

# 適正使用ガイド

## がん化学療法後に増悪した 進行又は再発の子宮頸癌

本適正使用ガイドでは、リブタヨ®点滴静注350mgを適正に使用していただくため、対象患者の選択や、投与に際しての注意事項、発現するおそれのある副作用とその対処法について解説しています。

リブタヨ®の使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子化された添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。



抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

**リブタヨ®** 点滴静注350mg

**LIBTAYO®** セミプリマブ(遺伝子組換え)製剤  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

新発売

### 1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# 目次

1. 適正使用に関するお願い	3
2. 投与に際しての注意事項	4
2.1 治療のながれ	4
2.2 対象患者	6
2.3 対象患者選択のためのチェックリスト	7
2.4 投与にあたって	8
2.5 Infusion reaction	9
3. 特に注意を要する副作用とその対処法	12
3.1 特に注意を要する副作用	12
3.1.1 特に注意を要する副作用の対処法	13
大腸炎/重度の下痢	13
筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症	16
心筋炎/心膜炎	20
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	23
内分泌障害(甲状腺機能障害/副腎機能障害/下垂体機能障害)	26
1型糖尿病	35
重度の皮膚障害	37
神経障害(ギラン・バレー症候群等)	41
脳炎/髄膜炎	44
肝不全/肝機能障害/肝炎	47
間質性肺疾患	50
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	53
静脈血栓塞栓症	55
3.2 注意を要する副作用	58
発熱性好中球減少症	58
免疫性血小板減少性紫斑病	59
瘧疾	60
ぶどう膜炎	61
4. 《参考》国内外における本剤の使用報告	62
4.1 本剤の臨床試験の概要	62
4.2 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)(R2810-ONC-1676)臨床成績	63
5. 引用文献	71

# 1. 適正使用に関するお願い

本剤は、T細胞上の免疫チェックポイント受容体であるプログラム細胞死1 (PD-1) に結合する、遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG (IgG)4モノクローナル抗体です。

PD-1とプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) 及びプログラム細胞死リガンド2 (PD-L2) との相互作用を阻害することにより、PD-1を介した免疫応答の抑制を無効化し、抗腫瘍免疫応答を回復させて腫瘍増殖を抑制すると考えられます。

その一方で、本剤の作用機序には、T細胞に特異的なエフェクター機能(サイトカイン産生や細胞傷害活性等)の増強が含まれるため、正常組織に対する免疫介在性副作用があらわれるおそれがあります。本剤の臨床試験や海外製造販売後においても、重篤な免疫介在性副作用が報告されています。

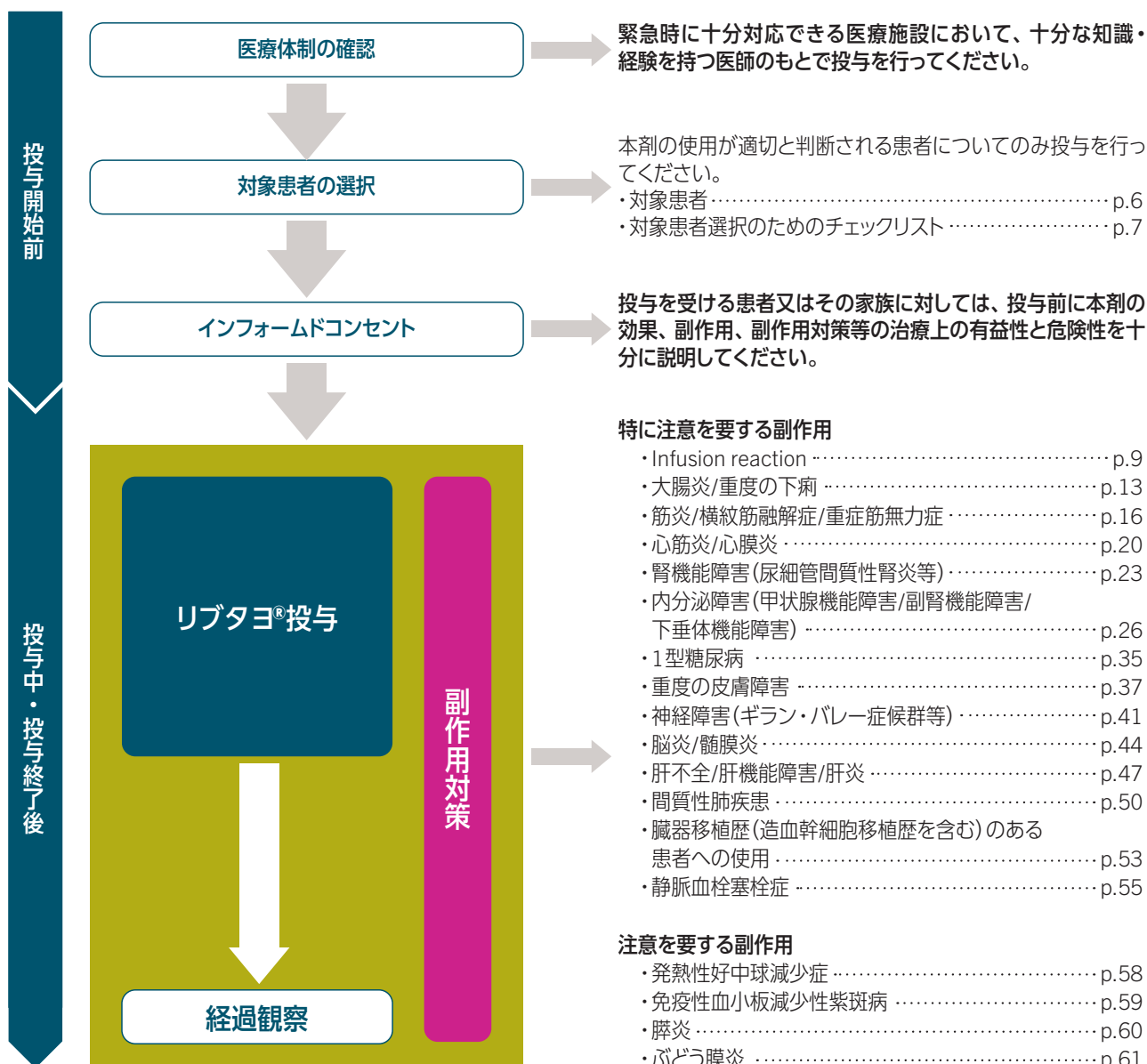
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門医との連携や検査等による適切な鑑別診断を行い、重症度に応じて本剤の投与の中断、投与速度の減速又は投与の中止等を行うとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。また、本剤投与終了後に重篤な副作用が発現することがあるため、本剤投与終了後も十分な経過観察を行ってください。

本剤の使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子化された添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

## 2. 投与に際しての注意事項

### 2.1 治療のながれ

本剤の使用に際しては、対象患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



## ■ 投与期間中の検査項目

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における、本剤投与期間中の検査スケジュールを参考に、適切なモニタリングを行ってください。

検査項目	スクリーニング	Cycle 1～16(6週間を1サイクル)					
		Day 1 (本剤投与日)	Day 8	Day 15	Day 22 (本剤投与日)	Day 29	Day 42
心電図	○						
Performance status	○						
腫瘍の画像検査(CT及び/又はMRI)	○						○ <sup>*1</sup>
バイタルサイン <sup>*2</sup>	○	○			○		
体重、身長 <sup>*3</sup>	○	○					
身体所見 <sup>*4</sup>	○	○			○		
血液学的検査 <sup>*5</sup>	○	○ <sup>*6</sup>			○		
血液生化学的検査 <sup>*7</sup>	○	○ <sup>*6</sup>			○		
プロトロンビン時間、 活性化部分トロンボプラスチン時間	○						
TSH、遊離T3、遊離T4	○						
HBV、HCV、HIV	○						
妊娠検査 <sup>*8</sup>	○	○ <sup>*6</sup>					
尿検査 <sup>*9</sup>	○						

※1 Cycle 1～4、6、8、10、12、14、16

※2 Cycle 1のDay 1及び22は、投与前～投与後約30分(±10分)観察。その他の時点では、投与前～投与後約15分(±10分)観察

※3 身長はスクリーニング時のみ。体重は投与前72時間以内に測定

※4 スクリーニング時は、全ての身体所見(頭頸部、肺、心臓、腹部、リンパ節、四肢、皮膚、簡単な神経学的検査)を初回投与前72時間以内に観察。その他の時点では、一部の身体所見(肺、心臓、腹部、皮膚)を投与前72時間以内に観察

※5 ヘモグロビン、白血球(好中球、リンパ球、単球)、血小板数

※6 Cycle 1のDay 1、投与前72時間以内に実施。以降は必須としない

※7 Na、K、Cl、CO<sub>2</sub>、Ca、グルコース、血清総蛋白、クレアチニン、血清尿素窒素(BUN)、総ビリルビン、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)

※8 スクリーニング時は、血清β-HCGを初回投与前72時間以内に測定。その他の時点では、尿中β-HCGを投与前72時間以内に測定

※9 グルコース、pH、ケトン体、潜血、比重、スポット尿蛋白

## 2.2 対象患者

### ■ 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) には、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者が組み入れられました。なお、本試験では、パクリタキセル及びベバシズマブによる治療が不適當、又は治療後に病勢進行もしくは不耐容であることが患者選択基準に含まれました。

## 2.3 対象患者選択のためのチェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

本剤の効能又は効果、対象患者については、p.6の「2.2 対象患者」も確認してください。

本剤の投与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。

- 投与禁忌に該当します。他の治療をご検討ください。
- 投与に際して注意が必要です。投与の可否を判断し、慎重に投与してください。

禁忌			
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。他の治療を検討してください。
合併症・既往歴等			
自己免疫疾患の合併、又は、慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患の合併又は既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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。
併用投与、相互作用			
他の抗悪性腫瘍剤との併用	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)は本剤の単剤療法を評価しており、本剤の併用療法に関する有効性及び安全性は確立していません。
特定の背景を有する患者			
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後、少なくとも4ヵ月*は適切な避妊法を用いるよう指導してください <sup>1)</sup> 。
妊婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されています <sup>2)</sup> 。ヒトIgGは胎盤を通過して母体から胎児へ移行することが知られています。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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。
全身状態 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance status [PS])	<input type="checkbox"/> 0~1	<input type="checkbox"/> 2以上	国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における患者選択基準はECOG PS 0~1であり、PS 2以上の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

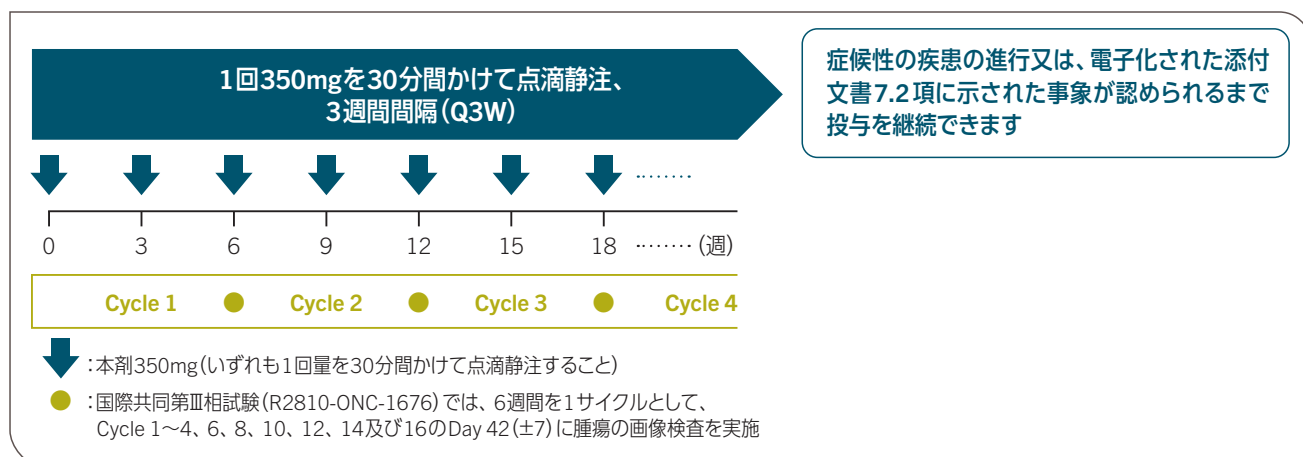
※ 消失半減期から算出

## 2.4 投与にあたって

### ■用法及び用量

通常、成人には、センプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注します。

### ■投与スケジュール



### 注意事項

モノクローナル抗体薬に関連した一般的な注意事項として、本剤の投与当日(投与中又は投与後)や翌日にInfusion reactionが起こ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に観察し、異常が認められた場合には、重症度に応じて本剤の投与の中断、投与速度の減速又は投与の中止等、適切な処置を行ってください。

Infusion reactionの詳細は、p.9の「2.5 Infusion reaction」をご参照ください。



## 2.5 Infusion reaction

本剤投与により、重篤なInfusion reactionがあらわれることがあります。

異常が認められた場合には、その重症度に基づき、投与の中断、投与速度の減速、投与の中止等、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction**	33(11.0)	0	48(16.6)	5(1.7)
注入に伴う反応	8(2.7)	0	13(4.5)	1(0.3)
発熱	8(2.7)	0	7(2.4)	0
悪心	7(2.3)	0	16(5.5)	0
嘔吐	7(2.3)	0	11(3.8)	0
腹痛	1(0.3)	0	4(1.4)	2(0.7)

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 集計対象とされたp.10の「Infusion reactionの定義」の事象の合計

### ■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験における発現状況 (副作用)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624)、海外第I相試験 (R2810-ONC-1423)、海外第II相試験 (R2810-ONC-1620) の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤なInfusion reactionが5例に認められました。

## ■ Infusion reactionの定義

国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)では、本剤投与によるInfusion reactionとして、下記の事象を集計しました。

1. MedDRA PT\*の「注入に伴う反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「1型過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「ショック」、「呼吸不全」及び「呼吸停止」に該当する事象のうち、本剤投与の当日又は翌日に発現した事象。
2. MedDRA PT\*の「腹痛」、「アレルギー性浮腫」、「血管浮腫」、「背部痛」、「血圧低下」、「気管支浮腫」、「気管支痙攣」、「心停止」、「心肺停止」、「胸痛」、「悪寒」、「息詰まり」、「息詰まり感」、「循環虚脱」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「紅斑」、「潮紅」、「低血圧」、「多汗症」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「悪心」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「呼吸窮迫」、「呼吸器ジスキネジア」、「皮膚反応」、「ショック症状」、「皮膚腫脹」、「くしゃみ」、「上気道性喘鳴」、「腫脹」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「舌浮腫」、「気管閉塞」、「気管浮腫」、「上気道閉塞」、「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」、「嘔吐」及び「喘鳴」に該当する事象のうち、本剤投与の当日又は翌日に発現し、2日以内に消失した事象。

※ MedDRA ver. 23.1

PT：基本語(Preferred Term)

## ■ 発現時期

一般に、Infusion reactionは初回投与の開始30分以内に発現しやすく、2回目以降は頻度・重症度が軽減しますが、2回目以降に初めて発現する場合もあることから<sup>3)</sup>、本剤の投与時にはバイタルサインのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

## ■ 主な臨床症状<sup>3)</sup>

臨床症状：発熱、悪寒、そう痒感、発疹、血圧や脈拍の変動、血管性浮腫(口唇や眼瞼)、気管支痙攣、呼吸困難等

## ■ 診断に必要な検査<sup>4)</sup>

身体診察、バイタルサインのモニタリング、パルスオキシメータのモニタリング等  
胸痛又は持続的な頻脈がみられる場合：心電図検査

## ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

## ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

## ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

## ■《参考》ガイドラインにおける免疫関連インフュージョンリアクションの管理

## ●がん免疫療法ガイドライン

## 免疫関連インフュージョンリアクションの管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	●投与を継続する。	●直ちに投与速度を50%に減速する。減速しても改善しない場合は投与を中断する。 ●投与中断あるいは投与終了後にも症状が継続する場合には、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイド全身投与による症状軽減を図る。 ●次投与の際には、前投薬として解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の投与を検討する。
Grade 2 ●治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1に回復した場合、減速して投与を再開する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイド全身投与による症状軽減を図る。 ●Grade 1以下に回復した後に、中断時速度の50%に減速して再開する。
Grade 3 ●遷延(症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1に回復した場合、症状に応じて投与再開を慎重に検討する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイドを直ちに投与する。呼吸器・循環器症状がある場合には、酸素吸入、アドレナリン、ステロイド全身投与、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	●直ちに投与を中断し、再開しない。 ●症状に応じて、酸素吸入、アドレナリン、ステロイド全身投与、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。

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

## 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

### 3.1 特に注意を要する副作用

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ります。

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion reaction</li> <li>• 大腸炎/重度の下痢</li> <li>• 筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症</li> <li>• 心筋炎/心膜炎</li> <li>• 腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)</li> <li>• 内分泌障害(甲状腺機能障害/副腎機能障害/下垂体機能障害)</li> <li>• 1型糖尿病</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 神経障害(ギラン・バレー症候群等)</li> <li>• 脳炎/髄膜炎</li> <li>• 肝不全/肝機能障害/肝炎</li> <li>• 間質性肺疾患</li> <li>• 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</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> </ul> |
|---|--|

Infusion reactionの詳細は、p.9の「2.5 Infusion reaction」をご参照ください。

患者の状態を十分に観察し、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、がんの浸潤・転移や他の原因を除外するなど、必要に応じて専門医と連携し、適切な鑑別診断を行ってください。

過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮してください。

本剤投与終了後に重篤な副作用が発現することがあるため、本剤投与終了後も十分な経過観察を行ってください。

### 3.1.1 特に注意を要する副作用の対処法

#### 〈大腸炎/重度の下痢〉

本剤投与により、大腸炎/重度の下痢があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、下痢又は大腸炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察してください。

大腸炎/重度の下痢が疑われた場合には、必要に応じて消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腸炎・下痢*	44(14.7)	12(4.0)	48(16.6)	12(4.1)
下痢	32(10.7)	3(1.0)	39(13.4)	4(1.4)
大腸炎	5(1.7)	1(0.3)	0	0
胃腸炎	3(1.0)	0	2(0.7)	1(0.3)
イレウス	2(0.7)	1(0.3)	3(1.0)	3(1.0)
腸閉塞	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.3)
痔瘻	1(0.3)	0	0	0
肛門狭窄	1(0.3)	1(0.3)	0	0
便習慣変化	1(0.3)	1(0.3)	0	0
クロストリジウム・ ディフィシル感染	1(0.3)	1(0.3)	0	0
結腸瘻	1(0.3)	1(0.3)	0	0
大腸閉塞	1(0.3)	0	0	0
食道閉塞症	1(0.3)	0	0	0
腹膜炎	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
直腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
放射線性直腸炎	1(0.3)	0	0	0
直腸穿孔	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肛門失禁	0	0	1(0.3)	0
憩室穿孔	0	0	1(0.3)	1(0.3)
腸管瘻感染	0	0	1(0.3)	1(0.3)
処置後下痢	0	0	1(0.3)	0
小腸閉塞	0	0	1(0.3)	1(0.3)

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、標準検索式(SMQ)の「非感染性下痢(広域)」、「偽膜性大腸炎(広域)」、「消化管の穿孔(狭域)」及び「消化管の閉塞(狭域)」、並びにPTの「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「自己免疫性大腸炎」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「顕微鏡的大腸炎」、「潰瘍性大腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「壊死性大腸炎」、「直腸炎」及び「出血性直腸炎」に該当する事象を集計

## ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における腸炎・下痢の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、30(1、211)でした。

## ■主な臨床症状・検査所見<sup>3)</sup>

臨床症状：下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便等

画像検査所見：腸管壁の菲薄化又は肥厚

病理組織所見：陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤

## ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

炎症性腸疾患との鑑別：便中白血球検査、便培養検査、腸粘膜の生検、下部消化管内視鏡検査

腸穿孔、イレウス、その他の疾患との鑑別：単純X線検査、腹部CT

## ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
大腸炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	腹痛;粘液または血液が便に混じる	高度の腹痛;腹膜刺激症状	生命を脅かす;緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加;身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する
腸炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	腹痛;粘液または血液が便に混じる	高度で持続的な腹痛;発熱;腸閉塞;腹膜刺激症状	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。



■《参考》ガイドラインにおける免疫関連胃腸障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連胃腸障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●下痢：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加 ●大腸炎：症状がない、臨床所見または検査所見のみ	●投与を継続する。	●症状の悪化について綿密なモニタリングを行う。
Grade 2 ●下痢：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度に増加 ●大腸炎：腹痛、粘液便または血便	●投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医に助言を求める。 ●症状が3日より長く続く場合、ステロイド全身投与（プレドニゾン換算0.5～1mg/kg、経口投与）（または静脈用製剤）を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、症状が悪化した、または3～5日以内に改善が認められない場合、Grade 3として取り扱う。 ●Grade 1以下へ回復後、30日以上かけてステロイドを漸減する。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨する。特にCT検査では、腸管壁の肥厚を認めることが多く（ときに菲薄化も認める）、診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨される。 ●3日より長く持続するGrade 2の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合、他の炎症性腸疾患との鑑別のために、下部内視鏡検査実施を考慮する。ただし、腸穿孔のリスクがあるため、全例には推奨されない。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意する。 ●抗CTLA-4抗体薬は、永続的な投与中止を考慮する。抗PD-1/PD-L1抗体薬は、G1以下に回復すれば投与再開を考慮する。
Grade 3（または1週間より長く持続するGrade 2の下痢） ●下痢（G3）：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限 ●大腸炎（G3）：高度の腹痛、腸管運動の変化、腹膜刺激症状	●投与を休止または中止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医に助言を求める。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾン換算1～2mg/kg、経静脈投与）の静脈投与を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾン換算1～2mg/kg）にもかかわらず3日以内に改善が認められない場合、または症状改善後に再増悪した場合は、抗TNF-α抗体薬（インフリキシマブ5mg/kg）の追加投与を検討する。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨する。特にCT検査では、腸管壁の肥厚や拡張、ときに菲薄化を認めることもあり、診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨される。 ●下部消化管内視鏡検査を実施する。ただし、腸穿孔のリスクあり。 ●Grade 1に回復するまで同用量ステロイド投与を継続し、改善が得られた場合は、4週以上かけてステロイドを漸減する。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意する。 ●抗CTLA-4抗体薬は、永続的に中止する。抗PD-1/PD-L1抗体薬はGrade 3であれば、Grade 1以下に回復すれば投与再開を考慮し、Grade 4であれば永続的に中止する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	

日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版，金原出版（2023）

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 〈筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症〉

本剤投与により、筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力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、筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症の徴候及び症状について十分に観察してください。

筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症があらわれた場合には、必要に応じて神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況 [いずれかの群で1%以上に認められた筋炎(重症筋無力症を含む)](有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋炎 (重症筋無力症を含む)*	83(27.7)	10(3.3)	65(22.4)	6(2.1)
背部痛	33(11.0)	4(1.3)	25(8.6)	2(0.7)
関節痛	31(10.3)	1(0.3)	8(2.8)	0
四肢痛	18(6.0)	2(0.7)	7(2.4)	2(0.7)
筋肉痛	10(3.3)	0	9(3.1)	0
側腹部痛	6(2.0)	0	4(1.4)	1(0.3)
筋痙縮	6(2.0)	0	2(0.7)	0
頸部痛	5(1.7)	0	2(0.7)	0
肩胛部痛	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	0
筋力低下	3(1.0)	1(0.3)	6(2.1)	1(0.3)
筋骨格系胸痛	2(0.7)	0	3(1.0)	0
骨痛	1(0.3)	0	4(1.4)	0
筋骨格痛	1(0.3)	0	4(1.4)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、器官別大分類(SOC)の「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象を集計

### ■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第I相試験(R2810-ONC-1423)の本剤群において本剤との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が1例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な筋炎が17例、重篤な横紋筋融解症が3例報告されています。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における筋炎(重症筋無力症を含む)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、38(1、684)でした。



#### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 5-7)</sup>

##### 〈筋炎〉

臨床症状：近位筋優位の筋力低下と筋痛、眼症状(眼瞼下垂、眼球運動障害)等

臨床検査所見：血清クレアチンキナーゼ(CK)増加

病理検査所見：筋束内のリンパ球浸潤(CD8優位)、筋線維の壊死・再生変化、炎症細胞浸潤(免疫介在性壊死性ミオパチーとの鑑別)等

##### 〈横紋筋融解症〉

臨床症状：四肢の筋力低下、四肢・肩・腰部など全身の筋痛、全身倦怠感、赤褐色尿等

臨床検査所見：血清CK増加、LDH・AST・ALT増加、ミオグロビン尿等

病理検査所見：筋線維の壊死・再生等

抗体検査所見：抗横紋筋抗体等

##### 〈重症筋無力症〉

臨床症状：眼瞼下垂・眼球運動障害による複視などの眼症状、運動の反復・持続に伴う筋力低下による易疲労性及びその日差変動(日によって症状が変動)、構音障害・嚥下障害・咀嚼障害等の球症状、クリーゼ、筋痛等

臨床検査所見：血清CK増加等

病理検査所見：筋束内のリンパ球浸潤、筋線維の壊死・再生等

抗体検査所見：抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体、抗横紋筋抗体等

#### ■診断に必要な検査<sup>3, 5-6)</sup>

##### 〈筋炎〉

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血液検査(血清CK)等

##### 〈横紋筋融解症〉

血液検査、筋MRI検査、CT検査、筋生検等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血清CK等

##### 〈重症筋無力症〉

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査等

免疫介在性壊死性ミオパチーとの鑑別：炎症細胞浸潤等

特発性重症筋無力症との鑑別：エドロホニウム試験(症状が改善しない)、電気生理検査(異常なし)等

## ■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋炎	軽度の疼痛	筋力低下を伴う中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の筋力低下を伴う疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
横紋筋融解症	症状がなく、治療を要さない；検査値異常のみ	治療を要するが緊急性はない	症状があり、緊急処置を要する	生命を脅かす；透析を要する
重症筋無力症	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■《参考》ガイドラインにおける重症筋無力症・筋炎の管理

##### ●がん免疫療法ガイドライン

##### 重症筋無力症・筋炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない	●投与を継続する。	●モニタリングを継続する。 ●血清クレアチンキナーゼの経過観察 ●対症療法
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●対症療法による症状緩和を行う。 ●ステロイド全身投与(プレドニゾン0.5～1mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を考慮する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合あるいは悪化した場合は、Grade 3または4として取り扱う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり、免疫治療が必要である	●永続的に投与を中止する。	●脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●入院治療を判断する。 ●心筋炎の有無について評価を行い、必要に応じて循環器内科医と協議する。 ●ステロイド全身投与(プレドニゾン1～2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を直ちに開始する。 ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、免疫グロブリン静注(0.4g/kg/日、5日間)、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日、3日間)、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬を考慮する。 ●改善が得られた場合は、4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》

国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 〈心筋炎/心膜炎〉

本剤投与により、心筋炎/心膜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、心筋炎/心膜炎の徴候及び症状について十分に観察してください。

心筋炎/心膜炎が疑われた場合には、必要に応じて循環器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

### ■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な心筋炎又は心膜炎が6例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な心筋炎又は心膜炎が22例報告されています。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における心筋炎/心膜炎のうち、自己免疫性心膜炎1例(Grade 2)の初回発現時期は156日でした。

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3)</sup>

臨床症状：動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整)、全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧等

臨床検査所見：心筋トロポニン増加、CK増加、CK-MB増加

心電図検査所見：ST-T変化、PQ間隔の延長、完全房室ブロック、QRS幅の延長、心室頻脈、心室細動

心エコー検査所見：一過性の壁肥厚・壁運動低下、全周性求心性壁肥厚、びまん性壁運動低下、心腔の狭小化、心膜液貯留

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

血液検査、心電図検査、心筋トロポニン検査、心エコー検査、心臓MRI等鑑別の結果、急性冠症候群を疑う場合は速やかに循環器専門医へ相談してください。

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心筋炎	—	中等度の活動や労作で症状がある	安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症;治療を要する;症状の新規発症	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)
心膜炎	症状はないが、心電図または理学所見(例:摩擦音)が心膜炎を示す	症状のある心膜炎(例:胸痛)	生理機能に影響する心膜炎(例:収縮性心膜炎)	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
心筋炎/心膜炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

## ■《参考》ガイドラインにおける心筋炎の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン 心筋炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 2 ●中等度の活動や労作で症状がある	●投与を休止する。 ●回復後も永続的な投与中止が望ましいが、再開が必要な場合は、多職種で慎重に検討する。	●循環器医と協議する。 ●入院の上、循環動態の急激な悪化に備え注意深い観察を行い、情報収集(心筋トロポニン、ナトリウム利尿ペプチド、心電図の反復チェック、心電図モニター、心エコー図)を継続的に実施する。 ●Grade 3と4では集中治療室(あるいはそれに準じた施設)に入院する。 ●心不全や不整脈に対しては、日本循環器学会のガイドライン( <a href="https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/">https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/</a> )に従って診療を行う。 ●ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン500~1,000mg/日、3~5日間)を行う。 ●改善が得られた場合は、4~6週間以上かけてステロイドを漸減する。 ●改善が認められない場合は、ステロイドパルス療法の反復、血漿交換療法*、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)*、インフリキシマブ**、アバタセプト*、トシリズマブ*、アレムツズマブ*、トファシチニブ*、ミコフェノール酸モフェチル*の投与、抗胸腺細胞グロブリン療法*を考慮する。
Grade 3 ●安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症；治療を要する；症状の新規発症		
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続点滴治療や機械的循環補助)		

※ エビデンスに乏しく効果に関して不明な点がある。保険適用外。

# インフリキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例(左室駆出率35%以下またはNYHA Ⅲ/Ⅳ)では禁忌とされているため(症状を悪化させる可能性がある)。投与には注意を要する。

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)

〈腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)〉

本剤投与により、尿細管間質性腎炎等の腎機能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に、定期的な腎機能検査を行うなど、患者の腎機能状態を十分に観察してください。

腎機能障害が疑われた場合には、必要に応じて腎臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎障害*	24(8.0)	13(4.3)	21(7.2)	9(3.1)
水腎症	9(3.0)	7(2.3)	4(1.4)	2(0.7)
急性腎障害	8(2.7)	3(1.0)	7(2.4)	1(0.3)
腎盂腎炎	4(1.3)	2(0.7)	4(1.4)	3(1.0)
慢性腎臓病	3(1.0)	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)
腎感染	2(0.7)	2(0.7)	0	0
急性腎盂腎炎	2(0.7)	1(0.3)	2(0.7)	1(0.3)
腎不全	2(0.7)	0	3(1.0)	1(0.3)
腎炎	1(0.3)	0	0	0
腎機能障害	1(0.3)	0	1(0.3)	0
腎損傷	1(0.3)	0	0	0
腎静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0
高窒素血症	0	0	1(0.3)	0
乏尿	0	0	1(0.3)	0
腎動脈狭窄症	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、高位グループ語(HLGT)の「腎症」及び「腎障害(腎症を除く)」に該当する事象を集計

■海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な尿細管間質性腎炎が3例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における腎障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、64(15、613)でした。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■主な検査所見<sup>3)</sup>

臨床検査所見：尿中白血球、尿蛋白

## ■診断に必要な検査<sup>3, 8)</sup>

腎機能検査(クレアチニン、BUNの測定、尿検査)等  
慢性腎不全、腎後性腎不全との鑑別：腹部CT、腹部超音波検査 等

## ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腎および尿路障害、その他	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
急性腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす；人工透析を要する
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN

ULN：(施設)基準範囲上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5~3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。



■《参考》ガイドラインにおける免疫関連腎障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連腎障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●血中クレアチニン値が施設正常上限を超えかつベースラインの1.5倍以下	●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または4の対処法で治療する。
Grade 2 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の1.5～3倍またはベースラインの1.5～3倍	●投与を中止する。	●他の原因の検索を行う(脱水、感染症、尿路閉塞、他の薬剤の投与歴、造影剤の使用歴、など)。 ●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。 ●他の原因を否定できたら0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の経口薬を投与する。 ●腎生検の実施を検討する。
Grade 3 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の3～6倍またはベースラインの3倍以上	●投与を中止する。	Grade 1に改善した場合 ●少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬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日を超えて持続する場合または悪化した場合 ●Grade 4の対処法で治療する。
Grade 4 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の6倍を超える	●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。 ●他の原因を否定できたら1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●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ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》

国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 〈内分泌障害(甲状腺機能障害/副腎機能障害/下垂体機能障害)〉

### 甲状腺機能障害

本剤投与により、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、投与中及び投与後に、定期的な内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)を行ってください。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

甲状腺機能障害が疑われた場合には、必要に応じて内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
内分泌機能障害*	24(8.0)	1(0.3)	1(0.3)	0
甲状腺機能低下症	18(6.0)	1(0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9(3.0)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「甲状腺機能障害(狭域)」、HLGTの「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」、PTの「甲状腺障害」に該当する事象を集計

### ■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験における発現状況(副作用)

海外第I相試験(R2810-ONC-1423)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能障害が2例に認められました。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における内分泌機能障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、85(21、171)でした。

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3,9)</sup>

#### 〈甲状腺機能低下症〉

臨床症状：倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加等

臨床検査所見：血清TSH高値、遊離T3低値、遊離T4低値等

#### 〈甲状腺中毒症〉

臨床症状：動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感等

臨床検査所見：血清TSH低値、遊離T3高値、遊離T4高値、甲状腺受容体抗体陰性等

また共通する検査所見として、甲状腺超音波検査において、びまん性甲状腺腫大や甲状腺の血流低下、実質低信号領域の出現、甲状腺シンチグラフィにおいてヨード摂取率の低下を認めることがあります。

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)、甲状腺超音波検査 等

#### ■発現時の対処法 (本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺機能低下症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;甲状腺ホルモン <sup>1)</sup> の補充療法を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
甲状腺機能亢進症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;甲状腺抑制療法を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
内分泌障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》

国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■《参考》ガイドラインにおける内分泌障害(甲状腺機能障害)の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 甲状腺機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がなく、TSH<10mIU/L	●投与を継続する。	●2～3週ごとにTSH、FT3、FT4の推移をモニタリングし、症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ●中等症の症状がある；日常生活には支障がない；TSH≥10mIU/L	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●症状がある場合や無症状でもTSHが2桁の場合は、甲状腺ホルモン療法を開始する。 ●甲状腺機能検査を実施し、甲状腺ホルモン補充量を1ヵ月ごとに増減し甲状腺機能が正常化するように調整する。 ●甲状腺機能が安定すれば、6週ごとに甲状腺機能検査を実施する。
Grade 3 ●高度の症状がある；医学的に重大であり、生命を脅かす恐れがあり、入院を要する；日常生活が困難である Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●粘液水腫性昏睡の症状(徐脈・低体温)があれば、集学的治療を行う。 ●症状が安定した後は、Grade 2に準じて治療、評価を行う。

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)

#### 甲状腺中毒症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状で、検査所見の異常のみがある；もしくは軽度の臨床所見がある	●投与を継続する。	●甲状腺機能亢進が消失、もしくは甲状腺機能低下状態になるまで、2～3週ごとにTSH、FT4のモニタリングを継続する。
Grade 2 ●中等度の症状がある；日常生活には制限がない	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●動悸、手指振戦などの症状があれば、β遮断薬を投与する。 ●2～3週間ごとに甲状腺機能検査を継続する。 ●6～8週経過しても、甲状腺中毒症が改善しない場合、バセドウ病の鑑別を行う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限がある；入院を要する Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●β遮断薬の投与を開始する。 ●1～3週間ごとの臨床検査を継続する。 ●甲状腺クリーゼの場合、ICUにて集学的治療を行う。

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)

## 副腎機能障害

本剤投与により、副腎機能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に、定期的な内分泌機能検査 (ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行ってください。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

副腎機能障害が疑われた場合には、内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676)における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
内分泌機能障害*	24 (8.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

\* 統合語であり、SMQの「甲状腺機能障害 (狭域)」、HLGTの「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」、PTの「甲状腺障害」に該当する事象を集計

### ■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676)以外の臨床試験における発現状況 (副作用)

海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1620)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤な副腎機能不全が2例に認められました。

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3,9)</sup>

臨床症状：全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、脱力感、筋力低下、体重減少、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛)、精神症状 (無気力、不安、うつ)、意識障害、低血圧、副腎クリーゼによるショック状態 (Grade 4) 等

臨床検査所見：ACTH値正常～上昇を伴ったコルチゾール低値 (早朝)、低ナトリウム血症、高カリウム血症、レニン活性 (レニン濃度)の上昇、低血糖、好酸球増加 等

画像検査所見：両側副腎腫大

### ■診断に必要な検査<sup>3,9)</sup>

内分泌機能検査 (ACTH、血中コルチゾール等の測定)、腹部CT、迅速ACTH負荷試験、CRH負荷試験、FDG-PET 等

## ■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副腎機能不全	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状；内科的治療を要する	高度の症状；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
副腎機能不全	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

■《参考》ガイドラインにおける原発性副腎皮質機能低下症の管理

●がん免疫療法ガイドライン

原発性副腎皮質機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●早期血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。 ●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を10～20mg/日（標準使用量は朝10mg、夕5mg）経口投与し、症状の変化を観察する。
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●副腎皮質機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースライン値に回復するまで、ホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	●Grade 2に準ずる。	●内分泌専門医と協議する。 ●入院の上、副腎皮質機能検査を実施する。 ●低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～30mg/日（朝10～20mg、夕5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> 投与量を増減する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～20mg/日程度にまで漸減する。
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を休止する。 ●クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与を再開する。	●入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。 ●内分泌専門医と協議する。 ●ACTHおよびコルチゾールなどの測定のための採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100～200mg/日のヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を持続静注あるいは4分割し6時間ごとに投与開始する。 ●心機能監視下に生理食塩水を1,000mL/時で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。 ●クリーゼを脱した後は、経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●全身状態が安定した後、副腎皮質機能検査を実施する。

日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版，金原出版（2023）

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献



## 下垂体機能障害

本剤投与により、下垂体機能障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、定期的な内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行ってください。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

下垂体機能障害が疑われた場合には、内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現状況（有害事象）

R2810-ONC-1676試験では、下垂体炎は認められませんでした。

### ■《参考》本剤の申請で提出された臨床試験における重篤な下垂体機能障害の発現状況（海外データ）（副作用）

	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540)	77	男	なし	下垂体炎	3	225	9	休薬	回復
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1620)	89	男	なし	下垂体炎	3	141	47	中止	回復

\* 1540試験：MedDRA ver. 20.0、1620試験：MedDRA ver. 22.1

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3)</sup>

臨床症状：倦怠感、易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状、血圧低下、精神障害、発熱、低血糖症状、関節痛、副腎クリーゼによるショック状態（Grade 4）等

臨床検査所見：ACTH低値（早朝）、コルチゾール低値（早朝）、好酸球増加、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血糖 等

画像検査所見：下垂体及び下垂体茎の増大・腫脹

### ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）、頭部MRI 等



### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下垂体炎	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
下垂体炎	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■《参考》ガイドラインにおける下垂体機能低下症の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 下垂体機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●早朝血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。 ●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～20mg/日（標準使用量は朝10mg、夕5mg）経口投与し、症状の変化を観察する。 ●必要であればレボチロキシンを少量（12.5～25μg/日）から開始する（副腎不全が存在する場合は、ステロイドの投与を先行させ、5～7日後にレボチロキシンを開始する）。レボチロキシン量の調節は、FT4の値を目安に行う。 ●必要であれば、テストステロンやエストロゲン補充療法を実施する（禁忌でない場合）。
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●下垂体機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	●Grade 2に準ずる。	●内分泌専門医と協議する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●入院の上、下垂体機能検査を実施する。 ●低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～30mg/日（朝10～20mg、夕5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン投与量を増減する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●甲状腺ホルモンの補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を休止する。 ●クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与を再開する。	●入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。 ●内分泌専門医と協議する。 ●ACTHおよびコルチゾール測定のための採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100～200mg/日のヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を持続静注あるいは4分割し6時間ごとに投与開始する。 ●心機能監視下に生理食塩水を1,000mL/時で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。 ●クリーゼを脱した後は、経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●全身状態が安定した後、下垂体機能検査を実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。

\* ガドリニウムを使用したMRIを実施し、下垂体を選択的にスライスすることにより、増大や不均一性を観察することで診断が可能である。

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

### 〈1型糖尿病〉

本剤投与により、1型糖尿病があらわれることがあります。

本剤の投与開始前、投与中及び投与後に、血糖値の上昇ならびに糖尿病の徴候に注意してください。

1型糖尿病が疑われた場合には、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病*	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

\* 統合語であり、PTの「1型糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「劇症1型糖尿病」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ニューロパチー」、「糖尿病性眼病変」、「糖尿病性血管障害」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」及び「糖尿病性腎症」に該当する事象を集計

#### ■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第I相試験 (R2810-ONC-1423) の本剤群において本剤との因果関係が否定できない重篤な糖尿病性ケトアシドーシスが2例に、海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な1型糖尿病及び糖尿病ケトアシドーシスが10例に報告されています。

#### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 10)</sup>

臨床症状：口渇、多飲、多尿、全身倦怠感、意識障害、昏睡 等

臨床検査所見：高血糖、HbA1c高値、血中Cペプチド低値、尿糖陽性、尿ケトン体陽性、静脈血ケトン体上昇、動脈血液ガスの異常、抗GAD抗体陽性 等

#### ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

血液検査 (空腹時もしくは随時血糖、HbA1c、血中Cペプチド、静脈血ケトン体、動脈血液ガス、抗GAD抗体等)、尿検査 (尿糖・尿ケトン体等) 等

## ■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
高血糖	血糖値がベースラインを超える、内科的治療を要さない	糖尿病に対する日常管理の変更を要する；経口血糖降下薬を要する；糖尿病の精密検査を要する	インスリン療法を要する；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
1型糖尿病	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

## ■《参考》ガイドラインにおける1型糖尿病の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 1型糖尿病・劇症1型糖尿病の管理（抜粋）

免疫チェックポイント阻害薬投与開始前および投与開始後来院日ごとに、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。この測定値は当日主治医（腫瘍治療担当医）が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値（空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上）を認めた場合は、Gradeを問わず、可及的速やかに糖尿病専門医（不在の場合は担当内科医）と協議し、糖尿病の確定診断、病型診断（1型糖尿病・劇症1型糖尿病か否かの診断）を行う。

1型糖尿病・劇症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、当日から糖尿病の治療を開始する。糖尿病治療はインスリン療法が基本である。特にケトーシス、ケトアシドーシス合併例では一般のケトーシス、ケトアシドーシスに準じた治療を行う。すなわち、生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理などを行う。ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。

患者には、1型糖尿病・劇症1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿）を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

薬理量のグルココルチコイド投与は、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。また、他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う。

日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版，金原出版（2023）

### 〈重度の皮膚障害〉

本剤投与により、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、重度の皮膚障害の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

重度の皮膚障害が疑われた場合には、必要に応じて皮膚科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (いずれかの群で1%以上に認められた皮膚障害) (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害*	60(20.0)	5(1.7)	57(19.7)	1(0.3)
発疹	18(6.0)	3(1.0)	19(6.6)	0
そう痒症	16(5.3)	0	15(5.2)	1(0.3)
皮膚乾燥	10(3.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	7(2.3)	0	0	0
脱毛症	0	0	9(3.1)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計

#### ■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況 (副作用)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624)、海外第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1423)、海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540) の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない皮膚障害に関連する有害事象 (類天疱瘡、多型紅斑等) が6例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な中毒性表皮壊死症 (TEN)、Stevens-Johnson症候群 (SJS) が8例報告されています。

## ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における皮膚障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、33(1、475)でした。

## ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 11-14)</sup>

### 〈多形紅斑〉

臨床症状：皮疹(紅色丘疹、紅斑)、眼や口唇の充血、発熱、そう痒感等

臨床検査所見：C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加/減少、軽度の肝機能障害、腎機能障害

### 〈SJS〉

臨床症状：発熱(38℃以上)を伴う口唇、眼結膜、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑、全身の10%未満の水疱・表皮剥離・びらん等の表皮の壊死性障害、咽頭痛等

臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

### 〈TEN〉

臨床症状：広範囲な紅斑、全身の10%を超える水疱・表皮剥離・びらん等の顕著な表皮の壊死性障害、発熱(38℃以上)、粘膜疹、咽頭痛等

臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

### 〈類天疱瘡〉

臨床症状：そう痒性紅斑、緊満性水疱、びらん、口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱及びびらん

臨床検査所見：皮膚の表皮基底膜部へのIgGあるいは補体の沈着、次のいずれかの検出；血中抗BP180抗体(IgG)、血中抗BP230抗体(IgG)、血中抗Ⅶ型コラーゲン抗体(IgG)

その他の皮膚障害として、皮疹や発疹、皮膚炎、そう痒症、紅斑、丘疹、白斑、脱毛症、乾燥肌、斑状丘疹状皮疹等が発現する可能性があります。重篤化の可能性がある発疹型(出血、水疱、膿疱、潰瘍)の場合は、皮疹の面積にかかわらず、皮膚科専門医との連携を検討してください。

## ■診断に必要な検査<sup>11-14)</sup>

血液検査、尿検査、胸部X線検査、皮膚生検等

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚および皮下組織障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	表皮壊死が体表面積の≥30%を占め、症状を伴う(例:紅斑、紫斑、表皮の剥離)

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>1週間以上続くGrade 2の場合</li> <li>Grade 3の場合</li> <li>Stevens-Johnson症候群(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)が疑われる場合</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4の場合</li> <li>SJS又はTENが確認された場合</li> </ul>	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献



## ■《参考》ガイドラインにおける免疫関連皮膚障害の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 免疫関連皮膚障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻繁に(毎週など)モニタリングする。 ●投薬：なし、または顔面(ミディアムクラスのステロイド外用薬)、顔面以外(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 2として取り扱う。
Grade 2 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10～30%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻繁に(毎週など)モニタリングする。 ●皮膚科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラスのステロイド外用薬)、顔面以外(バリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●皮膚生検実施を検討する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 3として取り扱う。
Grade 3 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上	●投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：皮膚症状を極めて頻繁に(毎日など)モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)、顔面以外(バリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●プレドニゾロン0.5～1mg/kg/日 ●皮膚生検を実施する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 4として取り扱う。
Grade 4 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上でびらん・水疱が10%未満認められ、発熱と粘膜疹を伴う	●投与を休止し、入院の上、厳重管理と治療をする。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を慎重に検討する。	●経過観察：入院の上、皮膚症状を極めて頻繁に(毎日2～3回など)モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)、顔面以外(バリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●プレドニゾロン0.5～1mg/kg/日または1～2mg/kg/日 ●必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法[免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、血漿交換療法、抗菌薬、補液など]を検討する。 ●皮膚生検を実施する。

日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)



### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### 〈神経障害(ギラン・バレー症候群等)〉

本剤投与により、ギラン・バレー症候群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、神経障害の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

神経障害が疑われた場合には、必要に応じて神経内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)*	49(16.3)	8(2.7)	60(20.7)	5(1.7)
無力症	33(11.0)	7(2.3)	44(15.2)	3(1.0)
筋力低下	3(1.0)	1(0.3)	6(2.1)	1(0.3)
末梢性ニューロパチー	3(1.0)	0	2(0.7)	0
錯感覚	3(1.0)	0	5(1.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(1.0)	0	2(0.7)	0
感覚鈍麻	2(0.7)	0	1(0.3)	0
平衡障害	1(0.3)	0	0	0
嚥下障害	1(0.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)	0	0	0
歩行障害	0	0	1(0.3)	0
神経毒性	0	0	4(1.4)	1(0.3)
皮膚灼熱感	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

\* 統合語であり、SMQの「末梢性ニューロパチー(広域)」及び「ギラン・バレー症候群(広域)」に該当する事象を集計

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

本剤との因果関係が否定できない重篤なギラン・バレー症候群が、海外第I相試験(R2810-ONC-1423)において本剤群で1例、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において3例報告されています。

## ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における末梢神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、44(1、686)でした。

## ■主な臨床症状<sup>3-4, 15-16)</sup>

### 〈ギラン・バレー症候群〉

臨床症状：手足のしびれ感(左右対称)、筋力低下(左右対称)、四肢麻痺、呼吸筋麻痺、顔面神経麻痺、感覚障害、腱反射の低下・消失等

### 〈末梢神経障害〉

臨床症状：手袋・靴下型のしびれ、疼痛、筋力低下、麻痺、歩行困難、運動失調、自律神経の変化等

## ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

頭部MRI、脊髄MRI、髄液検査等

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ギラン・バレー症候群	軽度の症状	中等度の症状;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する;気管内挿管を要する
神経系障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する
末梢性運動ニューロパチー	症状がない;臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
神経障害	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 〈脳炎/髄膜炎〉

本剤投与により、脳炎/髄膜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、脳炎/髄膜炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

脳炎/髄膜炎が疑われた場合には、必要に応じて神経内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

R2810-ONC-1676試験では、脳炎及び髄膜炎\*は認められませんでした。

\* SMQの「非感染性脳炎(狭域)」及び「非感染性髄膜炎(狭域)」に該当する事象を集計

### ■《参考》本剤の申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における重篤な脳炎・髄膜炎の発現状況(海外データ)(副作用)

	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期(日)	持続期間(日)	本剤の処置	転帰
海外第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1423)	46	男	なし	腫瘍随伴性 脳脊髄炎	5	59	79	中止	死亡
	74	女	放射線療法	髄膜炎	4	131	26	中止	後遺症
	63	女	放射線療法	非感染性脳炎	3	26	34	休業	回復
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540)	79	男	なし	無菌性髄膜炎	3	14	4	中止	回復
	75	男	なし	脳炎	3	11	48	中止	回復
海外製造販売後	78	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	回復
	73	男	なし	脳炎	不明	238	不明	非該当	未回復
	不明	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	不明
	80	男	なし	脳炎	5	不明	不明	非該当	死亡
	不明	男	なし	脳炎	4	不明	不明	中止	軽快
	不明	男	なし	自己免疫性脳炎	不明	不明	不明	中止	不明
	49	男	なし	脳炎	不明	6	不明	中止	不明
				無菌性髄膜炎	不明	6	不明	中止	不明
	49	男	なし	脳炎	不明	8	不明	中止	軽快
	75	男	なし	脳炎	不明	120	不明	中止	軽快
アレルギー性 脳炎				不明	120	不明	中止	軽快	
不明	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	不明	

\* 1423試験・1540試験：MedDRA ver. 20.0、海外製造販売後の使用経験において認められた事象：PTの脳炎、自己免疫性脳炎、アレルギー性脳炎及び無菌性髄膜炎に該当する事象のみ記載

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 5, 17)</sup>

##### 〈脳炎〉

臨床症状：頭痛、発熱、意識変容、傾眠、歩行失調、振戦、けいれん、幻覚等  
 頭部MRI検査所見：海馬や側頭葉を中心とした辺縁系の異常信号(T2強調画像)等  
 髄液検査所見：単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇等

##### 〈無菌性髄膜炎〉

臨床症状：発熱、頭痛、羞明、嘔気等  
 髄液検査：髄液中に細菌が検出されない等

##### 〈脊髄炎〉

臨床症状：急性・亜急性の両側性筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害  
 脊髄MRI検査所見：T2強調画像で高信号

#### ■診断に必要な検査<sup>3, 5, 17)</sup>

##### 〈脳炎〉

頭部MRI検査、髄液検査等  
 結核性髄膜炎との鑑別：髄液中adenosine deaminase (ADA)

##### 〈無菌性髄膜炎〉

髄液検査等  
 免疫チェックポイント阻害薬以外の薬剤性無菌性髄膜炎との鑑別：発症までの期間、症状及び臨床像

##### 〈脊髄炎〉

脊髄MRI検査、髄液検査

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
髄膜炎	—	—	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; 侵襲的治療を要する; 局所的な神経障害	生命を脅かす; 緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
脳炎/髄膜炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
 国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■《参考》ガイドラインにおける自己免疫性脳炎の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 自己免疫性脳炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない	●投与休止を考慮する。	●モニタリングを継続する。 ●対症療法
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	●ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。	●脳神経内科医と協議する。 ●対症療法による症状緩和を行う。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン 0.5～1mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を考慮する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合あるいは悪化した場合は、Grade 3または4として取り扱う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり、免疫治療が必要である	●永続的に投与を中止する。	●脳神経内科医と協議する。 ●入院治療を判断する。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン 1～2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、免疫グロブリン静注（0.4g/kg/日、5日間）、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日、3日間）、血液浄化療法を考慮する。 ●改善が得られた場合は、4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

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

〈肝不全/肝機能障害/肝炎〉

本剤投与により、肝不全/肝機能障害/肝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に、定期的な肝機能検査を行ってください。

肝不全/肝機能障害/肝炎が疑われた場合には、必要に応じて消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況  
(いずれかの群で1%以上に認められた肝機能障害)(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝機能障害*	51(17.0)	19(6.3)	49(16.9)	12(4.1)
低アルブミン血症	21(7.0)	4(1.3)	18(6.2)	4(1.4)
ALT増加	13(4.3)	2(0.7)	20(6.9)	2(0.7)
AST増加	12(4.0)	2(0.7)	19(6.6)	0
血中ALP増加	12(4.0)	4(1.3)	14(4.8)	2(0.7)
GGT増加	7(2.3)	0	6(2.1)	1(0.3)
自己免疫性肝炎	4(1.3)	3(1.0)	0	0
免疫性肝炎	4(1.3)	4(1.3)	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

\* 統合語であり、SMQの「薬剤に関連する肝障害(重症事象のみ)(広域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)、海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620)の本剤群において、本剤との関連性が否定できない重篤な肝不全や肝炎等が11例に認められました。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における肝機能障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、43(8、683)でした。

■主な臨床症状・検査所見<sup>4, 18)</sup>

臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、そう痒感、発疹、黄疸 等

臨床検査所見：ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇 等

■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

肝機能検査(AST、ALT、総ビリルビン、γ-GTP、ALP等の測定)

感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコール性等との鑑別：HBV、HCV関連の検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、腹部CT、腹部超音波検査 等

肝障害の急激な悪化や、重篤な場合：肝生検



## ■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肝不全	—	—	羽ばたき振戦；軽度の脳症；薬物性肝障害；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；中等度から高度の脳症；昏睡
肝胆道系障害、その他	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または診断所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-1.5×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>1.5-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン

ULN：（施設）基準範囲上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
肝機能障害	・AST又はALTが基準値上限の3～5倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST又はALTが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤を中止する。

注) Grade はNCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連肝障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連肝障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下	●投与を継続する。	●肝機能のモニタリングを継続する。 ●肝機能が悪化した場合は、Grade 2～4の対処法で治療する。
Grade 2 ●ASTまたはALT正常上限3.0倍～5.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限1.5倍～3.0倍以下	●投与を休止する。	●肝機能のモニタリングを行う。 ベースラインの数値に改善した場合 ●肝機能のモニタリングを慎重に行いながら投与を再開する。 症状が5～7日を超えて持続した場合、または悪化した場合 ●0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾンまたはその等価量のステロイド薬を投与。肝機能がGrade 1またはベースラインの状態に改善した場合は、少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。 ●日和見感染症に対しての抗菌薬の予防投与を考慮 ●メチルプレドニゾン10mg/日以下まで減量できれば、投与再開を検討する。
Grade 3 <sup>*1</sup> ●ASTまたはALT正常上限5.0倍～20.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限3.0倍～10.0倍以下 Grade 4 ●ASTまたはALT正常上限20.0倍以上 ●総ビリルビンが正常上限10倍以上	●投与を中止する。 ●投与再開しない。	●1.0～2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたはその等価量のステロイド薬を投与する。 症状がGrade 2に改善した場合 ●少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。 症状が3～5日を超えて改善しない、または再度悪化した場合 ●ミコフェノール酸モフェチル1gの1日2回投与を行う <sup>*2</sup> 。 ●3～5日以内に反応が認められない場合は他の免疫抑制薬の使用を考慮する。 ●日和見感染症に対して抗菌薬の予防投与、サイトメガロウイルスのモニタリングを行う。 ●消化器内科専門医と協議する。

※1 ASTまたはALTが正常上限の8倍以下、かつ総ビリルビンが正常上限の5倍以下である場合は、免疫療法を休止後、肝機能がベースラインの状態に改善した場合に投与再開を検討してもよい。

※2 保険適用外

## 〈間質性肺疾患〉

本剤投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。

本剤の投与開始前、投与中及び投与後に、初期症状の確認及び胸部X線検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。

間質性肺疾患が疑われた場合には、必要に応じて呼吸器専門医や感染症専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患*	7(2.3)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.3)
肺臓炎	6(2.0)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.3)
細気管支炎	1(0.3)	0	0	0
間質性肺疾患	1(0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「間質性肺炎(広域)」に該当する事象を集計

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における間質性肺疾患の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、47(24、694)でした。

### ■主な臨床症状<sup>3)</sup>

臨床症状：呼吸困難、咳嗽等

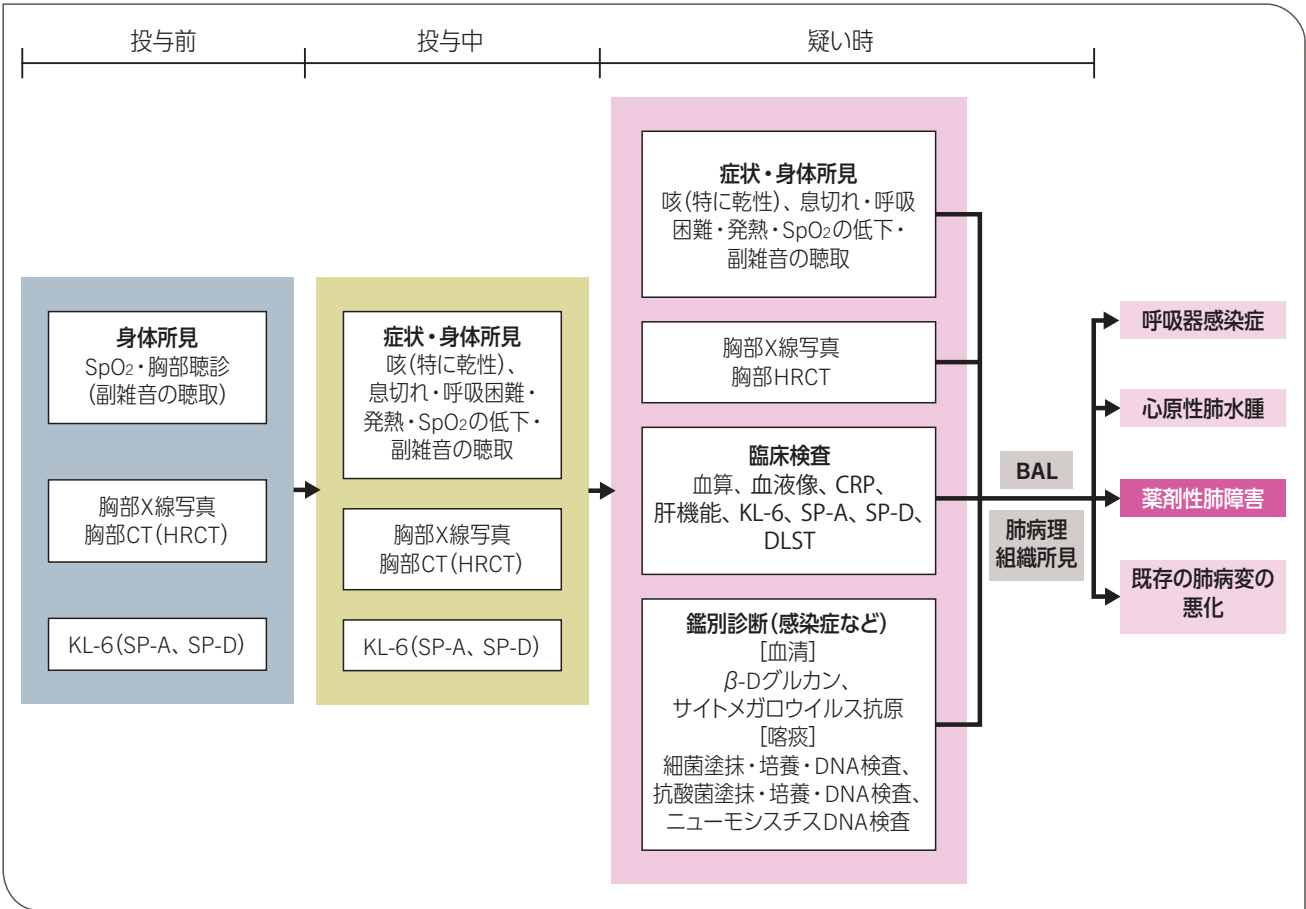
### ■診断に必要な検査<sup>3)</sup>

胸部単純X線検査、胸部CT

肺障害の病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈する気道感染等との鑑別：気管支肺胞洗浄、肺生検

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### 《参考》薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会(編): 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版, メディカルレビュー社(2018)

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺臓炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;酸素投与を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:気管切開や気管内挿管)

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■《参考》ガイドラインにおける免疫関連肺障害の管理

### ●がん免疫療法ガイドライン

#### 免疫関連肺障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●肺臓炎：症状がない、臨床所見または検査所見のみ、治療を要さない	●投与を休止する。	●1週ごとに症状のモニタリングを行う。 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●少なくとも3週間ごとに画像診断を行う。 回復した場合 ●投与再開を検討する。 悪化した場合 ●Grade 2または3～4の対処法で治療する。
Grade 2 ●肺臓炎：症状がある、内科的治療を要する、身の回り以外の日常生活動作の制限がある	●投与を休止する。	●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●3～4日ごとに症状のモニタリングを行う。 ●1～2mg/kg/日のプレドニゾロンまたはその等価量の経口剤を投与する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。 ●抗菌薬の予防投与を検討する。 ●1～3日ごとに画像診断を行う。 症状が改善した場合 ●症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合、少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する(5～10mg/週)。 症状が48～72時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●Grade 3～4の対処法で治療する。
Grade 3 ●肺臓炎：高度の症状があり入院を要する、身の回りの日常生活動作の制限がある、酸素を要する	●投与を中止する。	●入院 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。 症状がベースライン時の状態に改善した場合 ●少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する。 症状が48時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●ステロイドパルス療法や下記を検討する。 [治験時のアルゴリズムでは免疫抑制薬* (インフリキシマブ、シクロホスファミド、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)、ミコフェノール酸モフェチル等)の併用が設定されていた]
Grade 4 ●肺臓炎：生命を脅かす呼吸不全、緊急処置を要する		

※ いずれも有効性は確立されておらず、保険適用外である。

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### 〈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〉

臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への本剤投与により、移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病(graft versus host disease : GVHD)などの移植関連合併症があらわれることがあります。

本剤の投与前に臓器移植チームあるいは同種造血幹細胞移植の担当医に相談してください。

本剤の投与中及び投与後は、移植臓器に対する拒絶反応又はGVHDなどの移植関連合併症の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

移植臓器に対する拒絶反応又はGVHDなどの移植関連合併症が疑われた場合には、臓器移植チームあるいは同種造血幹細胞移植の担当医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況

R2810-ONC-1676試験では、本剤との因果関係が否定できない実質臓器の移植関連事象\*は認められませんでした。

\* 高位語(HLT)の「移植拒絶反応」及び「移植合併症」に該当する事象を集計

#### ■《参考》海外の製造販売後の使用経験における重篤な移植関連の有害事象の発現状況(副作用)

	年齢	性別	PT	Grade	発現時期(日)	持続期間(日)	本剤の処置	転帰
海外製造販売後	74	男	移植拒絶反応	不明	38	不明	非該当	軽快
	80	男	腎移植拒絶反応	不明	13	15	なし	回復
	63	男	移植拒絶反応	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	不明	実質臓器移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	51	女	移植拒絶反応	不明	不明	不明	中止	未回復
	55	女	腎移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	81	男	腎移植不全	不明	不明	不明	非該当	不明
	51	男	移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	49	女	腎移植不全	不明	50	不明	中止	未回復
	55	男	慢性移植腎症	不明	不明	不明	不明	不明

#### ■主な臨床症状・検査所見<sup>19-20)</sup>

##### 〈臓器移植に対する拒絶反応〉

臓器移植後の拒絶反応は、移植した臓器によって異なります。



### 〈急性GVHD〉

- 皮膚病変  
臨床症状：手掌及び足底、四肢末梢、前胸部などの斑状丘疹(そう痒感を伴うことがある)、水疱、落屑等  
病理検査所見：表皮基底細胞層及びマルピーギ層下部、毛漏斗/外毛根鞘/毛隆起、表皮内汗管/汗管におけるアポトーシス等
- 肝病変  
臨床症状：黄疸等  
臨床検査所見：直接ビリルビン増加、ALP・γ-GTP増加、ALT増加、AST増加等
- 消化器病変  
臨床症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、下血等  
内視鏡検査所見：びまん性の浮腫、血管透見消失、びらん、潰瘍等
- その他全身症状：発熱、倦怠感、毛細管漏出症候群による浮腫・体重増加等

### 〈慢性GVHD〉

- 皮膚病変  
臨床症状：診断的徴候(多形皮膚萎縮症・扁平苔癬様病変・斑状強皮症様病変・硬化性苔癬様病変)、発汗障害、色素異常(沈着、脱失)等
- 爪病変  
臨床症状：爪の萎縮、変形、爪床剥離、対称性爪喪失、翼状片等
- 頭部及び体毛病変  
臨床症状：脱毛、白髪化等
- 口腔病変  
臨床症状：粘膜の苔癬様病変、口腔乾燥、歯肉炎、口内炎等
- 眼病変  
臨床症状：痛みを伴う眼球の乾燥、乾燥性角結膜炎、粘性粘液の分泌による覚醒時の開眼不良、眩光症、眼瞼浮腫・紅斑、眼球周囲の色素沈着等
- 肝病変  
臨床症状：黄疸等  
臨床検査所見：総ビリルビン増加、ALP増加、ALT増加、AST増加等
- 肺病変  
病理検査所見：BO(閉塞性細気管支炎)  
肺機能検査所見・CT検査所見：BOS(閉塞性細気管支炎症候群)
- 筋骨格系病変  
臨床症状：筋膜炎(浮腫や可動性の低下)、関節拘縮、筋炎(圧痛等)、関節炎、関節痛等
- 消化器病変  
臨床症状：食欲不振、悪心・嘔吐等  
診断的所見：食道ウェブ、食道狭窄  
血液検査所見：膵外分泌酵素の減少等
- 生殖器病変  
臨床症状：女性[膺癬痕形成・狭窄、陰核、陰唇の癒合]、男性[包茎、尿管・尿道口の癬痕形成・狭窄]等  
診断的所見：扁平苔癬様所見、硬化性苔癬等
- その他臨床検査所見：貧血、血小板減少、免疫グロブリンの異常等

### ■診断に必要な検査<sup>20)</sup>

血液検査、病理検査、内視鏡検査、CT検査、肺機能検査等



### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### 〈静脈血栓塞栓症〉

本剤投与により、静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)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、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。  
 静脈血栓症が疑われた場合には、必要に応じて循環器専門医や呼吸器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
静脈血栓塞栓症*	13(4.3)	2(0.7)	5(1.7)	3(1.0)
深部静脈血栓症	4(1.3)	0	2(0.7)	1(0.3)
腕頭静脈血栓症	2(0.7)	1(0.3)	0	0
頸静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0
肺塞栓症	1(0.3)	0	2(0.7)	2(0.7)
腎静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0
上大静脈症候群	1(0.3)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.3)	0	0	0
静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「静脈の塞栓および血栓(狭域)」に該当する事象を集計

#### ■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)の本剤群において、本剤との関連性が否定できない重篤な肺塞栓症が1例に認められ、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な肺塞栓症が5例及び深部静脈血栓症が1例報告されています。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、64(16、225)でした。

## ■主な臨床症状・検査所見<sup>21-22)</sup>

### 〈肺血栓塞栓症(PTE)〉

臨床症状：呼吸困難、胸痛、頻呼吸、頻脈等

経胸壁心臓超音波検査：閉塞血管床が広範な場合には右室拡大、心尖部の壁運動が保たれたまま右室自由壁運動が阻害される(McConnell徴候)等

### 〈深部静脈血栓症(DVT)〉

臨床症状：浮腫、熱感、局所疼痛、皮膚・口唇・指・足の爪の変色(青紫～黒褐色)、下肢の浮腫等

## ■診断に必要な検査<sup>21)</sup>

### 〈肺血栓塞栓症(PTE)〉

胸部X線検査、心電図、動脈血ガス分析、経胸壁心臓超音波検査、CT検査、MRI検査、Dダイマー検査等

### 〈深部静脈血栓症(DVT)〉

下肢超音波検査、造影CT検査、Dダイマー検査等

### 3. 特に注意を要する副作用とその対処法

#### ■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

##### ●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血栓塞栓症	内科的治療を要さない (例:表在性血栓症)	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要する(例:肺塞栓症または心臓内血栓)	循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす
血管障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変  
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

##### ●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
静脈血栓塞栓症	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

〈参考〉  
国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 3.2 注意を要する副作用

### 〈発熱性好中球減少症〉

本剤投与により、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) 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、発熱性好中球減少症 (FN) の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。  
発熱性好中球減少症 (FN) が疑われた場合には、必要に応じて血液内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液障害*	91 (30.3)	43 (14.3)	169 (58.3)	114 (39.3)
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、HLGTの「白血球障害」、「血小板障害」、「溶血およびその関連状態」及び「血液学的障害NEC」、並びにPTの「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「貧血」及び「汎血球減少症」に該当する事象を集計

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>23)</sup>

臨床症状：発熱、咽頭痛、高熱、悪寒戦慄、意識障害等 (血液検査で指摘されるまで無症候性のこともある)  
臨床検査所見：白血球減少症、白血球分画で顆粒球 (桿状核好中球+分葉核好中球) が著減等  
骨髄検査所見：骨髄芽球及び前骨髄球の増加、成熟顆粒球系細胞がない (顆粒球系の低形成及び成熟障害) 等

〈免疫性血小板減少性紫斑病〉

本剤投与により、免疫性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) 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、免疫性血小板減少性紫斑病 (TTP) の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

免疫性血小板減少性紫斑病 (TTP) が疑われた場合には、必要に応じて血液内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■《参考》本剤の申請で提出された海外の製造販売後の使用経験における重篤な血液障害の発現状況 (海外データ) (副作用)

	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外製造販売後	65	女	なし	免疫性血小板減少症	3	40	不明	非該当	不明
	64	男	なし	免疫性血小板減少症	不明	不明	不明	中止	不明

※ 海外製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「免疫性血小板減少症」に該当する事象のみ表中に記載

■主な臨床症状・検査所見<sup>24)</sup>

臨床症状：倦怠感、脱力感、悪心、食欲不振、動揺する精神神経症状、腎機能障害 (乏尿、無尿等)、軽度黄疸を伴う貧血による顔色不良、動悸、息切れ、皮膚・粘膜の出血 (紫斑、歯肉出血、血尿、消化管出血等) 等

臨床検査所見：ヘモグロビン (Hb) 値低下、赤血球数減少、網状赤血球数増加、血小板数減少、総ビリルビン増加、間接ビリルビン増加、クレアチニン増加、尿素窒素 (BUN) 増加 等

凝固系検査所見：多くの場合、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) は正常だが、FDP (フィブリノゲン分解産物) 値は軽度上昇

骨髄検査所見：赤芽球系の過形成、巨核球系の増加

その他特殊検査所見：ADAMTS13 (von Willebrand 因子 [VWF] 切断酵素) 活性著減 (10%未満)、ADAMTS13 に対するインヒビター (抗体) 陽性

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 〈膵炎〉

本剤投与により、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に、膵炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

膵炎が疑われた場合には、必要に応じて消化器内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT <sup>※1</sup>	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
膵炎 <sup>※2</sup>	1(0.3) <sup>※2</sup>	1(0.3) <sup>※2</sup>	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※1 統合語であり、HLTの「急性および慢性膵炎」及びPTの「膵酵素増加」に該当する事象を集計

※2 慢性膵炎

### ■海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との関連性が否定できない重篤な膵炎が2例報告されています。

### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 25)</sup>

臨床症状：上腹部の激痛発作(背部に放散し、背臥位で増強・前屈位で軽減する)、悪心・嘔吐、発熱等(臨床検査所見があっても無症候性のこともある)

臨床検査所見：血中アミラーゼ上昇、血中リパーゼ上昇

画像検査所見

- ・単純X線検査所見：胸水貯留・肺炎像等(胸部)、イレウス像・ガス貯留像等(腹部)
- ・超音波検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化等
- ・腹部CT検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留等

### 〈ぶどう膜炎〉

本剤投与により、ぶどう膜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に、ぶどう膜炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

ぶどう膜炎が疑われた場合には、必要に応じて眼科医と連携し、適切な処置を行ってください。

#### ■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
眼障害*	8(2.7)	1(0.3)	9(3.1)	0
霧視	4(1.3)	0	0	0
ドライアイ	2(0.7)	0	0	0
白内障	1(0.3)	1(0.3)	0	0
眼そう痒症	1(0.3)	0	1(0.3)	0
流涙増加	1(0.3)	0	6(2.1)	0
角膜穿孔	0	0	1(0.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1(0.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SOCの「眼障害」に該当する事象を集計

#### ■海外の製造販売後における発現状況 (副作用)

海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との関連性が否定できない重篤なぶどう膜炎、虹彩毛様体炎が各1例、フォークト・小柳・原田病が2例報告されています。

#### ■主な臨床症状・検査所見<sup>3, 26)</sup>

臨床症状：霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血等

眼底所見：網膜滲出病変、眼底出血、網膜浮腫、血管周囲炎、視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経萎縮等



## 4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

### 4.1 本剤の臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	安全性解析対象集団	ADA解析対象集団	試験デザイン	治療群(用法・用量)	投与期間
評価	国際共同	R2810-ONC-1676試験 <sup>27,28)</sup>	Ⅲ	再発性又は転移性子宮頸癌の成人患者	590例 (本剤群:300例)	206例	無作為化、非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤350mg、Q3W</li> <li>●治験責任医師が選択した化学療法</li> </ul>	最長 96週間
	海外	R2810-ONC-1423試験 <sup>29)</sup>	I	進行性固形がんを有する成人患者	398例 (本剤単剤群:130例)	337例	非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤単剤療法(本剤1/3/10/200mg/kg、Q2W、又は本剤3mg/kg、Q3W)</li> <li>●本剤を含む併用療法(本剤+放射線療法等)</li> </ul>	最長 48週間
	国内	R2810-ONC-1622試験 Part 1 <sup>30)</sup>	I	進行性悪性腫瘍を有する成人患者	13例	12例	非無作為化、非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤250mg、Q3W</li> <li>●本剤350mg、Q3W</li> </ul>	最長 108週間
参考	海外	R2810-ONC-1540試験 <sup>31)</sup>	Ⅱ	進行性の皮膚有棘細胞癌を有する成人患者	193例	140例	非無作為化、非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤3mg/kg、Q2W</li> <li>●本剤350mg、Q3W</li> </ul>	最長54又は96週間
	海外	R2810-ONC-1620試験 <sup>32)</sup>	Ⅱ	転移性又は局所進行性基底細胞癌を有する成人患者	138例	125例	非無作為化、非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤350mg、Q3W</li> </ul>	最長 93週間
	海外	R2810-ONC-1624試験 <sup>33)</sup>	Ⅲ	進行性又は転移性のPD-L1陽性非小細胞肺癌を有する成人患者	697例 (本剤群:355例)	221例	無作為化、非盲検、多施設共同	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本剤350mg、Q3W</li> <li>●プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法</li> </ul>	最長 108週間

Q2W: 2週間間隔

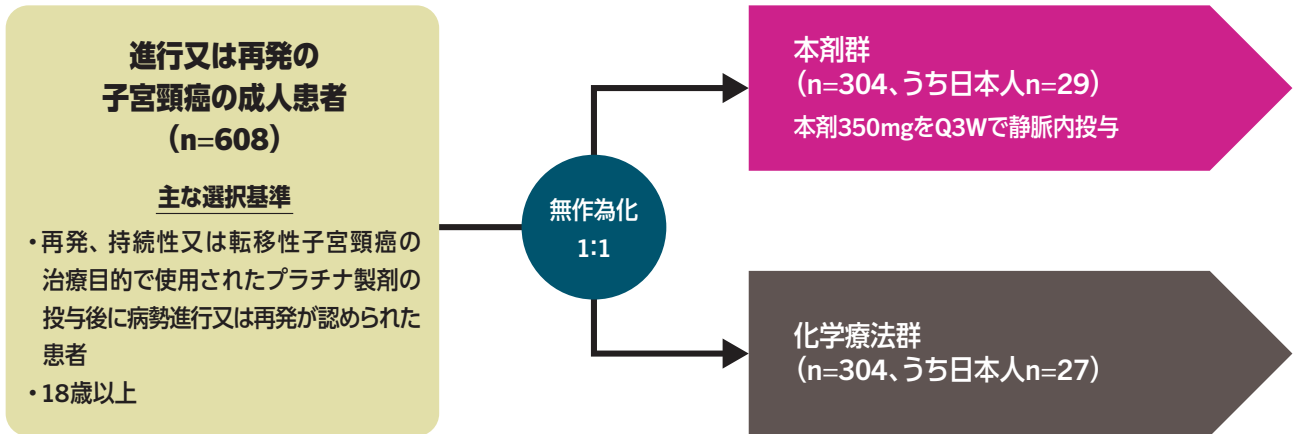
## 4.2 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)(R2810-ONC-1676) 臨床成績<sup>27, 28)</sup>

27) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)[承認時評価資料]  
 28) Tewari KS, et al.: *N Engl J Med.* 2022; 386(6); 544-555.  
 [本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。]

### ■試験概要

**【目的】**化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本剤の有効性と安全性を評価する。

**【試験デザイン】**無作為化、多施設共同、非盲検、国際共同試験



### 層別因子

- ・組織型[扁平上皮癌(SCC)又は腺癌/腺扁平上皮癌(AC)]
- ・地域(北米、アジア太平洋、その他)
- ・ペバシズマブ投与歴(あり又はなし)
- ・ECOG PS(0又は1)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

**【対象】**化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌を有する18歳以上の女性患者(608例、うち日本人56例)

**【投与方法】**本剤350mgをQ3Wで静脈内投与する本剤群、又は治験責任医師が選択した化学療法<sup>\*1</sup>を施行する化学療法群に1:1の比率で無作為に割り付けた。

※1 治験責任医師の判断で下記のいずれかを選択した<sup>\*2</sup>。

1. 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセドナトリウム水和物(500mg/m<sup>2</sup>をDay 1に静脈内投与、Q3W)
2. トポイソメラーゼⅡ阻害剤：トポテカン(1.0mg/m<sup>2</sup>をDay 1～5に静脈内投与、Q3W)又はイリノテカン[100mg/m<sup>2</sup>を週1回4週間静脈内投与後10～14日間休業、6週間間隔投与(Q6W)]
3. ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン塩酸塩(1,000mg/m<sup>2</sup>をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W)
4. ビンカルカロイド：ビンレルビン酒石酸塩(30mg/m<sup>2</sup>をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W)

※2 ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビンレルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能・効果では承認されていない。

**【評価項目】**主要評価項目：全生存期間(OS)

副次評価項目：無増悪生存期間(PFS)、客観的奏効率(ORR)、奏効期間(DOR)、QoL(EORTC QLQ-C30<sup>\*3</sup>)、安全性など

※3 5つの機能尺度、8つの症状尺度/項目、1つのGHS/QoL尺度、1つの経済的影響尺度を含む質問票。GHS及び機能尺度はスコアが高いほど健康状態/機能がよいことを示し、症状尺度はスコアが高いほど健康状態が悪いことを示す。スコアが10ポイントの閾値を超えた場合を、臨床的に意味のある被験者変動とみなした<sup>34-35)</sup>。

探索的評価項目：薬物動態(PK)、PD-L1バイオマーカー解析など

GHS: Global Health Status

## 【解析計画】データカットオフ：2021年1月4日

**解析対象**：全ての有効性評価項目の解析は、無作為化された全患者〔最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS)〕、安全性の評価は、いずれかの治験薬を1回以上投与した安全性解析対象集団 (safety analysis set : SAS) を対象に実施した。

**有効性の評価に用いた統計手法**：主要評価項目のOS及び副次評価項目のPFSはKaplan-Meier法を用いて推定し、ハザード比 (HR) とその95%信頼区間 (CI) は、治療を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。本剤群と化学療法群との比較には地域、又は地域と組織型を層別因子とした層別log-rank検定を用いた。主要評価項目、副次評価項目について患者背景〔年齢(65歳以上、65歳未満)、人種(白人、非白人)、組織型(SCC、AC)、地域(北米、アジア太平洋、その他)、ECOG PS(0、1)、ペバシズマブの投与歴(あり、なし)、前治療歴(1ライン、>1ライン)、無作為化前の化学療法(ペメトレキセドナトリウム水和物、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩)〕別及び日本人集団のサブグループ解析も事前に計画された。ORRの群間比較には、OSの解析と同じ層別因子で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。

**多重性の制御**：SCC集団を対象に、主要評価項目であるOSについてLan-DeMets (O'Brien-Fleming) の消費関数を用いた有効性の中間解析を2回実施することを事前に計画した。有効性の解析では、ファミリーワイズの第一種過誤確率を制御するために階層的検定手順を適用した。全体集団におけるOS及び副次評価項目 (PFS、QoL、ORR) の階層的検定の順序は下表に示すとおりとし、SCC集団でのOS (ステップ1) が有意であった場合、片側有意水準 ( $\alpha$ ) = 0.025でステップ2から14までの統計学的検定を最終解析として行うこととした。

## 有効性の結果の階層的検定手順

ステップ	評価項目
1	SCC集団でのOS
2	全体集団でのOS
3	SCC集団でのPFS
4	SCC集団での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
5	SCC集団での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
6	SCC集団でのORR
7	全体集団でのPFS
8	全体集団でのORR
9	SCC集団でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
10	SCC集団での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
11	全体集団での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
12	全体集団での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
13	全体集団でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
14	全体集団での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量

#### 4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

##### ■患者背景(FAS)(全体集団)

全体集団の56.9%(346例)が過去の再発、又は転移性疾患に対して一次治療の全身療法を受けており、42.6%(259例)が二次治療以降の全身療法を受けていました。ペバシズマブの投与歴のある患者は、48.8%(297例)でした。

組織型は、SCCが本剤群240例(78.9%)、化学療法群233例(76.6%)、ACがそれぞれ64例(21.1%)、71例(23.4%)でした。

	本剤群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体集団 (n=608)
<b>年齢、歳</b>			
平均値(標準偏差)	51.1(11.59)	51.2(11.77)	51.1(11.67)
<b>年齢区分、n(%)</b>			
<65歳	269(88.5)	264(86.8)	533(87.7)
≥65歳	35(11.5)	40(13.2)	75(12.3)
<b>人種、n(%)</b>			
白人	193(63.5)	192(63.2)	385(63.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9(3.0)	12(3.9)	21(3.5)
アジア人	88(28.9)	88(28.9)	176(28.9)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2(0.7)	1(0.3)	3(0.5)
その他	8(2.6)	4(1.3)	12(2.0)
不明	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
報告なし	3(1.0)	6(2.0)	9(1.5)
<b>民族、n(%)</b>			
ヒスパニック系又はラテン系以外	251(82.6)	250(82.2)	501(82.4)
ヒスパニック系又はラテン系	47(15.5)	44(14.5)	91(15.0)
報告なし	6(2.0)	10(3.3)	16(2.6)
<b>地域、n(%)</b>			
北米	32(10.5)	34(11.2)	66(10.9)
アジア太平洋	83(27.3)	83(27.3)	166(27.3)
その他	189(62.2)	187(61.5)	376(61.8)
<b>身長、cm</b>			
平均値(標準偏差)	160.73(6.639)	159.99(6.628)	160.36(6.638)
<b>体重、kg</b>			
平均値(標準偏差)	64.14(16.166)	63.60(16.140)	63.87(16.142)
<b>BMI、kg/m<sup>2</sup></b>			
平均値(標準偏差)	24.779(5.9095)	24.783(5.8057)	24.781(5.8530)
<b>ECOG PS、n(%)</b>			
0	142(46.7)	141(46.4)	283(46.5)
1	162(53.3)	163(53.6)	325(53.5)
<b>組織型、n(%)</b>			
AC	64(21.1)	71(23.4)	135(22.2)
SCC	240(78.9)	233(76.6)	473(77.8)
<b>ペバシズマブ投与歴、n(%)</b>			
あり	148(48.7)	149(49.0)	297(48.8)
なし	156(51.3)	155(51.0)	311(51.2)

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

	本剤群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体集団 (n=608)
<b>PD-L1発現状況、n(%)</b>			
なし	178(58.6)	176(57.9)	354(58.2)
あり	126(41.4)	128(42.1)	254(41.8)
TC $\geq$ 1%	82(27.0)	80(26.3)	162(26.6)
TC<1%	44(14.5)	48(15.8)	92(15.1)

データカットオフ：2021年1月4日

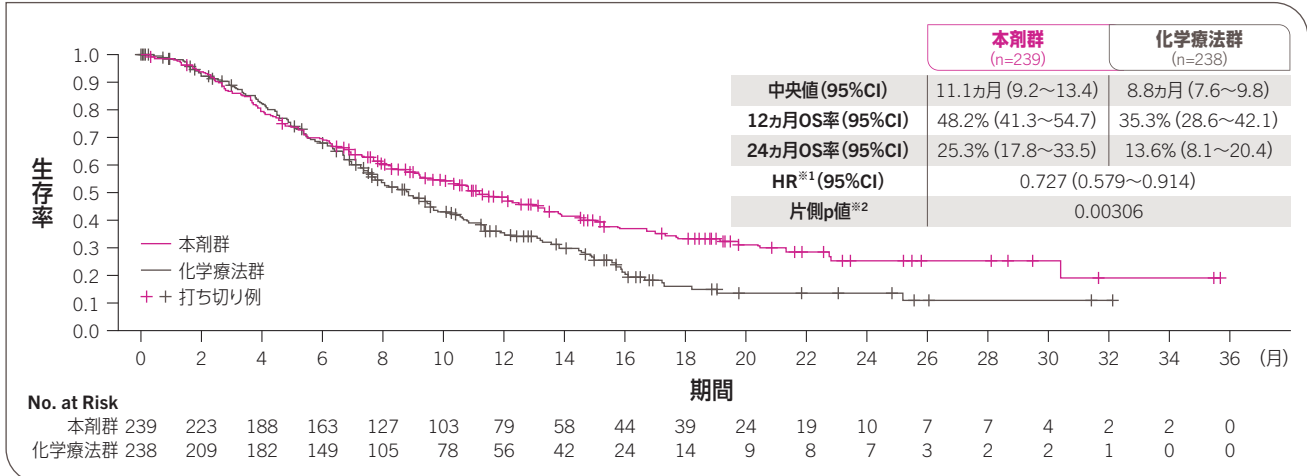
BMI：body mass index、TC：総数

#### 4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

##### ■ SCC集団の全生存期間(OS) (FAS) (主要評価項目、検証的解析結果)

SCC集団におけるOS中央値は、本剤群11.1ヵ月(95%CI: 9.2~13.4)、化学療法群8.8ヵ月(95%CI: 7.6~9.8)であり、本剤群で有意に延長しました[HR: 0.727(95%CI: 0.579~0.914)、片側p=0.00306、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群48.2%(95%CI: 41.3~54.7)、化学療法群35.3%(95%CI: 28.6~42.1)でした。

##### ● OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2021年1月4日

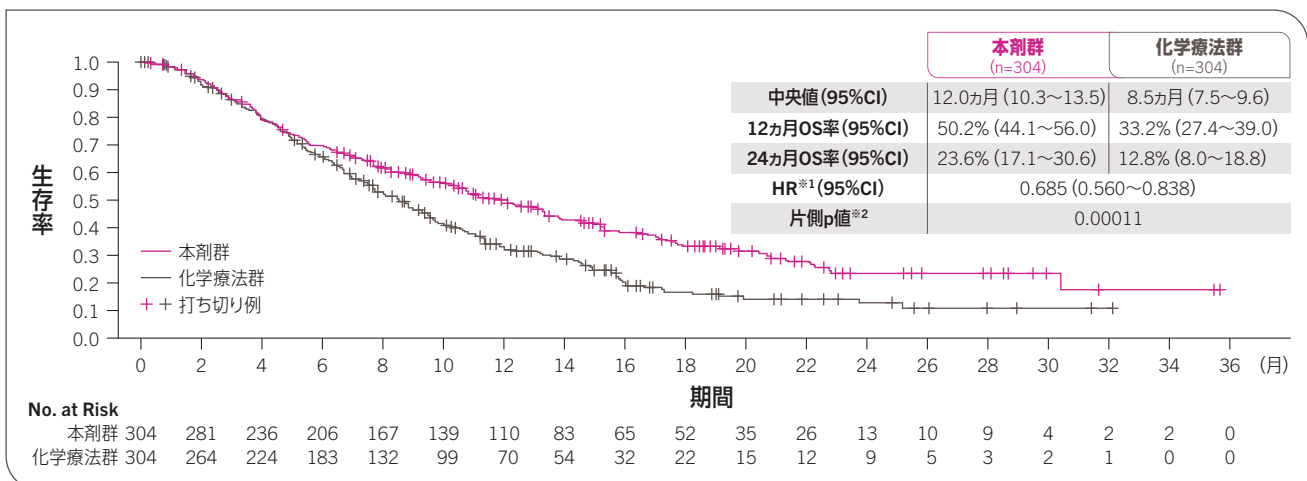
※1 地域(北米、アジア太平洋、その他)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 地域(北米、アジア太平洋、その他)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(片側) $\alpha=0.01508$ (中間解析)

##### ■ 全体集団のOS (FAS) (主要評価項目、検証的解析結果)

全体集団におけるOS中央値は、本剤群12.0ヵ月(95%CI: 10.3~13.5)、化学療法群8.5ヵ月(95%CI: 7.5~9.6)であり、本剤群で有意に延長しました[HR: 0.685(95%CI: 0.560~0.838)、片側p=0.00011、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群50.2%(95%CI: 44.1~56.0)、化学療法群33.2%(95%CI: 27.4~39.0)でした。

##### ● OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2021年1月4日

※1 地域(北米、アジア太平洋、その他)と組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 地域(北米、アジア太平洋、その他)と組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(片側) $\alpha=0.01508$ (中間解析)

##### ■ SCC集団及び全体集団のOS (主要評価項目、検証的解析結果)

SCC集団及び全体集団のいずれにおいても化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されました。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

## ■PD-L1発現状況別、全体集団のOS (FAS) (探索的評価項目、サブグループ解析)

全体集団におけるPD-L1発現状況別のOS中央値は、PD-L1 TC<1%の患者では本剤群7.7ヵ月、化学療法群6.7ヵ月 [HR : 0.976 (95%CI : 0.588 ~ 1.617)]、PD-L1 TC≥1%の患者では本剤群13.9ヵ月、化学療法群9.3ヵ月 [HR : 0.698 (95%CI : 0.463 ~ 1.053)]でした。

### ●PD-L1発現状況別OS

PD-L1発現	治療群	OS		
		中央値(95%CI)	HR <sup>*1</sup> (95%CI)	交互作用のp値 <sup>*2</sup>
TC<1%	本剤群(n=44)	7.7ヵ月(4.3~12.3)	0.976(0.588 ~ 1.617)	0.1884
	化学療法群(n=48)	6.7ヵ月(3.9~9.5)		
TC≥1%	本剤群(n=82)	13.9ヵ月(9.6~NE)	0.698(0.463 ~ 1.053)	
	化学療法群(n=80)	9.3ヵ月(7.0~11.4)		

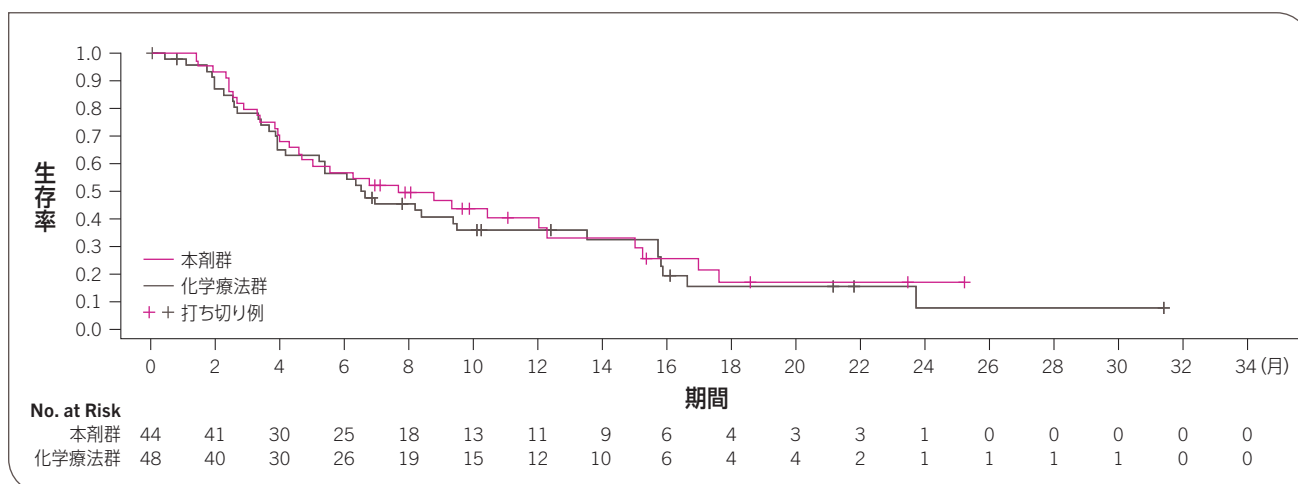
データカットオフ：2021年1月4日

※1 地域(北米、アジア太平洋、その他)及び組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 ①治療群、②PD-L1発現状況及び③治療群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とし、地域(北米、アジア太平洋、その他)及び組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

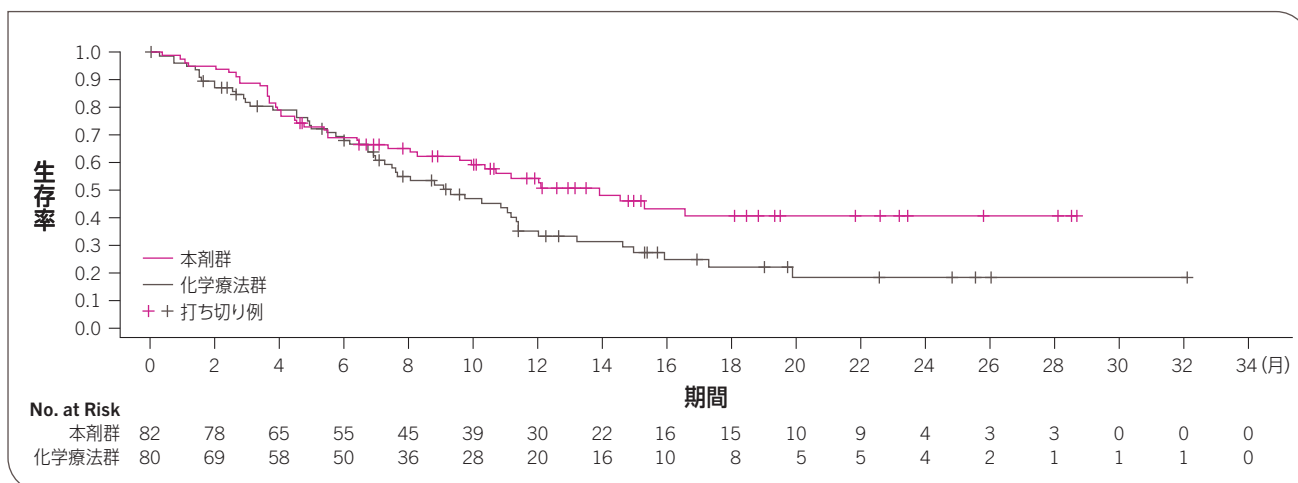
NE：推定不能

### ●OSの推移(Kaplan-Meier曲線)(PD-L1 TC<1%)



データカットオフ：2021年1月4日

### ●OSの推移(Kaplan-Meier曲線)(PD-L1 TC≥1%)



データカットオフ：2021年1月4日



##### ■全体集団における副作用及び有害事象(SAS)(副次評価項目)

- 副作用は、本剤群では300例中170例(56.7%)に、化学療法群では290例中236例(81.4%)に認められました。
- 化学療法群と比較して本剤群で発現割合が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、関節痛[本剤群：31例(10.3%)、化学療法群：8例(2.8%)、以下同順]及び甲状腺機能低下症[18例(6.0%)、0例]でした。発現割合が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は尿路感染[15例(5.0%)、8例(2.8%)]でした。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本剤群では300例中76例、化学療法群では290例中70例に認められました。疾患進行による死亡(本剤群67例、化学療法群66例)を除く患者の死因は、本剤群で不明2例、脳血管発作、肺塞栓症、呼吸不全、虚血性脳卒中、肺炎、死亡及び突然死各1例、化学療法群で不明2例、活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例でした。このうち、化学療法群の活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 重篤な有害事象は本剤群で300例中89例(29.7%)、化学療法群で290例中78例(26.9%)に認められました。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で尿路感染12例、急性腎障害5例、肺炎、発熱、自己免疫性肝炎各4例、腎盂腎炎、血尿、水腎症、免疫性肝炎、肺臓炎、発熱性好中球減少症、血中クレアチニン増加各3例、化学療法群で貧血14例、尿路感染10例、発熱及び発熱性好中球減少症各5例、肺炎、腎盂腎炎、嘔吐、急性腎障害及び血小板減少症各3例でした。このうち、本剤群の自己免疫性肝炎4例、免疫性肝炎及び肺臓炎各3例、発熱性好中球減少症及び急性腎障害各2例、発熱1例、化学療法群の貧血12例、発熱性好中球減少症5例、血小板減少症3例、発熱、嘔吐及び急性腎障害各2例、腎盂腎炎1例は、治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で300例中26例(8.7%)、化学療法群で290例中15例(5.2%)に認められました。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で肺臓炎5例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群で注入に伴う反応2例でした。このうち、本剤群の肺臓炎4例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群の注入に伴う反応2例は、治験薬との因果関係が否定されませんでした。

#### 4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

##### ●有害事象(いずれかの治療群において全Gradeで発現割合10%以上)

器官別大分類	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
<b>PT</b>				
全有害事象	265(88.3)	135(45.0)	265(91.4)	155(53.4)
<b>胃腸障害</b>				
悪心	55(18.3)	1(0.3)	97(33.4)	6(2.1)
嘔吐	48(16.0)	2(0.7)	68(23.4)	7(2.4)
便秘	45(15.0)	0	59(20.3)	1(0.3)
下痢	32(10.7)	3(1.0)	39(13.4)	4(1.4)
腹痛	29(9.7)	3(1.0)	33(11.4)	3(1.0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
疲労	50(16.7)	4(1.3)	45(15.5)	4(1.4)
発熱	35(11.7)	1(0.3)	61(21.0)	0
無力症	33(11.0)	7(2.3)	44(15.2)	3(1.0)
<b>感染および寄生虫症</b>				
尿路感染	35(11.7)	15(5.0)	25(8.6)	8(2.8)
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲減退	45(15.0)	1(0.3)	46(15.9)	2(0.7)
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
貧血	75(25.0)	36(12.0)	129(44.5)	78(26.9)
好中球減少症	6(2.0)	3(1.0)	44(15.2)	26(9.0)
<b>骨格筋系および結合組織障害</b>				
背部痛	33(11.0)	4(1.3)	25(8.6)	2(0.7)
関節痛	31(10.3)	1(0.3)	8(2.8)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

## 5. 引用文献

- 1) 社内資料：COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS) Version 5.1
- 2) Guleria I, et al. : *J Exp Med*. 2005 ; 202 (2) : 231-237.
- 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, 金原出版(2023)
- 4) NCCN Guidelines : Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 1. 2022
- 5) 鈴木重明：神経治療. 2020 ; 37 (4) : 526-530.
- 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症, 平成18年11月
- 7) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会(編)：重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022, 南江堂(2022)
- 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿細管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)
- 9) 日本内分泌学会(編)：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン, 日本内分泌学会雑誌. 2018 ; 94 (Suppl) : 1-11.
- 10) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂(2019)
- 11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群), 平成18年11月(平成29年6月改定)
- 12) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹), 平成18年11月(平成29年6月改定)
- 13) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 多形紅斑, 平成30年6月
- 14) 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会：日皮会誌. 2017 ; 127 (7) : 1483-1521.
- 15) 「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会(編)：ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013, 南江堂(2013)
- 16) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性・脱髄性多発神経炎), 平成21年5月
- 17) 鈴木重明：日内会誌. 2021 ; 110 (8) : 1611-1616.
- 18) 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(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患), 平成20年4月(令和元年9月改定)
- 19) 橋本大吾：日本造血細胞移植学会雑誌. 2020 ; 9 (1) : 13-22.
- 20) 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会(編)：造血細胞移植ガイドラインGVHD(第4版), (2018)
- 21) 日本循環器学会ほか：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2017年改訂版), (2018)
- 22) 臼井浩明：杏林医会誌. 2020 ; 51 (3) : 221-227.
- 23) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症), 平成19年6月(令和4年2月改定)
- 24) 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)
- 25) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腭炎(薬剤性腭炎), 平成21年5月(令和3年4月改定)
- 26) 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会：日眼会誌. 2019 ; 123 (6) : 635-696.
- 27) 社内資料：国際共同Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)[承認時評価資料]
- 28) Tewari KS, et al. : *N Engl J Med*. 2022 ; 386 (6) : 544-555. [本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。]
- 29) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)[承認時評価資料]
- 30) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622)[承認時評価資料]
- 31) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540)[承認時参考資料]
- 32) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620)[承認時参考資料]
- 33) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)[承認時参考資料]
- 34) Fayers P, et al. : The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. : 2001
- 35) Osoba D, et al. : *J Clin Oncol*. 1998 ; 16 (1) : 139-144.

専用アプリ「添文ナビ」で読み取るによりPMDAホームページに掲載された電子化された添付文書、電子化された本資料をご覧ください。

紙媒体でご入用の場合には、当社医薬情報担当者又は下記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

14987199324779



(01)14987199324779



**【紙媒体の添付文書請求先】**

サノフィ株式会社 カスタマー・サポート・センター(フリーダイヤル 0120-852-297)  
[受付時間] 月～金 8:45～18:00 (祝日・会社休日を除く)



電子化された添付文書を閲覧する

➔ **専用アプリ「添文ナビ」**を利用する

\STEP/  
**1**

専用アプリを  
ダウンロードする



専用アプリ「添文ナビ」

ダウンロードはこちらから



\STEP/  
**2**

GS1バーコードを  
読み取る



外箱のGS1バーコードは  
このような形状です



\STEP/  
**3**

閲覧したい情報を  
選ぶ



製造販売：**サノフィ株式会社**

〒163-1488  
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

【文献請求先及び問い合わせ先】

**サノフィ株式会社** コールセンターくすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

詳しくは製品情報  
サイトをご覧ください。

**e-MR**

e-MR

検索