医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

日本標準商品分類番号	874291

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
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌
再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

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（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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

REGENERON®　リジェネロン・ジャパン株式会社

2026年10月作成

目　次

1. 適正使用に関するお願い……4
2. 投与に際しての注意事項……5
2.1 治療のながれ……5
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……8
2.4 投与にあたって……9
2.5 Infusion reaction……10
3. 特に注意を要する副作用とその対処法……13
3.1 特に注意を要する副作用……13
3.1.1 特に注意を要する副作用の対処法……14
大腸炎/重度の下痢……14
筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症……17
心筋炎/心膜炎……21
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）……24
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）……27
1型糖尿病……36
重度の皮膚障害……38
神経障害（ギラン・バレー症候群等）……42
脳炎/髄膜炎……45
肝不全/肝機能障害/肝炎……48
間質性肺疾患……51
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……54
静脈血栓塞栓症……56
免疫性血小板減少症……58
発熱性好中球減少症……59
膵炎……61
ぶどう膜炎……63
血球貪食性リンパ組織球症（HLH）……65
血管炎……66
重度の胃炎・食道炎……68
3.2 注意を要する副作用……69
硬化性胆管炎……69
3.3 副作用集計に用いた本剤の臨床試験の概要……70
4. 引用文献……72

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。

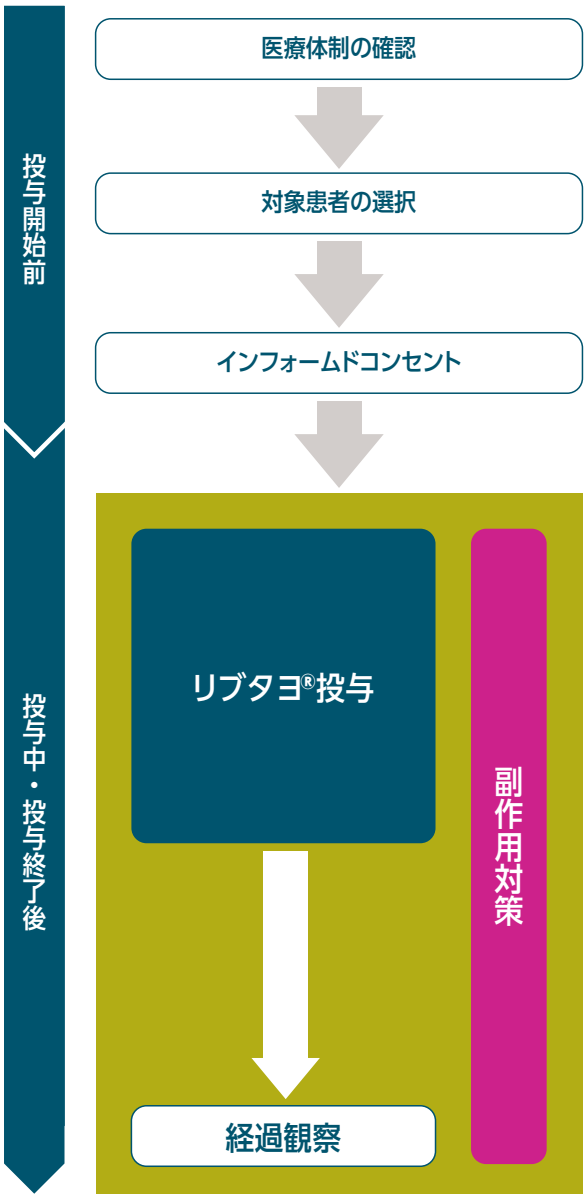
本剤の使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子化された添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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
引用文献

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。



緊急時に十分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投与を行ってください。

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。

・対象患者……p.6
・対象患者選択のためのチェックリスト……p.8

投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上の有益性と危険性を十分に説明してください。

特に注意を要する副作用

・Infusion reaction……p.10
・大腸炎/重度の下痢……p.14
・筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症……p.17
・心筋炎/心膜炎……p.21
・腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)……p.24
・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)……p.27
・1型糖尿病……p.36
・重度の皮膚障害……p.38
・神経障害(ギラン・バレー症候群等)……p.42
・脳炎/髄膜炎……p.45
・肝不全/肝機能障害/肝炎……p.48
・間質性肺疾患……p.51
・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……p.54
・静脈血栓塞栓症……p.56
・免疫性血小板減少症……p.58
・発熱性好中球減少症……p.59
・膵炎……p.61
・ぶどう膜炎……p.63
・血球貪食性リンパ組織球症(HLH)……p.65
・血管炎……p.66
・重度の胃炎・食道炎……p.68

注意を要する副作用

・硬化性胆管炎……p.69

2.2 対象患者

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

本剤の一次治療並びに術後補助療法における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

●本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。
●臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子又はROS1融合遺伝子の有無等について、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容※1を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。
●本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率について、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容※2を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与し、検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてください。
●他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率により異なる傾向が示唆されています。PD-L1発現率について、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容※3を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断してください。

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌

再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

●臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容※4を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。
●術後放射線治療歴のある患者を対象としてください。
国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788パート1）においては、既存病変部位に対し少なくとも50Gyの生物学的等価線量（BED）の術後放射線治療を受けた患者が組み入れられました。また、術後放射線治療の総線量、分割回数及び照射方法等については、一律の規定は設けられませんでした。

※1 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624、R2810-ONC-16113パート2）においては、EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子又はROS1融合遺伝子陽性の患者は組み入れ対象外とされました。

※2 本剤を単独で投与した国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）においては、腫瘍細胞の50%以上にPD-L1が発現していることが確認された患者が組み入れられました。

※3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与を行った海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）において、PD-L1発現率（腫瘍細胞全体におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合）別のOSの探索的解析結果は以下のとおりでした。

有効性成績（R2810-ONC-16113試験パート2、PD-L1発現状況別）[注1)]

PD-L1発現	投与群	例数[注2)]	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比[注3)]（95%信頼区間）
1%未満	本剤と化学療法との併用群	95	12.8（9.6, 16.5）	1.006（0.633, 1.600）
	プラセボと化学療法との併用群	44	14.2（9.1, 18.0）	
1%以上 50%未満	本剤と化学療法との併用群	114	21.9（15.9, NE）	0.518（0.323, 0.830）
	プラセボと化学療法との併用群	61	12.1（8.3, NE）	
50%以上	本剤と化学療法との併用群	103	17.9（15.3, NE）	0.613（0.367, 1.024）
	プラセボと化学療法との併用群	49	13.8（9.3, NE）	

NE：not evaluable
注1）データカットオフ日：2021年6月14日
注2）PD-L1発現率が測定可能であった患者が対象とされた。
注3）非層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用群との比較

※4 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788パート1）においては、有棘細胞癌に対する外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い有棘細胞癌患者が組み入れられました。
以下のいずれかの基準を満たす場合、再発高リスクと判断されました。
- 術後病理診断において、(i)被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び1個以上の20mm以上のリンパ節転移、又は(ii)3個以上のリンパ節転移を有する。
- In-transit転移（原発巣からの距離が2cmを超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移）がある。
- T4病変を有する。
- 神経周囲浸潤を有する。
- 下記のいずれかに該当する有棘細胞癌の再発（過去に切除された原発巣の領域内に発生）が認められる。
  - 再発病変に伴う所属リンパ節転移がN2b以上
  - 最大径4cm以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から6mmを超える浸潤を有する再発病変
  - 低分化の組織型かつ最大径20mm以上の再発病変

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	□いいえ	□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	□いいえ	□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	□いいえ	□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	□いいえ	□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〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉	□いいえ	□はい	他の抗悪性腫瘍剤との併用については、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	□いいえ	□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[1]。
妊婦	□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。 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[2]。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	□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	□いいえ	□はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	□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。
全身状態（Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG］Performance status［PS］）	□0～1	□2以上	治験時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。

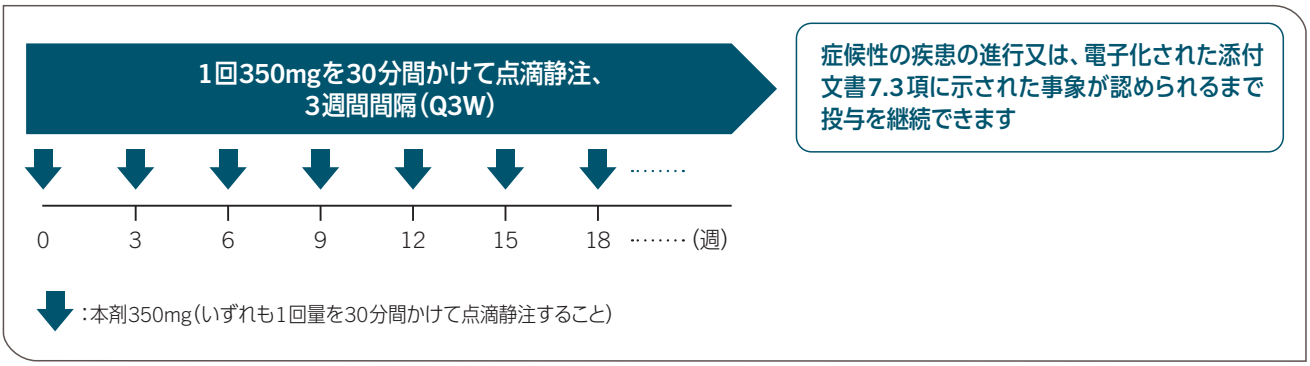
※ 消失半減期から算出

2.4 投与にあたって

■用法及び用量

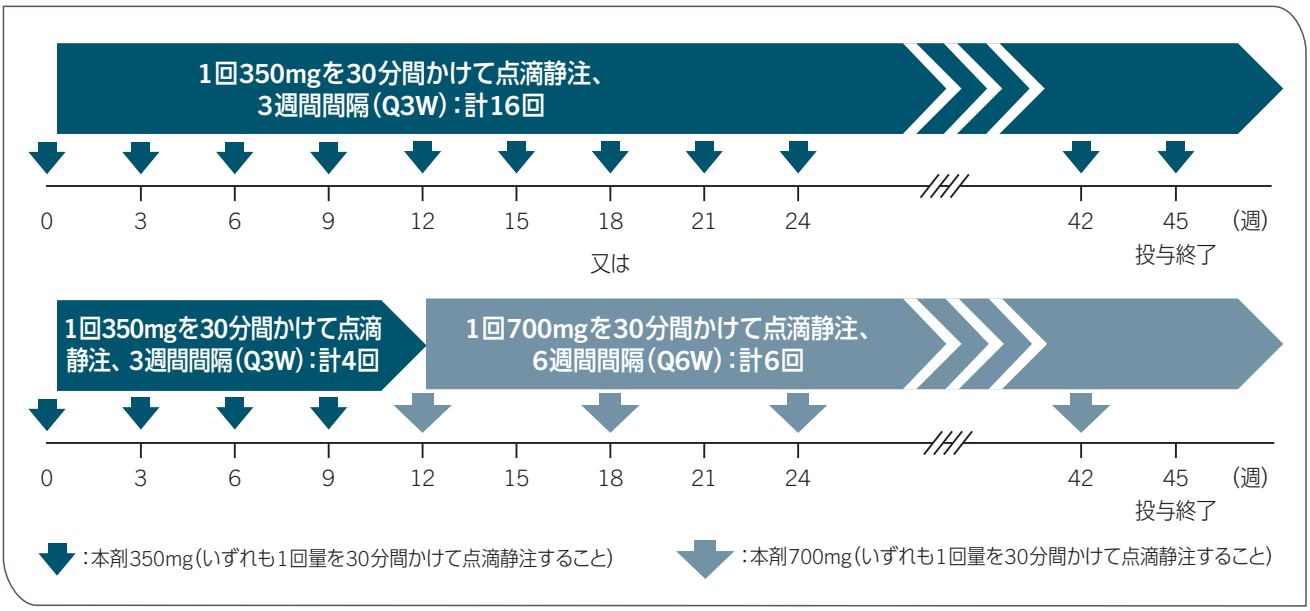
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌
通常、成人には、セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注します。

●投与スケジュール



再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法
通常、成人には、セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で16回まで、30分間かけて点滴静注します。または、セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で4回、30分間かけて点滴静注し、その後、1回700mgを6週間間隔で6回まで、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.10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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
Infusion reaction※	20(6.7)	0	43(10.4)	2(0.5)	29(8.1)	0	6(2.9)	0
注入に伴う反応	8(2.7)	0	29(7.0)	1(0.2)	15(4.2)	0	2(1.0)	0
悪心	6(2.0)	0	0	0	6(1.7)	0	2(1.0)	0
発熱	3(1.0)	0	7(1.7)	0	3(0.8)	0	0	0
嘔吐	4(1.3)	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
発疹	0	0	3(0.7)	0	1(0.3)	0	0	0
悪寒	0	0	2(0.5)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0
腹痛	1(0.3)	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
呼吸困難	0	0	2(0.5)	1(0.2)	1(0.3)	0	0	0
潮紅	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0
そう痒症	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0
過敏症	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
背部痛	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
Infusion reaction※	10(2.8)	1(0.3)
注入に伴う反応	2(0.6)	1(0.3)
そう痒症	2(0.6)	0
嘔吐	2(0.6)	0
潮紅	1(0.3)	0
過敏症	1(0.3)	0
悪心	1(0.3)	0
発熱	1(0.3)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 集計対象とされたp.11の「Infusion reaction」の事象の合計。

■Infusion reaction

Infusion reactionは、2つの個別対応MedDRA検索式一覧を用い、以下の基準に従って特定しました。

●IRR Diagnoses：以下のMedDRA PTに該当し、発現日が本剤の投与当日（投与中又は投与終了後）又は翌日であった全ての事象。

●IRR Symptoms：以下のMedDRA PTに該当し、発現日が本剤の投与当日又は翌日で、発現から2日以内に消失した事象。

●個別対応MedDRA検索式一覧

MedDRA検索式	MedDRA PT
IRR Diagnoses	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、呼吸停止
IRR Symptoms	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、喘鳴

MedDRA ver. 27.0
MedDRA 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[3]、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。

また、本剤投与後には、Infusion reactionと類似した症状を呈する全身性炎症反応として、サイトカイン放出症候群（CRS）があらわれることがあります。本剤に起因するCRSは認められていませんが、類薬において、Infusion reactionとの鑑別を要するCRSが報告されています。CRSの主な症状は、発熱、低血圧及び低酸素症等です。症状や臨床経過を踏まえてInfusion reactionとCRSを鑑別し、適切な処置を行ってください。

■主な臨床症状[3]

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[4]

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[注]	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。

- Infusion reaction
- 大腸炎/重度の下痢
- 筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症
- 心筋炎/心膜炎
- 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）
- 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）
- 1型糖尿病
- 重度の皮膚障害
- 神経障害（ギラン・バレー症候群等）
- 脳炎/髄膜炎
- 肝不全/肝機能障害/肝炎
- 間質性肺疾患
- 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
- 静脈血栓塞栓症
- 免疫性血小板減少症
- 発熱性好中球減少症
- 膵炎
- ぶどう膜炎
- 血球貪食性リンパ組織球症（HLH）
- 血管炎
- 重度の胃炎・食道炎

Infusion reactionの詳細は、p.10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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
大腸炎※	3(1.0)	1(0.3)	8(1.9)	2(0.5)	8(2.2)	2(0.6)	3(1.5)	2(1.0)
大腸炎	3(1.0)	1(0.3)	5(1.2)	1(0.2)	6(1.7)	2(0.6)	2(1.0)	1(0.5)
免疫性腸炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.3)	0	1(0.5)	1(0.5)
腸炎	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
自己免疫性大腸炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
下痢	20(6.7)	1(0.3)	21(5.1)	2(0.5)	43(12.0)	3(0.8)	21(10.2)	2(1.0)

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622/パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622/パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
大腸炎※	5(1.4)	2(0.6)
大腸炎	5(1.4)	2(0.6)
下痢	33(9.1)	5(1.4)

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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[3)]

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[3)]

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に増加	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[注)]	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に増加 ●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（プレドニゾロン換算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（プレドニゾロン換算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（プレドニゾロン換算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）

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
筋炎※	0	0	2(0.5)	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
筋炎	0	0	1(0.2)	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
皮膚筋炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0
重症筋無力症	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）では、筋炎※、横紋筋融解症又は重症筋無力症は認められませんでした。

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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。

■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。

■主な臨床症状・検査所見[3, 5-7)]

〈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[3, 5, 6)]

〈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[注)]	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。

■《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、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）

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心筋炎※	0	0	2(0.5)	1(0.2)	2(0.6)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
心筋炎	0	0	1(0.2)	0	2(0.6)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
自己免疫性心筋炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
心膜炎※	2(0.7)	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心膜炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫性心膜炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
心筋炎※	0	0
心膜炎※	2(0.6)	0
心膜炎	2(0.6)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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。

■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心筋炎又は心膜炎が22例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[3)]

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

■診断に必要な検査[3)]

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[注)]	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（https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/）に従って診療を行う。 ●ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎炎※	4(1.3)	0	8(1.9)	3(0.7)	5(1.4)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
急性腎障害	3(1.0)	0	5(1.2)	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.5)	1(0.5)
腎炎	1(0.3)	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.3)	0	0	0
腎機能障害	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
自己免疫性腎炎	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
中毒性腎症	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
腎炎※	11(3.0)	2(0.6)
急性腎障害	5(1.4)	1(0.3)
腎機能障害	3(0.8)	0
尿細管間質性腎炎	2(0.6)	1(0.3)
免疫性腎炎	1(0.3)	0
腎不全	1(0.3)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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。

■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。

■主な検査所見[3)]

臨床検査所見：尿中白血球、尿蛋白

■診断に必要な検査[3, 8)]

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[注)]	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ロ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		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。通常診察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。 ●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）

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能低下症	18(6.0)	1(0.3)	29(7.0)	0	31(8.7)	0	22(10.7)	1(0.5)
甲状腺機能亢進症	9(3.0)	0	16(3.9)	0	7(2.0)	1(0.3)	11(5.4)	0
甲状腺炎※	1(0.3)	0	3(0.7)	0	2(0.6)	0	0	0
甲状腺炎	1(0.3)	0	2(0.5)	0	2(0.6)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能低下症	26(7.2)	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	17(4.7)	0
甲状腺機能亢進症	17(4.7)	0
甲状腺炎※	2(0.6)	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)	0
免疫性甲状腺炎	1(0.3)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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[3, 9)]

〈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ーにおいてヨード摂取率の低下を認めることがあります。

■診断に必要な検査[3)]

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；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[注)]	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。

■《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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副腎機能不全	0	0	1(0.2)	0	4(1.1)	3(0.8)	3(1.5)	2(1.0)

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
副腎機能不全	4(1.1)	1(0.3)

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

■主な臨床症状・検査所見[3, 9)]

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[3, 9)]

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	程度注)	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）

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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第I相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
下垂体炎※	0	0	1(0.2)	0	5(1.4)	2(0.6)	0	0
下垂体炎	0	0	1(0.2)	0	2(0.6)	1(0.3)	0	0
免疫性下垂体炎	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）では、下垂体炎※は認められませんでした。

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■主な臨床症状・検査所見[3)]

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[3)]

内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）、頭部MRI 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
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	程度注）	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。

■《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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病※	0	0	2（0.5）	2（0.5）	0	0	0	0
糖尿病	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
1型糖尿病	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病※	1（0.3）	0
糖尿病	1（0.3）	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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1型糖尿病に関連する事象が10例に報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[3, 10]

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[3)]

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[注)]	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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発疹※	30(10.0)	5(1.7)	75(18.1)	7(1.7)	92(25.7)	7(2.0)	63(30.7)	3(1.5)
発疹	15(5.0)	3(1.0)	28(6.7)	3(0.7)	33(9.2)	1(0.3)	26(12.7)	1(0.5)
斑状丘疹状皮疹	6(2.0)	0	9(2.2)	3(0.7)	38(10.6)	2(0.6)	23(11.2)	0
皮膚炎	1(0.3)	0	8(1.9)	0	9(2.5)	1(0.3)	3(1.5)	0
紅斑性皮疹	1(0.3)	0	4(1.0)	0	2(0.6)	0	3(1.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	6(1.4)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0
湿疹	0	0	4(1.0)	0	4(1.1)	0	1(0.5)	0
そう痒性皮疹	2(0.7)	0	4(1.0)	0	2(0.6)	0	1(0.5)	0
斑状皮疹	1(0.3)	0	0	0	2(0.6)	0	4(2.0)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2)	0	5(1.4)	0	0	0
乾癬	0	0	2(0.5)	0	3(0.8)	1(0.3)	1(0.5)	0
蕁麻疹	2(0.7)	1(0.3)	4(1.0)	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
紅斑	0	0	3(0.7)	0	1(0.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	1(0.3)	0	0	0	1(0.3)	0	2(1.0)	0
膿疱性皮疹	1(0.3)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1(0.3)	1(0.3)	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
自己免疫性皮膚炎	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0
薬疹	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
多形紅斑	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
免疫性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.5)	1(0.5)
扁平苔癬	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.5)	0
皮膚剥脱	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	1(0.5)	0
結節性紅斑	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
口囲皮膚炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
膿疱性乾癬	0	0	0	0	0	0	1(0.5)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA 、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622/パート2コホートA及びC 、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC） ＋海外第III相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
発疹※	61（16.9）	5（1.4）
発疹	23（6.4）	1（0.3）
斑状丘疹状皮疹	11（3.0）	1（0.3）
湿疹	5（1.4）	0
多形紅斑	4（1.1）	2（0.6）
蕁麻疹	3（0.8）	0
皮膚炎	2（0.6）	0
紅斑	2（0.6）	0
乾癬	2（0.6）	1（0.3）
丘疹性皮疹	2（0.6）	0
ざ瘡様皮膚炎	1（0.3）	0
アレルギー性皮膚炎	1（0.3）	0
接触皮膚炎	1（0.3）	0
薬疹	1（0.3）	0
手皮膚炎	1（0.3）	0
扁平苔癬	1（0.3）	0
斑状皮疹	1（0.3）	0
皮膚反応	1（0.3）	0
皮膚毒性	1（0.3）	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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。

■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。

■主な臨床症状・検査所見[3, 11-14]

〈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[11-14)]

血液検査、尿検査、胸部X線検査、皮膚生検 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
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[注)]	処置
皮膚障害	・1週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・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	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	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(ベ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(ベ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(ベ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)

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢性ニューロパチー※	2(0.7)	0	6(1.4)	1(0.2)	7(2.0)	0	2(1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.3)	0	2(0.5)	0	2(0.6)	0	1(0.5)	0
末梢性ニューロパチー	1(0.3)	0	3(0.7)	1(0.2)	1(0.3)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	2(0.6)	0	1(0.5)	0
多発ニューロパチー	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
神経炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	0	0	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
末梢性ニューロパチー※	81(22.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	36(9.9)	0
末梢性ニューロパチー	20(5.5)	0
錯感覚	15(4.1)	0
多発ニューロパチー	5(1.4)	0
感覚鈍麻	3(0.8)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2(0.6)	0
神経痛	1(0.3)	0
末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)	0
中毒性ニューロパチー	1(0.3)	0
ギラン・バレー症候群	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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。

■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）において重篤なギラン・バレー症候群が3例報告されています。

■主な臨床症状[3, 4, 15, 16)]

〈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[3)]

頭部MRI、脊髄MRI、髄液検査 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
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[注)]	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。

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
脳炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
髄膜炎※	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
脳炎	1(0.3)	1(0.3)
髄膜炎※	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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重篤な脳炎が10例、重篤な髄膜炎が1例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[3, 5, 17)]

〈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[3, 5, 17)]

〈脳炎〉
頭部MRI検査、髄液検査 等
結核性髄膜脳炎との鑑別：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[注)]	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。

■《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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝炎※	11(3.7)	10(3.3)	12(2.9)	7(1.7)	9(2.5)	5(1.4)	4(2.0)	3(1.5)
免疫性肝炎	4(1.3)	4(1.3)	2(0.5)	2(0.5)	2(0.6)	1(0.3)	2(1.0)	1(0.5)
自己免疫性肝炎	4(1.3)	3(1.0)	2(0.5)	1(0.2)	3(0.8)	3(0.8)	0	0
肝炎	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)
肝毒性	1(0.3)	1(0.3)	1(0.2)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	1(0.5)
肝機能異常	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	1(0.2)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	2(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0	0	0
肝細胞融解	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
肝炎※	12(3.3)	3(0.8)
肝機能異常	4(1.1)	2(0.6)
高ビリルビン血症	4(1.1)	0
薬物性肝障害	1(0.3)	1(0.3)
肝炎	1(0.3)	0
肝毒性	1(0.3)	0
免疫性肝炎	1(0.3)	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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[4, 18)]

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[3)]

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	程度注)	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ロ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 ●メチルプレドニゾロン10mg/日以下まで減量できれば、投与再開を検討する。
Grade 3※1 ●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ロ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※2。 ●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

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）

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺臓炎※	5(1.7)	2(0.7)	25(6.0)	6(1.4)	17(4.7)	8(2.2)	4(2.0)	0
肺臓炎	5(1.7)	2(0.7)	23(5.5)	4(1.0)	16(4.5)	7(2.0)	4(2.0)	0
免疫性肺疾患	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肺線維症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

n(%)
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
肺臓炎※	19(5.2)	4(1.1)
肺臓炎	17(4.7)	2(0.6)
免疫性肺疾患	1(0.3)	1(0.3)
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.3)

n(%)
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

※ 免疫介在性有害事象の統合語。当該統合語に紐づく複数のMedDRA PTが含まれる。

■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[3)]

臨床症状：呼吸困難、咳嗽 等

■診断に必要な検査[3)]

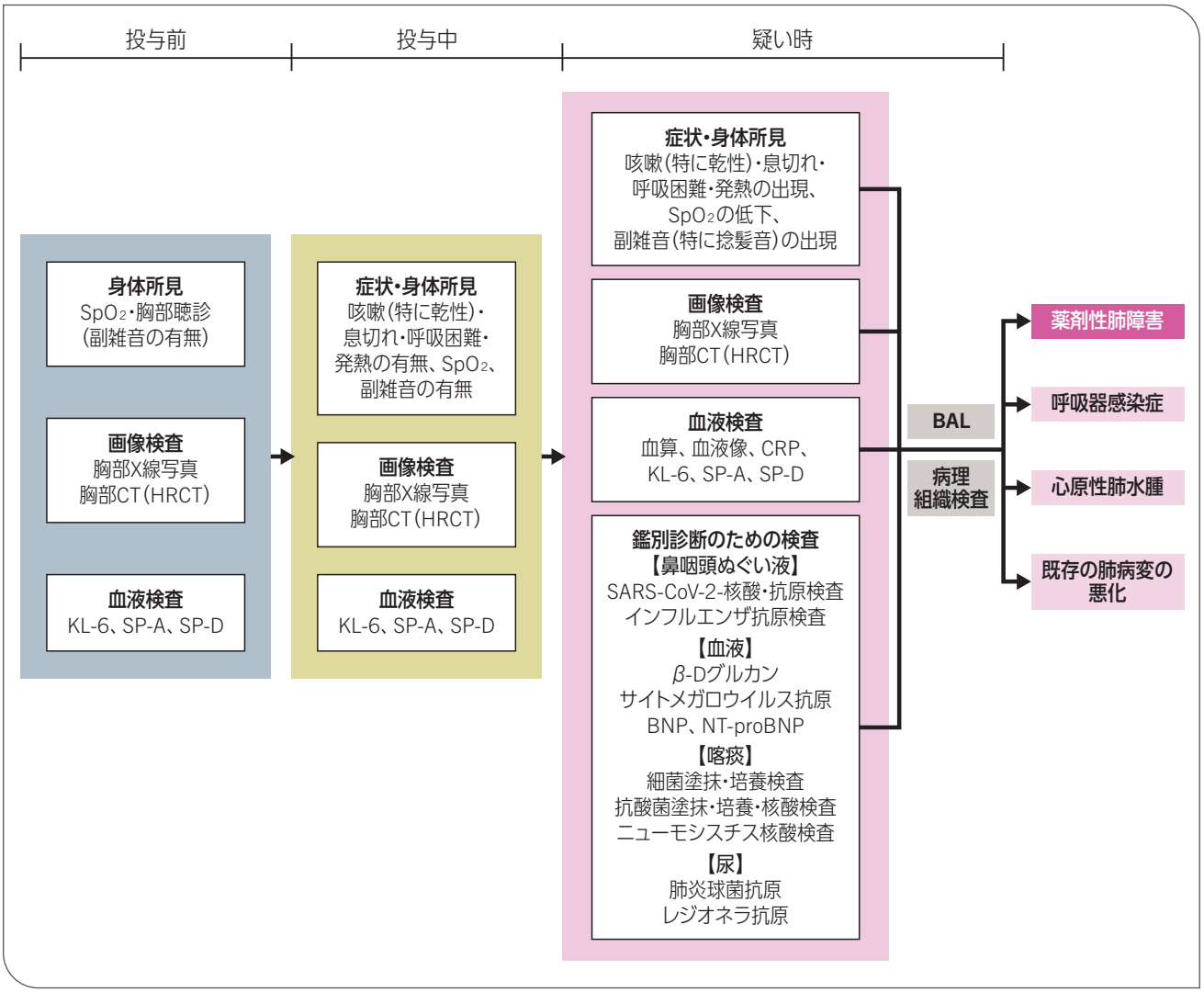
胸部単純X線検査、胸部CT
肺障害の病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈する気道感染等との鑑別：気管支肺胞洗浄、肺生検

■臨床試験：国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC）で確認された肺臓炎（重篤例）症例一覧

	年齢	性別	単剤療法・併用療法	CTCAE Grade（Worst Grade）	発現時期（日）	転帰時期（日）	本剤の処置	転帰
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートA	50代	男	単剤療法	3	7	ー*	休薬	未回復
	80代	男		3	773	ー*	中止	軽快
	70代	男		2	64	ー*	中止	軽快
	60代	男		3	205	275	非該当	回復
	70代	男		2	199	268	中止	回復
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートC	60代	男	併用療法	5	224	226	休薬	死亡
	60代	男		2	65	ー*	休薬	軽快
	80代	女		2	119	184	休薬	回復

＊試験終了時に事象は継続中

《参考》薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ



日本呼吸器学会（編）：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版2025, メディカルレビュー社（2025）

■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[注)]	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。

■《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。

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）

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1788/パート1）、国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）、海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）では、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤を投与した際に移植関連と考えられる有害事象は認められませんでした。

併用療法

国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）では、移植関連と考えられる有害事象が1例に認められました。

■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臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）に関連する重篤な有害事象が11例報告されています。

■《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[19, 20]

〈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[膣瘢痕形成・狭窄、陰核、陰唇の癒合]、男性[包茎、尿管・尿道口の瘢痕形成・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[20)]

血液検査、病理検査、内視鏡検査、CT検査、肺機能検査 等

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺塞栓症	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
塞栓症	0	0	2（0.5）	1（0.2）	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1（0.2）	0	0	0	0	0
頸静脈血栓症	0	0	1（0.2）	0	0	0	0	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
肺塞栓症	1（0.3）	1（0.3）
塞栓症	1（0.3）	1（0.3）
表在性静脈血栓症	1（0.3）	0
血栓性静脈炎	1（0.3）	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

■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。

■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。

■主な臨床症状・検査所見[21, 22)]

〈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[21)]

〈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

■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[注)]	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。

〈免疫性血小板減少症〉

本剤投与により、免疫性血小板減少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、免疫性血小板減少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。
免疫性血小板減少症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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法を行った国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1788/パート1）、国内第I相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）、海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）、及び本剤併用療法を行った国内第I相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）では、本剤治療による免疫性血小板減少症は認められませんでした。
進行固形癌患者等を対象とした海外第I相試験（R2810-ONC-1423）の本剤群において、免疫性血小板減少症（非重篤）が1例に認められました。

■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免疫性血小板減少症が2例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[23)]

臨床症状：皮下、粘膜の出血症状
臨床検査所見：血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン（Hb）値減少
尿、便検査所見：尿潜血、便潜血陽性、赤血球増加（尿沈渣）
骨髄検査所見：巨核球の正ないし過形成

■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
血小板数減少	<LLN–75,000/mm^3； <LLN–75.0×10e9/L	<75,000–50,000/mm^3； <75.0–50.0×10e9/L	<50,000–25,000/mm^3； <50.0–25.0×10e9/L	<25,000/mm^3； <25.0×10e9/L

LLN：（施設）基準範囲下限

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[注)]	処置
免疫性血小板減少症	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。

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発熱性好中球減少症	2（0.7）	2（0.7）	0	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788/パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788/パート1）

併用療法

PT	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
	国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）（N=362）	
	全Grade	Grade 3以上
発熱性好中球減少症	5（1.4）	5（1.4）

n（%）
MedDRA ver. 26.1
CTCAE ver. 4.03

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

国内外の製造販売後の使用経験（2026年3月30日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な発熱性好中球減少症が8例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[24)]

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

■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
発熱性好中球減少症	—	—	ANC＜1,000/mm^{3}で、かつ、1回でも38.3℃（101°F）を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上（100.4°F）の発熱	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	程度注）	処置
発熱性好中球減少症	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。

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法を行った国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1788パート1）、国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）、海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）、及び本剤併用療法を行った国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）では、本剤治療に関連した膵炎の有害事象は認められませんでした。
国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788パート2）において本剤単剤療法に関連した膵炎（Grade 3以上）が1例に認められました。なお、R2810-ONC-1788パート2は、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法を実施したパート1を終了した患者のうち、その後再発した患者の追加治療を実施したパートです。

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

国内外の製造販売後の使用経験（2025年5月6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1例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[3, 25)]

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

■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
膵炎	—	酵素の上昇;画像所見のみ	高度の疼痛;嘔吐;内科的治療を要する（例：除痛や栄養の支持）	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[注)]	処置
膵炎	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免疫関連膵障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン 免疫関連膵障害(アミラーゼ、リパーゼ上昇)の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限～1.5倍以下 Grade 2 ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限1.5倍～2.0倍以下	●投与を継続する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●膵機能が悪化した場合は、Grade 3～4の対処法で治療する。
Grade 3(無症候性) ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限2.0倍～5.0倍以下	●投与を継続する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●腹部CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。
Grade 4(無症候性) ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限5.0倍以上	●投与を休止する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●腹部CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。 ●消化器内科専門医と協議する。
Grade 3以上(症候性)	●投与を中止する。	●腹部CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。 ●消化器内科専門医と協議したうえで膵炎に対する治療を開始する。

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)

〈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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

単剤療法

PT	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌		再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	
	国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）（N=300）		国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 パート2コホートA）+海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）（N=415）		海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）（N=358）		国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 パート1）（N=205）	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
ぶどう膜炎	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	0	0	0	0
フォークト・小柳・原田病	0	0	0	0	0	0	0	0

n（%）
MedDRA ver. 26.1（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624）
MedDRA ver. 27.0（R2810-ONC-1788パート1、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 4.03（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1622パート2コホートA、R2810-ONC-1624、R2810-ONC-1540）
CTCAE ver. 5（R2810-ONC-1788パート1）

併用療法

国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）では、ぶどう膜炎（虹彩毛様体炎、フォークト・小柳・原田病を含む）は認められませんでした。

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

国内外の製造販売後の使用経験（2026年3月30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が5例、虹彩毛様体炎が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[3, 26)]

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

■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
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

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	程度注)	処置
ぶどう膜炎	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免疫関連眼障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン 免疫関連眼障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状；臨床所見または検査所見のみ	●投与を継続する。	●眼科専門医と協議する。 ●人工涙液
Grade 2 ●前部ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎）：内科的治療を要する または ●症状があり、身の回り以外の日常生活動作の制限；中等度の視力低下（0.5以上）	●投与を休止する。	●直ちに眼科専門医と協議する。 ●ステロイド点眼薬、調節機能改善点眼薬 ●ステロイド全身投与を考慮する。 ●Grade 1に改善したら投与を再開する。
Grade 3 ●後部ぶどう膜炎（脈絡膜炎）、びまん性ぶどう膜炎 または ●症状があり、身の回りの日常生活動作の制限；顕著な視力低下（0.5未満）	●投与を中止する。	●直ちに眼科専門医と協議する。 ●プレドニゾロン 1～2mg/kgまたはメチルプレドニゾロン 0.8～1.6mg/kgなどのステロイド全身投与。 ●ステロイド点眼薬。硝子体内ステロイド投与。 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 ●追加の免疫抑制治療※を考慮する。
Grade 4 ●罹患眼の失明（視力0.1以下）	●投与を中止する。	●緊急に眼科専門医と協議する。 ●プレドニゾロン 1～2mg/kgまたはメチルプレドニゾロン 0.8～1.6mg/kgなどのステロイド全身投与。 ●ステロイド点眼薬。硝子体内ステロイド投与。 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 ●追加の免疫抑制治療※を考慮する。

※ステロイドに追加する免疫抑制療法として、メトトレキサート、シクロスポリン、インフリキシマブまたは他の抗TNF-α抗体薬、免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）などが考慮される（保険適用外）。

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）

〈血球貪食性リンパ組織球症（HLH）〉

本剤投与により、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）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、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）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。
血球貪食性リンパ組織球症（HLH）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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法を行った国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1788パート1）、国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）、海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）、及び本剤併用療法を行った国内第I相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113パート2）では、血球貪食性リンパ組織球症は認められませんでした。

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

国内外の製造販売後の使用経験（2026年3月30日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症が8例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[27, 28)]

臨床症状：発熱、貧血、血小板減少症、高フェリチン血症、高可溶性IL-2受容体血症 等
なお、二次性HLHは、以下の8項目中5項目以上を満たすことで診断される[28)]［1. 38.5℃以上の発熱、2. 脾腫、3. 血球減少、4. 高トリグリセライド血症及び/または低フィブリノゲン血症、5. 骨髄、脾、リンパ節に血球貪食像、6. NK活性の低下、7. 高フェリチン血症（≧500ng/mL）、8. 高可溶性IL-2受容体血症（≧2,400U/mL）］
検査所見[28)]：骨髄生検、肝臓生検（血球貪食像）

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度[注)]	処置
血球貪食性リンパ組織球症	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。

〈血管炎〉

本剤投与により、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、血管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。
血管炎が疑われた場合には、必要に応じて膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医（循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等）と連携し、適切な処置を行ってください。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法又は併用療法を行った臨床試験※において、重篤な血管炎が3例に認められました。
※ 臨床試験とは、リジェネロンがスポンサーとなる他治験薬の臨床試験、並びに他社が実施した本剤を併用する臨床試験です。

■国内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（2026年3月30日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な血管炎が2例報告されています。なお、国内での報告はありません。

■主な臨床症状・検査所見[29-32)]

〈共通〉
臨床症状：発熱、全身倦怠感、体重減少、関節痛等の全身症状に加え、障害された血管に応じた臓器症状（皮膚、呼吸器、腎、神経、消化器等）があらわれる。
臨床検査所見：CRP上昇、赤沈亢進、白血球数増加、血小板数増加、貧血、尿異常、血清クレアチニン上昇、免疫グロブリン上昇（IgG、IgA）等

〈大型血管炎〉
- 高安動脈炎（TAK）
  臨床症状：上肢虚血症状（疼痛、疲労、血圧左右差、脈拍減弱）、視覚症状（霧視、視力低下）、頸部痛、間欠性跛行 等
- 巨細胞性動脈炎（GCA）
  臨床症状：頭痛、顎跛行、頸部痛、四肢跛行 等

〈中型血管炎〉
- 結節性多発動脈炎（PAN）
  臨床症状：皮膚症状（紫斑、潰瘍）、関節痛、筋痛、高血圧、多発単神経炎 等

〈小型血管炎〉

- 顕微鏡的多発血管炎（MPA）
  臨床症状：急速進行性糸球体腎炎、肺出血、間質性肺炎、紫斑、多発性単神経炎 等
- 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）
  臨床症状：上気道症状（膿性鼻漏、鼻出血、中耳炎、咽喉痛）、肺症状（血痰、咳嗽）、腎障害 等
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）
  臨床症状：気管支喘息、多発性単神経炎、紫斑 等
- IgA血管炎
  臨床症状：触診可能な紫斑（主に下肢）、紅斑、腹痛、関節痛 等

その他、小型血管炎には、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、抗糸球体基底膜抗体（GBM）病 等が含まれます。

■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
血管炎	症状がなく、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；内科的治療を要する（例：副腎皮質ステロイド）	生命を脅かす；末梢または内臓の虚血；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[注)]	処置
血管炎	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。

〈重度の胃炎・食道炎〉

本剤投与により、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、胃炎・食道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。
胃炎・食道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、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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法又は併用療法を行った臨床試験（2026年5月22日時点）において、重篤な胃炎の報告はありません。
また、本剤単剤療法又は併用療法を行った臨床試験（2026年5月22日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な食道炎は認められていません。

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

国内外の製造販売後の使用経験（2026年5月22日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な胃炎は国内で3例、海外で2例報告されています。なお、本剤との関連性が否定できない重篤な食道炎は報告されていません。

■主な臨床症状・検査所見[33, 34)]

臨床症状：悪心、嘔吐、胸やけ、心窩部痛、嚥下痛、嚥下困難、食欲不振、早期満腹感、体重減少 等
　　重度になると黒色便、吐血、急性貧血が起こることもある
画像検査所見：びまん性の粘膜の発赤、びらん、浮腫性変化、潰瘍、白色炎症性分泌物を伴う紅斑、広範囲にわたる自然出血
病理組織所見：粘膜固有層への炎症細胞浸潤

■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
胃炎	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；消化管機能の変化；内科的治療を要する	摂食または胃機能の高度の変化；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する
食道炎	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；摂食/嚥下の変化；経口栄養補給を要する	摂食/嚥下の高度の変化；経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する

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[注)]	処置
胃炎・食道炎	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。

3.2 注意を要する副作用

〈硬化性胆管炎〉

本剤投与により、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に、定期的な肝機能検査を行ってください。
硬化性胆管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。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法を行った国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676、R2810-ONC-1788/パート1）、国内第I相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートA）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624）、海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）、及び本剤併用療法を行った国内第I相試験（R2810-ONC-1622/パート2コホートC）、海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113/パート2）では、硬化性胆管炎は認められませんでした。

■国内外の製造販売後における発現状況

国内外の製造販売後の使用経験（2026年3月30日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な硬化性胆管炎が1例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見[18, 35)]

臨床症状：腹痛、黄疸、発熱、皮膚そう痒感、腹水、肝性脳症 等
臨床検査所見：ALT増加、AST増加、ALP増加、γ-GTP増加 等
画像検査所見
- 腹部超音波検査所見：胆管拡張 等
- 腹部CT検査所見：胆管拡張 等
- 胆道造影［磁気共鳴胆管膵管造影（MRCP）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）］：胆管の狭窄と拡張 等

■診断に必要な検査[18, 35, 36)]

肝機能検査（AST、ALT、ALP、γ-GTP等の測定）
画像検査（腹部超音波、MRCP、ERCP、CT）
原発性胆汁性胆管炎、IgG4関連硬化性胆管炎との鑑別：免疫血清学的検査

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度[注)]	処置
硬化性胆管炎	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。

3.3 副作用集計に用いた本剤の臨床試験の概要

■がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

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[37,38]	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	•本剤350mg、Q3W •治験責任医師が選択した化学療法	最長96週間

ADA：抗セミプリマブ抗体
データカットオフ：2021年1月4日

■切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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	国内	R2810-ONC-1622試験　パート2[39]	Ⅰ	〈コホートA〉化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	60例	57例	非盲検、多施設共同	•本剤350mg、Q3W	最長108週間
				〈コホートC〉化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	50例	48例	非盲検、多施設共同	•本剤350mgとプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法、Q3W	最長108週間
	海外	R2810-ONC-1624試験[40,41]	Ⅲ	化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	697例（本剤群：355例）	221例	無作為化、非盲検、多施設共同	•本剤350mg、Q3W •プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法	最長108週間
	海外	R2810-ONC-16113試験　パート2[42,43]	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	465例（本剤群：312例）	273例	無作為化、二重盲検、多施設共同	•本剤350mgとプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法、Q3W •プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法	最長108週間

データカットオフ
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートA：2023年9月5日
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートC：2023年10月18日
R2810-ONC-1624試験：2020年3月1日
R2810-ONC-16113試験 パート2：2021年6月14日

■根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌

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	海外	R2810-ONC-1540[44-47]	Ⅱ	〈グループ1〉転移性有棘細胞癌患者	59例	157例	非無作為化、非盲検、多施設共同	•本剤3mg/kg、Q2W	最長96週間
				〈グループ2〉手術又は放射線療法が適応とならない局所進行有棘細胞癌患者	78例			•本剤3mg/kg、Q2W	最長96週間
				〈グループ3〉転移性有棘細胞癌患者	56例			•本剤350mg、Q3W	最長54週間
				〈グループ6〉転移性又は局所進行有棘細胞癌患者	165例	133例		•本剤350mg、Q3W	最長108週間

最終解析：R2810-ONC-1540

■再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

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-1788パート1[48,49]	Ⅲ	手術及び放射線療法後の再発高リスクの有棘細胞癌患者	409例（本剤群：205例）	287例	無作為化、二重盲検、多施設共同	•本剤350mg、Q3W •本剤350mg、Q3W（最長12週間）、その後本剤700mg、Q6W（最長36週間）	最長48週間

データカットオフ：2024年10月4日

4. 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. 2025
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2024, 南江堂(2024)
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 2024, 南江堂(2024)
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・脱髄性多発根神経炎), 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5版), (2022)
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 血小板減少症, 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 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)
25) 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)
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) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会(監)：小児HLH診療ガイドライン2020, (2020)
28) Rajapakse P, et al.：*World J Oncol*. 2022；13(2)：49-52.
29) 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)
30) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班：2026年改訂版 大型血管炎診療ガイドライン(2026)
31) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業：ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023, 診断と治療社(2023)
32) 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 ― IgA血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き2023― 日皮会誌. 2023；133(9)：2079-2134.
33) Casadio C, et al.：*ESMO Gastrointest Oncol*. 2024；5：100083.
34) Panneerselvam K, et al.：*J Natl Compr Canc Netw*. 2021；19(8)：896-904.
[本論文の著者にRegeneronからコンサルタント料を受けた者が含まれる。]
35) 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 原発性硬化性胆管炎(PSC), 2019年3月1日更新
36) 窪田賢輔、正宗淳：胆道. 2021；35(1)：54-61.
37) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)[承認時評価資料]
38) Tewari KS, et al.：*N Engl J Med*. 2022；386(6)：544-555.
[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。]
39) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC)[承認時評価資料]
40) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)[承認時評価資料]
41) Sezer A, et al.：*Lancet*. 2021；397(10274)：592-604.
[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]
42) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-16113パート2)[承認時評価資料]
43) Gogishvili M, et al.：*Nat Med*. 2022；28(11)：2374-2380.
[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]

44) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540）［承認時評価資料］
45) Rischin D, et al.：*J Immunother Cancer*. 2020；8(1)：e000775.
［本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援や謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。］
46) Migden MR, et al.：*Lancet Oncol*. 2020；21(2)：294-305.
［本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援や謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。］
47) Hughes BGM, et al.：*J Am Acad Dermatol*. 2025；92(1)：68-77.
［本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援や謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。］
48) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788パート1）［承認時評価資料］
49) Rischin D, et al.：*N Engl J Med*. 2025；393(8)：774-785.
［本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援や謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。］

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（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30400AMX00458
薬価基準収載年月	2023年3月
販売開始年月	2023年3月
貯法	2～8℃で保存
有効期間	48箇月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル(7mL)中の分量
有効成分	セミプリマブ(遺伝子組換え)[注]	350mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.2mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	7.6mg
	精製白糖	350mg
	L-プロリン	105mg
	ポリソルベート80	14mg

注) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(バイアル)
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)
性状	無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

＊ 4. 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**
○**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**
○**根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌**
○**再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異、*ALK*融合遺伝子又は*ROS1*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4参照]

5.5 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.2、17.1.3参照]

5.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率により異なる傾向が示唆されている。PD-L1発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.4参照]

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

＊ **5.7** 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

＊ **5.8** 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

＊ 6. 用法及び用量

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉

通常、成人には、セミプリマブ(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する。

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で16回まで、30分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で4回、30分間かけて点滴静注し、その後、1回700mgを6週間間隔で6回まで、30分間かけて点滴静注する。

＊ 7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.2、17.1.4参照]

〈効能共通〉

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度[注]	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。
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。
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。
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。
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。
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。
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。
皮膚障害	・1週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・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	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	本剤を中止する。
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。
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。
上記以外の副作用	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。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.4 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

8.9 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗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る。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊ **11.1.1 間質性肺疾患**（0.2%、0.3%）
[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊ **11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎**
肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加（4.8%、13.5%）、ALT増加（5.1%、11.9%）、γ-GTP増加（1.0%、0.8%）、血中Al-P増加（2.1%、3.9%）、血中ビリルビン増加（0.5%、1.4%）を伴う肝機能障害、肝炎（2.7%、3.3%）があらわれることがある。[8.3参照]

＊ **11.1.3 甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（8.1%、7.2%）、甲状腺機能亢進症（3.3%、4.7%）、甲状腺炎（0.5%、0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

＊ **11.1.4 下垂体機能障害**
下垂体炎（0.5%、頻度不明）、下垂体機能低下症（0.1%、頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

＊ **11.1.5 副腎機能障害**
副腎機能不全（0.8%、1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

＊ **11.1.6 1型糖尿病**
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

＊ **11.1.7 腎障害**
急性腎障害（0.8%、1.4%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明、0.6%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊ **11.1.8 筋炎**（0.4%、頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明、頻度不明）
[8.7参照]

11.1.9 重症筋無力症（0.1%、頻度不明）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]

＊ **11.1.10 心筋炎**（0.4%、頻度不明）、**心膜炎**（0.2%、0.6%）
[8.9参照]

＊＊ **11.1.11 Infusion reaction**（4.2%、1.9%）
Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、サイトカイン放出症候群（CRS）があらわれることがある。

＊ **11.1.12 大腸炎**（1.7%、1.4%）、**重度の下痢**（0.6%、1.4%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

＊ **11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明、頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明、頻度不明）、**多形紅斑**（0.2%、1.1%）

＊ **11.1.14 類天疱瘡**（0.4%、頻度不明）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

＊ **11.1.15 神経障害**
末梢性ニューロパチー（1.3%、22.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

＊ **11.1.16 脳炎**（0.2%、0.3%）、**髄膜炎**（0.1%、頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.1%、頻度不明）、肺塞栓症（0.1%、0.3%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 免疫性血小板減少症（頻度不明、頻度不明）

＊ **11.1.19 血球貪食性リンパ組織球症**（頻度不明、頻度不明）

＊ **11.1.20 発熱性好中球減少症**（0.2%、1.4%）

＊ **11.1.21 膵炎**（0.1%、頻度不明）

＊ **11.1.22 ぶどう膜炎**（0.1%、頻度不明）

11.1.23 血管炎（頻度不明、頻度不明）
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る。

＊＊ **11.1.24 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（頻度不明、頻度不明）、食道炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

（単独投与）

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
＊ 感染症および寄生虫症			肺炎、上気道感染、尿路感染	
＊ 血液およびリンパ系障害		貧血	血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害			高血圧	
＊ 代謝および栄養障害		食欲減退		
＊ 呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、肺臓炎	咳嗽	
＊＊ 胃腸障害		腹痛、悪心、嘔吐、口内炎、便秘		
＊ 皮膚および皮下組織障害	発疹（20.5%）、そう痒症		光線角化症	
＊ 筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛	関節炎、リウマチ性多発筋痛	筋力低下
腎および尿路障害		腎炎		
＊ 眼障害				角膜炎
＊ 一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（16.6%）	発熱、浮腫		
臨床検査		血中クレアチニン増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加、トランスアミナーゼ上昇	血中甲状腺刺激ホルモン減少

注）単独投与の副作用発現頻度は、「17. 臨床成績」の項に記載した1676試験、1622試験パート2コホートA、1624試験、1540試験グループ1,2,3,6及び1788試験パート1・パート2の集計結果に基づき記載した。

（併用投与）

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害	貧血（43.4%）、血小板減少症、好中球減少症			
代謝および栄養障害	食欲減退（18.8%）、高血糖（15.5%）	低アルブミン血症		
精神障害	不眠症			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	肺臓炎		
胃腸障害	悪心（25.7%）、便秘（18.5%）、嘔吐			

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚および皮下組織障害	発疹(19.1%)、脱毛症(34.8%)	そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛(29.6%)	関節炎		
腎および尿路障害		腎炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(22.9%)			
臨床検査	体重減少	血中クレアチニン増加、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		

注）併用投与の副作用発現頻度は、「17. 臨床成績」の項に記載した1622試験パート2コホートC及び16113試験パート2の集計結果に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

＊ **14.2.1** 必要量（1回350mg投与の場合は1バイアル分7mL、1回700mg投与の場合は2バイアル分14mL）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～20mg/mLとする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく撹拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2～8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては0.2～5μmのインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル（7mL）

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。
●その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

＊＊2026年9月改訂（第13版）
＊2026年8月改訂（第12版）

製造販売元
リジェネロン・ジャパン株式会社
〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】
リジェネロン・ジャパン株式会社 メディカルインフォメーション
〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号
フリーダイヤル 0120-123-887 受付時間 9:00-17:00（土日祝日・弊社休業日を除く）

専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることにより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いただけます。

14987199324779

(01)04987995000016

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



製造販売元

リジェネロン・ジャパン株式会社

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

リジェネロン・ジャパン株式会社 メディカルインフォメーション

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

フリーダイヤル 0120-123-887 受付時間 9:00-17:00(土日祝日・弊社休業日を除く)

LBT-01-E26002-4.0