の深部腱反射は消失し、脳脊髄液検査では蛋白増加が認められました。本症例では血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法が行われましたが、呼吸筋麻痺をきたして人工呼吸器が設置された11日後に死亡しました。

【報告②】多発神経根炎を発症した国内の1例¹⁴⁾

本邦においてオプジーボ投与後に多発神経根炎を発症した1例では、投与3ヵ月後に手足に軽度の無感覚が生じ、その後の5ヵ月間で次第に手足の脱力が進み、歩行困難となりました。深部腱反射は消失しており、脳脊髄液検査では蛋白増加とリンパ球増加、神経伝導検査では脱髄を示唆する所見が認められました。本症例では、メチルプレドニゾロンの静脈内投与^{*3)}の後、プレドニゾロンの経口投与が行われ、臨床症状の改善が認められました。

【報告③】髄膜脳炎と多発神経根炎を併発した国内の1例¹⁵⁾

本邦では、オプジーボ・ヤーボイ併用投与後に中枢神経障害である髄膜脳炎と末梢神経障害である多発神経根炎を併発した1例が報告されています。本症例では、易怒性、倦怠感、発熱、意識障害、項部硬直を呈し、脳脊髄液検査では細胞数増多を認めました。四肢に自動運動はなかったものの、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン)^{*3)}を開始したところ、意識障害が改善され四肢弛緩性麻痺が明らかになりました。最終的にステロイドパルス療法^{*3)}を4クール、後治療としてプレドニゾロンの経口投与が実施されたところ、臨床症状の改善が認められました。

※3: 国内承認外使用

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

【報告④】ギラン・バレー症候群様のCIDPを発症した国内の1例⁷⁾

本邦において、オプジーボを投与後、ギラン・バレー症候群のように急激に進行しつつも、臨床所見からCIDPと診断された症例が報告されています。本症例では、オプジーボの初回投与2週後に発現した手足におけるGrade 1の感覚異常が、2回投与後に急速に悪化して感覚喪失に至り、四肢の筋力低下や味覚喪失、視力低下、構音障害なども発現し、その後、起立困難となり入院しました。脊髄MRI検査ではC7/Th1後根にガドリニウム増強効果が認められ、神経伝導検査ではF波潜時の延長や伝導ブロック、脳脊髄液検査では蛋白増加が認められました。

最初にギラン・バレー症候群の亜型である急性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを疑い免疫グロブリン静注療法を施行した後、MRI所見などからCIDPである可能性を考慮してプレドニゾロンも投与した結果、神経症状は改善しました。本症例は、最終的にギラン・バレー症候群様のCIDPと診断されました。

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：神経障害、脳炎、髄膜炎 ヤーボイ：末梢神経障害、髄膜炎

- 1) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる vol.7 脳・神経 第2版、2017年、株式会社メディックメディア
- 2) 坂井建雄ほか 編、人体の正常構造と機能 改訂第2版、2014年、日本医事新報社
- 3) 岡崎貴仁ほか 編、かんテキ 脳神経、2019年、株式会社メディカ出版
- 4) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害、令和4年2月
- 5) 荒川和彦ほか：日本緩和医療薬学雑誌、4: 1-13, 2011
- 6) 落合慈之 監、脳神経疾患ビジュアルブック、2010年、株式会社学研メディカル秀潤社
- 7) Tanaka R, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 875-878
- 8) 日本神経学会 監、ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013、2013年、株式会社南江堂
- 9) 日本神経学会 監、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013、2013年、株式会社南江堂
- 10) 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
- 11) Marini A, et al. Neurology. 2021; 96: 754-766
- 12) 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
- 13) Jacob A, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2016; 142: 1869-1870
- 14) Okada K, et al. J Neurol. 2021; 268: 680-688
- 15) 大野成美ほか：臨床神経学、61: 658-662, 2021

2 関連する検査と特徴的な所見

オブジーボ、ヤーボイの投与中および投与後は、患者の状態を十分に観察してください。重篤例においては抗体検査、髄液検査、末梢神経伝導検査をご検討ください¹⁾。

検査一覧表²⁻⁶⁾

検査項目	基準値	所見		検査のタイミング				
		変動	備考	担当医			専門医 確定 診断 検査	
				初回 投与例	定期 検査*	症状 出現時		
血液一般検査／生化学検査	血算 (RBC、WBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC など) や白血球分画	→	末梢神経障害では通常、特異的異常は生じないが、糖尿病、尿毒症、膠原病など末梢神経障害を呈する疾患の原因検索には重要となる。	●	●	●		
	CRP	0.00～0.14 mg/dL	→		●	●	●	
	血清K	3.6～4.8 mmol/L	→	異常感覚を伴わない進行性の四肢筋力低下を呈する場合、筋炎や重症筋無力症などの鑑別として測定。			●	
	血清CK	男性:59～248 U/L 女性:41～153 U/L	→	末梢神経障害では血清CKの上昇はみられないが、筋障害では無症候性のCK上昇を認める ⁷⁾ 。	●	●	●	
	甲状腺機能関連項目		→	末梢神経障害では血清CKの上昇はみられないが、筋障害では無症候性のCK上昇を認める ⁷⁾ 。			●	(●)
	抗アセチルコリン受容体抗体		→	代謝性ニューロパチーとの鑑別として測定。			●	(●)
	ビタミンB ₁ 、B ₁₂ 、葉酸		→	特異度が非常に高いため、ギラン・バレー症候群では陽性となり、確定診断に有用 ⁸⁾ 。CIDPの多くは陰性 ⁹⁾ 。			●	(●)
脳脊髄液検査	細胞数	5/μL以下	→～↑	ギラン・バレー症候群、CIDPはともに蛋白増加と細胞数正常の蛋白細胞解離パターンがみられる場合が多い。			●	●
	蛋白	10～40 mg/dL	↑				●	●
	自己抗体 (抗Hu抗体、抗CV抗体など)		—	傍腫瘍性神経症候群との鑑別として測定。			●	
画像検査等	神経伝導検査			ギラン・バレー症候群では、脱髄型はF波消失、遠位潜時の延長、振幅の低下、伝導ブロック、時間的分散を認め、軸索型は振幅の低下を認める。CIDPでは伝導遅延(伝導速度の低下、遠位潜時の延長、F波潜時の延長、時間的分散)と伝導ブロックにて脱髄の有無を評価。2本以上の運動神経で脱髄所見が得られる。			●	
	頭部・脊髄MRI			症状に関連する神経根の高信号/強調。CIDPでは、神経根・馬尾・神経叢の肥厚や造影効果を認める。			●	

*:治療中のモニタリング項目

脳神経内科医にコンサルト/紹介するタイミング

- Grade 1であれば慎重に経過を観察し、症状が悪化した場合は速やかに治療を開始してください。身の回りの日常生活動作が制限されるなど高度な症状が認められる場合(Grade 3以上)は、脳神経内科医にコンサルトしてください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボ、ヤーボイによる末梢神経障害の多くは手袋・靴下型のしびれですが、重篤な脱髄疾患は急速に悪化するため、その徴候を認めたらオプジーボ、ヤーボイの投与を中止して早めに脳神経内科医にコンサルトしてください。
- オプジーボと細胞傷害性抗がん剤等の化学療法を併用する場合、末梢神経障害を含む神経障害の発現率が高くなる可能性^{1,2)}がありますので注意してください。

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) 倉田宝保ほか 編、免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック、2021年、株式会社メジカルビュー社
3) 関 守信ほか、BRAIN and NERVE, 73: 35-46, 2021
4) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
5) 岡崎貴仁ほか 編、かんテキ 脳神経、2019年、株式会社メディカ出版
6) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害、令和4年2月
7) 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
8) 日本神経学会 監、ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013、2013年、株式会社南江堂
9) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる vol.7 脳・神経 第2版、2017年、株式会社メディックメディア

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

irAEとしての末梢神経障害は、鑑別疾患の除外が重要です¹⁾。しかし、これまでのirAE報告例は、急速に四肢麻痺が進行するギラン・バレー症候群から、緩徐な進行・再燃のCIDPまで存在し²⁾、ギラン・バレー症候群様のCIDPを発症した国内症例³⁾も報告されるなど、明確に区別することは困難です。多発神経根炎として一括するのが適切でしょう²⁾。参考までに、一般的なギラン・バレー症候群の診断基準(表1)とCIDPの診断基準(表2)を示します。

表1 ギラン・バレー症候群の診断基準(一部抜粋)⁴⁾

I. 診断に必要な特徴

- A. 2肢以上の進行性の筋力低下、その程度は軽微な両下肢の筋力低下(軽度の失調を伴うこともある)から、四肢、体幹、球麻痺、顔面神経麻痺、外転神経麻痺の完全麻痺までを含む完全麻痺まで様々である。
- B. 深部反射消失。全ての深部反射消失が原則である。しかし、他の所見が矛盾しなければ、上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射の明らかな低下と四肢遠位部の腱反射の消失でもよい。

II. 診断を強く支持する特徴

A. 臨床的特徴(重要順)

1. 進行:筋力低下は急速に出現するが、4週までには進行は停止する。約50%の症例は2週までに、80%は3週までに、90%以上は4週までに症候はピークに達する。
2. 比較対称性:完全な左右対称性は稀である。しかし、通常1肢が障害された場合、対側も障害される。
3. 軽度の感覚障害を認める。
4. 脳神経障害:顔面神経麻痺は約50%にみられ、両側性であることが多い。その他、球麻痺、外眼筋麻痺がみられる。また外眼筋麻痺やその他の脳神経障害で発症することがある(5%未満)。
5. 回復:通常症状の進行が停止した後、2~4週で回復し始めるが、数ヶ月も遅れることもある。ほとんどの症例は機能的に回復する。
6. 自律神経障害:頻脈、その他の不整脈、起立性低血圧、高血圧、血管運動症候などの出現は診断を支持する。これらの所見は変動しやすく、肺梗塞などの他の原因によるものを除外する必要がある。
7. 神経症状の発症時に発熱を認めない。

・非定型例(順不同)

1. 神経症状の発症時に発熱を認める。
2. 痛みを伴う高度の感覚障害
3. 4週を超えて進行。時に4週以上数週にわたって進行したり、軽度の再燃がみられる。
4. 症状の進行が停止しても回復を伴わない。または、永続的な重度の後遺症を残す。
5. 括約筋機能:通常括約筋機能は障害されない。しかし、症状の進展中に一時的に膀胱麻痺が生じることがある。
6. 中枢神経障害:ギラン・バレー症候群は通常末梢神経障害と考えられている。中枢神経障害の存在は議論のあるところである。小脳性と考えられる強い運動失調、構音障害、病的反射、境界不明瞭な髄節性感覚障害などの症状が時にみられるが、その他の所見が典型的であれば診断を除外する必要はない。

B. 診断を強く支持する髄液所見

1. 髄液蛋白:発症から1週以降で髄液蛋白が増加しているか、経時的な腰椎穿刺で髄液蛋白の増加がみられる。
2. 髄液細胞:単核球 $10/\text{mm}^3$ 以下。
・亜型
 1. 症状の発症後1~10週間に髄液蛋白の増加がみられない。(稀)
 2. 髄液細胞が $11-50/\text{mm}^3$ の単核球

C. 診断を強く支持する電気生理学的所見

経過中のある時点で症例の80%に神経伝導速度の遅延あるいは伝導ブロックを認め、伝導速度は通常正常の60%以下となる。しかし、症状は散在性であり、全ての神経が障害されるのではない。遠位潜時は正常の3倍にまで延長していることがある。伝導速度検査は発症数週間までに異常を示さないことがある。F波は神経幹や神経根近位での伝導速度の低下をよく反映する。20%の症例では伝導速度検査で正常を示す。伝導速度検査は数週後まで異常を示さないことがある。

[注意] III. 診断に疑いをもたせる特徴、およびIV. 診断を除外する特徴については、本項では割愛します。詳細は4)をご参照ください。

4) より一部抜粋

末梢神経障害(ギラン・バレー症候群・脱髄疾患)

表2 CIDPの診断基準の概要⁵⁾

1. 主要項目

主要項目の(1)①②および(2)①の全てを認め、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たし、(3)で疾患を区別できる。

(1) 発症と経過

- ①2か月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。
- ②当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への曝露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2) 検査所見

- ①末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。^{※注}
- ②脳脊髄液検査で、蛋白増加を認め、細胞数は $10/\text{mm}^3$ 未満である。
- ③ステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。
- ④MRIで神経根あるいは馬尾の肥厚又は造影所見がある。
- ⑤末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

(3) 支持的診断所見

- a. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎
 1. 末梢神経伝導検査による感覚神経における異常所見
 2. 体性誘発電位における異常所見
 3. 免疫療法(ステロイド薬、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴
- b. 多巣性運動ニューロパチー
 1. 球麻痺を含む脳神経症状・上位運動ニューロン徴候がない
 2. 血清における抗GM1 IgM抗体が陽性
 3. 免疫療法(免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴

※注 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見(①伝導速度の低下、②伝導ブロック又は時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F波欠如又は最短潜時の延長の少なくとも1つ)が見られることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

5) より一部抜粋・改変

[注意] 鑑別診断については、次項の「鑑別すべき疾患(CIDP)」をご参照ください。

鑑別すべき疾患

ギラン・バレー症候群^{1,4)}

- その他の末梢神経障害(CIDP、栄養欠乏性の代謝性ニューロパチー、血管炎性ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、感染症関連ニューロパチー、急性間欠性ポルフィリン症など)
- 脊髄疾患(多発性硬化症、転移性悪性腫瘍、脊椎性疾患、脊椎硬膜外膿瘍、脊椎炎によるミエロパチーなど)
- 筋疾患、重症筋無力症

CIDP⁵⁾

- ギラン・バレー症候群
- 以下の疾患に伴う末梢神経障害(糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、固形癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS症候群、HIV感染症、サルコイドーシスなど)
- ICI以外の薬物、毒物への曝露による末梢神経障害
- ビタミンなどの栄養障害による末梢神経障害
- 末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

1) 倉田宝保ほか編、免疫チェックポイント阻害薬実践ガイドブック、2021年、株式会社メジカルビュー社

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) Tanaka R, et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 875-878

4) 日本神経治療学会・日本神経免疫合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編、神経免疫疾患治療ガイドライン、2004年、株式会社協和企画

5) 難病情報センターホームページ(慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4090> 2022年7月現在から転載改変

2 治療

オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイド(次ページ図1)¹⁾や、国内外のガイドライン^{2,3)}等を参考に、適切な処置を行ってください。

参考として、米国臨床腫瘍学会(ASCO)のガイドラインの「ギラン・バレー症候群・末梢神経障害の管理(表1)」について示します³⁾。

末梢神経障害は、一般的に他覚的な感覚異常はありませんが、運動麻痺が進行する場合は重篤となる²⁾ため注意が必要です。日本臨床腫瘍学会のがん免疫療法ガイドライン第3版²⁾は、末梢神経障害には四肢麻痺が急速に進行するギラン・バレー症候群から、緩徐な進行・再燃のCIDPまで存在するため「多発神経根炎」と一括することが適切であるとしています。なお、多発神経根炎の治療として、Grade 2でステロイドの全身投与を考慮、Grade 3以上では直ちにステロイド全身投与を開始するよう述べています。またステロイド全身投与にもかかわらず改善がみられない場合や悪化した場合には、免疫グロブリン静注療法^{*1}やステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン静注)^{**2}、血液浄化療法を考慮することも記載しています。

表1 ギラン・バレー症候群・末梢神経障害の管理(ASCOのガイドライン)³⁾

ギラン・バレー症候群
<ul style="list-style-type: none"> 全Gradeにおいて、呼吸不全に至る進行性ギラン・バレー症候群である可能性を考慮した精密検査と介入が必要。 [注意] Grade 1毒性は存在しない。 ICIを中止する。 脳神経内科医にコンサルトする。 速やかにICUレベルでモニタリングできる病室に入院させる。 免疫グロブリン静注療法^{*1}または血漿交換療法を開始する。 [注意] 免疫グロブリン静注療法^{*1}直後の血漿交換では免疫グロブリンが除去される。 メチルプレドニゾロン等のステロイドは、特発性ギラン・バレー症候群では一般的に推奨されないが、ICI関連の場合に検討することは合理的である。ステロイドは漸減する。 Grade 3-4に対しては、免疫グロブリン静注療法^{*1}または血漿交換療法に加えてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン静注)^{**2}が検討される場合がある。パルス療法後のステロイドは時間をかけて漸減する。 神経学的評価、肺機能、自律神経機能障害の合併をモニタリングする。 神経障害性疼痛は、プレガバリン、ガバペンチン^{**3}、デュロキセチン^{**4}等の非オピオイドで管理する。 便秘/イレウスを治療する。
末梢神経障害
<ul style="list-style-type: none"> Grade 1…ICIの休止を考慮し、1週間にわたり症状をモニタリングする。継続する場合はあらゆる症状の進行に注視する。 Grade 2…ICIを中止する。軽度の症状から進行した場合等はプレドニゾン^{**5}、疼痛にはプレガバリン、ガバペンチン^{**3}、デュロキセチン^{**4}等を用いる。 Grade 3-4…ICIを永続的に中止する。入院管理とし、脳神経内科医にコンサルトする。メチルプレドニゾロンを静注投与^{**2}し、ギラン・バレー症候群の管理に準じる。

3)を基に作成

[注意] オブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドに記載のない薬剤が含まれています。詳しくはオブジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

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

※2:国内承認外使用

※3:ガバペンチンの国内で承認されている【効能又は効果】は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」です。

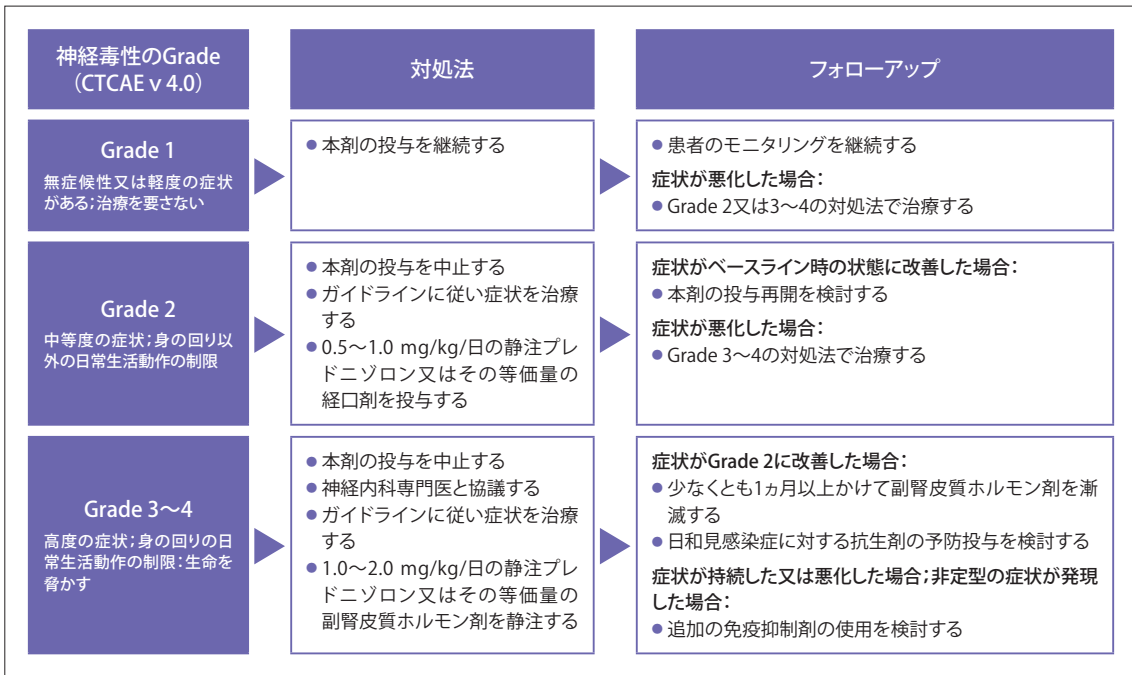
※4:デュロキセチンの国内で承認されている【効能・効果】は、「うつ病・うつ状態、次の疾患に伴う疼痛:糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症」です。

※5:国内未承認

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。

末梢神経障害(ギラン・バレー症候群・脱髄疾患)

参考 | 図1 神経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)

1)より抜粋

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ガイドラインに従い静注免疫グロブリン (IVIg)^{※1}又は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、投与後に発現した神経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:免疫グロブリン(静注)の主な【効能又は効果】は、「低並びに無ガンマグロブリン血症、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、スティープンズ・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)、視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)」です。

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

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脳炎や神経障害が報告¹⁾されており、適切な対処が必要です。

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

なお、神経障害の対処法に関するアルゴリズムについては24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するとともに、発現した副作用の特徴や特筆すべき点を太字にし、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「専門医からのコメント」では、治療経過や画像所見から読み取った症例の解説や対処法について、監修者よりコメントをいただきました。

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

1) 小野薬品工業、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① オプジーボ・ヤーボイ併用投与により重度の脱髄性末梢神経障害を 発症した症例

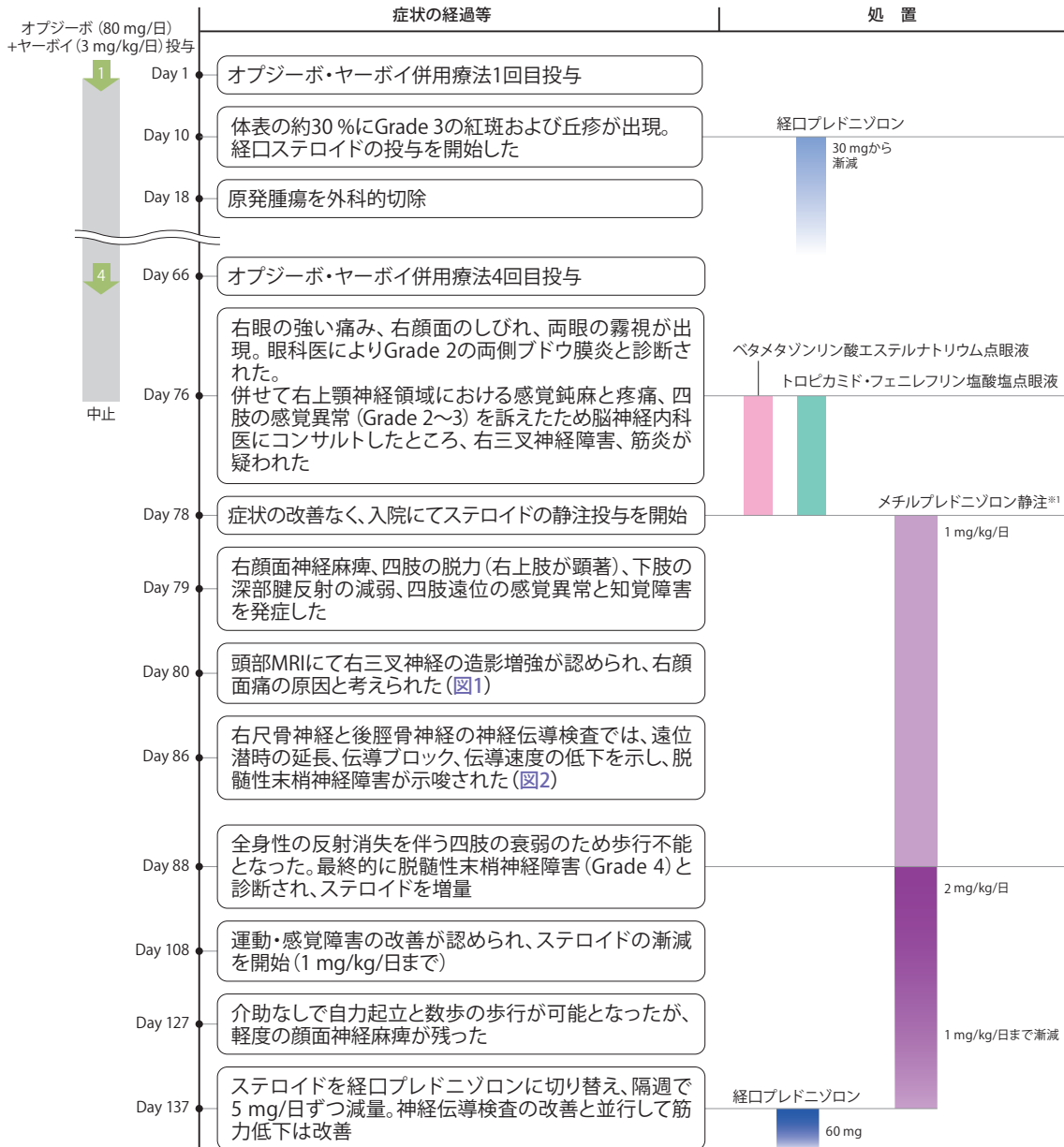
年齢、性別	60歳代、男性
原発	背部の結節状の悪性黒色腫
転移等	皮膚、筋肉、リンパ節、中咽頭、肺、腹膜、脾臓、骨
既往歴・合併症等	特になし

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

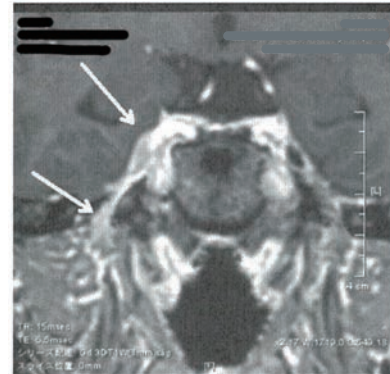


※1: 国内承認外使用

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。

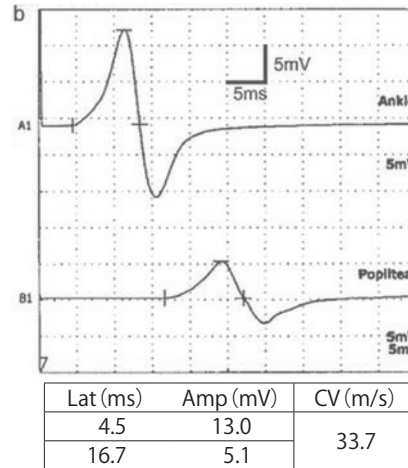
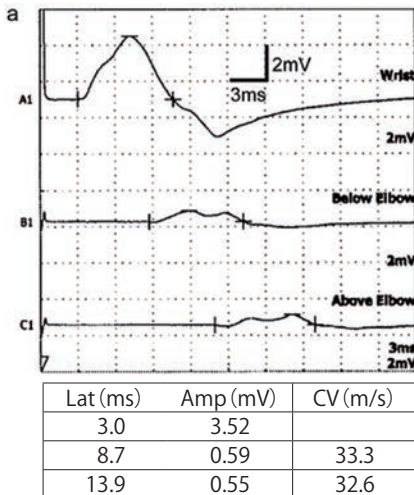
治療経過 (画像所見等)

図1 頭部MRI検査 (Day 80)



右傍鞍部硬膜に沿った造影増強、右メッケル腔～右三叉神経第2枝に増強の延長を認める。明らかな脳転移はない。

図2 神経伝導検査 (Day 86)



Kambayashi Y, et al. Case Rep Oncol. 2020; 13(1): 474-477. Copyright © 2020 Karger Publishers, Basel, Switzerland.
The article/book chapter printed herein has been translated into Japanese from the original by ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD and Bristol-Myers Squibb.
KARGER PUBLISHERS CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ANY ERRORS OR INACCURACIES THAT MAY HAVE OCCURRED DURING TRANSLATION. THIS ARTICLE/BOOK CHAPTER IS COPYRIGHT PROTECTED AND ANY FURTHER DISTRIBUTION REQUIRES A WRITTEN CONSENT FROM KARGER PUBLISHERS.

- a 右尺骨神経の運動伝導検査では、近位刺激の潜時延長、手首と肘の間の伝導ブロック、手首と肘の間および肘を横切る伝導速度の低下を示した
- b 右後脛骨神経の運動伝導検査では、近位刺激の潜時延長、足首と膝窩との間の伝導ブロック、および足首と膝窩との間の伝導速度の低下を示した

担当医からのコメント

本症例は、オブジーボ・ヤーボイの併用療法により、非定型の脱髄性神経障害を発症した症例である。顔面を含む全身の脱力を伴う脱髄性ニューロパチーの臨床型はギラン・バレー症候群様であったが、ステロイドに対する反応は慢性炎症性脱髄性ニューロパチーと類似していた。

本症例は免疫グロブリン静注を伴わない高用量のステロイド単剤療法で対処し、顔面神経麻痺は残ったが補助なしで歩行可能なまでの回復を得ることができた。

専門医からのコメント

本症例は、オブジーボ・ヤーボイの4回目の併用投与終了後、オブジーボ単剤療法へ切り替える前に脱髄性末梢神経障害を発症した症例である。

神経障害には多彩な疾患や病態が含まれるため診断は容易ではなく、脱髄性ニューロパチーは急速に進行して重篤化する場合も多い¹⁾。本症例では脳神経内科医と連携のうえ頭部MRIや神経伝導検査で適切な診断が行われ、治療開始が可能であった。

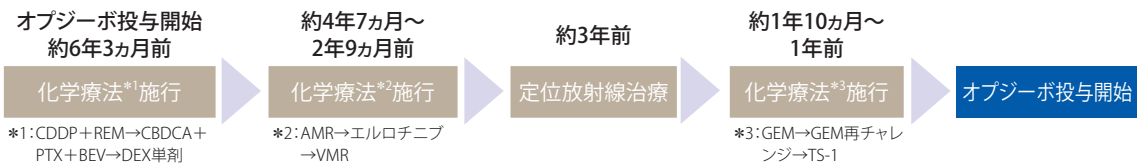
症例提供：国立大学法人東北大学病院 外来医長／東北大学大学院医学系研究・医学部 皮膚科 講師 藤村卓 先生
Kambayashi Y, et al. Case Rep Oncol. 2020; 13(1): 474-477, Fujimura T, et al. Front Med. 2019; 6:140 より作成

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

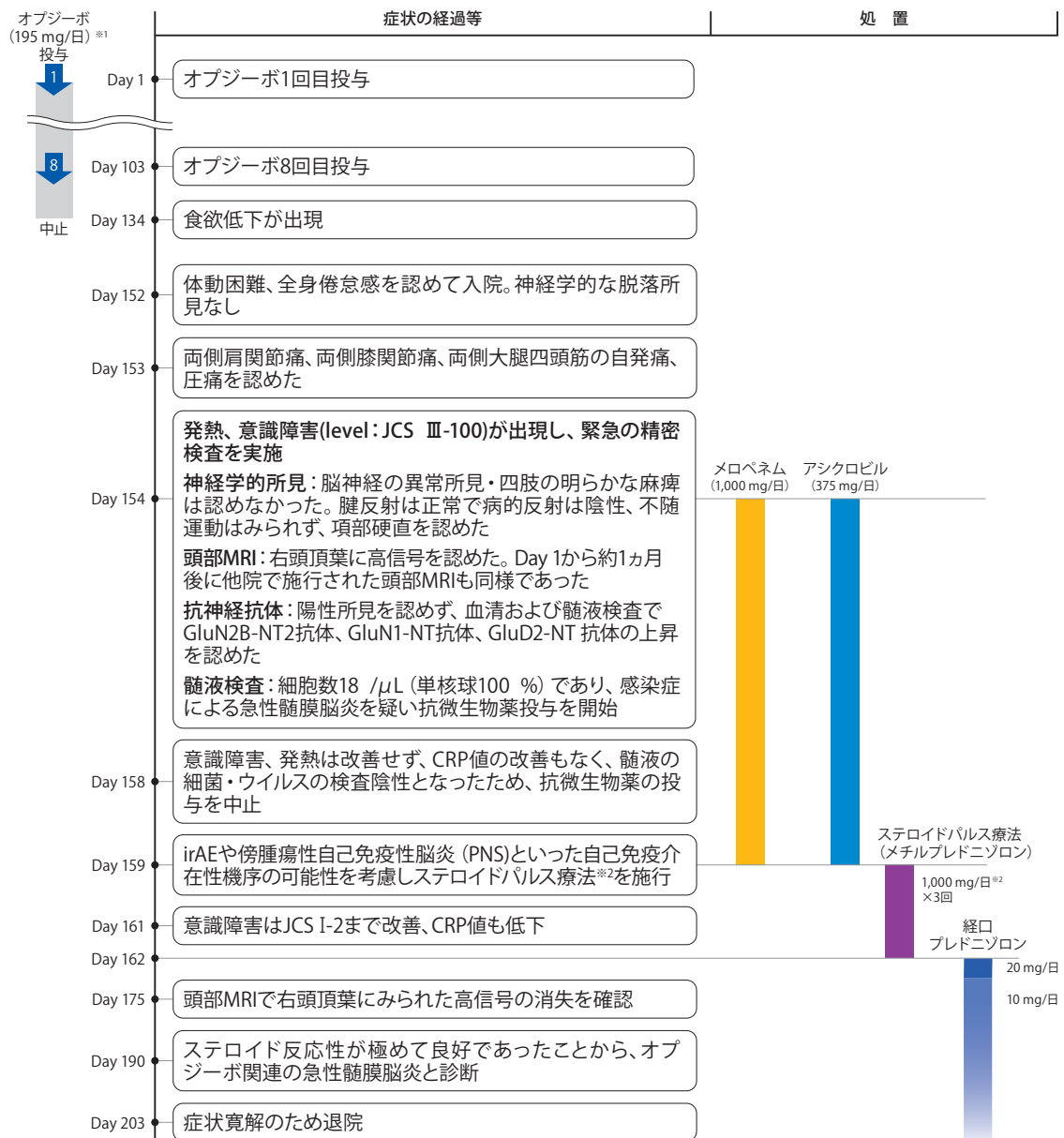
症例② オプジーボの単剤投与により急性髄膜脳炎を発症した症例

年齢、性別	70歳代、女性
原発	肺腺癌
転移等	脳(右頭頂葉)
既往歴・合併症等	変形性腰椎症、肩関節周囲炎、慢性腎不全

治療歴

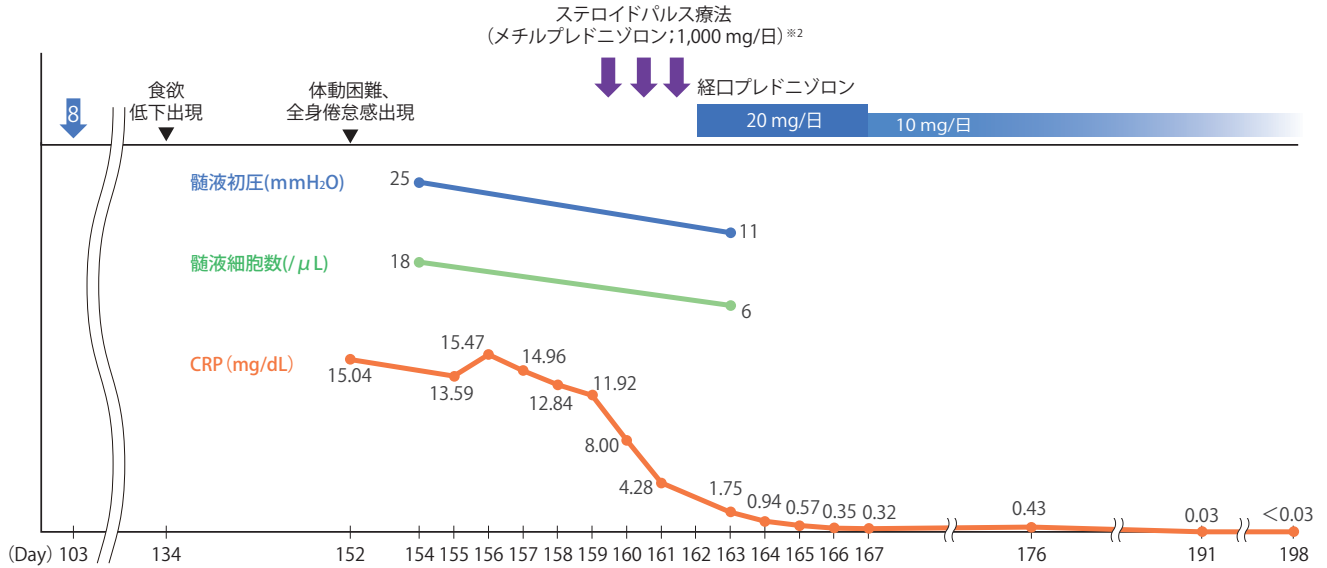


治療経過



治療経過

図1 臨床検査値



担当医からのコメント

本症例は、オプジーボ8回目投与の約50日後に発熱、意識障害が発現した髄膜脳炎症例である。当初は感染性の急性髄膜脳炎を疑い抗生物薬を投与開始したものの、5日後も改善が認められなかったため、irAEやPNSなどを疑いステロイド投与に切り替えた。ステロイド投与翌日から著効した経緯からirAEとしての脳炎の可能性が高いと判断して、50日以上かけたステロイド漸減療法により回復を得ることができた。

専門医からのコメント

本症例は、オプジーボの8回目の単独投与終了後、しばらくして髄膜脳炎を発症した症例である。irAEとして発症する脳炎の死亡率は19%¹⁾と高く、適切かつ迅速な診断および治療が極めて重要となる。本症例のように、irAEが強く考えられた場合であっても、感染の可能性を考えて細菌やウイルスに対する治療を行うことは適切である。

症例提供: 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科 助教 鈴木 祐先生
呼吸器内科 准教授 井上 健男先生
脳神経内科 教授 山野 嘉久先生
鈴木 祐ほか: 日老医誌. 58: 624-629, 2021 より作成

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

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

※2: 国内承認外使用

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

1) Johnson DB, et al. Nat Med. 2019; 25 (8) : 1243-1250



監修医からのメッセージ

ICIによる中枢神経障害(脳炎・髄膜炎)の発現頻度は1%未満と考えられていますが、重篤化しやすく、Grade 3以上が多くを占めます¹⁾。大脳辺縁系の炎症を首座とした自己免疫性辺縁系脳炎が代表的な病型ですが、非典型例も多く、頭部MRI検査や髄液検査で異常を示さない症例もあるなど多彩な臨床像を呈します。脳炎・髄膜炎がICIに関連する場合としない場合とでは対処法が異なるため鑑別診断が重要です。脳炎・髄膜炎を疑う徴候があり、身の回り以外の日常生活動作に制限があるなど中等度以上の症状が認められる場合は、**オプジーボ、ヤーボイを中止して脳神経内科医にコンサルトし、適切な処置を行うようにしてください。**

ICIによる臨床上問題となる神経・筋障害全体の発症頻度は以前考えられていたよりも高頻度で3~5%²⁾と考えられています。末梢神経障害の多くは軽症例ですが、ギラン・バレー症候群やCIDPのように重篤化するケースや死亡例があることを念頭に置くことが大切です。軽度のしびれであっても、患者さんにとっては日常生活に支障をきたす不快な有害事象であり、しびれの悪化が重篤な脱髄疾患の発見につながることもありますので、問診では日常生活に即したわかりやすい表現で重症度を評価するよう工夫するとよいでしょう。

ICIによる中枢神経障害、末梢神経障害は、中等度以上になると脳神経内科医との連携がなくては対処が困難です。中枢神経障害、末梢神経障害の症状を認めたら、急速に進行する可能性を考慮して、必要な時に速やかに連携できる体制を整えておくことが大切です。

1) 倉田宝保ほか 編、免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック、2021年、株式会社メジカルビュー社
2) 鈴木 重明:日内会誌, 110:1611-1616, 2021

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 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 クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 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)
- 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 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html>
- 5. 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5. 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5. 22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5. 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・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。イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通)

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- (悪性黒色腫)
7. 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]
- (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
7. 3 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
7. 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- (非小細胞肺癌における術前補助療法)
7. 5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
7. 6 化学療法未治療患者及びサイโตカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
- (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
7. 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
7. 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
7. 9 本剤単投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
7. 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
7. 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
7. 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
7. 13 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
- (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
7. 14 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
7. 15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.27参照]
7. 16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.27参照]
- (食道癌における術後補助療法)
7. 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (原発不明癌)
7. 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
7. 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意 (効能共通)

8. 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻唿音)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 劇症型肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
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、11.1.1参照]

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. 4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
9. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
9. 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
9. 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) 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. 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	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11. 1 重大な副作用
11. 1. 1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
11. 1. 2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
11. 1. 3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11. 1. 4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
11. 1. 5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{[註1])}があらわれることがある。[8.10参照]
- 注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
11. 1. 6 劇症型肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症型肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

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

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

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

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))

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

22. 包装

(オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年6月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：24箇月

薬価基準収載

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリ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%)、斑丘疹状発疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 本剤とダカルバジンと併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブと併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーポイ点滴静注液20mg〉
4mL[1バイアル]
〈ヤーポイ点滴静注液50mg〉
10mL[1バイアル]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

**2023年6月改訂(第11版)
*2022年10月改訂(第10版)

*製造販売元

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108