



**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

海外第Ⅲ相試験：CheckMate 067試験 6.5年フォローアップ (海外データ)

国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-17試験 最終解析

海外第Ⅲ相試験：DREAMseq試験 (海外データ)

## 根治切除不能な悪性黒色腫に対する オプジーボ・ヤーボイ併用療法

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<sup>注)</sup>

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<sup>注)</sup>

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

小野薬品工業株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

# CheckMate 067試験、ONO-4538-17試験、DREAMseq試験の対象

	CheckMate 067試験 <sup>1)</sup>	ONO-4538-17試験 <sup>2)</sup>	DREAMseq試験 <sup>3)</sup>
	海外第Ⅲ相試験	国内第Ⅱ相試験	海外第Ⅲ相試験
対象	化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫	化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫	BRAF V600変異を有する化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫
対象症例数	945例	30例	265例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18歳以上</li> <li>● ECOG PS 0-1</li> <li>● 化学療法未治療</li> <li>● Ⅲ期/Ⅳ期</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20歳以上</li> <li>● ECOG PS 0-1</li> <li>● 化学療法未治療</li> <li>● Ⅲ期/Ⅳ期又は再発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18歳以上</li> <li>● ECOG PS 0-1</li> <li>● 化学療法未治療</li> <li>● Ⅲ期/Ⅳ期</li> <li>● BRAF V600変異あり</li> </ul>
投与群	<ul style="list-style-type: none"> <li>● オプジーボ+ヤーボイ群:314例</li> <li>● オプジーボ群:316例</li> <li>● ヤーボイ群:315例</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● オプジーボ+ヤーボイ群:30例</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● オプジーボ+ヤーボイ(133例)→ダブラフェニブ+トラメチニブ(27例)群</li> <li>● ダブラフェニブ+トラメチニブ(132例)→オプジーボ+ヤーボイ(46例)群</li> </ul>

1)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：海外第Ⅲ相(CA209067)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
 2)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国内第Ⅱ相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
 3)Atkins MB, et al. J Clin Oncol 2023; 41: 186-197.

**オプジーボ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (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ピリムマブ(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。  
 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。 (悪性黒色腫) 7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(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、イピリムマブ(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。イピリムマブ(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]

**ヤーボイ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な悪性黒色腫  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (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。  
 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通)7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

## 海外第Ⅲ相試験：CheckMate 067試験 6.5年フォローアップ（海外データ）

### 海外第Ⅲ相試験：CheckMate 067(海外データ)の試験概要<sup>1,2)</sup>

目的：化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象として、オブジーボ+ヤーボイ併用及びオブジーボ単剤投与のヤーボイ単剤投与に対する有効性を検証するとともに安全性も検討する。

試験デザイン：多施設共同二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験(優越性試験)

対象：化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例(オブジーボ+ヤーボイ群:314例、オブジーボ群:316例、ヤーボイ群:315例)

投与方法：オブジーボ+ヤーボイ群：オブジーボ1mg/kg及びヤーボイ3mg/kgを1日1回、3週間間隔で4回点滴静注した後、オブジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。6週を1サイクルとした。

オブジーボ群：オブジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注した。6週を1サイクルとした。

ヤーボイ群：ヤーボイ3mg/kgを1日1回、3週間間隔で4回点滴静注した。6週を1サイクルとした。

評価項目：主要評価項目 全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS) [オブジーボ+ヤーボイ群/オブジーボ群 vs. ヤーボイ群]

副次的評価項目 奏効率(ORR)、OS・PFS [オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群]、OSの予測バイオマーカーとしてのPD-L1発現状況、健康関連QoL

探索的評価項目 安全性、バイオマーカー(PD-L1、*BRAF*変異状況等)の発現と有効性評価項目との関連性等

解析計画：主要評価項目 全生存期間(OS) [オブジーボ+ヤーボイ群/オブジーボ群 vs. ヤーボイ群]

有意水準0.04で優越性検定を行った(6.5年フォローアップ解析は記述的統計解析)。PD-L1発現状況、*BRAF*変異、スクリーニング時のMステージを層別因子としたlog-rank検定(両側)を用いて群間比較し、ハザード比とその両側98%信頼区間(観察期間28ヵ月時点；6.5年フォローアップ時点では95%信頼区間)を、投与群を共変量として上記の因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間、60、72、78ヵ月時点の生存率を算出した。

無増悪生存期間(PFS) [オブジーボ+ヤーボイ群/オブジーボ群 vs. ヤーボイ群]

有意水準0.01で優越性検定を行った(6.5年フォローアップ解析は記述的統計解析)。OSと同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側99.5%信頼区間(観察期間9ヵ月時点；6.5年フォローアップ時点では95%信頼区間)、中央値とその両側95%信頼区間、60、72、78ヵ月時点の無増悪生存率を算出した。

副次的評価項目 奏効率(ORR)

観察期間9ヵ月時点で、PD-L1発現状況、*BRAF*変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較し、オッズ比とその両側99.5%信頼区間を算出した。Clopper-Pearson法を用いて、ORRとその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。

OS及びPFS [オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群] (記述的統計)

主要評価項目と同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側95%信頼区間、中央値とその両側95%信頼区間を算出した。

サブグループ解析 OSについて、事前に規定した患者背景因子(*BRAF*変異状況等)別サブグループ解析を行った。

### 患者背景<sup>3)</sup>

	OP+YV群 (314例)	OP群 (316例)	YV群 (315例)
年齢中央値、歳(範囲)	61 (18-88)	60 (25-90)	62 (18-89)
男性、例数(%)	206 (66)	202 (64)	202 (64)
ECOG PS、例数(%)			
0	230 (73)	237 (75)	224 (71)
1	83 (26)	78 (25)	91 (29)
2	0	1 (<1)	0
未報告	1 (<1)	0	0
M分類、例数(%)			
M1c	181 (58)	184 (58)	183 (58)
M0/M1a/M1b	133 (42)	132 (42)	132 (42)
LDH値、例数(%)			
≤正常上限	199 (63)	197 (62)	194 (62)
>正常上限	114 (36)	112 (35)	115 (37)
不明	1 (<1)	7 (2)	6 (2)

	OP+YV群 (314例)	OP群 (316例)	YV群 (315例)
脳転移なし、例数(%)	303 (97)	309 (98)	300 (95)
PD-L1発現、例数(%)			
あり(≥5%)	68 (22)	80 (25)	75 (24)
なし(<5%)	210 (67)	208 (66)	202 (64)
評価不能	36 (11)	28 (9)	38 (12)
<i>BRAF</i> 遺伝子変異あり、例数(%)	101 (32)	100 (32)	97 (31)
標的病変の腫瘍径中央値、mm(範囲)	54.5 (10-372)	54.0 (10-384)	55.0 (10-283)
病巣数、例数(%)			
1	89 (28)	80 (25)	84 (27)
2-3	166 (53)	176 (56)	170 (54)
>3	59 (19)	59 (19)	61 (19)

OP:オブジーボ YV:ヤーボイ

1) Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. [利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

2) 小野薬品工業/ Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(CA209067)試験成績(社内資料)承認時評価資料

3) Hodi FS, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1480-1492. [利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。また、本論文の著者のうち2名はBristol-Myers Squibbの社員である。

#### オブジーボ 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋) (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。根治切除不能悪性黒色腫に対してイピリムマブ(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。

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。(悪性黒色腫) 7.2 根治切除不能悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(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、イピリムマブ(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。イピリムマブ(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]

#### ヤーボイ 4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能悪性黒色腫) 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。

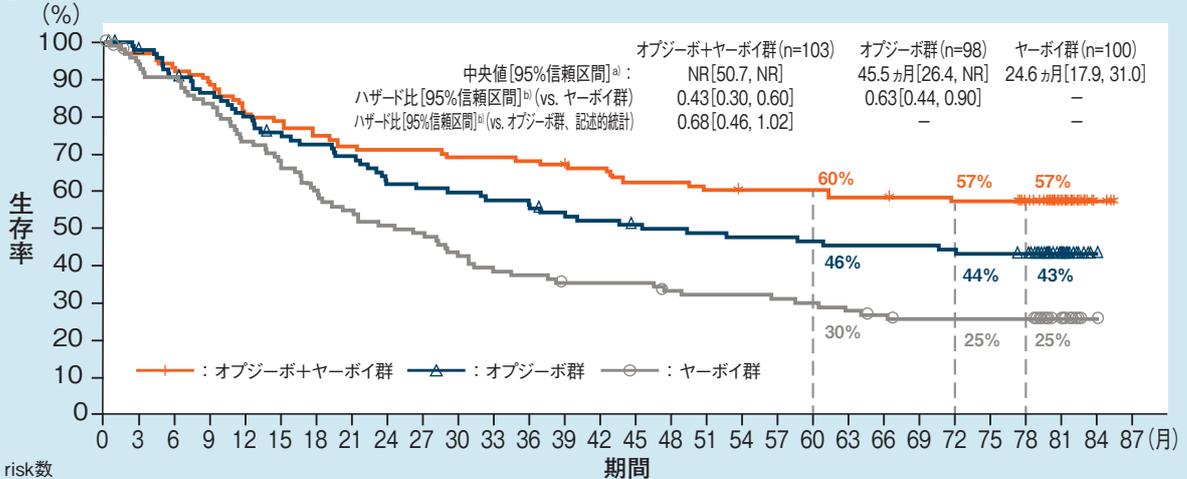
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。



OS BRAF 変異状況別 [探索的評価項目・サブグループ解析]

6.5年時点におけるBRAf変異状況別のOSは下図のとおりでした<sup>1)</sup>。

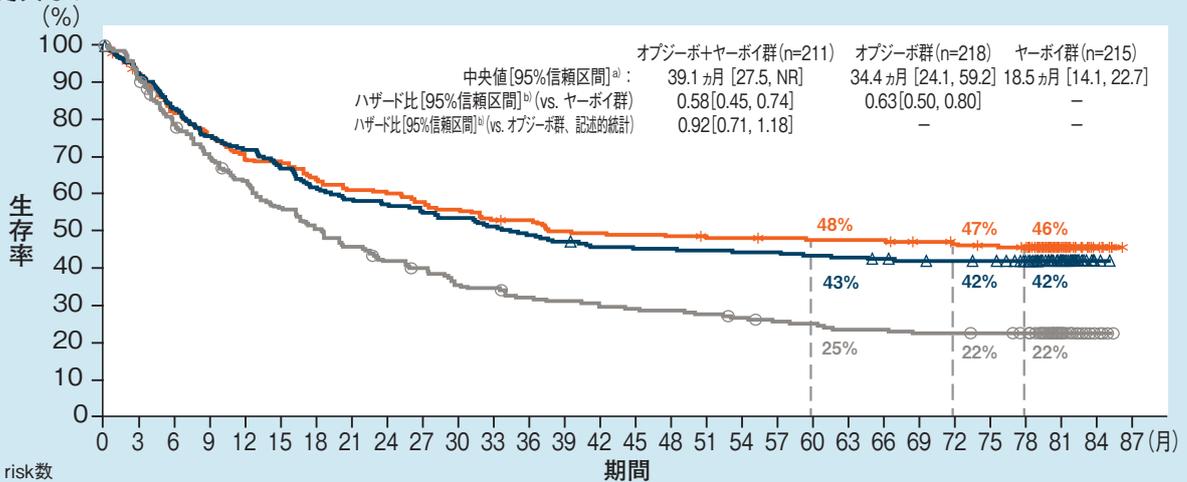
● BRAF変異あり



At risk数	Opdivo+ヤーボイ群	Opdivo群	ヤーボイ群
0	103	98	100
3	99	93	91
6	96	86	81
9	91	75	75
12	83	69	64
15	80	67	57
18	77	64	56
21	74	57	55
24	73	56	53
27	73	55	53
30	71	52	48
33	71	47	45
36	70	44	43
39	69	42	42
42	67	41	40
45	63	40	40
48	63	40	39
51	61	39	38
54	60	38	37
57	60	37	17
60	58	37	1
63	58	37	0
66	57	37	0
69	56	37	0
72	56	37	0
75	56	37	0
78	51	37	0
81	29	37	0
84	3	37	0
87	0	37	0

NR : not reached Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援をうけて実施された。

● BRAF変異なし



At risk数	Opdivo+ヤーボイ群	Opdivo群	ヤーボイ群
0	211	218	215
3	193	199	194
6	169	180	165
9	157	164	146
12	144	145	132
15	142	134	117
18	133	127	105
21	127	124	95
24	126	119	86
27	120	116	81
30	116	111	72
33	110	106	70
36	109	102	62
39	103	97	61
42	102	97	58
45	101	97	55
48	100	96	52
51	98	95	49
54	98	95	48
57	97	93	45
60	96	92	45
63	96	90	43
66	95	88	43
69	93	87	42
72	91	86	40
75	89	80	40
78	87	42	21
81	37	42	6
84	7	42	0
87	0	42	0

NR : not reached Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援をうけて実施された。

a) Kaplan-Meier 法 b) 投与群を共変量としたCox比例ハザードモデル

ORR (中央判定) [副次的評価項目]

6.5年時点におけるORR [95%信頼区間]<sup>a)</sup>は、Opdivo+ヤーボイ群で58 [53, 64]%, Opdivo群で45 [39, 51]%, ヤーボイ群で19 [15, 24]%でした<sup>1)</sup>。

承認時<sup>2)</sup> (データカットオフ日: 2015年2月17日)

- ORR [95%信頼区間]<sup>a)</sup>は、Opdivo+ヤーボイ群で57.6 [52.0, 63.2]%, Opdivo群で43.7 [38.1, 49.3]%, ヤーボイ群で19.0 [14.9, 23.8]%でした。
- ヤーボイ群に対するOpdivo+ヤーボイ群及びOpdivo群のオッズ比 [99.5%信頼区間]<sup>b)</sup>は、それぞれ6.11 [3.59, 10.38]、3.40 [2.02, 5.72]であり、Opdivo+ヤーボイ群及びOpdivo群で有意に高い奏効率でした (p<0.0001<sup>b)</sup>)。

a) Clopper-Pearson 法 b) PD-L1 発現状況、BRAf変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

**Opdivo** 4. 効能又は効果 (一部抜粋) 悪性黒色腫  
6. 用法及び用量 (一部抜粋) (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。根治切除不能悪性黒色腫に対してイピリムマブ (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。  
7. 用法及び用量に関する注意 (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。 (悪性黒色腫) 7.2 根治切除不能悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (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、イピリムマブ (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。イピリムマブ (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]

**ヤーボイ** 4. 効能又は効果 (一部抜粋) 根治切除不能悪性黒色腫  
6. 用法及び用量 (一部抜粋) (根治切除不能悪性黒色腫) 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。  
7. 用法及び用量に関する注意 (一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

## 主な副作用<sup>\*, 1)</sup>

主な副作用は下表のとおりでした。

副作用項目	オブジーボ+ヤーボイ群 313例		オブジーボ群 313例		ヤーボイ群 311例	
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全副作用	300 (96)	186 (59)	271 (87)	74 (24)	268 (86)	86 (28)
下痢	143 (46)	30 (10)	71 (23)	10 (3)	106 (34)	18 (6)
疲労	120 (38)	13 (4)	114 (36)	3 (1)	89 (29)	3 (1)
そう痒症	113 (36)	6 (2)	75 (24)	1 (<1)	116 (37)	1 (<1)
発疹	100 (32)	11 (4)	76 (24)	2 (1)	70 (23)	5 (2)
悪心	88 (28)	7 (2)	42 (13)	0	52 (17)	2 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	5 (2)
食欲減退	60 (19)	4 (1)	35 (11)	0	41 (13)	1 (<1)
発熱	60 (19)	2 (1)	21 (7)	0	21 (7)	1 (<1)
甲状腺機能低下症	55 (18)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (17)	19 (6)	14 (4)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
嘔吐	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
リパーゼ増加	45 (14)	34 (11)	31 (10)	18 (6)	18 (6)	12 (4)
関節痛	43 (14)	2 (1)	34 (11)	1 (<1)	22 (7)	0
大腸炎	41 (13)	26 (8)	8 (3)	3 (1)	35 (11)	24 (8)
斑状丘疹状皮膚疹	38 (12)	6 (2)	16 (5)	2 (1)	38 (12)	1 (<1)
呼吸困難	36 (12)	3 (1)	18 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
甲状腺機能亢進症	36 (12)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
頭痛	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	26 (8)	1 (<1)
無力症	30 (10)	1 (<1)	26 (8)	1 (<1)	16 (5)	2 (1)
尋常性白斑	28 (9)	0	33 (11)	1 (<1)	16 (5)	0
腹部痛	27 (9)	1 (<1)	19 (6)	0	28 (9)	2 (1)
アミラーゼ増加	27 (9)	9 (3)	22 (7)	7 (2)	15 (5)	4 (1)
下垂体炎	25 (8)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
咳嗽	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
肺臓炎	23 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
体重減少	19 (6)	0	11 (4)	0	4 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	18 (6)	0	16 (5)	0	12 (4)	0
筋肉痛	18 (6)	1 (<1)	16 (5)	1 (<1)	9 (3)	0
皮膚乾燥	15 (5)	0	18 (6)	0	11 (4)	0

\*いずれかの群で発現率が5%超かつGrade 3又は4の副作用の発現が1例以上みられた副作用

Grade評価:NCI-CTCAE v4.0

重篤な副作用/有害事象、投与中止に至った副作用/有害事象については原著に記載なし

1) Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. のAppendixより改変  
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援をうけて実施された。

**オブジーボ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫  
6.用法及び用量(一部抜粋) (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。  
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。(悪性黒色腫) 7.2 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]

死亡の発現状況<sup>1)</sup>

	オブジーボ+ヤーボイ群 313例	オブジーボ群 313例	ヤーボイ群 311例
死亡	156 (50)	178 (57)	231 (74)
疾患による死亡	130 (42)	152 (49)	210 (68)
副作用による死亡	2* <sup>1</sup> (1)	1* <sup>2</sup> (<1)	1* <sup>3</sup> (<1)
原因不明	4 (1)	9 (3)	5 (2)
その他	20 (6)	16 (5)	15 (5)
5年解析以降に認められた死亡	5	3	3
疾患による死亡	3	3	2
副作用による死亡	0	0	0
原因不明	0	0	1
その他	0	2* <sup>4</sup>	0

n(%)

無作為化後試験薬投与前の死亡例は4例でした(病勢進行による死亡3例:オブジーボ群1例、ヤーボイ群2例、不明1例:オブジーボ+ヤーボイ群1例)

\*1 心筋症1例、肝壊死1例:いずれも最終投与後100日以降に発現 \*2 好中球減少症:最終投与後100日以内に発現

\*3 結腸穿孔:最終投与後100日以内に発現 \*4 腺癌1例、胆嚢癌1例

1) Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. のAppendix [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

安全性(承認時)<sup>2)</sup>

臨床検査値異常変動を含む副作用はオブジーボ+ヤーボイ群で95.8%(300/313例)、オブジーボ群で86.3%(270/313例)、ヤーボイ群で86.2%(268/311例)に認められました。

主な副作用(20%以上)は、オブジーボ+ヤーボイ群では、下痢45.4%(142例)、疲労37.7%(118例)、そう痒症35.8%(112例)、発疹29.1%(91例)及び悪心28.1%(88例)であり、オブジーボ群では、疲労35.5%(111例)、発疹23.0%(72例)、下痢及びそう痒症が各21.4%(67例)、ヤーボイ群では、そう痒症36.3%(113例)、下痢33.8%(105例)、疲労28.6%(89例)及び発疹21.9%(68例)でした。

最終投与後100日以内に死亡に至った副作用は、オブジーボ群0.3%(1例:好中球減少症)、ヤーボイ群0.3%[1例:大腸炎(結腸穿孔)]であり、オブジーボ+ヤーボイ群では認められませんでした。なお、最終投与後100日以降に死亡に至った副作用がオブジーボ+ヤーボイ群で0.6%(2例)に認められました(自己免疫性心筋炎による心不全、肝毒性及び肝壊死)。

重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は下表のとおりでした。

	オブジーボ+ヤーボイ群 313例	オブジーボ群 313例	ヤーボイ群 311例
重篤な副作用	152 (48.6)	31 (9.9)* <sup>1</sup>	70 (22.5)
5%以上に発現	大腸炎	0	26 (8.4)
	下痢	28 (8.9)	23 (7.4)
投与中止に至った副作用	124 (39.6)	36 (11.5)* <sup>2</sup>	50 (16.1)
5%以上に発現	大腸炎	0	22 (7.1)
	下痢	25 (8.0)	0

n(%)

Grade評価:NCI-CTCAE v4.0

\*1 発現率5%未満における主な重篤な副作用(1%以上)は大腸炎3例(1%)でした。

\*2 発現率5%未満における主な投与中止に至った副作用(1%以上)は下痢7例(2.2%)、疲労及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各3例(1%)でした。

1) Wolchok JD, et al. J Clin Oncol. 2021; 40: 127-137. [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

2) 小野薬品工業/ブリistol・マイヤーズ・スクイブ: 海外第Ⅲ相(CA209067)試験成績(社内資料)承認時評価資料

ヤーボイ 4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能悪性黒色腫)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。

7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)(効能共通)7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

## 国内第II相試験：ONO-4538-17試験

## 最終解析

### 国内第II相試験：ONO-4538-17の試験概要<sup>4,5)</sup>

目的：化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対するオブジーボとヤーボイ併用時の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照第II相試験

対象：化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30例

投与方法：6週を1サイクルとし、サイクル1及び2にはオブジーボ1mg/kg及びヤーボイ3mg/kgを3週間間隔で各2回(2サイクルで計4回)併用投与し、サイクル3以降はオブジーボ3mg/kgを2週間間隔で投与した。

評価項目：主要評価項目 奏効率(ORR；中央判定)  
副次的評価項目 ORR(実施医療機関の医師判定)、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS：中央判定及び実施医療機関の医師判定)等  
その他 安全性等

解析計画：主要評価項目 奏効率(ORR；中央判定)及びClopper-Pearson法を用いたその両側95%信頼区間を算出した。  
副次的評価項目 ORR(実施医療機関の医師判定)及びClopper-Pearson法を用いたその両側95%信頼区間を算出した。全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)について、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間を算出し、12、24、30ヵ月時点の生存率、無増悪生存率とその両側95%信頼区間を算出した。

### 患者背景<sup>4)</sup>

	オブジーボ+ヤーボイ群 (30例)	オブジーボ+ヤーボイ群 (30例)
男性、例数(%)	14 (46.7)	
平均年齢(SD)、歳	58.1 (13.7)	
ECOG PS、例数(%)		
0	27 (90.0)	
1	3 (10.0)	
病型分類(診断時)、例数(%)		
表在拡大型	2 (6.7)	
結節型	5 (16.7)	
末端黒子型	7 (23.3)	
粘膜型	12 (40.0)	
その他	4 (13.3)	
病期分類(治療開始時)		
Ⅲ	2 (6.7)	
Ⅳ	5 (16.7)	
再発	23 (76.7)	
		がんの手術歴
		あり
		23 (76.7)
		がんの放射線治療歴
		なし
		23 (76.7)
		がんの補助療法治療歴
		0
		22 (73.3)
		1
		6 (20.0)
		≥2
		2 (6.7)
		BRAF 遺伝子変異型
		野生型
		27 (90.0)
		変異型
		2 (6.7)
		不明
		1 (3.3)
		PD-L1発現(1%)*
		≥1%
		4 (20.0)
		<1%
		16 (80.0)

\* PD-L1発現の評価可能な症例(20例)が対象

### ORR、OS、PFS

#### ONO-4538-17試験：ORR(中央判定)[主要評価項目]、OS・PFS[副次的評価項目]

最終解析時の、日本人におけるオブジーボ+ヤーボイ併用療法の奏効率(中央判定)は43.3%でした。

ONO-4538-17試験		
オブジーボ+ヤーボイ群(30例)		
判定基準		(ORR及びPFS：中央判定)
承認時 <sup>4)</sup> データカットオフ日：2017年5月24日	ORR[95%信頼区間] <sup>*1</sup>	33.3%[17.3, 52.8] <sup>*3</sup>
最終解析時 <sup>5)</sup> データカットオフ日：2018年7月17日 観察期間中央値：20.8ヵ月(範囲 5.2-35.0)	ORR[95%信頼区間] <sup>*1</sup>	43.3%[25.5, 62.6]
	OS中央値 <sup>*2</sup>	NR[19.52, NR]
	生存率[95%信頼区間] <sup>*2</sup>	
	12ヵ月	83.3%
	24ヵ月	69.7%
30ヵ月	54.2%	
PFS中央値[95%信頼区間] <sup>*2</sup>		未到達[3.0, NR]
無増悪生存率[95%信頼区間] <sup>*2</sup>		
12ヵ月	50.3%	
24ヵ月	50.3%	
30ヵ月	50.3%	

抗腫瘍効果は画像中央解析機関又は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

\*1 Clopper-Pearson法 \*2 Kaplan-Meier法 \*3 事前に設定した閾値は23.8%

## 主な副作用<sup>5)</sup>

最終解析時の、主な副作用は下表のとおりでした。

副作用項目	オブジーボ+ヤーボイ群 30例	
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	30 (100)	23 (76.7)
発疹	18 (60.0)	2 (6.7)
下痢	17 (56.7)	1 (3.3)
発熱	14 (46.7)	1 (3.3)
リパーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (36.7)	3 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (36.7)	2 (6.7)
そう痒症	10 (33.3)	0
食欲減退	8 (26.7)	1 (3.3)
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)
倦怠感	7 (23.3)	1 (3.3)
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	0
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)
低ナトリウム血症	5 (16.7)	4 (13.3)
便秘	5 (16.7)	1 (3.3)
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (16.7)	3 (10.0)
アミラーゼ増加	5 (16.7)	1 (3.3)
関節痛	5 (16.7)	0
疲労	5 (16.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (13.3)	1 (3.3)
悪心	4 (13.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0
口内炎	3 (10.0)	0
低アルブミン血症	2 (6.7)	1 (3.3)
尋常性白斑	2 (6.7)	0
味覚異常	2 (6.7)	0
貧血	2 (6.7)	0
糖尿病	1 (3.3)	1 (3.3)
上気道感染	1 (3.3)	0

\* 原著Table 3(3例以上に発現した有害事象及び副作用)より副作用部分を抜粋  
Grade評価:NCI-CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版

重篤な副作用/有害事象、投与中止に至った副作用/有害事象、死亡に至った副作用/有害事象については原著に記載なし

5) Namikawa K, et al. J Dermatol. 2020; 47: 1257-1266より改変

[利益相反]本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。また、本論文の著者のうち2名は小野薬品工業の社員である。

## 安全性(承認時)<sup>4)</sup>

臨床検査値異常変動を含む副作用は100%(30例)に認められました。

主な副作用(20%以上)は、発疹60.0%(18例)、下痢53.3%(16例)、発熱及びリパーゼ増加が各40.0%(12例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各36.7%(11例)、そう痒症33.3%(10例)、食欲減退26.7%(8例)、倦怠感、甲状腺機能低下症及び肝機能異常が各23.3%(7例)、並びに嘔吐20.0%(6例)でした。

重篤な副作用は、66.7%(20例)に認められ、主なもの(5%以上)は肝機能異常13.3%(4例)、並びに肝障害、食欲減退、低ナトリウム血症、発熱、間質性肺炎及び下垂体炎が各6.7%(2例)でした。投与中止に至った副作用は、33.3%(10例)に認められ、主なもの(5%以上)は低ナトリウム血症、肝機能異常及び間質性肺炎が各6.7%(2例)でした。なお、本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

4) 小野薬品工業/ブリストル・マイヤーズ スクイブ: 国内第II相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料)承認時評価資料

5) Namikawa K, et al. J Dermatol. 2020; 47: 1257-1266.

[利益相反]本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。また、本論文の著者のうち2名は小野薬品工業の社員である。

**オブジーボ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋) (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。

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。(悪性黒色腫) 7.2 根治切除不能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]

**ヤーボイ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能悪性黒色腫

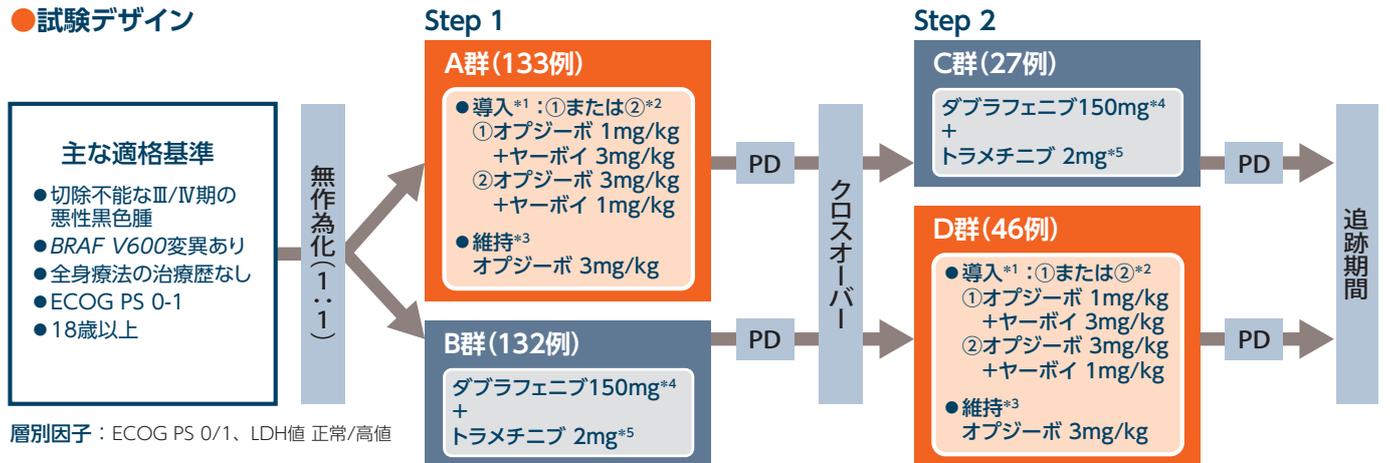
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能悪性黒色腫) 通常、成人にはイビリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

本試験におけるオブジーボ及びヤーボイの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なるものがあります。詳しくはD1ページをご参照ください。

## 海外第Ⅲ相試験：DREAMseq試験（海外データ）<sup>6)</sup>

### ●試験デザイン



1 cycle=42日

\*1 IV Day 1,22(cycle 1,2)

\*2 A群及びD群において、オブジーボ 3mg/kg+ヤーボイ 1mg/kg (本邦承認外) の導入レジメンの適用症例はなし

\*3 IV Day 1,15,29(cycle 3-14: 最長72または84週まで)

\*4 PO 1日2回 Day 1-42 \*5 PO 1日1回 Day 1-42

6) Atkins MB, et al. J Clin Oncol 2023; 41: 186-197.Supplementより作成

### 海外第Ⅲ相試験：DREAMseq試験（海外データ）の試験概要

目的：BRAF V600変異を有する化学療法未治療の悪性黒色腫において、抗PD-1抗体・抗CTLA-4抗体併用療法とBRAF阻害薬・MEK阻害薬併用療法のいずれを先行して実施するとより高い有効性が期待できるかを検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験

対象：BRAF V600変異を有する化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 265例

評価項目：主要評価項目 2年全生存率(2年OS率)

副次的評価項目 無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)、奏効率(ORR)、3年OS率、安全性

解析計画：主要評価項目 追跡期間2年以上の症例における2年OS率及び95%信頼区間(CI)についてKaplan-Meier法を用いて算出し、Mantel-Haenszel検定(層別因子：ECOG PS、LDH値)を用いて群間比較した。

副次的評価項目 PFSについて、Kaplan-Meier法を用いてRECISTガイドライン1.1版に基づくPFSを推定し、log-rank検定により群間比較した。DORについて、奏効がみられた時点から病勢進行(PD)又は最終評価時点までの期間をKaplan-Meier法を用いて推定し、log-rank検定により群間比較した。ORRについて、Fisher's検定を用いてRECISTガイドライン1.1版に基づくORRを群間比較した。3年OS率及び95%CIについてKaplan-Meier法により算出し、Mantel-Haenszel検定(層別因子：ECOG PS、LDH値)を用いて群間比較した。また、OSについて、log-rank検定(層別因子：ECOG PS、LDH値)を用いて群間比較した。有害事象の発現率は、Fisher's検定を用いて群間比較した(A群 vs B群、C群 vs D群)。

### 患者背景

	A群(133例)	B群(132例)
年齢、中央値(範囲)	61(25-85)	61(30-84)
性別、例数(%)		
男性	81(60.9)	86(65.2)
女性	52(39.1)	46(34.8)
人種、例数(%)		
白人	127(95.5)	126(95.5)
非白人	6(4.5)	6(4.5)
民族、例数(%)		
ヒスパニック系	2(1.5)	6(4.5)
非ヒスパニック系	127(95.5)	120(90.9)
不明	4(3.0)	6(4.5)
ECOG PS、例数(%)		
0	90(67.8)	89(67.4)
1	43(32.2)	43(32.6)

	A群(133例)	B群(132例)
Stage <sup>*1</sup> 、例数(%)	n=130	n=130
Ⅲ、切除不能	9(6.9)	17(13.1)
M1A	16(12.3)	14(10.7)
M1B	24(18.5)	23(17.7)
M1C	81(62.3)	76(58.5)
LDH、例数(%)		
>ULN	53(39.9)	53(40.1)
正常範囲内	80(60.1)	79(59.9)
BRAF 変異、例数(%)	n=132	n=131
V600E	108(81.8)	89(67.9)
V600K	16(12.1)	33(25.2)
その他	8(6.1)	9(6.9)
前治療の実施 <sup>*2</sup> 、例数(%)	16(12.0)	21(15.9)

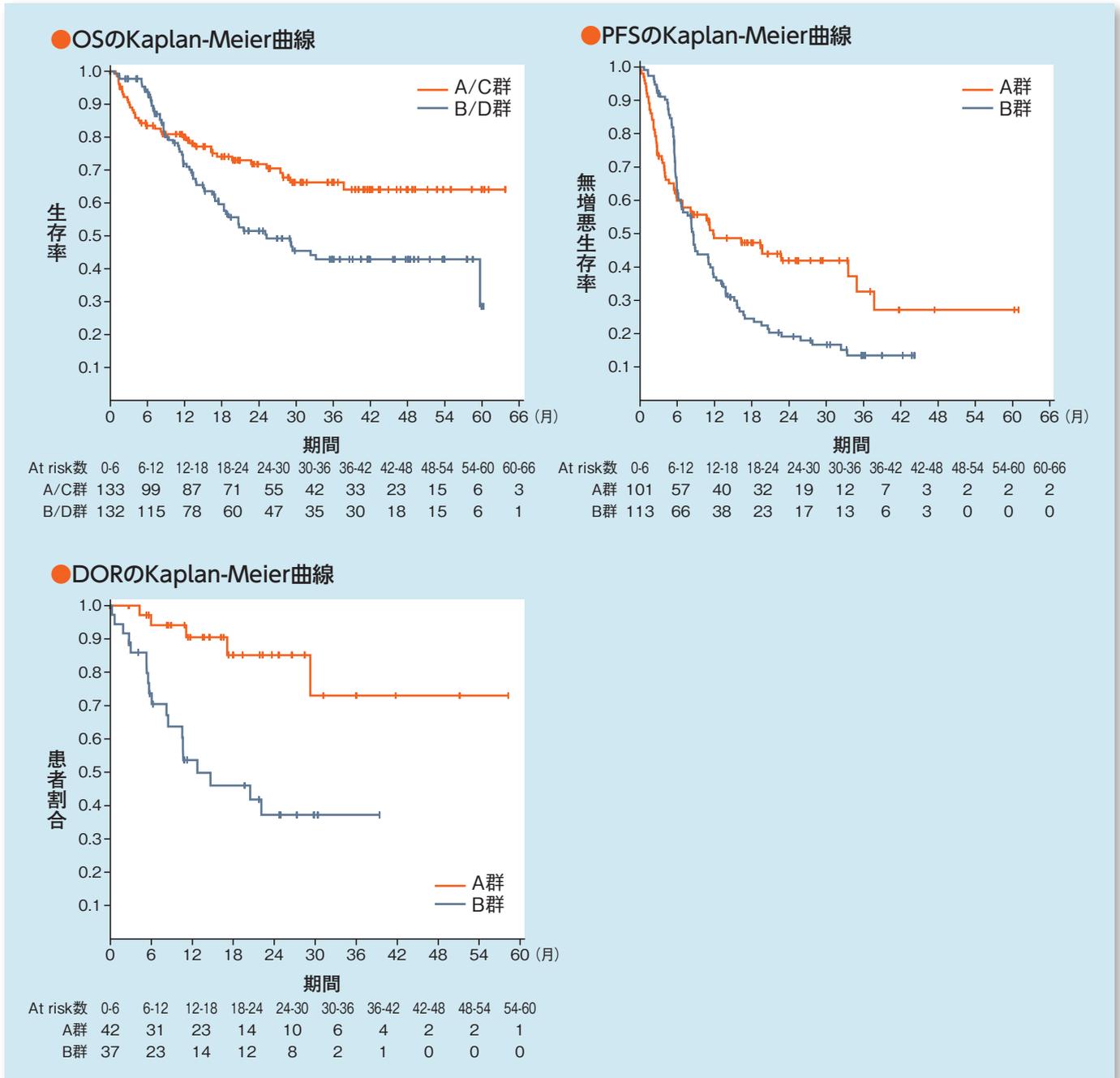
\*1 AJCC 第7版。4例は脳転移の既往歴あり

\*2 ほぼすべてがインターフェロンによる補助療法

## 2年OS率[主要評価項目]、PFS・DOR・3年OS率[副次的評価項目]

2年OS率は、A/C群(オプジーボ+ヤーボイ併用療法で治療を始めた群)で71.8%(95%CI:62.5-79.1)\*、B/D群(ダブルフェニブ+トラメチニブ併用療法で治療を始めた群)で51.5%(95%CI:41.7-60.4)\*でした(p=0.010、ECOG PS、LDH値を層別因子としたMantel-Haenszel検定)。各群におけるOS、PFS(Step 1)、DOR(Step 1)のKaplan-Meier曲線を下図に示します。

\* : Kaplan-Meier 法



6) Atkins MB, et al. J Clin Oncol 2023; 41: 186-197.

**オプジーボ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (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ピリムマブ(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。  
 7. 用法及び用量に関する注意(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。(悪性黒色腫) 7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(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、イピリムマブ(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。イピリムマブ(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]

**ヤーボイ** 4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な悪性黒色腫  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (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。  
 7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

## 主な副作用

いずれかの群で3%超に発現した副作用、またはGrade 4or5の副作用は下表のとおりです。Grade 3以上の副作用はA群で59.5%、B群で53.1%、C群で53.8%、D群で50.0%に認められました。

Grade	A群 (126例) Grade, %			B群 (130例) Grade, %			C群 (26例) Grade, %			D群 (42例) Grade, %		
	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
貧血	2	—	—	4	—	—	—	—	—	2	—	—
播種性血管内凝固症候群	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心血管障害	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
内分泌障害*1	2	1	—	—	—	—	—	—	—	5	—	—
大腸炎*1	6	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
下痢*1	17	1	—	2	—	—	4	—	—	2	—	—
腸炎*1	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
悪心	6	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
嘔吐	3	—	—	2	—	—	4	—	—	—	—	—
肺炎	1	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	—
疲労	8	—	—	6	—	—	4	—	—	7	—	—
発熱*2	1	—	—	7	—	—	8	—	—	2	—	—
敗血症	—	2	—	—	1	—	—	4	—	—	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*1	5	2	—	2	—	—	—	—	—	5	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*1	6	1	—	2	—	—	—	—	—	5	—	—
ビリルビン増加	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
リパーゼ増加	5	8	—	5	2	—	4	—	—	2	5	—
リンパ球減少*2	1	—	—	2	—	—	8	—	—	5	—	—
好中球減少*2	—	—	—	5	1	—	—	—	—	2	—	—
血清アミラーゼ増加	6	1	—	—	1	—	4	—	—	2	—	—
白血球減少	—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—
駆出率減少	—	—	—	4	—	—	4	—	—	—	—	—
脱水	3	—	—	2	—	—	4	—	—	2	—	—
高ナトリウム血症	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
低カリウム血症	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
高血糖	2	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
低ナトリウム血症*2	3	—	—	6	1	—	12	—	—	2	—	—
関節痛*1	6	—	—	1	—	—	—	—	—	2	—	—
全身筋力低下	2	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
呼吸困難	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
失神	—	—	—	2	—	—	4	—	—	2	—	—
急性腎障害	2	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
成人呼吸窮迫症候群	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
斑状丘疹状皮疹	7	—	—	5	—	—	12	—	—	—	—	—
低血圧	3	—	—	2	—	—	4	—	—	2	—	—
血栓塞栓症	—	—	—	2	—	—	—	—	4	—	—	—
心筋炎	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳血管障害	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Worst degree	45	13	2	47	5	1	46	4	4	43	7	0

CTCAE ver.4.0

\*1 A群 and/or D群により多く発現した副作用

\*2 B群 and/or C群により多く発現した副作用

### ●死亡に至った副作用

A群:2例(心筋炎、大腸炎)

B群:1例(脳血管障害)

C群:1例(血栓塞栓症)

重篤な副作用、投与中止に至った副作用については原著に記載がないため、DIの安全性情報を参照してください。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

薬価基準記載

# オブジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：36 箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	承認番号	販売開始	薬価記載
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

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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup>			
含量/容量 <sup>注2)</sup> (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	720mg 141mg 70.1mg 0.189mg 4.8mg 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	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	オブジーボ 点滴静注120mg	オブジーボ 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・再発の悪性胸腺中皮腫
- 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)

- 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**)
- 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**)
- 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]
- 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 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<sup>注1)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 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。
- 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**)
- 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**)
- 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。
- 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。
- 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・再発の悪性胸腺中皮腫**)
- 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/001.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、適切な全身検索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。カボザン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・再発の悪性胸腺中皮腫**) 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療不能な進行・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。イピリムマブ(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。
- (悪性黒色腫)
  - 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(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、イピリムマブ(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。イピリムマブ(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]
  - (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
    - 3 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
    - 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。[17.1.10参照]
  - (非小細胞肺癌における術前補助療法)
    - 5 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]
    - (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
      - 6 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投与の有効性及び安全性は確立していない。
      - (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
    - 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
    - (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
      - 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
      - (治療不能な進行・再発の胃癌)
        - 9 本剤単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。
        - 10 他の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。
        - 11 他の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]
      - 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
    - (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
      - 13 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の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)
        - 14 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
        - 15 他の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]
        - 16 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た上で、選択すること。[17.1.27参照]
      - (食道癌における術後補助療法)
        - 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
        - (原発不明癌)
          - 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
          - (尿路上皮癌における術後補助療法)
            - 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 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、本剤の投与にあたっては、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。[11.2参照]
  - 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、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 劇症型肝炎、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 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 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]
- (〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉)
  - 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。
  - 1 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
  - 1 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。
  - 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。[11.1.17参照]
  - 1 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]
  - 1 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胚・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]
  - 1 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。
- 9 2 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、治療不能な進行・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療不能な進行・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 8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 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
  - 1 1 1 間質性肺疾患 肺臓炎、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]
  - 1 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]
  - 1 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。
  - 1 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]
  - 1 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%<sup>注1</sup>)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。
  - 1 1 6 劇症型肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症型肝炎(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]
  - 1 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]
  - 1 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]
  - 1 1 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(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<sup>注2)</sup>

	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	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少		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、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・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、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、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	
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、高アマミラーゼ血症	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	
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、リビド減退、うつ病、錯覚	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	
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	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	呼吸困難、咳嗽	呼吸困難、咳嗽	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	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	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、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他			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	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、瘦れ、乳頭痛

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<sup>注3)</sup>

	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	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、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、上強膜炎、流涙増加、フォークト・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、粘膜炎、発熱、無力症、倦怠感	顔面浮腫、口渇、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、高アマミラーゼ血症	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、リビド減退、神経炎、錯乱状態、脳脊神経麻痺	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、ざ瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性皮膚疹、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	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、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
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	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	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、瘦れ、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

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
  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。
  1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
  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。
  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。
  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、本剤による治療後に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

\* (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

\* 2023年6月改訂

**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

# ヤーボイ<sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 点滴静注液 20mg ヤーボイ <sup>®</sup> 点滴静注液 50mg (洋名) YERVOY <sup>®</sup> 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<sup>注1)</sup>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。観察を十分にを行い、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を行い、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を行うこと。[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を行うこと。[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、観察を十分にを行い、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]

	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、リパーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 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 ロピン減少、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、ミオクローヌス、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%)、斑丘疹状発疹	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、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、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、膵炎、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、尿細管間質性腎炎、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	

	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 本剤とダカルバジンと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と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

〈ヤーポイ点滴静注液20mg〉

4mL[1バイアル]

〈ヤーポイ点滴静注液50mg〉

10mL[1バイアル]

●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。

\*\*2023年6月改訂(第11版)

\*2022年10月改訂(第10版)

\*製造販売元

**Bristol-Myers Squibb 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

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

