

貯 法：遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	22700AMX00696000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2011年3月

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

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

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。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うこと。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成 分		1バイアル (10mL)中の分量
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	31.5mg
	塩化ナトリウム	58.4mg
	D-マンニトール	100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.39mg
	ポリソルベート80	1.10mg
その他pH調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

外 観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。
pH	6.6～7.6
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1

【効能又は効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

- 「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、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 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。

【用法及び用量】

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。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

- 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。(「その他の注意」の項参照)
- 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)

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	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。
・Grade 3の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.3.0に準じる。

- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 重度の肝機能障害のある患者[安全性は確立していない。]
- 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[自己免疫疾患が増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)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、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「警告」, 「重大な副作用」の項参照)
- 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。(「重大な副作用」の項参照)

- (3) 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)
- (4) Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は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。(「重大な副作用」の項参照)

3. 副作用

副作用の概要

<国内臨床試験>

国内第2相試験において, 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。(承認時)

<海外臨床試験>

海外第3相試験において, 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)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は, 国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。(*: 海外第3相試験の本剤+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。

(1) 重大な副作用

- 1) **大腸炎, 消化管穿孔**: 大腸炎(7%), 消化管穿孔(1%*)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。
- 2) **重度の下痢**: 重度の下痢(4%)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。
- 3) **肝不全, 肝機能障害**: 肝不全(1%未満), ALT(GPT)上昇(3%), AST(GOT)上昇(3%)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。
- 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*), 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS)(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。
- 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%), 下垂体機能低下症(2%), 甲状腺機能低下症(1%)及び副腎機能不全(1%)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。
- 6) **末梢神経障害**: ギラン・バレー症候群(1%未満*)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。

- 7) **腎障害**: 腎不全(1%)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。
- 8) **間質性肺疾患**: 急性呼吸窮迫症候群(1%未満*), 肺炎(1%未満*)等の間質性肺疾患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。
- 9) **Infusion reaction**: Infusion reaction(1%)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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症, 発疹	そう痒性皮膚疹, 全身性皮膚疹, 斑状丘疹状皮膚疹, 紅斑, 全身性そう痒症, 尋常性白斑, 脱毛症, 寝汗	皮膚炎, 湿疹, 蕁麻疹, 皮膚剥脱, 皮膚乾燥, 白血球破砕性血管炎, 毛髪変色
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
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下, 血中甲状腺刺激ホルモン上昇, 血中コルチゾール減少, 血中コルチコトロピン減少, 血中テストステロン減少, 血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇, 血中ビリルビン上昇	肝炎, 肝腫大, 黄疸, γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎, 腎尿細管性アシドーシス, 血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽, 呼吸困難	呼吸不全, 肺浸潤, 肺水腫, アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛, 筋肉痛, 背部痛, 頸部痛	関節炎, 筋骨格痛, 筋痙縮, リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労, 発熱	悪寒, 無力症, 倦怠感, 浮腫, 体重減少, インフルエンザ様疾患, 局所腫脹, 注射部位疼痛, 注射部位反応	粘膜の炎症, 疼痛, 多臓器不全, 全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低リン酸血症, アルカローシス
眼		霧視, ブドウ膜炎	眼痛, 硝子体出血, 視力低下, 虹彩炎, 結膜炎, 眼の異物感

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。]
- 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない]

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4 mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 本剤は、独立したラインにより投与すること。

8. その他の注意

- 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 本剤とダカルバジンを用いた国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを用いた海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与<外国人における成績>²⁾

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤 3 mg/kgを投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (µg/mL)*	84.5(38%)
AUC(0-21d) (µg·h/mL)*	12383(32%)
Tmax(h)**	1.75(1.5, 4.0)
T-HALF(day)***	17.3(11.0)
CL(mL/h)***	13.8(8.1)
Vss(L)***	5.88(1.61)

*：幾何平均値(変動係数)，**：中央値(最小値, 最大値)，***：平均値(標準偏差)

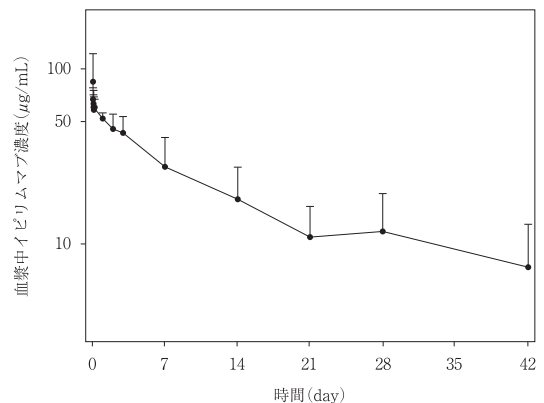


図1：単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移(平均値+標準偏差)

(2) 反復投与<日本人における成績>³⁾

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤 3 mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す。

表2：反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル(測定日)	ピーク濃度 (µg/mL)*	トラフ濃度 (µg/mL)*
1 (1日目)	59.0(36%) [20]	-
3 (43日目)	79.0(27%) [16]	16.4(25%) [14]
4 (64日目)	-	17.5(31%) [14]

*：幾何平均値(変動係数) [例数]

【臨床成績】

1. 国内第2相試験³⁾

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者20例(前治療歴を有する患者16例、前治療歴のない患者4例)を対象として、本剤 3 mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注した。有効性評価項目であった奏効率(修正WHO規準に基づく主治医判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR))は10.0%(95%信頼区間: 1.2, 31.7%)であった。

2. 海外第3相試験(ランダム化二重盲検比較試験)⁴⁾

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者*1 676例を対象として、本剤 3 mg/kgとgp100*2、本剤 3 mg/kg又はgp100を3週間間隔で4回投与した(本剤は点滴静注、gp100は皮下注射)。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった。

*1：HLA-A2*0201陽性患者のみが対象

*2：悪性黒色腫由来の抗原ペプチド、未承認

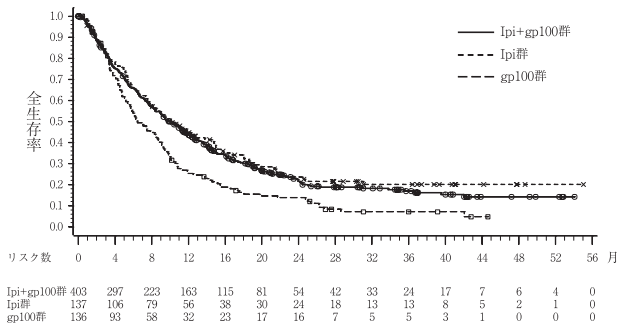


図2：全生存期間のKaplan-Meier曲線

表3：海外第3相試験における既治療患者に対する効果

	本剤+gp100 併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100群 (n=136)
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	10.0 (8.5, 11.5)	10.1 (8.0, 13.8)	6.4 (5.5, 8.7)
gp100群に対する ハザード比 (95%信頼区間)	0.68 (0.55, 0.85)	0.66 (0.51, 0.87)	-
gp100群に対するp値 (両側有意水準)	0.0004 (0.05)	0.0026	-
本剤群に対する ハザード比 (95%信頼区間)	1.04 (0.83, 1.30)	-	-
本剤群に対するp値	0.7575	-	-

【薬効薬理】

作用機序

イピリムマブは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1(CD80)及びB7.2(CD86)分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本薬は、制御性T細胞(Treg)の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イピリムマブ(遺伝子組換え)

Ipilimumab(Genetical Recombination)

本質：イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

【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。

【包装】

ヤーボイ点滴静注液50mg：10mL 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
- 2) 社内資料：海外第1相臨床試験(MDX010-15)
- 3) 社内資料：国内第2相臨床試験(CA184396)
- 4) 社内資料：海外第3相臨床試験(MDX010-20)

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
 (住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
 (TEL) 0120-080-340(オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

®：登録商標



製造販売元



ブリistol・マイヤーズ株式会社
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
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号