

適正使用ガイド

新発売



抗悪性腫瘍剤、ヒト化抗ヒトPD-1 モノクローナル抗体

薬価基準収載

ジニイズ® 点滴静注 500mg

ZYNYZ. for Intravenous Infusion

レチファンリマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
最適使用推進ガイドライン対象品目

注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、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



インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社

1. 適正使用に関するお願い	1
2. 治療の流れ	2
3. 投与対象	3
4. 投与方法	4
5. 注意すべき副作用と対処法	7
5-1. 重要な特定されたリスク	10
(1) Infusion reaction	10
(2) 間質性肺疾患 (ILD)	13
(3) 大腸炎・小腸炎・重度の下痢	16
(4) 肝機能障害・肝炎	20
(5) 心筋炎	24
(6) 重度の皮膚障害	27
(7) 筋炎	32
(8) 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)	35
(9) 1型糖尿病	40
(10) 脾炎	43
(11) 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)	46
(12) 神経障害	48
(13) 重篤な血液障害	51
(14) ぶどう膜炎	55
5-2. 重要な潜在的リスク	57
(1) 重度の胃炎	57
(2) 硬化性胆管炎	58
(3) 心膜炎	59
(4) 重症筋無力症、横紋筋融解症	60
(5) 脳炎、髄膜炎、脊髄炎	61
(6) 静脈血栓塞栓症	62
(7) 結核	63
(8) 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	64
(9) 血管炎	65
6. 副作用一覧	66
7. 参考	72
(1) 国際共同第Ⅲ相試験の概要及び臨床成績	72
(2) 臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目	76
8. Q&A	78
9. 参考文献	79
10. DI	80

1 適正使用に関するお願い

ジニイズ®点滴静注500mg[一般名：レチファンリマブ(遺伝子組換え)、以下、本剤]は、ヒンジ結合により安定化させたヒト化免疫グロブリンG4κ(IgG4κ)からなるモノクローナル抗体で、ヒトプログラム細胞死タンパク質1(PD-1)を認識します。本剤は、PD-1とそのリガンドであるプログラム細胞死リガンド1及び2(PD-L1/L2)との結合を阻害することで、腫瘍特異的な細胞障害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられています¹⁾。

本剤は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(INCMGA 0012-303試験)のデータに基づき、2025年12月に「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

本剤の臨床試験では、Infusion reaction、免疫介在性副作用(ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎、心筋炎、重度の皮膚障害、筋炎、内分泌障害、1型糖尿病、肺炎、腎機能障害、神経障害、重篤な血液障害、ぶどう膜炎等)等の副作用が認められています。

本冊子は本剤を適正に使用していただくため、注意が必要な副作用とその対策等を解説しています。

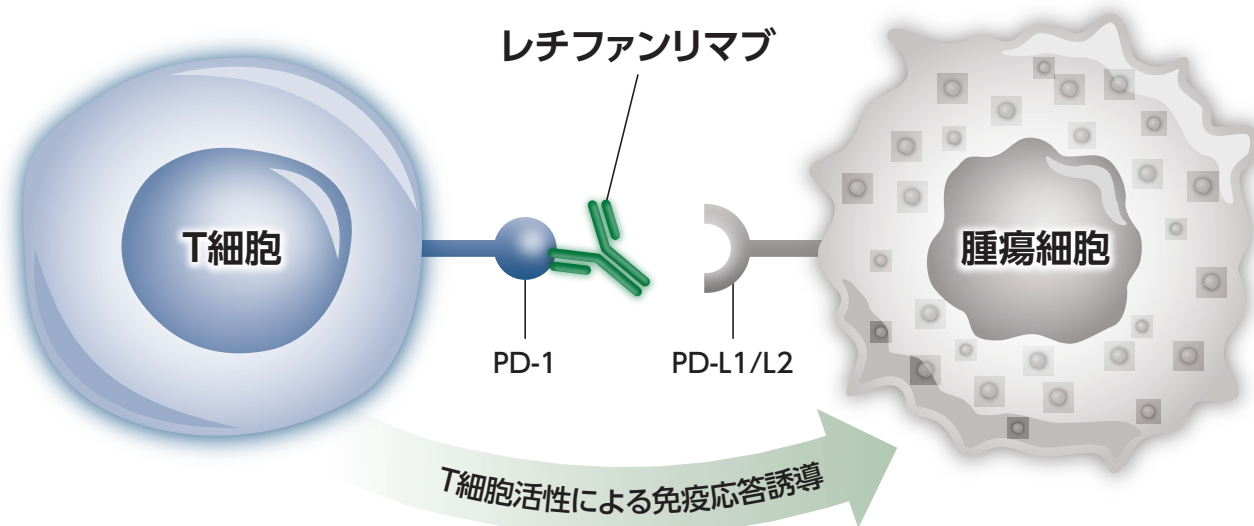
本剤の使用に際しましては、最新の電子添文、最適使用推進ガイドライン及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの医療用医薬品情報検索ページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)ならびに弊社ホームページの医療関係者様向けサイト(<https://www.incytebiosciences.jp/>)でご確認いただけます。

電子添文はこちらの二次元コード又はGS-1コードからもご確認いただけます。



〈ジニイズ®の作用機序〉



2 治療の流れ

投与前

適正な患者選択

チェックリストを用いて投与対象となる患者を適切に選択してください。

- 投与対象 p.3～

患者説明・同意取得

患者又はその家族に対して、本剤の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。

投与中・投与後

本剤投与

本剤及び各併用薬の電子添文を熟読の上、本剤の投与を開始してください。

- 用法及び用量 p.4～
- 投与スケジュール p.4～
- 薬剤調整方法と取り扱いに関する注意 p.6～

副作用モニタリング

患者の状態を十分に観察し、副作用発現時には本剤の投与を休薬・中止するなど、適切な処置を行ってください。

- Infusion reaction p.10～
- ILD p.13～
- 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 p.16～
- 肝機能障害・肝炎 p.20～
- 心筋炎 p.24～
- 重度の皮膚障害 p.27～
- 筋炎 p.32～
- 内分泌障害 p.35～
- 1型糖尿病 p.40～
- 膀胱炎 p.43～
- 腎機能障害 p.46～
- 神経障害 p.48～
- 重篤な血液障害 p.51～
- ぶどう膜炎 p.55～

3 投与対象

治療開始にあたっては、本剤の適正使用及び安全使用のため、以下のチェックリストを用いて投与対象となる患者を適切に選択してください。

 … 本剤を投与しないでください。

 … 投与の可否を判断の上、慎重に投与してください。

効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌である	☐ はい	☐ いいえ	本剤の効能又は効果は「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」です。他の治療法を検討してください。
------------------------	-----------------------------	------------------------------	---

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい	禁忌に該当するため、本剤を投与しないでください。
--------------------	------------------------------	-----------------------------	--------------------------

併用療法

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用療法を行う	☐ はい	☐ いいえ	パクリタキセル及びカルボプラチン以外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ません。
---------------------------	-----------------------------	------------------------------	--

特定の背景を有する患者

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	☐ いいえ	☐ はい	自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	☐ 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）がある	☐ いいえ	☐ はい	本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
結核の感染又は既往を有する患者	☐ いいえ	☐ はい	結核を発症するおそれがあります。
生殖能を有する者（妊娠する可能性のある女性）	☐ いいえ	☐ はい	本剤の投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
妊婦（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）	☐ いいえ	☐ はい	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。 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。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。 本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータは報告されていませんが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出され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。

1. 適正使用に関するお願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

用法及び用量

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回500mgを4週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈用法及び用量に関連する注意（抜粋）〉

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28日間を1サイクルとして、カルボプラチンは1日目に1回AUC 5mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは1、8及び15日目に、1回80mg/m²を1時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

AUC：血中濃度-時間曲線下面積

投与スケジュール

	1サイクル28日間			
	1日目	8日目	15日目	22日目
ジニイズ® 4週間ごとに点滴静注 〔1回500mg （30分間かけて）〕				
カルボプラチン 4週間ごとに点滴静注 〔投与1日目:1回AUC 5mg・min/mL （30分以上かけて）〕				
パクリタキセル 4週間ごとに点滴静注 〔投与1、8、15日目:1回80mg/m ² （1時間かけて）〕				

※投与にあたっては各製剤の最新の電子添文を参照してください。

副作用発現時の用量調節基準

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に本剤の休薬・中止等を考慮してください。

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4又は再発性のGrade 2の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の1～3倍であり、かつ基準値上限の5～10倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の3～5倍であり、かつベースラインの1.5倍以上に増加した状態が1週間以上持続する場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の10倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。
内分泌障害	・Grade 2の副腎機能不全 ・Grade 2の下垂体炎 ・Grade 3又は4の場合	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。
腎炎	血中クレアチニンがGrade 2に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血中クレアチニンがGrade 3又は4に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	・Grade 3の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 ・薬剤性過敏症候群が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・Grade 4の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 ・薬剤性過敏症候群と診断された場合	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を50%減速して再開できる。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	・Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

*: GradelはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v5.0に準じる。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

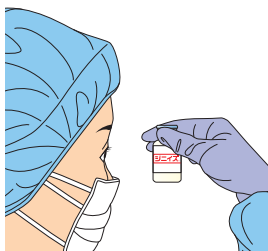
7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

薬剤調製方法と取り扱いに関する注意

1 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視で確認してください。

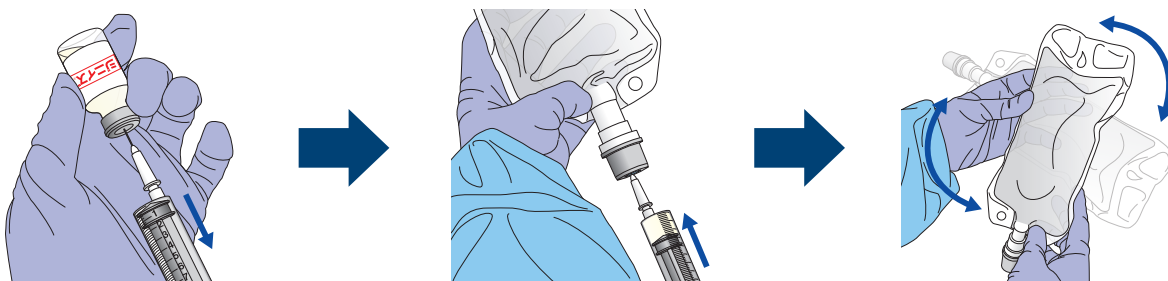


本剤は、無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体です。

万が一、溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は使用しないでください。

重要：バイアルを振とうしないでください

2 バイアルから本剤20mL (500mg) を取り出し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が1.4～10mg/mLとなる希釈液を調製してください。その後、希釈液を軽く反転させて混合してください。



重要：輸液バッグを振らないでください

■ 輸液バッグの容量と希釈液の最終濃度の目安

1バイアル20mL (500mg)	輸液バッグの容量		
	50mL	100mL	250mL
希釈液の容量	70mL	120mL	270mL
希釈液最終濃度	7.1mg/mL	4.2mg/mL	1.9mg/mL

〈希釈液の取り扱いに関する注意〉

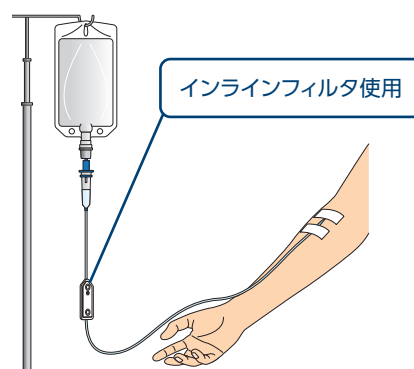
- 調製した希釈液は直ちに使用してください。
- やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2～8℃で24時間以内としてください。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻してください。
- 一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4時間以内に使用してください。

重要：希釈液を凍結させないでください

〈本剤投与に関する注意〉

- 本剤投与の際には、0.2～5ミクロンのインラインフィルタを使用してください。

重要：他剤との混注はしないでください



本剤はT細胞活性化作用を有することから、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おそれがあります。本剤の投与期間中及び投与終了後は、患者の観察を十分に行い、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ってください。また、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、次頁に示す「副作用発現時の用量調節基準」を目安に本剤の休薬・中止等を検討するとともに、各事象に関する解説頁の内容を参考に副腎皮質ホルモン剤の投与等を検討してください。

注意すべき主な副作用

本項では、以下の事象について取り上げています。

5-1. 重要な特定されたリスク

- (1) Infusion reaction
- (2) ILD
- (3) 大腸炎・小腸炎・重度の下痢
- (4) 肝機能障害・肝炎
- (5) 心筋炎
- (6) 重度の皮膚障害
- (7) 筋炎
- (8) 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)
- (9) 1型糖尿病
- (10) 脾炎
- (11) 腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)
- (12) 神経障害
- (13) 重篤な血液障害
- (14) ぶどう膜炎

5-2. 重要な潜在的リスク

- (1) 重度の胃炎
- (2) 硬化性胆管炎
- (3) 心膜炎
- (4) 重症筋無力症、横紋筋融解症
- (5) 脳炎、髄膜炎、脊髄炎
- (6) 静脈血栓塞栓症
- (7) 結核
- (8) 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
- (9) 血管炎

5 注意すべき副作用と対処法

ジニイズ®の特に注意を要する副作用とその症状

ぶどう膜炎 …… p.55～

霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血 等

心筋炎 …… p.24～

動悸、息切れ、胸部圧迫感、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整脈)、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

ILD …… p.13～

呼吸困難、咳嗽、発熱、発疹 等

肝機能障害・肝炎 …… p.20～

倦怠感、発熱、黄疸、食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛、皮疹、そう痒感 等

1型糖尿病 …… p.40～

口渇、多飲、多尿、悪心、嘔吐、全身倦怠感、意識障害 等

膵炎 …… p.43～

上腹部の激痛、悪心、嘔吐 等

大腸炎・小腸炎・重度の下痢 …… p.16～

排便回数の増加(下痢)、腹痛、粘液便、血便 等

末梢神経障害 …… p.48～

手足のしびれ感・痛み、錯感覚、手袋・靴下型の感覚障害、四肢の腱反射の低下・消失、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧 等

下垂体機能障害 …… p.36～

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 等

甲状腺機能障害 …… p.35～

【甲状腺機能低下】倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等

【甲状腺機能亢進・甲状腺炎】動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感 等

副腎機能障害 …… p.36～

全身倦怠感、易疲労感、脱力感、筋力低下、体重減少、食欲不振、消化器症状、精神症状、意識障害、低血圧 等

腎機能障害(尿細管間質性腎炎等) …… p.46～

乏尿・無尿、浮腫、倦怠感 等

重度の皮膚障害 …… p.27～

【皮膚反応】皮疹、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

【重度の皮膚障害】38℃以上の発熱、目の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、排尿時排便時痛、呼吸苦、皮疹 等

● 全身

Infusion reaction …… p.10～

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

筋炎 …… p.32～

筋力低下(近位筋優位)、筋痛 等

重篤な血液障害 …… p.51～

【好中球減少症】発熱、悪寒、咽頭痛 等

【血小板減少症】皮下の点状出血、紫斑、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿 等

【貧血】顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症 等

【温式自己免疫性溶血性貧血】全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害、ヘモグロビン尿、乏尿 等

臨床試験について

本項は、本剤の承認時に評価された下記の臨床試験結果に基づき記載しております。臨床試験の詳細についてはp.72の「国際共同第Ⅲ相試験の概要及び臨床成績」も参照してください。

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMGA 0012-303 [PODIUM-303/InterAACT2試験]) ²⁾	
試験デザイン	国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化第Ⅲ相試験
試験期間	2020年11月12日～実施中(データカットオフ日：2024年4月15日)
対象	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者308例(日本人16例を含む) ・最大の解析対象集団(FAS)：308例(ランダム化された全ての被験者) ・安全性解析対象集団：306例(本剤の投与を少なくとも1回以上受けた被験者)
投与方法	患者はカルボプラチン[投与1日目に血中濃度-時間曲線下面積(AUC) 5mg・min/mL、750mgを超えない]とパクリタキセル(投与1、8及び15日目に80mg/m ²)による最大6回の導入サイクルに併用して、本剤500mg又はプラセボを30分かけて1日目に静脈内投与した。本剤又はプラセボは、中止理由(疾患進行、忍容できない毒性の発現等)がない限り、最大13サイクル投与した。

※本項では、国際共同第Ⅲ相試験の治験薬投与期における安全性解析結果を示しています。有害事象の集計期間は、治験薬の初回投与から本剤/プラセボの最終投与90日後又は化学療法の最終投与30日後までとし、期間内に初めて発現した有害事象又は投与前から存在していた事象が悪化した有害事象を集計しました(クロスオーバー期の投与を含む新たな抗がん療法の開始後に発現した事象は含まれていません)。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

5-1. 重要な特定されたリスク

(1) Infusion reaction

- Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察してください。
- 患者の状態に応じてInfusion reactionを軽減するための前投与を考慮してください。
- アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。また、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

前投与について

本剤投与によるInfusion reactionを軽減するため、タンパク製剤の注入に対して臨床的に重大な反応を示した既往のある患者には、以下の臨床試験で推奨された前投与薬を参考に、解熱剤及び/又は抗ヒスタミン剤の前投与を検討してください。

国際共同第Ⅲ相試験で推奨された前投与薬(国内承認薬のみ掲載)

薬効分類	使用薬剤の例
解熱剤	アセトアミノフェン又は同等の薬剤
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン又は同等の薬剤

〈補足〉併用薬(パクリタキセル)によるInfusion reactionの管理として、全例に各製品のラベル表示及び/又は標準的な手順に従って副腎皮質ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤(経口又は静脈内投与)の前投与を行い、追加の前投与は標準的な手順に従って行うことが規定されていました。本剤投与にあたっては、併用する各製品の最新の電子添文も確認してください。

臨床症状³⁾

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

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、Infusion reactionに関連する副作用^{※1}は、10例(6.5%)に発現しました。発現状況は以下のとおりです。

■ Infusion reactionに関連する副作用^{※1}の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
Infusion reaction等	10(6.5)	0(0.0)
悪心	5(3.2)	0(0.0)
嘔吐	2(1.3)	0(0.0)
薬物過敏症	1(0.6)	0(0.0)
発熱	1(0.6)	0(0.0)
紅斑	1(0.6)	0(0.0)
過敏症	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

※1 基本語のアナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、過敏症、注入に伴う反応、血清病、血清病様反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様ショック、ショック、1型過敏症、輸注関連過敏反応、発汗、呼吸困難、紅斑、潮紅、全身紅斑、低血圧、喉頭浮腫、喉頭痙攣、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、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、全身性そう痒症、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、そう痒症性皮疹、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、ショック症状、上気道性喘鳴、顔面腫脹、舌腫脹、頻脈、頻呼吸、舌浮腫、気管浮腫、気管閉塞、上気道閉塞、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、喘鳴、アレルギー性皮膚炎、過敏性血管炎、斑状皮疹、腹痛、背部痛、胸痛、咳嗽、多汗症、悪心、皮膚反応、嘔吐に該当する事象のうち、治験薬の投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、Infusion reactionに関連する副作用として、悪心及び発熱が各1例に認められました^{※2}。

※2 Infusion reactionと関連しない事象(治験薬の投与当日又は翌日以降に発現した事象等)も含めて集計した。

発現時期

一般的に投与開始直後から30分以内に出現することが多いとされています。初回投与時に認められることが最も多いですが、2回目以降に初めて発症することもあるため注意が必要です。

国際共同第Ⅲ相試験における、Infusion reactionに関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ Infusion reactionに関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値(範囲)
Infusion reactionに関連する副作用	全Grade(10/154)	31.5(1~124)
	Grade 3以上(0/154)	

MedDRA v26.1

0 100 200 300 400 500 (日)

5 注意すべき副作用と対処法

対処法

Infusion reactionが認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・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してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験におけるInfusion reactionが疑われる場合の管理方法」を参考に、治療法及び次回以降の投与時の対応等についても検討してください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を50%減速して再開できる。
	Grade 3又は4の場合	本剤を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験におけるInfusion reactionが疑われる場合の管理方法 (国内承認薬のみ掲載)

重症度※1	治療	次回以降の投与時の対応
Grade 1 軽度の反応。注入の中断及び処置は不要。	・ 安定するまでバイタルサインをモニタリングする。	・ タンパク製剤の投与に対する全身性反応の既往のある患者や実施医療機関の方針により推奨される場合、解熱剤(例：アセトアミノフェン)及び抗ヒスタミン剤(例：ジフェンヒドラミン)の前投与を検討する。
Grade 2 投与の中断を要するが、対症療法に対し速やかに反応する。24時間以内の予防薬投与を要する。	初回発現時： ・ 投与を中断し、適切な処置を開始する(例：各医療機関の選択により、静脈内輸液、抗ヒスタミン剤、NSAIDs、アセトアミノフェン、麻薬性薬剤)。 ・ 安定するまでバイタルサインをモニタリングする。 ・ 症状が1時間以内に回復した場合、投与速度を50%に減速して投与を再開する。 2回目以降発現時(予防的投与の実施後)： ・ 本剤の投与を永続的に中止する。	・ 投与の30分以上前に、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン50mg経口)及びアセトアミノフェン(500～1,000mg経口)の前投与を行う。 ・ 投与速度を50%に減速して投与を再開する。Infusion reactionが認められない場合は、100%の速度(元の速度)に達するまで投与速度を15分ごとに25%ずつ上げることができる。以降の投与は元の速度で開始してよい。
Grade 3 遷延する(対症療法及び/又は短時間の注入中断に速やかに反応しない)。一度改善しても再発する。腎機能障害、肺浸潤などの続発症により入院を要する。	・ 投与を中断し、適切な処置を開始する(例：各医療機関の選択により、静脈内輸液、抗ヒスタミン剤、NSAIDs、アセトアミノフェン、麻薬性薬剤、酸素、昇圧剤、エピネフリン、副腎皮質ホルモン剤)。 ・ 安定するまでバイタルサインを頻繁にモニタリングする。 ・ 入院を要する場合もある。	・ 本剤の投与を永続的に中止する。 ・ Grade 3で、対症療法及び/又は短時間の注入中断に速やかに反応する場合は本剤の投与を永続的に中止する必要はない。
Grade 4 生命を脅かす。昇圧剤又は換気補助を要する。		

各薬剤の詳細については各製品の最新の電子添文を参照してください。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(2)ILD

- 肺臓炎を含むILD(Interstitial lung disease: 間質性肺疾患)があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認や胸部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。
- 患者又はその家族に対してはILDがあらわれる可能性について説明し、上記の症状があらわれた場合は、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- ILDが疑われる場合には、発症早期から呼吸器専門医や感染症専門医と連携し、感染性肺疾患との鑑別を行うなど迅速に対応してください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状^{3,4)}

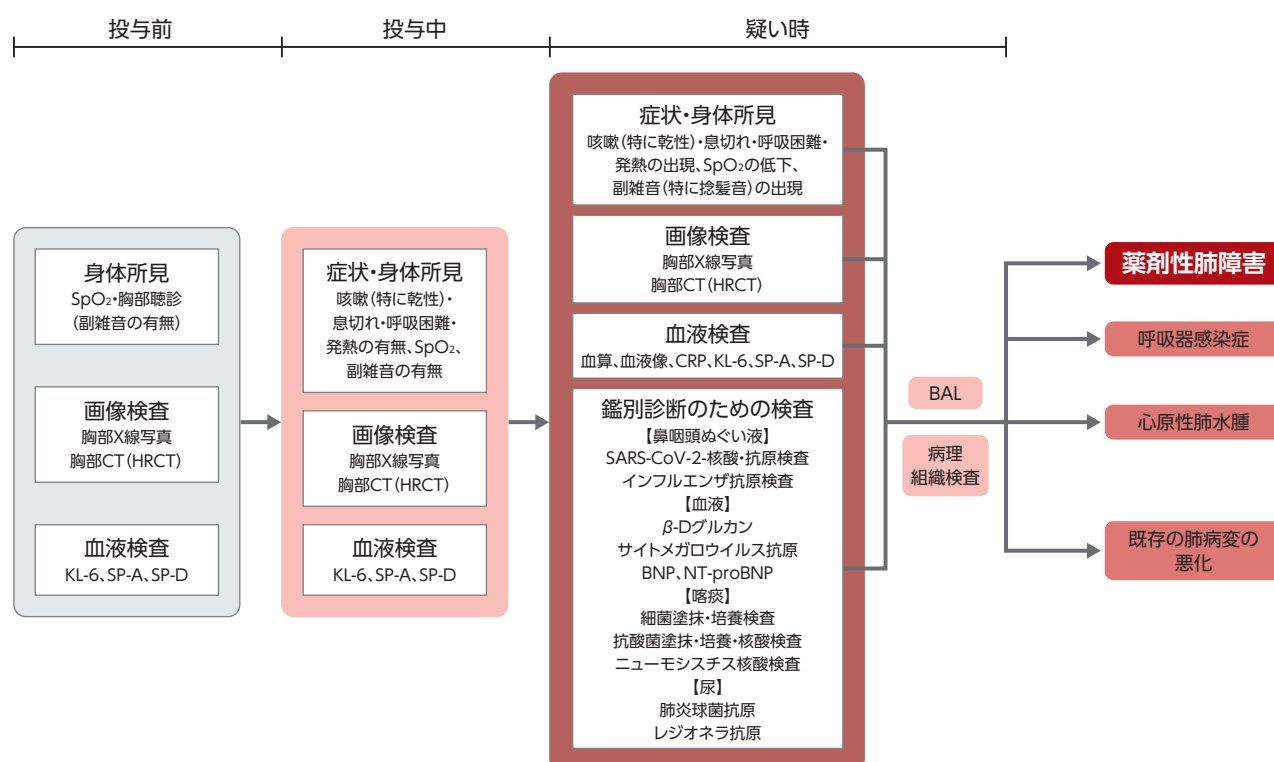
初期症状:

呼吸困難、咳嗽、発熱、発疹 等(早期では無症候性の場合もある)

検査・診断^{3,5)}

上記症状のほか、胸部聴診による呼吸音の左右差や副雑音(特に捻髪音)の有無、SpO₂、血清マーカー等のモニタリングを行ってください。また、既存の肺病変又は胸膜病変の悪化との鑑別のため、本剤の治療開始前に胸部単純X線写真及び胸部CT検査を行うとともに、本剤の投与中も定期的にこれら検査を実施してください。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を要する際には、呼吸器専門医等と協議し、肺生検や気管支肺泡洗浄(BAL)を実施するなど、速やかに対応してください。

■薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ



5 注意すべき副作用と対処法

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、ILDに関連する副作用は1例(0.6%)に発現しました。発現状況は以下のとおりです。

■ILDに関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
ILD	1 (0.6)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、ILDに関連する副作用は認められませんでした。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、ILDに関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ILDに関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値(範囲)
肺臓炎	全Grade(1/154)	75.0
	Grade 3以上(0/154)	

0 100 200 300 400 500 (日)

MedDRA v26.1

対処法

肺臓炎を含むILDが疑われる場合には、発症早期から呼吸器専門医や感染症専門医と連携し、感染性肺疾患との鑑別を行うなど迅速に対応してください。また、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討するとともに、下記の「国際共同第Ⅲ相試験におけるILDの管理方法」も参考に、全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4又は再発性のGrade 2の場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験におけるILDの管理方法（一部改変）

重症度※1	処置
Grade 1 【ILD】症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
Grade 2(再発含む) 【ILD】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	
Grade 3 【ILD】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。	
Grade 4 【ILD】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)。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(3)大腸炎・小腸炎・重度の下痢

免疫介在性副作用

- 大腸炎、小腸炎、重度の下痢があらわれることがあるので、本剤の投与中は患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては大腸炎、小腸炎、及び重度の下痢があらわれる可能性について説明し、下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。また、下痢を認める場合は脱水症状を引き起こすおそれがあるため、水分を多めに摂るよう指導してください。
- 大腸炎、小腸炎、及び重度の下痢が認められた場合には、消化器専門医と連携し、クロストリジオイデス・ディフィシル腸炎を含む感染性腸炎や他の炎症性腸疾患との鑑別を行ってください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状³⁾

排便回数の増加(下痢)、腹痛、粘液便、血便 等

検査・診断³⁾

上記の症状を認める場合は、クロストリジオイデス・ディフィシル腸炎やその他細菌性又はウイルス性腸炎、他の炎症性腸疾患などを除外するため、便中白血球検査、便培養検査を実施してください。また、Grade 2以上の下痢が3日以上持続する場合や粘液便・血便を伴う場合には、消化器専門医に相談の上、内視鏡検査等の実施も検討してください。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、大腸炎(免疫性腸炎)2例(1.3%)、及び重度の下痢(Grade 3以上)4例(2.6%)が発現しました。小腸炎を発現した症例は認められませんでした。胃腸障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 胃腸障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
胃腸障害(大器官分類)	68(44.2)	5(3.2)
下痢	39(25.3)	4(2.6)
悪心	26(16.9)	0(0.0)
便秘	12(7.8)	0(0.0)
嘔吐	10(6.5)	0(0.0)
上腹部痛	4(2.6)	0(0.0)
口内炎	3(1.9)	0(0.0)
免疫性腸炎	2(1.3)	1(0.6)
腹痛	2(1.3)	0(0.0)
口内乾燥	2(1.3)	0(0.0)
口角口唇炎	1(0.6)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0(0.0)
アフタ性潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
腹部膨満	1(0.6)	0(0.0)
下腹部痛	1(0.6)	0(0.0)
腸閉塞	1(0.6)	0(0.0)
口腔内痛	1(0.6)	0(0.0)
直腸出血	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

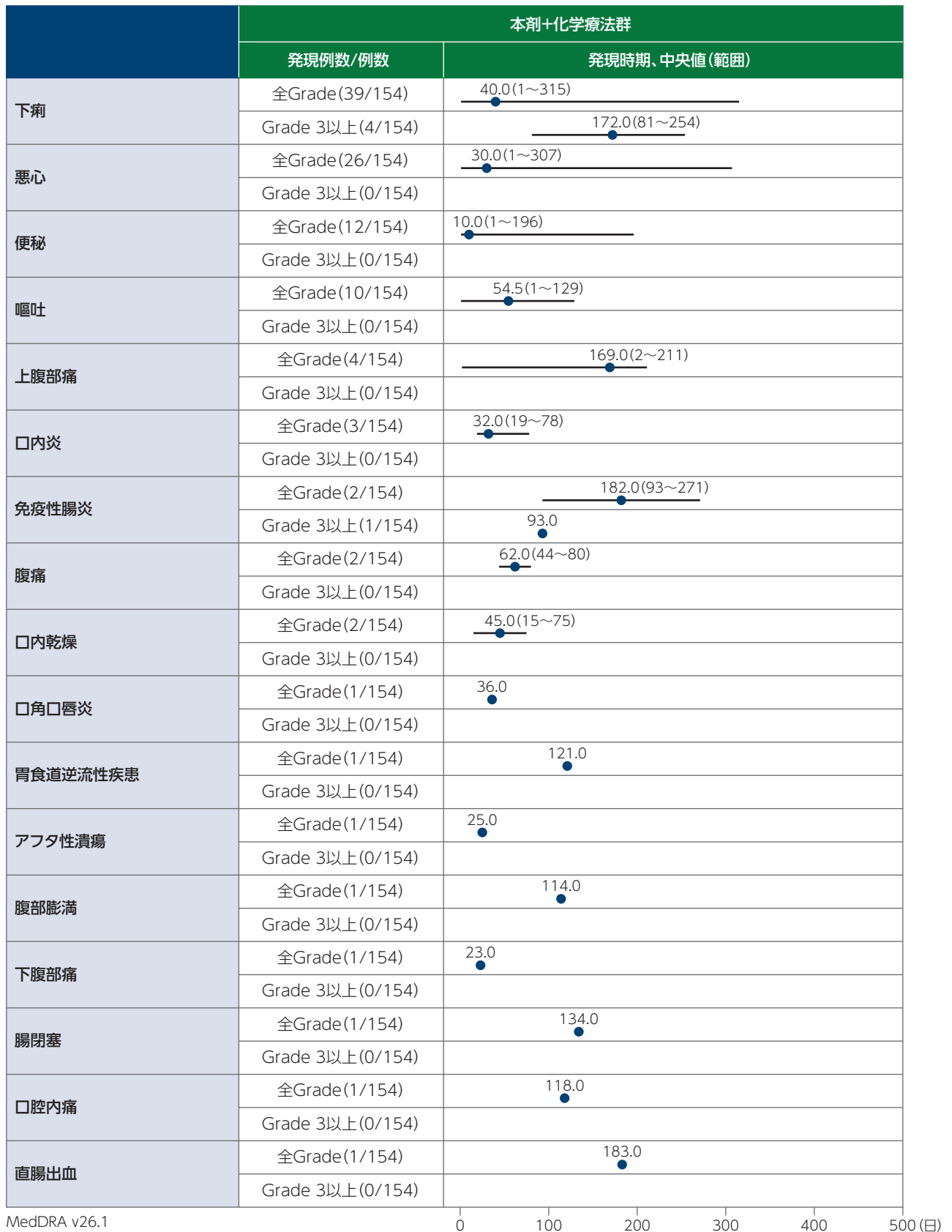
安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、胃腸障害に関連する副作用として、悪心及び便秘が各1例に認められました。

5 注意すべき副作用と対処法

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、大腸炎、小腸炎、重度の下痢を含む胃腸障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 胃腸障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)



1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

対処法

Grade 2以上の大腸炎や小腸炎、重度の下痢が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における大腸炎・小腸炎・重度の下痢の管理方法」も参考に、全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
大腸炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における大腸炎・小腸炎・重度の下痢の管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1 【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。 【大腸炎・腸炎】症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
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の中等度増加。身の回り以外の日常生活動作の制限。 【大腸炎・腸炎】腹痛。粘液又は血液が便に混じる。	- 標準的な止瀉薬の迅速な投与開始を検討する。 - 各医療機関の標準的な手順に従って全身性副腎皮質ホルモン剤を投与し、その後漸減する。 - 各医療機関の標準的な手順に従って予防的な抗生物質の投与を検討する。 - 消化器科へ相談し、大腸炎を除外するための内視鏡検査を検討する。 - クロストリジオイデス・ディフィシル及び感染症を除外するため、便検体の評価を検討する。
Grade 3(再発含む) 【下痢】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。 【大腸炎】高度の腹痛。腹膜刺激症状。 【腸炎】高度で持続的な腹痛。発熱。腸閉塞。腹膜刺激症状。	
Grade 4 【下痢・大腸炎・腸炎】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(4) 肝機能障害・肝炎

免疫介在性副作用

- 肝不全、AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害や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してください。
- 患者又はその家族に対しては肝炎があらわれる可能性について説明し、倦怠感、発熱、黄疸等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 肝機能障害や肝炎が認められた場合には、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。必要に応じて、消化器内科専門医と連携してください。

臨床症状^{3,6)}

倦怠感、発熱、黄疸、食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛、皮疹、そう痒感 等

検査・診断^{3,6)}

自覚症状を伴わない場合も多いため、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実施し、AST、ALT、総ビリルビン、 γ -GTP、アルカリホスファターゼ (ALP) などをモニタリングしてください (p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください)。また、患者の状態に応じて、肝生検の実施も考慮してください。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、AST増加10例(6.5%)、ALT増加8例(5.2%)、 γ -GTP増加6例(3.9%)、ビリルビン増加(高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、各1例)2例(1.3%)等の肝機能障害、及び肝炎(免疫性肝炎、肝炎、各1例)2例(1.3%)が発現しました。肝炎を含む肝機能障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■肝機能障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
AST増加	10(6.5)	4(2.6)
ALT増加	8(5.2)	3(1.9)
γ -GTP増加	6(3.9)	2(1.3)
血中ALP増加	6(3.9)	2(1.3)
胆汁うっ滞	2(1.3)	0(0.0)
免疫性肝炎	1(0.6)	1(0.6)
肝炎	1(0.6)	1(0.6)
免疫介在性胆管炎	1(0.6)	1(0.6)
低アルブミン血症	1(0.6)	0(0.0)
高ビリルビン血症	1(0.6)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

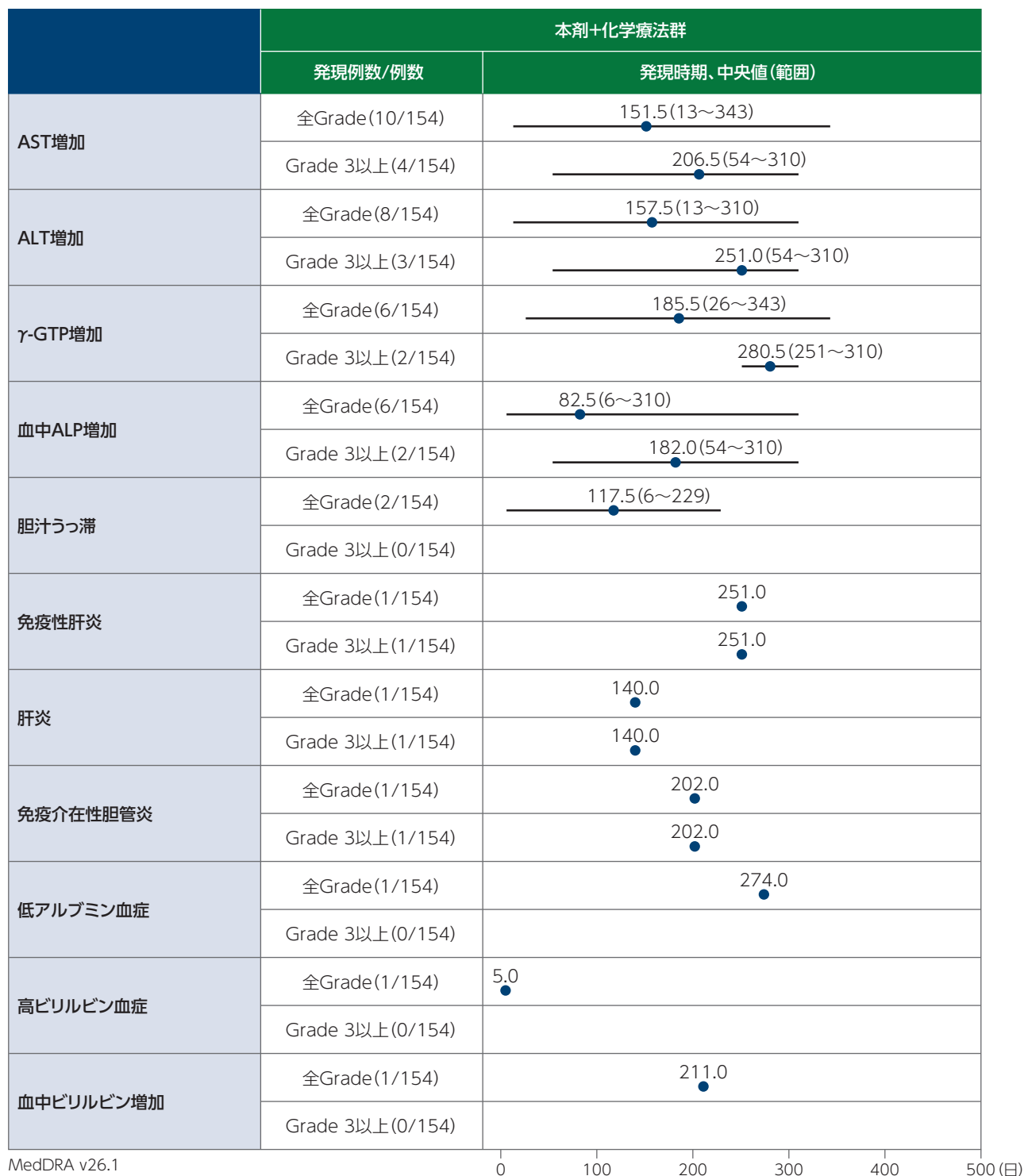
安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、肝機能障害に関連する副作用は認められませんでした。

5 注意すべき副作用と対処法

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、肝炎を含む肝機能障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 肝機能障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)



1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

対処法

肝機能障害や肝炎が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における肝機能障害・肝炎の管理方法」も参考に、全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行ってください。必要に応じて消化器内科専門医と連携してください。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の1～3倍であり、かつ基準値上限の5～10倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の3～5倍であり、かつベースラインの1.5倍以上に増加した状態が1週間以上持続する場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の10倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における肝機能障害・肝炎の管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1 【AST・ALT増加】ベースラインが基準範囲内の場合>施設基準上限(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。	なし
Grade 2のALT又はAST増加 又は、総ビリルビンが基準範囲上限の1.5倍超～3倍以下に増加 【Grade 2のAST・ALT増加】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。	・各医療機関の標準的な手順に従って全身性副腎皮質ホルモン剤を投与し、その後漸減する。 ・肝酵素値がベースライン値に回復するか安定するまで週1回以上の肝酵素のモニタリングを検討する。 ・総ビリルビン、直接ビリルビン及びアルカリホスファターゼの週1回以上のモニタリングを検討する。
Grade 3・4のALT又はAST増加 又は、ベースラインでGrade 2のAST又はALT増加を認める肝転移患者では、AST又はALTが50%以上増加し、1週間以上持続する肝炎 又は、総ビリルビンがULNの3倍超に増加 【Grade 3のAST・ALT増加】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。 【Grade 4のAST・ALT増加】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。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(5) 心筋炎

免疫介在性副作用

- 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、クレアチンキナーゼ(CK)上昇、心電図異常等について、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては心筋炎があらわれる可能性について説明し、動悸、息切れ、胸部圧迫感、頻脈・徐脈・不整脈などの脈拍異常等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 心筋炎が疑われる場合には、速やかに循環器専門医と連携し、診断に必要な検査や他の原因(虚血性心疾患や本剤以外の薬剤の投与)による心筋炎等との鑑別を行ってください。また、本項の対処法を参考に、本剤の中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状³⁾

動悸、息切れ、胸部圧迫感、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整脈)、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

検査・診断³⁾

症状発現時の早期診断には、本剤投与前の検査所見との比較が重要です。そのため、本剤の治療開始前に上記の症状の確認のほか、心電図やCK、心筋トロポニン等の測定を行ってください(p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください)。

心筋炎が疑われる場合には、速やかに循環器専門医と連携し、診断に必要な検査や他の原因(虚血性心疾患や本剤以外の薬剤の投与)による心筋炎等との鑑別を行ってください。

心筋炎の心電図所見として、鏡像を伴わないST上昇(心外膜炎の合併を示唆)、PQ間隔延長やQRS幅の延長(心筋の炎症が広範囲かつ刺激伝導系への波及を示唆)を認めることがあります。

心筋トロポニンは免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎の早期マーカーとして有用であり、多くの場合心筋炎発症時に上昇します。また、感度・特異度は心筋トロポニンに劣るものの、CKやクレアチンキナーゼMB分画(CK-MB)も心筋障害を反映して上昇します。

心エコー図検査では、炎症部位に一致した一過性の壁肥厚と壁運動低下が特徴的で、心膜液貯留を伴うこともあります。また、典型例では全周性求心性壁肥厚とびまん性壁運動低下、心腔の狭小化を認めます。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、心筋炎を発現した症例は認められませんでした。心臓障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■心臓障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
心臓障害(大器官分類)	3(1.9)	1(0.6)
心嚢液貯留	1(0.6)	1(0.6)
心房細動	1(0.6)	0(0.0)
頻脈	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

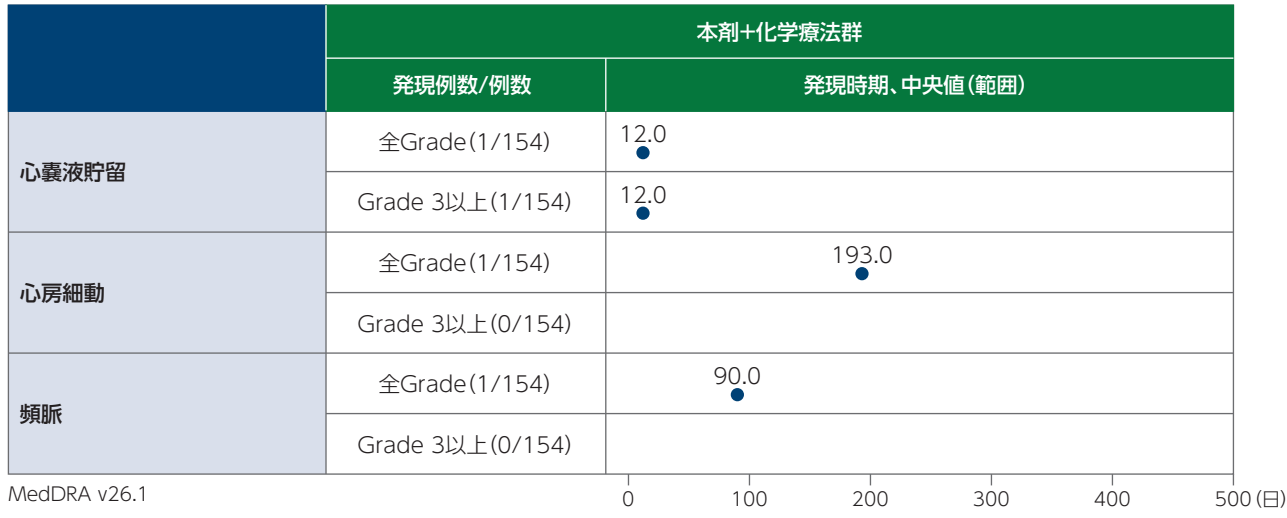
〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、心臓障害に関連する副作用として、心房細動が1例に認められました。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、心筋炎を含む心臓障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■心臓障害に関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)



MedDRA v26.1

5 注意すべき副作用と対処法

対処法

心筋炎が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の中止を検討するとともに、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における心筋炎の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
心筋炎	Grade 2～4の場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における心筋炎の管理方法（一部改変）

重症度※1	処置
Grade 1： 【心筋炎】－	なし
Grade 2： 【心筋炎】中等度の活動や労作で症状がある。	・全身性副腎皮質ステロイド剤の使用を開始する（初回投与量はPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日）。必要に応じて漸減する。 ・標準的な手順及び心臓専門医と連携し心臓症状を管理する。診断のため、心臓磁気共鳴画像法（MRI）及び心筋生検の実施を検討する。
Grade 3： 【心筋炎】安静時又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： 【心筋炎】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）。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2 国内未承認

(6) 重度の皮膚障害

- そう痒症、脱毛症、発疹等の皮膚反応のほか、まれに中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(スティーヴンス・ジョンソン症候群)等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては皮膚反応があらわれる可能性や重症化する場合があることについて説明し、38℃以上の発熱や目の充血等の粘膜症状等があらわれた場合は、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- 皮膚反応が認められた場合には、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。特に重症例と思われる場合は、皮膚科専門医と連携し、早急な診断と治療を行ってください。

臨床症状^{3,7,8)}

皮疹、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

重度の皮膚障害の場合：

発熱(38℃以上)、目の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、排尿時排便時痛、呼吸苦、皮疹 等

検査・診断³⁾

重症例と思われる場合は、早急に皮膚科専門医と連携し、臨床診断及び迅速皮膚病理診断などを行ってください。本邦の診断基準では、水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積が10%未満の場合をスティーヴンス・ジョンソン症候群、10%以上の場合を中毒性表皮壊死融解症としています。

5 注意すべき副作用と対処法

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、重度の皮膚障害は4例(2.6%)に発現しました。皮膚障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 皮膚障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
皮膚および皮下組織障害(大器官分類)	63(40.9)	4(2.6)
そう痒症	24(15.6)	1(0.6)
発疹	17(11.0)	1(0.6)
脱毛症	11(7.1)	1(0.6)
斑状丘疹状皮疹	7(4.5)	1(0.6)
皮膚乾燥	6(3.9)	0(0.0)
紅斑	3(1.9)	0(0.0)
そう痒性皮疹	2(1.3)	0(0.0)
湿疹	1(0.6)	0(0.0)
多汗症	1(0.6)	0(0.0)
過角化	1(0.6)	0(0.0)
爪ジストロフィー	1(0.6)	0(0.0)
皮膚障害	1(0.6)	0(0.0)
皮膚色素減少	1(0.6)	0(0.0)
皮膚潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
蕁麻疹	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、皮膚障害に関連する副作用として、そう痒症が2例、斑状丘疹状皮疹が1例に認められました。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、皮膚障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 皮膚障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値 (範囲)
そう痒症	全Grade(24/154)	74.5(2~323)
	Grade 3以上(1/154)	39.0
発疹	全Grade(17/154)	51.0(7~332)
	Grade 3以上(1/154)	308.0
脱毛症	全Grade(11/154)	28.0(14~211)
	Grade 3以上(1/154)	26.0
斑状丘疹状皮疹	全Grade(7/154)	64.0(7~443)
	Grade 3以上(1/154)	74.0
皮膚乾燥	全Grade(6/154)	120.5(25~273)
	Grade 3以上(0/154)	
紅斑	全Grade(3/154)	57.0(20~163)
	Grade 3以上(0/154)	
そう痒性皮疹	全Grade(2/154)	35.5(29~42)
	Grade 3以上(0/154)	
湿疹	全Grade(1/154)	288.0
	Grade 3以上(0/154)	
多汗症	全Grade(1/154)	393.0
	Grade 3以上(0/154)	
過角化	全Grade(1/154)	177.0
	Grade 3以上(0/154)	
爪ジストロフィー	全Grade(1/154)	94.0
	Grade 3以上(0/154)	
皮膚障害	全Grade(1/154)	7.0
	Grade 3以上(0/154)	
皮膚色素減少	全Grade(1/154)	15.0
	Grade 3以上(0/154)	
皮膚潰瘍	全Grade(1/154)	167.0
	Grade 3以上(0/154)	
蕁麻疹	全Grade(1/154)	319.0
	Grade 3以上(0/154)	

MedDRA v26.1

0 100 200 300 400 500 (日)

5 注意すべき副作用と対処法

対処法

皮膚障害が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における皮膚障害の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。特に重症例と思われる場合は、皮膚科専門医と連携し、早急に診断、本剤の休薬・中止等の判断及び治療を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
皮膚障害	・ Grade 3の場合 ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 ・ 薬剤性過敏症候群が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・ Grade 4の場合 ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 ・ 薬剤性過敏症候群と診断された場合	投与を中止する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における皮膚障害の管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1	なし
Grade 2	・ 投与中断の有無にかかわらず外用副腎皮質ステロイド剤により管理する。
Grade 3、持続性のGrade 2(2週間以上)若しくはGrade 3のステイーヴンス・ジョンソン症候群又はその疑い、若しくは中毒性表皮壊死融解症の疑い	・ 各医療機関の標準的な手順に従って副腎皮質ステロイド剤を投与し、その後漸減する。ジフェンヒドラミンやファモチジン等の経口抗ヒスタミン剤(医療機関ごとに選択)を必要に応じて使用する。 ・ これらの処置で回復が見られない場合又はステイーヴンス・ジョンソン症候群若しくは中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合、皮膚科専門医に紹介する。
Grade 4又はGrade 4のステイーヴンス・ジョンソン症候群若しくは中毒性表皮壊死融解症	・ 初回用量としてPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日の副腎皮質ステロイド剤を投与後、漸減する。 ・ 皮膚科専門医に相談する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。各事象のGrade分類については、次頁の「〈参考〉主な皮膚障害のGrade分類」を参照してください。

※2 国内未承認

<参考>主な皮膚障害のGrade分類(CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	表皮壊死が体表面積の $\geq 30\%$ を占め、症状を伴う(例: 紅斑、紫斑、表皮の剥離)。
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 $10\text{--}30\%$ 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)。
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の $< 10\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴わない。	虹彩様皮疹が体表面積の $10\text{--}30\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴う。	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う。	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、水分バランスの異常又は電解質異常を伴う。ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する。
そう痒症	軽度又は限局性。局所的治療を要する。	広範囲かつ間欠性。掻破による皮膚の変化(例: 浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂痂)。内服治療を要する。身の回り以外の日常生活動作の制限。	広範囲かつ常時。身の回りの日常生活動作や睡眠の制限。副腎皮質ステロイドの全身投与又は免疫抑制療法を要する。	—
皮膚および皮下組織障害	症状がない、又は軽度の症状。臨床所見又は検査所見のみ。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。	重症又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。入院又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[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(7) 筋炎

免疫介在性副作用

- 筋炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては筋炎があらわれる可能性について説明し、発熱、全身倦怠感、筋力低下、筋痛等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 筋炎が認められた場合には、速やかに脳神経内科医又はリウマチ・膠原病内科医と連携してください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状³⁾

筋力低下(近位筋優位)、筋痛 等

検査・診断³⁾

血清CKの著明な上昇、筋MRI、針筋電図が診断に有用です。

一般的に重症筋無力症とは異なる疾患ですが、免疫介在性副作用として出現する場合は、筋炎と重症筋無力症の両方の特徴を併せ持つ症例が多く、両者の鑑別が困難となる場合もあります。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、筋炎を発現した症例は認められませんでした。筋骨格系及び結合組織障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■筋骨格系及び結合組織障害に関連する副作用の発現状況

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
筋骨格系及び結合組織障害(大器官分類)	23(14.9)	1(0.6)
関節痛	12(7.8)	1(0.6)
筋肉痛	7(4.5)	0(0.0)
筋痙攣	5(3.2)	0(0.0)
関節炎	2(1.3)	0(0.0)
四肢痛	1(0.6)	0(0.0)
背部痛	1(0.6)	0(0.0)
変形性関節症	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、筋骨格系及び結合組織障害に関連する副作用として、筋肉痛が1例に認められました。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、筋炎を含む筋骨格系及び結合組織障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 筋骨格系及び結合組織障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値 (範囲)
関節痛	全Grade(12/154)	36.0(1~304)
	Grade 3以上(1/154)	275.0
筋肉痛	全Grade(7/154)	35.0(2~304)
	Grade 3以上(0/154)	
筋痙縮	全Grade(5/154)	85.0(5~260)
	Grade 3以上(0/154)	
関節炎	全Grade(2/154)	151.5(56~247)
	Grade 3以上(0/154)	
四肢痛	全Grade(1/154)	38.0
	Grade 3以上(0/154)	
背部痛	全Grade(1/154)	302.0
	Grade 3以上(0/154)	
変形性関節症	全Grade(1/154)	2.0
	Grade 3以上(0/154)	

MedDRA v26.1

0 100 200 300 400 500 (日)

5 注意すべき副作用と対処法

対処法

筋炎が認められた場合には、速やかに脳神経内科医又はリウマチ・膠原病内科医と連携してください。また、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討するとともに、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における筋炎の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
その他の副作用 (筋炎)	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	・ Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・ 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における筋炎の管理方法（一部改変）

重症度※1	処置
Grade 1 【筋炎】軽度の疼痛	なし
Grade 2 【筋炎】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。	・ Grade 2以上は、全例で神経内科へのコンサルテーションが推奨される。 ・ 全身性副腎皮質ステロイド剤の使用を開始する(初回投与量はPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日)。必要に応じて漸減する。 ・ 標準的な手順及び神経内科専門医の助言に従って症状を管理する。
Grade 3 【筋炎】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。	
Grade 4 【筋炎】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2 国内未承認

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

(8) 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、副腎機能障害、下垂体機能障害等の内分泌障害があらわれることがあるので、内分泌検査(甲状腺刺激ホルモン[TSH]、遊離T3 [FT3]、遊離T4 [FT4]、副腎皮質刺激ホルモン[ACTH]、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては内分泌障害があらわれる可能性について説明し、甲状腺機能低下の症状(倦怠感、食欲低下等)、甲状腺機能亢進の症状(動悸、発汗、振戦等)、副腎機能又は下垂体機能障害の症状(易疲労感、脱力感等)があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 内分泌障害が認められた場合には、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。必要に応じて、内分泌専門医と連携してください。

臨床症状及び検査・診断³⁾

内分泌検査の実施にあたっては、p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください。

1) 甲状腺機能障害

〈臨床症状〉

甲状腺機能低下：倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等

甲状腺機能亢進：動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感 等

〈検査・診断〉

甲状腺機能低下：血清TSH高値、FT3低値、FT4低値を確認してください。ただし、軽症例ではTSHの軽度上昇のみを認めることもあります。甲状腺超音波検査では、甲状腺の血流低下や実質低信号及び萎縮を認める場合があります。

甲状腺機能亢進：血清TSH低値、FT3高値、FT4高値、甲状腺受容体陰性を確認してください。また、診断時には抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗TPO抗体)や抗サイログロブリン抗体(抗Tg抗体)が陽性を示すことも多いです。甲状腺超音波検査では、甲状腺の血流低下、内部不均一で実質低信号を呈する症例も多く見られます。また、甲状腺シンチグラフィーでのヨード摂取率の低下やFDG-PET検査での取り込み亢進も特徴的な所見です。

2) 副腎機能障害

〈臨床症状〉

全身倦怠感、易疲労感、脱力感、筋力低下、体重減少、食欲不振、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 等

〈検査・診断〉

ACTH値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下のほか、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血糖、レニン活性の上昇といった検査所見が認められた場合は、副腎機能不全等の副腎機能の低下が疑われます。また、早朝(8～9時)の血中コルチゾール値を測定することで、以下のような予測が可能です。

早朝血中コルチゾール値	副腎機能低下の可能性
4 μ g/dL未満	可能性が極めて高い
4～18 μ g/dL未満	疑いが残る
18 μ g/dL以上	否定的である

副腎機能不全の診断の際には、ACTH値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下、迅速ACTH負荷試験でのコルチゾールの反応性低下、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)負荷試験でのACTHの増加反応を確認してください。

3) 下垂体機能障害

〈臨床症状〉

続発する副腎皮質機能低下症による次の症状：

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 等

〈検査・診断〉

下垂体機能障害では、主に下垂体前葉ホルモン及びその標的臓器のホルモン値(ACTH、コルチゾール、TSH・FT4、成長ホルモン[GH]・インスリン様成長因子1[IGF-1]、プロラクチン、黄体形成ホルモン[LH]・卵胞刺激ホルモン[FSH]・テストステロン・エストロゲン等)の低下が見られます。

なお、他の副作用抑制等のために副腎皮質ステロイド剤を併用している場合は、下垂体機能障害が発症していても、続発する副腎不全症状がマスクされることがあります。また、副腎皮質ステロイド剤の影響で低ACTH血症や低コルチゾール血症を呈することもあるため、下垂体機能障害の診断は慎重に行ってください。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む内分泌障害は33例(21.4%)に発現しました。内分泌障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 内分泌障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
内分泌障害(大器官分類)	33(21.4)	5(3.2)
甲状腺機能低下症	20(13.0)	1(0.6)
甲状腺機能亢進症	12(7.8)	1(0.6)
副腎機能不全	6(3.9)	2(1.3)
下垂体炎	2(1.3)	0(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.6)	1(0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

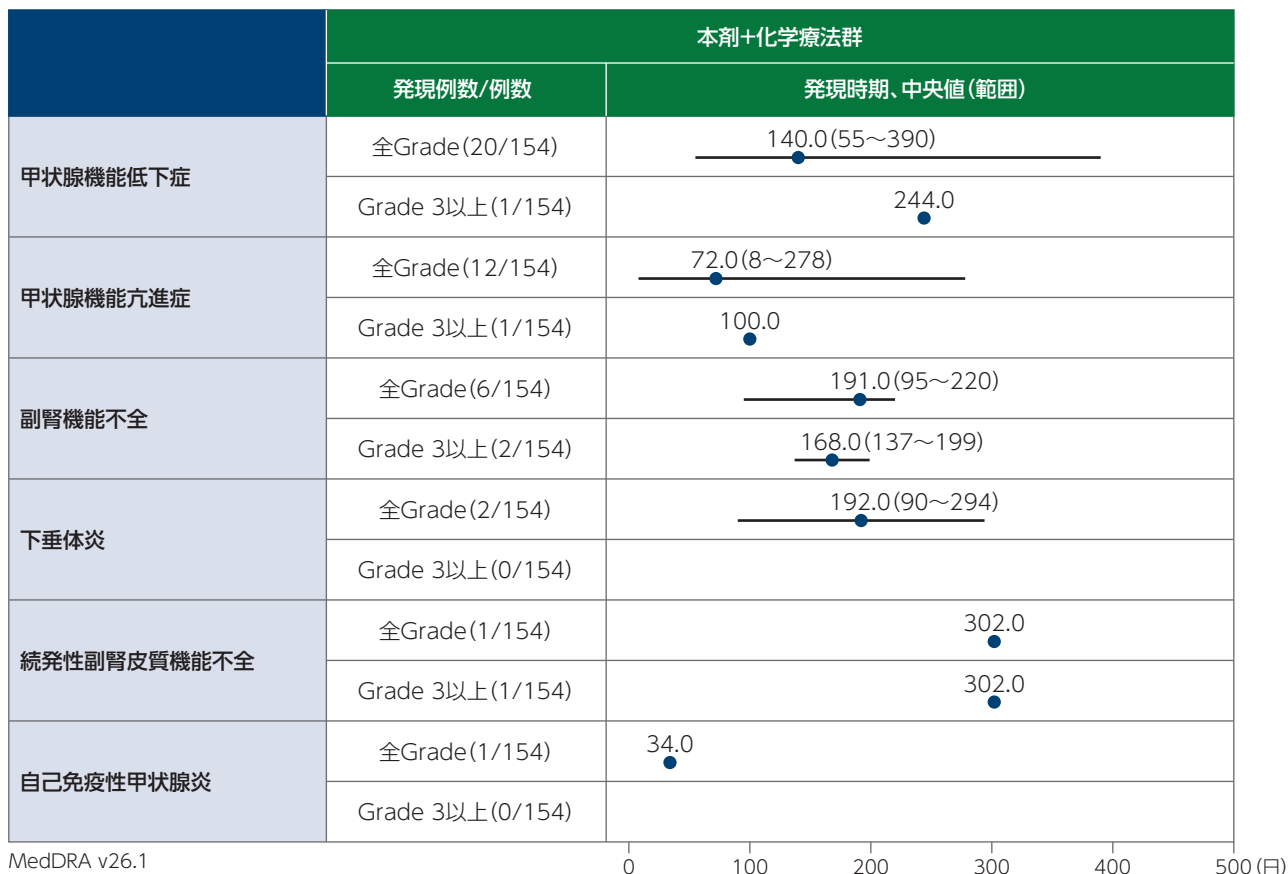
安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、内分泌障害に関連する副作用として、副腎機能不全が3例、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が各1例に認められました。

5 注意すべき副作用と対処法

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む内分泌障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 内分泌障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)



対処法

内分泌障害が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、次頁の「国際共同第Ⅲ相試験における内分泌障害の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。必要に応じて内分泌専門医と連携してください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
内分泌障害	- Grade 2の副腎機能不全 - Grade 2の下垂体炎 - Grade 3又は4の場合	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における内分泌障害の管理方法(一部改変)

1) 甲状腺機能障害

重症度※1	処置
Grade 1 【甲状腺機能低下症・甲状腺機能亢進症】症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
Grade 2 【甲状腺機能低下症】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。 【甲状腺機能亢進症】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。	
Grade 3 【甲状腺機能低下症・甲状腺機能亢進症】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。	【Grade 3又は4の甲状腺機能低下症】 ・甲状腺代替ホルモン(例：標準治療に従ってレボチロキシン又はリオチロニン)の投与を開始する。 【Grade 3又は4の甲状腺機能亢進症】 ・対症療法を開始する。
Grade 4 【甲状腺機能低下症・甲状腺機能亢進症】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

2) 副腎機能障害

重症度※1	処置
Grade 1 【副腎機能不全】症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
Grade 2 【副腎機能不全】中等度の症状。内科的治療を要する。	
Grade 3 【副腎機能不全】高度の症状。入院を要する。	・必要に応じてホルモン補充療法を開始する。 ・初回用量としてPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日の副腎皮質ステロイド剤を投与後、漸減及び必要に応じてホルモン補充療法を行う。
Grade 4 【副腎機能不全】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。 ※2 国内未承認

3) 下垂体機能障害

重症度※1	処置
Grade 1 【下垂体炎】症状がない又は軽度の症状。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
Grade 2 【下垂体炎】中等度。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。	
Grade 3 【下垂体炎】重症又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。入院又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。	【無症候性の場合】 ・ホルモン補充療法を行う。 【症候性の場合 例)頭痛、視覚障害】 ・初回用量としてPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日の副腎皮質ステロイド剤を投与後、漸減及び必要に応じてホルモン補充療法を行う。 ・必要に応じて内分泌専門医に相談する。 ・初回用量としてPrednisone※2又はPrednisone※2換算で1～2mg/kg/日の副腎皮質ステロイド剤を投与後、漸減及び必要に応じてホルモン補充療法を行う。 ・必要に応じて内分泌専門医に相談する。
Grade 4 【下垂体炎】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。 ※2 国内未承認

(9) 1型糖尿病

- 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあります。本剤の投与中は口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分に注意してください。
- 患者又はその家族に対しては、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病があらわれる可能性や上記の注意すべき症状について説明し、症状を自覚した場合は直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- 1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止するとともに、糖尿病専門医と連携し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 他の副作用抑制のために副腎皮質ステロイド剤を投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させるおそれがあるため、十分に注意してください。

臨床症状^{3,9)}

口渇、多飲、多尿、悪心、嘔吐、全身倦怠感、意識障害 等

検査・診断^{3,9)}

高血糖症状を認めるか、血糖の検査値に異常(空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上)を認めた場合には、重症度を問わず速やかに糖尿病専門医と連携し、糖尿病の確定診断及び病型診断を行ってください。なお、診断には血糖のほか、HbA1c、血中Cペプチド、尿糖・尿ケトン体、静脈血ケトン体、動脈血液ガスなどの測定が必要です。また、抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体(抗GAD抗体)などの測定も推奨されます。

■ 劇症1型糖尿病診断基準

劇症1型糖尿病診断基準*

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値 $\geq 288\text{mg/dL}$ 、かつHbA1c $< 8.7\%$ *。
※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ 、又は空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ng/mL}$ 、かつグルカゴン負荷後(又は食後2時間)血中Cペプチド $< 0.5\text{ng/mL}$ 。

判定：上記1～3の全てを満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

* 詳細は日本糖尿病学会ホームページ「1型糖尿病における新病態の探索的検討に関する委員会」：[日本糖尿病学会ホームページ>学術調査・研究]を参照。
日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2024, 9, 文光堂, 2024より

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、1型糖尿病を発現した症例は認められませんでした。

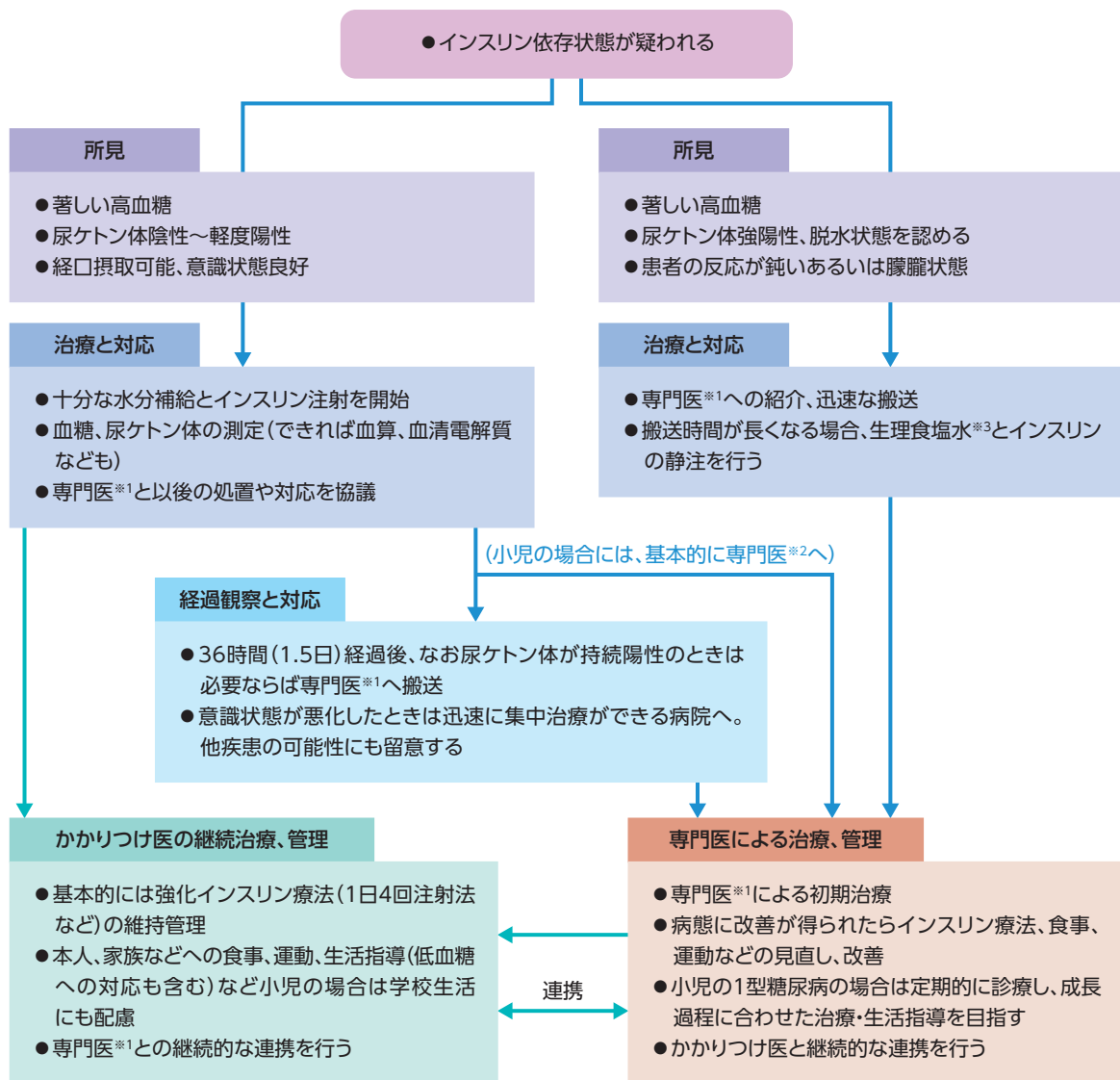
対処法^{3,9)}

1型糖尿病、特に劇症1型糖尿病を発症した場合は、治療が遅れると致死的な経過を辿るおそれがあります。

1型糖尿病・劇症1型糖尿病と診断されるかそれらが強く疑われる場合は、本剤の投与を中止するとともに、糖尿病専門医と連携し、直ちに(当日中に)インスリン療法等の糖尿病治療を開始してください。また、他の副作用抑制のために副腎皮質ステロイド剤を投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させるおそれがあるため、十分に注意してください。また、次項の「国際共同第Ⅲ相試験における1型糖尿病の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

■インスリン依存状態の治療

- 1型糖尿病の継続治療は専門医^{*1}との継続的な病診連携が望まれる。
- 小児の1型糖尿病の治療は、小児糖尿病の専門医^{*2}により行われることが望ましい。



※1 糖尿病専門医及び認定教育施設は日本糖尿病学会のホームページ上で都道府県別に検索できる。地域ごとの情報については地域医師会や糖尿病専門外来を持つ病院などに問い合わせるとよい。

※2 日本小児内分泌学会ホームページを参照。

※3 生理食塩水1～2Lの点滴をし、尿量を少なくとも1L/日に維持する。高齢者については、心予備能などに注意しつつ行う。

5 注意すべき副作用と対処法

国際共同第Ⅲ相試験における1型糖尿病の管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1 【1型糖尿病】症状がない又は軽度の症状。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	なし
Grade 2 【1型糖尿病】中等度。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。	
Grade 3 【1型糖尿病】重症又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。入院又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。	・臨床的必要性に応じて血糖降下剤の投与を開始する。
Grade 4 【1型糖尿病】生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

(10) 膵炎

免疫介在性副作用

- 膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては膵炎があらわれる可能性について説明し、上腹部の激痛、悪心、嘔吐等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 膵炎が認められた場合には、速やかに消化器内科専門医と連携し、膵炎に対する治療の要否を検討してください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状¹⁰⁾

上腹部の激痛、悪心、嘔吐 等(無症候性の場合もある)

検査・診断¹⁰⁾

本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に膵機能検査を実施し、臨床検査値等をモニタリングしてください(p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください)。

検査所見では、アミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められることがあります。アミラーゼやリパーゼの上昇により膵炎が疑われる場合は、腹部CTや腹部超音波検査等を行い、膵炎の所見の有無を確認してください。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、膵炎・膵酵素増加は9例(5.8%)に発現しました。膵炎・膵酵素増加に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 膵炎・膵酵素増加に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
膵炎・膵酵素増加	9(5.8)	3(1.9)
リパーゼ増加	6(3.9)	3(1.9)
アミラーゼ増加	2(1.3)	0(0.0)
高リパーゼ血症	2(1.3)	0(0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

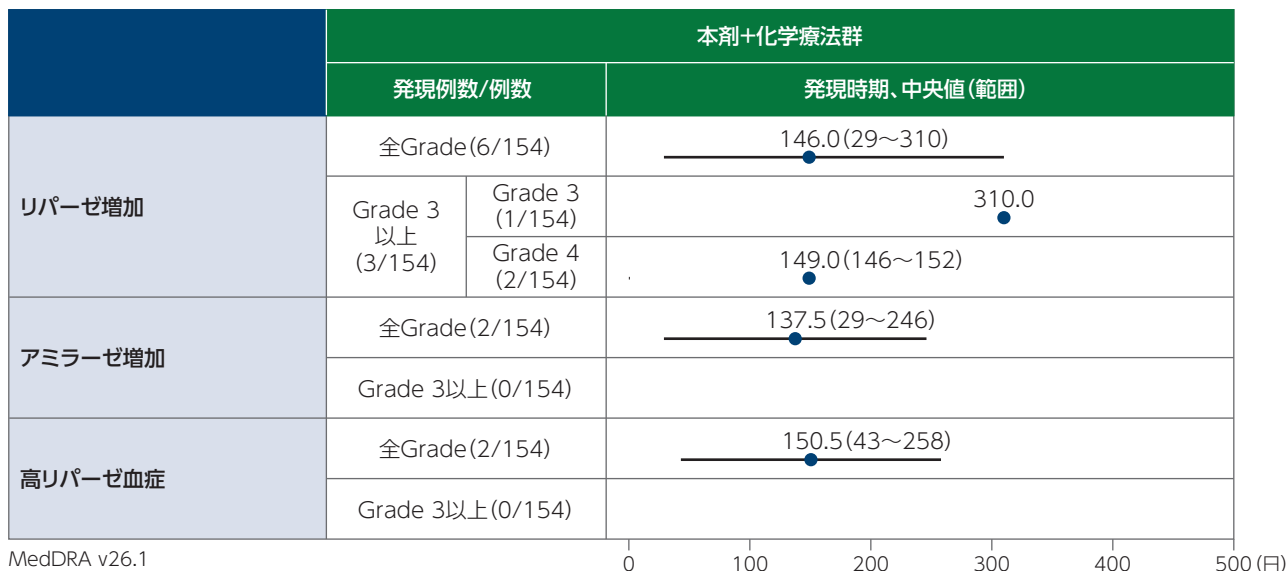
安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、膵炎・膵酵素増加に関連する副作用として、リパーゼ増加が2例、アミラーゼ増加が1例に認められました。

5 注意すべき副作用と対処法

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、膵炎・膵酵素増加に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■膵炎・膵酵素増加に関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)



対処法

膵炎が認められた場合には、速やかに消化器内科専門医と連携し、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、次頁の「国際共同第Ⅲ相試験における膵炎の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

なお、無症候性の場合は、アミラーゼ及びリパーゼの上昇を認めても本剤の投与を継続できることがあります。アミラーゼ及びリパーゼの上昇の重症度に応じて、消化器内科専門医と連携し、本剤の投与の可否を検討してください。

■副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
その他の副作用(膵炎)	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	- Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における膵炎の管理方法（一部改変）

重症度※1	処置
Grade 1 【血清アミラーゼ増加・リパーゼ増加】 >ULN-1.5×ULN 【膵炎】 －	なし ・重症度に基づき副腎皮質ステロイド剤を使用する。 ・病因の確認や他の原因の除外のために適切な評価を実施する。 ・Grade 4のリパーゼ及びアミラーゼの上昇が無症候性で、腹部画像検査で病変が示されない場合、メディカルモニターの承認を得た上で治験薬の投与を継続できる。
Grade 2 【血清アミラーゼ増加・リパーゼ増加】 >1.5-2.0×ULN。2.0-5.0×ULNで症状がない。 【膵炎】 酵素の上昇。画像所見のみ。	
Grade 3 【血清アミラーゼ増加・リパーゼ増加】 >2.0-5.0×ULNで徴候や症状がある。 5.0×ULNで症状がない。 【膵炎】 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）。	
Grade 4 【血清アミラーゼ増加・リパーゼ増加】 >5.0×ULNで徴候や症状がある。 【膵炎】 生命を脅かす。緊急処置を要する。	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

(11) 腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)

免疫介在性副作用

- 腎機能障害を伴う尿細管間質性腎炎等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してください。
- 患者又はその家族に対しては腎機能障害があらわれる可能性について説明し、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 腎機能障害が認められた場合には、他の腎障害の原因(脱水、感染症、尿路閉塞、他の薬剤の投与歴、造影剤の使用歴等)を除外した上で、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。
- 中等度以上又は急速に進行する腎機能障害が発現した場合には、腎臓専門医と連携して治療にあたっててください。

臨床症状¹⁾

乏尿・無尿、浮腫、倦怠感 等

検査・診断³⁾

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実施し、血中クレアチニン値等をモニタリングしてください(p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください)。

検査所見では、尿中白血球(≥ 5 WBC/HPF若しくは白血球円柱と定義)やタンパク尿(タンパク定性 $\geq 1+$ 若しくは24時間尿タンパク量 ≥ 0.3 若しくは尿タンパク・クレアチニン比 ≥ 0.3 g/gと定義)が認められることがあります。

尿細管間質性腎炎について¹²⁾:

間質性腎炎は病理組織学的概念であり、確定診断には腎生検の実施が必要です。腎機能障害の背景に間質性腎炎がある場合は、持続する微熱、皮疹、肉眼的血尿、側腹部痛、腰部の張り、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少などの非特異的な症状の後に、腎機能低下に伴う尿量減少、浮腫、体重増加、呼吸困難などを認めます。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、腎機能障害に関連する副作用は認められませんでした。

対処法

腎機能障害が認められた場合には、他の原因（脱水、感染症、尿路閉塞、他の薬剤の投与歴、造影剤の使用歴等）を除外した上で、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における腎機能障害の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。中等度以上又は急速に進行する腎機能障害が発現した場合には、腎臓専門医と連携して治療にあたってください。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
腎炎	血中クレアチニンがGrade 2に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血中クレアチニンがGrade 3又は4に増加した場合	投与を中止する。

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における腎機能障害の管理方法（一部改変）

重症度※1	処置
Grade 1 【クレアチニン増加】>ULN-1.5×ULN	なし ・各医療機関の標準的な手順に従って副腎皮質ステロイド剤を投与後、漸減する。
Grade 2 【クレアチニン増加】>1.5-3.0×ULN	
Grade 3 【クレアチニン増加】>3.0-6.0×ULN	
Grade 4 【クレアチニン増加】>6.0×ULN	

※1 GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

(12) 神経障害

免疫介在性副作用

- 末梢性ニューロパチー等を含む末梢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては末梢神経障害があらわれる可能性について説明し、手足のしびれ感や痛み、力が入らない等の症状があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- Grade 2以上の末梢神経障害が認められた場合には、神経内科専門医と連携してください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状¹³⁾

感覚障害：手足のしびれ感・痛み、錯感覚、手袋・靴下型の感覚障害（触覚、温痛覚・振動覚などの感覚鈍麻や異常感覚）等

運動障害：四肢の腱反射の低下・消失（遠位部ほど顕著）等

自律神経障害：排尿障害、発汗障害、起立性低血圧 等

検査・診断¹³⁾

末梢神経伝導検査では、脱髄型の末梢神経障害の場合、感覚神経及び運動神経の両方あるいは一方の伝導速度の低下が見られます。また、軸索型の場合は一般的に伝導速度の低下は軽度で、活動電位の低下が優位となります。針筋電図では脱神経や神経再生を示す神経原生パターンが認められます。

なお、血液・生化学・血清学的検査では、通常特異的な異常は生じないとされていますが、糖尿病や尿毒症、膠原病などの併存疾患による影響が疑われる場合の原因検索には重要です。また、髄液検査においても異常が見られないことが多いですが、軽度のタンパク増加や細胞数増加を認める場合があります。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤＋化学療法群（154例）において、末梢神経障害は60例（39.0％）に発現しました。末梢神経障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■末梢神経障害に関連する副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

〈全体集団〉

	本剤＋化学療法群（N=154）	
	全Grade、例数（％）	Grade 3以上、例数（％）
無力症	51 (33.1)	3 (1.9)
末梢性ニューロパチー	6 (3.9)	2 (1.3)
錯感覚	6 (3.9)	0 (0.0)
歩行障害	2 (1.3)	0 (0.0)
神経毒性	2 (1.3)	0 (0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、末梢神経障害に関連する副作用は認められませんでした。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、末梢神経障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■末梢神経障害に関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値(範囲)
無力症	全Grade(51/154)	43.0(1~272)
	Grade 3以上(3/154)	2.0(1~43)
末梢性ニューロパチー	全Grade(6/154)	49.0(20~234)
	Grade 3以上(2/154)	67.0(62~72)
錯感覚	全Grade(6/154)	83.5(2~193)
	Grade 3以上(0/154)	
歩行障害	全Grade(2/154)	154.0(27~281)
	Grade 3以上(0/154)	
神経毒性	全Grade(2/154)	89.0(9~169)
	Grade 3以上(0/154)	
末梢性感覚運動ニューロパチー	全Grade(1/154)	225.0
	Grade 3以上(1/154)	225.0
末梢性感覚ニューロパチー	全Grade(1/154)	32.0
	Grade 3以上(0/154)	
平衡障害	全Grade(1/154)	174.0
	Grade 3以上(0/154)	
灼熱感	全Grade(1/154)	3.0
	Grade 3以上(0/154)	

MedDRA v26.1

0 100 200 300 400 500 (日)

5 注意すべき副作用と対処法

対処法

Grade 2以上の末梢神経障害が認められた場合には、神経内科専門医と連携してください。また、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討するとともに、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における末梢神経障害の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{※1}	処置
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における末梢神経障害の管理方法（一部改変）

重症度 ^{※1}	処置
Grade 1	なし
Grade 2	・ Grade 2以上では、全例で神経内科へのコンサルテーションが推奨される。 ・ 全身性副腎皮質ステロイド剤の使用を開始する(初回投与量はPrednisone ^{※2} 又はPrednisone ^{※2} 換算で1～2mg/kg/日)。必要に応じて漸減する。 ・ 標準的な手順及び神経内科専門医の助言に従って症状を管理する。
Grade 3	
Grade 4	

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。各事象のGrade分類については、下記の「〈参考〉主な末梢神経障害のGrade分類」を参照してください。

※2 国内未承認

〈参考〉主な末梢神経障害のGrade分類(CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動 ニューロパチー	症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。	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。
腱反射減退	アキレス腱反射の低下	アキレス腱反射の消失。他の反射の低下。	全ての反射の消失。	—

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(13) 重篤な血液障害

- 自己免疫性溶血性貧血や汎血球減少症を含む重篤な血液障害があらわれることがあり、死亡に至った症例(汎血球減少症1例)も報告されています。
- 定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者又はその家族に対しては重篤な血液障害があらわれる可能性について説明し、体調に何らかの異変を感じた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。
- 自己免疫性溶血性貧血を疑う症状が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、血液内科専門医に相談の上、輸血や副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

臨床症状^{14,15,16,17)}

好中球減少症：

発熱、悪寒、咽頭痛 等

血小板減少症：

皮下の点状出血及び紫斑、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿 等

貧血：

顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症 等

温式自己免疫性溶血性貧血の急激発症の場合：

全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害、ヘモグロビン尿、乏尿 等(多様性に富む臨床像を呈する)

検査・診断^{14,15,16,17)}

本剤の投与期間中は定期的に血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください(p.76の「臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目」も参照してください)。

なお、上記の臨床症状から溶血性貧血が疑われる場合には、複数の検査所見(ヘモグロビン濃度低下、網赤血球増加、血清間接ビリルビン値上昇、尿中・便中ウロビリニン体増加、血清ハプトグロビン値低下、骨髓赤芽球増加のうち4項目以上認める)によって溶血の存在を確定し、その後、直接クームス試験で免疫性の有無を確認してください。

免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫性溶血性貧血は、薬剤の中止により溶血が改善すること以外には特発性の自己免疫性溶血性貧血との鑑別が難しいとされています。

5 注意すべき副作用と対処法

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、重篤な血液障害は4例(2.6%) [貧血2例(1.3%) (うち、Grade 3以上1例)、汎血球減少症1例(0.6%) (うち、Grade 3以上1例)、温式自己免疫性溶血性貧血1例(0.6%) (うち、Grade 3以上1例)]に発現しました。血液障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 血液障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
貧血	28(18.2)	8(5.2)
好中球減少症	15(9.7)	11(7.1)
好中球数減少	12(7.8)	7(4.5)
リンパ球減少症	12(7.8)	3(1.9)
血小板数減少	9(5.8)	1(0.6)
白血球数減少	7(4.5)	4(2.6)
白血球減少症	6(3.9)	2(1.3)
血小板減少症	2(1.3)	0(0.0)
単球減少症	2(1.3)	0(0.0)
汎血球減少症	1(0.6)	1(0.6)
温式自己免疫性溶血性貧血	1(0.6)	1(0.6)
リンパ球数減少	1(0.6)	1(0.6)
白血球増加症	1(0.6)	0(0.0)
単球増加症	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA v26.1

*：集計対象とされた事象の合計

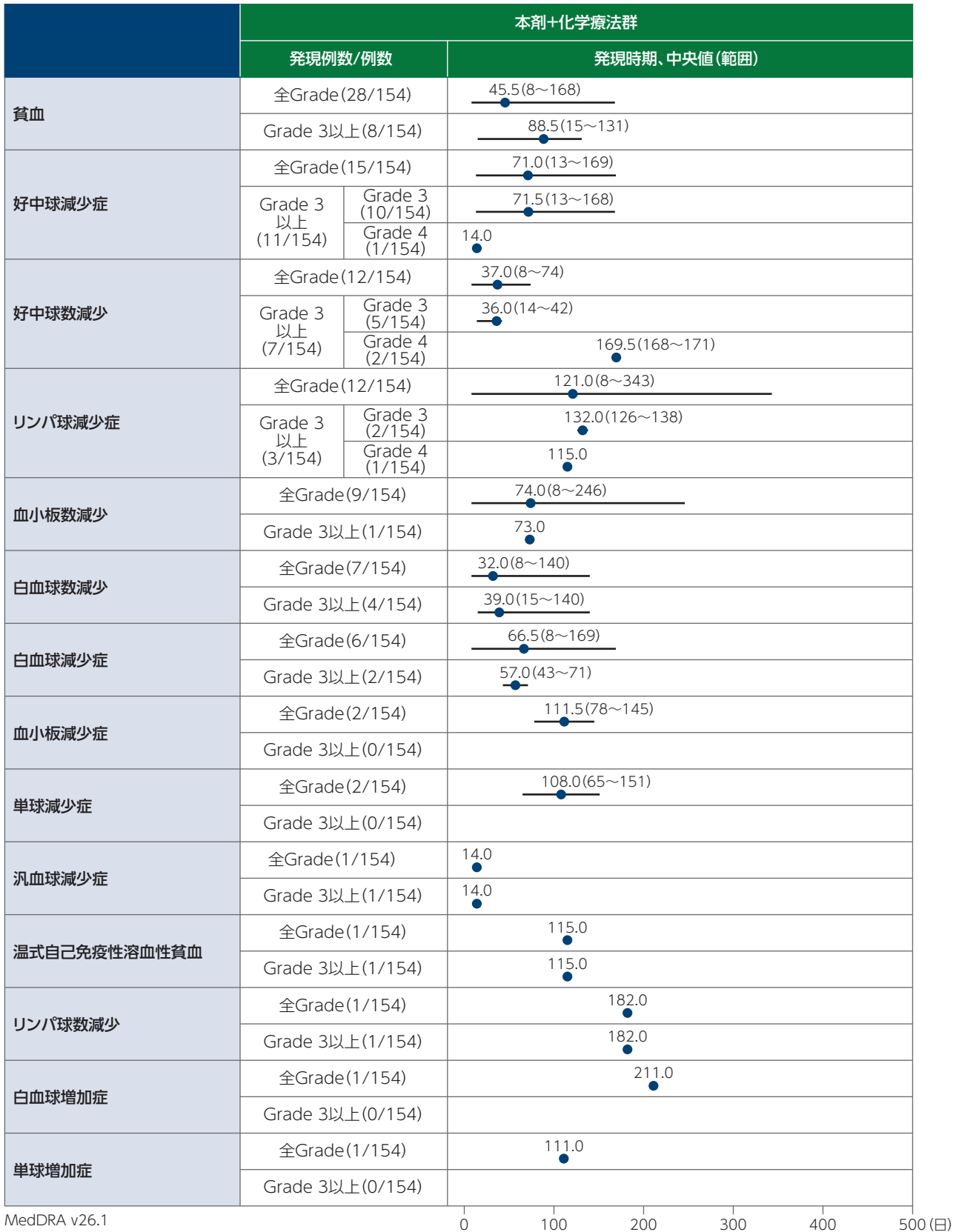
〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、血液障害に関連する副作用として、貧血、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少が各1例に認められました。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、血液障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 血液障害に関連する副作用の初回発現時期 (安全性解析対象集団)



5 注意すべき副作用と対処法

対処法

重篤な血液障害が認められた場合には、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討してください。また、下記の「国際共同第Ⅲ相試験における血液障害の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。必要に応じて血液内科専門医と連携してください。

なお、自己免疫性溶血性貧血が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止してください。また、血液内科専門医に相談の上、患者の状態に応じて輸血や副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
その他の副作用 (血液障害)	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	- Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1	なし
Grade 2	- 重症度に基づき副腎皮質ステロイド剤を投与する。 - 病因の確認や他の原因の除外のために適切な評価を実施する。
Grade 3	
Grade 4	

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。各事象のGrade分類については、次頁の「〈参考〉主な血液障害のGrade分類」を参照してください。

〈参考〉主な血液障害のGrade分類(CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ 。 <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ 。 <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm ³ 。 <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm ³ 。 <0.5×10e9/L
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
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ 。 <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm ³ 。 <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm ³ 。 <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ 。 <1.0×10e9/L
リンパ球数減少	<LLN-800/mm ³ 。 <LLN-0.8×10e9/L	<800-500/mm ³ 。 <0.8-0.5×10e9/L	<500-200/mm ³ 。 <0.5-0.2×10e9/L	<200/mm ³ 。 <0.2×10e9/L
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL。 <LLN-6.2mmol/L。 <LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL。 <6.2-4.9mmol/L。 <100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL。 <4.9mmol/L。 輸血を要する。	生命を脅かす。 緊急処置を要する。
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、又は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。
溶血	検査で認められる溶血のみ (例：直接抗グロブリン試験。 DAT。Coomb's。破碎赤血球。 ハプトグロブリン減少)	溶血があり、かつ≥2g/dLの ヘモグロビン低下	輸血又は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。 緊急処置を要する。

LLN：(施設)基準範囲下限、ANC：好中球数(成熟好中球数)

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jco.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(14) ぶどう膜炎

免疫介在性副作用

- ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認してください。
- 患者又はその家族に対してはぶどう膜炎があらわれる可能性について説明し、霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血等の症状があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- ぶどう膜炎が認められた場合には、速やかに眼科医と連携してください。また、本項の対処法を参考に、本剤の休薬・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床症状³⁾

霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血 等

検査・診断³⁾

一般的な眼科検査、蛍光眼底造影や網膜断面構造解析(光干渉断層撮影[OCT])などにより診断します。

発現割合

国際共同第Ⅲ相試験の本剤+化学療法群(154例)において、ぶどう膜炎を発現した症例は認められませんでした。眼障害に関連する副作用の発現状況は以下のとおりです。

■ 眼障害に関連する副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

〈全体集団〉

	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
眼障害(大器官分類)	1 (0.6)	0 (0.0)
霧視	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA v26.1

〈日本人集団〉

安全性解析対象の日本人集団(本剤+化学療法群8例)では、眼障害に関連する副作用は認められませんでした。

発現時期

国際共同第Ⅲ相試験における、眼障害に関連する副作用の発現時期は以下のとおりです。

■ 眼障害に関連する副作用の初回発現時期(安全性解析対象集団)

	本剤+化学療法群	
	発現例数/例数	発現時期、中央値(範囲)
霧視	全Grade(1/154)	1.0
	Grade 3以上(0/154)	

0 100 200 300 400 500 (日)

MedDRA v26.1

5 注意すべき副作用と対処法

対処法³⁾

ぶどう膜炎の臨床症状と疾患の重症度は必ずしも一致しません。ぶどう膜炎が疑われる場合には、速やかに眼科医と連携し、各種検査を実施してください。また、副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等を検討するとともに、下記の「国際共同第Ⅲ相試験におけるぶどう膜炎の管理方法」も参考に、適切な処置を行ってください。

■ 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
その他の副作用 (ぶどう膜炎)	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	・ Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・ 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ⅲ相試験における管理方法(一部改変)

重症度※1	処置
Grade 1 【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。	なし
Grade 2 【ぶどう膜炎】1+～2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎。	・ 重症度に基づき副腎皮質ステロイド剤を使用する。 ・ 病因の確認や他の原因の除外のために適切な評価を実施する。
Grade 3 【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。 中等度の後部又は全ぶどう膜炎。	
Grade 4 【ぶどう膜炎】罹患眼の最高矯正視力0.1以下。	

※1 GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

5-2. 重要な潜在的リスク

(1) 重度の胃炎

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない胃炎は認められていないことから、現時点において本剤による胃炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状¹⁸⁾

悪心、嘔吐、腹痛、消化不良、腹部膨満 等

検査・診断^{18,19)}

〈検査所見〉

- ・胃壁肥厚、胃粘膜の発赤、浮腫、びらん、潰瘍を認める場合があります。
- ・病理組織学的所見として、粘膜固有層及び上皮においてリンパ形質細胞及び顆粒球の浸潤、好酸球の散在を認め、びまん性炎症及び陰窩膿瘍が観察される場合があります。

〈診断に必要な検査〉

内視鏡検査、胃生検 等

〈参考〉胃炎のGrade分類(CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
胃炎	症状がない。臨床所見又は検査所見のみ。治療を要さない。	症状がある。消化管機能の変化。内科的治療を要する。	摂食又は胃機能の高度の変化。TPN又は入院を要する。	生命を脅かす。緊急の外科的処置を要する。

TPN：非経口栄養

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(2) 硬化性胆管炎

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められていないことから、現時点において本剤による硬化性胆管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状²⁰⁾

発熱、腹痛 等(無症状の場合もある)

検査・診断^{3,20)}

〈検査所見※〉

- ・肝外胆管の狭窄起点を伴わない限局性拡張、あるいは肝内胆管の多発狭窄。
- ・肝外胆管壁のびまん性肥厚。
- ・ γ -GTPやALPなどの胆道系酵素優位の肝障害。
- ・自己抗体(抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体 等)陰性。
- ・CD8陽性T細胞の胆管浸潤。

※免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎は、原発性硬化性胆管炎とは異なる臨床像を認めます。

〈診断に必要な検査〉

血液検査(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP)、画像検査(造影CT、MRCP 等) 等

(3) 心膜炎

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない心膜炎は認められていないことから、現時点において本剤による心膜炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状²¹⁾

胸痛(鋭い胸やけのような痛み、吸気や咳により増悪、座位前傾姿勢で軽減する) 等

検査・診断²¹⁾

〈検査所見〉

- ・心膜摩擦音の聴取。
- ・心電図異常：ST上昇(aVR、V1を除く)、PR低下(aVRではPR上昇) 等

〈診断に必要な検査〉

聴診、心電図検査 等

〈参考〉心膜炎のGrade分類(CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心膜炎	症状はないが、心電図又は理学所見(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[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(4) 重症筋無力症、横紋筋融解症

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない重症筋無力症及び横紋筋融解症は認められていないことから、現時点において本剤による重症筋無力症及び横紋筋融解症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状^{3,22,23)}

重症筋無力症：眼瞼下垂、複視、四肢筋力低下、球症状（構音障害、嚥下障害、咀嚼障害）、顔面筋力低下、呼吸困難 等

横紋筋融解症：筋力低下、疲労感、筋痛、ミオグロビン尿 等

検査・診断^{3,22,23)}

〈検査所見〉

重症筋無力症：

- ・血清CK値の上昇。

横紋筋融解症：

- ・血清CK値の上昇。
- ・LDH、AST、ALTの上昇。
- ・CT画像で骨格筋が浮腫により低吸収化、又はMRIでT2WI高信号を認めます。
- ・筋生検で急性筋融解による筋線維の壊死・再生所見を認めます。

〈診断に必要な検査〉

重症筋無力症：血液検査（血清CK 等） 等

横紋筋融解症：血液検査（血清CK 等）、筋生検（他疾患との鑑別を要する場合） 等

〈参考〉重症筋無力症・横紋筋融解症のGrade分類（CTCAE v5.0）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
重症筋無力症	症状がない、又は軽度の症状。臨床所見又は検査所見のみ。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。	重症又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。入院又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。
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。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(5) 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない脳炎、髄膜炎及び脊髄炎は認められていないことから、現時点において本剤による脳炎、髄膜炎及び脊髄炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状³⁾

脳炎：頭痛、発熱、意識変容、失見当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚 等

無菌性髄膜炎：発熱、頭痛、羞明、嘔気、髄膜刺激徴候 等（一般的な無菌性髄膜炎よりも薬剤投与から発症までの期間が長い）

脊髄炎：両側性の筋力低下（対麻痺）、尿閉、便秘、感覚障害 等

検査・診断³⁾

〈検査所見〉

脳炎：

- ・頭部MRIのT2強調画像で海馬や側頭葉などの辺縁系に異常信号を認めます（異常を認めない場合、基底核に異常信号を認める場合もあります）。
- ・髄液検査で単核球優位の細胞数増加、タンパク上昇を認めます。

無菌性髄膜炎：

- ・炎症が脳実質に波及し、脳炎との厳密な区別が困難な場合も多いです。

脊髄炎：

- ・脊髄MRIのT2強調画像で高信号を認めます。

〈診断に必要な検査〉

脳炎：頭部MRI検査、髄液検査 等（鑑別診断には感染、代謝性、内分泌、脳転移、傍腫瘍症候群等の他の原因を除外する必要があります）

脊髄炎：脊髄MRI、髄液検査 等

〈参考〉脳症・髄膜症のGrade分類（CTCAE v5.0）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
脳症	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。
髄膜症	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。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(6) 静脈血栓塞栓症

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症は認められていないことから、現時点において本剤による静脈血栓塞栓症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状^{24,25)}

肺血栓塞栓症：呼吸困難、胸痛、咳嗽、発熱、喘鳴、冷汗、血痰、動悸、めまい、失神 等

深部静脈血栓症：片側肢の腫脹、浮腫、疼痛、色調変化、熱感、下腿の把握痛 等

検査・診断^{24,25)}

〈検査所見〉

肺血栓塞栓症：

- ・造影CT等で血栓を認めます。
- ・Dダイマー値上昇(陽性的中率は低い)。
- ・胸部X線検査で、心拡大、肺動脈中枢部の拡張、肺野の透過性亢進等を認める場合があります。
- ・肺梗塞に至った場合、胸部X線検査で肺炎様浸潤影や胸水を認めます。
- ・心電図検査で、洞性頻脈、V1～V4の陰性T波、S1Q3T3、右脚ブロック、ST低下、肺性P波を認める場合があります。
- ・動脈血ガス分析で、低酸素血症、低二酸化炭素血症、呼吸性アルカローシスを認めます。
- ・経胸壁心エコー図法(TTE)検査で、右室拡大、McConnell徴候、60/60徴候、肺動脈圧の上昇、中隔の扁平化、右心系の血栓の存在等を認めます。

深部静脈血栓症：

- ・下肢静脈超音波検査、造影CT等で血栓を認めます。
- ・Dダイマー値上昇(陽性的中率は低い)。

〈診断に必要な検査〉

肺血栓塞栓症：血液検査(Dダイマー値^{*})、画像検査(造影CT、胸部X線)、動脈血ガス分析、心電図検査、心エコー検査 等

深部静脈血栓症：血液検査(Dダイマー値^{*})、下肢静脈超音波検査、画像検査(造影CT) 等

※Dダイマー値は陰性的中率が高く、正常であれば可能性が低いことを示唆します。

〈参考〉血栓塞栓症のGrade分類(CTCAE v5.0)

	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：肺塞栓症又は心臓内血栓)。	循環動態が不安定又は神経学的に不安定で生命を脅かす。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版[https://jco.g.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

(7) 結核

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない結核は認められていないことから、現時点において本剤による結核の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状²⁶⁾

〈臨床症状〉

咳、痰、胸痛、血痰、咯血、発熱、食欲不振、倦怠感 等

検査・診断²⁶⁾

〈検査所見〉

- ・結核菌検査(塗抹培養法、抗酸菌同定法、核酸増幅法、薬剤感受性検査)陽性。
- ・免疫学的検査(インターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン反応)陽性。
- ・胸部X線診断で、典型的には肺尖部の散布影を伴う結節影及び空洞影の像を認めます。
- ・CT画像で、典型的には小葉中心性のハイコントラストな粒状影又は分岐状影を認めます(乾酪性肉芽腫性病変の形成)。
- ・CT画像で、病変の周辺に散布巣を認めます(通常の肺炎との相違点)。

〈診断に必要な検査〉

結核菌検査、免疫学的検査、画像検査(胸部X線、CT、MRI) 等

(8) 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

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められていないことから、現時点において本剤による移植関連の有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において移植関連の有害事象は既知のリスクとなっています。

同種造血幹細胞移植後のPD-1阻害薬使用について：

同種造血幹細胞移植前後のPD-1阻害薬の使用は、移植片対宿主病(GVHD)の発現リスクを高めるおそれがあります²⁷⁾。米国血液学会のホジキンリンパ腫における同種造血幹細胞移植後のPD-1阻害薬投与に関する推奨事項では、GVHDのリスクを高める患者側の要因として、GVHDの既往があること、臓器移植後早期であること(移植後180日未満)などが示されています²⁸⁾。

(9) 血管炎

臨床試験において、本剤と因果関係が否定できない血管炎は認められていないことから、現時点において本剤による血管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において既知のリスクとなっています。

臨床症状^{29,30)}

全身症状：発熱、倦怠感、感冒様症状、関節痛、筋肉痛、体重減少、浮腫 等

皮膚症状：特徴的な皮疹（下肢に硬結を伴う紫斑や、盛り上がった紫斑）、皮膚潰瘍、網状皮斑 等

眼・鼻症状：目の痛み、充血、鼻閉、鼻血、鼻の痛み 等

血管の障害部位による臓器特異的な症状

・大型血管炎

高安動脈炎：上肢の脈拍の未触知、左右上肢の血圧差 等

巨細胞性動脈炎：側頭部の頭痛、頭皮痛、側頭動脈の圧痛、側頭動脈の拍動低下、視力障害、虚血性視神経症 等

・中型血管炎

結節性多発動脈炎：皮膚症状（触知可能な紫斑、網状皮斑、皮下結節 等）、多発性単神経炎（感覚・運動神経の障害）、関節や広範囲の四肢痛、高血圧 等

・小型血管炎

顕微鏡的多発血管炎：血管の破綻・梗塞による出血・梗塞症状と炎症 等

多発血管炎性肉芽腫症：鼻出血、膿性鼻汁、咳、息切れ、血痰・咯血、蛋白尿・血尿 等

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：知覚障害、運動障害、虚血性腸炎による腹痛や下血、皮膚血管炎による紫斑 等

IgA血管炎：上気道炎、紫斑、関節炎、腹痛、腎炎 等

検査・診断^{29,30)}

〈検査所見〉

- ・尿蛋白陽性、尿潜血陽性、尿沈渣にて赤血球多数、赤血球円柱、顆粒円柱を認めます。
- ・血中BUN、血中クレアチニン、CRPの上昇。
- ・白血球数、好酸球数、血小板数の上昇。
- ・ミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性(抗ヒストン抗体、抗リン脂質抗体などを同時に認める場合があります)。
- ・胸部X線検査で肺出血や間質性肺炎の合併を認める場合があります。

〈診断に必要な検査〉

尿検査、血液検査(BUN、クレアチニン 等)、ANCA検査、画像検査(胸部X線、造影CT)、腹部超音波 等

〈参考〉血管炎のGrade分類(CTCAE v5.0)

	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。末梢又は内臓の虚血。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[https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf]より引用改変

6 副作用一覧(本剤+化学療法群及び日本人集団)

国際共同第Ⅲ相試験(INCMGA 0012-303試験)の治験薬投与期において、本剤と関連のある有害事象(副作用)が本剤+化学療法群で154例中138例(89.6%)、日本人集団で8例中6例に認められました。本剤+化学療法群及び日本人集団で発現した副作用は以下に示すとおりです。

■ 全体集団における副作用一覧(安全性解析対象集団)

大器官分類/基本語	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
本剤と関連のある全有害事象	138(89.6)	53(34.4)
血液およびリンパ系障害	45(29.2)	22(14.3)
貧血	28(18.2)	8(5.2)
好中球減少症	15(9.7)	11(7.1)
リンパ球減少症	12(7.8)	3(1.9)
白血球減少症	6(3.9)	2(1.3)
血小板減少症	2(1.3)	0(0.0)
単球減少症	2(1.3)	0(0.0)
汎血球減少症	1(0.6)	1(0.6)
白血球増加症	1(0.6)	0(0.0)
単球増加症	1(0.6)	0(0.0)
温式自己免疫性溶血性貧血	1(0.6)	1(0.6)
心臓障害	3(1.9)	1(0.6)
心房細動	1(0.6)	0(0.0)
心嚢液貯留	1(0.6)	1(0.6)
頻脈	1(0.6)	0(0.0)
耳および迷路障害	3(1.9)	0(0.0)
回転性めまい	1(0.6)	0(0.0)
中耳滲出液	1(0.6)	0(0.0)
耳鳴	1(0.6)	0(0.0)
内分泌障害	33(21.4)	5(3.2)
甲状腺機能低下症	20(13.0)	1(0.6)
甲状腺機能亢進症	12(7.8)	1(0.6)
副腎機能不全	6(3.9)	2(1.3)
下垂体炎	2(1.3)	0(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.6)	0(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.6)	1(0.6)
眼障害	1(0.6)	0(0.0)
霧視	1(0.6)	0(0.0)
胃腸障害	68(44.2)	5(3.2)
下痢	39(25.3)	4(2.6)
悪心	26(16.9)	0(0.0)
便秘	12(7.8)	0(0.0)
嘔吐	10(6.5)	0(0.0)
上腹部痛	4(2.6)	0(0.0)
口内炎	3(1.9)	0(0.0)
腹痛	2(1.3)	0(0.0)

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

大器官分類/基本語	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
□内乾燥	2(1.3)	0(0.0)
免疫性腸炎	2(1.3)	1(0.6)
□角□唇炎	1(0.6)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0(0.0)
アフタ性潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
腹部膨満	1(0.6)	0(0.0)
下腹部痛	1(0.6)	0(0.0)
腸閉塞	1(0.6)	0(0.0)
□腔内痛	1(0.6)	0(0.0)
直腸出血	1(0.6)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	84(54.5)	4(2.6)
無力症	51(33.1)	3(1.9)
疲労	27(17.5)	1(0.6)
粘膜の炎症	6(3.9)	0(0.0)
末梢性浮腫	2(1.3)	0(0.0)
発熱	2(1.3)	0(0.0)
乾燥症	2(1.3)	0(0.0)
歩行障害	2(1.3)	0(0.0)
全身性浮腫	1(0.6)	0(0.0)
浮腫	1(0.6)	0(0.0)
疼痛	1(0.6)	0(0.0)
分泌物分泌	1(0.6)	0(0.0)
肝胆道系障害	6(3.9)	3(1.9)
胆汁うっ滞	2(1.3)	0(0.0)
免疫性肝炎	1(0.6)	1(0.6)
肝炎	1(0.6)	1(0.6)
高ビリルビン血症	1(0.6)	0(0.0)
免疫介在性胆管炎	1(0.6)	1(0.6)
免疫系障害	2(1.3)	1(0.6)
薬物過敏症	1(0.6)	0(0.0)
過敏症	1(0.6)	1(0.6)
感染症および寄生虫症	10(6.5)	2(1.3)
結膜炎	2(1.3)	0(0.0)
肛門直腸感染	1(0.6)	0(0.0)
細菌感染	1(0.6)	0(0.0)
感染	1(0.6)	1(0.6)
インフルエンザ	1(0.6)	0(0.0)

6 副作用一覧(本剤+化学療法群及び日本人集団)

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

大器官分類/基本語	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数 (%)	Grade 3以上、例数 (%)
大腸感染	1 (0.6)	1 (0.6)
肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.6)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0 (0.0)
消化管ストーマ合併症	1 (0.6)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	42 (27.3)	15 (9.7)
好中球数減少	12 (7.8)	7 (4.5)
AST増加	10 (6.5)	4 (2.6)
血小板数減少	9 (5.8)	1 (0.6)
ALT増加	8 (5.2)	3 (1.9)
白血球数減少	7 (4.5)	4 (2.6)
リパーゼ増加	6 (3.9)	3 (1.9)
血中ALP増加	6 (3.9)	2 (1.3)
γ-GTP増加	6 (3.9)	2 (1.3)
アミラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.3)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)
血中マグネシウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (0.6)	0 (0.0)
心電図QT延長	1 (0.6)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	26 (16.9)	4 (2.6)
食欲減退	11 (7.1)	1 (0.6)
低カリウム血症	6 (3.9)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (2.6)	1 (0.6)
低マグネシウム血症	3 (1.9)	1 (0.6)
低リン血症	3 (1.9)	0 (0.0)
高血糖	3 (1.9)	0 (0.0)
高リパーゼ血症	2 (1.3)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.6)	0 (0.0)
細胞死	1 (0.6)	1 (0.6)

大器官分類/基本語	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数(%)	Grade 3以上、例数(%)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)
高リン血症	1 (0.6)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	23 (14.9)	1 (0.6)
関節痛	12 (7.8)	1 (0.6)
筋肉痛	7 (4.5)	0 (0.0)
筋痙縮	5 (3.2)	0 (0.0)
関節炎	2 (1.3)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6)	0 (0.0)
癌疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	26 (16.9)	6 (3.9)
末梢性ニューロパチー	6 (3.9)	2 (1.3)
錯感覚	6 (3.9)	0 (0.0)
頭痛	6 (3.9)	0 (0.0)
味覚不全	4 (2.6)	0 (0.0)
神経毒性	2 (1.3)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.6)	0 (0.0)
脳症	1 (0.6)	1 (0.6)
過眠症	1 (0.6)	0 (0.0)
筋無力症候群	1 (0.6)	1 (0.6)
神経痛	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.6)	1 (0.6)
傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)
失神	1 (0.6)	1 (0.6)
精神障害	1 (0.6)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)
重度月経出血	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (9.7)	1 (0.6)
呼吸困難	5 (3.2)	0 (0.0)
鼻出血	3 (1.9)	0 (0.0)

6 副作用一覧(本剤+化学療法群及び日本人集団)

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

大器官分類/基本語	本剤+化学療法群 (N=154)	
	全Grade、例数 (%)	Grade 3以上、例数 (%)
肺塞栓症	2 (1.3)	1 (0.6)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.6)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	63 (40.9)	4 (2.6)
そう痒症	24 (15.6)	1 (0.6)
発疹	17 (11.0)	1 (0.6)
脱毛症	11 (7.1)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	7 (4.5)	1 (0.6)
皮膚乾燥	6 (3.9)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.9)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	2 (1.3)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)
過角化	1 (0.6)	0 (0.0)
爪ジストロフィー	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚色素減少	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.3)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢血管塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA v26.1、データカットオフ日：2024年4月15日

治験薬(本剤)の初回投与から最終投与90日後又は化学療法の最終投与30日後までに、初めて発現したものの又は投与前から存在していた事象が悪化したものを集計した(クロスオーバー期の投与を含む新たな抗がん療法の開始後に発現した事象は含めなかった)。

■ 日本人集団における副作用一覧(安全性解析対象集団)

基本語、例数	本剤+化学療法群 (N=8)
本剤と関連のある全有害事象	6例
副腎機能不全	3例
リパーゼ増加	2例
そう痒症	2例
貧血	1例
甲状腺機能低下症	1例
AST増加	1例
好中球数減少	1例
白血球数減少	1例
心房細動	1例
甲状腺機能亢進症	1例
便秘	1例
悪心	1例
発熱	1例
肛門直腸感染	1例
細菌感染	1例
アミラーゼ増加	1例
血中クレアチニン増加	1例
リンパ球数減少	1例
高リン血症	1例
低カリウム血症	1例
低マグネシウム血症	1例
筋肉痛	1例
脳症	1例
重度月経出血	1例
斑状丘疹状皮疹	1例

MedDRA v26.1、データカットオフ日：2024年4月15日

治験薬(本剤)の初回投与から最終投与90日後又は化学療法の最終投与30日後までに、初めて発現したもの又は投与前から存在していた事象が悪化したものを集計した(クロスオーバー期の投与を含む新たな抗がん療法の開始後に発現した事象は含めなかった)。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験の概要及び臨床成績²⁾

試験デザイン	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者308例(日本人16例を含む)を対象とした、第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験 スクリーニング (最長28日間) 試験患者 N=308 ●局所再発又は転移性肛門管扁平上皮癌患者 ●放射線増感化学療法以外の全身療法歴がない ●HIV陽性であることがわかっていない場合： - CD4+数が200/μL以上 - ウイルス負荷が検出不能 - ART/HAARTを受けている ART：抗ヒトウイルス療法、HAART：高活性ART 無作為化 1:1 試験薬投与期(二重盲検) 最長24週間 (6サイクル^{※1}) 最長28週間 (7サイクル^{※1}) 追跡調査期 追跡調査 安全性 病状及び生存確認 無作為化層別因子 ・PD-L1発現(<1% vs. ≥1%) ・地域(オーストラリア/欧州連合[EU]/北米/英国 vs. その他の地域) ・疾患進行度(局所再発性 vs. 転移性) PD-L1：プログラム細胞死リガンド1 ※1 1サイクル=28日間 ※2 本剤は30分(−5/+15分)かけて投与した ※3 BICRIにより治療効果判定規程(RECIST) v1.1に基づく進行が確認された場合 疾患進行^{※3} クロスオーバー期(非盲検) (最大13サイクル^{※1}) ジニズ[®] (500mg) 静脈内投与：1日^{※2} 毒性のため化学療法(カルボプラチン・パクリタキセル)を中止しなければならない場合、患者が本剤又はプラセボの投与を許容できる場合は、本剤又はプラセボを継続した。同様に忍容不能な毒性のため本剤又はプラセボを中止した場合、可能であれば化学療法を継続した。
試験期間	2020年11月12日～実施中(データカットオフ日：2024年4月15日)
主要目的	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者を対象に、無増悪生存期間(PFS)を指標として、カルボプラチン+パクリタキセル及び本剤の併用とカルボプラチン+パクリタキセル及びプラセボの併用の有効性を比較する。
重要な副次目的	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者を対象に、全生存期間(OS)を指標として、カルボプラチン+パクリタキセル及び本剤の併用とカルボプラチン+パクリタキセル及びプラセボの併用の有効性を比較する。
主な選択基準	以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。 1. 本試験の同意説明文書を理解する能力があり、同意説明文書に署名する意思がある患者。 2. 18歳以上の患者(又は適宜各国の要件に従う)。 3. 組織学的検査又は細胞診で切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌が確認された患者。 4. 以下を除く全身療法歴がない患者。 a. 放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法は許容される。 b. 試験登録の6ヵ月以上前に完了している場合、ネオアジュバント又はアジュバント療法。 5. 各実施医療機関の治験責任(分担)医師/放射線科医の評価により、RECIST v1.1に従って測定可能病変があると判断され、生検で採取した組織を有する患者。過去に放射線照射を受けたことがある部位、又は他の局所部位療法の対象部位にある腫瘍病変は、当該病変で進行が示されていない限り測定可能とは判断しない。 6. ランダム化前に中央検査用の適切な組織検体及び全血検体を提供する能力があり、その意志がある患者。保存検体を用いる場合は、ランダム化前9ヵ月以内に生検を行うこととした。 7. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス(ECOG PS)が0又は1の患者。

主な 選択基準	8. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性の場合、以下の定義に従い安定している患者。 a. CD4陽性リンパ球数が200/μL以上。 b. 標準治療のアッセイによりウイルス負荷が検出不能。 c. 抗ヒトウイルス療法／高活性抗ヒトウイルス療法を試験登録前に4週間以上受けており、試験登録前の少なくとも4週間にHIV関連の日和見感染が認められていない。 9. 次の基準に従い、避妊の意思がある女性患者又はパートナーに避妊の意思がある男性患者。 a. 男性は、スクリーニング時から本剤又はプラセボの最終投与120日後まで、又は化学療法剤の最終投与180日後までのいずれか遅い方の時点まで(又は各国固有の要件に従いより長い適切な期間)、パートナーの避妊のために適切な避妊措置(99%以上確実な方法)を講じ、前述の期間中は精子を提供しないことに同意しなければならない。患者には99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。 b. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性で、かつスクリーニング時から本剤又はプラセボの最終投与120日後まで又は化学療法剤の最終投与180日後までのいずれか遅い方の時点まで、妊娠を避けるための適切な避妊法(99%以上確実な方法)を用い、卵母細胞の提供を控えることに同意しなければならない。患者には99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。 c. 妊娠する可能性がない女性は適格とする。
主な 除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。 1. 過去にPD-1又はPD-L1標的療法を受けたことがある患者。 2. サイクル1の投与1日目前の28日以内に放射線増感剤としての化学療法の有無を問わず放射線療法を受けた患者。骨盤領域以外の緩和的放射線治療(30グレイ以下)の場合、14日以内とする(注：関連する全ての毒性がGrade 1以下まで回復していること)。 3. スクリーニング時に以下に規定する臨床検査値が認められた患者。 a. 血小板数が100×10^9/L未満。 b. ヘモグロビン値が9g/dL未満。 c. 好中球絶対数が1.5×10^9/L未満。 d. アラニンアミノトランスフェラーゼ値がULNの2.5倍超又は肝転移のある患者ではULNの5倍超。 e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値がULNの2.5倍超又は肝転移のある患者ではULNの5倍超。 f. 総ビリルビン値がULNの1.5倍以上。ただし、抱合型ビリルビン値がULN以下である場合を除く(抱合型ビリルビンは総ビリルビンがULNを超えた場合のみ評価する)。各実施医療機関のULNがない場合、直接ビリルビンは総ビリルビンの40%未満でなければならない。 g. Cockcroft-Gault式により算出したクレアチニンクリアランス値が50mL/分未満(クレアチニンクリアランスの代わりに糸球体濾過率も使用可)。 h. プロトロンビン時間国際標準比又はプロトロンビン時間がULNの1.5倍超(抗凝固療法を受けていない患者)。 i. 活性化部分トロンボプラスチン時間がULNの1.5倍超(抗凝固療法を受けていない患者)。 4. 進行中又は積極的な治療を要する他の悪性腫瘍を有する患者、又は本試験への登録前3年以内に他の悪性腫瘍の既往のある患者。ただし、治癒した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内新生物、子宮頸部上皮内癌、若しくは根治を目的とした治療から1年を超えて無再発である患者のその他の非浸潤性悪性腫瘍又は無痛性悪性腫瘍は例外とする。 5. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイド(Prednisone^{※1}10mg超又は同等薬剤)による全身の免疫抑制を必要とする活動性の自己免疫疾患を有する患者。 ※1 国内未承認

主な
除外基準

6. 間質性肺疾患又は活動性、非感染性肺臓炎の所見がある患者。
7. 同種幹細胞移植等の臓器移植歴がある患者。
8. 活動性の中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎が既知である患者。
9. 活動性A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)又はC型肝炎ウイルス(HCV)感染が既知である患者[次の血清学的検査結果が得られているトランスアミナーゼ上昇と定義：HAV免疫グロブリンM(IgM)抗体、C型肝炎ウイルス抗体(anti-HCV)、抗B型肝炎コア(anti-HBc)免疫グロブリンG(IgG)若しくはIgM又はB型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性(予防接種歴がない場合)]。
10. 全身療法又はサイクル1の投与1日目の最長7日間の抗生物質のIV投与を必要とする活動性感染を有する患者。
注：国又は地域の規制によりスクリーニング時に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の検査が必要であり、その結果severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)感染陽性であった場合、その患者は再検査結果で陰性が証明され臨床的に回復するまで除外する。
11. プラチナ製剤、パクリタキセル、他のモノクローナル抗体又は添加物に対する過敏症が既知であり、標準治療(例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド)でコントロール不能である患者。
12. 心機能障害又は臨床的に意義がある心疾患を有する患者。
 - a. ニューヨーク心臓協会(NYHA)の分類でⅢ度又はⅣ度の心疾患(臨床的に意義がある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む)。
 - b. 不安定狭心症。
 - c. 試験参加前6ヵ月以内の急性心筋梗塞。
 - d. その他の臨床的に意義がある心疾患(コントロール不良のGrade 3以上の高血圧又は高度の伝導障害)。
13. 妊娠中又は授乳中の患者。
14. サイクル1の投与1日目の28日以内に生ワクチンを接種した患者。
注：生ワクチンの例として麻疹、ムンプス、風疹、水痘／帯状疱疹、黄熱、狂犬病、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)及び腸チフスワクチン等が挙げられるがこれに限らない。季節性インフルエンザワクチン注射は通常不活化ワクチンであるため許容されるが、経鼻インフルエンザワクチン(FluMist®等)は弱毒生ワクチンであるため禁止とする。
15. 治験実施計画書6.6.2項に記載の併用禁止薬を現在使用している患者。
16. 既存の末梢性ニューロパチーが有害事象共通用語規準(CTCAE) v5でGrade 2以上である患者。
17. 本試験への完全な参加(治験薬投与及び必須の試験来院の実施を含む)の妨げとなる、患者に重大なリスクをもたらす又は試験データの解釈の妨げになると治験責任(分担)医師が判断した何らかの状態にある患者。

主要
評価項目

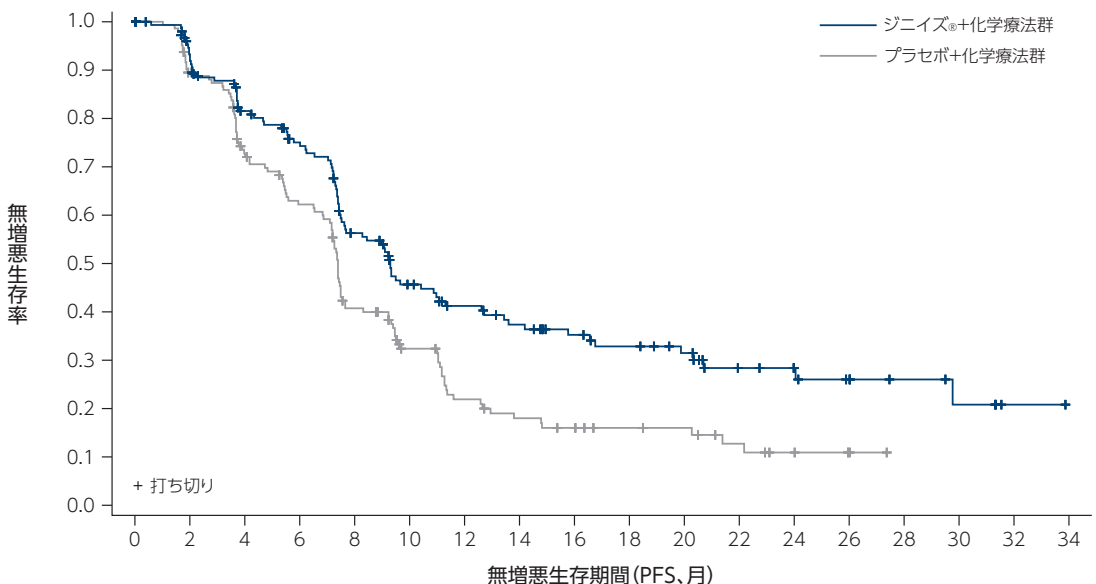
PFS(ランダム化日からRECIST v1.1に基づくBICR判定で初めてPDと記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義)

重要な副次
評価項目

OS(ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義)

安全性の
評価項目

有害事象(発現件数、発現割合、持続期間及びCTCAE v5.0に基づく重症度)、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

有効性の 臨床成績	PFS (主要評価項目、FAS) PFS中央値は本剤+化学療法群で9.3ヵ月(95%信頼区間：7.5-11.3)、プラセボ+化学療法群で7.4ヵ月(95%信頼区間：7.1-7.7)であり、本剤+化学療法群ではプラセボ+化学療法群と比較してPFSを有意に延長した(ハザード比0.63、95%信頼区間：0.47-0.84、$p=0.0006$、層別ロジランク検定、片側検定)。 [データカットオフ：2024年4月15日]  OS (重要な副次評価項目、FAS) (中間解析結果) 中間解析時の追跡期間中央値は、本剤+化学療法群で14.77ヵ月、プラセボ+化学療法群で12.86ヵ月であり、OS中央値は本剤+化学療法群で29.2ヵ月(95%信頼区間：24.2-未達)、プラセボ+化学療法群で23.0ヵ月(95%信頼区間：15.1-27.9)であった(ハザード比0.70、95%CI：0.49-1.01、$p=0.0273$、層別ロジランク検定、片側検定)。 [データカットオフ：2024年4月15日]
安全性	主な副作用 副作用は、本剤+化学療法群で154例中138例(89.6%)に認められた。本剤+化学療法群に発現した主な副作用(発現頻度>10%)は、無力症51例(33.1%)、下痢39例(25.3%)、貧血28例(18.2%)、疲労27例(17.5%)、悪心26例(16.9%)、そう痒症24例(15.6%)、甲状腺機能低下症20例(13.0%)、発疹17例(11.0%)であった。

(2) 臨床試験における検査スケジュール及び臨床検査項目

検査スケジュール

	スクリー ニング	治療期間(治療薬投与期)									
		サイクル1～6				サイクル7～13				投与 終了時	
	28日間	Day 1 ^a	Day 8 (±1日)	Day 15 (±1日)	Day 22	Day 1 (±3日)	Day 8	Day 15	Day 22		
身体検査 ^b	○	○	○	○		○				○	
バイタルサイン/ 体重/身長 ^c	○	○	○	○		○				○	
12誘導心電図	○	○ ^d				○ ^d				○	
腫瘍画像検査/ 効果判定	○	8週間ごと(±7日) ^e									
血液生化学的検査	○	○ ^f				○				○	
血液学的検査	○	○ ^g	○	○		○				○	
血液凝固検査	○									○	
内分泌検査	○	○ ^h				○ ^h				○	
尿検査	○									○	
HIVの管理に関する 検査 ⁱ (HIVウイルス 負荷、CD4+細胞数)	○	8週間ごと(±7日)									○
妊娠検査 ^j	○	○ ^k				○				○	

1 サイクル=28日間

a. サイクル1の投与1日目は、無作為化から3日以内の治療薬の初回投与日とする。

b. スクリーニング時及び投与終了時には包括的検査を行う。その他の規定の身体検査は対象を絞って行う。

c. 身長はスクリーニング時のみ測定する。

d. サイクル1の投与1日目から7日以内にスクリーニング評価が実施され臨床徴候又は症状がない場合、不要。その後は4サイクルごとに実施する(例：スクリーニング/投与1日目、サイクル5、9、13)。

e. 無増悪生存期間2(PFS2)を裏付けるための画像検査及び効果判定は、治験薬投与期、クロスオーバー期及び/又は病状追跡調査期間中に8週間ごと(56日±7日)に実施する。投与の延長を問わず2回目の進行まで行う。完全奏効又は部分奏効(PR)は、最初の記録から4週間以上空けて画像検査により確定する。

f. サイクル1の投与1日目の7日以内にスクリーニング中に実施している場合、サイクル1の投与1日目では不要。

g. サイクル1の投与1日目の7日以内にスクリーニング中に実施している場合、サイクル1の投与1日目では不要。

h. 3サイクルごとに実施する(サイクル4、7、10、13)。

i. HIV陽性が既知である患者のみ実施。HIVの管理に関する検査は治験薬投与期間中8週間ごとに行う。安全性及び病状追跡調査期間中、HIVの管理に関する検査の頻度は6ヵ月まで減らすことができる。

j. 妊娠可能な女性の血清妊娠検査は、スクリーニング及び安全性追跡調査において実施する。その他の来院では尿妊娠検査が許容される。

k. サイクル1の投与1日目の7日以内にスクリーニング中に実施している場合、サイクル1の投与1日目では不要。

臨床検査項目

血液生化学的検査		
● アルブミン	● アルカリホスファターゼ	● ALT
● AST	● アミラーゼ	● 重炭酸塩又は二酸化炭素 ^a
● 血中尿素窒素又は尿素 ^a	● カルシウム	● クロール
● クレアチニン	● グルコース	● 乳酸脱水素酵素
● リパーゼ	● リン酸	● カリウム
● ナトリウム	● 総タンパク	● 総ビリルビン
● 直接ビリルビン(総ビリルビン値がULNを上回っている場合)		
血液学的検査		
全血球計算：		
● ヘモグロビン	● ヘマトクリット	● 血小板数
● 赤血球数	● 白血球数	
白血球分画：		
● 好塩基球	● 好酸球	● リンパ球
● 単球	● 好中球	
WBC分画の検査値(検査値は絶対値を提示)		
尿検査(顕微鏡検査)(潜血又はタンパク異常の場合のみ)		
● 色調及び外観	● pH及び比重	● ビリルビン
● グルコース	● ケトン	● 白血球
● 亜硝酸塩	● 潜血	● タンパク
凝固検査		
● PT	● PTT又はaPTT	● INR
内分泌機能		
● TSH	● T4又はFT4 ^a	● T3又はFT3 ^a
● FSH(必要時)		
SARS-CoV-2検査		
● COVID-19パンデミックに対する実施医療機関の臨床基準及びニーズの変化に応じたSARS-CoV-2検査(承認された検査の種類を含む)		
妊娠検査		
● ヒト絨毛性ゴナドトロピン		
HIVの管理に関する検査 ^b		
● HIVウイルス負荷	● CD4+細胞数	

注) 新たな安全性データ若しくは地域・地理的差異に基づいて又はCOVID-19パンデミックの規模に応じて、治験責任(分担)医師と治験依頼者との合意の上で追加検査が必要となる場合がある。関連する検査結果はeCRFに記録する。特定の検査を各実施医療機関で実施できない場合、治験依頼者がそれらの検査を手配し中央検査機関で実施する。治験責任(分担)医師により必要と判断された場合、各地域の規制により必要な場合、免疫介在性副作用の回復及び診断のために必要な場合又は地域で必要な場合、治験期間中随時追加の検査(ILD等)を行うことができる。各実施医療機関で検査が行えない場合、特殊検査(内分泌機能検査等)を治験依頼者の中央検査機関に依頼できる。

a. 地域で標準とされる場合。

b. HIV陽性が既知である患者のみ。

1. 適正使用に関する
お願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき
副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

Q1

本剤最終投与後の避妊期間はどのように設定していますか？

本剤の有効成分はモノクローナル抗体(タンパク質)であり、DNA及び他の染色体構造物との相互作用が予測されないことから、遺伝毒性試験は行われていません。一方で、動物実験において本剤の作用機序に起因する胎児への有害な影響が示唆されています。これらを考慮の上、本剤では「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」³¹⁾に基づき、消失半減期(ジニイズ®の半減期：21.2日)の5倍の期間を目安として、妊娠する可能性のある女性における最終投与後の避妊期間を4ヵ月と設定しました。

- 1) 社内資料：非臨床薬理試験[2025年12月承認、CTD2.6.2.1]
- 2) 社内資料：INCMGA 0012-303試験[2025年12月承認、CTD2.7.6]
- 3) 公益財団法人日本臨床腫瘍学会 編：がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, 2023.
- 4) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症), 平成18年11月(令和元年9月改定).
- 5) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会 編:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2025[第3版], メディカルレビュー社, 2025.
- 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性肝障害(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).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) 一般社団法人日本糖尿病学会：免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation(2016年5月18日) [https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/nivolumab.pdf]
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性腎炎(尿細管間質性腎炎), 平成19年6月(平成30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 末梢神経障害, 平成21年5月.
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血), 平成19年6月(令和3年4月改定).
- 17) 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ：自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 令和5年(2023年)3月.
- 18) Lin J, et al. World J Gastroenterol. 2024; 30(14): 1941-1948.
- 19) Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126.
- 20) 伊藤隆徳ほか：肝臓. 2024; 65(6): 268-276.
- 21) 日本循環器学会編：2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン, 2023.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 日本循環器学会編：2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン, 2025.
- 25) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞), 平成19年6月(令和3年4月改定).
- 26) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会編：結核症の基礎知識(改訂第5版), 結核. 2021; 96(3): 93-123.
- 27) 日本造血細胞移植学会編：造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫(成人)第3版, 2019.
- 28) Herbaux C, et al. Blood. 2018; 132(1): 9-16.
- 29) 日本循環器学会編：血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版), 2018.
- 30) 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).
- 31) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長：医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日付薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号).

1. 適正使用に関するお願い

2. 治療の流れ

3. 投与対象

4. 投与方法

5. 注意すべき副作用と対処法

6. 副作用一覧

7. 参考

8. Q & A

9. 参考文献

ジニイズ[®]

ZYNYZ for Intravenous Infusion

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
最適使用推進ガイドライン対象目

点滴静注 500mg

レチファンリマブ(遺伝子組換え)製剤

注意一医師等の処方箋により使用すること

販 売 名	ジニイズ点滴静注500mg
承 認 番 号	30700AMX00262000
薬価基準収載年月	2026年 3月
販 売 開 始 年 月	2026年 3月
貯法:2～8℃保存 有効期間:2年	

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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、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

販売名	ジニイズ点滴静注500mg
有効成分	レチファンリマブ(遺伝子組換え) ^{*)}
分量/用量(1バイアル中)	500mg/20mL
添加剤	酢酸ナトリウム水和物(19mg)、酢酸(3.6mg)、精製白糖(1800mg)、ポリソルベート80(2mg)

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

販売名	ジニイズ点滴静注500mg
剤型	注射剤(バイアル)
pH	5.1
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体

4. 効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

6. 用法及び用量

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ(遺伝子組換え)として、1回500mgを4週間間隔で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

- 7.1 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28日間を1サイクルとして、カルボプラチンは1日目に1回AUC 5mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは1、8及び15日目に、1回80mg/m²を1時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
- 7.2 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*	処置
間質性肺炎患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4又は再発性のGrade 2の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	投与を中止する。
肝機能障害(肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝機能障害(肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の1～3倍であり、かつ基準値上限の5～10倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・ベースライン時のAST若しくはALTが基準値上限の3～5倍であり、かつベースラインの1.5倍以上に増加した状態が1週間以上持続する場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の10倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。

副作用	程度*	処置
内分泌障害	・Grade 2の副腎機能不全 ・Grade 2の下垂体炎 ・Grade 3又は4の場合	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。
腎炎	血中クレアチニンがGrade 2に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血中クレアチニンがGrade 3又は4に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	・Grade 3の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 ・薬剤性過敏症症候群が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・Grade 4の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 ・薬剤性過敏症症候群と診断された場合	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を50%減速して再開できる。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	・Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	投与を中止する。

*:GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v5.0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 間質性肺炎患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて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。[11.1.3参照]
- 8.4 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。[11.1.4参照]
- 8.5 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)を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5-11.1.7参照]
- 8.6 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。[11.1.8参照]
- 8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.14参照]
- 8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]
- 8.9 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎患が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。
- 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。
- 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。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。
本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出され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。

11. 副作用

- 11.1 重大な副作用 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。
- 11.1.1 間質性肺疾患(0.6%) [1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 大腸炎(1.3%)、小腸炎(頻度不明)、重度の下痢(2.6%) 持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には本剤を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 肝機能障害 AST(6.5%)、ALT(5.2%)、γ-GTP(3.9%)、ビリルビン(1.3%)等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎(1.3%)があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.1.4 腎障害 尿細管間質性腎炎(頻度不明)、腎炎(頻度不明)等の腎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(4.5%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.6 下垂体機能障害 下垂体炎(1.3%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(13.0%)、甲状腺機能亢進症(7.8%)、甲状腺炎(0.6%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.8 1型糖尿病 1型糖尿病(頻度不明)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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.6参照]
- 11.1.9 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、斑状丘疹状皮膚疹(0.6%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.10 重篤な血液障害 溶血性貧血(0.6%)、貧血(1.3%)、汎血球減少症(0.6%)、免疫性血小板減少症(頻度不明)等があらわれることがある。
- 11.1.11 神経障害 末梢性ニューロパチー(3.9%)、末梢性感覚ニューロパチー(0.6%)、末梢性感覚運動ニューロパチー(0.6%)、脱髄性ニューロパチー(頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.12 筋炎(頻度不明) [8.9参照]
- 11.1.13 肺炎(頻度不明)
- 11.1.14 ぶどう膜炎(頻度不明) [8.7参照]
- 11.1.15 心筋炎(頻度不明) [8.8参照]
- 11.1.16 Infusion reaction(頻度不明) Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を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。
- *11.1.17 血管炎(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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系	好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	単球減少症	白血球増加症、単球増加症、赤血球数減少、好中球数増加	
心臓			心房細動、心嚢液貯留、頻脈	
耳および迷路			回転性めまい、中耳滲出液、耳鳴	
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少		
眼			霧視	
胃腸	悪心、下痢(25.3%)、便秘、嘔吐	上腹部痛、腹痛、口内乾燥、口内炎	口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、アフタ性潰瘍、腹部膨満、下腹部痛、腸閉塞、口腔内痛、直腸出血	
一般・全身および投与部位の状態	無力症(33.1%)、疲労	粘膜の炎症、末梢性浮腫、発熱、乾燥症、歩行障害	全身性浮腫、浮腫、疼痛、分泌物分泌	
肝胆道系		胆汁うっ滞、血中アルカリホスファターゼ増加	免疫介在性胆管炎、血中乳酸脱水素酵素増加	

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			薬物過敏症、過敏症	サルコイドーシス
感染症および寄生虫症		結膜炎	肛門直腸感染、細菌感染、感染、インフルエンザ、大腸感染、肺炎、皮膚感染、扁桃炎	脳炎
代謝および栄養	食欲減退、高リパーゼ血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低ナトリウム血症、高血糖、アミラーゼ増加	低アルブミン血症、細胞死、痛風、高リン血症、低蛋白血症	
筋骨格系および結合組織	関節痛	筋肉痛、筋痙攣、関節炎	四肢痛、背部痛、変形性関節症	
神経系		錯感覚、頭痛、味覚不全、神経毒性	浮動性めまい、平衡障害、灼熱感、脳症、過眠症、筋無力症候群、神経痛、傾眠、失神	
呼吸器、胸部および縦隔		呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症	咳嗽、発声障害、鼻乾燥、口咽頭痛、胸水	
皮膚および皮下組織	そう痒症、脱毛症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、そう痒性皮膚疹	湿疹、多汗症、過角化、爪ジストロフィー、皮膚障害、皮膚色素減少、皮膚潰瘍、尋麻疹	
血管			潮紅、末梢血管塞栓症	
その他		血中クレアチニン増加	消化管ストーマ合併症、不眠症、重度月経出血、心電図QT延長	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

- 14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
- *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。溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

- 14.2.1 バイアルから本剤20mL(500mg)を取り出し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が1.4～10mg/mLとなる希釈液を調製する。
- 14.2.2 希釈液を軽く反転させて混合し、輸液バッグは振らないこと。
- 14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、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、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4時間以内に使用すること。
- 14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
- 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、0.2～5ミクロンのインラインフィルタを使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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(20mL)

**2026年7月改訂(第3版)
*2026年3月改訂(第2版)

■ 詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-1-2 東京ミッドタウン日比谷

【メディカルインフォメーションセンター】 販売情報提供活動に関する問い合わせ先
TEL: 0120-094-139 TEL: 0120-094-156
(受付時間: 9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-1-2 東京ミッドタウン日比谷

【メディカルインフォメーションセンター】【販売情報提供活動に関する問い合わせ】
TEL: 0120-094-139 TEL: 0120-094-156
(受付時間: 9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)