

**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 20mg**  
**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 100mg**  
**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 240mg**  
**ヤーボイ<sup>®</sup>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  
(中間報告)**

2020年11月

小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

## はじめに

オプジーボ点滴静注 20mg/100mg/240mg[一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）]は、ヒトPD-1 [Programmed cell death-1（別名：CD279）]に対するヒト型モノクローナル抗体です。悪性黒色腫において、オプジーボは2014年7月4日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得し、2018年8月21日に「悪性黒色腫」への効能・効果の変更が承認されました。

一方、ヤーボイ点滴静注液 50mg[一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）]は、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（以下、CTLA-4）に選択的な免疫グロブリンGサブクラス1（ $\kappa$ 軽鎖）のヒト型モノクローナル抗体であり、がん治療の目的で開発されました。ヤーボイは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しました。

オプジーボとヤーボイはそれぞれ異なる薬理学的特性により、がん抗原特異的な細胞傷害性T細胞の活性化を増強し、両剤の併用投与はそれぞれの単独投与と比べて強い抗腫瘍効果を示すことが示唆されました。オプジーボとヤーボイの併用療法は、2018年5月に悪性黒色腫で承認されています。

本邦における根治切除不能な悪性黒色腫に対するオプジーボとヤーボイの併用療法に関して、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」および「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、発現時の対処法の検討と、オプ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の収集を目的として特定使用成績調査を実施中です。今回、2019年8月までに登録された191例のうち、調査票が回収・固定された121例について、安全性に関する成績をまとめましたので報告いたします。

## 目次

1. 調査方法	2
2. 集計方針	2
3. 症例構成	3
4. 患者背景	4
5. 投与状況	6
1) 併用投与状況	6
2) 併用中止状況	6
6. 安全性	7
1) 副作用・重篤な副作用の発現状況	7
2) CTCAE Grade別の副作用の発現状況	9
3) 副作用の発現時期	11
4) 副作用の転帰	13
5) 安全性検討事項	15
7. まとめ	17

## 1. 調査方法

調査の目的：本邦における根治切除不能な悪性黒色腫患者に対し、オプジーボと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」および「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(オプジーボもしくはヤーボイの投与の中止および休薬または薬物治療等)の検討と、オプ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の収集

対象患者：根治切除不能な悪性黒色腫を有し、オプジーボとヤーボイの併用療法を新たに開始する患者

調査症例数：100例(根治切除不能な悪性黒色腫患者の安全性解析対象として)

調査実施期間：登録期間 2018年9月～2019年8月

調査期間 2018年9月～2021年8月

観察期間 併用開始日から13週間

安全性検討事項：大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔、肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

## 2. 集計方針

### 症例の取り扱い

本調査では、オプジーボとヤーボイの併用を少なくとも1回実施した症例を併用症例として取り扱った。

### 安全性評価指標

本調査では併用療法開始から13週後までに発現した有害事象を収集対象とした。

有害事象のうち、オプジーボもしくはヤーボイとの因果関係「有」の事象を副作用として集計した。因果関係・重篤性等の判定に関しては、医師の判定に基づき、MedDRA/J Ver.22.1のPTを用いて集計した。また、同一症例において同一PTの事象が複数回発現した場合は、1件として集計した。

### 3. 症例構成

症例構成を図1に示す。安全性除外症例（契約期間外:5例、併用療法の治療歴有り:1例、調査期間外:1例）の7例を除いた114例を安全性解析対象症例とした。

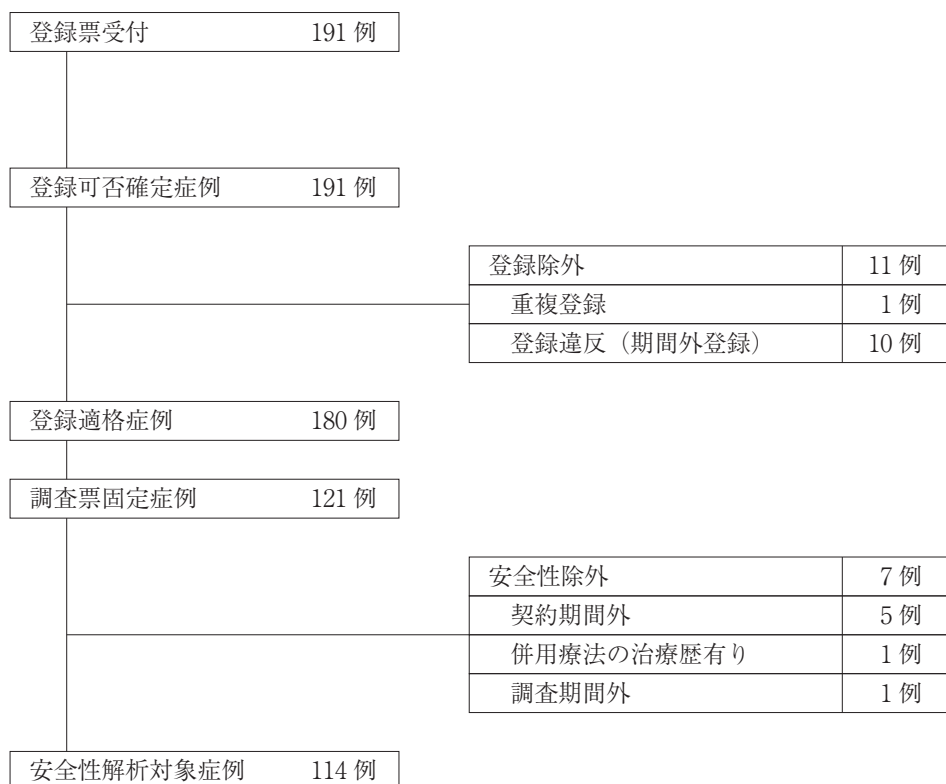


図1 症例構成

## 4. 患者背景

安全性解析対象症例 114 例の患者背景（悪性黒色腫）を表1に示す。主な原発巣発現部位は皮膚 53.5%（61/114 例）、粘膜 32.5%（37/114 例）であった。薬物療法または免疫療法による前治療歴を有する症例の割合は 63.2%（72/114 例）であり、そのうちオプジーボ単剤の投与歴有りは 27.2%（31/114 例）であった。

表1 患者背景

		安全性解析対象症例 n=114
性別	男性	57(50.0)
	女性	57(50.0)
年齢区分	65歳未満	54(47.4)
	65歳以上	60(52.6)
Performance Status区分(ECOG)	0-1	98(86.0)
	2-4	16(14.0)
既往歴	無	95(83.3)
	有	19(16.7)
合併症	無	54(47.4)
	有	60(52.6)
初発・再発	初発	39(34.2)
	再発	75(65.8)
原発巣発現部位	皮膚	61(53.5)
	粘膜	37(32.5)
	眼	6(5.3)
	その他	3(2.6)
	不明	7(6.1)
病型分類 (皮膚)	末端黒子型	20(17.5)
	表在拡大型	17(14.9)
	悪性黒子型	7(6.1)
	結節型	8(7.0)
	分類不能	1(0.9)
	分類せず/未分類	6(5.3)
	その他	2(1.8)
転移部位	無	4(3.5)
	有	110(96.5)
	脳	22(19.3)
	肺	53(46.5)
	内臓	51(44.7)
	皮膚	27(23.7)
	in-transit以外	9(7.9)
	in-transit	16(14.0)
	両方	2(1.8)
	リンパ節	56(49.1)
	所属リンパ節以外	15(13.2)
	所属リンパ節	35(30.7)
	両方	6(5.3)
	筋・軟部組織	9(7.9)
	その他	33(28.9)

		安全性解析対象症例 n=114
病期分類 ステージ	II	1 (0.9)
	IIA	0 (0.0)
	IIB	0 (0.0)
	IIC	1 (0.9)
	不明	0 (0.0)
	III	16 (14.0)
	IIIA	2 (1.8)
	IIIB	2 (1.8)
	IIIC	9 (7.9)
	IIID	1 (0.9)
	不明	2 (1.8)
IV	95 (83.3)	
未評価	2 (1.8)	
BRAF変異の有無	検査実施無	7 (6.1)
	検査実施有	107 (93.9)
	陰性	81 (71.1)
	陽性	25 (21.9)
	不明	1 (0.9)
前治療(薬物療法または免疫療法)	無	42 (36.8)
	有	72 (63.2)
	ニボルマブ	31 (27.2)
	ペムプロリズマブ	8 (7.0)
	イピリムマブ	1 (0.9)
	ダブラフェニブ+トラメチニブ	16 (14.0)
	複数選択	1 (0.9)
その他	15 (13.2)	
前治療終了日から 併用療法開始までの期間(日)	症例数	71
	平均 ± 標準偏差	134.5 ± 842.9
	中央値	21
	最小値	2
	最大値	7124

## 5. 投与状況

### 1) 併用投与状況

安全性解析対象症例 114 例の併用投与状況を表2に示す。観察期間内にオブジーボとヤーボイの併用投与を4回完遂した症例は44例であった。

表2 併用投与状況

オブジーボ/ヤーボイ併用状況		安全性解析対象症例 n=114
併用回数	1回	19(16.7)
	2回	29(25.4)
	3回	22(19.3)
	4回	44(38.6)
	4回目以降オブジーボ投与有	17(14.9)

### 2) 併用中止状況

安全性解析対象症例 114 例の併用中止状況を表3に示す。観察期間内にオブジーボとヤーボイの併用を中止した症例は68例であり、主な中止理由は「有害事象が発現したため」が61.8% (42/68例)、「原疾患悪化のため」が26.5% (18/68例)であった。

表3 併用中止状況

併用中止状況		計
中止例数	有	68(59.6)
中止理由	治療効果が期待できないと判断したため	9(13.2)
	有害事象が発現したため	42(61.8)
	原疾患悪化(死亡を含む)のため	18(26.5)
	転院したため	3(4.4)
	その他	5(7.4)

## 6. 安全性

### 1) 副作用・重篤な副作用の発現状況

副作用・重篤な副作用の発現状況を表4に示す。副作用発現割合は68.42%（78/114例）であった。主な副作用は、肝機能異常21.93%（25/114例）、発熱11.40%（13/114例）、発疹7.89%（9/114例）、下痢6.14%（7/114例）、下垂体炎5.26%（6/114例）であった。

重篤な副作用の発現割合は49.12%（56/114例）であった。主な重篤な副作用は、肝機能異常13.16%（15/114例）、下垂体炎、大腸炎、発熱4.39%（5/114例）であり、新たに注意すべき副作用は認められなかった。

表4 副作用・重篤な副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用
調査症例数	114	114
副作用発現症例数(%)	78(68.42)	56(49.12)
副作用発現件数	159	73
感染症および寄生虫症	2(1.75)	2(1.75)
脳炎	1(0.88)	1(0.88)
敗血症性ショック	1(0.88)	1(0.88)
血液およびリンパ系障害	2(1.75)	2(1.75)
自己免疫性溶血性貧血	2(1.75)	2(1.75)
内分泌障害	16(14.04)	8(7.02)
副腎機能不全	3(2.63)	1(0.88)
甲状腺機能亢進症	1(0.88)	—
下垂体機能低下症	4(3.51)	1(0.88)
甲状腺機能低下症	3(2.63)	—
続発性副腎皮質機能不全	2(1.75)	2(1.75)
続発性甲状腺機能低下症	1(0.88)	1(0.88)
甲状腺炎	1(0.88)	—
下垂体炎	6(5.26)	5(4.39)
代謝および栄養障害	3(2.63)	3(2.63)
腫瘍崩壊症候群	1(0.88)	1(0.88)
1型糖尿病	2(1.75)	2(1.75)
神経系障害	3(2.63)	1(0.88)
顔面麻痺	1(0.88)	1(0.88)
頭痛	1(0.88)	—
重症筋無力症	1(0.88)	—
心臓障害	1(0.88)	—
心不全	1(0.88)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(3.51)	2(1.75)
間質性肺疾患	4(3.51)	2(1.75)
胃腸障害	15(13.16)	12(10.53)
大腸炎	5(4.39)	5(4.39)
下痢	7(6.14)	3(2.63)
小腸炎	1(0.88)	1(0.88)
腸炎	1(0.88)	1(0.88)
消化管穿孔	1(0.88)	1(0.88)
口内炎	1(0.88)	—
自己免疫性大腸炎	1(0.88)	1(0.88)
免疫性腸炎	1(0.88)	1(0.88)



	副作用	重篤な副作用
肝胆道系障害	35(30.70)	21(18.42)
胆嚢炎	1(0.88)	1(0.88)
肝機能異常	25(21.93)	15(13.16)
肝炎	3(2.63)	3(2.63)
急性肝炎	1(0.88)	1(0.88)
肝障害	6(5.26)	2(1.75)
皮膚および皮下組織障害	25(21.93)	6(5.26)
薬疹	1(0.88)	1(0.88)
皮膚乾燥	1(0.88)	—
湿疹	2(1.75)	—
白斑	1(0.88)	—
類天疱瘡	1(0.88)	1(0.88)
そう痒症	4(3.51)	—
発疹	9(7.89)	2(1.75)
斑状皮疹	1(0.88)	—
斑状丘疹状皮疹	3(2.63)	—
そう痒性皮疹	2(1.75)	—
皮膚障害	3(2.63)	2(1.75)
腎および尿路障害	4(3.51)	1(0.88)
腎障害	1(0.88)	—
尿細管間質性腎炎	1(0.88)	—
腎機能障害	2(1.75)	1(0.88)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(13.16)	5(4.39)
倦怠感	3(2.63)	—
発熱	13(11.40)	5(4.39)
臨床検査	15(13.16)	5(4.39)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(3.51)	1(0.88)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.51)	1(0.88)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.75)	—
血中プロラクチン異常	1(0.88)	—
C-反応性蛋白増加	2(1.75)	2(1.75)
好酸球数増加	2(1.75)	1(0.88)
リパーゼ増加	2(1.75)	—
好中球数減少	1(0.88)	—
白血球数減少	1(0.88)	—
肝酵素上昇	1(0.88)	1(0.88)
隣酵素増加	1(0.88)	—

※副腎機能不全・心不全・肝障害・腎機能障害を認めた1例については、因果関係、重篤度に関する情報が得られなかったため、因果関係「不明」、重篤度「非重篤」として集計上取り扱った。

## 2) CTCAE Grade 別の副作用の発現状況

CTCAE Grade別の副作用の発現状況を表5に示す。Grade3以上の主な副作用は肝機能異常16件、下垂体炎6件であった。Grade5の事象として敗血症性ショックが1件認められた。また、Grade4の13例17件の転帰は、消化管穿孔、腎機能障害および間質性肺疾患の各1件は未回復であったが、その他はいずれも回復または軽快が確認された。

表5 副作用の器官別大分類および事象別のCTCAEグレード

副作用	CTCAE					
	1	2	3	4	5	不明・未記載
調査症例数	114	114	114	114	114	114
副作用発現症例数(%)	25(21.93)	32(28.07)	45(39.47)	13(11.40)	1(0.88)	1(0.88)
副作用発現件数	33	49	55	17	1	4
感染症および寄生虫症	-	-	1(0.88)	-	1(0.88)	-
脳炎	-	-	1(0.88)	-	-	-
敗血症性ショック	-	-	-	-	1(0.88)	-
血液およびリンパ系障害	-	-	2(1.75)	-	-	-
自己免疫性溶血性貧血	-	-	2(1.75)	-	-	-
内分泌障害	4(3.51)	5(4.39)	8(7.02)	1(0.88)	-	1(0.88)
副腎機能不全	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-	1(0.88)
甲状腺機能亢進症	1(0.88)	-	-	-	-	-
下垂体機能低下症	1(0.88)	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-
甲状腺機能低下症	1(0.88)	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-
続発性副腎皮質機能不全	-	1(0.88)	-	1(0.88)	-	-
続発性甲状腺機能低下症	-	-	1(0.88)	-	-	-
甲状腺炎	1(0.88)	-	-	-	-	-
下垂体炎	-	-	5(4.39)	1(0.88)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	1(0.88)	2(1.75)	-	-
腫瘍崩壊症候群	-	-	1(0.88)	-	-	-
1型糖尿病	-	-	-	2(1.75)	-	-
神経系障害	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-	-
顔面麻痺	-	1(0.88)	-	-	-	-
頭痛	1(0.88)	-	-	-	-	-
重症筋無力症	1(0.88)	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	-	-	-	1(0.88)
心不全	-	-	-	-	-	1(0.88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.75)	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-
間質性肺疾患	2(1.75)	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-
胃腸障害	4(3.51)	2(1.75)	9(7.89)	2(1.75)	-	-
大腸炎	-	1(0.88)	4(3.51)	-	-	-
下痢	3(2.63)	1(0.88)	3(2.63)	-	-	-
小腸炎	-	-	1(0.88)	-	-	-
腸炎	-	-	1(0.88)	-	-	-
消化管穿孔	-	-	-	1(0.88)	-	-
口内炎	1(0.88)	-	-	-	-	-
自己免疫性大腸炎	-	-	1(0.88)	-	-	-
免疫性腸炎	-	-	-	1(0.88)	-	-
肝胆道系障害	4(3.51)	6(5.26)	19(16.67)	5(4.39)	-	1(0.88)
胆嚢炎	-	1(0.88)	-	-	-	-
肝機能異常	3(2.63)	6(5.26)	13(11.40)	3(2.63)	-	-
肝炎	-	-	2(1.75)	1(0.88)	-	-
急性肝炎	-	-	1(0.88)	-	-	-
肝障害	1(0.88)	-	3(2.63)	1(0.88)	-	1(0.88)

副作用	CTCAE					
	1	2	3	4	5	不明・未記載
皮膚および皮下組織障害	9(7.89)	13(11.40)	4(3.51)	-	-	-
薬疹	-	-	1(0.88)	-	-	-
皮膚乾燥	1(0.88)	-	-	-	-	-
湿疹	-	2(1.75)	-	-	-	-
白斑	1(0.88)	-	-	-	-	-
類天疱瘡	-	-	1(0.88)	-	-	-
そう痒症	3(2.63)	1(0.88)	-	-	-	-
発疹	3(2.63)	5(4.39)	1(0.88)	-	-	-
斑状皮疹	-	1(0.88)	-	-	-	-
斑状丘疹状皮疹	1(0.88)	2(1.75)	-	-	-	-
そう痒性皮疹	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-
皮膚障害	-	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-
腎および尿路障害	2(1.75)	-	-	1(0.88)	-	1(0.88)
腎障害	1(0.88)	-	-	-	-	-
尿管間質性腎炎	1(0.88)	-	-	-	-	-
腎機能障害	-	-	-	1(0.88)	-	1(0.88)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(3.51)	10(8.77)	1(0.88)	1(0.88)	-	-
倦怠感	-	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-
発熱	4(3.51)	8(7.02)	-	1(0.88)	-	-
臨床検査	1(0.88)	7(6.14)	6(5.26)	2(1.75)	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.88)	2(1.75)	-	1(0.88)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	3(2.63)	-	1(0.88)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	2(1.75)	-	-	-	-
血中プロラクチン異常	-	1(0.88)	-	-	-	-
C-反応性蛋白増加	-	-	2(1.75)	-	-	-
好酸球数増加	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-
リパーゼ増加	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-
好中球数減少	-	-	1(0.88)	-	-	-
白血球数減少	-	-	1(0.88)	-	-	-
肝酵素上昇	-	-	1(0.88)	-	-	-
膵酵素増加	-	-	-	1(0.88)	-	-

※本調査ではCTCAE Ver4.0を用い、同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「CTCAEグレード5>4>3>2>1>不明・未記載」の優先順位を適用し集計した。

※副腎機能不全・心不全・肝障害・腎機能障害を認めた1例については、Gradeに関する情報が得られなかったため、「不明・未記載」として集計上取り扱った。

### 3) 副作用の発現時期

副作用の発現時期別の集計を表6に、発現時期別の症例数を図2に示す。同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、初回の発現事象を用いて集計した。

肝胆道系障害および、皮膚および皮下組織障害の多くは4週以内または4週超8週以内に発現していた。12週を超えて発現した事象として下垂体炎、1型糖尿病、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好酸球数増加およびリパーゼ増加が各1件認められた。

表6 副作用の器官別大分類別および事象別の発現(初発)時期

副作用	発現時期				発現までの日数 症例数 平均 ± 標準偏差 (中央値/最小値/最大値)		
	4週以内	4週超8週以内	8週超12週以内	12週超			
調査症例数	114	114	114	114			
副作用発現症例数(%)	43(37.72)	42(36.84)	20(17.54)	5(4.39)			
副作用発現件数	70	57	27	5			
感染症および寄生虫症	1(0.88)	-	1(0.88)	-	-	-	-
脳炎	-	-	1(0.88)	-	1	75.0 ± -	(75.0/75/75)
敗血症性ショック	1(0.88)	-	-	-	1	1.0 ± -	(1.0/1/1)
血液およびリンパ系障害	2(1.75)	-	-	-	-	-	-
自己免疫性溶血性貧血	2(1.75)	-	-	-	2	22.5 ± 7.8	(22.5/17/28)
内分泌障害	5(4.39)	5(4.39)	6(5.26)	1(0.88)	-	-	-
副腎機能不全	1(0.88)	1(0.88)	1(0.88)	-	3	46.7 ± 42.1	(55.0/1/84)
甲状腺機能亢進症	1(0.88)	-	-	-	1	16.0 ± -	(16.0/16/16)
下垂体機能低下症	-	1(0.88)	3(2.63)	-	4	60.0 ± 20.7	(66.5/30/77)
甲状腺機能低下症	1(0.88)	1(0.88)	1(0.88)	-	3	51.3 ± 29.4	(43.0/27/84)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.88)	1(0.88)	-	-	2	32.0 ± 14.1	(32.0/22/42)
続発性甲状腺機能低下症	-	1(0.88)	-	-	1	42.0 ± -	(42.0/42/42)
甲状腺炎	-	-	1(0.88)	-	1	62.0 ± -	(62.0/62/62)
下垂体炎	2(1.75)	2(1.75)	1(0.88)	1(0.88)	6	49.5 ± 25.5	(44.0/22/85)
代謝および栄養障害	1(0.88)	-	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-
腫瘍崩壊症候群	1(0.88)	-	-	-	1	6.0 ± -	(6.0/6/6)
1型糖尿病	-	-	1(0.88)	1(0.88)	2	74.0 ± 15.6	(74.0/63/85)
神経系障害	1(0.88)	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	1(0.88)	-	1	81.0 ± -	(81.0/81/81)
頭痛	1(0.88)	-	-	-	1	14.0 ± -	(14.0/14/14)
重症筋無力症	-	1(0.88)	-	-	1	42.0 ± -	(42.0/42/42)
心臓障害	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
心不全	1(0.88)	-	-	-	1	1.0 ± -	(1.0/1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.88)	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-	-
間質性肺疾患	1(0.88)	2(1.75)	1(0.88)	-	4	36.0 ± 24.2	(41.0/4/58)
胃腸障害	4(3.51)	8(7.02)	5(4.39)	-	-	-	-
大腸炎	-	3(2.63)	2(1.75)	-	5	48.8 ± 13.8	(43.0/37/69)
下痢	1(0.88)	4(3.51)	2(1.75)	-	7	44.1 ± 26.1	(33.0/10/81)
小腸炎	-	-	1(0.88)	-	1	61.0 ± -	(61.0/61/61)
腸炎	-	-	1(0.88)	-	1	75.0 ± -	(75.0/75/75)
消化管穿孔	-	1(0.88)	-	-	1	31.0 ± -	(31.0/31/31)
口内炎	1(0.88)	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)
自己免疫性大腸炎	1(0.88)	-	-	-	1	10.0 ± -	(10.0/10/10)
免疫性腸炎	1(0.88)	-	-	-	1	25.0 ± -	(25.0/25/25)
肝胆道系障害	15(13.16)	16(14.04)	4(3.51)	-	-	-	-
胆嚢炎	1(0.88)	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)
肝機能異常	9(7.89)	12(10.53)	4(3.51)	-	25	36.7 ± 20.6	(41.0/6/83)
肝炎	2(1.75)	1(0.88)	-	-	3	21.0 ± 13.0	(14.0/13/36)
急性肝炎	1(0.88)	-	-	-	1	7.0 ± -	(7.0/7/7)
肝障害	3(2.63)	3(2.63)	-	-	6	27.0 ± 18.9	(29.0/1/49)

副作用	発現時期				発現までの日数		
	4週以内	4週超8週以内	8週超12週以内	12週超	症例数 平均 ± 標準偏差 (中央値/最小値/最大値)		
皮膚および皮下組織障害	15(13.16)	8(7.02)	3(2.63)	-	-	-	-
薬疹	-	-	1(0.88)	-	1	66.0 ± -	(66.0/66/66)
皮膚乾燥	-	1(0.88)	-	-	1	53.0 ± -	(53.0/53/53)
湿疹	2(1.75)	-	-	-	2	7.0 ± 1.4	(7.0/6/8)
白斑	-	-	1(0.88)	-	1	78.0 ± -	(78.0/78/78)
類天疱瘡	-	1(0.88)	-	-	1	29.0 ± -	(29.0/29/29)
そう痒症	2(1.75)	2(1.75)	-	-	4	37.5 ± 16.6	(36.0/22/56)
発疹	5(4.39)	3(2.63)	1(0.88)	-	9	27.4 ± 26.5	(11.0/2/70)
斑状皮疹	1(0.88)	-	-	-	1	13.0 ± -	(13.0/13/13)
斑状丘疹状皮疹	2(1.75)	1(0.88)	-	-	3	24.7 ± 11.2	(22.0/15/37)
そう痒性皮疹	2(1.75)	-	-	-	2	7.0 ± 0.0	(7.0/7/7)
皮膚障害	1(0.88)	2(1.75)	-	-	3	35.3 ± 13.6	(37.0/21/48)
腎および尿路障害	2(1.75)	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-
腎障害	-	-	1(0.88)	-	1	58.0 ± -	(58.0/58/58)
尿細管間質性腎炎	-	1(0.88)	-	-	1	35.0 ± -	(35.0/35/35)
腎機能障害	2(1.75)	-	-	-	2	10.5 ± 13.4	(10.5/1/20)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(7.89)	4(3.51)	2(1.75)	-	-	-	-
倦怠感	3(2.63)	-	-	-	3	13.0 ± 2.6	(14.0/10/15)
発熱	7(6.14)	4(3.51)	2(1.75)	-	13	31.2 ± 22.7	(24.0/2/82)
臨床検査	8(7.02)	5(4.39)	-	3(2.63)	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.88)	3(2.63)	-	-	4	35.5 ± 10.8	(36.5/23/46)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.88)	3(2.63)	-	-	4	35.5 ± 10.8	(36.5/23/46)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.88)	-	-	1(0.88)	2	55.5 ± 43.1	(55.5/25/86)
血中プロラクチン異常	1(0.88)	-	-	-	1	9.0 ± -	(9.0/9/9)
C-反応性蛋白増加	1(0.88)	1(0.88)	-	-	2	37.5 ± 19.1	(37.5/24/51)
好酸球数増加	1(0.88)	-	-	1(0.88)	2	56.5 ± 46.0	(56.5/24/89)
リパーゼ増加	1(0.88)	-	-	1(0.88)	2	56.0 ± 41.0	(56.0/27/85)
好中球数減少	1(0.88)	-	-	-	1	14.0 ± -	(14.0/14/14)
白血球数減少	1(0.88)	-	-	-	1	14.0 ± -	(14.0/14/14)
肝酵素上昇	-	1(0.88)	-	-	1	47.0 ± -	(47.0/47/47)
脢酵素増加	1(0.88)	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)

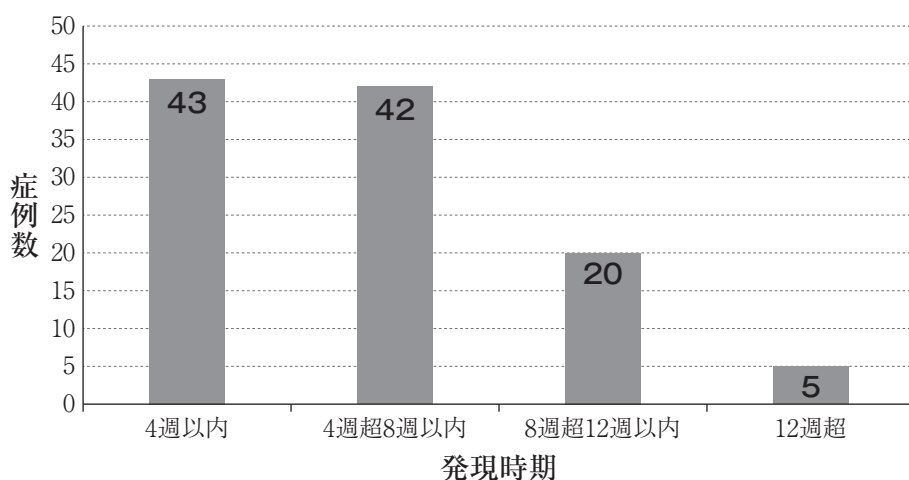


図2 安全性解析対象における副作用発現時期別の症例数

## 4) 副作用の転帰

副作用の転帰別の集計を表7に示す。転帰の内訳は回復 35.96% (41/114 例)、軽快 37.72% (43/114 例)、未回復 12.28% (14/114 例)、回復したが後遺症あり、および不明 2.63% (3/114 例)、本事象により死亡 0.88% (1/114 例) であった。

表7 副作用の器官別大分類および事象別の転帰

副作用	転帰						軽快/回復までの日数		
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明			
調査症例数	114	114	114	114	114	114	症例数		
副作用発現症例数(%)	41(35.96)	43(37.72)	14(12.28)	3(2.63)	1(0.88)	3(2.63)	平均 ± 標準偏差		
副作用発現件数	67	64	17	3	1	7	(中央値/最小値/最大値)		
感染症および寄生虫症	-	1(0.88)	-	-	1(0.88)	-	-	-	-
脳炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	32.0 ± -	(32.0/32/32)
敗血症性ショック	-	-	-	-	1(0.88)	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-	-	-	-
自己免疫性溶血性貧血	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-	2	42.5 ± 10.6	(42.5/35/50)
内分泌障害	2(1.75)	10(8.77)	3(2.63)	2(1.75)	-	1(0.88)	-	-	-
副腎機能不全	-	2(1.75)	-	-	-	1(0.88)	2	26.5 ± 26.2	(26.5/8/45)
甲状腺機能亢進症	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	27.0 ± -	(27.0/27/27)
下垂体機能低下症	-	3(2.63)	1(0.88)	-	-	-	3	35.3 ± 29.5	(23.0/14/69)
甲状腺機能低下症	-	1(0.88)	2(1.75)	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)
続発性副腎皮質機能不全	-	1(0.88)	-	1(0.88)	-	-	1	11.0 ± -	(11.0/11/11)
続発性甲状腺機能低下症	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	11.0 ± -	(11.0/11/11)
甲状腺炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	15.0 ± -	(15.0/15/15)
下垂体炎	1(0.88)	4(3.51)	-	1(0.88)	-	-	5	16.4 ± 11.8	(11.0/3/32)
代謝および栄養障害	1(0.88)	2(1.75)	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍崩壊症候群	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	21.0 ± -	(21.0/21/21)
1型糖尿病	-	2(1.75)	-	-	-	-	2	10.0 ± 1.4	(10.0/9/11)
神経系障害	2(1.75)	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
顔面麻痺	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	54.0 ± -	(54.0/54/54)
頭痛	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	28.0 ± -	(28.0/28/28)
重症筋無力症	-	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	-	-	-	1(0.88)	-	-	-
心不全	-	-	-	-	-	1(0.88)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(2.63)	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
間質性肺疾患	3(2.63)	-	1(0.88)	-	-	-	3	33.0 ± 4.0	(33.0/29/37)
胃腸障害	6(5.26)	9(7.89)	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
大腸炎	3(2.63)	2(1.75)	-	-	-	-	5	26.2 ± 27.2	(18.0/6/74)
下痢	3(2.63)	4(3.51)	-	-	-	-	7	15.1 ± 14.1	(14.0/2/44)
小腸炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	107.0 ± -	(107.0/107/107)
腸炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	17.0 ± -	(17.0/17/17)
消化管穿孔	-	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
口内炎	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)
自己免疫性大腸炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	42.0 ± -	(42.0/42/42)
免疫性腸炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	32.0 ± -	(32.0/32/32)

副作用	転帰						軽快/回復までの日数		
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明	症例数 平均 ± 標準偏差 (中央値/最小値/最大値)		
肝胆道系障害	15(13.16)	15(13.16)	2(1.75)	1(0.88)	-	3(2.63)	-	-	-
胆嚢炎	-	-	-	1(0.88)	-	-	-	-	-
肝機能異常	12(10.53)	10(8.77)	2(1.75)	-	-	1(0.88)	22	55.9 ± 45.5	(34.5/16/196)
肝炎	1(0.88)	2(1.75)	-	-	-	-	3	56.3 ± 20.5	(45.0/44/80)
急性肝炎	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	82.0 ± -	(82.0/82/82)
肝障害	2(1.75)	2(1.75)	-	-	-	2(1.75)	4	44.3 ± 37.4	(33.0/16/95)
皮膚および皮下組織障害	10(8.77)	13(11.40)	3(2.63)	-	-	-	-	-	-
薬疹	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	32.0 ± -	(32.0/32/32)
皮膚乾燥	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	12.0 ± -	(12.0/12/12)
湿疹	2(1.75)	-	-	-	-	-	2	7.5 ± 0.7	(7.5/7/8)
白斑	-	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
類天疱瘡	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	53.0 ± -	(53.0/53/53)
そう痒症	2(1.75)	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	3	31.7 ± 16.3	(26.0/19/50)
発疹	2(1.75)	7(6.14)	-	-	-	-	9	24.3 ± 12.7	(26.0/6/50)
斑状皮疹	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	22.0 ± -	(22.0/22/22)
斑状丘疹状皮疹	1(0.88)	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	2	32.5 ± 16.3	(32.5/21/44)
そう痒性皮疹	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-	2	15.0 ± 15.6	(15.0/4/26)
皮膚障害	2(1.75)	1(0.88)	-	-	-	-	3	57.7 ± 42.7	(42.0/25/106)
腎および尿路障害	1(0.88)	-	2(1.75)	-	-	1(0.88)	-	-	-
腎障害	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	13.0 ± -	(13.0/13/13)
尿管間質性腎炎	-	-	1(0.88)	-	-	-	-	-	-
腎機能障害	-	-	1(0.88)	-	-	1(0.88)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	10(8.77)	3(2.63)	1(0.88)	-	-	1(0.88)	-	-	-
倦怠感	2(1.75)	-	1(0.88)	-	-	-	2	36.0 ± 2.8	(36.0/34/38)
発熱	9(7.89)	3(2.63)	-	-	-	1(0.88)	12	25.8 ± 27.0	(20.0/4/99)
臨床検査	10(8.77)	4(3.51)	2(1.75)	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.63)	-	1(0.88)	-	-	-	3	36.3 ± 25.8	(32.0/13/64)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.63)	-	1(0.88)	-	-	-	3	36.3 ± 25.8	(32.0/13/64)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-	2	32.0 ± 14.1	(32.0/22/42)
血中プロラクチン異常	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	7.0 ± -	(7.0/7/7)
C-反応性蛋白増加	2(1.75)	-	-	-	-	-	2	96.5 ± 19.1	(96.5/83/110)
好酸球数増加	1(0.88)	-	1(0.88)	-	-	-	1	55.0 ± -	(55.0/55/55)
リパーゼ増加	1(0.88)	1(0.88)	-	-	-	-	2	12.0 ± 7.1	(12.0/7/17)
好中球数減少	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	80.0 ± -	(80.0/80/80)
白血球数減少	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	80.0 ± -	(80.0/80/80)
肝酵素上昇	-	1(0.88)	-	-	-	-	1	46.0 ± -	(46.0/46/46)
膵酵素増加	1(0.88)	-	-	-	-	-	1	73.0 ± -	(73.0/73/73)

※同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、「本事象により死亡>不明>回復したが後遺症あり>未回復>軽快>回復」の優先順位を適用し集計した。

※副腎機能不全・心不全・肝障害・腎機能障害を認めた1例については、転帰に関する情報が得られなかったため、転帰「不明」として集計上取り扱った。

## 5) 安全性検討事項

### 大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔

調査単位期間終了日時点で「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」に該当した事象の副作用発現状況、重篤な副作用の発現状況を表8に示す。副作用発現割合は13.16%（15/114例）、重篤な副作用の発現割合は10.53%（12/114例）であった。

重篤な副作用が発現した12例中11例にはステロイドが処置薬として投与され、そのうち1例ではインフリキシマブ\*が併用された。転帰は発現から17日時点で未回復であった消化管穿孔の1例を除き、回復または軽快が確認された。インフリキシマブが併用された1例の転帰は軽快であった。

表8 安全性検討事項(大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔)副作用・重篤な副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用
調査症例数	114	114
副作用発現症例数(%)	15(13.16)	12(10.53)
副作用発現件数	17	13
胃腸障害	15(13.16)	12(10.53)
大腸炎	5(4.39)	5(4.39)
下痢	7(6.14)	3(2.63)
小腸炎	1(0.88)	1(0.88)
腸炎	1(0.88)	1(0.88)
消化管穿孔	1(0.88)	1(0.88)
自己免疫性大腸炎	1(0.88)	1(0.88)
免疫性腸炎	1(0.88)	1(0.88)

※インフリキシマブの【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
- ・下記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る）  
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る）」である。



## 肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

調査単位期間終了日時点で「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」に該当した事象の副作用発現状況、重篤な副作用の発現状況を表9に示す。副作用発現割合は35.09%（40/114例）、重篤な副作用の発現割合は20.18%（23/114例）であった。

重篤な副作用が発現し処置が行われた22例中20例にはステロイドが処置薬として投与され、そのうち3例はミコフェノール酸モフェチル<sup>\*</sup>が併用された。転帰は処置が行われた重篤の22例中18例においては回復または軽快が確認されたが、4例においては未回復または不明であった。ミコフェノール酸モフェチルが併用された3例は、回復または軽快が確認された。

表9 安全性検討事項(肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎)副作用・重篤な副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用
調査症例数	114	114
副作用発現症例数(%)	40(35.09)	23(20.18)
副作用発現件数	45	25
肝胆道系障害	35(30.70)	21(18.42)
胆嚢炎	1(0.88)	1(0.88)
肝機能異常	25(21.93)	15(13.16)
肝炎	3(2.63)	3(2.63)
急性肝炎	1(0.88)	1(0.88)
肝障害	6(5.26)	2(1.75)
臨床検査	5(4.39)	2(1.75)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(3.51)	1(0.88)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.51)	1(0.88)
肝酵素上昇	1(0.88)	1(0.88)

※ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】は

- 「・腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）
- ・下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ・ループス腎炎」である。

## 7. まとめ

- 根治切除不能な悪性黒色腫に対するオプジーボとヤーボイの併用療法に関して、2019年8月までに特定使用成績調査に登録された症例のうち、2020年3月までに調査票が回収・固定された121例について、安全性に関する中間成績と、安全性検討事項として設定した「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」および「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現時の処置と転帰をまとめた。
- 安全性解析対象症例114例の患者背景は、男性50%（57/114例）、女性50%（57/114例）、原発巣発現部位は皮膚53.5%（61/114例）、粘膜32.5%（37/114例）、眼5.3%（6/114例）、その他2.6%（3/114例）、不明6.1%（7/114例）で、前治療（薬物療法または免疫療法）無しが36.8%（42/114例）、有りが63.2%（72/114例）であった。
- 副作用の発現割合は68.42%（78/114例）で、重篤な副作用の発現割合は49.12%（56/114例）であった。
- 主な副作用は肝機能異常21.93%（25/114例）、発熱11.40%（13/114例）、発疹7.89%（9/114例）、下痢6.14%（7/114例）、下垂体炎5.26%（6/114例）で、主な重篤な副作用は肝機能異常13.16%（15/114例）、下垂体炎、大腸炎、発熱4.39%（5/114例）であり、新たに注意すべき副作用は認められなかった。
- 安全性検討事項である「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」の発現割合は13.16%（15/114例）で、重篤な副作用の発現割合は10.53%（12/114例）であった。重篤の12例中11例にはステロイドが処置薬として投与され、そのうち1例はインフリキシマブが併用された。転帰は発現から17日時点で未回復であった消化管穿孔の1例を除き、回復または軽快が確認された。インフリキシマブが併用された1例の転帰は軽快であった。
- 「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現割合は35.09%（40/114例）で、重篤な副作用の発現割合は20.18%（23/114例）であった。重篤な副作用が発現し処置が行われた22例中20例にはステロイドが処置薬として投与され、そのうち3例はミコフェノール酸モフェチルが併用された。転帰は処置が行われた重篤の22例中18例においては回復または軽快が確認されたが、4例においては未回復または不明であった。ミコフェノール酸モフェチルが併用された3例は、回復または軽快が確認された。
- 本調査は現在も継続中であり、詳細な検討は最終結果が得られた際に行う予定である。



