

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 3

内分泌系

甲状腺機能障害
(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)
副甲状腺機能障害

[監修]

稲葉 秀文 先生

日赤和歌山医療センター
糖尿病内分泌内科
和歌山県立医科大学
内科学第一講座

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

有安 宏之 先生

地方独立行政法人
静岡県立病院機構
静岡県立総合病院
内分泌内科 部長

槇田 紀子 先生

東京大学医学部附属病院
腎臓・内分泌内科 准教授

[総監修]

赤水 尚史 先生

医療法人 神甲会 隈病院
院長



甲状腺機能障害 (甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症) 副甲状腺機能障害

●irAEの早期発見のために

| | |
|-------------------------------|-----|
| ① 病態 | 2~4 |
| 病態・臨床症状 | ② |
| ② 関連する検査と特徴的な所見 | 5~8 |
| 検査一覧表(甲状腺機能低下症) | ⑥ |
| 検査一覧表(甲状腺中毒症) | ⑦ |
| 内分泌代謝科専門医にコンサルト/ 紹介するタイミング | ⑧ |

●irAEの適切な対処法

| | |
|------------------------|-------|
| ① 診断方法 | 9~12 |
| 診断フロー | ⑨ |
| 鑑別すべき疾患 | ⑫ |
| ② 治療 | 13~16 |
| 参考 甲状腺機能障害の対処法アルゴリズム | ⑭ |
| 参考 対処法Q&A | ⑮ |
| ③ 臨床からの実例 | 18~20 |

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

内分泌系

甲状腺機能障害

(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)

副甲状腺機能障害

[監修]

稲葉 秀文 先生

日赤和歌山医療センター
糖尿病内分泌内科
和歌山県立医科大学
内科学第一講座

岩間 信太郎 先生

名古屋大学医学部附属病院
糖尿病・内分泌内科 講師

有安 宏之 先生

地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院
内分泌内科 部長

槇田 紀子 先生

東京大学医学部附属病院
腎臓・内分泌内科 准教授

[総監修]

赤水 尚史 先生

医療法人 神甲会 限病院
院長

甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症) 副甲状腺機能障害

●irAEの早期発見のために

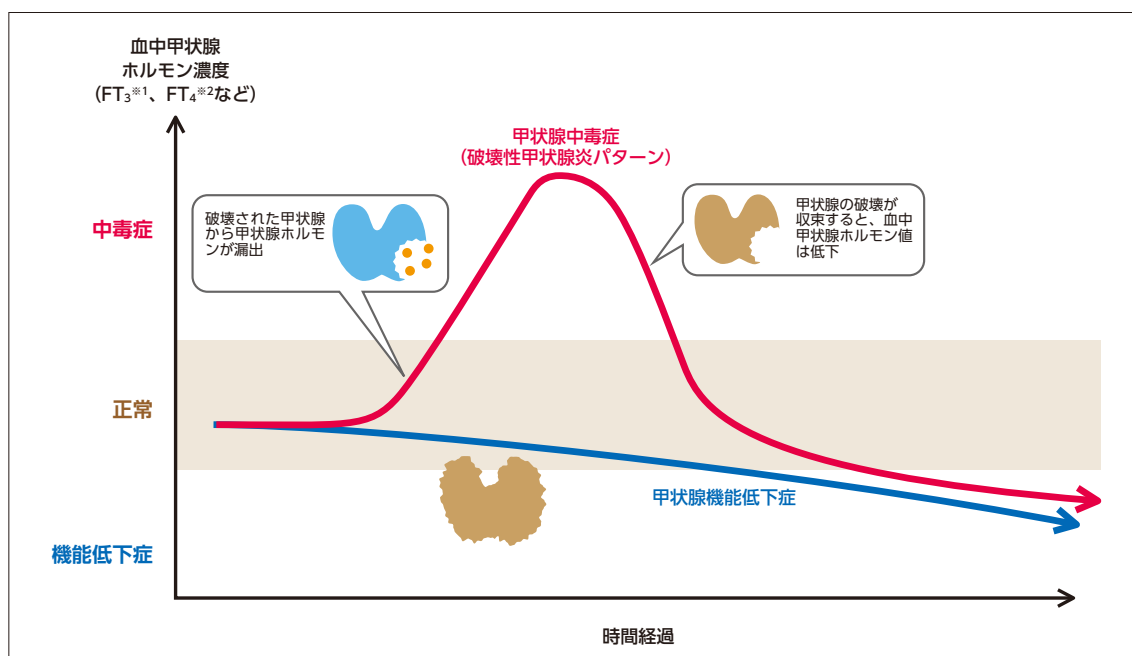
1 病態

病態・臨床症状

甲状腺機能障害には、甲状腺機能低下症をきたすものと、血中の甲状腺ホルモン値が上昇して甲状腺中毒症をきたすものがあります¹⁾。甲状腺中毒症とは原因の如何によらず血中の甲状腺ホルモン値が上昇して動悸などの甲状腺ホルモン作用が過度に出現している病態であり、甲状腺機能亢進症(バセドウ病など)と破壊性甲状腺炎(亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎)が含まれます。

オプジーボ、ヤーボイの投与により、甲状腺機能障害が起こることが報告されています。免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺自己免疫の活性化の結果、甲状腺炎が発症することが主病態と考えられます²⁾。オプジーボによる甲状腺機能障害の発現パターンは大きく分けて2つあり³⁾、一過性の甲状腺中毒症を呈した後に甲状腺機能低下症に至るパターンと、徐々に甲状腺機能低下症が進行するパターンです(図1)。オプジーボによる甲状腺中毒症は、破壊性甲状腺炎と考えられます。まれですが、ヤーボイによる甲状腺機能亢進症、バセドウ眼症様症状の副作用が報告されています⁴⁻⁶⁾。

図1 甲状腺機能障害における血中甲状腺ホルモン値の推移イメージ



甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症には甲状腺障害のため甲状腺ホルモン(FT_3^{*1} 、 FT_4^{*2})の合成・分泌が低下する原発性甲状腺機能低下症と、視床下部あるいは下垂体障害の結果、下垂体からのTSH *3 の産生・分泌が低下することによる中枢性(視床下部あるいは下垂体性)甲状腺機能低下症があります。本irAEアトラスでは、原発性甲状腺機能低下症を中心に解説します。irAEとしての中枢性甲状腺機能低下症は、下垂体性甲状腺機能低下症がほとんどですが、詳細については、irAEアトラス「下垂体機能低下症」をご参照ください。

甲状腺機能低下症では、血中の甲状腺ホルモン値が低下することにより、以下の症状が現れます(表1)。自発性の低下から愁訴が少なく、またこれらの所見の一部はがんによる全身症状と類似しているため注意が必要です。

表1 甲状腺機能低下症で見られる一般的な症状、検査所見⁷⁻⁹⁾

| | |
|-------|--|
| 自覚症状* | 倦怠感、浮腫、耐寒能低下、便秘、抑うつ |
| 臨床症状* | 甲状腺腫、活動性低下、動作緩慢、体重増加、記憶障害、体温低下、皮膚温低下、皮膚乾燥、徐脈、脱毛、頭髪・眉毛外側が薄くなる、月経過多、貧血、アキレス腱反射弛緩相の遅延 |
| 臨床検査値 | TSH ↑、 FT_3 ↓、 FT_4 ↓ |

*一般の甲状腺機能低下症で認められるものを挙げています

甲状腺中毒症

甲状腺中毒症の発症機序には、甲状腺での甲状腺ホルモンの合成・分泌が亢進する場合(甲状腺機能亢進症)と、甲状腺の破壊により濾胞内に蓄えられていた甲状腺ホルモンが漏出して血中の甲状腺ホルモン値が上昇する場合(破壊性甲状腺炎)があります(表2)。血中の甲状腺ホルモン値が過剰になることにより、以下の症状が現れます(表3)。

表2 主な甲状腺中毒症の分類⁷⁻⁹⁾

| | | |
|--------|----------|---------|
| 甲状腺中毒症 | 甲状腺機能亢進症 | バセドウ病 |
| | | プランマー病 |
| | 破壊性甲状腺炎 | 無痛性甲状腺炎 |
| | | 亜急性甲状腺炎 |

表3 甲状腺中毒症で見られる一般的な症状、検査所見

| | |
|-------|--|
| 自覚症状* | 動悸、息切れ、発汗、甲状腺腫大、体重減少、手指振戦、食欲異常、軟便、下痢、イライラ、月経不順 |
| 臨床症状* | 眼球突出、頻脈、心房細動 |
| 臨床検査値 | TSH ↓、 FT_3 ↑、 FT_4 ↑ |

*一般の甲状腺中毒症で認められるものを挙げています

なお、破壊性甲状腺炎では甲状腺中毒症は一過性であるため、甲状腺ホルモン値は一時的に上昇しますが、長期的には甲状腺機能低下症をきたす症例もあります¹⁾。

副甲状腺機能障害¹⁰⁾

副甲状腺は、甲状腺の被膜の外側に存在する小さな楕円形の内分泌腺(図2)であり、カルシウム(Ca)代謝において最も重要な調節因子である副甲状腺ホルモン(PTH)を産生しています。副甲状腺機能障害には、副甲状腺の腺腫、過形成、がんなどによりPTHの産生が増加して高Ca・低リン(P)血症をきたし、骨病変、消化器症状、腎病変など多彩な症状を呈する原発性副甲状腺機能亢進症と、PTHの作用不足により低Ca血症、高P血症をきたす副甲状腺機能低下症があります。さらに副甲状腺機能低下症は、自己免疫異常や先天性形成不全などに起因するPTH分泌不全による原発性・続発性副甲状腺機能低下症と、PTHに対する不応性による偽性副甲状腺機能低下症に分けられます。副甲状腺機能低下症では、テタニー^{※4}症状やCaがPとともに大脳基底核に沈着することによる異常石灰化などが認められます(表4)。

海外では、悪性黒色腫に対するオプジーボ/ヤーボイ併用療法において、急性症候性の低Ca血症を呈した原発性副甲状腺機能低下症の症例も報告されているため、注意が必要です¹¹⁾。本症例は甲状腺中毒症を経て甲状腺機能低下症を併発していました。副甲状腺機能低下症に伴う低Ca血症に対し、活性型ビタミンD製剤の補充を行います(緊急の場合はグルコン酸カルシウムの経静脈投与から開始)。活性型ビタミンD製剤開始に伴う尿中カルシウム排泄の増加に対し、尿路結石の予防、腎機能保持を目的として尿中Ca/Creを0.3未満に抑えながら、症状をきたさない最低限の血清Ca濃度(7.5~8.5 mg/dL)を目標として活性型ビタミンD製剤の投与量を調節します。

よって、免疫チェックポイント阻害薬の投与前および投与中は血清Caを定期的に測定し、血清Caが異常値の場合は副甲状腺機能障害の可能性を考慮して、血漿intact PTHも測定することをお勧めします。

図2 副甲状腺の位置

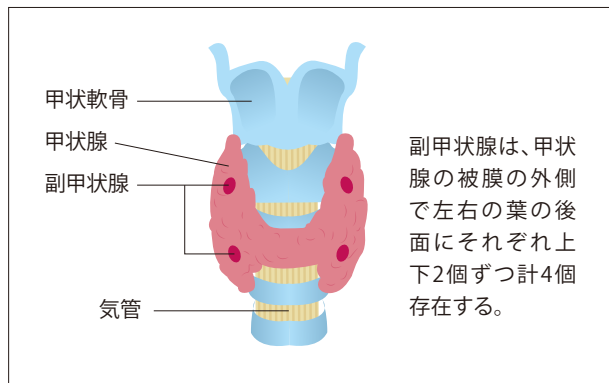


表4 副甲状腺機能低下症で見られる一般的な症状、検査所見

| | |
|-------|--|
| 自覚症状* | テタニー症状(四肢強直性痙攣、手・足・口唇のしびれ感、Chvostek徴候、Trousseau徴候)、イライラ、錐体外路症状(不随意運動)、腹痛、悪心・嘔吐、喘息、呼吸困難 |
| 臨床症状* | 精神症状、記憶力低下、白内障、QT延長、大脳基底核や大脳白質内の異常石灰化像 |
| 臨床検査値 | 血清Ca ↓、血清P → ~ ↑ |

*一般の副甲状腺機能低下症で認められるものを挙げています

- ※1 FT₃(free triiodothyronine)：遊離トリイオドチロニン
- ※2 FT₄(free thyroxine)：遊離サイロキシン
- ※3 TSH(thyroid-stimulating hormone)：甲状腺刺激ホルモン
- ※4 テタニー：低Ca血症や低Mg血症などにより神経が異常興奮し、筋肉の強縮や痙攣を主とした様々な症状を呈する状態をいう。

1) 門脇孝ほか 編、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社
 2) 日本内分泌学会臨床重要課題—免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン：日本内分泌学会雑誌, 94 (suppl)：1-11, 2018
 3) 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
 4) Borodic GE, et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2011; 27: e87-e88
 5) Borodic GE, et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014; 30: 83
 6) McElnea E, et al. Orbit. 2014; 33: 424-427
 7) 久保田憲、吉村弘：medicina, 46: 879-885, 2009
 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症、平成21年5月(令和4年2月改定)
 9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺中毒症、平成21年5月(令和4年2月改定)
 10) 医学情報科学研究所 編、病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌 第4版、2014年、株式会社メディックメディア
 11) Myint Aung Win, et al. Am J Emerg Med. 2017; 35(7): 1039. e5-1039. e7

② 関連する検査と特徴的な所見

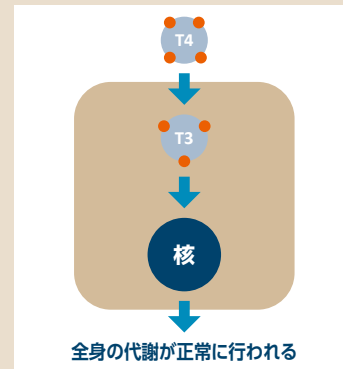
オブジーボ、ヤーボイの投与開始前および投与期間中は定期的に甲状腺機能(TSH、FT₃、FT₄)測定を実施してください。また、オブジーボ投与前に甲状腺機能異常が疑われる場合、オブジーボの投与により病態の悪化が懸念されるため、内分泌代謝科専門医へ相談してから投与を開始することが勧められます¹⁾。

甲状腺機能障害のスクリーニング手順としては、TSH値およびFT₄値の測定だけでなく、TSH値、FT₃値、FT₄値の3つを測定することをお勧めします。その理由としては、

- ①がん患者においては低T₃症候群(low T₃ syndrome)がしばしばみられ、TSH値およびFT₄値が正常でFT₃値のみ低下を示すことがある
- ②甲状腺中毒症の鑑別においてFT₃/FT₄比が有用であること
- ③原発性あるいは中枢性甲状腺機能低下症の鑑別にFT₃値が役に立つことがあるためです。

参考 | 末梢組織におけるT₄の代謝

血中T₃の約20%は甲状腺から直接分泌されますが、残りの約80%は末梢組織においてT₄が5'-脱ヨウ素化を受けて生成されます。このため、血中T₃は甲状腺機能だけでなく、末梢T₄代謝の指標となります²⁾。



参考 | 低T₃症候群 (low T₃ syndrome)

T₄からT₃へ変換する5'-脱ヨウ素化酵素が抑制されることにより、FT₃が低下する状態。飢餓(神経性食欲不振を含む)、全身性消耗性疾患、外傷、手術後などに認められます²⁾。

参考 | オブジーボ投与前の甲状腺自己抗体検査について³⁾

最近、オブジーボの副作用に関する臨床研究において、甲状腺ホルモン異常を呈する副作用のリスクが高い患者を投与前に判別できる可能性のある指標が報告されました。

本研究では、オブジーボによる内分泌ホルモンに関するirAEの特徴を明らかにするため、オブジーボ投与患者66例を対象に、投与後24週間までの内分泌ホルモンを解析しました。その結果、破壊性甲状腺炎が4例(6.1%)に認められました。また、破壊性甲状腺炎を発症した患者は、発症しなかった患者に比べ、オブジーボ投与前の甲状腺自己抗体(TPOAbまたはTgAb)の陽性率が有意に高値でありました。オブジーボによる破壊性甲状腺炎の累積発症率は、投与前の甲状腺自己抗体が陽性であった患者群で50%、陰性であった患者群で1.7%でした。この結果から、オブジーボ投与前に甲状腺自己抗体検査を実施することは、オブジーボによる甲状腺副作用を発症しやすい患者を判別できるバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。

治療前の甲状腺自己抗体の有用性は、別の研究でも報告されています⁴⁾。

検査一覧表

甲状腺機能低下症^{2,5-10)}

| 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 |
| 内分泌学的検査 | TSH (甲状腺刺激ホルモン) | ECLIA: 0.500~5.00 μIU/mL CLIA: 0.38~3.64 μIU/mL IFCC: 0.61~4.23 mIU/L | ↑ | 甲状腺機能評価における重要な検査項目。甲状腺機能低下症の鑑別において、原発性では上昇を示し、中枢性では低下を示す | ● | ● | ● | |
| | FT ₃ (遊離トリヨードチロン) | ECLIA: 2.30~4.30 pg/mL | ↓ | ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSHのみ上昇を示し、FT ₃ 、FT ₄ は正常を示す(潜在性甲状腺機能低下症) | ● | ● | ● | |
| | FT ₄ (遊離サイロキシン) | ECLIA: 0.90~1.70 ng/dL | ↓ | | ● | ● | ● | |
| | 血中ACTH (副腎皮質刺激ホルモン) | 7.2~63.3 pg/mL (午前7~10時) | | 中枢性甲状腺機能低下症では、下垂体機能低下に伴う副腎皮質機能低下症(副腎クリーゼ)を併発することがあるため、必要に応じてこれらの測定を行う | ● | ● | ● | |
| | コルチゾール (副腎皮質ホルモン) | 血:7.07~19.6 μg/dL (6~10時) | | | ● | ● | ● | |
| | 尿中遊離 コルチゾール (24時間蓄尿) | 5.5~66.7 μg/day | | | | | | ● |
| 自己抗体検査 | 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) | ECLIA:16 IU/mL未満 | ↑ | 甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)は甲状腺ホルモン合成に中心的役割を果たしている酵素であり、また従来より測定されていた抗甲状腺マイクロゾーム抗体の主要対応抗原である。TPOAbは自己免疫性甲状腺炎のマーカーである | | | | ● |
| | 抗サイログロブリン抗体(TgAb) | ECLIA:28 IU/mL未満 | ↑ | サイログロブリンは甲状腺濾胞コロイドの主要構成蛋白であり、甲状腺ホルモンはサイログロブリン分子上でTPOの作用により生成される。TgAbは自己免疫性甲状腺炎のマーカーである | | | | ● |
| 一般血液・生化学検査 | コレステロール | 142~248 mg/dL | ↑ | 高コレステロール血症を認める | ● | ● | ● | |
| | AST | 13~30 U/L | ↑ | 甲状腺機能低下症によるミオパチーなどを主な原因として、AST、ALT、LDHが高値を示す。CKアイソザイムの中でもCK-MMの上昇が特徴的である | ● | ● | ● | |
| | ALT | 男性:10~42 U/L 女性:7~23 U/L | ↑ | | ● | ● | ● | |
| | LDH | 124~222 U/L | ↑ | | ● | ● | ● | |
| | CK | 男性:59~248 U/L 女性:41~153 U/L | ↑ | | ● | ● | ● | |
| 画像検査 | 心電図* | | | 徐脈、肢誘導低電位差が認められる | | | ● | ● |
| | 胸部X線 | | | 心拡大が認められる | | | | ● |
| | 心エコー | | | 心嚢水貯留が認められる | | | | ● |

*他のirAE(心筋炎)の早期発見にも繋がりますので、可能な限り初回投与前に確認ください。

*治療中のモニタリング項目

甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

甲状腺中毒症 2,7,9,11)

| 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 |
| 内分泌学的検査 | TSH (甲状腺刺激ホルモン) | ECLIA:0.500~5.00 μ IU/mL CLIA:0.38~3.64 μ IU/mL IFCC:0.61~4.23 mIU/L | ↓ | 甲状腺機能評価における重要な検査項目 | ● | ● | ● | |
| | FT ₃ (遊離トリヨードチロニン) | ECLIA:2.30~4.30 pg/mL | ↑ | ごく軽度の甲状腺中毒症では、TSHのみ低下を示し、FT ₃ 、FT ₄ は正常を示す(潜在性甲状腺中毒症) | ● | ● | ● | |
| | FT ₄ (遊離サイロキシン) | 0.90~1.70 ng/dL | ↑ | | ● | ● | ● | |
| 自己抗体検査 | 抗TSH受容体抗体 (TRAb) | 第1世代:結合阻害率10%以下 (TRAb「コスミック」) 第2世代: (RRA) 結合阻害率10%以下 (陰性 1.0 U/L以下、グレーゾーン 1.0~1.5 U/L、陽性 1.6 U/L以上; DYNObest TRAb Human「ヤマサ」) 第3世代:2.0 IU/L未満 (エクルーシス試薬) | | 甲状腺機能亢進症か、破壊性甲状腺炎かの鑑別に有用。甲状腺機能亢進症では陽性となる一方、破壊性甲状腺炎では陰性を示す | | | | ● |
| | 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) | ECLIA:16 IU/mL未満 | ↑ | 無痛性甲状腺炎の多くが、TPOAbあるいはTgAb陽性を示す | | | | ● |
| | 抗サイログロブリン抗体 (TgAb) | ECLIA:28 IU/mL未満 | ↑ | | | | | ● |
| 一般血液・生化学検査 | コレステロール | 142~248 mg/dL | ↓ | | ● | ● | ● | |
| | AST | 13~30 U/L | ↑ | | ● | ● | ● | |
| | ALT | 男性:10~42 U/L 女性:7~23 U/L | ↑ | | ● | ● | ● | |
| | ALP | IFCC法:38~113 U/L JSCC法:106~322 U/L | ↑ | 甲状腺ホルモンによる骨代謝亢進により骨型ALP上昇が認められる | ● | ● | ● | |
| 画像検査 | 心電図※ | | | 甲状腺中毒症時、頻脈や心房細動がみられることがあり、心悸症状時は確認する | | | ● | ● |
| | 甲状腺エコー | | | 甲状腺機能亢進症か、破壊性甲状腺炎かの鑑別に有用。甲状腺機能亢進症では、甲状腺内部血流の増加がみられる一方、破壊性甲状腺炎では甲状腺内部血流の増加は認めない。さらに、甲状腺腫大の有無も重要な所見である | | | | ● |
| | ¹²³ I(または ^{99m} Tc)甲状腺シンチグラム・摂取率検査 | | | 甲状腺機能亢進症か、破壊性甲状腺炎かの鑑別に有用。甲状腺機能亢進症では甲状腺にびまん性集積を認め、摂取率は高値を示す。一方、破壊性甲状腺炎では、甲状腺にほとんど集積を認めず、摂取率は著明な低値となる | | | | ● |

<参考>副甲状腺機能障害

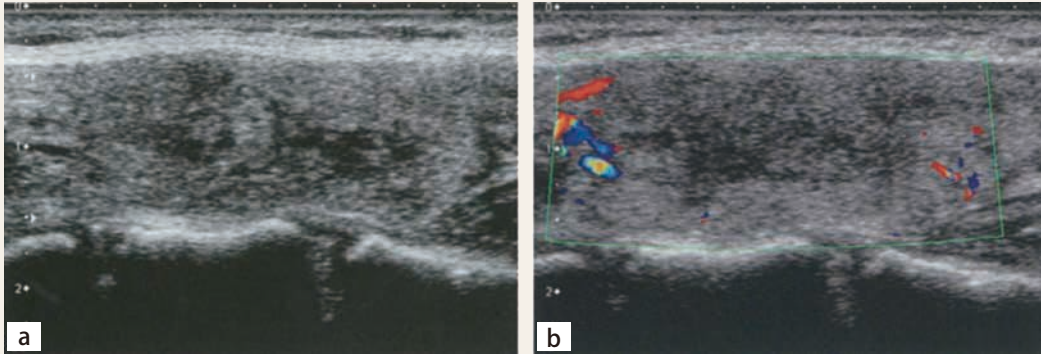
| | | | | | | | |
|------------|------------|--|---|---|---|---|---|
| 一般血液・生化学検査 | カルシウム (Ca) | 血清Ca:8.8~10.1 mg/dL イオン化Ca(イオン電極法):1.1~1.3 mmol/L | 原発性副甲状腺機能亢進症では高値を示し、副甲状腺機能低下症では低値を示す | ● | ● | ● | |
| | リン (P) | 2.7~4.6 mg/dL | 原発性副甲状腺機能亢進症では低値を示し、副甲状腺機能低下症では高値を示す | ● | ● | ● | |
| | intact PTH | 10~65 pg/mL | 原発性副甲状腺機能亢進症では高値を示す。原発性・続発性副甲状腺機能低下症では低値、偽性副甲状腺機能低下症では高値を示す | | | ● | |
| 画像検査 | 心電図※ | | QT延長を認める | | | ● | ● |

※他のirAE(心筋炎)の早期発見にも繋がりますので、可能な限り初回投与前に確認ください。

*治療中のモニタリング項目

参考 | 甲状腺エコー

甲状腺中毒症の原因が、甲状腺破壊によるもの(破壊性甲状腺炎)か、バセドウ病など甲状腺機能亢進症によるものなのかの鑑別に、甲状腺エコーが用いられます。以下に破壊性甲状腺炎(無痛性甲状腺炎)のエコー像¹²⁾を示します。



a: Bモード 甲状腺左葉に内部が不均一な低エコー領域が認められる。
b: カラー Doppler 低エコー領域の血流は消失している。

内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介するタイミング

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症状や以下の所見がみられる場合は、内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介してください。

- TSHが10 μ U/mLを超える
- TSHの上昇が軽度でも、2回連続して異常値となる
- TSHおよびFT₄がともに低下を認める(中枢性甲状腺機能低下症の可能性も考慮)

甲状腺中毒症

動悸などの甲状腺中毒症症状がみられ、TSHの低下やFT₃、FT₄の上昇を認める場合などは、内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介してください。



専門医からのメッセージ

- 甲状腺機能低下症は、進行が緩徐な場合は自覚症状に乏しいため、軽微な徴候を見逃さないことが重要です。通常、甲状腺機能低下症ではTSH上昇とFT₄低下を認めますが、軽度の場合はTSHのみが上昇してFT₄、FT₃は正常値を示すことがあります。また甲状腺中毒症では、通常はTSHの低下とFT₃、FT₄の上昇を認めますが、軽度な場合はTSHのみが低下し、FT₃、FT₄は正常値を示すことがあります。
- 症状や検査値の異常がみられる場合には専門医に相談してください。

1) 岡田麻里奈: Visual Dermatology, 15: 610-615, 2016

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) Kobayashi T, Iwama S, Arima H, et al. J Endocr Soc. 2018; 2(3): 241-251

4) Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Arima H, et al. Cancer Sci. 2018; 109(11): 3583-3590

5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症、平成21年5月(令和4年2月改定)

6) 小澤安則: medicina, 46: 872-876, 2009

7) 門脇孝ほか 編、代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン、2012年、株式会社総合医学社

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

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

10) 株式会社LSIメディエンス: 検査内容変更のお知らせ、2022年1月

<https://www.medience.co.jp/clinical/information/parts/pdf/22-04.pdf> (2023年4月アクセス)

11) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺中毒症、平成21年5月(令和4年2月改定)

12) 北川亘、伊藤公一、甲状腺超音波検査 成瀬光栄ほか編、内分泌画像検査・診断マニュアル改訂第2版、90、2020年、株式会社診断と治療社

●irAEの適切な対処法

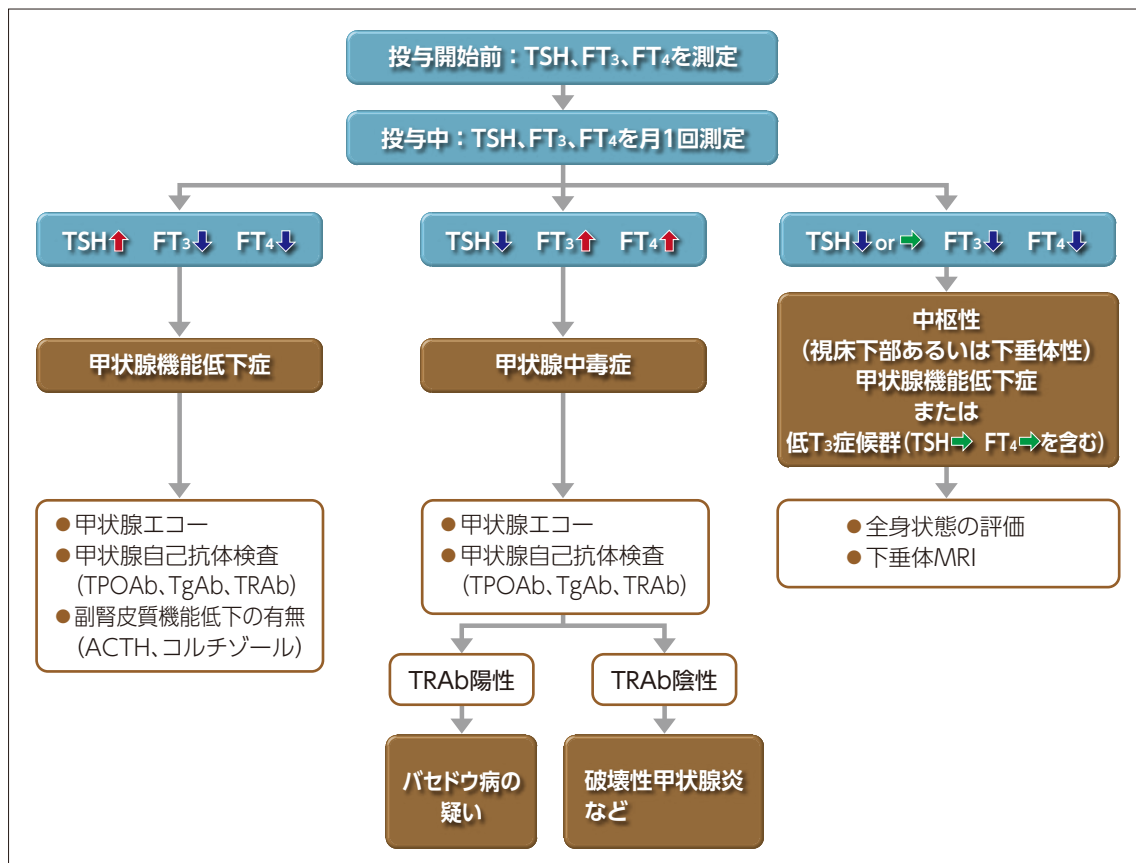
1 診断方法

診断フロー

症状や臨床所見などから甲状腺機能障害が疑われる場合、甲状腺機能および自己抗体検査を実施して、甲状腺機能低下症、甲状腺中毒症、または中枢性甲状腺機能低下症を診断します(図1)。

甲状腺機能低下症と副腎不全を合併している場合は、副腎皮質ステロイドホルモンの補充なしに甲状腺ホルモンを投与すると副腎不全が悪化し副腎クリーゼに至る場合があります。そのため、甲状腺機能低下症と診断され、治療を行う場合は、必ず副腎皮質機能を評価します。

図1 甲状腺機能障害の診断フローチャート¹⁾



■低T₃症候群との鑑別²⁾

- ・低T₃症候群は、全身性消耗性疾患・栄養障害を有する患者に認めることがあります。FT₃低下(FT₄およびTSH正常)が特徴的ですが、より重篤な場合はFT₃低下に加えFT₄やTSHの低下を伴うことがあり³⁾、中枢性(視床下部あるいは下垂体性)甲状腺機能低下症との鑑別が困難な場合があります⁴⁾
- ・低T₃症候群の回復期や腎不全では、20 μU/mL程度までのTSHの上昇が認められる場合があります、原発性甲状腺機能低下症との鑑別が必要となることもあります
- ・鑑別においては慎重な臨床所見の観察と薬歴の検討が必要です

1) 高野加寿恵：最新 内分泌検査マニュアル 第3版, p79-84, 日本医事新報社, 2010より作成

2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症、平成21年5月(令和4年2月改定)

3) Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 816-825

4) Arima H, Iwama S, Inaba H, et al. Endocr J. 2019; 66: 581-586

甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症

日本甲状腺学会の診断ガイドラインに基づいて診断を行います(表1)¹⁾。FT₃は診断に必須ではありませんが、通常は同時に測定して3項目を総合的に評価します。

なお、FT₄が正常でTSHが高値の場合は潜在性甲状腺機能低下症と診断され、FT₄が低値でTSHが低値～正常の場合は中枢性(視床下部あるいは下垂体性)甲状腺機能低下症(視床下部や下垂体が機能低下)²⁾が疑われます。

表1 原発性甲状腺機能低下症の診断ガイドライン¹⁾

| 原発性甲状腺機能低下症: 以下の臨床所見および検査所見を有するもの | |
|--|--|
| 臨床所見 | 無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声等 いずれかの症状 |
| 検査所見 | 遊離T ₄ 低値(参考として遊離T ₃ 低値)およびTSH高値 |
| 【付記】 | |
| 1. 慢性甲状腺炎(橋本病)が原因の場合、抗TPO抗体または抗サイログロブリン抗体陽性となる。 2. 阻害型抗TSH-R抗体により本症が発生することがある。 3. コレステロール高値、クレアチンキナーゼ高値を示すことが多い。 4. 出産後やヨウ素摂取過多などの場合は一過性甲状腺機能低下症の可能性が高い。 5. 小児では成長障害や甲状腺腫を認める。 | |

甲状腺中毒症

甲状腺中毒症では、TSH低値、FT₃およびFT₄の高値が認められます。甲状腺機能亢進症か破壊性甲状腺炎(亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎)かの鑑別には、抗TSH受容体抗体(TRAb)検査、甲状腺エコー、¹²³I(または^{99m}Tc)甲状腺シンチグラム・摂取率検査を行い、TRAb陰性、甲状腺血流増加なし、甲状腺摂取率低値であれば破壊性甲状腺炎と考えられます。

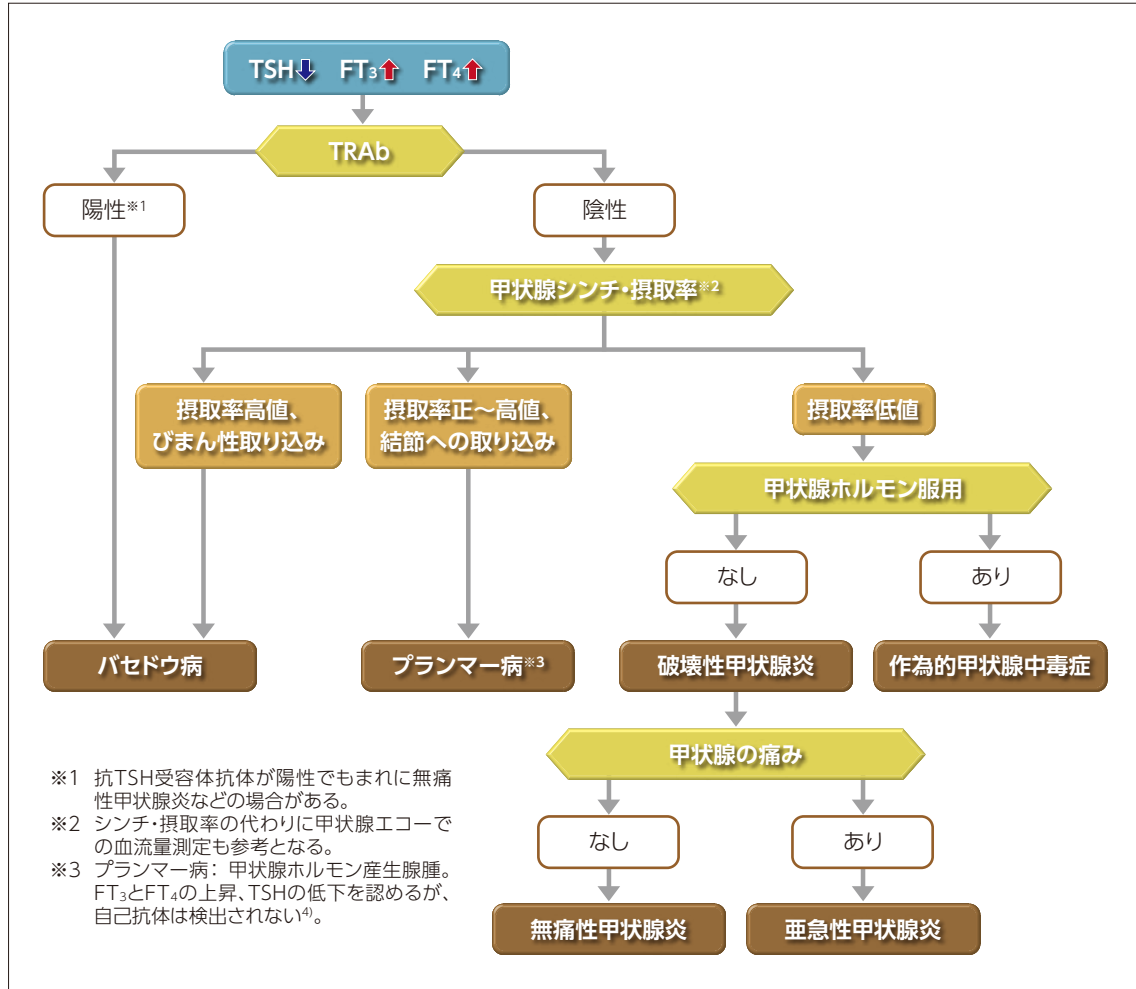
無痛性甲状腺炎の診断ガイドラインを表2に示します。また、その他の甲状腺中毒症をきたす主な疾患の鑑別診断についてフローチャートを図2に示します。

表2 無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン¹⁾

| 無痛性甲状腺炎: 以下の臨床所見および検査所見のすべてを有するもの 無痛性甲状腺炎の疑い: 以下の臨床所見のすべてと検査所見の1~3を有するもの ※除外規定: 甲状腺ホルモンの過剰摂取を除く | |
|--|---|
| 臨床所見 | 1. 甲状腺痛を伴わない甲状腺中毒症 2. 甲状腺中毒症の自然改善(通常約3ヵ月以内) |
| 検査所見 | 1. 遊離T ₄ 高値(さらに遊離T ₃ 高値) 2. TSH低値(0.1 μU/mL以下) 3. 抗TSH受容体抗体陰性 4. 放射性ヨウ素(またはテクネシウム)甲状腺摂取率低値 |
| 【付記】 | |
| 1. 慢性甲状腺炎(橋本病)や寛解バセドウ病の経過中発症するものである。 2. 出産後数ヵ月でしばしば発症する。 3. 甲状腺中毒症状は軽度の場合が多い。 4. 回復期に甲状腺機能低下症になる例も多く、少数例は永続的低下になる。 5. 急性期の甲状腺中毒症が見逃され、その後一過性の甲状腺機能低下症で気付かれることがある。 6. 抗TSH受容体抗体陽性例が稀にある。 | |

甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

図2 主な甲状腺中毒症の鑑別診断フローチャート



3) より改変

1) 日本甲状腺学会ホームページ(甲状腺疾患診断ガイドライン2021、2022年6月2日改定) <https://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html> (2023年4月アクセス)
 2) 日本内分泌学会ホームページ(甲状腺機能低下症) http://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=38 (2023年4月アクセス)
 3) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺中毒症、平成21年5月(令和4年2月改定)
 4) 板垣英二 監修、STEP 内科③ 代謝・内分泌(第3版)、2011年、株式会社海馬書房

鑑別すべき疾患

甲状腺機能低下症¹⁾

中枢性甲状腺機能低下症

- ・原発性甲状腺機能低下症の場合は甲状腺ホルモン(FT_3 、 FT_4)低下、TSH**上昇**を認めますが、中枢性甲状腺機能低下症の場合は甲状腺ホルモン低下、TSH**低下**を示します

無痛性甲状腺炎の甲状腺機能低下症期

- ・無痛性甲状腺炎は慢性甲状腺炎や寛解中バセドウ病を基礎に発症します
- ・一過性の破壊性甲状腺炎期(血中TSH低下、 FT_3 、 FT_4 上昇)に引き続き、一過性の甲状腺機能低下症期(血中TSH上昇、 FT_3 、 FT_4 低下)を経て正常化することが多いとされています

甲状腺中毒症

TSH産生下垂体腫瘍

- ・甲状腺中毒症の場合は甲状腺ホルモン(FT_3 、 FT_4)高値、TSH低値を認めますが、TSH産生下垂体腫瘍では甲状腺ホルモン高値、TSH高値を示します²⁾

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症、平成21年5月(令和4年2月改定)

2) 吉村弘: medicina, 46: 882-885, 2009

2 治療

- 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。

甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン値が低下している場合や、甲状腺ホルモン値が正常であってもTSH値が $10 \mu\text{U/mL}$ 超である場合などは、レボチロキシナトリウムの内服を開始します。

25~50 $\mu\text{g/日}$ から補充を開始し、症例にあわせて適切な補充量へ増量する必要があります。なお、高齢者や心疾患を有する患者では12.5 $\mu\text{g/日}$ から慎重に投与してください¹⁾。

■ホルモン補充療法開始時の注意点

- ・レボチロキシナトリウムなどの甲状腺ホルモンの投与前に、副腎皮質機能を評価してください。副腎不全と甲状腺機能低下症のある患者は、甲状腺ホルモン不足のため、副腎皮質ホルモンの代謝が遅くなり、副腎皮質機能低下がマスクされていることがあります。そのような患者に副腎皮質ステロイドホルモンの補充前に甲状腺ホルモンを投与すると、低下していた内因性コルチゾール代謝が促進され、全身の代謝も亢進され、副腎不全が悪化して致死的な副腎クリーゼになることがあります。このような場合には、ヒドロコルチゾン20~30 mgを先に投与した上で、甲状腺ホルモンを投与する必要があります。
- ・オブジーボによる中枢性副腎皮質機能低下症や原発性副腎皮質機能低下症の発現が報告されていますので、レボチロキシナトリウムの補充開始前には、副腎皮質機能低下症の合併の有無を評価してください。甲状腺機能低下症を疑った場合は、レボチロキシナトリウムを投与する前に、内分泌代謝科専門医にコンサルトしてください。
- ・高齢者や虚血性心疾患合併患者では、甲状腺ホルモンの投与により狭心症、心筋梗塞を発症することがあります。甲状腺ホルモンの投与前に、心電図、心エコー、胸部X線を行い、虚血性心疾患と心合併症の有無を評価する必要がある症例もあります。

甲状腺中毒症

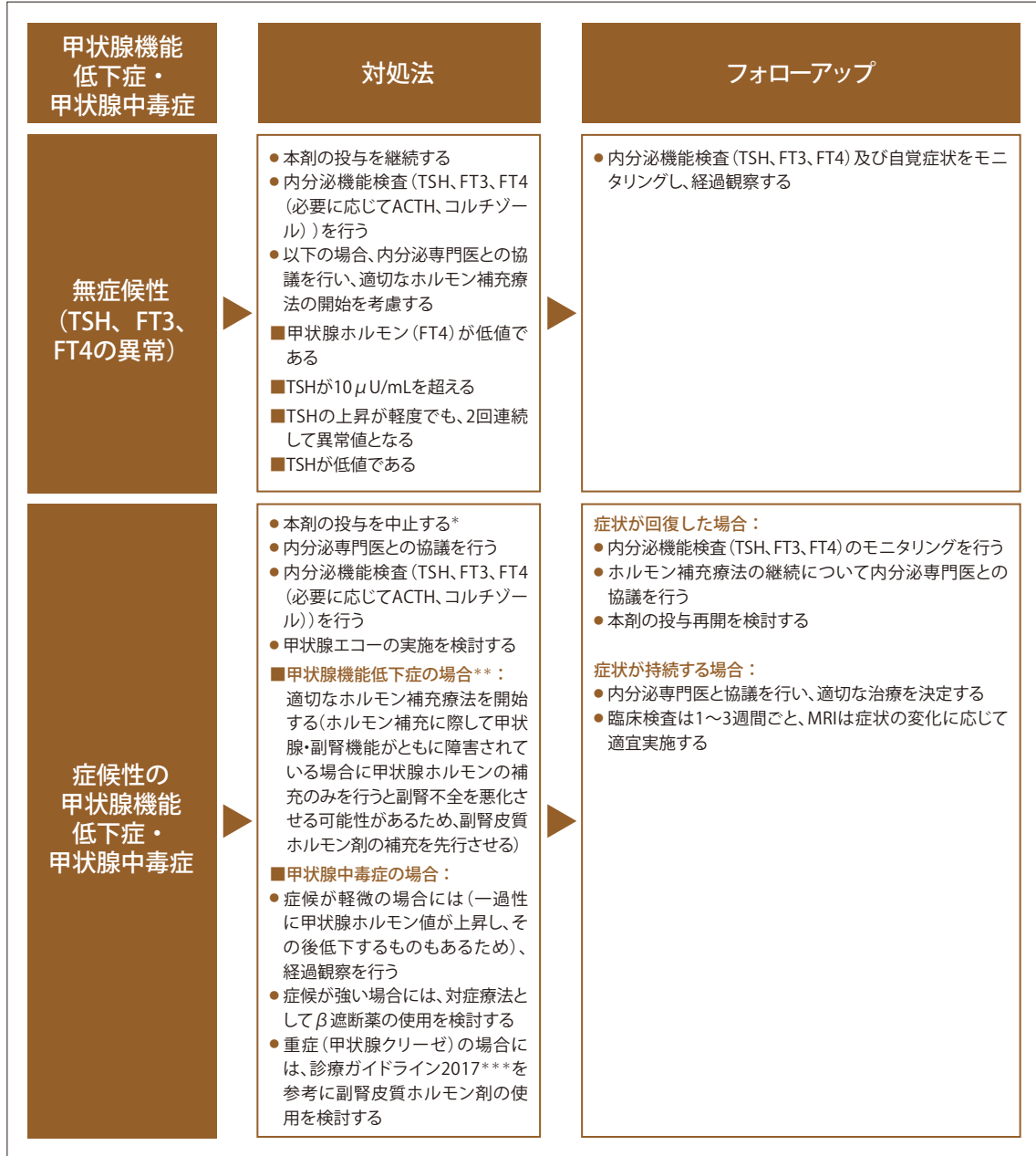
オブジーボ、ヤーボイの投与による甲状腺中毒症の多くは、破壊性甲状腺炎と考えられています。一時的に甲状腺ホルモン値は上昇しますが、長期的な経過で甲状腺ホルモン値は低下へ移行するため、チアマゾールなどの甲状腺機能を抑制する治療は不要と考えられます。

心房細動、頻脈を含めた交感神経症状には、対症療法として β ブロッカー(処方例:プロプラノロール塩酸塩錠30 mg/日(分3)¹⁾)が使用されます。

まれですが、バセドウ病で認められるTSH受容体抗体が陽性となる甲状腺機能亢進症の報告もありますので、甲状腺中毒症が持続する場合には、内分泌代謝科専門医にコンサルトしてください。

甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

参考 | 図1 甲状腺機能障害の対処法アルゴリズム^{S,2)}



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)

* : 症候が軽微の場合、内分泌専門医の判断を仰ぎ、本剤の投与の要否を慎重に検討する

** : 甲状腺機能低下症があり、TSHが低値の場合、中枢性甲状腺機能低下症が疑われるので、ACTH、コルチゾールの測定と下垂体MRIを検討する[適正使用ガイド²⁾の内分泌障害(下垂体障害・副腎障害)のアルゴリズムを参照する]

*** : 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017 編集 日本甲状腺学会・日本内分泌学会

1) González-Rodríguez E, et al. Oncologist. 2015; 21: 804-816

2) 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(ヤープイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤープイ適正使用ガイド、2023年7月作成

参考 | 対処法Q&A

Q1：オプジーボやヤーボイ投与患者の甲状腺自己抗体の評価を行うことは必要ですか？

A：オプジーボ投与前に甲状腺自己抗体検査を実施することは、オプジーボによる甲状腺副作用を発症しやすい患者を判別できるバイオマーカーとなる可能性が報告されています^{1,2)}。免疫チェックポイント阻害薬の投与前に抗TPO抗体や抗Tg抗体が陽性である場合、甲状腺機能異常の発生率が高く、投与前に甲状腺機能と自己抗体を測定しておくことは有益であると考えられます³⁾。しかし、オプジーボやヤーボイによる甲状腺副作用を呈した患者で自己抗体が検出されない場合も報告されていることから^{4,5)}、今後の検討が必要です。

Q2：もとより橋本病、バセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患の既往がある患者に、免疫チェックポイント阻害薬を投与してもよいでしょうか？また、そのような既往がある患者に投与する際の注意点を教えてください。

A：自己免疫疾患の合併の既往歴のある患者に対しては、免疫チェックポイント阻害薬の投与は自己免疫疾患が増悪するおそれがあるため、慎重に投与することとなっています。よって、自己免疫性甲状腺疾患の既往がある患者に投与する際には、動悸、発汗、体重減少などの甲状腺中毒症状や、便秘、徐脈、倦怠感などの甲状腺機能低下症の症状の出現などの甲状腺機能の変化に留意し、定期的にTSH、FT₄、FT₃をモニタリングするなど、迅速かつ適切な対応が必要です。無症候性の甲状腺機能異常の場合には、免疫チェックポイント阻害薬の投与継続が可能ですが、症候性の場合には免疫チェックポイント阻害薬を一旦休止し、甲状腺ホルモン補充療法などで甲状腺機能の正常化を図ってください。また、免疫チェックポイント阻害薬によって甲状腺機能障害を発症した患者に再投与する際は、初回投与時と同様にTSH、FT₄、FT₃を定期的にモニタリングするなど、慎重な経過観察が必要です。

Q3：irAEによる甲状腺機能障害で、甲状腺クリーゼのように重篤化することはありますか？またその場合、ステロイドなどの治療は必要になりますか？

A：免疫チェックポイント阻害薬の投与により甲状腺クリーゼを発症することはまれですが、文献的に報告されています⁶⁾。しかし、甲状腺中毒症状として心拍数増加、動悸などを認める場合は、βブロッカーを心不全に注意しながら投与してください。なお、中枢神経症状、発熱、心不全症状や消化器症状など甲状腺クリーゼを疑わせる症候や重症の甲状腺中毒症が出現した場合は、βブロッカーに加え、副腎皮質ステロイド薬による治療が行われる場合があります。症状が重篤な際は、ICUによる集学的治療が必要な場合もあります。「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017⁷⁾」に従って診断し、専門医へ紹介してください。

Q4：irAEによる甲状腺機能障害でレボチロキシナトリウムの投与を継続していますが、ホルモン補充療法が必要なくなることはあるのでしょうか？

A：irAEによる甲状腺中毒症を発症した場合は7割以上が甲状腺機能低下症に移行し、ホルモン補充療法を要します⁸⁾。特に重度の甲状腺中毒症を発症した後は甲状腺機能変化に留意してください⁹⁾。また、甲状腺中毒症を認めることなく甲状腺機能低下症を発症した場合もホルモン補充療法が必要です。甲状腺機能低下症となってホルモン補充療法が必要となったほとんどの症例では永続的な補充療法が必要になります¹⁰⁾。ホルモン補充療法中は甲状腺機能検査(TSH、FT₃、FT₄)の定期的なモニタリングを行い、内分泌代謝科専門医と協議のうえ、ホルモン補充療法の継続の必要性を判断してください。

1) Kobayashi T, Iwama S, Arima H, et al. J Endocr Soc. 2018; 2(3): 241-251

2) Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Arima H, et al. Cancer Sci. 2018; 109(11): 3583-3590

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

4) Yamauchi I, et al. Thyroid. 2017; 27: 894

5) Orlov S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1738

6) McMillen B, et al. BMJ Case Rep. 2016; 2016: 10.1136/bcr-2016-214603

7) 日本甲状腺学会・日本内分泌学会 編. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017, 株式会社南江堂, 2017

8) Iwama S, Kobayashi T, Arima H, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107: e1620-e1630

9) Inaba H, Ariyasu H, Akamizu T, et al. Endocr J. 2021; 68: 231-241

10) Okada N, Iwama S, Arima H, et al. Br J Cancer. 2020; 122(6): 771-777

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甲状腺機能障害が報告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診療の場でご活用いただけましたら幸いです。

なお、甲状腺機能障害の対処法に関するアルゴリズムについては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、甲状腺機能測定結果を図示するなど、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「専門医からのコメント」では、治療経過や画像所見から読み取った症例の解説や対処法について、監修者よりコメントをいただきました。

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

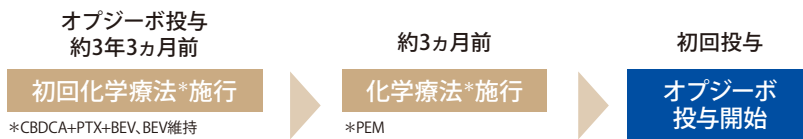
1)小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成

3 臨床からの実例

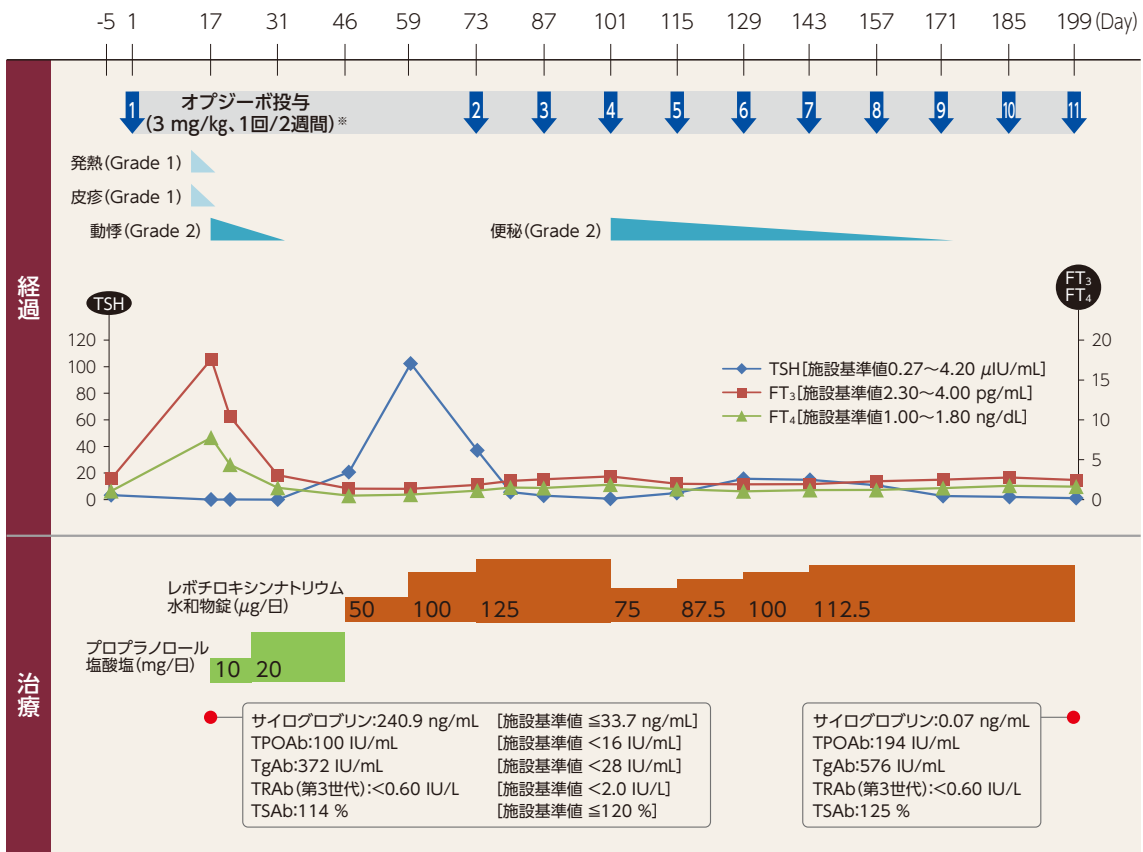
症例① オプジーボ投与により甲状腺中毒症を発症した症例

| | |
|--------------|------------------|
| 年齢、性別 | 60歳代、女性 |
| 原発 | 非小細胞肺癌(cT4N0M1a) |
| 自己免疫疾患の既往・合併 | なし |
| その他の既往・合併 | メニエール病 |

治療歴

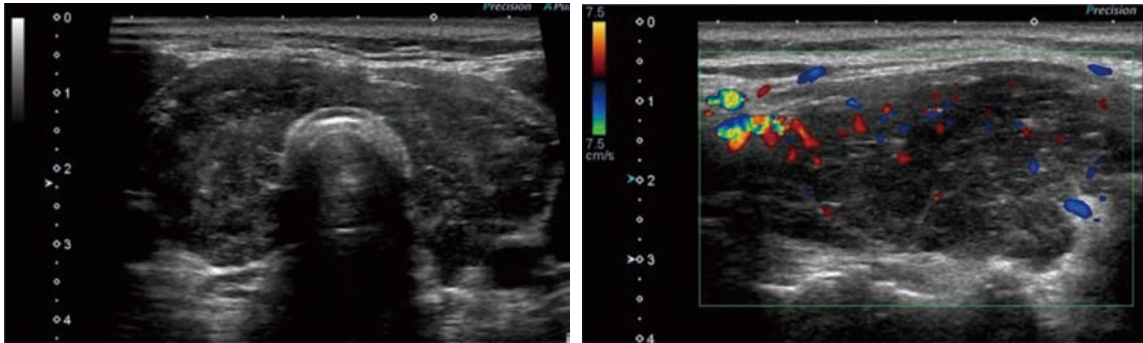


治療経過



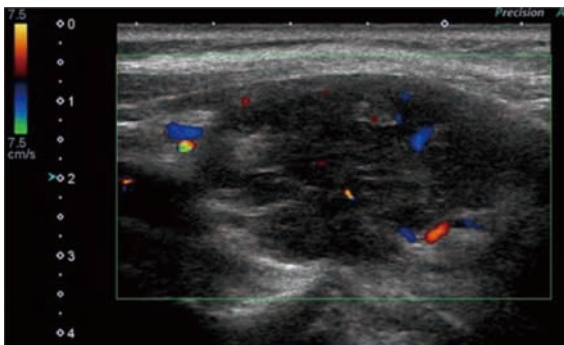
甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症)・副甲状腺機能障害

甲状腺エコー (Day 17)



(A)

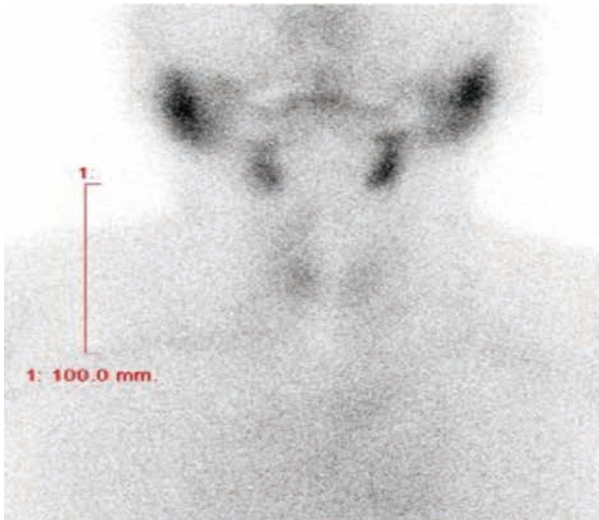
(B)



(C)

(A) 甲状腺両葉がびまん性に腫大しており、実質エコーレベルの低下と内部エコーの不均質を認めた。甲状腺右葉(B)、左葉(C)ともに甲状腺内部血流の増加を認めなかった。

甲状腺^{99m}Tcシンチ (Day 21)



甲状腺の描出は低下しており、30分摂取率は0.2% (正常値0.4~3.0%)と低値であった。甲状腺中毒症の原因としてバセドウ病は否定的であり、無痛性甲状腺炎などの破壊性甲状腺炎が示唆された。

専門医からのコメント

オプジーボ初回投与17日後に無痛性甲状腺炎による甲状腺中毒症を発症した一例である。一過性の甲状腺中毒症に対してβ遮断薬が投与され、引き続いて甲状腺機能低下症に移行したため甲状腺ホルモン製剤による加療が行われた。甲状腺機能の改善とともに、オプジーボ投与が再開され継続投与が可能となっている。

※: 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 | 360mg | 720mg |
| | クエン酸ナトリウム水和物 | 11.76mg | 58.8mg | 70.6mg | 141mg |
| | 塩化ナトリウム | 5.84mg | 29.2mg | 35.0mg | 70.1mg |
| | ジエチレントリアミン五酢酸 | 0.01576mg | 0.0788mg | 0.0946mg | 0.189mg |
| | ポリソルベート80 | 0.4mg | 2mg | 2.4mg | 4.8mg |
| | pH調節剤 2成分 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・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。[11.2参照]

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

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

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

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

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

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

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

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

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

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

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

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

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

9.2 小児等

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

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

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

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

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

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

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

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---------------------------------|---|--|--|
| 血液及びリンパ系障害 | 貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症 | リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少症 | | 単球数減少、好酸球数減少 |
| 心臓障害 | | 徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長 | | 心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎 |
| 耳及び迷路障害 | | 回転性めまい、耳不快感、難聴 | | |
| 内分泌障害 | | 高リパーゼ血症 | 尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性 | |
| 眼障害 | | | 眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害 | フォークト・小柳・原田病 |
| 胃腸障害 | 下痢、悪心 | 腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘 | 消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口内炎、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、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、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 | そう痒症、発疹 | 皮膚乾燥、紅斑、び瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、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 | 高血圧 | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧 |
| 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 | 体重減少 | 血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛 |

注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、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛 | 筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下 | シェーグレン症候群 |
| 精神・神経系障害 | 味覚異常 | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻 | 失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺 | |
| 腎及び尿路障害 | | 頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、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 | 咳嗽、呼吸困難、胸部及び縦隔障害 | 咳嗽、呼吸困難、胸部及び縦隔障害 | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、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 | 高血圧 | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧 |
| その他 | | 体重減少 | 体重減少 | 血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛 |

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))

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

22. 包装

(オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]

(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年6月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 20mg | 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、腎尿管管性ア シドーシス、血中クレアチニン 上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、 リウマチ性多発筋痛 |
| 全身投与部位 | 疲労(21.2%)、 発熱 | 悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応 | 粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群 |
| 代謝 | 食欲減退 | 脱水 | 腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス |
| * 眼 | | 霧視 | 眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病 |

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|-----------|-------|------------|---|
| ** 神経系 | | 頭痛、味覚異常 | 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、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、膝炎、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、口渇、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