

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 11

腎障害

[監 修]

近藤 恒徳 先生

東京女子医科大学附属
足立医療センター
泌尿器科 教授

木村 剛 先生

日本医科大学
泌尿器科 教授



オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAE アトラス

腎障害

[監修]

近藤 恒徳 先生

東京女子医科大学附属足立医療センター
泌尿器科 教授

木村 剛 先生

日本医科大学
泌尿器科 教授

Contents

腎障害

● irAEの早期発見のために

1 病態	2~5
病態と臨床症状	2
2 関連する検査と特徴的な所見	6~10
早期発見のポイント	6
検査一覧表	6
腎臓専門医にコンサルト／紹介するタイミング	10

● irAEの適切な対処法

1 診断方法	11~12
診断フロー	11
鑑別すべき疾患	12
2 治療	13~16
参考 腎関連有害事象の 対処法アルゴリズム	14
参考 対処法Q&A	15

● 臨床からの実例	18~26
-----------	-------

腎障害

●irAEの早期発見のために

1 病態

病態と臨床症状

腎臓は、体液の恒常性を保つために、表1に示す4つの機能を有しています。

表1 腎臓の主な機能¹⁾

- ①水分・電解質の調節
- ②酸塩基平衡の調節
- ③代謝産物や老廃物の排泄
- ④ホルモン産生・調節

腎機能とは

尿生成に関わる①～③の働きを指す。その評価には糸球体ろ過量(GFR)を用いることが多い

1)より作成

また、薬剤排泄の主な経路であることや血流量が多いこと、尿濃縮により尿細管腔内の薬剤濃度が上昇することなどから、薬剤による障害を受けやすい臓器といえます¹⁾。何らかの原因により短期間に腎機能が低下した状態を急性腎障害と総称します。

腎障害により腎臓のもつ水分・電解質・酸塩基平衡調節機能が障害されることで浮腫や高血圧、高K血症、低Ca血症といった症状が現れます。また、老廃物の排泄機能が障害されることで食欲不振、悪心、嘔吐や全身倦怠感などが出現します。また内分泌機能が障害されることで腎性貧血や高血圧などの症状が現れます^{1,2)}。

急性腎障害は、原因病態によって腎前性、腎性、腎後性に分類されます。中でも腎性は、障害部位によってa)腎内血管障害型、b)尿細管間質障害型、c)糸球体障害型の3つに分けられます(表2)^{1,2)}。なお、糸球体ろ過量の低下を中心とした腎機能障害がある状態を腎不全と呼びます。急性腎不全と診断された時にはすでに重症である場合が多いため、わずかな血清クレアチニン(Cr)上昇や尿量低下の所見から早期に急性の腎障害を発見するために、急性腎障害という概念が広がっています。

表2 急性腎障害の分類と特徴^{1,2)}

急性腎障害					
	①腎前性: 腎血流量の低下によるもの	②腎性:腎臓の器質的病変によるもの			③腎後性: 尿路の閉塞によるもの
		a)血管障害型	b)尿管間質障害型	c)糸球体障害型	
原因	<ul style="list-style-type: none"> [体液量の減少] ・脱水 ・出血 ・臓器不全 [心拍出量の低下] ・心疾患 [混合型] ・敗血症 [腎動脈病変] ・梗塞 ・塞栓 ・大動脈炎 ・大動脈瘤解離 	<ul style="list-style-type: none"> ・抗リン脂質抗体症候群 ・溶血性尿毒症症候群 ・血栓性血小板減少性紫斑病 ・汎血管内凝固症候群 ・多発性動脈炎 ・腎移植後の液性拒絶反応 ・血管運動性急性腎不全 	<ul style="list-style-type: none"> [腎毒性物質(薬剤性)] ・抗菌薬 ・非ステロイド性抗炎症薬 ・造影剤 ・抗腫瘍薬 ・重金属 ・化学薬品 [炎症] ・膠原病 ・感染 ・急性拒絶反応 [腫瘍] ・白血病 ・悪性リンパ腫 [その他] ・尿素、シュウ酸、ミオグロビン、ヘモグロビン、カルシウム 	<ul style="list-style-type: none"> ・急性糸球体腎炎症候群(溶連菌感染後急性糸球体腎炎) ・急速進行性腎炎症候群(ANCA関連腎炎などによる半月体形成糸球体性腎炎) ・ネフローゼ症候群 ・二次性糸球体腎炎(ループス腎炎、アレルギー性紫斑病など) 	<ul style="list-style-type: none"> [先天性] ・尿管移行部狭窄 ・後部尿道弁 ・前部尿道憩室 [後天性] ・結石 ・腫瘍 ・後腹膜線維症 ・悪性リンパ腫 ・女性器腫瘍 ・直腸癌 [神経因性膀胱] ・脳血管障害 ・神経変性疾患 ・脊髄疾患 ・末梢神経疾患
超音波所見	腎臓サイズは正常または、やや大。皮質の浮腫(皮質エコー輝度の低下・皮質厚の増大)		腎が腫大していることが多い	皮質エコー輝度の上昇	水腎症
尿沈渣	異常なし	幅広円柱 顆粒円柱 muddy brown	白血球 好酸球 細胞性円柱	糸球体性血尿 細胞性円柱	異常なし、 または非糸球体性血尿
尿蛋白	(-)~少量		少量 NSAIDsでは多い	少量~多量	(-)~少量
Cr比	>40	<20	-	-	-
尿素窒素比	>20	<20	-	-	-
尿浸透圧(mOsm/kgH ₂ O)	>400	<300	-	-	-
尿中Na濃度(U-Na)(mEq/L)	≤20~30	≥20~30	-	-	-
Na排泄分画(FENa)	<1%	>1%	-	-	-
症状	<ul style="list-style-type: none"> ・乏尿 ・血圧低下 ・頻脈 ・皮膚乾燥 ・体重減少 ・全身倦怠感 ・食思不振 ・悪心・嘔吐 ・中枢神経症状 など	<ul style="list-style-type: none"> ・乏尿(時に非乏尿性) ・高血圧 ・浮腫 ・うっ血性心不全 ・肺水腫 ・全身倦怠感 ・食思不振 ・悪心 ・嘔吐 ・中枢神経症状 など			<ul style="list-style-type: none"> ・乏尿 ・無尿 ・側腹部痛 ・肋骨脊柱角(CVA)の叩打痛 など
腎不全時の治療	<ul style="list-style-type: none"> ・輸液、輸血 ・原因疾患の治療 ・腎不全の管理として、栄養管理、水分や電解質管理を中心とした保存的療法、必要に応じて血液浄化療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・原因疾患の治療や原因薬剤の中止 ・腎不全の管理として、栄養管理、水分や電解質管理を中心とした保存的療法、必要に応じて血液浄化療法 			<ul style="list-style-type: none"> ・原因疾患の治療 ・上部尿路閉塞の場合、尿管ステントカテーテル挿入、状況により経皮的腎瘻造設 ・下部尿路閉塞(尿閉)の場合、尿道カテーテル挿入、状況により経皮的膀胱瘻造設

■薬剤性腎障害

腎臓は薬剤の影響を受けやすい臓器であり¹⁾、一般診療では白金製剤による急性尿細管壊死、シクロスポリンや非ステロイド性抗炎症薬などによる腎障害がよく知られています³⁾。このような、薬剤の投与により新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める状態を薬剤性腎障害と呼びます。薬剤性腎障害には表3に示す腎障害があり、それぞれ発症機序が異なります³⁾。オブジーボ、ヤーボイ投与でも腎障害が生じる可能性があり、その頻度について、オブジーボ単剤で1.9%、ヤーボイ単剤で2.0%、オブジーボ・ヤーボイ併用療法で4.9%であったとする報告があります⁴⁾。

表3 薬剤性腎障害の分類³⁾

- ①中毒性腎症(用量依存性)
- ②免疫学的機序を介した腎障害(用量非依存性)
- ③腎血流障害や電解質異常などを介した間接毒性
- ④尿細管での結晶析出による腎障害

3)より作成

■自己免疫性腎障害

腎障害・腎臓病の多くは免疫学的背景を伴います。免疫関連の腎疾患は主に糸球体に障害をきたしますが、その原因は糸球体の過機能と深く関係しています⁵⁾。免疫複合体や抗体(免疫グロブリン)、補体が糸球体に沈着して糸球体障害を引き起こすと考えられます¹⁾。糸球体が障害されると、蛋白尿や血尿、腎機能障害をきたし、ネフローゼ症候群*や腎炎を生じることがあります^{1,5)}。ネフローゼ症候群の原因となる主な疾患には、膠原病の代表疾患であるSLEに合併するループス腎炎の他、巣状分節状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、メサングウム増殖性糸球体腎炎(IgA腎症など)や膜性腎症などがあり、いずれも自己免疫関連性の腎疾患として知られています。尿細管や腎間質が障害される尿細管間質性腎炎でも自己免疫疾患を原因とするものがあります。

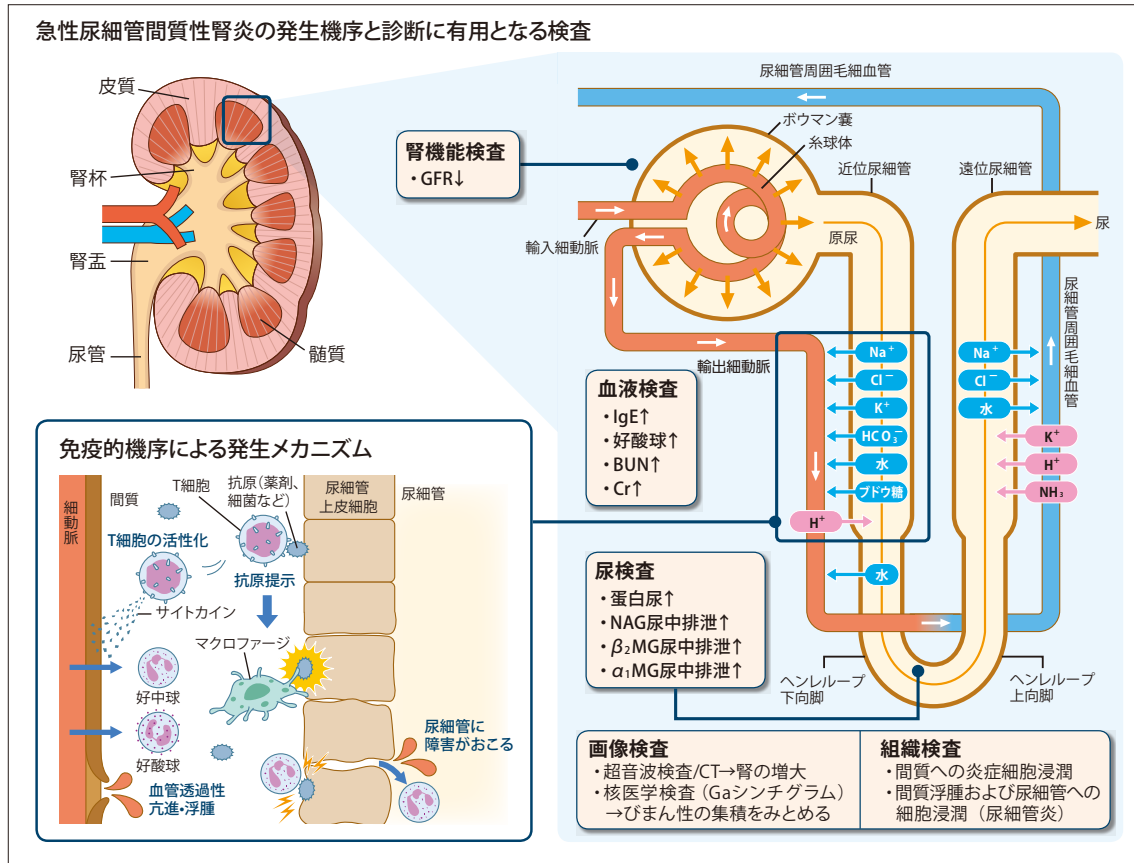
*:尿中に大量の蛋白質が排泄されることで血中蛋白質量が減少(低アルブミン血症)、代謝のバランスが崩れて浮腫、脂質異常、凝固異常といった一連の症候が引き起こされる病態

■オブジーボ、ヤーボイの投与による腎障害

よく知られているのは急性尿細管間質性腎炎^{4,6,7)}による急性腎障害ですが、その発生機序にも自己免疫の活性化による過剰な免疫反応が関与している可能性が考えられています⁷⁾。自己免疫性の機序による尿細管間質性腎炎では、オブジーボ、ヤーボイの投与によって制御性T細胞の免疫抑制機能が低下することで自己反応性T細胞が増殖、種々のサイトカインを放出して組織に炎症を生じさせ、増殖した自己反応性T細胞が腎臓に浸潤し正常組織まで障害される⁷⁾と考えられています(図1)^{1,7)}。実際、オブジーボ、ヤーボイの投与による尿細管間質性腎炎の病理組織像では、腎間質にリンパ球を主体とした炎症細胞の浸潤を認めることが多く、肉芽腫を伴うこともあります^{8,9)}。

また、オブジーボ、ヤーボイなどによる急性腎障害発症のリスク因子として、プロトンポンプ阻害薬の使用、ベースラインのeGFR低値、オブジーボやヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬の併用を挙げる報告があります¹⁰⁾。

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

図1 免疫学的機序による腎障害発生のメカニズム^{1,7)}

オブジーボ、ヤーボイ投与による急性腎障害では、糸球体腎炎¹¹⁾や腎不全^{12,13)}なども報告されています。これらの症例では、腎障害による症状として末梢浮腫、皮疹、発熱、疲労、悪心、尿量の減少、血尿などが報告されており、臨床検査値の異常として血清クレアチニンの増加、蛋白尿、膿尿、好酸球数増多などが認められています^{4,6-9,11-13)}。ただし、発症早期には無症状の場合が多く、血清クレアチニンの増加が腎障害を示唆する重要なサインとなります¹⁴⁾。

参考 | 間質性膀胱炎

オブジーボ投与後に、頻尿や排尿痛等の症状を伴う非細菌性の膀胱炎を発現した2症例が報告されています¹⁵⁾。

上記のような、感染を伴わず、頻尿等の症状を呈する疾患群として間質性膀胱炎があります¹⁶⁾。間質性膀胱炎とは、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」であり、原因は不明ですが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質、疼痛に対する過敏性等が想定されています¹⁷⁾。

1) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる8腎・泌尿器、2016年、株式会社メディックメディア
2) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科学第2版、2015年、医歯薬出版株式会社
3) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会：薬剤性腎障害診療ガイドライン2016；日腎会誌，58：477-555，2016
4) Cortazar FB, et al. Kidney Int. 2016; 90: 638-647
5) ゲルト・リュディガー・ブルメスター 著・奥村康監訳、カラー図解 臨床に役立つ免疫学、2006年、株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル
6) Shirali AC, et al. Am J Kidney Dis. 2016; 68: 287-291
7) Murakami N, et al. Clin Kidney J. 2016; 9: 411-417
8) Wanchoo R, et al. Am J Nephrol. 2017; 45: 160-169

9) Thajudeen B, et al. Am J Ther. 2015; 22: e84-e87

10) Cortazar FB, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 435-446

11) Jung K, et al. BMC Nephrol. 2016; 17: 188

12) Tanaka A, et al. J Dermatol. 2017; 44: 727-728

13) Izzedine H, et al. Invest New Drugs. 2014; 32: 769-773

14) Eigentler TK, et al. Cancer Treat Rev. 2016; 45: 7-18

15) Shimatani K, et al. Urol Case Rep. 2018; 17: 97-99

16) 落合慈之 監、腎・泌尿器ビジュアルブック、2014年、株式会社学研メディカル秀潤社

17) 日本間質性膀胱炎研究会ホームページ：間質性膀胱炎について
<http://sicj.umin.jp/about/index.html> (2023年4月アクセス)

2 関連する検査と特徴的な所見

早期発見のポイント

オブジーボ、ヤーボイの投与前および投与中は、定期的に腎機能検査（クレアチニン等）や尿検査（尿蛋白等）を実施し、観察を十分に行ってください。

検査一覧表¹⁻⁶⁾

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 投与前	定期 検査 ^{*1}	症状 出現時		
血液検査（腎機能の指標）	S-Cr （血清 クレアチニン）	男性:0.65~1.07 mg/dL 女性:0.46~0.79 mg/dL	↑	腎機能低下で増加。 GFRの指標。 腎以外での影響は少ない。	●	●	●	●
	血清シスタチンC	金コロイド凝集法: 男性:0.63~0.95 mg/L 女性:0.56~0.87 mg/L	↑	腎機能低下で増加。 S-Cr同様、GFRの指標とされている が、実質的にはGFRの評価として S-Crよりも優れる。 GFRのマーカーとして注目される。			●	●
	BUN （血中尿素窒素）	8~20 mg/dL	↑	腎機能の低下で増加するが、蛋白質 摂取不足や尿量増加で低値を示す ことがあるので注意。	●	●	●	●
腎機能検査	U-Cr（尿中クレアチニン）	男性:0.70~2.20 g/day 女性:0.40~1.50 g/day	↑	血清クレアチニン参照。 検体は24時間蓄尿。			●	●
	GFR（糸球体ろ過量） もしくはeGFR（推算糸球体ろ過量）	Ccr参照	↓	腎機能の低下で低下。GFRを反映する 検査として後述のCcrとイヌリンク リアランスがあるが、臨床ではCcrが 用いられる。主治医の判断でeGFR をS-Cr、年齢および性別から算出。	(●) ^{*2}		●	●
	Ccr（クレアチニンクリアランス）	65~165 mL/min	↓	腎機能障害で低下。 GFRの目安となる。			●	●
尿検査（一般）	尿蛋白	定性、半定量: 陰性~疑陽性	陽性	腎・尿路系疾患のスクリーニング。 試験紙法で尿蛋白陽性となった場合、 複数回尿検査し尿蛋白の持続性 （病的蛋白尿）を確認。irAE腎障害の 25~81%で尿蛋白を認める ⁷⁾ 。	●	●	●	●
		定量: 31.2~120.0 mg/day	↑					
	尿潜血	陰性	陽性	腎疾患では、尿潜血に加えて尿蛋白 陽性であることが多いが、尿路疾患 では尿蛋白は陰性のこともある。	●	●	●	●
	尿比重	1.010~1.025	↓	腎での尿濃縮力の指標。 尿蛋白や尿潜血は尿濃縮の程度で左右 されるため、判読には本検査にも注意。	●	●	●	●
	尿沈渣	陽性とすべき所見: 少数(<1個/400倍 視野)の硝子円柱を 除くすべて	円柱 所見	腎・尿路系疾患のスクリーニング。 特に糸球体疾患では多くの円柱が 出現。	●	●	●	●
陽性とすべき所見: 白血球数 （≥5個/400倍視野）		↑	irAE腎障害の33~83%で尿中白血 球もしくは白血球円柱を認める ⁷⁾ 。好 酸球数が増加している場合、アレルギー性尿細管間質性腎炎の可能性 がある。	●	●	●	●	

*1:治療中のモニタリング項目

*2:主治医の判断で検討を行う

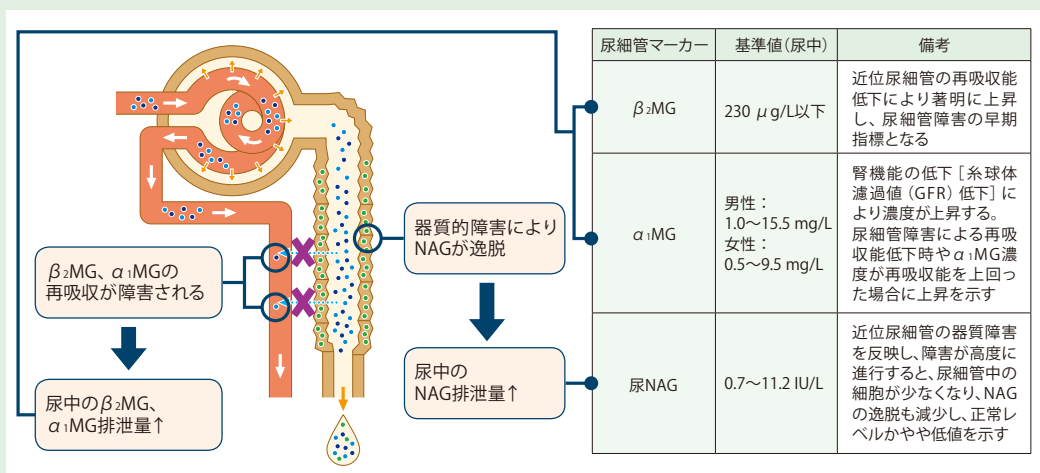
検査項目	基準値	所見		検査のタイミング				
		変動	備考	担当医			専門医	
				初回 投与前	定期 検査*	症状 出現時		確定 診断 検査
尿検査 (尿細管マーカー)	β_2 MG (尿中 β_2 -マイクログロブリン)	230 μ g/L以下	↑	近位尿細管の機能的障害を早期に反映。			●	●
	α_1 MG (尿中 α_1 -マイクログロブリン)	男性:1.0~15.5 mg/L 女性:0.5~9.5 mg/L	↑	近位尿細管の機能的障害を早期に反映。			●	●
	尿NAG (尿N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ)	0.7~11.2 IU/L	↑	近位尿細管の器質的障害を早期に反映。 尿管障害の進行で低下、前立腺液や精液の混入で上昇することあり。			●	●
電解質	Na	血清: 138~145 mmol/L 尿: 1.6~5.8 g/day (70~250 mmol/day)	↓	水・Naのバランスの乱れで浸透圧に異常が生じ、浮腫や脱水等が生じる。 急性腎障害では希釈性低Na血症となる。	●	●	●	●
	K	血清: 3.6~4.8 mmol/L 尿: 1.5~2.5 g/day (38~64 mmol/day)	↑	高K血症を確認したらまず心電図をとり、致死性不整脈か否かを判断する必要あり。	●	●	●	●
	Cl	血清: 101~108 mmol/L 尿: 2.5~8.9 g/day (70~250 mmol/day)	↓	急性腎不全では主に低値を示すが、脱水では高値となる。 Na濃度とほぼ並行する。Naと同様の变化で異常な場合は水代謝異常、Naと同様でない場合は酸・塩基平衡の異常を疑う。	●	●	●	●
免疫検査	抗GBM抗体 (抗糸球体基底膜抗体)	陰性	—	糸球体基底膜に対する自己抗体。 Goodpasture症候群、抗GBM腎炎等で陽性化。				●
	ANCA (抗好中球細胞質抗体)	PR3: 10 EU未満(ELISA) 3.5 U/mL未満(CLEIA) 2.0 IU/mL未満(FEIA) MPO: 20 EU未満(ELISA) 3.5 U/mL未満(CLEIA) 3.5 IU/mL未満(FEIA) IFA:陰性	—	半月体形成性糸球体腎炎の蛍光抗体法(免疫グロブリン(主にIgG))による病型分類において、ほとんど沈着を認めないpauci-immune型の多くでANCA陽性となる(ANCA関連腎炎)。				●
	ANA (抗核抗体)	IFA:40または80倍未満 ELISA:20.0未満(cut off index) FEIA:1.00以下(比)	—	SLE等、膠原病のスクリーニングとなる。				●
	CH ₅₀	CH ₅₀ 法: 30~40 U/mL リポソーム免疫測定法:23~46 U/mL	↓	血清補体価。 急性糸球体腎炎のスクリーニングとなる。 急性糸球体腎炎の一部では、発病初期からCH ₅₀ の低下、C ₃ とC ₄ の蛋白量減少が認められる。				●
	C ₃	86~160 mg/dL	↓					
	C ₄	17~45 mg/dL	↓					
	免疫複合体	3.0 μ gEq/mL以下(C1q固相EIA法) 4.1 μ gEq/mL以下(mRF法)	—	急性糸球体腎炎のスクリーニングとなる。 ループス腎炎、IgA腎症等。				●
	IgG	861~1,747 mg/dL	—	免疫グロブリン。 IgGはステロイドや免疫抑制剤でも低下することあり。				●
IgA	93~393 mg/dL	—	IgAはIgA腎症の約半数で高値を示す。					

*1:治療中のモニタリング項目

検査項目	基準値	所見 備考	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		
画像検査	腹部超音波検査	—	尿細管間質性腎炎…腎腫大。 糸球体障害…皮質エコー輝度上昇。 腎前性…皮質エコー輝度低下、皮質厚の増大。			●	●
	腹部単純CT	—	尿細管間質性腎炎…腎腫大。 腎前性…正常/やや腫大を示す。			●	●
	腎盂造影	—	<ul style="list-style-type: none"> 排泄性尿路造影 (IVU) : 排泄性腎盂造影 (IVP) とも呼ぶ。腎盂・腎杯の描出、尿管・膀胱の陰影欠損や狭窄を確認。腎機能低下のある患者には注意が必要。 逆行性腎盂造影 (RP) : 腎機能低下などのために腎盂・腎杯の造影が不明瞭な場合や、アレルギーのためにIVUが施行不可能な場合に実施。尿路感染症がある場合腎盂腎炎を引き起こすことがあるため施行すべきでない。 			●	●
病理検査	腎生検*3	—	間質浮腫、リンパ球主体の細胞浸潤(形質細胞、単球、好中球、好酸球も認める)、上皮細胞間における炎症細胞浸潤、基底膜破壊などを認める。 半月体形成性糸球体腎炎の場合、腎生検による蛍光抗体法所見で病型分類が可能。				●

*1:治療中のモニタリング項目
*3:可能であれば腎生検を行う

参考 | 近位尿細管の特異的マーカー³⁾

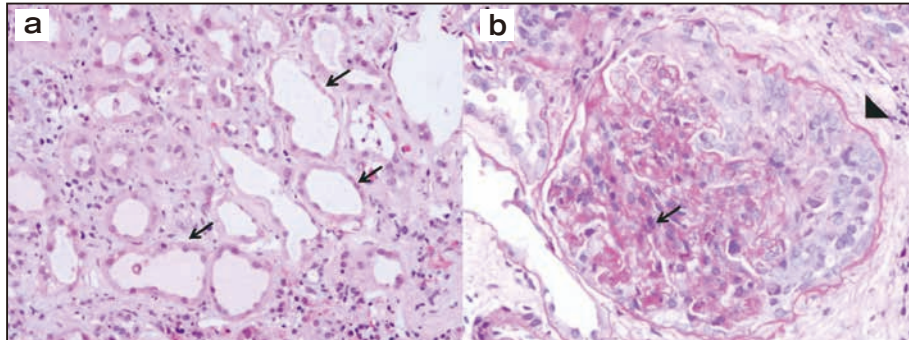


3)より作成

1) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる8腎・泌尿器、2016年、株式会社メディックメディア
 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 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、株式会社南江堂
 4) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死)、平成19年6月(平成30年6月改定)
 5) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科学第2版、2015年、医歯薬出版株式会社
 6) 湯澤由紀夫ほか:日内会誌、97:971-978、2008
 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

参考 | オプジーボ、ヤーボイ投与後に腎障害を認めた症例の病理所見

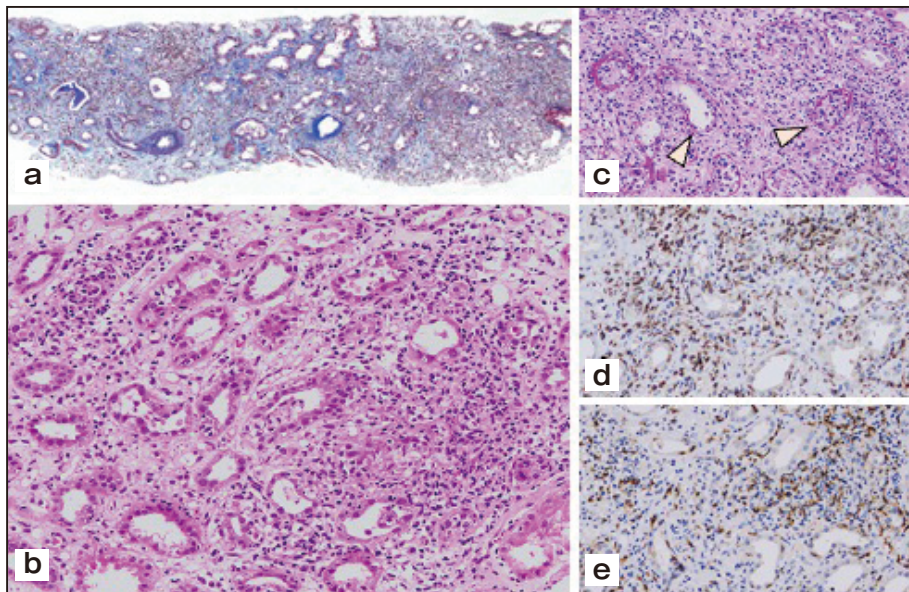
・オプジーボによる糸球体腎炎¹⁾



a. HE染色…尿細管障害を伴う間質性浸潤
b. HE染色…細胞性半月体(←)、メサンギウム細胞の増殖(▼)を伴う糸球体腎炎

1)より抜粋

・オプジーボによる尿細管間質性腎炎



a. Masson染色…腎皮質内にびまん性に間質の浮腫性線維化を伴う拡大を認める
b. HE染色…単核球を主体とした炎症細胞浸潤を認める
c. PAS染色…単核球は尿細管上皮細胞間にも浸潤し、尿細管炎(矢頭)を形成している
d. IHC (CD3)…単核球の多くはCD3陽性のT細胞
e. IHC (CD8)…その多くはCD8陽性T細胞

症例提供: 日本医科大学解析人体病理学 清水章 教授

1) Jung K, et al. BMC Nephrol. 2016; 17: 188

腎臓専門医にコンサルト/紹介するタイミング

- オプジーボ、ヤーボイの投与開始前には、尿蛋白や腎機能検査（血清クレアチニン、BUNなど）を実施し、患者さんの状態を十分に観察してください。
- オプジーボ、ヤーボイによる治療中に、腎機能検査値異常や腎障害に関連する症状（血圧、尿量、体重の変化や浮腫など）が認められ、腎障害が疑われた場合は、速やかに腎臓専門医にコンサルトしてください。



専門医からのメッセージ

- オプジーボやヤーボイによる腎障害では無症状の場合も多く、その場合は血清クレアチニンの増加が腎障害を疑うきっかけになります¹⁾。投与開始前も含めて治療中は定期的に腎機能検査を実施し、十分な観察を行ってください。
- 血清クレアチニンの増加や腎障害を疑う症状がある場合は、早急に関連検査を実施し、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて腎臓専門医と連携してください。
- 尿酸、尿素窒素、電解質異常なども腎障害を反映するので、これらの検査値の変動にも注意してください。
- オプジーボ、ヤーボイで治療中の患者さんには、尿量の減少、排尿困難、浮腫などの症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するようお願いください。
- 腹部CTや腹部超音波検査で腎腫大が認められた場合は尿細管間質性腎炎も疑われますので、腎臓専門医にコンサルトしてください。また、腎腫大により腰背部痛が発生することがあります²⁾。患者さんが痛みを訴え、何らかの腎・泌尿器系疾患が疑われる場合³⁾には、これらの検査を実施してください。
- オプジーボ、ヤーボイによる腎障害の臨床、検査、病理所見は多彩なことが多いため、診断・治療の際は、腎臓専門医と連携してください⁴⁾。

1) Eigentler TK, et al. Cancer Treat Rev. 2016; 45: 7-18

2) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科（第2版）、2015年、医歯薬出版株式会社

3) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる8腎・泌尿器、2016年、株式会社メディックメディア

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

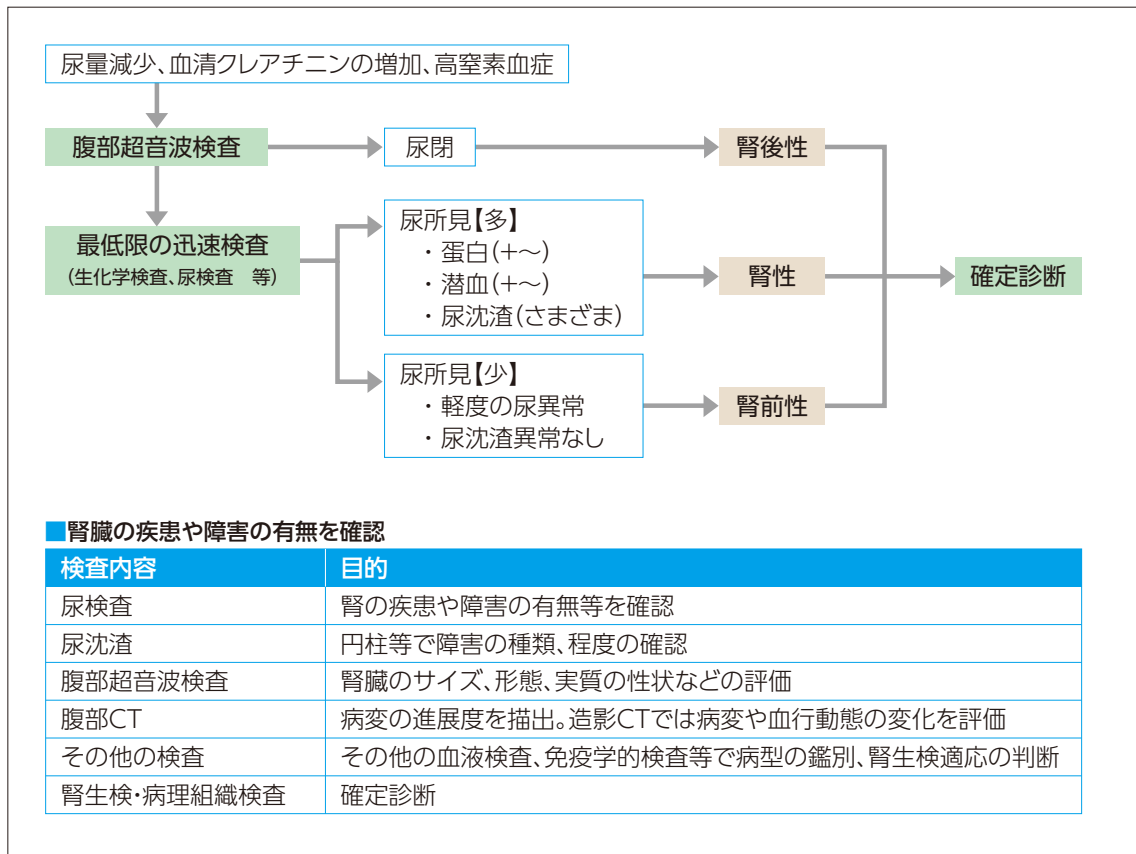
● irAEの適切な対処法

1 診断方法

診断フロー

薬剤性腎障害は、該当する薬剤の投与後に新たに発生した腎障害であり、通常は該当薬剤の中止により腎障害の消失、進行の停止がみられます¹⁾。オブジーボ、ヤーボイの投与後に発現した腎障害は自己免疫性の機序による発症が考えられ²⁾、薬剤が腎臓に対して直接的な毒性を示す中毒性腎障害、あるいは薬剤等が抗原となって免疫応答が開始されるアレルギー性腎障害などとは経過や対応が異なる可能性があります。したがって、診断時には薬剤使用歴の聴取および免疫学的検査、可能であれば腎生検を行い、自己免疫性かその他の機序による腎障害かを判別します。

図1 腎障害の診断フローチャート³⁻⁵⁾



1) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会: 薬剤性腎障害診療ガイドライン2016; 日腎会誌, 58: 477-555, 2016
 2) Murakami N, et al. Clin Kidney J. 2016; 9: 411-417
 3) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる8腎・泌尿器、2016年、株式会社メディックメディア
 4) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科(第2版)、2015年、医歯薬出版株式会社
 5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死)、平成19年6月(平成30年6月改定)

鑑別すべき疾患^{1,2)}

オブジーボ、ヤーボイ投与による腎関連有害事象として、尿細管間質性腎炎や腎不全などの腎障害が発現する場合があります³⁻⁷⁾。腎障害の発現が、これらの薬剤と関連しているか否かで対処法が全く異なるため、血清クレアチニンの増加を認めた場合などは、病歴、血液検査、病理検査などの所見を総合して確定診断を行います(表1)。

表1 鑑別すべき疾患と検査項目

鑑別診断	検査項目
その他の薬剤による腎障害	問診:薬剤使用歴など
感染症	各種微生物検査
電解質や代謝異常	電解質 (Na、Kなど)、血液ガス、尿浸透圧 など
糸球体腎炎に続発する間質障害	病理検査
その他 (サルコイドーシス、放射線性腎症、逆流性腎症、閉塞性腎症、ぶどう膜炎に伴う尿細管間質性腎炎)	・尿細管壊死…血清クレアチニン、BUN、尿浸透圧、尿中Na濃度 など ・腎血流量低下…GFR
がん自体の増悪	CT、MRIなどの画像診断

1) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科 (第2版)、2015年、医歯薬出版株式会社
 2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性腎炎 (尿細管間質性腎炎)、平成19年6月 (平成30年6月改定)
 3) Murakami N, et al. Clin Kidney J. 2016; 9: 411-417
 4) Shirali AC, et al. Am J Kidney Dis. 2016; 68: 287-291
 5) Cortazar FB, et al. Kidney Int. 2016; 90: 638-647
 6) Tanaka A, et al. J Dermatol. 2016 Jul 27. doi: 10.1111/1346-8138.13538
 7) Izzedine H, et al. Invest New Drugs. 2014; 32: 769-773

2 治療

オブジーボ、ヤーボイによる腎障害に対してはステロイド療法の効果は比較的高いと考えられています¹⁾。海外でオブジーボ、ヤーボイあるいは併用の投与後に急性腎障害が発症した11例のうち、9例で経口または静注ステロイドが投与された結果、腎機能の完全回復が1例、部分回復が6例に認められ、回復しなかったのは2例でした²⁾。またオブジーボ、ヤーボイおよびその併用を含む免疫チェックポイント阻害薬によるirAE腎障害(急性腎障害)症例138例を含む後ろ向き研究では、ステロイド治療を受けた119例中103例(87%)で完全もしくは部分回復を認めました³⁾。

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投与による腎障害の発現頻度は2~5%程度¹⁾と考えられていますが、重症化すると回復不能なまでに腎機能が低下して永続的な透析が必要になる恐れがあるため、迅速な対応が必要です。

14ページのアルゴリズム(図1)を参考にして、適切な処置を行ってください。

参考 | 透析による治療

オブジーボ、ヤーボイの投与による急性腎障害において、管理の一環として血液透析が必要であった症例が報告されています²⁾。この報告では、3例で血液透析が必要になったものの、うち1例では一時的な血液透析のみを要したとされています。

一般的に、血液透析はeGFRが15 mL/分/1.73m²未満となり、腎不全症候*が強く、日常生活の活動度が低下する場合に導入を考慮します⁴⁾。自己免疫性腎障害の疑いが強い場合、Grade 2以上であればステロイドによる治療を積極的に行います。

*: 体液貯留、肺水腫、低ナトリウム血症、高カリウム血症、悪心・嘔吐、心不全、意識障害など

参考 | ミコフェノール酸モフェチルによる治療^{2,5)}

オブジーボ、ヤーボイの投与による腎障害において、経口または静注ステロイド療法で効果が不十分な場合、ミコフェノール酸モフェチル*の投与で症状がコントロールできたとする報告があります。ただし、ミコフェノール酸モフェチル*投与後、血清クレアチニンは安定していましたが、発熱と出血性下痢を伴う汎血球減少を呈し、敗血症性ショックのために死亡した例もありますので、十分な注意が必要です。

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

参考 | 腎移植

末期の腎不全患者の場合、腎移植が適応となります⁶⁾。腎移植後は、移植直後から移植片に対する腎生検を経時的に行い、拒絶反応や急性尿細管壊死などを早期に判断する必要があります。腎移植時に、拒絶反応抑制目的で使用される薬剤の中には、腎障害をきたすものもありますので、注意が必要です⁷⁾。免疫チェックポイント阻害薬を投与した腎移植7症例を解析した後ろ向き研究では、オブジーボ投与後の移植片に対する拒絶反応が2例確認されています⁸⁾。

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) Cortazar FB, et al. Kidney Int. 2016; 90: 638-647

3) Cortazar FB, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 435-446

4) 日本透析医学会:維持血液透析ガイドライン 血液透析導入; 透析会誌, 46: 1107-1155, 2013

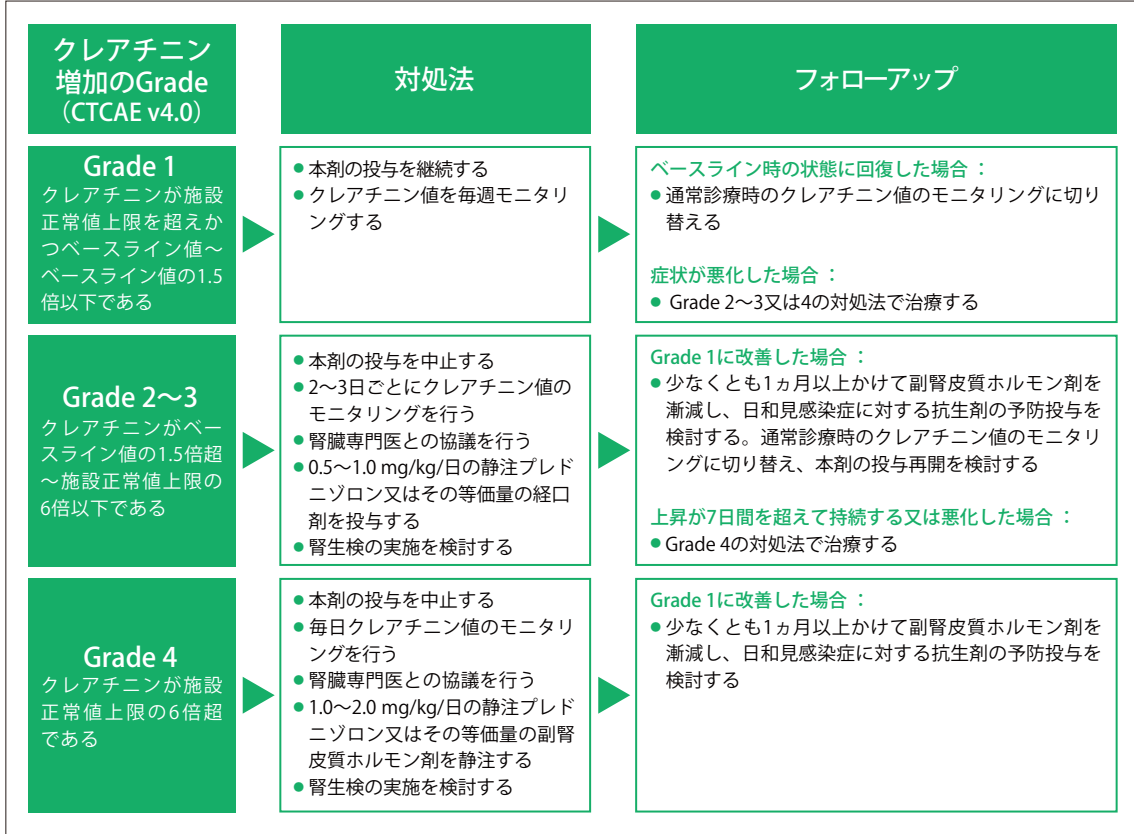
5) Murakami N, et al. Clin Kidney J. 2016; 9: 411-417

6) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる8腎・泌尿器、2016年、株式会社メディックメディア

7) 富野康日己 編、NEWエッセンシャル腎臓内科学第2版、2015年、医歯薬出版株式会社

8) Lesouhaitier M, et al. Eur J Cancer. 2018; 96: 111-114

参考 | 図1 腎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)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7月作成

| 参考 | 対処法Q&A

Q1：腎障害の発症時、減塩食、低蛋白食、カリウム制限食などの栄養管理を行うべきでしょうか？

A：オプジーボ、ヤーボイ投与前にすでに腎不全の状態の場合、「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版」を参考とし、腎機能に応じた食事制限・栄養管理を行う方がよいと考えます¹⁾。オプジーボ、ヤーボイ投与後の急性腎障害の発症時には「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」²⁾を参考として、食事制限・栄養管理を行う方がよいと考えます。

Q2：診断に腎生検は必須ですか？

A：腎生検により腎組織障害の評価が可能になり、治療法の決定と腎機能予後の推測に役立ちます³⁾。薬剤性その他の原因による腎障害との鑑別にも有用です⁴⁾。ただし、腎生検の禁忌として、①出血傾向、②機能的片腎、③萎縮腎、④管理困難な全身合併症などがありますので、腎臓専門医とよく相談してください³⁾。また、他の原因(NSAIDなど他の薬剤性、尿路閉塞や脱水など)を除外できる場合は、腎生検のためにステロイドの投与を遅らせるべきではありません⁵⁾。

Q3：オプジーボ、ヤーボイ投与による腎障害の治療として、ミコフェノール酸モフェチル*を投与する場合の投与量を教えてください。

A：経口または静注ステロイド療法で効果が不十分な症例で、ステロイド療法に加えてミコフェノール酸モフェチル* 1,000 mgの1日2回投与で血清クレアチニンが改善したとの報告があります⁶⁾。

Q4：透析の導入はどの時点で考慮すべきですか？

A：急性腎障害の発症時の緊急透析の適応としては、①利尿剤に反応しない溢水②高カリウム血症あるいは急速に血清カリウム濃度が上昇する場合③尿毒症症状(心膜炎、原因不明の意識障害など)④重度代謝性アシドーシスなどとされています²⁾。あくまでも目安ですが、乏尿・無尿が3日以上、肺水腫、血清カリウム値 >6.0 mEq/L、BUN >80 mg/dL、pH <7.2、 HCO_3^- <15 mEq/Lなどが認められた場合、腎臓専門医に緊急透析についてコンサルトした方がよいと考えます。慢性腎不全の透析の導入については、慢性腎不全透析導入基準があります⁷⁾。腎不全を呈さなくても①高度の蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比 0.50 g/gCr以上、または1+以上)②蛋白尿と血尿がともに陽性(1+以上)③GFR 45 mL/分/1.73m²未満のいずれかに該当する場合、腎臓専門医に紹介し連携して診療するとよいと考えられます⁸⁾。

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

Q5：腎移植患者にオプジーボ、ヤーボイを投与する場合の注意点を教えてください。

A：臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）がある場合、投与は推奨されません。ただし、他の治療の選択肢がない場合に限り、慎重に使用することを考慮できます。

Q6：急性腎機能障害の回復後、オプジーボ、ヤーボイの再投与は可能でしょうか？その場合、どのタイミングで再投与すべきでしょうか？

A：急性腎障害のGrade分類(CTCAE v4.0)で症状がGrade 1またはベースラインまで回復した場合、オプジーボ、ヤーボイの再投与が考慮できます。
(詳細は14ページの対処法アルゴリズムをご参照ください)

Q7：透析患者に対するオプジーボ、ヤーボイ投与時の注意点を教えてください。

A：オプジーボ、ヤーボイ共に透析性はほぼないと考えられます。そのため、投与量の減量は必要ない⁵⁾と思われます。
一般に透析患者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与することが必要です。

1) 日本腎臓学会:慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版;日腎会誌, 56(5): 553-599, 2014

2) AKI診療ガイドライン作成委員会: AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016;日腎会誌, 59(4): 419-533, 2017

3) 平方秀樹:日腎会誌, 47(2): 73-75, 2005

4) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会:薬剤性腎障害診療ガイドライン2016;日腎会誌, 58: 477-555, 2016

5) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会 編:がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022、2022年、ライフサイエンス出版株式会社

6) Murakami N, et al. Clin Kidney J. 2016; 9: 411-417

7) 川口良人ほか:慢性透析療法での透析導入ガイドライン作成に関する研究.平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書: 125-132, 1992

8) 日本腎臓学会 編:エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン 2018、2018年、株式会社東京医学社

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腎障害や膀胱炎が報告^{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、腎関連有害事象の対処法については14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7月作成

2) Shimatani K, et al. Urol Case Rep. 2018; 17: 97-99

症例① オプジーボ投与により間質性腎炎を発症した症例

年齢、性別	60歳代、女性
原発	悪性黒色腫
原発部位	左踵部
転移部位	左鼠径リンパ節、左膝窩リンパ節、左下肢多発in-transit転移
既往・合併	子宮筋腫

治療歴

オプジーボ投与開始1年8ヵ月前

左踵部悪性黒色腫 拡大切除術、センチネルリンパ節生検 (pT4bN2aM0)

9ヵ月前

術後補助療法として DAV-feron療法*4クール

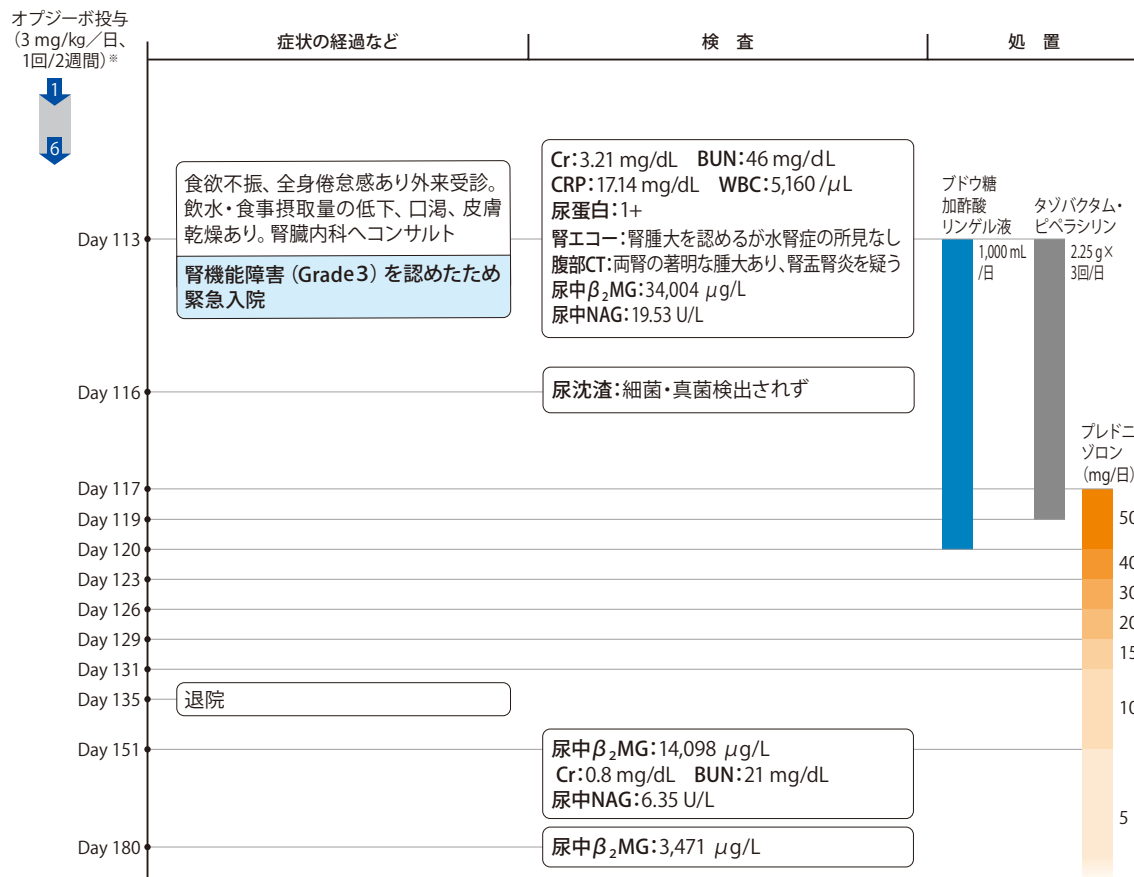
4ヵ月前

リンパ節郭清術、in-transit 転移切除術 (4回)

オプジーボ投与開始

*:ダカルバジン、ニムスチンおよびピンクリスチンにインターフェロンβの術創部への局注を加える化学療法

治療経過



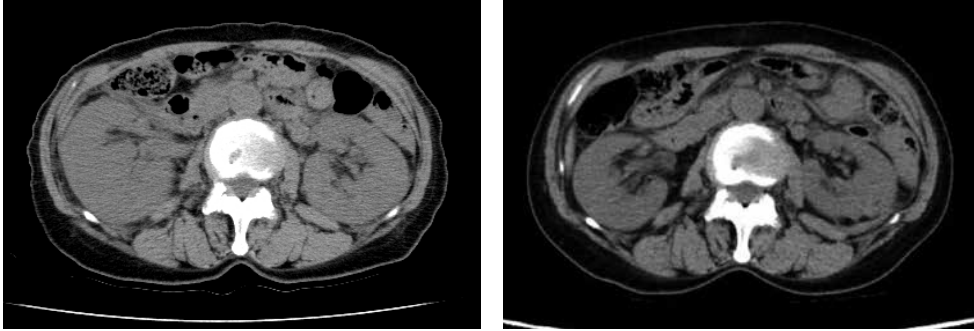
専門医からのコメント:

本症例において、腎生検結果と尿中β₂MG・尿中NAGの遷延から、自己免疫反応が長期にわたって継続していることが判明した。オプジーボ投与中だけでなく、投与中止後もirAEの可能性を常に念頭におき、患者の自覚症状や定期検査による早期発見、腎臓専門医へ相談にて早期に対処し、随時評価することが重要である。

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

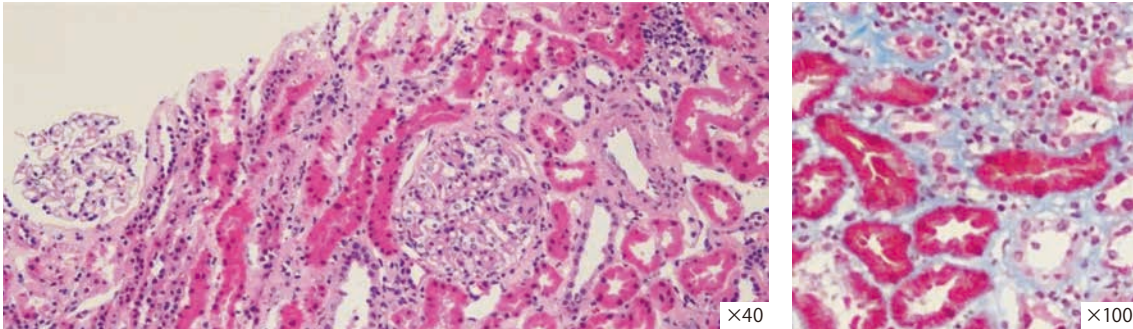
治療経過(画像所見)

図1 腹部CT画像



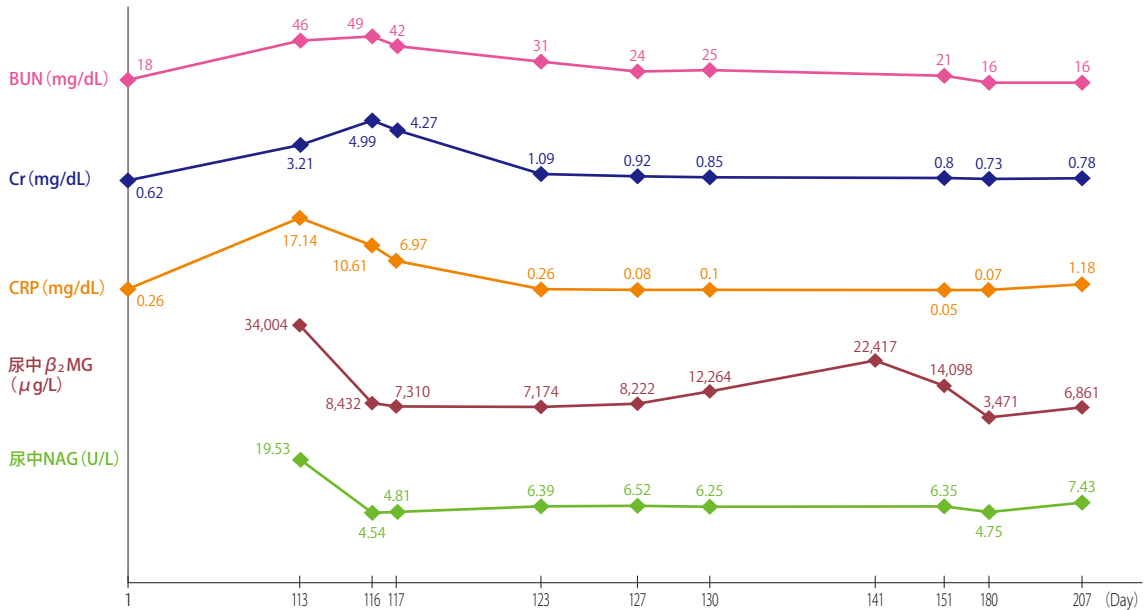
Day 113: 両腎は著明に腫大(腎盂腎炎が疑われた) Day 196(腎生検後): 両腎の腫大は改善、両側腎盂腎炎の所見は消失

図2 腎生検の病理組織所見 (Day 182)



(左) HE染色: 糸球体に著変なし。間質にリンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤あり。
 (右) Masson染色: 慢性期の所見である線維化病変(青く染色された部分)と、急性期の所見である尿細管上皮の壊死像(赤く染色された部分)が認められた。

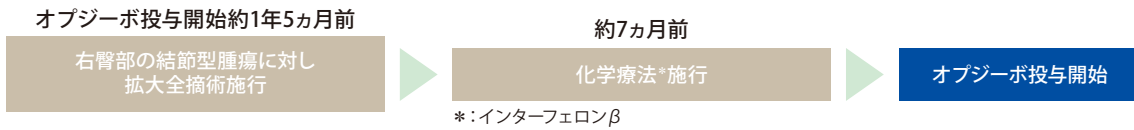
図3 臨床検査値



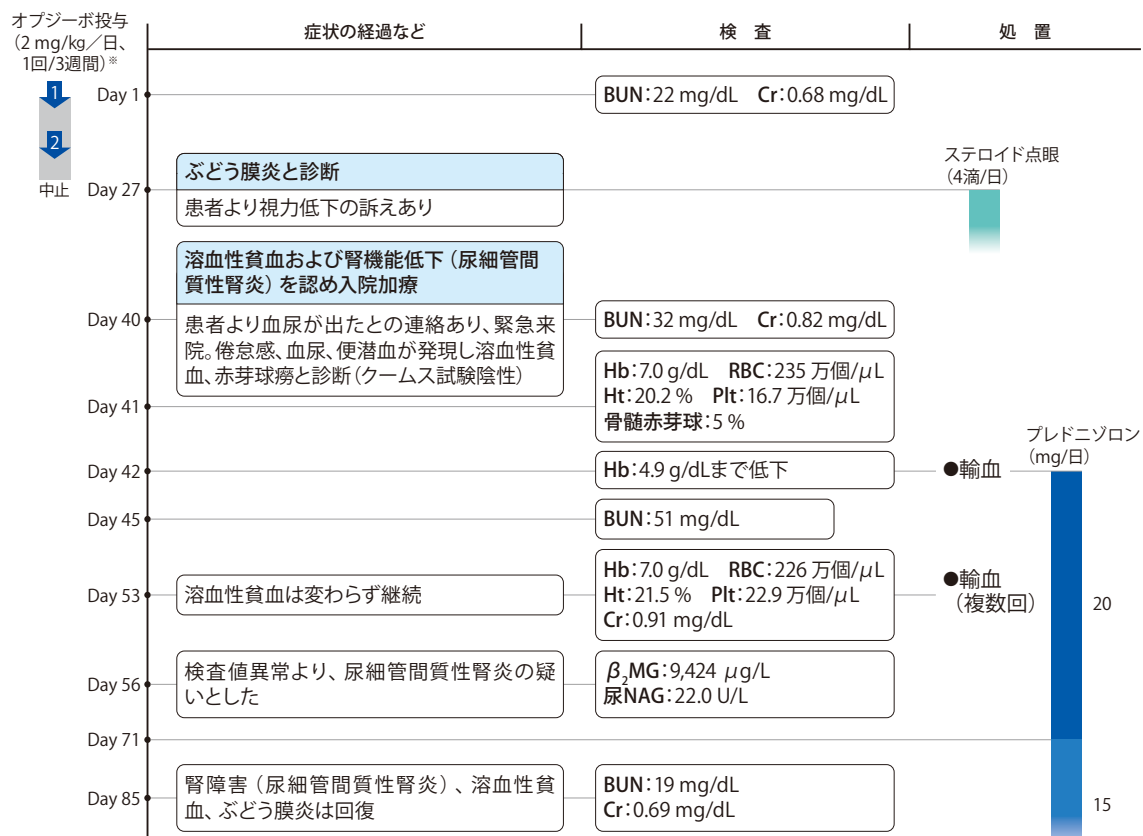
症例② オプジーボ投与により尿細管間質性腎炎を発症した症例

年齢、性別	80歳代、女性
原発	根治切除不能な悪性黒色腫(右臀部)
転移部位	所属リンパ節転移、遠隔リンパ節転移、右肋骨・骨盤内・傍大動脈・縦隔・頸部に多発リンパ節転移
合併症	クリプトコッカス肺炎
既往歴	なし

治療歴



治療経過



専門医からのコメント：

本症例は、オプジーボ投与2回目でぶどう膜炎、溶血性貧血、尿細管間質性腎炎を併発した症例である。ステロイド投与により、症状が回復し、その後オプジーボ治療が再開できている。

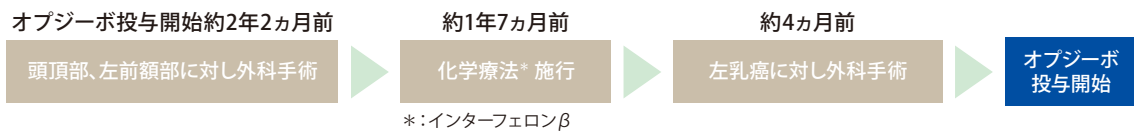
今回、患者が異変に対し、すぐに連絡をしたことにより、迅速に処置対応が行えた。患者指導の際には、少しの異変でも連絡をするよう伝えておくことが必要である。

*：オプジーボの国内で現在承認されている悪性黒色腫における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(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。

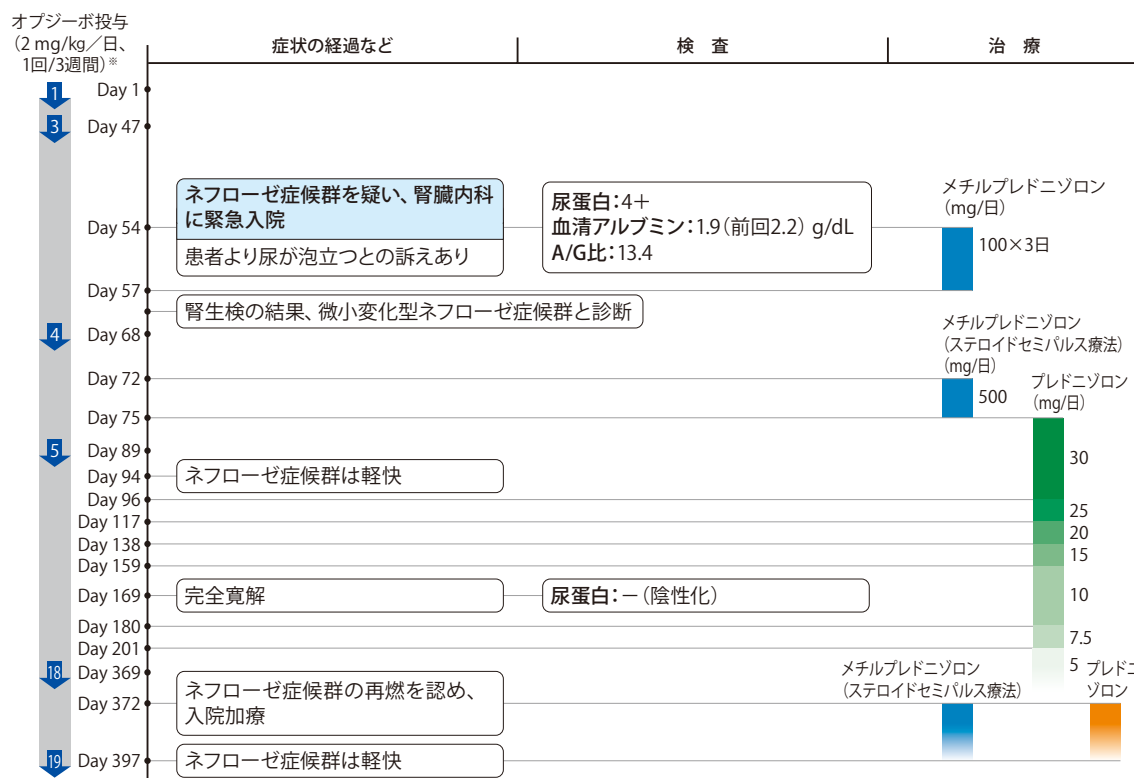
症例③ オプジーボ投与によりネフローゼ症候群を発症した症例

年齢、性別	70歳代、女性
原発	根治切除不能な悪性黒色腫(顔:粘膜部以外・頭頸部)
転移部位	所属リンパ節転移、皮膚転移
合併症	原発性胆汁性肝硬変、高血圧、左乳癌
既往歴	なし

治療歴



治療経過



専門医からのコメント:

ネフローゼ症候群は、糸球体性の大量の蛋白尿による低アルブミン血症の結果、浮腫が出現する腎疾患群であり、免疫チェックポイント阻害薬による報告は少ない。

本症例は、オプジーボ投与3回目後にネフローゼ症候群を発症した症例であり、ステロイド治療により症状は軽快しており、オプジーボ治療は継続していた。投与から1年後に再度、ネフローゼ症候群を発症しているがステロイド治療により軽快している。

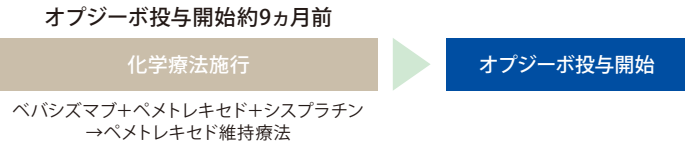
今回は抗腫瘍効果が認められていたこともあり治療継続を行ったが、患者へのリスクベネフィットを十分考慮し、治療再開・継続を検討する。

*: オプジーボの国内で現在承認されている悪性黒色腫における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」です。

症例④ オプジーボの投与後に急性尿細管間質性腎炎を発症した症例

年齢、性別	60歳代、男性	転移等	胸膜播種
原発	非小細胞肺癌	既往歴・合併症等	心房細動、胃食道逆流症
併用薬	PPI(オプジーボ投与の開始約4年前より継続投与) アスピリン、ワルファリン、グリコピロニウム/インダカテロール		

治療歴



治療経過(画像所見)

図1 腎生検の病理組織所見

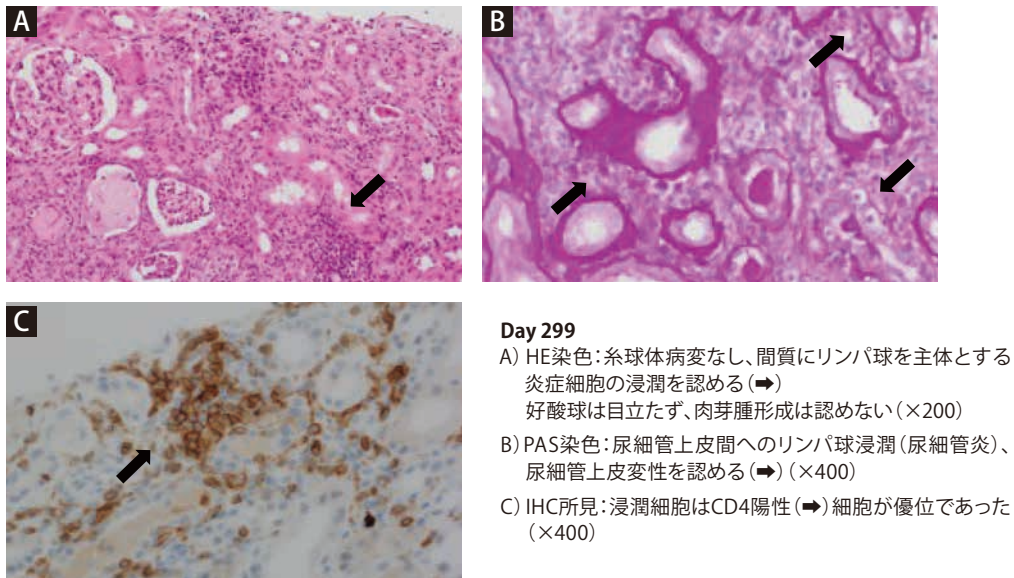
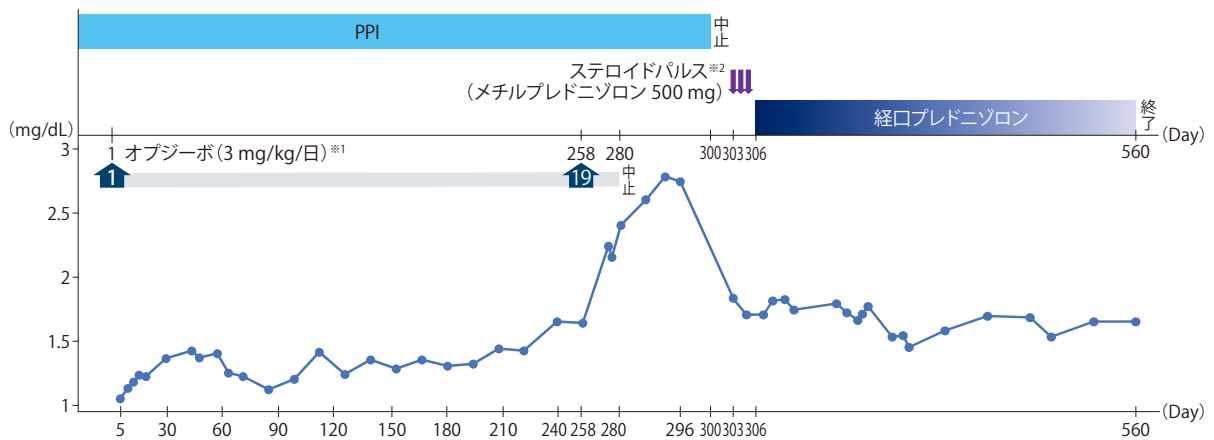


図2 血清クレアチニン(Cr)の変動

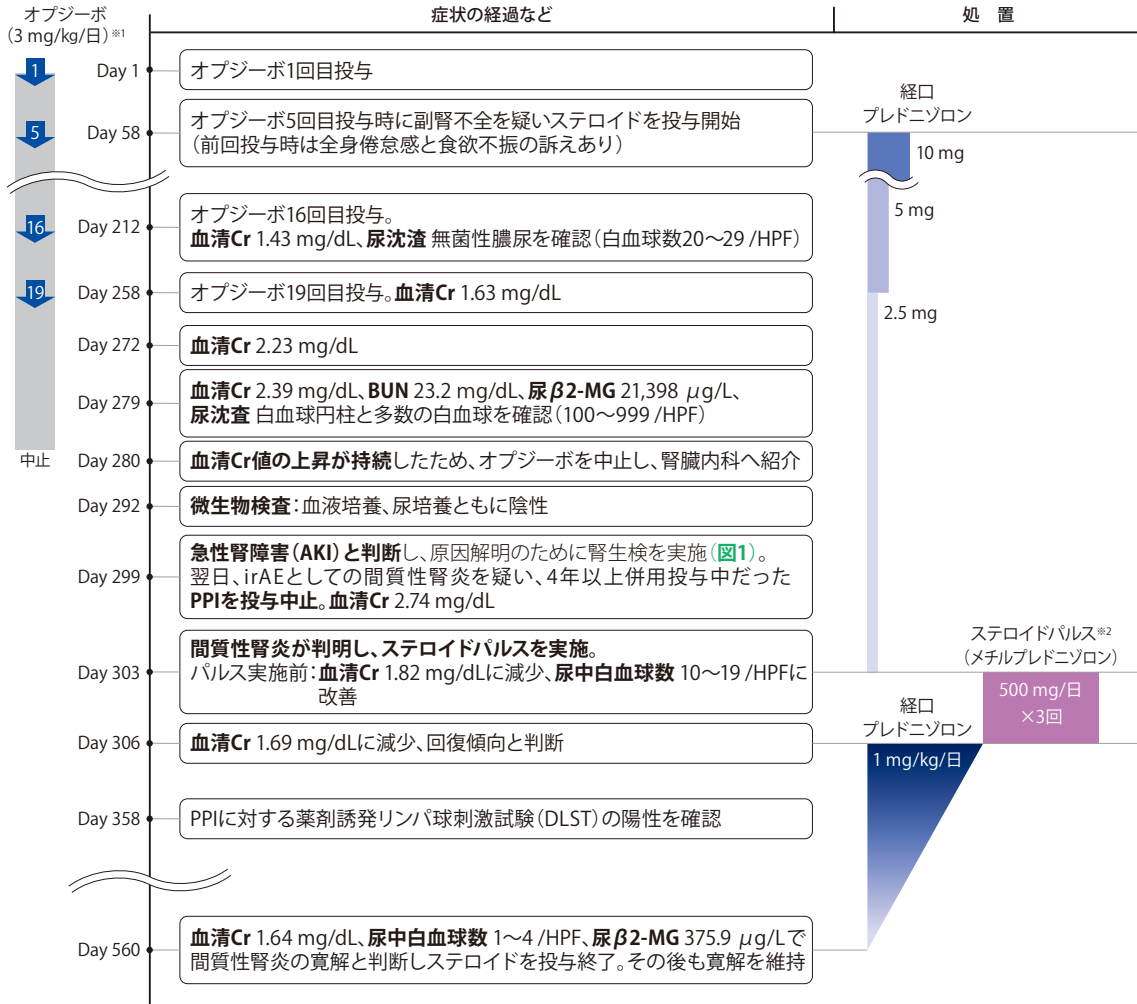


※1: オプジーボの国内で現在承認されている切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」です。

※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。

治療経過



担当医からのコメント:

Opzive投与開始後に急性尿細管間質性腎炎 (ATIN) を発症した症例である。Opziveにより腎尿細管特異抗原や併用薬剤への免疫学的寛容状態が破綻することは考え得る。薬剤性ATINの原因としてPPIは代表的であるが、本症例は4年以上のPPI内服歴にもかかわらずOpzive投与前は腎障害は発症していない。本症例の①PPI内服中止後の迅速な腎機能の改善、②PPIに対するDLST陽性、という臨床的特徴は「Opzive投与により今まで長期かつ安全に使用できていたPPIに対する免疫寛容状態が破綻した結果、薬剤性のATINを発症した」可能性を示唆する。腎臓関連irAEのマネージメントとして、ステロイド治療と共にATINを起こし得る併用薬の把握・中止の検討が重要である。

専門医からのコメント:

本症例は、Opzive 19回目の投与終了後に血清Cr値が増加し、それまで4年以上継続投与をしていたPPIを中止したところ数日で改善したATIN症例である。PPIのDLST試験がOpzive投与開始前に実施されていないため、OpziveがPPIに対する免疫学的寛容状態を変化させたか否かは判別できない。しかし、PPI中止後ステロイドパルス開始前の段階で腎機能が急速に改善していること、PPIに対するDLST陽性から、PPIが主要因であったと考えられる。本症例のように、定期的に血清Cr値を確認し、必要に応じた精査を実施することが勧められる。

症例提供: 新潟大学地域医療教育センター 魚沼基幹病院 特任准教授 甲田 亮先生
Koda R, et al. BMC Nephrol. 2018; 19: 48より作成

症例⑤ オプジーボ投与でIgA腎症を発症しプレドニゾロンを投与した糖尿病合併症例

年齢、性別	70歳代、男性
原発	門脈腫瘍塞栓を伴う進行胃癌
既往歴・合併症等	2型糖尿病 (HbA1cレベル5.7~6.0 %でコントロール)
併用薬	リナグリプチン

治療経過

一次治療 (S-1+オキサリプラチン) および二次治療 (ラムシルマブ+パクリタキセル) に続く三次治療としてオプジーボ (240 mg、2週毎) 投与を開始。開始時の尿蛋白は微量で血清クレアチニン (sCr) 値は正常。抗腫瘍効果判定の2ヵ月後に尿蛋白と尿潜血が2+となり、投与5ヵ月後に細菌性肺炎によりオプジーボを中止した。しかしその2ヵ月後に尿蛋白3+、尿中蛋白/Cr比3.59 g/g Cr、sCr値1.45 mg/dL、血清IgA値は538.8 mg/dLに上昇。腎生検の結果、免疫蛍光法でメサンギウム領域にIgAとC3の沈着、光学顕微鏡で中等度の尿細管萎縮、巣状間質内炎症細胞浸潤および線維細胞性半月体の形成を伴うメサンギウム細胞の増殖、電子顕微鏡で傍メサンギウム領域に高電子密度沈着物を確認。これらの所見およびオプジーボ投与と尿所見異常との時間的な関係に基づき、オプジーボによるIgA腎症と診断された。経口プレドニゾロン0.6 mg/kg/日を開始したところ、sCr値と尿中蛋白/Cr比は低下し、腎機能は安定した。一方、既往に糖尿病があり、ステロイド使用により血糖値が上昇して一時的にインスリン治療を必要としたが、ステロイドの漸減に伴い改善し、以前から使用していた血糖降下薬で管理可能となった。

Tanabe K, et al. Medicine (Baltimore). 2020; 99: e20464

症例⑥ オプジーボ・ヤーボイ併用によりICI関連の腎障害、肺臓炎、大腸炎等を併発し透析が必要となった症例 (海外データ)

年齢、性別	50歳代、男性
原発	悪性黒色腫 [肛門粘膜 (完全切除の5ヵ月後に肝転移)]
既往歴・合併症等	活性化プロテインC耐性の既往あり
併用薬	Phenprocoumon ^{*1} (抗凝固薬)

治療経過

原発腫瘍摘出後、肝転移に対してオプジーボ (1 mg/kg)^{*2} + ヤーボイ (3 mg/kg) を3週毎、4サイクル投与。初回投与後に発熱、悪寒、倦怠感が出現し、メチルプレドニゾロン100 mg/日を開始。ステロイド療法離脱後に2回目投与。その10日後に発熱、皮疹、息切れ、乾性咳嗽、sCr値上昇が出現し、ICI関連の肺臓炎、皮疹等と診断され、静注メチルプレドニゾロン200 mg/日を開始した。腎臓内科の受診時、腹痛、下痢、乏尿、軽度の白血球尿を呈した。大腸内視鏡検査でICI関連大腸炎と診断され、ミコフェノール酸^{*3}、インフリキシマブ^{*4}を投与した。腎生検では、重篤な肉芽腫性間質性腎炎と (血栓性微小血管症様の多発血栓および続発性の糸球体虚脱を伴う) 細動脈の血管炎との合併病変が認められた。これらの所見に基づき、オプジーボ・ヤーボイによる急性間質性腎炎と血栓性微小血管症の混合型と診断された。持続する乏尿と体液過剰から透析による治療を開始、その後も継続した透析治療が必要となった。

Person F, et al. J Immunother. 2020; 43: 29-31

[注意] オプジーボ・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。詳しくはオプジーボ・ヤーボイの適正使用ガイドをご参照ください。

*1: 国内未承認

*2: オプジーボの国内で現在承認されている根治切除不能な悪性黒色腫における用法及び用量は、「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。

*3: 論文中で示された記載はMycophenolic acidです。Mycophenolate sodiumの場合は国内未承認、ミコフェノール酸モフェチルの場合は、大腸炎に対しては国内承認外使用となります。

*4: 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。

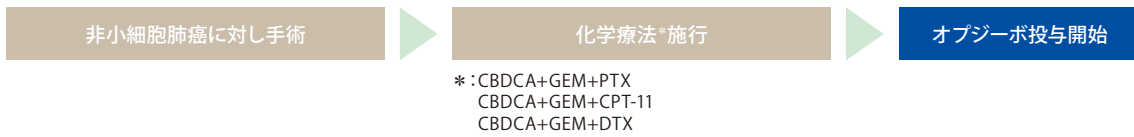
腎障害

尿路障害

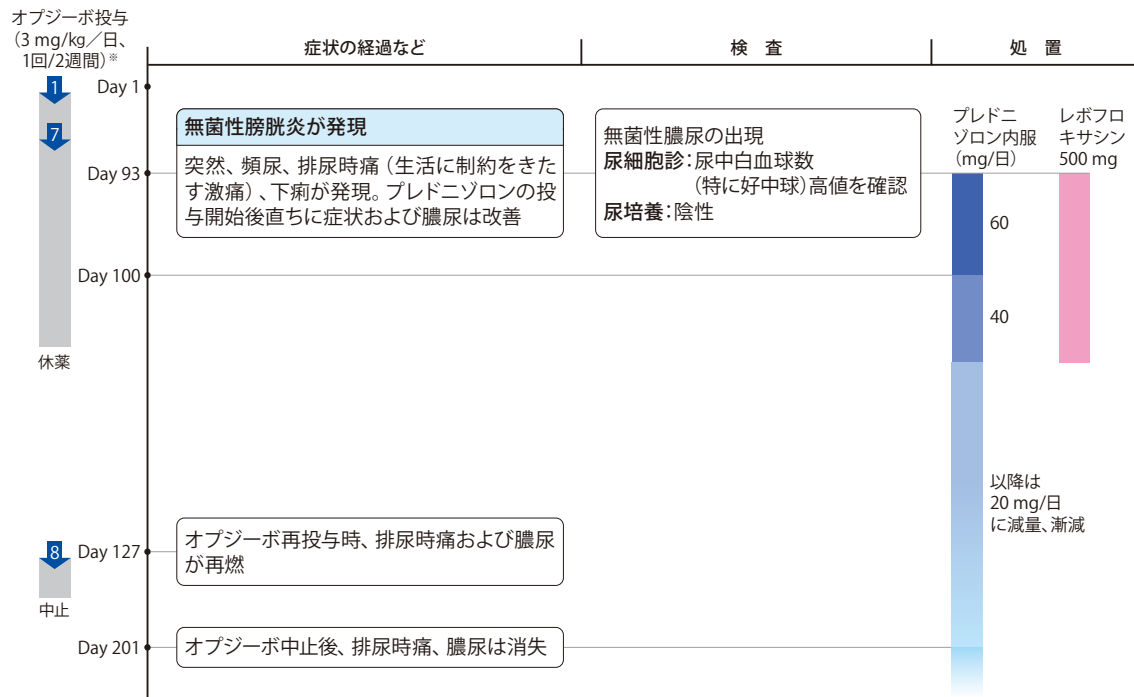
症例⑦ オプジーボ投与により無菌性膀胱炎を発症した症例

年齢、性別	50歳代、男性
原発	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(右下葉)
転移部位	リンパ節転移、胸膜播種、肺内転移、骨転移、皮膚転移
合併症	気管支喘息、アトピー性皮膚炎
既往歴	なし

治療歴



治療経過



専門医からのコメント:

本症例では、オプジーボ長期投与後に排尿時痛、無菌性膿尿が出現した。ステロイド内服で症状および膿尿は軽快し、オプジーボ再投与で症状再燃、中断で軽快したことから、オプジーボによる無菌性膀胱炎と考えられた。膀胱炎に関しても、他のirAEと同様に、出現した有害事象がCTCAE Grade 2以上に該当する場合は、オプジーボ投与の延期・中止、ステロイド投与を躊躇しないことが肝要である。

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg
	pH調節剤 2成分	適量	適量	適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(悪性黒色腫)

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

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

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

6. 用法及び用量

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

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。〔17.1.10参照〕

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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

〈治療不能な進行・再発の胃癌〉

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

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

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

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

〈食道癌における術後補助療法〉

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

〈原発不明癌〉

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

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。〔11.1.2参照〕

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

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

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

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

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

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

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

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

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

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

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

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

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

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

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))

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

22. 包装

(オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年6月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

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

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%, 3.6%)
[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害
肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]
- 11.1.4 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)
異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.6 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.7 腎障害
腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.8 間質性肺疾患
急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)
[8.5参照]
- 11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)
[8.6参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- *11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)
[8.7参照]
- **11.1.13 髄膜炎(0.7%、0.2%)
注「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。
*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、 発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、 斑状丘疹状皮疹、紅斑、全 身性そう痒症、尋常性白斑、 脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚 剥脱、皮膚乾燥、白血球破 砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便 秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾 患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、 憩室炎、肺炎、腸炎、胃潰瘍、 大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コル チゾール減少、血中コルチコ ロピン減少、血中テストステロ ン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上 昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管性ア シドーシス、血中クレアチニン 上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛	関節炎、筋骨格痛、筋縮、 リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労(21.2%)、 発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス
* 眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、重症筋無力症様症状
	精神		錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
	心・血管系	潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
	血液	貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
	感染症	感染	尿路感染、気道感染
	生殖器		無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮疹	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、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

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

- 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