

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

－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

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

剤形	注射剤（バイアル）			
製剤の規制区分	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			
規格・含量	オプジーボ®点滴静注 20mg 1 バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 20mg/2mL ^注 オプジーボ®点滴静注 100mg 1 バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 100mg/10mL ^注 オプジーボ®点滴静注 120mg 1 バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 120mg/12mL ^注 オプジーボ®点滴静注 240mg 1 バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 240mg/24mL ^注 注）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。			
一般名	和名：ニボルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Nivolumab（Genetical Recombination）（JAN） nivolumab（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	20mg、100mg 製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 発売年月日：2014年9月2日	240mg 製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月28日 2018年11月28日	120mg 2020年8月28日 2020年11月25日 2020年11月25日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： 小野薬品工業株式会社 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			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190（9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く）） FAX 06-6263-5806 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 TEL 0120-093-507（9:00～17:30／土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ：URL https://www.opdivo.jp/			

本 IF は 2025 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	6
3. 製品の製剤学的特性	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	13
6. RMPの概要	14

II. 名称に関する項目

1. 販売名	16
2. 一般名	16
3. 構造式又は示性式	16
4. 分子式及び分子量	16
5. 化学名（命名法）又は本質	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	16

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	17

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	18
2. 製剤の組成	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	18
4. 力価	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	19
6. 製剤の各種条件下における安定性	19
7. 調製法及び溶解後の安定性	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	21
9. 溶出性	21
10. 容器・包装	21
11. 別途提供される資材類	22
12. その他	22

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	23
2. 効能又は効果に関連する注意	23
3. 用法及び用量	26
4. 用法及び用量に関連する注意	28
5. 臨床成績	32

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	266
2. 薬理作用	266

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	270
2. 薬物速度論的パラメータ	273
3. 母集団（ポピュレーション）解析	273
4. 吸収	278
5. 分布	278
6. 代謝	279

7. 排泄	279
8. トランスポーターに関する情報	279
9. 透析等による除去率	279
10. 特定の背景を有する患者	279
11. その他	281

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	282
2. 禁忌内容とその理由	282
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	282
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	282
5. 重要な基本的注意とその理由	282
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	283
7. 相互作用	285
8. 副作用	286
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	371
10. 過量投与	371
11. 適用上の注意	371
12. その他の注意	372

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	373
2. 毒性試験	374

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	376
2. 有効期間	376
3. 包装状態での貯法	376
4. 取扱い上の注意	376
5. 患者向け資材	376
6. 同一成分・同効薬	376
7. 国際誕生年月日	376
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	376
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	376
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	381
11. 再審査期間	381
12. 投薬期間制限に関する情報	382
13. 各種コード	382
14. 保険給付上の注意	382

XI. 文献

1. 引用文献	384
2. その他の参考文献	386

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	388
2. 海外における臨床支援情報	390

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	393
2. その他の関連資料	393

略 語 表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AJCC	American Joint Committee on Cancer	—
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
Allo-SCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic Pyruvic Transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASCT	Autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST(GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the serum concentration time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AXL	—	TAM (Tyrro-3, Axl, Mer) 受容体型チロシンキナーゼ (RTK) サブファミリーのメンバー
AYA	Adolescent and young adult	思春期及び若年成人
BICR	Blinded independent central review	盲検下での独立中央判定
BIPR	Blinded independent pathological review	盲検下での独立中央病理判定
CapeOX	Capecitabine + oxaliplatin	カペシタビン+オキサリプラチン
Cavg	Averaged concentration	平均血清中濃度
Cavgd14	Time averaged concentration over the first 14 days of treatment	初回投与後 14 日間の平均血清中濃度
Cavgss	Time-averaged concentration at steady-state	定常状態における平均血清中濃度
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cHL	Classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CNS	Central nervous system	中枢神経系
Cmax	Maximum concentration	最高血清中濃度
Cmax1	Maximum concentration after the first dose	初回投与後の最高血清中濃度
Cmaxss	Maximum concentration at steady state	定常状態の最高血清中濃度
Cmin	Trough concentration	血清中トラフ濃度
Cmind14	Trough concentration at Day 14	初回投与後 14 日の血清中トラフ濃度
Cmind28	Trough concentration at Day 28	初回投与後 28 日の血清中トラフ濃度
Cminss	Trough concentration at steady state	定常状態のトラフ濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPS	Combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CRT	Chemoradiotherapy	化学放射線療法
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
CV	Central vein	中心静脈
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEHP	Di(2-ethylhexyl)phthalate	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
DNP-Ficoll	2,4-dinitrophenyl-Ficoll	2,4-ジニトロフェニルフィコール
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EFS	Event-free survival	無イベント生存期間
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素免疫測定法
E-R	Exposure response	曝露反応
ESMO	The European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fc	Fc region of immunoglobulin	免疫グロブリンのFc領域
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	18F-fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FDG-PET	18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法
FTTC	Fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FOLFOX	5-Fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin	フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+オキサリプラチン
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GEJ	Gastroesophageal junction	食道胃接合部
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過率
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HBsAg	Hepatitis B virus antigen	B型肝炎ウイルス抗原
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IFN-γ	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学法
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	—
INN	International nonproprietary name	医薬品国際一般名称
IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立画像判定委員会
IRT	Interactive Response Technology	—
ITP	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
ITT	Intention-to-Treat	—
IVRS	Interactive voice response system	音声自動応答システム
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
改訂 IWG 基準(2007)	Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma(2007)	国際ワーキンググループ基準 (2007)
IWRS	Interactive web response system	Web 自動応答システム
JAN	Japanese accepted names for pharmaceuticals	日本医薬品一般の名称
KD	Dissociation constant	解離定数
KIT	—	血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)
KPS	Karnofsky performance score	カルノフスキーパフォーマンスステータス
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
mCRC	Metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MET	—	間葉上皮転換因子、チロシンキナーゼ受容体
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復機構

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
m-RECIST	Modified RECIST criteria	胸膜中皮腫向け修正版固形がんの治療効果判定基準
MRI	Nuclear magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MSI-High/H	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	－
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
mWHO 基準	Modified World Health Organization criteria	世界保健機関の改訂抗腫瘍効果判定基準
NA	Not Available	利用不能
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not evaluable	評価不能
non-pCR	did not achieve pathological complete response	病理学的完全奏効が得られていないこと
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	Non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
NUTRFS	Non-urothelial tract recurrence-free survival	非尿路上皮無再発生存期間
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PICC	Peripherally inserted central catheter	末梢挿入型中心静脈カテーテル
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance status	一般全身状態
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PT	Preferred term	基本語
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
Q2W	Every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔投与
Q4W	Every 4 weeks	4週間間隔投与
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔投与
Q12W	Every 12 weeks	12週間間隔投与
QD	Quaque die	1日1回投与
QRS	QRS interval	心電図 QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	QT interval	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcF	QT corrected with heart rate by Fridericia method	Fridericia 法により心拍数で補正した QT
R0	Complete resection	完全切除
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST/RECIST criteria	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RET	－	細胞外シグナリング分子のグリア細胞株由来神経栄養因子ファミリーのメンバーについて、がん原遺伝子は受容体チロシンキナーゼをコードする
RFS	Recurrence free survival	無再発生存期間
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
ROS1	cros oncogene 1	－
S-1	Tegafur-gimeracil-oteracil potassium	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SCCHN	Squamous cell carcinoma of the head and neck	頭頸部扁平上皮癌
SD	Stable Disease	安定
SEB	Staphylococcal enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
SKMel	Human malignant melanoma cell SKMel	ヒト悪性黒色腫細胞 SKMel
SOC 群	—	標準化学療法群
SOX	Tegafur-gimeracil-oteracil potassium + oxaliplatin	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤＋オキサリプラチン
T _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T ₃	Triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T ₄	Thyroxine	サイロキシン
TCC	Transitional cell carcinoma	移行上皮癌
TCR	T cell receptor	T細胞受容体
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
Tmax	Time to reach maximum blood concentration	最高血中濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
TNM	Tumor node metastasis	—
TPS	Tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TUR	Transurethral resection	経尿道的切除術
TURBT	Transurethral resection of bladder tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
ULN	Upper Limit of Normal	正常値上限/施設基準値上限/基準値上限
UTD	Unable to Determin	評価不能／判定不能
URL	Uniform Resource Locator	—
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
Vss	Steady state distribution volume	定常状態分布容積
Vz	Elimination state distribution volume	消失相における分布容積
XELOX	Capecitabine + oxaliplatin	カペシタビン＋オキサリプラチン
α-MSH	Alpha melanocyte stimulating hormone	アルファメラニン細胞刺激ホルモン
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オプジーボ®点滴静注 20mg/100mg/120mg/240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している^{参考文献 1}。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており^{参考文献 2}、悪性黒色腫においても切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている^{参考文献 3}。悪性黒色腫では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移組織においては PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある^{参考文献 4}。また、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている^{参考文献 5}、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている^{参考文献 6}。ニボルマブ（遺伝子組換え）は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている^{参考文献 7}。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、臨床試験において有効性及び安全性が確認された結果、世界初のヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体としてオプジーボ®点滴静注 20mg/100mg が 2014 年 7 月に日本で承認された。その後 2014 年 12 月に米国で、2015 年 6 月に EU で承認され、2024 年 7 月現在、米国、EU、韓国、台湾を含む 65 以上の国・地域で承認されている。また、本剤の投与時の利便性の向上を目的とし、2018 年 8 月に体重換算用量の投与量を固定用量の投与量「240mg を 2 週間間隔投与」へ、点滴静注時間を「1 時間以上」から「30 分以上」へと用法・用量の変更が承認されたことに加えて、2018 年 9 月にオプジーボ®点滴静注 240mg の製造販売承認を取得した。さらに、2020 年 8 月にオプジーボ®点滴静注 120mg の製造販売承認を取得した。

一方、ヤーボイ®点滴静注液 50mg/20mg（一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え））は、ヒト CTLA-4（Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4）に選択的なヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。日本では、2015 年 7 月にヤーボイ®点滴静注液 50mg、2021 年 8 月にヤーボイ®点滴静注液 20mg の製造販売承認を取得した。ニボルマブとイピリムマブ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た。切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第 1b 相試験（CA209004 試験）などの結果から、併用投与はそれぞれの単独投与よりも抗腫瘍活性が高まると考えられた。ニボルマブとイピリムマブの併用療法は最初に悪性黒色腫で承認され、米国では 2015 年 9 月に、EU では 2016 年 5 月に、日本では 2018 年 5 月に承認された。

(1) 悪性黒色腫

〈単独投与〉

悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験について、日本では小野薬品工業株式会社が進行固形がん患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）を、海外では BMS 社が進行・再発固形がん患者を対象とした海外第 I 相単回投与試験（CA209001 試験）及び海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）を実施した結果、1mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与で有効であることが示唆された。なお日本において、本剤は「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として 2013 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（25 薬）第 308 号）。

さらに、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進行・再発の悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-4538-02 試験）において、1mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与と同等の血清中濃度が得られる 2mg/kg の 3 週間間隔反復静脈内投与により、有効性、安全性及び忍容性が確認され、2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

その後、海外で BMS 社が BRAF V600 変異のない化学療法未治療の悪性黒色腫患者を対象とした第 III 相比較試験（CA209066 試験）、抗 CTLA-4 療法及び BRAF V600 遺伝子変異陽性患者では BRAF 阻害剤による治療後の悪性黒色腫患者を対象とした第 III 相比較試験（CA209037 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認された。

さらに、日本では小野薬品工業株式会社が実施した化学療法未治療の悪性黒色腫患者を対象とした第 II 相試験（ONO-4538-08 試験）において、同様に有効性、安全性及び忍容性が確認され、2016 年 2 月に用法・用量追加の承認及び化学療法未治療患者への対象拡大を取得した。

また、悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤の術後補助療法の有効性及び安全性の検討を目的とし、イピリムマブを対照とした国際共同第 III 相比較試験（完全切除後のⅢB/C 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とした ONO-4538-21/ CA209238 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認され、2018 年 8 月に「悪性黒色腫」への効能・効果変更の承認を取得した。

I. 概要に関する項目

さらに、海外で BMS 社が完全切除後のⅡB/C 期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA20976K 試験）を実施した結果、480mg の 4 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性が確認され、2025 年 2 月に添付文書を改訂した（完全切除後のⅡB/C 期の悪性黒色腫患者への対象拡大）。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

海外で BMS 社が未治療又は全身化学療法による治療歴を有する切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブとイピリムマブの併用第Ⅰb 相試験（CA209004 試験）、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を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209069 試験）を実施し、ニボルマブ 1mg/kg とイピリムマブ 3mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回静脈内投与後、ニボルマブ 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認された。

さらに、日本では小野薬品工業株式会社が実施した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を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）において、同様に有効性、安全性及び忍容性が確認され、2018 年 5 月に用法・用量追加の承認を取得した。

(2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈単独投与〉

非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、海外では BMS 社がドセタキセルを対照とした海外第Ⅲ相比較試験（プラチナ製剤を含む化学療法の治療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を対象とした CA209017 試験、及び非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした CA209057 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認された。

さらに、日本では小野薬品工業株式会社が実施した国内第Ⅱ相試験（プラチナ製剤を含む化学療法の治療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を対象とした ONO-4538-05 試験、及び非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした ONO-4538-06 試験）において、同様に有効性、安全性及び忍容性が確認され、2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、化学療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-27/ CA209227 試験）を実施した結果、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与とイピリムマブ 1mg/kg の 6 週間間隔反復静脈内投与の併用療法による有効性及び安全性が確認され、2020 年 11 月に用法・用量追加の承認を取得した。

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、化学療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-27/ CA209227 試験）を実施した結果、本剤の固定用量 360mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用療法を同日に 3 週間間隔で最大 4 回静脈内投与後、本剤 360mg の 3 週間間隔反復静脈内投与（非扁平上皮癌の被験者は、化学療法終了後、ペメトレキセドによる維持療法の併用も可能）による有効性及び安全性が確認され、2020 年 11 月に用法・用量追加の承認を取得した。

さらに非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社がプラセボとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法及びベバシズマブの併用療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-52 試験）を実施した結果、本剤の固定用量 360mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法及びベバシズマブ 15mg/kg の併用療法を同日に 3 週間間隔で 4 回（安全に投与を継続することが可能と判断された場合は最大 6 回まで投与継続可能）静脈内投与後、本剤 360mg とベバシズマブ 15mg/kg の 3 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2021 年 6 月に添付文書を改訂した（プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法及びベバシズマブの併用療法追加に関する変更）。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、化学療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-77/ CA2099LA 試験）を実施した結果、本剤の固定用量 360mg の 3 週間間隔反復静脈内投与とイピリムマブ 1mg/kg の 6 週間間隔反復静脈内投与に化学療法を 3 週間間隔で 2 サイクル投与する併用療法による有効性及び安全性が確認され、2020 年 11 月に用法・用量追加の承認を取得した。

I. 概要に関する項目

(3) 非小細胞肺癌における術前補助療法

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法併用投与の術前補助療法の有効性及び安全性の検討を目的とし、化学療法を対照とした国際共同第Ⅲ相試験（臨床病期 IB（腫瘍径が 4cm 以上）、Ⅱ又はⅢA の非小細胞肺癌の術前患者*を対象とした ONO-4538-55/CA209816 試験）を実施した結果、本剤の固定用量 360mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法併用療法を同日に 3 週間間隔で 3 回静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2023 年 3 月に「非小細胞肺癌における術前補助療法」の効能・効果追加の承認を取得した。

*：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。

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈単独投与〉

腎細胞癌患者を対象とした臨床試験について、海外では BMS 社が本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（血管新生阻害剤の前治療で進行した進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした CA209010 試験）を実施し、さらに小野薬品工業株式会社も参加したエベロリムスを対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（血管新生阻害剤による治療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を対象とした ONO-4538-03/CA209025 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認され、2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

腎細胞癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤とイピリムマブ併用の有効性及び安全性の検討を目的とし、スニチニブを対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-16/CA209214 試験）を実施した結果、本剤 3mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回静脈内投与後、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2018 年 8 月に用法・用量追加の承認を取得した。

〈カボザンチニブ併用投与〉

腎細胞癌患者を対象とした臨床試験について、本剤とカボザンチニブ併用の有効性及び安全性の検討を目的とし、スニチニブを対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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を対象とした ONO-4538-81/CA2099ER 試験）を実施した結果、本剤 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与とカボザンチニブ 40mg の 1 日 1 回経口投与による有効性及び安全性が確認され、2021 年 8 月に用法・用量追加の承認を取得した。

(5) 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験について、海外では BMS 社が本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（自家造血幹細胞移植施行後の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした CA209205 試験）を実施し、さらに日本では小野薬品工業株式会社が国内第Ⅱ相試験（自家造血幹細胞移植及びブレントキシマブ 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を対象とした ONO-4538-15 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認され、2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果追加の承認を取得した。なお日本において、本剤は「ホジキンリンパ腫」を予定される効能・効果として 2016 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（28 薬）第 381 号）。

〈小児における用法・用量〉

医師主導にて国内第Ⅰ相試験〔小児患者*（難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）を対象とした NCCH1606 試験〕が実施された結果、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与の忍容性が確認された。さらに、既承認の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫成人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の結果を外挿することにより、2021 年 9 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の小児に対する用法・用量追加の承認を取得した。

*：AYA（思春期及び若年成人）世代を含む。

(6) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし、治験医師選択治療（セツキシマブ、ドセタキセル又はメトトレキサートのいずれか 1 剤）を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（プラチナ製剤を含む化学療法終了後から 6 ヶ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした ONO-4538-11/CA209141 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認され、2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

I. 概要に関する項目

(7) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

〈単独投与〉

胃癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社が本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし、プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（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）患者を対象とした ONO-4538-12 試験）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性が確認され、2017 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉

胃癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用化学療法〔FOLFOX 療法（フルオロウラシル＋ホリナートカルシウム^{*1}＋オキサリプラチン）又は XELOX（CapeOX）療法（カペシタビン＋オキサリプラチン）〕を対照として本剤と化学療法の併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相比較試験〔化学療法歴のない HER2 陰性^{*2}の治癒切除不能な進行又は再発胃癌、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^{*3}を対象とした ONO-4538-44/CA209649 試験〕を実施した結果、本剤の固定用量 240mg を 2 週間間隔（FOLFOX 療法と併用する場合）又は本剤の固定用量 360mg を 3 週間間隔（CapeOX 療法と併用する場合）で静脈内投与とフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の化学療法との併用療法による有効性及び安全性が確認された。さらに、小野薬品工業株式会社がフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用化学療法〔SOX 療法（S-1＋オキサリプラチン）、又は CapeOX 療法〕を対照として本剤と化学療法の併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相比較試験〔化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発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）患者を対象とした ONO-4538-37 試験〕を実施した結果、パート 2 において、本剤の固定用量 360mg を 3 週間間隔で静脈内投与とフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の化学療法との併用療法による有効性及び安全性が確認され、2021 年 11 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で用法・用量追加の承認を取得した。

*1：FOLFOX 療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外。

*2：HER2 判定不能又は未測定の場合は組み入れ可能とされた。

*3：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。

(8) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈単独投与〉

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社が本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ相比較試験（ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした ONO-4538-41 試験）を実施した結果、固定用量 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2018 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の効能・効果追加の承認を取得した。なお日本において、本剤は「悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果として 2017 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（29 薬）第 406 号）。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、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）併用化学療法を対照として本剤とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相比較試験（化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象とした ONO-4538-48/CA209743 試験）を実施した結果、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与とイピリムマブ 1mg/kg の 6 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2021 年 5 月に「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の用法・用量追加の承認を取得した。

(9) 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象とした臨床試験について、医師主導にて本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ相比較試験（HCM-002 試験）が実施された結果、固定用量 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2023 年 11 月に「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」の効能・効果追加の承認を取得した。なお日本において、本剤は「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を予定される効能・効果として 2023 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（R5 薬）第 557 号）。

I. 概要に関する項目

(10) 固定用量

〈240mg の 2 週間間隔投与〉

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験結果と本剤の母集団薬物動態（PPK）モデル及び曝露反応（E-R）モデルを利用したシミュレーションの結果から、2018 年 8 月に体重換算用量から固定用量「240mg の 2 週間間隔投与」への用法・用量の変更とともに、点滴静注時間「1 時間以上」から「30 分以上」への変更の承認を取得した。

〈480mg の 4 週間間隔投与〉

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用したシミュレーションの結果から、本剤を「3mg/kg の 2 週間間隔投与」、「240mg の 2 週間間隔投与」及び「480mg の 4 週間間隔投与」で投与したときの用法・用量の違いは有効性及び安全性に影響を及ぼさないとされ、2020 年 9 月に「480mg の 4 週間間隔投与」の用法・用量追加の承認を取得した。

(11) オプジーボ®点滴静注 240mg

既承認製剤のオプジーボ®点滴静注 20mg/100mg と同一の薬液を異なるサイズのバイアルに充填した 240mg 製剤を剤形追加に係る医薬品として、2018 年 9 月に製造販売承認を取得した。

(12) 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

〈単独投与〉

結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験について、海外で BMS 社が本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅱ相試験（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）を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象とした CA209142 試験の本剤単独投与コホート）を実施した結果、3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2020 年 2 月に「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」の効能・効果追加の承認を取得した。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験について、海外で BMS 社が本剤とイピリムマブ併用の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅱ相試験（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 MSI-High 又は dMMR を有する結腸・直腸癌患者を対象とした CA209142 試験のイピリムマブ併用投与コホート）を実施した結果、本剤 3mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回静脈内投与後、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2020 年 9 月に用法・用量追加の承認を取得した。

(13) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

〈単独投与〉

食道癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照とした国際共同第Ⅲ相試験（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食道癌患者*を対象とした ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）を実施した結果、固定用量 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2020 年 2 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

*：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。

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）又は化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）併用投与〉

食道癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）を対照として本剤とイピリムマブの併用療法、並びに本剤と化学療法の併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相比較試験（化学療法未治療の食道癌患者*を対象とした ONO-4538-50/CA209648 試験）を実施した結果、本剤 3mg/kg の 2 週間間隔反復静脈内投与とイピリムマブ 1mg/kg の 6 週間間隔反復静脈内投与、並びに本剤 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与と化学療法との併用療法による有効性及び安全性が確認され、2022 年 5 月に「根治切除不能な進行・再発の食道癌」の用法・用量追加の承認を取得した。

*：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。

(14) オプジーボ®点滴静注 120mg

既承認製剤のオプジーボ®点滴静注 20mg/100mg/240mg と同一の薬液を異なるサイズのバイアルに充填した 120mg 製剤について、剤形追加に係る医薬品として、2020 年 8 月に製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

(15) 食道癌における術後補助療法

食道癌又は食道胃接合部癌を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤の術後補助療法の有効性及び安全性の検討を目的とし、プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験（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食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者を対象とした ONO-4538-43/CA209577 試験）を実施した結果、本剤の固定用量 240mg を 2 週間間隔で 8 回静脈内投与後、本剤の固定用量 480mg の 4 週間間隔反復静脈内投与（合計投与期間 1 年間）による有効性及び安全性が確認され、2021 年 11 月に「食道癌における術後補助療法」の効能・効果追加の承認を取得した。

(16) 原発不明癌

原発不明癌患者を対象とした臨床試験について、医師主導にて本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）が実施された結果、固定用量 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2021 年 12 月に「原発不明癌」の効能・効果追加の承認を取得した。なお日本において、本剤は「原発不明癌」を予定される効能・効果として 2021 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（R3 薬）第 510 号）。

(17) 尿路上皮癌における術後補助療法

尿路上皮癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、本剤の術後補助療法の有効性及び安全性の検討を目的とし、プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験（根治的切除後に再発リスクが高い筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*を対象とした ONO-4538-33/CA209274 試験）を実施した結果、固定用量 240mg の 2 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2022 年 3 月に「尿路上皮癌における術後補助療法」の効能・効果追加の承認を取得した。

*：シスプラチンを含む術前補助化学療法を受け、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。

(18) 根治切除不能な尿路上皮癌

〈化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）併用投与〉

尿路上皮癌患者を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及び BMS 社が共同で、化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチンの併用）を対照として本剤と化学療法併用の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（未治療の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者*を対象とした ONO-4538-56/CA209901 試験の副試験）を実施した結果、本剤の固定用量 360mg とゲムシタビン及びシスプラチンを 3 週間間隔で 6 サイクル静脈内投与後、本剤の固定用量 480mg の 4 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2024 年 12 月に「根治切除不能な尿路上皮癌」の効能・効果追加の承認を取得した。

*：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 ヶ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。

(19) 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験について、医師主導にて本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）が実施された結果、固定用量 480mg の 4 週間間隔反復静脈内投与による有効性及び安全性が確認され、2024 年 2 月に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」の効能・効果追加の承認を取得した。なお日本において、本剤は「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を予定される効能・効果として 2023 年 5 月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（R5 薬）第 568 号）。

(20) 再審査

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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*1、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*2 の効能又は効果については、製造販売後調査の結果等に基づき、2023 年 6 月 7 日に再審査を終了した。

*1：再審査対象は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

*2：再審査対象は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。（P.266～269 参照）
- (2) 重大な副作用として、1) 間質性肺疾患、2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、3) 大腸炎、小腸炎、重度の下痢、4) 1 型糖尿病、5) 重篤な血液障害、6) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、7) 甲状腺機能障害、8) 下垂体機能障害、9) 神経障害、10) 腎障害、11) 副腎障害、12) 脳炎、髄膜炎、脊髄炎、13) 重度の皮膚障害、14) 静脈血栓塞栓症、

I. 概要に関する項目

15) Infusion reaction、16) 血球貪食症候群、17) 結核、18) 肺炎、19) 重度の胃炎、20) ぶどう膜炎が報告されている。(P.286～289参照)

詳細な安全性情報については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項 (P.286～370) を参照すること。

(3) 有効性

1) 悪性黒色腫

〈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期又は再発の日本人悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02試験) において、奏効率は22.9% (8/35例: 90%信頼区間[13.4～36.2])、全生存期間中央値は473.0日 (90%信頼区間[276.0～未達]) であった。(P.40～42参照)

また、化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の日本人悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08試験) において、奏効率は29.2% (7/24例: 90%信頼区間[16.7～45.9]) であった。さらに、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を対象に、ダカルバジンを対照とした海外第Ⅲ相比較試験 (CA209066試験) において、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、本剤群で未達、ダカルバジン群で10.84[9.33～12.09]ヵ月であり、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)。(P.43～46、101～104参照)

さらに、完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験) において、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、本剤群で未達[未達～未達]ヵ月、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群で未達[16.56～未達]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)。

(P.109～113参照) これに加えて、完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA20976K試験) において、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、本剤群で未達[28.52～未達]ヵ月、プラセボ群で未達[21.62～未達]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)。(P.114～117参照)

〈イピリムマブ (遺伝子組換え) 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を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) において、奏効率は 33.3% (10/30 例: 95%信頼区間[17.3～52.8]) であった。また、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を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) において、主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、本剤とイピリムマブ併用 (以下、併用) 群で未達[未達～未達]ヵ月、本剤単独群で未達[29.08～未達]ヵ月、イピリムマブ単独群で 19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、併用投与及び本剤単独投与はイピリムマブ単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した (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)。

さらに、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」) 別の全生存期間について探索的に解析を行った。PD-L1 発現率 1%未満の生存期間中央値は、併用群では未達[26.45～未達]ヵ月、本剤単独群で 23.46[13.01～未達]ヵ月、イピリムマブ単独群で 18.56[13.67～23.20]ヵ月であった。また、PD-L1 発現率 1%以上の生存期間中央値は、併用群及び本剤単独群で未達[未達～未達]ヵ月、イピリムマブ単独群で 22.11[17.08～29.67]ヵ月であった。(P.49～51、122～126 参照)

2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈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期又は再発の日本人扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) において、奏効率は 25.7% (9/35 例: 95%信頼区間[14.2～42.1]) であった。また、ドセタキセルを対照とし、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を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 (CA209017 試験) において、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)。(P.52～55、127～130 参照)

さらに、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期又は再発の日本人非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) において、奏効率は 19.7% (15/76 例: 95%信頼区間[12.3～30.0]) であった。また、ドセタキセルを対照とし、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を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 (CA209057 試験) において、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

I. 概要に関する項目

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）。（P.56～59、131～134 参照）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）において、主要評価項目である PD-L1 発現率が 1%以上の患者における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤とイピリムマブ併用（以下、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、検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者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）。（P.139～147 参照）

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）において、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 PD-L1 発現率が 1%未満の患者群（Part 1b）での無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法併用（以下、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）。（P.139～147 参照）

さらに、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を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験（ONO-4538-52 試験）において、主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[96.37%信頼区間]）は、本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（以下、N+C 併用）群で 12.12[9.76～14.00]ヵ月、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（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）。（P.135～138 参照）

〈イピリムマブ（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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）において、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、イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（以下、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）。（P.148～153 参照）

3) 非小細胞肺癌における術前補助療法

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

臨床病期 IB（腫瘍径が 4cm 以上）、II 又は IIIA の非小細胞肺癌の術前患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816 試験）において、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、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法併用（以下、N+C 併用）群で 31.57[30.16～推定不能]ヵ月、プラチナ製剤を含む化学療法群（以下、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）。（P.154～158 参照）

*：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。

4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈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を対象に、エベロリムスを対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）において、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～未達]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、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、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、

I. 概要に関する項目

本剤群で 27.37[23.62～未達]ヵ月、エベロリムス群で未達であった（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）。（P.159～164 参照）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）において、主要評価項目である IMDC*リスク分類 intermediate 及び poor リスク患者の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤とイピリムマブ併用（以下、併用）群で未達[28.16～未達]ヵ月、スニチニブ群で 25.95[22.08～未達]ヵ月であり、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）。（P.165～170 参照）

*：International Metastatic RCC Database Consortium

〈カボザンチニブ併用投与〉

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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）において、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、本剤とカボザンチニブ併用（以下、NIVO＋CABO 併用）群で 16.59[12.45～24.94]ヵ月、スニチニブ群で 8.31[6.97～9.69]ヵ月であり、NIVO＋CABO 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 logrank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ）。（P.171～175 参照）

5) 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

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を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験、コホート B）において、奏効率は 66.3%（53/80 例：95%信頼区間[54.8～76.4]）であった。さらに、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を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において、奏効率は 75.0%（12/16 例：95%信頼区間[47.6～92.7]）であった。（P.72～74、75～76 参照）

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を対象とした国内第Ⅰ相試験（NCCH1606 試験）において、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 規準（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。（P.252～253 参照）

6) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

プラチナ製剤を含む化学療法終了後から 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の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）において、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]ヵ月、対照群で 5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、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）。（P.176～182 参照）

7) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

〈単独投与〉

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に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 5 cm 以内に位置する腺癌）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）において、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）。（P.183～187 参照）

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉

化学療法歴のない HER2 陰性*1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 5 cm 以内に位置する腺癌）*2患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）において、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は、ともに N+C 併用群が化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（無増悪生存期間のハザード比 0.68[98%信頼区間：0.56～0.81]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、全生存期間のハザード比 0.71[98.4%信頼区間：0.59～0.86]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。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（CPS $\geq$ 1 集団のハザード比 0.77[99.3%信頼区間：0.64～0.92]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、ITT 集団のハザード比 0.80[99.3%信頼区間：0.68～0.94]、 $p=0.0002$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 5 月 27 日データカットオフ）。（P.188～196 参照）

これに加えて、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 5 cm 以内に位置する腺癌）患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）の Part2 において、無

I. 概要に関する項目

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、化学療法群で 8.34[6.97～9.40]ヵ月であり、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（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、化学療法群で 17.15[15.18～19.65]ヵ月であり、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）。（P.197～201 参照）

*1：HER2 判定不能又は未測定の場合は組み入れ可能とされた。

*2：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。

8) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈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耐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）を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）において、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）の結果は、29.4%（10/34 例：95%信頼区間[16.8～46.2]）であった。（P.79～82 参照）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）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（ECOG Performance Status 0 及び 1）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）において、主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤とイピリムマブ併用（以下、N+I 併用）群で 18.07[16.82～21.45]ヵ月、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）の併用化学療法（以下、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）。（P.202～207 参照）

9) 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者 20 例を対象とした国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）において、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。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。（P.83～86 参照）

10) 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

〈単独投与〉

①フツ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・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験の本剤単独投与コホート）において、主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治癒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。（P.87～88 参照）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

①フツ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 MSI-High 又は dMMR を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験のイピリムマブ併用投与コホート）において、主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治癒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。（P.89～90 参照）

11) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

〈単独投与〉

フツ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耐又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）において、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]ヵ月、対照群（タキサン系薬剤）で 8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤は対照群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）。（P.208～214 参照）

*：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。

I. 概要に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）又は化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）併用投与〉

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）において、主要評価項目である PD-L1 発現率（TPS） $\geq 1\%$ 集団における無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）について、本剤と化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）併用（以下、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（化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比 0.65[98.5%信頼区間：0.46～0.92]、 $p=0.0023$ [層別 log-rank 検定]、2021 年 1 月 18 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 TPS $\geq 1\%$ 集団における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について、本剤とイピリムマブ併用（以下、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（化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比 0.64[98.6%信頼区間：0.46～0.90]、 $p=0.0010$ [層別 log-rank 検定]、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比 0.54[99.5%信頼区間：0.37～0.80]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2021 年 1 月 18 日データカットオフ）。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（中央値[95%信頼区間]）について、N+I 併用群及び 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（化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比 0.78[98.2%信頼区間：0.62～0.98]、 $p=0.0110$ [層別 log-rank 検定]、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比 0.74[99.1%信頼区間：0.58～0.96]、 $p=0.0021$ [層別 log-rank 検定]、2021 年 1 月 18 日データカットオフ）。（P.215～232 参照）

*：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。

12) 食道癌における術後補助療法

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食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）において、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て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）。（P.233～236 参照）

13) 原発不明癌

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸部腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索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*を対象とした国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）において、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%）であった。なお、化学療法歴のない患者（11 例）の奏効率は、18.2%（95%信頼区間：2.3～51.8%）であった。（P.94～96 参照）

*：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

14) 尿路上皮癌における術後補助療法

筋層浸潤性尿路上皮癌患者*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）において、主要評価項目である無病生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、本剤群で 20.76[16.49～27.63]ヵ月、プラセボ群で 10.84[8.25～13.86]ヵ月であり、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）。（P.237～244 参照）

*：シスプラチンを含む術前補助化学療法を受け、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。

15) 根治切除不能な尿路上皮癌

〈化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）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*を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-56/CA209901 試験）の副試験において、主要評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間の結果は、全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は本剤と化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）併用（以下、N+C 併用）群で 21.72[18.63～26.38]ヵ月、化学療法群で 18.86[14.72～22.44]ヵ月であり、無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 7.92[7.62～9.49]ヵ月、化学療法群で 7.56[6.05～7.75]ヵ月であり、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（全生存期間のハザード比

I. 概要に関する項目

0.78[95.59%信頼区間：0.63～0.96]、 $p=0.0171$ [層別 logrank 検定]、無増悪生存期間のハザード比 0.72[99%信頼区間：0.55～0.94]、 $p=0.0012$ [層別 logrank 検定]、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)。(P.245～250 参照)

*：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 ヶ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。

16) 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (KCTR-D014 試験) において、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) の結果は、19.4% (95%信頼区間：7.5～37.5%) であった。(P.98～100 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界初のヒト PD-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
- (2) 本剤は点滴静注用の液剤である。(「IV. 1. 剤形」の項 (P.18 参照))
- (3) バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できる副片付ラベルを採用している。
- (4) 個装箱には、外からのバイアルへの衝撃を軽減する緩衝機能を付与している。
- (5) 個装箱には、解体用のミシン目を設けている。
- (6) 外箱開封後は遮光して保存すること。(「X. 4. 取扱い上の注意」の項 (P.376 参照))

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (単剤療法版・併用療法版) (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資料：オプジーボによる治療を受ける方へ (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ニボルマブ (遺伝子組換え) 非小細胞肺癌 悪性黒色腫 頭頸部癌 腎細胞癌 古典的ホジキンリンパ腫 胃癌 悪性胸膜中皮腫 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 食道癌 原発不明癌 尿路上皮癌 悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く) 上皮系皮膚悪性腫瘍 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	「平成29年2月14日付 保医発0214第4号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」、 「平成29年3月24日付 保医発0324第5号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「平成29年4月18日付 保医発0418第9号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「平成29年9月22日付 保医発0922第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「平成30年5月25日付 保医発0525第3号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの一部改正に伴う留意事項の一部改正について」、 「平成30年8月21日付 保医発0821第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和2年2月21日付 保医発0221第3号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和2年9月25日付 保医発0925第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤及び抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、

I. 概要に関する項目

		「令和2年11月27日付 保医発1127第4号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年5月27日付 保医発0527第1号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年6月21日付 保医発0621第1号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年8月25日付 保医発0825第3号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年9月27日付 保医発0927第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年11月25日付 保医発1125第3号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和3年12月24日付 保医発1224第9号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和4年3月28日付 保医発0328第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和4年5月26日付 保医発0526第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和5年3月27日付 保医発0327第7号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和5年11月24日付 保医発1124第2号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、 「令和6年2月9日付 保医発0209第3号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」 「令和6年12月27日付 保医発1227第5号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」 なお、最適使用推進ガイドラインが新たに発出された場合、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること (保険局参照https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)
希少疾病用医薬品	有	本剤は予定される効能又は効果「悪性黒色腫」について希少疾病用医薬品に指定されている(平成25年6月17日付 薬食審査発0617第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。 本剤は予定される効能又は効果「ホジキンリンパ腫」について希少疾病用医薬品に指定されている(平成28年3月16日付 薬生審査発0316第3号 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)。 本剤は予定される効能又は効果「悪性胸膜中皮腫」について希少疾病用医薬品に指定されている(平成29年12月1日付 薬生薬審発1201第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。 本剤は予定される効能又は効果「原発不明癌」について希少疾病用医薬品に指定されている(令和3年3月11日付 薬生薬審発0311第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。 本剤は予定される効能又は効果「悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)」について希少疾病用医薬品に指定されている(令和5年2月22日付 薬生薬審発0222第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。 本剤は予定される効能又は効果「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」について希少疾病用医薬品に指定されている(令和5年5月23日付 薬生薬審発0523第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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〉

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)〉

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

I. 概要に関する項目

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

〈使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等について〉

製品の納品に先立ち電子添文に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する（「Ⅷ.

1. 警告内容とその理由」の項（P.282 参照））。

使用成績調査・特定使用成績調査（全例調査）期間中は、本剤の流通管理を行う。

また、施設要件の詳細につきましては、最適使用推進ガイドラインをご参照ください。

なお、最新の最適使用推進ガイドラインの情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

本剤の使用前に、全例調査に関する契約が締結されていること。

6. RMPの概要

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan） / RMP 提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】	
・間質性肺疾患 ・重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 ・大腸炎、小腸炎、重度の下痢 ・1 型糖尿病 ・劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 ・内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） ・神経障害 ・腎障害 ・脳炎、髄膜炎、脊髄炎	・重度の皮膚障害 ・静脈血栓塞栓症 ・Infusion reaction ・重篤な血液障害 ・血球貪食症候群 ・結核 ・脾炎 ・重度の胃炎 ・ぶどう膜炎 ・臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	・過度の免疫反応 ・胎児毒性 ・心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） ・赤芽球癆 ・腫瘍出血 ・瘻孔 ・本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]	
		【重要な不足情報】	
		なし	
有効性に関する検討事項			
根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用実態下における本剤の有効性			

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価
追加の医薬品安全性監視活動 ・小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成・提供（単剤療法版：悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性

I. 概要に関する項目

	胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、上皮系皮膚悪性腫瘍、併用療法版：悪性黒色腫、悪性胸膜中皮腫）
有効性に関する調査・試験の計画	
・根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした特定使用成績調査	・患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供（悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、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、上皮系皮膚悪性腫瘍）

（提出年月：令和6年12月）

各項目の内容はRMPの本文で確認すること。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) **和名** オブジーボ®点滴静注 20mg
 オブジーボ®点滴静注 100mg
 オブジーボ®点滴静注 120mg
 オブジーボ®点滴静注 240mg
- (2) **洋名** OPDIVO® I.V. Infusion 20mg
 OPDIVO® I.V. Infusion 100mg
 OPDIVO® I.V. Infusion 120mg
 OPDIVO® I.V. Infusion 240mg
- (3) **名称の由来** optimal (最適な) + PD-1 + nivolumab (一般名) から命名

2. 一般名

- (1) **和名 (命名法)** ニボルマブ (遺伝子組換え) (JAN)
- (2) **洋名 (命名法)** Nivolumab (Genetical Recombination) (JAN)
 nivolumab (INN)
- (3) **ステム** モノクローナル抗体: -mab
 免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体: -lumab

3. 構造式又は示性式

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 本が鎖間ジスルフィド結合により結合した糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{6332}H_{9836}N_{1712}O_{1996}S_{42}$ (タンパク質部分、4 本鎖)
重鎖 $C_{2154}H_{3326}N_{576}O_{665}S_{16}$
軽鎖 $C_{1027}H_{1536}N_{280}O_{334}S_5$
分子量: 約 145,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

ニボルマブは、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。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 145,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: ONO-4538 (小野薬品工業株式会社)
BMS-936558/MDX-1106 (ブリストル・マイヤーズスクイブ社/メダレックス社)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	包装形態	結 果
長期保存	5℃ 遮光	36 箇月	低密度ポリエチレン製コンテナ	規格内
加 速	25℃、40%RH 遮光	6 箇月	低密度ポリエチレン製コンテナ	確認試験・他で規格不適となった
凍 結	-20℃ 遮光	1 箇月	低密度ポリエチレン製コンテナ	規格内
熱苛酷	40℃、75%RH 遮光	6 箇月	低密度ポリエチレン製コンテナ	確認試験・他で規格不適となった
凍結/解凍 サイクル	-20℃/5℃ 遮光	10 日間	低密度ポリエチレン製コンテナ	規格内
光安定性	25℃、60%RH 室内光	1 箇月	低密度ポリエチレン製コンテナ	規格内
	25℃ 高照度光/紫外線	4 日間	低密度ポリエチレン製コンテナ	光に不安定であった 確認試験・他で規格不適となった

測定項目：性状、pH、確認試験、純度試験、力価及び定量法（タンパク質濃度）、等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー（ペプチドマップ）

定量法：紫外可視吸光度測定法（タンパク質定量法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液、バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

本品は定量するとき、9.0～11.0mg/mLのニボルマブ（遺伝子組換え）（タンパク質量）を含む。

販売名	オブジーボ® 点滴静注 20mg	オブジーボ® 点滴静注 100mg	オブジーボ® 点滴静注 120mg	オブジーボ® 点滴静注 240mg
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。			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	5.5～6.5
浸透圧比	約 1.2（生理食塩液対比）
比重	1.020 [※]

※：日本薬局方の一般試験法「比重瓶による測定法」に従って測定した場合の、20℃での本剤の密度（1.018g/cm³）により算出した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		オブジーボ® 点滴静注 20mg	オブジーボ® 点滴静注 100mg	オブジーボ® 点滴静注 120mg	オブジーボ® 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	日局 D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	日局 クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	日局 塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	日局 ポリソルベート 80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
pH 調節剤 2成分		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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

〈参考〉

本剤は添加物として、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム及び pH 調節剤を含有する。（上記(1)の表参照）

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の含量は、ニボルマブ（遺伝子組換え）（タンパク質量）で表示している。

IV. 製剤に関する項目

また、本剤の力価は PD-1 に対する結合活性によって測定している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子種、低分子種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 5℃、無色ガラスバイアル/白色紙箱

製剤	期 間 項 目	開始時	12 箇月	24 箇月	36 箇月
	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
20mg/2mL	定量(mg/mL)	10.3	10.2	10.2	10.1
	力価(%)*	102	99	104	98
100mg/10mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.0	10.1	10.1	9.9
	力価(%)*	103	101	97	99
120mg/12mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.0	10.1	10.1	10.1
	力価(%)*	98.5	104.2	96.9	99.3
240mg/24mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.1	10.1	10.1	10.2
	力価(%)*	97.0	98.8	105.9	102.8

*：力価競合 ELISA の測定結果

(2) 加速試験 25℃、60%RH、無色ガラスバイアル/白色紙箱

製剤	期 間 項 目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
20mg/2mL	定量(mg/mL)	9.9	9.8	10.0	9.9
	力価(%)*	97.6	97.4	96.7	97.0
100mg/10mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.2	10.1	10.2	10.2
	力価(%)*	98.1	92.5	98.7	97.0
120mg/12mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.0	10.1	10.2	10.0
	力価(%)*	98.5	99.2	99.0	103.0
240mg/24mL	外 観	規格内	規格内	規格内	規格内
	定量(mg/mL)	10.1	10.1	10.1	10.2
	力価(%)*	97.0	99.3	97.0	99.1

*：力価競合 ELISA の測定結果

IV. 製剤に関する項目

(3) 苛酷試験 (光) 25℃、D65 ランプ、2,000 lx、無色ガラスバイアル
(総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上)

製剤	期 間	開始時	25 日
	項 目		
20mg/2mL	外 観	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	9.9	9.9
	力価 (%)*	97.6	94.2
	その他	規格内	規格不適**
100mg/10mL	外 観	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	10.2	9.8
	力価 (%)*	98.1	95.1
	その他	規格内	規格不適**
120mg/12mL	外 観	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	10.0	10.1
	力価 (%)*	98.5	94.2
	その他	規格内	規格不適**
240mg/24mL	外 観	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	10.1	10.1
	力価 (%)*	97.4	94.5
	その他	規格内	規格不適**

* : 力価競合 ELISA の測定結果

** : 確認試験、純度試験で規格不適となった

(4) 光安定性 25℃、室内光 (D65 ランプ、1,000 lx)、無色ガラスバイアル

製剤	期 間	開始時	2 週間	1 箇月
	項 目			
100mg/10mL	外 観	規格内	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	9.7	9.7	9.7
	力価 (%)*	103	98	97
	その他	規格内	規格内**	規格内**
120mg/12mL	外 観	規格内	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	10.0	10.2	10.1
	力価 (%)*	98.5	96.5	92.5
	その他	規格内	規格内**	規格不適***
240mg/24mL	外 観	規格内	規格内	規格内
	定量 (mg/mL)	10.1	10.2	9.8
	力価 (%)*	97.4	96.4	95.4
	その他	規格内	規格内**	規格不適***

* : 力価競合 ELISA の測定結果

** : 純度試験で規格範囲内での変動が認められた

*** : 純度試験で規格不適となった

IV. 製剤に関する項目

(5) 凍結・融解サイクル試験 無色ガラスバイアル/白色紙箱

凍結：-80℃ 24時間以上、融解：5℃ 24時間以上とし、3サイクル

製剤	期 間 項 目	開始時	凍結・融解サイクル処理後
20mg/2mL	外 観 定量 (mg/mL) 力価 (%)*	規格内 9.9 97.6	規格内 9.8 95.0
100mg/10mL	外 観 定量 (mg/mL) 力価 (%)*	規格内 10.2 98.1	規格内 10.2 97.0
120mg/12mL	外 観 定量 (mg/mL) 力価 (%)*	規格内 10.0 98.5	規格内 10.0 96.7
240mg/24mL	外 観 定量 (mg/mL) 力価 (%)*	規格内 10.1 97.4	規格内 10.1 98.9

測定項目：性状、確認試験、純度試験、力価競合 ELISA 及び定量法（タンパク質濃度）、等

*：力価競合 ELISA の測定結果

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

本剤（10mg/mL）を生理食塩液又は5%ブドウ糖液で0.35及び4.8mg/mLの濃度に調製し、室温（24～26℃）・室内光下に保存後、外観（性状）、pH 及び力価等の測定を行った。

輸 液	保存形態*	濃 度	開始時 (調製直後)	24時間
生理食塩液	輸液バッグ	0.35mg/mL	無色澄明	規格内
生理食塩液	輸液バッグ	4.8mg/mL	無色澄明	規格内
5%ブドウ糖液	輸液バッグ	0.35mg/mL	無色澄明	規格内
5%ブドウ糖液	輸液バッグ	4.8mg/mL	無色澄明	規格内

*：使用した輸液バッグ；ポリエチレン製

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を挿入すること。

(2) 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

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

(1) フィルター通過性試験

本剤（10mg/mL）を生理食塩液で 0.35 及び 4.0mg/mL の濃度に調製した液を投与速度 50mL/時間で、または同様に 4.8 mg/mL の濃度に調製した液を投与速度 200mL/時間で、下記の輸液セット及びフィルターに通液した。

結果、本剤の品質に変化は認められなかった。

フィルター：ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポジダインナイロン 66（孔径は全て 0.2µm）

輸液セット：PVC フリー（ポリブタジエン製）、DEHP 可塑剤フリー（ポリ塩化ビニル製）

(2) CV（中心静脈）ポート/PICC（末梢挿入型中心静脈カテーテル）通過性試験

CV ポートを生理食塩液 20mL（PICC では 10mL）でフラッシング終了後、本剤（10mg/mL）を生理食塩液で 0.8、1.9 及び 2.4mg/mL の濃度に調製した液を、CV ポート又は PICC に通液した（投与速度：100 及び 200mL/時間）。

結果、1.9 及び 2.4mg/mL の濃度では本剤の品質に変化は認められなかった。0.8mg/mL の濃度では外観（性状）で微粒子を認めた。

詳細は下記 URL にてご参照ください。

オプジーボ製品サイト (<https://www.opdivo.jp/>) [安全性・適正使用情報] に掲載しています。

(https://www.opdivo.jp/system/files/2021-05/OPD_CV_port.pdf)

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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 化学療法未治療患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[®]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。

V. 治療に関する項目

〈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

（解説）

〈悪性黒色腫〉

- 5.1 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.2 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験、ONO-4538-77/CA2099LA 試験及びONO-4538-52 試験）の対象症例は *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の患者であり、本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

- 5.3 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816 試験）では臨床病期 IB（腫瘍径が4cm以上）、II又はIIIA [American Joint Committee on Cancer (AJCC) /Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類（第7版）に基づく] の患者を対象としていたため、臨床病期 IA、又はIBかつ腫瘍径が4cm未満の患者に対して術前補助療法として本剤を投与した経験はなく、こ

V. 治療に関する項目

これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。従って、臨床病期 IA、又は IB（腫瘍径が 4cm 未満）の患者における有効性及び安全性は確立しておらず、よって、本剤の使用にあたっては、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

5.4 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.5 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）において、主要評価項目とされた IMDC リスク分類の intermediate/poor リスクの患者集団における全生存期間について、スニチニブ群に対する本剤とイピリムマブ併用投与群の優越性が示されたことから設定した。

5.6 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5.7 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.8 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.9 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）の対象症例はプラチナ製剤を含む化学療法終了後から 6 か月以内に病勢進行を認めた患者であり、プラチナ製剤を含む化学療法（化学放射線療法を含む）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ため設定した。

5.10 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5.11 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.12 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.13 本剤による手術の補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）の対象症例はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び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 1 レジメン以上の治療を受け、治療中若しくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者である。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の 3 剤すべての投与歴を有する患者のみを対象としていない試験ではあるが、本試験において本剤を投与された患者の多くは 3 剤すべての投与歴を有しているため設定した。

5.15 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）は、MSI-High 又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する患者を対象としており、本試験成績から本剤の効果をj得るためには、MSI-High を適切な検査により確認することが重要であることから設定した。

5.16 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

5.17 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）の対象症例は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患者であり、pCR が認められた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ため設定した。

5.20 本剤による術前補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5.21 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈原発不明癌〉

5.22 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）の対象症例は、腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ日本臨床腫瘍学会による原発不明がん診療ガイドライン^{参考文献 7}で推奨される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）患者であった。ただし、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者*は除外された。本剤の使用にあたっては、診療ガイドライン等の最新の情報等を参考に、適切な各種検査（病理診断含む）を実施しても原発臓器が不明で、かつ、推奨される治療法のない患者を適切に選択する必要があるため設定した。

*：下記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

V. 治療に関する項目

- ・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

5.23 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.24 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）の、シスプラチンを含むプラチナ製剤による術後補助療法を拒否した患者集団における結果の傾向より設定した。

5.25 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）の結果より、本剤の尿路上皮癌における術後補助療法における有効性は、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、「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必要があるため設定した。

5.26 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）の対象症例は、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であった。本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

5.27 本剤による術前補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）の対象は上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞癌を含む）として実施されたが、実際に本試験へメルケル細胞癌患者は組み入れられず、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ため設定した。

5.29 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）に組み入れられた患者の病理組織型について、本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

承認を受けた用法及び用量

〈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 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 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。

V. 治療に関する項目

〈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療切除不能な進行・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 ヶ月間までとする。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビ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。

希釈方法と投与速度

本剤は、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に希釈し、30 分以上かけて点滴静注する。希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度が 0.35mg/mL 以上となるようにする。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。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

（設定理由）

本剤の固定用量（240mg、360mg 又は 480mg）投与時に患者に投与されるエンドトキシンの総量（本剤及び希釈液中）が、発熱誘起エンドトキシン量（1 時間あたり 5.0EU/kg）を超えないようにするため、希釈時の総液量の制限を記載した。点滴時間は、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験結果と母集団薬物動態解析結果より本剤の曝露量と有効性及び安全性の関連を検討した結果から設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

固定用量：1回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注に設定した理由

本剤は、国内外の臨床試験の結果から体重換算用量（3mg/kg）を用いていたが、投与時の利便性の向上を目的として、固定用量として 240mg が設定された。240mg は、海外臨床試験において本剤が投与された被験者の体重の中央値である 80kg の被験者の 3mg/kg 投与に相当する。

国内において、海外の承認用量である 240mg と設定することが適切であるか検討するために、本剤の母集団薬物動態（PPK）モデルを利用したシミュレーションを実施した結果、本剤 240mg を 2 週間間隔（Q2W）で投与したときの曝露量は、忍容性が確認されている用法及び用量である 10mg/kgQ2W で投与したときの曝露量を超えないと考えられた。

また、本剤の曝露反応（E-R）モデルを用いて、3mg/kgQ2W 及び 240mgQ2W で投与したときの悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、及び尿路上皮癌患者の曝露量を利用して、各用法及び用量における有害事象の発現割合を予測し、さらに悪性黒色腫、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌及び腎細胞癌患者の曝露量を利用して、各用法及び用量における全生存期間及び奏効率を予測した。日本人被験者に本剤を 240mgQ2W で投与したときの有害事象の発現リスク及び有効性は、3mg/kgQ2W で投与したときと同様であると予測された。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

以上の検討結果から、本剤を単独投与する際の用法及び用量を「1回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。」に変更した。

固定用量：1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注に設定した理由

有効性及び安全性に大きな違いがなければ、投与間隔が長い方が、患者の来院回数の減少や医療スタッフの負担の軽減が期待できる。用法及び用量（投与間隔）の選択肢を増やすことにより、患者及び医療スタッフの利便性の向上が期待できることから、臨床的な意義があるとして、1回 480mg の 4 週間間隔投与が設定された。

V. 治療に関する項目

本剤の PPK モデルを利用して、日本人悪性腫瘍患者を対象として本剤 480mg を 4 週間間隔 (Q4W) で投与したときの薬物動態を予測した結果、480mgQ4W 投与時の曝露量は、これまでの臨床試験において忍容性が認められている本剤 10mg/kgQ2W 投与時の曝露量を超えないと予測された。また、本剤の有効性に関する E-R モデルを利用して、悪性黒色腫、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌及び腎細胞癌患者における有効性を予測したところ、本剤を 480mgQ4W で投与したときの有効性は、本剤を 3mg/kgQ2W 及び 240mgQ2W で投与したときと同様であると予測された。本剤の安全性に関する E-R モデル及び日本人悪性腫瘍患者の予測曝露量を利用して各用法及び用量における有害事象の発現割合を予測したところ、いずれの有害事象についても、本剤の 480mgQ4W 投与における有害事象の発現リスクは 3mg/kgQ2W 及び 240mgQ2W 投与と同様であると予測された。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

以上の検討結果から、本剤を単独投与する際の用法及び用量として「1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」を追加した。

固定用量：非小細胞肺癌において、1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注に設定した理由

本剤 360mgQ3W 投与について検証した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験及び ONO-4538-77/CA2099LA 試験）の結果及び本剤とイピリムマブの併用投与に関するシミュレーション結果より、非小細胞肺癌を対象に本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の用法及び用量として「1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。」を追加した。

固定用量：悪性胸膜中皮腫において、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に設定した理由

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本剤 3mg/kgQ2W、240mgQ2W 若しくは 360mgQ3W とイピリムマブ 1mg/kgQ6W の併用投与に関するシミュレーション結果より、悪性胸膜中皮腫を対象に本剤をイピリムマブと併用する際の用法及び用量として「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。」を追加した。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

古典的ホジキンリンパ腫（小児）において、用法及び用量を下記に設定した理由（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。）

小児患者*（難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）を対象とした国内第Ⅰ相試験（NCCH1606 試験）において、本剤 3mg/kgQ2W 投与における本剤の忍容性が確認された。また、薬物動態についても、小児と成人で大きな差異は認められなかった。（「VII.10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

また、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の成人患者では、曝露—反応関係等の検討に基づき、本薬を固定用量に基づく用法及び用量（240mg Q2W 及び 480mg Q4W）で投与した場合と、体重換算に基づく用法及び用量（3 mg/kg Q2W）で投与した場合との間で有効性及び安全性が同様と判断されていること、並びに 40kg 未満の患者に対する投与経験は限られているものの成人患者における体重換算投与及び固定用量投与時での体重別の安全性プロファイルは体重区分間で大きな差異は認められていなかったことより、体重が 40kg 以上の小児患者に対する本薬の固定用量（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）での投与も許容可能とした。

以上より、古典的ホジキンリンパ腫の小児患者に対する用法及び用量は、「通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/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。」とした。

*：AYA（思春期及び若年成人）世代を含む。

固定用量：根治切除不能な進行・再発の食道癌において、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に設定した理由

食道癌患者を対象とした本剤 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 若しくは 360mg Q3W とイピリムマブ 1mg/kg Q6W の併用投与に関するシミュレーション結果、並びに食道癌患者を対象とした本剤 240mg Q2W 若しくは 480mg Q4W と化学療法の併用投与に関するシミュレーション結果より、根治切除不能な進行・再発の食道癌を対象に本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の用法及び用量として「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。」を追加した。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

各がん腫の用法及び用量の設定経緯・根拠は、必要に応じて「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

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

V. 治療に関する項目

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。

〈治癒切除不能な進行・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 ゲムシタビ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。

V. 治療に関する項目

〈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。

(解説)

〈効能共通〉

7.1 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験結果と母集団薬物動態解析結果より本剤の曝露量と有効性及び安全性の関連を検討した結果から本剤の点滴時間を設定した（「VII.3.母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）。

〈悪性黒色腫〉

7.2 本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験は、化学療法未治療患者を対象に実施されたことから、イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用の必要性については、「臨床成績」の項の内容を熟知し、慎重に判断することが必要であることから設定した。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発現率の測定結果から、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、慎重に判断する必要があるため設定した。

〈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おける本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
7.4 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、本剤と併用できる他の抗悪性腫瘍剤はイピリムマブとプラチナ製剤を含む化学療法が存在し、化学療法では組織型により併用する薬剤が異なるため「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与方法を慎重に判断する必要があるため設定した。また、化学療法と併用する場合では患者のPD-L1発現率を考慮した上で組織型により併用する薬剤を選択する必要があるため「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、投与方法を慎重に判断する必要があるため設定した。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 臨床試験で本剤と併用した抗悪性腫瘍剤以外との併用投与の有効性及び安全性は確立しておらず、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「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、投与方法を慎重に判断する必要があるため設定した。

〈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おける本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 本剤単独投与による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ため設定した。
7.10 HER2陽性の患者においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用による本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用による本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されていることから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、CPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、慎重に判断する必要があるため設定した。
7.12 フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤以外の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用投与したときの有効性及び安全性は確立していないことから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「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、投与方法を慎重に判断する必要があるため設定した。

〈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おける本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈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ため設定した。

〈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おける本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用による本剤の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されていることから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤を含む併用療法の必要性を慎重に判断する必要があるため設定した。
7.17 イピリムマブ、並びに化学療法としてフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤以外の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用投与したときの有効性及び安全性は確立していないことから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「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、投与方法を慎重に判断する必要があるため設定した。

V. 治療に関する項目

〈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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈原発不明癌〉

7.19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7.21 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用における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ていたことから、「臨床成績」の項にその旨を記載した上で、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択することを設定した。

7.22 シスプラチンが適応となる患者を対象としてゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用療法で投与を開始したため設定した。

〈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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

《悪性黒色腫》

[根治切除不能な悪性黒色腫]

〈単独投与〉2014年7月承認時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験 安全性、 忍容性、 薬物動態	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-4538-01 試験) 日本人悪性腫瘍患者 (17/4 [※] 例)	◎海外第Ⅰ相単回投与試験 (CA209001/MDX1106-01 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 39/10 [※] 例) ◎海外第Ⅰ相反復投与試験 (CA209003/MDX1106-03 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 306/107 [※] 例)
第Ⅱ相試験 有効性、 安全性	◎国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) 日本人悪性黒色腫患者 (35 例)	—

※：悪性黒色腫患者数

〈単独投与〉2016年2月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-4538-01 試験) 日本人悪性腫瘍患者 (17/4 [※] 例)	◎海外第Ⅰ相単回投与試験 (CA209001/MDX1106-01 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 39/10 [※] 例) ◎海外第Ⅰ相反復投与試験 (CA209003/MDX1106-03 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 306/107 [※] 例)
第Ⅱ相試験	○国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) 日本人悪性黒色腫患者 (35 例) ◎国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) 日本人悪性黒色腫患者 (24 例)	◎海外第Ⅱ相二重盲検 QT/QTc 評価試験 (CA209010 試験) 外国人腎細胞癌患者 (欧米 4 ヲ国 167/0 [※] 例)
第Ⅲ相試験	—	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (CA209066 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (欧米等 16 ヲ国 418 例 ^{*)}) ◎海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209037 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (欧米等 14 ヲ国 405 例 ^{*)})

※：悪性黒色腫患者数

[悪性黒色腫における術後補助療法]

〈単独投与〉2018年8月効能・効果及び用法・用量変更時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) 悪性黒色腫患者 (欧米日等 25 ヲ国 906 例 [#] (日本人 28 例))	

2025年2月添付文書改訂時 (完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者への対象拡大)

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	—	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (CA20976K 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (欧米等 20 ヲ国 790 例 ^{*)})

[根治切除不能な悪性黒色腫]

〈イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用投与〉2018年5月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰb相試験	—	◎海外第Ⅰb相非盲検用量漸増試験 (CA209004 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (米 94 [#] 例)

V. 治療に関する項目

第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相非盲検試験 (ONO-4538-17 試験) 日本人悪性黒色腫患者 (30 [#] 例)	◎海外第Ⅱ相二重盲検比較試験 (CA209069 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (米仏 142 [#] 例)
第Ⅲ相試験	—	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (CA209067 試験) 外国人悪性黒色腫患者 (欧米等 21 ヲ国 945 [#] 例)

《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

〈単独投与〉2015 年 12 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-4538-01 試験) 日本人悪性腫瘍患者 (17/5 [#] 例)	◎海外第Ⅰ相単回投与試験 (CA209001/MDX1106-01 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 39/6 [#] 例) ◎海外第Ⅰ相反復投与試験 (CA209003/MDX1106-03 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 306/129 [#] 例)
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 日本人扁平上皮非小細胞肺癌患者 (35 例) ◎国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) 日本人非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (76 例)	◎海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) 外国人扁平上皮非小細胞肺癌患者 (米仏独伊 117 例) ◎海外第Ⅱ相二重盲検 QT/QTc 評価試験 (CA209010 試験) 外国人腎細胞癌患者 (欧米 4 ヲ国 167/0 [#] 例)
第Ⅲ相試験	—	◎海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209017 試験) 外国人扁平上皮非小細胞肺癌患者 (欧米等 21 ヲ国 272 例 [#]) ◎海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209057 試験) 外国人非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (欧米等 22 ヲ国 582 例 [#])

※：非小細胞肺癌患者数

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉2020 年 11 月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	—	◎海外第Ⅰ相非盲検試験 (CA209012 試験) 外国人非小細胞肺癌患者 (米加 197 例 [#])
第Ⅱ相試験	—	◎海外第Ⅱ相非盲検試験 (CA209568 試験 Part1) 外国人非小細胞肺癌患者 (米加 288 例 [#])
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1) 非小細胞肺癌患者 (欧米日等 32 ヲ国 1739 例 [#] (日本人 206 例))	
第Ⅲ/Ⅳ相試験	—	◎海外第Ⅲb/Ⅳ相非盲検比較試験 (CA209817 試験 コホート A) 外国人非小細胞肺癌患者 (欧米等 14 ヲ国 391 例 [#])

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉2020 年 11 月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-4538-04 試験) 日本人非小細胞肺癌患者 (24 例 [#])	◎海外第Ⅰ相非盲検試験 (CA209012 試験) 外国人非小細胞肺癌患者 (米加 56 例 [#])
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び Part 1b) 非小細胞肺癌患者 (欧米日等 32 ヲ国 1739 例 [#] (日本人 206 例)) ◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 2) 非小細胞肺癌患者 (欧米日等 31 ヲ国 755 例 [#] (日本人 63 例))	

V. 治療に関する項目

2021 年 6 月添付文書改訂時（プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法及びベシズマブの併用療法追加に関する変更）

試験の種類	国内試験	海外試験
第 I 相試験	◎国内第 I 相試験（ONO-4538-04 試験） 日本人非小細胞肺癌患者（24 例 [#] ）	—
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-52 試験） 非小細胞肺癌患者（日韓台 3 カ国 550 例 [#] （日本人 371 例））	

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉2020 年 11 月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	—	○海外第Ⅱ相非盲検試験（CA209568 試験 Part2） 外国人非小細胞肺癌患者（米 36 例 [#] ）
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-77/CA20991A 試験） 非小細胞肺癌患者（欧米日等 19 カ国 719 例 [#] （日本人 50 例）） ○国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び Part 1b） 非小細胞肺癌患者（欧米日等 32 カ国 1739 例 [#] （日本人 206 例）） ○国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 2） 非小細胞肺癌患者（欧米日等 31 カ国 755 例 [#] （日本人 63 例））	

《非小細胞肺癌における術前補助療法》

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉2023 年 3 月効能追加及び用法・用量変更時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-55/CA209816 試験） 非小細胞肺癌患者（欧米日等 14 カ国 358 例 [#] （日本人 68 例））	

《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

〈単独投与〉2016 年 8 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第 I 相試験	◎国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験） 日本人悪性腫瘍患者（17/0 ^{**} 例）	◎海外第 I 相単回投与試験 （CA209001/MDX1106-01 試験） 外国人悪性腫瘍患者（米 39/1 ^{**} 例） ◎海外第 I 相反復投与試験 （CA209003/MDX1106-03 試験） 外国人悪性腫瘍患者（米 306/34 ^{**} 例）
第Ⅱ相試験	—	◎海外第Ⅱ相二重盲検比較・QT/QTc 評価試験 （CA209010 試験） 外国人腎細胞癌患者（欧米 4 カ国 168 例 [#] ）
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 腎細胞癌患者（欧米日等 24 カ国 821 例 [#] （日本人 63 例））	

※：腎細胞癌患者数

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉2018 年 8 月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第 I 相試験 第 I b 相試験	—	◎海外第 I 相非盲検用量漸増試験（CA209016 試験） 外国人腎細胞癌患者（米加 153 [#] 例） ○海外第 I b 相非盲検試験（CA209009 試験） 外国人腎細胞癌患者（米西仏 3 カ国 91 [#] 例）
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-16/CA209214 試験） 腎細胞癌患者（欧米日等 28 カ国 1,096 例 [#] （日本人 72 例））	

V. 治療に関する項目

〈カボザンチニブ併用投与〉2021年8月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験) 腎細胞癌患者 (欧米日等 18 カ国 651 例 [#] (日本人 46 例))	

《再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫》2016年12月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	◎国内第Ⅰ相試験 (ONO-4538-01 試験) 日本人悪性腫瘍患者 (17/0 ^{**} 例)	○海外第Ⅰ相単回投与試験 (CA209001/MDX1106-01 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (米 39/0 ^{**} 例) ◎海外第Ⅰ相反復投与試験 (CA209039 試験) 外国人造血器腫瘍患者 (米 23 ^{**} 例)
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) 日本人古典的ホジキンリンパ腫患者 (17/16 ^{**} 例)	◎海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) 外国人古典的ホジキンリンパ腫患者 (欧米 10 カ国 243/80 [#] 例)

※：古典的ホジキンリンパ腫患者数

〈小児における用法・用量〉2021年9月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	◎国内医師主導第Ⅰ相試験 (NCCH1606 試験) 日本人難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫患者 (26/1 ^{**} 例)	○海外医師主導第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CA209070 試験) 外国人小児及び若年成人悪性腫瘍患者 (米 85/12 ^{**} 例)
第Ⅱ相試験	○国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) 日本人古典的ホジキンリンパ腫患者 (17/16 ^{**} 例)	

※：古典的ホジキンリンパ腫患者数

《再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌》2017年3月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) 頭頸部癌患者 (欧米日等 15 カ国 361 例 [#] (日本人 27 例))	

《治癒切除不能な進行・再発の胃癌》

〈単独投与〉2017年9月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ/Ⅱ相試験	—	○海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験 (CA209032 試験) 外国人悪性腫瘍患者 (欧米 6 カ国 1,120 ^{※1} /59 ^{※2} 例)
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-4538-12 試験) 胃癌患者 (日韓台 3 カ国 493 例 [#] (日本人 226 例))	

※1：2017年8月17日時点の登録数 ※2：胃癌患者数

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉2021年11月効能追加及び用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ/Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-4538-37 試験 Part 1) 胃癌患者 (日韓 2 カ国 39 例 [#] (日本人 20 例))	
	◎国際共同第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (ONO-4538-37 試験 Part 2) 胃癌患者 (日韓台 3 カ国 717 例 [#] (日本人 395 例))	
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験 (ONO-4538-44/CA209649 試験) 胃癌患者 (欧米日等 29 カ国 1,581 例 [#] (日本人 109 例))	

V. 治療に関する項目

《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

〈単独投与〉2018年8月効能追加及び用法・用量変更時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験） 日本人悪性胸膜中皮腫患者（34 例 [#] ）	○海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験） 外国人悪性胸膜中皮腫患者（仏 125 例 [#] ）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉2021年5月用法・用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-48/CA209743 試験） 悪性胸膜中皮腫患者（欧米日等 21 カ国 605 例（日本人 60 例））	

《悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）》2023年11月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内医師主導第Ⅱ相非盲検試験 （HCM-002 試験） 日本人悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者 （20 例）	—

《がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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》

〈単独投与〉2020年2月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰb 相試験	—	◎海外第Ⅰb 相非盲検試験（CA209009 試験） 外国人腎細胞癌患者 [米西仏 3 カ国 91 例（2 例 [#] ）]
第Ⅰ/Ⅱ 相試験	—	◎海外第Ⅰ/Ⅱ 相非盲検試験（CA209032 試験） 外国人悪性腫瘍患者 [欧米 6 カ国 1,120 ^{*1} /59 例 ^{*2} （7 例 [#] ）]
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相非盲検試験（ONO-4538-39 試験） 日本人子宮頸癌、子宮体癌又は軟部肉腫患者 ^{*3} [64 例（2 例 [#] ）]	◎海外第Ⅱ相非盲検試験（CA209142 試験） MSI-High 又は dMMR を有する外国人結腸・直腸癌 患者（欧米等 8 カ国 74 例 [#] ）
	◎国際共同第Ⅱ相非盲検試験（CA209275 試験） 尿路上皮癌患者 ^{*3} [欧米日等 11 カ国 270 例（2 例 [#] ）]	
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-12 試験） 胃癌患者 [日韓台 3 カ国 493 例 ^{*4} （日本人 1 例 [#] ）]	

（ ）内はニボルマブ（遺伝子組換え）が投与された MSI-High 又は dMMR を有する患者数

※1：2017年8月17日時点の登録数 ※2：胃癌患者数 ※3：本邦未承認 ※4：ITT（Intention to treat）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉2020年9月用法及び用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相非盲検試験（ONO-4538-17 試験） 日本人悪性黒色腫患者 [30 例]	◎海外第Ⅱ相非盲検非対照試験 （CA209142 試験：併用投与コホート） MSI-High 又は dMMR を有する外国人結腸・直腸癌 患者（欧米等 8 カ国 119 例 [#] ）
		◎海外第Ⅱ相非盲検非対照試験 （CA209142 試験：安全性コホート） MSI-High を有さない又は dMMR に異常がない外国 人結腸・直腸癌患者 ^{**} [欧米等 8 カ国 23 例]
		○海外第Ⅱ相非盲検非対照試験 （CA209142 試験：単独投与コホート） MSI-High 又は dMMR を有する外国人結腸・直腸癌 患者（欧米等 8 カ国 74 例 [#] ）

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相試験	—	◎海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（CA209067 試験） 外国人悪性黒色腫患者 [欧米等 21 カ国 945 例]
	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-16/CA209214 試験） 腎細胞癌患者 [欧米日等 28 カ国 1,096 例（2 例 [#] ）]	

（ ）内はニボルマブ（遺伝子組換え）が投与された MSI-High 又は dMMR を有する患者数 ※：本邦未承認

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

〈単独投与〉2020 年 2 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内第Ⅱ相非盲検試験（ONO-4538-07 試験） 日本人食道癌患者（65/64 例 [#] ）	—
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験） 食道癌患者（日韓台等 8 カ国 388 例 [#] （日本人 274 例））	

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）又は化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）併用投与〉2022 年 5 月用法及び用量追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-50/CA209648 試験） 食道癌患者（欧米日等 26 カ国 970 例 [#] （日本人 394 例））	

《食道癌における術後補助療法》2021 年 11 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-43/CA209577 試験） 食道癌患者（欧米日等 29 カ国 794 例 [#] （日本人 63 例））	

《原発不明癌》2021 年 12 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内医師主導第Ⅱ相非盲検試験 （NM-K2002 試験） 日本人原発不明癌患者（56 例）	—

《尿路上皮癌における術後化学療法》2022 年 3 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅰ/Ⅱ相試験	—	◎海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験（CA209032 試験） 膀胱癌/尿路上皮癌患者（欧米等 274 例 [#] ）
第Ⅱ相試験	◎国際共同第Ⅱ相非盲検単群試験（ONO-4538-22/CA209275 試験） 尿路上皮癌患者（欧米日等 11 カ国 270 例 [#] （日本人 23 例））	
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-33/CA209274 試験） 尿路上皮癌患者（欧米日等 30 カ国 709 例 [#] （日本人 49 例））	

《根治切除不能な尿路上皮癌》

〈化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）併用投与〉2024 年 12 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅲ相試験	◎国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-56/CA209901 試験（副試験）） 尿路上皮癌患者（欧米日等 29 カ国 608 例 [#] （日本人 43 例））	

《根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍》2024 年 2 月効能追加時

試験の種類	国内試験	海外試験
第Ⅱ相試験	◎国内医師主導第Ⅱ相非盲検試験 （KCTR-D014 試験） 日本人上皮系皮膚悪性腫瘍患者（31 例）	—

◎：評価資料

○：参考資料

#：有効性評価対象例数

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) ¹⁾

日本人の進行性又は再発性の悪性腫瘍患者 17 例を対象に、本剤 (1mg/kg 群 : 3 例、3mg/kg 群 : 5 例、10mg/kg 群 : 6 例、20mg/kg 群 : 3 例) を単回静脈内投与及び反復静脈内投与した (中間解析)。安全性について、重篤な有害事象が 17 例中 4 例 (23.5%) に認められた。重篤な副作用は 10mg/kg 群の 1 例に脱水が認められたが、治療により軽快した。試験期間中に死亡例は報告されなかった。

Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, **35**(2) : 207, 2017

2) 海外第 I 相単回投与試験 (CA209001/MDX1106-01 試験) ²⁾

悪性腫瘍患者 39 例を対象に、本剤 (0.3mg/kg 群 : 6 例、1mg/kg 群 : 6 例、3mg/kg 群 : 6 例、10mg/kg 群 : 21 例) を静脈内投与した。安全性について、重篤な有害事象が 39 例中 23 例 (59.0%) に認められた。重篤な副作用は 1mg/kg の 1 例に 2 件 (貧血、大腸炎) 認められた。試験期間中又は最終投与から 30 日以内に 12 例の死亡が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相単回投与試験)
Brahmer J.R. et al. : J. Clin. Oncol., **28**(19) : 3167, 2010

3) 海外第 I 相反復投与試験 (CA209003/MDX1106-03 試験) ⁴⁾

悪性腫瘍患者 306 例を対象に、本剤 (0.1mg/kg 群 : 17 例、0.3mg/kg 群 : 18 例、1mg/kg 群 : 86 例、3mg/kg 群 : 54 例、10mg/kg 群 : 131 例) を 2 週間間隔で反復静脈内投与した。安全性について、治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 75 例 (24.5%) であった。主な死因は悪性疾患 (70 例、22.9%) であった。3 例の被験者は、副作用である肺臓炎の発症後に死亡した。1mg/kg 群の非小細胞肺癌の 1 例及び 10mg/kg 群の大腸癌の 1 例はいずれも肺臓炎の発症後、敗血症により死亡した。また、1mg/kg 群の非小細胞肺癌の 1 例は肺臓炎及び原疾患の進行後、呼吸不全により死亡した。重篤な有害事象は 306 例中 159 例 (52.0%) に認められ、このうち重篤な副作用は 42 例 (13.7%) であった。最も発現頻度が高かった重篤な副作用は肺臓炎 (7 例、2.3%) であり、このうち 4 例 (1.3%) は Grade3 又は 4 であった。

小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相反復投与試験)
Topalian S.L. et al. : N. Engl. J. Med., **366**(26) : 2443, 2012

4) 海外第 II 相二重盲検 QT/QTc 評価試験 (CA209010 試験) ⁶⁾

1 剤以上の血管新生阻害剤の前治療歴のある進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 168 例のうち 167 例を対象に、本剤 (0.3mg/kg 群 : 59 例、2mg/kg 群 : 54 例、10mg/kg 群 : 54 例) を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与した。12 誘導心電図 (ECG) をベースラインとサイクル 1 及び 7 の投与前、静脈内投与直後及び 3 時間後に各 3 回ずつ測定し、中央 ECG 測定機関へ盲検下で提供して時間間隔を評価した。心電図の評価対象とした 146 例にて検討を行った 0.3~10mg/kg までの範囲において、本剤は QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。また、QTcF のベースラインからの変化量と血清ニボルマブ濃度との間に関連性は認められなかった。

Agrawal S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., **77**(3) : 635, 2016

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「根治切除不能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。」である。

また、本剤の〈切除不能進行・再発の非小細胞肺癌〉及び〈治癒切除不能進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「通常、小児にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/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。

V. 治療に関する項目

また、本剤の〈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〉及び〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。

また、本剤の〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈食道癌における術後補助療法〉及び〈尿路上皮癌における術後補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

さらに、本剤の〈根治切除不能な尿路上皮癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「ゲムシタビ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。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

《悪性黒色腫》

[根治切除不能な悪性黒色腫]

〈単独投与〉

1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) ^{7,8)}

目的：根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：日本人悪性黒色腫患者（35 例）

主な登録基準：

- ・20歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診又は細胞診により確認され、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を1つ以上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
- ・原疾患に対する治療としてダカルバジンを含む化学療法の治療歴を有する患者
- ・Performance Status (ECOG) が0～1の患者
- ・臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ①白血球数が2,000/mm³以上かつ好中球数が1,500/mm³以上
 - ②血小板数が100,000/mm³以上
 - ③ヘモグロビンが9.0g/dL以上
 - ④AST (GOT) 及びALT (GPT) が施設正常値上限の3.0倍以下
 - ⑤総ビリルビンが施設正常値上限の2.0倍以下（ジルベール症候群の患者は3.0mg/dL以下とする）
 - ⑥クレアチニンが2.0mg/dL以下
- ・妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも300日間の避妊に同意した患者
- ・男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも300日間の避妊に同意した患者、等

主な除外基準：

- ・食道又は直腸を原発とする悪性黒色腫患者
- ・同時重複がんを有する患者
- ・自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者、若しくは全身性副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者
- ・脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を有する患者（ただし、以下のすべての基準を満たす患者については登録可能とする）
 - ①CTやMRIの検査で何らかの処置を必要とする脳浮腫の徴候を認めない
 - ②放射線治療から4週間以上経過しており、放射線治療開始前より病勢の進行が認められない
 - ③副腎皮質ホルモンによる治療を必要としない
 - ④臨床症状が観察されない
- ・移植療法を必要とする患者、又は移植療法の既往がある患者（自己移植を除く）
- ・過去にT細胞制御を目的とした抗体療法又は薬物療法の前治療歴を有する患者
- ・他の抗体製剤に対して高度の過敏反応の既往がある患者、等

試験方法：本剤2mg/kgを1日1回、3週間間隔で静脈内投与し、6週を1サイクルとした。

本剤は生理食塩液を用いて総液量 60mL に用時希釈し、0.2μm のインラインフィルターを通して全量を約1時間かけて静脈内投与した。最短投与時間は54分と規定し、投与時間の上限は90分以内を目安とした。

主要評価項目：全奏効率（中央判定）

副次評価項目：全奏効率（実施施設の医師判定）、最良総合効果（中央判定）、全生存期間、無増悪生存期間等

結果：

〔主要評価項目〕

● 全奏効率（中央判定）

奏効が35例中8例に認められ、全奏効率は22.9%であった。ダカルバジン単剤の臨床試験の結果を参考に設定した閾値全奏効率12.5%に対して、90%信頼区間の下限が上回った。

全奏効率（中央判定）

対象者数	35
全奏効者数 (%)	8 (22.9)
90%信頼区間 ^{a)}	[13.4, 36.2]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

閾値全奏効率を12.5%と設定した。

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 全奏効率（治験実施施設の医師判定）

奏効が 35 例中 8 例に認められ、全奏効率は 22.9%であった。

全奏効率（治験実施施設の医師判定）

対象者数	35
全奏効者数（%）	8（22.9）
90%信頼区間 ^{a)}	[13.4, 36.2]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、35 例のうち完全奏効（CR）が 1 例（2.9%）、部分奏効（PR）が 7 例（20.0%）、安定（SD）が 15 例（42.9%）、進行（PD）が 11 例（31.4%）、評価不能が 1 例（2.9%）であった。

最良総合効果（中央判定）

対象者数 例数（%）	35
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）

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

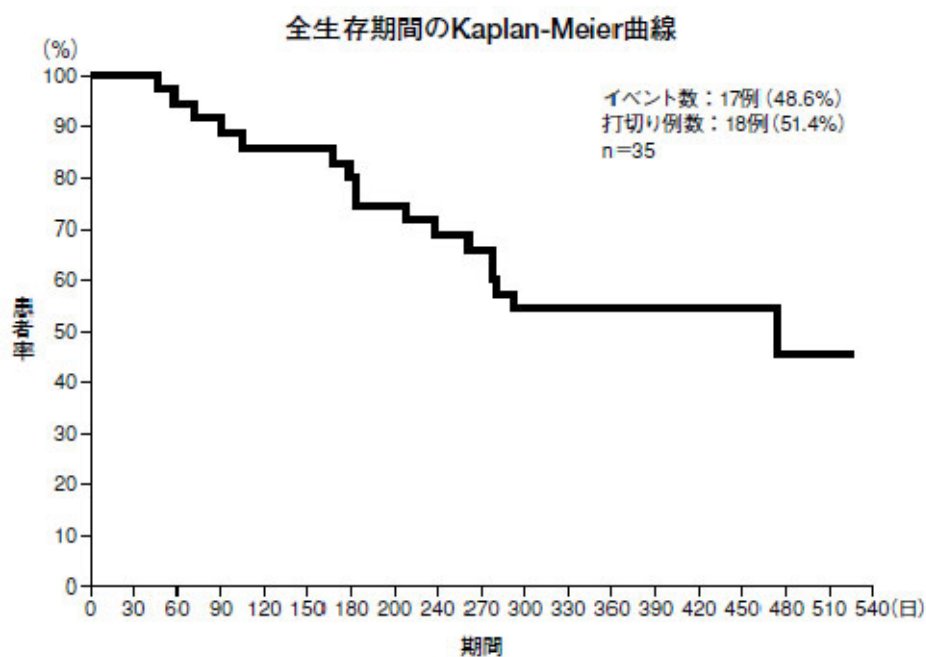
● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は 473.0 日であった。なお、全生存期間の 90%信頼区間の上限は推定されていない。

全生存期間

対象者数	35
イベント数（%）	17（48.6）
打ち切り例数（%）	18（51.4）
中央値[90%信頼区間]（日） ^{a)}	473.0[276.0, -]
最小値～最大値	47～527

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。



V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、中央判定で 169.0 日、治験実施施設の医師判定で 184.0 日であった。

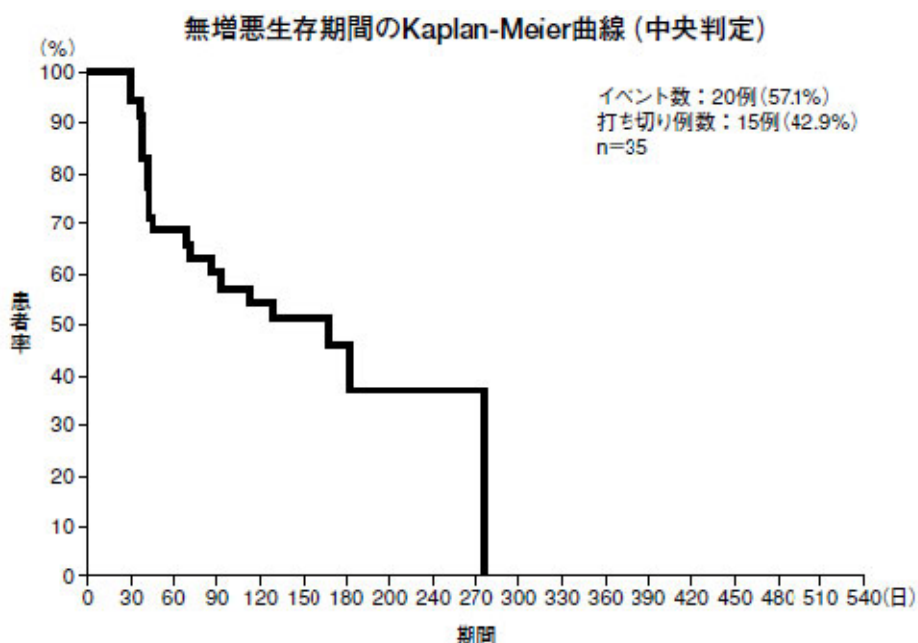
無増悪生存期間

判定	中央判定 ^{b)}	医師判定 ^{d)}
対象者数	35	35
イベント数 (%)	20(57.1)	23(65.7)
PD (%)	18(90.0)	22(95.7)
死亡 (%)	2(10.0)	1(4.3)
打ち切り例数 (%)	15(42.9)	12(34.3)
中央値[90%信頼区間] (日) ^{a)}	169.0 [72.0, 277.0]	184.0 [112.0, 314.0]
最小値～最大値	31～277	31～527

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b) 抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

c) 抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。



〔安全性〕

有害事象は本剤を投与された 35 例すべてに認められ、副作用は 30 例 (85.7%) に認められた。35 例中 6 例 (15%) 以上に認められた副作用は、そう痒症 31.4% (11 例)、遊離トリヨードチロニン減少 22.9% (8 例)、血中甲状腺刺激ホルモン増加 20.0% (7 例)、白血球数減少 17.1% (6 例)、遊離サイロキシニン減少 17.1% (6 例) 及び白斑 17.1% (6 例) であった。

データカットオフ時点において、治験期間中に死亡した被験者はいなかったが、治験期間中に原疾患である悪性黒色腫の悪化が認められ、治験を中止し、その後追跡調査中に死亡した被験者が 1 例 (2.9%) 認められた。本剤との因果関係は否定されており、副作用による死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 17 例 (48.6%) に認められ、そのうち重篤な副作用は 5 例 (14.3%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 10 例 (28.6%) 認められ、そのうち副作用により投与を中止した被験者は 4 例 (11.4%) であった。

治験実施施設：11 施設 (日本)

小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅱ相試験)
Yamazaki N. et al. : Cancer Sci, 108(5) : 1022, 2017

注) 本剤の《悪性黒色腫》に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

2) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験)^{9,10)}

目的：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に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：化学療法未治療の日本人悪性黒色腫患者（24例）
（BRAF遺伝子野生型：18例、BRAF遺伝子変異型：6例）

主な登録基準：

- ・20歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診又は細胞診により確認され、RECISTガイドライン 1.1版に定義される測定可能病変を1つ以上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
- ・悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍剤の治療歴を有さない患者
- ・Performance Status (ECOG) が0～1の患者
- ・臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ①白血球数が2,000/mm³以上かつ好中球数が1,500/mm³以上
 - ②血小板数が100,000/mm³以上
 - ③ヘモグロビンが9.0g/dL以上
 - ④AST (GOT) 及びALT (GPT) が施設正常値上限の3.0倍以下
 - ⑤総ビリルビンが施設正常値上限の2.0倍以下
 - ⑥クレアチニンが1.5mg/dL以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又はCockcroft/Gault式による推定値）が45mL/min以上
- ・妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者、また、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも320日間授乳しないことに同意した患者
- ・男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者、等

主な除外基準：

- ・食道又は直腸を原発とする悪性黒色腫患者
- ・重複がんを有する患者
- ・自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者
- ・脳又は髄膜に原発巣又は転移巣を有する患者（ただし、本治験への登録の28日以上前に治療を終え、MRIにより治療後の進行を認めず、かつ本治験への登録の14日以上前に全身性副腎皮質ホルモンの使用を終了した患者は登録可能とする）
- ・移植療法を必要とする患者、又は移植療法の既往がある患者（自己移植を除く）
- ・過去にT細胞制御を目的とした抗体療法又は薬物療法の前治療歴を有する患者
- ・他の抗体製剤に対して高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者、等

試験方法：本剤3mg/kgを1日1回、2週間間隔で静脈内投与し、6週を1サイクルとした。

本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総液量約60mL以上に用時希釈し、0.2～1.2μmのインラインフィルターを通して全量を約60分かけて静脈内投与した。最短投与時間は54分と規定し、投与時間の上限は90分以内を目安とした。

主要評価項目：奏効率（中央判定）

副次評価項目：奏効率（実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間、最良総合効果等

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

24例中7例に奏効が認められ、全奏効率は29.2%であった。ダカルバジン単剤の臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率6.0%に対して、90%信頼区間の下限が上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	BRAF遺伝子		全体 24
	野生型 18	変異型 6	
奏効者数 (%)	4(22.2)	3(50.0)	7(29.2)
90%信頼区間 ^{a)}	[10.4, 41.3]	[22.1, 77.9]	[16.7, 45.9]

a) WILSON法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン 1.1版に準じて判定された。

閾値奏効率を6.0%と設定した。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

24例中11例に奏効が認められ、奏効率は45.8%であった。

V. 治療に関する項目

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	BRAF遺伝子		全体 24
	野生型 18	変異型 6	
奏効者数（%）	8(44.4)	3(50.0)	11(45.8)
90%信頼区間 ^{a)}	[27.2, 63.1]	[22.1, 77.9]	[30.4, 62.1]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間は中央値に到達しなかった。

全生存期間

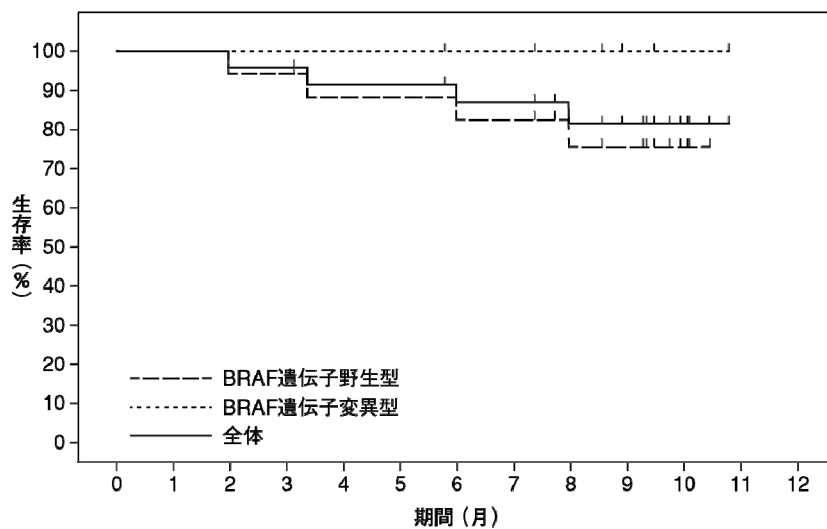
対象者数	BRAF遺伝子		全体 24
	野生型 18	変異型 6	
イベント数（%）	4(22.2)	0(0.0)	4(16.7)
打ち切り例数（%）	14(77.8)	6(100.0)	20(83.3)
中央値[90%信頼区間]（月） ^{a)}	—[—, —]	—[—, —]	—[—, —]
25%点、75%点 ^{a)}	—, —	—, —	—, —
最小値～最大値 ^{b)}	2.0～10.4 ⁺	5.8 ⁺ ～10.8 ⁺	2.0～10.8 ⁺
6ヵ月時点の生存率（%）	82.6	100.0	86.9

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は月数とした。なお、1 ヶ月は 30.4375 日とした。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、中央判定で 5.75 ヶ月[90%信頼区間：2.79, —]であった。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間（中央判定）

対象者数	BRAF遺伝子		全体 24
	野生型 18	変異型 6	
イベント数 (%)	12(66.7)	1(16.7)	13(54.2)
PD (%)	12(100.0)	1(100.0)	13(100.0)
死亡 (%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	6(33.3)	5(83.3)	11(45.8)
中央値[90%信頼区間] (月) ^{a)}	4.88 [1.48, 5.91]	—[1.41, —]	5.75 [2.79, —]
25%点、75%点 ^{a)}	1.41, —	—, —	1.45, —
最小値～最大値 ^{b)}	1.1～7.2 ⁺	1.4～7.2 ⁺	1.1～7.2 ⁺
6ヵ月時点の無増悪生存率 (%)	30.5	83.3	43.8

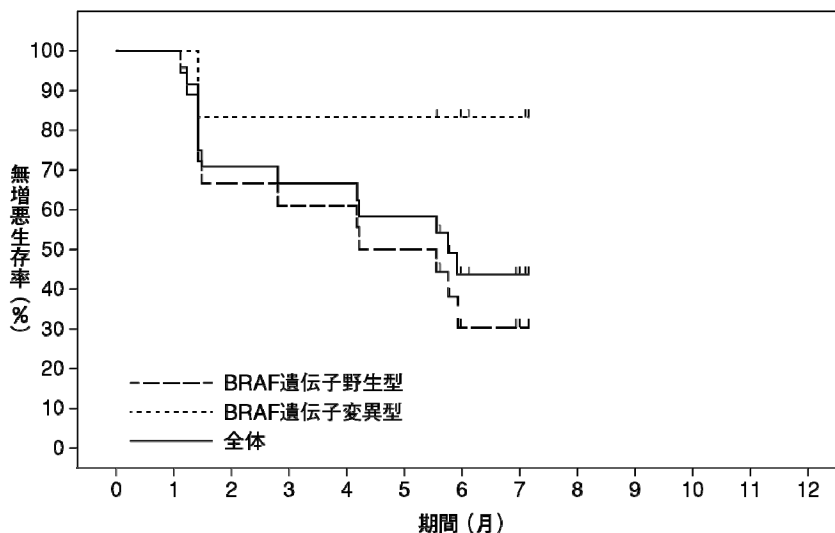
a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

総合効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1ヵ月は30.4375日とした。

無増悪生存期間（中央判定）のKaplan-Meier曲線



● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、24例のうち部分奏効（PR）が7例、安定（SD）が9例及び進行（PD）が7例であった。また、1例は測定可能病変なしと判定された。

最良総合効果（中央判定）

対象者数 例数 (%)	BRAF遺伝子		全体 24
	野生型 18	変異型 6	
完全奏効 (CR)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
90%信頼区間 ^{a)}	[0.0, 13.1]	[0.0, 31.1]	[0.0, 10.1]
部分奏効 (PR)	4(22.2)	3(50.0)	7(29.2)
90%信頼区間 ^{a)}	[10.4, 41.3]	[22.1, 77.9]	[16.7, 45.9]
安定 (SD)	7(38.9)	2(33.3)	9(37.5)
90%信頼区間 ^{a)}	[22.7, 58.0]	[11.7, 65.3]	[23.3, 54.2]
進行 (PD)	6(33.3)	1(16.7)	7(29.2)
評価不能	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
測定可能病変なし	1(5.6)	0(0.0)	1(4.2)

a) Wilson法による正規近似。

最良総合効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

本剤を投与された 24 例のうち、有害事象は 22 例 (91.7%) に、副作用は 18 例 (75.0%) に認められた。発現率が 5% 以上の副作用は、甲状腺機能低下症 25.0% (6 例)、白斑及びそう痒症が各 20.8% (5 例)、倦怠感 16.7% (4 例) 並びに発声障害、体重減少、食欲減退、悪心及び斑状丘疹状皮疹が各 8.3% (2 例) であった。

データカットオフ時点において、治験期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 (12.5%) に、重篤な副作用は 2 例 (8.3%) に認められた。有害事象及び副作用により投与を中止した被験者は認められなかった。

治験実施施設：9 施設 (日本)

小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅱ相試験)
Yamazaki N. et al. : Cancer Sci., 108(6) : 1223, 2017

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

1) 海外第 I b 相試験 (CA209004 試験) ^{11,12)}

目的： 切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者に対して本剤とイピリムマブの併用投与又はイピリムマブによる前治療後に本剤を単独投与したときの安全性及び忍容性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、用量漸増試験

対象： 切除不能なⅢ/Ⅳ期の悪性黒色腫患者（127 例）
[併用投与パート：94 例（コホート 2：17 例）、逐次投与パート：33 例]

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診により確認され、免疫関連治療効果判定基準（リンパ節病変は RECIST ガイドライン 1.1 版）に基づく測定可能病変を有する、切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者
- ・ 治験薬投与開始前に、関連する研究のために腫瘍組織を提供できることが確認されている患者
- ・ コホート 1～5 のみ：悪性黒色腫に対して実施された標準的な全身治療 [例：化学療法、生物学的療法又はインターロイキン 2 (IL-2)] が 3 レジメン以下である患者。切除後の術後補助療法は含めない。悪性黒色腫に対して未治療の患者も組入れ可能。原発部位にかかわらず、すべての悪性黒色腫患者を組入れる。
- ・ コホート 6～7 のみ：悪性黒色腫に対して実施された標準的な全身治療（化学療法、生物学的療法又は IL-2 等）が 3 レジメン以下である患者。切除後の術後補助療法は含めない。特に、イピリムマブの投与を 3 回以上受けており、治験薬投与開始前 4～12 週間以内にイピリムマブの最終投与を受けた患者。原発部位にかかわらず、すべての悪性黒色腫患者を組入れる。
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 4 ヶ月以上の生存が見込まれる患者
- ・ 化学療法、生物化学療法、大手術（全身麻酔を必要とする手術）、放射線療法又は免疫療法による治療が治験薬初回投与の 28 日以上前までに終了している患者。小手術又はガンマナイフ治療が治験薬初回投与の 14 日以上前までに終了している患者。前治療中に発現した臨床的に重要な毒性は、治験薬初回投与までに回復又は安定していること、等

主な除外基準：

- ・ 他のモノクローナル抗体に対して重度の過敏症反応の既往がある患者
- ・ 2 年以内に活動性の悪性腫瘍に罹患した患者（ただし、既に治癒したと考えられる、及び実施医療機関の医師によって再発のリスクが低いと判断された局所の癌は除く）
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する患者、自己免疫疾患の診断を受けたことがある又は自己免疫疾患の疑いがある患者、若しくはステロイド又は免疫抑制剤の全身投与を必要とする疾患の既往がある患者
- ・ 2 年以内に活動性の憩室炎又は症候性の消化性潰瘍疾患の既往がある患者
- ・ コホート 1～5 のみ：副腎不全の既往がある患者
- ・ 十分な疼痛コントロールを得るために、治験薬初回投与の 14 日以上前から一定の用量で使用していた場合を除き、長時間作用型の麻薬性鎮痛剤を必要とする患者
- ・ 活動性で未治療の中樞神経系への転移がある患者
- ・ 眼球悪性黒色腫患者のコホート 8 への登録は不可
- ・ コホート 1～5 及びコホート 8 では、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（若しくは他の T 細胞共刺激又は免疫チェックポイント経路を標的とするすべての抗体又は薬物）の投与を受けたことがある患者
- ・ 全生存期間を主要評価項目としたイピリムマブの主要な第Ⅲ相試験に参加した患者（ただし、治験依頼者が解析を行った非盲検の試験は除く）
- ・ 治験薬の初回投与前 4 週間以内に季節性ワクチン（インフルエンザ）を含む感染症予防を目的とした非がんワクチンの投与を受けた患者
- ・ 併用治療として他の抗がん治療又は長期のステロイドの全身投与を受けている患者。免疫抑制剤は治験薬の投与 14 日前までに投与を終了すること。
- ・ 免疫抑制剤の使用、若しくは免疫抑制を引き起こす用量のステロイドの吸収が予測される全身投与又は全身性に免疫を抑制する用量のステロイドを必要とする合併症を有する患者、等

試験方法： 本剤とイピリムマブを併用投与するコホート（以下、併用投与パート）と、イピリムマブによる前治療後に本剤を単独投与するコホート（以下、逐次投与パート）で構成された。

〈併用投与パート〉

コホート 1～5 の用量漸増フェーズとコホート 8 の拡大フェーズからなる。拡大フェーズは、本剤とイピリムマブの併用投与の臨床経験のため、また、今後実施される臨床試験での用量の選択の根拠とするため追加された。

- ・ 用量漸増フェーズ：スクリーニング期、治療期（導入期及び維持期）、後観察期、生存追跡期の 5 期で構成された。導入期に、本剤とイピリムマブを 3 週間間隔で 4 回投与した後、本剤を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後の維持期には本剤とイピリムマブを 12 週間間隔で 8 回投与した。

用量漸増フェーズでは、以下の用量を設定した。

- コホート 1：本剤 0.3mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg
- コホート 2：本剤 1mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg
- コホート 3：本剤 3mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg

V. 治療に関する項目

コホート 4 : 本剤 10mg/kg+イピリムマブ 3mg/kg

コホート 5 : 本剤 10mg/kg+イピリムマブ 10mg/kg

- ・拡大フェーズ：スクリーニング期、治療期（併用治療期及び単剤治療期）、後観察期、生存追跡期の 5 期で構成された。拡大フェーズでは、併用治療期に本剤 1mg/kg とイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後の単剤治療期に本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で 48 回投与した。

（逐次投与パート）

コホート 6～7 の逐次投与パートは、スクリーニング期、治療期、後観察期、生存追跡期の 4 期で構成された。イピリムマブによる治療歴のある被験者を対象に、コホート 6 では 1mg/kg、コホート 7 では 3mg/kg の用量で本剤を 2 週間間隔で 48 回投与した。

主要評価項目：安全性

副次評価項目：有効性（mWHO 基準に基づく最良総合効果、奏効期間、奏効に至るまでの期間、無増悪生存率、全生存率、免疫関連治療効果判定基準に基づく最良総合効果等）、免疫原性、薬物動態等

結 果：

● 奏効率（依頼者評価）

コホート 2 の奏効率は 47%であった。

奏効率（依頼者評価）

対象者数	コホート 2 17
奏効者数（%）	8(47.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[23.0, 72.2]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果（依頼者評価）

対象者数 例数（%）	コホート 2 17
完全奏効（CR）	3(18.0)
部分奏効（PR）	5(29.0)
安定（SD） SD≥24 週	1(6.0) 0
進行（PD）	7(41.0)
評価不能	1(6.0)

抗腫瘍効果は、治験依頼者によって mWHO 基準に準じて判定された。

〔安全性〕

・用量漸増フェーズ

コホート 1～3 では全体の 53 例のうち、有害事象は 53 例（100.0%）に、副作用は 51 例（96.2%）に認められた。発現率が 25%以上の副作用は、発疹 33 例（62.3%）、そう痒症 30 例（56.6%）、疲労 23 例（43.4%）、下痢 22 例（41.5%）及びリパーゼ増加 14 例（26.4%）であった。治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 14 例（26.4%）、このうち最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 4 例（7.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 40 例（75.5%）に認められ、重篤な副作用は 31 例（58.5%）に認められた。有害事象により投与中止に至った被験者は 16 例（30.2%）であり、副作用により投与中止に至った被験者は 14 例（26.4%）であった。

・拡大フェーズ

コホート 8 では 41 例のうち、有害事象は 41 例（100.0%）に、副作用は 40 例（97.6%）に認められた。発現率が 25%以上の副作用は、発疹 27 例（65.9%）、疲労及びそう痒症各 19 例（46.3%）、並びに下痢 14 例（34.1%）であった。治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 8 例（19.5%）、このうち最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 6 例（14.6%）であった。1 例に治験薬の毒性による死亡が認められ、死因は、多臓器不全、全身感染症及び腸球菌性敗血症であった。重篤な有害事象は 26 例（63.4%）に認められ、重篤な副作用は 18 例（43.9%）に認められた。有害事象により投与中止に至った被験者は 13 例（31.7%）であり、副作用により投与中止に至った被験者は 11 例（26.8%）であった。

治験実施施設：4 施設（米国）

小野薬品工業社内資料（海外第 I b 相試験）

Wolchok J. D. et al. : N. Engl. J. Med., **369**(2) : 122, 2013

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。また、コホート 2 以外の有効性については、承認外の用法及び用量のため、未掲載。

V. 治療に関する項目

2) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) ¹³⁾

目的： 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に対する本剤とイピリムマブ併用時の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験

対象： 未治療の日本人悪性黒色腫患者（30 例）

主な登録基準：

- ・ 20 歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診又は細胞診により確認され、UICC-TNM 分類（第 7 版）で根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫と診断された患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を 1 つ以上有する患者
- ・ 悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法又は免疫療法など）の治療歴を有さない患者（ただし、悪性黒色腫に対する術前又は術後補助療法については、登録の 6 週間以上前に治療が終了し、かつ登録時にすべての副作用がベースラインまで回復又は安定している患者は登録可能とする）
- ・ 90 日以上生存が見込まれる患者、等

主な除外基準：

- ・ 他の抗体製剤に対して高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者
- ・ 腫瘍切片（スライド切片）を BRAF 遺伝子変異解析のために提供できない患者
- ・ 重複がんを有する患者（なお、完全切除された基底細胞癌、Ⅰ期の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする）
- ・ 脳又は髄膜に原発巣又は転移巣を有する患者（ただし、本試験への登録の 28 日以上前に治療を終えており、MRI により治療後の進行を認めず、かつ本試験への登録の 14 日以上前に全身性副腎皮質ホルモンの使用を終了した患者は登録可能とする）
- ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者（ただし、放射線性肺臓炎については、線維化による安定化が確認され、再燃の懸念がない患者は登録可能とする）
- ・ 過去に抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体及びその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法又は薬物療法の前治療歴を有する患者、等

試験方法： 本試験は、スクリーニング期、治療期、後観察期及び追跡調査からなる。

治療期は、42 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 及び 2 には本剤 1mg/kg 及びイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で各 2 回（2 サイクルで計 4 回）併用投与し、サイクル 3 以降は本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与した。

主要評価項目： 奏効率（中央判定）

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、最良総合効果（中央判定）、病勢制御率（中央判定）、全生存期間、無増悪生存期間（中央判定）等

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

30 例中 10 例に奏効が認められ、奏効率は 33.3%であった。95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 23.8%を上回らなかった。

奏効率（中央判定）

対象者数	30
奏効者数 (%)	10(33.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[17.3, 52.8]

^{a)} Clopper-Pearson 法

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

30 例中 13 例に奏効が認められ、奏効率は 43.3%であった。95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 23.8%を上回った。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	30
奏効者数 (%)	13(43.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[25.5, 62.6]

^{a)} Clopper-Pearson 法

V. 治療に関する項目

● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、30 例のうち完全奏効（CR）が 1 例（3.3%）、部分奏効（PR）が 9 例（30.0%）、安定（SD）が 12 例（40.0%）、進行（PD）が 7 例（23.3%）、評価不能が 1 例（3.3%）であった。

最良総合効果（中央判定）

対象者数 例数 (%)	30
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)

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 病勢制御率（中央判定）

中央判定による病勢制御率〔最良総合効果が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）と判定された患者の割合〕は、73.3%であった。

病勢制御率（中央判定）

対象者数	30
病勢制御率 [CR+PR+SD] (%)	22(73.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[54.1, 87.7]

a) Clopper-Pearson 法

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間は中央値に到達しなかった。

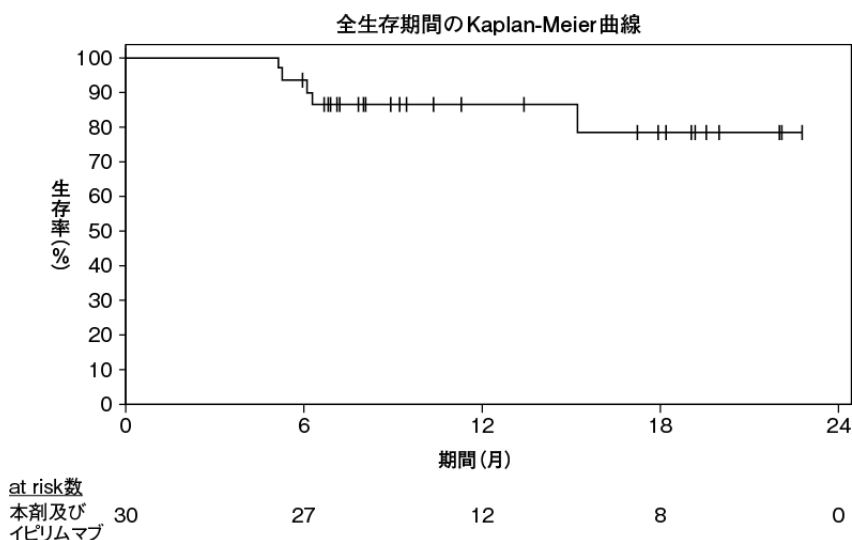
全生存期間

対象者数	30
イベント数 (%)	5(16.7)
打ち切り例数 (%)	25(83.3)
中央値[95%信頼区間] ^{a)} (月)	—[—, —]
最小値～最大値 ^{b)}	5.2～22.8 ⁺
6ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	93.33 [75.89, 98.29]
12ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	86.42 [67.74, 94.68]
18ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	78.56 [52.71, 91.31]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は月数とした。なお、1 ヶ月は 30.4375 日とした。



● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間は中央値に到達しなかった。

V. 治療に関する項目

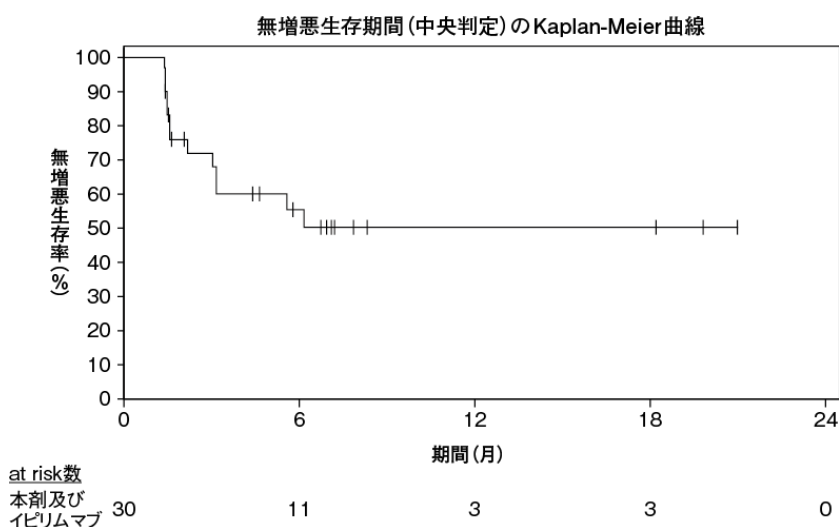
無増悪生存期間（中央判定）

対象者数	30
イベント数（％）	13(43.3)
PD（％）	13(100.0)
死亡（％）	0(0.0)
打ち切り例数（％）	17(56.7)
中央値[95％信頼区間] ^{a)} （月）	－[3.02, －]
最小値～最大値 ^{b)}	1.4～21.0 ⁺
6ヵ月時点の無増悪生存率（％）	55.28
12ヵ月時点の無増悪生存率（％）	50.25
18ヵ月時点の無増悪生存率（％）	50.25

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「－」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1ヵ月は30.4375日とした。



〔安全性〕

本剤を投与された30例のすべてに有害事象及び副作用が認められた。発現率が10%以上の副作用は、発疹18例（60.0%）、下痢16例（53.3%）、発熱及びリパーゼ増加が各12例（40.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各11例（36.7%）、そう痒症10例（33.3%）、食欲減退8例（26.7%）、倦怠感、甲状腺機能低下症及び肝機能異常が各7例（23.3%）、嘔吐6例（20.0%）、便秘、疲労、アミラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症、頭痛及び関節痛が各5例（16.7%）、斑状丘疹状皮疹、悪心及び血中アルカリホスファターゼ増加が各4例（13.3%）並びに口内炎3例（10.0%）であった。

治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。また、治験薬の初回投与からデータカットオフ時点までに死亡した被験者は5例（16.7%）であり、これらの被験者は治験薬最終投与100日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日より後に死亡が認められたが、いずれの被験者でも治験薬との因果関係は、否定された。重篤な有害事象及び副作用は各20例（66.7%）に認められた。投与中止に至った有害事象及び副作用は各10例（33.3%）であった。

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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ヵ月間までとする。」又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

〔扁平上皮癌〕

〈単独投与〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）¹⁴⁾¹⁵⁾

目的： プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験

対象： 日本人扁平上皮非小細胞肺癌患者（35例）

主な登録基準：

- ・ 20歳以上で、扁平上皮非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診により確認された患者
- ・ UICC-TNM 分類（第7版）において、根治照射不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌と診断された患者
- ・ 登録前14日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を1つ以上有する患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の画像診断において進行が確認された患者）
- ・ 以下の全身性抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法又は免疫療法等）の前治療歴を有する患者
 - ① *EGFR* 活性型遺伝子変異若しくは *ALK* 遺伝子転座が陰性又は不明の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴を有し前治療歴が1レジメンまでの患者
 - ② *EGFR* 活性型遺伝子変異が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴を有し前治療歴が2レジメンまでの患者
 - ③ *ALK* 遺伝子転座が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び *ALK* 阻害剤の前治療歴を有し前治療が2レジメンまでの患者
- ・ Performance Status (ECOG) が0～1の患者
- ・ 90日以上生存が見込まれる患者
- ・ 妊娠する可能性がある女性の場合、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者。また、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも320日間授乳しないことに同意した患者
- ・ 男性の場合、治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者
- ・ 登録前7日以内に酸素補充を行わない状態で、パルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が94%以上の患者
- ・ 登録前7日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者〔ただし、検査日前14日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 製剤）の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする〕
 - ① 白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - ④ AST(GOT)及び ALT(GPT)が施設正常値上限の3.0倍以下
 - ⑤ 総ビリルビンが施設正常値上限の2.0倍以下
 - ⑥ クレアチニンが 1.5mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45mL/min を超える

主な除外基準：

- ・ 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・ 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を有する患者
- ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・ 重複がんを有する患者
- ・ 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- ・ 骨転移に伴う骨痛が同一用法・用量の鎮痛薬ではコントロールできない患者
- ・ 登録前180日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
- ・ 過去にT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
- ・ 管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者、等

試験方法： 本剤 3mg/kg を2週間間隔で静脈内投与した。本剤は生理食塩液を用いて総液量約 60mL 以上に用時希釈し、全量を約60分かけて静脈内投与した。なお、本剤の用量の増減は禁止し、有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした。

主要評価項目： 奏効率（中央判定）

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間、最良総合効果（中央判定）等

V. 治療に関する項目

結 果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

35 例中 9 例に奏効が認められた。奏効率は 25.7%（95%信頼区間[14.2, 42.1]）であり、95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9.0%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	35
奏効者数（%）	9(25.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.2, 42.1]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（治験実施施設の医師判定）

35 例中 7 例に奏効が認められ、奏効率は 20.0%（95%信頼区間[10.0, 35.9]）であった。

奏効率（治験実施施設の医師判定）

対象者数	35
奏効者数（%）	7(20.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[10.0, 35.9]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は未達であった。

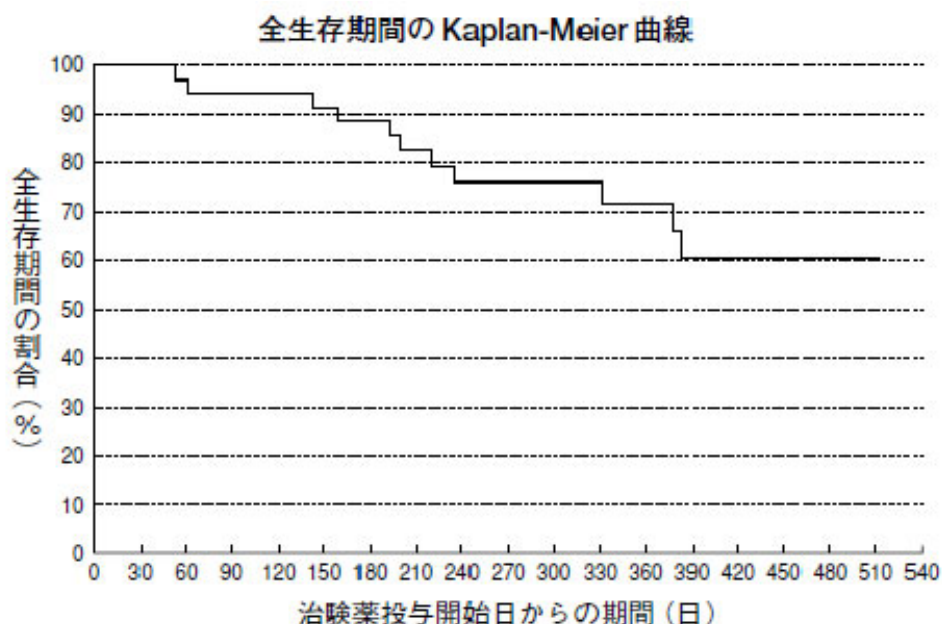
全生存期間

対象者数	35
イベント数（%）	11(31.4)
打ち切り例数（%）	24(68.6)
中央値[95%信頼区間]（日） ^{a)}	—[378.0, —]
最小値～最大値 ^{b)}	53～512 ⁺

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は日数とする。



V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は 128.0 日であった。

無増悪生存期間（中央判定）

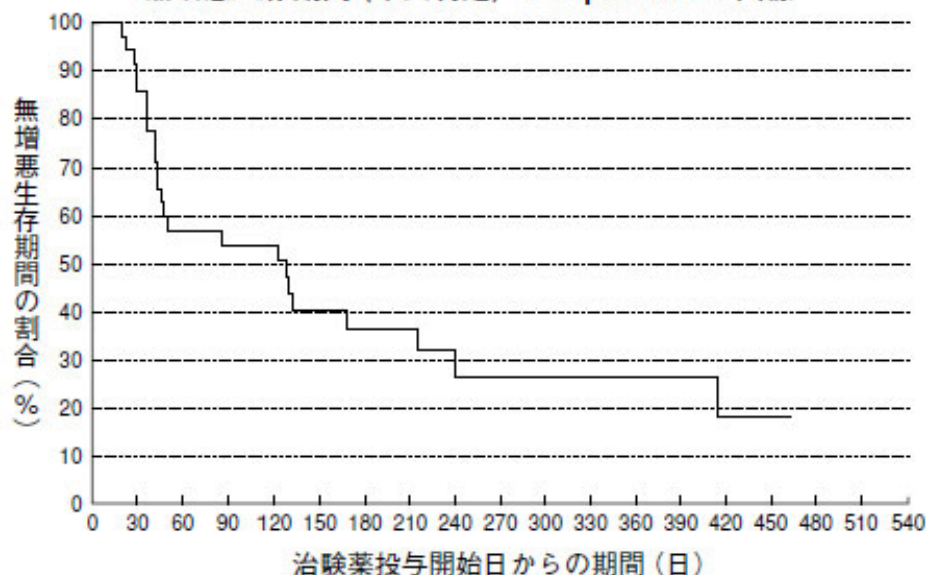
対象者数	35
イベント数 (%)	24(68.6)
PD (%)	24(100.0)
死亡 (%)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	11(31.4)
中央値[95%信頼区間] (日) ^{a)}	128.0 [44.0, 215.0]
最小値～最大値 ^{b)}	19～462 ⁺
3 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	54.0
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	36.4

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線



● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は 82.0 日であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	35
イベント数 (%)	27(77.1)
PD (%)	27(100.0)
死亡 (%)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	8(22.9)
中央値[95%信頼区間] (日) ^{a)}	82.0 [46.0, 174.0]
最小値～最大値 ^{b)}	19～462 ⁺
3 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	45.7
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	33.0

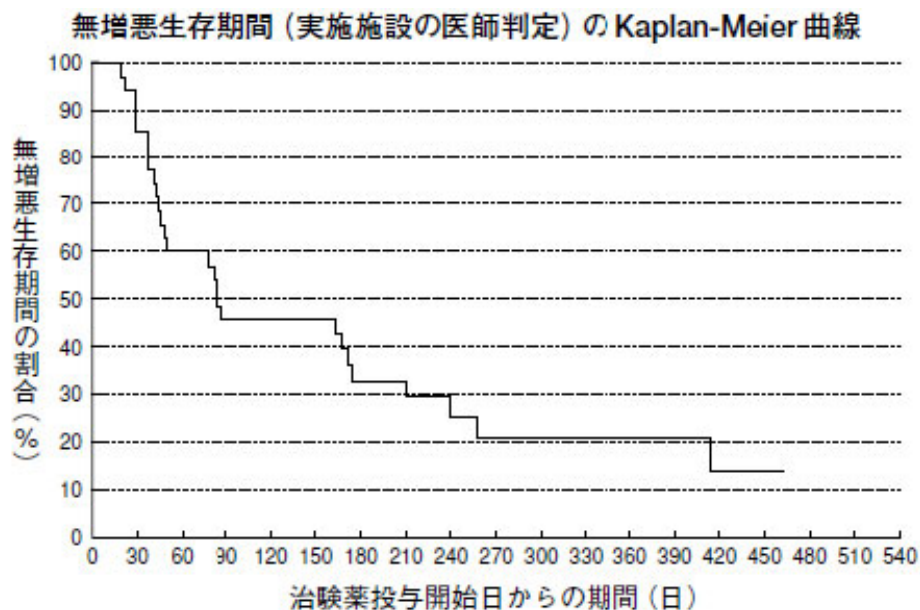
a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

無増悪生存期間の単位は日数とする。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目



● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、35 例のうち部分奏効（PR）が 9 例（25.7%）、安定（SD）が 10 例（28.6%）、進行（PD）が 16 例（45.7%）であった。実施施設の医師判定による最良総合効果は、35 例のうち部分奏効（PR）が 7 例（20.0%）、安定（SD）が 10 例（28.6%）、進行（PD）が 18 例（51.4%）であった。

最良総合効果（中央判定）

項目	該当者数 (%)	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	35	
完全奏効（CR）	0(0.0)	[0.0, 9.9]
部分奏効（PR）	9(25.7)	[14.2, 42.1]
安定（SD）	10(28.6)	[16.3, 45.1]
進行（PD）	16(45.7)	
評価不能	0(0.0)	

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

本剤を投与された 35 例の被験者のうち、有害事象は 33 例（94.3%）に、副作用は 24 例（68.6%）に認められた。発現率が 10%以上の副作用は倦怠感 14.3%（5 例）、発熱 14.3%（5 例）、食欲減退 14.3%（5 例）及び発疹 14.3%（5 例）であった。

データカットオフ時点において、最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが、肺臓炎を発現した被験者 1 例が、未回復のまま最終投与から 31 日後に発現した呼吸不全により死亡した。なお、本事象（呼吸不全）は、最終投与後 28 日以内又は最終投与後の後治療開始前の早い時点以降に発現したため、解析には含めないこととした。重篤な有害事象は 4 例（11.4%）に認められ、そのうち重篤な副作用が 2 例（5.7%）に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 2 例（5.7%）であり、いずれも副作用であった。

治験実施施設：19 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）

Hida T. et al. : Cancer Sci, 108(5) : 1000, 2017

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[非扁平上皮癌]

〈単独投与〉

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹⁶¹⁷⁾

目的： プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験

対象： 日本人非扁平上皮非小細胞肺癌患者（76例）

主な登録基準：

- ・ 20歳以上で、非扁平上皮非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診により確認された患者
- ・ UICC-TNM分類（第7版）において、根治照射不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌と診断された患者
- ・ 登録前14日以内の画像診断において、RECISTガイドライン1.1版に定義される測定可能病変を1つ以上有する患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の画像診断において進行が確認された患者）
- ・ 以下の全身性抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法又は免疫療法等）の前治療歴を有する患者
 - ① *EGFR*活性型遺伝子変異若しくは*ALK*遺伝子転座が陰性又は不明の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴を有し、前治療歴が1レジメンまでの患者
 - ② *EGFR*活性型遺伝子変異が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び*EGFR*チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴を有し、前治療歴が2レジメンまでの患者
 - ③ *ALK*遺伝子転座が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び*ALK*阻害剤の前治療歴を有し、前治療歴が2レジメンまでの患者
- ・ Performance Status (ECOG) が0～1の患者
- ・ 90日以上生存が見込まれる患者
- ・ 妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者。また、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも320日間授乳しないことに同意した患者
- ・ 男性の場合、治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者
- ・ 登録前7日以内に酸素補充を行わない状態で、パルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が94%以上の患者
- ・ 登録前7日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者 [ただし、検査日前14日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とした]
 - ① 白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - ④ AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設正常値上限の3.0倍以下
 - ⑤ 総ビリルビンが施設正常値上限の2.0倍以下
 - ⑥ クレアチニンが 1.5mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45 mL/min を超える

主な除外基準：

- ・ 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・ 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を有する患者
- ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・ 重複がんを有する患者
- ・ 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- ・ 骨転移に伴う骨痛が同一用法・用量の鎮痛薬ではコントロールできない患者
- ・ 登録前180日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
- ・ 過去にT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
- ・ 管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者、等

試験方法： 本剤 3mg/kg を2週間間隔で静脈内投与した。本剤は生理食塩液を用いて総液量約 60mL 以上に用時希釈し、全量を約60分かけて静脈内投与した。なお、本剤の用量の増減は禁止し、有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした。

主要評価項目： 奏効率（中央判定）

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間（中央判定及び実施施設の医師判定）、最良総合効果（中央判定及び実施施設の医師判定）等

V. 治療に関する項目

結 果：

〔主要評価項目〕

- 奏効率（中央判定）

76 例中 15 例に奏効が認められた。奏効率は 19.7%（95%信頼区間[12.3, 30.0]）であり、95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9.0%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	76
奏効者数（%）	15(19.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[12.3, 30.0]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

- 奏効率（治験実施施設の医師判定）

76 例中 17 例に奏効が認められ、奏効率は 22.4%（95%信頼区間[14.5, 32.9]）であった。

奏効率（治験実施施設の医師判定）

対象者数	76
奏効者数（%）	17(22.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.5, 32.9]

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

- 全生存期間

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は未達であった。

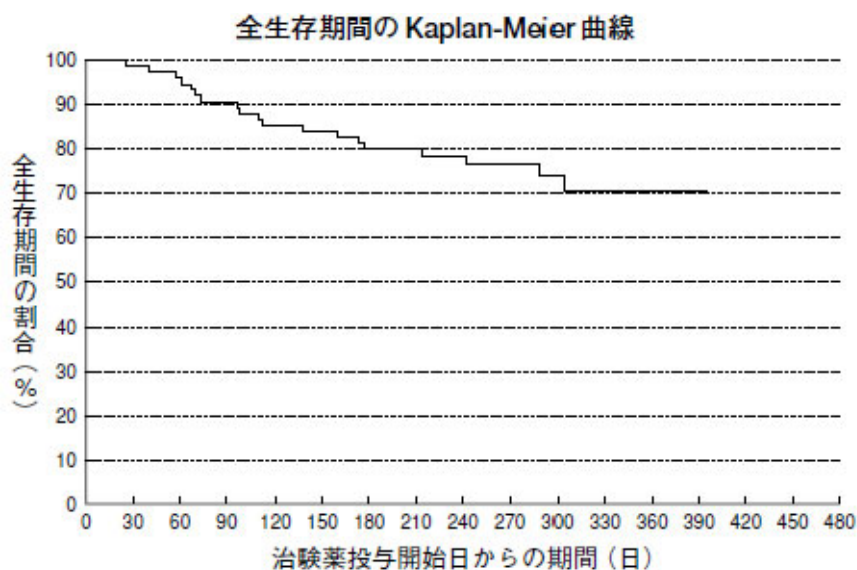
全生存期間

対象者数	76
イベント数（%）	19(25.0)
打ち切り例数（%）	57(75.0)
中央値[95%信頼区間]（日） ^{a)}	—[—, —]
最小値～最大値 ^{b)}	26～394 ⁺

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は日数とする。



- 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は 85.0 日であった。

V. 治療に関する項目

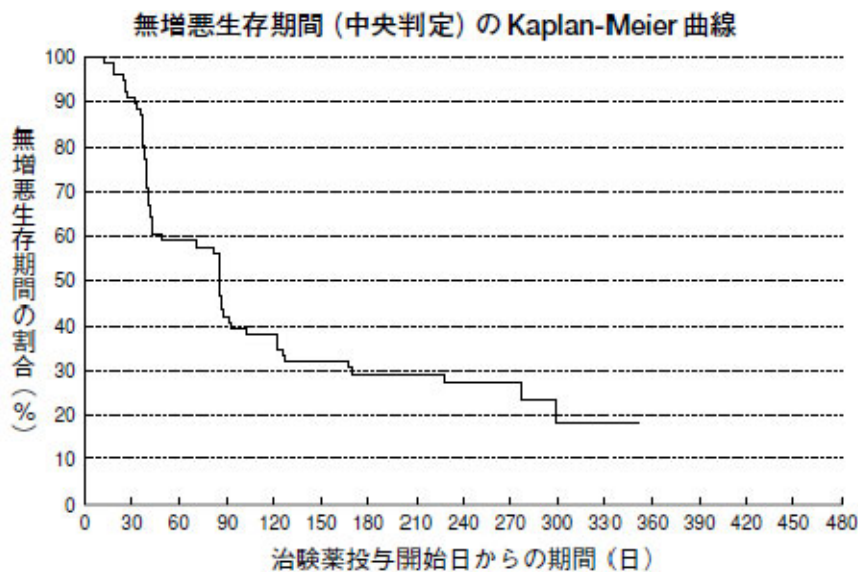
無増悪生存期間（中央判定）

対象者数	76
イベント数 (%)	55(72.4)
PD (%)	55(100.0)
死亡 (%)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	21(27.6)
中央値[95%信頼区間] (日) ^{a)}	85.0 [43.0, 102.0]
最小値～最大値 ^{b)}	12～351 ⁺
3 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	40.7
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	29.0

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。



● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は 84.0 日であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	76
イベント数 (%)	59(77.6)
PD (%)	59(100.0)
臨床的増悪 (%)	0(0.0)
死亡 (%)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	17(22.4)
中央値[95%信頼区間] (日) ^{a)}	84.0 [43.0, 92.0]
最小値～最大値 ^{b)}	12～351 ⁺
3 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	40.4
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	26.8

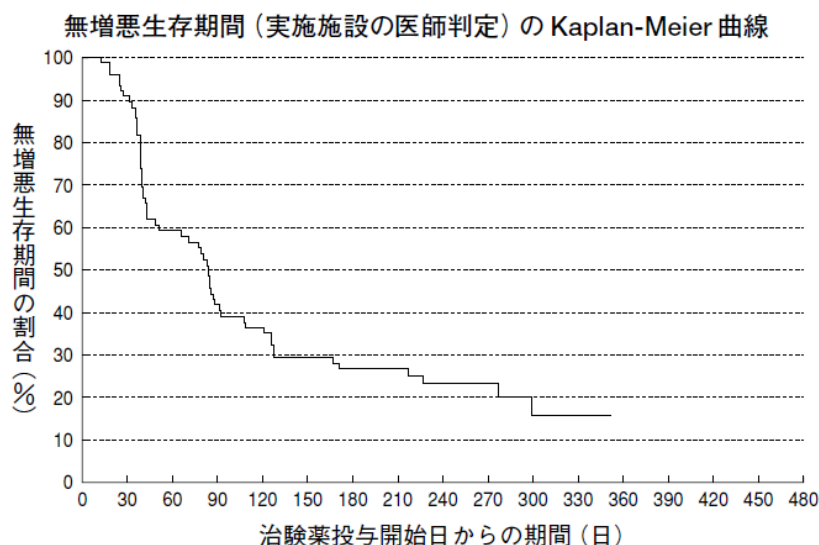
a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

無増悪生存期間の単位は日数とする。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目



● 最良総合効果

中央判定による最良総合効果は、76 例のうち完全奏効 (CR) が 2 例 (2.6%)、部分奏効 (PR) が 13 例 (17.1%)、安定 (SD) が 21 例 (27.6%)、進行 (PD) が 38 例 (50.0%)、評価不能が 1 例 (1.3%) であった。また、1 例は中央判定にて測定可能病変なしと判定された。実施施設の医師判定による最良総合効果は、76 例のうち完全奏効 (CR) が 1 例 (1.3%)、部分奏効 (PR) が 16 例 (21.1%)、安定 (SD) が 19 例 (25.0%)、進行 (PD) が 40 例 (52.6%) であり、評価不能は認められなかった。

最良総合効果（中央判定）

項目	該当者数 (%)	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	76	
完全奏効 (CR)	2(2.6)	[0.7, 9.1]
部分奏効 (PR)	13(17.1)	[10.3, 27.1]
安定 (SD)	21(27.6)	[18.8, 38.6]
進行 (PD)	38(50.0)	
評価不能	1(1.3)	
測定可能病変なし	1(1.3)	

a) WILSON 法による正規近似。

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

本剤を投与された 76 例の被験者のうち、有害事象は 75 例 (98.7%) に、副作用は 64 例 (84.2%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は倦怠感 14.5% (11 例)、発熱 14.5% (11 例)、食欲減退 14.5% (11 例)、発疹 14.5% (11 例)、疲労 11.8% (9 例) 及び悪心 10.5% (8 例) であった。

データカットオフ時点において、最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが、原疾患の悪化による死亡が 1 例 (1.3%) に認められた。重篤な有害事象は 22 例 (28.9%) に認められ、そのうち重篤な副作用は 14 例 (18.4%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 16 例 (21.1%) であり、そのうち副作用により投与を中止した被験者は 12 例 (15.8%) であった。

治験実施施設：19 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）
Nishio M. et al. : ESMO Open, Mar 7; 1(4) : e000108, 2017

注）本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[扁平上皮癌及び非扁平上皮癌]

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与・プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

海外第 I 相試験 (CA209012 試験) ^{18,19,20)}

目的：化学療法未治療のⅢB/Ⅳ期の非小細胞肺癌患者に対する本剤＋イピリムマブ併用投与時、及び本剤＋プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法（以下、化学療法）併用投与時の安全性及び忍容性の評価

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照、用法・用量設定試験

対象：

〈本剤＋イピリムマブ併用投与コホート〉

非小細胞肺癌患者（197 例）※

（統合コホート GH：24 例、統合コホート IJ：25 例、コホート N：31 例、コホート O：40 例、コホート P：38 例、コホート Q：39 例）

〈本剤＋化学療法併用投与コホート〉

非小細胞肺癌患者（56 例）※

（コホート A10：12 例、コホート B10：15 例、コホート C10：15 例、コホート C5：14 例）

※本治験計画時の全コホート約 350 例のうち、本剤＋イピリムマブ併用投与コホート及び本剤＋化学療法併用投与コホートの被験者について示す。

主な登録基準：

- ・18 歳以上で非小細胞肺癌（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）であることが X 線画像を伴う組織診又は細胞診で確認され、ⅢB/Ⅳ期又は放射線治療後若しくは外科的切除後に再発が確認された患者
- ・RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- ・扁平上皮癌：コホート A、C、F、G、I、N、O、P、Q、R 及び S にのみ適格（併用療法を拒絶する被験者はコホート F にのみ適格）
- ・非扁平上皮癌：コホート B、C、D、E、F、H、J、N、O、P、Q、R 及び S にのみ適格（併用療法を拒絶する被験者はコホート F にのみ適格）
- ・組織型が確定されない非小細胞肺癌（NSCLC-NOS）又は腺扁平上皮癌：コホート C、F、H、J、N、O、P、Q、R 及び S にのみ適格（併用療法を拒絶する被験者はコホート F にのみ適格）
- ・EGFR 遺伝子変異を伴う非扁平上皮癌（治験実施医療機関が定めた EGFR 遺伝子変異検査に基づく）：コホート B、C、E、F、H、J、N、O、P、Q、R 及び S に適格（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与を受けている場合は無作為化の少なくとも 2 週間前に投与を終了していること）
- ・化学療法未治療であること、すなわち、進行性疾患に対する一次治療として化学療法を受けていない患者（ただし、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の使用歴は許容される。無作為化の少なくとも 2 週間前に投与を終了していること）
- ・ホルマリン固定腫瘍組織ブロック又は最低 10 枚の腫瘍検体スライド（保存又は新規）がバイオマーカー評価のために提出可能な患者（現地の病理学者が採取の妥当性を検査しなければならない）
- ・Performance status (ECOG) が 0～1 の患者

主な除外基準：

- ・未治療の脳転移を有する患者
- ・症候性脳転移を有する患者

試験方法：

〈本剤＋イピリムマブ併用コホート〉

各コホートは以下の用量及び投与間隔を設定した。

病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続した。

コホート G 及び H：本剤 1mg/kg とイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル併用投与後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で単独投与

コホート I 及び J：本剤 3mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル併用投与後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で単独投与

コホート N：本剤 1mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル併用投与後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で単独投与

コホート O：本剤 1mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 6 週間間隔で投与

コホート P：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 12 週間間隔で投与

コホート Q：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 6 週間間隔で投与

〈本剤＋化学療法併用コホート〉

本剤と化学療法（最大 4 サイクル）※との併用療法を 3 週間間隔で最大 4 サイクル実施後、本剤を 3 週間間隔で単独投与した。本剤は 5mg/kg 又は 10mg/kg を 3 週間を 1 サイクルとして各サイクル Day 1 に静脈内投与した。本治験は、治験薬投与の最初の 2 サイクル（6 週間）中に観察された用量制限毒性の件数に基づく modified toxicity probability interval method

V. 治療に関する項目

(mTPI 法) による用量漸減デザインを用いた。コホート A10、B10 及び C10 の本剤の開始用量は 10mg/kg であった。本剤 5mg/kg とパクリタキセル及びカルボプラチンとの併用療法をコホート C5 で評価した。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続した。

化学療法は、3 週間を 1 サイクルとして最大 4 サイクル静脈内投与した（ゲムシタビンは各サイクルの Day 1 及び 8、その他の薬剤は各サイクルの Day 1）

※扁平上皮癌：ゲムシタビン（1,250mg/m²）＋シスプラチン（75mg/m²）

非扁平上皮癌：ペメトレキセド（500mg/m²）＋シスプラチン（75mg/m²）

いずれかの組織型：パクリタキセル（200mg/m²）＋カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）6）

主要評価項目：安全性、忍容性

副次評価項目：24 週時点での奏効率及び無増悪生存率〔治験責任（分担）医師及び独立画像判定委員会（コホート P 及び Q のみ。以下、IRRC）判定〕

結 果：

〔主要評価項目〕

● 安全性及び忍容性

（本剤＋イピリウムマブ併用コホート）

有害事象は、コホート P で 37/38 例（97.4%）、コホート Q で 37/39 例（94.9%）に認められ、副作用はそれぞれ 32 例（84.2%）、29 例（74.4%）であった。発現率が 20%以上の副作用は、コホート P ではそう痒症 10 例（26.3%）、下痢 8 例（21.1%）、コホート Q では疲労 10 例（25.6%）、下痢 9 例（23.1%）であった。

治験薬の初回投与からデータベースロックまでの死亡はコホート P で 15 例（39.5%）、コホート Q で 20 例（51.3%）であり、治験薬の毒性による死亡は両コホート共になかった。

最終投与後 30 日までの死亡はコホート P で 4 例（10.5%）、コホート Q で 2 例（5.1%）であり、最終投与後 100 日までの死亡はコホート P で 8 例（21.1%）、コホート Q で 7 例（17.9%）であった。

重篤な有害事象はコホート P で 25 例（65.8%）、コホート Q で 25 例（64.1%）であり、重篤な副作用はコホート P で 12 例（31.6%）、コホート Q で 11 例（28.2%）であった。

忍容性としては、有害事象により投与を中止した被験者はコホート P で 10 例（26.3%）、コホート Q で 8 例（20.5%）であり、副作用により投与を中止した被験者はコホート P で 6 例（15.8%）、コホート Q で 7 例（17.9%）であった。このことから、コホート P 及び Q では忍容性があつた。

（本剤＋化学療法併用コホート）

有害事象は、コホート A10 で 12/12 例（100.0%）、コホート B10 で 15/15 例（100.0%）、コホート C10 で 15/15 例（100.0%）、コホート C5 で 14/14 例（100.0%）に認められ、副作用はそれぞれ 10 例（83.3%）、14 例（93.3%）、15 例（100.0%）、14 例（100.0%）であった。発現率が 40%以上の副作用は、コホート A10 では疲労及び悪心各 8 例（66.7%）、貧血及び食欲減退各 6 例（50.0%）、コホート B10 では疲労 12 例（80.0%）、下痢 10 例（66.7%）、食欲減退 7 例（46.7%）、コホート C10 では疲労及び脱毛症各 10 例（66.7%）、関節痛 7 例（46.7%）、コホート C5 では疲労 10 例（71.4%）、末梢性ニューロパチー 7 例（50.0%）、悪心 6 例（42.9%）であった。

治験薬の初回投与からデータベースロックまでの死亡はコホート A10 で 11 例（91.7%）、コホート B10 で 13 例（86.7%）、コホート C10 で 13 例（86.7%）、コホート C5 で 10 例（71.4%）であり、治験薬の毒性による死亡及び最終投与後 30 日までの死亡はすべてのコホートにおいてなかった。

最終投与後 100 日までの死亡はコホート A10 で 1 例（8.3%）、コホート B10 で 0 例、コホート C10 で 1 例（6.7%）、コホート C5 で 0 例であった。

重篤な有害事象はコホート A10 で 4 例（33.3%）、コホート B10 で 10 例（66.7%）、コホート C10 で 8 例（53.3%）、コホート C5 で 9 例（64.3%）であった。重篤な副作用はコホート A10 で 2 例（16.7%）、コホート B10 で 5 例（33.3%）、コホート C10 で 4 例（26.7%）、コホート C5 で 7 例（50.0%）であった。

有害事象により投与を中止した被験者はコホート A10 で 2 例（16.7%）、コホート B10 で 5 例（33.3%）、コホート C10 で 1 例（6.7%）、コホート C5 で 2 例（14.3%）であり、副作用により投与を中止した被験者はコホート A10 で 1 例（8.3%）、コホート B10 で 5 例（33.3%）、コホート C10 で 1 例（6.7%）、コホート C5 で 2 例（14.3%）であった。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（IRRC 判定）

奏効率はコホート Q で 35.9%〔95%信頼区間：21.2, 52.8〕であった。

奏効率

対象者数	コホート Q 39
奏効者数 (%)	14(35.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[21.2, 52.8]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	コホート Q 39
完全奏効 (CR)	1(2.6)
部分奏効 (PR)	13(33.3)
安定 (SD)	8(20.5)
進行 (PD)	11(28.2)
評価不能	6(15.4)

抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

● 無増悪生存率 (IRRC 判定)

24 週時点での無増悪生存率について、コホート Q で 39.5%[95%信頼区間 : 24.2, 54.4]であった。

無増悪生存期間

対象者数	コホート Q 39
イベント数 (%)	29 (74.4)
中央値[95%信頼区間] (月) ^{a)}	3.68 [2.60, 9.00]
24 週時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{b)}	39.5 [24.2, 54.4]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「-」で表示した。

b) Greenwood 式

抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

治験実施施設 : 11 施設 (カナダ及び米国)

小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験)

Hellmann M. D. et al. : Lancet Oncol., 18(1) : 31, 2017

Rizvi N. A. et al. : J Clin Oncol., 34(25) : 2969, 2016

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。また、コホート P 及び Q 以外のコホートについては、本剤に関し承認外の用法及び用量であり、さらにコホート P においてはイピリムマブ (遺伝子組換え) に関し承認外の用法及び用量であるため、コホート Q 以外の有効性については、未掲載。

V. 治療に関する項目

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

国内第 I 相試験 (ONO-4538-04 試験) ^{21,22)}

目的：根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤＋化学療法併用投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討

試験デザイン：非盲検、非対照、用法・用量設定試験

対象：非小細胞肺癌患者（24 例）（Arm A、B、C 及び D：各 6 例）

主な登録基準：

- 20 歳以上で、非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診により確認され、UICC-TNM 分類（第 7 版）で根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌と診断された患者（各併用投与群に対する前治療歴及び組織型の基準は以下のとおりとする）
 - a. シスプラチン＋ゲムシタビン併用群（Arm A）：全身性抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法又は免疫療法など）による治療未実施の非小細胞肺癌
 - b. シスプラチン＋ペメトレキセド併用群（Arm B）：全身性抗悪性腫瘍剤による治療未実施の非扁平上皮非小細胞肺癌
 - c. カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ併用群（Arm C）：
 - 1) 全身性抗悪性腫瘍剤による治療未実施の非扁平上皮非小細胞肺癌
 - 2) 登録前 28 日以内に 1 日に 10mL 以上の咯血が認められなかった患者
 - d. ドセタキセル併用群（Arm D）：
 - 1) 以下の全身性抗悪性腫瘍剤の前治療歴を有する患者
 - ①EGFR 活性型遺伝子変異若しくは ALK 融合遺伝子が陰性又は不明の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴を有し、前治療歴が 1 レジメンまでの患者
 - ②EGFR 活性型遺伝子変異が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴を有し、前治療歴が 2 レジメンまでの患者
 - ③ALK 融合遺伝子が陽性の患者は、プラチナ製剤を含む化学療法及び ALK 阻害剤の前治療歴を有し、前治療歴が 2 レジメンまでの患者
 - 2) ドセタキセルによる前治療歴を有さない患者
 - 3) 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法又は免疫療法など）の投与を受けていない患者
- 登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を 1 つ以上有する患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の画像診断において PD が確認された患者）
- Performance status (ECOG) が 0～1 の患者

主な除外基準：

- 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- Grade 2 以上のニューロパチーの合併又は既往を有する患者
- 前治療による副作用又は手術療法の影響が残存しており、治験責任医師又は治験分担医師が本剤及び化学療法の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者
- 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を有する患者
- 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺炎患者若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- 重複癌を有する患者（完全切除された基底細胞癌、I 期の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他の癌は登録可能とした）
- 脳又は髄膜に転移巣を有する患者（無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とした）
- 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- 骨転移に伴う骨痛が同一用法・用量の鎮痛薬ではコントロールできない患者

試験方法：

本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与し、また組織型に基づき次のいずれかの Arm に割り付け、化学療法を 3 週間間隔で併用投与した。ゲムシタビンは 3 週間で Day 1 と Day 8 に 2 回投与した。

- 未治療の扁平上皮癌又は非扁平上皮癌
Arm A：シスプラチン（80mg/m²）＋ゲムシタビン（1,250mg/m²）
なお、ゲムシタビン（1,250mg/m²）の忍容性が認められないと判断された場合、ゲムシタビン（1,000 mg/m²）
- 未治療の非扁平上皮癌
Arm B：シスプラチン（75mg/m²）＋ペメトレキセド（500mg/m²）
又は
Arm C：カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）6）＋パクリタキセル（200mg/m²）＋ベバシズマブ（15mg/kg）
- 既治療の扁平上皮癌又は非扁平上皮癌
Arm D：ドセタキセル（75mg/m²）

Arm A、B、C 及び D は用量制限毒性（DLT）評価期（サイクル 1）、継続投与期（サイクル 2～4）及び維持投与期（サイクル 5 以降）から構成された。維持投与期では本剤（Arm A）、本剤＋ペメトレキセド（Arm B）、本剤＋ベバシズマブ

V. 治療に関する項目

(Arm C) 又は本剤+ドセタキセル (Arm D) を3週間間隔で投与した。病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続した。

主要評価項目：安全性、忍容性、薬物動態

探索的評価項目：有効性

結 果：

〔主要評価項目〕

● 安全性及び忍容性

本試験の DLT 評価における忍容性の判断基準は、DLT の発現頻度が 6 例中 2 例以下であることとした。Arm A (6 例) の 1 例に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が DLT と判定された。Arm B (6 例)、Arm C (6 例) 及び Arm D (6 例) では DLT は認められなかった。

有害事象及び副作用は本剤と化学療法を併用投与された 24 例の全ての被験者に認められた。発現率が 30%以上の副作用は、Arm A では貧血、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少が各 6 例 (100.0%)、悪心、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び食欲減退が各 5 例 (83.3%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少及び低ナトリウム血症が各 4 例 (66.7%)、便秘及び脱毛症が各 3 例 (50.0%) 並びに嘔吐、倦怠感、過敏症、高カリウム血症及び斑状丘疹状皮疹が各 2 例 (33.3%) であった。Arm B では好中球数減少、白血球数減少及び食欲減退が各 5 例 (83.3%)、貧血、悪心、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び低ナトリウム血症が各 4 例 (66.7%)、便秘、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、皮膚乾燥及び発疹が各 3 例 (50.0%) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び間質性肺疾患が各 2 例 (33.3%) であった。Arm C では、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び脱毛症が各 6 例 (100.0%)、食欲減退及び発疹が各 5 例 (83.3%)、便秘、悪心、リンパ球数減少、関節痛、筋肉痛、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血及び高血圧が各 4 例 (66.7%)、貧血、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びそう痒症が各 3 例 (50.0%) 並びに下痢、痔核、口内炎、注入に伴う反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、味覚異常、感覚障害、蛋白尿及び皮膚乾燥が各 2 例 (33.3%) であった。Arm D では、好中球数減少及び白血球数減少が各 6 例 (100.0%)、リンパ球数減少及び脱毛症が各 5 例 (83.3%)、貧血、便秘、悪心及び食欲減退が各 3 例 (50.0%) 並びに倦怠感及び注入に伴う反応が各 2 例 (33.3%) であった。

本剤の最終投与又は化学療法の最終投与のいずれか遅い日から 28 日後、若しくは本剤又は化学療法が最終投与された後に実施した後治療の開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象により死亡した被験者は認められなかった。

重篤な有害事象は Arm A で 2 例 (33.3%)、Arm B 及び Arm D で各 3 例 (50.0%)、Arm C で 1 例 (16.7%) に認められ、いずれの事象も本剤又は化学療法との因果関係は否定されなかった。

有害事象及び副作用により本剤の投与を中止した被験者は Arm A で 2 例 (33.3%)、Arm B 及び Arm D で各 3 例 (50.0%)、Arm C で 1 例 (16.7%) であり、有害事象及び副作用により化学療法の投与を中止した被験者は Arm A で 1 例 (16.7%)、Arm B 及び Arm D で各 3 例 (50.0%) 並びに Arm C で 4 例 (66.7%) であった。

〔探索的評価項目〕

● 奏効率 (実施施設の医師判定)

奏効率は Arm A で 50.0%[95%信頼区間：11.8, 88.2]、Arm B で 50.0%[95%信頼区間：11.8, 88.2]、Arm C で 100.0%[95%信頼区間：54.1, 100.0]、Arm D で 16.7%[95%信頼区間：0.4, 64.1]であった。

奏効率

対象者数	Arm A 6	Arm B 6	Arm C 6	Arm D 6
奏効者数 (%)	3(50.0)	3(50.0)	6(100.0)	1(16.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[11.8, 88.2]	[11.8, 88.2]	[54.1, 100.0]	[0.4, 64.1]

a) 正確法

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	Arm A 6	Arm B 6	Arm C 6	Arm D 6
完全奏効 (CR)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
部分奏効 (PR)	3(50.0)	3(50.0)	5(83.3)	1(16.7)
安定 (SD)	2(33.3)	2(33.3)	0(0.0)	3(50.0)
進行 (PD)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	2(33.3)
評価不能	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

● 全生存期間

Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値はArm Aで401.0日[95%信頼区間：336.0, 1686.0]、Arm Bで868.0日[95%信頼区間：444.0, -]、Arm Cで未達[95%信頼区間：737.0, -]及びArm Dで380.5日[95%信頼区間：297.0, 514.0]であった。

全生存期間

対象者数	Arm A 6	Arm B 6	Arm C 6	Arm D 6
イベント数 (%)	6(100.0)	5(83.3)	2(33.3)	6(100.0)
中央値 [95%信頼区間] (日) ^{a)}	401.0 [336.0, 1686.0]	868.0 [444.0, -]	— [737.0, -]	380.5 [297.0, 514.0]

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

● 無増悪生存率（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値はArm Aで191.0日[95%信頼区間：108.0, 1454.0]、Arm Bで359.5日[95%信頼区間：42.0, -]、Arm Cで1239.0日[95%信頼区間：160.0, -]及びArm Dで96.0日[95%信頼区間：59.0, 332.0]であった。

無増悪生存期間

対象者数	Arm A 6	Arm B 6	Arm C 6	Arm D 6
イベント数 (%)	5(83.3)	5(83.3)	3(50.0)	5(83.3)
中央値 [95%信頼区間] (日) ^{a)}	191.0 [108.0, 1454.0]	359.5 [42.0, -]	1239.0 [160.0, -]	96.0 [59.0, 332.0]

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

治験実施施設：1施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第I相試験）
Kanda S. et al. : Ann Oncol, 27(12) : 2242, 2016

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

《非小細胞肺癌における術前補助療法》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

〈単独投与〉

海外第Ⅱ相二重盲検比較試験（CA209010 試験）²³⁾

目的： 本剤の用量反応関係の評価

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検、3 用量比較試験

対象： 淡明細胞型腎細胞癌患者（168 例）（0.3mg/kg 群：60 例、2mg/kg 群：54 例、10mg/kg 群：54 例）

主な登録基準：

- ・組織学的に淡明細胞型腎細胞癌であることが確認された患者
- ・RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- ・進行性又は転移性の腎細胞癌患者で、最低 1 剤以上の血管新生阻害剤（スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、tivozanib（国内未承認）及びベニバンズマブ等）による治療歴を有する患者〔免疫療法（IL-2、IFN- α 及びワクチン等）、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤又はその他の分子標的薬（mTOR 阻害剤等）による前治療については許容する〕
- ・進行性又は転移性の腎細胞癌に対する前治療歴が 3 レジメン以内であり、治験登録前 6 ヶ月以内に直近の治療において疾患進行が認められた患者
- ・Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者、等

主な除外基準：

- ・本試験の組入れ前 30 日以内に活動性の中枢神経系転移を認める患者（CT 又は MRI により脳浮腫を認める、以前に実施した画像検査から進行が認められる、ステロイドの投与が必要とされる、又は中枢神経系転移に伴う臨床症状がある患者を含む。脳転移を有する患者は、割り付け前 30 日以内にベースラインの画像診断を受ける必要がある）
- ・活動性の自己免疫疾患を有する患者、又は自己免疫疾患の診断を受けたあるいは疑われた患者、若しくは全身性副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与を必要とする最近の症候群を有する患者（尋常性白斑症、寛解した小児喘息若しくはアトピー性疾患又は外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる症候群は除く。また、1 型糖尿病の組入れは許容する）
- ・コントロール不良の副腎機能不全の患者、等

試験方法：

本試験はスクリーニング期、治療期及び後観察期の 3 期で構成した。スクリーニングで適格と判定された患者を、実施医療機関、MSKCC リスク分類及び前治療の数を層別因子として 3 用量群（0.3、2 及び 10mg/kg 群）のいずれかに 1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。本剤は、それぞれの用量を 3 週間間隔で静脈内投与した。

主要評価項目： 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、最良総合効果（実施施設の医師判定）、全生存期間等

結果：

〔主要評価項目〕

● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

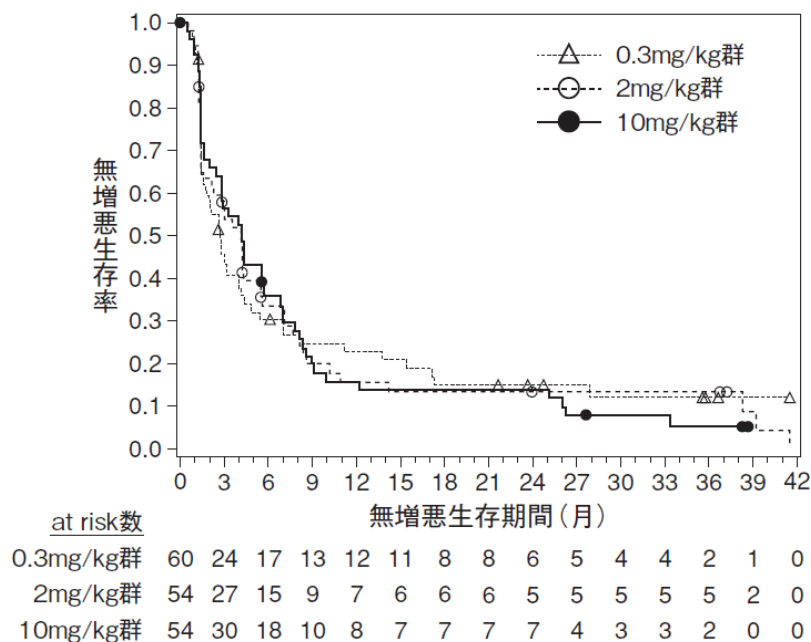
無増悪生存期間において、本剤の各用量群の Kaplan-Meier 法による中央値は、0.3mg/kg 群では 2.69 ヶ月（80%信頼区間 [1.81, 3.02]）、2mg/kg 群では 4.04 ヶ月（80%信頼区間 [2.76, 4.24]）、10mg/kg 群では 4.17 ヶ月（80%信頼区間 [2.79, 5.49]）であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	0.3mg/kg 群 60	2mg/kg 群 54	10mg/kg 群 54
イベント数 (%)	49(81.7)	46(85.2)	49(90.7)
ハザード比[80%信頼区間]			
2mg/kg 群 vs. 0.3mg/kg 群	0.98 [0.74, 1.29]		
10mg/kg 群 vs. 0.3mg/kg 群	1.05 [0.80, 1.37]		
10mg/kg 群 vs. 2mg/kg 群	1.07 [0.80, 1.42]		
中央値 (月)	2.69	4.04	4.17
[80%信頼区間]	[1.81, 3.02]	[2.76, 4.24]	[2.79, 5.49]
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%)	30.4	33.4	35.7
[80%信頼区間]	[22.8, 38.3]	[25.0, 42.0]	[27.3, 44.1]

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は0.3mg/kg群で20.0%（80%信頼区間[13.4, 28.2]）、2mg/kg群で22.2%（80%信頼区間[15.0, 31.1]）及び10mg/kg群で20.4%（80%信頼区間[13.4, 29.1]）であった（p値>0.99、正確なCochran-Armitage傾向検定）。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	0.3mg/kg 群 60	2mg/kg 群 54	10mg/kg 群 54
奏効者数（%）	12(20.0)	12(22.2)	11(20.4)
80%信頼区間 ^{a)}	[13.4, 28.2]	[15.0, 31.1]	[13.4, 29.1]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

● 全生存期間

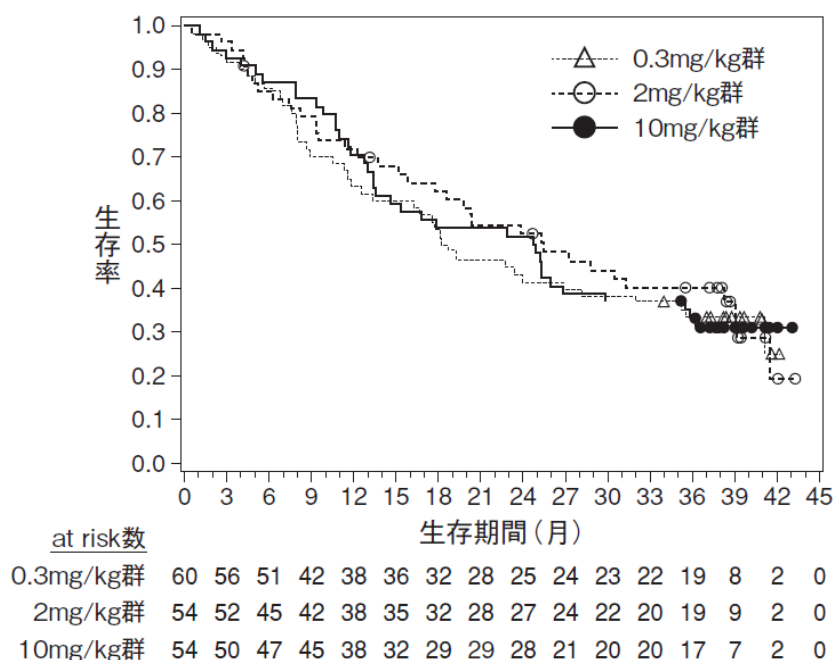
Kaplan-Meier法による全生存期間の中央値は、0.3mg/kg群では18.45ヵ月（80%信頼区間[16.23, 23.98]）、2mg/kg群では25.46ヵ月（80%信頼区間[19.78, 31.24]）及び10mg/kg群では24.82ヵ月（80%信頼区間[15.31, 25.95]）であった。

全生存期間

対象者数	0.3mg/kg 群 60	2mg/kg 群 54	10mg/kg 群 54
イベント数（%）	41(68.3)	35(64.8)	37(68.5)
ハザード比 [80%信頼区間]			
2mg/kg 群 vs. 0.3mg/kg 群	0.76 [0.56, 1.02]		
10mg/kg 群 vs. 0.3mg/kg 群	0.89 [0.66, 1.20]		
10mg/kg 群 vs. 2mg/kg 群	1.18 [0.86, 1.62]		
中央値（月）	18.45	25.46	24.82
[80%信頼区間]	[16.23, 23.98]	[19.78, 31.24]	[15.31, 25.95]
12ヵ月時点の生存率（%）	63.3	71.8	70.4
[80%信頼区間]	[54.8, 70.7]	[63.0, 78.9]	[61.6, 77.5]

V. 治療に関する項目

全生存期間のKaplan-Meier曲線



● 最良総合効果 (実施施設の医師判定)

対象者数 例数 (%)	0.3mg/kg 群 60	2mg/kg 群 54	10mg/kg 群 54
完全奏効 (CR)	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)
部分奏効 (PR)	11(18.3)	11(20.4)	11(20.4)
安定 (SD)	22(36.7)	23(42.6)	24(44.4)
進行 (PD)	24(40.0)	18(33.3)	17(31.5)
評価不能	2(3.3)	1(1.9)	2(3.7)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤 0.3mg/kg 群で 58/59 例 (98.3%)、2mg/kg 群で 54/54 例 (100.0%) 及び 10mg/kg 群で 53/54 例 (98.1%) に認められ、副作用はそれぞれ 45 例 (76.3%)、36 例 (66.7%) 及び 41 例 (75.9%) であった。発現率が 10% 以上の副作用は、0.3mg/kg 群で疲労 14 例 (23.7%)、悪心、発疹及びそう痒症が各 6 例 (10.2%)、2mg/kg 群で疲労 13 例 (24.1%)、食欲減退 9 例 (16.7%)、悪心及び下痢が各 7 例 (13.0%)、10mg/kg 群で疲労 20 例 (37.0%)、下痢及び過敏症が各 9 例 (16.7%)、関節痛及び発疹が各 8 例 (14.8%)、悪心、そう痒症及び皮膚乾燥が各 7 例 (13.0%)、口内乾燥及び味覚異常が各 6 例 (11.1%) であった。本試験のカットオフ日までに死亡した被験者は本剤 0.3mg/kg 群で 40/59 例 (67.8%)、2mg/kg 群で 35/54 例 (64.8%) 及び 10mg/kg 群で 37/54 例 (68.5%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で 28 例 (47.5%)、2mg/kg 群で 35 例 (64.8%) 及び 10mg/kg 群で 22 例 (40.7%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 3 例 (5.1%)、6 例 (11.1%) 及び 3 例 (5.6%) であった。

治験実施施設：39 施設 (米国、カナダ、フィンランド及びイタリア)

Motzer R. J. et al. : J. Clin. Oncol., **33**(13) : 1430, 2015

注) 本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「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ビリムマブ (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。」である。

V. 治療に関する項目

＜イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

海外第 I 相試験（CA209016 試験）²⁴²⁵⁾

目的： 進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象にした本剤とスニチニブ、パゾパニブ又はイピリムマブを併用投与したときの安全性、忍容性及び有効性の評価

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験

対象： 進行性又は転移性の腎細胞癌患者（153 例）
（Arm S：33 例、Arm P：20 例、Arm I-1：47 例、Arm I-3：47 例、Arm IN-3：6 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、淡明細胞型腎細胞癌であることが組織学的に確定診断された患者（Arm S 及び Arm P の用量漸増又は用量拡大パート、並びに Arm I-1、Arm I-3 及び Arm IN-3）又は乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌若しくは組織型が未分類の非淡明細胞型腎細胞癌患者（Arm S 及び Arm P の用量漸増パートのみ）
- ・ 進行性又は転移性の疾患で、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する患者
- ・ Arm S 及び Arm P の用量漸増パートでは、進行性又は転移性の疾患に対する 1 レジメン以上の全身療法の治療歴を有する患者
- ・ Arm S 及び Arm P の用量拡大パートでは、進行性又は転移性の疾患に対する全身療法の治療歴のない患者
- ・ Arm S 及び Arm P 並びに Arm I-1 及び Arm I-3 の初期パートでは、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) リスク分類が favorable 又は intermediate のリスクの患者（用量漸増パートの既治療患者ではリスク因子が 3 項目中 0～1 項目該当、用量拡大パートの未治療患者では、リスク因子が 5 項目中 0～2 項目該当）。上記以外では、MSKCC リスク分類は問わない。
- ・ Karnofsky Performance Status (KPS) が 80%以上である患者
- ・ Arm I-1 及び Arm I-3 の初期パートでは、未治療の患者又は全身療法の治療歴を有する患者
- ・ Arm I-1 及び Arm I-3 の拡大パート、並びに Arm IN-3 では、原則、腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者、等

主な除外基準：

- ・ 治験登録前 30 日以内に、活動性の中枢神経系転移が認められた患者
- ・ 自己免疫疾患（疑いも含む）の合併又は最近の既往のある患者。副腎皮質ステロイドの全身投与又は免疫抑制剤の投与を必要とする症候群の最近の既往を有する患者。白斑、1 型糖尿病又はホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎に起因する甲状腺機能低下症が残存している患者は登録可能。
- ・ 過去にヒト免疫不全ウイルス検査が陽性であった患者又は後天性免疫不全症候群であることが半明している患者
- ・ B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス検査が陽性であり、急性又は慢性の感染を示す患者
- ・ 症候性不整脈、コントロール不良の心房細動又は QTcF の延長を認める患者
- ・ 治験登録前 12 ヶ月以内に心血管系に関する次の状態が認められた患者：冠動脈形成術若しくは冠動脈ステント、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植術、症候性末梢血管障害又は New York Heart Association 分類で class III 若しくは IV のうっ血性心不全
- ・ 過去 12 ヶ月以内に一過性脳虚血発作を含む脳血管発作が認められた患者
- ・ 過去 6 ヶ月以内に肺塞栓症又は深部静脈血栓症が認められた患者
- ・ 過去 6 ヶ月以内に腹膜炎、消化管穿孔又は腹腔内膿瘍が認められた患者
- ・ 重篤で治癒していない創傷、潰瘍又は骨折のある患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体、又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を標的とした他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者、抗凝固薬投与を必要とする患者
- ・ 治験薬初回投与前 4 週間未満に大手術を受けた患者、治験薬初回投与前 2 週間未満に小手術を受けた患者
- ・ 治験薬初回投与前 21 日未満に抗がん療法を受けた患者（ベバシズマブの場合は初回投与前 28 日未満）。治験薬初回投与前 14 日未満に緩和目的の局所放射線療法、免疫抑制用量の副腎皮質ステロイド全身投与又は他の免疫抑制剤の投与を受けた患者
- ・ 治験薬初回投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性（脱毛症又はホルモン補充療法を必要とする甲状腺機能低下症の残存を除く）が Grade I 又はベースライン時の状態に回復していない患者、等

試験方法：

- ・ 治療歴に基づき次のいずれかの Arm に割り付けた：
Arm S（本剤＋スニチニブ）、Arm P（本剤＋パゾパニブ）、Arm I-1（本剤 3mg/kg＋イピリムマブ 1mg/kg）、Arm I-3（本剤 1mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg）、Arm IN-3（本剤 3mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg）。
- ・ Arm S 及び Arm P は用量漸増パートと用量拡大パートから構成され、6 週間間隔の各サイクルの Day1 及び Day22 に本剤を投与し、スニチニブ又はパゾパニブと併用投与した。用量漸増パートでは、治療歴のある被験者に対して本剤 2mg/kg を開始用量として用量漸増して（もう 1 つの予定用量は 5mg/kg）最大耐用量（MTD）を求めた。用量拡大パートでは、治療歴のない被験者を対象とした。用量漸増パートで決定した本剤の MTD が 5mg/kg 未満であった場合は、その Arm では治療歴のない被験者への用量拡大パートは行わないこととした。
- ・ Arm I-1 及び Arm I-3 は、治療歴のある被験者及び治療歴のない被験者を対象とするパートと、各 Arm の拡大パートである最小限の治療歴のある被験者（治療歴のない被験者を含む）を対象とするパートから構成された。Arm IN-3 は、最小限の治療歴のある被験者（治療歴のない被験者を含む）を対象とした。

V. 治療に関する項目

- Arm I-1、Arm I-3 及び Arm IN-3 は、導入期と維持期で構成された。導入期は3週間間隔で本剤とイピリマブの併用投与を4サイクル、維持期は6週間間隔の各サイクルに本剤を2週間間隔で投与した。許容できない毒性若しくは病勢進行が認められる、又は同意撤回まで治療を継続した。

主要評価項目：安全性及び忍容性

副次評価項目：抗腫瘍効果（最良総合効果、奏効率、奏効期間、無増悪生存期間、等）

結果：

〔主要評価項目〕

● 安全性及び忍容性

有害事象は全例153例に認められ、副作用はArm Sのスニチニブ+本剤2mg/kg併用群で7/7例（100%）、スニチニブ+本剤5mg/kg併用群で26/26例（100%）、Arm Pで20/20例（100%）、Arm I-1で43/47例（91.5%）、Arm I-3で45/47例（95.7%）、及びArm IN-3で6/6例（100%）に認められた。発現率が高かった副作用はArm Sのスニチニブ+本剤2mg/kg併用群では下痢6例（85.7%）、味覚異常、疲労及び粘膜の炎症が各5例（71.4%）、並びに悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹及び高血圧が各4例（57.1%）であり、Arm Sのスニチニブ+本剤5mg/kg併用群では疲労23例（88.5%）、味覚異常16例（61.5%）、並びに下痢、悪心及び食欲減退が各15例（57.7%）であり、Arm Pでは悪心15例（75.0%）、下痢及び疲労が各12例（60.0%）、並びに味覚異常10例（50.0%）であり、Arm I-1では疲労24例（51.1%）、発疹及びそう痒症が各15例（31.9%）、悪心13例（27.7%）、並びに関節痛12例（25.5%）であり、Arm I-3では疲労32例（68.1%）、下痢及び悪心が各21例（44.7%）、そう痒症17例（36.2%）、リパーゼ増加16例（34.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15例（31.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退が各14例（29.8%）、甲状腺機能低下症13例（27.7%）、並びに発疹12例（25.5%）であり、Arm IN-3では疲労6例（100%）、甲状腺機能低下症5例（83.3%）、頭痛、発熱、関節痛、体重減少及び食欲減退が各4例（66.7%）、悪心、発疹、そう痒症、多汗症、悪寒、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症が各3例（50.0%）、並びに下痢、錯感覚、低血圧、血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、副腎機能不全、呼吸困難、蛋白尿及び低アルブミン血症が各2例（33.3%）であった。治験薬の初回投与からデータベースロックまでの死亡は、Arm Sで12例（36.4%）、Arm Pで13例（65.0%）、Arm I-1で16例（34.0%）、Arm I-3で18例（38.3%）、Arm IN-3で0例であり、治験薬の毒性による死亡はなかった。最終投与後30日までの死亡はArm Pで1例（5.0%）、Arm I-3で1例（2.1%）であり、最終投与後100日までの死亡はArm Sで1例（3.0%）、Arm Pで2例（10.0%）、Arm I-1で3例（6.4%）、Arm I-3で4例（8.5%）であった。重篤な有害事象はArm Sのスニチニブ+本剤2mg/kg併用群で3例（42.9%）、スニチニブ+本剤5mg/kg併用群で16例（61.5%）、Arm Pで13例（65.0%）、Arm I-1で29例（61.7%）、Arm I-3で30例（63.8%）、Arm IN-3で4例（66.7%）であり、重篤な副作用はそれぞれ2例（28.6%）、12例（46.2%）、2例（10.0%）、11例（23.4%）、16例（34.0%）、3例（50.0%）であった。有害事象により投与を中止した被験者はArm Sのスニチニブ+本剤2mg/kg併用群で3例（42.9%）、スニチニブ+本剤5mg/kg併用群で10例（38.5%）、Arm Pで5例（25.0%）、Arm I-1で5例（10.6%）、Arm I-3で15例（31.9%）、Arm IN-3で2例（33.3%）であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ3例（42.9%）、10例（38.5%）、5例（25.0%）、5例（10.6%）、13例（27.7%）、2例（33.3%）であった。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は、Arm I-1で40.4%であった。最良総合効果が完全奏効（CR）であったのは、Arm I-1の10.6%であった。

奏効率：Arm I-1（実施施設の医師判定）

対象者数	Arm I-1 47
奏効者数（%） ^{a)}	19(40.4)
95%信頼区間	[26.4, 55.7]

a) 確定効果のみ。

抗腫瘍効果は実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

● 奏効期間（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier法を用いて推定した奏効期間の中央値は、Arm I-1で88.7週であった。

● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、Arm I-1で7.7ヵ月であった。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 : Arm I-1 (実施施設の医師判定)

対象者数	Arm I-1
	47
中央値 (月) ^{a)}	7.7
95%信頼区間	[3.71, 14.29]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

〔その他の評価項目〕

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値について、Arm I-1 では中央値に到達しなかった。

全生存期間 : Arm I-1

対象者数	Arm I-1
	47
中央値 (月) ^{a)}	—
95%信頼区間	[26.68, NA]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。データなしは「NA」、未達は「—」で表示した。

治験実施施設 : 14 施設 (カナダ及び米国)

小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験)

Hammers H.J. et al. : J Clin Oncol., **35**(34) : 3851, 2017

注) 本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「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。」である。また、Arm I-1 以外の有効性については、承認外の用法及び用量のため、未掲載。

V. 治療に関する項目

《再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫》

1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) ^{26,27)}

目的：再発又は難治性のホジキンリンパ腫に対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：再発又は難治性の日本人古典的ホジキンリンパ腫患者（17例）

主な登録基準：

- ・20歳以上で、古典的ホジキンリンパ腫であることが病理組織学的に確認され、CT画像又はMRI画像で15mmを超える、かつFDG-PET陽性の測定可能病変を1つ以上有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者
- ・自家造血幹細胞移植（ASCT）の治療歴のある患者、ASCT非適応と判断された患者又はASCTによる治療を拒否した患者
- ・ブレンツキシマブベドチンによる治療歴のある患者（ただし、ブレンツキシマブベドチンによる治療が臨床的に不適と判断された場合は、ブレンツキシマブベドチンによる前治療を受けていなくても組入れ可能）
- ・Performance Status（ECOG）が0～1の患者
- ・臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ①好中球数が750/mm³以上
 - ②血小板数が50,000/mm³以上
 - ③ヘモグロビンが8.0g/dL以上
 - ④AST（GOT）及びALT（GPT）が施設正常値上限の3.0倍以下
 - ⑤総ビリルビンが施設正常値上限の2.0倍以下
 - ⑥クレアチニンが1.5mg/dL以下又はクレアチニンクリアランスが40mL/min以上
- ・妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者
- ・男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも320日間の避妊に同意した患者、等

主な除外基準：

- ・結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫又は中枢神経系リンパ腫の患者
- ・自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者
- ・画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺炎患者若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・本剤投与開始前90日以内にASCTを受けた患者
- ・臓器同種移植又は同種造血幹細胞移植の既往を有する患者
- ・脳内又は髄膜浸潤を有する患者
- ・重複がんを有する患者
- ・登録前180日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
- ・管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者
- ・過去にT細胞制御を目的とした抗体療法又は薬物療法の前治療歴を有する患者、等

試験方法：

2週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に本剤3mg/kgの用量で静脈内投与した。本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総液量約60mLを目安に用時希釈し、0.2～1.2μmのインラインフィルターを通して全量を約60分かけて静脈内投与した。最短投与時間は30分と規定し、投与時間の上限は90分以内を目安とした。

主要評価項目：奏効率（中央判定）

副次評価項目：奏効率（実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間等

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

16例中12例に奏効が認められ、奏効率は75.0%であった。奏効率の95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率20%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	16
奏効者数（%）	12(75.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[47.6, 92.7]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（以下、改訂 IWG 基準）（Cheson, 2007）に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

16 例中 9 例に奏効が認められ、奏効率は 56.3%であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	16
奏効者数（%）	9(56.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[29.9, 80.2]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって改訂 IWG 基準（2007）に準じて判定された。

最良総合効果（中央判定）

	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)

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって改訂 IWG 基準（2007）に準じて判定された。

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は推定できなかった。

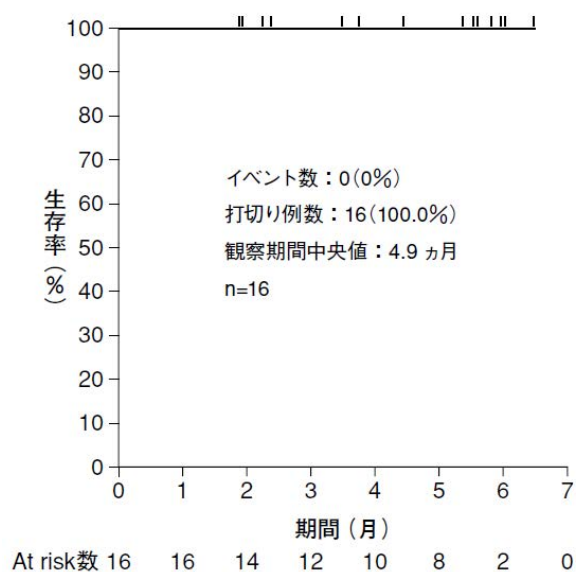
全生存期間

対象者数	16
イベント数（%）	0(0.0)
打ち切り例数（%）	16(100.0)
中央値[95%信頼区間]（月） ^{a)}	—[—, —]
最小値～最大値 ^{b)}	1.9 ⁺ ～6.5 ⁺

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。推定不能は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8、16、24 週時点の無増悪生存率は、それぞれ 93.3%、83.0%、69.1%であった。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間（中央判定）

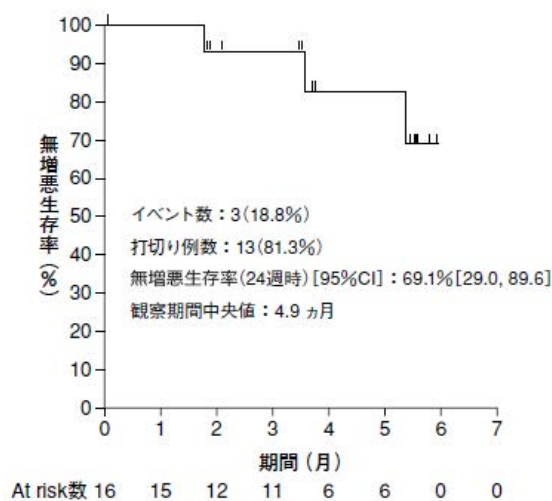
対象者数	16
イベント数 (%)	3(18.8)
PD (%) ^{a)}	3(100.0)
死亡 (%)	0(0.0)
打ち切り例数 (%)	13(81.3)
中央値[95%信頼区間] (月) ^{b)}	—[3.58, —]
最小値～最大値 ^{c)}	0.0 ⁺ ～5.9 ⁺

a) 抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって改訂 IWG 基準（2007）に準じて判定された。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。推定不能は「—」で表示した。

c) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（中央判定）



〔安全性〕

副作用は本剤を投与された 17 例に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、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%）及び筋肉痛 2 例（11.8%）であった。

データカットオフ時点において、治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な副作用は 1 例（5.9%）に認められた。認められた重篤な副作用は低ナトリウム血症（Grade 4）及び間質性肺疾患（Grade 3）であった。投与中止に至った副作用は間質性肺疾患 1 例（5.9%）であった。

治験実施施設: 13 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）

Maruyama D. et al.: Cancer Sci., 108(5): 1007, 2017

注) 本剤の〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。

V. 治療に関する項目

2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) ^{28,29)}

目的：ASCT 施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫に対する有用性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：自家造血幹細胞移植 (ASCT) 施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者 (243 例)

本試験はコホート A～C の 3 コホートからなり、コホート A はブレンツキシマブ ベドチン未治療の古典的ホジキンリンパ腫患者 (63 例)、コホート B は ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者 (80 例)、コホート C は ASCT 施行の前、後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者 (100 例) を対象とした。

コホート B を有効性評価対象、コホート A～C を安全性評価対象とした。

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上
 - ・ ASCT 施行歴、又は ASCT 施行歴及びブレンツキシマブ ベドチン治療歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者
 - ・ CT 又は MRI 画像において長径が 15mm を超える測定可能な病変を 1 個以上有し、かつ FDG-PET 陽性の患者
 - ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
 - ・ ASCT 併用大量化学療法の治療歴のある患者、等
- 〈コホート B〉
- ・ ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴があり、改訂 IWG 基準 (2007) に従って以下の基準を 1 つ満たす患者
 - ①直近の治療後に PR 以上を達成できなかった。
 - ②再発 (CR 後) 又は PD (PR 又は SD 後) が認められた。

主な除外基準：

- ・ 中枢神経系リンパ腫又は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の患者
 - ・ 活動性の間質性肺臓炎の患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、既往又は疑いのある患者
 - ・ 本剤投与後 14 日以内に副腎皮質ホルモン (プレドニゾン 10mg/日以上に相当) 又は他の免疫抑制剤による全身的治疗を要する状態の患者
 - ・ 本剤投与開始前 90 日以内に ASCT を施行された患者
 - ・ 同種造血幹細胞移植を施行された患者
 - ・ 抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2、抗 CD137 又は抗 CTLA-4 抗体の治療歴を有する患者
 - ・ 本剤投与開始 4 週間以内に化学療法による治療、6 週間以内にニトロソ尿素系抗がん剤による治療、4 週間以内に抗腫瘍抗体による治療、10 週間以内に放射性又は毒素免疫複合体 (ブレンツキシマブ ベドチンを除く) による治療、4 週間以内にブレンツキシマブ ベドチンによる治療又は 2 週間以内に侵襲の大きな手術を受けた患者
 - ・ 移植前処置の一環としてカルムスチン 600mg/m²以上の投与を受けた患者
 - ・ 本剤投与開始前 3 週間以内に放射線療法又は 24 週間以内に胸部への放射線療法を受けた患者、等
- 〈コホート B〉
- ・ 初回 ASCT 施行前に、ブレンツキシマブ ベドチンを投与された患者

試験方法：

本剤 3mg/kg を 60 分間かけて静脈内投与し、2 週間間隔で繰り返した。

本剤の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続することとした。なお、用量の増減は不可とした。

主要評価項目：奏効率 (中央判定)

副次評価項目：奏効率 (実施施設の医師判定)、CR 率、PR 率等

結果：

〈コホート B〉

〔主要評価項目〕

● 奏効率 (中央判定)

奏効が 80 例中 53 例に認められ、奏効率は 66.3%であった。奏効率の 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った。

奏効率 (中央判定)

対象者数	80
奏効者数 (%)	53(66.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[54.8, 76.4]

a) Clopper-Pearson 法

V. 治療に関する項目

最良総合効果（中央判定）

	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)

抗腫瘍効果は独立画像判定委員会（IRRC）によって改訂 IWG 基準（2007）に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効が 80 例中 58 例に認められ、奏効率は 72.5%であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	80
奏効者数 (%)	58(72.5)
95%信頼区間 ^{a)}	[61.4, 81.9]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果（実施施設の医師判定）

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	22(27.5)
部分寛解 (PR)	36(45.0)
安定 (SD)	18(22.5)
進行 (PD)	3(3.8)
評価不能	1(1.3)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって改訂 IWG 基準（2007）に準じて判定された。

〔安全性〕

〈コホート B〉

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤を投与された 80 例中 72 例（90.0%）に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、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%）、そう痒症及び下痢が各 8 例（10.0%）であった。

〈コホート A+B+C〉

副作用は本剤を投与された 243 例中 185 例（76.1%）に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、疲労 50 例（20.6%）、下痢 34 例（14.0%）、注入に伴う反応 33 例（13.6%）、発疹 28 例（11.5%）であった。重篤な副作用は 27 例（11.1%）に認められ、主なものは、注入に伴う反応 5 例（2.1%）、肺臓炎 4 例（1.6%）、下痢、胸水及び発熱が各 2 例（0.8%）であった。投与中止に至った副作用は 11 例（4.5%）に認められた。なお、本試験において死亡に至った副作用は認められなかった（データカットオフ時）。

治験実施施設：34 施設（オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験）

Younes A. et al. : Lancet Oncol, 17(9) : 1283, 2016

注）本剤の〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/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 240 mg 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。

《再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《治癒切除不能な進行・再発の胃癌》

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（ONO-4538-37 試験 Part1）³⁰⁾

目的：HER2 陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を対象に、本剤＋フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤〔SOX 療法（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）＋オキサリプラチン）又は CapeOX 療法（カペシタビン＋オキサリプラチン）〕併用投与の忍容性、安全性及び有効性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化試験

対象：胃癌患者（40 例）

（本剤＋SOX 療法コホート：21 例、本剤＋CapeOX 療法コホート：19 例）

主な登録基準：

- ・20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者
- ・組織学的に腺癌であることが確認された切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者
- ・進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）に対する一次治療としての全身性抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者。なお、治癒手術又は内視鏡的手術（R0 切除が確認されている）と併せて術前又は術後補助化学療法（化学放射線療法を含む）を実施した場合、最終レジメンの化学療法が再発確認日の少なくとも 180 日以上前に終了していること
- ・本試験への本登録前 28 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する患者
- ・PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織（保存組織又は直近で採取した生検組織）を提供できる患者（新たな組織生検が不可能な患者は、保存検体を利用可能とする。ただし、保存検体を提出する場合は、検体採取後に全身性抗悪性腫瘍剤の投与を行っていないことが望ましい）

主な除外基準：

- ・HER2 陽性の患者（陽性の判定は施設基準に準じた。施設基準がない場合は IHC 法で 3+、若しくは IHC 法で 2+かつ *in situ* ハイブリダイゼーション法で陽性を HER2 陽性の目安とした）又は判定不能の患者
- ・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を有する患者〔ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症、又は全身療法を必要としない皮膚疾患（白斑、乾癬、脱毛症など）を合併している患者は登録可能とする〕
- ・画像診断（CT による診断が望ましい）又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・脳又は髄膜に転移巣を有する患者（ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする）
- ・治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者（ただし、心嚢液、胸水又は腹水の貯留が少量で、経口薬剤のみでコントロール可能な患者は登録可能とする）

試験方法：

本剤と併用する化学療法（SOX 療法又は CapeOX 療法）を無作為に割り付けた。

本剤＋SOX 療法コホート：本剤 360mg と SOX 療法^{※1}を 3 週間間隔（6 週を 1 サイクル）で投与した。

本剤＋CapeOX 療法コホート：本剤 360mg と CapeOX 療法^{※2}を 3 週間間隔（6 週を 1 サイクル）で投与した。

※1 SOX 療法：オキサリプラチン 130mg/m²を 1 回静脈内投与し、S-1 40mg/m²回を 1 日 2 回、14 日間連日経口投与後、7 日間休薬

※2 CapeOX 療法：オキサリプラチン 130mg/m²を 1 回静脈内投与し、カペシタビン 1000mg/m²回を 1 日 2 回、14 日間連日経口投与後、7 日間休薬

Part2 への移行基準は、Part1 において①独立データモニタリング委員会において忍容性及び安全性が確認されること、②RECIST ガイドライン 1.1 版に従い、IRRC 判定において 15 名中 2 名以上が確定した CR 又は PR に達することとした。

主要評価項目：有効性に関する主要評価項目は該当なし

副次評価項目：奏効率（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）、最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）等

結果：

〔副次評価項目〕

● 奏効率（IRRC 判定）

奏効率は、本剤＋SOX 療法コホートで 57.1%[95%信頼区間：34.0, 78.2]、本剤＋CapeOX 療法コホートで 76.5%[95%信頼区間：50.1, 93.2]であり、有効性に関する Part 2 への移行基準を満たした。

奏効率（IRRC 判定）

対象者数	本剤＋SOX療法コホート 21	本剤＋CapeOX療法コホート 17
奏効者数 (%)	12 (57.1)	13 (76.5)
[95%信頼区間] ^{a)}	[34.0, 78.2]	[50.1, 93.2]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

最良総合効果 (IRRC 判定)

対象者数 例数 (%)	本剤+SOX療法コホート 21	本剤+CapeOX療法コホート 17
完全奏効 (CR)	7 (33.3)	3 (17.6)
部分奏効 (PR)	5 (23.8)	10 (58.8)
安定 (SD)	5 (23.8)	2 (11.8)
進行 (PD)	1 (4.8)	1 (5.9)
評価不能	3 (14.3)	1 (5.9)

抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法による全生存期間は、本剤+SOX 療法コホート、本剤+CapeOX 療法コホートのいずれも中央値に到達しなかった。

全生存期間

対象者数	本剤+SOX療法コホート 21	本剤+CapeOX療法コホート 17
イベント数 (%)	6 (28.6)	6 (35.3)
中央値[95%信頼区間] (月) ^{a)}	— [11.9, —]	— [11.2, —]

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

● 無増悪生存期間 (IRRC 判定)

Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤+SOX 療法コホートで 9.72 カ月[95%信頼区間：5.75, —]、本剤+CapeOX 療法コホートで 10.55 カ月[95%信頼区間：5.62, 12.48]であった。

無増悪生存期間

対象者数	本剤+SOX療法コホート 21	本剤+CapeOX療法コホート 17
イベント数 (%)	11 (52.4)	10 (58.8)
中央値[95%信頼区間] ^{a)} (月)	9.72 [5.75, —]	10.55 [5.62, 12.48]

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。

[安全性]

有害事象は、本剤+SOX 療法コホートで 21/21 例 (100%)、本剤+CapeOX 療法コホートで 18/18 例 (100%) に認められ、副作用はそれぞれ 21 例 (100%)、18 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の副作用は、本剤+SOX 療法コホートでは下痢 14 例 (66.7%)、食欲減退及び末梢性感覚ニューロパチーが各 12 例 (57.1%)、悪心が 11 例 (52.4%)、好中球数減少及び血小板数減少が各 10 例 (47.6%)、疲労が 7 例 (33.3%)、末梢性浮腫及び末梢性ニューロパチーが各 6 例 (28.6%) 並びに嘔吐及び便秘が各 5 例 (23.8%) であった。本剤+CapeOX 療法コホートでは、末梢性感覚ニューロパチー 12 例 (66.7%)、食欲減退 11 例 (61.1%)、好中球数減少 10 例 (55.6%)、悪心 9 例 (50.0%)、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 8 例 (44.4%)、疲労及び嘔吐が各 6 例 (33.3%)、便秘及び味覚異常が各 5 例 (27.8%) 並びに腹痛、血小板数減少、発熱、貧血、口内炎及び白血球数減少が各 4 例 (22.2%) であった。治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤+SOX 療法コホートで 6 例 (28.6%)、本剤+CapeOX 療法コホートで 8 例 (44.4%) に認められ、重篤な副作用は、本剤+SOX 療法コホートで 4 例 (19.0%)、本剤+CapeOX 療法コホートで 6 例 (33.3%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤+SOX 療法コホートで 2 例 (9.5%)、本剤+CapeOX 療法コホートで 1 例 (5.6%) に認められ、いずれの事象も治験薬又は治験で規定された化学療法との因果関係が「関連あり」と判断された。

治験実施施設：13 施設 (日本及び韓国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)

注) 本剤の〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

〈単独投与〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）³⁾

目的：ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（34例）

主な登録基準：

- ・組織診により悪性胸膜中皮腫と診断された患者
- ・悪性胸膜中皮腫に対する手術歴がない切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者
- ・ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が2レジメンを超えない悪性胸膜中皮腫患者。
なお、前治療歴が2レジメンの場合は直近の治療に不応又は不耐が確認されていること。
- ・登録前14日以内の画像診断において、CT又はMRIにより、Modified RECIST criteria（以下、m-RECIST）に定義される測定可能病変を1つ以上有する患者（ただし、測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は、胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限る）
- ・Performance Status（ECOG）が0～1の患者
- ・90日以上生存が期待される患者、等

主な除外基準：

- ・抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者
- ・重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞癌、Stage Iの有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは5年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とする）
- ・脳又は髄膜に転移巣を有する患者
- ・2週間に1回を超える頻度で排液を必要とする胸水の貯留を認める患者
- ・治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者
- ・過去に本剤、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体又はその他のT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
- ・登録前14日以内に胸膜癒着術を受けた患者
- ・登録前28日以内にピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者
- ・登録前28日以内に心膜癒着術を受けた患者
- ・腹膜癒着術の既往のある患者
- ・登録前28日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法及び免疫療法など）の投与を受けた患者
- ・登録前28日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査、アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者、等

試験方法：

本剤240mgを2週間間隔で30分かけて静脈内投与した。2週間を1サイクルとして、3サイクル間隔で画像診断（CT/MRI等）を実施し、治験薬の投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとした。

主要評価項目：奏効率（中央判定、m-RECIST）

副次評価項目：奏効率（実施医療機関による医師判定、m-RECIST）、病勢制御率（中央判定、m-RECIST）、全生存期間、無増悪生存期間（中央判定、m-RECIST）、奏効期間（中央判定、m-RECIST）等

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定、m-RECIST）

奏効が34例中10例に認められ、奏効率は29.4%であり、事前に設定した期待奏効率19.2%を上回った。また、95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率5.0%を上回った。

奏効率（中央判定、m-RECIST）

対象者数	34
奏効者数（%）	10 (29.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[16.8, 46.2]

a) WILSON 法

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施医療機関による医師判定、m-RECIST）

奏効が 34 例中 10 例に認められ、奏効率は 29.4%であった。

奏効率（実施医療機関による医師判定、m-RECIST）

対象者数	34
奏効者数（%）	10 (29.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[16.8, 46.2]

a) WILSON 法

● 病勢制御率（中央判定、m-RECIST）

病勢制御率〔最良総合効果が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）と判定された患者の割合〕は、67.6%であった。

病勢制御率（中央判定、m-RECIST）

対象者数	34
病勢制御率〔CR+PR+SD〕（%）	23 (67.6)
95%信頼区間 ^{a)}	[50.8, 80.9]

a) WILSON 法

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間は中央値に到達しなかった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は 3 ヶ月時点で 97.1%（95%信頼区間[80.9, 99.6]）、6 ヶ月時点で 85.3%（95%信頼区間[68.2, 93.6]）であった。

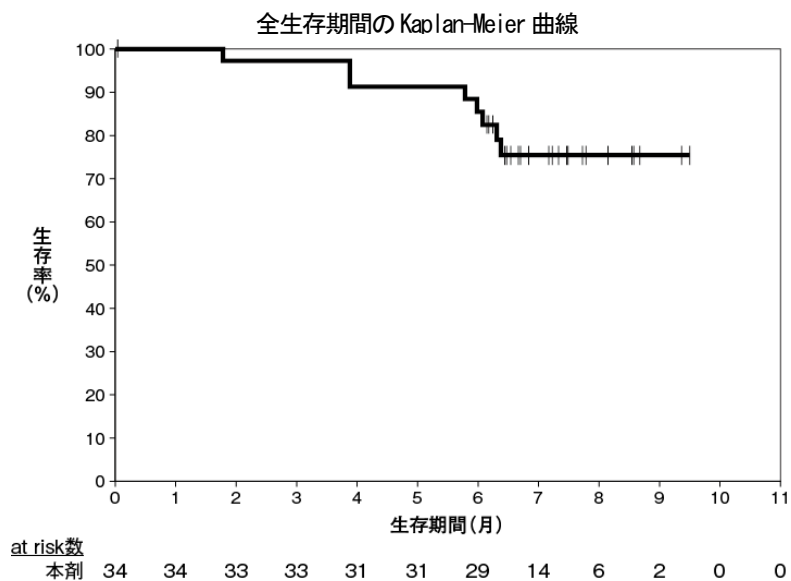
全生存期間

対象者数	34
イベント数（%）	8 (23.5)
打ち切り例数（%）	26 (76.5)
中央値[95%信頼区間]（月） ^{a)}	—[—, —]
最小値～最大値 ^{b)}	1.8～9.5 ⁺
3 ヶ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	97.1 [80.9, 99.6]
6 ヶ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	85.3 [68.2, 93.6]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は月数とした。なお、1 ヶ月は 30.4375 日とした。



V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間（中央判定、m-RECIST）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、6.1 カ月であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 3 カ月時点で 63.6%（95%信頼区間[44.9, 77.5]）、6 カ月時点で 50.9%（95%信頼区間[32.7, 66.5]）であった。

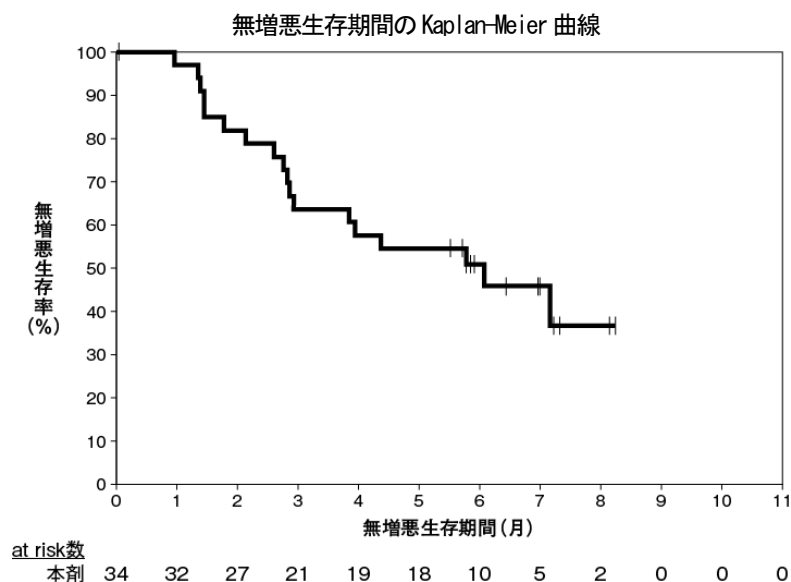
無増悪生存期間（中央判定、m-RECIST）

対象者数	34
イベント数 (%)	18 (52.9)
打ち切り例数 (%)	16 (47.1)
中央値[95%信頼区間] (月) ^{a)}	6.1[2.9, -]
最小値～最大値 ^{b)}	0.0～8.2 ⁺
3 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	63.6 [44.9, 77.5]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	50.9 [32.7, 66.5]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「-」で表示した。

b) 打ち切りデータであれば「+」を表示した。

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。



● 最良総合効果（中央判定、m-RECIST）

m-RECIST に基づいて中央判定した最良総合効果は、34 例中完全奏効（CR）が 0 例、部分奏効（PR）が 10 例、安定（SD）が 13 例、進行（PD）が 9 例、評価不能が 2 例であり、評価不能のうち 1 例は中央判定にて測定可能病変なしと判定された。

最良総合効果（中央判定、m-RECIST）

項目	該当者数 (%)	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	34	
完全奏効 (CR)	0 (0.0)	[0.0, 10.2]
部分奏効 (PR)	10 (29.4)	[16.8, 46.2]
安定 (SD)	13 (38.2)	[23.9, 55.0]
進行 (PD)	9 (26.5)	
評価不能	2 (5.9)	
測定可能病変なし	1 (50.0)	
測定可能病変あり	1 (50.0)	

a) WILSON 法

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

本剤を投与された 34 例の被験者のうち、有害事象は 32 例（94.1％）に、副作用は 23 例（67.6％）に認められた。発現率が 10％以上の副作用は下痢、リパーゼ増加及び発疹で各 4 例（11.8％）であった。治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 11 例（32.4％）に認められ、そのうち重篤な副作用が 7 例（20.6％）に認められた。有害事象及び副作用により投与を中止した被験者はいずれも 2 例（5.9％）であった。

治験実施施設：15 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）

注）本剤の〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）》

国内医師主導第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）³²⁾

目的：悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者（20 例）

主な登録基準：

- ・同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- ・組織診断により悪性中皮腫と診断され、他の臨床情報から胸膜以外の悪性中皮腫と診断された患者
- ・登録前 14 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を 1 つ以上有すると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者（ただし、心膜・精巣鞘膜等の悪性腹膜中皮腫以外の悪性中皮腫については、測定可能病変の有無を問わない）
- ・悪性中皮腫（胸膜を除く）に対する治療歴は問わない
- ・Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・90 日以上生存が期待される患者、等

主な除外基準：

- ・抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者
- ・重複がんを有する患者
- ・脳又は髄膜に転移巣を有する患者
- ・画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・過去に本剤、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者

試験方法：

本剤 240mg を 2 週間間隔で 30 分以上かけて静脈内投与した。2 週間を 1 サイクルとして、3 サイクル間隔で画像診断（CT/MRI 等）を実施し、治験薬の投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとした。

主要評価項目：奏効率（中央判定）

副次評価項目：奏効率（実施医療機関による医師判定）、病勢制御率（中央判定）、全生存期間、無増悪生存期間（中央判定）、奏効期間（中央判定）、奏効に至るまでの期間（中央判定）、最良総合効果（中央判定）、標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）等

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、奏効が 14 例中 5 例に認められ、奏効率は 35.7%であり、95%信頼区間の下限（12.760%）は、事前に設定した閾値奏効率 3%を上回った。また、奏効率は、事前に設定した期待奏効率 20.0%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	14
奏効者数 (%)	5 (35.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[12.760, 64.862]

a)Exact 法

本試験の目標症例数は、実施医療機関の医師判定により測定可能病変を有すると判断された患者数として 20 例と設定した。また、治験期間中に禁止された治療法が実施された場合は、それ以降に得られた有効性データは除外することとしたが、治験期間中の禁止治療法に設定されていた胸水穿刺を実施した 1 例について、穿刺によって得られた胸水中に明らかな悪性所見は認められず、病態悪化と一致しないと考えられることから有効性に影響を及ぼさないと判断し、データカットオフ日以降に改訂した統計解析計画書に基づき、胸水穿刺後のデータも解析に用いた。そこで、上述する奏効率（中央判定）以外に、治験期間中の禁止治療法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（FAS）における奏効率（中央判定）を解析した結果、20.0%（4/20 例、95%信頼区間 [5.733, 43.661]）であり、当該奏効率の 95%信頼区間の下限値についても閾値奏効率 3.0%を上回った。

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施医療機関による医師判定）

FASにおいて、奏効が20例中6例に認められ、奏効率は30.0%であった。

奏効率（実施医療機関による医師判定）

対象者数	20
奏効者数（%）	6 (30.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[11.893, 54.279]

a) Exact 法

● 病勢制御率（中央判定）

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、病勢制御率〔最良総合効果が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）と判定された患者の割合〕は、92.9%であった。

病勢制御率（中央判定）

対象者数	14
病勢制御率〔CR+PR+SD〕 （%）	13 (92.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[66.132, 99.819]

a) Exact 法

● 最良総合効果（中央判定）

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて中央判定した最良総合効果は、14例中完全奏効（CR）が1例、部分奏効（PR）が4例、安定（SD）が8例、進行（PD）が1例、評価不能が0例であった。

最良総合効果（中央判定、m-RECIST）

項目	該当者数（%）	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	14	
完全奏効（CR）	1 (7.1)	[0.181, 33.868]
部分奏効（PR）	4 (28.6)	[8.389, 58.104]
安定（SD）	8 (57.1)	[28.861, 82.339]
進行（PD）	1 (7.1)	
評価不能	0 (0.0)	

a) Exact 法

● 全生存期間

FASにおいて、Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間は中央値に到達しなかった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は6ヵ月時点及び12ヵ月時点でいずれも90.0%（95%信頼区間[65.603, 97.401]）であった。

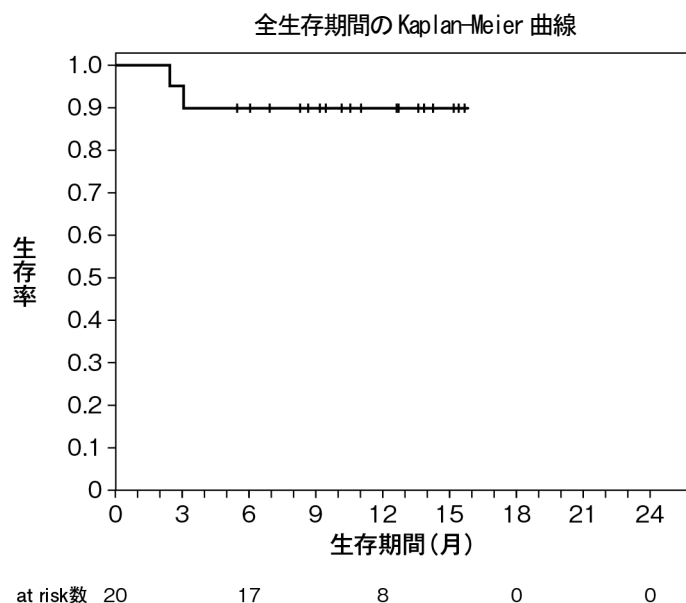
全生存期間

対象者数	20
イベント数	2
打ち切り例数	18
中央値[95%信頼区間]（月） ^{a)}	—[—, —]
6ヵ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	90.0 [65.603, 97.401]
12ヵ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	90.0 [65.603, 97.401]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

全生存期間の単位は月数とした。なお、1ヵ月は30.4375日とした。

V. 治療に関する項目



● 無増悪生存期間 (中央判定)

FASにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、9.2ヵ月であった。

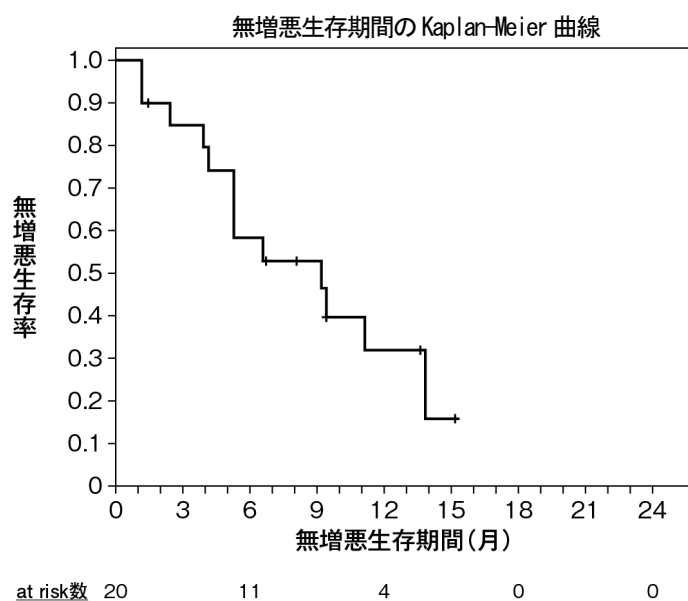
Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存率は6ヵ月時点で58.2% (95%信頼区間[33.541, 76.521])、12ヵ月時点で31.8% (95%信頼区間[11.466, 54.485])であった。

無増悪生存期間 (中央判定)

対象者数	20
イベント数	13
打ち切り例数	7
中央値[95%信頼区間] (月) ^{a)}	9.2[4.172, 13.832]
6ヵ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	58.2 [33.541, 76.521]
12ヵ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	31.8 [11.466, 54.485]

a) Kaplan-Meier法を用いて推定した。

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1ヵ月は30.4375日とした。



V. 治療に関する項目

〔安全性〕

本剤を投与された 20 例の被験者のうち、有害事象は 19 例（95.0%）に、副作用は 16 例（80.0%）に認められた。2 例以上に認められた副作用は発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）並びに下痢及びその痒症各 2 例（10.0%）であった。データカットオフ時点までに死亡は 2 例（10.0%）に認められた。いずれも後観察期における死亡であり、死亡理由は原疾患の悪化であった。死亡に至った有害事象及び副作用は認められなかった。重篤な有害事象及び副作用はいずれも 2 例（10.0%）に認められた。有害事象及び副作用により投与を中止した被験者はいずれも 1 例（5.0%）であった。

治験実施施設：5 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内医師主導第Ⅱ相試験）

注）本剤の〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。

V. 治療に関する項目

《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》

〈単独投与〉

海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）：単独投与コホート^{33,34)}

目的：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機能欠損（dMMR）*を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した再発又は転移性の結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR*を有する結腸・直腸癌患者（74 例**）

主な登録基準：

- ・18歳以上で Performance Status（ECOG）が0～1の患者
- ・組織学的に再発又は転移性の結腸・直腸癌であることが確認されている患者
- ・現地の規制に従って認定された検査機関で MSI-High 又は dMMR*が検出されている患者
- ・再発又は転移性の結腸・直腸癌で下記の治療歴を満たす患者
転移病巣に対して、少なくとも下記①②の薬剤を含む1レジメン以上の治療を受け、治療中若しくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者
 - ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
 - ②オキサリプラチン又はイリノテカン
- 術後補助療法としてオキサリプラチンによる治療を受けた患者の場合、オキサリプラチンを組み入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行後6ヵ月以内に進行が認められていることが必要
- ・症状緩和のための放射線療法は、治験薬投与前2週間以内に完了している患者
- ・スクリーニング期に実施する（治験薬投与前14日までの検査）臨床検査値が下記の基準を満たす患者、等
 - ①白血球 $\geq 2,000/\mu\text{L}$
 - ②好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
 - ③血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
 - ④ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
 - ⑤血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍以下又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが $40\text{mL}/\text{分}$ 以上
 - ⑥アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の3倍以下

主な除外基準：

- ・症状を伴う脳転移若しくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- ・抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、又は T 細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者
- ・皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌などの限局的な治癒可能ながんを除いて、過去3年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者
- ・活動性、既知の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の疑いのある患者（ただし、尋常性白斑、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組み入れ可能とする）
- ・治験薬の投与前14日以内に副腎皮質ステロイド（ $10\text{mg}/\text{日}$ を超えるプレドニゾン等価量）若しくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者、等

試験方法：

本剤 $3\text{mg}/\text{kg}$ を2週間間隔で約60分かけて静脈内投与した。

主要評価項目：奏効率（実施施設の医師判定）

副次評価項目：奏効率（独立画像判定委員会（以下、IRRC）判定）

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効が74例中23例に認められ、奏効率は31.1%（95%信頼区間 [20.8, 42.9] ）であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	74
奏効者数 (%)	23(31.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[20.8, 42.9]

a) Clopper-Pearson 法

V. 治療に関する項目

最良総合効果（実施施設の医師判定）

	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)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 奏効率 (IRRC 判定)

奏効が 74 例中 20 例に認められ、奏効率は 27.0% (95%信頼区間 [17.4, 38.6]) であった。

奏効率 (IRRC 判定)

対象者数	74
奏効者数 (%)	20(27.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[17.4, 38.6]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果 (IRRC 判定)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2(2.7)
部分奏効 (PR)	18(24.3)
安定 (SD)	28(37.8)
進行 (PD)	20(27.0)
評価不能	5(6.8)
報告なし	1(1.4)

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は 71/74 例 (95.9%) に、副作用は 51 例 (68.9%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、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%) 及び発疹 8 例 (10.8%) であった。2016 年 8 月 10 日 (データカットオフ) 時点までに死亡した被験者は、19 例 (25.7%) に認められた。死亡に至った副作用として突然死が 1 例認められたが、剖検の結果、死因は原因不明と報告された。本事象以外で治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本試験では認められなかった。重篤な有害事象は 31 例 (41.9%) に認められ、重篤な副作用は 8 例 (10.8%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 6 例 (8.1%) であり、副作用により投与を中止した被験者は 4 例 (5.4%) であった。

治験実施施設：31 施設（オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、アイルランド、イタリア、スペイン及び米国）

小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：単独投与コホート）

Overman MJ, et al: Lancet Oncol., 18(9): 1182, 2017

注) 本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「イビリムマブ（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。」である。

*：本邦では、本剤は適応外。

**：化学療法を拒否し、本試験に登録した症例が 1 例含まれる。本邦では、化学療法未治療患者への投与は適応外。

V. 治療に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）：併用投与コホート^{35,36)}

目的： 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機能欠損（dMMR）*を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の実行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した再発又は転移性の結腸・直腸癌に対する本剤とイピリムマブ併用療法の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験

対象： フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治療切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR*を有する結腸・直腸癌患者（119 例**）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者
 - ・ 組織学的に再発又は転移性の結腸・直腸癌であることが確認されている患者
 - ・ 現地の規制に従って認定された検査機関で MSI-High 又は dMMR*が検出されている患者
 - ・ 再発又は転移性の結腸・直腸癌で下記の治療歴を満たす患者
転移病巣に対して、少なくとも下記①②の薬剤を含む 1 レジメン以上の治療を受け、治療中若しくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者
 - ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
 - ②オキサリプラチン又はイリノテカン
- 術後補助療法としてオキサリプラチンによる治療を受けた患者の場合、オキサリプラチンを組み入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行後 6 ヶ月以内に進行が認められていることが必要
- ・ 症状緩和のための放射線療法は、試験薬投与前 2 週間以内に完了している患者
 - ・ スクリーニング期に実施する（試験薬投与前 14 日までの検査）臨床検査値が下記の基準を満たす患者、等
 - ①白血球 $\geq 2,000/\mu\text{L}$
 - ②好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
 - ③血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
 - ④ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
 - ⑤血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以下又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニークリアランスが 40mL/分以上
 - ⑥アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の 3 倍以下

主な除外基準：

- ・ 症状を伴う脳転移若しくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、又は T 細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者
- ・ 皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌などの限局的な治療可能ながんを除いて、過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者
- ・ 活動性、既知の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の疑いのある患者（ただし、尋常性白斑、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組み入れ可能とする）
- ・ 試験薬の投与前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（10mg/日を超えるプレドニゾン等価量）若しくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者、等

試験方法：

本剤 3mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を 3 週間間隔で計 4 回静脈内投与した後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。

主要評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）

副次評価項目： 奏効率（独立画像判定委員会（以下、IRRC）判定）

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効が 119 例中 65 例に認められ、奏効率は 54.6%（95%信頼区間 [45.2, 63.8]）であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	119
奏効者数 (%)	65(54.6)
95%信頼区間 ^{a)}	[45.2, 63.8]

a) Clopper-Pearson 法

V. 治療に関する項目

最良総合効果（実施施設の医師判定）

	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)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 奏効率 (IRRC 判定)

奏効が 119 例中 58 例に認められ、奏効率は 48.7% (95%信頼区間 [39.5, 58.1]) であった。

奏効率 (IRRC 判定)

対象者数	119
奏効者数 (%)	58(48.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[39.5, 58.1]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果 (IRRC 判定)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	5(4.2)
部分奏効 (PR)	53(44.5)
安定 (SD)	39(32.8)
進行 (PD)	17(14.3)
評価不能	4(3.4)
報告なし	1(0.8)

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は 118/119 例 (99.2%) に、副作用は 87 例 (73.1%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、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%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 17 例 (14.3%)、甲状腺機能低下症 16 例 (13.4%)、悪心 15 例 (12.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例 (11.8%)、甲状腺機能亢進症及び発疹各 13 例 (10.9%) であった。2017 年 7 月 6 日（データカットオフ）時点までに死亡した被験者は、23 例 (19.3%) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 57 例 (47.9%) に認められ、重篤な副作用は 27 例 (22.7%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 17 例 (14.3%) であり、副作用により投与を中止した被験者は 15 例 (12.6%) であった。

治験実施施設：31 施設（オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、アイルランド、イタリア、スペイン及び米国）

小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：併用投与コホート）

Overman MJ, et al: J Clin Oncol., **36**(8): 773, 2018

注) 本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

*：本邦では、本剤は適応外。

**：化学療法を拒否し、本試験に登録した症例が 1 例含まれる。本邦では、化学療法未治療患者への投与は適応外。

V. 治療に関する項目

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-07 試験）^{37,38)}

目的：標準治療（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、プラチナ製剤及びタキサン系薬剤）に不応又は不耐の食道癌に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験

対象：標準治療（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、プラチナ製剤、タキサン系薬剤）に不応又は不耐の食道癌患者（65 例）

主な登録基準：

- ・ 20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 主病変の占居部位が頸部食道又は胸部食道（上部、中部、下部：食道胃接合部を含む）の患者
- ・ 主病変の組織型が病理診断により扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌であることが確認された患者
- ・ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、プラチナ製剤及びタキサン系薬剤に不応又は不耐であり、かつ根治的切除の適応とならない患者
- ・ 本試験への登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を 1 つ以上有する患者
- ・ 3 ヶ月以上の生存が期待される患者
- ・ 本試験への登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者 [ただし、登録時の臨床検査が試験薬の初回投与前 7 日以内に含まれない場合は、試験薬の初回投与前 7 日以内に再検査を実施し、試験薬の初回投与前の最新の臨床検査結果が下記の基準を満たすことを再確認すること。なお、いずれの場合も、検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする]
 - ①白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ②血小板が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - ④AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設正常値上限の 3.0 倍以下
 - ⑤総ビリルビンが施設正常値上限の 2.0 倍以下
 - ⑥クレアチニンが 1.5mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45mL/min を超える
- ・ 妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間までの避妊に同意した患者。また、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間まで授乳しないことに同意した患者
- ・ 男性の場合、試験薬投与開始後から試験薬最終投与後少なくとも 7 ヶ月間までの避妊に同意した患者、等

主な除外基準：

- ・ 著しい栄養障害が認められる患者
- ・ 食道病変近傍の臓器（大動脈や気管など）への腫瘍の明らかな浸潤が認められる患者
- ・ 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞癌、Stage I の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする）
- ・ 前治療による副作用又は手術療法の影響のため、試験責任医師又は試験分担医師が試験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者
- ・ 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を有する患者
- ・ 画像診断及び臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者（ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は本登録可能とする）
- ・ 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- ・ 腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者
- ・ 本試験への登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
- ・ 本試験への登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- ・ 本試験への登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者、等

試験方法：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で約 60 分かけて静脈内投与した。

主要評価項目：奏効率（中央判定）

副次評価項目：奏効率（実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間、最良総合効果等

結果：

〔主要評価項目〕

- 奏効率（中央判定）

奏効が 64 例中 11 例に認められ、奏効率は 17.2%（95%信頼区間 [9.9, 28.2]）であった。

V. 治療に関する項目

奏効率（中央判定）

対象者数	64
奏効者数（%）	11(17.2)
95%信頼区間 ^{a)}	[9.9, 28.2]

a) WILSON 法による正規近似

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効が 64 例中 14 例に認められ、奏効率は 21.9%（95%信頼区間 [13.5, 33.4]）であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	64
奏効者数（%）	14(21.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[13.5, 33.4]

a) WILSON 法による正規近似

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は、10.78 カ月であった。

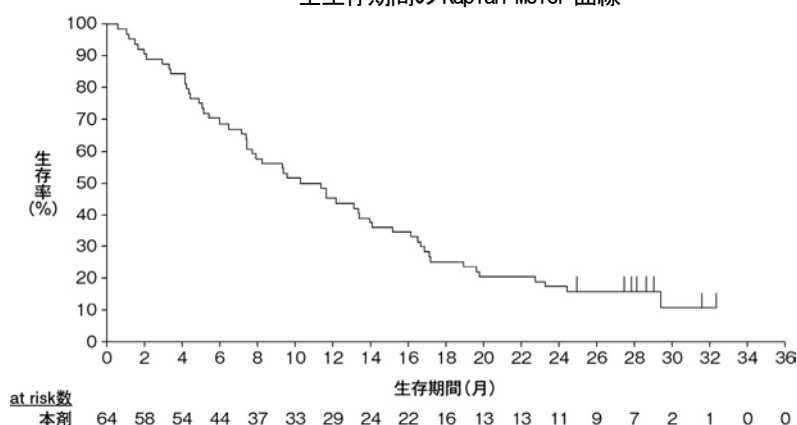
Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は 6 カ月時点で 68.8%（95%信頼区間 [55.9, 78.6]）、12 カ月時点で 45.3%（95%信頼区間 [32.9, 56.9]）、18 カ月時点で 25.0%（95%信頼区間 [15.2, 36.0]）、24 カ月時点で 17.2%（95%信頼区間 [9.2, 27.3]）、30 カ月時点で 10.4%（95%信頼区間 [3.0, 23.1]）であった。

全生存期間

対象者数	64
イベント数（%）	55(85.9)
中央値[95%信頼区間] ^{a)} （月）	10.78[7.39, 13.93]
6 カ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	68.8 [55.9, 78.6]
12 カ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	45.3 [32.9, 56.9]
18 カ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	25.0 [15.2, 36.0]
24 カ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	17.2 [9.2, 27.3]
30 カ月時点の生存率（%）[95%信頼区間] ^{a)}	10.4 [3.0, 23.1]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、1.51 カ月であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 6 カ月時点で 18.8%（95%信頼区間 [10.3, 29.4]）、12 カ月時点で 10.3%（95%信頼区間 [4.2, 19.4]）、18 カ月時点で 8.6%（95%信頼区間 [3.2, 17.3]）、24 カ月時点で 8.6%（95%信頼区間 [3.2, 17.3]）、30 カ月時点で 8.6%（95%信頼区間 [3.2, 17.3]）であった。

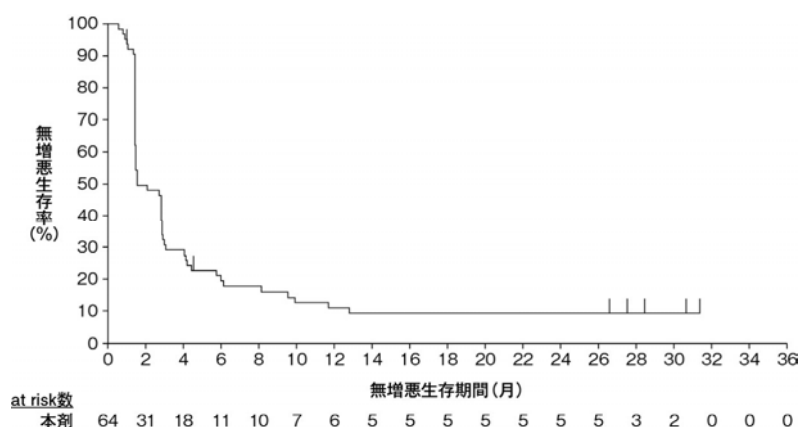
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間（中央判定）

対象者数	64
イベント数 (%)	57(89.1)
中央値[95%信頼区間] ^{a)} (月)	1.51 [1.41, 2.79]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	18.8 [10.3, 29.4]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	10.3 [4.2, 19.4]
18 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	8.6 [3.2, 17.3]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	8.6 [3.2, 17.3]
30 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	8.6 [3.2, 17.3]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、64 例のうち完全奏効 (CR) が 3 例 (4.7%)、部分奏効 (PR) が 8 例 (12.5%)、安定 (SD) が 16 例 (25.0%)、進行 (PD) が 29 例 (45.3%)、評価不能が 3 例 (4.7%) であった。

最良総合効果（中央判定）

対象者数 例数 (%)	64
完全奏効 (CR)	3(4.7)
部分奏効 (PR)	8(12.5)
安 定 (SD)	16(25.0)
進 行 (PD)	29(45.3)
評価不能	3(4.7)

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は 56/65 例 (86.2%) に、副作用は 40 例 (61.5%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、下痢 10 例 (15.4%)、食欲減退 6 例 (9.2%)、肺感染 5 例 (7.7%)、味覚異常 5 例 (7.7%)、疲労 5 例 (7.7%)、発疹 5 例 (7.7%) 及びそう痒症 5 例 (7.7%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例 (6.2%)、注入に伴う反応 4 例 (6.2%) であった。最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、6 例 (9.2%) であった。本試験では、治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 12 例 (18.5%)、重篤な副作用は 9 例 (13.8%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 7 例 (10.8%) であり、副作用により投与を中止した被験者は 7 例 (10.8%) であった。

治験実施施設：8 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）

Kudo T, et al.: Lancet Oncol., 18(5): 631, 2017

注) 本剤の〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

《食道癌における術後補助療法》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《原発不明癌》

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）^{39,40)}

目的： 原発不明癌患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照、医師主導試験

対象： 原発不明癌患者 56 例（化学療法既治療例：45 例、化学療法未治療例：11 例）

主な登録基準：

- ・ 転移性腫瘍の存在が組織学的に確認されており^{※1}、かつ臨床的に十分な全身検索^{※2}を施行しても原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者
 - ・ 20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
 - ・ 薬物療法の治療歴は問わない（化学療法既治療例は原則としてプラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の化学療法歴を有し、それらに不応又は不耐であること）、等
- ※1：免疫組織化学検査が実施されている必要がある
※2：十分な全身検索のため胸部腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡は必須とする
※3：以下の場合は他科診察を必須とする
- ・ 女性患者における婦人科診察
 - ・ 女性の腺癌患者における乳房診察
 - ・ 腹膜・後腹膜又は単径部が主たる病変である患者の泌尿器科診察
 - ・ 扁平上皮癌患者における耳鼻科診察

主な除外基準：

- ・ 根治手術や根治放射線照射の適応があると考えられる患者
 - ・ 組織学的に悪性黒色腫、悪性リンパ腫、肉腫と診断された場合
 - ・ 腋窩リンパ節腫大のみ存在している女性の原発不明の腺癌^{※4}
 - ・ 腹膜播種（腹水）のみ認める女性の腺癌^{※4}
 - ・ 頸部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌^{※4}
 - ・ 鼠径部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌^{※4}
 - ・ 胚細胞腫瘍あるいは神経内分泌腫瘍の特徴を有している症例^{※4}
 - ・ 骨硬化性の骨転移のみを有する男性で血清若しくは腫瘍内の PSA（前立腺特異抗原）が高値を示す症例^{※4}
 - ・ 本試験登録前に原発巣が判明した患者
- ※4：原発不明癌のうち、特定の特徴を有する患者にはその腫瘍の局在・組織型に基づいて推奨される標準的な治療法が存在すると考えられている。本試験では以上の患者群は除外することとした。

試験方法： 本剤 240mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した。

主要評価項目： 化学療法既治療例における奏効率（中央判定）

副次評価項目：

- ・ 化学療法既治療例における奏効率（実施医療機関の医師判定）
 - ・ 全体集団における奏効率^{※5}
 - ・ 全体集団及び化学療法既治療例における最良総合効果^{※5}、病勢制御率^{※5}、奏効に至るまでの期間^{※5}、奏効期間^{※5}、標的病変の腫瘍径和の変化^{※5}、無増悪生存期間^{※5}、全生存期間、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月時点での全生存率及び無増悪生存率^{※5}、等
- ※5：中央判定及び実施医療機関の医師判定

結果：

〔主要評価項目〕

● 化学療法既治療例における奏効率（中央判定）

奏効が 45 例中 10 例に認められ、奏効率は 22.2%（95%信頼区間[11.2, 37.1]）であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値奏効率の 5.0%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	45
奏効者数（%）	10(22.2)
95%信頼区間 ^{a)}	[11.2, 37.1]

a) 二項分布に基づく正確な方法

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。
閾値奏効率を 5.0%と設定した。

〔副次評価項目〕

● 化学療法既治療例における奏効率（実施医療機関の医師判定）

奏効が 45 例中 11 例に認められ、奏効率は 24.4%（95%信頼区間[12.9, 39.5]）であった。

V. 治療に関する項目

奏効率（実施医療機関の医師判定）

対象者数	45
奏効者数（%）	11(24.4)
90%信頼区間 ^{a)}	[12.9, 39.5]

a) 二項分布に基づく正確な方法

抗腫瘍効果は実施医療機関の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

● 全体集団における奏効率（中央判定）

全体集団における奏効が 56 例中 12 例に認められ、奏効率は 21.4%（95%信頼区間[11.6, 34.4]）であった。

奏効率（中央判定）

対象者数	56
奏効者数（%）	12(21.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[11.6, 34.4]

a) 二項分布に基づく正確な方法

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、全体集団 56 例のうち完全奏効（CR）が 3 例（5.4%）、部分奏効（PR）が 9 例（16.1%）、安定（SD）が 18 例（32.1%）、進行（PD）が 22 例（39.3%）、評価不能が 4 例（7.1%）であった。化学療法既治療例 45 例のうち CR が 2 例（4.4%）、PR が 8 例（17.8%）、SD が 14 例（31.1%）、PD が 18 例（40.0%）、評価不能が 3 例（6.7%）であった。

最良総合効果（中央判定）

対象者数 例数（%）	全体集団 56	化学療法既治療例 45
完全奏効（CR）	3（5.4）	2（4.4）
部分奏効（PR）	9（16.1）	8（17.8）
安定（SD）	18（32.1）	14（31.1）
進行（PD）	22（39.3）	18（40.0）
評価不能	4（7.1）	3（6.7）

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

（探索的評価項目）

化学療法未治療例（11 例）における最良総合効果（中央判定）は、CR が 1 例（9.1%）、PR が 1 例（9.1%）、SD が 4 例（36.4%）、PD が 4 例（36.4%）、評価不能が 1 例（9.1%）であり、奏効率は 18.2%（95%信頼区間：2.3~51.8%、二項分布に基づく正確な方法）であった。

● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、化学療法既治療例で 4.0 ヶ月[95%信頼区間：1.9, 5.8]、全体集団で 3.0 ヶ月[95%信頼区間：1.9, 5.3]であった。

無増悪生存期間（中央判定）

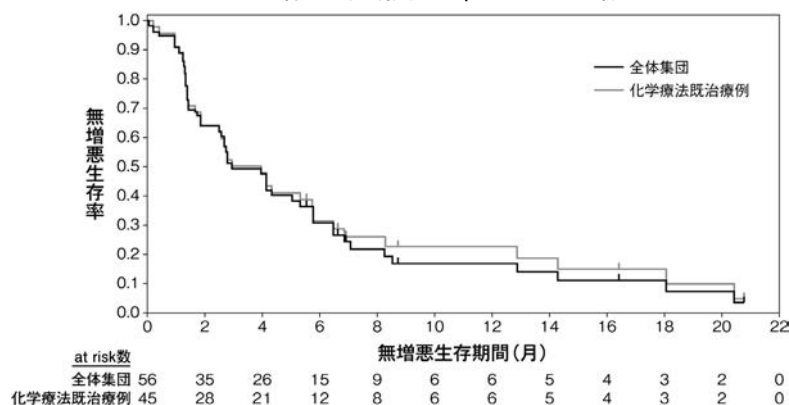
対象者数	化学療法既治療例 45	全体集団 56
イベント数（%）	37(82.2)	48(85.7)
中央値（月）[95%信頼区間] ^{a)}	4.0[1.9, 5.8]	3.0[1.9, 5.3]
6ヵ月時点の無増悪生存率（%）[95%信頼区間] ^{b)}	31.6[18.5, 45.5]	30.8[19.1, 43.2]
12ヵ月時点の無増悪生存率（%）[95%信頼区間] ^{b)}	22.8[11.3, 36.8]	17.1[8.1, 29.0]
18ヵ月時点の無増悪生存率（%）[95%信頼区間] ^{b)}	15.2[5.5, 29.3]	11.4[4.1, 23.0]

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) Greenwood 法

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線



● 全生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、化学療法既治療例で 15.9 ヶ月[95%信頼区間：8.4, 21.5]、全体集団で 16.2 ヶ月[95%信頼区間：8.4, -]であった。

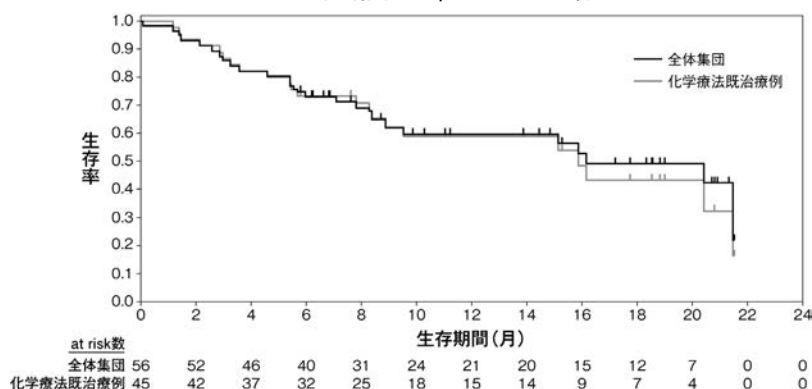
全生存期間（中央判定）

対象者数	化学療法既治療例 45	全体集団 56
イベント数 (%)	22(48.9)	26(46.4)
中央値 (月) [95%信頼区間] ^{a)}	15.9[8.4, 21.5]	16.2[8.4, -]
6ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{b)}	73.3[57.8, 83.9]	73.2[59.5, 82.9]
12ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{b)}	58.8[41.8, 72.3]	59.7[44.8, 71.8]
18ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間] ^{b)}	43.1[24.2, 60.7]	49.3[33.2, 63.6]

a) Brookmeyer-Crowley 法

b) Greenwood 法

全生存期間のKaplan-Meier 曲線



〔安全性〕

有害事象は、本剤を投与された 56 例のうち 53 例 (94.6%) に、副作用は 35 例 (62.5%) に認められた。発現率が 5% 以上の副作用は、甲状腺機能低下症及び発疹各 9 例 (16.1%)、そう痒症 6 例 (10.7%)、下痢 5 例 (8.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 例 (7.1%)、並びに好中球減少症、甲状腺機能亢進症、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 3 例 (5.4%) であった。死亡に至った有害事象は 6 例 (10.7%) に認められ、副作用による死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 27 例 (48.2%) に認められ、重篤な副作用は 9 例 (16.1%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 6 例 (10.7%) であり、副作用により投与を中止した被験者は 5 例 (8.9%) であった。

治験実施施設：9 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）
Tanizaki J, et al.: Ann Oncol, **33** (2) : 216, 2021

注) 本剤の〈原発不明癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。

V. 治療に関する項目

《尿路上皮癌における術後補助療法》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍》

国内医師主導第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）^{41,42)}

目的：根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照、医師主導試験

対象^{※1}：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）]

※1：本試験で対象とされた上皮系皮膚悪性腫瘍は以下の通り 有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚付属器癌（乳房外パジェット病、毛母癌、悪性増殖性外毛根鞘腫瘍、悪性外毛根鞘腫、脂腺癌、汗腺癌、悪性円柱腫、エクリン汗孔癌、腺様嚢胞癌、皮膚粘液癌、悪性らせん腫、悪性結節性汗腺腫、悪性軟骨様汗管腫、侵襲性指状乳頭状腺癌、乳頭状汗管嚢胞腺癌、乳頭状汗管癌、微小嚢胞性付属器癌、汗管腫様癌並びにメルケル細胞癌）及びボウエン病

主な登録基準：

- 外科治療及び放射線治療で根治不能であり、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認された 20 歳以上の患者
- Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- 登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版で定義される測定可能病変を一つ以上有する（原発巣を除く）患者
- 同意取得時に 90 日以上生存が見込まれる患者

主な除外基準：

- 抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- 前治療による副作用又は手術療法の影響が残存し、被験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断された患者
- 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を有する患者
- 重複がんを有する患者
- 画像検査により中枢神経転移を有することが確認された患者
- 登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
- 登録前 28 日以内にあらゆる抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的薬、ホルモン療法及び免疫療法など）又は未承認薬の投与を受けた患者
- 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者

試験方法：本剤 480mg を 4 週間間隔で 30 分以上かけて静脈内投与した。

主要評価項目：奏効率（中央判定）

副次評価項目：奏効率（実施医療機関の医師判定）、最良総合効果^{※2}、無増悪生存期間^{※2}、全生存期間、病勢制御率^{※2}等

※2：中央判定及び実施医療機関の医師判定

結果：

〔主要評価項目〕

● 奏効率（中央判定）

奏効が 31 例中 6 例に認められ、奏効率は 19.4%（95%信頼区間[7.5, 37.5]）であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値奏効率の 5.0%を上回った。

奏効率（中央判定）

対象者数	31
奏効者数 (%)	6(19.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[7.5, 37.5]

a) Clopper-Pearson 法により算出

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

閾値奏効率を 5.0%と設定した。

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施医療機関の医師判定）

奏効が 31 例中 8 例に認められ、奏効率は 25.8%（95%信頼区間[11.9, 44.6]）であった。

奏効率（実施医療機関の医師判定）

対象者数	31
奏効者数 (%)	8(25.8)
95%信頼区間 ^{a)}	[11.9, 44.6]

a) Clopper-Pearson 法により算出

抗腫瘍効果は実施医療機関の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

V. 治療に関する項目

● 最良総合効果（中央判定）

中央判定による最良総合効果は、31 例のうち完全奏効（CR）が 0 例、部分奏効（PR）が 6 例（19.4%）、安定（SD）が 11 例（35.5%）、進行（PD）が 9 例（29.0%）、評価不能が 5 例（16.1%）であった。

最良総合効果（中央判定）

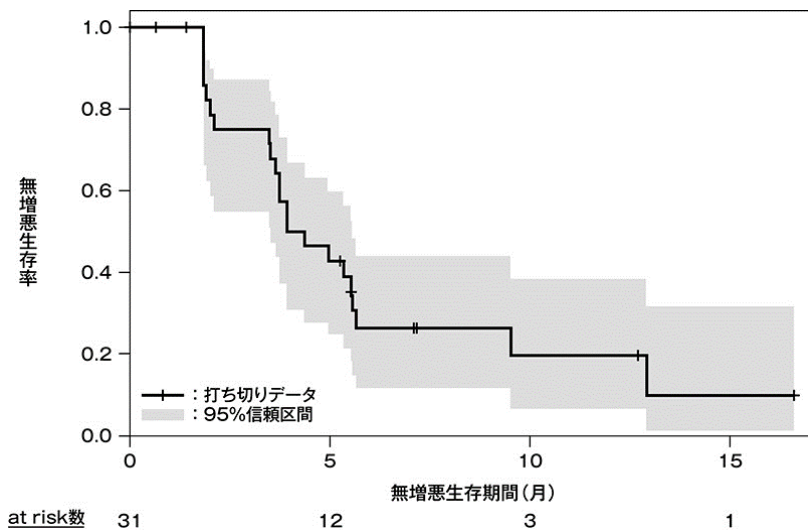
対象者数、例数 (%)	31
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	6 (19.4)
安 定 (SD)	11 (35.5)
進 行 (PD)	9 (29.0)
評価不能	5 (16.1)

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

● 無増悪生存期間（中央判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間（中央判定）の中央値は、4.16 カ月[95%信頼区間：3.52, 5.55]であった。

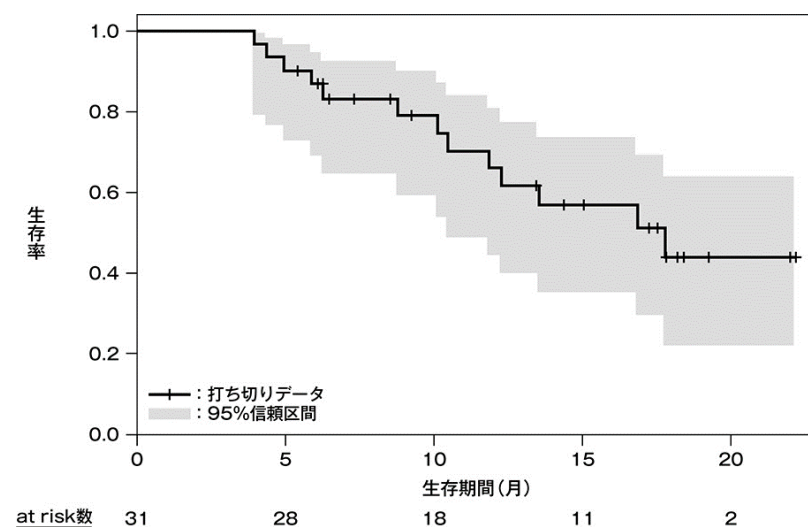
無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 全生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は、17.77 カ月[95%信頼区間：10.48, -]であった。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

〔部分集団解析〕

● 組織型別の奏効率（中央判定）

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は下表のとおりであった。

奏効率（中央判定）

	例数	奏効率 [95%信頼区間 ^{a)}] (%)
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

a) Clopper-Pearson 法により算出

抗腫瘍効果は独立した中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤を投与された 31 例のうち 29 例（93.5%）に、副作用は 18 例（58.1%）に認められた。31 例中 3 例以上に認められた副作用は、甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少各 4 例（12.9%）、甲状腺機能低下症及び発熱各 3 例（9.7%）であった。死亡に至った有害事象は 1 例（3.2%）に認められ、副作用による死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例（19.4%）に認められ、重篤な副作用は 4 例（12.9%）に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は 2 例（6.5%）であり、副作用により投与を中止した被験者は認められなかった。

試験実施施設：8 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験）
Ishii M, et al.: Medicine (Baltimore), **99**(44) : e22913, 2020

注）本剤の（根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍）に対して承認されている用法及び用量は、「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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《悪性黒色腫》

[根治切除不能な悪性黒色腫]

〈単独投与〉

① 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (CA209066 試験) ⁴³⁾

目的： 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象として、本剤又はダカルバジン投与した際の全生存期間を評価し、臨床的有用性の比較

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、比較試験

対象： BRAF V600 変異のない化学療法未治療の悪性黒色腫患者 (418 例)
(本剤群：210 例、ダカルバジン群：208 例)

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、AJCC 病期分類でⅢ期又はⅣ期の悪性黒色腫であることが確認され、未治療で、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者
- ・ PD-L1 陽性、PD-L1 陰性又は PD-L1 判定不能のいずれかに分類可能な患者
- ・ BRAF V600 変異検査で BRAF 遺伝子が野生型であることが判明している患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ①白血球数が 2,000/mm³ 以上
 - ②好中球数が 1,500/mm³ 以上
 - ③血小板数が 100,000/mm³ 以上
 - ④ヘモグロビンが 9.0g/dL を超える
 - ⑤AST (GOT) 及び ALT (GPT) が正常値上限の 3 倍以下 (肝転移がある場合は正常値上限の 5 倍以下)
 - ⑥総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍以下 (ジルベール症候群の患者は 3.0mg/dL 未満)
 - ⑦血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以下又はクレアチニンクリアランス (Cockcroft/Gault 式による推定値) が 40 mL/min 以上
- ・ 妊娠する可能性のある女性、妊娠する可能性のある女性と性的活動を続ける男性の場合、治験実施計画書に示す避妊措置を講じなければならない、等

主な除外基準：

- ・ 活動性肺転移又は軟髄膜転移を有する患者 (ただし、脳転移のある患者で転移病変の治療が終了し、治療終了後最低 8 週間、かつ治験薬投与前 28 日以内に MRI で進行が確認できない場合のみ登録可能とする。)
- ・ 眼球悪性黒色腫患者
- ・ 悪性黒色腫の BRAF 変異状況が不明である患者、等

試験方法： 患者を PD-L1 発現状況及び M-stage で層別化し、本剤群とダカルバジン群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、進行 (進行後の投与継続の基準を満たす場合を除く) 又は許容できない毒性が認められるまで患者に対して盲検下で行った。

本剤群：本剤 3mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与し、ダカルバジンのプラセボを 3 週間間隔で静脈内投与した。

ダカルバジン群：ダカルバジン 1,000mg/m² を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与し、本剤のプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与した。

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 奏効率 (実施施設の医師判定)、無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)、PD-L1 発現レベルに基づく全生存期間

解析方法： 全生存期間について有意水準 0.0021 で優越性検定を行った。PD-L1 発現状況 (陽性と陰性/不明) 及び M 分類 (M0/M1a/M1b と M1c) を層別因子とした層別 log-rank 検定 (両側) を用いて 2 群間を比較し、本剤のダカルバジンに対するハザード比及び両側 99.79%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (210 例)	ダカルバジン群 (208 例)
性別		
男性	121 (57.6%)	125 (60.1%)
女性	89 (42.4%)	83 (39.9%)
年齢、歳		
中央値	64.0	66.0
最小値～最大値	18～86	25～87
PS (ECOG)		
0	148 (70.5%)	121 (58.2%)
1	60 (28.6%)	84 (40.4%)
2	1 (0.5%)	3 (1.4%)
報告なし	1 (0.5%)	0
人種		
白人	209 (99.5%)	207 (99.5%)
アジア人	0	1 (0.5%)
その他	1 (0.5%)	0
M 分類		
M0	17 (8.1%)	13 (6.3%)
M1a	21 (10.0%)	20 (9.6%)
M1b	44 (21.0%)	48 (23.1%)
M1c	128 (61.0%)	127 (61.1%)
PD-L1 発現		
陽性	74 (35.2%)	74 (35.6%)
陰性/不明	136 (64.8%)	134 (64.4%)
病変部位		
骨	25 (11.9%)	18 (8.7%)
腸管	6 (2.9%)	3 (1.4%)
肝臓	68 (32.4%)	60 (28.8%)
肺	128 (61.0%)	125 (60.1%)
リンパ節	120 (57.1%)	121 (58.2%)
その他	54 (25.7%)	47 (22.6%)
皮膚	23 (11.0%)	37 (17.8%)
軟部組織	40 (19.0%)	58 (27.9%)
血管、その他	30 (14.3%)	50 (24.0%)
病変部位数		
1	48 (22.9%)	49 (23.6%)
2	79 (37.6%)	64 (30.8%)
3	49 (23.3%)	53 (25.5%)
4	25 (11.9%)	31 (14.9%)
≥5	8 (3.8%)	11 (5.3%)
脳転移歴		
なし	203 (96.7%)	200 (96.2%)
あり	7 (3.3%)	8 (3.8%)

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

Kaplan-Meier 法による全生存期間は本剤群では中央値に到達しなかった。ダカルバジン群の全生存期間の中央値は 10.84 カ月 [95%信頼区間：9.33, 12.09] であった。本剤の全生存期間はダカルバジンよりも臨床的に意味のある、統計学的に有意な改善が示された（ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間：0.25, 0.73]、層別 log-rank 検定、 $p<0.0001$ ）。

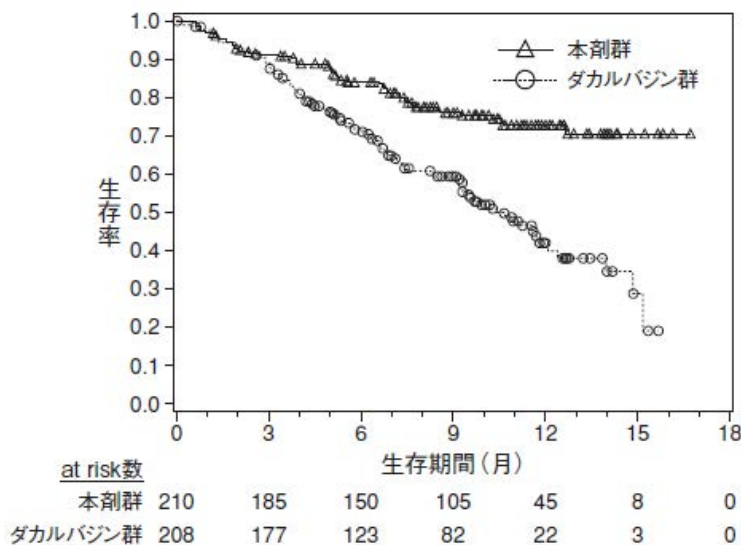
V. 治療に関する項目

全生存期間

対象者数	本剤群 210	ダカルバジン群 208
イベント数 (%)	50(23.8)	96(46.2)
ハザード比[99.79%信頼区間]	0.42[0.25, 0.73]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	p<0.0001	
中央値[95%信頼区間] (月)	未到達	10.84 [9.33, 12.09]
6 ヶ月時点の生存率 (%)	84.1	71.8
12 ヶ月時点の生存率 (%)	72.9	42.1

99.79%信頼区間は棄却限界とした p 値 0.0021 に対応するものである。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 奏効率 (実施施設の医師判定)

奏効率は本剤群の 40.0%に対し、ダカルバジン群では 13.9%であった。実施施設の医師評価による奏効率は、ダカルバジン群と比較して本剤群で有意に高かった (オッズ比 4.06[95%信頼区間: 2.52, 6.54]、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、両側 p<0.0001)。

奏効率 (実施施設の医師判定)

対象者数	本剤群 210	ダカルバジン群 208	群間差 ^{b)}
奏効者数 (%)	84(40.0)	29(13.9)	26.1
95%信頼区間	[33.3, 47.0] ^{a)}	[9.5, 19.4] ^{a)}	[18.0, 34.1]

a) Clopper-Pearson 法

b) Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (PD-L1 発現状況及び M-stage で補正)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 5.06 ヶ月[95%信頼区間: 3.48, 10.81]、ダカルバジン群で 2.17 ヶ月[95%信頼区間: 2.10, 2.40]であった。無増悪生存期間は、本剤の投与によりダカルバジンと比較して、統計学的に有意な改善が示された (ハザード比 0.43[95%信頼区間: 0.34, 0.56]、層別 log-rank 検定、p<0.0001)。

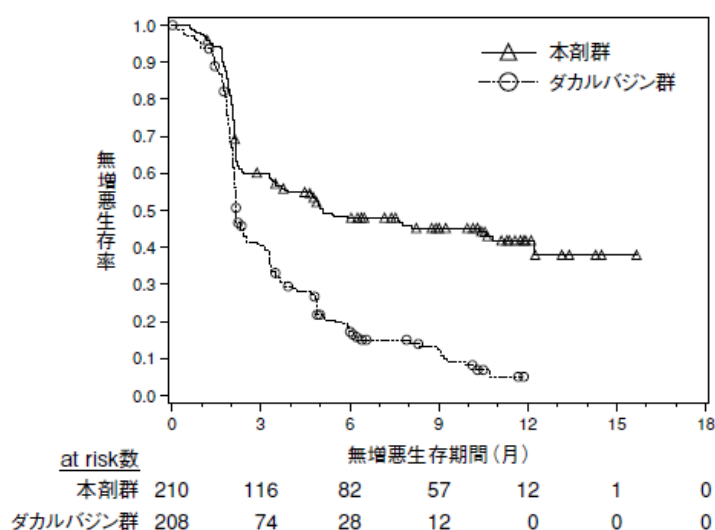
無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

対象者数	本剤群 210	ダカルバジン群 208
イベント数 (%)	108(51.4)	163(78.4)
打ち切り例数 (%)	102(48.6)	45(21.6)
ハザード比[95%信頼区間]	0.43[0.34, 0.56]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	p<0.0001	
中央値 (月) [95%信頼区間] ^{a)}	5.06[3.48, 10.81]	2.17[2.10, 2.40]
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	48.0 [40.8, 54.9]	18.5 [13.1, 24.6]
12 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	41.8 [34.0, 49.3]	NA ^{a)}

a) ダカルバジン群は無増悪生存期間がすべて 12 ヶ月未満であったため算出されなかった。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 最良総合効果（実施施設の医師判定）

完全奏効（CR）となった患者の割合は本剤群 7.6%、ダカルバジン群では 1.0%であった。

最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数 (%)	本剤群 210	ダカルバジン群 208
完全奏効 (CR)	16(7.6)	2(1.0)
部分奏効 (PR)	68(32.4)	27(13.0)
安定 (SD)	35(16.7)	46(22.1)
進行 (PD)	69(32.9)	101(48.6)
確定不能 (UTD)	22(10.5)	32(15.4)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤を投与された 206 例のうち 192 例（93.2%）に、ダカルバジンを投与された 205 例のうち 194 例（94.6%）に認められ、副作用は、それぞれ 153 例（74.3%）、155 例（75.6%）であった。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群 206 例では疲労 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%）、無力症 21 例（10.2%）並びに便秘及び尋常性白斑が各 22 例（10.7%）であった。ダカルバジン群 205 例では悪心 85 例（41.5%）、嘔吐 43 例（21.0%）、下痢 32 例（15.6%）、疲労 30 例（14.6%）、無力症及び便秘が各 25 例（12.2%）、好中球減少症 23 例（11.2%）並びに血小板減少症 21 例（10.2%）であった。

治験期間中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は、本剤群で 13 例（6.3%）、ダカルバジン群で 17 例（8.3%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群で 64 例（31.1%）、ダカルバジン群で 78 例（38.0%）に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 19 例（9.2%）、18 例（8.8%）であった。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 14 例（6.8%）、ダカルバジン群で 24 例（11.7%）であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 5 例（2.4%）、7 例（3.4%）であった。

治験実施施設：76 施設（アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ノルウェー、ポーランド、スペイン及びスウェーデン）

Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., **372**(4) : 320, 2015

注) 本剤の《悪性黒色腫》に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209037 試験) ^{44,45)}

目的： 進行悪性黒色腫患者において、本剤投与による客観的奏効率の評価（本剤が投与され追跡期間が6ヵ月以上の最初の120例を対象とした非比較評価）
全生存期間を治験医師が選択した薬剤（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）
（以下、Investigator's choice 群）との比較（無作為化集団）

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象： イピリムマブ（遺伝子組換え）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する悪性黒色腫患者（405 例）
（本剤群：272 例、Investigator's choice 群：133 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、悪性黒色腫であることが組織学的検査により確認され、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を1つ以上有する切除不能Ⅲ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者
- ・ 進行悪性黒色腫に対する前治療として少なくとも1レジメン（BRAF V600 野生型）又は2レジメン（BRAF V600 変異陽性）を施行中又は施行後に進行の客観的根拠（臨床的根拠、X線等）が確認された患者
- ・ 化学療法、免疫療法、抗 CTLA-4 療法、放射線療法による前治療が治験薬投与の規定の期間前に完了している患者
- ・ Performance Status (ECOG) が0～1の患者
- ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ①白血球数が2,000/mm³以上かつ好中球数が1,500/mm³以上
 - ②血小板数が100,000/mm³以上
 - ③ヘモグロビンが9.0g/dL以上
 - ④AST (GOT) 及びALT (GPT) が正常値上限の3倍以下
 - ⑤総ビリルビンが正常値上限の1.5倍以下（ジルベール症候群の患者は3.0mg/dL未満）
 - ⑥血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍以下又はクレアチニンクリアランス（Cockcroft/Gault 式により算出）が40mL/min 超
- ・ 妊娠する可能性のある女性、妊娠する可能性のある女性と性的活動を続ける男性の場合、治験実施計画書に示す避妊措置を講じなければならない、等

主な除外基準：

- ・ 活動性脳転移又は軟膜膜転移を有する患者 [ただし、脳転移のある患者で転移病変の治療が終了し、治験薬投与開始の8週間以上前からMRIやCTで進行が確認できず、治験薬投与の2週間以上前から全身性副腎皮質ステロイドの免疫抑制用量（プレドニゾン換算で10mg/日を超える用量）の投与を必要としない場合のみ登録可能とする]
- ・ 眼球悪性黒色腫患者
- ・ 悪性黒色腫の BRAF 変異状況が不明である患者、等

試験方法： 進行悪性黒色腫患者を本剤群と Investigator's choice 群に2:1の割合で無作為に割り付け、生存調査の解析が完了した時点、主要評価項目の解析から最長5年後で終了とする。

本剤は3mg/kgを1日1回、2週間間隔で静脈内投与した。

Investigator's choice 群は、ダカルバジン1,000mg/m²を1日1回、3週間間隔で静脈内投与、又はカルボプラチンAUC 6を1日1回、3週間間隔で静脈内投与及びパクリタキセル175mg/m²を1日1回、3週間間隔で静脈内投与とした。

主要評価項目： 奏効率（独立放射線評価委員会（以下、IRRC）判定）、最良総合効果（IRRC判定）、全生存期間

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、最良総合効果（実施施設の医師判定）、無増悪生存期間等

解析方法： 全生存期間は、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。本剤群の Investigator's choice 群に対するハザード比とその95%信頼区間を、投与群を単一の共変量とし、BRAF 変異状況、抗 CTLA-4 抗体療法による前治療の有用性及びPD-L1 発現状況を層別因子としたCox 比例ハザードモデルを用いて推定した。奏効率は、本剤が少なくとも1回投与された全症例のうち、奏効率解析時点で追跡期間が6ヵ月以上の症例を対象とし、非比較的に評価した。95%信頼区間はClopper-Pearson 法を用いて算出した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (272 例)	Investigator's Choice 群 (133 例)
性別		
男性	176 (64.7%)	85 (63.9%)
女性	96 (35.3%)	48 (36.1%)
年齢、歳		
中央値	59.0	62.0
最小値～最大値	23～88	29～85
人種		
白人	269 (98.9%)	129 (97.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.4%)	2 (1.5%)
アジア人	2 (0.7%)	0
その他	0	2 (1.5%)
M分類		
M0	10 (3.7%)	2 (1.5%)
M1a	15 (5.5%)	11 (8.3%)
M1b	44 (16.2%)	18 (13.5%)
M1c	203 (74.6%)	102 (76.7%)
AJCC病期分類		
III	11 (4.0%)	2 (1.5%)
IV	261 (96.0%)	131 (98.5%)

〔主要評価項目〕

● 奏効率 (IRRC 判定)

本剤群では 120 例中 38 例に奏効が認められ、奏効率は 31.7%であった。Investigator's choice 群では 47 例中 5 例に奏効が認められ、奏効率は 10.6%であった。奏効率に関する重み付けをしない群間差は 21.0[95%信頼区間：6.8, 31.7]であった。

奏効率 (IRRC 判定)

対象者数	本剤群 120	Investigator's choice 群 47	群間差 ^{b)}
奏効者数 (%)	38(31.7)	5(10.6)	21.0
95%信頼区間	[23.5, 40.8] ^{a)}	[3.5, 23.1] ^{a)}	[6.8, 31.7]

a) Clopper-Pearson 法

b) 重み付けをしない群間差及び 95%信頼区間を Newcombe 法を用いて算出した。

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (IRRC 判定)

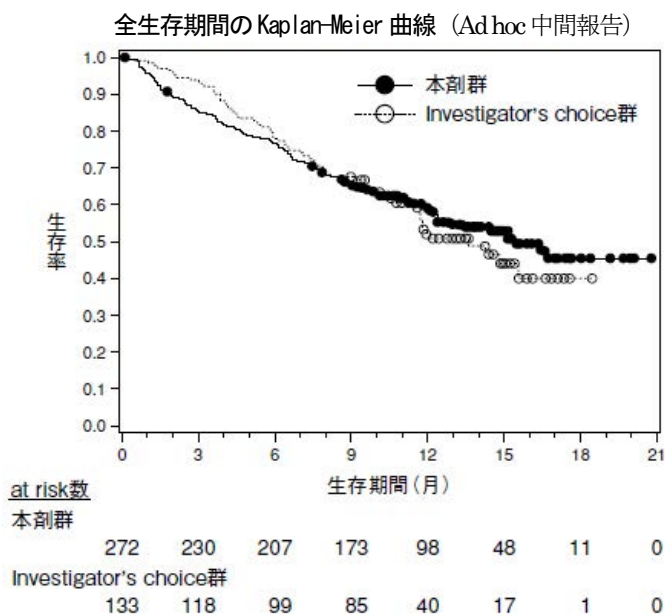
対象者数 例数 (%)	本剤群 120
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全生存期間 (Ad hoc 中間報告)

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は、本剤群 15.47 カ月[95%信頼区間：12.39, -]、Investigator's choice 群 13.67 カ月[95%信頼区間：11.50, -]であった。6 カ月時点の生存率は、本剤群 76.7%、Investigator's choice 群 78.6%であった。

V. 治療に関する項目



〔副次評価項目〕

● 奏効率 (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告)

本剤群では 272 例中 69 例に奏効が認められ、奏効率は 25.4%であった。Investigator's choice 群では 133 例中 11 例に奏効が認められ、奏効率は 8.3%であった。奏効率に関する重み付けをしない群間差は 17.1[95%信頼区間 : 9.5, 23.7]であった。

奏効率 (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告)

対象者数	本剤群 272	Investigator's choice 群 133	群間差 ^{b)}
奏効者数 (%)	69(25.4)	11(8.3)	17.1
95%信頼区間	[20.3, 31.0] ^{a)}	[4.2, 14.3] ^{a)}	[9.5, 23.7]

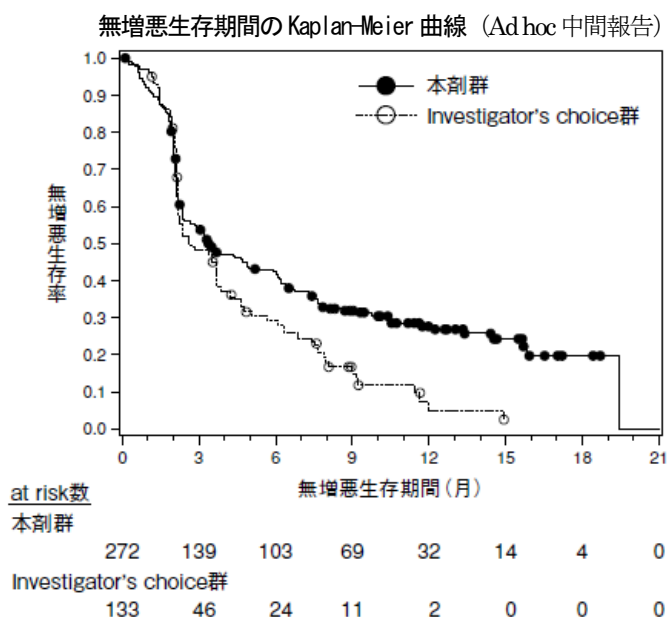
a) Clopper-Pearson 法

b) 重み付けをしない群間差及び 95%信頼区間を Newcombe 法を用いて算出した。

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告)

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、Investigator's choice 群の 2.69 カ月[95%信頼区間 : 2.17, 3.71]に対して、本剤群で 3.42 カ月[95%信頼区間 : 2.43, 4.90]と、本剤群の方が長かった。6 カ月時点の無増悪生存率は、本剤群では 42%、Investigator's choice 群では 29%であった。



V. 治療に関する項目

● 最良総合効果（実施施設の医師判定）（Ad hoc 中間報告）

本剤群 272 例のうち最良総合効果が完全奏効（CR）は 10 例（3.7%）、部分奏効（PR）は 59 例（21.7%）、安定（SD）は 69 例（25.4%）であった。Investigator's choice 群 133 例では CR はおらず、PR は 11 例（8.3%）、SD は 35 例（26.3%）であった。

最良総合効果（実施施設の医師判定）（Ad hoc 中間報告）

対象者数 例数 (%)	本剤群 272	Investigator's choice 群 133
完全奏効 (CR)	10(3.7)	0
部分奏効 (PR)	59(21.7)	11(8.3)
安 定 (SD)	69(25.4)	35(26.3)
進 行 (PD)	126(46.3)	54(40.6)
確定不能 (UTD)	8(2.9)	33(24.8)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤群 268 例のうち 265 例（98.9%）、Investigator's choice 群 102 例のうち 95 例（93.1%）に認められ、副作用はそれぞれ 199 例（74.3%）、85 例（83.3%）であった。本剤群で発現率が 10%以上の副作用は、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。Investigator's choice 群で発現率が 10%以上の副作用は、疲労 41 例（40.2%）、悪心 39 例（38.2%）、脱毛症 28 例（27.5%）、貧血 24 例（23.5%）、嘔吐 21 例（20.6%）、好中球減少症 20 例（19.6%）、食欲減退 17 例（16.7%）、下痢 16 例（15.7%）、便秘 15 例（14.7%）、関節痛 13 例（12.7%）及び血小板減少症 12 例（11.8%）であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は本剤群で 30 例（11.2%）、Investigator's choice 群で 3 例（2.9%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群で 142 例（53.0%）、Investigator's choice 群で 24 例（23.5%）に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 20 例（7.5%）、11 例（10.8%）であった。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 34 例（12.7%）、Investigator's choice 群で 16 例（15.7%）であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 12 例（4.5%）、11 例（10.8%）であった。

治験実施施設：90 施設（米国、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、スペイン、スイス及び英国）

小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験）

Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 16(4) : 375, 2015

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[悪性黒色腫における術後補助療法]

①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）^{46,47)}

目的： 完全切除後の再発リスクが高いⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象に、本剤とイピリムマブの有効性を無再発生存期間（RFS）に基づき比較すること

試験デザイン： 無作為化、二重盲検、実薬対照試験

対象： 完全切除後の再発リスクが高いⅢb/c 期/Ⅳ期悪性黒色腫患者（906 例）
（本剤群：453 例、イピリムマブ群：453 例）

主な登録基準：

- ・ 15 歳以上の患者（ただし、現地の規制又は実施医療機関の指針に基づき 18 歳未満の組入れが認められない場合は 18 歳以上とした）
- ・ Performance Status（ECOG）が 0～1 である患者
- ・ AJCC 病期分類（第 7 版）においてⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫であることが組織学的に確認され、外科的完全切除を受けた患者
- ・ Ⅲ期の悪性黒色腫（Ⅲb 期又はⅢc 期のいずれか）の場合は、臨床的に検出可能なリンパ節が病理検査報告書で悪性と確認されるか、原発病変の潰瘍化が確認される、又はその両方が確認される患者
- ・ 2～3 個のリンパ節転移及びリンパ節転移を伴わない satellite 又は in-transit 転移を有する N2c 分類の患者、あるいは原発腫瘍にかかわらず 4 個以上のリンパ節転移、互いに癒着したリンパ節転移、リンパ節転移を伴う satellite 又は in-transit 転移を有する N3 分類の患者
- ・ Ⅳ期の悪性黒色腫の場合は、治験責任（分担）医師は切除縁陰性であることが記載された病理検査報告書を無作為化前に確認し、日付と署名を記入しなければならない
- ・ Ⅲ期の病変の完全切除を受けた患者で、手術記録及び病理検査報告書にその旨が記載されている患者、又はⅣ期の病変の完全切除を受けた患者で、病理検査報告書に切除縁陰性である旨が記載されている患者
- ・ 無作為化前 12 週間以内に完全切除術を施行された患者
- ・ 無作為化前 4 週間以内に詳細な身体検査及び画像検査によって無病状態であることが確認された患者
- ・ 中央検査機関によって PD-L1 の発現状況（陽性、陰性又は不明）が判定された患者、等

主な除外基準：

- ・ 眼球悪性黒色腫／ぶどう膜悪性黒色腫の患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の既往、又はその疑いのある患者
[ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎による甲状腺機能低下症、全身療法を必要としない皮膚障害（尋常性白斑、乾癬又は脱毛症など）を有する患者は登録可能とする]
- ・ 他の悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし、本治験登録の 3 年以上前に完全寛解を達成し、治験期間中に追加治療が不要又は不要と予測される場合は登録可能とする）
- ・ 治験薬投与前 14 日以内に副腎皮質ホルモン（プレドニゾン 10mg/日以上又は相当量）又はその他の免疫抑制剤の全身療法を必要とする患者。活動性の自己免疫疾患がなければ、ステロイドの吸入又は外用は可とする。
- ・ 悪性黒色腫病変の手術、中枢神経系（CNS）病変の神経学的手術後の補助放射線療法、インターフェロンの術後補助療法^{*}を除く悪性黒色腫の治療歴を有する患者。特に、インターフェロン、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブ又はその他の T 細胞共刺激若しくはチェックポイント経路を標的とした抗体又は薬剤を含む）の投与を過去に受けた患者（※無作為化の 6 ヶ月前までにインターフェロンの術後補助療法が終了している場合は登録可能とする）、等

試験方法： 本試験は、スクリーニング期間、治験薬の投与期間及び追跡調査期間の 3 期で構成された。

- ・ 本剤群：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与した。さらに、イピリムマブのプラセボを 3 週間間隔で 4 回併用投与後、投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で併用投与した。
- ・ イピリムマブ群：イピリムマブ 10mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与後、投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で投与した。さらに、本剤のプラセボを 2 週間間隔で併用投与した。

主要評価項目： 無再発生存期間（RFS）

副次評価項目： PD-L1 発現状況別の無再発生存期間（RFS）、等

解析方法： 有意水準 0.05（両側）で優越性検定を行った。無再発生存期間の中間解析はすべての被験者が 18 ヶ月以上の追跡調査を受けた時点で、最終解析は 36 ヶ月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした。無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時の PD-L1 発現状況及び病期による層別 logrank 検定（両側）を用いて解析した。

本剤群のイピリムマブ群に対するハザード比とその両側 97.56%信頼区間は、投与群を単一の因子、音声自動応答システム（IVRS）で記録した層別割付の情報を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。無再発生存期間曲線、無再発生存期間中央値とその 95%信頼区間、6、12、18 ヶ月時点の無再発生存期間率及びその 95%信頼区間は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (453 例)		イピリムマブ群 (453 例)	
	全症例 (453 例)	日本人部分集団 (18 例)	全症例 (453 例)	日本人部分集団 (10 例)
性別				
男性	258 (57.0%)	11 (61.1%)	269 (59.4%)	3 (30.0%)
女性	195 (43.0%)	7 (38.9%)	184 (40.6%)	7 (70.0%)
年齢				
中央値 (範囲)	56 (19~83)	56.5 (25~83)	54 (18~86)	43.0 (21~76)
PS (ECOG)				
0	413 (91.2%)	17 (94.4%)	405 (89.4%)	10 (100.0%)
1	40 (8.8%)	1 (5.6%)	48 (10.6%)	0
病期 ^{※1}				
ⅢB期	163 (36.0%)	10 (55.6%)	148 (32.7%)	4 (40.0%)
ⅢC期	204 (45.0%)	8 (44.4%)	218 (48.1%)	5 (50.0%)
Ⅳ期	82 (18.1%)	0	87 (19.2%)	1 (10.0%)
その他又は報告なし	4 (0.8%)	0	0	0
病型 (サブタイプ)				
粘膜型	16 (3.5%)	2 (11.1%)	13 (2.9%)	1 (10.0%)
皮膚型	388 (85.7%)	12 (66.7%)	378 (83.4%)	8 (80.0%)
末端黒子型	16 (3.5%)	3 (16.7%)	17 (3.8%)	1 (10.0%)
その他	33 (7.3%)	1 (5.6%)	45 (9.9%)	0
Ⅲ期 ^{※1} におけるリンパ節転移陽性のタイプ				
顕微鏡的転移	125/369 ^{※2} (33.9%)	9 (50.0%)	134/366 ^{※2} (36.6%)	4 (40.0%)
肉眼的転移	219/369 ^{※2} (59.3%)	8 (44.4%)	214/366 ^{※2} (58.5%)	4 (40.0%)
報告なし	25/369 ^{※2} (6.8%)	1 (5.6%)	18/366 ^{※2} (4.9%)	1 (10.0%)
Ⅲ期 ^{※1} における潰瘍形成				
潰瘍あり	153/369 ^{※2} (41.5%)	—	135/366 ^{※2} (36.9%)	—
潰瘍なし	201/369 ^{※2} (54.5%)	—	216/366 ^{※2} (59.0%)	—
報告なし	15/369 ^{※2} (4.1%)	—	15/366 ^{※2} (4.1%)	—
Ⅳ期における M 分類 ^{※1}				
M1a	50/82 ^{※3} (61.0%)	0	51/87 ^{※3} (58.6%)	1 (10.0%)
M1b	12/82 ^{※3} (14.6%)	0	15/87 ^{※3} (17.2%)	0
M1c	20/82 ^{※3} (24.4%)	0	21/87 ^{※3} (24.1%)	0
腫瘍のPD-L1発現				
<5%	275 (60.7%)	11 (61.1%)	286 (63.1%)	6 (60.0%)
≥5%	152 (33.6%)	4 (22.2%)	154 (34.0%)	3 (30.0%)
評価不能又は報告なし	26 (5.7%)	3 (16.7%)	13 (2.9%)	1 (10.0%)
BRAF遺伝子変異				
変異あり	187 (41.3%)	10 (55.6%)	194 (42.8%)	4 (40.0%)
変異なし	197 (43.5%)	5 (27.8%)	214 (47.2%)	6 (60.0%)
報告なし	69 (15.2%)	3 (16.7%)	45 (9.9%)	0

※1: AJCC病期分類 (第7版)

※2: Ⅲ期の症例が対象

※3: Ⅳ期の症例が対象

〔主要評価項目〕

● 無再発生存期間 (RFS)

無再発生存期間について、イピリムマブ群に対する本剤群のハザード比は 0.65 (97.56%信頼区間[0.51, 0.83]、 $p<0.0001$ 、層別 logrank 検定) であり、本剤群で無再発生存期間の有意な延長が示された。本剤群及びイピリムマブ群ともに無再発生存期間の中央値は未達であった。

V. 治療に関する項目

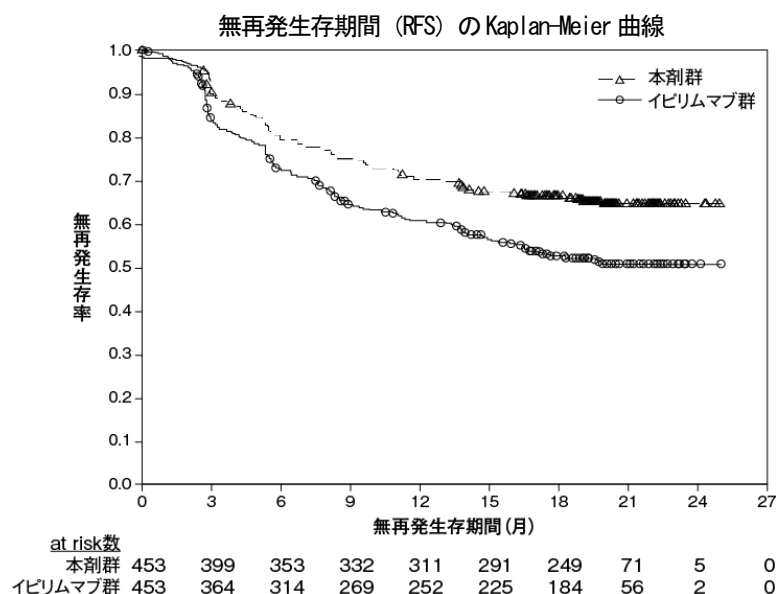
無再発生存期間 (RFS)

対象者数	本剤群 453	イピリムマブ群 453
イベント数 (%)	154 (34.0)	206 (45.5)
ハザード比[97.56%信頼区間] ^{a)}	0.65 [0.51, 0.83]	
p 値 (層別 log-rank 検定) ^{b)}	p<0.0001	
中央値 (月) ^{c)} [95%信頼区間]	— [—, —]	— [16.56, —]
6 カ月時点の無再発生存率 (%) [95%信頼区間] ^{c)}	79.8 [75.8, 83.2]	72.6 [68.1, 76.5]
12 カ月時点の無再発生存率 (%) [95%信頼区間] ^{c)}	70.5 [66.1, 74.5]	60.8 [56.0, 65.2]
18 カ月時点の無再発生存率 (%) [95%信頼区間] ^{c)}	66.4 [61.8, 70.6]	52.7 [47.8, 57.4]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。ハザード比は、イピリムマブ群に対する本剤群の割合。

b) 有意水準 (両側) は、 $p<0.0244$ とした。

c) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

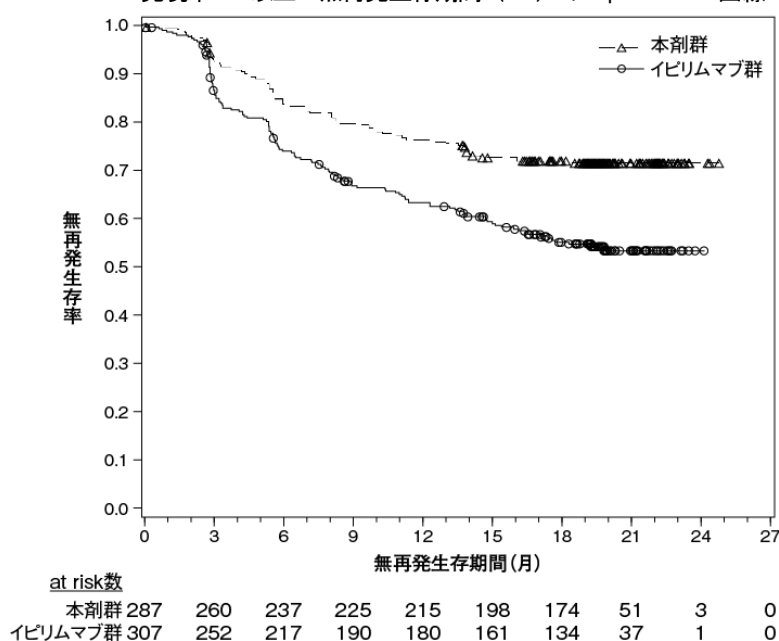


〔副次評価項目〕

● PD-L1 発現状況別の無再発生存期間 (RFS)

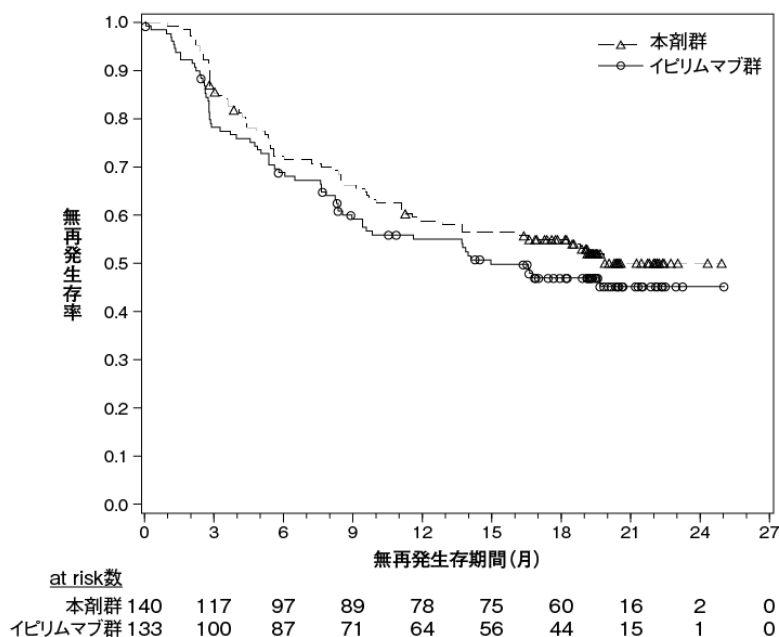
無再発生存期間について、PD-L1 発現率 1%以上における本剤群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.56[95%信頼区間 : 0.42, 0.73]、PD-L1 発現率 1%未満では 0.82[95%信頼区間 : 0.59, 1.16]、PD-L1 発現率 5%以上では 0.50[95%信頼区間 : 0.32, 0.78]、PD-L1 発現率 5%未満では 0.71[95%信頼区間 : 0.56, 0.91]であった。

PD-L1 発現率 1%以上 : 無再発生存期間 (RFS) の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

PD-L1 発現率 1%未満：無再発生存期間（RFS）のKaplan-Meier 曲線



PD-L1 発現状況別の無再発生存期間（RFS）

PD-L1発現	イベント数（例数）		ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
	本剤群	イピリムマブ群	
≥1%	80 (287)	133 (307)	0.56 [0.42, 0.73]
<1%	65 (140)	67 (133)	0.82 [0.59, 1.16]
≥5%	31 (152)	57 (154)	0.50 [0.32, 0.78]
<5%	114 (275)	143 (286)	0.71 [0.56, 0.91]
≥10%	20 (106)	39 (105)	0.45 [0.26, 0.77]
<10%	125 (321)	161 (335)	0.71 [0.56, 0.89]
測定不能	9 (26)	6 (13)	0.78 [0.28, 2.19]

a) Cox 回帰

〔日本人部分集団解析〕

● 無再発生存期間（RFS）

日本人部分集団において、無再発生存期間中央値は、本剤群で 19.84 カ月[95%信頼区間：2.83, —]、イピリムマブ群で 10.10 カ月[95%信頼区間：1.25, —]であった。本剤群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.66[95%信頼区間：0.23, 1.92]であった。

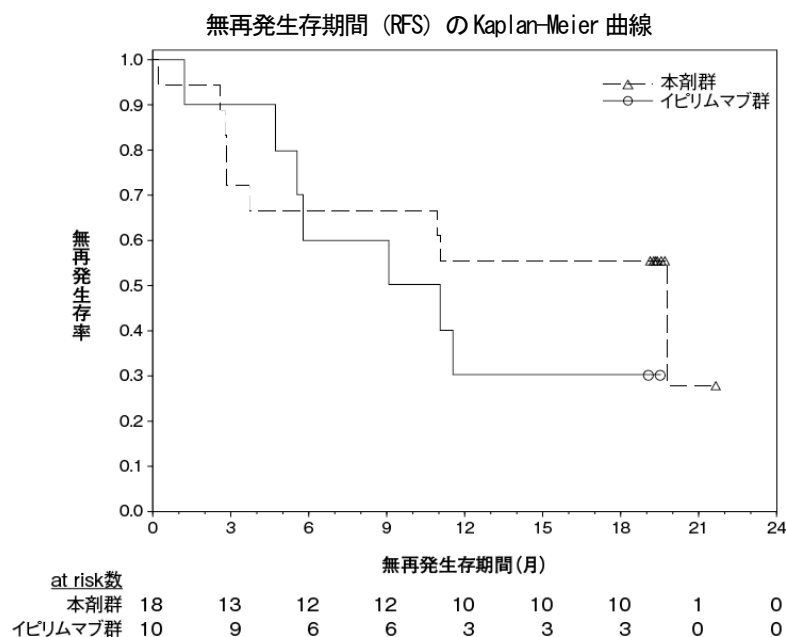
無再発生存期間（RFS）

対象者数	本剤群 18	イピリムマブ群 10
イベント数（%）	9 (50.0)	7 (70.0)
ハザード比[95%信頼区間] ^{a)}	0.66 [0.23, 1.92]	
中央値（月） ^{b)} [95%信頼区間]	19.84 [2.83, —]	10.10 [1.25, —]
12 カ月時点の無再発生存率（%）[95%信頼区間] ^{b)}	55.6 [30.5, 74.8]	30.0 [7.1, 57.8]
18 カ月時点の無再発生存率（%）[95%信頼区間] ^{b)}	55.6 [30.5, 74.8]	30.0 [7.1, 57.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。ハザード比は、イピリムマブ群に対する本剤群の割合。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

V. 治療に関する項目



〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 438/452 例 (96.9%) に、イピリムマブ群で 446/453 例 (98.5%) に認められ、副作用はそれぞれ 385 例 (85.2%)、434 例 (95.8%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では疲労 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%)、無力症及び関節痛が各 57 例 (12.6%)、甲状腺機能低下症 49 例 (10.8%) であった。イピリムマブ群では、下痢 208 例 (45.9%)、そう痒症 152 例 (33.6%)、疲労 149 例 (32.9%)、発疹 133 例 (29.4%)、悪心 91 例 (20.1%)、頭痛 79 例 (17.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 66 例 (14.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 60 例 (13.2%)、発熱 54 例 (11.9%)、無力症 53 例 (11.7%)、斑状丘疹状皮疹 50 例 (11.0%)、関節痛 49 例 (10.8%)、下垂体炎 48 例 (10.6%)、腹痛 46 例 (10.2%) であった。治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。最終投与後 31 日以降 100 日以内の死亡例は、本剤群で 3 例 (0.7%)、イピリムマブ群で 2 例 (0.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 79 例 (17.5%)、イピリムマブ群で 183 例 (40.4%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 24 例 (5.3%)、141 例 (31.1%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 44 例 (9.7%)、イピリムマブ群で 193 例 (42.6%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 35 例 (7.7%)、189 例 (41.7%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群で 15/18 例 (83.3%) に、イピリムマブ群で 10/10 例 (100.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 11 例 (61.1%)、10 例 (100.0%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では発疹 4 例 (22.2%)、下痢 3 例 (16.7%)、湿疹、アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症が各 2 例 (11.1%) であった。イピリムマブ群では、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例 (60.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5 例 (50.0%)、下痢 4 例 (40.0%)、そう痒症 3 例 (30.0%)、脱毛症、筋肉痛、疲労、発熱、血中甲状腺刺激ホルモン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、下垂体炎、味覚異常及び肝機能異常が各 2 例 (20.0%)、紅斑、軟便、悪心、咽頭炎、副鼻腔気管支炎、関節痛、倦怠感、心電図異常、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、甲状腺炎、頭痛、貧血、不眠症及び不規則月経が各 1 例 (10.0%) であった。

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡例及び、最終投与後 31 日以降 100 日以内の死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 1 例 (5.6%)、イピリムマブ群で 7 例 (70.0%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 1 例 (5.6%)、6 例 (60.0%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群では認められず、イピリムマブ群では 3 例 (30.0%) であった。副作用により投与を中止した被験者は、本剤群では認められず、イピリムマブ群では 3 例 (30.0%) であった。

治験実施施設：130 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、日本、韓国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、南アフリカ共和国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）
Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 377(19) : 1824, 2017

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相試験（CA20976K 試験）^{48,49)}

目 的：完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者を対象に、本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較すること

試験デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

対 象：完全切除後のⅡB/C期悪性黒色腫患者（790例）
（本剤群：526例、プラセボ群：264例）

主な登録基準：

- ・12歳以上の患者（ただし、現地の規制又は実施医療機関の指針に基づき18歳未満の組入れが認められない場合は18歳以上とした）
- ・Performance Status（ECOG）が0～1である患者
- ・AJCC 病期分類（第8版）においてⅡB/C期の悪性黒色腫であることが組織学的に確認され、外科的完全切除を受けた患者
- ・無作為化の12週間前までに完全切除を行い、切除断端陰性が確認され、センチネルリンパ節の病変の有無評価が実施されている患者
- ・センチネルリンパ節生検の結果が陰性である患者、等

主な除外基準：

- ・眼球悪性黒色腫／粘膜悪性黒色腫の患者
- ・妊娠中または授乳中の女性
- ・活動性の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の既往、又はその疑いのある患者
[ただし、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身療法を必要としない皮膚障害（尋常性白斑、乾癬又は脱毛症など）を有する患者又は外部誘因がない場合に再発が予想されない患者は登録可能とする]
- ・アレルギー又は過敏症の既知の病歴のある患者
- ・抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体、IL-2経路を標的とする薬剤、その他のT細胞共刺激若しくはチェックポイント経路を標的とした抗体又は薬剤の投与を過去に受けた患者[ただし、インターフェロンによる術後補助療法（本試験の対象となる悪性黒色腫は不可）は無作為化の6ヵ月前までに終了している場合は登録可能とする]、等

試験方法：本試験は、二重盲検期及び非盲検期（初回再発した場合のオプション）の2期で構成された。

二重盲検期：

- ・本剤群：成人及び体重40kg以上の小児（12歳以上）は本剤480mg、体重40kg未満の小児（12歳以上）は本剤6mg/kg（最大240mg）を4週間間隔で、最長12ヵ月まで投与した。
- ・プラセボ群：プラセボを4週間間隔で、最長12ヵ月まで投与した。

非盲検期（初回再発した場合のオプション）：

本剤の用法及び用量は二重盲検期に準じ、最長12ヵ月（切除可能な場合）又は最長24ヵ月（切除不能転移性の場合）投与した。

主要評価項目：無再発生存期間（RFS）（実施医療機関の医師判定）

副次評価項目：無遠隔転移生存期間（実施医療機関の医師判定）、等

解析方法：中間解析時に、無作為化被験者集団を解析対象集団として、無再発生存期間（実施医療機関の医師判定）について解析し、解析に用いる有意水準 α は実際のイベント数に基づきLan-DeMets法の α 消費関数（O'Brien-Fleming型）を用いて調整した。主解析では、割付因子（登録時のAJCC病期分類[第8版]T stage[T3b、T4a、T4b]）を層別因子とした層別logrank検定により投与群間を比較した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (526例)	プラセボ群 (264例)
年齢、歳		
中央値	62.0	61.0
範囲	21～87	19～92
<65 歳	305 (58.0%)	155 (58.7%)
≥65 歳	221 (42.0%)	109 (41.3%)
性別		
男性	322 (61.2%)	161 (61.0%)
女性	204 (38.8%)	103 (39.0%)
人種		
白人	515 (97.9%)	262 (99.2%)
黒人又はアフリカ系米国人	2 (0.4%)	1 (0.4%)
アジア人	1 (0.2%)	0
その他	7 (1.3%)	1 (0.4%)
報告なし	1 (0.2%)	0
PS (ECOG)		
0	495 (94.1%)	245 (92.8%)
1	31 (5.9%)	19 (7.2%)
ベースライン LDH1 値		
≤正常上限	470 (89.4%)	232 (87.9%)
>正常上限	50 (9.5%)	25 (9.5%)
報告なし	6 (1.1%)	7 (2.7%)
ベースライン LDH2 値		
≤正常上限の 2 倍	520 (98.9%)	257 (97.3%)
>正常上限の 2 倍	0	0
報告なし	6 (1.1%)	7 (2.7%)
局所切除から無作為化までの期間、週		
中央値	10.00	10.21
範囲	1.3～34.0	3.6～28.9
センチネルリンパ節郭清から無作為化までの期間、週		
中央値	9.71	9.14
範囲	2.9～18.7	0.4～22.0
試験登録時の病期		
IIb 期	316 (60.1%)	163 (61.7%)
IIc 期	210 (39.9%)	101 (38.3%)
試験登録時の T 分類		
T3b	204 (38.8%)	104 (39.4%)
T4a	112 (21.3%)	58 (22.0%)
T4b	210 (39.9%)	102 (38.6%)
病型 (サブタイプ)		
表在拡大型	151 (28.7%)	82 (31.1%)
結節型	266 (50.6%)	133 (50.4%)
悪性黒子型	13 (2.5%)	3 (1.1%)
末端黒子型	28 (5.3%)	15 (5.7%)
線維化型	21 (4.0%)	8 (3.0%)
その他	44 (8.4%)	22 (8.3%)
報告なし	3 (0.6%)	1 (0.4%)

V. 治療に関する項目

〔主要評価項目〕

● 無再発生存期間（RFS）（実施医療機関の医師判定）

無再発生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.42（96.7%信頼区間[0.29, 0.61]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定）であり、本剤群で無再発生存期間の有意な延長が示された。本剤群及びプラセボ群ともに無再発生存期間の中央値は未達であった。

無再発生存期間（RFS）（実施医療機関の医師判定）

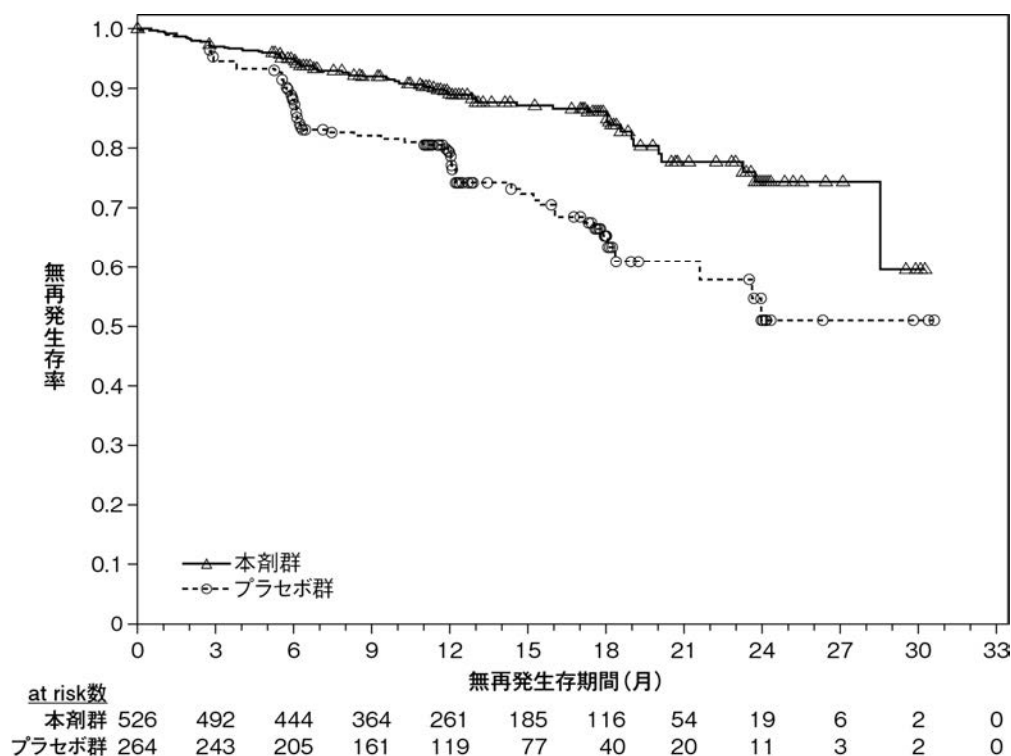
対象者数	本剤群 526	プラセボ群 264
イベント数 (%)	66 (12.5)	69 (26.1)
ハザード比 ^{a)} [96.7%信頼区間]	0.42 [0.29, 0.61]	
p 値（層別 log-rank 検定） ^{b)}	$p<0.0001$	
中央値（月） ^{c)} [95%信頼区間]	— [28.52, —]	— [21.62, —]
6 カ月時点の無再発生存率 (%) ^{c)} [95%信頼区間]	95.1 [92.8, 96.6]	88.1 [83.4, 91.5]
12 カ月時点の無再発生存率 (%) ^{c)} [95%信頼区間]	89.0 [85.6, 91.6]	79.4 [73.5, 84.1]

a) 試験登録時の T 分類で層別化された Cox 比例ハザードモデル。ハザード比は、プラセボ群に対する本剤群の割合。

b) 試験登録時の T 分類で層別化された両側 log-rank 検定、有意水準は、 $p<0.033$ とした。

c) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

無再発生存期間（RFS）の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 無遠隔転移生存期間（実施医療機関の医師判定）

無遠隔転移生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.47（95%信頼区間[0.30, 0.72]）であった。本剤群及びプラセボ群ともに無遠隔転移生存期間の中央値は未達であった。

無遠隔転移生存期間（実施医療機関の医師判定）

対象者数	本剤群 526	プラセボ群 264
イベント数 (%)	42 (8.0)	41 (15.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.47 [0.30, 0.72]	
中央値（月） ^{b)} [95%信頼区間]	— [28.52, —]	—
6 カ月時点の無遠隔転移生存率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	97.6 [95.9, 98.6]	93.5 [89.7, 96.0]
12 カ月時点の無遠隔転移生存率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	92.3 [89.3, 94.5]	86.7 [81.4, 90.5]

a) 試験登録時の T 分類で層別化された Cox 比例ハザードモデル。ハザード比は、プラセボ群に対する本剤群の割合。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 502/524 例 (95.8%) に、プラセボ群で 229/264 例 (86.7%) に認められ、副作用はそれぞれ 433 例 (82.6%)、142 例 (53.8%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では疲労 106 例 (20.2%)、そう痒症 97 例 (18.5%)、下痢 80 例 (15.3%)、発疹 57 例 (10.9%)、関節痛及び甲状腺機能低下症が各 54 例 (10.3%) であった。プラセボ群では、疲労 53 例 (20.1%) であった。治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群で 1 例 (0.2%) に、プラセボ群で 1 例 (0.4%) に認められ、治験薬の毒性による死亡はいずれの投与群においても認められなかった。また、死亡に至った副作用が本剤群で 1 例 (急性腎障害及び心不全) 認められた。重篤な有害事象は、本剤群で 74 例 (14.1%)、プラセボ群で 29 例 (11.0%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 25 例 (4.8%)、3 例 (1.1%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 91 例 (17.4%)、プラセボ群で 9 例 (3.4%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 77 例 (14.7%)、7 例 (2.7%) であった。

〔本剤の投与状況〕

二重盲検期の 12 ヶ月投与を完遂したのは 257 例 (49.0%) であった。また、データカットオフ時点で投与継続中であったのは 64 例 (12.2%)、投与中止となったのは 203 例 (38.7%) であった。投与中止となった被験者の主な投与中止理由は治験薬の毒性 94 例 (17.9%)、被験者による申し出 29 例 (5.5%)、疾患の再発 26 例 (5.0%) であった。

治験実施施設：129 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験）
Kirkwood J. M. et al. : Nat. Med., 29(11):2835, 2023

注）本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[根治切除不能な悪性黒色腫]

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

①海外第Ⅱ相試験（CA209069 試験）^{50,51)}

目的： 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、本剤とイピリムマブの併用投与とイピリムマブ単独投与の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検試験

対象： 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（142 例）
（本剤＋イピリムマブ併用群：95 例、イピリムマブ単独群：47 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診により確認され、AJCC 病期分類において、Ⅲ期/Ⅳ期の切除不能な悪性黒色腫患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対して全身抗がん療法による治療を受けたことがない患者（ただし、術前又は術後補助療法については、治験薬初回投与の 6 週間前までに終了しており、かつすべての副作用がベースライン（治療前）まで回復又は安定している場合は許容する）
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される、CT 又は MRI による測定可能病変を有する患者
- ・ 切除不能の病巣又は転移部位の腫瘍組織をバイオマーカー分析のために提供できる患者
- ・ 米国食品医薬品局（FDA）に承認された検査法により BRAF V600 遺伝子の変異状況が確認されている患者。BRAF V600 遺伝子野生型又は BRAF V600 遺伝子変異陽性のいずれの患者も適格とする。
- ・ 放射線療法が治験薬初回投与の 2 週間以上前に完了している患者、等

主な除外基準：

- ・ 活動性の脳転移又は軟髄膜転移のある患者。脳転移のある患者の場合、転移病変が治療されており、治療完了から 8 週間以上経過後、かつ治験薬の初回投与前 28 日以内に MRI で進行が確認できない場合（MRI が禁忌の場合は CT スキャンも可とする）は適格とする。また、治験薬初回投与の 2 週間以上前から免疫抑制用量（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）の副腎皮質ステロイドの全身投与を必要としない場合のみ登録可能とする。
- ・ 眼球悪性黒色腫の患者
- ・ 過去にイピリムマブの臨床試験に参加し、無作為化された患者
- ・ 3 年以内に活動性の悪性腫瘍に罹患した患者（ただし、既に治癒したと考えられる局所のがんは除く）
- ・ 活動性の自己免疫疾患の診断を受けたことがある又は疑いがある患者（ただし、尋常性白斑、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存、全身療法を必要としない乾癬、又は外的誘因がない限り再発しないと考えられる疾患を有する患者は登録可能とする）
- ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）又はその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする疾患を有する患者〔ただし、副腎皮質ステロイドの吸入又は局所投与及び副腎皮質ホルモン補充療法（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）は活動性の自己免疫疾患がない場合には許容する〕
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、若しくは T 細胞共刺激又は免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体又は薬物の投与を受けたことがある患者
- ・ モノクローナル抗体に対する重度の過敏症反応の既往を有する患者、等

試験方法： 本試験は、スクリーニング期、治療期、後観察期の 3 期で構成された。未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者は、BRAF V600 遺伝子の変異状況（野生型又は変異陽性）で層別化し、以下の 2 群に 2：1 の割合で無作為に割り付けた。

- ・ 本剤＋イピリムマブ併用群（以下、N+I 併用群）：
本剤 1mg/kg とイピリムマブ 3mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回投与した後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与
- ・ イピリムマブ単独群（以下、I 単独群）：
本剤のプラセボとイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後、本剤のプラセボを 2 週間間隔で投与

主要評価項目： BRAF 遺伝子野生型被験者での奏効率（実施施設の医師判定）

副次評価項目： BRAF 遺伝子野生型被験者での無増悪生存期間、BRAF 遺伝子変異陽性被験者での奏効率及び無増悪生存期間等

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	N+I併用群 (95例)	I単独群 (47例)
年齢、歳		
中央値	64.0	67.0
範囲	27～87	31～80
性別		
男性	63 (66.3%)	32 (68.1%)
女性	32 (33.7%)	15 (31.9%)
ベースライン LDH 値		
≤正常上限	70 (73.7%)	36 (76.6%)
>正常上限	24 (25.3%)	11 (23.4%)
≤正常上限の2倍	88 (92.6%)	46 (97.9%)
>正常上限の2倍	6 (6.3%)	1 (2.1%)
不明	1 (1.1%)	0
脳転移		
あり	4 (4.2%)	0
なし	90 (64.7%)	47 (100.0%)
不明	1 (1.1%)	0
ECOG PS N (%)		
0	79 (83.2%)	37 (78.7%)
1	14 (14.7%)	10 (21.3%)
2	2 (2.1%)	0
M分類		
M0	8 (8.4%)	5 (10.6%)
M1a	15 (15.8%)	8 (17.0%)
M1b	27 (28.4%)	12 (25.5%)
M1c	44 (46.3%)	21 (44.7%)
不明	1 (1.1%)	1 (2.1%)
BRAF 遺伝子変異		
変異あり	22 (23.2%)	10 (21.3%)
変異なし	73 (76.8%)	37 (78.7%)

〔主要評価項目〕

● BRAF 遺伝子野生型被験者での奏効率（実施施設の医師判定）

BRAF 遺伝子野生型被験者の奏効率は、I 単独群 10.8%に対し、N+I 併用群 61.1%であった。実施施設の医師評価による奏効率は、I 単独群と比較して N+I 併用群で有意に高かった（オッズ比 12.96[95%信頼区間：3.91, 54.49]、Fisher の直接確率検定、 $p<0.0001$ ）。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	BRAF遺伝子野生型		全体	
	N+I併用群 72	I単独群 37	N+I併用群 95	I単独群 47
奏効者数 (%)	44(61.1)	4(10.8)	56(58.9)	5(10.6)
95%信頼区間 ^{a)}	[48.9, 72.4]	[3.0, 25.4]	[48.4, 68.9]	[3.5, 23.1]
オッズ比[95%信頼区間] p 値	12.96[3.91, 54.49] $p<0.0001$ ^{b)}		12.19[4.41, 33.68] $p<0.0001$ ^{c)}	

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher の直接確率検定

c) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

● 最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数 (%)	BRAF遺伝子野生型		全体	
	N+I併用群 72	I単独群 37	N+I併用群 95	I単独群 47
完全奏効 (CR)	16(22.2)	0(0.0)	21(22.1)	0(0.0)
部分奏効 (PR)	28(38.9)	4(10.8)	35(36.8)	5(10.6)
安定 (SD)	9(12.5)	13(35.1)	12(12.6)	14(29.8)
進行 (PD)	10(13.9)	15(40.5)	15(15.8)	22(46.8)
評価不能	9(12.5)	5(13.5)	12(12.6)	6(12.8)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● BRAF 遺伝子野生型被験者での無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

BRAF 遺伝子野生型被験者の無増悪生存期間について、I 単独投与に対する N+I 併用投与のハザード比は 0.40[95%信頼区間：0.23, 0.68]であり、log-rank 検定による p 値は 0.0006 であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群で到達せず、I 単独群で 4.44 ヶ月[95%信頼区間：2.76, 5.75]であった。

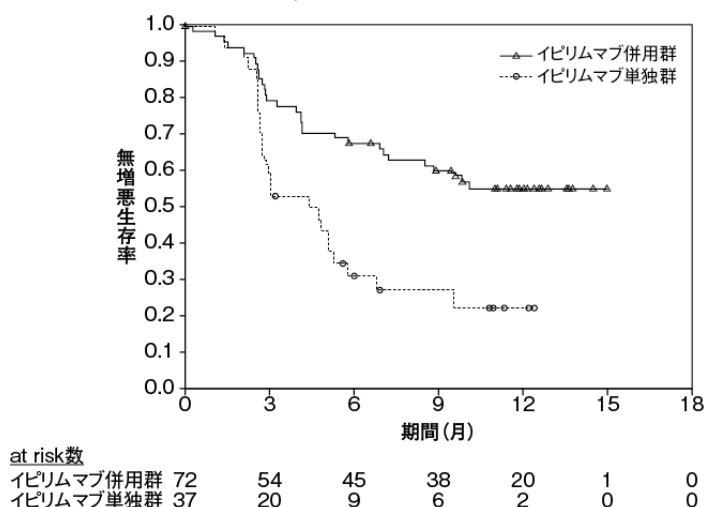
BRAF 遺伝子野生型被験者での無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	N+I併用群 72	I単独群 37
イベント数 (%)	30(41.7)	25(67.6)
ハザード比[95%信頼区間] ^{a)}	0.40[0.23, 0.68]	
p 値 (log-rank 検定)	p=0.0006	
中央値[95%信頼区間] (月) ^{b)}	—[—, —]	4.44 [2.76, 5.75]

a) Cox 比例ハザードモデル。ハザード比は、I 単独に対する N+I 併用の割合。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (BRAF 遺伝子野生型被験者)



● BRAF 遺伝子変異陽性被験者での奏効率（実施施設の医師判定）

BRAF 遺伝子変異陽性被験者の奏効率は、I 単独群 10.0%に対し、N+I 併用群 52.2%であった。

BRAF 遺伝子変異陽性被験者での奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	N+I併用群 23	I単独群 10
奏効者数 (%)	12(52.2)	1(10.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[30.6, 73.2]	[0.3, 44.5]

a) Clopper-Pearson 法

● BRAF 遺伝子変異陽性被験者での最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数 (%)	N+I併用群 23	I単独群 10
完全奏効 (CR)	5(21.7)	0(0.0)
部分奏効 (PR)	7(30.4)	1(10.0)
安定 (SD)	3(13.0)	1(10.0)
進行 (PD)	5(21.7)	7(70.0)
評価不能	3(13.0)	1(10.0)

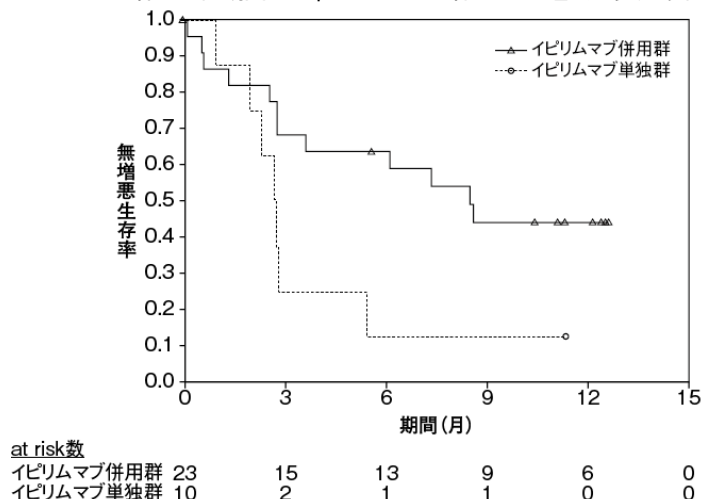
抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● BRAF 遺伝子変異陽性被験者での無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した BRAF 遺伝子変異陽性被験者の無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群で 8.51 ヶ月、I 単独群で 2.73 ヶ月であった。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線 (BRAF 遺伝子変異陽性被験者)



〔安全性〕

有害事象は、N+I 併用群で 94/94 例 (100%) に、I 単独群で 45/46 例 (97.8%) に認められ、副作用は、それぞれ 86 例 (91.5%)、42 例 (91.3%) であった。発現率が 20%を超えた副作用は、N+I 併用群では発疹及び下痢が各 37 例 (39.4%)、疲労 34 例 (36.2%)、そう痒症 32 例 (34.0%)、大腸炎、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 20 例 (21.3%)、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 19 例 (20.2%) であった。I 単独群では、疲労 20 例 (43.5%)、下痢 15 例 (32.6%)、発疹 12 例 (26.1%) 及びそう痒症 11 例 (23.9%) であった。治験薬初回投与後に死亡した被験者は、N+I 併用群で 19 例 (20.2%)、I 単独群で 12 例 (26.1%) であり、最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は、N+I 併用群で 5 例 (5.3%)、I 単独群で 2 例 (4.3%) であった。最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は N+I 併用群で 18 例 (19.1%)、I 単独群で 9 例 (19.6%) であった。N+I 併用群の 2 例 (2.1%) に治験薬の毒性による死亡が認められ、死因は心室性不整脈、肺臓炎であった。重篤な有害事象は、N+I 併用群で 58 例 (61.7%)、I 単独群で 18 例 (39.1%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 45 例 (47.9%)、9 例 (19.6%) であった。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群で 40 例 (42.6%)、I 単独群で 5 例 (10.9%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 34 例 (36.2%)、4 例 (8.7%) であった。

治験実施施設：21 施設 (米国及びフランス)

小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅱ相試験)

Postow M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **372**(21) : 2006, 2015

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験） 525354

目 的： 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、本剤単独投与及び本剤＋イピリムマブ併用投与の有効性及び安全性をイピリムマブ単独投与と比較検討すること

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検試験

対 象： 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（945 例）
（本剤単独群：316 例、本剤＋イピリムマブ併用群：314 例、イピリムマブ単独群：315 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、悪性黒色腫であることが組織診により確認され、AJCC 病期分類でⅢ期/Ⅳ期の切除不能な悪性黒色腫患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 である患者
- ・ 未治療（切除不能又は転移性悪性黒色腫に対して全身抗がん療法による治療を受けたことがない）の患者〔ただし、術前又は術後補助療法については、無作為化の 6 週間前までに終了しており、かつすべての副作用がベースライン（治療前）まで回復又は安定している場合は許容する〕
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される、CT 又は MRI による測定可能病変を有する患者
- ・ 切除不能の病巣又は転移部位の腫瘍組織をバイオマーカー分析のために提供できる患者
- ・ BRAF V600 遺伝子の変異状況が確認されている患者、又はスクリーニング期に現地で許容される検査法による BRAF V600 遺伝子変異検査を行うことに同意する患者
- ・ 放射線療法が治験薬初回投与の 2 週間以上前に完了している患者、等

主な除外基準：

- ・ 活動性の脳転移又は軟膜膜転移のある患者。脳転移のある患者の場合、転移病変が治療されており、治療完了から 8 週間以上経過後、かつ治験薬の初回投与前 28 日以内に MRI で進行が確認できない場合に適格とする。また、治験薬初回投与の 2 週間以上前から免疫抑制用量（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）の副腎皮質ステロイドの全身投与を必要としない場合のみ登録可能。
- ・ 眼球悪性黒色腫の患者
- ・ 過去にイピリムマブの第Ⅲ相盲検化試験に参加した患者
- ・ 3 年以内に活動性の悪性腫瘍に罹患した患者（ただし、既に治癒したと考えられる局所のがんは除く）
- ・ 活動性の自己免疫疾患の診断を受けたことがある又は疑いがある患者（尋常性白斑、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存、全身療法を必要としない乾癬、又は外的誘因がない限り再発しないと考えられる疾患を有する患者は登録可能とする）
- ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）又はその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする疾患を有する患者〔ただし、ステロイドの吸入又は局所投与及び副腎皮質ホルモン補充療法（プレドニゾン換算で 10mg/日を超える用量）は、活動性の自己免疫疾患がない場合には許可する〕
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、若しくは T 細胞の共刺激又は免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体又は薬剤の投与を受けたことがある患者
- ・ モノクローナル抗体に対する重度の過敏症反応の既往を有する患者、等

試 験 方 法： 本試験は、スクリーニング期、治療期、後観察期の 3 期で構成された。被験者を PD-L1 の発現状況（陽性又は陰性）、BRAF V600 遺伝子の変異状況（野生型又は変異陽性）及び M-stage (M0/M1a/M1b 又は M1c) で層別化し、以下のいずれかの投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。なお、PD-L1 の発現状況は検証済み（verified version）の免疫組織化学的分析法で腫瘍細胞膜発現率 5%をカットオフ値として陽性/陰性の判定を行った。

- ・ 本剤単独群：
本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与
- ・ 本剤＋イピリムマブ併用群（以下、N+I 併用群）：
本剤 1mg/kg とイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与
- ・ イピリムマブ単独群（以下、I 単独群）：
イピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与

主要評価項目： 無増悪生存期間、全生存期間

副次評価項目： 奏効率、全生存期間、無増悪生存期間及び奏効率の群間差等

解 析 方 法： 全生存期間については、有意水準 0.04 で優越性検定を行った。PD-L1 発現状況、BRAF 遺伝子変異、スクリーニング時の M ステージを層別因子とした層別 logrank 検定（両側）を用いて群間比較し、ハザード比とその両側 98%信頼区間（観察期間 28 ヶ月時点；3 年フォローアップ時点では 95%信頼区間）を、投与群を共変量として上記の因子を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその両側 95%信頼区間、6、9、12、18、24、36 ヶ月時点の生存率を算出した。無増悪生存期間については、有意水準 0.01 で優越性検定を行った。OS と同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側 99.5%信頼区間（観察期間 9 ヶ月時点；3 年フォローアップ時点では 95%信頼区間）、中央値とその両側 95%信頼区間、6、9、12、18、24、36 ヶ月時点の無増悪生存率の算出を行った。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤単独群 (316 例)	N+I 併用群 (314 例)	I 単独群 (315 例)
年齢、歳			
中央値	60	61	62
範囲	25～90	18～88	18～89
性別			
男性	202 (64%)	206 (66%)	202 (64%)
女性	114 (36%)	108 (34%)	113 (36%)
PS (ECOG)			
0	238 (75%)	230 (73%)	224 (71%)
1	77 (24%)	83 (26%)	91 (29%)
2	1 (<1%)	0	0
未報告	0	1 (<1%)	0
M 分類			
M1c	184 (58%)	181 (58%)	183 (58%)
M0/M1a/M1b	132 (42%)	133 (42%)	132 (42%)
LDH 値			
≤正常上限	196 (62%)	199 (63%)	194 (62%)
>正常上限	112 (35%)	114 (36%)	115 (37%)
≤正常上限の 2 倍	271 (86%)	276 (88%)	279 (89%)
>正常上限の 2 倍	37 (12%)	37 (12%)	30 (10%)
不明	8 (3%)	1 (<1%)	6 (2%)
脳転移			
あり	8 (3%)	11 (4%)	15 (5%)
なし	308 (98%)	303 (97%)	300 (95%)
PD-L1 発現*			
あり	80 (25%)	68 (22%)	75 (24%)
なし	208 (66%)	210 (67%)	202 (64%)
評価不能	28 (9%)	36 (11%)	38 (12%)
BRAF 遺伝子変異			
あり	100 (32%)	101 (32%)	97 (31%)
なし	216 (68%)	213 (68%)	218 (69%)
標的病変の腫瘍径、mm			
中央値	54.0	54.5	55.0
範囲	10～384	10～372	10～283
病巣数			
1	80 (25%)	89 (28%)	84 (27%)
2～3	176 (56%)	166 (53%)	170 (54%)
>3	59 (19%)	59 (19%)	61 (19%)

※：カットオフ値 5%

〔主要評価項目〕

● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

無増悪生存期間について、I 単独群に対する本剤単独群のハザード比は 0.57 (99.5%信頼区間[0.43, 0.76]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤単独群の無増悪生存期間は有意に延長した。また、I 単独群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.42 (99.5%信頼区間[0.31, 0.57]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+I 併用群の無増悪生存期間は有意に延長した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、本剤単独群で 6.87 カ月 [95%信頼区間：4.34, 9.46]、N+I 併用群で 11.50 カ月 [95%信頼区間：8.90, 16.72]、I 単独群で 2.89 カ月 [95%信頼区間：2.79, 3.42]であった。

V. 治療に関する項目

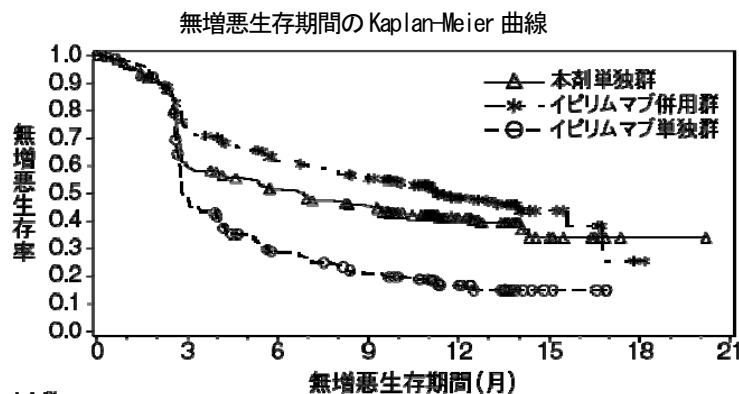
無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤単独群 316	N+I併用群 314	I単独群 315
イベント数 (%)	174(55.1)	151(48.1)	234(74.3)
ハザード比[99.5%信頼区間] ^{a)}	0.57[0.43, 0.76]	0.42[0.31, 0.57]	NA
p値（層別log-rank検定）	p<0.0001	p<0.0001	NA
中央値（月） ^{b)} [95%信頼区間]	6.87[4.34, 9.46]	11.50[8.90, 16.72]	2.89[2.79, 3.42]

a) I単独投与に対する層別 Cox 比例ハザードモデル。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

NA：データなし



at risk数							
本剤単独群 316	177	147	124	50	9	1	0
イピリムマブ併用群 314	219	173	151	65	11	1	0
イピリムマブ単独群 315	137	77	54	24	4	0	0

● 全生存期間

全生存期間について、I 単独群に対する本剤単独群のハザード比は 0.63（98%信頼区間[0.48, 0.81]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定）であり、本剤単独群の生存期間は有意に延長した。また、I 単独群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.55（98%信頼区間[0.42, 0.72]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定）であり、N+I 併用群の生存期間は有意に延長した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した本剤単独群及び N+I 併用群の全生存期間は中央値に到達せず、I 単独群の全生存期間の中央値は、19.98 カ月[95%信頼区間：17.08, 24.61]であった。データベースロック時点までに観察されたイベント（死亡）数 467 件は、全生存期間の解析計画時にすべての被験者が 28 カ月の観察期間を完了した時点までに発生すると推定されたイベント数 644 件より少なかった。

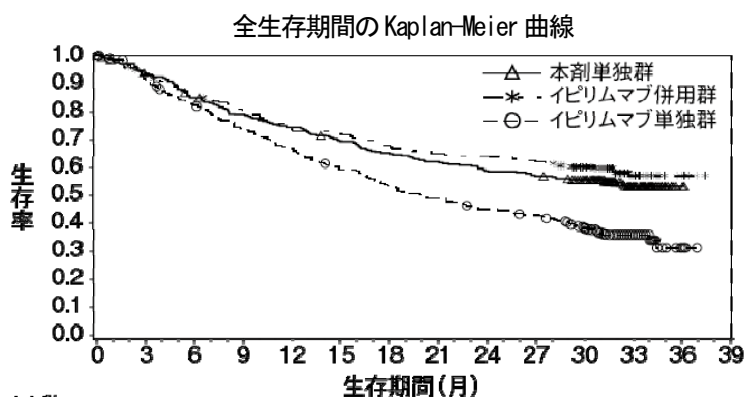
全生存期間

対象者数	本剤単独群 316	N+I併用群 314	I単独群 315
イベント数 (%)	142(44.9)	128(40.8)	197(62.5)
ハザード比[98%信頼区間] ^{a)}	0.63[0.48, 0.81]	0.55[0.42, 0.72]	NA
p値（層別log-rank検定）	p<0.0001	p<0.0001	NA
中央値（月） ^{b)} [95%信頼区間]	—[29.08, —]	—	19.98[17.08, 24.61]

a) I単独投与に対する層別 Cox 比例ハザードモデル。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。

NA：データなし



at risk数												
本剤単独群 316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3
イピリムマブ併用群 314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7
イピリムマブ単独群 315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4

V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は、本剤単独群で 43.7%、N+I 併用群で 57.6%、I 単独群で 19.0%であった。奏効率は、I 単独群と比較して本剤単独群（オッズ比 3.40[99.5%信頼区間：2.02, 5.72]、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.0001$ ）及び N+I 併用群（オッズ比 6.11[99.5%信頼区間：3.59, 10.38]、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.0001$ ）で有意に高かった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤単独群 316	N+I併用群 314	I単独群 315
奏効者数 (%)	138(43.7)	181(57.6)	60(19.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[38.1, 49.3]	[52.0, 63.2]	[14.9, 23.8]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果（実施施設の医師判定）

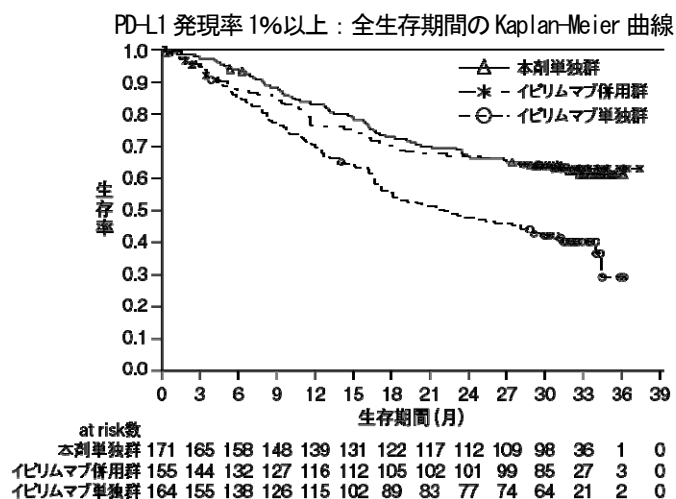
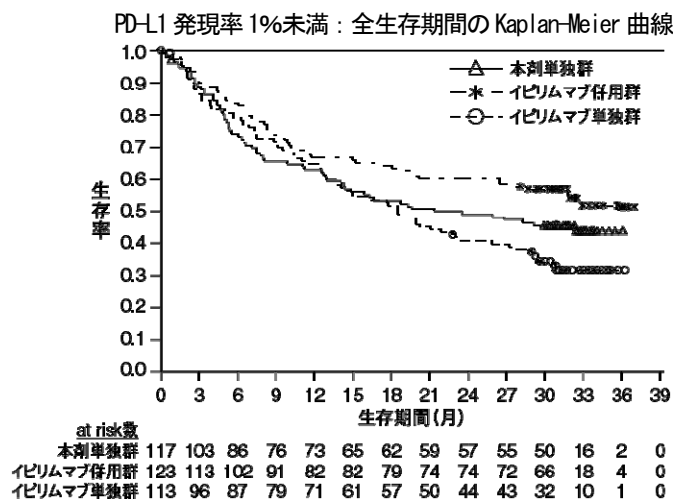
対象者数 例数 (%)	本剤単独群 316	N+I併用群 314	I単独群 315
完全奏効 (CR)	28(8.9)	36(11.5)	7(2.2)
部分奏効 (PR)	110(34.8)	145(46.2)	53(16.8)
安定 (SD)	34(10.8)	41(13.1)	69(21.9)
進行 (PD)	119(37.7)	71(22.6)	154(48.9)
評価不能	25(7.9)	21(6.7)	32(10.2)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔PD-L1 発現状況と有効性評価項目との関連性（カットオフ値 1%）〕

● 全生存期間

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」）別の全生存期間について探索的に解析を行った。PD-L1 発現率 1%未満の生存期間中央値は、N+I 併用群では到達せず、本剤単独群で 23.46[13.01, 未達]ヵ月、I 単独群で 18.56[13.67, 23.20]ヵ月であった。また、PD-L1 発現率 1%以上の生存期間中央値は、N+I 併用群及び本剤単独群では到達せず、I 単独群で 22.11[17.08, 29.67]ヵ月であった。



V. 治療に関する項目

全生存期間 (PD-L1 発現状況別、カットオフ値 1%)

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

未達は「—」で表示した。

〔安全性〕

有害事象は、本剤単独群で 312/313 例 (99.7%)、N+I 併用群で 312/313 例 (99.7%)、I 単独群で 308/311 例 (99.0%) で認められ、副作用は、それぞれ 270 例 (86.3%)、300 例 (95.8%)、268 例 (86.2%) であった。

発現率が 15%以上の副作用は、本剤単独群では、疲労 111 例 (35.5%)、発疹 72 例 (23.0%)、並びに下痢及びそう痒症が各 67 例 (21.4%) であり、N+I 併用群では、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%)、発熱及び食欲減退が各 60 例 (19.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 59 例 (18.8%)、甲状腺機能低下症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 51 例 (16.3%)、並びに嘔吐 50 例 (16.0%) であり、I 単独群では、そう痒症 113 例 (36.3%)、下痢 105 例 (33.8%)、疲労 89 例 (28.6%)、発疹 68 例 (21.9%) 及び悪心 51 例 (16.4%) であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は本剤単独群で 14 例 (4.5%)、N+I 併用群で 21 例 (6.7%)、I 単独群で 20 例 (6.4%)、最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は、それぞれ 52 例 (16.6%)、46 例 (14.7%)、59 例 (19.0%) であった。治験薬の毒性により治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は本剤単独群の 1 例 (死因は好中球減少症)、I 単独群の 1 例 (死因は大腸炎) であり、N+I 併用群では認められなかった。なお、N+I 併用群では、最終投与後 100 日より後の死亡が 2 例 (自己免疫性心筋炎による心不全、肝毒性及び肝壊死) に認められた。重篤な有害事象は、本剤単独群で 133 例 (42.5%)、N+I 併用群で 223 例 (71.2%)、I 単独群で 171 例 (55.0%) に認められ、重篤な副作用は、それぞれ 31 例 (9.9%)、152 例 (48.6%)、70 例 (22.5%) であった。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤単独群で 57 例 (18.2%)、N+I 併用群で 147 例 (47.0%)、I 単独群で 78 例 (25.1%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 36 例 (11.5%)、124 例 (39.6%)、50 例 (16.1%) であった。

治験実施施設：137 施設 (オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、イスラエル、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、スペイン、スウェーデン、スイス、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅲ相試験)

Larkin J. et al. : N. Engl. J. Med., **373**(1) : 23, 2015

Wolchok J. D. et al : N. Engl. J. Med., **377**(14) : 1345, 2017

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

[扁平上皮癌]

〈単独投与〉

海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209017 試験) ⁵⁹⁾

目的： プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌に対するドセタキセルを対照とした本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象： 扁平上皮非小細胞肺癌患者 (272 例) (本剤群：135 例、ドセタキセル群：137 例)

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、扁平上皮非小細胞肺癌 (ⅢB 期/Ⅳ期) であることが組織診又は細胞診で確認され、集学的治療後に再発又は進行が確認された患者
- ・ 進行又は転移に対するプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に、病勢進行又は再発がみられた患者
 - ① プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法後の維持療法は別の治療レジメンとは考えない
 - ② プラチナ製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法を受けた患者で、治療完了後 6 ヶ月以内に再発 (局所又は転移) した患者は組入れ可能
 - ③ プラチナ製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法の 6 ヶ月超後に再発があり、その再発病変に対して行ったプラチナ製剤を含む 2 剤併用による化学療法の治療中、治療後に進行した患者は組入れ可能
- ・ 無作為化前 28 日以内の腫瘍の画像評価で、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版での測定可能病変がある患者
- ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 0~1 の患者
- ・ ホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は腫瘍の非染色サンプル (治験前又は治験時) がバイオマーカーの評価に利用可能な患者、等

主な除外基準：

- ・ 未治療の中樞神経系への転移を有する患者
- ・ がん性髄膜炎を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する又は疑われる患者 (ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充のみが必要な甲状腺機能低下症、全身療法を必要としない皮膚疾患又は外部要因なしには再発しない状態の患者は組入れ可能)
- ・ 無作為化後 14 日以内に副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10mg/日超) 又は他の免疫抑制剤による全身療法が必要な状態の患者 (ただし、全身吸収が少ない投与方法の副腎皮質ステロイド及びプレドニゾン換算で 1 日量 10 mg/日超の副腎皮質ステロイド補充療法は、活動性の自己免疫疾患がない場合には許容する)
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体 (T 細胞共刺激やチェックポイント経路を特異的に標的にしたイピリムマブ若しくは他の抗体又は薬剤を含む) による治療歴を有する患者
- ・ 1 次治療としてイピリムマブの CA184104 試験にて前治療を行った患者
- ・ ドセタキセルの前治療を行った患者
- ・ 症候性、若しくは薬剤性の肺毒性の発見又は管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者、等

試験方法： 本剤群：3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。本剤は全量を 60 分かけて静脈内投与した。なお、本剤の用量の増減は禁止し、有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした。

ドセタキセル群：ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75mg/m² を 60 分かけて静脈内投与した。ドセタキセルに関連する毒性の発現により減量した。有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬投与を遅らせることは可能とした。

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 奏効率 (実施施設の医師判定)、無増悪生存期間、奏効期間、奏効に至るまでの期間等

解析方法： 全生存期間は、前治療 (パクリタキセルの有無)、地域を層別因子とした層別 log-rank 検定 (両側) を用いて 2 群間を比較した。優越性がいえる有意水準は、観察された死亡数 199 例と O'Brien-Fleming の α 消費関数から、中間解析で $p < 0.0315$ であった。本剤のドセタキセルに対するハザード比及び両側 96.85%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (135 例)	ドセタキセル群 (137 例)
性別		
男性	111 (82.2%)	97 (70.8%)
女性	24 (17.8%)	40 (29.2%)
年齢、歳		
中央値	62.0	64.0
最小値～最大値	39～85	42～84
PS (ECOG)		
0	27 (20.0%)	37 (27.0%)
1	106 (78.5%)	100 (73.0%)
不明	2 (1.5%)	0
人種		
白人	122 (90.4%)	130 (94.9%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (4.4%)	2 (1.5%)
アジア人	4 (3.0%)	2 (1.5%)
その他	1 (0.7%)	2 (1.5%)
不明	2 (1.5%)	1 (0.7%)
喫煙歴		
あり (現在/過去)	121 (89.6%)	129 (94.2%)
なし	10 (7.4%)	7 (5.1%)
不明	4 (3.0%)	1 (0.7%)
中枢神経系の転移		
あり	9 (6.7%)	8 (5.8%)
なし	126 (93.3%)	129 (94.2%)
病期分類		
ⅢB	29 (21.5%)	24 (17.5%)
Ⅳ	105 (77.8%)	112 (81.8%)
不明	1 (0.7%)	1 (0.7%)
組織型		
扁平上皮癌	133 (98.5%)	137 (100.0%)
その他	2 (1.5%)	0
治療レジメン数		
1	134 (99.3%)	137 (100.0%)
2	1 (0.7%)	0

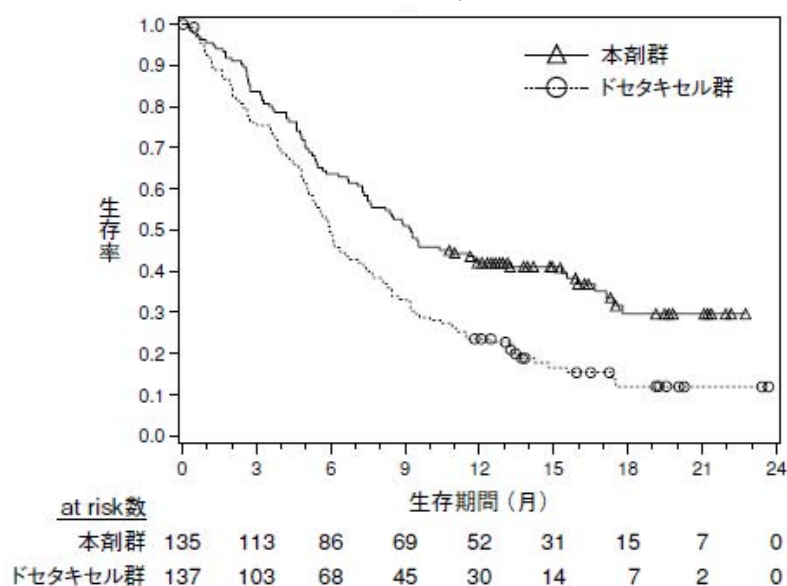
〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、ドセタキセルに対する本剤のハザード比は 0.59[96.85%信頼区間：0.43, 0.81]であり、層別 log-rank 検定による p 値は 0.0002 であった。全生存期間の中央値は、本剤群で 9.23 カ月[95%信頼区間：7.33, 13.27]、ドセタキセル群で 6.01 カ月[95%信頼区間：5.13, 7.33]であった。また、6 カ月時点の生存率は本剤群 63.7%、ドセタキセル群 50.4%で、12 カ月時点の生存率は本剤群 42.1%、ドセタキセル群 23.7%であった。

V. 治療に関する項目

全生存期間のKaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は本剤群の 20.0%[95%信頼区間：13.6, 27.7]に対し、ドセタキセル群は 8.8%[95%信頼区間：4.6, 14.8]であった（層別 CMH 検定、 $p=0.0083$ ）。

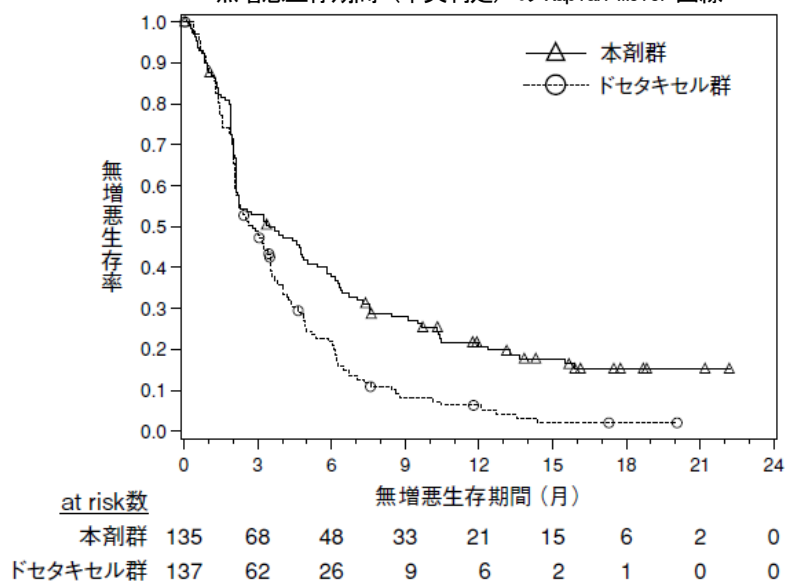
安定の持続期間の中央値は、本剤群の 6.3 カ月[95%信頼区間：4.8, 7.6]に対し、ドセタキセル群では 4.4 カ月[95%信頼区間：3.6, 4.9]であった。

● 無増悪生存期間

本剤群では有意な無増悪生存期間の改善が認められた（ハザード比 0.62[95%信頼区間：0.47, 0.81]、層別 log-rank 検定、 $p=0.0004$ ）。

無増悪生存期間の中央値は、本剤群の 3.48 カ月[95%信頼区間：2.14, 4.86]に対し、ドセタキセル群では 2.83 カ月[95%信頼区間：2.10, 3.52]であった。また、本剤群及びドセタキセル群の無増悪生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 38.4%及び 21.9%、12 カ月時点ではそれぞれ 20.8%及び 6.4%であった。

無増悪生存期間（中央判定）のKaplan-Meier 曲線



〔安全性〕

本剤群 131 例及びドセタキセル群 129 例のうちのいずれも 96.9%の被験者で有害事象が、投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した。そのうち副作用は本剤群で 58.0%及びドセタキセル群で 86.0%に認められた。発現頻度が 10%以上の副作用は、本剤群では疲労（16.0%）及び食欲減退（10.7%）であった。ドセタキセル群では、好中球減少症（32.6%）、

V. 治療に関する項目

疲労（32.6%）、悪心（23.3%）、脱毛症（22.5%）、貧血（21.7%）、下痢（20.2%）、食欲減退（19.4%）、無力症（14.0%）、末梢性ニューロパチー（11.6%）、嘔吐（10.9%）、発熱性好中球減少症（10.9%）及び筋肉痛（10.1%）であった。

治験実施施設：95 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、カナダ、チリ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、英国及び米国）

Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., **373**(2) : 123, 2015 より改変

注）本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[非扁平上皮癌]

〈単独投与〉

海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CA209057 試験) ⁵⁹⁾

目的： プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) に対するドセタキセルを対照とした本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象： 非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (582 例) (本剤群：292 例、ドセタキセル群：290 例)

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、非扁平上皮非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診で確認され、ⅢB 期/Ⅳ期もしくは集学的治療後に再発又は進行が確認された患者
- ・ 進行又は転移に対するプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に、病勢進行又は再発がみられた患者
 - ①プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法後の維持療法は別の治療レジメンとは考えない
 - ②プラチナ製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法を受けた患者で、治療完了後 6 ヶ月以内に再発 (局所又は転移) した患者は組入れ可能
 - ③プラチナ製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法の 6 ヶ月超後に再発があり、その再発病変に対して行ったプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に進行した患者は組入れ可能
- ・ 3 次治療として治験薬の投与を受ける患者は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK 阻害剤の治療中又は治療後に、病勢進行又は再発がみられなければならない
 - ①EGFR 遺伝子変異陽性の患者は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与を受けている場合は組入れ可能
 - EGFR 野生型若しくは EGFR 遺伝子変異不明な患者がプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示した後に、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けた場合は除外とする
 - ②ALK 遺伝子転座陽性の患者は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて ALK 阻害剤の投与を受けている場合は組入れ可能
- ・ 無作為化前 28 日以内の腫瘍の画像評価で、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変がある患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ ホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は腫瘍の非染色サンプル (治験前又は治験時) がバイオマーカーの評価に利用可能な患者、等

主な除外基準：

- ・ 未治療の中樞神経系への転移を有する患者
- ・ がん性髄膜炎を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する又は疑われる患者 (ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充のみが必要な甲状腺機能低下症、全身療法を必要としない皮膚疾患又は外部要因なしには再発しない状態の患者は組入れ可能)
- ・ 無作為化後 14 日以内に副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10mg/日超) 又は他の免疫抑制剤による全身療法が必要な状態の患者 (ただし、全身吸収が少ない投与方法の副腎皮質ステロイド及びプレドニゾン換算で 1 日量 10mg/日超の副腎皮質ステロイド補充療法は、活動性の自己免疫疾患がない場合には許容する)
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体 (T 細胞共刺激やチェックポイント経路を特異的に標的にしたイピリムマブ若しくは他の抗体又は薬剤を含む) による治療歴を有する患者
- ・ 抗腫瘍ワクチン若しくは他の免疫活性型抗悪性腫瘍剤の前治療を行った患者
- ・ ドセタキセルの前治療を行った患者
- ・ 症候性、若しくは薬剤性の肺毒性の発見又は管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者、等

試験方法： 本剤群：3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。本剤は全量を 60 分かけて静脈内投与した。なお、本剤の用量の増減は禁止し、有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした。

ドセタキセル群：ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75mg/m² を 60 分かけて静脈内投与した。ドセタキセルに関連する毒性の発現により減量した。有害事象の重症度、臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬投与を遅らせることは可能とした。

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 奏効率、無増悪生存期間等

解析方法： 全生存期間は、維持療法による前治療 (有無)、本試験投与の治療ラインを層別因子とした層別 log-rank 検定 (両側) を用いて 2 群間を比較した。優越性がいえる有意水準は、観察された死亡数 413 例と O'Brien-Fleming の α 消費関数から、中間解析で $p < 0.0408$ であった。本剤のドセタキセルに対するハザード比及び両

V. 治療に関する項目

側 95.92%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定した。

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (292 例)	ドセタキセル群 (290 例)
性別		
男性	151 (51.7%)	168 (57.9%)
女性	141 (48.3%)	122 (42.1%)
年齢、歳		
中央値	61.0	64.0
最小値～最大値	37～84	21～85
PS (ECOG)		
0	84 (28.8%)	95 (32.8%)
1	208 (71.2%)	193 (66.6%)
3	0	1 (0.3%) ※
不明	0	1 (0.3%)
人種		
白人	267 (91.4%)	266 (91.7%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (2.4%)	9 (3.1%)
アジア人	9 (3.1%)	8 (2.8%)
アメリカインディアン及びアラスカ原住民	1 (0.3%)	0
ハワイ原住民及び太平洋諸島民	0	1 (0.3%)
その他	8 (2.7%)	6 (2.1%)
喫煙歴		
あり (現在/過去)	231 (79.1%)	227 (78.3%)
なし	58 (19.9%)	60 (20.7%)
不明	3 (1.0%)	3 (1.0%)
中枢神経系の転移		
あり	34 (11.6%)	34 (11.7%)
なし	258 (88.4%)	256 (88.3%)
病期分類		
ⅢB	20 (6.8%)	24 (8.3%)
Ⅳ	272 (93.2%)	266 (91.7%)
組織型		
腺癌	268 (91.8%)	273 (94.1%)
大細胞癌	7 (2.4%)	7 (2.4%)
細気管支肺胞癌	5 (1.7%)	0
その他	12 (4.1%)	10 (3.4%)
EGFR遺伝子変異		
陽性	44 (15.1%)	38 (13.1%)
陰性	168 (57.5%)	172 (59.3%)
不明	80 (27.4%)	80 (27.6%)
ALK遺伝子転座		
陽性	13 (4.5%)	8 (2.8%)
陰性	113 (38.7%)	130 (44.8%)
不明	166 (56.8%)	152 (52.4%)
維持療法 (前治療)		
あり	122 (41.8%)	111 (38.3%)
なし	170 (58.2%)	179 (61.7%)
治療ライン (本試験)		
2次治療	256 (87.7%)	259 (89.3%)
3次治療	35 (12.0%)	31 (10.7%)
その他	1 (0.3%)	0

※：投与前 9 日の PS は 1 であったが、投与前 4 日に Grade 3 の pericardial effusion を発現し、投与開始前は PS 3 であった。

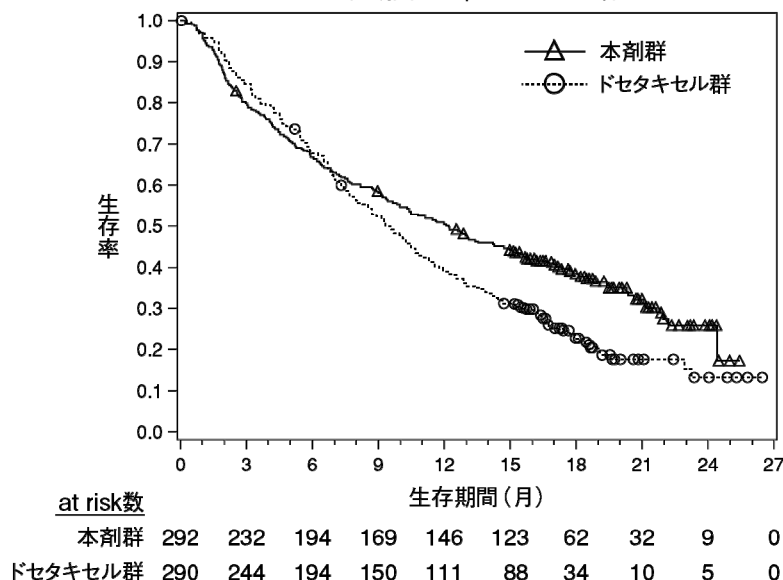
V. 治療に関する項目

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、ドセタキセルに対する本剤のハザード比は 0.73[95.92%信頼区間：0.59, 0.89]であり、層別 log-rank 検定による p 値は 0.0015 であった。全生存期間の中央値は、本剤群で 12.19 カ月[95%信頼区間：9.66, 14.98]、ドセタキセル群で 9.36 カ月[95%信頼区間：8.05, 10.68]であった。また、6 カ月時点の生存率は本剤群 66.7%、ドセタキセル群 67.7% で、12 カ月時点の生存率は本剤群 50.5%、ドセタキセル群 39.0%であった。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

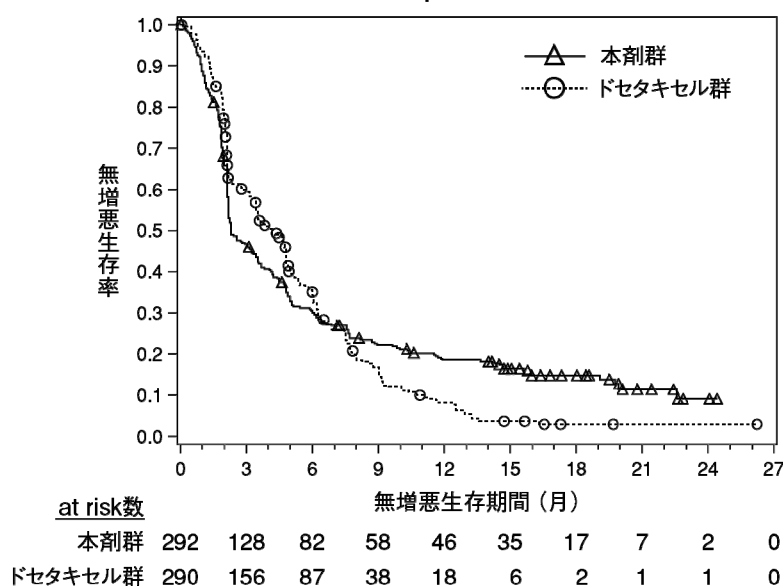
● 奏効率

奏効率は本剤群の 19.2%[95%信頼区間：14.8, 24.2]に対し、ドセタキセル群は 12.4%[95%信頼区間：8.8, 16.8]であった（層別 CMH 検定、 $p=0.0246$ ）。

● 無増悪生存期間

本剤群とドセタキセル群の無増悪生存期間に統計学的に有意な差は認められなかった（ハザード比 0.92[95%信頼区間：0.77, 1.11]、層別 log-rank 検定、 $p=0.3932$ ）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群の 2.33 カ月[95%信頼区間：2.17, 3.32]に対し、ドセタキセル群では 4.21 カ月[95%信頼区間：3.45, 4.86]であった。また、本剤群及びドセタキセル群の無増悪生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 30.4%及び 35.8%、12 カ月時点ではそれぞれ 18.5%及び 8.1%であった。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

〔安全性〕

本剤群の 97.6%の被験者及びドセタキセル群の 98.9%の被験者で 1 件以上の有害事象が、投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した。

そのうち副作用は本剤群で 69.3%及びドセタキセル群で 88.1%に認められた。発現頻度が高かった副作用（15%以上）は、本剤群では疲労（16.0%）であった。ドセタキセル群では、好中球減少症（31.0%）、疲労（29.1%）、悪心（26.1%）、脱毛症（25.0%）、下痢（23.1%）、貧血（19.8%）、無力症（17.5%）及び食欲減退（15.7%）であった。

治験実施施設：112 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、チリ、チェコ、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、イタリア、メキシコ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、スイス及び米国）

Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., **373**(17) : 1627, 2015

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-52 試験）⁵⁷⁾

目的： 化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象に、プラセボ、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法を対照とした本剤、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

対象： 非扁平上皮非小細胞肺癌患者（550 例）
（本剤＋カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ併用群（以下、本剤併用群）：275 例、
プラセボ＋カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ併用群（以下、プラセボ併用群）：275 例）

主な登録基準：

- ・ 20 歳以上（同意取得時）の男女
- ・ NSQ-NSCLC であることが組織診又は細胞診により確認された患者
- ・ Union for International Cancer Control-TNM 分類（第 7 版）に基づき、根治照射不能なステージⅢB/Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC と診断されており、進行性又は転移性疾患に対する一次治療としての全身性抗悪性腫瘍剤の治療歴〔上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害薬及び cros oncogene 1（ROS1）阻害薬を含む〕がない患者
- ・ 本試験への本登録前 28 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者
- ・ 腫瘍組織検体を提供できる患者。
- ・ ECOG Performance Status が 0～1 の患者
- ・ 90 日以上生存が見込まれる患者

主な除外基準：

- ・ エクソン 19 欠失又はエクソン 21 置換変異（L858R）の点突然変異の *EGFR* 遺伝子変異が確認されている患者（すべての患者で、*EGFR* 遺伝子変異の有無を確認すること。*EGFR* 遺伝子変異の有無が不明又は確定できない患者は除外する）
- ・ *ALK* 遺伝子転座又は *ROS1* 遺伝子転座が確認されている患者（*ALK* 遺伝子転座又は *ROS1* 遺伝子転座の有無が不明又は確定できない患者は登録可能とする）
- ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者（放射線性肺炎については、線維化による安定化が確認され、再発の懸念がない患者は登録可能とする）
- ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・ 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞癌、Ⅰ期の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とする）
- ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくはがんワクチンを含む薬物療法の前治療歴を有する患者

試験方法： 本剤併用群：本剤 360mg 及びベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間間隔で、カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）6（mg/mL・min））、パクリタキセル 200mg/m²、を 3 週間間隔で投与した（4 サイクル、最大 6 サイクル）で静脈内投与した。

プラセボ併用群：プラセボ及びベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間間隔で、カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）6（mg/mL・min））、パクリタキセル 200mg/m²、を 3 週間間隔で投与した（4 サイクル、最大 6 サイクル）で静脈内投与した。

主要評価項目： 無増悪生存期間（独立画像判定委員会（以下、IRRC）判定）

副次評価項目： 全生存期間、無増悪生存期間（実施医療機関の医師判定）、奏効率（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定等）

解析方法： 無増悪生存期間は、PD-L1 発現レベル（≥50%、1-49%、<1%又は測定不能）、ECOG PS（0、1）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別 log-rank 検定により投与群間を比較した。本剤併用群のプラセボ併用群に対するハザード比及び両側 96.37%信頼区間は、投与群を共変量とし、PD-L1 発現レベル、ECOG PS 及び性別を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定し、その両側 96.37%信頼区間を Brookmeyer-Crowly 法を用いて算出した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤併用群 (275 例)	プラセボ併用群 (275 例)
実施国		
日本	188 (68.4%)	183 (66.5%)
台湾	25 (9.1%)	29 (10.5%)
韓国	62 (22.5%)	63 (22.9%)
年齢		
65歳未満	131 (47.6%)	111 (40.4%)
65歳以上	144 (52.4%)	164 (59.6%)
中央値	66.0歳	66.0歳
性別		
男性	205 (74.5%)	206 (74.9%)
女性	70 (25.5%)	69 (25.1%)
組織型		
腺癌	255 (92.7%)	254 (92.4%)
大細胞癌	2 (0.7%)	4 (1.5%)
その他	18 (6.5%)	17 (6.2%)
PS (ECOG)		
0	129 (46.9%)	128 (46.5%)
1	146 (53.1%)	147 (53.5%)
2以上	0	0
喫煙歴		
なし	61 (22.2%)	54 (19.6%)
あり (現在)	18 (6.5%)	21 (7.6%)
あり (過去)	196 (71.3%)	200 (72.7%)
不明	0	0
PD-L1発現率		
<1%又は不明	120 (43.6%)	120 (43.6%)
1~49%	82 (29.8%)	81 (29.5%)
≥50%	73 (26.5%)	74 (26.9%)
診断から無作為化までの期間		
中央値、月	1.15	1.15
最小～最大	0.0～190.7	0.0～118.6

〔主要評価項目〕

● 無増悪生存期間 (IRRC 判定)

無増悪生存期間について、プラセボ併用群に対する本剤併用群のハザード比は 0.56 (96.37%信頼区間[0.43, 0.71]、 $p < 0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、本剤併用群で 12.12 カ月[96.37%信頼区間：9.76, 14.00]、プラセボ併用群で 8.11 カ月[96.37%信頼区間：6.97, 8.54]であった。

無増悪生存期間

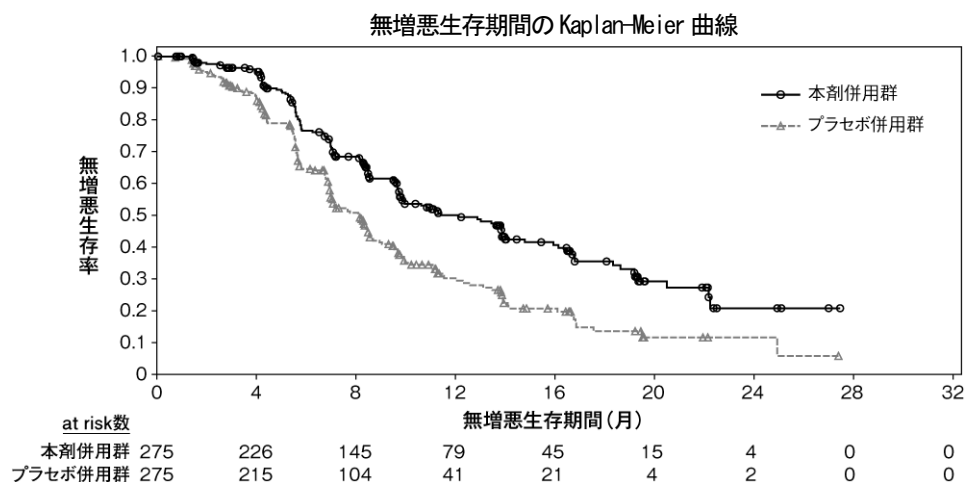
対象者数	本剤併用群 275	プラセボ併用群 275
イベント数 (%)	133 (48.4)	173 (62.9)
ハザード比 ^{a)} [96.37%信頼区間] p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	0.56 [0.43, 0.71] <0.0001	
中央値[96.37%信頼区間] (月)	12.12[9.76, 14.00]	8.11[6.97, 8.54]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	50.1[43.0, 56.7]	30.2[23.8, 36.9]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	20.8[11.7, 31.7]	11.6[6.2, 18.9]

a)層別 Cox 比例ハザードモデル

b)有意水準は、 $p < 0.0363$ とした。

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目



〔副次評価項目〕

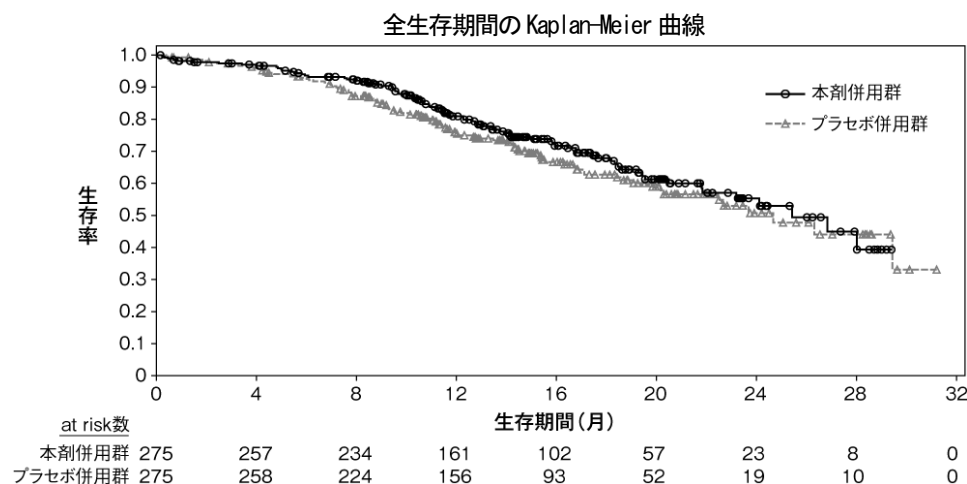
● 全生存期間

全生存期間について、プラセボ併用群に対する本剤併用群のハザード比は 0.85 (95%信頼区間[0.63, 1.14]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、本剤併用群で 25.43 カ月[95%信頼区間：21.82, —]、プラセボ併用群で 24.67 カ月[95%信頼区間：20.17, —]であった。

全生存期間

対象者数	本剤併用群 275	プラセボ併用群 275
イベント数 (%)	82 (29.8)	93 (33.8)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.85[0.63, 1.14]	
中央値[95%信頼区間] (月)	25.43[21.82, —]	24.67[20.17, —]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	80.9[75.3, 85.4]	75.9[70.1, 80.8]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	55.3[46.0, 63.7]	50.7[40.9, 59.7]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル



● 奏効率 (IRRC 判定)

奏効率は本剤併用群で 61.5%[95%信頼区間：55.4, 67.2]、プラセボ併用群で 50.5%[95%信頼区間：44.5, 56.6]であった。

奏効率

対象者数	本剤併用群 275	プラセボ併用群 275
奏効者数 (%)	169 (61.5)	139 (50.5)
95%信頼区間 ^{a)}	[55.4, 67.2]	[44.5, 56.6]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	本剤併用群 275	プラセボ併用群 275
完全奏効 (CR)	14 (5.1)	8 (2.9)
部分奏効 (PR)	155 (56.4)	131 (47.6)
安定 (SD)	71 (25.8)	108 (39.3)
進行 (PD)	5 (1.8)	11 (4.0)
評価不能	30 (10.9)	17 (6.2)

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤併用群で 271/273 例 (99.3%)、プラセボ併用群で 275/275 例 (100.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 269 例 (98.5%)、274 例 (99.6%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤併用群では脱毛症 143 例 (52.4%)、末梢性感覚ニューロパチー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%)、食欲減退及び発疹が各 81 例 (29.7%)、貧血 78 例 (28.6%)、関節痛 69 例 (25.3%)、悪心及び倦怠感が各 68 例 (24.9%)、筋肉痛 66 例 (24.2%)、高血圧及び蛋白尿が各 65 例 (23.8%)、血小板数減少及び末梢性ニューロパチーが各 59 例 (21.6%)、好中球減少症 53 例 (19.4%)、下痢及び口内炎が各 50 例 (18.3%)、そう痒症 48 例 (17.6%)、鼻出血及び発熱性好中球減少症が各 43 例 (15.8%)、発熱 40 例 (14.7%)、しゃっくり 34 例 (12.5%)、味覚不全 32 例 (11.7%) 並びに斑状丘疹状皮疹 30 例 (11.0%) であった。プラセボ併用群では、脱毛症 150 例 (54.5%)、好中球数減少 139 例 (50.5%)、末梢性感覚ニューロパチー118 例 (42.9%)、白血球数減少 98 例 (35.6%)、食欲減退 96 例 (34.9%)、貧血 92 例 (33.5%)、悪心 83 例 (30.2%)、便秘 81 例 (29.5%)、高血圧 79 例 (28.7%)、筋肉痛 78 例 (28.4%)、関節痛 75 例 (27.3%)、倦怠感 71 例 (25.8%)、蛋白尿 69 例 (25.1%)、末梢性ニューロパチー62 例 (22.5%)、血小板数減少 61 例 (22.2%)、口内炎 51 例 (18.5%)、発疹 40 例 (14.5%)、そう痒症 39 例 (14.2%)、鼻出血 38 例 (13.8%)、好中球減少症 37 例 (13.5%)、下痢 33 例 (12.0%)、しゃっくり 29 例 (10.5%) 並びに疲労 28 例 (10.2%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内の死亡は、本剤併用群で 12 例 (4.4%)、プラセボ併用群で 8 例 (2.9%) であった。治験薬又は化学療法の毒性による死亡は、本剤併用群で 3 例 (1.1%)；発熱性好中球減少症、敗血症及び咯血が各 1 例)、プラセボ併用群で 3 例 (1.1%)；上部消化管出血、クレブシエラ菌性肺炎及び敗血症が各 1 例) であった。重篤な有害事象は、本剤併用群で 154 例 (56.4%)、プラセボ併用群で 118 例 (42.9%) に認められ、重篤な副作用は、本剤併用群で 114 例 (41.8%)、プラセボ併用群で 74 例 (26.9%) に認められた。投与中止に至った有害事象及び副作用として、投与群の中止に至った有害事象及び副作用 (投与群の最後の薬剤の投与中止に至った有害事象及び副作用)、治験薬 (本剤又はプラセボ) の投与中止に至った有害事象及び副作用 [治験薬に対する処置が「Drug Withdrawn (投与中止)」である有害事象及び副作用]、並びにすべての薬剤の投与中止に至った有害事象及び副作用 [治験薬及びすべての化学療法に対する処置が「Drug Withdrawn (投与中止)」である有害事象及び副作用] を集計した。有害事象により投与群の中止に至った被験者は、本剤併用群で 57 例 (20.9%)、プラセボ併用群で 18 例 (6.5%) であり、副作用により投与群の中止に至った被験者は、本剤併用群で 45 例 (16.5%)、プラセボ併用群で 12 例 (4.4%) であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、本剤併用群で 62 例 (22.7%)、プラセボ併用群で 21 例 (7.6%) であり、副作用により治験薬の投与を中止した被験者は、本剤併用群で 40 例 (14.7%)、プラセボ併用群で 10 例 (3.6%) であった。有害事象によりすべての薬剤の投与中止に至った被験者は、本剤併用群で 22 例 (8.1%)、プラセボ併用群で 7 例 (2.5%) であり、副作用によりすべての薬剤の投与中止に至った被験者は、本剤併用群で 18 例 (6.6%)、プラセボ併用群で 4 例 (1.5%) であった。

治験実施施設：135 施設 (日本、韓国及び台湾)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

[扁平上皮癌及び非扁平上皮癌]

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与・プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-27/CA209227 試験） [Part 1] ^{58,59)}

目 的： 化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者を対象とした、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法に対する、本剤＋イピリムマブ併用投与時、又は本剤＋プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法併用投与時の有効性と安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対 象： 非小細胞肺癌患者（1,739 例） [本剤群（A 群）：396 例、本剤＋イピリムマブ群（B 群）：396 例、化学療法群（C 群）：397 例、本剤＋イピリムマブ群（D 群）：187 例、化学療法群（F 群）：186 例、本剤＋化学療法群（G 群）177 例]

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、International Association for the Study of Lung Cancer Classification 第 7 版に基づき、Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）であることが組織学的に確認された患者
- ・ 進行又は転移性疾患に対する一次治療として全身性抗癌療法による前治療（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤及び ALK 阻害剤を含む）を受けていない患者
- ・ スクリーニング期間中に中央検査機関にて PD-L1 IHC 検査を受け、その結果が得られている患者
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ Part 1a では PD-L1 $\geq$ 1%の患者、Part 1b では PD-L1<1%の患者

主な除外基準：

- ・ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による標的治療に反応性を示す EGFR 遺伝子変異のある患者
- ・ ALK 阻害剤による標的治療に反応性を示す ALK 融合遺伝子のある患者
- ・ 未治療の中樞神経系転移を有する患者

試 験 方 法： 本剤＋イピリムマブ群（以下、N＋I 併用群）：

本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与した（最長 24 ヶ月^{※1)}。

・ 本剤群：

本剤 240mg を 2 週間間隔で静脈内投与した（最長 24 ヶ月^{※1)}。

・ 本剤＋化学療法群（以下、N＋C 併用群）：

本剤 360mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法^{※2)}を 3 週間間隔で最大 4 サイクル静脈内投与した。その後、本剤 360mg を 3 週間間隔で継続した（最長 24 ヶ月^{※1)}。

・ 化学療法群：

プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法^{※2)}を 3 週間を 1 サイクルとして最大 4 サイクル^{※1)}静脈内投与した。

※1：疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した

※2：組織型分類に応じて選択、ゲムシタビンは各サイクルの Day 1 及び 8、その他の薬剤は各サイクルの Day 1

扁平上皮癌：ゲムシタビン（1,000mg/m²又は1,250mg/m²）＋シスプラチン（75mg/m²）、又はゲムシタビン（1,000mg/m²）＋カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）5（mg/mL・min））

非扁平上皮癌：ペメトレキセド（500mg/m²）＋シスプラチン（75mg/m²）、又はペメトレキセド（500mg/m²）＋カルボプラチン（AUC 5 又は 6（mg/mL・min））、維持療法ペメトレキセド（500mg/m²）（維持療法ペメトレキセドは任意）

主要評価項目： 全生存期間 [Part 1a の PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における N＋I 併用群（B 群）と化学療法群（C 群）の比較]

副次評価項目： PD-L1<1%の被験者を対象とした N＋C 併用群（G 群）と化学療法群（F 群）の全生存期間の比較、無増悪生存期間 [盲検下での独立中央判定（以下 BICR）]、奏効率（BICR）、奏効期間、奏効に至るまでの期間等

解 析 方 法： Part 1a における N＋I 併用群（B 群）と化学療法群（C 群）の全生存期間は、組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて 2 群間を比較した。投与群間のハザード比とその 97.72%信頼区間は、投与群を共変量とし、組織型を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間を推定した。

副次評価項目は、主要評価項目の 1 つである PD-L1 $\geq$ 1%の被験者（Part 1a）を対象に N＋I 併用群（B 群）が化学療法群（C 群）と比較して統計学的に有意な全生存期間の延長を示した場合に、階層的に検定することとした。

副次評価項目である PD-L1<1%の被験者における N＋C 併用群（G 群）と化学療法群（F 群）の無増悪生存期間（BICR、主要定義）の比較について、有意水準を 0.0228 とし、組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて実施した。N＋C 併用群（G 群）と化学療法群（F 群）に対する無増悪生存期間のハザード比及びその両側 97.72%信頼区間は、投与群を共変量とし、組織型を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間推定した。N＋C 併用群（G 群）と化学療法群（F 群）の全生存期間の比較について、主要評価項目と同様の解析を実施した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	PD-L1 $\geq$ 1% (Part 1a)		PD-L1<1% (Part 1b)		
	N+I 群 (B 群) (396 例)	化学療法群 (C 群) (397 例)	N+I 群 (D 群) (187 例)	N+C 群 (G 群) (177 例)	化学療法群 (F 群) (186 例)
性別、例数 (%)					
男性	255 (64.4)	260 (65.5)	138 (73.8)	130 (73.4)	125 (67.2)
女性	141 (35.6)	137 (34.5)	49 (26.2)	47 (26.6)	61 (32.8)
年齢、歳、例数 (%)					
中央値	64.0 歳	64.0 歳	63.0 歳	64.0 歳	64.0 歳
65 歳未満	199 (50.3)	207 (52.1)	107 (57.2)	91 (51.4)	98 (52.7)
65 歳以上	197 (49.7)	190 (47.9)	80 (42.8)	86 (48.6)	88 (47.3)
人種、例数 (%)					
白人	299 (75.5)	305 (76.8)	143 (76.5)	136 (76.8)	133 (71.5)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	4 (1.0)	5 (1.3)	0	2 (1.1)	2 (1.1)
アジア人	84 (21.2)	82 (20.7)	41 (21.9)	38 (21.5)	45 (24.2)
その他	9 (2.3)	5 (1.3)	3 (1.6)	1 (0.6)	6 (3.2)
喫煙歴、例数 (%)					
なし	56 (14.1)	51 (12.8)	23 (12.3)	27 (15.3)	27 (14.5)
あり (現在/過去)	334 (84.3)	340 (85.6)	163 (87.2)	147 (83.1)	159 (85.5)
不明	6 (1.5)	6 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	0
組織型、例数 (%)					
腺癌	267 (67.4)	269 (67.8)	132 (70.6)	127 (71.8)	135 (72.6)
大細胞癌	6 (1.5)	4 (1.0)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.1)
扁平上皮癌	117 (29.5)	116 (29.2)	46 (24.6)	42 (23.7)	46 (24.7)
その他/不明	6 (1.5)	8 (2.0)	6 (3.2)	5 (2.8)	3 (1.6)
ECOG PS、例数 (%)					
0	135 (34.1)	134 (33.8)	69 (36.9)	59 (33.3)	57 (30.6)
1	260 (65.7)	259 (65.2)	117 (62.6)	116 (65.5)	127 (68.3)
2 以上	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)
不明	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.5)
転移部位、例数 (%)					
肝	71 (17.9)	85 (21.4)	51 (27.3)	39 (22.0)	45 (24.2)
脳	41 (10.4)	40 (10.1)	23 (12.3)	16 (9.0)	11 (5.9)
骨	108 (27.3)	100 (25.2)	55 (29.4)	52 (29.4)	53 (28.4)
PD-L1 発現率、例数 (%)					
$\geq$ 50%	205 (51.8)	192 (48.4)	0	0	0
1-49%	191 (48.2)	205 (51.6)	0	1 (0.6) ※	0
$\geq$ 1%	396 (100.0)	397 (100.0)	0	1 (0.6) ※	0
<1%	0	0	187 (100.0)	176 (99.4)	186 (100.0)
EGFR 遺伝子変異、例数 (%)					
陽性	3 (0.8)	5 (1.3)	4 (2.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
陰性	295 (74.5)	294 (74.1)	141 (75.4)	140 (79.1)	146 (78.5)
不明	98 (24.7)	98 (24.7)	42 (22.5)	35 (19.8)	38 (20.4)
ALK 融合遺伝子、例数 (%)					
陽性	0	0	0	0	0
陰性	222 (56.1)	211 (53.1)	109 (58.3)	110 (62.1)	103 (55.4)
不明	174 (43.9)	186 (46.9)	78 (41.7)	67 (37.9)	83 (44.6)
初回診断から無作為化までの期間					
例数	396	397	187	176	186
中央値、月 (範囲)	1.77 (0.4-196.7)	1.68 (0.5-203.8)	1.68 (0.5-172.3)	1.77 (0.4-153.3)	1.61 (0.5-131.5)

※1：PD-L1 $\geq$ 3%の症例1例がG群に組み入れられた。

V. 治療に関する項目

〔主要評価項目〕

● 全生存期間 (Part 1a)

PD-L1 $\geq$ 1%の被験者の全生存期間について、化学療法群 (C 群) に対する N+I 併用群 (B 群) のハザード比は 0.79 (97.72%信頼区間[0.65, 0.96]、 $p=0.0066$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+I 併用群 (B 群) で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群 (B 群) で 17.08 カ月[95%信頼区間：14.95, 20.07]、化学療法群 (C 群) で 14.88 カ月[95%信頼区間：12.71, 16.72]であった。

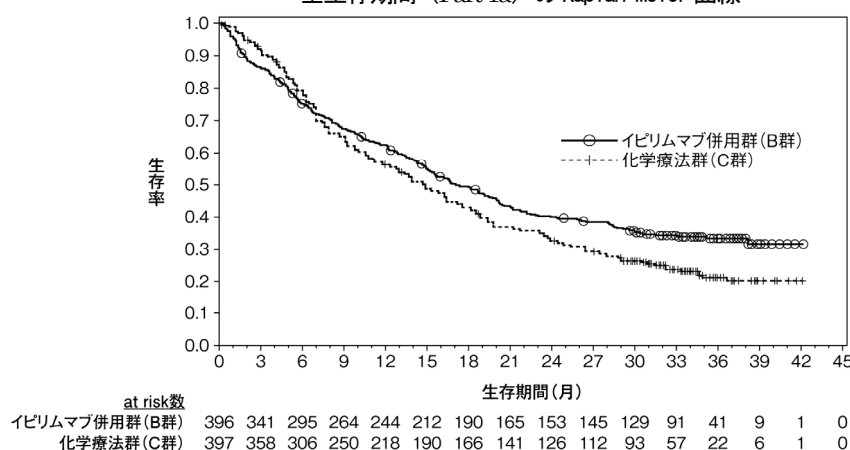
全生存期間 (Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群) 396	化学療法群 (C 群) 397
イベント数 (%)	258 (65.2)	298 (75.1)
ハザード比 ^{a)} [97.72%信頼区間]	0.79 [0.65, 0.96]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	0.0066	
中央値[95%信頼区間] (月)	17.08[14.95, 20.07]	14.88[12.71, 16.72]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	62.6[57.7, 67.2]	56.2[51.1, 61.0]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	40.0 [35.1, 44.9]	32.8[28.2, 37.5]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.0228$ とした

全生存期間 (Part 1a) の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 全生存期間 (Part 1b)

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 PD-L1<1%の被験者の全生存期間について、化学療法群 (F 群) に対する N+C 併用群 (G 群) のハザード比は 0.78 (97.72%信頼区間[0.60, 1.02]、 $p=0.0352$ 、層別 log-rank 検定) であり、両群間に有意差は認められなかった。N+C 併用群 (G 群) の全生存期間の中央値は 15.21 カ月[95%信頼区間：12.29, 19.78]であった。

また、検定対象とされなかった PD-L1<1%の被験者の全生存期間について、化学療法群 (F 群) に対する N+I 併用群 (D 群) のハザード比は 0.62 (95%信頼区間[0.48, 0.78]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群 (D 群) で 17.15 カ月[95%信頼区間：12.85, 22.05]、化学療法群 (F 群) で 12.19 カ月[95%信頼区間：9.17, 14.32]であった。

全生存期間 (Part 1b)

対象者数	N+I 併用群 (D 群) 187	N+C 併用群 (G 群) 177	化学療法群 (F 群) 186
イベント数 (%)	119(63.6)	137(77.4)	156(83.9)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	0.62[0.48, 0.78]	0.78[0.60, 1.02]	—
p 値 (層別 log-rank 検定)	0.0352		
中央値[95%信頼区間] (月)	17.15[12.85, 22.05]	15.21[12.29, 19.78]	12.19[9.17, 14.32]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	59.5[52.1, 66.2]	59.0[51.3, 65.9]	50.6[43.2, 57.6]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	40.4[33.3, 47.4]	34.7[27.7, 41.8]	23.0[17.2, 29.3]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル (vs 化学療法群 (F 群))

b) G 群では 97.72%信頼区間

V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間 (BICR)

[Part 1a(PD-L1 $\geq$ 1%)、Part 1b(PD-L1<1%)]

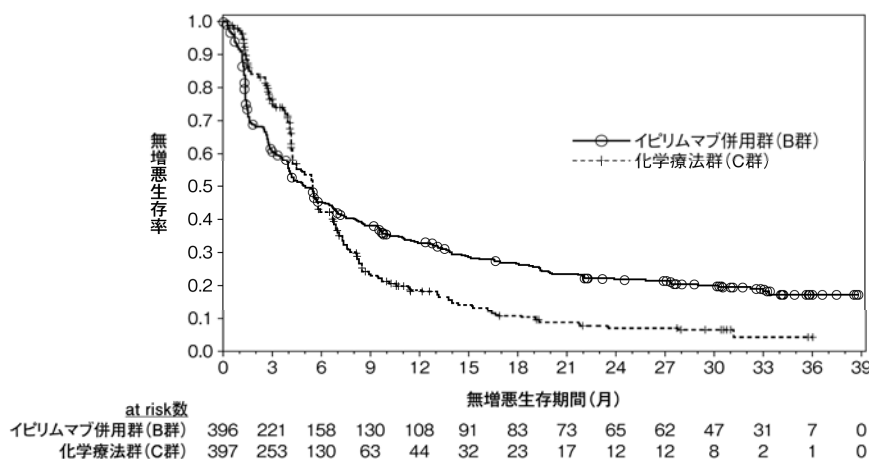
PD-L1 $\geq$ 1%の被験者の無増悪生存期間について、化学療法群 (C 群) に対する N+I 併用群 (B 群) のハザード比は 0.82 (97.5%信頼区間[0.67, 0.99]) であり、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群 (B 群) で 5.06 カ月[95%信頼区間 : 4.07, 6.31]、化学療法群 (C 群) で 5.55 カ月[95%信頼区間 : 4.63, 5.82]であった。

無増悪生存期間(Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群) 396	化学療法群 (C 群) 397
イベント数 (%)	288(72.7)	286(72.0)
ハザード比 ^{a)} [97.5%信頼区間]	0.82[0.67, 0.99]	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.06[4.07, 6.31]	5.55[4.63, 5.82]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	33.0[28.1, 37.9]	18.6[14.3, 23.3]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	22.2[17.9, 26.7]	7.0[4.2, 10.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間(Part 1a)の Kaplan-Meier 曲線



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 PD-L1<1%の被験者の無増悪生存期間について、化学療法群 (F 群) に対する N+C 併用群 (G 群) のハザード比は 0.73 (97.72%信頼区間[0.56, 0.95]、 $p=0.0070$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+C 併用群 (G 群) で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群 (G 群) で 5.55 カ月[95%信頼区間 : 4.63, 6.90]であった。

また、検定対象とされなかった PD-L1<1%の被験者の無増悪生存期間について、化学療法群 (F 群) に対する N+I 併用群 (D 群) のハザード比は 0.75 (95%信頼区間[0.59, 0.96]) であり、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群 (D 群) で 5.06 カ月 [95%信頼区間 : 3.15, 6.37]、化学療法群 (F 群) で 4.70 カ月[95%信頼区間 : 4.21, 5.59]であった。

無増悪生存期間 (Part 1b)

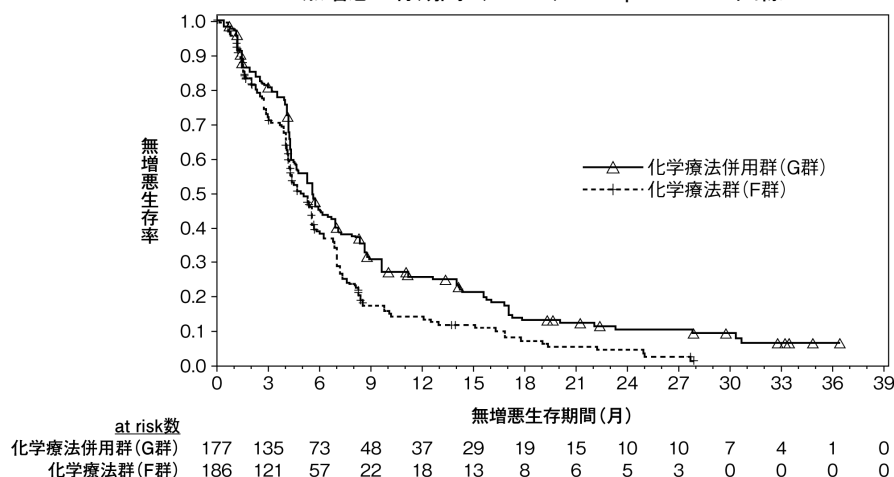
対象者数	N+I 併用群 (D 群) 187	N+C 併用群 (G 群) 177	化学療法群 (F 群) 186
イベント数 (%)	137(73.3)	146(82.5)	151(81.2)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.75 [0.59, 0.96]	—	—
ハザード比 ^{a)} [97.72%信頼区間]	—	0.73[0.56, 0.95]	—
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	—	0.0070	—
中央値[95%信頼区間] (月)	5.06[3.15, 6.37]	5.55[4.63, 6.90]	4.70[4.21, 5.59]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	30.6[23.5, 37.9]	25.6[19.2, 32.5]	14.3[9.1, 20.5]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	16.3[10.8, 22.9]	10.5[6.0, 16.3]	4.6[1.8, 9.4]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル (vs 化学療法群 (F 群))

b) 有意水準は、 $p<0.0228$ とした

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 (Part 1b) のKaplan-Meier 曲線



● 奏効率 (BICR)

[Part 1a(PD-L1 $\geq$ 1%)、Part 1b(PD-L1<1%)]

PD-L1 $\geq$ 1%の被験者の奏効率は、N+I 併用群 (B 群) で 35.9%[95%信頼区間 : 31.1, 40.8]、化学療法群 (C 群) で 30.0% [95%信頼区間 : 25.5, 34.7]であった。

奏効率 (BICR) (Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群)	化学療法群 (C 群)
	396	397
奏効者数 (%)	142(35.9)	119(30.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[31.1, 40.8]	[25.5, 34.7]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (Part 1a)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 (B 群)	化学療法群 (C 群)
	396	397
完全奏効 (CR)	23(5.8)	7(1.8)
部分奏効 (PR)	119(30.1)	112(28.2)
安定 (SD)	116(29.3)	190(47.9)
進行 (PD)	90(22.7)	50(12.6)
評価不能	48(12.1)	38(9.6)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

PD-L1<1%の被験者の奏効率は、N+I 併用群 (D 群) で 27.3% [95%信頼区間 : 21.0, 34.3]、N+C 併用群 (G 群) で 37.9% [95%信頼区間 : 30.7, 45.4]、化学療法群 (F 群) で 23.1% [95%信頼区間 : 17.3, 29.8]であった。

奏効率 (BICR) (Part 1b)

対象者数	N+I 併用群 (D 群)	N+C 併用群 (G 群)	化学療法群 (F 群)
	187	177	186
奏効者数 (%)	51(27.3)	67(37.9)	43(23.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[21.0, 34.3]	[30.7, 45.4]	[17.3, 29.8]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (Part 1b)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 (D 群)	N+C 併用群 (G 群)	化学療法群 (F 群)
	187	177	186
完全奏効 (CR)	4(2.1)	3(1.7)	2(1.1)
部分奏効 (PR)	47(25.1)	64(36.2)	41(22.0)
安定 (SD)	73(39.0)	77(43.5)	97(52.2)
進行 (PD)	45(24.1)	19(10.7)	24(12.9)
評価不能	18(9.6)	14(7.9)	22(11.8)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔日本人部分集団解析〕

● 全生存期間

[Part 1a(PD-L1 $\geq$ 1%)、Part 1b(PD-L1<1%)]

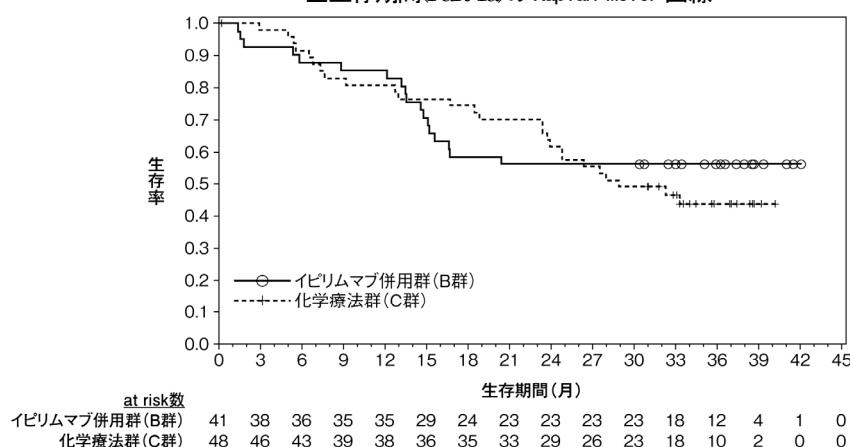
日本人部分集団 (PD-L1 $\geq$ 1%の被験者) において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群 (B 群) で未達[95%信頼区間：15.21, -]、化学療法群 (C 群) で 28.94 カ月[95%信頼区間：23.75, -]であった。化学療法群 (C 群) に対する N+I 併用群 (B 群) のハザード比は 0.83[95%信頼区間：0.46, 1.52]であった。

全生存期間 (Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群)	化学療法群 (C 群)
	41	48
イベント数 (%)	18(43.9)	26(54.2)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.83 [0.46, 1.52]	
中央値[95%信頼区間] (月)	未達[15.21, -]	28.94[23.75, -]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	85.4[70.3, 93.1]	80.9[66.4, 89.5]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	56.1[39.7, 69.6]	61.7[46.3, 73.9]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

全生存期間(Part 1a)の Kaplan-Meier 曲線



日本人部分集団 (PD-L1<1%の被験者) において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群 (G 群) で 14.23 カ月[95%信頼区間：9.92, 25.23]、化学療法群 (F 群) で 18.23 カ月 [95%信頼区間：7.39, 30.26]であった。化学療法群 (F 群) に対する N+C 併用群 (G 群) のハザード比は 1.06[95%信頼区間：0.57, 1.96]であった。また、N+I 併用群 (D 群) の全生存期間の中央値は、未達[95%信頼区間：19.35, -]であり、化学療法群 (F 群) に対する N+I 併用群 (D 群) のハザード比は 0.44[95%信頼区間：0.21, 0.91]であった。

全生存期間 (Part 1b)

対象者数	N+I 併用群 (D 群)	N+C 併用群 (G 群)	化学療法群 (F 群)
	25	25	29
イベント数 (%)	11(44.0)	20(80.0)	21(72.4)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.44[0.21, 0.91]	1.06[0.57, 1.96]	—
中央値[95%信頼区間] (月)	未達[19.35, -]	14.23[9.92, 25.23]	18.23[7.39, 30.26]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	80.0[58.4, 91.1]	60.0[38.4, 76.1]	55.7[35.4, 71.9]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	56.0[34.8, 72.7]	36.0[18.2, 54.2]	33.4[16.8, 51.0]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル (vs 化学療法群 (F 群))

● 無増悪生存期間 (BICR)

[Part 1a(PD-L1 $\geq$ 1%)、Part 1b(PD-L1<1%)]

日本人部分集団 (PD-L1 $\geq$ 1%の被験者) において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群 (B 群) で 19.45 カ月[95%信頼区間：5.55, 30.42]、化学療法群 (C 群) で 6.74 カ月[95%信頼区間：4.30, 8.28]であった。化学療法群 (C 群) に対する N+I 併用群 (B 群) のハザード比は 0.65[95%信頼区間：0.38, 1.12]であった。

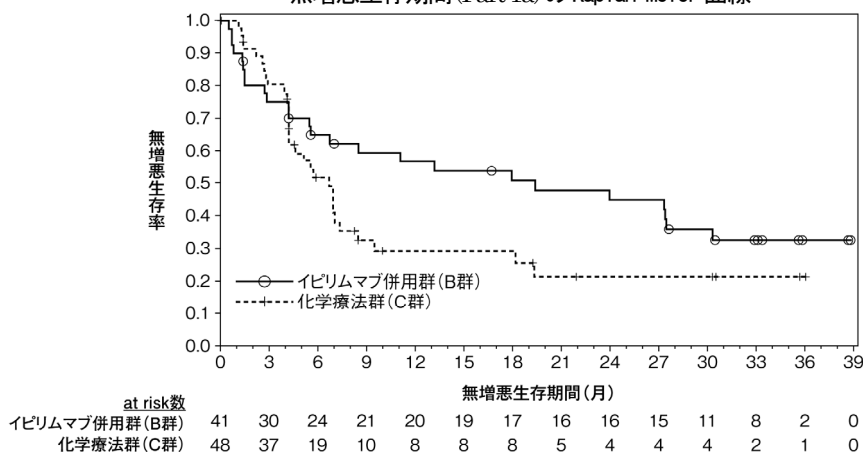
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 (Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群) 41	化学療法群 (C 群) 48
イベント数 (%)	25 (61.0)	31 (64.6)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.65 [0.38, 1.12]	
中央値[95%信頼区間] (月)	19.45[5.55, 30.42]	6.74[4.30, 8.28]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	56.7[39.7, 70.5]	29.2[15.7, 44.0]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	47.8[31.3, 62.7]	21.3[9.2, 36.6]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間 (Part 1a) の Kaplan-Meier 曲線



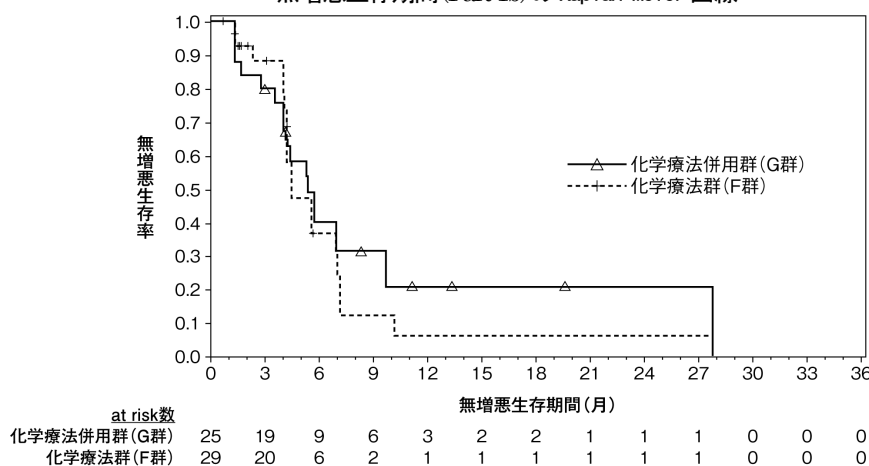
日本人部分集団 (PD-L1 < 1% の被験者) において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群 (G 群) で 5.36 カ月 [95% 信頼区間 : 3.98, 9.63]、化学療法群 (F 群) で 4.47 カ月 [95% 信頼区間 : 4.04, 7.00] であった。化学療法群 (F 群) に対する N+C 併用群 (G 群) のハザード比は 0.81 [95% 信頼区間 : 0.42, 1.57] であった。また、N+I 併用群 (D 群) の無増悪生存期間の中央値は 7.23 カ月 [95% 信頼区間 : 2.89, 19.29] であり、化学療法群 (F 群) に対する N+I 併用群 (D 群) のハザード比は 0.61 [95% 信頼区間 : 0.31, 1.21] であった。

無増悪生存期間 (Part 1b)

対象者数	N+I 併用群 (D 群) 25	N+C 併用群 (G 群) 25	化学療法群 (F 群) 29
イベント数 (%)	19 (76.0)	19 (76.0)	19 (65.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61[0.31, 1.21]	0.81[0.42, 1.57]	—
中央値[95%信頼区間] (月)	7.23[2.89, 19.29]	5.36[3.98, 9.63]	4.47[4.04, 7.00]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	31.2[13.4, 51.0]	21.0[7.0, 39.9]	6.2[0.4, 24.2]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	15.6[4.0, 34.3]	21.0[7.0, 39.9]	6.2[0.4, 24.2]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル (vs 化学療法群 (F 群))

無増悪生存期間 (Part 1b) の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

● 奏効率 (BICR)

[Part 1a(PD-L1 $\geq$ 1%)、Part 1b(PD-L1<1%)]

日本人部分集団 (PD-L1 $\geq$ 1%の被験者) において奏効率は、N+I 併用群 (B 群) で 63.4%[95%信頼区間 : 46.9, 77.9]、化学療法群 (C 群) で 39.6%[95%信頼区間 : 25.8, 54.7]であった。

奏効率 (Part 1a)

対象者数	N+I 併用群 (B 群)	化学療法群 (C 群)
	41	48
奏効者数 (%)	26 (63.4)	19 (39.6)
95%信頼区間 ^{a)}	[46.9, 77.9]	[25.8, 54.7]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (Part 1a)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 (B 群)	化学療法群 (C 群)
	41	48
完全奏効 (CR)	8 (19.5)	2 (4.2)
部分奏効 (PR)	18 (43.9)	17 (35.4)
安定 (SD)	7 (17.1)	24 (50.0)
進行 (PD)	7 (17.1)	4 (8.3)
評価不能	1 (2.4)	1 (2.1)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

日本人部分集団 (PD-L1<1%の被験者) において奏効率は、N+I 併用群 (D 群) で 36.0%[95%信頼区間 : 18.0, 57.5]、N+C 併用群 (G 群) 36.0%[95%信頼区間 : 18.0, 57.5]、化学療法群 (F 群) で 31.0%[95%信頼区間 : 15.3, 50.8]であった。

奏効率 (Part 1b)

対象者数	N+I 併用群 (D 群)	N+C 併用群 (G 群)	化学療法群 (F 群)
	25	25	29
奏効者数 (%)	9 (36.0)	9 (36.0)	9 (31.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[18.0, 57.5]	[18.0, 57.5]	[15.3, 50.8]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (Part 1b)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 (D 群)	N+C 併用群 (G 群)	化学療法群 (F 群)
	25	25	29
完全奏効 (CR)	2 (8.0)	0	0
部分奏効 (PR)	7 (28.0)	9 (36.0)	9 (31.0)
安定 (SD)	8 (32.0)	12 (48.0)	17 (58.6)
進行 (PD)	6 (24.0)	3 (12.0)	2 (6.9)
評価不能	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (3.4)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、N+I 統合群 (B+D 群) で 568/576 例 (98.6%)、N+C 併用群 (G 群) で 172/172 例 (100.0%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 554/570 例 (97.2%) に認められ、副作用は、それぞれ 442 例 (76.7%)、159 例 (92.4%)、467 例 (81.9%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I 統合群 (B+D 群) では、発疹及び下痢が各 98 例 (17.0%)、疲労 83 例 (14.4%)、そう痒症 82 例 (14.2%)、食欲減退 76 例 (13.2%)、甲状腺機能低下症 72 例 (12.5%)、無力症 59 例 (10.2%) であった。N+C 併用群 (G 群) では、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%)、発疹及び嘔吐が各 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。化学療法統合群 (C+F 群) では、悪心 206 例 (36.1%)、貧血 188 例 (33.0%)、食欲減退 112 例 (19.6%)、疲労 108 例 (18.9%)、好中球減少症 98 例 (17.2%)、便秘 85 例 (14.9%)、嘔吐 77 例 (13.5%)、無力症 72 例 (12.6%)、好中球数減少 64 例 (11.2%) であった。治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、N+I 統合群 (B+D 群) で 75 例 (13.0%)、N+C 併用群 (G 群) で 17 例 (9.9%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 37 例 (6.5%) であり、治験薬の毒性により死亡した被験者は、N+I 統合群 (B+D 群) で 5 例 (0.9%；肺臓炎 2 例、ショック、心タンポナーデ及び心筋炎が各 1 例)、N+C 併用群 (G 群) で 2 例 (1.2%；血液量減少性ショック及び汎血球減少症が各 1 例)、化学療法統合群 (C+F 群) で 5 例 (0.9%；敗血症 2 例、脳梗塞、血小板減少症及び好中球減少性敗血症が各 1 例) であった。重篤な有害事象は、N+I 統合群 (B+D 群) で 355 例 (61.6%)、N+C 併用群 (G 群) で 91 例 (52.9%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 228 例 (40.0%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 141 例 (24.5%)、36 例 (20.9%)、79 例 (13.9%) に

V. 治療に関する項目

認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 統合群 (B+D 群) で 190 例 (33.0%)、N+C 併用群 (G 群) で 42 例 (24.4%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 122 例 (21.4%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 104 例 (18.1%)、22 例 (12.8%)、52 例 (9.1%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は、N+I 統合群 (B+D 群) で 66/66 例 (100.0%)、N+C 併用群 (G 群) で 25/25 例 (100.0%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 75/76 例 (98.7%) に認められ、副作用は、それぞれ 63 例 (95.5%)、25 例 (100.0%)、73 例 (96.1%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I 統合群 (B+D 群) では、発熱 21 例 (31.8%)、斑状丘疹状皮疹 17 例 (25.8%)、下痢 14 例 (21.2%)、食欲減退 12 例 (18.2%)、そう痒症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 10 例 (15.2%)、低ナトリウム血症 9 例 (13.6%)、疲労及び甲状腺機能低下症が各 8 例 (12.1%)、皮膚乾燥、発疹、倦怠感、甲状腺機能亢進症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肺臓炎が各 7 例 (10.6%) であった。N+C 併用群 (G 群) では、便秘 16 例 (64.0%)、貧血及び悪心が各 15 例 (60.0%)、好中球数減少 12 例 (48.0%)、食欲減退及び血小板数減少が各 10 例 (40.0%)、倦怠感、しゃっくり及び白血球数減少が各 8 例 (32.0%)、嘔吐 6 例 (24.0%)、リンパ球数減少及び口内炎が各 5 例 (20.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱が各 4 例 (16.0%)、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、下痢、疲労、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、肺臓炎及び好中球減少症が各 3 例 (12.0%) であった。化学療法統合群 (C+F 群) では便秘 45 例 (59.2%)、悪心 39 例 (51.3%)、食欲減退 35 例 (46.1%)、好中球数減少 33 例 (43.4%)、しゃっくり 25 例 (32.9%)、貧血 24 例 (31.6%)、血小板数減少 19 例 (25.0%)、倦怠感 18 例 (23.7%)、白血球数減少 17 例 (22.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 15 例 (19.7%)、味覚異常 12 例 (15.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫が各 11 例 (14.5%)、疲労、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球減少症が各 10 例 (13.2%)、脱毛症、下痢、口内炎及び血中クレアチニン増加が各 8 例 (10.5%) であった。治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、N+I 統合群 (B+D 群) では 1 例 (1.5%) であり、死亡理由は治験薬によるショックであった。N+C 併用群 (G 群) 及び化学療法統合群 (C+F 群) では治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象は、N+I 統合群 (B+D 群) で 47 例 (71.2%)、N+C 併用群 (G 群) で 9 例 (36.0%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 24 例 (31.6%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 37 例 (56.1%)、3 例 (12.0%)、13 例 (17.1%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 統合群 (B+D 群) で 23 例 (34.8%)、N+C 併用群 (G 群) で 7 例 (28.0%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 21 例 (27.6%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 19 例 (28.8%)、5 例 (20.0%)、13 例 (17.1%) であった。

治験実施施設：239 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、レバノン、メキシコ、オランダ、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、南アフリカ共和国、スペイン、スイス、台湾、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）

Hellmann M. D. et al. : N. Engl. J. Med., 381(21) : 2020, 2019

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）^(a)

目的：化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者に対するプラチナ製剤を含む2剤化学療法（以下、化学療法）を対照とした本剤＋イピリムマブ＋化学療法併用投与の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象：非小細胞肺癌患者（719例）（本剤＋イピリムマブ＋化学療法群：361例、化学療法群：358例）

主な登録基準：

- ・18歳以上で、Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）であることが組織学的に確定診断された患者
- ・進行又は転移性疾患に対する一次治療として全身性抗癌療法による前治療（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤及び ALK 阻害剤を含む）を受けていない患者
- ・Performance Status（ECOG）が0～1の患者
- ・PD-L1の免疫組織化学（IHC）検査のため、スクリーニング期間中に腫瘍組織検体を中央検査機関に提出できる患者
- ・スクリーニング期間中に中央検査機関による PD-L1 IHC 検査を受け、その結果が得られている患者

主な除外基準：

- ・既存の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による標的治療に反応性を示す *EGFR* 遺伝子変異のある患者〔エクソン 19 欠失及びエクソン 21 置換変異（L858R）など〕（組織学的に非扁平上皮癌のすべての患者は、*EGFR* 遺伝子変異状況の検査を受けなければならない。*EGFR* 遺伝子検査は第三者検査機関ではなく、各実施医療機関で実施する。米国食品医薬品局（FDA）又は治験実施地域の保健局に認可された検査法を用いることを強く推奨する。）
- ・組織学的に非扁平上皮癌で、*EGFR* 遺伝子変異状況が不明又は不確定な患者
- ・既存の ALK 阻害剤による標的治療に反応性を示す *ALK* 融合遺伝子のある患者（検査を行う際は、FDA に認可された検査法を用いることを強く推奨する。*ALK* 融合遺伝子状況が不明又は不確定な患者は組み入れ可能）
- ・未治療の中枢神経系転移を有する患者（ただし、中枢神経系転移が適切に治療されており、治験薬の初回投与前2週間に前に神経学的に転移前の状態まで回復している患者は登録可能）
- ・中枢神経系の治療に関連する後遺症又はその徴候が認められる患者

試験方法：・本剤＋イピリムマブ＋化学療法群（以下、N＋I＋C 併用群）：

本剤 360mg を3週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を6週間間隔で、化学療法^{*}を3週間間隔（2サイクル）で静脈内投与した。

・化学療法群：

化学療法^{*}を3週間を1サイクルとして各サイクル Day 1 に投与し、計4サイクル実施した。

※扁平上皮癌：カルボプラチン（濃度時間曲線下面積（AUC）6（mg/mL・min））＋パクリタキセル（200mg/m²）（又は実施医療機関の慣例により 175 mg/m²）

非扁平上皮癌：カルボプラチン（AUC 5 又は 6（mg/mL・min））＋ペメトレキセド（500mg/m²）、又はシスプラチン（75mg/m²）＋ペメトレキセド（500mg/m²）、維持療法ペメトレキセド（500mg/m²）（維持療法ペメトレキセドは任意）

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間（盲検下での独立中央判定（以下、BICR））、奏効率（BICR）等

解析方法：全生存期間は、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、性別（男性、女性）及び PD-L1 発現率（1%以上、1%未満、定量不能）を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて2群間を比較した。本剤＋イピリムマブ＋化学療法併用投与の化学療法に対するハザード比及び両側 96.71%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	N+I+C 併用群 (361 例)		化学療法群 (358 例)	
	全症例 (361 例)	日本人部分集団 (22 例)	全症例 (358 例)	日本人部分集団 (28 例)
性別、例数 (%)				
男性	252 (69.8)	19 (86.4)	252 (70.4)	22 (78.6)
女性	109 (30.2)	3 (13.6)	106 (29.6)	6 (21.4)
年齢、例数 (%)				
中央値	65.0 歳	68.5 歳	65.0 歳	67.0 歳
65 歳未満	176 (48.8)	7 (31.8)	178 (49.7)	10 (35.7)
65 歳以上	185 (51.2)	15 (68.2)	180 (50.3)	18 (64.3)
65 歳以上 75 歳未満	148 (41.0)	13 (59.1)	147 (41.1)	15 (53.6)
75 歳以上	37 (10.2)	2 (9.1)	33 (9.2)	3 (10.7)
人種、例数 (%)				
白人	322 (89.2)	0	316 (88.3)	0
黒人	5 (1.4)	0	4 (1.1)	0
アジア人 (中国人及び日本人含む)	30 (8.3)	22 (100.0)	30 (8.4)	28 (100.0)
その他	4 (1.1)	0	8 (2.2)	0
組織型、例数 (%)				
扁平上皮癌	113 (31.3)	7 (31.8)	111 (31.0)	8 (28.6)
非扁平上皮癌	248 (68.7)	15 (68.2)	247 (69.0)	20 (71.4)
転移部位、例数 (%)				
肝	68 (18.8)	1 (4.5)	87 (24.3)	5 (17.9)
中枢神経系	63 (17.5)	5 (22.7)	58 (16.2)	5 (17.9)
骨	96 (26.6)	8 (36.4)	110 (30.7)	10 (35.7)
ECOG PS、例数 (%)				
0	113 (31.3)	10 (45.5)	112 (31.3)	12 (42.9)
1	247 (68.4)	12 (54.5)	245 (68.4)	16 (57.1)
不明	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
喫煙歴、例数 (%)				
現又は既喫煙者	315 (87.3)	20 (90.9)	305 (85.2)	24 (85.7)
非喫煙者	46 (12.7)	2 (9.1)	53 (14.8)	4 (14.3)
PD-L1 発現率、例数 (%)				
<1%	135 (37.4)	9 (40.9)	129 (36.0)	12 (42.9)
≥1%	203 (56.2)	13 (59.1)	203 (56.7)	16 (57.1)
1-49%	127 (35.2)	8 (36.4)	106 (29.6)	9 (32.1)
≥50%	76 (21.1)	5 (22.7)	97 (27.1)	7 (25.0)
定量不能	21 (5.8)	0	25 (7.0)	0
不明	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、化学療法群に対する N+I+C 併用群のハザード比は 0.69 (96.71%信頼区間[0.55, 0.87]、 $p=0.0006$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+I+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I+C 併用群で 14.13 カ月[95%信頼区間：13.24, 16.16]、化学療法群で 10.74 カ月[95%信頼区間：9.46, 12.45]であった。

V. 治療に関する項目

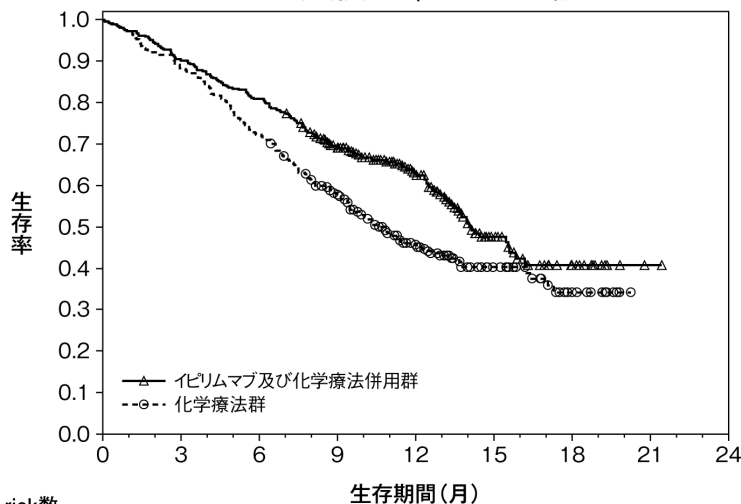
全生存期間

対象者数	N+I+C 併用群 361	化学療法群 358
イベント数 (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
ハザード比 ^{a)} [96.71%信頼区間]	0.69 [0.55, 0.87]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	0.0006	
中央値[95%信頼区間] (月)	14.13[13.24, 16.16]	10.74[9.46, 12.45]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	80.9[76.4, 84.6]	72.3[67.4, 76.7]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	62.5[57.0, 67.5]	45.7[40.1, 51.2]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p < 0.0329$ とした

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



at risk 数									
イピリムマブ及び 化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

〔副次評価項目〕

● 無増悪生存期間 (BICR)

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+I+C 併用群のハザード比は 0.70 (97.48%信頼区間[0.57, 0.86]、 $p = 0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+I+C 併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I+C 併用群で 6.83 カ月[95%信頼区間 : 5.55, 7.66]、化学療法群で 4.96 カ月[95%信頼区間 : 4.27, 5.55]であった。

無増悪生存期間

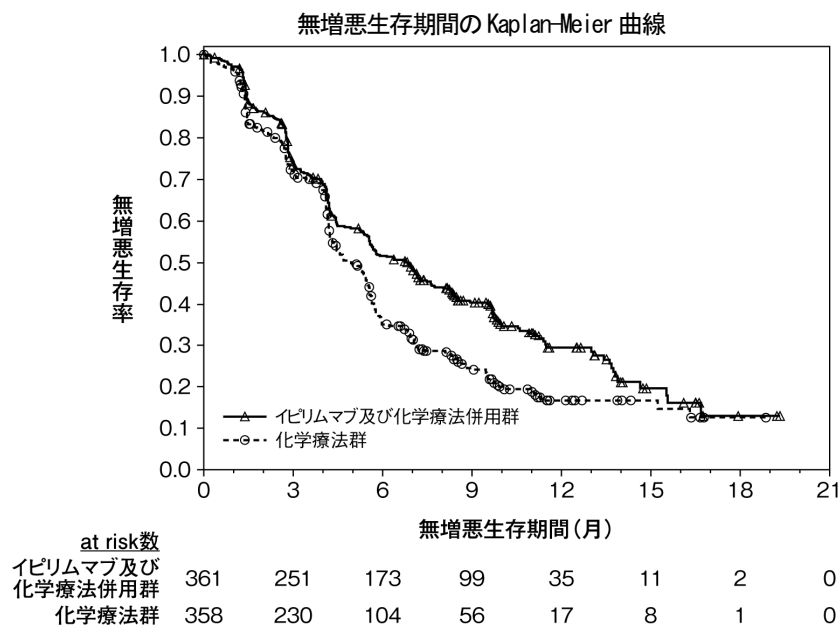
対象者数	N+I+C 併用群 361	化学療法群 358
イベント数 (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
ハザード比 ^{a)} [97.48%信頼区間]	0.70[0.57, 0.86]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	0.0001	
中央値[95%信頼区間] (月)	6.83[5.55, 7.66]	4.96[4.27, 5.55]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	51.7[46.2, 56.8]	35.9[30.5, 41.3]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	29.3[23.6, 35.2]	16.7[12.2, 21.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p < 0.0252$ とした。

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目



● 奏効率 (BICR)

奏効率は N+I+C 併用群で 37.7%[95%信頼区間 : 32.7, 42.9]、化学療法群で 25.1%[95%信頼区間 : 20.7, 30.0]であった (層別 CMH 検定、 $p=0.0003$)。

奏効率

対象者数	N+I+C 併用群 361	化学療法群 358
奏効者数 (%)	136(37.7)	90(25.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[32.7, 42.9]	[20.7, 30.0]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	N+I+C 併用群 361	化学療法群 358
完全奏効 (CR)	7(1.9)	3(0.8)
部分奏効 (PR)	129(35.7)	87(24.3)
安定 (SD)	166(46.0)	184(51.4)
進行 (PD)	32(8.9)	45(12.6)
評価不能	24(6.6)	30(8.4)
報告なし	3(0.8)	9(2.5)

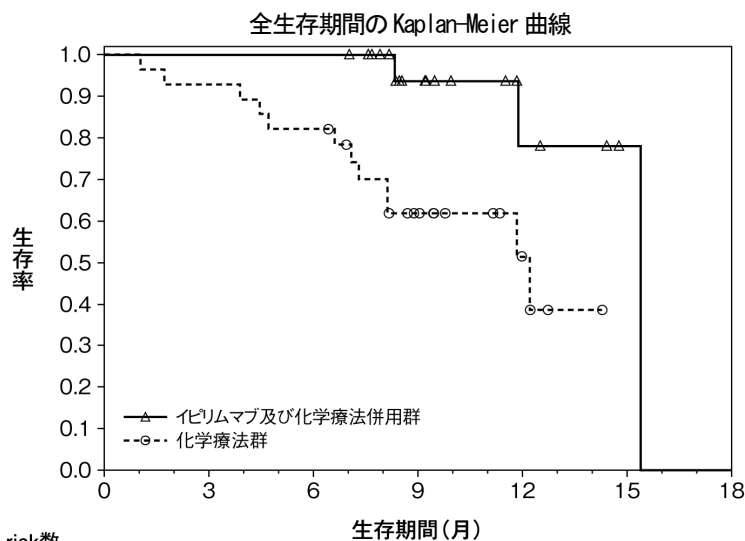
抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

[日本人部分集団解析]

● 全生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I+C 併用群で 15.44 カ月[95%信頼区間 : 11.93, 15.44]、化学療法群で 12.22 カ月[95%信頼区間 : 7.33, 未達]であった。化学療法群に対する N+I+C 併用群のハザード比は 0.16[95%信頼区間 : 0.04, 0.73]であった。

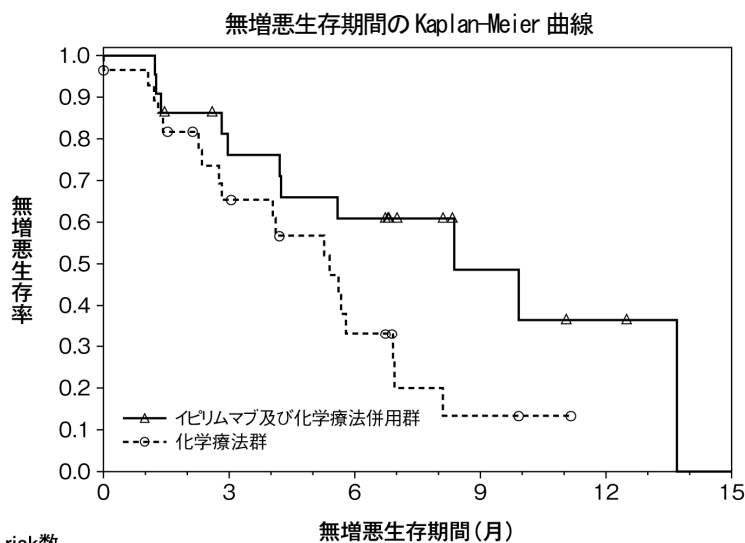
V. 治療に関する項目



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
イピリムマブ及び化学療法併用群	22	22	22	12	5	1	0
化学療法群	28	26	23	12	4	0	0

● 無増悪生存期間 (BICR)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I+C 併用群で 8.38 カ月[95%信頼区間：4.21, 13.70]、化学療法群で 5.39 カ月[95%信頼区間：2.76, 6.93]であった。化学療法群に対する N+I+C 併用群のハザード比は 0.45[95%信頼区間：0.21, 0.98]であった。



at risk数	0	3	6	9	12	15
イピリムマブ及び化学療法併用群	22	15	12	4	2	0
化学療法群	28	16	7	2	0	0

● 奏効率 (BICR)

日本人部分集団において、奏効率は N+I+C 併用群で 45.5%[95%信頼区間：24.4, 67.8]、化学療法群で 25.0%[95%信頼区間：10.7, 44.9]であった。

奏効率

対象者数	N+I+C 併用群 22	化学療法群 28
奏効者数 (%)	10(45.5)	7(25.0)
95%信頼区間	[24.4, 67.8]	[10.7, 44.9]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	N+I+C 併用群 22	化学療法群 28
完全奏効 (CR)	2(9.1)	0
部分奏効 (PR)	8(36.4)	7(25.0)
安定 (SD)	9(40.9)	15(53.6)
進行 (PD)	3(13.6)	4(14.3)
評価不能	0	2(7.1)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、N+I+C 併用群で 355/358 例 (99.2%)、化学療法群で 341/349 例 (97.7%) に認められ、副作用はそれぞれ 322 例 (89.9%)、304 例 (87.1%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I+C 併用群では悪心 94 例 (26.3%)、貧血 80 例 (22.3%)、下痢及び無力症各 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。化学療法群では、貧血 130 例 (37.2%)、悪心 126 例 (36.1%)、無力症 61 例 (17.5%)、好中球減少症 58 例 (16.6%)、食欲減退 53 例 (15.2%)、嘔吐 51 例 (14.6%)、下痢 42 例 (12.0%)、便秘 38 例 (10.9%)、疲労 37 例 (10.6%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内の死亡は、N+I+C 併用群で 40 例 (11.2%)、化学療法群で 42 例 (12.0%) であった。治験薬の毒性による死亡は、N+I+C 併用群で 5 例 (1.4%；敗血症、急性腎障害、血小板減少症、下痢及び全身健康状態悪化が各 1 例)、化学療法群で 7 例 (2.0%；呼吸不全、敗血症、貧血、汎血球減少症、肺敗血症、発熱性好中球減少症及び突然死が各 1 例) であった。重篤な有害事象は、N+I+C 併用群で 203 例 (56.7%)、化学療法群で 144 例 (41.3%) に認められ、重篤な副作用は、N+I+C 併用群で 104 例 (29.1%)、化学療法群で 61 例 (17.5%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I+C 併用群で 100 例 (27.9%)、化学療法群で 59 例 (16.9%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、N+I+C 併用群で 68 例 (19.0%)、化学療法群で 26 例 (7.4%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は、N+I+C 併用群で 22/22 例 (100.0%)、化学療法群で 28/28 例 (100.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 22 例 (100.0%)、27 例 (96.4%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I+C 併用群では便秘 12 例 (54.5%)、食欲減退 9 例 (40.9%)、悪心、斑状丘疹状皮疹及び倦怠感各 8 例 (36.4%)、好中球数減少 7 例 (31.8%)、脱毛症及び貧血各 6 例 (27.3%)、発熱 5 例 (22.7%)、下痢、発疹、疲労及び血小板数減少各 4 例 (18.2%)、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、蕁麻疹、脱水、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、しゃっくり、肺臓炎、末梢性感覚ニューロパチー及び肝機能異常各 3 例 (13.6%) であった。化学療法群では、便秘及び悪心各 17 例 (60.7%)、貧血 13 例 (46.4%)、食欲減退 11 例 (39.3%)、末梢性感覚ニューロパチー 9 例 (32.1%)、脱毛症、倦怠感、好中球数減少及びしゃっくり各 8 例 (28.6%)、血小板数減少 7 例 (25.0%)、疲労及び白血球数減少各 6 例 (21.4%)、味覚異常 4 例 (14.3%)、下痢、口内炎、嘔吐、末梢性浮腫及び好中球減少症各 3 例 (10.7%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内の死亡は、N+I+C 併用群では認められず、化学療法群で 2 例 (7.1%) であった。治験薬の毒性による死亡は、N+I+C 併用群で認められず、化学療法群で 1 例 (突然死) であった。重篤な有害事象は、N+I+C 併用群で 10 例 (45.5%)、化学療法群で 11 例 (39.3%) に認められ、重篤な副作用は、N+I+C 併用群で 7 例 (31.8%)、化学療法群で 8 例 (28.6%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I+C 併用群で 6 例 (27.3%)、化学療法群で 7 例 (25.0%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、N+I+C 併用群で 5 例 (22.7%)、化学療法群で 5 例 (17.9%) であった。

治験実施施設：103 施設 (アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、スペイン、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)

注) 本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《非小細胞肺癌における術前補助療法》

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-55/CA209816 試験）^{61,62)}

目 的：臨床病期 IB（腫瘍径が 4cm 以上）、II 又は IIIA の非小細胞肺癌の術前患者[※]を対象に、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法を対照とした本剤とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用療法の有効性及び安全性の検討
[※]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。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対 象：非小細胞肺癌患者（505 例^{※1)} [本剤＋プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法併用療法群（以下、N＋C 併用群）：179 例、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法群（以下、化学療法群）：213 例、本剤＋イピリムマブ併用療法群（以下、N＋I 併用群）^{※2)}：113 例^{※3)}]

^{※1)}：治験実施計画書改訂第 2 版にて N＋C 併用群が追加された。それ以前に化学療法群に割り付けられた 34 例を含む。

^{※2)}：本邦において、ニボルマブとイピリムマブの併用投与は非小細胞肺癌における術前補助療法の効能又は効果を有していない。

^{※3)}：試験実施中に組入れが中止された

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上、性別不問
- ・ 縦隔リンパ節について、腫脹が確認された、又は PET/CT 画像上で FDG の集積が認められた等、転移が疑われる所見が認められた場合には、無作為割付前に検体を採取し、病理学的検査で確定する必要がある。
- ・ Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者

主な除外基準：

- ・ 非小細胞肺癌に対して化学療法又はその他の抗がん療法による前治療を受けた患者
- ・ 脳転移を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は疑われる患者

試 験 方 法：N＋C 併用群：本剤 360mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法^{※1)}を 3 週間間隔でいずれも最大 3 サイクル静脈内投与した。

化学療法群：プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法^{※1)}を 3 週間間隔で最大 3 サイクル静脈内投与した。

N＋I 併用群^{※2)}：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で最大 3 サイクル、イピリムマブ 1mg/kg をサイクル 1 の day 1 に単回で静脈内投与した。

^{※1)}：下記レジメンから治験担当医師が選択した（N＋C 併用群ではレジメン 3～5 のみ選択可能）

レジメン 1：ビンoreルビン（25mg/m²又は 30mg/m²、day1 及び day8）＋シスプラチン（75mg/m²、day1）

レジメン 2：ドセタキセル（60mg/m²又は 75mg/m²、day1）＋シスプラチン（75mg/m²、day1）

レジメン 3（扁平上皮癌）：ゲムシタビン（1000mg/m²又は 1250mg/m²、day1 及び day8）＋シスプラチン（75mg/m²、day1）

レジメン 4（非扁平上皮癌）：ペメトレキセド（500mg/m²、day1）＋シスプラチン（75mg/m²、day1）

レジメン 5：パクリタキセル（175mg/m²又は 200mg/m²、day1）＋カルボプラチン（AUC5 又は 6、day1）

注）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に変更可能とした。

^{※2)}：本邦において、ニボルマブとイピリムマブの併用投与は非小細胞肺癌における術前補助療法の効能又は効果を有していない。

全ての投与群で、術前補助療法終了後 6 週間以内に非小細胞肺癌の根治手術を実施することとした。根治手術後、治験担当医師の判断で、実施医療機関の基準に従って術後補助療法を実施できることとした。化学療法はレジメン 1～5 より選択し、最大 4 サイクルとした。

主要評価項目：病理学的完全奏効率（以下、pCR 率）（盲検下での独立中央病理判定（以下、BIPR））、無イベント生存期間（以下、EFS）（盲検下での独立中央画像判定（以下、BICR））

副次評価項目：全生存期間

解 析 方 法：本試験では、2 つの主要評価項目（pCR 率及び EFS）について検定を行うことから、有意水準 α について、試験全体の第一種の過誤確率を制御するため fallback 法を用いた。最初に両側有意水準 0.05 を分割し、pCR 率の検定では両側有意水準 0.01、EFS の検定では両側有意水準 0.04 とした。pCR 率の検定において、両群間に統計学的有意差が認められなかった場合は両側有意水準 0.04 で EFS の検定を行い、統計学的有意差が認められた場合は pCR 率の検定に割り当てていた両側有意水準 0.01 を EFS の検定にさらに割り当て、両側有意水準 0.05 で両群間の EFS の検定を行うこととした。また、EFS に統計学的有意差が認められた場合は階層的に、副次評価項目である全生存期間に対して EFS と同じ有意水準を用いて検定を行うこととした。

pCR 率の解析は、投与群ごとに pCR 率、及び Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出した。両側有意水準を 0.01 として、割付因子（PD-L1 発現レベル、臨床病期及び性別）を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較を行った。

V. 治療に関する項目

EFS については、2 回の中間解析及び最終解析を計画し、各解析時点で使用する有意水準は、Lan-DeMets の方法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて解析時点の実際の EFS イベント発生数に基づき決定した。両側有意水準 0.0262 とし、割付因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて両群間を比較した。投与群ごとに EFS の Kaplan-Meier 曲線を示し、中央値とその両側 95%信頼区間を推定した。N+C 併用群の化学療法群に対する EFS のハザード比及びその両側 97.38%信頼区間を、投与群を単一共変量、割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。一定の時点（最短の追跡期間による、例えば 6 ヶ月、12 ヶ月時点）での無イベント生存率とその両側 95%信頼区間を、投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

全生存期間について、割付因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて両群間の比較を行った。投与群ごとに全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を示し、中央値とその両側 95%信頼区間を推定した。N+C 併用群の化学療法群に対する全生存期間のハザード比及びその両側 99.67%信頼区間を、投与群を単一共変量、割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。一定の時点（最短の追跡期間による、例えば 6 ヶ月、12 ヶ月時点）での全生存率とその両側 95%信頼区間を、投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

結 果：

〔患者背景〕

	N+C 併用群 (179 例)		化学療法群 (179 例)	
	全症例 (179 例)	日本人部分集団 (33 例)	全症例 (179 例)	日本人部分集団 (35 例)
年齢				
中央値	64.0歳	70.0歳	65.0歳	67.0歳
65歳未満	93 (52.0%)	11 (33.3%)	83 (46.4%)	15 (42.9%)
65歳以上	86 (48.0%)	22 (66.7%)	96 (53.6%)	20 (57.1%)
65歳以上75歳未満	75 (41.9%)	15 (45.5%)	83 (46.4%)	17 (48.6%)
75歳以上85歳未満	11 (6.1%)	7 (21.2%)	13 (7.3%)	3 (8.6%)
性別				
男性	128 (71.5%)	27 (81.8%)	127 (70.9%)	29 (82.9%)
女性	51 (28.5%)	6 (18.2%)	52 (29.1%)	6 (17.1%)
人種				
白人	89 (49.7%)	0	80 (44.7%)	0
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	4 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0
アジア人	86 (48.0%)	33 (100.0%)	93 (52.0%)	35 (100.0%)
アジア系インド人	1 (0.6%)	0	0	0
中国人	44 (24.6%)	0	53 (29.6%)	0
日本人	33 (18.4%)	33 (100.0%)	35 (19.6%)	35 (100.0%)
その他のアジア人	8 (4.5%)	0	5 (2.8%)	0
その他	0	0	3 (1.7%)	0
地域				
北米	41 (22.9%)	0	50 (27.9%)	0
欧州	41 (22.9%)	0	25 (14.0%)	0
アジア	85 (47.5%)	33 (100.0%)	92 (51.4%)	35 (100.0%)
その他	12 (6.7%)	0	12 (6.7%)	0
試験登録時の病期 ^{※1}				
IA期 ^{※2}	0	0	1 (0.6%)	0
IB期	10 (5.6%)	2 (6.1%)	8 (4.5%)	0
IIA期	30 (16.8%)	7 (21.2%)	32 (17.9%)	11 (31.4%)
IIB期	25 (14.0%)	6 (18.2%)	22 (12.3%)	4 (11.4%)
IIIA期	113 (63.1%)	18 (54.5%)	115 (64.2%)	20 (57.1%)
IIIB期	0	0	0	0
IV期 ^{※2}	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
組織型				
扁平上皮癌	87 (48.6%)	14 (42.4%)	95 (53.1%)	16 (45.7%)
非扁平上皮癌	92 (51.4%)	19 (57.6%)	84 (46.9%)	19 (54.3%)
腺癌	86 (48.0%)	17 (51.5%)	84 (46.9%)	19 (54.3%)
大細胞癌	2 (1.1%)	1 (3.0%)	0	0
その他	4 (2.2%)	1 (3.0%)	0	0

V. 治療に関する項目

	N+C併用群 (179例)		化学療法群 (179例)	
	全症例 (179例)	日本人部分集団 (33例)	全症例 (179例)	日本人部分集団 (35例)
PS (ECOG)				
0	124 (69.3%)	31 (93.9%)	117 (65.4%)	31 (88.6%)
1	55 (30.7%)	2 (6.1%)	62 (34.6%)	4 (11.4%)
2以上	0	0	0	0
喫煙歴				
なし	19 (10.6%)	6 (18.2%)	20 (11.2%)	3 (8.6%)
あり (現在/過去)	160 (89.4%)	27 (81.8%)	158 (88.3%)	32 (91.4%)
不明	0	0	1 (0.6%)	0
PD-L1発現率				
<1%	78 (43.6%)	14 (42.4%)	77 (43.0%)	15 (42.9%)
1～49%	51 (28.5%)	5 (15.2%)	47 (26.3%)	12 (34.3%)
≥50%	38 (21.2%)	12 (36.4%)	42 (23.5%)	8 (22.9%)
判定不能	12 (6.7%)	2 (6.1%)	13 (7.3%)	0

※1: American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類 (第7版) による

※2：本試験の組み入れ対象外

〔主要評価項目〕

- 無イベント生存期間 (BICR 判定)

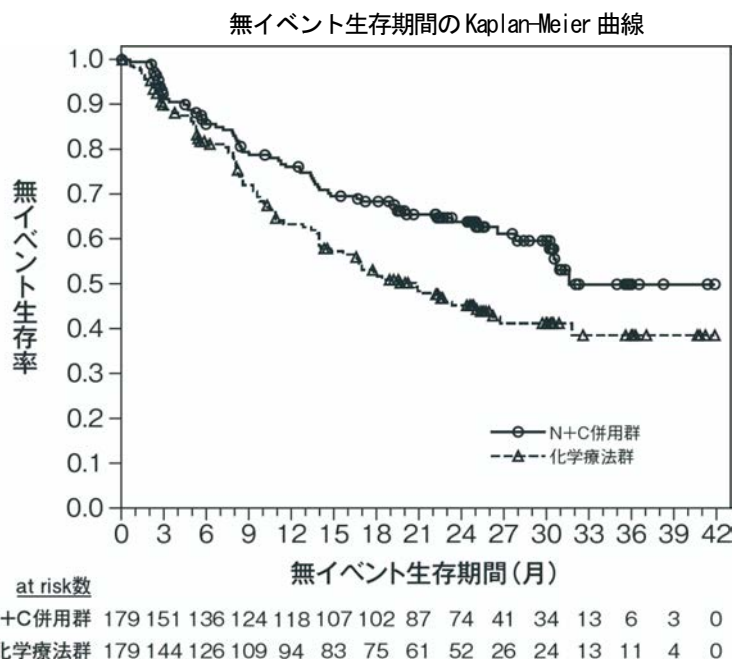
無イベント生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.63 (97.38%信頼区間[0.43, 0.91]、 $p=0.0052$ 、層別 log-rank 検定)であり、N+C 併用群で無イベント生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無イベント生存期間の中央値は、N+C 併用群で 31.57 ヶ月[95%信頼区間：30.16, -]、化学療法群で 20.80 ヶ月[95%信頼区間：14.03, 26.71]であった。

無イベント生存期間

対象者数	N+C併用群 179	化学療法群 179
イベント数 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
ハザード比 ^{a)} [97.38%信頼区間]	0.63 [0.43, 0.91]	
p値 ^{b)}	p=0.0052	
中央値[95%信頼区間] (月)	31.57[30.16, -]	20.80[14.03, 26.71]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b)層別 logrank 検定。有意水準は、 $p < 0.0262$ とした。



V. 治療に関する項目

● 病理学的完全奏効率 (BIPR 判定)

病理学的完全奏効率は、N+C 併用群で 24.0%[95%信頼区間：18.0, 31.0]、化学療法群で 2.2%[95%信頼区間：0.6, 5.6]であり、化学療法群と比較して N+C 併用群で有意な改善が示された ($p < 0.0001$ ：両側有意水準 0.01、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

病理学的完全奏効率

対象者数	N+C 併用群 179	化学療法群 179
病理学的完全奏効者数 (%)	43 (24.0)	4 (2.2)
[95%信頼区間] ^{a)}	[18.0, 31.0]	[0.6, 5.6]
p 値 ^{b)}	$p < 0.0001$	

a) Clopper-Pearson 法

b) 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定による両側 p 値。有意水準は、 $p < 0.01$ とした。

〔副次評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.57 (99.67%信頼区間[0.30, 1.07]、 $p = 0.008$ (両側)、層別 log-rank 検定) であり、N+C 併用群の化学療法群に対する統計学的な有意差は認められなかったことが報告されている。⁵⁷⁾

〔日本人部分集団解析〕

● 無イベント生存期間 (BIPR 判定)

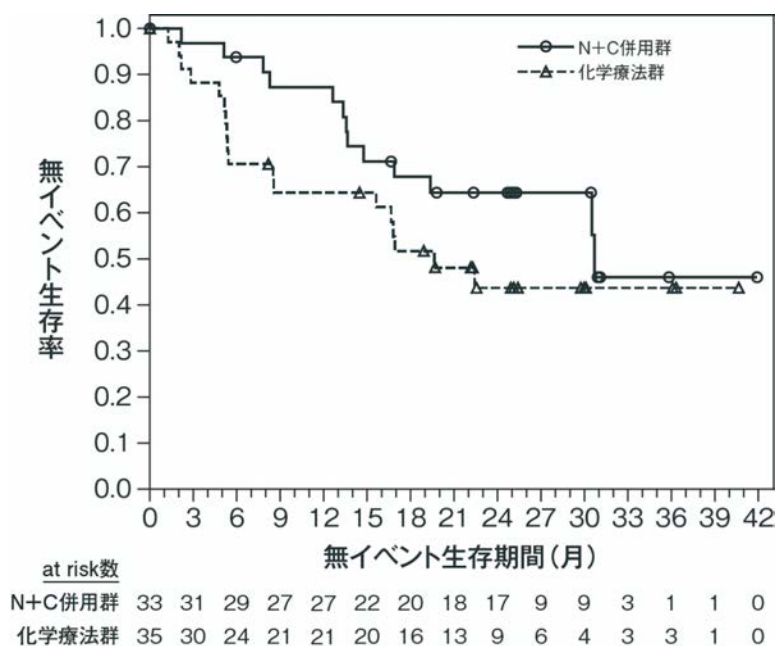
無イベント生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.60 (95%信頼区間[0.30, 1.24]) であった。Kaplan-Meier 法による無イベント生存期間の中央値は、N+C 併用群で 30.65 カ月[95%信頼区間：16.85, —]、化学療法群で 19.65 カ月[95%信頼区間：8.51, —]であった。

無イベント生存期間

対象者数	N+C 併用群 33	化学療法群 35
イベント数 (%)	13 (39.4)	18 (51.4)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.60 [0.30, 1.24]	
中央値[95%信頼区間] (月)	30.65[16.85, —]	19.65[8.51, —]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

● 病理学的完全奏効率（BIPR 判定）

病理学的完全奏効率は、N+C 併用群で 30.3%[95%信頼区間：15.6, 48.7]、化学療法群で 5.7%[95%信頼区間：0.7, 19.2]であった。

病理学的完全奏効率

対象者数	N+C 併用群 33	化学療法群 35
病理学的完全奏効者数（%）	10 (30.3)	2 (5.7)
[95%信頼区間] ^{a)}	[15.6, 48.7]	[0.7, 19.2]

a) Clopper-Pearson 法

〔安全性〕

有害事象は、N+C 併用群で 165/176 例（93.8%）、化学療法群で 173/176 例（98.3%）に認められ、副作用はそれぞれ 147 例（83.5%）、159 例（90.3%）に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、N+C 併用群では悪心 58 例（33.0%）、貧血 41 例（23.3%）、便秘 37 例（21.0%）並びに好中球減少症及び食欲減退が各 30 例（17.0%）であった。化学療法群では、悪心 74 例（42.0%）、貧血 42 例（23.9%）、食欲減退及び好中球数減少が各 38 例（21.6%）、便秘 36 例（20.5%）並びに好中球減少症 30 例（17.0%）であった。全生存期間の 2 回目の中間解析のデータベースロック時点までの死亡は、N+C 併用群で 44 例（25.0%）、化学療法群で 66 例（37.5%）であった。治験薬の毒性による死亡は、N+C 併用群では認められず、化学療法群では感染性小腸結腸炎、急性腎障害／下痢／汎血球減少症、並びに肺感染症／肺炎が各 1 例であった。術前補助療法の最終投与後 30 日以内の死亡は、N+C 併用群、化学療法群いずれも認められなかった。重篤な有害事象は、N+C 併用群で 30 例（17.0%）、化学療法群で 24 例（13.6%）に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 21 例（11.9%）、化学療法群で 18 例（10.2%）に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+C 併用群で 18 例（10.2%）、化学療法群で 20 例（11.4%）であり、副作用により投与を中止した被験者は、N+C 併用群で 18 例（10.2%）、化学療法群で 17 例（9.7%）であった。

日本人部分集団において、有害事象は N+C 併用群で 31/32 例（96.9%）、化学療法群で 35/35 例（100.0%）に認められ、副作用はそれぞれ 31 例（96.9%）、35 例（100.0%）に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、N+C 併用群では悪心 21 例（65.6%）、便秘 18 例（56.3%）、倦怠感 15 例（46.9%）、食欲減退 14 例（43.8%）、好中球数減少 13 例（40.6%）、貧血 11 例（34.4%）、白血球数減少 10 例（31.3%）、血小板数減少及びしゃっくりが各 8 例（25.0%）、好中球減少症 6 例（18.8%）並びに脱毛症 5 例（15.6%）であった。化学療法群では、便秘 22 例（62.9%）、食欲減退 19 例（54.3%）、悪心 18 例（51.4%）、好中球数減少 16 例（45.7%）、しゃっくり 15 例（42.9%）並びに倦怠感 13 例（37.1%）であった。全生存期間の 2 回目の中間解析のデータベースロック時点までの死亡は、N+C 併用群で 6 例（18.8%）、化学療法群で 11 例（31.4%）に認められ、いずれの群も治験薬との因果関係は否定された。術前補助療法の最終投与後 30 日以内の死亡は、N+C 併用群、化学療法群いずれも認められなかった。重篤な有害事象は、N+C 併用群で 3 例（9.4%）、化学療法群で 4 例（11.4%）に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 3 例（9.4%）、化学療法群で 4 例（11.4%）に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+C 併用群で 4 例（12.5%）、化学療法群で 4 例（11.4%）であり、副作用により投与を中止した被験者は、N+C 併用群で 4 例（12.5%）、化学療法群で 4 例（11.4%）であった。

治験実施施設：111 施設（アルゼンチン、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、ルーマニア、スペイン、台湾、トルコ及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）
Forde P.M. et al. : N. Engl. J. Med., 386(21) : 1973, 2022

注）本剤の〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

〈単独投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）⁶³⁶⁴⁶⁵

目的：血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性腎細胞癌患者において、本剤とエベロリムスを投与したときの臨床的有用性及び安全性の比較検討

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象：淡明細胞型腎細胞癌患者（821 例）（本剤群：410 例、エベロリムス群：411 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で、組織学的に淡明細胞型腎細胞癌であることが確認され、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する進行性又は転移性の腎細胞癌患者
- ・ 進行性又は転移性腎細胞癌に対する治療として、少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤を含むレジメンによる治療歴（ただし、2 種類を超えない）を有する患者（サイトカイン療法、ワクチン療法又は細胞傷害性抗がん剤による治療歴の有無は問わない）
- ・ 進行性又は転移性腎細胞癌に対する治療として、合計 3 種類以下の全身治療レジメンによる治療歴を有し、かつ治験組入れ前 6 ヶ月以内に、直近の治療レジメンを施行中又は施行後に進行が認められた患者
- ・ Karnofsky Performance Score (KPS) が 70%以上である患者
- ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者
血清クレアチニンが施設基準上限値の 1.5 倍以下又はクレアチニークリアランス（Cockcroft/Gault 式による推定値）が 40mL/min 以上
- ・ 妊娠する可能性のある女性、妊娠する可能性のある女性と性的活動を続ける男性の場合、治験実施計画書に示す避妊措置を講じなければならない、等

主な除外基準：

- ・ 中枢神経系転移の病歴を有する又は中枢神経系転移を現在有する患者（MRI 又は CT によるベースライン時の脳の画像撮影は治験薬の初回投与前 30 日以内に実施した）
- ・ mTOR 阻害剤による治療歴を有する患者
- ・ 活動性自己免疫疾患の診断又は疑いがある患者 [ただし、尋常性白斑症、1 型糖尿病、自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの）、全身療法を必要としない乾癬又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する患者の組入れは許可する]、等

試験方法：患者を地域、MSKCC リスク分類及び過去に受けた進行性又は転移性腎細胞癌に対する血管新生阻害剤を含むレジメン数で層別化し、本剤群とエベロリムス群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤群：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。

エベロリムス群：エベロリムス 10mg を 1 日 1 回、経口投与した。

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：奏効率(実施施設の医師判定)、無増悪生存期間(実施施設の医師判定)、奏効期間等

解析方法：全生存期間について、イベントが 398 件発生した時点で中間解析を行い、主要評価項目の優越性検定をした。有意水準（p 値）が 0.0148 以下であれば有効中止することがあることを事前に規定した（イベントが 569 件発生した後に実施される全生存期間の最終解析の名目上の優越性の有意水準は 0.0455 とした）。地域、MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤を含むレジメン数を層別因子とした層別 logrank 検定を用いて、2 群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側 98.52%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定、その 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群(410 例)		エベロリムス群(411 例)	
	全症例 (410 例)	日本人部分集団 (37 例)	全症例 (411 例)	日本人部分集団 (26 例)
性別				
男性	315(76.8%)	26(70.3%)	304(74.0%)	21(80.8%)
女性	95(23.2%)	11(29.7%)	107(26.0%)	5(19.2%)
年齢、歳				
中央値	62.0	65.0	62.0	67.0
最小値～最大値	23～88	39～81	18～86	43～81
KPS				
100	126(30.7%)	22(59.5%)	134(32.6%)	15(57.7%)
90	150(36.6%)	10(27.0%)	130(31.6%)	9(34.6%)
80	110(26.8%)	5(13.5%)	116(28.2%)	2(7.7%)
70	22(5.4%)	0	30(7.3%)	0
<70	2(0.5%)	0	1(0.2%)	0
人種				
白人	353(86.1%)	—	367(89.3%)	—
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(0.2%)	—	4(1.0%)	—
アジア人	42(10.2%)	—	32(7.8%)	—
アメリカインディアン及びアラスカ原住民	1(0.2%)	—	0	—
ハワイ原住民及び太平洋諸島民	0	—	1(0.2%)	—
その他	13(3.2%)	—	7(1.7%)	—
MSKCCリスク分類				
Favorableリスク	145(35.4%)	16(43.2%)	148(36.0%)	13(50.0%)
Intermediateリスク	201(49.0%)	18(48.6%)	203(49.4%)	12(46.2%)
Poorリスク	64(15.6%)	3(8.1%)	60(14.6%)	1(3.8%)
Hengリスク分類				
Favorableリスク	55(13.4%)	5(13.5%)	70(17.0%)	5(19.2%)
Intermediateリスク	242(59.0%)	22(59.5%)	241(58.6%)	12(46.2%)
Poorリスク	96(23.4%)	6(16.2%)	83(20.2%)	3(11.5%)
未報告	17(4.1%)	4(10.8%)	17(4.1%)	6(23.1%)
喫煙歴				
あり(現在/過去)	240(58.5%)	21(56.8%)	207(50.4%)	17(65.4%)
なし	161(39.3%)	16(43.2%)	194(47.2%)	9(34.6%)
不明	9(2.2%)	0	10(2.4%)	0
全身治療レジメン数				
1	278(67.8%)	22(59.5%)	256(62.3%)	11(42.3%)
2	110(26.8%)	11(29.7%)	139(33.8%)	11(42.3%)
3	21(5.1%)	4(10.8%)	16(3.9%)	4(15.4%)
>3	1(0.2%)	0	0	0
血管新生阻害剤を含むレジメン数				
1	317(77.3%)	28(75.7%)	312(75.9%)	21(80.8%)
2	90(22.0%)	9(24.3%)	99(24.1%)	5(19.2%)
>2	3(0.7%)	0	0	0
VEGFチロシンキナーゼ阻害剤の治療歴				
あり	394(96.1%)	37(100.0%)	395(96.1%)	26(100.0%)
なし	16(3.9%)	0	16(3.9%)	0
サイトカイン療法の治療歴				
あり	68(16.6%)	12(32.4%)	74(18.0%)	12(46.2%)
なし	342(83.4%)	25(67.6%)	337(82.0%)	14(53.8%)

V. 治療に関する項目

	本剤群(410例)		エベロリムス群(411例)	
	全症例 (410例)	日本人部分集団 (37例)	全症例 (411例)	日本人部分集団 (26例)
術前補助化学療法又は術後補助化学療法の治療歴				
あり	34(8.3%)	5(13.5%)	27(6.6%)	7(26.9%)
なし	376(91.7%)	32(86.5%)	384(93.4%)	19(73.1%)
手術歴				
あり	401(97.8%)	37(100.0%)	397(96.6%)	26(100.0%)
なし	9(2.2%)	0	14(3.4%)	0
放射線療法歴				
あり	115(28.0%)	6(16.2%)	115(28.0%)	6(23.1%)
なし	295(72.0%)	31(83.8%)	296(72.0%)	20(76.9%)

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

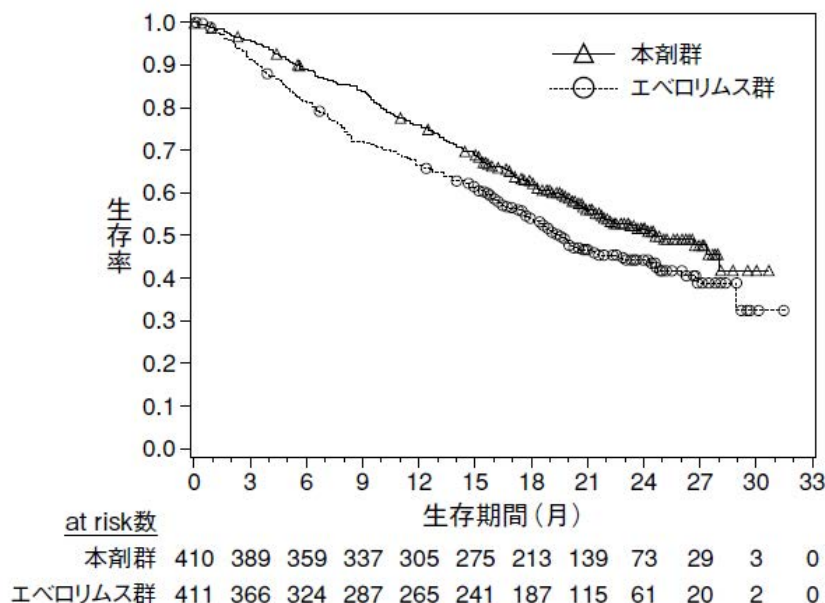
全生存期間について、エベロリムス群に対する本剤群のハザード比は 0.73 (98.52%信頼区間[0.57, 0.93]、 $p=0.0018$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は本剤群で 25.00 カ月[95%信頼区間：21.75, -]であり、エベロリムス群で 19.55 カ月[95%信頼区間：17.64, 23.06]であった。

全生存期間

対象者数	本剤群 410	エベロリムス群 411
イベント数 (%)	183(44.6)	215(52.3)
ハザード比[98.52%信頼区間]	0.73 [0.57, 0.93]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	$p=0.0018$	
中央値[95%信頼区間] (月)	25.00 [21.75, -]	19.55 [17.64, 23.06]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	89.2[85.7, 91.8]	81.2[77.0, 84.7]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	76.0[71.5, 79.9]	66.7[61.8, 71.0]

98.52%信頼区間は棄却限界とした p 値 0.0148 に対応するものである。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 奏効率 (実施施設の医師判定)

奏効率は本剤群で 25.1%[95%信頼区間：21.0, 29.6]、エベロリムス群で 5.4%[95%信頼区間：3.4, 8.0]であった。オッズ比は 5.98[95%信頼区間：3.68, 9.72]であり、エベロリムス群と比較して本剤群で有意に高かった ($p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

V. 治療に関する項目

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 410	エベロリムス群 411	群間差 ^{b)}
奏効者数 (%)	103(25.1)	22(5.4)	19.9
95%信頼区間	[21.0, 29.6] ^{a)}	[3.4, 8.0] ^{a)}	[15.1, 24.6] ^{a)}

a) Clopper-Pearson 法

b) Cochran-Mantel-Haenszel 検定（地域、MSKCC リスク分類及び過去に受けた進行性又は転移性腎細胞癌に対する血管新生阻害剤を含むレジメン数で補正）

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

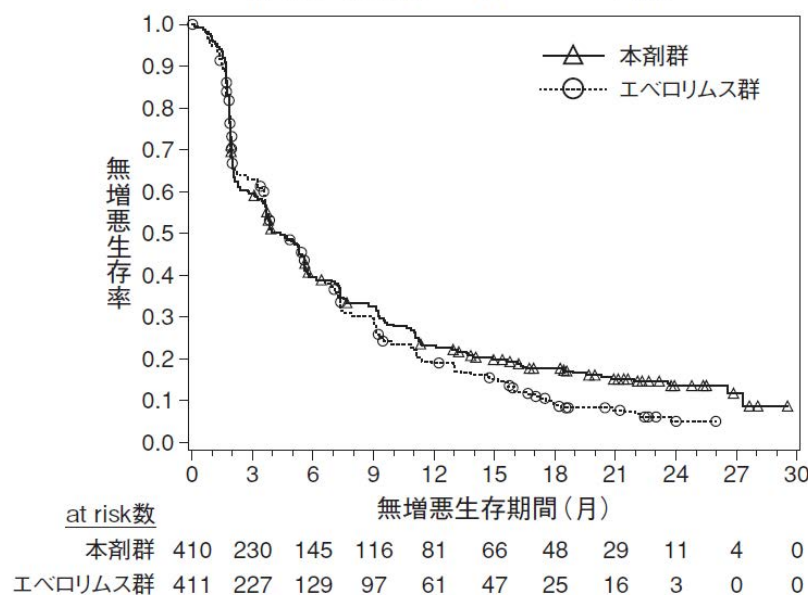
● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

無増悪生存期間について、エベロリムス群に対する本剤群のハザード比は 0.88[95%信頼区間：0.75, 1.03]であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤群で 4.60 カ月[95%信頼区間：3.71, 5.39]、エベロリムス群で 4.44 カ月[95%信頼区間：3.71, 5.52]であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 410	エベロリムス群 411
イベント数 (%)	318(77.6)	322(78.3)
打ち切り例数 (%)	92(22.4)	89(21.7)
ハザード比[95%信頼区間]	0.88 [0.75, 1.03]	
中央値[95%信頼区間] (月)	4.60 [3.71, 5.39]	4.44 [3.71, 5.52]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	39 [35, 44]	39 [33, 44]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	23 [19, 27]	19 [15, 23]

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数 (%)	本剤群 410	エベロリムス群 411
完全奏効 (CR)	4(1.0)	2(0.5)
部分奏効 (PR)	99(24.1)	20(4.9)
安定 (SD)	141(34.4)	227(55.2)
進行 (PD)	143(34.9)	114(27.7)
確定不能 (UTD)	23(5.6)	47(11.4)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

なお、エベロリムス群において 1 例が未報告であった。

〔日本人部分集団解析〕

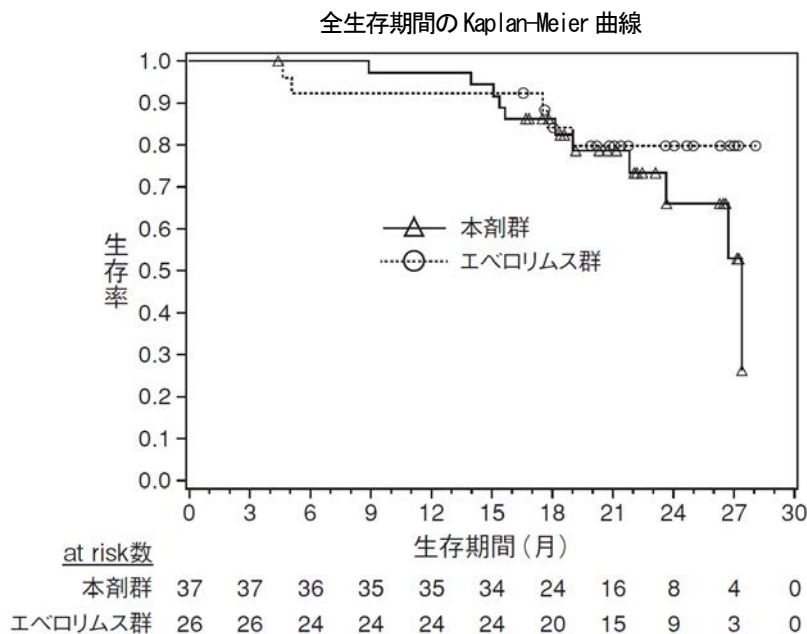
● 全生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は本剤群で 27.37 カ月[95%信頼区間：23.62, -]、エベロリムス群で未達であった。

V. 治療に関する項目

全生存期間

対象者数	本剤群 37	エベロリムス群 26
イベント数 (%)	11(29.7)	5(19.2)
ハザード比[95%信頼区間]	1.50[0.49, 4.54]	
中央値[95%信頼区間] (月)	27.37[23.62, -]	-[-, -]
6 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	100.0[100.0, 100.0]	92.3[72.6, 98.0]
12 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	97.2[81.9, 99.6]	92.3[72.6, 98.0]



● 奏効率 (実施施設の医師判定)

日本人部分集団において、奏効率は本剤群で 43.2% (16/37 例、95%信頼区間[27.1, 60.5]、エベロリムス群で 7.7% (2/26 例、95%信頼区間[0.9, 25.1]) であった。

奏効率 (実施施設の医師判定)

対象者数	本剤群 37	エベロリムス群 26	群間差 ^{b)}
奏効者数 (%)	16(43.2)	2(7.7)	35.6
95%信頼区間	[27.1, 60.5] ^{a)}	[0.9, 25.1] ^{a)}	[13.6, 52.3]

a) Clopper-Pearson 法

b) Newcombe 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

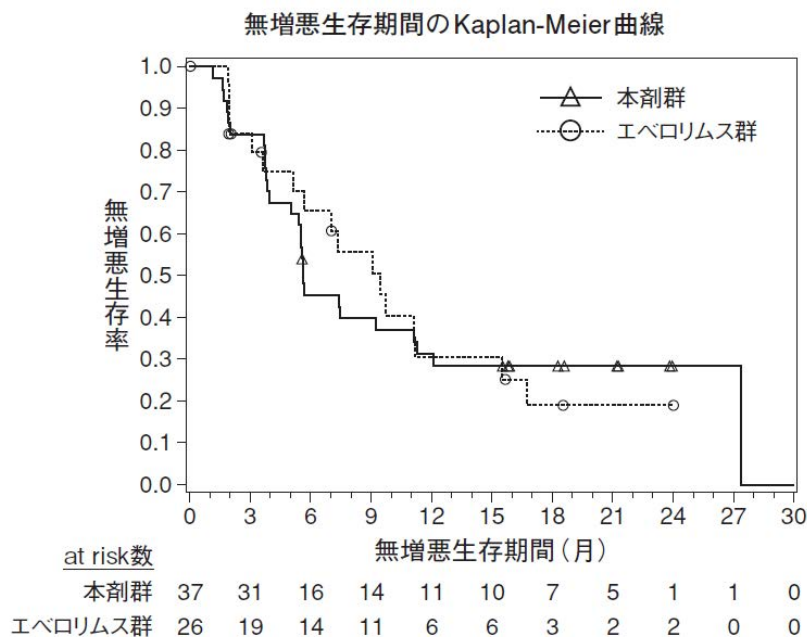
● 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤群で 5.59 ヶ月[95%信頼区間: 4.99, 11.10]、エベロリムス群で 9.43 ヶ月[95%信頼区間: 5.09, 15.51]であった。

無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

対象者数	本剤群 37	エベロリムス群 26
イベント数 (%)	27(73.0)	17(65.4)
打ち切り例数 (%)	10(27.0)	9(34.6)
ハザード比[95%信頼区間]	1.02[0.55, 1.89]	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.59[4.99, 11.10]	9.43[5.09, 15.51]
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	46[29, 61]	66[42, 81]
12 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	31[17, 47]	30[13, 50]

V. 治療に関する項目



〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 397/406 例 (97.8%) に、エベロリムス群で 386/397 例 (97.2%) に認められ、副作用は、それぞれ 319 例 (78.6%)、349 例 (87.9%) であった。発現率が 20%以上の副作用は、本剤群では疲労 134 例 (33.0%) であった。エベロリムス群では、疲労 134 例 (33.8%)、口内炎 117 例 (29.5%)、貧血 94 例 (23.7%)、下痢 84 例 (21.2%)、食欲減退 82 例 (20.7%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は、本剤群で 19 例 (4.7%)、エベロリムス群で 34 例 (8.6%) に認められ、本剤群では治験薬との因果関係は否定された。エベロリムス群では 2 例 (0.5%) に治験薬の毒性による死亡が認められ、死因は腸管虚血及び肺炎であった。重篤な有害事象は、本剤群で 194 例 (47.8%)、エベロリムス群で 173 例 (43.6%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 47 例 (11.6%)、53 例 (13.4%) であった。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 72 例 (17.7%)、エベロリムス群で 82 例 (20.7%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 31 例 (7.6%)、52 例 (13.1%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群で 36/37 例 (97.3%) に、エベロリムス群で 26/26 例 (100%) に認められ、副作用は、それぞれ 29 例 (78.4%)、26 例 (100%) であった。発現率が 20%以上の副作用は、本剤群 37 例では認められなかった。エベロリムス群では、口内炎 20 例 (76.9%)、血小板数減少 13 例 (50.0%)、貧血 12 例 (46.2%)、高トリグリセリド血症 8 例 (30.8%)、高血糖及び間質性肺疾患が各 7 例 (26.9%)、血中コレステロール増加、発疹、そう痒症及び発熱が各 6 例 (23.1%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は、本剤群で 1 例 (2.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された。エベロリムス群では、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 13 例 (35.1%)、エベロリムス群で 8 例 (30.8%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 6 例 (16.2%)、7 例 (26.9%) であった。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 5 例 (13.5%)、エベロリムス群で 8 例 (30.8%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 4 例 (10.8%)、6 例 (23.1%) であった。

治験実施施設：146 施設（チェコ、フランス、ベルギー、ギリシャ、アイルランド、イタリア、スペイン、ノルウェー、デンマーク、スウェーデン、フィンランド、アルゼンチン、ルーマニア、オーストリア、オーストラリア、ポーランド、ドイツ、ブラジル、ロシア、カナダ、イスラエル、日本、英国及び米国）

Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., **373**(19) : 1803, 2015

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験・日本人部分集団解析）

Tomita Y. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **47**(7) : 639, 2017

注）本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）⁰³⁶⁷

目的： 未治療の進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、本剤＋イピリムマブ併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検試験

対象： 淡明細胞型腎細胞癌患者（1,096 例）（本剤＋イピリムマブ併用群：550 例、スニチニブ群：546 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で淡明細胞型腎細胞癌であることが組織学的に確認診断された、進行性（治癒切除又は放射線療法の適応ではない）又は転移性（AJCC IV 期）の腎細胞癌患者
- ・ 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者
ただし、次を除く：完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術後又は術前補助療法〔ただし、血管内皮増殖因子（VEGF）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く〕が施行され、かつ術後又は術前補助療法の最終投与から 6 ヶ月以上経過後に再発した場合
- ・ Karnofsky Performance Status (KPS) が 70%以上である患者
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- ・ 腫瘍組織のブロック又は未染色スライドが、無作為化までに中央検査機関によって受領されている患者（注：穿刺吸引及び骨転移病変の検体の提出は許容しない）
- ・ IMDC*リスク分類の favorable リスク、intermediate リスク及び poor リスク患者
登録時に患者のリスクステータスを favorable リスクと intermediate リスク及び poor リスクの 2 つに分類する。intermediate リスク及び poor リスクのコホートとして適格となるためには IMDC による以下の予後因子が 1 つ以上認められなければならない。
 - ①KPS が 70%
 - ②診断から無作為化まで 1 年未満
 - ③ヘモグロビンが基準値下限 (LLN) 未満
 - ④補正カルシウム濃度が 10mg/dL を超える
 - ⑤好中球絶対数が基準値上限 (ULN) を超える
 - ⑥血小板数が ULN を超える

上記因子のいずれにも該当しない被験者は、favorable リスクのコホートにのみ適格とする。favorable リスクのコホートは、intermediate リスク及び poor リスクのコホートよりも早く登録を終了する可能性がある、等

*：International Metastatic RCC Database Consortium

主な除外基準：

- ・ 中枢神経系転移の病歴を有する又は中枢神経系転移を現在有する患者。なお、核磁気共鳴画像法（MRI）（推奨）又はコンピュータ断層撮影（CT）によるベースライン時の脳の画像撮影は無作為化前 28 日以内に実施する。
- ・ VEGF 又は VEGF 受容体を標的とした全身療法の治療歴（スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、tivozanib 及びベバシズマブを含むがこれらに限定しない）がある患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する患者、又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は最近、自己免疫性疾患の診断を受けた若しくは疑われた患者、又は全身性副腎皮質ステロイド、若しくは免疫抑制剤の投与を必要とする症候群を直近で有している患者（ただし、外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる疾患を有する患者は除く）。尋常性白斑症、1 型糖尿病又は自己免疫性甲状腺炎に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの）を有する患者は登録可能とする。
- ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に、全身性副腎皮質ステロイド又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者。ただし、吸入ステロイドの投与及び副腎皮質ホルモン補充療法は活動性の自己免疫疾患がない場合には許容とする。
- ・ コントロール不良の副腎機能不全を有する患者、等

試験方法： ・本剤＋イピリムマブ併用群（以下、N+I 併用群）：

本剤 3mg/kg とイピリムマブ 1mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で投与する。

・スニチニブ群：

スニチニブ 50mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬するサイクルを継続する。

主要評価項目： IMDC リスク分類 intermediate/poor リスク患者における全生存期間、無増悪生存期間、奏効率

副次評価項目： 全リスク患者における全生存期間、等

解析方法： 主要評価項目について優越性検定を行った。有意水準（両側）は全体で 0.05 とし、全生存期間に 0.04、奏効率に 0.001、無増悪生存期間に 0.009 を配分した。奏効率の解析は記述的に行い、少なくとも約 6 ヶ月間の追跡調査後に実施することとした。無増悪生存期間の最終解析は 465 件のイベント観測後に、全生存期間の最終解析は約 639 件のイベント（死亡）観測後に行うこととした。全生存期間の中間解析は無増悪生存期間の最終解析時 [330 件のイベント（全生存期間の最終解析に必要な目標イベント数の 52%）が観測される

V. 治療に関する項目

と予想] 及び 479 件のイベント（全生存期間の最終解析に必要な目標イベント数の 75%）観測後の 2 回計画されていた。

全生存期間：主解析として、Intermediate/Poor リスク集団における全生存期間の投与群間の比較を、IMDC リスク分類及び地域を層別因子として有意水準を両側 0.04 とした層別 log-rank 検定により実施した。1 回目の中間解析の結果に基づき本試験が有効中止となったため、1 回目の中間解析を最終解析とした。有意水準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数により 0.002 に決定し、解析を行った。これにより、ハザード比の両側 99.8%信頼区間を示した。実際のイベント数（死亡数）は 328 件（死亡最終解析に必要な目標イベント数の 51%）であった。各投与群で Kaplan-Meier 法により OS（中央値）を推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。ハザード比及びその両側 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間は投与群を単一の共変量とし、IMDC リスク分類及び地域を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、1、2 及び 3 年時の生存率及び二重対数変換法を用いてその両側 95%信頼区間を算出することとしていたが、実際の解析は最短の追跡期間に応じて実施した（12、18 ヶ月時点）。

奏効率：主解析として、Intermediate/Poor リスク集団における最良総合効果（IRRC 判定）について、投与群ごとに完全奏効、部分奏効、安定、進行及び判定不能の例数及びその割合を算出した。各投与群の奏効率及び Clopper-Pearson 法によりその両側 95%信頼区間を算出した。奏効率には管理上の有意水準 0.001 を割り当てた。奏効率は記述統計量により評価を行った。また、全生存期間と同じ層別因子により調整した DerSimonian-Laird 法により、両群における ORR の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。

無増悪生存期間：主解析として、Intermediate/Poor リスク集団における無増悪生存期間の投与群間の比較を、全生存期間と同じ層別因子を用いて有意水準両側 0.009 の層別 log-rank 検定により実施した。各投与群で Kaplan-Meier 法により無増悪生存期間（中央値）を推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。ハザード比及びその両側 99.1%信頼区間は投与群を単一の共変量とし、IMDC リスク分類及び地域を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、1 及び 2 年時の無増悪生存率及び二重対数変換法を用いてその両側 95%信頼区間を算出した。

結 果：

〔患者背景〕

	IMDC Intermediate/Poor リスク集団		全リスク集団	
	N+I併用群 (425例)	スニチニブ群 (422例)	N+I併用群 (550例)	スニチニブ群 (546例)
年齢中央値(最小値～最大値)、歳				
	62(26～85)	61(21～85)	62(26～85)	62(21～85)
性別、例数(%)				
男性	314(74)	301(71)	413(75)	395(72)
女性	111(26)	121(29)	137(25)	151(28)
ベースライン時の IMDC リスク分類、例数(%)				
Favorableリスク	0	0	125(23)	124(23)
Intermediateリスク	334(79)	333(79)	334(61)	333(61)
Poorリスク	91(21)	89(21)	91(17)	89(16)
地域、例数(%)				
米国	112(26)	111(26)	154(28)	153(28)
カナダ・ヨーロッパ	148(35)	146(35)	201(37)	199(36)
その他の地域	165(39)	165(39)	195(35)	194(36)
腫瘍のPD-L1発現レベル、例数/評価可能データ例数(%)				
1%未満	284/384(74)	278/392(71)	386/499(77)	376/503(75)
1%以上	100/384(26)	114/392(29)	113/499(23)	127/503(25)
放射線療法歴あり、例数(%)				
	52(12)	52(12)	63(11)	70(13)
腎摘除術歴あり、例数(%)				
	341(80)	319(76)	453(82)	437(80)
病変数(非標的病変を含む)*1、例数(%)				
1個	90(21)	84(20)	123(22)	118(22)
2個以上	335(79)	337(80)	427(78)	427(78)

V. 治療に関する項目

	IMDC Intermediate/Poor リスク集団		全リスク集団	
	N+I併用群 (425 例)	スニチニブ群 (422 例)	N+I併用群 (550 例)	スニチニブ群 (546 例)
主な転移先、例数(%)				
肺	294 (69)	296 (70)	381 (69)	373 (68)
リンパ節	190 (45)	216 (51)	246 (45)	268 (49)
骨※2	95 (22)	97 (23)	112 (20)	119 (22)
肝	88 (21)	89 (21)	99 (18)	107 (20)

※1: スニチニブ群の1例でベースライン時のデータが報告されていない

※2: 軟組織への転移も含む

〔主要評価項目〕

● 全生存期間 (intermediate/poor リスク)

IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における全生存期間について、中間解析〔調整済みの有意水準 ($\alpha=0.002$) を適用〕の結果、N+I 併用群はスニチニブ群と比較して有意な延長が示された (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)。Kaplan-Meier 法を用いて推定したデータベースロック時点の全生存期間は、N+I 併用群では中央値に到達せず、スニチニブ群の全生存期間の中央値は、25.95 カ月[95%信頼区間: 22.08, -]であった。

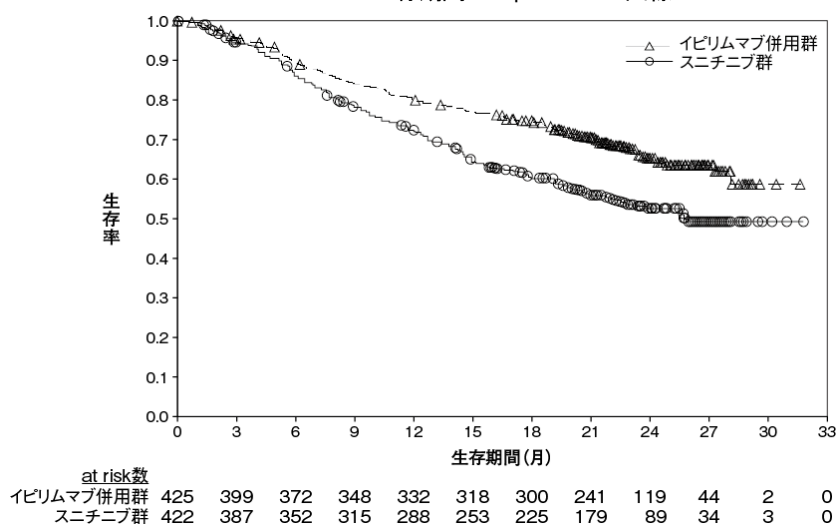
全生存期間

対象者数	N+I併用群 425	スニチニブ群 422
イベント数 (%)	140(32.9)	188(44.5)
ハザード比[99.8%信頼区間] ^{a)}	0.63[0.44, 0.89]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	$p<0.0001$	
中央値 (月) ^{b)} [95%信頼区間]	-[28.16, -]	25.95[22.08, -]
12 カ月時点の生存率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	80.1[75.9, 83.6]	72.1[67.4, 76.2]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「-」で表示した。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 無増悪生存期間 (IRRC 判定) (intermediate/poor リスク)

IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における無増悪生存期間について、スニチニブ群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.82[99.1%信頼区間: 0.64, 1.05]、層別 log-rank 検定による両側 p 値は 0.0331 であり、事前に規定した有意水準 ($\alpha=0.009$) は満たさなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群で 11.56 カ月[95%信頼区間: 8.71, 15.51]、スニチニブ群で 8.38 カ月[95%信頼区間: 7.03, 10.81]であった。

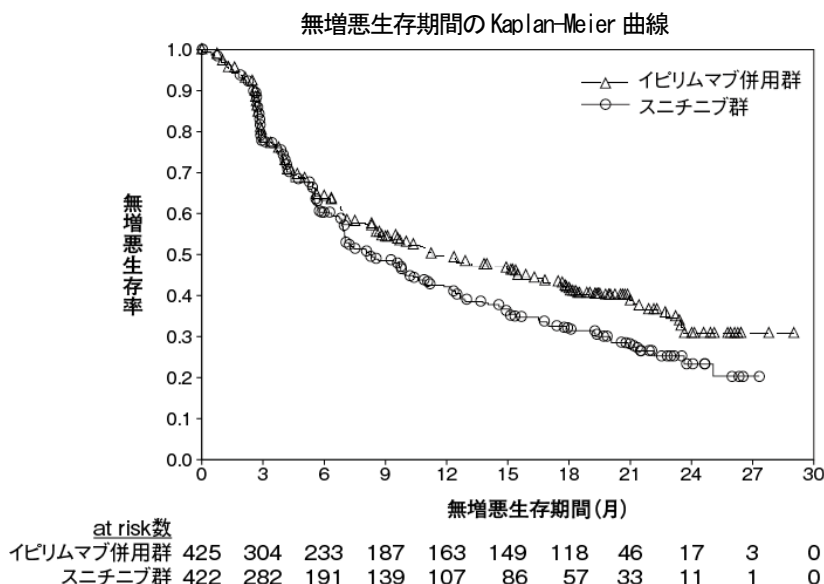
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間 (IRRC 判定)

対象者数	N+I併用群 425	スニチニブ群 422
イベント数 (%)	228(53.6)	228(54.0)
ハザード比[99.1%信頼区間] ^{a)}	0.82[0.64, 1.05]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	p=0.0331	
中央値 (月) ^{b)} [95%信頼区間]	11.56[8.71, 15.51]	8.38[7.03, 10.81]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。



● 奏効率 (IRRC 判定) (intermediate/poor リスク)

IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における奏効率は、N+I 併用群で 41.6%[95%信頼区間 : 36.9, 46.5]、スニチニブ群で 26.5%[95%信頼区間 : 22.4, 31.0]であり、N+I 併用群の 95%信頼区間の下限はスニチニブ群の 95%信頼区間の上限を上回っていた。層別因子で調整した奏効率の群間差は 16.0%[95%信頼区間 : 9.8, 22.2]であり、スニチニブ群と比較して N+I 併用群で有意に高かった ($p<0.0001$ 、DerSimonian and Laird 法)。

奏効率 (IRRC 判定)

対象者数	N+I併用群 425	スニチニブ群 422
奏効者数 (%)	177(41.6)	112(26.5)
95%信頼区間 ^{a)}	[36.9, 46.5]	[22.4, 31.0]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果 (IRRC 判定)

対象者数	N+I併用群 425	スニチニブ群 422
完全奏効 (CR)	40(9.4)	5(1.2)
部分奏効 (PR)	137(32.2)	107(25.4)
安定 (SD)	133(31.3)	188(44.5)
進行 (PD)	83(19.5)	72(17.1)
評価不能	31(7.3)	50(11.8)
報告なし	1(0.2)	0

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔副次評価項目〕

● 全生存期間 (全リスク)

全リスクの被験者における全生存期間について、中間解析 [調整済みの有意水準 ($\alpha=0.002$) を適用] の結果、N+I 併用群はスニチニブ群と比較して有意な延長が示された (ハザード比 0.68[99.8%信頼区間 : 0.49, 0.95]、 $p=0.0003$ 、層別 log-rank 検定)。Kaplan-Meier 法を用いて推定したデータベースロック時点の全生存期間は、N+I 併用群では中央値に到達せず、スニチニブ群の全生存期間の中央値は、32.92 ヶ月[95%信頼区間 : —, —]であった。

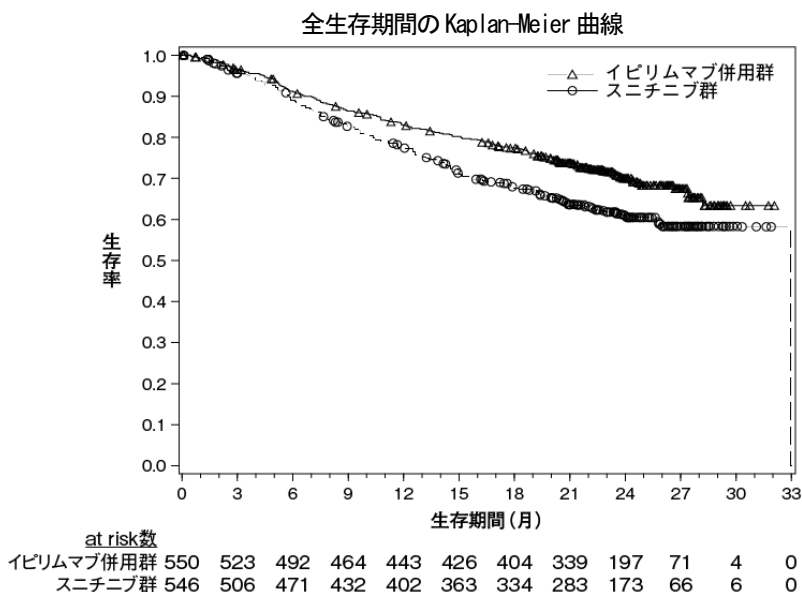
V. 治療に関する項目

全生存期間

対象者数	N+I併用群 550	スニチニブ群 546
イベント数	161(29.3)	204(37.4)
ハザード比[99.8%信頼区間] ^{a)} p 値 (層別 log-rank 検定)	0.68[0.49, 0.95] p=0.0003	
中央値 (月) ^{b)} [95%信頼区間]	—	32.92[—, —]
6 ヶ月時点の全生存率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	91.3[88.6, 93.4]	89.3[86.3, 91.6]
12 ヶ月時点の全生存率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	83.1[79.7, 86.0]	77.4[73.6, 80.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル。

b) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。未達は「—」で表示した。



〔安全性〕

有害事象は N+I 併用群で 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群で 532/535 例 (99.4%) に認められ、副作用は、それぞれ 509 例 (93.1%)、521 例 (97.4%) に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、N+I 併用群では、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%) であり、スニチニブ群では、下痢 278 例 (52.0%)、疲労 264 例 (49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 231 例 (43.2%)、高血圧 216 例 (40.4%)、悪心 202 例 (37.8%)、味覚異常 179 例 (33.5%)、粘膜の炎症 152 例 (28.4%)、口内炎 149 例 (27.9%)、甲状腺機能低下症 134 例 (25.0%)、食欲減退 133 例 (24.9%)、嘔吐 110 例 (20.6%)、消化不良 96 例 (17.9%)、血小板減少症 95 例 (17.8%)、無力症 91 例 (17.0%)、貧血 83 例 (15.5%) であった。データベースロックまでに死亡した被験者は N+I 併用群で 159 例 (29.1%)、スニチニブ群で 202 例 (37.8%) であり、治験薬の毒性により死亡した被験者は N+I 併用群の 7 例 (肺感染、突然死、薬剤性肝毒性、肺臓炎、免疫介在性気管支炎、下部消化管出血及び血球食食症候群が各 1 例)、スニチニブ群の 4 例 (心停止が 2 例、右心不全及び多臓器不全が各 1 例) で認められた。なお、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は N+I 併用群で 23 例 (4.2%)、スニチニブ群で 25 例 (4.7%) であり、治験薬の毒性により治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は N+I 併用群の 1 例 (免疫介在性気管支炎)、スニチニブ群の 3 例 (心停止が 2 例、多臓器不全 1 例) で認められた。重篤な有害事象は、N+I 併用群で 305 例 (55.8%)、スニチニブ群で 213 例 (39.8%) であり、重篤な副作用は、それぞれ 162 例 (29.6%)、81 例 (15.1%) であった。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群で 168 例 (30.7%)、スニチニブ群で 114 例 (21.3%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 118 例 (21.6%)、63 例 (11.8%) であった。

治験実施施設：174 施設 (アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)
Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., **378**(14) : 1277, 2018

注) 本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「化学療法未治療の根治切除

V. 治療に関する項目

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。」である。

V. 治療に関する項目

〈カボザンチニブ併用投与〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）⁽⁸⁾⁽⁹⁾

目的： 未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、本剤＋カボザンチニブ併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検試験

対象： 淡明細胞型腎細胞癌患者（651 例）（本剤＋カボザンチニブ併用群：323 例、スニチニブ群：328 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で淡明細胞型腎細胞癌であることが組織学的に確認診断された、進行性（治癒切除又は放射線療法の適応ではない）又は転移性（AJCC IV 期）の腎細胞癌患者
- ・ 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者
ただし、次を除く：完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術後又は術前補助療法〔ただし、血管内皮増殖因子（VEGF）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く〕が施行され、かつ術後又は術前補助療法の最終投与から 6 ヶ月以上経過後に再発した場合
- ・ Karnofsky Performance Status（KPS）が 70%以上である患者
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- ・ 登録前 3 ヶ月以内が望ましいが、少なくとも 12 ヶ月以内に採取された腫瘍組織を、スクリーニング期間中に関連する病理報告書とともに中央検査機関が受領している患者
- ・ IMDC*リスク分類の favorable リスク、intermediate リスク及び poor リスク患者
登録時に患者のリスクステータスを favorable リスク、intermediate リスク又は poor リスクに分類した

*：International Metastatic RCC Database Consortium

主な除外基準：

- ・ 活動性の中枢神経系（CNS）の転移が認められている患者。治療を受け、少なくとも 1 ヶ月間安定している CNS 転移を有する患者は適格とした。
- ・ 上大静脈又はその他の主要血管、あるいは消化管に浸潤している腫瘍が認められている患者。あるいは気管内又は気管支内の腫瘍が確認されている患者
- ・ VEGF、MET、AXL、KIT 又は RET を標的とした全身療法の治療歴（スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、tivozanib、ソラフェニブ、レンバチニブ、ベバシズマブ及びカボザンチニブなどを含む）がある患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する患者、若しくは T 細胞共刺激経路又はシグナル調節機構を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は自己免疫疾患の診断を受けた又は疑いのある患者、若しくは無作為化前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量として 10mg/日超）又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする症状を有する患者
- ・ コントロール不良の副腎機能不全を有する患者
- ・ 降圧療法にもかかわらず、コントロール不良の高血圧症を有する患者
- ・ 不安定狭心症、心筋梗塞、症候性の末梢血管障害、うっ血性心不全（New York Heart Association の定義によるⅢ度若しくはⅣ度）、又は脳血管障害の病歴を有する患者
- ・ 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の病歴を有する患者。ただし、低分子ヘパリンで適切に治療されている場合を除く。
- ・ 不安定な不整脈を有する患者。Fridericia 補正 QT（QTcF）が男性は>450msec、女性は>470msec の延長
- ・ 重篤で難治性の創傷若しくは潰瘍、活動性出血若しくは易出血性の所見、又は腹痙、消化管穿孔、腹腔内潰瘍、腸閉塞若しくは胃流出路閉塞の病歴を有する患者
- ・ 無作為化前 14 日以内に強力なチトクローム P450（CYP）3A4 誘導剤又は CYP3A4 阻害剤を投与された患者
- ・ スクリーニング時の心エコー検査又はマルチゲート・スキャンによる評価で、駆出率が 50%以下の患者
- ・ 無作為化前 6 週間未満に大手術、4 週間未満に腎摘除術を受けた患者（完全な創傷治癒及び継続中の術後合併症がない場合も含む）
- ・ 初回投与前 30 日以内に生/弱毒化ワクチンを接種された患者

試験方法： 本剤＋カボザンチニブ併用群（以下、NIVO+CABO 併用群）：

本剤 240mg を 2 週間間隔で静脈内投与とカボザンチニブ 40mg を 1 日 1 回経口投与を併用する。

・ スニチニブ群：

6 週間を 1 サイクルとし、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与後、2 週間休薬する。

主要評価項目： 無増悪生存期間（BICR 判定）

副次評価項目： 全生存期間、奏効率（BICR 判定）

解析方法： 無作為化されたすべての被験者の無増悪生存期間について、IMDC 予後スコア（0 vs 1～2 vs 3～6）、腫瘍の PD-L1 発現（1%以上 vs 1%未満又は判定不能）及び地域（米国/カナダ/西欧/北欧 vs その他の地域）を層別因子とし、有意水準を両側 0.05 とした層別 log-rank 検定により投与群間で比較した。各投与群で Kaplan-Meier 法により無増悪生存期間（中央値）を推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換法を用

V. 治療に関する項目

いて算出した。ハザード比及びその両側 95%信頼区間は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、6 ヶ月及び 9 ヶ月時点の無増悪生存率及びその両側 95%信頼区間を二重対数変換法を用いて算出した。無作為化されたすべての被験者の全生存期間について、無増悪生存期間と同じ層別因子を用いて層別 log-rank 検定により投与群間で比較した。O'Brien-Fleming 型の α 消費関数により 1 回目の中間解析、2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準を決定することとしていたが、1 回目の中間解析で NIVO+CABO 併用群のスニチニブ群に対する優越性が検証されたため、1 回目の中間解析を最終解析とし、有意水準 0.0111 で解析を行った。これにより、ハザード比の両側 98.89%信頼区間を示した。実際のイベント数（死亡数）は 166 件（全生存期間の最終解析に必要な目標イベント数の約 65%）であった。各投与群で Kaplan-Meier 法により全生存期間（中央値）を推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。ハザード比及びその両側 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、6 ヶ月及び 9 ヶ月時点の全生存率及びその両側 95%信頼区間を二重対数変換法を用いて算出した。奏効率（BICR 判定）は、無作為化された被験者のうち、最良総合効果（BOR）が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。無作為化されたすべての被験者の BOR（BICR 判定）について、投与群ごとに CR、PR、SD、PD 及び判定不能の被験者数及びその割合を算出した。各投与群の奏効率の正確な両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。奏効率の 2 群間の重み付けをしない差及びその両側 95%信頼区間は Newcombe 法により算出した。全生存期間の正式な解析で NIVO+CABO 併用群のスニチニブ群に対する優越性が検証されたため、無作為化されたすべての被験者の奏効率について、有意水準を両側 0.05 とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間で比較した。また、Mantel-Haenszel 法を用いて NIVO+CABO 併用群のスニチニブ群に対する調整オッズ比を算出した。

結 果：

〔患者背景〕

	NIVO+CABO併用群 (323例)	スニチニブ群 (328例)
年齢、中央値(最小値～最大値)、歳		
	62.0(29～90)	61.0(28～86)
年齢分類(%)		
65歳未満	191(59.1)	210(64.0)
65歳以上75歳未満	103(31.9)	85(25.9)
75歳以上	29(9.0)	33(10.1)
性別、例数(%)		
男性	249(77.1)	232(70.7)
女性	74(22.9)	96(29.3)
地域、例数(%)		
米国/カナダ/西欧/北欧	158(48.9)	161(49.1)
その他の地域	165(51.1)	167(50.9)
KPS、例数(%)		
70	14(4.3)	18(5.5)
80	52(16.1)	67(20.4)
90	110(34.1)	112(34.1)
100	147(45.5)	129(39.3)
不明	0	2(0.6)
ベースライン時のIMDCリスク分類、例数(%)		
Favorableリスク	74(22.9)	73(22.3)
Intermediateリスク	189(58.5)	186(56.7)
Poorリスク	60(18.6)	68(20.7)
不明	0	1(0.3)
初回診断から無作為化までの期間、例数(%)		
1年未満	210(65.0)	214(65.2)
1年以上	112(34.7)	111(33.8)
不明	1(0.3)	3(0.9)
腎摘除術歴、例数(%)		
あり	222(68.7)	233(71.0)
なし	101(31.3)	95(29.0)

V. 治療に関する項目

	NIVO+CABO併用群 (323例)	スニチニブ群 (328例)
放射線療法歴、例数(%)		
あり	46(14.2)	45(13.7)
なし	277(85.8)	283(86.3)
腫瘍のPD-L1発現レベル、例数(%)		
1%以上	81(25.1)	81(24.7)
1%未満又は評価不能	232(71.8)	240(73.2)
不明	10(3.1)	7(2.1)
肉腫様特徴、例数(%)		
あり	34(10.5)	41(12.5)
なし	279(86.4)	278(84.8)
不明	10(3.1)	9(2.7)
主な転移部位、例数(%)		
肺	238(73.7)	249(75.9)
リンパ節	130(40.2)	131(39.9)
骨	78(24.1)	72(22.0)
肝	73(22.6)	53(16.2)
副腎	36(11.1)	36(11.0)
病変数(非標的病変を含む) [※] 、例数(%)		
1個	63(19.5)	69(21.0)
2個	94(29.1)	93(28.4)
3個	84(26.0)	87(26.5)
4個	47(14.6)	51(15.5)
5個以上	34(10.5)	25(7.6)

※：17例（NIVO+CABO 併用群8例、スニチニブ群9例）は2個の異なる骨病変部位を有し、その17例すべてが3個以上の病変部位を有していた。

〔主要評価項目〕

● 無増悪生存期間（BICR 判定）

無増悪生存期間について、スニチニブ群に対する NIVO+CABO 併用群のハザード比は 0.51（95%信頼区間[0.41, 0.64]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定）であり、NIVO+CABO 併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。無増悪生存期間の中央値は NIVO+CABO 併用群で 16.59 カ月[95%信頼区間：12.45, 24.94]、スニチニブ群で 8.31 カ月[95%信頼区間：6.97, 9.69]であった。

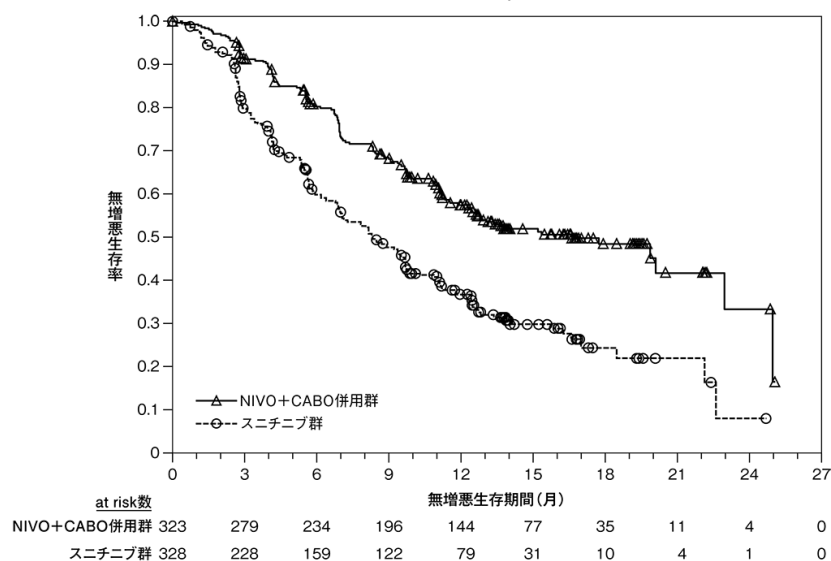
無増悪生存期間（BICR 判定）

対象者数	NIVO+CABO併用群 323	スニチニブ群 328
イベント数 (%)	144 (44.6)	191 (58.2)
中央値 (月) [95%信頼区間]	16.59[12.45, 24.94]	8.31[6.97, 9.69]
ハザード比[95%信頼区間] ^{a)}	0.51[0.41, 0.64]	
p 値 (層別 log-rank 検定)	<0.0001 (両側)	

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 全生存期間

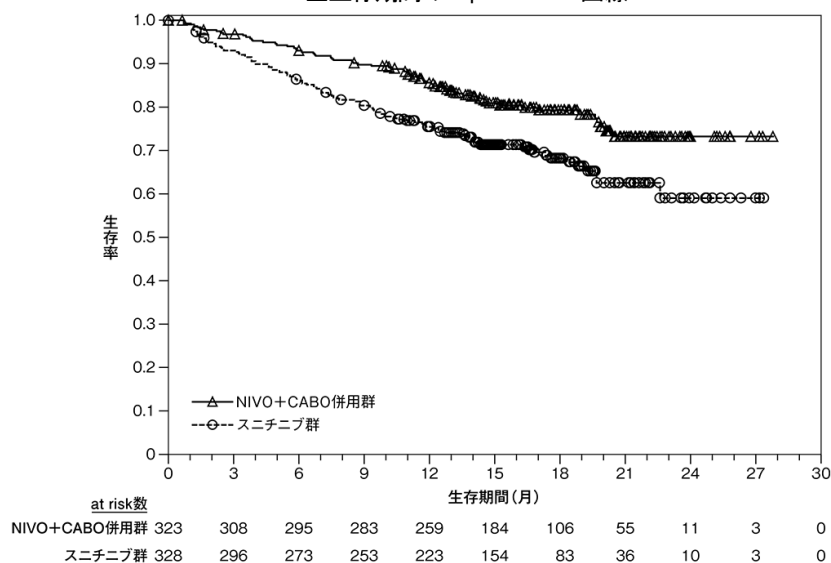
全生存期間について、スニチニブ群に対する NIVO+CABO 併用群のハザード比は 0.60 (98.89%信頼区間[0.40, 0.89]、 $p=0.0010$ 、層別 logrank 検定) であり、NIVO+CABO 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。全生存期間の中央値は NIVO+CABO 併用群で未達[95%信頼区間：-, -]、スニチニブ群で未達[95%信頼区間：22.60, -]であった。

全生存期間

対象者数	NIVO+CABO併用群 323	スニチニブ群 328
イベント数 (%)	67 (20.7)	99 (30.2)
中央値 (月) [95%信頼区間]	未達[-, -]	未達[22.60, -]
ハザード比[98.89%信頼区間] ^{a)}	0.60[0.40, 0.89]	
p 値 (層別 logrank 検定)	0.0010	

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 奏効率 (BICR 判定)

奏効率は、NIVO+CABO 併用群で 55.7%[95%信頼区間：50.1, 61.2]、スニチニブ群で 27.1%[95%信頼区間：22.4, 32.3] であり、NIVO+CABO 併用群で奏効率が有意に高かった ($p<0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

V. 治療に関する項目

奏効率 (BICR 判定)

対象者数	NIVO+CABO併用群 323	スニチニブ群 328
奏効者数 (%)	180(55.7)	89(27.1)
95%信頼区値 ^{a)}	[50.1, 61.2]	[22.4, 32.3]

a) Clopper-Pearson 法

最良総合効果 (BICR 判定)

対象者数 例数 (%)	NIVO+CABO併用群 323	スニチニブ群 328
完全奏効 (CR)	26(8.0)	15(4.6)
部分奏効 (PR)	154(47.7)	74(22.6)
安定 (SD)	104(32.2)	138(42.1)
進行 (PD)	18(5.6)	45(13.7)
評価不能	21(6.5)	55(16.8)
報告なし	0	1(0.3)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は NIVO+CABO 併用群で 319/320 例 (99.7%)、スニチニブ群で 317/319 例 (99.1%) に認められ、副作用はそれぞれ 309 例 (96.6%)、298 例 (93.1%) に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、NIVO+CABO 併用群では、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%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 80 例 (25.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 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%)、発疹 62 例 (19.4%)、粘膜の炎症 61 例 (19.1%)、無力症 57 例 (17.8%)、そう痒症 52 例 (16.3%)、口内炎 50 例 (15.6%)、リパーゼ増加 48 例 (15.0%) であり、スニチニブ群では、下痢 136 例 (42.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 129 例 (40.3%)、高血圧 107 例 (33.4%)、疲労 97 例 (30.3%)、甲状腺機能低下症 90 例 (28.1%)、悪心 81 例 (25.3%)、粘膜の炎症 80 例 (25.0%)、口内炎 74 例 (23.1%)、味覚不全 65 例 (20.3%)、貧血及び血小板減少症各 61 例 (19.1%)、血小板数減少 59 例 (18.4%)、食欲減退 53 例 (16.6%)、嘔吐 52 例 (16.3%)、無力症 48 例 (15.0%) であった。治験薬の最終投与後 30 日までに死亡した被験者は NIVO+CABO 併用群で 22 例 (6.9%)、スニチニブ群で 30 例 (9.4%) であり、治験薬の毒性により死亡した被験者は NIVO+CABO 併用群で投与終了後 30 日以降に 1 例 (小腸穿孔) に認められた。また、スニチニブ群で治験薬の最終投与後 30 日までに 2 例 (呼吸窮迫及び肺炎が各 1 例) に認められた。重篤な有害事象は、NIVO+CABO 併用群で 148 例 (46.3%)、スニチニブ群で 127 例 (39.7%) に認められ、重篤な副作用は、それぞれ 78 例 (24.4%)、41 例 (12.8%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、NIVO+CABO 併用群で 63 例 (19.7%)、スニチニブ群で 54 例 (16.9%) に認められ、投与中止に至った副作用は、それぞれ 49 例 (15.3%)、28 例 (8.8%) に認められた。

治験実施施設：125 施設 (日本、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、チェコ共和国、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、スペイン、トルコ、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)
Choueiri T. K. et al. : N. Engl. J. Med., **384**(9) : 829, 2021

注) 本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫》

該当資料なし

《再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌》

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）^{70,71)}

目的： プラチナ製剤を含む化学療法終了後から 6 ヶ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本剤と治験担当医師が選択した薬剤（以下、対照群）の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象： 頭頸部扁平上皮癌患者（361 例）（本剤群：240 例、対照群：121 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で Performance Status (ECOG) が 1 以下の患者
- ・ 組織学的に再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌（口腔、咽頭及び喉頭）であることが確認されており、Ⅲ期/Ⅳ期の局所治療（手術、放射線療法又は化学放射線療法）が適応とならない患者
- ・ アジュバント療法（術後化学放射線療法を含む）、1 次治療（化学放射線療法を含む）、再発又は転移に対するプラチナ製剤の最終投与後 6 ヶ月以内に進行若しくは再発を認めた患者
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき、CT 又は MRI により測定可能病変を有する患者
- ・ PD-L1 発現解析やバイオマーカー解析に用いる腫瘍組織を提供可能な患者
- ・ 中咽頭扁平上皮癌において腫瘍のヒトパピローマウイルス（HPV）感染状態の判定のために、p16 陽性又は p16 陰性の結果が得られている患者
- ・ 治療目的の放射線療法が治験薬投与開始の 4 週間前、緩和的放射線療法が治験薬投与開始の 2 週間前までに終了している患者、等

主な除外基準：

- ・ 活動性の脳転移又は髄膜転移を有する患者
- ・ 組織学的に再発又は転移性の鼻咽頭癌、原発不明の扁平上皮癌、唾液腺の癌と確認されている、又は非扁平上皮癌（粘膜悪性黒色腫等）であることが確認された患者
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体若しくは特異的に T 細胞共刺激経路又は免疫監視機構を標的とする他の抗体又は薬剤による治療歴を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患の合併又は疑いのある患者
- ・ 治験薬の投与前 14 日以内に全身性の副腎皮質ステロイド（10mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の治療が必要な患者、等

試験方法： 再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌患者をセツキシマブの治療歴の有無で層別化し、本剤群と対照群（治験担当医師が選択した薬剤：セツキシマブ、メトトレキサート又はドセタキセル）に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤群：本剤 3mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与した。

対照群：セツキシマブ、メトトレキサート、ドセタキセルのいずれか 1 剤を投与した。

- ・ セツキシマブ 400mg/m² を初回に静脈内投与した後、250mg/m² を週 1 回投与
- ・ メトトレキサート 40mg/m² を週 1 回静脈内投与（忍容性が認められた場合は、60mg/m² まで増量可能）
- ・ ドセタキセル 30mg/m² を週 1 回静脈内投与（忍容性が認められた場合は、40mg/m² まで増量可能）

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）、奏効率（実施施設の医師判定）

解析方法： 全生存期間は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて投与群間を比較し、ハザード比とその両側 97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。イベント発生までの分布は、全生存率（1 年生存率含む）とともに Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95%信頼区間の Kaplan-Meier 推定値を提示した。また、全生存期間の中間解析は、少なくとも 195 件（70%）のイベントが観測された後に実施した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (240 例)		対照群 (121 例)	
	全症例 (240 例)	日本人部分集団 (18 例)	全症例 (121 例)	日本人部分集団 (9 例)
年齢				
中央値	59.0歳	61.0歳	61.0歳	62.0歳
65歳未満	172 (71.7%)	11 (61.1%)	76 (62.8%)	6 (66.7%)
65歳以上75歳未満	56 (23.3%)	7 (38.9%)	39 (32.2%)	3 (33.3%)
75歳以上	12 (5.0%)	0	6 (5.0%)	0
性別				
男性	197 (82.1%)	17 (94.4%)	103 (85.1%)	8 (88.9%)
女性	43 (17.9%)	1 (5.6%)	18 (14.9%)	1 (11.1%)
人種				
白人	196 (81.7%)	—	104 (86.0%)	—
黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (4.2%)	—	3 (2.5%)	—
アジア人	29 (12.1%)	—	14 (11.6%)	—
その他	5 (2.1%)	—	0	—
ECOG PS				
0	49 (20.4%)	2 (11.1%)	23 (19.0%)	1 (11.1%)
1	189 (78.8%)	16 (88.9%)	94 (77.7%)	8 (88.9%)
≥2	1 (0.4%)	0	3 (2.5%)	0
報告なし	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)	0
喫煙歴				
あり (現在/過去)	191 (79.6%)	18 (100.0%)	85 (70.2%)	8 (88.9%)
なし	39 (16.3%)	0	31 (25.6%)	1 (11.1%)
不明	10 (4.2%)	0	5 (4.1%)	0
病期分類				
III	25 (10.4%)	0	10 (8.3%)	0
IV	214 (89.2%)	18 (100.0%)	111 (91.7%)	9 (100.0%)
報告なし	1 (0.4%)	0	0	0
原発部位				
口腔	108 (45.0%)	7 (38.9%)	67 (55.4%)	6 (66.7%)
咽頭	92 (38.3%)	11 (61.1%)	36 (29.8%)	3 (33.3%)
喉頭	34 (14.2%)	0	15 (12.4%)	0
その他	6 (2.5%)	0	3 (2.5%)	0
HPV感染状況 (p16発現状況)				
陽性	63 (26.3%)	3 (16.7%)	29 (24.0%)	0
陰性	50 (20.8%)	0	36 (29.8%)	0
不明	127 (52.9%)	—	56 (46.3%)	—
報告なし	—	15 (83.3%)	—	9 (100.0%)
化学療法による前治療歴 (治療レジメン数)				
1	106 (44.2%)	8 (44.4%)	58 (47.9%)	5 (55.6%)
2	80 (33.3%)	5 (27.8%)	45 (37.2%)	2 (22.2%)
≥3	54 (22.5%)	5 (27.8%)	18 (14.9%)	2 (22.2%)

V. 治療に関する項目

	本剤群 (240例)		対照群 (121例)	
	全症例 (240例)	日本人部分集団 (18例)	全症例 (121例)	日本人部分集団 (9例)
転移に対する化学療法による前治療歴 (治療レジメン数)				
0 ^{※1}	128 (53.3%)	10 (55.6%)	62 (51.2%)	6 (66.7%)
1	74 (30.8%)	5 (27.8%)	37 (30.6%)	2 (22.2%)
2	27 (11.3%)	2 (11.1%)	13 (10.7%)	0
≥3	11 (4.6%)	1 (5.6%)	9 (7.4%)	1 (11.1%)
前に受けた化学療法の位置付け				
術後補助療法	37(15.4%)	0	21(17.4%)	1(11.1%)
ネオアジュバント療法	17(7.1%)	3(16.7%)	16(13.2%)	2(22.2%)
原発巣に対する治療	173(72.1%)	17(94.4%)	83(68.6%)	8(88.9%)
転移巣に対する治療	112(46.7%)	8(44.4%)	59(48.8%)	3(33.3%)
直前の化学療法で投与された薬剤 ^{※2}				
全化学療法	240(100.0%)	18(100.0%)	121(100.0%)	9(100.0%)
プラチナ製剤を含む治療	240(100.0%)	18(100.0%)	121(100.0%)	9(100.0%)
モノクローナル抗体	153(63.8%)	13(72.2%)	73(60.3%)	9(100.0%)
葉酸拮抗剤	7(2.9%)	0	3(2.5%)	0
タキサン系抗悪性腫瘍剤	131(54.6%)	8(44.4%)	62(51.2%)	4(44.4%)
その他(治験薬)	23(9.6%)	0	13(10.7%)	0
その他(承認薬)	140(58.3%)	12(66.7%)	69(57.0%)	8(88.9%)
手術歴				
あり	207(86.3%)	10(55.6%)	109(90.1%)	6(66.7%)
なし	33(13.8%)	8(44.4%)	12(9.9%)	3(33.3%)
放射線療法歴				
あり	216(90.0%)	16(88.9%)	114(94.2%)	6(66.7%)
なし	24(10.0%)	2(11.1%)	7(5.8%)	3(33.3%)

※1：転移を有さないが手術及び/又は放射線療法が適さない症例も含まれる。無作為化された症例の93.9%は、プラチナ製剤投与中又は投与後6ヵ月以内に病勢進行した。

※2：複数の薬剤を投与された症例も含まれる。

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、対照群に対する本剤群のハザード比は0.70 (97.73%信頼区間[0.51, 0.96]、 $p=0.0101$ 、層別log-rank検定)であり、本剤群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier法による全生存期間の中央値は本剤群で7.49ヵ月[95%信頼区間：5.49, 9.10]、対照群で5.06ヵ月[95%信頼区間：4.04, 6.05]であった。

全生存期間

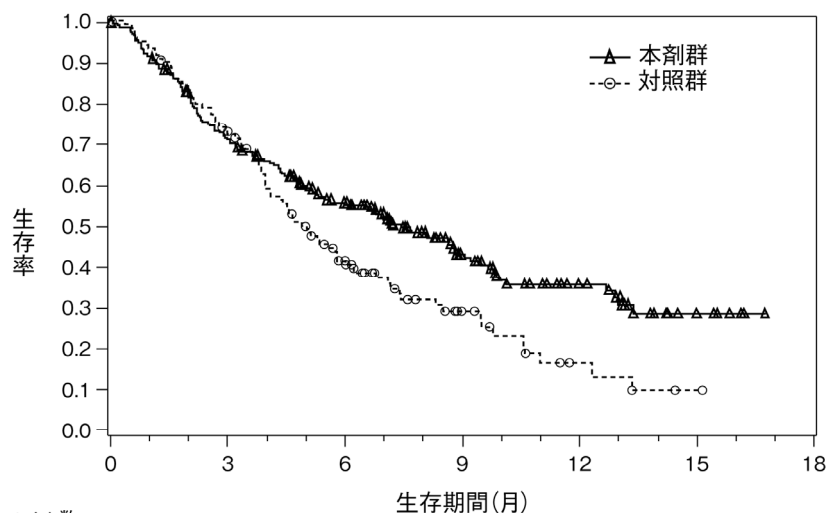
対象者数	本剤群 240	対照群 121
イベント数 (%)	133(55.4)	85(70.2)
ハザード比 ^{a)} [97.73%信頼区間]	0.70 [0.51, 0.96]	
p値 ^{b)} (層別log-rank検定)	$p=0.0101$	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.49 [5.49, 9.10]	5.06 [4.04, 6.05]
6ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	55.6[48.9, 61.8]	41.8[32.6, 50.7]
12ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	36.0[28.5, 43.4]	16.6[8.6, 26.8]

a) 層別Cox比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.0227$ とした

V. 治療に関する項目

全生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

〔副次評価項目〕

● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

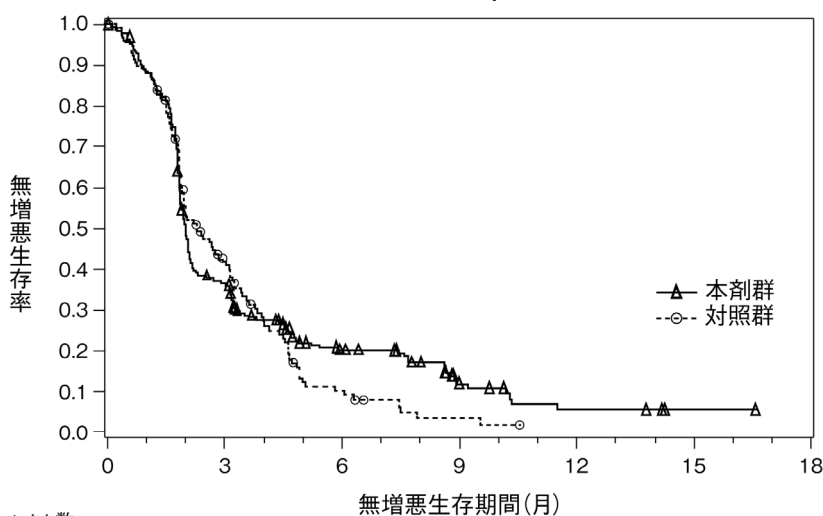
無増悪生存期間について、本剤群のハザード比は0.89（95%信頼区間[0.70, 1.13]、 $p=0.3236$ 、層別 log-rank 検定）であり、両群間に有意差は認められなかった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤群で2.04 カ月[95%信頼区間：1.91, 2.14]、対照群で2.33 カ月[95%信頼区間：1.94, 3.06]であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 240	対照群 121
イベント数 (%)	190(79.2)	103(85.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.70, 1.13]	
p 値（層別 log-rank 検定）	$p=0.3236$	
中央値[95%信頼区間]（月）	2.04 [1.91, 2.14]	2.33 [1.94, 3.06]
3 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	36.3[30.0, 42.6]	41.9[32.7, 50.8]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	19.7[14.6, 25.4]	9.9[5.0, 16.9]
9 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	11.4[7.0, 17.1]	3.1[0.7, 9.0]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群	240	79	32	12	4	1	0
対照群	121	43	9	2	0	0	0

V. 治療に関する項目

● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は本剤群で 13.3%[95%信頼区間：9.3, 18.3]、対照群で 5.8%[95%信頼区間：2.4, 11.6]であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 240	対照群 121
奏効者数（%）	32(13.3)	7(5.8)
95%信頼区間 ^{a)}	[9.3, 18.3]	[2.4, 11.6]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数（%）	本剤群 240	対照群 121
完全奏効（CR）	6(2.5)	1(0.8)
部分奏効（PR）	26(10.8)	6(5.0)
安定（SD）	55(22.9)	43(35.5)
進行（PD）	100(41.7)	42(34.7)
確定不能（UTD）	53(22.1)	29(24.0)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔日本人部分集団解析〕

● 全生存期間

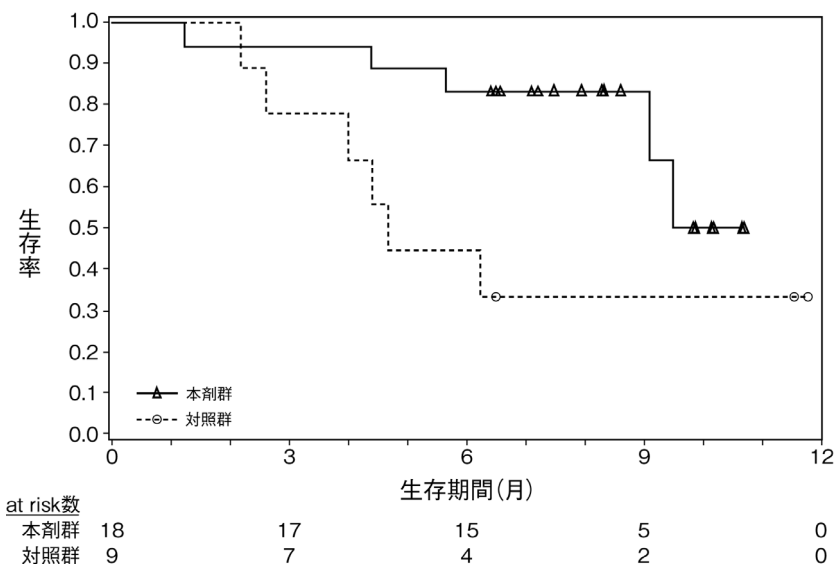
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、本剤群で未達[95%信頼区間：9.10, 未達]、対照群で 4.70 カ月[95%信頼区間：2.20, 未達]であった。対照群に対する本剤群のハザード比は 0.32[95%信頼区間：0.10, 1.05]であった。無作為化後 6 カ月時点の生存率は、本剤群で 83.3%[95%信頼区間：56.8, 94.3]、対照群で 44.4%[95%信頼区間：13.6, 71.9]、無作為化後 9 カ月時点の生存率はそれぞれ 83.3%[95%信頼区間：56.8, 94.3]と 33.3%[95%信頼区間：7.8, 62.3]であった。

全生存期間

対象者数	本剤群 18	対照群 9
イベント数（%）	5(27.8)	6(66.7)
ハザード比[95%信頼区間]	0.32 [0.10, 1.05]	
中央値[95%信頼区間]（月）	未達 [9.10, 未達]	4.70 [2.20, 未達]
6 カ月時点の生存率 ^{a)} （%） [95%信頼区間]	83.3[56.8, 94.3]	44.4[13.6, 71.9]
9 カ月時点の生存率 ^{a)} （%） [95%信頼区間]	83.3[56.8, 94.3]	33.3[7.8, 62.3]

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定

全生存期間のKaplan-Meier曲線



V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

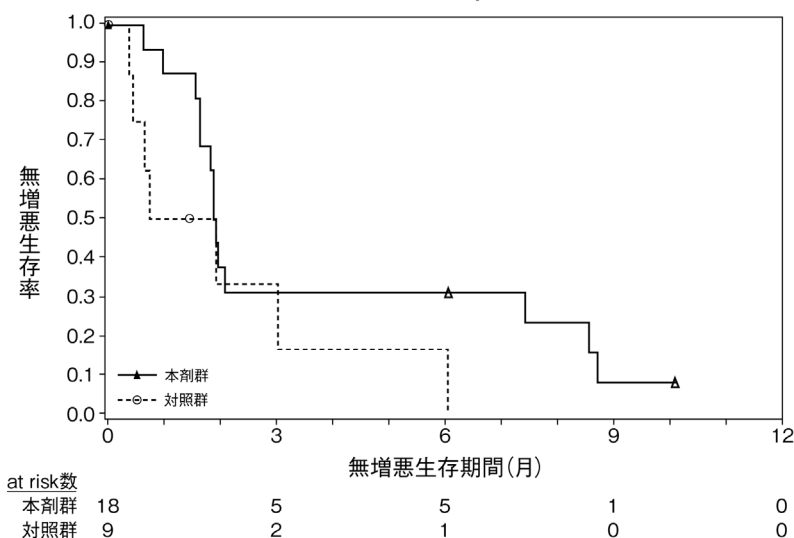
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 1.92 カ月[95%信頼区間：1.64, 7.49]、対照群で 1.35 カ月[95%信頼区間：0.39, 6.08]であり、対照群に対する本剤群のハザード比は 0.50[95%信頼区間：0.19, 1.29]であった。無作為化後 6 カ月時点の無増悪生存率は、本剤群で 31.3%[95%信頼区間：11.4, 53.6]、対照群で 16.7%[95%信頼区間：0.9, 50.8]、無作為化後 9 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 7.8%[95%信頼区間：0.5, 29.1]と算出不可であった。

無増悪生存期間（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 18	対照群 9
イベント数 (%)	14(77.8)	7(77.8)
ハザード比[95%信頼区間]	0.50 [0.19, 1.29]	
中央値[95%信頼区間] (月)	1.92 [1.64, 7.49]	1.35 [0.39, 6.08]
6 カ月時点の無増悪生存率 ^{a)} (%) [95%信頼区間]	31.3[11.4, 53.6]	16.7[0.9, 50.8]
9 カ月時点の無増悪生存率 ^{a)} (%) [95%信頼区間]	7.8[0.5, 29.1]	算出不可

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



● 奏効率（実施施設の医師判定）

日本人部分集団において、奏効率は本剤群で 22.2%（4/18 例、[95%信頼区間：6.4, 47.6]）、対照群で 0%（0/9 例、[95%信頼区間：0.0, 33.6]）であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 18	対照群 9
奏効者数 (%)	4(22.2)	0
95%信頼区間 ^{a)}	[6.4, 47.6]	[0.0, 33.6]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数 (%)	本剤群 18	対照群 9
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	4(22.2)	0
安定 (SD)	1(5.6)	3(33.3)
進行 (PD)	13(72.2)	5(55.6)
確定不能 (UTD)	0	1(11.1)

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 229/236 例（97.0%）に、対照群で 109/111 例（98.2%）に認められ、副作用はそれぞれ 139 例（58.9%）、86 例（77.5%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、本剤群では、疲労 33 例（14.0%）、悪心 20 例

V. 治療に関する項目

(8.5%)、発疹 18 例 (7.6%)、そう痒症及び食欲減退各 17 例 (7.2%)、下痢 16 例 (6.8%) 並びに貧血 12 例 (5.1%) であった。対照群では、悪心 23 例 (20.7%)、疲労 19 例 (17.1%)、貧血 18 例 (16.2%)、無力症 16 例 (14.4%)、下痢 15 例 (13.5%)、粘膜の炎症及び脱毛症各 14 例 (12.6%)、口内炎及び皮膚乾燥各 10 例 (9.0%)、好中球減少症 9 例 (8.1%)、嘔吐及び食欲減退各 8 例 (7.2%)、末梢性ニューロパチー 7 例 (6.3%)、並びに体重減少 6 例 (5.4%) であった。治験期間中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は、本剤群 50 例 (21.2%)、対照群で 21 例 (18.9%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群で 1 例 (高カルシウム血症) が認められた。また、最終投与後 31 日以降 100 日まで本剤群で 1 例 (肺臓炎) が認められた。なお、対照群では認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群で 127 例 (53.8%)、対照群で 66 例 (59.5%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 16 例 (6.8%)、17 例 (15.3%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 51 例 (21.6%)、対照群で 27 例 (24.3%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 9 例 (3.8%)、11 例 (9.9%) であった。

日本人部分集団において、副作用は本剤群で 14/18 例 (77.8%) に、対照群で 8/9 例 (88.9%) に認められた。発現率が 10% 以上の副作用は、本剤群では、食欲減退 5 例 (27.8%)、疲労 4 例 (22.2%)、そう痒症及び発疹各 3 例 (16.7%) 並びに悪心、嚥下障害、皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (11.1%) であった。対照群では、食欲減退 3 例 (33.3%)、悪心、口内炎及び鼻出血各 2 例 (22.2%) 並びに便秘、口唇炎、下痢、舌痛、倦怠感、発熱、限局性感染、蜂巣炎、血小板数減少及び貧血各 1 例 (11.1%) であった。2015 年 12 月 18 日 (データカットオフ) 時点で、副作用により死亡した被験者は、本剤群及び対照群において認められなかった。

重篤な副作用は本剤群で 2 例 (11.1%)、対照群で 2 例 (22.2%) に認められ、本剤群では、誤嚥性肺炎、限局性感染及び皮膚腫瘍各 1 例 (5.6%) であった。対照群では、貧血、倦怠感、血小板数減少及び限局性感染各 1 例 (11.1%) であった。

副作用により投与を中止した被験者は本剤群で 1 例 (5.6%)、対照群で 1 例 (11.1%) に認められ、本剤群では、皮膚腫瘍 1 例 (5.6%) であった。対照群では、貧血及び倦怠感各 1 例 (11.1%) であった。

治験実施施設：55 施設 (アルゼンチン、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、オランダ、スペイン、スイス、台湾、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)
Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., **375**(19) : 1856, 2016

注) 本剤の〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。

V. 治療に関する項目

《治癒切除不能な進行・再発の胃癌》

〈単独投与〉

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-12 試験）^{72,73)}

目 的：標準治療が不応又は不耐の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）に対するプラセボを対照とした本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

対 象：胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者（493 例）（本剤群：330 例、プラセボ群：163 例）

主な登録基準：

- ・20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 1 以下の患者
- ・組織学的に腺癌であることが確認された切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者
- ・進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）に対する治療として少なくとも 2 レジメン以上の治療が行われ、抗体製剤を含む抗悪性腫瘍剤による治療を今後新たに施行する予定のない標準治療が不応又は不耐の患者
- ・3 ヶ月以上の生存が期待される患者、等

主な除外基準：

- ・著しい栄養障害が認められる患者（経腸栄養法又は中心静脈栄養法を受けている患者若しくは入院による持続的輸液が必要な患者は除外とし、経口摂取のみでコントロール可能な患者は本登録可能とする）
- ・重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞癌、I 期の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は本登録可能とする）
- ・前治療による副作用又は手術療法の影響のため、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者
- ・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を有する患者
- ・画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺炎患者若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者（画像診断については、CT による診断が望ましい）
- ・憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・脳又は髄膜に転移巣を有する患者（ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は本登録可能とする）
- ・治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- ・腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者
- ・全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与が必要である、あるいは本治験への本登録前 14 日以内にこれらの治療を受けた患者
- ・本治験への本登録前 14 日以内に手術療法（全身麻酔、局所又は表面麻酔を伴うものすべて）を受けた患者
- ・抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者、等

試 験 方 法：標準治療が不応又は不耐の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を地域、Performance Status (ECOG) 及び転移臓器数で層別化し、本剤群とプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤群：3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。

プラセボ群：プラセボとして生理食塩液を 2 週間間隔で静脈内投与した。

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、奏効率（実施施設の医師判定）、奏効期間等

解 析 方 法：全生存期間は、必要イベント数 261 件の約 75% のイベント（196 件）が発生した時点で、事前の計画に従って中間解析を実施し、再算定後の必要イベント 328 件が発生した時点で最終解析を実施した。割付因子（実施国、ECOG PS 及び転移臓器数）を層別因子とした層別 logrank 検定（片側有意水準 2.5%）により投与群間の比較を行った。さらに、主たる解析の感度分析として、logrank 検定による投与群間の比較を行った。割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、本剤群のプラセボ群に対するハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%信頼区間と、3、6、9、12 及び 18 ヶ月時点の生存率及びその両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	本剤群 (330 例)	プラセボ群 (163 例)
性別		
男性	229 (69.4%)	119 (73.0%)
女性	101 (30.6%)	44 (27.0%)
年齢		
<65 歳	189 (57.3%)	95 (58.3%)
≥65 歳	141 (42.7%)	68 (41.7%)
<75 歳	300 (90.9%)	149 (91.4%)
≥75 歳	30 (9.1%)	14 (8.6%)
平均 (SD)	60.7 歳 (11.4)	59.9 歳 (11.9)
中央値	62.0 歳	61.0 歳
最小値～最大値	20～83 歳	26～83 歳
人種		
アジア人	329 (99.7%)	163 (100.0%)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系	1 (0.3%)	0
ECOG PS (IWRS source)		
0	95 (28.8%)	48 (29.4%)
1	235 (71.2%)	115 (70.6%)
再発の有無		
なし	194 (58.8%)	91 (55.8%)
あり	136 (41.2%)	72 (44.2%)
転移部位 (初診時)		
リンパ節	285 (86.4%)	138 (84.7%)
腹膜	63 (19.1%)	42 (25.8%)
肝	78 (23.6%)	28 (17.2%)
肺	18 (5.5%)	6 (3.7%)
胸膜	4 (1.2%)	2 (1.2%)
副腎	6 (1.8%)	4 (2.5%)
骨	6 (1.8%)	5 (3.1%)
その他	36 (10.9%)	17 (10.4%)
前治療レジメン数 (術後補助療法を含む)		
2	69 (20.9%)	29 (17.8%)
3	137 (41.5%)	62 (38.0%)
≥4	124 (37.6%)	72 (44.2%)
平均 (SD)	3.4 (1.1)	3.5 (1.1)
中央値	3.0	3.0
最小値～最大値	2～9	2～7
手術歴		
なし	117 (35.5%)	51 (31.3%)
あり	213 (64.5%)	112 (68.7%)
放射線療法歴		
なし	289 (87.6%)	138 (84.7%)
あり	41 (12.4%)	25 (15.3%)

IWRS : interactive web response system

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.63 (95%信頼区間[0.51, 0.78]、 $p<0.0001$ (片側)、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は本剤群で 5.26 カ月[95%信頼区間 : 4.60, 6.37]、プラセボ群で 4.14 カ月[95%信頼区間 : 3.42, 4.86]であった。

V. 治療に関する項目

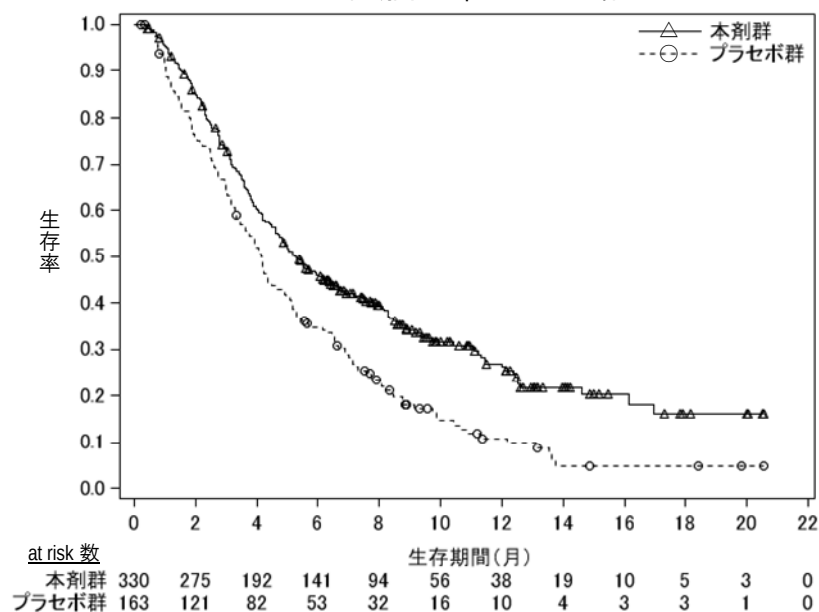
全生存期間

対象者数	本剤群 330	プラセボ群 163
イベント数 (%)	226(68.5)	141(86.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.63 [0.51, 0.78]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	p<0.0001 (片側)	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.26 [4.60, 6.37]	4.14 [3.42, 4.86]
6 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	46.1[40.5, 51.4]	34.7[27.4, 42.1]
12 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	26.2[20.7, 32.0]	10.9[6.2, 17.0]
18 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	16.2[10.0, 23.7]	5.0[1.8, 10.6]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、p<0.025 とした

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 無増悪生存期間

無増悪生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.60 (95%信頼区間[0.49, 0.75]、p<0.0001 (片側)、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤群で 1.61 ヶ月[95%信頼区間：1.54, 2.30]、プラセボ群で 1.45 ヶ月[95%信頼区間：1.45, 1.54]であった。

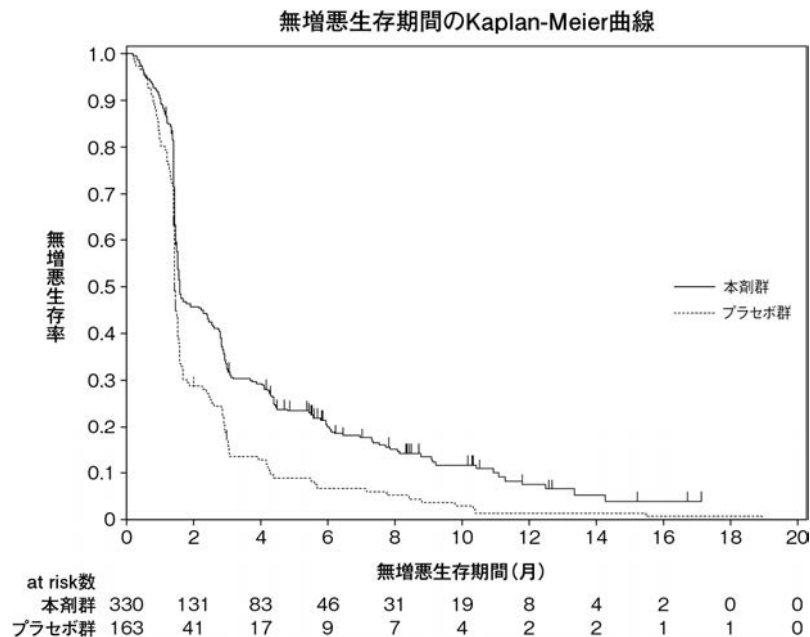
無増悪生存期間

対象者数	本剤群 330	プラセボ群 163
イベント数 (%)	253(76.7)	145(89.0)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.60 [0.49, 0.75]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	p<0.0001 (片側)	
中央値[95%信頼区間] (月)	1.61 [1.54, 2.30]	1.45 [1.45, 1.54]
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	20.2[15.7, 25.1]	6.8[3.3, 11.8]
12 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	7.6[4.2, 12.2]	1.5[0.3, 4.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、p<0.025 とした

V. 治療に関する項目



● 奏効率（実施施設の医師判定）

奏効率は本剤群で 11.2%[95%信頼区間：7.7, 15.6]、プラセボ群で 0%[95%信頼区間：0.0, 2.8]であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

対象者数	本剤群 268	プラセボ群 131
奏効者数（%）	30(11.2)	0
95%信頼区間 ^{a)}	[7.7, 15.6]	[0.0, 2.8]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果（実施施設の医師判定）

対象者数 例数（%）	本剤群 268	プラセボ群 131
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	30(11.2)	0
安定（SD）	78(29.1)	33(25.2)
進行（PD）	124(46.3)	79(60.3)
評価不能	36(13.4)	19(14.5)

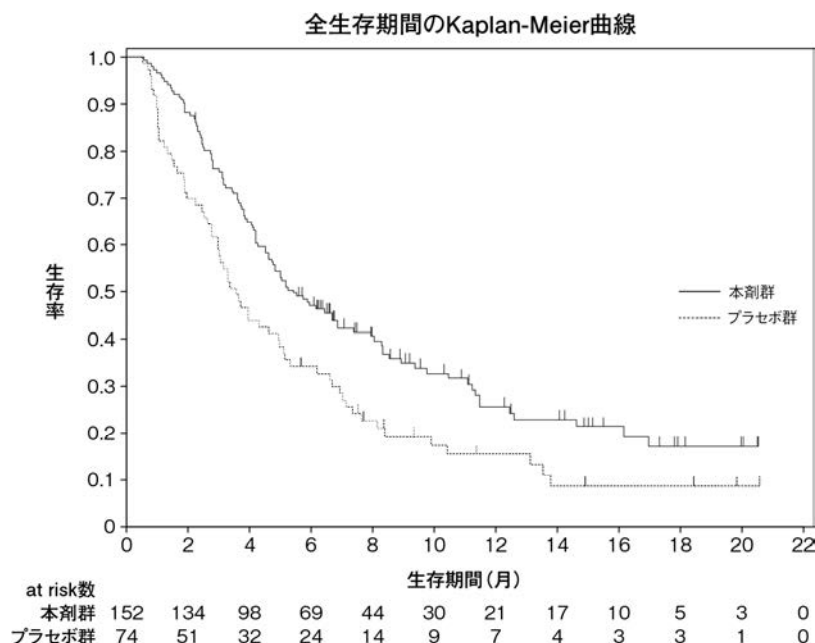
抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔日本人部分集団解析〕

● 全生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、本剤群で 5.42 カ月[95%信頼区間：4.60, 7.39]、プラセボ群で 3.58 カ月[95%信頼区間：2.76, 4.96]であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.59[95%信頼区間：0.43, 0.81]であった。無作為化後 6 カ月時点の生存率は、本剤群で 47.0%[95%信頼区間：38.9, 54.7]、プラセボ群で 34.2%[95%信頼区間：23.7, 45.1]、無作為化後 12 カ月時点の生存率はそれぞれ 25.6%[95%信頼区間：17.9, 34.0]と 15.5%[95%信頼区間：7.9, 25.4]、無作為化後 18 カ月時点の生存率はそれぞれ 17.2%[95%信頼区間：9.8, 26.3]と 8.8%[95%信頼区間：3.1, 18.3]であった。

V. 治療に関する項目



〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 300/330 例 (90.9%) に、プラセボ群で 135/161 例 (83.9%) に認められ、副作用はそれぞれ 141 例 (42.7%)、43 例 (26.7%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、本剤群では、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。プラセボ群では、そう痒症及び疲労各 9 例 (5.6%) であった。最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、本剤群で 25 例 (7.6%)、プラセボ群で 32 例 (19.9%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では、心停止、死亡、肺炎及び労作性呼吸困難が各 1 例 (0.3%)、プラセボ群では消化管穿孔及び突然死が各 1 例 (0.6%) であった。なお、本剤群において認められた急性肝炎の副作用 1 例は基準日（最終投与後 28 日又は後続のがん治療開始日）以降に転帰が死亡となった。重篤な有害事象は、本剤群で 131 例 (39.7%)、プラセボ群で 75 例 (46.6%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 33 例 (10.0%)、8 例 (5.0%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 23 例 (7.0%)、プラセボ群で 12 例 (7.5%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 9 例 (2.7%) 及び 4 例 (2.5%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 128/152 例 (84.2%) に、プラセボ群で 53/72 例 (73.6%) に認められ、副作用はそれぞれ 85 例 (55.9%)、22 例 (30.6%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、本剤群ではそう痒症 17 例 (11.2%)、下痢 14 例 (9.2%)、倦怠感 12 例 (7.9%)、疲労 11 例 (7.2%)、食欲減退 10 例 (6.6%)、並びに悪心及び発疹各 9 例 (5.9%) であった。プラセボ群では、倦怠感 6 例 (8.3%)、並びに疲労及び食欲減退各 4 例 (5.6%) であった。最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、本剤群で 9 例 (5.9%)、プラセボ群で 14 例 (19.4%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では心停止及び死亡各 1 例 (0.7%)、プラセボ群では消化管穿孔 1 例 (1.4%) であった。重篤な有害事象は、本剤群で 34 例 (22.4%)、プラセボ群で 18 例 (25.0%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 19 例 (12.5%)、7 例 (9.7%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 8 例 (5.3%)、プラセボ群で 6 例 (8.3%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 7 例 (4.6%)、4 例 (5.6%) であった。

治験実施施設：49 施設（日本、韓国及び台湾）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）
Kang Y. K. et al. : Lancet, **390**(10111) : 2461, 2017

注) 本剤の〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉

①国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）^{74,75)}

目的： 化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を対象に、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤併用投与〔FOLFOX 療法（フルオロウラシル＋ホリナートカルシウム*＋オキサリプラチン）又は XELOX（CapeOX）療法（カペシタビン＋オキサリプラチン）〕（以下、化学療法）を対照とした本剤＋化学療法併用投与の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対象： 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（1,581 例）
（本剤＋化学療法群：789 例、化学療法群：792 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者
- ・ 組織学的検査で主に腺癌であることが確認された進行又は転移性の手術不能な胃癌もしくは胃食道接合部癌又は遠位食道癌患者
- ・ 進行又は転移性癌の一次療法として全身療法（HER2 阻害剤を含む）の治療歴がない患者
- ・ 許可される前治療：胃癌又は食道胃接合部癌に対する過去の補助化学療法、術前化学療法、放射線療法及び／又は化学放射線療法は、過去のレジメン（最終レジメン）の最終投与が無作為に割り付けの 6 ヶ月以上前なら可とする。緩和目的の放射線療法は可とするが、無作為に割り付けの 2 週間前までに完了していなければならない
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に従って CT 又は MRI によって測定可能な病変又は評価可能な疾患が少なくとも 1 つある患者
- ・ 無作為に割り付け前に腫瘍組織を PD-L1 バイオマーカー解析用に提供できる患者

主な除外基準：

- ・ HER2 陽性であることが確認されている患者
- ・ 未治療の中樞神経系転移があることが確認されている患者
- ・ 適切な介入を行ってもコントロールできない腹水を有する患者
- ・ Grade 1 を超える末梢性ニューロパチーを有する患者
- ・ 無作為化／投与前 2 週間以内に試験対象疾患の治療を目的とした植物製剤（ハーブサプリメント又は従来の漢方薬など）による治療を受けた患者
- ・ 生／弱毒化ワクチンの投与を初回投与前 30 日以内に受けた患者

試験方法： 化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）に患者を地域、Performance Status (ECOG)、化学療法レジメン及び PD-L1 の発現状況〔Tumor proportion score (TPS)〕で層別化し、以下のいずれかの投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤＋化学療法群（以下、N+C 併用群）：本剤 360mg と CapeOX 療法^{*1}を 3 週間間隔で投与、又は本剤 240mg と FOLFOX 療法^{*2}を 2 週間間隔で投与した。

化学療法群：CapeOX 療法^{*1}又は FOLFOX 療法^{*2}を投与した。

※1 CapeOX 療法：オキサリプラチン 130mg/m²を 3 週間間隔で静脈内投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回、14 日間経口投与後、7 日間休薬した

※2 FOLFOX 療法：オキサリプラチン 85mg/m²、ホリナートカルシウム*400 mg/m²及びフルオロウラシル 400mg/m²を 2 週間間隔で静脈内投与した。また、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に、フルオロウラシル 1,200mg/m²を 1 日 24 時間（又は現地の基準に従って）静脈内持続投与後、12 日間休薬した

なお、本試験は当初、化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を対象に、本剤と化学療法又はイピリムマブを併用したときの有効性及び安全性の検討を目的として実施された。途中、本剤＋イピリムマブ群における早期死亡率及び毒性の発現率増加が認められ、データモニタリング委員会（DMC）からの勧告に基づき、試験途中で本剤＋イピリムマブ^{**}併用群（以下、N+I 併用群）の新たな組み入れを中止した。そのため、本一部変更申請では、本剤と化学療法併用時の有効性を検討した N+C 併用群及び化学療法群について評価を行った。

主要評価項目： PD-L1 発現状況が Combined positive score (CPS) ≥5 の被験者（以下、CPS≥5 症例）における無増悪生存期間（盲検下での独立審査委員会（以下、BICR）判定）及び全生存期間

副次評価項目： <階層的検定の対象>PD-L1 発現状況が CPS≥1 の被験者（以下、CPS≥1 症例）及び無作為化されたすべての被験者（以下、全症例）における全生存期間

<その他>PD-L1 発現状況が CPS≥10 の被験者（以下、CPS≥10 症例）における全生存期間及び、CPS≥1、10 症例及び全症例における無増悪生存期間（BICR 判定）並びに CPS≥1、5、10 及び全症例における奏効率（BICR 判定）等

解析方法：

【主要評価項目及び副次的評価項目の第 I 種の過誤確率の強い制御】

主要評価項目及び副次的評価項目の有意水準の割り当てには、ボンフェローニ法を用いたグラフィカルアプローチを使用し、以下の通りに割り当てた。

V. 治療に関する項目

- ・試験全体で有意水準（両側）を 0.05 とし、ボンフェローニ法を用いて 2 つの主要評価項目である N+C 併用群と化学療法群の CPS $\geq$ 5 症例における無増悪生存期間及び全生存期間の比較にそれぞれ 0.02、0.03 を割り当てた。
- ・CPS $\geq$ 5 症例における無増悪生存期間で N+C 併用群の優越性が検証された場合、有意水準は N+I 併用群と化学療法群の CPS $\geq$ 5 症例における全生存期間の比較に引き継ぐこととした。
- ・CPS $\geq$ 5 症例における全生存期間で N+C 併用群の優越性が検証された場合、有意水準は N+C 併用群と化学療法群の CPS $\geq$ 1 症例における全生存期間の比較、及び N+I 併用群と化学療法群の CPS $\geq$ 5 症例における全生存期間の比較に均等に配分することとした。さらに、CPS $\geq$ 1 症例における全生存期間で N+C 併用群の優越性が検証された場合、有意水準は N+C 併用群と化学療法群の全症例における全生存期間の比較に引き継ぐこととした。

主要評価項目：

無増悪生存期間の解析は、CPS $\geq$ 5 症例において 678 件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS $\geq$ 5 症例における無増悪生存期間の両側有意水準は 0.02 とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及び TPS による PD-L1 発現状況を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて 2 群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側 98%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

全生存期間の中間解析は、CPS $\geq$ 5 症例において 671 件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS $\geq$ 5 症例における全生存期間の有意水準は、解析時点の実際のイベント数に基づいて、O' Brien-Fleming 型の Lan-DeMets 法による α 消費関数を用いて決定した。中間解析時の両側有意水準は 0.016 とし、上記因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて 2 群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側 98.4%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。全生存期間及び無増悪生存期間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。生存率（12、18、24、36 ヶ月時点）及び無増悪生存率（6、12、18 ヶ月時点）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その 95%信頼区間は Greenwood 法及び二重対数変換法を用いて算出した。

副次的評価項目：

主要な副次的評価項目である CPS $\geq$ 1 症例及び全症例における全生存期間の有意水準は、主要評価項目と同様の方法を用い、解析時点の実際のイベント数に基づき決定した。中間解析時の両側有意水準はいずれも 0.007 とし、優越性を検証した。主要評価項目と同一の因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて 2 群間を比較し、投与群間のハザード比とその両側 99.3%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。各症例における全生存期間の中央値とその両側 95%信頼区間及び生存率とその 95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。

結 果：

〔患者背景〕

	CPS $\geq$ 5		全症例	
	N+C 併用群 (473 例)	化学療法群 (482 例)	N+C 併用群 (789 例)	化学療法群 (792 例)
年齢				
中央値	63.0歳	62.0歳	62.0歳	61.0歳
最小値～最大値	18～88歳	23～90歳	18～88歳	21～90歳
性別				
男性	331 (70.0%)	349 (72.4%)	540 (68.4%)	560 (70.7%)
女性	142 (30.0%)	133 (27.6%)	249 (31.6%)	232 (29.3%)
人種				
アジア人	119 (25.2%)	117 (24.3%)	186 (23.6%)	189 (23.9%)
白人	328 (69.3%)	327 (67.8%)	556 (70.5%)	541 (68.3%)
その他	26 (5.5%)	38 (7.9%)	47 (6.0%)	62 (7.8%)
ECOG PS				
0	194 (41.0%)	203 (42.1%)	326 (41.3%)	336 (42.4%)
1	279 (59.0%)	278 (57.7%)	462 (58.6%)	452 (57.1%)
2	0	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)
報告なし	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

V. 治療に関する項目

	CPS $\geq$ 5		全症例	
	N+C 併用群 (473例)	化学療法群 (482例)	N+C 併用群 (789例)	化学療法群 (792例)
腫瘍の進展				
局所再発	3(0.6%)	1(0.2%)	5(0.6%)	2(0.3%)
転移	454(96.0%)	461(95.6%)	757(95.9%)	756(95.5%)
局所進行	16(3.4%)	20(4.1%)	27(3.4%)	34(4.3%)
前治療（薬物療法）				
なし	409(86.5%)	421(87.3%)	684(86.7%)	680(85.9%)
あり ^{※1}	64(13.5%)	61(12.7%)	105(13.3%)	112(14.1%)
肝転移				
あり	191(40.4%)	217(45.0%)	301(38.1%)	314(39.6%)
なし	268(56.7%)	250(51.9%)	465(58.9%)	452(57.1%)
報告なし	14(3.0%)	15(3.1%)	23(2.9%)	26(3.3%)
組織型（Lauren分類）				
腸型	171(36.2%)	176(36.5%)	272(34.5%)	267(33.7%)
びまん型	137(29.0%)	141(29.3%)	254(32.2%)	273(34.5%)
混合型	37(7.8%)	30(6.2%)	58(7.4%)	48(6.1%)
不明	128(27.1%)	135(28.0%)	205(26.0%)	204(25.8%)
腫瘍細胞のPD-L1発現 ^{※2}				
<1%、又は判定不能	363(76.7%)	362(75.1%)	662(83.9%)	662(83.9%)
$\geq$ 1%	110(23.3%)	120(24.9%)	127(16.1%)	127(16.0%)
計画された化学療法レジメン				
CapeOX	235(49.7%)	230(47.7%)	365(46.3%)	370(46.7%)
FOLFOX	238(50.3%)	252(52.3%)	424(53.7%)	422(53.3%)

※1：術前又は術後補助化学療法

※2：TPS

〔主要評価項目〕

● CPS $\geq$ 5 症例における全生存期間

全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.71 (98.4%信頼区間[0.59, 0.86]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+C 併用群で 14.39 カ月[95%信頼区間：13.11, 16.23]、化学療法群で 11.10 カ月[95%信頼区間：10.02, 12.09]であった。

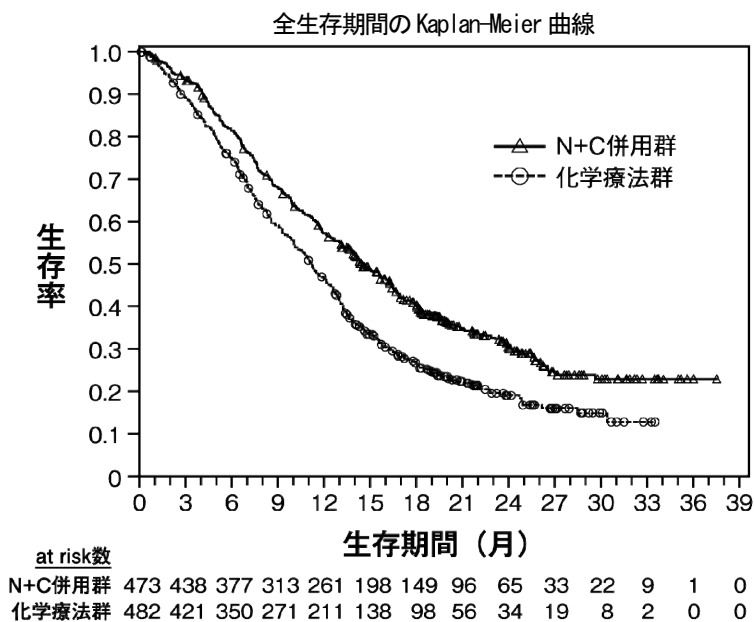
全生存期間

対象者数	N+C 併用群 473	化学療法群 482
イベント数 (%)	309 (65.3)	362 (75.1)
ハザード比 ^{a)} [98.4%信頼区間]	0.71[0.59, 0.86]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	$p<0.0001$	
中央値[95%信頼区間] (月)	14.39[13.11, 16.23]	11.10[10.02, 12.09]
12 カ月時点の全生存率 (%) [95%信頼区間]	57.3[52.6, 61.6]	46.4[41.8, 50.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.016$ とした

V. 治療に関する項目



● CPS $\geq$ 5 症例における無増悪生存期間 (BICR 判定)

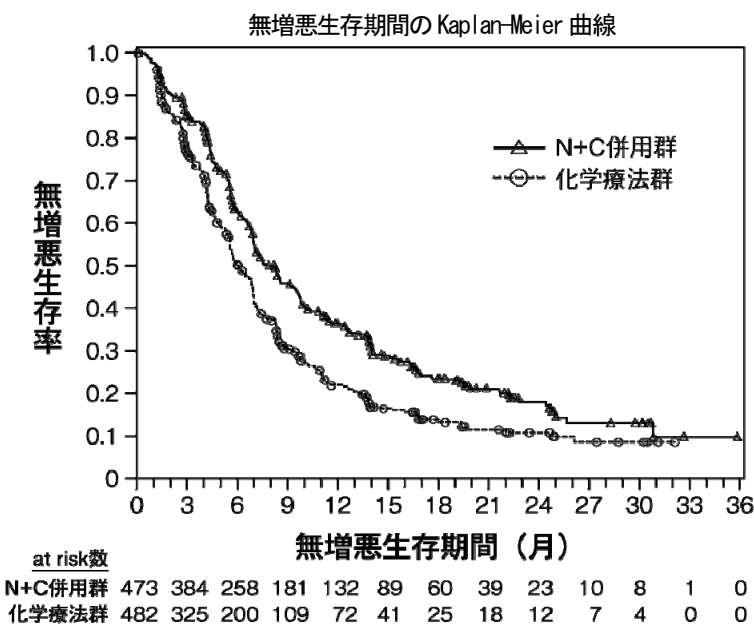
無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.68 (98%信頼区間[0.56, 0.81]、 $p<0.0001$ 、層別 logrank 検定) であり、N+C 併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 7.69 カ月[95%信頼区間 : 7.03, 9.17]、化学療法群で 6.05 カ月[95%信頼区間 : 5.55, 6.90]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 473	化学療法群 482
イベント数 (%)	328 (69.3)	350 (72.6)
ハザード比 ^{a)} [98%信頼区間]	0.68[0.56, 0.81]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	$p<0.0001$	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.69[7.03, 9.17]	6.05[5.55, 6.90]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	36.3[31.7, 41.0]	21.9[17.8, 26.1]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.02$ とした



V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● CPS≥1 症例における全生存期間

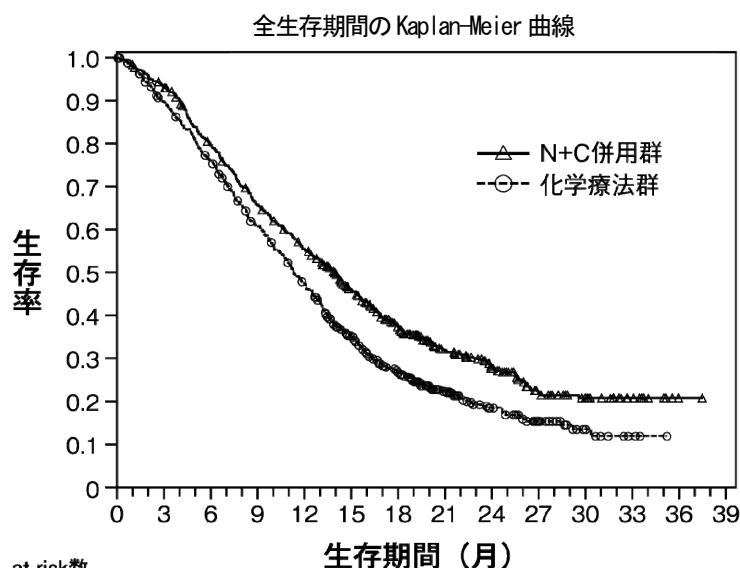
全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.77 (99.3%信頼区間[0.64, 0.92]、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 13.96 カ月[95%信頼区間：12.55, 14.98]、化学療法群で 11.33 カ月[95%信頼区間：10.64, 12.25]であった。

全生存期間

対象者数	N+C 併用群 641	化学療法群 655
イベント数 (%)	434 (67.7)	492 (75.1)
ハザード比 ^{a)} [99.3%信頼区間]	0.77[0.64, 0.92]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	$p<0.0001$	
中央値[95%信頼区間] (月)	13.96[12.55, 14.98]	11.33 [10.64, 12.25]
12 カ月時点の全生存率 (%) [95%信頼区間]	55.5[51.5, 59.3]	47.0[43.1, 50.9]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.007$ とした



● 全症例における全生存期間

全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.80 (99.3%信頼区間[0.68, 0.94]、 $p=0.0002$ 、層別 log-rank 検定) であり、N+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 13.83 カ月[95%信頼区間：12.55, 14.55]、化学療法群で 11.56 カ月[95%信頼区間：10.87, 12.48]であった。

全生存期間

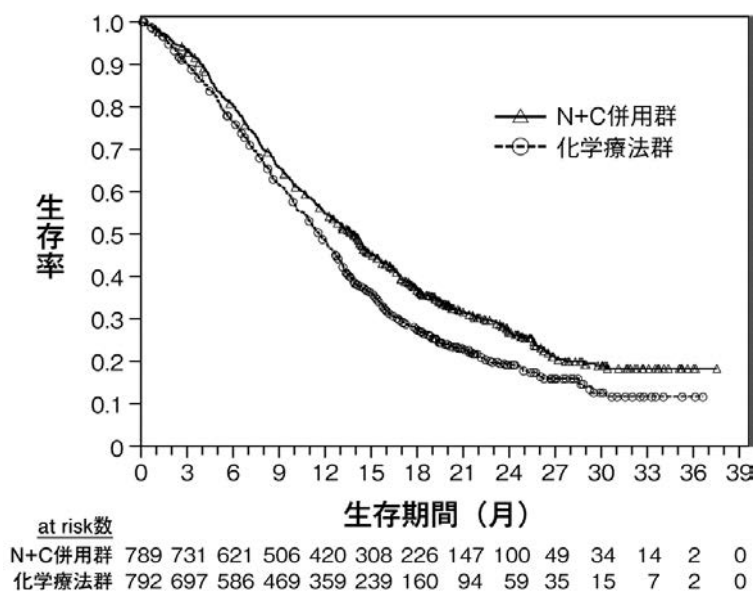
対象者数	N+C 併用群 789	化学療法群 792
イベント数 (%)	544 (68.9)	591 (74.6)
ハザード比 ^{a)} [99.3%信頼区間]	0.80[0.68, 0.94]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	$p=0.0002$	
中央値[95%信頼区間] (月)	13.83[12.55, 14.55]	11.56[10.87, 12.48]
12 カ月時点の全生存率 (%) [95%信頼区間]	55.0[51.4, 58.4]	47.9[44.4, 51.4]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.007$ とした

V. 治療に関する項目

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● CPS $\geq$ 1 症例における無増悪生存期間 (BICR 判定)

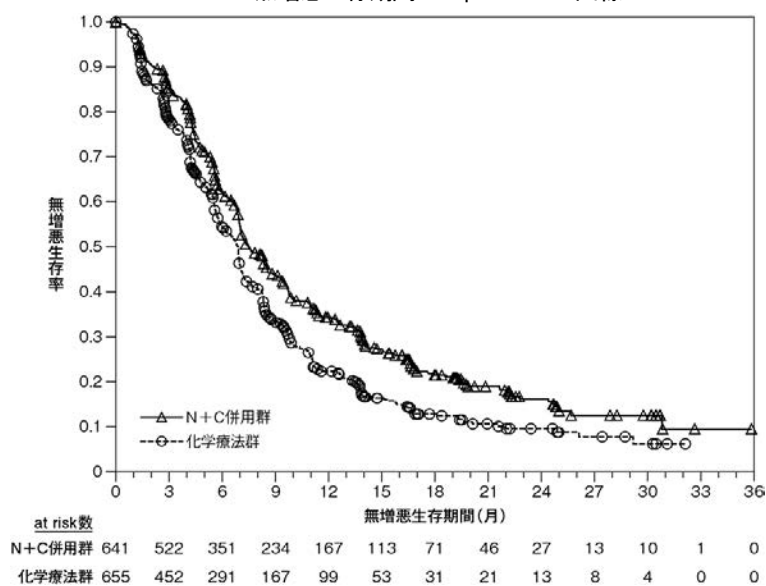
無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.74 (95%信頼区間[0.65, 0.85]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 7.49 カ月[95%信頼区間：7.03, 8.41]、化学療法群で 6.90 カ月[95%信頼区間：6.08, 7.03]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 641	化学療法群 655
イベント数 (%)	454(70.8)	472 (72.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.74[0.65, 0.85]	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.49[7.03, 8.41]	6.90[6.08, 7.03]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	34.2[30.3, 38.2]	22.4[18.8, 26.1]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

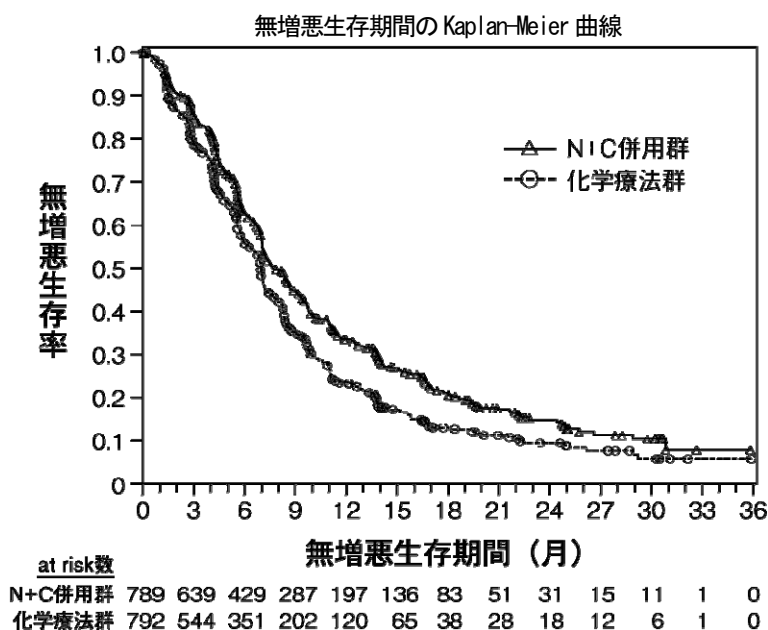
● 全症例における無増悪生存期間（BICR 判定）

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.77（95%信頼区間[0.68, 0.87]）であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 7.66 カ月[95%信頼区間：7.10, 8.54]、化学療法群で 6.93 カ月[95%信頼区間：6.60, 7.13]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 789	化学療法群 792
イベント数 (%)	559 (70.8)	557 (70.3)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.77[0.68, 0.87]	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.66[7.10, 8.54]	6.93[6.60, 7.13]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	33.4[29.9, 37.0]	23.2[19.9, 26.7]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル



● CPS≥5 症例における奏効率（BICR 判定）

CPS≥5 症例の奏効率は N+C 併用群で 59.8%[95%信頼区間：54.7, 64.8]、化学療法群で 45.3%[95%信頼区間：40.3, 50.4]であった。

奏効率

対象者数	N+C 併用群 378	化学療法群 391
奏効者数 (%)	226(59.8)	177(45.3)
95%信頼区間 ^{a)}	[54.7, 64.8]	[40.3, 50.4]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全症例における奏効率（BICR 判定）

全症例の奏効率は N+C 併用群で 58.0%[95%信頼区間：54.0, 62.0]、化学療法群で 46.1%[95%信頼区間：42.0, 50.1]であった。

奏効率

対象者数	N+C 併用群 603	化学療法群 608
奏効者数 (%)	350(58.0)	280(46.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[54.0, 62.0]	[42.0, 50.1]

a) Clopper-Pearson 法を用いて算出。

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔日本人部分集団解析〕

● CPS≥5 症例における全生存期間及び無増悪生存期間

日本人部分集団（CPS≥5 の被験者）において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 16.10 カ月 [95%信頼区間：8.97, 23.95]、化学療法群で 16.23 カ月 [95%信頼区間：10.12, 21.06]であった。また、日本人部分集団（CPS ≥5 の被験者）において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 8.41 カ月 [95%信頼区間：5.39, 16.79]、化学療法群で 10.87 カ月 [95%信頼区間：5.75, 13.77]であった。

全生存期間及び無増悪生存期間

評価項目	投与群	対象者数	イベント数	中央値 [95%信頼区間] (月)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
OS	N+C 併用群	27	19	16.10 [8.97, 23.95]	1.08 [0.52, 2.24]
	化学療法群	19	12	16.23 [10.12, 21.06]	
PFS	N+C 併用群	27	17	8.41 [5.39, 16.79]	1.13 [0.54, 2.37]
	化学療法群	19	12	10.87 [5.75, 13.77]	

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

● CPS≥5 症例における奏効率（BICR 判定）

CPS≥5 症例の奏効率は N+C 併用群で 40.7% [95%信頼区間：22.4, 61.2]、化学療法群で 36.8% [95%信頼区間：16.3, 61.6]であった。

奏効率

対象者数	N+C 併用群 27	化学療法群 19
奏効者数 (%)	11(40.7)	7(36.8)
95%信頼区間 ^{a)}	[22.4, 61.2]	[16.3, 61.6]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 全症例における全生存期間及び無増悪生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 16.13 カ月 [95%信頼区間：11.56, 20.21]、化学療法群で 16.23 カ月 [95%信頼区間：12.25, 21.06]であった。また、日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 9.00 カ月 [95%信頼区間：7.03, 16.79]、化学療法群で 10.87 カ月 [95%信頼区間：8.71, -]であった。

全生存期間及び無増悪生存期間

評価項目	投与群	対象者数	イベント数	中央値 [95%信頼区間] (月)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
OS	N+C 併用群	57	37	17.02 [15.01, 23.95]	1.26 [0.76, 2.09]
	化学療法群	52	26	17.05 [13.93, 未到達]	
PFS	N+C 併用群	57	33	9.00 [7.03, 16.79]	1.47 [0.85, 2.54]
	化学療法群	52	21	10.87 [8.71, -]	

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

● 全症例における奏効率（BICR 判定）

全症例の奏効率は N+C 併用群で 38.6% [95%信頼区間：26.0, 52.4]、化学療法群で 28.8% [95%信頼区間：17.1, 43.1]であった。

奏効率

対象者数	N+C 併用群 57	化学療法群 52
奏効者数 (%)	22(38.6)	15(28.8)
95%信頼区間 ^{a)}	[26.0, 52.4]	[17.1, 43.1]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

〔安全性〕

有害事象は、N+C 併用群で 776/782 例 (99.2%)、化学療法群で 752/767 例 (98.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 738 例 (94.4%)、679 例 (88.5%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+C 併用群では悪心 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%)、血小板減少症及び食欲減退が各 157 例 (20.1%)、血小板数減少 156 例 (19.9%)、末梢性感覚ニューロパチー 137 例 (17.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 122 例 (15.6%)、白血球数減少 112 例 (14.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 94 例 (12.0%) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びビリパーゼ増加が各 89 例 (11.4%) であり、化学療法群では、悪心 292 例 (38.1%)、下痢 206 例 (26.9%)、末梢性ニューロパチー 190 例 (24.8%)、好中球減少症 181 例 (23.6%)、疲労 173 例 (22.6%)、貧血 171 例 (22.3%)、嘔吐 166 例 (21.6%)、血小板減少症 145 例 (18.9%)、食欲減退 139 例 (18.1%)、末梢性感覚ニューロパチー 119 例 (15.5%)、好中球数減少 118 例 (15.4%)、血小板数減少 115 例 (15.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び無力症 81 例 (10.6%) 並びに白血球数減少 77 例 (10.0%) であった。治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに死亡した被験者は N+C 併用群で 103 例 (13.2%)、化学療法群で 89 例 (11.6%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は N+C 併用群では、発熱性好中球減少症及び肺臓炎が各 2 例 (0.3%)、肺炎、脳梗塞、胃腸出血、脳血管発作、下痢、間質性肺疾患、敗血症性ショック、腸間膜血栓症及び胃腸の炎症が各 1 例 (0.1%)、化学療法群では、肺塞栓症、下痢、間質性肺疾患、無力症及び食欲減退が各 1 例 (0.1%) であった。重篤な有害事象は、N+C 併用群で 423 例 (54.1%)、化学療法群で 335 例 (43.7%) に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 172 例 (22.0%)、化学療法群で 93 例 (12.1%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、N+C 併用群で 371 例 (47.4%)、化学療法群で 251 例 (32.7%) に認められ、投与中止に至った副作用は、N+C 併用群で 284 例 (36.3%)、化学療法群で 181 例 (23.6%) に認められた。

日本人部分集団において、有害事象は N+C 併用群 57/57 例 (100.0%) に、化学療法群で 51/52 例 (98.1%) に認められ、副作用はそれぞれ 55 例 (96.5%)、50 例 (96.2%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+C 併用群では末梢性感覚ニューロパチーが 37 例 (64.9%)、食欲減退が 31 例 (54.4%)、悪心が 28 例 (49.1%)、下痢及び好中球数減少が各 22 例 (38.6%)、血小板数減少が 20 例 (35.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 18 例 (31.6%)、便秘が 12 例 (21.1%)、倦怠感が 11 例 (19.3%)、白血球数減少が 10 例 (17.5%)、疲労及び口内炎が各 9 例 (15.8%)、感覚鈍麻が 8 例 (14.0%)、そう痒症及び嘔吐が各 7 例 (12.3%)、味覚不全、甲状腺機能低下症、肝障害、肺臓炎、発熱及び発疹が各 6 例 (10.5%) であり、化学療法群では、末梢性感覚ニューロパチーが 33 例 (63.5%)、食欲減退が 27 例 (51.9%)、悪心が 24 例 (46.2%)、好中球数減少が 19 例 (36.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 17 例 (32.7%)、血小板数減少が 14 例 (26.9%)、下痢が 13 例 (25.0%)、白血球数減少が 10 例 (19.2%)、便秘及び感覚鈍麻が各 9 例 (17.3%)、倦怠感及び疲労が各 7 例 (13.5%) 並びに嘔吐が 6 例 (11.5%) であった。日本人部分集団において治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに死亡した被験者は両群ともに認められなかった。日本人部分集団において重篤な有害事象は、N+C 併用群で 23 例 (40.4%)、化学療法群で 11 例 (21.2%) に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 13 例 (22.8%)、化学療法群で 6 例 (11.5%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、N+C 併用群で 26 例 (45.6%)、化学療法群で 17 例 (32.7%) に認められ、投与中止に至った副作用は、N+C 併用群で 26 例 (45.6%)、化学療法群で 17 例 (32.7%) に認められた。

治験実施施設：175 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、コロンビア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、ペルー、ポーランド、ポルトガル、韓国、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スペイン、台湾、トルコ、イギリス及びアメリカ）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）
Janjigian Y. Y. et al. : Lancet, **398**(10294) : 27, 2021

注）本剤の〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

*：FOLFOX 療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外

**：胃癌患者への本剤とイビリムマブの併用投与は適応外

V. 治療に関する項目

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ONO-4538-37 試験 Part2) ^{30,79}

目的： HER2 陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を対象に、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤〔SOX 療法（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）＋オキサリプラチン）又は CapeOX 療法（カペシタビン＋オキサリプラチン）〕併用投与（以下、化学療法）を対照とした本剤＋化学療法併用投与の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

対象： 胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者（724 例）
（本剤＋化学療法群：362 例、プラセボ＋化学療法群：362 例）

主な登録基準：

- ・ 20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者
- ・ 組織学的に腺癌であることが確認された切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者
- ・ 進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）に対する一次治療としての全身性抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者。なお、治療手術又は内視鏡的手術（R0 切除が確認されている）と併せて術前又は術後補助化学療法（化学放射線療法を含む）を実施した場合、最終レジメンの化学療法が再発確認日の少なくとも 180 日以上前に終了していること
- ・ 本試験への本登録前 28 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する患者
- ・ PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織（保存組織又は直近で採取した生検組織）を提供できる患者〔Part2 においては無作為化（本登録）前に提供できる患者〕（新たな組織生検が不可能な患者は、保存検体を利用可能とする。ただし、保存検体を提出する場合は、検体採取後に全身性抗悪性腫瘍剤の投与を行っていないことが望ましい）

主な除外基準：

- ・ HER2 陽性の患者（陽性の判定は施設基準に準じた。施設基準がない場合は IHC 法で 3+、若しくは IHC 法で 2+かつ *in situ* ハイブリダイゼーション法で陽性を HER2 陽性の目安とした）又は判定不能の患者
- ・ 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を有する患者〔ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症、又は全身療法を必要としない皮膚疾患（白斑、乾癬、脱毛症など）を合併している患者は登録可能とする〕
- ・ 画像診断（CT による診断が望ましい）又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者（ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする）
- ・ 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者（ただし、心嚢液、胸水又は腹水の貯留が少量で、経口薬剤のみでコントロール可能な患者は登録可能とする）

試験方法： HER2 陰性の化学療法未治療の切除不能な進行又は再発胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者を PD-L1 発現状況、Performance Status (ECOG)、疾患状態、及び実施国で層別化し、以下のいずれかの投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤＋化学療法群（以下、N+C 併用群）：本剤 360mg と SOX 療法^{※1}又は CapeOX 療法^{※2}を 3 週間間隔（6 週間で 1 サイクル）で投与した。

プラセボ＋化学療法群（以下、化学療法群）：本剤のプラセボと SOX 療法^{※1}又は CapeOX 療法^{※2}を 3 週間間隔（6 週間で 1 サイクル）で投与した。

※1 SOX 療法：オキサリプラチン 130mg/m²を 3 週間間隔で静脈内投与し、S-1 40mg/m²を 1 日 2 回、14 日間経口投与後、7 日間休薬

※2 CapeOX 療法：オキサリプラチン 130mg/m²を 3 週間間隔で静脈内投与し、カペシタビン 1000mg/m²を 1 日 2 回、14 日間経口投与後、7 日間休薬

主要評価項目： 無増悪生存期間（独立画像判定委員会（以下、IRRC）判定）及び全生存期間

副次評価項目： 奏効率（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）等

解析方法： 有意水準（両側）は全体で 0.05 とし、Group sequential Holm variable 法による調整で無増悪生存期間及び全生存期間にそれぞれ 0.04 及び 0.01 を割り当てた。無増悪生存期間は、イベントが 325 件（必要イベント数の約 75%）発生した時点で中間解析を実施し、優越性を検証した。無増悪生存期間の中間解析及び最終解析の有意水準は、解析時点の実際のイベント数に基づいて、O' Brien-Fleming 型の Lan-DeMets 法による α 消費関数を用いて決定した（中間解析：両側有意水準 0.0149）。全生存期間は、イベントが 475 件発生した時点で最終解析を実施し、優越性を検証した。全生存期間の有意水準は、無増悪生存期間の中間解析で帰無仮説が棄却されたため、再分配され 0.05 で実施された。主解析として、無増悪生存期間及び全生存期間は、PD-L1 発現状況、ECOG PS、疾患状態、及び実施国を層別因子とした層別 logrank 検定を用いて、2 群間を比較した。投与群間のハザード比及びその両側 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間（無増悪生存期間：98.51%、全生存期間：95%）は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。副次的解析として、無増悪生存期間及び全生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定し、その 95% 信頼区間は二重対数変換の Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。無増悪生存率（6、9、12 ヶ月時点）並びに生存率（3、6、9、12、15、18、21、24 ヶ月時点）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、各時点の 95% 信頼区間は Greenwood 法を用いて算出した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	N+C 併用群 (362 例)		化学療法群 (362 例)	
	全症例 (362 例)	日本人部分集団 (198 例)	プラセボ群 (362 例)	日本人部分集団 (197 例)
年齢				
中央値	63.5歳	68.0歳	65.0歳	68.0歳
最小値～最大値	25～86歳	25～84歳	27～89歳	27～89歳
性別				
男性	253 (69.9%)	144 (72.7%)	270 (74.6%)	140 (71.1%)
女性	109 (30.1%)	54 (27.3%)	92 (25.4%)	57 (28.9%)
実施国				
日本	198 (54.7%)	198 (100.0%)	197 (54.4%)	197 (100.0%)
韓国	148 (40.9%)	0	143 (39.5%)	0
台湾	16 (4.4%)	0	22 (6.1%)	0
ECOG PS				
0	195 (53.9%)	138 (69.7%)	194 (53.6%)	136 (69.0%)
1	167 (46.1%)	60 (30.3%)	168 (46.4%)	61 (31.0%)
病期				
進行	280 (77.3%)	161 (81.3%)	279 (77.1%)	162 (82.2%)
再発	82 (22.7%)	37 (18.7%)	83 (22.9%)	35 (17.8%)
前治療（薬物療法）				
なし	294 (81.2%)	170 (85.9%)	303 (83.7%)	177 (89.8%)
あり	68 (18.8%)	28 (14.1%)	59 (16.3%)	20 (10.2%)
転移臓器数				
≤1	108 (29.8%)	58 (29.3)	105 (29.0%)	58 (29.4%)
≥2	254 (70.2%)	140 (70.7%)	257 (71.0%)	139 (70.6%)
組織型（Lauren分類）				
腸型	139 (38.4%)	78 (39.4%)	154 (42.5%)	88 (44.7%)
びまん型	192 (53.0%)	105 (53.0%)	176 (48.6%)	99 (50.3%)
その他	11 (3.0%)	3 (1.5%)	12 (3.3%)	3 (1.5%)
不明	20 (5.5%)	12 (6.1%)	20 (5.5%)	7 (3.6%)
腫瘍細胞のPD-L1発現				
<1%、又は判定不能	304 (84.0%)	167 (84.3%)	306 (84.5%)	169 (85.8%)
≥1	58 (16.0%)	31 (15.7%)	56 (15.5%)	28 (14.2%)
計画された化学療法レジメン				
SOX	232 (64.1%)	154 (77.8%)	232 (64.1%)	155 (78.7%)
CapeOX	130 (35.9%)	44 (22.2%)	130 (35.9%)	42 (21.3%)

〔主要評価項目〕

● 無増悪生存期間（IRRC 判定）

無増悪生存期間について、中間解析では化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.68（98.51%信頼区間[0.51, 0.90]、 $p=0.0007$ 、層別 log-rank 検定）であり、N+C 併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 10.45 ヶ月[95%信頼区間：8.44, 14.75]、化学療法群で 8.34 ヶ月[95%信頼区間：6.97, 9.40]であった。

V. 治療に関する項目

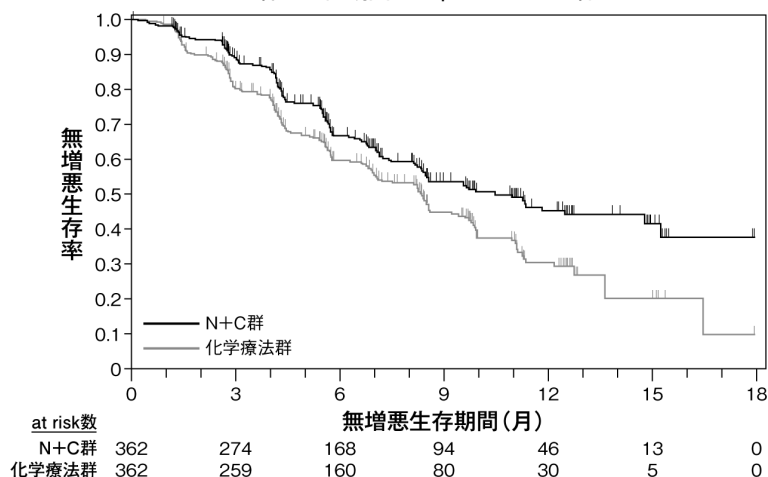
無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 362	化学療法群 362
イベント数 (%)	141 (39.0)	184 (50.8)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.68[0.51, 0.90]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.0007	
中央値[95%信頼区間] (月)	10.45[8.44, 14.75]	8.34[6.97, 9.40]
12 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	45.4[38.3, 52.3]	30.6[23.9, 37.6]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p < 0.0149$ とした

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 全生存期間

全生存期間について、最終解析では化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.90 (95%信頼区間[0.75, 1.08]、 $p=0.257$ 、層別 logrank 検定) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 17.45 ヶ月[95%信頼区間：15.67, 20.83]、化学療法群で 17.15 ヶ月[95%信頼区間：15.18, 19.65]であった。

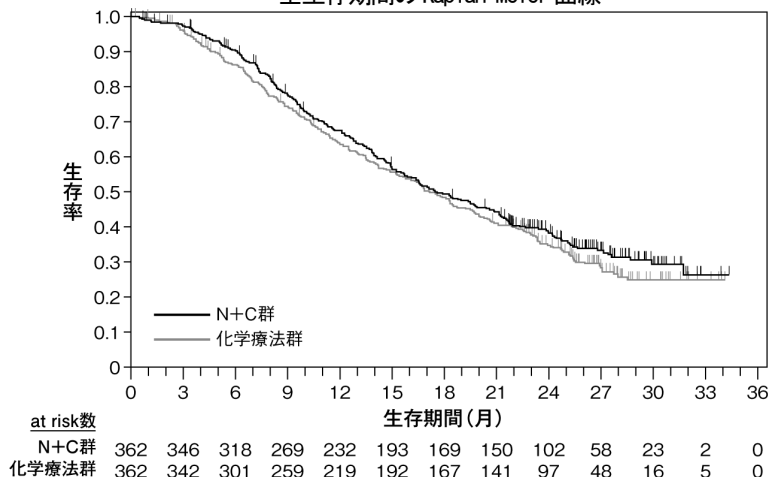
全生存期間

対象者数	N+C 併用群 362	化学療法群 362
イベント数 (%)	230 (63.5)	245 (67.7)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.90[0.75, 1.08]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.257	
中央値[95%信頼区間] (月)	17.45[15.67, 20.83]	17.15[15.18, 19.65]
12 ヶ月時点の全生存率 (%) [95%信頼区間]	67.4[62.2, 72.0]	63.5[58.2, 68.3]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p < 0.05$ とした

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 奏効率 (IRRC 判定)

奏効率は、N+C 併用群で 57.5%[95%信頼区間：52.2, 62.6]、化学療法群で 47.8%[95%信頼区間：42.5, 53.1]であった。

奏効率 (IRRC 判定)

対象者数	N+C併用群 362	化学療法群 362
奏効者数 (%)	208 (57.5)	173 (47.8)
95%信頼区間 ^{a)}	[52.2, 62.6]	[42.5, 53.1]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

最良総合効果 (IRRC 判定)

対象者数 例数 (%)	N+C併用群 362	化学療法群 362
完全奏効 (CR)	70 (19.3)	48 (13.3)
部分奏効 (PR)	138 (38.1)	125 (34.5)
安定 (SD)	52 (14.4)	75 (20.7)
進行 (PD)	25 (6.9)	46 (12.7)
評価不能	77 (21.3)	68 (18.8)

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔日本人部分集団解析〕

● 無増悪生存期間 (IRRC 判定) 及び全生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による中間解析時点の無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 9.89 カ月[95%信頼区間：8.11, -]、化学療法群で 8.54 カ月[95%信頼区間：7.06, 9.89]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.83 (95%信頼区間[0.62, 1.13]) であった。また、日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による最終解析時の全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 16.53 カ月[95%信頼区間：14.65, 20.40]、化学療法群で 19.12 カ月[95%信頼区間：16.76, 22.54]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 1.04 (95%信頼区間[0.81, 1.32]) であった。

全生存期間及び無増悪生存期間

評価項目	投与群	対象者数	イベント数	中央値 [95%信頼区間] (月)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
PFS	N+C 併用群	198	79	9.89 [8.11, -]	0.83 [0.62, 1.13]
	化学療法群	197	94	8.54 [7.06, 9.89]	
OS	N+C 併用群	198	130	16.53 [14.65, 20.40]	1.04 [0.81, 1.32]
	化学療法群	197	129	19.12 [16.76, 22.54]	

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

● 奏効率 (IRRC 判定)

日本人部分集団において、最終解析時点の奏効率は、N+C 併用群で 58.6%[95%信頼区間：51.39, 65.52]、化学療法群で 48.7%[95%信頼区間：41.56, 55.94]であった。

奏効率

対象者数	N+C 併用群 198	化学療法群 197
奏効者数 (%)	116 (58.6)	96 (48.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[51.39, 65.52]	[41.56, 55.94]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は IRRC によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、N+C 併用群で 358/359 例 (99.7%)、化学療法群で 357/358 例 (99.7%) に認められ、副作用はそれぞれ 351 例 (97.8%)、349 例 (97.5%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+C 併用群で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%)、疲労及び嘔吐が各 72 例 (20.1%)、貧血

V. 治療に関する項目

68 例 (18.9%)、口内炎 64 例 (17.8%)、倦怠感 59 例 (16.4%)、味覚不全 57 例 (15.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 54 例 (15.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 53 例 (14.8%)、末梢性ニューロパチー 51 例 (14.2%)、発疹 45 例 (12.5%)、便秘 44 例 (12.3%)、そう痒症 42 例 (11.7%) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (11.4%) であり、化学療法群では、食欲減退 196 例 (54.7%)、末梢性感覚ニューロパチー 189 例 (52.8%)、悪心 180 例 (50.3%)、血小板数減少 157 例 (43.9%)、好中球数減少 134 例 (37.4%)、下痢 110 例 (30.7%)、疲労 72 例 (20.1%)、嘔吐及び貧血が各 66 例 (18.4%)、倦怠感 62 例 (17.3%)、白血球数減少 60 例 (16.8%)、味覚不全 52 例 (14.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 48 例 (13.4%)、末梢性ニューロパチー 47 例 (13.1%)、口内炎 46 例 (12.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 44 例 (12.3%) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 36 例 (10.1%) であった。治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、N+C 併用群で 12 例 (3.3%)、化学療法群は 15 例 (4.2%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、N+C 併用群では、発熱性好中球減少症、突然死及び肝不全が各 1 例 (0.3%)、化学療法群では、溶血性貧血、敗血症及び間質性肺疾患の各 1 例 (0.3%) であった。重篤な有害事象は、N+C 併用群で 167 例 (46.5%)、化学療法群で 148 例 (41.3%) に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 98 例 (27.3%)、化学療法群で 54 例 (15.1%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、N+C 併用群で 38 例 (10.6%)、化学療法群で 26 例 (7.3%) に認められ、投与中止に至った副作用は、N+C 併用群で 22 例 (6.1%)、化学療法群で 17 例 (4.7%) に認められた。

日本人部分集団において、日本人部分集団において、有害事象は N+C 併用群で 195/195 例 (100%)、化学療法群で 194/194 例 (100%) に認められ、副作用は N+C 併用群で 193/195 例 (99.0%)、化学療法群で 193/194 例 (99.5%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+C 併用群では末梢性感覚ニューロパチー 148 例 (75.9%)、食欲減退 126 例 (64.6%)、悪心 99 例 (50.8%)、好中球数減少 98 例 (50.3%)、血小板数減少 97 例 (49.7%)、下痢 81 例 (41.5%)、倦怠感 59 例 (30.3%)、白血球数減少 58 例 (29.7%)、味覚不全 56 例 (28.7%)、貧血 42 例 (21.5%)、口内炎 41 例 (21.0%)、嘔吐 38 例 (19.5%)、疲労 36 例 (18.5%)、便秘 33 例 (16.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 28 例 (14.4%)、そう痒症 25 例 (12.8%)、発疹 24 例 (12.3%)、末梢性ニューロパチー及びアラニン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 23 例 (11.8%) 並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血管痛が各 22 例 (11.3%) であり、化学療法群では、末梢性感覚ニューロパチー 138 例 (71.1%)、食欲減退 118 例 (60.8%)、血小板数減少及び好中球数減少が各 95 例 (49.0%)、悪心 93 例 (47.9%)、下痢及び倦怠感が各 60 例 (30.9%)、味覚不全 51 例 (26.3%)、白血球数減少 47 例 (24.2%)、貧血 40 例 (20.6%)、疲労 36 例 (18.6%)、嘔吐及び口内炎が各 34 例 (17.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 27 例 (13.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 26 例 (13.4%) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 24 例 (12.4%) であった。治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、N+C 併用群で 6 例 (3.1%)、化学療法群では 2 例 (1.0%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、N+C 併用群では、発熱性好中球減少症及び突然死の各 1 例 (0.5%)、化学療法群では、敗血症及び間質性肺疾患が各 1 例 (0.5%) であった。重篤な有害事象は、N+C 併用群で 99 例 (50.8%)、化学療法群で 84 例 (43.3%) に認められ、重篤な副作用は、N+C 併用群で 67 例 (34.4%)、化学療法群で 37 例 (19.1%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、N+C 併用群で 21 例 (10.8%)、化学療法群で 12 例 (6.2%) に認められ、投与中止に至った副作用は、N+C 併用群で 14 例 (7.2%)、化学療法群で 11 例 (5.7%) に認められた。

治験実施施設：130 施設（日本、韓国及び台湾）

小野薬品工業社内資料（国際共同第 II/III 相試験）

Kang Y.K. et al. : Lancet Oncol., 23(2) : 234, 2022

注) 本剤の〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）^{77,78)}

目 的： 化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法（以下、化学療法）を対照とした本剤＋イピリムマブ投与の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対 象： 悪性胸膜中皮腫患者（605 例）（本剤＋イピリムマブ併用群：303 例、化学療法群：302 例）

主な登録基準：

- ・組織学的に悪性胸膜中皮腫の診断が確定した患者
- ・根治的治療（化学療法を併用した、又は単独での外科手術）の対象とならない切除不能な進行疾患を有する患者
- ・スクリーニング期間中に中央検査機関でのPD-L1 IHC検査に用いる病理学的検査用検体（保存又は新規採取）が得られている患者（PD-L1検査の結果が得られる前に治験薬の投与を開始してもよい。）
- ・事前の緩和的放射線療法を受けた患者の登録は可とする。
- ・ECOG PSが0又は1の患者
- ・測定可能病変のある患者（測定可能病変は、CT スキャンの 3 つの異なる横断面上最大 2 ヶ所で測定できる 1 つ以上の病変であり、Modified RECIST（以下、m-RECIST）を用いた反復評価に適するものと定義する。）、等

主な除外基準：

- ・未分化型腹膜、心内膜及び精巣鞘膜中皮腫
- ・脳転移のある患者
- ・悪性胸膜中皮腫に対する治療歴（術後又は術前補助化学療法、強度変調放射線療法を併用する又は併用しない根治的胸膜肺全摘除、及び非緩和的放射線療法による治療歴を含む）のある患者
- ・悪性胸膜中皮腫に対する術中又は体腔内化学療法歴のある患者
- ・抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2 若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴、又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴がある患者
- ・臨床検査値によって規定される血液所見、又は腎若しくは肝機能が不良の患者
- ・慢性炎症性疾患又は自己免疫疾患を有する患者
- ・同時に介入が必要又は必要になると考えられる悪性腫瘍（又はその既往歴）を有する患者
- ・症候性間質性肺疾患を有する患者、又は薬剤性肺毒性疑いの検出若しくはマネジメントを妨げる可能性がある間質性肺疾患を有する患者、等

試 験 方 法： 化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫の患者を組織型（上皮型、非上皮型）及び性別（男性、女性）で層別化し、以下のいずれかの投与群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤＋イピリムマブ併用群（以下、N＋I 併用群）：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与した（最長 24 ヶ月）。

化学療法群：21 日間を 1 サイクルとして、ペメトレキセド 500mg/m²＋シスプラチン 75mg/m²又はカルボプラチン（AUC 5mg/mL・min）を各サイクル Day 1 に静脈内投与する併用化学療法を実施した（最大 6 サイクル）。

なお、いずれの群でも盲検下独立中央判定（以下、BICR）で確認された疾患進行、許容できない毒性の発現、又は治験実施計画書に規定するその他の事由が発生した場合は投与を中止することとした。

ただし、N＋I 併用群では疾患進行が確認された後でも臨床的有用性及び治験薬に忍容性を示す患者に対する投与の継続は可能とした。

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 無増悪生存期間（BICR*）、奏効率（奏効に至るまでの期間及び奏効期間を含む、BICR*）、病勢制御率（BICR*）等

解 析 方 法： 全生存期間は、組織型（上皮型、非上皮型）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別 logrank 検定（両側）を用いて 2 群間を比較した。N＋I 併用群の化学療法に対するハザード比及び Kaplan-Meier 法を用いて OS 曲線を群別に示し、OS の中央値とその両側 100×（1－調整後の α）%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別化因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定した。

V. 治療に関する項目

結 果：

〔患者背景〕

	N+I 併用群 (303 例)		化学療法群 (302 例)	
	全症例 (303 例)	日本人部分集団 (23 例)	全症例 (302 例)	日本人部分集団 (37 例)
性別、例数 (%)				
男性	234 (77.2)	19 (82.6)	233 (77.2)	36 (97.3)
女性	69 (22.8)	4 (17.4)	69 (22.8)	1 (2.7)
年齢、例数 (%)				
中央値	69.0 歳	69.0 歳	69.0 歳	73.0 歳
65 歳未満	71 (23.4)	2 (8.7)	96 (31.8)	7 (18.9)
65 歳以上	232 (76.6)	21 (91.3)	206 (68.2)	30 (81.1)
65 歳以上 75 歳未満	154 (50.8)	15 (65.2)	127 (42.1)	15 (40.5)
75 歳以上	78 (25.7)	6 (26.1)	79 (26.2)	15 (40.5)
人種、例数 (%)				
白人	266 (87.8)	0	250 (82.8)	0
アジア人	26 (8.6)	23 (100.0)	39 (12.9)	37 (100.0)
アメリカン・インディアン アラスカ原住民	2 (0.7)	0	4 (1.3)	0
その他	9 (3.0)	0	9 (3.0)	0
Stage 分類、例数 (%)				
I 期	12 (4.0)	0	20 (6.6)	2 (5.4)
II 期	23 (7.6)	1 (4.3)	22 (7.3)	3 (8.1)
III 期	103 (34.0)	9 (39.1)	106 (35.1)	13 (35.1)
IV 期	160 (52.8)	13 (56.5)	149 (49.3)	19 (51.4)
不明	5 (1.7)	0	5 (1.7)	0
細胞型、例数 (%) (%)				
上皮型	229 (75.6)	9 (39.1)	227 (75.2)	18 (48.6)
混合型	26 (8.6)	6 (26.1)	28 (9.3)	6 (16.2)
肉腫型	35 (11.6)	6 (26.1)	36 (11.9)	13 (35.1)
その他	13 (4.3)	2 (8.7)	11 (3.6)	0
組織型、例数 (%)				
上皮型	229 (75.6)	9 (39.1)	227 (75.2)	18 (48.6)
非上皮型	74 (24.4)	14 (60.9)	75 (24.8)	19 (51.4)
ECOG PS、例数 (%)				
0	114 (37.6)	9 (39.1)	128 (42.4)	9 (24.3)
1	189 (62.4)	14 (60.9)	173 (57.3)	28 (75.7)
2	0	0	1 (0.3)	0
喫煙歴、例数 (%)				
非喫煙者	127 (41.9)	7 (30.4)	122 (40.4)	6 (16.2)
既喫煙者	155 (51.2)	16 (69.6)	163 (54.0)	29 (78.4)
現喫煙者	18 (5.9)	0	8 (2.6)	2 (5.4)
不明	3 (1.0)	0	9 (3.0)	0

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.74 (96.6%信頼区間[0.60, 0.91]、 $p=0.002$ (両側))、層別 logrank 検定、2020 年 3 月 25 日データカットオフ) であり、N+I 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+I 併用群で 18.07 カ月[95%信頼区間：16.82, 21.45]、化学療法群で 14.09 カ月[95%信頼区間：12.45, 16.23]であった。

V. 治療に関する項目

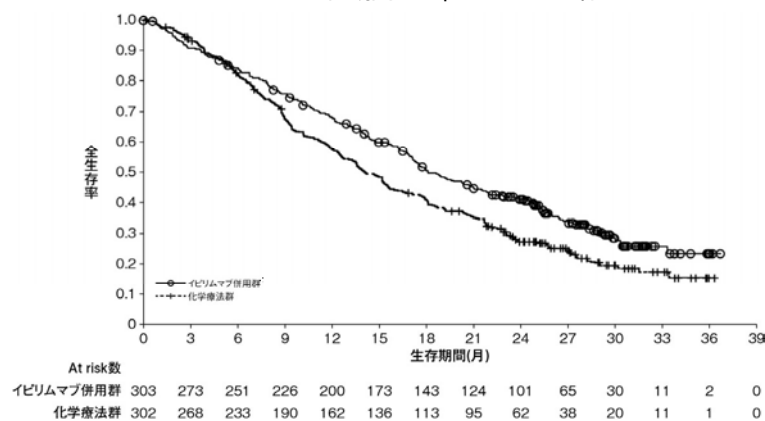
全生存期間

対象者数	N+I 併用群 303	化学療法群 302
イベント数 (%)	200(66.0)	219(72.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.74[0.60, 0.91]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.002 (両側)	
中央値[95%信頼区間] (月)	18.07[16.82, 21.45]	14.09[12.45, 16.23]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	84.0[79.4, 87.7]	82.2[77.3, 86.2]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	67.9[62.3, 72.8]	57.7[51.7, 63.2]
18 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	50.5[44.7, 56.1]	40.6[34.8, 46.3]
24 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	40.8[35.1, 46.5]	27.0[21.9, 32.4]

a) 組織型 (上皮型、非上皮型) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準 (両側) 0.0345

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 無増悪生存期間 (BICR)

無増悪生存期間について、N+I 併用群に対する化学療法群のハザード比は 1.00[95%信頼区間 0.82, 1.21]であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+I 併用群で 6.77 カ月[95%信頼区間 : 5.59, 7.36]、化学療法群で 7.20 カ月[95%信頼区間 : 6.93, 8.05]であった。

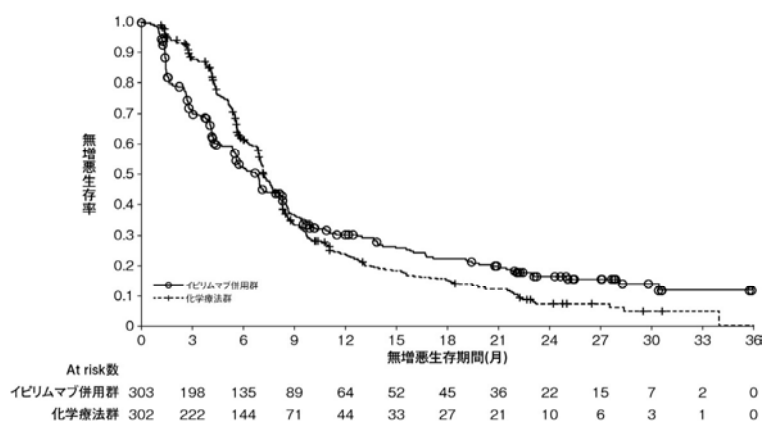
無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 303	化学療法群 302
イベント数 (%)	218(71.9)	209(69.2)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.00[0.82, 1.21]	
中央値[95%信頼区間] (月)	6.77[5.59, 7.36]	7.20[6.93, 8.05]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	52.1[46.0, 57.8]	61.9[55.6, 67.7]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	30.2[24.6, 35.9]	23.8[18.4, 29.7]
18 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	22.3[17.2, 27.8]	15.0[10.5, 20.3]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	16.3[11.7, 21.5]	7.2[4.0, 11.7]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 奏効率 (BICR)

奏効率はN+I併用群で39.6%[95%信頼区間：34.1, 45.4]、化学療法群で42.7%[95%信頼区間：37.1, 48.5]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I併用群 303	化学療法群 302
奏効者数 (%)	120(39.6)	129(42.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[34.1, 45.4]	[37.1, 48.5]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果はBICRによってmRECIST又はRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	N+I併用群 303	化学療法群 302
完全奏効 (CR)	5(1.7)	0
部分奏効 (PR)	115(38.0)	129(42.7)
安定 (SD)	112(37.0)	125(41.4)
非完全奏効/非進行 (non-CR/non-PD)	0	3(1.9)
進行 (PD)	55(18.2)	14(4.6)
評価不能	4(1.3)	5(1.7)
報告なし	12(4.0)	26(8.0)

抗腫瘍効果はBICRによってmRECIST又はRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

〔日本人部分集団解析〕

● 全生存期間

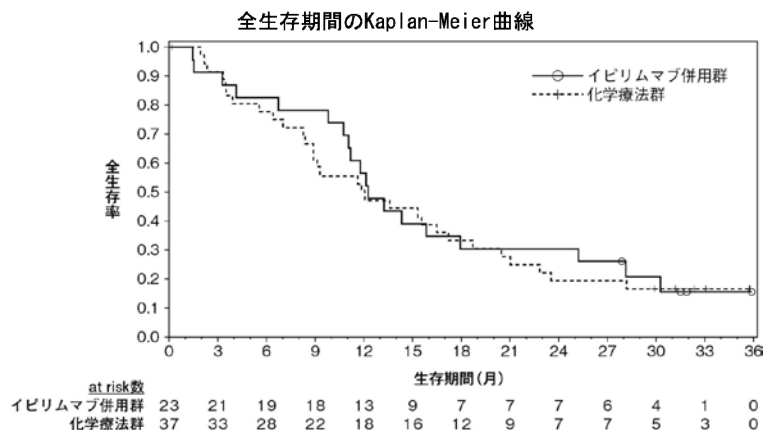
日本人部分集団において、化学療法群に対するN+I併用群のハザード比は0.92[95%信頼区間 0.52, 1.63]であった。Kaplan-Meier法による全生存期間の中央値は、N+I併用群で12.25ヵ月[95%信頼区間：10.74, 17.94]、化学療法群で11.96ヵ月[95%信頼区間：8.38, 17.18]であった。

全生存期間

対象者数	N+I併用群 23	化学療法群 37
イベント数 (%)	19(82.6)	30(81.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.92[0.52, 1.63]	
中央値[95%信頼区間] (月)	12.25[10.74, 17.94]	11.96[8.38, 17.18]
6ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	82.6[60.1, 93.1]	77.8[60.4, 88.2]
12ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	56.5[34.3, 73.8]	50.0[32.9, 64.9]
18ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	30.4[13.5, 49.3]	33.3[18.8, 48.6]
24ヵ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	30.4[13.5, 49.3]	19.4[8.6, 33.6]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目



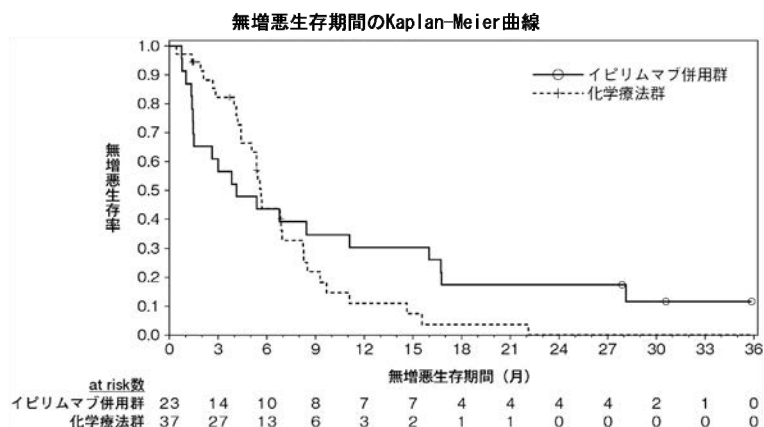
● 無増悪生存期間 (BICR)

日本人部分集団において、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.74[95%信頼区間 0.40, 1.36]であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群で 4.14 カ月[95%信頼区間：1.48, 11.10]、化学療法群で 5.65 カ月[95%信頼区間：4.44, 6.97]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 23	化学療法群 37
イベント数 (%)	20(87.0)	30(81.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.74[0.40, 1.36]	
中央値[95%信頼区間] (月)	4.14[1.48, 11.10]	5.65[4.44, 6.97]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	43.5[23.3, 62.1]	43.5[26.1, 59.8]
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	30.4[13.5, 49.3]	11.0[2.8, 25.4]
18 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	17.4[5.4, 35.0]	3.7[0.3, 15.7]
24 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	17.4[5.4, 35.0]	0

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



● 奏効率 (BICR)

日本人部分集団において、奏効率は N+I 併用群で 47.8%[95%信頼区間：26.8, 69.4]、化学療法群で 51.4%[95%信頼区間：34.4, 68.1]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I 併用群 23	化学療法群 37
奏効者数 (%)	11(47.8)	19(51.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[26.8, 69.4]	[34.4, 68.1]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は BICR によって m-RECIST 又は RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

最良総合効果

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 23	化学療法群 37
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	11(47.8)	19(51.4)
安定 (SD)	4(17.4)	15(40.5)
非完全奏効/非進行 (non-CR/non-PD)	0	0
進行 (PD)	7(30.4)	2(5.4)
評価不能	1(4.3)	0
報告なし	0	1(2.7)

抗腫瘍効果は BICR によって m-RECIST 又は RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔安全性〕

有害事象は、N+I 併用群で 299/300 例 (99.7%)、化学療法群で 277/284 例 (97.5%) で認められ、副作用は、それぞれ 240 例 (80.0%)、233 例 (82.0%) であった。発現率が 15%以上の副作用は、本剤+イピリムマブ群では、下痢 62 例 (20.7%)、そう痒症 49 例 (16.3%) であり、化学療法群では、悪心 104 例 (36.6%)、貧血 102 例 (35.9%)、好中球減少症 71 例 (25.0%)、疲労 55 例 (19.4%)、食欲減退 50 例 (17.6%)、無力症 44 例 (15.5%) であった。治験において死亡に至った副作用は、N+I 併用群で肺炎、脳炎、急性心不全各 1 例 (0.3%) であり、化学療法群では骨髄機能不全 1 例 (0.4%) であった。治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、N+I 併用群で 28 例 (13.0%) 及び化学療法群で 14 例 (4.9%) で、このうち治験薬の毒性による死亡は N+I 併用群では認められず、化学療法群では、骨髄機能不全 1 例であった。重篤な有害事象は、N+I 併用群では 164 例 (54.7%) 及び化学療法群では 72 例 (25.4%) に認められ、重篤な副作用は、それぞれ 64 例 (21.3%)、22 例 (7.7%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群では 88 例 (29.3%) 及び化学療法群では 58 例 (20.4%) で、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 69 例 (23.0%)、45 例 (15.8%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は、N+I 併用群で 23/23 例 (100%)、化学療法群で 36/36 例 (100%) で認められ、副作用は、それぞれ 22 例 (95.7%)、36 例 (100%) であった。発現率が 30%以上の有害事象は、N+I 併用群では、食欲減退 (47.8%)、発疹 (43.5%)、発熱 (43.5%)、下痢 (39.1%)、肝機能異常 (39.1%) 及び悪心 (34.8%) であり、化学療法群では便秘 (58.3%)、貧血 (55.6%)、食欲減退 (52.8%)、悪心 (38.9%)、好中球減少症 (36.1%)、倦怠感 (30.6%) 及びしゃっくり (30.6%) であった。治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、N+I 併用群で 3 例 (13.0%) 及び化学療法群で 2 例 (5.6%) で、両群とも治験薬の毒性による死亡は 0 例であった。重篤な有害事象は、N+I 併用群では 17 例 (73.9%) 及び化学療法群では 8 例 (22.2%) に認められ、重篤な副作用は、それぞれ 12 例 (52.2%)、1 例 (2.8%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群では 10 例 (43.5%) 及び化学療法群では 10 例 (27.8%) で、副作用により投与を中止した被験者は、それぞれ 9 例 (39.1%)、8 例 (22.2%) であった。

治験実施施設：103 施設（オーストリア、ベルギー、ブラジル、チリ、中国、コロンビア、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スイス、トルコ、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）

Baas P. et al. : Lancet, **397**(10272) : 375, 2021 <Supplementary Material>

注）本剤の「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対して承認されている用法及び用量は、「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。」又は「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。」である。

*：m-RECIST 又は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく

《悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）》

該当資料なし

《がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

〈単独投与〉

国際共同第Ⅲ相比較試験（ONO-4538-24/ BMS CA209473 試験）⁷⁹⁾

目的： 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食道癌に対する実薬（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照（以下、対照群）とし、本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、比較試験

対象： 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食道癌患者（388 例）
（本剤群：193 例、対照群：195 例）

主な登録基準：

- ・ 20 歳以上で Performance Status (ECOG) が 0～1 の患者
- ・ 主病変の占居部位が頸部食道又は胸部食道（上部、中部、下部：食道胃接合部を含む）の患者
- ・ 主病変の組織型が病理診断により扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌であることが確認された患者
- ・ 食道癌に対する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で、前治療歴が 1 レジメンの患者
- ・ 本試験への登録前 28 日以内の画像診断において測定可能病変又は測定不能病変 (RECIST1.1) を 1 つ以上有する患者
 - －食道原発巣は測定不能病変として取り扱う
 - －放射線照射の既往のある病変のみを有する場合は、放射線療法施行後の画像診断において増悪が確認された病変に限ることとする
 - －心嚢水、胸水又は腹水のみを病変として有する場合は、細胞診などによって、悪性と判断された病変に限ることとする
- ・ 根治的切除の適応とならない患者
- ・ 3 ヶ月以上の生存が期待される患者
- ・ PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織を提供できる患者
- ・ 本登録前 28 日以内の画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変又は測定不能病変を 1 つ以上有する患者（ただし、以下の取扱いに従う）
 - ①食道原発巣は測定不能病変として取り扱う
 - ②放射線照射の既往のある病変のみを有する場合は、放射線療法後の画像診断において増悪が確認された病変に限る
 - ③心嚢水、胸水又は腹水のみを病変として有する場合は、細胞診などによって悪性と判断された病変に限る
- ・ PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織（保存組織又は直近で採取した生検組織）を提供できる患者
- ・ 本登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者 [ただし、本登録時の臨床検査が試験薬の初回投与前 7 日以内に含まれない場合は、試験薬の初回投与前 7 日以内に再検査を実施し、試験薬の初回投与前の最新の臨床検査結果が下記の基準を満たすことを再確認すること、なお、いずれの場合も、検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする]
 - ①白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - ②血小板が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - ④AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設正常値上限の 3.0 倍以下（肝転移を有する場合は施設正常値上限の 5.0 倍以下）
 - ⑤総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下
 - ⑥クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45mL/min を超える
- ・ 妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間までの避妊に同意した患者、また、同意取得時から試験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間まで授乳しないことに同意した患者
- ・ 男性の場合、試験薬投与開始後から試験薬最終投与後少なくとも 7 ヶ月間までの避妊に同意した患者、等

主な除外基準：

- ・ 著しい栄養障害が認められる患者
- ・ 食道病変近傍の臓器（大動脈や気管など）への腫瘍の明らかな浸潤が認められる患者
- ・ 食道又は気管にステント治療法を実施している患者
- ・ 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞癌、Stage I の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする）
- ・ 前治療による副作用又は手術療法の影響のため、試験責任医師又は試験分担医師が試験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者
- ・ 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を有する患者
- ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者（ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする）
- ・ 治療を必要とする心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
- ・ 腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者

V. 治療に関する項目

- ・本治験への登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
- ・本治験への登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- ・本治験への登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- ・食道癌に対するタキサン系薬剤の前治療歴を有する患者（タキサン系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐と判断されず、その後、フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用療法を施行し、不応又は不耐と判断された患者は登録可能とする）
- ・抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者、等

試験方法： 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で、前治療歴が 1 レジメンの食道癌患者を地域、転移臓器数、PD-L1 発現で層別化し、本剤群と対照群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤群：240mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した。

対照群：ドセタキセルは初回用量を 75mg/m² として 3 週間間隔で静脈内投与した^{a)}。パクリタキセルは初回用量を 100 mg/m² として週 1 回 6 週間連続で静脈内投与した後に 2 週間休薬とした。

主要評価項目： 全生存期間

副次評価項目： 奏効率（実施施設の医師判定）、無増悪生存期間、最良総合効果等

解析方法： 全生存期間について、有意水準 0.05（両側）で優越性検定を行った。主たる解析方法として、割付因子である地域（日本/日本以外）、転移臓器数（1 臓器以下/2 臓器以上）及び PD-L1 発現（ $\geq 1\%$ / $< 1\%$ 又は判定不能）を層別因子とした log-rank 検定により投与群間の比較を行った。副次的な解析方法として、上記因子を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、本剤群の対照群に対するハザード比及びその両側 95% 信頼区間を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側 95% 信頼区間（Brookmeyer and Crowley 法）を算出した。さらに、Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに 6、9、12、15、18、21、24、27、30 カ月時点の生存率及びその 95% 信頼区間（Greenwood の公式）を算出した。

結果：

〔患者背景〕

	本剤群(193 例)		対照群(195 例)	
	全症例 (193 例)	日本人部分集団 (136 例)	全症例 (195 例)	日本人部分集団 (138 例)
性別、例数(%)				
男性	162(83.9)	113(83.1)	171(87.7)	117(84.8)
女性	31(16.1)	23(16.9)	24(12.3)	21(15.2)
年齢				
中央値(最小値～最大値)、歳	65.0(37～82)	65.0(41～82)	68.0(33～87)	68.0(33～80)
65 歳未満、例数(%)	95(49.2)	60(44.1)	73(37.4)	40(29.0)
65 歳以上 75 歳未満、例数(%)	84(43.5)	65(47.8)	95(48.7)	80(58.0)
75 歳以上、例数(%)	14(7.3)	11(8.1)	27(13.8)	18(13.0)
人種、例数(%)				
アジア人	184(95.3)	136(100.0)	186(95.4)	138(100.0)
白人	9(4.7)	0	9(4.6)	0
ECOG PS、例数(%)				
0	96(49.7)	83(61.0)	102(52.3)	88(63.8)
1	97(50.3)	53(39.0)	93(47.7)	50(36.2)
再発、例数(%)				
なし	102(52.8)	71(52.2)	111(56.9)	68(49.3)
あり	91(47.2)	65(47.8)	84(43.1)	70(50.7)
Stage 分類 ^{a)} 、例数(%)				
0/IA/IB	0	0	0	0
IIA	1(1.0)	1(1.4)	2(1.8)	1(1.5)
IIB	0	0	0	0
IIIA	4(3.9)	3(4.2)	4(3.6)	2(2.9)
IIIB	1(1.0)	0	1(0.9)	0
IIIC	2(2.0)	0	4(3.6)	2(2.9)
IV	89(87.3)	64(90.1)	94(84.7)	59(86.8)
不明	5(4.9)	3(4.2)	6(5.4)	4(5.9)

V. 治療に関する項目

	本剤群(193 例)		対照群(195 例)	
	全症例 (193 例)	日本人部分集団 (136 例)	全症例 (195 例)	日本人部分集団 (138 例)
食道癌治療歴、例数(%)				
外科手術	96(49.7)	68(50.0)	87(44.6)	69(50.0)
放射線療法	136(70.5)	99(72.8)	128(65.6)	89(64.5)
薬物療法	193(100.0)	136(100.0)	194(99.5)	138(100.0)
転移臓器数、例数(%)				
≤1	82(42.5)	65(47.8)	82(42.1)	66(47.8)
≥2	111(57.5)	71(52.2)	113(57.9)	72(52.2)
転移部位、例数(%)				
リンパ節	149(77.2)	105(77.2)	156(80.0)	108(78.3)
腹膜	5(2.6)	5(3.7)	11(5.6)	9(6.5)
肝臓	54(28.0)	34(25.0)	52(26.7)	34(24.6)
肺	87(45.1)	58(42.6)	87(44.6)	57(41.3)
胸膜	22(11.4)	13(9.6)	12(6.2)	9(6.5)
副腎	5(2.6)	4(2.9)	7(3.6)	4(2.9)
脳	5(2.6)	2(1.5)	1(0.5)	0
骨	17(8.8)	10(7.4)	22(11.3)	15(10.9)
皮膚	1(0.5)	1(0.7)	1(0.5)	1(0.7)
胃	0	0	2(1.0)	1(0.7)
その他	24(12.4)	16(11.8)	28(14.4)	17(12.3)
PD-L1 発現状況、例数(%)				
<1%	103(53.4)	70(51.5)	102(52.3)	70(50.7)
≥1%	90(46.6)	66(48.5)	93(47.7)	68(49.3)
<5%	129(66.8)	90(66.2)	129(66.2)	92(66.7)
≥5%	64(33.2)	46(33.8)	66(33.8)	46(33.3)
<10%	137(71.0)	95(69.9)	143(73.3)	103(74.6)
≥10%	56(29.0)	41(30.1)	52(26.7)	35(25.4)
喫煙歴、例数(%)				
なし	28(14.5)	19(14.0)	31(15.9)	21(15.2)
あり(過去)	149(77.2)	107(78.7)	138(70.8)	103(74.6)
あり(現在)	16(8.3)	10(7.4)	26(13.3)	14(10.1)
病変の占居部位、例数(%)				
頸部食道	5(2.6)	6(4.4)	7(3.6)	9(6.5)
胸部食道	80(41.5)	39(28.7)	85(43.6)	49(35.5)
胸部上部	20(10.4)	11(8.1)	21(10.8)	12(8.7)
胸部中部	40(20.7)	20(14.7)	50(25.6)	27(19.6)
胸部下部	32(16.6)	14(10.3)	30(15.4)	16(11.6)
頸部及び胸部食道	2(1.0)	1(0.7)	7(3.6)	5(3.6)
不明	106(54.9)	92(67.6)	96(49.2)	85(61.6)
M 分類、例数(%)				
M0	12(11.8)	7(9.9)	14(12.6)	7(10.3)
M1	90(88.2)	64(90.1)	97(87.4)	61(89.7)
組織型分類、例数(%)				
扁平上皮癌	193(100.0)	136(100.0)	195(100.0)	138(100.0)
その他	0	0	0	0
飲酒歴、例数(%)				
なし	14(7.3)	6(4.4)	19(9.7)	11(8.0)
あり(過去)	125(64.8)	83(61.0)	136(69.7)	92(66.7)
あり(現在)	54(28.0)	47(34.6)	40(20.5)	35(25.4)
地域、例数(%)				
日本	136(70.5)	—	138(70.8)	—
日本以外	57(29.5)	—	57(29.2)	—

※：Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類（第7版）

V. 治療に関する項目

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、対照群に対する本剤群のハザード比は 0.79 (95%信頼区間[0.63, 0.99]、 $p=0.0381$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は本剤群で 11.17 カ月[95%信頼区間：9.99, 13.73]、対照群で 8.54 カ月[95%信頼区間：7.20, 9.89]であった。

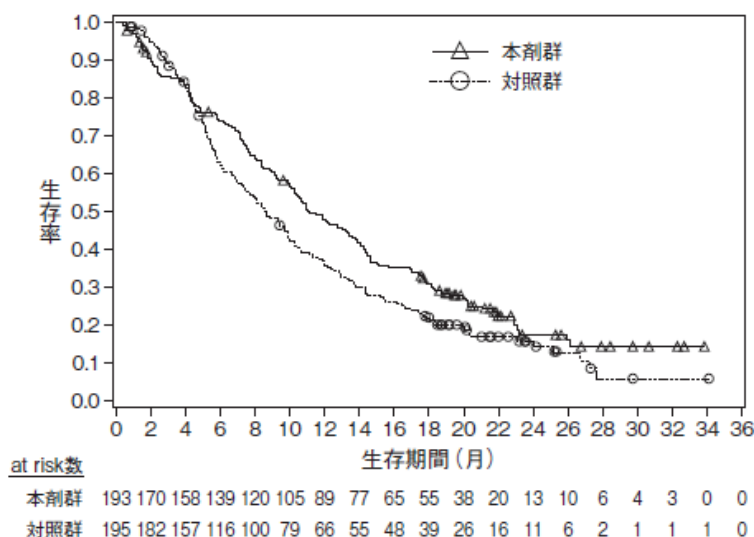
全生存期間

対象者数	本剤群 193	対照群 195
イベント数 (%)	148(76.7)	159(81.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.79 [0.63, 0.99]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	$p=0.0381$	
中央値[95%信頼区間] (月)	11.17 [9.99, 13.73]	8.54 [7.20, 9.89]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	74.2[67.3, 79.8]	62.3[55.0, 68.8]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	47.9[40.6, 54.8]	35.9[29.0, 42.7]
18 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	30.6[24.2, 37.3]	21.7[16.1, 27.9]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は、 $p<0.05$ とした

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



〔副次評価項目〕

● 奏効率 (実施施設の医師判定)

奏効率は本剤群で 20.3%[95%信頼区間：14.3, 27.4]、対照群で 22.1%[95%信頼区間：15.8, 29.7]であった。

奏効率 (実施施設の医師判定)

対象者数	本剤群 158	対照群 149
奏効者数 (%)	32(20.3)	33(22.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.3, 27.4]	[15.8, 29.7]

a) Clopper-Pearson 法

抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

無増悪生存期間について、対照群に対する本剤群のハザード比は 1.07 (95%信頼区間[0.86, 1.34]、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は本剤群で 1.84 カ月[95%信頼区間：1.54, 2.83]、対照群で 3.75 カ月[95%信頼区間：3.02, 4.21]であった。

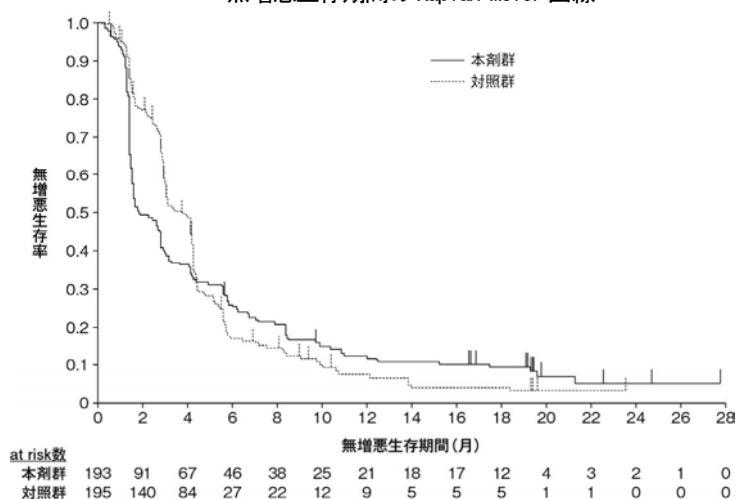
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間

対象者数	本剤群 193	対照群 195
イベント数 (%)	171(88.6)	163(83.6)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.07 [0.86, 1.34]	
中央値[95%信頼区間] (月)	1.84 [1.54, 2.83]	3.75 [3.02, 4.21]
6ヵ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	25.4[19.4, 31.8]	17.0[11.7, 23.1]
12ヵ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	12.4[8.1, 17.7]	7.6[4.0, 12.7]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



最良総合効果 (実施施設の医師判定)

対象者数 例数 (%)	本剤群 158	対照群 149
完全奏効 (CR)	1(0.6)	2(1.3)
部分奏効 (PR)	31(19.6)	31(20.8)
安定 (SD)	29(18.4)	62(41.6)
進行 (PD)	86(54.4)	46(30.9)
評価不能	11(7.0)	8(5.4)

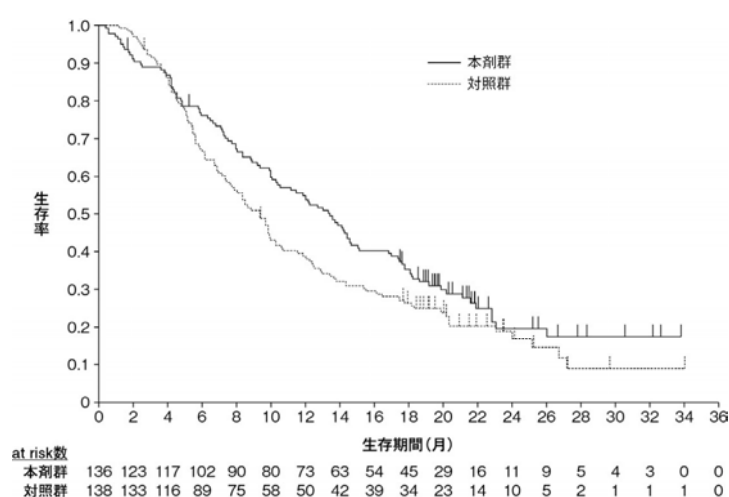
抗腫瘍効果は実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

[日本人部分集団解析]

● 全生存期間

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、本剤群で 13.40 ヶ月[95%信頼区間 : 10.35, 15.05]、対照群で 9.36 ヶ月[95%信頼区間 : 7.39, 10.58]であった。対照群に対する本剤群のハザード比は 0.77[95%信頼区間 : 0.59, 1.01]であった。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団)



V. 治療に関する項目

● 奏効率（実施施設の医師判定）

日本人部分集団において、奏効率は本剤群で 22.43%[95%信頼区間：14.93, 31.51]、対照群で 22.22%[95%信頼区間：14.79, 31.24]であった。

奏効率（実施施設の医師判定）

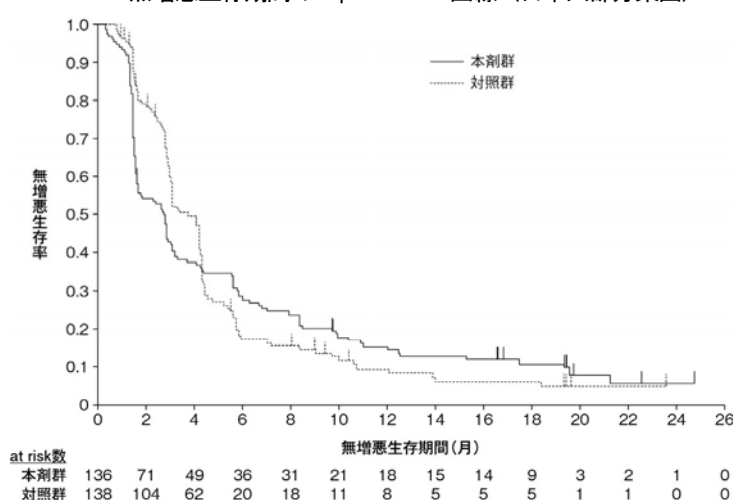
対象者数	本剤群 107	対照群 108
奏効者数（%）	24(22.43)	24(22.22)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.93, 31.51]	[14.79, 31.24]

a) Clopper-Pearson 法

● 無増悪生存期間（実施医療機関の医師判定）

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間中央値は、本剤群で 2.73 カ月[95%信頼区間：1.61, 2.99]、対照群で 3.75 カ月[95%信頼区間：2.99, 4.21]であった。対照群に対する本剤群のハザード比は 1.03[95%信頼区間：0.80, 1.33]であった。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人部分集団）



〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 172/192 例 (89.6%) に、対照群で 192/194 例 (99.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 129 例 (67.2%)、185 例 (95.4%) に認められた。発現率が 7%以上の副作用は、本剤群では、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%)、発熱 15 例 (7.8%)、食欲減退 15 例 (7.8%)、及び疲労 14 例 (7.3%) であった。対照群では、脱毛症 97 例 (50.0%)、好中球数減少 75 例 (38.7%)、白血球数減少 72 例 (37.1%)、食欲減退 52 例 (26.8%)、貧血 47 例 (24.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 47 例 (24.2%)、倦怠感 44 例 (22.7%)、疲労 42 例 (21.6%)、好中球減少症 36 例 (18.6%)、悪心 31 例 (16.0%)、発疹 27 例 (13.9%)、口内炎 24 例 (12.4%)、関節痛 21 例 (10.8%)、末梢性ニューロパチー 21 例 (10.8%)、発熱性好中球減少症 20 例 (10.3%)、リンパ球数減少 18 例 (9.3%)、下痢及び筋肉痛が各 17 例 (8.8%)、発熱、便秘及び白血球減少症が各 16 例 (8.2%)、並びに味覚異常 14 例 (7.2%) であった。

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、本剤群で 13 例 (6.8%)、対照群で 9 例 (4.6%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では、間質性肺疾患、肺臓炎が各 1 例 (0.5%)、対照群では肺炎、脊髄膿瘍、間質性肺疾患が各 1 例 (0.5%) であった。なお、本剤群において認められた間質性肺疾患、肺臓炎の副作用各 1 例は基準日（最終投与後 28 日又は後続のがん治療開始日）以降に転帰が死亡となった。重篤な有害事象は、本剤群で 57 例 (29.7%)、対照群で 70 例 (36.1%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 29 例 (15.1%)、45 例 (23.2%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 24 例 (12.5%)、対照群で 33 例 (17.0%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 18 例 (9.4%) 及び 19 例 (9.8%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 119/135 例 (88.1%) に、対照群で 137/138 例 (99.3%) に認められ、副作用はそれぞれ 92 例 (68.1%)、135 例 (97.8%) に認められた。発現率が 7%以上の副作用は、本剤群では発疹 15 例 (11.1%)、甲状腺機能低下症 14 例 (10.4%)、及び発熱 11 例 (8.1%) であった。対照群では、脱毛症 82 例 (59.4%)、好中球数減少 66 例 (47.8%)、白血球数減少 60 例 (43.5%)、末梢性感覚ニューロパチー 43 例 (31.2%)、倦怠感 42 例 (30.4%)、食欲減退 39 例 (28.3%)、貧血 36 例 (26.1%)、好中球減少症 28 例 (20.3%)、疲労 25 例 (18.1%)、悪心 22 例 (15.9%)、口内炎 21 例 (15.2%)、発疹及びリンパ球数減少各 18 例 (13.0%)、関節痛 16 例 (11.6%)、発熱、発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 15 例 (10.9%)、下痢、味覚異常及び便秘各 14 例 (10.1%)、白血球減少症 13 例 (9.4%)、並びに肺感染及び筋肉痛各 11 例 (8.0%) であった。

V. 治療に関する項目

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡した被験者は、本剤群で 8 例 (5.9%)、対照群で 4 例 (2.9%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例 (0.7%)、対照群では間質性肺疾患、脊髄腫瘍及び肺炎各 1 例 (0.7%) であった。重篤な有害事象は、本剤群で 39 例 (28.9%)、対照群で 43 例 (31.2%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 23 例 (17.0%)、33 例 (23.9%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 19 例 (14.1%)、対照群で 19 例 (13.8%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 16 例 (11.9%)、15 例 (10.9%) であった。

治験実施施設：90 施設（日本、韓国、台湾、英国、米国、ドイツ、イタリア及びデンマーク）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）

注）本剤の〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

*1：本邦におけるドセタキセルの用法・用量（食道癌）は、「通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 70mg/m²（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

V. 治療に関する項目

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）又は化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチン）併用投与〉

国際共同第Ⅲ相比較試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）⁸⁰⁸¹⁾

目的： 化学療法未治療の食道扁平上皮癌患者に対する化学療法（フルオロウラシル及びシスプラチンの併用療法）を対照とした本剤＋イピリムマブ併用投与時、並びに本剤＋化学療法併用投与時の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン： 多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、比較試験

対象： 食道扁平上皮癌患者（970 例）（本剤＋イピリムマブ併用（以下、N+I 併用）群：325 例、本剤＋化学療法（以下、N+C 併用）群：321 例、化学療法群：324 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上の男女
- ・ 組織学的検査で食道の扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）であることが確認されている患者
- ・ 切除不能な進行、再発又は転移性の食道扁平上皮癌の患者
- ・ 根治的化学放射線療法や手術などの根治的治療の対象とならない患者
- ・ 進行性又は転移性癌の一次治療として全身性の抗癌剤による治療歴がない患者
- ・ Performance Status (ECOG) スコアが 1 以下の患者
- ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に従って CT 又は MRI によって測定可能病変が少なくとも 1 つある患者（画像検査による腫瘍評価は無作為化割付前 28 日以内に実施する）
- ・ 腫瘍組織をバイオマーカー解析用に提供する。治験薬投与前にバイオマーカー評価用のホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織ブロック 1 個又は未染色の腫瘍組織スライド 15 枚を、病理報告書（入手可能な場合）とともに提出しなければならない
- ・ 中央測定機関による測定において、評価可能な PD-L1 発現結果が得られ、PD-L1 発現が分類（ $\geq 1\%$ 、 $< 1\%$ 又は判定不能）されるまで、無作為化割付は不可とする

主な除外基準：

- ・ 無作為化割付の少なくとも 14 日前に大手術又は重大な外傷の影響が消失していない患者
- ・ 過去 3 年以内に積極的な治療が必要な悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌など局所治療で治癒可能な癌で、既に治癒したと考えられるものは除く
- ・ 活動性若しくは既知の自己免疫疾患、又はその疑いのある患者。1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを要する自己免疫性甲状腺炎による甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚疾患（尋常性白斑、乾癬、脱毛症など）を有する患者の組入れは可能とする。
- ・ 治験薬投与開始前 14 日以内に、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算量として 1 日量 $> 10\text{mg}$ ）又はその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態の患者。プレドニゾン換算量として 1 日量が 10mg を超える吸入又は局所ステロイド及び副腎補充ステロイドの使用は、活動性自己免疫疾患がなければ可能とする
- ・ 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体若しくは T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とするほかの抗体若しくは薬剤の投与を受けたことがある患者
- ・ 食道病変の近位器官（大動脈又は気管）への明らかな腫瘍浸潤のため、出血又は瘻孔のリスクが高い患者

試験方法： 治療歴のない切除不能な進行、再発又は転移性の食道扁平上皮癌患者を PD-L1 発現状況、地域、Performance Status (ECOG PS) スコア、転移臓器数で層別化し、N+I 併用群と N+C 併用群、化学療法群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

- ・ N+I 併用群：本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与し、最長 24 ヶ月間継続することとした
- ・ N+C 併用群：本剤 240mg を 2 週間間隔で静脈内投与し、各サイクル（1 サイクル 4 週間）の 1 日目から 5 日目まで（5 日間）フルオロウラシル 800mg/m^2 を持続静注、並びに 1 日目にシスプラチン 80mg/m^2 を静脈内投与した。なお、本剤は最長 24 ヶ月間継続することとした。
- ・ 化学療法群：各サイクル（1 サイクル 4 週間）の 1 日目から 5 日目まで（5 日間）フルオロウラシル 800mg/m^2 を持続静注、並びに 1 日目にシスプラチン 80mg/m^2 を静脈内投与した。

主要評価項目： PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者における全生存期間及び無増悪生存期間（盲検下独立中央判定（以下、BICR）判定）

副次評価項目： 無作為化されたすべての被験者における全生存期間及び無増悪生存期間（BICR）並びに PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者及び無作為化されたすべての被験者における奏効率（BICR 判定）等

解析方法： PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者における全生存期間及び無増悪生存期間（BICR）は、地域（東アジア[日本、韓国、台湾] vs. アジアのその他の地域[中国、香港、シンガポール] vs. 世界のその他の地域）、ECOG PS (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤ 1 vs. ≥ 2) を層別因子とした logrank 検定を用いて群間を比較した。投与群を単一の共変量とする層別 Cox モデルにより、ハザード比とその両側 $100 \times (1 - \alpha)\%$ 信頼区間を推定した。無作為化されたすべての被験者について、time-to-event の項目（全生存期間及び BICR による無増悪生存期間）を Kaplan-Meier 法によって推定し、生存関数の二重対数変換により生存期間中央値とその 95% 信頼区

V. 治療に関する項目

間を算出した。割付因子を層別因子、投与群を単一の共変量とする層別 Cox モデルにより、ハザード比とその両側 95%信頼区間（正式に検定される場合は、 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間も同様）を推定した。

無作為化されたすべての被験者における全生存期間及び無増悪生存期間（BICR）は、主要評価項目において有意差が見られた場合にのみ検定を行った。主要評価項目と同じ層別因子及び PD-L1 発現状況（ $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ [判定不能を含む]）によって層別化した log-rank 検定により比較した。

PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者及び無作為化されたすべての被験者の各群の奏効率（BICR）は、Clopper-Pearson 法を用いて正確な 95%信頼区間を算出した。Cochran-Mantel-Haenszel 法により、割付因子で調整して、奏効率の差の推定値とその 95%信頼区間（正式に検定される場合は、 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間も同様）を算出した。群間の層別オッズ比（Mantel-Haenszel 推定量）とその 95%信頼区間（正式に検定される場合は、 $100 \times (1 - \alpha) \%$ 信頼区間も同様）を算出した。

PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者及び無作為化されたすべての被験者の奏効率（BICR）は、主要評価項目である PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者及び無作為化されたすべての被験者の無増悪生存期間（BICR）において有意差が見られた場合にのみ検定を行った。比較には Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。

結 果：

〔患者背景〕

	N+I 併用群(325 例)		N+C 併用群(321 例)		化学療法群(324 例)	
	全症例 (325 例)	日本人部分集団 (131 例)	全症例 (321 例)	日本人部分集団 (126 例)	全症例 (324 例)	日本人部分集団 (137 例)
年齢、例数(%)						
中央値(最小値～最大値)、歳	63.0(28～81)	66.0(34～81)	64.0(40～90)	68.0(44～86)	64.0(26～81)	67.0(36～78)
65 歳未満	185(56.9)	50(38.2)	167(52.0)	40(31.7)	166(51.2)	49(35.8)
65 歳以上	140(43.1)	81(61.8)	154(48.0)	86(68.3)	158(48.8)	88(64.2)
65 歳以上 75 歳未満	116(35.7)	64(48.9)	123(38.3)	65(51.6)	129(39.8)	72(52.6)
75 歳以上	24(7.4)	17(13.0)	31(9.7)	21(16.7)	29(9.0)	16(11.7)
性別、例数(%)						
男性	269(82.8)	111(84.7)	253(78.8)	99(78.6)	275(84.9)	121(88.3)
女性	56(17.2)	20(15.3)	68(21.2)	27(21.4)	49(15.1)	16(11.7)
人種、例数(%)						
白人	79(24.3)	0	85(26.5)	0	84(25.9)	0
黒人/アフリカ系米国人	4(1.2)	0	1(0.3)	0	6(1.9)	0
アメリカンインディアン/ アラスカ先住民	1(0.3)	0	2(0.6)	0	1(0.3)	0
アジアインディアン	1(0.3)	0	4(1.2)	0	3(0.9)	0
中国人	71(21.8)	0	74(23.1)	0	70(21.6)	0
日本人	131(40.3)	131(100.0)	126(39.3)	126(100.0)	137(42.3)	137(100.0)
その他のアジア人	28(8.6)	0	23(7.2)	0	17(5.2)	0
その他	10(3.1)	0	6(1.9)	0	6(1.9)	0
腫瘍細胞の PD-L1 発現、例数(%) [*]						
$\geq 1\%$	158(48.6)	66(51.6)	158(49.2)	62(49.2)	157(48.5)	64(47.1)
$< 1\%$ /不明	167(51.4)	62(48.4)	163(50.8)	64(50.8)	167(51.5)	72(52.9)
地域、例数(%)						
東アジア(日本、韓国、 台湾)	185(56.9)	131(100.0)	183(57.0)	126(100.0)	184(56.8)	137(100.0)
その他アジア(中国、香港、 シンガポール)	44(13.5)	0	42(13.1)	0	42(13.0)	0
その他	96(29.5)	0	96(29.9)	0	98(30.2)	0
ECOG PS、例数(%)						
0	151(46.5)	93(71.0)	150(46.7)	89(70.6)	154(47.5)	95(69.3)
1	174(53.5)	38(29.0)	171(53.3)	37(29.4)	170(52.5)	42(30.7)

V. 治療に関する項目

	N+I 併用群(325 例)		N+C 併用群(321 例)		化学療法群(324 例)	
	全症例 (325 例)	日本人部分集団 (131 例)	全症例 (321 例)	日本人部分集団 (126 例)	全症例 (324 例)	日本人部分集団 (137 例)
転移臓器数(BICR)、例数(%)						
≤1	160(49.2)	62(47.3)	158(49.2)	54(42.9)	158(48.8)	60(43.8)
≥2	165(50.8)	69(52.7)	163(50.8)	72(57.1)	166(51.2)	77(56.2)
組織型、例数(%)						
扁平上皮癌	322(99.1)	130(99.2)	311(96.9)	126(100.0)	318(98.1)	137(100.0)
腺扁平上皮癌	3(0.9)	1(0.8)	9(2.8)	0	6(1.9)	0
その他	0	0	1(0.3)	0	0	0
最新の診断時における疾患状況、例数(%)						
De novo 転移	196(60.3)	78(59.5)	184(57.3)	62(49.2)	187(57.7)	72(52.6)
再発-遠隔	73(22.5)	35(26.7)	72(22.4)	42(33.3)	60(18.5)	37(27.0)
再発-局所	25(7.7)	5(3.8)	21(6.5)	6(4.8)	25(7.7)	7(5.1)
切除不能進行	31(9.5)	13(9.9)	44(13.7)	16(12.7)	52(16.0)	21(15.3)
初回診断時における病期、例数(%)						
I-III期	115(35.4)	48(36.6)	114(35.5)	53(42.1)	117(36.1)	54(39.4)
IV期	208(64.0)	83(63.4)	206(64.2)	72(57.1)	206(63.6)	83(60.6)
報告なし	2(0.6)	0	1(0.3)	1(0.8)	1(0.3)	0
初回診断時における部位、例数(%)						
胸部上部	64(19.7)	26(19.8)	60(18.7)	20(15.9)	51(15.7)	23(16.8)
胸部中部	131(40.3)	60(45.8)	121(37.7)	54(42.9)	134(41.4)	51(37.2)
胸部下部	103(31.7)	44(33.6)	112(34.9)	49(38.9)	119(36.7)	59(43.1)
胃食道接合部	25(7.7)	1(0.8)	28(8.7)	3(2.4)	18(5.6)	4(2.9)
報告なし	2(0.6)	0	0	0	2(0.6)	0
喫煙歴、例数(%)						
現在/過去	268(82.5)	120(91.6)	254(79.1)	109(86.5)	256(79.0)	120(87.6)
非喫煙者	57(17.5)	11(8.4)	67(20.9)	17(13.5)	68(21.0)	17(12.4)
飲酒歴、例数(%)						
現在/過去	260(80.0)	121(92.4)	246(76.6)	117(92.9)	250(77.2)	123(89.8)
なし	65(20.0)	10(7.6)	75(23.4)	9(7.1)	74(22.8)	14(10.2)

※：日本人部分集団における母数は、N+I 併用群で n=128、化学療法群で n=136

〔主要評価項目〕

● PD-L1≥1%の被験者における全生存期間 (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

全生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.64 (98.6%信頼区間[0.46, 0.90]、p=0.0010、層別 log-rank 検定) であり、N+I 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+I 併用群で 13.70 カ月[95%信頼区間：11.24, 17.02]、化学療法群で 9.07 カ月[95%信頼区間：7.69, 9.95]であった。

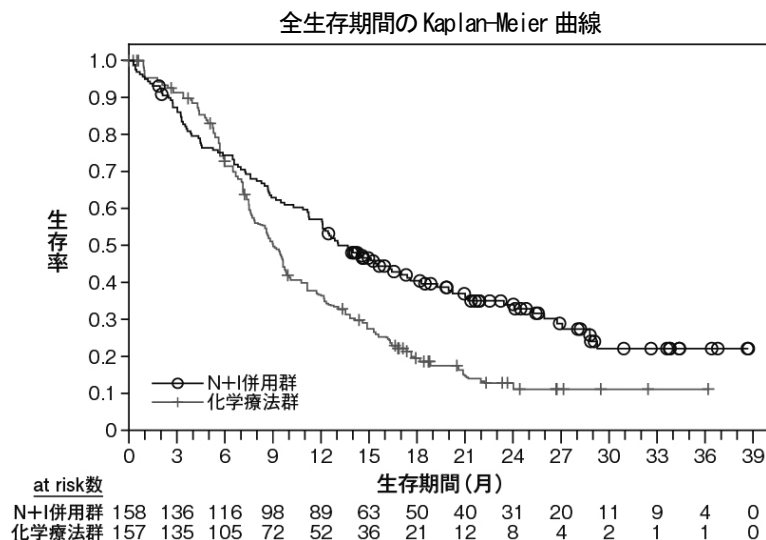
全生存期間

対象者数	N+I 併用群 158	化学療法群 157
イベント数 (%)	106 (67.1)	121 (77.1)
ハザード比 ^{a)} [98.6%信頼区間]	0.64 [0.46, 0.90]	
p 値 ^{b)} (層別 log-rank 検定)	p=0.0010	
中央値[95%信頼区間] (月)	13.70 [11.24, 17.02]	9.07 [7.69, 9.95]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	74.4[66.8, 80.6]	72.8[64.8, 79.3]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	57.1[49.0, 64.4]	37.1[29.2, 44.9]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤1 vs. ≥2) を層別因子とした log-rank 検定

V. 治療に関する項目



● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における全生存期間 (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

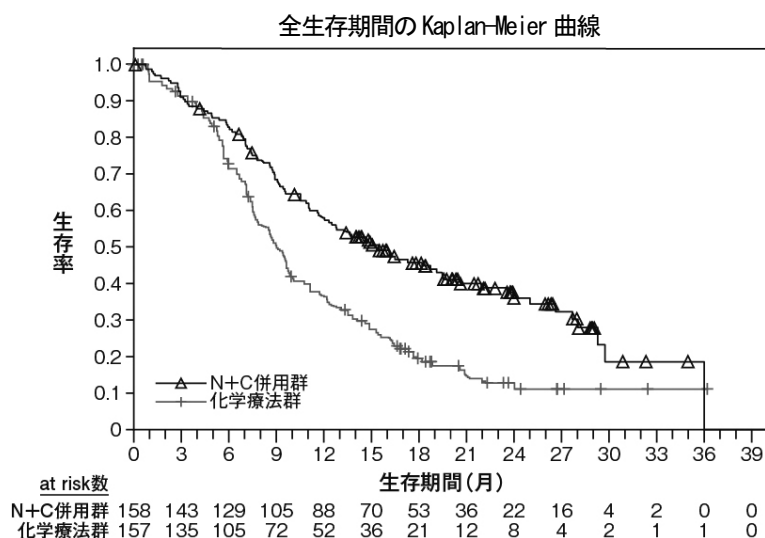
全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.54 (99.5%信頼区間[0.37, 0.80]、 $p<0.0001$ 、層別 logrank 検定) であり、N+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+C 併用群で 15.44 カ月[95%信頼区間 : 11.93, 19.52]、化学療法群で 9.07 カ月[95%信頼区間 : 7.69, 9.95]であった。

全生存期間

対象者数	N+C 併用群 158	化学療法群 157
イベント数 (%)	98 (62.0)	121 (77.1)
ハザード比 ^{a)} [99.5%信頼区間]	0.54 [0.37, 0.80]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	$p<0.0001$	
中央値[95%信頼区間] (月)	15.44 [11.93, 19.52]	9.07 [7.69, 9.95]
6 カ月時点の生存率[95%信頼区間]	82.8[75.9, 87.8]	72.8[64.8, 79.3]
12 カ月時点の生存率[95%信頼区間]	58.0[49.8, 65.3]	37.1[29.2, 44.9]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤ 1 vs. ≥ 2) を層別因子とした logrank 検定



● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 1.02 (98.5%信頼区間[0.73, 1.43]、 $p=0.8958$ 、層別 logrank 検定) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+C 併用群で 4.04 カ月[95%信頼区間 : 2.40, 4.93]、化学療法群で 4.44 カ月[95%信頼区間 : 2.89, 5.82]であった。

V. 治療に関する項目

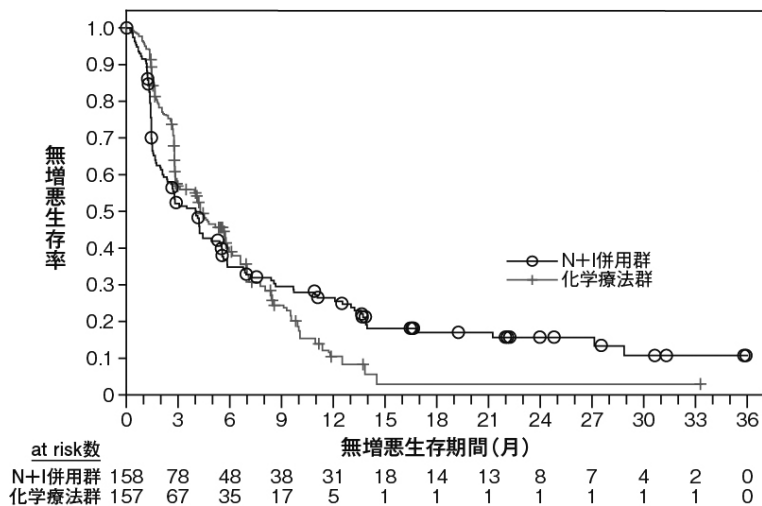
無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 158	化学療法群 157
イベント数 (%)	123 (77.8)	100 (63.7)
ハザード比 ^{a)} [98.5%信頼区間]	1.02 [0.73, 1.43]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.8958	
中央値[95%信頼区間] (月)	4.04 [2.40, 4.93]	4.44 [2.89, 5.82]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤1 vs. ≥2) を層別因子とした logrank 検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● PD-L1 ≥ 1% の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.65 (98.5%信頼区間[0.46, 0.92]、p=0.0023、層別 logrank 検定) であり、N+C 併用群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+C 併用群で 6.93 カ月[95%信頼区間：5.68, 8.34]、化学療法群で 4.44 カ月[95%信頼区間：2.89, 5.82]であった。

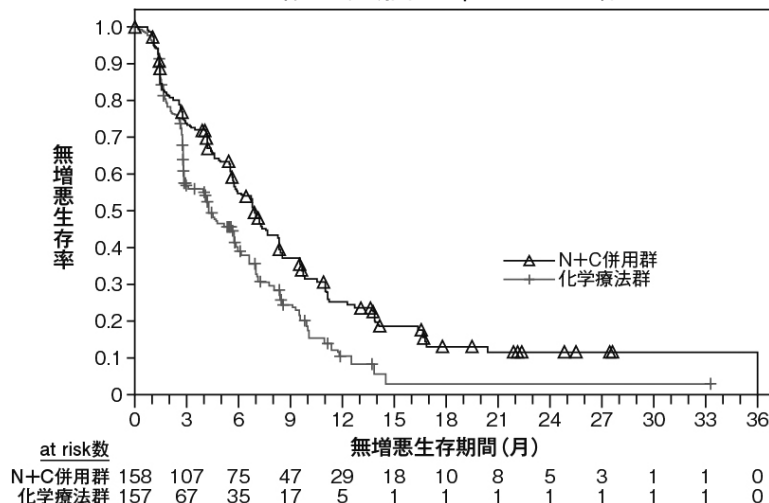
無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 158	化学療法群 157
イベント数 (%)	117 (74.1)	100 (63.7)
ハザード比 ^{a)} [98.5%信頼区間]	0.65 [0.46, 0.92]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.0023	
中央値[95%信頼区間] (月)	6.93 [5.68, 8.34]	4.44 [2.89, 5.82]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤1 vs. ≥2) を層別因子とした logrank 検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

〔副次評価項目〕

● 無作為化されたすべての被験者における全生存期間（N+I 併用群 vs. 化学療法群）

全生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.78 (98.2%信頼区間[0.62, 0.98]、 $p=0.0110$ 、層別 logrank 検定) であり、N+I 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+I 併用群で 12.75 カ月[95%信頼区間：11.27, 15.47]、化学療法群で 10.71 カ月[95%信頼区間：9.40, 11.93]であった。

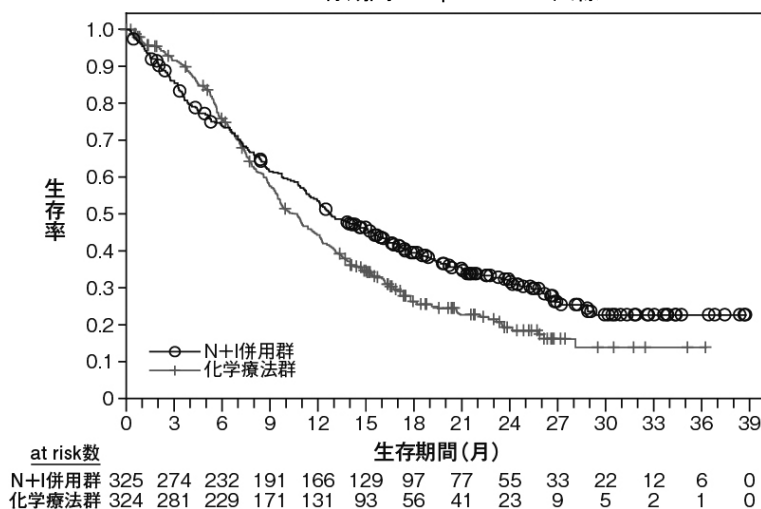
全生存期間

対象者数	N+I 併用群 325	化学療法群 324
イベント数	216 (66.5)	232 (71.6)
ハザード比 ^{a)} [98.2%信頼区間] p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	0.78 [0.62, 0.98] p=0.0110	
中央値[95%信頼区間] (月)	12.75 [11.27, 15.47]	10.71 [9.40, 11.93]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	74.0[68.8, 78.5]	75.9[70.7, 80.3]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	53.5[47.8, 58.8]	44.3[38.6, 49.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤ 1 vs. ≥ 2)、PD-L1 発現状況 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ 又は判定不能)を層別因子とした logrank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● 無作為化されたすべての被験者における全生存期間（N+C 併用群 vs. 化学療法群）

全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.74 (99.1%信頼区間[0.58, 0.96]、 $p=0.0021$ 、層別 logrank 検定) であり、N+C 併用群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+C 併用群で 13.21 カ月[95%信頼区間：11.14, 15.70]、化学療法群で 10.71 カ月[95%信頼区間：9.40, 11.93]であった。

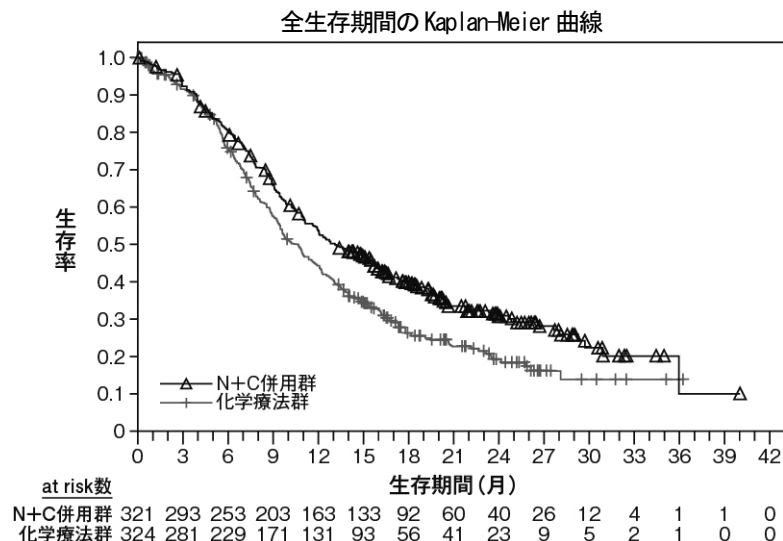
全生存期間

対象者数	N+C 併用群 321	化学療法群 324
イベント数	209 (65.1)	232 (71.6)
ハザード比 ^{a)} [98.2%信頼区間] p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	0.74 [0.58, 0.96] p=0.0021	
中央値[95%信頼区間] (月)	13.21 [11.14, 15.70]	10.71 [9.40, 11.93]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	80.4[75.6, 84.4]	75.9[70.7, 80.3]
12 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	53.5[47.8, 58.9]	44.3[38.6, 49.8]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤ 1 vs. ≥ 2)、PD-L1 発現状況 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ 又は判定不能)を層別因子とした logrank 検定

V. 治療に関する項目

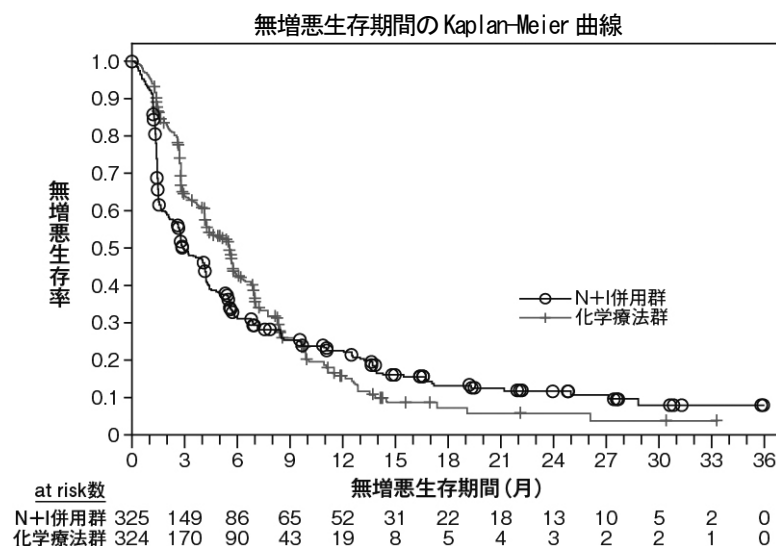


- 無作為化されたすべての被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)
無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 1.26 (95%信頼区間[1.04, 1.52]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+I 併用群で 2.92 カ月[95%信頼区間：2.66, 4.17]、化学療法群で 5.59 カ月[95%信頼区間：4.27, 5.88]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 325	化学療法群 324
イベント数 (%)	258 (79.4)	210 (64.8)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.26 [1.04, 1.52]	
中央値[95%信頼区間] (月)	2.92 [2.66, 4.17]	5.59 [4.27, 5.88]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル



- 無作為化されたすべての被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)
無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.81 (98.5%信頼区間[0.64, 1.04]、 $p=0.0355$ 、層別 log-rank 検定) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+C 併用群で 5.82 カ月[95%信頼区間：5.55, 7.00]、化学療法群で 5.59 カ月[95%信頼区間：4.27, 5.88]であった。

V. 治療に関する項目

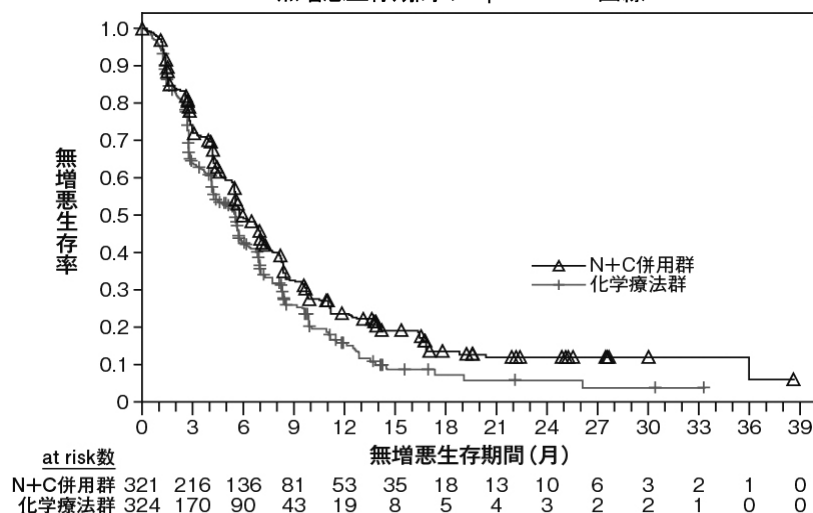
無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 321	化学療法群 324
イベント数 (%)	235 (73.2)	210 (64.8)
ハザード比 ^{a)} [98.5%信頼区間]	0.81 [0.64, 1.04]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	p=0.0355	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.82 [5.55, 7.00]	5.59 [4.27, 5.88]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) Performance Status (ECOG) (0 vs. 1)、転移臓器数 (≤1 vs. ≥2)、PD-L1 発現状況 (≥1% vs. <1%又は判定不能) を層別因子とした logrank 検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● PD-L1 ≥1%の被験者における奏効率 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

奏効率は N+I 併用群で 35.4%[95%信頼区間 : 28.0, 43.4]、化学療法群で 19.7%[95%信頼区間 : 13.8, 26.8]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I 併用群 158	化学療法群 157
奏効者数 (%)	56(35.4)	31(19.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[28.0, 43.4]	[13.8, 26.8]

a) Clopper-Pearson 法

● PD-L1 ≥1%の被験者における奏効率 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

奏効率は N+C 併用群で 53.2%[95%信頼区間 : 45.1, 61.1]、化学療法群で 19.7%[95%信頼区間 : 13.8, 26.8]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+C 併用群 158	化学療法群 157
奏効者数 (%)	84(53.2)	31(19.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[45.1, 61.1]	[13.8, 26.8]

a) Clopper-Pearson 法

● 無作為化されたすべての被験者における奏効率 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

奏効率は N+I 併用群で 27.7%[95%信頼区間 : 22.9, 32.9]、化学療法群で 26.9%[95%信頼区間 : 22.1, 32.0]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I 併用群 325	化学療法群 324
奏効者数 (%)	90(27.7)	87(26.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[22.9, 32.9]	[22.1, 32.0]

a) Clopper-Pearson 法

● 無作為化されたすべての被験者における奏効率 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

奏効率は N+C 併用群で 47.4%[95%信頼区間 : 41.8, 53.0]、化学療法群で 26.9%[95%信頼区間 : 22.1, 32.0]であった。

V. 治療に関する項目

奏効率 (BICR)

対象者数	N+C 併用群 321	化学療法群 324
奏効者数 (%)	152(47.4)	87(26.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[41.8, 53.0]	[22.1, 32.0]

a) Clopper-Pearson 法

〔探索的な解析結果〕

● PD-L1<1%の被験者における全生存期間 (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

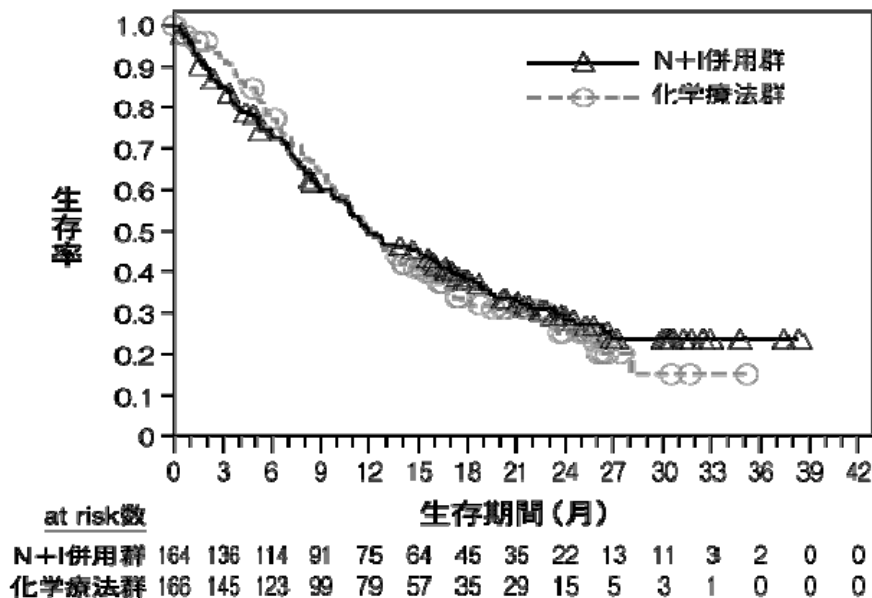
全生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.96 (95%信頼区間[0.74, 1.25]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+I 併用群で 11.96 カ月[95%信頼区間 : 10.09, 16.03]、化学療法群で 12.16 カ月[95%信頼区間 : 10.71, 14.00]であった。

全生存期間

対象者数	N+I 併用群 164	化学療法群 166
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.96 [0.74, 1.25]	
中央値[95%信頼区間] (月)	11.96 [10.09, 16.03]	12.16 [10.71, 14.00]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



● PD-L1<1%の被験者における全生存期間 (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

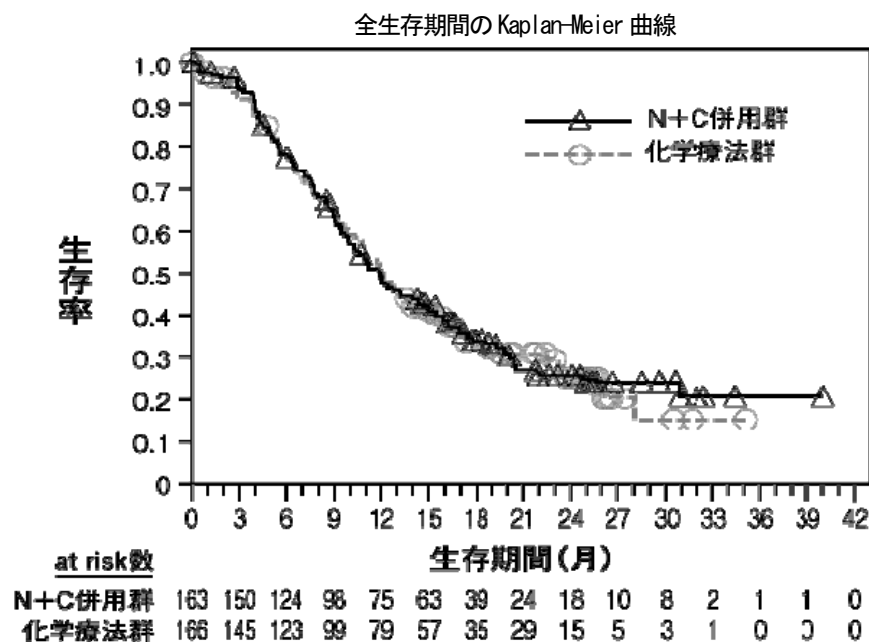
全生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.98 (95%信頼区間[0.76, 1.28]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は N+C 併用群で 11.96 カ月[95%信頼区間 : 9.86, 15.54]、化学療法群で 12.16 カ月[95%信頼区間 : 10.71, 14.00]であった。

全生存期間

対象者数	N+C 併用群 163	化学療法群 166
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.98 [0.76, 1.28]	
中央値[95%信頼区間] (月)	11.96 [9.86, 15.54]	12.16 [10.71, 14.00]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目



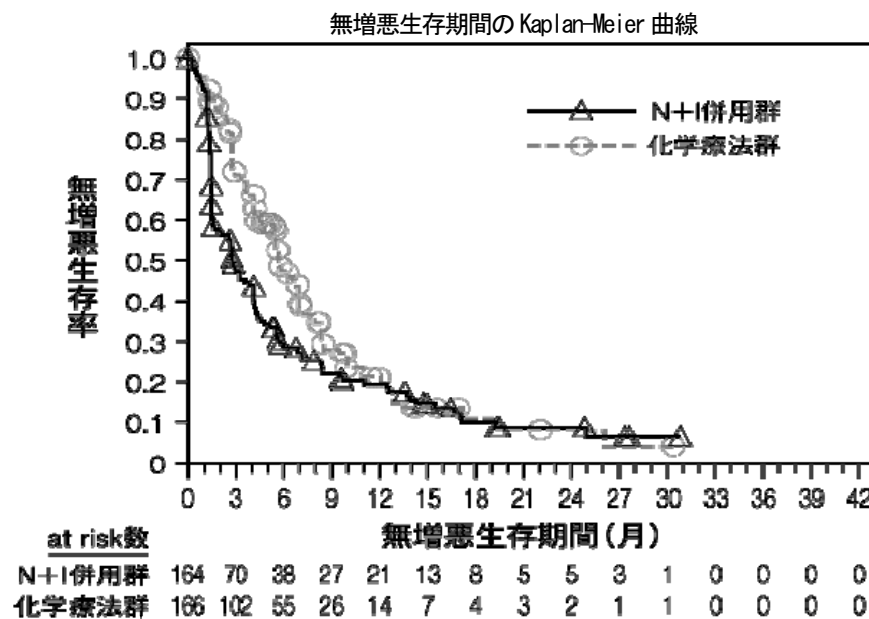
● PD-L1<1%の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 1.45 (95%信頼区間[1.13, 1.88]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+I 併用群で 2.83 カ月[95%信頼区間：1.68, 4.17]、化学療法群で 5.75 カ月[95%信頼区間：5.39, 6.97]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 164	化学療法群 166
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.45 [1.13, 1.88]	
中央値[95%信頼区間] (月)	2.83 [1.68, 4.17]	5.75 [5.39, 6.97]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



● PD-L1<1%の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

無増悪生存期間について、化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.95 (95%信頼区間[0.73, 1.24]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は N+C 併用群で 5.55 カ月[95%信頼区間：4.44, 6.93]、化学療法群で 5.75 カ月[95%信頼区間：5.39, 6.97]であった。

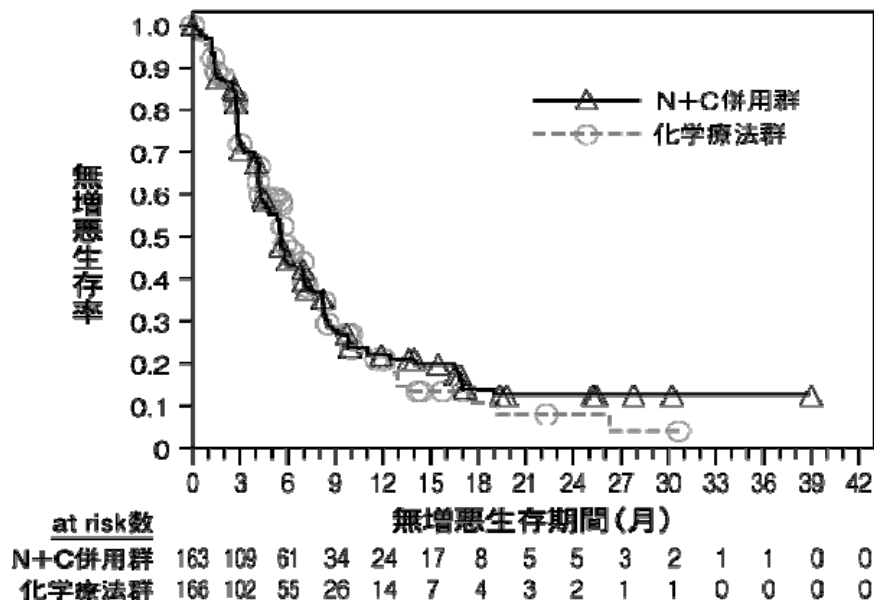
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 163	化学療法群 166
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.95 [0.73, 1.24]	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.55 [4.44, 6.93]	5.75 [5.39, 6.97]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



[その他の評価項目]

- PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における最良総合効果 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 158	化学療法群 157
完全奏効 (CR)	28(17.7)	8(5.1)
部分奏効 (PR)	28(17.7)	23(14.6)
安定 (SD)	43(27.2)	72(45.9)
進行 (PD)	48(30.4)	24(15.3)
評価不能	11(7.0)	30(19.1)

抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

- PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における最良総合効果 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+C 併用群 158	化学療法群 157
完全奏効 (CR)	26(16.5)	8(5.1)
部分奏効 (PR)	58(36.7)	23(14.6)
安定 (SD)	40(25.3)	72(45.9)
進行 (PD)	22(13.9)	24(15.3)
評価不能	12(7.6)	30(19.1)

抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

- 無作為化されたすべての被験者における最良総合効果 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 325	化学療法群 324
完全奏効 (CR)	36(11.1)	20(6.2)
部分奏効 (PR)	54(16.6)	67(20.7)
安定 (SD)	103(31.7)	148(45.7)
進行 (PD)	103(31.7)	38(11.7)
評価不能	29(8.9)	51(15.7)

抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

V. 治療に関する項目

- 無作為化されたすべての被験者における最良総合効果 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+C 併用群 321	化学療法群 324
完全奏効 (CR)	43(13.4)	20(6.2)
部分奏効 (PR)	109(34.0)	67(20.7)
安定 (SD)	103(32.1)	148(45.7)
進行 (PD)	42(13.1)	38(11.7)
評価不能	24(7.5)	51(15.7)

抗腫瘍効果は BICR によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

〔日本人部分集団解析〕

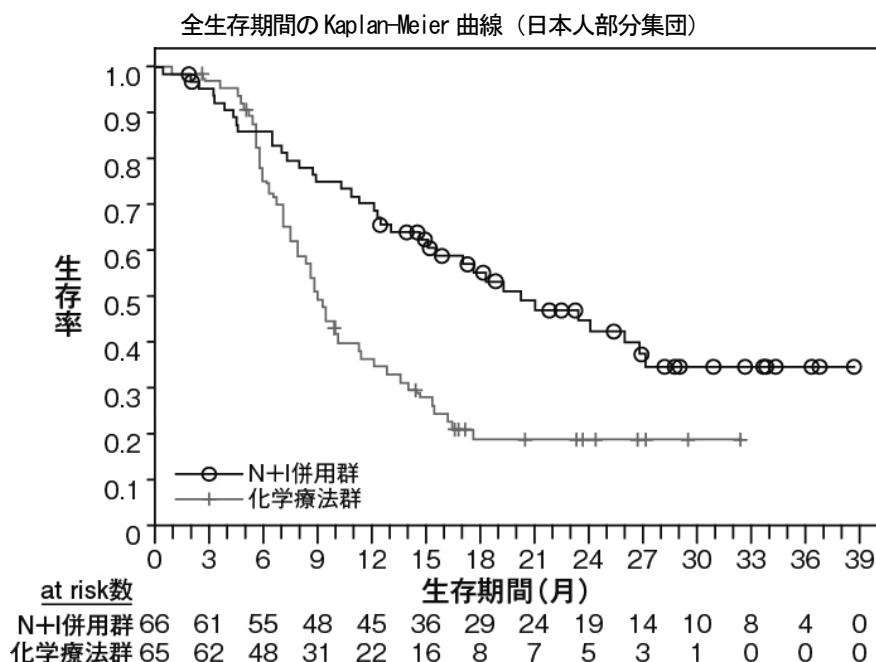
- PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における全生存期間 (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群で 20.24 カ月[95%信頼区間：14.62, 27.10]、化学療法群で 8.97 カ月[95%信頼区間：7.46, 11.14]であった。化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.46[95%信頼区間：0.30, 0.71]であった。

全生存期間

対象者数	N+I 併用群 66	化学療法群 65
イベント数	37	50
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.46 [0.30, 0.71]	
中央値[95%信頼区間] (月)	20.24 [14.62, 27.10]	8.97 [7.46, 11.14]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



- PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における全生存期間 (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

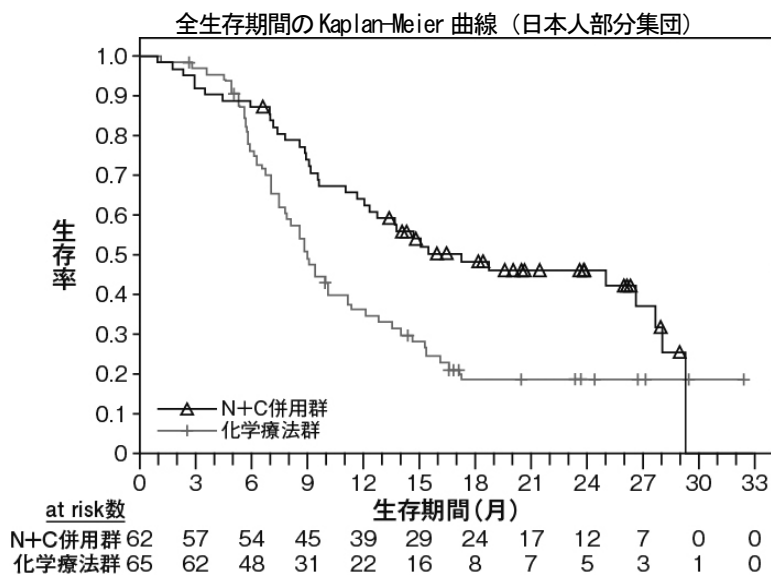
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 17.28 カ月[95%信頼区間：12.06, 27.66]、化学療法群で 8.97 カ月[95%信頼区間：7.46, 11.14]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.53[95%信頼区間：0.35, 0.82]であった。

全生存期間

対象者数	N+C 併用群 62	化学療法群 65
イベント数 (%)	37	50
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.53 [0.35, 0.82]	
中央値[95%信頼区間] (月)	17.28 [12.06, 27.66]	8.97 [7.46, 11.14]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目



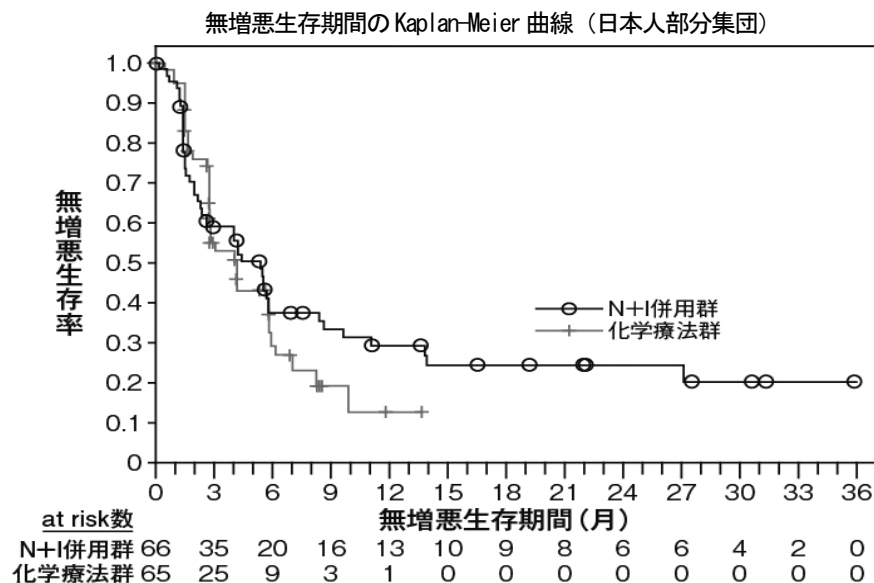
● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群で 5.39 カ月[95%信頼区間：2.40, 5.85]、化学療法群で 4.17 カ月[95%信頼区間：2.79, 5.82]であった。化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.84[95%信頼区間：0.54, 1.32]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 66	化学療法群 65
イベント数 (%)	45	38
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.84 [0.54, 1.32]	
中央値[95%信頼区間] (月)	5.39 [2.40, 5.85]	4.17 [2.79, 5.82]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 7.03 カ月[95%信頼区間：5.65, 9.56]、化学療法群で 4.17 カ月[95%信頼区間：2.79, 5.82]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.56[95%信頼区間：0.36, 0.89]であった。

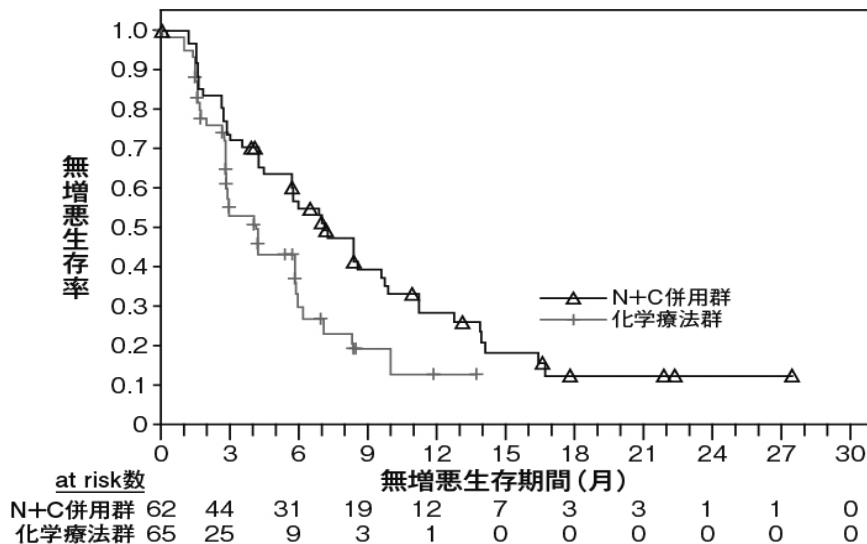
V. 治療に関する項目

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 62	化学療法群 65
イベント数 (%)	46	38
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.56 [0.36, 0.89]	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.03 [5.65, 9.56]	4.17 [2.79, 5.82]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団)



● 無作為化されたすべての被験者における全生存期間 (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

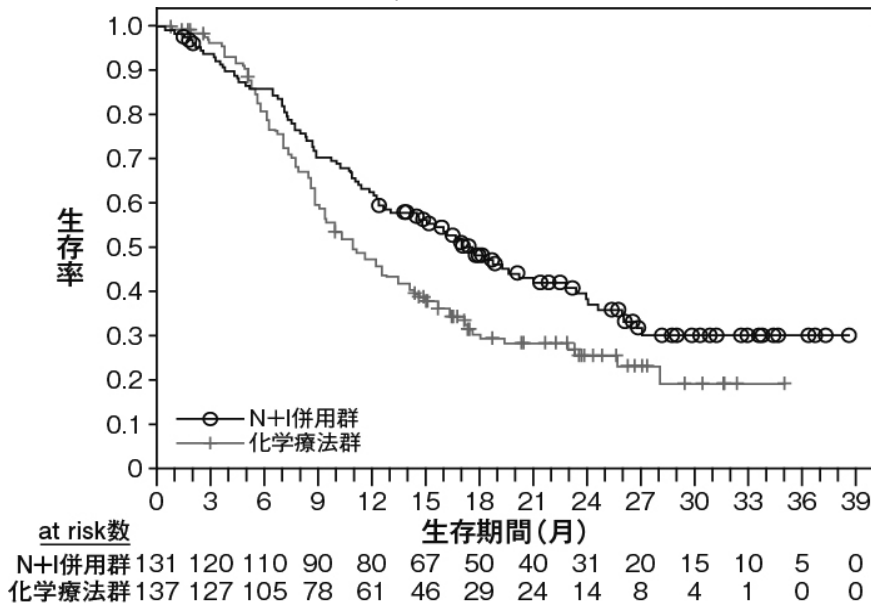
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+I 併用群で 17.61 カ月[95%信頼区間：12.68, 22.83]、化学療法群で 10.97 カ月[95%信頼区間：9.07, 14.00]であった。化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 0.68[95%信頼区間：0.51, 0.92]であった。

全生存期間

対象者数	N+I 併用群 131	化学療法群 137
イベント数	80	95
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.68 [0.51, 0.92]	
中央値[95%信頼区間] (月)	17.61 [12.68, 22.83]	10.97 [9.07, 14.00]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団)



V. 治療に関する項目

● 無作為化されたすべての被験者における全生存期間 (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

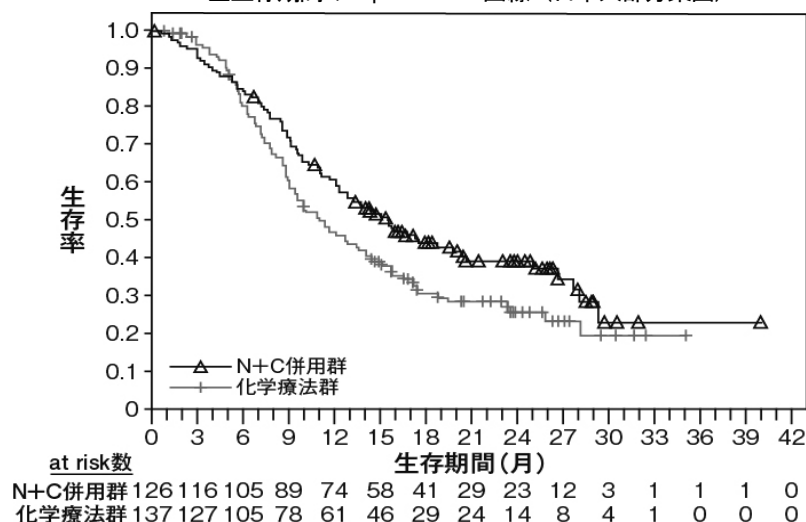
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、N+C 併用群で 15.47 カ月[95%信頼区間：12.06, 20.30]、化学療法群で 10.97 カ月[95%信頼区間：9.07, 14.00]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.73[95%信頼区間：0.54, 0.99]であった。

全生存期間

対象者数	N+C 併用群 126	化学療法群 137
イベント数	77	95
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.73 [0.54, 0.99]	
中央値[95%信頼区間] (月)	15.47 [12.06, 20.30]	10.97 [9.07, 14.00]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団)



● 無作為化されたすべての被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

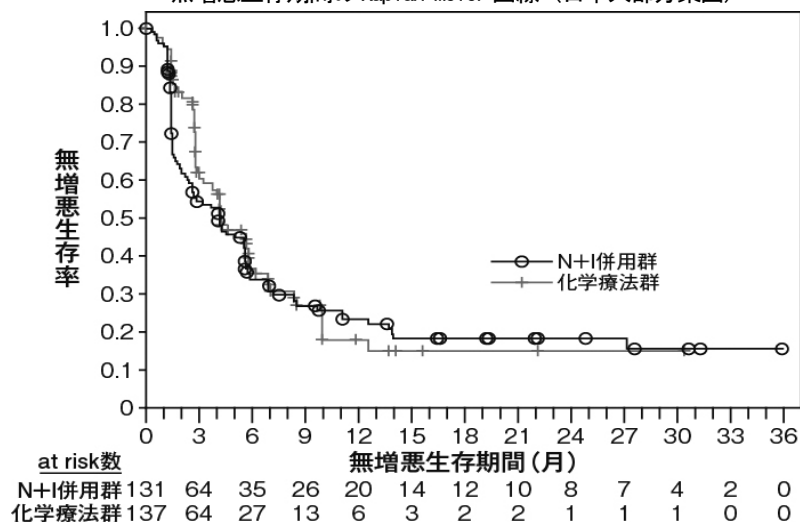
日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+I 併用群で 4.17 カ月[95%信頼区間：2.60, 5.55]、化学療法群で 4.27 カ月[95%信頼区間：3.22, 5.82]であった。化学療法群に対する N+I 併用群のハザード比は 1.16[95%信頼区間：0.85, 1.57]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+I 併用群 131	化学療法群 137
イベント数 (%)	95	79
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.16 [0.85, 1.57]	
中央値[95%信頼区間] (月)	4.17 [2.60, 5.55]	4.27 [3.22, 5.82]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団)



V. 治療に関する項目

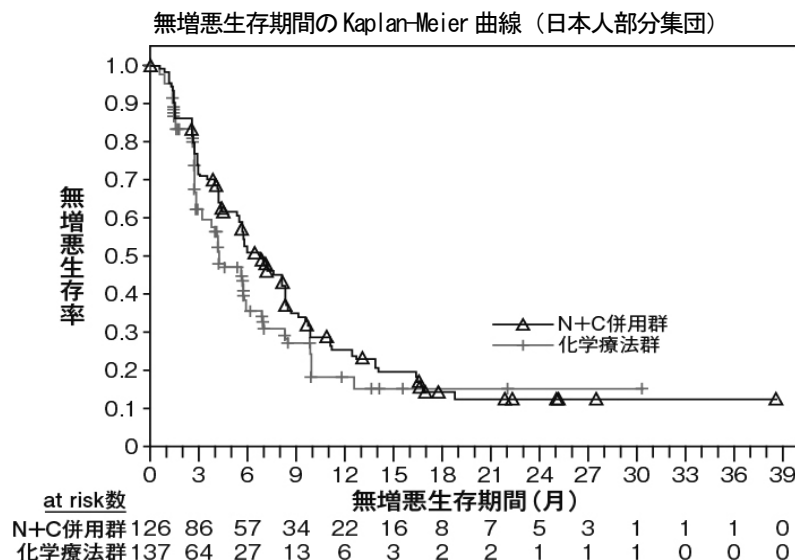
● 無作為化されたすべての被験者における無増悪生存期間 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、N+C 併用群で 6.80 カ月[95%信頼区間：5.55, 8.34]、化学療法群で 4.27 カ月[95%信頼区間：3.22, 5.82]であった。化学療法群に対する N+C 併用群のハザード比は 0.76[95%信頼区間：0.56, 1.03]であった。

無増悪生存期間

対象者数	N+C 併用群 126	化学療法群 137
イベント数 (%)	93	79
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.76 [0.56, 1.03]	
中央値[95%信頼区間] (月)	6.80 [5.55, 8.34]	4.27 [3.22, 5.82]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における奏効率 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、奏効率は N+I 併用群で 43.9%[95%信頼区間：31.7, 56.7]、化学療法群で 16.9%[95%信頼区間：8.8, 28.3]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I 併用群 66	化学療法群 65
奏効者数 (%)	29(43.9)	11(16.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[31.7, 56.7]	[8.8, 28.3]

a) Clopper-Pearson 法

● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における奏効率 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、奏効率は N+C 併用群で 64.5%[95%信頼区間：51.3, 76.3]、化学療法群で 16.9%[95%信頼区間：8.8, 28.3]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+C 併用群 62	化学療法群 65
奏効者数 (%)	40(64.5)	11(16.9)
95%信頼区間 ^{a)}	[51.3, 76.3]	[8.8, 28.3]

a) Clopper-Pearson 法

● 無作為化されたすべての被験者における奏効率 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、奏効率は N+I 併用群で 35.9%[95%信頼区間：27.7, 44.7]、化学療法群で 24.1%[95%信頼区間：17.2, 32.1]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+I 併用群 131	化学療法群 137
奏効者数 (%)	47(35.9)	33(24.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[27.7, 44.7]	[17.2, 32.1]

a) Clopper-Pearson 法

V. 治療に関する項目

● 無作為化されたすべての被験者における奏効率 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

日本人部分集団において、奏効率はN+C 併用群で 56.3%[95%信頼区間: 47.2, 65.2]、化学療法群で 24.1%[95%信頼区間: 17.2, 32.1]であった。

奏効率 (BICR)

対象者数	N+C 併用群 126	化学療法群 137
奏効者数 (%)	71(56.3)	33(24.1)
95%信頼区間 ^{a)}	[47.2, 65.2]	[17.2, 32.1]

a) Clopper-Pearson 法

● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における最良総合効果 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 66	化学療法群 65
完全奏効 (CR)	14(21.2)	3(4.6)
部分奏効 (PR)	15(22.7)	8(12.3)
安定 (SD)	17(25.8)	35(53.8)
進行 (PD)	18(27.3)	12(18.5)
評価不能	2(3.0)	7(10.8)

抗腫瘍効果はBICRによって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● PD-L1 $\geq$ 1%の被験者における最良総合効果 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+C 併用群 62	化学療法群 65
完全奏効 (CR)	16(25.8)	3(4.6)
部分奏効 (PR)	24(38.7)	8(12.3)
安定 (SD)	12(19.4)	35(53.8)
進行 (PD)	8(12.9)	12(18.5)
評価不能	2(3.2)	7(10.8)

抗腫瘍効果はBICRによって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 無作為化されたすべての被験者における最良総合効果 (BICR) (N+I 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+I 併用群 131	化学療法群 137
完全奏効 (CR)	20(15.3)	6(4.4)
部分奏効 (PR)	27(20.6)	27(19.7)
安定 (SD)	36(27.5)	72(52.6)
進行 (PD)	43(32.8)	20(14.6)
評価不能	5(3.8)	12(8.8)

抗腫瘍効果はBICRによって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

● 無作為化されたすべての被験者における最良総合効果 (BICR) (N+C 併用群 vs. 化学療法群)

対象者数 例数 (%)	N+C 併用群 126	化学療法群 137
完全奏効 (CR)	25(19.8)	6(4.4)
部分奏効 (PR)	46(36.5)	27(19.7)
安定 (SD)	34(27.0)	72(52.6)
進行 (PD)	15(11.9)	20(14.6)
評価不能	6(4.8)	12(8.8)

抗腫瘍効果はBICRによって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された。

[安全性]

有害事象は、N+I 併用群で 316/322 例 (98.1%)、N+C 併用群で 308/310 例 (99.4%)、化学療法群で 301/304 例 (99.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 256 例 (79.5%)、297 例 (95.8%)、275 例 (90.5%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I 併用群では、発疹 55 例 (17.1%)、並びに甲状腺機能低下症及びそう痒症が各 43 例 (13.43%) であった。N+C 併用群では、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%)、白血球数減少 43 例 (13.9%)、しゃっくり 42 例 (13.5%)、血中クレアチニン増加 39 例 (12.6%)、血小板数減少 36 例 (11.6%)、粘膜の炎症 33 例 (10.6%) 及び脱毛症 31 例 (10.0%) であった。化学療法群では、悪心 158 例 (52.0%)、食欲減退 130 例 (42.8%)、口内炎 71 例 (23.4%)、貧血 67 例 (22.0%)、便秘 66 例 (21.7%)、しゃっくり 53 例 (17.4%)、好中球数減少 52 例 (17.1%)、疲労 50 例 (16.4%)、

V. 治療に関する項目

嘔吐 49 例 (16.1%)、下痢 46 例 (15.1%)、倦怠感 45 例 (14.8%)、並びに脱毛症、血中クレアチニン増加及び血小板数減少が各 32 例 (10.5%) であった。

治療関連有害事象により死亡した被験者は、N+I 併用群で 8 例 (2%)、N+C 併用群で 5 例 (2%)、化学療法群で 6 例 (2%) であった。その内訳は、N+I 併用群では肺炎 2 例、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、肺塞栓症、急性腎障害、全身健康状態悪化及び内出血が各 1 例であった。なお、急性腎障害、全身健康状態悪化、内出血については治験担当医師によって治療関連の重篤な有害事象として報告され (1 例は他の理由、2 例は疾患によるもの)、最終的には致命的な結果に至った症例として報告されている。N+C 併用群では、急性腎障害、肺炎、肺臓炎、肺臓炎若しくは気道感染、腸壁気腫症が各 1 例であった。また、化学療法群では、急性腎障害、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、急性呼吸不全及び死亡が各 1 例であった。なお、急性呼吸不全、死亡については、治験担当医師によって治療関連の重篤な有害事象として報告され (1 例は他の理由、1 例は原因不明)、最終的には致命的な結果に至った症例として報告されている。⁷⁾

重篤な有害事象は、N+I 併用群で 214 例 (66.5%)、N+C 併用群で 180 例 (58.1%)、化学療法群で 128 例 (42.1%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 103 例 (32.0%)、74 例 (23.9%)、49 例 (16.1%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群で 81 例 (25.2%)、N+C 併用群で 126 例 (40.6%)、化学療法群で 77 例 (25.3%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 57 例 (17.7%)、106 例 (34.2%)、59 例 (19.4%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は N+I 併用群で 126/130 例 (96.9%)、N+C 併用群で 121/121 例 (100%)、化学療法群で 135/135 例 (100%) に認められ、副作用はそれぞれ 110 例 (84.6%)、120 例 (99.2%)、126 例 (93.3%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、N+I 併用群では発疹 23 例 (17.7%)、甲状腺機能低下症及びぶさ痒症が各 22 例 (16.9%)、並びに発熱 16 例 (12.3%) であった。N+C 併用群では、食欲減退 72 例 (59.5%)、悪心 71 例 (58.7%)、口内炎 64 例 (52.9%)、倦怠感 42 例 (34.7%)、好中球数減少 41 例 (33.9%)、便秘 38 例 (31.4%)、しゃっくり 34 例 (28.1%)、貧血 29 例 (24.0%)、白血球数減少 27 例 (22.3%)、脱毛症 22 例 (18.2%)、下痢 21 例 (17.4%)、疲労及び血小板数減少が各 20 例 (16.5%)、末梢性感覚ニューロパチー 19 例 (15.7%)、低ナトリウム血症 18 例 (14.9%)、腎クレアチニン・クリアランス減少 17 例 (14.0%)、血中クレアチニン増加 15 例 (12.4%)、並びに味覚不全 14 例 (11.6%) であった。化学療法群では、食欲減退 81 例 (60.0%)、悪心 71 例 (52.6%)、口内炎 44 例 (32.6%)、倦怠感、しゃっくり及び好中球数減少が各 40 例 (29.6%)、便秘 37 例 (27.4%)、脱毛症 26 例 (19.3%)、貧血 25 例 (18.5%)、下痢 24 例 (17.8%)、白血球数減少 23 例 (17.0%)、味覚不全、血中クレアチニン増加、血小板数減少及び腎機能障害が各 16 例 (11.9%)、並びに疲労 15 例 (11.1%) であった。

治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、N+I 併用群で 7 例 (5.4%)、N+C 併用群で 9 例 (7.4%)、化学療法群で 1 例 (0.7%) であった。治験薬の毒性による死亡は、N+I 併用群では肺塞栓症 1 例、N+C 併用群では腸壁気腫症 1 例、化学療法群では認められなかった。重篤な有害事象は、N+I 併用群で 82 例 (63.1%)、N+C 併用群で 63 例 (52.1%)、化学療法群で 51 例 (37.8%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 55 例 (42.3%)、25 例 (20.7%)、16 例 (11.9%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、N+I 併用群で 41 例 (31.5%)、N+C 併用群で 54 例 (44.6%)、化学療法群で 39 例 (28.9%) であり、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 32 例 (24.6%)、44 例 (36.4%)、32 例 (23.7%) であった。

治験実施施設：187 施設 (アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、コロンビア、チエコ共和国、デンマーク、フランス、香港、イタリア、日本、メキシコ、ペルー、ポーランド、韓国、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スペイン、台湾、トルコ、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)

Doki Y. et al. : N. Engl. J. Med., **386** : 449, 2022

注) 本剤の〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

V. 治療に関する項目

《食道癌における術後補助療法》

国際共同第Ⅲ相比較試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）⁸²⁸³

目的： 食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者に対して、プラセボを対照とした術後補助療法における本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、比較試験

対象： 食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者（794 例）（本剤群：532 例、プラセボ群：262 例）

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上の患者
- ・ 食道又は食道胃接合部のⅡ期又はⅢ期（AJCC 第 7 版に基づく）癌で、最初の診断時に組織学的検査で主に腺癌型又は扁平上皮癌であることが確認された患者
- ・ 無作為割付の前に術前（術前補助）CRT とそれに続く手術を完了している患者（プラチナ製剤をベースとする化学療法を使用することとし、化学療法及び放射線療法のレジメンはNCCN 又は ESMO ガイドラインに従った現地の標準治療とする）
- ・ 無作為化割付前 4～16 週以内に完全切除（R0）が実施された患者（病変が残存せず、切除標本の近位断端、遠位断端及び円周方向の断端の内側 1mm 以内に生存腫瘍細胞が存在しない）
- ・ 術前 CRT によって病理学的完全奏効が得られず（non-pCR）、切除標本の病理学的診断が ypN1 又は ypT1 以上であった患者
- ・ Performance Status（ECOG）スコア 0 又は 1 の患者、等

主な除外基準：

- ・ 頸部食道癌患者
- ・ 手術前に同時併用 CRT を受けていない患者
- ・ 切除可能なⅣ期の食道癌又は胃食道接合部癌患者
- ・ 活動性自己免疫疾患を有する患者、自己免疫疾患を有することが確認されている患者又は疑われる患者（Ⅰ型糖尿病、ホルモン補充療法のみを要する甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚疾患（尋常性白斑、乾癬又は脱毛症など）又は外的要因なしに再発することが予測されない状態の患者の組入れは可能）
- ・ 治験薬投与前の 14 日以内に、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算量として 10mg/日を超える）又はその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態を有する患者、等

試験方法： 術前補助療法として CRT を施行した後の手術で完全切除（R0）されたが、病理学的完全奏効が得られなかった被験者を、腫瘍細胞の PD-L1 発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を割付因子とし、本剤群とプラセボ群に盲検下で 2：1 の割合で無作為に割り付けた。

本剤群：240mg を 2 週間間隔で 16 週間静脈内投与し、その後 17 週目からは本剤 480mg を 4 週間間隔で静脈内投与した。治験薬の投与期間は最長 1 年間とした。

プラセボ群：本剤と同じ用法で投与した。

主要評価項目： 無病生存期間

副次評価項目： 全生存期間並びに 1 年生存率、2 年生存率及び 3 年生存率

解析方法： 3 つの割付因子〔腫瘍細胞の PD-L1 発現状況（ $\geq 1\%$ vs. $<1\%$ 又は判定不能／評価不能）、病理学的リンパ節転移〔陽性（ $\geq \text{ypN1}$ ）vs. 陰性（ypN0）〕、組織学的分類（扁平上皮癌 vs. 腺癌）〕によって層別化した両側 log-rank 検定により、投与群間の無病生存期間を比較する。投与群のみを因子とする層別 Cox モデルにより、無病生存期間のハザード比と両側信頼区間を推定した。Kaplan-Meier 法により、各投与群の無病生存期間を推定し、グラフで示した。Kaplan-Meier 法により無病生存期間の中央値を算出し、生存関数の二重対数変換により中央値の 95%信頼区間を算出した。各投与群の 6 ヶ月時点の無病生存率を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、対応する信頼区間は分散算出のための Greenwood の式及び生存関数の二重対数変換を用いて算出した。

結果：

〔患者背景〕

	本剤群 (532 例)		プラセボ群 (262 例)	
	全症例 (532 例)	日本人部分集団 (50 例)	全症例 (262 例)	日本人部分集団 (13 例)
性別				
男性	449 (84.4%)	41 (82.0)	222 (84.7%)	11 (84.6)
女性	83 (15.6%)	9 (18.0)	40 (15.3%)	2 (15.4)
年齢				
平均年齢	60.8歳	65.1歳	59.9歳	62.5歳
中央値 (最小値～最大値)	62.0歳 (26～82)	66.5歳 (41～82)	61.0歳 (26～86)	65.0歳 (44～78)

V. 治療に関する項目

	本剤群 (532例)		プラセボ群 (262例)	
	全症例 (532例)	日本人部分集団 (50例)	全症例 (262例)	日本人部分集団 (13例)
65歳未満	333 (62.6%)	22 (44.0)	174 (66.4%)	5 (38.5)
65歳以上	199 (37.4%)	28 (56.0)	88 (33.6%)	8 (61.5)
人種				
白人	432 (81.2%)	—	216 (82.4%)	—
黒人又はアフリカ系米国人	7 (1.3%)	—	2 (0.8%)	—
アジア人	83 (15.6%)	—	34 (13.0%)	—
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	—	2 (0.8%)	—
その他	10 (1.9%)	—	7 (2.7%)	—
報告なし	0	—	1 (0.4%)	—
Performance Status (ECOG)				
0	308 (57.9%)	36 (72.0)	156 (59.5%)	13 (100.0%)
1	224 (42.1%)	14 (28.0)	106 (40.5%)	0
喫煙歴				
あり (現在/過去)	378 (71.1%)	45 (90.0)	183 (69.8%)	11 (84.6)
なし	148 (27.8%)	5 (10.0)	76 (29.0%)	2 (15.4)
不明	6 (1.1%)	0	3 (1.1%)	0
初回診断時の病変部位				
食道癌	320 (60.2%)	44 (88.0)	155 (59.2%)	12 (92.3)
食道胃接合部癌	212 (39.8%)	6 (12.0)	107 (40.8%)	1 (7.7)
初回診断時の病期				
I 期	0	0	0	0
II 期	179 (33.6%)	3 (6.0)	99 (37.8%)	2 (15.4)
III 期	351 (66.0%)	47 (94.0)	163 (62.2%)	11 (84.6)
IV 期	0	0	0	0
報告なし	2 (0.4%)	0	0	0
組織型 (症例報告書)				
腺癌	376 (70.7%)	7 (14.0)	187 (71.4%)	1 (7.7)
扁平上皮癌	155 (29.1%)	43 (86.0)	75 (28.6%)	12 (92.3)
その他	1 (0.2%)	0	0	0
組織学的Grade分類 (症例報告書)				
Grade 1	70 (13.2%)	7 (14.0)	26 (9.9%)	3 (23.1)
Grade 2	232 (43.6%)	31 (62.0)	110 (42.0%)	8 (61.5)
Grade 3	163 (30.6%)	7 (14.0)	88 (33.6%)	0
Grade 4	2 (0.4%)	0	0	0
Grade X	65 (12.2%)	5 (10.0)	36 (13.7%)	2 (15.4)
報告なし	0	0	2 (0.8%)	0
登録時の病理学的腫瘍分類 (症例報告書)				
ypT0	31 (5.8%)	5 (10.0)	16 (6.1%)	1 (7.7)
ypT1	83 (15.6%)	8 (16.0)	33 (12.6%)	0
ypT2	119 (22.4%)	14 (28.0)	73 (27.9%)	4 (30.8)
ypT3	286 (53.8%)	22 (44.0)	138 (52.7%)	8 (61.5)
ypT4	10 (1.9%)	1 (2.0)	2 (0.8%)	0
不明	3 (0.6%)	0	0	0
登録時の病理学的リンパ節転移分類 (症例報告書)				
ypN0	227 (42.7%)	19 (38.0)	109 (41.6%)	10 (76.9)
ypN1	186 (35.0%)	18 (36.0)	87 (33.2%)	3 (23.1)
ypN2	94 (17.7%)	10 (20.0)	49 (18.7%)	0

V. 治療に関する項目

	本剤群 (532例)		プラセボ群 (262例)	
	全症例 (532例)	日本人部分集団 (50例)	全症例 (262例)	日本人部分集団 (13例)
ypN3	25 (4.7%)	3 (6.0)	16 (6.1%)	0
不明	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍の完全切除から無作為化までの期間				
<4週間	5 (0.9%)	1 (2.0)	4 (1.5%)	0
4~<10週間	177 (33.3%)	23 (46.0)	70 (26.7%)	5 (38.5)
10~<16週間	329 (61.8%)	24 (48.0)	178 (67.9%)	8 (61.5)
≥16週間	21 (3.9%)	2 (4.0)	10 (3.8%)	0
HER2遺伝子				
陽性	41 (7.7%)	0	22 (8.4%)	0
陰性	131 (24.6%)	4 (8.0)	76 (29.0%)	1 (7.7)
不明	2 (0.4%)	1 (2.0)	0	0
報告なし	358 (67.3%)	45 (90.0)	164 (62.6%)	12 (92.3)
PD-L1発現状況				
≥1%	89 (16.7%)	10 (20.0)	40 (15.3%)	3 (23.1)
<1%	374 (70.3%)	32 (64.0)	196 (74.8%)	10 (76.9)
判定不能/評価不能	69 (13.0%)	8 (16.0)	26 (9.9%)	0

〔主要評価項目〕

● 無病生存期間

無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.69 (96.4%信頼区間[0.56, 0.86]、 $p=0.0003$ 、層別 logrank 検定) であり、本剤群で無病生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無病生存期間の中央値は本剤群で 22.41 ヶ月[95%信頼区間: 16.62, 34.00]、プラセボ群で 11.04 ヶ月[95%信頼区間: 8.34, 14.32]であった。

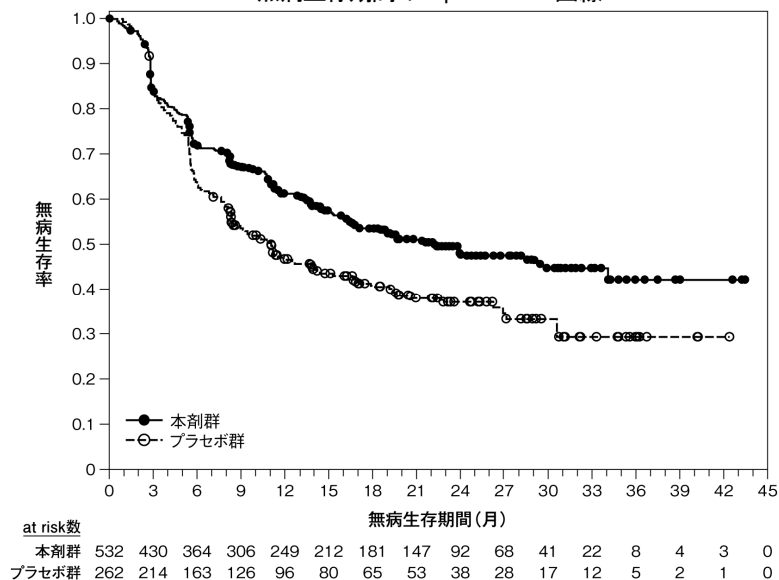
無病生存期間

対象者数	本剤群 532	プラセボ群 262
イベント数 (%)	241(45.3)	155(59.2)
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.69 [0.56, 0.85]	
p 値 ^{b)} (層別 logrank 検定)	$p=0.0003$	
中央値[95%信頼区間] (月)	22.41 [16.62, 34.00]	11.04 [8.34, 14.32]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は $p<0.05$ 、p 値の追加の精度は 0.000339 とした

無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

〔日本人部分集団解析〕

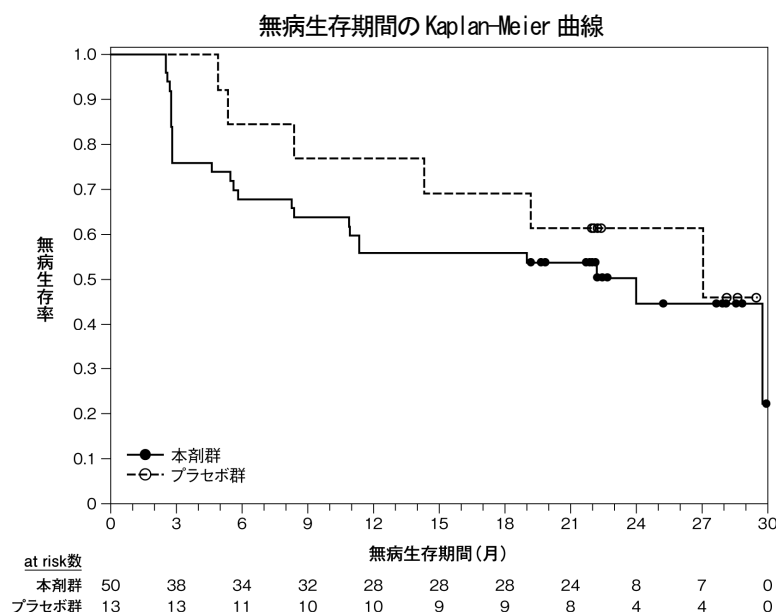
● 無病生存期間

無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 1.36 (95%信頼区間[0.56, 3.32]であった。Kaplan-Meier 法による無病生存期間の中央値は本剤群で 23.98 ヶ月[95%信頼区間：8.38, 未達]、プラセボ群で 27.04 ヶ月[95%信頼区間：8.38, 未達]であった。

無病生存期間

対象者数	本剤群 50	プラセボ群 13
イベント数 (%)	26(52.0)	6(46.2)
ハザード比[95%信頼区間] ^{a)}	1.36 [0.56, 3.32]	
中央値 ^{b)} [95%信頼区間] (月)	23.98[8.38, 未達]	27.04[8.38, 未達]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル



〔安全性〕

有害事象は、本剤群で 510/532 例 (95.9%) に、プラセボ群で 243/260 例 (93.5%) に認められ、副作用はそれぞれ 376 例 (70.7%)、119 例 (45.8%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では、疲労 90 例 (16.9%)、下痢 88 例 (16.5%) 及びそう痒症 53 例 (10.0%) であった。プラセボ群では、下痢 39 例 (15.0%) 及び疲労 29 例 (11.2%) であった。本剤投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、本剤群で 13 例、プラセボ群で 11 例であり、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 158 例 (29.7%)、プラセボ群で 78 例 (30.0%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 40 例 (7.5%)、7 例 (2.7%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 68 例 (12.8%)、プラセボ群で 20 例 (7.7%) であり、投与中止に至った副作用はそれぞれ 48 例 (9.0%)、8 例 (3.1%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 46/50 例 (92.0%) に、プラセボ群で 12/13 例 (92.3%) に認められ、副作用はそれぞれ 28 例 (56.0%)、6 例 (46.2%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では発疹 7 例 (14.0%) 及び甲状腺機能低下症 6 例 (12.0%) であった。プラセボ群では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (15.4%) であった。本剤投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 15 例 (30.0%)、プラセボ群で 3 例 (23.1%) に認められ、重篤な副作用はそれぞれ 7 例 (14.0%)、1 例 (7.7%) に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 5 例 (10.0%)、プラセボ群で 1 例 (7.7%) であり、投与中止に至った副作用はそれぞれ 4 例 (8.0%)、1 例 (7.7%) であった。

治験実施施設：170 施設 (アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、韓国、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国及び米国)

小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)

Kelly R.J. et al : N Engl J Med: 384(13):1191, 2021

注) 本剤の〈食道癌における術後補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、投与期間は 12 ヶ月間までとする。」である。

《原発不明癌》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《尿路上皮癌における術後補助療法》

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）^{84,85)}

目的： 膀胱又は上部尿路（腎盂若しくは尿管）を原発とする浸潤性尿路上皮癌で根治的切除後に再発リスクが高い患者を対象に、術後補助療法として、本剤のプラセボに対する優越性の検証とともに安全性を検討

試験デザイン： 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、比較試験

対象： 根治的切除後に再発リスクが高い浸潤性尿路上皮癌患者（709 例）（本剤群：353 例、プラセボ群：356 例）

主な登録基準：

- ・ 無作為化前 120 日以内に浸潤性尿路上皮癌のための根治的外科的切除術を受けた後の状態（R0）の患者（尿管又は尿道の外科切除断端に上皮内癌を有する患者は不適格）
- ・ 以下の 2 つの条件のいずれかで説明される根治切除組織の病理学的ステージに基づき病理学的に尿路上皮癌（膀胱、尿管又は腎盂が原発）の再発リスクが高い患者
 - ①シスプラチンを含む術前補助化学療法を受けていない患者：pT3-pT4a 又は pN+であり、シスプラチンを含む術後補助化学療法が不適応又はシスプラチンを含む術後補助化学療法を拒否している患者
 - 1) 以下に示すいずれかの基準によりシスプラチンが不適応となる患者：
 - a. クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いる）< 60 mL/min
 - b. 米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）4.0 版で Grade 2 以上の難聴及び Grade 2 の末梢性ニューロパチー
 - c. ECOG PS が 2
 - d. New York Heart Association（NYHA）心機能分類がⅢ度又はⅣ度の心不全
 - 2) シスプラチンが適応となる患者で、有用な術後補助化学療法を拒否している患者
 - ②シスプラチンを含む術前補助化学療法を受けた患者：ypT2-pT4a 又は ypN+
- ・ 組織学的検査で、優勢な組織成分が尿路上皮癌又は移行上皮癌である患者。病変の組織像の違い（わずかな異型など）は許容
- ・ 無作為化前 4 週間以内の理学的検査及び画像診断により、臨床又は画像診断上の再発のエビデンスがないと定義される無病状態の患者
- ・ 直近の病変切除部位（望ましい）又は最初の筋層浸潤の有無の診断時に実施した経尿道的切除術（TUR）由来の腫瘍組織をバイオマーカー解析用に提出できる患者
- ・ 推定余命が 6 ヶ月以上の患者
- ・ ECOG PS が 0 又は 1 の患者。シスプラチンを含む術前補助化学療法を受けておらず、シスプラチンを含む術後補助化学療法が不適応と判断される患者では、ECOG PS が 2 であっても組入れは可能
- ・ 18 歳以上の患者

主な除外基準：

- ・ 膀胱癌原発腫瘍に対する膀胱部分切除又は腎盂原発腫瘍に対する腎部分切除を行った患者
- ・ 尿路上皮癌の根治的外科的切除後の尿路上皮癌又は前立腺癌に対する術後全身補助化学療法又は放射線療法を行った患者
- ・ 治験への参加又は治験薬の投与によって危険性が増す、治験実施計画書に規定されている治療を受ける能力が損なわれる、あるいは本治験の結果の解釈を妨げる可能性があると言験責任（分担）医師が判断する重篤又はコントロール不良の疾患を有する患者
- ・ 過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者。ただし、皮膚の基底又は扁平上皮癌、前立腺特異抗原（PSA）値が検出不能であるという証拠を有する前立腺癌、あるいは前立腺、子宮頸部又は乳房の上皮内癌など、限局性の治癒可能ながんが明らかに治癒した患者
- ・ 転移性尿路上皮癌の最近の既往を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患の合併又は疑いのある患者 [ただし、尋常性白斑症、Ⅰ型糖尿病、自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの）、全身療法を必要としない乾癬又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する患者は登録可能]
- ・ 治験薬の投与前 14 日以内に全身性の副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の治療が必要な疾患を有する患者 [ただし、吸入又は局所ステロイドの投与及びホルモン補充療法（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）は活動性の自己免疫疾患がない患者は登録可能]
- ・ 過去の免疫療法との因果関係が否定できない生命を脅かす毒性の既往を有する患者 [ただし、標準対策（副腎クリーゼ後のホルモン補充療法など）により再発しないと考えられる患者を除外]
- ・ 治験開始前の全身性のがん治療に起因するすべての毒性所見が、腎症、ニューロパチー、難聴、脱毛症及び倦怠感を除き、治験薬投与開始前に Grade 1 又はベースラインまで回復していない患者 [ただし、治験開始前の全身性のがん治療に起因する毒性のうち、回復が期待されず、長期間続く後遺症を有する患者は登録可能とした。ニューロパチーは Grade 2 まで回復していなければならない]
- ・ 治験薬投与開始前 28 日以内にあらゆる化学療法、放射線療法、生物製剤（抗がん剤）、膀胱内注入療法又は治験による治療を行った患者

V. 治療に関する項目

試験方法：リンパ節の病理学的状態、PD-L1 発現状況及びシスプラチンを含む術前補助化学療法の治療歴を割付因子として、本剤群とプラセボ群に盲検下で 1:1 の割合で無作為に割り付け、毒性、疾患再発又は同意撤回が認められない限り、最長 1 年間投与継続した。

本剤群：本剤 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与した。

プラセボ群：プラセボを本剤と同じ用法で投与した。

主要評価項目：PD-L1 陽性（腫瘍細胞における細胞膜の染色率が 1%以上）の患者及び無作為化された全ての患者の無病生存期間

副次評価項目：PD-L1 陽性（腫瘍細胞における細胞膜の染色率が 1%以上）の患者及び無作為化された全ての患者の非尿路上皮無再発生存期間（NUTRFS）、全生存期間（OS）、疾患特異的生存期間

解析方法：有効性の解析対象集団は、全症例及び PD-L1 陽性症例とした。

（主要評価項目）

無病生存期間について、最終解析に必要なイベント数の 85%（全症例は 348 件、PD-L1 陽性症例は 137 件）が認められた時点で中間解析を行い、プラセボに対する優越性を検証することとした。投与群間の比較は、有意水準を両側 2.5%とした層別 log-rank 検定により実施した。中間解析の有意水準は、O'Brien-Fleming 境界型の Lan-DeMets の α 消費関数により調整した。ハザード比とその両側 $100 \times (1-\alpha)$ %の信頼区間は、PD-L1 発現状況、リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の治療歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。日本人部分集団では、無病生存期間のハザード比及びその両側 $100 \times (1-\alpha)$ %の信頼区間を、投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。無病生存期間中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換を用いて算出した。3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の無病生存率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間は生存関数の標準誤差に Greenwood の公式を、生存関数に二重対数変換を適用して算出した。

（副次的評価項目）

非尿路上皮無再発生存期間（NUTRFS）について、ハザード比及びその両側 95%信頼区間は、無病生存期間と同じ層別因子を用いて、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。日本人部分集団では、ハザード比及びその両側 95%信頼区間を、投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。非尿路上皮無再発生存期間中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間は二重対数変換を用いて算出した。3 ヶ月及び 6 ヶ月時点の非尿路上皮無再発生存率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間は生存関数の標準誤差に Greenwood の公式を、生存関数に二重対数変換を用いて算出した。

結果：

〔患者背景〕

	全症例		PD-L1 陽性症例*	
	本剤群 (353 例)	プラセボ群 (356 例)	本剤群 (140 例)	プラセボ群 (142 例)
年齢、歳				
中央値	66.0	67.0	66.0	66.0
最小値～最大値	(30～92)	(42～88)	(34～92)	(45～84)
年齢分類、例数(%)				
65歳未満	155(43.9)	136(38.2)	67(47.9)	61(43.0)
65歳以上75未満	131(37.1)	164(46.1)	49(35.0)	59(41.5)
75歳以上	67(19.0)	56(15.7)	24(17.1)	22(15.5)
性別、例数(%)				
男性	265(75.1)	275(77.2)	101(72.1)	112(78.9)
女性	88(24.9)	81(22.8)	39(27.9)	30(21.1)
地域、例数(%)				
米国	49(13.9)	53(14.9)	17(12.1)	24(16.9)
欧州	170(48.2)	171(48.0)	73(52.1)	70(49.3)
アジア	80(22.7)	74(20.8)	33(23.6)	28(19.7)
その他の地域	54(15.3)	58(16.3)	17(12.1)	20(14.1)
ベースライン時の ECOG PS、例数(%)				
0	224(63.5)	221(62.1)	86(61.4)	85(59.9)

V. 治療に関する項目

	全症例		PD-L1陽性症例*	
	本剤群 (353例)	プラセボ群 (356例)	本剤群 (140例)	プラセボ群 (142例)
1	122(34.6)	125(35.1)	51(36.4)	53(37.3)
2	7(2.0)	9(2.5)	3(2.1)	4(2.8)
報告なし	0	1(0.3)	0	0
喫煙歴、例数(%)				
あり	237(67.1)	247(69.4)	96(68.6)	101(71.1)
なし	111(31.4)	104(29.2)	42(30.0)	40(28.2)
不明	5(1.4)	5(1.4)	2(1.4)	1(0.7)
原発巣、例数(%)				
膀胱	279(79.0)	281(78.9)	113(80.7)	117(82.4)
腎盂	44(12.5)	52(14.6)	19(13.6)	14(9.9)
尿管	30(8.5)	23(6.5)	8(5.7)	11(7.7)
尿路上皮癌亜型、例数(%)				
あり	145(41.1)	141(39.6)	62(44.3)	62(43.7)
なし	208(58.9)	215(60.4)	78(55.7)	80(56.3)
腫瘍の病理学的な状態、例数(%)				
pTX	5(1.4)	0	4(2.9)	0
pT0	5(1.4)	7(2.0)	3(2.1)	3(2.1)
pTis	4(1.1)	3(0.8)	0	0
pT1	13(3.7)	14(3.9)	4(2.9)	2(1.4)
pT2	62(17.6)	65(18.3)	19(13.6)	26(18.3)
pT3	206(58.4)	204(57.3)	87(62.1)	83(58.5)
pT4a	57(16.1)	62(17.4)	23(16.4)	27(19.0)
報告なし	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.7)
リンパ節の病理学的な状態、例数(%)				
N0xで摘出リンパ節数10個未満	94(26.6)	99(27.8)	38(27.1)	38(26.8)
N0で摘出リンパ節数10個以上	91(25.8)	88(24.7)	42(30.0)	38(26.8)
N+	167(47.3)	168(47.2)	60(42.9)	66(46.5)
報告なし	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ベースライン時のヘモグロビン値、例数(%)				
基準値下限未満	19(5.4)	27(7.6)	7(5.0)	14(9.9)
基準値下限以上	332(94.1)	321(90.2)	132(94.3)	125(88.0)
報告なし	2(0.6)	8(2.2)	1(0.7)	3(2.1)
ベースライン時のクレアチニンクリアランス、例数(%)				
30mL/分未満	7(2.0)	8(2.2)	2(1.4)	3(2.1)
30mL/分以上60mL/分未満	144(40.8)	150(42.1)	52(37.1)	57(40.1)
60mL/分以上	199(56.4)	189(53.1)	84(60.0)	79(55.6)
報告なし	3(0.8)	9(2.5)	2(1.4)	3(2.1)
ベースラインPD-L1発現率、例数(%)				
1%未満	210(59.5)	209(58.7)	0	1(0.7)
1%以上	139(39.4)	141(39.6)	139(99.3)	140(98.6)
未確定/評価不能/報告なし	4(1.1)	6(1.7)	1(0.7)	1(0.7)
術前補助化学療法の施行歴、例数(%)				
あり	160(45.3)	159(44.7)	61(43.6)	62(43.7)
なし	193(54.7)	197(55.3)	79(56.4)	80(56.3)

V. 治療に関する項目

	全症例		PD-L1陽性症例*	
	本剤群 (353例)	プラセボ群 (356例)	本剤群 (140例)	プラセボ群 (142例)
シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴、例数(%)				
あり	153(43.3)	155(43.5)	57(40.7)	61(43.0)
なし	200(56.7)	201(56.5)	83(59.3)	81(57.0)
浸潤性尿路上皮癌の手術から無作為化までの期間、例数(%)				
30日以内	2(0.6)	3(0.8)	1(0.7)	0
30日超60日以内	79(22.4)	70(19.7)	35(25.0)	28(19.7)
60日超90日以内	165(46.7)	177(49.7)	57(40.7)	66(46.5)
90日超120日以内	103(29.2)	95(26.7)	46(32.9)	41(28.9)
120日超	4(1.1)	11(3.1)	1(0.7)	7(4.9)

*腫瘍細胞のPD-L1発現が1%以上

〔主要評価項目〕

● 全症例における無病生存期間

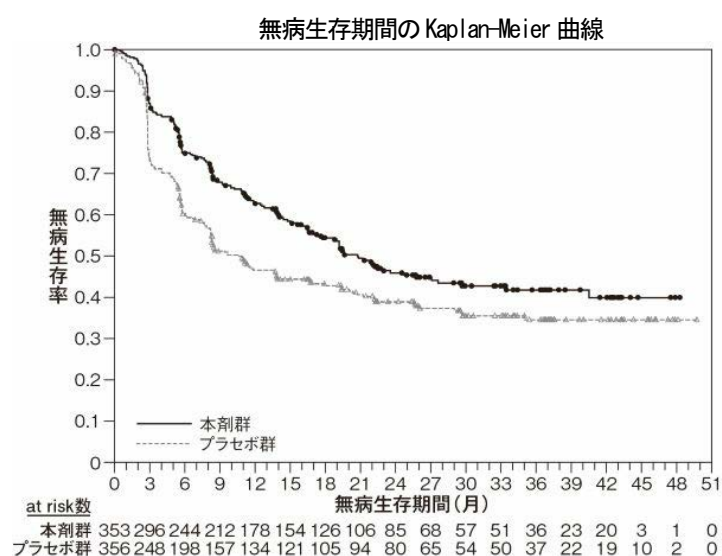
無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は0.70 (98.22%信頼区間[0.55, 0.90]、 $p=0.0008$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で無病生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無病生存期間中央値は、本剤群で 20.76 カ月 [95%信頼区間: 16.49, 27.63]、プラセボ群で 10.84 カ月 [95%信頼区間: 8.25, 13.86] であった。

無病生存期間

対象者数	本剤群 353	プラセボ群 356
イベント数 (%)	170 (48.2)	204 (57.3)
ハザード比 ^{a)} [98.22%信頼区間]	0.70 [0.55, 0.90]	
p 値 ^{b)}	$p=0.0008$	
中央値[95%信頼区間] (月)	20.76 [16.49, 27.63]	10.84 [8.25, 13.86]
6 カ月時点の無病生存率 (%) [95%信頼区間]	74.9[69.9, 79.2]	60.3[54.9, 65.3]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は $p<0.025$ とした



● PD-L1 陽性症例における無病生存期間

PD-L1 陽性症例の無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.55 (98.72%信頼区間[0.35, 0.85]、 $p=0.0005$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群で無病生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無病生存期間中央値は、本剤群で未達 [95%信頼区間: 21.19, -]、プラセボ群で 8.41 カ月 [95%信頼区間: 5.59, 21.19] であった。

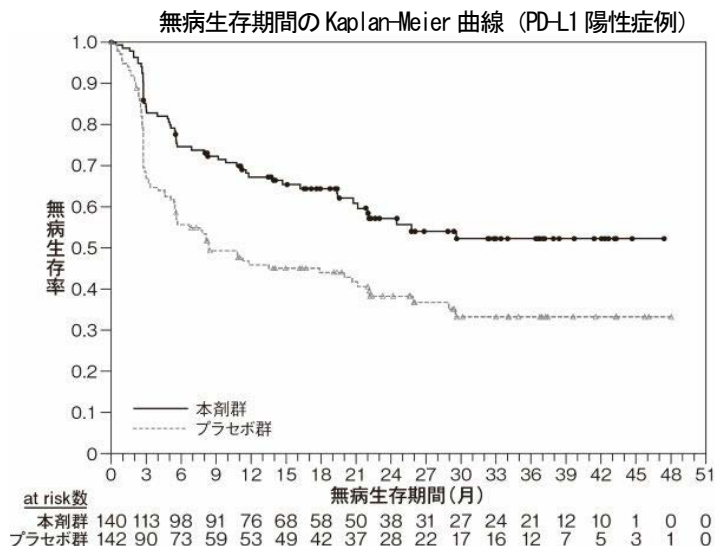
V. 治療に関する項目

無病生存期間

対象者数	本剤群 140	プラセボ群 142
イベント数 (%)	55 (39.3)	81 (57.0)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.55 [0.35, 0.85]	
p値 ^{b)}	p=0.0005	
中央値[95%信頼区間] (月)	未達 [21.19, -]	8.41 [5.59, 21.19]
6ヵ月時点の無病生存率 (%) [95%信頼区間]	74.5 [66.2, 81.1]	55.7 [46.8, 63.6]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は $p < 0.025$ とした



〔副次評価項目〕

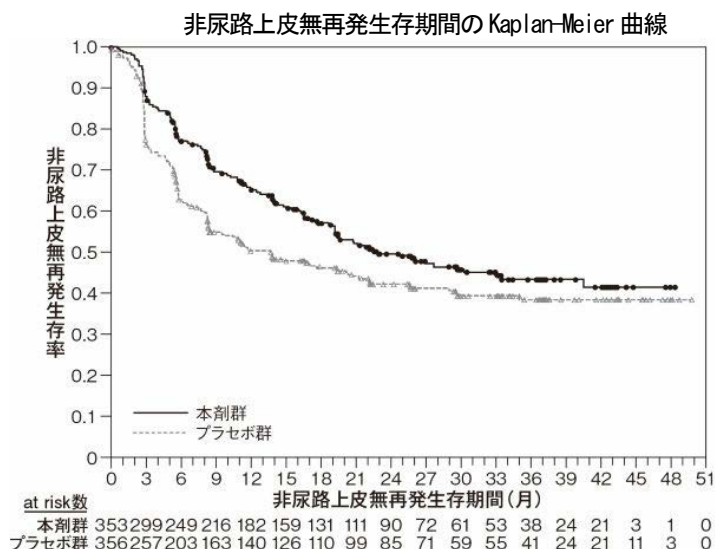
● 全症例における非尿路上皮無再発生存期間 (NUTRFS)

非尿路上皮無再発生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.72 [95%信頼区間 0.59, 0.89] であった。Kaplan-Meier 法による非尿路上皮無再発生存期間の中央値は、本剤群で 22.93 ヲ月 [95%信頼区間 : 19.15, 33.41]、プラセボ群で 13.70 ヲ月 [95%信頼区間 : 8.41, 20.34] であった。

非尿路上皮無再発生存期間

対象者数	本剤群 353	プラセボ群 356
イベント数 (%)	162 (45.9)	190 (53.4)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.72 [0.59, 0.89]	
中央値[95%信頼区間]	22.93 [19.15, 33.41]	13.70 [8.41, 20.34]
6ヵ月時点の非尿路上皮無再発生存率 (%) [95%信頼区間]	77.0 [72.1, 81.1]	62.7 [57.3, 67.6]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル



V. 治療に関する項目

● PD-L1 陽性症例における非尿路上皮無再発生存期間

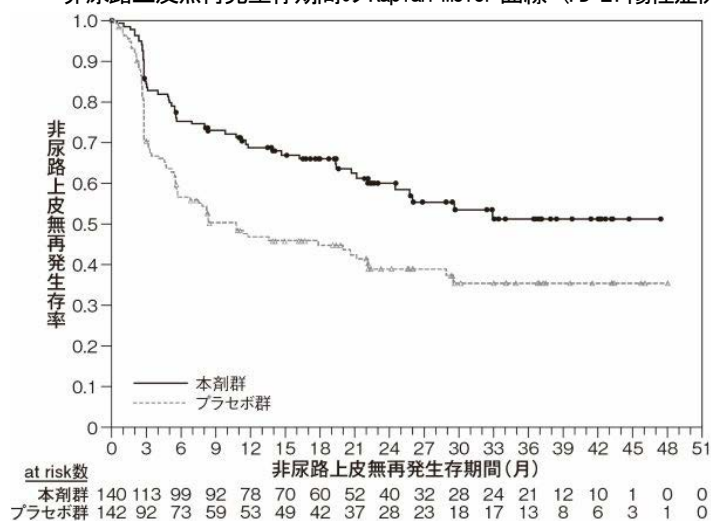
PD-L1 陽性症例の非尿路上皮無再発生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 0.55 [95%信頼区間：0.39, 0.79] であった。Kaplan-Meier 法による非尿路上皮無再発生存期間の中央値は、本剤群で未達 [95%信頼区間：24.57, -]、プラセボ群で 10.84 カ月 [95%信頼区間：5.65, 22.14] であった。

非尿路上皮無再発生存期間

対象者数	本剤群 140	プラセボ群 142
イベント数 (%)	54 (38.6%)	78 (54.9%)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.55 [0.39, 0.79]	
中央値[95%信頼区間]	未達 [24.57, -]	10.84 [5.65, 22.14]
6 カ月時点の非尿路上皮無再発生存率 (%) [95%信頼区間]	75.3[67.0, 81.7]	56.7[47.8, 64.6]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

非尿路上皮無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性症例)



〔原発部位別の無病生存期間〕

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は以下のとおりであった。

無病生存期間

原発部位	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (月)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]
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, -]	1.23 [0.67, 2.23]
	プラセボ群	52	25.95 [8.25, -]	
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, -]	

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

〔日本人部分集団解析〕

● 全症例における無病生存期間

日本人部分集団の無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.77 [95%信頼区間：0.35, 1.69] であった。Kaplan-Meier 法による無病生存期間の中央値は、本剤群で 29.67 カ月 [95%信頼区間：7.79, -]、プラセボ群で 9.72 カ月 [95%信頼区間：4.73, -] であった。

無病生存期間

対象者数	本剤群 27	プラセボ群 22
イベント数 (%)	13 (48.1)	12 (54.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.77 [0.35, 1.69]	
中央値[95%信頼区間] (月)	29.67 [7.79, -]	9.72 [4.73, -]
6 カ月時点の無病生存率 (%) [95%信頼区間]	73.1[51.7, 86.2]	60.0[35.7, 77.6]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目

● PD-L1 陽性症例における無病生存期間

日本人部分集団の PD-L1 陽性症例の無病生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 1.10 [95%信頼区間：0.31, 3.92] であった。Kaplan-Meier 法による無病生存期間の中央値は、本剤群で 29.67 カ月 [95%信頼区間：2.63, -]、プラセボ群で 25.95 カ月 [95%信頼区間：5.59, -] であった。

無病生存期間

対象者数	本剤群 11	プラセボ群 8
イベント数 (%)	6 (54.5)	4 (50.0)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.10 [0.31, 3.92]	
中央値[95%信頼区間] (月)	29.67 [2.63, -]	25.95 [5.59, -]
6 カ月時点の無病生存率 (%) [95%信頼区間]	63.6 [29.7, 84.5]	—

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

● 全症例における非尿路上皮無再発生存期間 (NUTRFS)

日本人部分集団の非尿路上皮無再発生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.84 [95%信頼区間：0.34, 2.06] であった。Kaplan-Meier 法による非尿路上皮無再発生存期間の中央値は、本剤群で未達 [95%信頼区間：19.15, -]、プラセボ群で未達 [95%信頼区間：5.59, -] であった。

非尿路上皮無再発生存期間

対象者数	本剤群 27	プラセボ群 22
イベント数 (%)	10 (37.0)	9 (40.9)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.84 [0.34, 2.06]	
中央値[95%信頼区間]	未達 [19.15, -]	未達 [5.59, -]
6 カ月時点の非尿路上皮無再発生存率 (%) [95%信頼区間]	80.8 [59.8, 91.5]	65.0 [40.3, 81.5]

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

● PD-L1 陽性症例における非尿路上皮無再発生存期間

日本人部分集団の PD-L1 陽性症例の非尿路上皮無再発生存期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 1.53 [95%信頼区間：0.38, 6.12] であった。Kaplan-Meier 法による非尿路上皮無再発生存期間の中央値は、本剤群で 32.95 カ月 [95%信頼区間：2.63, -]、プラセボ群で未達 [95%信頼区間：5.59, -] であった。

非尿路上皮無再発生存期間

対象者数	本剤群 11	プラセボ群 8
イベント数 (%)	6 (54.5)	3 (37.5)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.53 [0.38, 6.12]	
中央値[95%信頼区間]	32.95 [2.63, -]	未達 [5.59, -]
6 カ月時点の非尿路上皮無再発生存率 (%) [95%信頼区間]	63.6 [29.7, 84.5]	—

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

〔安全性〕

有害事象は本剤群で 347/351 例 (98.9%)、プラセボ群で 332/348 例 (95.4%) に認められ、副作用は本剤群で 272/351 例 (77.5%)、プラセボ群で 193/348 例 (55.5%) に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、本剤群では、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%)、であり、プラセボ群では、疲労 42 例 (12.1%)、そう痒症 40 例 (11.5%)、下痢 38 例 (10.9%) であった。本剤群で最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、本剤群で 4 例 (1.1%)、プラセボ群で 9 例 (2.6%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では免疫性肺臓炎が 1 例 (0.3%) であり、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 104 例 (29.6%)、プラセボ群で 105 例 (30.2%) に認められ、重篤な副作用は、本剤群 32 例 (9.1%)、プラセボ群 7 例 (2.0%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 64 例 (18.2%)、プラセボ群で 32 例 (9.2%) に認められ、副作用により投与を中止した被験者は、本剤群 45 例 (12.8%)、プラセボ群 7 例 (2.0%) に認められた。

日本人部分集団において、有害事象は本剤群で 27/27 例 (100%)、プラセボ群で 20/22 例 (90.9%) に認められ、副作用は本剤群で 16/27 例 (59.3%)、プラセボ群で 7/22 例 (31.8%) に認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤群では、リパーゼ増加 4 例 (14.8%)、アミラーゼ増加及び下痢各 3 例 (11.1%) であり、プラセボ群では、発現率 10%以上の副作用は認められなかった。日本人部分集団において、最終投与後 30 日までに死亡した被験者は認められなかった。日本人部分集団において、重篤な有害事象は、本剤群で 10 例 (37.0%)、プラセボ群で 4 例 (18.2%) に認められ、重篤な副作用は、本剤群で 5 例 (18.5%)、プラセボ群 1 例 (4.5%) に認められた。日本人部分集団において、有害事象により投与を中止した被験者は、本剤群で 4 例 (14.8%)、プラセボ群で 3 例 (13.6%) に認められ、副作用により投与を中止した被験者は、本剤群で 3 例 (11.1%)、プラセボ群で 1 例 (4.5%) に認められた。

V. 治療に関する項目

治験実施施設：170 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）

Dean F. B. et al. : N Engl J Med., **384**(22):2102, 2021

注）本剤の〈尿路上皮癌における術後補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

V. 治療に関する項目

《根治切除不能な尿路上皮癌》

〈化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）併用投与〉

国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験（ONO-4538-56/CA209901 試験、副試験）⁸⁶⁸⁷

目 的： シスプラチンが適応となる未治療の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、標準化学療法を対照とした本剤と標準化学療法の併用療法の有効性及び安全性の検討

試験デザイン： 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、比較試験

対 象： 尿路上皮癌患者（608 例） [本剤＋標準化学療法併用療法群（以下、Nivo＋SOC 群）：304 例、標準化学療法群（以下、SOC 群）：304 例]

主な登録基準：

- ・ 18 歳以上、性別不問
 - ・ 転移性又は外科的に切除不能な、組織学的又は細胞学的に腎盂、尿管、膀胱又は尿道を含む尿路上皮の移行上皮癌（TCC）であることが確認されている患者。組織学的に、尿路上皮癌以外の組織型の割合が全体の 50%未満の場合は許容される（組織学的検査で主に TCC が認められなければならない）
 - ・ 転移性又は外科的に切除不能な尿路上皮癌に対する全身化学療法の治療歴がない患者
- 注：(i) 治験薬の投与開始の少なくとも 4 週間前までに膀胱内注入療法を受けた患者は登録可能とした
(ii) 術前補助化学療法、放射線療法又は根治的膀胱摘除後のプラチナ製剤を含む術後補助化学療法又は放射線療法の治療歴があり、治療の終了から 12 ヶ月以上経過した時点で再発した患者は登録可能とした
- ・ 以下の適切な腎機能が認められた患者
GFR が 60mL/min 以上（直接測定 [CrCl]、不可能な場合は Cockcroft-Gault 式を用いて算出する）：
女性の CrCl = $([140 - \text{年齢}] \times \text{体重 [kg]} \times 0.85) / (72 \times \text{血清クレアチニン [mg/dL]})$
男性の CrCl = $([140 - \text{年齢}] \times \text{体重 [kg]} \times 1.00) / (72 \times \text{血清クレアチニン [mg/dL]})$
 - ・ 緩和的放射線療法は治験薬の投与開始の少なくとも 2 週間前までに完了していることとした。患者は放射線照射野外に測定可能病変を有する必要があり、過去に照射された部位が進行している患者も適格である
 - ・ Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者
 - ・ RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者

主な除外基準：

- ・ 根治目的の局所療法が適応となる病変を有する患者
- ・ 活動性の脳転移又は軟膜・髄膜転移が認められる患者。脳転移が認められる患者は、治療を受けており、MRI（MRI が禁忌の場合は CT 画像）で進行を示す所見が治療終了後 4 週間以上及び治験薬の初回投与前 28 日以内に認められない場合は適格とした。症例については、メディカルモニターと協議しなければならない。脳病変は測定可能病変とはみなさないこととした
- ・ 過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者。ただし、皮膚の基底又は扁平上皮癌、前立腺特異抗原が検出不能であるという証拠を有する前立腺癌、又は前立腺、子宮頸部若しくは乳房の上皮内癌など、限局性の治癒可能な癌が明らかに治癒している場合を除く
- ・ 活動性の自己免疫疾患の合併又は疑いのある患者。ただし、尋常性白斑症、I 型糖尿病、自己免疫疾患に起因した残存する甲状腺機能低下症（ホルモン補充療法のみを必要とするもの）、全身療法を必要としない乾癬又は外的誘引の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する患者は登録可能とした
- ・ 治験薬の投与前 14 日以内に全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量として 10mg/日超）又はその他の免疫抑制剤の治療が必要な疾患を有する患者。ただし、吸入又は局所ステロイドの投与及びホルモン補充療法（プレドニゾン相当量として 10mg/日超）は、活動性の自己免疫疾患がない場合には可能とした

試 験 方 法： Nivo＋SOC 群：パート 1 として、本剤 360mg を 3 週サイクルの day 1、ゲムシタビン 1000mg/m² を day1 及び day 8、シスプラチン※70mg/m² を day 1 にいずれも最大 6 サイクル静脈内投与した。パート 1 に続きパート 2 として、パート 1 の最終投与から 3 週間後に本剤 480mg を 4 週間間隔で初回投与から最大 24 ヶ月静脈内投与した。

SOC 群：ゲムシタビン 1000mg/m² を 3 週サイクルの day1 及び day 8、シスプラチン※70mg/m² を day 1 にいずれも最大 6 サイクル静脈内投与した。

※：シスプラチンの投与のみを中止した患者については、治験責任医師の判断により、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の投与とサイクルの残りの期間（計 6 サイクルまで）は、ゲムシタビン及びカルボプラチン（AUC 4.5/5、3 週サイクルの day 1 に静脈内投与）に切り替えてもよいこととした。

主要評価項目： 全生存期間、無増悪生存期間（盲検下独立中央審査（以下、BICR）判定）

副次評価項目： PD-L1 発現状況（Interactive Response Technology [以下、IRT] のデータ）が 1%以上の患者における全生存期間及び無増悪生存期間（BICR 判定）等

解 析 方 法： シスプラチンが適応の患者での無増悪生存期間（BICR 判定）及び全生存期間の評価のために患者数を設定した。副試験全体での有意水準（両側）は 0.05 とし、無増悪生存期間の評価に 0.01、全生存期間の評価に 0.04 を割り当てた。

V. 治療に関する項目

無増悪生存期間の有意水準を引き継ぐ前の 0.04 を全生存期間の全体の有意水準とし、群逐次検定により有意水準 0.0311 で最終解析の評価を行った。その後、無増悪生存期間の有意水準を引き継いだ 0.05 を全生存期間の全体の有意水準とし、群逐次検定により有意水準 0.0441 で最終解析の評価を行った。

全生存期間及び無増悪生存期間の投与群間の比較は、層別 logrank 検定により実施した。ハザード比及びその両側 $(1 - \text{調整済 } \alpha) \times 100\%$ 信頼区間は、投与群を共変量とし、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。層別因子は、割付因子である PD-L1 の発現が 1%未満及び肝転移の有無とした。全生存期間及び無増悪生存期間の中央値を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その両側 95%信頼区間を二重対数変換をもとに算出した。特定の時点での生存率及び無増悪生存率を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その 95%信頼区間は生存関数の標準誤差を Greenwood の公式及び生存関数に二重対数変換を適用して算出した。

結 果：

〔患者背景〕

	Nivo+SOC 群 (304 例)		SOC 群 (304 例)	
	全症例 (304 例)	日本人部分集団 (26 例)	全症例 (304 例)	日本人部分集団 (17 例)
年齢				
中央値	65.0歳	65.0歳	65.0歳	63.0歳
65歳未満	150 (49.3%)	11 (42.3%)	148 (48.7%)	9 (52.9%)
65歳以上	154 (50.7%)	15 (57.7%)	156 (51.3%)	8 (47.1%)
65歳以上75歳未満	120 (39.5%)	14 (53.8%)	116 (38.2%)	6 (35.3%)
75歳以上85歳未満	31 (10.2%)	1 (3.8%)	38 (12.5%)	2 (11.8%)
85歳以上	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0
性別				
男性	236 (77.6%)	21 (80.8%)	234 (77.0%)	16 (94.1%)
女性	68 (22.4%)	5 (19.2%)	70 (23.0%)	1 (5.9%)
人種				
白人	211 (69.4%)	0	225 (74.0%)	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	2 (0.7%)	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
アジア人	75 (24.7%)	26 (100.0%)	63 (20.7%)	17 (100.0%)
その他	17 (5.6%)	0	13 (4.3%)	0
試験登録時の腫瘍				
膀胱	235 (77.3%)	17 (65.4%)	221 (72.7%)	11 (64.7%)
尿管	22 (7.2%)	3 (11.5%)	29 (9.5%)	2 (11.8%)
尿道	13 (4.3%)	0	7 (2.3%)	0
腎盂	32 (10.5%)	6 (23.1%)	45 (14.8%)	3 (17.6%)
その他	0	0	0	0
報告なし	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (5.9%)
組織学的亜型				
腺癌	53 (17.4%)	0	50 (16.4%)	0
扁平上皮癌	20 (6.6%)	1 (3.8%)	23 (7.6%)	1 (5.9%)
小細胞癌	4 (1.3%)	0	3 (1.0%)	0
微小乳頭型	17 (5.6%)	2 (7.7%)	16 (5.3%)	1 (5.9%)
胞巣型	0	0	2 (0.7%)	0
形質細胞様型	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0
肉腫様型	4 (1.3%)	0	3 (1.0%)	0
なし	150 (49.3%)	22 (84.6%)	142 (46.7%)	14 (82.4%)
その他	53 (17.4%)	1 (3.8%)	61 (20.1%)	0
報告なし	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (5.9%)

V. 治療に関する項目

	Nivo+SOC併用群 (304例)		SOC群 (304例)	
	全症例 (304例)	日本人部分集団 (26例)	全症例 (304例)	日本人部分集団 (17例)
試験登録時の病期				
Ⅲ期	37 (12.2%)	1 (3.8%)	28 (9.2%)	0
Ⅳ期	265 (87.2%)	25 (96.2%)	274 (90.1%)	16 (94.1%)
報告なし	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (5.9%)
組織型亜型サブタイプ				
転移性	261 (85.9%)	25 (96.2%)	269 (88.5%)	15 (88.2%)
局所切除不能/非転移性	41 (13.5%)	1 (3.8%)	33 (10.9%)	1 (5.9%)
報告なし	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (5.9%)
PS (ECOG)				
0	162 (53.3%)	24 (92.3%)	162 (53.3%)	14 (82.4%)
1	140 (46.1%)	2 (7.7%)	142 (46.7%)	3 (17.6%)
2以上	2 (0.7%)	0	0	0
PD-L1発現率				
1%以上	112 (36.8%)	7 (26.9%)	109 (35.9%)	3 (17.6%)
1%未満	192 (63.2%)	19 (73.1%)	195 (64.1%)	14 (82.4%)
判定不能	0	0	0	0
肝転移				
あり	62 (20.4%)	4 (15.4%)	62 (20.4%)	2 (11.8%)
なし	242 (79.6%)	22 (84.6%)	242 (79.6%)	15 (88.2%)

〔主要評価項目〕

● 全生存期間

全生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.78 (95.59%信頼区間[0.63, 0.96]、 $p=0.0171$ 、層別 log-rank 検定) であり、Nivo+SOC 群で全生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 21.72 カ月[95%信頼区間：18.63, 26.38]、SOC 群で 18.86 カ月[95%信頼区間：14.72, 22.44]であった。

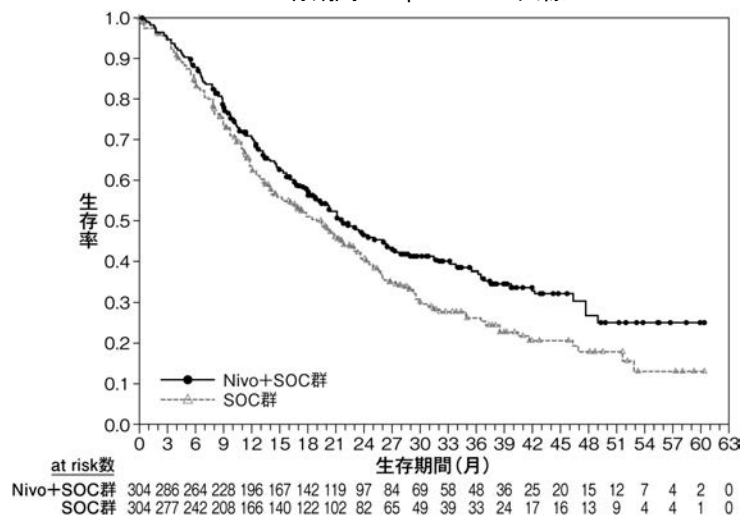
全生存期間

対象者数	Nivo+SOC 群 304	SOC 群 304
イベント数 (%)	172 (56.6)	193 (63.5)
ハザード比 ^{a)} [95.59%信頼区間]	0.78 [0.63, 0.96]	
p 値 ^{b)}	$p=0.0171$	
中央値[95%信頼区間] (月)	21.72[18.63, 26.38]	18.86[14.72, 22.44]
6 カ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	88.1[83.8, 91.2]	83.9[79.2, 87.7]

a)層別 Cox 比例ハザードモデル

b)層別 log-rank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

● 無増悪生存期間 (BICR 判定)

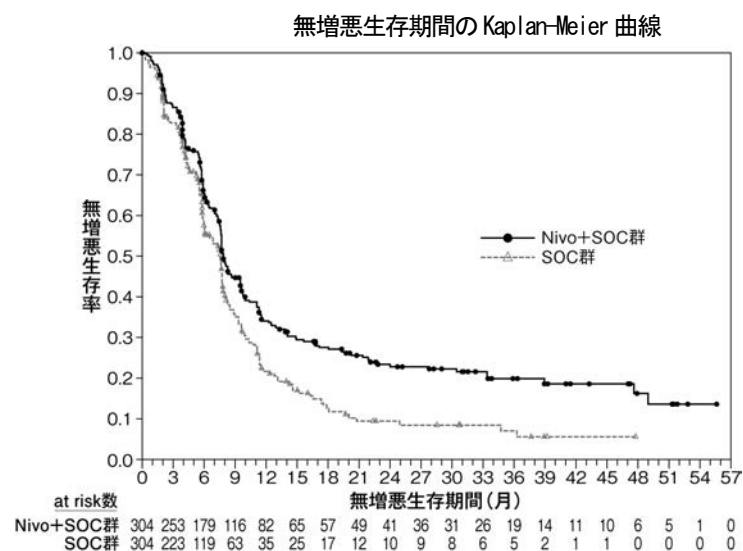
無増悪生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.72 (99%信頼区間[0.55, 0.94]、 $p=0.0012$ 、層別 log-rank 検定) であり、Nivo+SOC 群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 7.92 カ月[95%信頼区間：7.62, 9.49]、SOC 群で 7.56 カ月[95%信頼区間：6.05, 7.75]であった。

無増悪生存期間

対象者数	Nivo+SOC 群 304	SOC 群 304
イベント数 (%)	211 (69.4)	191 (62.8)
ハザード比 ^{a)} [99%信頼区間] p 値 ^{b)}	0.72 [0.55, 0.94] $p=0.0012$	
中央値[95%信頼区間] (月)	7.92[7.62, 9.49]	7.56[6.05, 7.75]
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	65.5[59.6, 70.7]	58.1[51.6, 64.1]

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 層別 log-rank 検定



〔副次評価項目〕

● PD-L1 発現状況が 1%以上の被験者における全生存期間

PD-L1 発現状況 (IRT のデータ) が 1%以上の被験者における全生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.72 (95%信頼区間[0.51, 1.02]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 25.10 カ月[95%信頼区間：17.28, 35.55]、SOC 群で 15.34 カ月[95%信頼区間：11.70, 24.87]であった。

● PD-L1 発現状況が 1%以上の被験者における無増悪生存期間 (BICR 判定)

PD-L1 発現状況 (IRT のデータ) が 1%以上の被験者における無増悪生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.59 (95%信頼区間[0.42, 0.82]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 8.08 カ月[95%信頼区間：7.10, 11.27]、SOC 群で 6.60 カ月[95%信頼区間：5.78, 7.59]であった。

〔日本人部分集団解析〕

● 全生存期間

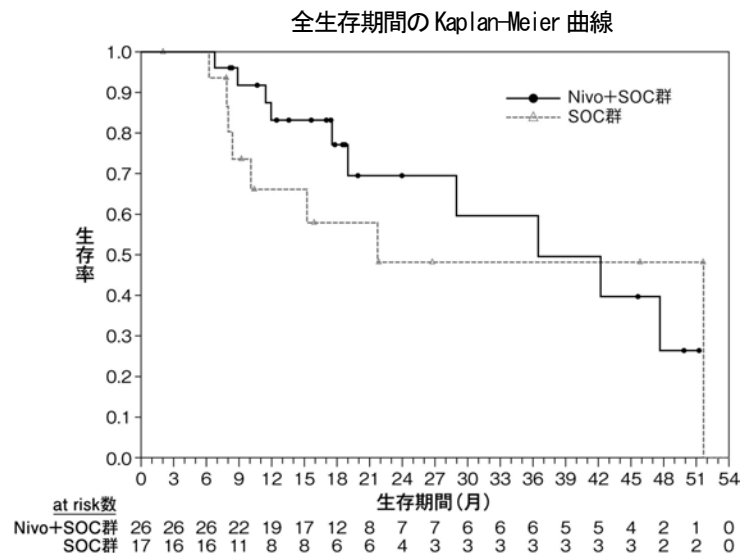
日本人部分集団の全生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.73 (95%信頼区間[0.26, 2.04]) であった。Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 36.44 カ月[95%信頼区間：18.99, —]、SOC 群で 21.68 カ月[95%信頼区間：8.41, —]であった。

V. 治療に関する項目

全生存期間

対象者数	Nivo+SOC 群 26	SOC 群 17
イベント数 (%)	10 (38.5)	8 (47.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.73 [0.26, 2.04]	
中央値[95%信頼区間] (月)	36.44[18.99, -]	21.68[8.41, -]
6 ヶ月時点の生存率 (%) [95%信頼区間]	100.0[100.0, 100.0]	100.0[100.0, 100.0]

a)層別 Cox 比例ハザードモデル



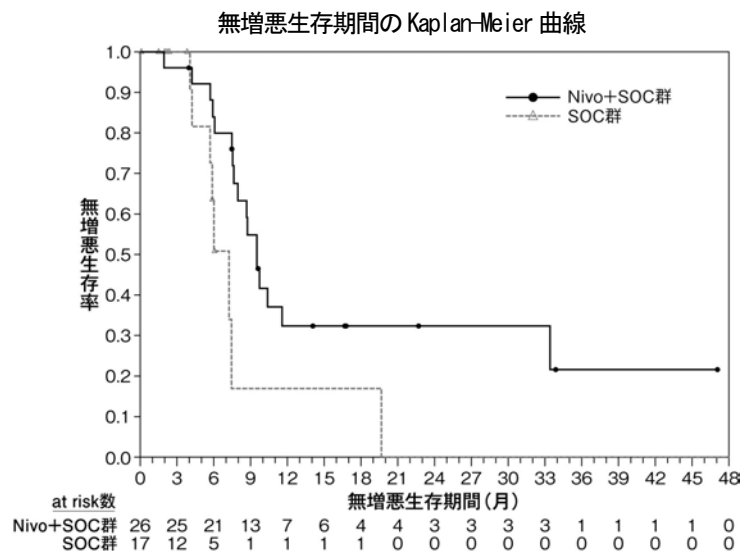
● 無増悪生存期間 (BICR 判定)

日本人部分集団の無増悪生存期間について、SOC 群に対する Nivo+SOC 群のハザード比は 0.40 (95%信頼区間[0.16, 1.02]) であった。Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の中央値は、Nivo+SOC 群で 9.49 ヶ月[95%信頼区間：7.49, 33.38]、SOC 群で 7.20 ヶ月[95%信頼区間：4.21, -]であった。

無増悪生存期間

対象者数	Nivo+SOC 群 26	SOC 群 17
イベント数 (%)	17 (65.4)	8 (47.1)
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.40 [0.16, 1.02]	
中央値[95%信頼区間] (月)	9.49[7.49, 33.38]	7.20[4.21, -]
6 ヶ月時点の無増悪生存率 (%) [95%信頼区間]	84.1[63.1, 93.7]	63.6[29.7, 84.5]

a)層別 Cox 比例ハザードモデル



V. 治療に関する項目

〔安全性〕

有害事象は、Nivo+SOC 群で 303/304 例 (99.7%)、SOC 群で 284/288 例 (98.6%) に認められ、副作用はそれぞれ 296 例 (97.4%)、267 例 (92.7%) に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、Nivo+SOC 群では貧血 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%) 並びに無力症 47 例 (15.5%) であった。SOC 群では、悪心 138 例 (47.9%)、貧血 137 例 (47.6%)、好中球減少症 86 例 (29.9%)、疲労 69 例 (24.0%)、好中球数減少 60 例 (20.8%)、嘔吐 48 例 (16.7%)、無力症 46 例 (16.0%) 並びに食欲減退 45 例 (15.6%) であった。最終投与後 30 日以内の死亡は、Nivo+SOC 群で 20 例 (6.6%)、SOC 群で 14 例 (4.9%) であった。治験薬の毒性による死亡は、Nivo+SOC 群では敗血症、腹部敗血症／多臓器機能不全症候群／心筋炎、急性腎障害、血小板減少症及び血液量減少性ショックが各 1 例、SOC 群では急性腎障害及び敗血症性ショックが各 1 例であった。重篤な有害事象は、Nivo+SOC 群で 142 例 (46.7%)、SOC 群で 105 例 (36.5%) に認められ、重篤な副作用は、Nivo+SOC 群で 75 例 (24.7%)、SOC 群で 48 例 (16.7%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、Nivo+SOC 群で 90 例 (29.6%)、SOC 群で 69 例 (24.0%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、Nivo+SOC 群で 64 例 (21.1%)、SOC 群で 50 例 (17.4%) であった。

日本人部分集団において、有害事象は Nivo+SOC 群で 26/26 例 (100.0%)、SOC 群で 17/17 例 (100.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 26 例 (100.0%)、16 例 (94.1%) に認められた。発現率が 15%以上の副作用は、Nivo+SOC 群では好中球数減少 17 例 (65.4%)、白血球数減少 16 例 (61.5%)、血小板数減少 14 例 (53.8%)、悪心 11 例 (42.3%)、貧血及び倦怠感が各 10 例 (38.5%)、便秘、しゃっくり及び食欲減退が各 7 例 (26.9%)、発疹及び血管痛が各 6 例 (23.1%)、末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (19.2%) 並びに好中球減少症 4 例 (15.4%) であった。SOC 群では、悪心 12 例 (70.6%)、食欲減退 8 例 (47.1%)、好中球数減少 7 例 (41.2%)、白血球数減少、便秘及び脱毛症が各 5 例 (29.4%)、血小板数減少及び倦怠感が各 4 例 (23.5%) 並びにしゃっくり 3 例 (17.6%) であった。最終投与後 30 日以内の死亡は、Nivo+SOC 群、SOC 群いずれも認められなかった。重篤な有害事象は、Nivo+SOC 群で 11 例 (42.3%)、SOC 群で 8 例 (47.1%) に認められ、重篤な副作用は、Nivo+SOC 群で 7 例 (26.9%)、SOC 群で 3 例 (17.6%) に認められた。有害事象により投与を中止した被験者は、Nivo+SOC 群で 5 例 (19.2%)、SOC 群で 5 例 (29.4%) であり、副作用により投与を中止した被験者は、Nivo+SOC 群で 4 例 (15.4%)、SOC 群で 5 例 (29.4%) であった。

治験実施施設：135 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、韓国、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ及び米国）

小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相試験）
van der Heijden M.S. et al. : N Engl J Med., 389(19):1778, 2023

注）本剤の〈根治切除不能な尿路上皮癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「ゲムシタビ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。」である。

《根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

《悪性黒色腫》

該当資料なし

《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

該当資料なし

《非小細胞肺癌における術前補助療法》

該当資料なし

《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

該当資料なし

《再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫》

該当資料なし

《再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌》

該当資料なし

《治癒切除不能な進行・再発の胃癌》

該当資料なし

《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

該当資料なし

《悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）》

該当資料なし

《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》

該当資料なし

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

該当資料なし

《食道癌における術後補助療法》

該当資料なし

《原発不明癌》

該当資料なし

《尿路上皮癌における術後補助療法》

該当資料なし

《根治切除不能な尿路上皮癌》

該当資料なし

《根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍》

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

《悪性黒色腫》

該当資料なし

《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

該当資料なし

《非小細胞肺癌における術前補助療法》

該当資料なし

《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫》

■小児

国内医師主導第 I 相試験 (NCCH1606 試験) ⁸⁹⁾

目的： 小児患者^{※1}（難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）における本剤単剤投与の安全性の確認と、小児推奨用量の決定。小児患者^{※1}（難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）における本剤の薬物動態、安全性及び有効性の検討

※1： AYA（思春期及び若年成人）世代を含む

試験デザイン： 単施設、非盲検、非対照、医師主導試験

対象： 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の治療歴のない、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

コホート 1： 年齢 1～18 歳^{※2}6 例

コホート 2： 年齢 1～24 歳^{※2}20 例

※2： 古典的ホジキンリンパ腫、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、その他成人において既承認のがん種の患者では 1～14 歳

主な登録基準：

- ・ 同種造血幹細胞移植の治療歴がなく、2 種類以上のレジメンの化学療法を行った後に腫瘍が残存している固形腫瘍又はホジキンリンパ腫と診断されている患者（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容する）
- ・ 固形腫瘍では、以下のうち 1 つ以上を満たす患者
 - ① CT 又は MRI で腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない）
 - ② 骨髄検査で腫瘍の浸潤を認める
- ・ ホジキンリンパ腫では、以下のすべてを満たす患者
 - ① CT 又は MRI で腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない）
 - ② 少なくとも 1 個以上の FDG-PET 陽性の病変を有する
 - ③ 骨髄浸潤及び中枢神経浸潤を有さない
- ・ Performance Status (ECOG) が 0～2 の患者
- ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者
 - ① 好中球数が 1,000/mm³ 以上
 - ② 血小板数が 50,000/mm³ 以上
 - ③ 総ビリルビンが 1.5mg/dL 以下
 - ④ ALT (GPT) が 100U/L 以下
 - ⑤ 血清クレアチニンが以下の値を超えない： 0.6mg/dL (1 歳)、0.8mg/dL (2～5 歳)、1.0 mg/dL (6～9 歳)、1.2mg/dL (10～12 歳)、1.5 mg/dL (13～15 歳)、1.7 mg/dL (16 歳以上)
- ・ 妊娠可能な女性の場合、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間の避妊に同意している患者
- ・ 妊娠させる可能性がある男性の場合、治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 7 ヶ月間の避妊に同意している患者、等

主な除外基準：

- ・ 活動性の重複がんを有する患者
- ・ 全身の治療を必要とする感染症を有する患者
- ・ 活動性の消化管潰瘍を合併している患者
- ・ 画像所見又は臨床所見により診断された肺臓炎若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者
- ・ 医薬品に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- ・ 活動性の自己免疫疾患を合併している、又は慢性的・再発性の同疾患の既往を有する患者
- ・ 妊娠中、授乳中（授乳中断に同意しない場合）又は妊娠している可能性のある女性、等

試験方法： 本剤 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で約 60 分かけて静脈内投与した。（体重が 40 kg 未満の患者には、合計注入量が 4 mL/kg（体重）を超えないこと）本剤の減量又は増量は行わないこととした。

主要評価項目： コホート 1 における用量制限毒性 (DLT) 相当の有害事象[※]の発現率

※投与開始日から 28 日以内に発現した、本剤との因果関係が否定できない以下の有害事象

- ・ 7 日を超えて持続する Grade 4 の好中球数減少
- ・ 7 日を超えて持続する Grade 4 の血小板数減少又は輸血を要する Grade 3 の血小板数減少
- ・ Grade 3 以上の非血液毒性 (Grade 3 以上が 7 日を超えて持続しない一過性の臨床検査値異常は除く。非血液毒性は、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版における「貧血」、「骨髄細胞減少」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「白血球減少」、「血小板数減少」、「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象とする。)
- ・ Grade 2 以上の肺臓炎又は肺線維症
- ・ Grade 2 以上の眼痛又は視力低下を伴う眼障害
- ・ コース開始基準に抵触する他の臨床的に問題となる有害事象

副次評価項目： 有効性：奏効率、無増悪生存期間、全生存期間

V. 治療に関する項目

安全性：有害事象の発現率、Grade 4 の非血液毒性発現率、早期死亡率（最終投与日から 30 日以内の死亡）、
治療関連死亡率
薬物動態

結果：

〔主要評価項目〕

- コホート 1 における DLT 相当の有害事象の発現頻度

コホート 1 の 6 例において、DLT 相当の有害事象は認められなかったことから、本試験における小児推奨用量は 3 mg/kg と決定した。

〔補足的解析〕コホート 1 及びコホート 2 の 26 例においても DLT 相当の有害事象は認められなかった。

〔安全性〕

コホート 1 及びコホート 2 において本剤を投与された 26 例のうち、有害事象は 25 例（96.2%）に、副作用は 23 例（88.5%）に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、リンパ球数減少 14 例（53.8%）、貧血 12 例（46.2%）、白血球数減少及び血小板数減少各 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、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 6 例（23.1%）、発熱及び低アルブミン血症各 5 例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、そう痒症及び蛋白尿各 3 例（11.5%）であった。重篤な副作用は 3 例（11.5%）に認められた。本試験において、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用（治療関連死亡）は認められなかった。

〔古典的ホジキンリンパ腫患者における結果〕

〔副次評価項目〕

- 有効性

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 規準（2007）に基づく治験責任医師判定〕は CR で、無増悪生存期間は 8.8 ヶ月であった。当該被験者はデータカットオフ時点で治験を中止していたものの生存が確認されており、観察期間（全生存期間）は 15.4 ヶ月であった。

- 安全性

古典的ホジキンリンパ腫患者（1 例）で認められた副作用は、AST 増加（Grade 1）であった。

治験実施施設：1 施設（日本）

小野薬品工業社内資料（医師主導第 I 相試験）

注）本剤の〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/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 240 mg 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。

《再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌》

該当資料なし

《治癒切除不能な進行・再発の胃癌》

該当資料なし

《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

該当資料なし

《悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）》

該当資料なし

《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》

該当資料なし

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

該当資料なし

《食道癌における術後補助療法》

該当資料なし

《原発不明癌》

該当資料なし

《尿路上皮癌における術後補助療法》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

《根治切除不能な尿路上皮癌》

該当資料なし

《根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍》

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈使用成績調査〉

① がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした一般使用成績調査^{89,90)}

目 的	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。
調査方式	中央登録方式
対象患者	「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を有し、本剤を新たに使用する患者
実施期間	2017年11月～2019年12月
観察期間	本剤使用開始から6ヵ月間とする。ただし、6ヵ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者の場合でも、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本剤使用開始6ヵ月後）まで収集する。
実施施設数	158施設
症例数	収集症例：650例 （安全性解析対象症例：650例、有効性解析対象症例：636例）
結 果	〔安全性〕 安全性解析対象症例650例中、副作用の発現症例数は205例で、発現割合は31.5%（205/650例）であった。このうち、主な副作用（3%以上）は甲状腺機能低下症が4.2%（27/650例）、下痢が3.7%（24/650例）であった。 〔有効性〕 有効性解析対象症例636例において、最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、著効0.9%（6/636例）、有効9.3%（59/636例）、不変23.3%（148/636例）、悪化54.9%（349/636例）であり、奏効率[※]は10.2%（65/636例）であった。

※ 腫瘍縮小効果は主治医により、「著効」、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」で評価され、その奏効率は「著効」及び「有効」の症例が有効性解析対象に占める割合とした。

② 根治切除不能な悪性黒色腫患者（イピリムマブとの併用）を対象とした特定使用成績調査

目 的	根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤及びイピリムマブを併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくはイピリムマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討と、本剤の固定用量とイピリムマブ併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。
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
調査方式	中央登録方式
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫を有し、本剤及びイピリムマブによる併用療法を新たに開始する患者
実施期間	2018年9月～2021年4月
観察期間	本併用療法開始から13週間とする。ただし、13週に満たない時点で本併用療法を終了・中止した患者の場合においても、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本併用療法開始13週）まで報告する。

③ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イピリムマブとの併用）を対象とした特定使用成績調査^{89,90)}

目 的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対し、本剤及びイピリムマブを併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくはイピリムマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）の検討と、本剤の固定用量とイピリムマブ併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。
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
調査方式	中央登録方式
対象患者	化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を有し、本剤及びイピリムマブによる併用療法を新たに開始する患者
実施期間	2018年9月～2021年4月

V. 治療に関する項目

観察期間	本併用療法開始から 13 週間とする。ただし、13 週に満たない時点で本併用療法を終了・中止した患者の場合においても、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本併用療法開始 13 週）まで報告する。																								
実施施設数	69 施設																								
症例数	収集症例：162 例（安全性解析対象症例：159 例）																								
結 果	〔安全性〕 安全性解析対象症例 159 例中、副作用の発現症例数は 102 例で、発現割合は 64.2%（102/159 例）であった。このうち、主な副作用（3%以上）は肝機能異常 13.2%（21/159 例）、発疹 8.8%（14/159 例）、間質性肺疾患 7.5%（12/159 例）、発熱 6.3%（10/159 例）、副腎機能不全 5.0%（8/159 例）、下痢 4.4%（7/159 例）、甲状腺機能低下症 3.8%（6/159 例）、甲状腺炎 3.1%（5/159 例）であった。また、安全性検討事項とした副作用の発現状況は下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">安全性検討事項</th><th>重篤</th><th>非重篤</th></tr> <tr> <th>発現症例数（発現割合%）</th><th>発現症例数（発現割合%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重要な特定されたリスク</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔</td><td>5（3.1）</td><td>5（3.1）</td></tr> <tr> <td>肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</td><td>19（11.9）</td><td>8（5.0）</td></tr> <tr> <td>重要な潜在的リスク</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>特になし</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>MedDRA/J version</td><td colspan="2">24.0</td></tr> </tbody> </table>		安全性検討事項	重篤	非重篤	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）	重要な特定されたリスク	-	-	大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	5（3.1）	5（3.1）	肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	19（11.9）	8（5.0）	重要な潜在的リスク	-	-	特になし			MedDRA/J version	24.0	
安全性検討事項	重篤	非重篤																							
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）																							
重要な特定されたリスク	-	-																							
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	5（3.1）	5（3.1）																							
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	19（11.9）	8（5.0）																							
重要な潜在的リスク	-	-																							
特になし																									
MedDRA/J version	24.0																								

④ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査

目 的	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握し、安全性に影響を与えられとされる要因について検討を行うことを目的とする。
調査方式	中央登録方式
対象患者	「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を有し、本剤を新たに使用する患者
実施期間	2018 年 11 月～2022 年 8 月
観察期間	本剤使用開始から 6 ヶ月間とする。ただし、6 ヶ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者の場合でも、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本剤使用開始 6 ヶ月後）まで収集する。

⑤ 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査（実施中）

目 的	原発不明癌の患者に対する、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握することを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔
調査方式	中央登録方式
対象患者	「原発不明癌」を有し、本調査開始後に本剤を新たに使用する患者
実施期間	2022 年 4 月～2026 年 3 月（予定）
観察期間	本剤使用開始から 6 ヶ月間とする。ただし、6 ヶ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者の場合でも、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本剤使用開始 6 ヶ月後）まで収集する。

V. 治療に関する項目

⑥ 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした特定使用成績調査（実施中）

目 的	根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者に対し、本剤を使用した際の有効性に関するデータを収集することを目的とする。
有効性検討事項	使用実態下における最良時の抗腫瘍効果（RECIST）
調査方式	中央登録方式
対象患者	根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型（基底細胞癌、乳房外パジェット病、皮膚付属器癌）を有し、本剤を新たに使用する患者
実施期間	2024年5月～2032年4月（予定）
観察期間	本剤使用開始から6ヵ月間とする。

V. 治療に関する項目

〈製造販売後臨床試験〉

① 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験⁸⁹³⁾

目 的	ONO-4538-05試験 [*] では、プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	2013年2月から2020年7月、承認取得日（2015年12月17日）以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	最大10例
安全性解析対象症例数	2例（承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として）
結 果	安全性解析対象症例における副作用発現割合は50.0%（1/2例）であり、1例に倦怠感及び血中クレアチニン増加（各1件）が認められた。
備 考	[*] 国内第Ⅱ相試験

② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験⁸⁹³⁾

目 的	ONO-4538-06試験 [*] では、プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	非扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	2013年2月から2020年7月、承認取得日（2015年12月17日）以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	最大27例
安全性解析対象症例数	10例（承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として）
結 果	安全性解析対象症例における副作用発現割合は60.0%（6/10例）であり、複数例に認められた副作用は発疹（3例）であった。
備 考	[*] 国内第Ⅱ相試験

③ 進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験⁸⁹³⁾

目 的	ONO-4538-03試験 [*] では、血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	腎細胞癌患者
実施期間	2012年10月から2021年3月、承認取得日（2016年8月26日）以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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（対照群は標準治療：エベロリムス）。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	最大26例（被験薬群：19例、対照群：7例） なお、対照群にはクロスオーバーにより、本剤を投与することが可能。
安全性解析対象症例数	被験薬群：5例、対照群：7例（うち、クロスオーバーで本剤投与6例）

V. 治療に関する項目

結 果	安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 40.0% (2/5 例) であり、クロスオーバーにより本剤が投与された対照群における副作用発現割合は 50.0% (3/6 例) であった。なお、両群共に複数例に認められた副作用はなかった。
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験

④ 2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験^{89,90)}

目 的	ONO-4538-12試験 [*] では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化対照比較試験
対象患者	胃癌患者
実施期間	2014 年 9 月から 2021 年 3 月、承認取得日 (2017 年 9 月 22 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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 (対照群はニボルマブに代わってプラセボを投与)。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	被験薬群：最大 16 例
安全性解析対象症例数	被験薬群：5 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
結 果	安全性解析対象症例における副作用発現割合は 40.0% (2/5 例) であり、発現した副作用は貧血、筋痙縮、頭部乳頭状皮膚炎各 1 件であった。
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験

⑤ フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験^{89,90)}

目 的	ONO-4538-24E試験 [*] では、フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	2019 年 3 月から 2020 年 10 月、承認取得日 (2020 年 2 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	被験薬群：最大 62 例
安全性解析対象症例数	被験薬群：40 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
結 果	安全性解析対象症例における副作用発現割合は 7.5% (3/40 例) であり、複数例に認められた副作用は間質性肺疾患 (2 例) であった。
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験の拡大治験

⑥ フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (2)^{89,90)}

目 的	ONO-4538-24試験 [*] では、フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	2015 年 8 月から 2021 年 9 月、承認取得日 (2020 年 2 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。

V. 治療に関する項目

	続した。
用法・用量	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（対照群は標準治療：ドセタキセル又はパクリタキセル）。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	最大 28 例（被験薬群：17 例、対照群：11 例（うち、クロスオーバーで本剤投与 3 例）
安全性解析対象症例数	被験薬群：5 例、対照群：3 例（うち、クロスオーバーで本剤投与 2 例）（承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として）
結 果	安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 20.0%（1/5 例）であり、発現した副作用は、倦怠感、関節痛各 1 件であった。クロスオーバーにより本剤が投与された対照群における副作用発現割合は 50.0%（1/2 例）であり、発現した副作用は口内炎であった。なお、両群共に複数例に認められた副作用はなかった。
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験

⑦ 標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験⁸⁹⁾⁹⁰⁾

目 的	ONO-4538-07試験 [*] では、標準治療に不応又は不耐の食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	2013 年 11 月から 2020 年 11 月、承認取得日（2020 年 2 月 21 日）以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
予定症例数	最大 2 例
安全性解析対象症例数	2 例（承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として）
結 果	安全性解析対象症例 2 例に副作用は認められなかった。
備 考	*国内第Ⅱ相試験

⑧ 化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（実施中）⁸⁹⁾⁹⁰⁾

目 的	ONO-4538-52試験 [*] では、化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の添付文書改訂日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化対照比較試験
対象患者	非扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	2017 年 3 月から 2022 年 7 月、添付文書改訂日（2021 年 6 月 21 日）以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	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（対照群はニボルマブに代わってプラセボを投与）。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験

⑨ 未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（実施中）⁸⁹⁾⁹⁰⁾

目 的	ONO-4538-81試験 [*] では、未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	腎細胞癌患者
実施期間	2018 年 8 月から 2024 年 9 月の予定、承認取得日（2021 年 8 月 25 日）以降は、製造販売後臨床試験として継続中である。

V. 治療に関する項目

用法・用量	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（対照群は標準治療：スニチニブ）。
観察期間	投与中止基準に相当するまで
備 考	*国際共同第Ⅲ相試験

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

① 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした一般使用成績調査

目 的	根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）
調査方式	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与された根治切除不能な悪性黒色腫の患者
実施期間	2014年7月～2021年9月
観察期間	本剤使用開始から12ヵ月間とする。ただし、12ヵ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の転帰を観察期間終了時（本剤使用開始12ヵ月後）まで可能な限り追跡する。

② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査⁸⁹⁾⁹⁰⁾

目 的	非小細胞肺癌の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うことを目的とする。		
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症・筋炎、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）		
調査方式	中央登録方式による全例調査		
対象患者	本剤が投与された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の患者		
実施期間	2015 年 12 月～2020 年 11 月		
観察期間	本剤使用開始から 12 ヶ月間とする。ただし、12 ヶ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の転帰を観察期間終了時（本剤使用開始 12 ヶ月後）まで可能な限り追跡する。		
実施施設数	536 施設		
症例数	収集症例：3,612 例 （安全性解析対象症例：3,606 例、有効性解析対象症例：3,575 例）		
結 果	〔安全性〕 安全性解析対象症例 3606 例中、副作用の発現症例数は 1698 例で、発現割合は 47.1%（1698/3606 例）であった。このうち、主な副作用（3%以上）は、間質性肺疾患 6.5%（233/3606 例）、甲状腺機能低下症 5.7%（205/3606 例）、下痢 4.4%（160/3606 例）、発疹 3.7%（134/3606 例）、発熱 3.5%（128/3606 例）、注入に伴う反応 3.5%（127/3606 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.2%（117/3606 例）、倦怠感 3.0%（109/3606 例）であった。また、安全性検討事項とした副作用の発現状況は下表のとおりであった。		
	安全性検討事項	重篤	非重篤
		発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
	重要な特定されたリスク	-	-
	間質性肺疾患	314 （ 8.7）	31 （ 0.9）
	重症筋無力症、筋炎	8 （ 0.2）	2 （ 0.1）
	大腸炎、重度の下痢	84 （ 2.3）	115 （ 3.2）
	1 型糖尿病	13 （ 0.4）	0 （ 0）
	肝機能障害	53 （ 1.5）	232 （ 6.4）
	甲状腺機能障害	41 （ 1.1）	285 （ 7.9）
	神経障害	6 （ 0.2）	21 （ 0.6）
	腎障害	17 （ 0.5）	36 （ 1.0）
	副腎障害	34 （ 0.9）	14 （ 0.4）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

一般名：ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

一般名：セミプリマブ（遺伝子組換え）

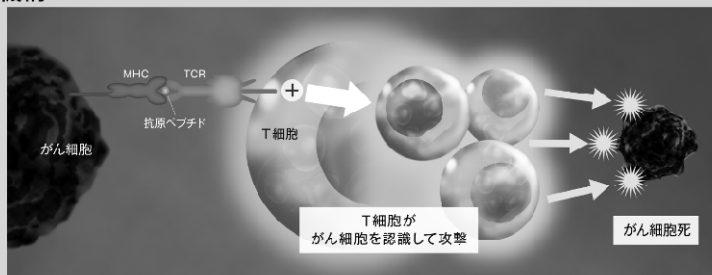
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

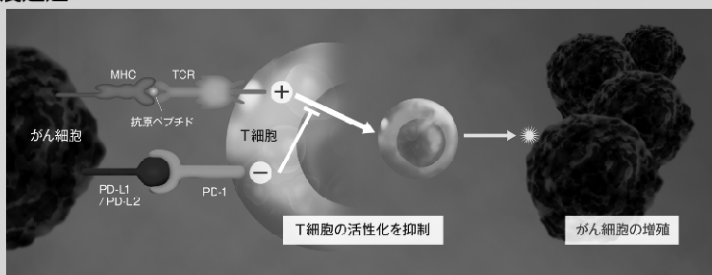
ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。^{91,92)}

● 免疫監視機構



T細胞は抗原提示しているがん細胞を認識し、細胞傷害活性を発揮する

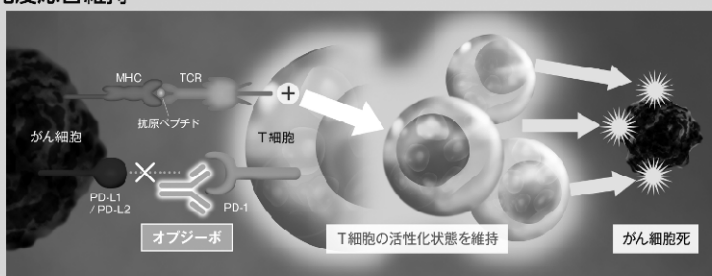
● がんの免疫逃避



がん細胞はPD-L1及びPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する

本剤の作用

● T細胞の免疫応答維持



オプジーボは、PD-L1及びPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる

MHC：主要組織適合遺伝子複合体 TCR：T細胞受容体

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト PD-1 に対する結合親和性 (*in vitro*)⁹¹⁾

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PD-1Fc 融合タンパク質	本剤 16.7～267 nmol/L	表面プラズモン共鳴法	ヒト PD-1Fc に対する解離定数 (K_D 値) は 3.06nmol/L であった。
ヒト PD-1 強制発現 CHO 細胞	本剤 0.0049～10 µg/mL	フローサイトメトリー法	ヒト PD-1/CHO 及び活性化ヒト T 細胞の細胞膜上に発現する PD-1 に対する結合量は濃度に応じて増加し、50%結合濃度 (EC_{50} 値) はそれぞれ 1.66nmol/L 及び 0.64nmol/L であった。
活性化ヒト T 細胞	本剤 0.0028～6 µg/mL		

2) ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) との結合に対する阻害作用 (*in vitro*)⁹¹⁾

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PD-1 強制発現 CHO 細胞 ヒト PD-L1Fc 及び ヒト PD-L2Fc 融合タンパク質	本剤 0.005～10 µg/mL	フローサイトメトリー法	ヒト PD-1 とヒト PD-L1Fc 及びヒト PD-1 とヒト PD-L2Fc との結合をいずれも阻害し、その 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) はそれぞれ 1.04nmol/L 及び 0.97nmol/L であった。

3) 各種動物の活性化リンパ球に対する交差反応性 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
ラット、ウサギ及びサルの活性化リンパ球	本剤 5µg/mL	フローサイトメトリー法	ラット及びウサギの活性化リンパ球に結合せず、サルの活性化リンパ球に結合したことより、サルの活性化リンパ球に対する交差反応性が示された。

4) サル PD-1 に対する結合親和性 (*in vitro*)⁹¹⁾

実験材料	濃度	測定法	結果
サル PD-1 タンパク質	本剤 67～333 nmol/L	表面プラズモン共鳴法	サル PD-1 に対する K_D 値は 3.92nmol/L であり、ヒト PD-1Fc に対する K_D 値と同程度であった。

5) T 細胞のアロ抗原反応に対する作用 (*in vitro*)⁹¹⁾

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト単球由来樹状細胞	本剤 0.0005～50 µg/mL	³ H チミジン取り込み法及び ELISA 法	濃度に応じて T 細胞の増殖及び IFN-γ 産生を増強した。

6) 抗原特異的 T 細胞の免疫応答に対する作用 (*in vitro*)⁹¹⁾

実験材料	濃度	測定法	結果
サイトメガロウイルス (CMV) 既感染者の末梢血単核細胞 (PBMC)	本剤 0.0001～30 µg/mL	ELISA 法	濃度に応じて CMV 感染細胞抽出液で刺激した CMV 既感染者 PBMC からの IFN-γ 産生を増強した。

7) HBsAg、SKMel 及び DNP-Ficoll を接種したサルの免疫応答に対する作用 (*in vivo*)^{91,93)}

動物種	投与方法	投与量	結果
カニクイザル	本剤 静脈内	10mg/kg	HBsAg に対する遅延型過敏症免疫反応の増強、SKMel に対する抗体価の上昇が認められたが、DNP-Ficoll に対する免疫反応の増強作用は認められなかった。

HBsAg : B 型肝炎ウイルス抗原、SKMel : ヒト悪性黒色腫細胞、DNP-Ficoll : 2,4-dinitrophenyl-Ficoll

8) イピリムマブとの併用作用 (*in vitro*)⁹⁴⁾

T 細胞のアロ抗原反応に対する作用

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト単球由来樹状細胞	本剤 0.005～50 µg/mL イピリムマブ 5、50 µg/mL	ELISA 法	本剤とイピリムマブ併用処置は、各薬剤の単独処置と比べ、IFN-γ 産生を増強した。

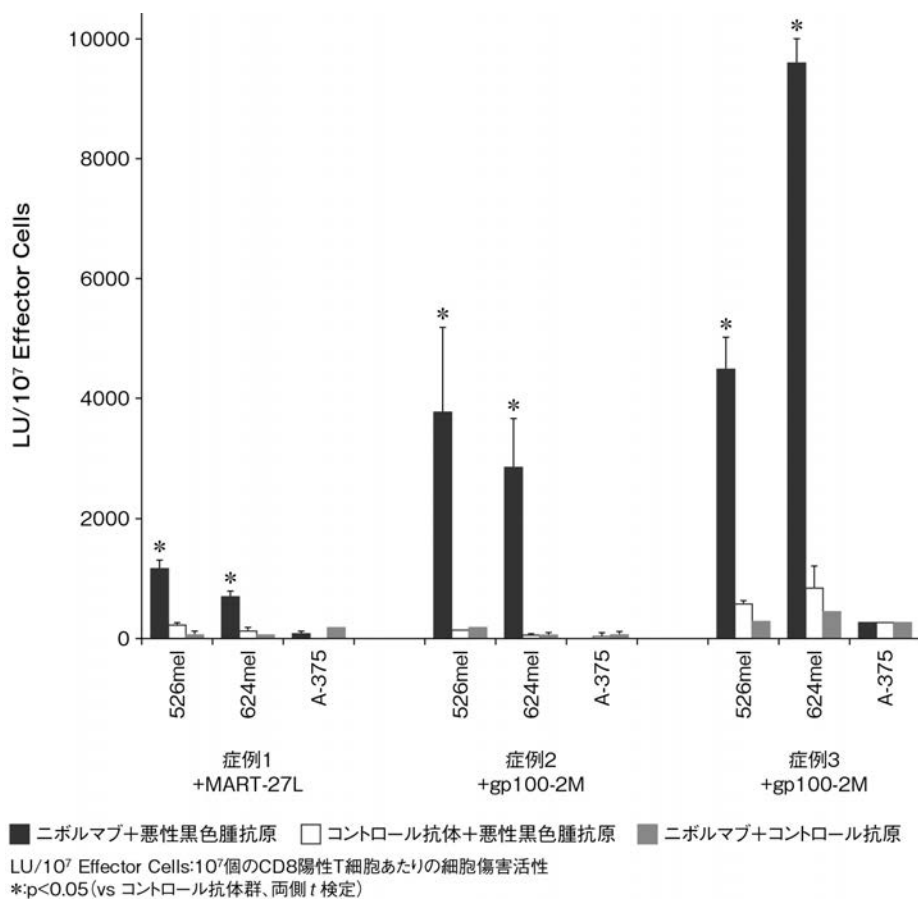
実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PBMC	本剤 10 µg/mL	ELISA 法	本剤とイピリムマブ併用処置は、本剤単独処置と比べて、SEB 刺激による IL-2 産生を増強した。
	イピリムマブ 10 µg/mL		

ニボルマブは、悪性黒色腫抗原ペプチド (gp100 及び/又は MART-1) のワクチン接種を受けた悪性黒色腫患者の T 細胞を悪性黒色腫抗原 (gp100 又は MART-1) で刺激した際のがん抗原特異的 T 細胞の活性化を増強し、gp100 又は MART-1 を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (526mel 及び 624mel) に対する細胞傷害作用を増強した。

[illegible]

VI. 薬効薬理に関する項目

②悪性黒色腫抗原再刺激 T 細胞の細胞傷害活性に対するニボルマブの増強作用



試験方法

悪性黒色腫抗原 (gp100-2M 及び/又は MART-27L) のワクチン接種を受けた悪性黒色腫患者 3 例の PBMC から接着性単球及び CD3 陽性 T 細胞を調製した。接着性単球から分化誘導した樹状細胞には、悪性黒色腫抗原 (gp100-2M 及び/又は MART-27L、終濃度 10 μ g/mL) 又はコントロール抗原を取り込ませ、CD3 陽性 T 細胞にはニボルマブ (終濃度 10 μ g/mL) 又はコントロール抗体を取り込ませて、18 日間共培養した。次に、CD8 陽性 T 細胞と ⁵¹Cr を取り込ませたヒト悪性黒色腫細胞株 526mel、624mel 又は A-375 を共培養し、細胞傷害活性の指標として培地中に放出された ⁵¹Cr 量を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

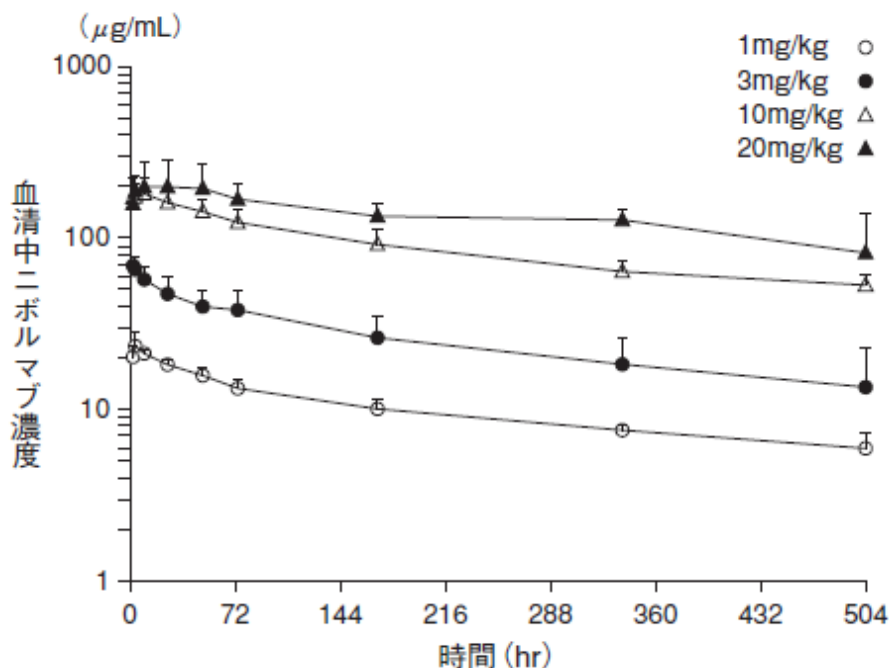
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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したときの最高血清中濃度到達時間は 1.0～9.0 時間（中央値）であった。¹⁾

同条件下で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。¹⁾



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

日本人悪性腫瘍患者における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

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
	(day)	15±0	13±7	21±11	17±9
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、T_{max} : 中央値（範囲）

〈参考：外国人データ〉

また、海外第Ⅰ相試験（CA209001）において、外国人悪性腫瘍患者に本剤 0.3～10mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したとき、血清中ニボルマブの消失半減期（T_{1/2}）は 17～25 日であった。ニボルマブの消失及び分布は、用量に依らなかった。²³⁾

VII. 薬物動態に関する項目

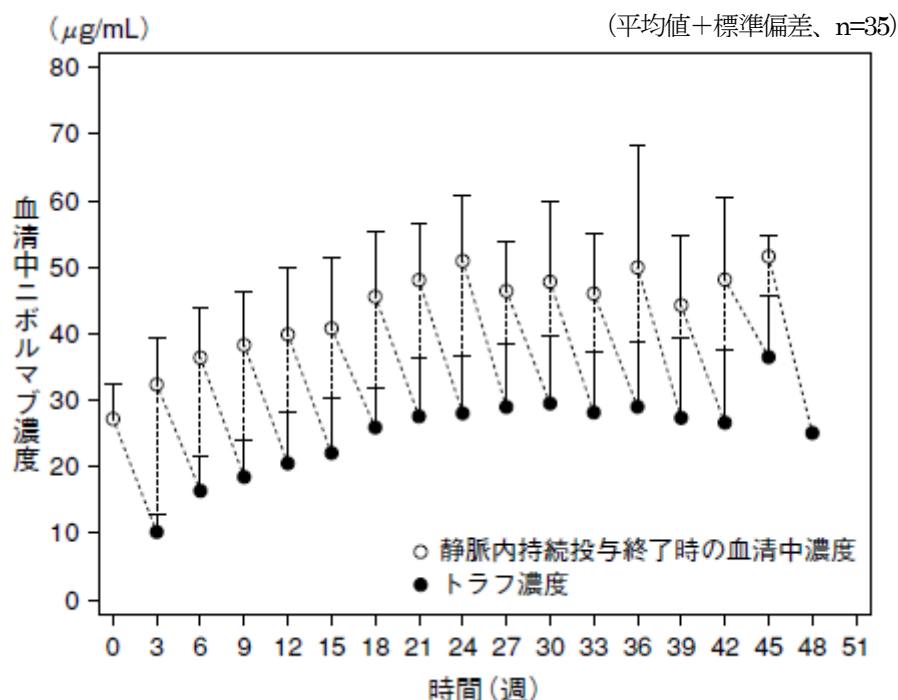
外国人悪性腫瘍患者における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

投与量	0.3mg/kg (n=6)	1mg/kg (n=6)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=21)
C _{max} (μg/mL)	6.7 (21.6)	16.0 (32.1)	60.0 (27.6)	196.3 (19.5)
T _{max} (hr)	3.0 (1.0-6.8)	1.9 (1.0-7.0)	3.1 (1.0-5.0)	1.6 (0.9-7.0)
AUC ₀₋₂₀₁₆ (μg·hr/mL)	970 (47)	3244 (62)	13909 (44)	55324 (39)
投与量	0.3mg/kg (n=3)	1mg/kg (n=4)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=19)
T _{1/2} (day)	18.9±7.05	17.0±2.36	17.0±4.70	24.8±7.22
CL (mL/hr/kg)	0.13 (16.93)	0.17 (29.80)	0.19 (42.66)	0.13 (28.42)
V _z (mL/kg)	82.8±27.19	99.6±23.04	112.7±39.50	109.4±26.70

幾何平均値（変動係数%）、T_{max}：中央値（範囲）、T_{1/2}及びV_zは平均値±標準偏差

2) 反復投与

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。⁷⁾



また、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±6.02 μg/mL、38.4±12.5 μg/mL 及び 60.9±27.2 μg/mL であった。

注) 本剤の〈悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「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、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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉及び〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」、又は「化学療法未治療の

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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。」である。

また、本剤の（再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫）に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/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。

また、本剤の（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）及び（根治切除不能な進行・再発の上皮皮膚悪性腫瘍）に対して承認されている用法及び用量は、「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。

また、本剤の（切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫）に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、（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）に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の（根治切除不能な進行・再発の食道癌）に対して承認されている用法及び用量は、「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。」、又は「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。」である。

また、本剤の（食道癌における術後補助療法）及び（尿路上皮癌における術後補助療法）に対して承認されている用法及び用量は、「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、投与期間は 12 カ月間までとする。」である。

さらに、本剤の（根治切除不能な尿路上皮癌）に対して承認されている用法及び用量は、「ゲムシタビ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。」である。

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（以下、PPK 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 480 mg 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。⁹⁵⁾

日本人患者における本剤の薬物動態パラメータ（推定値）

	用法・用量	Cmax (µg/mL)	Cavg (µg/mL)	Cmin (µg/mL)
初回投与後	240mg Q2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480mg Q4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240mg Q2W	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7(40.9)
	480mg Q4W	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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

該当しない

〔併用薬の影響〕

該当資料なし

〔参考〕

ヒト型モノクローナル抗体である本剤の主な消失経路は蛋白質代謝であると推定され、チトクローム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素の基質、誘導薬又は阻害薬との併用により、本剤の薬物動態は影響を受けないと考えられた。また、本剤はヒト PD-1 に対する抗体医薬品であり、CYP を始めとする薬物代謝酵素を介して消失する薬剤と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられたことから、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

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したときの全身クリアランス (CL) は 0.126～0.210mL/hr/kg であった。¹⁾

(5) 分布容積

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したときの定常状態分布容積 (Vss) は 64.6～96.8mL/kg であった。¹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

1) 2015 年 12 月「非小細胞肺癌」効能追加時、2016 年 2 月「悪性黒色腫」用法・用量追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,044 例 (悪性黒色腫患者 411 例、非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者 365 例を含む) の計 8,624 時点の血清中濃度を解析対象とした母集団薬物動態 (PPK) 解析を行った。本剤の全身クリアランス (CL) に有意な影響を及ぼす共変量として体重、血清アルブミン濃度、CRP 及び総リンパ球数が選択された。また、中心コンパートメントの分布容積 (VC) に有意な影響を及ぼす共変量として体重が選択された。体重が VC に及ぼす影響については、個体間変動を超えた影響が認められたが、その程度はわずかであった。体重が VC に及ぼす影響以外については、いずれの影響も CL 及び VC の個体間変動 (41.2%及び 28.0%変動係数) の範囲内であり、限定的なものと考えられた。⁹⁾

2) 2016 年 8 月「腎細胞癌」効能追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,484 例 (腎細胞癌患者 603 例を含む) の計 10,824 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、腎機能、Karnofsky Performance Status (KPS)、血清アルブミン濃度、がん腫及び免疫原性が組み込まれた。また、VC に対する共変量として体重、性別、NSCLC の組織型が組み込まれた。いずれの共変量の影響も CL 及び VC の個体間変動 (37.3%及び 30.6%変動係数) の範囲内であり、限定的なものと考えられた。⁹⁾

3) 2016 年 12 月「古典的ホジキンリンパ腫」効能追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,677 例 (古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) 患者 193 例を含む) の計 11,392 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、腎機能、ECOG Performance Status、血清アルブミン濃度、がん腫及び免疫原性が組み込まれた。CL は NSCLC 患者と比較して cHL 患者で低値を示すと推定された。また、VC に対する共変量として体重、性別、NSCLC の組織型が組み込まれた。いずれの共変量の影響も CL 及び VC の個体間変動 (36.1%及び 30.1%変動係数) の範囲内であり、限定的なものと考えられた。⁹⁾

4) 2017 年 3 月「頭頸部癌」効能追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,035 例 (頭頸部扁平上皮癌 (SCCHN) 患者 172 例を含む) の計 6,227 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、推定糸球体濾過量 (eGFR) 及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動 (40.4%及び 23.9%変動係数) の概ね範囲内であり、限定的なものと考えられた。⁹⁾

5) 2018 年 5 月「悪性黒色腫」用法追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 4,805 例の計 25,555 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種及びイピリムマブ併用が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれもフルモデルにおける CL 及び VC の個体間変動 (35.2%及び 36.6%変動係数) の範囲内であった。イピリムマブ 3mg/kg (3 週間間隔投与) 併用投与及びがん

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

腫の違いが CL に及ぼす影響は、個体間変動の範囲内であった。免疫原性が CL に与える影響について評価したところ、影響の程度は個体間変動の範囲内であった。¹⁰⁰⁾

6) 2018 年 8 月「悪性黒色腫」一変承認時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,773 例（悪性黒色腫における術後補助療法施行患者 448 例を含む）の計 11,644 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動（31.1%及び 37.3%変動係数）の範囲内であった。¹⁰¹⁾

7) 2018 年 8 月「腎細胞癌」用法追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 6,468 例の計 32,843 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、化学療法の併用及びイピリムマブ併用が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動（39.4%及び 39.0%変動係数）の範囲内であった。イピリムマブ 1mg/kg（3 週間間隔投与）併用投与及びがん腫の違いが CL に及ぼす影響は、個体間変動の範囲内であった。免疫原性が CL に与える影響について評価したところ、影響の程度は個体間変動の範囲内であった。¹⁰²⁾

8) 2018 年 8 月「悪性胸膜中皮腫」一変承認時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,025 例（悪性胸膜中皮腫患者 34 例を含む）の計 7,080 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動（35.4%及び 31.1%変動係数）の範囲内であった。¹⁰³⁾

9) 2020 年 2 月「MSI-High を有する結腸・直腸癌」一変承認時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,084 例（結腸・直腸癌患者 60 例を含む）の計 6,462 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。PS、eGFR、性別及び人種が CL に及ぼす影響の程度はいずれも 20%未満であり、性別が VC に及ぼす影響も 20%未満であった。体重が CL 及び VC に及ぼす影響の程度は 20%以上であり、体重が大きい被験者の方が CL 及び VC は高値となることが示された。これらの共変量の影響は、これまでの本剤の PPK 解析と同様であった。¹⁰⁴⁾

10) 2020 年 2 月「食道癌」一変承認時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,228 例（食道癌患者 237 例を含む）の計 7,746 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、がん腫、LDH、血清アルブミン及び腫瘍サイズが組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。体重が大きい被験者では CL 及び VC が高値となり、血清アルブミンが低いと CL が高値となることが示された。この傾向は、これまでの本剤の PPK 解析と同様であった。がん腫及び人種を含めたその他の共変量の影響はいずれも 20%未満であった。¹⁰⁵⁾

11) 2020 年 9 月「MSI-High を有する結腸・直腸癌」用法追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 6,468 例の計 32,843 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、化学療法の併用及びイピリムマブ併用が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。各共変量の影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動（39.4%及び 39.0%変動係数）の範囲内であった。イピリムマブ 1mg/kg（3 週間間隔投与）併用投与及びがん腫の違いが CL に及ぼす影響は、個体間変動の範囲内であった。免疫原性が CL に与える影響について評価したところ、影響の程度は個体間変動の範囲内であった。¹⁰⁶⁾

12) 2020 年 11 月「非小細胞肺癌」用法追加時

①イピリムマブ併用

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 2,899 例（非小細胞肺癌（NSCLC）患者 2,653 例を含む）の計 12,457 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、がん腫（NSCLC、悪性黒色腫、その他）、治療ライン（一次、二次以降）、血清アルブミン及びイピリムマブ併用レジメン（イピリムマブ併用なし、イピリムマブ 3 mg/kg 3 週間間隔投与（Q3W）併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q3W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与（Q6W）併用、イピリムマブ 1 mg/kg 12 週間間隔投与（Q12W）併用）が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。イピリムマブ 1mg/kg（6 週間間隔投与）併用投与時の本剤の CL は、本剤単独投与と比較して高値となることが示されたが、その程度は 20%未満であった。

ONO-4538-27/CA209227 試験（Part 1）における被験者を対象として、PD-L1 発現陽性（PD-L1 $\geq$ 1%）被験者と PD-L1 発現陰性（PD-L1<1%）被験者の CL を比較したところ、CL は同程度であった。¹⁰⁷⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②プラチナ製剤を含む化学療法併用

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 6,468 例の計 32,843 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、化学療法の併用及びイピリムマブ併用が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。プラチナ製剤を含む化学療法併用投与時の CL は、本剤単剤投与時の CL と大きな違いは認められなかった。¹⁰⁷⁾

③イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 4,280 例（非小細胞肺癌（NSCLC）患者 4,058 例を含む）の計 16,348 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、性別、人種、治療ライン（一次、二次以降）、がん腫（NSCLC、悪性黒色腫、その他）、イピリムマブ併用レジメン（イピリムマブ併用なし、イピリムマブ 3 mg/kg Q3W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q3W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q12W 併用）、プラチナ製剤を含む化学療法の併用（併用なし、併用あり）及びイピリムマブ 1 mg/kg Q6W とプラチナ製剤を含む化学療法の併用（併用なし、併用あり）が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。イピリムマブと化学療法併用時で本剤の CL は、本剤単独投与と比較して低値となることが示されたが、その程度は 9.6% であった。¹⁰⁷⁾

13) 2021 年 5 月「悪性胸膜中皮腫」効能・効果及び用法・用量追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 4,943 例（悪性胸膜中皮腫患者 297 例を含む）の計 19,096 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として、体重、eGFR、ECOG Performance Status、性別、人種、イピリムマブの併用、化学療法の併用、イピリムマブと化学療法の併用及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として、体重及び性別が組み込まれた。悪性胸膜中皮腫患者の CL は、既治療の非小細胞肺癌患者と比較して 16% 高値となった。イピリムマブ 1mg/kg Q6W 併用時の CL は、ニボルマブ単剤投与と比較して 12% 高値となった。¹⁰⁸⁾

14) 2021 年 8 月「腎細胞癌」用法追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,542 例の計 9,263 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、eGFR、ECOG Performance Status、性別、人種、血清アルブミン、がん腫及びカボザンチニブの併用が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。カボザンチニブ併用時の CL は、本剤単剤投与時と比較して 16.8% 低値となった。腎細胞癌患者における本剤の CL は、非小細胞肺癌患者と比較して 1% 高値となった。¹⁰⁹⁾

15) 2021 年 11 月「胃癌」効能・効果及び用法・用量追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,835 例（胃癌患者 785 例を含む）の計 11,799 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、eGFR、性別、ECOG Performance Status、がん腫、人種、血清アルブミン、LDH、腫瘍サイズ、胃癌患者における手術歴、治療ラインの違い及び化学療法併用の有無が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。胃癌患者における本剤の CL は、非小細胞肺癌患者と比較して 22% 高値となった。化学療法併用が CL に及ぼす影響は 20% 未満であった。¹¹⁰⁾

16) 2021 年 11 月「食道癌における術後補助療法」効能追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,493 例（食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者 494 例を含む）の計 8,312 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、ECOG Performance Status、eGFR、血清アルブミン、LDH、性別、人種及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者における本剤の CL は、非小細胞肺癌患者と比較して 8.3% 低値となることが示された。¹¹¹⁾

17) 2022 年 3 月「尿路上皮癌における術後補助療法」効能・効果追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 1,181 例（尿路上皮癌術後補助療法患者 333 例を含む）の計 5,282 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、eGFR、血清アルブミン、ECOG Performance Status、性別、人種及びがん腫が組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。尿路上皮癌術後補助療法患者における本剤の CL は、非小細胞肺癌患者と比較して 13.5% 低値となることが示された。¹¹²⁾

18) 2022 年 5 月「食道癌」用法・用量追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 3,671 例（化学療法未治療の食道扁平上皮癌患者 575 例を含む）の計 14,832 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL に対する共変量として体重、eGFR、血清アルブミン、LDH、ECOG Performance Status、性別、人種、がん腫及び投与レジメンが組み込まれた。VC に対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。未治療の食道癌患者における本剤の CL は、既治療の非小細胞肺癌患者と比較して 8% 高値となることが示された。イピリムマブ併用時の本剤の CL は、本剤単独投与時と比較して 4% 高値となることが示された。化学療法併用時の本剤の CL は、本剤単独投与時と比較して 14.4% 低値となることが示された。¹¹³⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

19) 2023 年 3 月「非小細胞肺癌における術前補助療法」効能・効果追加時

日本人及び外国人悪性腫瘍患者 2,057 例（非小細胞肺癌の術前補助療法患者 174 例を含む）の計 8,612 時点の血清中濃度を解析対象とした PPK 解析を行った。

本剤の CL_{CR}に対する共変量として体重、性別、人種、eGFR、ECOG Performance Status、化学療法の併用、がん腫及び血清アルブミンが組み込まれた。VCに対する共変量として体重及び性別が組み込まれた。術前補助療法の非小細胞肺癌患者における本剤の CL_{CR}は、既治療の非小細胞肺癌患者と比較して 4.9% 低値となることが示された。化学療法併用時の本剤の CL_{CR}は、本剤単独投与時と比較して 10.5% 低値となることが示された。¹¹⁴⁾

(3) 母集団薬物動態解析及び曝露反応解析に基づく用法・用量変更に関する検討

1) 2018 年 8 月「単独投与」固定用量 240mg への変更時

本剤の PPK モデルを利用して、日本人被験者集団 420 例（悪性黒色腫：63 例、非小細胞肺癌：134 例、腎細胞癌：37 例、古典的ホジキンリンパ腫：17 例、頭頸部扁平上皮癌：17 例、胃癌：152 例）に本剤 3mg/kg を 2 週間間隔（Q2W）で投与、及び 240mg Q2W で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。曝露量の指標としたパラメータ^{*)}は、いずれも 3mg/kg Q2W と比較し 240mg Q2W で投与することで約 40% 高値となると予測された。体重が 80kg 未満の被験者の割合が多い日本人では 3mg/kg Q2W から 240mg Q2W へ変更することで曝露量が高くなったと考えられるが、本剤を 240mg Q2W で投与したときの曝露量は、忍容性が確認されている 10mg/kg Q2W で投与したときの曝露量を超えないと考えられた。本剤の曝露反応（E-R）モデルを用いて、本剤を 3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときの日本人被験者（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、及び尿路上皮癌）の曝露量を利用して、各用法・用量における投与中止又は死亡に至った有害事象、Grade3 以上の有害事象、及び Grade2 以上の免疫関連有害事象の発現割合を予測した。いずれの有害事象についても、本剤を 240mg Q2W で投与したときの有害事象の発現リスクは 3mg/kg Q2W で投与したときと同様であると予測された。

また、本剤を 3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときの悪性黒色腫、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌、及び腎細胞癌患者の曝露量を利用して、各用法・用量における全生存期間及び奏効率を予測した。いずれのがん腫についても、日本人被験者に本剤を 240mg Q2W で投与したときの有効性は、3mg/kg Q2W で投与したときと同様であると予測された。

本剤は免疫チェックポイント阻害剤であり、腫瘍そのものではなく免疫システムを標的とすることを踏まえると、がん腫の違いは E-R 関係に大きな影響を与えるものではないと考えられる。したがって、今回の検討の対象となったがん腫と比較して曝露量に大きな違いがないがん腫についても、3mg/kg Q2W から 240mg Q2W への変更は安全性及び有効性に大きな影響を及ぼさないと考えられた。¹¹⁵⁾

※：初回投与後 14 日間の平均血清中濃度（C_{avgd14}）、初回投与後の最高血清中濃度（C_{max1}）、初回投与後 14 日のトラフ濃度（C_{mind14}）、定常状態の平均血清中濃度（C_{avgss}）、定常状態の最高血清中濃度（C_{maxss}）、定常状態のトラフ濃度（C_{minss}）

2) 2018 年 8 月「悪性黒色腫（イピリムマブ併用）」固定用量 80mg への変更時

本剤の PPK モデルを利用して、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）に組み入れられた悪性黒色腫患者において、本剤 1mg/kg 又は 80mg とイピリムマブ 3mg/kg を 3 週間間隔（Q3W）で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。その結果、本剤 80mg を投与した際の曝露量は、本剤 1mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたため、固定用量 80mg へ変更しても有効性は維持されたと考えられた。本剤の E-R モデルを用いて、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）に組み入れられた悪性黒色腫患者において本剤 1mg/kg 又は 80mg とイピリムマブ 3mg/kg を Q3W で投与したときの投与中止又は死亡に至った有害事象の発現割合を予測した。その結果、上記の用法・用量間で当該有害事象の発現に明確な差異はないと予測された。

3) 2018 年 8 月「腎細胞癌（イピリムマブ併用）」一変承認時（臨床試験は 3mg/kg で実施し、固定用量 240mg で申請）

本剤の PPK モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）に組み入れられた日本人腎細胞癌患者において、本剤 3mg/kg 又は 240mg とイピリムマブ 1mg/kg を Q3W で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。その結果、本剤 240mg を投与した際の曝露量は、本剤 3mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたため、固定用量 240mg へ変更しても有効性は維持されたと考えられた。本剤の E-R モデルを用いて、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）に組み入れられた日本人腎細胞癌患者において本剤 3mg/kg 又は 240mg とイピリムマブ 1mg/kg を Q3W で投与したときの投与中止又は死亡に至った有害事象及び Grade2 以上の免疫関連有害事象の発現割合を予測した。その結果、上記の用法・用量の間で当該有害事象の発現に明確な差異はないと予測された。¹⁰²⁾

4) 2018 年 8 月 静脈内投与時間 30 分への変更時

本剤は静脈内投与の薬剤であり、総曝露量である AUC は投与量及び CL で表現されるため、静脈内投与時間の変更は AUC に影響を及ぼさない。また、本剤の PPK モデルを利用して、本剤を 3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときの最高血清中濃度（C_{max1} 及び C_{maxss}）を静脈内投与時間ごと（30 分及び 60 分）に予測したところ、いずれも 30 分投与と 60 分投与で違いは認められなかった。したがって、本剤の静脈内投与時間を 60 分から 30 分へ変更したとしても、本剤の薬物動態には影響を及ぼさないと考えられた。¹¹⁵⁾

5) 2020 年 2 月 「結腸・直腸癌」一変承認時（臨床試験は 3mg/kg で実施し、固定用量 240mg で申請）

本剤の PPK モデルを利用し、海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）に組み入れられた結腸・直腸癌患者において、本剤 3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。その結果、本剤 240mg Q2W で投与したときの曝露量と 3mg/kg Q2W 投与での曝露量で大きな違いは認められなかった。¹⁰⁴⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6) 2020 年 9 月 固定用量「240mg Q2W」から「240mg Q2W 又は 480mg Q4W」への変更時

本剤の PPK モデルを利用して、日本人悪性腫瘍患者 420 例^{※1}に本剤を 3mg/kg Q2W、240mg Q2W、及び 480mg Q4W で投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。初回投与後及び定常状態の最高血清中濃度（C_{max1} 及び C_{maxss}）は 3mg/kg Q2W と比べて 480mg Q4W の方がそれぞれ約 185%及び約 94%高値を示し、240mg Q2W と比べて 480mg Q4W の方がそれぞれ約 100%及び約 36%高値を示した。ただし、本剤を 480mg Q4W で投与したときの曝露量は、これまでの臨床試験において忍容性が認められている本剤 10mg/kg Q2W の曝露量を超えないと予測された。また、初回投与後 28 日及び定常状態のトラフ時点濃度（C_{mind28} 及び C_{minss}）は 3mg/kg Q2W よりも 480mg Q4W の方がそれぞれ約 6%及び約 14%高値を示し、一方、240mg Q2W と比較すると 480mg Q4W の方がそれぞれ約 25%及び約 20%低値となった。

本剤の曝露量と有効性の関連性を表す E-R モデルを利用して、悪性腫瘍患者^{※2}に本剤を 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 及び 480mg Q4W で投与したときの有効性（全生存期間及び奏効率）を予測し、用法及び用量の違いが有効性に及ぼす影響を評価した。いずれのがん腫においても、本剤を 480mg Q4W で投与したときの有効性は、3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときと同様であると予測された。

また、本剤の曝露量と安全性の関連性を表す E-R モデルを用いて、本剤を 3mg/kg Q2W、240mg Q2W、及び 480mg Q4W で投与したときの日本人悪性腫瘍患者^{※3}の予測曝露量から、各用法及び用量における投与中止又は死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現割合を予測した。本剤を 480mg Q4W で投与したときの有害事象の発現割合は、3mg/kg Q2W 及び 240mg Q2W で投与したときと同様であると予測された。

以上のことから、日本人悪性腫瘍患者における本剤の用法及び用量として新たに 480mg Q4W を追加しても、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられた。⁹⁵

※1：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮癌及び胃癌

※2：悪性黒色腫、扁平上皮非小細胞肺癌、非扁平上皮非小細胞肺癌及び腎細胞癌

※3：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌

7) 2020 年 9 月「結腸・直腸癌」一変承認時（臨床試験は 3mg/kg で実施し、固定用量 240mg で申請）

本剤の PPK モデルを利用し、海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）に組み入れられた結腸・直腸癌患者において、本剤 3mg/kg Q3W 又は 240mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの本剤の曝露量を予測した。その結果、本剤 240mg Q3W で投与したときの曝露量と 3mg/kg Q3W 投与での曝露量で大きな違いは認められなかった。¹⁰⁹

8) 2020 年 11 月「非小細胞肺癌」一変承認時（臨床試験は 3mg/kg Q2W で実施し、固定用量 240mg Q2W 又は 360mg Q3W で申請）

本剤の PPK モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）に組み入れられた日本人非小細胞肺癌患者（62 例）において、本剤 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 又は 360mg Q3W をイピリムマブ 1mg/kg Q6W と併用投与したときの血清中濃度シミュレーションを実施した。その結果、本剤 240mg 又は 360mg を投与した際の曝露量は、本剤 3mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたため、固定用量 240mg 又は 360mg へ変更しても有効性は維持され则认为られた。本剤の E-R モデルを用いて、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）に組み入れられた日本人非小細胞肺癌患者（62 例）において、本剤 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 又は 360mg Q3W をイピリムマブ 1mg/kg Q6W と併用投与したときの Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現割合を予測した。その結果、上記の用法・用量の間で当該有害事象の発現に明確な差異はないと予測された。¹⁰⁷

9) 2021 年 5 月「悪性胸膜中皮腫」効能・効果及び用法・用量追加時（臨床試験は 3mg/kg Q2W で実施し、固定用量 240mg Q2W 又は 360mg Q3W で申請）

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）に組み入れられた悪性胸膜中皮腫患者において、本剤 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 若しくは 360mg Q3W をイピリムマブ 1mg/kg Q6W と併用投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 240mg 又は 360mg を投与した際の最高血清中濃度及び平均血清中濃度は、3mg/kg 投与と比較して高値を示すと予測され、いずれの用法・用量でも有効性は維持され则认为られた。また、全生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、いずれの用法・用量でも同様であると予測された。¹⁰⁸

10) 2021 年 8 月「腎細胞癌（カボザンチニブ併用）」一変承認時（臨床試験は固定用量 240mg Q2W で実施し、固定用量 240mg Q2W 又は 480mg Q4W で申請）

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）に組み入れられた腎細胞癌患者において、本剤 240mg Q2W 若しくは 480mg Q4W とカボザンチニブ 40mg QD を併用投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 480mg Q4W をカボザンチニブと併用投与した際の曝露量は、240mg Q2W をカボザンチニブと併用投与したときと比較して血清トラフ濃度は低値を示し、最高血清中濃度は高値を示すと予想された。ただし、本剤 480mg Q4W をカボザンチニブと併用投与したときの無増悪生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、上記の用法・用量の間で同様であると予測された。¹⁰⁹

11) 2021 年 11 月「食道癌における術後補助療法」効能・効果及び用法・用量追加時（臨床試験では固定用量 240mg Q2W を 16 週間投与後に 480mg Q4W で実施し、固定用量 240mg Q2W 又は 480mg Q4W で申請）

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）に組み入れられた食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者に本剤を 240mg Q2W 若しくは 480mg Q4W を 16 週間投与しその後に 480mg Q4W 投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 480mg Q4W を投与した時の曝露量は、本剤 240mg Q2W

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

を 16 週間投与しその後に 480mg Q4W 投与したときと比べて、初回投与後の最高血清中濃度は 99.7%高値に、平均血清中濃度は 54.3%高値に、初回投与後 28 日の血清中トラフ濃度は 23.2%低値になると予測された。各用法・用量の本剤投与開始後 17 週の曝露量の違いは 20%未満と予測され、各用法・用量の定常状態の曝露量は変わらないと予測された。また、いずれの用法・用量についても、これまでに忍容性が確認されている本剤 10mg/kg Q2W で投与したときの曝露量の範囲内に収まると考えられた。さらに、無病生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、いずれの用法・用量でも同様であると予測された。¹¹¹⁾

- 12) 2022 年 3 月「尿路上皮癌における術後補助療法」効能・効果追加時（臨床試験は固定用量 240mg Q2W で実施し、固定用量 240mg Q2W 又は 480mg Q4W で申請）

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）に組み入れられた尿路上皮癌術後補助療法患者において、本剤 240mg Q2W 若しくは 480mg Q4W を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 480mg Q4W を投与した際の曝露量は、240mg Q2W を投与したときと比較して血清中トラフ濃度は低値を示し、最高血清中濃度は高値を示すと予想された。ただし、480mg Q4W での曝露量は、これまでに忍容性が確認されている本剤単剤 10mg/kg Q2W での曝露量の範囲内に収まると考えられた。また、本剤 480mg Q4W を投与したときの無病生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、240mg Q2W を投与したときと比較して大きな違いはないと予測された。¹¹²⁾

- 13) 2022 年 5 月「食道癌」用法・用量追加時（臨床試験ではイピリマブ併用下で 3mg/kg Q2W、化学療法併用下で固定用量 240mg Q2W で実施し、イピリマブと併用する場合は固定用量 240mg Q2W 又は 360mg Q3W、化学療法と併用する場合は固定用量 240mg Q2W 又は 480mg Q4W で申請）

本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）に組み入れられた食道癌患者において、本剤 3mg/kg Q2W、240mg Q2W 若しくは 360mg Q3W をイピリマブ 1mg/kg Q6W と併用投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 240mg Q2W 又は 360mg Q3W を投与した際の平均血清中濃度、最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度は、3mg/kg Q2W 投与と比較して高値を示すと予測された。ただし、全生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、いずれの用法・用量でも同様であると予測された。¹¹³⁾

さらに、本剤の PPK モデル及び E-R モデルを利用して、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）に組み入れられた食道癌患者において、本剤 240mg Q2W 若しくは 480mg Q4W を化学療法と併用投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。本剤 240mg Q2W 投与と比較して 480mg Q4W を投与した際の最高血清中濃度は高値を、血清中トラフ濃度は低値を示すと予測された。ただし、480mg Q4W の曝露量は、これまでに忍容性が確認されている本剤 10mg/kg と化学療法を併用投与したときの曝露量の範囲内に収まると考えられた。また、全生存期間及び Grade2 以上の免疫介在性有害事象の発現割合は、いずれの用法・用量でも同様であると予測された。¹¹³⁾

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠サルに胎児器官形成期から分娩まで、ニボルマブを週 2 回静脈内投与したとき、分娩後 14 日の母動物及び出生後 14 日の出生児の血清中にニボルマブが検出されたことから、ニボルマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。¹¹⁶⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG4 は乳汁中へ移行することが報告されているため、本剤も同様に移行する可能性が考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

雌雄サルにニボルマブを 1 及び 10mg/kg で単回静脈内投与したときの定常状態分布容積 (V_{ss}) は 0.0460～0.0598L/kg であり、サルの血漿容積 (0.0448L/kg) と同程度であることから、ニボルマブは主に循環血液中に分布することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

ニボルマブの代謝に関する検討は実施されていないが、ニボルマブはヒト型モノクローナル抗体 (IgG4) であることから、生体内ではペプチド及びアミノ酸に分解されることが考えられた。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

〈参考〉

ニボルマブの排泄に関する検討は実施されていないが、ニボルマブは内因性 IgG 抗体と同様にペプチド及びアミノ酸に分解された後に排泄される、又は生体内の蛋白質やペプチドに再利用され取り込まれると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

■小児等

日本人の小児患者 (AYA 世代を含む 1～24 歳、難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍) に本剤 3mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータは表の通りであった。¹¹⁷⁾

日本人の小児患者 (1～24 歳) における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₃₃₆ (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
全体 (n=26)	46.4±8.7	1.00(0.92-3.05)	7,224±1,635	346.5±108.3
12 歳以上 (n=16)	48.7±10.0	1.00(0.97-3.05)	7,643±1,690	320.5±95.3
11 歳以下 (n=10)	42.7±4.8	1.00(0.92-3.02)	6,553±1,360	388.2±119.7

平均値±標準偏差、T_{max} : 中央値 (範囲)

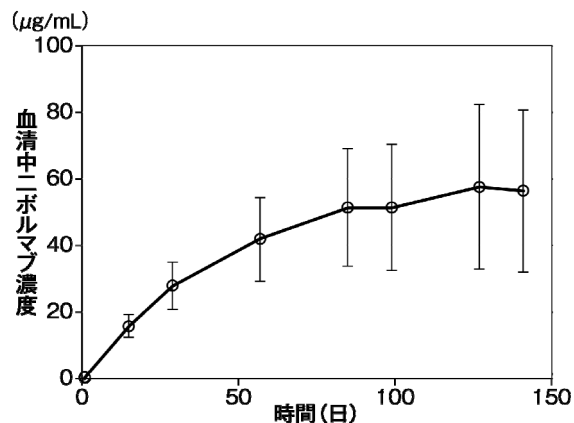
VII. 薬物動態に関する項目

また、本剤 3mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの血清中トラフ濃度は以下の通りであった (n=7~24)¹¹⁷⁾。

測定時 (投与後)	血清中トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
2 週 (n=24)	15.6 $\pm$ 3.4
4 週 (n=24)	27.7 $\pm$ 7.2
8 週 (n=13)	41.7 $\pm$ 12.7
12 週 (n=10)	51.1 $\pm$ 17.6
18 週 (n=7)	57.4 $\pm$ 24.7

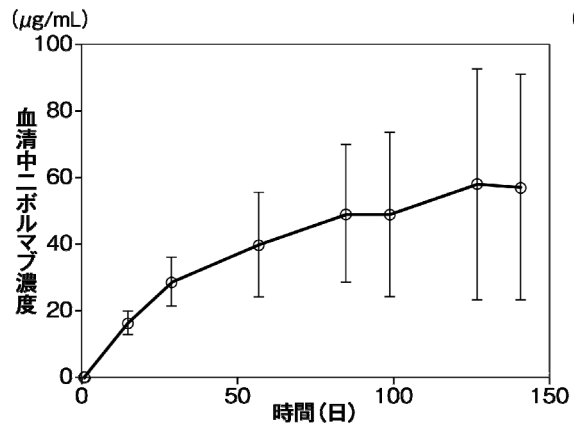
平均値 $\pm$ 標準偏差

日本人の小児患者 (1~24 歳) における反復静脈内持続投与の血清中トラフ濃度の推移



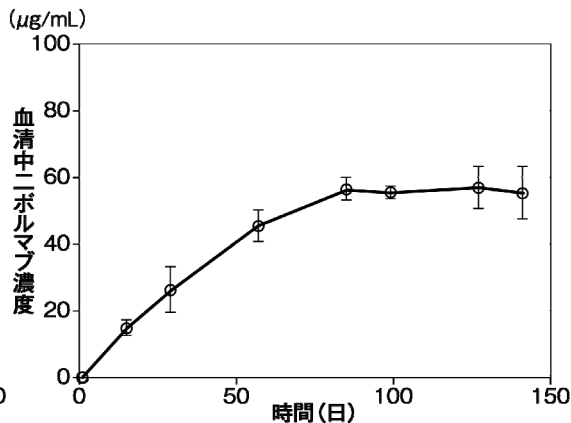
(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=26)

12 歳以上の小児患者



(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=16)

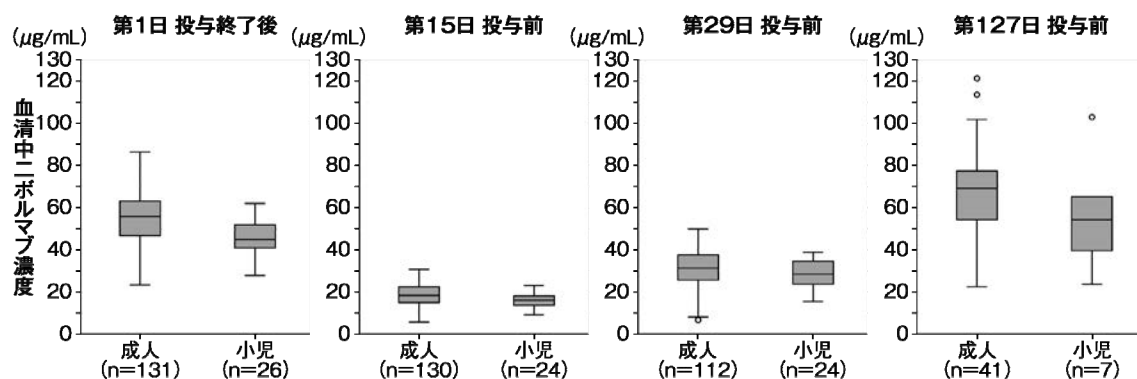
11 歳以下の小児患者



(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=10)

VII. 薬物動態に関する項目

日本人の小児患者（AYA 世代を含む 1～24 歳、難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）26 例及び成人がん患者 133 例[※]に本剤 3mg/kg を単回又は 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの血清中ニボルマブ濃度は下図の通りであった¹¹⁷⁾。



箱ひげ図の箱の中央の線は中央値を、箱の上端は 75 パーセンタイル（第三四分位数）を、箱の下端は 25 パーセンタイル（第一四分位数）を示し、ひげの上下端は四分位範囲の 1.5 倍又は最大値・最小値のいずれか（中央値に近い方）を示す。

※：国内臨床試験（ONO-4538-01 試験、ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験及び ONO-4538-15 試験）に登録され、血清中ニボルマブ濃度データが得られた患者

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

（解説）

- 1.1 本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え注意を喚起した。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要があるために注意を喚起した。
- 1.2 本剤の海外臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患を発症し、死亡に至った症例が報告されており、間質性肺疾患に、より一層の注意喚起を行うために設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤を使用する上での一般的な注意として禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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、口渴、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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ベバシズマブ（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]

（解説）

- 8.1 本剤の投与により、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。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可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行うことが必要であることから注意を喚起した。また、国内において、本剤投与終了後に発現した重篤な副作用が集積されていることから、投与終了後も副作用の観察を十分に行う必要があると判断し、注意を喚起した。
- 8.2 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現することがある。間質性肺疾患は致死的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の徴候の確認等、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。
- 8.3 本剤の投与後に重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症が発現することがある。本剤の投与に際しては重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症の徴候の確認等、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。
- 8.4 本剤の投与後に1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）が発現することがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあり、本剤の投与に際しては高血糖症状や糖尿病性ケトアシドーシスの徴候の確認等、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。
- 8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が発現することがある。本剤の投与に際しては、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、肝障害の徴候がないか患者の状態を十分に観察する必要があることから注意を喚起した。
- 8.6 本剤の投与後に甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害が発現することがある。これらの内分泌機能障害は障害部位により対処法が異なるため、障害部位を適切に鑑別して対処する必要があることから注意を喚起した。
- 8.7 腎不全、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害が発現することがある。本剤の投与に際しては、定期的に腎機能検査値のモニタリングを行い、腎障害の徴候がないか患者の状態を十分に観察する必要があることから注意を喚起した。
- 8.8 本剤の投与後に Infusion reaction が発現することがある。Infusion reaction は、一般的に通常初回の投与中又は投与後1時間以内に発現するが、2回目以降の投与に起因して発現することもある。本剤の投与に際しては、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、Infusion reaction の徴候に十分注意する必要があることから注意を喚起した。
- 8.9 本剤の投与後にぶどう膜炎が発現することがある。本剤の投与に際しては、定期的に眼の異常の有無を確認し、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必要があることから注意を喚起した。
- 8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与後に発熱性好中球減少症が発現することがある。本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与に際しては発熱性好中球減少症の徴候の確認等、観察を十分に行う必要があることから注意を喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 9.1.1 免疫に関連すると推察される副作用（甲状腺機能低下症、乾癬、下痢及び大腸炎等）が認められており、自己免疫疾患の増悪報告があることから、本剤の投与に際しては自己免疫疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があることから設定した。
- 9.1.2 重篤な間質性肺疾患の副作用報告があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があることから設定した。
- 9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者へ本剤を投与し、重篤な臓器移植拒絶反応及び移植片対宿主病の副作用が発現したとの報告があり、本剤の投与に際しては患者の臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）に十分注意する必要があることから設定した。
- 9.1.4 結核の既往のある患者へ本剤を投与し、結核を発症したとの報告があり、本剤の投与に際しては結核の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 ヶ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]

（解説）

妊娠サルに胎児器官形成期から分娩までニボルマブを週 2 回静脈内投与した結果、妊娠末期に胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められた。また、同試験でニボルマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の 5 倍が約 5 ヶ月間となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

（解説）

本剤の非臨床試験において妊娠サルに胎児器官形成期から分娩までニボルマブを週 2 回静脈内投与した結果、妊娠末期に胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたことから、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。
「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG4 は乳汁中へ移行することが報告されているため本剤も同様に移行する可能性が考えられたことから、本剤投与中の授乳に関する注意を記載した（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

（解説）

本剤は、古典的ホジキンリンパ腫以外のがん腫において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施していない旨を記載した。また、古典的ホジキンリンパ腫については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験を実施していない旨を記載した。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験における 65 歳以上と 65 歳未満での有害事象発現頻度のサブグループ解析の結果、特に高齢者において具体的な注意喚起が必要と考えられる事象は認められなかったが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意を喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

（解説）

本剤を投与された患者における生ワクチン、弱毒生ワクチン又は不活化ワクチンの有効性及び安全性への影響に関するデータは得られていないが、本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に基づく症状発現の可能性は否定できないことから注意を喚起した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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) 重大な副作用と初期症状

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ベバシズマブ（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%）、尿細管間質性腎炎（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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.5%）等の静脈血栓塞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。

（解説）

11.1.1 間質性肺疾患

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において間質性肺疾患（肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）が報告されている。臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症が報告されている。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し、副腎皮質ホルモン剤の投与（重症筋無力症の場合は初期増悪に注意が必要）等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、必要に応じて挿管の実施を検討すること。

11.1.3 大腸炎、小腸炎、重度の下痢

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において大腸炎、小腸炎、重度の下痢が報告されている。腸炎から穿孔、イレウスに至る症例も報告されているので、観察を十分に行い、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

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において劇症1型糖尿病を含む重篤な1型糖尿病が報告されている。糖尿病性ケトアシドーシスに至る症例も認められているので、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。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。

11.1.5 重篤な血液障害

単独投与にて、市販後において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び海外臨床試験において免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。また、カルボプラチン、パクリタキセル及びベシズマブ（遺伝子組換え）併用投与にて、国内外の臨床試験において発熱性好中球減少症が報告されている。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し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において肝不全、肝機能障害、肝炎が報告されている。また、単独投与にて、市販後において硬化性胆管炎が

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

報告されている。また、単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後において劇症肝炎が報告されている。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。

11.1.7 甲状腺機能障害

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において甲状腺機能低下症等の甲状腺機能障害が報告されている。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。

11.1.8 下垂体機能障害

単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎皮質刺激ホルモン欠損症等の下垂体機能障害が報告されている。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。

11.1.9 神経障害

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー等の神経障害が報告されている。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。

11.1.10 腎障害

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において腎障害（腎不全、尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等）が報告されている。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。

11.1.11 副腎障害

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において副腎機能不全、続発性副腎皮質機能低下症等の副腎障害が報告されている。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。

11.1.12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、海外臨床試験において脳炎が報告されている。また、単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、髄膜炎が報告されている。また、単独投与にて、市販後において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において脊髄炎が報告されている。また、市販後において、視神経脊髄炎スペクトラム障害が認められた症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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.13 重度の皮膚障害

単独投与にて、国内外の臨床試験及びコンパッションネートユースプログラムにおいて重度の皮膚障害が報告されている。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において重度の皮膚障害が報告されている。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。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において静脈血栓塞栓症が報告されている。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。

11.1.15 Infusion reaction

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において Infusion reaction が報告されている。患者の状態を十分に観察し、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。また、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、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.16 血球貪食症候群

単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後において血球貪食症候群が報告されている。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し、適切な処置を行うこと。

11.1.17 結核

単独投与にて、市販後において結核が報告されている。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。

11.1.18 肺炎

単独投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、国内外の臨床試験において肺炎が報告されている。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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.19 重度の胃炎

単独投与にて、市販後及び海外の臨床試験において、また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び国内外の臨床試験において重度の胃炎が報告されている。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。

11.1.20 ぶどう膜炎

単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にて、市販後及び国内外の臨床試験においてぶどう膜炎が報告されている。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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	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、膿疱性皮疹、带状疱疹、尿路感染、肺感染	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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、高アミラーゼ血症、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、筋痙縮、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、錯感覚	
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、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、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、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、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、皮膚腫瘤、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	

11.2.2 併用投与

	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	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	
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、口渇、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、带状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、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、高アミラーゼ血症	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、筋痙攣、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、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、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	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、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	

(解説)

下記の臨床試験において報告された副作用（臨床検査値の異常を含む）を記載した。

<単独投与>

悪性黒色腫	国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-02 試験、ONO-4538-08 試験 海外第Ⅲ相試験：CA209037 試験、CA209066 試験、CA20976K 試験 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-21/CA209238 試験
非小細胞肺癌	国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験 海外第Ⅲ相試験：CA209017 試験、CA209057 試験
腎細胞癌	国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025 試験
古典的ホジキンリンパ腫	国内第Ⅰ相試験：NCCH1606 試験 国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-15 試験 海外第Ⅱ相試験：CA209205 試験
頭頸部癌	国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-11/CA209141 試験
胃癌	国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-12 試験
悪性胸膜中皮腫	国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-41 試験
悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）	国内第Ⅱ相試験：HCM-002 試験
結腸・直腸癌	海外第Ⅱ相試験：CA209142 試験
食道癌	国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-24/BMS CA209473 試験 ONO-4538-43/CA209577 試験
原発不明癌	国内第Ⅱ相試験：NM-K2002 試験
尿路上皮癌	国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-33/CA209274 試験
上皮系皮膚悪性腫瘍	国内第Ⅱ相試験：KCTR-D014 試験

<併用投与>

悪性黒色腫	(イピリムマブ併用投与) 国内第Ⅱ相試験：ONO-4538-17 試験 海外第Ⅲ相試験：CA209067 試験
非小細胞肺癌	(イピリムマブ併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-27/CA209227 試験 (プラチナ製剤を含む化学療法併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-27/CA209227 試験、ONO-4538-52 試験 ONO-4538-55/CA209816 試験 (イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-77/CA20991A 試験
腎細胞癌	(イピリムマブ併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-16/CA209214 試験 (カボザンチニブ併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-81/CA2099ER 試験

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

胃癌	(化学療法併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-44/CA209649 試験 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験：ONO-4538-37 試験
悪性胸膜中皮腫	(イピリムマブ併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-48/CA209743 試験
結腸・直腸癌	(イピリムマブ併用投与) 海外第Ⅱ相試験：CA209142 試験
食道癌	(イピリムマブ併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-50/CA209648 試験 (化学療法併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-50/CA209648 試験
尿路上皮癌	(化学療法併用投与) 国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-56/CA209901 試験

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈単独投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫（ONO-4538-02及び08試験）〉

安全性評価対象例数		59例	
副作用発現症例数（%）		48例(81.4)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
心臓障害	3(5.1)	腎及び尿路障害	1(1.7)
徐脈	2(3.4)	腎機能障害	1(1.7)
心房細動	1(1.7)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7(11.9)
心室性期外収縮	1(1.7)	しゃっくり	1(1.7)
内分泌障害	12(20.3)	間質性肺疾患	1(1.7)
甲状腺機能低下症	11(18.6)	発声障害	2(3.4)
甲状腺機能亢進症	1(1.7)	胸水	1(1.7)
下垂体機能低下症	1(1.7)	喉頭痛	1(1.7)
眼障害	2(3.4)	口腔咽頭痛	1(1.7)
ぶどう膜炎	1(1.7)	皮膚及び皮下組織障害	29(49.2)
視力低下	1(1.7)	中毒性皮疹	1(1.7)
胃腸障害	17(28.8)	発疹	3(5.1)
下痢	5(8.5)	蕁麻疹	1(1.7)
悪心	5(8.5)	湿疹	1(1.7)
嘔吐	2(3.4)	脂質欠乏性湿疹	1(1.7)
便秘	2(3.4)	そう痒症	16(27.1)
胃潰瘍	1(1.7)	ざ瘡様皮膚炎	1(1.7)
胃炎	1(1.7)	丘疹性皮疹	1(1.7)
腸炎	1(1.7)	斑状丘疹状皮疹	4(6.8)
大腸炎	1(1.7)	脂漏性皮膚炎	2(3.4)
口内乾燥	1(1.7)	白斑	11(18.6)
口内炎	3(5.1)	乾癬	1(1.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	15(25.4)	皮膚乾燥	1(1.7)
発熱	3(5.1)	皮膚色素減少	4(6.8)
疲労	6(10.2)	脱毛症	2(3.4)
倦怠感	6(10.2)	臨床検査	30(50.8)
末梢性浮腫	1(1.7)	AST(GOT)増加	5(8.5)
疼痛	1(1.7)	ALT(GPT)増加	5(8.5)
胸痛	1(1.7)	γ-GTP増加	4(6.8)
口渇	1(1.7)	血中ALP増加	5(8.5)
肝胆道系障害	3(5.1)	血中乳酸脱水素酵素増加	5(8.5)
肝障害	2(3.4)	C-反応性蛋白増加	6(10.2)
肝機能異常	1(1.7)	血中CK(CPK)増加	5(8.5)
感染症及び寄生虫症	5(8.5)	血中CK(CPK)減少	2(3.4)
癰	1(1.7)	血中クレアチニン増加	2(3.4)
蜂巣炎	2(3.4)	好酸球数増加	4(6.8)
歯周炎	1(1.7)	白血球数増加	1(1.7)
外耳炎	1(1.7)	好中球数増加	1(1.7)
細菌性肺炎	1(1.7)	単球数増加	1(1.7)
代謝及び栄養障害	8(13.6)	リンパ球数減少	5(8.5)
食欲減退	3(5.1)	白血球数減少	8(13.6)
糖尿病	1(1.7)	好中球数減少	3(5.1)
高尿酸血症	2(3.4)	血小板数減少	2(3.4)
高カリウム血症	1(1.7)	赤血球数減少	2(3.4)
低ナトリウム血症	1(1.7)	ヘモグロビン減少	3(5.1)
筋骨格系及び結合組織障害	4(6.8)	ヘマトクリット減少	1(1.7)
四肢痛	1(1.7)	酸素飽和度低下	2(3.4)
関節痛	1(1.7)	体重減少	2(3.4)
筋痙攣	2(3.4)	補体因子増加	1(1.7)
神経系障害	4(6.8)	補体成分C3増加	1(1.7)
味覚異常	2(3.4)	補体成分C4増加	1(1.7)
末梢性ニューロパチー	2(3.4)	抗甲状腺抗体陽性	3(5.1)
		血中TSH増加	7(11.9)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血中TSH減少	3 (5.1)	血中クロール減少	2 (3.4)
血中コルチコトロピン減少	1 (1.7)	血中アルブミン減少	2 (3.4)
遊離トリヨードチロニン増加	2 (3.4)	血中カリウム減少	1 (1.7)
遊離トリヨードチロニン減少	8 (13.6)	血中ナトリウム減少	1 (1.7)
遊離サイロキシン増加	2 (3.4)	尿中血陽性	2 (3.4)
遊離サイロキシン減少	6 (10.2)	尿蛋白	1 (1.7)
リウマチ因子増加	3 (5.1)	尿沈渣異常	1 (1.7)
細胞マーカー増加	2 (3.4)	尿中ブドウ糖	1 (1.7)
抗核抗体増加	2 (3.4)	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.7)
サーファクタントプロテイン増加	4 (6.8)	血中ブドウ糖増加	2 (3.4)
血中リン増加	1 (1.7)		

（「根治切除不能な悪性黒色腫」用法及び用量一変承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.18.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈悪性黒色腫（術後補助療法）（ONO-4538-21/CA209238試験）〉

安全性評価対象例数		452例	
副作用発現症例数（%）		385例(85.2)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	12 (2.7)	口内炎	7 (1.5)
貧血	5 (1.1)	大腸炎	9 (2.0)
リンパ節症	1 (0.2)	鼓腸	5 (1.1)
リンパ球減少症	2 (0.4)	下腹部痛	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)	口腔内痛	2 (0.4)
好酸球増加症	1 (0.2)	排便回数増加	4 (0.9)
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2)	腓炎	3 (0.7)
血小板減少症	1 (0.2)	軟便	3 (0.7)
心臓障害	8 (1.8)	胃炎	2 (0.4)
動悸	6 (1.3)	血便排泄	2 (0.4)
心房細動	3 (0.7)	アフタ性潰瘍	1 (0.2)
耳及び迷路障害	3 (0.7)	口腔内潰瘍形成	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	口腔扁平苔癬	2 (0.4)
耳鳴	1 (0.2)	直腸しぶり	1 (0.2)
片耳難聴	1 (0.2)	顕微鏡的大腸炎	1 (0.2)
内分泌障害	88 (19.5)	小腸炎	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	49 (10.8)	腸炎	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	36 (8.0)	びらん性胃炎	1 (0.2)
甲状腺炎	9 (2.0)	消化管運動障害	1 (0.2)
下垂体炎	7 (1.5)	舌炎	1 (0.2)
副腎機能不全	5 (1.1)	舌痛	1 (0.2)
尿崩症	2 (0.4)	吸収不良	1 (0.2)
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	粘液便	1 (0.2)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)	口腔粘膜びらん	1 (0.2)
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	一般・全身障害及び投与部位の状態	224 (49.6)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)		
バセドウ病	1 (0.2)		
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)		
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.2)		
甲状腺障害	1 (0.2)		
眼障害	27 (6.0)		
眼乾燥	9 (2.0)		
霧視	6 (1.3)		
流涙増加	3 (0.7)		
眼そう痒症	2 (0.4)		
結膜出血	1 (0.2)		
眼充血	3 (0.7)		
ぶどう膜炎	2 (0.4)		
結膜充血	1 (0.2)		
羞明	1 (0.2)		
上強膜炎	1 (0.2)		
眼球浮腫	1 (0.2)		
眼瞼浮腫	1 (0.2)		
眼球乾燥症	1 (0.2)		
胃腸障害	181 (40.0)		
下痢	110 (24.3)		
悪心	68 (15.0)		
腹痛	29 (6.4)		
便秘	11 (2.4)		
嘔吐	12 (2.7)		
上腹部痛	10 (2.2)		
口内乾燥	24 (5.3)		
消化不良	11 (2.4)		
腹部膨満	8 (1.8)		
胃食道逆流性疾患	3 (0.7)		
腹部不快感	5 (1.1)		
		一般・全身障害及び投与部位の状態	224 (49.6)
		疲労	156 (34.5)
		無力症	57 (12.6)
		発熱	7 (1.5)
		インフルエンザ様疾患	9 (2.0)
		末梢性浮腫	4 (0.9)
		疼痛	5 (1.1)
		腋窩痛	1 (0.2)
		非心臓性胸痛	3 (0.7)
		悪寒	3 (0.7)
		粘膜の炎症	7 (1.5)
		胸痛	1 (0.2)
		歩行障害	1 (0.2)
		乾燥症	2 (0.4)
		胸部不快感	1 (0.2)
		顔面浮腫	2 (0.4)
		倦怠感	1 (0.2)
		不快感	1 (0.2)
		冷感	1 (0.2)
		熱感	1 (0.2)
		ヘルニア痛	1 (0.2)
		温度変化不耐症	1 (0.2)
		肝胆道系障害	7 (1.5)
		肝炎	2 (0.4)
		肝細胞損傷	2 (0.4)
		薬物性肝障害	1 (0.2)
		急性肝炎	1 (0.2)
		高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)
		免疫系障害	6 (1.3)
		サルコイドーシス	5 (1.1)
		過敏症	1 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
感染症及び寄生虫症	21 (4.6)	筋力低下	2 (0.4)
上気道感染	1 (0.2)	腱 炎	5 (1.1)
副鼻腔炎	3 (0.7)	関節硬直	1 (0.2)
尿路感染	2 (0.4)	筋骨格不快感	2 (0.4)
気管支炎	1 (0.2)	関節可動域低下	1 (0.2)
感 染	3 (0.7)	四肢不快感	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.2)	筋緊張	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)	顎 痛	1 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.2)	顎関節症候群	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)	軟骨石灰化症	1 (0.2)
毛包炎	2 (0.4)	多発性関節炎	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	腱鞘炎	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)	良性、悪性及び詳細不明の新生	3 (0.7)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	物（嚢胞及びポリープを含む）	
ヘルペス眼感染	1 (0.2)	メラノサイト性母斑	1 (0.2)
乳様突起炎	1 (0.2)	皮膚乳頭腫	1 (0.2)
耳下腺炎	1 (0.2)	ケラトアkantoma	1 (0.2)
腔感染	1 (0.2)		
傷害、中毒及び処置合併症	9 (2.0)	神経系障害	83 (18.4)
注入に伴う反応	9 (2.0)	頭 痛	44 (9.7)
生殖系及び乳房障害	7 (1.5)	浮動性めまい	15 (3.3)
月経障害	1 (0.2)	錯感覚	12 (2.7)
無月経	1 (0.2)	味覚異常	12 (2.7)
性交困難	1 (0.2)	記憶障害	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.2)	異常感覚	2 (0.4)
性器浮腫	1 (0.2)	嗜 眠	4 (0.9)
陰茎腫脹	1 (0.2)	手根管症候群	1 (0.2)
陰部そう痒症	1 (0.2)	頭蓋内動脈瘤	1 (0.2)
外陰腔乾燥	1 (0.2)	末梢性ニューロパチー	2 (0.4)
代謝及び栄養障害	35 (7.7)	神経毒性	1 (0.2)
食欲減退	18 (4.0)	軸索型ニューロパチー	1 (0.2)
低ナトリウム血症	5 (1.1)	起立障害	1 (0.2)
高血糖	4 (0.9)	頭蓋内出血	1 (0.2)
脱 水	1 (0.2)	同名性半盲	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.2)	知覚過敏	1 (0.2)
低カルシウム血症	1 (0.2)	下肢静止不能症候群	1 (0.2)
低リン酸血症	2 (0.4)	精神障害	17 (3.8)
食欲亢進	1 (0.2)	不眠症	8 (1.8)
糖尿病	1 (0.2)	不 安	1 (0.2)
劇症1型糖尿病	1 (0.2)	うつ病	2 (0.4)
耐糖能障害	1 (0.2)	易刺激性	3 (0.7)
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	錯乱状態	2 (0.4)
高マグネシウム血症	1 (0.2)	抑うつ気分	1 (0.2)
高ナトリウム血症	1 (0.2)	激 越	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.2)	異常な夢	1 (0.2)
ラクトース不耐性	1 (0.2)	腎及び尿路障害	5 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害	94 (20.8)	急性腎障害	3 (0.7)
関節痛	57 (12.6)	尿失禁	1 (0.2)
筋肉痛	35 (7.7)	尿臭異常	1 (0.2)
背部痛	8 (1.8)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	44 (9.7)
四肢痛	7 (1.5)	咳 嗽	9 (2.0)
筋骨格痛	4 (0.9)	呼吸困難	15 (3.3)
頸部痛	5 (1.1)	口腔咽頭痛	1 (0.2)
筋痙攣	1 (0.2)	鼻 閉	2 (0.4)
関節炎	3 (0.7)	鼻 漏	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	湿性咳嗽	1 (0.2)
筋骨格硬直	5 (1.1)	労作性呼吸困難	4 (0.9)
関節腫脹	4 (0.9)	鼻出血	1 (0.2)
		アレルギー性鼻炎	2 (0.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
肺臓炎	6(1.3)	爪成長異常	1(0.2)
発声障害	3(0.7)	紫 斑	1(0.2)
咽喉刺激感	1(0.2)	脂漏性皮膚炎	1(0.2)
喘 鳴	2(0.4)	皮膚色素脱失	1(0.2)
ラ 音	1(0.2)	皮膚変色	1(0.2)
気管支痙攣	1(0.2)	皮膚剥脱	1(0.2)
しゃっくり	1(0.2)	皮膚硬結	1(0.2)
過換気	1(0.2)	皮膚腫脹	1(0.2)
皮膚及び皮下組織障害	228(50.4)	皮膚毒性	1(0.2)
そう痒症	105(23.2)	一過性棘融解性皮膚症	1(0.2)
発 疹	90(19.9)	血管障害	15(3.3)
紅 斑	20(4.4)	高血圧	4(0.9)
斑状丘疹状皮疹	24(5.3)	ほてり	5(1.1)
尋常性白斑	19(4.2)	低血圧	1(0.2)
湿 疹	11(2.4)	潮 紅	2(0.4)
皮膚乾燥	8(1.8)	起立性低血圧	1(0.2)
そう痒性皮疹	11(2.4)	動脈瘤	1(0.2)
皮膚病変	1(0.2)	レイノー現象	1(0.2)
脱毛症	8(1.8)	臨床検査	92(20.4)
ざ瘡様皮膚炎	9(2.0)	リパーゼ増加	30(6.6)
多汗症	3(0.7)	ALT(GPT)増加	28(6.2)
全身性そう痒症	8(1.8)	AST(GOT)増加	25(5.5)
光線角化症	1(0.2)	アミラーゼ増加	25(5.5)
過角化	1(0.2)	血中クレアチニン増加	4(0.9)
斑状皮疹	5(1.1)	血中TSH増加	8(1.8)
丘疹性皮疹	3(0.7)	体重減少	5(1.1)
皮膚炎	2(0.4)	血中TSH減少	7(1.5)
寝 汗	2(0.4)	血中ビリルビン増加	5(1.1)
丘 疹	2(0.4)	血中CK(CPK)増加	4(0.9)
光線過敏性反応	1(0.2)	γ-GTP増加	2(0.4)
乾 癬	4(0.9)	血中Al-P増加	2(0.4)
皮膚腫瘍	1(0.2)	コルチゾール減少	2(0.4)
蕁麻疹	1(0.2)	リンパ球数減少	2(0.4)
苔癬様角化症	2(0.4)	血小板数減少	2(0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.4)	トランスアミナーゼ上昇	2(0.4)
乾皮症	2(0.4)	血中ブドウ糖増加	2(0.4)
血管浮腫	2(0.4)	血中尿素増加	1(0.2)
貨幣状湿疹	2(0.4)	好中球数減少	1(0.2)
白斑症	1(0.2)	白血球数減少	1(0.2)
扁平苔癬	2(0.4)	心雑音	1(0.2)
斑	1(0.2)	腎クレアチニン・クリアランス増加	1(0.2)
紅斑性皮疹	1(0.2)	リパーゼ	1(0.2)
酒 さ	1(0.2)	酸素飽和度低下	1(0.2)
皮膚サルコイドーシス	1(0.2)	甲状腺機能検査異常	1(0.2)
水疱性皮膚炎	1(0.2)	サイロキシン減少	1(0.2)
剥脱性皮膚炎	1(0.2)	遊離サイロキシン減少	1(0.2)
全身紅斑	1(0.2)	遊離サイロキシン増加	1(0.2)
毛髪成長異常	1(0.2)	サイロキシン増加	1(0.2)
嵌入爪	1(0.2)	遊離トリヨードチロニン増加	1(0.2)
白 斑	1(0.2)		

（「悪性黒色腫における術後補助療法」一変承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 20.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈悪性黒色腫（術後補助療法）（CA20976K 試験）〉

安全性評価対象例数		524 例	
副作用発現症例数（%）		433 例(82.6)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
皮膚及び皮下組織障害	194(37.0)	異常感	1(0.2)
そう痒症	97(18.5)	冷感	1(0.2)
発疹	57(10.9)	びくびく感	1(0.2)
斑状丘疹状皮疹	25(4.8)	全身健康状態悪化	1(0.2)
そう痒性皮疹	11(2.1)	全身性浮腫	1(0.2)
皮膚乾燥	9(1.7)	注入部位発疹	1(0.2)
湿疹	9(1.7)	倦怠感	1(0.2)
尋常性白斑	9(1.7)	粘膜乾燥	1(0.2)
苔癬様角化症	5(1.0)	非心臓性胸痛	1(0.2)
斑状皮疹	5(1.0)	胃腸障害	158(30.2)
皮膚炎	4(0.8)	下痢	80(15.3)
紅斑	4(0.8)	悪心	39(7.4)
乾癬	4(0.8)	口内乾燥	36(6.9)
脱毛症	3(0.6)	便秘	8(1.5)
皮膚色素減少	3(0.6)	腹痛	7(1.3)
ざ瘡様皮膚炎	2(0.4)	大腸炎	7(1.3)
乾癬様皮膚炎	2(0.4)	腭炎	6(1.1)
寝汗	2(0.4)	嘔吐	6(1.1)
紅斑性皮疹	2(0.4)	口内炎	5(1.0)
丘疹性皮疹	2(0.4)	上腹部痛	3(0.6)
酒さ	2(0.4)	唾液欠乏	3(0.6)
毛孔性角化症	1(0.2)	腹部膨満	2(0.4)
光線角化症	1(0.2)	胃炎	2(0.4)
水疱	1(0.2)	舌炎	2(0.4)
アレルギー性皮膚炎	1(0.2)	口腔扁平苔癬	2(0.4)
異汗性湿疹	1(0.2)	自己免疫性腸症	1(0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.2)	食道炎	1(0.2)
貨幣状湿疹	1(0.2)	口角口唇炎	1(0.2)
環状肉芽腫	1(0.2)	アフタ性潰瘍	1(0.2)
多汗症	1(0.2)	自己免疫性大腸炎	1(0.2)
過角化	1(0.2)	齲齒	1(0.2)
硬化性苔癬	1(0.2)	十二指腸炎	1(0.2)
丘疹	1(0.2)	消化不良	1(0.2)
類天疱瘡	1(0.2)	硬便	1(0.2)
痒疹	1(0.2)	鼓腸	1(0.2)
膿疱性乾癬	1(0.2)	胃食道逆流性疾患	1(0.2)
毛孔性皮疹	1(0.2)	免疫性腸炎	1(0.2)
皮膚亀裂	1(0.2)	口唇腫脹	1(0.2)
皮膚病変	1(0.2)	口腔腫脹	1(0.2)
皮膚腫瘍	1(0.2)	口腔内潰瘍形成	1(0.2)
皮膚局面	1(0.2)	口腔内痛	1(0.2)
皮膚毒性	1(0.2)	潰瘍性胃炎	1(0.2)
中毒性皮疹	1(0.2)	臨床検査	113(21.6)
一過性棘融解性皮膚症	1(0.2)	ALT(GPT)増加	33(6.3)
蕁麻疹	1(0.2)	AST(GOT)増加	30(5.7)
丘疹状蕁麻疹	1(0.2)	血中CK(CPK)増加	30(5.7)
一般・全身障害及び投与部位の 状態	160(30.5)	リパーゼ増加	18(3.4)
疲労	106(20.2)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	13(2.5)
無力症	38(7.3)	アミラーゼ増加	10(1.9)
インフルエンザ様疾患	4(0.8)	γ-GTP 増加	9(1.7)
疼痛	4(0.8)	血中ビリルビン増加	7(1.3)
発熱	4(0.8)	血中 ALP 増加	6(1.1)
乾燥症	4(0.8)	血中クレアチニン増加	6(1.1)
悪寒	3(0.6)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	6(1.1)
粘膜の炎症	3(0.6)	血小板数減少	5(1.0)
末梢性浮腫	2(0.4)	遊離サイロキシン増加	3(0.6)
		血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
糸球体濾過率減少	2(0.4)	錯感覚	4(0.8)
肝機能検査値上昇	2(0.4)	失神	3(0.6)
体重減少	2(0.4)	味覚不全	2(0.4)
白血球数減少	2(0.4)	末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.2)
血中コルチコトロピン減少	1(0.2)	多発ニューロパチー	1(0.2)
トロポニン増加	1(0.2)	味覚消失	1(0.2)
血中ブドウ糖増加	1(0.2)	手根管症候群	1(0.2)
血中尿素増加	1(0.2)	異常感覚	1(0.2)
血中尿酸増加	1(0.2)	感覚鈍麻	1(0.2)
コルチゾール減少	1(0.2)	単麻痺	1(0.2)
好酸球数増加	1(0.2)	運動機能障害	1(0.2)
ヘマトクリット減少	1(0.2)	末梢性ニューロパチー	1(0.2)
ハプトグロビン減少	1(0.2)	味覚障害	1(0.2)
肝酵素上昇	1(0.2)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	36(6.9)
リンパ球数減少	1(0.2)	咳嗽	16(3.1)
赤血球数減少	1(0.2)	呼吸困難	13(2.5)
遊離サイロキシシン減少	1(0.2)	肺臓炎	6(1.1)
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.2)	アレルギー性鼻炎	2(0.4)
トロポニンI増加	1(0.2)	喘息	1(0.2)
トロポニンT増加	1(0.2)	発声障害	1(0.2)
体重増加	1(0.2)	労作性呼吸困難	1(0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	102(19.5)	鼻出血	1(0.2)
関節痛	54(10.3)	喀血	1(0.2)
筋肉痛	28(5.3)	間質性肺疾患	1(0.2)
関節炎	9(1.7)	鼻乾燥	1(0.2)
筋痙攣	7(1.3)	器質性肺炎	1(0.2)
四肢痛	6(1.1)	咽頭腫脹	1(0.2)
筋炎	3(0.6)	鼻漏	1(0.2)
多発性関節炎	3(0.6)	副鼻腔うっ血	1(0.2)
背部痛	2(0.4)	代謝及び栄養障害	35(6.7)
免疫性筋炎	2(0.4)	食欲減退	18(3.7)
筋骨格痛	2(0.4)	低リン血症	7(1.3)
横紋筋融解症	2(0.4)	糖尿病	3(0.6)
関節障害	1(0.2)	低ナトリウム血症	3(0.6)
自己免疫性筋炎	1(0.2)	ビタミンD欠乏	2(0.4)
筋固縮	1(0.2)	細胞死	1(0.2)
筋力低下	1(0.2)	高血糖	1(0.2)
頸部痛	1(0.2)	高カリウム血症	1(0.2)
顎痛	1(0.2)	高リパーゼ血症	1(0.2)
リウマチ性多発筋痛	1(0.2)	高尿酸血症	1(0.2)
腱痛	1(0.2)	2型糖尿病	1(0.2)
内分泌障害	92(17.6)	傷害、中毒及び処置合併症	27(5.2)
甲状腺機能低下症	54(10.3)	注入に伴う反応	27(5.2)
甲状腺機能亢進症	36(6.9)	血液及びリンパ系障害	22(4.2)
副腎機能不全	10(1.9)	好酸球増加症	15(2.9)
甲状腺障害	5(1.0)	血小板減少症	3(0.6)
下垂体炎	4(0.8)	貧血	2(0.4)
甲状腺炎	3(0.6)	白血球減少症	1(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	2(0.4)	リンパ節炎	1(0.2)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.2)	好中球減少症	1(0.2)
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	眼障害	17(3.2)
自己免疫性甲状腺障害	1(0.2)	ドライアイ	12(2.3)
グルココルチコイド欠乏症	1(0.2)	眼痛	1(0.2)
副甲状腺機能亢進症	1(0.2)	眼瞼発疹	1(0.2)
下垂体機能低下症	1(0.2)	潰瘍性角膜炎	1(0.2)
リンパ球性下垂体炎	1(0.2)	ぶどう膜炎	1(0.2)
神経系障害	44(8.4)	霧視	1(0.2)
頭痛	21(4.0)	肝胆道系障害	13(2.5)
浮動性めまい	8(1.5)	肝炎	5(1.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
肝毒性	3(0.6)	心室拡張	1(0.2)
肝細胞融解	2(0.4)	耳及び迷路障害	6(1.1)
自己免疫性肝炎	1(0.2)	回転性めまい	3(0.6)
高ビリルビン血症	1(0.2)	耳鳴	2(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.2)	難聴	1(0.2)
感染症及び寄生虫症	13(2.5)	血管障害	6(1.1)
毛包炎	2(0.4)	高血圧	3(0.6)
鼻炎	2(0.4)	潮紅	1(0.2)
副鼻腔炎	2(0.4)	血腫	1(0.2)
憩室炎	1(0.2)	低血圧	1(0.2)
結膜炎	1(0.2)	血管炎	1(0.2)
歯肉炎	1(0.2)	免疫系障害	5(1.0)
咽頭炎	1(0.2)	過敏症	4(0.8)
肺炎	1(0.2)	サルコイドーシス	1(0.2)
膿疱性皮疹	1(0.2)	腎及び尿路障害	4(0.8)
外陰部瘡カンジダ症	1(0.2)	急性腎障害	1(0.2)
精神障害	10(1.9)	アレルギー性腎炎	1(0.2)
睡眠障害	3(0.6)	着色尿	1(0.2)
不眠症	2(0.4)	多尿	1(0.2)
無感情	1(0.2)	生殖系及び乳房障害	4(0.8)
錯乱状態	1(0.2)	亀頭包皮炎	1(0.2)
精神疲労	1(0.2)	勃起不全	1(0.2)
中期不眠症	1(0.2)	陰茎紅斑	1(0.2)
気分動揺	1(0.2)	陰茎発疹	1(0.2)
神経過敏	1(0.2)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	3(0.6)
心臓障害	8(1.5)	新生物	1(0.2)
心筋炎	3(0.6)	脂漏性角化症	1(0.2)
動悸	2(0.4)	扁平上皮癌	1(0.2)
徐脈	1(0.2)		
冠動脈疾患	1(0.2)		

（「悪性黒色腫における術後補助療法」添付文書改訂時

（完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者への対象拡大時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 25.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ONO-4538-05 及び 06 試験）〉

安全性評価対象例数		111例	
副作用発現症例数（%）		88例(79.3)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	4(3.6)	傷害、中毒及び処置合併症	6(5.4)
貧血	3(2.7)	硬膜下血腫	1(0.9)
好酸球増加症	1(0.9)	注入に伴う反応	3(2.7)
心臓障害	2(1.8)	気管出血	2(1.8)
心房細動	1(0.9)	代謝及び栄養障害	24(21.6)
伝導障害	1(0.9)	食欲減退	16(14.4)
耳及び迷路障害	2(1.8)	高尿酸血症	2(1.8)
回転性めまい	1(0.9)	低リン酸血症	1(0.9)
耳不快感	1(0.9)	高アルカリホスファターゼ血症	1(0.9)
内分泌障害	13(11.7)	高カルシウム血症	1(0.9)
甲状腺機能低下症	7(6.3)	高カリウム血症	1(0.9)
甲状腺機能亢進症	2(1.8)	低カリウム血症	1(0.9)
続発性副腎皮質機能不全	2(1.8)	低ナトリウム血症	4(3.6)
慢性甲状腺炎	2(1.8)	低アルブミン血症	2(1.8)
自己免疫性甲状腺炎	2(1.8)	筋骨格系及び結合組織障害	10(9.0)
眼障害	2(1.8)	四肢痛	1(0.9)
硝子体浮遊物	1(0.9)	背部痛	1(0.9)
眼乾燥	1(0.9)	関節痛	5(4.5)
胃腸障害	30(27.0)	関節炎	1(0.9)
下痢	6(5.4)	筋固縮	1(0.9)
悪心	11(9.9)	筋肉痛	4(3.6)
嘔吐	5(4.5)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.9)
便秘	6(5.4)	真珠腫	1(0.9)
腹部不快感	1(0.9)	神経系障害	13(11.7)
腹部膨満	1(0.9)	味覚異常	3(2.7)
腹痛	1(0.9)	味覚減退	1(0.9)
上腹部痛	1(0.9)	浮動性めまい	4(3.6)
腹水	1(0.9)	傾眠	1(0.9)
大腸炎	1(0.9)	頭痛	2(1.8)
口の感覚鈍麻	1(0.9)	末梢性感覚ニューロパチー	2(1.8)
口唇炎	1(0.9)	精神障害	1(0.9)
口内炎	4(3.6)	不眠症	1(0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	40(36.0)	腎及び尿路障害	2(1.8)
発熱	16(14.4)	蛋白尿	1(0.9)
疲労	10(9.0)	血尿	1(0.9)
倦怠感	16(14.4)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	17(15.3)
顔面浮腫	2(1.8)	間質性肺炎患	5(4.5)
末梢性浮腫	3(2.7)	肺臓炎	1(0.9)
注射部位反応	1(0.9)	肺障害	2(1.8)
肝胆道系障害	2(1.8)	肺出血	2(1.8)
肝障害	1(0.9)	発声障害	1(0.9)
肝機能異常	1(0.9)	胸水	2(1.8)
免疫系障害	2(1.8)	鼻出血	1(0.9)
過敏症	2(1.8)	アレルギー性鼻炎	1(0.9)
感染症及び寄生虫症	7(6.3)	咳嗽	1(0.9)
菌周炎	1(0.9)	口腔咽頭痛	3(2.7)
外耳炎	1(0.9)	皮膚及び皮下組織障害	36(32.4)
急性中耳炎	1(0.9)	発疹	16(14.4)
爪感染	1(0.9)	湿疹	2(1.8)
爪囲炎	1(0.9)	そう痒症	7(6.3)
気管支炎	1(0.9)	アレルギー性皮膚炎	1(0.9)
肺感染	1(0.9)	ざ瘡様皮膚炎	5(4.5)
肺炎	1(0.9)	斑状丘疹状皮疹	6(5.4)
口角口唇炎	1(0.9)	脂漏性皮膚炎	1(0.9)
		紅斑	3(2.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
紫 斑	1 (0.9)	血中尿素増加	2 (1.8)
皮膚乾燥	2 (1.8)	好酸球数増加	3 (2.7)
皮膚剥脱	2 (1.8)	白血球数増加	1 (0.9)
血管障害	5 (4.5)	好中球数増加	1 (0.9)
高血圧	2 (1.8)	リンパ球数減少	9 (8.1)
深部静脈血栓症	1 (0.9)	白血球数減少	2 (1.8)
ほてり	1 (0.9)	好中球数減少	1 (0.9)
潮 紅	1 (0.9)	血小板数減少	2 (1.8)
臨床検査	26 (23.4)	心電図 QT 延長	1 (0.9)
AST(GOT)増加	4 (3.6)	甲状腺機能検査異常	2 (1.8)
ALT(GPT)増加	3 (2.7)	血中 TSH 増加	1 (0.9)
γ-GTP 増加	2 (1.8)	血中 TSH 減少	1 (0.9)
肝酵素上昇	1 (0.9)	抗リン脂質抗体陽性	1 (0.9)
血中 CK(CPK)増加	4 (3.6)	尿中血陽性	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	4 (3.6)	尿蛋白	1 (0.9)

（「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.18.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（ONO-4538-03/CA209025 試験）〉

安全性評価対象例数		406例	
副作用発現症例数（％）		319例(78.6)	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
血液及びリンパ系障害	39 (9.6)	口腔粘膜紅斑	1 (0.2)
貧血	32 (7.9)	口腔知覚不全	1 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.5)	口腔内潰瘍形成	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.2)	口腔障害	2 (0.5)
好中球減少症	2 (0.5)	歯肉出血	2 (0.5)
血小板減少症	3 (0.7)	歯肉退縮	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	歯痛	1 (0.2)
リンパ節症	2 (0.5)	舌痛	1 (0.2)
リンパ節痛	1 (0.2)	歯の知覚過敏	1 (0.2)
心臓障害	5 (1.2)	耳下腺腫大	1 (0.2)
動悸	2 (0.5)	口唇浮腫	1 (0.2)
頻脈	2 (0.5)	口内乾燥	16 (3.9)
徐脈	1 (0.2)	口内炎	8 (2.0)
		アフタ性口内炎	2 (0.5)
耳及び迷路障害	5 (1.2)	一般・全身障害及び投与部位の状態	194 (47.8)
回転性めまい	2 (0.5)	発熱	34 (8.4)
耳鳴	1 (0.2)	疲労	134 (33.0)
耳そう痒症	2 (0.5)	倦怠感	6 (1.5)
内分泌障害	33 (8.1)	無力症	18 (4.4)
甲状腺機能低下症	24 (5.9)	悪寒	20 (4.9)
甲状腺機能亢進症	7 (1.7)	粘膜の炎症	11 (2.7)
副腎機能不全	6 (1.5)	粘膜乾燥	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	1 (0.2)	浮腫	2 (0.5)
甲状腺炎	1 (0.2)	全身性浮腫	1 (0.2)
下垂体炎	2 (0.5)	顔面浮腫	2 (0.5)
下垂体過形成	1 (0.2)	末梢性浮腫	17 (4.2)
眼障害	21 (5.2)	末梢腫脹	3 (0.7)
眼乾燥	5 (1.2)	局所腫脹	1 (0.2)
眼球乾燥症	1 (0.2)	全身健康状態低下	2 (0.5)
流涙増加	5 (1.2)	インフルエンザ様疾患	7 (1.7)
涙器障害	1 (0.2)	乾燥症	1 (0.2)
霧視	3 (0.7)	温度変化不耐症	1 (0.2)
視力障害	3 (0.7)	先行疾患の改善	1 (0.2)
複視	2 (0.5)	胸部不快感	3 (0.7)
視力低下	1 (0.2)	疼痛	5 (1.2)
眼の障害	1 (0.2)	胸痛	4 (1.0)
眼痛	1 (0.2)	非心臓性胸痛	4 (1.0)
眼そう痒症	1 (0.2)	口渇	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	肝胆道系障害	4 (1.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	肝細胞損傷	1 (0.2)
虹彩毛様体炎	1 (0.2)	肝機能異常	1 (0.2)
眼充血	1 (0.2)	高ビリルビン血症	1 (0.2)
角膜障害	1 (0.2)	自己免疫性肝炎	1 (0.2)
胃腸障害	130 (32.0)	免疫系障害	9 (2.2)
下痢	50 (12.3)	過敏症	8 (2.0)
悪心	57 (14.0)	アナフィラキシー反応	1 (0.2)
嘔吐	24 (5.9)	感染症及び寄生虫症	28 (6.9)
便秘	24 (5.9)	胃腸炎	1 (0.2)
腹部膨満	6 (1.5)	歯周炎	1 (0.2)
腹痛	8 (2.0)	歯肉炎	3 (0.7)
上腹部痛	8 (2.0)	皮膚感染	1 (0.2)
大腸炎	7 (1.7)	膿疱性皮疹	1 (0.2)
メレナ	1 (0.2)	せつ	1 (0.2)
放屁	4 (1.0)	ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)
消化不良	5 (1.2)	単径部感染	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	3 (0.7)	尿路性敗血症	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)		
脾炎	1 (0.2)		
脾機能不全	1 (0.2)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
熱性感染症	1 (0.2)	開口障害	1 (0.2)
眼瞼感染	1 (0.2)	筋力低下	4 (1.0)
結膜炎	1 (0.2)	筋 炎	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.2)	筋痙攣	7 (1.7)
憩室炎	1 (0.2)	筋肉痛	23 (5.7)
爪囲炎	1 (0.2)	神経系障害	55 (13.5)
気管支炎	1 (0.2)	味覚異常	11 (2.7)
上気道感染	3 (0.7)	浮動性めまい	11 (2.7)
カンジダ感染	1 (0.2)	傾 眠	2 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	頭 痛	24 (5.9)
体部白癬	1 (0.2)	頭蓋内出血	1 (0.2)
頭部白癬	1 (0.2)	異常感覚	1 (0.2)
鼻咽頭炎	3 (0.7)	錯感覚	2 (0.5)
鼻 炎	3 (0.7)	記憶障害	1 (0.2)
肺 炎	3 (0.7)	健 忘	2 (0.5)
傷害、中毒及び処置合併症	14 (3.4)	感覚鈍麻	2 (0.5)
注入に伴う反応	13 (3.2)	感覚障害	1 (0.2)
挫 傷	1 (0.2)	多発ニューロパチー	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	5 (1.2)	末梢性ニューロパチー	3 (0.7)
乳頭痛	2 (0.5)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.5)
乳頭障害	1 (0.2)	坐骨神経痛	1 (0.2)
陰部そう痒症	1 (0.2)	注意力障害	1 (0.2)
性器不快感	1 (0.2)	精神運動亢進	1 (0.2)
勃起不全	1 (0.2)	神経根障害	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	72 (17.7)	ジスキネジア	1 (0.2)
食欲減退	48 (11.8)	下肢静止不能症候群	1 (0.2)
高血糖	9 (2.2)	嗅覚錯誤	1 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.2)	精神障害	8 (2.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	不眠症	4 (1.0)
脱 水	3 (0.7)	不 安	2 (0.5)
高コレステロール血症	2 (0.5)	落ち着きのなさ	1 (0.2)
高尿酸血症	2 (0.5)	気分動揺	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.2)	感情障害	2 (0.5)
高カルシウム血症	2 (0.5)	うつ病	1 (0.2)
低カルシウム血症	1 (0.2)	錯乱状態	1 (0.2)
高カリウム血症	2 (0.5)	易刺激性	1 (0.2)
低カリウム血症	3 (0.7)	人格変化	1 (0.2)
高ナトリウム血症	1 (0.2)	多幸気分	1 (0.2)
低ナトリウム血症	5 (1.2)	リビドー減退	2 (0.5)
低マグネシウム血症	1 (0.2)	腎及び尿路障害	14 (3.4)
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	蛋白尿	1 (0.2)
脂質異常症	2 (0.5)	腎機能障害	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.2)	腎不全	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	74 (18.2)	急性腎不全	3 (0.7)
四肢痛	8 (2.0)	尿細管間質性腎炎	2 (0.5)
背部痛	7 (1.7)	中毒性ネフロパシー	1 (0.2)
側腹部痛	2 (0.5)	頻 尿	4 (1.0)
関節痛	27 (6.7)	多 尿	1 (0.2)
乾癬性関節症	1 (0.2)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	87 (21.4)
関節炎	5 (1.2)	間質性肺疾患	2 (0.5)
多発性関節炎	3 (0.7)	器質化肺炎	1 (0.2)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	肺臓炎	16 (3.9)
骨 痛	1 (0.2)	肺障害	1 (0.2)
筋骨格痛	6 (1.5)	肺出血	1 (0.2)
筋骨格硬直	4 (1.0)	無気肺	1 (0.2)
関節腫脹	7 (1.7)	呼吸困難	30 (7.4)
腱 炎	1 (0.2)	労作性呼吸困難	7 (1.7)
足底筋膜炎	1 (0.2)	発声障害	7 (1.7)
シェーグレン症候群	1 (0.2)	胸 水	1 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
喘 鳴	4 (1.0)	皮膚疼痛	1 (0.2)
低酸素症	3 (0.7)	皮膚刺激	1 (0.2)
起坐呼吸	1 (0.2)	皮膚浮腫	1 (0.2)
頻呼吸	1 (0.2)	皮膚反応	1 (0.2)
鼻出血	3 (0.7)	皮膚硬結	1 (0.2)
咳 嗽	36 (8.9)	皮膚色素減少	2 (0.5)
上気道咳症候群	1 (0.2)	皮膚色素過剰	2 (0.5)
湿性咳嗽	6 (1.5)	毛髪変色	2 (0.5)
鼻 閉	4 (1.0)	毛質異常	1 (0.2)
鼻乾燥	1 (0.2)	毛髪成長異常	1 (0.2)
鼻 漏	3 (0.7)	男性型多毛症	1 (0.2)
喀 血	3 (0.7)	脱毛症	5 (1.2)
胸膜痛	1 (0.2)		
口腔咽頭痛	1 (0.2)	血管障害	18 (4.4)
皮膚及び皮下組織障害	133 (32.8)	高血圧	6 (1.5)
中毒性皮疹	1 (0.2)	低血圧	7 (1.7)
発 疹	41 (10.1)	リンパ浮腫	1 (0.2)
全身性皮疹	4 (1.0)	ほてり	3 (0.7)
斑状皮疹	3 (0.7)	潮 紅	4 (1.0)
丘 疹	2 (0.5)		
蕁麻疹	3 (0.7)	臨床検査	100 (24.6)
湿 疹	2 (0.5)	AST(GOT)増加	19 (4.7)
そう痒症	57 (14.0)	ALT(GPT)増加	16 (3.9)
全身性そう痒症	3 (0.7)	γ-GTP 増加	5 (1.2)
そう痒性皮疹	3 (0.7)	肝酵素上昇	1 (0.2)
皮膚炎	3 (0.7)	トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)
接触性皮膚炎	1 (0.2)	血中ビリルビン増加	5 (1.2)
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	血中 Al-P 増加	17 (4.2)
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)	血中クレアチニン増加	27 (6.7)
脂肪織炎	1 (0.2)	血中尿素増加	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	16 (3.9)	血中コレステロール増加	1 (0.2)
紅 斑	11 (2.7)	リンパ球数減少	9 (2.2)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	白血球数減少	4 (1.0)
多形紅斑	2 (0.5)	好中球数減少	2 (0.5)
雀卵斑	1 (0.2)	血小板数減少	2 (0.5)
多汗症	5 (1.2)	ヘモグロビン減少	4 (1.0)
寝 汗	4 (1.0)	体温上昇	1 (0.2)
扁平苔癬	1 (0.2)	心雑音	1 (0.2)
苔癬様角化症	3 (0.7)	血圧上昇	2 (0.5)
爪の障害	1 (0.2)	体重増加	6 (1.5)
爪破損	2 (0.5)	体重減少	19 (4.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.0)	酸素飽和度低下	1 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.2)	血中 TSH 増加	7 (1.7)
皮膚乾燥	26 (6.4)	血中 TSH 減少	2 (0.5)
皮膚病変	1 (0.2)	遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.2)

（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 18.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15試験）〉

安全性評価対象例数		17例	
副作用発現症例数（%）		17例(100.0)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	2 (11.8)	代謝及び栄養障害	3 (17.6)
貧血	1 (5.9)	食欲減退	1 (5.9)
リンパ球減少症	1 (5.9)	低カリウム血症	1 (5.9)
耳及び迷路障害	1 (5.9)	低ナトリウム血症	1 (5.9)
難聴	1 (5.9)	筋骨格系及び結合組織障害	3 (17.6)
内分泌障害	3 (17.6)	関節痛	1 (5.9)
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	筋痙縮	1 (5.9)
胃腸障害	5 (29.4)	筋肉痛	2 (11.8)
下痢	1 (5.9)	神経系障害	3 (17.6)
悪心	1 (5.9)	浮動性めまい	1 (5.9)
便秘	1 (5.9)	頭痛	1 (5.9)
腹痛	1 (5.9)	末梢性ニューロパチー	1 (5.9)
腸炎	1 (5.9)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (11.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	9 (52.9)	間質性肺疾患	1 (5.9)
発熱	7 (41.2)	上気道の炎症	1 (5.9)
疲労	2 (11.8)	皮膚及び皮下組織障害	7 (41.2)
倦怠感	2 (11.8)	発疹	4 (23.5)
注射部位反応	1 (5.9)	そう痒症	5 (29.4)
硬結	1 (5.9)	ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9)
感染症及び寄生虫症	2 (11.8)	脱毛症	1 (5.9)
中耳炎	1 (5.9)	皮膚嚢腫	1 (5.9)
肺炎	1 (5.9)	臨床検査	4 (23.5)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (5.9)	肝機能検査異常	1 (5.9)
注入に伴う反応	1 (5.9)	白血球数減少	1 (5.9)
		血小板数減少	1 (5.9)
		体重増加	1 (5.9)

（「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.18.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（NCCH1606試験）〉

安全性評価対象例数		26 例	
副作用発現症例数（%）		23 例(88.5)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
臨床検査	21 (80.8)	低ナトリウム血症	1(3.8)
リンパ球数減少	14(53.8)	低カリウム血症	1(3.8)
白血球数減少	8(30.8)	低血糖	1(3.8)
血小板数減少	8(30.8)	高カルシウム血症	1(3.8)
AST(GOT)増加	6(23.1)	胃腸障害	2 (7.7)
好中球数減少	6(23.1)	腹 痛	2(7.7)
ALT(GPT)増加	3(11.5)	悪 心	1(3.8)
血中ビリルビン増加	2(7.7)	嘔 吐	1(3.8)
γ-GTP増加	2(7.7)	胃 炎	1(3.8)
血中クレアチニン増加	2(7.7)	腎及び尿路障害	3 (11.5)
体重減少	1(3.8)	蛋白尿	3(11.5)
血中 CK(CPK)増加	1(3.8)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (7.7)
尿蛋白	1(3.8)	咳 嗽	2(7.7)
血中 Al-P 増加	1(3.8)	アレルギー性鼻炎	1(3.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	7 (26.9)	筋骨格系及び結合組織障害	2 (7.7)
発 熱	5(19.2)	四肢痛	2(7.7)
胸 痛	1(3.8)	筋力低下	1(3.8)
疼 痛	1(3.8)	神経系障害	4 (15.4)
歩行障害	1(3.8)	頭 痛	2(7.7)
疲 労	1(3.8)	浮動性めまい	1(3.8)
		錯感覚	1(3.8)
皮膚及び皮下組織障害	8 (30.8)	血管障害	2 (7.7)
斑状丘疹状皮疹	6(23.1)	塞栓症	1(3.8)
そう痒症	3(11.5)	高血圧	1(3.8)
蕁麻疹	1(3.8)	内分泌障害	3 (11.5)
発 疹	1(3.8)	甲状腺機能亢進症	2(7.7)
		甲状腺機能低下症	2(7.7)
血液及びリンパ系障害	12 (46.2)	精神障害	1(3.8)
貧 血	12(46.2)	不 安	1(3.8)
代謝及び栄養障害	8 (30.8)	眼障害	1(3.8)
低アルブミン血症	5(19.2)	ドライアイ	1(3.8)
食欲減退	2(7.7)		

（「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」用法及び用量変更承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.1J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌（ONO-4538-11/CA209141 試験）〉

安全性評価対象例数		236例	
副作用発現症例数（%）		139例(58.9)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	17(7.2)	気管支炎	1(0.4)
貧血	12(5.1)	口角口唇炎	1(0.4)
リンパ球減少症	5(2.1)	真菌性気管炎	1(0.4)
血小板減少症	2(0.8)	粘膜感染	1(0.4)
耳及び迷路障害	1(0.4)	傷害、中毒及び処置合併症	4(1.7)
聴力低下	1(0.4)	注入に伴う反応	3(1.0)
内分泌障害	14(5.9)	移植片合併症	1(0.4)
甲状腺機能低下症	9(3.8)	放射線性肺臓炎	1(0.4)
甲状腺機能亢進症	2(0.8)	代謝及び栄養障害	32(13.6)
甲状腺炎	2(0.8)	食欲減退	17(7.2)
下垂体炎	1(0.4)	低ナトリウム血症	4(1.7)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.4)	低リン酸血症	2(0.8)
続発性甲状腺機能低下症	1(0.4)	高血糖	2(0.8)
下垂体機能低下症	1(0.4)	低マグネシウム血症	2(0.8)
眼障害	2(0.8)	高カルシウム血症	1(0.4)
霧視	1(0.4)	脱水	1(0.4)
視力障害	1(0.4)	高アミラーゼ血症	1(0.4)
胃腸障害	47(19.9)	低アルブミン血症	1(0.4)
悪心	20(8.5)	低カリウム血症	1(0.4)
下痢	16(6.8)	低カルシウム血症	1(0.4)
嘔吐	8(3.4)	痛風	1(0.4)
口内炎	5(2.1)	低クロール血症	1(0.4)
嚥下障害	4(1.7)	筋骨格系及び結合組織障害	9(3.8)
便秘	3(1.3)	関節痛	5(2.1)
流涎過多	2(0.8)	筋肉痛	2(0.8)
口唇炎	2(0.8)	開口障害	1(0.4)
口内乾燥	2(0.8)	筋力低下	1(0.4)
口腔知覚不全	2(0.8)	関節腫脹	1(0.4)
腹痛	1(0.4)	弾発指	1(0.4)
放屁	1(0.4)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3(1.3)
アフタ性潰瘍	1(0.4)	腫瘍疼痛	1(0.4)
胃障害	1(0.4)	皮膚有棘細胞癌	1(0.4)
経口毒性	1(0.4)	腫瘍壊死	1(0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	57(24.2)	神経系障害	7(3.0)
疲労	33(14.0)	頭痛	4(1.7)
無力症	10(4.2)	浮動性めまい	1(0.4)
発熱	4(1.7)	傾眠	1(0.4)
末梢性浮腫	3(1.3)	味覚異常	1(0.4)
粘膜の炎症	3(1.3)	末梢性ニューロパチー	1(0.4)
インフルエンザ様疾患	3(1.3)	末梢性感覚ニューロパチー	1(0.4)
顔面浮腫	2(0.8)	精神障害	2(0.8)
限局性浮腫	2(0.8)	うつ病	1(0.4)
倦怠感	2(0.8)	異常な夢	1(0.4)
悪寒	2(0.8)	腎及び尿路障害	1(0.4)
全身健康状態低下	1(0.4)	急性腎不全	1(0.4)
高熱	1(0.4)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	19(8.1)
粘膜変色	1(0.4)	咳嗽	6(2.5)
免疫系障害	1(0.4)	肺臓炎	5(2.1)
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1(0.4)	呼吸困難	2(0.8)
感染症及び寄生虫症	9(3.8)	喉頭浮腫	2(0.8)
限局性感染	1(0.4)	鼻漏	2(0.8)
肺炎	1(0.4)	誤嚥性肺炎	1(0.4)
肺感染	1(0.4)	肺塞栓症	1(0.4)
気道感染	1(0.4)	咽頭浮腫	1(0.4)
創傷感染	1(0.4)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
鼻 閉	1 (0.4)	血管障害	5 (2.1)
胸 水	1 (0.4)	高血圧	4 (1.7)
発声障害	1 (0.4)	低血圧	1 (0.4)
気道の炎症	1 (0.4)	臨床検査	30 (12.7)
皮膚及び皮下組織障害	43 (18.2)	アミラーゼ増加	8 (3.4)
発 疹	18 (7.6)	リパーゼ増加	6 (2.5)
そう痒症	17 (7.2)	体重減少	4 (1.7)
皮膚乾燥	7 (3.0)	血小板数減少	4 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (2.1)	血中 TSH 増加	3 (1.3)
皮膚病変	3 (1.3)	ALT(GPT)増加	2 (0.8)
湿 疹	2 (0.8)	トランスアミナーゼ上昇	2 (0.8)
皮膚剥脱	2 (0.8)	血中 ALP 増加	2 (0.8)
紅 斑	1 (0.4)	AST(GOT)増加	2 (0.8)
斑状皮疹	1 (0.4)	甲状腺機能検査異常	2 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	肝機能検査異常	1 (0.4)
剥脱性発疹	1 (0.4)	リンパ球数減少	1 (0.4)
苔癬様角化症	1 (0.4)	C-反応性蛋白増加	1 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	体重増加	1 (0.4)
皮膚腫瘍	1 (0.4)	血中ビリルビン増加	1 (0.4)
皮膚毒性	1 (0.4)	血中マグネシウム減少	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)		

（「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.18.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌（ONO-4538-12試験）〉

安全性評価対象例数		330例	
副作用発現症例数（％）		141例(42.7)	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
血液及びリンパ系障害	2(0.6)	傷害、中毒及び処置合併症	1(0.3)
好中球減少症	1(0.3)	注入に伴う反応	1(0.3)
血小板減少症	1(0.3)	代謝及び栄養障害	29(8.8)
心臓障害	1(0.3)	糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.6)
心停止	1(0.3)	高血糖	1(0.3)
内分泌障害	13(3.9)	高カリウム血症	2(0.6)
甲状腺機能亢進症	2(0.6)	高尿酸血症	1(0.3)
下垂体機能低下症	1(0.3)	低アルブミン血症	2(0.6)
甲状腺機能低下症	10(3.0)	低血糖	1(0.3)
甲状腺障害	1(0.3)	低カリウム血症	1(0.3)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)	低ナトリウム血症	2(0.6)
眼障害	6(1.8)	低リン酸血症	2(0.6)
眼乾燥	2(0.6)	食欲減退	16(4.8)
眼瞼紅斑	1(0.3)	1型糖尿病	3(0.9)
緑内障	1(0.3)	筋骨格系及び結合組織障害	13(3.9)
霧視	1(0.3)	関節痛	3(0.9)
視力障害	1(0.3)	関節炎	2(0.6)
眼球浮腫	1(0.3)	筋力低下	1(0.3)
角膜障害	1(0.3)	筋肉痛	6(1.8)
胃腸障害	46(13.9)	頸部痛	1(0.3)
腹痛	1(0.3)	シェーグレン症候群	1(0.3)
大腸炎	2(0.6)	神経系障害	10(3.0)
便秘	1(0.3)	味覚異常	6(1.8)
下痢	23(7.0)	末梢性感覚ニューロパチー	4(1.2)
口内乾燥	2(0.6)	精神障害	2(0.6)
消化不良	1(0.3)	不眠症	1(0.3)
口唇腫脹	1(0.3)	無為	1(0.3)
悪心	14(4.2)	腎及び尿路障害	4(1.2)
口内炎	4(1.2)	蛋白尿	1(0.3)
上部消化管出血	1(0.3)	腎静脈血栓症	1(0.3)
嘔吐	6(1.8)	尿閉	1(0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	45(13.6)	尿路障害	1(0.3)
無力症	3(0.9)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	15(4.5)
死亡	1(0.3)	咳嗽	1(0.3)
顔面浮腫	1(0.3)	発声障害	2(0.6)
疲労	18(5.5)	呼吸困難	2(0.6)
倦怠感	13(3.9)	労作性呼吸困難	1(0.3)
浮腫	2(0.6)	間質性肺疾患	6(1.8)
末梢性浮腫	4(1.2)	肺臓炎	1(0.3)
発熱	8(2.4)	気胸	1(0.3)
注入部位発疹	1(0.3)	湿性咳嗽	1(0.3)
非心臓性胸痛	1(0.3)	アレルギー性鼻炎	1(0.3)
注入部位血管外漏出	1(0.3)	気縦隔症	1(0.3)
肝胆道系障害	1(0.3)	皮膚及び皮下組織障害	55(16.7)
急性肝炎	1(0.3)	ざ瘡様皮膚炎	4(1.2)
感染症及び寄生虫症	14(4.2)	水疱性皮膚炎	1(0.3)
口角口唇炎	1(0.3)	接触性皮膚炎	1(0.3)
带状疱疹	2(0.6)	薬疹	1(0.3)
肺炎	4(1.2)	皮膚乾燥	3(0.9)
膿疱性皮膚疹	2(0.6)	湿疹	1(0.3)
尿路感染	2(0.6)	多形紅斑	1(0.3)
感染性腸炎	1(0.3)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.3)
脾感染	1(0.3)	痒疹	1(0.3)
非定型マイコバクテリア肺炎	1(0.3)	そう痒症	30(9.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
発疹	19 (5.8)	血中クレアチニン増加	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.2)	血中TSH減少	2 (0.6)
皮膚色素過剰	1 (0.3)	心電図QT延長	3 (0.9)
蕁麻疹	3 (0.9)	γ-GTP増加	3 (0.9)
血管障害	5 (1.5)	尿中ブドウ糖	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)	リンパ球数減少	3 (0.9)
血栓症	1 (0.3)	血小板数減少	1 (0.3)
血管炎	1 (0.3)	体重減少	2 (0.6)
ほてり	2 (0.6)	白血球数減少	3 (0.9)
臨床検査	34 (10.3)	遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.3)
ALT(GPT)増加	7 (2.1)	血中Al-P増加	6 (1.8)
AST(GOT)増加	11 (3.3)	肝酵素上昇	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	細胞マーカー増加	2 (0.6)
血中CK(CPK)増加	1 (0.3)		

（「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.19.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-41 試験）〉

安全性評価対象例数		34例	
副作用発現症例数（%）		23例(67.6)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
内分泌障害	2 (5.9)	筋骨格系及び結合組織障害	4 (11.8)
甲状腺機能低下症	2 (5.9)	関節痛	3 (8.8)
眼障害	1 (2.9)	関節炎	1 (2.9)
網膜浮腫	1 (2.9)	神経系障害	2 (5.9)
胃腸障害	9 (26.5)	味覚異常	1 (2.9)
便秘	1 (2.9)	末梢性ニューロパチー	1 (2.9)
下痢	4 (11.8)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (5.9)
悪心	2 (5.9)	間質性肺疾患	1 (2.9)
口内炎	3 (8.8)	肺臓炎	1 (2.9)
嘔吐	2 (5.9)	皮膚及び皮下組織障害	8 (23.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	8 (23.5)	湿疹	1 (2.9)
疲労	2 (5.9)	発疹	4 (11.8)
倦怠感	3 (8.8)	斑状丘疹状皮疹	2 (5.9)
粘膜の炎症	1 (2.9)	皮膚剥脱	1 (2.9)
発熱	2 (5.9)	蕁麻疹	1 (2.9)
感染症及び寄生虫症	1 (2.9)	臨床検査	9 (26.5)
喉頭炎	1 (2.9)	アミラーゼ増加	3 (8.8)
生殖系及び乳房障害	1 (2.9)	血中TSH増加	1 (2.9)
女性化乳房	1 (2.9)	γ-GTP増加	1 (2.9)
代謝及び栄養障害	4 (11.8)	リパーゼ増加	4 (11.8)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	リンパ球数減少	2 (5.9)
低リン酸血症	1 (2.9)	甲状腺機能検査異常	1 (2.9)
食欲減退	2 (5.9)	体重減少	1 (2.9)
1型糖尿病	1 (2.9)	遊離トリヨードチロニン異常	1 (2.9)

（「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」一変承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 20.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）（HCM-002 試験）〉

安全性評価対象例数		20例	
副作用発現症例数（%）		16例(80.0)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
感染症及び寄生虫症	1 (5.0)	皮膚及び皮下組織障害	11 (55.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)	皮膚乾燥	1 (5.0)
内分泌障害	5 (25.0)	汗腺炎	1 (5.0)
副腎機能不全	1 (5.0)	爪の障害	1 (5.0)
甲状腺機能低下症	4 (20.0)	そう痒症	2 (10.0)
代謝及び栄養障害	1 (5.0)	発疹	5 (25.0)
低リン血症	1 (5.0)	斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)
神経系障害	2 (10.0)	そう痒性皮疹	1 (5.0)
視神経炎	1 (5.0)	皮膚障害	1 (5.0)
味覚障害	1 (5.0)	筋骨格系及び結合組織障害	2 (10.0)
眼障害	1 (5.0)	関節痛	1 (5.0)
結膜沈着物	1 (5.0)	多発性関節炎	1 (5.0)
心臓障害	1 (5.0)	腎及び尿路障害	1 (5.0)
心室性期外収縮	1 (5.0)	腎機能障害	1 (5.0)
血管障害	1 (5.0)	一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (10.0)
高血圧	1 (5.0)	倦怠感	1 (5.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (5.0)	発熱	1 (5.0)
胸水	1 (5.0)	臨床検査	3 (15.0)
胃腸障害	6 (30.0)	ALT(GPT)増加	1 (5.0)
腹部不快感	1 (5.0)	アミラーゼ増加	1 (5.0)
便秘	3 (15.0)	AST(GOT)増加	1 (5.0)
下痢	2 (10.0)	血中コルチコトロピン増加	1 (5.0)
歯周病	1 (5.0)	コルチゾール減少	1 (5.0)
		好酸球数増加	1 (5.0)

（「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」 効能・効果追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 25.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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（CA209142 試験：単独投与コホート）〉

安全性評価対象例数		74 例	
副作用発現症例数（％）		51 例（68.9）	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
胃腸障害	25(33.8)	低カリウム血症	1 (1.4)
下痢	16 (21.6)	低マグネシウム血症	1 (1.4)
悪心	7 (9.5)	低カルシウム血症	1 (1.4)
嘔吐	3 (4.1)	高ナトリウム血症	1 (1.4)
腹痛	2 (2.7)	コントロール不良の糖尿病	1 (1.4)
便秘	1 (1.4)	高マグネシウム血症	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	筋骨格系及び結合組織障害	4(5.4)
上腹部痛	1 (1.4)	関節痛	3 (4.1)
口内乾燥	1 (1.4)	筋肉痛	2 (2.7)
口内炎	3 (4.1)	筋骨格硬直	1 (1.4)
腹部不快感	1 (1.4)	皮膚及び皮下組織障害	18(24.3)
鼓腸	1 (1.4)	そう痒症	10 (13.5)
胃炎	1 (1.4)	発疹	8 (10.8)
嚥下痛	1 (1.4)	斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)
大腸炎	1 (1.4)	皮膚乾燥	4 (5.4)
十二指腸炎	1 (1.4)	湿疹	1 (1.4)
排便回数増加	1 (1.4)	脱毛症	1 (1.4)
食道炎	1 (1.4)	皮膚炎	1 (1.4)
腭炎	1 (1.4)	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.4)
舌苔	1 (1.4)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	25(33.8)	紅斑性皮疹	1 (1.4)
疲労	17 (23.0)	全身性皮疹	1 (1.4)
発熱	3 (4.1)	皮膚剥脱	1 (1.4)
無力症	5 (6.8)	血液及びリンパ系障害	5(6.8)
疼痛	1 (1.4)	貧血	3 (4.1)
悪寒	1 (1.4)	好中球減少症	3 (4.1)
浮腫	1 (1.4)	血小板減少症	1 (1.4)
熱感	1 (1.4)	神経系障害	5(6.8)
突然死	1 (1.4)	頭痛	1 (1.4)
限局性浮腫	1 (1.4)	浮動性めまい	1 (1.4)
臨床検査	18(24.3)	錯感覚	2 (2.7)
AST(GOT)増加	5 (6.8)	振戦	1 (1.4)
リパーゼ増加	9 (12.2)	血管障害	3(4.1)
ALT(GPT)増加	4 (5.4)	ほてり	2 (2.7)
血中Al-P増加	2 (2.7)	リンパ浮腫	1 (1.4)
アミラーゼ増加	4 (5.4)	腎及び尿路障害	1(1.4)
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	急性腎障害	1 (1.4)
リンパ球数減少	2 (2.7)	傷害、中毒及び処置合併症	1(1.4)
血小板数減少	1 (1.4)	注入に伴う反応	1 (1.4)
γ-GTP増加	1 (1.4)	生殖系及び乳房障害	3(4.1)
血中ナトリウム減少	1 (1.4)	勃起不全	1 (1.4)
血中TSH増加	1 (1.4)	乳房分泌	1 (1.4)
感染症及び寄生虫症	4(5.4)	会陰痛	1 (1.4)
結膜炎	1 (1.4)	眼障害	3(4.1)
ウイルス性結膜炎	1 (1.4)	霧視	1 (1.4)
毛包炎	1 (1.4)	眼痛	1 (1.4)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	眼乾燥	1 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2(2.7)	流涙増加	1 (1.4)
鼻漏	1 (1.4)	眼そう痒症	1 (1.4)
低酸素症	1 (1.4)	内分泌障害	5(6.8)
代謝及び栄養障害	9(12.2)	甲状腺機能低下症	3 (4.1)
高血糖	2 (2.7)	甲状腺機能亢進症	3 (4.1)
食欲減退	3 (4.1)	副腎機能不全	1 (1.4)
脱水	1 (1.4)	免疫系障害	2(2.7)
		過敏症	2 (2.7)

（「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」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver19.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）〉

安全性評価対象例数		192 例	
副作用発現症例数（％）		129 例（67.2）	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
血液及びリンパ系障害	8(4.2)	アミラーゼ増加	1 (0.5)
貧血	4 (2.1)	AST(GOT)増加	9 (4.7)
播種性血管内凝固	1 (0.5)	血中ビリルビン増加	1 (0.5)
好酸球増加症	1 (0.5)	血中 CK(CPK)増加	7 (3.6)
リンパ球減少症	1 (0.5)	血中クレアチニン増加	2 (1.0)
好中球減少症	1 (0.5)	血中 TSH 増加	2 (1.0)
内分泌障害	23(12.0)	γ-GTP 増加	4 (2.1)
甲状腺機能亢進症	3 (1.6)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)
下垂体機能低下症	1 (0.5)	尿中血陽性	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	17 (8.9)	リンパ球数減少	4 (2.1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.5)	リンパ球数増加	1 (0.5)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.5)	好中球数減少	3 (1.6)
眼障害	1(0.5)	血小板数減少	1 (0.5)
外眼筋障害	1 (0.5)	体重減少	5 (2.6)
胃腸障害	35(18.2)	白血球数減少	2 (1.0)
腹痛	1 (0.5)	血中 Al-P 増加	2 (1.0)
腹水	1 (0.5)	サーファクタントプロテイン増加	1 (0.5)
便秘	4 (2.1)	代謝及び栄養障害	18(9.4)
下痢	20 (10.4)	耐糖能障害	1 (0.5)
十二指腸炎	1 (0.5)	高尿酸血症	1 (0.5)
消化不良	1 (0.5)	低カリウム血症	1 (0.5)
嚥下障害	1 (0.5)	低ナトリウム血症	1 (0.5)
悪心	4 (2.1)	低リン酸血症	1 (0.5)
口内炎	5 (2.6)	多飲症	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)	食欲減退	15 (7.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	38(19.8)	筋骨格系及び結合組織障害	8(4.2)
無力症	1 (0.5)	関節痛	2 (1.0)
胸痛	1 (0.5)	筋力低下	3 (1.6)
悪寒	4 (2.1)	筋骨格痛	1 (0.5)
疲労	14 (7.3)	筋肉痛	2 (1.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3(1.6)
倦怠感	9 (4.7)	腫瘍出血	3 (1.6)
末梢性浮腫	2 (1.0)	神経系障害	8(4.2)
発熱	15 (7.8)	浮動性めまい	3 (1.6)
注入部位反応	1 (0.5)	味覚異常	3 (1.6)
注入部位血管外漏出	1 (0.5)	感覚鈍麻	1 (0.5)
肝胆道系障害	4(2.1)	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)
肝機能異常	3 (1.6)	腎及び尿路障害	4(2.1)
肝炎	1 (0.5)	血尿	1 (0.5)
免疫系障害	1(0.5)	ネフローゼ症候群	1 (0.5)
過敏症	1 (0.5)	多尿	1 (0.5)
感染症及び寄生虫症	18(9.4)	蛋白尿	2 (1.0)
口角口唇炎	1 (0.5)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	24(12.5)
虫垂炎	1 (0.5)	咳嗽	6 (3.1)
膀胱炎	1 (0.5)	呼吸困難	3 (1.6)
带状疱疹	3 (1.6)	労作性呼吸困難	1 (0.5)
感染	1 (0.5)	低酸素症	1 (0.5)
上咽頭炎	1 (0.5)	間質性肺疾患	7 (3.6)
口腔カンジダ症	1 (0.5)	肺炎	5 (2.6)
肺炎	4 (2.1)	気胸	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (0.5)	呼吸障害	1 (0.5)
細菌性肺炎	1 (0.5)	食道気管支瘻	1 (0.5)
肺感染	3 (1.6)	気管瘻	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	口腔咽頭痛	1 (0.5)
臨床検査	38(19.8)	皮膚及び皮下組織障害	54(28.1)
ALT(GPT)増加	6 (3.1)	脱毛症	3 (1.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
水 疱	1 (0.5)	全身性皮疹	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)
薬 疹	3 (1.6)	スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.5)
皮膚乾燥	6 (3.1)	蕁麻疹	4 (2.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	乾皮症	2 (1.0)
白 斑	1 (0.5)	白斑症	1 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	血管障害	1(0.5)
そう痒症	17 (8.9)	潮 紅	1 (0.5)
発 疹	23 (12.0)		

（「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版） Ver21.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈食道癌における術後補助療法（ONO-4538-43/CA209577 試験）〉

安全性評価対象例数		532 例	
副作用発現症例数（％）		376 例（70.7）	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
胃腸障害	150(28.2)	瘢痕痛	1(0.2)
下痢	88(16.5)	皮膚局面	1(0.2)
悪心	47(8.8)	皮膚腫瘍	1(0.2)
嘔吐	22(4.1)	一般・全身障害及び投与部位の状態	139(26.1)
口内乾燥	16(3.0)		
腹痛	9(1.7)		
便秘	7(1.3)		
大腸炎	5(0.9)		
口内炎	5(0.9)		
胃食道逆流性疾患	4(0.8)		
上腹部痛	2(0.4)		
消化不良	2(0.4)		
鼓腸	2(0.4)		
消化器痛	2(0.4)		
食道炎	2(0.4)		
腹部不快感	1(0.2)		
腹部膨満	1(0.2)		
下腹部痛	1(0.2)		
潰瘍性大腸炎	1(0.2)		
便意切迫	1(0.2)		
嚥下障害	1(0.2)		
腸管皮膚瘻	1(0.2)		
免疫性腸炎	1(0.2)		
口腔内痛	1(0.2)		
腭炎	1(0.2)		
流涎過多	1(0.2)		
脂肪便	1(0.2)		
皮膚及び皮下組織障害	145(27.9)	臨床検査	103(19.4)
そう痒症	53(10.0)	AST(GOT)増加	29(5.5)
発疹	52(9.8)	ALT(GPT)増加	25(4.7)
斑状丘疹状皮疹	18(3.4)	アミラーゼ増加	23(4.3)
皮膚乾燥	17(3.2)	血中 Al-P 増加	17(3.2)
そう痒性皮疹	9(1.7)	リパーゼ増加	14(2.6)
湿疹	6(1.1)	体重減少	11(2.1)
紅斑	6(1.1)	リンパ球数減少	10(1.9)
脱毛症	5(0.9)	白血球数減少	10(1.9)
斑状皮疹	5(0.9)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	8(1.5)
剥脱性発疹	3(0.6)	血中クレアチニン増加	6(1.1)
乾癬	3(0.6)	血中ビリルビン増加	5(0.9)
蕁麻疹	3(0.6)	トランスアミナーゼ上昇	5(0.9)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.2)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(0.8)
アレルギー性皮膚炎	1(0.2)	血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.6)
水疱性皮膚炎	1(0.2)	好中球数減少	2(0.4)
多形紅斑	1(0.2)	好中球数増加	2(0.4)
毛質異常	1(0.2)	遊離トリヨードチロニン増加	2(0.4)
過角化	1(0.2)	抗生剤濃度治療量以上	1(0.2)
扁平苔癬	1(0.2)	血中クロール増加	1(0.2)
爪変色	1(0.2)	血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.2)
寝汗	1(0.2)	C-反応性蛋白増加	1(0.2)
爪破損	1(0.2)	二酸化炭素減少	1(0.2)
爪甲脱落症	1(0.2)	γ-GTP 増加	1(0.2)
点状出血	1(0.2)	ハプトグロビン増加	1(0.2)
光線過敏性反応	1(0.2)	肝酵素上昇	1(0.2)
紫斑	1(0.2)	未熟顆粒球数増加	1(0.2)
紅斑性皮疹	1(0.2)	甲状腺ホルモン増加	1(0.2)
丘疹性皮疹	1(0.2)	遊離サイロキシン減少	1(0.2)
		遊離サイロキシン増加	1(0.2)
		トロポニン増加	1(0.2)
		白血球数増加	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
内分泌障害	82(15.4)	ビタミンB群欠乏	1(0.2)
甲状腺機能低下症	50(9.4)	ビタミンB12欠乏	1(0.2)
甲状腺機能亢進症	35(6.6)	神経系障害	35(6.6)
甲状腺炎	5(0.9)	頭痛	11(2.1)
副腎機能不全	3(0.6)	浮動性めまい	8(1.5)
自己免疫性甲状腺炎	3(0.6)	末梢性ニューロパチー	6(1.1)
原発性甲状腺機能亢進症	1(0.2)	神経痛	2(0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	67(12.6)	振戦	2(0.4)
咳嗽	19(3.6)	聴神経炎	1(0.2)
肺臓炎	19(3.6)	灼熱感	1(0.2)
呼吸困難	15(2.8)	異常感覚	1(0.2)
労作性呼吸困難	7(1.3)	味覚障害	1(0.2)
発声障害	3(0.6)	脳症	1(0.2)
間質性肺疾患	3(0.6)	顔面神経障害	1(0.2)
口腔咽頭痛	2(0.4)	顔面麻痺	1(0.2)
肺炎	1(0.2)	ギラン・バレー症候群	1(0.2)
誤嚥	1(0.2)	感覚鈍麻	1(0.2)
鼻出血	1(0.2)	レルミット徴候	1(0.2)
免疫性肺臓炎	1(0.2)	片頭痛	1(0.2)
鼻閉	1(0.2)	運動機能障害	1(0.2)
胸水	1(0.2)	錯感覚	1(0.2)
気胸	1(0.2)	末梢性感覚ニューロパチー	1(0.2)
肺毒性	1(0.2)	失神寸前の状態	1(0.2)
気道刺激症状	1(0.2)	痙攣発作	1(0.2)
アレルギー性鼻炎	1(0.2)	傾眠	1(0.2)
副鼻腔うっ血	1(0.2)	味覚不全	1(0.2)
喘鳴	1(0.2)	血液及びリンパ系障害	27(5.1)
筋骨格系及び結合組織障害	57(10.7)	好中球減少症	10(1.9)
関節痛	30(5.6)	貧血	7(1.3)
筋肉痛	21(3.9)	リンパ球減少症	7(1.3)
筋骨格痛	5(0.9)	血小板減少症	4(0.8)
筋痙縮	4(0.8)	白血球減少症	3(0.6)
四肢痛	4(0.8)	播種性血管内凝固	1(0.2)
筋力低下	3(0.6)	発熱性好中球減少症	1(0.2)
関節炎	2(0.4)	鉄欠乏性貧血	1(0.2)
背部痛	2(0.4)	感染症及び寄生虫症	24(4.5)
関節腫脹	2(0.4)	肺炎	5(0.9)
側腹部痛	1(0.2)	带状疱疹	2(0.4)
筋固縮	1(0.2)	口唇感染	2(0.4)
筋骨格硬直	1(0.2)	敗血症	2(0.4)
リウマチ性多発筋痛	1(0.2)	気管支炎	1(0.2)
弾発指	1(0.2)	カンジダ感染	1(0.2)
代謝及び栄養障害	46(8.6)	憩室炎	1(0.2)
食欲減退	26(4.9)	精巣上体炎	1(0.2)
高血糖	6(1.1)	ヘルペスウイルス感染	1(0.2)
高カリウム血症	3(0.6)	インフルエンザ	1(0.2)
低アルブミン血症	3(0.6)	食道カンジダ症	1(0.2)
低カリウム血症	3(0.6)	口腔カンジダ症	1(0.2)
糖尿病	2(0.4)	口腔感染	1(0.2)
低マグネシウム血症	2(0.4)	精巣炎	1(0.2)
低ナトリウム血症	2(0.4)	陰茎感染	1(0.2)
高アミラーゼ血症	1(0.2)	膿疱性皮疹	1(0.2)
高リン酸塩血症	1(0.2)	副鼻腔炎	1(0.2)
高蛋白血症	1(0.2)	皮膚感染	1(0.2)
低カルシウム血症	1(0.2)	上気道感染	1(0.2)
低リン酸血症	1(0.2)	血管障害	15(2.8)
多飲症	1(0.2)	低血圧	4(0.8)
1型糖尿病	1(0.2)	潮紅	3(0.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
高血圧	3(0.6)	肝細胞損傷	2(0.4)
レイノー現象	3(0.6)	肝 炎	1(0.2)
高血圧前症	1(0.2)	高ビリルビン血症	1(0.2)
静脈血栓症	1(0.2)	免疫性肝炎	1(0.2)
心臓障害	11(2.1)	耳及び迷路障害	6(1.1)
心房細動	3(0.6)	耳 鳴	5(0.9)
心筋炎	3(0.6)	前庭障害	1(0.2)
徐 脈	2(0.4)	精神障害	4(0.8)
心停止	1(0.2)	錯乱状態	1(0.2)
動 悸	1(0.2)	うつ病	1(0.2)
頻 脈	1(0.2)	不眠症	1(0.2)
眼障害	11(2.1)	気分変化	1(0.2)
霧 視	4(0.8)	腎及び尿路障害	4(0.8)
ドライアイ	2(0.4)	急性腎障害	2(0.4)
複 視	1(0.2)	排尿困難	1(0.2)
眼の障害	1(0.2)	血 尿	1(0.2)
眼 痛	1(0.2)	頻 尿	1(0.2)
流涙増加	1(0.2)	多 尿	1(0.2)
眼部不快感	1(0.2)	尿路痛	1(0.2)
傷害、中毒及び処置合併症	11(2.1)	生殖系及び乳房障害	3(0.6)
注入に伴う反応	8(1.5)	女性化乳房	1(0.2)
口腔熱傷	1(0.2)	骨盤不快感	1(0.2)
処置による頭痛	1(0.2)	陰囊不快感	1(0.2)
放射線肺臓炎	1(0.2)	陰囊痛	1(0.2)
肝胆道系障害	8(1.5)	外陰腔乾燥	1(0.2)
自己免疫性肝炎	2(0.4)	免疫系障害	2(0.4)
肝機能異常	2(0.4)	過敏症	2(0.4)

（「食道癌における術後補助療法」 効能追加承認時集計）

（注） MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版） Ver23.0J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈原発不明癌（NM-K2002試験）〉

安全性評価対象例数		56例	
副作用発現症例数（%）		35例(88.5)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
感染症及び寄生虫症	2(3.6)	大腸炎	1(1.8)
急性中耳炎	1(1.8)	便秘	1(1.8)
肺炎	1(1.8)	直腸炎	1(1.8)
上気道感染	1(1.8)	上部消化管出血	1(1.8)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(1.8)	肝胆道系障害	1(1.8)
腫瘍熱	1(1.8)	肝不全	1(1.8)
血液及びリンパ系障害	4(7.1)	皮膚及び皮下組織障害	19(33.9)
好中球減少症	3(5.4)	発疹	9(16.1)
貧血	1(1.8)	そう痒症	6(10.7)
白血球減少症	1(1.8)	斑状丘疹状皮疹	3(5.4)
血小板減少症	1(1.8)	紅斑	2(3.6)
内分泌障害	9(16.1)	丘疹性皮疹	2(3.6)
甲状腺機能低下症	9(16.1)	接触皮膚炎	1(1.8)
甲状腺機能亢進症	3(5.4)	薬疹	1(1.8)
代謝及び栄養障害	7(12.5)	ばら色粗糠疹	1(1.8)
高アミラーゼ血症	2(3.6)	皮膚潰瘍	1(1.8)
高クレアチニン血症	2(3.6)	筋骨格系及び結合組織障害	2(3.6)
高リパーゼ血症	2(3.6)	関節炎	2(3.6)
高尿酸血症	2(3.6)	腎及び尿路障害	2(3.6)
食欲減退	1(1.8)	急性腎障害	1(1.8)
低カリウム血症	1(1.8)	尿細管間質性腎炎	1(1.8)
神経系障害	2(3.6)	一般・全身障害及び投与部位の状態	1(1.8)
味覚不全	2(3.6)	倦怠感	1(1.8)
頭痛	1(1.8)	臨床検査	5(8.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5(8.9)	AST(GOT)増加	4(7.1)
肺臓炎	3(5.4)	ALT(GPT)増加	3(5.4)
びまん性汎細気管支炎	1(1.8)	血中CK(CPK)増加	2(3.6)
胸水	1(1.8)	血中Al-P増加	1(1.8)
胃腸障害	10(17.9)	フィブリンDダイマー増加	1(1.8)
下痢	5(8.9)	γ-GTP増加	1(1.8)
口内炎	2(3.6)	傷害、中毒及び処置合併症	1(1.8)
腹部不快感	1(1.8)	注入に伴う反応	1(1.8)
腹水	1(1.8)		

（「原発不明癌」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.1J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈尿路上皮癌における術後補助療法（ONO-4538-33/CA209274試験）〉

安全性評価対象例数		351 例	
副作用発現症例数 (%)		272 例(77.5)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
感染症及び寄生虫症	14 (4.0)	低リン酸血症	1(0.3)
肺炎	4(1.1)	高リパーゼ血症	1(0.3)
尿路感染	3(0.9)	精神障害	3 (0.9)
結膜炎	2(0.6)	不眠症	2(0.6)
耳感染	1(0.3)	睡眠障害	1(0.3)
胃腸炎	1(0.3)	神経系障害	29(8.3)
陰部ヘルペス	1(0.3)	頭痛	9(2.6)
麦粒腫	1(0.3)	浮動性めまい	6(1.7)
インフルエンザ	1(0.3)	末梢性ニューロパチー	5(1.4)
上咽頭炎	1(0.3)	味覚不全	4(1.1)
膿疱性皮疹	1(0.3)	錯感覚	3(0.9)
副鼻腔炎	1(0.3)	末梢性感覚ニューロパチー	3(0.9)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	3 (0.9)	重症筋無力症	2(0.6)
アクロコルドン	1(0.3)	手根管症候群	1(0.3)
皮膚有棘細胞癌	1(0.3)	脱髄	1(0.3)
胸腺腫	1(0.3)	神経毒性	1(0.3)
血液及びリンパ系障害	15 (4.3)	平衡障害	1(0.3)
貧血	8(2.3)	眼障害	9 (2.6)
好酸球増加症	3(0.9)	ドライアイ	2(0.6)
血小板減少症	3(0.9)	眼痛	2(0.6)
白血球減少症	2(0.6)	霧視	2(0.6)
白血球増加症	1(0.3)	白内障	1(0.3)
好中球減少症	1(0.3)	眼充血	1(0.3)
免疫系障害	3 (0.9)	ぶどう膜炎	1(0.3)
過敏症	3(0.9)	眼瞼発疹	1(0.3)
内分泌障害	63 (17.9)	耳及び迷路障害	3 (0.9)
甲状腺機能低下症	34(9.7)	耳鳴	2(0.6)
甲状腺機能亢進症	33(9.4)	回転性めまい	1(0.3)
甲状腺炎	3(0.9)	心臓障害	7(2.0)
副腎機能不全	1(0.3)	心筋炎	2(0.6)
内分泌障害	1(0.3)	動悸	2(0.6)
続発性副腎皮質機能不全	1(0.3)	狭心症	1(0.3)
亜急性甲状腺炎	1(0.3)	うっ血性心不全	1(0.3)
代謝及び栄養障害	43 (12.3)	免疫性心筋炎	1(0.3)
食欲減退	20(5.7)	血管障害	8(2.3)
低ナトリウム血症	5(1.4)	高血圧	4(1.1)
高血糖	4(1.1)	低血圧	3(0.9)
高カルシウム血症	3(0.9)	血腫	1(0.3)
高カリウム血症	3(0.9)	起立性低血圧	1(0.3)
低カリウム血症	3(0.9)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	41(11.7)
低マグネシウム血症	3(0.9)	肺臓炎	16(4.6)
高アミラーゼ血症	3(0.9)	呼吸困難	11(3.1)
高尿酸血症	2(0.6)	咳嗽	7(2.0)
脂質異常症	2(0.6)	労作性呼吸困難	2(0.6)
糖尿病	1(0.3)	鼻出血	2(0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.3)	間質性肺疾患	2(0.6)
耐糖能障害	1(0.3)	喘息	1(0.3)
高コレステロール血症	1(0.3)	咽喉乾燥	1(0.3)
高トリグリセリド血症	1(0.3)	発声障害	1(0.3)
低カルシウム血症	1(0.3)	鼻浮腫	1(0.3)
低クロール血症	1(0.3)	湿性咳嗽	1(0.3)
低血糖	1(0.3)	免疫性肺臓炎	1(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	102 (29.1)	色素沈着障害	1(0.3)
下痢	59(16.8)	筋骨格系及び結合組織障害	45 (12.8)
悪心	24(6.8)	関節痛	16(4.6)
口内乾燥	11(3.1)	筋肉痛	14(4.0)
嘔吐	11(3.1)	背部痛	6(1.7)
便秘	9(2.6)	関節炎	4(1.1)
大腸炎	7(2.0)	四肢痛	4(1.1)
腹痛	5(1.4)	筋痙攣	3(0.9)
上腹部痛	5(1.4)	筋骨格痛	3(0.9)
下腹部痛	3(0.9)	筋力低下	2(0.6)
消化不良	2(0.6)	筋骨格硬直	2(0.6)
鼓腸	2(0.6)	単径部痛	1(0.3)
胃食道逆流性疾患	2(0.6)	関節硬直	1(0.3)
口内炎	2(0.6)	筋炎	1(0.3)
腹部膨満	1(0.3)	関節リウマチ	1(0.3)
口角口唇炎	1(0.3)	仙腸骨炎	1(0.3)
排便回数増加	1(0.3)	脊椎痛	1(0.3)
痔炎	1(0.3)	免疫性筋炎	1(0.3)
舌障害	1(0.3)	腎及び尿路障害	7 (2.0)
歯痛	1(0.3)	急性腎障害	3(0.9)
痔腫瘍	1(0.3)	血尿	1(0.3)
顕微鏡的大腸炎	1(0.3)	腎不全	1(0.3)
免疫性腸炎	1(0.3)	自己免疫性腎炎	1(0.3)
肝胆道系障害	6 (1.7)	免疫性腎炎	1(0.3)
肝機能異常	2(0.6)	生殖系及び乳房障害	3 (0.9)
薬物性肝障害	2(0.6)	骨盤痛	2(0.6)
肝不全	1(0.3)	勃起不全	1(0.3)
肝細胞損傷	1(0.3)	一般・全身障害及び投与部位の状態	104 (29.6)
肝石灰化	1(0.3)	疲労	61(17.4)
肝損傷	1(0.3)	無力症	24(6.8)
皮膚及び皮下組織障害	147 (41.9)	末梢性浮腫	8(2.3)
そう痒症	81(23.1)	インフルエンザ様疾患	6(1.7)
発疹	53(15.1)	発熱	6(1.7)
斑状丘疹状皮疹	19(5.4)	悪寒	3(0.9)
皮膚乾燥	11(3.1)	粘膜の炎症	3(0.9)
紅斑	9(2.6)	顔面浮腫	2(0.6)
湿疹	6(1.7)	非心臓性胸痛	2(0.6)
皮膚炎	5(1.4)	胸部不快感	1(0.3)
皮膚病変	5(1.4)	胸痛	1(0.3)
脱毛症	3(0.9)	肉芽腫	1(0.3)
丘疹性皮疹	3(0.9)	疼痛	1(0.3)
蕁麻疹	3(0.9)	口渇	1(0.3)
爪の障害	2(0.6)	注入部位疼痛	1(0.3)
斑状皮疹	2(0.6)	体温調節障害	1(0.3)
中毒性皮疹	2(0.6)	臨床検査	90 (25.6)
皮膚毒性	2(0.6)	リパーゼ増加	34(9.7)
ざ瘡	1(0.3)	アミラーゼ増加	33(9.4)
円形脱毛症	1(0.3)	血中クレアチニン増加	20(5.7)
水疱	1(0.3)	ALT(GPT)増加	15(4.3)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.3)	AST(GOT)増加	13(3.7)
多形紅斑	1(0.3)	血中Al-P増加	8(2.3)
硬化性苔癬	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	5(1.4)
類天疱瘡	1(0.3)	体重減少	5(1.4)
乾癬	1(0.3)	血中尿酸増加	4(1.1)
そう痒性皮疹	1(0.3)	リンパ球数減少	4(1.1)
皮膚剥脱	1(0.3)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血小板数減少	4(1.1)	抱合ビリルビン増加	1(0.3)
体重増加	4(1.1)	血中カルシウム減少	1(0.3)
血中ビリルビン増加	3(0.9)	血中テストステロン減少	1(0.3)
血中 CK(CPK)増加	3(0.9)	ヘモグロビン減少	1(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	3(0.9)	ヘモグロビン増加	1(0.3)
血中カルシウム増加	2(0.6)	遊離サイロキシン増加	1(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.6)	傷害、中毒及び処置合併症	15(4.3)
血中尿素増加	2(0.6)	注入に伴う反応	13(3.7)
γ-GTP 増加	2(0.6)	ストーマ部刺激感	1(0.3)
好中球数減少	2(0.6)	ストーマ部皮膚炎	1(0.3)
白血球数減少	2(0.6)		

（「尿路上皮癌における術後補助療法」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.23.0J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍（KCTR-D014試験）〉

安全性評価対象例数		31 例	
副作用発現症例数（%）		18 例(58.1)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	2 (6.5)	皮膚及び皮下組織障害	3 (9.7)
貧血	2(6.5)	そう痒症	2(6.5)
内分泌障害	10 (32.3)	湿疹	1(3.2)
甲状腺機能亢進症	4(12.9)	一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (16.1)
甲状腺機能低下症	3(9.7)	発熱	3(9.7)
副腎機能不全	2(6.5)	倦怠感	2(6.5)
下垂体炎	1(3.2)	口渇	1(3.2)
代謝及び栄養障害	1 (3.2)	臨床検査	7 (22.6)
食欲減退	1(3.2)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(12.9)
神経系障害	1 (3.2)	AST(GOT)増加	1(3.2)
味覚障害	1(3.2)	血中クレアチニン増加	1(3.2)
眼障害	1 (3.2)	血中クレアチニン増加	1(3.2)
ぶどう膜炎	1(3.2)	リンパ球数減少	1(3.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (6.5)	好中球数減少	1(3.2)
間質性肺疾患	2(6.5)	白血球数減少	1(3.2)
胃腸障害	1 (3.2)		
腹痛	1(3.2)		
肝胆道系障害	1 (3.2)		
肝機能異常	1(3.2)		

（「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」 効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.24.1J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈イピリマブ（遺伝子組換え）併用投与〉
 〈根治切除不能な悪性黒色腫（ONO-4538-17試験）〉

安全性評価対象例数		30例	
副作用発現症例数（%）		30例(100.0)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	4 (13.3)	糖尿病	1 (3.3)
貧血	2 (6.7)	低アルブミン血症	2 (6.7)
好酸球増加症	1 (3.3)	高カリウム血症	2 (6.7)
リンパ節症	1 (3.3)	低カリウム血症	1 (3.3)
心臓障害	1 (3.3)	脱水	1 (3.3)
洞性頻脈	1 (3.3)	低血糖	1 (3.3)
耳及び迷路障害	1 (3.3)	腫瘍崩壊症候群	1 (3.3)
回転性めまい	1 (3.3)	筋骨格系及び結合組織障害	6 (20.0)
内分泌障害	10 (33.3)	関節痛	5 (16.7)
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	四肢不快感	1 (3.3)
甲状腺機能亢進症	2 (6.7)	筋肉痛	1 (3.3)
下垂体炎	2 (6.7)	頸部痛	1 (3.3)
甲状腺障害	1 (3.3)	神経系障害	9 (30.0)
眼障害	3 (10.0)	頭痛	5 (16.7)
眼痛	1 (3.3)	味覚異常	2 (6.7)
眼瞼浮腫	1 (3.3)	意識消失	1 (3.3)
眼窩周囲浮腫	1 (3.3)	末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.3)
ぶどう膜炎	1 (3.3)	精神障害	2 (6.7)
胃腸障害	24 (80.0)	無為	1 (3.3)
下痢	16 (53.3)	不眠症	1 (3.3)
嘔吐	6 (20.0)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (23.3)
便秘	5 (16.7)	咳嗽	1 (3.3)
悪心	4 (13.3)	間質性肺疾患	2 (6.7)
口内炎	3 (10.0)	口腔咽頭痛	2 (6.7)
消化器痛	2 (6.7)	呼吸困難	1 (3.3)
腹痛	1 (3.3)	喉頭痛	1 (3.3)
上腹部痛	1 (3.3)	肺炎	1 (3.3)
口内乾燥	1 (3.3)	肺塞栓症	1 (3.3)
消化不良	1 (3.3)	皮膚及び皮下組織障害	27 (90.0)
小腸炎	1 (3.3)	発疹	18 (60.0)
腸炎	1 (3.3)	そう痒症	10 (33.3)
舌痛	1 (3.3)	斑状丘疹状皮疹	4 (13.3)
イレウス	1 (3.3)	尋常性白斑	1 (3.3)
口腔知覚不全	1 (3.3)	多形紅斑	1 (3.3)
口腔粘膜血腫	1 (3.3)	白斑	1 (3.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	20 (66.7)	そう痒性皮疹	1 (3.3)
発熱	12 (40.0)	皮膚色素減少	1 (3.3)
倦怠感	7 (23.3)	血管障害	1 (3.3)
疲労	5 (16.7)	深部静脈血栓症	1 (3.3)
末梢性浮腫	2 (6.7)	臨床検査	18 (60.0)
無力症	1 (3.3)	リパーゼ増加	12 (40.0)
顔面浮腫	1 (3.3)	ALT(GPT)増加	11 (36.7)
低体温	1 (3.3)	AST(GOT)増加	11 (36.7)
インフルエンザ様疾患	1 (3.3)	アミラーゼ増加	5 (16.7)
限局性浮腫	1 (3.3)	γ-GTP増加	5 (16.7)
肝胆道系障害	10 (33.3)	血中Al-P増加	4 (13.3)
肝機能異常	7 (23.3)	体重減少	2 (6.7)
肝障害	2 (6.7)	血中ビリルビン増加	1 (3.3)
薬物性肝障害	1 (3.3)	血中コルチコトロピン異常	1 (3.3)
代謝及び栄養障害	9 (30.0)	血中CK(CPK)増加	1 (3.3)
食欲減退	8 (26.7)	C-反応性蛋白増加	1 (3.3)
低ナトリウム血症	5 (16.7)	フィブリンDダイマー増加	1 (3.3)
		好中球数減少	1 (3.3)
		血清フェリチン増加	1 (3.3)

（「根治切除不能な悪性黒色腫」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 20.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part1、全体）〉

安全性評価対象例数		576 例	
副作用発現症例数 (%)		442 例(76.7)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚及び皮下組織障害	215(37.3)	乾燥症	6(1.0)
発疹	98(17.0)	インフルエンザ様疾患	3(0.5)
そう痒症	82(14.2)	冷感	2(0.3)
斑状丘疹状皮疹	39(6.8)	全身性浮腫	2(0.3)
皮膚乾燥	31(5.4)	非心臓性胸痛	2(0.3)
紅斑	11(1.9)	胸部不快感	1(0.2)
湿疹	8(1.4)	顔面浮腫	1(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	7(1.2)	治癒不良	1(0.2)
そう痒性皮疹	7(1.2)	限局性浮腫	1(0.2)
全身性そう痒症	6(1.0)	粘膜乾燥	1(0.2)
丘疹性皮疹	6(1.0)	末梢腫脹	1(0.2)
斑状皮疹	5(0.9)	分泌物分泌	1(0.2)
蕁麻疹	5(0.9)	温度変化不耐症	1(0.2)
皮膚炎	4(0.7)	胃腸障害	177(30.7)
多汗症	4(0.7)	下痢	98(17.0)
皮膚剥脱	4(0.7)	悪心	57(9.9)
脱毛症	3(0.5)	嘔吐	28(4.9)
寝汗	3(0.5)	便秘	26(4.5)
紅斑性皮疹	3(0.5)	口内乾燥	16(2.8)
薬疹	2(0.3)	口内炎	14(2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.3)	腹痛	13(2.3)
点状出血	2(0.3)	大腸炎	13(2.3)
皮膚色素減少	2(0.3)	消化不良	4(0.7)
血管浮腫	1(0.2)	胃炎	4(0.7)
アレルギー性皮膚炎	1(0.2)	膵炎	4(0.7)
乾癬様皮膚炎	1(0.2)	腸炎	3(0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.2)	口腔内痛	3(0.5)
多形紅斑	1(0.2)	腹部不快感	2(0.3)
剥脱性発疹	1(0.2)	上腹部痛	2(0.3)
肉芽腫性皮膚炎	1(0.2)	胃食道逆流性疾患	2(0.3)
手皮膚炎	1(0.2)	血便排泄	2(0.3)
過角化	1(0.2)	口腔知覚不全	2(0.3)
黒皮症	1(0.2)	腹部膨満	1(0.2)
好中球性皮膚症	1(0.2)	下腹部痛	1(0.2)
結節性発疹	1(0.2)	アフタ性潰瘍	1(0.2)
爪破損	1(0.2)	唾液欠乏	1(0.2)
爪甲脱落症	1(0.2)	腹水	1(0.2)
丘疹	1(0.2)	自己免疫性膵炎	1(0.2)
痒疹	1(0.2)	嚥下障害	1(0.2)
乾癬	1(0.2)	心窩部不快感	1(0.2)
紫斑	1(0.2)	痔核	1(0.2)
皮膚障害	1(0.2)	口唇腫脹	1(0.2)
皮膚色素過剰	1(0.2)	口腔内潰瘍形成	1(0.2)
顔面腫脹	1(0.2)	口腔障害	1(0.2)
中毒性皮疹	1(0.2)	口腔粘膜疹	1(0.2)
尋常性白斑	1(0.2)	口蓋潰瘍	1(0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	190(33.0)	膵不全	1(0.2)
疲労	83(14.4)	急性膵炎	1(0.2)
無力症	59(10.2)	ひだ舌	1(0.2)
発熱	43(7.5)	直腸出血	1(0.2)
末梢性浮腫	13(2.3)	脂肪便	1(0.2)
倦怠感	9(1.6)	舌変色	1(0.2)
悪寒	7(1.2)	臨床検査	140(24.3)
粘膜の炎症	6(1.0)	AST(GOT)増加	56(9.7)
		ALT(GPT)増加	52(9.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
リパーゼ増加	43(7.5)	高アミラーゼ血症	2(0.3)
アミラーゼ増加	36(6.3)	糖尿病	1(0.2)
血中クレアチニン増加	14(2.4)	コントロール不良の糖尿病	1(0.2)
血中ALP増加	13(2.3)	電解質失調	1(0.2)
体重減少	12(2.1)	高カリウム血症	1(0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9(1.6)	高リパーゼ血症	1(0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6(1.0)	低カルシウム血症	1(0.2)
γ-GTP増加	5(0.9)	低クロール血症	1(0.2)
リンパ球数減少	5(0.9)	低血糖	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	5(0.9)	多飲症	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(0.7)	2型糖尿病	1(0.2)
好中球数減少	4(0.7)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	82(14.2)
遊離サイロキシニン減少	4(0.7)	肺臓炎	41(7.1)
血中尿素増加	3(0.5)	呼吸困難	15(2.6)
遊離サイロキシニン増加	3(0.5)	咳 嗽	10(1.7)
遊離トリヨードチロニン減少	3(0.5)	間質性肺疾患	7(1.2)
白血球数減少	3(0.5)	低酸素症	3(0.5)
血中ビリルビン増加	2(0.3)	胸 水	3(0.5)
血中カリウム減少	2(0.3)	喘 息	2(0.3)
肝酵素上昇	2(0.3)	咽喉乾燥	2(0.3)
肝機能検査値上昇	2(0.3)	鼻 閉	2(0.3)
血小板数減少	2(0.3)	湿性咳嗽	2(0.3)
遊離トリヨードチロニン増加	2(0.3)	窒 息	1(0.2)
アミラーゼ減少	1(0.2)	発声障害	1(0.2)
血中アルブミン増加	1(0.2)	鼻出血	1(0.2)
血中クロール増加	1(0.2)	鼻 茸	1(0.2)
血中CK(CPK)増加	1(0.2)	器質性肺炎	1(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1(0.2)	咽頭の炎症	1(0.2)
好酸球数増加	1(0.2)	気 胸	1(0.2)
ヘモグロビン減少	1(0.2)	アレルギー性鼻炎	1(0.2)
肝機能検査異常	1(0.2)	鼻 漏	1(0.2)
好中球数増加	1(0.2)	咽喉刺激感	1(0.2)
血小板数増加	1(0.2)	筋骨格系及び結合組織障害	55(9.5)
肺機能検査値低下	1(0.2)	関節痛	29(5.0)
甲状腺機能検査異常	1(0.2)	筋肉痛	10(1.7)
体重増加	1(0.2)	関節炎	5(0.9)
内分泌障害	127(22.0)	筋骨格痛	5(0.9)
甲状腺機能低下症	72(12.5)	四肢痛	5(0.9)
甲状腺機能亢進症	48(8.3)	背部痛	3(0.5)
副腎機能不全	19(3.3)	多発性関節炎	2(0.3)
下垂体炎	12(2.1)	筋力低下	2(0.3)
下垂体機能低下症	7(1.2)	リウマチ性多発筋痛	2(0.3)
甲状腺炎	4(0.7)	自己免疫性関節炎	1(0.2)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.2)	関節硬直	1(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	関節腫脹	1(0.2)
内分泌障害	1(0.2)	筋肉疲労	1(0.2)
続発性副甲状腺機能亢進症	1(0.2)	筋痙攣	1(0.2)
代謝及び栄養障害	102(17.7)	筋骨格系胸痛	1(0.2)
食欲減退	76(13.2)	筋骨格硬直	1(0.2)
低ナトリウム血症	18(3.1)	筋 炎	1(0.2)
脱 水	7(1.2)	頸部痛	1(0.2)
低アルブミン血症	7(1.2)	横紋筋融解症	1(0.2)
低カリウム血症	5(0.9)	軟部組織腫脹	1(0.2)
1型糖尿病	4(0.7)	脊椎痛	1(0.2)
低マグネシウム血症	4(0.7)	顎関節症候群	1(0.2)
高カルシウム血症	3(0.5)	神経系障害	51(8.9)
高血糖	3(0.5)	味覚異常	12(2.1)
低リン酸血症	3(0.5)	頭 痛	11(1.9)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
錯感覚	8(1.4)	肝毒性	5(0.9)
味覚障害	5(0.9)	肝機能異常	4(0.7)
振 戦	4(0.7)	自己免疫性肝炎	2(0.3)
浮動性めまい	3(0.5)	免疫性肝炎	1(0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.5)	高ビリルビン血症	1(0.2)
傾 眠	2(0.3)	眼障害	19(3.3)
無嗅覚	1(0.2)	ドライアイ	8(1.4)
自己免疫性脳炎	1(0.2)	霧 視	3(0.5)
脳 症	1(0.2)	流涙増加	2(0.3)
顔面神経障害	1(0.2)	ぶどう膜炎	2(0.3)
顔面麻痺	1(0.2)	眼刺激	1(0.2)
全身性強直性間代性発作	1(0.2)	眼瞼炎	1(0.2)
水頭症	1(0.2)	複 視	1(0.2)
嗜 眠	1(0.2)	輪部幹細胞欠乏	1(0.2)
記憶障害	1(0.2)	マイボーム腺機能不全	1(0.2)
筋痙直	1(0.2)	眼充血	1(0.2)
末梢性ニューロパチー	1(0.2)	強膜炎	1(0.2)
痙攣発作	1(0.2)	眼球乾燥症	1(0.2)
声帯麻痺	1(0.2)	腎及び尿路障害	13(2.3)
感染症及び寄生虫症	29(5.0)	腎不全	5(0.9)
結膜炎	6(1.0)	急性腎障害	3(0.5)
带状疱疹	3(0.5)	自己免疫性腎炎	2(0.3)
気管支炎	2(0.3)	尿細管間質性腎炎	1(0.2)
せ っ	2(0.3)	非感染性膀胱炎	1(0.2)
口腔カンジダ症	2(0.3)	腎機能障害	1(0.2)
口腔ヘルペス	2(0.3)	血管障害	11(1.9)
肺 炎	2(0.3)	高血圧	4(0.7)
膿疱性皮疹	2(0.3)	低血圧	3(0.5)
鼻 炎	2(0.3)	ショック	1(0.2)
唾液腺炎	2(0.3)	深部静脈血栓症	1(0.2)
カンジダ感染	1(0.2)	ほてり	1(0.2)
膀胱炎	1(0.2)	レイノー現象	1(0.2)
脳 炎	1(0.2)	心臓障害	9(1.6)
眼感染	1(0.2)	心房細動	3(0.5)
胃腸炎	1(0.2)	動 悸	3(0.5)
単純ヘルペス	1(0.2)	心タンポナーデ	1(0.2)
脊髄炎	1(0.2)	うっ血性心不全	1(0.2)
上咽頭炎	1(0.2)	心筋炎	1(0.2)
気道感染	1(0.2)	精神障害	6(1.0)
血液及びリンパ系障害	27(4.7)	錯乱状態	2(0.3)
貧 血	22(3.8)	不 安	1(0.2)
血小板減少症	6(1.0)	譫 妄	1(0.2)
白血球増加症	2(0.3)	不眠症	1(0.2)
好中球減少症	1(0.2)	リビドー障害	1(0.2)
リンパ節痛	1(0.2)	免疫系障害	5(0.9)
傷害、中毒及び処置合併症	25(4.3)	過敏症	3(0.5)
注入に伴う反応	19(3.3)	アナフィラキシー反応	1(0.2)
皮膚擦過傷	2(0.3)	薬物過敏症	1(0.2)
放射線による肺損傷	1(0.2)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	3(0.5)
放射線心膜炎	1(0.2)	悪性新生物進行	1(0.2)
節足動物咬傷	1(0.2)	化膿性肉芽腫	1(0.2)
処置による悪心	1(0.2)	腫瘍偽性進行	1(0.2)
処置による疼痛	1(0.2)	生殖系及び乳房障害	1(0.2)
処置による嘔吐	1(0.2)	性器発疹	1(0.2)
肝胆道系障害	23(4.0)		
肝 炎	10(1.7)		

(「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」用法追加時集計)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.22.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治不能又は転移性の腎細胞癌（ONO-4538-16/CA209214試験）〉

安全性評価対象例数		547例	
副作用発現症例数（%）		509例(93.1)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	47(8.6)	眼瞼浮腫	3(0.5)
貧血	34(6.2)	角膜炎	1(0.2)
白血球増加症	3(0.5)	羞明	1(0.2)
血小板減少症	2(0.4)	眼の障害	2(0.4)
リンパ球減少症	3(0.5)	眼刺激	1(0.2)
好中球減少症	3(0.5)	眼そう痒症	2(0.4)
血小板増加症	2(0.4)	眼瞼下垂	2(0.4)
好酸球増加症	1(0.2)	緑内障	1(0.2)
リンパ節症	1(0.2)	眼窩周囲浮腫	1(0.2)
自己免疫性好中球減少症	1(0.2)	視力低下	1(0.2)
骨髓機能不全	1(0.2)	眼球乾燥症	1(0.2)
白血球減少症	1(0.2)	結膜出血	1(0.2)
心臓障害	15(2.7)	結膜充血	1(0.2)
動悸	7(1.3)	結膜刺激	1(0.2)
頻脈	5(0.9)	上強膜炎	1(0.2)
洞性頻脈	1(0.2)	外眼筋障害	1(0.2)
不整脈	1(0.2)	眼脂	1(0.2)
第一度房室ブロック	1(0.2)	眼の炎症	1(0.2)
心筋炎	1(0.2)	眼瞼そう痒症	1(0.2)
心嚢液貯留	1(0.2)	遠視	1(0.2)
上室性頻脈	1(0.2)	涙道の炎症	1(0.2)
耳及び迷路障害	15(2.7)	虹彩毛様体炎	1(0.2)
回転性めまい	8(1.5)	閉眼遅延	1(0.2)
耳鳴	5(0.9)	近視	1(0.2)
聴力低下	1(0.2)	ぶどう膜炎	1(0.2)
耳そう痒症	1(0.2)		
内分泌障害	160(29.3)	胃腸障害	287(52.5)
甲状腺機能低下症	85(15.5)	下痢	145(26.5)
甲状腺機能亢進症	59(10.8)	悪心	109(19.9)
副腎機能不全	28(5.1)	嘔吐	59(10.8)
下垂体炎	22(4.0)	便秘	35(6.4)
甲状腺炎	16(2.9)	腹痛	38(6.9)
性腺機能低下	2(0.4)	口内乾燥	31(5.7)
視床下部-下垂体障害	3(0.5)	消化不良	15(2.7)
続発性性腺機能低下	3(0.5)	口内炎	23(4.2)
急性副腎皮質機能不全	1(0.2)	上腹部痛	9(1.6)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	大腸炎	18(3.3)
バセドウ病	2(0.4)	腹部膨満	6(1.1)
下垂体機能低下症	2(0.4)	嚥下障害	8(1.5)
続発性副腎皮質機能不全	2(0.4)	痔核	2(0.4)
アジソン病	1(0.2)	胃炎	3(0.5)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.2)	胃食道逆流性疾患	6(1.1)
アンドロゲン欠乏症	1(0.2)	腹部不快感	4(0.7)
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	膝炎	7(1.3)
副甲状腺機能亢進症	1(0.2)	鼓腸	3(0.5)
甲状腺障害	1(0.2)	下腹部痛	3(0.5)
慢性甲状腺炎	1(0.2)	腹水	1(0.2)
眼障害	42(7.7)	食道炎	2(0.4)
霧視	9(1.6)	歯周病	1(0.2)
眼乾燥	7(1.3)	アフタ性潰瘍	2(0.4)
流涙増加	5(0.9)	軟便	2(0.4)
複視	1(0.2)	肛門周囲痛	1(0.2)
眼痛	5(0.9)	レッチング	2(0.4)
視力障害	1(0.2)	肛門の炎症	1(0.2)
硝子体浮遊物	1(0.2)	肛門そう痒症	1(0.2)
眼瞼炎	1(0.2)	自己免疫性大腸炎	2(0.4)
眼部腫脹	2(0.4)		
眼充血	2(0.4)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血性下痢	2 (0.4)	肝胆道系障害	16 (2.9)
排便回数増加	1 (0.2)	高ビリルビン血症	4 (0.7)
歯肉痛	1 (0.2)	肝 炎	3 (0.5)
血便排泄	1 (0.2)	肝毒性	3 (0.5)
口腔知覚不全	2 (0.4)	自己免疫性肝炎	2 (0.4)
歯の知覚過敏	1 (0.2)	肝機能異常	2 (0.4)
臍ヘルニア	1 (0.2)	肝細胞損傷	1 (0.2)
口唇炎	1 (0.2)	急性肝炎	1 (0.2)
口腔内被膜	1 (0.2)	中毒性肝炎	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	1 (0.2)	免疫系障害	15 (2.7)
便秘切迫	1 (0.2)	過敏症	9 (1.6)
小腸炎	1 (0.2)	造影剤アレルギー	4 (0.7)
腸 炎	1 (0.2)	造影剤反応	2 (0.4)
変色便	1 (0.2)	薬物過敏症	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	自己免疫障害	1 (0.2)
舌 炎	1 (0.2)	食物アレルギー	1 (0.2)
口唇浮腫	1 (0.2)	感染症及び寄生虫症	59 (10.8)
口唇痛	1 (0.2)	ウイルス性上気道感染	3 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	上気道感染	2 (0.4)
潰瘍性食道炎	1 (0.2)	尿路感染	1 (0.2)
口腔内不快感	1 (0.2)	肺 炎	5 (0.9)
直腸裂	1 (0.2)	気管支炎	3 (0.5)
直腸しぶり	1 (0.2)	鼻 炎	5 (0.9)
地図状舌	1 (0.2)	副鼻腔炎	1 (0.2)
舌潰瘍	1 (0.2)	インフルエンザ	1 (0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	314 (57.4)	結膜炎	8 (1.5)
疲 労	202 (36.9)	蜂巣炎	3 (0.5)
発 熱	79 (14.4)	口腔ヘルペス	3 (0.5)
無力症	72 (13.2)	胃腸炎	1 (0.2)
末梢性浮腫	25 (4.6)	肺感染	2 (0.4)
インフルエンザ様疾患	26 (4.8)	下気道感染	1 (0.2)
疼 痛	11 (2.0)	皮膚感染	1 (0.2)
悪 寒	18 (3.3)	憩室炎	4 (0.7)
胸 痛	4 (0.7)	咽頭炎	1 (0.2)
粘膜の炎症	13 (2.4)	カンジダ感染	2 (0.4)
倦怠感	8 (1.5)	感 染	1 (0.2)
胸部不快感	5 (0.9)	敗血症	2 (0.4)
歩行障害	2 (0.4)	皮膚真菌感染	1 (0.2)
全身健康状態低下	2 (0.4)	带状疱疹	2 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	膿疱性皮疹	4 (0.7)
浮 腫	2 (0.4)	虫垂炎	1 (0.2)
冷 感	1 (0.2)	眼感染	1 (0.2)
早期満腹	1 (0.2)	毛包炎	3 (0.5)
顔面浮腫	2 (0.4)	皮下組織膿瘍	1 (0.2)
注射部位反応	2 (0.4)	口角口唇炎	1 (0.2)
口 渴	1 (0.2)	無菌性髄膜炎	2 (0.4)
乾燥症	2 (0.4)	副腎炎	1 (0.2)
熱 感	1 (0.2)	異型肺炎	1 (0.2)
炎 症	2 (0.4)	クストリウム・デ・ファル大腸炎	1 (0.2)
温度変化不耐性	2 (0.4)	クストリウム・デ・ファル感染	1 (0.2)
全身性浮腫	1 (0.2)	精巣上体炎	1 (0.2)
異常高熱	1 (0.2)	バルボウイルス感染	1 (0.2)
高 熱	1 (0.2)	陰嚢感染	1 (0.2)
活動状態低下	1 (0.2)	外陰部炎	1 (0.2)
分泌物分泌	1 (0.2)	外陰腔真菌感染	1 (0.2)
		傷害、中毒及び処置合併症	21 (3.8)
		注入に伴う反応	14 (2.6)
		転 倒	1 (0.2)
		挫 傷	1 (0.2)
		四肢損傷	1 (0.2)
		癍 痕	1 (0.2)
		切開部位そう痒感	1 (0.2)
		化学性肺炎	1 (0.2)
		処置合併症	1 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
生殖系及び乳房障害	10 (1.8)	筋骨格硬直	3 (0.5)
前立腺炎	1 (0.2)	腱 炎	1 (0.2)
陰部そう痒症	2 (0.4)	関節腫脹	4 (0.7)
女性化乳房	1 (0.2)	滑液包炎	1 (0.2)
外陰腔乾燥	2 (0.4)	関節滲出液	1 (0.2)
亀頭包皮炎	1 (0.2)	関節硬直	3 (0.5)
乳房痛	1 (0.2)	筋骨格不快感	1 (0.2)
性器発疹	1 (0.2)	筋 炎	2 (0.4)
性器潰瘍形成	1 (0.2)	脊椎痛	2 (0.4)
陰囊紅斑	1 (0.2)	成長痛	1 (0.2)
外陰腔の炎症	1 (0.2)	滑膜炎	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	156 (28.5)	肋軟骨炎	1 (0.2)
食欲減退	75 (13.7)	筋萎縮	1 (0.2)
高血糖	28 (5.1)	筋固縮	1 (0.2)
低ナトリウム血症	24 (4.4)	関節周囲炎	1 (0.2)
高カリウム血症	13 (2.4)	多発性関節炎	1 (0.2)
脱 水	17 (3.1)	リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)
高カルシウム血症	4 (0.7)	横紋筋融解症	1 (0.2)
低マグネシウム血症	10 (1.8)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	4 (0.7)
低カリウム血症	6 (1.1)	悪性新生物進行	1 (0.2)
低リン酸血症	7 (1.3)	腫瘍疼痛	1 (0.2)
低血糖	4 (0.7)	脂漏性角化症	2 (0.4)
低カルシウム血症	4 (0.7)	神経系障害	136 (24.9)
糖尿病	6 (1.1)	頭 痛	53 (9.7)
低アルブミン血症	3 (0.5)	浮動性めまい	26 (4.8)
高トリグリセリド血症	4 (0.7)	味覚異常	31 (5.7)
高尿酸血症	3 (0.5)	錯感覚	18 (3.3)
脂質異常症	2 (0.4)	振 戦	2 (0.4)
痛 風	2 (0.4)	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.1)
高コレステロール血症	2 (0.4)	嗜 眠	3 (0.5)
高アミラーゼ血症	3 (0.5)	記憶障害	2 (0.4)
高リン酸塩血症	3 (0.5)	末梢性ニューロパチー	8 (1.5)
低クロール血症	1 (0.2)	感覚鈍麻	3 (0.5)
食欲亢進	1 (0.2)	傾 眠	2 (0.4)
1型糖尿病	3 (0.5)	知覚過敏	2 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	手根管症候群	1 (0.2)
劇症1型糖尿病	2 (0.4)	痙攣発作	1 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.2)	脳梗塞	1 (0.2)
高ナトリウム血症	1 (0.2)	注意力障害	1 (0.2)
2型糖尿病	2 (0.4)	異常感覚	2 (0.4)
アシドーシス	1 (0.2)	健 忘	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	認知障害	2 (0.4)
電解質失調	1 (0.2)	体位性めまい	1 (0.2)
体液貯留	1 (0.2)	構語障害	2 (0.4)
高アルブミン血症	1 (0.2)	てんかん	1 (0.2)
高リパーゼ血症	1 (0.2)	顔面不全麻痺	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.2)	末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	149 (27.2)	多発ニューロパチー	1 (0.2)
関節痛	76 (13.9)	会話障害	1 (0.2)
背部痛	15 (2.7)	頸腕症候群	1 (0.2)
筋肉痛	49 (9.0)	脳 症	1 (0.2)
四肢痛	17 (3.1)	顔面麻痺	1 (0.2)
筋骨格痛	8 (1.5)	味覚減退	1 (0.2)
筋痙縮	22 (4.0)	第3脳神経麻痺	1 (0.2)
筋力低下	10 (1.8)	重症筋無力症	1 (0.2)
頸部痛	4 (0.7)	神経毒性	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	2 (0.4)		
関節炎	10 (1.8)		
骨 痛	4 (0.7)		
側腹部痛	1 (0.2)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
精神障害	26 (4.8)	全身性そう痒症	8 (1.5)
不眠症	9 (1.6)	斑状皮疹	9 (1.6)
不安	2 (0.4)	そう痒性皮疹	8 (1.5)
うつ病	2 (0.4)	皮膚病変	4 (0.7)
錯乱状態	6 (1.1)	湿 疹	2 (0.4)
幻 覚	2 (0.4)	皮膚炎	3 (0.5)
幻 視	1 (0.2)	脱毛症	2 (0.4)
リビドー減退	2 (0.4)	皮膚潰瘍	1 (0.2)
精神状態変化	1 (0.2)	紅斑性皮疹	4 (0.7)
気分変化	1 (0.2)	皮膚剥脱	3 (0.5)
腎及び尿路障害	28 (5.1)	水 疱	2 (0.4)
急性腎障害	10 (1.8)	蕁 疹	2 (0.4)
血 尿	2 (0.4)	過角化	2 (0.4)
腎機能障害	4 (0.7)	苔癬様角化症	3 (0.5)
尿 閉	1 (0.2)	爪の障害	3 (0.5)
排尿困難	1 (0.2)	丘疹性皮疹	3 (0.5)
尿意切迫	1 (0.2)	脂漏性皮膚炎	1 (0.2)
蛋白尿	2 (0.4)	皮膚変色	2 (0.4)
慢性腎臓病	1 (0.2)	接触皮膚炎	1 (0.2)
腎 炎	4 (0.7)	扁平苔癬	2 (0.4)
腎損傷	2 (0.4)	硬化性苔癬	1 (0.2)
排尿躊躇	1 (0.2)	丘 疹	1 (0.2)
自己免疫性腎炎	1 (0.2)	乾 癬	1 (0.2)
中毒性ネフロパシー	1 (0.2)	全身性皮疹	2 (0.4)
腎臓痛	1 (0.2)	皮膚色素過剰	2 (0.4)
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	皮膚色素減少	2 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	107 (19.6)	皮膚腫瘍	1 (0.2)
咳 嗽	45 (8.2)	ざ 瘡	1 (0.2)
呼吸困難	31 (5.7)	円形脱毛症	1 (0.2)
肺臓炎	32 (5.9)	血性水疱	1 (0.2)
口腔咽頭痛	6 (1.1)	頭部皰瘡疹	1 (0.2)
鼻 閉	1 (0.2)	乾癬様皮膚炎	1 (0.2)
胸 水	7 (1.3)	多形紅斑	1 (0.2)
発声障害	7 (1.3)	結節性紅斑	1 (0.2)
喀 血	1 (0.2)	剥脱性発疹	1 (0.2)
湿性咳嗽	3 (0.5)	固定疹	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	毛髪成長異常	1 (0.2)
労作性呼吸困難	6 (1.1)	多毛症	1 (0.2)
鼻 漏	3 (0.5)	瘢痕そう痒感	1 (0.2)
上気道咳症候群	5 (0.9)	斑	1 (0.2)
しゃっくり	2 (0.4)	爪色素沈着	1 (0.2)
喘 鳴	1 (0.2)	脂肪織炎	1 (0.2)
低酸素症	2 (0.4)	点状出血	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)	光線過敏性反応	1 (0.2)
喘 息	1 (0.2)	皮膚刺激	1 (0.2)
間質性肺疾患	2 (0.4)	スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)
気管支肺症	1 (0.2)	顔面腫脹	1 (0.2)
咽頭紅斑	1 (0.2)	一過性棘融解性皮膚症	1 (0.2)
気道の炎症	1 (0.2)	尋常性白斑	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	289 (52.8)	血管障害	37 (6.8)
そう痒症	154 (28.2)	高血圧	12 (2.2)
発 疹	118 (21.6)	低血圧	11 (2.0)
皮膚乾燥	40 (7.3)	ほてり	5 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	50 (9.1)	血 腫	1 (0.2)
紅 斑	15 (2.7)	深部静脈血栓症	1 (0.2)
多汗症	8 (1.5)	潮 紅	4 (0.7)
寝 汗	8 (1.5)	起立性低血圧	1 (0.2)
蕁麻疹	8 (1.5)	末梢冷感	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	9 (1.6)	レイノー現象	2 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (0.9)	静脈血栓症	1 (0.2)
		ショック	1 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
臨床検査	210 (38.4)	コルチゾール減少	3 (0.5)
リパーゼ増加	90 (16.5)	血小板数増加	2 (0.4)
アミラーゼ増加	71 (13.0)	血中カリウム減少	1 (0.2)
AST(GOT)増加	58 (10.6)	血圧低下	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	35 (6.4)	膵酵素増加	2 (0.4)
ALT(GPT)増加	60 (11.0)	甲状腺機能検査異常	1 (0.2)
体重減少	18 (3.3)	遊離サイロキシン増加	2 (0.4)
血中Al-P増加	25 (4.6)	白血球数増加	1 (0.2)
体重増加	6 (1.1)	血中カルシウム増加	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	13 (2.4)	血中クロール増加	1 (0.2)
γ-GTP増加	12 (2.2)	血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	12 (2.2)	血中コルチコトロピン増加	1 (0.2)
血中TSH増加	11 (2.0)	血中ナトリウム減少	1 (0.2)
血小板数減少	4 (0.7)	血中ナトリウム増加	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	体温上昇	1 (0.2)
リンパ球数減少	5 (0.9)	C-反応性蛋白増加	1 (0.2)
血中アルブミン減少	5 (0.9)	胸部X線異常	1 (0.2)
血中TSH減少	5 (0.9)	腎臓アチン・クリアランス増加	1 (0.2)
肝酵素上昇	6 (1.1)	好酸球百分率増加	1 (0.2)
白血球数減少	6 (1.1)	糸球体濾過率減少	1 (0.2)
血中尿酸増加	4 (0.7)	ヘモグロビン減少	1 (0.2)
好中球数減少	3 (0.5)	肝機能検査値上昇	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	皮膚ツルゴール低下	1 (0.2)
血中カリウム増加	3 (0.5)	サイロキシン減少	1 (0.2)
好酸球数増加	4 (0.7)	トリヨードチロニン減少	1 (0.2)
血中CK(CPK)増加	1 (0.2)	遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.2)
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.2)
血中テストステロン減少	2 (0.4)	尿量減少	1 (0.2)

（「根治不能又は転移性の腎細胞癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 20.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-48/CA209743 試験）〉

安全性評価対象例数		300 例	
副作用発現症例数 (%)		240 例(80.0)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚及び皮下組織障害	116(38.7)	無力症	25(8.3)
そう痒症	49(16.3)	発熱	16(5.3)
発疹	43(14.3)	末梢性浮腫	10(3.3)
斑状丘疹状皮疹	16(5.3)	悪寒	5(1.7)
そう痒性皮疹	8(2.7)	乾燥症	5(1.7)
皮膚乾燥	7(2.3)	インフルエンザ様疾患	3(1.0)
紅斑	6(2.0)	粘膜の炎症	3(1.0)
皮膚炎	4(1.3)	非心臓性胸痛	3(1.0)
紅斑性皮疹	4(1.3)	倦怠感	2(0.7)
ざ瘡様皮膚炎	3(1.0)	疼痛	2(0.7)
蕁麻疹	3(1.0)	胸部不快感	1(0.3)
脱毛症	2(0.7)	冷感	1(0.3)
湿疹	2(0.7)	高体温症	1(0.3)
多汗症	2(0.7)	顔面腫脹	1(0.3)
過敏性血管炎	2(0.7)	臨床検査	60(20.0)
乾癬	2(0.7)	リパーゼ増加	20(6.7)
丘疹性皮疹	2(0.7)	アミラーゼ増加	17(5.7)
皮膚障害	2(0.7)	ALT(GPT)増加	16(5.3)
皮膚病変	2(0.7)	AST(GOT)増加	12(4.0)
水疱	1(0.3)	血中クレアチニン増加	12(4.0)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	血中 Al-P 増加	8(2.7)
多形紅斑	1(0.3)	血中ビリルビン増加	4(1.3)
青藍色状態	1(0.3)	γ-GTP 増加	4(1.3)
寝汗	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.7)
斑状皮疹	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(0.7)
皮膚変色	1(0.3)	血小板数減少	2(0.7)
皮膚色素減少	1(0.3)	体重減少	2(0.7)
皮膚刺激	1(0.3)	体重増加	2(0.7)
皮膚反応	1(0.3)	トランスアミナーゼ上昇	2(0.7)
中毒性皮疹	1(0.3)	血中クレアチン増加	1(0.3)
皮膚毒性	1(0.3)	血中 CK(CPK)増加	1(0.3)
胃腸障害	101(33.7)	血中テストステロン減少	1(0.3)
下痢	62(20.7)	リンパ球数減少	1(0.3)
悪心	30(10.0)	遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)
便秘	12(4.0)	トロポニン I 増加	1(0.3)
大腸炎	10(3.3)	内分泌障害	51(17.0)
腹痛	8(2.7)	甲状腺機能低下症	32(10.7)
口内乾燥	8(2.7)	甲状腺機能亢進症	11(3.7)
嘔吐	8(2.7)	副腎機能不全	6(2.0)
胃食道逆流性疾患	3(1.0)	下垂体機能低下症	6(2.0)
口内炎	3(1.0)	下垂体炎	6(2.0)
膝炎	2(0.7)	自己免疫性甲状腺炎	2(0.7)
腹部不快感	1(0.3)	内分泌障害	1(0.3)
腹部膨満	1(0.3)	視床下部一下垂体障害	1(0.3)
腹水	1(0.3)	リンパ球性下垂体炎	1(0.3)
小腸炎	1(0.3)	ACTH 欠損症	1(0.3)
腸炎	1(0.3)	自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.3)
びらん性胃炎	1(0.3)	筋骨格系及び結合組織障害	44(14.7)
イレウス	1(0.3)	関節痛	22(7.3)
口腔内痛	1(0.3)	筋肉痛	15(5.0)
舌障害	1(0.3)	関節炎	5(1.7)
歯痛	1(0.3)	四肢痛	4(1.3)
胃腸毒性	1(0.3)	筋骨格痛	3(1.0)
自己免疫性膝炎	1(0.3)	背部痛	2(0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	89(29.7)	筋炎	2(0.7)
疲労	41(13.7)	筋骨格系胸痛	2(0.7)
		筋骨格硬直	2(0.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
滑液泡炎	1(0.3)	錯感覚	1(0.3)
側腹部痛	1(0.3)	対麻痺	1(0.3)
関節硬直	1(0.3)	多発ニューロパチー	1(0.3)
筋固縮	1(0.3)	振 戦	1(0.3)
筋痙縮	1(0.3)	辺縁系脳炎	1(0.3)
筋力低下	1(0.3)	味覚障害	1(0.3)
ミオパチー	1(0.3)	血液及びリンパ系障害	17(5.7)
頸部痛	1(0.3)	貧 血	6(2.0)
変形性関節症	1(0.3)	好酸球増加症	3(1.0)
足底筋膜炎	1(0.3)	リンパ球減少症	2(0.7)
脊椎痛	1(0.3)	好中球減少症	2(0.7)
代謝及び栄養障害	37(12.3)	血小板減少症	2(0.7)
食欲減退	29(9.7)	白血球増加症	1(0.3)
低ナトリウム血症	5(1.7)	血小板減少性紫斑病	1(0.3)
高血糖	3(1.0)	腎及び尿路障害	12(4.0)
低カリウム血症	3(1.0)	急性腎障害	6(2.0)
脱 水	1(0.3)	腎不全	2(0.7)
低アルブミン血症	1(0.3)	腎機能障害	2(0.7)
低血糖	1(0.3)	ネフローゼ症候群	1(0.3)
低リン酸血症	1(0.3)	慢性腎臓病	1(0.3)
高アミラーゼ血症	1(0.3)	免疫系障害	12(4.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	32(10.7)	過敏症	10(3.3)
肺臓炎	14(4.7)	輸注関連過敏反応	2(0.7)
呼吸困難	5(1.7)	感染症及び寄生虫症	11(3.7)
間質性肺炎患	5(1.7)	結膜炎	2(0.7)
咳 嗽	2(0.7)	鼻 炎	2(0.7)
湿性咳嗽	2(0.7)	口腔真菌感染	2(0.7)
鼻出血	1(0.3)	膀胱炎	1(0.3)
低酸素症	1(0.3)	脳 炎	1(0.3)
鼻 閉	1(0.3)	真菌感染	1(0.3)
胸 水	1(0.3)	带状疱疹	1(0.3)
鼻 漏	1(0.3)	皮膚感染	1(0.3)
免疫性肺臓炎	1(0.3)	眼障害	9(3.0)
傷害、中毒及び処置合併症	26(8.7)	白内障	1(0.3)
注射に伴う反応	24(8.0)	複 視	1(0.3)
引っかき傷	1(0.3)	ドライアイ	1(0.3)
皮膚損傷	1(0.3)	眼 脂	1(0.3)
処置による疼痛	1(0.3)	虹彩炎	1(0.3)
肝胆道系障害	23(7.7)	ぶどう膜炎	1(0.3)
肝機能異常	9(3.0)	視力障害	1(0.3)
免疫性肝炎	4(1.3)	硝子体浮遊物	1(0.3)
薬物性肝障害	3(1.0)	眼球乾燥症	1(0.3)
肝 炎	2(0.7)	眼球クロウヌスミオクロウヌス	1(0.3)
肝細胞損傷	2(0.7)	血管障害	9(3.0)
自己免疫性肝炎	1(0.3)	低血圧	2(0.7)
肝毒性	1(0.3)	静脈炎	2(0.7)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.3)	潮 紅	1(0.3)
神経系障害	22(7.3)	高血圧	1(0.3)
頭 痛	4(1.3)	上大静脈症候群	1(0.3)
浮動性めまい	3(1.0)	側頭動脈炎	1(0.3)
味覚不全	3(1.0)	深部静脈血栓症	1(0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2(0.7)	精神障害	5(1.7)
運動失調	1(0.3)	不眠症	2(0.7)
ホルネル症候群	1(0.3)	錯乱状態	1(0.3)
重症筋無力症	1(0.3)	うつ病	1(0.3)
筋無力症候群	1(0.3)	リビドー障害	1(0.3)
横断性脊髄炎	1(0.3)	心臓障害	4(1.3)
神経系障害	1(0.3)	徐 脈	1(0.3)
末梢性ニューロパチー	1(0.3)	心筋炎	1(0.3)
視神経炎	1(0.3)	頻 脈	1(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胸膜心膜炎	1(0.3)	耳及び迷路障害 耳 痛	1(0.3) 1(0.3)

（「切除不能・再発の悪性胸膜中皮腫」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 22.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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（CA209142試験：併用投与コホート）〉

安全性評価対象例数		119 例	
副作用発現症例数（%）		87 例（73.1）	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	41(34.5)	白血球数減少	1 (0.8)
		遊離サイロキシン減少	1 (0.8)
発熱	18 (15.1)	皮膚及び皮下組織障害	44(37.0)
疲労	21 (17.6)	そう痒症	20 (16.8)
無力症	6 (5.0)	発疹	13 (10.9)
インフルエンザ様疾患	6 (5.0)	皮膚乾燥	8 (6.7)
疼痛	2 (1.7)	寝汗	1 (0.8)
悪寒	4 (3.4)	斑状丘疹状皮疹	4 (3.4)
末梢性浮腫	1 (0.8)	脱毛症	2 (1.7)
顔面浮腫	2 (1.7)	紅斑	2 (1.7)
乾燥症	1 (0.8)	紅斑性皮疹	3 (2.5)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	そう痒性皮疹	2 (1.7)
粘膜の炎症	1 (0.8)	皮膚炎	1 (0.8)
末梢腫脹	1 (0.8)	ざ瘡様皮膚炎	2 (1.7)
胃腸障害	35(29.4)	湿疹	2 (1.7)
下痢	26 (21.8)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)
悪心	15 (12.6)	光線過敏性反応	2 (1.7)
腹痛	8 (6.7)	全身性皮疹	2 (1.7)
嘔吐	8 (6.7)	皮膚色素過剰	1 (0.8)
便秘	3 (2.5)	爪破損	1 (0.8)
口内乾燥	6 (5.0)	全身性そう痒症	1 (0.8)
消化不良	4 (3.4)	円形脱毛症	1 (0.8)
口内炎	2 (1.7)	毛髪変色	1 (0.8)
大腸炎	3 (2.5)	毛髪成長異常	1 (0.8)
口腔内痛	1 (0.8)	皮膚疼痛	1 (0.8)
脾炎	1 (0.8)	丘疹	1 (0.8)
直腸出血	1 (0.8)	乾癬	1 (0.8)
舌苔	1 (0.8)	斑状皮疹	1 (0.8)
直腸分泌物	1 (0.8)	皮膚色素減少	1 (0.8)
大腸出血	1 (0.8)	皮膚刺激	1 (0.8)
臨床検査	40(33.6)	皮膚病変	1 (0.8)
AST(GOT)増加	17 (14.3)	皮膚毒性	1 (0.8)
ALT(GPT)増加	14 (11.8)	感染症及び寄生虫症	5(4.2)
血中クレアチニン増加	4 (3.4)	ウイルス性上気道感染	1 (0.8)
リパーゼ増加	10 (8.4)	口腔カンジダ症	1 (0.8)
体重減少	4 (3.4)	带状疱疹	1 (0.8)
アミラーゼ増加	5 (4.2)	脳炎	1 (0.8)
血中Al-P増加	2 (1.7)	皮膚感染	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	3 (2.5)	筋骨格系及び結合組織障害	16(13.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (2.5)	背部痛	5 (4.2)
血小板数減少	2 (1.7)	関節痛	6 (5.0)
トランスアミナーゼ上昇	4 (3.4)	四肢痛	1 (0.8)
リンパ球数減少	1 (0.8)	筋肉痛	4 (3.4)
好中球数減少	1 (0.8)	関節硬直	2 (1.7)
血中CK(CPK)増加	1 (0.8)	筋骨格痛	1 (0.8)
血中マグネシウム減少	1 (0.8)	筋力低下	1 (0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	関節炎	1 (0.8)
コルチゾール減少	1 (0.8)	関節腫脹	1 (0.8)
腎臓グアニン・クレアチン増加	1 (0.8)	顎痛	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	壊死性筋炎	1 (0.8)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
代謝及び栄養障害	15(12.6)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.8)
食欲減退	10 (8.4)	精神障害	2(1.7)
脱水	2 (1.7)	不眠症	1 (0.8)
低マグネシウム血症	2 (1.7)	精神状態変化	1 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (1.7)	血管障害	4(3.4)
低カルシウム血症	2 (1.7)	高血圧	1 (0.8)
高カリウム血症	1 (0.8)	低血圧	1 (0.8)
低血糖	1 (0.8)	リンパ浮腫	1 (0.8)
神経系障害	16(13.4)	ほてり	1 (0.8)
頭痛	7 (5.9)	傷害、中毒及び処置合併症	5(4.2)
浮動性めまい	2 (1.7)	転倒	1 (0.8)
錯感覚	1 (0.8)	注入に伴う反応	3 (2.5)
末梢性ニューロパチー	3 (2.5)	皮膚擦過傷	1 (0.8)
味覚異常	2 (1.7)	腎及び尿路障害	3(2.5)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.7)	急性腎障害	2 (1.7)
痙攣発作	1 (0.8)	排尿困難	1 (0.8)
錐体路症候群	1 (0.8)	眼障害	2(1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9(7.6)	眼乾燥	1 (0.8)
咳嗽	1 (0.8)	霧視	1 (0.8)
呼吸困難	3 (2.5)	肝胆道系障害	4(3.4)
鼻閉	1 (0.8)	自己免疫性肝炎	2 (1.7)
肺臓炎	6 (5.0)	肝炎	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	肝細胞損傷	1 (0.8)
鼻漏	1 (0.8)	良性、悪性及び詳細不明の新生物	2(1.7)
低酸素症	1 (0.8)	(嚢胞及びポリープを含む)	
血液及びリンパ系障害	10(8.4)	脂漏性角化症	1 (0.8)
貧血	8 (6.7)	扁平上皮癌	1 (0.8)
血小板減少症	4 (3.4)	皮膚有棘細胞癌	1 (0.8)
リンパ球減少症	1 (0.8)	耳及び迷路障害	2(1.7)
内分泌障害	30(25.2)	回転性めまい	1 (0.8)
甲状腺機能低下症	16 (13.4)	耳鳴	1 (0.8)
甲状腺機能亢進症	13 (10.9)	免疫系障害	3(2.5)
副腎機能不全	5 (4.2)	過敏症	1 (0.8)
甲状腺炎	3 (2.5)	サルコイドーシス	2 (1.7)
下垂体炎	3 (2.5)	心臓障害	1(0.8)
自己免疫性甲状腺障害	2 (1.7)	徐脈	1 (0.8)
下垂体機能低下症	1 (0.8)	洞性徐脈	1 (0.8)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.8)	生殖系及び乳房障害	1(0.8)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.8)	性器発疹	1 (0.8)

（「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」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver. 20.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌（ONO-4538-50/CA209648 試験）〉

安全性評価対象例数		322 例	
副作用発現症例数 (%)		256 例(79.5)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚及び皮下組織障害	118(36.6)	続発性副腎皮質機能不全	3(0.9)
発 疹	55(17.1)	甲状腺障害	2(0.6)
そう痒症	43(13.4)	自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	16(5.0)	内分泌障害	1(0.3)
皮膚乾燥	8(2.5)	副甲状腺機能低下症	1(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	7(2.2)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1(0.3)
多形紅斑	4(1.2)	リンパ球性下垂体炎	1(0.3)
蕁麻疹	4(1.2)	慢性甲状腺炎	1(0.3)
皮膚剥脱	3(0.9)	一般・全身障害及び投与部位の状態	71(22.0)
脱毛症	2(0.6)	疲 労	29(9.0)
剥脱性発疹	2(0.6)	発 熱	26(8.1)
紫 斑	2(0.6)	倦怠感	12(3.7)
丘疹性皮疹	2(0.6)	無力症	7(2.2)
接触皮膚炎	1(0.3)	粘膜の炎症	4(1.2)
薬 疹	1(0.3)	インフルエンザ様疾患	2(0.6)
異汗性湿疹	1(0.3)	全身健康状態悪化	1(0.3)
紅 斑	1(0.3)	乾燥症	1(0.3)
手皮膚炎	1(0.3)	臨床検査	67(20.8)
斑	1(0.3)	AST(GOT)増加	29(9.0)
神経皮膚炎	1(0.3)	ALT(GPT)増加	25(7.8)
乾 癬	1(0.3)	アミラーゼ増加	8(2.5)
斑状皮疹	1(0.3)	血中 ALP 増加	8(2.5)
そう痒性皮疹	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(1.9)
皮膚障害	1(0.3)	血小板数減少	6(1.9)
皮膚色素減少	1(0.3)	血中 CK(CPK)増加	5(1.6)
胃腸障害	92(28.6)	血中クレアチニン増加	5(1.6)
下 痢	32(9.9)	リパーゼ増加	5(1.6)
悪 心	26(8.1)	体重減少	5(1.6)
嘔 吐	18(5.6)	血中ビリルビン増加	3(0.9)
口内炎	14(4.3)	リンパ球数減少	3(0.9)
便 秘	7(2.2)	白血球数減少	3(0.9)
大腸炎	6(1.9)	α-セト酢酸脱水素酵素増加	2(0.6)
口内乾燥	6(1.9)	抱合ビリルビン増加	2(0.6)
腹 痛	5(1.6)	血中クロール減少	2(0.6)
脾 炎	3(0.9)	血中コリンエステラーゼ減少	2(0.6)
腹部膨満	2(0.6)	血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.6)
上腹部痛	2(0.6)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.6)
消化不良	2(0.6)	コルチゾール減少	2(0.6)
嚥下障害	2(0.6)	γ-GTP 増加	2(0.6)
口腔内潰瘍形成	2(0.6)	ヘモグロビン減少	2(0.6)
腹部不快感	1(0.3)	好中球数減少	2(0.6)
小腸炎	1(0.3)	好中球数増加	2(0.6)
排便回数増加	1(0.3)	遊離サイロキシン減少	2(0.6)
胃 炎	1(0.3)	遊離トリヨードチロニン減少	2(0.6)
舌 痛	1(0.3)	5-ヌクレオチダーゼ上昇	1(0.3)
食道閉塞症	1(0.3)	アデノシンデアミナーゼ増加	1(0.3)
急性脾炎	1(0.3)	ALT(GPT)異常	1(0.3)
舌潰瘍	1(0.3)	アミノ酸濃度増加	1(0.3)
毛舌症	1(0.3)	血中重炭酸塩増加	1(0.3)
内分泌障害	83(25.8)	血中フィブリノゲン減少	1(0.3)
甲状腺機能低下症	43(13.4)	血中卵胞刺激ホルモン増加	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	20(6.2)	血中免疫グロブリンG増加	1(0.3)
副腎機能不全	14(4.3)	血中黄体形成ホルモン増加	1(0.3)
下垂体機能低下症	11(3.4)	血中リン減少	1(0.3)
下垂体炎	9(2.8)	血中プロラクチン増加	1(0.3)
甲状腺炎	6(1.9)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血中ナトリウム減少	1(0.3)	リンパ節炎	1(0.3)
血中尿素増加	1(0.3)	血小板増加症	1(0.3)
心電図異常Q波	1(0.3)	肝胆道系障害	23(7.1)
グルタミン酸脱水素酵素増加	1(0.3)	肝機能異常	16(5.0)
肝酵素上昇	1(0.3)	肝 炎	3(0.9)
インスリン様成長因子減少	1(0.3)	高ビリルビン血症	2(0.6)
臨床検査異常	1(0.3)	免疫性肝炎	2(0.6)
リンパ球百分率減少	1(0.3)	自己免疫性肝炎	1(0.3)
P O 2 低下	1(0.3)	胆管炎	1(0.3)
血小板数増加	1(0.3)	肝毒性	1(0.3)
プレアルブミン減少	1(0.3)	高トランスアミナーゼ血症	1(0.3)
プレアルブミン増加	1(0.3)	免疫介在性肝障害	1(0.3)
赤血球数減少	1(0.3)	感染症及び寄生虫症	22(6.8)
総胆汁酸増加	1(0.3)	結膜炎	5(1.6)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.3)	膀胱炎	5(1.6)
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.3)	肺 炎	5(1.6)
腫瘍マーカー上昇	1(0.3)	菌血症	1(0.3)
白血球数増加	1(0.3)	カンジダ感染	1(0.3)
代謝及び栄養障害	47(14.6)	蜂巣炎	1(0.3)
食欲減退	19(5.9)	脳 炎	1(0.3)
低ナトリウム血症	9(2.8)	帯状疱疹	1(0.3)
高血糖	7(2.2)	口腔カンジダ症	1(0.3)
低アルブミン血症	6(1.9)	中耳炎	1(0.3)
低カリウム血症	5(1.6)	耳下腺炎	1(0.3)
脱 水	3(0.9)	上気道感染	1(0.3)
低マグネシウム血症	3(0.9)	尿路性敗血症	1(0.3)
低リン酸血症	3(0.9)	筋骨格系及び結合組織障害	21(6.5)
1 型糖尿病	3(0.9)	筋肉痛	6(1.9)
高カルシウム血症	2(0.6)	関節痛	4(1.2)
糖尿病	1(0.3)	関節炎	3(0.9)
劇症 1 型糖尿病	1(0.3)	筋 炎	2(0.6)
高アミラーゼ血症	1(0.3)	背部痛	1(0.3)
高リン酸塩血症	1(0.3)	免疫性関節炎	1(0.3)
高尿酸血症	1(0.3)	関節硬直	1(0.3)
低カルシウム血症	1(0.3)	関節腫脹	1(0.3)
低クロール血症	1(0.3)	下顎腫瘍	1(0.3)
過小食	1(0.3)	筋力低下	1(0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	39(12.1)	筋骨格系胸痛	1(0.3)
肺炎	20(6.2)	筋骨格痛	1(0.3)
間質性肺疾患	6(1.9)	筋骨格硬直	1(0.3)
咳 嗽	2(0.6)	頸部痛	1(0.3)
呼吸困難	2(0.6)	四肢痛	1(0.3)
しゃっくり	2(0.6)	神経系障害	16(5.0)
口腔咽頭痛	2(0.6)	頭 痛	6(1.9)
湿性咳嗽	2(0.6)	味覚不全	4(1.2)
後天性気管食道瘻	1(0.3)	脳梗塞	1(0.3)
発声障害	1(0.3)	浮動性めまい	1(0.3)
胸 水	1(0.3)	過眠症	1(0.3)
肺塞栓症	1(0.3)	嗜 眠	1(0.3)
アレルギー性鼻炎	1(0.3)	末梢性ニューロパチー	1(0.3)
血液及びリンパ系障害	23(7.1)	嗅神経障害	1(0.3)
貧 血	12(3.7)	錯感覚	1(0.3)
リンパ球減少症	3(0.9)	末梢性感覚ニューロパチー	1(0.3)
好酸球増加症	2(0.6)	傷害、中毒及び処置合併症	9(2.8)
白血球増加症	2(0.6)	注入に伴う反応	8(2.5)
赤血球減少症	1(0.3)	過量投与	1(0.3)
免疫性血小板減少症	1(0.3)	腎及び尿路障害	7(2.2)
白血球減少症	1(0.3)	急性腎障害	2(0.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
非感染性膀胱炎	1(0.3)	ぶどう膜炎	1(0.3)
排尿困難	1(0.3)	フォークト・小柳・原田病	1(0.3)
血 尿	1(0.3)	精神障害	3(0.9)
腎機能障害	1(0.3)	不眠症	3(0.9)
腎損傷	1(0.3)	易刺激性	1(0.3)
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	耳及び迷路障害	2(0.6)
心臓障害	6(1.9)	聴力低下	1(0.3)
心筋炎	2(0.6)	耳 鳴	1(0.3)
動 悸	2(0.6)	血管障害	2(0.6)
上室性頻脈	1(0.3)	内出血	1(0.3)
心室性不整脈	1(0.3)	血管痙攣	1(0.3)
眼障害	6(1.9)	免疫系障害	1(0.3)
複 視	1(0.3)	過敏症	1(0.3)
ドライアイ	1(0.3)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(0.3)
眼 痛	1(0.3)	腫瘍瘻	1(0.3)
羞 明	1(0.3)		

（「根治切除不能な進行・再発の食道癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.23.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈プラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part1b、全体）〉

安全性評価対象例数		172 例	
副作用発現症例数 (%)		159 例(92.4)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚及び皮下組織障害	59(34.3)	口内乾燥	1(0.6)
発疹	26(15.1)	腹痛	1(0.6)
そう痒症	15(8.7)	胃炎	1(0.6)
斑状丘疹状皮疹	8(4.7)	上腹部痛	1(0.6)
脱毛症	7(4.1)	口唇炎	1(0.6)
皮膚乾燥	6(3.5)	臨床検査	77(44.8)
紅斑	4(2.3)	好中球数減少	27(15.7)
蕁麻疹	3(1.7)	血小板数減少	21(12.2)
ざ瘡様皮膚炎	2(1.2)	ALT(GPT)増加	16(9.3)
そう痒性皮疹	2(1.2)	白血球数減少	15(8.7)
全身性そう痒症	2(1.2)	血中クレアチニン増加	12(7.0)
皮膚色素過剰	2(1.2)	アミラーゼ増加	11(6.4)
皮膚剥脱	1(0.6)	AST(GOT)増加	10(5.8)
寝汗	1(0.6)	リパーゼ増加	8(4.7)
皮膚色素減少	1(0.6)	リンパ球数減少	8(4.7)
剥脱性発疹	1(0.6)	体重減少	6(3.5)
乾癬	1(0.6)	血中マグネシウム減少	5(2.9)
皮膚疼痛	1(0.6)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4(2.3)
全身性皮疹	1(0.6)	ヘモグロビン減少	3(1.7)
皮膚変色	1(0.6)	血中ALP増加	3(1.7)
皮膚病変	1(0.6)	血中尿素増加	2(1.2)
敏感肌	1(0.6)	腎臓アチン・クレアチン減少	2(1.2)
皮膚反応	1(0.6)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.6)
うっ滞性皮膚炎	1(0.6)	トランスアミナーゼ上昇	1(0.6)
爪線状隆起	1(0.6)	肝酵素上昇	1(0.6)
色素沈着障害	1(0.6)	体重増加	1(0.6)
脂漏性皮膚炎	1(0.6)	血中クレアチン増加	1(0.6)
浮腫性硬化症	1(0.6)	血中リン減少	1(0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	79(45.9)	内分泌障害	13(7.6)
疲労	43(25.0)	甲状腺機能亢進症	7(4.1)
無力症	18(10.5)	甲状腺機能低下症	6(3.5)
発熱	12(7.0)	副腎機能不全	1(0.6)
粘膜の炎症	10(5.8)	自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.6)
末梢性浮腫	9(5.2)	代謝及び栄養障害	51(29.7)
倦怠感	9(5.2)	食欲減退	39(27.7)
浮腫	2(1.2)	低マグネシウム血症	8(4.7)
悪寒	1(0.6)	低ナトリウム血症	6(3.5)
全身性浮腫	1(0.6)	低カリウム血症	4(2.3)
限局性浮腫	1(0.6)	低リン酸血症	2(1.2)
粘膜乾燥	1(0.6)	低アルブミン血症	2(1.2)
末梢腫脹	1(0.6)	高血糖	2(1.2)
全身健康状態悪化	1(0.6)	高カリウム血症	2(1.2)
胸痛	1(0.6)	低カルシウム血症	2(1.2)
口渇	1(0.6)	脱水	1(0.6)
胃腸障害	95(55.2)	1型糖尿病	1(0.6)
悪心	67(39.0)	高カルシウム血症	1(0.6)
便秘	38(22.1)	高尿酸血症	1(0.6)
嘔吐	26(15.1)	高コレステロール血症	1(0.6)
下痢	17(9.9)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	40(23.3)
口内炎	14(8.1)	しゃっくり	8(4.7)
消化不良	6(3.5)	肺臓炎	7(4.1)
大腸炎	3(1.7)	呼吸困難	7(4.1)
胃食道逆流性疾患	2(1.2)	咳嗽	4(2.3)
腹部膨満	2(1.2)	胸水	3(1.7)
		鼻出血	3(1.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
鼻 漏	3(1.7)	血液及びリンパ系障害	96(55.8)
間質性肺疾患	1(0.6)	貧 血	70(40.7)
呼吸不全	1(0.6)	好中球減少症	41(23.8)
口腔咽頭痛	1(0.6)	血小板減少症	17(9.9)
喘 鳴	1(0.6)	白血球減少症	8(4.7)
鼻潰瘍	1(0.6)	リンパ球減少症	4(2.3)
呼吸障害	1(0.6)	汎血球減少症	4(2.3)
変色痰	1(0.6)	発熱性好中球減少症	3(1.7)
筋骨格系及び結合組織障害	17(9.9)	傷害、中毒及び処置合併症	6(3.5)
関節痛	6(3.5)	注入に伴う反応	4(2.3)
筋肉痛	4(2.3)	挫 傷	2(1.2)
背部痛	3(1.7)	肝胆道系障害	2(1.2)
筋力低下	2(1.2)	肝機能異常	1(0.6)
単径部痛	2(1.2)	胆汁うっ滞性肝炎	1(0.6)
肥厚性骨関節障害	1(0.6)	眼障害	11(6.4)
筋骨格痛	1(0.6)	流涙増加	7(4.1)
リウマチ性多発筋痛	1(0.6)	霧 視	2(1.2)
筋 炎	1(0.6)	眼瞼浮腫	2(1.2)
頸部痛	1(0.6)	眼刺激	1(0.6)
側腹部痛	1(0.6)	眼 痛	1(0.6)
変形性関節症	1(0.6)	眼そう痒症	1(0.6)
神経系障害	26(15.1)	腎及び尿路障害	3(1.7)
浮動性めまい	7(4.1)	腎不全	1(0.6)
味覚異常	5(2.9)	腎機能障害	1(0.6)
錯感覚	4(2.3)	中毒性ネフロパシー	1(0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	4(2.3)	血管障害	8(4.7)
末梢性ニューロパチー	3(1.7)	高血圧	2(1.2)
脳梗塞	1(0.6)	血液量減少性ショック	1(0.6)
頭 痛	1(0.6)	末梢性虚血	1(0.6)
味覚消失	1(0.6)	静脈炎	1(0.6)
感覚鈍麻	1(0.6)	血管炎	1(0.6)
神経痛	1(0.6)	末梢冷感	1(0.6)
下肢静止不能症候群	1(0.6)	血栓性静脈炎	1(0.6)
嗅覚錯誤	1(0.6)	血栓症	1(0.6)
末梢性運動ニューロパチー	1(0.6)	心臓障害	5(2.9)
感染症及び寄生虫症	20(11.6)	動 悸	2(1.2)
肺 炎	3(1.7)	心房細動	1(0.6)
蜂巣炎	2(1.2)	心筋炎	1(0.6)
下気道感染	2(1.2)	心嚢液貯留	1(0.6)
結膜炎	2(1.2)	心膜炎	1(0.6)
帯状疱疹	2(1.2)	洞性頻脈	1(0.6)
口腔カンジダ症	2(1.2)	精神障害	3(1.7)
肺感染	1(0.6)	不眠症	1(0.6)
前立腺感染	1(0.6)	幻 嗅	1(0.6)
気管支炎	1(0.6)	精神状態変化	1(0.6)
鼻 炎	1(0.6)	免疫系障害	1(0.6)
気道感染	1(0.6)	薬物過敏症	1(0.6)
咽頭炎	1(0.6)	耳及び迷路障害	5(2.9)
上気道感染	1(0.6)	聴力低下	2(1.2)
尿路感染	1(0.6)	聴器毒性	1(0.6)
毛包炎	1(0.6)	耳 鳴	1(0.6)
		回転性めまい	1(0.6)
		前庭障害	1(0.6)

（「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ONO-4538-52試験）〉

安全性評価対象例数		273 例	
副作用発現症例数 (%)		269 例(98.5)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血液及びリンパ系障害	130(47.6)	痔出血	1(0.4)
貧血	78(28.6)	痔核	1(0.4)
骨髓機能不全	1(0.4)	大腸潰瘍	1(0.4)
好酸球増加症	1(0.4)	メレナ	1(0.4)
発熱性好中球減少症	43(15.8)	口腔内出血	1(0.4)
出血性素因	2(0.7)	口腔内潰瘍形成	3(1.1)
白血球減少症	26(9.5)	悪心	68(24.9)
リンパ球減少症	1(0.4)	口腔粘膜疹	1(0.4)
好中球減少症	53(19.4)	口腔内痛	1(0.4)
汎血球減少症	2(0.7)	腭炎	1(0.4)
血小板減少症	18(6.6)	急性腭炎	1(0.4)
心臓障害	4(1.5)	歯周病	1(0.4)
狭心症	1(0.4)	口内炎	50(18.3)
心不全	1(0.4)	嘔吐	21(7.7)
心室血栓症	1(0.4)	一般・全身障害及び投与部位の状態	118(43.2)
心筋梗塞	1(0.4)	無力症	4(1.5)
動悸	1(0.4)	胸部不快感	1(0.4)
頻脈	1(0.4)	胸痛	1(0.4)
内分泌障害	51(18.7)	疲労	19(7.0)
副腎機能不全	14(5.1)	冷感	1(0.4)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.4)	全身性浮腫	1(0.4)
甲状腺機能亢進症	15(5.5)	注入部位血管外漏出	2(0.7)
下垂体機能低下症	5(1.8)	注射部位漏出	1(0.4)
甲状腺機能低下症	26(9.5)	注射部位反応	1(0.4)
甲状腺炎	1(0.4)	限局性浮腫	1(0.4)
慢性甲状腺炎	1(0.4)	倦怠感	68(24.9)
眼障害	2(0.7)	非心臓性胸痛	1(0.4)
眼出血	1(0.4)	末梢性浮腫	8(2.9)
霧視	1(0.4)	末梢腫脹	2(0.7)
胃腸障害	171(62.6)	発熱	40(14.7)
腹部不快感	1(0.4)	顔面腫脹	1(0.4)
腹部膨満	3(1.1)	肝胆道系障害	16(5.9)
腹痛	3(1.1)	胆管炎	2(0.7)
上腹部痛	2(0.7)	薬物性肝障害	1(0.4)
口角口唇炎	3(1.1)	肝機能異常	12(4.4)
口唇炎	3(1.1)	肝炎	1(0.4)
大腸炎	11(4.0)	免疫系障害	5(1.8)
顕微鏡的大腸炎	1(0.4)	アナフィラキシー反応	2(0.7)
便秘	85(31.1)	自己免疫障害	1(0.4)
齲歯	1(0.4)	過敏症	2(0.7)
下痢	50(18.3)	感染症及び寄生虫症	45(16.5)
出血性腸憩室	1(0.4)	肛門膿瘍	1(0.4)
口内乾燥	4(1.5)	菌血症	1(0.4)
十二指腸潰瘍	1(0.4)	気管支炎	1(0.4)
消化不良	5(1.8)	クストリジウム・デ・フィシル大腸炎	1(0.4)
腸炎	2(0.7)	結膜炎	3(1.1)
好酸球性結腸炎	1(0.4)	膀胱炎	3(1.1)
胃障害	1(0.4)	憩室炎	1(0.4)
胃粘膜病変	1(0.4)	感染性腸炎	1(0.4)
胃炎	2(0.7)	歯肉炎	1(0.4)
胃腸出血	1(0.4)	血腫感染	1(0.4)
消化器痛	1(0.4)	単純ヘルペス	1(0.4)
胃食道逆流性疾患	2(0.7)	帯状疱疹	1(0.4)
歯肉出血	1(0.4)	感染	4(1.5)
歯肉痛	3(1.1)	口唇感染	1(0.4)
血便排泄	1(0.4)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
粘膜感染	1(0.4)	高血糖	1(0.4)
上咽頭炎	3(1.1)	高カリウム血症	2(0.7)
口腔カンジダ症	4(1.5)	高トリグリセリド血症	1(0.4)
口腔ヘルペス	2(0.7)	高尿酸血症	1(0.4)
爪囲炎	1(0.4)	低アルブミン血症	4(1.5)
歯周炎	5(1.8)	低カルシウム血症	1(0.4)
咽頭炎	4(1.5)	低血糖	1(0.4)
肺炎	9(3.3)	低カリウム血症	4(1.5)
偽膜性大腸炎	1(0.4)	低ナトリウム血症	8(2.9)
膿疱性皮疹	1(0.4)	低リン酸血症	1(0.4)
気道感染	1(0.4)	1型糖尿病	2(0.7)
敗血症	1(0.4)	2型糖尿病	1(0.4)
皮膚感染	1(0.4)	筋骨格系及び結合組織障害	127(46.5)
足部白癬	1(0.4)	関節痛	69(25.3)
上気道感染	2(0.7)	関節炎	5(1.8)
傷害、中毒及び処置合併症	12(4.4)	背部痛	3(1.1)
挫傷	1(0.4)	骨痛	1(0.4)
注入に伴う反応	9(3.3)	四肢不快感	1(0.4)
処置後出血	1(0.4)	筋痙攣	1(0.4)
血管偽動脈瘤	1(0.4)	筋力低下	2(0.7)
臨床検査	177(64.8)	筋骨格硬直	1(0.4)
活性化部分トロンボプラズン時間延長	1(0.4)	筋肉痛	66(24.2)
ALT(GPT)減少	1(0.4)	筋炎	4(1.5)
ALT(GPT)増加	20(7.3)	顎骨壊死	1(0.4)
アミラーゼ増加	4(1.5)	四肢痛	5(1.8)
抗好中球細胞質抗体減少	2(0.7)	多発性関節炎	1(0.4)
AST(GOT)増加	24(8.8)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.4)
血中ALP増加	7(2.6)	腫瘍出血	1(0.4)
血中ビリルビン増加	5(1.8)	神経系障害	211(77.3)
血中CK(CPK)増加	1(0.4)	味覚消失	1(0.4)
血中クレアチニン増加	16(5.9)	灼熱感	1(0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4(1.5)	脳梗塞	1(0.4)
血中尿素増加	2(0.7)	浮動性めまい	3(1.1)
尿中血	1(0.4)	味覚不全	32(11.7)
尿中血陽性	4(1.5)	頭痛	11(4.0)
C-反応性蛋白増加	1(0.4)	感覚鈍麻	10(3.7)
細胞マーカー増加	1(0.4)	神経痛	2(0.7)
好酸球数増加	3(1.1)	末梢性ニューロパチー	59(21.6)
γ-GTP増加	10(3.7)	錯感覚	15(5.5)
ヘモグロビン減少	1(0.4)	末梢性運動ニューロパチー	4(1.5)
肝酵素上昇	2(0.7)	末梢性感覚ニューロパチー	120(44.0)
リパーゼ増加	4(1.5)	多発ニューロパチー	2(0.7)
リンパ球数減少	11(4.0)	可逆性後白質脳症症候群	1(0.4)
好中球数減少	116(42.5)	味覚障害	1(0.4)
血小板数減少	59(21.6)	迷走神経障害	1(0.4)
尿中蛋白陽性	2(0.7)	精神障害	5(1.8)
赤血球数減少	1(0.4)	不眠症	5(1.8)
サファクトブリン増加	1(0.4)	腎及び尿路障害	75(27.5)
甲状腺機能検査異常	1(0.4)	急性腎障害	3(1.1)
遊離トリートチン減少	1(0.4)	アルブミン尿	1(0.4)
体重減少	15(5.5)	血尿	4(1.5)
白血球数減少	93(34.1)	ヘモグロビン尿	1(0.4)
代謝及び栄養障害	95(34.8)	頻尿	1(0.4)
食欲減退	81(29.7)	蛋白尿	65(23.8)
脱水	3(1.1)	腎障害	1(0.4)
糖尿病	1(0.4)	腎機能障害	6(2.2)
劇症1型糖尿病	1(0.4)		
耐糖能障害	1(0.4)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
生殖系及び乳房障害	2(0.7)	表皮融解	1(0.4)
亀頭包皮炎	1(0.4)	紅 斑	4(1.5)
膣出血	1(0.4)	多形紅斑	9(3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	99(36.3)	皮下出血	1(0.4)
咳 嗽	2(0.7)	白 斑	1(0.4)
発声障害	2(0.7)	爪変色	2(0.7)
呼吸困難	2(0.7)	爪破損	1(0.4)
鼻出血	43(15.8)	爪甲脱落症	1(0.4)
喀 血	5(1.8)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.4)
しゃっくり	34(12.5)	類天疱瘡	1(0.4)
低酸素症	1(0.4)	そう痒症	48(17.6)
間質性肺疾患	8(2.9)	乾 癬	2(0.7)
口腔咽頭痛	2(0.7)	紫 斑	2(0.7)
胸 水	1(0.4)	発 疹	81(29.7)
肺臓炎	10(3.7)	斑状皮疹	1(0.4)
気 胸	1(0.4)	斑状丘疹状皮疹	30(11.0)
肺塞栓症	2(0.7)	皮膚障害	1(0.4)
肺出血	3(1.1)	皮膚潰瘍	1(0.4)
肺壊死	1(0.4)	スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.4)
アレルギー性鼻炎	3(1.1)	中毒性表皮壊死融解症	1(0.4)
鼻 漏	1(0.4)	中毒性皮疹	2(0.7)
頻呼吸	1(0.4)	蕁麻疹	12(4.4)
気管の炎症	1(0.4)	乾皮症	1(0.4)
皮膚及び皮下組織障害	215(78.8)	血管障害	78(28.6)
脱毛症	143(52.4)	深部静脈血栓症	2(0.7)
褥瘡性潰瘍	1(0.4)	塞栓症	3(1.1)
皮膚炎	1(0.4)	潮 紅	4(1.5)
ざ瘡様皮膚炎	19(7.0)	高血圧	65(23.8)
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.4)	静脈炎	2(0.7)
薬 疹	5(1.8)	血管痛	4(1.5)
皮膚乾燥	12(4.4)	血管炎	4(1.5)
湿 疹	2(0.7)		

（「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈非小細胞肺癌における術前補助療法（ONO-4538-55/CA209816試験）〉

安全性評価対象例数		176 例	
副作用発現症例数 (%)		147 例(83.5)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	80(45.5)	リンパ球数減少	1(0.6)
悪 心	58(33.0)	単球数増加	1(0.6)
便 秘	37(21.0)	好中球百分率減少	1(0.6)
嘔 吐	15(8.5)	甲状腺ホルモン増加	1(0.6)
下 痢	10(5.7)	サイロキシン減少	1(0.6)
上腹部痛	4(2.3)	体重減少	1(0.6)
消化不良	3(1.7)	皮膚及び皮下組織障害	52(29.5)
腹部不快感	2(1.1)	発 疹	23(13.1)
口内乾燥	2(1.1)	脱毛症	17(9.7)
心窩部不快感	2(1.1)	そう痒症	8(4.5)
口内炎	2(1.1)	斑状丘疹状皮疹	5(2.8)
腹部膨満	1(0.6)	ざ瘡様皮膚炎	2(1.1)
腹 痛	1(0.6)	紅 斑	2(1.1)
胃食道逆流性疾患	1(0.6)	多形紅斑	2(1.1)
歯肉出血	1(0.6)	そう痒性皮疹	2(1.1)
口腔内潰瘍形成	1(0.6)	ざ 瘡	1(0.6)
血液及びリンパ系傷害	69(39.2)	皮膚炎	1(0.6)
貧 血	41(23.3)	薬 疹	1(0.6)
好中球減少症	30(17.0)	皮膚乾燥	1(0.6)
白血球減少症	17(9.7)	湿 疹	1(0.6)
血小板減少症	6(3.4)	皮膚疼痛	1(0.6)
発熱性好中球減少症	3(1.7)	皮膚萎縮	1(0.6)
骨髓抑制	2(1.1)	代謝及び栄養障害	45(25.6)
骨髓機能不全	1(0.6)	食欲減退	30(17.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	68(38.6)	低マグネシウム血症	6(3.4)
倦怠感	25(14.2)	高血糖	4(2.3)
疲 労	22(12.5)	低ナトリウム血症	3(1.7)
無力症	16(9.1)	低アルブミン血症	2(1.1)
発 熱	6(3.4)	糖尿病	1(0.6)
末梢性浮腫	3(1.7)	痛 風	1(0.6)
胸部不快感	2(1.1)	低カルシウム血症	1(0.6)
粘膜の炎症	2(1.1)	低カリウム血症	1(0.6)
疼 痛	2(1.1)	低リン血症	1(0.6)
顔面痛	1(0.6)	神経系障害	30(17.0)
全身性浮腫	1(0.6)	末梢性ニューロパチー	11(6.3)
注射部位反応	1(0.6)	末梢性感覚ニューロパチー	8(4.5)
非心臓性胸痛	1(0.6)	浮動性めまい	6(3.4)
臨床検査	58(33.0)	味覚消失	1(0.6)
好中球数減少	26(14.8)	無感覚	1(0.6)
血小板数減少	14(8.0)	軸索型ニューロパチー	1(0.6)
白血球数減少	13(7.4)	認知障害	1(0.6)
血中クレアチニン増加	12(6.8)	異常感覚	1(0.6)
ALT(GPT)増加	8(4.5)	味覚不全	1(0.6)
アミラーゼ増加	6(3.4)	頭 痛	1(0.6)
リパーゼ増加	5(2.8)	感覚鈍麻	1(0.6)
C-反応性蛋白増加	2(1.1)	神経毒性	1(0.6)
γ-GTP 増加	2(1.1)	錯感覚	1(0.6)
血小板数増加	2(1.1)	末梢性運動ニューロパチー	1(0.6)
トランスアミナーゼ上昇	2(1.1)	失 神	1(0.6)
AST(GOT)増加	1(0.6)	味覚障害	1(0.6)
血中 Al-P 増加	1(0.6)	振 戦	1(0.6)
血中クレアチン増加	1(0.6)	第 6 脳神経障害	1(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	22(12.5)
血中尿素増加	1(0.6)	しゃっくり	12(6.8)
腎臓・クレアチン減少	1(0.6)	呼吸困難	3(1.7)
ヘモグロビン減少	1(0.6)	鼻出血	2(1.1)
		咳 嗽	1(0.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
発声障害	1(0.6)	動脈血栓症	1(0.6)
喀血	1(0.6)	塞栓症	1(0.6)
間質性肺疾患	1(0.6)	潮紅	1(0.6)
鼻閉	1(0.6)	耳及び迷路障害	5(2.8)
肺臓炎	1(0.6)	耳鳴	5(2.8)
鼻漏	1(0.6)	聴力低下	1(0.6)
頻呼吸	1(0.6)	傷害、中毒及び処置合併症	5(2.8)
筋骨格系及び結合組織障害	14(8.0)	注入に伴う反応	4(2.3)
筋肉痛	5(2.8)	転倒	1(0.6)
関節痛	4(2.3)	腎及び尿路障害	5(2.8)
筋力低下	3(1.7)	腎機能障害	2(1.1)
背部痛	2(1.1)	急性腎障害	1(0.6)
四肢痛	2(1.1)	中毒性腎症	1(0.6)
内分泌障害	8(4.5)	腎損傷	1(0.6)
甲状腺機能亢進症	4(2.3)	眼障害	3(1.7)
甲状腺機能低下症	2(1.1)	ドライアイ	1(0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.6)	眼そう痒症	1(0.6)
甲状腺炎	1(0.6)	眼瞼浮腫	1(0.6)
感染症及び寄生虫症	7(4.0)	流涙増加	1(0.6)
カンジダ感染	1(0.6)	心臓障害	2(1.1)
真菌感染	1(0.6)	心房細動	2(1.1)
帯状疱疹	1(0.6)	肝胆道系障害	2(1.1)
クレブシエラ性菌血症	1(0.6)	肝機能異常	2(1.1)
肺炎	1(0.6)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.6)
細菌性肺炎	1(0.6)	腫瘍偽性進行	1(0.6)
敗血症	1(0.6)	精神障害	1(0.6)
免疫系障害	6(3.4)	不眠症	1(0.6)
アナフィラキシー反応	3(1.7)	生殖系及び乳房障害	1(0.6)
過敏症	3(1.7)	前立腺炎	1(0.6)
血管障害	6(3.4)		
血管炎	3(1.7)		

（「非小細胞肺癌における術前補助療法」効能又は効果追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.25.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）併用投与〉

〈根治切除不能な尿路上皮癌（ONO-4538-56/CA209901試験（副試験））〉

安全性評価対象例数		304 例	
副作用発現症例数（%）		296 例(97.4)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
血液及びリンパ系障害	218(71.7)	非心臓性胸痛	1(0.3)
貧血	174(57.2)	腫脹	1(0.3)
好中球減少症	93(30.6)	炎症	1(0.3)
血小板減少症	45(14.8)	多発性漿膜炎	1(0.3)
白血球減少症	38(12.5)	臨床検査	170(55.9)
発熱性好中球減少症	6(2.0)	好中球数減少	75(24.7)
リンパ球減少症	5(1.6)	血小板数減少	66(21.7)
骨髄抑制	4(1.3)	白血球数減少	64(21.1)
汎血球減少症	2(0.7)	血中クレアチニン増加	39(12.8)
有熱性骨髄無形成	1(0.3)	ALT(GPT)増加	27(8.9)
免疫性血球減少症	1(0.3)	AST(GOT)増加	25(8.2)
胃腸障害	201(66.1)	アミラーゼ増加	23(7.6)
悪心	142(46.7)	リパーゼ増加	22(7.2)
嘔吐	55(18.1)	リンパ球数減少	16(5.3)
便秘	44(14.5)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	14(4.6)
下痢	40(13.2)	体重減少	13(4.3)
口内炎	10(3.3)	血中ALP増加	8(2.6)
腹痛	7(2.3)	血中マグネシウム減少	4(1.3)
消化不良	7(2.3)	血中ナトリウム減少	4(1.3)
口内乾燥	7(2.3)	γ-GTP増加	4(1.3)
上腹部痛	4(1.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.3)
口腔知覚不全	3(1.0)	血小板数増加	3(1.0)
腹部膨満	2(0.7)	血中ビリルビン増加	2(0.7)
胃食道逆流性疾患	2(0.7)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.7)
鼓腸	2(0.7)	血中CK(CPK)増加	2(0.7)
痔炎	2(0.7)	糸球体濾過率減少	2(0.7)
腹部不快感	1(0.3)	体重増加	1(0.3)
胃炎	1(0.3)	血中アルブミン増加	1(0.3)
メレナ	1(0.3)	血中リン減少	1(0.3)
単径ヘルニア	1(0.3)	α-セト酸脱水素酵素増加	1(0.3)
唾液欠乏	1(0.3)	血中尿素増加	1(0.3)
自己免疫性腸症	1(0.3)	体温上昇	1(0.3)
大腸炎	1(0.3)	好酸球数増加	1(0.3)
周期性嘔吐症候群	1(0.3)	ヘモグロビン減少	1(0.3)
穿孔性胃潰瘍	1(0.3)	膵酵素減少	1(0.3)
歯肉障害	1(0.3)	血小板数	1(0.3)
歯肉痛	1(0.3)	肺画像検査異常	1(0.3)
免疫性腸炎	1(0.3)	トランスアミナーゼ上昇	1(0.3)
口腔内潰瘍形成	1(0.3)	代謝及び栄養障害	107(35.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	151(49.7)	食欲減退	68(22.4)
疲労	74(24.3)	低ナトリウム血症	13(4.3)
無力症	47(15.5)	低マグネシウム血症	12(3.9)
末梢性浮腫	15(4.9)	低カリウム血症	7(2.3)
倦怠感	15(4.9)	低アルブミン血症	7(2.3)
発熱	12(3.9)	高カリウム血症	5(1.6)
粘膜の炎症	7(2.3)	脱水	5(1.6)
乾燥症	6(2.0)	高血糖	4(1.3)
疼痛	3(1.0)	低蛋白血症	3(1.0)
末梢腫脹	3(1.0)	低カルシウム血症	2(0.7)
悪寒	2(0.7)	高尿酸血症	2(0.7)
全身健康状態悪化	2(0.7)	高トリグリセリド血症	2(0.7)
疾患	2(0.7)	高マグネシウム血症	2(0.7)
限局性浮腫	2(0.7)	低クロール血症	2(0.7)
胸痛	1(0.3)	鉄欠乏	1(0.3)
医療機器関連血栓症	1(0.3)	2型糖尿病	1(0.3)
注射部位疼痛	1(0.3)	アシドーシス	1(0.3)
		電解質失調	1(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
体液貯留	1(0.3)	紫 斑	1(0.3)
高リパーゼ血症	1(0.3)	紅斑性皮疹	1(0.3)
栄養障害	1(0.3)	皮膚色素減少	1(0.3)
食欲障害	1(0.3)	神経系障害	77(25.3)
細胞死	1(0.3)	末梢性ニューロパチー	20(6.6)
糖尿病	1(0.3)	味覚不全	16(5.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.3)	錯感覚	14(4.6)
高アミラーゼ血症	1(0.3)	末梢性感覚ニューロパチー	13(4.3)
高カルシウム血症	1(0.3)	頭 痛	10(3.3)
高クロール血症	1(0.3)	浮動性めまい	8(2.6)
マグネシウム欠乏	1(0.3)	味覚障害	2(0.7)
感染症及び寄生虫症	31(10.2)	注意力障害	2(0.7)
尿路感染	5(1.6)	嗜 眠	2(0.7)
肺 炎	4(1.3)	神経毒性	2(0.7)
膿疱性皮疹	4(1.3)	感覚鈍麻	1(0.3)
上咽頭炎	3(1.0)	失 神	1(0.3)
敗血症	2(0.7)	記憶障害	1(0.3)
敗血症性ショック	2(0.7)	振 戦	1(0.3)
口腔真菌感染	2(0.7)	異常感覚	1(0.3)
上気道感染	1(0.3)	アカシジア	1(0.3)
尿路性敗血症	1(0.3)	無嗅覚	1(0.3)
感 染	1(0.3)	運動失調	1(0.3)
鼻 炎	1(0.3)	脳血管発作	1(0.3)
クレブシエラ性敗血症	1(0.3)	塞栓性脳卒中	1(0.3)
口腔カンジダ症	1(0.3)	知覚過敏	1(0.3)
足部白癬	1(0.3)	味覚減退	1(0.3)
腹部敗血症	1(0.3)	運動低下	1(0.3)
アエロモナス感染	1(0.3)	後頭神経痛	1(0.3)
大腸菌性菌血症	1(0.3)	末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)
帯状疱疹性髄膜脳炎	1(0.3)	筋骨格系及び結合組織障害	33(10.9)
髄膜炎	1(0.3)	関節痛	12(3.9)
粘膜感染	1(0.3)	筋肉痛	10(3.3)
術後創感染	1(0.3)	背部痛	4(1.3)
股部白癬	1(0.3)	関節炎	3(1.0)
皮膚及び皮下組織障害	111(36.5)	高クレアチン血症	2(0.7)
そう痒症	44(14.5)	筋力低下	1(0.3)
発 疹	41(13.5)	筋骨格痛	1(0.3)
脱毛症	17(5.6)	筋痙縮	1(0.3)
皮膚乾燥	8(2.6)	リウマチ性多発筋痛	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	7(2.3)	関節リウマチ	1(0.3)
紅 斑	3(1.0)	腎及び尿路障害	36(11.8)
皮膚炎	3(1.0)	急性腎障害	15(4.9)
ざ瘡様皮膚炎	3(1.0)	腎不全	9(3.0)
皮膚病変	3(1.0)	腎機能障害	6(2.0)
多形紅斑	2(0.7)	血 尿	4(1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.7)	慢性腎臓病	2(0.7)
斑状皮疹	2(0.7)	水腎症	1(0.3)
丘疹性皮疹	2(0.7)	無 尿	1(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	腎 炎	1(0.3)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.3)	呼吸器、胸部及び縦隔障害	43(14.1)
皮膚疼痛	1(0.3)	しゃっくり	11(3.6)
皮膚硬結	1(0.3)	呼吸困難	7(2.3)
尋常性白斑	1(0.3)	肺塞栓症	6(2.0)
アトピー性皮膚炎	1(0.3)	咳 嗽	5(1.6)
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.3)	鼻出血	3(1.0)
湿 疹	1(0.3)	肺臓炎	3(1.0)
剥脱性発疹	1(0.3)	労作性呼吸困難	2(0.7)
斑	1(0.3)	免疫性肺疾患	2(0.7)
寝 汗	1(0.3)	湿性咳嗽	2(0.7)
光線過敏性反応	1(0.3)	肺毒性	2(0.7)
アレルギー性そう痒症	1(0.3)	鼻 漏	1(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
発声障害	1(0.3)	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.3)
呼吸不全	1(0.3)	皮膚の新生物	1(0.3)
間質性肺疾患	1(0.3)	傷害、中毒及び処置合併症	8(2.6)
喘 鳴	1(0.3)	注入に伴う反応	8(2.6)
血管障害	30(9.9)	心臓障害	10(3.3)
低血圧	6(2.0)	動 悸	2(0.7)
血管痛	6(2.0)	狭心症	2(0.7)
静脈炎	4(1.3)	心房細動	2(0.7)
高血圧	3(1.0)	心筋炎	2(0.7)
ほてり	3(1.0)	心不全	1(0.3)
血管炎	3(1.0)	心筋損傷	1(0.3)
レイノー現象	2(0.7)	心筋症	1(0.3)
深部静脈血栓症	1(0.3)	免疫性心筋炎	1(0.3)
塞栓症	1(0.3)	上室性頻脈	1(0.3)
四肢静脈血栓症	1(0.3)	眼障害	8(2.6)
潮 紅	1(0.3)	ドライアイ	2(0.7)
血液量減少性ショック	1(0.3)	霧 視	2(0.7)
静脈血栓症	1(0.3)	眼出血	1(0.3)
内分泌障害	56(18.4)	視力低下	1(0.3)
甲状腺機能低下症	40(13.2)	眼精疲労	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	20(6.6)	虚血性視神経症	1(0.3)
副腎機能不全	2(0.7)	生殖系及び乳房障害	4(1.3)
下垂体機能低下症	2(0.7)	骨盤痛	1(0.3)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.3)	外陰腔の炎症	1(0.3)
下垂体炎	1(0.3)	陰部そう痒症	1(0.3)
視床下部一下垂体障害	1(0.3)	外陰腔そう痒症	1(0.3)
甲状腺炎	1(0.3)	肝胆道系障害	9(3.0)
精神障害	5(1.6)	肝機能異常	3(1.0)
不眠症	3(1.0)	肝細胞融解	1(0.3)
錯乱状態	1(0.3)	薬物性肝障害	1(0.3)
睡眠障害	1(0.3)	肝 炎	1(0.3)
耳及び迷路障害	22(7.2)	肝毒性	1(0.3)
耳 鳴	14(4.6)	高ビリルビン血症	1(0.3)
回転性めまい	3(1.0)	肝障害	1(0.3)
聴力低下	3(1.0)	免疫系障害	3(1.0)
難 聴	3(1.0)	過敏症	1(0.3)
耳不快感	1(0.3)	アナフィラキシー反応	1(0.3)
片耳難聴	1(0.3)	薬物過敏症	1(0.3)

（「根治切除不能な尿路上皮癌」効能又は効果追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.26.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤）併用投与〉

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌（ONO-4538-44/CA209649 試験）〉

安全性評価対象例数		782 例	
副作用発現症例数 (%)		738 例(94.4)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	520(66.5)	非感染性歯肉炎	1(0.1)
悪 心	323(41.3)	非感染性唾液腺炎	1(0.1)
下 痢	253(32.4)	嚥下痛	1(0.1)
嘔 吐	195(24.9)	脾 炎	1(0.1)
便 秘	73(9.3)	急性脾炎	1(0.1)
口内炎	57(7.3)	肛門周囲痛	1(0.1)
腹 痛	39(5.0)	流涎過多	1(0.1)
口内乾燥	22(2.8)	小腸閉塞	1(0.1)
上腹部痛	17(2.2)	腸間膜静脈血栓症	1(0.1)
大腸炎	13(1.7)	神経系障害	466(59.6)
腹部膨満	11(1.4)	末梢性ニューロパチー	221(28.3)
消化不良	10(1.3)	末梢性感覚ニューロパチー	137(17.5)
鼓 腸	6(0.8)	錯感覚	59(7.5)
吐き戻し	5(0.6)	味覚不全	42(5.4)
腹 水	4(0.5)	頭 痛	40(5.1)
腸 炎	4(0.5)	感覚鈍麻	38(4.9)
口唇乾燥	4(0.5)	神経毒性	18(2.3)
口腔内潰瘍形成	4(0.5)	浮動性めまい	17(2.2)
嚥下障害	3(0.4)	異常感覚	15(1.9)
おくび	3(0.4)	味覚障害	8(1.0)
胃食道逆流性疾患	3(0.4)	多発ニューロパチー	7(0.9)
歯肉痛	3(0.4)	末梢性運動ニューロパチー	6(0.8)
免疫性腸炎	3(0.4)	嗜 眠	4(0.5)
口腔知覚不全	3(0.4)	振 戦	4(0.5)
口腔内痛	3(0.4)	認知障害	3(0.4)
直腸出血	3(0.4)	記憶障害	3(0.4)
上部消化管出血	3(0.4)	脳 症	2(0.3)
口角口唇炎	2(0.3)	神経痛	2(0.3)
アフタ性潰瘍	2(0.3)	失 神	2(0.3)
自己免疫性大腸炎	2(0.3)	味覚減退	1(0.1)
小腸炎	2(0.3)	脳梗塞	1(0.1)
胃腸出血	2(0.3)	脳血管発作	1(0.1)
歯肉出血	2(0.3)	構語障害	1(0.1)
舌 痛	2(0.3)	ギラン・バレー症候群	1(0.1)
食道炎	2(0.3)	片側感覚消失	1(0.1)
口の錯感覚	2(0.3)	半 盲	1(0.1)
腹部不快感	1(0.1)	過眠症	1(0.1)
下腹部痛	1(0.1)	味覚消失	1(0.1)
裂 肛	1(0.1)	虚血性脳卒中	1(0.1)
肛門の炎症	1(0.1)	嗅覚錯誤	1(0.1)
自己免疫性脾炎	1(0.1)	末梢神経病変	1(0.1)
口唇のひび割れ	1(0.1)	痙攣発作	1(0.1)
口唇炎	1(0.1)	副鼻腔炎に伴う頭痛	1(0.1)
潰瘍性大腸炎	1(0.1)	一過性脳虚血発作	1(0.1)
周期性嘔吐症候群	1(0.1)	臨床検査	413(52.8)
排便困難	1(0.1)	好中球数減少	158(20.2)
胃出血	1(0.1)	血小板数減少	156(19.9)
胃腸の炎症	1(0.1)	AST(GOT)増加	122(15.6)
歯肉腫脹	1(0.1)	白血球数減少	112(14.3)
舌 炎	1(0.1)	ALT(GPT)増加	89(11.4)
口の感覚鈍麻	1(0.1)	リパーゼ増加	89(11.4)
胃排出不全	1(0.1)	アミラーゼ増加	71(9.1)
メレナ	1(0.1)	血中 Al-P 増加	52(6.6)
腸間膜血栓症	1(0.1)	血中ビリルビン増加	48(6.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
体重減少	45(5.8)	発熱性好中球減少症	20(2.6)
血中クレアチニン増加	19(2.4)	リンパ球減少症	12(1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	19(2.4)	好酸球増加症	7(0.9)
ヘモグロビン減少	18(2.3)	骨髄機能不全	6(0.8)
リンパ球数減少	16(2.0)	汎血球減少症	3(0.4)
γ-GTP 増加	13(1.7)	好中球増加症	2(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	12(1.5)	大球性貧血	1(0.1)
遊離トリヨードチロニン減少	8(1.0)	凝血異常	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(0.9)	赤血球減少症	1(0.1)
顆粒球数減少	5(0.6)	骨髄異形成症候群	1(0.1)
遊離サイロキシン減少	5(0.6)	低色素血	1(0.1)
血中CK(CPK)増加	4(0.5)	低色素性貧血	1(0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(0.5)	大赤血球症	1(0.1)
抱合ビリルビン増加	3(0.4)	単球増加症	1(0.1)
血中アルブミン減少	3(0.4)	一般・全身障害及び投与部位の状態	376(48.1)
フィブリンDダイマー増加	3(0.4)		
肝機能検査値上昇	3(0.4)		
遊離サイロキシン増加	3(0.4)		
血中アラニンアミノトランスフェラーゼ	2(0.3)		
MB 増加			
血中尿素増加	2(0.3)		
C-反応性蛋白増加	2(0.3)		
総蛋白減少	2(0.3)		
赤血球数減少	2(0.3)		
総胆汁酸増加	2(0.3)		
遊離トリヨードチロニン増加	2(0.3)		
トリヨードチロニン増加	2(0.3)		
ALT(GPT)減少	1(0.1)		
尿中アルブミン陽性	1(0.1)		
AST(GOT)減少	1(0.1)		
好塩基球数減少	1(0.1)		
血中ビリルビン減少	1(0.1)		
血中クレアチニン減少	1(0.1)		
血中ブドウ糖増加	1(0.1)		
血中カリウム減少	1(0.1)		
血中尿酸増加	1(0.1)		
尿中血陽性	1(0.1)		
駆出率減少	1(0.1)		
心電図ST部分上昇	1(0.1)		
フィブリン減少	1(0.1)		
糸球体濾過率減少	1(0.1)		
ヘマトクリット減少	1(0.1)		
リパーゼ減少	1(0.1)		
リンパ球百分率増加	1(0.1)		
単核球数増加	1(0.1)		
好中球数増加	1(0.1)		
好中球百分率減少	1(0.1)		
酸素飽和度低下	1(0.1)		
尿中蛋白陽性	1(0.1)		
サイロキシン増加	1(0.1)		
トリヨードチロニン減少	1(0.1)		
尿量減少	1(0.1)		
白血球数増加	1(0.1)		
尿中白血球陽性	1(0.1)		
血液及びリンパ系障害	390(49.9)		
貧血	203(26.0)		
好中球減少症	191(24.4)		
血小板減少症	157(20.1)		
白血球減少症	63(8.1)		
		皮膚及び皮下組織障害	251(32.1)
		手掌・足底発赤知覚不全症候群	94(12.0)
		発疹	74(9.5)
		そう痒症	54(6.9)
		皮膚色素過剰	27(3.5)
		脱毛症	21(2.7)
		皮膚乾燥	19(2.4)
		斑状丘疹状皮疹	16(2.0)
		紅斑	11(1.4)
		斑状皮疹	6(0.8)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
剥脱性発疹	5(0.6)	栄養障害	1(0.1)
そう痒性皮膚	5(0.6)	葉酸欠乏	1(0.1)
皮膚障害	5(0.6)	痛 風	1(0.1)
皮膚炎	3(0.4)	高カルシウム血症	1(0.1)
ざ瘡様皮膚炎	3(0.4)	高ナトリウム血症	1(0.1)
爪甲剥離症	3(0.4)	高トリグリセリド血症	1(0.1)
光線過敏性反応	3(0.4)	鉄欠乏	1(0.1)
紫 斑	3(0.4)	栄養補給障害	1(0.1)
乾皮症	3(0.4)	ステロイド糖尿病	1(0.1)
湿 疹	2(0.3)	1 型糖尿病	1(0.1)
多汗症	2(0.3)	2 型糖尿病	1(0.1)
爪ジストロフィー	2(0.3)	過少体重	1(0.1)
爪破損	2(0.3)	呼吸器、胸郭及び縦郭障害	113(14.5)
爪甲脱落症	2(0.3)	肺臓炎	35(4.5)
丘疹性皮膚	2(0.3)	咳嗽	23(2.9)
皮膚剥脱	2(0.3)	呼吸困難	23(2.9)
皮膚亀裂	2(0.3)	鼻出血	18(2.3)
皮膚毒性	2(0.3)	しゃっくり	13(1.7)
蕁麻疹	2(0.3)	鼻 閉	5(0.6)
表皮肥厚	1(0.1)	口腔咽頭痛	5(0.6)
ざ 瘡	1(0.1)	肺塞栓症	5(0.6)
水 疱	1(0.1)	鼻 漏	5(0.6)
アレルギー性皮膚炎	1(0.1)	咽頭知覚不全	4(0.5)
薬 疹	1(0.1)	間質性肺疾患	4(0.5)
皮下出血	1(0.1)	発声障害	3(0.4)
手皮膚炎	1(0.1)	鼻乾燥	3(0.4)
苔癬様角化症	1(0.1)	喀 血	2(0.3)
爪変色	1(0.1)	肺陰影	2(0.3)
爪の障害	1(0.1)	湿性咳嗽	2(0.3)
寝 汗	1(0.1)	喘 鳴	2(0.3)
結節性発疹	1(0.1)	肺浸潤	1(0.1)
痒 疹	1(0.1)	器質性肺炎	1(0.1)
紅斑性皮膚	1(0.1)	呼吸障害	1(0.1)
敏感肌	1(0.1)	咽喉刺激感	1(0.1)
皮膚変色	1(0.1)	咽喉絞扼感	1(0.1)
皮膚色素減少	1(0.1)	上気道咳症候群	1(0.1)
皮膚刺激	1(0.1)	内分泌障害	95(12.1)
皮膚病変	1(0.1)	甲状腺機能低下症	70(9.0)
尋常性白斑	1(0.1)	甲状腺機能亢進症	26(3.3)
代謝及び栄養障害	227(29.0)	下垂体機能低下症	5(0.6)
食欲減退	157(20.1)	副腎機能不全	4(0.5)
低カリウム血症	24(3.1)	内分泌障害	1(0.1)
低アルブミン血症	20(2.6)	副甲状腺機能亢進症	1(0.1)
低ナトリウム血症	17(2.2)	下垂体炎	1(0.1)
低カルシウム血症	16(2.0)	視床下部一下垂体障害	1(0.1)
脱 水	15(1.9)	免疫性甲状腺機能低下症	1(0.1)
高血糖	15(1.9)	甲状腺腫瘍	1(0.1)
低マグネシウム血症	10(1.3)	甲状腺炎	1(0.1)
低クロール血症	4(0.5)	感染症及び寄生虫症	76(9.7)
低血糖	4(0.5)	肺 炎	15(1.9)
低リン酸血症	3(0.4)	口腔カンジダ症	10(1.3)
低蛋白血症	3(0.4)	カンジダ感染	6(0.8)
糖尿病	2(0.3)	尿路感染	6(0.8)
電解質失調	2(0.3)	結膜炎	4(0.5)
高アミラーゼ血症	2(0.3)	爪囲炎	4(0.5)
高カリウム血症	2(0.3)	鼻 炎	4(0.5)
高リパーゼ血症	2(0.3)	皮膚真菌感染	2(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
感 染	2(0.3)	瘻孔分泌物	1(0.1)
限局性感染	2(0.3)	側腹部痛	1(0.1)
粘膜感染	2(0.3)	関節雑音	1(0.1)
口腔ヘルペス	2(0.3)	四肢腫痛	1(0.1)
耳下腺炎	2(0.3)	混合性結合組織病	1(0.1)
敗血症	2(0.3)	筋肉疲労	1(0.1)
腹部敗血症	1(0.1)	筋緊張	1(0.1)
膿 瘍	1(0.1)	筋骨格硬直	1(0.1)
肛門膿瘍	1(0.1)	頸部痛	1(0.1)
気管支炎	1(0.1)	滑膜炎	1(0.1)
脈絡網膜炎	1(0.1)	弾発指	1(0.1)
膀胱炎	1(0.1)	免疫系障害	73(9.3)
医療機器関連感染	1(0.1)	過敏症	48(6.1)
精巣上体炎	1(0.1)	薬物過敏症	20(2.6)
消化管感染	1(0.1)	アナフィラキシー反応	6(0.8)
真菌性性器感染	1(0.1)	輸注関連過敏反応	3(0.4)
手足口病	1(0.1)	眼障害	42(5.4)
ヘルペス眼感染	1(0.1)	流涙増加	11(1.4)
ヘルペスウイルス感染	1(0.1)	ドライアイ	10(1.3)
注入部位感染	1(0.1)	霧 視	9(1.2)
大腸感染	1(0.1)	眼球乾燥症	4(0.5)
マイコバクテリウム・アビウム	1(0.1)	眼刺激	2(0.3)
コンプレックス感染	1(0.1)	眼充血	2(0.3)
好中球減少性敗血症	1(0.1)	羞 明	2(0.3)
食道カンジダ症	1(0.1)	視力障害	2(0.3)
クレブシエラ菌性肺炎	1(0.1)	眼瞼炎	1(0.1)
腎盂腎炎	1(0.1)	眼 脂	1(0.1)
敗血症性ショック	1(0.1)	角膜炎	1(0.1)
唾液腺炎	1(0.1)	視神経乳頭浮腫	1(0.1)
軟部組織感染	1(0.1)	眼窩周囲浮腫	1(0.1)
股部白癬	1(0.1)	眼窩周囲痛	1(0.1)
真菌性舌感染	1(0.1)	網膜裂孔	1(0.1)
結核性胸膜炎	1(0.1)	網膜静脈血栓症	1(0.1)
上気道感染	1(0.1)	肝胆道系障害	38(4.9)
ウイルス感染	1(0.1)	肝機能異常	9(1.2)
傷害、中毒及び処置合併症	75(9.6)	高ビリルビン血症	9(1.2)
注入に伴う反応	66(8.4)	肝障害	6(0.8)
挫 傷	2(0.3)	免疫性肝炎	4(0.5)
転 倒	2(0.3)	高トランスアミナーゼ血症	3(0.4)
骨挫傷	1(0.1)	薬物性肝障害	2(0.3)
化学物質性膀胱炎	1(0.1)	肝 炎	2(0.3)
心臓損傷	1(0.1)	自己免疫性肝炎	1(0.1)
四肢損傷	1(0.1)	胆嚢炎	1(0.1)
癍 痕	1(0.1)	中毒性肝炎	1(0.1)
皮膚擦過傷	1(0.1)	肝細胞損傷	1(0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	75(9.6)	肝毒性	1(0.1)
関節痛	21(2.7)	肝損傷	1(0.1)
筋肉痛	16(2.0)	門脈圧亢進症	1(0.1)
筋力低下	12(1.5)	門脈血栓症	1(0.1)
筋痙縮	7(0.9)	血管障害	34(4.3)
顎 痛	7(0.9)	高血圧	9(1.2)
背部痛	6(0.8)	低血圧	4(0.5)
四肢痛	6(0.8)	静脈炎	4(0.5)
開口障害	3(0.4)	深部静脈血栓症	3(0.4)
骨 痛	2(0.3)	ほてり	2(0.3)
関節腫脹	2(0.3)	血栓症	2(0.3)
筋骨格痛	2(0.3)	血管痛	2(0.3)
顎関節症候群	2(0.3)	血管炎	2(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
顎筋跛行	1(0.1)	洞性頻脈	2(0.3)
塞栓症	1(0.1)	不安定狭心症	1(0.1)
潮 紅	1(0.1)	心房血栓症	1(0.1)
出 血	1(0.1)	自己免疫性心筋炎	1(0.1)
起立性低血圧	1(0.1)	徐 脈	1(0.1)
末梢性虚血	1(0.1)	心筋炎	1(0.1)
静脈血栓症	1(0.1)	精神障害	14(1.8)
四肢静脈血栓症	1(0.1)	不眠症	7(0.9)
腎及び尿路障害	17(2.2)	不 安	2(0.3)
血 尿	3(0.4)	うつ病	2(0.3)
蛋白尿	3(0.4)	幻 視	1(0.1)
急性腎障害	2(0.3)	易刺激性	1(0.1)
腎不全	2(0.3)	食事及び食物恐怖症	1(0.1)
着色尿	1(0.1)	耳及び迷路障害	13(1.7)
非感染性膀胱炎	1(0.1)	回転性めまい	5(0.6)
排尿困難	1(0.1)	耳 鳴	5(0.6)
免疫性腎炎	1(0.1)	難 聴	2(0.3)
腎 炎	1(0.1)	耳 痛	1(0.1)
腎機能障害	1(0.1)	外耳痛	1(0.1)
尿細管間質性腎炎	1(0.1)	耳異常感覚	1(0.1)
尿 閉	1(0.1)	生殖系及び乳房障害	4(0.5)
尿臭異常	1(0.1)	勃起不全	2(0.3)
心臓障害	15(1.9)	龟头包皮炎	1(0.1)
頻 脈	3(0.4)	外陰膣そう痒症	1(0.1)
狭心症	2(0.3)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(0.1)
動 悸	2(0.3)	有熱性骨髓無形成	1(0.1)
心嚢液貯留	2(0.3)	製品の問題	1(0.1)
洞性徐脈	2(0.3)	医療機器内血栓	1(0.1)

（「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.23.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌（ONO-4538-37試験 Part2）〉

安全性評価対象例数		359 例	
副作用発現症例数（％）		351 例（97.8）	
副作用の種類	例数（％）	副作用の種類	例数（％）
胃腸障害	275(76.6)	血中 CK(CPK)増加	6(1.7)
悪 心	181(50.4)	血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.1)
下 痢	125(34.8)	ヘモグロビン減少	4(1.1)
嘔 吐	72(20.1)	体重増加	1(0.3)
口内炎	64(17.8)	アミラーゼ増加	1(0.3)
便 秘	44(12.3)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.3)
腹 痛	19(5.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.3)
口内乾燥	8(2.2)	コルチゾール減少	1(0.3)
消化不良	5(1.4)	肝酵素上昇	1(0.3)
上腹部痛	4(1.1)	栄養状態異常	1(0.3)
口角口唇炎	4(1.1)	サファクタクト プロテイン増加	1(0.3)
大腸炎	3(0.8)	肝機能検査値上昇	1(0.3)
腸 炎	3(0.8)	代謝及び栄養障害	203(56.5)
腹部膨満	2(0.6)	食欲減退	187(52.1)
腹 水	2(0.6)	低アルブミン血症	8(2.2)
歯 痛	2(0.6)	高血糖	8(2.2)
腹部不快感	2(0.6)	低カリウム血症	6(1.7)
小腸炎	2(0.6)	低ナトリウム血症	6(1.7)
イレウス	1(0.3)	低カルシウム血症	4(1.1)
痔 核	1(0.3)	糖尿病	3(0.8)
口腔内潰瘍形成	1(0.3)	低リン酸血症	3(0.8)
歯周病	1(0.3)	過小食	3(0.8)
口腔知覚不全	1(0.3)	1 型糖尿病	3(0.8)
胃 炎	1(0.3)	脱 水	2(0.6)
歯肉痛	1(0.3)	糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.6)
胃排出不全	1(0.3)	高カリウム血症	1(0.3)
上部消化管出血	1(0.3)	2 型糖尿病	1(0.3)
口の錯感覚	1(0.3)	高尿酸血症	1(0.3)
口腔粘膜血腫	1(0.3)	高アンモニア血症	1(0.3)
自己免疫性大腸炎	1(0.3)	高カルシウム血症	1(0.3)
神経系障害	282(78.6)	一般・全身障害及び投与部位の状態	178(49.6)
末梢性感覚ニューロパチー	201(56.0)	疲 労	72(20.1)
味覚不全	57(15.9)	倦怠感	59(16.4)
末梢性ニューロパチー	51(14.2)	発 熱	32(8.9)
錯感覚	24(6.7)	無力症	27(7.5)
浮動性めまい	10(2.8)	末梢性浮腫	11(3.1)
頭 痛	10(2.8)	注入部位血管外漏出	5(1.4)
味覚障害	3(0.8)	注射部位疼痛	4(1.1)
振 戦	1(0.3)	注射部位反応	4(1.1)
健 忘	1(0.3)	悪 寒	3(0.8)
異常感覚	1(0.3)	浮 腫	3(0.8)
感覚鈍麻	1(0.3)	粘膜の炎症	3(0.8)
末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)	顔面浮腫	2(0.6)
認知障害	1(0.3)	胸 痛	1(0.3)
臨床検査	253(70.5)	胸部不快感	1(0.3)
好中球数減少	157(43.7)	熱 感	1(0.3)
血小板数減少	144(40.1)	限局性浮腫	1(0.3)
白血球数減少	77(21.4)	非心臓性胸痛	1(0.3)
AST(GOT)増加	54(15.0)	顔面痛	1(0.3)
ALT(GPT)増加	41(11.4)	突然死	1(0.3)
血中ビリルビン増加	34(9.5)	口 渴	1(0.3)
体重減少	22(6.1)	皮膚及び皮下組織障害	172(47.9)
γ-GTP 増加	21(5.8)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	53(14.8)
血中 Al-P 増加	10(2.8)	発 疹	45(12.5)
リンパ球数減少	9(2.5)	そう痒症	42(11.7)
血中クレアチニン増加	8(2.2)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚色素過剰	20(5.6)	間質性肺疾患	8(2.2)
蕁麻疹	14(3.9)	肺臓炎	4(1.1)
皮膚乾燥	13(3.6)	鼻 漏	2(0.6)
斑状丘疹状皮疹	13(3.6)	口腔咽頭痛	2(0.6)
色素沈着障害	13(3.6)	胸 水	2(0.6)
脱毛症	9(2.5)	発声障害	2(0.6)
湿 疹	4(1.1)	喉頭痛	2(0.6)
爪変色	4(1.1)	咳 嗽	1(0.3)
爪の障害	4(1.1)	呼吸困難	1(0.3)
爪線状隆起	2(0.6)	肺塞栓症	1(0.3)
白 斑	2(0.6)	好酸球性肺炎	1(0.3)
乾 癬	2(0.6)	過換気	1(0.3)
尋常性白斑	2(0.6)	呼吸不全	1(0.3)
紫 斑	1(0.3)	アレルギー性鼻炎	1(0.3)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.3)	器質化肺炎	1(0.3)
皮膚疼痛	1(0.3)	肺陰影	1(0.3)
皮膚びらん	1(0.3)	傷害、中毒及び処置合併症	34(9.5)
爪甲脱落症	1(0.3)	注入に伴う反応	32(8.9)
皮膚炎	1(0.3)	転 倒	1(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.3)	角膜損傷	1(0.3)
水疱性皮膚炎	1(0.3)	血管障害	40(11.1)
貨幣状湿疹	1(0.3)	血管痛	23(6.4)
紅 斑	1(0.3)	血管炎	9(2.5)
皮膚障害	1(0.3)	静脈炎	2(0.6)
皮膚亀裂	1(0.3)	低血圧	1(0.3)
日光皮膚炎	1(0.3)	高血圧	1(0.3)
中毒性表皮壊死融解症	1(0.3)	塞栓症	1(0.3)
乾皮症	1(0.3)	深部静脈血栓症	1(0.3)
脂腺障害	1(0.3)	ほてり	1(0.3)
感染症及び寄生虫症	25(7.0)	潮 紅	1(0.3)
肺 炎	7(1.9)	末梢動脈閉塞性疾患	1(0.3)
膀胱炎	4(1.1)	筋骨格系及び結合組織障害	15(4.2)
上咽頭炎	2(0.6)	筋肉痛	6(1.7)
带状疱疹	2(0.6)	背部痛	3(0.8)
ヘルペスウイルス感染	2(0.6)	関節炎	2(0.6)
爪囲炎	2(0.6)	筋骨格痛	1(0.3)
敗血症	2(0.6)	関節痛	1(0.3)
尿路感染	1(0.3)	頸部痛	1(0.3)
咽頭炎	1(0.3)	顎 痛	1(0.3)
虫垂炎	1(0.3)	筋力低下	1(0.3)
肝膿瘍	1(0.3)	四肢拘縮	1(0.3)
細菌感染	1(0.3)	精神障害	6(1.7)
感染性脊椎炎	1(0.3)	不眠症	5(1.4)
血液及びリンパ系障害	100(27.9)	うつ病	1(0.3)
貧 血	68(18.9)	易刺激性	1(0.3)
血小板減少症	23(6.4)	眼障害	23(6.4)
好中球減少症	19(5.3)	流涙増加	13(3.6)
発熱性好中球減少症	2(0.6)	眼 痛	3(0.8)
汎血球減少症	2(0.6)	後天性涙道狭窄	3(0.8)
溶 血	1(0.3)	霧 視	1(0.3)
溶血性貧血	1(0.3)	ドライアイ	1(0.3)
白血球減少症	1(0.3)	点状角膜炎	1(0.3)
リンパ球減少症	1(0.3)	眼瞼炎	1(0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	52(14.5)	眼の障害	1(0.3)
しゃっくり	20(5.6)	角膜炎	1(0.3)
鼻出血	11(3.1)	眼瞼機能障害	1(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
腎及び尿路障害	6(1.7)	肝障害	1(0.3)
蛋白尿	4(1.1)	静脈閉塞性肝疾患	1(0.3)
血尿	1(0.3)	肝静脈閉塞	1(0.3)
排尿困難	1(0.3)	薬物性肝障害	1(0.3)
高窒素血症	1(0.3)	免疫系障害	20(5.6)
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	過敏症	14(3.9)
非感染性膀胱炎	1(0.3)	アナフィラキシー反応	3(0.8)
内分泌障害	35(9.7)	アナフィラキシーショック	2(0.6)
甲状腺機能低下症	24(6.7)	薬物過敏症	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	6(1.7)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(0.3)
副腎機能不全	6(1.7)	腫瘍疼痛	1(0.3)
甲状腺炎	3(0.8)	心臓障害	2(0.6)
下垂体機能低下症	1(0.3)	動悸	1(0.3)
肝胆道系障害	22(6.1)	急性心筋梗塞	1(0.3)
肝機能異常	10(2.8)	耳及び迷路障害	3(0.8)
高ビリルビン血症	3(0.8)	回転性めまい	2(0.6)
肝不全	2(0.6)	聴力低下	1(0.3)
肝炎	2(0.6)		
胆嚢炎	1(0.3)		

（「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」効能追加承認時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver22.1J で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌（ONO-4538-50/CA209648 試験）〉

安全性評価対象例数		310 例	
副作用発現症例数 (%)		297 例(95.8)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚及び皮下組織障害	85(27.4)	内分泌障害	30(9.7)
脱毛症	31(10.0)	甲状腺機能低下症	18(5.8)
発疹	24(7.7)	甲状腺機能亢進症	7(2.3)
そう痒症	23(7.4)	副腎機能不全	6(1.9)
皮膚乾燥	7(2.3)	下垂体機能低下症	2(0.6)
紅斑	4(1.3)	甲状腺障害	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	3(1.0)	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.3)
皮膚炎	3(1.0)	一般・全身障害及び投与部位の状態	151(48.7)
ざ瘡様皮膚炎	2(0.6)	疲労	61(19.7)
爪線状隆起	2(0.6)	倦怠感	50(16.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.6)	粘膜の炎症	33(10.6)
色素沈着障害	2(0.6)	無力症	20(6.5)
皮膚色素過剰	2(0.6)	末梢性浮腫	17(5.5)
皮膚潰瘍	2(0.6)	注入部位血管外漏出	9(2.9)
皮膚剥脱	1(0.3)	発熱	8(2.6)
乾癬	1(0.3)	全身性浮腫	3(1.0)
斑状皮疹	1(0.3)	顔面浮腫	2(0.6)
爪の障害	1(0.3)	疾患	2(0.6)
紅斑性皮疹	1(0.3)	インフルエンザ様疾患	1(0.3)
皮膚病変	1(0.3)	全身健康状態悪化	1(0.3)
中毒性皮疹	1(0.3)	薬物不耐性	1(0.3)
乾皮症	1(0.3)	冷感	1(0.3)
胃腸障害	246(79.4)	熱感	1(0.3)
悪心	182(58.7)	低体温	1(0.3)
口内炎	98(31.6)	注射部位紅斑	1(0.3)
下痢	60(19.4)	注射部位反応	1(0.3)
便秘	59(19.0)	限局性浮腫	1(0.3)
嘔吐	56(18.1)	多臓器機能不全症候群	1(0.3)
口腔内潰瘍形成	8(2.6)	浮腫	1(0.3)
大腸炎	6(1.9)	疼痛	1(0.3)
腹痛	6(1.9)	血管穿刺部位腫脹	1(0.3)
口内乾燥	5(1.6)	臨床検査	152(49.0)
消化不良	5(1.6)	好中球数減少	65(21.0)
嚥下障害	5(1.6)	白血球数減少	43(13.9)
口唇炎	3(1.0)	血中クレアチニン増加	39(12.6)
口唇潰瘍	3(1.0)	血小板数減少	36(11.6)
腹部膨満	2(0.6)	腎クリアレン・クリアランス減少	19(6.1)
アフタ性潰瘍	2(0.6)	ALT(GPT)増加	18(5.8)
上腹部痛	1(0.3)	AST(GOT)増加	16(5.2)
胃炎	1(0.3)	血中ALP増加	9(2.9)
食道閉塞症	1(0.3)	リンパ球数減少	9(2.9)
下腹部痛	1(0.3)	体重減少	8(2.6)
口角口唇炎	1(0.3)	γ-GTP増加	7(2.3)
十二指腸潰瘍	1(0.3)	体重増加	7(2.3)
十二指腸炎	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(1.9)
心窩部不快感	1(0.3)	血中ビリルビン増加	4(1.3)
鼓腸	1(0.3)	アミラーゼ増加	3(1.0)
胃腸毒性	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3(1.0)
胃食道逆流性疾患	1(0.3)	ヘモグロビン減少	3(1.0)
口唇乾燥	1(0.3)	血中尿素増加	3(1.0)
口腔腫脹	1(0.3)	リパーゼ増加	2(0.6)
嚥下痛	1(0.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.6)
食道穿孔	1(0.3)	血中クレアチン増加	2(0.6)
食道潰瘍	1(0.3)	C-反応性蛋白増加	2(0.6)
腸壁気腫症	1(0.3)	血中CK(CPK)増加	1(0.3)
舌苔	1(0.3)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)	汎血球減少症	2(0.6)
血中ナトリウム減少	1(0.3)	リンパ球減少症	1(0.3)
血中アルブミン減少	1(0.3)	白血球増加症	1(0.3)
血中 Al-P 減少	1(0.3)	顆粒球減少症	1(0.3)
糸球体濾過率減少	1(0.3)	血液毒性	1(0.3)
顆粒球数減少	1(0.3)	血小板障害	1(0.3)
肝機能検査値上昇	1(0.3)	肝胆道系障害	4(1.3)
便潜血陽性	1(0.3)	肝機能異常	1(0.3)
トロポニン増加	1(0.3)	高ビリルビン血症	1(0.3)
尿量減少	1(0.3)	薬物性肝障害	1(0.3)
脂肪肝			1(0.3)
代謝及び栄養障害	170(54.8)	感染症及び寄生虫症	27(8.7)
食欲減退	132(42.6)	肺 炎	8(2.6)
低ナトリウム血症	29(9.4)	口腔カンジダ症	5(1.6)
低カリウム血症	14(4.5)	感 染	2(0.6)
低リン酸血症	7(2.3)	下気道感染	2(0.6)
脱 水	6(1.9)	結膜炎	1(0.3)
低マグネシウム血症	6(1.9)	カンジダ感染	1(0.3)
低カルシウム血症	5(1.6)	上気道感染	1(0.3)
低アルブミン血症	4(1.3)	感染性小腸結腸炎	1(0.3)
高カリウム血症	3(1.0)	毛包炎	1(0.3)
高尿酸血症	2(0.6)	真菌性食道炎	1(0.3)
過小食	2(0.6)	肺膿瘍	1(0.3)
高血糖	1(0.3)	粘膜感染	1(0.3)
1 型糖尿病	1(0.3)	口腔ヘルペス	1(0.3)
高カルシウム血症	1(0.3)	口腔感染	1(0.3)
劇症 1 型糖尿病	1(0.3)	気道感染	1(0.3)
高アミラーゼ血症	1(0.3)	創傷感染	1(0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.3)	筋骨格系及び結合組織障害	8(2.6)
電解質失調	1(0.3)	筋肉痛	2(0.6)
耐糖能障害	1(0.3)	関節痛	2(0.6)
高血糖性高浸透圧性		筋力低下	2(0.6)
非ケトン性症候群	1(0.3)	関節硬直	1(0.3)
腫瘍崩壊症候群	1(0.3)	四肢不快感	1(0.3)
		少関節炎	1(0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	71(22.9)	神経系障害	83(26.8)
しゃっくり	42(13.5)	末梢性感覚ニューロパチー	26(8.4)
肺臓炎	15(4.8)	末梢性ニューロパチー	20(6.5)
間質性肺疾患	3(1.0)	味覚不全	19(6.1)
咳 嗽	3(1.0)	頭 痛	8(2.6)
呼吸困難	2(0.6)	浮動性めまい	6(1.9)
口腔咽頭痛	2(0.6)	感覚鈍麻	6(1.9)
アレルギー性鼻炎	2(0.6)	嗜 眠	3(1.0)
口腔咽頭不快感	2(0.6)	錯感覚	2(0.6)
湿性咳嗽	1(0.3)	神経毒性	2(0.6)
後天性気管食道瘻	1(0.3)	味覚障害	2(0.6)
発声障害	1(0.3)	過眠症	1(0.3)
肺塞栓症	1(0.3)	異痛症	1(0.3)
鼻出血	1(0.3)	失語症	1(0.3)
喀 血	1(0.3)	脳 症	1(0.3)
喉頭の炎症	1(0.3)	顔面麻痺	1(0.3)
鼻乾燥	1(0.3)	失 神	1(0.3)
咽頭の炎症	1(0.3)	一過性脳虚血発作	1(0.3)
喀痰増加	1(0.3)	傷害、中毒及び処置合併症	4(1.3)
血液及びリンパ系障害	124(40.0)	注入に伴う反応	4(1.3)
貧 血	93(30.0)	腎及び尿路障害	41(13.2)
好中球減少症	29(9.4)	慢性腎臓病	12(3.9)
白血球減少症	10(3.2)	腎機能障害	9(2.9)
血小板減少症	8(2.6)		
発熱性好中球減少症	5(1.6)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)						
急性腎障害	8(2.6)	耳不快感	1(0.3)						
腎不全	8(2.6)	耳 痛	1(0.3)						
腎 症	3(1.0)	聴器毒性	1(0.3)						
腎損傷	2(0.6)	血管障害	31(10.0)						
中毒性ネフロパシー	1(0.3)			血管炎	10(3.2)				
腎障害	1(0.3)			高血圧	5(1.6)				
心臓障害	4(1.3)			低血圧	5(1.6)				
				塞栓症	3(1.0)				
				静脈炎	3(1.0)				
				血管痛	2(0.6)				
心房細動	2(0.6)			深部静脈血栓症	1(0.3)				
心嚢液貯留	1(0.3)			潮 紅	1(0.3)				
洞性頻脈	1(0.3)			ほてり	1(0.3)				
眼障害	7(2.3)	充 血	1(0.3)						
		頸静脈血栓症	1(0.3)						
		ドライアイ	2(0.6)	免疫系障害	3(1.0)				
		ぶどう膜炎	2(0.6)			過敏症	2(0.6)		
		流涙増加	2(0.6)			自己免疫障害	1(0.3)		
		霧 視	1(0.3)			製品の問題	1(0.3)		
精神障害	4(1.3)	医療機器不具合	1(3.3)						
		耳及び迷路障害	15(4.8)	生殖系及び乳房障害	2(0.6)				
						耳 鳴	8(2.6)	不規則月経	1(0.3)
						聴力低下	4(1.3)	乳頭痛	1(0.3)
回転性めまい	2(0.6)								

（「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.23.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈イピリリマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与〉
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）〉

安全性評価対象例数		358 例	
副作用発現症例数 (%)		322 例(89.9)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	176(49.2)	蕁麻疹	5(1.4)
悪 心	94(26.3)	皮膚毒性	4(1.1)
下 痢	73(20.4)	寝 汗	4(1.1)
嘔 吐	47(13.1)	スティーヴンス・ジョンソン症候群	2(0.6)
便 秘	32(8.9)	皮膚反応	2(0.6)
大腸炎	12(3.4)	全身性皮疹	2(0.6)
腹 痛	8(2.2)	多汗症	2(0.6)
口内乾燥	8(2.2)	乾 癬	2(0.6)
口内炎	7(2.0)	皮膚萎縮	2(0.6)
上腹部痛	6(1.7)	全身性剥脱性皮膚炎	1(0.3)
胃食道逆流性疾患	3(0.8)	斑状皮疹	1(0.3)
膵 炎	3(0.8)	丘疹性皮疹	1(0.3)
腹部不快感	2(0.6)	アレルギー性皮膚炎	1(0.3)
自己免疫性膵炎	1(0.3)	アトピー性皮膚炎	1(0.3)
潰瘍性大腸炎	1(0.3)	湿 疹	1(0.3)
潰瘍性十二指腸炎	1(0.3)	膿漏性角皮症	1(0.3)
嚥下障害	1(0.3)	爪ジストロフィー	1(0.3)
鼓 腸	1(0.3)	痒 疹	1(0.3)
肛門出血	1(0.3)	麻疹様発疹	1(0.3)
消化管浮腫	1(0.3)	そう痒性皮疹	1(0.3)
歯肉痛	1(0.3)	皮膚脆弱性	1(0.3)
口腔内潰瘍形成	1(0.3)	尋常性白斑	1(0.3)
嚥下痛	1(0.3)	血液及びリンパ系障害	111(31.0)
食道痛	1(0.3)	貧 血	80(22.3)
肛門周囲痛	1(0.3)	好中球減少症	35(9.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	167(46.6)	血小板減少症	17(4.7)
無力症	73(20.4)	発熱性好中球減少症	14(3.9)
疲 労	59(16.5)	リンパ球減少症	4(1.1)
発 熱	20(5.6)	白血球減少症	2(0.6)
粘膜の炎症	15(4.2)	汎血球減少症	2(0.6)
倦怠感	9(2.5)	好酸球増加症	2(0.6)
末梢性浮腫	6(1.7)	有熱性骨髄無形成	1(0.3)
全身健康状態悪化	3(0.8)	血小板増加症	1(0.3)
悪 寒	3(0.8)	臨床検査	96(26.8)
注入部位血管外漏出	2(0.6)	ALT(GPT)増加	23(6.4)
粘膜乾燥	2(0.6)	AST(GOT)増加	19(5.3)
炎 症	1(0.3)	アミラーゼ増加	18(5.0)
疼 痛	1(0.3)	リパーゼ増加	18(5.0)
胸部不快感	1(0.3)	血中クレアチニン増加	16(4.5)
胸 痛	1(0.3)	好中球数減少	14(3.9)
滲出液	1(0.3)	体重減少	14(3.9)
溢 出	1(0.3)	血中 ALP 増加	10(2.8)
顔面浮腫	1(0.3)	白血球数減少	10(2.8)
注入部位疼痛	1(0.3)	血小板数減少	7(2.0)
注射部位漏出	1(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(2.0)
皮膚及び皮下組織障害	165(46.1)	トランスアミナーゼ上昇	6(1.7)
そう痒症	66(18.4)	リンパ球数減少	3(0.8)
発 疹	64(17.9)	γ-GTP 増加	2(0.6)
脱毛症	32(8.9)	血中 CK(CPK)増加	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	18(5.0)	腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.3)
皮膚乾燥	13(3.6)	ヘモグロビン減少	1(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	6(1.7)	血中ビリルビン増加	1(0.3)
紅 斑	6(1.7)	血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.3)
全身性そう痒症	5(1.4)	C-反応性蛋白増加	1(0.3)
		抱合ビリルビン増加	1(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.3)	頭 痛	7(2.0)
心電図 QT 延長	1(0.3)	錯感覚	4(1.1)
胃内 pH 低下	1(0.3)	末梢性感覚ニューロパチー	4(1.1)
血沈亢進	1(0.3)	神経毒性	3(0.8)
遊離サイロキシン増加	1(0.3)	傾 眠	3(0.8)
代謝及び栄養障害	87(24.3)	多発ニューロパチー	2(0.6)
食欲減退	56(15.6)	平衡障害	2(0.6)
脱 水	11(3.1)	振 戦	2(0.6)
低マグネシウム血症	10(2.8)	自己免疫性脳炎	1(0.3)
低アルブミン血症	6(1.7)	味覚消失	1(0.3)
低カリウム血症	5(1.4)	認知障害	1(0.3)
低ナトリウム血症	5(1.4)	失書症	1(0.3)
低リン酸血症	4(1.1)	運動失調	1(0.3)
高血糖	3(0.8)	てんかん	1(0.3)
高アミラーゼ血症	3(0.8)	運動機能障害	1(0.3)
高カルシウム血症	2(0.6)	末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.3)
鉄欠乏	2(0.6)	一過性脳虚血発作	1(0.3)
高カリウム血症	1(0.3)	第 6 脳神経麻痺	1(0.3)
高ナトリウム血症	1(0.3)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	40(11.2)
低カルシウム血症	1(0.3)	肺臓炎	19(5.3)
内分泌障害	79(22.1)	呼吸困難	9(2.5)
甲状腺機能低下症	52(14.5)	咳 嗽	4(1.1)
甲状腺機能亢進症	27(7.5)	しゃっくり	3(0.8)
副腎機能不全	12(3.4)	発声障害	2(0.6)
下垂体炎	5(1.4)	免疫性肺臓炎	1(0.3)
甲状腺炎	3(0.8)	鼻出血	1(0.3)
自己免疫性甲状腺炎	2(0.6)	口腔咽頭痛	1(0.3)
下垂体機能低下症	2(0.6)	湿性咳嗽	1(0.3)
内分泌障害	1(0.3)	鼻 漏	1(0.3)
リンパ球性下垂体炎	1(0.3)	喀 血	1(0.3)
アジソン病	1(0.3)	過換気	1(0.3)
副甲状腺機能低下症	1(0.3)	鼻 閉	1(0.3)
視床下部－下垂体障害	1(0.3)	起坐呼吸	1(0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	64(17.9)	胸 水	1(0.3)
関節痛	26(7.3)	気 胸	1(0.3)
筋肉痛	18(5.0)	感染症及び寄生虫症	39(10.9)
背部痛	10(2.8)	結膜炎	8(2.2)
関節炎	4(1.1)	気道感染	4(1.1)
四肢痛	4(1.1)	肺 炎	4(1.1)
筋骨格痛	2(0.6)	毛包炎	4(1.1)
筋力低下	2(0.6)	口腔カンジダ症	4(1.1)
多発性関節炎	2(0.6)	気管支炎	3(0.8)
骨 炎	1(0.3)	好中球減少性敗血症	2(0.6)
乾癬性関節症	1(0.3)	カンジダ感染	2(0.6)
骨 痛	1(0.3)	副鼻腔炎	2(0.6)
筋骨格障害	1(0.3)	敗血症	1(0.3)
関節障害	1(0.3)	消化管感染	1(0.3)
側腹部痛	1(0.3)	医原性感染	1(0.3)
関節滲出液	1(0.3)	下気道感染	1(0.3)
筋肉疲労	1(0.3)	肺感染	1(0.3)
筋痙縮	1(0.3)	シェードモナス菌性膀胱炎	1(0.3)
筋骨格系胸痛	1(0.3)	熱性感染症	1(0.3)
リウマチ性多発筋痛	1(0.3)	細菌性肺炎	1(0.3)
滑膜炎	1(0.3)	尿道炎	1(0.3)
神経系障害	51(14.2)	肝胆道系障害	24(6.7)
味覚異常	14(3.9)	肝毒性	10(2.8)
末梢性ニューロパチー	9(2.5)	肝細胞損傷	5(1.4)
浮動性めまい	9(2.5)	肝 炎	4(1.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
肝機能異常	3(0.8)	免疫系障害	8(2.2)
自己免疫性肝炎	2(0.6)	過敏症	6(1.7)
胆汁うっ滞	1(0.3)	薬物過敏症	2(0.6)
薬物性肝障害	1(0.3)	心臓障害	7(2.0)
眼障害	18(5.0)	うっ血性心不全	1(0.3)
ドライアイ	6(1.7)	心房細動	1(0.3)
霧 視	3(0.8)	狭心症	1(0.3)
流涙増加	2(0.6)	動 悸	1(0.3)
眼の異物感	2(0.6)	洞性徐脈	1(0.3)
眼部腫脹	1(0.3)	洞性頻脈	1(0.3)
複 視	1(0.3)	頻 脈	1(0.3)
眼瞼湿疹	1(0.3)	血管障害	7(2.0)
上強膜炎	1(0.3)	ほてり	3(0.8)
眼刺激	1(0.3)	高血圧	2(0.6)
眼 痛	1(0.3)	低血圧	1(0.3)
眼瞼機能障害	1(0.3)	頸静脈血栓症	1(0.3)
眼充血	1(0.3)	耳及び迷路障害	6(1.7)
眼窩周囲浮腫	1(0.3)	耳 鳴	2(0.6)
傷害、中毒及び処置合併症	16(4.5)	回転性めまい	2(0.6)
注入に伴う反応	12(3.4)	難 聴	1(0.3)
注射に伴う反応	2(0.6)	聴力低下	1(0.3)
処置による疼痛	1(0.3)	精神障害	5(1.4)
転 倒	1(0.3)	錯乱状態	2(0.6)
腎及び尿路障害	16(4.5)	不眠症	1(0.3)
急性腎障害	6(1.7)	うつ病	1(0.3)
腎不全	6(1.7)	身体症状症	1(0.3)
腎機能障害	2(0.6)	先天性、家族性及び遺伝性障害	1(0.3)
排尿困難	2(0.6)	形成不全	1(0.3)
自己免疫性腎炎	1(0.3)	生殖系及び乳房障害	1(0.3)
腎 症	1(0.3)	亀頭包皮炎	1(0.3)

（「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈カボザンチニブ併用投与〉

〈未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）〉

安全性評価対象例数		320 例	
副作用発現症例数（%）		309 例(96.6)	
副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
胃腸障害	235(73.4)	皮膚乾燥	16(5.0)
下痢	182(56.9)	脱毛症	13(4.1)
悪心	68(21.3)	ざ瘡様皮膚炎	12(3.8)
口内炎	50(15.6)	紅斑	10(3.1)
嘔吐	36(11.3)	毛髪変色	9(2.8)
腹痛	27(8.4)	皮膚炎	8(2.5)
消化不良	18(5.6)	皮膚潰瘍	5(1.6)
胃食道逆流性疾患	15(4.7)	丘疹性皮疹	5(1.6)
口内乾燥	15(4.7)	皮膚色素減少	5(1.6)
上腹部痛	14(4.4)	皮膚毒性	5(1.6)
便秘	13(4.1)	ざ瘡	4(1.3)
鼓腸	8(2.5)	水疱	3(0.9)
口腔内痛	8(2.5)	過角化	3(0.9)
嚥下障害	7(2.2)	乾癬	3(0.9)
歯肉出血	6(1.9)	斑状皮疹	3(0.9)
胃炎	5(1.6)	蕁麻疹	3(0.9)
口腔内潰瘍形成	4(1.3)	皮膚剥脱	2(0.6)
大腸炎	3(0.9)	類天疱瘡	2(0.6)
腹部不快感	3(0.9)	多汗症	2(0.6)
腹部膨満	3(0.9)	皮膚症	2(0.6)
舌炎	3(0.9)	皮膚病変	2(0.6)
舌痛	3(0.9)	爪変色	2(0.6)
アフタ性潰瘍	2(0.6)	皮膚疼痛	2(0.6)
口唇炎	2(0.6)	掌蹠角皮症	2(0.6)
排便回数増加	2(0.6)	免疫性皮膚炎	1(0.3)
舌不快感	2(0.6)	爪ジストロフィー	1(0.3)
肛門の炎症	1(0.3)	皮膚変色	1(0.3)
小腸炎	1(0.3)	湿疹	1(0.3)
急性膵炎	1(0.3)	点状出血	1(0.3)
小腸穿孔	1(0.3)	皮膚障害	1(0.3)
痔核	1(0.3)	皮膚亀裂	1(0.3)
歯痛	1(0.3)	皮膚刺激	1(0.3)
心窩部不快感	1(0.3)	水疱性皮膚炎	1(0.3)
痔出血	1(0.3)	剥脱性発疹	1(0.3)
歯の知覚過敏	1(0.3)	爪の障害	1(0.3)
歯肉痛	1(0.3)	爪甲剥離症	1(0.3)
口腔知覚不全	1(0.3)	手掌紅斑	1(0.3)
肛門周囲痛	1(0.3)	痒疹	1(0.3)
直腸炎	1(0.3)	そう痒性皮疹	1(0.3)
唾液欠乏	1(0.3)	皮膚灼熱感	1(0.3)
便秘不規則	1(0.3)	皮膚肥厚	1(0.3)
顕微鏡的大腸炎	1(0.3)	皮膚硬結	1(0.3)
十二指腸胃逆流	1(0.3)	皮膚反応	1(0.3)
びらん性胃炎	1(0.3)	乾皮症	1(0.3)
歯肉障害	1(0.3)	一般・全身障害及び投与部位の状態	177(55.3)
口唇腫脹	1(0.3)		
口腔内不快感	1(0.3)		
口腔そう痒症	1(0.3)		
直腸しぶり	1(0.3)		
舌潰瘍	1(0.3)		
皮膚及び皮下組織障害	210(65.6)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122(38.1)		
発疹	62(19.4)		
そう痒症	52(16.3)		
斑状丘疹状皮疹	24(7.5)		
		疲労	86(26.9)
		粘膜の炎症	61(19.1)
		無力症	57(17.8)
		末梢性浮腫	14(4.4)
		倦怠感	10(3.1)
		発熱	9(2.8)
		悪寒	8(2.5)
		疼痛	5(1.6)
		顔面浮腫	3(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
粘膜乾燥	3(0.9)	低カリウム血症	8(2.5)
全身性浮腫	2(0.6)	高アミラーゼ血症	6(1.9)
乾燥症	2(0.6)	高カリウム血症	6(1.9)
壊死	1(0.3)	高トリグリセリド血症	6(1.9)
胸痛	1(0.3)	脱水	5(1.6)
インフルエンザ様疾患	1(0.3)	高リパーゼ血症	4(1.3)
胸部不快感	1(0.3)	高カルシウム血症	2(0.6)
異常高熱	1(0.3)	高尿酸血症	2(0.6)
浮腫	1(0.3)	高コレステロール血症	2(0.6)
温度変化不耐症	1(0.3)	高ナトリウム血症	2(0.6)
臨床検査	180(56.3)	低クロール血症	2(0.6)
ALT(GPT)増加	80(25.0)	マグネシウム欠乏	2(0.6)
AST(GOT)増加	75(23.4)	低血糖	1(0.3)
リパーゼ増加	48(15.0)	異常体重減少	1(0.3)
アミラーゼ増加	39(12.2)	筋骨格系及び結合組織障害	77(24.1)
血中ALP増加	29(9.1)	関節痛	29(9.1)
体重減少	23(7.2)	筋痙攣	25(7.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23(7.2)	筋肉痛	9(2.8)
血中クレアチニン増加	20(6.3)	四肢痛	8(2.5)
血小板数減少	17(5.3)	関節炎	6(1.9)
血中ビリルビン増加	16(5.0)	筋力低下	3(0.9)
好中球数減少	12(3.8)	背部痛	3(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	12(3.8)	筋骨格痛	2(0.6)
γ-GTP増加	11(3.4)	頸部痛	2(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	11(3.4)	ミオパチー	2(0.6)
肝酵素上昇	7(2.2)	骨痛	1(0.3)
白血球数減少	5(1.6)	側腹部痛	1(0.3)
尿中蛋白/クレアチン比増加	5(1.6)	筋骨格系胸痛	1(0.3)
血中マグネシウム減少	4(1.3)	四肢不快感	1(0.3)
血圧上昇	4(1.3)	筋骨格不快感	1(0.3)
血中コレステロール増加	3(0.9)	顎骨壊死	1(0.3)
血中CK(CPK)増加	3(0.9)	瘻孔	1(0.3)
リンパ球数減少	3(0.9)	筋骨格硬直	1(0.3)
肝機能検査値上昇	3(0.9)	多発性関節炎	1(0.3)
血中ナトリウム減少	2(0.6)	強皮症	1(0.3)
血中リン減少	2(0.6)	腱障害	1(0.3)
尿中クレアチニン増加	1(0.3)	腱痛	1(0.3)
尿中蛋白陽性	1(0.3)	感染症及び寄生虫症	37(11.6)
血中アルブミン減少	1(0.3)	上気道感染	4(1.3)
血中尿素増加	1(0.3)	爪囲炎	3(0.9)
血中カリウム増加	1(0.3)	鼻炎	3(0.9)
駆出率減少	1(0.3)	歯肉炎	3(0.9)
AST(GOT)減少	1(0.3)	尿路感染	2(0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.3)	副鼻腔炎	2(0.6)
国際標準比増加	1(0.3)	膿疱性皮疹	2(0.6)
眼圧上昇	1(0.3)	扁桃炎	2(0.6)
肝機能検査異常	1(0.3)	肺膿瘍	1(0.3)
血沈亢進	1(0.3)	穿孔性虫垂炎	1(0.3)
遊離サイロキシン減少	1(0.3)	憩室炎	1(0.3)
遊離トリプトファン減少	1(0.3)	脳炎	1(0.3)
トロポニン増加	1(0.3)	壊死性肺炎	1(0.3)
代謝及び栄養障害	153(47.8)	軟部組織感染	1(0.3)
食欲減退	65(20.3)	肺炎	1(0.3)
低ナトリウム血症	38(11.9)	膀胱炎	1(0.3)
低リン酸血症	38(11.9)	胃腸炎	1(0.3)
低マグネシウム血症	32(10.0)	結膜炎	1(0.3)
高血糖	12(3.8)	カンジダ感染	1(0.3)
低カルシウム血症	10(3.1)	皮膚糸状菌症	1(0.3)
低アルブミン血症	9(2.8)	精巣上体炎	1(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
爪感染	1(0.3)	末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)
陰茎感染	1(0.3)	三叉神経痛	1(0.3)
咽頭扁桃炎	1(0.3)	血管障害	107(33.4)
足部白癬	1(0.3)	高血圧	97(30.3)
外陰腔真菌感染	1(0.3)	低血圧	6(1.9)
創傷感染	1(0.3)	深部静脈血栓症	4(1.3)
ブドウ球菌性創感染	1(0.3)	蒼 白	2(0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	97(30.3)	塞栓症	2(0.6)
発声障害	37(11.6)	出血性静脈瘤	1(0.3)
口腔咽頭痛	15(4.7)	末梢性虚血	1(0.3)
肺臓炎	15(4.7)	血栓症	1(0.3)
鼻出血	13(4.1)	血 腫	1(0.3)
咳 嗽	10(3.1)	表在性静脈炎	1(0.3)
呼吸困難	10(3.1)	動脈血栓症	1(0.3)
肺塞栓症	9(2.8)	骨盤静脈血栓症	1(0.3)
鼻の炎症	4(1.3)	大静脈血栓症	1(0.3)
上気道咳症候群	3(0.9)	内分泌障害	123(38.4)
鼻 閉	3(0.9)	甲状腺機能低下症	107(33.4)
労作性呼吸困難	3(0.9)	甲状腺機能亢進症	29(9.1)
湿性咳嗽	2(0.6)	副腎機能不全	11(3.4)
アレルギー性鼻炎	2(0.6)	下垂体炎	2(0.6)
副鼻腔うっ血	2(0.6)	甲状腺炎	2(0.6)
鼻乾燥	2(0.6)	視床下部一下垂体障害	1(0.3)
間質性肺疾患	2(0.6)	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.3)
鼻部不快感	2(0.6)	急性甲状腺炎	1(0.3)
喀 血	1(0.3)	続発性副腎皮質機能不全	1(0.3)
胸 水	1(0.3)	血液及びリンパ系障害	66(20.6)
鼻 漏	1(0.3)	貧 血	32(10.0)
気 胸	1(0.3)	血小板減少症	19(5.9)
失声症	1(0.3)	好中球減少症	14(4.4)
低酸素症	1(0.3)	白血球減少症	4(1.3)
咽頭の炎症	1(0.3)	好酸球増加症	3(0.9)
気縦隔症	1(0.3)	リンパ球減少症	1(0.3)
肺動脈血栓症	1(0.3)	内出血発生の増加傾向	1(0.3)
咽喉刺激感	1(0.3)	巨赤芽球性貧血	1(0.3)
神経系障害	115(35.9)	赤血球増加症	1(0.3)
味覚不全	69(21.6)	腎及び尿路障害	45(14.1)
頭 痛	20(6.3)	蛋白尿	26(8.1)
浮動性めまい	13(4.1)	腎不全	8(2.5)
錯感覚	7(2.2)	急性腎障害	4(1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	6(1.9)	腎機能障害	3(0.9)
味覚障害	6(1.9)	中毒性ネフロパシー	3(0.9)
振 戦	4(1.3)	糖 尿	2(0.6)
末梢性ニューロパチー	4(1.3)	腎 炎	2(0.6)
味覚消失	3(0.9)	ネフローゼ症候群	1(0.3)
嗜 眠	2(0.6)	排尿困難	1(0.3)
注意力障害	2(0.6)	尿路結石	1(0.3)
異常感覚	2(0.6)	免疫性腎炎	1(0.3)
味覚減退	2(0.6)	腎静脈血栓症	1(0.3)
失 神	1(0.3)	精神障害	15(4.7)
ギラン・バレー症候群	1(0.3)	不眠症	6(1.9)
頭蓋内出血	1(0.3)	うつ病	3(0.9)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.3)	抑うつ気分	2(0.6)
神経痛	1(0.3)	錯乱状態	2(0.6)
記憶障害	1(0.3)	不 安	1(0.3)
虚血性脳卒中	1(0.3)	気分動揺	1(0.3)
痙攣発作	1(0.3)	爪咬癖	1(0.3)
自己免疫性脳炎	1(0.3)	傷害、中毒及び処置合併症	11(3.4)
筋無力症候群	1(0.3)	挫 傷	3(0.9)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
注入に伴う反応	3(0.9)	生殖系及び乳房障害	17(5.3)
転倒	1(0.3)	亀頭包皮炎	4(1.3)
皮膚裂傷	1(0.3)	性器発疹	3(0.9)
切開部位紅斑	1(0.3)	陰部そう痒症	2(0.6)
過量投与	1(0.3)	前立腺炎	1(0.3)
処置後出血	1(0.3)	精巣痛	1(0.3)
肝胆道系障害	45(14.1)	無月経	1(0.3)
肝毒性	18(5.6)	性器灼熱感	1(0.3)
高トランスアミナーゼ血症	8(2.5)	性器潰瘍形成	1(0.3)
肝機能異常	7(2.2)	性器浮腫	1(0.3)
肝炎	6(1.9)	会陰紅斑	1(0.3)
高ビリルビン血症	4(1.3)	陰囊紅斑	1(0.3)
自己免疫性肝炎	2(0.6)	陰囊痛	1(0.3)
門脈血栓症	1(0.3)	陰囊発疹	1(0.3)
眼障害	16(5.0)	心臓障害	7(2.2)
ドライアイ	4(1.3)	心房細動	2(0.6)
霧視	3(0.9)	心筋炎	1(0.3)
眼窩周囲浮腫	2(0.6)	頻脈	1(0.3)
眼瞼炎	1(0.3)	徐脈	1(0.3)
ぶどう膜炎	1(0.3)	動悸	1(0.3)
流涙増加	1(0.3)	右脚ブロック	1(0.3)
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	洞性徐脈	1(0.3)
眼刺激	1(0.3)	耳及び迷路障害	6(1.9)
眼の異物感	1(0.3)	耳鳴	3(0.9)
光視症	1(0.3)	回転性めまい	2(0.6)
潰瘍性角膜炎	1(0.3)	耳痛	1(0.3)
硝子体浮遊物	1(0.3)	聴力低下	1(0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3(0.9)	免疫系障害	6(1.9)
悪性新生物進行	1(0.3)	過敏症	4(1.3)
腫瘍疼痛	1(0.3)	薬物過敏症	1(0.3)
皮膚乳頭腫	1(0.3)	アナフィラキシー反応	1(0.3)
		輸注関連過敏反応	1(0.3)

（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」用法追加時集計）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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 0.22 μ m）を使用すること。

（解説）

14.1 本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し微粒子が生成する可能性があるため、臨床試験における本剤の希釈方法、調製方法を参考に設定した。本剤の固定用量（240mg、360mg 又は 480mg）投与時に患者に投与されるエンドトキシンの総量（本剤及び希釈液中）が、発熱誘起エンドトキシン量（1 時間あたり 5.0EU/kg）を超えないようにするため、希釈時の総液量の制限を記載した。また、希釈後溶液の長期間の安定性は確保できておらず、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は廃棄し、再使用や保存を避けること。

14.2 本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し、微粒子が生成する可能性がある。また、臨床試験ではインラインフィルターを用いた投与が行われており、本剤の投与においてインラインフィルターの使用は必須であることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

- 15.1.1 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への明らかな影響は認められていない。国内外で実施した臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告された症例が存在しているが、その数は限られており、引き続き検討が必要と考えられる。なお、陽性であった症例の全身クリアランスは陰性であった症例に比べ若干高値を示したが、両者の分布は重なっていた。
- 15.1.2 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において本剤投与後に同種造血幹細胞移植（allo-SCT）を施行した患者に移植関連合併症及び移植関連死が認められており、両試験における急性移植片対宿主病（Graft Versus Host Disease : GVHD）及び移植関連死の発現頻度は、それぞれ 14/17 例（82.4%）及び 6/17 例（35.3%）であった。文献で報告されている急性 GVHD の発現頻度は 28～60%（GradeⅡ～Ⅳ）及び 9.9～12.3%（GradeⅢ及びⅣ）、移植関連死の発現頻度は 6～28%（移植後 90～100 日）及び 23～46%（移植後 1 年）とされている。海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において、本剤投与後に allo-SCT を施行した患者数は限られており比較には限界があるが、文献情報と比較して、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）における急性 GVHD 及び移植関連死の発現頻度は高い傾向が認められた。また、薬理試験（混合リンパ球反応系）の結果より、本剤は薬理作用として、ヒト T 細胞のアロ抗原反応を増強する作用を有することが示されている。さらに、マウス GVHD モデルに関する報告では、抗 PD-1 抗体や PD-1 欠損マウスなどを用いた検討から、PD-1 と PD-1 リガンドの結合を阻害することにより GVHD が増悪することが確認されており、PD-1 及び PD-1 リガンドが GVHD の抑制に関与することが示唆されている。本剤の治療歴と上記の合併症の関連、及び本剤の治療と同種造血幹細胞移植の間の期間が上記の合併症に及ぼす影響は不明である。しかしながら、本剤の薬理作用により急性 GVHD が増悪される可能性があることを踏まえると、本剤の投与歴を有する患者に対して allo-SCT を施行した場合、allo-SCT に関連した重篤な合併症が生じる可能性があることから設定した^{28,118)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

サルにニボルマブ 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した毒性試験において、毒性所見ではないが、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたことを記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用^{119,120)}

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
体温	カニクイザル (雌雄、各 3)	10, 50mg/kg 単回 (静脈内)	影響なし
一般状態	カニクイザル (雌雄、各 5)	1, 10, 50mg/kg 4 週間反復 (静脈内)	影響なし
	カニクイザル (雌雄、各 6)	10, 50mg/kg 13 週間反復 (静脈内)	影響なし

2) 心血管系に対する作用^{119,120)}

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血圧、心拍数及び心電図パラメータ (RR 間隔、QT 間隔及び QTcF)	カニクイザル (雌雄、各 3)	10, 50mg/kg 単回 (静脈内)	影響なし
血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTcF)	カニクイザル (雌雄、各 6)	10, 50mg/kg 13 週間反復 (静脈内)	影響なし

3) 呼吸系に対する作用^{119,120)}

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸数	カニクイザル (雌雄、各 5)	1, 10, 50mg/kg 4 週間反復 (静脈内)	影響なし
ヘモグロビン酸素飽和度	カニクイザル (雌雄、各 6)	10, 50mg/kg 13 週間反復 (静脈内)	影響なし

4) イピリムマブとの併用投与による作用¹²¹⁾

カニクイザルにおいて、ニボルマブとイピリムマブの併用投与はそれぞれ 50 及び 10mg/kg の投与量まで中枢神経系 (体温)、心血管系 (血圧、心拍数及び心電図波形) 及び呼吸系 (ヘモグロビン酸素飽和度) に対する作用を示さなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞に対する ADCC (抗体依存性細胞傷害) 作用 (*in vitro*)⁹¹⁾

ニボルマブ (終濃度 0.003~50 μ g/mL) を活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト末梢血単核球に添加し評価した結果、ADCC 作用を示さなかった。

2) 活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞に対する CDC (補体依存性細胞傷害) 作用 (*in vitro*)⁹¹⁾

ニボルマブ (終濃度 0.00064~50 μ g/mL) を活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト補体に添加し評価した結果、CDC 作用を示さなかった。

3) ヒト全血からの抗原非依存的サイトカイン産生作用 (*in vitro*)

〈単独処置〉⁹¹⁾

ニボルマブ (終濃度 10 及び 100 μ g/mL) をヒト全血に添加して 4、6 及び 24 時間インキュベートした後、上清中のサイトカイン量 (IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6 及び IL-10) を測定した結果、ヒト全血からの抗原非依存的サイトカイン産生作用を示さなかった。

〈イピリムマブ併用処置〉⁹⁴⁾

ニボルマブとイピリムマブ (それぞれ終濃度 10 又は 100 μ g/mL) を同時にヒト全血に添加して 4 時間インキュベートした後、上清中のサイトカイン量 (IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6 及び IL-10) を測定した結果、ヒト全血からの抗原非依存的サイトカイン産生作用を示さなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

ニボルマブはラット及びウサギの活性化リンパ球に結合せず、カニクイザルの活性化リンパ球に結合することから、毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルを選択した。

(1) 単回投与毒性試験^{91,120,122)}

動物種	性(動物数)	投与経路	投与量	概略の致死量
カニクイザル	雌雄(各 3)	静脈内	1mg/kg	>50mg/kg
	雄(3)	静脈内	10mg/kg	
	雌雄(各 5)	静脈内	1、10、50mg/kg ^{a)}	
	雌雄(各 6)	静脈内	10、50mg/kg ^{b)}	

a) 4 週間反復投与毒性試験の初回投与での評価

b) 13 週間反復投与毒性試験の初回投与での評価

(2) 反復投与毒性試験^{91,120)}

1) 4 週間反復投与毒性試験

雌雄カニクイザル (各群 5) に 1、10、50mg/kg を 4 週間 (週 1 回、計 5 回) 反復静脈内投与した結果、いずれの投与量においても死亡例は認められず、一般状態、体重、内科学的検査、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、免疫フェノタイピング、甲状腺機能検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査 (投与部位の評価含む) において投与に起因した変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は雌雄とも 50mg/kg と判断された。

2) 13 週間反復投与毒性試験

雌雄カニクイザル (各群 6) に 10、50mg/kg を 13 週間 (週 2 回、計 27 回) 反復静脈内投与した結果、いずれの投与量においても死亡例は認められず、一般状態、体重、内科学的検査、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、下垂体ホルモン濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査 (投与部位の評価含む) において投与に起因した変化は認められなかった。

本剤の薬理作用に関連して、免疫フェノタイピングでは、50mg/kg で対照群と比較して CD4 陽性エフェクターメモリーT細胞、CD8 陽性エフェクターメモリーT細胞及び CD8 陽性セントラルメモリーT細胞の増加が認められた。甲状腺機能検査では、50mg/kg の雌で T₃ の低値が認められたが、T₄ や下垂体ホルモンの変動、甲状腺及び下垂体の器官重量や病理組織学的検査で影響が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断された。

以上より、無毒性量は雌雄とも 50mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤は抗体製剤であり、細胞膜を通過して DNA や他の染色体成分に直接作用するとは考えられないことから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」 (薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日) に基づき、遺伝毒性試験は実施しなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日）に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 ¹¹⁶⁾

妊娠カニクイザル（各群 16）に 10、50mg/kg を胎児器官形成期から分娩まで週 2 回静脈内投与し、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響を検討した結果、10mg/kg 以上で妊娠末期における胚・胎児又は出生児の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、行動及び免疫機能に対する影響は認められなかったが、10mg/kg で認められた死亡胎児の 1 例で CD3 陽性 T 細胞による甲状腺の間質の炎症及び濾胞細胞の肥大／過形成が認められた。

以上より、10mg/kg 以上で死亡率が増加したことから、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量は 10mg/kg 未満と判断された。

(6) 局所刺激性試験 ¹²⁰⁾

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では、10mg/mL の投与液を週 1 回又は週 2 回の頻度で静脈内投与したところ、投与部位及びその周囲に本剤の局所刺激性を示唆する肉眼的及び病理組織学的な変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 交差反応性試験 (*in vitro*) ⁹¹⁾

ヒト及びカニクイザルの正常組織に対する FITC 標識ニボルマブの組織交差反応性を免疫組織化学染色で評価した結果、カニクイザル及びヒトのリンパ球の細胞膜にニボルマブ特異的な陽性反応が認められた。

なお、ヒト及びカニクイザルの下垂体の内分泌細胞の細胞質に陽性反応が認められたが、ニボルマブは抗体製剤であり細胞膜を通過しないため、本剤がヒトの下垂体に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では、下垂体ホルモン（TSH、ACTH、GH 又は α -MSH）、下垂体の器官重量及び病理組織学的検査において投与に起因した影響は認められなかった。

2) イピリムマブとの併用投与による 4 週間反復投与毒性試験 ⁹⁴⁾

雌雄カニクイザル（各群 5）にニボルマブとイピリムマブ（ニボルマブ／イピリムマブ）の 10/3 及び 50/10mg/kg を併用投与により 4 週間（週 1 回、計 4 回）反復静脈内投与した結果、10/3mg/kg 以上で脾臓のリンパ濾胞の増加／肥大及び大腸の炎症性変化が認められ、消化器症状として水様便が認められた。50/10mg/kg では大腸の炎症性変化が増悪し、これに伴い体重及び摂餌の減少、脾臓重量の高値や胸腺重量の低値なども認められた。

これらの消化管の炎症に関連した変化は、ニボルマブあるいはイピリムマブを同様の投与量で単独投与した毒性試験よりも高頻度で認められていることから、両剤の併用投与により各々の免疫賦活作用が増強されたために生じたと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オブジーボ®点滴静注 20mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
オブジーボ®点滴静注 100mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
オブジーボ®点滴静注 120mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
オブジーボ®点滴静注 240mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ニボルマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他患者向け資材：

オブジーボによる治療を受ける方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、セミプリマブ（遺伝子組換え）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、デュルバルマブ（遺伝子組換え）、アベルマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

「日本」2014 年 7 月 4 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	オブジーボ® 点滴静注 20mg	オブジーボ® 点滴静注 100mg	オブジーボ® 点滴静注 120mg	オブジーボ® 点滴静注 240mg
製造販売承認年月日	2014 年 7 月 4 日	2014 年 7 月 4 日	2020 年 8 月 28 日	2018 年 9 月 21 日
承認番号	22600AMX00768000	22600AMX00769000	30200AMX00925000	23000AMX00812000
薬価基準収載年月日	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 2 日	2020 年 11 月 25 日	2018 年 11 月 28 日
販売開始年月日	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 2 日	2020 年 11 月 25 日	2018 年 11 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

①追加年月日：2015 年 12 月 17 日

【効能又は効果】：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】：通常、成人にはニボルマブ（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。

②追加年月日：2016 年 2 月 29 日

【用法及び用量】の追加箇所（__部分）

X. 管理的事項に関する項目

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（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。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。

③追加年月日：2016年8月26日

【効能又は効果】：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【用法及び用量】：通常、成人にはニボルマブ（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。

④追加年月日：2016年12月2日

【効能又は効果】：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

【用法及び用量】：通常、成人にはニボルマブ（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。

⑤追加年月日：2017年3月24日

【効能又は効果】：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

【用法及び用量】：通常、成人にはニボルマブ（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。

⑥追加年月日：2017年9月22日

【効能又は効果】：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

【用法及び用量】：通常、成人にはニボルマブ（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。

⑦追加年月日：2018年5月25日

【用法及び用量】の追加箇所（__部分）

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（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。

イピリムマブ（遺伝子組換え）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 1mg/kg（体重）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 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。

⑧追加及び変更年月日：2018年8月21日

<追加>

【効能又は効果】：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

【用法及び用量】：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週間間隔で点滴静注する。

【用法及び用量】の追加箇所（__部分）

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ヵ月間までとする。

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週間間隔で点滴静注する。

X. 管理的事項に関する項目

<変更>

〔効能又は効果〕：「根治切除不能な悪性黒色腫」から「悪性黒色腫」に変更

〔用法及び用量〕の変更箇所（__部分）

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ヵ月間までとする。
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週間間隔で点滴静注する。
- ・『化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合』及び『化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合』削除

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週間間隔で点滴静注する。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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週間間隔で点滴静注する。

⑨追加年月日：2020年2月21日

〔効能又は効果〕：がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

〔用法及び用量〕：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週間間隔で点滴静注する。

⑩追加年月日：2020年9月25日

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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ヵ月間までとする。

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。

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。

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。

がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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。

X. 管理的事項に関する項目

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した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。

⑪追加年月日：2020年11月27日

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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。

⑫追加及び変更年月日：2021年5月27日

<変更>

〔効能又は効果〕：「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」から「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更

<追加>

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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。

⑬追加年月日：2021年8月25日

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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。

⑭追加年月日：2021年9月27日

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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 240 mg 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。

⑮追加及び変更年月日：2021年11月25日

<追加>

〔効能又は効果〕：食道癌における術後補助療法

X. 管理的事項に関する項目

〔用法及び用量〕：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 ヶ月間までとする。

<変更>

〔効能又は効果〕：「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に変更

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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。

⑩追加年月日：2021 年 12 月 24 日

〔効能又は効果〕：原発不明癌

〔用法及び用量〕：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。

⑪追加年月日：2022 年 3 月 28 日

〔効能又は効果〕：尿路上皮癌における術後補助療法

〔用法及び用量〕：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 ヶ月間までとする。

⑫追加年月日：2022 年 5 月 26 日

<変更>

〔効能又は効果〕：「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」から「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更

〔用法及び用量〕の追加箇所（__部分）

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。

⑬追加年月日：2023 年 3 月 27 日

〔効能又は効果〕：非小細胞肺癌における術前補助療法

〔用法及び用量〕：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。

⑭追加年月日：2023 年 11 月 24 日

〔効能又は効果〕：悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

〔用法及び用量〕：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。

⑮追加年月日：2024 年 2 月 9 日

〔効能又は効果〕：根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

〔用法及び用量〕：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。

⑯追加年月日：2024 年 12 月 27 日

〔効能又は効果〕：根治切除不能な尿路上皮癌

〔用法及び用量〕：ゲムシタビ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。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 悪性黒色腫

該当しない

(2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(4) 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

該当しない

(5) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(6) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(7) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

該当しない

(8) 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

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(9) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

再審査結果通知年月日：2023年6月7日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。』との再審査結果を得た。

(10) 原発不明癌

該当しない

(11) 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

該当しない

(12) 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

該当しない

11. 再審査期間

(1) 悪性黒色腫

根治切除不能な悪性黒色腫

10年：2014年7月4日～2024年7月3日（希少疾病用医薬品）

悪性黒色腫における術後補助療法

残余期間：2018年8月21日～2024年7月3日

(2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5年10ヵ月：2015年12月17日～2021年10月16日（再審査終了）

X. 管理的事項に関する項目

(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

残余期間：2016年8月26日～2021年10月16日（再審査終了）

(4) 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

成人

10年：2016年12月2日～2026年12月1日（希少疾病用医薬品）

小児

6年1日：2021年9月27日～2027年9月27日

(5) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

残余期間：2017年3月24日～2021年10月16日（再審査終了）

(6) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

残余期間：2017年9月22日～2021年10月16日（再審査終了）

(7) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

10年：2018年8月21日～2028年8月20日（希少疾病用医薬品）

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

残余期間：2021年5月27日～2028年8月20日（希少疾病用医薬品）

(8) 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

残余期間：2020年2月21日～2021年10月16日（再審査終了）

(9) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

残余期間：2020年2月21日～2021年10月16日（再審査終了）

(10) 原発不明癌

10年：2021年12月24日～2031年12月23日（希少疾病用医薬品）

(11) 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

10年：2023年11月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）

(12) 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

10年：2024年2月9日～2034年2月8日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
オプジーボ® 点滴静注 20mg	4291427A1024	4291427A1024	1236484010101	622364801
オプジーボ® 点滴静注 100mg	4291427A2020	4291427A2020	1236491010101	622364901
オプジーボ® 点滴静注 120mg	4291427A4023	4291427A4023	1991154010101	629911501
オプジーボ® 点滴静注 240mg	4291427A3027	4291427A3027	1266221010101	622662201

14. 保険給付上の注意

本剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること（「平成29年2月14日付 保医発0214第4号

X. 管理的事項に関する項目

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」、「平成 29 年 3 月 24 日付 保医発 0324 第 5 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「平成 29 年 4 月 18 日付 保医発 0418 第 9 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「平成 29 年 9 月 22 日付 保医発 0922 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「平成 30 年 5 月 25 日付 保医発 0525 第 3 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの一部改正に伴う留意事項の一部改正について」、「平成 30 年 8 月 21 日付 保医発 0821 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 2 年 2 月 21 日付 保医発 0221 第 3 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 2 年 9 月 25 日付 保医発 0925 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 2 年 11 月 27 日付 保医発 1127 第 4 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 5 月 27 日付 保医発 0527 第 1 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 6 月 21 日付 保医発 0621 第 1 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 8 月 25 日付 保医発 0825 第 3 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 9 月 27 日付 保医発 0927 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 11 月 25 日付 保医発 1125 第 3 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 3 年 12 月 24 日付 保医発 1224 第 9 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 4 年 3 月 28 日付 保医発 0328 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 4 年 5 月 26 日付 保医発 0526 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 5 年 3 月 27 日付 保医発 0327 第 7 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 5 年 11 月 24 日付 保医発 1124 第 2 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」、「令和 6 年 2 月 9 日付 保医発 0209 第 3 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」及び「令和 6 年 12 月 27 日付 保医発 1227 第 5 号 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」；「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）。

なお、最適使用推進ガイドラインが新たに発出された場合、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること

（保険局参照 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html>）

1. 引用文献

- 1) Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, 35(2) : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験) (PMID: 27928714)
- 2) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相単回投与 (CA209001) 試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 3) Brahmer J. R. et al. : J. Clin. Oncol., 28(19) : 3167, 2010 (CA209001 試験) (PMID: 20516446)
- 4) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相反復投与 (CA209003) 試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 5) Topalian S. L. et al. : N. Engl. J. Med., 366(26) : 2443, 2012 (CA209003 試験) (PMID: 22658127)
- 6) Agrawal S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 77(3) : 635, 2016 (CA209010 試験) (PMID: 26861469)
- 7) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-02) 試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 8) Yamazaki N. et al. : Cancer Sci., 108(5) : 1022, 2017 (ONO-4538-02 試験) (PMID: 28266140)
- 9) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-08) 試験)
- 10) Yamazaki N. et al. : Cancer Sci., 108(6) : 1223, 2017 (ONO-4538-08 試験) (PMID: 28342215)
- 11) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I b 相 (CA209004) 試験)
- 12) Wolchok J. D. et al. : N. Engl. J. Med., 369(2) : 122, 2013 (CA209004 試験) (PMID: 23724867)
- 13) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-17) 試験)
- 14) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-05) 試験) (社内資料; 2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 15) Hida T. et al. : Cancer Sci., 108(5) : 1000, 2017 (ONO-4538-05 試験) (PMID: 28266091)
- 16) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-06) 試験) (社内資料; 2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.8)
- 17) Nishio M. et al. : ESMO Open, Mar 7; 1(4) : e000108, 2017 (ONO-4538-06 試験) (PMID: 28861280)
- 18) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相 (CA209012) 試験)
- 19) Hellmann M. D. et al. : Lancet Oncol., 18(1) : 31, 2017 (CA209012 試験) (PMID: 27932067)
- 20) Rizvi N. A. et al. : J. Clin. Oncol., 34(25) : 2969, 2016 (CA209012 試験) (PMID: 27354481)
- 21) 小野薬品工業社内資料 (国内第 I 相 (ONO-4538-04) 試験)
- 22) Kanda S. et al. : Ann Oncol., 27(12) : 2242, 2016 (ONO-4538-04 試験) (PMID: 27765756)
- 23) Motzer R. J. et al. : J. Clin. Oncol., 33(13) : 1430, 2015 (CA209010 試験) (PMID: 25452452)
- 24) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相 (CA209016) 試験) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 25) Hammers H. J. et al. : J. Clin. Oncol., 35(34) : 3851, 2017 (CA209016 試験) (PMID: 28678668)
- 26) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-15) 試験) (社内資料; 2016 年 12 月 2 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 27) Maruyama D. et al. : Cancer Sci., 108(5) : 1007, 2017 (ONO-4538-15 試験) (PMID: 28267244)
- 28) 小野薬品工業社内資料 (海外第 II 相 (CA209205) 試験) (社内資料; 2016 年 12 月 2 日承認、CTD 2.7.6.5、2.7.6.6)
- 29) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 17(9) : 1283, 2016 (CA209205 試験) (PMID: 27451390)
- 30) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第 II/III 相 (ONO-4538-37) 試験)
- 31) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-41) 試験) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.3、2.7.6.1)
- 32) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (HCM-002) 試験) (社内資料; 2023 年 11 月 24 日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.1)
- 33) 小野薬品工業社内資料 (海外第 II 相 (CA209142) 試験成績 : 単独投与コホート)
- 34) Overman M. J. et al. : Lancet Oncol., 18(9) : 1182, 2017 (CA209142 試験) (PMID: 28734759)
- 35) 小野薬品工業社内資料 (海外第 II 相 (CA209142) 試験成績 : 併用投与コホート)
- 36) Overman M. J. et al. : J. Clin. Oncol., 36(8) : 773, 2018 (CA209142 試験) (PMID : 29355075)
- 37) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-07) 試験成績)
- 38) Kudo T. et al. : Lancet Oncol., 18(5) : 631, 2017 (ONO-4538-07 試験) (PMID: 28314688)
- 39) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (NM-K2002) 試験) (社内資料; 2022 年 12 月 24 日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.1)
- 40) Tanizaki J. et al. : Ann Oncol., 33(2) : 216, 2021 (NM-K2002 試験) (PMID: 34843940)
- 41) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (KCTR-D014) 試験) (社内資料; 2024 年 2 月 9 日承認、CTD 2.7.3、2.7.4、2.7.6.1)
- 42) Ishii M. et al. : Medicine (Baltimore), 99(44) : e22913, 2020 (KCTR-D014 試験) (PMID: 33126349)
- 43) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 372(4) : 320, 2015 (CA209066 試験) (PMID: 25399552)
- 44) 小野薬品工業社内資料 (海外第 III 相 (CA209037) 試験)
- 45) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 16(4) : 375, 2015 (CA209037 試験) (PMID: 25795410)
- 46) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第 III 相 (ONO-4538-21/CA209238) 試験) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.3、2.7.4、2.7.6.1、審査報告書 7.2)
- 47) Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 377(19) : 1824, 2017 (ONO-4538-21/CA209238 試験) (PMID: 28891423)

- 48) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅲ相 (CA20976K) 試験)
- 49) Kirkwood J. M. et al. : Nat. Med., 29(11) : 2835, 2023 (CA20976K 試験) (PMID: 37845511)
- 50) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅱ相 (CA209069) 試験)
- 51) Postow M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 372(21) : 2006, 2015 (CA209069 試験) (PMID: 25891304)
- 52) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅲ相 (CA209067) 試験)
- 53) Larkin J. et al. : N. Engl. J. Med., 373(1) : 23, 2015 (CA209067 試験) (PMID: 26027431)
- 54) Wolchok J. D. et al. : N. Engl. J. Med., 377(14) : 1345, 2017 (CA209067 試験) (PMID: 28889792)
- 55) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373(2) : 123, 2015 (CA209017 試験) (PMID: 26028407)
- 56) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373(17) : 1627, 2015 (CA209057 試験) (PMID: 26412456)
- 57) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-52) 試験)
- 58) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-27/CA209227 : Part1) 試験))
- 59) Hellmann M. D. et al. : N. Engl. J. Med., 381(21) : 2020, 2019 (ONO-4538-27/CA209227 試験 : Part1) (PMID: 31562796)
- 60) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-77/CA2099LA) 試験)
- 61) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-55/CA209816) 試験)
- 62) Forde P. M. et al. : N. Engl. J. Med., 386(21) : 1973, 2022 (ONO-4538-55/CA209816 試験) (PMID: 35403841)
- 63) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 373(19) : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験) (PMID: 26406148)
- 64) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-03/CA209025) 試験・日本人部分集団解析) (社内資料; 2016 年 8 月 26 日承認、CTD 2.7.3, 2.7.4)
- 65) Tomita Y. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 47(7) : 639, 2017 (ONO-4538-03/CA209025 試験・日本人部分集団解析) (PMID: 28419248)
- 66) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-16/CA209214) 試験) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.4, 2.7.6.2)
- 67) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 378(14) : 1277, 2018 (ONO-4538-16/CA209214 試験) (PMID: 29562145)
- 68) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-81/CA2099ER) 試験)
- 69) Choueiri T. K. et al. : N. Engl. J. Med., 384(9) : 829, 2021 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験) (PMID: 33657295)
- 70) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-11/CA209141) 試験)
- 71) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 375(19) : 1856, 2016 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (PMID: 27718784)
- 72) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-12) 試験)
- 73) Kang Y. K. et al. : Lancet, 390(10111) : 2461, 2017 (ONO-4538-12 試験) (PMID: 28993052)
- 74) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-44/CA209649) 試験)
- 75) Janjigian Y. Y. et al. : Lancet, 398(10294) : 27, 2021 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (PMID: 34102137)
- 76) Kang Y. K. et al. : Lancet Oncol., 23(2) : 234, 2022 (ONO-4538-37 試験) (PMID: 35030335)
- 77) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-48/CA209743) 試験)
- 78) Baas P. et al. : Lancet, 397(10272) : 375, 2021 (ONO-4538-48/BMS CA209743 試験) (PMID: 33485464)
- 79) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-24/BMS CA209473) 試験)
- 80) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-50/CA209648) 試験)
- 81) Doki Y. et al. : N. Engl. J. Med., 386(5):449, 2022 (ONO-4538-50/CA209648 試験) (PMID: 35108470)
- 82) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-43/CA209577) 試験)
- 83) Kelly. R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 384(13):1191, 2021 (ONO-4538-43/CA209577 試験) (PMID: 33789008)
- 84) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-33/CA209274) 試験)
- 85) Dean F. B. et al. : N. Engl. J. Med., 384(22):2102, 2021 (ONO-4538-33/CA209274 試験) (PMID: 34077643)
- 86) 小野薬品工業社内資料 (国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-56/CA209901 (副試験)) 試験)
- 87) van der Heijden M. S. et al. : N. Engl. J. Med., 389(19):1778, 2023 (ONO-4538-56/CA209901 (副試験) 試験) (PMID: 37870949)
- 88) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅰ相 (NCCH1606) 試験) (社内資料; 2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.4, 2.7.6.1)
- 89) オプジーボ点滴静注 20 mg、100 mg、120 mg、240 mg 再審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2023/P20230605001/180188000_22600AMX00768_A100_1.pdf
- 90) オプジーボ点滴静注 20 mg、100 mg、120 mg、240 mg 再審査申請資料概要
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2023/P20230605001/index.html
- 91) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2(9) : 846, 2014 (PMID: 24872026)
- 92) Wong R. M. et al. : Int. Immunol., 19(10) : 1223, 2007 (PMID: 17898045)

X I . 文 献

- 93) 小野薬品工業社内資料 (*in vivo*機能的特性試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2)
- 94) Selby M. J. et al. : PLoS One, 11(9) : e0161779, 2016 (PMID: 27610613)
- 95) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 480mg 固定用量とする用法用量変更時資料)
- 96) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 「非小細胞肺癌」効能追加時資料) (社内資料; 2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 97) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 腎細胞癌効能追加時資料) (社内資料; 2016 年 8 月 26 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 98) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 古典的ホジキンリンパ腫効能追加時資料) (社内資料; 2016 年 12 月 2 日承認、審査報告書 6.1.2)
- 99) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 頭頸部癌効能追加時資料) (社内資料; 2017 年 3 月 24 日承認)
- 100) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 悪性黒色腫「用法・用量」追加時資料)
- 101) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 悪性黒色腫・術後補助療法追加時資料) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 102) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 腎細胞癌・イピリムマブ併用追加時資料) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 103) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 悪性胸膜中皮腫効能追加時資料) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 104) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 結腸・直腸癌効能追加時資料)
- 105) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 食道癌効能追加時資料)
- 106) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 結腸・直腸癌・イピリムマブ併用追加時資料)
- 107) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 非小細胞肺癌・イピリムマブ併用、プラチナ製剤を含む化学療法併用、並びにイピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用追加時資料)
- 108) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 悪性胸膜中皮腫・イピリムマブ併用追加時資料) (社内資料; 2021 年 5 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 109) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 腎細胞癌・カボザンチニブ併用追加時資料)
- 110) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 胃癌・化学療法併用追加時資料)
- 111) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 食道癌における術後補助療法効能追加時資料)
- 112) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 尿路上皮癌における術後補助療法効能追加時資料)
- 113) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 食道癌・イピリムマブ併用、フルオロウラシル及びシスプラチン併用追加時資料)
- 114) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 非小細胞肺癌における術前補助療法効能追加時資料)
- 115) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態 (PPK) 解析: 240mg 固定用量とする用法用量変更時資料) (社内資料; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 116) 小野薬品工業社内資料 (生殖発生毒性試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.6)
- 117) 小野薬品工業社内資料 (薬物動態解析: 古典的ホジキンリンパ腫用法・用量追加時資料) (社内資料; 2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3、2.7.6.1)
- 118) 小野薬品工業社内資料 (海外臨床試験 (CA209039 試験及び CA209205 試験) 移植関連合併症について) (社内資料; 2016 年 12 月 2 日承認、審査報告書 7.1.2)
- 119) 小野薬品工業社内資料 (安全性薬理試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.4)
- 120) 小野薬品工業社内資料 (反復投与毒性試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.3)
- 121) 小野薬品工業社内資料 (安全性薬理試験、イピリムマブ併用)
- 122) 小野薬品工業社内資料 (単回投与毒性試験) (社内資料; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.2)

2. その他の参考文献

「I. 1. 開発の経緯」に関する参考資料

- 1) Francisco L. M. et al. : Immunol Rev., 236 : 219, 2010. (PMID: 20636820)
- 2) Zou W. et al. : Nat. Rev. Immunol., 8(6) : 467, 2008. (PMID: 18500231)
- 3) Hino R. et al. : Cancer, 116(7) : 1757, 2010. (PMID: 20143437)
- 4) Taube J. M. et al. : Sci. Transl. Med., 4(127) : 127ra37, 2012. (PMID: 22461641)
- 5) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2(9) : 846, 2014. (PMID: 24872026)

X I . 文 献

- 6) Okazaki T. et al. : Int. Immunol, 19(7) : 813, 2007. (PMID: 17606980)
- 7) 日本臨床腫瘍学会編：原発不明がん診療ガイドライン改訂第2版, 南江堂, 2018

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名〔承認年月日〕	効能・効果	剤形・含量
米国	OPDIVO® (nivolumab) Injection, for intravenous use [2014/12/22]	悪性黒色腫 ・切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単独療法又はイピリムマブとの併用療法（成人及び12歳以上の小児患者） ・完全切除後のステージⅡB、ⅡC、Ⅲ又はⅣの悪性黒色腫に対する術後補助療法（成人及び12歳以上の小児患者） 非小細胞肺癌 ・切除可能（腫瘍が4cm以上又はリンパ節転移陽性）な非小細胞肺癌の術前補助療法（プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法との併用療法）（成人患者） ・EGFR遺伝子変異陰性又はALK融合遺伝子の再構成を伴わない、切除可能（腫瘍が4cm以上又はリンパ節転移陽性）な非小細胞肺癌の術前補助療法（プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法との併用療法）並びにそれに続く術後補助療法（単独療法）（成人患者） ・PD-L1発現率が1%以上（FDAが承認した検査による測定）で、EGFR/ALK遺伝子変異陰性の、転移性非小細胞肺癌に対するファーストライン治療（イピリムマブとの併用療法）（成人患者） ・EGFR/ALK遺伝子変異陰性の転移性又は再発の非小細胞肺癌に対するファーストライン治療（イピリムマブ併用療法に、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法2サイクルを追加した併用療法）（成人患者） ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌（EGFR/ALK遺伝子変異を有する患者は本剤治療前にこれらの異常に対するFDA承認の治療法で病勢進行が認められた場合）（成人患者） 悪性胸膜中皮腫 切除不能な悪性胸膜中皮腫に対するファーストライン治療（イピリムマブとの併用療法）（成人患者） 腎細胞癌 ・intermediate又はpoorリスクの進行腎細胞癌に対するファーストライン治療（イピリムマブとの併用療法）（成人患者） ・進行腎細胞癌に対するファーストライン治療（カボザンチニブとの併用療法）（成人患者） ・血管新生阻害剤による治療歴を有する進行腎細胞癌（成人患者） 古典的ホジキンリンパ腫 自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブベドチンによる治療後、又は自家造血幹細胞移植を含む3レジメン以上の全身療法による治療後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫（成人患者） 頭頸部扁平上皮癌 プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行が認められた再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌（成人患者） 尿路上皮癌 ・根治切除後の再発リスクが高い尿路上皮癌に対する術後補助療法（成人患者） ・切除不能又は転移性尿路上皮癌に対するファーストライン治療（シスプラチン及びゲムシタビンとの併用療法）（成人患者） ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行した、又はプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から12ヵ月以内に病勢進行した、局所進行又は転移性尿路上皮癌（成人患者）	点滴静注液 40mg/4mL 100mg/10mL 120mg/12mL 240mg/24mL

X II. 参考資料

国名	販売名〔承認年月日〕	効能・効果	剤形・含量
米国	OPDIVO® (nivolumab) Injection, for intravenous use 〔2014/12/22〕	結腸・直腸癌 フッ化ピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 又はミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) の転移性結腸・直腸癌に対する単独療法又はイピリムマブとの併用療法 (成人及び 12 歳以上の小児患者) 肝細胞癌 ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞癌に対するイピリムマブとの併用療法 (成人患者) 食道癌 - 術前補助化学放射線療法及び完全切除後に病理学的残存病変を認めた食道癌又は胃食道接合部癌に対する術後補助療法 (成人患者) - 切除不能な進行又は転移性食道扁平上皮癌に対するファーストライン治療 (イピリムマブとの併用療法) (成人患者) - 切除不能な進行又は転移性食道扁平上皮癌に対するファーストライン治療 (フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法) (成人患者) - フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌 (成人患者) 胃癌、胃食道接合部癌、及び食道腺癌 進行又は転移性胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌に対するフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法 (成人患者)	点滴静注液 40mg/4mL 100mg/10mL 120mg/12mL 240mg/24mL
EU	OPDIVO 10mg/mL concentrate for solution for infusion. 〔2015/6/19〕	悪性黒色腫 進行 (切除不能又は転移性) 悪性黒色腫に対する単独療法又はイピリムマブとの併用療法 (成人患者及び 12 歳以上の小児患者) 腫瘍組織の PD-L1 発現率が低い患者のみ、単独療法に対してイピリムマブとの併用療法は無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の延長が認められている。 悪性黒色腫に対する術後補助療法 ステージ II B 又は II C の悪性黒色腫、又は完全切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫に対する術後補助療法 (単独療法) (成人患者及び 12 歳以上の小児患者) 非小細胞肺癌 - EGFR 遺伝子変異及び ALK 遺伝子転座がいずれも陰性の転移性非小細胞肺癌に対するファーストライン治療 (イピリムマブ併用療法に、プラチナ製剤を含む化学療法 2 サイクルを追加した併用療法) (成人患者) - 化学療法による治療歴を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対する単独療法 (成人患者) 非小細胞肺癌に対する術前補助療法 PD-L1 発現率が 1%以上で再発リスクが高い切除可能な非小細胞肺癌に対する術前補助療法 (プラチナ製剤を含む化学療法との併用療法) (成人患者) 悪性胸膜中皮腫 切除不能な悪性胸膜中皮腫に対するファーストライン治療 (イピリムマブとの併用療法) (成人患者) 腎細胞癌 - 治療歴を有する進行腎細胞癌に対する単独療法 (成人患者) - intermediate 又は poor リスクの進行腎細胞癌に対するファーストライン治療 (イピリムマブとの併用療法) (成人患者) - 進行腎細胞癌に対するファーストライン治療 (カボザンチニブとの併用療法) (成人患者)	点滴静注液 40mg/4mL 100mg/10mL 120mg/12mL 240mg/24mL

X II. 参考資料

国名	販売名〔承認年月日〕	効能・効果	剤形・含量
EU	OPDIVO 10mg/mL concentrate for solution for infusion. 〔2015/6/19〕	古典的ホジキンリンパ腫 自家造血幹細胞移植（ASCT）及びブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する単独療法（成人患者） 頭頸部扁平上皮癌 プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行した再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌に対する単独療法（成人患者） 尿路上皮癌 ・切除不能又は転移性尿路上皮癌に対するファーストライン治療（シスプラチン及びゲムシタビンとの併用療法）（成人患者） ・プラチナ製剤を含む治療に不応であった局所進行の切除不能又は転移性尿路上皮癌に対する単独療法（成人患者） 尿路上皮癌に対する術後補助療法 PD-L1 発現率が 1%以上の筋層浸潤性尿路上皮癌の根治切除後の再発リスクが高い筋層浸潤性尿路上皮癌に対する術後補助療法（単独療法）（成人患者） ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）又は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有する結腸・直腸癌 フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法歴を有するミスマッチ修復機構欠損又は高頻度マイクロサテライト不安定性の転移性結腸・直腸癌に対するイピリムマブとの併用療法（成人患者） 食道扁平上皮癌 ・PD-L1 発現率が 1%以上の切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌に対するファーストライン治療（イピリムマブとの併用療法）（成人患者） ・PD-L1 発現率が 1%以上の切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌に対するファーストライン治療（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法）（成人患者） ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌に対する単独療法（成人患者） 食道癌又は胃食道接合部癌に対する術後補助療法 術前補助化学放射線療法後に病理学的残存病変を認めた食道癌又は胃食道接合部癌に対する術後補助療法（単独療法）（成人患者） 胃癌、胃食道接合部癌、及び食道腺癌 HER2 陰性かつ CPS$\geq$5 の進行又は転移性胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌に対するファーストライン治療（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法）（成人患者）	点滴静注液 40mg／4mL 100mg／10mL 120mg／12mL 240mg／24mL

（2024 年 12 月現在）

本邦における効能又は効果は、「V. 1. 効能又は効果」の項のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2024 年 7 月現在、米国、EU、韓国、台湾を含む 65 以上の国・地域で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア添付文書の記載とは異なる。

X II. 参考資料

本邦における電子添文の記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 ヶ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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 10 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on data from animal studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)], OPDIVO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nivolumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in increased abortion and premature infant death (see <i>Data</i>). Human IgG4 is known to cross the placental barrier and nivolumab is an immunoglobulin G4 (IgG4); therefore, nivolumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. The effects of OPDIVO are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. There are no available data on OPDIVO use in pregnant women to evaluate a drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies. <u>Data</u> <u>Animal Data</u> A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to increase fetal loss. The effects of nivolumab on prenatal and postnatal development were evaluated in monkeys that received nivolumab twice weekly from the onset of organogenesis through delivery, at exposure levels of between 9 and 42 times higher than those observed at the clinical dose of 3 mg/kg (based on AUC). Nivolumab administration resulted in a non-dose-related increase in spontaneous abortion and increased neonatal death. Based on its mechanism of action, fetal exposure to nivolumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice. In surviving infants (18 of 32 compared to 11 of 16 vehicle-exposed infants) of cynomolgus monkeys treated with nivolumab, there were no apparent malformations and no effects on neurobehavioral, immunological, or clinical pathology parameters throughout the 6-month postnatal period. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of nivolumab in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment and for 5 months after the last dose of OPDIVO. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating OPDIVO [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.1)]. <u>Contraception</u> OPDIVO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPDIVO and for 5 months following the last dose.

X II. 参考資料

出典	記載内容
オーストラリア の添付文書 (2024 年 10 月)	Use in pregnancy (Category D) OPDIVO is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception, unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPDIVO for at least 5 months following the last dose of OPDIVO. There are no data on the use of OPDIVO in pregnant women. Human IgG4 is known to cross the placental barrier and OPDIVO is an IgG4; therefore OPDIVO has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. It is not known whether nivolumab can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (See 5.3 Preclinical safety data). Use in lactation It is not known whether OPDIVO is secreted in human breast milk. Because many drugs, including antibodies, can be secreted in human milk, a risk to newborns/infants cannot be excluded. Clinical judgement is required to determine whether to discontinue breast-feeding or to discontinue OPDIVO therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とは異なる。

本邦における電子添文の記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、悪性胸膜中皮腫（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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 10 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of OPDIVO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for the following indications: as a single agent and in combination with ipilimumab for the treatment of unresectable or metastatic melanoma, as a single agent for the adjuvant treatment of completely resected Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV melanoma and, as a single agent or in combination with ipilimumab for the treatment of MSI-H or dMMR mCRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. Use of OPDIVO for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with melanoma or MSI-H or dMMR mCRC and additional pharmacokinetic data in pediatric patients. Nivolumab exposure in pediatric patients 12 years and older is comparable to that of adults and the courses of melanoma and MSI-H or dMMR mCRC are similar in pediatric patients aged 12 years and older to that of adults to allow extrapolation of safety and efficacy [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3), <i>Clinical Studies</i> (14.1, 14.11)]. The safety and effectiveness of OPDIVO have not been established for pediatric patients younger than 12 years old with melanoma or MSI-H or dMMR mCRC. The safety and effectiveness of OPDIVO have not been established in pediatric patients with non-small cell lung cancer, malignant pleural mesothelioma, advanced renal cell carcinoma, classical Hodgkin lymphoma, squamous cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, hepatocellular carcinoma, esophageal cancer, gastric cancer, gastroesophageal cancer and esophageal adenocarcinoma.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

RMPに追加のリスク最小化活動として作成されている資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）

患者向け資料：オブジーボによる治療を受ける方へ

その他患者向け資料

オブジーボを使用されている方へ 等

その他医療従事者向け資料

オブジーボ・ヤーボイ投与ガイド

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について（平成 29 年 2 月 14 日付 薬生薬審発 0214 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（頭頸部癌）について（平成 29 年 3 月 24 日付 薬生薬審発 0324 第 11 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫）について（平成 29 年 4 月 18 日付 薬生薬審発 0418 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（胃癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について（平成 29 年 9 月 22 日付 薬生薬審発 0922 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性黒色腫）の一部改正について（平成 30 年 5 月 25 日付 薬生薬審発 0525 第 7 号）

「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性黒色腫）の一部改正について」の一部訂正について（平成 30 年 6 月 6 日付 事務連絡）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び胃癌）の一部改正について（平成 30 年 8 月 21 日付 薬生薬審発 0821 第 5 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮腫）の一部改正について（平成 30 年 11 月 28 日付 薬生薬審発 1128 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮腫）の一部改正について（令和元年 6 月 6 日付 薬生薬審発 0606 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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、食道癌）の作成及びニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮腫）の一部改正について（令和 2 年 2 月 21 日付 薬生薬審発 0221 第 1 号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について（令和 2 年 9 月 25 日付 薬生薬審発 0925 第 13 号）

XIII. 備考

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について（令和2年11月27日薬生薬審発1127第1号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）の一部改正について（令和3年5月27日付薬生薬審発0527第2号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について（令和3年6月21日付薬生薬審発0621第2号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（腎細胞癌）の一部改正について（令和3年8月25日付薬生薬審発0825第9号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について（令和3年9月27日付薬生薬審発0927第1号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（胃癌及び食道癌）の一部改正について（令和3年11月25日付薬生薬審発1125第7号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（原発不明癌）の作成について（令和3年12月24日付薬生薬審発1224第6号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（尿路上皮癌）の作成について（令和4年3月28日付薬生薬審発0328第1号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について（令和4年5月26日付薬生薬審発0526第5号）

「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について」の一部訂正について（令和5年2月9日付事務連絡）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について（令和5年3月27日付薬生薬審発0327第8号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、胃癌、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、食道癌及び尿路上皮癌）の簡略版への切替えについて（令和5年11月24日付医薬薬審発1124第4号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（上皮系皮膚悪性腫瘍）の作成及び最適使用推進ガイドライン（悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫及び原発不明癌）の一部改正について（令和6年2月9日付医薬薬審発0209第1号）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（尿路上皮癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、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、食道癌、原発不明癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）及び上皮系皮膚悪性腫瘍）の一部改正について（令和6年12月27日付医薬薬審発1227第1号）

関連資料（最適使用推進ガイドライン除く）掲載ページ

小野薬品工業株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.opdivo.jp/basic-info/documents/>

最適使用推進ガイドラインは、厚生労働省医薬局のホームページ：

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html> を参照

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039461671