

ヤーボイ[®] 点滴静注液 50mg

根治切除不能な悪性黒色腫

特定使用成績調査（全例調査）
中間報告

2017年8月

 プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

 小野薬品工業株式会社

はじめに

ヤーボイ点滴静注液 50mg（以下、「本剤」）は 2015 年 7 月 3 日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認を取得致しました。本剤承認にあたっては、以下の承認条件が付されました。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

現在、承認条件に基づき本剤を使用した患者における安全性及び有効性に関する情報を収集するため特定使用成績調査（全例調査）を実施しております。今般、2017 年 3 月 24 日までに調査票が収集・固定された 190 例の安全性に関する集計結果を中間報告としてまとめましたのでご報告致します。

目次

1. 特定使用成績調査（全例調査）の概要	3
2. 症例構成と患者背景	3
2.1 症例構成	3
2.2 患者背景	4
2.3 薬物療法治療歴	5
3. 本剤の投与状況	6
3.1 本剤の投与状況	6
3.2 本剤の投与中止状況	6
3.3 併用薬剤（抗悪性腫瘍剤）の使用状況	7
3.4 後治療	7
4. 安全性に関する事項	8
4.1 副作用発現状況	8
4.2 重篤な副作用発現状況	11
4.3 重篤な有害事象発現状況	12
4.4 患者背景因子別副作用発現状況	14
4.5 重点調査項目	19
4.5.1 重点調査項目の副作用発現状況	19
4.5.2 重点調査項目の副作用発現状況（本剤投与開始以前の化学療法別）	22
4.5.3 重点調査項目の発現時期	24
5. まとめ	27

1. 特定使用成績調査（全例調査）の概要

- ・調査の目的：承認条件に基づき、本剤の使用実態下での12ヵ月の観察における副作用（有害事象）の発現状況、全生存期間（OS）、及び安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを主な目的とする。
- ・調査予定症例数：根治切除不能な悪性黒色腫 400例
- ・調査方式：全例調査方式
- ・調査実施期間：2015年8月～2019年6月
- ・患者登録期間：2015年8月～2017年2月
登録症例数が調査予定症例数の400例に到達したことから、2017年3月以降の登録症例については医療機関への調査票の新規記入依頼等は原則終了した。ただし全例調査にかかる承認条件の見直しが通知されるまでは、患者の登録は継続し、必要に応じて調査票を回収する体制を維持する。
- ・観察期間：本剤投与開始から12ヵ月間（調査票は6ヵ月毎の2分冊）
- ・重点調査項目：1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔、2) 肝障害、3) 皮膚障害、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、5) 末梢性ニューロパチー、6) 腎障害、7) 間質性肺疾患、8) Infusion reaction
- ・安全性情報の取り扱い：本剤投与開始から12ヵ月後までの期間に発現した事象を有害事象として収集する。ただし、本剤投与開始6ヵ月後から12ヵ月後までの間に発現した有害事象については、重篤な有害事象のみ収集対象とした。

2. 症例構成と患者背景

2.1 症例構成

今回の報告期限日である2017年3月24日までに登録を受付けた適格症例数は549例で、2017年2月28日までに登録された調査票収集対象症例は540例であった。このうち190例（6ヵ月調査票：190例、12ヵ月調査票：25例）の調査票が収集され、全て安全性解析対象症例とした。症例構成を図1に示す。

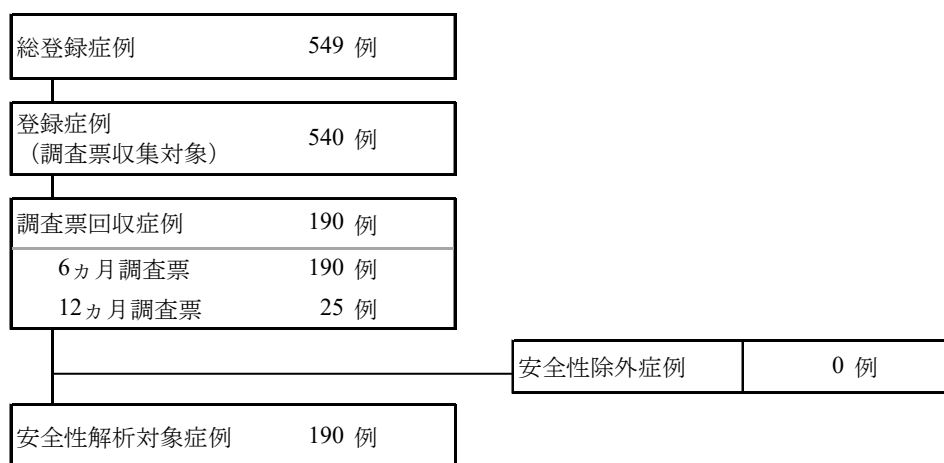


図1 症例構成

2.2 患者背景

安全性解析対象症例 190 例の主な患者背景を表 1 に示す。性別では男性 47.4% (90/190 例)、女性 52.6% (100/190 例) であった。年齢別では 15 歳以上 65 歳未満 47.4% (90/190 例)、65 歳以上 52.6% (100/190 例) であり、小児 (15 歳未満) の症例はなかった。年齢中央値は 66.0 歳 (範囲 17~94 歳) であった。Performance Status (ECOG) では「0-2」92.6% (176/190 例)、「3-4」6.8% (13/190 例) であった。原発部位 (初発時) では皮膚メラノーマ 57.9% (110/190 例)、粘膜メラノーマ 26.8% (51/190 例)、眼メラノーマ 6.3% (12/190 例) であった。病期分類 (皮膚メラノーマのみ) では「Ⅲ」5.8% (11/190 例)、「Ⅳ」52.1% (99/190 例) であった。

表 1 患者背景

患者背景因子		症例数	(%)
安全性解析対象症例		190	-
性別	男性	90	(47.4)
	女性	100	(52.6)
年齢(歳)	15歳未満	0	(0.0)
	15歳以上65歳未満	90	(47.4)
	65歳以上	100	(52.6)
	平均±標準偏差	62.5±14.6	
	最小～最大	17～94	
	中央値	66.0	
本剤の使用理由	根治切除不能な悪性黒色腫	190	(100.0)
	その他	0	(0.0)
Performance Status(ECOG)	0-2	176	(92.6)
	3-4	13	(6.8)
	不明・未記載	1	(0.5)
原発部位 (初発時)	皮膚メラノーマ	110	(57.9)
	粘膜メラノーマ	51	(26.8)
	眼メラノーマ	12	(6.3)
	その他	9	(4.7)
	不明	8	(4.2)
病期分類 <皮膚メラノーマのみ>	Ⅲ	11	(5.8)
	Ⅳ	99	(52.1)
	その他	0	(0.0)
合併症	無	66	(34.7)
	有	124	(65.3)
合併症 (腎障害)	無	186	(97.9)
	有	4	(2.1)
合併症 (肝障害)	無	177	(93.2)
	有	13	(6.8)
合併症 (自己免疫疾患)	無	157	(82.6)
	有	33	(17.4)

2.3 薬物療法治療歴

薬物療法治療歴を表2に示す。本剤投与開始以前における原疾患の治療として、化学療法「無」(本剤をファーストラインで使用) 21.6% (41/190 例)、化学療法有で治療薬剤数「1剤」 26.3% (50/190 例)、治療薬剤数「2剤以上」 52.1% (99/190 例)であった。

化学療法有 149 例の内訳はダカルバジン 51.1% (97/190 例)、ベムラフェニブ 13.7% (26/190 例)、ニボルマブ 69.5% (132/190 例)、その他 17.4% (33/190 例)であった。このうち直近の治療で化学療法有 144 例の内訳はダカルバジン 6.3% (12/190 例)、ベムラフェニブ 10.5% (20/190 例)、ニボルマブ 55.8% (106/190 例)、その他 0.5% (1/190 例)、2 剤以上 2.6% (5/190 例)であった。

表2 薬物療法治療歴

患者背景因子		症例数	(%)
安全性解析対象症例		190	-
本剤投与開始以前における原疾患の治療に対する化学療法治療数	無 (本剤を1st lineで使用)	41	(21.6)
	1剤 (2nd)	50	(26.3)
	2剤以上 (3rd以上)	99	(52.1)
化学療法治療歴	無	41	(21.6)
	有	149	(78.4)
	ダカルバジン	97	(51.1)
	ベムラフェニブ	26	(13.7)
	ニボルマブ	132	(69.5)
	その他	33	(17.4)
直近の化学療法治療歴	無	46	(24.2)
	有	144	(75.8)
	ダカルバジン	12	(6.3)
	ベムラフェニブ	20	(10.5)
	ニボルマブ	106	(55.8)
	その他	1	(0.5)
	2剤以上	5	(2.6)

同一症例で異なる前治療が実施された場合は、それぞれ個別に集計した。

3. 本剤の投与状況

3.1 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 190 例における本剤の投与状況を表 3 に示す。本剤を 4 回投与完遂した症例は 46.3% (88/190 例) で、5 回以上投与された症例はなかった。

表 3 本剤の投与状況

本剤の投与状況		症例数	(%)
安全性解析対象症例		190	-
総投与回数	1回	36	(18.9)
	2回	37	(19.5)
	3回	29	(15.3)
	4回	88	(46.3)
	5回以上	0	(0.0)
	平均±標準偏差	2.9 ± 1.2	
最小～最大	1～4		
中央値	3.0		

3.2 本剤の投与中止状況

本剤の投与中止状況を表 4 に示す。本剤の中止理由が複数記載されている場合は重複して集計した。本剤を 4 回投与完遂せず中止した症例は 53.7% (102/190 例) であった。その主な中止理由は、「有害事象」51.0% (52/102 例)、「病勢進行又は新病変の出現」35.3% (36/102 例)、「原疾患による死亡」14.7% (15/102 例) であった。

表 4 本剤の投与中止状況

投与中止時期	中止例数		中止理由 症例数 (%)					
	有	割合	有害事象	病勢進行 又は新病変 の出現	原疾患に よる死亡	病状安定	患者来院 せず	その他
安全性解析対象症例	190	-	-	-	-	-	-	-
1回投与後	36	18.9	14 (38.9)	14 (38.9)	9 (25.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
2回投与後	37	19.5	21 (56.8)	11 (29.7)	5 (13.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
3回投与後	29	15.3	17 (58.6)	11 (37.9)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
計	102	53.7	52 (51.0)	36 (35.3)	15 (14.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)

3.3 併用薬剤（抗悪性腫瘍剤）の使用状況

抗悪性腫瘍剤の併用状況を表 5 に示す。抗悪性腫瘍剤が 3 例で使用されており、内訳はベムラフェニブ、ニボルマブ、滅菌調整タルクの各 1 例であった。ベムラフェニブは本剤投与 3 回目と 4 回目の間、ニボルマブは本剤投与 2 回目と 3 回目の間に使用された。なお本剤の添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」として「本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。」と記載している。

表 5 併用薬剤（抗悪性腫瘍剤）の使用状況

薬剤名	症例数	(%)
安全性解析対象症例	190	-
ベムラフェニブ	1	(0.5)
ニボルマブ（遺伝子組換え）	1	(0.5)
滅菌調整タルク	1	(0.5)

3.4 後治療

本剤による治療後の後治療薬を表 6 に示す。ニボルマブ投与例は 28.9%（55/190 例）であった。

表 6 後治療

薬剤名	症例数	(%)
安全性解析対象症例	190	-
ニボルマブ（遺伝子組換え）	55	(28.9)
ダブラフェニブメシル酸塩	10	(5.3)
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	10	(5.3)
ベムラフェニブ	6	(3.2)
ダカルバジン	5	(2.6)
イピリムマブ（遺伝子組換え）	1	(0.5)
塩化ストロンチウム（89Sr）	1	(0.5)
インターフェロン ベータ	1	(0.5)

4. 安全性に関する事項

4.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 190 例の副作用発現状況を表 7 に示す。副作用は 127 例 262 件発現しており、副作用発現症例率は 66.84% (127/190 例) であった。

主な副作用は、器官別大分類別 (SOC) では「皮膚および皮下組織障害」23.16% (44/190 例) が最も多く、次いで「胃腸障害」21.58% (41/190 例)、「内分泌障害」13.16% (25/190 例)、「肝胆道系障害」12.11% (23/190 例) 等であった。また基本語 (PT) 別で 3%以上認められた副作用は、下痢 11.58% (22 件/190 例)、大腸炎 9.47% (18 件/190 例)、肝障害 7.37% (14 件/190 例)、甲状腺機能低下症、そう痒症各 5.26% (10 件/190 例)、肝機能異常、皮膚障害、発熱各 4.74% (9 件/190 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4.21% (8 件/190 例)、下垂体機能低下症、下垂体炎、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 3.68% (7 件/190 例) であった。

表7 副作用発現状況

副作用	症例数または 件数(%)	副作用	症例数または 件数(%)
調査症例数	190	調査症例数	190
副作用発現症例数(%)	127 (66.84)	副作用発現症例数(%)	127 (66.84)
副作用発現件数	262	副作用発現件数	262
感染症および寄生虫症	7 (3.68)	神経系障害	10 (5.26)
喉頭蓋炎	1 (0.53)	脳出血	1 (0.53)
带状疱疹	1 (0.53)	浮動性めまい	2 (1.05)
無菌性髄膜炎	1 (0.53)	味覚異常	1 (0.53)
敗血症	2 (1.05)	顔面麻痺	1 (0.53)
ウイルス性発疹	1 (0.53)	ギラン・バレー症候群	1 (0.53)
感染性腸炎	1 (0.53)	感覚鈍麻	2 (1.05)
血液およびリンパ系障害	4 (2.11)	末梢性ニューロパチー	1 (0.53)
播種性血管内凝固	1 (0.53)	視神経炎	1 (0.53)
溶血性貧血	1 (0.53)	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.53)
汎血球減少症	1 (0.53)	心臓障害	1 (0.53)
貪食細胞性組織球症	1 (0.53)	心筋梗塞	1 (0.53)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.53)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.16)
免疫系障害	1 (0.53)	間質性肺疾患	5 (2.63)
サルコイドーシス	1 (0.53)	肺サルコイドーシス	1 (0.53)
内分泌障害	25 (13.16)	胃腸障害	41 (21.58)
副腎機能不全	5 (2.63)	腹痛	1 (0.53)
バセドウ病	1 (0.53)	大腸炎	18 (9.47)
尿崩症	1 (0.53)	下痢	22 (11.58)
甲状腺機能亢進症	1 (0.53)	小腸炎	1 (0.53)
下垂体機能低下症	7 (3.68)	腸炎	3 (1.58)
視床下部一下垂体障害	1 (0.53)	胃腸障害	1 (0.53)
甲状腺機能低下症	10 (5.26)	腸管穿孔	1 (0.53)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)	悪心	1 (0.53)
甲状腺炎	2 (1.05)	舌変色	1 (0.53)
下垂体炎	7 (3.68)	嘔吐	2 (1.05)
リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)	下部消化管出血	1 (0.53)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)	軟便	1 (0.53)
代謝および栄養障害	7 (3.68)	肝胆道系障害	23 (12.11)
低血糖	1 (0.53)	肝機能異常	9 (4.74)
低ナトリウム血症	1 (0.53)	肝障害	14 (7.37)
食欲減退	4 (2.11)		
2型糖尿病	1 (0.53)		

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

表7 副作用発現状況（続き）

副作用	症例数または 件数(%)
調査症例数	190
副作用発現症例数(%)	127 (66.84)
副作用発現件数	262
皮膚および皮下組織障害	44 (23.16)
皮膚炎	1 (0.53)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.05)
薬疹	3 (1.58)
湿疹	1 (0.53)
紅斑	3 (1.58)
白斑	2 (1.05)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.05)
類天疱瘡	1 (0.53)
痒疹	1 (0.53)
そう痒症	10 (5.26)
発疹	7 (3.68)
皮膚障害	9 (4.74)
スティーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)
蕁麻疹	4 (2.11)
中毒性皮疹	1 (0.53)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.05)
筋肉痛	1 (0.53)
関節周囲炎	1 (0.53)
腎および尿路障害	2 (1.05)
着色尿	1 (0.53)
尿閉	1 (0.53)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (8.42)
疲労	2 (1.05)
倦怠感	2 (1.05)
浮腫	1 (0.53)
発熱	9 (4.74)
炎症	1 (0.53)
多臓器機能不全症候群	1 (0.53)

副作用	症例数または 件数(%)
調査症例数	190
副作用発現症例数(%)	127 (66.84)
副作用発現件数	262
臨床検査	18 (9.47)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.68)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.21)
血中ビリルビン増加	1 (0.53)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.53)
血中クレアチニン増加	1 (0.53)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.05)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.05)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.53)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.05)
血小板数減少	1 (0.53)
甲状腺機能検査異常	2 (1.05)
体重減少	1 (0.53)
白血球数減少	1 (0.53)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.53)
遊離サイロキシン減少	2 (1.05)
遊離サイロキシン増加	2 (1.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.05)
腓酵素増加	1 (0.53)
細胞マーカー増加	1 (0.53)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.05)
注入に伴う反応	2 (1.05)

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

4.2 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用発現状況を表 8 に示す。重篤な副作用の発現症例率は 35.79% (68/190 例) であった。なお、同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「重篤」を優先して集計した。本剤投与開始 6 ヶ月以降に新規に発現した重篤な事象は認められなかった。

表 8 重篤な副作用発現状況

副作用	症例数または件数 (%)	副作用	症例数または件数 (%)
調査症例数	190	調査症例数	190
副作用発現症例数 (%)	68 (35.79)	副作用発現症例数 (%)	68 (35.79)
副作用発現件数	103	副作用発現件数	103
感染症および寄生虫症	5 (2.63)	心臓障害	1 (0.53)
喉頭蓋炎	1 (0.53)	心筋梗塞	1 (0.53)
無菌性髄膜炎	1 (0.53)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.05)
敗血症	2 (1.05)	間質性肺疾患	2 (1.05)
感染性腸炎	1 (0.53)	胃腸障害	24 (12.63)
血液およびリンパ系障害	4 (2.11)	大腸炎	15 (7.89)
播種性血管内凝固	1 (0.53)	下痢	9 (4.74)
溶血性貧血	1 (0.53)	小腸炎	1 (0.53)
汎血球減少症	1 (0.53)	腸炎	3 (1.58)
貪食細胞性組織球症	1 (0.53)	腸管穿孔	1 (0.53)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.53)	嘔吐	1 (0.53)
免疫系障害	1 (0.53)	下部消化管出血	1 (0.53)
サルコイドーシス	1 (0.53)	肝胆道系障害	18 (9.47)
内分泌障害	13 (6.84)	肝機能異常	7 (3.68)
副腎機能不全	4 (2.11)	肝障害	11 (5.79)
下垂体機能低下症	4 (2.11)	皮膚および皮下組織障害	3 (1.58)
視床下部-下垂体障害	1 (0.53)	そう痒症	1 (0.53)
甲状腺機能低下症	2 (1.05)	ステイーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.63)
下垂体炎	6 (3.16)	発熱	4 (2.11)
リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)	多臓器機能不全症候群	1 (0.53)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)	臨床検査	4 (2.11)
代謝および栄養障害	2 (1.05)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.05)
低血糖	1 (0.53)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.05)
食欲減退	1 (0.53)	血中ビリルビン増加	1 (0.53)
神経系障害	2 (1.05)	血小板数減少	1 (0.53)
脳出血	1 (0.53)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.53)
ギラン・バレー症候群	1 (0.53)	酵素素増加	1 (0.53)

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「重篤>非重篤」の優先順位を適用し集計した。

4.3 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象発現状況を表9に示す。重篤な有害事象の発現症例率は45.26%（86/190例）であった。なお、同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「重篤」を優先して集計した。

表9 重篤な有害事象発現状況

有害事象	症例数または件数(%)	有害事象	症例数または件数(%)
調査症例数	190	調査症例数	190
有害事象発現症例数(%)	86 (45.26)	有害事象発現症例数(%)	86 (45.26)
有害事象発現件数	154	有害事象発現件数	154
感染症および寄生虫症	10 (5.26)	下垂体機能低下症	4 (2.11)
喉頭蓋炎	1 (0.53)	視床下部一下垂体障害	1 (0.53)
縦隔炎	1 (0.53)	甲状腺機能低下症	2 (1.05)
無菌性髄膜炎	1 (0.53)	続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)
肺炎	1 (0.53)	下垂体炎	6 (3.16)
敗血症	4 (2.11)	リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)
尿路感染	1 (0.53)	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)
骨盤内感染	1 (0.53)	代謝および栄養障害	4 (2.11)
感染性腸炎	1 (0.53)	低血糖	1 (0.53)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (2.11)	腫瘍崩壊症候群	1 (0.53)
肝転移	1 (0.53)	食欲減退	2 (1.05)
悪性新生物進行	2 (1.05)	神経系障害	4 (2.11)
中枢神経系転移	1 (0.53)	脳出血	1 (0.53)
血液およびリンパ系障害	4 (2.11)	ギラン・バレー症候群	1 (0.53)
播種性血管内凝固	1 (0.53)	頭痛	1 (0.53)
溶血性貧血	1 (0.53)	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.53)
汎血球減少症	1 (0.53)	脳浮腫	1 (0.53)
貪食細胞性組織球症	1 (0.53)	眼障害	1 (0.53)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.53)	結膜浮腫	1 (0.53)
免疫系障害	1 (0.53)	心臓障害	1 (0.53)
サルコイドーシス	1 (0.53)	心筋梗塞	1 (0.53)
内分泌障害	15 (7.89)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.11)
副腎出血	1 (0.53)	呼吸困難	1 (0.53)
副腎機能不全	5 (2.63)	間質性肺疾患	2 (1.05)
		胸水	1 (0.53)

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「重篤>非重篤」の優先順位を適用し集計した。

表9 重篤な有害事象発現状況（続き）

有害事象	症例数または 件数(%)
調査症例数	190
有害事象発現症例数(%)	86 (45.26)
有害事象発現件数	154
胃腸障害	26 (13.68)
大腸炎	15 (7.89)
下痢	10 (5.26)
小腸炎	1 (0.53)
腸炎	3 (1.58)
腸管穿孔	1 (0.53)
悪心	1 (0.53)
嘔吐	1 (0.53)
下部消化管出血	1 (0.53)
肝胆道系障害	24 (12.63)
アルコール性肝疾患	1 (0.53)
胆管炎	1 (0.53)
肝機能異常	9 (4.74)
肝障害	14 (7.37)
皮膚および皮下組織障害	8 (4.21)
類天疱瘡	1 (0.53)
そう痒症	1 (0.53)
発疹	2 (1.05)
皮膚障害	1 (0.53)
スティーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)
顔面腫脹	1 (0.53)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.11)
背部痛	1 (0.53)
骨痛	1 (0.53)
ミオパチー	1 (0.53)
病的骨折	1 (0.53)

有害事象	症例数または 件数(%)
調査症例数	190
有害事象発現症例数(%)	86 (45.26)
有害事象発現件数	154
腎および尿路障害	2 (1.05)
腎障害	1 (0.53)
尿管狭窄	1 (0.53)
腎後性腎不全	1 (0.53)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.21)
発熱	6 (3.16)
全身健康状態低下	1 (0.53)
多臓器機能不全症候群	1 (0.53)
臨床検査	7 (3.68)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.11)
血中ビリルビン増加	1 (0.53)
好中球数減少	1 (0.53)
血小板数減少	2 (1.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.53)
尿酸増加	1 (0.53)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.53)
放射線皮膚損傷	1 (0.53)

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、
”重篤>非重篤”の優先順位を適用し集計した。

4.4 患者背景因子別副作用発現状況

患者背景要因別副作用発現状況を表 10 に示す。副作用発現症例率では体重、Performance Status、初発・再発、M-Stage②<粘膜・眼メラノーマのみ>で有意差が認められた。今後も引き続き検討を行う。

【解析項目】

性別、年齢、本剤の使用理由、体重、Performance Status(ECOG)、診療区分、初発・再発、初発診断日から本剤治療開始迄の期間、原発部位（初発時）、病期分類<皮膚メラノーマのみ>、病型分類<皮膚メラノーマのみ>、M-Stage、転移部位、BRAF 変異の有無、既往歴、合併症、合併症（腎障害）、合併症（肝障害）、合併症（自己免疫疾患）、アレルギー歴、前治療歴、直近の治療、過去の治療

表 10 患者背景因子別副作用発現状況

患者背景因子		副作用発現症例数(%)	症例数	検定結果
性別	男性	64 (71.11)	90	p=0.236
	女性	63 (63.00)	100	
年齢①(歳)	15歳未満	0 -	0	p=0.713 p=0.901
	15歳以上25歳未満	1 (33.33)	3	
	25歳以上35歳未満	5 (71.43)	7	
	35歳以上45歳未満	9 (69.23)	13	
	45歳以上55歳未満	20 (68.97)	29	
	55歳以上65歳未満	26 (68.42)	38	
	65歳以上75歳未満	40 (67.80)	59	
	75歳以上85歳未満	19 (57.58)	33	
	85歳以上	7 (87.50)	8	
	不明	0 -	0	
年齢②(歳)	20歳未満	0 (0.00)	1	p=0.738 p=0.852
	20歳以上30歳未満	4 (80.00)	5	
	30歳以上40歳未満	5 (62.50)	8	
	40歳以上50歳未満	13 (65.00)	20	
	50歳以上60歳未満	23 (67.65)	34	
	60歳以上70歳未満	45 (70.31)	64	
	70歳以上80歳未満	23 (58.97)	39	
	80歳以上	14 (73.68)	19	
年齢③(歳)	15歳未満	0 -	0	p=0.795 p=0.795
	15歳以上65歳未満	61 (67.78)	90	
	65歳以上	66 (66.00)	100	
本剤の使用理由	根治切除不能な悪性黒色腫	127 (66.84)	190	-
	その他	0 -	0	
体重	40kg未満	9 (81.82)	11	p=0.026 p=0.095
	40kg以上50kg未満	25 (52.08)	48	
	50kg以上60kg未満	37 (62.71)	59	
	60kg以上70kg未満	38 (82.61)	46	
	70kg以上80kg未満	14 (77.78)	18	
	80kg以上	4 (57.14)	7	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	

表 10 患者背景因子別副作用発現状況（続き）

患者背景因子	副作用発現 症例数 (%)	症例数	検定結果	
Performance Status①(ECOG)	0	80 (72.07)	111	p=0.029 p=0.007
	1	36 (70.59)	51	
	2	6 (42.86)	14	
	3	2 (28.57)	7	
	4	3 (50.00)	6	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
Performance Status②(ECOG)	0-1	116 (71.60)	162	p=0.002
	2-4	11 (40.74)	27	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
Performance Status③(ECOG)	0-2	122 (69.32)	176	p=0.022
	3-4	5 (38.46)	13	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
診療区分	入院	93 (65.96)	141	p=0.660
	外来	34 (69.39)	49	
	入院・外来	0 -	0	
	不明・未記載	0 -	0	
初発・再発	初発	56 (75.68)	74	p=0.046
	再発	71 (61.74)	115	
	不明	0 (0.00)	1	
	未記載	0 -	0	
初発診断日から 本剤治療開始迄の期間	3ヵ月未満	2 (40.00)	5	p=0.693 p=0.569
	3ヵ月以上6ヵ月未満	9 (64.29)	14	
	6ヵ月以上12ヵ月未満	20 (66.67)	30	
	12ヵ月以上24ヵ月未満	32 (72.73)	44	
	24ヵ月以上36ヵ月未満	13 (59.09)	22	
	36ヵ月以上	50 (68.49)	73	
	不明	1 (50.00)	2	
原発部位①（初発時）	顔・頭頸部	18 (81.82)	22	p=0.328
	体幹（臀部を含む）	21 (84.00)	25	
	上肢	1 (50.00)	2	
	手・指	2 (100.00)	2	
	指爪	1 (33.33)	3	
	下肢	11 (68.75)	16	
	足背・趾背・足趾	7 (77.78)	9	
	趾爪	1 (100.00)	1	
	足底・踵・趾腹	18 (60.00)	30	
	粘膜（口唇粘膜部，口腔内， 鼻腔，上気道，食道）	19 (61.29)	31	
	粘膜（直腸）	6 (60.00)	10	
	粘膜（膣）	7 (70.00)	10	
	眼（結膜）	4 (66.67)	6	
	眼（ぶどう膜）	2 (33.33)	6	
	その他	4 (44.44)	9	
	不明	5 (62.50)	8	
	未記載	0 -	0	

表 10 患者背景因子別副作用発現状況（続き）

患者背景因子		副作用発現 症例数 (%)	症例数	検定結果
原発部位②（初発時）	皮膚メラノーマ	80 (72.73)	110	p=0.128
	粘膜メラノーマ	32 (62.75)	51	
	眼メラノーマ	6 (50.00)	12	
	その他	4 (44.44)	9	
	不明	5 (62.50)	8	
	未記載	0 -	0	
病期分類 <皮膚メラノーマのみ>	III	7 (63.64)	11	p=0.475
	IV	73 (73.74)	99	
	その他	0 -	0	
	不明	0 -	0	
	未記載	0 -	0	
病型分類 <皮膚メラノーマのみ>	悪性黒子型	4 (100.00)	4	p=0.272
	表在拡大型	15 (71.43)	21	
	結節型	21 (77.78)	27	
	末端黒子型	24 (63.16)	38	
	その他	9 (90.00)	10	
	不明・未記載	7 (70.00)	10	
M-Stage① <皮膚メラノーマのみ>	M0	6 (60.00)	10	p=0.060
	M1a	5 (55.56)	9	p=0.643
	M1b	19 (95.00)	20	
	M1c	48 (69.57)	69	
	不明	2 (100.00)	2	
	未記載	0 -	0	
M-Stage② <粘膜・眼メラノーマのみ>	M0	6 (100.00)	6	p=0.038
	M1	31 (56.36)	55	
	不明	1 (50.00)	2	
	未記載	0 -	0	
M-Stage③ <皮膚・粘膜・眼メラノーマ以外>	M0	0 -	0	p=0.435
	M1a	2 (66.67)	3	p=0.341
	M1b	1 (100.00)	1	
	M1c	5 (41.67)	12	
	不明	1 (100.00)	1	
	未記載	0 -	0	
転移部位	無	5 (100.00)	5	p=0.110
	有	122 (65.95)	185	
	脳	15 (48.39)	31	
	肺	63 (63.64)	99	
	肝臓	51 (65.38)	78	
	リンパ節	70 (63.64)	110	
	所属リンパ節	21 (61.76)	34	
	遠隔リンパ節	19 (57.58)	33	
	両方	29 (69.05)	42	
	不明・未記載	1 (100.00)	1	
	骨	32 (56.14)	57	
	その他	45 (62.50)	72	
	不明・未記載	0 -	0	
	不明	0 -	0	

表 10 患者背景因子別副作用発現状況（続き）

患者背景因子		副作用発現 症例数 (%)	症例数	検定結果
BRAF変異の有無	検査実施無	20 (74.07)	27	p=0.389
	検査実施有	107 (65.64)	163	
	陰性	88 (69.84)	126	
	陽性	17 (48.57)	35	
	不明	2 (100.00)	2	
	未記載	0 -	0	
未記載	0 -	0		
既往歴	無	93 (64.14)	145	p=0.155
	有	34 (75.56)	45	
	不明・未記載	0 -	0	
合併症	無	42 (63.64)	66	p=0.493
	有	85 (68.55)	124	
	不明・未記載	0 -	0	
合併症（腎障害）	無	125 (67.20)	186	p=0.470
	有	2 (50.00)	4	
	不明・未記載	0 -	0	
合併症（肝障害）	無	118 (66.67)	177	p=0.850
	有	9 (69.23)	13	
	不明・未記載	0 -	0	
合併症（自己免疫疾患）	無	108 (68.79)	157	p=0.214
	有	19 (57.58)	33	
	不明・未記載	0 -	0	
アレルギー歴	無	115 (67.25)	171	p=0.719
	有	12 (63.16)	19	
	食物	3 (100.00)	3	
	薬剤	6 (50.00)	12	
	その他	5 (83.33)	6	
	不明・未記載	0 -	0	
不明・未記載	0 -	0		
原疾患に対する前治療歴	無	3 (42.86)	7	p=0.170
	有	124 (67.76)	183	
	不明・未記載	0 -	0	
本剤投与開始以前における 原疾患の治療に対する 化学療法治療数	無（本剤を1st lineで使用）	29 (70.73)	41	p=0.836
	1剤（2nd）	33 (66.00)	50	p=0.595
	2剤以上（3rd以上）	65 (65.66)	99	
化学療法歴	無	29 (70.73)	41	p=0.550
	有	98 (65.77)	149	
	ダカルバジン	70 (72.16)	97	
	ベムラフェニブ	11 (42.31)	26	
	ニボルマブ	84 (63.64)	132	
	その他	24 (72.73)	33	
不明・未記載	0 -	0		
手術歴	無	24 (58.54)	41	p=0.182
	有	103 (69.59)	148	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
放射線療法歴	無	94 (69.63)	135	p=0.260
	有	33 (61.11)	54	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
免疫療法歴	無	85 (63.43)	134	p=0.099
	有	41 (75.93)	54	
	不明・未記載	1 (50.00)	2	

表 10 患者背景因子別副作用発現状況（続き）

患者背景因子		副作用発現 症例数(%)	症例数	検定結果
直近の化学療法歴	無	33 (71.74)	46	p=0.418
	有	94 (65.28)	144	
	ダカルバジン	10 (83.33)	12	
	ベムラフェニブ	7 (35.00)	20	
	ニボルマブ	74 (69.81)	106	
	その他	1 (100.00)	1	
	2剤以上	2 (40.00)	5	
不明・未記載	0 -	0		
直近の手術歴	無	114 (65.52)	174	p=0.201
	有	13 (81.25)	16	
	不明・未記載	0 -	0	
直近の放射線療法歴	無	118 (66.67)	177	p=0.850
	有	9 (69.23)	13	
	不明・未記載	0 -	0	
直近の免疫療法歴	無	116 (65.91)	176	p=0.333
	有	11 (78.57)	14	
	不明・未記載	0 -	0	
過去の化学療法歴 (直近の治療を除く)	無	62 (69.66)	89	p=0.496
	有	65 (65.00)	100	
	ダカルバジン	59 (71.08)	83	
	ベムラフェニブ	5 (55.56)	9	
	ニボルマブ	13 (43.33)	30	
	その他	21 (77.78)	27	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
過去の手術歴	無	35 (63.64)	55	p=0.504
	有	92 (68.66)	134	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
過去の放射線療法歴	無	99 (69.23)	143	p=0.293
	有	28 (60.87)	46	
	不明・未記載	0 (0.00)	1	
過去の免疫療法歴	無	92 (64.34)	143	p=0.163
	有	34 (75.56)	45	
	不明・未記載	1 (50.00)	2	

同一症例で異なる前治療が実施された場合は、それぞれ個別に集計した。

χ^2 検定およびCA検定のどちらも実施する場合、上段は χ^2 検定結果、下段はCA検定結果とした。

4.5 重点調査項目

4.5.1 重点調査項目の副作用発現状況

本調査の重点調査項目の副作用発現状況を表 11 に示す。

1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔

下痢・大腸炎・消化管穿孔の副作用発現症例率は 21.05% (40/190 例) であった。このうち本剤との因果関係が否定できない転帰「死亡」の副作用が 1 例 2 件で認められ、大腸炎、腸管穿孔各 1 件であった。原疾患の悪性黒色腫の転移・浸潤による腸管穿孔及び原疾患による全身状態低下のため外科的処置等を行えなかったことが死亡につながったものと考えられた。

2) 肝障害

肝障害の副作用発現症例率は 16.32% (31/190 例) であった。死亡に至った肝障害は認められなかった。

3) 皮膚障害

皮膚障害の副作用発現症例率は 23.16% (44/190 例) であった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

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

下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全の副作用発現症例率は 15.79% (30/190 例) であった。死亡に至った下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全は認められなかった。

5) 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーの副作用発現症例率は 2.63% (5/190 例) であった。死亡に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

6) 腎障害

腎障害の副作用発現症例率は 1.05% (2/190 例) であった。死亡に至った腎障害は認められなかった。

7) 間質性肺疾患

間質性肺疾患の副作用発現症例率は 3.68% (7/190 例) であった。死亡に至った間質性肺疾患は認められなかった。

8) Infusion reaction

Infusion reaction の副作用発現症例率は 1.05% (2/190 例) であった。死亡に至った Infusion reaction は認められなかった。

表 11 重点調査項目の副作用発現状況

副作用	症例数または件数 (%)	
	全体	重篤
下痢、大腸炎、消化管穿孔		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	40 (21.05)	24 (12.63)
副作用発現件数	48	30
胃腸障害	40 (21.05)	24 (12.63)
大腸炎	18 (9.47)	15 (7.89)
下痢	22 (11.58)	9 (4.74)
小腸炎	1 (0.53)	1 (0.53)
腸炎	3 (1.58)	3 (1.58)
胃腸障害	1 (0.53)	-
腸管穿孔	1 (0.53)	1 (0.53)
下部消化管出血	1 (0.53)	1 (0.53)
軟便	1 (0.53)	-
肝障害		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	31 (16.32)	20 (10.53)
副作用発現件数	43	24
肝胆道系障害	23 (12.11)	18 (9.47)
肝機能異常	9 (4.74)	7 (3.68)
肝障害	14 (7.37)	11 (5.79)
臨床検査	9 (4.74)	3 (1.58)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.68)	2 (1.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.21)	2 (1.05)
血中ビリルビン増加	1 (0.53)	1 (0.53)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.05)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.05)	1 (0.53)
皮膚障害		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	44 (23.16)	3 (1.58)
副作用発現件数	49	3
皮膚および皮下組織障害	44 (23.16)	3 (1.58)
皮膚炎	1 (0.53)	-
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.05)	-
薬疹	3 (1.58)	-
湿疹	1 (0.53)	-
紅斑	3 (1.58)	-
白斑	2 (1.05)	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.05)	-
類天疱瘡	1 (0.53)	-
痒疹	1 (0.53)	-
そう痒症	10 (5.26)	1 (0.53)
発疹	7 (3.68)	-
皮膚障害	9 (4.74)	-
スティーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)	2 (1.05)
蕁麻疹	4 (2.11)	-
中毒性皮疹	1 (0.53)	-
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		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	30 (15.79)	13 (6.84)
副作用発現件数	47	20
内分泌障害	25 (13.16)	13 (6.84)
副腎機能不全	5 (2.63)	4 (2.11)

表 11 重点調査項目の副作用発現状況（続き）

副作用	症例数または件数 (%)	
	全体	重篤
バセドウ病	1 (0.53)	-
甲状腺機能亢進症	1 (0.53)	-
下垂体機能低下症	7 (3.68)	4 (2.11)
視床下部一下垂体障害	1 (0.53)	1 (0.53)
甲状腺機能低下症	10 (5.26)	2 (1.05)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)	1 (0.53)
甲状腺炎	2 (1.05)	-
下垂体炎	7 (3.68)	6 (3.16)
リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)	1 (0.53)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)	1 (0.53)
臨床検査	6 (3.16)	-
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.05)	-
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.53)	-
甲状腺機能検査異常	2 (1.05)	-
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.53)	-
遊離サイロキシン減少	2 (1.05)	-
遊離サイロキシン増加	2 (1.05)	-
末梢性ニューロパチー		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	5 (2.63)	1 (0.53)
副作用発現件数	5	1
神経系障害	5 (2.63)	1 (0.53)
顔面麻痺	1 (0.53)	-
ギラン・バレー症候群	1 (0.53)	1 (0.53)
感覚鈍麻	1 (0.53)	-
末梢性ニューロパチー	1 (0.53)	-
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.53)	-
腎障害		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	0
腎および尿路障害	1 (0.53)	-
尿閉	1 (0.53)	-
臨床検査	1 (0.53)	-
血中クレアチニン増加	1 (0.53)	-
間質性肺疾患		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	7 (3.68)	2 (1.05)
副作用発現件数	7	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.16)	2 (1.05)
間質性肺疾患	5 (2.63)	2 (1.05)
肺サルコイドーシス	1 (0.53)	-
臨床検査	1 (0.53)	-
細胞マーカー増加	1 (0.53)	-
Infusion reaction		
調査症例数	190	190
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.05)	-
注入に伴う反応	2 (1.05)	-

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“重篤>非重篤”の優先順位を適用し集計した。

4.5.2 重点調査項目の副作用発現状況（本剤投与開始以前の化学療法別）

各重点調査項目における、本剤投与開始以前の化学療法別の副作用発現状況を表 12 に示す。末梢性ニューロパチーとして認められた副作用 5 件はいずれも本剤投与開始以前にニボルマブが使用されており、副作用発現症例率は 3.79% (5/132 例) であった。その他の重点調査項目について、本剤投与開始前にニボルマブ以外の化学療法実施、または化学療法が実施されていない症例と比較して、ニボルマブが使用された症例における副作用発現症例率に特定の傾向は認められなかった。

表 12 重点調査項目 本剤投与開始以前の化学療法別副作用発現状況

副作用	症例数または件数 (%)			
	全体	本剤投与開始以前の化学療法		
		ニボルマブ 使用症例	ニボルマブ以外 の化学療法 使用症例	化学療法 使用無症例
下痢、大腸炎、消化管穿孔				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	40 (21.05)	28 (21.21)	3 (17.65)	9 (21.95)
副作用発現件数	48	33	4	11
胃腸障害	40 (21.05)	28 (21.21)	3 (17.65)	9 (21.95)
大腸炎	18 (9.47)	14 (10.61)	1 (5.88)	3 (7.32)
下痢	22 (11.58)	12 (9.09)	3 (17.65)	7 (17.07)
小腸炎	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
腸炎	3 (1.58)	3 (2.27)	-	-
胃腸障害	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
腸管穿孔	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
下部消化管出血	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
軟便	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
肝障害				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	31 (16.32)	23 (17.42)	3 (17.65)	5 (12.20)
副作用発現件数	43	32	6	5
肝胆道系障害	23 (12.11)	16 (12.12)	2 (11.76)	5 (12.20)
肝機能異常	9 (4.74)	6 (4.55)	2 (11.76)	1 (2.44)
肝障害	14 (7.37)	10 (7.58)	-	4 (9.76)
臨床検査	9 (4.74)	8 (6.06)	1 (5.88)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ [*] 増加	7 (3.68)	6 (4.55)	1 (5.88)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] 増加	8 (4.21)	7 (5.30)	1 (5.88)	-
血中ビリルビン増加	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ [*] 増加	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
血中アルカリホスファターゼ [*] 増加	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
皮膚障害				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	44 (23.16)	27 (20.45)	5 (29.41)	12 (29.27)
副作用発現件数	49	29	5	15
皮膚および皮下組織障害	44 (23.16)	27 (20.45)	5 (29.41)	12 (29.27)
皮膚炎	1 (0.53)	-	1 (5.88)	-
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.05)	2 (1.52)	-	-
薬疹	3 (1.58)	2 (1.52)	1 (5.88)	-
湿疹	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
紅斑	3 (1.58)	-	-	3 (7.32)
白斑	2 (1.05)	2 (1.52)	-	-

表 12 重点調査項目 本剤投与開始以前の化学療法別副作用発現状況（続き）

副作用	症例数または件数 (%)			
	全体	本剤投与開始以前の化学療法		
		ニボルマブ 使用症例	ニボルマブ以外 の化学療法 使用症例	化学療法 使用無症例
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
類天疱瘡	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
痒疹	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
そう痒症	10 (5.26)	5 (3.79)	-	5 (12.20)
発疹	7 (3.68)	5 (3.79)	-	2 (4.88)
皮膚障害	9 (4.74)	5 (3.79)	-	4 (9.76)
ステイーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)	2 (1.52)	-	-
蕁麻疹	4 (2.11)	2 (1.52)	2 (11.76)	-
中毒性皮疹	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
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				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	30 (15.79)	16 (12.12)	2 (11.76)	12 (29.27)
副作用発現件数	47	26	4	17
内分泌障害				
副腎機能不全	5 (2.63)	3 (2.27)	-	2 (4.88)
パセドウ病	1 (0.53)	-	1 (5.88)	-
甲状腺機能亢進症	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
下垂体機能低下症	7 (3.68)	2 (1.52)	-	5 (12.20)
視床下部-下垂体障害	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
甲状腺機能低下症	10 (5.26)	7 (5.30)	-	3 (7.32)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
甲状腺炎	2 (1.05)	-	-	2 (4.88)
下垂体炎	7 (3.68)	5 (3.79)	1 (5.88)	1 (2.44)
リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
臨床検査				
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.05)	2 (1.52)	-	-
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
甲状腺機能検査異常	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
遊離サイロキシン減少	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
遊離サイロキシン増加	2 (1.05)	2 (1.52)	-	-
末梢性ニューロパチー				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	5 (2.63)	5 (3.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
副作用発現件数	5	5	0	0
神経系障害				
顔面麻痺	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
ギラン・バレー症候群	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
感覚鈍麻	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
末梢性ニューロパチー	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
腎障害				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	1	1	0
腎および尿路障害				
尿閉	1 (0.53)	-	1 (5.88)	-
臨床検査	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-
血中クレアチニン増加	1 (0.53)	1 (0.76)	-	-

表 12 重点調査項目 本剤投与開始以前の化学療法別副作用発現状況（続き）

副作用	症例数または件数（%）			
	全体	本剤投与開始以前の化学療法		
		ニボルマブ 使用症例	ニボルマブ以外 の化学療法 使用症例	化学療法 使用無症例
間質性肺疾患				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	7 (3.68)	4 (3.03)	1 (5.88)	2 (4.88)
副作用発現件数	7	4	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.16)	4 (3.03)	1 (5.88)	1 (2.44)
間質性肺疾患	5 (2.63)	4 (3.03)	1 (5.88)	-
肺サルコイドーシス	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
臨床検査	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
細胞マーカー増加	1 (0.53)	-	-	1 (2.44)
Infusion reaction				
調査症例数	190	132	17	41
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-
注入に伴う反応	2 (1.05)	1 (0.76)	1 (5.88)	-

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

4.5.3 重点調査項目の発現時期

各重点調査項目における副作用発現時期を表 13 に示す。副作用発現症例率が最も高かったのは、下痢・大腸炎・消化管穿孔では「3 回目」で 11.11%（13/117 例）、肝障害では「2 回目」で 7.79%（12/154 例）、皮膚障害では「1 回目」で 13.16%（25/190 例）、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全では「4 回目」で 13.64%（12/88 例）、末梢性ニューロパチーは「3 回目」で 2.56%（3/117 例）であった。腎障害 2 件はいずれも投与「3 回目」で発現した。間質性肺疾患では「4 回目」で 2.27%（2/88 例）であった。また Infusion reaction の 2 件はいずれも投与「1 回目」で発現した。

表 13 重点調査項目の発現時期

副作用	症例数または件数 (%)				
	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
下痢、大腸炎、消化管穿孔					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	40 (21.05)	15 (7.89)	11 (7.14)	13 (11.11)	2 (2.27)
副作用発現件数	48	17	13	16	2
胃腸障害	40 (21.05)	15 (7.89)	11 (7.14)	13 (11.11)	2 (2.27)
大腸炎	18 (9.47)	3 (1.58)	7 (4.55)	7 (5.98)	1 (1.14)
下痢	22 (11.58)	9 (4.74)	4 (2.60)	8 (6.84)	1 (1.14)
小腸炎	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
腸炎	3 (1.58)	2 (1.05)	1 (0.65)	-	-
胃腸障害	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
腸管穿孔	1 (0.53)	-	1 (0.65)	-	-
下部消化管出血	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
軟便	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
肝障害					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	31 (16.32)	9 (4.74)	12 (7.79)	8 (6.84)	3 (3.41)
副作用発現件数	43	16	14	9	4
肝胆道系障害	23 (12.11)	5 (2.63)	11 (7.14)	6 (5.13)	1 (1.14)
肝機能異常	9 (4.74)	2 (1.05)	4 (2.60)	2 (1.71)	1 (1.14)
肝障害	14 (7.37)	3 (1.58)	7 (4.55)	4 (3.42)	-
臨床検査	9 (4.74)	4 (2.11)	2 (1.30)	2 (1.71)	2 (2.27)
アラニニアミトトランスフェラーゼ ^γ 増加	7 (3.68)	4 (2.11)	1 (0.65)	1 (0.85)	1 (1.14)
アスパラギン酸アミトトランスフェラーゼ ^γ 増加	8 (4.21)	4 (2.11)	1 (0.65)	1 (0.85)	2 (2.27)
血中ビリルビン増加	1 (0.53)	-	1 (0.65)	-	-
γ-グルタミトトランスフェラーゼ ^γ 増加	2 (1.05)	1 (0.53)	-	1 (0.85)	-
血中アルカリホスファターゼ ^γ 増加	2 (1.05)	2 (1.05)	-	-	-
皮膚障害					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	44 (23.16)	25 (13.16)	14 (9.09)	3 (2.56)	2 (2.27)
副作用発現件数	49	28	16	3	2
皮膚および皮下組織障害	44 (23.16)	25 (13.16)	14 (9.09)	3 (2.56)	2 (2.27)
皮膚炎	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.05)	-	1 (0.65)	-	1 (1.14)
薬疹	3 (1.58)	3 (1.58)	-	-	-
湿疹	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
紅斑	3 (1.58)	1 (0.53)	2 (1.30)	-	-
白斑	2 (1.05)	-	1 (0.65)	1 (0.85)	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.05)	1 (0.53)	-	1 (0.85)	-
類天疱瘡	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
痒疹	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
そう痒症	10 (5.26)	5 (2.63)	5 (3.25)	-	-
発疹	7 (3.68)	5 (2.63)	1 (0.65)	1 (0.85)	-
皮膚障害	9 (4.74)	5 (2.63)	4 (2.60)	-	-
スティーブンス・ジョンソン症候群	2 (1.05)	1 (0.53)	1 (0.65)	-	-
蕁麻疹	4 (2.11)	3 (1.58)	1 (0.65)	-	-
中毒性皮疹	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
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					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	30 (15.79)	4 (2.11)	8 (5.19)	8 (6.84)	12 (13.64)
副作用発現件数	47	6	11	13	17
内分泌障害	25 (13.16)	3 (1.58)	5 (3.25)	7 (5.98)	10 (11.36)
副腎機能不全	5 (2.63)	1 (0.53)	1 (0.65)	2 (1.71)	1 (1.14)
バセドウ病	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-

表 13 重点調査項目の発現時期（続き）

副作用	症例数または件数 (%)				
	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
甲状腺機能亢進症	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
下垂体機能低下症	7 (3.68)	-	-	4 (3.42)	3 (3.41)
視床下部一下垂体障害	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
甲状腺機能低下症	10 (5.26)	3 (1.58)	3 (1.95)	-	4 (4.55)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
甲状腺炎	2 (1.05)	-	1 (0.65)	-	1 (1.14)
下垂体炎	7 (3.68)	1 (0.53)	1 (0.65)	4 (3.42)	1 (1.14)
リンパ球性下垂体炎	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
臨床検査	6 (3.16)	1 (0.53)	3 (1.95)	2 (1.71)	2 (2.27)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.05)	-	1 (0.65)	-	1 (1.14)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
甲状腺機能検査異常	2 (1.05)	1 (0.53)	1 (0.65)	-	-
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.53)	-	1 (0.65)	-	-
遊離サイロキシン減少	2 (1.05)	-	1 (0.65)	-	1 (1.14)
遊離サイロキシン増加	2 (1.05)	-	1 (0.65)	1 (0.85)	-
末梢性ニューロパチー					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	5 (2.63)	1 (0.53)	1 (0.65)	3 (2.56)	0 (0.00)
副作用発現件数	5	1	1	3	0
神経系障害	5 (2.63)	1 (0.53)	1 (0.65)	3 (2.56)	-
顔面麻痺	1 (0.53)	1 (0.53)	-	-	-
ギラン・バレー症候群	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
感覚鈍麻	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
末梢性ニューロパチー	1 (0.53)	-	1 (0.65)	-	-
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
腎障害					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.71)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	0	0	2	0
腎および尿路障害	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
尿閉	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
臨床検査	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
血中クレアチニン増加	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
間質性肺疾患					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	7 (3.68)	1 (0.53)	3 (1.95)	1 (0.85)	2 (2.27)
副作用発現件数	7	1	3	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.16)	1 (0.53)	3 (1.95)	-	2 (2.27)
間質性肺疾患	5 (2.63)	1 (0.53)	3 (1.95)	-	1 (1.14)
肺サルコイドーシス	1 (0.53)	-	-	-	1 (1.14)
臨床検査	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
細胞マーカー増加	1 (0.53)	-	-	1 (0.85)	-
Infusion reaction					
調査症例数	190	190	154	117	88
副作用発現症例数(%)	2 (1.05)	2 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	2	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.05)	2 (1.05)	-	-	-
注入に伴う反応	2 (1.05)	2 (1.05)	-	-	-

※MedDRA/J19.1のPTで集計した。

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“初回発現事象”を用いて集計した。

5. まとめ

- ・ 承認条件に基づき本剤の特定使用成績調査（全例調査）を実施中である。本報告書では2015年8月～2017年3月までに収集された調査票のうち190例を安全性解析対象症例として検討を行った。
- ・ 190例の患者背景は、男性47.4%（90/190例）、女性52.6%（100/190例）、年齢中央値は66.0歳（範囲17～94歳）であった。Performance Status（ECOG）は「0-2」92.6%（176/190例）、「3-4」6.8%（13/190例）であった。原発部位（初発時）は、皮膚メラノーマ57.9%（110/190例）、粘膜メラノーマ26.8%（51/190例）、眼メラノーマ6.3%（12/190例）であった。また病期分類（皮膚メラノーマのみ）では「Ⅲ」5.8%（11/190例）、「Ⅳ」52.1%（99/190例）であった。
- ・ 過去にニボルマブ投与歴がある症例は69.5%（132/190例）であった。
- ・ 本剤を4回投与完遂した症例は46.3%（88/190例）であった。投与中止となった102例の主な中止理由は、「有害事象」51.0%（52/102例）、「病勢進行又は新病変の出現」35.3%（36/102例）、「原疾患による死亡」14.7%（15/102例）であった。
- ・ 本剤による治療後の後治療薬では、28.9%（55/190例）でニボルマブが投与された。
- ・ 副作用は127例262件発現しており、副作用発現症例率は66.84%（127/190例）であった。主な副作用は下痢11.58%（22件/190例）、大腸炎9.47%（18件/190例）、肝障害7.37%（14件/190例）、甲状腺機能低下症、そう痒症各5.26%（10件/190例）、肝機能異常、皮膚障害、発熱各4.74%（9件/190例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4.21%（8件/190例）、下垂体機能低下症、下垂体炎、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各3.68%（7件/190例）であった。
- ・ 各重点調査項目における副作用発現症例率は、下痢・大腸炎・消化管穿孔21.05%（40/190例）、肝障害16.32%（31/190例）、皮膚障害23.16%（44/190例）、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15.79%（30/190例）、末梢性ニューロパチー2.63%（5/190例）、腎障害1.05%（2/190例）、間質性肺疾患3.68%（7/190例）、Infusion reaction 1.05%（2/190例）であった。

