

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。  
必ずお読みください。

2018年8月

## 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の一部変更及び 「使用上の注意」改訂のお知らせ

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<sup>®</sup> 点滴静注液 50mg**  
YERVOY<sup>®</sup> Injection  
イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

このたび、標記製品の「効能又は効果」及び「用法及び用量」一部変更承認に伴い、「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、新しい「添付文書」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 【「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂内容】

改訂後	改訂前
<b>【効能又は効果】</b> 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	<b>【効能又は効果】</b> 根治切除不能な悪性黒色腫 ←追記
<b>【用法及び用量】</b> 1. 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3 mg/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。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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1 mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。	<b>【用法及び用量】</b> <del>化学療法未治療の場合</del> 通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3 mg/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。 <del>化学療法既治療の場合</del> 通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3 mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

(下線 部：追加改訂箇所、二重線 部：削除箇所)

### 【「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂理由】

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした本剤及びニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与の国際共同第3相試験を実施し、併用投与における有効性及び安全性を確認致しました。その結果、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果追加の承認を取得致しました。また、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対するニボルマブ(遺伝子組換え)との併用における本剤の1回1mg/kg(体重)の用法及び用量追加の承認を取得致しました。また、根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量について、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の対象患者に関する記載を変更致しました。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.273」に掲載されます。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

【「使用上の注意」改訂内容】

改訂後	改訂前												
<p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 「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。</p> <p>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。</p> <p>(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。</p> <p><sup>注1)</sup>：International Metastatic RCC Database Consortium</p>	<p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 「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。</p> <p>←追記</p> <p>(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>←追記</p>												
<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p style="text-align: center;"><b>投与延期及び中止の基準</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul> </td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul> </td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に準じる。</p> <p>(2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、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、「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。</p> <p>(3) 本剤は、根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は30分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。</p>	副作用	処置	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul>	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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul>	投与を中止する。	<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p style="text-align: center;"><b>投与延期及び中止の基準</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul> </td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul> </td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に準じる。</p> <p>(2) 本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)へ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。</p> <p>(3) 本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。</p>	副作用	処置	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul>	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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul>	投与を中止する。
副作用	処置												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul>	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。												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul>	投与を中止する。												
副作用	処置												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 2の副作用(内分 泌障害及び皮膚障害を 除く)</li> <li>・ Grade 3の皮膚障害</li> <li>・ 症候性の内分泌障害</li> </ul>	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。												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 3以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚 障害を除く)</li> <li>・ 局所的な免疫抑制療法 が有効でないGrade 2 以上の眼障害</li> <li>・ Grade 4の皮膚障害</li> </ul>	投与を中止する。												

改訂後	改訂前
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>3. 副作用</p> <p><b>副作用の概要</b>  &lt;単独投与での成績&gt;  <b>根治切除不能な悪性黒色腫</b>  国内第2相試験(CA184396試験)において、本剤が単独投与された20例中12例(60%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例(35%)、発熱、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各3例(15%)、そう痒症、食欲減退、下痢各2例(10%)であった。</p> <p>海外第3相試験(MDX010-20試験)において、本剤が単独投与された131例中105例(80%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例(27%)、そう痒症、疲労各32例(24%)、悪心31例(24%)、発疹25例(19%)、嘔吐16例(12%)、食欲減退15例(11%)であった。(承認時)</p> <p>&lt;ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与での成績&gt;  <b>根治切除不能な悪性黒色腫</b>  国内第2相試験(ONO-4538-17試験)において、本剤がニボルマブ(遺伝子組換え)と併用投与された30例中30例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹18例(60.0%)、下痢16例(53.3%)、発熱、高リパーゼ血症各12例(40.0%)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各11例(36.7%)、そう痒症10例(33.3%)、食欲減退8例(26.7%)、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常各7例(23.3%)、嘔吐6例(20.0%)、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、<math>\gamma</math>-GTP上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛各5例(16.7%)、ALP上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心各4例(13.3%)、口内炎3例(10.0%)であった。</p> <p>海外第3相試験(CA209067試験)において、本剤がニボルマブ(遺伝子組換え)と併用投与された313例中300例(95.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢142例(45.4%)、疲労118例(37.7%)、そう痒症112例(35.8%)、発疹91例(29.1%)、悪心88例(28.1%)、発熱、食欲減退各60例(19.2%)、ALT(GPT)上昇59例(18.8%)、AST(GOT)上昇、甲状腺機能低下症各51例(16.3%)、嘔吐50例(16.0%)、高リパーゼ血症45例(14.4%)、関節痛42例(13.4%)、大腸炎41例(13.1%)、斑状丘疹状皮疹38例(12.1%)、呼吸困難36例(11.5%)、頭痛、甲状腺機能亢進症各34例(10.9%)であった。(根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時)</p> <p><b>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</b>  国際共同第3相試験(CA209214試験)において、本剤がニボルマブ(遺伝子組換え)と併用投与された547例(日本人38例を含む)中509例(93.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労202例(36.9%)、そう痒症154例(28.2%)、下痢145例(26.5%)、発疹118例(21.6%)、悪心109例(19.9%)、リパーゼ増加90例(16.5%)、甲状腺機能低下症85例(15.5%)、発熱79例(14.4%)、関節痛76例(13.9%)、食欲減退75例(13.7%)、無力症72例(13.2%)、アミラーゼ増加71例(13.0%)、ALT(GPT)増加60例(11.0%)、嘔吐及び甲状腺機能亢進症59例(10.8%)及びAST(GOT)増加58例(10.6%)であった。(腎細胞癌効能効果追加時)</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については、本剤単独投与は国内第2相試験(CA184396試験)及び海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤群の結果を合わせて算出、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与は国内第2相試験(ONO-4538-17試験)、海外第3相試験(CA209067試験)及び国際共同第3相試験(CA209214試験)の本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群の結果を合わせて算出した。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ(遺伝子組換え)との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)  上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。</p>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>3. 副作用</p> <p><b>副作用の概要</b>  &lt;単独投与での成績&gt;  ←追記  国内第2相試験(CA184396試験)において、本剤が単独投与された20例中12例(60%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例(35%)、発熱、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各3例(15%)、そう痒症、食欲減退、下痢各2例(10%)であった。</p> <p>海外第3相試験(MDX010-20試験)において、本剤が単独投与された131例中105例(80%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例(27%)、そう痒症、疲労各32例(24%)、悪心31例(24%)、発疹25例(19%)、嘔吐16例(12%)、食欲減退15例(11%)であった。(承認時)</p> <p>&lt;ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与での成績&gt;  ←追記  国内第2相試験(ONO-4538-17試験)において、本剤がニボルマブ(遺伝子組換え)と併用投与された30例中30例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹18例(60.0%)、下痢16例(53.3%)、発熱、高リパーゼ血症各12例(40.0%)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各11例(36.7%)、そう痒症10例(33.3%)、食欲減退8例(26.7%)、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常各7例(23.3%)、嘔吐6例(20.0%)、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、<math>\gamma</math>-GTP上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛各5例(16.7%)、ALP上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心各4例(13.3%)、口内炎3例(10.0%)であった。</p> <p>海外第3相試験(CA209067試験)において、本剤がニボルマブ(遺伝子組換え)と併用投与された313例中300例(95.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢142例(45.4%)、疲労118例(37.7%)、そう痒症112例(35.8%)、発疹91例(29.1%)、悪心88例(28.1%)、発熱、食欲減退各60例(19.2%)、ALT(GPT)上昇59例(18.8%)、AST(GOT)上昇、甲状腺機能低下症各51例(16.3%)、嘔吐50例(16.0%)、高リパーゼ血症45例(14.4%)、関節痛42例(13.4%)、大腸炎41例(13.1%)、斑状丘疹状皮疹38例(12.1%)、呼吸困難36例(11.5%)、頭痛、甲状腺機能亢進症各34例(10.9%)であった。(根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時)</p> <p>←追記</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については、本剤単独投与は国内第2相試験(CA184396試験)及び海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤群の結果を合わせて算出、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与は国内第2相試験(ONO-4538-17試験)及び海外第3相試験(CA209067試験)の本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群の結果を合わせて算出した。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ(遺伝子組換え)との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)  上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。</p>

改訂後	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 大腸炎, 消化管穿孔: 大腸炎(7%, 7.1%), 消化管穿孔(1%*, 0.2%)<u>があらわれることがあり</u>, 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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>2) 重度の下痢: 重度の下痢(4%, 6.0%)<u>があらわれることがあるので</u>, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 肝不全, 肝機能障害: 肝不全(1%未満, 頻度不明), ALT(GPT)上昇(3%, 14.6%), AST(GOT)上昇(3%, 13.5%)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ので, 肝機能検査の実施等, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>4) 重度の皮膚障害: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(1%未満*, 頻度不明), 薬剤性過敏症症候群(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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>5) 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: 下垂体炎(1%, 5.5%), 下垂体機能低下症(2%, 0.8%), 甲状腺機能低下症(1%, 16.1%)及び副腎機能不全(1%, 4.8%)<u>があらわれることがあるので</u>, 甲状腺機能検査の実施等, 観察を十分に行い, 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。</li> <li>6) 末梢神経障害: ギラン・バレー症候群(1%未満*, 0.1%)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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>7) 腎障害: 腎不全(1%, 1.8%)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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>8) 間質性肺疾患: 急性呼吸窮迫症候群(1%未満*, 頻度不明), 肺臓炎(1%未満*, 6.1%), 間質性肺疾患(頻度不明, 0.7%)<u>等があらわれることがあり</u>, 死亡に至った例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>9) 筋炎: 筋炎(頻度不明, 0.6%)<u>があらわれることがあるので</u>, 筋力低下, 筋肉痛, CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>10) 省略(現行のとおり)</li> </ol> <p>(2) その他の副作用 単独投与 省略(現行のとおり)</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 大腸炎, 消化管穿孔: 大腸炎(7%, 12.0%), 消化管穿孔(1%*, 0.6%)<u>があらわれることがあり</u>, 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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>2) 重度の下痢: 重度の下痢(4%, 9.0%)<u>があらわれることがあるので</u>, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 肝不全, 肝機能障害: 肝不全(1%未満, 頻度不明), ALT(GPT)上昇(3%, 20.4%), AST(GOT)上昇(3%, 18.1%)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ので, 肝機能検査の実施等, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>4) 重度の皮膚障害: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(1%未満*, 頻度不明), 薬剤性過敏症症候群(頻度不明, 頻度不明)等の重度の皮膚障害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, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>5) 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: 下垂体炎(1%, 7.9%), 下垂体機能低下症(2%, 1.5%), 甲状腺機能低下症(1%, 16.9%)及び副腎機能不全(1%, 3.5%)<u>があらわれることがあるので</u>, 甲状腺機能検査の実施等, 観察を十分に行い, 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。</li> <li>6) 末梢神経障害: ギラン・バレー症候群(1%未満*, 0.3%)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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>7) 腎障害: 腎不全(1%, 1.7%)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ので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>8) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(頻度不明, 1.2%), 急性呼吸窮迫症候群(1%未満*, 頻度不明), 肺臓炎(1%未満*, 6.4%)<u>等があらわれることがあり</u>, 死亡に至った例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>9) 筋炎: 筋炎(頻度不明, 0.9%)<u>があらわれることがあるので</u>, 筋力低下, 筋肉痛, CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</li> <li>10) 省略</li> </ol> <p>(2) その他の副作用 単独投与 省略</p>

改訂後				改訂前			
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与				ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与			
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症, 発疹, 斑状丘疹状皮膚疹, 皮膚乾燥	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, 全身性皮疹, 斑状皮膚疹, 丘疹性皮膚疹, そう痒性皮膚疹, 皮膚色素減少, 蕁麻疹, 乾癬, 尋常性白斑		皮膚	そう痒症, 発疹, 斑状丘疹状皮膚疹, 尋常性白斑	脱毛症, 皮膚炎, ざ瘡様皮膚炎, 皮膚乾燥, 湿疹, 紅斑, 毛髪変色, 多汗症, 寝汗, 紅斑性皮膚疹, 全身性皮膚疹, 斑状皮膚疹, 丘疹性皮膚疹, そう痒性皮膚疹, 皮膚色素減少, 蕁麻疹, 乾癬	
消化器	腹痛, 便秘, 下痢, 口内乾燥, 悪心, 嘔吐	腹部不快感, 消化不良, 胃食道逆流性疾患, 口内炎, 膈炎, 胃炎, 腹部膨満, 嚥下障害	十二指腸炎	消化器	腹痛, 便秘, 下痢, 口内乾燥, 悪心, 嘔吐	腹部不快感, 主腹部痛=消化不良, 胃食道逆流性疾患, 口内炎, 膈炎, 胃炎	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		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	
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		肝臓		自己免疫性肝炎-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		腎臓		血中クレアチニン上昇, 尿細管間質性腎炎	
呼吸器	咳嗽, 呼吸困難	口腔咽頭痛, 胸水, 発声障害		呼吸器	咳嗽, 呼吸困難	口腔咽頭痛, 胸水	
筋骨格系	関節痛, 筋肉痛	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	シェーグレン症候群, ミオパチー	筋骨格系	関節痛, 筋肉痛	筋痙縮, 筋力低下, 四肢痛, 筋骨格痛, 脊椎関節障害, 関節炎	シェーグレン症候群, ミオパチー, 横紋筋融解症
全身・投与部位	無力症, 疲労, 発熱	インフルエンザ様疾患, 倦怠感, 粘膜の炎症, 疼痛, 口渴, 浮腫, 胸痛, 悪寒, 体重減少		全身・投与部位	無力症, 悪寒, 疲労, 発熱, 体重減少	インフルエンザ様疾患, 倦怠感, 粘膜の炎症, 未梢性浮腫=疼痛, 口渴, 浮腫, 胸痛	
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		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	糖尿病性ケトアシドーシス
眼		眼乾燥, ぶどう膜炎, 霧視, 視力障害		眼		眼乾燥, ぶどう膜炎, 霧視, 視力障害	
神経系	頭痛, 味覚異常	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	自己免疫性ニューロパチー	神経系	浮動性めまい, 頭痛	味覚異常, 感覚鈍麻, 嗜眠, 末梢性ニューロパチー, 錯感覚, 未梢性感覚ニューロパチー=失神, 多発ニューロパチー, 神経炎, 腓骨神経麻痺, 脳炎	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		精神		不安, うつ病, 不眠症	
心・血管系		頻脈, ほてり, 高血圧, 低血圧, 不整脈, 動悸, 心筋炎	心房細動	心・血管系		頻脈, ほてり, 高血圧, 低血圧, 不整脈	心筋炎, 心房細動
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		血液		貧血, 好酸球増加症, 好中球減少症, 血小板減少症	
感染症		結膜炎, 肺炎, 気道感染, 気管支炎		感染症		結膜炎, 肺炎, 主気道感染, 気管支炎	
その他		過敏症, LDH上昇, CRP上昇, サルコイドーシス		その他		過敏症, LDH上昇, CRP上昇, サルコイドーシス	

(下線 部：追加改訂箇所、二重線 部：削除箇所、網掛け 部：頻度変更)

## 【「使用上の注意」改訂理由】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」一部変更承認に伴う改訂

### ●「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項

- (1) 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する効能又は効果に関連する使用上の注意に関して明記致しました。
- (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の国際共同第3相試験の主解析対象症例が、化学療法未治療のIMDCリスク分類におけるintermediate及びpoorリスクの患者であったことから追記致しました。

### ●「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項

- (1) 根治切除不能な悪性黒色腫に対する本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)の併用投与の用法及び用量は、化学療法未治療又は既治療の悪性黒色腫を対象とした臨床試験の結果に基づき設定されたため、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知することが必要であることから追記致しました。
- (2) 本剤の投与速度について、臨床試験における投与速度を参考にして追記致しました。

### ●「副作用」の項

「副作用の概要」については、ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与による根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同第3相試験において報告された副作用情報として、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与での成績を追記致しました。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の併用投与における発現頻度については、国内第2相試験(ONO-4538-17試験)、海外第3相試験(CA209067試験)及び国際共同第3相試験(CA209214試験)の本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群の結果を合わせて算出して記載を整備致しました。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与時の順に記載致しました。

【臨床成績】及び【主要文献及び文献請求先】の項につきましても改訂していますので、改訂添付文書をご参照いただきますようお願い申し上げます。

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にも掲載されています。あわせてご利用ください。

製造販売元

**Bristol-Myers Squibb 株式会社**

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

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丁目8番2号

製品に関するお問合せ先

TEL : 0120-080-340(オペジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

(9:00~17:00/土日祝日および会社休業日を除く)

YV/2018-18

YV-E008