

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 4

内分泌系

1型糖尿病
(劇症1型糖尿病を含む)

[監 修]

島津 章 先生

社会医療法人誠光会
淡海医療センター
先進医療センター
院長特別補佐、先進医療センター長

今川 彰久 先生

大阪医科薬科大学
内科学I 教授

大橋 健 先生

国立がん研究センター中央病院
総合内科(糖尿病腫瘍科) 科長



オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAE アトラス

内分泌系

1型糖尿病

(劇症1型糖尿病を含む)

[監修]

島津 章 先生

社会医療法人誠光会 淡海医療センター
先進医療センター
院長特別補佐、先進医療センター長

今川 彰久 先生

大阪医科薬科大学
内科学I 教授

大橋 健 先生

国立がん研究センター中央病院
総合内科(糖尿病腫瘍科) 科長

Contents

1型糖尿病

● irAEの早期発見のために

① 病態	2~7
病態と臨床症状	②
② 関連する検査と特徴的な所見	8~12
早期発見のポイント	⑧
検査一覧表	⑨
糖尿病専門医にコンサルト/ 紹介するタイミング	⑪

● irAEの適切な対処法

① 診断方法	13~15
診断フロー	⑬
鑑別すべき疾患	⑮
② 治療	16~18
1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)および 糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の治療	⑯
参考 対処法Q&A	⑰
参考 がん免疫療法ガイドライン第3版で 示された1型糖尿病の診断と治療	⑱

● 臨床からの実例	20~26
-----------	-------

1型糖尿病

●irAEの早期発見のために

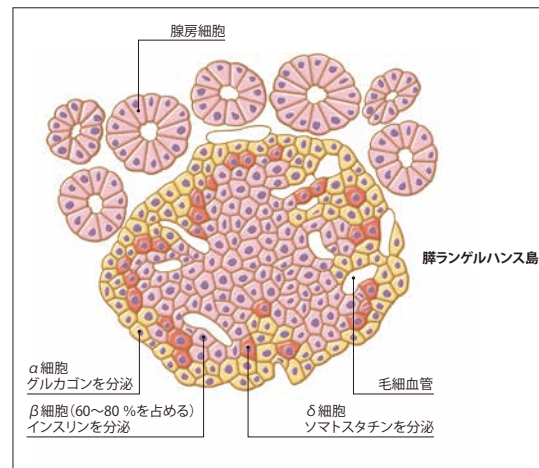
1 病態

病態と臨床症状

■糖尿病について

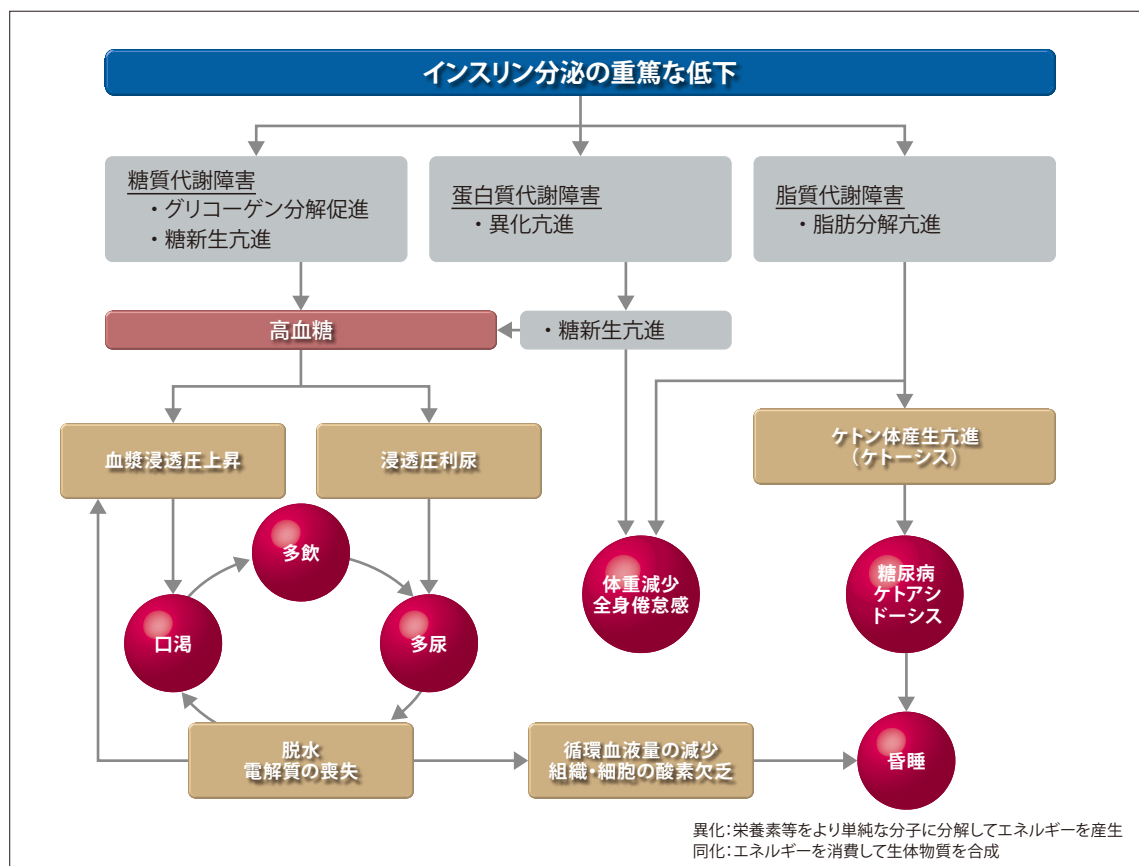
生体にとって最も重要なエネルギー源はブドウ糖(グルコース)です^{1,2)}。食事などにより糖を摂取することで血液中のブドウ糖濃度(血糖値)が上がります。通常、血糖値は、膵ランゲルハンス島β細胞(膵島β細胞:図1)が合成・分泌するインスリンの作用によって血糖が細胞内へと取りこまれることで下がります^{1,2)}。しかしインスリン作用が不足すると慢性の高血糖状態を主徴とする糖尿病がひきおこされます²⁾。糖尿病により高血糖状態が続くと、一般的には口渇、多飲、多尿などの症状を呈する^{2,3)}ようになります(図2)。

図1 インスリンを分泌する膵島β細胞²⁾



2)より改変

図2 糖尿病の症状^{1,4,5)}



異化:栄養素等をより単純な分子に分解してエネルギーを産生
同化:エネルギーを消費して生体物質を合成

1型糖尿病

糖尿病は、成因(発症機序)により1型糖尿病と2型糖尿病とに大別されます。中でも特に多いのは2型糖尿病で、糖尿病全体の95%程度を占めます。

2型糖尿病は、インスリンの分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に加え、過食(特に高脂肪食)、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢などにより発症します³⁾。

一方、1型糖尿病は全体の10%未満で、自己免疫を基礎にした膵島β細胞の破壊・消失によるインスリン作用不足が主な原因となり発症します(表1)。また、糖尿病の成因が何であれ、発病過程や治療によって病態は変化する可能性がありますので、糖尿病の病型は、成因と病態(インスリンへの依存状態:表1)の両面から分類します。

表1 1型糖尿病と2型糖尿病の比較³⁾

	1型糖尿病	2型糖尿病
成因分類	膵島β細胞の破壊の結果、通常は絶対的インスリン不足に至る	インスリン分泌低下を主体とするもの、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある
発症機構	主に自己免疫を基礎にした膵島β細胞破壊 HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こる。他の自己免疫疾患(甲状腺疾患など)の合併が少なくない	インスリンの分泌低下や抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食、運動不足などの環境因子が加わりインスリン作用不足を生じて発症
割合 ²⁾	<10%	>90%
好発年齢	小児～思春期に多い	40歳以上に多い
家族歴	2型糖尿病より少ない	家系内にしばしば糖尿病あり
肥満度	関係ない	肥満または肥満の既往が多い
自己抗体	GAD抗体、IAA、ICA、IA-2抗体、ZnT8抗体などの陽性率が高い	陰性
インスリンへの依存状態	最終的に依存状態となるが、初期は非依存状態のこともある	非依存状態が多いが、重症化すれば依存状態となることもある

3)より作成

糖尿病のほとんどは2型糖尿病が占めますが、オプジーボ投与による糖尿病では1型糖尿病が多く報告されています⁶⁾。オプジーボ投与後に、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病を発症した症例が報告されており⁷⁻⁹⁾、厚生労働省等関係機関から注意喚起がなされています¹⁰⁾。オプジーボによる糖尿病では、全身倦怠感、多尿^{7,8)}、あるいは食欲不振や体重減少、消化器症状⁸⁾などが確認されており、このような症状を認めて検査したところ、血糖値の著増やケトosis状態が確認された症例があります^{7,8)}。

1) 清野弘明、糖尿病ケア2010年春季増刊、2010年、メディカ出版

2) 東田俊彦、iMedicine3、内分泌・代謝、2016年、リプロ・サイエンス

3) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

4) 春日孟ほか、新編臨床検査講座20 病理学・病理組織細胞学、1998年、医歯薬出版

5) 門脇孝ほか、糖尿病学、2015年、西村書店

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

7) Teramoto Y, et al. J Dermatol. 2017; 44(5):605-606

8) Miyoshi Y, et al. J Exp Med. 2016; 239(2):155-158

9) Okamoto M, et al. J Diabetes Investig. 2016; 7(6):915-918

10) 厚生労働省:平成28年薬生安発0128第1~3号、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤使用時の劇症1型糖尿病に関する周知について(依頼)

■ 1型糖尿病について

一般的な1型糖尿病には、以下のような特徴があります(表2)¹⁻³⁾。

- 一般的な1型糖尿病は、成因によって、自己免疫性1型糖尿病(1A型:自己免疫機序によると考えられる)と、特発性1型糖尿病(1B型:自己免疫の存在が証明されない)の2つに大別されます。また、発症・進行様式によって劇症、急性発症、緩徐進行の3つに臨床分類されます(表2)
- 1型糖尿病の多くは比較的急激に発症し、その多くは1A型に分類されます⁴⁾
- 劇症1型糖尿病は、膵島関連自己抗体が基本的には陰性のため通常1B型に分類されます³⁾
- 緩徐進行1型糖尿病は膵島関連自己抗体のうち抗GAD抗体あるいはICA陽性が前提のため1A型糖尿病に分類されます^{2,3)}

表2 1型糖尿病の分類¹⁻³⁾

成因による分類		
自己免疫性1型糖尿病(1A型) 自己免疫機序による考えられる	特発性1型糖尿病(1B型) 自己免疫の存在が証明されない	
発症・進行様式による臨床分類		
劇症 通常1B型 多くは自己抗体が陰性のため	急性発症 大半は1A型	緩徐進行 1A型 膵島関連自己抗体 (抗GAD抗体あるいはICA)陽性が前提のため

[注]膵島関連自己抗体

自己免疫性1型糖尿病では、膵島β細胞が細胞傷害性T細胞の攻撃によって破壊されるが、このT細胞を直接確認することは困難なため、血清中の膵島関連自己抗体の有無により自己免疫性が否かを判断する。膵島関連自己抗体には抗GAD抗体、抗IA-2抗体、IAA、ICA、ZnT8抗体などがあり、1型糖尿病の診断等に用いられる(10ページ参照)。2023年5月現在、保険適用があるのは抗GAD抗体、抗IA-2抗体およびIAA(保険収載名:抗インスリン抗体)である⁵⁾。

参考 | 1型糖尿病患者の病理所見と自己免疫性1型糖尿病^{3,6)}

1型糖尿病患者における病理組織像の特徴的所見は、膵島内および周囲にT細胞を主体とした炎症所見(膵島炎insulinitis)が認められることです。また、マクロファージに加え、わずかにB細胞の浸潤を伴う場合もあります。この炎症所見は多くの症例で確認されますが、発症後、膵島β細胞の減少に伴い消退します。

1型糖尿病の多くは自己免疫性1型糖尿病(1A型糖尿病)タイプであり、1A型糖尿病では、細胞性免疫を介したアポトーシス機構がβ細胞破壊の主機構だとされています。

1)日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂
2)日本糖尿病学会編・著、糖尿病診療ガイドライン2019、2019年、南江堂
3)門脇孝ほか、糖尿病学、2015年、西村書店
4)日本糖尿病学会編・著、第5版 糖尿病専門医研修ガイドブック、2012年、診断と治療社
5)厚生労働省:令和4年厚生労働省告示第54号、別表第一(医科点数表)
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html (2023年4月アクセス)
6)Willcox A, et al. Clin Exp Immunol. 2009; 155 (2): 173-181

｜ 参考 ｜ 劇症1型糖尿病¹⁻⁴⁾

劇症1型糖尿病は、1型糖尿病の発症・進行様式によるサブタイプのひとつです。

一般的な劇症1型糖尿病には、以下のような特徴があります。

- ・非常に急激に膵島β細胞のほぼすべてが破壊されるため、インスリン分泌の枯渇が急速に進み、発症時には血中あるいは尿中Cペプチド^{*}の著しい低下と血糖値の上昇を認める

※内因性インスリン分泌の指標となる

- ・急激なインスリン分泌の枯渇により、急速に高血糖となるため、発症時の著しい高血糖とは対照的に、過去1～2ヵ月間の血糖値を反映するHbA1cは不釣り合いに低く、正常～軽度上昇にとどまる
- ・症状発現後1週間前後以内で糖尿病ケトosisあるいはケトアシドーシスに陥るなど、急激に重篤化する可能性があり、発症後直ちに適切な処置をしなければ死に至るリスクも想定されるため、可能な限り早期の診断・治療が必要となる
- ・原則として膵島関連自己抗体は認められず、自己免疫の関与は不明である

1) 山口徹ほか、今日の治療指針 2016年版、2016年、医学書院

2) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

3) Sekine N, et al. JAMA. 2001; 285(9): 1153-1154

4) 1型糖尿病調査研究委員会報告－劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012)：糖尿病, 55(10)：815-820, 2012

参考 | 糖尿病ケトアシドーシス (DKA) ¹⁻⁴⁾

糖尿病ケトアシドーシス (DKA) とは、インスリンの極端な欠乏とインスリン拮抗ホルモンの増加により高血糖 (通常250~1,000 mg/dL**)、高ケトン血症 (ケトシス: ケトン体の増加)、アシドーシス (pH7.3以下) をきたした状態のことで、糖尿病における主な急性合併症のひとつです。急性発症および劇症1型糖尿病では、発症時にケトシスあるいはケトアシドーシスを呈していることが多く、特に後者では発症時のDKAがほぼ必発です。なお、急性合併症にはケトン体産生量が比較的少なく、高齢の2型糖尿病患者に発症しやすい、高浸透圧高血糖状態もあります。以下に、DKAと高浸透圧高血糖状態の診断の要点を示します (表1)。

表1 DKAと高浸透圧高血糖状態の鑑別³⁾

	糖尿病性ケトアシドーシス*	高浸透圧高血糖状態
糖尿病の病態	インスリン依存状態	インスリン非依存状態、発症以前には糖尿病と診断されていないこともある
発症前の既往、誘因	インスリン注射の中止または減量、インスリン抵抗性の増大、感染、心身ストレス、清涼飲料水の多飲、SGLT2阻害薬の投与	感染症、脱水、手術、脳血管障害、薬剤 (副腎皮質ステロイド、利尿薬、高カロリー輸液、SGLT2阻害薬)、内分泌疾患 (クッシング症候群、バセドウ病)、心疾患
発症年齢	若年者 (30歳以下) が多い	高齢者が多い
前駆症状	激しい口渇、多飲、多尿、体重減少、はなはだしい全身倦怠感、消化器症状 (悪心、嘔吐、腹痛)	明確かつ特異的なものに乏しい。倦怠感、頭痛、消化器症状
身体所見	脱水 (+++), 発汗 (-), アセトン臭 (+), Kussmaul大呼吸, 血圧低下, 循環虚脱, 脈拍頻かつ浅, 神経学的所見に乏しい	脱水 (+++), アセトン臭 (-), 血圧低下, 循環虚脱, 神経学的所見に富む (けいれん, 振戦)
検査所見 血糖 ケトン体 HCO ₃ ⁻ pH 有効浸透圧 Na K Cl FFA BUN/Cr 乳酸	250~1,000 mg/dL** 尿中 (+) ~ (+++), 血清総ケトン体3 mM以上 ≤ 18 mEq/L 7.3以下 正常~300 mOsm/kg 正常~軽度低下 軽度上昇, 治療後低下 95 mEq/L未満のことが多い 高値 増加 約20%の症例で >5 mM	600~1,500 mg/dL 尿中 (-) ~ (+), 血清総ケトン体0.5~2 mM > 18 mEq/L 7.3~7.4 320 mOsm/kg以上 > 150 mEq/L 軽度上昇, 治療後低下 正常範囲が多い 時に低値 著明増加 しばしば >5 mM, 血液pH低下に注意
鑑別を要する疾患	脳血管障害, 低血糖, 他の代謝性アシドーシス, 急性胃腸障害, 肝臓疾患, 急性呼吸障害	脳血管障害, 低血糖, けいれんを伴う疾患
注意すべき合併症 (治療経過中に起こり得るもの)	脳浮腫, 腎不全, 急性胃拡張, 低カリウム血症, 急性感染症	脳浮腫, 脳梗塞, 心筋梗塞, 心不全, 急性胃拡張, 横紋筋融解症, 腎不全, 動静脈血栓, 低血圧

* 症状発現後1週間前後でケトシスあるいはケトアシドーシスに陥る劇症1型糖尿病があるので注意を要する。[3] 21頁参照]

** SGLT2阻害薬投与によって正常血糖でもケトアシドーシスを発症することもある。

1) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病診療ガイドライン2019、2019年、南江堂
2) 丸山太郎ほか編、1型糖尿病の治療マニュアル、2010年、南江堂
3) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

4) 門脇孝ほか、糖尿病学、2015年、西村書店

参考 | オプジーボ投与により発症した1型糖尿病

オプジーボによる1型糖尿病の発現に関連して、これまでさまざまな研究が行われてきましたが¹⁾、現在、オプジーボが誘発する1型糖尿病の発症に関連する原因遺伝子多型・変異の探索的臨床研究²⁾が進行中です。また、日本糖尿病学会による疫学調査が行われており^{3,4)}、消化器症状や意識障害の他、感冒様症状を呈する割合が低いなど、典型的な劇症1型糖尿病や急性発症1型糖尿病とはやや異なる臨床像が示唆されました。以下に、その詳細を示します⁴⁾。

表1 オプジーボ投与後の1型糖尿病と高齢発症劇症1型糖尿病の特徴

	オプジーボ関連1型糖尿病	高齢発症劇症1型糖尿病 ⁵⁾	p値*
患者数	22	63	
年齢(歳)	63±12 (21) (31-83)	54-80	
性別(男性/女性)	13/9	43/20	0.44
糖尿病罹病期間(日)	121 (71-190) (21)		
臨床症状			
口渇(-/+)	3/17	7/54	0.68
体重減少(-/+)	5/11		
感冒様症状(-/+)	13/5	20/42	<0.01
消化器症状(-/+)	13/6	23/40	0.01
意識障害(-/+)	15/3	34/26	0.04
ケトosis(-/+)	3/17		
糖尿病ケトアシドーシス(-/+)	11/7		
臨床検査値			
血糖(mg/dL)	617±248 (20)	853±362	0.72
HbA1c(%, NGSP)	8.1±1.3 (21)	7.0±0.7	0.44
尿中Cペプチド(μg/day)	4.1 (1.4-9.4) (9)	4.3±3.9	該当せず
空腹時血清Cペプチド(ng/mL)	0.46 (0.20-0.70) (14)	0.21±0.18	該当せず
動脈血pH	7.26±0.14 (15)	7.12±0.20	0.74
アミラーゼの上昇(-/+)	9/7	16/30	0.13
エラスターゼ1の上昇(-/+)	6/4	1/32	<0.001
リパーゼの上昇(-/+)	5/11	5/28	0.19
AST (IU/L)	22±9 (16)	49±55	該当せず
ALT (IU/L)	22±8 (16)	55±53	該当せず
自己抗体			
抗GAD抗体(-/+)	20/1	56/6	0.48
抗IA-2抗体(-/+)	17/0	21/0	該当せず

* : t検定およびカイ二乗検定、p有意確率

4) p.61より改変

オプジーボの電子添文において、1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)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。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。

1) Ikegami H, et al. Diabetol Int. 2016; 7: 221-227

2) UMIN000030495、免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブが誘発する1型糖尿病、間質性肺疾患の発症に関連する原因遺伝子多型・変異の探索的研究

3) 日本糖尿病学会: 抗ヒト PD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病に関する疫学調査, 2017年6月5日

http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/researchplan_PD-1_PD-L1.pdf (2023年4月アクセス)

4) Baden MY, et al. Diabetol Int. 2019; 10(1): 58-66

5) Imagawa A, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 82(2): 233-237

2 関連する検査と特徴的な所見

早期発見のポイント

発症時(診察時)に見逃さないためには、以下の4点が重要です^{1,2)}。

- 無症状でも、来院ごとに血糖値をルーチンに測定する
- 高血糖症状(口渇、多飲、多尿)の有無を確認する
- 上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)や消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)の前駆症状に注意する³⁾
- 患者さんには劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病の可能性や症状についてあらかじめ十分に説明し、普段と違う症状を自覚したら受診または直ちに連絡するよう指導する

■ 自覚症状と臨床所見^{2,4)}

糖尿病による高血糖症状など	
主な自覚症状	口渇、多飲、多尿、体重減少、全身倦怠感
臨床症状/所見	意識障害
臨床検査値異常	血糖上昇、HbA1c上昇など
糖尿病ケトアシドーシス(DKA)	
主な自覚症状	著しい倦怠感、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)、手足のふるえ、思考散乱
臨床症状/所見	意識障害、脱水、アセトン臭、深く大きい呼吸、血圧低下、循環虚脱、脈拍頻かつ浅
臨床検査値異常	血糖上昇、血中ケトン体上昇、尿糖および尿ケトン体陽性、7.30未満の動脈血pHなど



監修医からのメッセージ

- 劇症1型糖尿病は、急激に重篤化し、早い段階で適切に処置しなければ死亡に至るリスクが想定されます。
- 高血糖症状(口渇、多飲、多尿など)や上気道炎症状、消化器症状などが確認された場合は、糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医と緊密な連携をとり、早急に対応してください。
- がんによる全身症状と類似した所見を呈する場合があります。「がんによる症状もしくは不定愁訴」と判断して診断が遅れることがないようにご注意ください。
- オブジーボ投与前だけでなく、来院時などにも定期的に血糖値を確認し、劇症1型糖尿病等の発現が疑われた際に血糖値・HbA1cをベースラインと比較できるように準備しておいてください。
※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合、HbA1cは必ずしも診断基準である8.7%未満にはとどまらないという報告³⁾がありますので、投与前の糖代謝検査の実施が勧められます。
- 上記のような異常を認めた場合は、糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医にコンサルトしてください。

1) 日本糖尿病学会、免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation、2016年5月18日
http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf
 (2023年4月アクセス)

2) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

3) 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準 (2012): 糖尿病, 55(10):815-820, 2012

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

検査一覧表

■ 必須となる検査と検査間隔

血糖値(空腹時もしくは随時):来院時には必ず測定

尿一般検査:来院時には必ず測定

HbA1c[†]:投与前、血糖値の異常がみられたとき

[†]HbA1c:1~3か月間の血糖値の平均と相関するため、血糖コントロールの指標になります。

■ 糖尿病ケトアシドーシス(DKA)が疑われる場合の検査

動脈血ガス分析、尿ケトン体、血中ケトン体

■ 検査一覧表

検査項目 ¹⁻³⁾	基準値 ¹⁻³⁾	所見		検査のタイミング				
		変動	備考 ^{2,4)}	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
糖代謝	グルコース (血糖値)	73~109 mg/dL	↑	血液中の糖(グルコース)濃度。	●	●	●	●
	HbA1c	NGSP値: 4.9~6.0 %	↑	採血時から過去1~3か月間の平均血糖値を反映する。糖尿病の診断に用いられる。	●	(●) ^{*2}	●	●
	血中IRI (血中インスリン)	CLIA: 2.2~12.4 μU/mL (基礎値)	↓	膵島β細胞から分泌される。肥満型糖尿病などでは高値を示すが、1型糖尿病では低値となる。			●	
	血中CPR (血中Cペプチド)	ECLIA: 0.8~2.5 ng/mL (基礎値)	↓	Cペプチドはインスリンの前駆体から産生される物質で、内因性インスリン分泌量を反映する。1型糖尿病の多くは低値を示す。0.5 ng/mL以下であればインスリン依存状態、1.0以上であれば非依存状態と判定する。			●	
	血中総ケトン体	130 μmol/L以下	↑	脂質代謝においてインスリン欠乏等により脂肪酸の酸化が促進しケトン体が多量に生成される。重症糖尿病の場合などに増加し、ケトアシドーシスの原因となる。糖尿病時はケトン性昏睡へ移行する恐れがあるため注意。			●	●
電解質	Na	138~145 mmol/L	↓	高血糖がある場合は代償性に低くなる。体液水分量の平衡状態を知ることができる。	●	●	●	●
	K	3.6~4.8 mmol/L	↑	水・電解質異常を疑う場合に実施。代謝性アシドーシスで高値を示す。	●	●	●	●
	Cl	101~108 mmol/L	↑	脱水症で高値を示す。	●	●	●	●
血液ガス	HCO ₃ ⁻ (重炭酸イオン)	22~26 mmol/L	↓	糖尿病ケトアシドーシスでは低値を示す。			●	●
	pH(動脈血の水素イオン濃度)	7.35~7.45	↓	糖尿病ケトアシドーシスでは低値を示す。			●	●

*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

1型糖尿病

検査項目 ^{1,3)}	基準値 ^{1,3)}	所見		検査のタイミング				
		変動	備考 ^{2,4)}	担当医			専門医	
				初回投与前	定期検査 [*]	症状出現時		
尿検査	尿糖 定性・半定量：陰性 定量： 20 mg/dL以下、 40～85 mg/day	↑	健常者尿でも微量の尿糖（グルコース）が存在するが、通常の試験紙法では検出されない。 糖尿病では高値を示す。	●	●	●	●	
	尿ケトン体 陰性	陽性	健常者の尿中においては、一般的な検出法では検出されない。 尿ケトン体定性はスクリーニング検査として汎用されているが、ケトアシドーシス時最も増加するβヒドロキシ酪酸は反応しないため、DKAでは役立つこともあり、血中のケトン体やケトン体分画の測定が必要となる。	●	●	●	●	
	尿中CPR (尿中Cペプチド)	ECLIA： 22.8～155.2 μg/day	↓	Cペプチドはインスリンの前駆体から産生される物質で、内因性インスリン分泌量を反映する。 ただし、日差間変動が大きく複数回の測定が望ましい。 1型糖尿病では低値を示し、20 μg/day以下がインスリン依存状態の指標となる。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}
膵島関連自己抗体	抗GAD抗体 (抗グルタミン酸 デカルボキシラーゼ抗体)	ELISA： 5.0 U/mL未満 ⁵⁾	↑ (1A)	1型糖尿病の発症直後には約60～80%で検出される。 1A型糖尿病の免疫学的マーカーとして用いられる。 1A型糖尿病発症直前より血中に検出され、発症直後に最も高率となる。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}
	抗IA-2抗体	ELISA： 0.6 U/mL未満 ⁶⁾	↑ (1A)	他の抗体よりも陽性率は低いが、若年発症例や急性発症例の発症直後にきわめて高い陽性率を示す。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}
	ICA (膵臓細胞抗体)	陰性	↑ (1A)	膵臓のランゲルハンス島の細胞質と反応する自己抗体。 1型糖尿病で高頻度出現する。1A型糖尿病の免疫学的マーカー、自己免疫機序関与の指標とされ、1A型糖尿病発症予測の指標として用いられる可能性も示唆されている。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}
	IAA (インスリン自己抗体)	125 nU/mL未満 (ヤマサ醤油製) 0.4 U/mL未満 (コスミック・コーポレーション製)	↑ (1A)	膵島β細胞だけに特異的な膵島関連自己抗体のひとつ。 膵島障害のきわめて早期の段階で検出され、発症前に最初に陽性になることが最も多い抗体。本抗体価が高いほど、1型糖尿病を発症するまでの期間が短いことが知られている。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}
	ZnT8抗体 (亜鉛トランスポーター8抗体)	15 U/mL ⁷⁾ 未満	↑ (1A)	膵島特異的に発現し、発現量も多いことから自己抗原の候補として同定され、1型糖尿病患者の血清に特異的に存在することが確認された抗体。 1型糖尿病発症時における陽性率は50～60% (健常者は2%未満、2型糖尿病では約3%検出される)。			(●) ^{*2}	(●) ^{*2}

*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

1) 道又元裕、実践ですぐに役立つ指標・検査値ガイド、2012年、中山書店

2) 櫻林郁之介 監、今日の臨床検査 2021-2022、2021年、南江堂

3) 櫻林郁之介ほか、最新臨床検査項目辞典、2008年、医歯薬出版

4) 門脇孝ほか、糖尿病学、2015年、西村書店

5) 日本糖尿病学会、重要なお知らせ「抗GAD抗体測定キット切替に伴う測定値ならびに基準値の変更について」、2015年12月22日
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=57> (2023年4月アクセス)

6) 日本糖尿病学会、「IA-2抗体測定法の変更への対処法に関するRecommendation」、2018年10月1日

http://www.fy.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_IA-2.pdf (2023年4月アクセス)

7) Dahl AR, et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023; 15 (1): 35-41

糖尿病専門医にコンサルト/紹介するタイミング

・1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)を疑ったら¹⁻³⁾

劇症1型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な転帰をたどりうる緊急事態であり、入院加療が原則となります。

著明な高血糖やケトアシドーシスを認める場合はもちろんですが、自覚症状がなくとも血糖値が異常値(空腹時126 mg/dL以上あるいは随時200 mg/dL以上)を認める場合は、劇症1型糖尿病の発症経過をみている可能性があります。その時点では劇症1型糖尿病の診断基準を満たしていなくても、数日で重篤な状態に陥ることがありますので、軽微な血糖値の異常を見逃さずに適切に対処することが必要です。

① 高血糖症状または血糖値の異常があった場合
可及的速やかに糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医(不在の場合は担当内科医)にコンサルトし、糖尿病の確定診断と病型診断を行ってください
② ケトosisまたはケトアシドーシスの可能性が高く、とくに意識障害を認める場合²⁾
糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医へ迅速にコンサルトしてください。搬送時間が長くなる場合は、16ページの初期対応の表1に記された緊急処置(生理食塩水とインスリンの静注)を施行してください
③ 1型糖尿病を疑い、かつ全身状態が良好で、万が一、当日中に糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医へのコンサルトができない場合²⁾
一般的には、 ・速効型または超速効型インスリン4~6単位程度の皮下注(1日3回)を開始します ・以後、血糖値を測定し(例えば毎食前および就寝前の4回)インスリン量を調節します

・糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医にコンサルトするタイミング^{1,4)}

検査で異常があった場合、前駆症状がみられた場合など、診断がつかなくても疑った段階で、速やかに糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医(不在の場合は担当内科医)にコンサルトしてください。

また、もともと2型糖尿病をお持ちの患者さんにオプジーボを投与する際には、投与前に糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医にお知らせください。



監修医からのメッセージ

■ 糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医には以下についてお伝えください。

- ・ オプジーボの投与開始日と最終投与日
- ・ 血糖値、尿ケトン体などの検査結果
- ・ 意識障害はあるか
- ・ 他のirAEを合併しているか、ステロイドが投与されているか、投与されている場合は、ステロイドの投与量、投与日数

■ 高血糖状態が認められた場合には、劇症1型糖尿病を念頭に置き、直ちに糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医と連携し、インスリン治療の開始を検討してください。

1) 日本糖尿病学会、免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation、2016年5月18日
http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf (2023年4月アクセス)

2) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

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

4) 山口徹ほか、今日の治療指針 2016年版、2016年、医学書院

患者さんへの説明¹⁾

オプジーボを投与する患者さんには、あらかじめ次のことを説明しておく必要があります¹⁾。

- ・ 劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病が発現する可能性があること
- ・ 1型糖尿病によるインスリン分泌能の低下は不可逆と考えられており、発症した場合、生涯にわたりインスリン治療が必要となること
- ・ 劇症1型糖尿病、ケトosisあるいは糖尿病ケトアシドーシス (DKA) に陥った場合、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な転帰をたどる可能性があること

注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚した場合は予定来院日でなくても受診する、あるいは直ちに治療担当医に連絡するように指導してください。患者さんへの説明・指導用資材がありますので、これらを用いた患者指導も可能です。

1) 日本糖尿病学会、免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation、2016年5月18日
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf (2023年4月アクセス)

●irAEの適切な対処法

1 診断方法

診断フロー

まず、劇症1型糖尿病の診断基準である劇症1型糖尿病診断基準を満たすかどうか、チェックします(14ページ表1参照)。

次に、劇症1型糖尿病でなければ、「発症(または診断)後3ヵ月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスがあり、高血糖是正のためにインスリン治療が必要」かどうかを確認し、急性発症1型糖尿病かどうかのチェックを行います。

劇症1型糖尿病の診断には、発症時の血糖値、HbA1c値、Cペプチド値の他、尿糖、尿ケトン体などを把握する必要があります。

また2型糖尿病の既往がある患者さんで免疫チェックポイント阻害薬による治療を実施した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症(併発)することがあります。2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合はこの可能性を考慮し、至急、糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医にコンサルトしてください。

急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病および劇症1型糖尿病の診断基準を次ページ表1に示します。

表1 急性発症・緩徐進行・劇症1型糖尿病の診断基準([]内は参考所見)¹⁾

	急性発症	緩徐進行(SPIDDM)	劇症
1. 高血糖症状とケトosis ^(注1)	口渇・多飲・多尿など、高血糖症状の出現後、約3ヵ月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る	糖尿病発症または診断時、ケトosisおよびケトアシドーシスはなく、直ちにインスリン療法は必要とはならない	口渇・多飲・多尿など高血糖の出現後、約1週間以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。初診時にケトosisを認める
2. 血糖値の状況・インスリン治療の必要性	糖尿病の診断早期に継続してインスリン治療を必要とする。Honeymoon Period ^(注2) が一過性に存在する場合もある	初期にはインスリン治療なしでも良好な血糖コントロールを得ることがしばしば可能であるが、インスリン依存状態への移行を遅延させるために、インスリン療法が有効であるといわれている	初診時の随時血糖値が288 mg/dL (16.0 mmol/L) 以上であり、かつHbA1c<8.7%である [インスリン治療は必須である]
3. 膵島関連自己抗体 ^(注3)	GAD抗体, IA-2抗体, IAA, ZnT8抗体, ICAのうち、いずれかの陽性を経過中に確認。ただし, IAAはインスリン治療開始前に測定した場合に限る	抗GAD抗体, ICAのうち、いずれかの陽性を経過中に確認。 [多くで経過中に陰性化する]	[原則陰性である]
4. 内因性インスリン分泌	膵島関連自己抗体が証明できないが、空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/mLであり、内因性インスリン分泌の欠乏が認められる	[自己抗体の値によらず、内因性インスリン分泌が低下しない例もある]	発症時の尿中Cペプチド<10 μg/日、または空腹時血清Cペプチド<0.3 ng/mLかつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド<0.5 ng/mLである
診断	○1, 2, 3を満たす場合、急性発症(自己免疫性)と診断。 ○1, 2, 4を満たす場合、急性発症と診断。 ○1, 2を満たすが3, 4を満たさない場合は、診断保留とし、期間をおいて再評価。 ○劇症の診断基準を満たす場合は劇症と診断	1, 3をとともに満たす場合に診断	1, 2, 4のすべてを満たすものを劇症と診断
その他参考所見	HNF-1α遺伝子異常, ミトコンドリア遺伝子異常, KCNJ11 遺伝子異常などの単一遺伝子異常を除外する	インスリン依存状態に陥る前に、診断後早期からインスリン治療を開始することがある	○1~2週間の例もある。 ○妊娠に関連して発症することがある。 ○98%で膵外分泌酵素のアミラーゼ, リパーゼ, エラスターゼ1などの上昇を認める。 ○70%以上で上気道症状, 消化器症状を認める。 ○HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が認められている

(注1) ケトosis: 尿ケトン体陽性, 血中ケトン体上昇のいずれかを認める場合に診断

(注2) Honeymoon Period: 診断当初, インスリン治療を施行したのち, 数ヵ月間インスリン治療なしで血糖コントロールが可能な時期のこと

(注3) 膵島関連自己抗体: GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体, IA-2 (insulinoma-associated protein-2) 抗体, インスリン自己抗体 (IAA), ZnT8 (zinc transporter 8) 抗体, 膵島細胞抗体 (ICA) を指す。

日本糖尿病学会から2023年版の緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準が発表され, SPIDDM診断の目安のひとつに「経過とともにインスリン分泌量が緩徐に低下し, 糖尿病の診断後3ヶ月 (典型例は6ヶ月以上) を過ぎてからインスリン療法が必要になり, 最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/mL)²⁾ といった項目が新たに追加されています。詳しくは日本糖尿病学会のホームページをご参照ください。

1) 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病診療ガイドライン2019, p.13, 南江堂, 2019

2) 日本糖尿病学会, 「緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2023)」, 2023年1月12日
http://www.jds.or.jp/modules/study/index.php?content_id=50 (2023年4月アクセス)

鑑別すべき疾患

■ 他の薬剤や病態による高血糖¹⁾

薬剤あるいは他疾患の糖代謝に対する負の作用が強ければ、もともと糖尿病ではない患者でも高血糖が出現する可能性があります。高血糖の原因が何であれ、必要量のインスリン補充などの適切な治療によって高血糖は改善されますが、以下の可能性がないかどうかを明らかにすることは重要です。

- 糖尿病の既往歴がある
- 耐糖能障害を有している可能性がある
- 特に糖代謝を悪化させやすい他の疾患、膵外分泌疾患や内分泌疾患、肝疾患や感染症、免疫機序による特殊な病態や遺伝的症候群などの存在、それらが増悪している可能性がある

｜ 参考 | 糖尿病ケトアシドーシス(DKA)と鑑別を要する状態²⁾

高度のインスリン不足により、糖尿病ケトアシドーシス(DKA)以外にもケトン体産生量が比較的少ない高浸透圧高血糖状態が起こる可能性があります。いずれも種々の程度の意識障害をきたしますので、発症初期に適切な治療を行うために、この鑑別が重要になります。DKAとの鑑別を要する疾患には以下のようなものがあります。

- 高浸透圧高血糖状態*
- 低血糖
- その他の代謝性アシドーシス
- その他、意識障害をきたす疾患

* 高浸透圧高血糖状態の病態はインスリン非依存状態で、高齢者で多く発症し、発症まで数日の期間があります。著しい高血糖(≥600 mg/dL)と高度な脱水に基づく高浸透圧血症により、循環不全をきたした状態ですが、著しいアシドーシスは認めません(pH7.3~7.4)。
身体所見: 脱水(+++)、アセトン臭(-)、血圧低下、循環虚脱、神経学的所見に富む(けいれん、振戦)

1) 厚生労働省: 重症副作用疾患別対応マニュアル 高血糖、平成30年6月
2) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

2 治療

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)および 糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の治療

■ 初期対応

- ・ 高血糖症状や血糖値に異常(空腹時126 mg/dL以上、あるいは随時200 mg/dL以上)を認めた場合は、直ちに糖尿病の確定診断、病型診断を行ってください^{1,2)}。
- ・ 1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われる場合には、直ちにインスリン治療を開始してください¹⁾
- ・ ケトーシスの場合やケトアシドーシスの可能性が高い場合、意識障害が疑われる場合は、糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の治療を行ってください(表1)

表1 糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の治療³⁻⁵⁾

① 輸液による脱水の補正
体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注(500~1,000 mL/時)を開始してください。最初の数時間は水分欠乏量により250~500 mL/時で輸液し、尿量をみながら調節してください。
② インスリンの補充
インスリンは少量持続静注法が原則です。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入してください。
③ 電解質(カリウム)の補正
血清カリウムが5.0 mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持してください。重炭酸塩(HCO ₃ ⁻)によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わないでください。

- ・ 治療開始後、血糖値と電解質は1時間ごとに測定します。1時間に50~80 mg/dLの血糖低下を目標としてインスリン投与量を増減し、血糖値が250 mg/dL未満になったら、生理食塩水を5~10%ブドウ糖輸液に切り替え、インスリンも減量(速効型インスリンを0.02~0.05単位/kg体重/時で投与)してください

■ 継続治療

- ・ ケトーシスが消失して状態が落ち着いたら、強化インスリン療法(1日4回注射法など)を行います
- ・ 1型糖尿病の診療は専門医の下で行うべきと考えられます

■ 注意^{1,2,6)}

薬理量のグルココルチコイド投与は、オブジーボ、ヤーボイによる1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があります。同様に、他の副作用抑制目的で投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意が必要です。インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまでは、オブジーボ、ヤーボイの休薬を検討してください。また、治療の詳細につきましては、成書を参考にしてください。

1) 日本糖尿病学会、免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation, 2016年5月18日
http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf (2023年4月アクセス)

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

3) 日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、2022年、文光堂

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

5) 今川彰久、1型糖尿病診療ノート41のヒント、2016年、南江堂

6) 日本内分科学会臨床重要課題—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: 日本内分科学会雑誌, 94 (suppl): 1-11, 2018

| 参考 | 対処法Q&A

Q1： オプジーボやヤーボイによる糖尿病で発現した全身症状(倦怠感など)と、がんによる全身状態の悪化では、どのような違いがありますか。

A： オプジーボ投与でDKAを呈する高血糖状態、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病を発症する可能性があります^{1,2)}、発症初期等では高血糖が疑われる症状のない場合³⁾や、DKAの前駆症状として消化器症状等が前面に出ることがあり⁴⁾、がんによる全身状態の悪化と区別することは困難です。そのため、オプジーボやヤーボイの投与前、また来院時にはルーチンで血糖値や尿ケトン体を測定し、常に状態を確認するよう注意してください。血糖値が高いと判断された時点で、たとえHbA1cの値が高値でなくても、糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医に紹介してください。

Q2： オプジーボ投与中に1型糖尿病の発症が疑われた場合、重症化を予防するために副腎皮質ステロイドを投与するのはどうでしょうか。

A： オプジーボの「適正使用ガイド」に、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合に投与を検討する薬剤として副腎皮質ホルモン剤(薬理量のグルココルチコイド)が記載されています。しかし、薬理量のグルココルチコイドに免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病重症化予防に対しては現時点では推奨されません。また、他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払ってください⁵⁾。

Q3： オプジーボ投与開始後、1型糖尿病の発症を確認したため休薬しています。どのタイミングで治療を再開できるでしょうか。

A： オプジーボ投与で起こる1型糖尿病・劇症1型糖尿病によるインスリン分泌能低下は不可逆的で、オプジーボの投与を中止しても回復はしないと考えられています³⁾。糖尿病が臨床的・代謝的に安定していれば、患者さんの治療上のメリットを優先してオプジーボ投与の再開を検討してもよいでしょう。

国内市販後調査では2023年2月28日現在までに、オプジーボ投与による1型糖尿病257件、劇症1型糖尿病190件、糖尿病性ケトアシドーシス56件が報告されています¹⁾。

インスリン治療を行いながらのオプジーボの投与再開については、症例を蓄積して今後検討する必要があり、現時点でのコンセンサスはありません。再開にあたっては、糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医と連携し、慎重に進めてください。

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

2) Teramoto Y, et al. J Dermatol. 2017; 44(5):605-606

3) Okamoto M, et al. J Diabetes Investig. 2016; 7(6):915-918

4) Miyoshi Y, et al. J Exp Med. 2016; 239(2):155-158

5) 日本糖尿病学会：免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation, 2016年5月18日
http://www.faykyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf (2023年4月アクセス)

1型糖尿病

参考 | がん免疫療法ガイドライン第3版で示された1型糖尿病の診断と治療¹⁾

2023年に日本臨床腫瘍学会から発表されたがん免疫療法ガイドラインでは、劇症1型糖尿病は治療開始が遅れば致死的であるため、疾患の存在を想定し、早期に発見して適切な対処を行うよう注意喚起をしています。以下に、ガイドラインで紹介された診断と治療の要点を示します(表1)。

表1 1型糖尿病の診断と治療方針

診断
<ul style="list-style-type: none">免疫チェックポイント阻害薬投与開始前と投与開始後来院日ごとに、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。 ※当日主治医が確認し、高血糖症状を認めるか検査値に異常(空腹時126 mg/dL以上あるいは随時200 mg/dL以上)を認めた場合は、Gradeを問わず、可及的速やかに糖尿病専門医(不在の場合は担当内科医)と協議し、糖尿病の確定診断、病型診断(1型糖尿病・劇症1型糖尿病か否かの診断)を行う。患者には1型糖尿病・劇症1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。診断には、血糖以外にHbA1c、血中Cペプチド、尿糖・尿ケトン体、静脈血ケトン体、動脈血液ガスなどの検査が必要。抗GAD抗体などの測定も推奨される。2型糖尿病の治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し1型糖尿病を発症(合併)することがある。2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合はこの可能性を考慮し、至急糖尿病専門医やそれに代わる担当医に紹介する。
治療
<ul style="list-style-type: none">1型糖尿病・劇症1型糖尿病と診断、または強く疑われる場合は、当日から糖尿病の治療を開始する。糖尿病治療はインスリン療法が基本である。特にケトosisやケトアシドーシス合併例では一般のケトosis、ケトアシドーシスに準じて治療する。 (生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理など)免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は膵島β細胞機能廃絶が不可逆的であり、ケトosis、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。薬理量のグルココルチコイドは、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う必要がある。

1)より作成

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

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1型糖尿病が報告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、1型糖尿病の対処法については16ページおよび成書をご参照ください。

Case Reportの見かた

- 「治療経過」では、実際に発現した症状や診断基準に対応した検査の測定結果をご紹介するとともに、特筆すべき点を太字で示すなど、治療経過をわかりやすくまとめました。
- 「監修医からのメッセージ」として、症例の最後に監修医よりコメントをいただきました。

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

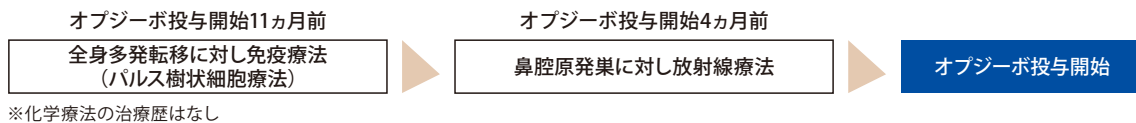
1)小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年3月作成

症例① オブジーボ投与により1型糖尿病を発症した症例

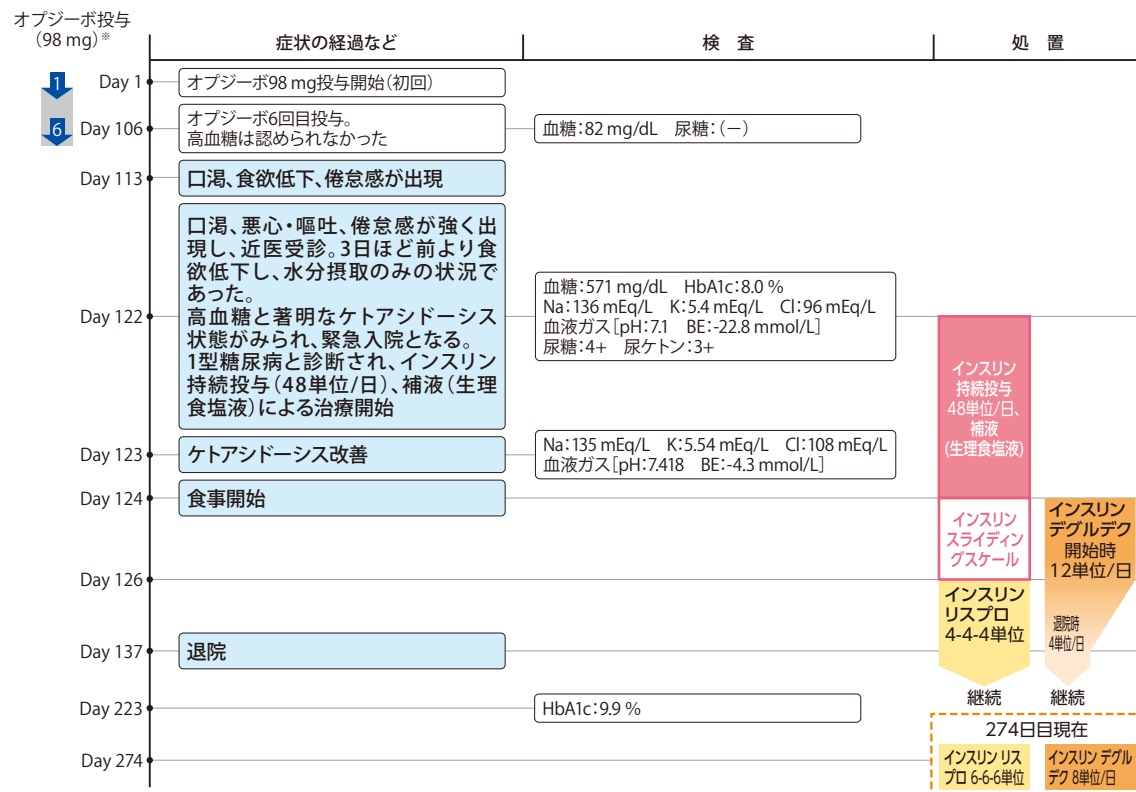
オブジーボ投与中に1型糖尿病を発症した症例を提示します。糖尿病の既往がなく、それまで血糖値の異常を認めなかった患者が、わずか1週間ほどの経過で著明な高血糖とケトアシドーシスをきたしている点にご注目ください。1型糖尿病の発症時期については、オブジーボ投与経過中のさまざまな時点で認められており、現時点では一定の傾向はみられません。しかし、新たに血糖値の異常を認めた場合、1週間後の再診では手遅れになる可能性がありますので、オブジーボを投与する患者にはあらかじめ、注意すべき症状について十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)や普段と違う感覚を自覚した場合には、予定来院日でなくても受診する、あるいは直ちに治療担当医に連絡するように指導する必要があります。

年齢、性別	70歳代、女性	原発	鼻腔悪性黒色腫
転移部位	肺、肝臓、リンパ節、皮膚、皮下、副腎	既往・合併	なし(糖尿病の既往なし)

治療歴



治療経過



下記の自己抗体関連検査項目はすべて陰性であった。

膵島関連自己抗体	抗GAD抗体、インスリン自己抗体
抗核抗体	抗DNA抗体、抗ss-DNA抗体、抗ds-DNA抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体
その他自己抗体	抗CL-β ₂ GPI複合体抗体、PR3-ANCA(C-ANCA)
血清補体価	CH50、C3、C4:正常

※:オブ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か月間までとする。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② オプジーボ長期投与後に1型糖尿病を発症した症例

患者情報:70歳代男性。右上葉原発非小細胞肺癌。慢性膵炎、リンパ節・肺転移等あり。糖尿病、高血糖の既往歴・合併症はなし。

治療経過:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対しオプジーボ(3 mg/kg/日、2週間毎)*の投与を開始、約1年の長期投薬をしてきた。

19回目(初回投与より297日目)投与予定で受診したが、**発熱、CRP上昇、アミラーゼ上昇(血糖測定せず)**を認め、口渇等の自覚症状はなかったがオプジーボは投与しなかった。初回投与より299日目に**口渇、多飲、意識障害、消化器症状(嘔吐7回/日、下痢4回/日)**があり、オプジーボは休薬した。

初回投与より301日目に家族より呂律が回っていないと連絡があり救急外来を受診、**口渇と軽度意識障害**があり、**高血糖(921 mg/dL)**と著明な脱水を認め緊急入院となる。糖尿病ケトアシドーシスを伴う1型糖尿病と診断(**pH7.263、抗GAD抗体陰性**)した。処置としてインスリン投与と補液を行った。

インスリン投与により翌朝には血糖値は低下、ケトアシドーシスは改善した。

担当医からのコメント

本症例は、1年近くにわたる長期の投薬後に発症した事例であり、家族が症状を発見し受診に至っている。特に高齢の患者では、本人への指導はもとより家族への指導も必要である。また、投与中は継続的に経過観察を行う必要がある。

症例③ オプジーボ投与により著明な高血糖を伴う1型糖尿病を発症した症例

患者情報:50歳代男性。右下葉原発肺腺癌。骨・リンパ節転移等あり。

治療経過:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、オプジーボ(3 mg/kg/日、2週間毎)*の投与を開始。

投与2回目(初回投与より14日目)の後、**食欲不振、下痢**を認め、**消化器症状**が遷延した。

投与3回目(初回投与より36日目)で**血糖値126 mg/dL、尿糖(一)、HbA1c 5.8%**となり、それ以降**口渇症状**出現のため清涼飲料水を多飲し、**多尿症状**を自覚した。

初回投与より47日目に**意識障害**を主訴に救急外来へ救急搬送された(**血圧85/55、SpO₂: 60%**)。搬送時の**血糖値は2,500 mg/dL**と著明な高値、血液ガス分析では**pH:6.990、BE:-23.1 mEq/L**と重篤なケトアシドーシスの状態であり、**HbA1c 9.2%**と診断基準は満たさないものの、**症状出現からごく短期間でケトアシドーシスに陥ったこと、抗GAD抗体陰性、血中CPR 0.15 ng/mL**等から、**劇症1型糖尿病に近い病態**と判断した。

大量補液やインスリン持続静注、また呼吸苦のため酸素20Lで治療。その後強化インスリン療法を開始し、**血糖コントロールは改善した**。

担当医からのコメント

本症例では、**症状の急速な進行により意識障害**を呈した。重篤なケトアシドーシスは**意識障害や昏睡**にまで至ることがあり、**症状の異常がある場合は、速やかに受診するよう患者指導**が必要である。

*: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。

症例④ オプジーボ投与終了の約3ヵ月後に1型糖尿病を発症した症例

患者情報：70歳代男性。右中葉原発非小細胞肺癌。骨・リンパ節・胸膜・肺転移等あり。

治療経過：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対しオプジーボ(3 mg/kg/日、2週間毎)*を投与開始、投与11回目(初回投与より152日目)の後、病勢進行を認め投与終了となった。

投与終了後、経過観察を行っていたが、約3ヵ月後、口渇、多飲、多尿、全身倦怠感、食欲低下、上気道炎症状(咳、鼻汁)、消化器症状(悪心、食欲低下の進行、嘔吐)、脱水などの症状を認め、改善しないため救急外来を受診した。最終投与後、発症日前回の来院時まで、血液検査では異常を認めなかった。それまでのHbA1c値は5.7-6.1%であった。

来院時、意識は清明だったが、Kussmaul呼吸、皮膚ツルゴールの低下を認めた。その際の採血で血中CPR 0.2 ng/mL、血糖値が著明高値(1,264 mg/dL)を示したほか、急性腎障害(Cre:1.81 mg/dL)や高カリウム血症(K:6.9 mEq/L)なども認めた。血液ガス分析ではpH7.115、HCO₃⁻8.3 mEq/Lと代謝性アシドーシスを認めICUに緊急入院となった。

ICUにて大量補液およびインスリンの持続静脈内投与を開始した。その後定期インスリン注射を導入し、病状は安定した。

担当医からのコメント

本症例では、オプジーボ投与終了後、3ヵ月程度経過してからの発症となった。免疫チェックポイント阻害薬においては、治療終了後もirAEが発症し得ることに注意が必要である。

また症状の急速な進行もみられ、定期的診察・検査では拾いきれない可能性があるため、患者への指導が大切である。

症例⑤ オプジーボ投与により1型糖尿病を発症した症例

患者情報：60歳代男性。左上葉原発非小細胞肺癌。リンパ節・両側副腎・多発性脳転移等あり。

治療経過：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対しオプジーボ(3 mg/kg/日、2週間毎)*の投与を開始。

投与12回目(初回投与より217日)の後に口渇・多飲・多尿が出現した。初回投与より231日目に倦怠感を訴え来院、血糖値813 mg/dL、HbA1c 8.7%未満、尿中CPR17 μg/day、pH7.34、尿ケトン体2+にて、緊急入院。抗GAD抗体、抗IA-2抗体およびインスリン抗体は陰性であった。臨床症状として口渇、多飲、体重減少、全身倦怠感、食欲低下、上気道炎症状(咽頭痛)、悪心、脱水を認め、ケトアシドーシスには至っていないもののケトシスを合併しており、劇症1型糖尿病に近い病態と判断した。オプジーボは休薬し、補液、強化インスリン療法を実施。初回投与より241日目に血糖コントロールは改善した。

担当医からのコメント

本症例では、前駆症状として上気道炎症状が認められている。口渇、多飲、多尿などの高血糖症状だけでなく、1型糖尿病の前駆症状である上気道炎症状(発熱、咽頭痛)や消化器症状(上腹部痛、悪心、嘔吐)なども指標のひとつとなる。

*: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。

症例⑥ オプジーボ投与により1型糖尿病を発症した症例

患者情報：70歳代男性。直腸原発悪性黒色腫。リンパ節転移あり。

治療経過：根治切除不能な悪性黒色腫に対しオプジーボ(3 mg/kg/日、2週間毎)*を投与開始。

投与14回目(初回投与より190日目)の後、臨床症状として口渇、多飲、多尿、悪心、脱水があった。かかりつけ医受診時に糖尿病の可能性を示唆された。口渇のため食事摂取が不十分になった。

初回投与より201日目に吐き気とめまいも出現し、救急外来を受診した。

血液検査で空腹時血糖 940 mg/dLと大幅な上昇が確認され、緊急入院のうえ糖尿病専門医に紹介、劇症1型糖尿病と診断された。HbA1c 8.5 %、血中CPR 0.16 ng/mL、抗GAD抗体は陰性であった。

処置としてインスリンを投与し、オプジーボは中止した。脱水に対して補液を行った。インスリン投与により血糖がコントロールされ状態は安定した。

担当医からのコメント

本症例は、オプジーボ投与から半年以上経過してから高血糖症状を発現した症例である。

オプジーボによる治療中は様々な形での症状出現が考えられるため、体調の異変が生じた場合は速やかに受診するよう患者指導を行う必要がある。本症例では、症状出現時にかかりつけ医を受診していたが、症状が増悪したため緊急入院となった。患者指導や連携の困難さと、緊急時に十分対応できる医療施設において、irAEに十分な知識・経験を持つ医師による管理を行う重要性を考えさせられる症例といえる。

*：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⑦ irAE大腸炎治療のためステロイド投与中、オプジーボ・ヤーボイ併用投与中止の約半年後に劇症1型糖尿病を発症した症例¹⁾

患者情報:60歳代女性。腎細胞癌。脳転移あり。

治療経過:左腎の腎細胞癌に対しオプジーボ(3 mg/kg/日、3週間毎)^{※1}+ヤーボイ(1 mg/kg/日、3週間毎)を投与開始。あわせて脳浮腫予防のためにプレドニゾロン10 mg/日を併用投与。

3コース目終了後(初回投与より72日目)に左腎摘出術を施行。

irAE大腸炎が出現したためオプジーボ・ヤーボイの併用投与を中止、初回投与より101日目にプレドニゾロンを40 mg/日に増量し、以降は漸減していた。

最終投与から約半年後(初回投与より216日目)に全身倦怠感、高血糖、代謝性アシドーシス、尿中ケトン体を認め入院となった。入院時の検査値は血糖値 330 mg/dL、HbA1c 6.5 %、血清CPR 0.25 ng/mL、抗GAD抗体陰性、pH 7.226であり、219日目にはインスリンの完全な枯渇が認められ、劇症1型糖尿病と診断された。処置としてインスリンが連日複数回投与された(8単位/日)。

監修医からのコメント

本症例は、irAE大腸炎によるオプジーボ・ヤーボイの投与中止後約半年してから、プレドニゾロン漸減中に生じた劇症1型糖尿病であった。本症例のように、他のirAE治療のためにステロイドを投与する場合は血糖値の上昇に注意を払う必要がある。また血糖値の上昇が比較的軽度であっても急速にインスリンが枯渇することがあるため、早期診断と適切な治療介入をすることが非常に重要となる。

症例⑧ オプジーボ・ヤーボイ併用投与により血糖値の上昇が比較的軽度であったが1型糖尿病と診断された症例(海外データ)²⁾

患者情報:40歳代女性。小細胞肺癌^{※2}。

治療経過:小細胞肺癌に対しオプジーボ+ヤーボイの併用投与開始^{※2}。

2コース目終了の1週間後に悪心・嘔吐を主訴に救急外来を受診、症状のため飲食が困難であり、労作時呼吸困難も訴えた。受診時の検査値は血糖値 384 mg/dL、HbA1c 6.6 %、尿糖、尿ケトン体陽性、動脈血pH 7.27、重炭酸塩(HCO₃⁻) 15 mEq/Lであり、入院となった。

糖尿病ケトアシドーシスの処置として、生理食塩水とインスリンが投与され、血糖コントロールは改善し、退院となった。

監修医からのコメント

本症例は、オプジーボ・ヤーボイの投与中に血糖値上昇が比較的軽度な段階で発見され、生理食塩水とインスリン投与で血糖コントロールが改善した症例であった。本症例では、口渴・多飲などの高血糖症状は認められず、血糖値上昇やHCO₃⁻値の低下によりケトアシドーシスの発見に至った。

軽微な血糖値の異常を見逃さずに適切に対処することの重要性を認識させられる症例といえる。

※1:オプジーボの国内で現在承認されている(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)における用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。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。」です。

※2:小細胞肺癌に対しては国内未承認

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

1) Yaura K, et al. Tohoku J Exp Med. 2021; 254(4): 253-256

2) Keerty D, et al. Cureus. 2020; 12(9): e10632



監修医からのメッセージ

高血糖症状(口渴、多飲、多尿)を自覚しながら医療機関を受診しない症例や、症状が悪化してから緊急入院となった例も多く、まだまだ迅速な対応がなされていないことを痛感します。オプジーボ・ヤーボイの投与中・投与後は、劇症1型糖尿病を発現する可能性を常に想定し、普段と違う症状を自覚したら直ちに受診または連絡するよう患者指導を徹底してください。また、高血糖状態等が確認された場合は、かかりつけ医と糖尿病専門医・内分泌代謝科専門医が緊密な連携をとり、早急に対応できるよう体制を整えてください。その際は、以下のことにご注意ください。

- irAEによる1型糖尿病は、がんの症状等の背景も含め、症状が非常に入り組んだ状態で発症します。がんによる症状もしくは不定愁訴と判断して診断が遅れることがないようにご注意ください。
- irAEによる1型糖尿病は、劇症と急性にまたがった(典型例とはやや異なる)症状を呈する場合があります。診断の際は血糖値・HbA1c・Cペプチドの他、尿糖・尿ケトン体や血中ケトン体・動脈血液ガス、また抗GAD抗体なども測定し、診断基準に照らし合わせて判断してください(14ページの診断基準をご参照ください)。
- ただし、1型糖尿病の病型診断が確定していなくても、糖尿病ケトosis・ケトアシドーシスがあれば治療開始を優先させてください。

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

- (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
- 5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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)
- 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html
- 5. 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5. 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5. 22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5. 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・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リーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

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

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

11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{[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		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、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、リビドー減退、うつ病、錯覚	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、びんじょう皮病、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、上眼瞼炎、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、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、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、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮病、疹、痒疹、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%)、斑丘疹状発疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、痔炎、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