

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 50mg
YERVOY[®] Injection
イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

市販直後調査報告

調査期間：2015年8月31日～2016年2月29日

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は、弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
また、市販直後調査へのご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

さて、「ヤーボイ点滴静注液50mg」は、2015年7月3日にヒト型抗ヒトCTLA-4(細胞障害性Tリンパ球抗原-4)モノクローナル抗体として製造販売承認を取得し、2015年8月31日の販売開始から2016年2月29日をもちまして6カ月間の市販直後調査を終了いたしました。

市販直後調査期間中に収集された副作用を取りまとめた報告を作成いたしましたので、今後のご診療の一助としていただければ幸甚に存じます。

なお、本剤の使用に際しましては、引き続き添付文書、新医薬品の「使用上の注意」の解説及び適正使用ガイド等をご参照のうえ、適正なご使用をお願い申し上げます。

また、本剤をご処方された患者さまに有害事象が認められた場合は、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

今後とも、適正使用のための情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2016年5月

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
小野薬品工業株式会社

市販直後調査の概要

1. 調査対象医薬品名：ヤーボイ点滴静注液50mg
2. 効能・効果：根治切除不能な悪性黒色腫
3. 調査期間：2015年8月31日～2016年2月29日
4. 推定投与患者数*1：245例
5. 副作用*2：

| | 計 | 重篤 | 非重篤 |
|------------|-----|----|-----|
| 副作用発現症例数*3 | 94 | 53 | 59 |
| 副作用発現件数*4 | 185 | 77 | 108 |

*1：全例調査登録時の使用予定日より算出

*2：本報告中の副作用は、ご報告いただいた副作用名をMedDRA/J Version（18.1）（ICH国際医薬用語集日本語版）の基本語（PT）で記載しております。

本報告中には、集計時点において、十分な情報が収集されず、医学的評価が確定していない症例も含まれています。このため、今後得られる情報により、本報告に掲載している副作用名、重篤性等が変更される場合があります。

これらのことをご留意の上、本報告をご利用賜りますようお願い申し上げます。

*3：症例については重篤と非重篤が重複している場合があります。

*4：件数については同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1件として集計しております。

1. 副作用の概要

「ヤーボイ点滴静注液50mg」の副作用収集状況

市販直後調査期間中に収集された副作用は94例185件でした。このうち、重篤な副作用は53例77件でした（表1）。

副作用の種類（器官別大分類）としては、胃腸障害が29例38件、皮膚及び皮下組織障害が26例30件、臨床検査が21例28件、一般・全身障害および投与部位の状態が15例17件、肝胆道系障害が16例16件、内分泌障害が11例16件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が9例10件の順に多く認められました（図1）。

主な重篤な副作用は、胃腸障害が14例17件、内分泌障害が6例11件、肝胆道系障害が10例10件、臨床検査が8例9件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が7例8件でした。

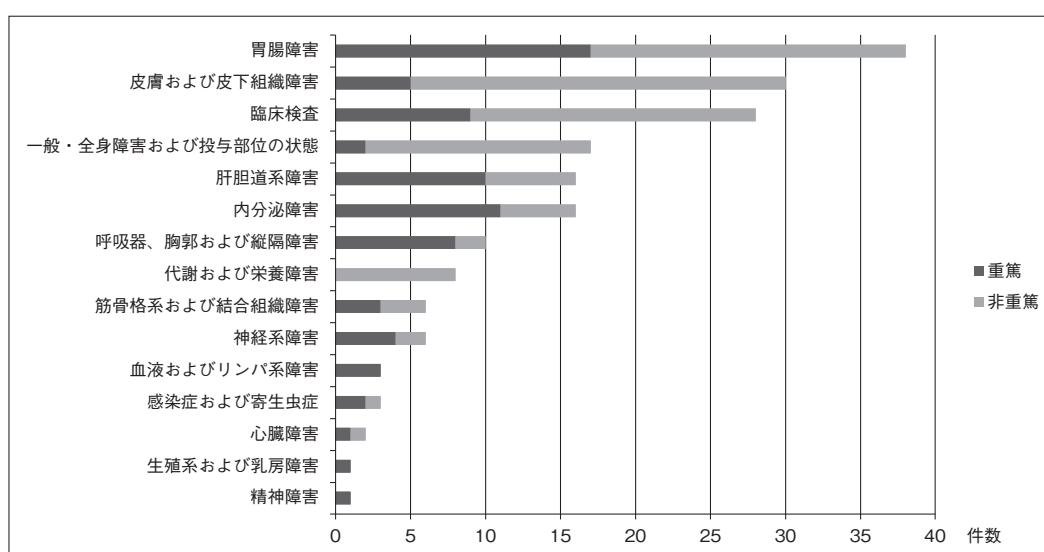


図1：器官別大分類別副作用発現件数

表1：副作用一覧

調査期間：2015/8/31～2016/2/29

| 器官別大分類 副作用名 | 重篤 ^{注2)} | 非重篤 ^{注2)} | 総計 ^{注1) 注2)} |
|----------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 2例 | 2例 | 3例 |
| 喉頭蓋炎 | 1例 | | 1例 |
| 带状疱疹 | | 1例 | 1例 |
| 感染性腸炎 | 1例 | | 1例 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3例 | 3例 | 3例 |
| 貧血 | 1例 | | 1例 |
| 貪食細胞性組織球症 | 1例 | | 1例 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1例 | | 1例 |
| 内分泌障害 | 6例 | 11例 | 5例 |
| 副腎機能不全 | 4例 | | 4例 |
| 下垂体機能低下症 | 4例 | 1例 | 5例 |
| 甲状腺機能低下症 | 1例 | 3例 | 4例 |
| 下垂体炎 | 2例 | 1例 | 3例 |
| 代謝および栄養障害 | | 7例 | 8例 |
| 脱水 | | 2例 | 2例 |
| 低血糖 | | 1例 | 1例 |
| 食欲減退 | | 5例 | 5例 |
| 精神障害 | 1例 | 1例 | 1例 |
| 幻覚 | 1例 | | 1例 |
| 神経系障害 | 3例 | 4例 | 2例 |
| 脳出血 | 1例 | | 1例 |
| ギラン・バレー症候群 | 2例 | | 2例 |
| 頭痛 | | 2例 | 2例 |
| 末梢性ニューロパチー | 1例 | | 1例 |
| 心臓障害 | 1例 | 1例 | 1例 |
| 徐脈 | | 1例 | 1例 |
| 心筋梗塞 | 1例 | | 1例 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7例 | 8例 | 2例 |
| 咳嗽 | | 2例 | 2例 |
| 呼吸困難 | 1例 | | 1例 |
| 間質性肺疾患 | 7例 | | 7例 |
| 胃腸障害 | 14例 | 17例 | 19例 |
| 大腸炎 | 8例 | | 8例 |
| 下痢 | 5例 | 15例 | 20例 |
| 腸炎 | 1例 | | 1例 |
| 消化管穿孔 | 1例 | | 1例 |
| 悪心 | | 2例 | 2例 |
| 舌変色 | | 1例 | 1例 |
| 嘔吐 | 1例 | 1例 | 2例 |
| 口腔粘膜びらん | 1例 | | 1例 |
| 軟便 | | 2例 | 2例 |
| 肝胆道系障害 | 10例 | 10例 | 6例 |
| 肝機能異常 | 5例 | | 4例 |
| 肝障害 | 5例 | | 2例 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5例 | 5例 | 21例 |
| 紅斑 | | | 3例 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | | | 1例 |

| 器官別大分類 副作用名 | 重篤 ^{注2)} | 非重篤 ^{注2)} | 総計 ^{注1) 注2)} |
|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| 類天疱瘡 | 1例 | | 1例 |
| そう痒症 | | 4例 | 4例 |
| 発疹 | | 13例 | 13例 |
| 全身性皮疹 | 1例 | | 1例 |
| 丘疹性皮疹 | | 1例 | 1例 |
| そう痒性皮疹 | | 1例 | 1例 |
| 皮膚障害 | 1例 | | 1例 |
| ステイーブンス・ジョンソン症候群 | 1例 | | 1例 |
| 蕁麻疹 | 1例 | 1例 | 2例 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3例 | 3例 | 2例 |
| 背部痛 | | 1例 | 1例 |
| 筋力低下 | 1例 | | 1例 |
| 筋肉痛 | | 1例 | 1例 |
| ミオパチー | 1例 | | 1例 |
| 病的骨折 | 1例 | | 1例 |
| 筋骨格硬直 | | 1例 | 1例 |
| 生殖系および乳房障害 | 1例 | 1例 | 1例 |
| 性器出血 | 1例 | | 1例 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2例 | 2例 | 13例 |
| 無力症 | 1例 | | 1例 |
| 死亡 | 1例 | | 1例 |
| 倦怠感 | | 3例 | 3例 |
| 疼痛 | | 1例 | 1例 |
| 発熱 | | 11例 | 11例 |
| 臨床検査 | 8例 | 9例 | 15例 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1例 | | 1例 |
| アミラーゼ増加 | | 1例 | 1例 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2例 | | 2例 |
| 血中ビリルビン増加 | 1例 | | 1例 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 2例 | 2例 |
| 血中ナトリウム減少 | 1例 | | 1例 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | 1例 | 1例 |
| 血中尿酸増加 | | 1例 | 1例 |
| C-反応性蛋白増加 | 1例 | | 2例 |
| 肝機能検査異常 | | 1例 | 1例 |
| 血小板数減少 | | 1例 | 1例 |
| 赤血球数減少 | 1例 | | 1例 |
| 体重減少 | | 1例 | 1例 |
| 白血球数減少 | | 1例 | 1例 |
| 遊離トリヨードチロニン減少 | | 2例 | 2例 |
| 遊離サイロキシン減少 | | 1例 | 1例 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 1例 | 1例 |
| 腓骨酵素増加 | 1例 | | 1例 |
| 握力低下 | 1例 | | 1例 |
| 細胞マーカー増加 | | 2例 | 2例 |
| 発現例数・件数 | 53例 | 77例 | 59例 |
| | | | 108例 |
| | | | 94例 |
| | | | 185例 |

注1) 例数については重篤と非重篤が重複している場合があります。

注2) 件数については同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1件として集計しております。

2.重要な特定されたリスク毎の副作用のまとめ

本剤の重要な特定されたリスクである「大腸炎・下痢・消化管穿孔」、「肝障害*」、「皮膚障害」、「内分泌障害*（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）」、「末梢神経障害」、「腎障害」、「間質性肺疾患」、「Infusion reaction」については、重篤な副作用として、「大腸炎（腸炎含む）、下痢、消化管穿孔」12例15件、「肝障害」12例14件、「内分泌障害」6例11件、「間質性肺疾患」7例7件、「皮膚障害」5例5件の順に多く認められました（図2）。

次頁以降に、重要な特定されたリスク毎の副作用の詳細をお示しします。

*：臨床検査値異常も含む

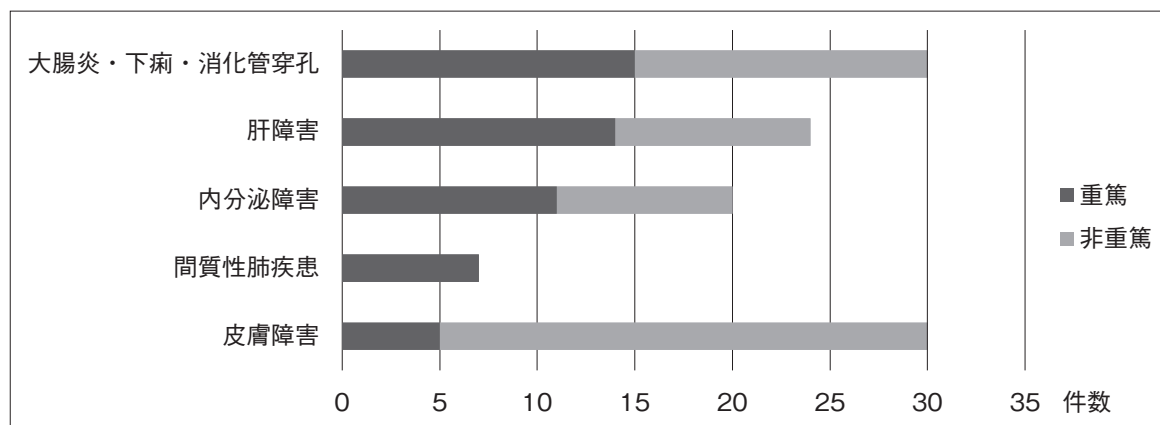


図2：重要な特定されたリスク別副作用発現件数

1) 大腸炎（腸炎含む）、下痢、消化管穿孔

大腸炎（腸炎含む）、下痢、消化管穿孔は、27例30件報告され、そのうち重篤な症例は、12例15件でした。

これらの副作用は、本剤投与開始1週目から13週目までに発現していました（図3）。

重篤な副作用症例の12例中7例に転移の合併症がありました。12例中1例が死亡に至っています。それ以外の症例について、9例が軽快または回復しており、2例が不明でした（表2）。大腸炎の症例の症例概要を16頁に掲載しておりますので、ご参照ください。

なお、本剤の投与開始後に発現した下痢、大腸炎については、感染症等、本剤以外の要因によるものでないか、迅速に評価を行っていただき、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ってください。

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ってください。

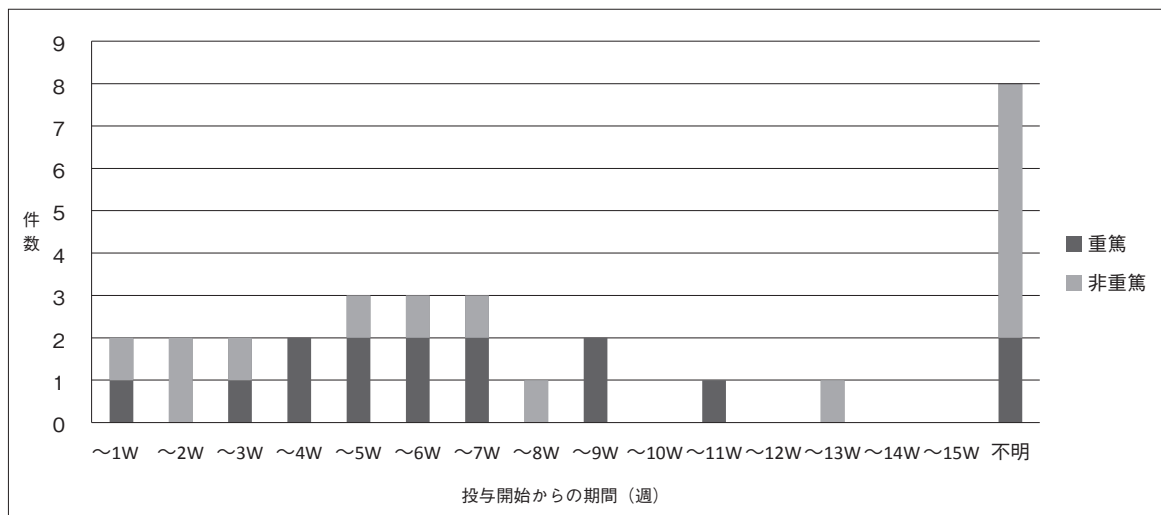


図3：大腸炎（腸炎含む）、下痢、消化管穿孔の発現時期

表2：重篤副作用症例一覧（大腸炎（腸炎含む）、下痢、消化管穿孔）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から 発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|---|--|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1 | 50歳代 | 女性 | 4 | 肝転移 リンパ節転移 | 無 | 大腸炎 | 25日 | 回復 |
| 2 | 60歳代 | 男性 | - | 無 | 高血圧 | 大腸炎 下痢 | 41日 40日 | 回復 回復 |
| 3 | 40歳代 | 男性 | 0 | 肝転移 リンパ節転移 骨転移 | 癌手術 放射線療法 | 大腸炎 | 27日 | 軽快 |
| 4 | 40歳代 | 女性 | 1 | 肺転移 肝転移 リンパ節転移 骨転移 転移 甲状腺機能低下症 | 無 | 大腸炎 | 30日 | 回復 |
| 5 | 60歳代 | 男性 | 0 | 中枢神経系転移 肺転移 肝転移 リンパ節転移 転移 皮膚転移 | 外科手術 脳放射線療法 | 大腸炎 | 57日 | 軽快 |
| 6 | 70歳代 | 女性 | 0 | 高脂血症 変形性関節症 | 癌手術 | 大腸炎 消化管穿孔 | 33日 76日 | 軽快 死亡 |
| 7 | 70歳代 | 男性 | 0 | 慢性B型肝炎 肺転移 リンパ節転移 副腎転移 | 癌手術 | 大腸炎 下痢 | 57日 42日 | 回復 回復 |
| 8 | 60歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 大腸炎 | - | 軽快 |
| 9 | 50歳代 | 男性 | 0 | 中枢神経系転移 肺転移 肝転移 リンパ節転移 骨転移 2型糖尿病 | 胸部手術 脳放射線療法 インターフェロン γ 療法 | 腸炎 | 17日 | 軽快 |
| 10 | 40歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 下痢 末梢性ニューロパチー 無力症 ギラン・バレー症候群 | - 35日 35日 35日 | 不明 未回復 未回復 未回復 |
| 11 | 60歳代 | 女性 | 0 | 肺転移 骨転移 脳梗塞 排尿困難 高脂血症 | 無 | 下痢 感染性腸炎 | 5日 5日 | 回復 回復 |
| 12 | 60歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 下痢 | 42日 | 不明 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

2) 肝障害

肝障害は、21例24件報告され、そのうち重篤な症例は、12例14件でした（表3）。

肝障害は、本剤投与開始1週目から14週目までに発現していました（図4）。

重篤な副作用症例12例中7例に転移（肝転移3例含む）の合併症がありました。12例中10例が軽快または回復しており、1例が未回復、1例は不明でした（表4）。

本剤投与前に肝機能検査（AST、ALT及び総ビリルビン）を毎回実施し、肝障害の徴候及び症状を確認してください。投与終了後も定期的に肝機能検査を実施してください。

本剤投与中にAST、ALT及び総ビリルビンの上昇が認められた場合、他の要因（感染症、疾患の増悪等）による肝障害でないことを確認し、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い、回復するまで肝機能検査を実施してください。

表3：副作用の種類（肝障害）

| 副作用名 | 重篤 | 非重篤 | 総計(件) |
|-----------------------|----|-----|-------|
| 肝機能異常 | 5 | 4 | 9 |
| 肝障害 | 5 | 2 | 7 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 1 | 3 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | | 1 |
| 肝機能検査異常 | | 1 | 1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 1 | 1 |
| 計 | 14 | 10 | 24 |

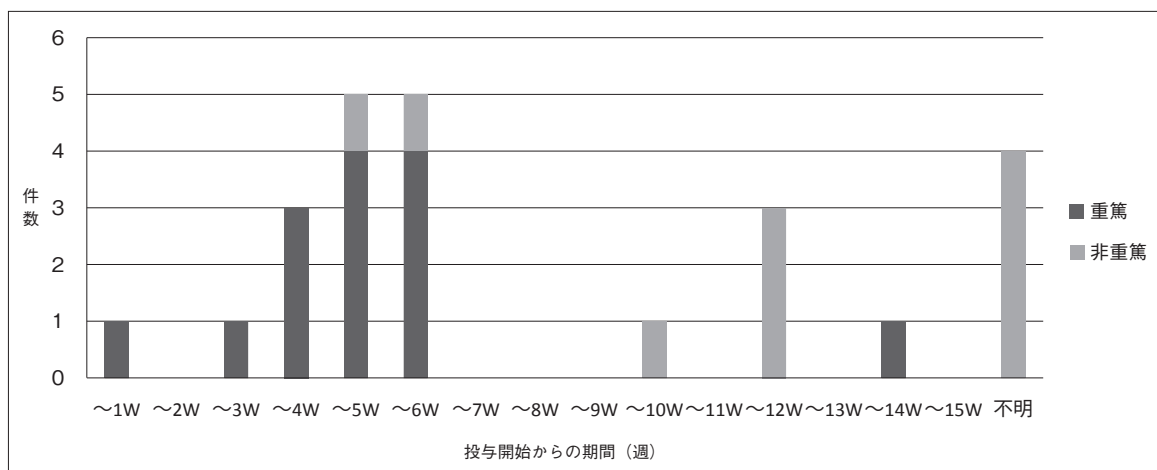


図4：肝障害の発現時期

表4：重篤副作用症例一覧（肝障害）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から 発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|----------------------------------|--|--|------------------------|----------------------|
| 1 | 70歳代 | 男性 | - | 髄膜転移 | 無 | 肝機能異常 | 34日 | 軽快 |
| 2 | 50歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 肝機能異常 口腔粘膜びらん ステイブンス・ジョンソン症候群 血中ビリルビン増加 | 40日 40日 - 40日 | 回復 回復 回復 回復 |
| 3 | 50歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 肝機能異常 | 40日 | 軽快 |
| 4 | 40歳代 | 女性 | 1 | リンパ節転移 パニック障害 アトピー性皮膚炎 | うつ病 アルコール不耐性 | 肝機能異常 | 20日 | 軽快 |
| 5 | 70歳代 | 男性 | - | 糖尿病 肝炎ウイルスキャリアー 肝転移 肺転移 | 無 | 肝機能異常 | 21日 | 不明 |
| 6 | 40歳代 | 男性 | 0 | 副腎転移 小腸転移 皮膚転移 | ブルガダ症候群 尿管間質性腎炎 外科手術 外科手術 小腸手術 | 肝障害 | 21日 | 軽快 |
| 7 | 30歳代 | 女性 | 1 | リンパ節転移 骨転移 放射線療法 胸膜転移 | パニック障害 てんかん 組織球性壊死性リンパ節炎 外科手術 | 肝障害 | 28日 | 未回復 |
| 8 | 30歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 肝障害 | 41日 | 回復 |
| 9 | 50歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 肝障害 | 92日 | 軽快 |
| 10 | 40歳代 | 女性 | 0 | 肺転移 肝転移 骨転移 甲状腺機能低下症 | 胃食道逆流性疾患 癌手術 | 肝障害 | 1日 | 回復 |
| 11 | 50歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 31日 31日 | 軽快 軽快 |
| 12 | 80歳代 | 女性 | - | 肝転移 | 無 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 21日 | 回復 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

3) 内分泌障害（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）

内分泌障害は、14例20件報告され、そのうち重篤な症例は、6例11件でした（表5）。
内分泌障害は、本剤投与開始1週目から12週目までに発現していました（図5）。

重篤な副作用症例6例中1例に甲状腺機能低下症の合併症がありました。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においては、慎重に投与してください。6例中3例が軽快しており、2例が未回復、1例は不明でした（表6）。

本剤の投与前に甲状腺機能検査を毎回実施し、内分泌障害の徴候及び症状を確認してください。

本剤投与中に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ってください。

本剤の投与終了後から数ヶ月経過後に発現した例も報告されています。投与終了後も定期的に甲状腺機能検査を実施してください。

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してください。

表5：副作用の種類（内分泌障害）

| 副作用名 | 重篤 | 非重篤 | 総計(件) |
|---------------|----|-----|-------|
| 副腎機能不全 | 4 | | 4 |
| 下垂体機能低下症 | 4 | 1 | 5 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | 3 | 4 |
| 下垂体炎 | 2 | 1 | 3 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | 1 | 1 |
| 遊離トリヨードチロニン減少 | | 2 | 2 |
| 遊離サイロキシン減少 | | 1 | 1 |
| 計 | 11 | 9 | 20 |

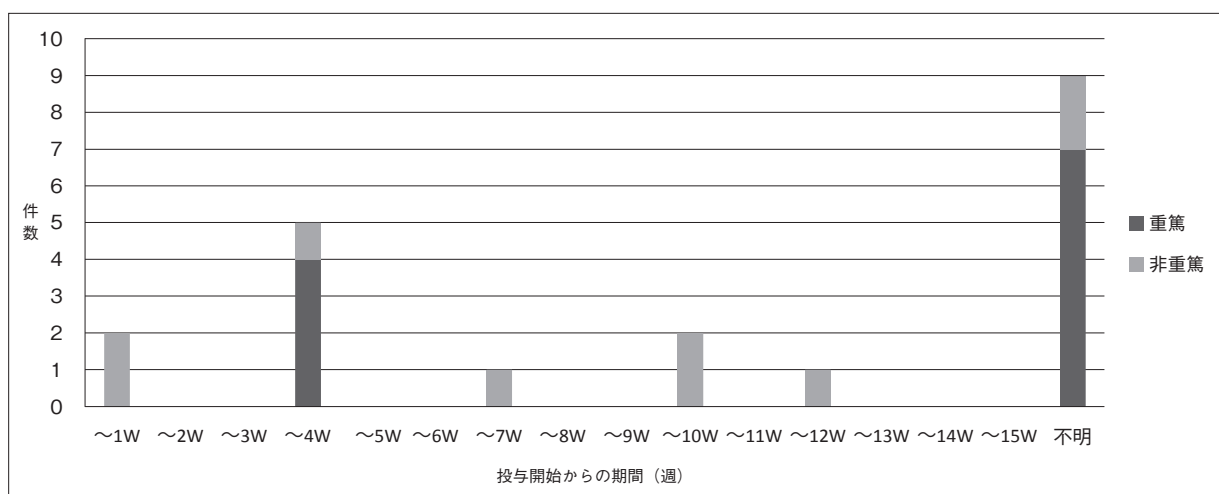


図5：内分泌障害の発現時期

表6：重篤副作用症例一覧（内分泌障害）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から 発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|--|--|---------------------------------|-------------------|------------------|
| 1 | 50歳代 | 女性 | 0 | 肺転移 リンパ節転移 | 外科手術 高血圧 皮膚新生物切除 リンパ節切除 腫瘍切除 | 副腎機能不全 下垂体炎 下垂体機能低下症 | 23日 23日 23日 | 軽快 軽快 軽快 |
| 2 | 70歳代 | 女性 | 2 | 中枢神経系転移 肺転移 肝転移 リンパ節転移 骨転移 甲状腺機能低下症 | 腎摘除 子宮平滑筋腫 子宮手術 薬物過敏症 | 甲状腺機能低下症 下垂体機能低下症 | - - | 未回復 未回復 |
| 3 | 50歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 下垂体炎 副腎機能不全 | - - | 不明 不明 |
| 4 | 40歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 下垂体機能低下症 副腎機能不全 血中ナトリウム減少 | 27日 - 27日 | 未回復 不明 未回復 |
| 5 | 50歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 下垂体機能低下症 | - | 軽快 |
| 6 | 60歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 副腎機能不全 | - | 軽快 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

4) 間質性肺疾患

間質性肺疾患は、重篤な症例が7例7件報告されました（表7）。

間質性肺疾患は、本剤投与開始4週目から12週目までに発現していました（図6）。

重篤な副作用症例7例中4例に転移（肺転移2例含む）、うち1例に間質性肺疾患の合併症がありました。7例中4例が軽快または回復しており、2例が未回復、1例は不明でした。間質性肺疾患の症例の症例概要を17頁に掲載しておりますので、ご参照ください。

本剤投与中に、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し、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ってください。なお、必要に応じて呼吸器専門医への受診を検討してください。

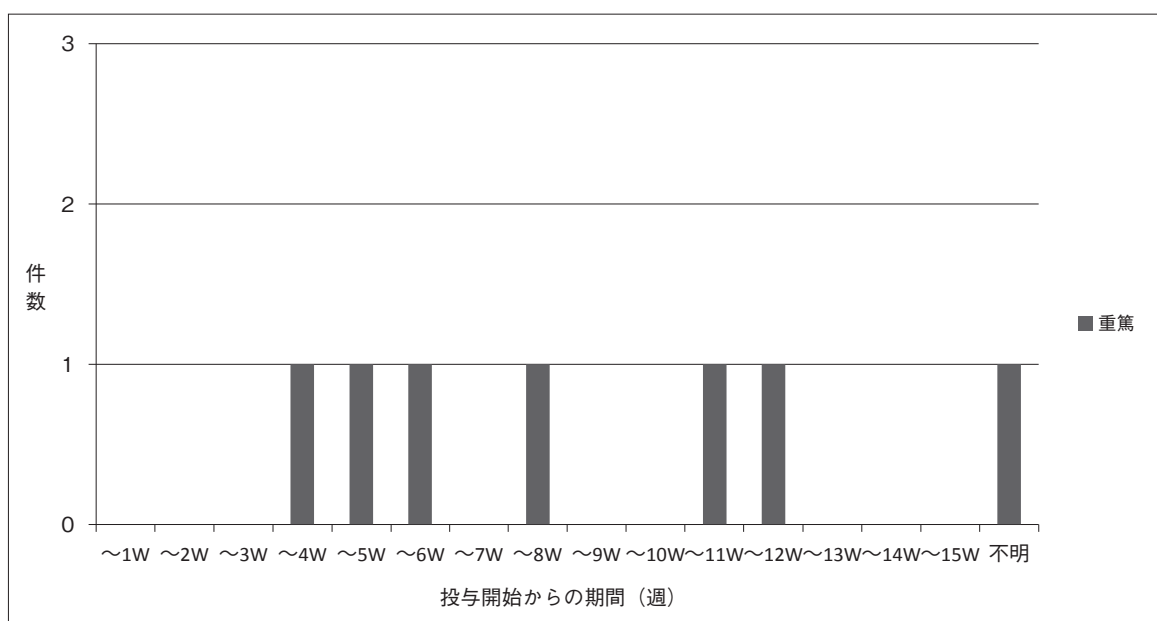


図6：間質性肺疾患の発現時期

表7：重篤副作用症例一覧（間質性肺疾患）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から 発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|--|----------------------|----------------|-------------------|-----------|
| 1 | 60歳代 | 男性 | 0 | 狭心症 高血圧 肺転移 脊椎転移 脂質異常症 良性前立腺肥大症 間質性肺疾患 中枢神経系転移 骨転移 | 胆管炎 大腸炎 癌手術 | 間質性肺疾患 | 52日 | 軽快 |
| 2 | 40歳代 | 男性 | 0 | 肝転移 リンパ節転移 | 上咽頭癌 薬物過敏症 癌手術 | 間質性肺疾患 | 30日 | 回復 |
| 3 | 50歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 間質性肺疾患 | 71日 | 未回復 |
| 4 | 60歳代 | 男性 | - | 高血圧 肺転移 | 癌手術 | 間質性肺疾患 | 41日 | 軽快 |
| 5 | 60歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 間質性肺疾患 | 77日 | 回復 |
| 6 | 70歳代 | 男性 | - | 悪性黒色腫 肝炎ウイルスキャリアー 高血圧 胆嚢転移 | 皮膚新生物切除 リンパ節切除 | 間質性肺疾患 | 22日 | 未回復 |
| 7 | 40歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | 間質性肺疾患 呼吸困難 | - 90日 | 不明 未回復 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

5) 皮膚障害

皮膚障害は、26例30件報告され、そのうち重篤な症例は、5例5件でした。

皮膚障害は、本剤投与開始1週目から10週目までに発現していました（図7）。

重篤な副作用症例5例中1例に転移の合併症がありました。5例中4例が軽快または回復しており、1例が不明でした（表8）。

本剤投与開始後に発現した皮膚障害については、感染症等、本剤以外の要因によるものではないか観察を十分に行っていただき、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ってください。

また、過去に行ったがん免疫賦活療法にて重度の皮膚障害を発現した患者に対しては、本剤の投与について慎重に検討してください。

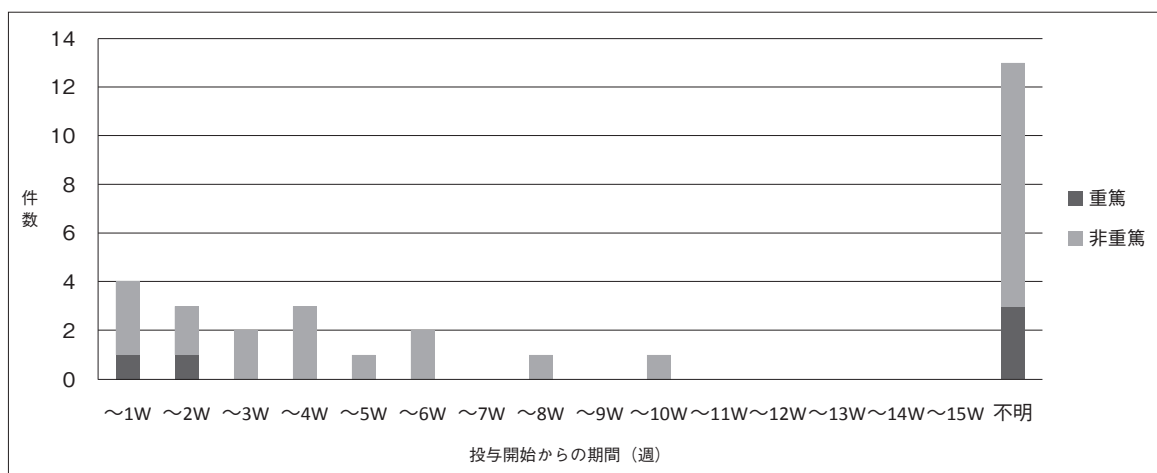


図7：皮膚障害の発現時期

表8：重篤副作用症例一覧（皮膚障害）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|---|-------------------------------|---|------------------------|----------------------|
| 1 | 50歳代 | 女性 | - | 無 | 無 | スティーブンス・ジョンソン症候群 口腔粘膜びらん 肝機能異常 血中ビリルビン増加 | - 40日 40日 40日 | 回復 回復 回復 回復 |
| 2 | 70歳代 | 女性 | 1 | 高血圧 糖尿病 甲状腺機能低下症 類天疱瘡 肺転移 リンパ節転移 | 自己免疫性甲状腺炎 癌手術 リンパ節放射線療法 | 類天疱瘡 ミオパチー | 6日 - | 軽快 未回復 |
| 3 | 60歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 全身性皮疹 | - | 軽快 |
| 4 | 70歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 蕁麻疹 | 8日 | 軽快 |
| 5 | 高齢者 | | - | 無 | 無 | 皮膚障害 | - | 不明 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

6) 末梢神経障害

末梢神経障害は、2例3件報告され、いずれも重篤な症例でした（表9）。
重篤な副作用症例2例とも合併症はなく、未回復でした。

一般に、片側あるいは両側の脱力感、感覚異常、知覚障害といった症状が見られ、重篤なものでは感覚性あるいは運動性のニューロパチーや重症筋無力症様症状が見られます。これらのような症状があらわれた場合には、直ちに主治医に知らせるよう患者にご指導ください。

本剤投与開始後に発現した末梢神経障害については、疾患の増悪、感染、代謝症候群、併用薬の影響等、本剤以外の要因によるものでないか、迅速に評価を行っていただき、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ってください。

表9：重篤副作用症例一覧（末梢神経障害）

| No. | 年齢 | 性別 | PS* | 合併症 | 既往歴 | 副作用名 | 初回投与から発現までの日数 | 転帰 |
|-----|------|----|-----|-----|-----|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1 | 40歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | 末梢性ニューロパチー ギラン・バレー症候群 下痢 無力症 | 35日 35日 - 35日 | 未回復 未回復 不明 未回復 |
| 2 | 50歳代 | 男性 | - | 無 | 無 | ギラン・バレー症候群 筋力低下 握力低下 死亡** | - - - 99日 | 未回復 未回復 未回復 死亡 |

*：ヤーボイ投与開始時のPerformance Status

**：市販直後調査期間以降の追加情報で「死亡」は原疾患によるものと判明しました。

3. 症例概要

1) 大腸炎

| 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 経過及び処置 | | |
|--|------------------------------------|-------------------|---|--|--|
| 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | |
| 女 50代 | 悪性黒色腫第4期 (肝転移、リンパ 節転移) | 3mg/kg 3週おきに2回 | 副作用：大腸炎 | | |
| | | | 前治療歴：ベムラフェニブ(投与約2か月前-投与開始同月)、ダカルバジン、ニボルマブ | | |
| | | | 投与開始日 | 本剤(3mg/kg)1回目投与。PS：4。 | |
| | | | 投与7日目 | 発熱(38.9℃まで上昇)が出現したが、数日で解熱。 | |
| | | | 投与22日目 (投与中止日) | 本剤2回目投与(今回で中止)。 | |
| | | | 中止4日後 | 排便回数が6回/日まで増え、粘液便も伴うようになる。 排便回数はその後も増え続け、10回/日の日もあった。 | |
| | | | 中止6日後 | CT施行し、上行結腸、S状結腸、直腸、虫垂を主体に壁 に浮腫性変化あり。腸炎の所見であった。大腸炎(Grade 3) と診断し、経口プレドニゾロン20mg/日投与開始。 | |
| | | | 中止7日後 | 経口プレドニゾロン30mg/日に増量。 | |
| | | | 中止12日後 | 経口プレドニゾロン45mg/日に増量。 | |
| | | | 中止28日後 | インフリキシマブ*(5mg/kg)1回投与。 | |
| | | | 中止40日後 | CTにて大腸炎の回復を確認。 | |
| | | | 中止42日後 | 経口プレドニゾロン35mg/日に減量。 | |
| | | | 中止49日後 | 経口プレドニゾロン30mg/日に減量。 | |
| 中止55日後 | 経口プレドニゾロン25mg/日に減量。 | | | | |
| 中止63日後 | 経口プレドニゾロン20mg/日に減量。 | | | | |
| 中止69日後 | 経口プレドニゾロン15mg/日に減量し、同日で投与終了。 | | | | |
| 中止84日後 | 原疾患により死亡。本剤投与中止後、原疾患に対する後 治療なし。 | | | | |
| 併用薬 ：オキシコドン塩酸塩水和物、酸化マグネシウム、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ヒドロコルチゾン、ゾピクロン | | | | | |

*：インフリキシマブの国内で承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患：関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）：中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）」です。

2) 間質性肺疾患

| 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 経過及び処置 | |
|-------|--------------------------|-------------------|---|--|
| 性・年齢 | 使用理由 (合併症) | | | |
| 男・40代 | 悪性黒色腫第4期 (肝転移、リンパ節転移) | 3mg/kg 3週おきに2回 | 副作用：間質性肺疾患 | |
| | | | 前治療歴：ベムラフェニブ（投与約2か月前-投与約1か月前）、ダカルバジン、ニボルマブ、インターフェロン・ベータ | |
| | | | 投与1日前 | KL-6 304 U/mL、LDH 171 IU/L。 |
| | | | 投与開始日 | 本剤（3mg/kg）1回目投与。PS：0。 |
| | | | 投与22日目 (投与中止日) | 本剤2回目投与（今回で中止）。肺の画像検査などは未実施。間質性肺炎の症状は認められず。 |
| | | | 中止2日後 | 労作時の息切れが軽度出現。 |
| | | | 中止8日後 | 階段を上った際に、息切れを自覚。 |
| | | | 中止9日後 | 労作時呼吸苦のため、救急外来受診。X線上、肺野に異常なし。血液検査はLDH微増（238 IU/L）以外に異常なし。帰宅。 |
| | | | 中止14日後 | 予約再診。深吸気できず、労作時呼吸苦の悪化あり。CTにて両肺背側優位に地図状に不均一なスリガラス状陰影、浸潤影あり。間質性肺炎（Grade3、KL-6 1065 U/mL、LDH 281 IU/L）と診断し、緊急入院。O ₂ 2LでPaO ₂ ：71.5mmHg、PaCO ₂ ：37.5mmHg。O ₂ 9Lマスク下で、SpO ₂ 96%をキープするのがやっとの状態。呼吸器内科にてステロイドパルス療法開始（メチルプレドニゾン（1g×3日））。 |
| | | | 中止17日後 | 経口プレドニゾン70mg投与開始。O ₂ 4Lで、SpO ₂ 97%まで改善。 |
| | | | 中止24日後 | 経口プレドニゾン50mgに減量。O ₂ 3Lで、SpO ₂ 97～98%まで改善。 |
| | | | 中止31日後 | 経口プレドニゾン35mgに減量。O ₂ なしで、SpO ₂ 99～100%まで改善。 |
| | | | 中止32日後 | CTにて、間質性肺炎は消失。回復と判断。 |
| | | | 中止67日後 | O ₂ なしで、PaO ₂ ：89.4mmHg、PaCO ₂ ：36.8mmHg。経口プレドニゾン継続中。 |

臨床検査値

| | 投与1日前 | 中止9日後 | 中止14日後 | 中止17日後 | 中止24日後 | 中止31日後 | 中止67日後 |
|--------------------------|-------|-------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|--------------|
| KL-6(U/mL) | 304 | — | 1065 | — | — | — | — |
| LDH (IU/L) | 171 | 238 | 281 | — | — | — | — |
| SpO ₂ (%) | — | — | 96 (O ₂ 9Lマスク) | 97 (O ₂ 4L) | 97-98 (O ₂ 3L) | 99-100 (RA) | — |
| PaO ₂ (mmHg) | — | — | 71.5 (O ₂ 2L) | — | — | — | 89.4 (RA) |
| PaCO ₂ (mmHg) | — | — | 37.5 (O ₂ 2L) | — | — | — | 36.8 (RA) |

併用薬：なし

4.まとめ

市販直後調査終了日までに、本剤による副作用は94例185件報告され、そのうち、重篤例は53例77件でした。今回の市販直後調査では、本剤による新たな安全性懸念は認められませんでした。しかしながら、現時点で発現していない未知の副作用が今後発現する事も考えられます。本剤による副作用への対処にあたっては、免疫介在性の可能性を念頭に置き、発現した事象に応じた専門医と連携してください。

なお、市販直後調査は2016年2月29日に終了いたしましたが、特定使用成績調査（全例調査）を実施中であり、今後も引き続き情報収集・解析に努め、必要に応じて本剤の適正使用につながる情報提供を行う所存でございますので、先生方におかれましてもご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

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

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

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部

TEL : 0120-080-340 (オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

(9:00~17:00/土日祝日および当社休業日を除く)

FAX : 03-6705-7954

YV/16-04/0129/18-03
YV-T008