

再審査報告書

令和 8 年 3 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヤーボイ点滴静注液 20mg ヤーボイ点滴静注液 50mg
有 効 成 分 名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①根治切除不能な悪性黒色腫 ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ③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 <sup>※1</sup> ④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌 ⑦切除不能な肝細胞癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①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。 <sup>※2</sup> ②③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。 ④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。 ⑤⑥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 3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。
承 認 年 月 日	① (1) <u>平成 27 年 7 月 3 日</u> （初回承認時） ① (2) <u>平成 30 年 5 月 25 日</u> （用法・用量の一部変更） ②平成 30 年 8 月 21 日 ③ (1) <u>令和 2 年 9 月 25 日</u> （初回承認時） ③ (2) <u>令和 7 年 8 月 25 日</u> （効能・効果の一部変更） ④令和 2 年 11 月 27 日 ⑤令和 3 年 5 月 27 日 ⑥令和 4 年 5 月 26 日 ⑦令和 7 年 6 月 24 日
再 審 査 期 間	① (1) <u>10 年（平成 27 年 7 月 3 日～令和 7 年 7 月 2 日）</u> ① (2) <u>残余期間（平成 30 年 5 月 25 日～令和 7 年 7 月 2 日）</u> ②5 年 10 カ月（平成 30 年 8 月 21 日～令和 6 年 6 月 20 日） ③ (1) ②の残余期間（令和 2 年 9 月 25 日～令和 6 年 6 月 20 日） ③ (2) 10 年（令和 7 年 8 月 25 日～令和 17 年 8 月 24 日） ④ ②の残余期間（令和 2 年 11 月 27 日～令和 6 年 6 月 20 日） ⑤10 年（令和 3 年 5 月 27 日～令和 13 年 5 月 26 日） ⑥ ②の残余期間（令和 4 年 5 月 26 日～令和 6 年 6 月 20 日） ⑦なし
承 認 条 件 <sup>※3</sup>	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※1 初回承認時は、「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」であった。 ※2 初回承認時は、「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 3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」であった。

	※3 ①に係る承認条件（全例調査）については、実施された特定使用成績調査の結果が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、満たされたものと判断されている（令和3年5月）。
--	---

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヤーボイ点滴静注液 20 mg 及び同点滴静注液 50 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして平成 30 年 1 月に「筋炎」、令和 2 年 10 月に「心筋炎」と「臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者における拒絶反応」、令和 4 年 11 月に「ぶどう膜炎」、令和 5 年 7 月に「髄膜炎」、令和 5 年 10 月に「脳炎」、令和 6 年 8 月に「脊髄炎」が追加され、重要な潜在的リスクとして令和 2 年 10 月に「移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)」が追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク※1	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>下痢・大腸炎・消化管穿孔</u></li> <li>・ <u>肝障害</u></li> <li>・ <u>皮膚障害</u></li> <li>・ <u>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</u></li> <li>・ <u>末梢性ニューロパチー</u></li> <li>・ <u>腎障害</u></li> <li>・ <u>間質性肺疾患</u></li> <li>・ <u>Infusion reaction</u></li> <li>・ <u>筋炎</u></li> <li>・ <u>心筋炎</u></li> <li>・ <u>ぶどう膜炎</u></li> <li>・ <u>脳炎・髄膜炎・脊髄炎</u></li> <li>・ <u>臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者における拒絶反応</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>過度の免疫反応</u></li> <li>・ <u>生殖発生毒性</u></li> <li>・ <u>敗血症</u></li> <li>・ <u>移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項※2		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>		

※1 再審査申請後の令和 7 年 10 月に「腫瘍崩壊症候群」を追加

下線部：今回の再審査対象

※2 再審査期間中の令和 3 年 5 月に「使用実態下における有効性」を削除

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)</u></li> <li>・ <u>悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査 (ニボルマブ併用)</u></li> <li>・ <u>腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査</u></li> <li>・ <u>悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>医療従事者向け資材の作成と提供</u></li> <li>・ <u>患者向け資材の作成と提供</u></li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（根治切除不能な悪性黒色腫に対する単独投与）	
目的	承認条件に基づき、使用実態下での 12 カ月の観察における以下の事項を把握することを主な目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用（有害事象）の発現状況</li> <li>全生存期間（OS）</li> <li>安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因</li> </ul>
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>下痢・大腸炎・消化管穿孔</li> <li>肝障害</li> <li>皮膚障害</li> <li>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</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>腎障害</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>Infusion reaction</li> <li>過度の免疫反応</li> <li>生殖発生毒性</li> <li>敗血症</li> </ul>
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査
対象患者	登録期間中に本剤を使用する全ての患者
実施期間	平成 27 年 8 月～令和元年 6 月
目標症例数	400 例（根治切除不能な悪性黒色腫）
観察期間	投与開始から 12 カ月（52 週）
実施施設数	146 施設
収集症例数	554 例
安全性解析対象症例数	547 例
有効性解析対象症例数	547 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査（根治切除不能な悪性黒色腫に対する併用投与）	
目的	根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、オブジーボ及びヤーボイを併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現状況を把握し、発現時の対処法（オブジーボ若しくはヤーボイの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討することを目的とする。なお、オブジーボの固定用量とヤーボイを併用した場合の安全性情報も収集する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔</li> <li>肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> </ul>
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	施設特定全例調査（本調査への協力を得られた施設における全例調査）
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫を有し、オブジーボ及びヤーボイによる併用投与を新たに開始する患者
実施期間	平成 30 年 9 月～令和 3 年 4 月
目標症例数	100 例（根治切除不能な悪性黒色腫の安全性解析対象として）
観察期間	本併用投与開始から 13 週間
実施施設数	42 施設
収集症例数	181 例
安全性解析対象症例数	173 例
有効性解析対象症例数	—
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、各安全性検討事項の早期発見と適切な診断及び治療方法、臨床試験での発現状況に関する情報を医療従事者に提供する。
安全性検討事項	下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、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、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患、Infusion reaction、筋炎、心筋炎、ぶどう膜炎、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応、過度の免疫反応、生殖発生毒性、移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医薬情報担当者等が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> <li>・PMDAのホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	本剤の販売開始から実施中
備考	

表 6 患者向け資材の概要

患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供	
目的	本剤の安全性に関する情報を患者に提供することで、副作用を未然に防ぎ、重篤化を防ぐため。
安全性検討事項	下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、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、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患、筋炎、心筋炎、ぶどう膜炎、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医薬情報担当者等が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> <li>・PMDAのホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	本剤の販売開始から実施中
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰ（以下、「本調査Ⅰ」）及び特定使用成績調査Ⅱ（以下、「本調査Ⅱ」）における副作用の発現割合は、それぞれ 69.5%（380/547 例）及び 73.4%（127/173 例）であった。承認時までの臨床試験（単独投与：国内第Ⅱ相試験（CA184396 試験）と海外第Ⅲ相試験（MDX010-20 試験）、併用投与：国内第Ⅱ相試験（ONO-4358-17 試験）と海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験））におけるそれぞれの副作用発現割合（単独投与：60.0%（12/20 例）と 80.2%（105/131 例）、併用投与：100%（30/30 例）と 95.9%（300/313 例））に比べて概ね上回るものではなかった。発現した主な副作用は、本調査Ⅰで下痢 68 例（12.4%）、肝障害 54 例（9.9%）、大腸炎 44 例（8.0%）、本調査Ⅱで肝機能異常 40 例（23.1%）、発熱 18 例（10.4%）、下痢 16 例（9.3%）であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、本調査Ⅰ及び本調査Ⅱにおける発現状況は表 7 及び表 8 のとおりであった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上的懸念となる事項はなかった。その他の各リスクについて、再審査期間中に収集した副作用を踏まえ検討した結果、関連する副作用の発現傾向に特段の変化は認められなかった。症例の集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな安全対策は不要と考える。また、安全性に影響を与える要因について検討した結果、特記すべき新たな問題

点は認められなかった。

なお、本調査Ⅰ及び本調査Ⅱにおける副作用発現時の処置の状況について、いずれも適正使用ガイドの「対処法アルゴリズム」に基づき、ステロイドによる処置又はステロイドと免疫抑制剤を併用した結果、多くの事象において転帰は回復又は軽快であった。以上から、単独投与及び併用投与の安全性に関して特記すべき新たな懸念は認められなかった。

表7 特定使用成績調査Ⅰにおける副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数 安全性検討事項 (各リスクの定義は別添を参照)	547	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
下痢・大腸炎・消化管穿孔	67 (12.3)	44 (8.0)
肝障害	73 (13.4)	50 (9.1)
皮膚障害	12 (2.2)	109 (19.9)
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	44 (8.0)	45 (8.2)
末梢性ニューロパチー	6 (1.1)	5 (0.9)
腎障害	7 (1.3)	4 (0.7)
間質性肺疾患	13 (2.4)	6 (1.1)
Infusion reaction	0 (0.0)	3 (0.6)
重要な潜在的リスク	—	—
過度の免疫反応	8 (1.5)	10 (1.8)
生殖発生毒性	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA/J version (21.1)

表8 特定使用成績調査Ⅱにおける副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数 安全性検討事項 (各リスクの定義は別添を参照)	173	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	24 (13.9)	10 (5.8)
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	37 (21.4)	28 (16.2)

MedDRA/J version (24.0)

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は687例1,050件（重篤544例731件、非重篤223例319件）であり、予測できる重篤な副作用は1,501例2,635件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数10件以上）は表9のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、「筋炎」については海外症例の集積等を踏まえ、「心筋炎」については効能・効果の一部変更承認に伴い、「ぶどう膜炎」、「髄膜炎」、「脳炎」、「脊髄炎」及び「腫瘍崩壊症候群」については因果関係が否定できない症例の集積を踏まえ、重大な副作用に追加し「使用上の注意」の改訂を行った（それぞれ平成30年1月、令和2年9月、令和4年10月、令和5年6月、令和5年10

月、令和6年7月、令和7年9月)。

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	687	1,050	544	731	223	319
感染症および寄生虫症	42	50	40	48	2	2
敗血症	11	11	11	11	0	0
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)	48	51	46	48	3	3
悪性新生物進行	14	14	14	14	0	0
血液およびリンパ系障害	58	67	48	53	13	14
播種性血管内凝固	25	25	25	25	0	0
リンパ節症	12	12	2	2	10	10
汎血球減少症	10	10	10	10	0	0
免疫系障害	30	30	29	29	1	1
血球貪食性リンパ組織球症	16	16	16	16	0	0
内分泌障害	31	39	26	26	10	13
免疫性内分泌障害	10	10	10	10	0	0
代謝および栄養障害	91	111	80	96	13	15
糖尿病性ケトアシドーシス	10	10	10	10	0	0
低血糖	10	10	6	6	4	4
1型糖尿病	22	22	22	22	0	0
劇症1型糖尿病	33	33	33	33	0	0
眼障害	34	42	25	31	9	11
漿液性網膜剥離	13	13	13	13	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	45	21	22	23	23
胸水	14	14	4	4	10	10
皮膚および皮下組織障害	37	38	19	20	18	18
類天疱瘡	10	10	10	10	0	0
筋骨格系および結合組織障害	32	34	18	18	15	16
筋力低下	13	13	5	5	8	8
腎および尿路障害	38	46	32	40	6	6
尿細管間質性腎炎	15	15	15	15	0	0
一般・全身障害および投与部位の障害	89	90	74	74	16	16
死亡	62	62	62	62	0	0
臨床検査	92	121	16	18	78	103
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24	24	7	7	17	17
血中乳酸脱水素酵素増加	20	20	2	2	18	18

MedDRA/J version (28.0)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

本調査 I と承認までの臨床試験 (CA184396 試験と MDX010-20 試験) において、生存に関する結果は表 10 のとおりであり、臨床試験と比較して本調査 I の有効性が低い傾向は認められなかった。

以上から、使用実態下における一定の有効性が確認されたものと判断し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表 10 特定使用成績調査 I と臨床試験の生存に関する結果

		症例数	1年生存率 (%)	生存期間中央値 (月) [95%信頼区間]
本調査 I	全体	547	36.7	7.5 [6.5, 8.7] ※
	PS 別 (0-1、 $\geq 2$ )	469、77	42.2、3.9	9.3 [8.0, 11.8] ※、2.1 [1.3, 2.8] ※
CA184396 試験		20		8.7 [3.7, -]
MDX010-20 試験		137	45.6	10.1 [8.0, 13.8]

※：他 2 試験の結果と合わせるため 1 カ月を 30.44 日として再計算、-：推定不能

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 33 件、研究報告は 1 件であり、その概要は表 11 のとおりであった。措置報告のうち③、⑨、⑬及び⑱を踏まえ添付文書の改訂（4.2.参照）、⑫を踏まえ医薬品リスク管理計画の改訂（1.参照）を行った。その他については、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>①好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）に係る注意喚起について、ヤーボイ USPI 及び SmPC への追記に関する報告（2 件）</p> <p>②胚・胎児毒性に係る注意喚起について、ヤーボイ USPI への追記に関する報告（平成 27 年 11 月）</p> <p>③フォークト・小柳・原田病に係る注意喚起について、ヤーボイ SmPC への追記に関する報告（平成 27 年 11 月）</p> <p>④豪州において、ニボルマブ・イピリムマブの併用にインフルエンザワクチンを投与された患者で、重篤な有害事象の発現によるレター発出に関する報告（平成 28 年 9 月）</p> <p>⑤本剤投与後のベムラフェニブ投与における重度皮膚薬物反応の発現頻度上昇について、ヤーボイ SmPC への追記に関する報告（平成 29 年 9 月）</p> <p>⑥海外臨床試験（米国）において、ニボルマブ・イピリムマブ併用群の早期死亡率と毒性発現率の増加による患者登録中止に関する報告（平成 30 年 6 月）</p> <p>⑦ニボルマブ・イピリムマブ併用療法での副作用（無菌性髄膜炎、代謝性アシドーシス、重症筋無力症、多形紅斑、筋攣縮、筋脱力、リウマチ性多発（性）筋痛）について、ニボルマブ CCDS への追記に関する報告（平成 30 年 10 月）</p> <p>⑧サイトメガロウイルス感染／再活性化に係る注意喚起について、ヤーボイの SmPC と USPI、イピリムマブ CCDS への追記に関する報告（平成 30 年 11 月）</p> <p>⑨ニボルマブ・イピリムマブ併用療法での心筋炎発現時の治療変更等について、ヤーボイ SmPC とニボルマブ CCDS 等への追記に関する報告（2 件）</p> <p>⑩貪食細胞性組織球症に係る注意喚起についてヤーボイ SmPC への追記、血球貪食性リンパ組織球症に係る注意喚起についてイピリムマブ CCDS、ヤーボイ USPI 及び SmPC への追記、イピリムマブ併用療法での同注意喚起についてニボルマブ CCDS、オブジーボの SmPC と USPI への追記に関する報告（6 件）※</p> <p>⑪イピリムマブ併用療法での心膜炎に係る注意喚起について、ニボルマブ CCDS への追記に関する報告（令和 2 年 5 月）</p> <p>⑫移植片対宿主病に係る注意喚起について、イピリムマブ CCDS とヤーボイ USPI への追記に関する報告（平成 30 年 10 月）</p> <p>⑬実質臓器移植拒絶反応に係る注意喚起について、ヤーボイの USPI と SmPC への追記に関する報告（2 件）※</p> <p>⑱自己免疫性溶血性貧血に係る注意喚起について豪州のヤーボイ製品情報への追記、イピリムマブ併用療法での同注意喚起についてオブジーボの USPI と</p>
------	---

	<p>カナダ製品モノグラフ、ニボルマブ CCDS への追記、溶血性貧血に係る注意喚起について豪州のヤーボイ製品情報への追記に関する報告（4件）※</p> <p>⑮ニボルマブ・イピリムマブ併用療法での非感染性膀胱炎に係る注意喚起について、ヤーボイとオブジーボの SmPC への追記に関する報告（令和3年9月）</p> <p>⑯漿液性網膜剥離等に係る注意喚起について、ヤーボイの SmPC、カナダ製品モノグラフ、豪州添付文書への追記に関する報告（令和元年10月）</p> <p>⑰糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスに係る注意喚起について、ヤーボイの SmPC と南アフリカ製品情報と豪州製品情報への追記に関する報告（2件）※</p> <p>⑱ニボルマブ・イピリムマブ併用療法での脊髄炎に係る注意喚起について、ヤーボイの SmPC とトルコ添付文書、オブジーボ SmPC への追記に関する報告（3件）※</p> <p>⑲海外臨床試験（米国）において、本剤投与群での肺臓炎の高い発現率による試験中止、症例登録中止に関する報告（令和5年1月）</p> <p>⑳腭外分泌機能不全について、スイスのヤーボイ SmPC への追記に関する報告（令和6年9月）</p> <p>㉑セリアック病について、スイスのヤーボイ SmPC への追記に関する報告（令和7年5月）</p> <p>㉒自己免疫疾患の病歴を有する患者への注意喚起について、スイスのヤーボイ SmPC と豪州製品情報への追記に関する報告（令和7年5月）</p> <p>㉓再生不良性貧血に係る注意喚起について、豪州のヤーボイ製品情報への追記に関する報告（令和7年6月）※</p> <p>㉔食道癌における PD-L1 発現状況に基づく対象患者の選択について、ヤーボイ USPI への追記に関する報告（令和7年6月）</p>
研究報告	VigiBase において免疫チェックポイント阻害剤を使用し筋炎を発現した症例を抽出した結果、致死的な転帰の頻度が高く、単独療法より併用療法で高い死亡率が認められ、筋無力症様の症状もみられたとの報告（平成30年11月）
備考	CCDS：企業中核データシート、SmPC：欧州医薬品概要、USPI：米国添付文書、VigiBase：WHO 個別症例安全性報告グローバルデータベース ※：重複あり（⑩と⑬が2件、⑩と⑭が1件、⑰と⑱が1件、⑲と㉓が1件）

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

## 特定使用成績調査 I における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRAの標準検索式をSMQ、器官別大分類をSOC、基本語をPTと略す。)
重要な特定されたリスク	
下痢・大腸炎・消化管穿孔	PT：大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、排便回数増加、消化管穿孔、腸管穿孔、大腸穿孔、小腸穿孔
肝障害	SOC「肝胆道系障害」 PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇
皮膚障害	SOC「皮膚および皮下組織障害」
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	PT：副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、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、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能不全、甲状腺炎、サイロキシン減少、サイロキシン増加、自己免疫性甲状腺炎、遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、副腎炎、下垂体炎、グルココルチコイド欠乏症
末梢性ニューロパチー	SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」
腎障害	SOC「腎および尿路障害」 PT：血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少
間質性肺疾患	PT：急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、間質性肺疾患、肺浸潤、肺臓炎
Infusion reaction	PT：アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、血管浮腫、気管支閉塞、気管支痙攣、薬物過敏症、喉頭蓋浮腫、過敏症、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、咽頭浮腫、注入に伴う反応、気管支浮腫、喉頭閉塞、可逆性気道閉塞、アナフィラキシー様ショック、羊水塞栓症、アナフィラキシー性輸血反応、透析膜反応
重要な潜在的リスク	
過度の免疫反応	PT：副腎抑制、バセドウ病、抱合ビリルビン増加、血中コルチコステロイド減少、血中コルチコステロイド増加、血中尿素増加、潰瘍性大腸炎、コクサッキー心筋炎、脱髄、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、脳炎、出血性脳炎、中毒性脳炎、好酸球増加症、好酸球性心筋炎、甲状腺機能亢進症、感染性筋炎、虹彩毛様体炎、リパーゼ増加、ルーブス脳炎、重症筋無力症、筋無力症候群、心筋炎、髄膜炎菌性心筋炎、敗血症性心筋炎、梅毒性心筋炎、トキソプラズマ性心筋炎、筋炎様症候群、脾炎、急性脾炎、壊死性脾炎、腹膜炎、原発性甲状腺機能低下症、化膿性筋炎、横紋筋融解症、亜急性硬化性全脳炎、甲状腺機能検査異常、急性甲状腺炎、トリヨードチロニン摂取増加、ぶどう膜炎、ウイルス性心筋炎、フォークト・小柳・原田症候群、骨化性筋炎、脳幹脳炎、全身性炎症反応症候群、ウイルス性筋炎、嗜眠性脳炎、マラリア性心筋炎、サイトメガロウイルス性心筋炎、汎脳炎、限局性骨化性筋炎、アレルギー性脳炎、真菌性心筋炎、血管障害、尿量減少、高クレアチニン血症、重症筋無力症クリーゼ、リンパ球性下垂体炎、自己免疫性心筋炎、感染後心筋炎、細菌性心筋炎、蠕虫性心筋炎、成人潜在性自己免疫性糖尿病、ルーブス心筋炎、封入体筋炎、感染性心筋炎、1型糖尿病、自己免疫性脾炎、ラスムッセン脳炎、自己免疫性脳炎、劇症1型糖尿病、視床下部一下垂体-副腎系抑制、非感染性脳炎、壊死性筋炎、エンテロウイルス性心筋炎、自己免疫性大腸炎、原発性甲状腺機能亢進症、放射線心筋炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、萎縮性甲状腺炎、多臓器機能不全症候群、過敏性心筋症
生殖発生毒性	以下の調査票の記載が「有」に該当するもの 調査票【妊娠】_妊娠有無」、調査票【妊娠】_出産有無」、調査票【妊娠】_授乳有無」、調査票【パートナー妊娠】_パートナー妊娠の有無」
敗血症	PT：菌血症、敗血症、敗血症性ショック、尿路性敗血症、肺敗血症、細菌性敗血症、シェードモナス性敗血症

MedDRA/J 21.1

## 特定使用成績調査 II における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRAの基本語をPT と略す。)
重要な特定されたリスク	
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	PT：大腸炎、潰瘍性大腸炎、小腸炎、腸炎、大腸性潰瘍、自己免疫性大腸炎、下痢、排便回数増加、消化管穿孔、腸管穿孔、大腸穿孔、小腸穿孔、直腸炎、潰瘍性直腸炎、びらん性大腸炎、血便排泄*、免疫性腸炎*、軟便*、憩室穿孔*、十二指腸炎* ※収集された事象から社内医学専門家が該当すると判断したもの
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	PT：妊娠時の急性脂肪肝、急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アルコール性肝疾患、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、固定姿勢保持困難、自己免疫性肝炎、胆管結石、胆汁性肝硬変、胆道仙痛、胆管線維症、胆管瘻、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、バッドキアリ症候群、細胆管炎、胆管炎、急性胆管炎、硬化性胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆汁うっ滞、慢性肝炎、アルコール性肝硬変、肝性昏睡、アルコール性脂肪肝、胆嚢コレステリン沈着症、胆嚢障害、胆嚢瘻、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肉芽腫性肝疾患、肝動脈瘤、肝動脈塞栓症、肝動脈血栓症、肝萎縮、肝硬変、肝嚢胞、肝性脳症、肝不全、肝線維症、肝機能異常、肝血腫、肝出血、肝梗塞、肝壊死、肝臓痛、脂肪肝、肝静脈血栓症、肝炎、急性肝炎、アルコール性中毒性肝炎、新生児肝細胞障害、肝細胞損傷、肝腫大、肝腎不全、肝腎症候群、肝脾腫大、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、劇症肝炎、新生児肝炎、新生児肝脾腫大、肝毒性、高ビリルビン血症、新生児高ビリルビン血症、過形成性胆嚢炎、虚血性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝機能検査異常、肝圧痛、ルボイド肝硬変症、肝臓紫斑病、胆管穿孔、門脈周囲洞拡張症、門脈圧亢進症、門脈シャント、門脈炎、門脈血栓症、ライ症候群、静脈閉塞性肝疾患、ジープ症候群、胆血症、妊娠時胆汁うっ滞、肝細胞融解、胆嚢胆管炎、胆嚢ポリープ、新生児肝腫大、陶器様胆嚢、結節性再生性過形成、肝動脈狭窄、胆管狭窄、肝偏位、肝鉄症、門脈狭窄、肝静脈狭窄、胆汁過多、肝動脈閉塞、後天性

	<p>肝内胆管拡張症、胆管嚢胞、肝硬結、肝性口臭、非アルコール性脂肪性肝炎、肝細胞泡沫細胞症候群、後天性胆管拡張症、肝嚢胞破裂、肝周囲不快感、胆管消失症候群、トランスアミナーゼ上昇、心臓性肝硬変、肝異形成、肝虚血、新生児胆汁うっ滞、胆道ジスキネジア、亜急性肝不全、水腫性胆嚢炎、肝腫瘍、胆管拡張、胆嚢摘出術後症候群、慢性肝不全、胆嚢粘液嚢胞、黄疸眼、肝臓脱、胆管虚血、胆管壊死、血性胆汁、門脈閉塞、肝静脈閉塞、胆汁性嚢胞、胆嚢壊死、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、胆道障害、ビリルビン排泄障害、慢性胆管炎、肝病変、肝胆道系疾患、胆嚢腫大、特発性肝硬変、肝好酸球浸潤、肝石灰化、胆道気腫、肝分離、オッディ括約筋機能不全、混合型肝損傷、偽胆石症、レンメル症候群、肝損傷、門脈逆流、ファーター膨大部狭窄、ループス肝炎、出血性肝嚢胞、胆汁うっ滞性肝損傷、高トランスアミナーゼ血症、胆道ポリープ、肝サルコイドーシス、門脈周囲浮腫、脱落胆石、スタウファー症候群、肝静脈拡張、急性黄色肝萎縮、胆道鑄造物症候群、アレルギー性肝炎、糖尿病性肝障害、胆汁分泌不全、胆汁性嚢胞破裂、薬物性肝障害、胆嚢静脈瘤、石灰乳胆汁症候群、肝内門脈肝静脈瘻、門脈拡張、門脈海綿状変化、胆嚢軸捻転、肝血管血栓症、門脈線維症、肝アミロイドーシス、門脈域の炎症、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、肝肥大、脂肪性肝炎、偽性肝硬変、脂肪肝線維症、非硬変性門脈圧亢進症、慢性肝不全の急性増悪、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、肝機能検査値上昇、胆汁性消化不良、胆嚢線維症、肝静脈血栓症、免疫性肝炎、肝リンパ球浸潤、肝胆道系嚢胞、胆管気管支瘻、原発性胆汁性胆管炎、肝ヘルニア、同種免疫性肝炎、鉄沈着再生肝結節、後天性肝脳変性症、胆嚢機能亢進、胆嚢機能低下、胆嚢破裂、悪性胆管閉塞、門脈血栓症、出血性胆嚢炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬度増加、心肝症候群、肝被膜下血腫、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、自己免疫性胆管炎、肝灌流障害、アルパース病、虚血性胆嚢炎、うっ血性肝障害、肝陰影、胆道閉塞、胆嚢憩室、ファーター膨大部硬化症、胆嚢腫瘍、肝低灌流、免疫性胆汁うっ滞、フラッド症候群</p>
--	---

MedDRA/J 24.0