

**2025年2月改訂（第23版）

*2024年12月改訂（第22版、効能変更、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号 874291

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年9月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

オプジーボ[®]点滴静注 20mg

オプジーボ[®]点滴静注 100mg

オプジーボ[®]点滴静注 120mg

オプジーボ[®]点滴静注 240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg	
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}				
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg /2mL	100mg /10mL	120mg /12mL	240mg /24mL	
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウムジエチレントリアミン五酢酸ポリソルベート80	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg	
	pH調節剤 2成分	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	適量	適量	適量	適量	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々 22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
剤形	注射剤（バイアル）			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法
- * ○根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

（悪性黒色腫）

5.1 「17.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。[17.1.1-17.1.8 参照]

（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.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。[17.1.10-17.1.12 参照]

（非小細胞肺癌における術前補助療法）

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.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。[17.1.13 参照]

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

5.5 化学療法未治療者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC^{注)}リスク分類がintermediate又は

- poor リスクの患者を対象とすること。
5. 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 7 「17. 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。[17.1.14-17.1.16 参照]
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5. 8 「17. 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。[17.1.17-17.1.19 参照]
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5. 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 11 「17. 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。[17.1.20 参照]
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈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〉
5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
5. 16 「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27 参照]
5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5. 18 「17. 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。[17.1.28、17.1.29 参照]
〈食道癌における術後補助療法〉
5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。
5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「17. 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。[17.1.30 参照]
〈原発不明癌〉
5. 22 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
5. 23 「17. 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。[17.1.31 参照]
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17. 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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32 参照]
5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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。[17.1.32 参照]
5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
5. 28 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 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。[17.1.34 参照]
注) International Metastatic RCC Database Consortium
6. 用法及び用量
〈悪性黒色腫〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヶ月間までとする。
 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
 通常、小児にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40kg 以上の小児には、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
 イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。
〈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〉
 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

* 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタピン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

7. 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7. 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7. 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.11 参照]

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7. 5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.13 参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7. 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7. 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

7. 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7. 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7. 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.22 参照]

7. 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイ

ドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22、17.1.23 参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7. 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

7. 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7. 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.29 参照]

7. 17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.29 参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

7. 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発不明癌〉

7. 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7. 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

* 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7. 21 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.33 参照]

7. 22 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 23 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8. 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4 参照]

8. 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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観察すること。[11.1.6 参照]

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11 参照]

8. 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

8. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投

与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]

8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.17 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

***9.7 小児等**

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと¹⁾。

11.1 重大な副作用

****11.1.1 間質性肺疾患**

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.3%、5.8%）があらわれることがあるので、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すること。[1.2、8.2、9.1.2 参照]

****11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、心筋炎（0.2%、0.2%）、筋炎（0.2%、0.3%）、横紋筋融解症（0.1%未満、0.1%未満）**

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3 参照]

****11.1.3 大腸炎（1.2%、2.9%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、3.3%）**

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.5%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%^{注1)}）があらわれることがある。[8.10 参照]

注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

****11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.9%、4.1%）、肝炎（0.4%、1.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。[8.5 参照]

****11.1.7 甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（8.0%、12.5%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.2%）、甲状腺炎（0.9%、1.3%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6 参照]

****11.1.8 下垂体機能障害**

下垂体炎（0.4%、1.9%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6 参照]

****11.1.9 神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.2%、18.2%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

****11.1.10 腎障害**

腎不全（0.5%、2.3%）、尿管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]

****11.1.11 副腎障害**

副腎機能不全（0.8%、2.8%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

****11.1.12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎**

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%未満）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

****11.1.13 重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれ

ることがある。

***11. 1. 14 静脈血栓症**

深部静脈血栓症 (0.1% 未満、0.3%)、肺塞栓症 (0.1% 未満、0.5%) 等の静脈血栓症があらわれることがある。

****11. 1. 15 Infusion reaction**

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction (3.5%、6.8%) があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8 参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群 (頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核 (頻度不明、頻度不明) [9.1.4 参照]

****11. 1. 18 膵炎 (0.4%、0.7%)**

11. 1. 19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎 (0.1% 未満、0.1%) があらわれることがある。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。

11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%、0.3%) [8.9 参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
**全身障害	疲労 (19.6%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高リン血症、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
**筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、関節炎	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
**皮膚及び皮下組織障害	そう痒症 (15.2%)、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫脹、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
**その他		体重減少、血中CK増加	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
*血液及びリンパ系障害	好中球減少症 (21.8%)、貧血 (17.9%)、血小板減少症 (15.7%)、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 胃腸障害	悪心 (28.4%)、 下痢 (25.4%)、 嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、 口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、 胃炎、放屁、胃腸障害、 口腔知覚不全、口腔障害、 腹水、腸管穿孔、口唇炎、 嚥下障害、十二指腸炎、 十二指腸潰瘍、消化管出血、 歯肉出血、口腔内痛、 舌痛、痔核、胃食道逆流性 疾患、流涎過多、口の 感覚鈍麻、胃潰瘍	
* 全身障害	疲労 (21.6%)、 発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜 の炎症、悪 寒、インフル エンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、疼痛、注 射部位反応、腫脹、胸部 不快感、全身健康状態低 下、胸痛	
免疫系 障害			リウマチ因子増加、サルコ イドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣 炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿 路感染、膿疱性皮膚炎、鼻咽 頭炎、歯周炎、爪感染、結 膜炎、中耳炎	
* 代謝及び 栄養障害	食欲減退 (20.9%)、 高リパーゼ 血症、高 アマラーゼ 血症	高血糖、低 ナトリウム血 症、脱水、 低カリウム血 症、低アル ブミン血症、 低マグネシ ウム血症、 低リン血症、 低カルシウム 血症	糖尿病、高カルシウム血症、 高コレステロール血症、高 ナトリウム血症、高トリグリ セリド血症、高尿酸血症、脂 質異常症、低クロール血 症、代謝性アシドーシス、高 カリウム血症、総蛋白減少、 高リン血症、高マグネシウム 血症	
筋骨格系 及び結合 組織障害	関節痛	関節炎、背 部痛、四肢 痛、筋痙縮、 筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、 関節腫脹、頸部痛、脊椎 関節障害、側腹部痛、筋固 縮、関節硬直、リウマチ性 多発筋痛、腱炎、顎骨壊 死、開口障害、筋力低下	シェーグ レン症候群
精神・神 経系障害	味覚異常	浮動性めま い、錯感覚、 不眠症、頭 痛、感覚鈍 麻	失神、不安、うつ病、傾眠、 嗜眠、記憶障害、感情障 害、リビドー減退、神経炎、 錯乱状態、腓骨神経麻痺	
* 腎及び 尿路障害	血中クレア チニン増 加	蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増 加、膀胱炎	
呼吸器、 胸部及び 縦隔障害		咳嗽、呼吸 困難、しゃつ くり、鼻出 血、発声障 害	肺出血、気道の炎症、胸 水、喉頭痛、アレルギー性 鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、 咯血、低酸素症、サーファ クタントプロテイン増加、口腔 咽頭痛	
* 皮膚及び 皮下組織 障害	発疹 (17.7%)、 そう痒症 (16.6%)、 丘疹性皮 疹、脱毛 症、手足 症候群	皮膚炎、皮 膚病変、紅 斑、ざ瘡様 皮膚炎、尋 麻疹、皮膚 乾燥、皮膚 色素過剰	白斑、中毒性皮膚乾癬、 皮膚色素減少、毛髪変色、 苔癬様角化症、爪の障害、 皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝 汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血 栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、 血中CK増加、体重増加、 細胞マーカー増加、瘻孔、 乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22µm）を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた^{2,3)}。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

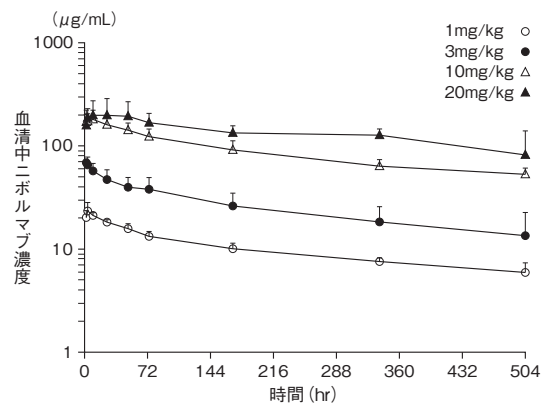
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与^{注2)}したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス (CL) は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積 (Vss) は体重あたりの血漿量 (約50mL/kg) に近い値を示した⁴⁾。

(平均値±標準偏差、1mg/kg:n=3、3mg/kg:n=5、10mg/kg:n=6、20mg/kg:n=3)



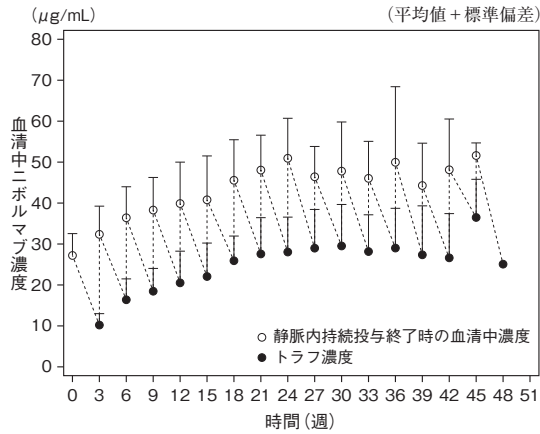
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ± 580	12300 ± 4500	43900 ± 7200	67400 ± 15500
T _{1/2} (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ± 0.020	0.210 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
Vss (mL/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与^{注2)}したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した⁵⁾。



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL 及び 60.9±27.2μg/mL であった。

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験 24 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者 420 例について、本剤 240mg を 2 週間間隔 (Q2W) 又は 480mg を 4 週間間隔 (Q4W) で投与した際の薬物動態パラメータ (推定値) は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240mgQ2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480mgQ4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240mgQ2W	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
	480mgQ4W	218 (24.3)	108 (34.7)	67.6 (46.7)

幾何平均値 (変動係数%)、Cavg: 平均血清中濃度

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 小児等

日本人の 1 歳以上 24 歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤 3mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時の Cmax は 46.4±8.7μg/mL、AUC₀₋₃₃₆ は 7.224±1.635μg·hr/mL 及び T_{1/2} は 347±108hr であった (n=26)。また、投与後 2 週、4 週、8 週、12 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL 及び 57.4±24.7μg/mL であった (n=7~24)。

16. 8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤 240mg を Q2W で投与した際と本剤 480mg を Q4W で投与した際との有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注) 本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験) (単独投与)

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能な III 期/IV 期又は再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注^{注 1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 22.9% (90% 信頼区間: 13.4~36.2%^{*1)} であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5% であった。また、安全性評価対象 35 例中 30 例 (85.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、そう痒症 11 例 (31.4%)、遊離 T3 減少 8 例 (22.9%)、血中 TSH 増加 7 例 (20.0%)、白血球数減少 6 例 (17.1%)、遊離 T4 減少 6 例 (17.1%)、白斑 6 例 (17.1%) であった⁵⁾。[5.1 参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilson のスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた 90% 信頼区間は 11.9~37.5% であった。

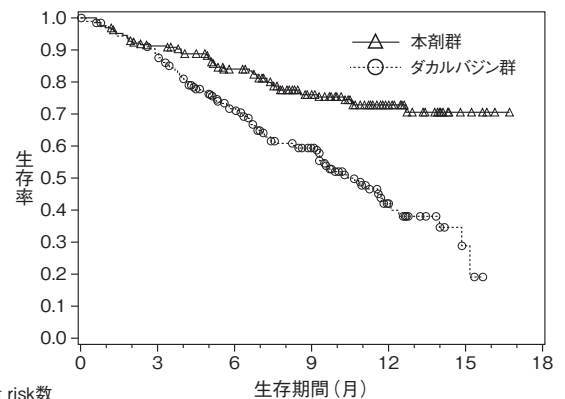
17. 1. 2 国内第 II 相試験 (ONO-4538-08 試験) (単独投与)

化学療法未治療の根治切除不能な III 期/IV 期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注 1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.2% (90% 信頼区間: 16.7~45.9%) であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0% であった。また、安全性評価対象 24 例中 18 例 (75.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 6 例 (25.0%)、白斑 5 例 (20.8%)、そう痒症 5 例 (20.8%)、倦怠感 4 例 (16.7%) であった⁶⁾。[5.1 参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

17. 1. 3 海外第 III 相試験 (CA209066 試験) (単独投与)

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能な III 期/IV 期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例 (本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例) を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注 1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE^{*2} [NE~NE] ヶ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヶ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.42 [99.79% 信頼区間: 0.25~0.73]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 206 例中 153 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 41 例 (19.9%)、そう痒症 35 例 (17.0%)、悪心 34 例 (16.5%)、下痢 33 例 (16.0%)、発疹 31 例 (15.0%) であった⁷⁾。[5.1 参照]



*2: NE は推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) (単独投与)

イビリムマブ (遺伝子組換え) 又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群 133 例) を対象に、化学療法を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)} したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間] について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47 [12.39~NE*3] ヶ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE*3] ヶ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、 $p=0.6299$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 268 例中 199 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 82 例 (30.6%)、そう痒症 51 例 (19.0%)、下痢 42 例 (15.7%)、発疹 34 例 (12.7%)、悪心 33 例 (12.3%) であった^{8,9)}。[5.1 参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NEは推定不能

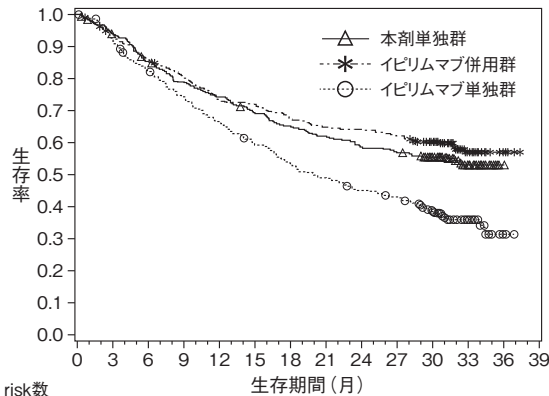
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) (併用投与)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象に、本剤とイビリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した⁴⁾。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 33.3% (95%信頼区間: 17.3~52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8% であった。また、安全性評価対象 30 例中 30 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹 18 例 (60.0%)、下痢 16 例 (53.3%)、発熱 12 例 (40.0%)、リパーゼ増加 12 例 (40.0%)、ALT 増加 11 例 (36.7%)、AST 増加 11 例 (36.7%)、そう痒症 10 例 (33.3%)、食欲減退 8 例 (26.7%)、倦怠感 7 例 (23.3%)、甲状腺機能低下症 7 例 (23.3%)、肝機能異常 7 例 (23.3%)、嘔吐 6 例 (20.0%) であった¹⁰⁾。[5.1 参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (併用投与)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例 (イビリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用)*4 群 314 例、本剤単独群 316 例、イビリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例) を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間] は、N+I 併用群で NE*5 [NE~NE] ヶ月、本剤単独群で NE*5 [29.08~NE] ヶ月、I 単独群で 19.98 [17.08~24.61] ヶ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した (N+I 併用投与: ハザード比 0.55 [98%信頼区間: 0.42~0.72]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、本剤単独投与: ハザード比 0.63 [98%信頼区間: 0.48~0.81]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例 (95.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は、下痢 142 例 (45.4%)、疲労 118 例 (37.7%)、そう痒症 112 例 (35.8%)、発疹 91 例 (29.1%)、悪心 88 例 (28.1%) であった¹¹⁾。

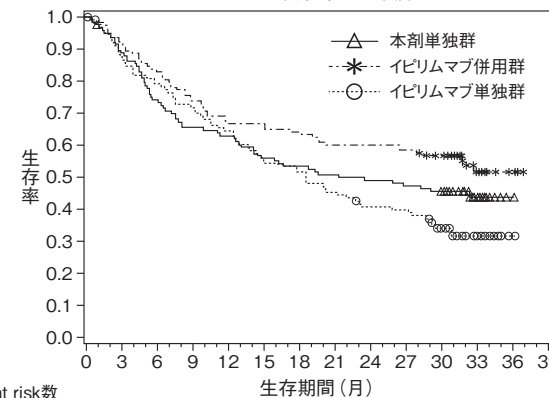


at risk 数

生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イビリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イビリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別 (1%未満及び1%以上) の全生存期間の結果を以下に示す。[5.1、7.2 参照]

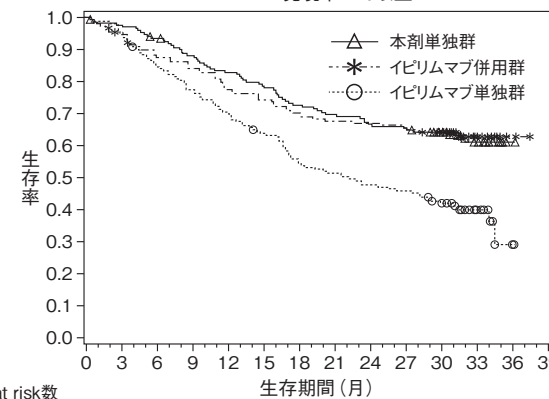
PD-L1 発現率 1%未満



at risk 数

生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イビリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イビリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1 発現率 1%以上



at risk 数

生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イビリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イビリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

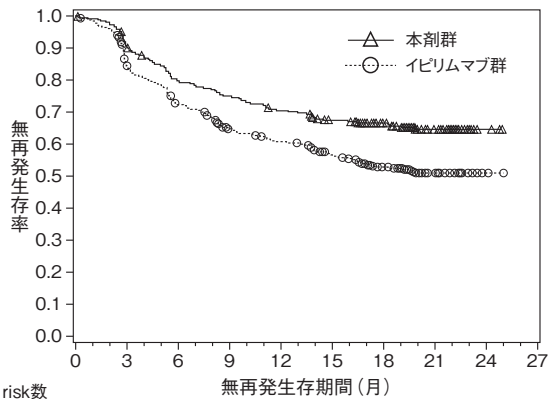
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)*5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45~NE]	0.59 [0.42~0.83]
	I単独群	113	18.56 [13.67~23.20]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE~NE]	0.54 [0.39~0.74]
	I単独群	164	22.11 [17.08~29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45~NE]	0.74 [0.52~1.06]
	本剤単独群	117	23.46 [13.01~NE]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE~NE]	1.03 [0.72~1.48]
	本剤単独群	171	NE [NE~NE]	

*4: 本剤1回1mg/kg (体重)とイピリムマブ (遺伝子組換え) 3mg/kg (体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注^{注2)}した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5: NEは推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) (単独投与)

完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期^{*6}の悪性黒色腫患者906例 (日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群453例)を対象に、イピリムマブ (遺伝子組換え)^{*7}を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群でNE^{*8} [NE~NE]ヵ月、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群でNE^{*8} [16.56~NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ (遺伝子組換え) に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.65 [97.56%信頼区間: 0.51~0.83]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2017年6月12日データカットオフ)。また、安全性評価対象452例中385例 (85.2%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労156例 (34.5%)、下痢110例 (24.3%)、そう痒症105例 (23.2%)、発疹90例 (19.9%)、悪心68例 (15.0%)であった¹²⁾。[5.1参照]



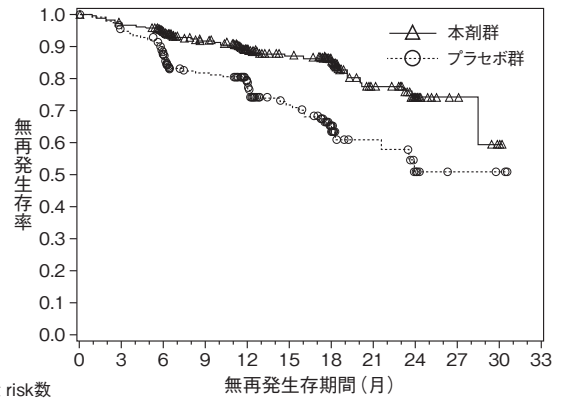
*6: 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類 (第7版)に基づく。

*7: イピリムマブ (遺伝子組換え)は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

*8: NEは推定不能

**17. 1. 8 海外第Ⅲ相試験 (CA20976K 試験) (単独投与)

完全切除後のⅡB/C期^{*9}の悪性黒色腫患者790例 (本剤群526例、プラセボ群264例)を対象に、プラセボを対照として本剤480mgを4週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群でNE^{*10} [28.52~NE]ヵ月、プラセボ群でNE^{*10} [21.62~NE]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.42 [96.7%信頼区間: 0.29~0.61]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2022年6月28日データカットオフ)。また、安全性評価対象524例中433例 (82.6%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労106例 (20.2%)、そう痒症97例 (18.5%)、下痢80例 (15.3%)、発疹57例 (10.9%)、関節痛54例 (10.3%)、甲状腺機能低下症54例 (10.3%)であった¹³⁾。[5.1参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤群	526	492	444	364	261	185	116	54	19	6	2	0
プラセボ群	264	243	205	161	119	77	40	20	11	3	2	0

*9: 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類 (第8版)に基づく。

*10: NEは推定不能

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

17. 1. 9 扁平上皮癌

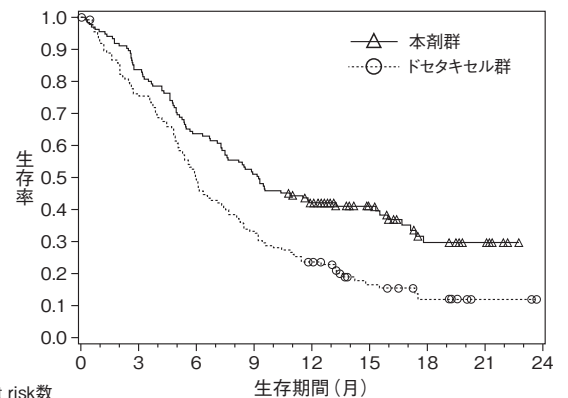
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は25.7% (95%信頼区間: 14.2~42.1%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象35例中24例 (68.6%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、倦怠感5例 (14.3%)、発熱5例 (14.3%)、食欲減退5例 (14.3%)、発疹5例 (14.3%)であった¹⁴⁾。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 272例 (本剤群135例、ドセタキセル群137例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で9.23 [7.33~13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01 [5.13~7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.59 [96.85%信頼区間: 0.43~0.81]、 $p=0.0002$ [層別 log-rank 検定]、2014年12月15日データカットオフ)。また、安全性評価対象131例中76例 (58.0%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労21例 (16.0%)、食欲減退14例 (10.7%)であった¹⁵⁾。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

17. 1. 10 非扁平上皮癌

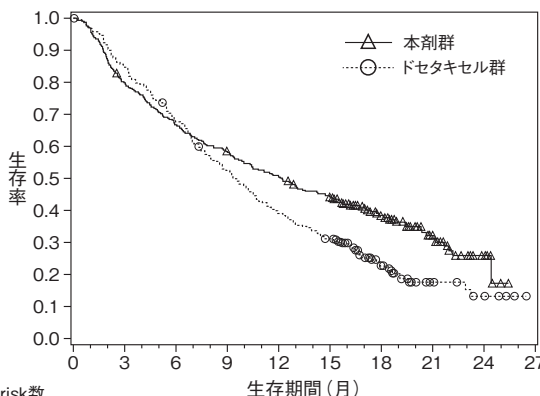
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は19.7% (95%信頼区間:12.3~30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象76例中64例 (84.2%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、倦怠感11例 (14.5%)、発熱11例 (14.5%)、食欲減退11例 (14.5%)、発疹11例 (14.5%)、疲労9例 (11.8%)、悪心8例 (10.5%)であった¹⁶⁾。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (単独投与)

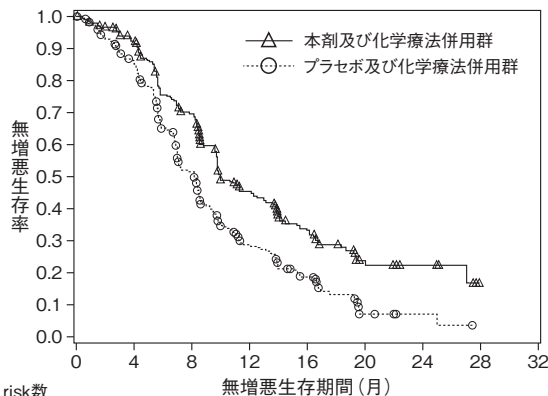
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で12.19 [9.66~14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [95.92%信頼区間:0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ)。また、安全性評価対象287例中199例 (69.3%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労46例 (16.0%)、悪心34例 (11.8%)、食欲減退30例 (10.5%)、無力症29例 (10.1%)であった¹⁷⁾。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験) (併用投与)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びROS1融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例 (日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びペバシズマブ (遺伝子組換え)を含む化学療法との併用 (N+C併用)*¹¹⁾群275例、プラセボとプラチナ製剤及びペバシズマブ (遺伝子組換え)を含む化学療法との併用 (P+C併用)群275例)を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間 (中央値 [95%信頼区間])は、N+C併用群で12.12 [9.76~14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11 [6.97~8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.56 [96.37%信頼区間:0.43~0.71]、 $p<0.0001$ [層別log-rank検定]、2020年2月10日データカットオフ)。また、安全性評価対象273例中269例 (98.5%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、脱毛症143例 (52.4%)、末梢性感覚ニューロパシー120例 (44.0%)、好中球数減少116例 (42.5%)、白血球数減少93例 (34.1%)、便秘85例 (31.1%)、食欲減退81例 (29.7%)、発疹81例 (29.7%)、貧血78例 (28.6%)、関節痛69例 (25.3%)であった¹⁸⁾。[5.2参照]

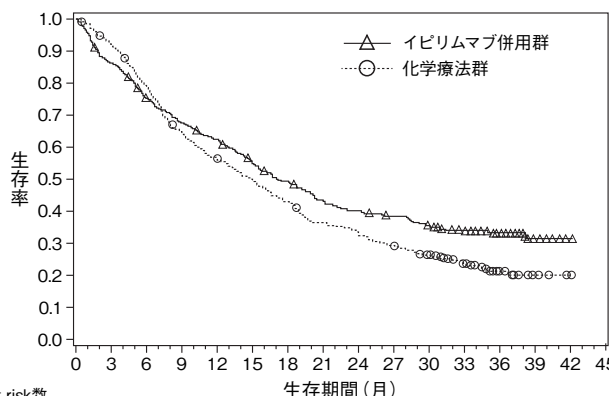


at risk数	0	4	8	12	16	20	24	28
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0

*11: 本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6 (mg/mL・min)、バクリタキセル1回200mg/m²、ペバシズマブ (遺伝子組換え) 1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペバシズマブ (遺伝子組換え) 1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験) (併用投与)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例 (日本人患者143例を含む。イビリムマブ (遺伝子組換え)併用 (N+I併用)*¹²⁾群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例)を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者 (N+I併用群396例、化学療法群397例)における全生存期間 (中央値 [95%信頼区間])は、N+I併用群で17.08 [14.95~20.07]ヵ月、化学療法群で14.88 [12.71~16.72]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.79 [97.72%信頼区間:0.65~0.96]、 $p=0.0066$ [層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ)。また、安全性評価対象391例中302例 (77.2%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹73例 (18.7%)、下痢70例 (17.9%)、そう痒症62例 (15.9%)、疲労56例 (14.3%)、甲状腺機能低下症53例 (13.6%)、食欲減退53例 (13.6%)、悪心42例 (10.7%)であった¹⁹⁾。

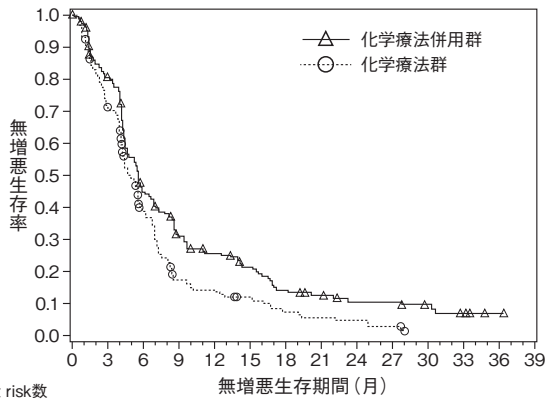


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
イビリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

検定対象とされなかったPD-L1発現率が1%未満の患者 (N+I併用群187例、化学療法群186例)における全生存期間 (中央値 [95%信頼区間])は、N+I併用群で17.15 [12.85~22.05]ヵ月、化学療法群で12.19 [9.17~14.32]ヵ月であり、ハザード比0.62 [95%信頼区間:0.48~0.78]であった (2019年7月2日データカットオフ)。また、安全性評価対象185例中140例 (75.7%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢28例 (15.1%)、疲労27例 (14.6%)、発疹25例 (13.5%)、食欲減退23例 (12.4%)、無力症21例 (11.4%)、ALT増加21例 (11.4%)、リパーゼ増加21例 (11.4%)、そう痒症20例 (10.8%)、AST増加20例 (10.8%)、甲状腺機能低下症19例 (10.3%)であった¹⁹⁾。

*12: 本剤1回3mg/kg (体重)を2週間間隔^{注3)}で、イビリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者363例 (日本人患者54例を含む)。プラチナ製剤を含む化学療法併用 (N+C併用)^{*13}群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C併用群で5.55 [4.63~6.90]ヵ月、化学療法群で4.70 [4.21~5.59]ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [97.72%信頼区間:0.56~0.95]、 $p=0.0070$ [層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ)。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C併用群で15.21 [12.29~19.78]ヵ月、化学療法群で12.19 [9.17~14.32]ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比0.78 [97.72%信頼区間:0.60~1.02]、 $p=0.0352$ [層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ)。また、安全性評価対象172例中159例 (92.4%)に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、貧血70例 (40.7%)、悪心67例 (39.0%)、疲労43例 (25.0%)、好中球減少症41例 (23.8%)、食欲減退39例 (22.7%)、便秘38例 (22.1%)、好中球数減少27例 (15.7%)、嘔吐26例 (15.1%)、発疹26例 (15.1%)、血小板数減少21例 (12.2%)、無力症18例 (10.5%)であった¹⁹⁾。[5.2, 7.4参照]

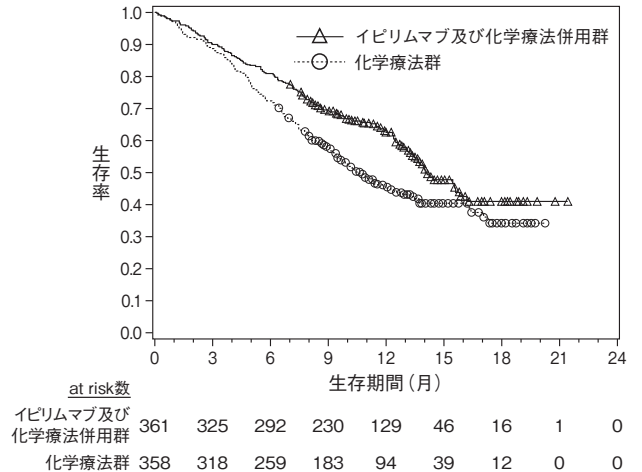


*13: 扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタピン1回1000mg若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタピン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5 (mg/mL・min)を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタピンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min)を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) (併用投与)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例 (日本人患者50例を含む)。イビリムマブ (遺伝子組換え) 及びプラチナ製剤を含む化学療法併用 (N+I+C併用)^{*14}群361例、プラチナ製剤を含む化学療法群358例を対象に、化学療法を対照として、N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I+C併用群で14.13 [13.24~16.16]ヵ月、化学療法群で10.74 [9.46~12.45]ヵ月であり、N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.69 [96.71%信頼区間:0.55~0.87]、 $p=0.0006$ [層別log-rank検定]、2019年10月3日データカットオフ)。また、安全性評価対象358例中322例 (89.9%)に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、悪心94例 (26.3%)、貧血80例 (22.3%)、下痢73例 (20.4%)、無力症73例 (20.4%)、そう痒症66例 (18.4%)、発疹64

例 (17.9%)、疲労59例 (16.5%)、食欲減退56例 (15.6%)、甲状腺機能低下症52例 (14.5%)、嘔吐47例 (13.1%)であった²⁰⁾。[5.2参照]

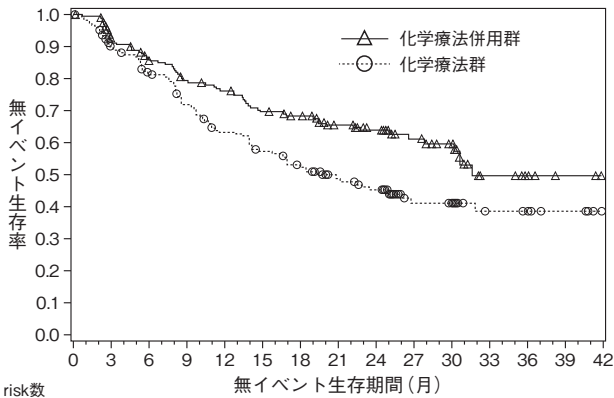


*14: 扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イビリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔、パクリタキセル1回200 mg/m²、カルボプラチン1回AUC6 (mg/mL・min)を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイビリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔で点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イビリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min)を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイビリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) (イビリムマブの投与を予定している場合は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイビリムマブ (遺伝子組換え) (イビリムマブの投与を予定している場合) の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。

(非小細胞肺癌における術前補助療法)

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-55/CA209816 試験) (併用投与)

臨床病期I B (腫瘍径が4cm以上)、II又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者^{*15}358例 (日本人患者68例を含む)。プラチナ製剤を含む化学療法併用 (N+C併用)^{*16}群179例、プラチナ製剤を含む化学療法群179例を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C併用群で31.57 [30.16~推定不能]ヵ月、化学療法群で20.80 [14.03~26.71]ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63 [97.38%信頼区間:0.43~0.91]、 $p=0.0052$ [層別log-rank検定]、2021年9月8日データカットオフ)。また、安全性評価対象176例中147例 (83.5%)に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、悪心58例 (33.0%)、貧血41例 (23.3%)、便秘37例 (21.0%)、食欲減退30例 (17.0%)、好中球減少症30例 (17.0%)、好中球数減少26例 (14.8%)、倦怠感25例 (14.2%)、発疹23例 (13.1%)、疲労22例 (12.5%)であった²¹⁾ (2022年9月6日データカットオフ)。[5.3, 7.5参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

*15: 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) /Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類 (第7版) に基づく。

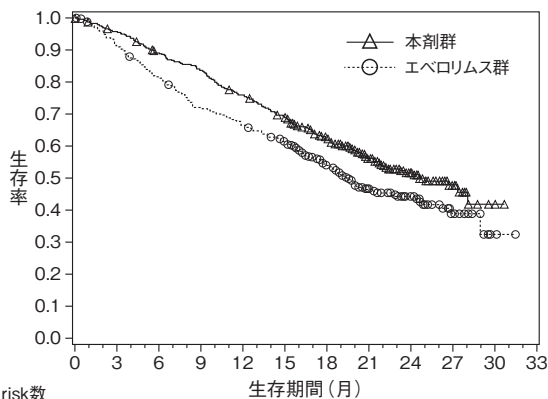
EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

*16: 扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6 (mg/mL・min) に変更可能とされた。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から約30分の間隔を置いて投与を開始した。

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

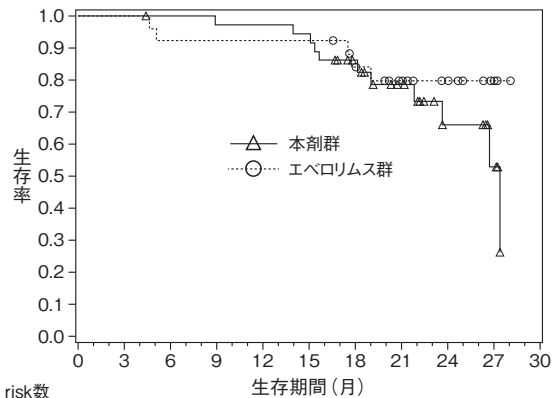
17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) (単独投与)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例 (日本人患者 63 例を含む)。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 25.00 [21.75 ~ NE*17] ヶ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64 ~ 23.06] ヶ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [98.52% 信頼区間: 0.57 ~ 0.93]、p=0.0018 [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 406 例中 319 例 (78.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 134 例 (33.0%)、悪心 57 例 (14.0%)、そう痒症 57 例 (14.0%)、下痢 50 例 (12.3%)、食欲減退 48 例 (11.8%)、発疹 41 例 (10.1%) であった²²⁾。[5.7 参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団 63 例 (本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例) の全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 27.37 [23.62 ~ NE*17] ヶ月、エベロリムス群で NE*17 [NE ~ NE] ヶ月であった (ハザード比 1.50 [95% 信頼区間: 0.49 ~ 4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。

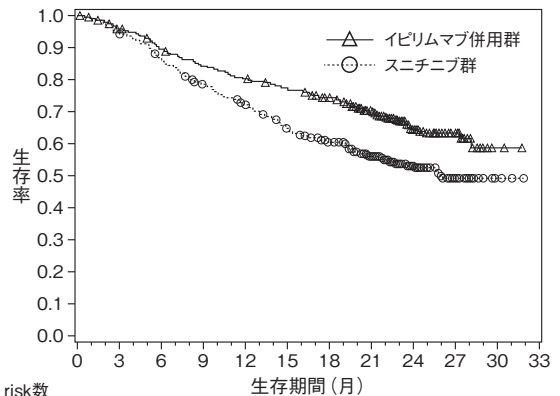


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*17: NEは推定不能

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験) (併用投与)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例 (日本人患者 72 例を含む)。イビリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用群)*18 群 550 例、スニチニブ群 546 例を対象に、スニチニブを対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC*19 リスク分類 intermediate 及び poor リスク患者 (N+I 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例) の全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE*20 [28.16 ~ NE] ヶ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08 ~ NE*20] ヶ月であり、N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8% 信頼区間: 0.44 ~ 0.89]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 547 例中 509 例 (93.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 202 例 (36.9%)、そう痒症 154 例 (28.2%)、下痢 145 例 (26.5%)、発疹 118 例 (21.6%)、悪心 109 例 (19.9%)、リパーゼ増加 90 例 (16.5%)、甲状腺機能低下症 85 例 (15.5%) であった²³⁾。[5.7 参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
イビリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

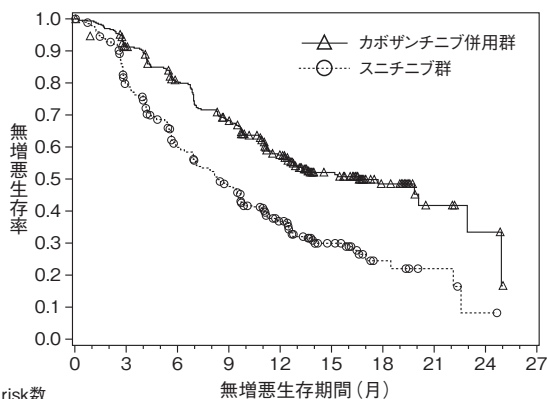
*18: 本剤1回3mg/kg (体重) とイビリムマブ (遺伝子組換え) 1回 1mg/kg (体重) を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注^{注4)}した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔を置いて投与を開始した。

*19: International Metastatic RCC Database Consortium

*20: NEは推定不能

17. 1. 16 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験) (併用投与)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 651 例 (日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用 (N+C 併用群)*²¹ 群 323 例、スニチニブ群 328 例) を対象に、スニチニブを対照として、N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の結果は、N+C 併用群で 16.59 [12.45~24.94] ヶ月、スニチニブ群で 8.31 [6.97~9.69] ヶ月であり、N+C 併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.51 [95% 信頼区間: 0.41~0.64], p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 320 例中 309 例 (96.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 182 例 (56.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例 (38.1%)、甲状腺機能低下症 107 例 (33.4%)、高血圧 97 例 (30.3%)、疲労 86 例 (26.9%)、ALT 増加 80 例 (25.0%)、AST 増加 75 例 (23.4%)、味覚不全 69 例 (21.6%)、悪心 68 例 (21.3%)、食欲減退 65 例 (20.3%) であった²⁴⁾。[5.7 参照]



*21: 本剤 1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ 40mg を 1 日 1 回経口投与した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 17 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) (単独投与)

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 17 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注6)}した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 75.0% (95% 信頼区間: 47.6~92.7%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。また、安全性評価対象 17 例中 17 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発熱 7 例 (41.2%)、そう痒症 5 例 (29.4%)、発疹 4 例 (23.5%)、甲状腺機能低下症 3 例 (17.6%)、疲労 2 例 (11.8%)、倦怠感 2 例 (11.8%)、筋肉痛 2 例 (11.8%) であった²⁵⁾。[5.8 参照]

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象 16 例の試験成績を示した。

17. 1. 18 海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) (単独投与)

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1) 80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注6)}した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 66.3% (95% 信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。また、安全性評価対象 80 例中 72 例 (90.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 20 例 (25.0%)、注入に伴う反応 16 例 (20.0%)、発疹 13 例 (16.3%)、発熱 11 例 (13.8%)、関節痛 11 例 (13.8%)、悪心 10 例 (12.5%)、そう痒症 8 例 (10.0%)、下痢 8 例 (10.0%) であった²⁶⁾。[5.8 参照]

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

17. 1. 19 国内第Ⅰ相試験 (NCCH1606 試験) (単独投与)

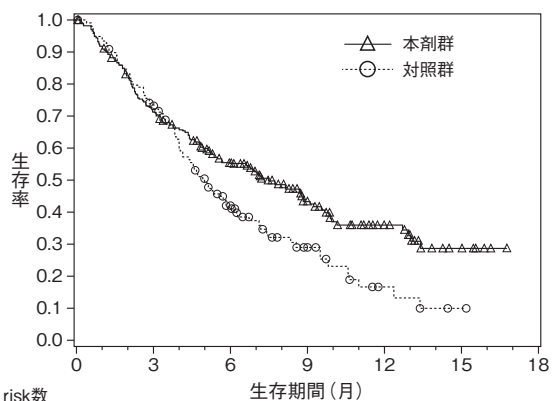
2 レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない 1 歳以上 24 歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*²² を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された 26 例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は 1 例組み入れられ、その最良総合効果 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく治験責任医師判定) は完全寛解 (CR) であった。また、安全性評価対象 26 例中 23 例 (88.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 14 例 (53.8%)、貧血 12 例 (46.2%)、白血球数減少 8 例 (30.8%)、血小板数減少 8 例 (30.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例 (23.1%)、好中球数減少 6 例 (23.1%)、斑状丘疹状皮膚疹 6 例 (23.1%)、発熱 5 例 (19.2%)、低アルブミン血症 5 例 (19.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例 (11.5%)、そう痒症 3 例 (11.5%)、蛋白尿 3 例 (11.5%) であった²⁷⁾。[5.8 参照]

*22: 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 20 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法*²³ 終了後から 6 ヶ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法に適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*²⁴ 患者 361 例 (日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例) を対象に、治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ) を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49 [5.49~9.10] ヶ月、対照群で 5.06 [4.04~6.05] ヶ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.70 [97.73% 信頼区間: 0.51~0.96], p=0.0101 [層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 236 例中 139 例 (58.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 33 例 (14.0%)、悪心 20 例 (8.5%)、発疹 18 例 (7.6%)、そう痒症 17 例 (7.2%)、食欲減退 17 例 (7.2%)、下痢 16 例 (6.8%)、貧血 12 例 (5.1%) であった²⁸⁾。[5.11 参照]



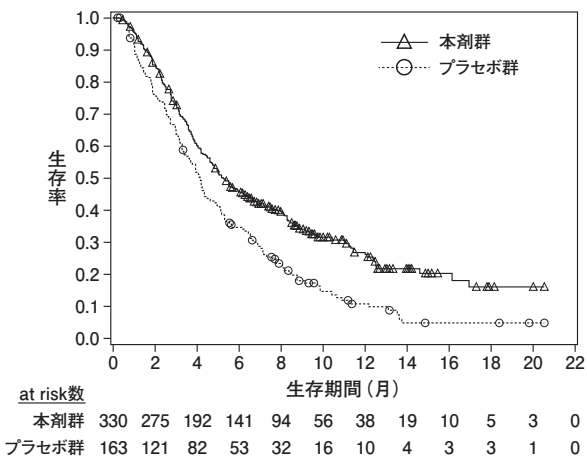
*23: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*24: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 21 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験) (単独投与)

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者493例(日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例)を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で5.26[4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.63[95%信頼区間:0.51~0.78]、 $p<0.0001$ [層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ)。また、安全性評価対象330例中141例(42.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、そう痒症30例(9.1%)、下痢23例(7.0%)、発疹19例(5.8%)、疲労18例(5.5%)であった²⁹⁾。

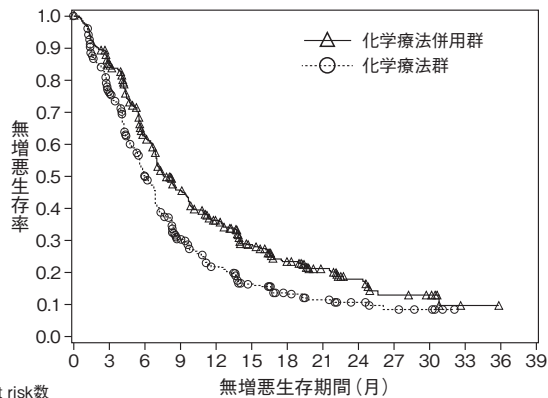


17. 1. 22 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (併用投与)

化学療法歴のないHER2陰性^{*25}の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者等^{*26}1,581例(日本人患者109例を含む。化学療法併用(N+C併用)^{*27}群789例、化学療法群792例)を対象に、化学療法を対照としてN+C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS \geq 5集団における無増悪生存期間及びCPS \geq 5集団における全生存期間について、N+C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS \geq 1集団及びITT集団における全生存期間についても、N+C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した(2020年5月27日データカットオフ)。

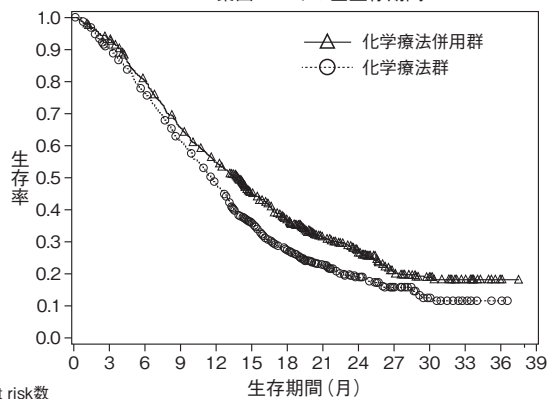
	患者集団	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比
PFS	CPS \geq 5	N+C併用群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.68 [98%信頼区間: 0.56~0.81]
		化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	
OS	CPS \geq 5	N+C併用群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.71 [98.4%信頼区間: 0.59~0.86]
		化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]	
	CPS \geq 1	N+C併用群	641	13.96 [12.55~14.98]	0.77 [99.3%信頼区間: 0.64~0.92]
		化学療法群	655	11.33 [10.64~12.25]	
ITT	N+C併用群	789	13.83 [12.55~14.55]	0.80 [99.3%信頼区間: 0.68~0.94]	
	化学療法群	792	11.56 [10.87~12.48]		

CPS \geq 5集団における無増悪生存期間



at risk数
化学療法併用群 473 384 258 181 132 89 60 39 23 10 8 1 0 0
化学療法群 482 325 200 109 72 41 25 18 12 7 4 0 0 0

ITT集団における全生存期間



at risk数
化学療法併用群 789 731 621 506 420 308 226 147 100 49 34 14 2 0
化学療法群 792 697 586 469 359 239 160 94 59 35 15 7 2 0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1発現率(CPS)別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

PD-L1発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の 中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼 区間]
CPS<1	N+C併用群	140	8.67 [6.93~9.69]	0.93 [0.69~1.26]
	化学療法群	125	8.11 [6.87~9.82]	
1 \leq CPS<5	N+C併用群	168	7.16 [6.83~8.38]	0.93 [0.73~1.20]
	化学療法群	173	8.15 [7.03~9.07]	
CPS \geq 5	N+C併用群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.69 [0.59~0.80]
	化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	

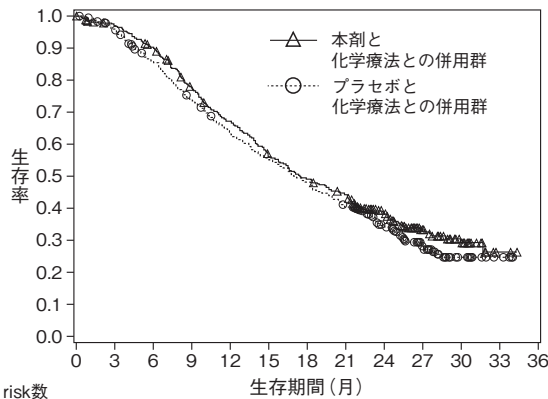
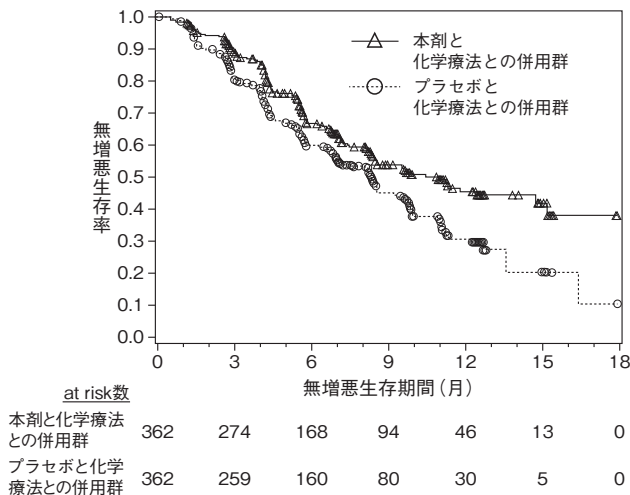
PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の 中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼 区間]
CPS<1	N+C併用群	140	13.08 [9.82~16.66]	0.92 [0.70~1.23]
	化学療法群	125	12.48 [10.12~13.83]	
1 \leq CPS<5	N+C併用群	168	12.29 [9.63~14.26]	0.97 [0.76~1.24]
	化学療法群	173	11.99 [10.87~13.90]	
CPS \geq 5	N+C併用群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.70 [0.60~0.81]
	化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]	

- *25: HER2判定不能又は未測定の場合は組入れ可能とされた。
- *26: 食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。
- *27: 本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m² (体表面積)を3週間間隔で点滴静注し、カベシタピン1,000mg/m² (体表面積)を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m² (体表面積)、ホリナートカルシウム1回400mg/m² (体表面積)及びフルオロウラシル1回400mg/m² (体表面積)を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m² (体表面積)を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

安全性評価対象782例中738例(94.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、悪心323例(41.3%)、下痢253例(32.4%)、末梢性ニューロパチー 221例(28.3%)、貧血203例(26.0%)、疲労202例(25.8%)、嘔吐195例(24.9%)、好中球減少症191例(24.4%)、好中球数減少158例(20.2%)、血小板減少症157例(20.1%)、食欲減退157例(20.1%)であった³⁰⁾。[7.11, 7.12参照]

17.1.23 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-4538-37試験)(併用投与)

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者724例(日本人患者395例を含む。本剤と化学療法との併用(N+C併用)*²⁸群362例、プラセボと化学療法との併用(P+C併用)群362例を対象に、P+C併用を対照としてN+C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+C併用群で10.45[8.44~14.75]ヵ月、P+C併用群で8.34[6.97~9.40]ヵ月であり、N+C併用群はP+C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.68[98.51%信頼区間:0.51~0.90]、p=0.0007[層別log-rank検定]、2018年10月31日データカットオフ)。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+C併用群で17.45[15.67~20.83]ヵ月、P+C併用群で17.15[15.18~19.65]ヵ月であり、N+C併用群はP+C併用群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった(ハザード比0.90[95%信頼区間:0.75~1.08]、p=0.257[層別log-rank検定]、2020年1月31日データカットオフ)。安全性評価対象359例中351例(97.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 201例(56.0%)、食欲減退187例(52.1%)、悪心181例(50.4%)、好中球数減少157例(43.7%)、血小板数減少144例(40.1%)、下痢125例(34.8%)、白血球数減少77例(21.4%)、嘔吐72例(20.1%)、疲労72例(20.1%)であった³¹⁾。[7.12参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤と化学療法との併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボと化学療法との併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

- *28: 本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m² (体表面積)を3週間間隔で点滴静注し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m² (体表面積)又はカベシタピン1,000mg/m² (体表面積)を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

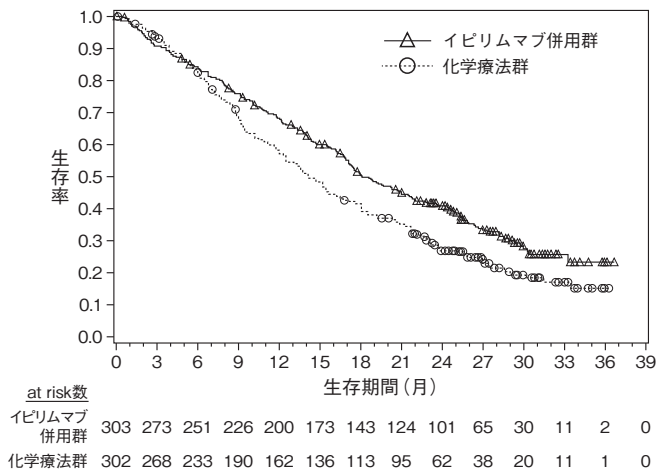
17.1.24 国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-41試験)(単独投与)

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者(ECOG Performance Status 0及び1)34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定によるCR又はPR)は29.4%(95%信頼区間:16.8~46.2%)であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例(67.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢4例(11.8%)、発疹4例(11.8%)、リパーゼ増加4例(11.8%)であった³²⁾。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	10 (29.4)
安定 (SD)	13 (38.2)
進行 (PD)	9 (26.5)
評価不能	2 (5.9)

17.1.25 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-48/CA209743試験)(併用投与)

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例(日本人患者60例を含む。イビリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I併用)*²⁹群303例、化学療法群302例)を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)併用療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+I併用群で18.07[16.82~21.45]ヵ月、化学療法群で14.09[12.45~16.23]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.74[96.6%信頼区間:0.60~0.91]、p=0.002[層別log-rank検定]、2020年3月25日データカットオフ)。また、安全性評価対象300例中240例(80.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢62例(20.7%)、そう痒症49例(16.3%)、発疹43例(14.3%)、疲労41例(13.7%)、甲状腺機能低下症32例(10.7%)、悪心30例(10.0%)であった³³⁾。



*29: 本剤1回3mg/kg (体重)を2週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔で点滴静注^{注5)}した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)〉

17.1.26 国内第Ⅱ相試験 (HCM-002試験) (単独投与)

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者20例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者 (14例) における奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づくCR又はPR) は35.7% (95%信頼区間: 12.8~64.9%) であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (7.1)
部分奏効 (PR)	4 (28.6)
安定 (SD)	8 (57.1)
進行 (PD)	1 (7.1)
評価不能	0 (0.0)

また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0% (95%信頼区間: 5.7~43.7%) であった。安全性評価対象20例中16例 (80.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹5例 (25.0%)、甲状腺機能低下症4例 (20.0%)、便秘3例 (15.0%)、下痢2例 (10.0%)、そう痒症2例 (10.0%) であった³⁴⁾。

〈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〉

17.1.27 海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (単独投与、併用投与)

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%、2016年8月10日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象74例中51例 (68.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労17例 (23.0%)、下痢16例 (21.6%)、そう痒症10例 (13.5%)、リパーゼ増加9例 (12.2%)、発疹8例 (10.8%) であった³⁵⁾。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	23 (31.1)
安定 (SD)	29 (39.2)
進行 (PD)	18 (24.3)
評価不能	4 (5.4)

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した³⁰⁾。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく治

験責任医師判定によるCR又はPR) の結果は、54.6% (95%信頼区間: 45.2~63.8%、2017年7月6日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象119例中87例 (73.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢26例 (21.8%)、疲労21例 (17.6%)、そう痒症20例 (16.8%)、発熱18例 (15.1%)、AST増加17例 (14.3%)、甲状腺機能低下症16例 (13.4%)、悪心15例 (12.6%)、ALT増加14例 (11.8%)、甲状腺機能亢進症13例 (10.9%)、発疹13例 (10.9%) であった³⁶⁾。[5.16参照]

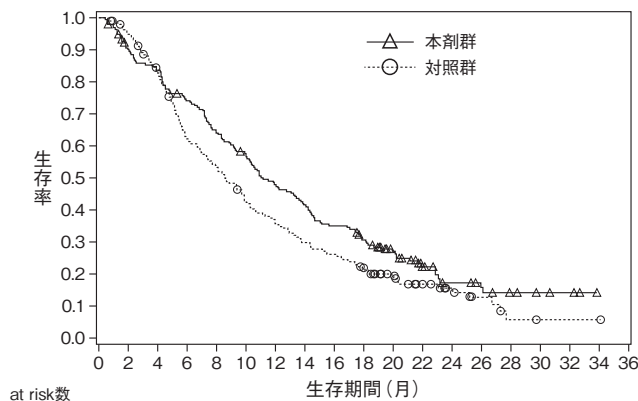
	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.4)
部分奏効 (PR)	61 (51.3)
安定 (SD)	37 (31.1)
進行 (PD)	14 (11.8)
評価不能	3 (2.5)

*30: 本剤1回3mg/kg (体重)とイピリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注^{注4)}した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473試験) (単独投与)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者^{*31}388例 (日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例) を対象に、タキサン系薬剤 (ドセタキセル又はパクリタキセル) を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で11.17 [9.99~13.73] ヶ月、対照群で8.54 [7.20~9.89] ヶ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.79 [95%信頼区間: 0.63~0.99]、 $p=0.0381$ [層別 log-rank 検定]、2018年11月12日データカットオフ)。また、安全性評価対象192例中129例 (67.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹23例 (12.0%)、下痢20例 (10.4%)、甲状腺機能低下症17例 (8.9%)、そう痒症17例 (8.9%)、食欲減退15例 (7.8%)、発熱15例 (7.8%)、疲労14例 (7.3%) であった³⁷⁾。[5.18参照]



*31: 大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17.1.29 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-50/CA209648試験) (併用投与)

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌^{*32}患者970例 (日本人患者394例を含む。本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I併用)^{*33}群325例、本剤と化学療法 (フルオロウラシルとシスプラチンとの併用) 併用 (N+C併用)^{*34}群321例、化学療法群324例) を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群及びN+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるTPS \geq 1%集団における無増悪生存期間について、N+C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目であるTPS \geq 1%集団における全生存期間について、N+I併用群及びN+C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について、N+I併用群及びN+C併用

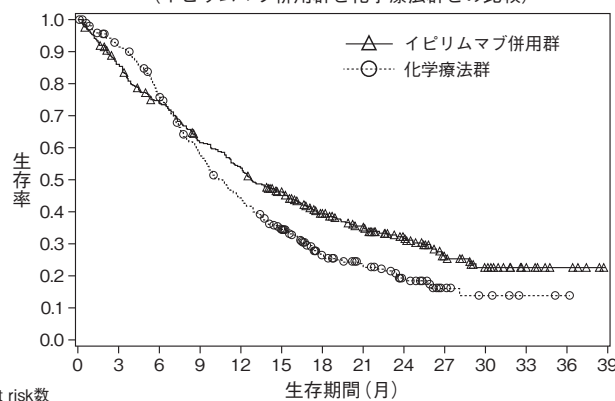
群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した(2021年1月18日データカットオフ)。

	患者集団	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比
PFS	TPS ≥1%	N+I 併用群	158	4.04 [2.40~4.93]	1.02 [98.5%信頼区間: 0.73~1.43]
		N+C 併用群	158	6.93 [5.68~8.34]	0.65 [98.5%信頼区間: 0.46~0.92]
		化学療法群	157	4.44 [2.89~5.82]	—
OS	TPS ≥1%	N+I 併用群	158	13.70 [11.24~17.02]	0.64 [98.6%信頼区間: 0.46~0.90]
		N+C 併用群	158	15.44 [11.93~19.52]	0.54 [99.5%信頼区間: 0.37~0.80]
		化学療法群	157	9.07 [7.69~9.95]	—
	ITT	N+I 併用群	325	12.75 [11.27~15.47]	0.78 [98.2%信頼区間: 0.62~0.98]
		N+C 併用群	321	13.21 [11.14~15.70]	0.74 [99.1%信頼区間: 0.58~0.96]
		化学療法群	324	10.71 [9.40~11.93]	—

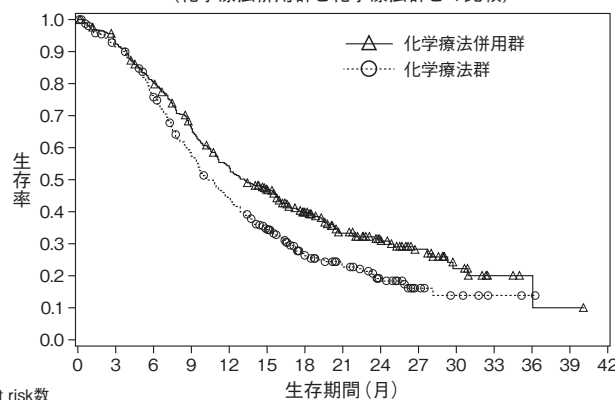
	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間]
PFS	N+I 併用群	164	2.83 [1.68~4.17]	1.45 [1.13~1.88]
	N+C 併用群	163	5.55 [4.44~6.93]	0.95 [0.73~1.24]
	化学療法群	166	5.75 [5.39~6.97]	—
OS	N+I 併用群	164	11.96 [10.09~16.03]	0.96 [0.74~1.25]
	N+C 併用群	163	11.96 [9.86~15.54]	0.98 [0.76~1.28]
	化学療法群	166	12.16 [10.71~14.00]	—

- *32: 病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌(主に扁平上皮癌が分化)と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。
- *33: 本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔^{注7)}、イピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。
- *34: 4週を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで(5日間)、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

ITT集団における全生存期間
(イピリムマブ併用群と化学療法群との比較)



ITT集団における全生存期間
(化学療法併用群と化学療法群との比較)



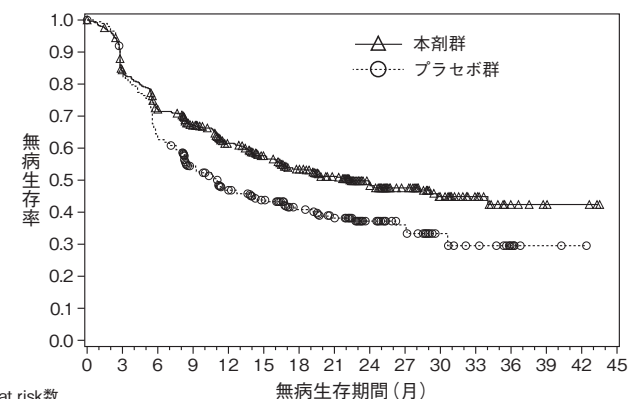
また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS<1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

N+I併用群の安全性評価対象322例中256例(79.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹55例(17.1%)、甲状腺機能低下症43例(13.4%)、そう痒症43例(13.4%)であった。N+C併用群の安全性評価対象310例中297例(95.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、悪心182例(58.7%)、食欲減退132例(42.6%)、口内炎98例(31.6%)、貧血93例(30.0%)、好中球数減少65例(21.0%)、疲労61例(19.7%)、下痢60例(19.4%)、便秘59例(19.0%)、嘔吐56例(18.1%)、倦怠感50例(16.1%)であった³⁸⁾。[5.18, 7.16, 7.17参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 30 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-43/CA209577 試験) (単独投与)

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった^{*35}食道癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌)の術後患者794例(日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例)を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注^{注8)}(最長12ヵ月間)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で22.41[16.62~34.00]ヵ月、プラセボ群で11.04[8.34~14.32]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.69[96.4%信頼区間:0.56~0.86]、p=0.0003[層別log-rank検定]、2020年5月12日データカットオフ)。また、安全性評価対象532例中376例(70.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労90例(16.9%)、下痢88例(16.5%)、そう痒症53例(10.0%)であった³⁹⁾。[5.21参照]



*35：術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類 (第7版) に基づく ypT1 以上又は ypN1 以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17. 1. 31 国内第Ⅱ相試験 (NM-K2002 試験) (単独投与)

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検査及び必要に応じた専門的な診察 (乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科) により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍 (悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く) 患者*36 56例を対象に、本剤 240mg を2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者 (45例) の奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) の結果は、22.2% (95%信頼区間: 11.2~37.1%、事前に設定した閾値は5.0%) であった。なお、化学療法歴のない患者 (11例) の奏効率の結果は、18.2% (95%信頼区間: 2.3~51.8%) であった。また、安全性評価対象 56例中 35例 (62.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 9例 (16.1%)、発疹 9例 (16.1%)、そう痒症 6例 (10.7%) であった⁴⁰⁾。[5.23 参照]

	化学療法歴有 例数 (%)	化学療法歴無 例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (4.4)	1 (9.1)
部分奏効 (PR)	8 (17.8)	1 (9.1)
安定 (SD)	14 (31.1)	4 (36.4)
進行 (PD)	18 (40.0)	4 (36.4)
評価不能	3 (6.7)	1 (9.1)

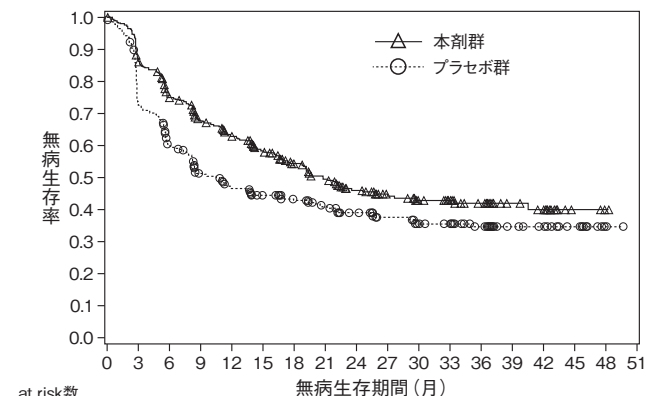
*36：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。

- ・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- ・腹膜播種 (腹水) のみを有する女性の腺癌患者
- ・頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
- ・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原 (PSA) が高値を示す男性患者

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17. 1. 32 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-33/CA209274 試験) (単独投与)

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*37 709例 (日本人患者 49例を含む)。本剤群 353例、プラセボ群 356例) を対象に、プラセボを対照として本剤 240mg を2週間間隔で点滴静注 (最長 12ヵ月間) したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 20.76 [16.49~27.63] ヶ月、プラセボ群で 10.84 [8.25~13.86] ヶ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.70 [98.22%信頼区間: 0.55~0.90]、 $p=0.0008$ [層別 log-rank 検定]、2020年8月27日データカットオフ)。



at risk 数

無病生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
本剤群	353	296	244	212	178	154	126	106	85	68	57	51	36	23	20	3	1	0
プラセボ群	356	248	198	157	134	121	105	94	80	65	54	50	37	22	19	10	2	0

*37：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN+ の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN+ であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)*38		ハザード比 [95%信頼区間]
			本剤群	プラセボ群	
膀胱	本剤群	279	21.88	[17.35~40.54]	0.62 [0.49~0.78]
	プラセボ群	281	8.41	[7.26~13.57]	
腎盂	本剤群	44	19.45	[6.41~NE]	1.23 [0.67~2.23]
	プラセボ群	52	25.95	[8.25~NE]	
尿管	本剤群	30	11.10	[5.59~27.04]	1.56 [0.70~3.48]
	プラセボ群	23	8.44	[5.42~NE]	

*38：NEは推定不能

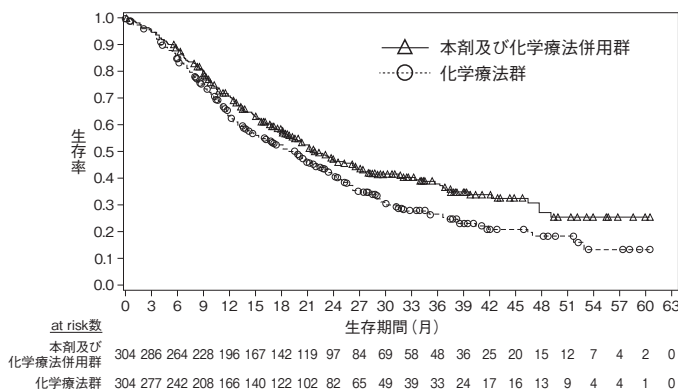
安全性評価対象 351例中 272例 (77.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、そう痒症 81例 (23.1%)、疲労 61例 (17.4%)、下痢 59例 (16.8%)、発疹 53例 (15.1%) であった⁴¹⁾。[5.25、5.26 参照]

*〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

*17. 1. 33 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-56/CA209901 試験) (副試験) (併用投与)

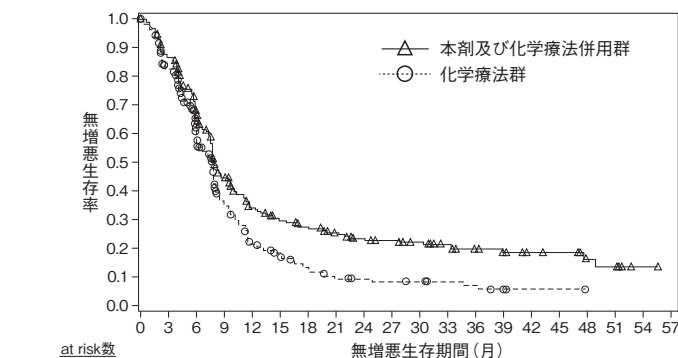
化学療法未治療の根治切除不能な尿路上皮癌患者*39 608例 (日本人患者 43例を含む)。本剤と化学療法 (ゲムシタピンとシスプラチンとの併用) 併用 (N+C 併用)*40 群 304例、化学療法群 304例) を対象に、化学療法を対照として N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。なお、シスプラチンの点滴静注のみを中止した患者では、シスプラチンをカルボプラチンに切替えることも許容した。主要評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間について、いずれも N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した (2023年5月9日データカットオフ)。

	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間]
OS	N+C 併用群	304	21.72 [18.63~26.38]	0.78 [95.59%信頼区間: 0.63~0.96]
	化学療法群	304	18.86 [14.72~22.44]	
PFS	N+C 併用群	304	7.92 [7.62~9.49]	0.72 [99%信頼区間: 0.55~0.94]
	化学療法群	304	7.56 [6.05~7.75]	



at risk 数

生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
本剤及び化学療法併用群	304	286	264	228	196	167	142	119	97	84	69	58	48	36	25	15	12	7	4	2	0	0
化学療法群	304	277	242	208	166	140	122	102	82	65	49	39	33	24	17	16	13	9	4	4	1	0



at risk 数

無増悪生存期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
本剤及び化学療法併用群	304	253	179	116	82	65	57	49	41	36	31	26	19	14	11	10	6	5	1	0
化学療法群	304	223	119	63	35	25	17	12	10	9	8	6	5	2	1	1	0	0	0	0

*39：シスプラチンの適応となる患者が対象とされた。また、登録前の 12ヵ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

*40：3週間を1サイクルとして、本剤1回360mgを各サイクルの1日目に、ゲムシタピン1回1000mg/m²（体表面積）を各サイクルの1及び8日目に、シスプラチン1回70mg/m²（体表面積）を各サイクルの1日目に6サイクル点滴静注した後、本剤1回480mgを4週間間隔で初回投与から24ヵ月間まで点滴静注した。

N+C併用群の安全性評価対象304例中296例（97.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血174例（57.2%）、悪心142例（46.7%）、好中球減少症93例（30.6%）、好中球数減少75例（24.7%）、疲労74例（24.3%）、食欲減退68例（22.4%）、血小板数減少66例（21.7%）、白血球数減少64例（21.1%）、嘔吐55例（18.1%）、無力症47例（15.5%）であった⁴²⁾。[7.21参照]

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 34 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）（単独投与）

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者31例（有棘細胞癌20例、基底細胞癌2例、乳房外パジェット病4例、皮膚付属器癌5例（エクリン汗孔癌3例、汗腺癌1例、皮膚粘液癌1例））を対象に、本剤480mgを4週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は19.4%（95%信頼区間：7.5～37.5%、事前に設定した閾値は5.0%）であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	6 (19.4)
安定 (SD)	11 (35.5)
進行 (PD)	9 (29.0)
評価不能	5 (16.1)

また、本試験に登録された31例における病理組織型別の奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は下表のとおりであった。

	例数	奏効率 [95%信頼区間] (%)
有棘細胞癌	20	20.0 [5.7, 43.7]
基底細胞癌	2	50.0 [1.3, 98.7]
乳房外パジェット病	4	25.0 [0.6, 80.6]
皮膚付属器癌	5	0

安全性評価対象31例中18例（58.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能亢進症4例（12.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少4例（12.9%）、甲状腺機能低下症3例（9.7%）、発熱3例（9.7%）であった⁴³⁾。[5.29参照]

- 注1) 本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注2) 本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注3) 本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注4) 本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注5) 本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注6) 本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

- 注7) 本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注8) 本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる⁴⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量：約145,000

本質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

*〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

21. 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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

21. 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。

22. 包装

〈オブジーボ点滴静注 20mg〉

2mL [1バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 100mg〉

10mL [1バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 120mg〉

12mL [1バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 240mg〉

24mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
- 4) Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, 2017 ; 35 : 207-216 (ONO-4538-01試験)
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
- 7) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 2015 ; 372 : 320-330 (CA209066試験)
- 8) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 2015 ; 16 : 375-384 (CA209037試験)
- 9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
- 10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）

- 11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209067) 試験成績 (社内資料)
- 12) Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 2017 ; 377 : 1824-1835 (ONO-4538-21/CA209238 試験)
- **13) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA20976K) 試験成績 (社内資料)
- 14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7)
- 15) Brahmner J. et al. : N. Engl. J. Med., 2015 ; 373 : 123-135 (CA209017 試験)
- 16) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8)
- 17) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 2015 ; 373 : 1627-1639 (CA209057 試験)
- 18) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-52) 試験成績 (社内資料)
- 19) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-27/CA209227) 試験成績 (社内資料)
- 20) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-77/CA2099LA) 試験成績 (社内資料)
- 21) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-55/CA209816) 試験成績 (社内資料)
- 22) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 2015 ; 373 : 1803-1813 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 23) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 2018 ; 378 : 1277-1290 (ONO-4538-16/CA209214 試験)
- 24) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-81/CA2099ER) 試験成績 (社内資料)
- 25) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4)
- 26) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 2016 ; 17 : 1283-1294 (CA209205 試験)
- 27) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相 (NCCH1606) 試験成績 (社内資料；2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1)
- 28) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 2016 ; 375 : 1856-1867 (ONO-4538-11/CA209141 試験)
- 29) Kang Y-K. et al. : Lancet, 2017 ; 390 : 2461-2471 (ONO-4538-12 試験)
- 30) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-44/CA209649) 試験成績 (社内資料)
- 31) 小野薬品工業：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相 (ONO-4538-37) 試験成績 (社内資料)
- 32) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-41) 試験成績 (社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1)
- 33) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-48/CA209743) 試験成績 (社内資料)
- 34) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (HCM-002) 試験成績 (社内資料；2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1)
- 35) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料)
- 36) Overman M. J. et al. : J. Clin. Oncol., 2018 ; 36 : 773-779 (CA209142 試験)
- 37) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-24/BMS CA209473) 試験成績 (社内資料)
- 38) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-50/CA209648) 試験成績 (社内資料)
- 39) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-43/CA209577) 試験成績 (社内資料)
- 40) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (NM-K2002) 試験成績 (社内資料；2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1)
- 41) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-33/CA209274) 試験成績 (社内資料)
- *42) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-56/CA209901 (副試験)) 試験成績 (社内資料)
- 43) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (KCTR-D014) 試験成績 (社内資料；2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1)
- 44) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2014 ; 2 : 846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
(住所) 東京都千代田区大手町1-2-1
(TEL) 0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



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

26.2 プロモーション提携



ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

東京都千代田区大手町1-2-1