



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



CheckMate 142

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・直腸癌における
**オプジーボ・ヤーボイ併用療法の
4年フォローアップ解析**

最適使用推進ガイドライン対象品目

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

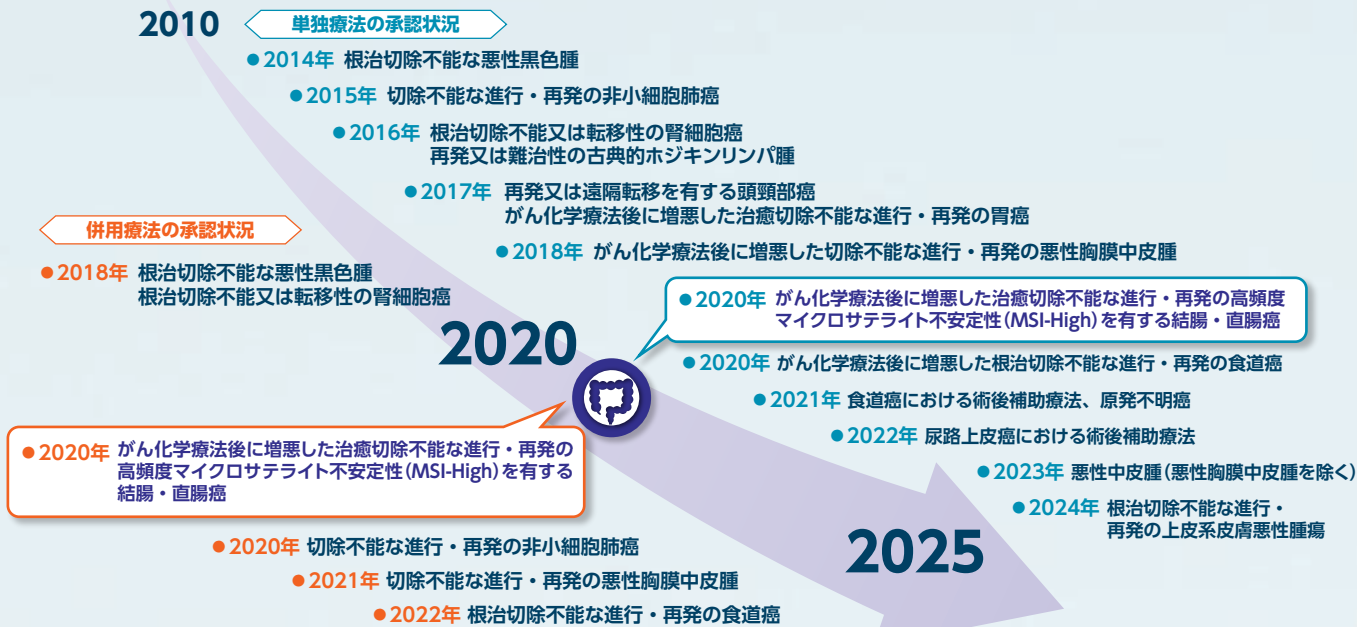
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

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

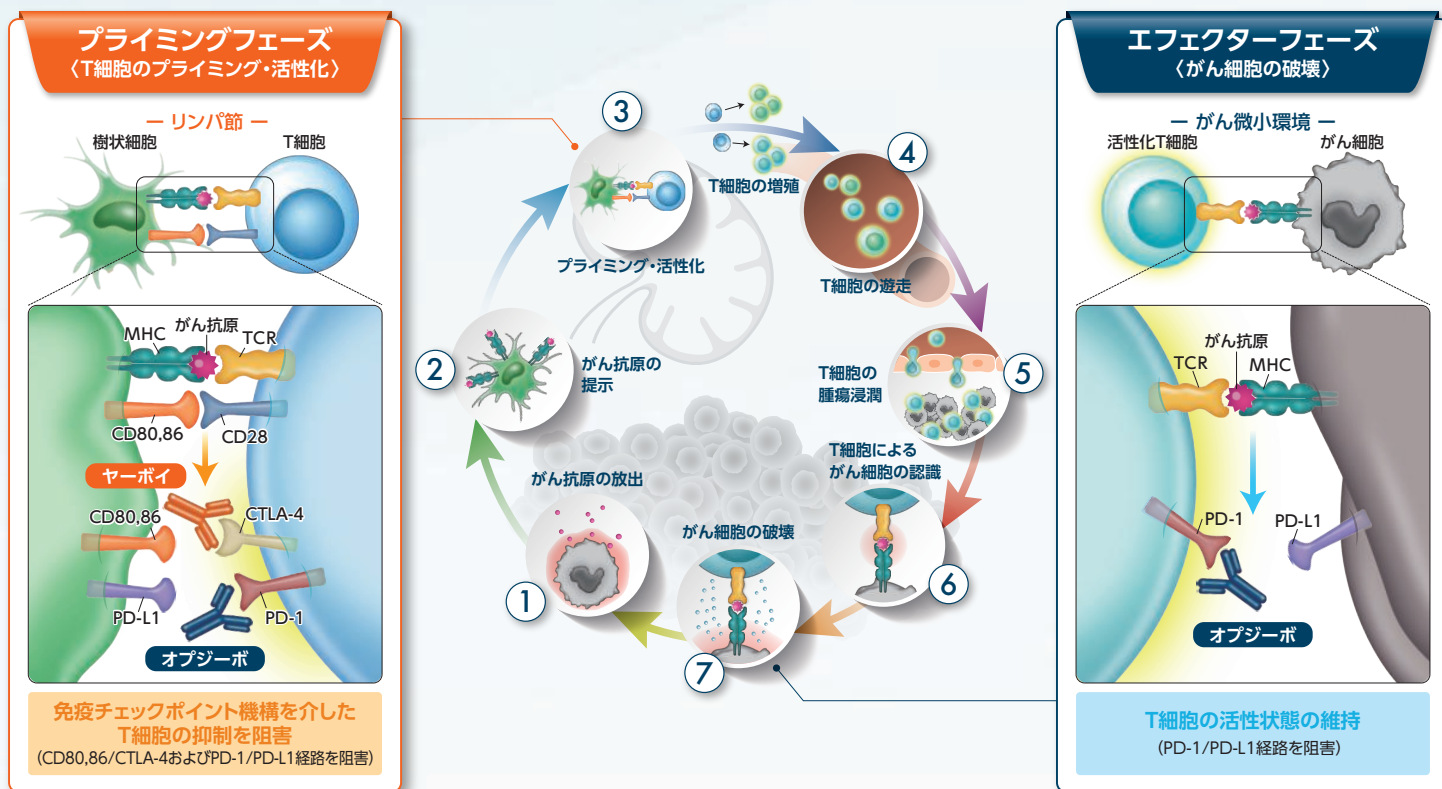
「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌」を対象に、オプジーボ・ヤーボイ併用療法及びオプジーボ単独療法が承認されています。

【本邦におけるオプジーボ・ヤーボイ併用療法及びオプジーボ単独療法の承認状況】



オプジーボ インタビューフォーム 2025年2月改訂(第43版) オプジーボ 電子添文 2025年2月改訂(第23版)

抗CTLA-4抗体はプライミングフェーズ、抗PD-1抗体は主にエフェクターフェーズに作用し、共にがん免疫サイクルを加速します。



Ribas A. N Engl J Med. 2012; 366(26): 2517-2519.
Mellman I. Immunity. 2023; 56(10): 2188-2205.より作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

一部承認外の効能又は効果、用法及び用量の成績を含みますが、承認時の評価資料ですのでご紹介します。

本試験における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。

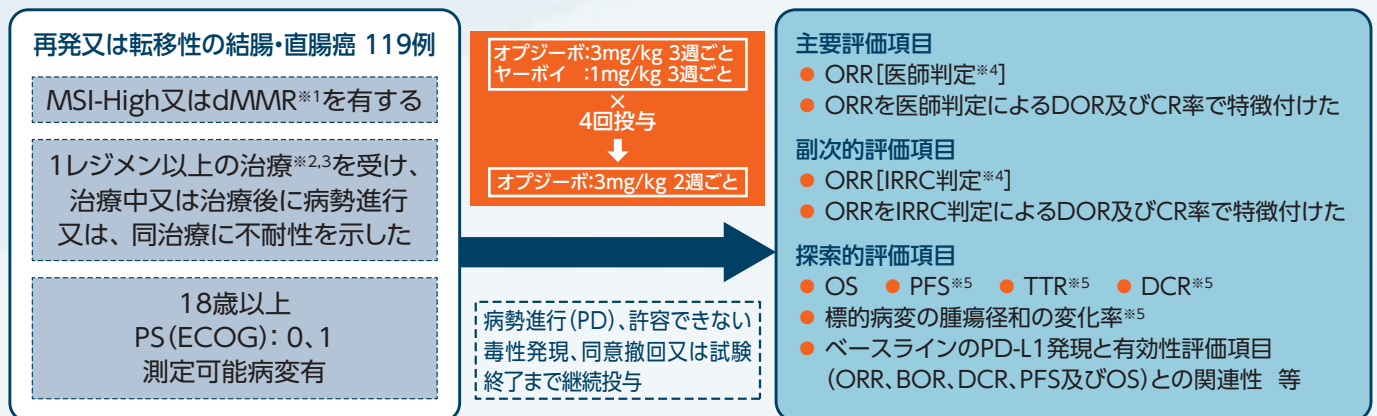
化学療法歴^{*1}のある治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMR^{*2}を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験：CheckMate142(海外データ)

*1：フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む
*2：本邦では、オプジーボ併用療法適応外

併用療法コホート

1)小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：海外第Ⅱ相(CA209142)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
2)André T, et al. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1052-1060.
[利益相反]本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの支援を受けて実施された。

(試験概要)



※1:本邦では、オプジーボ併用療法適応外
※2:治療は、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン(L-OHP)又はイリノテカン(CPT-11)を含む
※3:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)
※4:RECISTガイドライン1.1版に基づく
※5:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

データカットオフ:2017年7月6日

目的 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)^{*1}を有する結腸・直腸癌に対するオプジーボとヤーボイの併用投与の有効性及び安全性について検討する。

試験デザイン 多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験

解析計画 (一部抜粋) **主要評価項目**：医師判定によるORR及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した(12、24、48ヵ月時点)。ORRはDOR及びCR率により特徴付けることとした。BORは、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した(12、24、48ヵ月時点)。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。ORR及びBORの解析の一環として、各症例のIRRCの判定に基づき、奏効期間及びSD期間のswimmer plotを作成し、また標的病変の腫瘍径和の最大変化率についてwaterfall plotを作成した。

副次的評価項目：IRRCが判定したORRも主要評価項目と同様に評価し、上述と同様にIRRCの判定に基づくDOR及びCR率により特徴付けることとした。

探索的評価項目：OS及びPFSは、Kaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその両側95%信頼区間を二重対数変換法に基づいて算出した。また、生存率及び無増悪生存率の集計時点は、6、12、18、24、36、48、60ヵ月時点(無増悪生存率は3、9ヵ月時点も含む)とした。TTRは、Kaplan-Meier法を用いて解析した。DCR[CR+PR+SD(≥12週)]及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。

サブグループ解析：解析計画の有効性で設定された評価項目(ORR、BOR、DOR、TTR、DCR、PFS及びOS)において規定されたフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(フルオロウラシル、カベシタピン)、オキサリプラチン及びイリノテカン(以下、5-FU/L-OHP/CPT-11)の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。

研究の限界 非無作為化試験のため対照群がない²⁾

MSI-High：高頻度マイクロサテライト不安定性、dMMR：ミスマッチ修復欠損、ORR：奏効率、DOR：奏効期間、CR率：完全奏効率、BOR：最良総合効果、IRRC：独立画像判定委員会、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、TTR：奏効に至るまでの期間、DCR：病勢制御率

4. 効能又は効果(一部抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(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)

5.14 フツ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。

5.15 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>

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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。

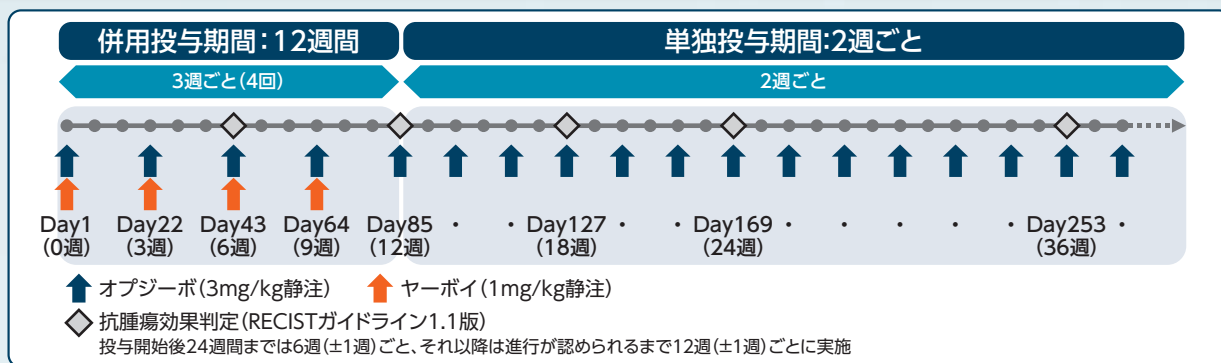
イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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。

投与方法



患者背景(全症例)¹⁾

		全症例(119例)
性別	男性	70 (58.8%)
	女性	49 (41.2%)
年齢	中央値(範囲)	58.0歳 (21~88)
	65歳未満	81 (68.1%)
	65歳以上75歳未満	27 (22.7%)
	75歳以上	11 (9.2%)
人種	白人	109 (91.6%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (1.7%)
	アジア人	3 (2.5%)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.8%)
	その他	4 (3.4%)
ECOG PS	0	54 (45.4%)
	1	65 (54.6%)
病期分類(初診時)	II	14 (11.8%)
	III	52 (43.7%)
	IV	53 (44.5%)
病期分類(試験登録時)	IV	119 (100.0%)
BRAF/KRAS変異状況	BRAF/KRAS野生型	31 (26.1%)
	BRAF変異	29 (24.4%)
	KRAS変異	44 (37.0%)
	不明	15 (12.6%)
前治療のレジメン数	0	1 (0.8%) ^{*1}
	1	27 (22.7%)
	2	43 (36.1%)
	3	29 (24.4%)
	≥4	19 (16.0%)
前治療(薬物療法)のレジメン ^{*2}	オキサリプラチン	111 (93.3%)
	イリノテカン	87 (73.1%)
	フルオロウラシル、カペシタピン	118 (99.2%)
	VEGF阻害薬 ^{*3}	68 (57.1%)
	EGFR阻害薬 ^{*4}	35 (29.4%)
	レゴラフェニブ	11 (9.2%)
	トリフルリジン・チピラシル配合薬	2 (1.7%)
	その他(治験薬) ^{*5}	3 (2.5%)
	その他(化学療法) ^{*5}	8 (6.7%)
手術歴	あり	113 (95.0%)
	なし	6 (5.0%)
放射線療法歴	あり	20 (16.8%)
	なし	99 (83.2%)

※1: 化学療法を拒否し、試験に登録した症例。本邦では、オプジーボ併用療法適応外 ※2: 複数の治療を受けた症例を含む
 ※3: ペバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ ※4: セツキシマブ、パニツムマブ ※5: 本邦未承認薬を含む

<承認時主解析：奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目]¹⁾>

奏効率(ORR)は54.6%(65/119例^{*1})、95%信頼区間は[45.2, 63.8]^{*2}でした。

*1：化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外) ※2：Clopper-Pearson法

オプジーボ・ヤーボイ併用療法の4年時点における 奏効率(医師判定)は65%でした²⁾。

奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目]²⁾

4年時点における医師判定によるORRは65%(77/119例^{*1}) [95%信頼区間：55, 73]^{*2}でした。

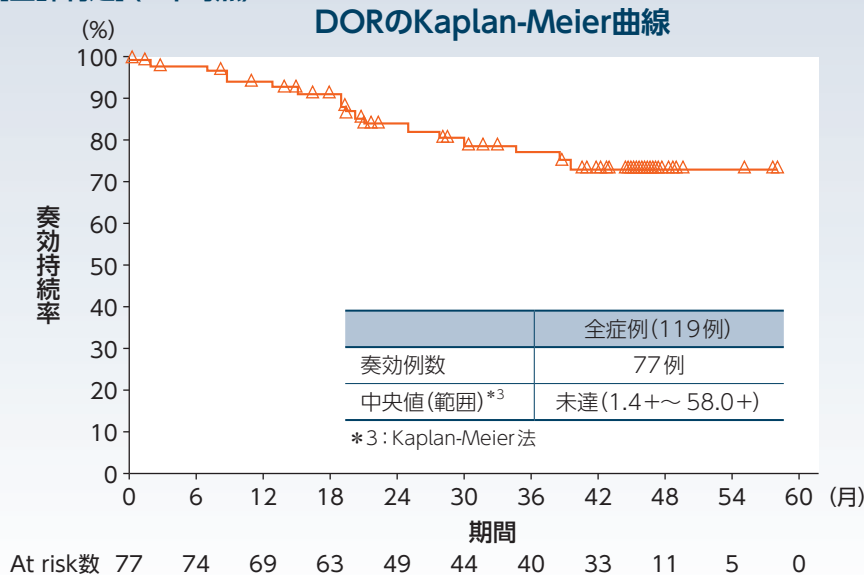
		医師判定(119例)		
追跡期間中央値		1年時点 ：13.4ヵ月	2年時点 ：25.4ヵ月	4年時点 ：50.9ヵ月
奏効例数		65例	69例	77例
奏効率(ORR)		55% [45, 64] ^{*2}	58% [49, 67] ^{*2}	65% [55, 73] ^{*2}
最良総合効果(BOR)	完全奏効(CR)	4(3%)	7(6%)	15(13%)
	部分奏効(PR)	61(51%)	62(52%)	62(52%)
	安定(SD)	37(31%)	33(28%)	25(21%)
	進行(PD)	14(12%)	14(12%)	14(12%)
	評価不能	3(3%)	3(3%)	3(3%)
奏効期間(DOR)中央値(範囲)		未達(-, -)	未達(1.4+~ 32.5+)	未達(1.4+~ 58.0+)

[]：95%信頼区間

*1：化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

*2：Clopper-Pearson法

●奏効期間(DOR) [医師判定] (4年時点)²⁾



2) André T, et al. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1052-1060.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの支援を受けて実施された。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(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)

5.14 フツ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。

5.15 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>

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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。

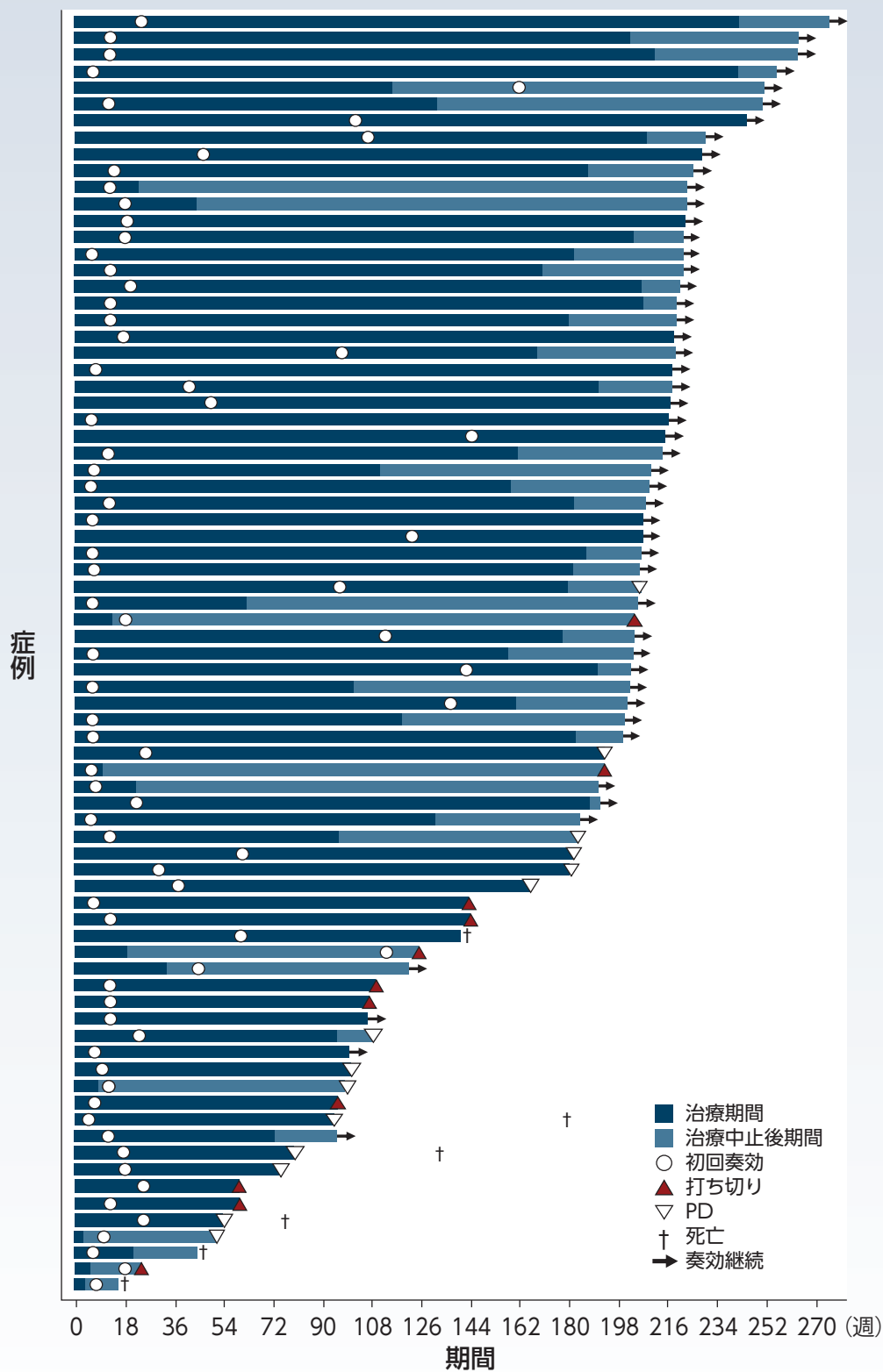
イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

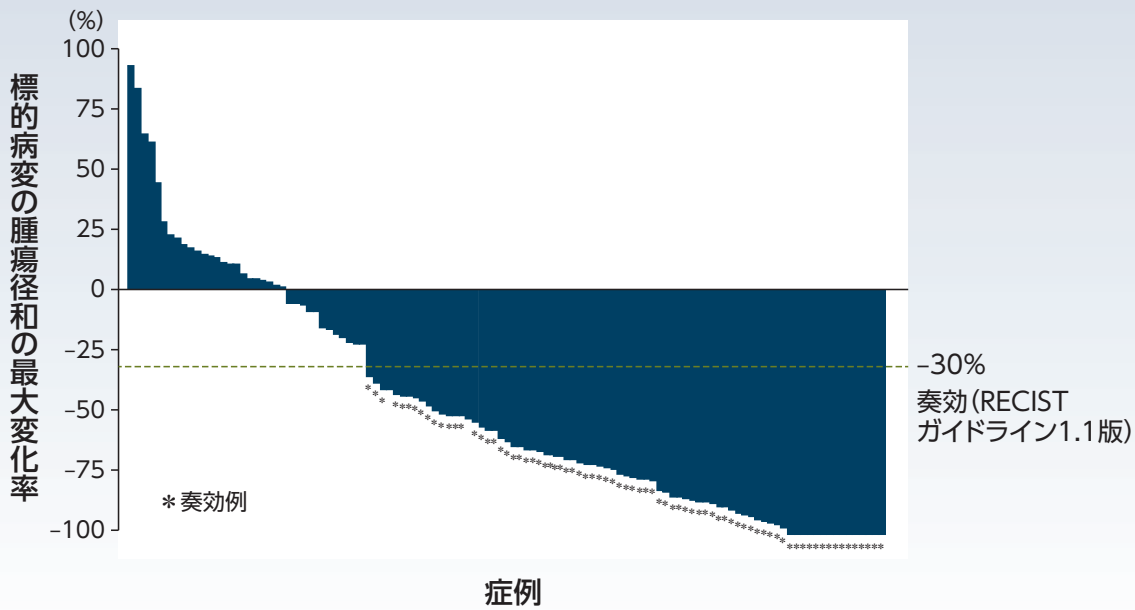
(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

奏効期間のswimmer plot(医師判定) 奏効率(ORR)(医師判定)[主要評価項目]解析の一環¹⁾



本試験の対象119例は、化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

標的病変の腫瘍径和の最大変化率(医師判定) 奏効率(ORR) (医師判定) [主要評価項目] 解析の一環¹⁾

本試験の対象 119 例は、化学療法を拒否した(前治療レジメン数 0 の)症例を 1 例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

オプジーボ・ヤーボイ併用療法の 4 年時点における DCR は 81% でした¹⁾。病勢制御率(DCR)・奏効に至るまでの期間(TTR) (医師判定) [探索的評価項目]¹⁾

	医師判定(119例* ¹⁾)		
	1年時点: 13.4ヵ月	2年時点: 25.4ヵ月	4年時点: 50.9ヵ月
追跡期間中央値			
病勢制御率(DCR) [95%信頼区間] ^{*2}	80% [72, 87]	81% [72, 87]	81% [72, 87]
例数 ^{*3}	95例	96例	96例
奏効例数	65例	69例	77例
奏効に至るまでの期間(TTR) 中央値(範囲)	2.8ヵ月(1.1-14.0)	2.8ヵ月(1.1-24.4)	2.8ヵ月(1.1-37.1)

*1: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数 0 の)症例を 1 例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

*2: Clopper-Pearson 法 *3: DCR=CR+PR+SD(≥12週)

1) André T, et al. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1052-1060.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業及び Bristol-Myers Squibb からの支援を受けて実施された。

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(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)
5.14 フツヒ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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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)

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。

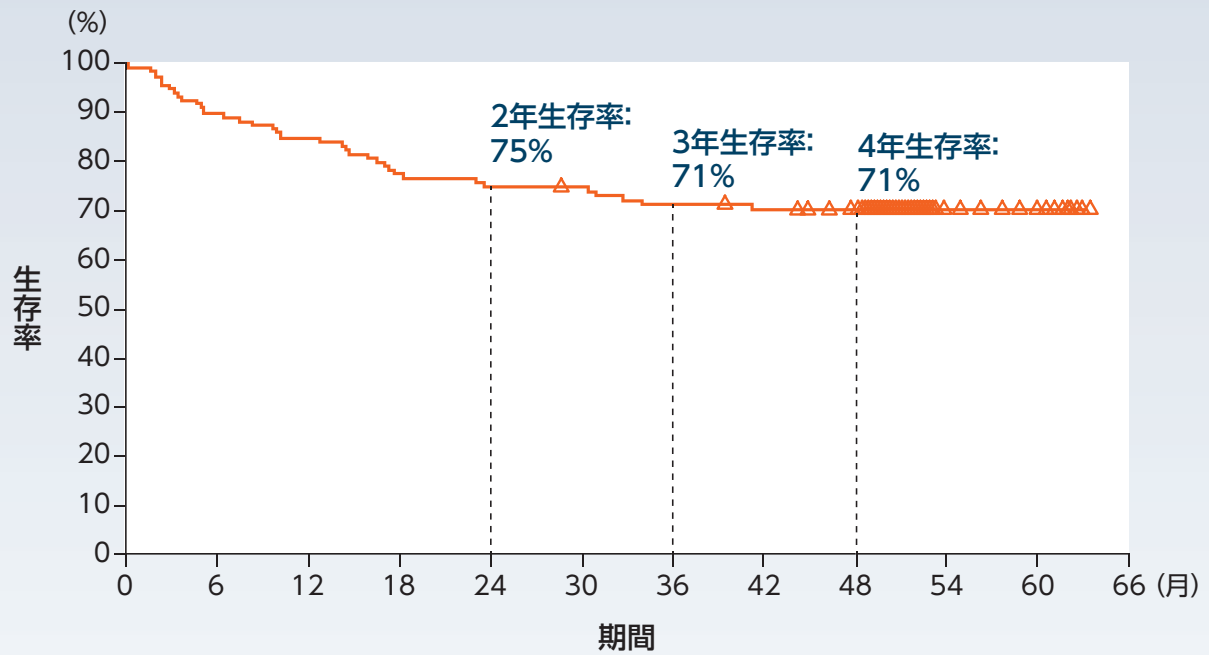
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法の4年時点にお

全生存期間 (OS) [探索的評価項目]¹⁾



At risk数 119 107 101 92 89 88 84 82 77 16 12 0

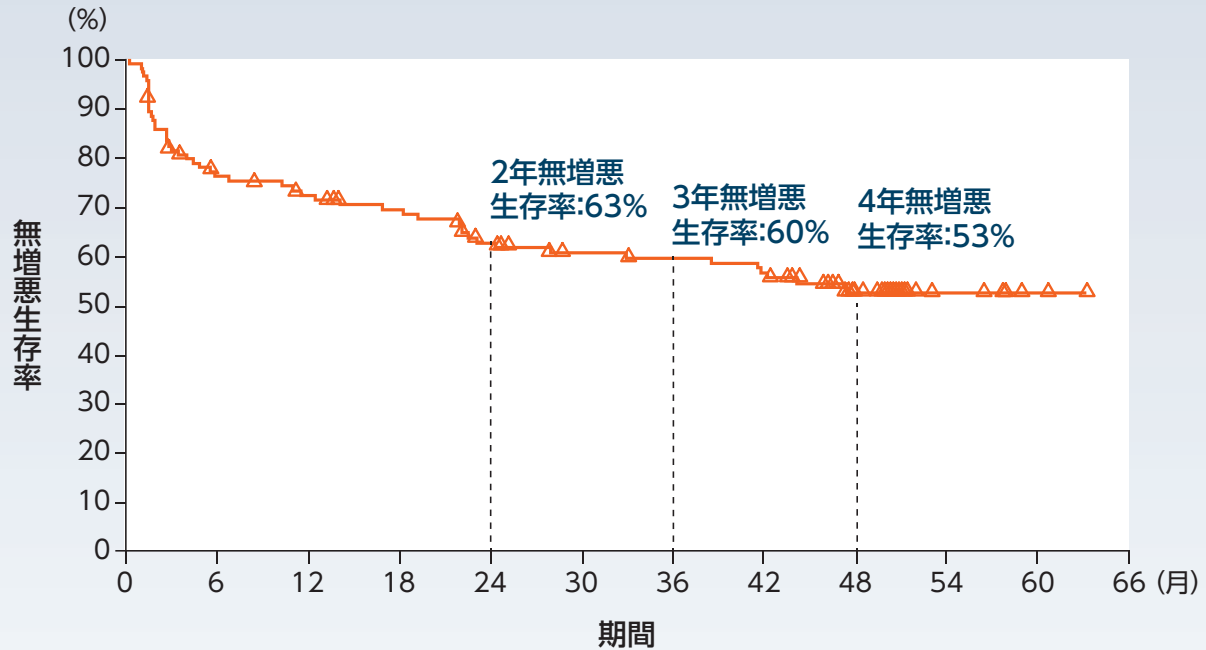
	全症例 (119例 ^{*2})
中央値 [95%信頼区間] ^{*1}	未達[-, -]
2年生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	75% [66, 82]
3年生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	71% [62, 79]
4年生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	71% [61, 78]

*1: Kaplan-Meier 法

*2: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

けるOS及びPFS中央値は共に未達でした¹⁾。

無増悪生存期間 (PFS) [医師判定] [探索的評価項目]¹⁾



At risk数 119 86 80 74 64 57 54 51 30 7 3 0

	全症例 (119例 ^{*2})
中央値 [95%信頼区間] ^{*1}	未達 [38.4, -]
2年無増悪生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	63% [53, 71]
3年無増悪生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	60% [50, 68]
4年無増悪生存率 [95%信頼区間] ^{*1}	53% [43, 62]

*1: Kaplan-Meier 法

*2: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0の) 症例を1例含む (本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

1) André T, et al. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1052-1060.より改変
[利益相反] 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの支援を受けて実施された。

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

(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)
5.14 フッヒ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。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

(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)
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。

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。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法の4年時点において、副作用は85%(101/119例*¹)に認められました¹⁾。

4年フォローアップ¹⁾

	発現例数(%) (119例* ¹)	
	追跡期間中央値: 50.9ヵ月	
	全Grade	Grade 3-4
副作用発現例数	101 (85%)	38 (32%)
重篤な副作用* ²	27 (23%)	24 (20%)
投与中止に至った副作用	16 (13%)	12 (10%)
死亡に至った副作用	0	0

*1: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

*2: 重篤な副作用(又は有害事象)の事象名と例数は、文献に記載がない。

- 主な副作用(15%以上):
下痢27%(32例)、そう痒症21%(25例)、疲労18%(22例)、甲状腺機能低下症18%(21例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加17%(20例)、発熱16%(19例)、発疹16%(19例)
- 投与中止に至った副作用(2%以上):
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各3%(3例)、自己免疫性肝炎及び急性腎障害各2%(2例)
- 死亡に至った副作用: 本試験では認められなかった

承認時²⁾

	発現例数(%) (119例* ¹)	
	全Grade	Grade 3-4
副作用発現例数	87 (73.1%)	38 (31.9%)
重篤な副作用	27 (22.7%)	24 (20.2%)
投与中止に至った副作用	15 (12.6%)	12 (10.1%)
死亡に至った副作用	0	0

*1: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ併用療法適応外)

- 主な副作用(10%以上):
下痢21.8%(26例)、疲労17.6%(21例)、そう痒症16.8%(20例)、発熱15.1%(18例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加14.3%(17例)、甲状腺機能低下症13.4%(16例)、悪心12.6%(15例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加11.8%(14例)、甲状腺機能亢進症及び発疹各10.9%(13例)
- 重篤な副作用(1%以上):
大腸炎及び発熱各2.5%(3例)、腹痛、トランスアミナーゼ上昇、貧血及び急性腎障害各1.7%(2例)
- 投与中止に至った副作用(1%以上):
自己免疫性肝炎及び急性腎障害各1.7%(2例)
- 死亡に至った副作用: 本試験では認められなかった

留意すべき副作用

承認時²⁾

	全 Grade	Grade 3-4
内分泌障害	30 (25.2%)	6 (5.0%)
胃腸毒性	27 (22.7%)	4 (3.4%)
肝毒性	23 (19.3%)	13 (10.9%)
肺毒性	6 (5.0%)	1 (0.8%)
腎毒性	6 (5.0%)	2 (1.7%)
皮膚毒性	34 (28.6%)	5 (4.2%)
過敏症/Infusion reaction	4 (3.4%)	0

留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0/20.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) André T, et al. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1052-1060.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの支援を受けて実施された。

2) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ : 海外第II相(CA209142)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

オプジーボ単独療法の奏効率 (医師判定) は31.1%でした³⁾。

単独療法コホート

3) 小野薬品工業：海外第II相(CA209142)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

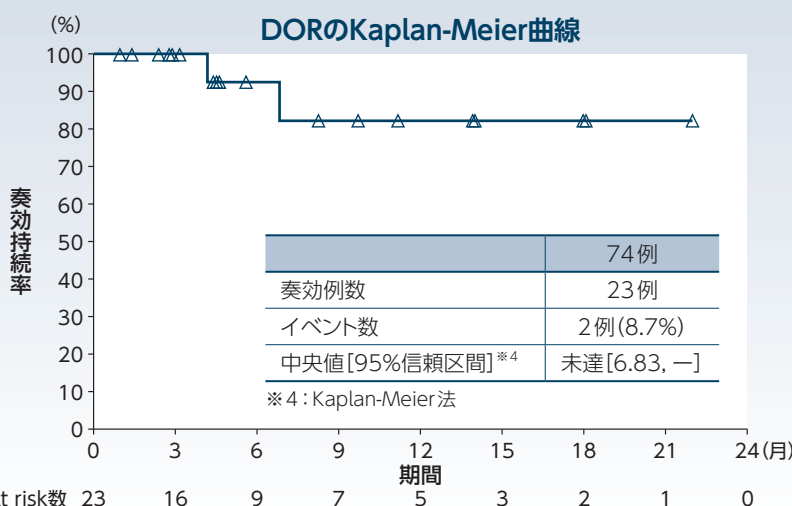
ORR [医師判定] (主要評価項目)³⁾

医師判定によるORRは31.1% (23/74例^{*1)} [95%信頼区間：20.8, 42.9]^{*2} でした。

[医師判定]	CR	PR	SD	PD	評価不能
BOR	0 [0.0, 4.9] ^{*2}	23 (31.1%) [20.8, 42.9] ^{*2}	29 (39.2%) ^{*3}	18 (24.3%)	4 (5.4%)

[] : 95%信頼区間 ※1 : 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ適応外) ※2 : Clopper-Pearson法 ※3 : 医師判定による最良総合効果はSDであったが、治験薬投与開始から12週間持続しなかった症例が1例含まれる。この症例はDCR[CR+PR+SD(≧12週)]の算出には含まれなかった

● DOR [医師判定]³⁾

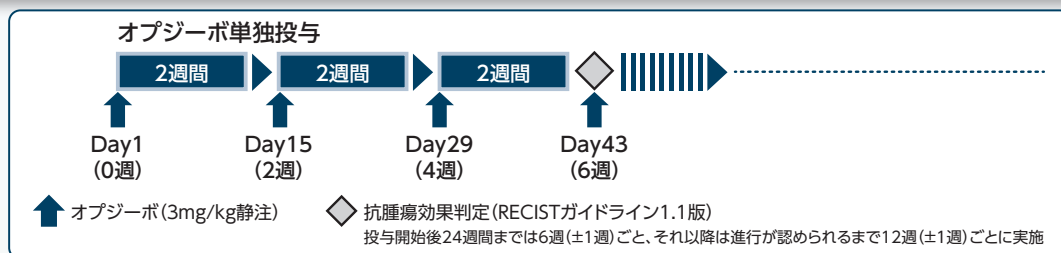


海外第II相試験：CheckMate 142(海外データ)試験概要 データカットオフ：2016年8月10日

目的	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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)又はミスマッチ修復欠損(dMMR) ^{*5} を有する結腸・直腸癌に対するオプジーボの有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照第II相試験
対象	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMR ^{*5} を有する結腸・直腸癌患者 74例 ^{*1}
投与方法	オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で60分かけて点滴静注した。
評価項目	主要評価項目 ：ORR [医師判定] ^{*6} 、ORRを医師判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。 副次的評価項目 ：ORR [IRRC判定] ^{*6} 、ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。 探索的評価項目 ：OS、PFS [医師判定及びIRRC判定 ^{*6}] など
解析計画 (一部抜粋)	主要評価項目 ：医師判定によるORR及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した。ORRはDOR及びCR率により特徴付けることとした。BORは、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。また、生存率及び無増悪生存率の集計時点は、6、12、18、24、36、48、60か月時点(無増悪生存率は3、9か月時点も含む)とした。 サブグループ解析 ：解析計画の有効性及び安全性で設定された評価項目(ORR、BOR、DOR、TTR、DCR、PFS及びOS)において規定されたフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(フルオロウラシル、カペシタビン)、オキサリプラチン及びイリノテカン(以下、5-FU/L-OHP/CPT-11)の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。

※1 : 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例が1例含まれる。本邦では、当該症例はオプジーボ適応外 ※5 : 本邦では、オプジーボ適応外 ※6 : RECISTガイドライン1.1版に基づく

投与方法



4. 効能又は効果(一部抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(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)

5.14 フツ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。

5.15 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>

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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。

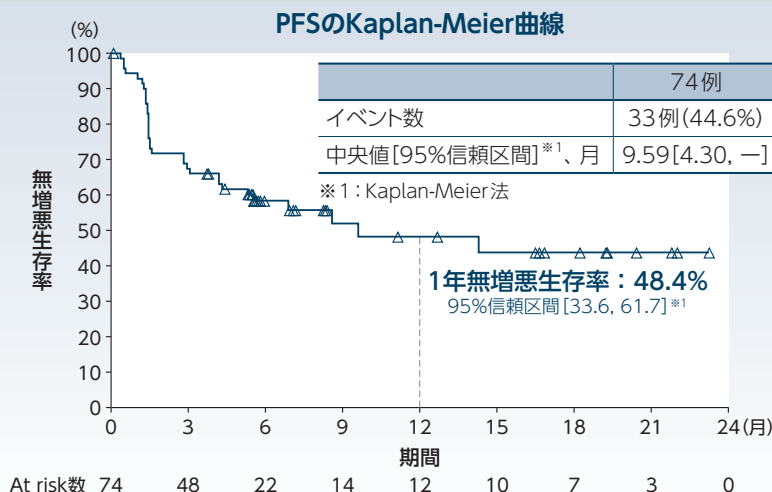
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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。

PFS [医師判定] (探索的評価項目)¹⁾



OS (探索的評価項目)¹⁾

OSの中央値は未達[95%信頼区間: 17.12, -]^{*1}、1年生存率は73.8%[95%信頼区間: 59.8, 83.5]^{*1}で、OSの追跡期間中央値は7.41ヵ月(範囲: 0.3~25.3ヵ月)でした。 ※1: Kaplan-Meier法

本試験の対象74例は、化学療法を拒否した(前治療レジメン数0)症例を1例含む(本邦では、オブジーボ適応外)

5-FU/L-OHP/CPT-11 の治療歴を有する集団における有効性

ORR [医師判定] (主要評価項目・サブグループ解析)¹⁾

5-FU/L-OHP/CPT-11 の治療歴を有する集団において、医師判定によるORRは26.4%(14/53例) [95%信頼区間: 15.3, 40.3]^{*2}でした。

[医師判定・サブグループ解析]	CR	PR	SD	PD	評価不能
BOR	0 [0.0, 6.7] ^{*2}	14(26.4%) [15.3, 40.3] ^{*2}	20(37.7%) ^{*3}	15(28.3%)	4(7.5%)

[]:95%信頼区間 ※2:Clopper-Pearson法 ※3:医師判定による最良総合効果はSDであったが、治験薬投与開始から12週間持続しなかった症例が1例含まれる。この症例はDCR[CR+PR+SD(≧12週)]の算出には含まれなかった

●DOR [医師判定] (サブグループ解析)

5-FU/L-OHP/CPT-11 の治療歴を有する集団において、奏効が認められた14例におけるDORの中央値は未達(範囲: 1.0+~17.9+ヵ月)でした。

PFS [医師判定] (探索的評価項目・サブグループ解析)¹⁾、OS (探索的評価項目・サブグループ解析)¹⁾

PFS 5-FU/L-OHP/CPT-11 の治療歴を有する集団において、医師判定によるPFSの中央値は8.57ヵ月[95%信頼区間: 1.54, -]^{*1}でした。

OS 5-FU/L-OHP/CPT-11 の治療歴を有する集団において、OSの中央値は未達[95%信頼区間: 16.33, -]^{*1}、1年生存率は69.8%[95%信頼区間: 52.4, 81.9]^{*1}であり、OSの追跡期間中央値は、7.23ヵ月(範囲: 0.3~24.8ヵ月)でした。

※1: Kaplan-Meier法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(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)
5.14 フツヒ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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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)
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。

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。

オプジーボ単独療法において、 副作用は68.9% (51/74例^{※1})に認められました¹⁾。

	全症例 (74例 ^{※1})
副作用発現例数 ¹⁾	51 (68.9%)
Grade 3-4の副作用	15 (20.3%)
Grade 5の副作用	1 (1.4%)
重篤な副作用 ^{※2}	8 (10.8%)
投与中止に至った副作用 ^{※3}	4 (5.4%)
休薬又は減量に至った副作用	7 (9.5%)
死亡に至った副作用 ^{※4}	1 (1.4%)

※1：化学療法を拒否した(前治療レジメン数0)の症例を1例含む(本邦では、オプジーボ適応外)

※2：重篤な副作用：大腸炎、下痢、胃炎、口内炎、疼痛、突然死、副腎機能不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4%(1例)¹⁾

※3：投与中止に至った副作用：大腸炎、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4%(1例)¹⁾

※4：死亡に至った副作用：突然死(1例)^{※1)}

* 剖検の結果、死因は原因不明

5%以上に発現した副作用一覧¹⁾

	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	51 (68.9%)	16 (21.6%)
胃腸障害		
下痢	16 (21.6%)	1 (1.4%)
悪心	7 (9.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (23.0%)	1 (1.4%)
無力症	5 (6.8%)	0
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.8%)	0
リパーゼ増加	9 (12.2%)	6 (8.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4%)	1 (1.4%)
アミラーゼ増加	4 (5.4%)	2 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	10 (13.5%)	0
発疹	8 (10.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8%)	1 (1.4%)
皮膚乾燥	4 (5.4%)	0

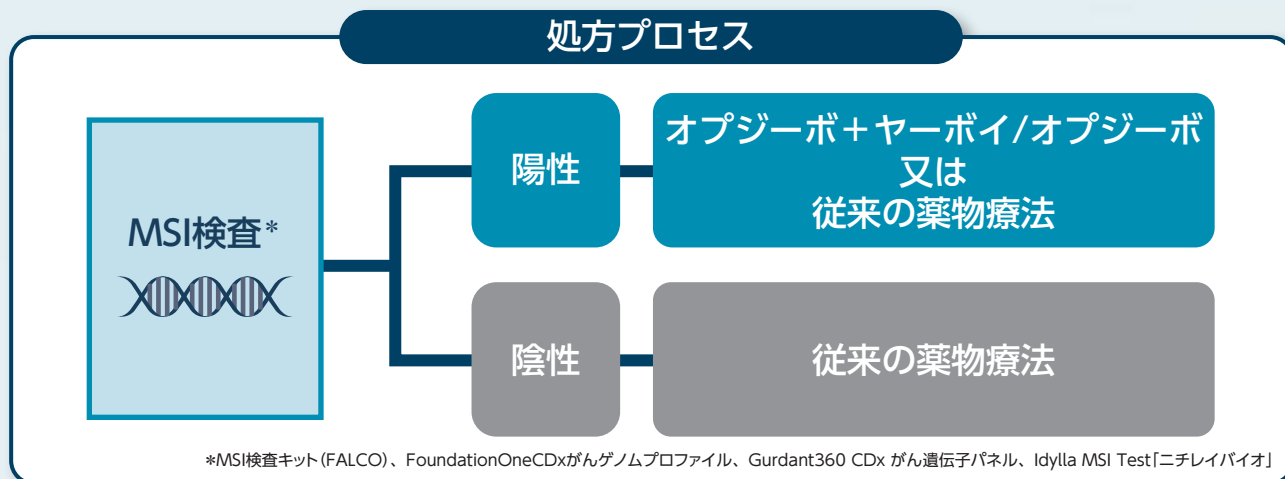
留意すべき副作用¹⁾

	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	6 (8.1%)	1 (1.4%)
胃腸毒性	18 (24.3%)	2 (2.7%)
肝毒性	6 (8.1%)	2 (2.7%)
肺毒性	0	0
腎毒性	3 (4.1%)	2 (2.7%)
皮膚毒性	16 (21.6%)	1 (1.4%)
過敏症/Infusion reaction	3 (4.1%)	0

留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 19.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現した事象を対象に集計しました。

オプジーボ・ヤーボイ併用療法及びオプジーボ単独療法の実施の際に、承認された体外診断薬によるMSI検査が必要です。

- 効能又は効果(オプジーボの電子添文より抜粋)
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
- 効能又は効果に関連する注意(オプジーボの電子添文より抜粋)
5.15 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>



オプジーボ電子添文 2025年2月改訂(第23版)
 コンパニオン診断薬等の情報(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>; 参照2025-1-22)より作成

大腸癌治療ガイドライン 医師用2024年版において、MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の推奨度が記載されています。

<大腸癌治療ガイドライン 医師用2024年版>

● Clinical Questions

CQ23 | 切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか?

- ① MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌一次治療例に、pembrolizumab療法を行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルA、合意率100%)
- ② MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌既治療例に、pembrolizumab療法、nivolumab療法、またはnivolumab+ipilimumab療法を行うことを強く推奨する。(推奨度1・エビデンスレベルA、合意率100%)
- ③ TMB-Hかつnon MSI-Hの切除不能大腸癌既治療例に、pembrolizumab療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB、合意率96%)

CQのエビデンスのレベルの定義

エビデンスレベルA(高)	効果の推定値に強く確信がある。
エビデンスレベルB(中)	効果の推定値に中程度の確信がある。/ 真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
エビデンスレベルC(低)	効果の推定値に対する確信は限定的である。/ 真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
エビデンスレベルD(非常に低)	効果の推定値がほとんど確信できない。/ 真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである。

CQの推奨の強さ

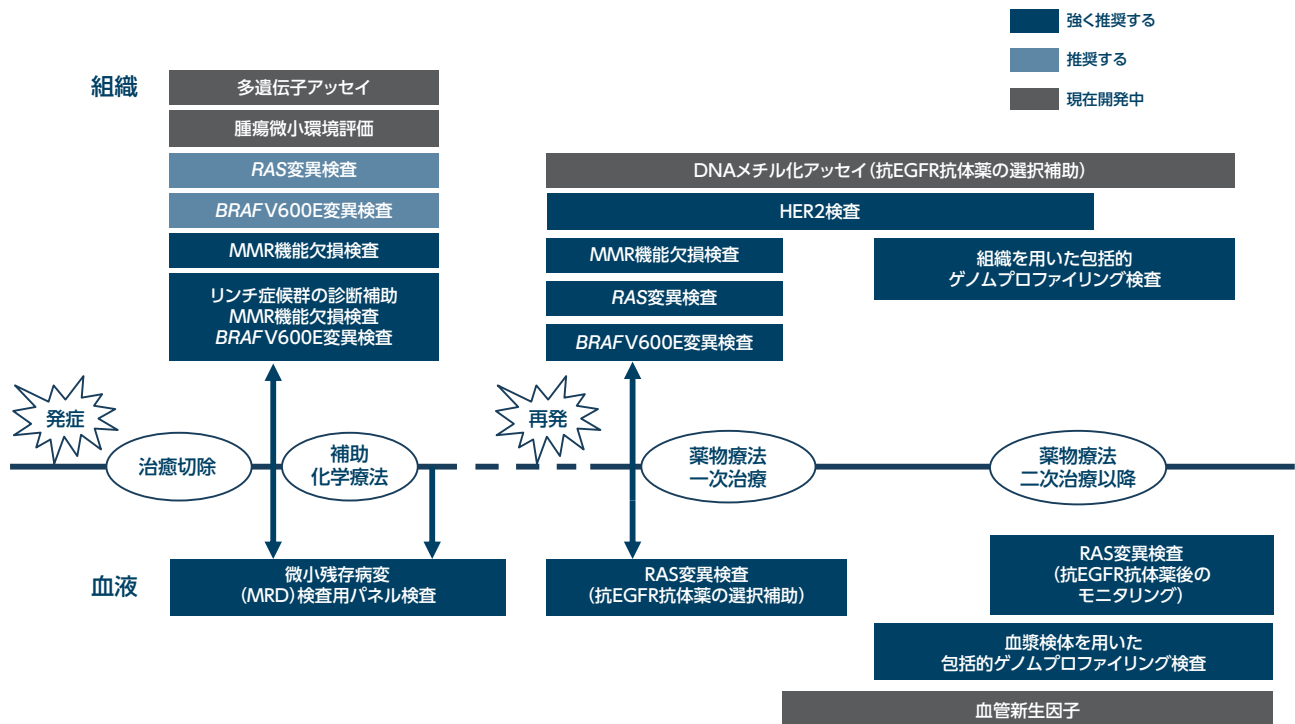
推奨度	
1(強い推奨)	“実施する”ことを強く推奨する。 “実施しない”ことを強く推奨する。
2(弱い推奨)	“実施する”ことを弱く推奨する。 “実施しない”ことを弱く推奨する。

本邦においてdMMRの切除不能大腸癌に対するオプジーボ療法、オプジーボ+ヤーボイ療法は承認されていません

大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス 第5版において、検査のタイミングに関する推奨度が記載されています。

<大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス 第5版>

●検査のタイミング



MMR : ミスマッチ修復, ctDNA : circulating tumor DNA, MRD : minimal residual disease

6.2 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にミスマッチ修復機能欠損を判定する検査を実施する。

推奨度

強く推奨する [SR 9名]

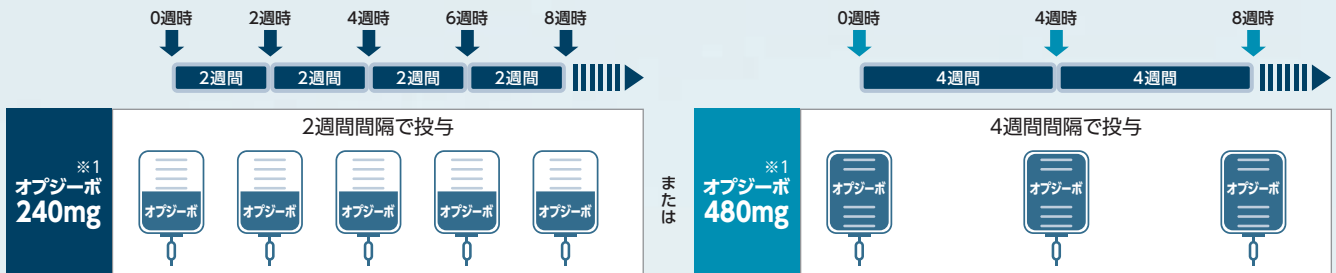
推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準
Strongly recommended (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される
Recommended (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される
Expert consensus opinion (ECO)	エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている
No recommended (NR)	エビデンスがなく、推奨されない

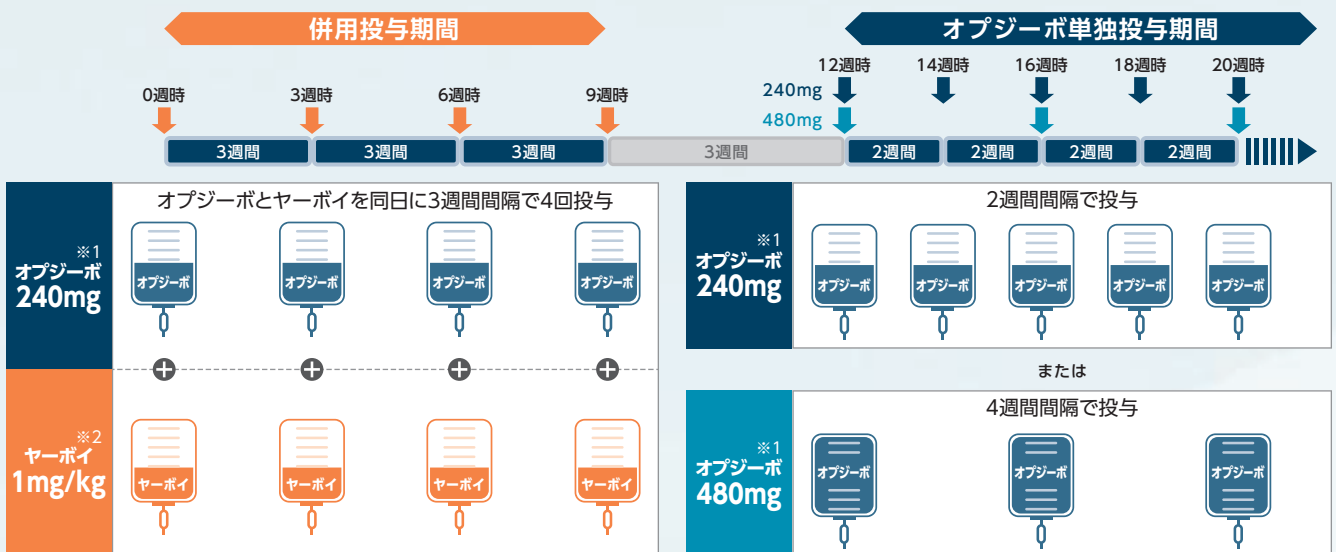
MSI-Highを有する結腸・直腸癌*に対する、 オプジーボ単独療法及びオプジーボ・ヤーボイ併用療法の投与スケジュール

*: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

【オプジーボ単独療法の場合】



【オプジーボ・ヤーボイ併用療法の場合】



※1:30分以上かけて投与 ※2:30分かけて投与(オプジーボ投与完了後30分以上間隔を置いて投与)

オプジーボ 電子添文 2025年2月改訂(第23版)より作成

各適応症を含めた副作用

〈単独投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、下痢、悪心、疲労、無力症、食欲減退、関節痛、そう痒症、発疹でした。

〈併用投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症、悪心、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛、疲労、発熱、無力症、倦怠感、食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、関節痛、味覚異常、血中クレアチニン増加、発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群でした。

なお、重大な副作用として、間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、血球貪食症候群、結核、肺炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎が報告されています。

オプジーボ 電子添文 2025年2月改訂(第23版)より作成

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使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

有効期間：36 箇月

	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

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
D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
pH調節剤 2成分	適量	適量	適量	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
- 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)
- 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
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

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。[17.1.1-17.1.8参照]
(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。[17.1.10-17.1.12参照]
(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。[17.1.13参照]
 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。[17.1.14-17.1.16参照]
(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。[17.1.17-17.1.19参照]
(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。[17.1.20参照]
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
 5. 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)
 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。
(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)
 5. 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。
 5. 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>
 5. 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。[17.1.27参照]
 5. 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)
 5. 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。[17.1.28、17.1.29参照]
(食道癌における術後補助療法)
 5. 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。
 5. 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。
 5. 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。[17.1.30参照]
(原発不明癌)
 5. 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。
 5. 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。[17.1.31参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
 5. 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。
 5. 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。[17.1.32参照]
 5. 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。[17.1.32参照]
 5. 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。
(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
 5. 28 メルケル細胞癌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. 29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.34参照]
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、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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。

(根治切除不能な尿路上皮癌) ゲムシタピン塩酸塩及び白金系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6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

(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]

(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は、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。[17.1.11参照]

(非小細胞肺癌における術前補助療法)

7. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.13参照]

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

7. 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独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. 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)

7. 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。

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

7. 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。

7. 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。

7. 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。[17.1.22参照]

7. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22、17.1.23参照]

(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)

7. 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。

(悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く))

7. 14 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。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

7. 15 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. 16 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。[17.1.29参照]

7. 17 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.29参照]

(食道癌における術後補助療法)

7. 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。

(原発不明癌)

7. 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。

(尿路上皮癌における術後補助療法)

7. 20 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。

(根治切除不能な尿路上皮癌)

7. 21 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。[17.1.33参照]

7. 22 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)

7. 23 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)

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。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、観察を十分にを行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8. 3 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を行うこと。[11.1.4参照]

8. 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]

8. 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]

8. 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秘機能検査(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]

8. 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]

8. 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)

8. 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(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

9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9. 1. 3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]

9. 1. 5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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、確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]

9. 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行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. 7 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、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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 間質性肺疾患 肺炎炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.3%、5.8%)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(0.2%、0.3%)、横紋筋融解症(0.1%未満、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%、2.9%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、**重度の下痢**(0.8%、3.3%)
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ベパシズマブ(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%、4.1%)、肝炎(0.4%、1.4%)、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(8.0%、12.5%)、甲状腺機能亢進症(4.2%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.3%)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(0.4%、1.9%)、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 末梢性ニューロパチー(1.2%、18.2%)、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(0.5%、2.3%)、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(0.8%、2.8%)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、髄膜炎、脊髄炎 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(0.1%未満、0.1%未満)、脊髄炎(頻度不明、0.1%未満)があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明、頻度不明)も報告されている。

* 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(0.1%、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、0.5%)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(3.5%、6.8%)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 膵炎(0.4%、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(0.1%未満、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	リンパ節症、赤白血球減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好酸球増加症、好中球減少症、好中球減少症、好中球減少症	単球数減少、好酸球減少	
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、心不全	心肥大、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		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、角膜炎	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(19.6%)、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、菌肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚炎、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、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	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、高リン血症、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、関節炎	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、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、リビドー減退、うつ病、錯覚	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	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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	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(15.2%)、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎、湿疹、尋常性白癬、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚炎、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、皮膚腫痛、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	潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
* その他	体重減少、血中CK増加	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、組織球形壊死性リンパ節炎	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、組織球形壊死性リンパ節炎	

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(21.8%)、貧血(17.9%)、血小板減少症(15.7%)、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、赤白血球減少症	
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、角膜炎、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(28.4%)、下痢(25.4%)、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、胃潰瘍	
全身障害	疲労(21.6%)、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、菌肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚炎、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(20.9%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	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、高マグネシウム血症	
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、顎骨壊死、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、脚骨神経麻痺	
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、胸郭及び縦隔障害	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(17.7%)、そう痒症(16.6%)、丘疹性皮膚炎、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚炎、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、瘦小、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

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 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。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 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。
 - 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。
 - 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0.22 μ m)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

- 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。
 - 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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)

- 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))
- 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。

* 2025年2月改訂

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ご意見や苦情受付 URL <https://www.bms.com/jp>
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください

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3ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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]

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)、薬剤性過敏症候群(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]

***注11.1.13 脳炎(頻度不明、0.3%)、髄膜炎(0.7%、0.2%)、脊髄炎(頻度不明、頻度不明)**

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、痔炎、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、高アマラーゼ血症、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、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]

- 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。

**2024年7月改訂(第13版)
*2023年10月改訂(第12版)

製造販売元

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

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

