



OPDIVO® + **YERVOY**®
(nivolumab) (ipilimumab)

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品



オプジーボ+ヤーボイ併用療法
CheckMate 227/CheckMate 9LA
安全性プロファイル

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

オプジーボ® 点滴静注
20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

ヤーボイ® 点滴静注液
20mg, 50mg

イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること



1. 警告

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

- 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

1. 警告

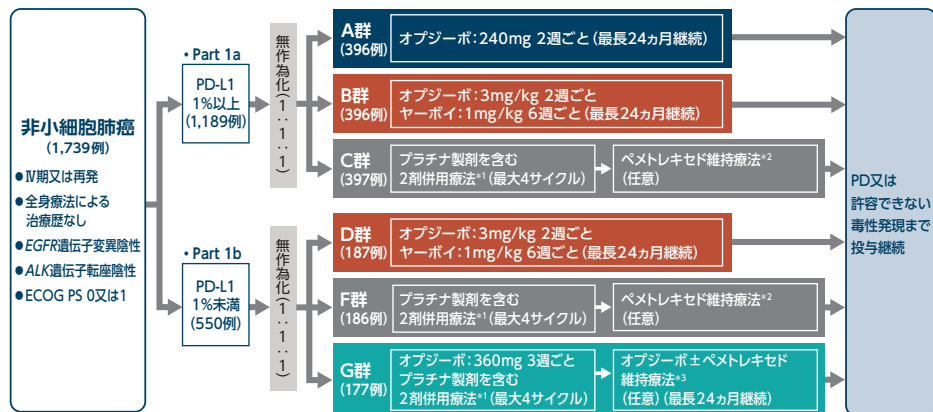
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

CheckMate 227試験：国際共同第Ⅲ相試験

試験概要

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



層別因子：組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)

- *1 扁平上皮癌：ゲムシタピン(1,000mg/m²又は1,250mg/m², day 1及びday 8)^{※4}+シスプラチン(75mg/m², day 1)又はゲムシタピン(1,000mg/m², day 1及びday 8)^{※4}+カルボプラチン(AUC 5, day 1)^{※5}。又は各国の添付文書に準じ、非扁平上皮癌：ペメトレキセド(500mg/m², day 1)+シスプラチン(75mg/m², day 1)又はペメトレキセド(500mg/m², day 1)+カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)^{※5}。又は各国の添付文書に準じる
- *2 ペメトレキセド(500mg/m²) 3週ごと
- *3 オプジーボ(360mg, day 1)+ペメトレキセド(500mg/m², day 1) 3週ごと
- *4 本邦におけるゲムシタピンの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌の場合：通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタピンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である
- *5 本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合：通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である

目的	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボとヤーボイ併用療法の有効性及び安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。また、オプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法との併用療法の有効性及び安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。
試験デザイン	国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験
対象	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,739例(日本人206例)
評価項目	<p>主要評価項目：全生存期間(OS) [Part 1aのPD-L1≥1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較]</p> <p>副次的評価項目：OS [Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]、無増悪生存期間(PFS) [RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央判定(BICR判定)、主要定義] [Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]</p> <p>探索的評価項目：PFS [RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定、主要定義] [Part 1aのPD-L1≥1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較] 等</p> <p>安全性：有害事象(免疫介在性有害事象を含む)、臨床検査、免疫原性等</p>
解析計画	<p>主要評価項目：[Part 1aにおけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)のOSの比較] OSイベントが388件発生した時点で中間解析を計画した。中間解析及び最終解析の有意水準は、解析時点の実際のOSイベント数に基づいて、O'Brien-Fleming型のLan-DeMets法によるα消費関数を用いて決定した。最終解析における有意水準を0.0228とし、組織型を層別因子とした両側層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比(HR)とその両側97.72%信頼区間(CI)は、投与群を共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いてOS中央値及びその95%CI、並びに6、12、18、24、36、48、60ヵ月時のOS率及びその95%CIを投与群別に推定した。</p> <p>副次的評価項目：【階層的検定】Part 1 (Part 1a及びPart 1b) 全体のα(第1種過誤率)を両側0.05とし、2つの主要有効性評価項目の間でαを分割した【規定の中間解析の奏効率(ORR)にα=0.0001、PD-L1≥1%の被験者におけるOSにα=0.0249、TMB≥10mut/Mbの被験者におけるPFSにα=0.025】、副次的評価項目の解析は、第1種過誤率を保持するために階層的検定手順を用いた。主要評価項目の解析であるPD-L1≥1%の被験者におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)のOSの比較において、オプジーボ+ヤーボイ群(B群)の化学療法群(C群)に対する優越性が認められた場合、PD-L1階層的検定として以下の副次的評価項目の検定を順次実施することとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PD-L1<1%の被験者を対象とした、オプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のPFSの比較 2. PD-L1<1%の被験者を対象とした、オプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOSの比較 3. PD-L1≥50%の被験者を対象とした、オプジーボ群(A群)と化学療法群(C群)のOSの比較 <p>Part 1bにおけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOS及びPFSの比較について、主要評価項目と同様の解析を実施した。</p> <p>探索的評価項目：Part 1aにおけるBICRによるPFSのHR [オプジーボ+ヤーボイ群(B群) vs 化学療法群(C群)] 及びその両側97.5%CIは、投与群を単一の共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS曲線、PFSの中央値及びその95%CI、並びに6、12、18、24、36、48、60ヵ月時のPFS率及びその95%CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。</p> <p>Part 1において、BICRによるORRは投与群ごとに推定し、その正確な両側95%CIをClopper-Pearson法を用いて算出した。2投与群間のORRにおける重みを考慮しない差とその両側95%CIをNewcombe法を用いて算出した。BICRによる最良総合効果(BOR)は各投与群について効果の分類ごとに要約した。部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)が認められた被験者における奏効に至るまでの期間(TTR)の要約統計量を各投与群について示した。各投与群でCR又はCRが認められた被験者における奏効期間(DOR)をKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値と両側95%CIを算出した。</p> <p>サブグループ解析：Part 1a及びPart 1bにおいて、事前に規定された日本人部分集団を対象としたOS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTRのサブグループ解析を行った。また、Part 1a(B群 vs C群)及びPart 1b(D群 vs F群)において、事前に規定された部分解析集団(年齢、性別、人種、地域、ECOG PS、喫煙歴、組織型、治療責任医師選択による化学療法、TMB、PD-L1発現率、肝転移、骨転移、中枢神経系転移など)に対するOS、PFS、ORRのサブグループ解析を行った。</p> <p>追加解析：記述的解析として、最終解析時にPart 1bのオプジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)の有効性評価項目(OS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTR)の比較を行った。解析手法はOS、PFSについてはPart 1aのPFSに準じ、ORR、BOR、DOR、TTRについてはPart 1aに準じた。また、日本人部分集団を対象としてオプジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)を比較するサブグループ解析を行った。さらに、Part 1bのG群 vs F群に準じてD群 vs F群に對しても部分解析集団に対するOSのサブグループ解析を行った。追加解析は治験実施計画書も部分解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。</p> <p>安全性：有害事象(免疫介在性有害事象を含む)発現率及び発現時期を解析した。</p>

患者背景

	PD-L1≥1%(Part 1a)			PD-L1<1%(Part 1b)		
	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (396例)	オプジーボ群 (A群) (396例)	化学療法群 (C群) (397例)	オプジーボ+ヤーボイ群 (D群) (187例)	オプジーボ+化学療法群 (G群) (177例)	化学療法群 (F群) (186例)
年齢	中央値、歳	64.0	64.0	64.0	63.0	64.0
年齢	65歳未満	50.3(199)	53.0(210)	52.1(207)	57.2(107)	51.4(91)
	65歳以上	49.7(197)	47.0(186)	47.9(190)	42.8(80)	48.6(86)
性別	男性	64.4(255)	68.7(272)	65.5(260)	73.8(138)	73.4(130)
	女性	35.6(141)	31.3(124)	34.5(137)	26.2(49)	26.6(47)
人種	白人	75.5(299)	80.1(317)	76.8(305)	76.5(143)	76.8(136)
	アジア人	21.2(84)	16.9(67)	20.7(82)	21.9(41)	21.5(38)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1.0(4)	1.5(6)	1.3(5)	0	1.1(2)
	その他	2.3(9)	1.5(6)	1.3(5)	1.6(3)	0.6(1)
ECOG PS	0	34.1(135)	35.9(142)	33.8(134)	36.9(69)	33.3(59)
	1	65.7(260)	63.6(252)	65.2(259)	62.6(117)	65.5(116)
	2以上	0.3(1)	0	0.8(3)	0.5(1)	0.6(1)
	不明	0	0.5(2)	0.3(1)	0	0.6(1)

	PD-L1≥1%(Part 1a)			PD-L1<1%(Part 1b)		
	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (396例)	オプジーボ群 (A群) (396例)	化学療法群 (C群) (397例)	オプジーボ+ヤーボイ群 (D群) (187例)	オプジーボ+化学療法群 (G群) (177例)	化学療法群 (F群) (186例)
喫煙歴	なし	14.1(56)	12.6(50)	12.8(51)	12.3(23)	15.3(27)
	あり(現在/過去)	84.3(334)	86.4(342)	85.6(340)	87.2(163)	83.1(147)
	不明	1.5(6)	1.0(4)	1.5(6)	0.5(1)	1.7(3)
組織型	腺癌	67.4(267)	67.4(267)	67.8(269)	70.6(132)	71.8(127)
	大細胞癌	1.5(6)	1.3(5)	1.0(4)	1.6(3)	1.7(3)
	扁平上皮癌	29.5(117)	29.5(117)	29.2(116)	24.6(46)	23.7(42)
転移	その他/不明	1.5(6)	1.8(7)	2.0(8)	3.2(6)	2.8(5)
	肝	17.9(71)	23.2(92)	21.4(85)	27.3(51)	22.0(39)
	脳	10.4(41)	10.6(42)	10.1(40)	12.3(23)	9.0(16)
PD-L1発現率	≥50%	51.8(205)	54.0(214)	48.4(192)	0	0
	1-49%	48.2(191)	46.0(182)	51.6(205)	0	0.6(1) [※]
	≥1%	100.0(396)	100.0(396)	100.0(397)	0	0.6(1) [※]
<1%	0	0	0	100.0(187)	99.4(176)	

※ PD-L1 = 3%の1例がG群に組み入れられた

1) 小野薬品工業/ Bristol-Myers Squibb スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料
 2) Brahmer JR et al. J Clin Oncol 2023; 41: 1200-1212 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

4. 効能又は効果(一部抜粋)：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)：5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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。
6. 用法及び用量(一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通)：7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)：7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。

安全性(5年Follow-up時:全症例)²⁾

5年Follow-up時にオブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で認められた、Grade3-4の副作用は33%、重篤な副作用は24%、投与中止に至った副作用は18%、死亡に至った副作用は1%でした。

	オブジーボ+ヤーボイ統合群 ^{a)} (B+D群)(576例)		オブジーボ群 ^{b)} (A群)(391例)		オブジーボ+化学療法群 ^{c)} (G群)(172例)		化学療法統合群 ^{d)} (C+F群)(570例)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
副作用	442(77%)	189(33%)	257(66%)	77(20%)	159(92%)	96(56%)	469(82%)	205(36%)
主な副作用(15%以上)								
下痢	99(17%)	10(2%)	49(12%)	2(<1%)	17(10%)	2(1%)	55(10%)	4(1%)
発疹	98(17%)	9(2%)	44(11%)	3(1%)	26(15%)	1(1%)	29(5%)	0
疲労	83(14%)	10(2%)	44(11%)	2(<1%)	43(25%)	8(5%)	108(19%)	8(1%)
食欲減退	76(13%)	4(1%)	26(7%)	0	39(23%)	4(2%)	112(20%)	7(1%)
悪心	57(10%)	3(<1%)	24(6%)	1(<1%)	67(39%)	4(2%)	206(36%)	12(2%)
嘔吐	28(5%)	2(<1%)	11(3%)	1(<1%)	26(15%)	4(2%)	77(14%)	13(2%)
便秘	26(5%)	0	6(2%)	0	38(22%)	0	86(15%)	2(<1%)
貧血	22(4%)	8(1%)	11(3%)	2(<1%)	70(41%)	30(17%)	191(34%)	66(12%)
好中球数減少	4(1%)	0	0	0	27(16%)	17(10%)	64(11%)	36(6%)
好中球減少症	1(<1%)	0	1(<1%)	0	41(24%)	23(13%)	99(17%)	55(10%)
重篤な副作用	141(24%)	106(18%)	44(11%)	32(8%)	36(21%)	33(19%)	79(14%)	61(11%)
投与中止に至った副作用 ^{d)}	104(18%)	72(12%)	48(12%)	28(7%)	24(14%)	14(8%)	53(9%)	28(5%)
死亡に至った副作用 ^{e)}	8(1%)		2(<1%)		4(2%)		6(1%)	

治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を集計した。

a) PD-L1発現率を問わない b) PD-L1 \geq 1% c) PD-L1<1%

d) オブジーボ+ヤーボイ群においては、ヤーボイの投与中止、オブジーボ及びヤーボイ両剤の投与中止を含む。なお、オブジーボの投与を中止した場合は、ヤーボイも投与中止とした。

e) オブジーボ+ヤーボイ群: 肺臓炎(4例)、心筋炎、ショック、心タンポナーデ、急性尿細管壊死(各1例)、オブジーボ群: 肺臓炎、敗血症を伴う重篤な好中球減少症(各1例)、オブジーボ+化学療法群: 血液量減少性ショック、肺塞栓症、呼吸不全、汎血球減少症(各1例)、化学療法群: 敗血症(2例)、多発性脳梗塞、間質性肺炎、血小板減少症、好中球減少性敗血症(各1例)

*重篤な副作用、投与中止に至った副作用の詳細については、本論文に記載がなかったため、安全性(承認時:全症例)をご参照ください。

化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオブジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2023;41(6):1200-1212. <https://ascopubs.org/journal/jco>, (c)2023 by the American Society of Clinical Oncology

2) Brahmer JR et al.: J Clin Oncol 2023; 41: 1200-1212 本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

安全性(承認時:全症例)¹⁾

●副作用

オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)76.7%(442/576例)、オブジーボ群(A群)65.5%(256/391例)、オブジーボ+化学療法群(G群)92.4%(159/172例)、化学療法統合群(C+F群)81.9%(467/570例)に認められました。主なもの(10%以上)は、オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、発疹及び下痢が各17.0%(98例)、疲労14.4%(83例)、そう痒症14.2%(82例)、食欲減退13.2%(76例)、甲状腺機能低下症12.5%(72例)、無力症10.2%(59例)、オブジーボ群(A群)では、下痢12.5%(49例)、疲労11.3%(44例)、発疹11.0%(43例)、オブジーボ+化学療法群(G群)では、貧血40.7%(70例)、悪心39.0%(67例)、疲労25.0%(43例)、好中球減少症23.8%(41例)、食欲減退22.7%(39例)、便秘22.1%(38例)、好中球数減少15.7%(27例)、発疹及び嘔吐が各15.1%(26例)、血小板減少12.2%(21例)、無力症10.5%(18例)、化学療法統合群(C+F群)では、悪心36.1%(206例)、貧血33.0%(188例)、食欲減退19.6%(112例)、疲労18.9%(108例)、好中球減少症17.2%(98例)、便秘14.9%(85例)、嘔吐13.5%(77例)、無力症12.6%(72例)、好中球数減少11.2%(64例)でした。

●重篤な副作用

オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)24.5%(141例)、オブジーボ群(A群)11.3%(44例)、オブジーボ+化学療法群(G群)20.9%(36例)、化学療法統合群(C+F群)13.9%(79例)に認められました。主なもの(1%以上)は、オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎4.2%(24例)、下痢及び副腎機能不全が各2.1%(12例)、大腸炎1.7%(10例)、下垂体炎及び肝炎が各1.4%(8例)、オブジーボ群(A群)では、肺臓炎2.6%(10例)、オブジーボ+化学療法群(G群)では、貧血4.1%(7例)、血小板減少症2.3%(4例)、肺臓炎及び汎血球減少症が各1.7%(3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び肺炎が各1.2%(2例)、化学療法統合群(C+F群)では、貧血2.5%(14例)、発熱性好中球減少症1.9%(11例)、嘔吐1.2%(7例)、悪心及び血小板減少症が各1.1%(6例)でした。

●投与中止に至った副作用

オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)18.1%(104例)、オブジーボ群(A群)12.3%(48例)、オブジーボ+化学療法群(G群)12.8%(22例)、化学療法統合群(C+F群)9.1%(52例)に認められました。主なもの(1%以上)は、オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎3.6%(21例)、下痢2.1%(12例)、間質性肺炎患及び肝炎が各1.0%(6例)、オブジーボ群(A群)では、肺臓炎2.3%(9例)、下痢1.0%(4例)、オブジーボ+化学療法群(G群)では、大腸炎、肺臓炎、血中クレアチニン増加、腎クリアランス減少及び食欲減退が各1.2%(2例)でした。化学療法統合群(C+F群)で最も発現率が高かった投与中止に至った副作用は疲労及び貧血が各0.9%(5例)でした。

●死亡に至った副作用

オブジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎0.3%(2例)、ショック、心タンポナーデ及び心筋炎が各0.2%(1例)、オブジーボ群(A群)では、肺臓炎0.3%(1例)、オブジーボ+化学療法群(G群)では、血液量減少性ショック及び汎血球減少症が各0.6%(1例)、化学療法統合群(C+F群)では、敗血症0.4%(2例)、脳梗塞、血小板減少症及び好中球減少性敗血症が各0.2%(1例)でした。

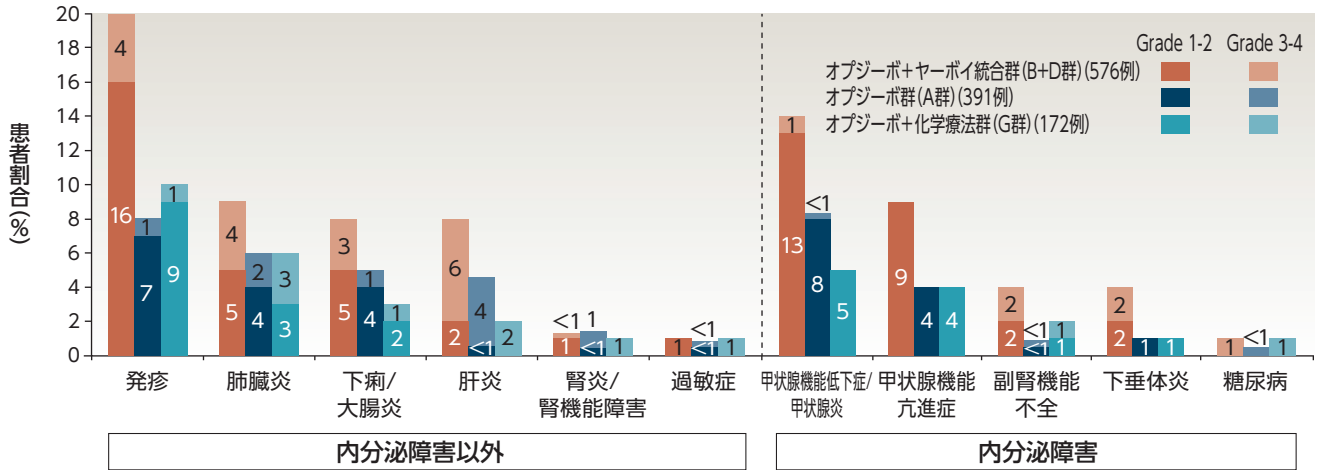
化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオブジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

1)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料

免疫介在性有害事象の発現率(5年Follow-up時)²⁾

5年Follow-up時において、オプジーボ+ヤーボイ統合群の主な免疫介在性有害事象は、発疹20%、甲状腺機能低下症/甲状腺炎14%、肺臓炎及び甲状腺機能亢進症9%、下痢/大腸炎及び肝炎8%でした。

※オプジーボ、ヤーボイ等の免疫チェックポイント阻害剤は、その作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用が発現する可能性があることから、注意喚起のため掲載しています。



免疫介在性有害事象は、担当医により免疫介在性の可能性があると判断され、当該事象の治療のため免疫調整薬が投与された有害事象である。ただし、内分泌障害(甲状腺機能低下症/甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎、糖尿病)については、免疫抑制剤を投与せずに管理されることも多いため、治療内容にかかわらず集計に含めた。発現頻度は、治療薬の初回投与から最終投与後100日までに発現・増悪した事象を対象に集計した。

化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2023;41(6):1200-1212. <https://ascopubs.org/journal/jco>. ©2023 by the American Society of Clinical Oncology

2) Brahmer JR et al.; J Clin Oncol 2023; 41: 1200-1212 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

免疫介在性有害事象の発現時期(承認時:オプジーボ+ヤーボイ統合群)¹⁾

	発現率(発現例数)	発現時期中央値*(週)[範囲]
内分泌障害以外	発疹	18.4% (106) 6.2週 [0.3-107.1]
		3.6% (21) 7.9週 [0.3-95.1]
	肺臓炎	8.7% (50) 23.1週 [0.4-103.9]
		4.0% (23) 11.1週 [0.4-103.9]
	下痢/大腸炎	8.3% (48) 17.6週 [0.7-100.1]
		3.0% (17) 17.4週 [0.9-77.7]
	肝炎	8.0% (46) 14.1週 [1.3-93.3]
	6.4% (37) 15.6週 [1.3-96.3]	
内分泌障害	腎炎/腎機能障害	1.0% (6) 5.0週 [2.1-21.1]
		0.3% (2) 12.6週 [4.0-21.1]
	過敏症	0.7% (4) 4.6週 [0.1-12.3]
		0% (0)
	甲状腺機能低下症/甲状腺炎	14.1% (81) 14.0週 [2.1-104.1]
		0.7% (4) 14.9週 [4.1-22.0]
	甲状腺機能亢進症	8.7% (50) 6.1週 [2.0-67.9]
		0% (0)
	副腎機能不全	4.7% (27) 23.7週 [3.1-65.6]
		2.3% (13) 19.1週 [3.1-59.1]
下垂体炎	3.5% (20) 17.2週 [7.0-48.0]	
	1.6% (9) 11.7週 [8.0-47.6]	
糖尿病	1.0% (6) 20.5週 [3.6-59.3]	
	0.9% (5) 21.6週 [11.1-59.3]	

● 全Grade ● Grade 3-4

* 中央値はKaplan-Meier法による推定

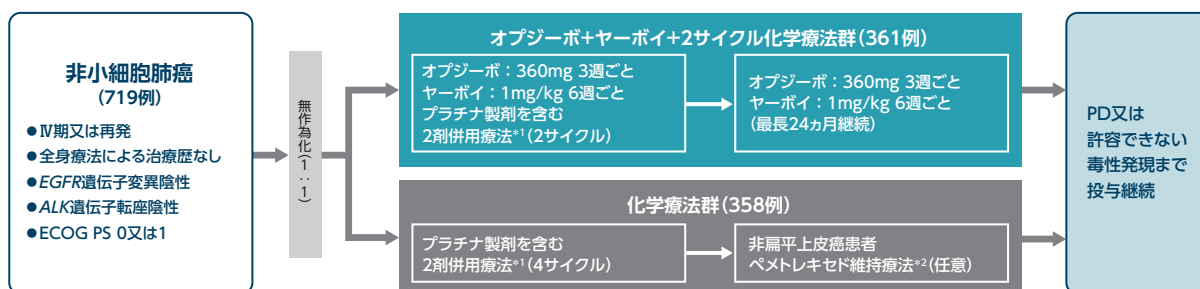
免疫介在性有害事象は、担当医により免疫介在性の可能性があると判断され、当該事象の治療のため免疫調整薬が投与された有害事象である。ただし、内分泌障害(甲状腺機能低下症/甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎、糖尿病)については、免疫抑制剤を投与せずに管理されることも多いため、治療内容にかかわらず集計に含めた。医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.0を用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価した。発現頻度は、治療薬の初回投与から最終投与後100日までに発現・増悪した事象を対象に集計した。

1) 小野薬品工業/ブリistol・マイヤーズ スクイブ:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料

4. 効能又は効果(一部抜粋): 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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。
6. 用法及び用量(一部抜粋)(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通): 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。

CheckMate 9LA試験：国際共同第Ⅲ相試験

試験概要



層別因子：PD-L1発現レベル(1%以上、1%未満及び定量不能)、組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)及び性別(男性、女性)

- *1: 扁平上皮癌・カルボプラチン(AUC 6, day 1)¹+パクリタキセル(200mg/m², day 1)¹
- 非扁平上皮癌・カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)¹+ペメトレキセド(500mg/m², day 1)又はシスプラチン(75mg/m², day 1)+ペメトレキセド(500mg/m², day 1)
- *2: ペメトレキセド(500mg/m²)3週ごと
- *3: 本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。
- *4: 本邦におけるパクリタキセルの非小細胞肺癌に対する用法及び用量は「通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。

目的	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボ+ヤーボイ+プラチナ製剤を含む2剤化学療法(2サイクル)の併用療法の有効性及び安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。
試験デザイン	国際共同非盲検無作為比較第Ⅲ相試験
対象	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例(日本人50例)
評価項目	主要評価項目：全生存期間(OS) 副次的評価項目：無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央判定(BICR判定)、主要定義]、奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]等 安全性：有害事象、免疫介在性有害事象・副作用の回復率及び回復までの期間、臨床検査、免疫原性等
解析計画(一部抜粋)	主要評価項目：OSの解析は、試験全体の両側第1種過誤確率を0.05とし、組織型、性別及びPD-L1発現レベル(1%以上又は1%未満及び定量不能)で層別化した両側層別log-rank検定に基づいて実施した。O'Brien-Fleming型の限界値を用いたLan-DeMetsの α 消費関数により、中間解析の名目有意水準を決定した(名目有意水準0.0329は実際のOSのイベント数が351件であることに基づいている)。投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルを用い、投与群間のOSの層別ハザード比(HR)及びその両側96.71%信頼区間(CI)を推定した。また、Kaplan-Meier法を用いてOS中央値及び95%CI、並びに6、9、12、24、36ヵ月時のOS率及びそれらの95%CIを推定した。 副次的評価項目：層別検定手順によりPFS(BICR)及びORR(BICR)の評価を行った。OSの解析で統計学的有意差が認められた場合に限り、本層検定を実施することとした。中間解析及び最終解析時の中止限界値は、解析時点における実際のPFS(BICR)イベント数に基づき、O'Brien-Fleming型の限界値を用いたLan-DeMetsの α 消費関数により決定することとした。ORR(BICR)の有意水準は、Bonferroni法によって両側 $\alpha=0.05$ を等分し、 $\alpha=0.025$ に予め規定した。主な副次的評価項目の層別順序は1)PFS(BICR)、2)ORR(BICR)であった。PFS(BICR)の解析は、層別log-rank検定により投与群間で比較した。層別因子は、組織型、性別及びPD-L1発現レベル(1%以上又は1%未満及び定量不能)であった。データベースロック時点における実際のPFSイベント数は481件であったため、O'Brien-Fleming法による調整 $\alpha=0.0252$ を適用した。投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルを用い、投与群間のPFSのHR推定値とその97.48%CIを算出した。また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CI、並びに6、9、12、24、36ヵ月時のPFS率及びそれらの95%CIを推定した。ORR(BICR)の推定値及びその両側95%CI、並びに12、24、36ヵ月時のORRの推定値及びその両側95%CIはClopper-Pearson法により算出した。群間差の推定値とその両側97.5%CIは、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)法により算出した。投与群間のORRのオッズ比についても両側97.5%CIを算出した。BICRによる最良総合効果(BOR)の各分類[完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)、進行(PD)又は評価不能]における被験者数及び被験者の割合を投与群別に示した。 サブグループ解析：OS及びPFSにおいて事前に規定された組織型別(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、PD-L1発現率別(<1%、 \geq 1%、1-49%、 \geq 50%)のサブグループ解析を行った。また、事前に規定された部分解析集団(年齢、性別、人種、地域、ECOG PS、喫煙歴、組織型、治験責任医師選択による化学療法、PD-L1発現率、PD-L1サブグループ別、病期、肝転移、骨転移、中枢神経系転移など)に対するOS、PFS、ORRのサブグループ解析を行った。 安全性：免疫介在性有害事象・副作用について、回復率及び回復までの期間を評価した。

患者背景

		オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群(361例)	化学療法群(358例)
性別	男性	69.8(252)	70.4(252)
	女性	30.2(109)	29.6(106)
年齢	中央値、歳	65.0	65.0
	65歳未満	48.8(176)	49.7(178)
	65歳以上	51.2(185)	50.3(180)
	65歳以上75歳未満	41.0(148)	41.1(147)
	75歳以上	10.2(37)	9.2(33)
人種	白人	89.2(322)	88.3(316)
	黒人	1.4(5)	1.1(4)
	アジア人*	8.3(30)	8.4(30)
	その他	1.1(4)	2.2(8)
組織型	扁平上皮癌	31.3(113)	31.0(111)
	非扁平上皮癌	68.7(248)	69.0(247)
転移	肝	18.8(68)	24.3(87)
	中枢神経系	17.5(63)	16.2(58)
	骨	26.6(96)	30.7(110)

		オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群(361例)	化学療法群(358例)
ECOG PS	0	31.3(113)	31.3(112)
	1	68.4(247)	68.4(245)
	不明	0.3(1)	0.3(1)
喫煙歴	あり(現在/過去)	87.3(315)	85.2(305)
	なし	12.7(46)	14.8(53)
PD-L1発現率	<1%	37.4(135)	36.0(129)
	\geq 1%	56.2(203)	56.7(203)
	1-49%	35.2(127)	29.6(106)
	\geq 50%	21.1(76)	27.1(97)
	定量不能	5.8(21)	7.0(25)
	不明	0.6(2)	0.3(1)

% (例数)
*中国人及び日本人含む

安全性(3年Follow-up時：全症例)⁴⁾

3年Follow-up時において、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群で認められたGrade 3-4の副作用は48.0%、重篤な副作用は30.4%、投与中止に至った副作用は22.1%、死亡に至った副作用は2.2%でした。

	オプジーボ+ヤーボイ +2サイクル化学療法群(358例)		化学療法群(349例)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
全副作用	91.6% (328)	48.0% (172)	87.7% (306)	38.1% (133)
主な副作用 (いずれかの群で10%以上に発現)				
悪心	27.7% (99)	1.4% (5)	35.5% (124)	0.9% (3)
貧血	23.7% (85)	5.9% (21)	39.0% (136)	15.5% (54)
そう痒症	21.5% (77)	0.8% (3)	1.7% (6)	0
下痢	21.2% (76)	4.2% (15)	12.0% (42)	0.6% (2)
無力症	20.7% (74)	1.1% (4)	18.1% (63)	2.3% (8)
発疹	19.8% (71)	1.7% (6)	3.2% (11)	0
疲労	17.3% (62)	2.5% (9)	10.9% (38)	0.3% (1)
食欲減退	16.5% (59)	1.1% (4)	16.3% (57)	1.4% (5)
甲状腺機能低下症	15.9% (57)	0.3% (1)	0.3% (1)	0
嘔吐	13.7% (49)	1.7% (6)	14.9% (52)	1.4% (5)
好中球減少症	9.8% (35)	7.0% (25)	17.2% (60)	9.5% (33)
便秘	8.9% (32)	0	11.5% (40)	0
重篤な副作用 ^{*1}	30.4% (109)	26.0% (93)	18.1% (63)	14.9% (52)
いずれかの薬剤の 投与中止に至った副作用 ^{*1, 2}	22.1% (79)	18.2% (65)	8.6% (30)	5.2% (18)
死亡に至った副作用	2.2% (8)		1.7% (6)	

治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を集計した。

*1: 重篤な副作用、投与中止に至った副作用の詳細については、本論文に記載がなかったため、安全性(承認時全症例)をご参照ください。

*2: オプジーボ、ヤーボイまたは化学療法のいずれかの薬剤

Adapted from J Thorac Oncol., 18(2), Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo M, et al., First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations., 204-222., Copyright (2023) International Association for the Study of Lung Cancer, with permission from Elsevier

● 死亡に至った副作用

死亡に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群では、下痢0.6%(2例)、急性腎不全、血小板減少症、肺臓炎、肝毒性、肝炎、敗血症が各0.3%(1例)、化学療法群では、敗血症、貧血、汎血球減少症、呼吸不全、肺敗血症、発熱性好中球減少症が各0.3%(1例)でした。

4) Paz-Ares LG, et al.: J Thorac Oncol. 2023; 18: 204-222 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

安全性(承認時：全症例)³⁾

● 副作用

オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群89.9%(322/358例)、化学療法群87.1%(304/349例)に認められました。

主なもの(10%以上)は、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群では、悪心26.3%(94例)、貧血22.3%(80例)、下痢及び無力症が各20.4%(73例)、そう痒症18.4%(66例)、発疹17.9%(64例)、疲労16.5%(59例)、食欲減退15.6%(56例)、甲状腺機能低下症14.5%(52例)、嘔吐13.1%(47例)、化学療法群では、貧血37.2%(130例)、悪心36.1%(126例)、無力症17.5%(61例)、好中球減少症16.6%(58例)、食欲減退15.2%(53例)、嘔吐14.6%(51例)、下痢12.0%(42例)、便秘10.9%(38例)、疲労10.6%(37例)でした。

● 重篤な副作用

オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群29.1%(104例)、化学療法群17.5%(61例)に認められました。主なもの(3%以上)は、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群では、下痢及び発熱性好中球減少症が各3.1%(11例)、化学療法群では、貧血3.4%(12例)でした。

● 投与中止に至った副作用

オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群19.0%(68例)、化学療法群7.4%(26例)に認められました。主なもの(2%以上)は、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群では、下痢2.5%(9例)、肺臓炎2%(7例)でした。化学療法群において最も発現率の高かった事象は貧血0.9%(3例)でした。

● 死亡に至った副作用

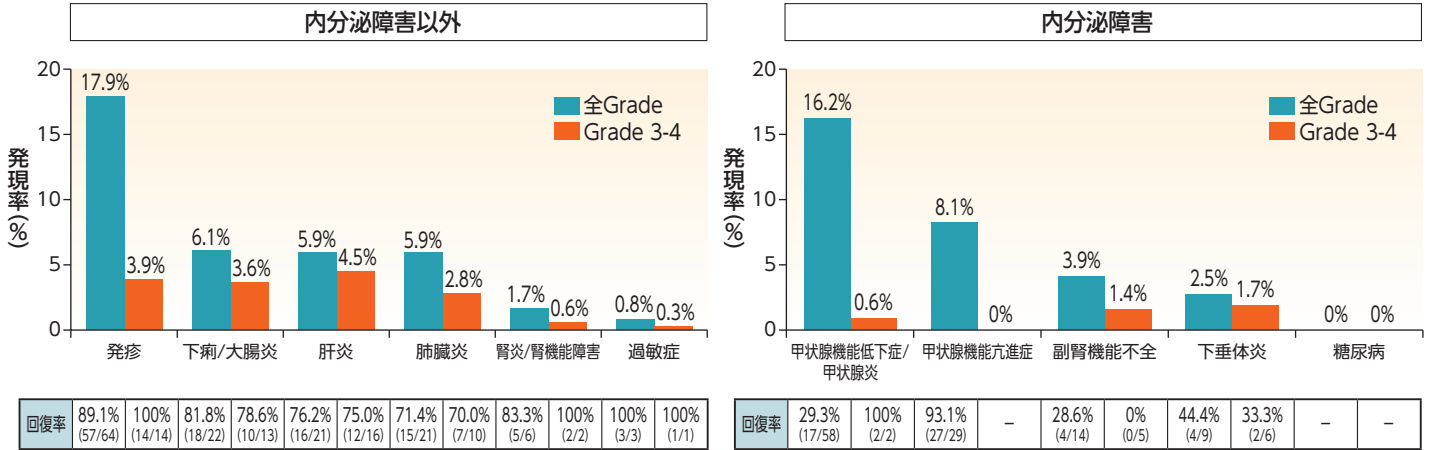
オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群1.4%(5例)、化学療法群2.0%(7例)に認められました。オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群では、敗血症、急性腎障害、血小板減少症、下痢及び全身健康状態悪化が各0.3%(1例)、化学療法群では、呼吸不全、敗血症、貧血、汎血球減少症、肺敗血症、発熱性好中球減少症及び突然死が各0.3%(1例)でした。

3) 小野薬品工業/ブリistol・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-77/CA2099LA)試験成績(社内資料)承認時評価資料

免疫介在性有害事象の発現率・回復率(3年Follow-up時: オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群)⁴⁾

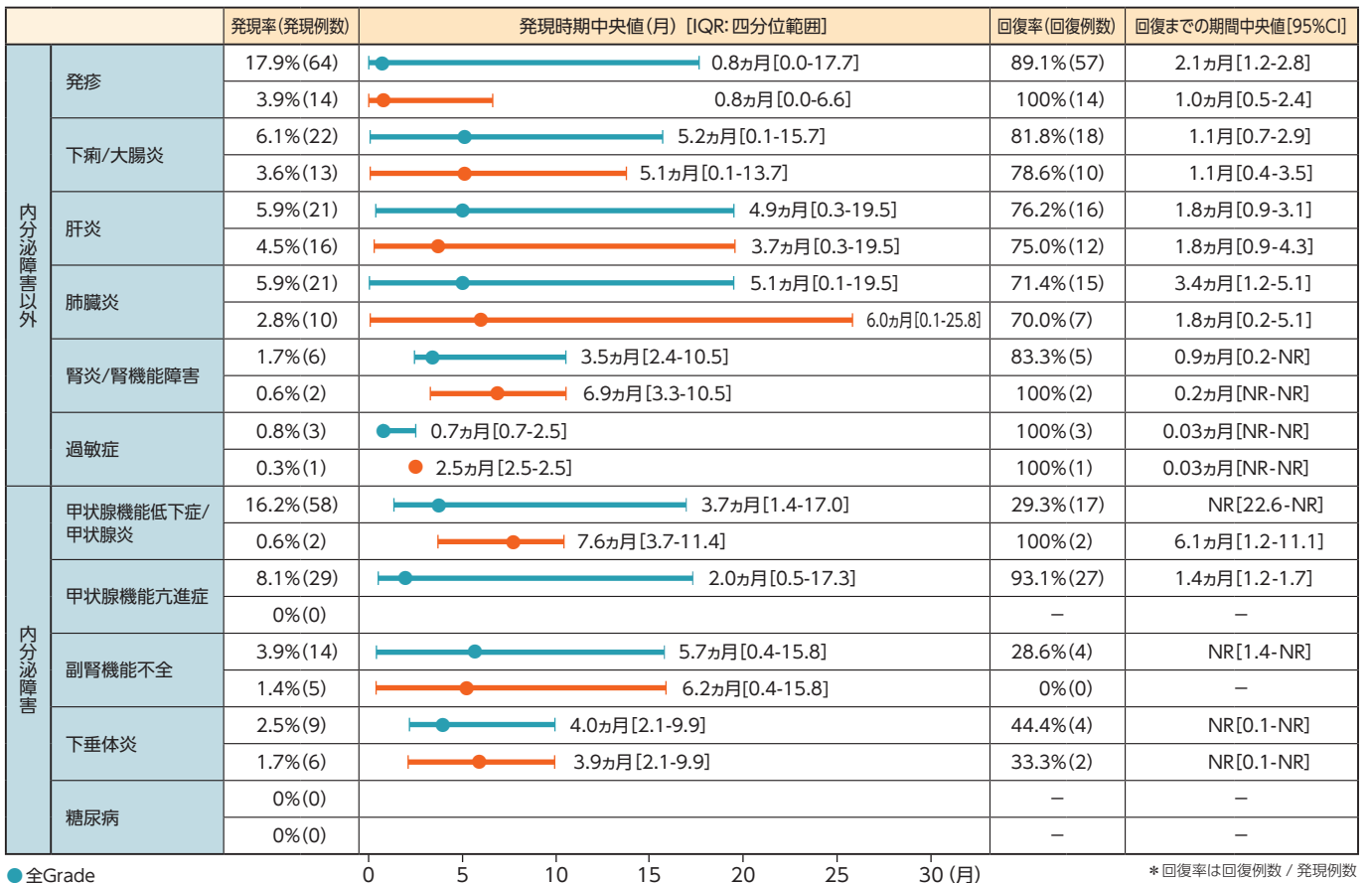
3年Follow-upにおいて、オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群の主な免疫介在性有害事象は、発疹17.9%、甲状腺機能低下症/甲状腺炎16.2%、甲状腺機能亢進症8.1%、下痢/大腸炎6.1%、肝炎および肺臓炎が各5.9%などでした。

*オプジーボ、ヤーボイ等の免疫チェックポイント阻害剤では、その作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用が発現する可能性があることから、注意喚起のため掲載しています。



4) Paz-Ares LG, et al.: J Thorac Oncol. 2023; 18: 204-222より作成 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

免疫介在性有害事象の発現時期・回復までの期間(3年Follow-up時: オプジーボ+ヤーボイ+2サイクル化学療法群)⁴⁾



● 全Grade
● Grade 3-4
* 回復率は回復例数 / 発現例数

発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後100日までに発現・増悪した事象を対象に集計した。
有害事象の消失あるいはベースラインのGradeまでの症状の改善を回復と定義し、ベースライン時と比べて悪化を認めなかった症例については回復までの期間の評価に含めなかった。

4) Paz-Ares LG, et al.: J Thorac Oncol. 2023; 18: 204-222より作成 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された

4. 効能又は効果(一部抜粋): 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋): (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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。
6. 用法及び用量(一部抜粋): (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋): (効能共通): 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌): 7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2~8℃で保存
有効期間：36 月

最適用推進ガイドライン対象品目

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

1. 警告

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

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

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量

注1) 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。
 注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	オプジーボ 点滴静注120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5~6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色〜微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮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

- (悪性黒色腫)
- 5.1 [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。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、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。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、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。[17.1.12参照]
- 5.4 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。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5.5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^(注)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 5.6 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。
- 5.7 [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。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 5.8 [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。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5.9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.10 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。
- 5.11 [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。[17.1.19参照]

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

- 12 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・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。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>
- 16 [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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 17 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。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 [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。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR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。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 22 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 23 [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。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、[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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、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。[17.1.30参照]
- 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

(悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 2 悪性黒色腫
- 3 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イビリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イビリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]
- 4 根治切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 5 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 6 4 他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、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- 7 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 8 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。[17.1.12参照]
- 9 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 10 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 11 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 12 7 他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。
- 13 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 14 8 他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。
- 15 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 16 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 17 10 他抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
- 18 11 他抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
- 19 12 他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。[17.1.21、17.1.22参照]
- 20 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 21 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 22 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 23 14 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 24 15 他抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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。[17.1.27参照]
- 25 16 他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た上で、選択すること。[17.1.27参照]
- 26 食道癌における術後補助療法
- 27 17 他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。
- 28 原発不明癌
- 29 18 他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。
- 30 尿路上皮癌における術後補助療法
- 31 19 他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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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。
- 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与と併しては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)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]
- 3 重症筋無力症、心筋炎、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、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 4 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。[11.1.4参照]
- 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、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。[11.1.6参照]
- 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副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。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

- 7 腎障害があらわれることがあるので、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。[11.1.10参照]
- 8 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- 9 9 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。[11.1.20参照]
- 10 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 11 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

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

- 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。
- 2 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
- 3 3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)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。
- 4 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。[11.1.17参照]
- 5 5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了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]
- 6 6 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。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胎・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 7 7 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は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 8 8 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

- 9 9 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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

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 肺炎炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレ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。[8.3参照]
- 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{[注1])}があらわれることがある。[8.10参照]
- [注1] 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
- 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)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(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパシー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパシー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパシー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 13 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、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、0.1%)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。

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%) [8.9参照]

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

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、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、好中球減少症、ヘモグロビン減少	リンパ球増加症、白血球増加症、好中球増加症、ヘモグロビン増加	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長		心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、涙液増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォーク・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渴、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、さ瘤様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白癬、脱毛症、皮膚炎	尋麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫脹、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ球増加症、白血球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上瞼膜炎、涙液増加、フォーク・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘤様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫脹、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白癬	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘦孔、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後と同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱以上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

*〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児)〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オブジーボ点滴静注20mg〉 2mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴静注100mg〉 10mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴静注120mg〉 12mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴静注240mg〉 24mL[1バイアル]

- その他、詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

*2023年6月改訂

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月
薬価収載	2021年11月	2015年8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 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	(和名) ヤーボイ [®] 点滴静注液 20mg ヤーボイ [®] 点滴静注液 50mg
	(洋名) YERVOY [®] Injection
一般名	イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination)

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分	1バイアル中の分量	
	4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	20mg / 50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg / 31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg / 58.4mg
	D-マンニトール	40mg / 100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg / 0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg / 1.10mg
	その他pH調節剤を含有する。	

本剤は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

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 5.1 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。
- 5.2 「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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 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。
- 5.4 IMDC^(注1)リスク分類が「intermediate」又は「poor」リスクの患者を対象とすること。
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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。[17.1.5参照]

注1) International Metastatic RCC Database Consortium

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

- 5.6 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。
- 5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。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>
- 5.9 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.10 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。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 「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。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
・Grade 3以上の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に準じる。

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.3 ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)へのの上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占

める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ(遺伝子組換え)単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ(遺伝子組換え)を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.7、17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

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。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、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)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 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。[11.1.9参照]
- 8.6 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。[11.1.10参照]
- *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。[11.1.12参照]

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 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が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 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。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[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。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 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
患者の状態を確認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ことが多い。

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 大腸炎(6.6%、4.2%)、消化管穿孔(1.3%*、0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.6%)

[1.2参照]

11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬理性過敏症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)

[8.5参照]

11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)

[8.6参照]

11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

*11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)

[8.7参照]

**11.1.13 髄膜炎(0.7%、0.2%)

注)「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、 発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、 斑状丘疹状皮疹、紅斑、全 身性そう痒症、尋常性白斑、 脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚 剥脱、皮膚乾燥、白血球破 砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便 秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾 患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、 憩室炎、肺炎、腸炎、胃潰瘍、 大腸潰瘍、イレウス、リバーゼ 上昇、血中アミラーゼ上昇、 口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コ ルチゾール減少、血中コルチコ ロビン減少、血中テストステ ロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上 昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管管性ア シドーシス、血中クレアチニン 上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、 リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労(21.2%)、 発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス
* 眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、重症筋無力症様症状
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮膚疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮膚疹、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、痔炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、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、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

- 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

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内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。

15.1.2 本剤とガカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL〔1バイアル〕

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL〔1バイアル〕

**2023年6月改訂(第11版)
*2022年10月改訂(第10版)

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108

