

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。

2020年9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

イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

ヤ-ボイ[®]点滴静注液 50mg

YERVOY[®] Injection

このたび、標記製品の「効能又は効果」一部変更承認及び市販後の副作用報告に伴い、「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。なお、医療用医薬品添付文書の記載要領改正（新記載要領）に基づき、記載様式を変更致しました。

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（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
4. 効能又は効果 省略（変更なし） <u>〇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</u>	【効能又は効果】 省略 ←追記
6. 用法及び用量 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 省略（変更なし） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、 <u>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</u> 〉 省略（変更なし）	【用法及び用量】 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 省略 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 省略

（下線部：追加改訂箇所）

【「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂理由】

がん化学療法歴^{※1}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）を有する^{※2}結腸・直腸癌患者を対象とした本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与の海外第2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、本剤1回1mg/kg（体重）とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与について、「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」に関する効能又は効果が追加承認されました。

※1：①フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②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

※2：本試験において、dMMR及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法が用いられた。本邦ではニボルマブ（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たコンパニオン診断薬として株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」が製造販売承認されている。

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.293」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（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 (効能共通) 5.1 省略（変更なし）</p> <p>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 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。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 5.3 省略（変更なし） 5.4 「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。</p> <p>〈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〉 5.5 フツ化ビ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。 5.6 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 5.7 「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、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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通) 7.1 省略（変更なし）</p> <p>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 7.2 省略（変更なし） 7.3 本剤は、90分かけて点滴静注すること。</p> <p>〈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〉 7.4 本剤は、30分かけて点滴静注すること。</p> <p>8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 省略（変更なし） 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〕</p>	<p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (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。 (2)～(3) 省略</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) 省略 (2) 省略 (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> <p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 省略 (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、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） (5) 省略</p> <p>←追記</p>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 省略（変更なし）</p> <p>9.1.2 <u>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者</u> 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。</p> <p>9.3 省略（変更なし）</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 大腸炎（6.6%，<u>6.4%</u>），消化管穿孔（1.3%*，0.2%） 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]</p> <p>11.1.2 重度の下痢（4.0%，<u>5.5%</u>） [1.2 参照]</p> <p>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%，<u>14.3%</u>），AST 上昇（2.6%，<u>13.6%</u>）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]</p> <p>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。</p> <p>11.1.5 下垂体炎（1.3%，<u>5.2%</u>），下垂体機能低下症（2.0%，0.8%），甲状腺機能低下症（1.3%，<u>15.8%</u>），副腎機能不全（1.3%，<u>4.9%</u>） 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]</p> <p>11.1.6 末梢神経障害 ギラン・バレー症候群（0.3%*，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。</p> <p>11.1.7 腎障害 腎不全（1.3%，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。</p> <p>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%*，<u>5.8%</u>），間質性肺疾患（頻度不明，<u>0.6%</u>）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。</p> <p>11.1.9 筋炎（頻度不明，<u>0.5%</u>） [8.5 参照]</p> <p>11.1.10 <u>心筋炎（頻度不明，0.1%未満）</u> [8.6 参照]</p> <p>11.1.11 Infusion reaction（0.7%，2.6%） 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。 *：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</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(2) 省略</p> <p>←追記</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 大腸炎，消化管穿孔：大腸炎（7%，7.1%），消化管穿孔（1%*，0.2%）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。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。</p> <p>2) 重度の下痢：重度の下痢（4%，6.0%）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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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%）があらわれることがあるので，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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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%）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，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。</p> <p>9) 筋炎：筋炎（頻度不明，0.6%）があらわれることがあるので，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。</p> <p>←追記</p> <p>10) Infusion reaction：Infusion reaction（1%，2.6%）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，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p>

改訂後（新記載要領）				改訂前（旧記載要領）			
11.2 その他の副作用				(2) その他の副作用			
11.2.1 単独投与				単独投与			
	5%以上	5%未満	頻度不明	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
(省略)				(省略)			
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、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、口内炎	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、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
(省略)				(省略)			
11.2.2 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			
	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(30.4%)、発疹(23.8%)、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、尋常性白斑		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、尋常性白斑	
消化器	下痢(33.3%)、悪心(21.4%)、腹痛、便秘、口内乾燥、嘔吐	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	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、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		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	
(省略)				(省略)			
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、関節硬直、壊死性筋炎	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、背部痛、横紋筋融解症	シェーグレン症候群、ミオパチー
全身・投与部位	疲労(34.3%)、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		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、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少	
(省略)				(省略)			
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸	心房細動	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
(省略)				(省略)			

(下線 部：追加改訂箇所、二重線 部：削除箇所)

【「使用上の注意」改訂理由】

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・直腸癌に対する「効能又は効果」一部変更承認に伴い改訂致しました。また、併せて「臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者」、「心筋炎」、「口内炎」の注意喚起に関し改訂致しました。

● 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

- 5.5 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ことから追記致しました。
- 5.6 海外第2相試験の対象症例が、MSI-High又はdMMRを有する患者であったことから、本剤とニボルマブ併用投与の際は、ニボルマブ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てMSI-Highを有するかを確認する必要があるため追記致しました。
- 5.7 患者選択の際に本剤の有効性及び安全性を十分に理解する必要があるため、「17.臨床試験」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上での適応患者の選択を目的として追記致しました。

● 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

臨床試験における投与速度及び安全性情報を参考にして追記致しました。

● 「8. 重要な基本的注意」の項

8.4 他剤の記載状況を考慮し、記載整備を致しました。

8.6 国内外臨床試験及び市販後において本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、「心筋炎」に関する注意喚起を追記致しました。

● 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

海外において臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤が使用され、移植臓器拒絶反応の副作用が報告されています。これらの既往歴を有している患者に本剤を使用する場合には、慎重に投与する必要があると判断したことから追記致しました。

● 「11. 副作用」の項

・ 発現頻度の変更及び副作用の追記

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 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し、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2相試験（CA209142試験）、海外第3相試験（CA209067試験）及び国際共同第3相試験（ONO-4538-16/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、副作用名も含めて記載を整備致しました。なお、「11.1 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。

・ 「心筋炎」の追記

国内外臨床試験及び市販後において本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、「11.1 重大な副作用」の項に「心筋炎」を追記し、注意喚起することと致しました。

・ 「口内炎」の追記

本剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に「口内炎」が追記され、国内外においても本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、「11.2 その他の副作用」の項の「11.2.1 単独投与」に「口内炎」を追記し、注意喚起することと致しました。

【臨床成績】及び【主要文献】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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

製品に関するお問合せ先

TEL：0120-093-507（メディカル情報部）
（9:00～17:30／土日祝日および会社休業日を除く）

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：0120-626-190（くすり相談室）
（9:00～17:00／土日祝日および会社休業日を除く）