医薬品リスク管理計画
（RMP）

オプジーボ（ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法）・ヤーボイ
適正使用ガイド



悪性黒色腫※1　腎細胞癌※2　MSI-Highを有する結腸・直腸癌※3　非小細胞肺癌※4,5
悪性胸膜中皮腫※6　胃癌※7　食道癌※8　尿路上皮癌※9　肝細胞癌※10

※2:根治切除不能又は転移性の腎細胞癌　※3: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　※4:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌　※5:非小細胞肺癌における術前補助療法　※6:切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫　※7:治癒切除不能な進行・再発の胃癌　※8:根治切除不能な進行・再発の食道癌　※9:根治切除不能な尿路上皮癌　※10:切除不能な肝細胞癌
〈オプジーボのRMP対象〉※3、6　ただし※3は、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
〈オプジーボのRMP対象外〉※1、2、4、5、7～10
〈ヤーボイのRMP対象〉※3、6 ただし※3は、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
〈ヤーボイのRMP対象外〉※1、2、4、8、10

日本標準商品分類番号　874291　薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
オプジーボ®点滴静注
20mg,100mg,120mg,240mg
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること
OPDIVO® (nivolumab)

日本標準商品分類番号　874291　薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
ヤーボイ®点滴静注液
20mg,50mg
イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること
YERVOY® (ipilimumab)

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]

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]

オプジーボ、ヤーボイによる副作用はあらゆる器官に発現する可能性があります。発現した事象に応じた専門医と連携し、対処にあたってください。

オプジーボ、ヤーボイの適正使用情報は、下記ホームページでもご確認いただけます。
オプジーボ：https://www.opdivo.jp/
ヤーボイ：https://www.yervoy.jp/

小野薬品工業株式会社　ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

適正使用のお願い

本資材は適正使用及び患者の安全確保を目的として、オプジーボ®点滴静注20mg/100mg/120mg/240mg（以下、オプジーボ）及びヤーボイ®点滴静注液20mg/50mg（以下、ヤーボイ）に特徴的な副作用の対策を中心に、患者の選択等について解説しました。

オプジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます。

ヤーボイは、T細胞活性化の抑制性調節因子である細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に結合し、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により、腫瘍増殖を抑制します。また、制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられます。

一方、オプジーボ、ヤーボイの作用機序に基づき、過度の免疫反応による副作用があらわれることがあります。これらの副作用は、対応によっては重篤又は死亡に至る可能性があります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、**発現した事象に応じた専門医と連携**して適切な鑑別診断を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが必要です。本資材でご紹介する副作用管理に関する対処法及びアルゴリズムに基づいて適切な治療を行っていただくことは、これらのリスクを最小限にするために極めて重要となります。なお、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してください。

また、2018年8月に、オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量が体重換算での用量から固定用量に変更されております。

オプジーボ、ヤーボイの使用に際しては、最新の製品電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

1. 投与に際して …… 4
1 作用機序 …… 4
2 治療の流れ …… 6
3 チェックリスト …… 7
4 効能又は効果、用法及び用量、併用療法における投与スケジュール …… 9
2. 注意すべき副作用とその対策 …… 29
特に注意を要する副作用 …… 29
過度の免疫反応による副作用のマネジメント …… 30
オプジーボ・ヤーボイ併用療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 31
オプジーボ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 33
オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 35
オプジーボ・カボザンチニブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 37
オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 39
ヤーボイ単独療法における注意すべき副作用の発現状況 …… 41
主な副作用とその対策 −特に注意を要する副作用 …… 45
1 間質性肺疾患 …… 45
2 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 …… 49
3 大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔 …… 52
4 1型糖尿病 …… 54
5 重篤な血液障害 …… 56
6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 …… 61
7 内分泌障害(甲状腺機能障害) …… 67
8 内分泌障害(下垂体機能障害) …… 68
9 内分泌障害(副腎障害) …… 69
10 神経障害 …… 70
11 腎障害 …… 71
12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 …… 72
13 重度の皮膚障害 …… 74
14 静脈血栓塞栓症 …… 75
15 Infusion reaction …… 76
16 血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症) …… 77
17 結核 …… 78
18 膵炎 …… 79
19 重度の胃炎、食道炎 …… 80
20 ぶどう膜炎 …… 81
21 腫瘍崩壊症候群 …… 83
22 血管炎 …… 84
23 血栓性微小血管症 …… 85
主な副作用とその対策 −発現のおそれのある副作用 …… 87
1 過度の免疫反応 …… 87
2 心臓障害 …… 88
3 赤芽球癆 …… 89
4 腫瘍出血 …… 90
5 瘻孔 …… 91
有害事象治療における注意点 …… 92
投与終了後の副作用 …… 93
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用 …… 94
3. 副作用 …… 97
1 悪性黒色腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 97
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験) …… 97
海外第Ⅲ相試験(CA209067試験) …… 98
2 腎細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・カボザンチニブ併用療法〉 …… 99
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-16/CA209214試験) …… 99
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-81/CA2099ER試験) …… 99

3 MSI-Highを有する結腸・直腸癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 100
海外第Ⅱ相試験(CA209142試験) …… 100
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-87/CA2098HW試験) …… 101
4 非小細胞肺癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／
オプジーボ・化学療法併用療法／オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法／
オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法〉 …… 102
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1) …… 102
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-77/CA2099LA試験) …… 103
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-52試験) …… 103
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CA209816試験) …… 104
5 悪性胸膜中皮腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 105
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-48/CA209743試験) …… 105
6 胃癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 106
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-44/CA209649試験) …… 106
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験 Part 2) …… 107
7 食道癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 108
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-50/CA209648試験) …… 108
8 尿路上皮癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 109
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-56/CA209901試験 副試験) …… 109
9 肝細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 110
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-92/CA2099DW試験) …… 110
10 悪性黒色腫〈ヤーボイ単独療法〉 …… 111
国内第Ⅱ相試験(CA184396試験) …… 111
海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験) …… 111
4. Q&A …… 113
5. 参考資料 …… 117
1 悪性黒色腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 117
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験) …… 117
海外第Ⅲ相試験(CA209067試験) …… 119
2 腎細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・カボザンチニブ併用療法〉 …… 122
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-16/CA209214試験) …… 122
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-81/CA2099ER試験) …… 124
3 MSI-Highを有する結腸・直腸癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 126
海外第Ⅱ相試験(CA209142試験) …… 126
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-87/CA2098HW試験) …… 128
4 非小細胞肺癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／
オプジーボ・化学療法併用療法／オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法／
オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法〉 …… 130
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1) …… 130
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-77/CA2099LA試験) …… 133
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-52試験) …… 135
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CA209816試験) …… 137
5 悪性胸膜中皮腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 142
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-48/CA209743試験) …… 142
6 胃癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 144
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-44/CA209649試験) …… 144
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験 Part 2) …… 149
7 食道癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 153
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-50/CA209648試験) …… 153
8 尿路上皮癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉 …… 157
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-56/CA209901試験 副試験) …… 157
9 肝細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉 …… 159
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-92/CA2099DW試験) …… 159
10 悪性黒色腫〈ヤーボイ単独療法〉 …… 163
国内第Ⅱ相試験(CA184396試験) …… 163
海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験) …… 164
オプジーボ投与後の同種造血幹細胞移植による合併症 …… 165
有害事象の対処法アルゴリズム …… 168
Case Report …… 180

1. 投与に際して

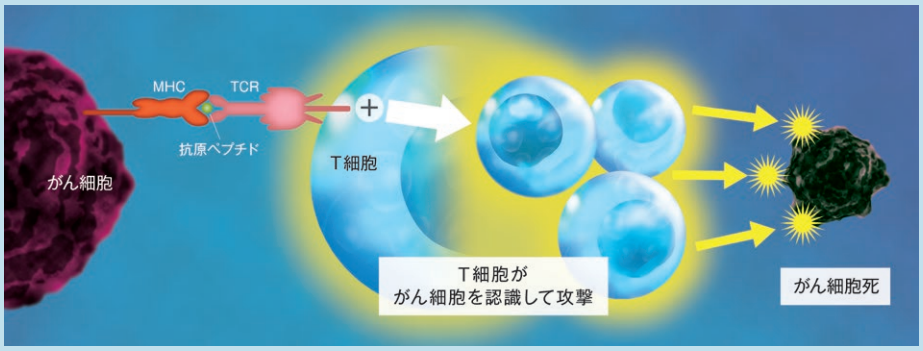
1 作用機序

オプジーボ

●オプジーボの作用機序

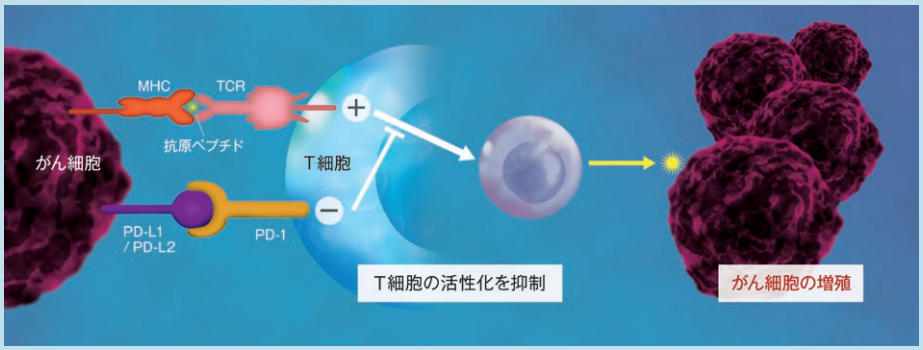
オプジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます[1)]。

免疫監視機構



T細胞は抗原提示しているがん細胞を認識し、細胞傷害活性を発揮する。

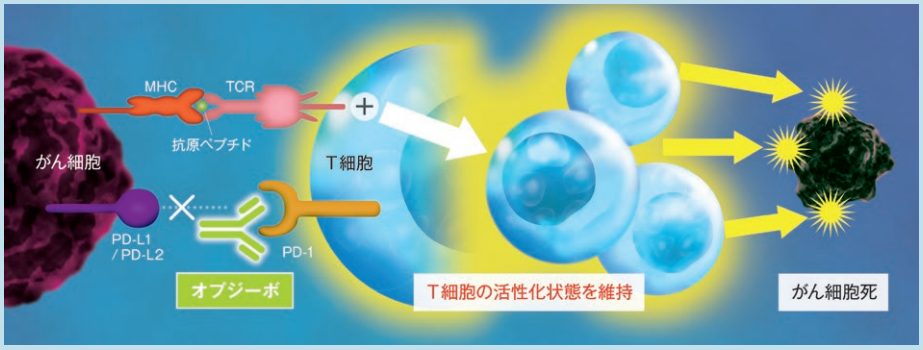
がんの免疫逃避



がん細胞はPD-L1及びPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する。

オプジーボの作用

T細胞の免疫応答維持



オプジーボは、PD-L1及びPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる。

MHC：主要組織適合遺伝子複合体　TCR：T細胞受容体

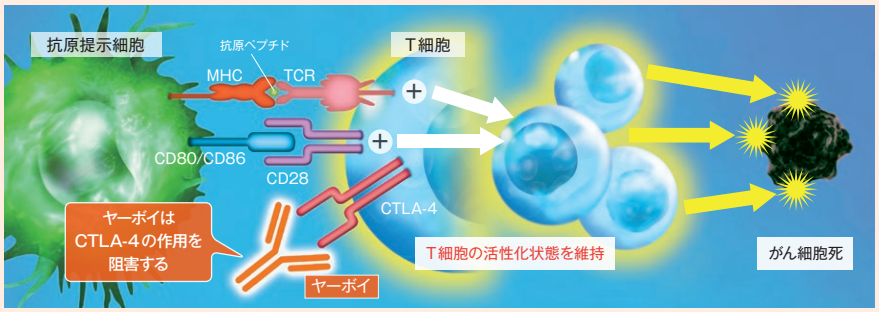
1) Wang C. et al.: Cancer Immunol. Res., 2: 846-856, 2014.

ヤーボイ

●ヤーボイの作用機序

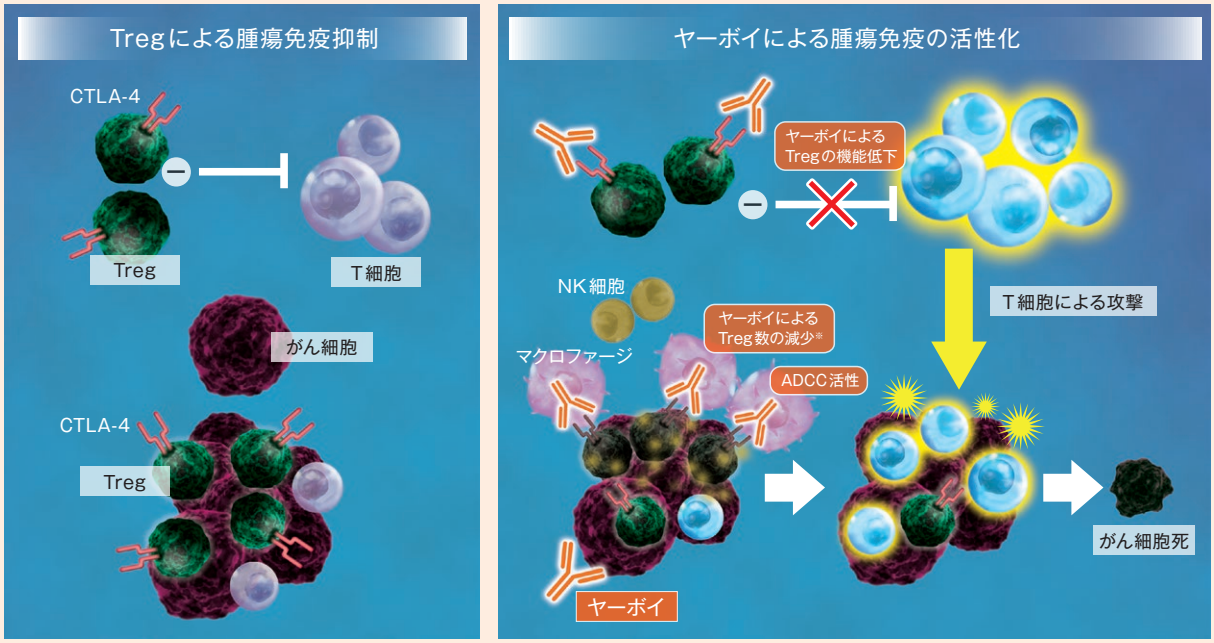
ヤーボイは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制します。
また、ヤーボイは、制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられます[1-5]。

T細胞の活性化持続



ヤーボイはCTLA-4の活性化T細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。

Tregの阻害



ヤーボイはTregの機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数を減少させ、腫瘍免疫反応を亢進させて、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

※腫瘍組織内にはマクロファージやNK細胞が多く、またTreg上のCTLA-4の発現は末梢血Tregと比較し著明に多いことから、ヤーボイは抗体依存性細胞傷害（ADCC）により腫瘍組織内のTregを選択的に減少させる。

MHC：主要組織適合遺伝子複合体　TCR：T細胞受容体　Treg：制御性T細胞

監修：国際医療福祉大学医学部 医学部長 免疫学 教授／慶應義塾大学 名誉教授　河上　裕

1) Read S. et al.: J. Immunol., 177: 4376-4383, 2006.
2) Wing K. et al.: Science, 322: 271-275, 2008.
3) Selby MJ. et al.: Cancer Immunol. Res., 1: 32-42, 2013.
4) Simpson TR. et al.: J. Exp. Med., 210: 1695-1710, 2013.
5) Liakou CI. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 105: 14987-14992, 2008.

2 治療の流れ

投与前

治療体制の確認
緊急時に対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用してください

↓

投与前のチェック
使用が適切と判断される患者についてのみ投与を行ってください
チェックリスト（P.7～8）

↓

患者への説明・同意の取得
患者又はその家族に有効性及び危険性について十分説明し同意を得てください

↓

オプジーボ、ヤーボイ投与開始
効能又は効果、用法及び用量、
併用療法における投与スケジュール（P.9～28）

投与中／投与後

経過観察と副作用対策
副作用発現時には、必要に応じてオプジーボ、ヤーボイの投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

◆特に注意を要する副作用

- 間質性肺疾患
- 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症
- 大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔
- 1型糖尿病
- 重篤な血液障害
- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
- 内分泌障害（甲状腺機能障害）
- 内分泌障害（下垂体機能障害）
- 内分泌障害（副腎障害）
- 神経障害
- 腎障害
- 脳炎、髄膜炎、脊髄炎
- 重度の皮膚障害
- 静脈血栓塞栓症
- Infusion reaction
- 血球貪食症候群（血球貪食性リンパ組織球症）
- 結核
- 膵炎
- 重度の胃炎、食道炎
- ぶどう膜炎
- 腫瘍崩壊症候群
- 血管炎
- 血栓性微小血管症

主な副作用とその対策（P.45～91）

3 チェックリスト

オプジーボ、ヤーボイの使用に際しては、臨床症状を十分に観察し、必要に応じて胸部X線検査及び臨床検査を実施するなど観察を十分に行った上で、使用が適切と判断される患者についてのみ投与してください。

: 投与の適格性を考慮してください。 : 投与禁忌です。 : 投与の可否について判断し、慎重に投与してください。

【対象患者】(オプジーボ・ヤーボイ・特定の化学療法との併用療法*)

適応症		投与状況			
☐	悪性黒色腫	オプジーボ、ヤーボイ以外の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
☐	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	オプジーボ、ヤーボイ又はカボザンチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		術後補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	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※1	オプジーボ、ヤーボイ以外の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		術後補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	非小細胞肺癌における術前補助療法	術後補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
☐	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	オプジーボ、ヤーボイ以外の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		手術の補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	術後補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		HER2陽性である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	根治切除不能な進行・再発の食道癌	術前補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
☐	根治切除不能な尿路上皮癌	ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチン以外との併用により治療を開始する	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
☐	切除不能な肝細胞癌	オプジーボ、ヤーボイ以外の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		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)の適応である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	その他	両剤の適応については、最新の電子添文をご確認ください。			

*非小細胞肺癌、胃癌、食道癌における併用療法の種類については、電子添文の「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してください。
*尿路上皮癌における併用療法の種類については、電子添文の「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択してください。

※1:承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施ください。以下のウェブサイトから情報の入手が可能です。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

【同意取得状況】

☐	取得	☐	未取得	両剤投与前にインフォームド・コンセントを実施してください。

【他科との連携】

副作用（消化器系、肝機能障害、皮膚障害、内分泌系、神経障害、腎障害、間質性肺疾患等）発現に備えて他科との連携が取れている	☐ はい	☐ いいえ	オプジーボ、ヤーボイによる副作用はあらゆる器官に発現する可能性があるので、他科との連携の上で使用してください。

【禁忌／合併症・既往歴等のある患者／肝機能障害患者への投与】

オプジーボ／ヤーボイ	オプジーボ、ヤーボイの成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい
オプジーボ／ヤーボイ	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ります。〕	☐ いいえ	☐ はい
オプジーボ／ヤーボイ	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 〔移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがあります。また、オプジーボ投与により移植片対宿主病が発現するおそれがあります。〕	☐ いいえ	☐ はい
オプジーボ	間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 〔オプジーボ投与により間質性肺疾患が増悪するおそれがあります。（オプジーボ製品電子添文「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照）〕	☐ いいえ	☐ はい
オプジーボ	結核の感染又は既往を有する患者 〔オプジーボ投与により結核を発症するおそれがあります。（オプジーボ製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照）〕	☐ いいえ	☐ はい
ヤーボイ	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ません。〕	☐ いいえ	☐ はい

【間質性肺疾患のリスク因子】

下記の間質性肺疾患のリスク因子を有する	☐ いいえ	☐ はい
・既存の肺病変（特に間質性肺疾患）　・肺手術後　・呼吸機能の低下　・酸素投与　・肺への放射線照射		

※投与前の肺の状態について精査の上、オプジーボ、ヤーボイの投与可否を検討してください。

【生殖能を有する者／妊婦／授乳婦／小児等／高齢者への投与】

		該当する場合は右の注意点についてご確認ください。	
生殖能を有する者である	☐ いいえ	☐ はい	妊娠する可能性のある女性には、オプジーボ、ヤーボイ投与中及び最終投与後一定期間（オプジーボでは最終投与後5ヵ月間、ヤーボイでは最終投与後3ヵ月間）は避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
妊婦である	☐ いいえ	☐ はい	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してください。
授乳婦である	☐ いいえ	☐ はい	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してください。ヤーボイでは、動物実験で乳汁中への移行が認められています。また、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、オプジーボ、ヤーボイも移行する可能性があります。
小児等である	☐ いいえ	☐ はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者である	☐ いいえ	☐ はい	一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

【相互作用】

オプジーボ	生、弱毒生、不活化ワクチンの併用	☐ いいえ	☐ はい	オプジーボの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ります。

4 効能又は効果、用法及び用量、併用療法における投与スケジュール

悪性黒色腫

オプジーボ

◆ 効能又は効果

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、オプジーボ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]

（オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 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ピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
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、オプジーボ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、オプジーボ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]

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照）

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

根治切除不能な悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 ヤーボイ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、ヤーボイ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ヤーボイ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]

（ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

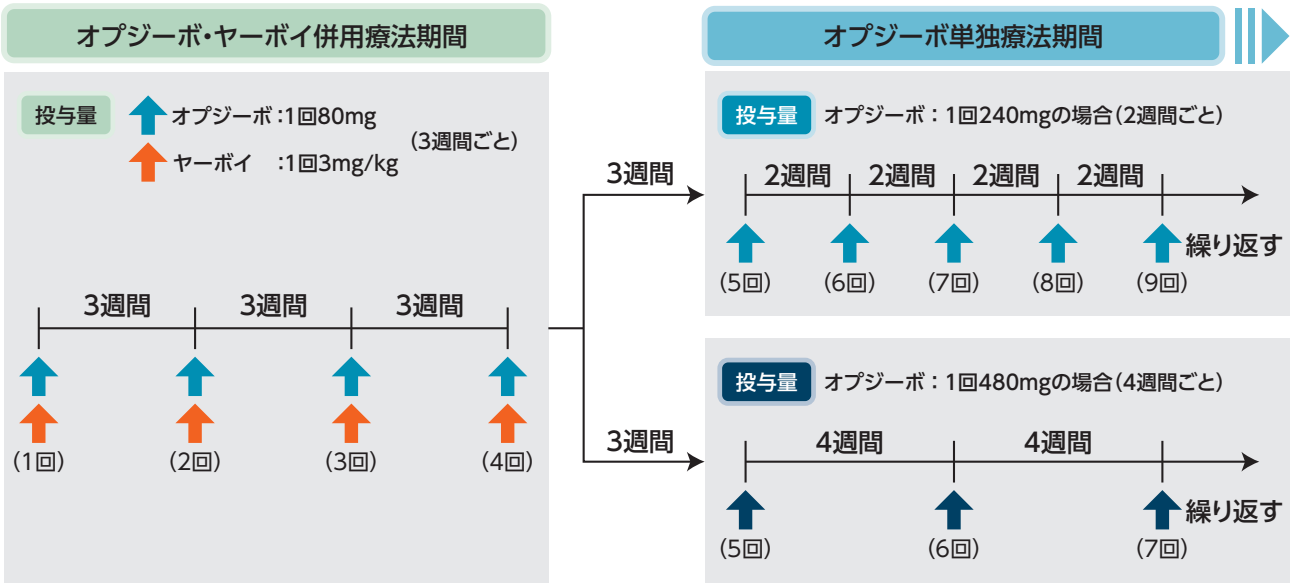
根治切除不能な悪性黒色腫

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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。
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、ヤーボイ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、ヤーボイのニボルマブ（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]

（ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照）

オプジーボ・ヤーボイ併用療法：投与スケジュール



【併用時の投与方法】オプジーボ（80mg）を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（3mg/kg）を30分かけて投与

腎細胞癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.5 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(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。
注):International Metastatic RCC Database Consortium
5.6 オプジーボ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、オプジーボ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]

(オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

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。

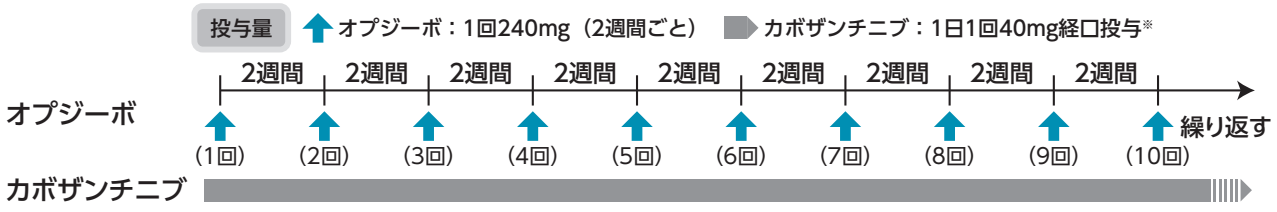
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

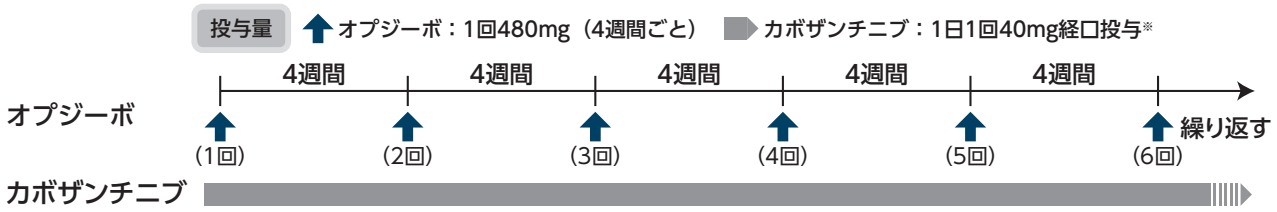
(オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照)

オプジーボ・カボザンチニブ併用療法:投与スケジュール

●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



●オプジーボ1回480mg 4週間間隔投与の場合



※:患者の状態により適宜減量する

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.3 ヤーボイ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]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、ヤーボイ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):International Metastatic RCC Database Consortium

(ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

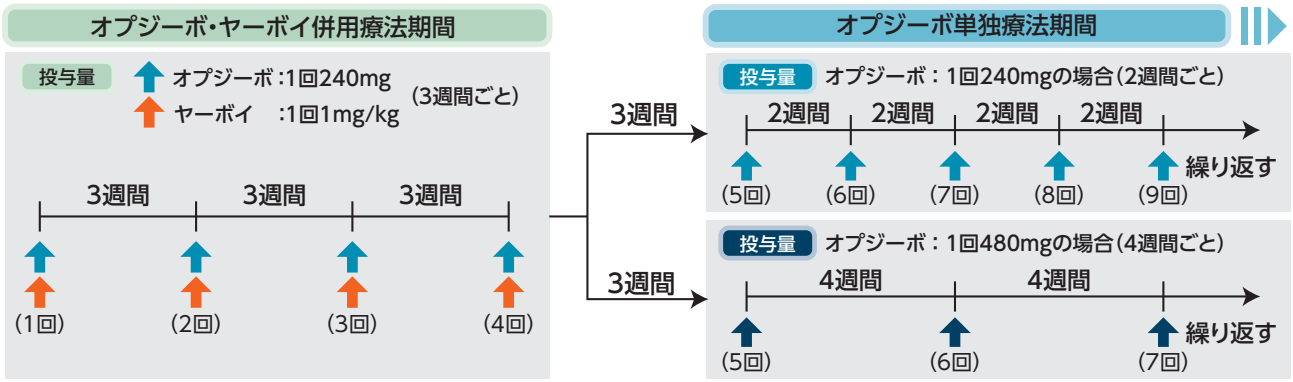
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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1mg/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
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。

(ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照)

オプジーボ・ヤーボイ併用療法:投与スケジュール



【併用時の投与方法】 オプジーボ(240mg)を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ(1mg/kg)を30分かけて投与

カボザンチニブを減量・中止する場合の投与量(オプジーボと併用する場合)

減量レベル	投与量
通常投与量	40mg/日
1段階減量	20mg/日
2段階減量	20mg/日を隔日投与
中止	20mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。

カボザンチニブの副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
オプジーボとの併用投与下の肝機能障害	ALT/ASTがULN*の3倍超5倍以下、又はT-BilがULNの1.5倍超3倍以下	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量不可)。
	ALT/ASTがULNの5倍超8倍以下、かつT-BilがULNの2倍以下	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量不可)。
	ALT/ASTがULNの8倍超、又はALT/ASTがULNの3倍超、かつT-BilがULNの2倍超	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可)。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可)。
	Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量不可)。

GradeはCTCAE v4.0に基づく
ULN:基準値上限

カボザンチニブ製品電子添文:「7. 用法及び用量に関連する注意」参照

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

オプジーボ

◆ 効能又は効果

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. 効能又は効果に関連する注意
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。注)
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、オプジーボを単独投与する場合は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、オプジーボの有効性及び安全性を十分に理解した上で、オプジーボ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 オプジーボ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。

注)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

(オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

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

イピリムマブ(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。

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、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週間間隔又は1回480mgを4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
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
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オプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

(オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照)

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

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. 効能又は効果に関連する注意
5.6 ヤーボイ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。注）

注）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

（ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

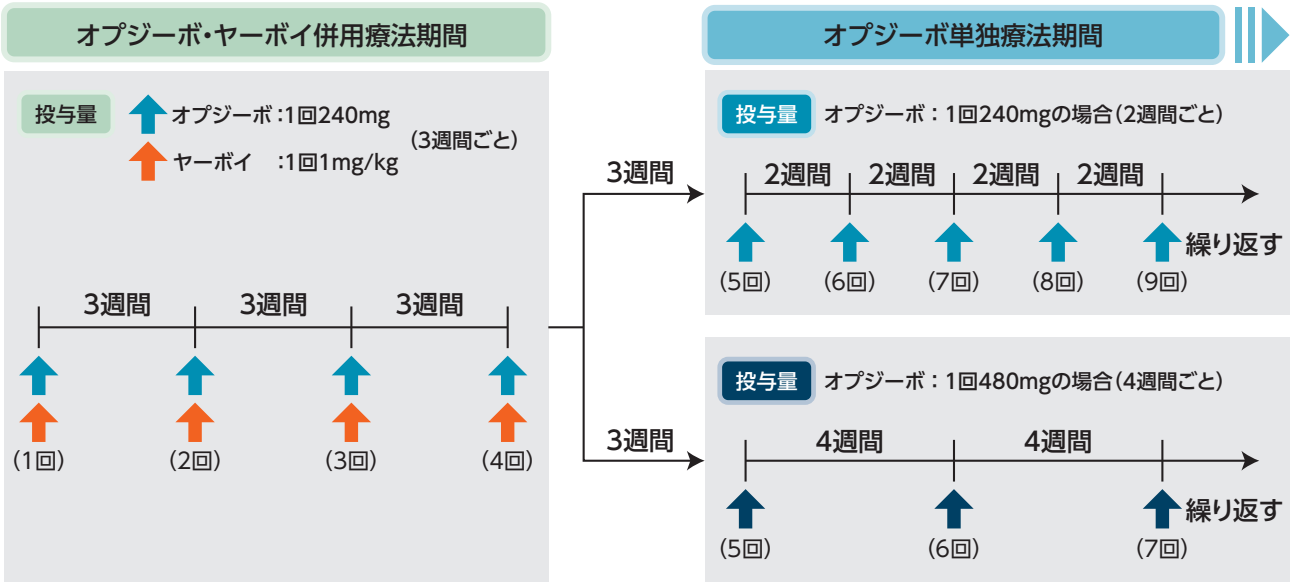
治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。

（ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照）

オプジーボ・ヤーボイ併用療法：投与スケジュール



【併用時の投与方法】オプジーボ（240mg）を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（1mg/kg）を30分かけて投与

非小細胞肺癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意
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、オプジーボ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]

(オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
7.3 化学療法未治療患者に対するオプジーボ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]

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

(オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照)

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.8 ヤーボイ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、ヤーボイ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]

（ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

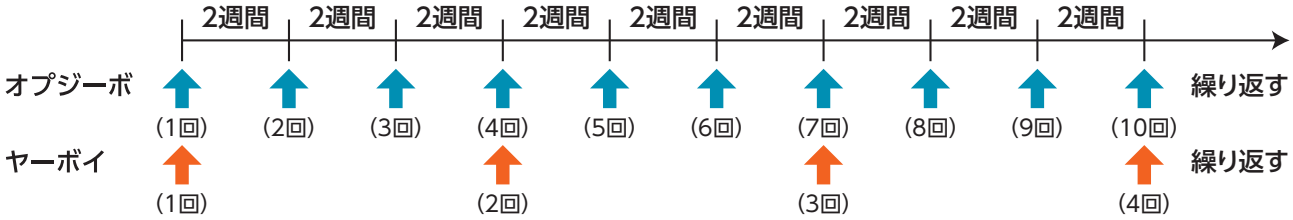
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。
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]

（ヤーボイ製品電子添文「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照）

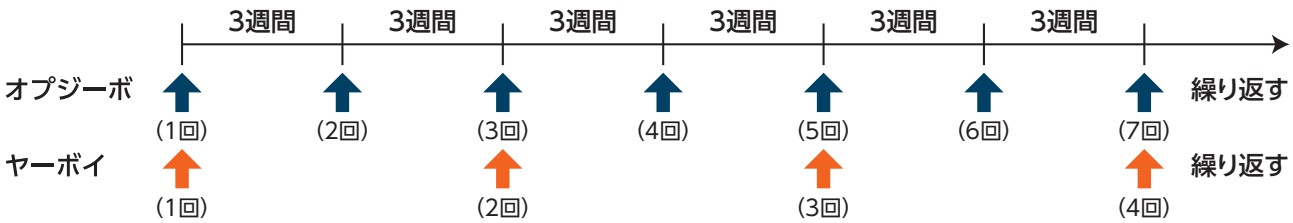
オプジーボ・ヤーボイ併用療法：投与スケジュール

●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



投与量　オプジーボ：1回240mg（2週間ごと）　ヤーボイ：1回1mg/kg（6週間ごと）

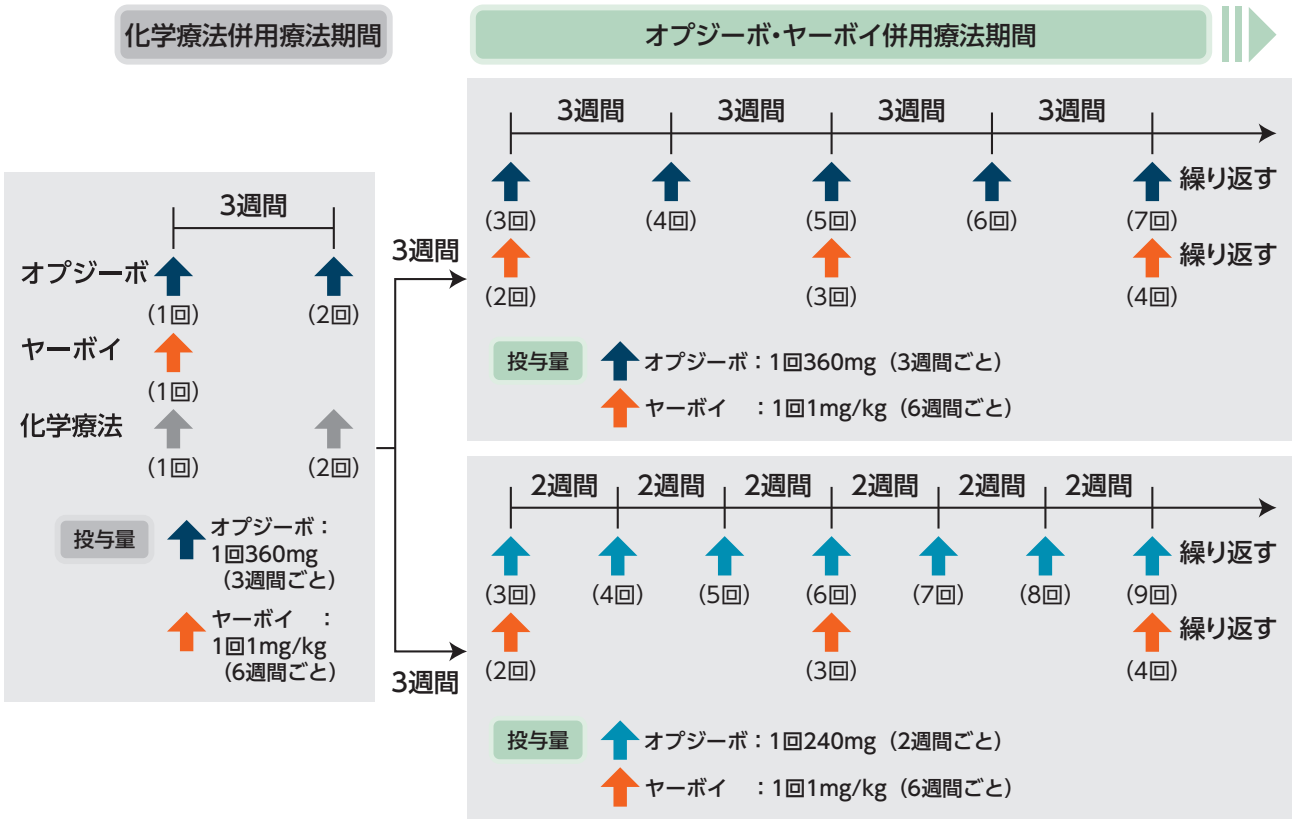
●オプジーボ1回360mg 3週間間隔投与の場合



投与量　オプジーボ：1回360mg（3週間ごと）　ヤーボイ：1回1mg/kg（6週間ごと）

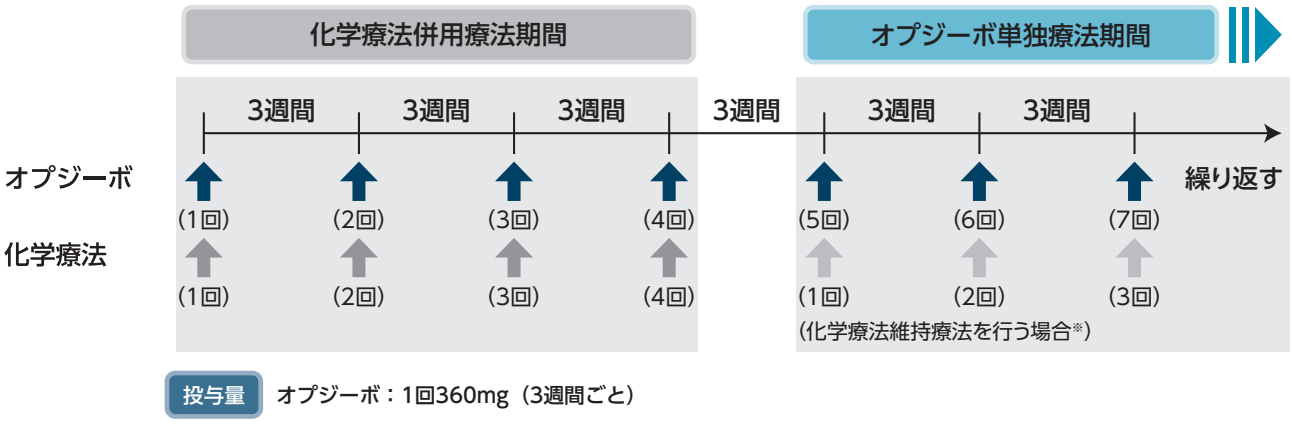
【オプジーボ・ヤーボイ併用時の投与方法】オプジーボ（240mg又は360mg）を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（1mg/kg）を30分かけて投与

オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法：投与スケジュール



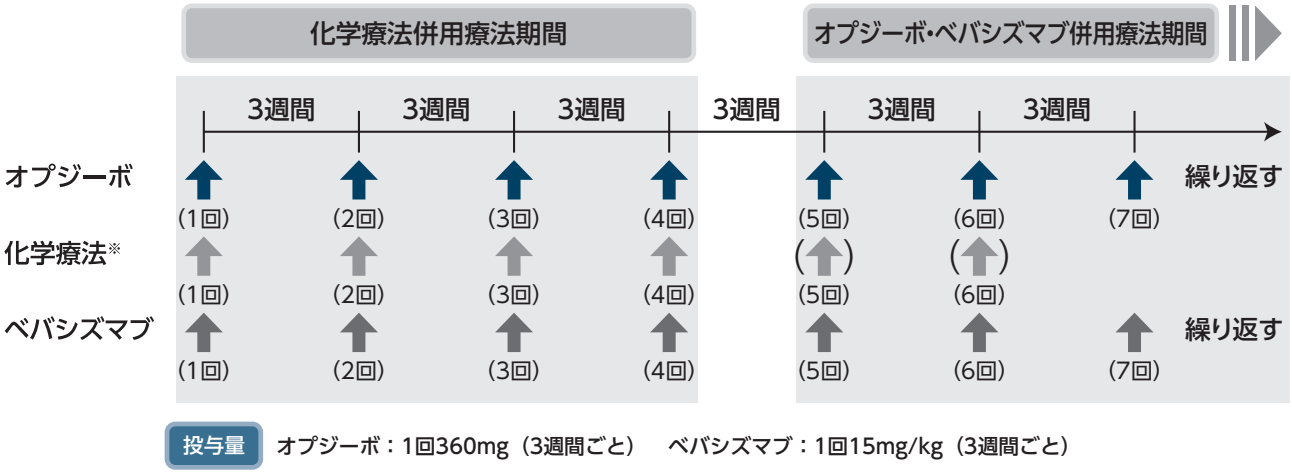
【オプジーボ・ヤーボイ併用時の投与方法】オプジーボ（360mg又は240mg）を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（1mg/kg）を30分かけて投与

オプジーボ・化学療法併用療法：投与スケジュール



※:非扁平上皮癌についてはペメトレキセドによる維持療法が可能

オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法：投与スケジュール



※:最大6回まで

オプジーボ

◆ 効能又は効果

非小細胞肺癌における術前補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意
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、オプジーボ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 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

非小細胞肺癌における術前補助療法

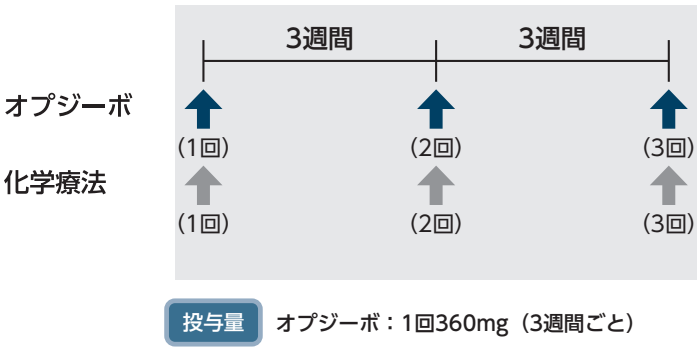
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
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]

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照）

オプジーボ・化学療法併用療法：投与スケジュール



投与量　オプジーボ：1回360mg（3週間ごと）

悪性胸膜中皮腫

オプジーボ

◆ 効能又は効果

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

5. 効能又は効果に関連する注意
5.13 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

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2週間間隔又は1回360mgを3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
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
7.13 化学療法未治療患者に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照）

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

> 5. 効能又は効果に関連する注意
> 5.10 ヤーボイ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。

（ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

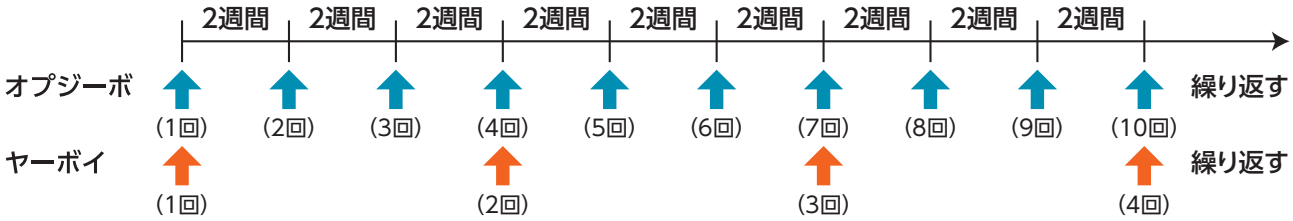
ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

> 7. 用法及び用量に関連する注意
> 7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。

（ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照）

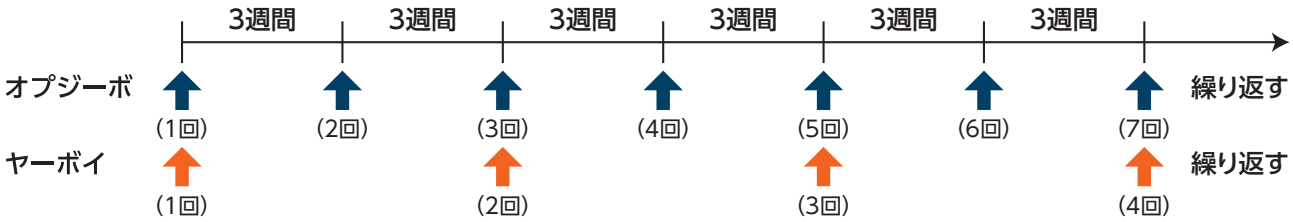
オプジーボ・ヤーボイ併用療法：投与スケジュール

●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



投与量　オプジーボ：1回240mg（2週間ごと）　ヤーボイ：1回1mg/kg（6週間ごと）

●オプジーボ1回360mg 3週間間隔投与の場合



投与量　オプジーボ：1回360mg（3週間ごと）　ヤーボイ：1回1mg/kg（6週間ごと）

【併用時の投与方法】オプジーボ（240mg又は360mg）を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（1mg/kg）を30分かけて投与

胃癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.12 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照）

◆ 用法及び用量

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。

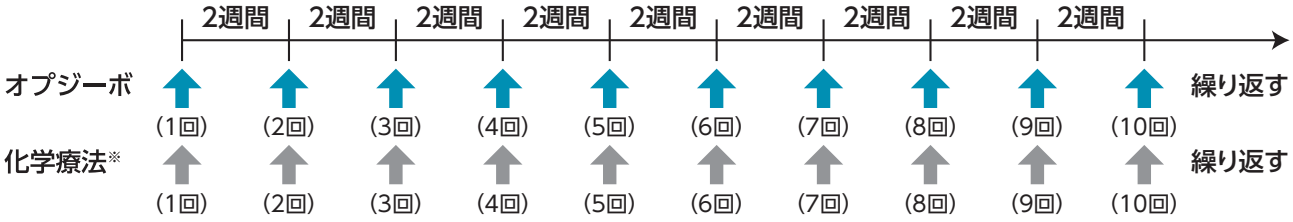
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
7.9 オプジーボ単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、オプジーボの有効性及び安全性を十分に理解した上で、オプジーボを併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.22参照]
7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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]

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照）

オプジーボ・化学療法併用療法：投与スケジュール

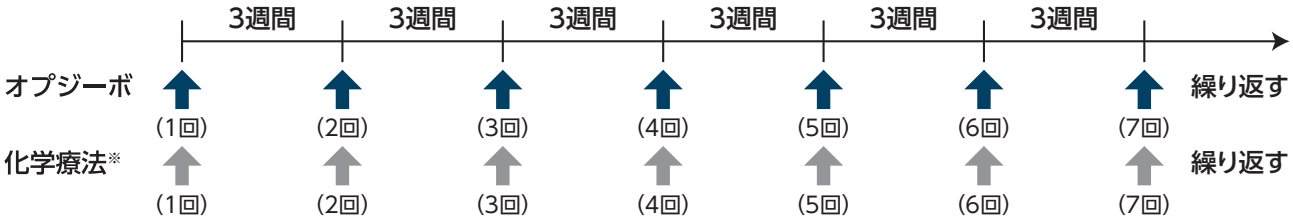
●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ：1回240mg（2週間ごと）

※:FOLFOX療法

●オプジーボ1回360mg 3週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ：1回360mg（3週間ごと）

※:SOX療法又はCapeOX療法

食道癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

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
5.17 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、オプジーボ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]

(オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

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。

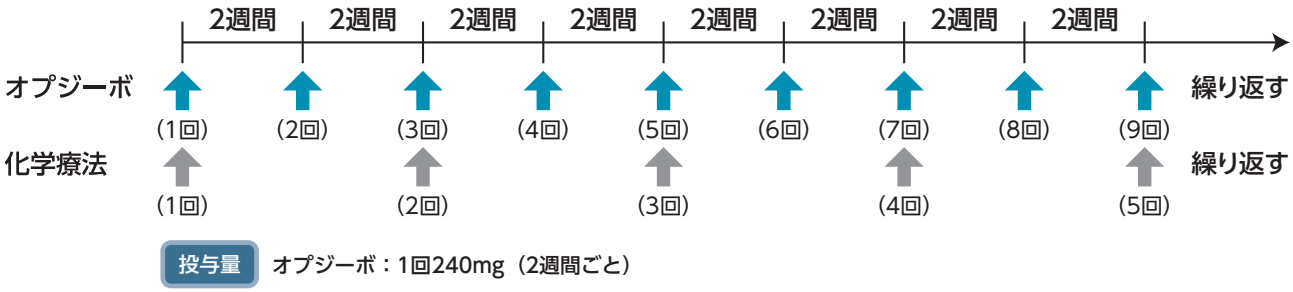
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。
7.16 化学療法未治療患者に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.17 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、オプジーボの有効性及び安全性を十分に理解した上で、オプジーボを含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.30参照]
7.18 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新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]

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

(オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照)

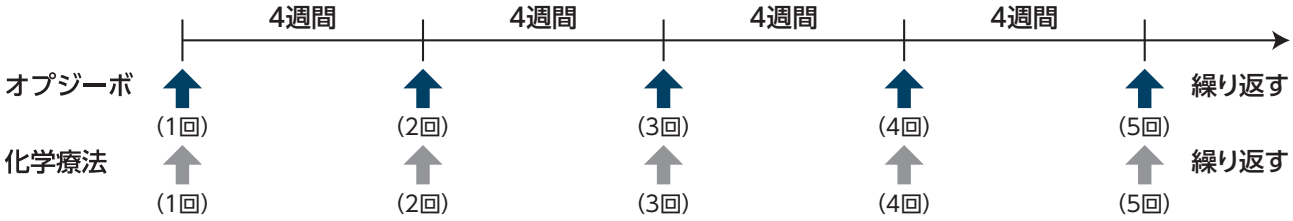
オプジーボ・化学療法併用療法:投与スケジュール

●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ:1回240mg(2週間ごと)

●オプジーボ1回480mg 4週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ:1回480mg(4週間ごと)

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

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
5.11 ヤーボイ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、ヤーボイ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]

(ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

根治切除不能な進行・再発の食道癌

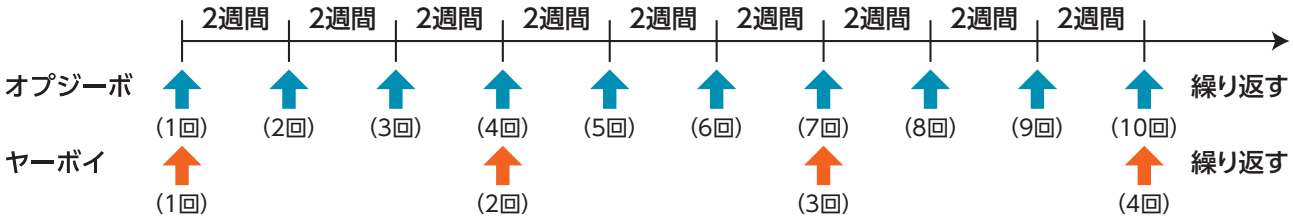
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。
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、ヤーボイ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]

(ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照)

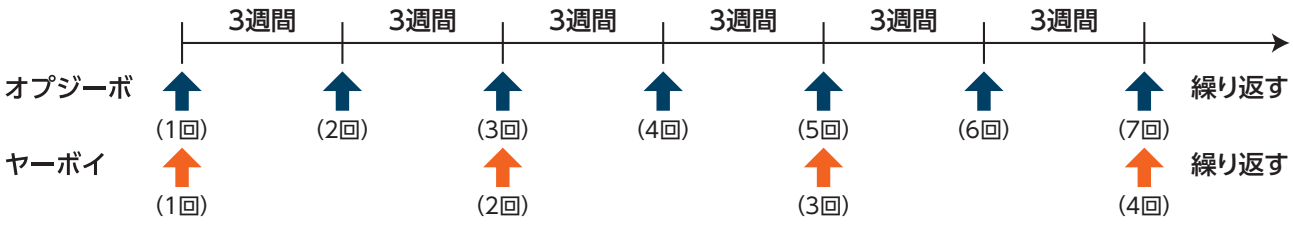
オプジーボ・ヤーボイ併用療法:投与スケジュール

●オプジーボ1回240mg 2週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ:1回240mg(2週間ごと) ヤーボイ:1回1mg/kg(6週間ごと)

●オプジーボ1回360mg 3週間間隔投与の場合



投与量 オプジーボ:1回360mg(3週間ごと) ヤーボイ:1回1mg/kg(6週間ごと)

【オプジーボ・ヤーボイ併用時の投与方法】オプジーボ(240mg又は360mg)を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ(1mg/kg)を30分かけて投与

尿路上皮癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

根治切除不能な尿路上皮癌

（オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」参照）

◆ 用法及び用量

根治切除不能な尿路上皮癌

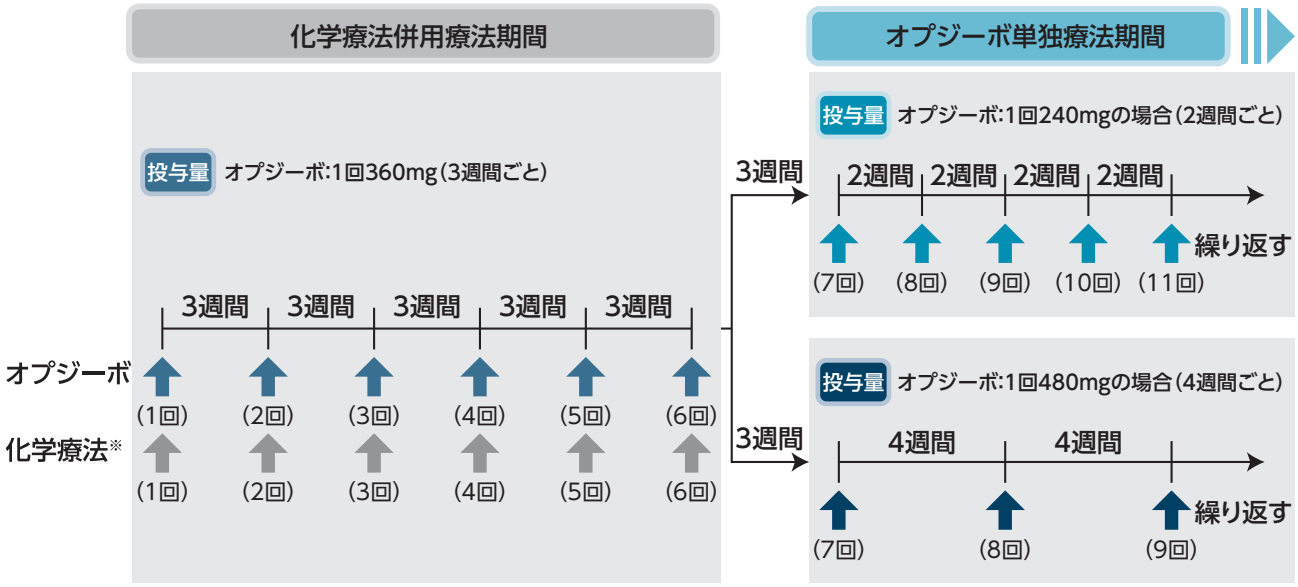
ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
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 ゲムシタビ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。

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

（オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照）

オプジーボ・化学療法併用療法：投与スケジュール



※:ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチン。
シスプラチンの投与が中止になった場合はカルボプラチンの投与への変更可。

肝細胞癌

オプジーボ

◆ 効能又は効果

切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
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オプジーボ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、オプジーボ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]

(オプジーボ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

切除不能な肝細胞癌

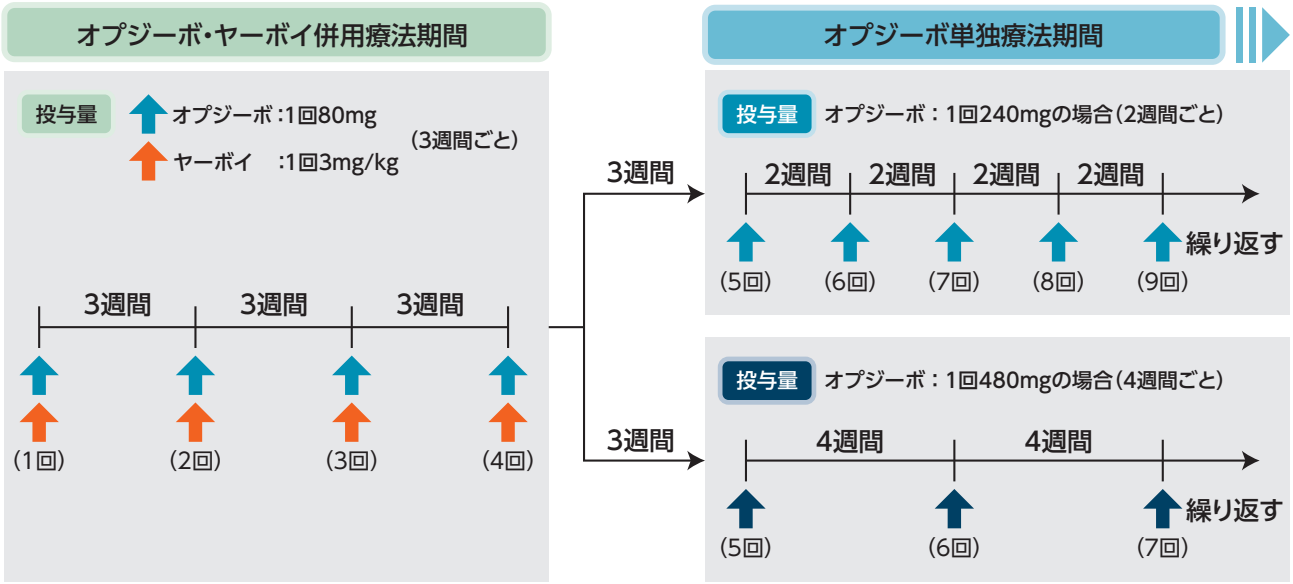
イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 オプジーボは、30分以上かけて点滴静注すること。

14. 適用上の注意
14.2 オプジーボ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。

(オプジーボ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「14. 適用上の注意」参照)

オプジーボ・ヤーボイ併用療法:投与スケジュール



【併用時の投与方法】オプジーボ(80mg)を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ(3mg/kg)を30分かけて投与

ヤーボイ

◆ 効能又は効果

切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
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ヤーボイ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、ヤーボイ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]

(ヤーボイ製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照)

◆ 用法及び用量

切除不能な肝細胞癌

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
7.2 ヤーボイは、30分かけて点滴静注すること。

(ヤーボイ製品電子添文:「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」参照)

オプジーボ・ヤーボイ併用時の肝機能障害発現時の投与延期及び中止基準(切除不能な肝細胞癌の場合)

副作用	程度	処置
肝機能障害	**ベースラインのAST、ALT又は総ビリルビンが基準値内**	
	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	ベースラインに回復するまでオプジーボ・ヤーボイの投与を延期する
	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	オプジーボ・ヤーボイの投与を中止する
	ベースラインのAST又はALTが基準値上限を超えている	
	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、オプジーボ・ヤーボイ投与期間中にAST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加	ベースラインに回復するまでオプジーボ・ヤーボイの投与を延期する
	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、オプジーボ・ヤーボイ投与期間中にAST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加	
	ベースライン値にかかわらず、オプジーボ・ヤーボイ投与期間中にAST又は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	オプジーボ・ヤーボイの投与を中止する

ヤーボイ製品電子添文:「7. 用法及び用量に関連する注意」参照

2. 注意すべき副作用とその対策

特に注意を要する副作用

オプジーボ

・間質性肺疾患
・重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症
・大腸炎、小腸炎、重度の下痢
・1型糖尿病
・重篤な血液障害
・劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
・内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）
・神経障害
・腎障害
・脳炎、髄膜炎、脊髄炎
・重度の皮膚障害
・静脈血栓塞栓症
・Infusion reaction
・血球貪食症候群
・結核
・膵炎
・重度の胃炎、食道炎
・ぶどう膜炎
・腫瘍崩壊症候群
・血管炎
・血栓性微小血管症

ヤーボイ

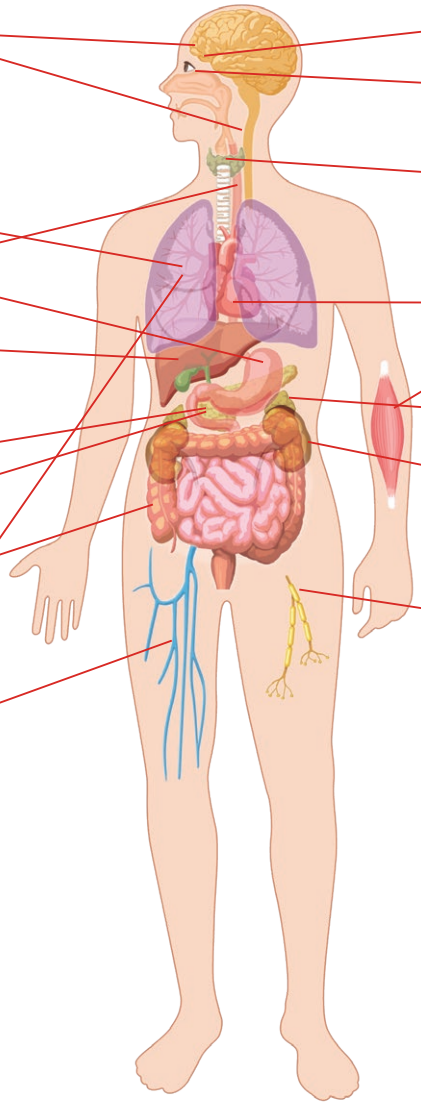
・大腸炎、消化管穿孔
・重度の下痢
・肝不全、肝機能障害
・重度の皮膚障害
・下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全
・末梢神経障害
・腎障害
・間質性肺疾患
・筋炎
・心筋炎
・Infusion reaction
・ぶどう膜炎
・脳炎、髄膜炎、脊髄炎
・腫瘍崩壊症候群
・血管炎
・血球貪食性リンパ組織球症
・重度の食道炎

副作用の発現状況については、オプジーボ・ヤーボイ併用療法はP.31～32を、オプジーボ・化学療法併用療法はP.33～34を、オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法はP.35～36を、オプジーボ・カボザンチニブ併用療法はP.37～38を、オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法はP.39～40を、ヤーボイ単独療法はP.41～43をご参照ください。

過度の免疫反応による副作用のマネジメント

原則として、鑑別診断は通常の手順に従って行い、必要に応じて専門医と連携するなどし、オプジーボ、ヤーボイの中止を含め適切な処置を行ってください。

●過度の免疫反応による副作用が疑われる場合は、他の要因を除外してください。
●発現した過度の免疫反応への対処にあたっては、必要に応じて専門医と連携するなどし、各副作用の対処法を参考に、オプジーボ、ヤーボイの中止、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等、必要な処置を行ってください。
●オプジーボ、ヤーボイ投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、投与終了後も観察を十分に行ってください(P.93、113参照)。



脳炎、髄膜炎、脊髄炎 P.72
間質性肺疾患 P.45
重度の胃炎、食道炎 P.80
劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 P.61
1型糖尿病 P.54
膵炎 P.79
大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔 P.52
静脈血栓塞栓症 P.75
重篤な血液障害 P.56
血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症) P.77
腫瘍崩壊症候群 P.83

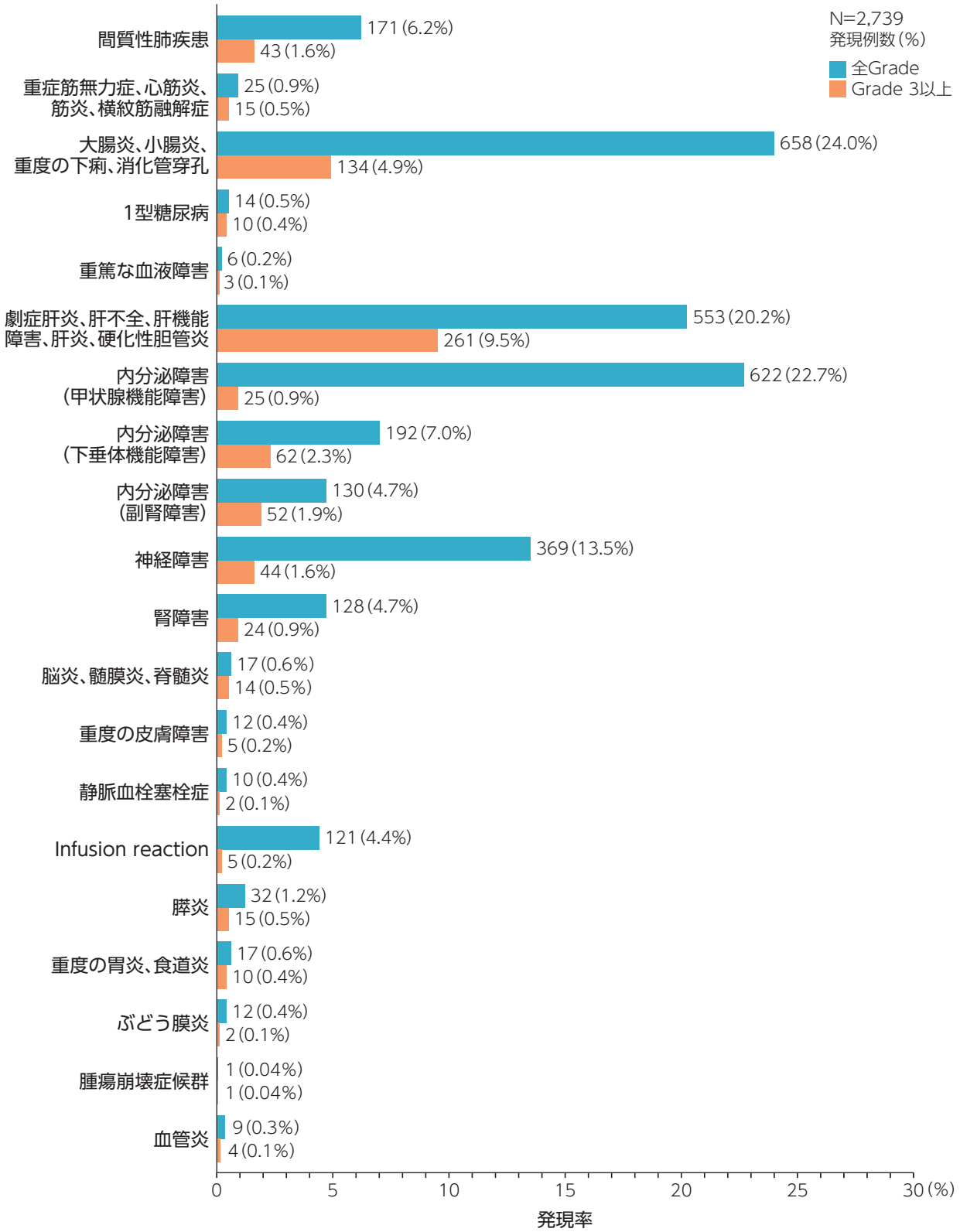
下垂体機能障害 P.68
ぶどう膜炎 P.81
甲状腺機能障害 P.67
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 P.49
副腎障害 P.69
腎障害 P.71
神経障害 P.70
重度の皮膚障害 P.74
Infusion reaction P.76
結核 P.78
血管炎 P.84
血栓性微小血管症 P.85

オプジーボ、ヤーボイによる副作用はあらゆる器官に発現する可能性があります。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況（併合データ）

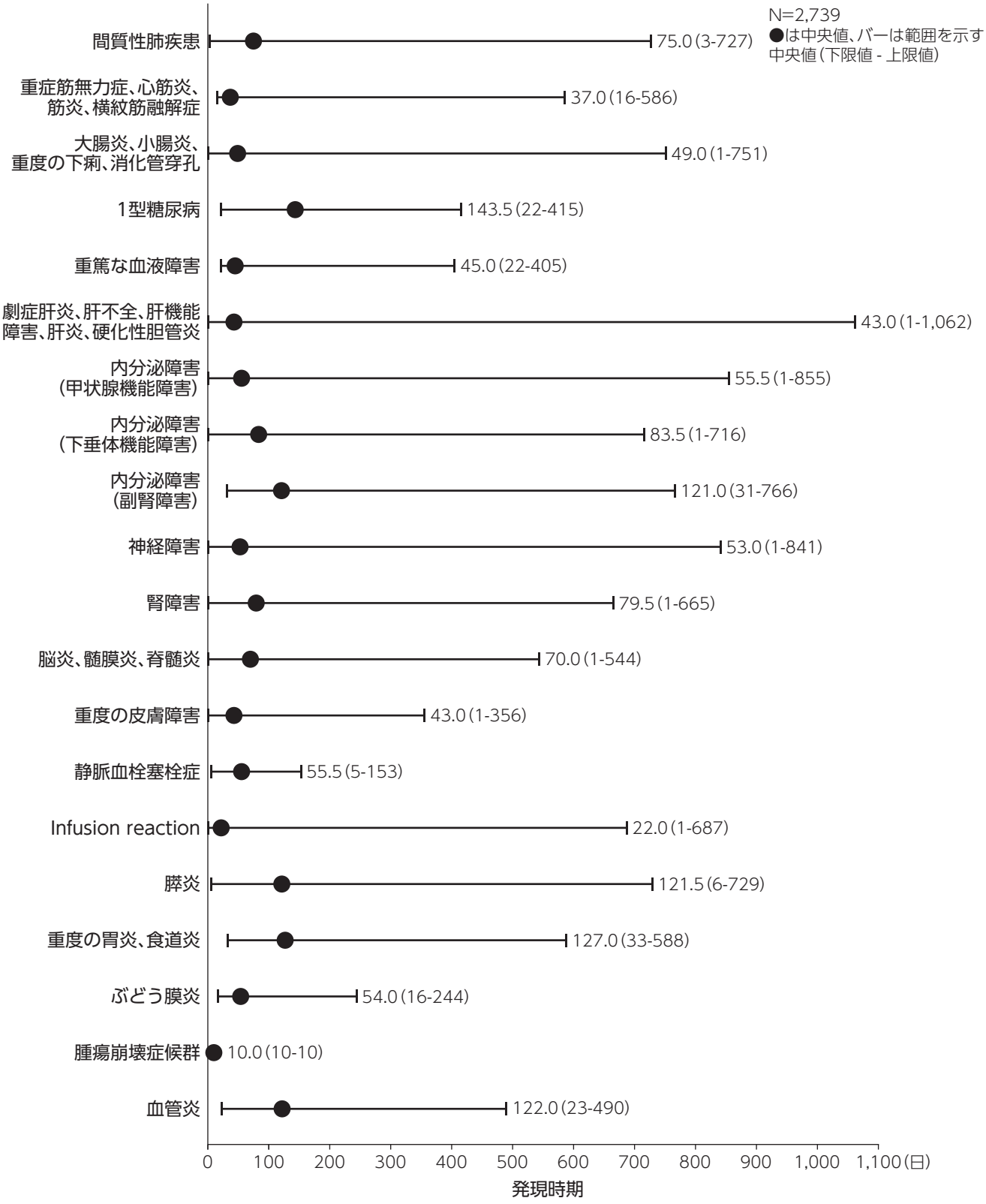
※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫（ONO-4538-17試験、CA209067試験（ヤーボイ併用投与群））、腎細胞癌（ONO-4538-16/CA209214試験）、MSI-Highを有する結腸・直腸癌（CA209142試験（ヤーボイ併用投与群）、ONO-4538-87/CA2098HW試験）、非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227試験（Part 1））、悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-48/CA209743試験）、食道癌（ONO-4538-50/CA209648試験（ヤーボイ併用投与群））、肝細胞癌（ONO-4538-92/CA2099DW試験）

発現時期（併合データ）



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫（ONO-4538-17試験、CA209067試験（ヤーボイ併用投与群））、腎細胞癌（ONO-4538-16/CA209214試験）、MSI-Highを有する結腸・直腸癌（CA209142試験（ヤーボイ併用投与群）、ONO-4538-87/CA2098HW試験）、非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227試験（Part 1））、悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-48/CA209743試験）、食道癌（ONO-4538-50/CA209648試験（ヤーボイ併用投与群））、肝細胞癌（ONO-4538-92/CA2099DW試験）

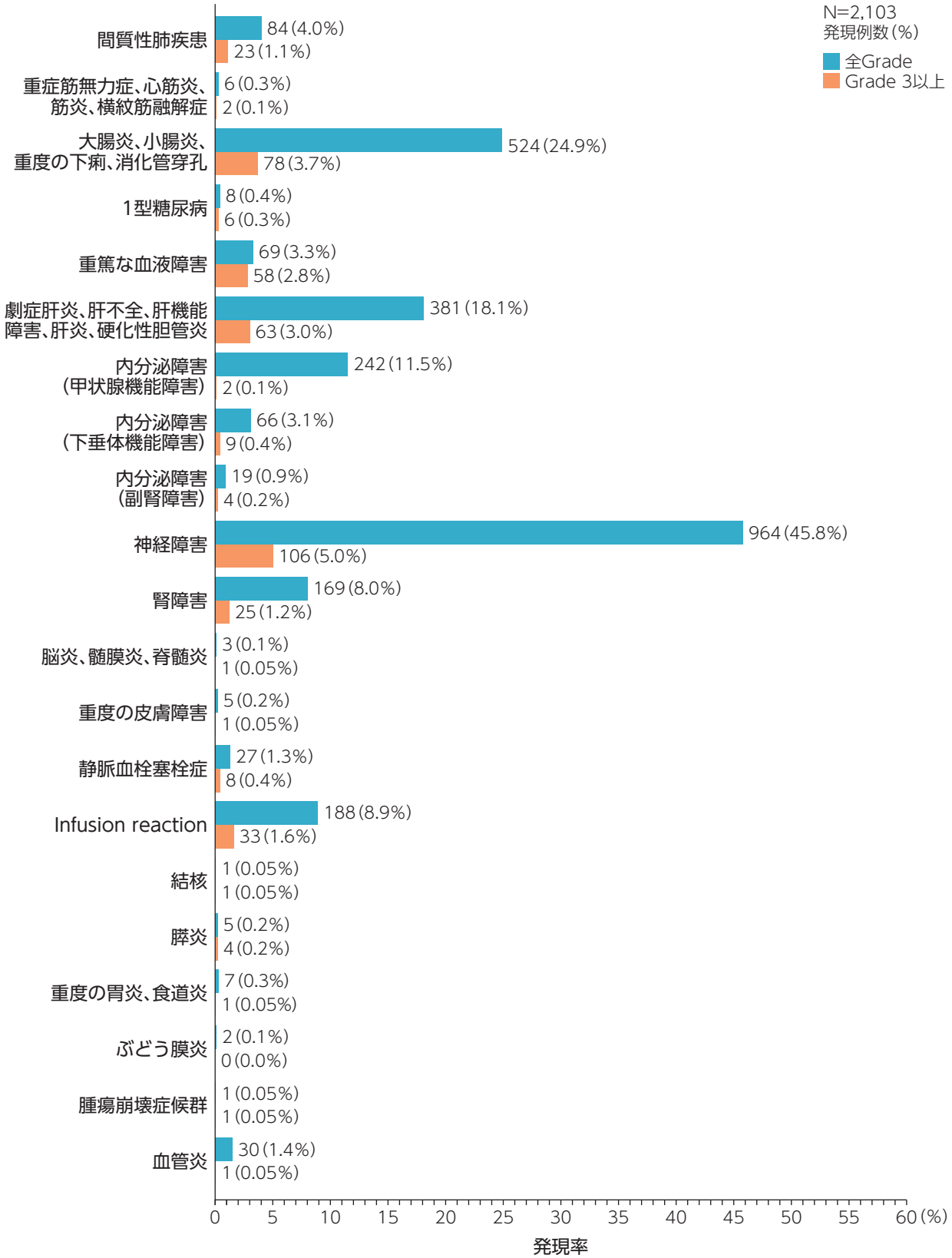
オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド（オプジーボ単剤療法版）等をご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、P.41～43及び下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430

オプジーボ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況（併合データ）

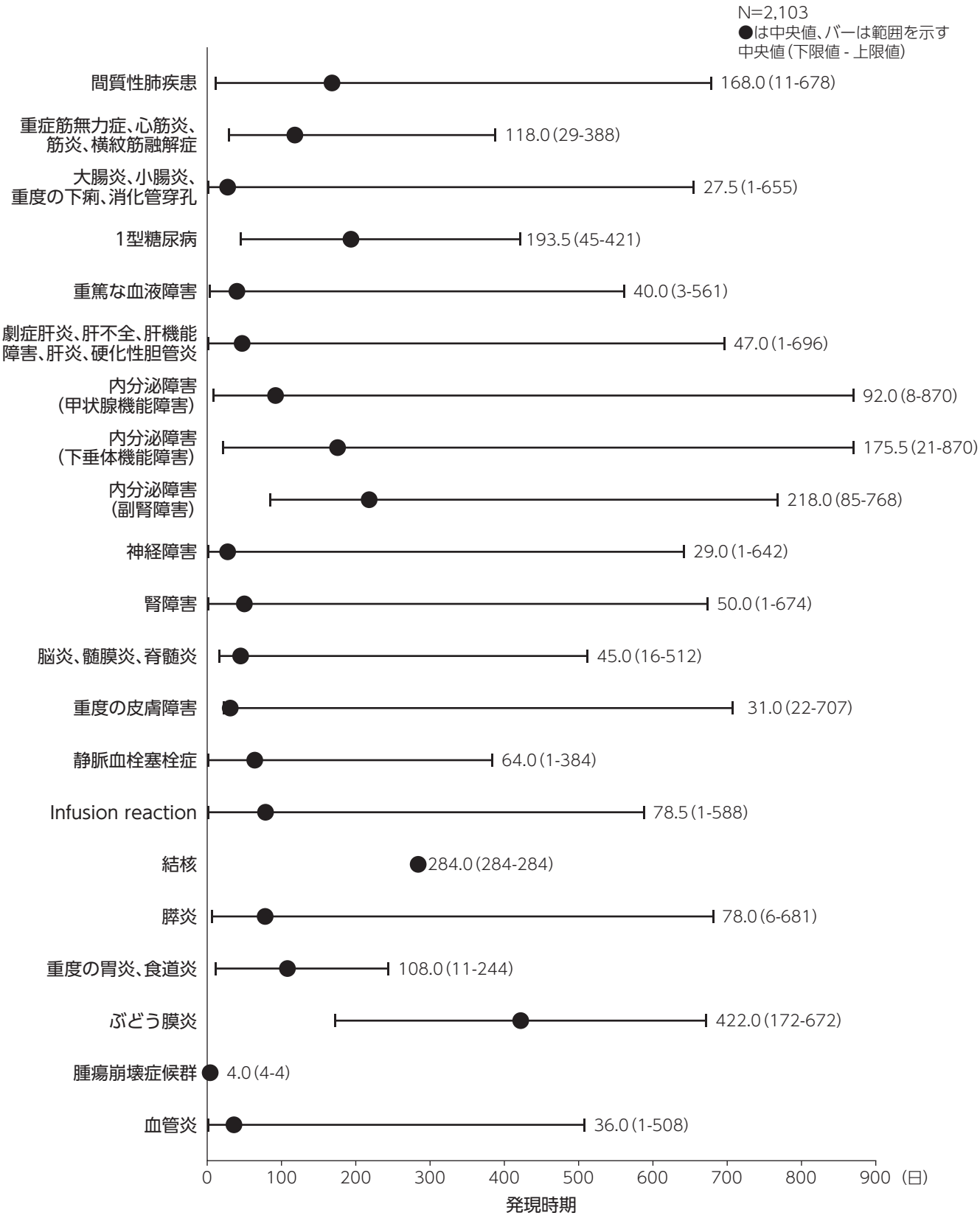
※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227試験（Part 1b）、ONO-4538-55/CA209816試験（化学療法併用投与群））、胃癌（ONO-4538-44/CA209649試験、ONO-4538-37試験（Part 2））、食道癌（ONO-4538-50/CA209648試験（化学療法併用投与群））、尿路上皮癌（ONO-4538-56/CA209901試験（副試験、化学療法併用投与群））

発現時期（併合データ）



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

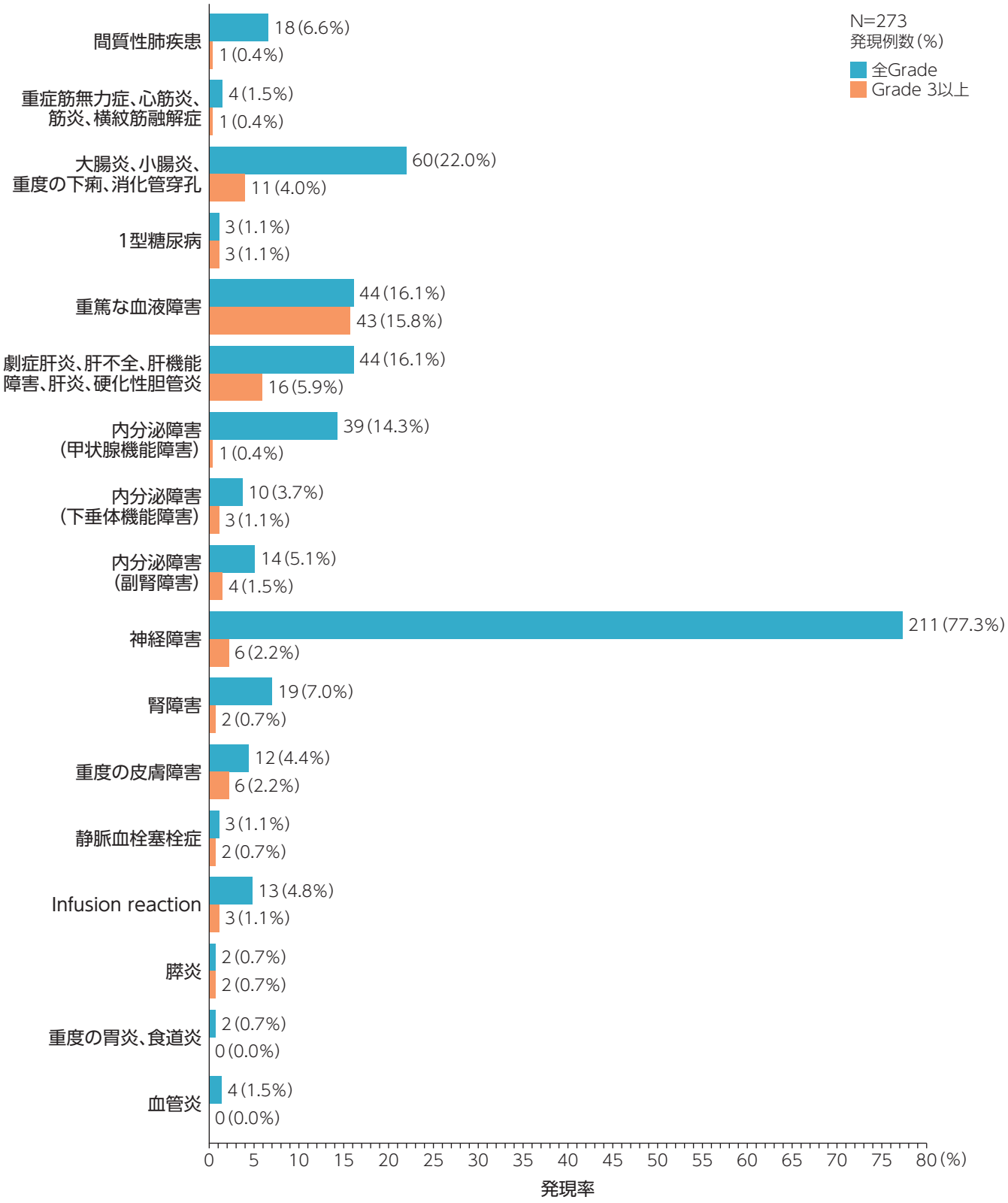
非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227試験（Part 1b）、ONO-4538-55/CA209816試験（化学療法併用投与群））、胃癌（ONO-4538-44/CA209649試験、ONO-4538-37試験（Part 2））、食道癌（ONO-4538-50/CA209648試験（化学療法併用投与群））、尿路上皮癌（ONO-4538-56/CA209901試験（副試験、化学療法併用投与群））

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド（オプジーボ単剤療法版）等をご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427

オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

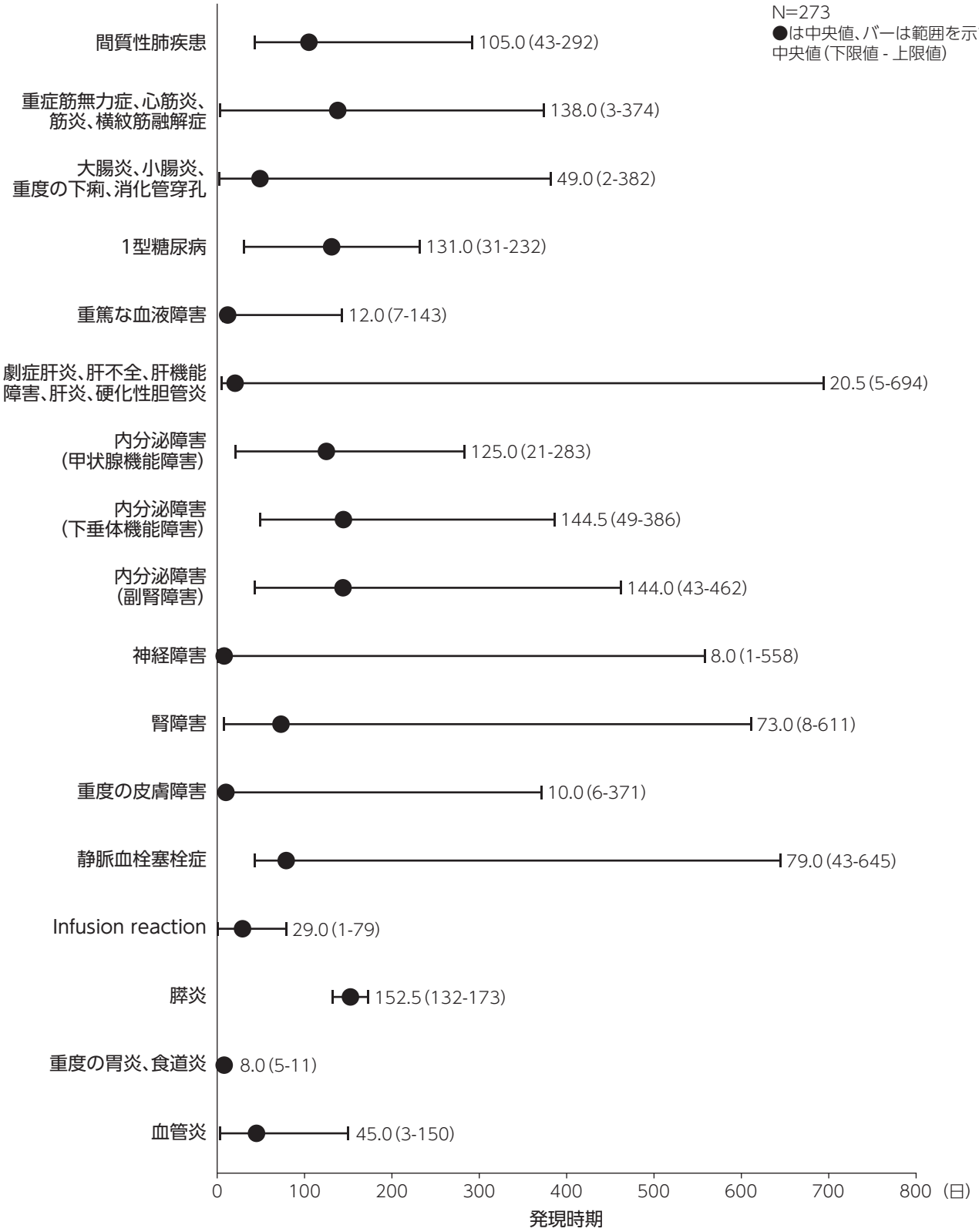
発現状況

※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



非小細胞肺癌(ONO-4538-52試験)において発現した副作用を集計している。

発現時期



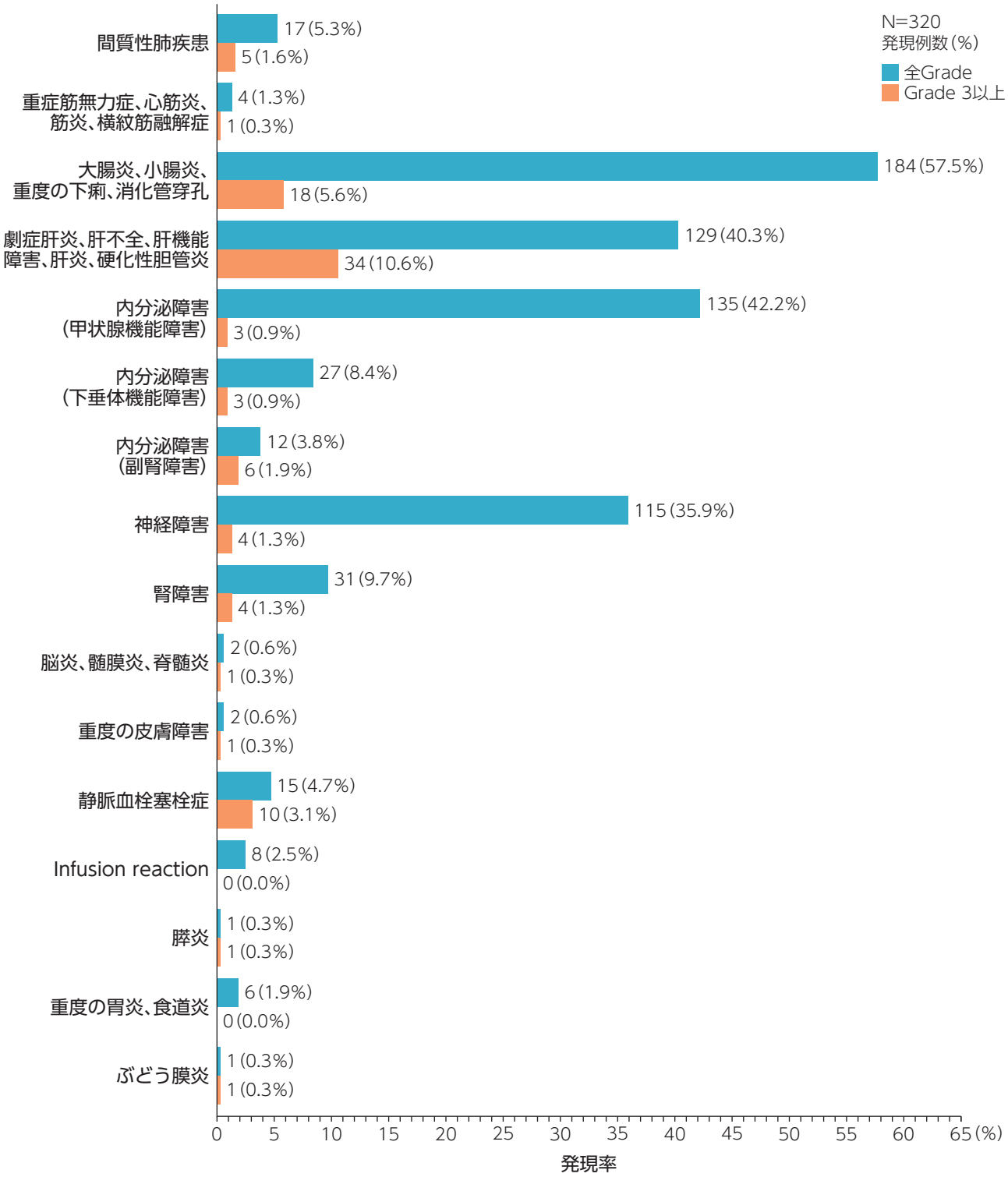
非小細胞肺癌（ONO-4538-52試験）において発現した副作用を集計している。

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド（オプジーボ単剤療法版）等をご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427

オプジーボ・カボザンチニブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

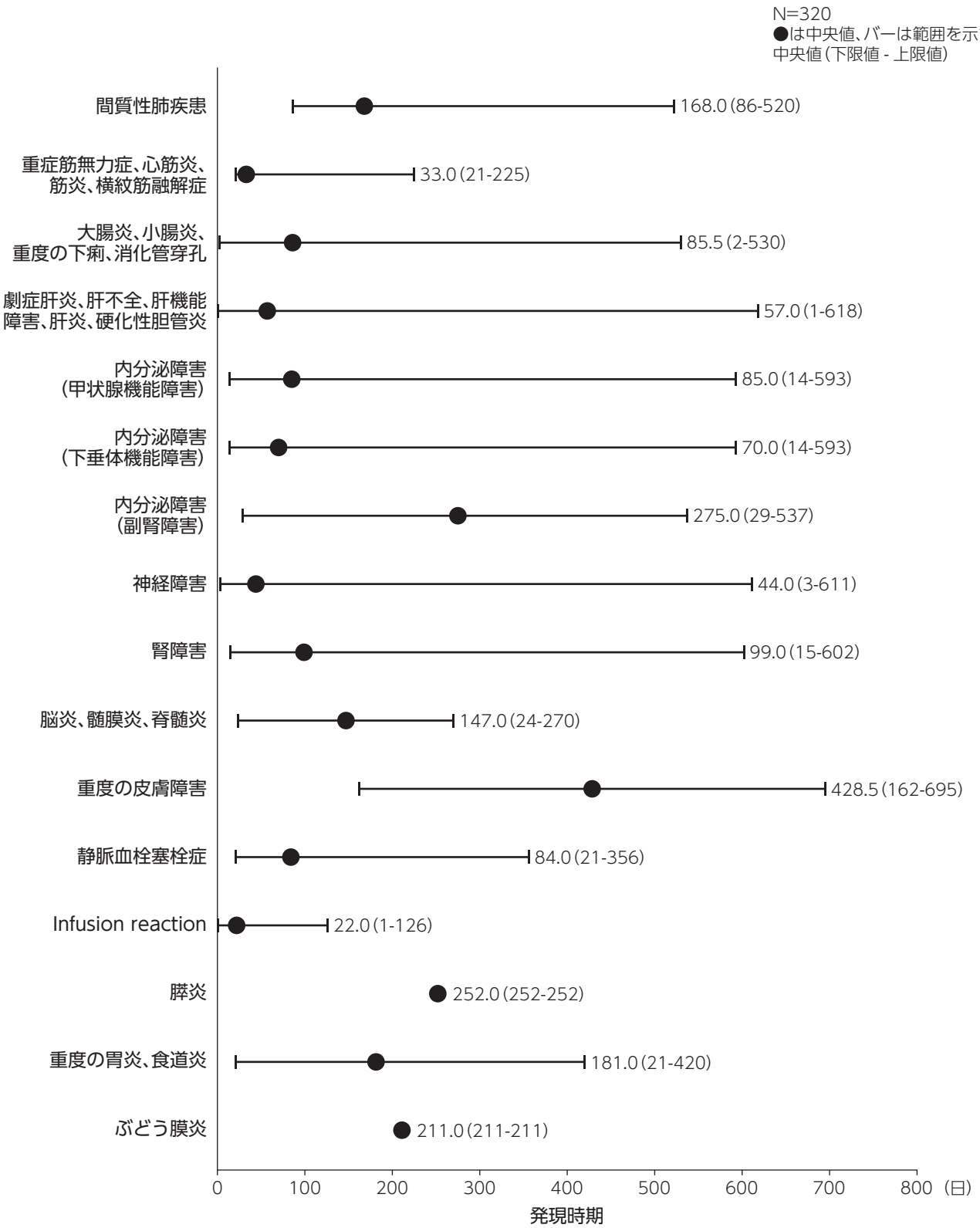
発現状況

※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



腎細胞癌(ONO-4538-81/CA2099ER試験)において発現した副作用を集計している。

発現時期



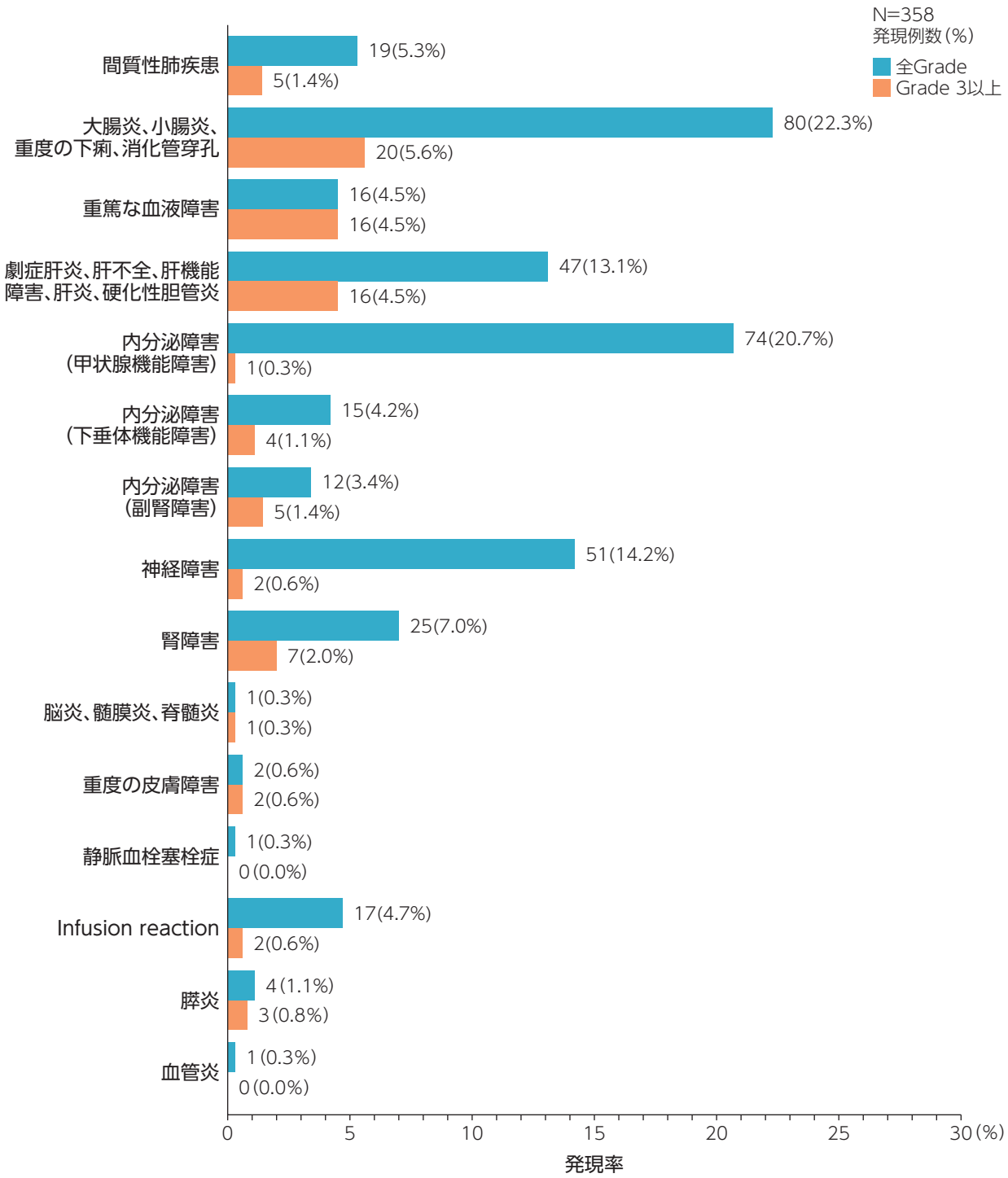
腎細胞癌（ONO-4538-81/CA2099ER試験）において発現した副作用を集計している。

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド（オプジーボ単剤療法版）等をご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427

オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況

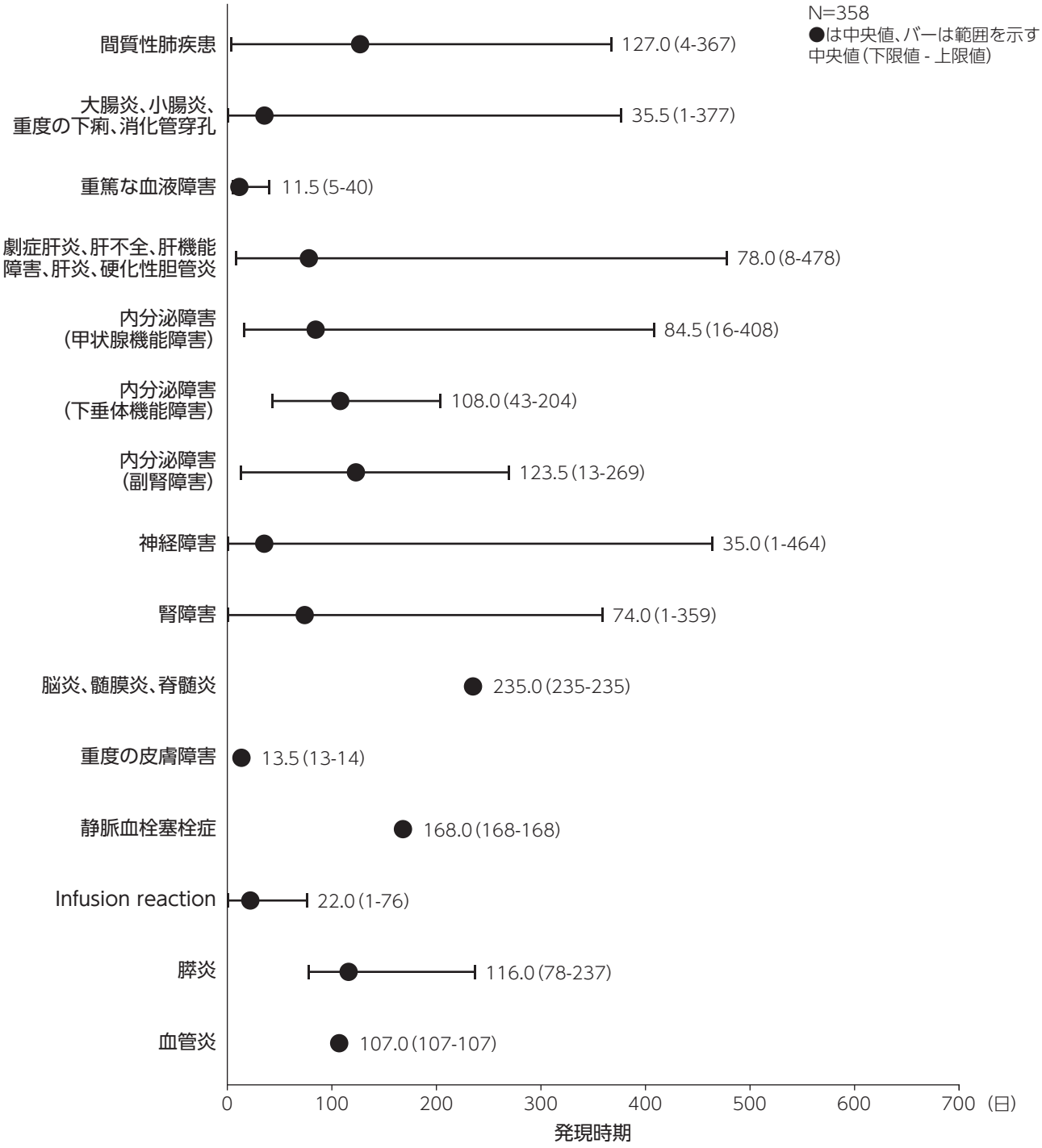
発現状況

※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



非小細胞肺癌(ONO-4538-77/CA2099LA試験)において発現した副作用を集計している。

発現時期



非小細胞肺癌（ONO-4538-77/CA2099LA試験）において発現した副作用を集計している。

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、下記URL掲載の適正使用ガイド（オプジーボ単剤療法版）等をご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、P.41～43及び下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430

ヤーボイ単独療法における注意すべき副作用の発現状況

●大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢

・発現状況 [1,2]

国内第Ⅱ相試験（CA184396試験）20例及び海外第Ⅲ相試験（MDX010-20試験）のヤーボイ単独群131例の合計151例（以下、併合データ）で、下痢は37例（24.5%）、大腸炎は10例（6.6%）にみられ、Grade 3以上はそれぞれ6例（4.0%）、7例（4.6%）でした。

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、腸管穿孔は2例（0.5%）、大腸穿孔は2例（0.5%）、消化管穿孔は1例（0.3%）にみられ、いずれもGrade 3以上であり、腸管穿孔の1例、消化管穿孔の1例はGrade 5でした。

・発現時期 / 回復時期 [1]

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 3以上の下痢、大腸炎等の発現は、ヤーボイ投与開始の5～13週（中央値：8週）にみられ、症状発現から4日から22週（中央値：4週）で回復しました。

なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●肝不全、肝機能障害

・発現状況 [1,2]

併合データで、肝不全は1例（0.7%）、ALT増加は5例（3.3%）、AST増加は4例（2.6%）にみられ、Grade 3以上はそれぞれ1例（0.7%）であり、肝不全の1例はGrade 5でした。

・発現時期 / 回復時期 [1]

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の肝障害の発現は、ヤーボイ投与開始の3週から9週にみられ、発現から5日から2週程度で回復しました。

なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●重度の皮膚障害

・発現状況 [1,2]

併合データで、そう痒症は33例（21.9%）、発疹は30例（19.9%）、紅斑は7例（4.6%）、脱毛症は3例（2.0%）、ざ瘡様皮膚炎は1例（0.7%）、皮膚乾燥は1例（0.7%）にみられ、いずれもGrade 3以上は認められませんでした。

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 4のTENが1例（0.3%）認められました。CA184396試験では、重度の皮膚障害は認められませんでしたが、投与終了後90日超にGrade 1の尋常性白斑1例が認められました。

また、国内市販後において、重篤な類天疱瘡が2例（2018年2月28日時点）報告されています。

・発現時期 / 回復時期 [1]

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の皮膚障害の発現はヤーボイ投与開始の6日から16週（中央値：3週）にみられ、症状発現から4日から29週（中央値：5週）で回復しました。

なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

GradeはCTCAE v3.0に基づく
*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相（MDX010-20）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
2) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相（CA184396）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

●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

・発現状況 [1,2]

併合データで、下垂体機能低下症は3例(2.0%)、下垂体炎、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全はそれぞれ2例(1.3%)にみられ、Grade 3以上は下垂体機能低下症及び下垂体炎がそれぞれ2例(1.3%)でした。

下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全は、CA184396試験では認められませんでしたが、投与終了後90日超にGrade 2の下垂体機能低下症1例、Grade 1の甲状腺機能低下症1例が認められました。

・発現時期 [1]

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎機能不全の発現はヤーボイ投与開始の7週から20週にみられ、免疫抑制療法やホルモン補充療法で対処が可能でした。

なお、ヤーボイの投与が終了した数週あるいは数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●末梢神経障害

・発現状況 [1]

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 5のギラン・バレー症候群が1例(0.3%)に認められました。

●腎障害

・発現状況 [1,2]

併合データで、腎不全は2例(1.3%)、血中クレアチニン増加は1例(0.7%)にみられ、Grade 3以上は腎不全の2例(1.3%)であり、腎不全の1例(0.7%)はGrade 5でした。

●間質性肺疾患

・発現状況 [1,2]

間質性肺疾患は、MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 5の急性呼吸窮迫症候群が1例(0.3%)、Grade 3の肺臓炎が1例(0.3%)に認められました。

●筋炎

・発現状況 [1,2]

併合データで筋炎は認められませんでしたが、国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

●心筋炎

・発現状況 [1,2]

併合データで心筋炎は認められませんでしたが、これら以外の臨床試験や国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

● Infusion reaction

・発現状況 [1,2]

併合データで過敏症、注入に伴う反応がそれぞれ1例(0.7%)にみられ、いずれもGrade 1でした。

・発現時期 [3]

一般に、薬剤の投与開始直後から10分以内に生じることが多く、通常30分以内に症状があらわれることが多いとされます。

GradeはCTCAE v3.0に基づく
*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー、平成20年3月(令和元年9月改定)

●ぶどう膜炎

・発現状況 [1,2]

併合データで、ぶどう膜炎は2例(1.3%)にみられ、Grade 3以上は認められませんでした。

●脳炎、髄膜炎、脊髄炎

・発現状況 [1,2]

脳炎：併合データで脳炎は認められませんでしたが、国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

髄膜炎：併合データで、羞明が1例(0.7%)にみられ、Grade 3以上は認められませんでした。

脊髄炎：併合データで脊髄炎は認められませんでしたが、海外の市販後で報告されています(頻度不明)。

●腫瘍崩壊症候群

・発現状況 [1,2]

併合データで、Grade 4の腫瘍崩壊症候群が1例(0.7%)に認められました。

●血管炎

・発現状況 [1,2]

併合データで血管炎は認められませんでしたが、国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

●血球貪食性リンパ組織球症

・発現状況 [1,2]

併合データで血球貪食性リンパ組織球症は認められませんでしたが、国内の市販後で報告されています(頻度不明)。

●重度の食道炎

・発現状況 [1,2]

併合データで食道炎は認められませんでしたが、国内の市販後で報告されています(頻度不明)。

GradeはCTCAE v3.0に基づく

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

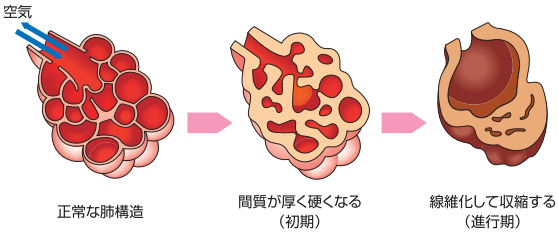
主な副作用とその対策—特に注意を要する副作用

1 間質性肺疾患

●間質性肺疾患(急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎等)があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
●息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労、発熱、肺音の異常(捻髪音)等の臨床症状の確認及び胸部X線検査の実施、SpO_2のモニタリング等、観察を十分に行ってください。
●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し、必要に応じて呼吸器専門医と連携してください。
●間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

間質性肺炎とは[1-3)]

薬剤性肺障害で最も頻度が高いのが間質性肺炎です。一般的に薬剤性肺障害の発症機序は、ほとんどが不明であり、基本的には細胞障害性薬剤によるⅡ型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性及び免疫系細胞の活性化の機序が考えられています。臨床病型には、急性間質性肺炎/びまん性肺胞傷害パターンや特発性器質化肺炎/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎パターン等いくつかのパターンがありますが、オプジーボ、ヤーボイ投与後に発現する間質性肺炎のパターンについては、データの集積が不十分なため不明です。



抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック、2007年、株式会社医科学出版社

間質性肺炎は、肺の間質に特異的に炎症が起こり、血液に酸素が取り込めず低酸素血症となり呼吸苦となります。また、進行しコラーゲン線維等の結合組織が増加して間質が厚く硬くなり(**図**)、広範囲に炎症や線維化が進むと、呼吸不全となり死に至ることがあります。

薬剤性肺障害のリスク因子としては、一般に高齢、既存の肺病変(特に間質性肺炎、肺線維症)の存在、低肺機能、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍剤の多剤併用療法、腎障害等が挙げられます。

memo

間質性肺疾患
ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)において、PT(基本語)の間質性肺疾患のLLT(下層語)として、間質性肺疾患、間質性肺炎、間質性肺臓炎、間質性肺線維症、びまん性間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎、急性びまん性浸潤性肺疾患、呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患、RB-ILD、慢性間質性肺炎、間質性肺炎増悪、濾胞性細気管支炎がある。
ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver 19.0より

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、株式会社メディカルレビュー社
2) 抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック、2007年、株式会社医科学出版社
3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎、平成18年11月(令和元年9月改定)

●主な自覚症状

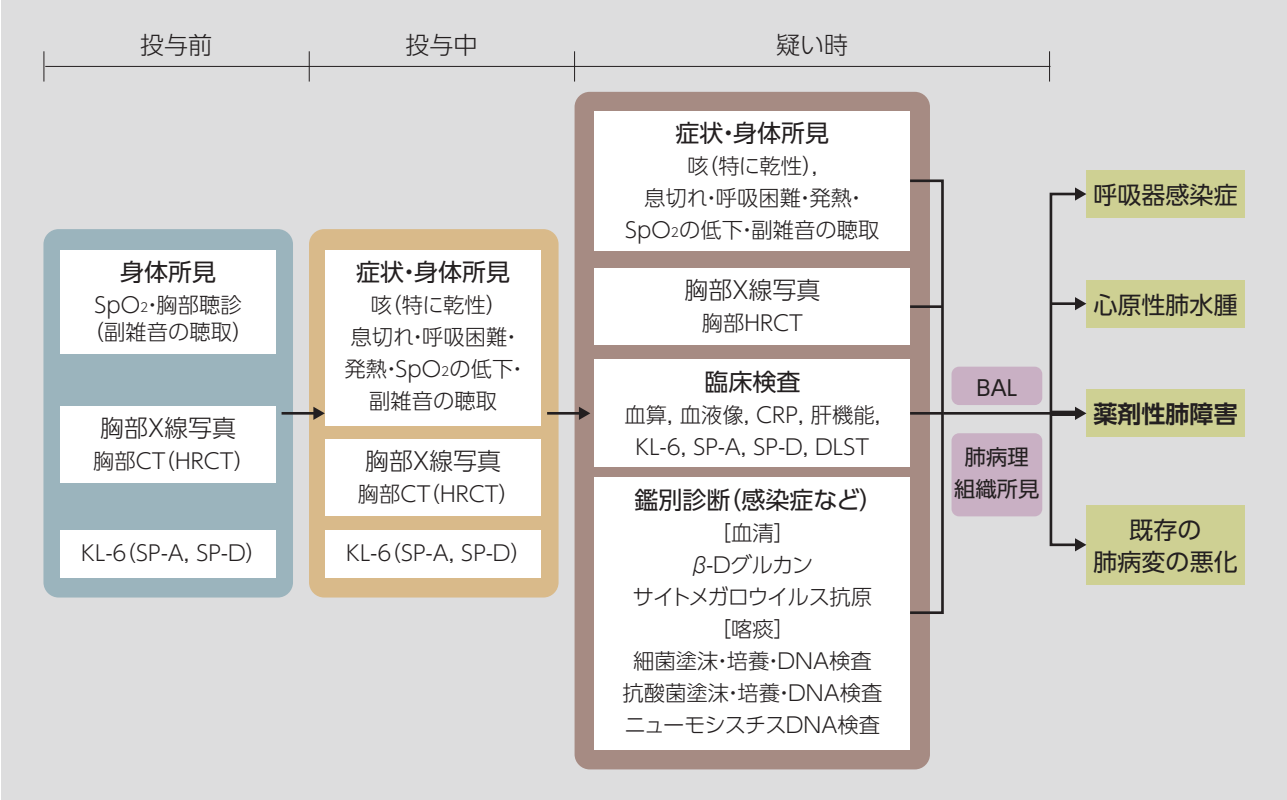
発熱、乾性咳嗽、呼吸苦、息切れ

●診断

自覚症状や、SpO_2のモニタリングは薬剤性肺障害を診断する過程で重要となります。呼吸器症状としては、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛（胸膜炎、胸水貯留）、喘鳴（気道病変）、血痰（肺胞出血）があります。また、呼吸器感染症や肺水腫との鑑別には特に注意が必要です[1)]。

> 投与開始後は、早期発見のため定期的な胸部画像検査と血清マーカーやSpO_2のモニタリング等を実施し、臨床所見及び自覚症状の発現にご注意ください。異常が認められた場合は、呼吸器専門医に直ちにご相談ください。また、呼吸困難、咳嗽、発熱等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対しご指導ください。

薬剤性肺障害の診断フロー[1)]



日本呼吸器学会、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、株式会社メディカルレビュー社

●対処法

必要に応じて呼吸器専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.169）を参考に適切な処置を行ってください。

1）日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、株式会社メディカルレビュー社

●発症リスク因子

オプジーボの単剤療法における切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の特定使用成績調査（全例調査）での多変量解析の結果、患者背景要因のうち、「間質性肺疾患（以下、ILD）の病歴」、「胸部画像検査（CT）の異常所見」及び「喫煙歴」が本剤によるILDの発症リスク因子であることが示唆されました。

・オプジーボの単剤療法における切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の特定使用成績調査（全例調査）の最終報告でのILDの発現状況

安全性解析対象症例3,606例のうち、ILDは9.57%（345/3,606例）に認められ、Grade 3以上の発現割合は3.94%（142/3,606例）でした。

・ILD の発症リスク因子

安全性解析対象症例3,606例を対象に、ILDの発症リスク因子について多変量解析を実施した結果は以下の通りでした。

多変量解析結果

説明変数	比較	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間
胸部画像検査（CT）の異常所見	有 vs 無	1.35	[1.01, 1.80]
病歴:ILD	有 vs 無	2.60	[1.84, 3.67]
喫煙歴	喫煙者 vs 非喫煙者	1.47	[1.01, 2.15]
性別	男性 vs 女性	1.03	[0.74, 1.45]
病歴:肺気腫・COPD	有 vs 無	1.33	[0.98, 1.80]
過去の非小細胞肺癌に対する治療（手術）	有 vs 無	1.12	[0.88, 1.43]

Fine and GrayによるSubdistribution Hazardモデルを使用

<参考>

リスク因子解析について

患者背景要因のうち、データ欠測の割合が10%未満であり、かつ、特に臨床的に意義があると考えられる17項目をILD発症のリスク因子候補と設定しました。この17項目の単変量解析の結果を次ページに示します。

このうち、単変量解析の結果でのハザード比（>2又は<0.5を目安）及び臨床的な観点から「病歴:ILD」及び「胸部画像検査（CT）の異常所見」の2項目をリスク因子とし、これらリスク因子と、それ以外の15項目のリスク因子候補を1項目ずつ説明変数とした計3変数での多変量解析を15通り実施した結果、「性別」、「喫煙歴」、「病歴:肺気腫・COPD」、「過去の非小細胞肺癌に対する治療（手術）」のハザード比の信頼区間が1を跨がなかったことから、これら4項目に「病歴:ILD」及び「胸部画像検査（CT）の異常所見」の2項目を加えた6項目を説明変数として多変量解析を実施しました。

単変量解析結果

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患発現症例数(%)	リスク因子の分類間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間
性別	男性	2,595	276(10.64)	男性 vs 女性	1.59	[1.22, 2.07]
	女性	1,011	69(6.82)			
年齢	75歳未満	2,949	275(9.33)	75歳以上 vs 75歳未満	1.16	[0.89, 1.51]
	75歳以上	657	70(10.65)			
PS	0～1	2,796	281(10.05)	2～4 vs 0～1	0.80	[0.61, 1.05]
	2～4	809	64(7.91)			
喫煙歴	喫煙者	2,661	285(10.71)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.77	[1.32, 2.36]
	非喫煙者	871	54(6.20)			
病歴:ILD	無	3,384	289(8.54)	有 vs 無	3.31	[2.47, 4.44]
	有	222	56(25.23)			
病歴:肺気腫・COPD	無	3,096	268(8.66)	有 vs 無	1.80	[1.40, 2.32]
	有	510	77(15.10)			
病歴:肺感染症	無	3,472	330(9.50)	有 vs 無	1.23	[0.72, 2.10]
	有	134	15(11.19)			
病歴:自己免疫疾患	無	3,473	326(9.39)	有 vs 無	1.62	[1.02, 2.58]
	有	128	19(14.84)			
非小細胞肺癌の組織型	扁平上皮癌	1,000	123(12.30)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.67	[0.54, 0.84]
	非扁平上皮癌	2,606	222(8.52)			
転移	無	656	72(10.98)	有 vs 無	0.84	[0.65, 1.10]
	有	2,872	267(9.30)			
胸部画像検査(CT)の異常所見	無	2,652	208(7.84)	有 vs 無	2.14	[1.71, 2.68]
	有	778	124(15.94)			
遺伝子検査[1)] (*EGFR*遺伝子変異)	陽性	645	55(8.53)	陽性 vs 陰性	0.86	[0.64, 1.14]
	陰性	2,958	290(9.80)			
過去の非小細胞肺癌に対する治療(手術)	無	2,636	250(9.48)	有 vs 無	1.04	[0.82, 1.32]
	有	965	95(9.84)			
過去の非小細胞肺癌に対する治療(放射線療法)	無	2,002	168(8.39)	有 vs 無	1.35	[1.09, 1.67]
	有	1,596	177(11.09)			
治療ライン	1st	29	4(13.79)	2nd vs 3rd以降	1.16	[0.90, 1.49]
	2nd	750	79(10.53)			
	3rd以降	2,819	262(9.29)			
過去の分子標的治療薬の使用	無	2,799	291(10.40)	有 vs 無	0.63	[0.47, 0.84]
	有	807	54(6.69)			
CRP(本剤使用前)(mg/dL)	5未満	2,795	255(9.12)	5以上 vs 5未満	1.16	[0.88, 1.51]
	5以上	682	70(10.26)			

1)「検査未実施」は「陰性」として取り扱った。

オプジーボにおける切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の特定使用成績調査(全例調査)の詳細については、下記URL掲載の全例調査 特定使用成績調査結果報告書(2020年11月)をご参照ください。
https://www.opdivo.jp/system/files/2020-11/OPD_NSCLC_PMS_FB_Report.pdf

2 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

●重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、また、これらを合併したと考えられる事象が報告され、死亡に至った症例もあります。可能な限りCKと心電図は投与前に確認してください。
●重症筋無力症は、投与早期（多くは1～2回投与後）に発症し、急激な経過をとってクリーゼに至った症例も報告されています。
●筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、CKの上昇、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い、異常が認められた場合には神経内科専門医及び循環器内科専門医との連携の上、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ってください。また、必要に応じて筋電図等を実施してください。

オプジーボ　単独投与時

●重症筋無力症、筋炎：国内市販後発現例（2015年7月31日時点）

年齢、性別	有害事象名（発現時期、転帰）	重症筋無力症・筋炎に関する症状	抗体検査	CK 最高値（測定日）	処置
80歳代、女性	重症筋無力症（22日目、死亡） ミオパチー（25日目、死亡）	筋痛、筋力低下、褐色尿、易疲労性、眼瞼下垂、複視、呼吸苦、横隔膜麻痺	**抗TPO抗体：陽性**（オプジーボ投与前より） **抗AChR抗体：陽性** 抗MuSK抗体：陰性 抗Jo-1抗体：陰性 抗ARS抗体：陰性	8,729IU/L（21日目）	メチルプレドニゾロン125mg/日、大量輸液、酸素療法
80歳代、男性	筋炎（21日目） 重症筋無力症（21日目）	筋力低下、呼吸機能低下、眼も開かない	**抗AChR抗体：陽性** 抗核抗体：陰性 抗Jo-1抗体：陰性	8,000IU/L（不明）	糖液、生理食塩液、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、血液浄化療法（血漿交換、免疫吸着）
70歳代、女性	重症筋無力症（28日目、回復）	焦点が合わない、開眼のしにくさ、疲労、瞼のたれ、視力低下、眩暈	**抗AChR抗体：陽性** **抗核抗体：陽性**	654IU/L（52日目）	抗コリンエステラーゼ剤、プレドニゾロン5～10mg/日
80歳代、男性	筋力低下（37日目、回復）	呼吸苦、筋力低下、横隔膜挙上	－	2,682IU/L（36日目）	プレドニゾロン30mg/日、リハビリ
50歳代、女性	筋力低下（未回復） 血中CK増加	筋力低下、嚥下障害、呼吸困難	抗核抗体：陰性 抗Jo-1抗体：陰性	2,732IU/L（41日目）	プレドニゾロン20mg/日
70歳代、女性	筋炎（20日目、軽快）	疼痛	－	13,470IU/L（25日目）	プレドニゾロン60mg/日、リハビリ

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●心筋炎：国内市販後発現例（2016年8月26日時点）

年齢、性別	有害事象名（発現時期、転帰）	臨床症状	心電図、心エコー、心カテーテル検査所見（測定日）	検査値 最高値（測定日）	処置
80歳代、男性	心筋炎（20日目、回復） 重症筋無力症（20日目、後遺症） 筋炎（20日目、後遺症）	食欲低下、悪心、倦怠感、気分不良、呼吸困難、体動困難、意識レベル低下、冷汗	心電図：V1-2のQSパターン、V3のR波増高不良（21日目） 心エコー：前壁～中隔の中間部～心尖部の壁運動低下、左室と心尖の同期不全（21日目） 冠動脈造影：末梢病変（LCX#12末梢90%、#13末梢75%狭窄）はあるが心機能低下を来すほどの狭窄病変はなし（42日目） 心筋生検：心筋線維の軽微な肥大、核の腫大、過染性あり、間質には異常なし（42日目）	CK：9,536IU/L（32日目） CK-MB：121U/L（21日目） Troponin T：3.67ng/mL（43日目） BNP：313pg/mL（48日目）	ステロイドパルス療法、IVIg、血漿交換、免疫吸着療法
60歳代、女性	心筋炎（58日目、軽快）	感冒症状、頻脈、労作時息切れ	心電図：ST上昇、脚ブロック（58日目） 心エコー：EF20～30%、びまん性壁運動低下（58日目） 冠動脈造影：冠動脈に有意狭窄なし（58日目） 心筋生検：CD4、CD8陽性T細胞の浸潤を伴う心筋細胞の変性・壊死（58日目）	CK：728IU/L（58日目） CK-MB：48.7U/L（58日目） Troponin T：4.35ng/mL（不明） BNP：785.3pg/mL（58日目）	ステロイド2mg/kg/日

心筋炎:国内市販後発現例(2016年8月26日時点)(続き)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	心電図、心エコー、心カテーテル検査所見(測定日)	検査値 最高値(測定日)	処置
60歳代、男性	心筋炎(31日目、不明) 筋炎(31日目、未回復)	失禁、失神、悪心、体動困難	心電図:完全房室ブロック(31日目)、心室頻拍(36日目) 心エコー:不明 冠動脈造影:冠動脈に有意狭窄なし(31日目)	CK:7,154IU/L(31日目) CK-MB:156.8U/L(36日目) BNP:180.2pg/mL(31日目)	ステロイドパルス療法 ペースメーカー(恒久型)植込み
60歳代、男性	心筋炎(29日目、死亡) 重症筋無力症(29日目、後遺症)	全身倦怠感、背部痛、構語困難、意識レベル低下、眼瞼下垂、項部硬直、歩行困難	心電図:完全右脚ブロック型QRS、完全左脚ブロック型QRS(29日目) 心エコー:前壁運動低下、LV機能低下傾向、EF44%、IVC拡張、心嚢水少量、胸水(29日目) 左室造影:心尖部を中心に運動低下、下壁は非共時性(29日目) 心筋生検:心筋間及び心筋細胞の断裂、融解像を伴う多数の単核球細胞浸潤あり、間質の浮腫及び軽度の線維化あり(43日目)、心筋間及び心筋細胞に多数のCD3、CD45RO陽性T細胞あり(57日目)	CK:9,892IU/L(29日目) CK-MB:325U/L(29日目) Troponin I:39.82ng/mL(29日目)	カルペリチド持続静注、ステロイドパルス療法、βブロッカー投与、ビソプロロール4mg、血漿交換、IVIg、プレドニゾロン60mg/日、PCPS/IABP
60歳代、女性	心筋炎(41日目、軽快) 重症筋無力症(41日目、回復)	全身倦怠感、食欲不振、複視、呼吸困難、不整脈	心電図:ST上昇、心室性期外収縮、房室ブロック(44日目) 心エコー:不明 冠動脈造影:冠動脈に有意狭窄なし(44日目) 心筋生検:心筋組織にリンパ球、好中球浸潤、壊死、線維化(44日目)	CK:1,156IU/L(44日目) CK-MB:88U/L(44日目) Troponin I:18.3ng/mL(45日目)	ステロイドパルス療法、プレドニゾロン60mg/日、ペースメーカー(一時的)装着
70歳代、男性	心筋炎(26日目、軽快)	食思不振、ショック、頻脈、不整脈	心電図:ST上昇、心房細動(33日目) 心エコー:正常範囲の左室収縮機能(33日目) 冠動脈造影:正常所見(43日目) 心筋生検:心筋線維化(43日目) 胸部X線:右胸水(33日目)	Troponin I:401.2pg/mL(33日目) BNP:661.6pg/mL(36日目)	プレドニゾロン40mg/日

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●横紋筋融解症:国内市販後発現例(2016年8月26日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	抗体検査	検査値 最高値(測定日)	処置
70歳代、女性	横紋筋融解症(不明、不明) ミオパチー(不明、不明) 筋炎(28日目、軽快)	疼痛、立位・歩行困難、疲労感	抗Jo-1抗体:陰性 抗ARS抗体:陰性	CK:13,470IU/L(28日目) 血中myoglobin:6,671ng/mL(33日目) 尿中myoglobin:28,000ng/mL(28日目) 尿潜血:3+(28日目)	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日
80歳代、女性	横紋筋融解症(21日目、回復) 重症筋無力症(21日目、死亡) ミオパチー(25日目、死亡)	筋痛、筋力低下、褐色尿、易疲労性、眼瞼下垂、複視、呼吸苦、横隔膜麻痺	抗TPO抗体:陽性(オプジーボ投与前より) 抗AChR抗体:陽性 抗MuSK抗体:陰性 抗Jo-1抗体:陰性 抗ARS抗体:陰性	CK:8,729IU/L(21日目)	メチルプレドニゾロン125mg/日、大量輸液、酸素療法
50歳代、男性	横紋筋融解症(16日目、回復)	(臨床症状なし)	抗AChR抗体:陰性	CK:1,680IU/L(18日目) 血中myoglobin:1,000ng/mL(18日目)	ステロイドパルス療法、酸素療法
70歳代、女性	横紋筋融解症(29日目、回復) 筋炎(29日目、回復)	筋肉痛	抗Jo-1抗体:陰性 抗ARS抗体:陰性	CK:8,631IU/L(32日目) 尿潜血:2+(32日目)	補液、ステロイドパルス療法

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●主な自覚症状

重症筋無力症：眼瞼下垂、複視、嚥下障害、構音障害、呼吸困難
心筋炎：悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、胸痛
筋炎：筋力低下、発熱、嚥下障害、呼吸苦、発疹、筋肉痛
横紋筋融解症：筋肉痛、手足のしびれ、筋力低下、赤褐色尿

●診断

眼瞼下垂や複視、日内変動のある症状等、重症筋無力症が疑われる場合は、速やかに神経内科専門医と連携し、エドロフォニウム（テンシロン）テスト、筋電図検査、抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）や抗マスク抗体（抗MuSK抗体）等の検査を行ってください。

胸痛等の心症状、悪寒や発熱等のかぜ様症状や、嘔吐等の消化器症状等、心筋炎が疑われる場合は、循環器内科専門医と連携し、心電図や心エコー検査、血清中の心筋トロポニンT、CRP、白血球数等の検査を行ってください。

筋肉痛や四肢のしびれ等、筋炎若しくは横紋筋融解症の疑われる場合は、血中・尿中ミオグロビンやクレアチンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ等の、筋逸脱酵素の検査を行ってください。

●対処法

重症筋無力症：神経内科専門医と連携し適切な処置をご検討ください。必要に応じて、抗コリンエステラーゼ剤の投与、副腎皮質ホルモン剤の投与、免疫抑制剤の投与、血液浄化療法、免疫グロブリン療法等をご検討ください。呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管をご検討ください。副腎皮質ホルモン剤の投与時には初期増悪にご注意ください。
心筋炎：循環器内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止や副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置をご検討ください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（P.170）をご参照ください。
筋炎：神経内科専門医と連携し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置をご検討ください。
横紋筋融解症：オプジーボ、ヤーボイの投与を中止してください。神経内科専門医と連携し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってください。また、積極的に輸液等の適切な処置を行ってください。

3 大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

●大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
●オプジーボ投与例で、腸炎から穿孔、イレウスに至った症例が報告されています。
●持続する腹痛や嘔吐、下痢、排便回数の増加、血便、タール便等が認められた場合は、精密検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて消化器専門医と連携してください。
●CT所見、下部消化管の内視鏡検査等が診断に役立つ場合があります。
●ヤーボイの投与終了後から数ヵ月経過後に発現し、死亡に至った例も報告されています。
●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ってください。

オプジーボ　単独投与時

●主な国内市販後発現例（2019年2月26日時点）

年齢、性別	有害事象名（発現時期、オプジーボの投与、転帰）	症状	処置
60歳代、男性	下痢（129日目、中止、回復） 大腸炎（129日目、中止、回復） イレウス（136日目、中止後発現、回復）	食欲低下、腹痛、腹部膨満、発熱（37.6度）	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、インフリキシマブ、絶飲食、イレウス管留置
70歳代、男性	大腸炎（184日目、継続、不明） 小腸炎（216日目、中止後発現、未回復） イレウス（216日目、中止後発現、未回復）	嘔吐	イレウス管留置
60歳代、男性	小腸炎（4日目、中止、回復） 大腸炎（4日目、中止、回復）	嘔吐、水溶性下痢（10回以上）、水分摂取困難	補液、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
60歳代、男性	小腸穿孔（65日目、中止、回復） 腸閉塞（66日目、中止、回復）	腹痛	経鼻胃管、絶食、補液、アンピシリン水和物、イレウス管留置、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン
60歳代、男性	大腸炎（不明、中止、軽快） 大腸穿孔（84日目、中止、回復）	食欲低下、上腹部の圧痛	プレドニゾロン、ハルトマン手術
70歳代、男性	小腸炎（57日目、中止後発現、未回復）	腹痛（筋性防御）、悪心、嘔吐	ステロイドパルス
70歳代、男性	小腸炎（83日目、不明、軽快）	腹痛、下痢	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
60歳代、男性	小腸穿孔（17日目、休薬、軽快）	腹痛	小腸ストマ造設術、ロペラミド塩酸塩、アヘンチンキ
60歳代、男性	大腸炎（不明、中止、不明） 下部消化管穿孔（不明、中止、不明）	下痢、血便、腹痛	プレドニゾロン、インフリキシマブ、絶食、TPN、抗生剤
60歳代、男性	小腸炎（172日目、中止、回復したが後遺症あり）	水様下痢（3～4回/日）、腹痛	絶食、補液、プレドニゾロン
70歳代、男性	小腸炎（45日目、中止、死亡）	腹痛、発熱	絶食、輸液、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

発現時期は投与開始からの日数、オプジーボの投与は有害事象発現後のオプジーボの投与状況を示す。

●主な自覚症状

大腸炎：下痢、軟便、血便、黒色便、粘液便、腹痛、腹部の圧痛、発熱
小腸炎：腹痛、腹部の圧痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、発熱
消化管穿孔：腹膜刺激症状、腹痛
イレウス：悪心、嘔吐、腹部膨満感、腹痛

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、持続する腹痛、悪心、嘔吐、下痢、血便、タール便等の臨床症状に十分に注意してください。

症状が長引く場合は原因の精査のため、CT、腹部X線、内視鏡検査等の実施もご検討ください。

●対処法

必要に応じて消化器専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止や他の要因との鑑別診断を考慮の上で副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行ってください。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない大腸炎患者において、サイトメガロウイルス（CMV）感染/再活性化が認められたとの報告があるのでご留意ください。消化管穿孔を認めた場合は、必要に応じて外科手術等をご検討ください。イレウスを認めた場合は、必要に応じて絶食、胃管やイレウス管留置等をご検討ください。

下痢、大腸炎について、国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（P.171）をご参照ください。

4 1型糖尿病

●1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあります。

●投与開始前、及び投与開始後来院日ごとに必ず血糖値を測定するとともに、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、体重減少等)や糖尿病性ケトアシドーシスの症状(著しい倦怠感、悪心、嘔吐等)の有無を確認してください。

●高血糖症状を認めるか、血糖値の上昇*を認めた場合は、血糖値上昇の程度によらず、速やかに糖尿病専門医や内分泌専門医と連携してください。

*下記リコメンデーションでは、空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上と記載されています。

●1型糖尿病が疑われた場合、投与の中止、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行ってください。

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)」参照

オプジーボ 単独投与時

●国内市販後発現例(2016年1月27日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、オプジーボの投与、転帰)	臨床検査値		診断時前後の症例経過及び処置
50歳代、女性	1型糖尿病 (16回目投与19日後、休薬後再開、未回復)	16回目 投与19日後	血糖：580mg/dL HbA1c：7.0% 血中C-ペプチド：1.0ng/mL 尿ケトン：+ 抗GAD抗体：1.3以下 抗IAA抗体：0.4以下	16回目投与19日後のオプジーボ投与前、採血にて高血糖を認め、緊急入院となった。自覚症状はなし。急激な血糖上昇及びケトーシスが認められHbA1cも比較的低値であるが、CPR及び膵酵素の値から劇症1型糖尿病の診断には至らなかった。食事療法及びインスリン強化療法を開始し、その後は経過良好であった。内因性インスリン分泌が枯渇していたため、1型糖尿病と診断された。
70歳代、女性	糖尿病性ケトアシドーシス (6回目投与16日後、中止、軽快) 劇症1型糖尿病 (6回目投与16日後、中止、未回復)	6回目 投与16日後 6回目 投与18日後	血糖：571mg/dL HbA1c：8.0% 尿ケトン：3+ 尿糖：4+ 血液ガス[pH：7.1、BE：-22.8mmol/L] 血中C-ペプチド：検出限界以下 抗GAD抗体：陰性 抗IAA抗体：陰性	6回目のオプジーボ投与後、食欲低下、倦怠感が認められた。血糖値は正常。6回目投与7日後、食欲低下、口渇、倦怠感、悪心、嘔吐が認められた。 6回目投与16日後、口渇感、悪心、嘔吐、倦怠感が増悪し、患者の夫(インスリン治療中)の通院先へ救急搬送され、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。インスリン持続投与及び補液処置を開始した。インスリン分泌能は枯渇しており、入院後の検査で診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。 6回目投与17日後、アシドーシスは改善した。
60歳代、女性	劇症1型糖尿病 (5回目投与36日後、継続、未回復)	5回目 投与36日後 5回目 投与41日後	血糖：450mg/dL HbA1c(NGSP)：5.8% 血中C-ペプチド：0.7ng/mL 尿ケトン：2+ 尿糖：4+ 血液ガス[pH、BEともに正常] 血中総ケトン体：334μmol/L 3-ヒドロキシ酪酸：233μmol/L アセト酢酸：101μmol/L 抗GAD抗体：陰性	5回目のオプジーボ投与後、頸椎に対する放射線治療のため、オプジーボによる治療を一時中断した。 5回目投与21日後、放射線治療を実施した。 5回目投与36日後、放射線治療後の外来受診にて高血糖が認められた。自覚症状はなし。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断され、入院した。電解質の問題はなく補正の必要はなかったため補液はせず、インスリンも定期の皮下注射で翌日より開始とした。 5回目投与37日後、インスリン投与を開始し、血糖コントロールしている。
年齢不明、女性	1型糖尿病(不明) 糖尿病性ケトアシドーシス(不明)	不明		全身倦怠感及び体重減少があった。1型糖尿病発症を認めた。 糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため緊急入院した。
60歳代、女性	1型糖尿病 (6回目投与当日、継続、未回復) 劇症1型糖尿病 (6回目投与3日後、継続、未回復)	6回目 投与3日後 6回目 投与11日後	血糖：531mg/dL HbA1c：7.6% 尿ケトン：3+ 血液ガス[pH：7.144] 血中C-ペプチド：0.06ng/mL 抗GAD抗体：陰性	6回目のオプジーボ投与後、食欲低下、高血糖及びブドウ糖不耐性が認められ入院した。 6回目投与3日後、ふらつき、悪心及び高血糖が認められたため救急受診した。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。インスリン投与を開始した。 6回目投与8日後、症状は消失し、高血糖は軽快した。
60歳代、女性	1型糖尿病 (9回目投与当日、継続、未回復)	9回目 投与当日 9回目 投与3日後	血糖：539mg/dL HbA1c：6.6% 血中C-ペプチド：0.25ng/mL 尿中C-ペプチド：7μg/日 尿糖：3+ 抗GAD抗体：0.3 未満	9回目のオプジーボ投与後、高血糖が認められ入院した。自覚症状はなし。 補液とインスリン治療を行った。1型糖尿病が疑われた。
年齢不明、女性	糖尿病性ケトアシドーシス (162日目、中止、軽快)	不明		オプジーボ投与開始162日目：糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため救急科に入院した。

1型糖尿病について

1型糖尿病では、インスリン産生細胞である膵β細胞の破壊により、インスリンの絶対的な欠乏をきたし高血糖となります。1型糖尿病は、発症・進行形式によって劇症、急性発症、緩徐進行の3つのサブタイプに分類されます。

劇症1型糖尿病は、ケトアシドーシスを伴って数日の単位で非常に急激に進行すること、また、インスリンの枯渇により急激に高血糖となるため発症時のHbA1cはあまり上昇していないこと、糖尿病関連自己抗体が原則として陰性であること等が特徴です。

●主な自覚症状

糖尿病：倦怠感、体重減少、口渇、多飲、多尿

糖尿病性ケトアシドーシス：意識障害、思考散乱、深大な呼吸（クスマウル呼吸）、手足の振戦、判断力の低下

●診断

オプジーボの投与中及び投与後は、口渇、悪心、嘔吐等の臨床症状や、血糖値の上昇に十分に注意してください。自覚症状がなく、血糖値測定にて発覚した患者もあります。1型糖尿病が疑われる場合は、速やかにインスリン治療を開始の上、血清Cペプチドや、抗GAD（グルタミン酸脱炭酸酵素）抗体等の膵島関連自己抗体検査、尿ケトン体検査等の実施もご検討ください。

劇症1型糖尿病診断基準[1]	参考所見[2]
下記1～3の全ての項目を満たすものを「劇症1型糖尿病」と診断する。 1.糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める） 2.初診時の（随時）血糖値≧288mg/dLかつHbA1c値<8.7%※ ※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。 3.発症時の尿中Cペプチド<10μg/日又は空腹時血中Cペプチド<0.3ng/mL、かつグルカゴン負荷後（又は食後2時間）血中Cペプチド<0.5ng/mL	A）原則としてGAD抗体等の膵島関連自己抗体は陰性である。 B）ケトーシスと判断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。 C）約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1等）が上昇している。 D）約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱、咽頭痛等）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐等）を認める。 E）妊娠に関連して発症することがある。 F）HLA *DRB1*04:05-DQB1*04:01*との関連が明らかにされている。 注）診断基準の第2項目と参考所見Fが変更（追加）になっています。詳しくは糖尿病55:815-820, 2012をご参照ください。

表1　劇症1型糖尿病の診断基準

●対処法

糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、1型糖尿病（インスリン依存状態）の治療（P.172）を参考に当日から治療（インスリン製剤の投与等の適切な処置）を行ってください。

糖尿病性ケトアシドーシスがある場合は、輸液や電解質補充、速効型インスリン持続静注等の適切な処置を行ってください。

他の副作用のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は、血糖値を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。また、オプジーボによる1型糖尿病に対して副腎皮質ホルモン剤の治療効果があるというエビデンスはなく、1型糖尿病の重症化予防に対しては現時点で推奨されていません。

1）日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、p.21、2022年、株式会社文光堂より改変
2）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.

5 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症)

●免疫性血小板減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症等の重篤な血液障害があらわれることがあります。

●観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血液内科専門医と連携し、投与を中止し適切な処置を行ってください。

●オプジーボとカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(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(15.8%*)があらわれることがあります。

*発現頻度はONO-4538-52試験から集計

●投与中は、必要に応じて血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

オプジーボ 単独投与時

●免疫性血小板減少症:国内市販後発現例(2016年8月19日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見	血小板数最低値(測定日)	処置
70歳代、女性	免疫性血小板減少性紫斑病(46日目、回復)	紫斑(下肢)、点状出血性皮疹(両下肢)、口腔粘膜出血、歯肉出血、消化管出血、下血	骨髄検査:正常 抗血小板抗体:陽性 PA−IgG:陽性 便中ヘリコバクターピロリ検査:陰性	1,000/μL(49日目)	メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、免疫グロブリン大量療法、ロミプロスチム、血小板輸血
60歳代、女性	免疫性血小板減少性紫斑病(307日目、未回復)	紫斑(下肢)、口腔出血	抗血小板抗体:不明 PA−IgG:陽性	7,000/μL(327日目)	ベタメタゾン、血小板輸血
80歳代、女性	免疫性血小板減少性紫斑病(29日目、死亡)	紫斑(両下肢)、鼻出血、肺胞出血	抗血小板抗体:不明 PA−IgG:陽性	1,000/μL(32日目)	プレドニゾロン、ステロイドパルス、ロミプロスチム、血小板輸血、赤血球濃厚液、免疫グロブリン大量療法
50歳代、男性	血小板数減少(11日目、未回復)	鼻出血	抗血小板抗体:陰性 PA−IgG:陽性	18,000/μL(78日目)	血小板輸血
50歳代、男性	血小板数減少(19日目、不明)	鼻出血	抗血小板抗体:陽性 PA−IgG:不明	17,000/μL(28日目)	ステロイド大量投与

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●溶血性貧血:主な国内市販後発現例(2018年10月23日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見(測定日)	処置
60歳代、男性	自己免疫性溶血性貧血(4日目、回復)	39度の発熱	Hb:2.7g/dL(4日目) ハプトグロビン:141mg/dL(4日目) 網赤血球数増加(4日目) 直接クームス試験:陰性(4日目) 間接クームス試験:陽性(4日目)	メチルプレドニゾロン、ステロイドパルス、プレドニゾロン、カルボプラチン、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤
70歳代、女性	自己免疫性溶血性貧血(71日目、軽快) 自己免疫性溶血性貧血(288日目、軽快)	重度貧血	Hb:4.1g/dL(77日目) ハプトグロビン<検出限界(78日目) 間接ビリルビン、LDH:増加(78日目) 直接クームス試験:強陽性(IgG抗体)(78日目) 間接クームス試験:陽性(78日目)	プレドニゾロン、輸血
80歳代、女性	溶血性貧血(40日目、回復)	視力低下、聴力低下、倦怠感、血尿、便潜血、黄疸	AST:193IU/L(40日目) T-Bil:3.2mg/dL(40日目) Hb:8.0g/dL(40日目) LDH:2,260IU/L(40日目) BUN:32mg/dL(40日目) Cr:0.82mg/dL(40日目) WBC:0.649万/μL(40日目) RBC:270万/μL(40日目) PLT:16.2万/μL(40日目) Ht:23.8%(40日目) 尿中ウロビリン体:normal(40日目) ハプトグロビン:25.0mg/dL(40日目) クームス試験:陰性(40日目)	プレドニゾロン
70歳代、男性	自己免疫性溶血性貧血(301日目、軽快)	黄疸	病理診断:bone marrow(308日目) biopsy:erythropoiesis(308日目) 所見:hyperplastic marrow、特染にて骨髄球の減少と赤芽球の過形成が顕著、巨核球の形態異常なし(308日目) 直接クームス試験(DAT判定:陽性、IgG:1、C3bd:0、生食:0)(316日目) 間接クームス試験(間接クームス法:陽性、クームス1:2、クームス2:2、クームス3:2、クームスDiego:2)(316日目)	プレドニゾロン

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●無顆粒球症:主な国内市販後発現例(2018年10月23日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	好中球数最低値(測定日)	処置
70歳代、男性	無顆粒球症(15日目、回復)	なし	0/μL(15日目)	セフェピム塩酸塩、G-CSF、メチルプレドニゾロン、ステロイドパルス、プレドニゾロン、抗菌剤
60歳代、男性	好中球減少(無顆粒球症)(21日目、回復)	なし	60/μL(不明)	G-CSF、メチルプレドニゾロン、ステロイドパルス
60歳代、男性	無顆粒球症(21日目、回復)	Infusion reaction(発熱)、夜間せん妄	100/μL(21日目)	なし
60歳代、男性	好中球数減少(582日目、回復)	不明	400/μL(582日目) 200/μL(614日目)	G-CSF、プレドニゾロン
70歳代、男性	無顆粒球症(12日目、回復)	不明	0/μL(12日目)	メロペネム水和物、G-CSF

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●汎血球減少症:主な国内市販後発現例(2025年5月6日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見(測定日)	処置
60歳代、女性	汎血球減少症(68日目、回復)	貧血、39度の発熱、口腔粘膜障害	WBC:970/μL(68日目) PLT:0.4万/μL(68日目) Hb:7.9g/dL(68日目) WBC:520/μL(70日目) PLT:3.5万/μL(70日目) Hb:7.1g/dL(70日目)	血小板輸血、赤血球輸血、フィルグラスチム、アズレンスルホン酸ナトリウム、メチルプレドニゾロン
50歳代、男性	汎血球減少症(52日目、不明)	38度台の発熱	好中球数:727/μL(59日目) PLT:1.9万/μL(59日目) 骨髄生検:重度低形成性骨髄(63日目) WBC:1700/μL(71日目) 好中球数:34/μL(71日目) PLT:2.9万/μL(71日目) Hb:6.8g/dL(71日目)	フィルグラスチム、ステロイドミニパルス、プレドニゾロン、血小板輸血、赤血球輸血、免疫グロブリン
50歳代、男性	汎血球減少症(85日目、軽快)	血尿	WBC:3330/μL(85日目) PLT:15.8万/μL(85日目) Hb:10.1g/dL(85日目) WBC:1640/μL(134日目) PLT:6.6万/μL(134日目) Hb:6.0g/dL(134日目)	G-CSF、輸血
80歳代、女性*	再生不良性貧血(106日目、軽快)	なし	WBC:3400/μL(106日目) 好中球数:1800/μL(106日目) PLT:9.2万/μL(106日目) Hb:10.1g/dL(106日目) 骨髄生検:低形成性骨髄(106日目) WBC:400/μL(124日目) 好中球数:100/μL(124日目) PLT:2.4万/μL(124日目) Hb:8.5g/dL(124日目)	プレドニゾロン、G-CSF、輸血
80歳代、男性*	汎血球減少症(7日目、回復)	なし	WBC:2300/μL(7日目) PLT:11.1万/μL(7日目) Hb:10.3g/dL(7日目) WBC:1900/μL(11日目) PLT:5.8万/μL(11日目) Hb:9.4g/dL(11日目)	なし

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。
*:イピリムマブを併用投与していた。

オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法

●発熱性好中球減少症:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-52試験)における発現頻度

副作用項目	オプジーボ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ群(273例)			対照群(275例)		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
発熱性好中球減少症	43(15.8)	41(15.0)	1(0.4)	25(9.1)	24(8.7)	0

●主な自覚症状

免疫性血小板減少症:皮下出血(点状出血又は紫斑)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血

溶血性貧血　**貧血**:息切れ、動悸、倦怠感、顔色不良、立ちくらみ

黄疸:皮膚や眼球結膜の黄疸、皮膚そう痒感、ヘモグロビン尿

脾腫:腹部や背部の疼痛や腫脹、胃の圧迫感

無顆粒球症:発熱、悪寒、咽頭痛

発熱性好中球減少症:発熱、悪寒

汎血球減少症:体幹や四肢の出血斑、歯肉出血、鼻出血、血尿、息切れ、動悸、倦怠感、顔色不良、立ちくらみ、めまい、発熱、悪寒、咽頭痛

●診断

免疫性血小板減少症：

オプジーボの投与後は、紫斑をはじめとする出血症状等の臨床症状や、血小板減少（10万/μL未満）に十分注意してください。また、凝固検査が正常であっても、出血の持続により貧血を示すことがあります。

免疫性血小板減少症が疑われる場合には、血液一般検査、末梢血液塗抹標本検査及び骨髄検査等の実施もご検討ください。特に、60歳以上の高齢者や骨髄異形成症候群等が疑われる場合には、骨髄検査の実施を積極的にご検討ください。

血小板数が5万/μL未満の症例で出血傾向が全くみられない場合や血小板凝集が陽性の場合には、EDTA依存性偽性血小板減少症が疑われます。

全身性エリテマトーデス等の膠原病やリンパ系腫瘍、HIV感染等では、免疫性血小板減少症と同様の機序で血小板減少を伴います（二次性免疫性血小板減少症）。

溶血性貧血：

貧血、また貧血による症状があらわれた場合には、血液内科専門医と連携し、血液一般検査等により溶血性貧血の一般的基準を満たすことを確認してください（**表2**）。

下記の1と2を満たし、3を除外したもの。

1	臨床所見	貧血と黄疸を認める。
2	検査所見 以下6項目のうち 4項目以上認める。	①ヘモグロビン濃度低下 ②網赤血球増加 ③血清間接ビリルビン値上昇 ④尿中・便中ウロビリン体増加 ⑤血清ハプトグロビン値低下 ⑥骨髄赤芽球増加
3	鑑別疾患	巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血（congenital dyserythropoietic anemia）、肝胆道疾患、体質性黄疸。

表2　溶血性貧血の診断基準（厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班、2022年度改訂）[1)]

溶血性貧血の診断基準を満たす症例に対しては、さらに広スペクトル抗血清による直接クームス試験を実施して、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）であるかを確認してください。なお、同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）でも陽性となることが知られているため、他の要因を除外して診断する必要があります。

無顆粒球症：

顆粒球がほぼ0あるいは500/μL以下で、基本的に赤血球数及び血小板数の減少はありません。

発熱性好中球減少症：

腋窩温で37.5℃以上の発熱があり、好中球数が500/μL未満であるか又は1,000/μL未満で48時間以内に500/μL未満になると予測される場合は、感染巣・原因菌の精査等を行ってください[2)]。

1）厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班、溶血性貧血の診断基準（2022年度改訂）より改変
2）日本臨床腫瘍学会編「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン 改訂第3版」2024 南江堂

汎血球減少症：

汎血球減少症の症状があらわれた場合には、血液内科専門医と連携し、血液一般検査等により下記の診断基準を満たすことを確認してください(**表3**)[1)]。

1	臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2	以下の3項目のうち、少なくとも二つを満たす。 ①ヘモグロビン濃度;10.0g/dL未満 ②好中球;1,500/μL未満 ③血小板;10万/μL未満
3	汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
4	以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。 1)網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。 2)骨髄穿刺所見(クロット標本を含む)は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。 3)骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。 4)血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。 5)胸腰椎体のMRIで造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。 6)発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。

表3　再生不良性貧血の診断基準(厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班、2016年度改訂)

●対処法

免疫性血小板減少症：

血液内科専門医と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。ステロイド抵抗性例にはトロンボポエチン受容体作動薬や免疫抑制剤の使用を考慮してください。なお、緊急時(重篤な出血を認める場合等)は大量免疫グロブリン投与や血小板輸血を考慮してください。

溶血性貧血：

血液検査や臨床症状から溶血性貧血が疑われた場合には、血液内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止や副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行ってください。

無顆粒球症：

オプジーボ、ヤーボイの投与を中止し、発熱がみられる場合には細菌学的検査を行い、抗菌剤を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始してください。また、血液内科専門医と連携し、必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の使用を考慮してください。

発熱性好中球減少症：

血液検査や臨床症状から発熱性好中球減少症が疑われた場合には、オプジーボの投与中止や抗菌薬投与等の適切な処置を行ってください。

汎血球減少症：

血液内科専門医と連携し、オプジーボの中止や副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、赤血球輸血、血小板輸血、抗菌薬投与及びG-CSFの使用も考慮してください。

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 再生不良性貧血(汎血球減少症)、平成19年6月(令和3年4月改定)より改変

6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

●重篤又は致死性の肝障害(肝機能値異常、肝不全等)が報告されています。
●劇症肝炎、肝不全、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあります。
●投与前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。投与終了後も定期的に肝機能検査を実施してください。
●AST、ALT及び総ビリルビンの上昇が認められた場合、他の要因(感染症、疾患の増悪等)による肝障害でないことを確認し、回復するまで肝機能検査を実施してください。
●異常が認められた場合には、他の要因(感染症、疾患の増悪等)による肝機能障害及び硬化性胆管炎の原因鑑別のための精密検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて肝臓専門医若しくは消化器専門医と連携してください。

オプジーボ 単独投与時

●肝不全:主な国内市販後発現例(2018年11月30日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰、転帰日)	臨床症状	検査所見(測定日)		処置
			投与前	発現日以降	
70歳代、男性	肝不全(4日目、死亡、13日目)	不明	PT:59.3%(11日前) PT-INR:1.28(11日前) AST:19IU/L(11日前) ALT:17IU/L(11日前) Al-P:321IU/L(11日前) γ-GTP:64IU/L(11日前) T-Bil:0.5mg/dL(11日前)	PT:20.7%(5日目) PT-INR:2.46(5日目) AST:1,061IU/L(4日目) ALT:767IU/L(4日目) Al-P:547IU/L(4日目) γ-GTP:138IU/L(4日目) T-Bil:0.7mg/dL(4日目)	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、グリチルリチン酸製剤
60歳代、男性	薬物性肝障害(17日目、死亡、20日目) 肝不全(日付不明、死亡、20日目)	悪心、嘔吐、食欲低下、黄疸	AST:80IU/L(1日前) ALT:40IU/L(1日前) Al-P:551IU/L(1日前) γ-GTP:79IU/L(1日前) T-Bil:0.7mg/dL(1日前)	AST:719IU/L(17日目) ALT:353IU/L(17日目) Al-P:950IU/L(17日目) γ-GTP:測定なし T-Bil:3.4mg/dL(17日目)	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、グリチルリチン酸製剤

発現時期、転帰日、測定日は投与開始からの日数を示す。

●硬化性胆管炎:国内市販後発現例(2017年5月22日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、オプジーボの投与、転帰)	臨床症状	検査値(測定日) 抗体検査(検査日)	腹部画像検査所見(検査日)	処置
80歳代、女性	胆管炎(53日目、中止、回復) 胆管狭窄(53日目、中止、回復) (40日目に溶血性貧血を発現)	黄疸	AST:570IU/L(53日目) ALT:482IU/L(53日目) Al-P:870IU/L(53日目) γ-GTP:418IU/L(53日目) T-Bil:6.1mg/dL(53日目) 抗核抗体:陰性(不明)	腹部CT:下部胆管の狭窄あり。胆嚢、胆管の壁肥厚なし。肝内胆管の拡張あり。胆嚢の肥大あり。(53日目)	ステント留置術
70歳代、女性	硬化性胆管炎(268日目、中止、軽快)	なし	AST:164IU/L(268日目) ALT:137IU/L(268日目) Al-P:601IU/L(268日目) γ-GTP:381IU/L(268日目) T-Bil:1.04mg/dL(268日目) IgG4:基準値内(不明)	MRCP:胆管の広範囲に不整な狭窄あり。胆管壁にびまん性肥厚あり。(274日目)	プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル
40歳代、男性	硬化性胆管炎(15日目、中止、軽快)	なし	AST:30IU/L(15日目) ALT:23IU/L(15日目) Al-P:624IU/L(15日目) γ-GTP:405IU/L(15日目) T-Bil:0.50mg/dL(15日目) IgG4:基準値内(不明)	画像診断(詳細不明):胆管内腔の狭窄あり。総胆管から肝内胆管壁の肥厚あり。(19日目)	ステロイドパルス、経口ステロイド、インフリキシマブ
60歳代、男性	胆管炎(94日目、中止、回復) 胆管狭窄(94日目、中止、回復)	発熱、腹痛	AST:83IU/L(94日目) ALT:92IU/L(94日目) Al-P:1,543IU/L(94日目) γ-GTP:460IU/L(95日目) T-Bil:0.70mg/dL(94日目) 抗核抗体:陰性(85日目) 抗ミトコンドリア抗体:<40(85日目)	腹部CT:胆嚢壁に浮腫性肥厚あり。胆嚢内や総胆管内に結石なし。(71日目) ERCP:下部胆管に5mmの狭窄。(94日目) CT:乳頭直上の膵内胆管に全周性の狭窄あり、閉塞機転。同部に比較的均一な壁肥厚あり。胆嚢壁に浮腫状の肥厚あり。総胆管に強い拡張あり。胆嚢は腫大。胆嚢管、肝内胆管の二次分枝に拡張あり。主膵管の拡張なし。胆管内に明らかな結石なし。(94日目) MRCP:乳頭直上の膵内胆管に全周性の胆管狭窄あり、閉塞機転。胆嚢壁にびまん性の浮腫性肥厚あり。総胆管に拡張あり。胆嚢管に拡張あり。主膵管に拡張なし。(94日目) 腹部エコー:胆嚢は全周性に浮腫性肥厚あり。肝内胆管は肝臓両葉に軽度の拡張あり。総胆管に拡張あり。胆嚢は腫大。胆嚢管、下部胆管に結石の疑いあり。(94日目)	禁食、補液、ENBD留置、アモキシシリン、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、ピペラシリン・タゾバクタム、バンコマイシン、セフェピム、メトロニダゾール、プレドニゾロン

硬化性胆管炎:国内市販後発現例(2017年5月22日時点)(続き)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、オプジーボの投与、転帰)	臨床症状	検査値(測定日) 抗体検査(検査日)	腹部画像検査所見(検査日)	処置
70歳代、女性	胆管炎(145日目、継続、回復)	発熱、嘔吐、腹部不快感、下痢	AST:89IU/L(不明) ALT:101IU/L(不明) Al-P:1,947IU/L(不明) γ-GTP:804IU/L(不明) T-Bil:3.80mg/dL(不明) 抗核抗体:1+(不明) IgG4:(-)(不明)	腹部CT:肝外胆管に拡張あり。(発現後、日付不明) EUS、ERCP/MRCP:閉塞性病変なし。肝外胆管のびまん性肥大あり。肝内胆管は正常。(発現後、日付不明)	点滴抗生剤、EBD、経口プレドニゾロン
50歳代、男性	胆管炎(85日目、中止、軽快)	腹痛	AST:84IU/L(85日目) ALT:107IU/L(85日目) Al-P:1,633IU/L(85日目) γ-GTP:380IU/L(85日目) T-Bil:0.20mg/dL(85日目) IgG4:1,213mg/dL(不明) IgM:40mg/dL(不明)	腹部CT:総胆管壁に肥厚あり。総胆管から肝内胆管にかけて拡張あり。総胆管下端に明らかな結石なし。(85日目) 腹部エコー:胆管壁に肥厚あり。左右肝管、総胆管に拡張あり。総胆管内に結石像なし。(88日目)	メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、アセトアミノフェン、モルヒネ塩酸塩水和物、ステロイドミニパルス、インフリキシマブ
80歳代、女性	胆管炎(140日目、中止、死亡)	嘔吐、黄疸、心窩部痛の増強	AST:492IU/L(141日目) ALT:568IU/L(141日目) Al-P:3,092IU/L(141日目) γ-GTP:649IU/L(141日目) T-Bil:1.40mg/dL(141日目) IgG4:基準値内(148日目) 抗核抗体:<40(148日目) 抗ミトコンドリア抗体:<40(148日目) MPO-ANCA:<1(148日目) PR3-ANCA:<1(148日目)	MRCP:総胆管上部、下部に部分的に平滑な狭窄あり。胆管上部に肥厚あり。胆嚢内に胆砂・胆泥のような所見あり、結石はなし。総胆管は拡張なし。肝内胆管は右後区域枝の肝門部側の描出が不良で末梢は軽度拡張あり。左葉外側区域枝に径不同あり。肝内に広範な門脈周辺浮腫あり。(147日目)	グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、輸液、絶食、ドリペネム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン
60歳代、男性	胆管炎(12日目、中止後再開、軽快) 急性胆管炎(286日目、中止後再開、軽快)	【胆管炎】 発熱、悪心 【急性胆管炎】 発熱、悪心、嘔吐	【胆管炎】 AST:919IU/L(12日目) ALT:307IU/L(12日目) Al-P:621IU/L(12日目) γ-GTP:1,370IU/L(12日目) T-Bil:2.50mg/dL(12日目) 【急性胆管炎】 AST:353IU/L(287日目) ALT:149IU/L(287日目) T-Bil:2.10mg/dL(287日目)	−	【胆管炎】 ドレナージチューブ留置、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、ガベキサートメシル酸塩 【急性胆管炎】 絶食、補液、ステント交換
80歳代、女性	胆管炎(155日目、中止、軽快)	なし	AST:241IU/L(155日目) ALT:156IU/L(155日目) Al-P:634IU/L(155日目) γ-GTP:218IU/L(155日目) T-Bil:0.70mg/dL(155日目)	腹部エコー、CT:左右肝管から総胆管、胆嚢、胆嚢管に壁肥厚あり。総胆管径は軽度拡張あり。いずれも明らかな狭窄なし。(155日目)	プレドニゾロン、ウルソデオキシコール酸
50歳代、男性	硬化性胆管炎(不明、中止、軽快)	右上腹部痛	AST:64IU/L(162日目) ALT:245IU/L(162日目) Al-P:1,328IU/L(162日目) γ-GTP:448IU/L(162日目) T-Bil:0.30mg/dL(162日目) IgG:1,050mg/dL(192日目) IgM:基準値内(192日目)	腹部エコー:総胆管から肝内胆管にかけて拡張あり。胆嚢腫大あり。(162日目) 腹部CT:肝内部、肝内胆管に浮腫性壁肥厚と胆管拡張あり。(162日目) ERCP:胆泥あり、胆石なし。(162日目) EUS:軽症膵炎あり。胆管壁に肥厚あり。胆管内腫脹あるが石はなし。(162日目) IDUS:胆管壁に肥厚あり。(162日目)	絶食、抗生剤、内視鏡的乳頭切開術、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル

発現時期、測定日、検査日は投与開始からの日数、オプジーボの投与は有害事象発現後のオプジーボの投与状況を示す。
MRCP:磁気共鳴胆膵管造影、ERCP:内視鏡的逆行性胆膵管造影、ENBD:内視鏡的経鼻胆道ドレナージ、EBD:内視鏡的胆管ドレナージ、EUS:超音波内視鏡、IDUS:管腔内超音波検査

硬化性胆管炎について[1)]

硬化性胆管炎は胆管に硬化性変化を起こし、胆道造影では胆管狭窄所見をきたし、胆汁うっ滞を示す疾患の総称です。原発性硬化性胆管炎(PSC)、IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)、及び胆管の炎症や胆管結石、胆管癌、虚血等続発する二次性硬化性胆管炎に分類されます。

診断時症状として多いのは黄疸、次いで皮膚そう痒感ですが、症状がないまま肝機能検査値異常等をきっかけに診断される症例が半数以上を占めます。血液検査ではAl-P、γ-GTPが上昇します。診断上、最も重要なのは胆道造影所見であり、数珠状所見、剪定状所見、帯状狭窄、毛羽立ち様所見、憩室様突出、胆嚢腫大等がPSCに特徴的です。

硬化性胆管炎に対する治療として高いエビデンスレベルで推奨される薬剤はありませんが、ウルソデオキシコール酸、ベザフィブラートが投与されることがあり、胆管狭窄に対しては内視鏡的胆管拡張術が行われることもあります。胆汁うっ滞により肝硬変、さらに肝不全まで進行した症例に対しては肝移植が唯一の根本的治療になります。

・オプジーボによる胆管炎

オプジーボによる胆管炎の特徴及び発症機序はまだ明らかにはなっていませんが、PSCやIgG4-SC等の従来の胆管炎とは異なる病態を示す可能性が文献から報告されています[2,3)]。オプジーボによる胆管炎の特徴として、閉塞のない局在的な肝外胆管の拡張、肝外胆管壁のびまん性肥厚、胆管酵素であるAl-Pとγ-GTPの優位な上昇、自己抗体(抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体等)とIgG4が陰性、CD8陽性T細胞の胆管への浸潤、ステロイド反応性は中程度等が文献で報告されています[2)]。また、オプジーボの市販後使用成績調査及び自発報告から報告された胆管炎症例においては、胆管画像検査で肝内外胆管の拡張や胆管壁肥厚、肝外胆管狭窄等の所見が報告されています。

●主な自覚症状

劇症肝炎・肝不全：黄疸、肝性脳症、出血傾向、腹水貯留、皮膚そう痒感
肝機能障害：全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感
肝炎：全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振
硬化性胆管炎：発熱、腹痛、黄疸、皮膚そう痒感、全身倦怠感、悪心、嘔吐

●診断[4)]

オプジーボ、ヤーボイの投与開始前は、毎回、臨床検査値(AST、ALT、Al-P、γ-GTP、総ビリルビン)を確認してください。劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が疑われる場合は、速やかに肝臓専門医、消化器専門医と連携してください。Al-P、γ-GTP上昇等、硬化性胆管炎が疑われる場合は、2次検査として腹部エコー、腹部CT、MRCP(磁気共鳴胆膵管造影)、ERCP(内視鏡的逆行性胆膵管造影)等の画像検査を実施してください。肝機能障害、硬化性胆管炎の発現が両剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行、併用薬、アルコール等)である場合と、両剤と関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

参考 ▶P.117～164 各臨床試験「検査スケジュール」

1) 厚生労働省 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、原発性硬化性胆管炎(PSC)、2017年
2) Kawakami H. et al.: Invest. New Drugs., 35: 529-536, 2017.
3) Gelsomino F. et al.: Invest. New Drugs., 36: 144-146, 2018.
4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害、平成20年4月(令和元年9月改定)

●対処法

必要に応じて肝臓専門医、消化器専門医と連携し、投与を中止するなど、以下を参照し適切な処置を行ってください。

(肝細胞癌以外の場合)

アルゴリズム(P.173)を参考に適切な処置を行ってください。

(肝細胞癌の場合)

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">ベースライン</th><th colspan="2">発現時</th><th>フォローアップ</th></tr>
<tr><th>肝機能障害の程度</th><th>対処法</th><th>対処法</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="4">基準値内</td><td rowspan="3">AST/ALT:
基準値上限の3倍超かつ5倍以下に増加
又は
総ビリルビン:
基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下に増加</td><td rowspan="3">・ベースラインに回復するまでオプジーボ・ヤーボイの投与を中止する
・肝機能モニタリングの回数を増やす
・必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を投与する</td><td>ベースラインに改善した場合:
・オプジーボ・ヤーボイ※若しくはオプジーボの投与再開を検討する
・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える
※ヤーボイは最大4回投与まで</td></tr>
<tr><td>AST/ALTが基準値上限の3倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下に改善した場合:
・少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する
・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する</td></tr>
<tr><td>3～5日の投与中止後も肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・0.5～2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤の投与を開始する
↳ステロイド療法の開始後3～5日以内で肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・追加の免疫抑制剤の使用を考慮する</td></tr>
<tr><td rowspan="4">基準値上限超</td><td rowspan="2">ベースラインのAST/ALT:
基準値上限超かつ3倍以下</td><td rowspan="2">AST/ALT:
基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加
又は
総ビリルビン:
基準値上限の3倍超に増加</td><td rowspan="2">・ベースラインに回復するまでオプジーボ・ヤーボイの投与を中止する
・肝機能モニタリングの回数を増やす
・1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤の投与を速やかに開始する</td><td>ベースラインに改善した場合:
・オプジーボ・ヤーボイ※若しくはオプジーボの投与再開を検討する
・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える
※ヤーボイは最大4回投与まで</td></tr>
<tr><td>ステロイド療法の開始後3～5日以内で肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・追加の免疫抑制剤の使用を考慮する</td></tr>
<tr><td>ベースラインのAST/ALT:
基準値上限の3倍超かつ5倍以下</td><td>AST/ALT:
基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加</td><td>AST/ALTが基準値上限の8倍超に増加した場合:
・1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤の投与を速やかに開始する</td><td>3～5日の投与中止後も肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・0.5～2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤の投与を開始する
↳ステロイド療法の開始後3～5日以内で肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・追加の免疫抑制剤の使用を考慮する</td></tr>
<tr><td>ベースライン値にかかわらず</td><td>AST/ALT:
基準値上限の10倍超に増加
又は
総ビリルビン:
基準値上限の3倍超に増加</td><td>・オプジーボ・ヤーボイの投与を中止する
・肝機能モニタリングの回数を増やす
・1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤の投与を速やかに開始する</td><td>AST/ALTが基準値上限の5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以下に改善した場合:
・少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する
・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する
ステロイド療法の開始後3～5日以内で肝機能が改善しない又は悪化した場合:
・追加の免疫抑制剤の使用を考慮する</td></tr>
</table>

治験時のアルゴリズムでは、副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合、又は副腎皮質ホルモン剤の投与開始後肝機能が悪化した場合に、免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル※1 1回1gを1日2回投与)の追加の検討が設定されていました。

なお、投与後に発現した肝機能障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

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

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●臨床試験における副作用発現状況（肝細胞癌）

化学療法未治療の切除不能な肝細胞癌患者を対象としたONO-4538-92/CA2099DW試験における肝機能障害の概要は以下の通りでした。

臨床試験における発現状況[1)]

	ONO-4538-92/CA2099DW試験	
	オプジーボ+ヤーボイ群 N=332	対照群 N=325
全副作用※1（全Grade）	278（83.7）	297（91.4）
全副作用（Grade 3以上）	137（41.3）	138（42.5）
Grade 3以上のAST増加	20（6.0）	2（0.6）
Grade 3以上のALT増加	16（4.8）	3（0.9）
Grade 3以上の血中ビリルビン増加	1（0.3）	5（1.5）
治験薬との因果関係が否定されなかった副作用による死亡※2	10（3.0）※3	3（0.9）※4

例数（%）

※1:オプジーボ+ヤーボイ群で5%以上に発現した副作用の詳細は、「3.副作用」の肝細胞癌の項をご参照ください。
※2:治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された副作用で死亡に至った症例を集計しました。
※3:肝不全2例、免疫性肝炎2例、急性肝不全1例、自己免疫性肝炎1例、自律神経失調1例、肝硬変1例、大腸炎/血液量減少性ショック1例、肝不全/自己免疫性溶血性貧血1例
※4:肝腎症候群、虚血性脳卒中、急性腎障害 各1例

臨床試験における副作用発現時期[1)]

	Day 1 ～21	Day 22 ～42	Day 43 ～63	Day 64 ～84	Day 85 ～112	Day 113 ～140	Day 141 ～168	全期間
	N=332	N=331	N=303	N=265	N=227	N=205	N=183	N=332
劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	28（8.4）	36（10.9）	23（7.6）	6（2.3）	5（2.2）	3（1.5）	1（0.5）	107（32.2）

例数（%）

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）承認時評価資料

●国内市販後発現状況

オプジーボの単剤療法における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）における安全性解析対象症例2,009例のうち、肝機能障害の発現状況は全Gradeで20.61%（414/2,009例）、Grade 3以上で5.33%（107/2,009例）でした。

肝機能障害のGrade別の副作用発現状況

副作用の種類（SOC・PT）	Grade 1-2 n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	不明 n(%)	計 n(%)
肝機能障害	**296(14.73)**	**101(5.03)**	**6(0.30)**	**11(0.55)**	**414(20.61)**
代謝及び栄養障害	2(0.10)	1(0.05)		1(0.05)	4(0.20)
低アルブミン血症	2(0.10)	1(0.05)		1(0.05)	4(0.20)
胃腸障害		1(0.05)			1(0.05)
腹水		1(0.05)			1(0.05)
肝胆道系障害	93(4.63)	44(2.19)	6(0.30)	14(0.70)	157(7.81)
急性肝不全			1(0.05)		1(0.05)
自己免疫性肝炎				1(0.05)	1(0.05)
胆汁うっ滞		1(0.05)			1(0.05)
肝不全			2(0.10)		2(0.10)
肝機能異常	82(4.08)	33(1.64)	3(0.15)	8(0.40)	126(6.27)
脂肪肝	1(0.05)				1(0.05)
肝腫大				1(0.05)	1(0.05)
高ビリルビン血症	2(0.10)				2(0.10)
肝障害	6(0.30)	6(0.30)		4(0.20)	16(0.80)
肝胆道系疾患	2(0.10)				2(0.10)
薬物性肝障害	1(0.05)	5(0.25)		1(0.05)	7(0.35)
臨床検査	212(10.55)	58(2.89)		3(0.15)	273(13.59)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	112(5.57)	25(1.24)		3(0.15)	140(6.97)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	141(7.02)	28(1.39)		2(0.10)	171(8.51)
抱合ビリルビン増加	1(0.05)	1(0.05)			2(0.10)
血中ビリルビン増加	12(0.60)	6(0.30)		1(0.05)	19(0.95)
血中コリンエステラーゼ減少		1(0.05)			1(0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常		1(0.05)			1(0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	84(4.18)	25(1.24)		1(0.05)	110(5.48)
肝機能検査異常	4(0.20)				4(0.20)
トランスアミナーゼ上昇		1(0.05)			1(0.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	103(5.13)	18(0.90)			121(6.02)
肝酵素上昇	5(0.25)	4(0.20)			9(0.45)
尿中ウロビリノーゲン増加	2(0.10)				2(0.10)
尿中ビリルビン陽性	2(0.10)				2(0.10)
肝機能検査値上昇				1(0.05)	1(0.05)

副作用の種類はMedDRA/J Ver. 23.0を用いて分類し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）で表示した。
同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計した。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）の詳細については、下記URL掲載の全例調査 使用成績調査結果報告書（2021年9月）をご参照ください。
https://www.opdivo.jp/system/files/2021-09/OPD_MEL_PMS_FB_Report.pdf

7 内分泌障害（甲状腺機能障害）

●甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症等の甲状腺機能障害があらわれることがあります。
●投与開始前及び投与期間中は、定期的なTSH、FT3、FT4等の測定を実施し、異常が認められた場合には、必要に応じて内分泌専門医と連携するなどし、適切な処置を行ってください。
●ヤーボイの投与終了後から数ヵ月経過後に発現した例も報告されています。投与終了後も定期的に甲状腺機能検査を実施してください。
●副腎機能低下（不全）を併発する場合がありますので、必要に応じて一般的な血液検査に加えACTH、コルチゾールの測定等を実施してください。

●主な自覚症状

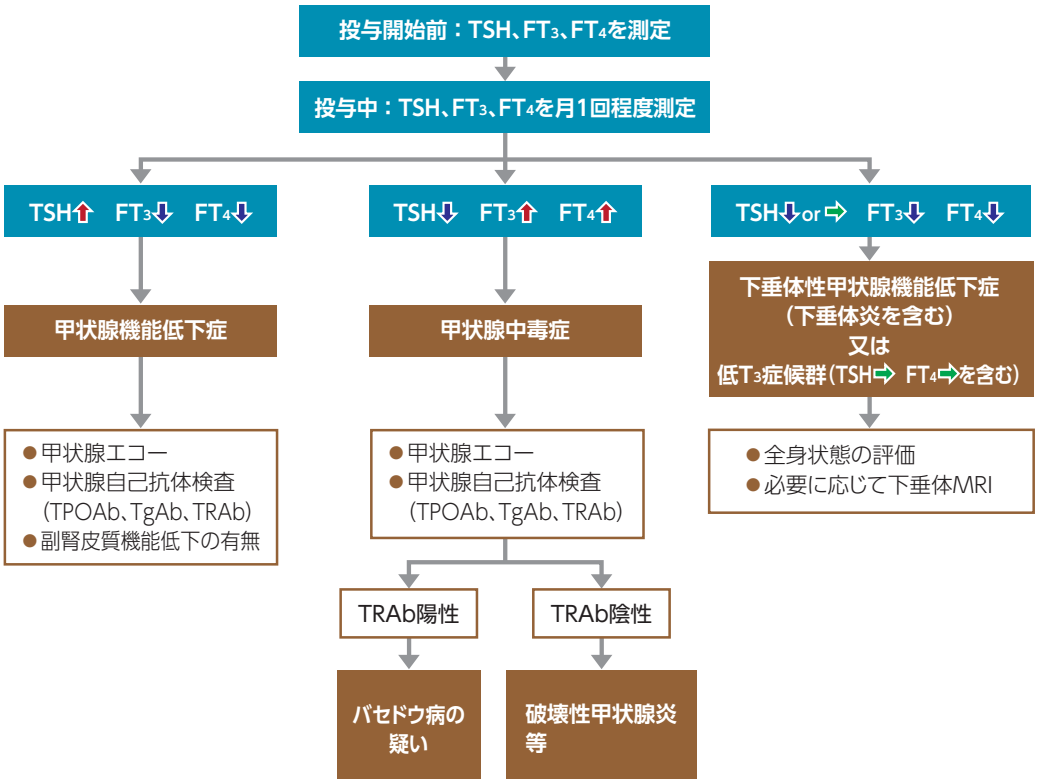
甲状腺機能低下症：倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢
甲状腺機能亢進症：発汗増加、体重減少、眼球突出、甲状腺腫大、動悸、手指の振戦、不眠

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与開始前及び投与期間中は、定期的なTSH、FT3、FT4等の測定を実施してください。また、内分泌障害の症例において、副腎機能低下（不全）を併発する場合がありますので、倦怠感等が出現した際には、一般的な血液検査に加えACTH、コルチゾール等を測定してください。

参考 ▶P.117～164 各臨床試験「検査スケジュール」

甲状腺機能障害の診断フロー[1)]



●対処法

必要に応じて内分泌専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.174）を参考に適切な処置を行ってください。

1）肥塚直美 編著、内分泌臨床検査マニュアル、p.106-120、2017年、日本医事新報社より作成

8 内分泌障害（下垂体機能障害）

●下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎皮質刺激ホルモン欠損症等の下垂体機能障害があらわれることがあります。
●投与開始前及び投与期間中は、定期的なACTH、コルチゾール、TSH、FT3、FT4等の測定をし、必要に応じて画像検査の実施を考慮してください。異常が認められた場合には、必要に応じて内分泌専門医と連携するなど、適切な処置を行ってください。

●主な自覚症状

頭痛、倦怠感、視野障害、無月経、乳汁分泌、皮膚乾燥、便秘、頻尿、多飲、口渇

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与開始前及び投与期間中は、定期的にACTH、コルチゾール、TSH、FT3、FT4等を測定し、必要に応じて画像検査の実施も考慮してください。なお、下垂体炎においては無症候性の場合もあるため、患者の状態を十分に観察してください。

●対処法

必要に応じて内分泌専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.175）を参考に適切な処置を行ってください。

9 内分泌障害（副腎障害）

●副腎機能不全等の副腎障害があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●必要に応じてACTH、コルチゾール等の他の臨床検査、画像検査の実施も考慮してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて内分泌専門医と連携してください。

●主な自覚症状

副腎皮質機能不全：倦怠感、意識障害、思考散乱、嘔吐、悪心、食欲不振、低血圧、判断力の低下

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。倦怠感等が出現した際には、一般的な血液検査に加えACTH、コルチゾール等を測定してください。

●対処法

必要に応じて内分泌専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.175）を参考に適切な処置を行ってください。

10 神経障害

●末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄等の神経障害があらわれることがあり、重篤又は致死性の末梢性ニューロパチーも報告されています。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて神経内科専門医と連携してください。

●主な自覚症状

末梢神経障害：運動麻痺、感覚麻痺、手足のしびれ、四肢痛
ギラン・バレー症候群：腹痛、下肢の筋力低下・麻痺、指先のしびれ、下肢遠位部の感覚脱失、歩行困難、下痢
脱髄疾患：麻痺、顔や四肢の異常感覚、視力障害（見えにくい）、思考散乱

●診断

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

●対処法

必要に応じて神経内科専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.176）を参考に適切な処置を行ってください。重症例においては、呼吸不全や自律神経障害への注意が必要です。

11 腎障害

●腎不全、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあります。
●投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて腎臓専門医と連携してください。

●主な自覚症状

腎不全：浮腫、全身性けいれん、貧血、頭痛、口渇、悪心、食欲不振、尿量減少、無尿、血圧上昇
尿細管間質性腎炎：関節痛、発熱、頭痛、浮腫、血尿
糸球体腎炎：尿量減少、浮腫、全身倦怠感、微熱、食欲不振、血尿

●診断

定期的に腎機能検査（クレアチニン等）及び尿検査（尿蛋白等）を実施し、患者の状態を十分に観察してください。腎障害の発現がオプジーボ、ヤーボイに関連しない原因（感染症、疾患の進行等）である場合と、両剤と関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

●対処法

必要に応じて腎臓専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム（P.177）を参考に適切な処置を行ってください。

12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

●脳炎、髄膜炎、脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて神経内科専門医と連携してください。

オプジーボ　単独投与時

●髄膜炎:主な国内市販後発現例(2023年3月19日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見	処置
60歳代、男性	髄膜炎(990日目、回復)	頭痛、発熱(38.6度)、振戦	【髄液検査】細胞数:152/μL、蛋白:119mg/dL、糖:73mg/dL 【血液培養】陰性 【髄液培養】陰性 【網羅的PCR検査】ウイルス感染の所見なし	アシクロビル、ステロイドパルス
70歳代、男性	無菌性髄膜炎(不明、軽快)	発熱、頭痛、四肢の脱力	【髄液検査】細胞数:64/μL(単核球:62/μL、多核球:2/μL)、蛋白:99mg/dL、糖:69mg/dL、髄液細胞診:陰性	プレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数を示す。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●髄膜炎:主な国内市販後発現例(2023年3月19日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見	処置
60歳代、女性	無菌性髄膜炎(35日目、軽快)	頭痛、発熱、浮動性めまい、悪心(嘔気)、意識障害	【頭部MRI検査】脳転移なし 【髄液検査】細胞数:単核球優位で著増(830/μL)、蛋白:195mg/dL、糖定量:46mg/dL 【ウイルス検査】CMV、HSV、VZV、HHV6:陰性	プレドニゾロン
60歳代、女性	無菌性髄膜炎(47日目、軽快)	発熱(39度)、頭痛	【頭部MRI検査】異常なし 【髄液検査】細胞数:29/μL、髄液細胞診:癌細胞陰性 【細菌培養】陰性 【HSV-PCR検査】陰性	プレドニゾロン
70歳代、男性	髄膜炎(64日目、軽快)	頭痛、右肩痛	【髄液検査】細胞数:4/μL、蛋白:44.4mg/dL、糖:48mg/dL、キサントクロミー(−)、血液混入(+)、髄液混濁(−) 【頭部CT検査】新規病変なし	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、デキサメタゾン、セフトリアキソンナトリウム水和物、濃グリセリン・果糖

発現時期は投与開始からの日数を示す。

●脊髄炎:主な国内市販後発現例(2023年10月10日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見	処置
60歳代、男性	免疫性脊髄炎(42日目、回復したが後遺症あり)	排尿困難、尿失禁、両側上下肢の運動麻痺及び感覚麻痺	【MRI検査】頚髄と上位胸髄(C 3/4〜7、Th 1、3)における高信号 【髄液検査】アルブミン:31.1mg/dL、細胞数:13/μL、クロール:120mmol/L、ブドウ糖:59mg/dL、蛋白:57mg/dL、赤血球数:0/μL、単核球:13/μL、多形核球:0/μL、オリゴクローナルバンド:陰性 【その他臨床検査】抗AQP4抗体:陰性、sIL-2受容体:1277.2U/mL、HSV:陰性	プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数を示す。

●主な自覚症状[1-4)]

脳炎：錯乱、記憶喪失、失神、精神状態変化、発熱、嘔吐、頭痛

髄膜炎：発熱、頭痛、意識障害、髄膜刺激徴候、悪心、嘔吐

脊髄炎：感覚障害、筋力低下、尿閉、尿失禁、便秘

視神経脊髄炎スペクトラム障害：視野欠損、視力低下、吃逆、嘔吐、感覚障害、筋力低下、尿閉、尿失禁、便秘

●診断[1-4)]

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。脳炎、髄膜炎、脊髄炎の発現が両剤に関連しない原因（感染症、疾患の進行等）である場合と、両剤と関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、臨床像、脳脊髄液、脳波、CT、MRI検査等による鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

なお、視神経脊髄炎スペクトラム障害を疑う場合、血清抗アクアポリン4（AQP4）抗体の測定をご検討ください。

●対処法[1,2,4)]

脳炎：

神経内科専門医と連携し、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

必要に応じて気道の確保、栄養の維持等の全身的管理を行ってください。

けいれん発作、重積にはフェニトイン、ジアゼパム、脳浮腫に対してはグリセロール、副腎皮質ホルモン剤の投与等をご検討ください。

髄膜炎、脊髄炎：

神経内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

視神経脊髄炎スペクトラム障害：

神経内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を速やかに行ってください。血漿交換療法や免疫グロブリン大量投与（IVIG）が必要になる場合もあります。

1) NCCN Guidelines: Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 2. 2024
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) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル　無菌性髄膜炎、平成23年3月
4) 日本神経学会 監修、多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023、2023年、医学書院

13 重度の皮膚障害

●中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、類天疱瘡等の重度の皮膚障害があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行ってください。また、必要に応じて皮膚科専門医と連携してください。
●過去に行ったがん免疫療法にて重度の皮膚障害を発現した患者に対しては、投与について慎重に検討してください。

●主な自覚症状

中毒性表皮壊死融解症：倦怠感、関節痛、全身性紅斑と割れやすい水疱、発熱、食欲不振
皮膚粘膜眼症候群：倦怠感、高熱、発熱、眼瞼の発赤腫脹、結膜充血、粘膜のびらん、口内炎、口唇や口腔内のびらん、食欲不振、紅斑、多形紅斑様皮疹、陰部疼痛
多形紅斑：標的状紅斑、水疱、発熱、関節痛
類天疱瘡：浮腫性紅斑と緊満性水疱、粘膜のびらん、口内炎、口唇や口腔内のびらん

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。重症例においては皮膚科専門医と連携し、CRP、白血球数、末梢好酸球数、LDH、CK等の臨床検査の他、必要に応じて皮膚生検の実施をご検討ください。

なお、類天疱瘡を疑う場合、抗BP180抗体等の自己抗体の測定をご検討ください。

●対処法

必要に応じて皮膚科専門医と連携し、投与を中止するなど、アルゴリズム(P.178)を参考に適切な処置を行ってください。

重度の皮膚障害が発現した場合はオプジーボ、ヤーボイの投与を中止して、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。皮膚生検も考慮してください。血漿交換療法や免疫グロブリン大量投与(IVIG)が必要になる場合もあります。

14 静脈血栓塞栓症

●深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて循環器専門医と連携してください。

●主な自覚症状

静脈血栓塞栓症：浮腫、熱感、局所疼痛
深部静脈血栓症：発熱、皮膚や口唇・指趾の爪が青紫色～黒褐色に変色、腫脹、下肢の浮腫
肺塞栓症：発汗、発熱、意識障害、咳嗽、胸痛、呼吸苦

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、患者の状態に十分注意してください。Dダイマーや造影CT、動脈血ガス検査、酸素飽和度検査、エコー等の実施もご検討ください。

●対処法

循環器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。
抗凝固療法、血栓溶解療法、血管内治療法（IVR）、手術療法等をご検討ください。

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、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、バイタルサインを測定し、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行い、症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

●主な自覚症状

Infusion reaction：呼吸困難、意識障害、眼瞼・口唇・舌の腫脹、発熱、悪寒、嘔吐、咳嗽、めまい、動悸

●診断

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、バイタルサインを測定するなど、患者の状態に十分注意してください。また、2回目以降のオプジーボ、ヤーボイ投与時に、初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、オプジーボ、ヤーボイ投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。

●対処法[1)]

異常が認められた場合、まずは注入速度を緩めるか中止し、重症度によって下記の処置を行ってください。

軽症～中等症	注入速度を緩めるか中止しても症状が改善しない場合、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を投与してください。
重症	直ちに投与を中止し、酸素吸入、アドレナリン、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、昇圧剤の投与等、適切な処置を行ってください。

海外臨床試験では、Infusion reactionが認められた患者には、次回投与時からアセトアミノフェン※1やジフェンヒドラミン※2がオプジーボ、ヤーボイ投与前に予防的に投与され、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤も投与されました。

※1:**アセトアミノフェン**の**【効能又は効果】**は、「各種疾患及び症状における鎮痛、次の疾患の解熱・鎮痛:急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)、小児科領域における解熱・鎮痛」です。
※2:**ジフェンヒドラミン**の**【効能又は効果】**は、「じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹、皮膚炎)、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒」です。

1) 徳永伸也: コンセンサス癌治療, 8: 183-185, 2009.

16 血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症)

●血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症)があらわれることがあります。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血液内科専門医と連携し、投与を中止し適切な処置を行ってください。

オプジーボ 単独投与時

●主な国内市販後発現例(2018年10月23日時点)

年齢、性別	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見(測定日)	処置
60歳代、女性	血球貪食症候群(28日目、回復)	重度の全身倦怠感、40度程度の発熱	血球貪食像を認める(28日目)	メチルプレドニゾロン、タゾバクタム・ピペラシリン、ステロイドパルス、プレドニゾロン
50歳代、男性	血球貪食症候群(78日目、回復)	40度程度の発熱(5日間持続)、血球減少、肝障害(Grade3)	PLT:5.5万個/μL(78日目) AST:190IU/L(78日目)	Plt輸血、プレドニゾロン
70歳代、女性	貪食細胞性組織球症(63日目、回復)	40度程度の発熱	AST:303IU/L(63日目) ALT:127IU/L(63日目) GGTP:177IU/L(63日目) ALP:953IU/L(63日目) WBC:0.144万個/μL(63日目) PLT:5万個/μL(63日目) 高トリグリセリド血症:246mg/dL(63日目) フェリチン高値:62,900ng/mL(63日目) sIL-2R高値:4,298U/mL(64日目)	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。　※GradeはCTCAE v4.0に対応。

血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症)について

血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症)は、マクロファージやリンパ球の過剰反応が持続し、サイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインの異常産生により、多様な臓器障害が引き起こされる病態です。血球貪食による血液系の異常が顕著であり、重症例では死に至る疾患群です。

●主な自覚症状

抗生剤不応性で持続する発熱、皮疹、肝脾腫、リンパ節腫張、出血症状、けいれん、肺浸潤、腎障害、下痢、顔面浮腫　等

●診断

発熱、2系統以上の血球減少、高フェリチン血症、可溶性IL-2受容体(sIL-2R)高値、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症等を認めた場合は、血液内科専門医と連携し、骨髄検査等を行ってください。

●対処法

血液内科専門医と連携し、基礎病態の改善及びオプジーボ、ヤーボイの投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

17 結核

●結核が発症するおそれがあります。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には、結核の専門医又は呼吸器専門医と連携し、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

オプジーボ　単独投与時

●主な国内市販後発現例(2019年2月13日時点)[1,2]

年齢、性別	結核既往歴	有害事象名(発現時期、転帰)	臨床症状	検査所見(測定日)	処置
70歳代、男性	なし	肺結核(198日目、未回復)	湿性咳嗽、発熱、膿性痰	喀痰塗抹標本チール・ネルゼン染色:*Mycobacterium tuberculosis*陽性(198日目) 喀痰結核菌PCR検査:結核菌の存在を確認(198日目) 喀痰培養:結核菌検出(198日目) 喀痰塗抹標本:2(+)(198日目)	イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド
50歳代、男性	あり	結核(93日目、軽快)	発熱(38度)	CT:右大腰筋に沿った嚢胞状腫瘤(89日目) 膿瘍 チール・ネルゼン染色:陽性(93日目) 膿瘍 培養:陰性(93日目)	イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド
60歳代、女性	なし	結核性心膜炎(365日目、回復)	労作時呼吸困難	心嚢液抗酸菌培養検査:陽性、*Mycobacterium tuberculosis*同定(371日目) T-SPOT-TB検査:陽性(381日目)	イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミド
70歳代、男性	なし	肺結核(148日目、軽快)	不明	胸部CT:tree-in-bud appearanceを呈する小葉中心性結節を伴う微細粒状陰影(不明) BALF培養検査にて抗酸菌塗抹陽性、PCRにて*M.tuberculosis*を同定(不明) IGRA陽転化(不明)	抗結核剤
70歳代、男性	不明	結核(39日目、回復)	不明	画像検査:左肺底に網状影(39日目) 抗酸菌のガフキーを認める(39日目) 喀痰検査:肺結核(43日目)	不明
60歳代、男性	なし	肺結核(397日目、回復)	不明	左上葉腫瘤の気管支肺洗浄液で抗酸菌塗抹陽性、PCR-TB陽性(397日目) 喀痰:抗酸菌塗抹陽性(397日目)	不明

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

■非臨床試験の知見(オプジーボ)

野生型マウスと比較して、PD-1ノックアウトマウスでは、結核菌に感染させた場合に生存率が低下したことが報告されています[3]。

●主な自覚症状

寝汗、体重減少、倦怠感、微熱、持続する咳、痰

●診断

オプジーボの投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。結核が疑われる場合には、胸部X線、喀痰検査、血液検査等の検査を実施してください。

●対処法

結核専門医又は呼吸器専門医と連携し、オプジーボの投与中止、抗結核剤の投与等、適切な処置を行ってください。

1) Takata S. et al.: J. Infect. Chemother., 25: 54-58, 2019.
2) Fujita K. et al.: J. Thorac. Oncol., 11: 2238-2240, 2016.
3) Lázár-Molnár E. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 107: 13402-13407, 2010.

18 膵炎

●膵炎があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて消化器専門医と連携してください。

オプジーボ　単独投与時

●主な国内市販後及び海外臨床試験発現症例（2019年10月28日時点）

年齢、性別	有害事象名（発現時期、オプジーボの投与、転帰）	臨床症状	膵関連検査値	その他の臨床検査値	腹部画像検査所見	処置
50歳代、男性	膵炎（32日目、中止、回復）	腹部違和感、食欲不振	アミラーゼ：549IU/L（発現時）	BUN：32mg/dL（発現時） LDH：370IU/L（発現時） 血小板：183,000/mm^3（発現時） バイタルサイン：不明	CT：急性膵炎疑い。全体的にやや腫大、主膵管は体部右端付近で一部見えない。尾部周囲の脂肪組織の濃度上昇（発現時） MRI：全体的にやや腫大。主膵管は体部右端付近及び左端付近で一部見えない。尾部周囲の脂肪組織に水に近い異常信号あり。（発現時） CT：全体的にさらに腫大、主膵管は体部右端付近で一部見えず、尾部側主膵管の拡張が出現。体部左側付近でも一部見えず、尾部側でも拡張あり。尾部周囲の脂肪組織の濃度上昇。（発現後）	メチルプレドニゾロン、ナファモスタットメシル酸塩
50歳代、男性※	急性膵炎（19日目、中止、死亡）	背中と下肋部への放散痛、悪心、嘔吐、下痢、体重減少	リパーゼ：344mmol/L（発現時）	不明	腹部CT：膵壊死（50%）、膵周囲脂肪組織への浸潤（発現時）	鎮痛剤、プレドニゾン†、メチルプレドニゾロン、絶食
70歳代、男性※	膵炎（32日目、中止、不明）	腹痛	膵アミラーゼ：93IU/L（発現時） リパーゼ：248IU/L（発現時） 膵アミラーゼ：157IU/L（発現後） リパーゼ：470IU/L（発現後）	不明	不明	絶食、中心静脈栄養、メチルプレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数、オプジーボの投与は有害事象発現後のオプジーボの投与状況を示す。
※海外臨床試験からの症例　　†国内未承認

●主な自覚症状[1-3)]

上腹部痛、悪心、嘔吐、背部痛

●診断[1-3)]

オプジーボ、ヤーボイの投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。膵酵素を測定する際には、血中アミラーゼだけでなく、膵特異性の高い膵型アミラーゼ、リパーゼ等の測定をご検討ください。膵炎が疑われる場合には、腹部超音波検査、CT、MRI等の画像検査の実施もご検討ください。

●対処法[1-3)]

消化器専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの投与中止や副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行ってください。必要に応じて十分な量の輸液を行い、意識状態や血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度等を経時的に観察しながら病態や重症度に応じた処置を行ってください。急性膵炎と疑われる場合は、急性膵炎の重症度判定基準を参考にしてください。

1）日本膵臓学会・厚生労働省IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班、自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020. 2020年
2）NCCN Guidelines: Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 2. 2024
3）厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル　急性膵炎（薬剤性膵炎）、平成21年5月（令和3年4月改定）

19 重度の胃炎、食道炎

●免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎、食道炎があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●異常が認められた場合には、消化器専門医と連携し、投与の中止や副腎皮質ホルモン剤の投与など、適切な処置を行ってください。

オプジーボ　単独投与時

●重度の胃炎:主な国内市販後発現例(2022年1月24日時点)

年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、オプジーボの投与、転帰)	臨床症状	処置
70歳代、男性	非小細胞肺癌	出血性胃炎(212日目、中止後発現、回復)	嘔吐、食欲低下、吐血、心窩部痛	補液、プロトンポンプ阻害剤、プレドニゾロン
50歳代、男性	悪性胸膜中皮腫	胃炎(165日目、中止後発現、軽快)	胸のつかえ、悪心、嘔吐、食欲低下、摂食障害、水分摂取困難、上腹部の圧痛	絶食、補液、ランソプラゾール、オメプラゾール、プレドニゾロン
50歳代、男性	頭頸部癌	胃炎(212日目、中止後発現、回復)	悪心、嘔吐、食欲低下、上腹部痛、体重減少	絶食、プロトンポンプ阻害剤、プレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数を示す。

●重度の食道炎:主な国内市販後発現例(2026年3月18日時点)

年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、オプジーボの投与、転帰)	臨床症状	処置
70歳代、男性	胃癌	食道炎(601日目、休薬、回復) 食道炎(635日目、中止、不明)	1回目　嚥下時痛、疼痛 2回目　疼痛	1回目　プレドニゾロン 2回目　プレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数を示す。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●重度の胃炎:主な国内市販後発現例(2022年1月24日時点)

年齢、性別	オプジーボ・ヤーボイの投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、オプジーボ・ヤーボイの投与、転帰)	臨床症状	処置
80歳代、男性	悪性黒色腫	免疫性胃炎(21日目、休薬、軽快)	胸焼け、食欲低下、悪心、嘔吐	プレドニゾロン、ボノプラザンフマル酸塩

発現時期は投与開始からの日数を示す。

オプジーボ・化学療法併用療法

●重度の食道炎:主な国内市販後発現例(2026年3月18日時点)

年齢、性別	オプジーボ・化学療法の投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、オプジーボ・化学療法の投与、転帰)	臨床症状	処置
50歳代、男性	胃癌	免疫性食道炎(100日目、不明、回復)	嚥下時の前胸部痛、経口摂取困難	消化管粘膜保護剤、カモスタットメシル酸塩、プレドニゾロン

発現時期は投与開始からの日数を示す。

●主な自覚症状

重度の胃炎:上腹部痛、腹部不快感、食欲不振、悪心、嘔吐、吐血、タール便、貧血
重度の食道炎:嚥下痛、嚥下困難、心窩部痛、心窩部不快感、食欲不振、悪心、嘔吐

●診断

投与中及び投与後は、患者の状態に十分注意してください。重度の胃炎、食道炎が疑われる場合には、上部消化管の内視鏡検査に加え、胃・食道生検の実施もご検討ください。

●対処法

消化器専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの投与中止や他の要因との鑑別診断を考慮の上で、絶食、副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行ってください。

また、経口摂取が困難な状態が続く場合や、胃・食道粘膜の高度な炎症により胃・食道の安静を要する場合は、TPN等もご検討ください。

20 ぶどう膜炎

●ぶどう膜炎があらわれることがあります。
●治療中は眼の異常の有無を定期的に確認してください。
●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、あるいは主治医に連絡するよう患者を指導してください。また、眼科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

オプジーボ　単独投与時

●主なGrade 3以上*の国内市販後発現例（2021年1月29日時点）

年齢、性別	オプジーボの使用理由	有害事象名（発現時期、転帰）	臨床症状	最高矯正視力		検査所見（測定日）	処置
				最悪値	回復後		
70歳代、男性	悪性黒色腫	ぶどう膜炎（2日目、回復）	目が見えにくい、字がかすむ、両眼視力低下、結膜充血、毛様充血、眼周囲腫脹、結膜浮腫	右0.3、左0.1	右1.2、左0.9	FA:視神経乳頭の過蛍光と造影早期から多発する点状蛍光漏出、脈絡膜の肥厚あり、網膜血管からの漏出なし（2日目） HLA-DR検査:HLA-DR4、DR9陽性（2日目）	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼、プレドニゾロン、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼、トリアムシノロンアセトニド
60歳代、男性	非小細胞肺癌	ぶどう膜炎（9日目、回復したが後遺症あり）	右眼視野狭窄、眼痛、霧視、羞明、視力低下	右0.6、左0.8	右1.0、左1.2	眼底検査:両眼の網膜動脈周囲炎・地図状網膜浮腫、網膜に白色滲出斑、漿液性網膜剥離、硝子体混濁（11日目） OCT:両眼の網膜浮腫（11日目） FA:両眼の網膜動脈周囲からの蛍光漏出（11日目） HLA-DR検査:HLA-DR1、DR15陽性（21日目） ゴールドマン視野計検査:（右）比較中心暗転、マリオット盲点拡大、（左）正常（不明）	トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼
70歳代、男性	腎細胞癌	ぶどう膜炎（23日目、軽快）	霧視、網膜剥離、視力低下	失明状態	右0.15、左0.08	眼圧検査:右5mmHg、左4mmHg（72日目）	フルオロメトロン点眼、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼、ガチフロキサシン水和物点眼、ステロイドパルス、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼、アトロピン硫酸塩水和物点眼、プレドニゾロン、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼、トリアムシノロンアセトニド、白内障手術
80歳代、男性	非小細胞肺癌	ぶどう膜炎（125日目、回復）	目のかすみ、霧視、視力低下	右0.09、左0.06	右0.3、左0.3	眼底検査:両眼硝子体混濁（125日目） OCT:右眼漿液性網膜剥離（125日目）	レボフロキサシン水和物点眼、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼、トロピカミド点眼、トリアムシノロンアセトニド

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。
FA:フルオレセイン蛍光眼底造影検査、OCT:光干渉断層撮影

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●主なGrade 3以上*の国内市販後発現例（2021年1月29日時点）

年齢、性別	オプジーボ・ヤーボイの使用理由	有害事象名（発現時期、転帰）	臨床症状	最高矯正視力		検査所見（測定日）	処置
				最悪値	回復後		
40歳代、女性	悪性黒色腫	ぶどう膜炎（11日目、軽快）	目のピントが合わない、霧視、視力低下、脱色素症状	右1.2、左0.7	右1.2、左1.2	眼底検査:両漿液性網膜剥離、視神経乳頭浮腫（21日目） OCT:両漿液性網膜剥離（21日目）	トリアムシノロンアセトニド

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。
OCT:光干渉断層撮影

*:Grade分類（CTCAE v5.0-JCOG）[1)]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ぶどう膜炎	わずかな（trace）炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	1+～2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	3+以上の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎:中等度の後部または全ぶどう膜炎	罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—

●主な自覚症状[2,3)]

眼の充血（特に角膜辺縁部）、羞明、眼痛、視力低下、霧視、飛蚊症

ぶどう膜炎の他、全身症状を認めるフォークト・小柳・原田病等が現れることがある。

フォークト・小柳・原田病について

フォークト・小柳・原田病は、両眼の急性ぶどう膜炎、網膜剥離に加え、無菌性髄膜炎、内耳障害による感音性難聴、皮膚や毛髪の色素脱失を伴う疾患で、メラノサイトに対する全身性自己免疫疾患です。しばしば感冒様症状に引き続く急激な視力低下、頭痛、耳鳴、めまい、感音性聴力低下、発疹、悪心、無菌性髄膜炎等が生じます。その後、頭髪や眉毛、睫毛の色素脱失、白斑、脱毛等もみられます。

●診断[2,3)]

投与中及び投与後は、眼の異常の有無を定期的に確認してください。異常が認められた際には、眼科専門医と連携し、蛍光眼底造影や網膜断面構造解析（光干渉断層撮影:OCT）等の眼科検査の実施をご検討ください。

●対処法[2-4)]

眼科医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行ってください。

1）「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版」JCOG HP（http://www.jcog.jp）［2022年9月1日版］より引用改変
2）日本眼科学会［ぶどう膜炎］（https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=21）（2024年10月閲覧）
3）日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン第3版、2023年、金原出版
4）日本眼炎症学会、ぶどう膜炎診療ガイドライン、令和元年6月

21 腫瘍崩壊症候群

●腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
●血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

●主な自覚症状[1)]

意識障害、尿量減少、呼吸苦、息切れ

●診断[1,2)]

腫瘍崩壊症候群(TLS)の診断基準では、以下の4種類の代謝異常のうち2種類以上の異常が化学療法開始3日前から開始後7日以内[注)]に認められた場合をlaboratory TLS(LTLS)、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合をclinical TLS(CTLS)としています。

	LTLS	CTLS
高尿酸血症	尿酸値>8mg/dL(成人) 尿酸値>基準値上限(小児)	—
高リン血症	リン>4.5mg/dL(成人) リン>6.5mg/dL(小児)	—
高カリウム血症	カリウム>6.0mEq/L	不整脈、突然死(高カリウム血症による)
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dLまたは イオン化カルシウム<1.12mmol/L	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全(低カルシウム血症による)
急性腎障害	—	血清クレアチニン値:ベースラインから0.3mg/dLの上昇(ベースライン不明の場合は基準上限の1.5倍を超える) または 尿量の減少:6時間尿<0.5mL/kg/時

注)本診断基準では、細胞障害性の抗悪性腫瘍剤による過去の治療経験に基づき、投与開始から7日以内の検査値異常を腫瘍崩壊症候群と定義していますが、免疫チェックポイント阻害剤では投与開始7日以降に発現した腫瘍崩壊症候群の症例が報告されています[3)]。海外市販後データの解析として、抗PD-1/PD-L1療法、抗CTLA-4療法、抗PD-1+抗CTLA-4療法による腫瘍崩壊症候群の発現時期の中央値は、それぞれ投与開始後9日(四分位範囲[IQR]:2-40)、6日(IQR:2-39.5)、20日(IQR:7.5-37.75)の報告があり[4)]、国内市販後においても投与開始7日以降に腫瘍崩壊症候群が発現した症例が報告されていることから、オプジーボ、ヤーボイの薬剤特性を踏まえ、投与開始7日以降も腫瘍崩壊症候群が発現する可能性を考慮して診療してください。

●対処法[1)]

異常が認められた場合にはオプジーボ、ヤーボイの投与中止や適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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観察してください。

腫瘍崩壊症候群に対する治療方法(予防・治療)は重篤副作用疾患別対応マニュアルを参照してください。

1) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定)
2) Howard SC. et al.: New Engl. J. Med., 364: 1844-1854, 2011.
3) Cordrey EO. et al.: Jpn. J. Cancer Oncol. Res., 1: 1005, 2018.
4) Wang L. et al.: Front Pharmacol., 12: 679207, 2021.

22 血管炎

●大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎、皮膚血管炎を含む]があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。

●血管炎について[1-5)]

血管炎は、血管壁に炎症をきたす疾患の総称であり、障害される血管の大きさや臓器により臨床像が異なります。大型血管炎では大動脈及びその主要分枝、中型血管炎では主に皮膚、神経、腎臓、消化管、心臓など各臓器の主要動脈とその主要分枝に動脈炎をきたします。小型血管炎では細動脈、毛細血管、細静脈等が主に障害され、皮膚、腎臓、肺、神経、消化管等の臓器障害を伴うことがあります。

●主な自覚症状・所見[1-5)]

共通する全身症状：発熱、関節痛、体重減少、倦怠感
大型血管炎：頭痛、めまい、視力低下、間欠性跛行・顎跛行、左右上肢の血圧左右差
中型血管炎：触知可能な紫斑、網状皮斑、皮下結節、多発神経炎
小型血管炎(ANCA関連血管炎)：血尿、蛋白尿、咳嗽、呼吸困難、紫斑、四肢の感覚障害、膿性鼻汁、血痰、多発単神経炎
小型血管炎(IgA血管炎)：触知可能な紫斑、腹痛、血便、血尿、蛋白尿
小型血管炎(皮膚血管炎)：紫斑、紅斑、丘疹、水疱、皮下結節

●診断[1-5)]

投与中及び投与後は、上記の臨床症状、身体所見、血圧、脈拍、尿所見、腎機能、炎症反応等に注意してください。異常が認められた場合には、必要に応じてリウマチ・膠原病専門医、又は発現した臓器に応じた専門医と連携し、適切な鑑別診断を行ってください。

●対処法[1-5)]

必要に応じて専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等、重症度に応じて適切な処置を行ってください。

1)日本循環器学会ほか、血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)、2018年
2)日本循環器学会ほか、2026年改訂版 大型血管炎診療ガイドライン、2026年
3)厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管炎による腎障害(ANCA関連含む)、平成30年6月(令和7年3月改定)
4)厚生労働省 難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班、ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023、診断と治療社、2023年
5)皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会、皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン2023、日皮会誌, 133(9): 2079-2134, 2023.

23 血栓性微小血管症

●血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管症があらわれることがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
●破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて血液内科専門医と連携してください。

オプジーボ 単独投与時

●主な国内市販後発現例（2026年2月16日時点）

年齢、性別	有害事象名（発現時期、転帰）	臨床症状	検査所見（測定日）	処置
70歳代、男性	血栓性血小板減少性紫斑病（10日目、不明）	貧血	ADAMTS13活性:<0.5IU/mL（11日目） Ht:19.0%（11日目） Hb:6.6g/dL（11日目） PLT:14000/μL（10日目） PLT:2000/μL（11日目） 破砕赤血球増加（11日目） Cr:1.84mg/dL（11日目） LDH:789IU/L（10日目） T-Bil:2.43mg/dL（11日目） D-Bil:1.17mg/dL（11日目） ハプトグロビン:<10mg/dL（11日目）	血漿交換、ステロイドパルス
70歳代、男性	血栓性血小板減少性紫斑病（日付不明、回復）	疲労、口腔粘膜出血、紫斑（四肢）、発熱、倦怠感	ADAMTS13活性:<0.01IU/mL（不明日） ADAMTS13インヒビター:2.7BU/mL（不明日） Ht:24.5%（不明日） Hb:7.9g/dL（不明日） PLT:10000/μL（不明日） 網状赤血球:9.6%（不明日） 破砕赤血球:3.2%（不明日） PT-INR:1.07（不明日） Cr:10.5mg/dL（不明日） LDH:646IU/L（不明日） T-Bil:2.7mg/dL（不明日） D-Bil:0.3mg/dL（不明日） ハプトグロビン:1.9mg/dL（不明日）	プレドニゾロン、ステロイドパルス、血漿交換、新鮮凍結血漿、リツキシマブ（遺伝子組換え）

発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す。

●主な自覚症状

出血傾向、紫斑、血尿、黄疸、倦怠感、発熱、尿量減少、浮腫、精神神経症状

●診断[1)]

投与中及び投与後は、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等に十分注意してください。
血栓性血小板減少性紫斑病が疑われる場合には、ADAMTS13活性の測定等もご検討ください。

●対処法[2)]

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等を認め血栓性微小血管症が疑われる場合には、血液内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの投与中止や、血漿交換療法、新鮮凍結血漿輸注、副腎皮質ホルモンの投与等の適切な処置を行ってください。なお、血小板輸血は臨床症状を悪化させるため、血栓性微小血管症の対処法として原則禁忌とされています。

血栓性血小板減少性紫斑病に対する治療方法は、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイドを参照してください。

1）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究班」TTPグループ、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド2026
2）厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、平成22年3月（令和4年2月改定）

主な副作用とその対策—発現のおそれのある副作用

1 過度の免疫反応

●これまでに説明した副作用以外に、薬理作用に基づき発現が想定される過度の免疫反応に起因するその他の副作用が発現しています。ここに記載する事象以外にもあらゆる器官に発現する可能性があります。
●有害事象への対処にあたっては、過度の免疫反応による有害事象の可能性を念頭に置き、発現した事象に応じた専門医と連携してください。
●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がある患者では、自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。なお、自己免疫疾患の素因のない患者であっても、新たに自己免疫疾患が発現する可能性もあります。
●ワクチンの接種により、ワクチンに対する過度な免疫反応に基づく症状が発現するおそれがあります。

■その他の副作用

●重篤なその他の副作用(血管障害、全身性炎症反応症候群、多臓器不全、腹膜炎、好酸球増加症、サルコイドーシス、心膜炎等)が報告されています。
●副作用は、ここに記載された事象以外にもあらゆる器官に発現する可能性があります。

■非臨床試験の知見(オプジーボ)

・PD-1を人為的に欠損させたマウスでは、各々の系統・遺伝的背景に応じて、異なる自己免疫疾患関連症状(BALB/c:自己抗体の産生を伴う拡張型心筋症の発症、C57BL/6:全身性エリテマトーデス様の糸球体腎炎及び関節炎の発症、MRL:自己抗体の産生を伴う心筋炎の発症、NOD:1型糖尿病の発症促進)を呈することが報告されています[1,2]。
・オプジーボは各種抗原(HBsAg、SKMel及びDNP-Ficoll)を接種したサルにおいて、HBsAgに対する遅延型過敏反応(細胞性免疫応答※1)の増強及びSKMelに対する抗体価(液性免疫応答※2)の上昇が報告されています[3,4]。

※1 HBsAg及びSKMelに対するDTHスコア(遅延型過敏反応)を指標に評価
※2 HBsAg、SKMel及びDNP-Ficollに対する特異的抗体価を指標に評価

●主な自覚症状

サルコイドーシス:咳嗽、痰、呼吸困難、霧視、飛蚊症、各種の皮疹、不整脈、心不全による症状　等
心膜炎:呼吸困難、胸痛、倦怠感、発熱、浮腫　等

●対処法

鑑別診断は通常の手順に従って行ってください。
発現した過度の免疫反応への対処にあたっては、必要に応じて専門医と連携するなどし、各副作用の対処法を参考に、オプジーボ、ヤーボイの中止、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等、必要な処置を行ってください。
副腎皮質ホルモン剤や、免疫抑制剤の投与が考慮される場合、長期にわたる免疫抑制は日和見感染やB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化等のリスクもあります。詳しくはP.92をご参照ください。

1) Okazaki T. et al.: Trends Immunol., 27: 195-201, 2006.
2) Wang J. et al.: Int. Immunol., 22: 443-452, 2010.
3) Wang C. et al.: Cancer Immunol. Res., 2: 846-856, 2014.
4) 小野薬品工業: *in vivo*機能的特性試験(社内資料) 承認時評価資料

2 心臓障害

●オプジーボの投与により、心房細動、徐脈、心室性期外収縮等の心臓障害が発現するおそれがあります。
●異常が認められた場合には、必要に応じて循環器専門医と連携し、投与の中止等適切な処置を行ってください。

●主な自覚症状

心房細動：めまい、動悸、労作時の動悸、失神
徐脈：めまい、意識障害、思考散乱、息切れ、脈の不整、徐脈、判断力の低下
心室性期外収縮：意識障害、眼前暗黒感、胸部違和感、動悸、脈の不整

●対処法

鑑別診断は通常の手順に従って行い、オプジーボ、ヤーボイの中止も含め適切な処置を行ってください。

3 赤芽球癆

●赤芽球癆が発現するおそれがあります。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血液内科専門医と連携し、投与を中止し適切な処置を行ってください。

赤芽球癆について[1,2)]

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減及び骨髄赤芽球の著減を特徴とする造血器疾患であり、病因は多様です。選択的に赤血球系のみが減少し、重度の貧血を呈します。通常、白血球数と血小板数は正常に保たれます。

●主な自覚症状[1,2)]

貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白　等

●診断[1,2)]

貧血とその症状があらわれた場合には、血液内科専門医と連携し、血液一般検査等により赤芽球癆の一般的基準を満たすことを確認してください。易感染性や出血傾向は認めません。

(1)貧血(参考値:血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満)
(2)網赤血球の著減(参考値:網赤血球が1%未満)
(3)骨髄赤芽球の著減(参考値:骨髄赤芽球が5%未満)

赤芽球癆の診断基準を満たす症例に対しては、病歴と検査所見により病因診断を、症例経過と病因により病型分類を実施してください。主な病因は薬剤性(フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジド、エリスロポエチン等)、種々の自己免疫性疾患、ヒトパルボウイルスB19感染、種々の悪性腫瘍です。

●対処法

血液検査や臨床症状から赤芽球癆が疑われた場合には、血液内科専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止や赤血球濃厚液輸血、免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤、シクロスポリン等)投与等の適切な処置を行ってください。

1) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班、赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版、2023年
2) 難病情報センター「後天性赤芽球癆」(http://www.nanbyou.or.jp/entry/4451)(2024年10月閲覧)

4 腫瘍出血

●腫瘍の縮小・壊死に伴う腫瘍出血が発現するおそれがあります。
●投与中及び投与後は、患者の状態を十分観察してください。
●異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

●主な自覚症状

腫瘍が近接する血管の部位により異なり、例えば頭頸部・消化器系癌の場合、血痰、喀血、吐血、血便、下血、ショック状態等が認められます。

●診断

オプジーボの投与中及び投与後は、バイタルサインを測定するなど、患者の状態に十分注意してください。特に、腫瘍が大血管に近接している場合には、オプジーボ投与前に、血管等への腫瘍浸潤を十分確認してください。必要に応じて、出血部位の特定のため、造影CT検査等を実施してください。

●対処法

オプジーボ、ヤーボイの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。必要に応じて、輸血、止血、経カテーテル動脈塞栓術（TAE）等の適切な処置を行ってください。

5 瘻孔

●瘻孔が形成するおそれがあります。
●異常が認められた場合は、発現した事象に応じた専門医と連携し、投与の中止等適切な処置を行ってください。

●主な自覚症状

瘻孔とは、体内と体外との間、又は管腔臓器間に生じる管状の欠損であり、欠損部位により症状が異なります。例えば食道気管瘻の場合、喀痰や咳嗽が著明となり、肺炎等を合併することがあります。

●診断

オプジーボの投与中及び投与後は、バイタルサインを測定するなど、患者の状態に十分注意してください。必要に応じて、瘻孔部位の特定のため瘻孔造影検査、CT、MRI、超音波検査等を実施してください。

●対処法

発現した事象に応じた専門医と連携し、オプジーボ、ヤーボイの中止、感染コントロールを含む全身管理や局所管理等の適切な処置を行ってください。

有害事象治療における注意点

●有害事象に対して、長期間にわたって副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤の投与が必要な場合、日和見感染症を防ぐため、抗菌剤又は抗真菌剤の予防的投与を検討してください。

●有害事象に対して副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等を投与する際には、B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化のリスクがあることから、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン[1)]」に準拠した対策を行ってください。

HBVの再活性化について

B型肝炎治療ガイドライン[2)]においては以下の通り記載されています。

●免疫チェックポイント阻害薬治療においては、免疫チェックポイント阻害薬そのものによる再活性化の可能性が報告されていること、および免疫関連副作用に対してステロイドを投与する可能性があるので、治療前にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインのフローチャートに基づいて対応することを推奨する。

●HBs抗原陽性例に対して免疫チェックポイント阻害薬治療を行う際には、肝疾患の病期、HBV DNA量などから、肝炎発症のリスクがあると考えられる場合は核酸アナログを予防投与することを推奨する。

※現時点でオプジーボによる再活性化のリスクを示す明確なエビデンスはありません。
※HBV遺伝子にはglucocorticoid enhancement elementが存在するため、副腎皮質ホルモン剤により直接的にウイルス複製が助長される可能性があります。

1) 坪内博仁ほか: 肝臓, 50: 38-42, 2009.
2) 日本肝臓学会、B型肝炎治療ガイドライン(第4版)、2022年6月

投与終了後の副作用

●オプジーボ投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、オプジーボ投与終了後も観察を十分に行ってください。

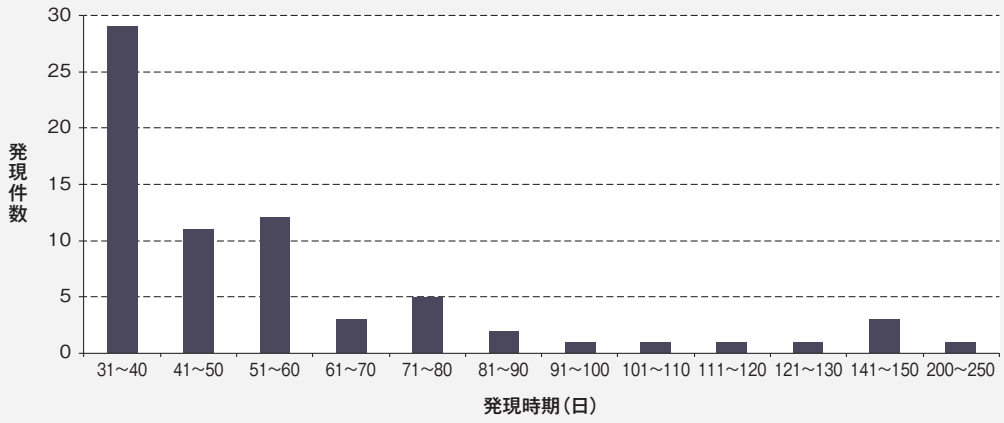
国内市販後において、オプジーボ最終投与後31日以降に発現した重篤な副作用報告の症例（オプジーボ最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤を投与され、他の抗悪性腫瘍剤投与以降に発現した副作用、及び「死亡」、「悪性新生物進行」を除く）について、報告症例一覧及び発現時期の状況をご紹介します。ヤーボイ投与終了後の副作用については、Q&AのQ2（P.113）をご参照ください。

●オプジーボ投与終了後の重篤な副作用症例一覧（2016年8月5日時点）

No.	年齢、性別	副作用名（MedDRA-PT）	投与期間	最終投与からの発現時期	転帰
1	80歳代、女性	発疹	259日	31日目	回復
2	70歳代、女性	末梢性感覚ニューロパチー	79日	32日目	軽快
3	70歳代、女性	肝機能異常	15日	32日目	未回復
4	60歳代、男性	血中フィブリノゲン減少	78日	33日目	回復
5	70歳代、男性	肺塞栓症	1日	33日目	回復
6	40歳代、男性	急性冠動脈症候群	15日	33日目	未回復
7	70歳代、男性	大腸炎	36日	34日目	軽快
8	60歳代、男性	腎機能障害	1日	34日目	未回復
		不明心室性頻脈	1日	35日目	回復
9	不明、不明	下痢	不明	34日目	未回復
		大腸炎	不明	34日目	未回復
10	60歳代、男性	下痢	94日	35日目	回復
		大腸炎	94日	35日目	回復
11	60歳代、女性	脳出血	190日	35日目	未回復
		低ナトリウム血症	190日	35日目	軽快
		高血圧	190日	35日目	不明
		肝機能異常	190日	88日目	未回復
12	70歳代、男性	間質性肺疾患	25日	35日目	回復
13	60歳代、男性	消化管穿孔	1日	35日目	未回復
14	80歳代、男性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	180日	36日目	回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	180日	36日目	回復
		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	180日	143日目	回復
15	50歳代、男性	肝障害	1日	37日目	軽快
16	70歳代、女性	1型糖尿病	不明	37日目	未回復
		糖尿病性ケトアシドーシス	不明	37日目	未回復
		意識レベルの低下	不明	37日目	未回復
17	60歳代、男性	心不全	22日	38日目	死亡
18	20歳代、女性	腫瘍出血	21日	39日目	未回復
19	70歳代、男性	肝機能異常	16日	39日目	軽快
20	60歳代、男性	発熱	15日	40日目	未回復
21	50歳代、男性	間質性肺疾患	120日	40日目	未回復
22	70歳代、女性	間質性肺疾患	107日	41日目	軽快
23	不明、男性	肝機能異常	85日	42日目	軽快
24	60歳代、女性	糖尿病性ケトアシドーシス	148日	43日目	回復
		1型糖尿病	148日	43日目	後遺症

No.	年齢、性別	副作用名（MedDRA-PT）	投与期間	最終投与からの発現時期	転帰
25	不明、女性	糖尿病性ケトアシドーシス	不明	46日目	軽快
26	60歳代、男性	副腎機能不全	99日	47日目	軽快
27	70歳代、女性	間質性肺疾患	1日	48日目	後遺症
28	70歳代、男性	副腎機能不全	64日	49日目	後遺症
29	60歳代、男性	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	32日	49日目	軽快
		肝機能異常	32日	60日目	未回復
		腎機能障害	32日	60日目	軽快
		全身性カンジダ	32日	75日目	軽快
		播種性血管内凝固	32日	106日目	死亡
		サイトメガロウイルス感染	32日	115日目	死亡
30	60歳代、男性	甲状腺機能低下症	29日	49日目	軽快
31	70歳代、男性	敗血症	127日	50日目	回復
32	70歳代、男性	肉芽腫性肺臓炎	73日	52日目	未回復
		ぶどう膜炎	73日	83日目	未回復
33	70歳代、女性	下痢	109日	53日目	未回復
34	60歳代、男性	肝障害	43日	53日目	未回復
35	60歳代、男性	糖尿病	120日	54日目	未回復
36	60歳代、男性	器質化肺炎	29日	56日目	軽快
37	70歳代、女性	間質性肺疾患	57日	57日目	軽快
38	60歳代、女性	中毒性皮疹	179日	58日目	回復
39	70歳代、女性	イレウス	76日	60日目	回復
		消化管穿孔	76日	60日目	回復
40	80歳代、男性	間質性肺疾患	33日	60日目	死亡
41	70歳代、女性	劇症1型糖尿病	不明	61日目	不明
42	70歳代、男性	肺炎	33日	68日目	死亡
43	60歳代、男性	下垂体機能低下症	43日	69日目	不明
44	80歳代、女性	下垂体機能低下症	275日	71日目	未回復
45	40歳代、男性	高血糖	1日	74日目	回復
46	40歳代、男性	小腸穿孔	23日	79日目	回復
		腹膜炎	23日	79日目	回復
47	80歳代、男性	骨髄異形成症候群	20日	98日目	死亡
48	70歳代、男性	下痢	67日	126日目	回復
49	80歳代、男性	胸水	22日	147日目	不明
		食欲減退	22日	147日目	不明
50	80歳代、男性	1型糖尿病	不明	247日目	軽快

●オプジーボの最終投与日から重篤な副作用の発現日までの日数



臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

●オプジーボ又はヤーボイ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ため、移植歴のある患者にオプジーボ又はヤーボイを使用する場合は、慎重に投与してください。

PD-1経路は末梢の免疫寛容に関連し、移植片の定着にも重要な役割を果たすことが報告されています[1]。臓器移植後の患者にオプジーボ又はヤーボイを投与すると、PD-1経路又はCTLA-4経路が阻害されて移植臓器へのT細胞免疫が過度に活性化し、移植片拒絶反応を発現する可能性があります。

●関連するガイドライン等の知見

造血細胞移植ガイドラインにおいて、同種移植後再発に対し抗PD-1抗体を投与された悪性リンパ腫31例（うち古典的ホジキンリンパ腫29例）の多国間後方視的解析によると、17例で移植片対宿主病（GVHD）が誘発され、そのうち大半が1～2回の抗PD-1抗体投与で出現しました。また、GVHDが誘発されなかった14例と比較してGVHDの既往を有する症例が多く（71% vs 50%）、免疫抑制剤使用中の割合が低く（18% vs 36%）、移植から抗PD-1抗体治療開始までの期間が短い傾向がありました（中央値740日 vs 920日）。なお、抗PD-1抗体による治療効果はGVHD誘発あり・なし両群でORRが7割台と大きな相違はみられませんでしたが、GVHDが出現した場合、ステロイド治療に抵抗性の傾向がみられたことが示されています。また、同種移植後再発に対し抗PD-1抗体が投与されたホジキンリンパ腫20例の報告では、急性GVHDが誘発された6例は全例がGVHDの既往を有し、移植から抗PD-1抗体投与までの期間が短い点（8.5ヵ月 vs 28.5ヵ月）や、抗PD-1抗体開始後早期に出現した点、副腎皮質ホルモン剤に対する反応性不良についても類似していました[2]。

臓器移植歴のある患者へ使用する際の合併症の管理について、現時点で確立された方法はないものの、抗PD-1抗体投与時における同種移植のマネジメント（GVHD発現時の対処等）に関する文献が報告されています[3]。

移植歴のある患者にオプジーボ又はヤーボイを使用する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、移植臓器や障害された臓器の専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

国内外の臨床試験及び市販後において、オプジーボ投与後に、移植臓器拒絶反応（12例）の発現が報告されています（2017年3月22日時点）。また、国内外の臨床試験又は市販後において、オプジーボ投与後に移植片対宿主病の発現が報告されており、国内の市販後において、6例の発現が報告されています。海外の臨床試験及び市販後において、ヤーボイ投与後に、移植臓器拒絶反応（18例）又は移植片対宿主病（11例）の発現が報告されています。ただし、ヤーボイと移植片対宿主病との因果関係は明確ではありません。現時点で一定の情報が得られている症例について、その概要をご紹介します。

●オプジーボ投与後に移植臓器に対する重篤な拒絶反応を示した主な副作用症例（2017年3月22日時点）

国内・海外	年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期（オプジーボ投与開始から）	転帰	移植歴の詳細		
						移植に至った疾患名	移植の内容	移植時期（オプジーボ投与開始から）
国内	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	92日後	不明	慢性腎不全	腎移植	6年前
海外	50歳代、女性	肺扁平上皮癌	角膜移植片拒絶反応	9サイクル後	未回復	角膜ジストロフィー	角膜移植	7ヵ月前
海外	40歳代、男性	肺扁平上皮癌	心原性ショック 心移植拒絶反応 胸水	5日後	不明	家族性拡張型心筋症	心臓移植	19年前
海外	40歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	8日後	不明	IgA腎症	腎移植	14年以上前
海外	60歳代、男性	肺扁平上皮癌	腎移植拒絶反応	9サイクル後	不明	慢性腎障害	腎移植	6年以上前
海外	60歳代、女性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	7日後	不明	慢性腎不全	腎移植	12年前

1) Riella LV. et al.: Am. J. Transplant., 12: 2575-2587, 2012.
2) 日本造血細胞移植学会、造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫（成人） 第3版、2019年
3) Herbaux C. et al.: Blood., 132: 9-16, 2018.

●ヤーボイ投与後に移植臓器に対する重篤な拒絶反応を示した主な副作用症例（2019年9月13日時点）

国内・海外	年齢、性別	ヤーボイの投与に至った疾患名	事象名	発現時期（ヤーボイ投与開始から）	転帰	移植歴の詳細		
						移植に至った疾患名	移植の内容	移植時期（ヤーボイ投与開始から）
海外	40歳代、女性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	27日後	不明	逆流性腎症	腎移植	12年10ヵ月前
海外	40歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	8週間後	不明	IgA腎症	腎移植	14年以上前
海外	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	14週間後	不明	常染色体優性多発性嚢胞腎に続発する腎疾患	腎移植	15年前
海外	60歳代、男性	皮膚有棘細胞癌[注]	腎移植拒絶反応	1サイクル後	回復	糖尿病	腎移植	4年前
海外	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	18日後	未回復	不明	腎移植	不明
海外	60歳代、女性	悪性黒色腫	肝移植拒絶反応	6週間後	不明	肝転移	肝移植	1年6ヵ月前
海外	60歳代、女性	不明	角膜移植拒絶反応	2週間後	回復	不明	角膜移植	18年前

注）国内未承認の効能又は効果

●海外におけるオプジーボ投与後に重篤なGVHDを示した主な副作用症例（2017年6月8日時点）

年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期（オプジーボ投与開始から）	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期（オプジーボ投与開始から）
50歳代、男性	ホジキンリンパ腫 結節性硬化型ホジキン病	消化管移植片対宿主病	17日後	不明	同種造血幹細胞移植	81日前
60歳代、男性	急性骨髄性白血病[注]	皮膚移植片対宿主病	3週間後	回復	同種幹細胞移植	244日前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	9ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	8ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病	不明	死亡	同種造血幹細胞移植	19ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	不明	死亡	同種造血幹細胞移植	2ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	7ヵ月前
20歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	10日後	不明	同種造血幹細胞移植	1年3ヵ月前
50歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	159日後	死亡	同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	31日後	回復	不明	不明
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	7日後	未回復	自家幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	18日後	不明	不明	不明
30歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	7日後	未回復	同種造血幹細胞移植	8年6ヵ月前
40歳代、男性	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 肺移植片対宿主病	36日後	軽快	同種幹細胞移植	不明
不明、女性	ホジキンリンパ腫	消化管移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	2週間後	回復	造血幹細胞移植 同種幹細胞移植	不明

注）国内未承認の効能又は効果

●国内市販後におけるオプジーボ投与後に重篤なGVHDを示した主な副作用症例（2021年3月25日時点）

年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期（オプジーボ投与開始から）	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期（オプジーボ投与開始から）
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病	255日後	軽快	自家造血幹細胞移植 自家造血幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明 1年3ヵ月前 1年2ヵ月前
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	20日後	軽快	自家造血幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明 不明
20歳代、女性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病	182日後	未回復	同種造血幹細胞移植	1年3ヵ月前
10歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	146日後	死亡	同種造血幹細胞移植	6ヵ月前
30歳代、女性	ホジキンリンパ腫	急性皮膚移植片対宿主病	39日後	軽快	同種造血幹細胞移植	2年10ヵ月前
60歳代、女性	非小細胞肺癌※	移植片対宿主病	不明	未回復	同種造血幹細胞移植	不明

※合併症である濾胞性リンパ腫に対して同種造血幹細胞移植を実施後に非小細胞肺癌に対するオプジーボの治療を開始

3. 副作用

1 悪性黒色腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）[1)]

安全性評価対象例数	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
30例	30	30(100.0)	23(76.7)	0

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**30(100.0)**	**23(76.7)**
皮膚及び皮下組織障害	**27(90.0)**	**3(10.0)**
発疹	18(60.0)	2(6.7)
そう痒症	10(33.3)	
斑状丘疹状皮疹	4(13.3)	1(3.3)
胃腸障害	**24(80.0)**	**5(16.7)**
下痢	16(53.3)	1(3.3)
嘔吐	6(20.0)	1(3.3)
便秘	5(16.7)	1(3.3)
悪心	4(13.3)	
口内炎	3(10.0)	
消化器痛	2(6.7)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**20(66.7)**	**2(6.7)**
発熱	12(40.0)	1(3.3)
倦怠感	7(23.3)	1(3.3)
疲労	5(16.7)	
末梢性浮腫	2(6.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
臨床検査	**18(60.0)**	**12(40.0)**
リパーゼ増加	12(40.0)	7(23.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(36.7)	3(10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(36.7)	2(6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(16.7)	3(10.0)
アミラーゼ増加	5(16.7)	1(3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(13.3)	
体重減少	2(6.7)	
代謝及び栄養障害	**9(30.0)**	**6(20.0)**
食欲減退	8(26.7)	1(3.3)
低ナトリウム血症	5(16.7)	4(13.3)
低アルブミン血症	2(6.7)	1(3.3)
高カリウム血症	2(6.7)	
神経系障害	**9(30.0)**	**1(3.3)**
頭痛	5(16.7)	1(3.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
味覚異常	2(6.7)	
内分泌障害	**10(33.3)**	**2(6.7)**
甲状腺機能低下症	7(23.3)	
下垂体炎	2(6.7)	2(6.7)
甲状腺機能亢進症	2(6.7)	
肝胆道系障害	**10(33.3)**	**5(16.7)**
肝機能異常	7(23.3)	4(13.3)
肝障害	2(6.7)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**7(23.3)**	**1(3.3)**
間質性肺疾患	2(6.7)	
口腔咽頭痛	2(6.7)	
筋骨格系及び結合組織障害	**6(20.0)**	
関節痛	5(16.7)	
血液及びリンパ系障害	**4(13.3)**	
貧血	2(6.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 20.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価しました。
因果関係の判定基準:因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で評価され、「否定できない」と判定された場合に、副作用として集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

●海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）[1,2)]

安全性評価対象例数	オプジーボ+ヤーボイ併用群			オプジーボ単剤群			ヤーボイ単剤群		
	313例			313例			311例		
副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	300(95.8)	183(58.5)	0	270(86.3)	65(20.8)	0	268(86.2)	86(27.7)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:心停止1例（ヤーボイ単剤群）

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+ヤーボイ併用群		オプジーボ単剤群		ヤーボイ単剤群	
	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**300 (95.8)**	**183 (58.5)**	**270 (86.3)**	**65 (20.8)**	**268 (86.2)**	**86 (27.7)**
皮膚及び皮下組織障害	**207 (66.1)**	**21 (6.7)**	**158 (50.5)**	**8 (2.6)**	**177 (56.9)**	**9 (2.9)**
発疹	91 (29.1)	10 (3.2)	72 (23.0)	1 (0.3)	68 (21.9)	5 (1.6)
そう痒症	112 (35.8)	6 (1.9)	67 (21.4)	1 (0.3)	113 (36.3)	1 (0.3)
尋常性白斑	27 (8.6)		28 (8.9)	1 (0.3)	16 (5.1)	
皮膚乾燥	15 (4.8)		17 (5.4)		11 (3.5)	
斑状丘疹状皮疹	38 (12.1)	6 (1.9)	14 (4.5)	2 (0.6)	38 (12.2)	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**181 (57.8)**	**15 (4.8)**	**145 (46.3)**	**5 (1.6)**	**127 (40.8)**	**8 (2.6)**
疲労	118 (37.7)	13 (4.2)	111 (35.5)	3 (1.0)	89 (28.6)	3 (1.0)
無力症	31 (9.9)	1 (0.3)	25 (8.0)	1 (0.3)	17 (5.5)	2 (0.6)
発熱	60 (19.2)	2 (0.6)	21 (6.7)		21 (6.8)	1 (0.3)
悪寒	22 (7.0)		12 (3.8)		10 (3.2)	
胃腸障害	**198 (63.3)**	**57 (18.2)**	**123 (39.3)**	**14 (4.5)**	**170 (54.7)**	**39 (12.5)**
下痢	142 (45.4)	30 (9.6)	67 (21.4)	9 (2.9)	105 (33.8)	18 (5.8)
悪心	88 (28.1)	7 (2.2)	41 (13.1)		51 (16.4)	2 (0.6)
嘔吐	50 (16.0)	8 (2.6)	22 (7.0)	1 (0.3)	24 (7.7)	1 (0.3)
便秘	12 (3.8)		19 (6.1)		17 (5.5)	
腹痛	28 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.8)		28 (9.0)	2 (0.6)
口内乾燥	19 (6.1)		13 (4.2)		7 (2.3)	
大腸炎	40 (12.8)	26 (8.3)	7 (2.2)	3 (1.0)	35 (11.3)	24 (7.7)
神経系障害	**86 (27.5)**	**12 (3.8)**	**66 (21.1)**	**3 (1.0)**	**57 (18.3)**	**1 (0.3)**
頭痛	34 (10.9)	2 (0.6)	24 (7.7)		25 (8.0)	1 (0.3)
味覚異常	14 (4.5)		18 (5.8)		9 (2.9)	
浮動性めまい	17 (5.4)		15 (4.8)		11 (3.5)	
筋骨格系及び結合組織障害	**71 (22.7)**	**7 (2.2)**	**64 (20.4)**	**5 (1.6)**	**47 (15.1)**	**1 (0.3)**
関節痛	42 (13.4)	1 (0.3)	29 (9.3)	1 (0.3)	21 (6.8)	
筋肉痛	17 (5.4)	1 (0.3)	15 (4.8)	1 (0.3)	9 (2.9)	
臨床検査	**141 (45.0)**	**82 (26.2)**	**58 (18.5)**	**17 (5.4)**	**55 (17.7)**	**22 (7.1)**
リパーゼ増加	43 (13.7)	34 (10.9)	24 (7.7)	12 (3.8)	18 (5.8)	12 (3.9)
アミラーゼ増加	23 (7.3)	9 (2.9)	17 (5.4)	5 (1.6)	15 (4.8)	4 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51 (16.3)	19 (6.1)	13 (4.2)	3 (1.0)	12 (3.9)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (18.8)	27 (8.6)	12 (3.8)	3 (1.0)	12 (3.9)	5 (1.6)
体重減少	19 (6.1)		10 (3.2)		4 (1.3)	1 (0.3)
内分泌障害	**96 (30.7)**	**18 (5.8)**	**53 (16.9)**	**4 (1.3)**	**33 (10.6)**	**8 (2.6)**
甲状腺機能低下症	51 (16.3)	1 (0.3)	32 (10.2)		14 (4.5)	
甲状腺機能亢進症	34 (10.9)	3 (1.0)	15 (4.8)		3 (1.0)	
下垂体炎	23 (7.3)	5 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	12 (3.9)	5 (1.6)
代謝及び栄養障害	**87 (27.8)**	**17 (5.4)**	**47 (15.0)**	**5 (1.6)**	**52 (16.7)**	**5 (1.6)**
食欲減退	60 (19.2)	4 (1.3)	36 (11.5)		41 (13.2)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**69 (22.0)**	**8 (2.6)**	**44 (14.1)**	**4 (1.3)**	**39 (12.5)**	**2 (0.6)**
咳嗽	24 (7.7)		20 (6.4)	2 (0.6)	15 (4.8)	
呼吸困難	36 (11.5)	3 (1.0)	20 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.9)	
肺臓炎	21 (6.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver 19.0を用いて読み替え、有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。治験薬との因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、因果関係が「不明」と判断された場合は副作用として集計しました。有害事象の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現又は増悪した有害事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
2) Larkin L. et al.: N. Engl. J. Med., 373: 23-34, 2015.

2 腎細胞癌〈オプジーボ+ヤーボイ併用療法／オプジーボ+カボザンチニブ併用療法〉

オプジーボ+ヤーボイ併用療法

●国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[1)]

安全性評価対象例数	547例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			509(93.1)	250(45.7)	0

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**509(93.1)**	**250(45.7)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**314(57.4)**	**33(6.0)**
疲労	202(36.9)	23(4.2)
発熱	79(14.4)	2(0.4)
無力症	72(13.2)	8(1.5)
胃腸障害	**287(52.5)**	**41(7.5)**
下痢	145(26.5)	21(3.8)
悪心	109(19.9)	8(1.5)
嘔吐	59(10.8)	4(0.7)
腹痛	38(6.9)	2(0.4)
便秘	35(6.4)	
口内乾燥	31(5.7)	
皮膚及び皮下組織障害	**289(52.8)**	**20(3.7)**
そう痒症	154(28.2)	3(0.5)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
発疹	118(21.6)	8(1.5)
斑状丘疹状皮疹	50(9.1)	8(1.5)
皮膚乾燥	40(7.3)	
筋骨格系及び結合組織障害	**149(27.2)**	**14(2.6)**
関節痛	76(13.9)	5(0.9)
筋肉痛	49(9.0)	3(0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**107(19.6)**	**8(1.5)**
咳嗽	45(8.2)	
肺臓炎	32(5.9)	6(1.1)
呼吸困難	31(5.7)	1(0.2)
臨床検査	**210(38.4)**	**111(20.3)**
リパーゼ増加	90(16.5)	56(10.2)
アミラーゼ増加	71(13.0)	31(5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60(11.0)	27(4.9)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58(10.6)	19(3.5)
血中クレアチニン増加	35(6.4)	1(0.2)
代謝及び栄養障害	**156(28.5)**	**48(8.8)**
食欲減退	75(13.7)	7(1.3)
高血糖	28(5.1)	8(1.5)
神経系障害	**136(24.9)**	**11(2.0)**
頭痛	53(9.7)	4(0.7)
味覚異常	31(5.7)	
内分泌障害	**160(29.3)**	**34(6.2)**
甲状腺機能低下症	85(15.5)	2(0.4)
甲状腺機能亢進症	59(10.8)	2(0.4)
副腎機能不全	28(5.1)	11(2.0)
血液及びリンパ系障害	**47(8.6)**	**8(1.5)**
貧血	34(6.2)	2(0.4)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

オプジーボ+カボザンチニブ併用療法

●国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）[2)]

安全性評価対象例数	320例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			309(96.6)	194(60.6)	0

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**309(96.6)**	**194(60.6)**
胃腸障害	**235(73.4)**	**34(10.6)**
下痢	182(56.9)	18(5.6)
悪心	68(21.3)	2(0.6)
口内炎	50(15.6)	7(2.2)
嘔吐	36(11.3)	4(1.3)
腹痛	27(8.4)	3(0.9)
消化不良	18(5.6)	
皮膚及び皮下組織障害	**210(65.6)**	**37(11.6)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122(38.1)	24(7.5)
発疹	62(19.4)	5(1.6)
そう痒症	52(16.3)	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	24(7.5)	1(0.3)
皮膚乾燥	16(5.0)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**177(55.3)**	**22(6.9)**
疲労	86(26.9)	8(2.5)
粘膜の炎症	61(19.1)	3(0.9)
無力症	57(17.8)	10(3.1)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
臨床検査	**180(56.3)**	**49(15.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80(25.0)	15(4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	75(23.4)	10(3.1)
リパーゼ増加	48(15.0)	17(5.3)
アミラーゼ増加	39(12.2)	8(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	29(9.1)	2(0.6)
体重減少	23(7.2)	2(0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23(7.2)	
血中クレアチニン増加	20(6.3)	2(0.6)
血小板数減少	17(5.3)	
血中ビリルビン増加	16(5.0)	1(0.3)
代謝及び栄養障害	**153(47.8)**	**49(15.3)**
食欲減退	65(20.3)	4(1.3)
低ナトリウム血症	38(11.9)	22(6.9)
低リン酸血症	38(11.9)	17(5.3)
低マグネシウム血症	32(10.0)	1(0.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
筋骨格系及び結合組織障害	**77(24.1)**	**4(1.3)**
関節痛	29(9.1)	
筋痙縮	25(7.8)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**97(30.3)**	**15(4.7)**
発声障害	37(11.6)	1(0.3)
神経系障害	**115(35.9)**	**4(1.3)**
味覚不全	69(21.6)	
頭痛	20(6.3)	
血管障害	**107(33.4)**	**39(12.2)**
高血圧	97(30.3)	35(10.9)
内分泌障害	**123(38.4)**	**10(3.1)**
甲状腺機能低下症	107(33.4)	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	29(9.1)	2(0.6)
血液及びリンパ系障害	**66(20.6)**	**6(1.9)**
貧血	32(10.0)	3(0.9)
血小板減少症	19(5.9)	1(0.3)
腎及び尿路障害	**45(14.1)**	**14(4.4)**
蛋白尿	26(8.1)	9(2.8)
肝胆道系障害	**45(14.1)**	**17(5.3)**
肝毒性	18(5.6)	8(2.5)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-16/CA209214）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
2) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

3 MSI-Highを有する結腸・直腸癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

●海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）[1,2)]

安全性評価対象例数	オプジーボ・ヤーボイ併用投与			オプジーボ単独投与		
	119例			74例		
副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	87(73.1)	38(31.9)	0	51(68.9)	15(20.3)	1(1.4)*

*Grade 5の内訳:突然死1例(オプジーボ単独投与)

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ・ヤーボイ併用投与		オプジーボ単独投与	
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**87 (73.1)**	**38 (31.9)**	**51 (68.9)**	**15 (20.3)**
胃腸障害	**35 (29.4)**	**7 (5.9)**	**25 (33.8)**	**4 (5.4)**
下痢	26 (21.8)	2 (1.7)	16 (21.6)	1 (1.4)
悪心	15 (12.6)	1 (0.8)	7 (9.5)	
嘔吐	8 (6.7)	1 (0.8)	3 (4.1)	
腹痛	8 (6.7)	2 (1.7)	2 (2.7)	1 (1.4)
口内乾燥	6 (5.0)		1 (1.4)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**41 (34.5)**	**3 (2.5)**	**25 (33.8)**	**1 (1.4)**
疲労	21 (17.6)	2 (1.7)	17 (23.0)	1 (1.4)
無力症	6 (5.0)	1 (0.8)	5 (6.8)	
発熱	18 (15.1)		3 (4.1)	
インフルエンザ様疾患	6 (5.0)			
臨床検査	**40 (33.6)**	**20 (16.8)**	**18 (24.3)**	**10 (13.5)**
リパーゼ増加	10 (8.4)	5 (4.2)	9 (12.2)	6 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (14.3)	9 (7.6)	5 (6.8)	
アミラーゼ増加	5 (4.2)		4 (5.4)	2 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (11.8)	8 (6.7)	4 (5.4)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**9 (7.6)**	**2 (1.7)**	**2 (2.7)**	
肺臓炎	6 (5.0)	1 (0.8)		
代謝及び栄養障害	**15 (12.6)**	**4 (3.4)**	**9 (12.2)**	
食欲減退	10 (8.4)	1 (0.8)	3 (4.1)	
筋骨格系及び結合組織障害	**16 (13.4)**	**2 (1.7)**	**4 (5.4)**	
関節痛	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (4.1)	
皮膚及び皮下組織障害	**44 (37.0)**	**5 (4.2)**	**18 (24.3)**	**1 (1.4)**
そう痒症	20 (16.8)	2 (1.7)	10 (13.5)	
発疹	13 (10.9)	2 (1.7)	8 (10.8)	
斑状丘疹状皮疹	4 (3.4)		5 (6.8)	1 (1.4)
皮膚乾燥	8 (6.7)		4 (5.4)	
血液及びリンパ系障害	**10 (8.4)**	**3 (2.5)**	**5 (6.8)**	
貧血	8 (6.7)	3 (2.5)	3 (4.1)	
神経系障害	**16 (13.4)**	**1 (0.8)**	**5 (6.8)**	
頭痛	7 (5.9)		1 (1.4)	
内分泌障害	**30 (25.2)**	**7 (5.9)**	**5 (6.8)**	**1 (1.4)**
甲状腺機能低下症	16 (13.4)	1 (0.8)	3 (4.1)	
甲状腺機能亢進症	13 (10.9)		3 (4.1)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、オプジーボ・ヤーボイ併用投与ではMedDRA ver 20.0/20.0Jを、オプジーボ単独投与ではMedDRA ver 19.0Jを用いて読み替えました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。最終投与後30日までに発現した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業:海外第Ⅱ相(CA209142)試験〈オプジーボ単独投与〉成績(社内資料)承認時評価資料
2) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:海外第Ⅱ相(CA209142)試験〈オプジーボ・ヤーボイ併用投与〉成績(社内資料) 承認時評価資料

●国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[1)]

安全性評価対象例数	200例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			160(80.0)	46(23.0)	0

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**160(80.0)**	**46(23.0)**
皮膚及び皮下組織障害	**82(41.0)**	**5(2.5)**
そう痒症	45(22.5)	
発疹	21(10.5)	2(1.0)
皮膚乾燥	10(5.0)	
内分泌障害	**66(33.0)**	**12(6.0)**
甲状腺機能低下症	32(16.0)	2(1.0)
副腎機能不全	20(10.0)	6(3.0)
甲状腺機能亢進症	18(9.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
胃腸障害	**64(32.0)**	**10(5.0)**
下痢	42(21.0)	2(1.0)
悪心	10(5.0)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**61(30.5)**	**3(1.5)**
無力症	28(14.0)	2(1.0)
疲労	26(13.0)	1(0.5)
臨床検査	**43(21.5)**	**10(5.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20(10.0)	3(1.5)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(8.0)	1(0.5)
リパーゼ増加	16(8.0)	5(2.5)
アミラーゼ増加	13(6.5)	2(1.0)
筋骨格系及び結合組織障害	**28(14.0)**	**2(1.0)**
関節痛	18(9.0)	1(0.5)
代謝及び栄養障害	**22(11.0)**	**4(2.0)**
食欲減退	10(5.0)	1(0.5)

医師から報告された有害事象名はCTCAE v5.0を用いて評価し、MedDRA ver 26.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判断された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-87/CA2098HW）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

4 非小細胞肺癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法/オプジーボ・化学療法併用療法/オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法/オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1)[1)]

安全性評価対象例数	オプジーボ+ヤーボイ併用群 576例			オプジーボ+化学療法併用群 172例			オプジーボ単剤群 391例		
副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	442(76.7)	189(32.8)	1(0.2)*	159(92.4)	96(55.8)	0	256(65.5)	76(19.4)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:心タンポナーデ1例(オプジーボ+ヤーボイ併用群)、肺臓炎1例(オプジーボ単剤群)

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+ヤーボイ併用群		オプジーボ+化学療法併用群		オプジーボ単剤群	
	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**442 (76.7)**	**189 (32.8)**	**159 (92.4)**	**96 (55.8)**	**256 (65.5)**	**76 (19.4)**
皮膚及び皮下組織障害	**215 (37.3)**	**27 (4.7)**	**59 (34.3)**	**2 (1.2)**	**94 (24.0)**	**6 (1.5)**
発疹	98 (17.0)	9 (1.6)	26 (15.1)	1 (0.6)	43 (11.0)	3 (0.8)
そう痒症	82 (14.2)	3 (0.5)	15 (8.7)		32 (8.2)	
斑状丘疹状皮疹	39 (6.8)	9 (1.6)	8 (4.7)	1 (0.6)	9 (2.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	31 (5.4)	1 (0.2)	6 (3.5)		5 (1.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**190 (33.0)**	**19 (3.3)**	**79 (45.9)**	**10 (5.8)**	**101 (25.8)**	**5 (1.3)**
疲労	83 (14.4)	10 (1.7)	43 (25.0)	8 (4.7)	44 (11.3)	2 (0.5)
無力症	59 (10.2)	8 (1.4)	18 (10.5)	1 (0.6)	30 (7.7)	2 (0.5)
発熱	43 (7.5)	2 (0.3)	12 (7.0)	1 (0.6)	16 (4.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	13 (2.3)		9 (5.2)		3 (0.8)	
倦怠感	9 (1.6)		9 (5.2)		6 (1.5)	
粘膜の炎症	6 (1.0)		10 (5.8)		3 (0.8)	
胃腸障害	**177 (30.7)**	**27 (4.7)**	**95 (55.2)**	**9 (5.2)**	**79 (20.2)**	**6 (1.5)**
下痢	98 (17.0)	10 (1.7)	17 (9.9)	2 (1.2)	49 (12.5)	2 (0.5)
悪心	57 (9.9)	3 (0.5)	67 (39.0)	4 (2.3)	24 (6.1)	1 (0.3)
嘔吐	28 (4.9)	2 (0.3)	26 (15.1)	4 (2.3)	11 (2.8)	1 (0.3)
便秘	26 (4.5)		38 (22.1)		6 (1.5)	
口内炎	14 (2.4)	1 (0.2)	14 (8.1)	1 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	**140 (24.3)**	**58 (10.1)**	**77 (44.8)**	**37 (21.5)**	**77 (19.7)**	**29 (7.4)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (9.7)	18 (3.1)	10 (5.8)	1 (0.6)	27 (6.9)	5 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (9.0)	19 (3.3)	16 (9.3)	5 (2.9)	31 (7.9)	6 (1.5)
リパーゼ増加	43 (7.5)	23 (4.0)	8 (4.7)	5 (2.9)	19 (4.9)	14 (3.6)
アミラーゼ増加	36 (6.3)	17 (3.0)	11 (6.4)	4 (2.3)	18 (4.6)	9 (2.3)
血中クレアチニン増加	14 (2.4)		12 (7.0)	1 (0.6)	3 (0.8)	
好中球数減少	4 (0.7)		27 (15.7)	17 (9.9)		
白血球数減少	3 (0.5)		15 (8.7)	9 (5.2)		
血小板数減少	2 (0.3)		21 (12.2)	11 (6.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	**127 (22.0)**	**20 (3.5)**	**13 (7.6)**		**45 (11.5)**	**2 (0.5)**
甲状腺機能低下症	72 (12.5)	2 (0.3)	6 (3.5)		27 (6.9)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	48 (8.3)		7 (4.1)		16 (4.1)	
代謝及び栄養障害	**102 (17.7)**	**23 (4.0)**	**51 (29.7)**	**6 (3.5)**	**35 (9.0)**	**3 (0.8)**
食欲減退	76 (13.2)	4 (0.7)	39 (22.7)	4 (2.3)	26 (6.6)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**82 (14.2)**	**23 (4.0)**	**40 (23.3)**	**6 (3.5)**	**46 (11.8)**	**8 (2.0)**
肺臓炎	41 (7.1)	16 (2.8)	7 (4.1)	2 (1.2)	24 (6.1)	5 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害	**55 (9.5)**	**10 (1.7)**	**17 (9.9)**	**1 (0.6)**	**40 (10.2)**	**5 (1.3)**
関節痛	29 (5.0)	4 (0.7)	6 (3.5)		19 (4.9)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害	**27 (4.7)**	**9 (1.6)**	**96 (55.8)**	**52 (30.2)**	**16 (4.1)**	**4 (1.0)**
貧血	22 (3.8)	8 (1.4)	70 (40.7)	30 (17.4)	11 (2.8)	2 (0.5)
血小板減少症	6 (1.0)	2 (0.3)	17 (9.9)	7 (4.1)		
好中球減少症	1 (0.2)		41 (23.8)	23 (13.4)	1 (0.3)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[1)]

安全性評価対象例数	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
358例		322(89.9)	159(44.4)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:下痢1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**322(89.9)**	**159(44.4)**
胃腸障害	**176(49.2)**	**29(8.1)**
悪心	94(26.3)	5(1.4)
下痢	73(20.4)	14(3.9)
嘔吐	47(13.1)	6(1.7)
便秘	32(8.9)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**167(46.6)**	**16(4.5)**
無力症	73(20.4)	3(0.8)
疲労	59(16.5)	8(2.2)
発熱	20(5.6)	
皮膚及び皮下組織障害	**165(46.1)**	**21(5.9)**
そう痒症	66(18.4)	3(0.8)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
発疹	64(17.9)	5(1.4)
脱毛症	32(8.9)	3(0.8)
斑状丘疹状皮疹	18(5.0)	5(1.4)
血液及びリンパ系障害	**111(31.0)**	**49(13.7)**
貧血	80(22.3)	20(5.6)
好中球減少症	35(9.8)	22(6.1)
臨床検査	**96(26.8)**	**36(10.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23(6.4)	3(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(5.3)	4(1.1)
アミラーゼ増加	18(5.0)	8(2.2)
リパーゼ増加	18(5.0)	13(3.6)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
代謝及び栄養障害	**87(24.3)**	**11(3.1)**
食欲減退	56(15.6)	4(1.1)
内分泌障害	**79(22.1)**	**11(3.1)**
甲状腺機能低下症	52(14.5)	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	27(7.5)	
筋骨格系及び結合組織障害	**64(17.9)**	**6(1.7)**
関節痛	26(7.3)	1(0.3)
筋肉痛	18(5.0)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**40(11.2)**	**8(2.2)**
肺臓炎	19(5.3)	5(1.4)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）[2)]

安全性評価対象例数	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
273例		269(98.5)	201(73.6)	3(1.1)*

＊ Grade 5の内訳:発熱性好中球減少症1例、敗血症1例、喀血1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**269(98.5)**	**201(73.6)**
血液及びリンパ系障害	**130(47.6)**	**84(30.8)**
貧血	78(28.6)	15(5.5)
好中球減少症	53(19.4)	43(15.8)
発熱性好中球減少症	43(15.8)	41(15.0)
白血球減少症	26(9.5)	13(4.8)
血小板減少症	18(6.6)	4(1.5)
内分泌障害	**51(18.7)**	**7(2.6)**
甲状腺機能低下症	26(9.5)	1(0.4)
甲状腺機能亢進症	15(5.5)	
副腎機能不全	14(5.1)	4(1.5)
胃腸障害	**171(62.6)**	**23(8.4)**
便秘	85(31.1)	3(1.1)
悪心	68(24.9)	3(1.1)
下痢	50(18.3)	5(1.8)
口内炎	50(18.3)	2(0.7)
嘔吐	21(7.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**118(43.2)**	**7(2.6)**
倦怠感	68(24.9)	1(0.4)
発熱	40(14.7)	2(0.7)
疲労	19(7.0)	2(0.7)
臨床検査	**177(64.8)**	**107(39.2)**
好中球数減少	116(42.5)	87(31.9)
白血球数減少	93(34.1)	40(14.7)
血小板数減少	59(21.6)	16(5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24(8.8)	2(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20(7.3)	3(1.1)
血中クレアチニン増加	16(5.9)	1(0.4)
体重減少	15(5.5)	
代謝及び栄養障害	**95(34.8)**	**23(8.4)**
食欲減退	81(29.7)	8(2.9)
筋骨格系及び結合組織障害	**127(46.5)**	**1(0.4)**
関節痛	69(25.3)	
筋肉痛	66(24.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
神経系障害	**211(77.3)**	**6(2.2)**
末梢性感覚ニューロパチー	120(44.0)	3(1.1)
末梢性ニューロパチー	59(21.6)	1(0.4)
味覚不全	32(11.7)	
錯感覚	15(5.5)	
腎及び尿路障害	**75(27.5)**	**15(5.5)**
蛋白尿	65(23.8)	13(4.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**99(36.3)**	**5(1.8)**
鼻出血	43(15.8)	
しゃっくり	34(12.5)	
皮膚及び皮下組織障害	**215(78.8)**	**36(13.2)**
脱毛症	143(52.4)	
発疹	81(29.7)	13(4.8)
そう痒症	48(17.6)	
斑状丘疹状皮疹	30(11.0)	12(4.4)
ざ瘡様皮膚炎	19(7.0)	1(0.4)
血管障害	**78(28.6)**	**39(14.3)**
高血圧	65(23.8)	37(13.6)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.1を用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-77/CA2099LA)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-52)試験成績(社内資料)(添付文書改訂時評価資料)

オプジーボ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）[1)]

安全性評価対象例数	オプジーボ+化学療法併用群	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	176例		147(83.5)	63(35.8)	0

●5%以上に発現した術前補助療法関連の副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+化学療法併用群	
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**147 (83.5)**	**63 (35.8)**
胃腸障害	**80 (45.5)**	**4 (2.3)**
悪心	58 (33.0)	1 (0.6)
便秘	37 (21.0)	
嘔吐	15 (8.5)	2 (1.1)
下痢	10 (5.7)	1 (0.6)
血液及びリンパ系障害	**69 (39.2)**	**28 (15.9)**
貧血	41 (23.3)	5 (2.8)
好中球減少症	30 (17.0)	19 (10.8)
白血球減少症	17 (9.7)	2 (1.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**68 (38.6)**	**4 (2.3)**
倦怠感	25 (14.2)	1 (0.6)
疲労	22 (12.5)	1 (0.6)
無力症	16 (9.1)	2 (1.1)

副作用項目	オプジーボ+化学療法併用群	
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
臨床検査	**58 (33.0)**	**17 (9.7)**
好中球数減少	26 (14.8)	13 (7.4)
血小板数減少	14 (8.0)	3 (1.7)
白血球数減少	13 (7.4)	3 (1.7)
血中クレアチニン増加	12 (6.8)	
皮膚及び皮下組織障害	**52 (29.5)**	**4 (2.3)**
発疹	23 (13.1)	1 (0.6)
脱毛症	17 (9.7)	
代謝及び栄養障害	**45 (25.6)**	**8 (4.5)**
食欲減退	30 (17.0)	2 (1.1)
神経系障害	**30 (17.0)**	**2 (1.1)**
末梢性ニューロパチー	11 (6.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**22 (12.5)**	
しゃっくり	12 (6.8)	

医師から報告された有害事象名はCTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 25.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判断された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、術前補助療法の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

5 悪性胸膜中皮腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[1)]

安全性評価対象例数	300例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			240(80.0)	91(30.3)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:脳炎1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**240 (80.0)**	**91 (30.3)**
胃腸障害	**101 (33.7)**	**17 (5.7)**
下痢	62 (20.7)	10 (3.3)
悪心	30 (10.0)	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**89 (29.7)**	**3 (1.0)**
疲労	41 (13.7)	3 (1.0)
無力症	25 (8.3)	
発熱	16 (5.3)	
皮膚及び皮下組織障害	**116 (38.7)**	**10 (3.3)**
そう痒症	49 (16.3)	3 (1.0)
発疹	43 (14.3)	3 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	16 (5.3)	1 (0.3)
臨床検査	**60 (20.0)**	**22 (7.3)**
リパーゼ増加	20 (6.7)	13 (4.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
アミラーゼ増加	17 (5.7)	7 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.3)	5 (1.7)
代謝及び栄養障害	**37 (12.3)**	**7 (2.3)**
食欲減退	29 (9.7)	2 (0.7)
内分泌障害	**51 (17.0)**	**5 (1.7)**
甲状腺機能低下症	32 (10.7)	
筋骨格系及び結合組織障害	**44 (14.7)**	**6 (2.0)**
関節痛	22 (7.3)	1 (0.3)
筋肉痛	15 (5.0)	
傷害、中毒及び処置合併症	**26 (8.7)**	**3 (1.0)**
注入に伴う反応	24 (8.0)	3 (1.0)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.1を用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-48/CA209743)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

6 胃癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉

オプジーボ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）[1)]

安全性評価対象例数	782例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			738(94.4)	462(59.1)	4(0.5)*

＊ Grade 5の内訳:肺炎1例、発熱性好中球減少症1例、脳血管発作1例、胃腸の炎症1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**738 (94.4)**	**462 (59.1)**
胃腸障害	**520 (66.5)**	**88 (11.3)**
悪心	323 (41.3)	20 (2.6)
下痢	253 (32.4)	35 (4.5)
嘔吐	195 (24.9)	17 (2.2)
便秘	73 (9.3)	2 (0.3)
口内炎	57 (7.3)	7 (0.9)
腹痛	39 (5.0)	4 (0.5)
神経系障害	**466 (59.6)**	**69 (8.8)**
末梢性ニューロパチー	221 (28.3)	31 (4.0)
末梢性感覚ニューロパチー	137 (17.5)	16 (2.0)
錯感覚	59 (7.5)	2 (0.3)
味覚不全	42 (5.4)	
頭痛	40 (5.1)	2 (0.3)
臨床検査	**413 (52.8)**	**178 (22.8)**
好中球数減少	158 (20.2)	83 (10.6)
血小板数減少	156 (19.9)	20 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	122 (15.6)	12 (1.5)
白血球数減少	112 (14.3)	23 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89 (11.4)	6 (0.8)
リパーゼ増加	89 (11.4)	45 (5.8)
アミラーゼ増加	71 (9.1)	21 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	52 (6.6)	5 (0.6)
血中ビリルビン増加	48 (6.1)	4 (0.5)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
体重減少	45 (5.8)	2 (0.3)
血液及びリンパ系障害	**390 (49.9)**	**185 (23.7)**
貧血	203 (26.0)	47 (6.0)
好中球減少症	191 (24.4)	118 (15.1)
血小板減少症	157 (20.1)	19 (2.4)
白血球減少症	63 (8.1)	5 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**376 (48.1)**	**49 (6.3)**
疲労	202 (25.8)	30 (3.8)
無力症	73 (9.3)	7 (0.9)
発熱	64 (8.2)	4 (0.5)
粘膜の炎症	62 (7.9)	6 (0.8)
倦怠感	42 (5.4)	2 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	**251 (32.1)**	**28 (3.6)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94 (12.0)	11 (1.4)
発疹	74 (9.5)	7 (0.9)
そう痒症	54 (6.9)	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	**227 (29.0)**	**36 (4.6)**
食欲減退	157 (20.1)	14 (1.8)
内分泌障害	**95 (12.1)**	**5 (0.6)**
甲状腺機能低下症	70 (9.0)	
傷害、中毒及び処置合併症	**75 (9.6)**	**12 (1.5)**
注入に伴う反応	66 (8.4)	11 (1.4)
免疫系障害	**73 (9.3)**	**9 (1.2)**
過敏症	48 (6.1)	4 (0.5)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 23.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

●国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験 Part 2)[1)]

安全性評価対象例数	359例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			351(97.8)	205(57.1)	3(0.8)*

＊ Grade 5の内訳:突然死1例、発熱性好中球減少症1例、肝不全1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**351 (97.8)**	**205 (57.1)**
胃腸障害	**275 (76.6)**	**41 (11.4)**
悪心	181 (50.4)	10 (2.8)
下痢	125 (34.8)	16 (4.5)
便秘	44 (12.3)	1 (0.3)
嘔吐	72 (20.1)	5 (1.4)
口内炎	64 (17.8)	6 (1.7)
腹痛	19 (5.3)	
神経系障害	**282 (78.6)**	**23 (6.4)**
末梢性感覚ニューロパチー	201 (56.0)	14 (3.9)
味覚不全	57 (15.9)	
末梢性ニューロパチー	51 (14.2)	3 (0.8)
錯感覚	24 (6.7)	6 (1.7)
臨床検査	**253 (70.5)**	**107 (29.8)**
好中球数減少	157 (43.7)	71 (19.8)
血小板数減少	144 (40.1)	34 (9.5)
白血球数減少	77 (21.4)	10 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (15.0)	4 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (11.4)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	34 (9.5)	6 (1.7)
体重減少	22 (6.1)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (5.8)	6 (1.7)
代謝及び栄養障害	**203 (56.5)**	**46 (12.8)**
食欲減退	187 (52.1)	29 (8.1)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**178 (49.6)**	**11 (3.1)**
発熱	32 (8.9)	2 (0.6)
疲労	72 (20.1)	5 (1.4)
倦怠感	59 (16.4)	
無力症	27 (7.5)	4 (1.1)
皮膚及び皮下組織障害	**172 (47.9)**	**14 (3.9)**
発疹	45 (12.5)	2 (0.6)
そう痒症	42 (11.7)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	53 (14.8)	5 (1.4)
皮膚色素過剰	20 (5.6)	
血液及びリンパ系障害	**100 (27.9)**	**45 (12.5)**
貧血	68 (18.9)	27 (7.5)
血小板減少症	23 (6.4)	8 (2.2)
好中球減少症	19 (5.3)	8 (2.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**52 (14.5)**	**6 (1.7)**
しゃっくり	20 (5.6)	1 (0.3)
傷害、中毒及び処置合併症	**34 (9.5)**	**5 (1.4)**
注入に伴う反応	32 (8.9)	5 (1.4)
血管障害	**40 (11.1)**	**3 (0.8)**
血管痛	23 (6.4)	
内分泌障害	**35 (9.7)**	**2 (0.6)**
甲状腺機能低下症	24 (6.7)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後28日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相(ONO-4538-37)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

7 食道癌〈オプジーボ•ヤーボイ併用療法／オプジーボ•化学療法併用療法〉

オプジーボ•ヤーボイ併用療法／オプジーボ•化学療法併用療法

●国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[1)]

安全性評価対象例数	オプジーボ+ヤーボイ併用群			オプジーボ+化学療法併用群		
	322例			310例		
副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	256(79.5)	102(31.7)	2(0.6)*	297(95.8)	147(47.4)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:肺塞栓症及び内出血各1例(オプジーボ+ヤーボイ併用群)、肺炎1例(オプジーボ+化学療法併用群)

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+ヤーボイ併用群		オプジーボ+化学療法併用群	
	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**256 (79.5)**	**102 (31.7)**	**297 (95.8)**	**147 (47.4)**
皮膚及び皮下組織障害	**118 (36.6)**	**14 (4.3)**	**85 (27.4)**	**1 (0.3)**
発疹	55 (17.1)	7 (2.2)	24 (7.7)	1 (0.3)
そう痒症	43 (13.4)	3 (0.9)	23 (7.4)	
脱毛症	2 (0.6)		31 (10.0)	
胃腸障害	**92 (28.6)**	**15 (4.7)**	**246 (79.4)**	**49 (15.8)**
下痢	32 (9.9)	2 (0.6)	60 (19.4)	3 (1.0)
悪心	26 (8.1)	1 (0.3)	182 (58.7)	11 (3.5)
嘔吐	18 (5.6)	4 (1.2)	56 (18.1)	7 (2.3)
口内炎	14 (4.3)		98 (31.6)	20 (6.5)
便秘	7 (2.2)	1 (0.3)	59 (19.0)	2 (0.6)
内分泌障害	**83 (25.8)**	**19 (5.9)**	**30 (9.7)**	**3 (1.0)**
甲状腺機能低下症	43 (13.4)		18 (5.8)	
甲状腺機能亢進症	20 (6.2)	2 (0.6)	7 (2.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**71 (22.0)**	**7 (2.2)**	**151 (48.7)**	**17 (5.5)**
疲労	29 (9.0)	4 (1.2)	61 (19.7)	7 (2.3)
発熱	26 (8.1)	1 (0.3)	8 (2.6)	
倦怠感	12 (3.7)		50 (16.1)	1 (0.3)
無力症	7 (2.2)	1 (0.3)	20 (6.5)	2 (0.6)
粘膜の炎症	4 (1.2)		33 (10.6)	8 (2.6)
末梢性浮腫			17 (5.5)	
臨床検査	**67 (20.8)**	**19 (5.9)**	**152 (49.0)**	**44 (14.2)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (9.0)	4 (1.2)	16 (5.2)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.8)	7 (2.2)	18 (5.8)	2 (0.6)
血小板数減少	6 (1.9)		36 (11.6)	3 (1.0)
血中クレアチニン増加	5 (1.6)		39 (12.6)	1 (0.3)
白血球数減少	3 (0.9)		43 (13.9)	11 (3.5)
好中球数減少	2 (0.6)		65 (21.0)	25 (8.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少			19 (6.1)	
代謝及び栄養障害	**47 (14.6)**	**20 (6.2)**	**170 (54.8)**	**45 (14.5)**
食欲減退	19 (5.9)	5 (1.6)	132 (42.6)	13 (4.2)
低ナトリウム血症	9 (2.8)	8 (2.5)	29 (9.4)	17 (5.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**39 (12.1)**	**11 (3.4)**	**71 (22.9)**	**3 (1.0)**
肺臓炎	20 (6.2)	7 (2.2)	15 (4.8)	1 (0.3)
しゃっくり	2 (0.6)		42 (13.5)	
血液及びリンパ系障害	**23 (7.1)**	**3 (0.9)**	**124 (40.0)**	**44 (14.2)**
貧血	12 (3.7)	2 (0.6)	93 (30.0)	30 (9.7)
好中球減少症			29 (9.4)	8 (2.6)
神経系障害	**16 (5.0)**	**1 (0.3)**	**83 (26.8)**	**5 (1.6)**
味覚不全	4 (1.2)		19 (6.1)	
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)		20 (6.5)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)		26 (8.4)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名はCTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 23.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判断された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/CA209648)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

8 尿路上皮癌〈オプジーボ•化学療法併用療法〉

オプジーボ•化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-56/CA209901試験 副試験）[1)]

安全性評価対象例数	304例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			296(97.4)	187(61.5)	1(0.3)*

＊ Grade 5の内訳:敗血症1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**296 (97.4)**	**187 (61.5)**
血液及びリンパ系障害	**218 (71.7)**	**111 (36.5)**
貧血	174 (57.2)	67 (22.0)
好中球減少症	93 (30.6)	57 (18.8)
血小板減少症	45 (14.8)	20 (6.6)
白血球減少症	38 (12.5)	7 (2.3)
胃腸障害	**201 (66.1)**	**14 (4.6)**
悪心	142 (46.7)	1 (0.3)
嘔吐	55 (18.1)	4 (1.3)
便秘	44 (14.5)	0
下痢	40 (13.2)	4 (1.3)
一般•全身障害及び投与部位の状態	**151 (49.7)**	**17 (5.6)**
疲労	74 (24.3)	6 (2.0)
無力症	47 (15.5)	3 (1.0)
臨床検査	**170 (55.9)**	**75 (24.7)**
好中球数減少	75 (24.7)	44 (14.5)
血小板数減少	66 (21.7)	23 (7.6)
白血球数減少	64 (21.1)	30 (9.9)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
血中クレアチニン増加	39 (12.8)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (8.9)	5 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (8.2)	4 (1.3)
アミラーゼ増加	23 (7.6)	5 (1.6)
リパーゼ増加	22 (7.2)	6 (2.0)
リンパ球数減少	16 (5.3)	8 (2.6)
代謝及び栄養障害	**107 (35.2)**	**22 (7.2)**
食欲減退	68 (22.4)	4 (1.3)
皮膚及び皮下組織障害	**111 (36.5)**	**8 (2.6)**
そう痒症	44 (14.5)	2 (0.7)
発疹	41 (13.5)	2 (0.7)
脱毛症	17 (5.6)	0
神経系障害	**77 (25.3)**	**4 (1.3)**
末梢性ニューロパチー	20 (6.6)	1 (0.3)
味覚不全	16 (5.3)	0
内分泌障害	**56 (18.4)**	**5 (1.6)**
甲状腺機能低下症	40 (13.2)	0
甲状腺機能亢進症	20 (6.6)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE ver 4.0を用いて評価し、MedDRA ver 26.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-56/CA209901）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

9 肝細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[1)]

安全性評価対象例数	332例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			278(83.7)	137(41.3)	0

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**278 (83.7)**	**137 (41.3)**
皮膚及び皮下組織障害	**174 (52.4)**	**20 (6.0)**
そう痒症	93 (28.0)	5 (1.5)
発疹	64 (19.3)	6 (1.8)
斑状丘疹状皮疹	18 (5.4)	2 (0.6)
臨床検査	**116 (34.9)**	**45 (13.6)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (19.6)	20 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	63 (19.0)	16 (4.8)
リパーゼ増加	37 (11.1)	17 (5.1)
アミラーゼ増加	31 (9.3)	3 (0.9)
内分泌障害	**88 (26.5)**	**11 (3.3)**
甲状腺機能低下症	40 (12.0)	
甲状腺機能亢進症	34 (10.2)	2 (0.6)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**86 (25.9)**	**2 (0.6)**
無力症	34 (10.2)	1 (0.3)
疲労	27 (8.1)	
胃腸障害	**83 (25.0)**	**22 (6.6)**
下痢	47 (14.2)	4 (1.2)
悪心	19 (5.7)	
代謝及び栄養障害	**39 (11.7)**	**8 (2.4)**
食欲減退	23 (6.9)	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	**36 (10.8)**	**6 (1.8)**
関節痛	17 (5.1)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名はCTCAE v5.0を用いて評価し、MedDRA ver 26.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判断された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）承認時評価資料

10 悪性黒色腫〈ヤーボイ単独療法〉

ヤーボイ

●国内第Ⅱ相試験(CA184396試験)[1)]

安全性評価対象例数	ヤーボイ3mg/kg投与例※ 20例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4* n(%)	Grade 5 n(%)
			12(60.0)	3(15.0)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**12(60.0)**	**3(15.0)**
免疫系障害	**1(5.0)**	
過敏症	1(5.0)	
代謝及び栄養障害	**3(15.0)**	**1(5.0)**
食欲減退	2(10.0)	
糖尿病	1(5.0)	1(5.0)
神経系障害	**1(5.0)**	
味覚異常	1(5.0)	
傾眠	1(5.0)	
血管障害	**1(5.0)**	
ほてり	1(5.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**1(5.0)**	
呼吸困難	1(5.0)	
胃腸障害	**2(10.0)**	
下痢	2(10.0)	
皮膚及び皮下組織障害	**9(45.0)**	
発疹	7(35.0)	
そう痒症	2(10.0)	
脱毛症	1(5.0)	
皮膚乾燥	1(5.0)	
一般全身障害及び投与部位の状態	**5(25.0)**	
発熱	3(15.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
疲労	1(5.0)	
倦怠感	1(5.0)	
粘膜の炎症	1(5.0)	
臨床検査	**3(15.0)**	**2(10.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(15.0)	1(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(15.0)	1(5.0)
血中ビリルビン増加	1(5.0)	
C−反応性蛋白増加	1(5.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.0を用いて読み替え、GradeはCTCAE v3.0 日本語訳JCOG版を用いて評価しました。
※ヤーボイの最終投与終了90日後までに発現した副作用の集計
*Grade 4の副作用は認められなかった

●海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)[2)]

安全性評価対象例数	ヤーボイ3mg/kg投与例 131例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			105(80.2)	30(22.9)	3(2.3)*

*Grade 5の内訳:感染1例、敗血症性ショック1例、血管障害1例、肝不全1例、腎不全1例

●5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**105(80.2)**	**30(22.9)**
代謝及び栄養障害	**17(13.0)**	**1(0.8)**
食欲減退	15(11.5)	
胃腸障害	**62(47.3)**	**10(7.6)**
下痢	36(27.5)	6(4.6)
悪心	31(23.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
嘔吐	16(12.2)	
大腸炎	10(7.6)	7(5.3)
腹痛	8(6.1)	
皮膚及び皮下組織障害	**58(44.3)**	**2(1.5)**
そう痒症	32(24.4)	
発疹	25(19.1)	1(0.8)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
紅斑	8(6.1)	
全身障害及び投与局所様態	**53(40.5)**	**10(7.6)**
疲労	32(24.4)	6(4.6)
発熱	10(7.6)	
悪寒	7(5.3)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1を用いて読み替え、GradeはCTCAE v3.0 日本語訳JCOG版を用いて評価しました。
※1症例において複数の副作用が発現した場合は最異常Gradeの副作用を集計した。

1) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

4. Q&A

オプジーボ、ヤーボイ

Q1. ステロイド(副腎皮質ホルモン剤)を使用する場合の注意点は何ですか?

A1 両剤共通：炎症性の事象かどうかを早期に診断し、中等度以上の炎症性の副作用に対しては速やかに副腎皮質ホルモン剤による治療を行うことが必要です。また、副腎皮質ホルモン剤により症状が回復した場合、症状の再燃を防ぐため、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減することも重要です。長期間にわたって副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤の投与が必要な場合、日和見感染症を防ぐため、抗生剤の予防投与を検討してください。

Q2. 投与を終了してから数ヵ月後に認められる副作用にはどのようなものがありますか?

A2 オプジーボ：投与終了後の副作用(P.93)をご参照ください。
ヤーボイ：国内第Ⅱ相試験(CA184396試験)では、最終投与後31日目以降に発現した本剤に特徴的な副作用は、尋常性白斑、そう痒症、脱毛、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、糖尿病が各1例に認められました。このうち、Grade 3以上の副作用は糖尿病(Grade 3)でした。海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)の3mg/kg群では、最終投与後31日目以降に発現した本剤に特徴的な主な副作用は、下痢(3.1%)、大腸炎(2.3%)及び尋常性白斑(2.3%)でした。またGrade 3以上では、大腸炎0.8%(1例)、大腸穿孔0.8%(1例)、上部消化管出血0.8%(1例)、下垂体機能低下症0.8%(1例)、下垂体炎0.8%(1例)でした。このうち下垂体機能低下症はGrade 4、大腸穿孔はGrade 5でした。

Q3. 生ワクチン、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンと併用した際のデータはありますか?

A3 オプジーボ：ワクチンとの併用には注意してください(オプジーボ製品電子添文:「10. 相互作用」参照)。また、下記の通り臨床試験においてワクチンの投与は認められていましたが、これらの患者の安全性及び有効性は報告されていません。
国内外の第Ⅱ、Ⅲ相試験において、抗がん目的以外のワクチン使用は可能でした。
ただし、海外第I相反復投与試験(CA209003試験)では、不活化/弱毒化インフルエンザワクチンは投与可能でしたが、生ワクチンは投与不可でした。
ヤーボイ：生ワクチン、弱毒生ワクチンと本剤を投与したデータはありませんが、不活化ワクチンと本剤を投与したデータとして、切除不能悪性黒色腫患者に対して本剤3又は10mg/kg[注1]が投与された海外無作為化第Ⅱ相試験(CA184004試験)(n=82)では、本剤投与10日前(±3日)に破傷風ワクチン(n=71)、本剤投与5日後(±2日)にインフルエンザワクチン(n=51)及び肺炎球菌ワクチン(n=61)が接種されました。その結果、本剤投与後7週までの各ワクチンに対する3mg/kg、10mg/kg[注1]群の体液性応答の増加平均値は、それぞれ破傷風ワクチンに対して2.2、2.0、インフルエンザワクチン(A/H1N1、A/H3N2、B)に対して33.6～85.6、34.8～76.0、肺炎球菌ワクチン(2、6B、8、9V、14、19F、23F)に対して7.4～41.8、5.3～47.1でした。なお、新たな安全性シグナルは特定されず、本試験における安全性プロファイルは、ワクチンを投与しなかった他の本剤の臨床試験と一貫していました。

なお、両剤のT細胞活性化作用に基づく過度の免疫反応により、ワクチン接種後の副反応(アナフィラキシー、発熱、注射部位の発赤、びらん等)が亢進・遷延することが予想されます。そのため、少なくともワクチン接種後30分間はアナフィラキシー反応の有無について慎重に観察し、帰宅した後も、すぐに医師と連絡を取れるよう指導してください。

Q4. 併用療法により発現する副作用の発現状況及び発現時期は、オプジーボ単独療法と違いはありますか?

A4 オプジーボ単独療法*1、ヤーボイとの併用療法*2、化学療法との併用療法*3、化学療法・ベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用療法*4、カボザンチニブとの併用療法*5及びヤーボイ・化学療法との併用療法*6におけるGrade 3以上の副作用発現頻度は、それぞれ14.2%、38.8%、55.6%、74.7%、60.6%及び44.7%でした。これらの結果は対象患者が異なることから直接比較はできませんが、単独療法時と比較して、併用療法時に副作用の発現頻度が高い事象が認められております。ヤーボイとの併用においては、肝障害や消化管障害等、化学療法との併用においては、血液障害、化学療法・ベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用においては、発熱性好中球減少症等の発現頻度が高く、投与中止に至った事象としても認められています。

一方、併用療法時に認められた副作用の多くは、オプジーボ、ヤーボイ又は特定の化学療法の各単独療法時においても確認されている事象でした。また、副作用の発現時期についても、大きな違いを認めておりません(詳細は適正使用ガイド(単剤療法版)等をご参照ください)。併用療法時の安全性情報は限られていることから、最新の電子添文や本資材等を十分に確認いただき、適正にご使用ください。

*1 併合データに含まれる臨床試験は、適正使用ガイド(単剤療法版)P.12参照。
*2〜6 各データに含まれる臨床試験は、P.31〜40参照。

Q5. 併用療法により発現する副作用の対処法は、各単独療法と違いはありますか?

A5 併用療法で認められた大部分の副作用は、臨床試験で用いた既存の対処法アルゴリズムに従い、早期に診断及び適切な治療(オプジーボとヤーボイの投与延期又は投与中止を含む)を行うことで回復又は軽快しており、管理可能でした。従いまして、併用療法により発現する副作用に対しても、本資材に記載の両剤共通の対処法アルゴリズム(P.168〜)を参考に適切な処置を行ってください。

注1 国内未承認の用法及び用量

オプジーボ

Q6. オプジーボの投与中にメラノーマ切除術を施行してもよいですか?

A6 国内及び海外治験ともにオプジーボ投与期間中のメラノーマ切除術は不可となっていましたが、その理由は有効性の判断に影響するからであり、安全性によるものではありません。ただし、オプジーボは免疫能を活性化させることから、手術部位をはじめとする炎症反応の亢進に十分ご注意頂き、施術の可否をご検討ください。
なお、本剤投与前に手術(姑息手術)を行った場合にオプジーボを安全に投与できるまでの期間は不明です。少なくとも手術の影響が消失するまでは、オプジーボの投与をお控えください。なお、国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02、ONO-4538-08試験)では、手術後に治験への参加が可能となるまでの期間を、全麻手術で4週間、局麻手術で2週間としていました。

ヤーボイ

Q7. 他剤併用での安全性は確立していますか?

A7 他剤と併用した場合の安全性は確立していません。
ダカルバジンを併用した国内試験(CA184202試験)及びベムラフェニブを併用した海外試験(CA184161試験)がありますが、重度の肝機能値異常が高頻度で発現し、当該併用療法では忍容性が認められませんでした。本剤とダカルバジン及び本剤とベムラフェニブ等の他剤とは併用しないようにしてください。各試験の安全性の結果を以下に示します。

CA184202試験[1)]
CA184202試験は化学療法未治療の進行期黒色腫患者を対象とした、1年生存率を主要評価項目とする単群オープンラベル国内第Ⅱ相試験でした。目標症例数26例とし、本剤10mg/kg(3週間間隔で4回投与)[注1]とDTIC 850mg/m^2(3週間隔で最大8回投与)[注1]の併用療法による有効性及び安全性を検討しました。その結果、15例中10例にGrade 3以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、AST)増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、ALT)増加が認められたため、忍容できないと判断され、途中中止となりました。

CA184161試験
CA184161試験は本剤とベムラフェニブを併用投与して、安全性の評価及び投与スケジュールの決定を目的とした海外第I相用量設定試験でした。*BRAF* V600変異を有する転移性悪性黒色腫で、BRAF若しくはMEK阻害剤、又は抗CTLA-4抗体若しくは抗PD-1抗体による治療歴のない患者を対象としました。被験者計12例が以下に示した2つのコホートにそれぞれ6例組み入れられました。
コホート1(6例):導入期としてベムラフェニブ単独投与(960mgを1日2回投与)を1ヵ月実施し、その後、本剤(3mg/kgを3週間ごとに4回投与)とベムラフェニブ(960mgを1日2回投与)を併用投与
コホート1A(6例):ベムラフェニブ(720mgを1日2回投与)と本剤(3mg/kgを3週間ごとに4回投与)を併用投与
本剤とベムラフェニブを併用投与した10例中6例にGrade 3の肝機能値異常(アミノトランスフェラーゼ上昇)が認められ、これは、各薬剤の単独投与で予想された頻度より多い結果でした。以上から、本剤とベムラフェニブの併用投与(本剤3mg/kgの3週間間隔投与と、ベムラフェニブ 960又は720mgの1日2回投与との併用)は忍容できないと判断され、本試験は上記2コホートを検討した時点で中止となりました。

1) Yamazaki N. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 76: 969-975, 2015.

Q8. 海外第Ⅲ相試験（MDX010-20試験）ではHLA-A2*0201陽性患者のみが対象となっています。HLA-A2*0201陽性患者のみに使用すべきですか?

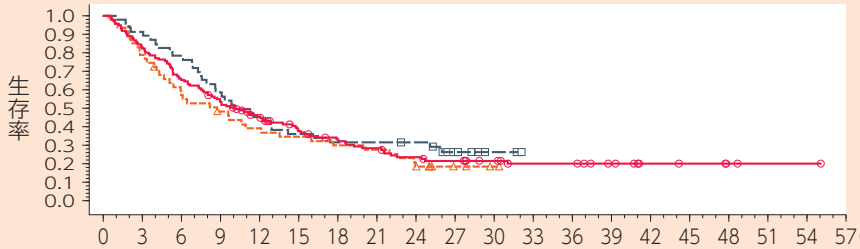
A8 海外第Ⅲ相試験（MDX010-20試験）（以下、20試験）においては、ヤーボイ群としてヤーボイ3mg/kg単独投与群、ヤーボイ3mg/kgとgp100[注2]併用投与群、対照群としてgp100[注2]単独投与群が設定されており、HLA-A2*0201に結合することが確認されているgp100ペプチドワクチン[注2]を含む投与群が設定されたことから、HLA-A2*0201陽性の患者のみが選択されました。しかし、様々なHLA遺伝子型の影響を受けT細胞を活性化させるワクチン療法と異なり、本剤の作用機序に基づくと、本剤の有効性はHLAの遺伝子型に制限されないと考えられます。20試験、CA184004試験及びCA184022試験（海外第Ⅱ相試験）の本剤3mg/kg投与群のHLA-A2*0201有無別の奏効率の結果は以下の通りです。
CA184004試験（以下、004試験）においては、本剤3mg/kg単独投与群と本剤10mg/kg[注1]単独投与群の2群が設定されました。CA184022試験（以下、022試験）においては、本剤0.3mg/kg[注1]単独投与群、ヤーボイ3mg/kg単独投与群とヤーボイ10mg/kg[注1]単独投与群の3群が設定されました。両試験ともgp100ペプチドワクチン[注2]を含む群が設定されなかったことからHLA-A2*0201有無の制限は設けられませんでした。以下に20試験、004試験（前治療歴あり）及び022試験の統合解析の結果に基づく、ヤーボイ3mg/kg投与群における、HLA-A2*0201有無別の奏効率を提示します。

20試験、004試験及び022試験の統合解析結果に基づくHLA-A2*0201有無別の奏効率

試験番号	投与量	投与例数	HLA-A2*0201	奏効率（n）
MDX010-20	3mg/kg	137	有	10.9%（15）
CA184004/CA184022統合解析結果	3mg/kg	47	無	4.3%（2）
		46	有	6.5%（3）

また、HLA-A2*0201のタイプ別の生存結果について、20試験のデータと第Ⅱ相試験2試験（004及び022試験）の統合データを用いてレトロスペクティブに解析を行いました。

●ヤーボイ3mg/kgにおける20試験と統合データ（004試験及び022試験）でのHLAタイプ別の生存結果



症例数																				
ヤーボイ3mg/kg単独投与群（20試験）（+）	137	112	89	72	56	42	35	30	24	21	17	13	13	9	5	4	2	1	1	0
ヤーボイ3mg/kg投与群（+）（第Ⅱ相試験）	46	42	36	26	20	16	14	14	13	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヤーボイ3mg/kg投与群（−）（第Ⅱ相試験）	47	37	26	21	17	15	13	12	8	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

——ヤーボイ3mg/kg単独投与群（20試験）（+）　- - -ヤーボイ3mg/kg投与群（+）（第Ⅱ相試験）　- - - -ヤーボイ3mg/kg投与群（−）（第Ⅱ相試験）
○○○打ち切り　□□□打ち切り　△△△打ち切り

	# 死亡例 / # 症例数	中央値 (95%信頼区間)
ヤーボイ3mg/kg単独投与群（20試験）（+）	100/137	10.1 (8.02, 13.8)
ヤーボイ3mg/kg投与群（+）（第Ⅱ相試験）	33/ 46	10.1 (7.92, 16.1)
ヤーボイ3mg/kg投与群（−）（第Ⅱ相試験）	37/ 47	8.74 (5.09, 13.5)

注1　国内未承認の用法及び用量　注2　国内未承認

5. 参考資料

1 悪性黒色腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

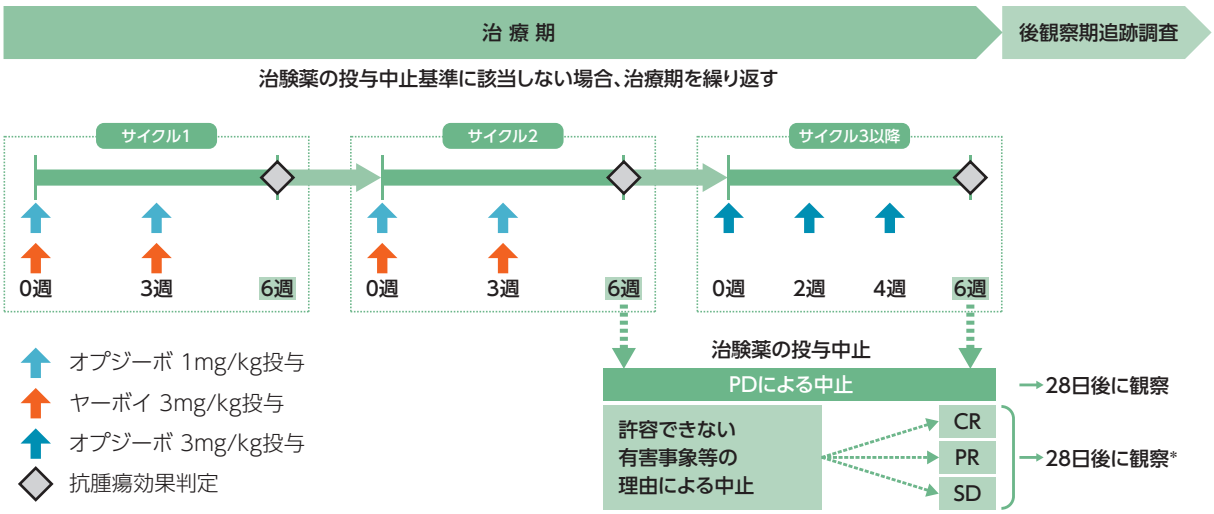
●国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）[1)]

試験概要

目　　的：未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対するオプジーボとヤーボイの併用時の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

投 与 方 法：



[併用時の投与方法]

オプジーボ（1mg/kg点滴静注）を60分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（3mg/kg点滴静注）を90分以上かけて投与

＊：悪性黒色腫に対する後治療が開始されるまで、又はPD若しくは再発が認められるまで可能な限り6～12週間隔を目安に画像診断（CT/MRI）を継続する。必要に応じて臨床検査又は画像検査を繰り返す等、患者の安全性を十分に配慮することとする。治療期に生じた治験薬との因果関係の否定できない有害事象又は中止の原因となった有害事象については、回復又は軽快あるいは症状安定により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査する。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPRの割合]

副次評価項目　奏効率（ORR）（実施医療機関の医師判定）、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）等

安全性 有害事象、臨床検査等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　奏効率（ORR）（中央判定）は、割合及びClopper-Pearson法を用いて95%CIを算出。

副次評価項目　奏効率は、割合及びClopper-Pearson法を用いて95%CIを算出。また、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）については、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて各解析項目の中央値及び95%CIを推定。なお、本試験では検定を行わないため有意水準は設定しない。

安全性 CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

国内第Ⅱ相試験　検査スケジュール（42日間を1サイクルとして、サイクル1及び2にはオプジーボ及びヤーボイを3週間間隔で各2回投与、サイクル3以降はオプジーボを2週間間隔で投与）

項目	スクリーニング期[1]	治療期																		後観察期	追跡調査
		サイクル1及び2													サイクル3以降の各サイクル				治療期終了時[2]（中止時）	治療期終了の28日後[2,3]	
試験日		Day1				Day 3	Day 8	Day 15	Day22				Day 29	Day 36	Day 43	Day 1	Day 15	Day 29	Day 43			
		オプジーボ		ヤーボイ					オプジーボ		ヤーボイ											
		投与前	投与後	投与前	投与後				投与前	投与後	投与前	投与後										
ウイルス検査	○																					
妊娠検査[4]	○	○														○[5]				○	○	
Performance Status	○	○[6]				○[7]	○	○	○				○	○	○	○[5,8]	○[5]	○[5]	○	○	○	
バイタルサイン／体重	○	○[6]		○[9]	○[9]	○[7, 9]	○[9]	○[9]	○	○[9]		○[9]	○[9]	○[9]	○	○[5,8]	○[5]	○[5]	○	○	○	
胸部X線[10]	○								○						○				○	○	○	
12誘導心電図	○		○[11]		○[11]				○						○	○[5,12]			○[12]	○	○	
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○	○[6]				○[7]	○	○	○				○	○	○	○[5,8]			○	○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査[13]	○[13]								○						○				○	○	○	
画像診断（CT/MRI等）	○[14]														○				○[15]	○	○	○[16]

ウイルス検査：HIV-1抗体、HIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体
バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温、経皮的酸素飽和度（SpO_2）
血液学的検査：赤血球数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）、血小板数
血液生化学的検査：アルブミン、Al-P、AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-GTP、総蛋白、クレアチニン、リパーゼ、アミラーゼ、血糖値、LDH、BUN、尿酸、CK、P、Ca、Na、K、Cl
尿検査：比重、蛋白、糖、潜血、沈渣（白血球、赤血球）
免疫学的検査：リウマチ因子（RA）、C反応性蛋白（CRP）、抗核抗体（ANA）、SP-D、KL-6
ホルモン検査：甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、遊離サイロキシン（FT4）

1.スクリーニング期は身長も測定した。ウイルス検査は本治験への登録前1年以内、身長、画像診断、免疫学的検査及びホルモン検査は本治験への登録前14日以内の最新の結果を利用できることとした。ただし、脳転移及び骨転移の有無を確認するための画像診断は、本治験への登録前28日以内の画像を用いることとした。腫瘍組織の採取については、治験薬投与開始前の採用幅は規定しなかった。
2.前回の評価が治療期終了時（中止時）又は治療期終了の28日後の採用幅に含まれる場合、前回の評価結果を利用できることとした。ただし、前回の検査からバイタルサインは2日以上、画像診断は15日以上、その他の検査は8日以上経過している場合は検査を実施した。なお、医学的に必要と判断された場合は随時実施した。
3.治療期終了の28日後までに臨床上の必要性から悪性黒色腫に対する後治療を開始する場合、後治療を開始する前に治療期終了の28日後の評価を行った。
4.妊娠する可能性のある女性は、血清妊娠検査又は尿妊娠検査を実施した。ただし、治験期間を通じて可能な限り同一の検査方法で実施することとした。サイクル2及び3以降の妊娠検査は、治験薬の投与前7日以内に実施した。
5.治験薬の投与前に実施する。
6.Performance Status、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査はサイクル2のみ実施した。サイクル2において、Performance Status、バイタルサイン、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果は、医学的に必要と判断された場合を除き、サイクル1の43日目の結果を利用できることとした。ただし、前回の検査からバイタルサインは2日以上、その他の検査は8日以上経過している場合は検査を実施した。なお、医学的に必要と判断された場合は随時実施することとした。
7.サイクル1のみ実施した。
8.Performance Status、バイタルサイン、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果は、医学的に必要と判断された場合を除き、前サイクルの43日目の結果を利用できることとした。ただし、前回の検査からバイタルサインは2日以上、その他の検査は8日以上経過している場合は検査を実施した。なお、医学的に必要と判断された場合は随時実施することとした。
9.体重測定は不要とした。
10.治験期間中は自他覚所見又は臨床検査等により呼吸器疾患の発現が疑われた場合は、規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施することとした。
11.血清中薬物濃度検体採取の直前に実施した。
12.サイクル4のみ実施する。
13.SP-D及びKL-6については、スクリーニング期に測定し、治療期では必要に応じて測定した。また、スクリーニング期は追加検査項目の採血も実施した。
14.FDG-PET（又は骨シンチグラフィ）により骨転移の有無を確認した。また、臨床症状に応じて頭部の撮像も実施した。
15.サイクル9終了後はサイクル11から2サイクルに1度の頻度で実施する。
16.RECISTガイドライン1.1版に従いCR、PR又はSDと判定されたにもかかわらず、安全性等の理由により治療期を終了した患者については、悪性黒色腫に対する後治療を開始するまで又はPD若しくは再発と判定されるまで、悪性黒色腫に対する後治療の有無及び治療内容について調査を実施するとともに、可能な限り6～12週間間隔を目安に画像診断を継続した。

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

●海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）（海外データ）[1)]

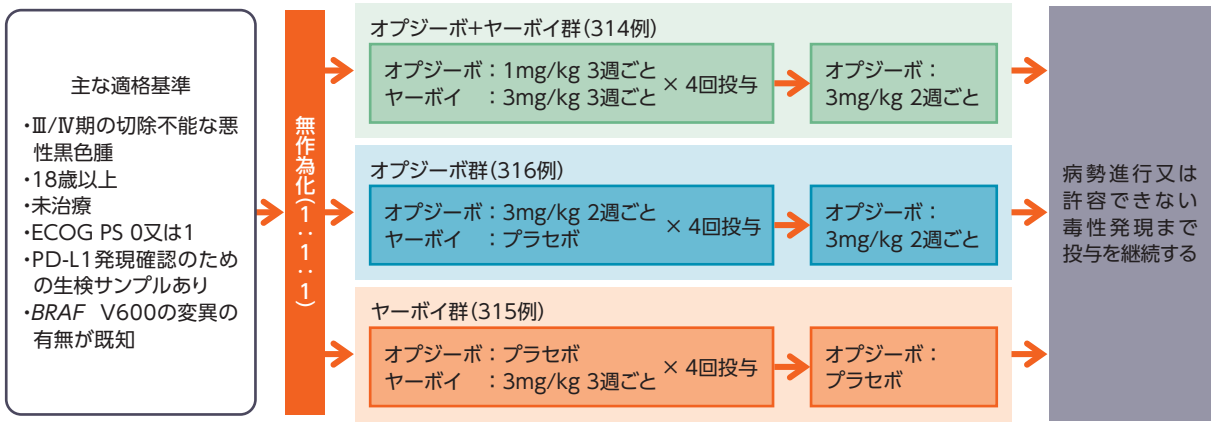
試験概要

目　　的：未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫を対象として、オプジーボ単剤投与及びオプジーボ+ヤーボイ併用投与のヤーボイ単剤投与に対する優越性を検証するとともに安全性も検討する。

試験デザイン：多施設共同二重盲検ランダム化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

対　　象：未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者945例
（オプジーボ+ヤーボイ群：314例、オプジーボ群：316例、ヤーボイ群：315例）

投 与 方 法：



臨床的有用性及び忍容性が認められる場合、初回PD（RECISTガイドライン1.1版、治験担当医師評価）後も治療継続を可能とした

●層別因子　▶PD-L1発現状況　▶*BRAF* V600遺伝子変異の有無　▶スクリーニング時のM（転移）ステージ

［併用時の投与方法］
オプジーボ（1mg/kg点滴静注）を60分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（3mg/kg点滴静注）を90分以上かけて投与

評 価 項 目：**主要評価項目**　全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）
［オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群］
副次評価項目　奏効率（ORR）［オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群］、
OS、PFS、ORR［オプジーボ+ヤーボイ群 vs. オプジーボ群］、
OSの予測バイオマーカーとしてのPD-L1の発現状況、健康関連QoL

解 析 計 画：**全生存期間（OS）［オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群］**
有意水準0.04で優越性検定を行った。PD-L1発現状況、*BRAF*遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした層別log-rank検定（両側）を用いて群間比較し、ハザード比とその両側98%信頼区間（観察期間28ヵ月時点；3年フォローアップ時点では95%信頼区間）を、投与群を共変量として上記の因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間、6、9、12、18、24、36ヵ月時点の生存率を算出した。
無増悪生存期間（PFS）［オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群］
有意水準0.01で優越性検定を行った。OSと同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側99.5%信頼区間（観察期間9ヵ月時点；3年フォローアップ時点では95%信頼区間）、中央値とその両側95%信頼区間、6、9、12、18、24、36ヵ月時点の無増悪生存率の算出を行った。安全性については、CTCAE ver.4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）承認時評価資料

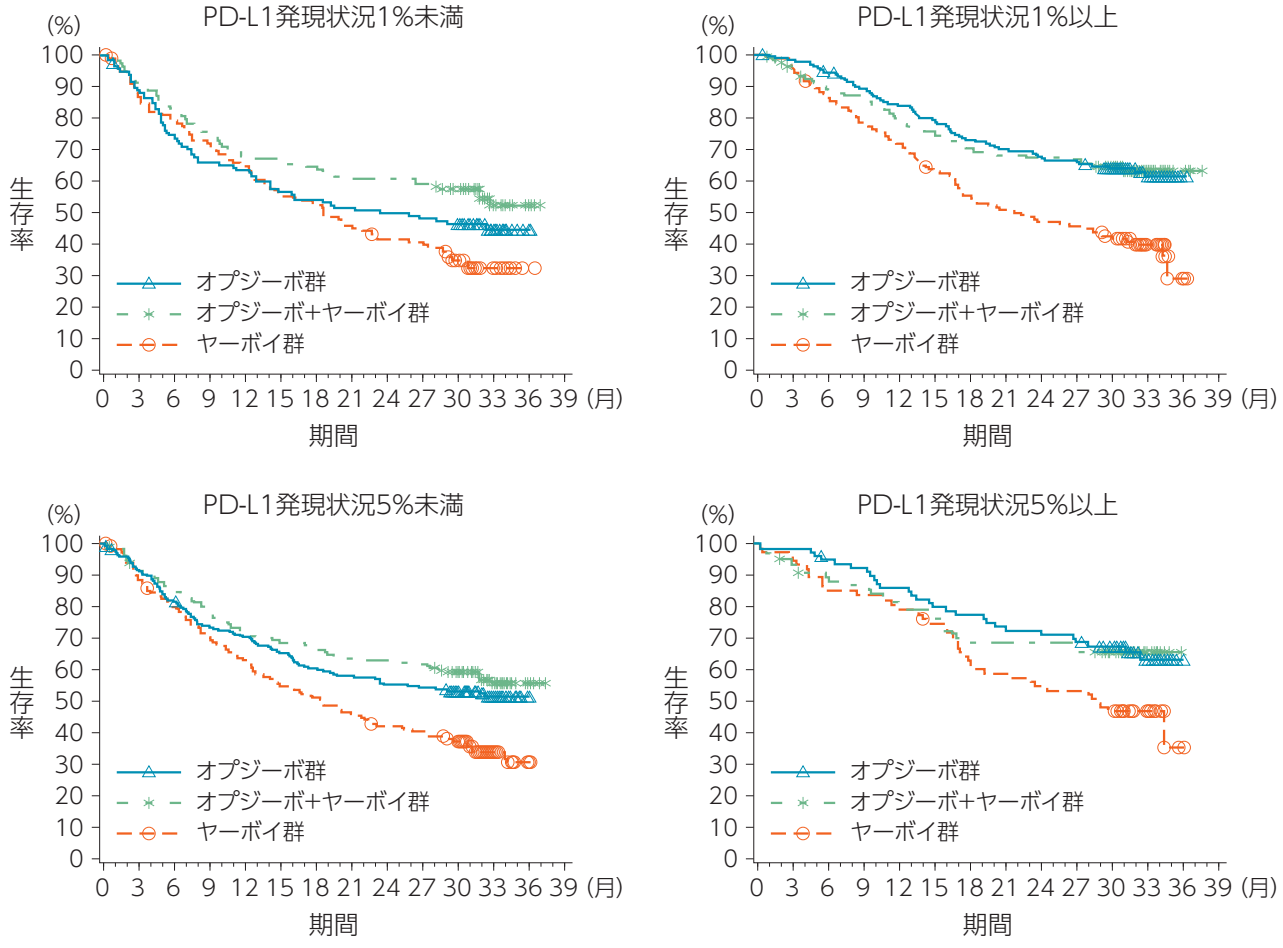
■海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）におけるPD-L1発現状況別の有効性

PD-L1発現状況別のOS（CA209067試験）

PD-L1	投与群	例数	イベント数	OS		
				中央値[95%CI]ヵ月	ハザード比*	
1%未満	オプジーボ+ヤーボイ群	123	56	N.A.[26.45, N.A]	OPD+YV vs. OPD	0.74[0.52, 1.06]
					OPD+YV vs. YV	0.60[0.42, 0.84]
	オプジーボ群	117	64	23.46[13.01, N.A]	OPD vs. YV	0.80[0.57, 1.12]
	ヤーボイ群	113	74	18.56[13.67, 23.20]		
1%以上	オプジーボ+ヤーボイ群	155	56	N.A.[N.A]	OPD+YV vs. OPD	1.03[0.72, 1.48]
					OPD+YV vs. YV	0.53[0.38, 0.74]
	オプジーボ群	171	63	N.A.[N.A]	OPD vs. YV	0.52[0.38, 0.71]
	ヤーボイ群	164	98	22.11[17.08, 29.67]		
5%未満	オプジーボ+ヤーボイ群	210	89	N.A.[31.84, N.A]	OPD+YV vs. OPD	0.84[0.63, 1.12]
					OPD+YV vs. YV	0.55[0.42, 0.72]
	オプジーボ群	208	99	N.A.[23.06, N.A]	OPD vs. YV	0.65[0.50, 0.85]
	ヤーボイ群	202	131	18.50[13.70, 22.51]		
5%以上	オプジーボ+ヤーボイ群	68	23	N.A.[N.A]	OPD+YV vs. OPD	1.05[0.61, 1.83]
					OPD+YV vs. YV	0.60[0.36, 1.00]
	オプジーボ群	80	28	N.A.[N.A]	OPD vs. YV	0.57[0.35, 0.92]
	ヤーボイ群	75	41	28.88[18.10, N.A]		

N.A.：該当なし、*：治療群を共変量とした非層別化Coxハザードモデルを用いて算出した。
OPD+YV：オプジーボ+ヤーボイ群、OPD：オプジーボ群、YV：ヤーボイ群

PD-L1発現状況別全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線（ランダム化全症例）



■海外第Ⅲ相試験(CA209067試験)における PD-L1発現状況別の全有害事象

PD-L1発現状況	オプジーボ+ヤーボイ群 N=122			オプジーボ群 N=117			ヤーボイ群 N=110		
1%未満	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5
	121 (99.2)	103 (84.4)	10 (8.2)	116 (99.1)	71 (60.7)	12 (10.3)	109 (99.1)	72 (65.5)	12 (10.9)
PD-L1発現状況	オプジーボ+ヤーボイ群 N=155			オプジーボ群 N=169			ヤーボイ群 N=163		
1%以上	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5
	155 (100.0)	115 (74.2)	13 (8.4)	169 (100.0)	81 (47.9)	7 (4.1)	161 (98.8)	101 (62.0)	10 (6.1)
PD-L1発現状況	オプジーボ+ヤーボイ群 N=209			オプジーボ群 N=206			ヤーボイ群 N=199		
5%未満	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5
	208 (99.5)	164 (78.5)	16 (7.7)	205 (99.5)	109 (52.9)	17 (8.3)	197 (99.0)	130 (65.3)	18 (9.0)
PD-L1発現状況	オプジーボ+ヤーボイ群 N=68			オプジーボ群 N=80			ヤーボイ群 N=74		
5%以上	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	Grade 5
	68 (100.0)	54 (79.4)	7 (10.3)	80 (100.0)	43 (53.8)	2 (2.5)	73 (98.6)	43 (58.1)	4 (5.4)

例数(%)

2 腎細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・カボザンチニブ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[1)]

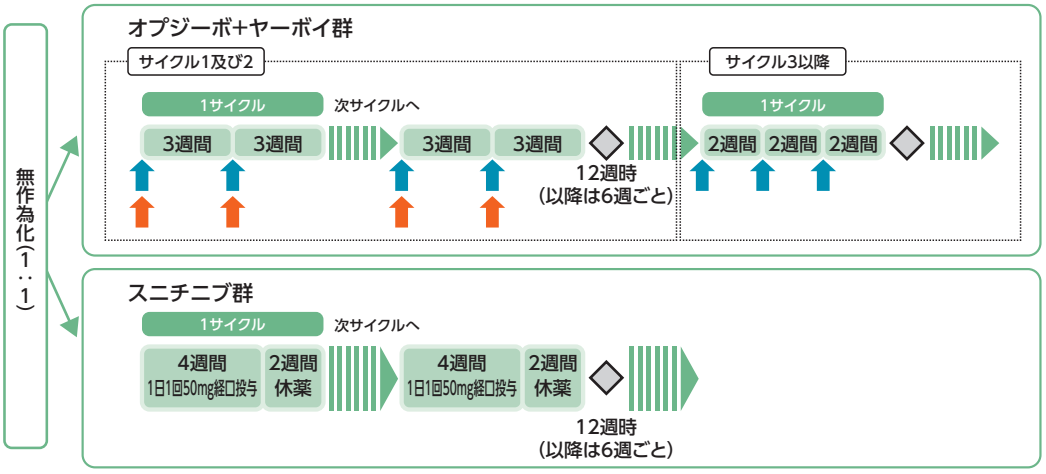
試験概要

目　　的：未治療の進行性又は転移性腎細胞癌を対象として、オプジーボとヤーボイ併用投与のスニチニブ単剤に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：化学療法未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者 1,096例（オプジーボ+ヤーボイ群:550例、スニチニブ群:546例）

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群:6週を1サイクルとして、サイクル1及び2はオプジーボ3mg/kg、ヤーボイ1mg/kgを1日1回、3週間間隔で点滴静注し、サイクル3以降はオプジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。
スニチニブ群:スニチニブ50mgを1日1回、4週間経口投与した後、2週間休薬する6週を1サイクルとして、これを繰り返した。



オプジーボ（3mg/kg静注）　ヤーボイ（1mg/kg静注）
抗腫瘍効果判定（RECISTガイドライン1.1版）※1

[併用時の投与方法]
オプジーボ（3mg/kg点滴静注）を60分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ（1mg/kg点滴静注）を30分かけて投与

※1：無作為化後12週目から開始し、6週ごとに13ヵ月目まで判定し、その後は病勢進行（PD）又は投与中止のいずれか遅い時点まで12週ごとに判定。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　IMDCリスク分類が中リスク及び高リスク患者における、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR及びPRの割合]
副次評価項目　全患者における、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR及びPRの割合]
安全性　有害事象、重篤な有害事象等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、IMDCリスク分類スコア（0 vs. 1～2 vs. 3～6）及び地域（アメリカ vs. カナダ/西ヨーロッパ/北ヨーロッパ vs. それ以外の地域）を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側信頼区間（OSは99.8%信頼区間、PFSは99.1%信頼区間）は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて中央値を計算した。奏効率（ORR）は、割合及びClopper-Pearson法を用いて正確な両側95%信頼区間を算出した。
安全性　CTCAE v4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-16/CA209214）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

化学療法未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)				
試験日		サイクル1及び2		サイクル3以降		
		第1週 1日目	第4週 1日目	第1週 1日目	第3週 1日目	第5週 1日目
理学的検査	○					
バイタルサイン、酸素飽和度[1]	○	○	○	○	○*	○
Performance Status測定を含む身体測定[2]	○	○	○	○	○*	○
心電図[3]	○					
心駆出率[4]	○					
安全性に関する症候及び症状の評価[5]	○					
併用薬のデータ収集[5]	○					
臨床検査[6]	○	○	○	○	○[7]*	○
妊娠検査(妊娠可能な女性のみ)	○	○[8]	○[8]	○[9]		○[9]
CT又はMRI[10]	○	初回は無作為化後12週時に実施、以降13ヵ月目までは6週ごと、その後は病勢進行となるまで12週ごとに実施				
特定の理学的検査[11]		○	○	○	○*	○
併用薬の調査		○	○	○	○*	○

*オプジーボ+ヤーボイ群のみ

1：スクリーニング期:血圧、脈拍数、体温を含む。初回投与前72時間以内に測定
治療期:血圧、脈拍数、体温、安静時及び運動後のパルスオキシメトリーによる酸素飽和度を含む
2：スクリーニング期:身長、体重、Karnofsky Performance Status(KPS)
治療期:体重、KPS。投与前72時間以内に測定
3：QTはFridericia補正値。無作為化前28日以内に測定
4：無作為化前28日以内に測定
5：無作為化前14日以内に測定
6：スクリーニング期：CBC、白血球分画、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、Ca、アルブミン、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、TSH、FT4、FT3、B型並びにC型肝炎検査(HBV sAG、HCV Ab又はHCV RNA)。無作為化前14日以内に測定
治療期：CBC、白血球分画、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、TSH(検査結果に応じてFT4、FT3も)。投与前72時間以内に測定。サイクル1第1週1日目の検査は、その後の検査が投与前14日以内に行われる場合は繰り返さなくてよい
7：AST、ALT、Al-P、総ビリルビンのみ
8：初回投与前24時間以内に測定し、その後は4週ごとに測定。血液又は尿による検査
9：投与前24時間以内に測定。血液又は尿による検査
10：スクリーニング期：胸部、腹部、骨盤部及び全ての病変部位のCT/MRI、脳のMRI(推奨)又はCT。無作為化前28日以内に測定
治療期：胸部、腹部、骨盤部及びその他病変部位のCT及びMRI
11：臨床的に必要な場合にのみ、投与前72時間以内に実施

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-81/CA2099ER試験)[1)]

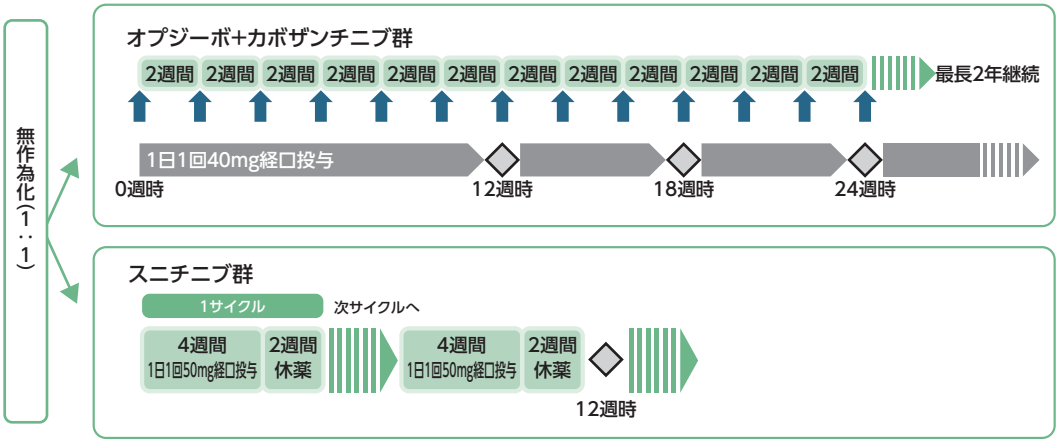
試験概要

目　　的：未治療の進行性又は転移性腎細胞癌を対象として、オプジーボとカボザンチニブ併用投与のスニチニブ単剤に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：未治療の進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞癌患者651例(日本人:46例)
(オプジーボ+カボザンチニブ群323例(日本人:22例)、スニチニブ群328例(日本人:24例))

投 与 方 法：オプジーボ+カボザンチニブ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ40mgを1日1回経口投与した。
スニチニブ群:スニチニブ50mgを4週間1日1回経口投与した後、2週間休薬する6週を1サイクルとして、これを繰り返した。



オプジーボ(240mg静注)　カボザンチニブ1日1回40mg経口投与
抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)※1

※1：無作為化後12週目に判定し、以降は60週目までは6週間間隔で、その後は12週間間隔で進行(PD)又は投与中止のいずれか遅い時点まで判定。

注)試験計画立案時はオプジーボ+ヤーボイ+カボザンチニブ群が設定されていたが、治験実施期間中に治験実施計画書が改訂されオプジーボ+ヤーボイ+カボザンチニブ群への割付は中止となった。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]
副次評価項目　全生存期間(OS)、奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]
安全性 有害事象、重篤な有害事象等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　無作為化されたすべての被験者のPFSについて、IMDC予後スコア(0 vs 1～2 vs 3～6)、腫瘍のPD-L1発現状況(1%以上 vs 1%未満又は判定不能)及び地域(米国/カナダ/西欧/北欧 vs その他の地域)を層別因子とした層別log-rank検定(両側有意水準:0.05)により投与群間で比較した。投与群間のハザード比及びその両側95%CIは層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFSの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間(CI)は二重対数変換法を用いて算出した。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-81/CA2099ER)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

検査スケジュール

未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュール(オプジーボ+カボザンチニブ群)をご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル(C)2週間)												
試験日		C1(投与開始日)	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
									C13以降はC8からC13の項目を繰り返し実施(例:C14はC8、C15はC9の項目を実施)					
理学的検査、身体測定、バイタルサイン及びPerformance Status[1]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図[2]	○	○			○			○						○
心駆出率[3]	○													
血液検査①[4]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査②[5]	○	○	○		○	○		○			○			○
尿検査[6]	○	○			○			○			○			○
妊娠検査[7]	○	○		○		○		○		○		○		○
CT又はMRI[8]	○	ベースライン測定後1回目は無作為化後12週目に実施、以降は60週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施												

1:スクリーニング期:身長、体重、血圧、心拍数、呼吸数、体温、Karnofsky Performance Status(KPS)を含む。無作為化前14日以内に実施
治療期:体重、血圧、心拍数、呼吸数、体温、KPS(KPSの評価は投与前72時間以内)を実施
2:QTはFridericia補正値。スクリーニング期は無作為化前28日以内に実施
3:心エコー検査又はマルチゲート・スキャンによる評価。無作為化前28日以内に実施
4:スクリーニング期:CBC及び白血球分画、プロトロンビン時間(PT)/国際標準比(INR)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)、血液生化学的検査(AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、クレアチニン、BUN、グルコース、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、P、Mg)、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)を測定。無作為化前14日以内に実施
治療期:CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、クレアチニン、BUN、グルコース、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、P、Mg)を測定。各投与前72時間以内に実施
5:アミラーゼ、リパーゼの測定及び甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)を実施。スクリーニング期は無作為化前14日以内に、治療期は各投与前72時間以内に実施
6:スクリーニング期:尿蛋白及び尿クレアチニン(尿蛋白/クレアチニン比が1.0以上の場合、24時間尿蛋白)を測定。無作為化前14日以内に実施
治療期:尿蛋白及び尿クレアチニン(尿蛋白/クレアチニン比計算用、推奨される)又は尿試験紙検査による蛋白質を測定。各投与前72時間以内に実施
7:血液又は尿による検査を実施。スクリーニング時及び初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施
8:スクリーニング期:胸部、腹部、骨盤、脳及びその他すべての既知病変部位のCT又はMRI。無作為化前28日以内に実施
治療期:胸部、腹部、骨盤及びその他既知の病変部位のCT又はMRI

3 MSI-Highを有する結腸・直腸癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

海外第Ⅱ相試験(CA209142試験)におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

●海外第Ⅱ相試験(CA209142試験)[1)]

試験概要

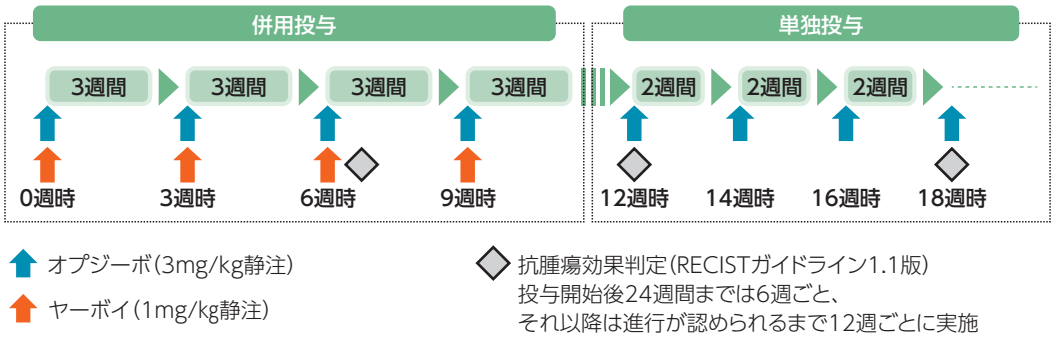
目　　的：MSI-High又はdMMRを有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した進行・再発の結腸・直腸癌に対するオプジーボとヤーボイの併用投与の有効性及び安全性について検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験

対　　象：MSI-High又はdMMRを有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した進行・再発の結腸・直腸癌患者 119例

投 与 方 法：オプジーボ3mg/kgとヤーボイ1mg/kgを3週間間隔で計4回点滴静注し、その後、2週間間隔でオプジーボ3mg/kgを点滴静注した。

オプジーボ+ヤーボイ併用投与コホート



オプジーボ(3mg/kg静注)
ヤーボイ(1mg/kg静注)
抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)
投与開始後24週間までは6週ごと、
それ以降は進行が認められるまで12週ごとに実施

[併用時の投与方法]
オプジーボ(3mg/kg点滴静注)を約60分かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、ヤーボイ(1mg/kg点滴静注)を約90分かけて投与

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定]、ORRを医師判定による奏効期間(DOR)及び完全奏効(CR)率で特徴付けた。
副次評価項目　奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく独立画像判定委員会(IRRC)判定]、ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。
安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　医師判定による奏効率(ORR)及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した。ORRは奏効期間(DOR)及びCR率により特徴付けることとした。最良総合効果(BOR)は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。
副次評価項目　IRRCが判定したORRも主要評価項目と同様に評価し、上述と同様にIRRCの判定に基づくDOR及びCR率により特徴付けることとした。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:海外第Ⅱ相(CA209142)試験〈オプジーボ・ヤーボイ併用投与〉成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

MSI-Highを有する結腸・直腸癌を対象とした海外第II相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)								
試験日		治療薬投与開始日(1日目)	4週目(1日目)	6週目	7週目(1日目)	8週目	10週目(1日目)	12週目	13週目(1日目)	以降隔週(1日目)
バイタルサイン等[1]	○	○	○		○		○		○	○
臨床検査[2]	○	○	○		○		○		○	○
妊娠検査[3]	○	○	○			○		○		○[3]
CT又はMRI[4]	○			○				○		○[4]

1：血圧、脈拍数、体温を測定。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施
2：スクリーニング期:
　初回投与前14日以内にCBC及び白血球分画、血小板数、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、TSH、FT4、FT3)、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)を実施
　治療期(23週目までは各投与前72時間以内に行われ、それ以降は1回おきに実施):
　CBC及び白血球分画、血小板数、肝機能検査(ALT、AST、総ビリルビン、Al-P)、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、TSH、FT4、FT3
3：血液又は尿による検査を実施。スクリーニング時及び初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施する
4：スクリーニング期:
　初回投与前28日以内に、胸部、腹部、骨盤及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを実施する
　治療期:
　腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日から24週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施する

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-87/CA2098HW試験)[1)]

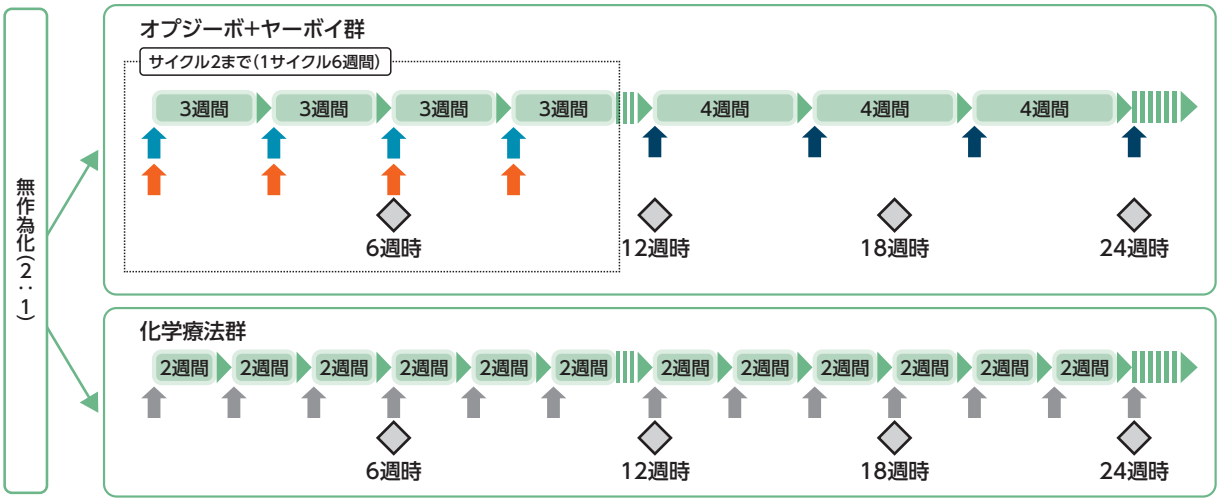
試験概要

目　　的：化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者を対象に、オプジーボとヤーボイ併用投与の化学療法に対する優越性を検証し、安全性を検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者303例(日本人20例)(オプジーボ+ヤーボイ群202例(日本人:13例)、化学療法群101例(日本人:7例))

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ240mg、ヤーボイ1mg/kgを1日1回、3週間間隔で4回点滴静注し、サイクル3以降はオプジーボ480mgを4週間間隔で点滴静注した。
化学療法群:オキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム(mFOLFOX6)、mFOLFOX6+ベバシズマブ、mFOLFOX6+セツキシマブ、フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+イリノテカン(FOLFIRI)、FOLFIRI+ベバシズマブ又はFOLFIRI+セツキシマブのいずれかを2週間間隔で点滴静注した。



オプジーボ(240mg静注)　ヤーボイ(1mg/kg静注)　オプジーボ(480mg静注)

化学療法(下表の組み合わせから、医師が選択し投与する)

抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)
最初の24週は6週ごと、24～96週は8週ごと、97～144週は16週ごと、144週以降は24週ごとに実施

化学療法群	オキサリプラチン	ホリナートカルシウム	フルオロウラシル	イリノテカン塩酸塩水和物	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	セツキシマブ(遺伝子組換え)
mFOLFOX6	85mg/m²を2週間隔で点滴静注	400mg/m²を2週間隔で点滴静注	400mg/m²を短時間投与後、2400mg/m²を46時間かけて静脈内持続投与、これを2週間隔で投与	–	–	–
mFOLFOX6+ベバシズマブ					5mg/kgを2週間隔で点滴静注	
mFOLFOX6+セツキシマブ					–	500mg/m²を2週間隔で点滴静注
FOLFIRI	–			180mg/m²を2週間隔で点滴静注	–	–
FOLFIRI+ベバシズマブ					5mg/kgを2週間隔で点滴静注	
FOLFIRI+セツキシマブ					–	500mg/m²を2週間隔で点滴静注

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-87/CA2098HW)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

評　価　項　目：有効性 **主要評価項目**　中央検査でMSI-High又はdMMRを有することが確認され、かつ化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における無増悪生存期間（PFS）[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央審査（BICR）判定]

副次評価項目　中央検査でMSI-High又はdMMRを有することが確認され、かつ化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における全生存期間（OS）、奏効率（ORR）　等

安全性 有害事象、臨床検査値等

解　析　計　画：有効性 **主要評価項目**　PFSの分布は、中間解析及び最終解析に割り当てた有意水準に基づき、腫瘍のsidednessを層別化因子とした両側log-rank検定によって2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側(1−調整済み有意水準)×100%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記の因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。

安全性 CTCAE v5.0を用いて評価した。

検査スケジュール

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュール（オプジーボ+ヤーボイ群）をご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期		
		オプジーボ・ヤーボイ併用投与期間（1サイクル6週間、2サイクル）		オプジーボ単独投与期間（1サイクル4週間）
試験日		サイクル1	サイクル2	サイクル3以降
ウイルス検査[1]	○			○[1]
妊娠検査[2]	○	○	○	○
身体測定/Performance Status/バイタルサイン[3]	○	○	○	○
臨床検査[4]	○	○	○	○
甲状腺機能検査[5]	○	○	○	○[5]
画像診断（CT/MRI）[6]	○		○[6]	○[6]
脳画像診断（CT/MRI）[7]	○[7]			○[7]

1：スクリーニング期:HBs抗原、HCV抗体又はHCV-RNA（HCV抗体陽性時のみHCV-RNA必須）、SARS-CoV-2、HIVを無作為化前28日以内に実施。
治療期:SARS-CoV-2を6サイクル毎に実施。
2：血清又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
3：スクリーニング期:身長、体重、体温、血圧、脈拍を含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体重、血圧、脈拍、体温、ECOG PSを投与前に実施。
4：スクリーニング期:CBC及び白血球分画、血液生化学的検査（AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、BUN又は血清尿素濃度、グルコース、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、プロトロンビン時間（PT）/国際標準比（INR）、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、Mg、P）、尿検査（尿蛋白、尿糖、尿潜血、白血球エステラーゼ、比重、pH）を測定。無作為化前14日以内に実施。
治療期:CBC及び白血球分画、血液生化学的検査（AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、BUN又は血清尿素濃度、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P）、尿検査（尿蛋白、尿糖、尿潜血、白血球エステラーゼ、比重、pH）を測定。各投与前72時間以内に実施。
5：スクリーニング期:TSH、FT3、FT4を測定。無作為化前14日以内に実施。
治療期:TSHを測定。TSHが異常値の場合のみ追加でFT3及びFT4を測定。24週目までは6週間隔、以降は8週間隔で実施。
6：スクリーニング期:無作為化前28日以内に、胸部、腹部、骨盤、及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを実施。
治療期:胸部、腹部、骨盤、及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを無作為化後6週時、12週時、18週時、24週時、24～96週は8週ごと、97～144週は16週ごと、144週以降は24週ごとに実施。
7：スクリーニング期:脳転移の既往又は症状のある患者において、無作為化30日以内に実施していない場合に実施。
治療期:脳転移の既往のある患者において、12週ごとまたは、臨床的に必要な場合に実施。

4 非小細胞肺癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法/オプジーボ・化学療法併用療法/オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法/オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1)[1)]

試験概要

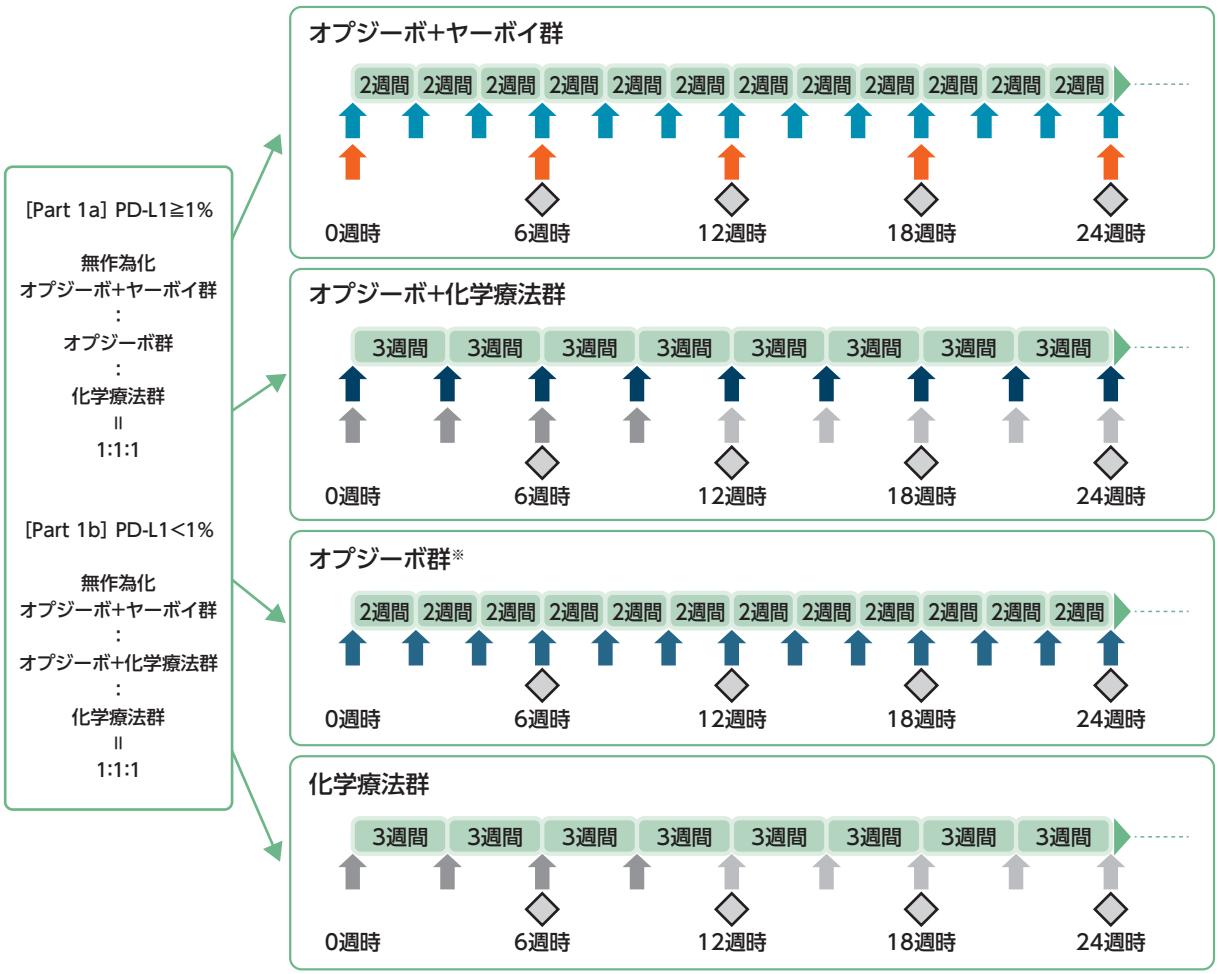
目　　的：化学療法未治療の進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボとヤーボイ併用投与のプラチナ製剤を含む2剤化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌1,739例(日本人:206例)*
オプジーボ+ヤーボイ群583例(日本人:66例)、オプジーボ群396例(日本人:38例)、オプジーボ+化学療法群177例(日本人:25例)、化学療法群583例(日本人:77例)
＊*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性を対象とした

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で点滴静注した(最長2年間継続)。
オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgとプラチナ製剤を含む2剤化学療法*を3週間間隔で最大4サイクル投与した。その後、オプジーボ360mgを3週間間隔で継続した(最長2年間継続)。
オプジーボ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で点滴静注※した(最長2年間継続)。
化学療法群:プラチナ製剤を含む2剤化学療法*を3週間を1サイクルとして最大4サイクル静脈投与した。非扁平上皮癌の患者については4サイクルの化学療法終了後、ペメトレキセドによる維持療法を継続できることとした。
＊プラチナ製剤を含む2剤化学療法:組織型分類に応じて選択
扁平上皮癌:ゲムシタビン(1,000mg/m^{2}又は1,250mg/m^2、day1及びday8)+シスプラチン(75mg/m^2、day1)、又はゲムシタビン(1,000mg/m^2、day1及びday8)+カルボプラチン(AUC5、day1)
非扁平上皮癌:ペメトレキセド(500mg/m^2、day1)+シスプラチン(75mg/m^2、day1)、又はペメトレキセド(500mg/m^2、day1)+カルボプラチン(AUC 5又は6、day1)
※本邦において、オプジーボ単独投与は化学療法未治療の非小細胞肺癌に対する効能又は効果を有していない。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料



＊初回投与の6週間後から48週目までは6週間間隔で、その後は12週間間隔で進行(PD)又は投与中止のいずれか遅い時点まで判定。
※本邦において、オプジーボ単独投与は化学療法未治療の非小細胞肺癌に対する効能又は効果を有していない。

評価項目：有効性 **主要評価項目** 全生存期間(OS) [PD-L1≧1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群と化学療法群の比較]

副次評価項目 全生存期間(OS) [PD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群と化学療法群の比較]、無増悪生存期間(PFS)、奏効率(ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定に基づくCR及びPRの割合]、奏効に至るまでの期間、奏効期間など

安全性 有害事象、臨床検査、免疫原性等

解析計画：有効性 **主要評価項目** OS[PD-L1≧1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群と化学療法群の比較]
中間解析及び最終解析の有意水準は、解析時点の実際のOSイベント数に基づいて、O'Brien-Fleming型のLan-DeMets法によるα消費関数を用いて決定した。組織型を層別因子とした層別log-rank検定を用いて、2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側97.72%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、組織型を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier法を用いてOSの中央値を推定し、その95%信頼区間を推定した。

安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

検査スケジュール

化学療法未治療の進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

オプジーボ+ヤーボイ群及びオプジーボ群

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)			
試験日		0週 (1日目)	2週 (15日目)及び その後6週ごと	4週 (29日目)及び その後6週ごと	6週 (43日目)及び その後6週ごと
バイタルサイン等[1]	○	○	○	○	○
臨床検査[2]	○	○	○	○	○
甲状腺機能検査[3]	○	○			○
妊娠検査[4]	○	○	○[4]	○[4]	○[4]
CT又はMRI[5]	○				○

1：血圧、脈拍数、体温を測定。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。

2：スクリーニング期:
　無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)を実施し、無作為化投与前28日以内にB型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)を実施。
　治療期(各投与前72時間以内に実施):
　CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)を実施。

3：スクリーニング期:
　無作為化前14日以内にTSH、FT4、FT3を実施。
　治療期:
　各投与前72時間以内にTSH、FT4、FT3を実施。

4：血液又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。

5：スクリーニング期:
　無作為化前28日以内に、胸部CT及び腹部、骨盤及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを実施する。
　治療期:
　腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

オプジーボ+化学療法群及び化学療法群

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)		
試験日		0週 (1日目)	3週 (22日目)及び その後6週ごと	6週 (43日目)及び その後6週ごと
バイタルサイン等[6]	○	○	○	○
臨床検査[7]	○	○	○	○
甲状腺機能検査[8]	○	○		○
妊娠検査[9]	○	○	○	○
CT又はMRI[10]	○			○

6：血圧、脈拍数、体温を測定。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。

7：スクリーニング期:
　無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)を実施し、無作為化投与前28日以内にB型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)を実施。
　治療期(各投与前72時間以内に実施):
　CBC(ゲムシタビンを投与する場合は、day 8の投与前にも実施)及び白血球分画、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)

8：スクリーニング期:無作為化前14日以内にTSH、FT4、FT3を実施。
　治療期:
　各投与前72時間以内にTSH、FT4、FT3を実施。

9：血液又は尿による検査を実施。初回投与前は24時間以内に実施。オプジーボ+化学療法群では4サイクルまで3週間ごとに、それ以降は投与スケジュールに合わせて最低4週に1回実施。化学療法群では投与スケジュールに関係なく3週間ごとに実施。

10:スクリーニング期:
　無作為化前28日以内に、胸部CT及び腹部、骨盤及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを実施する。
　治療期:
　腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[1)]

試験概要

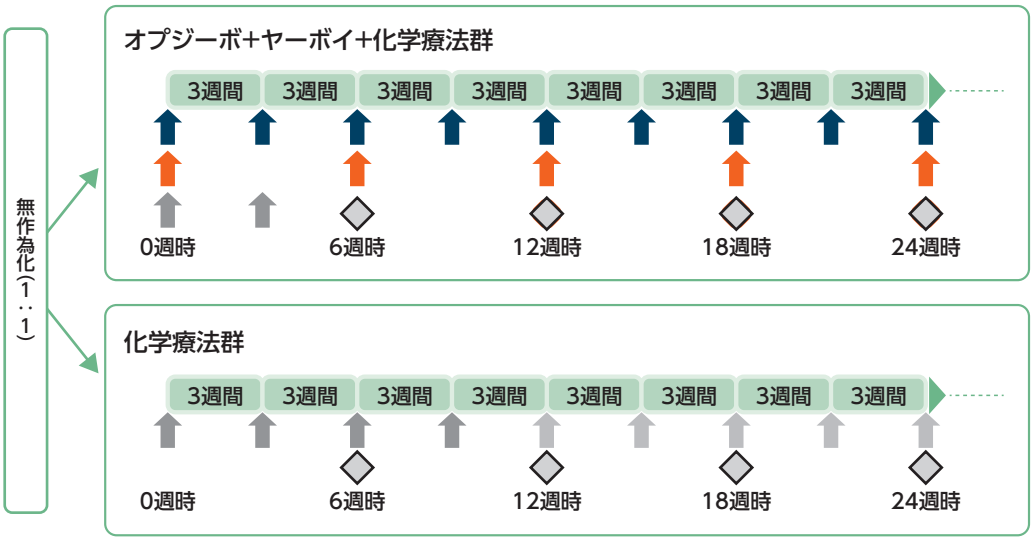
目　　的：化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボ+ヤーボイ+プラチナ製剤を含む2剤化学療法の併用療法の有効性を検証するとともに安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：化学療法未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人50例）*
＊*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性を対象とした

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ+化学療法群:オプジーボ360mgを3週間間隔で、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で、プラチナ製剤を含む2剤化学療法※を3週間間隔（2サイクル）で点滴静注した。
化学療法群:プラチナ製剤を含む2剤化学療法※を3週間間隔（4サイクル）で点滴静注した。

※扁平上皮癌:カルボプラチン（AUC 6）+パクリタキセル（200mg/m^2）
非扁平上皮癌:カルボプラチン（AUC 5又は6）+ペメトレキセド500mg/m^2、又はシスプラチン（75mg/m^2）+ペメトレキセド500mg/m^2、維持療法ペメトレキセド500mg/m^2（任意、化学療法群のみ）



オプジーボ（360mg静注）　ヤーボイ（1mg/kg静注）　化学療法　維持療法

抗腫瘍効果判定（RECISTガイドライン1.1版）

初回投与の6週間後から48週目までは6週間間隔で、その後は12週間間隔で進行（PD）又は投与中止のいずれか遅い時点まで判定。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　全生存期間（OS）
副次評価項目　無増悪生存期間（PFS）[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]、奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下の中央判定]、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間（TTR）など
安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　試験全体の両側第1種過誤確率を0.05とし、組織型、性別及びPD-L1発現レベル（1%以上又は1%未満及び定量不能）で層別化した両側層別log-rank検定に基づいて実施した。O'Brien-Fleming型の限界値を用いたLan-DeMetsのα消費関数により、中間解析の名目有意水準を決定した。投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルを用い、投与群間のOSの層別HR及びその両側96.71%信頼区間を推定した。また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

化学療法未治療の進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期（1サイクル6週間）		
試験日		0週 （1日目）	3週 （22日目）及び その後6週ごと	6週 （43日目）及び その後6週ごと
バイタルサイン等[1]	○	○	○	○
臨床検査[2]	○	○	○	○
甲状腺機能検査[3]	○	○		○
妊娠検査[4]	○	○	○	○
CT又はMRI[5]	○			○

1：血圧、脈拍数、体温を実施。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。

2：スクリーニング期:
　無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査（AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）を実施し、無作為化投与前28日以内にB型肝炎表面抗原（HBV sAg）及びC型肝炎抗体（HCV Ab）又はC型肝炎RNA（HCV RNA）を実施。
　治療期（各投与前72時間以内に実施）:
　CBC及び白血球分画、血液生化学的検査（AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、アルブミン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）

3：スクリーニング期:
　無作為化前14日以内にTSH、FT4、FT3を実施。
　治療期:
　各投与前72時間以内にTSH、FT4、FT3を実施。

4：血液又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は3週ごとに実施。

5：スクリーニング期:
　無作為化前28日以内に、胸部CT及び腹部、骨盤及びその他すべての既知病変部位又は、病変が疑われる部位のCT又はMRIを実施する。
　治療期:
　腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）

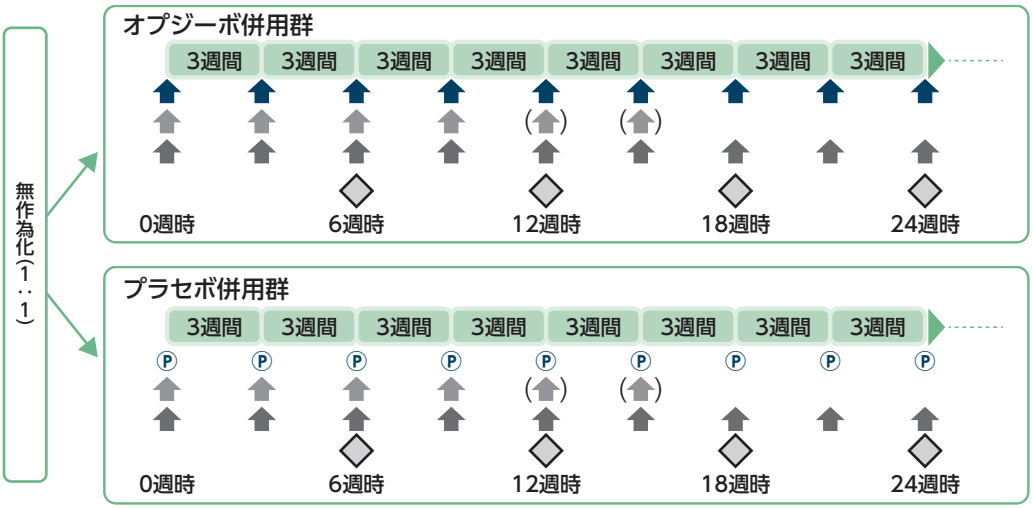
試験概要

目　　的：化学療法未治療の進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、オプジーボ、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法（オプジーボ併用群）のプラセボ、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法（プラセボ併用群）に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

対　　象：化学療法未治療の進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例（日本人:371例）*
（オプジーボ併用群275例（日本人:188例）、プラセボ併用群275例（日本人:183例））
＊*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*融合遺伝子陰性を対象とした

投 与 方 法：オプジーボ併用群:オプジーボ360mg、カルボプラチン（AUC 6）、パクリタキセル（200mg/m²）、ベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔（4サイクル、最大6サイクル）で点滴静注した。その後、オプジーボ360mg及びベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
プラセボ併用群:プラセボ、カルボプラチン（AUC 6）、パクリタキセル（200mg/m²）、ベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔（4サイクル、最大6サイクル）で点滴静注した。その後、プラセボ及びベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。



評 価 項 目：有効性 **主要評価項目** 無増悪生存期間（PFS）［RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定］
副次評価項目 全生存期間（OS）、PFS（RECISTガイドライン1.1版に基づく実施医療機関の医師判定）、奏効率（ORR）（RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定及び実施医療機関の医師判定）等
安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目** 中間解析及び最終解析の有意水準は、実際のイベント数に基づきLan-DeMets法のα消費関数（O'Brien-Fleming型）を用いて算出することとした。PFS（IRRC判定）の中間解析を306件のイベントが観察された時点で実施し、両側有意水準は0.0363と算出された。この解析でオプジーボ併用群のプラセボ併用群に対する優越性が検証されたことから、独立データモニタリング委員会により試験の有効中止が勧告され、中間解析を本試験の最終解析と位置付けた。PD-L1発現レベル、ECOG PS及び性別を層別因子とした層別log-rank検定により投与群間の比較を行った。投与群間のハザード比とその両側96.37%信頼区間は、投与群を共変量とし、PD-L1発現レベル、ECOG PS及び性別を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS中央値を投与群別にKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側96.37%信頼区間をBrookmeyer-Crowly法を用いて算出した。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）（添付文書改訂時評価資料）

検査スケジュール

化学療法未治療の進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期（初日投与前7日以内）	治療期（1サイクル3週間）				
試験日		サイクル1			サイクル2以降の各サイクル	
		1日目	8日目	22日目	1日目	22日目
ウイルス検査	○[1]					
妊娠検査[2]	○	○[2]			○[2]	
ECOG Performance Status	○		○	○	○[3]	○
バイタルサイン／体重／身長[4]	○	○[5]	○[5]	○	○[3,5]	○
胸部X線	○					○
12誘導心電図	○					○[6]
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○		○	○	○[3]	○
免疫学的検査／ホルモン検査	○					○[7]
画像検査（CT／MRI等）[8]	○[8]				○[8]	

ウイルス検査：HIV-1抗体、HIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体
バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温、経皮的酸素飽和度（SpO_2）
血液学的検査：赤血球数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）、血小板数
血液生化学的検査：アルブミン、Al-P、AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-GTP、総蛋白、クレアチニン、血糖値、LDH、BUN、尿酸、CK、P、Ca、Na、K、Cl
尿検査：比重、蛋白、糖、潜血、沈渣（白血球、赤血球）
免疫学的検査：リウマチ因子（RA）、C反応性蛋白（CRP）、抗核抗体（ANA）、SP-D（任意）、KL-6（任意）
ホルモン検査：TSH、FT3、FT4
1：治験の本登録前1年以内の最新の結果を利用することができる。
2：血液又は尿による検査を実施。サイクル1は初回投与前、サイクル2以降は奇数サイクルの1日目（治験薬の投与前7日以内）に実施。
3：医学的に必要と判断される場合を除き、前サイクルの22日目の結果を利用できる。ただし、前回の検査から8日以上（バイタルサインは2日以上）経過している場合は、治験薬投与前に実施。
4：スクリーニング期：バイタルサイン、体重、身長を測定。
治療期：バイタルサイン、体重を測定。
5：サイクル1:1日目は治験薬投与前にバイタルサイン、体重を測定し、投与後にバイタルサインを測定。
8日目はバイタルサインを測定。
サイクル2以降:各サイクル1日目は、治験薬投与前に実施。
6：サイクル2、6、8のみ実施。
7：偶数サイクルのみ実施。
8：胸部、腹部及び骨盤のCT/MRIを実施。
スクリーニング期：治験の本登録前28日以内の最新の結果を利用することができる。頭部のCT/MRI撮影により脳転移の有無を確認（初回投与前28日以内に実施）。臨床症状に応じて、FDG-PET又は骨シンチグラフィーにより骨転移の有無を確認。
治療期：腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。臨床症状に応じて、画像診断に基づき脳転移及び骨転移の有無を確認。

■国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）におけるPD-L1発現状況別の有効性（OS追加解析時）

PD-L1発現状況別のOS

PD-L1発現状況	投与群	例数	OS	
			中央値[95%CI]（ヵ月）	ハザード比*[95%CI]
<1%	オプジーボ併用群	115	31.01[23.13, −]	0.76[0.52, 1.10]
	プラセボ併用群	115	22.60[18.63, 29.44]	
≧1%	オプジーボ併用群	155	30.78[25.99, −]	0.69[0.50, 0.95]
	プラセボ併用群	155	24.67[19.09, 29.34]	

−：推定不能
＊：投与群を共変量としたCox比例ハザード回帰モデル

オプジーボ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）[1)]

試験概要

目　　的：臨床病期IB（腫瘍径が4cm以上）、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者*1,2を対象に、術前補助療法としてオプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法併用のプラチナ製剤を含む2剤化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

*1 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた

*2 本試験の組み入れ対象外の病期の症例が含まれている（オプジーボ+化学療法群:Ⅳ期1例、化学療法群:IA期及びⅣ期各1例）

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

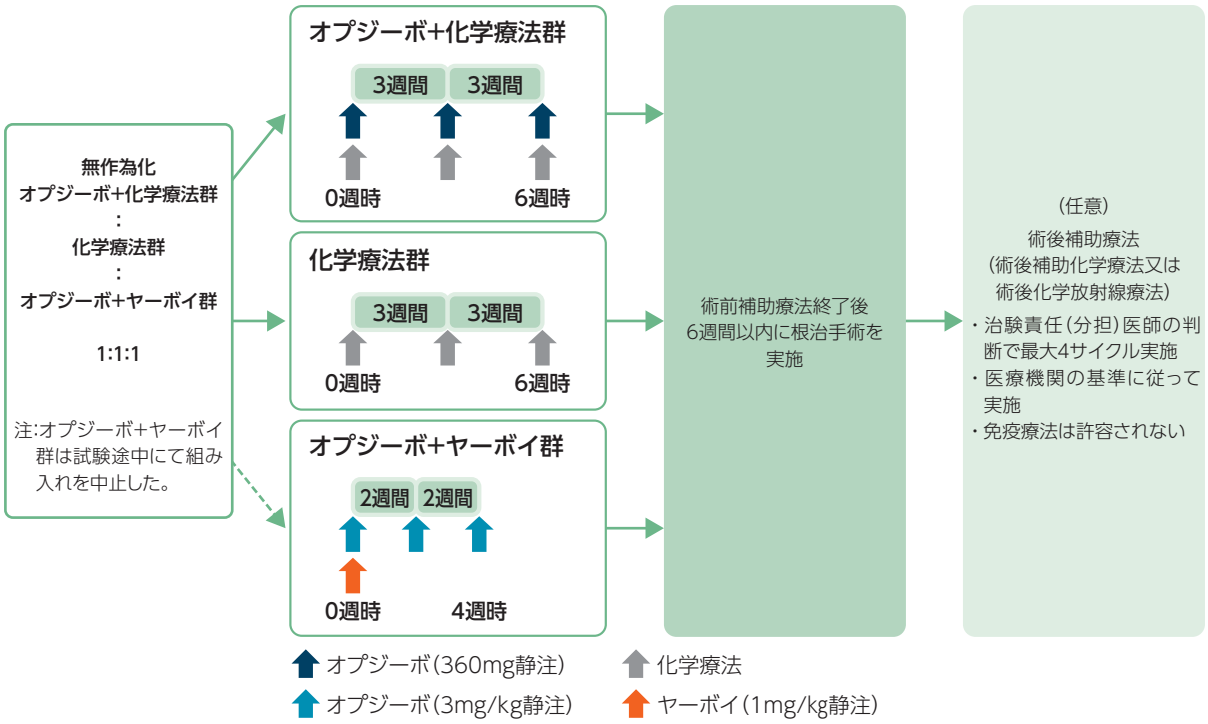
対　　象：臨床病期IB（腫瘍径が4cm以上）、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者*1,2505例（日本人:86例）*3
［オプジーボ+化学療法群:179例（日本人:33例）、化学療法群:213例（日本人:37例）、オプジーボ+ヤーボイ群:113例（日本人:16例）］

*1 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた

*2 本試験の組み入れ対象外の病期の症例が含まれている（オプジーボ+化学療法群:Ⅳ期1例、化学療法群:IA期及びⅣ期各1例）

*3 治験実施計画書改訂第2版にてオプジーボ+化学療法群が追加された。それ以前に化学療法群に割り付けられた34例（日本人2例）を含む

投 与 方 法：オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgとプラチナ製剤を含む2剤化学療法*4を3週間間隔で最大3サイクル静脈内投与した。
化学療法群:プラチナ製剤を含む2剤化学療法*4を3週間間隔で最大3サイクル静脈内投与した。
オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で最大3サイクル、ヤーボイ1mg/kgをサイクル1の1日目に単回投与した※。



*4 プラチナ製剤を含む2剤化学療法:下記レジメンから治験責任（分担）医師が選択した（オプジーボ+化学療法群ではレジメン3～5のみ選択可能）。シスプラチンに不耐の被験者では、治験依頼者と協議の上、治験責任（分担）医師の判断でシスプラチンをカルボプラチンに変更できることとした。

レジメン1:ビノレルビン（25mg/m²又は30mg/m²、day 1及びday 8）+シスプラチン（75mg/m²、day 1）
レジメン2:ドセタキセル（60mg/m²又は75mg/m²、day 1）+シスプラチン（75mg/m²、day 1）
レジメン3（扁平上皮癌）:ゲムシタビン（1,000mg/m²又は1,250mg/m²、day 1及びday 8）+シスプラチン（75mg/m²、day 1）
レジメン4（非扁平上皮癌）:ペメトレキセド（500mg/m²、day 1）+シスプラチン（75mg/m²、day 1）
レジメン5:パクリタキセル（175mg/m²又は200mg/m²、day 1）+カルボプラチン（ACU 5又は6、day 1）

※本邦において、オプジーボとヤーボイの併用投与は非小細胞肺癌における術前補助療法の効能又は効果を有していない

1）小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料）承認時評価資料

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目** 病理学的完全奏効(pCR)率[盲検下での独立中央病理(BIPR)判定]及び無イベント生存期間(EFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央(BICR)判定]

副次評価項目 MPR(major pathologic response)率[BIPRにて肺及びリンパ節の生存腫瘍細胞の割合が10%以下であると判定された被験者の割合]、全生存期間(OS)等

安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目** pCR率の解析は、オプジーボ+化学療法群又は化学療法群に無作為に割り付けられた全ての被験者が根治手術を受けた、又は根治手術が受けられなかった場合は手術予定日を経過した時点でデータカットオフを行い、実施することとした。割付因子[PD-L1発現レベル(1%以上 vs 1%未満／評価不能／判定不能)、臨床病期(ステージIB／Ⅱ vs ⅢA)及び性別(男性 vs 女性)]を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間を比較した。
投与群ごとにpCR率、及びClopper-Pearson法を用いた正確な両側95%信頼区間を算出した。また、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて割付因子を層別因子として調整し、重み付けしたpCR率の群間差とその両側99%信頼区間、オッズ比とその両側99%信頼区間を推定した。
EFSについて、割付因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。pCR率の検定で投与群間に統計学的有意差が認められたことから有意水準は0.05とした。各解析時点で使用する名目有意水準は、Lan-DeMetsの方法によるO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて解析時点の実際のEFSイベント発生数に基づき決定した。投与群間のハザード比とその両側97.38%信頼区間は、投与群を単一の共変量、割付因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier法を用いてEFSの中央値とその両側95%信頼区間を推定した。

安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

検査スケジュール

臨床病期IB（腫瘍径が4cm以上）、ⅡまたはⅢAの非小細胞肺癌の術前患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュール（オプジーボ+化学療法群）をご紹介します。

術後補助療法を行わない場合

項目	スクリーニング期	術前補助療法期（1サイクル3週間）			術前補助療法後の来院		
試験日		C1	C2	C3	最終投与後30日目（術前）	最終投与後100日目	追跡調査
身体測定/Performance Status[1]	○	○[1]	○[1]	○[1]	○[1]	○[1]	
バイタルサイン[2]	○	○	○	○	○	○	
肺機能検査[3]	○	○	○	○			
臨床検査[4]	○	○	○	○	○	○[4]	
甲状腺機能検査[5]	○	○		○	○	○[4]	
心電図	○						
妊娠検査[6]	○	○	○	○	○	○	
画像検査	○[7]			○[7]		○[8]	

1：スクリーニング期：Review of systems（ROS）、身長、体重、体表面積、ECOG PSを含む。無作為化前14日以内に実施。
術前補助療法期以降：ROSを含む。術前補助療法期は投与前72時間以内に実施。
2：体温、呼吸数、血圧、心拍数、酸素飽和度を測定。スクリーニング期は無作為化前28日以内に実施し、術前補助療法期は投与前72時間以内に実施。
3：FVC、FEV1、TLC、FRC及びDLcoを含む。スクリーニング期は無作為化前6週間以内に実施し、術前補助療法期は各投与前72時間以内に実施。
4：スクリーニング期：
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査（アルブミン、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）を測定。
無作為化前28日以内にB型肝炎表面抗原（HBsAg）及び、B型肝炎コア抗体（HBcAb）、HBV DNA、C型肝炎RNA（HCV RNA）、C型肝炎抗体（HCV Ab）を測定。
術前補助療法期以降:
CBC及び白血球分画、血液生化学的検査（アルブミン、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）を測定。術前補助療法期は各投与前72時間以内に実施。最終投与後100日目は、有害事象が継続していた場合に実施。
5：TSH、FT4、FT3又は総T3を測定。スクリーニング期は無作為化前14日以内に実施し、術前補助療法期は各投与前72時間以内に実施。最終投与後100日目は、有害事象が継続していた場合に実施。
6：血清又は尿による検査を実施。スクリーニング期は無作為化前14日以内に、術前補助療法期は投与前24時間以内に実施。
7：頭蓋底から大腿上部までのPET-CT/造影CTを実施。PET-CTのみではRECISTガイドライン1.1版に基づく評価に不十分である場合は、胸部、腹部及び腫瘍が疑われるすべての部位の造影CTを別途実施。Ⅱ期以上の患者及び脳転移の疑いを有する患者は、造影剤使用前後の脳のMRIまたはCT画像を無作為化前28日以内に取得する必要がある。スクリーニング期は無作為化前28日以内に実施し、その後は手術前14日以内に実施。
8：副腎を含む胸部造影CT及びその他すべての既知病変部位又は病変が疑われる部位のCT/MRI。初回は根治手術の12週間後に実施し、術後104週までは12週ごとに、術後104週目以降3年間は24週ごとに、それ以降は5年間又は進行・再発が認められるまで1年ごとに実施。

術後補助療法を行う場合

項目	スクリーニング期	術前補助療法期（1サイクル3週間）			術前補助療法後の来院			
試験日		C1	C2	C3	最終投与後30日目（術前）	最終投与後100日目	術後補助療法中（最大4サイクル）	追跡調査
身体測定/Performance Status[1]	○	○[1]	○[1]	○[1]	○[1]	○[1]	○	
バイタルサイン[2]	○	○	○	○	○	○	○	
肺機能検査[3]	○	○	○	○				
臨床検査[4]	○	○	○	○	○	○[4]	○	
甲状腺機能検査[5]	○	○		○	○	○[4]	○	
心電図	○							
妊娠検査[6]	○	○	○	○	○	○	○	
画像検査	○[7]			○[7]		○[8]		

1：スクリーニング期及び術後補助療法中：Review of systems（ROS）、身長、体重、体表面積、ECOG PSを含む。スクリーニング期は無作為化前14日以内に実施。
術前補助療法期～最終投与後100日目：ROSを含む。術前補助療法期は投与前72時間以内に実施。

2：体温、呼吸数、血圧、心拍数、酸素飽和度を測定。スクリーニング期は無作為化前28日以内に実施し、術前補助療法期は投与前72時間以内に実施。

3：FVC、FEV1、TLC、FRC及びDLcoを含む。スクリーニング期は無作為化前6週間以内に実施し、術前補助療法期は各投与前72時間以内に実施。

4：スクリーニング期：
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査（アルブミン、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）を測定。
無作為化前28日以内にB型肝炎表面抗原（HBsAg）及び、B型肝炎コア抗体（HBcAb）、HBV DNA、C型肝炎RNA（HCV RNA）、C型肝炎抗体（HCV Ab）を測定。
術前補助療法期以降:
CBC及び白血球分画、血液生化学的検査（アルブミン、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ）を測定。術前補助療法期及び術後補助療法中は各投与前72時間以内に実施。最終投与後100日目は、有害事象が継続していた場合に実施。

5：TSH、FT4、FT3又は総T3を測定。スクリーニング期は無作為化前14日以内に実施し、術前補助療法期及び術後補助療法中は各投与前72時間以内に実施。最終投与後100日目は、有害事象が継続していた場合に実施。

6：血清又は尿による検査を実施。スクリーニング期は無作為化前14日以内に、術前補助療法期は投与前24時間以内に、術後補助療法中は4週ごとに実施。

7：頭蓋底から大腿上部までのPET-CT/造影CTを実施。PET-CTのみではRECISTガイドライン1.1版に基づく評価に不十分である場合は、胸部、腹部及び腫瘍が疑われるすべての部位の造影CTを別途実施。Ⅱ期以上の患者及び脳転移の疑いを有する患者は、造影剤使用前後の脳のMRI又はCT画像を無作為化前28日以内に取得する必要がある。スクリーニング期は無作為化前28日以内に実施し、その後は手術前14日以内に実施。

8：副腎を含む胸部造影CT及びその他すべての既知病変部位又は病変が疑われる部位のCT/MRI。初回は根治手術の12週間後に実施し、術後104週までは12週ごとに、術後104週目以降3年間は24週ごとに、それ以降は5年間又は進行・再発が認められるまで1年ごとに実施。

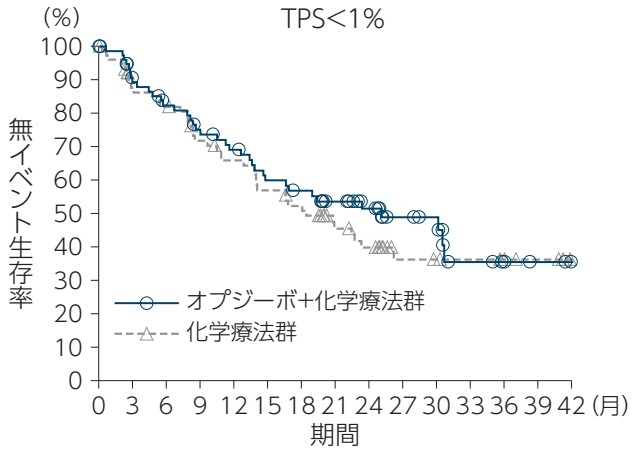
■国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CA209816試験)におけるPD-L1発現状況※別の有効性

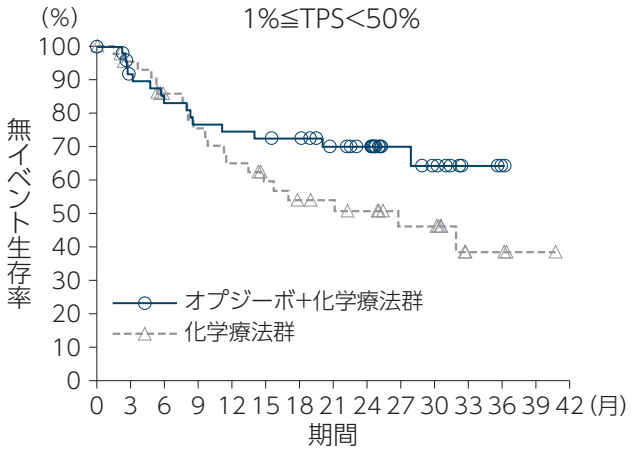
PD-L1発現状況別のEFS(ONO-4538-55/CA209816試験)

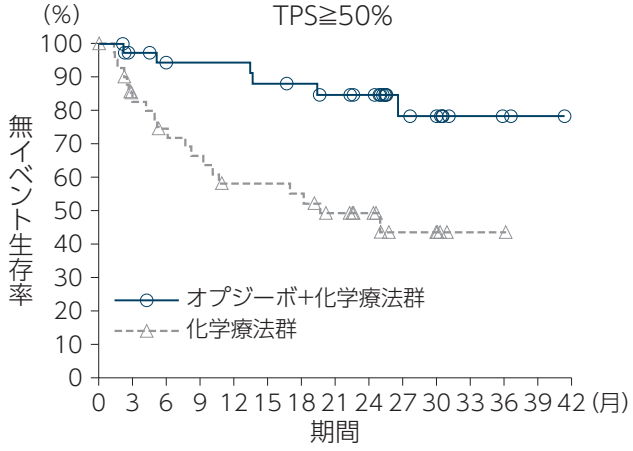
PD-L1発現状況	投与群	例数	中央値[95%CI](ヵ月)	ハザード比*1[95%CI]	交互作用p値*2
TPS<1%	オプジーボ+化学療法群	78	25.1[14.6, −]	0.85[0.54, 1.32]	0.0395
	化学療法群	77	18.4[13.9, 26.2]		
1%≦TPS<50%	オプジーボ+化学療法群	51	−[27.8, −]	0.58[0.30, 1.12]	
	化学療法群	47	26.7[11.5, −]		
TPS≧50%	オプジーボ+化学療法群	38	−[−, −]	0.24[0.10, 0.61]	
	化学療法群	42	19.6[8.2, −]		

−:推定不能
*1:非層別Cox比例ハザードモデル
*2:投与群、PD-L1発現状況、投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

PD-L1発現状況別の無イベント生存期間(EFS)のKaplan-Meier曲線







※:PD-L1発現率の測定には、Agilent社/Dako社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」が使用された。

5 悪性胸膜中皮腫〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[1)]

試験概要

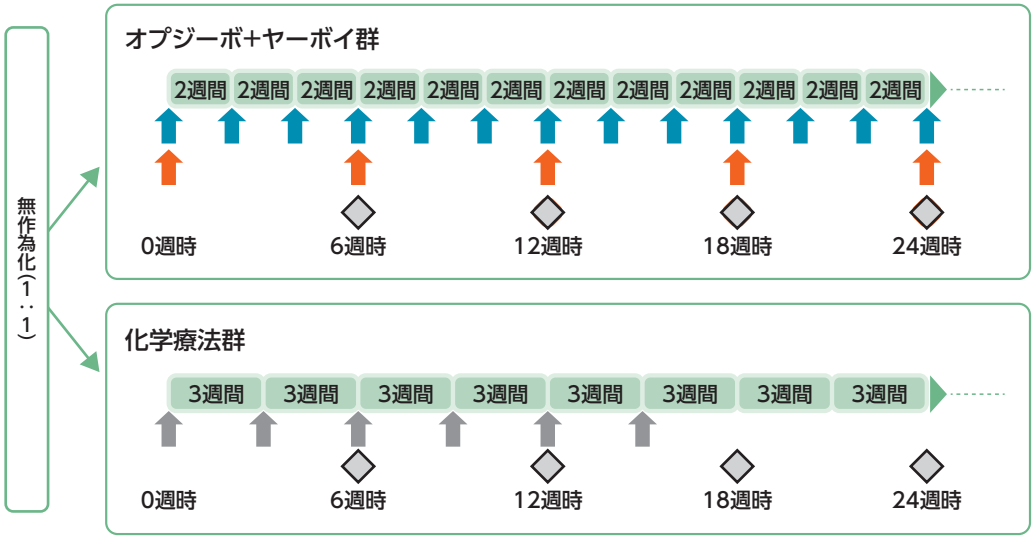
目　　的：化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に、一次治療としてのニボルマブとイピリムマブの併用療法と、ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法での全生存期間（OS）を比較する。

試験デザイン：多施設共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

対　　象：化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人:60例）
（オプジーボ+ヤーボイ群303例（日本人:23例）、化学療法群302例（日本人:37例））

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群：オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で点滴静注した（最長2年間継続）。
化学療法群：プラチナ製剤を含む2剤化学療法※を3週間を1サイクルとして、最大6サイクル点滴静注した。

※ペメトレキセド500mg/m^2+シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5



オプジーボ（3mg/kg静注）　ヤーボイ（1mg/kg静注）　化学療法

◇ 抗腫瘍効果判定（Modified RECIST（m-RECIST）ガイドライン又はRECISTガイドライン1.1版）
初回投与の6週間後から48週目までは6週間間隔で、その後は12週間間隔で進行（PD）又は投与中止のいずれか遅い時点まで判定。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　全生存期間（OS）
副次評価項目　無増悪生存期間（PFS）［m-RECISTガイドライン又はRECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定］、奏効率（ORR）［m-RECISTガイドライン又はRECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定］、病勢制御率（DCR）［m-RECISTガイドライン又はRECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定］など
安全性　有害事象、臨床検査、免疫原性等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　試験全体の両側第1種過誤確率を0.05とした。中間及び最終解析での有意水準は、解析時の実際のOSイベント数に基づき、O'Brien-Fleming型の境界を用いたLan-DeMetsのα消費関数を用いて決定した。各群のOS曲線は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。OSの中央値の両側95%信頼区間はBrookmeyer and Crowley法により算出した（二重対数変換を用いた）。群間比較には、組織型及び性別を層別因子とする両側層別log-rank検定を用いた。投与群間のハザード比とその96.6%信頼区間は、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルにより推定した。
安全性　CTCAE v4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュール(オプジーボ+ヤーボイ群)をご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)				
試験日		サイクル1				サイクル2以降
		治験薬投与開始(1日目)	2週(15日目)	4週(29日目)	6週(43日目)	以降隔週
身体測定/Performance Status[1]	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン[2]	○	○	○	○	○	○
臨床検査[3]	○	○	○	○	○	○
甲状腺機能検査[4]	○	○			○	○[4]
妊娠検査[5]	○	○		○		○[5]
画像検査(CT)[6]	○				○	○[6]

1：スクリーニング期：身長、体重を含む。初回投与前14日以内に実施
治療期：体重、ECOG PSを実施
2：スクリーニング期：血圧、脈拍、呼吸数、体温を含む。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施
治療期：血圧、脈拍及び体温を含む。治験薬投与前に実施
3：スクリーニング期：CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(アルブミン、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)を測定。初回投与前14日以内に実施
治療期：CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(アルブミン(臨床的に必要な場合)、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、P、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ)を測定。各投与前3日以内に実施
4：スクリーニング期：TSH、FT4、FT3を測定。初回投与前14日以内に実施。
治療期：TSH(TSHが異常値を示した場合はFT3、FT4を含む)を測定。甲状腺機能検査を6週ごとに各投与前3日以内に実施
5：血液又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
6：胸部、上腹部(腸骨稜まで)及びその他すべての既知病変部位のCTを実施
スクリーニング期：初回投与前28日以内に実施
治療期：初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施

6 胃癌〈オプジーボ・化学療法併用療法〉

オプジーボ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）[1)]

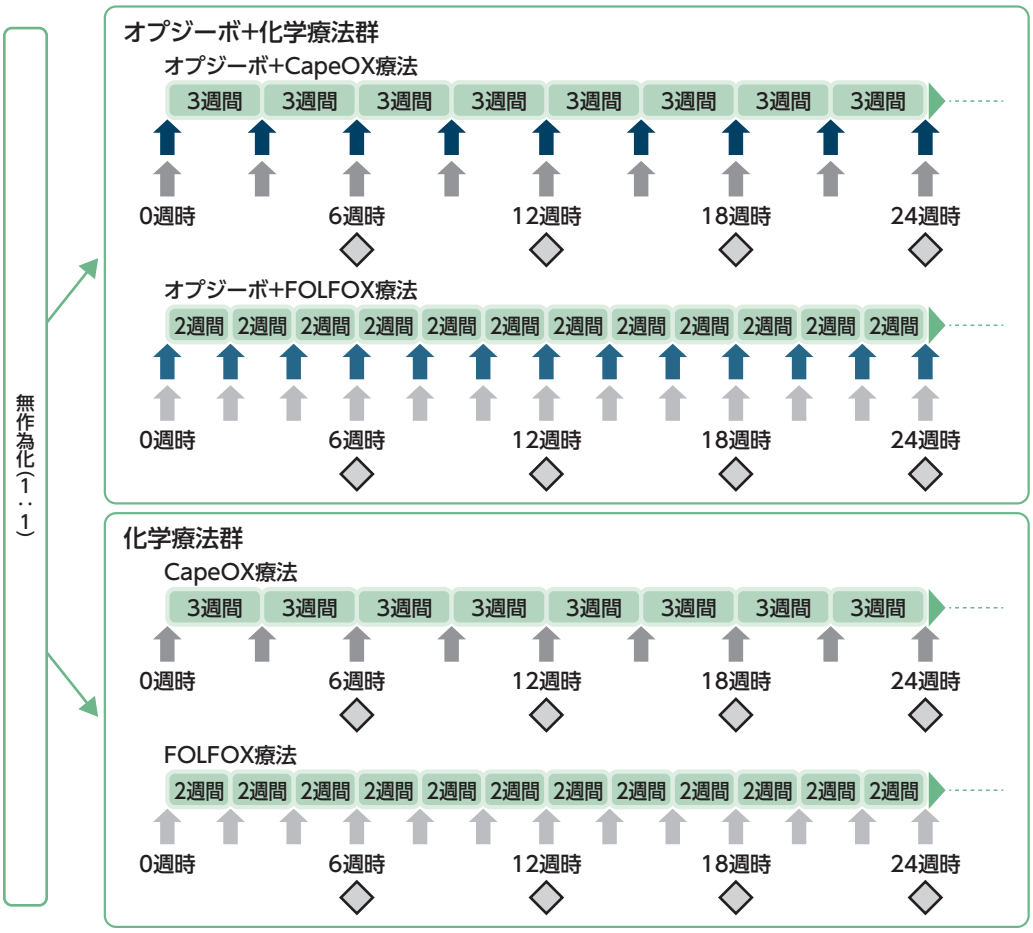
試験概要

目　　的：HER2陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）を対象に、オプジーボと化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤）併用の化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

対　　象：HER2陰性*の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者**
1,581例（日本人:109例）
オプジーボ+化学療法群:789例（日本人:57例）、化学療法群:792例（日本人:52例）
*HER2陽性（施設基準、試験の実施国の診療ガイドライン等に従って判定することとされた）の患者は除外された。HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
**食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組入れ可能とされた。

投 与 方 法：オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgとCapeOX療法を3週間間隔（3週を1サイクル）、又はオプジーボ240mgとFOLFOX療法を2週間間隔（2週を1サイクル）で投与した（オプジーボの投与期間は最長24ヵ月）。
化学療法群:CapeOX療法を3週間間隔、又はFOLFOX療法を2週間間隔で投与した。



オプジーボ（360mg静注）　オプジーボ（240mg静注）

CapeOX療法
オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回、14日間経口投与後、7日間休薬。

FOLFOX療法
オキサリプラチン85mg/m²、ホリナートカルシウム400mg/m²及びフルオロウラシル400mg/m²を2週間間隔で点滴静注。また、各サイクルの1日目及び2日目に、フルオロウラシル1,200mg/m²を1日24時間（又は現地の基準に従って）静脈内持続投与後、12日間休薬。

◇ 抗腫瘍効果判定（RECISTガイドライン1.1版）
初回投与から48週目までは6週ごと、それ以降は進行（PD）又は同意撤回のいずれか早い時点まで12週ごとに判定

1）小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料）承認時評価資料

[オプジーボと化学療法併用時の投与方法]
オプジーボと化学療法を同日に投与する場合、オプジーボ(360mg又は240mg)を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、化学療法を施行

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目** PD-L1発現状況がCPS≧5の症例における、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央(BICR)判定]

副次評価項目 <主要>
PD-L1発現状況がCPS≧1の症例及び無作為化されたすべての症例(以下、全症例)におけるOS
<その他>
PD-L1発現状況がCPS≧10の症例におけるOS、PD-L1発現状況がCPS≧1、10の症例及び全症例におけるPFS[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]、PD-L1発現状況がCPS≧1、5、10の症例及び全症例における奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]

安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目** PFSの解析は、PD-L1発現状況がCPS≧5の症例(以下、CPS≧5症例)において678件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS≧5症例におけるPFSは、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側98%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
OSの中間解析は、CPS≧5症例において671件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS≧5症例におけるOSは、上記因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側98.4%信頼区間[Lan-DeMetsのα消費関数(O'Brien-Fleming型)を用いて調整]は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。
OS及びPFSの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。

安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

検査スケジュール

化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期 オプジーボ+CapeOX療法:1サイクル3週間 オプジーボ+FOLFOX療法:1サイクル2週間	
試験日		サイクル1	サイクル2以降
		治験薬 投与開始 (1日目)	1日目
身体測定/Performance Status[1]	○	○	○
バイタルサイン[2]	○	○	○
臨床検査[3]	○	○[4]	○[3]
甲状腺機能検査[5]	○	○[4]	○[5]
妊娠検査[6]	○	○	○[6]
画像検査(CT/MRI)[7]	○		○[7]

1：スクリーニング期:身長、体重、BSA、ECOG PSを含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体重、BSA、ECOG PSを各投与前72時間以内に実施。
2：スクリーニング期:血圧、脈拍、体温を含む。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。
治療期:血圧、脈拍及び体温を含む。各投与前72時間以内に実施。
3：スクリーニング期:
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース、アルブミン)を実施。
無作為化前28日以内にB型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA))を実施。
治療期:
CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース)を測定。投与前72時間以内に実施。
なお、オプジーボ+FOLFOX群では、23週目までは各投与前72時間以内に実施し、その後は用量変更ごとに実施。
4：サイクル1の1日目を初回投与後14日以内に実施する場合は実施しなくても良い。
5：スクリーニング期:
TSH、FT3、FT4を測定。無作為化前28日以内に実施。
治療期：
TSH、FT3、FT4を測定。サイクル1の1日目に開始し、6週ごとに実施。
6：血液又は尿による検査を実施。スクリーニング期と初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
7：胸部、腹部、骨盤及びその他臨床上必要な部位のCT又はMRIを実施。
スクリーニング期:
無作為化前28日以内に実施。
治療期:
初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

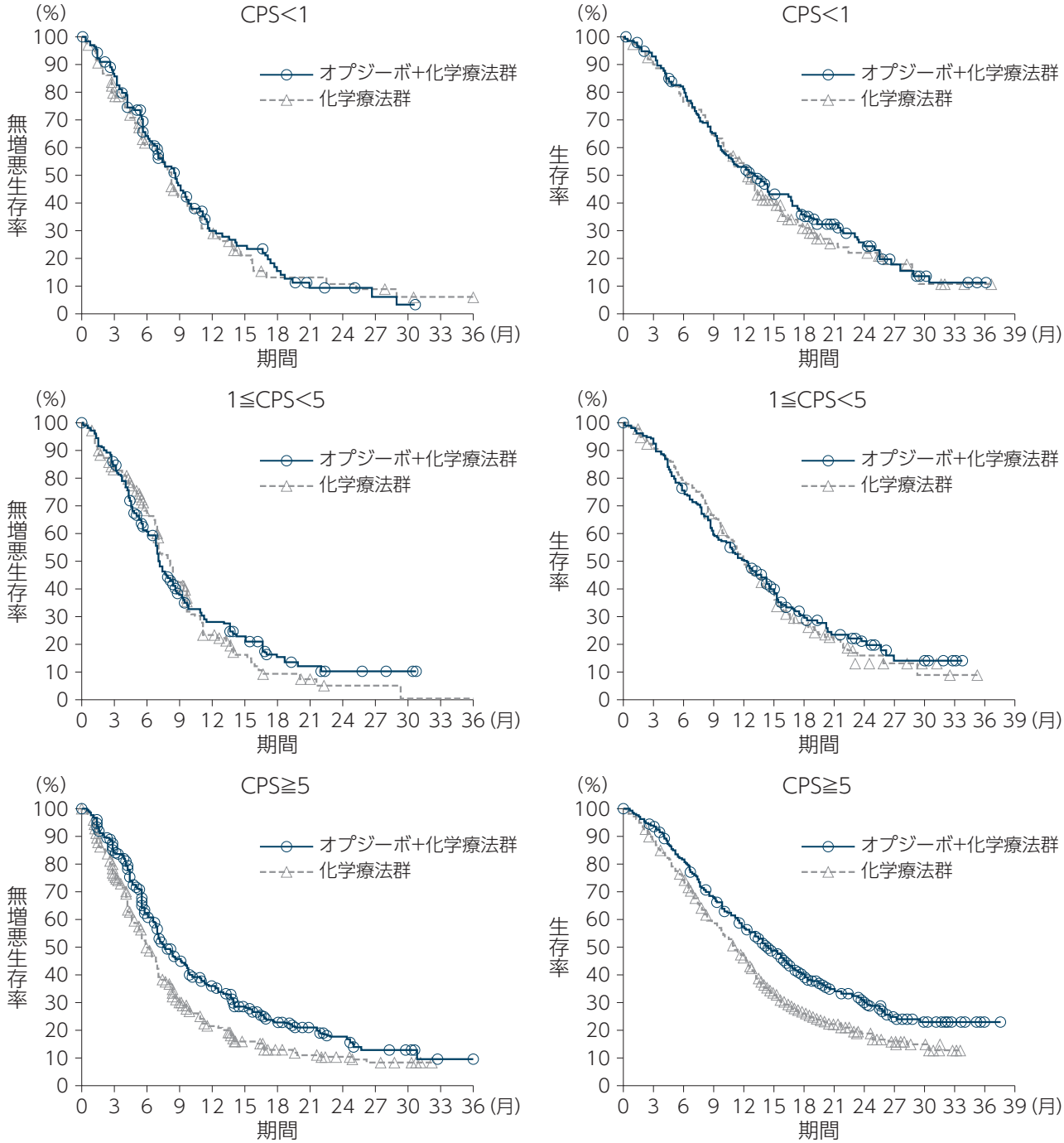
■国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）におけるPD-L1発現状況別の有効性

PD-L1発現状況別のPFS及びOS（ONO-4538-44/CA209649試験）

	患者集団	投与群	例数	中央値[95%CI]（ヵ月）	ハザード比*1[95%CI]	交互作用p値*2
PFS	CPS<1	オプジーボ+化学療法群	140	8.67[6.93, 9.69]	0.93[0.69, 1.26]	0.0257
		化学療法群	125	8.11[6.87, 9.82]		
	1≦CPS<5	オプジーボ+化学療法群	168	7.16[6.83, 8.38]	0.93[0.73, 1.20]	
		化学療法群	173	8.15[7.03, 9.07]		
	CPS≧5	オプジーボ+化学療法群	473	7.69[7.03, 9.17]	0.69[0.59, 0.80]	
		化学療法群	482	6.05[5.55, 6.90]		
OS	CPS<1	オプジーボ+化学療法群	140	13.08[9.82, 16.66]	0.92[0.70, 1.23]	0.0345
		化学療法群	125	12.48[10.12, 13.83]		
	1≦CPS<5	オプジーボ+化学療法群	168	12.29[9.63, 14.26]	0.97[0.76, 1.24]	
		化学療法群	173	11.99[10.87, 13.90]		
	CPS≧5	オプジーボ+化学療法群	473	14.39[13.11, 16.23]	0.70[0.60, 0.81]	
		化学療法群	482	11.10[10.02, 12.09]		

*1:非層別Cox比例ハザードモデル
*2:投与群、PD-L1発現状況、投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

PD-L1発現状況別の無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線



■国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-44/CA209649試験)における PD-L1発現状況別の全有害事象

PD-L1発現状況	オプジーボ+化学療法群 N=139			化学療法群 N=122		
CPS<1	全Grade	Grade 3以上	死亡	全Grade	Grade 3以上	死亡
	137(98.6)	106(76.3)	23(16.5)	118(96.7)	76(62.3)	11(9.0)
PD-L1発現状況	オプジーボ+化学療法群 N=167			化学療法群 N=168		
1≦CPS<5	全Grade	Grade 3以上	死亡	全Grade	Grade 3以上	死亡
	165(98.8)	140(83.8)	33(19.8)	166(98.8)	115(68.5)	26(15.5)
PD-L1発現状況	オプジーボ+化学療法群 N=468			化学療法群 N=465		
CPS≧5	全Grade	Grade 3以上	死亡	全Grade	Grade 3以上	死亡
	466(99.6)	369(78.8)	80(17.1)	456(98.1)	322(69.2)	73(15.7)

例数(%)

■国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-44/CA209649試験)における 後治療の実施割合

		全体集団		日本人患者		外国人患者	
		オプジーボ+化学療法群 N=789	化学療法群 N=792	オプジーボ+化学療法群 N=57	化学療法群 N=52	オプジーボ+化学療法群 N=732	化学療法群 N=740
二次治療を受けた患者		235(29.8)	269(34.0)	41(71.9)	35(67.3)	194(26.5)	234(31.6)
三次治療を受けた患者		64(8.1)	91(11.5)	15(26.3)	16(30.8)	49(6.7)	75(10.1)
後治療として免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者	オプジーボ	6(0.8)	28(3.5)	2(3.5)	14(26.9)	4(0.5)	14(1.9)
	オプジーボ以外	7(0.9)	38(4.8)	0	3(5.8)	7(1.0)	35(4.7)

例数(%)

●国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験 Part2)[1)]

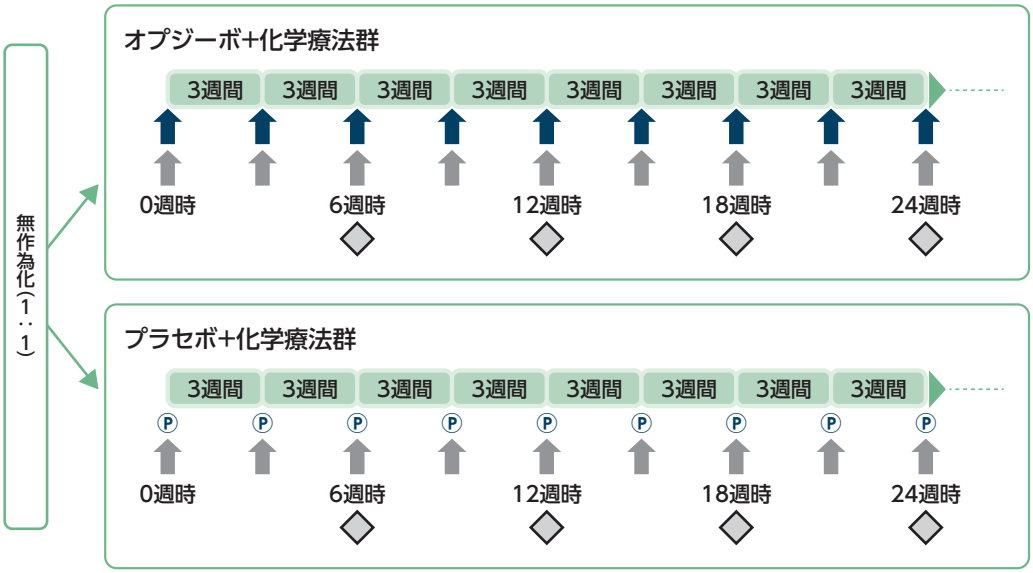
試験概要

目　　的：HER2陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌(食道胃接合部癌を含む)を対象に、オプジーボと化学療法(フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤)併用のプラセボと化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　　象：HER2陰性*の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌(食道胃接合部癌を含む)患者
724例(日本人:395例)
[オプジーボ+化学療法群:362例(日本人:198例)、プラセボ+化学療法群:362例(日本人:197例)]
*HER2陽性(施設基準に従って判定することとされ、施設基準がない場合には①IHC法3+又は②IHC法2+かつISH陽性が目安とされた)の患者、及びHER2判定不能又は未測定の患者は除外された。

投 与 方 法：オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgとSOX療法又はCapeOX療法を3週間間隔(6週を1サイクル)で投与した。
プラセボ+化学療法群:プラセボとSOX療法又はCapeOX療法を3週間間隔(6週を1サイクル)で投与した。



オプジーボ(360mg静注)　Ⓟ プラセボ

化学療法(SOX療法又はCapeOX療法)
SOX療法
オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)40mg/m²を1日2回、14日間経口投与後、7日間休薬。
CapeOX療法
オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回、14日間経口投与後、7日間休薬。

抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)
初回投与日から54週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

[オプジーボと化学療法併用時の投与方法]
オプジーボと化学療法を同日に投与する場合、オプジーボ(360mg)を30分以上かけて投与し、投与完了後30分以上の間隔をおいて、化学療法を施行

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相(ONO-4538-37)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

評　価　項　目：有効性 **主要評価項目**　無増悪生存期間（PFS）[RECISTガイドライン1.1版に基づく独立画像判定委員会（IRRC）判定]、全生存期間（OS）

副次評価項目　奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定、及び試験実施施設の医師判定]、奏効期間（DOR）、病勢制御率（DCR）、奏効に至るまでの期間（TTR）、最良総合効果（BOR）　等

安全性 有害事象、臨床検査等

解　析　計　画：有効性 **主要評価項目**　PFSは、イベントが325件（必要イベント数の約75%）発生した時点で中間解析を実施し、優越性を検証した。OSは、中間解析を実施せず、PFSでオプジーボ+化学療法群の優越性が示され、イベントが475件発生した時点で最終解析を実施し、優越性を検証した。
主解析として、PFS及びOSは、PD-L1発現状況（TPS）、ECOG PS、疾患状態及び実施国を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて、2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側100×（1−α）%信頼区間（PFS: 98.51%、OS:95%）[Lan-DeMetsのα消費関数（O'Brien-Fleming型）を用いて調整]は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
副次的解析として、PFS及びOSは、Kaplan-Meierを用いて中央値を推定し、その95%信頼区間は二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。

安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

検査スケジュール

HER2陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験のPart 2において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル6週間)								
試験日		サイクル1						サイクル2以降の各サイクル		
		1日目		8日目	22日目	29日目	43日目	1日目	22日目	43日目
		投与前	投与後							
ウイルス検査	○[1]									
妊娠検査[2]	○[3]							○[2]		
ECOG Performance Status	○[3]			○	○[4]	○	○	○[4,5]	○[4]	○
バイタルサイン		○	○	○	○[4]	○	○	○[4,5]	○[4]	○
体重	○[3]				○[4]		○	○[4,5]	○[4]	○
胸部X線[6]	○[3]						○			○
12誘導心電図	○[3]		○				○	○[5,7]		○[7]
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○[3]			○	○[4]	○	○	○[4,5]	○[4]	○
免疫学的検査／ホルモン検査[8]	○[9]						○			○
画像検査(CT／MRI等)[10]	○[10]	○[10]								

ウイルス検査：HIV-1抗体、HIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体
バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温
血液学的検査：赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数
血液生化学的検査：アルブミン、Al-P、AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-GTP、総蛋白、クレアチニン、血糖値、LDH、BUN、尿酸、CK、P、Ca、Na、K、Cl
尿検査：比重、蛋白、糖、潜血、沈渣(白血球、赤血球)
免疫学的検査：リウマチ因子(RA)、C反応性蛋白(CRP)、抗核抗体(ANA)、SP-D、KL-6。
ホルモン検査：TSH、FT3、FT4

1：無作為化時、又は無作為化前1年以内の最新の結果を利用することができる。
2：血液又は尿による検査を実施。サイクル2以降は各サイクルの1日目(治験薬の投与前7日以内)に実施。
3：初回投与前7日以内に実施。
4：治験薬投与前に実施。
5：医学的に必要と判断される場合を除き、前サイクルの43日目の結果を利用できる。ただし、前回の検査から8日以上(バイタルサインは2日以上)経過している場合は治験薬投与前に実施。
6：臨床所見、症状又は臨床検査等により呼吸器疾患の発現が疑われた場合は必要に応じて実施。
7：サイクル4のみ実施。
8：SP-D、KL-6の測定は、スクリーニング期は必須、治療期は必要に応じて実施。
9：無作為化前14日以内に実施。
10：胸部、腹部及び骨盤のCT又は他の画像検査を実施。
スクリーニング期：
無作為化前28日以内の最新の結果を利用することができる。脳又は骨転移が疑われる場合は、頭部のCT/MRI撮影又はFDG-PET(又は骨シンチグラフィー)を無作為化前28日以内に実施し、脳又は骨転移の有無を確認。
治療期：
腫瘍評価のための画像検査は、初回投与日からサイクル9(54週目)までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。脳又は骨転移が疑われる場合は、画像診断に基づき脳又は骨転移の有無を確認。

■国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験 Part2)における後治療の実施割合

		全体集団		日本人患者		外国人患者	
		オプジーボ+化学療法群 N=362	プラセボ+化学療法群 N=362	オプジーボ+化学療法群 N=198	プラセボ+化学療法群 N=197	オプジーボ+化学療法群 N=164	プラセボ+化学療法群 N=165
二次治療を受けた患者		232(64.1)	241(66.6)	141(71.2)	150(76.1)	91(55.5)	91(55.2)
三次治療を受けた患者		102(28.2)	140(38.7)	63(31.8)	103(52.3)	39(23.8)	37(22.4)
後治療として免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者	オプジーボ	39(10.8)	92(25.4)	31(15.7)	83(42.1)	8(4.9)	9(5.5)
	オプジーボ以外	8(2.2)	8(2.2)	0	1(0.5)	8(4.9)	7(4.2)

例数(%)

7 食道癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法

本試験におけるオプジーボの用法及び用量には、現在承認されている用法及び用量と異なるものが含まれます。

●国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[1)]

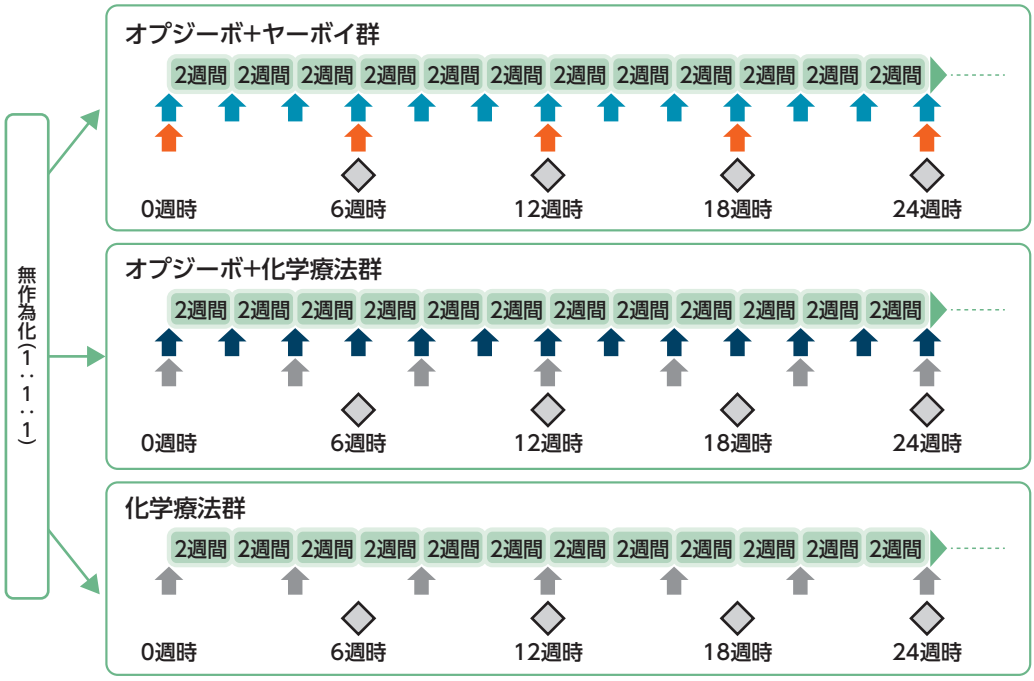
試験概要

目　　的：化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象に、オプジーボ+ヤーボイ群、又はオプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性を検証し、安全性を検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験［優越性試験］

対　　象：化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*970例（日本人:394例）
［オプジーボ+ヤーボイ群:325例（日本人:131例）、オプジーボ+化学療法群:321例（日本人:126例）、化学療法群:324例（日本人:137例）］
*病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ3mg/kgを2週間間隔、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で投与した。
オプジーボ+化学療法群：オプジーボ240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日（各サイクルの1～5日目まで）を4週間間隔、シスプラチン80mg/m²を4週間間隔で投与した。
化学療法群：フルオロウラシル800mg/m²/日（各サイクルの1～5日目まで）を4週間間隔、シスプラチン80mg/m²を4週間間隔で投与した。



オプジーボ（3mg/kg静注）　ヤーボイ（1mg/kg静注）　オプジーボ（240mg静注）

化学療法［フルオロウラシル（各サイクルの1～5日目まで）800mg/m²/日（持続点滴静注）、シスプラチン80mg/m²（点滴静注）］

抗腫瘍効果判定（RECISTガイドライン1.1版）
初回投与から48週目までは6週ごと、それ以降は進行（PD）又は同意撤回のいずれか早い時点まで12週ごとに判定。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　PD-L1≧1%の症例における全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）［RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央（BICR）判定］
副次評価項目　無作為化された全症例におけるOS及びPFS［RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定］、PD-L1≧1%の症例及び無作為化された全症例における奏効率（ORR）［RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定］
安全性 有害事象、臨床検査値 等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　PD-L1≧1%の症例におけるOS及びPFSは、地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別log-rank検定を用いてオプジーボ+ヤーボイ群 vs 化学療法群、オプジーボ+化学療法群 vs 化学療法群間でそれぞれ群間比較した。OS中央値及びPFS中央値はKaplan-Meier法によって推定し、各比較について、投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその両側100×(1−α)%信頼区間を推定した。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-50/CA209648）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

オプジーボ+ヤーボイ群及び化学療法群

項目	スクリーニング期	治療期 オプジーボ+ヤーボイ群:1サイクル2週間 化学療法群:1サイクル4週間	
試験日		サイクル1	サイクル2以降
		治験薬投与開始 (1日目)	1日目
身体測定/Performance Status[1]	○	○	○
バイタルサイン[2]	○	○	○
臨床検査[3]	○	○[4]	○[3]
妊娠検査[5]	○	○	○[5]
画像検査(CT/MRI)[6]	○		○[6]

1：スクリーニング期:身長、体重、BSA、ECOG PSを含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体重、ECOG PS(化学療法群ではBSAも実施)を各投与前72時間以内に実施。
2：スクリーニング期:血圧、脈拍、体温を含む。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。
治療期:血圧、脈拍及び体温を含む。各投与前72時間以内に実施。
3：スクリーニング期:
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース、アルブミン、P)を実施。
無作為化前28日以内にTSH、FT3、FT4(FT3とFT4が不可能な場合は、総T3、総T4でも可)、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA))を実施。
治療期:
<両群共通>
CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース、P)を測定。投与前72時間以内に実施。オプジーボ+ヤーボイ群では、23週目までは各サイクルごとに実施し、その後は2サイクルごとに実施。
<オプジーボ+ヤーボイ群のみ>
TSH、FT3、FT4(FT3とFT4が不可能な場合は、総T3、総T4でも可)を測定。サイクル1の1日目に開始し、6週ごとに実施。
4：サイクル1の1日目を初回投与前14日以内に実施する場合は実施しなくても良い。
5：血液又は尿による検査を実施。スクリーニング期と初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
6：胸部CT、腹部、骨盤及びその他臨床上必要な部位のCT又はMRIを実施。
スクリーニング期:無作為化前28日以内に実施。
治療期:初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

オプジーボ+化学療法群

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル4週間)			
試験日		サイクル1		サイクル2以降	
		治験薬投与開始 (1日目)	15日目	1日目	15日目
身体測定/Performance Status[1]	○	○	○	○	○
バイタルサイン[2]	○	○	○	○	○
臨床検査[3]	○	○[4]	○[3]	○[3]	○[3]
妊娠検査[5]	○	○		○[5]	
画像検査(CT/MRI)[6]	○			○[6]	○[6]

1：スクリーニング期:身長、体重、BSA、ECOG PSを含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体重、ECOG PS、BSAを各投与前72時間以内に実施。
2：スクリーニング期:血圧、脈拍、体温を含む。スクリーニング時及び初回投与前72時間以内に実施。
治療期:血圧、脈拍及び体温を含む。各投与前72時間以内に実施。
3：スクリーニング期:
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース、アルブミン、P)を実施。
無作為化前28日以内にTSH、FT3、FT4(FT3とFT4が不可能な場合は、総T3、総T4でも可)、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)及びC型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA))を実施。
治療期:
CBC及び白血球分画、血液生化学的検査(LDH、AST、ALT、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、グルコース、P)を測定。投与前72時間以内に実施。23週目までは各サイクルごとに実施し、その後は2サイクルごとに実施。
TSH、FT3、FT4(FT3とFT4が不可能な場合は、総T3、総T4でも可)を測定。サイクル1の1日目に開始し、6週ごとに実施。
4：サイクル1の1日目を初回投与前14日以内に実施する場合は実施しなくても良い。
5：血液又は尿による検査を実施。スクリーニング期と初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
6：胸部CT、腹部、骨盤及びその他臨床上必要な部位のCT又はMRIを実施。
スクリーニング期:無作為化前28日以内に実施。
治療期:初回投与日から48週目までは6週ごとに、その後は12週ごとに実施。

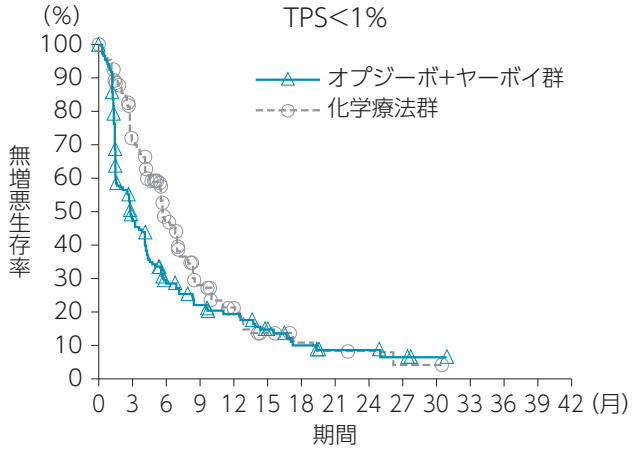
■国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-50/CA209648試験)におけるPD-L1発現状況別の有効性

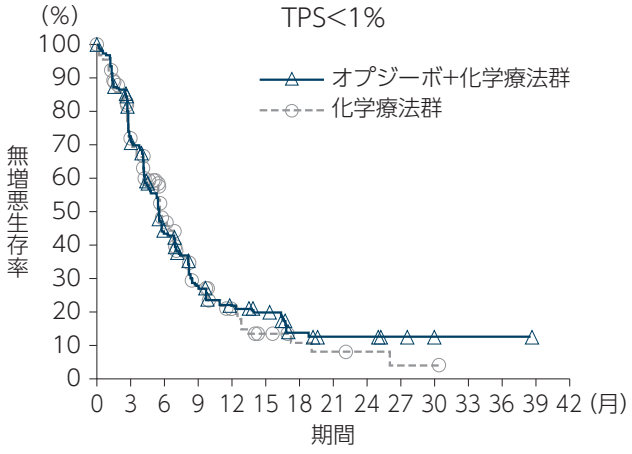
PD-L1発現状況別のPFS及びOS(ONO-4538-50/CA209648試験)

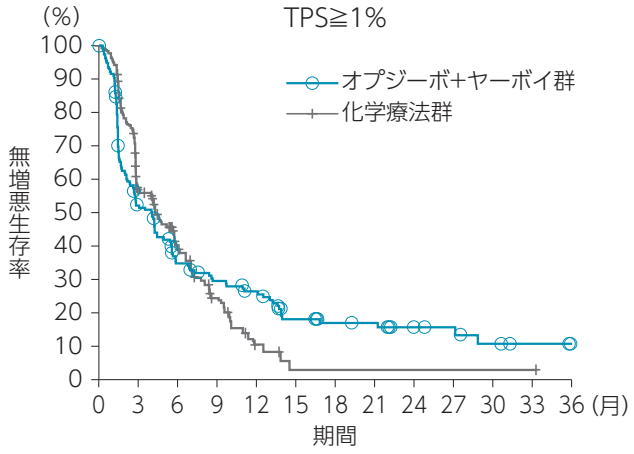
	患者集団	投与群	例数	中央値[95%CI](ヵ月)	ハザード比[95%CI]
PFS	TPS<1%	オプジーボ+ヤーボイ群	164	2.83[1.68, 4.17]	1.45[1.13, 1.88]*1
		オプジーボ+化学療法群	163	5.55[4.44, 6.93]	0.95[0.73, 1.24]*1
		化学療法群	166	5.75[5.39, 6.97]	–
	TPS≧1%	オプジーボ+ヤーボイ群	158	4.04[2.40, 4.93]	1.02[0.78, 1.34]*2
		オプジーボ+化学療法群	158	6.93[5.68, 8.34]	0.65[0.49, 0.86]*2
		化学療法群	157	4.44[2.89, 5.82]	–
OS	TPS<1%	オプジーボ+ヤーボイ群	164	11.96[10.09, 16.03]	0.96[0.74, 1.25]*1
		オプジーボ+化学療法群	163	11.96[9.86, 15.54]	0.98[0.76, 1.28]*1
		化学療法群	166	12.16[10.71, 14.00]	–
	TPS≧1%	オプジーボ+ヤーボイ群	158	13.70[11.24, 17.02]	0.64[0.49, 0.84]*2
		オプジーボ+化学療法群	158	15.44[11.93, 19.52]	0.54[0.41, 0.71]*2
		化学療法群	157	9.07[7.69, 9.95]	–

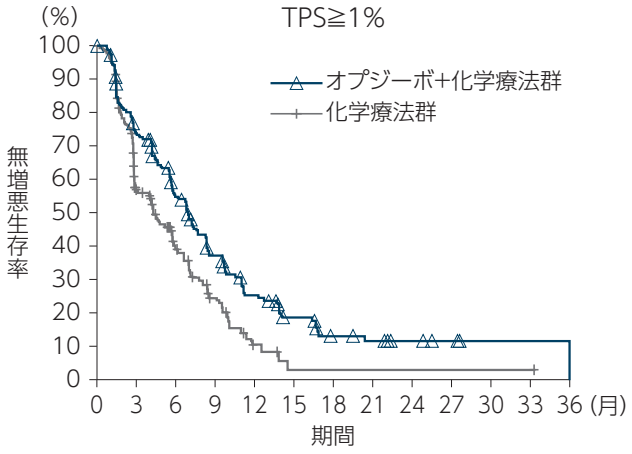
*1:非層別Cox比例ハザードモデル、化学療法群に対するハザード比
*2:ECOG PS(0、1)及び転移臓器個数(1個以下、2個以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、化学療法群に対するハザード比

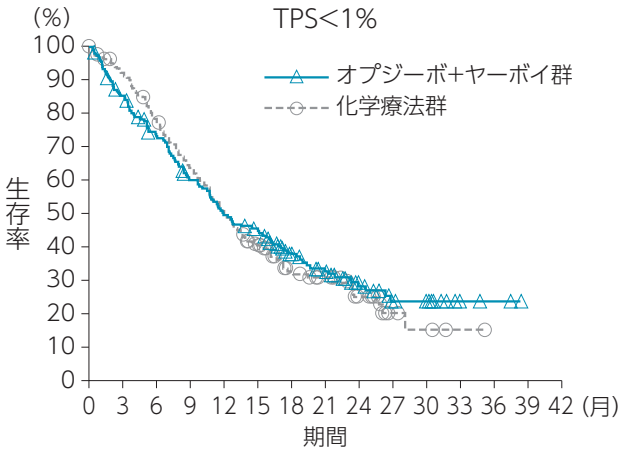
PD-L1発現状況別の無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線

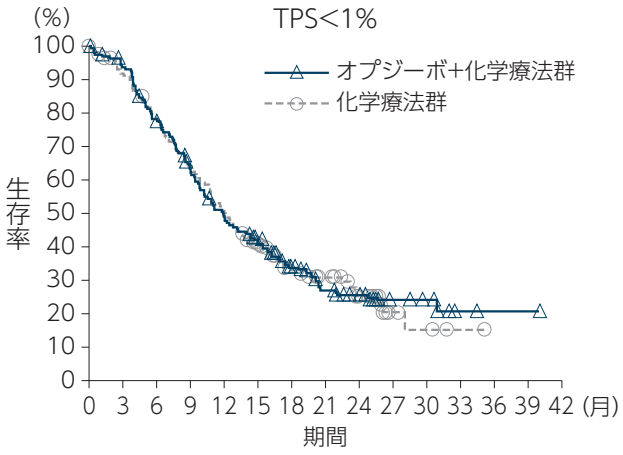


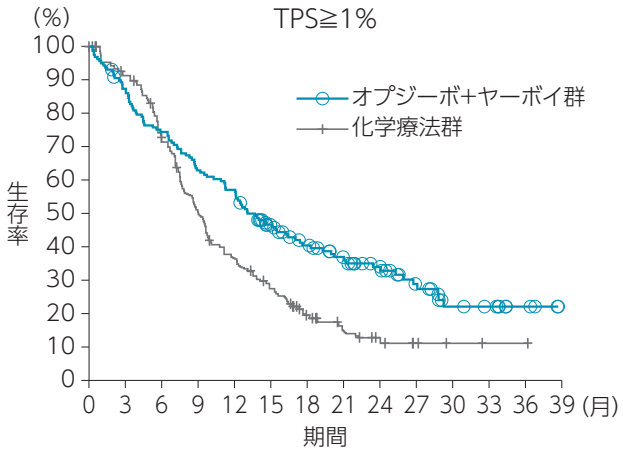


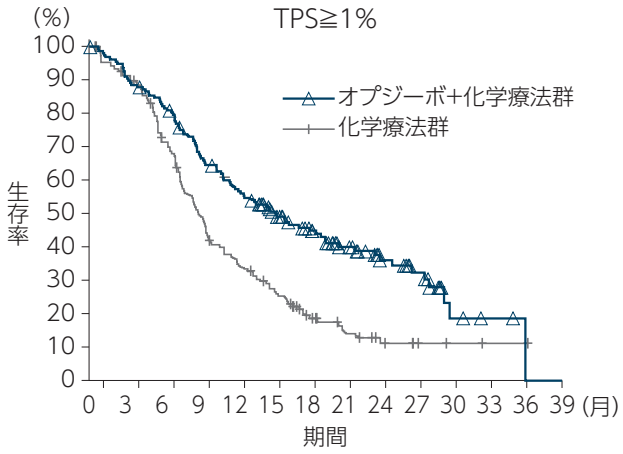





TPS<1%
(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率
オプジーボ+ヤーボイ群
化学療法群
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 (月)
期間


TPS<1%
(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率
オプジーボ+化学療法群
化学療法群
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 (月)
期間


TPS≧1%
(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率
オプジーボ+ヤーボイ群
化学療法群
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 (月)
期間


TPS≧1%
(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率
オプジーボ+化学療法群
化学療法群
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 (月)
期間

8 尿路上皮癌〈オプジーボ•化学療法併用療法〉

オプジーボ•化学療法併用療法

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-56/CA209901試験 副試験)[1)]

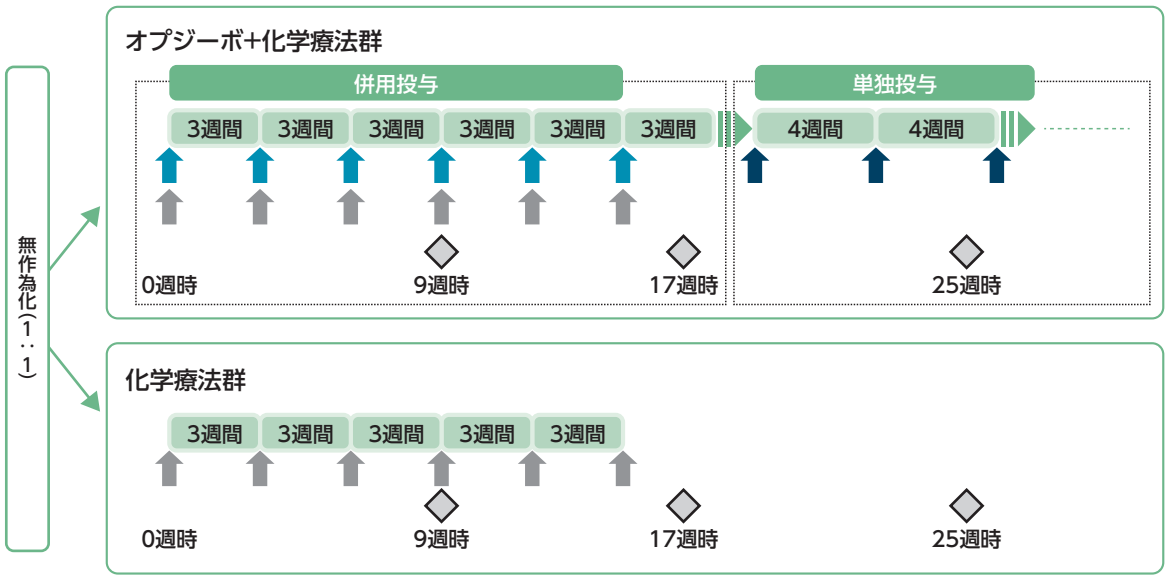
試験概要

目　　的：化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、オプジーボと化学療法(ゲムシタビン及びシスプラチン)併用の化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　　象：化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の尿路上皮癌患者*608例(日本人:43例)
[オプジーボ+化学療法群:304例(日本人:26例)、化学療法群:304例(日本人:17例)]
*シスプラチンの適応となる患者が対象とされた。また、登録前の12ヵ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

投 与 方 法：オプジーボ+化学療法群:3週間を1サイクルとして、オプジーボ360mgを各サイクルのday1に、ゲムシタビン1,000mg/m^{2}を各サイクルのday1及びday8に、シスプラチン**70mg/m^{2}を各サイクルのday1に6サイクル静脈内投与した。
6サイクルの併用投与終了3週間後からオプジーボ480mgを4週間間隔で静脈内投与した(初回投与より最長2年間継続)。
化学療法群:3週間を1サイクルとして、ゲムシタビン1,000mg/m^{2}を各サイクルのday1及びday8に、シスプラチン**70mg/m^{2}を各サイクルのday1に6サイクル静脈内投与した。
**シスプラチンの投与が中止となった場合はカルボプラチンの投与に変更することを可能とした。



オプジーボ(360mg静注)　オプジーボ(480mg静注)　化学療法

抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)
初回投与から9週目、その後は48週目までは8週ごとに、48週目以降は12週ごとに、病勢進行(PD)又は投与中止のいずれか遅い時点まで判定。

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目**　全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央(BICR)判定]
副次評価項目　健康関連QOL、PD-L1≧1%以上の患者におけるOS及びPFS[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]
安全性 有害事象、臨床検査値等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目**　OSは、PD-L1発現率、シスプラチンへの適応性及び肝転移の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。有意水準は両側0.04とした。投与群間のハザード比とその両側(1−調整済α)×100%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
PFSは、上記因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。有意水準は両側0.01とした。投与群間のハザード比とその両側(1−調整済α)×100%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
OSとPFSの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換を用いて算出した。
安全性 CTCAE v4.0を用いて評価した。

1) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-56/CA209901)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

検査スケジュール

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュール(オプジーボ+化学療法群)をご紹介します。

項目 / 試験日	スクリーニング期	治療期			追跡調査(最終投与後30日目及び120日目)
		併用投与期(1サイクル3週間)		単独投与期(1サイクル4週間)	
		各サイクル1日目	各サイクル8日目	各サイクル1日目	
身体測定[1]	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○[2]	○[2]	○[2]	○[2]	○
Performance Status	○	○		○	○
臨床検査	○[3]	○[3]	○[4]	○[3]	○[3]
心電図	○[5]				
妊娠検査	○[6]	○[6]			○
画像検査[7]	○	○			

1：スクリーニング期:身長、体重を測定。聴覚検査を無作為化前14日以内に実施。
治療期及び追跡調査:体重を測定。
2：血圧、心拍数、体温を測定。スクリーニング期はスクリーニング時及び初回投与前72時間以内に、治療期は投与前72時間以内に実施。
3：スクリーニング期:
無作為化前14日以内にCBC及び白血球分画、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Na、K、Cl、Mg、LDH、グルコース、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4(FT3、FT4が不可能な場合は総T3、総T4でも可))、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)、C型肝炎RNA(HCV RNA)又はC型肝炎抗体(HCV Ab)を測定。
治療期:
投与前72時間以内にCBC及び白血球分画、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素、クレアチニン、P、Ca、Na、K、Cl、Mg、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、アルブミン(必要な場合)、TSH(TSHが異常値を示した場合はFT3、FT4(不可能な場合は総T3、総T4でも可))を測定。
追跡調査:
CBC及び白血球分画、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ、TSH(TSHが異常値を示した場合はFT3、FT4(不可能な場合は総T3、総T4でも可))を測定。
4：CBCをゲムシタビン投与前に測定。
5：無作為化前14日以内に実施。
6：血清又は尿による検査を実施。スクリーニング期はスクリーニング時及び初回投与前24時間以内に実施し、治療期は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。
7：胸部、腹部、骨盤及び他のすべての既知の病変部位又は病変が疑われる部位の造影剤を用いたCTを実施。ヨード造影剤が禁忌である場合は、造影剤を使用しない胸部CT、並びに腹部、骨盤及び他のすべての既知の病変部位又は病変が疑われる部位の造影MRIを実施。
スクリーニング期:無作為化前28日以内に実施。
治療期及び追跡調査:初回投与日から9週目、それ以降は48週目までは8週ごとに、その後は12週ごとに実施。

9 肝細胞癌〈オプジーボ・ヤーボイ併用療法〉

オプジーボ・ヤーボイ併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[1)]

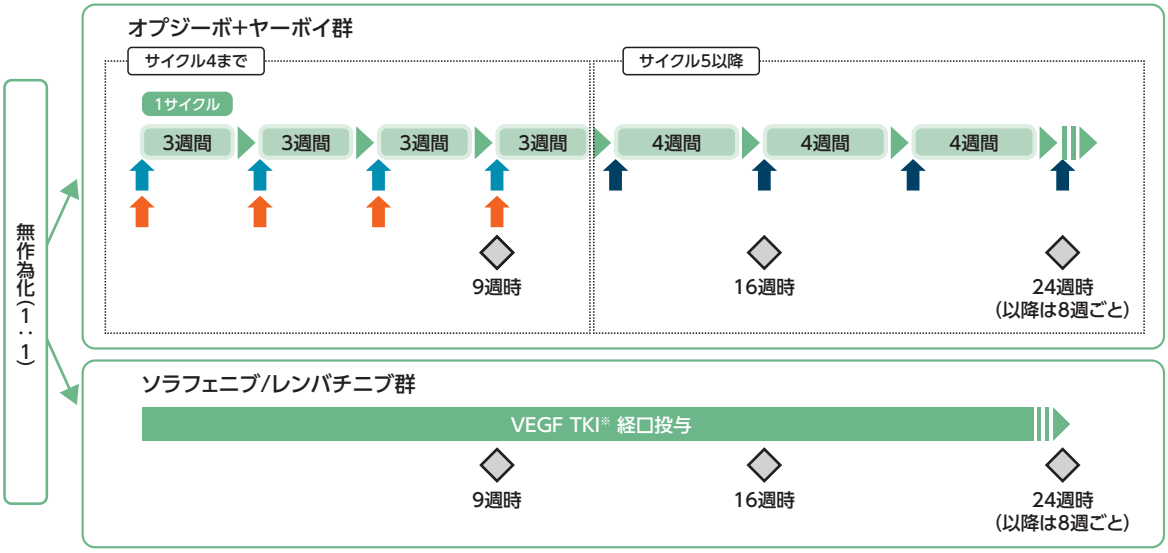
試験概要

目　　的：抗悪性腫瘍剤による全身治療歴のない切除不能な肝細胞癌を対象に、一次治療としてのオプジーボとヤーボイの併用療法の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン：国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対　　象：抗悪性腫瘍剤による全身治療歴のない切除不能な肝細胞癌患者668例（日本人56例）
オプジーボ+ヤーボイ群:335例（日本人:25例）
ソラフェニブ/レンバチニブ群:333例（日本人:31例）

投 与 方 法：オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ1mg/kg及びヤーボイ3mg/kgを3週間間隔で静脈内投与（最大4サイクル）後、オプジーボ480mgを4週間隔で静脈内投与した（オプジーボの投与期間は最長2年間）。
ソラフェニブ/レンバチニブ群:ソラフェニブ400mgを1日2回経口投与又はレンバチニブ8mgを1日1回経口投与（体重60kg未満の場合）若しくはレンバチニブ12mgを1日1回経口投与（体重60kg以上の場合）した。



オプジーボ（1mg/kg静注）　ヤーボイ（3mg/kg静注）　オプジーボ（480mg静注）

◇抗腫瘍効果判定（RECISTガイドライン1.1版）
無作為化後9週後、16週後に実施し、以降は8週ごとに実施する

※ソラフェニブ400mg 1日2回経口投与
又はレンバチニブ1日1回経口投与（体重60kg未満：8mg/日、体重60kg以上：12mg/日）

評 価 項 目：有効性 **主要評価項目** 全生存期間（OS）
副次評価項目 奏効率（ORR）[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]、奏効期間（DOR）[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]、症状悪化までの期間（TTSD）
安全性 有害事象、臨床検査値 等

解 析 計 画：有効性 **主要評価項目** 試験全体の両側第1種過誤確率を0.05とした。各群のOS曲線はKaplan-Meier法を用いて推定した。OSの中央値の両側95%CIは、Brookmeyer and Crowley法により算出した（二重対数変換を用いた）。群間比較には、IRTに基づく病因、脈管浸潤及び/又は肝外転移有無及びAFP値を層別因子とする両側層別log-rank検定を用いて比較した。投与群間のハザード比と対応する100x(1-α)%信頼区間は、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
安全性 CTCAE v5.0を用いて評価した。

1）小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

抗悪性腫瘍剤による全身治療歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

項目	スクリーニング期	治療期 (サイクル1～4は1サイクル3週間、サイクル5以降は1サイクル4週間)				
試験日		C1	C2	C3	C4	C5以降
身体測定/Performance Status[1]	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン[2]	○	○	○	○	○	○
Child-Pugh Score	○	○	○	○	○	○
臨床検査[3]	○	○	○	○	○	○
ウイルス検査[4]	○	○	○	○	○	○
妊娠検査[5]	○	○				
12誘導心電図	○					
画像診断(CT/MRI)[6]	○			○		○

1：スクリーニング期:身長、体重、ECOG PSを含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体重、ECOG PSを実施。

2：スクリーニング期:体温、呼吸数、血圧、心拍数を含む。無作為化前14日以内に実施。
治療期:体温、呼吸数、血圧、心拍数を含む。治験薬投与前に実施。

3：スクリーニング期:
ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び白血球分画、血小板数、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ)、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)、プロトロンビン時間(PT)/国際標準比(INR)、AFPを測定。無作為化前14日以内に実施。
治療期:
ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び白血球分画、血小板数、血液生化学的検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、BUN又は血清尿素濃度、クレアチニン、P、Ca、Mg、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ)、TSH(TSHが異常値を示した場合はFT3、FT4(不可能な場合は総T3、総T4でも可))、プロトロンビン時間(PT)/国際標準比(INR)、AFPを測定。各投与前72時間以内に実施。

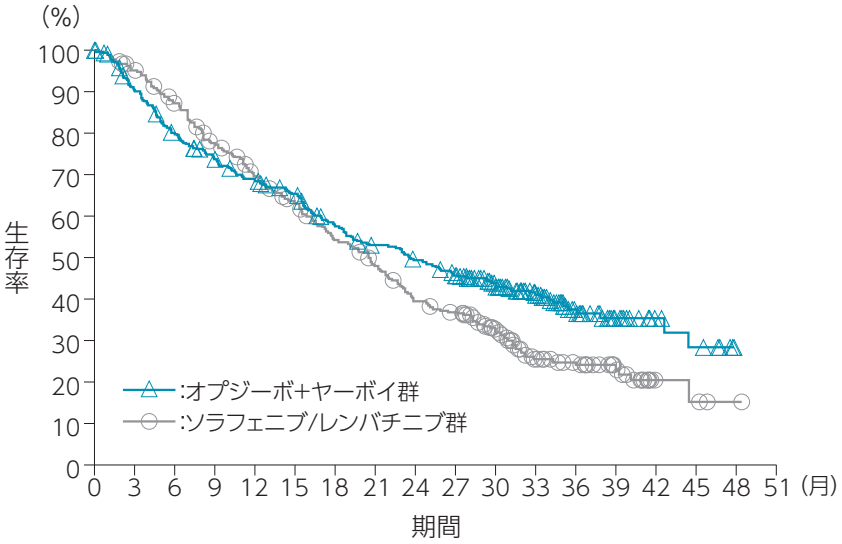
4：スクリーニング期:HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA、HCV抗体、HCV-RNA、HDV抗体(HBV陽性時のみ)、HIVを無作為化前28日以内に実施。
治療期:HCV-RNA(HCV感染者のみ)、HBV-DNA(HBV感染者のみ)。各投与前に実施。

5：血清又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施。

6：胸部造影CT、腹部、骨盤(肝臓に対する3相性CT/MRIを含む)並びに他のすべての既知の病変部位又は病変が疑われる部位の造影CT/MRIを実施。脳転移が疑われる場合は頭部MRIも実施。
スクリーニング期:無作為化前28日以内に実施。
治療期:無作為化後9週後、16週後、以降48週目まで8週ごとに実施。その後は進行、投与中止又は次治療の開始のいずれか遅い時点まで12週ごとに実施。

■国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）*1における有効性

全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線



*1:局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた

無作為化以降5.84ヵ月時点*2以前の死亡はオプジーボ+ヤーボイ群及びソラフェニブ/レンバチニブ群でそれぞれ66例（19.7%）及び39例（11.7%）に認められました。

無作為化以降5.84ヵ月時点*2以前の死亡における死因分類*3

	オプジーボ+ヤーボイ群 N=335	ソラフェニブ/レンバチニブ群 N=333
無作為化以降5.84ヵ月時点*2以前の死亡数	66（19.7）	39（11.7）
疾患進行	36（10.7）	31（9.3）
治験薬の毒性	11（3.3）	1（0.3）
その他	18（5.4）	6（1.8）
不明	1（0.3）	1（0.3）

例数（%）

無作為化以降5.84ヵ月時点*2以前の死亡における死因分類*3「治験薬の毒性」及び「その他」の内訳（オプジーボ+ヤーボイ群）

●治験薬の毒性

事象名（MedDRA PT）	例数	事象名（MedDRA PT）	例数
肝不全	3	大腸炎/血液量減少性ショック	1
免疫性肝炎	2	肝不全/自己免疫性溶血性貧血	1
自己免疫性肝炎	2	自律神経失調	1
肝硬変	1		

●その他

事象名（MedDRA PT）	例数	事象名（MedDRA PT）	例数
COVID-19	3	肺塞栓症	1
肺炎球菌性肺炎	1	誤嚥性肺炎	1
敗血症性脳症	1	肝不全	1
肺炎	1	敗血症	1
喀血	1	心血管不全	1
呼吸困難	1	COVID-19肺炎	1
全身健康状態悪化	1	大腿骨骨折	1
敗血症性ショック	1	低ナトリウム血症	1

*2:無作為化から1ヵ月後以降において、オプジーボ+ヤーボイ群とソラフェニブ/レンバチニブ群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点

*3:治験担当医師により、「疾患進行」、「治験薬の毒性」、「その他」又は「不明」のいずれかに分類された

10 悪性黒色腫〈ヤーボイ単独療法〉

ヤーボイ

●国内第Ⅱ相試験(CA184396試験)[1)]

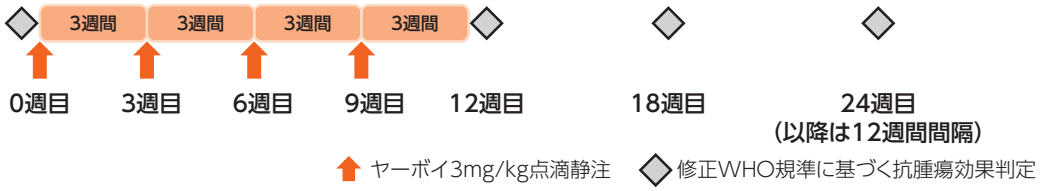
試験概要

目　　的：日本人進行期悪性黒色腫患者におけるヤーボイ3mg/kg単独療法の安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン：単群オープンラベル第Ⅱ相臨床試験

対　　象：根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者26例(ヤーボイ投与例20例：前治療歴のない患者4例、前治療歴を有する患者16例)

投 与 方 法：ヤーボイ3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注する。



評 価 項 目：**主要評価項目**　安全性の評価
副次評価項目　修正WHO規準に基づく抗腫瘍効果

解 析 計 画：奏効率及び病勢コントロール率をその正確な両側95%信頼区間と共に推定した。

検査スケジュール

悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験において実施した検査スケジュールをご紹介します。

	スクリーニング時 (初回投与前28日以内)	投与1回目 (1週目) 投与2回目 (4週目) 投与3回目 (7週目) 投与4回目(10週目)	12週目 18週目 24週目
バイタルサイン(血圧、脈拍、体温)	○	○	
ECOG Performance Status	○	○	
血液生化学検査及び電解質検査	○	○	○
分画を含む血液学的検査	○	○	○
肝機能検査(AST、ALT、総ビリルビン)*	○	○	○
内分泌検査(TSH、遊離T3及び遊離T4、コルチゾール及び早朝ACTH)**	○	TSHのみ***	TSHのみ***

＊ AST又はALTが基準値上限の2.5倍超～5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～3.0倍以下の場合は3日に一度のモニタリング。
AST又はALTが基準値上限の5倍を超える又は総ビリルビンが基準値上限の3倍を超える場合は1～3日のモニタリング。
＊＊ 症候性の内分泌障害がみられた場合、1～3週間ごとの臨床検査/1ヵ月ごとのMRIを繰り返す。
＊＊＊ TSH以外の内分泌検査は必要な場合に実施する。

1) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

●海外第Ⅲ相試験（MDX010-20試験）（海外データ）[1)]

試験概要

目　　的：前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者におけるヤーボイと悪性黒色腫ペプチドワクチン（gp100）[#]の併用療法又は単剤療法における有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：ヤーボイ単剤療法、ヤーボイとgp100[#]の併用療法及びgp100[#]単剤療法を比較した、ランダム化、二重盲検、多施設共同、第Ⅲ相試験

対　　象：HLA-A*0201陽性で、前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者676例（ヤーボイ3mg/kg+gp100[#]群403例、ヤーボイ3mg/kg群137例、gp100[#]群136例）

投 与 方 法：**導入期**：以下のいずれかの群に3:1:1の割合でランダム割付けをした。

- ヤーボイ3mg/kg+gp100[#]群：ヤーボイ3mg/kgとgp100[#]を3週間間隔で4回投与する（投与例：380例）
- ヤーボイ3mg/kg群：ヤーボイ3mg/kgとgp100[#]のプラセボを3週間間隔で4回投与する（投与例：131例）
- gp100[#]群：ヤーボイのプラセボとgp100[#]を3週間間隔で4回投与する（投与例：132例）

再導入期：適格例を対象に導入期と同様の用法・用量で投与する。

評 価 項 目：**主要評価項目**　全生存期間（OS）
副次評価項目　安全性、修正WHO規準に基づく奏効率、奏効期間、無増悪生存期間（PFS）等

#：国内未承認、ペプチドワクチン

1）Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相（MDX010-20）試験成績（社内資料）承認時評価資料

オプジーボ投与後の同種造血幹細胞移植による合併症

古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209205試験）における、オプジーボ投与後に同種造血幹細胞移植が施行された患者57例にて認められた合併症を以下に示します。

※オプジーボによる治療後に同種造血幹細胞移植が施行された患者数は限られていること、当該患者における移植関連合併症のリスク因子等に関する情報は限られていること等から、現時点においてオプジーボの治療歴と以下の合併症の関連は不明です。

●同種造血幹細胞移植施行時の患者の年齢中央値は32歳（範囲:18～62歳）、オプジーボの投与回数中央値は13回（範囲:3～43回）でした。

移植片対宿主病（GVHD）の報告

●オプジーボ投与後の同種造血幹細胞移植で生じた合併症による死亡が15例（26.3%、15/57例）に認められました。

●急性GVHD及び超急性GVHDがそれぞれ29例（50.9%、29/57例）及び3例（5.3%、3/57例）に認められ、このうちGrade 3-4（Grade不明の症例はGrade 4として集計）が14例（24.6%、14/57例）及び1例（1.8%、1/57例）に認められました。

発熱性症候群と脳炎の報告

●副腎皮質ホルモン剤投与を要する発熱性症候群（ステロイド反応性の非感染性発熱）が4例（7.0%、4/57例）に認められ、このうち3例は回復しました。

●感染源が特定できないGrade 3のリンパ球性脳炎が1例に認められ、副腎皮質ホルモン剤投与により回復しました。

肝中心静脈閉塞症（VOD）の報告

●VODが2例に認められました。1例はRIST（骨髄非破壊的移植）を施行し、多臓器GVHDにより死亡しました。1例は回復しました。

*GradeはCTCAE v4.0に対応。

●関連するガイドライン等の知見

造血細胞移植ガイドラインにおいて、同種移植前に抗PD-1抗体を使用した悪性リンパ腫39症例を対象とした多国間の後方視的解析では、1年OSが89%、1年PFSが76%と、従来の同種移植成績よりも良好な傾向が示されていますが、移植後早期の制御性T細胞の減少が特徴的に認められ、Grade 3-4の急性GVHDが44%、類洞閉塞症候群が8%に出現し、18%で移植1-7週後に発熱性症候群を合併したとされており、抗PD-1抗体の同種移植例への適用に際しては慎重な判断と、免疫関連合併症の注意深い観察が必要とされています[1)]。

NCCNガイドライン(HL)において、同種造血幹細胞移植施行前の抗PD-1抗体投与による移植片対宿主病等の免疫関連合併症のリスク増加について注意喚起されています[2)]。

また、抗PD-1抗体投与後にRISTが施行されたリンパ腫患者においてVOD及び致死的な超急性GVHDが発現したとの報告があります[3)]。

●国内市販後におけるオプジーボ投与後の同種移植にて重篤な合併症を認めた症例(2021年3月25日時点)

年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期(移植実施から)	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期(オプジーボ最終投与から)
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	生着症候群	12日後	軽快	同種造血幹細胞移植	53日後
50歳代、男性	ホジキンリンパ腫	生着症候群 皮膚移植片対宿主病 消化管移植片対宿主病	12日後 48日後 127日後	軽快 不明 軽快	同種造血幹細胞移植	不明
40歳代、男性	ホジキンリンパ腫	生着症候群 皮膚移植片対宿主病	23日後 52日後	不明 軽快	同種造血幹細胞移植	59日後
40歳代、女性	ホジキンリンパ腫	生着症候群 皮膚移植片対宿主病 消化管移植片対宿主病	17日後 49日後 49日後	不明 不明 不明	同種造血幹細胞移植	42日後
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	急性移植片対宿主病	15日後	回復	同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、女性	B細胞性大細胞型リンパ腫[注)]	生着症候群 皮膚移植片対宿主病	13日後 65日後	不明 軽快	同種造血幹細胞移植	73日後
20歳代、女性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病	7ヵ月後	未回復	同種造血幹細胞移植	77日後
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	消化管移植片対宿主病	1ヵ月後	死亡	同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病 慢性移植片対宿主病	不明 不明	不明 不明	同種造血幹細胞移植	不明
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	49日後※	軽快	同種造血幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	56日後 94日後

注) 国内未承認の効能又は効果　　※2回目の同種移植から49日後にGVHDを認めた。

*GradeはCTCAE v4.0に対応。

1) 日本造血細胞移植学会、造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫(成人) 第3版、2019年
2) NCCN Guidelines: Hodgkin Lymphoma Version 4. 2024
3) Merryman RW. et al.: Blood., 129:1380-1388, 2017

有害事象の対処法アルゴリズム

本項では、有害事象の対処法アルゴリズムを掲載していますが、必要に応じて各事象に精通した専門医と協議し、国内外の各種ガイドライン等もご参照ください。

【参考：肺関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

肺臓炎のGrade（CTCAE v5.0）	対処法	フォローアップ
Grade 1 画像的変化のみ	• 本剤の投与を中止する • 2～3日ごとに症状のモニタリングを行う • 呼吸器及び感染症専門医との協議を検討する	• 少なくとも3週間ごとに画像診断を行う **回復した場合：** • 本剤の投与再開を検討する **悪化した場合：** • Grade 2又は3～4の対処法で治療する
Grade 2 軽度～中等度の新たな症状	• 本剤の投与を中止する • 呼吸器及び感染症専門医と協議する • 毎日症状のモニタリングを行い、入院を検討する • 1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤等を投与する • 気管支鏡検査及び肺生検を検討する	**症状が5～7日間を超えて持続した場合又は再発した場合：** • 1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する • 症状がGrade 1に改善した場合、少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が悪化した場合：** • Grade 3～4の対処法で治療する
Grade 3～4 重度の新たな症状；新たな低酸素症／低酸素症の悪化；生命を脅かす	• 本剤の投与を中止する • 入院 • 呼吸器及び感染症専門医と協議する • 2～4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する。あるいは、静注メチルプレドニゾロン500～1,000mg/日を3日間投与後、プレドニゾロン換算で1mg/kg/日の治療を継続する。その後、症状等を観察しながら慎重に漸減する • 気管支鏡検査及び肺生検を検討する	**症状がベースライン時の状態に改善した場合：** • 少なくとも6週間以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が48時間を超えて改善しない又は悪化した場合：** • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤（インフリキシマブ※1、シクロホスファミド※2、静注免疫グロブリン（IVIG）※3、ミコフェノール酸モフェチル※4等）の併用が設定されていました。なお、本剤投与後に発現した間質性肺疾患に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：**インフリキシマブ**の**【効能又は効果】**は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患：関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）：中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、**8. 重要な基本的注意**には「8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。［9.1.5、11.1.5参照］」、**9.1 合併症・既往歴等のある患者**には、「9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者　定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［8.4、11.1.5参照］」、**11.1 重大な副作用**には「11.1.5 間質性肺炎（0.5%）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。［8.4、9.1.5参照］」と記載されています。

※2：**シクロホスファミド（注射用）**の**【効能又は効果】**は、「・次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解；多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍　ただし、次の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫　・次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法；乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）　・褐色細胞腫　・次の疾患における造血幹細胞移植の前治療；急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）　・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制　・腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置　・全身性ALアミロイドーシス　・治療抵抗性の次のリウマチ性疾患；全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患」です。

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

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

【参考：心臓関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

心筋炎	対処法	フォローアップ
軽度から中等度の活動や労作で症状がある	• 本剤の投与を中止する • 入院による心機能モニタリングを行う • 評価及び対処法について緊急に循環器専門医と協議する ①CK、トロポニン及びBNP、②心電図の反復チェック、③心エコー、④心臓MRI、⑤バイタルサインのモニタリング • 急激なバイタル異常、心電図変化を伴う場合、2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の投与を速やかに開始する • 必要に応じて一時的体外ペーシングやルートを確保しカテコラミン等の準備を行う	• フォローアップのために心臓MRIを繰り返し実施する **症状が改善した場合：** • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、トロポニン及びBNP、さらに新たな症状について綿密なモニタリングを行う • 本剤の投与再開を検討する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が改善しない場合：** • 以下の対処法で治療する
安静時又はわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	• 本剤の投与を中止する • 集中的な心機能モニタリングのために入院する • 評価及び対処法について緊急に循環器専門医、麻酔科医等と協議する ①CK、トロポニン及びBNP、②心電図の反復チェック、③心エコー、④心臓MRI、⑤バイタルサインのモニタリング、⑥実施可能であれば心臓カテーテル検査（冠動脈造影、心筋生検） • 2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン投与又は1,000mg/日の静脈内急速投与を速やかに開始する • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する* • カテコラミン、利尿薬、hANP等の投与を考慮する • 必要に応じて一時的体外ペーシングを準備・施行する • 他疾患の除外診断：急性心筋梗塞、肺動脈塞栓症、甲状腺機能低下症等 **生命を脅かす心筋炎の場合：** • 入院、又は集中的な心機能モニタリングに関する専門知識を有する施設に転院する • 大動脈バルーンパンピング、経皮的心肺補助法の適応を検討する	• フォローアップのために心臓MRIを繰り返し実施する **症状が改善した場合：** • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、トロポニン及びBNP、さらに新たな症状について綿密なモニタリングを行う • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が改善しない場合：** • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する*

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

*治験時のアルゴリズムでは追加の免疫抑制剤として抗胸腺細胞グロブリン※1等が設定されていました。
なお、本剤投与後に発現した心筋炎に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。
心電図異常や臨床検査異常（トロポニン等）があった場合は、無症状であっても急速に悪化する場合があるので、循環器専門医と協議してください。

※1：**抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン**の**【効能又は効果】**は、「・中等症以上の再生不良性貧血　・造血幹細胞移植の前治療　・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病　・次の臓器移植後の急性拒絶反応の治療：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」であり、**11.1 重大な副作用**には、「11.1.2 重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）（頻度不明）：重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]」と記載されています。

【参考：胃腸関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

下痢又は大腸炎のGrade (CTCAE v5.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 下痢：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加 大腸炎：症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	• 本剤の投与を継続する • 対症療法を行う	• 症状悪化に対する綿密なモニタリング • 悪化した場合に直ちに報告するように患者に伝える **症状が悪化した場合：** • Grade 2又は3～4の対処法で治療する
Grade 2 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；静脈内輸液が24時間未満必要である；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加；身の回り以外の日常生活動作の制限 大腸炎：腹痛；粘液又は血液が便に混じる	• 本剤の投与を中止する • 消化器専門医と協議する • 便培養、CD toxin、ウイルス(CMV等)等の検査を行い、単純X線又は腹部CT検査等を検討する • 対症療法を行う	**症状がGrade 1まで改善した場合：** • 本剤の投与再開を検討する **症状が5～7日間を超えて持続した場合又は再発した場合：** • 0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する • 症状がGrade 1に改善した場合、少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する • 本剤の投与再開を検討する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が悪化した場合：** • Grade 3～4の対処法で治療する
Grade 3～4 下痢(Grade 3)：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；静脈内輸液が24時間以上必要である；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限 大腸炎(Grade 3)：高度の腹痛がある；腸管運動の変化；腹膜刺激症状がある 下痢/大腸炎(Grade 4)：生命を脅かす；緊急処置を要する	• 本剤の投与を中止する • 消化器専門医と協議する • 便培養、CD toxin、ウイルス(CMV等)等の検査を行い、単純X線又は腹部CT検査等を検討する • 1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する	**症状が改善した場合：** • Grade 1に改善するまで副腎皮質ホルモン剤の使用を継続した後、少なくとも1ヵ月以上かけて漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が3～5日間を超えて持続した場合又は改善後に再発した場合：** • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する • ステロイド抵抗性の大腸炎にはCMV検査を考慮する **Grade 3の下痢又は大腸炎の事象について：** • ニボルマブの単剤療法：ニボルマブの投与を中止し、症状がGrade 1に改善した場合、ニボルマブの投与を再開することができる • ニボルマブ+イピリムマブの併用療法：イピリムマブは投与を中止し、症状がGrade 1に改善した場合、ニボルマブの単剤療法を再開することができる

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(インフリキシマブ※1 5mg/kg)の併用が設定されていました。(注意：インフリキシマブは穿孔又は敗血症の症例へは使用すべきではありません。)
なお、本剤投与後に発現した大腸炎に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：インフリキシマブの【効能又は効果】は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。

【参考：1型糖尿病（インスリン依存状態）の治療[1)]】

インスリン依存状態が疑われる[2)]
- ●インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠
- ●ケトン体：著増することが多い
- ●血糖値：高い、不安定
- ●空腹時血中Cペプチド：0.6ng/mL未満が目安となる

所見
- ●著しい高血糖
- ●尿ケトン体陰性～軽度陽性（－～±）
- ●経口摂取可能、意識状態良好

治療と対応
- ●十分な水分補給とインスリン注射を開始
- ●血糖、尿ケトン体の測定（できれば血算、血清電解質等も）
- ●専門医と以後の処置や対応を協議

経過観察と対応
- ●36時間（1日半）経過後、なお尿ケトン体が持続陽性のときは必要ならば専門医へ搬送
- ●意識状態が悪化したときは迅速に集中治療ができる病院へ。他疾患の可能性にも留意する

所見
- ●著しい高血糖（随時血糖≧250mg/dL）
- ●尿ケトン体強陽性。脱水状態を認める（＋～＋＋＋）
- ●患者の反応が鈍いあるいは朦朧状態

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）[3)]

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）			
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、意識障害			
検査所見	血糖	250～1,000mg/dL	ケトン体	尿中（＋）～（＋＋＋）、血清総ケトン体3mM以上
	HCO_3^-	18mEq/L以下	pH	7.3以下
	K	軽度上昇、治療後低下	BUN/Cr	増加

治療と対応[4)]

診断の確定及び初期評価
（問診・身体所見・血液検査・尿検査・血液ガス分析・心電図・胸部X線等）

脱水の補正
- 生理食塩水を1,000mL/時で開始
- 血清ナトリウム値の評価
  - ①血清Na＞150mEq/L　0.45%食塩水
  - ②血清Na＜150mEq/L　0.9%食塩水

  を循環動態にあわせて250～500mL/時
- 血糖値＜250mg/dLとなったら、5～10%ブドウ糖含有液に変更し80～250mL/時

インスリンの補充
- ●速効型インスリン0.14U/kg/時を持続静注
  若しくは
- ●速効型インスリン0.1U/kg静注後0.1U/kg/時を持続静注
- ●血糖値50～80mg/dL/時の低下を目指す
- ●低下しない場合は、ボーラスでインスリン0.1U/kg静注若しくはインスリンの静注量を上げる
- 血糖値は1時間ごとにチェックし50～80mg/dL/時の低下を目指す
- 血糖値＜250mg/dLとなったら、速効型インスリンの投与速度を0.02～0.05U/kg/時とする

電解質の補正
- 血清カリウム値の評価
  - ①血清K＜3.3mEq/L　インスリンは投与せず　血清K＞3.3mEq/Lとなるまで20mEq/時で投与
  - ②血清K3.3～5.3mEq/L　20～30mEq/時で投与
  - ③血清K＞5.3mEq/L　カリウムは投与しない

  ※原則として、重炭酸ナトリウムはケトアシドーシスの補正には使用しない。しかしpH6.9未満のアシドーシスが著しい症例、乳酸アシドーシスの合併、昏睡、高カリウム血症を伴う不整脈の場合は適応となる。適応時は、50～100mEqの重炭酸ナトリウムを初期補液1～2Lに加える。
- 血清カリウム値は血糖値＜250mg/dLとなるまで2時間ごとにチェックし血清K4.0～5.0mEq/Lとなるように保つ

DKAの改善 → 食事開始・インスリン皮下注射開始

かかりつけ医の継続治療、管理
- ●基本的には強化インスリン療法（1日4回注射法等）の維持管理
- ●本人、家族などへの食事、運動、生活指導（低血糖への対応も含む）など小児の場合は学校生活にも配慮
- ●専門医との継続的な連携を行う

連携

専門医による治療、管理
- ●専門医による初期治療
- ●病態に改善が得られたらインスリン療法、食事、運動等の見直し、改善
- ●小児の1型糖尿病の場合は定期的に診療し、成長過程に合わせた治療・生活指導を目指す
- ●かかりつけ医と継続的な連携を行う

4）門脇孝 編、糖尿病学、大久保佳昭・島田朗、“糖尿病昏睡”、p.416-421、2015年、西村書店

注意点[5)]
- ・治療中のインスリン過剰による低血糖、インスリン投与及び重炭酸投与による低カリウム血症等の合併症、病態改善後のインスリン急速減量／中止による高血糖再発に注意する。また、まれな合併症として脳浮腫が知られており、急速に血漿浸透圧を低下させないようにする
- ・意識レベルの再増悪等により脳浮腫の存在が疑われたら、緊急にCTやMRI検査を行い、脳浮腫に対する治療を開始する
- ・重炭酸ナトリウムはアシドーシスの程度が著しい場合のみ用いる。重炭酸投与によるHCO_3^-とCO_2とでは血液脳関門の通過性に差異があり、アシドーシスの補正はかえって中枢神経系のアシドーシスを悪化させる可能性があるからである（paradoxical acidosis）

1）日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、p.42、2022年、株式会社文光堂より改変
2）日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、p.20、2022年、株式会社文光堂より改変
3）日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、p.83、2022年、株式会社文光堂より改変
4）門脇孝 編、糖尿病学、大久保佳昭・島田朗、“糖尿病昏睡”、p.416-421、2015年、西村書店
5）門脇孝 編、カラー版 糖尿病学 基礎と臨床、吉田理恵・田中祐司、“ケトアシドーシスと高血糖・高浸透圧症候群”、p.1003、2007年、西村書店

【参考：肝関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

肝細胞癌の場合　肝細胞癌に対応した対処法(P.64)を参照してください。

肝細胞癌以外の場合　以下を参照してください。

肝機能検査値上昇	対処法	フォローアップ
AST又はALTが施設正常値上限超～3倍以下、総ビリルビンが施設正常値上限超～1.5倍以下又はその両方	・本剤の投与を継続する ・肝機能モニタリングの頻度を増やすことを検討する	・肝機能モニタリングを継続する **肝機能が悪化した場合：** ・悪化時の肝機能検査値に応じた対処法で治療する
AST又はALTが施設正常値の3倍超～5倍以下、総ビリルビンが施設正常値の1.5倍超～3倍以下又はその両方	・本剤の投与を中止する ・肝機能モニタリングを3日ごとに行う	**肝機能がベースライン時の状態に改善した場合：** ・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える。本剤の投与再開を検討する **上昇が5～7日を超えて持続する又は悪化した場合：** ・0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与し、AST又はALTが施設正常値上限3倍未満かつ総ビリルビンが施設正常値上限1.5倍未満に改善した場合は少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。本剤の投与再開を検討する
AST又はALTが施設正常値5倍超、総ビリルビンが施設正常値の3倍超又はその両方	・本剤の投与を中止する ・肝臓専門医と協議する ・肝機能モニタリングを1～2日ごとに行う ・1～2mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する*	**AST又はALTが施設正常値上限5倍未満かつ総ビリルビンが施設正常値上限3倍未満に改善した場合：** ・少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する ・日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **肝機能が3～5日を超えて改善しない、悪化又は再度悪化した場合：** ・追加の免疫抑制剤の使用を検討する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

＊：AST又はALTが施設正常値上限20倍を超えるかつ総ビリルビンが施設正常値上限10倍を超える肝炎に対して推奨される開始用量は静注プレドニゾロンの2mg/kg/日である。重症例においては、自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年)も参照すること。

副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル※1 1回1gを1日2回投与)の併用、それでも3～5日以内に反応が認められない場合は、ガイドラインに従い他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていました。(注意：肝不全のリスクがあるためインフリキシマブの投与は避けてください。)

なお、本剤投与後に発現した肝機能障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。また、本剤投与後に発現した肝機能障害に対するインフリキシマブの投与は効能又は効果になく、保険適応外です。

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

【参考：内分泌障害（甲状腺機能障害）の対処法アルゴリズム§】

甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症	対処法	フォローアップ
無症候性（TSH、FT3、FT4の異常）	• 本剤の投与を継続する • 内分泌機能検査（TSH、FT3、FT4（必要に応じてACTH、コルチゾール））を行う • 以下の場合、内分泌専門医と協議し、適切なホルモン補充療法の開始を考慮する ■甲状腺ホルモン（FT4）が低値である ■TSHが10μU/mLを超える ■TSHの上昇が軽度でも、2回連続して異常値となる ■TSHが低値である	• 内分泌機能検査（TSH、FT3、FT4）及び自覚症状をモニタリングし、経過観察する
症候性の甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症	• 本剤の投与を中止する* • 内分泌専門医と協議する • 内分泌機能検査（TSH、FT3、FT4（必要に応じてACTH、コルチゾール））を行う • 甲状腺エコーの実施を検討する **■甲状腺機能低下症の場合**：** 適切なホルモン補充療法を開始する（ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うと副腎不全を悪化させる可能性があるため、副腎皮質ホルモン剤の補充を先行させる） **■甲状腺中毒症の場合：** • 症候が軽微の場合には（一過性に甲状腺ホルモン値が上昇し、その後低下するものもあるため）、経過観察を行う • 症候が強い場合には、対症療法としてβ遮断薬の使用を検討する • 重症（甲状腺クリーゼ）の場合には、診療ガイドライン2017***を参考に副腎皮質ホルモン剤の使用を検討する	**症状が回復した場合：** • 内分泌機能検査（TSH、FT3、FT4）のモニタリングを行う • ホルモン補充療法の継続について内分泌専門医と協議する • 本剤の投与再開を検討する **症状が持続する場合：** • 内分泌専門医と協議し、適切な治療を決定する • 臨床検査は1～3週間ごと、MRIは症状の変化に応じて適宜実施する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

*：症状が軽微の場合、内分泌専門医の判断を仰ぎ、本剤の投与の要否を慎重に検討する
**：甲状腺機能低下症があり、TSHが低値の場合、下垂体性甲状腺機能低下症が疑われるので、ACTH、コルチゾールの測定と下垂体MRIを検討する［内分泌障害（下垂体障害・副腎障害）のアルゴリズム（P.175）を参照する］
***：甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017 編集 日本甲状腺学会・日本内分泌学会

【参考：内分泌障害（下垂体障害・副腎障害）の対処法アルゴリズム§】

下垂体障害・副腎障害	対処法	フォローアップ
無症候性の検査値異常（電解質（Na、K）、血糖等）	• 本剤の投与を継続する • 検査 ： ACTH、コルチゾール、TSH、FT3、FT4 • 内分泌専門医と協議する • 必要に応じて、LH、FSH、GH、テストステロン、プロラクチン、IGF-1等の測定 • 必要に応じて適切なホルモン補充療法を検討する	• 内分泌機能及び自覚症状をモニタリングし、経過観察する
症候性の下垂体障害・副腎障害	• 本剤の投与を中止する • 内分泌専門医と協議する • 適切なホルモン補充療法を開始する（ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うと副腎不全を悪化させる可能性があるため、副腎皮質ホルモン剤の補充を先行させる） • 必要に応じ、経口プレドニゾロン*の投与を検討する • 下垂体MRIを行う（下垂体MRIで異常が認められ、下垂体の腫大による症状が著しい場合は、薬理量のプレドニゾロン（1mg/kg/日）を検討する） ACTHが高値の場合は原発性の副腎障害を考慮し、副腎CTを行う	**症状が回復した場合（ホルモン補充療法の有無にかかわらず）：** • 内分泌機能のモニタリングを行う • ホルモン補充療法の継続について内分泌専門医と協議する • 薬理量の副腎皮質ホルモン剤を使用した場合、少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する • 本剤の投与再開を検討する **症状が持続する場合：** • 内分泌専門医と協議し、適切な治療を決定する • 臨床検査は1～3週間ごと、MRIは症状の変化に応じて適宜実施する
副腎クリーゼの疑い（原疾患及び合併症から想定しにくい程度の重度の脱水、低血圧、ショック等）	• 本剤の投与を中止する • 心機能監視下に、500～1,000mL/時の速度で生理食塩水を点滴静注 • ヒドロコルチゾン100mgを静注後、5%ブドウ糖液中にヒドロコルチゾン100～200mgを混注した溶液を24時間で点滴静注（あるいはヒドロコルチゾン25～50mgを6時間ごとに静注） • 内分泌専門医と協議し、副腎皮質ホルモン剤による治療を継続する	• 副腎機能不全を有する患者においては鉱質コルチコイド作用を有するステロイドの継続を必要とする場合がある • 副腎クリーゼが消失し、患者が生理的ホルモン補充により適切にコントロールされている場合、内分泌専門医と協議し、本剤の投与再開を検討する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

＊：日本あるいは米国臨床腫瘍学会のガイドライン等の対処法を参照すること。

【参考：神経関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

神経毒性のGrade (CTCAE v5.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 無症候性又は軽度の症状がある；治療を要さない	• 本剤の投与を継続する • 留意すべき有害事象が発現した場合は本剤の投与を中止する*	• 患者のモニタリングを継続する **症状が悪化した場合：** • Grade 2又は3～4の対処法で治療する
Grade 2 中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	• 本剤の投与を中止する • ガイドラインに従い症状を治療する • 0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する • 神経内科医との協議を考慮する • 留意すべき有害事象が発現した場合は本剤の投与を中止する*	**症状がベースライン時の状態に改善した場合：** • 本剤の投与再開を検討する **症状が悪化した場合：** • Grade 3～4の対処法で治療する
Grade 3～4 高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；生命を脅かす	• 本剤の投与を中止する • 神経内科専門医と協議する • ガイドラインに従い症状を治療する • 1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する	**症状がGrade 2に改善した場合：** • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **症状が持続した又は悪化した場合；非定型の症状が発現した場合：** • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムではガイドラインに従い静注免疫グロブリン（IVIG）※1又は他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていました。
なお、本剤投与後に発現した神経障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。
*Gradeを問わず重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、本剤との因果関係が否定できない脊髄炎又は脳炎が発現した場合は投与を中止してください。

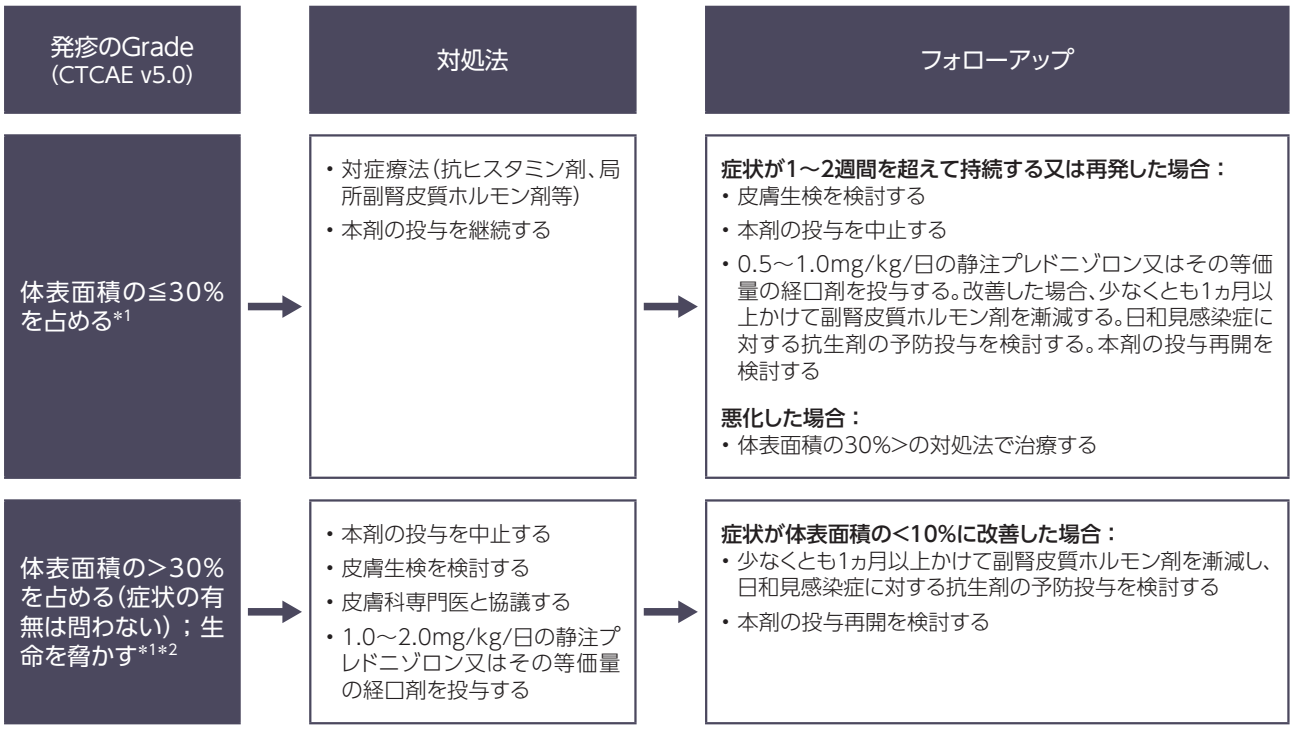
※1：**免疫グロブリン（静注）の主な【効能又は効果】**は、「低並びに無ガンマグロブリン血症、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）、川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合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

【参考：腎関連有害事象の対処法アルゴリズム§】

クレアチニン増加のGrade (CTCAE v5.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 クレアチニンが施設正常値上限超～施設正常値上限の1.5倍以下である	• 本剤の投与を継続する • クレアチニン値を毎週モニタリングする	**ベースライン時の状態に回復した場合：** • 通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替える **症状が悪化した場合：** • Grade 2～3又は4の対処法で治療する
Grade 2～3 クレアチニンがベースライン値の1.5倍超～施設正常値上限の6倍以下である	• 本剤の投与を中止する • 2～3日ごとにクレアチニン値のモニタリングを行う • 腎臓専門医と協議する • 0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する • 腎生検の実施を検討する	**Grade 1に改善した場合：** • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替え、本剤の投与再開を検討する **上昇が7日間を超えて持続する又は悪化した場合：** • Grade 4の対処法で治療する
Grade 4 クレアチニンが施設正常値上限の6倍超である	• 本剤の投与を中止する • 毎日クレアチニン値のモニタリングを行う • 腎臓専門医と協議する • 1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ホルモン剤を静注する • 腎生検の実施を検討する	**Grade 1に改善した場合：** • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する **改善が認められない又は悪化した場合:** • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

【参考：皮膚関連有害事象の対処法アルゴリズム§】



§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

*1：用語固有のGrade分類に関しては、CTCAE v5.0を参照。
*2：スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が疑われた場合は、本剤の投与を中断し、皮膚科専門医による評価及び治療を受けてください。SJS、TEN又はDRESSと診断された場合は、本剤を永続的に中止します。

Case Report

オプジーボ

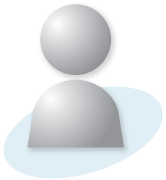
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない重篤な間質性肺炎を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

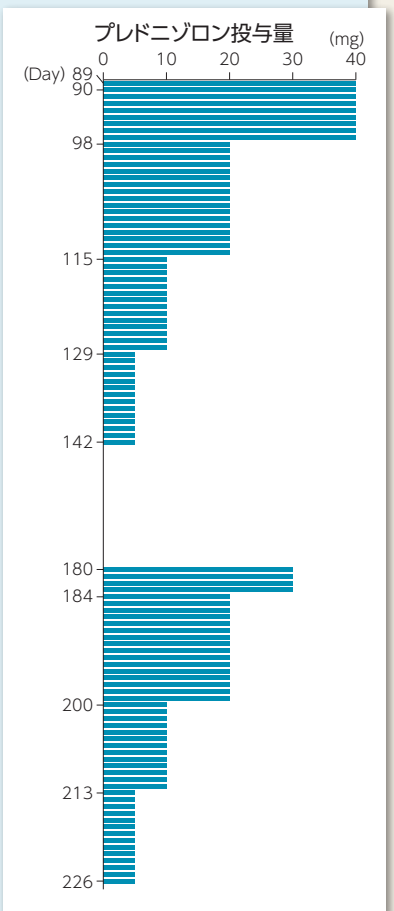
症例①

- ●間質性肺炎（Grade 2）
- ●診断名：悪性黒色腫
- ●60歳代、女性
- ●用　量：2mg/kg
- ●合併症：色素性乾皮症、不眠、ドライアイ



経　過

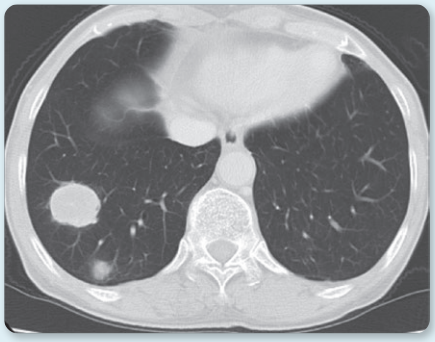
Day	
−201	肺転移観察。
−3	CT
1	オプジーボ2mg/kg投与開始。
66	オプジーボ2mg/kg投与（4回目、最終投与日）。胸部X線検査にて間質性肺炎の疑いあり。 オプジーボ投与中止
80	腫瘍評価のCT検査にて肺に非典型的な陰影が観察され、間質性肺炎が疑われ入院。抗生剤点滴投与。 4日程前より咳嗽及び黄痰、夜間の微熱あり。 SpO_2 91～92% CT
81	胸部X線検査にて改善傾向を確認。最高体温38.1度。 SpO_2 95%
82	BAL
84	SpO_2 90%台前半
85	軽度の息切れ、微量血痰あり。37.9度。胸部X線検査にて左上葉陰影のやや拡大を認めた。 気管支鏡検査（Day 80）の結果、器質線維化が著明な肺組織がみられ、抗生剤中止。
88	カヌラで酸素2L投与。
89	37.8度。胸部X線検査にて肺野陰影の範囲がさらに拡大傾向を認め、 プレドニゾロン投与開始。 SpO_2 93～97%
90	36.0度に解熱。 SpO_2 95～97%
92	胸部X線検査にて肺野陰影に改善傾向を認めた。酸素1Lに減量。
100	胸部X線検査にて肺野陰影の改善傾向の維持を認め、翌日退院。
115	胸部X線検査にて肺野陰影はわずかに残るまで改善。プレドニゾロン減量 （その後漸減）。
119	CT
143	胸部X線検査にて肺野陰影はほぼ消失。プレドニゾロン投与終了。
178	胸部X線検査にて右肺野の陰影の増強を認め、痰も増加したため、 インターフェロンβ投与開始。翌朝、37.8度の発熱。
180	胸部CT検査、気管支鏡検査実施、入院。プレドニゾロンを再開し、抗生剤投与開始。 CT
181	解熱。喀痰はほとんどなく、労作時呼吸困難も認めず。 SpO_2 98%
183	BAL所見でリンパ球優位を認め、抗生剤投与中止。薬剤性肺炎の再燃。 BAL
185	改善傾向にあり退院。
199	胸部X線検査にて肺炎の改善傾向を認めた。その後、肺炎像の消失及び再燃が ないことも確認され、プレドニゾロンは漸減しDay 227に投与終了。回復。
883	CT



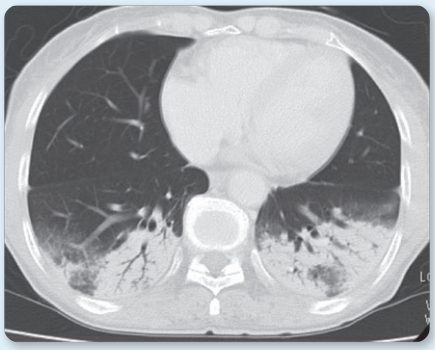
1）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）承認時評価資料

CT

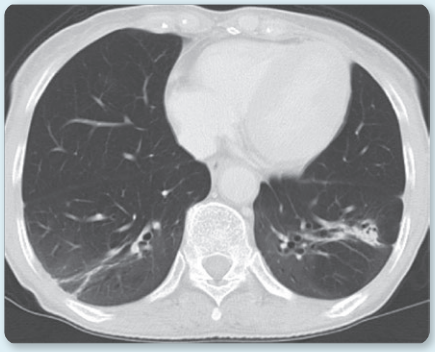
Day -3：ベースライン



Day 80：発現時（両下葉）

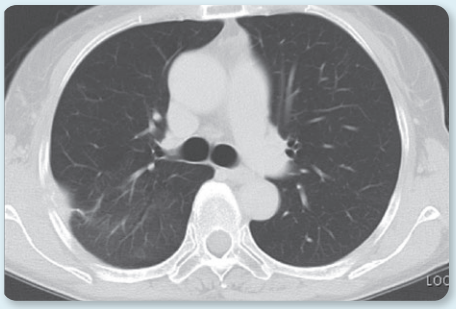


Day 119

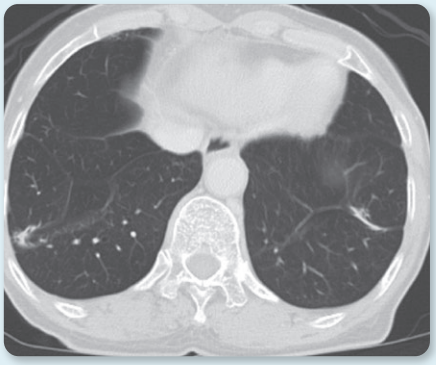


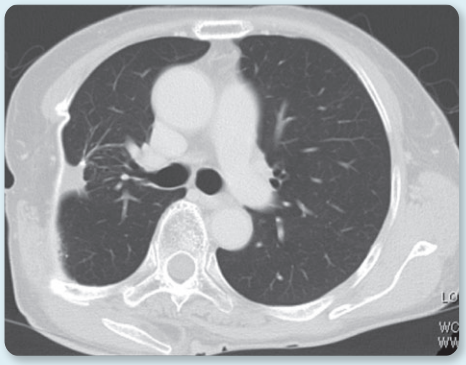
Day 180：再燃時（右上葉）





Day 883：投与終了時





BAL

Day 82

【検体】左BAL
【クラス】Ⅱ
【判定】陰性
【診断名】Inflammatory change
【細胞量】Columnar（+）、Neutro（+）、Lympho（++）、Histio（+）、Dust c.（+）
【細胞所見】リンパ球主体の炎症を背景に、核腫大、核形不整を示す細胞をごくわずかに認めるが、良性のものと思われる。
免疫染色にて、CMV（−）
Grocottにて、イロベッチ（−）

総合評価
No evidence of CMV and fungus

Day 183

【検体】右B4 BAL（器具洗浄液）
【クラス】Ⅱ
【判定】陰性
【診断名】No evidence of malignant cells
【細胞量】Columnar（+）、Neutro（+）、Lympho（+）、Histio（++）
【細胞所見】間質細胞集塊が採取されており、その中に組織球の集簇を見る。炎症と考える。明らかな悪性細胞を認めない。ウイルス感染を示唆する所見はみられない。
アルシアンブルー染色にて、クリプトコッカス（−）
ギムザ標本にて、真菌（−）

オプジーボ

オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

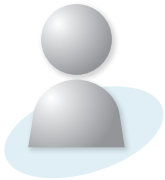
CASE REPORT

注）国内未承認の用法及び用量

海外第I相試験（CA209003試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない間質性肺疾患を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例②

●肺臓炎（Grade 4）　●診断名：非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
●60歳代、男性　●用　量：1mg/kg 注）



経　過

Day	
1	オプジーボ1mg/kg投与開始。
17	オプジーボ1mg/kg投与（2回目、最終投与日）。 オプジーボ投与中止
18	胸部X線にてびまん性の浸潤を認めた。
22	CT検査にて両側性の間質性浸潤及び肺胞浸潤を認め、肺臓炎（Grade 4）と診断。経験的抗生物質療法開始。
23	メチルプレドニゾロン1g/日投与開始。
26	インフリキシマブ※1 1回投与し、メチルプレドニゾロン500mg/日へ減量。
29	気管支生検にて糸状菌が検出され、敗血症と判断。肺の状態に臨床的改善がみられず。 抗生剤（広域スペクトル）投与開始。
30	心肺停止により死亡。

※1：**インフリキシマブの【効能又は効果】**は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

1）小野薬品工業: 海外第I相（CA209003）試験成績（社内資料）承認時評価資料

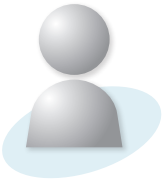
CASE REPORT

注）国内未承認の効能又は効果、用法及び用量

海外第I相試験（CA209003試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない間質性肺疾患を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例③

- 肺臓炎（Grade 3）
- 50歳代、男性
- 診断名：結腸直腸癌 注）
- 用　量：10mg/kg 注）



経　過

Day	
1	オプジーボ10mg/kg投与開始。
85	オプジーボ10mg/kg投与（7回目、最終投与日）。オプジーボ投与中止
89	胸部X線にて左側の肺浸潤を認めた。
91	肺臓炎（Grade 3）と診断。
92	抗生剤投与開始。
99	CT検査にて両側性の間質性肥厚及びすりガラス陰影を認め、斑状の基底浸潤影を伴っていた。メチルプレドニゾロン500mgをDay101まで投与。
102	プレドニゾン†60mg投与開始。
103	急性呼吸窮迫症候群（Grade 4）と診断。プレドニゾン†投与後メチルプレドニゾロン500mg/日に変更し、Day113まで投与（その後漸減）。
106	ミコフェノール酸モフェチル※1 2g/日をDay120まで投与。
109	インフリキシマブ※2投与。
118	喀痰培養にてエンテロコッカス・ラフィノーサス陽性。
124	血液培養にてグラム陽性エンテロコッカス・フェシウム（バンコマイシン耐性）陽性であり、敗血症と診断。
125	ヒドロコルチゾン100mg投与。
126	ヒドロコルチゾン100mg投与。敗血症により死亡。

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

※2：**インフリキシマブの【効能又は効果】**は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

† 国内未承認

1）小野薬品工業：海外第I相（CA209003）試験成績（社内資料）承認時評価資料

オプジーボ

オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

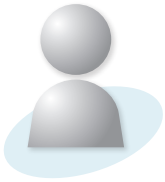
CASE REPORT

注）国内未承認の用法及び用量

海外第I相試験（CA209003試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない間質性肺疾患を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例④

- 肺臓炎（Grade 4）
- 40歳代、女性
- 診断名：非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
- 用　量：1mg/kg 注）



経　過

Day	
1	オプジーボ1mg/kg投与開始。
14	オプジーボ1mg/kg投与（2回目、最終投与日）。オプジーボ投与中止
29	X線及びCT検査により肺臓炎（Grade 4）と診断。メチルプレドニゾロン50mgを1日3回、2日間静注。 プレドニゾン†60mg投与（症状に応じ漸減投与）。
36	CT検査にて肺臓炎の改善を認めた。
37	エルロチニブ投与開始。
57	ビノレルビン投与開始。
64	息切れ増悪のため、ビノレルビン投与中止。
66	呼吸困難増悪のため、エルロチニブ投与中止。
86	CT検査により、肺臓炎（Grade 4）と診断。メチルプレドニゾロン50mgを1日3回と抗生剤の投与開始。
89	インフリキシマブ※1投与。
112	プレドニゾン†漸減投与。
120	肺臓炎及び非小細胞肺癌に伴う呼吸不全により死亡。

※1：**インフリキシマブの【効能又は効果】**は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

† 国内未承認

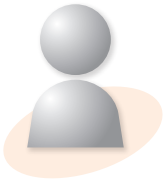
1）小野薬品工業：海外第I相（CA209003）試験成績（社内資料）承認時評価資料

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な肺臓炎(Grade 3)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例①

●肺臓炎(Grade 3)　●診断名：悪性黒色腫(肺、胸壁及び縦隔リンパ節への転移あり)
●Stage：Stage Ⅳ、M1b　●30歳代、女性　●用　量：3mg/kg



経　過

Day	
1	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 1回目投与。
22	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 2回目投与。
35	発熱、息切れ及び乾性咳嗽のため入院。最初に肺炎と診断され、抗生剤(種類未特定)投与。投与後から数日間急激な発熱。酸素飽和度が改善せず。その後、抗生剤変更。
40	高流量酸素、ノンリブリーザーマスク及び定流量マスクによる酸素吸入を必要とした。胸部CTにより両肺に急性肺損傷/びまん性肺胞障害が疑われる新たなびまん性のすりガラス様陰影及び散在する結節浸潤影を認めた。
41	肺臓炎(Grade 3)を認め、クリンダマイシンリン酸エステル(600mg)、塩酸シプロフロキサシン(400mg)、メチルプレドニゾロン(60mg)を静脈内投与、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物を投与。ヤーボイ投与中止
42	バンコマイシン塩酸塩(1g)静脈内投与。気管支鏡検査は実施せず。
44	酸素需要量減少。プレドニゾン† (60mg)投与開始。抗生剤の投与を中止。ステロイドを漸減。
49	退院。肺臓炎は回復。
77	CTにより右胸壁の転移病変のサイズ増大を認めた。
106	息切れの増悪、鼻カニューレによる常時酸素吸入を必要とした。胸部CTにより肺虚脱を伴う大規模な右肺の胸水(Grade 3)を認めた。胸腔チューブ留置及び支持療法のため入院。
107	胸部X線により右肺の気胸(Grade 2)を認めた。
252	死亡(死因不明)。

*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認
†国内未承認

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

オプジーボ

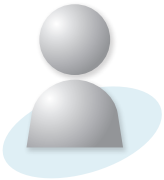
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない重症筋無力症及びミオパチーを発現後に死亡した症例の経過をご紹介します。

症例⑤

●重症筋無力症、ミオパチー　●診断名：悪性黒色腫
●80歳代※、女性　●用　量：2mg/kg
●合併症：慢性甲状腺炎、変形性関節症、脊椎すべり症、腰椎圧迫骨折、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、白内障



経　過

Day	
約3年前	悪性黒色腫（左母趾、ステージⅡB）で皮膚悪性腫瘍切除術及び左鼠径センチネルリンパ節生検を施行。その後、リンパ節、肺、皮膚へ転移。抗TPO抗体：陽性、FT3及びFT4は正常範囲内。
1	オプジーボ2mg/kg投与開始（最終投与日）。オプジーボ投与中止
14	倦怠感や労作時の息切れ、筋肉痛が出現。
21	症状の増悪により来院。四肢近位筋の筋力低下と筋肉痛が発現し、CK上昇（8,729 IU/L）、AST上昇（611 IU/L）、ALT上昇（359 IU/L）を認め入院。
22	検査結果より、横紋筋融解症と肝機能障害と診断。腎機能異常なし。補液500mL/時で投与開始。メチルプレドニゾロン（125mg/日）投与開始。AST、ALTは若干の改善、CKはほぼ横ばい。呼吸苦と奇異性呼吸が出現。
23	筋肉痛は改善、呼吸苦は悪化。反復刺激試験、テンシロンテストでは明らかな所見は認められなかったが、四肢近位筋優位の筋力低下と、眼瞼下垂、複視が出現したため、重症筋無力症が疑われた。超音波検査にて横隔膜の運動不良を確認。酸素3L/分投与でSpO_2 95%、その後酸素5L/分投与でSpO_2 92%。強い呼吸苦を訴え、間質性肺疾患の可能性を考慮。
25	呼吸器内科を受診。胸部CT検査にて肺野に異常を認めず、間質性肺炎を否定。横隔膜の動きは悪い様子。呼吸不全は継続。ACTHは正常範囲内（数値未確認）。 抗TPO抗体：陽性のため甲状腺機能低下症に伴う横紋筋融解症を疑うも、TSHは低値だがFT3、FT4に大きな変動なく否定。横紋筋融解症を誘引する可能性のあるキノロン系抗生剤の投与、副作用として横紋筋融解症が懸念されるIFN-αの前治療歴なし。この時点で、筋炎・ミオパチーを疑う。 左肺のみ胸水貯留。心不全の合併なし。癌性胸膜炎の可能性は低いと考えられた。肩筋痛の改善、筋酵素値の改善傾向を認めた。
28	酸素5L/分投与でSpO_2 92%。構音障害は認めず。呼吸不全増悪により死亡。

併用薬

アレンドロン酸ナトリウム水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、アムロジピン、モンテルカスト、ランソプラゾール、アトルバスタチン、オルメサルタン、リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12配合剤静注用、メチルプレドニゾロン、フロセミド、オメプラゾール、人血清アルブミン

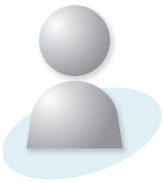
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない重症筋無力症及び筋炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑥

- ●重症筋無力症、筋炎
- ●80歳代※、男性
- ●合併症：なし
- ●診断名：悪性黒色腫
- ●用　量：2mg/kg



経　過

Day	
1	オプジーボ2mg/kg投与開始（最終投与日）。 オプジーボ投与中止
18	悪心出現。
19	気分不良、呼吸困難、意識レベル低下により緊急搬送され、その後呼吸停止して挿管、人工呼吸器管理。
20	CK上昇を認め、急性心筋梗塞を疑い、転院搬送。 筋障害（呼吸筋を含めた全身の筋力低下及び開眼不能）があり、抜管できず。 抗核抗体：陰性、抗Jo-1抗体：陰性、抗AChR抗体：陽性、CK-MB/CK比：0.016
25	全身状態の改善なく、筋力低下の軽快も認めず。重症筋無力症の急性増悪（クリーゼ）と判断。
35	筋生検（Day29、上腕）により筋炎を確認し、抗AChR抗体陽性であるため、重症筋無力症と骨格筋の筋炎の合併と診断。ステロイドパルス療法を開始（3日間）。
41	ステロイドパルス療法後、CKは1,000 IU/L前後に軽快（ステロイドパルス療法施行前は6,000～8,000 IU/L）。心臓カテーテル検査にて心筋梗塞の所見なく、Day20の心不全の原因として、心筋炎を疑い、心筋生検を施行。
42	転院し、ICUで精査、加療。
82	ステロイド全身投与、血液浄化療法（免疫吸着、血漿交換）、高用量ヒト免疫グロブリン静注療法により、CKの正常化、抗AChR抗体の低下がみられ、心筋炎回復。

併用薬

ドネペジル塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド配合錠、ピオグリタゾン塩酸塩、デュタステリド、グリベンクラミド、シロドシン、プラゾシン塩酸塩、ボグリボース、ニセルゴリン、ラベプラゾールナトリウム、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン

※【高齢者への投与】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。

オプジーボ

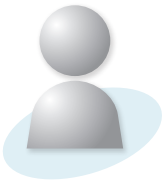
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない心筋炎及び重症筋無力症を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します。

症例⑦

- ●心筋炎、重症筋無力症
- ●60歳代、男性
- ●合併症：両側胸水
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg



経　過

Day	
	約2年前　放射線療法、カルボプラチン・ペメトレキセド併用療法4サイクル施行。 約1年8ヵ月前　ペメトレキセド維持療法5サイクル施行。 約1年6ヵ月前　放射線療法、ドセタキセル・ベバシズマブ併用療法18サイクル施行。
1	オプジーボ3mg/kg投与開始。
15	オプジーボ3mg/kg投与（2回目、最終投与日）。オプジーボ投与中止
29	オプジーボ3回目投与のため来院。全身状態（特に循環機能）が悪化し、オプジーボ投与を中止し、循環器内科へ入院。心不全治療を開始。 右眼瞼下垂、項部硬直、背部痛、歩行困難を認め、神経内科も受診。オプジーボの副作用による重症筋無力症、筋炎の診断であった。処置としてステロイドパルス療法（3日間→後療法（1mg/kg程度））を施行。心室性期外収縮が散発するためβ-blockerを投与。心エコー検査より、左室機能は低下傾向。
30	持続性心室頻拍から無脈性心室頻拍となり、除細動で自己心拍再開。アミオダロン持続静注を開始。心室頻拍のためPCPS（経皮的心肺補助法）/ IABP（大動脈内バルーンパンピング）サポートを開始。気管内挿管を施行し、人工呼吸も開始。オプジーボ投与による重症心筋炎と診断。 心筋生検より、病理組織学的には高度の急性心筋炎像に相当する所見、免疫組織化学的には抗PD-1抗体投与後の自己免疫性心筋炎の可能性がある所見であった。
31	ステロイドパルス療法及び血漿交換を施行。
32	プレドニゾロン60mg/日内服及び血漿交換を施行。
34	重症筋無力症に対して免疫グロブリン大量療法を施行。心筋炎に対してドパミン・ドブタミンの補助併用により自己の心収縮の改善が見られ、PCPSを抜去。
42	血液培養からブドウ球菌、喀痰培養から*Pseudomonas aeruginosa*を検出。スルバクタム/アンピシリン → セフタジジム投与開始。
43	バンコマイシン投与開始。
45	プレドニゾロン40mg静脈内投与。
48	気管切開を施行した。
49	プレドニゾロン30mg投与。呼吸器内科へ転科。
52	プレドニゾロン20mg投与。
55	プレドニゾロン10mg投与。
58	血圧低下が続き、ノルアドレナリン3A+生食47mLを5mL/時で投与開始。
61	プレドニゾロン1,000mg投与開始。
64	プレドニゾロン60mgに減量。 血液培養からカンジダを検出。ミカファンギンナトリウム150mg/日投与開始。
78	不整脈により死亡。

併用薬

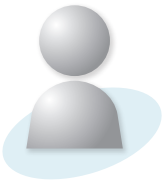
アトルバスタチンカルシウム水和物、トラセミド、非ピリン系感冒剤

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない横紋筋融解症及び筋炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑧

- ●横紋筋融解症、筋炎
- ●70歳代※、女性
- ●合併症：なし
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg



経　過

Day	
	約4ヵ月前　カルボプラチン・ペメトレキセド併用療法施行。
1	オプジーボ3mg/kg投与開始。
15	オプジーボ3mg/kg投与（2回目、最終投与日）。オプジーボ投与中止
29	オプジーボ3回目投与前の検査で、CK、好酸球、LDH、AST、ALT上昇を認め、筋肉痛あり。 筋炎、横紋筋融解症の疑いでオプジーボ投与は中止し、入院。処置として補液を投与し、経過観察。
32	補液ではCK、肝機能値の改善がみられず、ステロイドパルス療法（3日間）を施行。
35	プレドニゾロン40mg/日の投与開始。
57	CKは正常値に近づき、好酸球上昇は軽快。
60	CKは正常値まで低下し、筋肉痛も消失。CK上昇、横紋筋融解症、筋炎は回復。 CK改善に伴い、経口プレドニゾロンを減量。
67	退院し、引き続き外来でステロイド減量予定。 プレドニゾロン15mg/日まで減量。

併用薬

耐性乳酸菌製剤（3）、ブロチゾラム

※【高齢者への投与】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。

オプジーボ

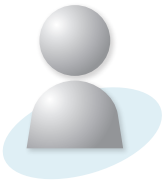
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない大腸炎及び下痢を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します。

症例⑨

●大腸炎、下痢　●診断名：悪性黒色腫
●80歳代※、男性　●用　量：2mg/kg
●合併症：肺転移、糖尿病、心疾患、高血圧、脂質異常症、冠動脈狭窄、高尿酸血症、変形性膝関節症、γ-GTP増加、リンパ節転移



経　過

Day	
	約1年4ヵ月前　悪性黒色腫（頸部）発症。自己免疫疾患既往なし。 約1年前　原発巣切除及び頸部リンパ節郭清術を施行し、術後IFN療法5サイクル施行。 約1ヵ月前　ダカルバジン1サイクル施行。
1	オプジーボ2mg/kg投与開始。
64	オプジーボ2mg/kg投与（4回目、最終投与日）。投与後より軽度の下痢あり。 オプジーボ投与中止
92	オプジーボ5回目投与のため来院。倦怠感強く、発熱あり（39度）、軽度の下痢症状は継続、渋り腹（+）。 オプジーボ投与は中止し、入院。インフルエンザ検査は陰性であったが、ペラミビル投与。
95	下痢症状悪化。腹部CT検査にて大腸の腸管粘膜の浮腫、炎症を認めた。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム6g/日投与開始。腹水あり。発熱はこの日まで39度を超えるSpike fever。 便培養、血液検査
96	下部消化管内視鏡検査にて全周性に粘膜の欠損あり、特に肛門からS状結腸、上行直腸回盲部にひどくみられ、縦走傾向のある深い潰瘍、筋層の露出も認めた。免疫性の腸炎と診断。プレドニゾロン30mg/日、ガンシクロビル投与開始。自覚症状は下痢に伴う腹痛、水様性粘血便12回以上/日。
97	36度台に解熱。
103	下部消化管内視鏡検査にて浮腫、炎症の改善を認めた。下痢症状は継続。
106	水様性粘血便10回以上/日で下痢症状の改善がみられず、プレドニゾロン60mg/日に増量。
108	炎症反応が正常となり、プレドニゾロン50mg/日に減量し、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム投与終了。 下痢症状は改善せず。
113	食事摂取を再開。
114	プレドニゾロン25mg/日に減量。茶色便から泥状便へ移行、回数も徐々に減少、便の血性も徐々に緩和を認めた。
134	プレドニゾロン5mg/日まで漸減。泥状便から軟便へ移行。
137	固形便へ移行。
144	プレドニゾロン5mgを隔日投与に漸減。急な嘔吐、下痢症状再燃があり、急激に状態が悪化。約40度の発熱。臨床検査の結果から感染症が疑われ、バンコマイシンを投与したが、腎機能低下のため、セフェピム塩酸塩に変更。血液検査で細菌感染が確認され、敗血症と診断。敗血症からの播種性血管内凝固症候群、急性呼吸促迫症候群も併発。 血液検査
152	敗血症により死亡。

便培養、血液検査

95日目　*Clostridium difficile*（CD）、CDトキシン、クロストリジウム、原虫、赤痢アメーバ抗体、サイトメガロ：全て陰性、便潜血：陽性
144日目　*Klebsiella pneumoniae*：陽性

併用薬

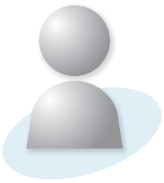
オセルタミビルリン酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、グリメピリド、インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、アスピリン・ダイアルミネート、ロスバスタチンカルシウム、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、硝酸イソソルビド、プレドニゾロン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン・グリシン・L-システイン、ペラミビル水和物、ガンシクロビル

※【高齢者への投与】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。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない腸閉塞及び小腸穿孔を発現した症例の経過をご紹介します[1]。

症例⑩



●腸閉塞、小腸穿孔　●診断名：再発非小細胞肺癌
●60歳代、男性　●PS：0　●用量：3mg/kg
●合併症：リンパ節転移(N3)、肺内転移、脳転移、肺動脈血栓症、深部静脈血栓症、褥瘡

経　過

Day　虫垂炎歴あり

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(治療部位:右上葉、ステージⅣ、TNM分類:T2N2M1(転移臓器名:脳))に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。 腹痛を認めた。
9	悪心、腹痛、黒色便(下血)を認めた。
16	大腸内視鏡検査を施行し、上行結腸に数々の憩室を認めたが、肺癌の転移巣等は認めなかった。
不明	オプジーボ1回目投与後の画像検査(全身CT等)・血液検査にて異常なし。
不明	上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査にて異常なく、症状は自然に軽快。
不明	オプジーボ投与ごとに腹痛、嘔吐、黒色便を生じた。
58	オプジーボ3mg/kg投与(5回目、最終投与日)。CRP陰性であり、腹痛等も認めなかった。オプジーボ投与中止
65	強い腹痛を生じ、疼痛の増強のため近医へ救急搬送。 【理学所見】腹部は平坦、板状硬で、心窩部に強い圧痛、自発痛があった。経鼻胃管から血性排液が認められ、潜血反応:4+。 【血液ガス分析所見】疼痛による過呼吸が疑われた。 【血液検査所見】肝腎機能に異常なし。 【腹部画像検査(CT)】上腹部を中心に腹腔内に少量のfree air、下腹部に小腸壁肥厚、少量の腹水貯留、腸間膜脂肪濃度上昇があった。 以上より、消化管穿孔(小腸穿孔)、上部消化管穿孔に伴う穿孔性腹膜炎と診断。オプジーボ投与は中止し、入院。経鼻胃管、絶食、補液(点滴)、抗生剤(アンピシリン水和物)による保存的加療を開始。
66	腸閉塞を発症したため、イレウス管を挿入。上部消化管内視鏡検査にて潰瘍性病変を認めず、上部消化管穿孔を否定。理学所見と臨床経過から下部消化管穿孔は否定的であるため小腸穿孔を疑ったが、イレウス管からの小腸造影では腸管外への流出はなく確定診断はできなかった。
69	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム300mg/日を3日間投与。
不明	腹痛や腸閉塞症状は改善。
75	流動食を開始。
不明	ステロイド投与による保存的加療を継続し、ドレナージ・イレウス管を設置しながら経過観察。
82	プレドニゾロン20mg/日に変更。
89	回腸末端病変を疑い、大腸内視鏡(下部消化管内視鏡検査)で、回腸末端まで観察したが、異常は認められなかった。
不明	食事を再開し、プレドニゾロン5mg/日に漸減。
96	腹痛、腸閉塞症状が再燃し、脱腸、腸閉塞が発現。造影CTにて大腸内視鏡検査の観察範囲よりさらに口側の回腸に狭窄が認められた。
不明	ステロイドは有効であったが、食事再開により腹痛や腸閉塞症状を繰り返したため、小腸穿孔後の器質的な小腸狭窄病変と診断。
99	開腹術を施行。バウヒン弁から30cmの部位から回腸が40cmにわたり穿孔し、口側の回腸が互いにループ状に癒着し狭窄、腸壁へも癒着しており、穿通の状態となっていた。瘻孔の形成なし。腹壁との間に膿瘍を形成していたためこれを一塊として小腸部分切除術を施行し、端端吻合。その他の小腸に癒着や病変は認められなかった。 【病理組織学的検査所見】小腸筋層下に炎症細胞浸潤の目立つ肉芽組織の形成、食物残渣、異物反応、線維化が認められ、一度穿孔し閉鎖した穿通の状態であった。穿通があった部位を含む、切片内に類上皮肉芽腫形成や、悪性所見はなかった。
110 不明	術後経過は良好で、腹痛、消化管出血や腸閉塞の再発はなく、退院。消化管穿孔(小腸穿孔)、腸閉塞は回復。 穿孔性腹膜炎は軽快。

併用薬
エドキサバントシル酸塩水和物

1)平田健ほか: 日本消化器外科学会雑誌, 51: 279-285, 2018.

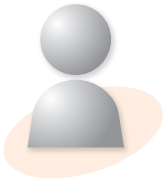
ヤーボイ

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な大腸炎(Grade 3)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例②

●大腸炎(Grade 3)　●診断名：悪性黒色腫(肝臓、肺及びリンパ節への転移あり)
●Stage：Stage Ⅳ、M1c　●60歳代、男性　●用　量：3mg/kg
●合併症：高血圧



経　過

Day	
1	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 1回目投与。
11	下痢を認めた。大腸炎(Grade 2)を認めた。
15	ロペラミド塩酸塩投与するも下痢に対して奏効せず。発熱(Grade 1)を認めた。
16	下痢はGrade 3に悪化。入院。
20	結腸内視鏡検査において、結腸のすべての部位に重度の大腸炎(Grade 3)、憩室症を認めた。 回腸末端の生検で顕著な病理学的変化は認められなかった。上行結腸、横行結腸、下行結腸及びS状結腸の生検において、活動性及び慢性の炎症を認めた。上皮内リンパ球の増加はなく、異形成又は肉芽腫は認められなかった。 静脈内輸液、プレドニゾロン(60mg/日)の静脈内投与、パラセタモール(アセトアミノフェン)、エソメプラゾール、メサラジン投与。 糞便検体は*Clostridium difficile*毒素及び腸内病原体に対して陰性であった。
21	眼の異常は認められなかった。
25	糞便培養は陰性。ステロイドの投与は奏効せず、血液を伴わない下痢が1日に20回あったが、全身状態は良好であった。 この他に薬物毒性を示唆する徴候及び症状はなかった。
29	インフリキシマブ(400mg)#が投与され、効果が認められた。
32	プレドニゾン†の静脈内投与をプレドニゾン†(30mg/日)の経口投与に切り替え。
34	退院。大腸炎は改善しているものの未回復であった。プレドニゾロン15mg/日、メサラジン、エソメプラゾール投与継続。
42	外来受診にて、状態は安定していたが、下痢及び腹痛の頻度が増加していた。
49	大腸炎(Grade 3)のため再入院。プレドニゾロン5mg/日投与、静脈内輸液及びロペラミド塩酸塩の経口投与。 便は*Clostridium difficile*毒素に対して陰性であった。プレドニゾン†経口投与は中止。
54	S状結腸鏡検査において、結腸の全長にびまん性の非特異的な大腸炎を認めた。 S状結腸の生検において、慢性で局所活動性の炎症と、過去の感染の痕跡を認めた。「高齢大腸炎」との鑑別診断において、ヤーボイによる大腸炎に一致する可能性が高かった。 腹部X線にて腸拡張を示唆する所見はなかった。
55	インフリキシマブ(400mg)#の2回目投与とデキサメタゾン(5mg)単回静脈内投与。

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

経　過

Day	
58	退院。血液を伴わない下痢(Grade 2)が継続しており、発熱及び脱水はなかった。 プレドニゾロン(5mg/日)、メサラジン投与中。
61	ステロイドの投与終了。糞便検査で*Clostridium difficile*毒素が陽性となる。
63	メトロニダゾール(500mg 1日3回)投与。
84	CTスキャンにより新たな肝病変と肺病変を認めた。メトロニダゾール投与終了。
99	大腸炎(Grade 1)に改善。
183	大腸炎回復。
	治験薬の投与終了後、放射性薬剤投与。
307	疾患進行により死亡。

*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認
†国内未承認
#インフリキシマブの〔効能又は効果〕は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。

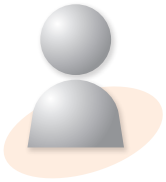
ヤーボイ

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な大腸炎(Grade 3)、下痢(Grade 3)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例③

●大腸炎(Grade 3)、下痢(Grade 3)　●診断名：悪性黒色腫(肝転移あり)
●Stage：Stage Ⅳ、M1c　●20歳代、女性　●用　量：3mg/kg
●合併症：不眠症、疲労



経　過

Day	
1	ヤーボイ3mg/kg 1回目投与。投与後、下痢(Grade 1)、発熱を認めた。ロペラミド塩酸塩、アセトアミノフェン投与。
20	下痢は回復。発疹(Grade 1)を認めた。
27	ヤーボイ3mg/kg 2回目投与。
48	ヤーボイ3mg/kg 3回目投与。
49	下痢(Grade 3)を認めた。静脈内補液実施。
50	便及び血液は、*Clostridium difficile*毒素及び培養は陰性、カルプロテクチンは1,250μg/g超(基準範囲：50未満)を認めた。下痢は24時間当たり4～7回と断続的に続いた。
56	夜間下痢の発作が多発。
57	メチルプレドニゾロン100mg/日の静脈内投与及び静脈内補液開始。発疹がGrade 2に悪化。プレドニゾン*20mg 1日3回経口投与開始。発疹は改善、下痢はやや改善。
60	発疹は回復。腹痛(Grade 2)、断続的な下痢(Grade 3)を認めた。ヤーボイ投与中止。塩酸ジシクロベリン†、アトロピン硫酸塩、ヒヨスチアミン*、フェノバルビタール及びスコポラミン臭化水素酸塩を投与。メチルプレドニゾロンを追加投与。下痢は改善されなかった。
69	入院。便は*Clostridium difficile*毒素及び培養は陰性。腹部CTにより肝転移の進展が認められ、大部分が嚢胞性又は壊死性に進展していた。インフリキシマブ※1 5mg/kg投与。
70	アトロピン硫酸塩及びコレスチラミン投与。下痢回復。
72	便潜血が陽性であった。
73	結腸内視鏡検査により内痔核及び毛細血管性出血を伴う結腸全体の潰瘍の多発によるびまん性粘膜脱落を認めた。病理学検査により肉芽組織に潰瘍を認め、悪性腫瘍の所見はなかった。生検での腸内病原体は陰性であった。メサラジンの投与開始。
74	退院。プレドニゾン*及びメサラジン処方。
81	大腸炎(Grade 3)が回復。
92	CTにより肝臓に2箇所の新たな病変を認めた。カルボプラチン※2、パクリタキセル※3及びソラフェニブトシル酸塩※4投与。
229	疾患進行により死亡。

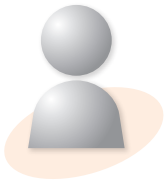
*国内未承認
†国内販売中止
※1：インフリキシマブの〔効能又は効果〕は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。
※2：カルボプラチンの〔効能又は効果〕は、「・頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌　・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)」です。
※3：パクリタキセルの〔効能又は効果〕は、「卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」です。
※4：ソラフェニブトシル酸塩の〔効能又は効果〕は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な甲状腺癌」です。

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な血便排泄(Grade 3)、大腸炎(Grade 2)、脱水(Grade 3)、下痢(Grade 3)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例④



- 血便排泄(Grade 3)、大腸炎(Grade 2)、脱水(Grade 3)、下痢(Grade 3、最終投与後71日目以降)
- 診断名：悪性黒色腫(肝臓、皮膚、軟部組織及びリンパ節への転移あり)
- Stage：Stage Ⅳ、M1c　●80歳代※、男性　●用　量：3mg/kg
- 合併症：良性前立腺肥大

経　過	
Day	
1	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 1回目投与。
22	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 2回目投与。
40	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 3回目投与。
59	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 4回目投与。
79	CTよりすべての既知の病変のサイズ増大が認められ、複数の新規皮膚病変及びリンパ節病変を1つ認めた。
82	下痢(Grade 1)を認めた。
86	下痢(Grade 2、水様便及び血便)本人より報告。血便排泄(Grade 3)、大腸炎(Grade 2)疑いと診断。
87	下痢は認めなかった。下肢及び足に脱力及び痛みを伴う硬直の訴えがあった。
88	蒼白、脱力、口渇、消耗感、硬直、下肢及び足の痛み、軟便の訴えがあった。便のカルプロテクチンは陽性(1,250超(基準範囲：50μg/g未満))であった。
89	軟性S状結腸鏡検査にて、頻回な陰窩炎、陰窩膿瘍並びに粘膜固有層に濃い混合性の炎症及び潰瘍を伴う顕著な活動性大腸炎を認めた。
90	壁肥厚及び粘膜下浮腫を特徴とする、盲腸、上行結腸、遠位下行結腸及びS状結腸に及ぶ急性大腸炎が示唆された。肥大した左外腸骨リンパ節、総大腿リンパ節及び鼠径管に腸管ループを伴う右鼠径ヘルニアは、変化がなかった。静脈内輸液及び輸血を実施。下痢に対してロペラミド塩酸塩投与。
91	退院。
95	直腸から粘液の排出を伴う1日2回の軟便の報告があった。血便排泄は回復。
96	プレドニゾン†40mg/日投与開始。
102	2日間にわたり1日6～8回、3時間ごとに少量の有形便(血液はなし)の訴えがあった。体調は改善。オメプラゾールの連日投与、ロペラミド塩酸塩2～3錠の投与開始指導。
108	胃腸病専門医よりメサラジン投与開始。
109	プレドニゾン†30mg/日に減量。
112	10～12回の軟便。静脈内輸液、ラニチジン塩酸塩及びメチルプレドニゾロン投与。
113	プレドニゾン†40mg/日に増量。
116	10回の軟便を伴う下痢による疲労感の訴えがあった。

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

経　過	
Day	
120	便の軟化進行、おむつ着用。
121	インフリキシマブ※1 1回投与。
122	下痢は継続、脱水を認めた。
123	脱水（Grade 3）のため入院。生理食塩水の静脈内投与。
124	食欲減退（Grade 3）、8～9回の軟便を伴う下痢（Grade 3）を認めた。末梢静脈栄養及び流動食を開始。メチルプレドニゾロン20mgの静脈内投与を1日3回実施。*Clostridium difficile*毒素及び培養は陰性であった。
128	血液を伴わない排便が3回あったが、容態は安定。ステロイドの静脈内投与、インフリキシマブ※1及び腸管安静にて改善。
134	退院。胃腸症状はわずかであり、食欲減退、脱水は回復。プレドニゾン†60mg投与中であり、緩やかな漸減を指示。
137	尿路感染（Grade 3）により入院。フォーリー・カテーテル留置。高血糖（Grade 3）を認めた。血液培養はシュードモナスに対して陽性であった。
141	下痢が悪化。止瀉剤の投与中止並びに尿路性敗血症（Grade 3）に対するレボフロキサシン、セフタジジム及びメチルプレドニゾロンの投与が原因と思われた。便培養は陰性であった。
142	結腸内視鏡により、結腸粘膜に軽度の構築の乱れ、慢性の炎症、リンパ球の凝集、局所性の陰窩炎、陰窩膿瘍を認めた。肉芽腫は認められなかった。
144	血液培養は陰性であった。
145	尿路性敗血症は回復。下痢はGrade 1に改善。
146	退院。高血糖は回復。
155	1日に4～5回の有形便。プレドニゾン†20mg/日に減量。メサラジン投与継続。
165	下痢は回復。
202	ステロイドの漸減終了。大腸炎の回復日と判断。
345	疾患進行により死亡。

*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認
†国内未承認
※1：インフリキシマブの〔効能又は効果〕は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

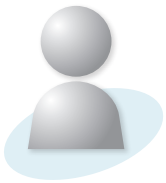
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない劇症1型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑪

●70歳代※、女性　●体重：49kg　●原発：鼻腔悪性黒色腫
●PS：0　●自己免疫疾患の既往・合併：なし
●その他の既往・合併：なし（糖尿病の既往なし）　●併用薬：なし
●オプジーボ治療前の転移臓器：肺、肝臓、リンパ節、皮膚、皮下、副腎
●オプジーボ治療前病期：Ⅳ期　●オプジーボ使用効果判定：PR（投与回数3回後）



経　過

Day	
1	オプジーボ98mg投与開始（初回）
22	オプジーボ2回目投与。多発皮膚・皮下転移の縮小を認めた。
64	CTスキャンにて肺・副腎・リンパ節・皮膚・皮下転移巣の著明な縮小・消失を認めた。オプジーボ4回目投与。
106	オプジーボ6回目投与。高血糖は認められなかった。　血糖:82mg/dL　尿糖:(−)
113	口渇、食欲低下、倦怠感が出現。
122	口渇、悪心・嘔吐、倦怠感が強く出現し、近医受診。3日ほど前より食欲低下し、水分摂取のみの状況であった。高血糖と著明なケトアシドーシス状態がみられ、緊急入院となる。 劇症1型糖尿病と診断され、インスリン持続投与（48単位/日）、補液（生理食塩液）による治療開始。 血糖:571mg/dL　HbA1c:8.0%　Na:136mEq/L　K:5.4mEq/L Cl:96mEq/L　血液ガス[pH:7.1　BE:-22.8mmol/L]　尿糖:4+　尿ケトン:3+
123	ケトアシドーシス改善。血糖が200mg/dL台になるようコントロール。 Na:135mEq/L　K:5.54mEq/L　Cl:108mEq/L 血液ガス[pH:7.418　BE:-4.3mmol/L]
124	食事開始。補液終了し、インスリン皮下注（スライディングスケール）とインスリン デグルデク12単位/日に変更。 血中C-ペプチド:<0.1　尿中C-ペプチド:<0.6
126	インスリン リスプロ4-4-4単位とインスリン デグルデク12単位/日に変更し、血糖200mg/dL台で経過。
137	退院。退院時、インスリン リスプロ4-4-4単位、インスリン デグルデク4単位/日。
223	HbA1c:9.9%　血中C-ペプチド:<0.1
274	インスリン リスプロ6-6-6単位、インスリン デグルデク8単位/日で、血糖200mg/dL台で経過観察中。

下記の自己抗体関連検査項目は全て陰性及び正常であった。

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_2GPI複合体抗体、PR3-ANCA（C-ANCA）
血清補体価	CH50、C3、C4

※【高齢者への投与】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。

オプジーボ

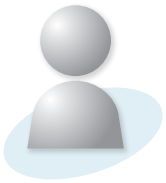
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない免疫性血小板減少症を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑫

- ●免疫性血小板減少性紫斑病
- ●70歳代※、女性
- ●合併症：高血圧、高脂血症、髄膜腫
- ●診断名：悪性黒色腫
- ●用　量：2mg/kg



経　過

Day	
	約1年3ヵ月前　DAV-feron療法6サイクル施行。 約7ヵ月前　IFN-β維持療法施行。 約2ヵ月前　肺転移、肺門部リンパ節に転移。
1	オプジーボ2mg/kg投与開始。
25	オプジーボ2mg/kg投与（2回目、最終投与日）。甲状腺機能亢進を認めた。オプジーボ投与中止
44	自宅にて下肢の紫斑と歯肉出血が出現。
46	オプジーボ3回目投与のため来院。著明な血小板減少を認め、オプジーボ投与は中止し緊急入院。血小板濃厚液10～20単位を58日目まで投与。甲状腺機能亢進は回復。PLT:2,000/μL
47	メチルプレドニゾロン250mg投与。プレドニゾロン40mg/日の内服を開始。
48	メチルプレドニゾロン125mgに減量。
49	免疫グロブリン大量療法（IVIg）（400mg/kg/日×5日間）を開始。PLT:1,000/μL
50	歯肉出血に加え、下血がみられる。（便性状:黒色便+鮮血）
51	下血のため絶食、輸液管理、床上安静管理。
53	ロミプロスチム60μg/日を投与開始。 抗血小板抗体陽性、感染の兆候及び抗核抗体を含む自己免疫疾患の兆候もなく、ITPと確定診断された。PLT:2,000/μL
55	倦怠感、下血の消失。
56	歯肉出血の消失。
58	食事摂取開始。
60	ITPの処置としてロミプロスチム120μg/日を投与。
67	ロミプロスチム120μg/日を投与。甲状腺機能低下を認め、レボチロキシン25μgを投与。
68	紫斑は消失。呂律が回らない状態、発語困難、右上下肢の軽度麻痺が出現。ヘパリン10,000単位/日投与開始。
69	MRI検査から多発性脳梗塞と診断。
70	PLT:90,000/μL
72	プレドニゾロン30mg/日に減量。
76	発語が戻り、聞き取りに問題なし。麻痺は軽快。ヘパリン投与終了。
77	ITPは回復。PLT:124,000/μL
79	プレドニゾロン25mg/日に減量。消化管出血は落ち着き、甲状腺機能低下は軽快。PLT:120,000/μL
91	多発性脳梗塞は回復したが後遺症が残った。
157	プレドニゾロン投与終了。

併用薬

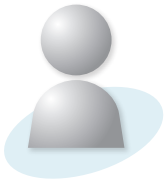
アムロジピンベシル酸塩、プラバスタチンナトリウム

※【高齢者への投与】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。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない溶血性貧血を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑬



- 自己免疫性溶血性貧血
- 60歳代、男性
- PS：1
- 合併症：好酸球増多症、リンパ節転移、胃食道逆流性疾患、十二指腸潰瘍
- 診断名：非小細胞肺癌
- 用　量：3mg/kg

経　過

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型:扁平上皮癌、治療部位:右上葉、ステージⅢB、TNM分類:cT1aN3M0）に対し、オプジーボ3mg/kg（150mg）を投与開始（最終投与日）。オプジーボ投与中止 投与2時間後より38度の発熱を認めた。Infusion reactionの可能性も考えられたが、この日は経過観察となった。
2 4	39度の発熱が継続し、処置としてフルルビプロフェン アキセチル静注を投与開始。その後も解熱は得られなかった。 フォローアップ目的で採血を実施。採血結果にて、Hb:2.7g/dLと著しい低下を認めたため、Grade 4の自己免疫性溶血性貧血と判断。治療のため入院。 メチルプレドニゾロン125mg/日の点滴開始。輸血を行った。オプジーボ投与は中止。直接クームス試験陰性、間接クームス試験陽性、網赤血球数増加、ハプトグロビン:141mg/dL。
不明 7 不明 14 15 85	ステロイドパルス療法からステロイド内服に切り替え。 採血結果にて、Hb:8.7g/dLに改善。 発熱は回復。 メチルプレドニゾロン60mg/日に漸減。 カルボプラチン5.0mg/L・h、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤100mg/bodyの投与開始。 自己免疫性溶血性貧血は回復。

臨床検査値

検査項目名	Day 1	Day 4	Day 4	Day 5	Day 7	Day 13	Day 20	Day 29	Day 36	Day 43	Day 57	Day 77	Day 85	Day 96
Hb（g/dL）	6.4	2.7	4.7	6.1	8.7	8.9	8.4	5.0	6.7	7.0	7.1	4.6	10.0	10.9
T-Bil（mg/dL）	1.2	1.3	1.4	−	1.0	1.4	2.1	1.7	1.1	1.2	0.7	0.7	0.6	0.6

オプジーボ

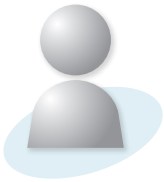
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない無顆粒球症を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑭

- ●無顆粒球症
- ●70歳代※、男性
- ●PS：1
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg
- ●合併症：リンパ節転移、1型糖尿病、高血圧



経　過

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型:扁平上皮癌、治療部位:右上葉、ステージⅢB、TNM分類:T4N2M0、*ALK*融合遺伝子:陰性、*EGFR*遺伝子変異:陰性）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始（最終投与日）。オプジーボ投与中止
15	オプジーボ2回目の投与予定であったが、末梢血好中球数がほぼ0と測定できないくらいまで下がり、無顆粒球症を認めた。治療のため入院。処置としてセフェピム塩酸塩水和物、G-CSFの投与を開始し、オプジーボ投与は中止。
17	メチルプレドニゾロン1g/日のステロイドパルス療法を開始。
19	無顆粒球症は徐々に改善。
20	プレドニゾロンの投与を開始し、漸減。
24	G-CSF、抗菌剤の投与中止。
39	ステロイドの投与終了。
40	無顆粒球症は回復。

臨床検査値

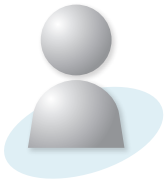
検査項目名	投与前日	Day 15	Day 19	Day 21	Day 24	Day 28	Day 32	Day 35	Day 38
Neu（/μL）	4,897	0	20	191	15,479	7,357	4,940	5,954	4,379

※【高齢者への投与】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。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない汎血球減少症を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑮



- 汎血球減少症
- 50歳代、男性
- PS：0、KPS：100
- 合併症：腹腔内転移、小腸転移、高血圧、リンパ節転移
- 診断名：非小細胞肺癌
- 用　量：3mg/kg

経　過

Day	
−56	化学療法（ペメトレキセド、ベバシズマブ併用による維持療法、2コース）を開始。
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：腺癌、ステージⅣ、TNM分類：T2N3M1b（転移部位：小腸））に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。
29	オプジーボ投与（3回目、最終投与日）。 オプジーボ投与中止
52	血小板減少症を認めた。血小板10単位、フィルグラスチム75μg/日（3日間）及びプレドニゾロン35mg/日の投与開始。オプジーボ投与は中止。
54	血小板10単位の輸血を施行。フィルグラスチム75μg/日の投与終了。
59	汎血球減少症、細菌性肺炎、発熱性好中球減少症を認めた。発熱38℃台。タゾバクタム／ピペラシリン及びイトラコナゾールの投与開始。
61	汎血球減少症に対しフィルグラスチム75μg/日の投与開始。
63	骨髄生検にて重度低形成性骨髄を認めた。リンパ芽球細胞を認めたが、顆粒球、赤芽球、巨核球、異形細胞は認めず、染色体異常も認めなかった。オプジーボによる汎血球減少症と診断した。血小板10単位の輸血を施行。フィルグラスチム、タゾバクタム／ピペラシリン及びイトラコナゾールの投与終了。
64	タゾバクタム／ピペラシリン及びボリコナゾールの投与開始。
67	ステロイドミニパルス療法（メチルプレドニゾロン500mg/日、3日間）を開始。血小板10単位の輸血を施行。
72	細菌性肺炎は回復したが汎血球減少症は持続。フィルグラスチム75μg/日の投与開始、血小板10単位及び赤血球4単位の輸血を施行。
75	ステロイドミニパルス療法（メチルプレドニゾロン500mg/日、3日間）を開始。
78	免疫グロブリン20g/日（5日間）の投与開始。
134	Grade 3の白血球数減少及びGrade 3の好中球減少を認めたが、好中球数はこれまでの経過と比較すると増加傾向を示した。単球の割合も軽度上昇しており骨髄抑制からの立ち上がりと考えられた。血小板減少（Grade 4）と貧血は持続しており、適宜血小板及び赤血球輸血で対処していた。
171	原疾患により死亡。血小板減少症の転帰は未回復、汎血球減少症及び好中球減少症の転帰は不明。

臨床検査値

検査項目名	Day 59	Day 60	Day 63	Day 66	Day 71	Day 132
WBC（$10^3/\mu L$）	−	1.17	1.88	1.70	1.70	2.22
Neu（/μL）	727	11.7	0	28.9	34	688.2
PLT（$10^4/\mu L$）	1.9	4.0	1.0	3.3	2.9	1.6
Hb（g/dL）	−	10	9.2	8.2	6.8	8.9

オプジーボ

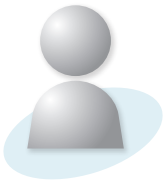
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない劇症肝炎を発現後に死亡した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例⑯

- 劇症肝炎
- 80歳代※、女性
- PS：0
- 合併症：リンパ節転移(N2)、多発肺転移、左副腎転移
- 診断名：腎細胞癌
- 用　量：140mg、240mg



経　過

Day	
1	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(組織型：嫌色素性細胞癌、ステージⅣ、TNM分類：T3bN2M1)に対し、オプジーボ140mg投与開始。
33	オプジーボ3回目投与。オプジーボ240mgに増量。
47	オプジーボ投与(4回目、最終投与日)。肝機能障害(Grade 2)を認めた。処置としてウルソデオキシコール酸を投与。 オプジーボ投与中止
61	肝機能障害(Grade 3)を認めた。臨床症状として、軽度の倦怠感を認めた。このとき、右副腎転移巣の出現を認めた。オプジーボ投与は中止。
67	腹痛及び全身倦怠感を3日前より認め、救急外来を受診。顕著な黄疸を認めた。肝機能障害(Grade 4)を認め、処置としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgを投与。緊急入院。
68	不穏行動、血清アンモニア高値(103μg/dL)及び肝性脳症を認めた。CT検査にて肝委縮を認め、劇症肝炎と診断。処置としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日(4日間)の投与開始。
不明	肝障害、意識レベル、全身状態は回復しなかった。
71	肝不全を認めた。劇症肝炎及び肝不全により患者は死亡。
	【剖検所見】広範囲な肝細胞壊死脱落、炎症細胞浸潤を認め、薬物による劇症肝炎として矛盾しない所見であった。中心静脈周囲を中心とした亜広範性肝壊死の像で、門脈域周囲には細胆管様構造がみられ、好中球浸潤を伴っていた。門脈域及び小葉内に多数の炎症や門脈、中心静脈内皮炎を認めた。免疫組織化学法では、PD-1、CD8陽性T細胞が炎症細胞の主体を占めており、CD4陽性T細胞、組織球が混在していた。一方で、B細胞、形質細胞はほとんど観察されなかった。

臨床検査値

検査項目名	投与前日	Day 33	Day 47	Day 61	Day 67	Day 68	Day 70
PT(%)	–	–	–	–	13	10	11
PT(秒)	–	–	–	–	39.3	48.6	43.3
AST(IU/L)	17	37	125	723	–	324	166
ALT(IU/L)	4	12	39	178	–	208	144
ALP(IU/L)	231	287	514	1,628	–	1,065	968
γ-GTP(IU/L)	94	132	336	778	–	418	414
T-Bil(mg/dL)	0.51	0.49	0.77	3.73	–	11.81	15.28

※【高齢者への投与】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。

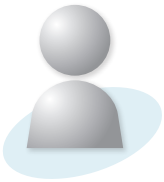
1)稲森理ほか：日本病理学会会誌, 108: 379, 2019.

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない硬化性胆管炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑰

- ●硬化性胆管炎
- ●70歳代※、女性
- ●PS：1
- ●合併症：自己免疫性肝炎(約2年前から)、リンパ節転移、左副腎転移、皮下転移、肝転移
- ●診断名：悪性黒色腫
- ●体　重：37kg
- ●用　量：2mg/kg



経　過

Day	
1	根治切除不能な悪性黒色腫(再発、病型分類:粘膜型、ステージⅣ、*BRAF*遺伝子変異なし)に対し、オプジーボ2mg/kg投与開始。
不明	自己免疫性肝炎の悪化を認め、プレドニゾロン7.5mgでコントロール。
21	AST、ALT増加(肝機能異常)(Grade 2)を認めた。プレドニゾロンを7.5mgから10mgに増量。
93	オプジーボ4回目投与。AST、ALT増加は回復。
230	オプジーボ2mg/kg投与(10回目、最終投与日)。オプジーボ投与中止
252	肝機能異常(Grade 2)を認めた。
253	腹部エコーを実施。 【所見】肝臓:S4に26.5×23.3mmの嚢胞あり。S7の28.4×35.1mmの転移性病変は約8ヵ月前の所見よりやや増大。総胆管、胆嚢とも壁が浮腫状で総胆管壁は2.9mmと肥厚あり。胆嚢壁も4.7mmと肥厚している。肝内はやや不均一。 HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、HA抗体陰性、EBV-IgM陰性。
268	硬化性胆管炎の兆候を認めた。治療のため入院。処置としてプレドニゾロン20mgに増量。
272	腹部エコーを実施。 【所見】肝臓:S8の肝占拠性病変は今回38mmと増大。hump sign認める。転移を疑う。胆管は中部胆管で壁肥厚を認める。腹部エコーで胆管癌を疑う。腹部大動脈分岐部付近に25×30mmのリンパ節の腫大認める。
273	プレドニゾロン20mg/日投与終了。
274	磁気共鳴胆膵管造影(MRCP)を実施し、硬化性胆管炎と確定診断。 【所見】びまん性に広がる壁肥厚及び狭窄と拡張部からは悪性腫瘍よりIgG4関連疾患や原発性或いは二次性の硬化性胆管炎が疑われる。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg/日投与開始。
276	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム75mg/日に増量。
279	ミコフェノール酸モフェチル2g/日追加投与。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム62.5mg/日に減量。以後はステロイド漸減。
281	アスペルギルス肺炎を認めた。処置としてアムホテリシンB投与。
282	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム50mg/日に減量。
290	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム41.25mg/日に減量。
292	硬化性胆管炎は軽快。腹部エコーを実施。 【所見】胆管:前回認めた拡張、壁肥厚は改善。胆嚢:前回認めた壁肥厚は改善。その他、観察内で明らかな異常所見はなし。
296	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg/日に減量。
302	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg/日投与終了。
303	注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム17mg/日投与開始。
308	ミコフェノール酸モフェチル2g/日投与終了。薬剤内服困難、注射・採血拒否のため、アムホテリシンB投与中止。
309	注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム17mg/日投与終了。
310	肺アスペルギルス症と診断され、アムホテリシンB投与再開。
317	アスペルギルス肺炎、悪性黒色腫により死亡。

併用薬　プレドニゾロン、アセトアミノフェン

※【高齢者への投与】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。

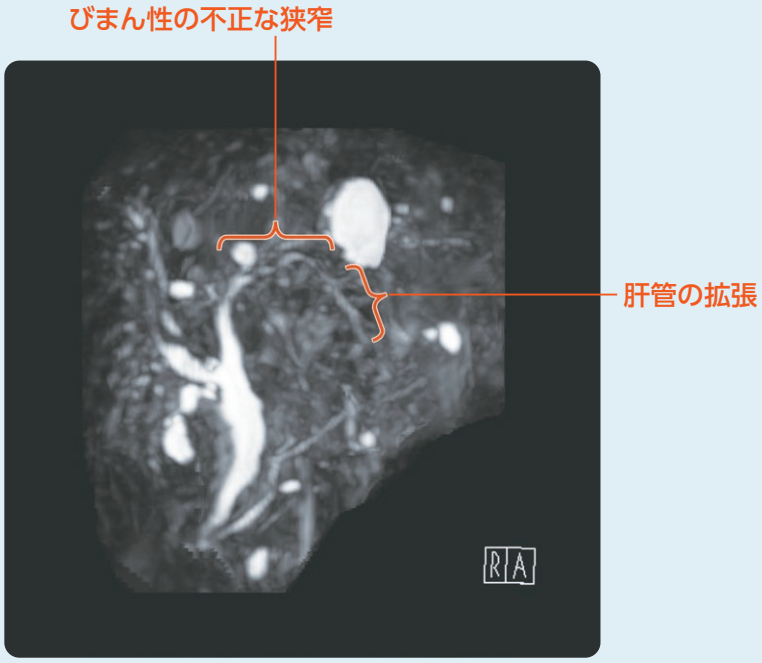
臨床検査値

検査項目名	Day 1	Day 21	Day 47	Day 252	Day 268	Day 274	Day 278	Day 285	Day 292	Day 299	Day 305
AST(IU/L)	36	109	55	134	164	384	303	164	181	128	148
ALT(IU/L)	22	126	57	130	137	252	259	146	132	88	90
Al-P(IU/L)	134	167	174	227	601	854	871	760	963	1,043	1,422
γ-GTP(IU/L)	27	52	64	62	381	596	750	803	786	530	635
T-Bil(mg/dL)	0.49	0.51	0.50	0.36	1.04	0.80	0.89	1.21	1.62	1.10	0.98

画像所見

MRCP

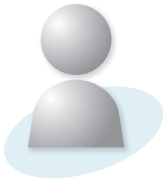
Day 274



CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない胆管炎及び胆嚢炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑱



- ●胆管炎、胆嚢炎
- ●80歳代※、女性
- ●PS：2
- ●診断名：再発非小細胞肺癌
- ●体　重：43kg
- ●用　量：3mg/kg
- ●合併症：高血圧症、便秘、慢性胃炎、腸炎、癌性疼痛、骨転移

経　過

Day	
約13年前	非小細胞肺癌（原発部位:左S1+2）発症。 左上葉切除術（左S1+2）施行。
約1年前	放射線治療施行。化学療法（エルロチニブ塩酸塩）施行。
約5ヵ月前	化学療法（アファチニブマレイン酸塩）施行。
1	オプジーボ3mg/kg投与開始。
71	オプジーボ6回目投与。CTで胆嚢や胆管の壁肥厚を認めた。
141	オプジーボ3mg/kg投与（11回目、最終投与日）。オプジーボ投与中止
155	胆管炎、胆嚢炎を認めた。肝胆道系酵素上昇を認めた。エコー及びCT検査にて左右肝管～総胆管、胆嚢、胆嚢管の壁肥厚が認められた（CTではそれぞれ約2mm）。総胆管径は10mmで軽度拡張。いずれも明らかな狭窄はなし。エコー及びCTの所見により入院。
157	内視鏡下に肝門部リンパ節生検。
161	内視鏡的逆行性胆膵管造影（ERCP）で胆管から生検し、悪性所見、明らかな転移所見はなし。
163	プレドニゾロン25mg/日投与開始。
167	ウルソデオキシコール酸300mg/日投与開始。
172	プレドニゾロン20mg/日に減量。
218	ステロイド治療後、胆管炎・胆嚢炎は軽快。

※【高齢者への投与】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。

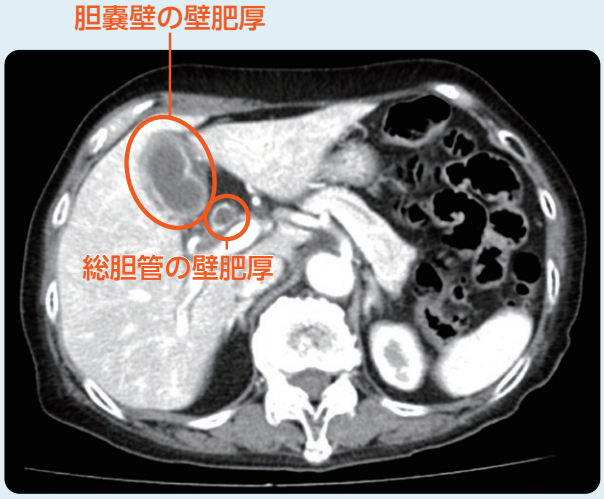
臨床検査値

検査項目名	Day 143	Day 155	Day 160	Day 162	Day 167	Day 171	Day 197	Day 204	Day 218
AST(IU/L)	21	241	448	139	145	34	85	52	24
ALT(IU/L)	16	156	472	302	285	139	76	60	28
Al-P(IU/L)	214	634	744	1,414	1,225	902	941	607	446
γ-GTP(IU/L)	18	218	583	570	775	568	381	299	191
T-Bil(mg/dL)	0.6	0.7	0.9	0.9	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6

画像所見

腹部CT

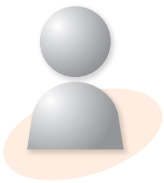
Day 155



CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験（CA184396試験）において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な血中ビリルビン増加（Grade 2）、CRP増加（Grade 2）、ALT増加（Grade 3）、AST増加（Grade 2）を発現した症例の経過をご紹介します[1]。

症例⑤

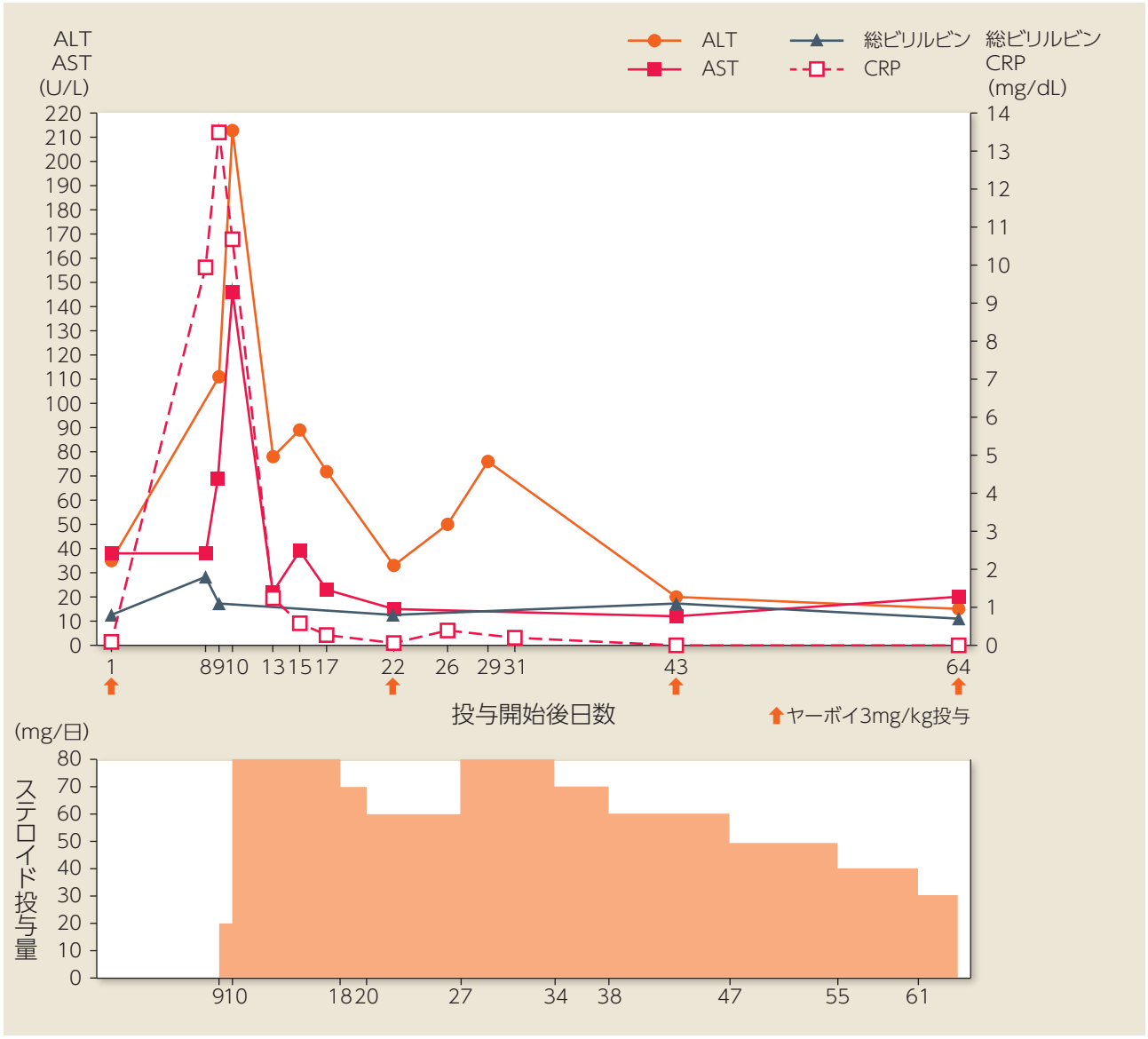


- 血中ビリルビン増加（Grade 2）、CRP増加（Grade 2）、ALT増加（Grade 3）、AST増加（Grade 2）
- 診断名：悪性黒色腫
- 全身状態（PS）/Stage：ECOG PS 0/Stage Ⅳ
- 20歳代、女性
- 用　量：3mg/kg

経　過

Day	
1	ヤーボイ3mg/kg 1回目投与。ベースライン時のLDHは831U/L（基準範囲：112～213U/L）。
7	軽度の発熱を認めた。
8	臨床検査にてAST（Grade 1）、総ビリルビン（Grade 2）、CRP増加（Grade 2）、LDH及び白血球数の増加を認めた。レボフロキサシンの経口投与を開始。ヤーボイに対する処置は実施されず、発熱は継続していた。
9	総ビリルビン及びLDHは改善したが、AST及びCRPが悪化（AST Grade 1、CRP増加 Grade 2と報告）。ALTも増加（Grade 2）。検査のため入院。全身のCTスキャンにより異常な所見は認められなかった。セフェピム塩酸塩の静脈内投与及びプレドニゾロン20mg経口投与。
10	AST増加がGrade 2、ALT増加がGrade 3に悪化。ヤーボイに対する処置は実施されなかった。セフェピム塩酸塩の静脈内投与は継続、メチルプレドニゾロン80mg/日の静脈内投与を開始。
13	AST増加が回復し、ALT増加がGrade 1に改善した。
15	重篤な有害事象としてAST増加（Grade 1）を再度報告、ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸の投与を開始。
17	AST増加が回復。
18	メチルプレドニゾロンの静脈内投与70mg/日に漸減。
20	メチルプレドニゾロンの静脈内投与60mg/日に漸減。
22	ALT増加が回復。ヤーボイ3mg/kg 2回目投与。
27	メチルプレドニゾロン静脈内投与20mg追加。
31	CRP増加が回復。
34	メチルプレドニゾロンを経口プレドニゾロン70mgの漸減に切り替え。
38	経口プレドニゾロン60mgに漸減。
43	ヤーボイ3mg/kg 3回目投与。
47	経口プレドニゾロン50mgに漸減。
55	経口プレドニゾロン40mgに漸減。
61	経口プレドニゾロン30mgに漸減。
64	ヤーボイ3mg/kg 4回目投与。
70	退院。

1）Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相（CA184396）試験成績（社内資料）承認時評価資料


ALT
AST
(U/L)
ALT
AST
総ビリルビン
CRP
総ビリルビン
CRP
(mg/dL)
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
1
8910
13151722
26
2931
43
64
投与開始後日数
ヤーボイ3mg/kg投与
(mg/日)
ステロイド投与量
80
70
60
50
40
30
20
10
0
910
1820
27
34
38
47
55
61

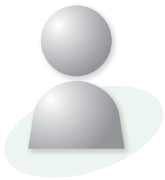
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験)において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない重篤な肝機能異常を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例①

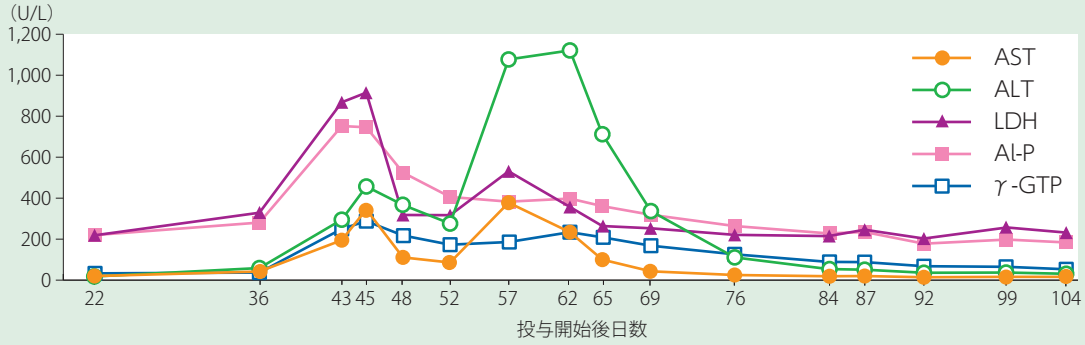
- 肝機能異常(Grade 4)
- 50歳代、男性
- 合併症：皮膚乾燥、流涙
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg



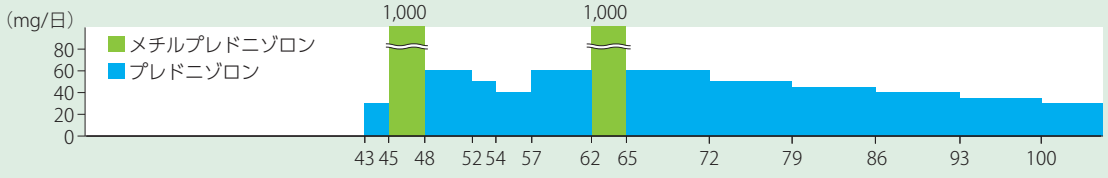
経　過

Day	
1	オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg 1回目投与(1回目)。
22	オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg 2回目投与(2回目、最終投与)。
36	AST、ALTが軽度増加。
43	肝機能障害を認め、オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kgの3回目投与を延期。プレドニゾロン30mg/日の経口投与。
45	肝機能障害の増悪を認め、入院下でステロイドパルス療法を実施(メチルプレドニゾロン1,000mg/日×3日間)。
48	肝機能障害の改善を確認し、経口プレドニゾロン60mg/日へ切り替え。
52	経口プレドニゾロン50mg/日に減量。
54	経口プレドニゾロン40mg/日に減量。
57	肝機能障害の増悪を認め、経口プレドニゾロン60mg/日へ増量。
62	肝機能障害の持続を認め、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000mg/日×3日間)を施行。
65	肝機能障害の改善を確認し、経口プレドニゾロン60mg/日に切り替え。
72	経口プレドニゾロン50mg/日に減量(その後、漸減)。
84	肝機能障害(Grade 2)と診断。
92	肝機能は正常範囲まで回復。
99	肝機能は正常範囲を維持。翌日、経口プレドニゾロン30mg/日へ減量。
104	退院。経口プレドニゾロン漸減中も再燃なし。

臨床検査値



治療



1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国内第Ⅱ相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

併用療法

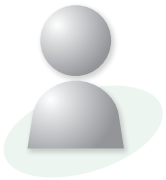
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験)において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない重篤な肝機能異常を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例②

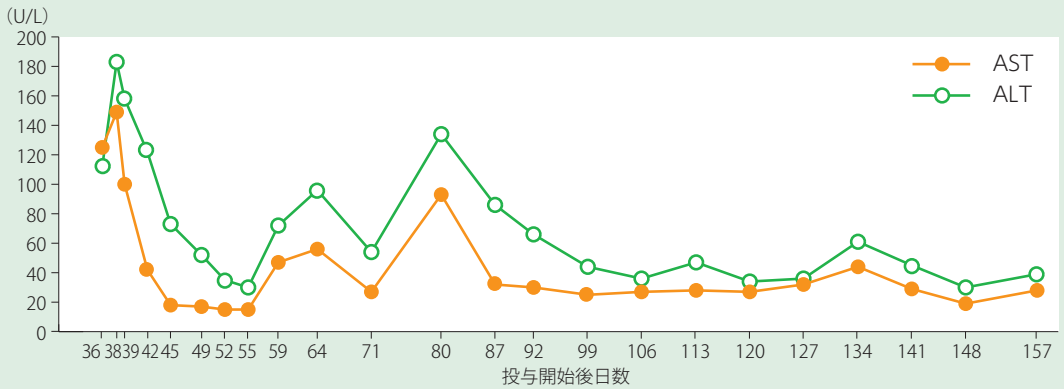
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(Grade 3)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(Grade 3)
- 診断名：悪性黒色腫
- 60歳代、男性
- 用　量：オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg
- 合併症：腰痛、乾燥性湿疹、腰部脊柱管狭窄症、花粉症



経　過

Day	
1	オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg投与開始(1回目)。
22	オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg投与(2回目、最終投与)。
36	AST:125U/L、ALT:112U/Lが高値を示し、プレドニゾロン0.5mg/kgにて治療開始。
38	AST:149U/L(Grade 3)、ALT:183U/L(Grade 3)の増悪を認め、入院にて加療。プレドニゾロン1mg/kgへ増量し、ミコフェノール酸モフェチル※1 2g/日を追加。
45	AST:18U/L、ALT:73U/Lの改善を確認し、翌日よりプレドニゾロン40mgに減量(その後、漸減)。
55	経過良好のため退院。翌日よりプレドニゾロン10mg、ミコフェノール酸モフェチル250mgに減量。
59	AST及びALTの増加を認め、ミコフェノール酸モフェチル1gに増量。
64	AST及びALTの増加を認め、プレドニゾロン20mgに増量。
71	AST:27U/L、ALT:54U/Lは正常範囲内となり、翌日よりプレドニゾロン10mgに減量。ミコフェノール酸モフェチルは継続。
80	AST、ALTがGrade 2に増悪。プレドニゾロン20mgに増量。
87	AST:32U/L、ALT:86U/Lの改善を確認し、翌日よりプレドニゾロン15mgに減量。
99	AST:25U/L、ALT:44U/L。翌日よりプレドニゾロン10mg、ミコフェノール酸モフェチル500mgに減量(その後、漸減)。
120	血液検査にて肝障害は認めず、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルを投与終了。
134	AST及びALTの増加を認め、プレドニゾロン10mg、ミコフェノール酸モフェチル500mgの投与再開。
148	肝機能の正常化を確認し、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルの投与終了。
157	AST及びALTの増加による肝障害は回復と判断。

臨床検査値



治療

投与開始後日数	1	36	38	46	50	53	56	59	64	72	80	88	92	100	107	113	120	121	134~148
ミコフェノール酸モフェチル(mg/日)			2,000	2,000	1,000	500	250	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	500	250	250	250	0	500
プレドニゾロン		0.5mg/kg	1mg/kg	40mg	30mg	20mg	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg	15mg	15mg	10mg	5mg	5mg	5mg	0mg	10mg

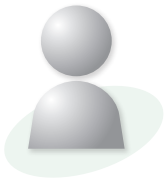
※1：ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】は、「・腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)　・次の臓器移植における拒絶反応の抑制;腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植　・ループス腎炎　・造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制　・全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」です。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国内第Ⅱ相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-16/CA209214試験)において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない重篤な肝機能異常を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例③

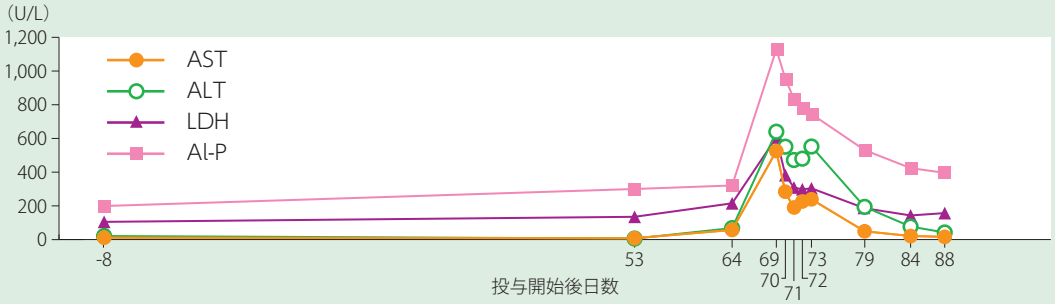


- 肝機能異常(Grade 3)
- 診断名：腎細胞癌
- 50歳代、男性
- 用　量：オプジーボ3mg/kg+ヤーボイ1mg/kg
- 合併症：骨転移、糖尿病、貧血、圧迫骨折、肝嚢胞

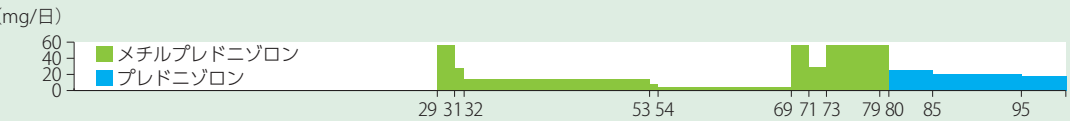
経　過

Day	
1	オプジーボ3mg/kg+ヤーボイ1mg/kg投与開始(1回目)。
15	好酸球増加(Grade 1)を認めた。
21	肺臓炎(Grade 2)、胸水貯留(Grade 2)を認め、オプジーボ3mg/kg+ヤーボイ1mg/kgの投与を延期。
29	無治療で肺臓炎、胸水貯留は回復。好酸球増加に対してメチルプレドニゾロン57mg/(約1mg/kg/日)の静脈内投与を開始。
31	メチルプレドニゾロンの静脈内投与28mg/日に減量。
32	オプジーボ3mg/kg+ヤーボイ1mg/kgを投与(2回目)。メチルプレドニゾロンの静脈内投与14mg/日に減量(その後、漸減)。
53	オプジーボ3mg/kg+ヤーボイ1mg/kgを投与(3回目、最終投与)。メチルプレドニゾロン経口投与8mg。
54	メチルプレドニゾロン経口投与4mg/日に減量。
64	肝機能異常(Grade 1)を認めた(ステロイド投与継続による血糖コントロール不良を認め、近医受診)。Day67 近医にてミチグリニドカルシウム水和物追加処方。
69	38度台の発熱・食欲低下、臨床検査にてAST増加(Grade 3)、ALT増加(Grade 3)、Al-P増加、γ-GTP増加を認め、肝機能障害のため入院。メチルプレドニゾロン57mg/日を静脈内投与。
71	臨床検査値の改善を確認し、消化器内科専門医にコンサルトし、メチルプレドニゾロン29mg/日に減量。
73	AST増加(Grade 3)、ALT増加(Grade 3)が持続し、メチルプレドニゾロン57mgに増量。
79	AST増加(Grade 1)、ALT増加(Grade 2)、Al-P増加、γ-GTP増加が改善。メチルプレドニゾロンの静脈内投与57mgの投与を終了。
80	経口プレドニゾロン25mg投与開始。
84	AST増加は回復、ALT増加(Grade 1)、Al-P増加、γ-GTP増加が改善。
85	経口プレドニゾロン20mgに減量。
88	AST、ALTが回復し、Al-P増加(Grade 1)、γ-GTP増加(Grade 1)が改善。
94	肝機能異常が回復。翌日から経口プレドニゾロン17.5mgに減量(その後、漸減)。
101	退院。

臨床検査値



治療



1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-16/CA209214)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

オプジーボ

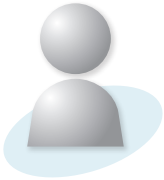
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験)において、オプジーボとの関連性が否定できない重篤な甲状腺機能低下症を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例⑲

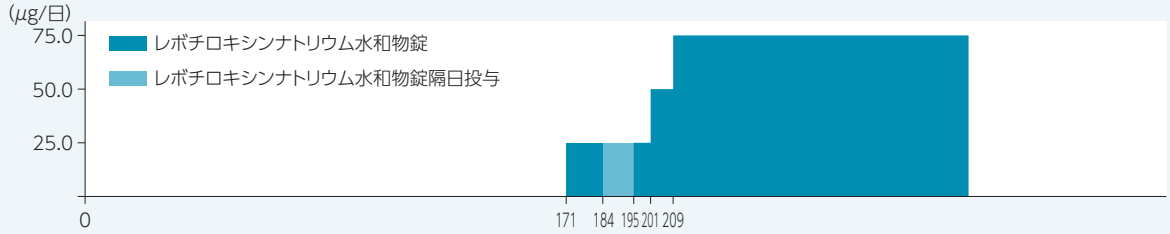
- 甲状腺機能低下症(Grade 2)
- 50歳代、女性(34.1kg)
- 合併症：なし
- 既往歴：子宮筋腫、左脳内出血、クモ膜下出血、高血圧
- 診断名：悪性黒色腫



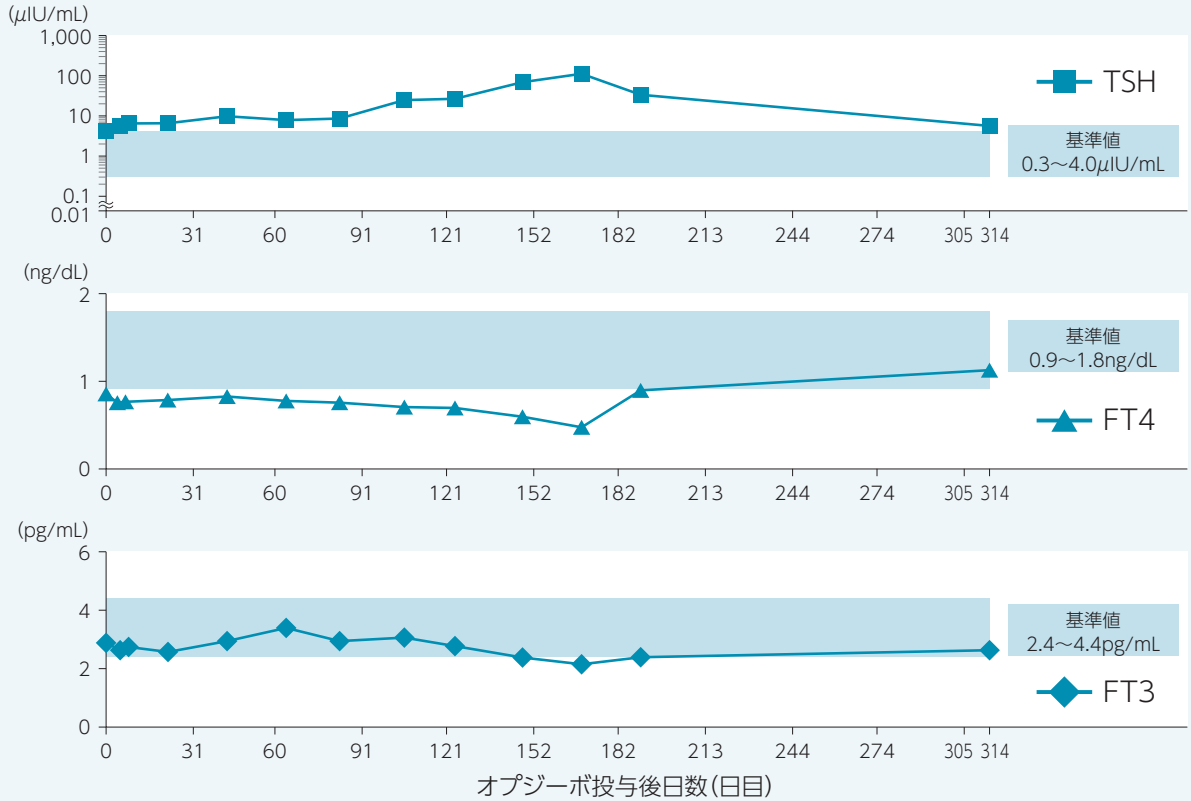
オプジーボ投与状況



治療



臨床検査値



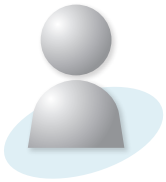
※Case Reportにおける既往歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。
※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。

1) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相(ONO-4538-02)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない下垂体炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑳



- ●下垂体炎
- ●60歳代、男性
- ●PS：1
- ●合併症：リンパ節転移、肺転移、皮膚転移、腹膜転移、貧血
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg

経　過

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型:腺癌、治療部位:左上葉、ステージⅣ、TNM分類:T4N3M1b、*ALK*融合遺伝子:陰性、*EGFR*遺伝子変異:陰性）に対し、オプジーボ3mg/kgを投与開始。 前治療施行時より倦怠感があり、オプジーボの投与を開始してからも倦怠感を訴えていた。
64	来院時、再度倦怠感を訴えたため、処置としてデキサメタゾンを投与。
88	オプジーボ3mg/kg投与（7回目、最終投与日）。 オプジーボ投与中止
102	オプジーボ8回目投与のため来院。38.5度の発熱、経口摂取不良、下痢、食思不振があり、診察時に低血圧、低血糖、低ナトリウム血症を認め、副腎不全を疑い精査。ACTH、コルチゾールが低下しており、オプジーボ投与は中止。 以前より継続投与していたデキサメタゾンをしばらく服用していなかった影響を含め、内分泌内科に精査を依頼。下垂体炎の疑いがあったため、処置としてヒドロコルチゾン15mgを開始。下垂体炎、血清CRP上昇の処置としてヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100mgを点滴投与。
不明	頭部MRIにて下垂体の軽度腫大、造影MRIにてやや不均一な造影効果を認めた。
116	内分泌内科にて、下垂体炎、下垂体炎による副腎不全と診断。
183	ステロイド投与で下垂体炎は回復したが、後遺症（ヒドロコルチゾン内服）が残った。

臨床検査値

検査項目名	Day 102	Day 113	Day 182
ACTH（pg/mL）	＜1.0	–	–
コルチゾール（μg/dL）	0.9	–	6
DHEA-S（μg/dL）	5	8	–

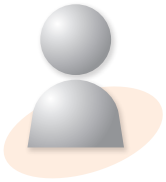
ヤーボイ

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤な下垂体機能低下症(Grade 3)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例⑥

●下垂体機能低下症(Grade 3)
●診断名：悪性黒色腫(肝臓、副腎、骨、リンパ節及び筋肉への転移あり)
●Stage：Stage Ⅳ、M1c　●60歳代、男性　●用　量：3mg/kg



経　過

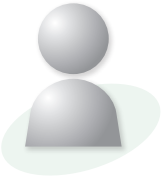
Day	
1	ヤーボイ3mg/kg 1回目投与。
22	ヤーボイ3mg/kg 2回目投与。
43	ヤーボイ3mg/kg 3回目投与。
45	頭痛(Grade 3)を認めた。
50	精密検査のため入院。頭部CTにて脳転移は認められなかった。臨床検査により下垂体機能低下症(Grade 3)を認め、コルチゾールは33nmol/L(基準範囲：180～620)、黄体形成ホルモンは0.9IU/L(基準範囲：1.5～8.3)、甲状腺刺激ホルモンは0.08mU/L(基準範囲：0.35～5.5)及び遊離T4は7.9pmol/L(基準範囲：11.5～22.7)であった。
52	脳脊髄液培養は陰性であった。
52～56	プレドニゾロン投与。
57	ヒドロコルチゾン投与開始。
62	チロキシン投与開始。ヤーボイ投与中止。眼の検査中に倒れ、重度の下痢(Grade 3)を認めた。
64	緊急入院。静脈内輸液投与。下痢の原因は*Clostridium difficile*によると確認され、ロペラミド塩酸塩及びメトロニダゾール投与。内分泌検査にてコルチゾールは50nmol/L(基準範囲：180～620)、テストステロンは0.4nmol/L未満(基準範囲：8.4～28.7)、甲状腺刺激ホルモンは0.09mU/L(基準範囲：0.35～5.50)及び遊離T4が8.8pmol/L(基準範囲：11.5～22.7)であった。胸部、腹部、骨盤のCTにより疾患進行を認めた。
73	投薬との因果関係が否定された下痢は回復。経口バンコマイシン塩酸塩の処方を受け退院。ホルモン補充療法を継続したが、状態は改善。黒色腫に対してそれ以降の治療は受けなかった。
365	疾患進行により死亡。死亡時に下垂体機能低下症は未回復であった。

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験)において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない重篤な下垂体炎、発熱、下痢を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例④



- 下垂体炎(Grade 3)、発熱(Grade 3)、下痢(Grade 3)
- 診断名：悪性黒色腫　●50歳代、男性　●既往歴：直腸癌
- 合併症：癜風　●用　量：[サイクル1、2]オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg
  [サイクル3以降]オプジーボ3mg/kg

経　過

Day	
1〜43	オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg投与開始(1回目)。 オプジーボ1mg/kg+ヤーボイ3mg/kg投与(3回目)。
45	前日より頭痛・倦怠感が出現し、頭痛に対してアセトアミノフェン錠300mgを頓服投与。
48	頭痛は増強。37.8度の発熱があり、ジクロフェナクナトリウム坐剤25mgを頓用投与。
49	MRI検査にて下垂体炎(Grade 3)の所見を認め、メチルプレドニゾロン静注60mg/日の治療開始。 ACTH：9.1pg/mL　コルチゾール：0.58μg/dL　CRP：3.56mg/dL
50	頭痛・倦怠感は軽減。 ACTH：2.5pg/mL
58	CRP値が正常範囲内となり、頭痛も消失(軽快)。 下垂体炎はGrade 2に改善し、ヒドロコルチゾン錠30mg/日へ切り替え。 Day57 ACTH：2.1pg/mL　CRP：0.10mg/dL
78	ACTH：≦2.0pg/mL　コルチゾール：0.75μg/dL
79	MRI検査にて下垂体の腫脹に軽減傾向を認めた。Day81 ヒドロコルチゾン錠20mg/日へ減量。
85〜113	下垂体炎はGrade 2であったが自覚症状を認めず、オプジーボ3mg/kg(1回目)を再開。 オプジーボ3mg/kg投与(3回目、最終投与)。 オプジーボ投与中止
117	前日より嘔吐及び15分おきの水様便(下痢:Grade 3)が出現し、救急外来を受診して入院加療を開始。高度の脱水症状に対して5%ソルビトール加乳酸リンゲル液500mL、ビタミンB_1・糖・電解質・アミノ酸液の輸液2,000mLを投与開始。メチルプレドニゾロン静注60mgを投与開始。38.9度の発熱に対してアセトアミノフェン静注液1,000mg/100mLを投与。
118	悪心・嘔吐・下痢は認めず、5%ソルビトール加乳酸リンゲル液の投与終了。感染性腸炎の可能性を考慮し、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注1gを投与開始(Day121投与終了)。
119	夜間に胃痛が出現しペンタゾシン注射液15mgを投与したが、胃痛が継続しファモチジン注射液40mgを投与開始。CT検査では腸管浮腫の所見はなかった。メチルプレドニゾロン静注60mgの投与を継続し、経過観察。夕食より7分粥食を開始。
120	胃痛の改善傾向を確認し、ファモチジン注射液20mg(Day123投与終了)、ビタミンB_1・糖・電解質・アミノ酸液1,000mL(Day121投与終了)へそれぞれ減量。ブドウ糖-電解質液500mgを投与開始(Day123投与終了)。
121	メチルプレドニゾロン静注50mgへ減量。
123	ファモチジン錠40mg/日及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤を投与開始(Day149投与終了)。昼食より全粥食へ変更。
126	発熱・下痢は認めず、メチルプレドニゾロン静注40mgへ減量。食事を通常食へ変更。
131	メチルプレドニゾロン静注投与終了し、経口プレドニゾロン30mg/日の投与開始。
135	症状の再燃は認めず、CRP値も正常範囲内であるため軽快と判断。経口プレドニゾロン20mg/日に減量し、退院。
145	数日前より隔日で発熱が出現し、Day144にアセトアミノフェン錠300mgを頓服するも最高体温40度まで発熱したため救急外来を受診。下垂体炎の再燃を疑い、メチルプレドニゾロン静注60mg/日、ブドウ糖-電解質輸液500mL、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注1g/日にて入院加療を開始。 CRP：7.44mg/dL
146	発熱は認めず、ブドウ糖-電解質輸液500mLを投与終了。
147	顔面・体幹にそう痒感を伴う紅斑出現。午後より悪寒が出現、40.2度の発熱。インフルエンザ抗原検査陰性。頭部MRI検査では下垂体の腫大は認められず。 CRP：2.30mg/dL
150	発熱・倦怠感は認めず、メチルプレドニゾロン静注50mg/日に減量(その後、漸減)。
151	CRP値の改善を確認し、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注1g/日の投与を終了。 CRP：1.13mg/dL
163	Day160より経口プレドニゾロン30mg/日へ変更後も症状の増悪は認められず、軽快と判断し、退院。

1) 小野薬品工業/Bristol-Myers Squibb:国内第Ⅱ相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

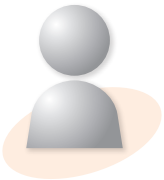
ヤーボイ

CASE REPORT

海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)において、ヤーボイとの関連性が否定できない重篤なギラン・バレー症候群(Grade 5)を発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例⑦

- ギラン・バレー症候群(Grade 5)による死亡(71日目以降)
- 診断名：悪性黒色腫(肝臓、肺、リンパ節及び軟部組織への転移あり)
- Stage：Stage Ⅳ、M1c　●60歳代、男性　●用　量：3mg/kg
- 合併症：肥満、右腕浮腫、糖尿病(8年前に診断され、メトホルミン、グリメピリド及びインスリングラルギンにより治療)



経　過

Day	
	時期は不明だが、家族の報告によると、試験を開始したころから軽度の神経学的症状がみられるようになり、椅子から立ち上がることが困難である、運転中にアクセルペダルから足が外れる、手に持った物が落ちる、家具を避けて歩くことができずにぶつかることが多くなるなどの症状がみられた。これらの症状が本試験での投与開始前からみられていたのか、開始後にみられるようになったのかは不明であった。
1	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 1回目投与。
22	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 2回目投与。
43	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 3回目投与。
64	ヤーボイ3mg/kg+gp100* 4回目投与。
77	CT検査にて既存の病変の増大を認めた。
89	手足の錯感覚を認めた。
92	運動障害を認めた。
94	過去一週間に、歩行困難、下肢脱力及び手足の錯感覚の増大(Romberg徴候陽性、病的反射あり)がみられたため入院。鑑別診断名として、脳転移、頸髄症、ギラン・バレー症候群及び腫瘍随伴症候群が挙げられた。臨床検査の結果は、赤血球沈降速度55mm/h(基準範囲：1～20)、CRP47.4mg/L(基準範囲：0.8～8.0)、ヘモグロビン7.9mmol/L(基準範囲：8.4～10.9)、血清グルコース15.9mmol/L(基準範囲：3.5～7.1)であった。血清からカンピロバクターは検出されなかった。ビタミンB及び甲状腺の検査値は正常であった。症状の発現前にウイルス感染や胃腸感染は認められていなかった。事象発現の2週間前に下肢の注射部位に化膿性のせつが認められたが、抗生剤を投与せずに治癒した。ヤーボイとgp100*以外の投与は受けておらず、自己免疫疾患の既往はなかった。
98	呼吸困難(Grade　1)が発現。筋電図検査にて遠位及び近位軸索の障害が認められ、ギラン・バレー症候群の診断と一致した。免疫グロブリン(30mg1日3回)の静脈内投与を開始。腰椎穿刺の結果、脳脊髄液に数個のリンパ系細胞がみられたほか、グルコースの増加及び蛋白の軽度増加が認められたが、腫瘍細胞は認められなかった。免疫グロブリン製剤の投与により一時的な改善が認められたが、その後、状態は悪化した。
102	呼吸困難がGrade　2に悪化。利尿目的でフロセミドが静脈内投与されたが、呼吸は改善しなかった。疾患進行のため、家族は補助換気を実施しないことを決定。ギラン・バレー症候群による呼吸不全のため死亡。剖検の結果、広範囲に転移した悪性黒色腫に随伴するギラン・バレー症候群の臨床像を呈して死亡。

*gp100：悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認

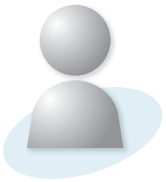
1) Bristol-Myers Squibb:海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない髄膜脳炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉑

- ●脳炎（髄膜脳炎）
- ●70歳代※、女性
- ●PS：1
- ●診断名：ホジキンリンパ腫
- ●用　量：3mg/kg
- ●合併症：なし



経　過

Day　既往歴:高血圧、高脂血症
約11ヵ月前　ABVD療法11サイクル施行

1	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（Ann Arbor分類:II期）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。
不明	オプジーボ24回投与後に腫瘍進行を認めた。
不明	ブレンツキシマブ ベドチンを20回投与したが無効であった。
806	オプジーボ3mg/kg再投与（25回目）。
820	オプジーボ3mg/kg投与（26回目、最終投与日）。 オプジーボ投与中止
821	午後に38度台の発熱、眼球後頚部痛、腰痛を認めた。
822	午前に外来を受診し入院。髄膜脳炎を認めた。処置としてアセトアミノフェンを投与。ウイルス性及び細菌性髄膜炎を考慮し、注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴（50mg/回 1日2回）、アシクロビル（50mg/回 1日3回）、メロペネム水和物（1,000mg/回 1日3回）、バンコマイシン塩酸塩（750mg/回 1日2回）を投与開始。夕方に失語、失見当識、眼球左右追視困難、口すぼめ呼吸を認めた。オプジーボ投与は中止。 【体温】39.4度 【頭部CT・MRI検査】異常なし 【髄液HSV、VZV-DNA】陰性 【髄液中一般細菌】陰性 【髄液検査】髄液外観:淡黄色/微塵（+）、蛋白定量:129.1mg/dL、糖定量:60mg/dL、白血球:89/μL（好中球:46/μL、リンパ球:43/μL）
823	発熱に伴う言語障害があるが会話可能、意識清明。
829	メロペネム水和物、バンコマイシン塩酸塩の投与は終了。髄膜脳炎の処置として、プレドニゾロン50mgの内服投与を開始。髄液細胞数は減少傾向。
842	【髄液検査】髄液外観:無色/透明、蛋白定量:52.8mg/dL、糖定量:74mg/dL、白血球:35/μL
843	髄膜脳炎は消退し、回復。

併用薬　酸化マグネシウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ランソプラゾール、バルサルタン、プラバスタチンナトリウム、テプレノン

※【高齢者への投与】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。

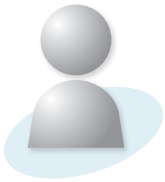
オプジーボ

オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない視神経脊髄炎スペクトラム障害を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉒



- ●視神経脊髄炎スペクトラム障害
- ●70歳代※、男性
- ●PS：1
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg
- ●既往歴：虫垂炎、大腸ポリープ
- ●合併症：糖尿病、高血圧、前立腺肥大症、脂質代謝異常症、高尿酸血症、リンパ節転移、慢性閉塞性肺疾患

経　過

Day	
約3ヵ月前	カルボプラチン併用療法2サイクル施行
1	オプジーボ3mg/kg投与開始。Infusion reaction（38℃発熱）を認めた（処置:解熱剤、転帰:Day8回復）。PDとなり投与終了。
	オプジーボ投与中止
21	3次療法としてシスプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ併用療法を開始したが、便秘のため1コースで中止。
59	突然両下肢の脱力を自覚。立位を保持することができなくなり、歩行不能。ほぼ同時に、排便、排尿も困難。尿意ははっきりしない。
60	両側下腿が動かないことを主訴に救急搬送。両下肢の急性の弛緩性麻痺、Th10レベル以下の全感覚鈍麻、膀胱直腸障害（尿閉）を認めた。検査の結果、即日入院。 【神経所見】頚部では関節可動域制限はないが、前屈で疼痛を認めた。Kernig徴候なし、脳神経所見は全て異常なし。筋萎縮なし。不随意運動なし。上肢Barre徴候なし、下肢Barre徴候は検査不能。 徒手筋力検査:僧帽筋（5、5）、三角筋（5、5）、上腕二頭筋（5、5）、上腕三頭筋（5、5）、腸腰筋（1、1）、大腿四頭筋（1、1）、大腿屈筋（1、1）、前脛骨筋（1、1）、腓腹筋（1、1）。 反射:腱反射は上腕二頭筋反射（+/+）、上腕三頭筋反射（+/+）、膝蓋腱反射（−/−）、アキレス腱反射（−/−）。異常反射はなくBabinski反射（開扇/開扇）、Chaddock反射（−/−）。 【神経学的考察】筋萎縮が乏しいことから、筋原性より神経原性が疑われた。第10胸髄前後のレベルで、前索・側索ともに障害を受けている可能性が高く、鑑別疾患としては脊髄転移・骨転移による脊髄圧迫や脊髄梗塞などによる血管性疾患が疑われた。 【血液検査所見】血算・肝機能・電解質・血糖に異常なし、CRP: 5.89mg/dLと上昇。 【MRI検査所見】全脊椎MRI検査で脊髄圧迫性病変・血腫・膿瘍・AVM（脳動静脈奇形）は認めず、脊髄梗塞の画像とも非典型的だった。脊髄内に信号変化が認められ、T2WIにてC5/6からL1/2椎体レベルまでの連続する高信号域を認めた。広範囲な脊髄内浮腫性ないし炎症性変化を認めた。頭部MRI検査では特記すべき所見なし。 ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日）を開始（3日間）。
63	メチルプレドニゾロン60mg/日、静注用人免疫グロブリン5.0g/日（3日間）を開始。バンコマイシン、ホスフルコナゾール、メロペネムを併用。オプジーボ投与開始直前は陰性であった抗AQP4抗体がELISA/CBAで陽転化していることが判明したため、オプジーボによる視神経脊髄炎の診断。診断基準はすべては満たさないものの、視神経脊髄炎関連疾患の抗AQP4抗体陽性での診断基準は満たすため、確定診断。 ステロイドパルス療法後のMRI検査で頭側領域には改善が見られたが、尾部領域には遺残病変を認めた。脳脊髄液検査では治療後の改善は見られたものの、両下肢麻痺、感覚消失の症状改善はごく限られたものであり、ステロイド反応性は乏しかった。
84	血漿交換（免疫吸着療法）を開始（7コース）。その後、両下肢麻痺状態および感覚消失は徐々に改善傾向。
127	視神経症状はなし。臨床症状の改善には乏しく、プレドニゾロン10mg/日の内服継続で、リハビリテーション目的で患者は長期療養型病院へ転院。

併用薬

シスプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ、イプラグリフロジンL-プロリン、アムロジピンベシル酸塩、アロプリノール、酸化マグネシウム、ベザフィブラート、プランルカスト水和物、L-カルボシステイン、レバミピド、ブロムヘキシン塩酸塩、ナフトピジル、インダカテロールマレイン酸塩・グリコピロニウム臭化物、葉酸、アンブロキソール塩酸塩、ラメルテオン

※【高齢者への投与】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。

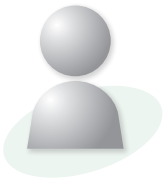
併用療法

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない髄膜炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑤

- ●無菌性髄膜炎
- ●60歳代、女性
- ●PS：2
- ●診断名：進行再発非小細胞肺癌
- ●用　量：オプジーボ360mg+ヤーボイ1mg/kg
- ●合併症：リンパ節転移、便秘、不眠症、アルコール摂取、元タバコ使用者



経　過

Day	
	既往歴:甲状腺機能亢進症、卵巣嚢腫、大腸ポリープ、急性肝炎
1	PS2の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(組織型:腺癌、TNM分類:T2bN3M1c、ステージⅣB、Oncomine Dx:KRAS Q61H、PD-L1(22C3):70%)に対する併用療法として、オプジーボ360mg、ヤーボイ47.9mg、カルボプラチン515.7mg及びペメトレキセドナトリウム水和物724mgを投与開始。ヤーボイ投与中止
27	オプジーボ2回目投与。カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム水和物は投与を完遂。オプジーボ投与中止
31	嘔気を認めた。
32	処置として乳酸リンゲル液(ソルビトール加)500mL/日の投与を開始。
34	嘔気は回復。
47	39度の発熱、頭痛を認めた。
49	発熱、頭痛で入院。 【腰椎穿刺】細胞数:29個/μL 【細菌培養、HSV-PCR】陰性 【細胞診】癌細胞陰性 無菌性髄膜炎と診断し、プレドニゾロン錠50mgを開始。オプジーボ及びヤーボイは中止。
不明	頭痛はすぐに消失。
161	プレドニゾロン錠5mgの投与にて髄膜炎症状なし。無菌性髄膜炎は軽快。

併用薬

カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、レチノール・カルシフェロール配合剤、酸化マグネシウム、モルヒネ硫酸塩水和物、レンボレキサント、ドンペリドン

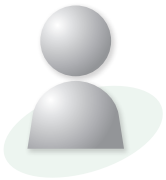
併用療法

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボもしくはヤーボイとの関連性が否定できない脊髄炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑥

- 免疫性脊髄炎
- 60歳代、男性
- PS：1
- 診断名：再発非小細胞肺癌
- 用　量：オプジーボ360mg+ヤーボイ1mg/kg
- 合併症：リンパ節転移、悪性胸水、高尿酸血症



経　過

Day　喫煙歴あり

Day	
1	PS1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(肺腺癌、ステージⅣ、PD-L1:1%未満)に対する併用療法として、オプジーボ360mg、ヤーボイ60mg、シスプラチン128mg及びペメトレキセドナトリウム水和物850mgを投与開始。ヤーボイ投与中止
28	オプジーボ、シスプラチン及びペメトレキセドナトリウム水和物を投与。オプジーボ投与中止
42	排尿困難が出現。
46	尿失禁と右下肢の運動麻痺が出現。
47	右下肢の運動麻痺と膀胱機能障害を訴え緊急入院。
48	両側上下肢の運動麻痺と感覚麻痺が出現。造影MRIで頚椎～胸椎レベルで脊髄炎指摘。中枢神経系への転移や脳炎は認められなかった。免疫性脊髄炎と診断。オプジーボ及びヤーボイは中止。 【MRI検査】頚髄と上位胸髄(C 3/4～7、Th 1、3)における高信号
49	髄液検査では、細胞数の上昇が示されたが、悪性細胞ではなかった。 【髄液検査】アルブミン：31.1mg/dL、細胞数：13/μL、クロール：120mmol/L、ブドウ糖：59mg/dL、蛋白：57mg/dL、赤血球数:0/μL、単核球:13/μL、多形核球:0/μL、オリゴクローナルバンド(－) 【その他の臨床検査】抗AQP4抗体(－)、sIL-2受容体:1277.2U/mL、単純ヘルペス検査(－)
50	ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g/日の投与を開始。
53	プレドニゾロン60mg/日の投与を開始。上下肢麻痺は悪化。
57	ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g/日の投与を開始。
60	プレドニゾロン60mg/日の投与を開始。上下肢麻痺の改善傾向を認めた。
71	MRI検査にて、免疫性脊髄炎の改善傾向を認めた。
74	プレドニゾロン50mg/日に減量。その後、プレドニゾロンは漸減。
102	患者は退院。
不明	CT検査にてリンパ節転移・癌性胸膜炎の進行を認め、プレドニゾロン5mg/日併用下でソトラシブ960mg/日を開始。
234	免疫性脊髄炎は回復したが後遺症あり(排尿障害)。プレドニゾロンの投与を終了。

併用薬

シスプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、ソトラシブ

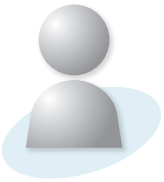
CASE REPORT

注）国内未承認の効能又は効果、用法及び用量

海外第I相試験（CA209003試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない重篤なInfusion reactionを発現した症例の経過をご紹介します[1)]。

症例㉓

●過敏症（Grade 3）　●診断名：結腸直腸癌 注）
●50歳代、男性（67.5kg）　●用　量：10mg/kg 注）

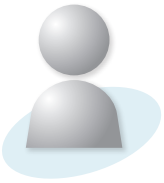


経　過

Day	
1	オプジーボ10mg/kg初回投与18分後、息切れ、咳嗽及び顔面潮紅を訴え、両眼赤く痒みあり。過敏症（Grade 3）と診断。頭痛（Grade 1）を認めた。オプジーボ投与中止 生理食塩液、ジフェンヒドラミン50mg、ヒドロコルチゾン100mg、ファモチジン20mg及びアセトアミノフェン650mg/日を投与。SpO_2 87% アルブテロール（サルブタモール）ネブライザー25mg/3mL吸入、100%酸素マスク装着。バイタルサイン安定。SpO_2 99% 聴診にて喘鳴認めず。2時間後、過敏症改善し、酸素供給中止。過敏症回復。
7	頭痛消失。

症例㉔

●過敏症（Grade 3）　●診断名：非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
●80歳代※、女性（69.2kg）　●用　量：10mg/kg 注）



経　過

Day	
1	オプジーボ10mg/kg投与開始。
456	オプジーボ10mg/kg投与（33回目）後、発疹（Grade 1）が脚及び前腕に発現。局所的にヒドロコルチゾン（クリーム）塗布。
554	オプジーボ10mg/kg投与（40回目）。
561	そう痒症（Grade 1）を認めた。
568	オプジーボ10mg/kg投与（41回目、最終投与日）30分後、寒気を訴え、悪寒発現。嚥下に影響を及ぼす舌腫脹を認めた。過敏症（Grade 3）と診断。ヒドロキシジン、ヒドロコルチゾン（静注）、ジフェンヒドラミン（静注）及びメピリジン（静注）投与。症状回復及びバイタルサイン正常。過敏症回復。発疹及びそう痒症は継続。 オプジーボ投与中止

※【高齢者への投与】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。

1）小野薬品工業:海外第I相（CA209003）試験成績（社内資料）承認時評価資料

オプジーボ

オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

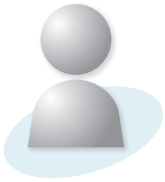
CASE REPORT

注）国内未承認の用法及び用量

海外第I相試験（CA209003試験）において、オプジーボとの関連性が否定できない非重篤なInfusion reactionを発現し、オプジーボの投与中止に至った症例をご紹介します[1)]。

症例㉕

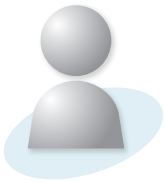
●60歳代、男性　●診断名：非小細胞肺癌
●用　量：1mg/kg 注）



有害事象名（程度）	発現時期	有害事象発現後のオプジーボの投与状況	その他の症状	処置
注入に伴う反応（Grade 2）	初回投与当日	中断	–	ジフェンヒドラミン、ラニチジン塩酸塩
注入に伴う反応（Grade 2）	2回目投与当日	中止	口内乾燥、悪心	ヒドロコルチゾン、グラニセトロン塩酸塩

症例㉖

●60歳代、男性　●診断名：非小細胞肺癌
●用　量：10mg/kg 注）



有害事象名（程度）	発現時期	有害事象発現後のオプジーボの投与状況	その他の症状	処置
注入に伴う反応（Grade 2）	初回投与当日	–	胸部絞扼感、咳嗽、顔面紅潮、低血圧、呼吸困難、喘鳴	グアイフェネシン
注入に伴う反応（Grade 1）	2回目投与当日	–	鼻閉、鼻漏、胸部絞扼感	[予防投与あり] アルブテロール（サルブタモール）、ナプロキセン
注入に伴う反応（Grade 2）	3回目投与当日	中断	流涙、顔面紅潮、疲労、くしゃみ	[予防投与あり] ヒドロコルチゾン
注入に伴う反応（Grade 2）	6回目投与当日	中止	–	[予防投与あり]

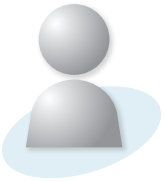
1）小野薬品工業:海外第I相（CA209003）試験成績（社内資料）承認時評価資料

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない血球貪食症候群を発現した症例の経過をご紹介します[1]。

症例㉗

- ●血球貪食症候群
- ●60歳代、女性
- ●PS：1
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg
- ●合併症：リンパ節転移、肺転移



経　過

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型:扁平上皮癌、治療部位:左上葉、ステージⅣ、TNM分類:T3N3M1b（転移部位名:左下部気管傍リンパ節、PUL）、*ALK*融合遺伝子:陰性、*EGFR*遺伝子変異:陰性）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。
15	オプジーボ投与（2回目、最終投与日）。投与後、胸部CT検査により腫瘍が明らかに増大し、急激な進行を認めた。 オプジーボ投与中止
22	39度の発熱、倦怠感、食欲低下、血圧低下を認めた。PS:3
25	重度の全身倦怠感と39度の発熱のため入院。最高体温は40度であった。入院後もスパイク状の熱の経過をたどり、感染症が疑われ、処置として抗生剤と解熱剤（ナプロキセン）を投与。腫瘍進行に伴う反応と判断。PSは悪化し、腫瘍の進行に伴う影響を考えた。一般細菌（血液培養）は陰性（血培2セット施行）。
28	入院3日後、血液検査の結果、白血球、ヘモグロビン、血小板は入院時より減少しており、汎血球減少と診断。フェリチンの上昇を認めた。再度胸写を撮影したところ、腫瘍は縮小。汎血球減少症の精査目的で血液内科へ骨髄穿刺を依頼。 【総合所見】低形成骨髄、各成熟段階の細胞を認め、Blastや異型細胞の増多は認めない。血球貪食像を認める。 【診断】低形成骨髄、血球貪食症候群。 全身に紅色の発疹と、口腔内にもびらん様粘膜炎症状（粘膜疹とびらん）が出現し、薬疹と診断。オプジーボ投与は中止。 早急にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン500mg/日）、タゾバクタム・ピペラシリン4.5g×3回/日の投与開始。胸部CTの画像を確認したところ、両肺背側を中心に全肺葉にびまん性のすりガラス陰影が出現し、間質性肺炎も合併。オプジーボ関連肺臓炎が示唆された。抗核抗体検査は陰性。
29	AST/ALT上昇を認めた。急性間質性肺炎の処置として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日に増量。
不明	ステロイドパルス療法により、全身症状、皮疹及び臨床検査結果は24時間以内に改善し、数日にわたって持続。
30	タゾバクタム・ピペラシリン4.5g×3回/日の投与終了。
40	投与31日目よりメチルプレドニゾロンを漸減し、投与40日目に投与終了。
不明	CTを実施したところ、急激に増大傾向にあった原発巣は、有害事象の発現と同日よりかなり縮小し始めていた。 自覚症状、汎血球減少、画像所見は改善し、発疹の消失及び口腔内びらんが軽減。
41	プレドニゾロン40mg/日の投与開始。
46	AST/ALT上昇は回復し、52日目より、プレドニゾロン20mg/日に漸減。
58	プレドニゾロン20mg/日の投与終了。
不明	骨髄以外の組織における血球貪食像は認められなかった。
105	血球貪食症候群は回復。胸部X線で異常所見あり、肺野容積の減少はなかったが、腫瘤影が見られた。左肺尖部腫瘤は増大。乾性咳嗽が認められた。
106	急性間質性肺炎、薬疹は回復。
152	非小細胞肺癌の悪化により患者は死亡。

併用薬　コデインリン酸塩水和物、ブロチゾラム、プレガバリン、センノシド

臨床検査値

検査項目名	投与6日前	投与前日	Day 25	Day 28	Day 29	Day 105
PLT（万/μL）	37.2	33.9	19.0	8.3	8.8	28.6
Hb（g/dL）	11.5	−	10.4	9.6	10.8	11.2
WBC（万/μL）	0.617	−	0.420	0.141	0.143	0.997
フェリチン（ng/mL）	−	−	−	6,912.7	3,002.7	113.1

1）Takeshita M. et al.: Ann Oncol., 28: 186-189, 2017.

オプジーボ

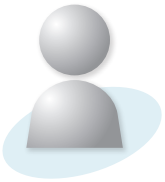
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない肺結核を発現した症例の経過をご紹介します[1]。

症例㉘

- ●肺結核
- ●70歳代※、男性
- ●PS：1-2
- ●合併症：リンパ節転移（N2）、左副腎転移、肺気腫、鼠径ヘルニア
- ●診断名：非小細胞肺癌
- ●用　量：3mg/kg



経　過

Day	
1	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型:腺癌、治療部位:右上葉、ステージⅣ、TNM分類:T3bN2M1b（転移臓器名:左副腎）、*EGFR*遺伝子変異:陰性）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。 結核の既往歴なし。
197	オプジーボ15回目投与。
198	湿性咳嗽、発熱、膿性痰が出現し、結核の疑いで来院。喀痰のチール・ネルゼン染色:（+）、PCR検査:（+）を認め、肺結核と診断。治療のため入院。入院時の喀痰培養検査で結核菌を蛍光法で検出し、細菌学的にも診断は確定（判定週:4週）。 オプジーボは休薬。
204	イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミドの4剤併用療法を実施。抗結核剤投与時、低アルブミン血症、貧血、リンパ球減少症を呈していた。
214	腋窩温で38度以上の発熱。基礎脈拍数:98に対し、脈拍数:114と頻脈を呈していた。右肺中央及び下部に新たな陰影を認めた。リンパ球数増加はみられなかった。陰影は細菌性肺炎と診断され、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムを処方。
不明	発熱の改善がみられず、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの投与中止。
218	発熱の改善がみられず、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、ピラジナミドの投与中止。
220	発熱の改善がみられず、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、リファンピシンの投与中止、抗結核菌治療としてモキシフロキサシン塩酸塩の投与追加。
不明	発熱は持続し、肺陰影は増大。
226	プレドニゾロン30mg/日の投与開始。発熱は速やかに改善。モキシフロキサシン塩酸塩の投与中止、リファンピシンの投与開始。
231	喀痰塗抹標本染色:（−）、喀痰培養検査:（−）。
244	KL-6:411U/mL。 以上の臨床経過に基づき、発熱と陰影はParadoxical Response（PR）を示唆するものと判断。
不明	結核菌治療休薬インターバル中に、結核菌に対する薬剤感受性試験が実施され、レボフロキサシン水和物以外の全ての薬剤に感受性を有することが判明。4剤併用療法を2ヵ月間再開。
不明	抗結核菌治療開始から3ヵ月後、結核菌の喀痰培養検査:（−）。右肺中央及び下部の肺陰影は消退。プレドニゾロン5mg/日の投与終了。
314	臓器機能良好でPS:1であったこと、過去にオプジーボの奏効を認めていたこと、患者がオプジーボ再投与を切望したことから、キャンサーボードの承認を得て、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、オプジーボ3mg/kg投与を再開（16回目）。
不明	長期間結核菌治療計画としてイソニアジドとリファンピシンの2剤併用療法を7ヵ月間実施。
不明	抗結核菌治療導入から1年後、抗結核菌治療は中止。
643	陰影は改善。
715	オプジーボ46回目投与。結核菌感染の再発なし。非小細胞肺癌は部分奏効（PR）を維持。

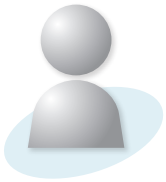
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

1) Takata S. et al.: J. Infect. Chemother., 25: 54-58, 2019.

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない結核を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉙



- 結核
- 50歳代、男性
- PS：1
- 診断名：古典的ホジキンリンパ腫
- 用　量：3mg/kg
- 合併症：結核性リンパ節炎（頸部）、肺気腫、陳旧性肺結核

経　過

Day	
1	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（Ann Arbor分類:Ⅲ期）、オプジーボ3mg/kg投与開始。
86	オプジーボ5回目投与。
89	38度の発熱、肝胆道系酵素の上昇を認めた。胆嚢炎を疑い、腹部CTを施行。診断の結果、胆嚢炎や胆管炎を疑う所見は指摘できなかった。
93	抗酸菌検査を実施。大腰筋膿瘍を穿刺し、塗抹標本で抗酸菌を認め、結核性大腰筋膿瘍と診断。チール・ネルゼン染色:（+）G1、培養検査:（−）（判定週:8週）。オプジーボは休薬。
95	抗酸菌検査を実施。チール・ネルゼン染色:（−）、PCR検査:（−）、培養検査:（−）（判定週:8週）。
96	イソニアジド300mg/日、リファンピシン600mg/日、ピラジナミド1.5g/日、エタンブトール塩酸塩1,000mg/日の投与開始。
101	胸部CTを施行し、陳旧性肺結核と診断。増悪した結核病巣はみられなかった。
不明	徐々に解熱し、回復。
176	オプジーボ3mg/kg投与を再開（6回目）。
205	オプジーボ3mg/kg投与（8回目、最終投与日）。
207	結核性大腰筋膿瘍は軽快。
255	ピラジナミド1.5g/日、エタンブトール塩酸塩1,000mg/日の投与終了。
264	イソニアジド300mg/日、リファンピシン600mg/日の投与終了。肺結核の再燃はなかった。

オプジーボ

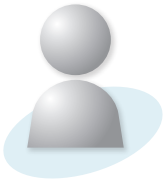
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない膵炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉚

- ●膵炎
- ●70歳代※、男性
- ●PS：0
- ●合併症：縦隔リンパ節転移、多発肺転移、高血圧
- ●診断名：腎細胞癌
- ●用　量：3mg/kg



経　過

Day	
1	オプジーボ3mg/kg投与開始。
106	オプジーボ投与(8回目、最終投与)。 オプジーボ投与中止
112	自己免疫性唾液腺炎を認めた。口渇があり、人工唾液(リン酸二カリウム・無機塩類配合剤)にて処置。
117	自覚症状として心窩部痛、口渇感あり。血液検査で高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症を認める。
119	血糖値は正常、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体は陰性、IgG4 13.9mg/dL。
120	精査加療目的で入院。
121	【画像検査】造影CTにて明らかな急性膵炎の所見を認めない。MRCP(磁気共鳴胆道膵管造影)より自己免疫性膵炎を否定できない。
125	【画像検査】腹部MRIにて膵頭部腫大及び同部位の主膵管に狭窄像を認める。ERCP(内視鏡的逆行性胆道膵管造影)にて膵頭部腫大及び同部位の主膵管に狭窄像を認め、非腫瘍性疾患、自己免疫性膵炎が疑われる。 【病理学的検査】膵液細胞診にて明らかな異形細胞を認めない。
126	【画像検査】EUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診)にて自己免疫性膵炎を疑う。 【病理学的検査】膵臓組織検査にて炎症像を呈する。EUS-FNAにて悪性、炎症性変化を示唆する所見を認めず、IgG、IgG4陽性形質細胞をごく少数認める。Ki-67がびまん性に陽性を示す像は明らかでなく、p53の過剰発現を示す細胞も目立たず、膵管腺癌を疑う像を認めない。CD3陽性T細胞浸潤を少数認める。
131	唾液腺シンチグラフィにて唾液腺への集積低下及び酸分泌刺激に対する反応低下を認める。
134	アミラーゼの改善を認めず、自己免疫性膵炎及び唾液腺炎の併発と診断し、水溶性プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(1mg/kg/日)の投与を開始。
135	自覚症状は速やかに改善し、膵酵素も著明に低下。
139	水溶性プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを35mg/日に減量。
142	水溶性プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを45mg/日に増量。
149	自己免疫性膵炎は回復。
155	水溶性プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを35mg/日に減量(以降、漸減)。
185	【画像検査】腹部MRIにて膵腫大の縮小及び実質拡散強調像高信号域の縮小を認め、膵管狭窄は改善。

臨床検査値

検査項目名	Day 117	Day 119	Day 134	Day 138	Day 145
アミラーゼ(IU/L)	656	772	518	135	131
膵型アミラーゼ(IU/L)	469	586	454	107	101
リパーゼ(IU/L)	1,099	1,580	1,447	175	133
WBC($10^3/\mu L$)	8.18	9.68	9.02	9.61	11.68
CRP(mg/dL)	5.488	3.763	4.553	0.583	0.218

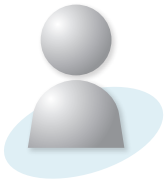
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない胃炎を発現した症例の経過をご紹介します[1]。

症例㉛

- ●胃炎
- ●50歳代、男性
- ●PS：2
- ●診断名：悪性胸膜中皮腫
- ●用　量：240mg
- ●合併症：リンパ節転移



経　過

Day	喫煙歴あり
1	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫（組織型:malignant mesothelioma（sarcomatoid）、ステージⅢB、TNM分類:T2N2M0）に対し、オプジーボ240mg投与開始。
161	オプジーボ240mg投与（7回目、最終投与日）。 オプジーボ投与中止
165	胸のつかえ、食事量低下あり。胃十二指腸炎を認めた。
175	悪心、嘔吐、食思不振、摂食障害を認め、ランソプラゾール15mgの投与開始。
	【上部消化管内視鏡検査】高度の胃十二指腸炎、胃全体・十二指腸球部粘膜の発赤・浮腫を認めた。
182	症状は改善せず、水分も十分に摂れない状態となったため、入院。右上腹部に軽度の圧痛あり。
	【単純CT検査】胃壁が全体的に肥厚していた。
	【上部消化管内視鏡検査】胃粘膜全体と十二指腸球部に発赤、腫脹、白色粘液の付着を認めた。
183	ナプロキセン内服中止、絶食補液、オメプラゾール20mgにて加療したが、症状の改善は得られなかった。
189	悪心は一旦改善したが、食事摂取再開後も頻回に嘔吐を認めた。
	【胃粘膜生検】上皮、腺腔内にも多彩な炎症細胞の浸潤を認めた。急性胃粘膜病変でみられる好中球優位の上皮内浸潤ではなく、免疫染色にてCD8陽性T細胞の腺上皮内浸潤、びらんを認めた。腫瘍やウイルス封入体の形成は認めなかった。
196	プレドニゾロン40mgの静脈内投与開始。
202	少量より食事を開始し、徐々に食上げ可能となった。
不明	食事摂取量の改善を認めたため、プレドニゾロンを漸減。
217	胃十二指腸炎は軽快。
	【上部消化管内視鏡検査】浮腫は軽度残るも、びまん性に認められた胃と十二指腸の粘膜発赤、浮腫は改善した。白色粘液も減少した。
	【胃粘膜生検】炎症細胞の浸潤は改善した。

併用薬

ナプロキセン

1）酒井美帆ほか: Progress of Digestive Endoscopy, 98: 91-92, 2021.

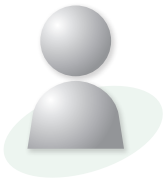
併用療法

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボと化学療法の併用との関連性が否定できない食道炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例⑦

- 免疫性食道炎
- 50歳代、男性
- PS：1
- 診断名：胃癌
- 用　量：不明
- 合併症：骨転移



経　過

Day	
	既往歴：胃全摘、PS:1 約13年前　進行胃癌に対し腹腔鏡下胃全摘術を施行。
1	胃癌(HER2陰性)に対し、1st lineでオプジーボ(投与量不明)+オキサリプラチン+テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(SOX療法)を投与開始。
不明	(投与3ヵ月目頃)オプジーボ+SOX療法を5回投与後、嚥下時に前胸部痛を認めた。
100	上部消化管内視鏡検査(初回検査)により逆流性食道炎と診断。上部消化管内視鏡
不明	逆流性食道炎の処置として、カモスタットメシル酸塩(投与量不明)及び消化管粘膜保護剤を投与開始。
112	自覚症状が増悪し経口摂取困難状態となったため緊急入院。再度上部消化管内視鏡検査を施行し、胸部下部食道を中心とした食道炎の所見の増悪を認めた。内視鏡所見と治療経過より免疫性食道炎と診断し、プレドニゾロンを投与開始。 上部消化管内視鏡
不明	徐々に自覚症状の改善を認めた。
123	上部消化管内視鏡検査にて炎症所見の改善を認めた。
不明	経口摂取可能となり、退院。
135	経過観察目的で上部消化管内視鏡検査を施行。炎症所見は自覚症状のみならず、内視鏡所見にて著明に改善。免疫性食道炎はステロイドで回復。上部消化管内視鏡

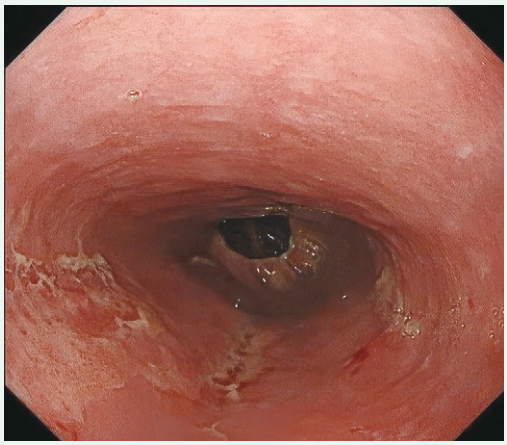
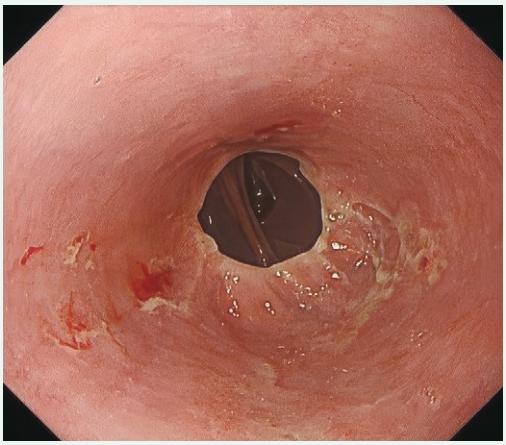
併用薬

オキサリプラチン、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

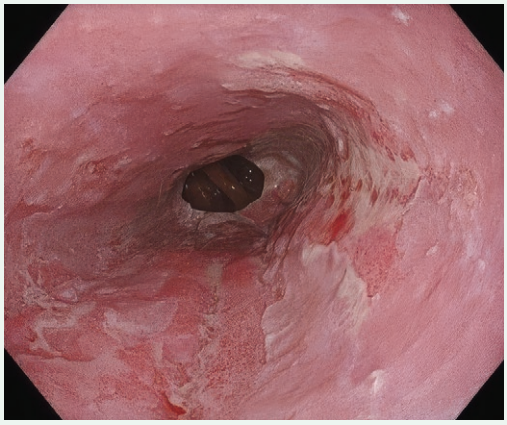
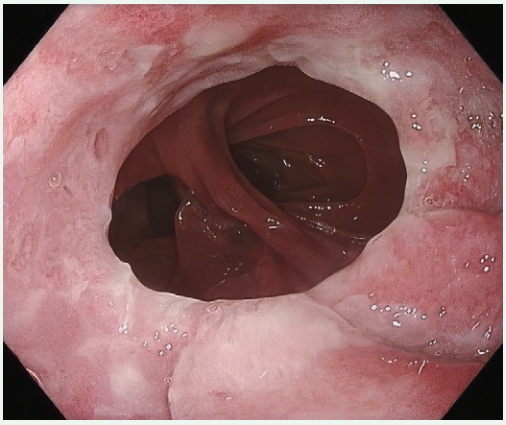
画像所見

上部消化管内視鏡

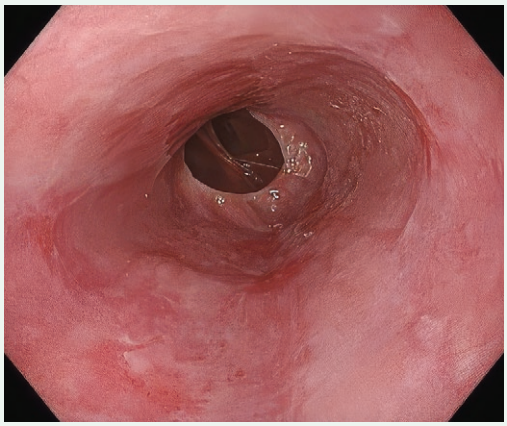
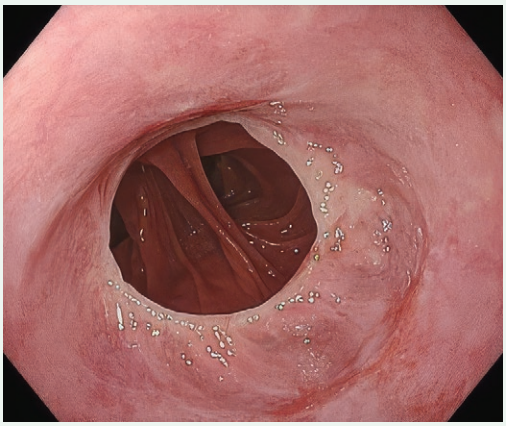
Day 100

Day 112

Day 135

オプジーボ

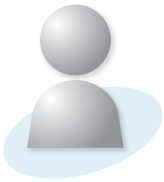
オプジーボの全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できないぶどう膜炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉜

- ぶどう膜炎
- 70歳代※、男性
- PS：0
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：3mg/kg
- 合併症：元タバコ使用者、アルコール摂取、リンパ節転移



経　過

Day	既往歴:白内障、肝の良性新生物
1	根治切除不能な悪性黒色腫（初発、病型分類:粘膜型、TNM分類:cT3N1M0）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始（最終投与日）。オプジーボ投与中止 目の違和感を覚えながら就寝した。
2	起床時より違和感が増強。夜中より目が見えにくい、ものがうまく見えないような状態で目の前に幕が張っている、瞳孔が開いたままの感じ、字がかすむと訴えあり。眼科を受診し、症状・徴候として両眼の炎症、結膜充血、毛様充血、眼周囲腫脹、結膜浮腫があった。両眼とも色素性の微細な角膜後面沈着物を認めた。前房深度はやや浅く、前房内に炎症細胞及びフィブリン、硝子体混濁、脈絡膜皺襞を認めた。脱毛、白髪及び皮膚白斑があった。 【フルオレセイン蛍光眼底造影検査】視神経乳頭の過蛍光と造影早期から多発する点状蛍光漏出あり。脈絡膜の肥厚あり。網膜血管からの漏出なし。 【視力検査】矯正:右0.7、左0.7 両眼ぶどう膜炎（Grade 3）と診断。処置としてステロイド点眼（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼（両眼）4回/日、プレドニゾロン20mg/日、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼1回/日を投与開始。
不明	夕焼け状眼底があったが詳細は不明。 【聴力検査】異常なし 【HLA検査】HLA-DR4、HLA-DR9陽性
不明	ステロイド点眼、プレドニゾロン内服を投与したが、あまり改善しなかった。 【視力検査】右0.3、左0.1
6	眼科を再受診。前房内の炎症は軽度であり、フィブリンは消失していたが、炎症所見の悪化、硝子体混濁、脈絡膜皺襞の増悪、左眼は漿液性網膜剥離を認めた。左眼にステロイド局注（トリアムシノロンアセトニドのテノン嚢下注射40mg）、両眼にステロイド点眼を投与。脱毛、白髪及び皮膚白斑と眼底所見をあわせてフォークト・小柳・原田病を疑った。
9	炎症が改善したことを確認。両眼の脈絡膜の肥厚はまだ認められていた。 【視力検査】右0.5、左0.3
13	右眼にステロイド局注を施行。
不明	硝子体混濁と脈絡膜皺襞は軽快。
30	両眼はステロイド点眼にて治療継続中。両眼の脈絡膜の肥厚は以前よりは改善したが依然として認められていた。前房内に炎症所見はなく、両眼の眼底に軽度の漿液性網膜剥離を認めたが、脈絡膜皺襞は改善。 【視力検査】右1.0、左0.7
181	ぶどう膜炎は回復。 【視力検査】右1.2、左0.9
224	ぶどう膜炎再燃のため、ステロイド点眼を投与。
422	ぶどう膜炎再燃は軽快。

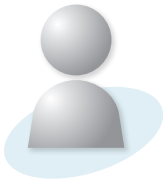
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、オプジーボとの関連性が否定できない血管炎を発現した症例の経過をご紹介します。

症例㉝

●大動脈炎　●診断名：頭頸部癌
●60歳代、男性　●用　量：不明
●合併症：リンパ節転移、下咽頭癌、胃癌、食道癌



経　過

Day	
不明	下歯肉の扁平上皮癌（ステージⅣA、TNM分類:cT4aN1M0）と診断。ドセタキセル、シスプラチン及びフルオロウラシルによる術前化学療法を2サイクル施行後、遊離腓骨皮弁及び腹直筋皮弁を使用した下顎骨区域切除及び再建術等の根治手術を実施。
1	術後4ヵ月で局所再発を認めたため、オプジーボ（投与量不明）の投与開始。
不明	（投与23ヵ月目）胸部圧迫を認めた。
不明	心電図に異常所見はなかったが、失神発作を認め、翌日緊急入院。重度の洞性頻脈（200/分）、発熱（38.6℃）及びCRP上昇（20.73mg/dL）を認めた。全身造影CT検査にて遠位大動脈弓から下行大動脈にかけて胸部大動脈に全周性のびまん性壁肥厚を認めた。感染症及び他の自己免疫性疾患は否定され、最終的にオプジーボによる急性大動脈炎と診断。
不明	プレドニゾロン50mg（1mg/kg）を投与し、胸部圧迫及び発熱は速やかに軽減。
不明	CT検査にて大動脈の肥厚改善を認めた。
不明	入院61日目に退院し、経口プレドニゾロンは以後漸減。オプジーボは大動脈炎悪化のリスクがあるため中止。 オプジーボ投与中止

不明	プレドニゾロンを10mgまで減量。
不明	オプジーボ中止から11ヵ月後、胸痛及び失神のため、再び救急処置室に入室。胸部造影CT検査にて大動脈弓から造影剤の不整な突出及び出血性心嚢液貯留を認め、胸部大動脈瘤破裂と診断。緊急ステントグラフト挿入術が施行され、胸部血管内大動脈修復により救命。
不明	大動脈破裂発症後4ヵ月の時点で頸部リンパ節転移が認められ、患者はサルベージ療法を拒否し支持療法（BSC）へ移行。 急性大動脈炎及び胸部大動脈瘤破裂の転帰は不明。

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新のオプジーボの電子添文を閲覧できます。

(01)14987039461671

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新のヤーボイの電子添文を閲覧できます。

(01)14987279149018

小野薬品工業株式会社
〒541-8564　大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
[資料請求先]
くすり相談室
TEL:0120-626-190
(9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く))

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
[資料請求先]
メディカル情報グループ
TEL:0120-093-507
(9:00～17:30／土日祝日および当社休業日を除く)

2026年9月作成
O-Y-PV202M2609
7356-JP-2601084