

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 2

内分泌系

総論

[総監修]

赤水 尚史 先生

医療法人 神甲会 隈病院
院長

有馬 寛 先生

名古屋大学大学院
医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
教授

島津 章 先生

社会医療法人 誠光会
淡海医療センター
顧問、先進医療センター長



内分泌系の基礎知識

オブジーボ、ヤーボイの投与によるirAEの中で、内分泌系の副作用として甲状腺機能障害、副腎機能不全、下垂体機能低下症・下垂体炎、1型糖尿病などが報告されています。この項では、これらのirAEの理解に役立つ、内分泌系の基礎情報についてご説明します。

内分泌とホルモン

内分泌は、細胞外シグナル分子による細胞間情報伝達の一様式です。特定の内分泌腺から分泌されたホルモンは血行を介して運ばれ、全身または特定の臓器(標的細胞)の受容体と結合し、その生理機能を調節(亢進または抑制)しています。内分泌腺は外分泌腺と異なり導管がなく、分泌されたホルモンは毛細血管によって運び出されるため、一般に毛細血管が発達していて血流が豊富です(図1,2)。

図1 ホルモンの作用¹⁾

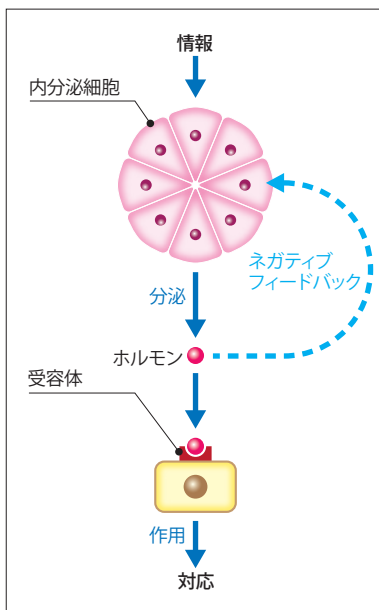
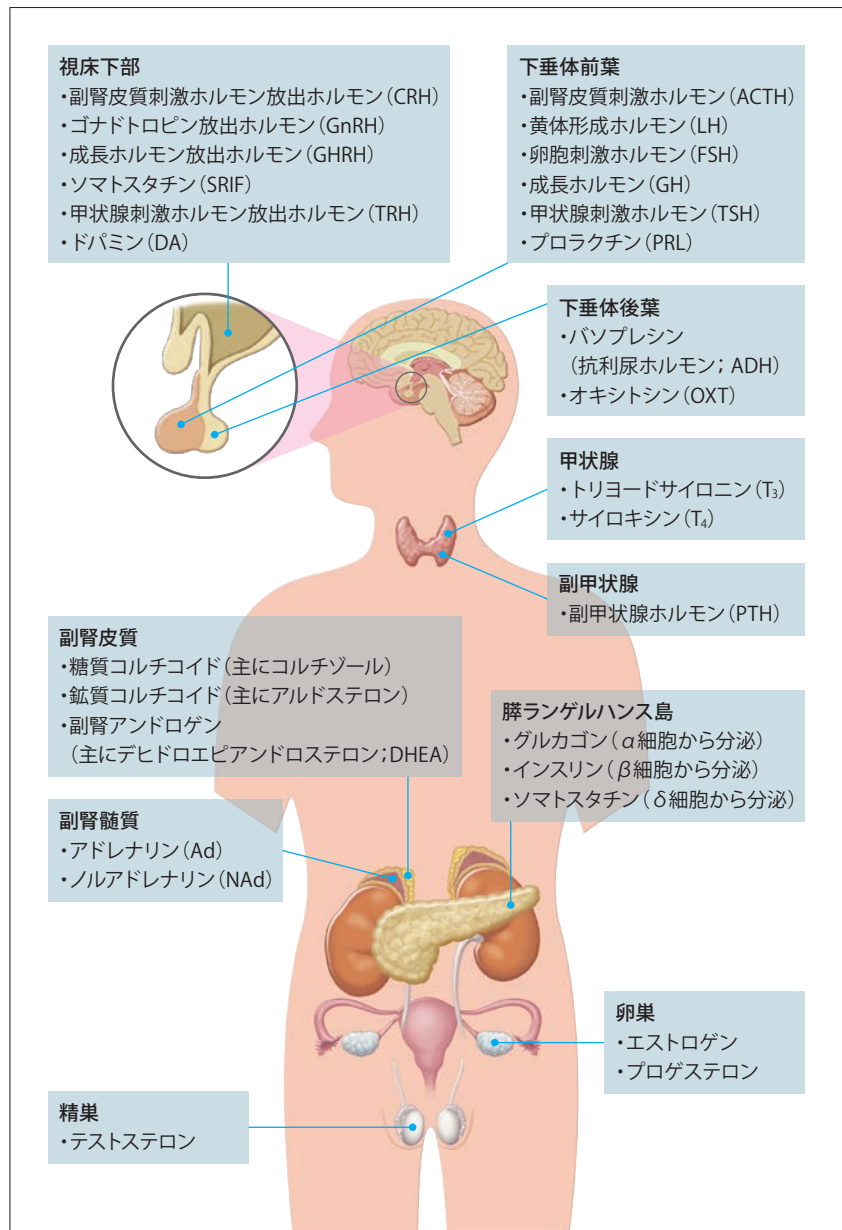


図2 主な内分泌腺と分泌ホルモン^{1,2)}



1) 東田俊彦、iMedicine 3, 内分泌・代謝, 2016年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 山本一彦ほか、カラー図解 人体の正常構造と機能 VII 血液・免疫・内分泌 改訂第5版, 2025年, 株式会社日本医事新報社

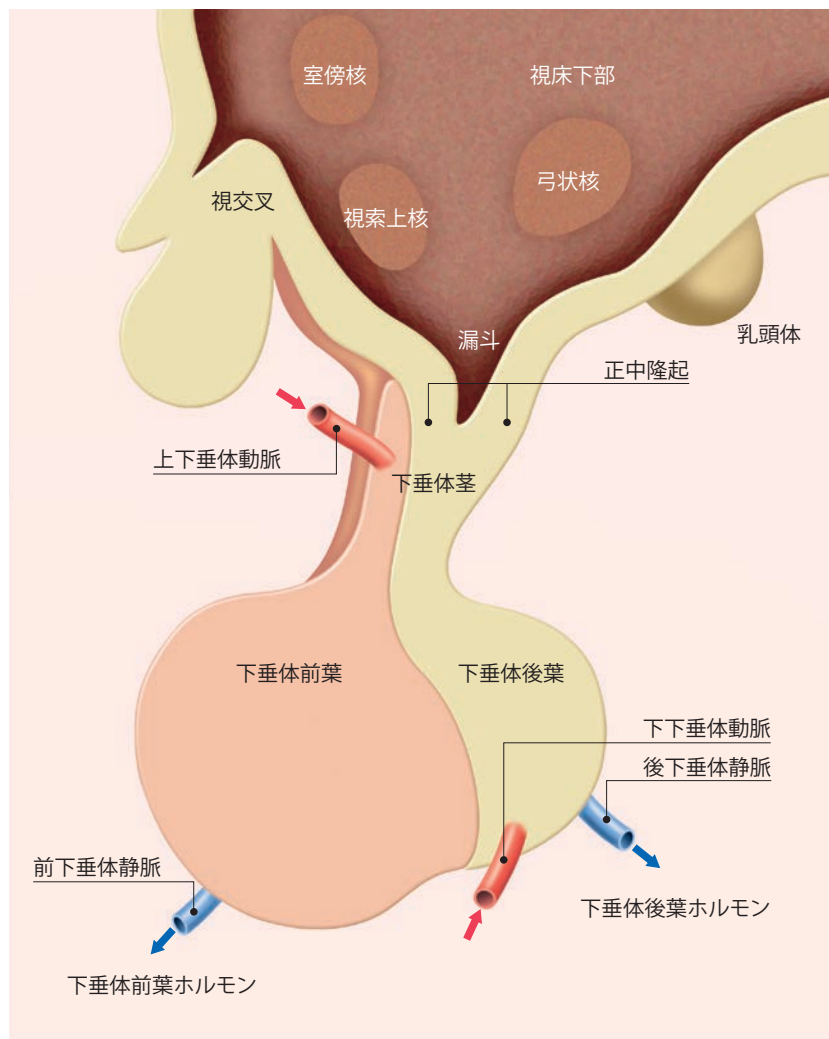


視床下部 - 下垂体系におけるホルモン分泌調節機構

視床下部(図1)は間脳の一部で、自律神経系の中核としてさまざまな生命活動の調節に中心的な役割を果たすほか、視床下部ホルモン、下垂体後葉ホルモンを産生しています。視床下部ホルモンは下垂体前葉ホルモンの分泌を促進または抑制する作用があります。下垂体後葉には視床下部神経細胞の一部軸索が投射されており、分泌される下垂体後葉ホルモンはオキシトシンと抗利尿ホルモン(バソプレシン)の2種類です¹⁾。

下垂体前葉には5種類のホルモン産生細胞(GH細胞、PRL細胞、TSH細胞、ACTH細胞、LH・FSH細胞)が存在し、視床下部ホルモンの刺激を受け、各細胞より下垂体前葉ホルモンの分泌が促進または抑制されます²⁾。下垂体前葉ホルモンは、標的となる内分泌腺からのホルモン分泌(副腎皮質からは糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、副腎アンドロゲン、甲状腺からはT₃、T₄等)を促進します。

図1 視床下部・下垂体の断面^{1,2)}





前述のように視床下部-下垂体系では、視床下部→下垂体→標的内分泌腺という三段構えによってホルモン分泌が調節されています。上位ホルモンの分泌は、下位ホルモンの血中濃度によってフィードバック制御（ネガティブフィードバック）され、末梢ホルモンの血中濃度は至適に保たれるようになっています^{1,3)} 図2,3。

なお、視床下部-下垂体系以外のホルモンは、自律神経系やそれぞれ固有の分泌刺激によって調節されています（血糖値上昇によるランゲルハンス島からのインスリン分泌促進、交感神経興奮による副腎髄質からのカテコールアミン分泌促進等）。

図2 主なネガティブフィードバック機構^{1,3)}

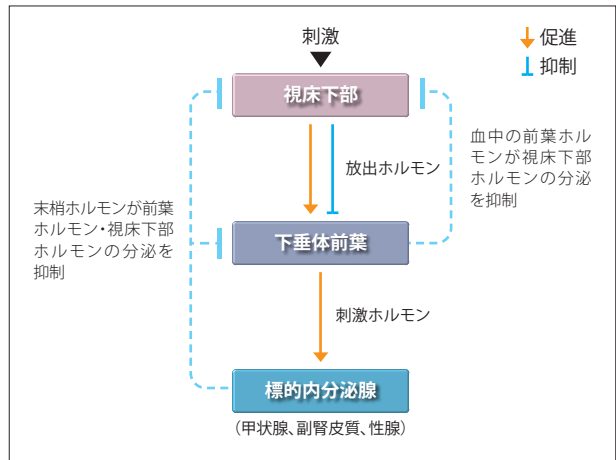
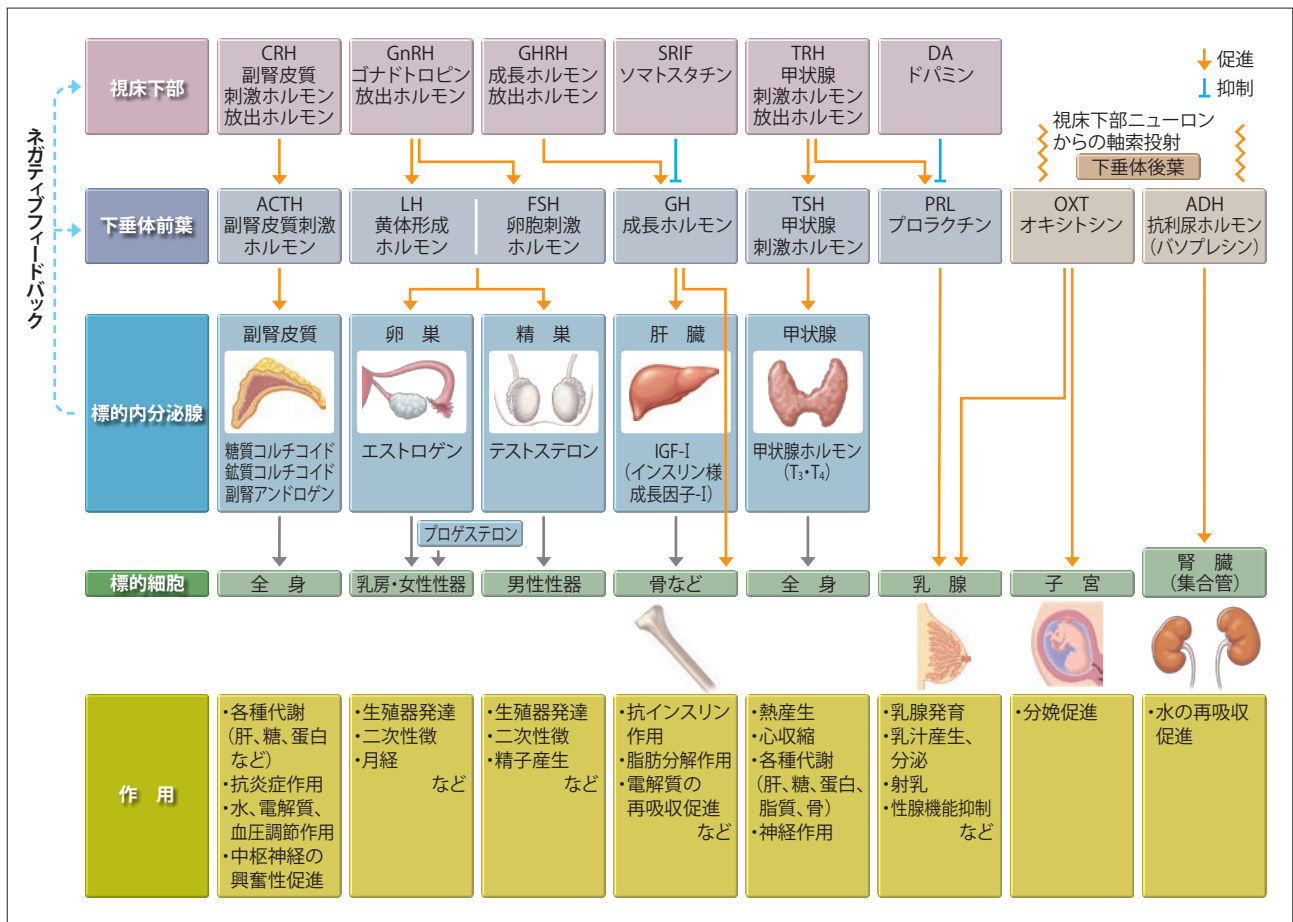


図3 視床下部-下垂体系のホルモン調節^{1,2,4)}



1) 山本一彦ほか、カラー図解 人体の正常構造と機能 VII 血液・免疫・内分泌 改訂第5版、2025年、株式会社日本医事新報社
 2) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌 第5版、2019年、株式会社メディックメディア
 3) 奈良信雄、人体のしくみと病気がわかる事典、2013年、株式会社西東社
 4) 東田俊彦、iMedicine 3.内分泌・代謝、2016年、株式会社リプロ・サイエンス



下垂体ホルモンと関連疾患

内分泌疾患は、ホルモン作用機序の経路(ホルモンの産生・輸送、受容体への結合、作用の発現、ホルモン分泌の調節など)のどこかに異常があるときに生じ、多くの場合はホルモン作用の亢進または低下による症状を呈します(表1)。

例えば、甲状腺ホルモン(T₃、T₄)の分泌過剰では甲状腺中毒症状として動悸、発汗、手指振戦などが、分泌欠乏では甲状腺機能低下症状として耐寒性の低下、精神活動の低下、便秘などがみられます。血中に分泌されたT₃、T₄のほとんどはサイロキシン結合グロブリン(TBG)などの甲状腺ホルモン結合蛋白に結合して

おり、細胞内で核に移動してホルモン作用を発揮するのは遊離型として存在する遊離トリヨードサイロニン(FT₃)と遊離サイロキシン(FT₄)です。血中TBG値が上昇するとT₃、T₄も上昇をきたしますが、FT₃、FT₄は影響されないことから、一般に甲状腺機能の評価ではFT₃やFT₄が測定されます。

また、クッシング症候群で認められる糖質コルチコイドの分泌過剰症状としては、中心性肥満、満月様顔貌、高血圧などが、副腎皮質機能低下症では、易疲労性、食欲不振、悪心・嘔吐などがみられます。

表1 ホルモンと疾患の関連¹⁻³⁾

	下垂体ホルモン	末梢ホルモン	ホルモンの変動		疾患	症状・検査所見
			下垂体	末梢		
下垂体前葉	甲状腺刺激ホルモン(TSH)	甲状腺ホルモン(FT ₃ 、FT ₄)	↑	↓	原発性甲状腺機能低下症〔慢性甲状腺炎(橋本病)〕など	・甲状腺機能低下症の症状 耐寒性の低下、精神活動の低下、便秘、皮膚乾燥、徐脈、脱毛 など
			↓	↓	続発性甲状腺機能低下症(下垂体腺腫)など	
			↓~↑	↓	視床下部性腫瘍 など	
			↓	↑	原発性甲状腺機能亢進症(バセドウ病、プランマー病など)、破壊性甲状腺中毒症(亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎)など	
	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)	コルチゾール(糖質コルチコイド) デヒドロエピアンドロステロン(DHEA:副腎アンドロゲン) アルドステロン(鉱質コルチコイド)*	↑	↓	原発性副腎皮質機能低下症(Addison病)など	・コルチゾール欠乏症状…体重減少、低血糖、精神症状、全身倦怠感、悪心・嘔吐、水利尿不全 など ・副腎アンドロゲン欠乏症状…腋毛・恥毛の脱落、性欲低下 など ・アルドステロン欠乏症状…低血圧、脱水、脱力 など(続発性ではほぼみられない) ・ACTH過剰症状…皮膚・粘膜の色素沈着 など(続発性ではみられない)
			↓~→	↓	続発性副腎皮質機能低下症(視床下部、下垂体が原因) など	
			↓	↑	クッシング症候群[ACTH非依存性] など	
			↑~↓	↑~↓	クッシング症候群[ACTH依存性(下垂体性:クッシング病)] など	
			↑	↑	クッシング症候群[ACTH依存性(異所性ACTH症候群)] など	
	性腺刺激ホルモン(LH;黄体形成ホルモン)(FSH;卵胞刺激ホルモン)	プロゲステロン テストステロン エストロゲン	↑	↑	性早熟症 など	思春期の早期発現(小児)、骨端線早期閉鎖(小児)など
↓			↓	性腺機能低下症、下垂体前葉機能低下症など	女性…無月経、不妊、性器・乳房の萎縮 など 男性…男性不妊、性欲低下、精巣萎縮 など	
成長ホルモン(GH)	IGF-I(インスリン様成長因子-I)	↑	↑	先端巨大症、下垂体性巨人症 など	高血糖、脂質異常、高血圧、高身長(小児)、四肢末端肥大(成人)、軟部組織肥厚 など	
		↓	↓	GH分泌不全性低身長症、成人成長ホルモン分泌不全症(aGHD) など	低血糖(小児)、体脂肪の増加、低身長、骨年齢遅延、筋力低下 など	
プロラクチン(PRL)	なし	↑	↑	高プロラクチン血症[PRL産生下垂体腺腫(プロラクチノーマ)によるもの、視床下部・下垂体病変によるもの など]	乳房肥大、乳汁漏出、無排卵、無月経、精子産生障害など	
		↓	↓	Sheehan症候群 など	乳汁分泌不全 など	
下垂体後葉	抗利尿ホルモン(ADH)* ※バソプレシン(AVP)とも呼ばれる	なし	↑	↑	SIADH(バソプレシン分泌過剰症) など	希釈性低Na血症、低浸透圧血症 など
			↓	↓	尿崩症 など	多尿、口渇、多飲、高張性脱水傾向 など

*アルドステロンはACTHによる調整ではなくレニン・アンジオテンシン系による調整を受けている



内分泌疾患を診断する際の注意点として、「原発性」か「続発性」かの鑑別があります。原発性では、当該の内分泌臓器自体に病変が生じることでホルモン作用の亢進または低下をきたした状態のため、機能低下症の場合は末梢ホルモンによるネガティブフィードバックがかからず、上位の刺激ホルモンは分泌が亢進します。一方、続発性では、視床下部-下垂

体に病変が生じることで当該の内分泌臓器に影響を与えている状態のため、続発性機能低下症の場合は上位の刺激ホルモンの低下を認めます。

甲状腺機能低下症および副腎皮質機能低下症における、原発性と続発性でのホルモン分泌の変化と特徴を図1～図4に示します。

図1 原発性甲状腺機能低下症

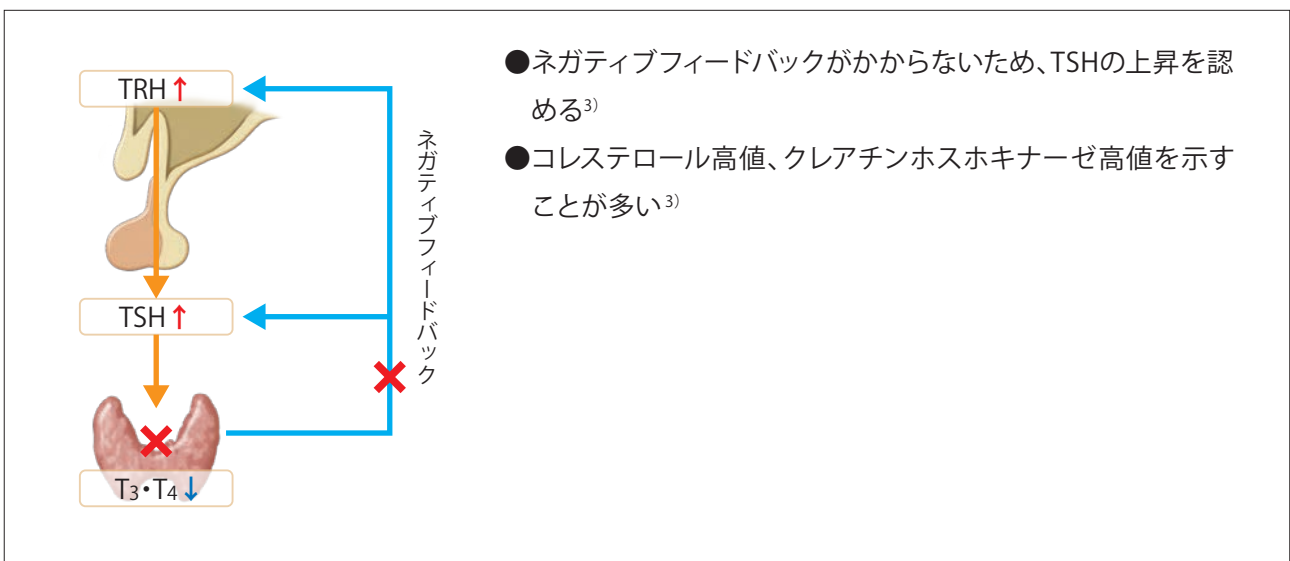


図2 続発性甲状腺機能低下症

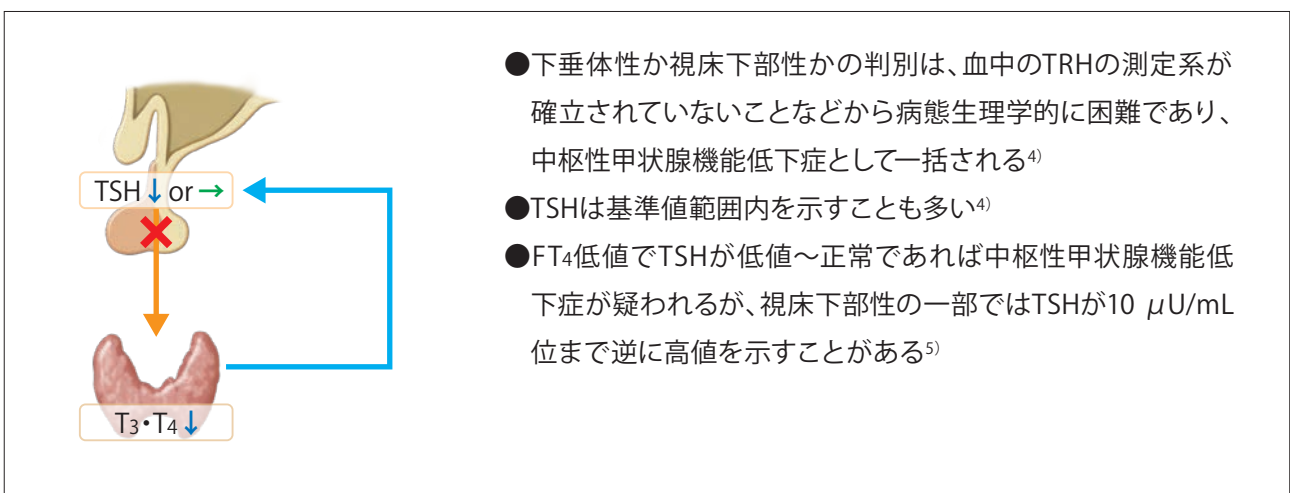




図3 原発性副腎皮質機能低下症

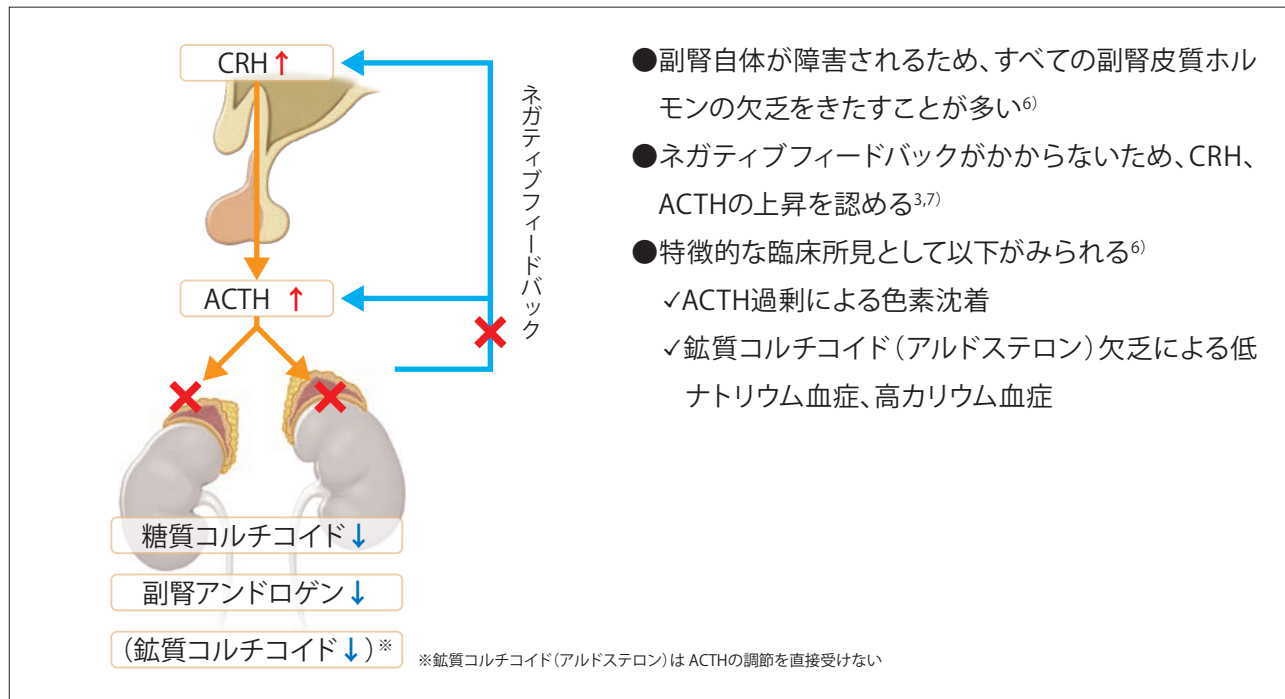
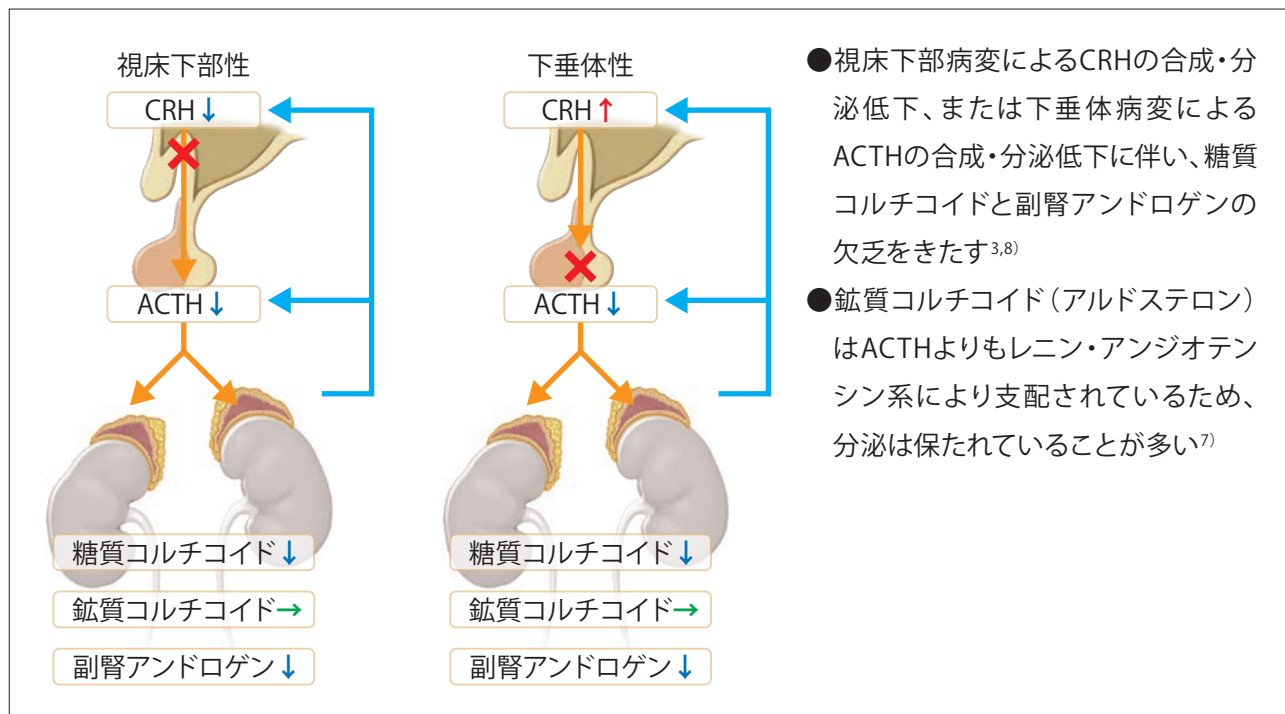


図4 続発性副腎皮質機能低下症



1) 医療情報科学研究所 編、病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌 第5版、2019年、株式会社メディックメディア

2) 寺本民生ほか 編、講義録 内分泌・代謝学、2005年、株式会社メジカルビュー社

3) 東田俊彦、iMedicine 3.内分泌・代謝、2016年、株式会社リプロ・サイエンス

4) 山田正信ほか：日内会誌，99：720-725，2010

5) 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2024、2024年11月21日 改定) <https://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html> (2025年7月アクセス)

6) 門脇孝ほか 編、最新ガイドラインに基づく 代謝・内分泌疾患 診療指針2021-'22、2021年、株式会社総合医学社

7) 柴田洋孝：日内会誌，97：702-707，2008

8) 河手久弥ほか：日内会誌，103：878-885，2014



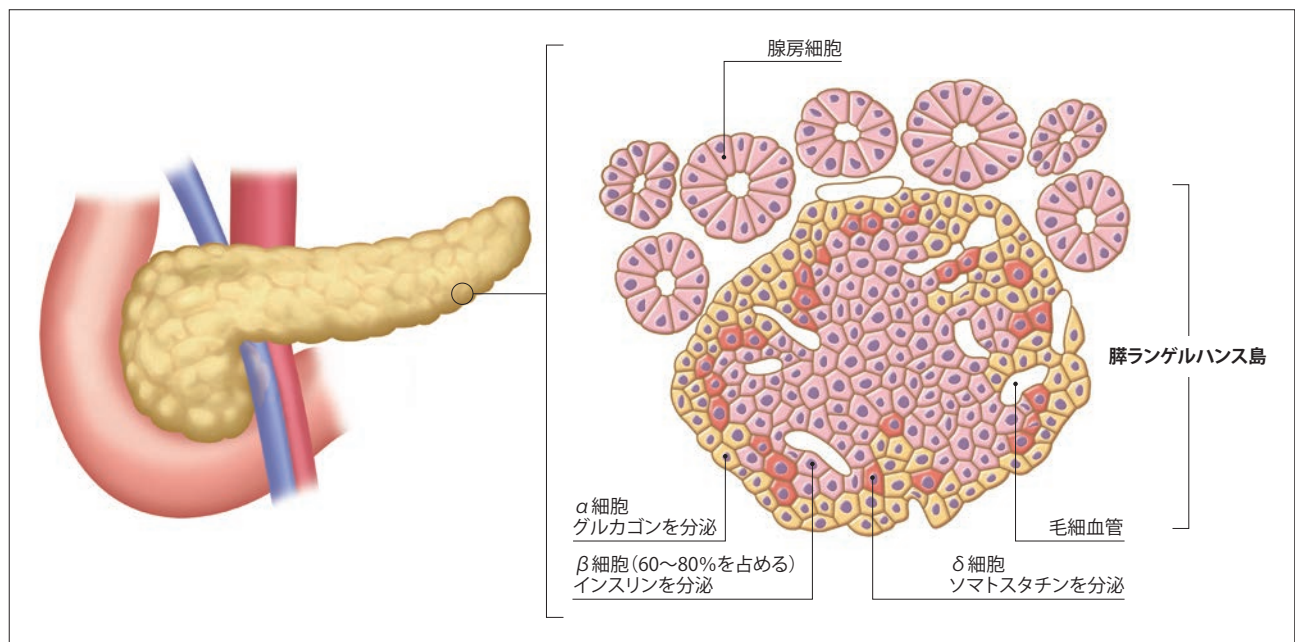
膵ランゲルハンス島ホルモンと糖尿病

膵臓は、膵液を分泌する外分泌(腺房)が95%以上を占めますが、腺房の間に島状に存在するランゲルハンス島は内分泌機能を有しています。ランゲルハンス島は膵臓において約100万個あり、膵頭部よりも膵体部や膵尾部に多く存在します。ランゲルハンス島は主に α 細胞、 β 細胞(60~80%を占める)、 δ 細胞で構成され、 α 細胞はグルカゴン、 β 細胞はインスリン、 δ 細胞はソマトスタチンを分泌しています(図1)。インスリンは高血糖に反応して分泌され、肝細胞、脂肪細胞、筋細胞などに作用して、グルコースの細胞内への取り込みを促進することで血糖値を低下させます。グルカゴン

は肝細胞でのグリコーゲン分解などにより血糖値を上昇させます¹⁾。ソマトスタチンは、ネガティブフィードバックによりインスリンとグルカゴンの分泌を抑制します。

オプジーボ投与によるirAEとして、1型糖尿病が報告されています²⁾。1型糖尿病では、主に自己免疫機序による β 細胞の破壊が進むことで発症し、最終的にはインスリンの絶対的な欠乏に至ります。オプジーボに伴う1型糖尿病症例は永続的なインスリン治療を要すると考えられます。

図1 膵ランゲルハンス島の構造模式図



1)より改変

1) 東田俊彦, iMedicine 3, 内分泌・代謝, 2016年, 株式会社リプロ・サイエンス

2) 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: 2014/07/04~2025/06/30)



オプジーボ、ヤーボイにおける内分泌関連の重大な副作用

内分泌関連のirAEについて、オプジーボでは電子添文において、甲状腺機能低下症・甲状腺炎などの「甲状腺機能障害」、副腎機能不全などの「副腎障害」、「1型糖尿病」、「下垂体機能障害」が重大な副作用として記載されています。ヤーボイの電子添文では、「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」が重大な副作用として記載されて

います。

また、オプジーボでも重篤な下垂体障害の報告例があるため注意が必要です。さらに、オプジーボの国内市販後調査¹⁾において、副腎クリーゼ(急性副腎皮質機能不全)の発現が報告されていますので特に注意が必要です。

内分泌系の基礎知識 まとめ

- 内分泌腺から分泌されたホルモンは全身または特定の臓器に作用し、その生理機能を調節しています。
- 視床下部-下垂体系では、視床下部→下垂体→標的内分泌腺の三段構えでホルモン分泌が調節されています。また、上位ホルモンの分泌は下位ホルモンの血中濃度により抑制されています(ネガティブフィードバック)。
- 内分泌疾患の診断では「原発性」か「続発性」かの鑑別が必要です。
- オプジーボ、ヤーボイによる内分泌系のirAEとして甲状腺機能低下症などの甲状腺機能障害、下垂体炎・下垂体機能低下症などの下垂体機能障害、副腎機能不全などの副腎障害や、1型糖尿病などが報告されています^{1,2)}。
- これらのirAEの発現が疑われる際には、速やかに内分泌代謝科専門医や糖尿病専門医と連携し、薬剤投与を中止するなど適切な処置を行うようにしてください。

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:2014/07/04~2025/06/30)

2) プリストル・マイヤーズ スクイブ: ヤーボイ安全性・適正使用情報、副作用発現状況(集計期間:2015/08/31~2016/02/29)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

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
有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	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

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 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
- 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)
- * ○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
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
- 切除不能な肝細胞癌

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。[17.1.1-17.1.8参照]
- (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。[17.1.10-17.1.12参照]
- (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。[17.1.13参照]
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)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。[17.1.14-17.1.16参照]
- (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。[17.1.17-17.1.19参照]
- (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。[17.1.20参照]
- (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。
- * (根治切除不能な進行・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 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
5. 15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]
5. 16 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. 17 「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、17.1.30参照]
- (食道癌における術後補助療法)
5. 18 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. 19 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. 20 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。[17.1.31参照]
- (原発不明癌)
5. 21 「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、適切な全身検査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. 22 「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。[17.1.32参照]
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
5. 23 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. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33参照]
5. 25 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。[17.1.33参照]
5. 26 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。
- (根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
5. 27 メルケル細胞癌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. 28 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.35参照]
- (切除不能な肝細胞癌)
5. 29 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌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. 30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.36参照]
- (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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回360mgを3週間隔で点滴静注する。

* 〈根治切除不能な進行・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〉

イビリムマブ（遺伝子組換え）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240mgを3週間隔で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週間隔又は1回480mgを4週間隔で点滴静注する。

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・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週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週間隔、1回360mgを3週間隔又は1回480mgを4週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週間隔又は1回480mgを4週間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12か月間までとする。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタピン塩酸塩及び白金系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週間隔で6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週間隔又は1回480mgを4週間隔で点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

イビリムマブ（遺伝子組換え）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80mgを3週間隔で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週間隔又は1回480mgを4週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 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、イビリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イビリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イビリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。〔17.1.6参照〕

〈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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。〔17.1.11参照〕

〈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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.13参照〕

〈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。

〈治療切除不能な進行・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。〔17.1.22参照〕

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.22、17.1.23参照〕

〈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。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

7. 14 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。

* 〈根治切除不能な進行・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〉

直腸癌〉

7. 15 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. 16 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. 17 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。〔17.1.30参照〕

7. 18 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.30参照〕

〈食道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。

〈原発不明癌〉

7. 20 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. 21 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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7. 22 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。〔17.1.34参照〕

7. 23 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 24 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 間質性肺炎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（捻発音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔1.2、9.1.2、11.1.1参照〕

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。〔11.1.2参照〕

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。〔11.1.4参照〕

8. 5 胆汁型肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.6参照〕

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。〔11.1.7、11.1.8、11.1.11参照〕

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 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎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又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。〔11.1.17参照〕

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5か月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。〔9.5参照〕

9. 5 妊婦

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

9. 6 授乳婦

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

* 9. 7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切

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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌）小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫）

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

* 11. 1. 1 間質性肺炎疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患（3.3%、5.4%）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%）、心筋炎（0.2%、0.3%）、筋炎（0.2%、0.4%）、横紋筋融解症（0.1%未満、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ラ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%、3.0%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、3.1%）
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%、0.4%）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、1.7%）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%）、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（0.4%、1.7%）、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（8.0%、12.6%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.6%）、甲状腺炎（0.9%、1.6%）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（0.4%、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（1.2%、16.5%）、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（0.5%、2.2%）、尿細管間質性腎炎（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（0.8%、3.2%）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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

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（0.1%、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（3.5%、6.5%）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 膝炎（0.4%、0.8%）

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（0.1%未満、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、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、心不全	心肥大、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			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（19.6%）、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、菌周炎、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、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	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、高リン血症、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、関節炎	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、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙攣、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、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、鼻漏、鼻閉、鼻淵、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症（15.2%）、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、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、手足皸裂群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少、血中CK増加	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、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（16.4%）、血小板減少症、白血球減少症	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			霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上瞼膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心（26.6%）、下痢（24.6%）、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、胃潰瘍	
全身障害	疲労（20.5%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	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、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、膿疱性皮膚炎、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、高リパーゼ血症、高アマライゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症、高マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、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、不眠症	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	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、喀血、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 (17.7%)、そう痒症 (17.5%)、丘疹性皮膚炎、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	白斑、中毒性皮膚炎、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑、皮膚色素過剰	
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、瘻孔、乳頭痛	

〈オプジーボ点滴静注100mg〉 10mL [1バイアル]
 〈オプジーボ点滴静注120mg〉 12mL [1バイアル]
 〈オプジーボ点滴静注240mg〉 24mL [1バイアル]

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

14. 2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター (0.2又は0.22μm) を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)、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 (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・直腸癌を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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

〈オプジーボ点滴静注20mg〉 2mL [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。

*2025年8月改訂

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

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ご意見や苦情受付 URL <https://www.bms.com/jp>
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください

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

薬価基準記載

	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
薬価取載	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	
	1バイアル中の分量		
成分	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
	ジェ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

- 根治切除不能悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- **○治療切除不能又は転移性の腎細胞癌、治療切除不能進行・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
- 切除不能進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能進行・再発の食道癌
- *○切除不能肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈根治切除不能悪性黒色腫〉
- 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
- **○(治療切除不能又は転移性の腎細胞癌、治療切除不能進行・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 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>

- 〈切除不能進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.8 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。
 - 5.9 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。[17.1.8、17.1.9参照]
- 〈切除不能進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- 5.10 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。
- 〈根治切除不能進行・再発の食道癌〉
- 5.11 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。
 - 5.12 「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。[17.1.11参照]
- *○(切除不能肝細胞癌)
- 5.13 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌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。
 - 5.14 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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]

6. 用法及び用量

- 〈根治切除不能悪性黒色腫〉
- 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、治療切除不能進行・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。
- 〈切除不能進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能進行・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。
- *○(切除不能肝細胞癌)
- 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3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

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。
* 肝機能障害 切除不能肝細胞癌の場合	ベースラインのAST、ALT又は総ビリルビンが基準値内の肝細胞癌患者
・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。
ベースラインのAST又はALTが基準値上限を超えている肝細胞癌患者	
・ベースラインのAST又はALTが基準値上限超かつ3倍以下で、投与期間中にAST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下で、投与期間中にAST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
・ベースライン値にかかわらず、投与期間中にAST若しくはALTが基準値上限の10倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。

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

7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.8、17.1.9参照]

〈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。[17.1.11参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- 8.7 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3ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- **11.1.1 大腸炎(6.6%、4.0%)、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%、3.2%)

[1.2参照]

**11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、0.1%)、ALT上昇(3.3%、11.1%)、AST上昇(2.6%、10.8%)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%、3.3%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.2%)、甲状腺機能低下症(1.3%、13.8%)、副腎機能不全(1.3%、4.4%)

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%、1.7%)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 間質性肺炎患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%、頻度不明)、肺臓炎(0.3%、5.3%)、間質性肺炎患(頻度不明、0.8%)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、0.5%)

[8.5参照]

**11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.3%)

[8.6参照]

*11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.2%)

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 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎(頻度不明、0.3%)、髄膜炎(0.7%、0.2%)、脊髄炎(頻度不明、0.1%未満)があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明、頻度不明)も報告されている。

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。

*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^(注1)

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、発疹	そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、脾炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコロビン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、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
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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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

注1)「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2)}

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 皮膚	そう痒症(22.1%)、発疹、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(22.2%)、悪心、嘔吐	腹痛、便秘、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、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、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 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、錯覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、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	

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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、本剤とパ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

**※(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、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)

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。

**2025年8月改訂(第16版)

*2025年6月改訂(第15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ご意見や苦情受付

URL <https://www.bms.com/jp>

TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください

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