日本標準商品分類番号　874291

医薬品リスク管理計画
（RMP）

適正使用ガイド



悪性黒色腫※1　非小細胞肺癌※2　腎細胞癌※3　ホジキンリンパ腫※4　頭頸部癌※5　胃癌※6
悪性胸膜中皮腫※7　悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）※8　MSI-Highを有する結腸・直腸癌※9
食道癌※10,11　原発不明癌※12　尿路上皮癌※13　上皮系皮膚悪性腫瘍※14

※2:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌　※3:根治切除不能又は転移性の腎細胞癌　※4:再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫　※5:再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌　※6:治癒切除不能な進行・再発の胃癌　※7:切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫　※9: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　※10:根治切除不能な進行・再発の食道癌　※11:食道癌における術後補助療法　※13:尿路上皮癌における術後補助療法　※14:根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
〈RMP対象〉※4、7、8、12、14
〈RMP対象外〉※1～3、5、6、9～11、13 ただし※9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

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)

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

本剤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。
https://www.opdivo.jp/

製造販売
小野薬品工業株式会社

プロモーション提携
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、本剤）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。

本剤は、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。

一方、本剤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。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行ってください。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。

2018年8月に、本剤投与時の用法及び用量は体重換算での用量から固定用量に変更されております。

ただし、小児については、通常、体重換算での用量となります。

本剤の使用に際しては、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. オプジーボの投与に際して …… 6
　1 オプジーボについて …… 6
　2 治療の流れ …… 7
　3 チェックリスト …… 8

2. 注意すべき副作用とその対策 …… 11
　過度の免疫反応による副作用のマネジメント …… 11
　注意すべき副作用の発現状況 …… 12
　主な副作用とその対策 － 特に注意を要する副作用 …… 14
　　1 間質性肺疾患 …… 14
　　2 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 …… 18
　　3 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 …… 21
　　4 1型糖尿病 …… 22
　　5 重篤な血液障害 …… 24
　　6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 …… 28
　　7 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） …… 32
　　8 神経障害 …… 35
　　9 腎障害 …… 36
　　10 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 …… 37
　　11 重度の皮膚障害 …… 38
　　12 静脈血栓塞栓症 …… 39
　　13 Infusion reaction …… 40
　　14 血球貪食症候群 …… 41
　　15 結核 …… 42
　　16 膵炎 …… 43
　　17 重度の胃炎、食道炎 …… 44
　　18 ぶどう膜炎 …… 45
　　19 腫瘍崩壊症候群 …… 47
　　20 血管炎 …… 48
　　21 血栓性微小血管症 …… 49
　主な副作用とその対策 － 発現のおそれのある副作用 …… 50
　　1 過度の免疫反応 …… 50
　　2 心臓障害 …… 51
　　3 赤芽球癆 …… 52
　　4 腫瘍出血 …… 53
　　5 瘻孔 …… 54
　有害事象治療における注意点 …… 55
　投与終了後の副作用 …… 56
　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 …… 57
　オプジーボ投与後の同種造血幹細胞移植による合併症 …… 59

3. 副作用 …… 62
　1 悪性黒色腫:国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験） …… 62
　2 悪性黒色腫:国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験） …… 62
　3 悪性黒色腫:海外第Ⅲ相試験（CA209037、-066試験） …… 63
　4 悪性黒色腫:国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験） …… 64
　5 悪性黒色腫:海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験） …… 66
　6 非小細胞肺癌:国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05、-06試験） …… 68
　7 非小細胞肺癌:海外第Ⅲ相試験（CA209017、-057試験） …… 68
　8 腎細胞癌:国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験） …… 70

9 古典的ホジキンリンパ腫:国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-15試験) …… 72
10 古典的ホジキンリンパ腫:海外第Ⅱ相試験(CA209205試験) …… 73
11 古典的ホジキンリンパ腫:国内第I相試験(NCCH1606試験) …… 74
12 頭頸部癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験) …… 75
13 胃癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-12試験) …… 76
14 悪性胸膜中皮腫:国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-41試験) …… 77
15 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く):国内第Ⅱ相試験(HCM-002試験) …… 77
16 MSI-Highを有する結腸・直腸癌:海外第Ⅱ相試験(CA209142試験) …… 78
17 食道癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/CA209473試験) …… 79
18 食道癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-43/CA209577試験) …… 80
19 原発不明癌:国内第Ⅱ相試験(NM-K2002試験) …… 82
20 尿路上皮癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-33/CA209274試験) …… 83
21 上皮系皮膚悪性腫瘍:国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験) …… 85

4. Q&A …… 86

5. 参考資料 …… 88
1 悪性黒色腫 …… 88
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験) …… 88
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-08試験) …… 90
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験) …… 92
海外第Ⅲ相試験(CA20976K試験) …… 94
2 非小細胞肺癌 …… 96
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05試験) …… 96
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-06試験) …… 98
海外第Ⅲ相試験(CA209017試験) …… 100
海外第Ⅲ相試験(CA209057試験) …… 103
3 腎細胞癌 …… 106
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-03/CA209025試験) …… 106
4 古典的ホジキンリンパ腫 …… 108
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-15試験) …… 108
国内第I相試験(NCCH1606試験) …… 110
5 頭頸部癌 …… 112
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験) …… 112
6 胃癌 …… 116
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-12試験) …… 116
7 悪性胸膜中皮腫 …… 118
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-41試験) …… 118
8 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く) …… 120
国内第Ⅱ相試験(HCM-002試験) …… 120
9 MSI-Highを有する結腸・直腸癌 …… 122
海外第Ⅱ相試験(CA209142試験) …… 122
10 食道癌 …… 124
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/CA209473試験) …… 124
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-43/CA209577試験) …… 126
11 原発不明癌 …… 128
国内第Ⅱ相試験(NM-K2002試験) …… 128
12 尿路上皮癌 …… 130
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-33/CA209274試験) …… 130
13 上皮系皮膚悪性腫瘍 …… 133
国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験) …… 133
有害事象の対処法アルゴリズム …… 135
Case Report …… 147

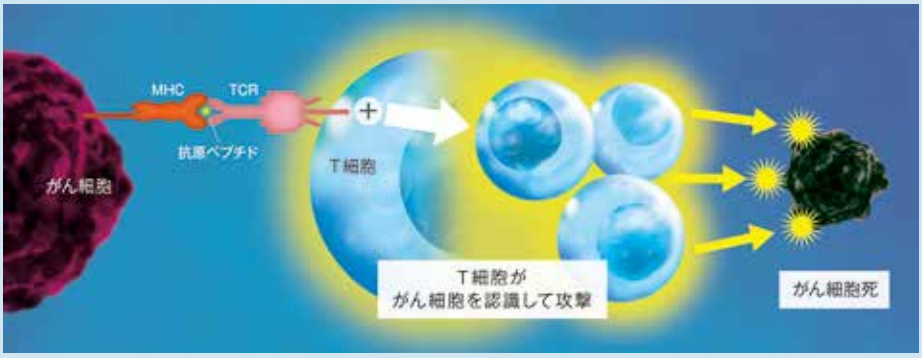
1. オプジーボの投与に際して

1 オプジーボについて

●オプジーボの作用機序

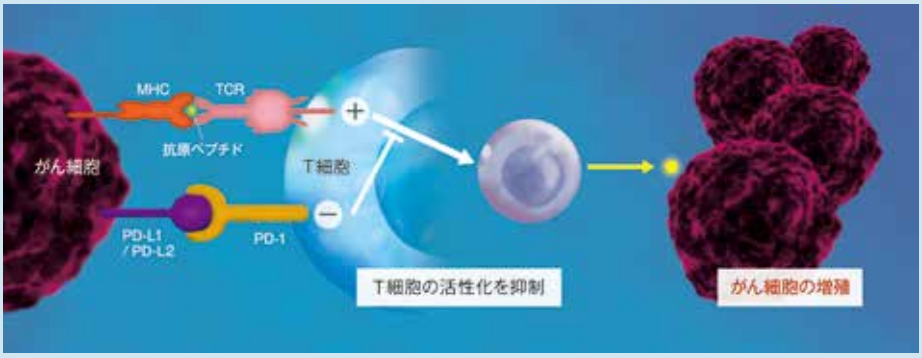
オプジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます[1)]。

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

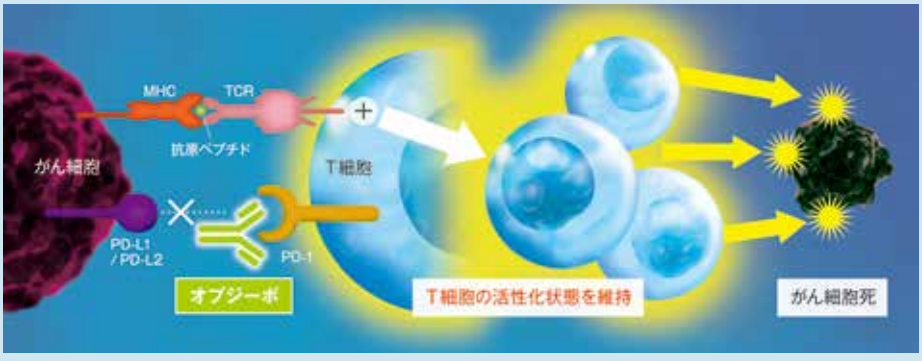
がんの免疫逃避



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.

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

↓

投与対象患者の選択
本剤の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.8～9)

↓

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

↓

オプジーボ投与開始

投与中／投与後

経過観察と副作用対策
副作用発現時には、必要に応じて本剤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
- 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

主な副作用とその対策(P.14～54)

3 チェックリスト

本剤の使用に際しては、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】(オプジーボ単独療法)

適応症		投与状況			
☐	悪性黒色腫	他の抗悪性腫瘍剤との併用である(ヤーボイを除く)	☐ 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・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療患者である	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	適正使用ガイド(併用療法版)を参照ください。
☐	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	化学療法未治療及び治療歴がサイトカイン製剤のみである	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である(ヤーボイ又はカボザンチニブを除く)	☐ 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	
☐	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	他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。
☐	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴がない	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	
		術後補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	一次治療若しくは二次治療である	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	適正使用ガイド(併用療法版)を参照ください。
		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	化学療法未治療患者である	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である(ヤーボイを除く)	☐ 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	
☐	悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)	他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。
☐	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	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がない	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である(ヤーボイを除く)	☐ 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	
☐	根治切除不能な進行・再発の食道癌	化学療法未治療患者である	☐ いいえ	☐ はい	本剤単独療法による有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	適正使用ガイド(併用療法版)を参照ください。
☐	食道癌における術後補助療法	他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。
		術前補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
		術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められた	☐ いいえ	☐ はい	

適応症		投与状況			
☐	原発不明癌	他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。
☐	尿路上皮癌における術後補助療法	他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。
		術前補助療法である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍	メルケル細胞癌患者である	☐ いいえ	☐ はい	有効性及び安全性は確立していません。
		他の抗悪性腫瘍剤との併用である	☐ いいえ	☐ はい	
☐	その他	本剤の適応については、最新の電子添文をご確認ください。			

※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	本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。

【禁忌／合併症・既往歴等のある患者への投与】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい
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
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 〔間質性肺疾患が増悪するおそれがあります。(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
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者 〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。〕	☐ いいえ	☐ はい
結核の感染又は既往を有する患者 〔結核を発症するおそれがあります。(製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照)〕	☐ 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、本剤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、本剤投与中及び最終投与後5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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていませんが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性があります。
小児等である	☐ いいえ	☐ はい	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫を除き、小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していません。
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】

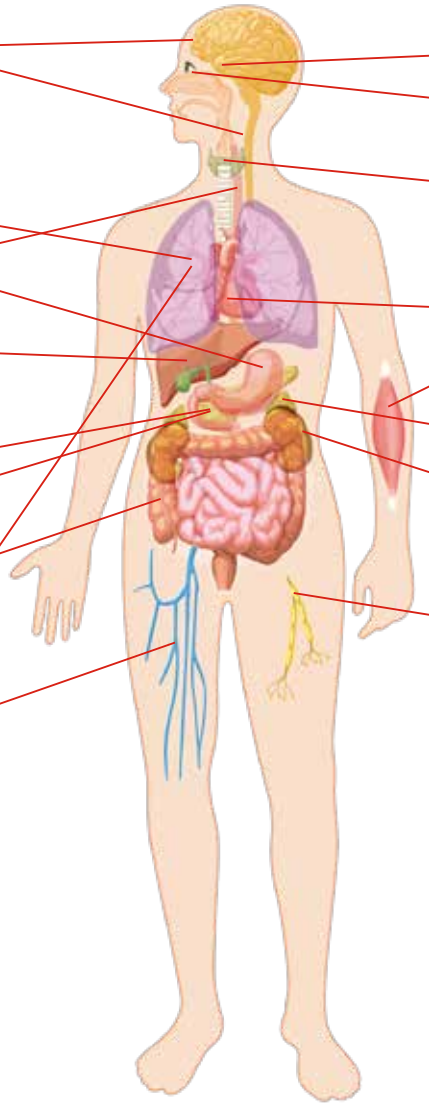
生、弱毒生、不活化ワクチンの併用	☐ いいえ	☐ はい	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがあります。

2. 注意すべき副作用とその対策

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、本剤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、本剤の中止、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。
●本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、本剤投与終了後も観察を十分に行ってください(P.56参照)。



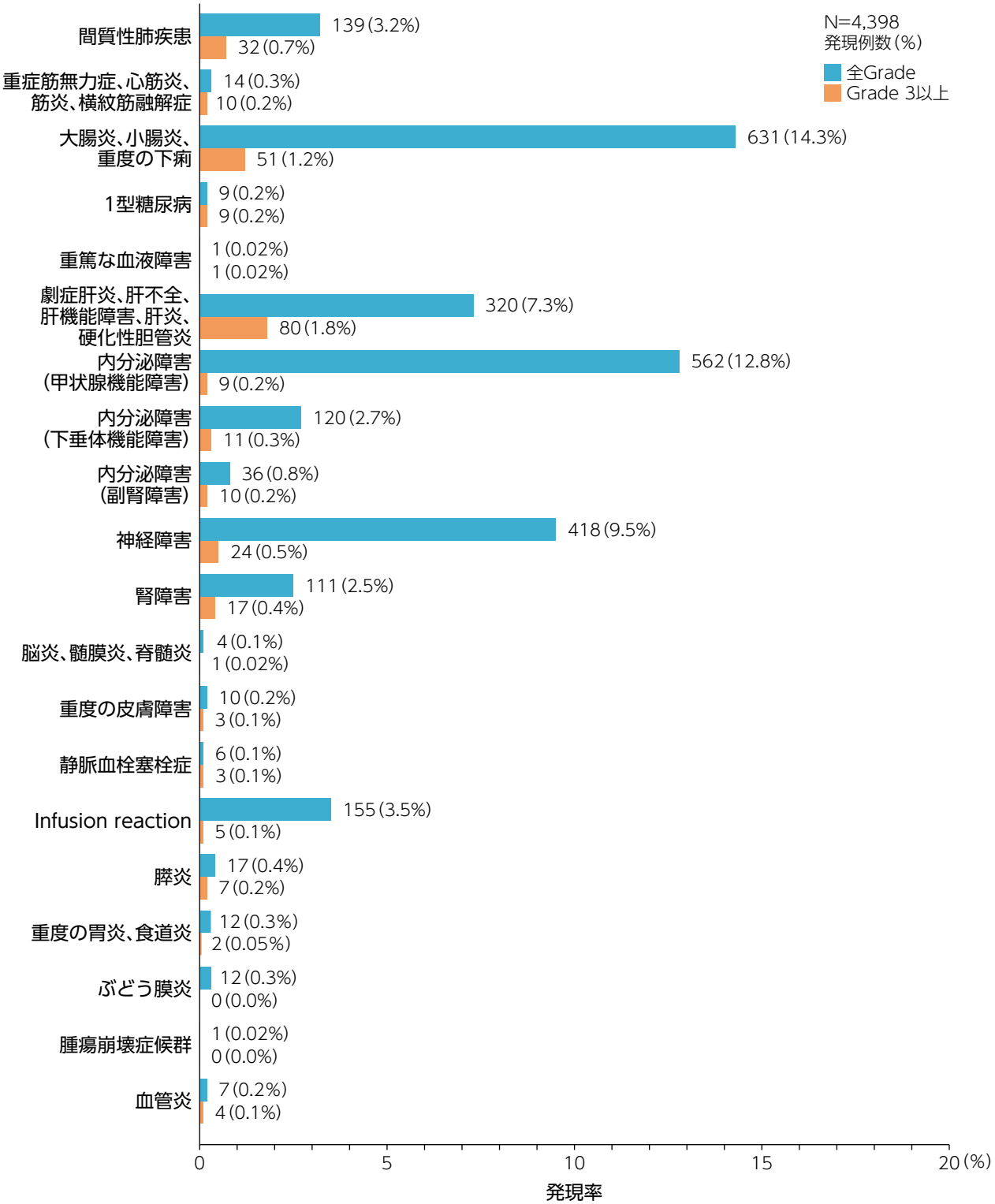
脳炎、髄膜炎、脊髄炎 P.37
間質性肺疾患 P.14
重度の胃炎、食道炎 P.44
劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 P.28
1型糖尿病 P.22
膵炎 P.43
大腸炎、小腸炎、重度の下痢 P.21
静脈血栓塞栓症 P.39
重篤な血液障害 P.24
血球貪食症候群 P.41
腫瘍崩壊症候群 P.47

下垂体機能障害 P.33
ぶどう膜炎 P.45
甲状腺機能障害 P.32
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 P.18
副腎障害 P.34
腎障害 P.36
神経障害 P.35
重度の皮膚障害 P.38
Infusion reaction P.40
結核 P.42
血管炎 P.48
血栓性微小血管症 P.49

注意すべき副作用の発現状況

発現状況（併合データ）

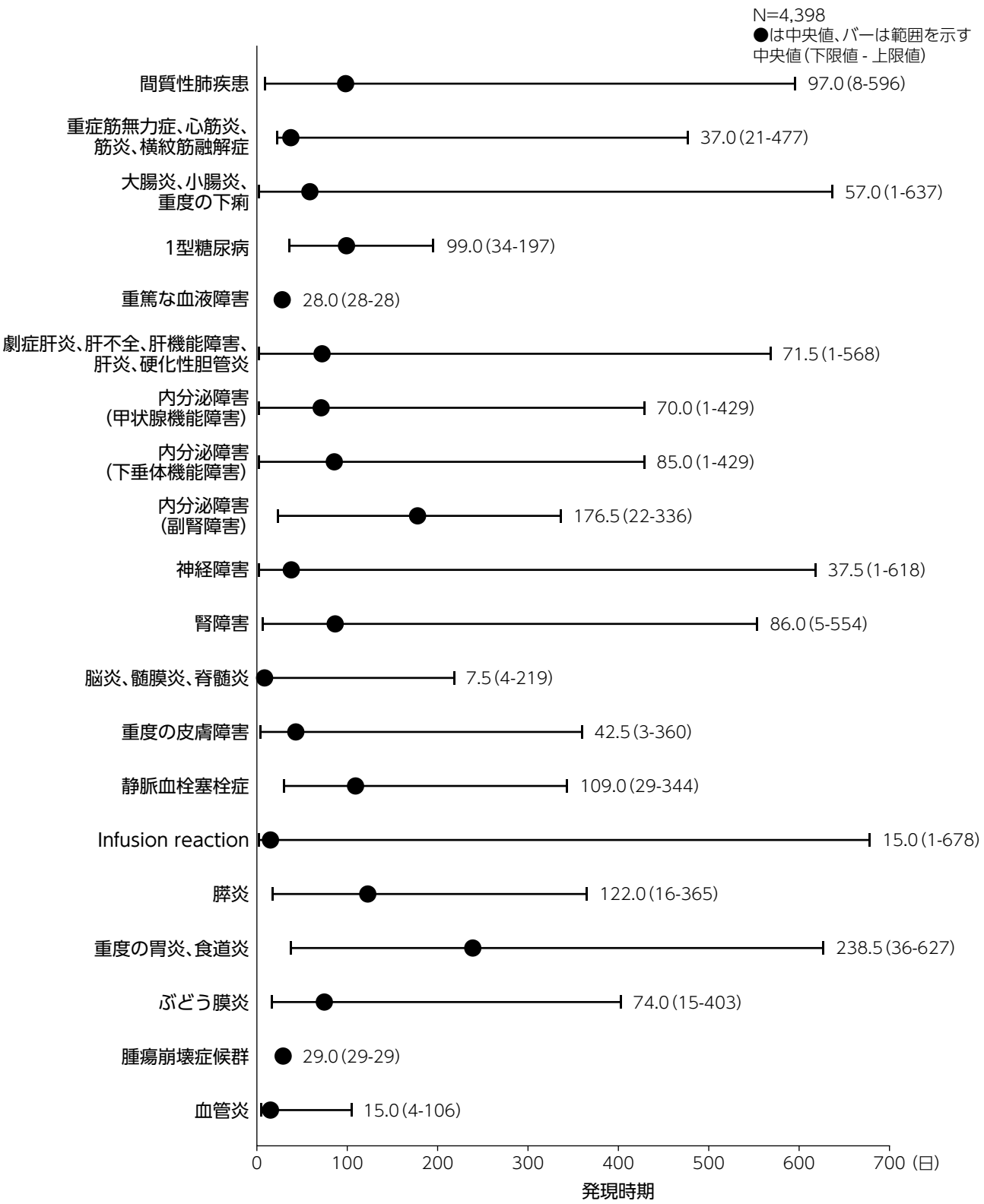
※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



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-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066、ONO-4538-21/CA209238及びCA20976K試験）、非小細胞肺癌（ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017及びCA209057試験）、腎細胞癌（ONO-4538-03/CA209025試験）、古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15、CA209205及びNCCH1606試験）、頭頸部癌（ONO-4538-11/CA209141試験）、胃癌（ONO-4538-12試験）、悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-41試験）、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）（HCM-002試験）、MSI-Highを有する結腸・直腸癌（CA209142試験）、食道癌（ONO-4538-24/CA209473及びONO-4538-43/CA209577試験）、原発不明癌（NM-K2002試験）、尿路上皮癌（ONO-4538-33/CA209274試験）、上皮系皮膚悪性腫瘍（KCTR-D014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-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066、ONO-4538-21/CA209238及びCA20976K試験）、非小細胞肺癌（ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017及びCA209057試験）、腎細胞癌（ONO-4538-03/CA209025試験）、古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15、CA209205及びNCCH1606試験）、頭頸部癌（ONO-4538-11/CA209141試験）、胃癌（ONO-4538-12試験）、悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-41試験）、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）（HCM-002試験）、MSI-Highを有する結腸・直腸癌（CA209142試験）、食道癌（ONO-4538-24/CA209473及びONO-4538-43/CA209577試験）、原発不明癌（NM-K2002試験）、尿路上皮癌（ONO-4538-33/CA209274試験）、上皮系皮膚悪性腫瘍（KCTR-D014試験）

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。

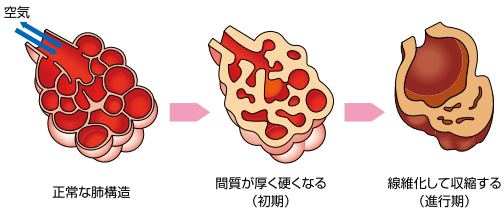
製品電子添文:「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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、本剤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。

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。



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

主な自覚症状

発熱、乾性咳嗽、呼吸苦、息切れ

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

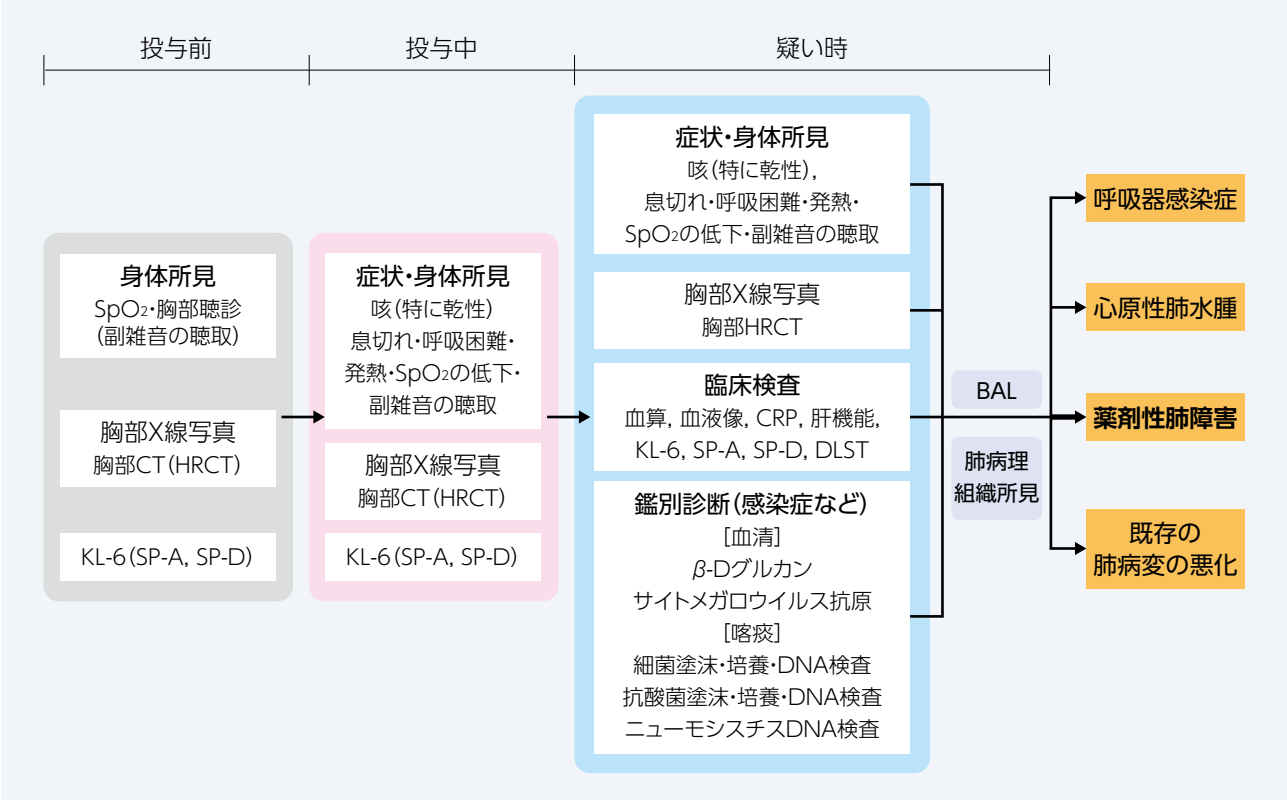
1）日本呼吸器学会、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版、2018年、株式会社メディカルレビュー社
2）抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック、2007年、株式会社医科学出版社
3）厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル　間質性肺炎、平成18年11月（令和元年9月改定）

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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（P.136）をご参照ください。

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

本剤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。

・本剤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。

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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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**（本剤投与前より） **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
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(本剤投与前より) 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が疑われる場合は、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、本剤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.137)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:本剤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

●大腸炎、小腸炎、重度の下痢があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
●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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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、本剤の投与、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、本剤の投与は有害事象発現後の本剤の投与状況を示す。

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

本剤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、本剤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.138)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。

●本剤の投与開始前、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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項、及び日本糖尿病学会「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

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、本剤の投与、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日後の本剤投与前、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回目の本剤投与後、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回目の本剤投与後、頸椎に対する放射線治療のため、本剤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回目の本剤投与後、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回目の本剤投与後、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		本剤投与開始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

本剤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症例もあります。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.139)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、本剤による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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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。

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：

本剤の投与後は、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、本剤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：

本剤の投与を中止し、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、本剤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、本剤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

●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。
●本剤の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。
●異常が認められた場合には、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。

製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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、本剤の投与、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

年齢、性別	有害事象名（発現時期、本剤の投与、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、本剤の投与は有害事象発現後の本剤の投与状況を示す。
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。

・本剤による胆管炎

本剤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)]。本剤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、本剤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)]

本剤の投与開始前は、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本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、本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.88～134 各臨床試験「検査スケジュール」

対処法

必要に応じて肝臓専門医、消化器専門医と連携し、本剤の投与中止、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。肝機能障害、肝炎について、国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.140)をご参照ください。

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)

国内市販後発現状況

本剤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。
●本剤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、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。
●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を実施してください。

製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

主な自覚症状

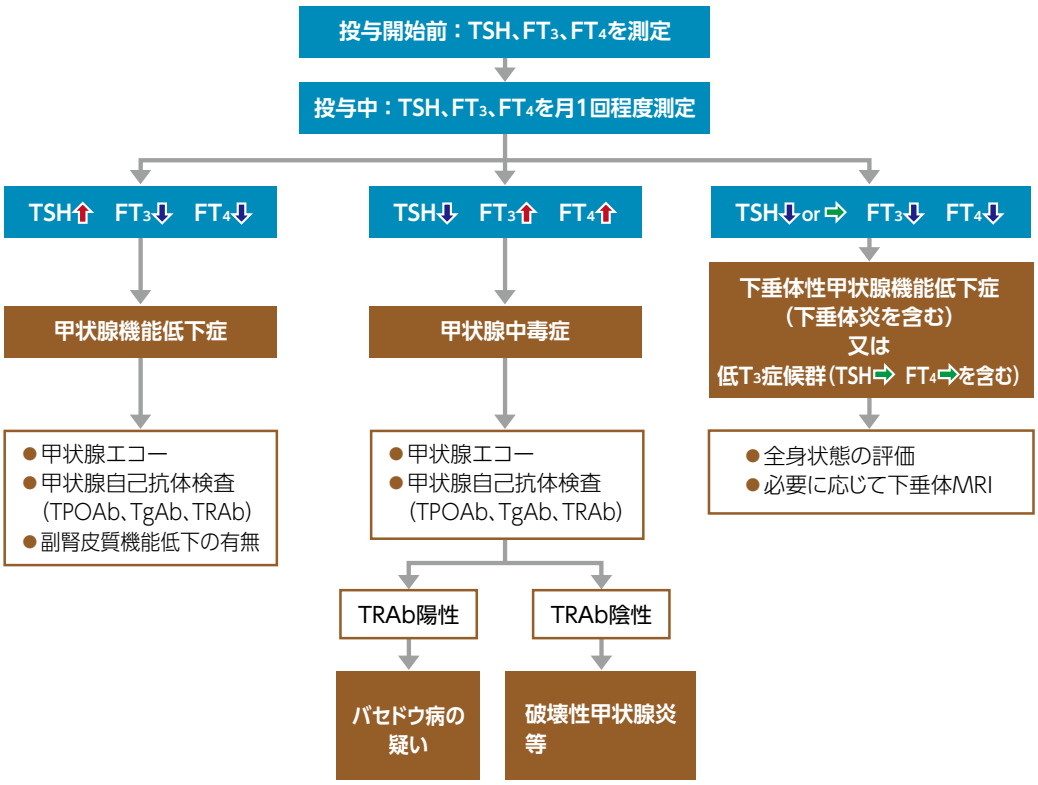
甲状腺機能低下症：倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢
甲状腺機能亢進症：発汗増加、体重減少、眼球突出、甲状腺腫大、動悸、手指の振戦、不眠

診断

本剤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.88～134 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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（P.141）をご参照ください。

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

7 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。

●本剤の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。

製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.142)をご参照ください。

7 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.142)をご参照ください。

8 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ます。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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、本剤の投与を中止するなど、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。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.143)をご参照ください。

9 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。
●本剤の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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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。腎障害の発現が本剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行等)である場合と、本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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.144)をご参照ください。

10 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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。

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)]

本剤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、脊髄炎の発現が本剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行等)である場合と、本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、本剤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、本剤の投与中止、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、本剤の投与中止、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

11 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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

重度の皮膚障害が発現した場合は本剤の投与を中止して、副腎皮質ホルモン剤を投与してください。皮膚生検や皮膚科専門医との連携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。国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(P.145)をご参照ください。

12 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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。

13 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。
●本剤の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、投与を中止して適切な処置を行い、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。

製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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

本剤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回目以降の本剤投与時に、初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤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が本剤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.

14 血球貪食症候群

●血球貪食症候群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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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(Grade 3)	PLT:5.5万/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) γ-GTP:177IU/L(63日目) Al-P:953IU/L(63日目) WBC:0.144万/μL(63日目) PLT:5万/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。

血球貪食症候群について

血球貪食症候群は、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本剤の投与中止、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。

15 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。

製品電子添文:「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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

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

本剤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、本剤の投与中止、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.

16 膵炎

●膵炎があらわれることがあります。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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、本剤の投与、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、本剤の投与は有害事象発現後の本剤の投与状況を示す。
※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)]

本剤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、本剤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)

17 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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	本剤の投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、本剤の投与、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	本剤の投与に至った疾患名	有害事象名(発現時期、本剤の投与、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。

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

本剤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。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、本剤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。

18 ぶどう膜炎

●ぶどう膜炎があらわれることがあります。
●本剤による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。

製品電子添文:「8 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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	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

*: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	—

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

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)]

本剤の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、本剤の中止、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。

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

19 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。

製品電子添文:「8 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照

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、本剤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投与を中止し、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.

20 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。
●本剤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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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)]

本剤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、本剤の中止、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.

21 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。
●本剤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。
●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。

製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照

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)]

本剤の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、本剤の投与中止や、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

●本剤は癌抗原特異的なT細胞の活性化を増強することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられており、自己免疫応答が誘発された場合、サルコイドーシス、心膜炎等の過度の免疫反応による有害事象を引き起こす可能性があります。
●本剤による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。

製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」の項参照

非臨床試験の知見

・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]。
・本剤は各種抗原(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、本剤の中止、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.55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

●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。

製品電子添文:「11.2 その他の副作用」の項参照

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、本剤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、本剤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。
●本剤の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

本剤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、本剤投与前に、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

本剤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、経力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

本剤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、本剤の中止、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。

※現時点で本剤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

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

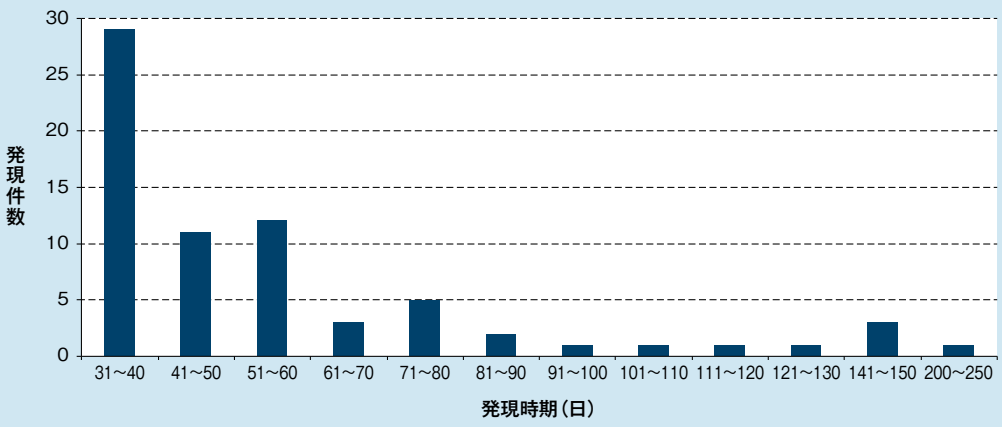
国内市販後において、本剤最終投与後31日以降に発現した重篤な副作用報告の症例（本剤最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤を投与され、他の抗悪性腫瘍剤投与以降に発現した副作用、及び「死亡」、「悪性新生物進行」を除く）について、報告症例一覧及び発現時期の状況をご紹介します。

本剤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

本剤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

●本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあるため、移植歴のある患者に本剤を使用する場合は、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本剤を投与すると、PD-1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本剤を使用する際には、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。

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.

国内外の臨床試験及び市販後において、本剤投与後に、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、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。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。

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	本剤の投与に至った疾患名	事象名	発現時期（本剤投与開始から）	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（本剤投与開始から）
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

海外における重篤なGVHDを示した主な副作用症例（2017年6月8日時点）

年齢、性別	本剤の投与に至った疾患名	事象名	発現時期（本剤投与開始から）	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期（本剤投与開始から）
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	本剤の投与に至った疾患名	事象名	発現時期（本剤投与開始から）	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期（本剤投与開始から）
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本剤の治療を開始

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、本剤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。

※本剤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、現時点において本剤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）、本剤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

●本剤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)]。

*GradeはCTCAE v4.0に対応。

国内市販後における本剤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	本剤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 (本剤最終投与から)
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。

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

3. 副作用

1 悪性黒色腫：国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）[1)]

安全性評価対象例数	35例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			30(85.7)	9(25.7)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**30(85.7)**	**9(25.7)**
心臓障害	**1(2.9)**	
徐脈	1(2.9)	
内分泌障害	**5(14.3)**	
甲状腺機能低下症	5(14.3)	
眼障害	**2(5.7)**	
ブドウ膜炎、視力低下	各1(2.9)	
胃腸障害	**8(22.9)**	**2(5.7)**
下痢	4(11.4)	1(2.9)
悪心	2(5.7)	1(2.9)
口内炎	2(5.7)	
便秘、口内乾燥	各1(2.9)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**9(25.7)**	
疲労	5(14.3)	
発熱	3(8.6)	
倦怠感	2(5.7)	
末梢性浮腫、疼痛、口渇	各1(2.9)	
肝胆道系障害	**2(5.7)**	**2(5.7)**
肝障害	2(5.7)	2(5.7)
感染症及び寄生虫症	**3(8.6)**	**1(2.9)**
細菌性肺炎	1(2.9)	1(2.9)
癰（よう）、蜂巣炎、歯周炎	各1(2.9)	
臨床検査	**25(71.4)**	**6(17.1)**
遊離トリヨードチロニン減少	8(22.9)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(20.0)	
白血球数減少	6(17.1)	
遊離サイロキシン減少	6(17.1)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(14.3)	3(8.6)

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	5(14.3)	2(5.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	5(14.3)	1(2.9)
C-反応性蛋白増加	5(14.3)	1(2.9)
リンパ球数減少	5(14.3)	1(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(14.3)	1(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(11.4)	4(11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(11.4)	1(2.9)
好酸球数増加	4(11.4)	
サーファクタントプロテイン増加	4(11.4)	
ヘモグロビン減少	3(8.6)	1(2.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3(8.6)	
リウマチ因子増加	3(8.6)	
抗甲状腺抗体陽性	3(8.6)	
好中球数減少	2(5.7)	1(2.9)
血小板数減少	2(5.7)	1(2.9)
赤血球数減少	2(5.7)	1(2.9)
血中アルブミン減少	2(5.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2(5.7)	
血中クレアチニン増加	2(5.7)	
血中ブドウ糖増加	2(5.7)	
尿中ブドウ糖陽性	2(5.7)	
酸素飽和度低下	2(5.7)	
遊離トリヨードチロニン増加	2(5.7)	
遊離サイロキシン増加	2(5.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
細胞マーカー増加	2(5.7)	
抗核抗体増加	2(5.7)	
ヘマトクリット減少	1(2.9)	1(2.9)
血中クロール減少、血中コルチコトロピン減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中血陽性、単球数増加、好中球数増加、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、補体因子増加	各1(2.9)	
代謝及び栄養障害	**4(11.4)**	
糖尿病、高カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退	各1(2.9)	
筋骨格系及び結合組織障害	**3(8.6)**	
筋痙縮	2(5.7)	
四肢痛	1(2.9)	
神経系障害	**4(11.4)**	
味覚異常	2(5.7)	
末梢性ニューロパチー	2(5.7)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**4(11.4)**	
しゃっくり、間質性肺疾患、喉頭痛、口腔咽頭痛	各1(2.9)	
皮膚及び皮下組織障害	**20(57.1)**	**1(2.9)**
そう痒症	11(31.4)	
白斑	6(17.1)	
皮膚色素減少	4(11.4)	
発疹	2(5.7)	
斑状丘疹状皮疹	2(5.7)	
脂漏性皮膚炎	2(5.7)	
乾癬	1(2.9)	1(2.9)
脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、蕁麻疹、中毒性皮疹	各1(2.9)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 16.0J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、「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。

2 悪性黒色腫：国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）[2)]

安全性評価対象例数	24例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			18(75.0)	2(8.3)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**18(75.0)**	**2(8.3)**
心臓障害	**2(8.3)**	
心房細動、徐脈、心室性期外収縮	各1(4.2)	
内分泌障害	**7(29.2)**	
甲状腺機能低下症	6(25.0)	
甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症	各1(4.2)	
胃腸障害	**8(33.3)**	**1(4.2)**
悪心	2(8.3)	
大腸炎	1(4.2)	1(4.2)
便秘、下痢、腸炎、胃潰瘍、胃炎、口内炎、嘔吐	各1(4.2)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**5(20.8)**	
倦怠感	4(16.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
疲労	1(4.2)	
肝胆道系障害	**1(4.2)**	
肝機能異常	1(4.2)	
感染症及び寄生虫症	**2(8.3)**	
蜂巣炎、外耳炎	各1(4.2)	
臨床検査	**4(16.7)**	
体重減少	2(8.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、白血球数減少	各1(4.2)	
代謝及び栄養障害	**3(12.5)**	
食欲減退	2(8.3)	
高尿酸血症	1(4.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**1(4.2)**	
関節痛	1(4.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
腎及び尿路障害	**1(4.2)**	**1(4.2)**
腎機能障害	1(4.2)	1(4.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**2(8.3)**	
発声障害	2(8.3)	
皮膚及び皮下組織障害	**9(37.5)**	
白斑	5(20.8)	
そう痒症	5(20.8)	
斑状丘疹状皮疹	2(8.3)	
脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、発疹、丘疹性皮疹	各1(4.2)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 18.0J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、「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。

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
2）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

3 悪性黒色腫：海外第Ⅲ相試験（CA209037[1]、-066[2]試験）

安全性評価対象例数	474例

副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
	334(70.5)	48(10.1)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**334(70.5)**	**48(10.1)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**176(37.1)**	**3(0.6)**
疲労	108(22.8)	2(0.4)
無力症	35(7.4)	
発熱	23(4.9)	
悪寒	11(2.3)	
末梢性浮腫	10(2.1)	1(0.2)
インフルエンザ様疾患	5(1.1)	
粘膜の炎症	3(0.6)	
疼痛	3(0.6)	
局所腫脹	2(0.4)	
乾燥症	2(0.4)	
顔面浮腫、歩行障害、倦怠感、小結節、全身性浮腫、胸部不快感、注入部位そう痒感、注入部位発疹	各1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**171(36.1)**	**4(0.8)**
そう痒症	78(16.5)	1(0.2)
発疹	56(11.8)	2(0.4)
尋常性白斑	36(7.6)	
皮膚乾燥	21(4.4)	
斑状丘疹状皮疹	20(4.2)	1(0.2)
紅斑	13(2.7)	
脱毛症	8(1.7)	
湿疹	7(1.5)	
丘疹性皮疹	6(1.3)	
光線過敏性反応	5(1.1)	
紅斑性皮疹	5(1.1)	
皮膚炎	5(1.1)	
斑状皮疹	4(0.8)	
毛髪変色	4(0.8)	
多汗症	4(0.8)	
寝汗	4(0.8)	
丘疹	3(0.6)	
皮膚色素減少	3(0.6)	
日光角化症	2(0.4)	
小水疱性皮疹	2(0.4)	
皮膚病変	2(0.4)	
ざ瘡様皮膚炎	2(0.4)	
剥脱性皮膚炎	2(0.4)	
そう痒性皮疹	2(0.4)	
蕁麻疹	2(0.4)	
毛質異常、過角化、斑、爪の障害、痒疹、全身性そう痒症、乾癬、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚障害、皮膚刺激、円形脱毛症、冷汗、多形紅斑、爪ジストロフィー、爪破損、皮膚疼痛、瘢痕痛、皮膚熱感、乾皮症	各1(0.2)	
胃腸障害	**146(30.8)**	**9(1.9)**
下痢	63(13.3)	3(0.6)
悪心	59(12.4)	
便秘	28(5.9)	
嘔吐	22(4.6)	2(0.4)
腹痛	14(3.0)	
口内乾燥	10(2.1)	
大腸炎	5(1.1)	3(0.6)
消化不良	5(1.1)	
上腹部痛	3(0.6)	1(0.2)
排便回数増加	3(0.6)	
放屁	2(0.4)	
変色便	2(0.4)	
胃食道逆流性疾患	2(0.4)	
口内炎	2(0.4)	
膵炎	1(0.2)	1(0.2)
歯肉痛、痔核、口唇腫脹、腹部膨満、硬便、消化器痛、口腔内痛、排便痛、歯の知覚過敏	各1(0.2)	
神経系障害	**53(11.2)**	**5(1.1)**
頭痛	16(3.4)	
味覚異常	12(2.5)	
浮動性めまい	5(1.1)	1(0.2)
錯感覚	4(0.8)	
記憶障害	3(0.6)	
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.6)	
嗜眠	2(0.4)	
坐骨神経痛	2(0.4)	
知覚過敏	2(0.4)	
末梢性ニューロパチー	2(0.4)	
ギラン・バレー症候群	1(0.2)	1(0.2)
不随意性筋収縮	1(0.2)	1(0.2)
自己免疫性ニューロパチー	1(0.2)	1(0.2)
脱髄	1(0.2)	1(0.2)
失声症、異常感覚、嗅覚錯誤、失神、振戦、失神寸前の状態、感覚鈍麻、第6脳神経麻痺	各1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**59(12.4)**	**3(0.6)**
関節痛	26(5.5)	
筋肉痛	17(3.6)	
四肢痛	10(2.1)	
筋骨格痛	4(0.8)	
筋痙縮	4(0.8)	
背部痛	3(0.6)	1(0.2)
多発性関節炎	3(0.6)	
筋骨格硬直	2(0.4)	
関節腫脹	1(0.2)	1(0.2)
関節炎	1(0.2)	1(0.2)
関節熱感、筋骨格系胸痛、変形性関節症、関節周囲炎、肌径部痛、筋力低下、頚部痛、腱鞘炎	各1(0.2)	
臨床検査	**51(10.8)**	**12(2.5)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(2.7)	2(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(2.1)	4(0.8)
体重減少	9(1.9)	
リパーゼ増加	7(1.5)	5(1.1)
アミラーゼ増加	5(1.1)	2(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.8)	1(0.2)
リンパ球数減少	4(0.8)	1(0.2)
白血球数減少	4(0.8)	
血中クレアチニン増加	3(0.6)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3(0.6)	
血中ビリルビン増加	2(0.4)	
トランスアミナーゼ上昇	2(0.4)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
膵酵素検査異常	1(0.2)	1(0.2)
肝機能検査異常	1(0.2)	1(0.2)
血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加、血中リン減少、尿中血陽性、肝酵素上昇、リンパ球数増加、好中球数増加、白血球数増加、体温上昇、血小板数減少、赤血球数減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中尿素増加、好酸球数増加、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン減少	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**37(7.8)**	**5(1.1)**
食欲減退	25(5.3)	
高血糖	6(1.3)	4(0.8)
低ナトリウム血症	2(0.4)	
高カリウム血症	2(0.4)	
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.2)	1(0.2)
脱水、糖尿病、高ナトリウム血症、低カリウム血症	各1(0.2)	
内分泌障害	**34(7.2)**	**2(0.4)**
甲状腺機能低下症	24(5.1)	
甲状腺機能亢進症	12(2.5)	1(0.2)
下垂体機能低下症	3(0.6)	
甲状腺炎	2(0.4)	
下垂体炎	1(0.2)	1(0.2)
性腺機能低下	1(0.2)	
血液及びリンパ系障害	**30(6.3)**	**3(0.6)**
貧血	20(4.2)	2(0.4)
リンパ球減少症	10(2.1)	1(0.2)
白血球減少症	2(0.4)	
白血球増加症、好酸球増加症、ヘモグロビン血症、鉄欠乏性貧血	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**16(3.4)**	**1(0.2)**
注入に伴う反応	12(2.5)	1(0.2)
処置後下痢、術後創合併症、擦過傷、挫傷	各1(0.2)	
眼障害	**20(4.2)**	**1(0.2)**
ぶどう膜炎	4(0.8)	1(0.2)
霧視	4(0.8)	
眼乾燥	2(0.4)	
流涙増加	2(0.4)	
硝子体浮遊物	2(0.4)	
眼瞼紅斑、睫毛変色、黄疸眼、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、老視、網膜浮腫、白内障、眼そう痒症、虹彩毛様体炎、黄斑円孔、眼球乾燥症	各1(0.2)	
感染症及び寄生虫症	**18(3.8)**	**2(0.4)**
鼻咽頭炎	5(1.1)	
毛包炎	4(0.8)	
帯状疱疹	2(0.4)	1(0.2)
咽頭炎	2(0.4)	
蜂巣炎	1(0.2)	1(0.2)

1) 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相(CA209037)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2) 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相(CA209066)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
膀胱炎、耳感染、皮膚真菌感染、上気道感染、ウイルス性気道感染、尿路感染	各1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**34(7.2)**	
咳嗽	13(2.7)	
呼吸困難	12(2.5)	
肺臓炎	8(1.7)	
労作性呼吸困難	2(0.4)	
鼻閉、気道うっ血、中心性チアノーゼ、発声障害、低酸素症、間質性肺疾患、下気道の炎症、口腔咽頭痛、湿性咳嗽、上気道咳症候群	各1(0.2)	
血管障害	**15(3.2)**	**2(0.4)**
ほてり	5(1.1)	
低血圧	4(0.8)	1(0.2)
リンパ浮腫	3(0.6)	
高血圧	1(0.2)	1(0.2)
潮紅、血管痛	各1(0.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
免疫系障害	**8(1.7)**	
過敏症	8(1.7)	
腎及び尿路障害	**8(1.7)**	**2(0.4)**
腎不全	2(0.4)	
頻尿	2(0.4)	
急性腎不全	1(0.2)	1(0.2)
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	1(0.2)
失禁、尿失禁	各1(0.2)	
耳及び迷路障害	**7(1.5)**	
耳鳴	2(0.4)	
耳そう痒症	2(0.4)	
回転性めまい	2(0.4)	
乗物酔い	1(0.2)	
心臓障害	**9(1.9)**	**1(0.2)**
動悸	3(0.6)	
頻脈	3(0.6)	
心室性不整脈	1(0.2)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
心房粗動、洞性頻脈、洞性徐脈	各1(0.2)	
精神障害	**7(1.5)**	
不眠症	3(0.6)	
悪夢、錯乱状態、不安、注意欠陥多動性障害、食物嫌悪	各1(0.2)	
生殖系及び乳房障害	**4(0.8)**	
陰茎腫脹、会陰痛、陰部そう痒症、性器発疹	各1(0.2)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**3(0.6)**	
脂漏性角化症、腫瘍出血、悪性新生物進行	各1(0.2)	
先天性、家族性及び遺伝性障害	**1(0.2)**	
先天性母斑	1(0.2)	
肝胆道系障害	**1(0.2)**	
肝毒性	1(0.2)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 17.1J(CA209066試験はver 17.0J)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、「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。

4 悪性黒色腫:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験)[1)]

安全性評価対象例数	452例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			385(85.2)	65(14.4)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**385(85.2)**	**65(14.4)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**224(49.6)**	**5(1.1)**
疲労	156(34.5)	2(0.4)
無力症	57(12.6)	1(0.2)
インフルエンザ様疾患	9(2.0)	
粘膜の炎症	7(1.5)	1(0.2)
発熱	7(1.5)	
疼痛	5(1.1)	1(0.2)
末梢性浮腫	4(0.9)	
非心臓性胸痛	3(0.7)	
悪寒	3(0.7)	
乾燥症	2(0.4)	1(0.2)
顔面浮腫	2(0.4)	
腋窩痛、胸痛、歩行障害、胸部不快感、倦怠感、不快感、冷感、熱感、ヘルニア痛、温度変化不耐症	各1(0.2)	
胃腸障害	**181(40.0)**	**12(2.7)**
下痢	110(24.3)	7(1.5)
悪心	68(15.0)	1(0.2)
腹痛	29(6.4)	
口内乾燥	24(5.3)	
嘔吐	12(2.7)	1(0.2)
便秘	11(2.4)	
消化不良	11(2.4)	
上腹部痛	10(2.2)	
大腸炎	9(2.0)	3(0.7)
腹部膨満	8(1.8)	
口内炎	7(1.5)	
腹部不快感	5(1.1)	
鼓腸	5(1.1)	
排便回数増加	4(0.9)	
膵炎	3(0.7)	2(0.4)
胃食道逆流性疾患	3(0.7)	
軟便	3(0.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
口腔内痛	2(0.4)	
胃炎	2(0.4)	
血便排泄	2(0.4)	
口腔扁平苔癬	2(0.4)	
下腹部痛、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、直腸しぶり、顕微鏡的大腸炎、小腸炎、腸炎、びらん性胃炎、消化管運動障害、舌炎、舌痛、吸収不良、粘液便、口腔粘膜びらん	各1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**228(50.4)**	**5(1.1)**
そう痒症	105(23.2)	
発疹	90(19.9)	5(1.1)
斑状丘疹状皮疹	24(5.3)	
紅斑	20(4.4)	
尋常性白斑	19(4.2)	
湿疹	11(2.4)	
そう痒性皮疹	11(2.4)	
ざ瘡様皮膚炎	9(2.0)	
皮膚乾燥	8(1.8)	
脱毛症	8(1.8)	
全身性そう痒症	8(1.8)	
斑状皮疹	5(1.1)	
乾癬	4(0.9)	
多汗症	3(0.7)	
丘疹性皮疹	3(0.7)	
皮膚炎	2(0.4)	
寝汗	2(0.4)	
丘疹	2(0.4)	
苔癬様角化症	2(0.4)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.4)	
乾皮症	2(0.4)	
血管浮腫	2(0.4)	
貨幣状湿疹	2(0.4)	
扁平苔癬	2(0.4)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
皮膚病変、光線角化症、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、蕁麻疹、白斑症、斑、紅斑性皮疹、酒さ、皮膚サルコイドーシス、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身紅斑、毛髪成長異常、嵌入爪、白斑、爪成長異常、紫斑、脂漏性皮膚炎、皮膚色素脱失、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚硬結、皮膚腫脹、皮膚毒性、一過性棘融解性皮膚症	各1(0.2)	
感染症及び寄生虫症	**21(4.6)**	**2(0.4)**
副鼻腔炎	3(0.7)	
感染	3(0.7)	
尿路感染	2(0.4)	
毛包炎	2(0.4)	
乳様突起炎	1(0.2)	1(0.2)
耳下腺炎	1(0.2)	1(0.2)
上気道感染、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、カンジダ感染、膀胱炎、口腔カンジダ症、咽頭炎、膿疱性皮疹、ヘルペス眼感染、腟感染	各1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**94(20.8)**	**3(0.7)**
関節痛	57(12.6)	1(0.2)
筋肉痛	35(7.7)	1(0.2)
背部痛	8(1.8)	
四肢痛	7(1.5)	
頚部痛	5(1.1)	1(0.2)
筋骨格硬直	5(1.1)	
腱炎	5(1.1)	
筋骨格痛	4(0.9)	
関節腫脹	4(0.9)	
関節炎	3(0.7)	
筋力低下	2(0.4)	
筋骨格不快感	2(0.4)	
関節硬直	1(0.2)	1(0.2)
顎関節症候群	1(0.2)	1(0.2)

1)小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-21/CA209238)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
筋痙縮、筋骨格系胸痛、関節可動域低下、四肢不快感、筋緊張、顎痛、軟骨石灰化症、多発性関節炎、腱鞘炎	各1(0.2)	
神経系障害	**83(18.4)**	**2(0.4)**
頭痛	44(9.7)	1(0.2)
浮動性めまい	15(3.3)	
錯感覚	12(2.7)	
味覚異常	12(2.7)	
嗜眠	4(0.9)	
異常感覚	2(0.4)	
末梢性ニューロパチー	2(0.4)	
手根管症候群	1(0.2)	1(0.2)
頭蓋内出血	1(0.2)	1(0.2)
同名性半盲	1(0.2)	1(0.2)
記憶障害、頭蓋内動脈瘤、神経毒性、軸索型ニューロパチー、起立障害、知覚過敏、下肢静止不能症候群	各1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**44(9.7)**	**3(0.7)**
呼吸困難	15(3.3)	2(0.4)
咳嗽	9(2.0)	
肺臓炎	6(1.3)	
労作性呼吸困難	4(0.9)	
発声障害	3(0.7)	
鼻閉	2(0.4)	
アレルギー性鼻炎	2(0.4)	
喘鳴	2(0.4)	
気管支痙攣	1(0.2)	1(0.2)
口腔咽頭痛、鼻漏、湿性咳嗽、鼻出血、咽頭刺激感、ラ音、しゃっくり、過換気	各1(0.2)	
臨床検査	**92(20.4)**	**31(6.9)**
リパーゼ増加	30(6.6)	19(4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(6.2)	5(1.1)
アミラーゼ増加	25(5.5)	9(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25(5.5)	2(0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8(1.8)	1(0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	7(1.5)	
体重減少	5(1.1)	
血中ビリルビン増加	5(1.1)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(0.9)	4(0.9)
血中クレアチニン増加	4(0.9)	
コルチゾール減少	2(0.4)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.4)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
血中ブドウ糖増加	2(0.4)	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.4)	
リンパ球数減少	2(0.4)	
血小板数減少	2(0.4)	
血中尿素増加、好中球数減少、白血球数減少、心雑音、腎クレアチニン・クリアランス増加、リパーゼ、酸素飽和度低下、甲状腺機能検査異常、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加	各1(0.2)	
内分泌障害	**88(19.5)**	**5(1.1)**
甲状腺機能低下症	49(10.8)	1(0.2)
甲状腺機能亢進症	36(8.0)	1(0.2)
甲状腺炎	9(2.0)	
下垂体炎	7(1.5)	2(0.4)
副腎機能不全	5(1.1)	1(0.2)
尿崩症	2(0.4)	
急性副腎皮質機能不全	1(0.2)	1(0.2)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病、リンパ球性下垂体炎、原発性甲状腺機能亢進症、甲状腺障害	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**35(7.7)**	**2(0.4)**
食欲減退	18(4.0)	
低ナトリウム血症	5(1.1)	
高血糖	4(0.9)	
低リン酸血症	2(0.4)	
劇症1型糖尿病	1(0.2)	1(0.2)
高アミラーゼ血症	1(0.2)	1(0.2)
脱水、低カリウム血症、低カルシウム血症、食欲亢進、糖尿病、耐糖能障害、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低アルブミン血症、ラクトース不耐性	各1(0.2)	
血管障害	**15(3.3)**	**4(0.9)**
ほてり	5(1.1)	
高血圧	4(0.9)	3(0.7)
潮紅	2(0.4)	
低血圧	1(0.2)	1(0.2)
起立性低血圧、動脈瘤、レイノー現象	各1(0.2)	
精神障害	**17(3.8)**	**1(0.2)**
不眠症	8(1.8)	
易刺激性	3(0.7)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
錯乱状態	2(0.4)	1(0.2)
うつ病	2(0.4)	
不安、抑うつ気分、激越、異常な夢	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**9(2.0)**	
注入に伴う反応	9(2.0)	
眼障害	**27(6.0)**	
眼乾燥	9(2.0)	
霧視	6(1.3)	
流涙増加	3(0.7)	
眼充血	3(0.7)	
眼そう痒症	2(0.4)	
ぶどう膜炎	2(0.4)	
結膜出血、結膜充血、羞明、上強膜炎、眼球浮腫、眼瞼浮腫、眼球乾燥症	各1(0.2)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**3(0.7)**	
メラノサイト性母斑、皮膚乳頭腫、ケラトアカントーマ	各1(0.2)	
血液及びリンパ系障害	**12(2.7)**	
貧血	5(1.1)	
リンパ球減少症	2(0.4)	
リンパ節症、好中球減少症、好酸球増加症、縦隔リンパ節腫脹、血小板減少症	各1(0.2)	
免疫系障害	**6(1.3)**	**1(0.2)**
サルコイドーシス	5(1.1)	1(0.2)
過敏症	1(0.2)	
心臓障害	**8(1.8)**	
動悸	6(1.3)	
心房細動	3(0.7)	
腎及び尿路障害	**5(1.1)**	
急性腎障害	3(0.7)	
尿失禁、尿臭異常	各1(0.2)	
生殖系及び乳房障害	**7(1.5)**	**1(0.2)**
無月経	1(0.2)	1(0.2)
月経障害、性交困難、不正子宮出血、性器浮腫、陰茎腫脹、陰部そう痒症、外陰腟乾燥	各1(0.2)	
耳及び迷路障害	**3(0.7)**	
回転性めまい、耳鳴、片耳難聴	各1(0.2)	
肝胆道系障害	**7(1.5)**	**4(0.9)**
肝炎	2(0.4)	1(0.2)
肝細胞損傷	2(0.4)	
薬物性肝障害	1(0.2)	1(0.2)
急性肝炎	1(0.2)	1(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.2)	1(0.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。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日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

5 悪性黒色腫：海外第Ⅲ相試験(CA20976K試験)[1)]

安全性評価対象例数	524例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			433(82.6)	54(10.3)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
全体	**433(82.6)**	**54(10.3)**
皮膚及び皮下組織障害	**194(37.0)**	**8(1.5)**
そう痒症	97(18.5)	1(0.2)
発疹	57(10.9)	4(0.8)
斑状丘疹状皮疹	25(4.8)	2(0.4)
そう痒性皮疹	11(2.1)	
皮膚乾燥	9(1.7)	1(0.2)
湿疹	9(1.7)	
尋常性白斑	9(1.7)	
苔癬様角化症	5(1.0)	
斑状皮疹	5(1.0)	
皮膚炎	4(0.8)	
紅斑	4(0.8)	
乾癬	4(0.8)	
脱毛症	3(0.6)	
皮膚色素減少	3(0.6)	
ざ瘡様皮膚炎	2(0.4)	
乾癬様皮膚炎	2(0.4)	1(0.2)
寝汗	2(0.4)	
紅斑性皮疹	2(0.4)	
丘疹性皮疹	2(0.4)	
酒さ	2(0.4)	
毛孔性角化症	1(0.2)	1(0.2)
光線角化症、水疱、アレルギー性皮膚炎、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、環状肉芽腫、多汗症、過角化、硬化性苔癬、丘疹、類天疱瘡、痒疹、膿疱性乾癬、毛孔性皮疹、皮膚亀裂、皮膚病変、皮膚腫瘤、皮膚局面、皮膚毒性、中毒性皮疹、一過性棘融解性皮膚症、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹	各1(0.2)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**160(30.5)**	
疲労	106(20.2)	
無力症	38(7.3)	
インフルエンザ様疾患	4(0.8)	
疼痛	4(0.8)	
発熱	4(0.8)	
乾燥症	4(0.8)	
悪寒	3(0.6)	
粘膜の炎症	3(0.6)	
末梢性浮腫	2(0.4)	
異常感、冷感、びくびく感、全身健康状態悪化、全身性浮腫、注入部位発疹、倦怠感、粘膜乾燥、非心臓性胸痛	各1(0.2)	
胃腸障害	**158(30.2)**	**8(1.5)**
下痢	80(15.3)	4(0.8)
悪心	39(7.4)	
口内乾燥	36(6.9)	
便秘	8(1.5)	
腹痛	7(1.3)	
大腸炎	7(1.3)	2(0.4)
膵炎	6(1.1)	1(0.2)
嘔吐	6(1.1)	
口内炎	5(1.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
上腹部痛	3(0.6)	
唾液欠乏	3(0.6)	
腹部膨満	2(0.4)	
胃炎	2(0.4)	
舌炎	2(0.4)	
口腔扁平苔癬	2(0.4)	
自己免疫性腸症	1(0.2)	1(0.2)
食道炎	1(0.2)	1(0.2)
口角口唇炎、アフタ性潰瘍、自己免疫性大腸炎、齲歯、十二指腸炎、消化不良、硬便、鼓腸、胃食道逆流性疾患、免疫性腸炎、口唇腫脹、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、潰瘍性胃炎	各1(0.2)	
臨床検査	**113(21.6)**	**20(3.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33(6.3)	4(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(5.7)	6(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30(5.7)	6(1.1)
リパーゼ増加	18(3.4)	4(0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	13(2.5)	
アミラーゼ増加	10(1.9)	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9(1.7)	3(0.6)
血中ビリルビン増加	7(1.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加	6(1.1)	2(0.4)
血中クレアチニン増加	6(1.1)	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6(1.1)	
血小板数減少	5(1.0)	1(0.2)
遊離サイロキシン増加	3(0.6)	
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.4)	
糸球体濾過率減少	2(0.4)	
肝機能検査値上昇	2(0.4)	
体重減少	2(0.4)	
白血球数減少	2(0.4)	
血中コルチコトロピン減少	1(0.2)	1(0.2)
トロポニン増加	1(0.2)	1(0.2)
血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、コルチゾール減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、ハプトグロビン減少、肝酵素上昇、リンパ球数減少、赤血球数減少、遊離サイロキシン減少、遊離トリヨードチロニン増加、トロポニンI増加、トロポニンT増加、体重増加	各1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**102(19.5)**	**5(1.0)**
関節痛	54(10.3)	1(0.2)
筋肉痛	28(5.3)	
関節炎	9(1.7)	
筋痙縮	7(1.3)	
四肢痛	6(1.1)	
筋炎	3(0.6)	2(0.4)
多発性関節炎	3(0.6)	
背部痛	2(0.4)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
免疫性筋炎	2(0.4)	1(0.2)
筋骨格痛	2(0.4)	
横紋筋融解症	2(0.4)	2(0.4)
関節障害、自己免疫性筋炎、筋固縮、筋力低下、頚部痛、顎痛、リウマチ性多発筋痛、腱痛	各1(0.2)	
内分泌障害	**92(17.6)**	**5(1.0)**
甲状腺機能低下症	54(10.3)	
甲状腺機能亢進症	36(6.9)	1(0.2)
副腎機能不全	10(1.9)	2(0.4)
甲状腺障害	5(1.0)	
下垂体炎	4(0.8)	2(0.4)
甲状腺炎	3(0.6)	
自己免疫性甲状腺炎	2(0.4)	
副腎皮質刺激ホルモン欠損症、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺障害、グルココルチコイド欠乏症、副甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症、リンパ球性下垂体炎	各1(0.2)	
神経系障害	**44(8.4)**	**3(0.6)**
頭痛	21(4.0)	
浮動性めまい	8(1.5)	
錯感覚	4(0.8)	
失神	3(0.6)	1(0.2)
味覚不全	2(0.4)	
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.2)	1(0.2)
多発ニューロパチー	1(0.2)	1(0.2)
味覚消失、手根管症候群、異常感覚、感覚鈍麻、単麻痺、運動機能障害、末梢性ニューロパチー、味覚障害	各1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**36(6.9)**	**1(0.2)**
咳嗽	16(3.1)	
呼吸困難	13(2.5)	
肺臓炎	6(1.1)	1(0.2)
アレルギー性鼻炎	2(0.4)	
喘息、発声障害、労作性呼吸困難、鼻出血、喀血、間質性肺疾患、鼻乾燥、器質化肺炎、咽頭腫脹、鼻漏、副鼻腔うっ血	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**35(6.7)**	**4(0.8)**
食欲減退	18(3.4)	
低リン血症	7(1.3)	1(0.2)
糖尿病	3(0.6)	3(0.6)
低ナトリウム血症	3(0.6)	
ビタミンD欠乏	2(0.4)	
細胞死、高血糖、高カリウム血症、高リパーゼ血症、高尿酸血症、2型糖尿病	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**27(5.2)**	
注入に伴う反応	27(5.2)	
血液及びリンパ系障害	**22(4.2)**	**1(0.2)**
好酸球増加症	15(2.9)	
血小板減少症	3(0.6)	
貧血	2(0.4)	
リンパ節炎	1(0.2)	1(0.2)

1)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA20976K)試験成績(社内資料)(添付文書改訂時評価資料)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade3-4 n(%)
白血球減少症、好中球減少症	各1(0.2)	
眼障害	**17(3.2)**	
ドライアイ	12(2.3)	
眼痛、眼瞼発疹、潰瘍性角膜炎、ぶどう膜炎、霧視	各1(0.2)	
肝胆道系障害	**13(2.5)**	**5(1.0)**
肝炎	5(1.0)	2(0.4)
肝毒性	3(0.6)	1(0.2)
肝細胞融解	2(0.4)	1(0.2)
自己免疫性肝炎	1(0.2)	1(0.2)
高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症	各1(0.2)	
感染症及び寄生虫症	**13(2.5)**	**1(0.2)**
毛包炎	2(0.4)	
鼻炎	2(0.4)	
副鼻腔炎	2(0.4)	
憩室炎	1(0.2)	1(0.2)
結膜炎、歯肉炎、咽頭炎、肺炎、膿疱性皮疹、外陰部腟カンジダ症	各1(0.2)	
精神障害	**10(1.9)**	
睡眠障害	3(0.6)	
不眠症	2(0.4)	
無感情、錯乱状態、精神疲労、中期不眠症、気分動揺、神経過敏	各1(0.2)	
心臓障害	**8(1.5)**	**2(0.4)**
心筋炎	3(0.6)	2(0.4)
動悸	2(0.4)	
徐脈、冠動脈疾患、心室拡張	各1(0.2)	
耳及び迷路障害	**6(1.1)**	
回転性めまい	3(0.6)	
耳鳴	2(0.4)	
難聴	1(0.2)	
血管障害	**6(1.1)**	**1(0.2)**
高血圧	3(0.6)	
血管炎	1(0.2)	1(0.2)
潮紅、血腫、低血圧	各1(0.2)	
免疫系障害	**5(1.0)**	
過敏症	4(0.8)	
サルコイドーシス	1(0.2)	
腎及び尿路障害	**4(0.8)**	**2(0.4)**
急性腎障害	1(0.2)	1(0.2)
アレルギー性腎炎	1(0.2)	1(0.2)
着色尿、多尿	各1(0.2)	
生殖系及び乳房障害	**4(0.8)**	
亀頭包皮炎、勃起不全、陰茎紅斑、陰茎発疹	各1(0.2)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**3(0.6)**	
新生物、脂漏性角化症、扁平上皮癌	各1(0.2)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v5.0日本語訳を用いて評価し、MedDRA ver 25.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で判定され、「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。また、発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

6 非小細胞肺癌：国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05[1]、-06[2]試験）

安全性評価対象例数	111例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			88(79.3)	18(16.2)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**88(79.3)**	**18(16.2)**
血液及びリンパ系障害	**4(3.6)**	
貧血	3(2.7)	
好酸球増加症	1(0.9)	
心臓障害	**2(1.8)**	
心房細動、伝導障害	各1(0.9)	
耳及び迷路障害	**2(1.8)**	
回転性めまい、耳不快感	各1(0.9)	
内分泌障害	**13(11.7)**	
甲状腺機能低下症	7(6.3)	
甲状腺機能亢進症	2(1.8)	
続発性副腎皮質機能不全	2(1.8)	
慢性甲状腺炎	2(1.8)	
自己免疫性甲状腺炎	2(1.8)	
眼障害	**2(1.8)**	
硝子体浮遊物、眼乾燥	各1(0.9)	
胃腸障害	**31(27.9)**	**2(1.8)**
悪心	11(9.9)	
便秘	6(5.4)	
下痢	6(5.4)	
嘔吐	5(4.5)	
口内炎	4(3.6)	
口唇炎	2(1.8)	
腹水	1(0.9)	1(0.9)
大腸炎	1(0.9)	1(0.9)
腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、口の感覚鈍麻	各1(0.9)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**40(36.0)**	**1(0.9)**
倦怠感	16(14.4)	
発熱	16(14.4)	
疲労	10(9.0)	1(0.9)
末梢性浮腫	3(2.7)	
顔面浮腫	2(1.8)	
注射部位反応	1(0.9)	
免疫系障害	**2(1.8)**	
過敏症	2(1.8)	
肝胆道系障害	**2(1.8)**	**1(0.9)**
肝障害	1(0.9)	1(0.9)
肝機能異常	1(0.9)	
感染症及び寄生虫症	**6(5.4)**	**1(0.9)**
気管支炎	1(0.9)	1(0.9)
肺感染、爪感染、外耳炎、急性中耳炎、爪囲炎、歯周炎、肺炎	各1(0.9)	
傷害、中毒及び処置合併症	**6(5.4)**	**1(0.9)**
注入に伴う反応	3(2.7)	
気管出血	2(1.8)	
硬膜下血腫	1(0.9)	1(0.9)
臨床検査	**26(23.4)**	**5(4.5)**
リンパ球数減少	9(8.1)	4(3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(3.6)	1(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.6)	
血中クレアチニン増加	4(3.6)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.7)	
好酸球数増加	3(2.7)	
血中尿素増加	2(1.8)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.8)	
血小板数減少	2(1.8)	
甲状腺機能検査異常	2(1.8)	
白血球数減少	2(1.8)	
血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、心電図QT延長、尿中血陽性、好中球数減少、好中球数増加、尿蛋白、白血球数増加、抗リン脂質抗体陽性、肝酵素上昇	各1(0.9)	
代謝及び栄養障害	**24(21.6)**	**3(2.7)**
食欲減退	16(14.4)	1(0.9)
低ナトリウム血症	4(3.6)	2(1.8)
高尿酸血症	2(1.8)	
低アルブミン血症	2(1.8)	
低リン酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、高カルシウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	各1(0.9)	
筋骨格系及び結合組織障害	**10(9.0)**	**1(0.9)**
関節痛	5(4.5)	
筋肉痛	4(3.6)	1(0.9)
関節炎、背部痛、筋固縮、四肢痛	各1(0.9)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	**1(0.9)**	
真珠腫	1(0.9)	
神経系障害	**13(11.7)**	**1(0.9)**
浮動性めまい	4(3.6)	1(0.9)
味覚異常	3(2.7)	
頭痛	2(1.8)	
末梢性感覚ニューロパチー	2(1.8)	
味覚減退、傾眠	各1(0.9)	
精神障害	**1(0.9)**	
不眠症	1(0.9)	
腎及び尿路障害	**2(1.8)**	
血尿、蛋白尿	各1(0.9)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**17(15.3)**	**4(3.6)**
間質性肺疾患	5(4.5)	2(1.8)
口腔咽頭痛	3(2.7)	
胸水	2(1.8)	2(1.8)
肺障害	2(1.8)	
肺出血	2(1.8)	
咳嗽、鼻出血、発声障害、アレルギー性鼻炎、肺臓炎	各1(0.9)	
皮膚及び皮下組織障害	**36(32.4)**	**1(0.9)**
発疹	16(14.4)	
そう痒症	7(6.3)	1(0.9)
斑状丘疹状皮疹	6(5.4)	
ざ瘡様皮膚炎	5(4.5)	
紅斑	3(2.7)	
皮膚乾燥	2(1.8)	
湿疹	2(1.8)	
皮膚剥脱	2(1.8)	
アレルギー性皮膚炎、紫斑、脂漏性皮膚炎	各1(0.9)	
血管障害	**5(4.5)**	**1(0.9)**
高血圧	2(1.8)	1(0.9)
深部静脈血栓症、ほてり、潮紅	各1(0.9)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.1J（ONO-4538-06試験はver 17.0J）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。また、発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

7 非小細胞肺癌：海外第Ⅲ相試験（CA209017[3]、-057[4]試験）

安全性評価対象例数	418例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			275(65.8)	39(9.3)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**275(65.8)**	**39(9.3)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**131(31.3)**	**5(1.2)**
疲労	67(16.0)	4(1.0)
無力症	42(10.0)	1(0.2)
悪寒	15(3.6)	
発熱	14(3.3)	
末梢性浮腫	10(2.4)	
粘膜の炎症	5(1.2)	
疼痛	4(1.0)	
インフルエンザ様疾患	2(0.5)	
倦怠感、胸部不快感、末梢腫脹、硬結、歩行障害	各1(0.2)	
胃腸障害	**98(23.4)**	**5(1.2)**
悪心	46(11.0)	2(0.5)
下痢	32(7.7)	2(0.5)
嘔吐	19(4.5)	

1）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
2）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
3）小野薬品工業:海外第Ⅲ相（CA209017）試験成績（社内資料） 承認時評価資料
4）小野薬品工業:海外第Ⅲ相（CA209057）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
便秘	15(3.6)	
口内乾燥	6(1.4)	
口内炎	5(1.2)	
大腸炎	3(0.7)	2(0.5)
上腹部痛	3(0.7)	
腹部膨満	3(0.7)	
消化不良	3(0.7)	
腹痛	3(0.7)	
口唇炎	2(0.5)	
口腔内潰瘍形成	2(0.5)	
胃炎、胃食道逆流性疾患、放屁、舌痛、口唇潰瘍、舌障害、十二指腸潰瘍	各1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**79(18.9)**	**3(0.7)**
発疹	32(7.7)	1(0.2)
そう痒症	27(6.5)	
皮膚乾燥	13(3.1)	
斑状丘疹状皮疹	6(1.4)	
紅斑	5(1.2)	
多汗症	5(1.2)	
蕁麻疹	4(1.0)	
ざ瘡様皮膚炎	4(1.0)	
湿疹	3(0.7)	
そう痒性皮疹	3(0.7)	
皮膚剥脱	3(0.7)	
水疱性皮膚炎	2(0.5)	1(0.2)
斑状皮疹	2(0.5)	
紅斑性皮疹	2(0.5)	
寝汗	2(0.5)	
皮膚亀裂	2(0.5)	
皮膚炎	1(0.2)	1(0.2)
脱毛症、薬疹、爪の障害、全身性皮疹、うっ滞性皮膚炎、乾皮症	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**61(14.6)**	**3(0.7)**
食欲減退	44(10.5)	1(0.2)
脱水	5(1.2)	
低マグネシウム血症	5(1.2)	
低ナトリウム血症	3(0.7)	
低リン酸血症	2(0.5)	1(0.2)
高カリウム血症	2(0.5)	1(0.2)
高血糖	2(0.5)	
低アルブミン血症	2(0.5)	
低カリウム血症	1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**53(12.7)**	**3(0.7)**
関節痛	23(5.5)	
筋骨格痛	11(2.6)	
筋肉痛	9(2.2)	1(0.2)
筋痙縮	5(1.2)	
背部痛	5(1.2)	
四肢痛	2(0.5)	
高クレアチン血症	2(0.5)	
関節硬直	2(0.5)	
骨壊死	1(0.2)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
リウマチ性多発筋痛	1(0.2)	1(0.2)
筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋緊張、筋力低下、側腹部痛、関節炎、関節腫脹、リウマチ性障害	各1(0.2)	
臨床検査	**47(11.2)**	**6(1.4)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(2.6)	1(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(2.6)	
血中クレアチニン増加	9(2.2)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(1.4)	
体重減少	5(1.2)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(1.0)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.5)	2(0.5)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.5)	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.5)	
アミラーゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
リパーゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
好中球数減少	1(0.2)	1(0.2)
体重増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少、血中コルチゾール減少、血中クレアチン増加、血中マグネシウム減少、血中カルシウム増加、血中ナトリウム減少、血小板数減少、遊離サイロキシン異常、遊離トリヨードチロニン増加	各1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**46(11.0)**	**8(1.9)**
肺臓炎	13(3.1)	3(0.7)
咳嗽	13(3.1)	1(0.2)
呼吸困難	12(2.9)	2(0.5)
低酸素症	3(0.7)	1(0.2)
湿性咳嗽	3(0.7)	
間質性肺疾患	2(0.5)	1(0.2)
鼻出血	2(0.5)	
肺塞栓症	1(0.2)	1(0.2)
喀血、鼻閉、口腔咽頭痛、鼻漏、副鼻腔うっ血、慢性閉塞性肺疾患、胸水、喘鳴、肺浸潤	各1(0.2)	
神経系障害	**39(9.3)**	**3(0.7)**
錯感覚	7(1.7)	
味覚異常	7(1.7)	
頭痛	6(1.4)	
浮動性めまい	5(1.2)	
末梢性ニューロパチー	4(1.0)	
失神寸前の状態	3(0.7)	
失神	2(0.5)	1(0.2)
感覚鈍麻	2(0.5)	
脳血管発作	1(0.2)	1(0.2)
筋無力症候群	1(0.2)	1(0.2)
傾眠、末梢性感覚ニューロパチー、不全片麻痺、記憶障害、振戦、灼熱感、末梢性運動ニューロパチー、健忘	各1(0.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
内分泌障害	**29(6.9)**	
甲状腺機能低下症	24(5.7)	
甲状腺機能亢進症	4(1.0)	
甲状腺腫	2(0.5)	
甲状腺炎	1(0.2)	
血液及びリンパ系障害	**15(3.6)**	**2(0.5)**
貧血	8(1.9)	1(0.2)
血小板減少症	4(1.0)	
リンパ球減少症	2(0.5)	1(0.2)
好中球減少症	2(0.5)	
白血球減少症	1(0.2)	1(0.2)
感染症及び寄生虫症	**14(3.3)**	**3(0.7)**
上気道感染	3(0.7)	1(0.2)
結膜炎	2(0.5)	
肺炎	1(0.2)	1(0.2)
脳炎	1(0.2)	1(0.2)
気管支炎、感染、アデノウイルス結膜炎、カンジダ感染、蜂巣炎、せつ、口腔カンジダ症	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**11(2.6)**	
注入に伴う反応	9(2.2)	
擦過傷、損傷	各1(0.2)	
眼障害	**10(2.4)**	
霧視	3(0.7)	
流涙増加、硝子体浮遊物、眼精疲労、眼乾燥、眼のアレルギー、涙液分泌低下、強膜充血	各1(0.2)	
血管障害	**8(1.9)**	
低血圧	2(0.5)	
潮紅	2(0.5)	
動脈硬化症、起立性低血圧、末梢冷感、高血圧	各1(0.2)	
心臓障害	**7(1.7)**	**2(0.5)**
心嚢液貯留	3(0.7)	2(0.5)
心タンポナーデ	1(0.2)	1(0.2)
心房細動、徐脈、心血管障害、チアノーゼ、頻脈	各1(0.2)	
精神障害	**5(1.2)**	
不眠症	3(0.7)	
激越、歯ぎしり	各1(0.2)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**4(1.0)**	
癌疼痛、メラノサイト性母斑、皮膚乳頭腫、組織球性壊死性リンパ節炎	各1(0.2)	
肝胆道系障害	**3(0.7)**	**1(0.2)**
高トランスアミナーゼ血症	1(0.2)	1(0.2)
肝毒性、高ビリルビン血症	各1(0.2)	
腎及び尿路障害	**3(0.7)**	**1(0.2)**
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	1(0.2)
腎不全、急性腎不全	各1(0.2)	
免疫系障害	**1(0.2)**	
過敏症	1(0.2)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準: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」とされた場合も副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

8 腎細胞癌：国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-03/CA209025試験)[1)]

安全性評価対象例数	406例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			319(78.6)	76(18.7)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**319(78.6)**	**76(18.7)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**194(47.8)**	**15(3.7)**
疲労	134(33.0)	10(2.5)
発熱	34(8.4)	
悪寒	20(4.9)	
無力症	18(4.4)	1(0.2)
末梢性浮腫	17(4.2)	
粘膜の炎症	11(2.7)	
インフルエンザ様疾患	7(1.7)	2(0.5)
倦怠感	6(1.5)	
疼痛	5(1.2)	2(0.5)
胸痛	4(1.0)	
非心臓性胸痛	4(1.0)	
末梢腫脹	3(0.7)	
胸部不快感	3(0.7)	
全身健康状態低下	2(0.5)	2(0.5)
浮腫	2(0.5)	
顔面浮腫	2(0.5)	
粘膜乾燥、局所腫脹、全身性浮腫、先行疾患の改善、温度変化不耐症、口渇、乾燥症	各1(0.2)	
胃腸障害	**130(32.0)**	**10(2.5)**
悪心	57(14.0)	1(0.2)
下痢	50(12.3)	5(1.2)
便秘	24(5.9)	1(0.2)
嘔吐	24(5.9)	
口内乾燥	16(3.9)	
腹痛	8(2.0)	
上腹部痛	8(2.0)	
口内炎	8(2.0)	
大腸炎	7(1.7)	3(0.7)
腹部膨満	6(1.5)	
消化不良	5(1.2)	
胃食道逆流性疾患	3(0.7)	
放屁	3(0.7)	
アフタ性口内炎	2(0.5)	
口腔障害	2(0.5)	
歯肉出血	2(0.5)	
歯痛、メレナ、口腔粘膜紅斑、膵炎、胃腸障害、歯肉退縮、舌痛、口唇浮腫、口腔内潰瘍形成、口腔知覚不全、膵機能不全、耳下腺腫大、歯の知覚過敏	各1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**74(18.2)**	**7(1.7)**
関節痛	27(6.7)	1(0.2)
筋肉痛	23(5.7)	
四肢痛	8(2.0)	
背部痛	7(1.7)	1(0.2)
筋痙縮	7(1.7)	
関節腫脹	7(1.7)	
筋骨格痛	6(1.5)	1(0.2)
関節炎	5(1.2)	
筋力低下	4(1.0)	1(0.2)
筋骨格硬直	4(1.0)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
多発性関節炎	3(0.7)	1(0.2)
側腹部痛	2(0.5)	
リウマチ性多発筋痛	1(0.2)	1(0.2)
骨痛、頚部痛、腱炎、筋炎、足底筋膜炎、乾癬性関節症、シェーグレン症候群、開口障害	各1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**87(21.4)**	**10(2.5)**
咳嗽	36(8.9)	
呼吸困難	30(7.4)	3(0.7)
肺臓炎	16(3.9)	6(1.5)
労作性呼吸困難	7(1.7)	1(0.2)
発声障害	7(1.7)	
湿性咳嗽	6(1.5)	
鼻閉	4(1.0)	
喘鳴	4(1.0)	
喀血	3(0.7)	1(0.2)
低酸素症	3(0.7)	1(0.2)
鼻漏	3(0.7)	
鼻出血	3(0.7)	
間質性肺疾患	2(0.5)	
胸水	1(0.2)	1(0.2)
肺障害	1(0.2)	1(0.2)
口腔咽頭痛、上気道咳症候群、無気肺、肺出血、鼻乾燥、胸膜痛、器質化肺炎、起坐呼吸、頻呼吸	各1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**133(32.8)**	**4(1.0)**
そう痒症	57(14.0)	
発疹	41(10.1)	2(0.5)
皮膚乾燥	26(6.4)	
斑状丘疹状皮疹	16(3.9)	1(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	12(3.0)	
紅斑	11(2.7)	
多汗症	5(1.2)	
脱毛症	5(1.2)	
寝汗	4(1.0)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4(1.0)	
全身性皮疹	4(1.0)	
斑状皮疹	3(0.7)	1(0.2)
そう痒性皮疹	3(0.7)	
蕁麻疹	3(0.7)	
皮膚炎	3(0.7)	
全身性そう痒症	3(0.7)	
苔癬様角化症	3(0.7)	
湿疹	2(0.5)	
多形紅斑	2(0.5)	
爪破損	2(0.5)	
毛髪変色	2(0.5)	
丘疹	2(0.5)	
皮膚色素過剰	2(0.5)	
皮膚色素減少	2(0.5)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
皮膚病変、水疱性皮膚炎、接触性皮膚炎、爪の障害、紅斑性皮疹、皮膚反応、雀卵斑、毛髪成長異常、毛質異常、男性型多毛症、扁平苔癬、皮膚疼痛、脂肪織炎、皮膚硬結、皮膚刺激、皮膚浮腫、顔面腫脹、中毒性皮疹	各1(0.2)	
臨床検査	**100(24.6)**	**18(4.4)**
血中クレアチニン増加	27(6.7)	1(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(4.7)	6(1.5)
体重減少	19(4.7)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	17(4.2)	1(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16(3.9)	7(1.7)
リンパ球数減少	9(2.2)	3(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(1.7)	
体重増加	6(1.5)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.2)	2(0.5)
血中ビリルビン増加	5(1.2)	
ヘモグロビン減少	4(1.0)	1(0.2)
白血球数減少	4(1.0)	
血小板数減少	2(0.5)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.5)	1(0.2)
血圧上昇	2(0.5)	
好中球数減少	2(0.5)	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.5)	
血中コレステロール増加	1(0.2)	1(0.2)
血中尿素増加、酸素飽和度低下、体温上昇、心雑音、肝酵素上昇、トリヨードチロニン減少	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**72(17.7)**	**10(2.5)**
食欲減退	48(11.8)	2(0.5)
高血糖	9(2.2)	5(1.2)
低ナトリウム血症	5(1.2)	2(0.5)
高トリグリセリド血症	5(1.2)	
脱水	3(0.7)	2(0.5)
低カリウム血症	3(0.7)	
高カルシウム血症	2(0.5)	
高カリウム血症	2(0.5)	
高尿酸血症	2(0.5)	
脂質異常症	2(0.5)	
高コレステロール血症	2(0.5)	
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.2)	1(0.2)
低アルブミン血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、耐糖能障害	各1(0.2)	
感染症及び寄生虫症	**28(6.9)**	**3(0.7)**
鼻咽頭炎	3(0.7)	
上気道感染	3(0.7)	
肺炎	3(0.7)	
鼻炎	3(0.7)	
歯肉炎	3(0.7)	

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-03/CA209025)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
熱性感染症	1(0.2)	1(0.2)
肛径部感染	1(0.2)	1(0.2)
尿路性敗血症	1(0.2)	1(0.2)
気管支炎、結膜炎、皮膚感染、口腔カンジダ症、憩室炎、毛包炎、胃腸炎、カンジダ感染、眼瞼感染、せつ、ヘルペスウイルス感染、爪囲炎、歯周炎、膿疱性皮疹、体部白癬、気管支肺炎、頭部白癬	各1(0.2)	
神経系障害	**55(13.5)**	
頭痛	24(5.9)	
浮動性めまい	11(2.7)	
味覚異常	11(2.7)	
末梢性ニューロパチー	3(0.7)	
錯感覚	2(0.5)	
感覚鈍麻	2(0.5)	
傾眠	2(0.5)	
健忘	2(0.5)	
末梢性感覚ニューロパチー	2(0.5)	
坐骨神経痛、注意力障害、ジスキネジア、頭蓋内出血、記憶障害、異常感覚、嗅覚錯誤、多発ニューロパチー、精神運動亢進、神経根炎、下肢静止不能症候群、感覚障害	各1(0.2)	
血液及びリンパ系障害	**39(9.6)**	**7(1.7)**
貧血	32(7.9)	7(1.7)
血小板減少症	3(0.7)	
リンパ球減少症	2(0.5)	
リンパ節症	2(0.5)	
好中球減少症	2(0.5)	
リンパ節痛、内出血発生の増加傾向、白血球減少症	各1(0.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
血管障害	**18(4.4)**	**3(0.7)**
低血圧	7(1.7)	
高血圧	6(1.5)	3(0.7)
潮紅	4(1.0)	
ほてり	3(0.7)	
リンパ浮腫	1(0.2)	
精神障害	**8(2.0)**	
不眠症	4(1.0)	
不安	2(0.5)	
リビドー減退	2(0.5)	
感情障害	2(0.5)	
うつ病、錯乱状態、易刺激性、落ち着きのなさ、多幸気分、気分動揺、人格変化	各1(0.2)	
腎及び尿路障害	**14(3.4)**	**5(1.2)**
頻尿	4(1.0)	
急性腎不全	3(0.7)	3(0.7)
尿細管間質性腎炎	2(0.5)	1(0.2)
腎機能障害	1(0.2)	1(0.2)
蛋白尿、腎不全、中毒性ネフロパシー、多尿	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**14(3.4)**	
注入に伴う反応	13(3.2)	
挫傷	1(0.2)	
眼障害	**21(5.2)**	
眼乾燥	5(1.2)	
流涙増加	5(1.2)	
霧視	3(0.7)	
視力障害	3(0.7)	
複視	2(0.5)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
眼の障害、眼痛、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、視力低下、角膜障害、虹彩毛様体炎、涙器障害、眼充血、眼球乾燥症	各1(0.2)	
心臓障害	**5(1.2)**	**1(0.2)**
頻脈	2(0.5)	1(0.2)
動悸	2(0.5)	
徐脈	1(0.2)	
内分泌障害	**33(8.1)**	**3(0.7)**
甲状腺機能低下症	24(5.9)	1(0.2)
甲状腺機能亢進症	7(1.7)	
副腎機能不全	6(1.5)	2(0.5)
下垂体炎	2(0.5)	1(0.2)
下垂体過形成、甲状腺炎、慢性甲状腺炎	各1(0.2)	
生殖系及び乳房障害	**5(1.2)**	
乳頭痛	2(0.5)	
勃起不全、陰部そう痒症、性器不快感、乳頭障害	各1(0.2)	
耳及び迷路障害	**5(1.2)**	
回転性めまい	2(0.5)	
耳そう痒症	2(0.5)	
耳鳴	1(0.2)	
免疫系障害	**9(2.2)**	**1(0.2)**
過敏症	8(2.0)	
アナフィラキシー反応	1(0.2)	1(0.2)
肝胆道系障害	**4(1.0)**	**2(0.5)**
自己免疫性肝炎	1(0.2)	1(0.2)
肝細胞損傷	1(0.2)	1(0.2)
肝機能異常、高ビリルビン血症	各1(0.2)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 18.0J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、「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。

9 古典的ホジキンリンパ腫：国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）[1)]

安全性評価対象例数	17例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			17(100.0)	2(11.8)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**17(100.0)**	**2(11.8)**
血液及びリンパ系障害	**2(11.8)**	**2(11.8)**
貧血	1(5.9)	1(5.9)
リンパ球減少症	1(5.9)	1(5.9)
耳及び迷路障害	**1(5.9)**	
難聴	1(5.9)	
内分泌障害	**3(17.6)**	
甲状腺機能低下症	3(17.6)	
胃腸障害	**5(29.4)**	
腹痛、便秘、下痢、腸炎、悪心	各1(5.9)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**9(52.9)**	
発熱	7(41.2)	
疲労	2(11.8)	
倦怠感	2(11.8)	
注射部位反応、硬結	各1(5.9)	
感染症及び寄生虫症	**2(11.8)**	
中耳炎、肺炎	各1(5.9)	
傷害、中毒及び処置合併症	**1(5.9)**	
注入に伴う反応	1(5.9)	
臨床検査	**4(23.5)**	
肝機能検査異常、血小板数減少、体重増加、白血球数減少	各1(5.9)	
代謝及び栄養障害	**3(17.6)**	**1(5.9)**
低ナトリウム血症	1(5.9)	1(5.9)
低カリウム血症、食欲減退	各1(5.9)	
筋骨格系及び結合組織障害	**3(17.6)**	
筋肉痛	2(11.8)	
関節痛、筋痙縮	各1(5.9)	
神経系障害	**3(17.6)**	
浮動性めまい、頭痛、末梢性ニューロパチー	各1(5.9)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**2(11.8)**	**1(5.9)**
間質性肺疾患	1(5.9)	1(5.9)
上気道の炎症	1(5.9)	
皮膚及び皮下組織障害	**7(41.2)**	
そう痒症	5(29.4)	
発疹	4(23.5)	
脱毛症、皮膚嚢腫、ざ瘡様皮膚炎	各1(5.9)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 18.1J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。薬剤との因果関係は、「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。また、発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

1）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

10 古典的ホジキンリンパ腫：海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）[1)]

安全性評価対象例数	80例※	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			72(90.0)	23(28.8)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	72(90.0)	23(28.8)
感染症及び寄生虫症	14(17.5)	1(1.3)
上気道感染	3(3.8)	
気道感染	3(3.8)	
鼻炎	2(2.5)	
肺炎	1(1.3)	1(1.3)
急性副鼻腔炎、蜂巣炎、結膜炎、毛包炎、皮膚真菌感染、髄膜炎、皮膚感染、尿路感染、皮膚カンジダ、白癬感染、肺感染、軟部組織感染	各1(1.3)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2(2.5)	
腫瘍疼痛	2(2.5)	
血液及びリンパ系障害	7(8.8)	4(5.0)
好中球減少症	7(8.8)	4(5.0)
貧血	2(2.5)	
白血球減少症	2(2.5)	
血小板減少症	1(1.3)	
免疫系障害	2(2.5)	
過敏症、サイトカイン放出症候群、免疫グロブリン療法アレルギー	各1(1.3)	
内分泌障害	12(15.0)	
甲状腺機能低下症	7(8.8)	
原発性甲状腺機能低下症	3(3.8)	
甲状腺炎	2(2.5)	
甲状腺機能亢進症	1(1.3)	
代謝及び栄養障害	7(8.8)	
高血糖	5(6.3)	
食欲減退	2(2.5)	
低カリウム血症	1(1.3)	
精神障害	5(6.3)	
不安、錯乱状態、不眠症、躁病、精神状態変化	各1(1.3)	
神経系障害	16(20.0)	1(1.3)
末梢性ニューロパチー	3(3.8)	
健忘	2(2.5)	
頭痛	2(2.5)	
傾眠	2(2.5)	
失神	1(1.3)	1(1.3)
注意力障害、浮動性めまい、味覚異常、頭部不快感、感覚鈍麻、神経痛、神経炎、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー	各1(1.3)	
眼障害	6(7.5)	
ドライアイ	2(2.5)	
眼の障害、角膜炎、ぶどう膜炎、視力低下、虹彩血管新生	各1(1.3)	
耳及び迷路障害	2(2.5)	
耳管機能障害、回転性めまい	各1(1.3)	
血管障害	5(6.3)	
高血圧	2(2.5)	
ほてり	2(2.5)	
低血圧、骨盤静脈血栓症	各1(1.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	16(20.0)	2(2.5)
呼吸困難	3(3.8)	1(1.3)
咳嗽	3(3.8)	
肺臓炎	2(2.5)	1(1.3)
口腔咽頭痛	2(2.5)	
胞隔炎、喀血、肺浸潤、鼻閉、鼻潰瘍、胸膜摩擦音、湿性咳嗽、ラ音、アレルギー性鼻炎、咽喉刺激感	各1(1.3)	
胃腸障害	31(38.8)	3(3.8)
下痢	10(12.5)	
悪心	9(11.3)	
腹痛	6(7.5)	2(2.5)
嘔吐	6(7.5)	
便秘	5(6.3)	
口内乾燥	2(2.5)	
大腸炎	1(1.3)	1(1.3)
腹部膨満、口唇炎、鼓腸、胃食道逆流性疾患、歯肉出血、口腔内出血、膵炎、歯痛、肛門直腸不快感	各1(1.3)	
肝胆道系障害	2(2.5)	1(1.3)
自己免疫性肝炎	1(1.3)	1(1.3)
胆汁うっ滞	1(1.3)	
皮膚及び皮下組織障害	26(32.5)	2(2.5)
発疹	14(17.5)	1(1.3)
そう痒症	9(11.3)	
脱毛症	4(5.0)	
斑状丘疹状皮疹	3(3.8)	1(1.3)
紅斑、皮膚疼痛、そう痒性皮疹、顔面腫脹、蕁麻疹	各1(1.3)	
筋骨格系及び結合組織障害	23(28.8)	2(2.5)
関節痛	12(15.0)	
筋肉痛	7(8.8)	
背部痛	3(3.8)	1(1.3)
筋痙縮	2(2.5)	
多発性関節炎	2(2.5)	
関節炎	1(1.3)	1(1.3)
関節滲出液、関節腫脹、筋力低下、筋骨格痛、筋緊張	各1(1.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	34(42.5)	
疲労	22(27.5)	
発熱	11(13.8)	
悪寒	3(3.8)	
無力症	2(2.5)	
粘膜の炎症	2(2.5)	
倦怠感、腫瘤、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、全身健康状態悪化	各1(1.3)	
臨床検査	25(31.3)	12(15.0)
リパーゼ増加	8(10.0)	6(7.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(7.5)	3(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5.0)	2(2.5)
アミラーゼ増加	4(5.0)	2(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(3.8)	
好中球数減少	2(2.5)	2(2.5)
血中ビリルビン増加	2(2.5)	
血中クレアチニン増加	2(2.5)	
リンパ球数減少	2(2.5)	
白血球数減少	2(2.5)	
血中ブドウ糖増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血小板数減少、体重減少、体重増加、呼吸音異常、肝機能検査値上昇	各1(1.3)	
傷害、中毒及び処置合併症	16(20.0)	
注入に伴う反応	16(20.0)	

※:コホートBのみ

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 21.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で判定され、「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。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。

1)小野薬品工業:海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

11 古典的ホジキンリンパ腫：国内第I相試験（NCCH1606試験）[1)]

安全性評価対象例数	1例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			1(100.0)	0	0

難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした国内第I相試験（NCCH1606）において、小児古典的ホジキンリンパ腫患者ではGrade 1のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例（100.0%）認められました。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.1J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。薬剤との因果関係は、「definite」、「probable」、「possible」、「unlikely」、「not related」の5段階で評価され、「definite」、「probable」、「possible」と判定された場合に、副作用として集計しました。

<参考>成人患者と比較して小児患者で発現率が高かった有害事象

成人患者（ONO-4538-15試験（以下15試験）：17例及びCA209205試験（以下205試験）：243例※を併せた260例）と比較して小児患者（NCCH1606試験の全26例）で発現率が10%以上高かった有害事象を以下に示します。

例数	NCCH1606試験		15試験、205試験	
	26例		260例	
有害事象項目	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全体	25(96.2)	15(57.7)	255(98.1)	83(31.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	13(50.0)	5(19.2)	28(10.8)	7(2.7)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(15.4)	1(3.8)	14(5.4)	6(2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(34.6)	1(3.8)	14(5.4)	4(1.5)
血中ビリルビン増加	5(19.2)	1(3.8)	3(1.2)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(11.5)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(15.4)	3(11.5)	1(0.4)	1(0.4)
リンパ球数減少	15(57.7)	7(26.9)	9(3.5)	3(1.2)
好中球数減少	7(26.9)	2(7.7)	3(1.2)	3(1.2)
血小板数減少	8(30.8)		11(4.2)	3(1.2)
白血球数減少	8(30.8)	1(3.8)	8(3.1)	1(0.4)
代謝及び栄養障害				
低アルブミン血症	9(34.6)	1(3.8)	4(1.5)	
低ナトリウム血症	4(15.4)	1(3.8)	10(3.8)	3(1.2)
腎及び尿路障害				
蛋白尿	6(23.1)			
皮膚及び皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	7(26.9)	2(7.7)	7(2.7)	1(0.4)
血管障害				
塞栓症	3(11.5)		1(0.4)	1(0.4)

※：コホートA、B、Cを含む

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 21.1Jを用いて読み替えました。
NCCH1606試験：有害事象の発現頻度は、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後30日又は後治療開始日のいずれか早い時点までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。
15試験：有害事象の発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計しました。
205試験：有害事象の発現頻度は、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：国内第I相（NCCH1606）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

12 頭頸部癌：国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験)[1)]

安全性評価対象例数	236例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			139(58.9)	31(13.1)	1(0.4)*

＊ Grade 5の内訳:高カルシウム血症1例

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**139(58.9)**	**31(13.1)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	**57(24.2)**	**6(2.5)**
疲労	33(14.0)	5(2.1)
無力症	10(4.2)	1(0.4)
発熱	4(1.7)	
末梢性浮腫	3(1.3)	
粘膜の炎症	3(1.3)	
インフルエンザ様疾患	3(1.3)	
顔面浮腫	2(0.8)	
限局性浮腫	2(0.8)	
倦怠感	2(0.8)	
悪寒	2(0.8)	
全身健康状態低下、高熱、粘膜変色	各1(0.4)	
胃腸障害	**47(19.9)**	**3(1.3)**
悪心	20(8.5)	
下痢	16(6.8)	
嘔吐	8(3.4)	
口内炎	5(2.1)	1(0.4)
嚥下障害	4(1.7)	1(0.4)
便秘	3(1.3)	
流涎過多	2(0.8)	1(0.4)
口唇炎	2(0.8)	1(0.4)
口内乾燥	2(0.8)	
口腔知覚不全	2(0.8)	
腹痛、放屁、アフタ性潰瘍、胃障害、経口毒性	各1(0.4)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**19(8.1)**	**6(2.5)**
咳嗽	6(2.5)	1(0.4)
肺臓炎	5(2.1)	2(0.8)
呼吸困難	2(0.8)	1(0.4)
喉頭浮腫	2(0.8)	1(0.4)
鼻漏	2(0.8)	
誤嚥性肺炎	1(0.4)	1(0.4)
肺塞栓症	1(0.4)	1(0.4)
咽頭浮腫	1(0.4)	1(0.4)
鼻閉、胸水、発声障害、気道の炎症	各1(0.4)	
代謝及び栄養障害	**32(13.6)**	**7(3.0)**
食欲減退	17(7.2)	
低ナトリウム血症	4(1.7)	2(0.8)
低リン酸血症	2(0.8)	2(0.8)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
高血糖	2(0.8)	1(0.4)
低マグネシウム血症	2(0.8)	
高カルシウム血症	1(0.4)	
脱水	1(0.4)	1(0.4)
高アミラーゼ血症	1(0.4)	1(0.4)
低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、痛風、低クロール血症	各1(0.4)	
感染症及び寄生虫症	**9(3.8)**	**1(0.4)**
限局性感染	1(0.4)	1(0.4)
肺炎、肺感染、気道感染、創傷感染、気管支炎、口角口唇炎、真菌性気管炎、粘膜感染	各1(0.4)	
臨床検査	**30(12.7)**	**8(3.4)**
アミラーゼ増加	8(3.4)	3(1.3)
リパーゼ増加	6(2.5)	4(1.7)
体重減少	4(1.7)	
血小板数減少	4(1.7)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3(1.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.8)	1(0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.8)	1(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.8)	
甲状腺機能検査異常	2(0.8)	
肝機能検査異常	1(0.4)	1(0.4)
リンパ球数減少、C-反応性蛋白増加、体重増加、血中ビリルビン増加、血中マグネシウム減少	各1(0.4)	
筋骨格系及び結合組織障害	**9(3.8)**	
関節痛	5(2.1)	
筋肉痛	2(0.8)	
開口障害、筋力低下、関節腫脹、弾発指	各1(0.4)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**3(1.3)**	
腫瘍疼痛、皮膚有棘細胞癌、腫瘍壊死	各1(0.4)	
皮膚及び皮下組織障害	**43(18.2)**	
発疹	18(7.6)	
そう痒症	17(7.2)	
皮膚乾燥	7(3.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
斑状丘疹状皮疹	5(2.1)	
皮膚病変	3(1.3)	
湿疹	2(0.8)	
皮膚剥脱	2(0.8)	
紅斑、斑状皮疹、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性発疹、苔癬様角化症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚腫瘤、皮膚毒性、蕁麻疹	各1(0.4)	
神経系障害	**7(3.0)**	**1(0.4)**
頭痛	4(1.7)	1(0.4)
浮動性めまい	1(0.4)	
傾眠、味覚異常、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー	各1(0.4)	
血液及びリンパ系障害	**17(7.2)**	**6(2.5)**
貧血	12(5.1)	3(1.3)
リンパ球減少症	5(2.1)	3(1.3)
血小板減少症	2(0.8)	
精神障害	**2(0.8)**	
うつ病、異常な夢	各1(0.4)	
血管障害	**5(2.1)**	**1(0.4)**
高血圧	4(1.7)	1(0.4)
低血圧	1(0.4)	
内分泌障害	**14(5.9)**	**1(0.4)**
甲状腺機能低下症	9(3.8)	
甲状腺機能亢進症	2(0.8)	
甲状腺炎	2(0.8)	
下垂体炎	1(0.4)	1(0.4)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.4)	1(0.4)
続発性甲状腺機能低下症	1(0.4)	1(0.4)
下垂体機能低下症	1(0.4)	
傷害、中毒及び処置合併症	**4(1.7)**	
注入に伴う反応	3(1.3)	
移植片合併症、放射線性肺臓炎	各1(0.4)	
眼障害	**2(0.8)**	
霧視、視力障害	各1(0.4)	
耳及び迷路障害	**1(0.4)**	
聴力低下	1(0.4)	
腎及び尿路障害	**1(0.4)**	
急性腎不全	1(0.4)	
免疫系障害	**1(0.4)**	**1(0.4)**
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1(0.4)	1(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 18.1J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。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-4538-11/CA209141)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

13 胃癌：国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）[1)]

安全性評価対象例数	330例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			141(42.7)	34(10.3)	4(1.2)*

＊ Grade 5の内訳:心停止1例、死亡1例、肺炎1例、労作性呼吸困難1例

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**141(42.7)**	**34(10.3)**
血液及びリンパ系障害	**2(0.6)**	
好中球減少症、血小板減少症	各1(0.3)	
心臓障害	**1(0.3)**	
心停止	1(0.3)	
内分泌障害	**13(3.9)**	**1(0.3)**
甲状腺機能低下症	10(3.0)	
甲状腺機能亢進症	2(0.6)	
下垂体機能低下症	1(0.3)	1(0.3)
甲状腺障害、自己免疫性甲状腺炎	各1(0.3)	
眼障害	**6(1.8)**	**1(0.3)**
眼乾燥	2(0.6)	1(0.3)
眼瞼紅斑、緑内障、霧視、視力障害、眼球浮腫、角膜障害	各1(0.3)	
胃腸障害	**46(13.9)**	**6(1.8)**
下痢	23(7.0)	2(0.6)
悪心	14(4.2)	
嘔吐	6(1.8)	1(0.3)
口内炎	4(1.2)	
大腸炎	2(0.6)	1(0.3)
口内乾燥	2(0.6)	1(0.3)
上部消化管出血	1(0.3)	1(0.3)
腹痛、便秘、消化不良、口唇腫脹	各1(0.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**45(13.6)**	**4(1.2)**
疲労	18(5.5)	2(0.6)
倦怠感	13(3.9)	
発熱	8(2.4)	1(0.3)
末梢性浮腫	4(1.2)	
無力症	3(0.9)	1(0.3)
浮腫	2(0.6)	
死亡	1(0.3)	
顔面浮腫、注入部位発疹、非心臓性胸痛、注入部位血管外漏出	各1(0.3)	
肝胆道系障害	**1(0.3)**	**1(0.3)**
急性肝炎	1(0.3)	1(0.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
感染症及び寄生虫症	**14(4.2)**	**4(1.2)**
肺炎	4(1.2)	1(0.3)
膿疱性皮疹	2(0.6)	1(0.3)
尿路感染	2(0.6)	1(0.3)
帯状疱疹	2(0.6)	
脾感染	1(0.3)	1(0.3)
口角口唇炎、感染性腸炎、非定型マイコバクテリア肺炎	各1(0.3)	
傷害、中毒及び処置合併症	**1(0.3)**	
注入に伴う反応	1(0.3)	
臨床検査	**34(10.3)**	**7(2.1)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(3.3)	2(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(2.1)	1(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(1.8)	1(0.3)
リンパ球数減少	3(0.9)	2(0.6)
心電図QT延長	3(0.9)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(0.9)	
白血球数減少	3(0.9)	
血中ビリルビン増加	2(0.6)	1(0.3)
体重減少	2(0.6)	1(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.6)	
細胞マーカー増加	2(0.6)	
肝酵素上昇	1(0.3)	1(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖、血小板数減少、遊離トリヨードチロニン減少	各1(0.3)	
代謝及び栄養障害	**29(8.8)**	**13(3.9)**
食欲減退	16(4.8)	4(1.2)
1型糖尿病	3(0.9)	2(0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.6)	2(0.6)
低ナトリウム血症	2(0.6)	2(0.6)
高カリウム血症	2(0.6)	1(0.3)
低アルブミン血症	2(0.6)	1(0.3)
低リン酸血症	2(0.6)	1(0.3)
高血糖	1(0.3)	1(0.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
低カリウム血症	1(0.3)	1(0.3)
高尿酸血症、低血糖	各1(0.3)	
筋骨格系及び結合組織障害	**13(3.9)**	**2(0.6)**
筋肉痛	6(1.8)	
関節痛	3(0.9)	
関節炎	2(0.6)	
筋力低下	1(0.3)	1(0.3)
シェーグレン症候群	1(0.3)	1(0.3)
頚部痛	1(0.3)	
神経系障害	**10(3.0)**	
味覚異常	6(1.8)	
末梢性感覚ニューロパチー	4(1.2)	
精神障害	**2(0.6)**	
不眠症、無為	各1(0.3)	
腎及び尿路障害	**4(1.2)**	
蛋白尿、腎静脈血栓症、尿閉、尿路障害	各1(0.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**15(4.5)**	**4(1.2)**
間質性肺疾患	6(1.8)	1(0.3)
呼吸困難	2(0.6)	1(0.3)
発声障害	2(0.6)	
労作性呼吸困難	1(0.3)	
肺臓炎	1(0.3)	1(0.3)
気縦隔症	1(0.3)	1(0.3)
咳嗽、気胸、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎	各1(0.3)	
皮膚及び皮下組織障害	**55(16.7)**	
そう痒症	30(9.1)	
発疹	19(5.8)	
ざ瘡様皮膚炎	4(1.2)	
斑状丘疹状皮疹	4(1.2)	
皮膚乾燥	3(0.9)	
蕁麻疹	3(0.9)	
水疱性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬疹、湿疹、多形紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、痒疹、皮膚色素過剰	各1(0.3)	
血管障害	**5(1.5)**	
ほてり	2(0.6)	
高血圧、血栓症、血管炎	各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 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28日又は後続のがん治療開始日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。なお、急性肝炎の1例はこの基準日（最終投与後28日又は後続のがん治療開始日）以降に転帰が死亡となっています。

1）小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-12）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

14 悪性胸膜中皮腫：国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）[1)]

安全性評価対象例数	34例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			23(67.6)	7(20.6)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**23(67.6)**	**7(20.6)**
内分泌障害	**2(5.9)**	
甲状腺機能低下症	2(5.9)	
眼障害	**1(2.9)**	
網膜浮腫	1(2.9)	
胃腸障害	**9(26.5)**	**3(8.8)**
下痢	4(11.8)	2(5.9)
口内炎	3(8.8)	1(2.9)
悪心	2(5.9)	
嘔吐	2(5.9)	
便秘	1(2.9)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**8(23.5)**	
倦怠感	3(8.8)	
疲労	2(5.9)	
発熱	2(5.9)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
粘膜の炎症	1(2.9)	
感染症及び寄生虫症	**1(2.9)**	
喉頭炎	1(2.9)	
臨床検査	**9(26.5)**	**3(8.8)**
リパーゼ増加	4(11.8)	2(5.9)
アミラーゼ増加	3(8.8)	1(2.9)
リンパ球数減少	2(5.9)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.9)	1(2.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能検査異常、体重減少、遊離トリヨードチロニン異常	各1(2.9)	
代謝及び栄養障害	**4(11.8)**	**2(5.9)**
食欲減退	2(5.9)	1(2.9)
低ナトリウム血症	1(2.9)	1(2.9)
1型糖尿病	1(2.9)	1(2.9)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
低リン酸血症	1(2.9)	
筋骨格系及び結合組織障害	**4(11.8)**	
関節痛	3(8.8)	
関節炎	1(2.9)	
神経系障害	**2(5.9)**	
味覚異常、末梢性ニューロパチー	各1(2.9)	
生殖系及び乳房障害	**1(2.9)**	
女性化乳房	1(2.9)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**2(5.9)**	**1(2.9)**
肺臓炎	1(2.9)	1(2.9)
間質性肺疾患	1(2.9)	
皮膚及び皮下組織障害	**8(23.5)**	
発疹	4(11.8)	
斑状丘疹状皮疹	2(5.9)	
湿疹、皮膚剥脱、蕁麻疹	各1(2.9)	

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。治験薬との因果関係は、「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。治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計しました。

15 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く):国内第Ⅱ相試験(HCM-002試験)[2)]

安全性評価対象例数	20例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			16(80.0)	2(10.0)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**16(80.0)**	**2(10.0)**
感染症及び寄生虫症	**1(5.0)**	
口腔カンジダ症	1(5.0)	
内分泌障害	**5(25.0)**	**1(5.0)**
甲状腺機能低下症	4(20.0)	
副腎機能不全	1(5.0)	1(5.0)
代謝及び栄養障害	**1(5.0)**	
低リン血症	1(5.0)	
神経系障害	**2(10.0)**	
視神経炎、味覚障害	各1(5.0)	
眼障害	**1(5.0)**	
結膜沈着物	1(5.0)	
心臓障害	**1(5.0)**	
心室性期外収縮	1(5.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
血管障害	**1(5.0)**	
高血圧	1(5.0)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**1(5.0)**	
胸水	1(5.0)	
胃腸障害	**6(30.0)**	
便秘	3(15.0)	
下痢	2(10.0)	
腹部不快感、歯周病	各1(5.0)	
皮膚及び皮下組織障害	**11(55.0)**	**1(5.0)**
発疹	5(25.0)	
そう痒症	2(10.0)	
皮膚障害	1(5.0)	1(5.0)
皮膚乾燥、汗腺炎、爪の障害、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹	各1(5.0)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
筋骨格系及び結合組織障害	**2(10.0)**	
関節炎、多発性関節炎	各1(5.0)	
腎及び尿路障害	**1(5.0)**	
腎機能障害	1(5.0)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**2(10.0)**	
倦怠感、発熱	各1(5.0)	
臨床検査	**3(15.0)**	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コルチコトロピン減少、コルチゾール減少、好酸球数増加	各1(5.0)	

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 25.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で判定され、「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:国内第Ⅱ相(ONO-4538-41)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(HCM-002)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

16 MSI-Highを有する結腸・直腸癌：海外第II相試験(CA209142試験)[1)]

安全性評価対象例数	74例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			51(68.9)	15(20.3)	1(1.4)*

＊ Grade 5の内訳:突然死1例

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**51(68.9)**	**15(20.3)**
胃腸障害	**25(33.8)**	**4(5.4)**
下痢	16(21.6)	1(1.4)
悪心	7(9.5)	
口内炎	3(4.1)	1(1.4)
嘔吐	3(4.1)	
腹痛	2(2.7)	1(1.4)
胃炎	1(1.4)	1(1.4)
大腸炎	1(1.4)	1(1.4)
食道炎	1(1.4)	1(1.4)
便秘、消化不良、上腹部痛、口内乾燥、腹部不快感、鼓腸、嚥下痛、十二指腸炎、排便回数増加、膵炎、舌苔	各1(1.4)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**25(33.8)**	**1(1.4)**
疲労	17(23.0)	1(1.4)
無力症	5(6.8)	
発熱	3(4.1)	
突然死	1(1.4)	
疼痛	1(1.4)	1(1.4)
悪寒、浮腫、熱感、限局性浮腫	各1(1.4)	
臨床検査	**18(24.3)**	**10(13.5)**
リパーゼ増加	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	5(6.8)	
アミラーゼ増加	4(5.4)	2(2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5.4)	1(1.4)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
血中クレアチニン増加	2(2.7)	1(1.4)
リンパ球数減少	2(2.7)	1(1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(2.7)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1(1.4)
血小板数減少、血中ナトリウム減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加	各1(1.4)	
感染症及び寄生虫症	**4(5.4)**	
結膜炎、ウイルス性結膜炎、毛包炎、口腔ヘルペス	各1(1.4)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**2(2.7)**	
鼻漏、低酸素症	各1(1.4)	
代謝及び栄養障害	**9(12.2)**	
食欲減退	3(4.1)	
高血糖	2(2.7)	
脱水、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、コントロール不良の糖尿病、高マグネシウム血症	各1(1.4)	
筋骨格系及び結合組織障害	**4(5.4)**	
関節痛	3(4.1)	
筋肉痛	2(2.7)	
筋骨格硬直	1(1.4)	
皮膚及び皮下組織障害	**18(24.3)**	**1(1.4)**
そう痒症	10(13.5)	
発疹	8(10.8)	
斑状丘疹状皮疹	5(6.8)	1(1.4)
皮膚乾燥	4(5.4)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
湿疹、脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑性皮疹、全身性皮疹、皮膚剥脱	各1(1.4)	
血液及びリンパ系障害	**5(6.8)**	
貧血	3(4.1)	
好中球減少症	3(4.1)	
血小板減少症	1(1.4)	
神経系障害	**5(6.8)**	
錯感覚	2(2.7)	
頭痛、浮動性めまい、振戦	各1(1.4)	
血管障害	**3(4.1)**	
ほてり	2(2.7)	
リンパ浮腫	1(1.4)	
腎及び尿路障害	**1(1.4)**	**1(1.4)**
急性腎障害	1(1.4)	1(1.4)
傷害、中毒及び処置合併症	**1(1.4)**	
注入に伴う反応	1(1.4)	
生殖系及び乳房障害	**3(4.1)**	
勃起不全、乳房分泌、会陰痛	各1(1.4)	
眼障害	**3(4.1)**	
霧視、眼痛、眼乾燥、流涙増加、眼そう痒症	各1(1.4)	
内分泌障害	**5(6.8)**	**1(1.4)**
甲状腺機能低下症	3(4.1)	
甲状腺機能亢進症	3(4.1)	
副腎機能不全	1(1.4)	1(1.4)
免疫系障害	**2(2.7)**	
過敏症	2(2.7)	

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 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)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

17 食道癌：国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/CA209473試験)[1)]

安全性評価対象例数	192例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			129(67.2)	33(17.2)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**129(67.2)**	**33(17.2)**
血液及びリンパ系障害	**8(4.2)**	**5(2.6)**
貧血	4(2.1)	4(2.1)
播種性血管内凝固	1(0.5)	1(0.5)
好酸球増加症、リンパ球減少症、好中球減少症	各1(0.5)	
内分泌障害	**23(12.0)**	**2(1.0)**
甲状腺機能低下症	17(8.9)	
甲状腺機能亢進症	3(1.6)	
抗利尿ホルモン不適合分泌	1(0.5)	1(0.5)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.5)	1(0.5)
下垂体機能低下症	1(0.5)	
眼障害	**1(0.5)**	
外眼筋障害	1(0.5)	
胃腸障害	**35(18.2)**	**3(1.6)**
下痢	20(10.4)	1(0.5)
口内炎	5(2.6)	1(0.5)
便秘	4(2.1)	
悪心	4(2.1)	
嚥下障害	1(0.5)	1(0.5)
腹痛、腹水、十二指腸炎、消化不良、嘔吐	各1(0.5)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**38(19.8)**	**2(1.0)**
発熱	15(7.8)	1(0.5)
疲労	14(7.3)	1(0.5)
倦怠感	9(4.7)	
悪寒	4(2.1)	
末梢性浮腫	2(1.0)	
無力症、胸痛、インフルエンザ様疾患、注入部位反応、注入部位血管外漏出	各1(0.5)	
肝胆道系障害	**4(2.1)**	**3(1.6)**
肝機能異常	3(1.6)	3(1.6)
肝炎	1(0.5)	
免疫系障害	**1(0.5)**	
過敏症	1(0.5)	
感染症及び寄生虫症	**18(9.4)**	**3(1.6)**
肺炎	4(2.1)	
肺感染	3(1.6)	1(0.5)
帯状疱疹	3(1.6)	
虫垂炎	1(0.5)	1(0.5)
細菌性肺炎	1(0.5)	1(0.5)
口角口唇炎、膀胱炎、感染、上咽頭炎、口腔カンジダ症、膿疱性皮疹、口腔ヘルペス	各1(0.5)	
臨床検査	**38(19.8)**	**8(4.2)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(4.7)	1(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(3.6)	4(2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(3.1)	
体重減少	5(2.6)	
リンパ球数減少	4(2.1)	2(1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.1)	
好中球数減少	3(1.6)	1(0.5)
白血球数減少	2(1.0)	1(0.5)
血中クレアチニン増加	2(1.0)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(1.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.0)	
アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、リンパ球数増加、血小板数減少、サーファクタントプロテイン増加	各1(0.5)	
代謝及び栄養障害	**18(9.4)**	**4(2.1)**
食欲減退	15(7.8)	2(1.0)
耐糖能障害	1(0.5)	1(0.5)
低ナトリウム血症	1(0.5)	1(0.5)
高尿酸血症、低カリウム血症、低リン酸血症、多飲症	各1(0.5)	
筋骨格系及び結合組織障害	**8(4.2)**	
筋力低下	3(1.6)	
関節痛	2(1.0)	
筋肉痛	2(1.0)	
筋骨格痛	1(0.5)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	**3(1.6)**	**3(1.6)**
腫瘍出血	3(1.6)	3(1.6)
神経系障害	**8(4.2)**	
浮動性めまい	3(1.6)	
味覚異常	3(1.6)	
感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパチー	各1(0.5)	
腎及び尿路障害	**4(2.1)**	
蛋白尿	2(1.0)	
血尿、ネフローゼ症候群、多尿	各1(0.5)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**24(12.5)**	**4(2.1)**
間質性肺疾患	7(3.6)	1(0.5)
咳嗽	6(3.1)	
肺臓炎	5(2.6)	1(0.5)
呼吸困難	3(1.6)	
食道気管支瘻	1(0.5)	1(0.5)
気管瘻	1(0.5)	1(0.5)
労作性呼吸困難、低酸素症、気胸、呼吸障害、口腔咽頭痛	各1(0.5)	
皮膚及び皮下組織障害	**54(28.1)**	**4(2.1)**
発疹	23(12.0)	1(0.5)
そう痒症	17(8.9)	
皮膚乾燥	6(3.1)	
蕁麻疹	4(2.1)	1(0.5)
薬疹	3(1.6)	1(0.5)
脱毛症	3(1.6)	
乾皮症	2(1.0)	
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.5)	1(0.5)
水疱、ざ瘡様皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、白斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、白斑症	各1(0.5)	
血管障害	**1(0.5)**	
潮紅	1(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 21.1J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。最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点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:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-24/CA209473)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

18 食道癌：国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）[1)]

安全性評価対象例数	532例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			376(70.7)	71(13.3)	1(0.2)＊

＊ Grade 5の内訳:心停止1例

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**376(70.7)**	**71(13.3)**
胃腸障害	**150(28.2)**	**7(1.3)**
下痢	88(16.5)	2(0.4)
悪心	47(8.8)	
嘔吐	22(4.1)	1(0.2)
口内乾燥	16(3.0)	
腹痛	9(1.7)	
便秘	7(1.3)	
大腸炎	5(0.9)	2(0.4)
口内炎	5(0.9)	
胃食道逆流性疾患	4(0.8)	
上腹部痛	2(0.4)	
消化不良	2(0.4)	
鼓腸	2(0.4)	
消化器痛	2(0.4)	
食道炎	2(0.4)	
腸管皮膚瘻	1(0.2)	1(0.2)
免疫性腸炎	1(0.2)	1(0.2)
膵炎	1(0.2)	1(0.2)
腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、潰瘍性大腸炎、便意切迫、嚥下障害、口腔内痛、流涎過多、脂肪便	各1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**145(27.3)**	**8(1.5)**
そう痒症	53(10.0)	2(0.4)
発疹	52(9.8)	4(0.8)
斑状丘疹状皮疹	18(3.4)	
皮膚乾燥	17(3.2)	1(0.2)
そう痒性皮疹	9(1.7)	
湿疹	6(1.1)	
紅斑	6(1.1)	
斑状皮疹	5(0.9)	1(0.2)
脱毛症	5(0.9)	
乾癬	3(0.6)	1(0.2)
剥脱性発疹	3(0.6)	
蕁麻疹	3(0.6)	
ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、多形紅斑、毛質異常、過角化、扁平苔癬、爪変色、寝汗、爪破損、爪甲脱落症、点状出血、光線過敏性反応、紫斑、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、瘢痕痛、皮膚腫瘤、皮膚局面	各1(0.2)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**139(26.1)**	**7(1.3)**
疲労	90(16.9)	6(1.1)
無力症	28(5.3)	
インフルエンザ様疾患	8(1.5)	1(0.2)
発熱	8(1.5)	
粘膜の炎症	7(1.3)	1(0.2)
乾燥症	5(0.9)	
倦怠感	4(0.8)	
末梢性浮腫	4(0.8)	
胸痛	2(0.4)	
早期満腹	2(0.4)	
疼痛	2(0.4)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
胸部不快感、悪寒、歩行障害、全身健康状態悪化、粘膜乾燥、多発性漿膜炎、温度変化不耐症	各1(0.2)	
臨床検査	**103(19.4)**	**22(4.1)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29(5.5)	2(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25(4.7)	2(0.4)
アミラーゼ増加	23(4.5)	9(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	17(3.2)	1(0.2)
リパーゼ増加	14(2.6)	7(1.3)
体重減少	11(2.1)	
リンパ球数減少	10(1.9)	4(0.8)
白血球数減少	10(1.9)	1(0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8(1.5)	
血中クレアチニン増加	6(1.1)	
血中ビリルビン増加	5(0.9)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	5(0.9)	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(0.8)	
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.6)	
好中球数減少	2(0.4)	
好中球数増加	2(0.4)	
遊離トリヨードチロニン増加	2(0.4)	
抗生剤濃度治療量以上、血中クロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、C-反応性蛋白増加、二酸化炭素減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ハプトグロビン増加、肝酵素上昇、未熟顆粒球数増加、甲状腺ホルモン増加、遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、トロポニン増加、白血球数増加	各1(0.2)	
内分泌障害	**82(15.4)**	**3(0.6)**
甲状腺機能低下症	50(9.4)	
甲状腺機能亢進症	35(6.6)	
甲状腺炎	5(0.9)	1(0.2)
副腎機能不全	3(0.6)	1(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	3(0.6)	1(0.2)
原発性甲状腺機能亢進症	1(0.2)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**67(12.6)**	**9(1.7)**
肺臓炎	19(3.6)	4(0.8)
咳嗽	19(3.6)	
呼吸困難	15(2.8)	1(0.2)
労作性呼吸困難	7(1.3)	1(0.2)
間質性肺疾患	3(0.6)	1(0.2)
発声障害	3(0.6)	
口腔咽頭痛	2(0.4)	
免疫性肺臓炎	1(0.2)	1(0.2)
気胸	1(0.2)	1(0.2)
胞隔炎、誤嚥、鼻出血、鼻閉、胸水、肺毒性、気道刺激症状、アレルギー性鼻炎、副鼻腔うっ血、喘鳴	各1(0.2)	
筋骨格系及び結合組織障害	**57(10.7)**	**2(0.4)**
関節痛	30(5.6)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
筋肉痛	21(3.9)	
筋骨格痛	5(0.9)	
筋痙縮	4(0.8)	
四肢痛	4(0.8)	
筋力低下	3(0.6)	
関節炎	2(0.4)	
背部痛	2(0.4)	
関節腫脹	2(0.4)	
筋骨格硬直	1(0.2)	1(0.2)
側腹部痛、筋固縮、リウマチ性多発筋痛、弾発指	各1(0.2)	
代謝及び栄養障害	**46(8.6)**	**6(1.1)**
食欲減退	26(4.9)	
高血糖	6(1.1)	2(0.4)
高カリウム血症	3(0.6)	2(0.4)
低カリウム血症	3(0.6)	1(0.2)
低アルブミン血症	3(0.6)	
糖尿病	2(0.4)	1(0.2)
低ナトリウム血症	2(0.4)	1(0.2)
低マグネシウム血症	2(0.4)	
1型糖尿病	1(0.2)	1(0.2)
高アミラーゼ血症、高リン酸塩血症、高蛋白血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、多飲症、ビタミンB群欠乏、ビタミンB12欠乏	各1(0.2)	
神経系障害	**35(6.6)**	**6(1.1)**
頭痛	11(2.1)	
浮動性めまい	8(1.5)	
末梢性ニューロパチー	6(1.1)	1(0.2)
神経痛	2(0.4)	
振戦	2(0.4)	
聴神経炎	1(0.2)	1(0.2)
脳症	1(0.2)	1(0.2)
ギラン・バレー症候群	1(0.2)	1(0.2)
失神寸前の状態	1(0.2)	1(0.2)
痙攣発作	1(0.2)	1(0.2)
灼熱感、異常感覚、味覚不全、顔面神経障害、顔面麻痺、感覚鈍麻、レルミット徴候、片頭痛、運動機能障害、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、傾眠、味覚障害	各1(0.2)	
血液及びリンパ系障害	**27(5.1)**	**4(0.8)**
好中球減少症	10(1.9)	
リンパ球減少症	7(1.3)	2(0.4)
貧血	7(1.3)	
血小板減少症	4(0.8)	
白血球減少症	3(0.6)	
播種性血管内凝固	1(0.2)	1(0.2)
発熱性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)
鉄欠乏性貧血	1(0.2)	
感染症及び寄生虫症	**24(4.5)**	**6(1.1)**
肺炎	5(0.9)	2(0.4)
敗血症	2(0.4)	2(0.4)
帯状疱疹	2(0.4)	1(0.2)
口唇感染	2(0.4)	

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-43/CA209577)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
憩室炎	1(0.2)	1(0.2)
気管支炎、カンジダ感染、精巣上体炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、口腔感染、精巣炎、陰茎感染、膿疱性皮疹、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染	各1(0.2)	
血管障害	**15(2.8)**	**2(0.4)**
低血圧	4(0.8)	
高血圧	3(0.6)	1(0.2)
潮紅	3(0.6)	
レイノー現象	3(0.6)	
静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)
高血圧前症	1(0.2)	
心臓障害	**11(2.1)**	**4(0.8)**
心筋炎	3(0.6)	3(0.6)
心房細動	3(0.6)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
徐脈	2(0.4)	
心停止	1(0.2)	
動悸、頻脈	各1(0.2)	
眼障害	**11(2.1)**	
霧視	4(0.8)	
ドライアイ	2(0.4)	
複視、眼の障害、眼痛、流涙増加、眼部不快感	各1(0.2)	
傷害、中毒及び処置合併症	**11(2.1)**	
注入に伴う反応	8(1.5)	
口腔熱傷、処置による頭痛、放射線肺臓炎	各1(0.2)	
肝胆道系障害	**8(1.5)**	**3(0.6)**
自己免疫性肝炎	2(0.4)	1(0.2)
肝機能異常	2(0.4)	1(0.2)
肝細胞損傷	2(0.4)	
免疫性肝炎	1(0.2)	1(0.2)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
肝炎、高ビリルビン血症	各1(0.2)	
耳及び迷路障害	**6(1.1)**	
耳鳴	5(0.9)	
前庭障害	1(0.2)	
精神障害	**4(0.8)**	
錯乱状態、うつ病、不眠症、気分変化	各1(0.2)	
腎及び尿路障害	**4(0.8)**	**1(0.2)**
急性腎障害	2(0.4)	1(0.2)
排尿困難、血尿、頻尿、多尿、尿路痛	各1(0.2)	
生殖系及び乳房障害	**3(0.6)**	
女性化乳房、骨盤不快感、陰嚢不快感、陰嚢痛、外陰腟乾燥	各1(0.2)	
免疫系障害	**2(0.4)**	
過敏症	2(0.4)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 23.0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、「関連なし」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。

19 原発不明癌：国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）[1)]

安全性評価対象例数	56例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			35(62.5)	11(19.6)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**35(62.5)**	**11(19.6)**
感染症及び寄生虫症	**2(3.6)**	
急性中耳炎、肺炎、上気道感染	各1(1.8)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	**1(1.8)**	
腫瘍熱	1(1.8)	
血液及びリンパ系障害	**4(7.1)**	**2(3.6)**
好中球減少症	3(5.4)	2(3.6)
貧血、白血球減少症、血小板減少症	各1(1.8)	
内分泌障害	**9(16.1)**	
甲状腺機能低下症	9(16.1)	
甲状腺機能亢進症	3(5.4)	
代謝及び栄養障害	**7(12.5)**	**3(5.4)**
高アミラーゼ血症	2(3.6)	2(3.6)
高リパーゼ血症	2(3.6)	2(3.6)
高尿酸血症	2(3.6)	1(1.8)
高クレアチニン血症	2(3.6)	
食欲減退	1(1.8)	1(1.8)
低カリウム血症	1(1.8)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
神経系障害	**2(3.6)**	
味覚不全	2(3.6)	
頭痛	1(1.8)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**5(8.9)**	
肺臓炎	3(5.4)	
胸水、びまん性汎細気管支炎	各1(1.8)	
胃腸障害	**10(17.9)**	**2(3.6)**
下痢	5(8.9)	
口内炎	2(3.6)	
腹水	1(1.8)	1(1.8)
上部消化管出血	1(1.8)	1(1.8)
腹部不快感、大腸炎、便秘、直腸炎	各1(1.8)	
肝胆道系障害	**1(1.8)**	**1(1.8)**
肝不全	1(1.8)	1(1.8)
皮膚及び皮下組織障害	**19(33.9)**	**2(3.6)**
発疹	9(16.1)	
そう痒症	6(10.7)	
斑状丘疹状皮疹	3(5.4)	
紅斑	2(3.6)	
丘疹性皮疹	2(3.6)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
薬疹	1(1.8)	1(1.8)
皮膚潰瘍	1(1.8)	1(1.8)
接触皮膚炎、ばら色粃糠疹	各1(1.8)	
筋骨格系及び結合組織障害	**2(3.6)**	
関節炎	2(3.6)	
腎及び尿路障害	**2(3.6)**	**1(1.8)**
急性腎障害	1(1.8)	1(1.8)
尿細管間質性腎炎	1(1.8)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**1(1.8)**	
倦怠感	1(1.8)	
臨床検査	**5(8.9)**	**2(3.6)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(7.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(5.4)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(3.6)	2(3.6)
フィブリンDダイマー増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加	各1(1.8)	
傷害、中毒及び処置合併症	**1(1.8)**	
注入に伴う反応	1(1.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 22.1Jを用いて読み替えました。因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で判定され、「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:国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

20 尿路上皮癌：国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）[1)]

安全性評価対象例数	351例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			272(77.5)	63(17.9)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**272(77.5)**	**63(17.9)**
感染症及び寄生虫症	**14(4.0)**	**1(0.3)**
肺炎	4(1.1)	
尿路感染	3(0.9)	
結膜炎	2(0.6)	
胃腸炎	1(0.3)	1(0.3)
耳感染、陰部ヘルペス、麦粒腫、インフルエンザ、上咽頭炎、膿疱性皮疹、副鼻腔炎	各1(0.3)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	**3(0.9)**	
アクロコルドン、皮膚有棘細胞癌、胸腺腫	各1(0.3)	
血液及びリンパ系障害	**15(4.3)**	**1(0.3)**
貧血	8(2.3)	
好酸球増加症	3(0.9)	
血小板減少症	3(0.9)	
白血球減少症	2(0.6)	
好中球減少症	1(0.3)	1(0.3)
白血球増加症	1(0.3)	
免疫系障害	**3(0.9)**	
過敏症	3(0.9)	
内分泌障害	**63(17.9)**	
甲状腺機能低下症	34(9.7)	
甲状腺機能亢進症	33(9.4)	
甲状腺炎	3(0.9)	
副腎機能不全、内分泌障害、続発性副腎皮質機能不全、亜急性甲状腺炎	各1(0.3)	
代謝及び栄養障害	**43(12.3)**	**5(1.4)**
食欲減退	20(5.7)	2(0.6)
低ナトリウム血症	5(1.4)	2(0.6)
高血糖	4(1.1)	
高カルシウム血症	3(0.9)	
高カリウム血症	3(0.9)	
低カリウム血症	3(0.9)	
低マグネシウム血症	3(0.9)	
高アミラーゼ血症	3(0.9)	
脂質異常症	2(0.6)	
高尿酸血症	2(0.6)	
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.3)	1(0.3)
糖尿病、耐糖能障害、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低カルシウム血症、低クロール血症、低血糖、低リン酸血症、高リパーゼ血症	各1(0.3)	
精神障害	**3(0.9)**	
不眠症	2(0.6)	
睡眠障害	1(0.3)	
神経系障害	**29(8.3)**	**3(0.9)**
頭痛	9(2.6)	
浮動性めまい	6(1.7)	
末梢性ニューロパチー	5(1.4)	
味覚不全	4(1.1)	
錯感覚	3(0.9)	
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.9)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
重症筋無力症	2(0.6)	2(0.6)
脱髄	1(0.3)	1(0.3)
手根管症候群、神経毒性、平衡障害	各1(0.3)	
眼障害	**9(2.6)**	
ドライアイ	2(0.6)	
眼痛	2(0.6)	
霧視	2(0.6)	
白内障、眼充血、ぶどう膜炎、眼瞼発疹	各1(0.3)	
耳及び迷路障害	**3(0.9)**	
耳鳴	2(0.6)	
回転性めまい	1(0.3)	
心臓障害	**7(2.0)**	**3(0.9)**
心筋炎	2(0.6)	1(0.3)
動悸	2(0.6)	
うっ血性心不全	1(0.3)	1(0.3)
免疫性心筋炎	1(0.3)	1(0.3)
狭心症	1(0.3)	
血管障害	**8(2.3)**	**1(0.3)**
高血圧	4(1.1)	1(0.3)
低血圧	3(0.9)	
血腫、起立性低血圧	各1(0.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**41(11.7)**	**5(1.4)**
肺臓炎	16(4.6)	3(0.9)
呼吸困難	11(3.1)	
咳嗽	7(2.0)	
労作性呼吸困難	2(0.6)	
鼻出血	2(0.6)	
間質性肺疾患	2(0.6)	1(0.3)
免疫性肺臓炎	1(0.3)	1(0.3)
喘息、咽喉乾燥、発声障害、鼻浮腫、湿性咳嗽	各1(0.3)	
胃腸障害	**102(29.1)**	**8(2.3)**
下痢	59(16.8)	3(0.9)
悪心	24(6.8)	
口内乾燥	11(3.1)	
嘔吐	11(3.1)	
便秘	9(2.6)	1(0.3)
大腸炎	7(2.0)	3(0.9)
腹痛	5(1.4)	
上腹部痛	5(1.4)	
下腹部痛	3(0.9)	
消化不良	2(0.6)	
鼓腸	2(0.6)	
胃食道逆流性疾患	2(0.6)	
口内炎	2(0.6)	
膵炎	1(0.3)	1(0.3)
免疫性腸炎	1(0.3)	1(0.3)
腹部膨満、口角口唇炎、排便回数増加、舌障害、歯痛、膵腫瘤、顕微鏡的大腸炎	各1(0.3)	
肝胆道系障害	**6(1.7)**	**3(0.9)**
肝機能異常	2(0.6)	1(0.3)
薬物性肝障害	2(0.6)	1(0.3)
肝不全	1(0.3)	1(0.3)

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
肝細胞損傷	1(0.3)	1(0.3)
肝損傷	1(0.3)	1(0.3)
肝石灰化	1(0.3)	
皮膚及び皮下組織障害	**147(41.9)**	**6(1.7)**
そう痒症	81(23.1)	
発疹	53(15.1)	2(0.6)
斑状丘疹状皮疹	19(5.4)	2(0.6)
皮膚乾燥	11(3.1)	
紅斑	9(2.6)	
湿疹	6(1.7)	
皮膚炎	5(1.4)	
皮膚病変	5(1.4)	
脱毛症	3(0.9)	
丘疹性皮疹	3(0.9)	
蕁麻疹	3(0.9)	
斑状皮疹	2(0.6)	1(0.3)
爪の障害	2(0.6)	
中毒性皮疹	2(0.6)	
皮膚毒性	2(0.6)	
水疱	1(0.3)	1(0.3)
類天疱瘡	1(0.3)	1(0.3)
ざ瘡、円形脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、多形紅斑、硬化性苔癬、乾癬、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、色素沈着障害	各1(0.3)	
筋骨格系及び結合組織障害	**45(12.8)**	**3(0.9)**
関節痛	16(4.6)	1(0.3)
筋肉痛	14(4.0)	1(0.3)
背部痛	6(1.7)	
関節炎	4(1.1)	
四肢痛	4(1.1)	
筋痙縮	3(0.9)	
筋骨格痛	3(0.9)	
筋力低下	2(0.6)	
筋骨格硬直	2(0.6)	
関節リウマチ	1(0.3)	1(0.3)
鼡径部痛、関節硬直、筋炎、仙腸骨炎、脊椎痛、免疫性筋炎	各1(0.3)	
腎及び尿路障害	**7(2.0)**	**3(0.9)**
急性腎障害	3(0.9)	2(0.6)
自己免疫性腎炎	1(0.3)	1(0.3)
血尿、腎不全、免疫性腎炎	各1(0.3)	
生殖系及び乳房障害	**3(0.9)**	
骨盤痛	2(0.6)	
勃起不全	1(0.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	**104(29.6)**	**3(0.9)**
疲労	61(17.4)	1(0.3)
無力症	24(6.8)	2(0.6)
末梢性浮腫	8(2.3)	
発熱	6(1.7)	
インフルエンザ様疾患	6(1.7)	
悪寒	3(0.9)	
粘膜の炎症	3(0.9)	
顔面浮腫	2(0.6)	
非心臓性胸痛	2(0.6)	

1）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-33/CA209274）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
胸部不快感、胸痛、肉芽腫、疼痛、口渇、注入部位疼痛、体温調節障害	各1(0.3)	
臨床検査	90(25.6)	32(9.1)
リパーゼ増加	34(9.7)	18(5.1)
アミラーゼ増加	33(9.4)	13(3.7)
血中クレアチニン増加	20(5.7)	1(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15(4.3)	2(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(3.7)	1(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	8(2.3)	1(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5(1.4)	
体重減少	5(1.4)	
血小板数減少	4(1.1)	1(0.3)
血中尿酸増加	4(1.1)	
リンパ球数減少	4(1.1)	
体重増加	4(1.1)	
血中ビリルビン増加	3(0.9)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(0.9)	1(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	3(0.9)	1(0.3)
血中カルシウム増加	2(0.6)	
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.6)	
血中尿素増加	2(0.6)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	
好中球数減少	2(0.6)	
白血球数減少	2(0.6)	
抱合ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中テストステロン減少、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、遊離サイロキシン増加	各1(0.3)	
傷害、中毒及び処置合併症	**15(4.3)**	**2(0.6)**
注入に伴う反応	13(3.7)	2(0.6)
ストーマ部刺激感、ストーマ部皮膚炎	各1(0.3)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 23.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で判定され、「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。

21 上皮系皮膚悪性腫瘍：国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験)[1)]

安全性評価対象例数	31例	副作用発現症例数	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
			18(58.1)	4(12.9)	0

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	**18(58.1)**	**4(12.9)**
内分泌障害	**10(32.3)**	**1(3.2)**
甲状腺機能亢進症	4(12.9)	1(3.2)
甲状腺機能低下症	3(9.7)	
副腎機能不全	2(6.5)	
下垂体炎	1(3.2)	
臨床検査	**7(22.6)**	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(12.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、コルチゾール減少、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少	各1(3.2)	

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	**5(16.1)**	**1(3.2)**
発熱	3(9.7)	1(3.2)
倦怠感	2(6.5)	
口渇	1(3.2)	
皮膚及び皮下組織障害	**3(9.7)**	
そう痒症	2(6.5)	
湿疹	1(3.2)	
血液及びリンパ系障害	**2(6.5)**	
貧血	2(6.5)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**2(6.5)**	**1(3.2)**
間質性肺疾患	2(6.5)	1(3.2)
眼障害	**1(3.2)**	
ぶどう膜炎	1(3.2)	

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
胃腸障害	**1(3.2)**	
腹痛	1(3.2)	
肝胆道系障害	**1(3.2)**	**1(3.2)**
肝機能異常	1(3.2)	1(3.2)
代謝及び栄養障害	**1(3.2)**	**1(3.2)**
食欲減退	1(3.2)	1(3.2)
神経系障害	1(3.2)	
味覚障害	1(3.2)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 24.1Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「因果関係あり」、「因果関係なし」の2段階で判定され、「因果関係あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。治療期終了28日後、後治療開始日又は治験中止日のいずれか早い方の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:国内第Ⅱ相(KCTR-D014)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

4. Q&A

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 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. 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?

A2 本剤とワクチンの併用には注意してください(製品電子添文「10. 相互作用」の項参照)。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。

なお、本剤の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。

5. 参考資料

1 悪性黒色腫

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-4538-02試験）[1)]

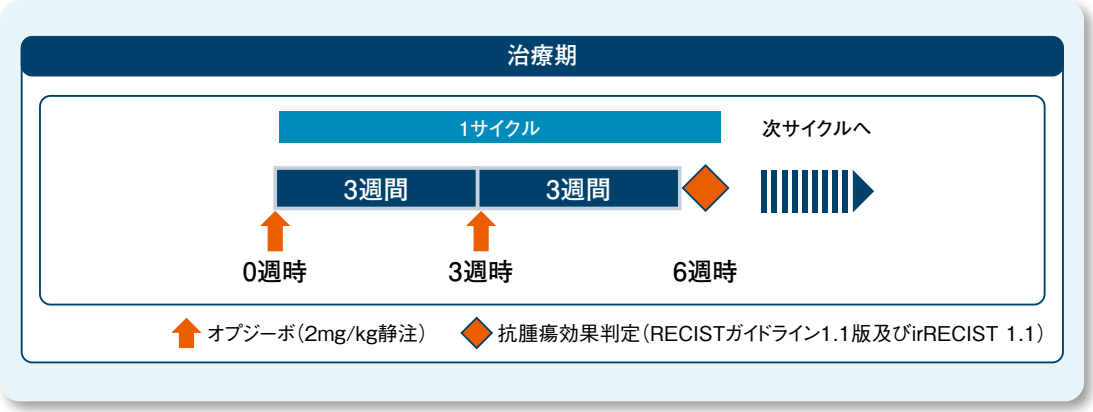
試験概要

目　的　根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対するオプジーボ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　ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 35例

投与方法



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及びPRの割合]
副次的評価項目：奏効率（ORR）[試験実施施設の医師判定]、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、免疫関連無増悪生存期間（irPFS）、無増悪期間（TTP）、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間、最良総合効果（BOR）、免疫関連最良総合効果（irBOR）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）及びその90%信頼区間（WILSON法による正規近似及び二項分布の確率計算による正確法）を算出した。
副次的評価項目：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、Kaplan-Meier曲線を示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び90%信頼区間を推定した。

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

検査スケジュール

化学療法既治療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。

項目	治療開始前	1サイクル							
試験日		1日目(投与日)			3日目	10日目	22日目(投与日)		43日目
		投与前	投与終了後	投与開始3時間後			投与前	投与終了後	
バイタルサイン	○	○	○	△	△	△	○	○	○
12誘導心電図	○	△	△	△	△	△			
胸部X線	○						○		○
臨床検査(一般、免疫学的、ホルモン)	○				□	□	○		○
妊娠検査	血液検査	尿検査							尿検査
ウイルス検査	○								
Performance Status	○				△	△	○		○

△はサイクル1、4のみ実施し、□はサイクル1のみ実施。

バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温、体重
血液学的検査：赤血球数、MCV、MCH、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(定性)検査：比重、蛋白、糖、潜血、沈渣(白血球、赤血球)
経皮的酸素飽和度(SpO_2)
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)
ウイルス検査：HIV-1抗体及びHIV-2抗体検査、HTLV-1抗体検査、HBs抗原検査、HCV抗体検査

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-4538-08試験）[1)]

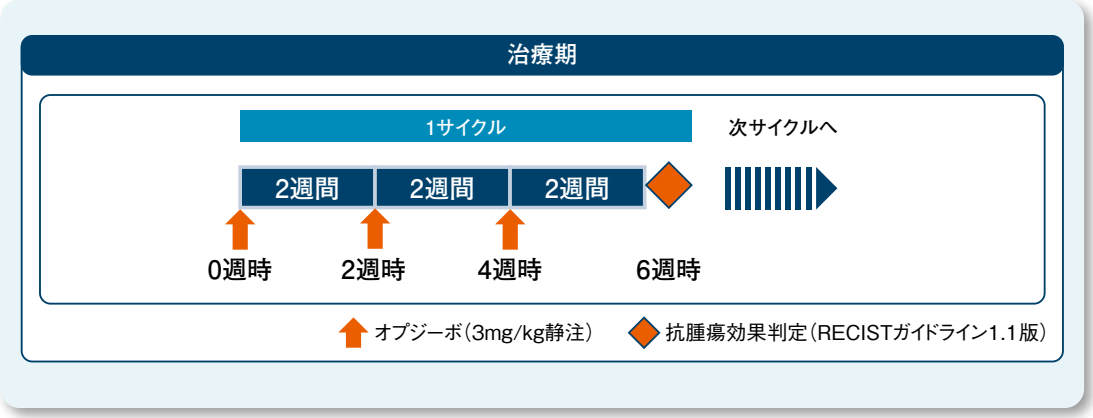
試験概要

目　的
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対するオプジーボ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
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24例
（*BRAF*遺伝子野生型:18例、*BRAF*遺伝子変異型:6例）

投与方法



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及びPRの割合]
副次的評価項目:全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間、最良総合効果（BOR）、腫瘍の変化率等
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）及びその90%信頼区間（WILSON法による正規近似）を算出した。なお、*BRAF*遺伝子変異の有無別の解析も同様に行った。
副次的評価項目:全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、Kaplan-Meier曲線を表示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び90%信頼区間を推定した。

1）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）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。

項目	治療開始前	1サイクル							
試験日		1日目		8日目	15日目		29日目		43日目
		投与前	投与後		投与前	投与後	投与前	投与後	
バイタルサイン	○	○	○	○	○		○		○
体重	○	○			○		○		○
12誘導心電図	○	○	○						○
胸部X線	○								○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○		○		○
免疫学的検査／ホルモン検査	○								○
妊娠検査	○	○							
ウイルス検査	○								
Performance Status	○			○	○		○		○

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、MCV、MCH、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（定性）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）
ウイルス検査：HIV-1抗体及びHIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体

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-4538-21/CA209238試験)[1)]

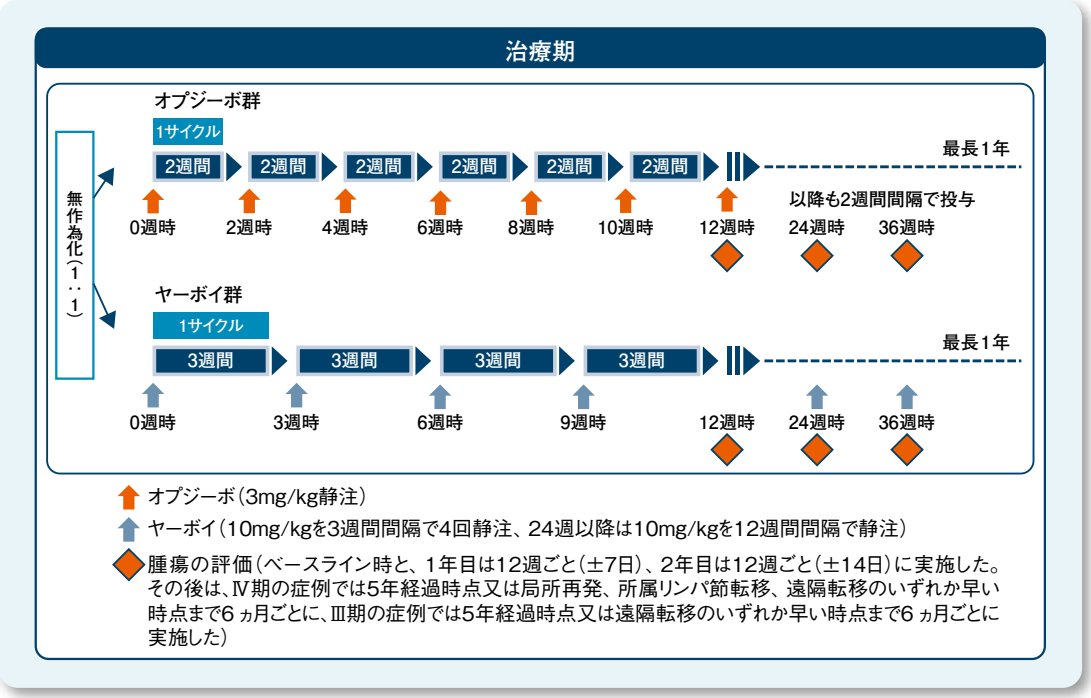
試験概要

目　的　完全切除後のⅢB／C期／Ⅳ期の悪性黒色腫を対象として、ヤーボイに対するオプジーボの優越性を検証するとともに、安全性を検討する。

試験デザイン　多施設共同無作為化二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　象　完全切除後のⅢB／C期／Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906例
(オプジーボ群:453例、ヤーボイ群:453例)

投与方法



評価項目
有効性　主要評価項目:無再発生存期間(RFS)
副次的評価項目:PD-L1発現状況別のRFS等
安全性　有害事象、臨床検査値異常等

解析計画
有効性　主要評価項目:
RFSの中間解析は、すべての被験者が18ヵ月以上の追跡調査を受けた時点で、最終解析は36ヵ月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした。無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期による層別log-rank検定(両側)を用いて解析した。
オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比とその両側97.56%信頼区間は、投与群を単一の因子、音声自動応答システム(IVRS)で記録した層別割付の情報を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。RFS曲線、RFS中央値とその95%信頼区間、6、12、18ヵ月時点のRFS率及びその95%信頼区間は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。
副次的評価項目:
RFSに関して、Cox比例ハザードモデルを用いてPD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)と投与群との交互作用の検定を行った。さらに、PD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)で層別化した部分集団ごとに、ハザード比とその95%信頼区間の推定を行った。RFS曲線、RFS中央値及び対応する95%信頼区間はKaplan-Meier法を用いて推定した。これらの解析は記述的に行い、多重性の調整は行わなかった。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-21/CA209238)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

悪性黒色腫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																	*追跡調査
試験日		1週目	3週目	4週目	5週目	7週目	9週目	10週目	11週目	13週目	15週目	17週目	19週目	21週目	23週目	24週目	25週目	51週目	
											14週目～25週目、26週目～37週目、38週目～49週目で同様								
体重／バイタルサイン[1]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○																		
臨床検査[2]	○	○			○		○			○		○		○			○		○
妊娠検査[3]	○	○			○		○			○		○		○			○		○
画像検査[4]	○									○							○		○

＊ 追跡調査の1回目は最終投与後30日目、2回目は1回目の調査から84日目に実施する。

1：血圧、心拍数、体温、経皮的酸素飽和度（SpO_2）。

2：スクリーニング期：無作為化前14日以内に実施：CBC、白血球分画、LDH、AST、ALT、Al-P、総ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ、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、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）及び遊離サイロキシン（FT4）。

無作為化前28日以内に実施：B型肝炎表面抗原（HBV sAg）、C型肝炎抗体（HCV Ab）又はC型肝炎RNA（HCV RNA）。

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（検査結果に応じてFT3、FT4も）、48週目に治験薬を投与する被験者は45週目にACTHを追加。

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、治療期は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施する。

4：頸部、胸部、腹部、骨盤部及び全ての切除部位のCT並びに頭部MRI（MRIが禁忌又は頭部病変に対する切除を行っていない患者は頭部CTも可）。

治療期：12週ごとに実施。

追跡調査：1年～2年は12週ごと、2年～5年は6ヵ月ごとに実施。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果（一部抜粋）は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量（一部抜粋）は「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。」である。

●海外第Ⅲ相試験(CA20976K試験)(海外データ)[1)]

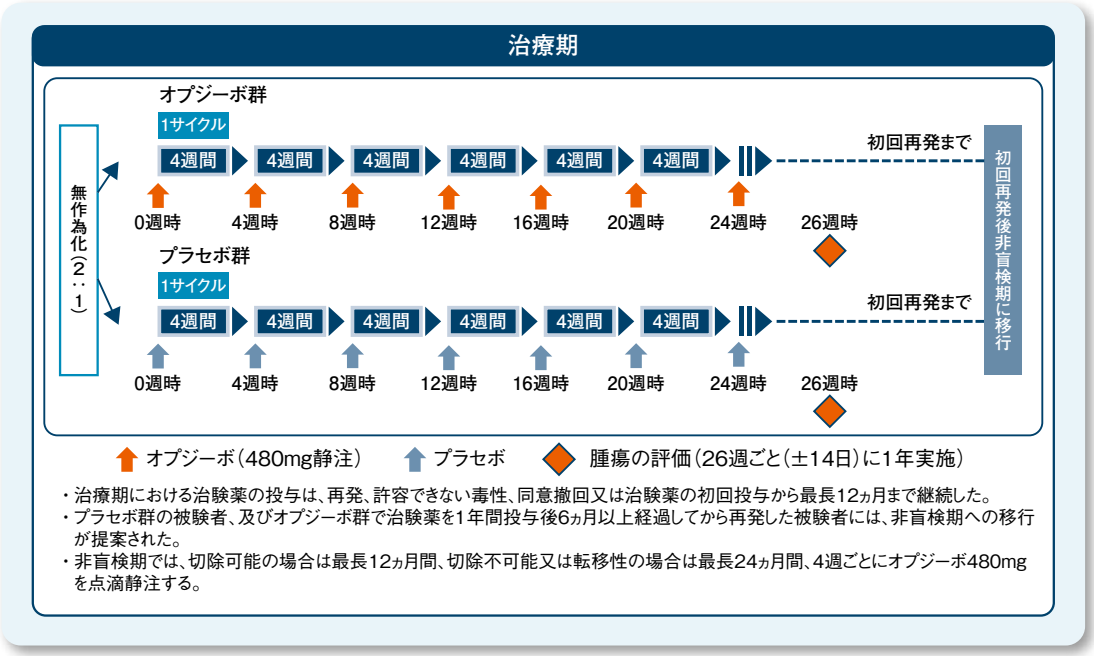
試験概要

目　的　完全切除後のⅡB／C期の悪性黒色腫患者を対象に、オプジーボ群のプラセボ群に対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。

試験デザイン　多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　象　完全切除後のⅡB／C期の悪性黒色腫患者790例(オプジーボ群:526例、プラセボ群:264例)

投与方法



・治療期における治験薬の投与は、再発、許容できない毒性、同意撤回又は治験薬の初回投与から最長12ヵ月まで継続した。
・プラセボ群の被験者、及びオプジーボ群で治験薬を1年間投与後6ヵ月以上経過してから再発した被験者には、非盲検期への移行が提案された。
・非盲検期では、切除可能の場合は最長12ヵ月間、切除不可能又は転移性の場合は最長24ヵ月間、4週ごとにオプジーボ480mgを点滴静注する。

評価項目

有効性　主要評価項目:無再発生存期間(RFS)[試験実施施設の医師判定]
副次的評価項目:全生存期間(OS)、無遠隔転移生存期間(DMFS)[試験実施施設の医師判定]、次治療時を含めた無増悪生存期間(PFS2)[試験実施施設の医師判定]、次治療の治療期間

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:無再発生存期間(RFS)はスクリーニング時のAJCC T-Stageを層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて比較した。オプジーボのプラセボに対するハザード比は、治療群を単一の共変量とし、層別化した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法を用いて中央値及び両側95%信頼区間を推定した。
副次的評価項目:全生存期間(OS)はスクリーニング時のAJCC T-Stageを層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて比較した。オプジーボのプラセボに対するハザード比は、治療群を単一の共変量とし、層別化した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推定した。

1)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA20976K)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

悪性黒色腫患者を対象とした海外第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4週間)	追跡調査期	
試験日		各サイクル1日目	追跡調査1	追跡調査2
Performance Status／バイタルサイン[1]	○	○	○	○
SpO_2	○			
体重	○	○		
12誘導心電図	○			
臨床検査[2]	○	○	○	○
妊娠検査[3]	○	○	○	○
画像検査[4]	○	26週ごとに実施		

1：血圧、脈拍数、体温

2：スクリーニング期：CBC、白血球分画、AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、クレアチニン、BUN又は血清尿素濃度、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、P、TSH、FT3、FT4、Mg、CK、クレアチニンクリアランス、ACTH、コルチゾール、C型肝炎抗体、B型肝炎表面抗原、HIV-1および-2抗体の血清、B型肝炎/C型肝炎(HBV sAG、HCV抗体またはHCV RNA)

治療期：CBC、白血球分画、AST、ALT、総ビリルビン、Al-P、LDH、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、TSH、FT3(TSHが異常の場合)、FT4(TSHが異常の場合)、Mg、CK
(以下は臨床的に問題あるときに実施)アミラーゼ、リパーゼ、アルブミン、ACTH、コルチゾール

3：血清又は尿による検査を実施。スクリーニング時、初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与前72時間以内に実施する。

4：胸部の造影CT並びに腹部、骨盤部、全ての既知病変部位(疑いを含む)の造影CT又はMRI。脳への転移が疑われる患者は造影剤なし及び造影剤ありの頭部MRI(MRIが禁忌の場合はCTも可)も実施。

2 非小細胞肺癌

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-4538-05試験）[1)]

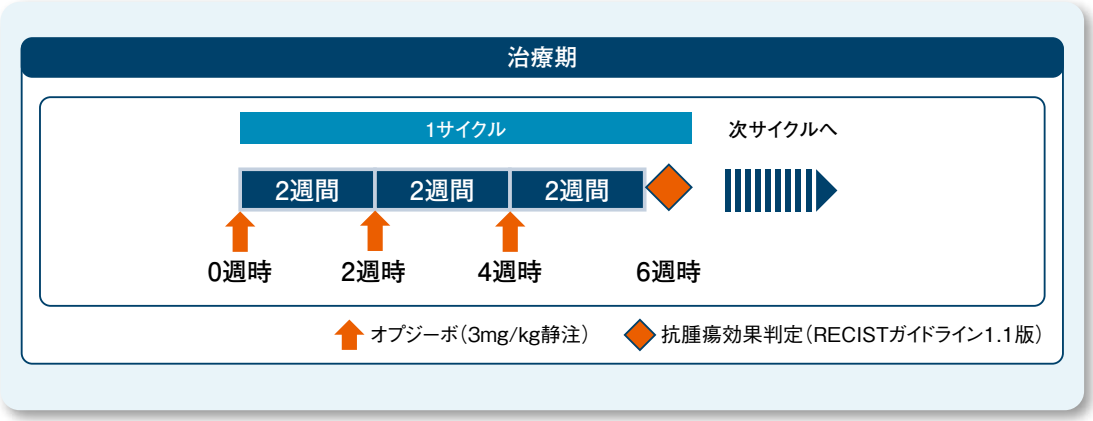
試験概要

目　的　根治照射不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対するオプジーボ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　プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 35例

投与方法



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及びPRの割合]
副次的評価項目：全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間、最良総合効果（BOR）、腫瘍の変化率等

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）及びその95%信頼区間（WILSON法による正規近似）を算出した。帰無仮説である閾値奏効率は9.0%とした。
副次的評価項目：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、Kaplan-Meier曲線を示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。

1）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

非小細胞肺癌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。

項目	治療開始前	1サイクル							
試験日		1日目		8日目	15日目		29日目		43日目
		投与前	投与後		投与前	投与後	投与前	投与後	
バイタルサイン／経皮的酸素飽和度(SpO_2)	○	○	○	○	○		○		○
体重	○								○
12誘導心電図	○	○	○						○
胸部X線	○								○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○				○
免疫学的検査／ホルモン検査	○								○
妊娠検査	血液検査	尿検査							
ウイルス検査	○								
Performance Status	○			○	○		○		○

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、MCV、MCH、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（定性）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）
ウイルス検査：HIV-1抗体及びHIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体

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-4538-06試験）[1)]

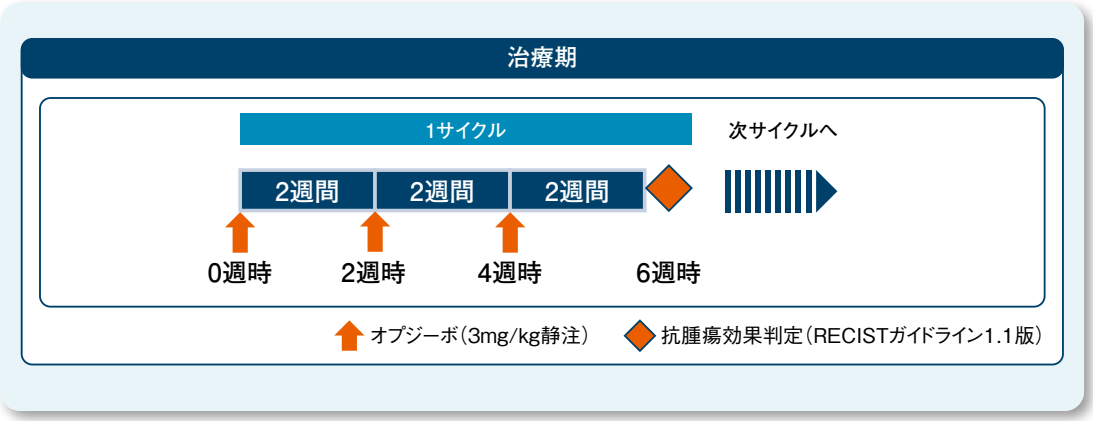
試験概要

目　的　根治照射不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対するオプジーボ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　プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 76例

投与方法



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及びPRの割合]
  副次的評価項目：全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間、最良総合効果（BOR）、腫瘍の変化率等
- 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）及びその95%信頼区間（WILSON法による正規近似）を算出した。帰無仮説である閾値奏効率は9.0%とした。
  副次的評価項目：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は、Kaplan-Meier曲線を表示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。

1）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

非小細胞肺癌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。

項目	治療開始前	1サイクル							
試験日		1日目		8日目	15日目		29日目		43日目
		投与前	投与後		投与前	投与後	投与前	投与後	
バイタルサイン／経皮的酸素飽和度（SpO_2）	○	○	○	○	○		○		○
体重	○								○
12誘導心電図	○	○	○						○
胸部X線	○								○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○				○
免疫学的検査／ホルモン検査	○								○
妊娠検査	血液検査	尿検査							
ウイルス検査	○								
Performance Status	○			○	○		○		○

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、MCV、MCH、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（定性）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）
ウイルス検査：HIV-1抗体及びHIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体

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(CA209017試験)(海外データ)[1)]

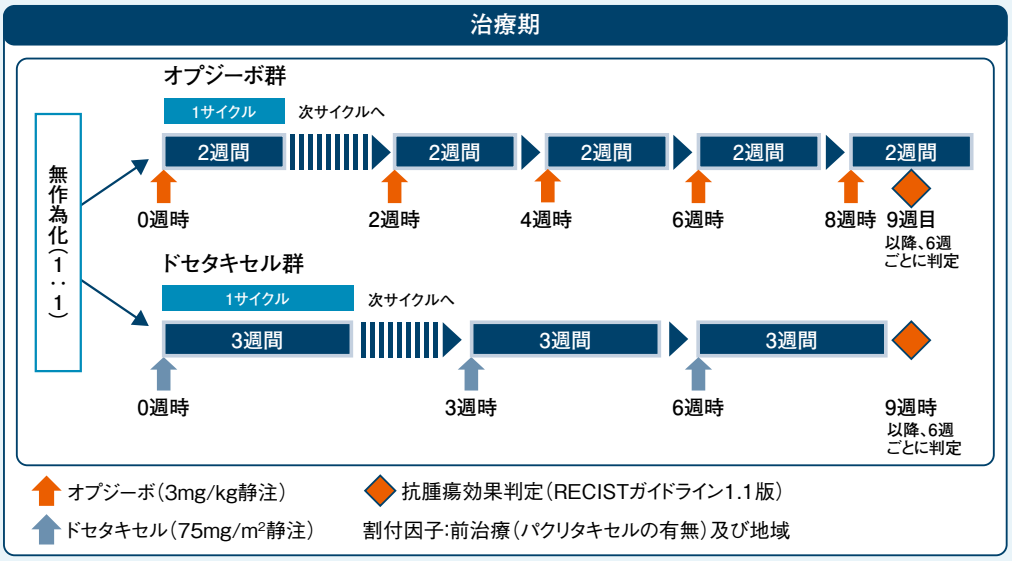
試験概要

目　的　進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌を対象にオプジーボ群のドセタキセル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　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　プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者 272例(オプジーボ群:135例、ドセタキセル群:137例)

投与方法



治療期は病勢進行(又は進行後も投与継続した場合は投与中止時)まで、あるいは安全性による投与中止又はその他の理由による投与中止まで継続した。

評価項目

有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)

副次的評価項目:奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定によるCR及びPRの割合]、奏効に至るまでの期間、奏効期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)、疾患関連症状の改善率等

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:全生存期間(OS)は前治療(パクリタキセルの有無)、地域を層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて2群間を比較した。優越性がいえる有意水準は、観察された死亡数199例とO'Brien-Flemingのα消費関数から、中間解析でp<0.0315であった。オプジーボのドセタキセルに対するハザード比及び両側96.85%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする層別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法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。

副次的評価項目:奏効率(ORR)は前治療(パクリタキセルの有無)、地域を層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて2群間を比較した。関連するオッズ比及び95%信頼区間を算出した。ORRの差の推定値及び95%信頼区間はCochran-Mantel-Haenszel法により算出し、上記層別因子により調整した。奏効に至るまでの期間は要約統計量を算出した。

探索的評価項目:PD-L1バイオマーカーについては、ベースライン時のPD-L1発現状況別(1%、5%及び10%値でカットオフ)にOS又はPFSをKaplan-Meier法にて推測し、OS又はPFSの中央値、95%信頼区間を算出した。

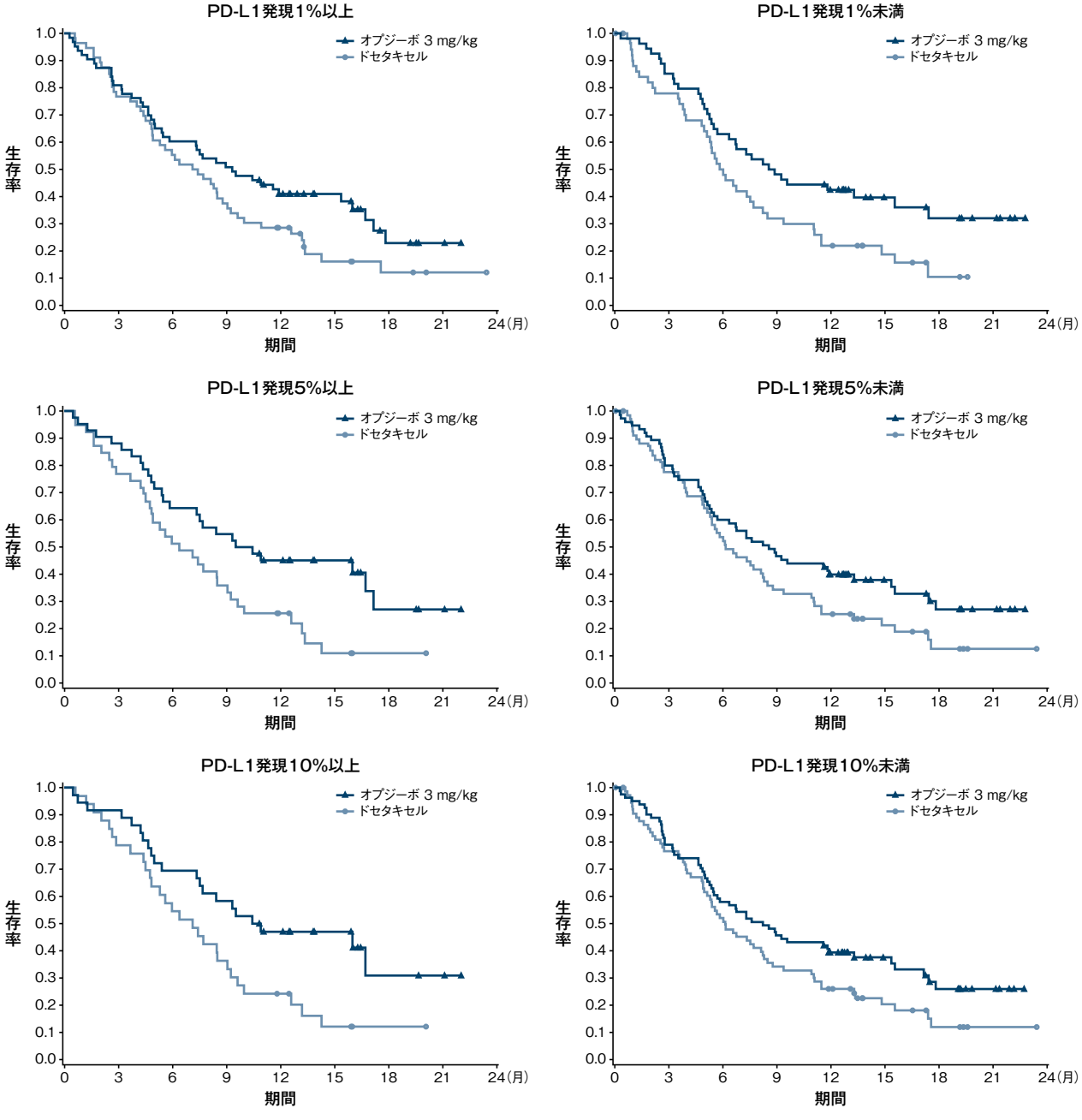
1)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209017)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の有効性

PD-L1	投与群	例数	OS		
			中央値[95%CI] ヵ月	ハザード比*	交互作用p値
<1%	オプジーボ群	54	8.71[5.68, 15.54]	0.58[0.37, 0.91]	0.5556
	ドセタキセル群	52	5.91[4.96, 7.69]		
≧1%	オプジーボ群	63	9.30[5.45, 15.97]	0.70[0.46, 1.06]	
	ドセタキセル群	56	7.24[4.86, 8.77]		
<5%	オプジーボ群	75	8.54[5.49, 13.27]	0.69[0.47, 1.02]	0.4747
	ドセタキセル群	69	6.14[5.13, 8.28]		
≧5%	オプジーボ群	42	9.95[5.82, 17.15]	0.55[0.33, 0.92]	
	ドセタキセル群	39	6.37[4.50, 9.03]		
<10%	オプジーボ群	81	8.21[5.49, 11.89]	0.70[0.48, 1.00]	0.4062
	ドセタキセル群	75	6.11[4.96, 8.21]		
≧10%	オプジーボ群	36	10.64[7.33, NE]	0.52[0.30, 0.92]	
	ドセタキセル群	33	7.10[4.73, 9.03]		

NE：推定不能、*：治療群、PD-L1の発現状況、及び治療群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定された。

腫瘍組織検体における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）



腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の安全性

PD-L1発現状況別の安全性の結果（CA209017試験）発現例数（%）												
PD-L1	1%以上のPD-L1発現						1%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=59			ドセタキセル群 N=54			オプジーボ群 N=54			ドセタキセル群 N=46		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	58 (98.3)	30 (50.8)	7 (11.9)	52 (96.3)	40 (74.1)	5 (9.3)	53 (98.1)	29 (53.7)	7 (13.0)	45 (97.8)	33 (71.7)	10 (21.7)
副作用	35 (59.3)	4 (6.8)	0 (0.0)	48 (88.9)	30 (55.6)	1 (1.9)	32 (59.3)	5 (9.3)	0 (0.0)	38 (82.6)	28 (60.9)	2 (4.3)
PD-L1	5%以上のPD-L1発現						5%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=40			ドセタキセル群 N=37			オプジーボ群 N=73			ドセタキセル群 N=63		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	40 (100.0)	22 (55.0)	5 (12.5)	35 (94.6)	26 (70.3)	5 (13.5)	71 (97.3)	37 (50.7)	9 (12.3)	62 (98.4)	47 (74.6)	10 (15.9)
副作用	28 (70.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	31 (83.8)	19 (51.4)	1 (2.7)	39 (53.4)	6 (8.2)	0 (0.0)	55 (87.3)	39 (61.9)	2 (3.2)
PD-L1	10%以上のPD-L1発現						10%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=34			ドセタキセル群 N=31			オプジーボ群 N=79			ドセタキセル群 N=69		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	34 (100.0)	18 (52.9)	5 (14.7)	29 (93.5)	21 (67.7)	2 (6.5)	77 (97.5)	41 (51.9)	9 (11.4)	68 (98.6)	52 (75.4)	13 (18.8)
副作用	22 (64.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	25 (80.6)	15 (48.4)	1 (3.2)	45 (57.0)	7 (8.9)	0 (0.0)	61 (88.4)	43 (62.3)	2 (2.9)

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(CA209057試験)(海外データ)[1)]

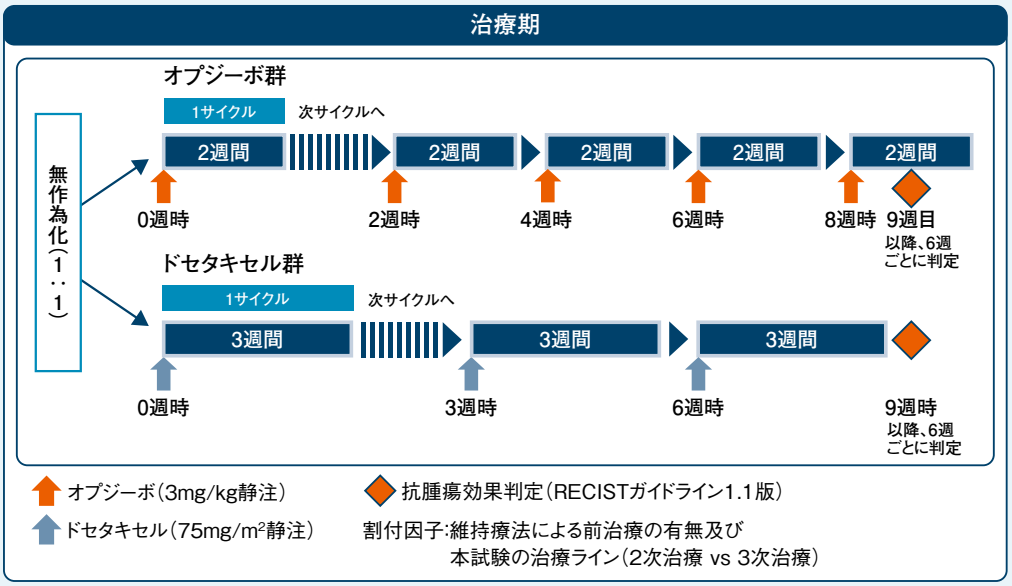
試験概要

目　的　進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にオプジーボ群のドセタキセル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　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　プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者 582例(オプジーボ群:292例、ドセタキセル群:290例)

投与方法



治療期は病勢進行(又は進行後も投与継続した場合は投与中止時)まで、あるいは安全性による投与中止又はその他の理由による投与中止まで継続した。

評価項目

有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)

副次的評価項目:奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定によるCR及びPRの割合]、奏効に至るまでの期間、奏効期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)、疾患関連症状の改善率等

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:全生存期間(OS)は維持療法による前治療(有無)、本試験投与の治療ライン(2次治療と3次治療)を層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて2群間を比較した。優越性がいえる有意水準は、観察された死亡数413例とO'Brien-Flemingのα消費関数から、中間解析でp<0.0408であった。オプジーボのドセタキセルに対するハザード比及び両側95.92%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする層別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法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。

副次的評価項目:奏効率(ORR)は維持療法による前治療(有無)、本試験投与の治療ライン(2次治療と3次治療)を層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて2群間を比較した。関連するオッズ比及び95%信頼区間を算出した。ORRの差の推定値及び95%信頼区間はCochran-Mantel-Haenszel法により算出し、上記層別因子により調整した。奏効に至るまでの期間は要約統計量を算出した。

探索的評価項目:PD-L1バイオマーカーについては、ベースライン時のPD-L1発現状況別(1%、5%及び10%値でカットオフ)にOS又はPFSをKaplan-Meier法にて推測し、OS又はPFSの中央値、95%信頼区間を算出した。

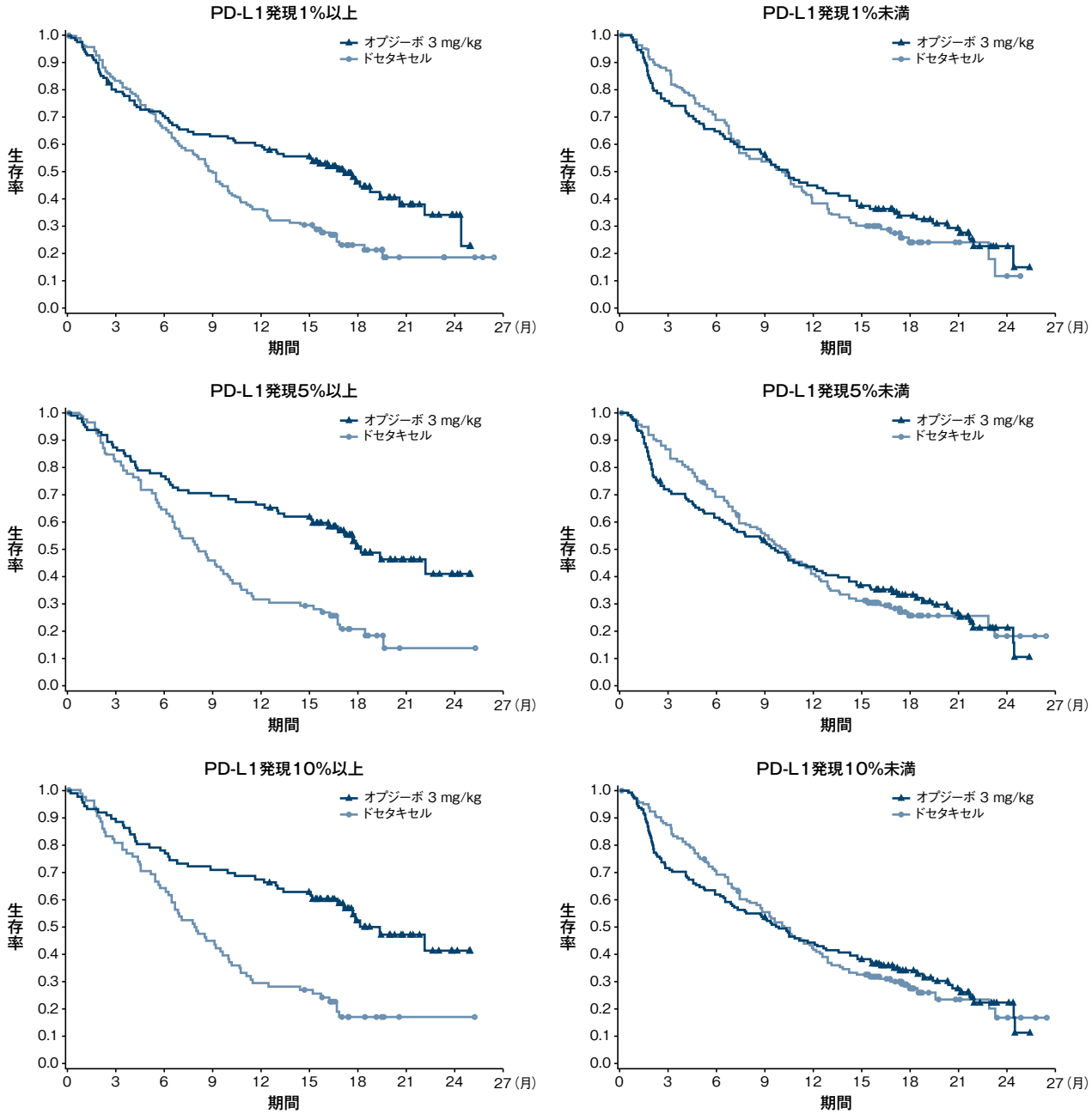
1)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209057)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の有効性

PD-L1	投与群	例数	OS		
			中央値[95%CI] ヵ月	ハザード比*	交互作用p値
<1%	オプジーボ群	108	10.41[7.29, 14.26]	0.90[0.66, 1.24]	0.0646
	ドセタキセル群	101	10.09[7.36, 11.93]		
≧1%	オプジーボ群	123	17.15[12.09, 20.63]	0.59[0.43, 0.81]	
	ドセタキセル群	123	9.00[7.10, 10.55]		
<5%	オプジーボ群	136	9.66[6.87, 12.62]	1.01[0.76, 1.33]	0.0004
	ドセタキセル群	138	10.09[8.05, 11.93]		
≧5%	オプジーボ群	95	18.17[15.21, NE]	0.43[0.30, 0.63]	
	ドセタキセル群	86	8.11[6.47, 10.05]		
<10%	オプジーボ群	145	9.86[6.87, 12.81]	1.00[0.76, 1.31]	0.0002
	ドセタキセル群	145	10.28[8.54, 11.96]		
≧10%	オプジーボ群	86	19.38[15.21, NE]	0.40[0.27, 0.59]	
	ドセタキセル群	79	7.95[6.28, 9.99]		

NE：推定不能、*：治療群、PD-L1の発現状況、及び治療群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定された。

腫瘍組織検体における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）



腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の安全性

PD-L1発現状況別の安全性の結果(CA209057試験)発現例数(%)												
PD-L1	1%以上のPD-L1発現						1%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=121			ドセタキセル群 N=115			オプジーボ群 N=106			ドセタキセル群 N=92		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	118 (97.5)	65 (53.7)	20 (16.5)	114 (99.1)	85 (73.9)	12 (10.4)	103 (97.2)	52 (49.1)	20 (18.9)	90 (97.8)	67 (72.8)	5 (5.4)
副作用	90 (74.4)	16 (13.2)	0 (0.0)	104 (90.4)	61 (53.0)	1 (0.9)	65 (61.3)	8 (7.5)	0 (0.0)	78 (84.8)	53 (57.6)	0 (0.0)
PD-L1	5%以上のPD-L1発現						5%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=93			ドセタキセル群 N=79			オプジーボ群 N=134			ドセタキセル群 N=128		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	91 (97.8)	50 (53.8)	11 (11.8)	78 (98.7)	59 (74.7)	10 (12.7)	130 (97.0)	67 (50.0)	29 (21.6)	126 (98.4)	93 (72.7)	7 (5.5)
副作用	75 (80.6)	15 (16.1)	0 (0.0)	70 (88.6)	38 (48.1)	1 (1.3)	80 (59.7)	9 (6.7)	0 (0.0)	112 (87.5)	76 (59.4)	0 (0.0)
PD-L1	10%以上のPD-L1発現						10%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=84			ドセタキセル群 N=72			オプジーボ群 N=143			ドセタキセル群 N=135		
	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡	全Grade	Grade 3-4	死亡
全有害事象	82 (97.6)	44 (52.4)	9 (10.7)	71 (98.6)	57 (79.2)	10 (13.9)	139 (97.2)	73 (51.0)	31 (21.7)	133 (98.5)	95 (70.4)	7 (5.2)
副作用	67 (79.8)	13 (15.5)	0 (0.0)	64 (88.9)	36 (50.0)	1 (1.4)	88 (61.5)	11 (7.7)	0 (0.0)	118 (87.4)	78 (57.8)	0 (0.0)

3 腎細胞癌

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-4538-03/CA209025試験)[1)]

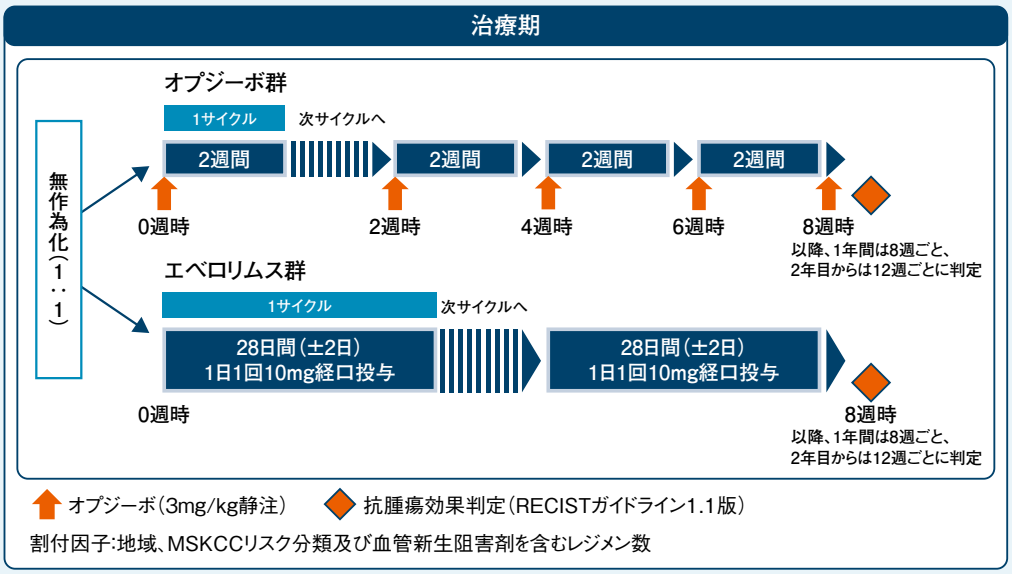
試験概要

目　的
血管新生阻害剤による治療歴を有する進行又は転移性淡明細胞型腎細胞癌を対象にオプジーボ群のエベロリムス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
国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　象
1剤又は2剤の血管新生阻害剤を含むレジメンによる治療歴かつ合計3種類以下の全身治療レジメンによる治療歴を有する進行又は転移性淡明細胞型腎細胞癌患者 821例(日本人63例)
[オプジーボ群:410例(日本人37例)、エベロリムス群:411例(日本人26例)]

投与方法



治療期は病勢進行(又は進行後も投与継続した場合は投与中止時)まで、あるいは安全性による投与中止又はその他の理由による投与中止まで継続した。

評価項目
有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)
副次的評価項目:奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定によるCR及びPRの割合]、無増悪生存期間(PFS)、奏効に至るまでの期間、奏効期間(DOR)、HRQoL等
安全性　有害事象、重篤な有害事象等

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-03/CA209025)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

解析計画 有効性 主要評価項目:全生存期間(OS)について、OSイベントが398件発生した時点で中間解析を行い、主要評価項目の優越性検定をした。有意水準(p値)が0.0148以下であれば有効中止することがあることを事前に規定した(OSイベントが569件発生した後に実施されるOSの最終解析の名目上の優越性の有意水準は0.0455とした)。地域、MSKCCリスク分類及び血管新生阻害剤を含むレジメン数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98.52%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推定、その95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法を用いて推定した。

副次的評価項目:最良総合効果(BOR)について、投与群ごとにCR、PR、SD、PD及びNE(評価不能)の例数及びその割合を算出した。奏効率(ORR)は、地域、MSKCCリスク分類及び血管新生阻害剤を含むレジメン数を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて2群間を比較した。関連するオッズ比及び95%信頼区間を算出した。ORR及び95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて計算した。無増悪生存期間(PFS)は、地域、MSKCCリスク分類及び血管新生阻害剤を含むレジメン数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。オプジーボのエベロリムスに対するハザード比及び両側95%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。

検査スケジュール

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		
試験日	スクリーニング	治験開始前	各サイクル(1サイクル4週間)		治験薬割付けから8週間又は12週間ごと
			治験薬投与1日目	2回目の投与時(ONO-4538/BMS-936558のみ)	
CT又はMRI	○				○
バイタルサイン等[1]	○	○	○		
臨床検査[2]	○		○	○(肝機能のみ)	
妊娠検査[3]	○	○	○		

1:スクリーニング期:体重、身長、KPS
治験開始前:体重、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
治療期:Performance Status、体重、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

2:スクリーニング期:CBC、白血球分画、LFT(AST、ALT、総ビリルビン、Al-P)、BUN又は血清尿素、クレアチニン、Ca、Mg、Na、K、Cl、アルブミン、内分泌検査(TSH、FT3、FT4)、空腹時血清脂質プロファイル(総コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL)、空腹時血糖値、B型並びにC型肝炎検査(HBV sAg、HCV Ab又はHCV RNA)
サイクル2以降(新たなサイクルの開始前72時間以内に行う):CBC、白血球分画、LFT、BUN又は血清尿素、クレアチニン
偶数サイクルのみ(投与前72時間以内に行う):空腹時血清脂質プロファイル(総コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL)、空腹時血糖値、TSH

3:妊娠可能な女性のみ血液又は尿による検査を実施。

4 古典的ホジキンリンパ腫

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-4538-15試験）[1)]

試験概要

目　的　再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対するオプジーボの有効性、安全性及び薬物動態について検討する。

試験デザイン　多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験

対　象　再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 17例

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目：奏効率（ORR）［改訂IWG規準（2007）に基づく中央判定*によるCR及びPRの割合］
副次的評価項目：奏効率（ORR）［実施医療機関の医師判定］、病勢コントロール率（DCR）、奏効に至るまでの期間、奏効期間（DOR）、標的病変の二方向積和の変化率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）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：抗腫瘍効果は改訂IWG規準（2007）に基づき評価し、奏効率（ORR）及びその95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を算出した。閾値奏効率は20%とした。
副次的評価項目：奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）は、Kaplan-Meier曲線を表示し、Kaplan-Meier法を用いて各解析項目の中央値及びその95%信頼区間を推定した。

*：画像中央解析機関による判定

1）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

古典的ホジキンリンパ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。

項目	スクリーニング期	治療期						
		サイクル1				サイクル2以降のサイクル		治療期終了時（中止時）
試験日		1日目		8日目	15日目	1日目	15日目	
		投与前	投与後					
ウイルス検査	○							
妊娠検査	○	○				○		○
Performance Status	○			○	○	○	○	○
バイタルサイン／体重	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線	○						○	○
12誘導心電図#	○	○	○	○	○		○	○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○	○	○	○
免疫学的検査#／ホルモン検査#	○						○	○
血清中薬物濃度の測定#		○	○	○	○	○	○	
抗薬物抗体の測定#		○					○	
画像診断（CT／MRI及びFDG-PET）#	○						○	
B症状	○					○		
骨髄検査	○							

○：必須項目、#：中央測定（ただし、12誘導心電図に関して、サイクル14以降は各施設の心電計を用いる）

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、MCV、MCH、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、アミラーゼ、リパーゼ、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、Mg
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）

スクリーニング期の検査
・CT、MRI、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫学的検査及びホルモン検査は本試験への登録前14日以内の最新の結果を使用。
・骨髄検査は本試験への登録前90日以内に結果がある場合、スクリーニング期に別途実施する必要なし。

治療期終了時の検査
・前回の検査日が治療期終了時（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、前回の結果を用いることができることとした。
・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実施。
・医学的に必要と判断される場合は随時実施。

妊娠検査
・妊娠する可能性のある女性のみ血液妊娠検査又は尿妊娠検査を実施。

胸部X線
・治験期間中（サイクル1の1日目から治療期終了の28日後まで）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る場合は、規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施。

骨髄検査
・CR評価時に実施。骨髄検査については、治験開始前に骨髄浸潤が認められた被験者のみ実施。

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一部異なります。

●国内第I相試験(NCCH1606試験)[1)]

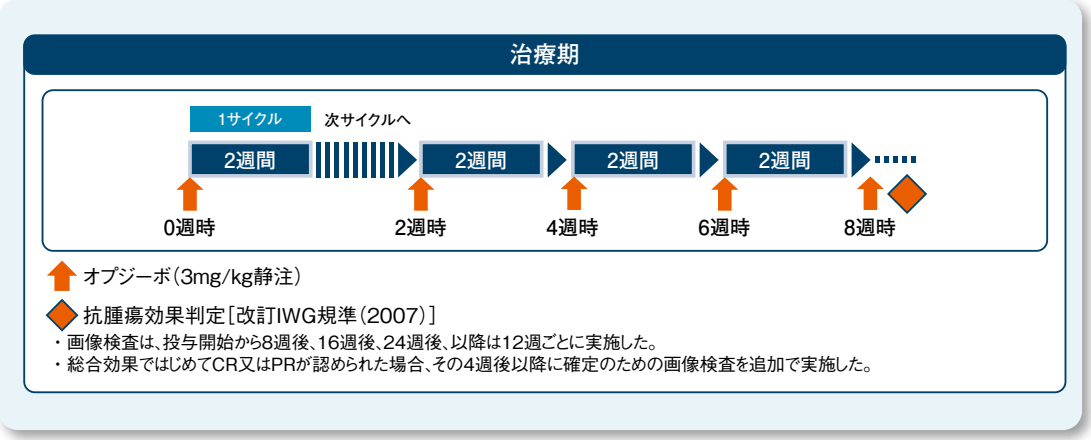
試験概要

目　的
小児患者※1(難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍※2)におけるオプジーボ単独投与の安全性を確認し、小児推奨用量を決定する。また、小児・AYA世代患者(難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍※2)におけるオプジーボの薬物動態、安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン
非盲検非対照第I相試験(医師主導試験)

対　象
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植の治療歴のない、ホジキンリンパ腫及び悪性固形腫瘍患者※2
コホートI(6例):1～18歳※3
コホートII(20例):1～24歳※3
[小児古典的ホジキンリンパ腫患者:1例、その他:25例]

投与方法



評価項目
安全性 主要評価項目:コホートIにおける用量制限毒性(DLT)相当の有害事象の発現率
副次的評価項目:有害事象発現率、Grade 4の非血液毒性発現率、早期死亡率、治療関連死亡率
有効性 副次的評価項目:奏効率(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)
その他 薬物動態

解析計画
安全性 主解析として、コホートIにおけるDLT相当の有害事象の発現率とその95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。さらに補足的解析として、コホートI+IIにおけるDLT相当の有害事象の発現率とその95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。
その他の安全性評価項目については、コホートI+IIを評価対象とした。
有効性 副次的評価項目:主解析として、コホートI+IIにおける奏効率(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)を評価した。古典的ホジキンリンパ腫患者における抗腫瘍効果は、改訂IWG規準(2007)による実施医療機関の医師判定に基づき評価した。
サブグループ解析:組織学的分類及び年齢別に奏効率(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)を評価した。

※1:AYA(思春期及び若年成人)世代を含む
※2:承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」です
※3:古典的ホジキンリンパ腫、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、その他成人においてオプジーボが既承認のがん種の患者では1～14歳

1)小野薬品工業:国内第I相(NCCH1606)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

小児ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第I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												治療中止時
試験日		サイクル1		サイクル2・サイクル3	サイクル4	サイクル5	サイクル6	サイクル7	サイクル8	サイクル9	サイクル10	サイクル11	サイクル12以降	
		1日目	8日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	
ウイルス検査	○[1]													
骨髄検査	○[1]													
妊娠検査	○[2]													
画像検査(CT／MRI及びFDG-PET)	○[2]					○[5]				○[5]			○[5]	○[5]
Performance Status	○[2]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○[2]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○[2]	○[3]	○	○	○	○	○	○	○[4]	○	○	○	○	○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○[2]		○	○	○[4]			○[4]			○[4]		○[4]	○
免疫学的検査／ホルモン検査	○[2]				○[4]			○[4]			○[4]		○[4]	○
胸部X線	○[2]		○	○	○[4]			○[4]			○[4]		○[4]	○
12誘導心電図	○[2]				○[4]			○[4]			○[4]		○[4]	○
血清中薬物濃度の測定		○	○	○		○		○	○		○	○		○
抗薬物抗体の測定		○		○		○		○	○		○	○		○

ウイルス検査：HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体(HBs抗原が陰性であるが、HBs抗体又はHBc抗体が陽性の場合、HBV-DNA定量検査を実施する。HCV抗体が陽性の場合、HCV-RNA定量検査を実施する)
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：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)、ヘモグロビン、血小板数
血液生化学的検査：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、空腹時血糖、AST、ALT、LDH、BUN、クレアチニン、CK、Ca、Na、K、Cl、C反応性蛋白(CRP)
尿検査：蛋白、糖、潜血
免疫学的検査：リウマチ因子(RF)、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：登録前28日以内に評価する。
2：登録前14日以内に評価する(ただし、FDG-PETについては、登録前28日以内に評価する)。
3：投与前後に評価し、投与後は投与開始から2時間後を目安とする。
4：サイクル4以降は3サイクルごとに実施する。
5：サイクル数によらず、8週後、16週後、24週後、それ以降は12週ごとに画像検査を実施する。

5 頭頸部癌

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-4538-11/CA209141試験)[1)]

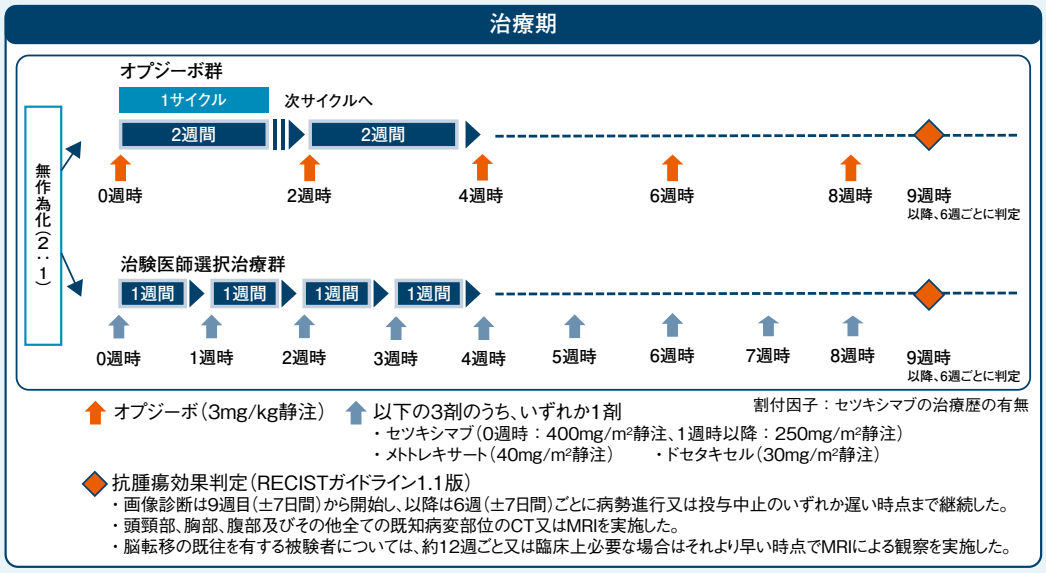
試験概要

目　的　プラチナ抵抗性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌を対象にオプジーボ群の治験医師選択治療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　多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験[優越性試験]

対　象　プラチナ抵抗性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者 361例(日本人27例)
[オプジーボ群:240例(日本人18例)、治験医師選択治療群:121例(日本人9例)]

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)
副次的評価項目:無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]、奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]

安全性　死亡、重篤な有害事象、有害事象等

解析計画

有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて投与群間を比較し、ハザード比とその両側97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として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のイベント発生までの分布は、全生存率(1年生存率含む)とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。また、OSの中間解析は、少なくとも195件(70%)のOSイベントが観測された後に実施した。

副次的評価項目:副次的評価項目における比較については、第I種の過誤確率が0.05に保たれるようhierarchical testing procedureを用いて検定を行った。治験医師選択治療群と比較してオプジーボ群で統計学的に有意なOSの延長が認められた場合、無増悪生存期間(PFS)について有意水準5%を用いて投与群間の比較を行い、治験医師選択治療群と比較してオプジーボ群で統計学的に有意なPFSの改善が認められた場合、奏効率(ORR) について有意水準5%を用いて投与群間の比較を行うこととした。

探索的評価項目:PD-L1発現状況は、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx測定法を用いて評価し、あらかじめ規定した発現レベルである1%、5%及び10%(ベースライン時)のカットオフ値で解析した。ベースライン時のPD-L1発現状況の部分集団別に、OS曲線をKaplan-Meier法を用いて投与群別に推定し、中央値の推定値及びその両側95%信頼区間を算出した。また、投与群間のハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群、PD-L1の発現状況及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-11/CA209141)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

検査スケジュール

頭頸部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			
試験日		治験薬投与開始日(1日目)		3週目の投与以降	無作為化後9週目及びその後は6週ごと
		投与前	投与後		
CT又はMRI[1]	○				○
バイタルサイン等[2]	○	○	○	○	
臨床検査[3]	○	○		○	
妊娠検査[4]	○	○		○	

1：スクリーニング期：無作為化前28日以内に、頭頸部、脳、胸部、腹部及びその他全ての既知病変部位のCT又はMRIを実施する。脳転移又は頭蓋底への転移が既知若しくは疑わしい被験者には脳MRI(MRIが禁忌である場合は造影CT)を実施する。

2：スクリーニング期：体重、身長、血圧、脈拍数、体温、安静時のパルスオキシメトリーによる酸素飽和度、Performance Status
治験開始前：血圧、脈拍数、体温、安静時のパルスオキシメトリーによる酸素飽和度
治療期：体重、Performance Status、血圧、脈拍数、安静時のパルスオキシメトリーによる酸素飽和度

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(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)。無作為化前14日以内に行う。
治療期(24週目までは2週ごと、その後は4週ごとに実施)：CBC及び白血球分画、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

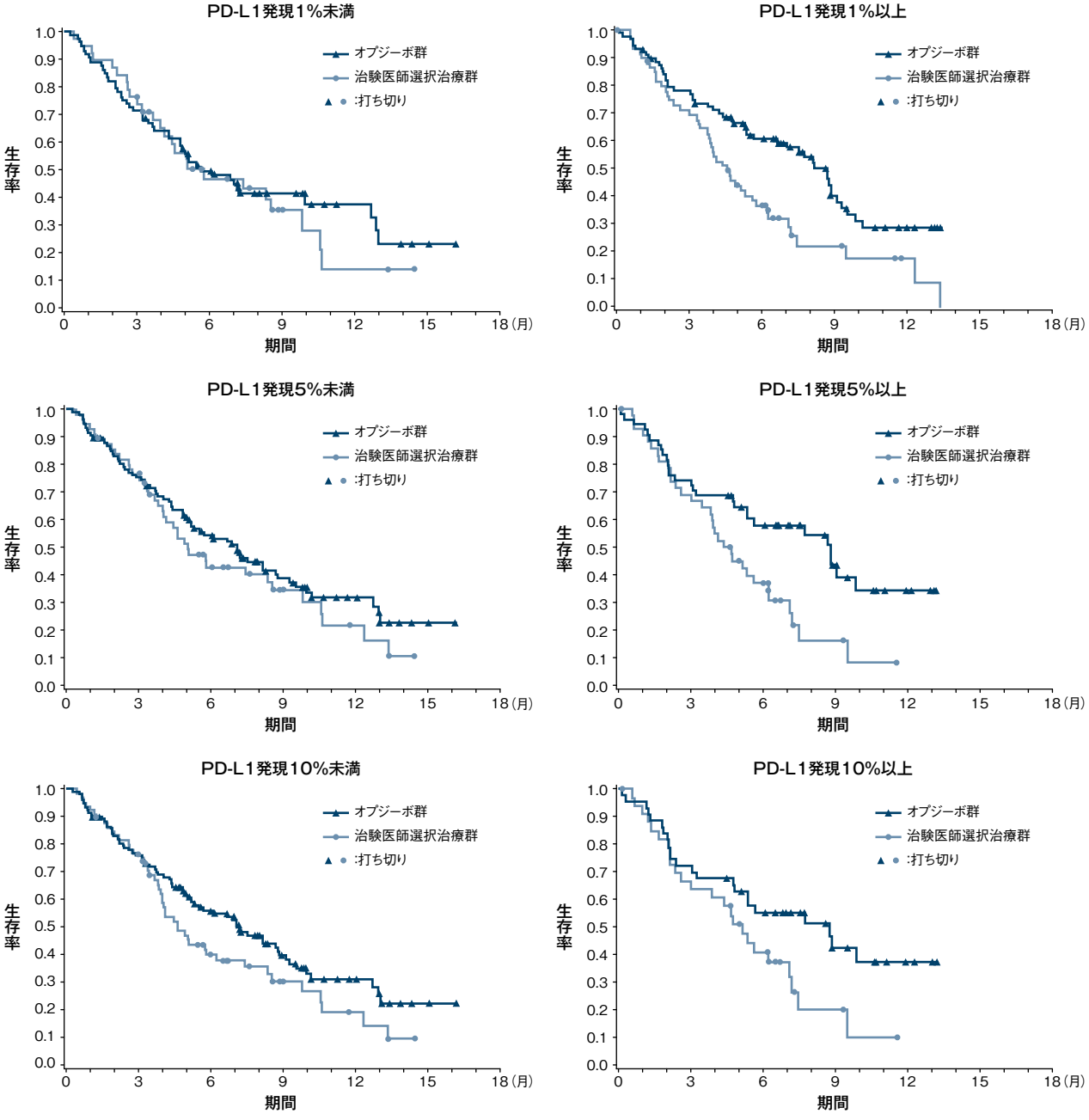
4：妊娠可能な女性のみ血液又は尿による検査を実施。初回投与前24時間以内に実施し、以降は投与スケジュールに関係なく4週(±1週間)ごとに実施する。

腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の有効性

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*	交互作用p値
<1%	オプジーボ群	73	45	5.7 [4.4, 13]	0.89[0.54, 1.45]	0.1668
	治験医師選択治療群	38	25	5.8 [4.0, 9.8]		
≧1%	オプジーボ群	88	49	8.7 [5.7, 9.1]	0.55[0.36, 0.83]	
	治験医師選択治療群	61	45	4.6 [3.8, 5.8]		
<5%	オプジーボ群	107	66	7.0 [5.0, 8.8]	0.81[0.55, 1.21]	0.1431
	治験医師選択治療群	56	38	5.1 [4.0, 8.5]		
≧5%	オプジーボ群	54	28	8.8 [4.8, NR]	0.50[0.30, 0.83]	
	治験医師選択治療群	43	32	4.6 [3.5, 6.2]		
<10%	オプジーボ群	118	71	7.2 [5.2, 8.8]	0.73[0.50, 1.06]	0.4339
	治験医師選択治療群	65	46	4.6 [3.9, 6.3]		
≧10%	オプジーボ群	43	23	8.7 [4.8, NR]	0.56[0.31, 1.01]	
	治験医師選択治療群	34	24	5.2 [2.6, 7.1]		

NR：未到達、*：治療群を共変量とした非層別化Cox比例ハザードモデルを用いて計算した。

腫瘍組織検体における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）



腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の安全性

PD-L1発現状況別の安全性の結果(ONO-4538-11/CA209141試験)発現例数(%)												
PD-L1	1%以上のPD-L1発現						1%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=88			治験医師選択治療群 N=56			オプジーボ群 N=71			治験医師選択治療群 N=37		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全有害事象	86 (97.7)	41 (46.6)	15 (17.0)	55 (98.2)	29 (51.8)	13 (23.2)	67 (94.4)	34 (47.9)	13 (18.3)	37 (100.0)	20 (54.1)	7 (18.9)
副作用	51 (58.0)	14 (15.9)	1 (1.1)	44 (78.6)	23 (41.1)	0 (0.0)	42 (59.2)	10 (14.1)	0 (0.0)	27 (73.0)	11 (29.7)	0 (0.0)
PD-L1	5%以上のPD-L1発現						5%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=54			治験医師選択治療群 N=39			オプジーボ群 N=105			治験医師選択治療群 N=54		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全有害事象	53 (98.1)	24 (44.4)	10 (18.5)	38 (97.4)	20 (51.3)	9 (23.1)	100 (95.2)	51 (48.6)	18 (17.1)	54 (100.0)	29 (53.7)	11 (20.4)
副作用	36 (66.7)	10 (18.5)	0 (0.0)	31 (79.5)	16 (41.0)	0 (0.0)	57 (54.3)	14 (13.3)	1 (1.0)	40 (74.1)	18 (33.3)	0 (0.0)
PD-L1	10%以上のPD-L1発現						10%未満のPD-L1発現					
	オプジーボ群 N=43			治験医師選択治療群 N=32			オプジーボ群 N=116			治験医師選択治療群 N=61		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全有害事象	43 (100.0)	22 (51.2)	8 (18.6)	31 (96.9)	16 (50.0)	7 (21.9)	110 (94.8)	53 (45.7)	20 (17.2)	61 (100.0)	33 (54.1)	13 (21.3)
副作用	27 (62.8)	8 (18.6)	0 (0.0)	25 (78.1)	13 (40.6)	0 (0.0)	66 (56.9)	16 (13.8)	1 (0.9)	46 (75.4)	21 (34.4)	0 (0.0)

6 胃癌

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-4538-12試験）[1)]

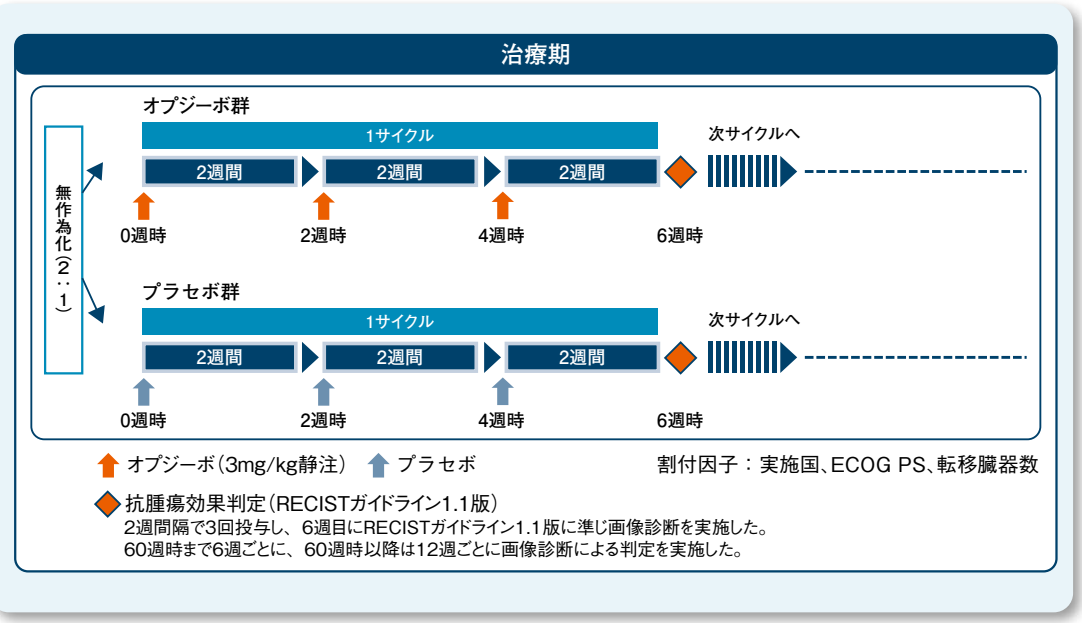
試験概要

目　的　標準治療が不応又は不耐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群のプラセボ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　多施設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　標準治療が不応又は不耐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 493例（日本人226例）［オプジーボ群:330例（日本人152例）、プラセボ群:163例（日本人74例）］

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目:全生存期間（OS）
副次的評価項目: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）、標的病変の腫瘍径の変化率

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:全生存期間（OS）は、必要イベント数261件の約75%のイベント（196件）が発生した時点で、事前の計画に従って中間解析を実施し、再算定後の必要イベント328件が発生した時点で最終解析を実施した。割付因子を層別因子とした層別log-rank検定（片側有意水準2.5%）により投与群間の比較を行った。さらに、主たる解析の感度分析として、log-rank検定による投与群間の比較を行った。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、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその両側95%信頼区間と、3、6、9、12及び18ヵ月時点の生存率及びその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。

副次的評価項目:無増悪生存期間（PFS）は、割付因子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。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、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその両側95%信頼区間と、3、6、9、12及び18ヵ月時点のPFS率及びその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。奏効率（ORR）に対して、割合及びその両側95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を投与群ごとに算出した。割付因子を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により投与群間の比較を行った。割付因子を層別因子としたCMH法を用いて、オプジーボ群のプラセボ群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間、並びにリスク差及びその両側95%信頼区間を算出した。

1）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-12）試験成績（社内資料）承認時評価資料

検査スケジュール

胃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										後観察期	
		サイクル1						サイクル2以降の各サイクル			治療期終了時(中止時)	治療期終了の28日後	追跡調査
試験日		1		8	15	29	43	1	15,29	43			
		投与前	投与後										
ウイルス検査	○												
妊娠検査	○	○						○			○	○	
Performance Status	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン／体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部X線	○						○			○	○	○	
12誘導心電図	○	○	○				○	○		○	○	○	
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○	○	○	○		○	○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査	○						○			○	○	○	

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、MCV、MCH、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：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)

スクリーニング期の検査
・ウイルス検査は本治験への本登録前1年以内、免疫学的検査及びホルモン検査は本治験への本登録前14日以内の最新の結果を利用することができる。

サイクル2以降の各サイクルの検査
・前サイクルの43日目の採用幅内に次サイクルを開始する場合、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る場合を除き、前サイクルの43日目の結果を利用することができる。

治療期終了時の検査
・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、医学的に必要と判断される場合を除き、前回の検査結果を利用することができる。
・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する。
・医学的に必要と判断される場合は随時実施する。

妊娠検査
・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する。

胸部X線
・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る場合は、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。

7 悪性胸膜中皮腫

●国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-41試験)[1)]

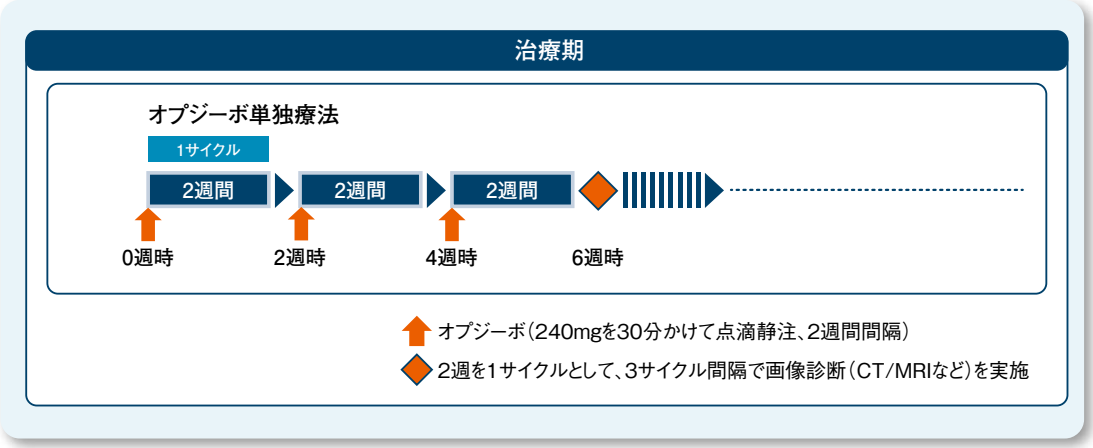
試験概要

目　的　ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対するオプジーボ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　ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 34例

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目:奏効率(ORR)[Modified RECIST criteriaに基づく中央判定によるCR及びPRの割合]
副次的評価項目:病勢制御率(DCR)、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間、最良総合効果(BOR)、標的病変の腫瘍径和の最大変化率、標的病変の腫瘍径和の変化率、QOL(EQ-5D、LCSS-Meso)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)及びWILSON法を用いたその両側95%信頼区間を算出した。事前に期待奏効率を19.2%、閾値奏効率を5.0%と設定した。
副次的評価項目:病勢制御率(DCR)の95%信頼区間はWILSON法により算出した。全生存期間(OS)は、Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその両側95%信頼区間を算出した。また、生存率の集計時点は、3、6、12、18及び24ヵ月時点とした。ただし、初回カットオフ解析時には、3及び6ヵ月時点とした。

1)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-41)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

検査スケジュール

悪性胸膜中皮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。

項目	スクリーニング期	治療期							後観察期	追跡調査期
		サイクル1			サイクル2	サイクル3	サイクル4以降	治療期終了時(中止時)	治療期終了の28日後	追跡調査
試験日		1		8	1	1	1			
		投与前	投与後							
ウイルス検査	○									
妊娠検査	○	○					△	○	○	
Performance Status	○	○		○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン／体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部X線	○						△	○	○	
12誘導心電図	○	○			○	○	▲	○	○	
臨床検査	○			○	○	○	△	○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査	○						△	○	○	
画像診断	○						△	○	○	○
QOL (EQ-5D、LCSS-Meso)		○					△	○	○	

△はサイクル4、7、10、13、…(3サイクルごと、治験薬投与前)に実施
▲はサイクル10、18及び26(治験薬投与前)に実施

ウイルス検査：HIV-1抗体及び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、経皮的酸素飽和度(SpO_2)、体温
血液学的検査：赤血球数、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、ケトン、蛋白、糖、潜血
免疫学的検査：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)

8 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

●国内第Ⅱ相試験(HCM-002試験)[1)]

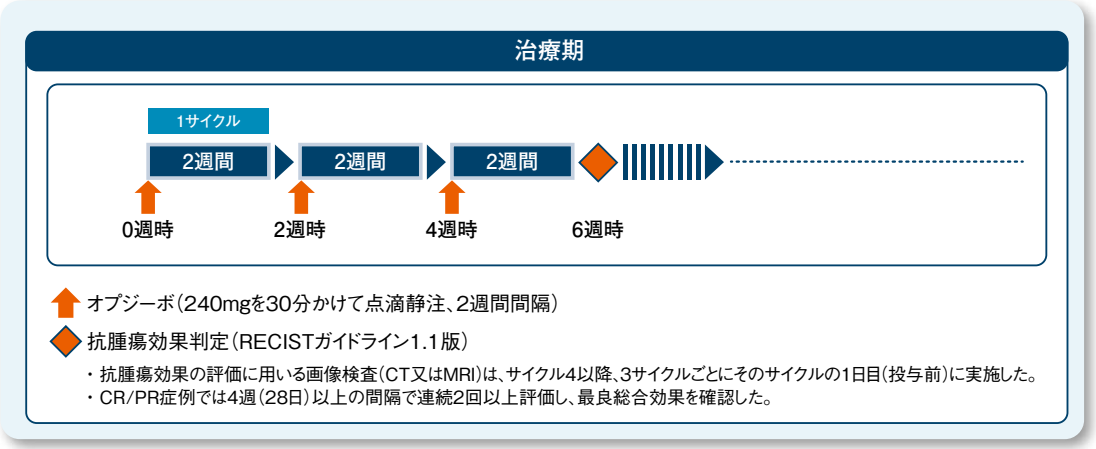
試験概要

目　的　悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)患者を対象にオプジーボ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第Ⅱ相試験(医師主導試験)

対　象　悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)患者(ECOG Performance Status 0及び1) 20例

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目:奏効率(ORR)[中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定による最良総合効果(RECISTガイドライン1.1版)がCR又はPRと判定された被験者の割合]

副次的評価項目:奏効率(ORR)[実施医療機関の医師判定]※1、病勢制御率(DCR)[中央判定]※1、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)[中央判定]※1、奏効期間(DOR)[中央判定]※1、奏効に至るまでの期間(TTR)[中央判定]※1、最良総合効果(BOR)[中央判定]※1、標的病変の腫瘍径和の変化率[中央判定]※1

安全性　有害事象、臨床検査値異常等

解析計画

有効性　主要評価項目:ORRは、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、CR又PRと判定された被験者の割合を算出し、95%信頼区間をExact法(Clopper and Pearson(1934)のF分布に基づく方法)を用いて算出した。事前に閾値奏効率を3.0%、期待奏効率を20.0%と設定した。

副次的評価項目:ORR[実施医療機関の医師判定]は、割合及びその95%信頼区間(Exact法)を算出した。DCRは、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、割合及びその95%信頼区間(Exact法)を算出した。OS※2及びPFS※2は、Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその95%信頼区間を推定した。DOR※2及びTTR※2は、中央判定による測定可能病変を有し、確定したCR又はPRを示した被験者を対象としてKaplan-Meier法を用いて中央値及びその95%信頼区間を推定した。BORは、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として割合を算出し、CR、PR及びSDの割合に対しては、95%信頼区間(Exact法)を算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として算出した。

※1:RECISTガイドライン1.1版に基づく
※2:全生存期間、無増悪生存期間、奏効期間、奏効に至るまでの期間はそれぞれ次の式から算出した。また、月換算は(ヵ月)=(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。
全生存期間(日)=「あらゆる原因による死亡日」−「治験薬投与開始日」+1
無増悪生存期間(日)=「総合効果がPDと判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日」−「治験薬投与開始日」+1
奏効期間(日)=「奏効確定後初めて総合効果がPDと判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」−「確定されたCR又はPRの最初の判定日」+1
奏効に至るまでの期間(日)=「確定されたCR又はPRの最初の判定日」−「治験薬投与開始日」+1

1)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(HCM-002)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

項目	スクリーニング期	治療期						後観察期
		サイクル1		サイクル2	サイクル3	サイクル4以降	治療期終了時（中止時）	治療期終了の28日後
試験日		1日目		1日目	1日目	1日目		
		投与前	投与後					
ウイルス検査	○[1]							
妊娠検査	○	○[3]				○	○	○
体重／Performance Status	○	○		○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○	○[3]				○[4]	○	○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○	○		○	○	○	○	○
免疫学的検査／ホルモン検査	○[2]					○[5]	○	○
胸部X線	○					○[6]	○	○
画像診断（CT／MRI）	○[2]					○[6]	○	○

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（HBs抗原が陰性であるが、HBs抗体又はHBc抗体が陽性の場合、HBV-DNA定量検査を実施する）
バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度（SpO_2）、体温
血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数（分画を含む）、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（可能な限り実施する）、アミラーゼ、グルコース、LDH、BUN、尿酸、CK、P、Ca、Na、K、Cl
尿検査：比重、ケトン、蛋白、糖、潜血
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）
必要に応じて以下の検査を追加：副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチゾール
1：ウイルス検査は登録前1年以内の結果を利用できる。
2：画像診断（胸部X線を除く）、免疫学的検査／ホルモン検査は登録前14日以内の最新の結果を利用できる。
3：任意で実施する。
4：サイクル10及び26の治験薬投与前に実施する。
5：サイクル4、10及び26の治験薬投与前に実施する。
6：サイクル4、7、10、…と3サイクルごとの治験薬投与前に実施する。

9 MSI-Highを有する結腸・直腸癌

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Ⅱ相試験(CA209142試験)(海外データ)[1)]

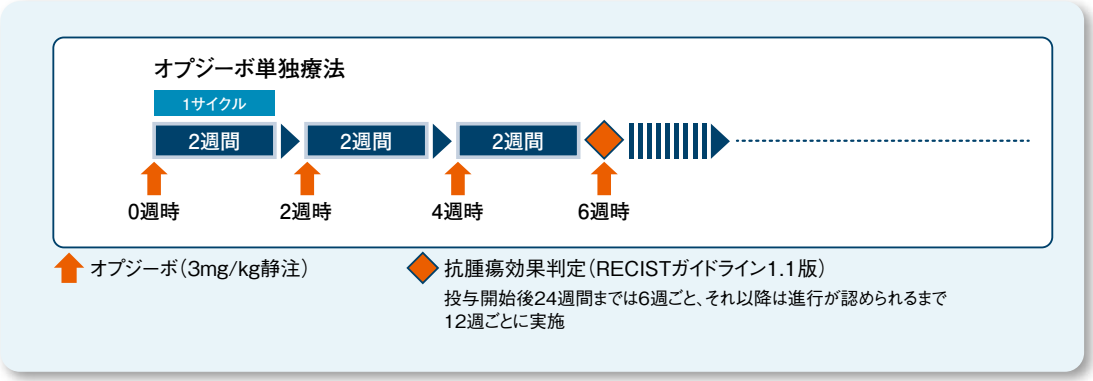
試験概要

目　的
高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復機能欠損(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再発又は転移性の結腸・直腸癌に対するオプジーボ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再発又は転移性の結腸・直腸癌患者 74例

投与方法



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]
副次的評価項目:奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定]
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率により特徴づけることとした。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。
副次的評価項目: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率により特徴づけることとした。

1)小野薬品工業:海外第Ⅱ相(CA209142)試験成績(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				
試験日		治験薬投与開始日(1日目)	3週目(1日目)	4週目	5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時間以内に実施する。

2：スクリーニング期及び初回投与前14日以内:
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)。
治療期(23週目までは各投与前72時間以内に実施し、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、骨盤及びその他全ての既知病変部位、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。

10 食道癌

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/CA209473試験)[1)]

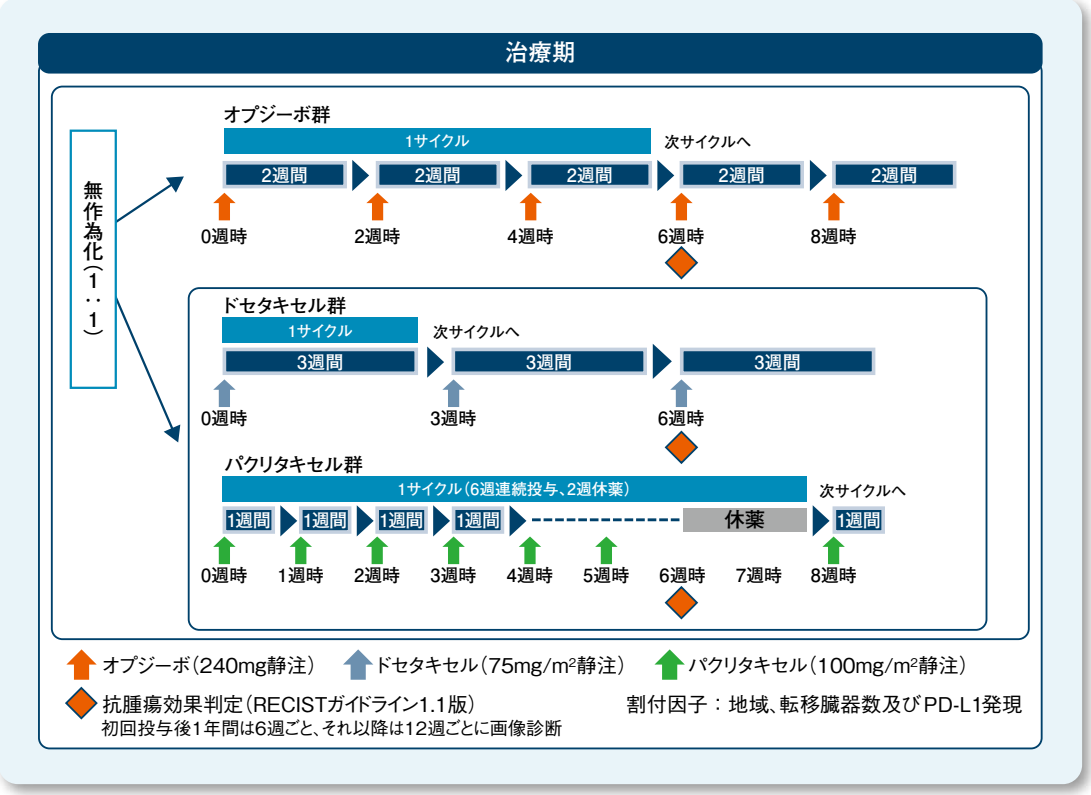
試験概要

目　的　フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌を対象にオプジーボ群の対照群(ドセタキセル又はパクリタキセル)に対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。

試験デザイン　国際共同実薬対照非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　象　フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*388例
[オプジーボ群:193例(日本人:136例)、対照群:195例(日本人:138例)]
*:大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた

投与方法



評価項目

有効性　主要評価項目:全生存期間(OS)
副次的評価項目:奏効率(ORR)、病勢制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間、奏効に至るまでの期間、最良総合効果(BOR)

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:全生存期間(OS)について、有意水準0.05(両側)で優越性検定を行った。主たる解析方法として、割付因子である地域(日本/日本以外)、転移臓器数(1臓器以下/2臓器以上)及びPD-L1発現(≧1%/<1%又は判定不能)を層別因子としたlog-rank検定により投与群間の比較を行った。副次的な解析方法として、上記割付因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側95%信頼区間(Brookmeyer and Crowley法)を算出した。さらに、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに6、9、12、15、18、21、24、27、30ヵ月時点の生存率及びその95%信頼区間(Greenwoodの公式)を算出した。

副次的評価項目:奏効率(ORR)について、上記割付因子を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により投与群間の比較を行った。また、ORR及び病勢制御率(DCR)について、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて、同じ層別因子で調整したオプジーボ群の対照群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出し、投与群ごとに割合及びその両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-24/CA209473)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

検査スケジュール

食道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									後観察期	
		サイクル1						サイクル2以降			治療期終了時	治療期終了の28日後	追跡調査
試験日		1		8	15	29	43	1	15,29	43			
		投与前	投与後										
ウイルス検査	○												
妊娠検査[1]	○	○						○			○	○	
Performance Status	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン／体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部X線[2]	○						○			○	○	○	
12誘導心電図[3]	○		○				○	○		○	○	○	
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○			○	○	○	○	○		○	○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査	○						○			○	○	○	
画像検査[4]	○	○									○	○	○

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、MCV、MCH、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、CRP
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）、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：血液又は尿による検査。サイクル2以降は治験薬投与前7日以内に実施する。
2：呼吸器疾患の発現が疑われる場合は、既定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施する。
3：サイクル2以降では、サイクル4のみで実施する。
4：スクリーニング期及び治療期に脳又は骨転移が疑われた場合は、頭部CT又はMRI、FDG-PETを実施しなければならない。治療継続又は中止は治験担当医師がRECISTガイドライン1.1版に基づき判断する。

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-43/CA209577試験)[1)]

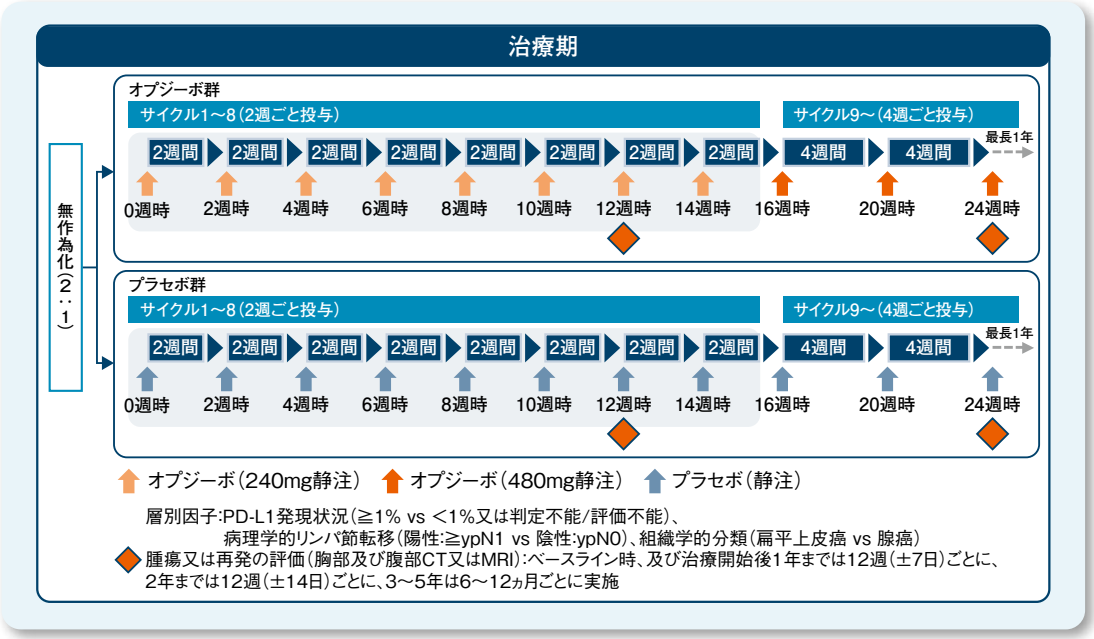
試験概要

目　的　術前補助療法及び完全切除後の食道癌又は食道胃接合部癌患者を対象に、オプジーボ群のプラセボ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　術前補助療法としての化学放射線療法(CRT)で病理学的完全奏効が得られず(non-pCR)、かつ、術前CRT後の手術で完全切除(R0)された食道癌又は食道胃接合部癌患者794例
[オプジーボ群:532例(日本人:50例)、プラセボ群:262例(日本人:13例)]

投与方法



評価項目
有効性　主要評価項目:無病生存期間(DFS)
副次的評価項目:全生存期間(OS)及び全生存率※
※:本承認時(中間報告)には含まれない
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:無病生存期間(DFS)について、有意水準0.036(両側)で優越性検定を行った。Web自動応答システム(IWRS)に記録された3つの割付因子(PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類)によって層別化した両側log-rank検定により、投与群間のDFSを比較した。投与群のみを因子とする層別Cox比例ハザードモデルにより、DFSのハザード比と両側信頼区間を推定した。Kaplan-Meier法により各投与群のDFSを推定し、中央値を算出し、生存関数の二重対数変換により中央値の95%信頼区間を算出した。各投与群の6ヵ月時点の無病生存率をKaplan-Meier法を用いて推定し、対応する信頼区間は分散算出のためのGreenwoodの式及び生存関数の二重対数変換を用いて算出した。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-43/CA209577)試験成績(社内資料)　承認時評価資料

検査スケジュール

食道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									追跡調査期
		1サイクル(C)2週間								1サイクル(C)4週間	
試験日		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9以降 (最大C17まで)	追跡調査*
		1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	
バイタルサイン[1]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Performance Status[2]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床検査[3]	○	○[3]	○	○	○[3]	○	○	○[3]	○	○[3]	○[3]
妊娠検査[4]	○	○		○		○		○		○	○[4]
CT又はMRI	○[5]	初回投与日から12ヵ月目まで12週(±7日)ごとに、その後12ヵ月目から24ヵ月目までは12週(±14日)ごとに、その後5年目まで治験実施国の基準に従って6～12ヵ月ごとに最低1回は実施[6]									

＊ 追跡調査の1回目は最終投与後30日目、2回目は1回目の調査から84日目に実施する。

1：スクリーニング期：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時間以内に実施する。
　治療期：血圧、脈拍数、体温を測定。各投与前72時間以内に実施する。
2：スクリーニング期：無作為化前14日以内に実施する。
　治療期：各投与前72時間以内に実施する。
3：スクリーニング期：
　　無作為化前14日以内に実施：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、Na、K、Cl、総蛋白、グルコース、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ)、臨床的に必要な場合に尿検査
　　無作為化前28日以内に実施：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)、治験実施国の規定で必要な場合にHIV抗体検査
　治療期：
　　各投与前72時間以内に実施：CBC及び白血球分画、肝機能検査(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、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ
　　TSH、FT4、FT3は、サイクル1、4、7、10、12、14、16に実施
　追跡調査期(1回目は実施、2回目は毒性が続く場合に実施)：
　　CBC及び白血球分画、肝機能検査(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、Na、K、Cl、LDH、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、TSH、FT4、FT3、臨床的に必要な場合に尿検査
4：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。追跡調査は1回目と2回目のみ実施する(治験実施国での規定がない場合)。
5：完全切除後、無作為化前28日以内に胸部及び腹部のCT又はMRIを実施する。
6：胸部、腹部及び臨床的に必要と判断された部位のCT又はMRIを実施する。

11 原発不明癌

●国内第Ⅱ相試験(NM-K2002試験)[1)]

試験概要

目　的

原発不明癌患者におけるオプジーボの有効性及び安全性を検討する。化学療法既治療の原発不明癌患者に対する奏効率を主要評価項目として検討するとともに、化学療法未治療の原発不明癌患者に対する有効性を探索的に検討する。

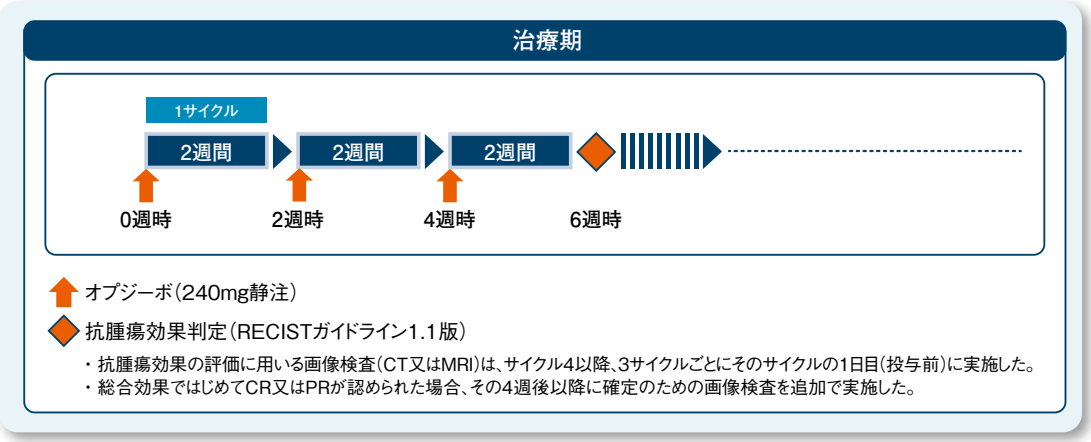
試験デザイン

多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験(医師主導試験)

対　象

転移性腫瘍の存在が組織学的に確認されており※1、かつ臨床的に十分な全身検索※2を施行しても原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者 56例※3
(化学療法既治療例:45例、化学療法未治療例:11例)

投与方法



評価項目

有効性 主要評価項目:化学療法既治療例における奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]
副次的評価項目:化学療法既治療例における奏効率(ORR)[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]
全体集団における奏効率(ORR)※4
全体集団及び化学療法既治療例における最良総合効果(BOR)※4、病勢制御率(DCR)※4、奏効期間(DOR)※4、標的病変の腫瘍径和の変化※4、無増悪生存期間(PFS)※4、全生存期間(OS)、PD-L1発現と治療効果との関連等
探索的評価項目:化学療法未治療例を対象に、副次的評価項目と同様の評価項目を設定した。
安全性 有害事象、臨床検査値異常等

解析計画

有効性 主要評価項目:奏効率(ORR)は、割合及びその両側95%信頼区間(二項分布に基づく正確な方法)を算出した。閾値奏効率を5%と設定した。
副次的・探索的評価項目:無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)は、Kaplan-Meier曲線を表示し、Kaplan-Meier法を用いて各解析項目の中央値及びその両側95%信頼区間(Brookmeyer-Crowley法)を算出した。
TPS(Tumor Proportion Score)及びCPS(Combined Positive Score)に基づくPD-L1発現状況(TPS1、10若しくは50%又はCPS1、10若しくは50でカットオフ)と治療効果との関連について評価した。

※1:免疫組織化学検査が実施されている
※2:胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡は必須
※3:以下に示す患者は除外した
・根治手術や根治放射線照射の適応があると考えられる患者
・組織学的に悪性黒色腫、悪性リンパ腫、肉腫と診断された場合
・腋窩リンパ節腫大のみ存在している女性の原発不明の腺癌
・腹膜播種(腹水)のみ認める女性の腺癌
・頚部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌
・鼠径部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌
・胚細胞腫瘍あるいは神経内分泌腫瘍の特徴を有している症例
・骨硬化性の骨転移のみを有する男性で血清もしくは腫瘍内の腫瘍マーカーであるPSAが高値を示す症例
※4:RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定及び実施医療機関の医師判定

1)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(NM-K2002)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

原発不明癌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。

項目	スクリーニング期	治療期(1サイクル2週間)					後観察期
試験日		サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4以降	治療期終了時(中止時)	治療期終了28日後
		1日目	1日目	1日目	1日目		
バイタルサイン／体重／Performance Status	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス検査	○[1]						
妊娠検査	○	○[2]				○	
12誘導心電図	○	○			○[3]	○	○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査	○	○	○	○	○	○	○
ホルモン検査／免疫学的検査	○[1]				○[4]	○	○
胸部X線	○	○	○	○	○[4]	○	○
画像検査(CT／MRI)	○[1]				○[4]	○	○

バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度(SpO_2)、体温
ウイルス検査：HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体(HBs抗原が陰性であるが、HBs抗体又はHBc抗体が陽性の場合、HBV-DNA定量検査を実施する。HCV抗体が陽性の場合、HCV-RNA定量検査を実施する)
血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数(分画を含む)、赤血球数、血小板数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、グルコース、Al-P、LDH、AST、ALT、γ-GTP、CK、BUN、クレアチニン、クレアチニンクリアランス(Cockcroft/Gault式による推定値)、総ビリルビン(総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以上であった場合は間接及び直接ビリルビンも測定する)、アミラーゼ、Na、K、Cl、Ca、尿酸、C反応性蛋白(CRP)
尿検査：比重、ケトン、蛋白、糖、潜血
ホルモン検査／免疫学的検査：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)
必要に応じて下記の検査を追加：リウマチ因子(RA)、抗核抗体(ANA)、SP-D、KL-6、抗DNA抗体、抗SSA抗体(Ro)、抗SSB抗体(La)、抗サイログロブリン抗体、抗LKM抗体、抗リン脂質抗体、抗GAD抗体、抗好中球細胞質抗体、β1C/β1Aグロブリン(C3)、β1Eグロブリン(C4)、血清補体価(CH50)、TSH刺激性レセプター抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、血中コルチゾール

1：ウイルス検査は登録前1年以内、ホルモン検査／免疫学的検査は登録前14日以内、画像検査は登録前28日以内の最新の結果を利用できる。
2：治療期においては妊娠が疑わしいときに実施する。
3：サイクル10、18及び26に実施する。
4：サイクル4、7、10、…と3サイクルごとに本剤投与前に実施する。

腫瘍組織検体におけるPD-L1発現状況別の本剤の有効性

PD-L1		例数	イベント数	奏効率[95%CI*](%)
TPS	<1%	38	5	13.2[4.4, 28.1]
	≧1%	17	7	41.2[18.4, 67.1]
	<10%	40	5	12.5[4.2, 26.8]
	≧10%	15	7	46.7[21.3, 73.4]
	<50%	48	8	16.7[7.5, 30.2]
	≧50%	7	4	57.1[18.4, 90.1]
CPS	<1	12	0	0[0.0, 26.5]
	≧1	43	12	27.9[15.3, 43.7]
	<10	23	2	8.7[1.1, 28.0]
	≧10	32	10	31.3[16.1, 50.0]
	<50	40	6	15.0[5.7, 29.8]
	≧50	15	6	40.0[16.3, 67.7]

*:二項分布に基づく正確な信頼区間

12 尿路上皮癌

●国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-33/CA209274試験)[1)]

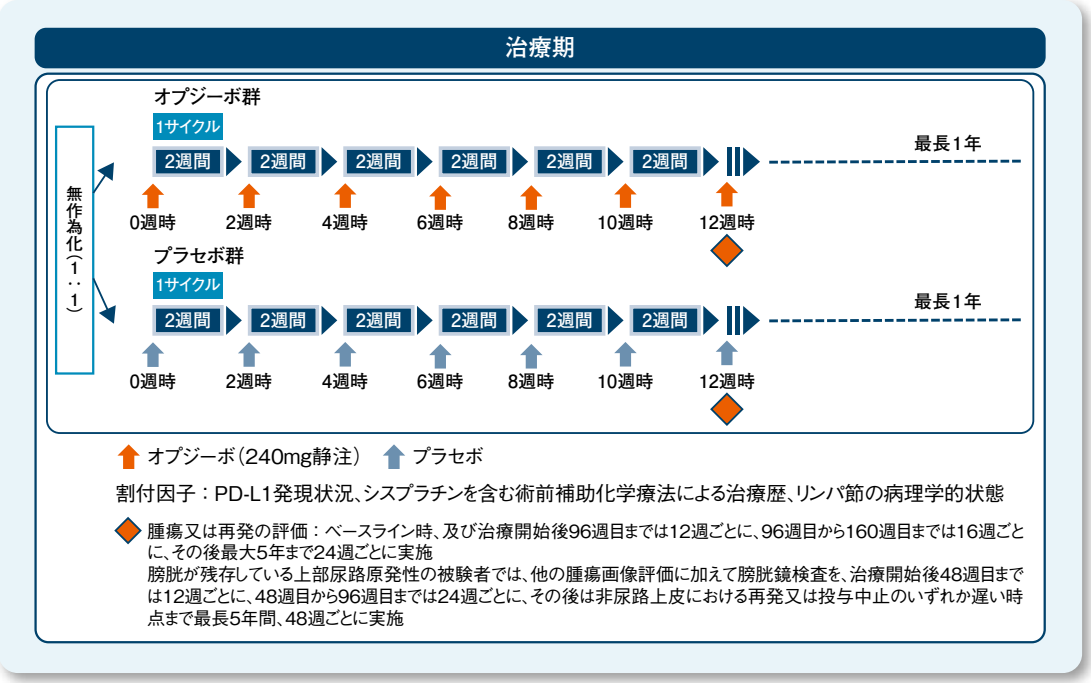
試験概要

目　的　膀胱又は上部尿路(腎盂若しくは尿管)を原発とする浸潤性尿路上皮癌で根治的切除後に再発リスクが高い患者を対象に、術後補助療法として、オプジーボ群のプラセボ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　多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験[優越性試験]

対　象　筋層浸潤性尿路上皮癌患者* 709例
[オプジーボ群:353例(日本人:27例)、プラセボ群:356例(日本人:22例)]
*:シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN+の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN+であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした

投与方法



評価項目
有効性　主要評価項目:無病生存期間(DFS)
副次的評価項目:全生存期間(OS)、非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)、疾患特異的生存期間(DSS)
安全性　有害事象、臨床検査値異常等

解析計画
有効性　有効性の解析対象集団は無作為化された全ての被験者及びPD-L1発現が1%以上の被験者とした。
主要評価項目:DFSの投与群間の比較は、それぞれの集団の全体の有意水準を2.5%(両側)とした層別log-rank検定により行った。DFSのハザード比とその信頼区間(CI)は、PD-L1発現状況、シスプラチンを含む術前補助化学療法の治療歴及びリンパ節の病理学的状態を層別因子とし、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。DFSの分布は投与群別にKaplan-Meier法を用いて推定した。DFSの中央値を算出し、その両側95%CIは二重対数変換を用いて算出した。3及び6ヵ月時点の無病生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%CIは生存関数の標準誤差にGreenwoodの公式を、生存関数に二重対数変換を適応して算出した。
副次的評価項目:NUTRFSの解析方法は、DFSと同様とした。ただし、正式な投与群間の比較は行わなかった。OSの正式な中間解析及びDSSの解析は実施していない。

1)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-33/CA209274)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

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2週間)	追跡調査期
試験日		各サイクル1日目	追跡調査*
Performance Status／体重	○[1]	○	
バイタルサイン[2]	○	○	
臨床検査[3]	○	○	○
妊娠検査[4]	○	○	○
画像検査[5]	○	○	○

＊ 追跡調査の1回目は最終投与後35日目、2回目は1回目の調査から80日目に実施する。

1：初回投与前14日以内に実施する。

2：スクリーニング期: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時間以内に実施する。
治療期:血圧、脈拍数、体温を測定。各投与前72時間以内に実施する。

3：スクリーニング期：
無作為化前14日以内に実施:CBC、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)、臨床的に必要な場合に尿検査、尿細胞診
無作為化前28日以内に実施:アミラーゼ、リパーゼ、アルブミン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)(TSHが異常の場合は、遊離トリヨードサイロニン(FT3)及び遊離サイロキシン(FT4))、B型肝炎表面抗原(HBV sAg)、C型肝炎抗体(HCV Ab)又はC型肝炎RNA(HCV RNA)
治療期：
投与開始後23週目までは毎回、それ以降は隔回：CBC、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、アルブミン、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、甲状腺刺激ホルモン(TSH)(TSHが異常の場合は、遊離トリヨードサイロニン(FT3)、遊離サイロキシン(FT4)))、臨床的に必要な場合に尿細胞診を測定。投与前72時間以内に実施する。
上記以外：肝機能検査(AST、ALT、Al-P、総ビリルビン)を測定。各投与前72時間以内に実施する。
追跡調査期(1回目は実施、2回目は毒性が続く場合に実施)：
CBC、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、アルブミン、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、甲状腺刺激ホルモン(TSH)(TSHが異常の場合は、遊離トリヨードサイロニン(FT3)、遊離サイロキシン(FT4)))、臨床的に必要な場合に尿細胞診

4：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、治療期は投与スケジュールに関係なく4週間ごとに実施する。

5：スクリーニング期：胸部のCT並びに腹部、骨盤、上部尿路、その他既知又は疑いのある病変部位のCT又はMRI(膀胱が残存している上部尿路原発性の被験者では膀胱鏡検査を加える)。脳病変が疑われる患者は頭部MRIを無作為化前28日以内に実施する。
治療期、追跡調査期(非尿路上皮における再発がない場合)：胸部のCT並びに腹部、骨盤、上部尿路、全ての既知病変部位のCT又はMRI。治療開始後96週目までは12週ごとに、96週目から160週目までは16週ごとに、その後は非尿路上皮における再発又は投与中止のいずれか遅い時点まで最長5年間、24週ごとに実施する。
膀胱が残存している上部尿路原発性の被験者では、他の腫瘍画像評価に加えて膀胱鏡検査を、治療開始後48週目までは12週ごとに、48週目から96週目までは24週ごとに、その後は非尿路上皮における再発又は投与中止のいずれか遅い時点まで最長5年間、48週ごとに実施する。

原発部位別の有効性

原発部位	投与群	例数	無病生存期間(DFS)	
			中央値[95%CI] ヵ月	ハザード比[95%CI]*
膀胱	オプジーボ群	279	21.88[17.35, 40.54]	0.62[0.49, 0.78]
	プラセボ群	281	8.41[7.26, 13.57]	
腎盂	オプジーボ群	44	19.45[6.41, NE]	1.23[0.67, 2.23]
	プラセボ群	52	25.95[8.25, NE]	
尿管	オプジーボ群	30	11.10[5.59, 27.04]	1.56[0.70, 3.48]
	プラセボ群	23	8.44[5.42, NE]	

NE：推定不能、*：層別Cox比例ハザードモデル

腎盂・尿管癌患者における術前補助療法歴の有無別の有効性

術前補助療法歴の有無	投与群	例数	無病生存期間(DFS)	
			中央値[95%CI] ヵ月	ハザード比[95%CI]*
治療歴あり	オプジーボ群	11	NE[5.59, NE]	0.47[0.12, 1.92]
	プラセボ群	13	7.95[2.07, NE]	
治療歴なし	オプジーボ群	63	11.10[5.72, 22.93]	1.47[0.91, 2.39]
	プラセボ群	62	25.59[8.44, NE]	

NE：推定不能、*：層別Cox比例ハザードモデル

13 上皮系皮膚悪性腫瘍

●国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験)[1)]

試験概要

目　的　上皮系皮膚悪性腫瘍(メルケル細胞癌を含む)*患者を対象にオプジーボの有効性及び安全性を検討する。
*:メルケル細胞癌の患者は試験に登録されなかった

試験デザイン　多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験(医師主導試験)

対　象　外科治療及び放射線治療で根治不能であり、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認された患者 31例(有棘細胞癌 20例、乳房外パジェット病 4例、エクリン汗孔癌 3例、基底細胞癌 2例、汗腺癌 1例、皮膚粘液癌 1例)

投与方法



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及びPRの割合]

副次的評価項目:奏効率(ORR)[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によるCR及びPRの割合]、病勢コントロール率(DCR)※1,2、無増悪生存期間(PFS)※1,2、全生存期間(OS)、最良総合効果(BOR)※1,2、標的病変の腫瘍径和の変化率及び最大変化率※1、奏効期間(DOR)※1,2、奏効に至るまでの期間(TTR)※1,2

安全性　有害事象、臨床検査値異常等

解析計画

有効性　主要評価項目:奏効率(ORR)は、中央判定による最良総合効果(BOR)がCR又はPRの被験者の割合を算出し、95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出した。

副次的評価項目:ORR[実施医療機関の医師判定]は、その割合を算出し、95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。病勢コントロール率(DCR)は、その割合と95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)及び奏効に至るまでの期間(TTR)は、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び各時点の累積生存率又は累積イベント発生率を推定し、中央値の両側95%信頼区間(Brookmeyer and Crowley法)を算出した。

※1:中央判定及び実施医療機関の医師判定
※2:RECISTガイドライン1.1版に基づく

1)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(KCTR-D014)試験成績(社内資料)承認時評価資料

検査スケジュール

上皮系皮膚悪性腫瘍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。

項目	スクリーニング期			治療期(1サイクル4週間)					後観察期	
試験日	登録日28日～1日前	登録日7日～1日前	登録日	サイクル1		サイクル2以降		治療期終了時(中止時)	治療期終了28日後	追跡調査
				1日目	29日目	1日目	29日目			
ウイルス検査	○[1]									
妊娠検査		○[2]			○[2]		○	○	○	
Performance Status		○			○[2]		○	○	○	
体重		○			○[2]			○		
バイタルサイン		○		○[2]	○[2]		○	○	○	
12誘導心電図		○								
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査		○		○[2]	○[2]		○	○	○	
ホルモン検査		○		○[2]	○[2]		○	○	○	
免疫学的検査	○[3]				○[2]		○	○	○	
胸部X線	○				○[2]		○	○	○	
画像診断(CTなど)	○[4]			○[5]				○[6]		○[7]

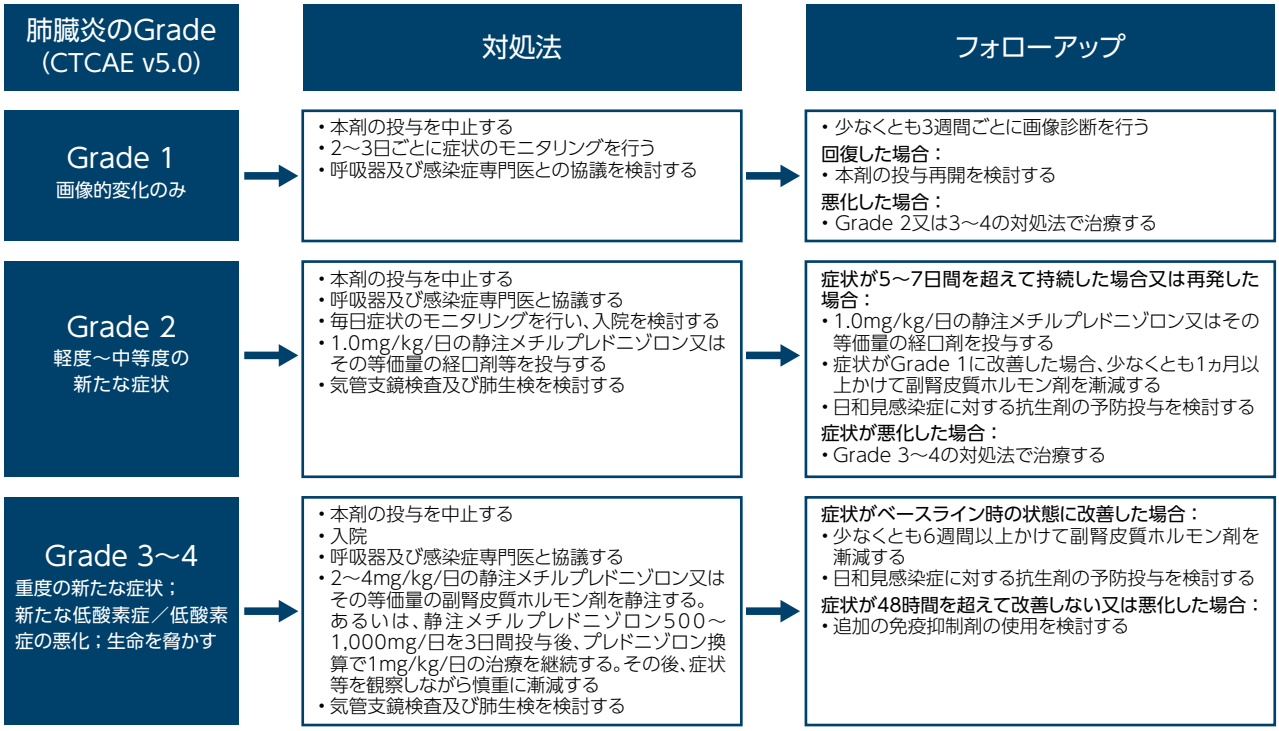
ウイルス検査：HIV抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体(HBs抗原が陰性であるが、HBs抗体又はHBc抗体が陽性の場合、HBV-DNA定量検査を実施する)
バイタルサイン：収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温
血液学的検査：赤血球数、MCV、MCH、MCHC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数(分画を含む)、血小板数
血液生化学的検査：アルブミン、Al-P、AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-GTP、総蛋白、クレアチニン、グルコース、LDH、BUN、尿酸、CK、Ca、Na、K、Cl
尿検査：蛋白、糖、潜血
ホルモン検査：甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT3)、遊離サイロキシン(FT4)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、血中コルチゾール
免疫学的検査：C反応性蛋白(CRP)

1：登録前3ヵ月以内の結果を利用できる。
2：治験薬投与前に測定する。
3：登録前14日以内に実施する。
4：スクリーニング時は、登録前14日以内の評価可能病変を測定する。登録から初回投与まで7日以上になる場合には、初回投与前21日以内の画像診断をベースラインとする。同意取得前の画像データは被験者から使用の同意を得た場合のみ使用できる。
5：サイクル1(初回の治験薬投与日)を起点として56日ごとに実施する。
6：過去28日以内の画像診断がある場合には、実施する必要はない。中止時までの画像評価でSD、PR又はCRが確定されていない場合、確定のための画像評価を可能な限り実施すること。
7：上皮系皮膚悪性腫瘍に対する後治療の開始又は病勢進行が確認されるまでのいずれか早い日までの間、通常診療の範囲(目安は8週(56日)間ごと)で実施する。

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§】



§：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）

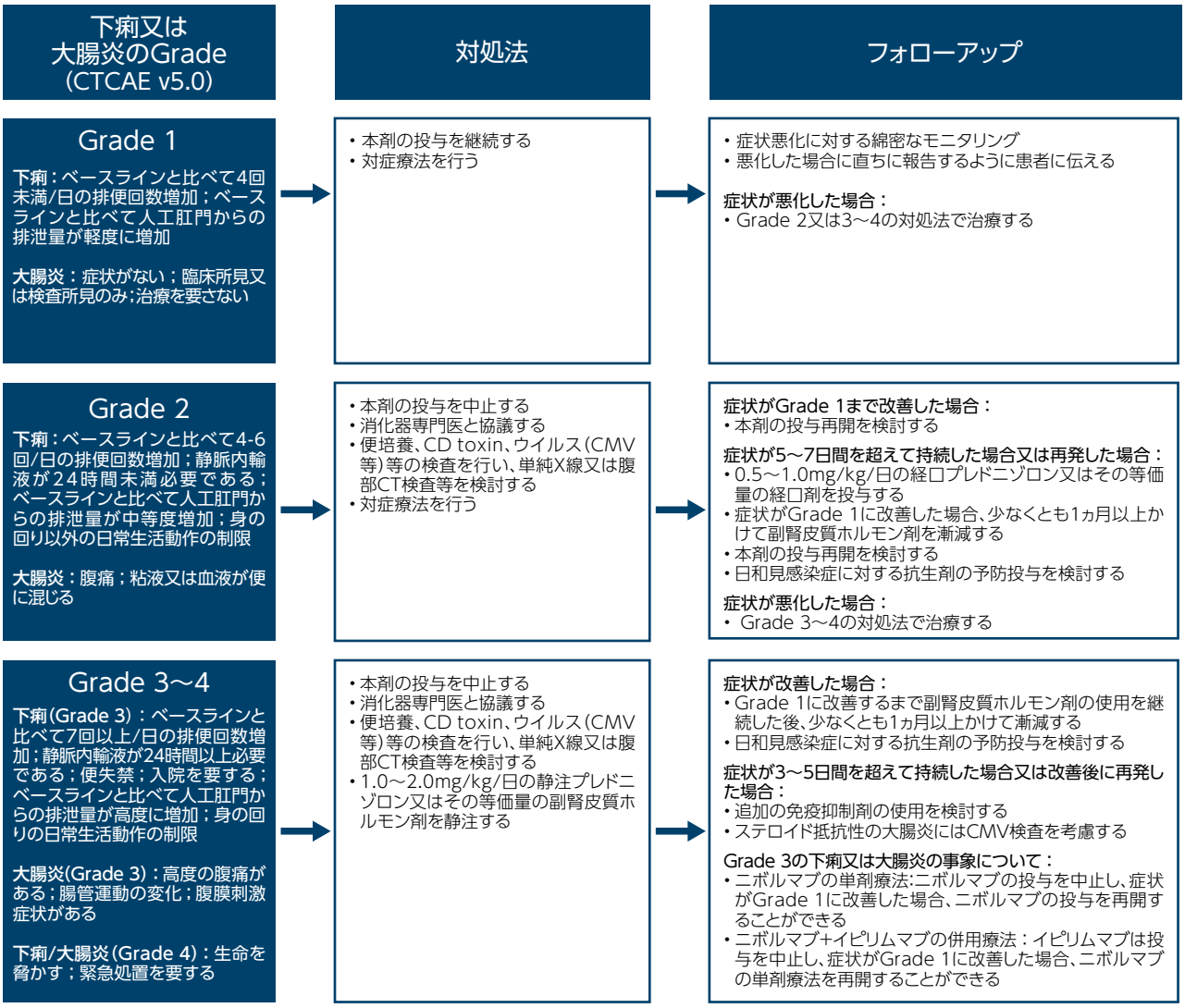
＊ 治験時のアルゴリズムでは追加の免疫抑制剤として抗胸腺細胞グロブリン※1等が設定されていました。

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§】

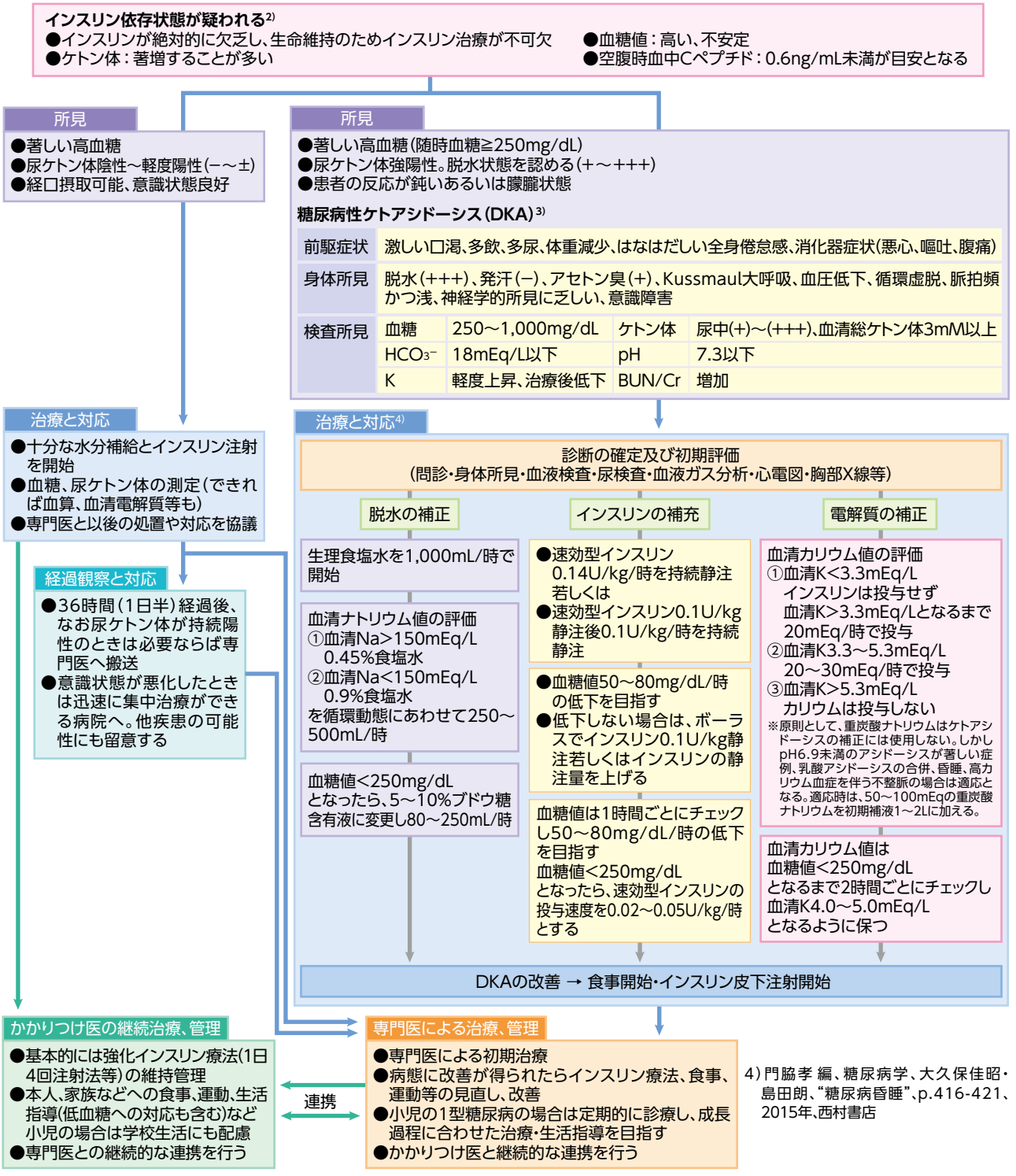


§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

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)]】



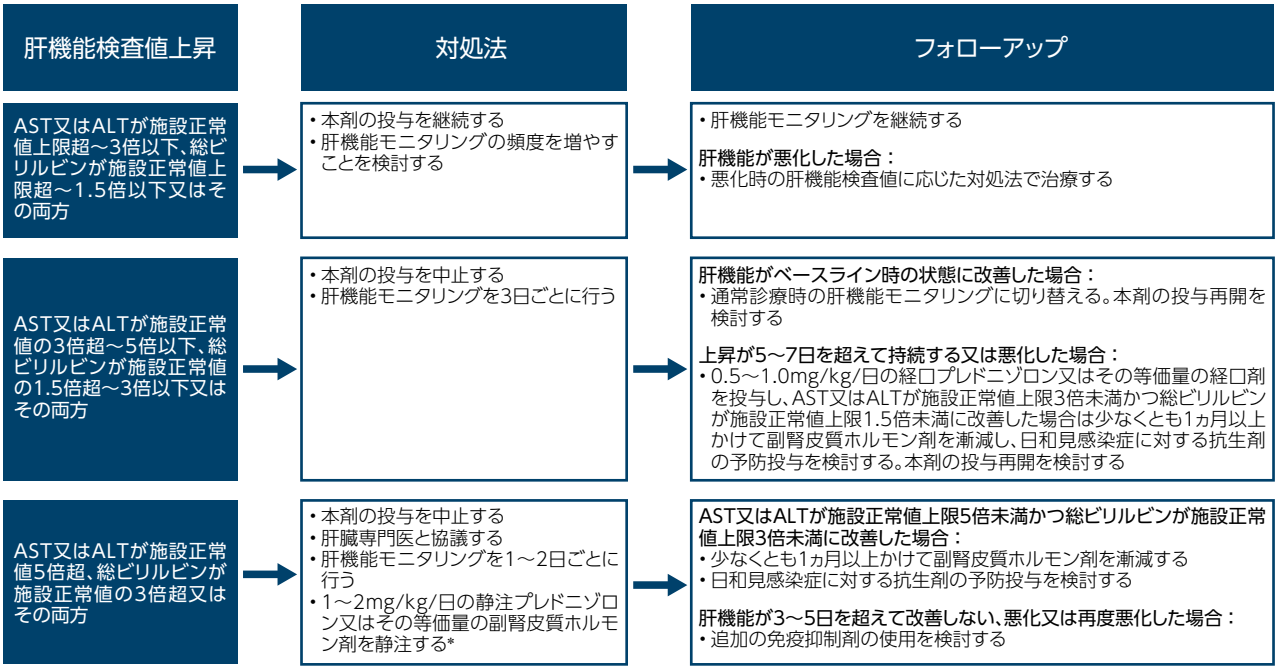
4）門脇孝 編、糖尿病学、大久保佳昭・島田朗、“糖尿病昏睡”、p.416-421、2015年、西村書店

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§】



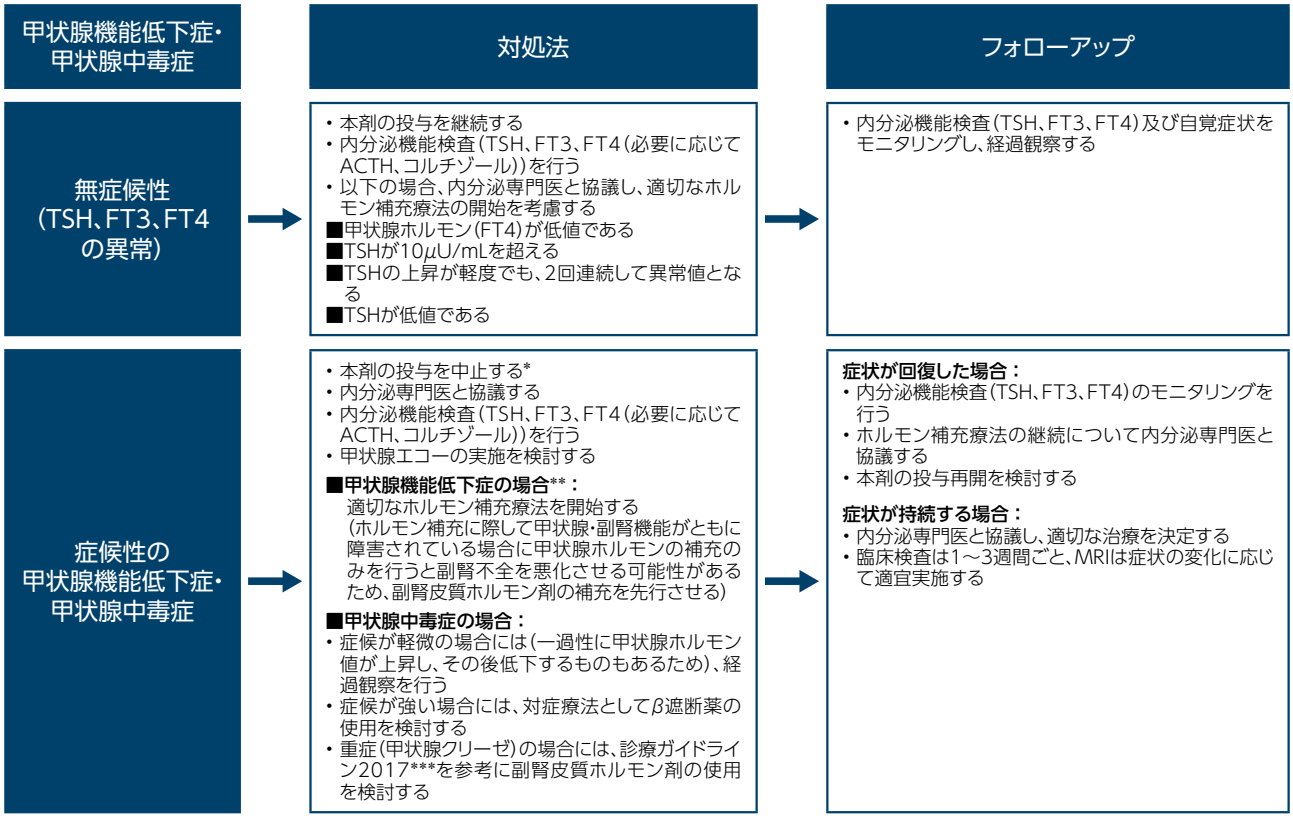
§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

*：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）の診療ガイドライン（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§】



§：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.142）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

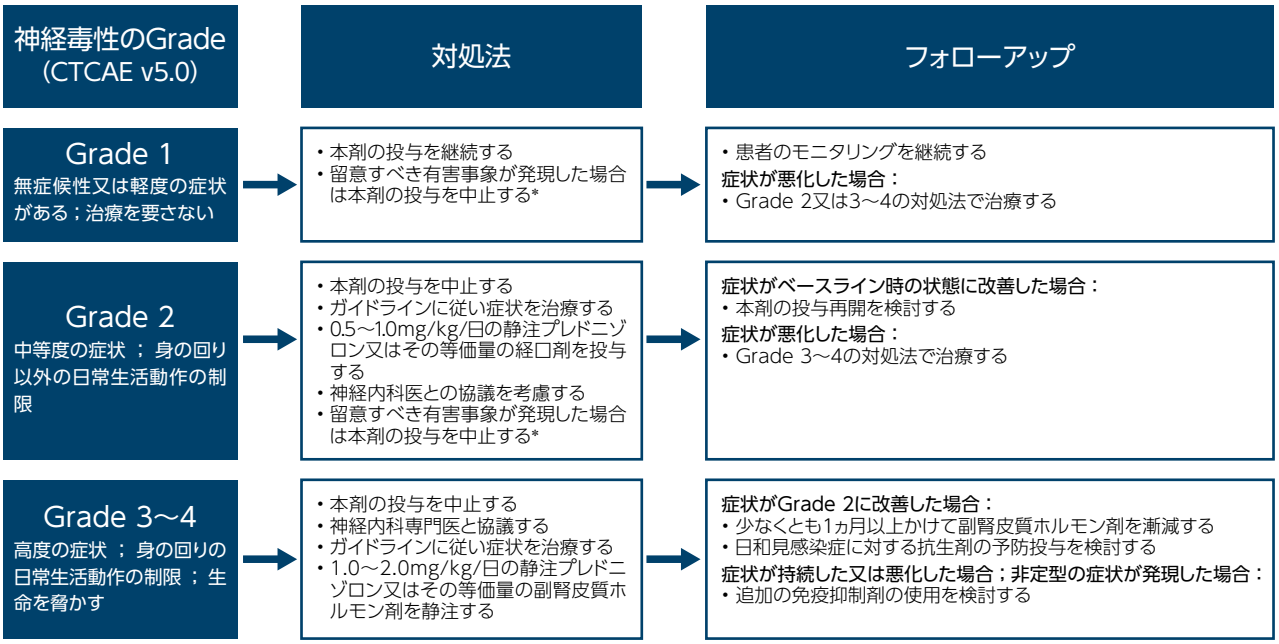
【参考：内分泌障害（下垂体障害・副腎障害）の対処法アルゴリズム§】

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§】



§：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。

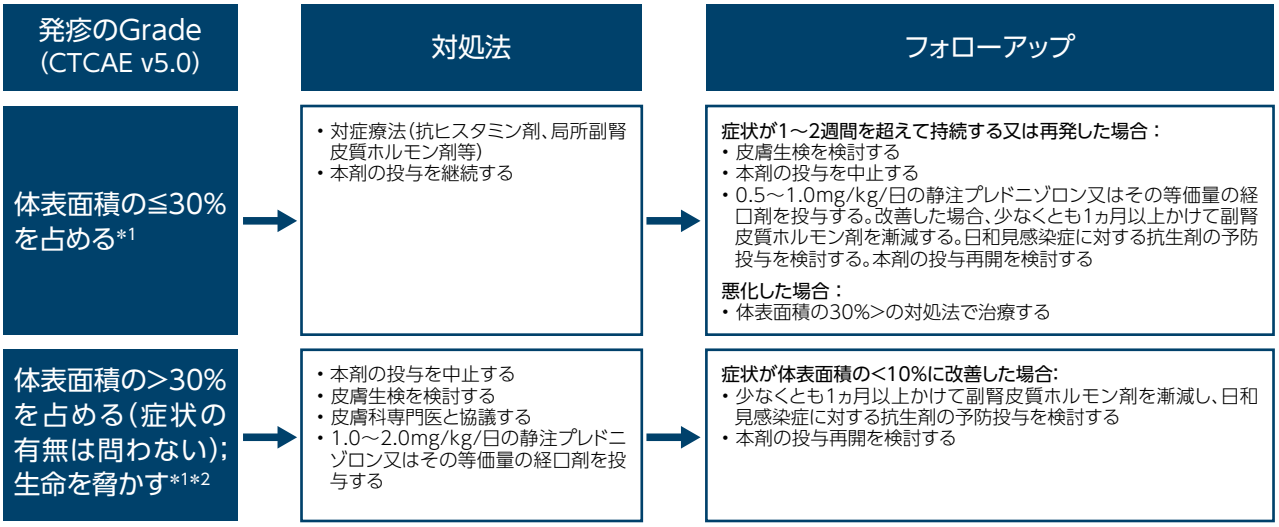
※1：**免疫グロブリン（静注）**の**主な【効能又は効果】**は、「低並びに無ガンマグロブリン血症、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）、川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）、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。

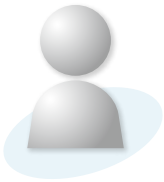
Case Report

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、本剤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)]。

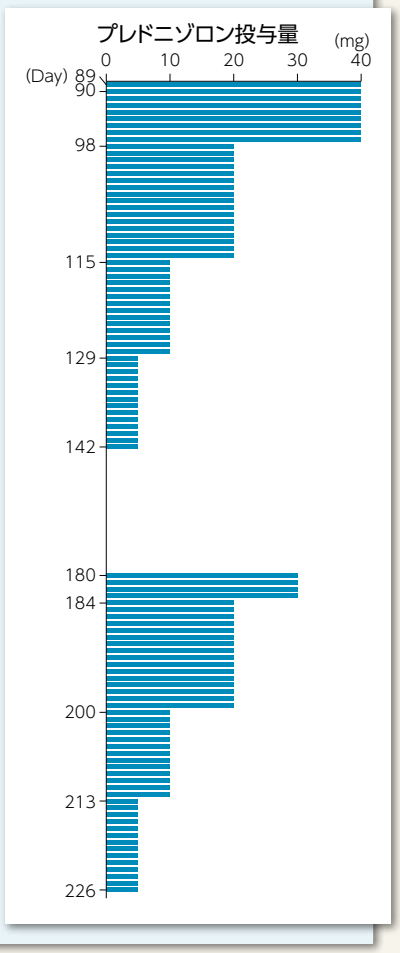
症例①

- 間質性肺炎（Grade 2）
- 60歳代、女性
- 合併症：色素性乾皮症、不眠、ドライアイ
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：2mg/kg



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



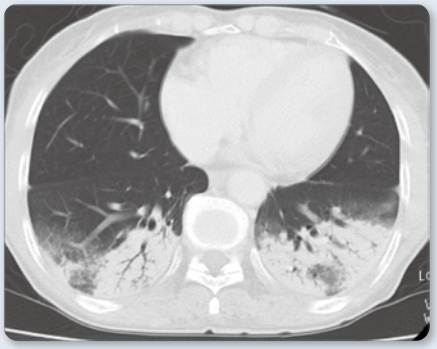
1）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）承認時評価資料

CT

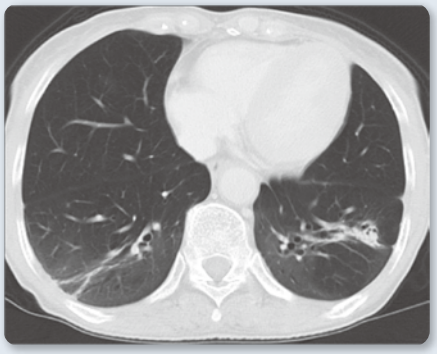
Day -3：ベースライン



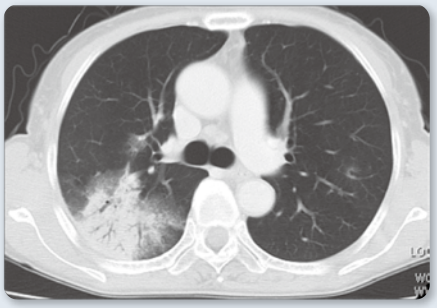
Day 80：発現時（両下葉）

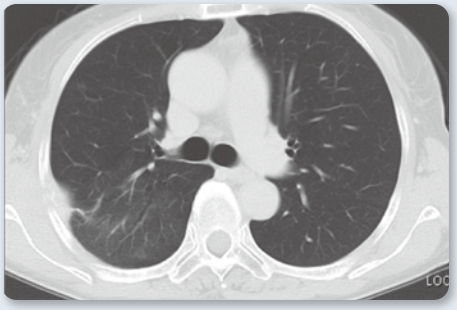


Day 119

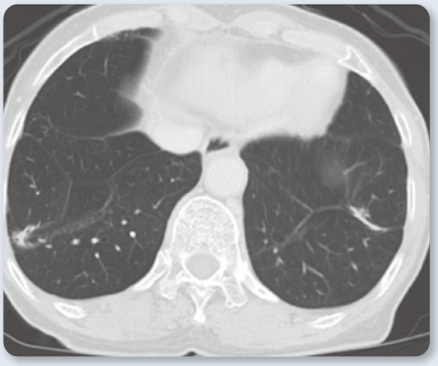


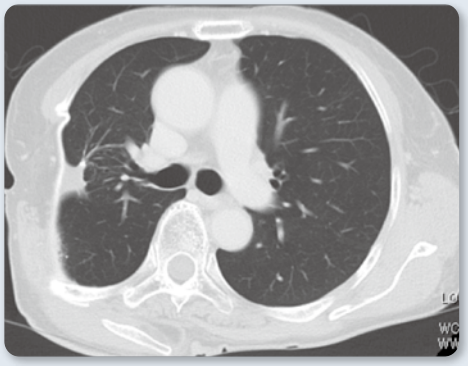
Day 180：再燃時（右上葉）





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（−）

本剤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（小児を除く）。

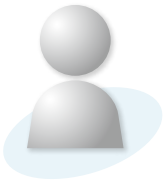
CASE REPORT

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、本剤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）
- 60歳代、男性
- 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。
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

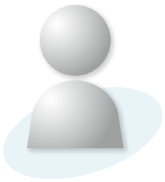
CASE REPORT

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、本剤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。

†国内未承認

※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。

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

本剤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（小児を除く）。

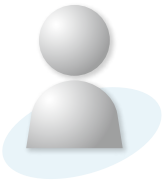
CASE REPORT

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、本剤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。

†国内未承認

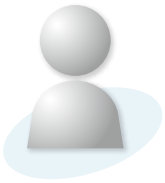
※1：**インフリキシマブの【効能又は効果】**は、「・既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期　・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者　・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」です。

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、本剤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
- 80歳代※、女性
- 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
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：2mg/kg

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。

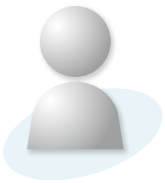
本剤の全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております（小児を除く）。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

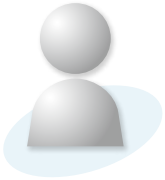
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

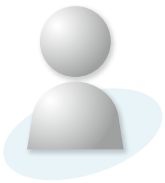
アトルバスタチンカルシウム水和物、トラセミド、非ピリン系感冒剤

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

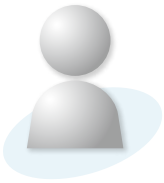
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

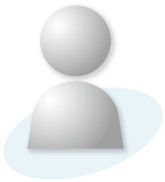
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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、憩室



経　過

Day　虫垂炎歴あり

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。

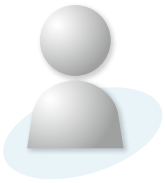
併用薬
エドキサバントシル酸塩水和物

1）平田健ほか：日本消化器外科学会雑誌，51：279-285，2018.

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

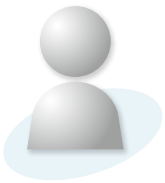
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：2mg/kg
- 70歳代※、女性
- 合併症：高血圧、高脂血症、髄膜腫



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

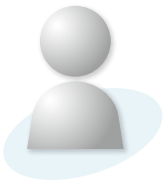
アムロジピンベシル酸塩、プラバスタチンナトリウム

※【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、本剤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
- 診断名：非小細胞肺癌
- 60歳代、男性
- 用　量：3mg/kg
- 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

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	Day1	Day4	Day4	Day5	Day7	Day13	Day20	Day29	Day36	Day43	Day57	Day77	Day85	Day96
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

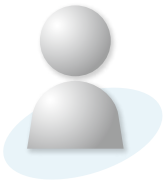
本剤の全ての効能又は効果に対する用法及び用量は固定用量に変更されております（小児を除く）。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

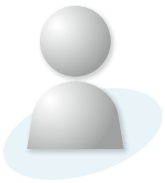
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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。

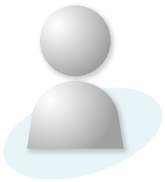
臨床検査値

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

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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。

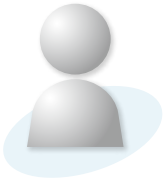
1）稲森理ほか：日本病理学会会誌，108：379，2019.

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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
- ●診断名：悪性黒色腫
- ●体　重：37kg
- ●用　量：2mg/kg
- ●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



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。

1. オプジーボの投与に際して
2. 注意すべき副作用とその対策
3. 副作用
4. Q&A
5. 参考資料

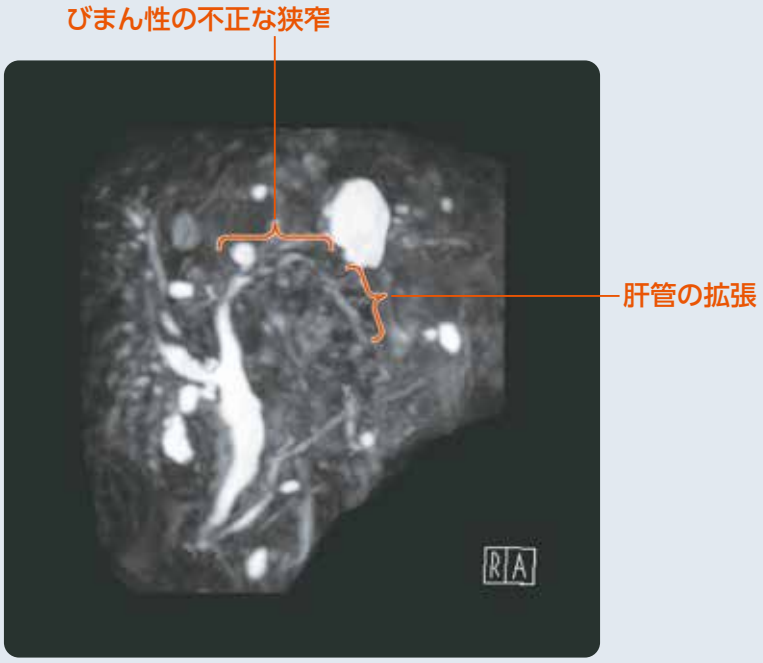
臨床検査値

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

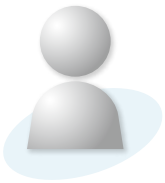


CASE REPORT

国内市販後において、本剤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。

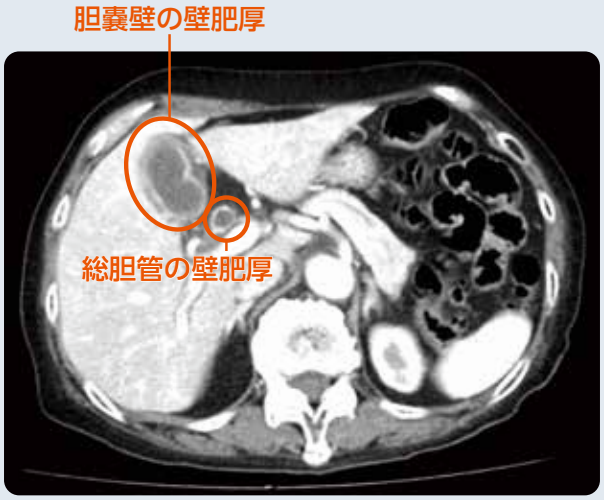
臨床検査値

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

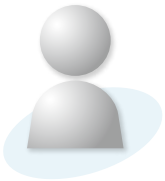


CASE REPORT

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）において、本剤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

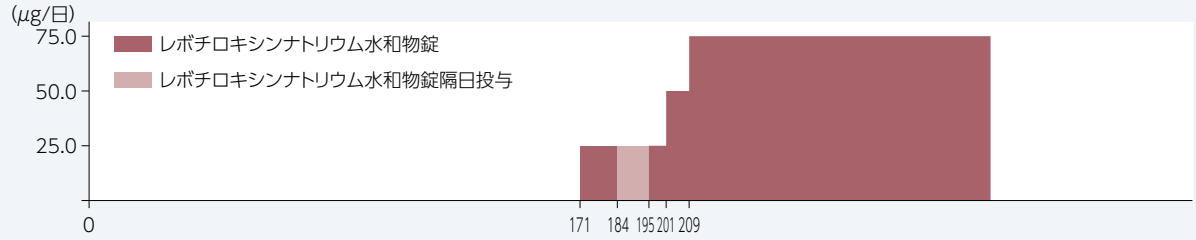
- 甲状腺機能低下症（Grade 2）
- 50歳代、女性（34.1kg）
- 既往歴：子宮筋腫、左脳内出血、クモ膜下出血、高血圧
- 診断名：悪性黒色腫
- 合併症：なし



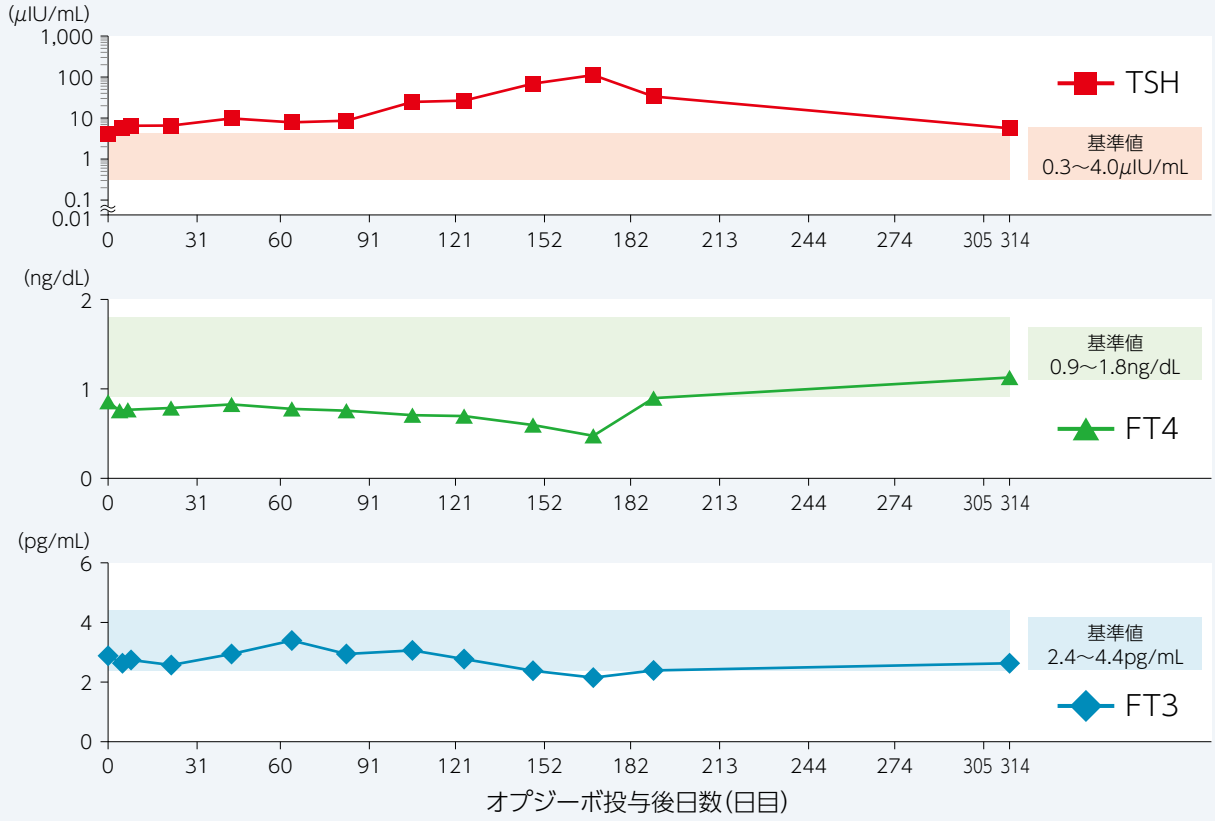
オプジーボ投与状況



処置



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。

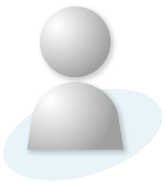
1）小野薬品工業:国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料） 承認時評価資料

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

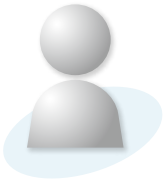
検査項目名	Day 102	Day 113	Day 182
ACTH（pg/mL）	<1.0	–	–
コルチゾール（μg/dL）	0.9	–	6
DHEA-S（μg/dL）	5	8	–

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

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: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

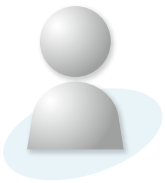
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

本剤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（小児を除く）。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

Day	
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。

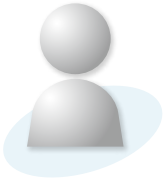
CASE REPORT

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、本剤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)]

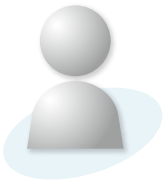


経　過

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

本剤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(小児を除く)。

CASE REPORT

注)国内未承認の用法及び用量

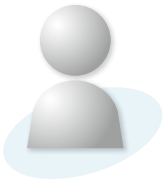
海外第I相試験(CA209003試験)において、本剤との関連性が否定できない非重篤なInfusion reactionを発現し、本剤の投与中止に至った症例をご紹介します[1)]。

症例㉕

●60歳代、男性

●診断名：非小細胞肺癌

●用　量：1mg/kg注)



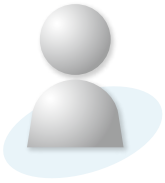
有害事象名(程度)	発現時期	有害事象発現後の本剤の投与状況	その他の症状	処置
注入に伴う反応(Grade 2)	初回投与当日	中断	－	ジフェンヒドラミン、ラニチジン塩酸塩
注入に伴う反応(Grade 2)	2回目投与当日	中止	口内乾燥、悪心	ヒドロコルチゾン、グラニセトロン塩酸塩

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	有害事象発現後の本剤の投与状況	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]

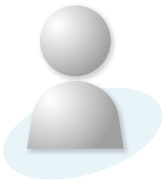
1)小野薬品工業:海外第I相(CA209003)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

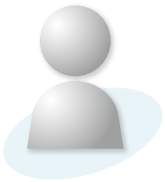
1) Takeshita M. et al.: Ann. Oncol., 28: 186-189, 2017.

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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。

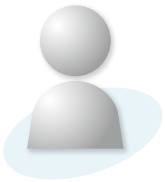
1）Takata S. et al.: J. Infect. Chemother., 25: 54-58, 2019.

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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
- 合併症：結核性リンパ節炎（頸部）、肺気腫、陳旧性肺結核
- 診断名：古典的ホジキンリンパ腫
- 用　量：3mg/kg



経　過

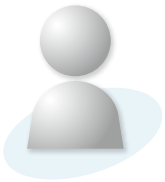
Day	
1	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（Ann Arbor分類:Ⅲ期）に対し、オプジーボ3mg/kg投与開始。
86	オプジーボ5回目投与。
89	38度の発熱、肝胆道系酵素の上昇を認めた。胆嚢炎を疑い、腹部CTを施行。診断の結果、胆嚢炎や胆管炎を疑う所見は確認できなかった。
93	抗酸菌検査を実施。大腰筋膿瘍を穿刺し、塗抹標本で抗酸菌を認め、結核性大腰筋膿瘍と診断。チール・ネルゼン染色:（+）G1、培養検査:（−）（判定週:8週）。オプジーボは休薬。
95	抗酸菌検査を実施。チール・ネルゼン染色:（−）、PCR検査:（−）、培養検査:（−）（判定週:8週）。
96	イソニアジド300mg/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。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

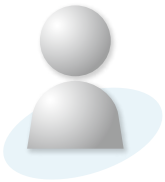
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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

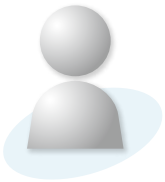
1）酒井美帆ほか：Progress of Digestive Endoscopy, 98：91-92, 2021.

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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
- 合併症：元タバコ使用者、アルコール摂取、リンパ節転移
- 診断名：悪性黒色腫
- 用　量：3mg/kg



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。

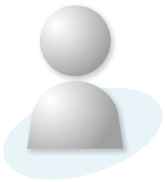
※【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

CASE REPORT

国内市販後において、本剤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
- ●60歳代、男性
- ●合併症：リンパ節転移、下咽頭癌、胃癌、食道癌
- ●診断名：頭頸部癌
- ●用　量：不明



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、
最新の電子添文を閲覧できます。

(01)14987039461671

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月9月作成
OPD-PV201M2609
OP/2026/A06