2026年10月（第23版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号　874291

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CTLA-モノクローナル抗体

ヤーボイ®点滴静注液 20mg
ヤーボイ®点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

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	ヤーボイ®点滴静注液20mg 1バイアル（4mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え）20mgを含有 ヤーボイ®点滴静注液50mg 1バイアル（10mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え）50mgを含有
一般名	和名：イピリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Ipilimumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売開始年月日	20㎎　50㎎ 製造販売承認年月日：2021年 8月16日　2015年7月 3日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日　2015年8月31日 発売開始年月日：2021年11月29日　2015年8月31日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 プロモーション提携　：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp 小野薬品工業株式会社　くすり相談室 TEL 0120-626-190（9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）） FAX 06-6263-5806 医療関係者向けホームページ URL　https://www.yervoy.jp/

本IFは2026年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。

最新情報は、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にて確認してください。

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か審査・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 …… 5
2. 製品の治療学的特性 …… 7
3. 製品の製剤学的特性 …… 9
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 10
6. RMPの概要 …… 11

Ⅱ. 名称に関する項目
1. 販売名 …… 13
2. 一般名 …… 13
3. 構造式又は示性式 …… 13
4. 分子式及び分子量 …… 13
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 13

Ⅲ. 有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 14
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 14
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 14

Ⅳ. 製剤に関する項目
1. 剤形 …… 15
2. 製剤の組成 …… 15
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 15
4. 力価 …… 16
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 16
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 16
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 17
9. 溶出性 …… 17
10. 容器・包装 …… 17
11. 別途提供される資材類 …… 17
12. その他 …… 17

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 18
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 18
3. 用法及び用量 …… 20
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 22
5. 臨床成績 …… 25

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 …… 149
2. 薬理作用 …… 149

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 157
2. 薬物速度論的パラメータ …… 159
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 160
4. 吸収 …… 169
5. 分布 …… 169
6. 代謝 …… 171
7. 排泄 …… 171
8. トランスポーターに関する情報 …… 172
9. 透析等による除去率 …… 172
10. 特定の背景を有する患者 …… 172
11. その他 …… 172

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 …… 173
2. 禁忌内容とその理由 …… 173
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 173
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 173
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 174
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 175
7. 相互作用 …… 177
8. 副作用 …… 177
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 249
10. 過量投与 …… 249
11. 適用上の注意 …… 249
12. その他の注意 …… 250

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 251
2. 毒性試験 …… 252

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 257
2. 有効期間 …… 257
3. 包装状態での貯法 …… 257
4. 取扱い上の注意 …… 257
5. 患者向け資材 …… 257
6. 同一成分・同効薬 …… 257
7. 国際誕生年月日 …… 257
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 …… 257
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 …… 258
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 259
11. 再審査期間 …… 260
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 260
13. 各種コード …… 261
14. 保険給付上の注意 …… 261

ⅩⅠ. 文献
1. 引用文献 …… 262
2. その他の参考文献 …… 264

ⅩⅡ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 265
2. 海外における臨床支援情報 …… 268

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 …… 273
2. その他の関連資料 …… 273

略 語 表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AFP	Alpha fetoprotein	α-フェトプロテイン
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALC	Absolute Lymphocyte Count	リンパ球絶対数
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	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）
ANA	Antinuclear antibodies	抗核抗体
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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	血中濃度時間曲線下面積
AUC0-T	Area under the concentration vs time curve from 0 to time of the last measured concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度曲線下面積
AUCINF	Area under the concentration vs time curve from 0 extrapolated to infinite time	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血中濃度時間曲線下面積
BBWT	Baseline body weight	ベースライン時の体重
BICR	Blinded independent central review	盲検下での独立中央判定
BLDH	Baseline lactate dehydrogenase	ベースライン時の乳酸脱水素酵素値
BORR	Best objective response rate	奏効率
Cavg	Time-averaged serum concentration	平均血清中濃度
CD	Cluster designation	クラスター分類
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CK/CPK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CLss	Clearance at a steady state	定常状態のクリアランス
CL0	Clearance at time	0時間のクリアランス
Cmax	Maximum observed plasma or serum concentration	最高血漿（血清）中濃度
Cmin	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸癌
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEHP	Di(2-ethylhexyl) phthalate	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復欠損
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNP-Ficoll	2,4-dinitrophenyl-Ficoll	2,4-ジニトロフェニルフィコール
DTH	Delayed- type hypersensitivity	遅延型過敏

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
EC_{50}	Effective concentration required to induce a 50% effect	50%有効濃度
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
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 immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Emax	Maximum effect	最大効果
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	－
Fc	The region constituting the constant (non-targret binding) region of an antibody	抗体の正常部位
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOLFIRI	5-Fluorouracil + leucovorin + irinotecan	フルオロウラシル＋ホリナートカルシウム＋イリノテカン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
gp100	－	悪性黒色腫ペプチドワクチン
HAHA	Human-anti-human antibodies	ヒト抗ヒト抗体
HBsAg	Hepatitis B virus surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HDV	Hepatitis D virus	D型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HTLV-1	Human T-cell Leukemia Virus Type 1	成人T 細胞白血病ウイルス1型
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICC	Investigator Chosen Chemotherapy	治験担当医師が選択した化学療法
ICH	International council for Harmonisation of technical requirements for 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
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	Immunohistochemical	免疫組織化学
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン 2
IM	Intramuscular	筋肉内
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	－
IRC/IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立レビュー委員会
ITT	Intention to treat	－
IV	Intravenous	静脈内
ka	Association rate	結合速度
KA	Association constant	結合定数
kd	Dissociation rate	解離速度
KD	Dissociation constant	解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
KPS	Karnofsky Performance Status	－
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MEL	Melanoma	悪性黒色腫
mFOLFOX6	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
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体

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-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	－
NA	Not applicable	該当せず
NCI CTCAE	National cancer institute common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NOS	Not otherwise specified	－
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
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	－
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔投与
QOL	Quality of life	生活の質
QRS	Beginning of the Q wave to end of S wave in the electrocardiogram	心電図におけるQ群の始点からS波の終点まで
QT	Beginning of the QRS complex to end of T wave in the electrocardiogram	心電図におけるQRS群の始点からT波の終点まで
QTcB	QT corrected with Bazett’s method	Bazett の補正式を用いたQTc
QTcF	QT corrected with Fridericia’s method	Fridericiaの補正式を用いたQTc
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Rsponse evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定基準のための新ガイドライン
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Stable disease	安定
SEB	Staphylococcal enterotoxin B	－
SIV	Simian immunodeficiency virus	サル免疫不全ウイルス
SKmel	A human melanoma cell	ヒト悪性黒色腫細胞
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
TDAR	T cell dependent antibody rensponse	T 細胞依存性抗体反応
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TGI	Tumor growth inhibitory ratio	腫瘍増殖抑制率
Tmax	Time of maximum observed serum	最高血中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
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
Treg	Regulatory T cell	制御性 T 細胞
TTSD	Time to symptom deterioration	症状悪化までの期間
UICC-TNM	Union for International Cancer Control-TNM	－
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
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
VP	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WOCBP	Women of childbearing potential	妊娠する可能性のある女性

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヤーボイ®点滴静注液20mg/50mg（一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）、以下本剤）は、Medarex社（現Bristol-Myers Squibb社（以下、BMS社））が開発したヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（以下、CTLA-4）に選択的な免疫グロブリン（以下、Ig）Gサブクラス1（κ軽鎖）のヒト型モノクローナル抗体であり、がん治療の目的で開発された。本剤は、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本剤は、制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる[1)]。

本剤は、切除不能又は転移性悪性黒色腫（以下、根治切除不能な悪性黒色腫）において全生存期間（以下、OS）の延長が示された最初の治療薬であり、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する海外第3相試験（MDX010-20試験）において、OSの延長が示された。MDX010-20試験の結果に基づき、本剤は米国、欧州を含む50ヵ国以上で根治切除不能な悪性黒色腫に対し3mg/kg単独療法*で承認されている。

一方、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、ヒトPD-1［Programmed cell death-1（別名：CD279）］に対するヒト型モノクローナル抗体である。本剤とニボルマブはT細胞の活性に類似した結果をもたらすが、それぞれ異なる経路を介し、本剤とニボルマブの併用投与により相乗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（未治療及び全身療法による治療歴を有する患者）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。本剤とニボルマブの併用療法は最初に悪性黒色腫に対して承認され、2015年9月に米国で、2016年5月にEUで承認され、2018年5月に日本で承認された。

＊：本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

（1）根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

悪性黒色腫に対する本剤の国内開発に関しては、2012年3月に開催された第11回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を踏まえて、2012年4月に厚生労働省から開発要請が発出された。また、本剤は悪性黒色腫の効能又は効果で2013年3月に希少疾病用医薬品指定を受けた［指定番号（25薬）第300号］。2015年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

＜ニボルマブ（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期の悪性黒色腫患者を対象としてBMS社が実施した海外第3相試験（CA209067試験）及び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て小野薬品工業株式会社が実施した国内第2相試験（ONO-4538-17試験）の結果から、本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgの併用投与における有効性、安全性及び忍容性が確認され、2018年5月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の用法及び用量追加の承認を取得した。

＜投与時間変更＞

化学療法歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としてBMS社が実施した海外第3b/4相試験（CA209511試験）の結果と母集団薬物動態解析の結果等から、「根治切除不能な悪性黒色腫」における本剤の点滴静注時間を30分に変更することが可能であると判断され、2022年3月に用法及び用量に関連する注意に関して添付文書を改訂した。

また、2026年6月に根治切除不能な悪性黒色腫に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。

(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
＜ニボルマブ（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てBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgの併用投与における有効性、安全性及び忍容性が確認され、2018年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果の承認を取得した。また、2025年12月に根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞
①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR)を有する結腸・直腸癌患者を対象としてBMS社が実施した海外第2相試験（CA209142試験の併用投与コホート）の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgの併用投与における有効性及び安全性が確認され、2020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」の効能又は効果の承認を取得した。なお、2025年12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・直腸癌に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。
また、化学療法未治療の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てBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ240mgの併用投与における有効性及び安全性が確認され*、2025年8月に「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」の効能又は効果変更の承認を取得した。

＊：化学療法未治療の患者集団において治験担当医師が選択した化学療法群に対する本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

(4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
＜ニボルマブ（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てBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgの併用投与における有効性及び安全性が確認された。
＜ニボルマブ（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てBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）の結果から、本剤1mg/kg、ニボルマブの固定用量360mg及び2サイクルの化学療法の併用投与における有効性及び安全性が確認された。
以上より、2020年11月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果の承認を取得した。また、2025年12月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」

との再審査結果が公示された。

(5)切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
＜ニボルマブ(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を対象としてBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験(ONO-4538-48/CA209743試験)の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgの併用投与におけ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」の効能又は効果の承認を取得した。

(6)ヤーボイ®点滴静注液20mg
既承認製剤のヤーボイ®点滴静注液50mgと同一の薬液4mLを同一サイズのバイアルに充填した20mg製剤について、剤形追加に係る医薬品として、2021年8月に製剤販売承認を取得した。

(7)根治切除不能な進行・再発の食道癌
＜ニボルマブ(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進行・再発の食道癌患者*を対象としてBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験(ONO-4538-50/CA209648試験)の結果から、本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgの併用投与におけ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」の効能又は効果の承認を取得した。また、2025年12月に根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。
＊: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。

(8)切除不能な肝細胞癌
＜ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与＞
全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*を対象としてBMS社及び小野薬品工業株式会社が実施した国際共同第3相試験(ONO-4538-92/CA2099DW試験)の結果から、本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgの併用投与における有効性及び安全性が確認され、2025年6月に「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果の承認を取得した。
＊:局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh 分類A の患者が組み入れられた。

2. 製品の治療学的特性

(1)本剤はCTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1(CD80)及びB7.2(CD86)分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本剤は、制御性T細胞(Treg)の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。(P.149~156参照)

(2)重大な副作用として、大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢、肝不全、肝機能障害、重度の皮膚障害、下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、末梢神経障害、腎障害、間質性肺疾患、筋炎、心筋炎、Infusion reaction、ぶどう膜炎、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、腫瘍崩壊症候群、血管炎、血球貪食性リンパ組織球症、重度の胃炎、重度の食道炎があらわれることがある。(P.176~188参照)
詳細な安全性情報については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項(P.177～249)を参照すること。

(3)特定使用成績調査(全例調査)は終了しているが、本剤の流通管理を行う。(「Ⅰ. 5. (2)流通・使用上の制限事項」の項(P.10)を参照)

(4)有効性

1)根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者20例(前治療歴を有する患者16例、前治療歴のない患者4例)を対象とした国内第2相試験(CA184396試験)において、奏効率(修正WHO規準に基づく主治医判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR))は10.0%(95%信頼区間:1.2, 31.7)であった。(P.39～40参照)

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者(HLA-A*0201陽性患者のみ)676例を対象とした海外第3相試験(MDX010-20試験)において、本剤3mg/kg＋gp100♯群、本剤3mg/kg群におけるOS中央値は10.0ヵ月、10.1ヵ月であり、gp100群6.4ヵ月に対し、有意に延長した(それぞれp=0.0004、p=0.0026:層別log-rank検定)。(P.66～69参照)

♯ 国内未承認、ペプチドワクチン

＜ニボルマブ(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30例を対象とした国内第2相試験(ONO-4538-17試験)において、奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は33.3%(95%信頼区間:17.3, 52.8)であった。(P.46～48参照)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例を対象とした海外第3相試験(CA209067試験)において、本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、本剤単独群におけるOS中央値は未到達、19.98ヵ月であり、本剤単独群に対し、有意に延長した(p＜0.0001:層別log- rank検定)。(P.74～79参照)

2)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜ニボルマブ(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3相試験(ONO-4538-16/CA209214試験)において、IMDC§リスク分類がintermediate及びpoorリスクの患者における本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、スニチニブ群のOS中央値はそれぞれ未到達、25.95ヵ月であり、スニチニブ群に対し、有意に延長した(p＜0.0001:層別log-rank検定)。(P.80～85参照)

§ International Metastatic RCC Database Consortium

3)治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌

＜ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与＞

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の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2相試験(CA209142試験の併用投与コホート)において、本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)の併用投与における奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR)は54.6%(95%信頼区間:45.2～63.8)であった。(P.53～54参照)

化学療法未治療の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国際共同第3相試験(ONO-4538-87/CA2098HW試験)において、中央検査機関でMSI-High又はdMMRを有すると判定された患者における本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、治験担当医師が選択した化学療法群のPFS中央値はそれぞれ未到達、5.85ヵ月であった(p＜0.0001:層別log-rank検定、有意水準(両側)0.0209)*。(P.86～92参照)

＊:化学療法未治療の患者集団において、治験担当医師が選択した化学療法群に対する本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

4)切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ(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3相試験(ONO-4538-27/CA209227試験)において、PD-L1発現率が1%以上の患者(Part 1a)における本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、化学療法群のOS中央値はそれぞれ17.08ヵ月、14.88ヵ月であり、化学療法群に対し、有意に延長した(p=0.0066:層別log-

rank検定)。また、PD-L1発現率が1%未満の患者(Part 1b)における本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、化学療法群のOS中央値はそれぞれ、17.15ヵ月、12.19ヵ月であり、化学療法群に対し、OSの延長が認められた。(P.93～106参照)

＜ニボルマブ(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3相試験(ONO-4538-77/CA2099LA試験)において、本剤、ニボルマブ(遺伝子組換え)及びプラチナ製剤を含む化学療法併用群、化学療法群のOS中央値はそれぞれ14.13ヵ月、10.74ヵ月であり、化学療法群に対し、有意に延長した(p=0.0006:層別log-rank検定)。(P.107～113参照)

5)切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

＜ニボルマブ(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を対象とした国際共同第3相試験(ONO-4538-48/CA209743試験)において、本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、化学療法群のOS中央値はそれぞれ18.07ヵ月、14.09ヵ月であり、化学療法群に対し、有意に延長した(p=0.002:層別log-rank検定)。(P.114～120参照)

6)根治切除不能な進行・再発の食道癌

＜ニボルマブ(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進行・再発の食道癌患者*を対象とした国際共同第3相試験(ONO-4538-50/CA209648試験)において、主要評価項目である本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、化学療法群のPD-L1発現率(TPS)≧1%集団におけるOS中央値はそれぞれ13.70ヵ月、9.07ヵ月であり、化学療法群に対し、有意に延長した(p=0.0010: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、副次評価項目である無作為化されたすべての被験者でのOS中央値は、それぞれ12.75ヵ月、10.71ヵ月であり、化学療法群に対し、有意に延長した(p=0.0110:層別log-rank検定)。(P.121～131参照)

＊: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。

7)切除不能な肝細胞癌

＜ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与＞

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*を対象とした国際共同第3相試験(ONO-4538-92/CA2099DW試験)において、主要評価項目である本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群、ソラフェニブ/レンバチニブ群のOS中央値はそれぞれ23.66ヵ月、20.63ヵ月であり、ソラフェニブ/レンバチニブ群に対し、有意に延長した(p=0.0180:層別log-rank検定)。Kaplan-Meier曲線の交差について、無作為化から1ヵ月後以降において、本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群とソラフェニブ/レンバチニブ群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点(無作為化から5.84ヵ月時点)以前の死亡は本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群で66例(19.7%)及びソラフェニブ/レンバチニブ群で39例(11.7%)に認められた**。(P.132～139参照)

＊:局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh 分類Aの患者が組み入れられた。

＊＊:本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群及びソラフェニブ/レンバチニブ群における死因分類の内訳は、「疾患進行」が10.7%(36例)及び9.3%(31例)、「治験薬の毒性」が3.3%(11例)及び0.3%(1例)、「その他」が5.4%(18例)及び1.8%(6例)、「不明」が0.3%(1例)及び0.3%(1例)であった。本剤とニボルマブ(遺伝子組換え)併用群における「治験薬の毒性」の内訳は、肝不全3例、免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎各2例、肝硬変、大腸炎/血液量減少性ショック、肝不全/自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調各1例、「その他」の内訳は、COVID-19 3例、肺炎球菌性肺炎、敗血症性脳症、肺炎、喀血、呼吸困難、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肝不全、敗血症、心血管不全、COVID-19肺炎、大腿骨骨折及び低ナトリウム血症各1例であった。

3. 製品の製剤学的特性

(1)ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原(CTLA-4)に対するヒト型抗ヒトCTLA-4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.15)参照)

(3)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.257)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材、 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の概要」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材	有	・医療従事者向け資材(適正使用ガイド) ・患者向け資材 (ヤーボイによる治療を受けられる方へ) (「ⅩⅢ.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について(令和7年8月25日付保医発0825第3号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は予定される効能・効果「悪性黒色腫」について、2013年3月[指定番号(25薬)第300号]、「悪性胸膜中皮腫」について、2020年9月[指定番号(R2薬)第485号]、「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」について、2024年9月[指定番号(R6薬)第630号]に希少疾病用医薬品指定を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師要件等の確認及び本剤に関する情報提供を行い、適正使用を確保するため流通管理を実施する。

6. RMPの概要

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】	【重要な不足情報】
・下痢・大腸炎・消化管穿孔 ・肝障害 ・皮膚障害 ・下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全 ・末梢性ニューロパチー ・腎障害 ・間質性肺疾患 ・Infusion reaction ・筋炎 ・心筋炎 ・ぶどう膜炎 ・脳炎・髄膜炎・脊髄炎 ・腫瘍崩壊症候群 ・臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者における拒絶反応	・過度の免疫反応 ・生殖発生毒性 ・敗血症 ・移植歴のある患者における移植片対宿主病(GVHD)	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓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 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓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 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供[根治切除不能な悪性黒色腫、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(未治療)、切除 不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫] ・患者向け資材(ヤーボイによる治療を受ける方へ)の作成と提供[根治切除不能な悪性黒色腫、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(未治療)、切除 不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫]

(提出年月:令和8年5月)

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。
医薬品医療機器情報提供ホームページ

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ヤーボイ®点滴静注液20mg

ヤーボイ®点滴静注液50mg

(2)洋名

YERVOY® Injection

(3)名称の由来

Your Voyageより、ヤーボイ(YERVOY)と命名

2. 一般名

(1)和名(命名法)

イピリムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Ipilimumab(Genetical Recombination)(JAN)

ipilimumab(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:-limumab

3. 構造式又は示性式

448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{6472}H_{9972}N_{1732}O_{2004}S_{40}$

分子量:145,389.43(タンパク質部分、4本鎖)

5. 化学名(命名法)又は本質

イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BMS-734016-01又はBMS-734016、5064又はMDX-010

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～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。

(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:6.7～7.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	結果
長期保存試験	5℃	規格内。
加速試験	25℃	不純物の経時的な変化が見られ、6ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
苛酷試験	30℃	不純物の経時的な変化が見られ、6ヵ月の時点で規格に適合しなかった。また、含量については9ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
	40℃	不純物の経時的な変化が見られ、2ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
光安定性試験	光安定性*	pH、不純物などが規格に適合しなかった。

測定項目:性状、pH、含量、純度試験等

* 総照度120万lux・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2

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

定量法:紫外可視吸光度測定法

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

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

pH:6.6～7.6

浸透圧比(生理食塩液に対する比):約1

(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

表Ⅳ-1. 成分一覧

販売名	成分		1バイアル中の分量
ヤーボイ®点滴静注液20mg	有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	20 mg/4mL
	添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6 mg
		塩化ナトリウム	23.4 mg
		D-マンニトール	40 mg
		ジエチレントリアミン五酢酸	0.16 mg
		ポリソルベート80	0.44 mg
		その他pH調節剤を含有する。	
ヤーボイ®点滴静注液50mg	有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	50 mg/10mL
	添加剤	トロメタモール塩酸塩	31.5 mg
		塩化ナトリウム	58.4 mg
		D-マンニトール	100 mg
		ジエチレントリアミン五酢酸	0.39 mg
		ポリソルベート80	1.10 mg
		その他pH調節剤を含有する。	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2)電解質の濃度

該当資料なし

(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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-2. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	製剤	結果
長期保存試験	5℃	ゴム栓／ガラスバイアル／アルミキャップ	20mg	規格内。
			50mg	規格内。
加速試験	25℃	ゴム栓／ガラスバイアル／アルミキャップ	20mg	6ヵ月までは規格に適合したが、不純物の経時的な変化が見られ、9ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
			50mg	3ヵ月までは規格に適合したが、不純物の経時的な変化が見られ、6ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
苛酷試験	30℃	ゴム栓／ガラスバイアル／アルミキャップ	50mg	3ヵ月までは規格に適合したが、不純物の経時的な変化が見られ、6ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
	40℃	ゴム栓／ガラスバイアル／アルミキャップ	20mg	1ヵ月までは規格に適合したが、不純物の経時的な変化が見られ、2ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
			50mg	1ヵ月までは規格に適合したが、不純物の経時的な変化が見られ、2ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
光安定性試験	光安定性*	ゴム栓／ガラスバイアル／アルミキャップ	50mg	pH、不純物などが規格に適合しなかった。

測定項目：性状、pH、含量、純度試験、不溶性微粒子等

* 総照度120万lux・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2

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

0.9%塩化ナトリウム注射液もしくは5%ブドウ糖注射液により1mg/mL又は4mg/mL（ブラケッティング法に従った中間の希釈濃度）に希釈し、ガラス瓶、ポリ塩化ビニル（PVC）製バッグ又は非PVC製（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）非含有）バッグに入れ、室温（RT、約21°C）／室内光（RL、約700 lux）又は5℃で最長24時間保存して、製剤の適合性及び使用時間を評価した。

表Ⅳ-3. 希釈後の安定性

溶解方法	保存条件	保存期間	結果
0.9%塩化ナトリウム注射液で1～4mg/mLに希釈	5℃／暗所	24時間	変化なし
	室温／室内散光下	24時間	変化なし
5%ブドウ糖注射液で1～4mg/mLに希釈	5℃／暗所	24時間	変化なし
	室温／室内散光下	24時間	変化なし

測定項目：性状、pH、含量、純度試験等

一般に調製後の注射液を保存した場合、雑菌等の繁殖が懸念されるため、無菌性の観点から用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

物理的化学的安定性データから、1～4mg/mLの範囲で希釈する場合、0.9%塩化ナトリウム注射液又は5%ブドウ糖注射液は本剤の希釈液としての適合性を有しており、PVC製バッグ及び非PVC製（DEHP非含有）バッグ、ガラス瓶、PVC製IVセット及び一般的に使用されるプラスチック製シリンジは利用可能である。また、微生物学的観点から希釈製剤はすぐに使用すべきである。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

該当しない

(2)包装

ヤーボイ®点滴静注液20mg：4mL 1バイアル

ヤーボイ®点滴静注液50mg：10mL 1バイアル

(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

インラインフィルター試験

孔径0.2ミクロン又は1.2ミクロンのポリエーテルスルホン製、及び孔径0.2ミクロンのナイロン製のインラインフィルターを用い、インラインフィルター通過前後のイピリムマブ溶液（1～5mg/mL）について試験を実施したところ、これらのフィルターへの適合性が示された。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

根治切除不能な進行・再発の食道癌

切除不能な肝細胞癌

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

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

5.1 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。

5.2「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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.4参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.3 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。

5.4 IMDC 注1) リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

5.5「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。［17.1.5参照］

注 1）International Metastatic RCC Database Consortium

〈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〉

5.6 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 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、ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.8 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。

5.9 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。［17.1.8, 17.1.9参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.10 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.11 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。

5.12「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。[17.1.11参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.13 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝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。

5.14 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.12参照]

【解説】

5.1 根治切除不能な悪性黒色腫については、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

5.2 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤を投与する際、「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が必要であることから設定した。

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、海外第2相及び第3相試験で統合解析した化学療法未治療例[注1)]（78例）[2-7)]での推定1年及び2年生存率はそれぞれ54.1%（95%信頼区間：42.5, 65.6）及び31.6%（95%信頼区間：20.7, 42.9）であった。本剤3mg/kgを単独投与した未治療例[注2)]を対象とした2つの観察試験[8-10)]（CA184332試験；157例及びCA184338試験；273例）において、推定1年生存率は46.7%（95%信頼区間：38.1, 54.9）及び59.2%（95%信頼区間：53.0, 64.8）であった。なお、海外第2相及び第3相試験で統合解析した化学療法未治療例と、本剤3mg/kgを単独投与した未治療例[注2)]を対象とした2つの観察試験で、全生存期間は概ね一致していた。また、国内では、第2相試験（CA184396試験）において前治療歴がない患者4例中1例にPRが認められた[11)]。

以上の臨床成績を考慮し、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討する必要があることから設定した。

5.3 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌については、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

5.4 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3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12,13)]における主解析対象集団はIMDC[注3)]リスク分類におけるintermediate及びpoorリスクの患者であることから設定した。

5.5 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。

5.6 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・直腸癌については、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

5.7「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」の海外第2相試験（CA209142試験）及び国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW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とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用療法の効果を得るためには、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。

5.8 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌については、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

5.9「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験

及びONO-4538-77/CA2099LA試験）は化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の患者を対象としていたため、設定した。

5.10 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫については、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されていないことから設定した。

5.11 根治切除不能な進行・再発の食道癌については、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されていないことから設定した。

5.12 根治切除不能な進行・再発の食道癌の場合、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。

注1）化学療法未治療とは、ダカルバジン等の化学療法の治療歴がないことを示す。
注2）未治療とは、インターロイキン2等の免疫療法及びダカルバジン等の化学療法の治療歴がないことを示す。
注3）International Metastatic RCC Database Consortium

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

希釈方法と投与速度

本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4 mg/mLの濃度に希釈し、30分かけて点滴静注すること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

（設定理由）

臨床試験における本剤の希釈方法、投与速度、安全性情報を参考とし設定した。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

【解説】

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

●単独投与での成績

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象とした海外第3相試験（MDX010-

20試験）において本剤の用法及び用量として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注することによる生存期間の延長及び安全性を検討した[2,3]。この結果を基に、国内第2相試験（CA184396試験）においても1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注を行い、腫瘍縮小効果及び安全性が確認されたため[11]、設定した。

投与量

MDX010-20試験における本剤の投与量は進行期悪性黒色腫を対象に実施された海外臨床試験3試験（第1相MDXCTLA4-02試験、gp100と本剤を併用した第2相MDX010-05試験、第2相MDX010-08 試験[6]）の結果（腫瘍縮小効果）に基づいて3mg/kgと設定した[3]。

投与間隔

MDX010-20試験における本剤の投与間隔はMDX010-05試験及びMDX010-08試験[6]の有効性成績に基づいて設定した。MDX010-05試験で本剤3mg/kgを3週間間隔で投与した群における奏効率（BORR）は10.3%（3/29例）、MDX010-08試験で本剤3mg/kgを4週間間隔で投与した群（本剤単独投与）におけるBORRは5.0%（2/40例）であった。これらの有効性成績より、本剤3mg/kgを3週間間隔で投与する方が、4週間間隔で投与するよりも高い有効性が得られたため、MDX010-20試験における本剤の投与間隔を3週間と設定した[3]。

投与回数

MDX010-20試験における本剤の投与回数は、先に実施されたMDX010-05試験及びMDX010-08試験[6]の有効性及び安全性成績に基づいて設定した。MDX010-05試験で本剤3mg/kgを3週間間隔で継続投与した群のBORR（10.3%）の方がMDX010-08試験で本剤3mg/kgを4週間間隔で4回投与した群（本剤単独投与）のBORR（5.0%）よりも高いことが示されたが、いずれの投与方法においても治療効果の持続が認められた。特に、MDX010-08試験の本剤単独投与においてPRと判定された2例は、いずれも試験終了時まで治療効果が持続した。一方で本剤と関連のある有害事象の発現頻度は、本剤3mg/kgを3週間間隔で継続投与した群の方が、本剤3mg/kgを4週間間隔で4回投与した群（本剤単独投与）よりも高くなっていた（本剤の作用機序に基づく特徴的な有害事象：75.9%（22/29例）うち重篤な有害事象41.4%（12/29例）、53.8%（21/39例）うち重篤な有害事象7.7%（3/39例））。これらの結果より、MDX010-20試験における本剤の投与回数は、本剤の治療効果を保持すると同時に、本剤の作用機序に基づく免疫関連の有害事象が発現する可能性を最小限に抑えるために4回と設定した[3]。

●ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫（未治療及び全身療法による治療歴を有する患者）を対象とした海外第1b相試験（CA209004試験）[14,15]、化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象とした海外第3相試験（CA209067試験）[16-18]及び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を対象とした国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]の結果を基に設定した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、進行性及び転移性の腎細胞癌患者を対象とした海外第1相試験（CA209016試験）[20,21]及び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3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）の結果を基に設定した[12,13]。

〈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〉

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第2相試験（CA209142試験併用投与コホート）[22]及び化学療法未治療の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国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]の結果を基に設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

●ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は化学療法未治療のステージⅢB/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第1相試験（CA209012試験）[25,26]及び化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）の結果を基に設定した[27,28]。

●ニボルマブ（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での成績

本剤、ニボルマブ（遺伝子組換え）及び化学療法の併用投与における用法及び用量は、化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）の結果を基に設定した[29]。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、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国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）の結果を基に設定した[30-32]。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、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3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）の結果を基に設定した[33,34]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における用法及び用量は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）の結果を基に設定した[35-37]。

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 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

<table>
<tr><th colspan="2">副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">・Grade2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・Grade3の皮膚障害
・症候性の内分泌障害</td><td>Grade1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。
上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">・Grade3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade2以上の眼障害
・Grade4の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）</td><td colspan="2">ベースラインのAST、ALT又は総ビリルビンが基準値内の肝細胞癌患者</td></tr>
<tr><td>・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下に増加した場合</td><td>ベースラインに回復するまで投与を延期する。</td></tr>
<tr><td>・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

	ベースラインのAST又はALTが基準値上限を超えている肝細胞癌患者	
	・ベースラインのAST又はALTが基準値上限超かつ3倍以下で、投与期間中にAST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下で、投与期間中にAST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
	・ベース ライン値にかかわらず、投与期間中にAST若しくはALTが基準値上限の10倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	投与を中止する。

Grade はNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に準じる。

7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）へ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。ニボルマブ（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、ニボルマブ（遺伝子組換え）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。［17.1.1-17.1.4参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。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、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。［17.1.8, 17.1.9参照］

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ（遺伝子組換え）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、ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.11参照］

【解説】

7.1 臨床試験において、重篤又は投与延期もしくは投与中止に至った副作用の発現が認められた患者の情報を検討した結果、多くの被験者に対し、重症度及び持続期間に応じて、対症療法及び副腎皮質ステロイドの経口投与又は静脈内投与、必要に応じて他の免疫抑制剤を投与することが記載されている副作用管理アルゴリズムに則った対処が行われ、回復していた。したがって、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に本剤投与の延期又は中止基準を設定した。切除不能な肝細胞癌の場合の肝機能障害については、切除不能な肝細胞癌患者における原疾患の特性を考慮し、肝機能障害発現時の投与延期及び中止の基準を、既承認効能とは別に設定した。

7.2 一般的に蛋白製剤の投与により抗体反応やInfusion reactionが引き起こされる可能性があり、免疫グロブリンの急速静注によるこうした事象は、投与速度を緩徐にすることにより改善されることが報告されている[38)]。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌、切除不能な肝細胞癌の場合、本剤の投与速度は国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[13)]における投与速度、海

外第2相試験（CA209142試験併用投与コホート）[22]における安全性情報、並びに国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]、国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]と国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]における投与方法を参考に、30分かけて点滴静注を行うことと設定した。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の投与速度は国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27,28]及び国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]における投与方法を参考に設定した。根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の投与速度は海外第3b/4相試験（CA209511試験）[39,40]における投与方法を参考に、さらに、母集団薬物動態解析の結果等も考慮して、30分かけて点滴静注を行うことと設定した。

7.3 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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必要があることから設定した。また、根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）の併用投与における有効性は、患者のPD-L1発現率によって異なる傾向が示唆されていることから記載した。

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象に、ニボルマブ単独投与及び本剤とニボルマブの併用（以下、N+I併用）投与の有効性及び安全性を本剤単独投与と比較検討した海外第3相試験（CA209067試験）[16-18]では、PD-L1発現率別の有効性についても検討している。PD-L1の発現率別の解析では、すべてのカットオフ値（1%、5%及び10%）について、PD-L1陽性患者及びPD-L1陰性患者のいずれでも本剤単独群と比較してニボルマブ単独群及びN+I併用群で死亡リスクが低いことが示された。また、記述的比較においてPD-L1発現率が1%未満又は5%未満の患者では、ニボルマブ単独群と比較してN+I併用群で全生存期間（OS）の改善が示唆され、PD-L1発現率が1%以上又は5%以上の患者では、ニボルマブ単独群とN+I併用群でOSは同程度であった。ニボルマブ単独群とN+I併用群のOSの差はPD-L1発現率が1%未満の患者で最も大きく、ニボルマブ単独群と比較してN+I併用群で改善がみられた。

以上より、ニボルマブ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、ニボルマブ単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断するために記載した。

7.4 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、本剤と併用できる他の抗悪性腫瘍剤はニボルマブ（遺伝子組換え）又はニボルマブ及び化学療法がある。併用する薬剤は、本適応症の主要な根拠である国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27,28]及び国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]の試験成績を踏まえて選択する必要があるため設定した。

7.5 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3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]における本剤とニボルマブとの併用療法の有効性は、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、「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必要があるため設定した。

「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」（P.174～175）及び「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」（P.177～189）の項参照。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

Phase	試験番号	対象[a]（ランダム化又は登録例数[b]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第1相試験	CA184113[41]	未治療の非小細胞肺癌（n=15/12）	本剤3mg/kg又は10mg/kgにパクリタキセル及びカルボプラチンを併用 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）		◎	◎	オープンラベル、用量漸増
国内第2相試験	CA184396[11]	切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=26/20）	本剤3mg/kg 3週間間隔、4回投与	◎	◎	◎	オープンラベル、単群
海外第2相試験	CA184022[7]	既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=217/214）	本剤0.3mg/kg、3mg/kg又は10mg/kg 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）	◎	◎	◎	ランダム化、二重盲検、多施設共同
	CA184004[4,5]	切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=82/82）	本剤3mg/kg又は10mg/kg 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）	◎	◎	◎	ランダム化、二重盲検、多施設共同
	MDX010-08[6]	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=76/74）	本剤3mg/kg又は本剤3mg/kgにダカルバジンを併用4週間隔、4回投与	◎	◎	◎	ランダム化、オープンラベル、多施設共同
海外第3相試験	MDX010-20[2,3]	既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=676/643）	本剤3mg/kg、本剤3mg/kg＋gp100※又はgp100 3週間間隔、4回投与（再導入可能）	◎	◎		ランダム化、二重盲検、多施設共同
国内第2相試験	CA184202[42]	前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫（n=21/21）	導入期（24週まで）：3週間を1サイクルとして、第1日目に本剤1回10mg/kg（第4サイクルまで）及びダカルバジン1回850mg/m^2（第8サイクルまで）を静脈内投与 維持期（24週以降）：12週を1サイクルとして、第1日目に本剤1回10mg/kgを静脈内投与	○	○		非盲検、単一群
海外第1相試験	CA184078[43]	未治療の進行期悪性黒色腫（n=59/59）	A群：本剤10mg/kgにパクリタキセル及びカルボプラチン併用 B群：本剤10mg/kgにダカルバジン併用 C群：本剤10mg/kg 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）		○	○	オープンラベル、ランダム化、並行3群、多施設共同
	CA184087	切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=75/75）	プロセスB群：Process Bの本剤10mg/kg プロセスC群：Process Cの本剤10mg/kg 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）		○	○	オープンラベル、ランダム化、並行群間、反復投与、2群
	MDX010-15[44]	切除不能又は転移性悪性黒色腫（n=88/88）	Group A単回投与：本剤7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg Group A反復投与：本剤2.8mg/kg、3mg/kg、5mg/kg Group B反復投与：本剤10mg/kg[c]		○	○	オープンラベル、用量漸増、多施設共同

Phase	試験番号	対象[a] （ランダム化又は登録例数[b]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第2相試験	CA184007[45)]	切除不能又は転移性悪性黒色腫 （n=115/115）	本剤10mg/kgにブデソニドを予防投与、本剤10mg/kgとプラセボを3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）	○	○	○	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
	CA184008[46)]	既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 （n=226/155）	本剤10mg/kg 3週間間隔、4回投与 （12週毎の維持投与可能）	○	○	○	オープンラベル、単群、多施設共同
	CA184041	未治療のステージⅢb又はⅣの非小細胞肺癌（n=204/203）及び小細胞肺癌 （n=130/128）	同時投与群：本剤10mg/kgにパクリタキセル及びカルボプラチン併用 順次投与群：本剤10mg/kgにパクリタキセル及びカルボプラチン併用 プラセボ群：本剤プラセボにパクリタキセル及びカルボプラチン併用 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）	○	○	○	ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行3群
海外第3相試験	CA184024[47)]	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 （n=502/498）	本剤10mg/kgにダカルバジン併用又はダカルバジン 3週間間隔、4回投与（12週毎の維持投与可能）	○	○	○	ランダム化、二重盲検、2群、多施設共同
海外観察試験	CA184332[8,9)]	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 （n=157[d]）	本剤3mg/kg	○	○		レトロスペクティブ、観察コホート、多施設共同
	CA184338[10)]	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 （n=273[d]）	本剤3mg/kg	○	○		レトロスペクティブ、観察コホート、多施設共同

◎：評価資料　○：参考資料

[a] 未治療、既治療の別が記載されていない場合、未治療及び既治療いずれも対象とした試験

[b] ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

[c] Group A反復投与は本剤3回投与、Group B反復投与は本剤10mg/kgを3週間間隔、4回投与

[d] すべて投与例

※国内未承認

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は登録例数[a]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外 第1b相 試験	CA209004 [14,15)]	切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫（未治療患者及び全身療法による治療歴を有する患者） （n=150/127）	併用投与パート 用量漸増フェーズ（コホート1～3） 本剤とニボルマブを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブを3週間間隔で4回投与し、それ以降は本剤とニボルマブを12週間間隔で8回投与 コホート1：本剤3mg/kg＋ニボルマブ0.3mg/kg コホート2：本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kg コホート2a：本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg コホート3：本剤3mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg 拡大フェーズ（コホート8） 本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で48回投与	◎	◎	◎	多施設共同、非盲検、用量漸増
国内 第2相 試験	ONO-4538-17 [19)]	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 （n=30/30）	本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎	◎	◎	多施設共同、非盲検、非対照
海外 第2相 試験	CA209069 [48,49)]	未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫 （n=142/140）	本剤＋ニボルマブ併用群： 本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 本剤単独群： 本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与	◎	◎	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検
海外 第3相 試験	CA209067 [16-18)]	未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫 （n=945/937）	本剤＋ニボルマブ併用群： 本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ニボルマブ単独群： ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 本剤単独群： 本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与	◎	◎	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検
海外 第 3b/4 相試験	CA209511 [39,40)]	未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫 （n=360/358）	①本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ480mgを4週間間隔で投与 ②本剤3mg/kg＋ニボル	◎	◎	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は 登録例数[a]/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物 動態	概要
			マブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ480mgを4週間間隔で投与				

◎：評価資料

[a] ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は登録例数[a]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外 第1相 試験	CA209016[20,21]	転移性腎細胞癌患者[b] （n=194/153）	①本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ②本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ③本剤3mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ④ニボルマブ2mg/kg又は5mg/kgを3週間間隔で4回投与とスニチニブ50mgを1日1回経口投与 ⑤ニボルマブ2mg/kgを3週間間隔投与とパゾパニブ800mgを1日1回経口投与	◎	◎		多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-16/ CA209214[12,13]	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 （n=1096/1082）	本剤＋ニボルマブ併用群: 本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 スニチニブ群: スニチニブ50mgを4週間1日1回経口投与	◎	◎		多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検
海外 第2相 試験	MDX010-11[50-52]	IL-2抵抗性又はIL-2治療に不適応のⅣ期の腎細胞癌患者 （n=61/61）	本剤1mg/kg又は3mg/kgを3週間間隔で4回投与	○	○		非盲検

◎:評価資料　○:参考資料

a ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

b 本剤とニボルマブ併用群（①～③）は淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした。

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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

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）を有する結腸・直腸癌

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は 登録例数[a]/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
結腸・直腸癌を対象とした試験							
海外 第2相 試験	CA209142[22)] （併用投与コホート：cステージ）	再発又は転移性のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者（n=119/119）	本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎[b] ○[b]	◎[b] ○[b]		2段階、非盲検、非対照
	CA209142[22)] （安全性コホート）	MSI-Highを有さない結腸・直腸癌患者[c] （n=23/23）	本剤1又は3mg/kg＋ニボルマブ1又は3mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎	◎		非盲検
海外 第2相 試験	CA209142[22)] （単独投与コホート）	再発又は転移性のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者。（n=74/74）	ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	○	○		2段階、非盲検、非対照
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-87/ CA2098HW[23,24)]	化学療法未治療の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 ［n=303/288、（日本人：n=20/19）］	本剤＋ニボルマブ併用群： 本剤1mg/kg＋ニボルマブ240mgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ480mgを4週間間隔で投与 化学療法群： 医師選択化学療法	◎	◎		ランダム化、実薬対照、非盲検
海外 第2相 試験	CA209142[22)] （コホート3）	前治療歴のない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（n=59/45）	本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	○	○		非盲検、非対照
結腸・直腸癌以外のがん腫を対象とした試験（本剤とニボルマブの併用療法）							
国際 共同 第3相 試験	CA209214[13)]	未治療の進行性又は転移性の腎細胞癌（MSI-Highを有する被験者2例を含む） （n=1096/1082 NIVO及びIPI併用：550/547）	本剤1mg/kg及びニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎	◎		実薬対照、非盲検
海外 第3相 試験	CA209067[16-18)]	未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫 （n=945/937 NIVO単剤：316/313 NIVO及びIPI併用：314/313 IPI単剤：315/311）	ニボルマブ単独群： ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 本剤＋ニボルマブ併用群： 本剤3mg/kg及びニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 本剤単独群： 本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与	◎	◎		実薬対照、二重盲検

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は 登録例数[a]/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物 動態	概要
国内 第2相 試験	ONO-4538-17 [19)]	未治療の根治切除不能なⅢ/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫 （n=30/30）	本剤3mg/kg及びニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎	◎		非盲検、 非対照

◎：評価資料　○：参考資料

[a] ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

[b] 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（併用投与）に対する効能又は効果追加時の有効性・安全性の評価資料であり、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（併用投与）に対する効能又は効果追加時の有効性・安全性の参考資料

[c] 国内未承認

注）本剤の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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は登録例数[a]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第1相試験	CA209012[25,26] （コホートP/Q）	化学療法未治療のⅢB/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者 （n=197/197[b]） （有効性評価対象： コホートP：38/38 コホートQ：39/39）	コホートP： 本剤1mg/kgを12週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 コホートQ： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	◎	◎		非盲検、非対照
国際共同第3相試験	ONO-4538-27/CA209227[27,28] （Part1）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者 （n=1739/1709[b]） （PD-L1≥1 %の被験者 A群：n=396/391 B群：n=396/391 C群：n=397/387） （PD-L1<1 %の被験者 D群：n=187/185 F群：n=186/183 G群：n=177/172）	A群※： ニボルマブ240mgを2週間間隔で投与 B及びD群： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 C及びF群： 化学療法*を3週間間隔で投与 G群： ニボルマブ360mgを3週間間隔＋化学療法※を3週間間隔で投与 *化学療法： 扁平上皮癌： ・ゲムシタビン1,000mg/m^{2}又は1,250mg/m^2＋シスプラチン75 mg/m^2 ・ゲムシタビン1,000mg/m^2＋カルボプラチン AUC 5（mg/mL・min） （ゲムシタビンは各サイクルのDay1、8に投与） 非扁平上皮癌： ・ペメトレキセド500mg/m^2＋シスプラチン75mg/m^2 ・ペメトレキセド500mg/m^2＋カルボプラチン AUC 5又は6（mg/mL・min） ・維持療法（任意）ペメトレキセド500mg/m^2	◎	◎		非盲検、無作為化、実薬対照
海外第2相試験	CA209568[53] （Part1）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者 （n=288/288）	Part1： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与	○	○		非盲検、非対照
海外第 3b/4相試験	CA209817[54] （コホートA）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者 （n=391/391）	コホートA： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ240mgを2週間間隔で投与	○	○		非盲検、非対照

◎：評価資料　○：参考資料

[a] ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

[b] A、B及びC群はPD-L1≥1%の被験者、D、F及びG群はPD-L1<1%の被験者を対象とした。

※国内適応外

＜ニボルマブ（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＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は登録例数[a]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国際共同第3相試験	ONO-4538-77/CA2099LA[29]	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者（n=719/707）	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ360mgを3週間間隔＋化学療法*を3週間間隔（2サイクル）で投与 化学療法群： 化学療法*を3週間間隔（4サイクル）で投与 （その後、非扁平上皮癌は、ペメトレキセド500mg/m^2、3週間間隔投与も可能） *化学療法： 扁平上皮癌： ・カルボプラチンAUC 6（mg/mL・min）／パクリタキセル200mg/m^2 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/m^{2}又はシスプラチン75mg/m^2／ペメトレキセド500mg/m^2	◎	◎		非盲検、無作為化、非対照
海外第2相試験	CA209568[55]（Part2）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者（n=60/36）	本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ360mgを3週間間隔＋化学療法*を3週間間隔（2サイクル）で投与 *化学療法： 扁平上皮癌： ・カルボプラチンAUC 6（mg/mL・min）／パクリタキセル200mg/m^2 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/m^2 又はシスプラチン75mg/m^2／ペメトレキセド 500mg/m^2	○	○		非盲検、非対照
国際共同第3相試験	ONO-4538-27/CA209227[27,28]（Part1）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者（n=1739/1709[b]） （PD-L1≥1 %の被験者 A群：n=396/391 B群：n=396/391 C群：n=397/387） （PD-L1<1 %の被験者 D群：n=187/185 F群：n=186/183 G群：n=177/172）	A群※： ニボルマブ240mgを2週間間隔で投与 B及びD群： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 C及びF群： 化学療法*を3週間間隔（4サイクル）投与 （その後、非扁平上皮癌はペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔投与も可能） G群： ニボルマブ360mgを3週間間隔＋化学療法*を3週間間隔（4サイクル）投与	○	○		非盲検、無作為化、実薬対照

Phase	試験番号	対象 （ランダム化又は登録例数[a]/投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
			（その後、ニボルマブ360mgを3週間間隔＋ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔投与 *化学療法: 扁平上皮癌: ・シスプラチン75mg/m^2／ゲムシタビン1,000又は1,250mg/m^2 ・カルボプラチンAUC 5（mg/mL・min）／ゲムシタビン1,000mg/m^2（ゲムシタビンは各サイクルのDay 1、Day 8に投与） 非扁平上皮癌: ・シスプラチン75mg/m^2／ペメトレキセド500 mg/m^2 ・カルボプラチンAUC 5又は6（mg/mL・min）／ペメトレキセド500 mg/m^2 （ニボルマブ360mg＋ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔投与も可能）				
国際共同第3相試験	ONO-4538-27/CA209227[56]（Part 2）	化学療法未治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺癌患者（n=755/746） （H群：n=377/375 I群：n=378/371）	H群: ニボルマブ360mgを3週間間隔＋化学療法*を3週間間隔（4 サイクル）投与後、ニボルマブ360mgを3週間間隔で投与 （非扁平上皮癌はニボルマブ360mg＋ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で投与可能） I群: 化学療法*を3週間間隔（4サイクル）で投与 （非扁平上皮癌はペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で投与可能） *化学療法: 扁平上皮癌: ・カルボプラチンAUC 6（mg/mL・min）／パクリタキセル200mg/m^2 非扁平上皮癌: ・シスプラチン75mg/m^2／ペメトレキセド500mg/m^2 ・カルボプラチンAUC 5又は6（mg/mL・min）／ペメトレキセド500mg/m^2	○	○		非盲検、無作為化、実薬対照

◎：評価資料　○：参考資料

[a] ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

[b] Part 1a のA、B 及びC 群は（PD-L1）≥1％の被験者、Part1bのD、F 及びG 群はPD-L1<1％の被験者を対象とした。
※国内適応外

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、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。」である。

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化例数/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物 動態	概要
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-48/ CA209743 [30-32]	化学療法未治療の 切除不能な悪性胸 膜中皮腫 （n=605/584）	本剤＋ニボルマブ併用群: 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ ニボルマブ3mg/kgを2週間 間隔で投与 化学療法群: 化学療法*を3週間間隔（6 サイクル）で投与 ＊化学療法: ・ペメトレキセド500mg/m^2＋ シスプラチン75mg/m^2 ・ペメトレキセド500mg/m^2＋ カルボプラチン AUC 5 （mg/mL・min）	◎	◎		非盲検、無 作為化、実 薬対照

◎:評価資料

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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。」である。

根治切除不能な進行・再発の食道癌

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化例数/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物 動態	概要
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-50/ CA209648 [33,34]	化学療法未治療の 根治切除不能な進 行・再発の食道扁 平上皮癌 （n=970/936）	本剤＋ニボルマブ併用群: 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ ニボルマブ3mg/kgを2週間 間隔で投与 ニボルマブ＋化学療法併 用群: ニボルマブ240mgを2週間 間隔＋化学療法*を4週間 間隔で投与 化学療法群: 化学療法*を4週間間隔で 投与 *化学療法: フルオロウラシル800mg/m^2/ 日（各サイクルの1日目から5 日目まで）/シスプラチン 80mg/m^2	◎	◎		非盲検、無 作為化、実 薬対照

◎:評価資料

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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。」である。

切除不能な肝細胞癌

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

Phase	試験番号	対象 （ランダム化例数/ 投与例数）	用法・用量	有効性	安全性	薬物 動態	概要
国際 共同 第1/2 相試験	ONO-4538-20/ CA209040 [37,57,58] （コホート4）	ソラフェニブによる治療歴のある非感染性、HCV感染性又はHBV感染性の進行肝細胞癌 （n=148/146）	A群： 本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ240mg（固定用量）を2週間間隔で投与 B群： 本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与後、ニボルマブ240mg（固定用量）を2週間間隔で投与 C群： 本剤1mg/kgを6週間間隔＋ニボルマブ3mg/kgを2週間隔で投与	◎	◎		非盲検、無作為化、非対照
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-35/ CA209459[59]	抗がん剤による全身療法歴のない進行肝細胞癌 （n=743/730）	ニボルマブ群： ニボルマブ240mg（固定用量）を2週間間隔で投与 ソラフェニブ群： ソラフェニブ400mgを1日2回経口投与	○			非盲検、無作為化、実薬対照
国際 共同 第3相 試験	ONO-4538-92/ CA2099DW[35-37]	抗がん剤による全身療法歴のない進行肝細胞癌（局所療法に適応とならない切除不能な肝細胞癌） （n=668/657）	本剤＋ニボルマブ併用群： 本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で最大4サイクル投与後、ニボルマブ480mg（固定用量）を4週間間隔で投与 ソラフェニブ/レンバチニブ群： ソラフェニブ400mgを1日2回経口投与又はレンバチニブ8mg（体重60kg未満）もしくは12mg（体重60kg以上）を1日1回経口投与	◎	◎		非盲検、無作為化、実薬対照

◎：評価資料　○：参考資料

注）本剤の切除不能な肝細胞癌に対して承認されている用法及び用量は、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

①反復投与：国内第1相試験（CA184113試験）[41]

日本人の進行非小細胞肺癌を対象として、8例に用量レベル1（本剤3mg/kg＋パクリタキセル175mg/m^2／カルボプラチンAUC 6）を、7例に用量レベル2（本剤10mg/kg＋パクリタキセル175mg/m^2／カルボプラチンAUC 6）を投与した。最初の2サイクルでは3週間間隔でパクリタキセル／カルボプラチンを投与し、残りの4サイクルでは3週間間隔で本剤投与後にパクリタキセル／カルボプラチンを投与した。本剤投与開始後の2サイクル（3サイクル目の1日目～4サイクル目の21日目）で用量制限毒性（DLT）の評価を行ったところ、いずれの用量も忍容可能（DLTの発現が6例中2例以下）と判定された。本剤の投与を受けた12例のうち、DLTは用量レベル1で2例（Grade 3の発熱性好中球減少症及びGrade 4のアミラーゼ増加が1例、Grade 4 の血小板減少症が1例）、

用量レベル2で1例（Grade 3の腸炎、Grade 3の総ビリルビン増加、Grade 4のリパーゼ増加）に認められた。

死亡は認められなかった。

全投与例15例において、重篤な副作用は用量レベル1で3例（Grade 3の副腎機能不全、Grade 2の副甲状腺機能低下症、Grade 3の低ナトリウム血症及びGrade 1の労作性呼吸困難）、用量レベル2で1例（Grade 2の肺臓炎）に認められた。

投与中止に至った副作用は用量レベル1で6例（本剤を投与していない2例を含む）、用量レベル2で3例に認められた。

②単回投与

＜参考＞海外第1相試験（MDX010-15試験）[44]（海外データ）

手術では切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫30例を対象として、本剤7.5、10、15、20mg/kg を1日目に投与したところ、重度（Grade 3又は4）の副作用は4例（13.3%）に、重篤な副作用は1例（3.3%）に認められた。

進行期悪性黒色腫における本剤の忍容性が確認された。単回投与後の最大耐用量（MTD）は決定できなかった。

2）薬力学的試験（CA184004試験、MDX010-20試験）[60,61]（海外データ）

本剤の薬力学的バイオマーカーである活性化T細胞の割合及びリンパ球絶対数（ALC）平均値は、本剤の投与開始後及び治療期間中に増加した。切除不能又は転移性悪性黒色腫82例に対して本剤3mg/kg又は10mg/kgを3週間間隔で4回投与したところ、ベースラインの免疫状態及び本剤に対するT細胞の反応性は、既治療及び未治療の間で同様であった。また、既治療及び未治療のいずれにおいても、本剤3mg/kg投与時にCD4+及びCD8+活性化T細胞の割合がベースライン値よりも持続的に上昇した（CA184004試験）[4,5]。また、既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫137例に対して本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与したことによって、治療期間中のALC平均値はベースライン値から用量依存的に増加した（MDX010-20試験）[2]。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

3）QT/QTc評価試験（CA184004試験）[62]（海外データ）

海外第2相試験（CA184004試験）の本剤3mg/kg群の40例及び10mg/kg群の42例を対象に、スクリーニング時、ベースライン（−1日目）、1日目及び64日目（投与前並びに投与開始後90分及び150分）の心電図を連続3回記録し、一部の症例では24週目にも心電図を記録した。本剤3又は10mg/kg投与後の心拍数、QRSもしくはPR間隔又は心電図波形に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

各測定時点におけるFridericiaの補正式を用いたQTc（以下、QTcF）は、3mg/kg群と10mg/kg群の間でおおむね同程度であった。

表Ⅴ-1．1日目及び64日目におけるΔQTcF要約統計量

時間投与後（分）	3mg/kg群			10mg/kg群		
	例数	平均変化量（msec）	90%信頼区間	例数	平均変化量（msec）	90%信頼区間
1日目						
0	34	-1.59	-4.927, 1.751	38	2.24	-2.202, 6.676
90	33	-1.91	-5.502, 1.684	36	3.69	0.126, 7.263
150	30	0.47	-3.489, 4.422	35	0.46	-4.460, 5.375
64日目						
0	24	-2.79	-7.794, 2.210	25	1.68	-5.043, 8.403
90	19	-3.74	-13.068, 5.595	22	4.68	-0.274, 9.638
150	16	4.00	-4.121, 12.121	21	0.57	-5.127, 6.270

時間を一致させたベースラインからのQTcFの平均変化量は小さかった。

Fridericia法を用いて補正したQT間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最大値［90%信頼区間］（msec）は、3mg/kg群では64日目の投与開始後150分で4.00［−4.12, 12.1］、10mg/kg群では64日目の投与開始後90分で4.68［−0.27, 9.64］であった。

3mg/kg群2/34例及び10mg/kg群5/38例において、Bazett法を用いて補正したQT間隔（以下、「QTcB」）について、本剤の投与後に450msecを上回る延長が認められたが、QTcB延長はすべてGrade 1であった。なお、当該7例のうち、本剤の投与後に450msecを上回るQTcFの延長が認められたのは3mg/kg群の1例のみであった。3及び10mg/kg群において、QTcBのベースラインからの変化量が60msecを上回る患者は認められなかった。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

(3)用量反応探索的試験

根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

①国内第2相試験(CA184396試験)[11)]

目的	日本人進行期悪性黒色腫における本剤3mg/kg単独投与の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、非対照、第2相試験
対象	根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の日本人悪性黒色腫患者(26例)
主な適格基準	1)同意文書の提出に自発的に応じ、実際に提出することが可能であった患者 2)組織学的又は細胞学的所見に基づき悪性黒色腫と確定診断された患者 3)未治療又は治療歴を有する切除不能なⅢ期/Ⅳ期の黒色腫の患者 4)黒色腫に対する術後補助化学療法の施行歴は容認する。進行黒色腫に対する前治療の施行レジメン数に制限は設けない(ただし、B-Raf 阻害薬、CTLA-4阻害薬／作動薬は除く)。抗PD-1抗体の投与を受けた被験者の場合、最終投与から100日間のウォッシュアウト期間が必要である。 5)治験薬の初回投与前28日以内に修正WHO規準に基づく測定／評価可能病変を有する患者 6)本治験の実施中に16週間以上の生存が見込まれる患者 7)ECOG PSが0又は1の患者 8)十分な血液学的機能、腎機能及び肝機能を有する患者 9)HIV、B型肝炎、C型肝炎及びHTLV-1のスクリーニング検査で陰性の患者 10)20歳以上の男女 11)妊娠する可能性がある女性(WOCBP)の場合、治験薬の投与開始前24時間以内に実施する血清又は尿妊娠検査(HCG 25 IU/L又は相当する値の最小感度をもつ検査)で陰性の結果が得られなければならない。 12)女性被験者は授乳してはならない。 13)WOCBPは、イピリムマブの投与期間中だけでなく、投与完了後も計105日間(イピリムマブの半減期の5倍に相当する期間[75日]＋排卵周期[30日])にわたり避妊法を継続することに同意しなければならない。 14)WOCBPをパートナーにもつ性的に活動的な男性は、イピリムマブの投与期間中だけでなく、投与完了後も計165日間(イピリムマブの半減期の5倍に相当する期間[75日]＋精子のターンオーバー期間[90日])にわたり避妊法を継続することに同意しなければならない。 15)無精子症の男性及び妊娠する可能性のない女性(閉経後女性又は手術により妊孕性を喪失した女性;WOCBPの定義を参照)は避妊要件の適用外とする。　など
主な除外基準	1)原発巣が眼又は粘膜の黒色腫 2)有症又は副腎皮質ステロイド剤投与を必要とする活動性の脳転移。ただし、コントロール良好で安定した脳転移患者は、脳転移コントロールのための副腎皮質ステロイド剤を必要とせず、かつ被験者に神経学的症状がない場合に限り、組み入れを許可する。 3)本治験の対象疾患以外の悪性疾患の既往歴があり、無病期間が2年未満の者。ただし、適切に処置され治癒した皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌、又は積極的監視下の前立腺癌は本除外基準の適用外とする。 4)活動性の自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者。該当する疾患としては、炎症性腸疾患(IBD)、関節リウマチ、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎、全身性硬化症(強皮症とその類症)、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性血管炎、自己免疫性ニューロパチー(ギラン・バレー症候群など)などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。白斑及び適切にコントロールされた内分泌腺不全症(甲状腺機能低下症など)を有する患者は本除外基準の適用外とする。 5)免疫不全疾患の合併又は既往歴を有する患者、脾摘出術を受けた患者、脾臓への放射線照射を施行中であるか施行歴を有する患者 6)同種幹細胞移植の施行歴のある患者 7)本剤以外の抗癌剤、強力な免疫抑制薬、手術、放射線療法、本剤以外の治験中の抗癌剤、又は副腎皮質ステロイド剤の継続的全身投与(癌又は癌とは無関係の疾患の管理のために使用されるもの)を併用する患者

主な除外基準	8）治験薬の初回投与前4週間以内に抗癌療法を受けた患者 9）2年以内に免疫抑制薬による前治療歴がある患者（ただし、散発的で短期間の高用量副腎皮質ステロイド剤の使用や低用量の副腎皮質ステロイド剤の使用は本除外基準の適用外とする。該当例としてはアレルギー性の皮膚症状、喘息増悪、脳転移による神経学的症状のコントロールなどが挙げられるが、これに限定されるわけではない） 10）本試験での治験薬の初回投与前4週間以内に他の治験薬を投与した患者 11）非経口投与した組換えタンパク製剤に対するアレルギーの既往がある患者 など
試験方法	本試験はスクリーニング期、導入期、毒性／PD追跡調査期、生存追跡調査期の4期から構成された。同意取得後、スクリーニング期において、適格性基準を評価し、基準を満たすことを確認した後、導入期に移行し、20例に本剤を単独投与した（本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与）。腫瘍評価は、スクリーニング時、12週目、18週目、24週目及びそれ以降は12週間隔で実施した。進行（以下、PD）、忍容できない毒性の発現、あるいは導入期での治験薬投与の継続を希望しない症例は追跡調査期に移行した。いずれの症例においても、少なくとも最終症例の投与開始後1年間は追跡調査を実施することとした。
評価項目	主要評価項目：安全性の評価 副次評価項目：有効性の評価：修正WHO規準に基づく抗腫瘍効果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）に基づく奏効率］
結果	**安全性** 副作用は60%（12/20例）に認められた。最も発現頻度が高かった副作用は発疹で、35%（7/20例）に発現した。主な副作用（10%以上の発現率）は発熱15%（3/20例）、ALT上昇15%（3/20例）、AST上昇15%（3/20例）、そう痒症10%（2/20例）、食欲減退10%（2/20例）及び下痢10%（2/20例）であった。 Grade 3以上の副作用は、ALT上昇、AST上昇及び糖尿病（各1例）であった。Grade 4 以上の副作用は発現しなかった。 死亡は8例に認められ、すべて疾患進行による死亡であった。そのうち5例は、最終投与後90日以内に死亡が確認され、3例は、最終投与後90日超に死亡が確認された。副作用による投与中止例は認められなかった。 なお、疾患進行に伴い本剤の投与を中止した例は25%（5/20例）であった。 **有効性** 有効性の評価項目であった修正WHO規準に基づく奏効率の結果（主治医判定）は、本剤3mg/kg投与例20例中、PRが認められたのは2例（前治療歴のない患者及び前治療歴を有する患者の各1例）、SDが認められたのは2例（すべて前治療歴を有する患者）、PDが認められたのは13例、評価不能が3例（初回の腫瘍評価前に死亡）であった。奏効率は10.0%（95%信頼区間：1.2, 31.7）、病勢コントロール率は20.0%（95%信頼区間： 5.7, 43.7）であった。 なお、全4回の投与を完了した患者は15例（75.0%）であった。

②海外第2相試験（MDX010-08試験）[6]（海外データ）

目的	本剤の単独投与とダカルバジンとの併用投与における安全性及び有効性の検討
試験デザイン	ランダム化、オープンラベル、多施設共同、第2相試験
対象	化学療法未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（76例）
主な適格基準	1）研究の性質が十分に説明された後に読んで理解し、書面による同意書を提供している患者 2）組織学的に確定診断された切除不能又は転移性並びに化学療法及びワクチン療法未治療の悪性黒色腫患者 3）悪性黒色腫に対する手術、放射線療法、IL-2やIFN-αなどの免疫療法の施行から少なくとも4週間以上経過している患者 4）18歳以上の患者 5）男女いずれも、女性は妊娠が可能であり、性的に活動的であった場合は、研究期間中信頼性の高い避妊法を実践している患者。妊娠可能な女性は、負の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）ホルモン妊娠検査が陰性でなければならない。 6）Karnofsky PSが60%以上 7）12週間以上の生存が見込まれる患者 8）スクリーニング時の臨床検査値が下記を満たす患者 － 白血球数≥2.0×10⁹/L － 好中球数≥1.0×10⁹/L － 血小板数>100×10⁹/L － ヘモグロビン≥8g/dL － クレアチニン正常上限値の1.5倍未満 － AST正常上限値の3倍以下 － ビリルビン正常上限値の2倍以下（ギルバート症候群と診断されていない患者）　など
主な除外基準	1）ダカルバジン療法に関連する有害事象に不耐な患者 2）本治験の対象疾患以外の悪性疾患の既往歴があり、無病期間が5年未満の者。ただし、適切に処置され治癒した皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌は本除外基準の適用外とする。 3）活動性の自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者 4）10mg以上のプレドニゾンなどのステロイド投与、シクロスポリンやその類似薬、メトトレキサート、アザチオプリン、TNF抑制剤などの免疫抑制剤による治療を受けている患者 5）ペプチドワクチン、全細胞ワクチン、樹状細胞ワクチンを含む悪性黒色腫に対するワクチン療法による前治療歴がある患者 6）抗CTLA-4抗体による治療歴がある患者 7）B型肝炎、C型肝炎の活動性感染や持続的感染である患者。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のテストで陽性反応が得られた患者　など
試験方法	**初期サイクル**: 以下の2群にランダム割付けする。 本剤3mg/kg群（39例）：本剤3mg/kgを4週間間隔で4回投与する。 本剤3mg/kg+ダカルバジン群（35例）：本剤3mg/kgを4週間間隔で4回投与し、ダカルバジン250mg/m²を4週間間隔で5日間連続投与（最大6サイクル）する。 **クロスオーバーサイクル**: 初期サイクルで本剤の単独投与を受けた症例に疾患進行を認めた場合に、ダカルバジンとの併用投与を可とした。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）並びに試験期間を通した治験責任医師による標的病変及び非標的病変の評価に基づく奏効率 新病変の評価にかかわらず標的病変のみに基づき評価する免疫関連効果 副次評価項目： 無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、奏効までの期間、安定期間 **安全性** 有害事象の頻度及び重症度、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性の評価、身体所見、心電図（ECG）、胸部X線、眼科的検査、Karnofsky Performance Status（KPS） **薬物動態**

結果

有効性

主要評価項目

＜奏効率＞

例数(%)

	本剤3mg/kg群 (n=40)		本剤3mg/kg＋ダカルバジン群 (n=36)		合計 (n=76)	
CR	0	(5.0)	2	(5.6)	2	(2.6)
PR	2		3	(8.3)	5	(6.6)
SD	6	(15.0)	8	(22.2)	14	(18.4)
PD	28	(70.0)	20	(55.6)	48	(63.2)

ITT集団-導入期

副次評価項目

安定期間は28日から441日(試験終了時点でSDを継続中)であった。

これらのうち、7例はベースラインのM期評価がM1cであった。病勢コントロール率(最良総合効果がCR、PR及びSDであった割合)(95%信頼区間)は、全体で27.6%(21例)(18.0, 39.1)、本剤単独投与群で20.0%(8例)(9.1, 35.6)及び本剤＋ダカルバジン群で36.1%(13例)(20.8, 53.8)であった。2例は、クロスオーバー期でSD[安定期間は92日(試験終了時点でSDを継続中)及び163日]を達成した。

PFSの中央値は、本剤単独投与群及び本剤＋ダカルバジン群でそれぞれ85日及び99日であり、クロスオーバー期で76日であった。

腫瘍生検が実施されたのは1例のみであったため、腫瘍生検による腫瘍免疫反応の解析は実施されなかった。

安全性

導入期において、副作用は本剤単独投与群では74.4%(29/39例)に、本剤＋ダカルバジン群では88.6%(31/35例)に認められた。

主な副作用(10%以上の発現率)は、本剤単独投与群で悪心28.2%(11/39例)、疲労25.6%(10/39例)、発疹28.2%(11/39例)、悪寒23.1%(9/39例)、そう痒症23.1%(9/39例)、食欲不振12.8%(5/39例)、下痢20.5%(8/39例)及び発熱10.3%(4/39例)、本剤＋ダカルバジン群で悪心57.1%(20/35例)、疲労48.6%(17/35例)、発疹22.9%(8/35例)、悪寒22.9%(8/35例)、そう痒症21.6%(16/35例)、食欲不振28.6%(10/35例)、下痢17.1%(6/35例)及び発熱20.0%(7/35例)であった。

Grade 3以上の副作用は本剤単独投与群12.8%(5/39例)及び本剤＋ダカルバジン群22.9%(8/35例)に認められた。

クロスオーバー期において、副作用は69.2%(9/13例)に認められた。主な副作用(10%以上の発現率)は、疲労46.2%(6/13例)、悪心23.1%(3/13例)、嘔吐23.1%(3/13例)、寝汗15.4%(2/13例)及び発疹15.4%(2/13例)であった。Grade 3以上の副作用は15.4%(2/13例)に認められた。

本剤＋ダカルバジン群の1例が、導入期において、多臓器不全を発現して死亡し、多臓器不全は治験責任医師により本剤及びダカルバジンと関連あるかもしれないと判断された。また、本剤単独投与群の1例が、肺塞栓症及び敗血症を発現して死亡し、肺塞栓症及び敗血症は治験責任医師により本剤との関連ありと判断された。

合計5例の死亡(4例はランダム化例、1例はコンパッショネートユースによる投与例)が報告された。3例の死亡は、治験責任医師により治験薬との関連性が否定され、2例の死亡(本剤単独投与群1例、本剤＋ダカルバジン群1例)は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

バイタルサイン、身体所見、KPS、ECG、胸部X線検査及び臨床検査値において臨床的に問題となる異常は認められず、2例で抗イピリムマブ抗体が検出された。

注)本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。」である。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

①海外第1b相試験（CA209004試験）（海外データ）[14,15)]

目的	切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者に対する本剤とニボルマブを併用投与又は本剤による前治療後にニボルマブ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、反復投与、用量漸増、非盲検、第1b相試験
対象	切除不能なIII期/IV期の悪性黒色腫患者（150例） ［併用投与パート：94例、逐次投与パート：33例］
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）悪性黒色腫であることが組織診により確認された患者 3）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［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版で評価）に基づく］ 4）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 5）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。 6）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、本剤の投与を3回以上受けており、治験薬投与開始前4～12週間以内に本剤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み入れる。 7）ECOG PSが0又は1の患者 8）4ヵ月以上の生存が見込まれる患者 9）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。 など
主な除外基準	1）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）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。 3）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 4）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 5）コホート1～5のみ：副腎不全の既往がある患者 6）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 7）活動性で未治療の中枢神経系への転移がある患者 8）眼球悪性黒色腫患者のコホート8への登録は不可 9）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 10）コホート6～7では抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、又は抗CD137抗体（若しくは他のT細胞共刺激又は抗CTLA-4抗体を除く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 11）全生存期間を主要評価項目とした本剤の主要な第3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。 12）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 13）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。 14）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 など

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤とニボルマブを併用投与するコホート(併用投与パート)と、本剤による前治療後にニボルマブを単独投与するコホート(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、本剤とニボル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、本剤とニボルマブを3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブを3週間間隔で4回投与し、その後の維持期には本剤とニボルマブを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3mg/kg＋ニボルマブ0.3mg/kg
コホート2:本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kg
コホート3:本剤3mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg
コホート4:本剤3mg/kg＋ニボルマブ10mg/kg
コホート5:本剤10mg/kg＋ニボルマブ10mg/kg
・拡大フェーズ
スクリーニング期、治療期(併用治療期及び単独治療期)、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3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与し、その後の単独治療期にニボルマブ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。本剤による治療歴のある患者を対象に、コホート6では1mg/kg、コホート7では3mg/kgの用量でニボルマブを2週間間隔で48回投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目:安全性の評価
副次評価項目:有効性の評価:修正WHO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、免疫原性、薬物動態等</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
＜奏効率;依頼者評価＞
用量漸増フェーズ(コホート2)
例数(%)
<table>
<tr><th></th><th>コホート2
(n=17)</th></tr>
<tr><td>最良総合効果
(CR＋PR)</td><td>8(47)</td></tr>
<tr><td>95%信頼区間
(%)*</td><td>(23.0, 72.2)</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>3(18)</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>5(29)</td></tr>
<tr><td>SD
SD≧24週</td><td>1(6)
0</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>7(41)</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>1(6)</td></tr>
</table>
* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
解析対象:治験薬が投与された患者
抗腫瘍効果は、治験依頼者によって修正WHO基準に準じて判定された。</td></tr>
</table>

結果	**安全性** **・用量漸増フェーズ（コホート1～3）** コホート1～3では全体の53例のうち、副作用は96.2%（51/53例）に認められた。 主な副作用（25%以上の発現率）は、発疹62.3%（33/53例）、そう痒症56.6%（30/53例）、疲労43.4%（23/53例）、下痢41.5%（22/53例）及びリパーゼ増加26.4%（14/53例）であった。 重篤な副作用は58.5%（31/53例）に認められ、投与中止に至った副作用は26.4%（14/53例）であった。 治験薬と関連のある死亡は認められなかった。 **・拡大フェーズ（コホート8）** コホート8における41例のうち、副作用は97.6%（40/41例）に認められた。 主な副作用（25%以上の発現率）は、発疹65.9%（27/41例）、疲労及びそう痒症各46.3%（19/41例）、並びに下痢34.1%（14/41例）であった。 重篤な副作用は43.9%（18/41例）に認められ、投与中止に至った副作用は26.8%（11/41例）であった。 治験薬と関連のある死亡は1例に認められ、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。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

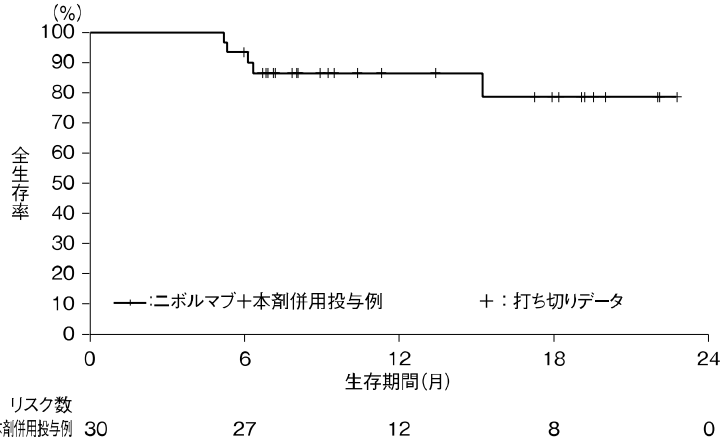
②国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19)]

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ニボル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、第2相試験
対象	未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（30例）
主な適格基準	1）20歳以上の男女 2）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た患者 3）UICC-TNM分類（第7版）において、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 4）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 5）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。 6）ECOG PSが0又は1の患者 7）90日以上の生存が見込まれる患者　など
主な除外基準	1）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 2）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 3）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 4）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） 5）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。 6）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。 7）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　など
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には本剤及びニボルマブを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以降はニボルマブを2週間間隔で投与した。
評価項目	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）、病勢コントロール率、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）等
結果	**有効性** **主要評価項目** **＜奏効率；中央判定＞** 中央判定による奏効率（CR＋PR）は、33.3％（10/30例、95％信頼区間*：17.3, 52.8）であった。 * Clopper-Pearson法を用いて推定した。 解析対象：FAS **副次評価項目** **＜奏効率；実施施設の医師判定＞** 実施施設の医師判定による奏効率（CR＋PR）は、43.3％（13/30例、95％信頼区間*： 25.5, 62.6）であった。 * Clopper-Pearson法を用いて推定した。 解析対象：FAS **＜病勢コントロール率；中央判定＞** 中央判定による病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は、73.3％（22/30例、95％信頼区間*：54.1, 87.7）であった。 * Clopper-Pearson法を用いて推定した。 解析対象：FAS

結果

＜OS＞

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。



リスク数

ニボルマブ+本剤併用投与例	30	27	12	8	0

	本剤＋ニボルマブ併用投与例 (n=30)
死亡イベント数(%)	5(16.7)
打切り例数(%)	25(83.3)
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	未到達 (未到達, 未到達)
最小値～最大値*	5.2～22.8+
6ヵ月生存率[%] (95%信頼区間)	93.33 (75.89, 98.29)
12ヵ月生存率[%] (95%信頼区間)	86.42 (67.74, 94.68)
18ヵ月生存率[%] (95%信頼区間)	78.56 (52.71, 91.31)

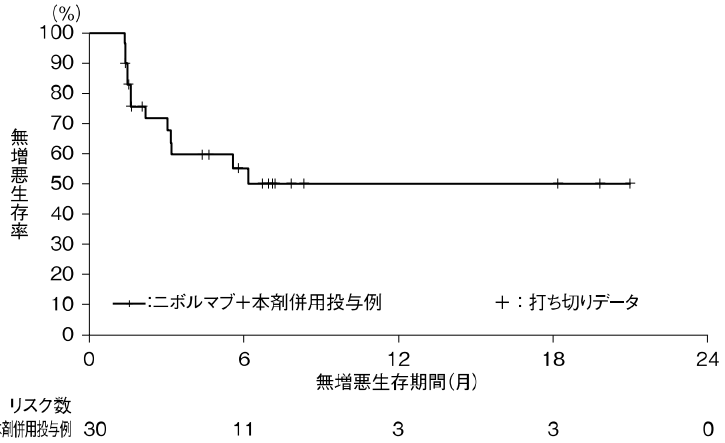
*打切りデータであれば「+」を表示した。

全生存期間の単位は月数とした。なお、1ヵ月は30.4375日とした。

解析対象:FAS

＜PFS;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。



リスク数

ニボルマブ+本剤併用投与例	30	11	3	3	0

結果

	本剤＋ニボルマブ併用投与例 （n=30）
イベント数（%） PD（%） 死亡（%）	13（43.3） 13（100.0） 0（0.0）
打切り例数（%）	17（56.7）
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	未到達 （3.02, 未到達）
最小値～最大値*	1.4～21.0+
6ヵ月無増悪生存率（%）	55.28
12ヵ月無増悪生存率（%）	50.25
18ヵ月無増悪生存率（%）	50.25

*打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。
解析対象：FAS

安全性

30例のすべてに副作用が認められ、主な副作用（10%以上の発現率）は発疹60.0%（18/30例）、下痢53.3%（16/30例）、発熱及びリパーゼ増加が各40.0%（12/30例）、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36.7%（11/30例）、そう痒症33.3%（10/30例）、食欲減退26.7%（8/30例）、倦怠感、甲状腺機能低下症及び肝機能異常が各23.3%例（7/30例）、嘔吐20.0%（6/30例）、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16.7%（5/30例）、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13.3%（4/30例）並びに口内炎10.0%（3/30例）であった。
重篤な副作用は66.7%（20/30例）に認められ、投与中止に至った副作用は33.3%（10/30例）であった。
治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜単独投与＞

海外第2相試験（MDX010-11試験）（海外データ）[50-52)]

目的	転移性腎細胞癌における本剤単独投与の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	単群オープンラベル第2相臨床試験
対象	IL-2抵抗性又はIL-2治療に不適応のⅣ期の腎細胞癌患者（61例） ［3-1 mg/kg群：21 例、3-3 mg/kg 群：40例］
主な適格基準	1）測定可能病変が1ヵ所以上存在しており臨床的に評価可能なⅣ期の淡明細胞型腎細胞癌であることが組織学的に診断された16歳以上の患者 2）以下のいずれかに該当する患者 ①IL-2の治療歴があり、腫瘍の進行が認められた患者 ②IL-2の治療歴がなく、合併症によりFDAに認可された標準的な高用量IL-2静脈内投与レジメンに不適応の患者 ③IL-2の治療歴がなく、病変が小さい（病変が3cm以内であり、臓器機能に与えるリスクがない）若しくは進行が遅い（過去6ヵ月間の腫瘍サイズの増加が50％未満）患者 3）腎細胞癌に対する前治療（放射線療法、ホルモン療法、免疫療法など）から3週間以上経過しており、前治療の期間中に発現した重篤な毒性が回復している患者 4）3ヵ月以上の生存が見込まれる患者 5）ECOG PSが0又は1の患者　など
主な除外基準	1）他の悪性腫瘍の既往を有する患者（適切に治療された皮膚の基底細胞がん若しくは扁平上皮細胞がん、表在性膀胱がん、子宮頸部上皮内がん、又はその他のがんで5 年以上再発が認められないものを除く） 2）真の乳頭状腎細胞癌、腎髄質がん、嫌色素性腎細胞癌、集合管がん、又は腎オンコサイトーマと診断されている患者 3）自己免疫疾患（ぶどう膜炎及び自己免疫性炎症性眼病変を含む）の既往を有する患者 4）活動性でコントロール不良の感染症の患者（HIV、HBs抗原及びHCV抗体に対して陽性の患者を含む） 5）妊娠中又は授乳中の患者。ただし、本剤は胎児又は乳幼児における免疫システムの構築に悪影響を及ぼす可能性があることから、子宮内又は母乳による曝露を禁止する。 6）治験薬の投与が有害となる又は有害事象の解釈が困難となる基礎疾患を有すると治験責任医師が判断した患者 7）副腎皮質ステロイドの全身投与若しくは局所投与、又は免疫抑制剤の投与（例：シクロスポリン及びその類薬、又は化学療法薬剤）が必要な合併症を有する患者。すべての副腎皮質ステロイドは、登録の4週間より前に中止しなければならない。 8）過去に本剤の投与を受けたことがある患者
試験方法	本試験ではパート1とパート2で構成された。 パート1：本剤を負荷用量の3mg/kgを投与した後に1mg/kgを3週間間隔で反復投与（合計4回）した（3-1mg/kg群）。 パート2：本剤3mg/kgを3週間間隔で反復投与した（3-3mg/kg群）。
評価項目	有効性：最良総合効果 安全性：有害事象の評価、臨床検査値及び身体的所見
結果	**有効性** 3-1mg/kg群でPRが認められた患者は5％（1/21例）であり、奏効期間は18ヵ月であった。3-3mg/kg群でPRが認められた患者は12.5％（5/40例）であり、奏効期間はそれぞれ7、8、12、17及び21ヵ月であった。IL-2の前治療が無効であった患者の中にも奏効を示した患者が含まれていた。 **安全性及び忍容性** 副作用の発現率は、3-1mg/kg群が81％（17/21例）、3-3mg/kg群が93％（37/40例）であった。発現率が高かった副作用は、下痢［3-1mg/kg群38％（8/21例）、3-3mg/kg群40％（16/40例）］及び疲労［3-1mg/kg群33％（7/21例）、3-3mg/kg群38％（15/40例）］であった。 重篤な副作用は全体で33％（20/61例）に認められた。 治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

注）本剤の腎細胞癌に対する効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」であり、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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

海外第1相試験（CA209016試験）（海外データ）[20,21]

目的	進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、本剤とニボルマブを併用投与したときの安全性、忍容性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、第1相試験
対象	進行性又は転移性の腎細胞癌患者（194例） （N3I1アーム：47例、N1I3アーム：47例、N3I3アーム：6例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）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 3）進行性又は転移性の疾患である患者 4）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 5）N3I1アーム及びN1I3アームの初期パートでは、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類がfavorable又はintermediateのリスクの患者。N3I1アーム及びN1I3アームの拡大パート並びにN3I3アームでは、MSKCCリスク分類は問わない。 6）Karnofsky Performance Status（KPS）が80％以上である患者 7）N3I1アーム及びN1I3アームの初期パートでは、未治療の患者又は全身療法の治療歴を有する患者 8）N3I1アーム及びN1I3アームの拡大パート、並びにN3I3アームでは、以下の場合を除き、腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者 ①限局性又は局所進行性腎細胞癌に対するアジュバント療法又はネオアジュバント療法による治療歴が1種のみの場合、アジュバント療法又はネオアジュバント療法の最終投与後6ヵ月以上経過後に再発した場合は許容する。 ②転移性腎細胞癌に対するサイトカインによる治療歴（インターフェロンα又はインターロイキン2）は許容する。 など
主な除外基準	1）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 2）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。 3）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判明している患者 4）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 5）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 6）治験登録前12ヵ月以内に心血管系に関する以下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classⅢ若しくはⅣのうっ血性心不全 7）過去12ヵ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 8）過去6ヵ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 9）過去6ヵ月以内に腹瘻、消化管穿孔又は腹腔内膿瘍が認められた患者 10）重篤で治癒していない創傷、潰瘍又は骨折のある患者 11）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 12）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 13）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 14）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 1又はベースライン時の状態に回復していない患者 など

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>治療歴に基づき次のいずれかのアームに割付けた:
N3I1アーム（本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg）、N1I3アーム（本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kg）、N3I3アーム（本剤3mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg）。
N3I1アーム及び N1I3アームは、治療歴のある患者及び治療歴のない患者を対象とするパートと、各アームの拡大パートである最小限の治療歴のある患者（治療歴のない患者を含む）を対象とするパートから構成された。N3I3アームは、最小限の治療歴のある患者（前治療のない患者を含む）を対象とした。
3週間間隔で本剤とニボルマブの併用投与を4サイクル（導入期）、その後は6週間間隔の各サイクルにニボルマブを2週間間隔で投与した（維持期）。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。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>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（PFS）等）
探索的評価項目：全生存期間（OS）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
＜奏効率；実施施設の医師判定＞
例数（%）
<table>
<tr><th></th><th>N3I1アーム
（n=47）</th></tr>
<tr><td>最良総合効果（CR＋PR）</td><td>19（40.4）</td></tr>
<tr><td>95%信頼区間（%）</td><td>（26.4, 55.7）</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>5（10.6）</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>14（29.8）</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>19（40.4）</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>8（17.0）</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>1（2.1）</td></tr>
</table>
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＞
奏効期間の中央値はN3I1アームで88.7週であった。

＜PFS；実施施設の医師判定＞
<table>
<tr><th></th><th>N3I1アーム
（n=47）</th></tr>
<tr><td>無増悪生存期間中央値［月］
（95%信頼区間）</td><td>7.7
（3.71, 14.29）</td></tr>
<tr><td>6ヵ月無増悪生存率［%］
（95%信頼区間）</td><td>55.6
（40.0, 68.6）</td></tr>
</table>
＜OS＞
<table>
<tr><th></th><th>N3I1アーム
（n=47）</th></tr>
<tr><td>全生存期間中央値［月］
（95%信頼区間）</td><td>未到達
（26.68, 未到達）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

結果	**安全性及び忍容性** 副作用はN3I1アームで91.5％（43/47例）、N1I3アームで95.7％（45/47例）、N3I3アームで100％（6/6例）に認められた。 主な副作用（発現率が25％以上）はN3I1アームでは疲労51.1％（24例）、発疹及びそう痒症が各31.9％（15例）、悪心27.7％（13例）、関節痛25.5％（12例）、N1I3アームでは疲労68.1％（32例）、下痢及び悪心が各44.7％（21例）、そう痒症36.2％（17例）、リパーゼ増加34.0％（16例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加31.9％（15例）、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29.8％（14例）、甲状腺機能低下症27.7％（13例）、発疹25.5％（12例）、N3I3アームでは疲労100％（6例）、甲状腺機能低下症83.3％（5例）、頭痛、発熱、関節痛、体重減少及び食欲減退が各66.7％（4例）、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50.0％（3例）、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33.3％（2例）であった。 重篤な副作用はN3I1アームで23.4％（11例）、N1I3アームで34.0％（16例）、N3I3アームで50％（3例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N3I1アームで10.6％（5例）、N1I3アームで27.7％（13例）、N3I3アームで33.3％（2例）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に治験薬に関連した死亡は認められなかった。

注）本剤の腎細胞癌に対する効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」であり、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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

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）を有する結腸・直腸癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

海外第2相試験（CA209142試験：併用投与コホート）（海外データ）[22)]

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進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤とニボルマブ併用投与したとき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MSI-High又はdMMRを有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者（119例）
主な適格基準	1）18歳以上でECOG PSが0又は1の患者 2）組織学的に進行・再発の結腸・直腸癌であることが確認されている患者 3）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 4）進行・再発の結腸・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（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） 5）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 6）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）臨床検査値が基準（①白血球≧2,000/μL、②好中球≧1,500/μL、③血小板≧100,000/μL、④ヘモグロビン≧9.0g/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）を満たす患者　など
主な除外基準	1）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 2）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 3）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 4）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） 5）治験薬の投与前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　など
試験方法	本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回静脈内投与し、その後ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与する。
評価項目	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

有効性

主要評価項目

＜奏効率；実施施設の医師判定＞

例数（%）

	全体（n=119）
最良総合効果（CR＋PR）	65（54.6）
95%信頼区間（%）*	（45.2, 63.8）
CR	4（3.4）
PR	61（51.3）
SD	37（31.1）
PD	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

副次評価項目

＜奏効率；IRRC判定＞

例数（%）

	全体（n=119）
最良総合効果（CR＋PR）	58（48.7）
95%信頼区間（%）*	（39.5, 58.1）
CR	5（4.2）
PR	53（44.5）
SD	39(32.8)
PD	17(14.3)
評価不能	4(3.4)
報告なし	1(0.8)

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

安全性

副作用は73.1%（87/119 例）に認められた。主な副作用（10%以上の発現率）は、下痢21.8%（26/119例）、疲労17.6%（21/119例）、そう痒症16.8%（20/119例）、発熱15.1%（18/119例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加14.3%（17/119例）、甲状腺機能低下症13.4%（16/119例）、悪心12.6%（15/119例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加11.8%（14/119 例）、甲状腺機能亢進症及び発疹各10.9%（13/119 例）であった。重篤な副作用は22.7%（27/119例）に認められた。副作用により投与を中止した被験者は12.6%（15/119例）であった。治験薬に関連した死亡は認められなかった。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

海外第1相試験（CA209012試験）[25,26)]

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＋ニボルマブの併用投与時、及びニボルマブ＋プラチナ製剤を含む2剤化学療法（以下、化学療法）の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＋ニボル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） ※本治験計画時の全コホート約350例のうち、本剤＋ニボルマブ併用投与コホートのP、Qコホートの被験者について示す。
主な適格基準	1）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 2）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 3）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） 4）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） 5）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） 6）*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） 7）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） 8）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） 9）Performance status（ECOG）が0～1の患者
主な除外基準	1）未治療の脳転移を有する患者 2）症候性脳転移を有する患者
試験方法	**本剤＋ニボルマブ併用投与コホート** 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3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4サイクル併用投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で単独投与 コホートI及びJ：本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4サイクル併用投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で単独投与 コホートN：本剤1mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4サイクル併用投与後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で単独投与 コホートO：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ1mg/kgを2週間間隔で投与 コホートP：本剤1mg/kgを12週間間隔で、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 コホートQ：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与

評価項目	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＋ニボルマブ併用コホート** 副作用はコホートPで84.2%(32/38例)、コホートQで74.4%(29/39例)であった。主な副作用(20%以上の発現率)は、コホートPではそう痒症26.3%(10/38例)、下痢21.1%(8/38例)、コホートQでは疲労25.6%(10/39例)、下痢23.1%(9/39例)であった。 重篤な副作用はコホートPで31.6%(12/38例)、コホートQで28.2%(11/39例)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26.3%(10/38例)、コホートQで20.5%(8/38例)であり、副作用により投与を中止した患者はコホートPで15.8%(6/38例)、コホートQで17.9%(7/39例)であった。このことから、コホートP及びQでは忍容性があると考えられた。 治験薬の初回投与からデータベースロックまでに死亡した患者はコホートPで39.5%(15/38例)、コホートQで51.3%(20/39例)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日までに死亡した患者はコホートPで10.5%(4/38例)、コホートQで5.1%(2/39例)であり、最終投与後100日までの死亡はコホートPで21.1%(8/38例)、コホートQで17.9%(7/39例)であった。 **副次評価項目** **＜奏効率：IRRC判定＞** 例数(%)

	コホートQ (n=39)
最良総合効果(CR＋PR)	14(35.9)
95%信頼区間*	(21.2, 52.8)
CR	1(2.6)
PR	13(33.3)
SD	8(20.5)
PD	11(28.2)
評価不能	6(15.4)

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

＜PFS: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。

	コホートQ (n=39)
イベント数(%)	29(74.4)
無増悪生存期間中央値[月] *1 (95%信頼区間)	3.68 (2.60, 9.00)
24週時点の無増悪生存率[%] *2 (95%信頼区間)	39.5 (24.2, 54.4)

*1 Kaplan-Meier法を用いて推定した。未達は「－」で表示した。
*2Greenwood 式

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、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。」である。

根治切除不能な進行・再発の食道癌

該当資料なし

切除不能な肝細胞癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

国際共同第1/2相試験（ONO-4538-20/CA209040試験：コホート4）[37,57,58]

目的	ソラフェニブによる治療歴のある進行肝細胞癌患者に対する本剤＋ニボルマブの併用投与時の安全性及び忍容性並びに有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	ソラフェニブによる治療歴のある肝細胞癌患者：148例（A群：50例、B群：49例、C群：49例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）組織学的検査で肝細胞癌と確定診断された患者 3）根治的な外科療法及び／又は局所療法の適応とならないHCCを有する患者。また、ソラフェニブ治療中若しくは治療後に画像診断による疾患進行が認められた患者又はソラフェニブ不耐性の患者 4）RECISTガイドライン1.1版に基づく未治療の測定可能病変を1つ以上有する患者 5）Child-Pugh スコア5又は6の患者 6）ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	1）活動性脳転移又は軟膜・髄膜転移を有する患者 2）肝性脳症の既往のある患者 3）過去（1年以内）又は現在、臨床的に重要な腹水貯留が認められ、コントロールのため積極的穿刺術を要すると診断された患者 4）過去3ヵ月以内に食道静脈瘤出血又は胃静脈瘤出血を伴う門脈圧亢進が認められた患者 5）HBVとHCVの活動性重複感染又はHBVとHDVの活動性重複感染が認められた患者
試験方法	A群：本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回静脈内投与し、その後ニボルマブ240mgを2週間間隔で静脈内投与 B群：本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回静脈内投与し、その後ニボルマブ240mgを2週間間隔で静脈内投与 C群：ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で静脈内投与し、本剤1mg/kgを6週間間隔で静脈内投与 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。
評価項目	主要評価項目：奏効率（治験責任（分担）医師判定）、奏効期間（治験責任（分担）医師判定）
	副次評価項目：無増悪生存期間（治験責任（分担）医師判定）、全生存期間等
結果	**主要評価項目** **（データベースロック日：2019年3月22日、最小フォローアップ期間：28.2ヵ月）** **＜奏効率：治験責任（分担）医師判定＞**

例数（%）

	A群 （n=50）	B群 （n=49）	C群 （n=49）
最良総合効果（CR＋PR）	16（32.0）	13（26.5）	14（28.6）
95%信頼区間*	（19.5, 46.7）	（14.9, 41.1）	（16.6, 43.3）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
抗腫瘍効果は治験責任（分担）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：治験責任（分担）医師判定＞

奏効期間の中央値は、A群で未到達（95%信頼区間**：12.58,未到達）、B群で15.21ヵ月（95%信頼区間**：7.10,未到達）、C群で21.65ヵ月（95%信頼区間**：4.17,未到達）であった。

** Kaplan-Meier 法による推定値

抗腫瘍効果は治験責任（分担）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。

結果	**副次評価項目** **＜PFS：治験責任（分担）医師判定＞** 無増悪生存期間の中央値は、A群で**6.80ヵ月（95%信頼区間**：2.69,16.36）、B群で1.84ヵ月（95%信頼区間**：1.38,4.04）、C群で2.73ヵ月（95%信頼区間**：1.45,4.40）であった。 ** Kaplan-Meier 法による推定値 ＜OS＞ 全生存期間の中央値は、A群で22.80ヵ月（95%信頼区間***：(9.43,未到達）、B群で12.48ヵ月（95%信頼区間**：(7.62,16.39）、C群で12.75ヵ月（95%信頼区間**：(7.43,32.95）であった。 ** Kaplan-Meier 法による推定値
	安全性 副作用はA群で93.9%（46/49例）、B群で71.4%（35/49例）、C群で79.2%（38/48例）に認められた。 主な副作用（発現率が20%以上）はA群ではそう痒症44.9%（22例）、発疹28.6%（14例）、下痢24.5%（12例）、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低下症が各20.4%（10例）、B群ではそう痒症32.7%（16例）、発疹22.4%（11例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加20.4%（10例）、C群ではそう痒症29.2%（14例）であった。 重篤な副作用はA群で22.4%（11例）、B群で18.4%（9例）、C群で14.6%（7例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、A群で18.4%（9例）、B群で6.1%（3例）、C群で2.1%（1例）であった。 治験薬と関連のある死亡はA群で1例に認められ、死因は肺臓炎であった。

注）本剤の切除不能な肝細胞癌に対して承認されている用法及び用量は、「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

①海外第2相試験(CA184022試験)[7](海外データ)

目的	本剤の有効性、安全性、及び薬物動態の検討
試験デザイン	本剤単独投与を固定用量で反復投与した、ランダム化、二重盲検、多施設共同、第2相試験
対象	既治療の切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者(217 例) (0.3 mg/kg 群 :73 例、3 mg/kg 群 :72 例、10 mg/kg 群: 72 例)
主な適格基準	1)16歳以上(又は規制当局が定めた同意可能な年齢以上)の男女 2)進行期悪性黒色腫患者 3)承認済み又は未承認の前治療(CD137作動薬及びCTLA-4阻害薬／作動薬を除く)を受けている患者 4)前治療後にPDがみられたか、前治療に対して不応(CR又はPR以外)又は不耐容であった患者 5)16週以上の生存が期待できる患者 6)ECOG PSが0か1の患者 など
主な除外基準	1)妊娠する可能性がある女性(WOCBP)で試験期間中と試験後最大8週まで避妊法を行うことを不本意としたり実施できなかったりする患者 2)登録時もしくは試験薬投与開始前の妊娠検査で陽性となった女性 3)WOCBPをパートナーに持つ性的に活動的な男性で適切な避妊法を行っていない患者 4)脳の画像検査(MRIや造影CT)で脳転移が認められた患者 5)本治験の対象疾患以外の悪性疾患の既往歴があり、無病期間が5年未満の者。ただし、適切に処置され治癒した皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌は本除外基準の適用外とする。 6)原発巣が眼又は粘膜の黒色腫 7)自己免疫疾患の患者。該当する疾患としては、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性結腸炎、クローン病の既往歴がある患者、症候性の自己免疫疾患(関節リウマチ、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎、全身性硬化症[強皮症]、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性血管炎[ヴェゲナー肉芽腫症など]など) 8)次のいずれかを併用する患者:抗がん剤、免疫抑制薬、炎症性疾患を抑えるための非腫瘍ワクチン療法(治験薬の初回投与前1ヵ月以内、もしくは投与後1ヵ月以内)、手術、放射線療法、本剤以外の治験薬、あるいは副腎皮質ステロイド剤の継続的全身投与(癌又は癌とは無関係の疾患の管理のために使用されるもの) 9)本試験での治験薬の初回投与前30日以内に他の治験薬を投与した患者 10)本剤以外の治験もしくはCD137作動薬やCTLA-4阻害薬又は作動薬の前治療を受けた患者 など
試験方法	本剤0.3、3、又は10mg/kgのいずれかの群に1:1:1の割合でランダム割付けをする。 導入期:本剤0.3mg/kg(72例)、3mg/kg(71例)、又は10mg/kg(71例)を3週間間隔で4回投与する。 維持期:疾患進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、本剤0.3、3、又は10mg/kgを12週間間隔で投与する。
評価項目	主要評価項目: 各用量を投与した際の修正WHO規準に基づく抗腫瘍効果[最良総合効果が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)であった割合] 副次評価項目: 奏効率の用量反応性、各用量群における奏効率の群間差、12週目の無増悪生存率・病勢コントロール率[最良総合効果がCR、PR又は安定(SD)であった割合]、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、1年生存率、奏効期間、奏効期間が24週以上の症例頻度、奏効までの期間、各用量について導入期及び維持期中の安全性プロファイル、健康関連QOL評価、母集団薬物動態解析

結果

患者背景

例数(%)

背景因子	0.3mg/kg群 (n=73)	3mg/kg群 (n=72)	10mg/kg群 (n=72)
年齢(歳)　平均値(SD)	57.0 (14.5)	58.6 (11.6)	56.0 (14.5)
性別			
男性	52 (71.2)	48 (66.7)	44 (61.1)
女性	21 (28.8)	24 (33.3)	28 (38.9)
ECOG PS			
0	46 (63.0)	44 (61.1)	41 (56.9)
1	26 (35.6)	28 (38.9)	31 (43.1)
2	1 (1.4)	0	0
M分類			
M0	5 (6.8)	4 (5.6)	3 (4.2)
M1a	10 (13.7)	11 (15.3)	17 (23.6)
M1b	13 (17.8)	21 (29.2)	15 (20.8)
M1c	45 (61.6)	36 (50.0)	37 (51.4)
人種			
白人	72 (98.6)	72 (100.0)	70 (97.2)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	1 (1.4)
その他:混血人種	1 (1.4)	0	1 (1.4)
身長(cm)　平均値(SD)	172.1	173.8 (11.0)	170.2 (10.1)
体重(kg)　平均値(SD)	82.1 (17.4)	82.1 (18.2)	78.4 (16.2)

有効性

主要評価項目

＜奏効率＞

例数(%)

	0.3mg/kg群 (n=73)	3mg/kg群 (n=72)	10mg/kg (n=72)
最良総合効果(CR＋PR)	0	3(4.2)	8(11.1)
95%信頼区間(%)*	(0.0, 4.9)	(0.9, 11.7)	(4.9, 20.7)
CR	0	0	2(2.8)
PR	0	3(4.2)	6(8.3)
SD	10(13.7)	16(22.2)	13(18.1)
PD	43(58.9)	41(56.9)	36(50.0)
不明	20(27.4)	12(16.7)	15(20.8)
不明の理由			
早期打ち切り	1(1.4)	0	4(5.6)
ベースライン後の評価なし	17(23.3)	11(15.3)	10(13.9)
12週目の評価なし	2(2.7)	1(1.4)	1(1.4)

*Clopper-Pearson法により正確な両側信頼区間を算出した。

解析対象:ランダム化割付症例

抗腫瘍効果は、IRCによって修正WHO基準に準じて判定された。

結果

副次評価項目

＜奏効率の用量反応性＞

ランダム化例において、独立レビュー委員会（IRC）評価による奏効率が用量に比例して統計学的に有意に上昇する傾向が認められ（p=0.0015、正確なCochran-Armitage検定）、奏効率の用量反応性が示唆された。奏効率における10mg/kg群と0.3mg/kg群の差は11.2%（95%信頼区間：3.9, 18.5）、10mg/kg群と3mg/kg群の差は6.9%（95%信頼区間：−1.7, 15.5）、3mg/kg群と0.3mg/kg群の差は4.2%（95%信頼区間：−0.5, 8.9）であった。

＜OS＞

	0.3mg/kg群 （n=73）	3mg/kg群 （n=72）	10mg/kg （n=72）
生存追跡期間中央値（月） 四分位範囲（25%-75%）	8.31 3.52-15.31	8.69 3.98-22.28	10.68 3.60-23.29
全生存期間中央値（月） （95%信頼区間*）	8.57 （7.69, 12.71）	8.74 （6.87, 12.12）	11.43 （6.90, 16.10）
1年生存率（%） （95%信頼区間#）	39.58 （28.20, 51.19）	39.32 （27.97, 50.87）	48.64 （36.84, 60.36）
18ヵ月生存率（%） （95%信頼区間#）	23.04 （13.39, 33.61）	30.24 （19.76, 41.43）	34.52 （23.35, 46.16）
2年生存率（%） （95%信頼区間#）	18.43 （9.62, 28.22）	24.20 （14.42, 34.75）	29.81 （19.13, 41.14）

*Brookmeyer-Crowley法により中央値と関連する両側95%信頼区間を算出した。
#Kaplan-Meier推定に基づき、bootstrap法により信頼区間を算出した。
解析対象：ランダム化割付症例（カットオフ日：2009年5月15日）

＜PFS＞

	0.3mg/kg群 （n=73）	3mg/kg （n=72）	10mg/kg （n=72）
PD又は死亡（例）	66（90.4%）	57（79.2%）	57（79.2%）
PFS中央値（月） （95%信頼区間）	2.56 （2.53, 2.60）	2.60 （2.56, 2.66）	2.56 （2.50, 2.69）
ハザード比 （95%信頼区間）	3mg/kg vs 10mg/kg	1.032（0.714, 1.492）	
	0.3mg/kg vs 10mg/kg	0.709（0.494, 1.019）	
	0.3mg/kg vs 3mg/kg	0.695（0.485, 0.995）	
24週目のPFS（%）	2.7	12.9	18.9

＜病勢コントロール率＞

IRC評価による病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）（95%信頼区間）は、0.3mg/kg群13.7%（6.8, 23.8）、3mg/kg群26.4%（16.7, 38.1）、10mg/kg群29.2%（19.0, 41.1）であった。

安全性

副作用は0.3mg/kg群で63.9%（46/72例）に、3mg/kg群では77.5%（55/71例）に、10mg/kg群では83.1%（59/71例）に認められた。

主な副作用（10%以上の発現率）は、0.3mg/kg群で疲労22.2%（16/72例）、下痢16.7%（12/72例）及び悪心15.3%（11/72例）、3mg/kg群で下痢25.4%（18/71例）、悪心18.3%（13/71例）、発疹23.9%（17/71例）、そう痒症21.1%（15/71例）及び疲労16.9%（12/71例）、10mg/kg群で下痢39.4%（28/71例）、悪心23.9%（17/71例）、嘔吐14.1%（10/71例）、そう痒症32.4%（23/71例）、発疹22.5%（16/71例）及び疲労22.5%（16/71例）であった。

Grade 3以上の副作用は0.3mg/kg群で9.7%（7/72例）、3mg/kg群で14.1%（10/71例）、10mg/kg群で26.8%（19/71例）に認められた。

治験薬と関連のある死亡は3mg/kg群に1例（Grade 3の呼吸器感染）認められた。投与中止に至った副作用の発現頻度は0.3mg/kg群2.8%（2/72例）、3mg/kg群7.0%（5/71例）、10mg/kg群15.5%（11/71例）であった。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

②海外第2相試験（CA184004試験）[4,5]（海外データ）

目的	本剤の有効性、及び安全性の予測バイオマーカー検討
試験デザイン	2つの異なる用量群で本剤の投与を受けて腫瘍縮小効果及び毒性の予測マーカーを検討する、ランダム化、二重盲検、多施設共同、第2相試験
対象	既治療又は未治療の切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者（101例） （3 mg/kg 群 :40 例、10 mg/kg 群:42 例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）病理組織学的又は細胞学的に確認された測定可能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 3）4ヵ月以上の生存が見込まれる患者 4）ECOG PSが0又は1の患者　など
主な除外基準	1）妊娠する可能性がある女性（WOCBP）で試験期間中と試験後最大12週まで避妊法を行うことを不本意としたり実施できなかったりする患者 2）登録時もしくは試験薬投与開始前の妊娠検査で陽性となった女性 3）WOCBPをパートナーに持つ性的に活動的な男性で適切な避妊法を行っていない患者 4）悪性疾患の既往歴があり、無病期間が5年未満の者。ただし、適切に処置され治癒した皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌は本除外基準の適用外とする。 5）原発巣が眼の黒色腫 6）炎症性腸疾患（IBD）、全身性エリテマトーデス（SLE）、血管炎、浸潤性肺疾患などの自己免疫疾患の患者 7）活動性であり、未治療の中枢神経系転移を有する患者 8）HIV、B型肝炎、C型肝炎のスクリーニング検査で陽性の患者 9）12ヵ月以内の心筋梗塞、6ヵ月以内の管理できない狭心症もしくはNYHA（ニューヨーク心臓協会うっ血性心不全）Class Ⅱ-Ⅲなどの管理できないもしくは重大な心血管疾患と診断された患者、もしくは先天性QT延長症候群と疑われた患者、臨床的に重大な心室性不整脈、pre-entryにてQTc間隔延長、2度か3度の心臓ブロック（ペースメーカーの適応患者）の既往歴がある患者 10）次のいずれかを併用する患者：免疫抑制薬、手術、放射線療法、本剤以外の抗がん剤、あるいは副腎皮質ステロイド剤の継続的全身投与（安定した用量のホルモン補充療法を受けている患者さんは免除） 11）治療1日目の前にすべての治験薬又はプラセボへの曝露を4週間以内に行った患者 12）抗CTLA-4抗体の前治療歴がある患者 13）トルサード・ド・ポワントを引き起こす危険性があると一般的に知られている薬剤を投与していた患者で、投与中止から少なくとも5日間もしくは薬剤の5半減期のどちらか長い期間をウォッシュアウト期間として有していない患者　など
試験方法	本剤3又は10mg/kg群のいずれかに1：1の比率でランダム割付けをする。 導入期：本剤3mg/kg（40例）又は10mg/kg（42例）を3週間間隔で4回投与する。 維持期：疾患進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現又は同意撤回まで、本剤3又は10mg/kgを12週間間隔で投与する。
評価項目	主要評価項目： 腫瘍縮小効果、重篤な毒性の予測マーカー特定 副次評価項目： 修正WHO規準に基づく奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった割合］、病勢コントロール率［最良総合効果がCR、PR又は安定（SD）であった割合］、12週目の無増悪生存率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、1年生存率、奏効期間及び奏効期間が24週以上の症例の割合、奏効までの期間、安全性の評価、本剤の腫瘍縮小効果及び重篤な毒性を予測するマーカー又はそれぞれのマーカーの組み合わせの感度及び特異度、腫瘍検体を用いたmRNAと蛋白及び顕微鏡下プロファイルを投与前後で比較、遅延型過敏（DTH）反応、抗体反応、末梢血におけるmRNA発現及び末梢血単核球の機能的特性の投与前後での比較、薬物動態解析対象集団における薬物動態解析用の血液検体を採取、心電図パラメータに及ぼす影響の評価

結果

患者背景

例数(%)

背景因子	3mg/kg群 (n=40)	10mg/kg群 (n=42)
年齢(歳)　平均値(SD)	53.9 (13.7)	56.2 (15.4)
性別		
男性	28 (70.0)	24 (57.1)
女性	12 (30.0)	18 (42.9)
ECOG PS		
0	25 (62.5)	27 (64.3)
1	15 (37.5)	15 (35.7)
M分類		
M0	0	2 (4.8)
M1a	12 (30.0)	9 (21.4)
M1b	6 (15.0)	3 (7.1)
M1c	22 (55.0)	28 (66.7)
人種		
白人	39 (97.5)	41 (97.6)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	1 (2.4)
アジア人	1 (2.5)	0
身長(cm)　平均値(SD)	172.2 (10.6)	170.1 (11.7)
体重(kg)　平均値(SD)	81.7 (14.6)	76.9 (18.5)

有効性

主要評価項目

＜予測バイオマーカー＞

12週目までの循環血液中のリンパ球絶対数(ALC)の増加を含め(p=0.00042、ロジスティック回帰分析)、いくつかのバイオマーカーがベネフィット(最良総合効果がCR、PR又は初回投与日から24週以上持続したSDと定義)に関連すると考えられた。ベネフィットに関連すると考えられたその他のバイオマーカーは、4週目までの腫瘍浸潤リンパ球の増加(p=0.005、ロジスティック回帰分析)及び腫瘍生検におけるベースライン時のFoxP3(p=0.014、ロジスティック回帰分析)又は免疫調節性酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)(いずれもT細胞抑制のマーカー)の発現(p=0.012、ロジスティック回帰分析)であった。これらのうち、ALCの変化のみに本剤の用量との関連性が認められた。有効性又は安全性の評価項目と、SNP遺伝子型、HLA-A*0201アレルの有無又はmedium- resolution HLA-A遺伝子型との関連は認められなかった。

副次評価項目

＜薬力学的バイオマーカー＞

循環血液中のエフェクターT細胞の活性化及び特異的な共通抗原に対する体液性応答の亢進が認められた。T細胞活性化は用量に依存しなかった。

SNP遺伝子型、HLA-A*0201アレル及びmedium-resolution HLA-A遺伝子型は、ベネフィット又は安全性を予測するバイオマーカーではなかった。また、便中カルプロテクチン値はいずれのGradeの消化管炎症性イベントも予測しなかった。

結果

＜奏効率＞

例数(%)

	3mg/kg群 (n=40)	10mg/kg (n=42)
最良総合効果(CR＋PR)	3(7.5)	5(11.9)
95%信頼区間(%)*	(1.6, 20.4)	(4.0, 25.6)
CR	0	1(2.4)
PR	3(7.5)	4(9.5)
SD	10(25.0)	3(7.1)
PD	19(47.5)	24(57.1)
不明	8(20.0)#	10(23.8)†

* Clopper-Pearson法により正確な両側信頼区間を算出した。
#1つ以上の標的病変の摘出・切除生検を受けた4例とベースライン後の評価なし4例
†1つ以上の標的病変の摘出・切除生検を受けた5例とベースライン後の評価なし5例
解析対象:ランダム化割付症例
抗腫瘍効果は、実施施設の医師によって修正WHO基準に準じて判定された。

＜OS＞

	3mg/kg群 (n=40)	10mg/kg群 (n=42)
死亡イベント数	29(72.5%)	31(73.8%)
OS中央値(月) (95%信頼区間)	12.8 (9.5, 17.6)	11.2 (6.1, 16.9)
1年生存率(%) (95%信頼区間)	52.0 (36.6, 67.3)	45.2 (31.0, 59.5)
18ヵ月生存率(%) (95%信頼区間)	33.8 (19.8, 49.1)	35.2 (21.2, 49.9)

＜PFS＞

	3mg/kg群 (n=40)	10mg/kg群 (n=42)
PD又は死亡(例)	28(70.0%)	32(76.2%)
PFS中央値(月) (95%信頼区間)	2.63 (2.56, 3.88)	2.56 (2.50, 2.66)
12週目の無増悪生存率(%)	57.64	40.54
1年無増悪生存率(%)	22.22	13.51

＜病勢コントロール率＞

病勢コントロール率(CR＋PR＋SD)(95%信頼区間)は、3mg/kg群32.5%(18.6, 49.1)、10mg/kg群19.0%(8.6, 34.1)であった。

安全性

副作用は3mg/kg群で82.5%(33/40例)に、10mg/kg群では76.2%(32/42例)に認められた。
主な副作用(10%以上の発現率)は、3mg/kg群で下痢25.0%(10/40例)、悪心15.0%(6/40例)、発疹27.5%(11/40例)、そう痒症22.5%(9/40例)、疲労42.5%(17/40例)、発熱17.5%(7/40例)、食欲減退10.0%(4/40例)及び頭痛10.0%(4/40例)、10mg/kg群では下痢45.2%(19/42例)、悪心31.0%(13/42例)、発疹35.7%(15/42例)、そう痒症23.8%(10/42例)、疲労31.0%(13/42例)、発熱14.3%(6/42例)、食欲減退21.4%(9/42例)及び呼吸困難11.9%(5/42例)であった。
Grade 3以上の副作用は3mg/kg群で15.0%(6/40例)、10mg/kg群で31.0%(13/42例)に認められた。
治験薬と関連のある死亡は2例に報告された(各群に1例、いずれも大腸穿孔)。

注)本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。」である。

③海外第3相試験（MDX010-20試験）（海外データ）[2,3]

目的	本剤と悪性黒色腫ペプチドワクチン（gp100）※の併用投与又は単独投与における有効性及び安全性の検討
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同、第3相試験
対象	HLA-A*0201陽性で、前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者（1783例）（本剤＋gp100併用群：403例、本剤群：137例、gp100群：136例）
主な適格基準	1）組織学的所見に基づき悪性黒色腫と診断された患者 2）測定可能病変を有する切除不能なⅢ期/Ⅳ期の黒色腫の患者 3）18歳以上の患者 4）HLA-A*0201陽性の患者 5）IL-2、ダカルバジン、テモゾロミド、フォテムスチン※及びカルボプラチンのうちいずれか1 剤以上を含む治療（1レジメン以上）を1サイクル以上施行し、次のいずれかの反応を認めた患者：①奏効（PR/CR）が得られたのち再発した患者、②奏効（PR/CR）が得られなかった患者、③耐容できない毒性のため治療に対して忍容不能であった患者 6）化学療法、生物化学療法、手術、放射線療法、又は免疫療法の施行から28日以上、ガンマナイフ治療の施行から14日以上経過しており、これらの治療中に生じた臨床上問題となるすべての毒性から回復した患者（前治療は治験薬投与時までに完了していること） 7）次の基準のいずれかに該当する女性：閉経後1年以上経過した女性、手術により妊孕性を喪失した女性、又は信頼性の高い避妊法を使用している女性。妊娠する可能性がある女性の場合、スクリーニング時に実施した血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）ホルモン妊娠検査が陰性であり、かつ治験薬投与前に実施した尿中β-HCG妊娠検査が陰性でなければならない。 8）子供をつくることが可能と考えられた男性被験者の場合、本治験への参加期間中は男性用の避妊法を使用することに同意すること 9）4ヵ月以上の生存が見込まれる患者 10）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance statusが0又は1の患者 11）十分な臓器機能を有する患者 12）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎、C型肝炎のスクリーニング検査で陰性の患者
主な除外基準	1）本治験の対象疾患以外の悪性疾患の既往歴があり、無病期間が5年未満の者。ただし、適切に処置され治癒した皮膚基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、あるいは適切に処置された子宮頸部、乳房又は膀胱の上皮内癌は本除外基準の適用外とする。 2）原発巣が眼の黒色腫である患者 3）未治療で活動性の中枢神経系（CNS）転移を有する患者（スクリーニング時に脳転移があることが判明した被験者については、該当する病変に対し適切な処置を施したのち再度スクリーニングを行ってよいこととした） 4）抗CTLA-4抗体による前治療歴のある患者 5）癌治療ワクチン（gp100ペプチドを含む）による前治療歴のある患者 6）活動性の自己免疫疾患の合併がある患者、又は自己免疫疾患の既往歴を有する患者。ただし、白斑及び適切にコントロールされた内分泌腺不全症（甲状腺機能低下症など）を有する患者は本除外基準の適用外とする。 7）妊婦又は授乳婦 8）不完全フロイントアジュバント（IFA）［Montanide ISA-51］又はワクチンの成分に対して過敏症を有する患者 9）次のいずれかを併用する患者：IL-2、インターフェロン又は他の治験対象となっていない黒色腫免疫療法レジメン、細胞傷害性化学療法、免疫抑制薬、本剤以外の治験薬、あるいは副腎皮質ステロイド剤の継続的全身投与 10）十分なインフォームド・コンセントが得られない患者

試験方法	**導入期**: 以下のいずれかの群に3:1:1の割合でランダム割付けをする 本剤＋gp100併用群（403例）:本剤3mg/kgとgp100を3週間間隔で4回投与する 本剤群（137例）:本剤3mg/kgとgp100のプラセボを3週間間隔で4回投与する gp100群（136例）:本剤のプラセボとgp100を3週間間隔で4回投与する **再導入期**:適格例を対象に導入期と同様の用法・用量で投与する
評価項目	主要評価項目:全生存期間（OS） 副次評価項目:安全性、奏効率、奏効期間、無増悪生存期間（PFS）等
解析方法	OSについて、gp100群に対する本剤＋gp100併用群の優越性を検証する。また、OSについて、事前に規定した患者背景因子（性別、年齢、登録時のM分類、ベースラインのLDH値、IL-2投与歴）別
結果	**患者背景**　例数（%）

背景因子	本剤＋gp100併用群（n=403）	本剤群（n=137）	gp100群（n=136）
年齢　平均値（歳）	55.6	56.8	57.4
性別			
男性	247（61.3）	81（59.1）	73（53.7）
女性	156（38.7）	56（40.9）	63（46.3）
ECOG PS※1			
0	232（57.6）	72（52.6）	70（51.5）
1	166（41.2）	64（46.7）	61（44.9）
2	4（1.0）	1（0.7）	4（2.9）
3	1（0.2）	0	0
不明	0	0	1（0.7）
M分類※2			
M0	5（1.2）	1（0.7）	4（2.9）
M1a	37（9.2）	14（10.2）	11（8.1）
M1b	76（18.9）	22（16.1）	23（16.9）
M1c	285（70.7）	100（73.0）	98（72.1）
乳酸脱水素酵素（LDH）上昇			
≦正常上限	252（62.5）	84（61.3）	81（59.6）
＞正常上限	149（37.0）	53（38.7）	52（38.2）
不明	2（0.5）	0	3（2.2）
CNS転移（ベースライン時）	46（11.4）	15（10.9）	21（15.4）
治療薬投与	42（10.4）	15（10.9）	20（14.7）
CNS転移に対する治療歴あり	39（9.7）	15（10.9）	19（14.0）
前治療歴あり	403（100.0）	137（100.0）	136（100.0）
IL-2投与歴あり	89（22.1）	32（23.4）	33（24.3）

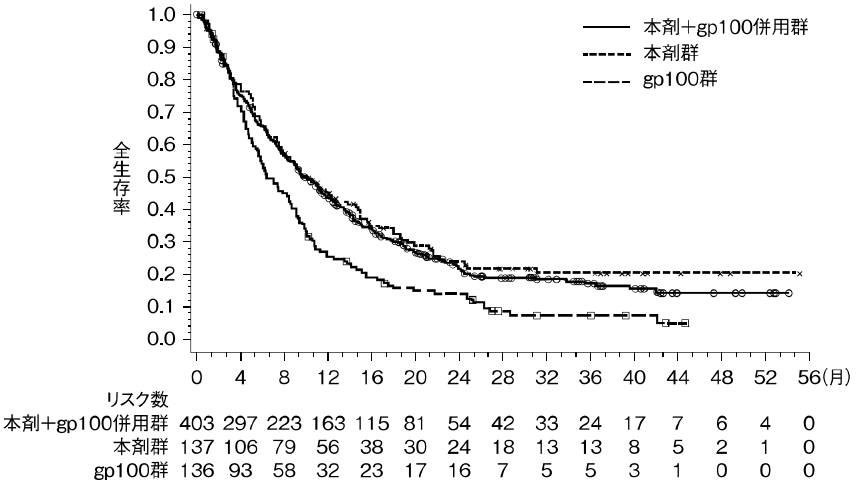
※1:ECOGは0～5があり、スコアが高いほど機能障害が重い（5は死亡を定義）
※2:M（転移）分類は対がん米国合同委員会（AJCC）による悪性黒色腫のTNM分類に準じる

結果

主要評価項目

＜OS＞

本剤群67.2%、本剤＋gp100併用群63.7%が本剤を4回投与した。



From N Engl J Med, Hodi FS, et al., 363(8), 711-723. Copyright©(2010)Massachusetts Medical Society.
All rights reserved Translated with permission.

	本剤＋gp100併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100群 (n=136)
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	10.0 (8.5, 11.5)	10.1 (8.0, 13.8)	6.4 (5.5, 8.7)
gp100群に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.68 (0.55, 0.85)	0.66 (0.51, 0.87)	–
gp100群に対するp値† (両側有意水準)	0.0004 (0.05)	0.0026	–
本剤群に対するハザード比 (95%信頼区間)	1.04 (0.83, 1.30)	–	–
本剤群に対するp値†	0.7575	–	–
1年生存率[%] (95%信頼区間)	43.6 (38.6, 48.5)	45.6 (37.0, 54.1)	25.3 (18.1, 32.9)
2年生存率[%] (95%信頼区間)	21.6 (17.2, 26.1)	23.5 (16.0, 31.5)	13.7 (8.0, 20.0)

† ベースライン時のM分類(「M0、M1a又はM1b」vs「M1c」)及びIL-2による前治療の有無の2つを層別因子とした層別log-rank検定

解析対象:ランダム化割付症例(ITT集団)

結果

副次評価項目

		本剤＋gp100併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100群 (n=136)
最良総合効果(CR＋PR) 例数(%)		23(5.7)	15(10.9)	2(1.5)
95%信頼区間		(3.7, 8.4)	(6.3, 17.4)	(0.2, 5.2)
p値*	本剤＋gp100併用群 vs gp100群	0.0433		
	本剤群 vs gp100群	0.0012		
	本剤＋gp100併用群 vs 本剤群	0.0402		
病勢コントロール率(CR＋PR＋SD) 例数(%)		81(20.1)	39(28.5)	15(11.0)
95%信頼区間		(16.3, 24.3)	(21.1, 36.8)	(6.3, 17.5)
CR		1 (0.2)	2 (1.5)	0
PR		22 (5.5)	13 (9.5)	2 (1.5)
SD		58(14.4)	24(17.5)	13 (9.6)
PD		239(59.3)	70(51.1)	89(65.4)
評価しない		83(20.6)	28(20.4)	32(23.5)
PFS中央値(月) (95%信頼区間)		2.76 (2.73, 2.79)	2.86 (2.76, 3.02)	2.76 (2.73, 2.83)
ハザード比 (95%信頼区間)#	本剤＋gp100併用群 vs gp100群	0.81(0.66, 1.00)		
	本剤群 vs gp100群	0.64(0.50, 0.83)		
	本剤＋gp100併用群 vs 本剤群	1.25(1.01, 1.53)		
無増悪期間中央値(月) (95%信頼区間)		2.76 (2.73, 2.79)	2.86 (2.76, 3.02)	2.76 (2.73, 2.83)
奏効までの期間 (月) 例数 中央値(95%信頼区間)		23 3.324(2.991, 3.737)	15 3.176(2.753, 3.598)	2 2.743(2.117, 3.370)
奏効期間(月) 例数 中央値(95%信頼区間)		23 11.47(5.36, 未到達)	15 未到達(28.09, 未到達)	2 未到達(2.00, 未到達)

* ベースライン時のM分類(M0、M1a、M1b vs M1c)、IL-2前治療(あり vs なし)を層別因子とした層別Cochran-Mantel- Haenszel 検定に基づき算出した。

ベースライン時のM分類(M0、M1a、M1b vs M1c)、IL-2前治療(あり vs なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル。

解析対象:ランダム化割付症例(ITT集団)

安全性

副作用は本剤＋gp100併用群では88.9%(338/380例)、本剤群では80.2%(105/131例)、gp100群では78.8%(104/132例)に認められた。15%以上に認められた主な副作用は、本剤＋gp100併用群では下痢30.3%(115/380例)、注射部位反応28.7%(109/380例)、疲労23.9%(91/380例)、悪心19.2%(73/380例)、そう痒症17.6%(67/380例)、発疹17.6%(67/380例)、本剤群では下痢27.5%(36/131例)、そう痒症24.4%(32/131例)、疲労24.4%(32/131例)、悪心23.7%(31/131例)、発疹19.1%(25/131例)、gp100群では注射部位反応19.7%(26/132例)、疲労19.7%(26/132例)、悪心17.4%(23/132例)であった。

※国内未承認

注)本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。」である。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

① 海外第2相試験（CA209069試験）（海外データ）[48,49]

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た、本剤とニボルマブの併用投与と本剤単独投与における有効性及び安全性の比較検討
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、第2相試験
対象	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（179例） （本剤＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：95例、本剤単独群：47例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）組織診により確認されたAJCC病期分類でⅢ期/Ⅳ期の切除不能な悪性黒色腫患者 3）ECOG PSが0又は1の患者 4）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。 5）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 6）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 7）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。 8）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　など
主な除外基準	1）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。 2）眼球悪性黒色腫の患者 3）過去に本剤の臨床試験に参加し、ランダム化された患者 4）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。 5）活動性の自己免疫疾患を有する、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。 6）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。 7）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 8）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　など
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の割合でランダム割付けをした。 ・N+I併用群： 本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを同日に3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ・本剤単独群： 本剤3mg/kgとニボルマブのプラセボを3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブのプラセボを2週間間隔で投与
評価項目	主要評価項目：*BRAF*遺伝子野生型患者での奏効率（実施施設の医師判定） 副次評価項目：*BRAF*遺伝子野生型患者での無増悪生存期間（PFS）、*BRAF*遺伝子変異陽性患者での奏効率及び無増悪生存期間（PFS）等

結果

患者背景　例数(%)

	N+I併用群 (n=95)	本剤単独群 (n=47)
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)

有効性

主要評価項目

＜*BRAF*遺伝子野生型患者での奏効率；実施施設の医師判定＞

*BRAF*遺伝子野生型患者の奏効率は、本剤単独群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、本剤単独群と比較して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］。

例数(%)

	*BRAF*遺伝子野生型		全体	
	N+I併用群 (n=72)	本剤単独群 (n=37)	N+I併用群 (n=95)	本剤単独群 (n=47)
最良総合効果 (CR＋PR)	44(61.1)	4(10.8)	56(58.9)	5(10.6)
95%信頼区間(%)*	(48.9, 72.4)	(3.0, 25.4)	(48.4, 68.9)	(3.5, 23.1)
CR	16(22.2)	0(0.0)	21(22.1)	0(0.0)
PR	28(38.9)	4(10.8)	35(36.8)	5(10.6)
SD	9(12.5)	13(35.1)	12(12.6)	14(29.8)
PD	10(13.9)	15(40.5)	15(15.8)	22(46.8)
不明	9(12.5)	5(13.5)	12(12.6)	6(12.8)
オッズ比 95%信頼区間	12.96 (3.91, 54.49)		12.19 (4.41, 33.68)	
p値	p<0.0001#		p<0.0001§	

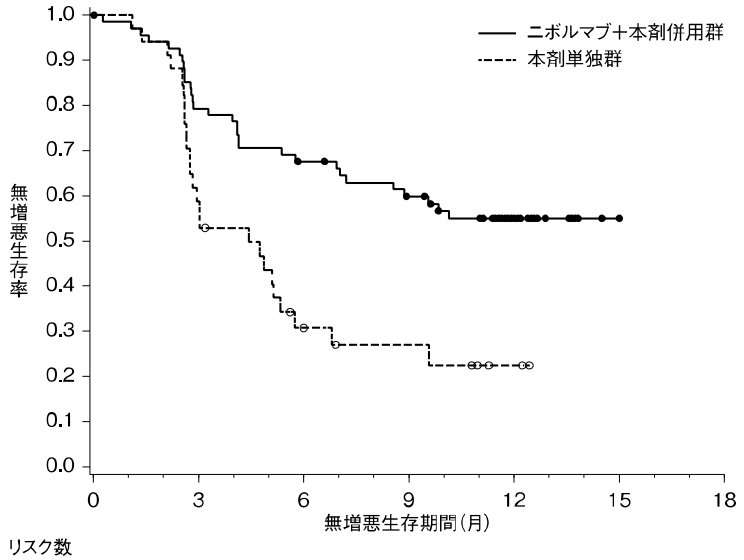
*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
#Fisherの直接確率検定
§Cochran-Mantel-Haenszel検定
解析対象：ランダム化割付症例及びランダム化割付症例のうち*BRAF*遺伝子野生型
抗腫瘍効果は、実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

結果

副次評価項目

＜*BRAF*遺伝子野生型患者でのPFS；実施施設の医師判定＞

*BRAF*遺伝子野生型患者の無増悪生存期間について、本剤単独に対するN+I併用のハザード比は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、本剤単独群で4.44ヵ月（95%信頼区間：2.76, 5.75）であった。



リスク数						
ニボルマブ+本剤併用群	72	54	45	38	20	1	0
本剤単独群	37	20	9	6	2	0	0

	N+I併用群 （n=72）	本剤単独群 （n=37）
イベント数（%）	30（41.7）	25（67.6）
ハザード比 95%信頼区間*	0.40 （0.23, 0.68）	
p値#	p=0.0006	
無増悪生存期間中央値［月］ 95%信頼区間	未到達 （未到達, 未到達）	4.44 （2.76, 5.75）

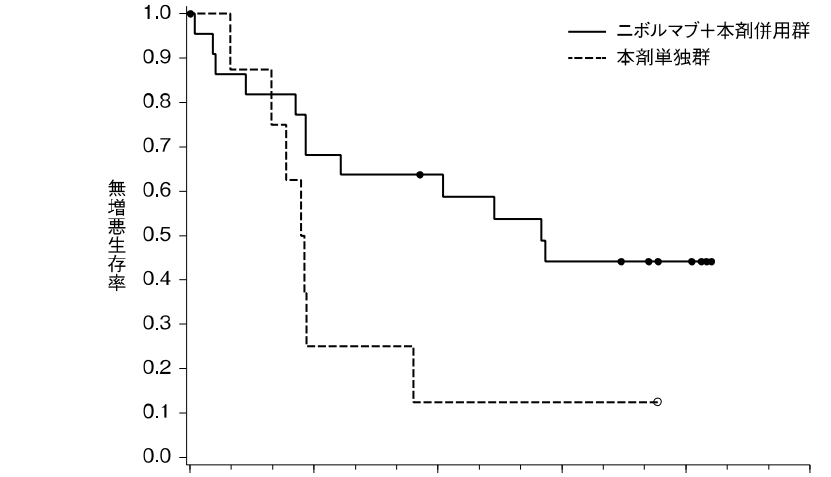
*Cox比例ハザードモデル。ハザード比は、本剤に対するニボルマブ＋本剤の割合
log-rank検定
解析対象：ランダム化割付症例のうち*BRAF*遺伝子野生型

＜*BRAF*遺伝子変異陽性患者での奏効率；実施施設の医師判定＞

例数（%）

	N+I併用群 （n=23）	本剤単独群 （n=10）
最良総合効果（CR＋PR）	12（52.2）	1（10.0）
95%信頼区間*	（30.6, 73.2）	（0.3, 44.5）
CR	5（21.7）	0（ 0.0）
PR	7（30.4）	1（10.0）
SD	3（13.0）	1（10.0）
PD	5（21.7）	7（70.0）
不明	3（13.0）	1（10.0）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
解析対象：ランダム化割付症例のうち*BRAF*遺伝子変異陽性
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。

結果	**＜*BRAF*遺伝子変異陽性患者でのPFS；実施施設の医師判定＞** Kaplan-Meier法を用いて推定した*BRAF*遺伝子変異陽性患者の無増悪生存期間の中央値は、N+I併用群で8.51ヵ月、本剤単独群で2.73ヵ月であった。*BRAF*遺伝子変異陽性患者での無増悪生存期間の結果は、*BRAF*遺伝子野生型患者の結果と一貫していた。  リスク数 ニボルマブ+本剤併用群 23 15 13 9 6 0 本剤単独群 10 2 1 1 0 0 解析対象：ランダム化割付症例のうち*BRAF*遺伝子変異陽性
	安全性 副作用はN+I併用群91.5％（86/94例）、本剤単独群91.3％（42/46例）であった。 主な副作用（20％以上の発現率）は、N+I併用群では発疹及び下痢が各39.4％（37/94例）、疲労36.2％（34/94例）、そう痒症34.0％（32/94例）、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21.3％（20/94例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加20.2％（19/94例）であった。本剤単独群では、疲労43.5％（20/46例）、下痢32.6％（15/46例）、発疹26.1％（12/46例）及びそう痒症23.9％（11/46例）であった。 重篤な副作用はN+I併用群で47.9％（45/94例）、本剤単独群で19.6％（9/46例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で36.2％（34/94例）、本剤単独群で8.7％（4/46例）であった。 N+I併用群の2.1％（2/94例）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。

②海外第3相試験（CA209067試験）（海外データ）[16-18)]

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た、ニボルマブ単独投与、本剤＋ニボルマブ併用投与及び本剤単独投与における有効性及び安全性の比較検討
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、第3相試験
対象	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（1,296例） （ニボルマブ単独（以下、N単独）群：316例、本剤＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：314例、本剤単独群：315例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）組織診により確認されたAJCC病期分類でⅢ期/Ⅳ期の切除不能な悪性黒色腫患者 3）ECOG PSが0又は1の患者 4）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、ランダム化の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こととした。 5）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 6）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 7）*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 8）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　など
主な除外基準	1）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。 2）眼球悪性黒色腫の患者 3）過去に本剤の第3相盲検化試験に参加した患者 4）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。 5）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した。 6）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可した。 7）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 8）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　など
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。患者を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の割合でランダム割り付けした。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。 ・N単独群： ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ・N+I併用群： 本剤3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与 ・本剤単独群： 本剤3mg/kgを3週間間隔で4回投与
評価項目	主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS） 副次評価項目：奏効率、OS・PFS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log-rank 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 ヵ月時点；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 ヵ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ヵ月時点；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 ヵ月時点の無増悪生存率の算出を行った。
結果	**患者背景**

	本剤単独群 (n=315)	N+I併用群 (n=314)	N単独群 (n=316)
年齢、歳			
中央値	62	61	60
範囲	18～89	18～88	25～90
性別			
男性	202（64%）	206（66%）	202（64%）
女性	113（36%）	108（34%）	114（36%）
PS（ECOG）			
0	224（71%）	230（73%）	238（75%）
1	91（29%）	83（26%）	77（24%）
2	0	0	1（＜1%）
未報告	0	1（＜1%）	0
M 分類			
M1c	183（58%）	181（58%）	184（58%）
M0/M1a/M1b	132（42%）	133（42%）	132（42%）
LDH 値			
≦正常上限	194（62%）	199（63%）	196（62%）
＞正常上限	115（37%）	114（36%）	112（35%）
≦正常上限の2 倍	279（89%）	276（88%）	271（86%）
＞正常上限の2 倍	30（10%）	37（12%）	37（12%）
不明	6（2%）	1（＜1%）	8（3%）
脳転移			
あり	15（5%）	11（4%）	8（3%）
なし	300（95%）	303（97%）	308（98%）
PD-L1 発現※			
あり	75（24%）	68（22%）	80（25%）
なし	202（64%）	210（67%）	208（66%）
評価不能	38（12%）	36（11%）	28（9%）
BRAF 遺伝子変異			
あり	97（31%）	101（32%）	100（32%）
なし	218（69%）	213（68%）	216（68%）
標的病変の腫瘍径、mm			
中央値	55.0	54.5	54.0
範囲	10～283	10～372	10～384
病巣数			
1	84（27%）	89（28%）	80（25%）
2～3	170（54%）	166（53%）	176（56%）
＞3	61（19%）	59（19%）	59（19%）

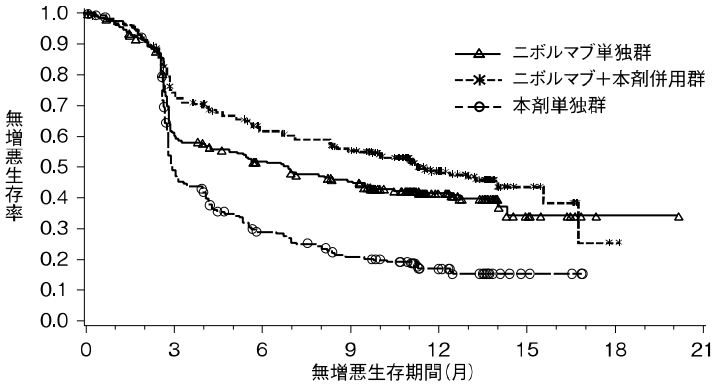
※：カットオフ値5%

結果

主要評価項目

＜PFS；実施施設の医師判定＞

無増悪生存期間について、本剤単独群に対するN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］、N単独群で無増悪生存期間の有意な延長が示された。また、本剤単独群に対する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の有意な延長が示された。Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N単独群で6.87ヵ月(95%信頼区間：4.34，9.46)、N+I併用群で11.50ヵ月(95%信頼区間：8.90，16.72)、本剤単独群で2.89ヵ月(95%信頼区間：2.79，3.42)であった。



リスク数								
ニボルマブ単独群	316	177	147	124	50	9	1	0
ニボルマブ+本剤併用群	314	219	173	151	65	11	1	0
本剤単独群	315	137	77	54	24	4	0	0

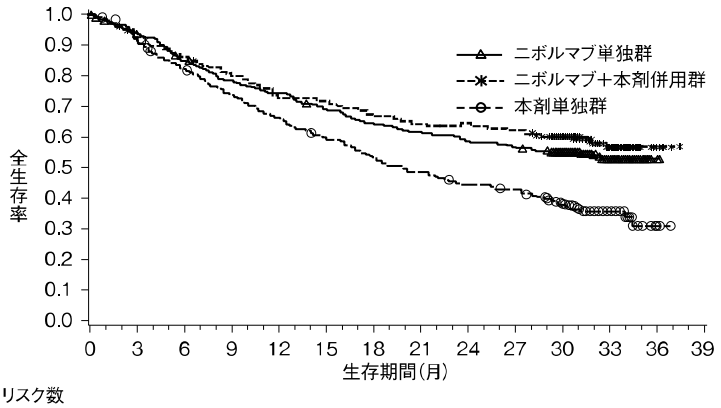
	本剤単独群 (n=315)	N+I併用群 (n=314)	N単独群 (n=316)
イベント数(%)	234(74.3)	151(48.1)	174(55.1)
ハザード比* (99.5%信頼区間)	—	0.42‡ (0.31, 0.57)	0.57# (0.43, 0.76)
p値¶	—	p<0.0001	p<0.0001
無増悪生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	2.89 (2.79, 3.42)	11.50 (8.90, 16.72)	6.87 (4.34, 9.46)

*PD-L1発現状況、*BRAF*変異状況及びM-stageを層別因子としたCox比例ハザードモデル
‡ 本剤に対する本剤＋ニボルマブの割合
# 本剤に対するニボルマブの割合
¶ PD-L1発現状況、*BRAF*変異状況及びM-stageを層別因子とした層別log-rank検定
解析対象：ランダム化割付症例

＜OS＞

全生存期間について、本剤単独群に対するN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、N単独群で生存期間の有意な延長が示された。また、本剤単独群に対する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併用群で生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier法を用いて推定したN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、本剤単独群の全生存期間の中央値は、19.98ヵ月(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、すべての患者が28ヵ月の観察期間を完了した時点までに発生すると全生存期間の解析計画時に推定されたイベント数644件より少なかった。

結果



リスク数

ニボルマブ単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
ニボルマブ+本剤併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
本剤単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

	本剤単独群 (n=315)	N+I併用群 (n=314)	N単独群 (n=316)
死亡イベント数(%)	197(62.5)	128(40.8)	142(44.9)
ハザード比* (98%信頼区間)	—	0.55‡ (0.42, 0.72)	0.63# (0.48, 0.81)
p値¶	—	p<0.0001	p<0.0001
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	19.98 (17.08, 24.61)	未到達 (未到達, 未到達)	未到達 (29.08, 未到達)

*PD-L1発現状況、*BRAF*変異状況及びM-stageを層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
‡ 本剤に対する本剤＋ニボルマブの割合
# 本剤に対するニボルマブの割合
¶ PD-L1発現状況、*BRAF*変異状況及びM-stageを層別因子とした層別log-rank検定
解析対象:ランダム化割付症例

副次評価項目

＜奏効率;実施施設の医師判定＞

奏効率は、N単独群で43.7%、N+I併用群で57.6%、本剤単独群で19.0%であった。奏効率は、本剤単独群と比較してN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。

例数(%)

	本剤単独群 (n=315)	N+I併用群 (n=314)	N単独群 (n=316)
最良総合効果 (CR+PR)	60(19.0)	181(57.6)	138(43.7)
95%信頼区間*	(14.9, 23.8)	(52.0, 63.2)	(38.1, 49.3)
CR	7(2.2)	36(11.5)	28(8.9)
PR	53(16.8)	145(46.2)	110(34.8)
SD	69(21.9)	41(13.1)	34(10.8)
PD	154(48.9)	71(22.6)	119(37.7)
不明	32(10.2)	21(6.7)	25(7.9)

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
解析対象:ランダム化割付症例

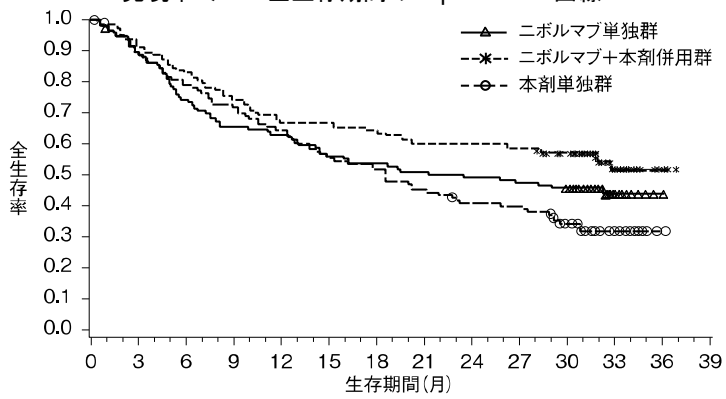
PD-L1発現率と有効性評価項目との関連性

＜OS;PD-L1発現率別、カットオフ値1%＞

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併用群では未到達(95%信頼区間:26.45, 未到達)、N単独群で23.46ヵ月(95%信頼区間:13.01, 未到達)、本剤単独群で18.56ヵ月(95%信頼区間:13.67, 23.20)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N単独群で未到達(95%信頼区間:未到達, 未到達)、本剤単独群で22.11ヵ月(95%信頼区間:17.08, 29.67)であった。

結果

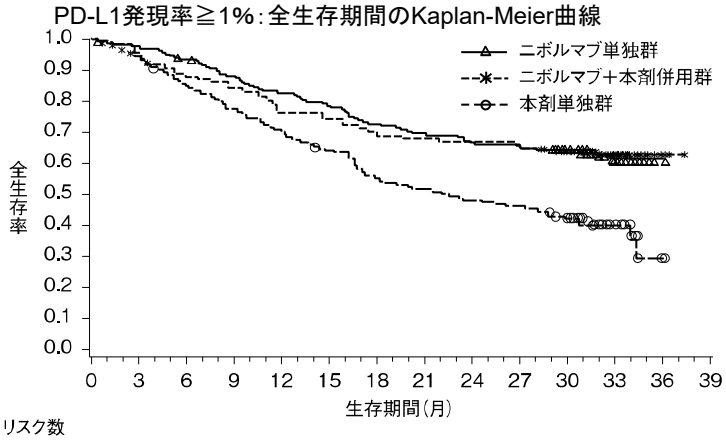
PD-L1発現率＜1%：全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク数

ニボルマブ単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
ニボルマブ＋本剤併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
本剤単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1発現率≧1%：全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク数

ニボルマブ単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
ニボルマブ＋本剤併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
本剤単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

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

結果	**安全性** 副作用は、N単独群で86.3％（270/313例）、N+I併用群で95.8％（300/313例）、本剤単独群で86.2％（268/311例）であった。 主な副作用（15％以上の発現率）は、N単独群では、疲労35.5％（111/313例）、発疹23.0％（72/313例）、並びに下痢及びそう痒症が各21.4％（67/313例）であり、N+I併用群では、下痢45.4％（142/313例）、疲労37.7％（118/313例）、そう痒症35.8％（112/313例）、発疹29.1％（91/313例）、悪心28.1％（88/313例）、発熱及び食欲減退が各19.2％（60/313例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18.8％（59/313例）、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16.3％（51/313例）、並びに嘔吐16.0％（50/313例）であり、本剤単独群では、そう痒症36.3％（113/311例）、下痢33.8％（105/311例）、疲労28.6％（89/311例）、発疹21.9％（68/311例）及び悪心16.4％（51/311例）であった。 重篤な副作用は、N単独群で9.9％（31/313例）、N+I併用群で48.6％（152/313例）、本剤単独群で22.5％（70/311例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N単独群で11.5％（36/313例）、N+I併用群で39.6％（124/313例）、本剤単独群で16.1％（50/311例）であった。 治験薬の毒性により治験薬の最終投与後100日以内に死亡した患者はN単独群の1例（死因は好中球減少症）、本剤単独群の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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）（海外データ）[12,13)]

目的	未治療の進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象として、本剤＋ニボル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を比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検、国際共同第3相試験
対象	化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（1,390例） （本剤＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：550例、スニチニブ群：546例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）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患者 3）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 4）腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、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ヵ月以上経過後に再発した場合を除く。 5）Karnofsky Performance Status（KPS）が70%以上である患者 6）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 7）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） 8）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。 ① KPS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患者は、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。 など *：International Metastatic RCC Database Consortium
主な除外基準	1）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。 2）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 3）抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体若しくは抗Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4（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 4）活動性の自己免疫疾患を有する患者又は最近、自己免疫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症候群は除く）。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。 5）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可能とする。 6）コントロール不良の副腎機能不全を有する患者 など

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>N+I併用群： 本剤1mg/kgとニボルマブ3mg/kgを3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で投与
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</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>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（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効率
副次評価項目：全リスク患者におけるOS等</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>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 ヵ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×（1－α）%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 ヵ月時点）。
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。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>患者背景 例数（%）
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">IMDC Intermediate/Poor リスク集団</td><td colspan="2">全リスク集団</td></tr>
<tr><td></td><td>N+I併用群 (n=425)</td><td>スニチニブ群 (n=422)</td><td>N+I併用群 (n=550)</td><td>スニチニブ群 (n=546)</td></tr>
<tr><td colspan="5">年齢中央値（最小値～最大値）、歳</td></tr>
<tr><td></td><td>62（26～85）</td><td>61（21～85）</td><td>62（26～85）</td><td>62（21～85）</td></tr>
<tr><td colspan="5">性別、例数（%）</td></tr>
<tr><td>男性</td><td>314（74）</td><td>301（71）</td><td>413（75）</td><td>395（72）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>111（26）</td><td>121（29）</td><td>137（25）</td><td>151（28）</td></tr>
<tr><td colspan="5">ベースライン時のIMDCリスク分類、例数（%）</td></tr>
<tr><td>Favorableリスク</td><td>0</td><td>0</td><td>125（23）</td><td>124（23）</td></tr>
<tr><td>Intermediateリスク</td><td>334（79）</td><td>333（79）</td><td>334（61）</td><td>333（61）</td></tr>
<tr><td>Poorリスク</td><td>91（21）</td><td>89（21）</td><td>91（17）</td><td>89（16）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

結果

患者背景

例数(%)

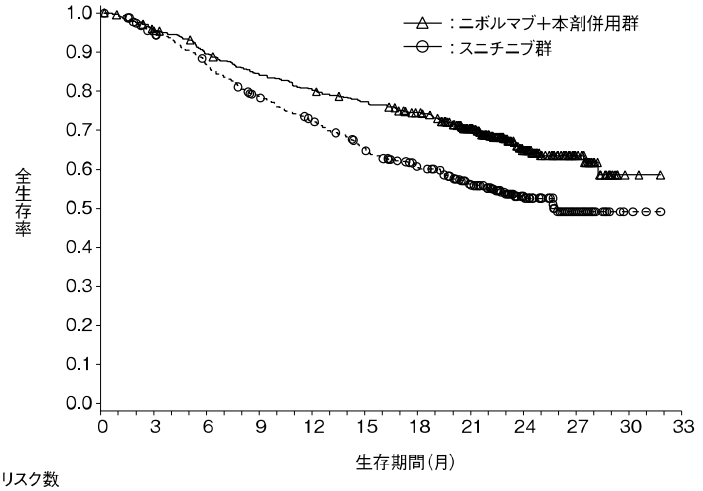
	IMDC Intermediate/Poor リスク集団		全リスク集団	
	N+I併用群 (n=425)	スニチニブ群 (n=422)	N+I併用群 (n=550)	スニチニブ群 (n=546)
地域、例数(%)				
米国	112(26)	111(26)	154(28)	153(28)
カナダ・ヨーロッパ	148(35)	146(35)	201(37)	199(36)
その他の地域	165(39)	165(39)	195(35)	194(36)
腫瘍のPD-L1発現レベル、例数/評価可能データ例数(%)				
1%未満	284/384(74)	278/392(71)	386/499(77)	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)
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

＜OS＞

IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者の全生存期間について、中間解析[調整済みの有意水準(α=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の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ヵ月(95%信頼区間:22.08, 未到達)であった。



リスク数												
ニボルマブ+本剤併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

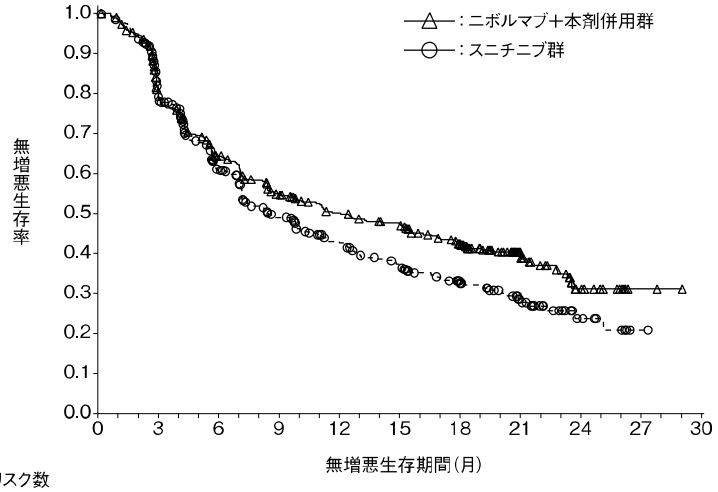
結果

	N+I併用群 (n=425)	スニチニブ群 (n=422)
死亡イベント数(%)	140(32.9)	188(44.5)
ハザード比* (99.8%信頼区間)	0.63 (0.44, 0.89)	
p値¶	p<0.0001	
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	未到達 (28.16, 未到達)	25.95 (22.08, 未到達)
12ヵ月時点の生存率[%] (95%信頼区間)	80.1 (75.9, 83.6)	72.1 (67.4, 76.2)

* 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
¶ IMDCリスク分類及び地域を層別因子とした層別log-rank検定
解析対象:IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者

＜PFS;IRRC判定＞

IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者の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(α=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ヵ月(95%信頼区間:8.71, 15.51)、スニチニブ群で8.38ヵ月(95%信頼区間7.03, 10.81)であった。



リスク数											
ニボルマブ+本剤併用群	425	304	233	187	163	149	118	46	17	3	0
スニチニブ群	422	282	191	139	107	86	57	33	11	1	0

	N+I併用群 (n=425)	スニチニブ群 (n=422)
イベント数(%)	228(53.6)	228(54.0)
ハザード比* (99.1%信頼区間)	0.82 (0.64, 1.05)	
p値¶	p＜0.0331	
無増悪生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	11.56 (8.71, 15.51)	8.38 (7.03, 10.81)

* 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
¶ IMDCリスク分類及び地域を層別因子とした層別log-rank検定
解析対象:IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者

＜奏効率;IRRC判定＞

IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者の奏効率は、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(DerSimonian and Laird法、p<0.0001)。

結果

例数(%)

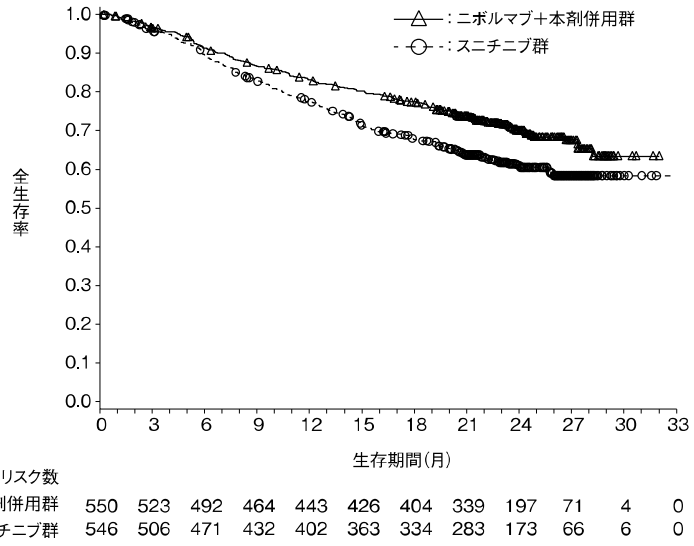
	N+I併用群 (n=425)	スニチニブ群 (n=422)
最良総合効果 (CR＋PR)	177(41.6)	112(26.5)
95%信頼区間#	(36.9, 46.5)	(22.4, 31.0)
CR	40(9.4)	5(1.2)
PR	137(32.2)	107(25.4)
SD	133(31.3)	188(44.5)
PD	83(19.5)	72(17.1)
不明	31(7.3)	50(11.8)

Clopper-Pearson法により両側95%信頼区間を算出した。
解析対象:IMDCリスク分類Intermediate/Poorリスク患者
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

＜全リスク患者におけるOS＞

全リスク患者の全生存期間について、中間解析[調整済みの有意水準(α=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ヵ月(95%信頼区間:未到達, 未到達)であった。



	N+I併用群 (n=550)	スニチニブ群 (n=546)
死亡イベント数(%)	161(29.3)	204(37.4)
ハザード比* (99.8%信頼区間)	0.68 (0.49, 0.95)	
p値¶	p=0.0003	
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	未到達 (未到達, 未到達)	32.92 (未到達, 未到達)
6ヵ月時点の生存率[%] (95%信頼区間)	91.3 (88.6, 93.4)	89.3 (86.3, 91.6)
12ヵ月時点の生存率[%] (95%信頼区間)	83.1 (79.7, 86.0)	77.4 (73.6, 80.8)

* 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
¶ IMDCリスク分類及び地域を層別因子とした層別log-rank検定
解析対象:ランダム化割付症例(全リスク患者)

結果	**安全性** 副作用は、N+I併用群で93.1％（509/547例）、スニチニブ群で97.4％（521/535例）に認められた。 主な副作用（15％以上の発現率）は、N+I併用群では、疲労36.9%（202例）、そう痒症28.2%（154例）、下痢26.5%（145例）、発疹21.6%（118例）、悪心19.9％（109例）、リパーゼ増加16.5％（90例）、甲状腺機能低下症15.5％（85例）であり、スニチニブ群では、下痢52.0%（278例）、疲労49.3%（264例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群43.2%（231例）、高血圧40.4%（216例）、悪心37.8％（202例）、味覚異常33.5%（179例）、粘膜の炎症28.4％（152例）、口内炎27.9％（149例）、甲状腺機能低下症25.0％（134例）、食欲減退24.9％（133例）、嘔吐20.6％（110例）、消化不良17.9％（96例）、血小板減少症17.8％（95例）、無力症17.0％（91例）、貧血15.5％（83例）であった。 重篤な副作用は、N+I併用群29.6％（162例）、スニチニブ群で15.1％（81例）に認められた。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群21.6％（118例）、スニチニブ群で11.8％（63例）に認められた。 データベースロックまでに治験薬の毒性により死亡した患者は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貪食症候群が各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、治験薬の毒性により治験薬の最終投与後30日以内に死亡した患者は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。

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

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験*1）[23,24]

目的	化学療法未治療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機構欠損（dMMR）を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした、治験担当医師が選択した化学療法に対する、本剤＋ニボルマブ併用投与時の有効性及び安全性の比較検討*2（中間解析）
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、比較試験
対象	MSI-High又はdMMRを有する未治療の結腸・直腸癌患者（303例） （本剤＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：202例、治験担当医師が選択した化学療法（以下、ICC）群：101例）
主な適格基準	1）18歳以上でECOG PSが0又は1の患者 2）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（MSI-Highを有する）患者 3）組織学的に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌であることが確認され、全身性抗癌療法（分子標的薬を含む）による前治療歴がない患者（術後補助化学療法を受けた患者は、化学療法終了後6ヵ月以降に進行が認められた場合に適格とする） 4）RECISTガイドライン1.1版に基づき、CT又はMRIによる測定可能病変を有する患者 5）中央検査のため十分な腫瘍組織を提供可能である患者　など
主な除外基準	1）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 2）活動性の自己免疫疾患が確認された若しくは自己免疫疾患の疑いのある患者（ただし、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚障害又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない疾患を有する患者は組み入れ可能とする） 3）間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する患者 4）無作為化割付前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 5）過去2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、限局性の治癒可能な悪性腫瘍で明らかに治癒した患者は組み入れ可能とする） 6）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 7）理学的検査値及び臨床検査値が予め規定した基準を満たさない患者　など
試験方法	N+I併用群：本剤1mg/kg＋ニボルマブ240mgを3週間間隔で4回投与した後、ニボルマブ480mgを4週間間隔で投与 ICC群：mFOLFOX6/mFOLFOX6＋ベバシズマブ/mFOLFOX6＋セツキシマブ/FOLFIRI/FOLFIRI＋ベバシズマブ/FOLFIRI＋セツキシマブのいずれかを2週間間隔で投与
評価項目	主要評価項目：中央検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者における無増悪生存期間（PFS）（独立画像判定委員会（以下、BICR）判定）（N+I併用群とICC群の比較）等 副次評価項目：中央検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者における（PFS）（実施施設の医師判定）、施設検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者におけるPFS（BICR判定）（N+I併用群とICC群の比較）等
解析方法	主要及び副次評価項目の検定は、第一種の過誤を強く制御するために用いるgraphical approachの手法を用いた。主要な副次評価項目の検定は先行する主要評価項目の全ての検定が完了した場合に限り実行可能となる。 中間解析において、主要評価項目であるPFS（BICR）は、中間解析に割り当てた有意水準に基づき、腫瘍占拠部位を層別因子とした層別log-rank検定によって比較した。ハザード比及び対応する100×（1－調整済み有意水準）%信頼区間（CI）は、腫瘍占拠部位によって層別化し、無作為割付された群を唯一の共変量とする層別化Cox比例ハザードモデルによって推定した。PFS中央値はKaplan-Meier法により推定し、二重対数変換を適用したBrookmeyer and Crowley法を用いて両側95%CIを算出するとともに、特定時点（例：6、12ヵ月時）におけるPFS率及びその両側95%CIを算出した。PFS曲線は、二重対数変換を行った上でKaplan-Meier法を用いて推定した。

結果

患者背景、

	N+I併用群 (n=202)		ICC群 (n=101)	
	全症例 (n=202)	日本人部分集団 (n=13)	全症例 (n=101)	日本人部分集団 (n=7)
年齢、歳				
中央値	62.0	73.0	65.0	49.0
範囲	21～86	35～82	26～87	41～73
性別、例(%)				
男性	95(47.0)	7(53.8)	45(44.6)	4(57.1)
女性	107(53.0)	6(46.2)	56(55.4)	3(42.9)
人種、例(%)				
白人	176(87.1)	0	85(84.2)	0
黒人／アフリカ系アメリカ人	2(1.0)	0	2(2.0)	0
アジア人	19(9.4)	13(100.0)	13(12.9)	7(100.0)
その他	5(2.5)	0	1(1.0)	0
地域、例(%)				
米国／カナダ／ヨーロッパ	133(65.8)	0	71(70.3)	0
アジア	19(9.4)	13(100.0)	11(10.9)	7(100.0)
その他の地域	50(24.8)	0	19(18.8)	0
ECOG PS、例(%)				
0	111(55.0)	10(76.9)	52(51.5)	6(85.7)
≧1	91(45.0)	3(23.1)	49(48.5)	1(14.3)
病期分類(初回診断時)、例(%)				
Ⅱ	43(21.3)	1(7.7)	17(16.8)	0
Ⅲ	73(36.1)	6(46.2)	35(34.7)	1(14.3)
Ⅳ	85(42.1)	6(46.2)	49(48.5)	6(85.7)
報告なし	1(0.5)	0	0	0
腫瘍占拠部位、例(%)				
左	64(31.7)	2(15.4)	33(32.7)	1(14.3)
右	138(68.3)	11(84.6)	68(67.3)	6(85.7)
*BRAF/KRAS/NRAS*変異状況、例(%)				
*BRAF/KRAS/NRAS*野生型	47(23.3)	5(38.5)	23(22.8)	2(28.6)
*BRAF*変異	52(25.7)	3(23.1)	24(23.8)	2(28.6)
*KRAS*又は*NRAS*変異	43(21.3)	4(30.8)	21(20.8)	2(28.6)
*BRAF*及び*KRAS/NRAS*変異	5(2.5)	1(7.7)	2(2.0)	0
不明	55(27.2)	0	31(30.7)	1(14.3)
中央検査の結果、例(%)				
MSI-High及び／又はdMMR	171(84.7)	13(100.0)	84(83.2)	7(100.0)
MSS及びpMMR	21(10.4)	0	12(11.9)	0
その他*	10(5.0)	0	5(5.0)	0
PD-L1発現率、例(%)				
≧1%	43(21.3)	5(38.5)	12(11.9)	1(14.3)
＜1%	145(71.8)	8(61.5)	80(79.2)	6(85.7)
定量不能/同定不能	3(1.5)	0	0	0
入手不能	11(5.4)	0	9(8.9)	0
初回診断から無作為化までの期間、例(%)				
1年未満	117(57.9)	8(61.5)	64(63.4)	6(85.7)
1～3年未満	58(28.7)	3(23.1)	24(23.8)	1(14.3)
3年以上	27(13.4)	2(15.4)	12(11.9)	0
報告なし	0	0	1(1.0)	0

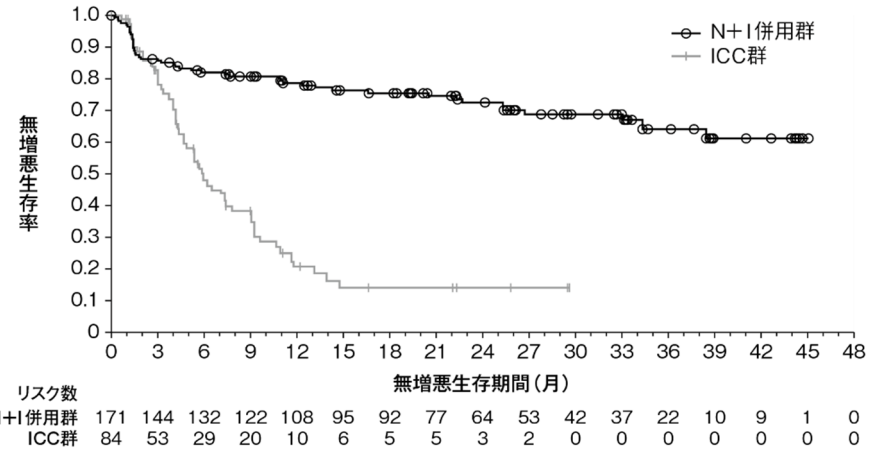
*その他には上記以外のすべての組み合わせを含む。

結果

主要評価項目

＜PFS：BICR判定（中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者）＞

中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間（BICR判定）について、ICC群に対するN+I併用群のハザード比0.21［（97.91％信頼区間：0.13，0.35）、p<0.0001（層別log-rank検定）、**有意水準（両側）**0.0209］であった。Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間（BICR判定）の中央値は、N+I併用群で未到達（95％信頼区間：38.44，未到達）、ICC群で5.85ヵ月（95％信頼区間：4.37，7.79）であった（中間解析における主要評価項目の解析対象集団）。



	N+I併用群 （n=171）	ICC群 （n=84）
イベント数（%）	48（28.1）	52（61.9）
ハザード比* （97.91%信頼区間）	0.21 （0.13, 0.35）	
p値¶§	p＜0.0001	
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	未到達 （38.44, 未到達）	5.85 （4.37, 7.79）
6ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	82.08 （75.37, 87.11）	48.18 （35.58, 59.69）
12ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	78.69 （71.57, 84.22）	20.62 （11.18, 32.05）

* 腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox 比例ハザードモデル

¶ 腫瘍占拠部位を層別因子とした層別log-rank検定

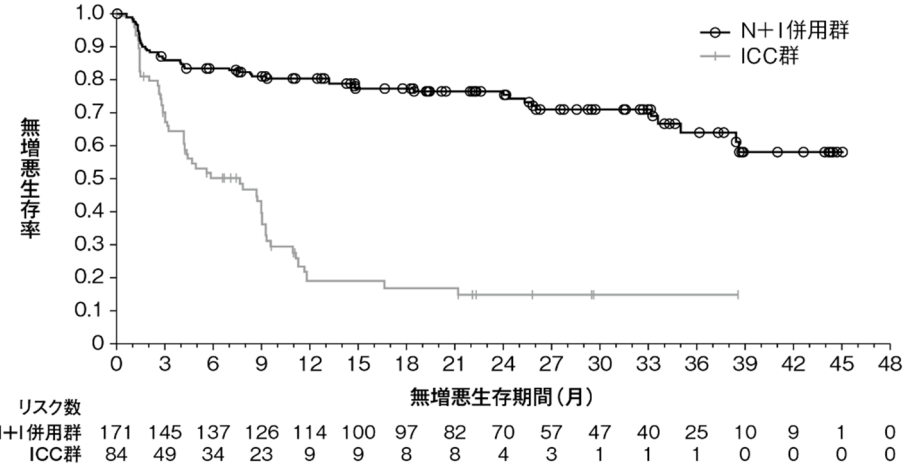
§ 有意水準（両側）0.0209

解析対象：中央検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者

副次評価項目

＜PFS：実施施設の医師判定（中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者）＞

中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者について、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間（実施施設の医師判定）の中央値は、N+I併用群で未到達（95%信頼区間：38.44，未到達）、ICC群で7.66ヵ月（95%信頼区間：4.21，9.00）であった。ICC群に対するN+I併用群のハザード比は0.20（95%信頼区間：0.14，0.31）であった（中間解析における主要評価項目の解析対象集団）。



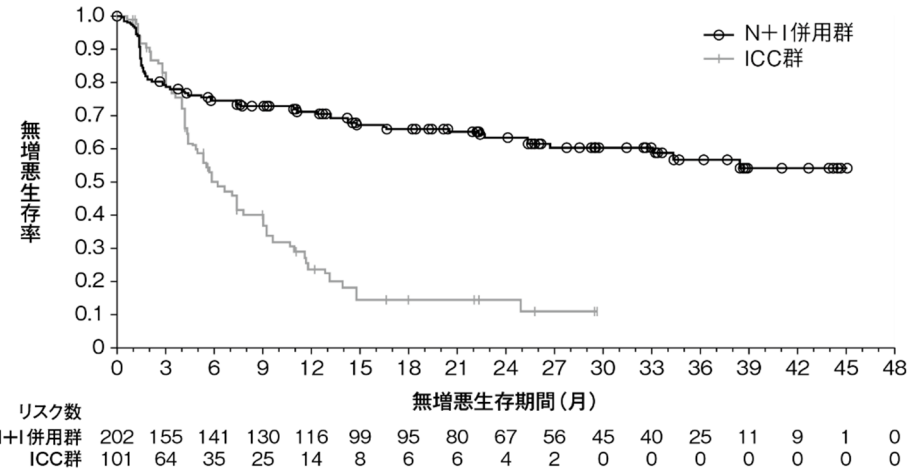
	N+I併用群 （n=171）	ICC群 （n=84）
イベント数	48（28.1）	55（65.5）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.20 （0.14, 0.31）	
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	未到達 （38.44,未到達）	7.66 （4.21, 9.00）
6ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	83.51 （77.01, 88.30）	50.22 （38.18, 61.09）
12ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	80.31 （73.43, 85.59）	19.11 （10.06, 30.34）

* 腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox 比例ハザードモデル

解析対象：中央検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者

＜PFS：BICR判定（施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者）＞

施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者について、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間（BICR判定）の中央値は、N+I併用群で未到達（95％信頼区間：34.30，未到達）、ICC群で6.21ヵ月（95％信頼区間4.70，9.00）であった。ICC群に対するN+I併用群のハザード比は0.32（95％信頼区間：0.23，0.46）であった。



	N+I併用群 （n=202）	ICC群 （n=101）
イベント数	73	62
ハザード比* （95％信頼区間）	0.32 （0.23, 0.46）	
無増悪生存期間中央値［月］ （95％信頼区間）	未到達 （34.30, 未到達）	6.21 （4.70, 9.00）
6ヵ月時点の無増悪生存率［％］ （95％信頼区間）	74.54 （67.83, 80.05）	50.09 （38.45, 60.65）
12ヵ月時点の無増悪生存率［％］ （95％信頼区間）	71.15 （64.19, 77.00）	23.70 （14.32, 34.41）

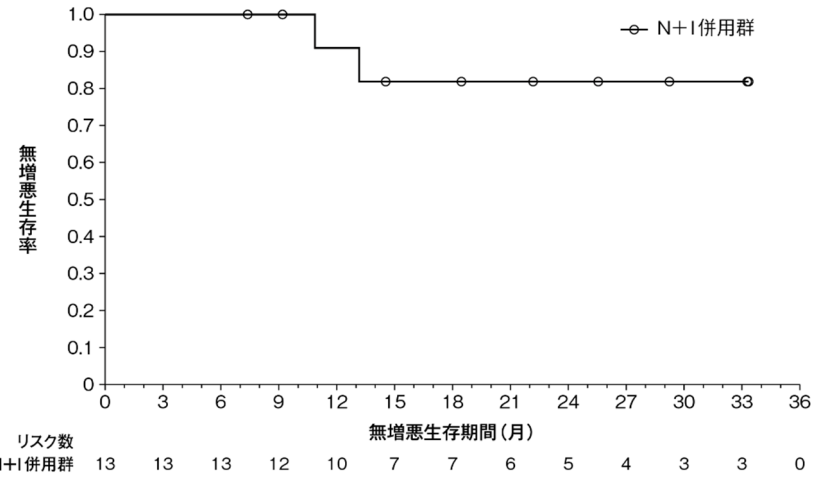
* 腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox 比例ハザードモデル

解析対象：施設検査でMSI-Highを有することが確認された未治療の結腸・直腸癌患者

〔日本人部分集団解析〕

＜PFS：IRRC判定（中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者）＞(注)

日本人部分集団の中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者について、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間（IRRC判定）の中央値は、N+I併用群で未到達（95%信頼区間：13.17, 未到達）、ICC群で5.59ヵ月（95%信頼区間：1.45, 未到達）であった。ICC群に対するN+I併用群のハザード比は0.05（95%信頼区間：0.01未満, 0.46）であった。



（注）10例未満であるため、ICC群のKaplan-Meier曲線は省略した。

	N+I併用群 （n=13）	ICC群 （n=7）
イベント数	2	4
ハザード比* （95%信頼区間）	0.05 （0.01未満, 0.46）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	未到達 （13.17, 未到達）	5.59 （1.45, 未到達）

* 非層別Cox 比例ハザードモデル

	安全性 副作用は、N+I併用群で80.0％（160/200例）、ICC群で94.8％（83/88例）に認められた。 主な副作用（10％以上の発現率）は、N+I併用群では、そう痒症22.5%（45例）、下痢21.0%（42例）、甲状腺機能低下症16.0%（32例）、無力症14.0%（28例）、疲労13.0%（26例）、発疹10.5%（21例）、副腎機能不全及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各10.0%（20例）であり、ICC群では、下痢51.1%（45例）、悪心46.6%（41例）、無力症35.2%（31例）、食欲減退22.7%（20例）、好中球減少症21.6%（19例）、嘔吐20.5%（18例）、好中球数減少及び貧血各15.9%（14例）、疲労及び末梢性ニューロパチー各13.6%（12例）、口内炎12.5%（11例）、脱毛症11.4%（10例）であった。 重篤な副作用は、N+I併用群19.0％（38例）、ICC群で19.3％（17例）に認められた。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群16.5％（33例）、ICC群で31.8％（28例）に認められた。 治験薬の毒性により死亡した患者はN+I併用群で2例（心筋炎及び肺臓炎が各1例）、ICC群で1例（心筋炎）であった。（治験薬投与集団） 日本人部分集団において、副作用は、N+I併用群で84.6％（11/13例）、ICC群で100.0％（6/6例）に認められた。 主な副作用（2 例以上の被験者で発現した副作用）は、N+I併用群では、副腎機能不全38.5%（5例）、甲状腺機能低下症及び食欲減退各23.1%（3例）、甲状腺機能亢進症、そう痒症及び倦怠感各15.4%（2例）であり、ICC群では、悪心及び末梢性ニューロパチー各50.0%（3例）、食欲減退、倦怠感、好中球数減少及び下痢各33.3%（2例）であった。 重篤な副作用は、N+I併用群15.4％（2例）、ICC群で16.7％（1例）に認められた。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群15.4％（2例）、ICC群で16.7％（1例）に認められた。 治験薬の毒性により死亡した患者は日本人集団では認められなかった。

*1：本試験は、全治療ラインの患者（パート1）及び未治療患者（パート2）を対象として実施され、全治療ライン及び未治療の患者を対象にニボルマブ単独投与と本剤＋ニボルマブ併用投与の比較も実施しているが、ここでは、未治療患者を対象に本剤＋ニボルマブ併用投与とICC投与を比較した中間解析の内容を示した（解析計画を除く）。

*2：化学療法未治療の患者集団において、ICC群に対するN＋I併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

国際共同第3相非盲検比較試験（ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1）[27,28)]

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＋ニボルマブ併用投与時、又はニボルマブ＋プラチナ製剤を含む 2 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、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） ［ニボルマブ群（A群）：396例、本剤＋ニボルマブ群（B群）：396例、化学療法群（C群）：397例、本剤＋ニボルマブ群（D群）：187例、化学療法群（F群）：186例、ニボルマブ＋化学療法群（G群）177例］
主な適格基準	1）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 2）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 3）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 4）Performance Status（ECOG）が 0～1の患者 5）Part 1aではPD-L1≧1%の患者、Part 1bではPD-L1＜1%の患者　など
主な除外基準	1）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 2）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 3）未治療の中枢神経系転移を有する患者　など
試験方法	Part 1a、Part 1b 本剤＋ニボルマブ群（以下、N+I併用群）：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で静脈内投与した（最長24ヵ月※1）。 化学療法群：プラチナ製剤を含む2剤化学療法※2 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。 Part 1a ニボルマブ群：ニボルマブ240mgを2週間間隔で静脈内投与した（最長24ヵ月※1）。 Part 1b ニボルマブ＋化学療法群（以下、N+C併用群）：ニボルマブ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、ニボルマブ360mgを3週間間隔で継続した（最長24ヵ月※1）。 ※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Day1及びDay8、その他の薬剤は各サイクルのDay1 扁平上皮癌：ゲムシタビン（1,000mg/m^{2}又は1,250mg/m^2）＋シスプラチン（75mg/m^2）、又はゲムシタビン（1,000mg/m^2）＋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/m^2）＋シスプラチン（75mg/m^2）、又はペメトレキセド（500mg/m^2）＋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/m^2）（維持療法ペメトレキセドは任意）
評価項目	主要評価項目：全生存期間（Part 1aのPD-L1≧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：Part1bの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≧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。

結果

患者背景

	PD-L1≧1%（Part 1a）		PD-L1＜1%（Part 1b）	
	N+I併用群（B群）（n=396）	化学療法群（C群）（n=397）	N+I併用群（D群）（n=187）	化学療法群（F群）（n=186）
性別、例（%）				
男性	255（64.4）	260（65.5）	138（73.8）	125（67.2）
女性	141（35.6）	137（34.5）	49（26.2）	61（32.8）
年齢、歳、例（%）				
中央値	64.0歳	64.0歳	63.0歳	64.0歳
65歳未満	199（50.3）	207（52.1）	107（57.2）	98（52.7）
65歳以上	197（49.7）	190（47.9）	80（42.8）	88（47.3）
人種、例（%）				
白人	299（75.5）	305（76.8）	143（76.5）	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）
アジア人	84（21.2）	82（20.7）	41（21.9）	45（24.2）
その他	9（2.3）	5（1.3）	3（1.6）	6（3.2）
組織型、例（%）				
腺癌	267（67.4）	269（67.8）	132（70.6）	135（72.6）
大細胞癌	6（1.5）	4（1.0）	3（1.6）	2（1.1）
扁平上皮癌	117（29.5）	116（29.2）	46（24.6）	46（24.7）
その他/不明	6（1.5）	8（2.0）	6（3.2）	3（1.6）
ECOG PS、例（%）				
0	135（34.1）	134（33.8）	69（36.9）	57（30.6）
1	260（65.7）	259（65.2）	117（62.6）	127（68.3）
2以上	1（0.3）	3（0.8）	1（0.5）	1（0.5）
不明	0	1（0.3）	0	1（0.5）
喫煙歴、例（%）				
なし	56（14.1）	51（12.8）	23（12.3）	27（14.5）
あり（現在/過去）	334（84.3）	340（85.6）	163（87.2）	159（85.5）
不明	6（1.5）	6（1.5）	1（0.5）	0
PD-L1発現率、例（%）				
≧50%	205（51.8）	192（48.4）	0	0
1-49%	191（48.2）	205（51.6）	0	0
≧1%	396（100.0）	397（100.0）	0	0
＜1%	0	0	187（100.0）	186（100.0）
*EGFR*遺伝子変異、例（%）				
陽性	3（0.8）	5（1.3）	4（2.1）	2（1.1）
陰性	295（74.5）	294（74.1）	141（75.4）	146（78.5）
不明	98（24.7）	98（24.7）	42（22.5）	38（20.4）
*ALK*融合遺伝子、例（%）				
陽性	0	0	0	0
陰性	222（56.1）	211（53.1）	109（58.3）	103（55.4）
不明	174（43.9）	186（46.9）	78（41.7）	83（44.6）
初回診断から無作為化までの期間				
例数	396	397	187	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）	1.61（0.5-131.5）

※1：PD-L1=3%の症例 1例がG群に組み入れられた。

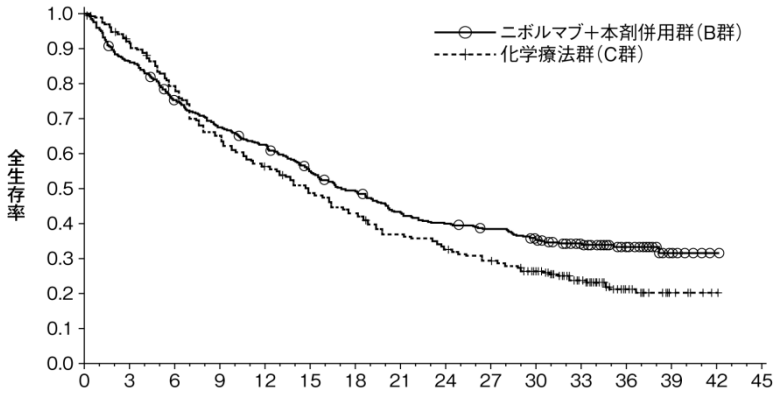
結果

有効性

主要評価項目

＜OS：Part 1a（PD-L1≧1%）＞

PD-L1≧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（両側）、層別log-rank検定］であり、N+I併用群（B群）で生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、N+I併用群（B群）で17.08ヵ月（95%信頼区間：14.95, 20.07）、化学療法群（C群）で14.88ヵ月（95%信頼区間：12.71, 16.72）であった。



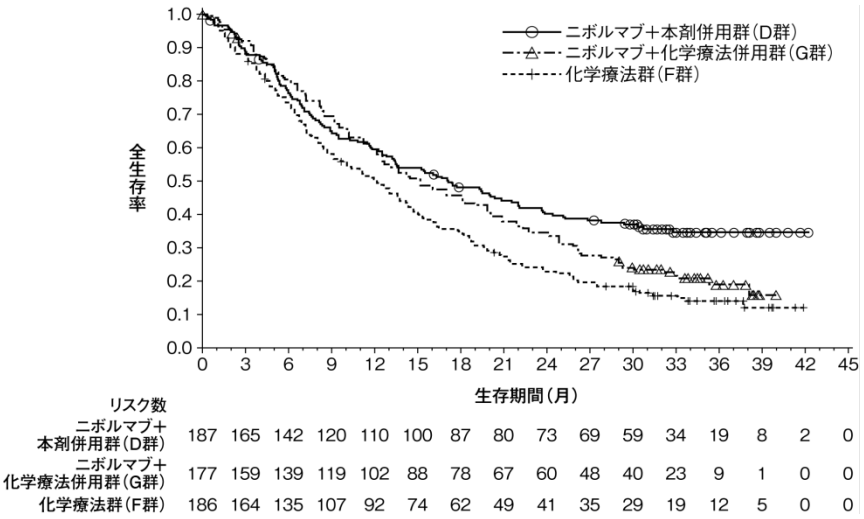
リスク数																
ニボルマブ＋本剤併用群（B群）	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群（C群）	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

	N+I併用群（B群）（n=396）	化学療法群（C群）（n=397）
死亡イベント数（%）	258（65.2）	298（75.1）
ハザード比* （97.72%信頼区間）	0.79（0.65, 0.96）	
p値#	0.0066（両側）	
生存期間中央値［月］（95%信頼区間）	17.08（14.95, 20.07）	14.88（12.71, 16.72）
24ヵ月時点の生存率［%］（95%信頼区間）	40.0（35.1, 44.9）	32.8（28.2, 37.5）

*組織型を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

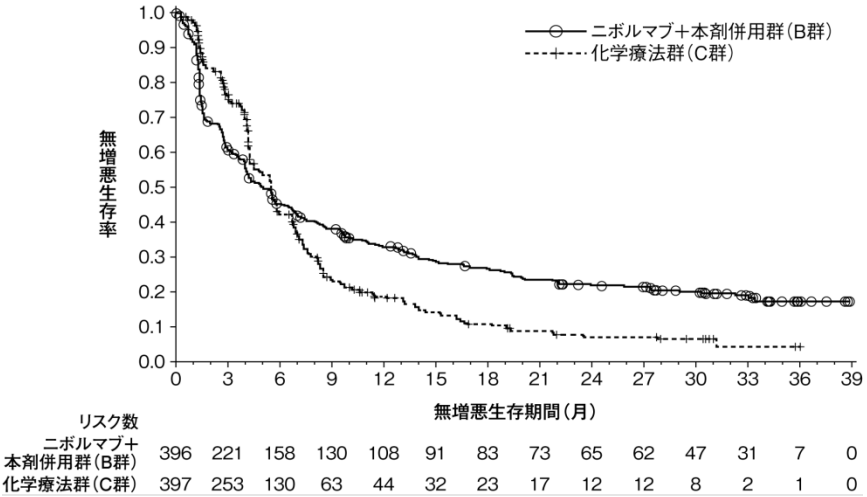
#層別log-rank検定、有意水準はp＜0.0228とした

結果	**副次評価項目** **＜OS：Part 1b（PD-L1＜1%）＞** 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法を用いて推定した生存期間の中央値は、N+I併用群（D群）で17.15ヵ月（95%信頼区間：12.85, 22.05）、化学療法群（F群）で12.19 ヵ月（95%信頼区間：9.17, 14.32）であった。

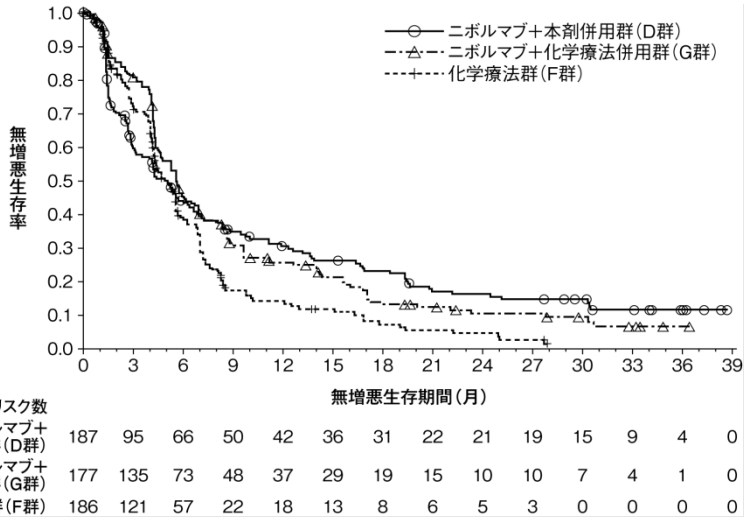


	N+I併用群 （D群） （n=187）	化学療法群 （F群） （n=186）
死亡イベント数（%）	119（63.6）	156（83.9）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.62 （0.48, 0.78）	
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	17.15 （12.85, 22.05）	12.19 （9.17, 14.32）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	40.4 （33.3, 47.4）	23.0 （17.2, 29.3）

*組織型を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

結果	＜PFS：BICR判定＞ Part 1a（PD-L1≧1%） PD-L1≧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 ヵ月（95%信頼区間：4.07, 6.31）、化学療法群（C群）で5.55 ヵ月（95%信頼区間：4.63, 5.82）であった。  | | N+I併用群 （B群） （n=396） | 化学療法群 （C群） （n=397） | |---|---|---| | イベント数（%） | 288（72.7） | 286（72.0） | | ハザード比* [97.5%信頼区間] | 0.82 ［0.67, 0.99］ | | | 無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間） | 5.06 （4.07, 6.31） | 5.55 （4.63, 5.82） | | 24ヵ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） | *層別Cox比例ハザードモデル

結果	Part 1b（PD-L1＜1%） 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（D群）で5.06ヵ月（95%信頼区間：3.15, 6.37）、化学療法群（F群）で4.70ヵ月（95%信頼区間：4.21, 5.59）であった。



	N+I併用群 （D群） （n=187）	化学療法群 （F群） （n=186）
イベント数（%）	137（73.3）	151（81.2）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.75 （0.59, 0.96）	
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	5.06 （3.15, 6.37）	4.70 （4.21, 5.59）
24ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	16.3 （10.8, 22.9）	4.6 （1.8, 9.4）

*層別Cox比例ハザードモデル

結果

＜奏効率:BICR判定＞

Part 1a（PD-L1≧1%）

PD-L1≧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。

例数（%）

	N+I併用群 （B群） （n=396）	化学療法群 （C群） （n=397）
最良総合効果（CR＋PR）	142（35.9）	119（30.0）
95%信頼区間*	（31.1, 40.8）	（25.5, 34.7）
CR	23（5.8）	7（1.8）
PR	119（30.1）	112（28.2）
SD	116（29.3）	190（47.9）
PD	90（22.7）	50（12.6）
評価不能	48（12.1）	38（9.6）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

Part 1b（PD-L1＜1%）

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）、化学療法群（F群）で23.1%（95%信頼区間：17.3, 29.8）であった。

例数（%）

	N+I併用群 （D群） （n=187）	化学療法群 （F群） （n=186）
最良総合効果（CR＋PR）	51（27.3）	43（23.1）
95%信頼区間*	（21.0, 34.3）	（17.3, 29.8）
CR	4（2.1）	2（1.1）
PR	47（25.1）	41（22.0）
SD	73（39.0）	97（52.2）
PD	45（24.1）	24（12.9）
評価不能	18（9.6）	22（11.8）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

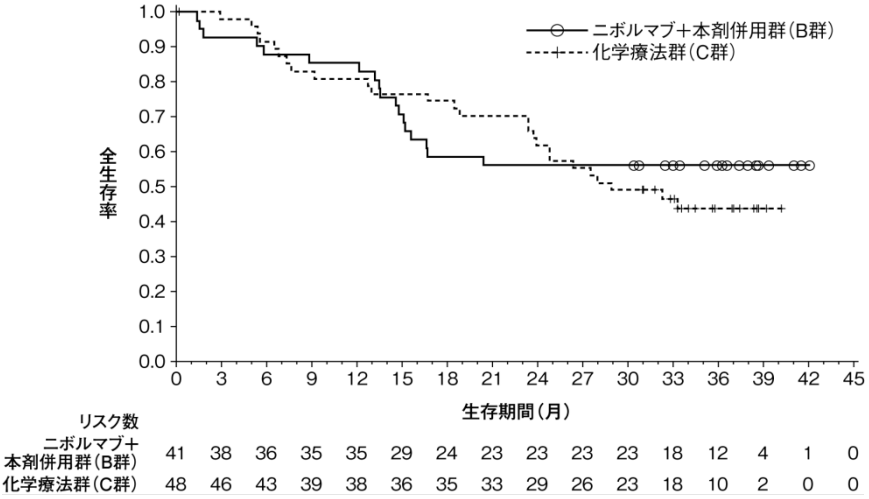
結果

日本人部分集団解析

＜OS＞

Part 1a（PD-L1≧1%）

日本人部分集団（PD-L1≧1%の被験者）において、Kaplan-Meier法を用いて推定した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ヵ月（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。



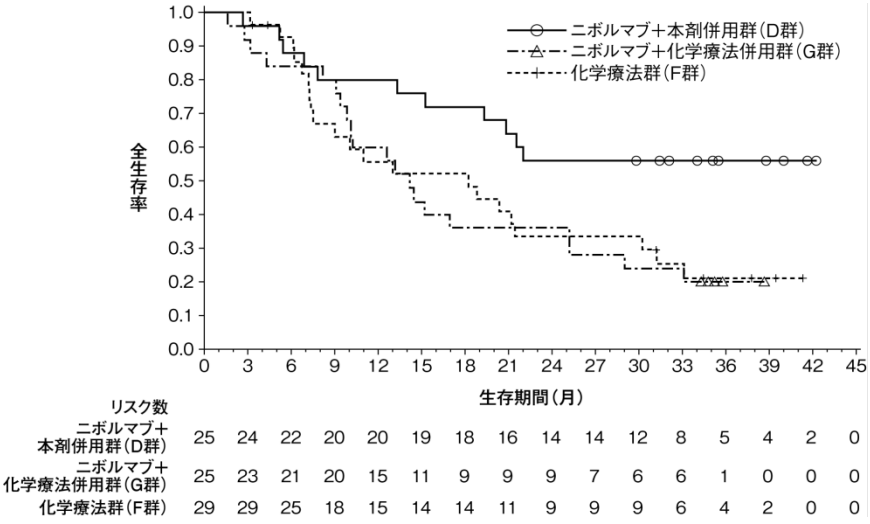
	N+I併用群 （B群） （n=41）	化学療法群 （C群） （n=48）
死亡イベント数（%）	18（43.9）	26（54.2）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.83 （0.46, 1.52）	
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	未達 （15.21, ―）	28.94 （23.75, ―）
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	85.4 （70.3, 93.1）	80.9 （66.4, 89.5）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	56.1 （39.7, 69.6）	61.7 （46.3, 73.9）

*非層別Cox比例ハザードモデル

結果

Part 1b（PD-L1＜1%）

日本人部分集団（PD-L1＜1%の被験者）において、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、N+I併用群（D群）で未達（95%信頼区間：19.35, ―）、化学療法群（F群）で18.23ヵ月（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+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。



	N+I併用群 （D群） （n=25）	化学療法群 （F群） （n=29）
死亡イベント数（%）	11（44.0）	21（72.4）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.44 （0.21, 0.91）	
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	未達 （19.35, ―）	18.23 （7.39, 30.26）
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	80.0 （58.4, 91.1）	55.7 （35.4, 71.9）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	56.0 （34.8, 72.7）	33.4 （16.8, 51.0）

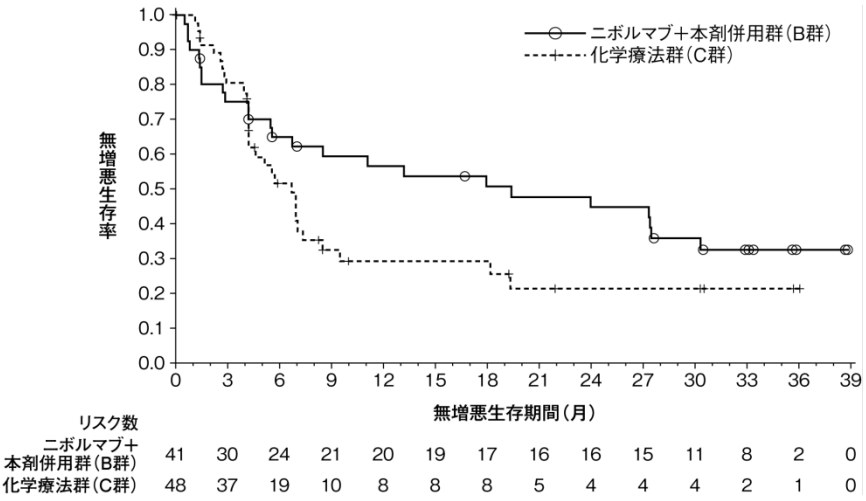
*非層別Cox比例ハザードモデル

結果

＜PFS：BICR判定＞

Part 1a（PD-L1≧1%）

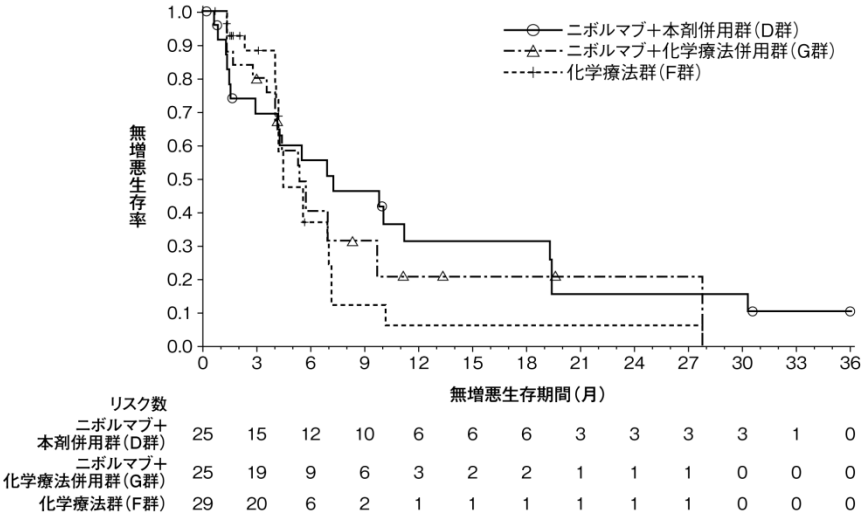
日本人部分集団（PD-L1≧１％の被験者）において、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N+I併用群（B群）で19.45ヵ月（95％信頼区間：5.55, 30.42）、化学療法群（C群）で6.74ヵ月（95％信頼区間：4.30, 8.28）であった。化学療法群（C群）に対するN+I併用群（B群）のハザード比は0.65（95％信頼区間：0.38, 1.12）であった。



	N+I併用群 （B群） （n=41）	化学療法群 （C群） （n=48）
イベント数（%）	25（61.0）	31（64.6）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.65 （0.38, 1.12）	
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	19.45 （5.55, 30.42）	6.74 （4.30, 8.28）
12ヵ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ヵ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）

*非層別Cox比例ハザードモデル

結果	Part 1b（PD-L1＜1%） 日本人部分集団（PD-L1＜1%の被験者）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、N+I併用群（D群）で7.23ヵ月（95%信頼区間：2.89, 19.29）、化学療法群（F群）で4.47ヵ月（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+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。



	N+I併用群 （D群） （n=25）	化学療法群 （F群） （n=29）
イベント数（%）	19（76.0）	19（65.5）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.61 （0.31, 1.21）	
無増悪生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	7.23 （2.89, 19.29）	4.47 （4.04, 7.00）
12ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	31.2 （13.4, 51.0）	6.2 （0.4, 24.2）
24ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	15.6 （4.0, 34.3）	6.2 （0.4, 24.2）

*非層別Cox比例ハザードモデル

結果

＜奏効率：BICR判定＞

Part 1a（PD-L1≧1%）

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（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。

例数（%）

	N+I併用群 （B群） （n=41）	化学療法群 （C群） （n=48）
最良総合効果（CR＋PR）	26（63.4）	19（39.6）
95%信頼区間*	（46.9, 77.9）	（25.8, 54.7）
CR	8（19.5）	2（4.2）
PR	18（43.9）	17（35.4）
SD	7（17.1）	24（50.0）
PD	7（17.1）	4（8.3）
評価不能	1（2.4）	1（2.1）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

Part 1b（PD-L1＜1%）

日本人部分集団（PD-L1＜1%）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）、化学療法群（F群）で31.0%（95%信頼区間：15.3, 50.8）であった。

例数（%）

	N+I併用群 （D群） （n=25）	化学療法群 （F群） （n=29）
奏効者数（%）	9（36.0）	9（31.0）
95%信頼区間*	（18.0, 57.5）	（15.3, 50.8）
CR	2（8.0）	0
PR	7（28.0）	9（31.0）
SD	8（32.0）	17（58.6）
PD	6（24.0）	2（6.9）
評価不能	2（8.0）	1（3.4）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

結果	**安全性** 副作用は、N+I統合群（B＋D群）で76.7%（442例）、化学療法統合群（C＋F群）で81.9%（467例）に認められた。主な副作用（10%以上の発現率）は、N+I統合群（B＋D群）では、発疹及び下痢が各17.0%（98例）、疲労14.4%（83例）、そう痒症14.2%（82例）、食欲減退13.2%（76例）、甲状腺機能低下症12.5%（72例）、無力症10.2%（59例）であった。化学療法統合群（C＋F群）では、悪心36.1%（206例）、貧血33.0%（188例）、食欲減退19.6%（112例）、疲労18.9%（108例）、好中球減少症17.2%（98例）、便秘14.9%（85例）、嘔吐13.5%（77例）、無力症12.6%（72例）、好中球数減少11.2%（64例）であった。 重篤な副作用は、N+I統合群（B＋D群）で24.5%（141例）、化学療法統合群（C＋F群）で13.9%（79例）に認められた。 副作用により投与を中止した患者は、N+I例統合群（B＋D群）で18.1%（104例）、化学療法統合群（C＋F群）で9.1%（52例）であった。 治験薬最終投与後30日までに死亡した患者は、N+I統合群（B＋D群）で13.0%（75例）、化学療法統合群（C＋F群）で6.5%（37例）であり、治験薬の毒性により死亡した患者は、N+I統合群（B＋D群）の5例（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）、化学療法統合群（C＋F群）の5例（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。 日本人部分集団において、副作用は、N+I統合群（B＋D群）で95.5%（63例）、化学療法統合群（C＋F群）で96.1%（73例）に認められた。主な副作用（10%以上の発現率）は、N+I統合群（B＋D群）では、発熱31.8%（21例）、斑状丘疹状皮疹25.8%（17例）、下痢21.2%（14例）、食欲減退18.2%（12例）、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15.2%（10例）、低ナトリウム血症13.6%（9例）、疲労及び甲状腺機能低下症が各12.1%（8例）、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10.6%（7例）であった。化学療法統合群（C＋F群）では便秘59.2%（45例）、悪心51.3%（39例）、食欲減退46.1%（35例）、好中球数減少43.4%（33例）、しゃっくり32.9%（25例）、貧血31.6%（24例），血小板数減少25.0%（19例）、倦怠感23.7%（18例）、白血球数減少22.4%（17例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19.7%（15例）、味覚異常15.8%（12例）、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14.5%（11例）、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13.2%（10例）、脱毛症、下痢、口内炎及び血中クレアチニン増加が各10.5%（8例）であった。 重篤な副作用は、N+I統合群（B＋D群）で56.1%（37例）、化学療法統合群（C＋F群）で17.1%（13例）に認められた。 副作用により投与を中止した患者は、N+I統合群（B＋D群）で28.8%（19例）、化学療法統合群（C＋F群）で17.1%（13例）であった。 治験薬最終投与後30日までに死亡した患者は、N+I統合群（B＋D群）では1.5%（1例）であり、死亡理由は治験薬によるショックであった。化学療法統合群（C＋F群）では治験薬最終投与後30日までに死亡した患者は認められなかった。

＜ニボルマブ（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3相非盲検比較試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29)]

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＋ニボルマブ＋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＋ニボルマブ＋化学療法群：361例、化学療法群：358例）
主な適格基準	1）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認診断された患者 2）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 3）Performance Status（ECOG）が0～1の患者 4）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 5）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	1）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。） 2）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 3）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） 4）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週間以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） 5）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＋ニボルマブ＋化学療法群（以下、N+I+C併用群）：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ360mgを3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Day1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/m^2）（又は実施医療機関の慣例により175mg/m^2） 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/m^2）、又はシスプラチン（75mg/m^2）＋ペメトレキセド（500mg/m^2）、維持療法ペメトレキセド（500mg/m^2）（維持療法ペメトレキセドは任意）

評価項目	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＋ニボルマブ＋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。
結果	**患者背景**

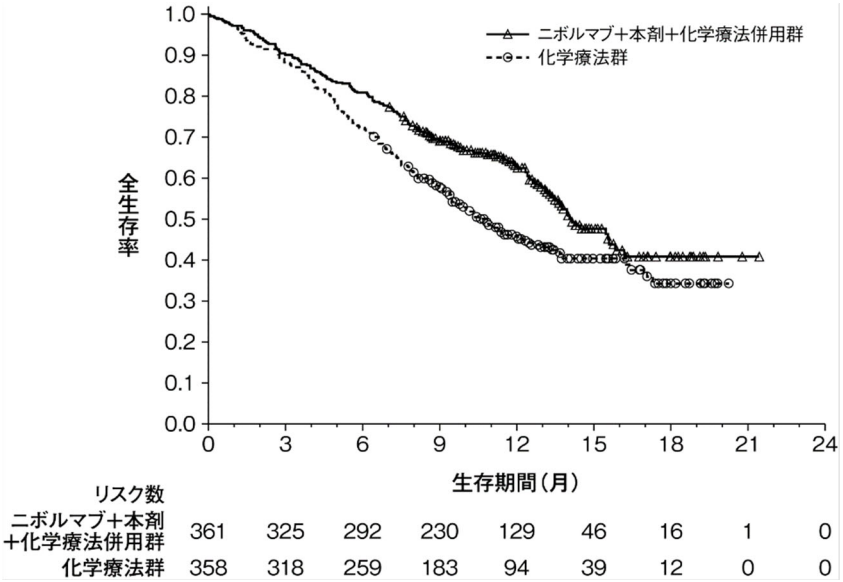
	N+I+C併用群(n=361)		化学療法群(n=358)	
	全症例 (n=361)	日本人部分集団 (n=22)	全症例 (n=358)	日本人部分集団 (n=28)
性別、例(%)				
男性	252(69.8)	19(86.4)	252(70.4)	22(78.6)
女性	109(30.2)	3(13.6)	106(29.6)	6(21.4)
年齢、例(%)				
中央値	65.0歳	68.5歳	65.0歳	67.0歳
65歳未満	176(48.8)	7(31.8)	178(49.7)	10(35.7)
65歳以上	185(51.2)	15(68.2)	180(50.3)	18(64.3)
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(%)				
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(%)				
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(%)				
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(%)				
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(%)				
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(%)				
＜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

結果

主要評価項目

＜OS＞

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併用群で生存期間の有意な延長が示された。Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、N+I+C併用群で14.13ヵ月 (95％信頼区間:13.24, 16.16)、化学療法群で10.74ヵ月 (95％信頼区間:9.46, 12.45)であった。



	N+I+C併用群 (n=361)	化学療法群 (n=358)
死亡イベント数(％)	156(43.2)	195(54.5)
ハザード比* (96.71％信頼区間)	0.69 (0.55, 0.87)	
p値#	0.0006	
生存期間中央値[月] (95％信頼区間)	14.13 (13.24, 16.16)	10.74 (9.46, 12.45)
6ヵ月時点の生存率[％] (95％信頼区間)	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)
12ヵ月時点の生存率[％] (95％信頼区間)	62.5 (57.0, 67.5)	45.7 (40.1, 51.2)

*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Cox比例ハザードモデル

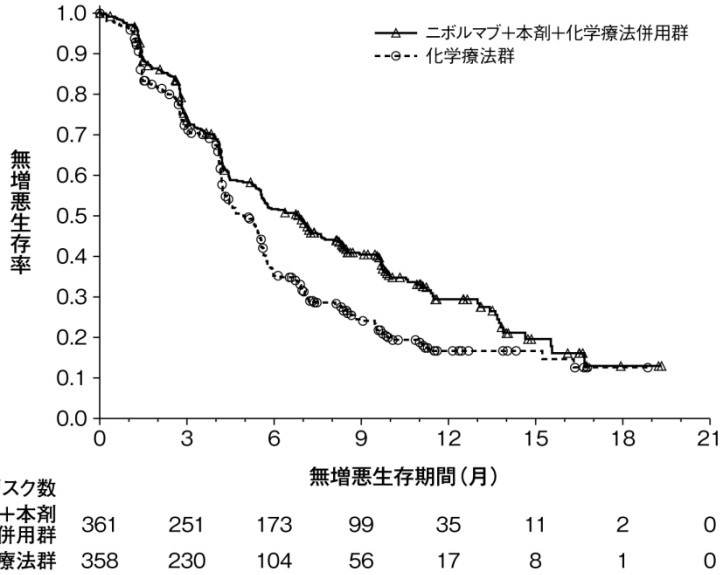
#組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、性別(男性、女性)及びPD-L1発現率(1％以上、1％未満、定量不能)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準はp＜0.0329とした。

結果

副次評価項目

＜PFS：BICR判定＞

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法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N+I+C併用群で6.83ヵ月 (95%信頼区間：5.55, 7.66)、化学療法群で4.96ヵ月 (95%信頼区間：4.27, 5.55)であった。



	N+I+C併用群 (n=361)	化学療法群 (n=358)
イベント数(%)	232(64.3)	249(69.6)
ハザード比* (97.48%信頼区間)	0.70 (0.57, 0.86)	
p値#	0.0001	
無増悪生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	6.83 (5.55, 7.66)	4.96 (4.27, 5.55)
6ヵ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ヵ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)

*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Cox比例ハザードモデル

#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、有意水準は、p＜0.0252とした。

結果

＜奏効率：BICR判定＞

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）。

例数（%）

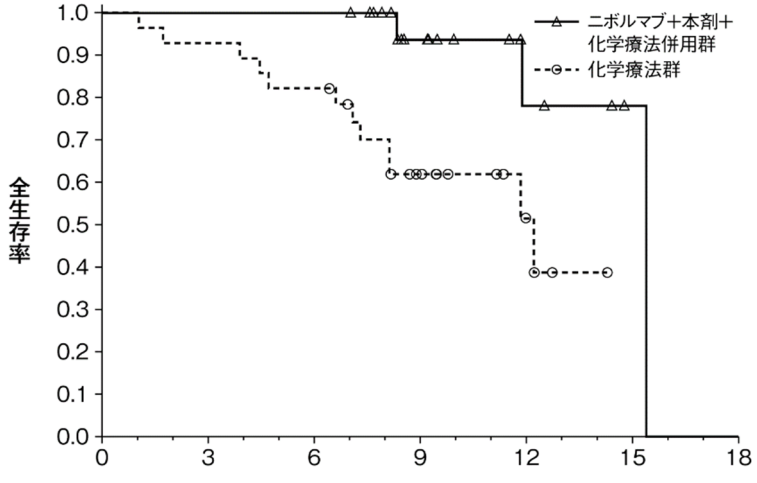
対象者数	N+I+C併用群 (n=361)	化学療法群 (n=358)
最良総合効果（CR＋PR）	136（37.7）	90（25.1）
95%信頼区間*	（32.7, 42.9）	（20.7, 30.0）
CR	7（1.9）	3（0.8）
PR	129（35.7）	87（24.3）
SD	166（46.0）	184（51.4）
PD	32（8.9）	45（12.6）
評価不能	24（6.6）	30（8.4）
報告なし	3（0.8）	9（2.5）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

〔日本人部分集団解析〕

＜OS＞

日本人部分集団において、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、N+I+C併用群で15.44ヵ月（95%信頼区間：11.93, 15.44）、化学療法群で12.22ヵ月（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。

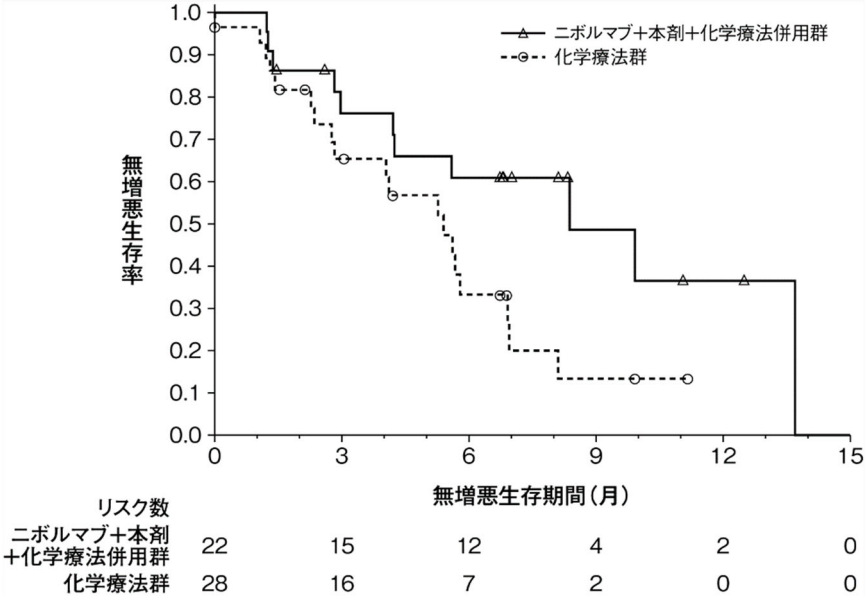


リスク数							
ニボルマブ＋本剤＋化学療法併用群	22	22	22	12	5	1	0
化学療法群	28	26	23	12	4	0	0

結果

＜PFS：BICR判定＞

日本人部分集団において、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N+I+C併用群で8.38ヵ月（95％信頼区間：4.21, 13.70）、化学療法群で5.39ヵ月（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。



＜奏効率：BICR判定＞

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。

例数（％）

	N+I+C併用群 （n=22）	化学療法群 （n=28）
最良総合効果（CR＋PR）	10（45.5）	7（25.0）
95％信頼区間	（24.4, 67.8）	（10.7, 44.9）
CR	2（9.1）	0
PR	8（36.4）	7（25.0）
SD	9（40.9）	15（53.6）
PD	3（13.6）	4（14.3）
評価不能	0	2（7.1）

*Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

結果	**安全性** 副作用は、N+I+C併用群で89.9％（322/358例）、化学療法群で87.1％（304/349例）であった。主な副作用（10％以上の発現率）は、N+I+C併用群では悪心26.3％（94例）、貧血22.3％（80例）、下痢及び無力症各20.4％（73例）、そう痒症18.4％（66例）、発疹17.9％（64例）、疲労16.5％（59例）、食欲減退15.6％（56例）、甲状腺機能低下症14.5％（52例）、嘔吐13.1％（47例）であり、化学療法群では、貧血37.2％（130例）、悪心36.1％（126例）、無力症17.5％（61例）、好中球減少症16.6％（58例）、食欲減退15.2％（53例）、嘔吐14.6％（51例）、下痢12.0％（42例）、便秘10.9％（38例）、疲労10.6％（37例）であった。 重篤な副作用は、N+I+C併用群で29.1％（104例）、化学療法群で17.5％（61例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I+C併用群で19.0％（68例）、化学療法群で7.4％（26例）であった。 治験期間中又は最終投与から30日以内の死亡した患者は、N+I+C併用群で11.2％（40例）、化学療法群で12.0％（42例）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。 日本人部分集団において、副作用は、N+I+C併用群で100.0％（22/22例）、化学療法群で96.4％（27/28例）に認められた。主な副作用（10％以上の発現率）は、N+I+C併用群では便秘54.5％（12例）、食欲減退40.9％（9例）、悪心、斑状丘疹状皮疹及び倦怠感各36.4％（8例）、好中球数減少31.8％（7例）、脱毛症及び貧血各27.3％（6例）、発熱22.7％（5例）、下痢、発疹、疲労及び血小板数減少各18.2％（4例）、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13.6％（3例）であった。化学療法群では、便秘及び悪心各60.7％（17例）、貧血46.4％（13例）、食欲減退39.3％（11例）、末梢性感覚ニューロパチー32.1％（9例）、脱毛症、倦怠感、好中球数減少及びしゃっくり各28.6％（8例）、血小板数減少25.0％（7例）、疲労及び白血球数減少各21.4％（6例）、味覚異常14.3％（4例）、下痢、口内炎、嘔吐、末梢性浮腫及び好中球減少症各10.7％（3例）であった。 重篤な副作用は、N+I+C併用群で31.8％（7例）、化学療法群で28.6％（8例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I+C併用群で22.7％（5例）、化学療法群で17.9％（5例）であった。 治験期間中又は最終投与から30日以内に死亡した患者は、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。

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

国際共同第3相非盲検比較試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32)]

目的	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、化学療法（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法）を対照とした、本剤＋ニボルマブ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、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＋ニボルマブ（以下、N+I併用）群：303例、化学療法群：302例）
主な適格基準	1）組織学的に悪性胸膜中皮腫の診断が確定した患者 2）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 3）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。） 4）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。 5）ECOG PSが0又は1の患者 6）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ヵ所で測定できる1つ以上の病変であり、m-RECISTを用いた反復評価に適するものと定義する。）　など
主な除外基準	1）未分化型腹膜、心内膜及び精巣鞘膜中皮腫 2）脳転移のある患者 3）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 4）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 5）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 6）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 7）慢性炎症性疾患又は自己免疫疾患を有する患者 8）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 9）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　など
試験方法	N+I併用群：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で静脈内投与し、最長24ヵ月間継続する。 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/m^2＋シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチン（AUC=5mg/mL·min）をサイクルのDay 1に静脈内投与する併用化学療法を最大6サイクル実施する。
評価項目	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 *：m-RECIST又はRECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
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log-rank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とその両側100×(1−調整後のα)%信頼区間は、投与群を共変量とし、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。Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を群別に示し、OSの中央値とその両側95%信頼区間を推定した。

結果

患者背景

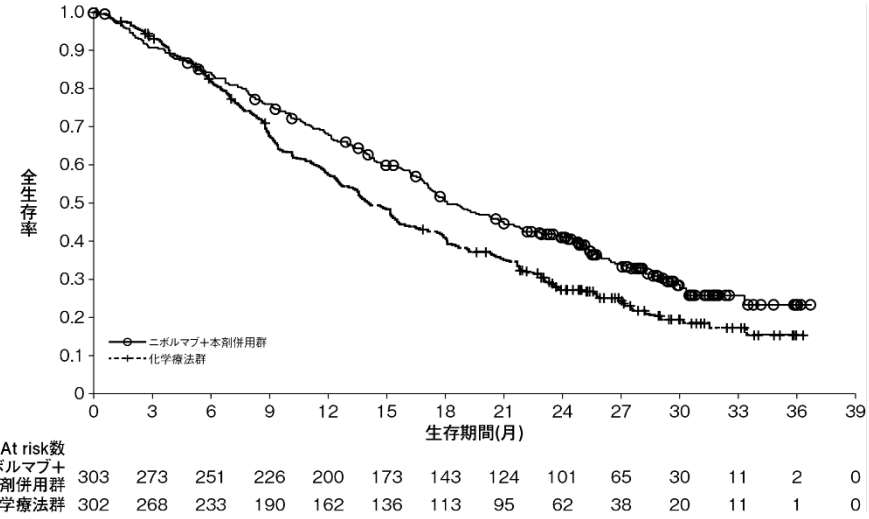
	N+I併用群		化学療法群	
	全症例 (n=303)	日本人部分集団 (n=23)	全症例 (n=302)	日本人部分集団 (n=37)
性別、例(%)				
男性	234(77.2)	19(82.6)	233(77.2)	36(97.3)
女性	69(22.8)	4(17.4)	69(22.8)	1(2.7)
年齢、例(%)				
中央値	69.0歳	69.0歳	69.0歳	73.0歳
65歳未満	71(23.4)	2(8.7)	96(31.8)	7(18.9)
65歳以上	232(76.6)	21(91.3)	206(68.2)	30(81.1)
65歳以上 75歳未満	154(50.8)	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(%)				
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)
ｱﾒﾘｶﾝｲﾝﾃﾞｨｱﾝ/ 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(%)				
Ⅰ	12(4.0)	0	20(6.6)	2(5.4)
Ⅱ	23(7.6)	1(4.3)	22(7.3)	3(8.1)
Ⅲ	103(34.0)	9(39.1)	106(35.1)	13(35.1)
Ⅳ	160(52.8)	13(56.5)	149(49.3)	19(51.4)
不明	5(1.7)		5(1.7)	0
組織型、例(%)				
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)
肉腫型	35(11.6)	6(26.1)	36(11.9)	13(35.1)
二相型及び その他	39(13.0)	8(34.8)	39(12.9)	6(16.2)
ECOG PS、例(%)				
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(%)				
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

結果

主要評価項目

＜OS＞

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＝0.0020（両側）、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 法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で18.07ヵ月（95%信頼区間：16.82, 21.45）、化学療法群で14.09ヵ月（95%信頼区間：12.45, 16.23）であった。



	N+I併用群 （n=303）	化学療法群 （n=302）
イベント数（%）	200（66.0）	219（72.5）
ハザード比* （96.6%信頼区間）	0.74 （0.60, 0.91）	
p値#（層別log-rank 検定）	p=0.0020（両側）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	18.07 （16.82, 21.45）	14.09 （12.45, 16.23）
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	67.9 （62.3, 72.8）	57.7 （51.7, 63.2）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	40.8 （35.1, 46.5）	27.0 （21.9, 32.4）

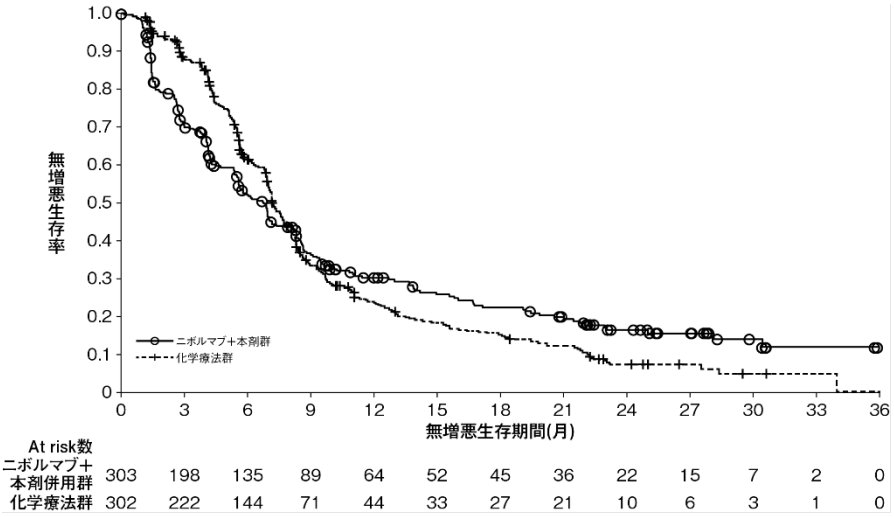
*組織型（上皮型、非上皮型）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
有意水準は、0.0345とした

結果

副次評価項目

＜PFS：BICR判定＞

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6.77ヵ月（95%信頼区間：5.59, 7.36）、化学療法群で7.20ヵ月（95%信頼区間：6.93, 8.05）であった。



	N+I併用群 （n=303）	化学療法群 （n=302）
イベント数（%）	218（71.9）	209（69.2）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.74 （0.61, 0.89）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	6.77 （5.59, 7.36）	7.20 （6.93, 8.05）
12ヵ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）
24ヵ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）

* 層別Cox比例ハザードモデル

＜奏効率：BICR判定＞

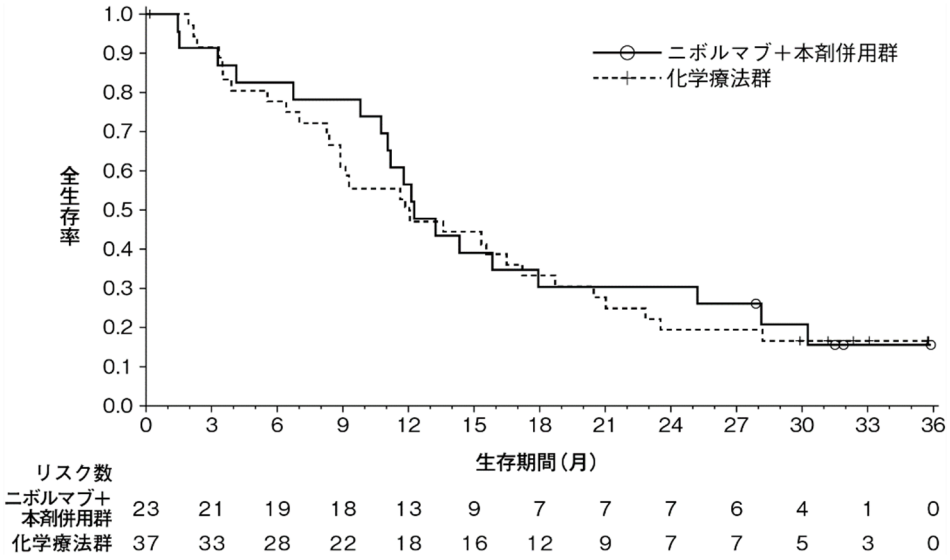
奏効率はN+I併用群で39.6%（95%信頼区間：34.1, 45.4）、化学療法群で42.7%（95%信頼区間：37.1, 48.5）であった。

例数（%）

	N+I併用群 （n=303）	化学療法群 （n=302）
奏効率（CR＋PR）	120（39.6）	129（42.7）
CR	5（1.7）	0
PR	115（38.0）	129（42.7）
SD	112（37.0）	125（41.4）
non-CR/non-PD	0	3（1.0）
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m-RECIST又はRECIST ガイドライン1.1 版に準じて判定された。

結果	（日本人部分集団） ＜OS＞ 日本人部分集団において、Kaplan-Meier法を用いて推定した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。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。



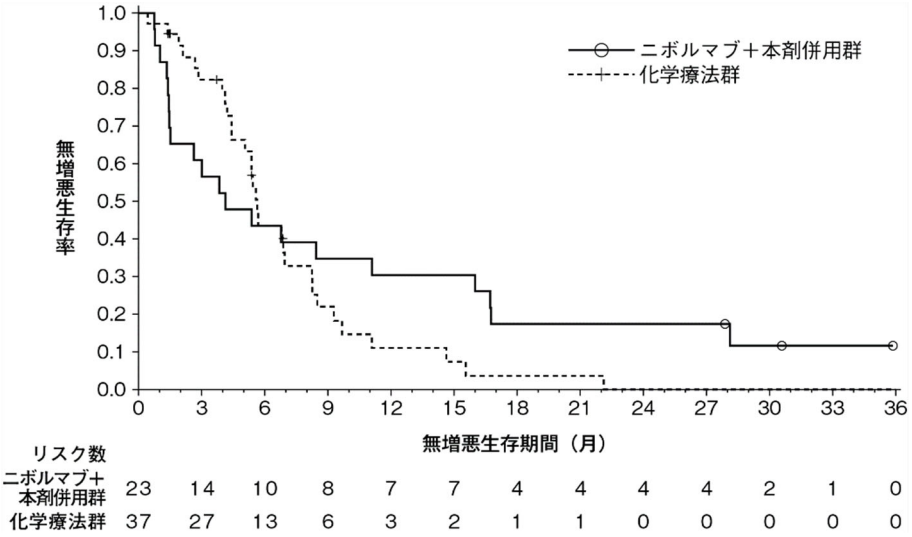
	N+I併用群 （n=23）	化学療法群 （n=37）
イベント数（%）	19（82.6）	30（81.1）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.92 （0.52, 1.63）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	12.25 （10.74, 17.94）	11.96 （8.38, 17.18）
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	56.5 （34.3, 73.8）	50.0 （32.9, 64.9）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	30.4 （13.5, 49.3）	19.4 （8.6, 33.6）

*非層別Cox 比例ハザードモデル

結果

＜PFS：BICR判定＞

日本人部分集団において、Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値はN+I併用群で4.14ヵ月（95%信頼区間：1.48, 11.10）、化学療法群で5.65ヵ月（95%信頼区間：4.44, 6.97）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0.74（95%信頼区間0.40, 1.36）であった。



	N+I併用群 （n=23）	化学療法群 （n=37）
イベント数（%）	20（87.0）	30（81.1）
ハザード比* （95%信頼区間）	0.74 （0.40, 1.36）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	4.14 （1.48, 11.10）	5.65 （4.44, 6.97）
12ヵ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）
24ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	17.4 （5.4, 35.0）	0

*非層別Cox 比例ハザードモデル

＜奏効率：BICR判定＞

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。

例数（%）

	N+I併用群 （n=23）	化学療法群 （n=37）
奏効率（CR＋PR）	11（47.8）	19（51.4）
CR	0	0
PR	11（47.8）	19（51.4）
SD	4（17.4）	15（40.5）
non-CR/non-PD	0	0
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。

結果	**安全性** 副作用は、N+I併用群で80.0％（240/300例）、化学療法群で82.0％（233/284例）に認められた。 主な副作用（10％以上の発現率）は、N+I併用群では、下痢20.7％（62例）、そう痒症16.3％（49例）、発疹14.3％（43例）、疲労13.7％（41例）、甲状腺機能低下症10.7％（32例）、悪心10.0％（30例）であり、化学療法群では、悪心36.6％（104例）、貧血35.9％（102例）、好中球減少症25.0％（71例）、疲労19.4％（55例）、食欲減退17.6％（50例）、無力症15.5％（44例）、便秘14.8％（42例）、嘔吐14.4％（41例）であった。 重篤な副作用は、N+I併用群で21.3％（64例）、化学療法群で7.7％（22例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で23.0％（69例）、化学療法群で15.8％（45例）であった。 治験薬最終投与後30日までに死亡した患者は、N+I併用群で9.3%（28例）、化学療法群で4.9%（14例）であった。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1 例（骨髄抑制）であった。 日本人部分集団において、副作用は、N+I併用群で95.7％（22/23例）、化学療法群で100.0％（36/36例）に認められた。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%（11例）、発疹43.5%（10例）、発熱43.5%（10例）、下痢39.1%（9例）、肝機能異常39.1%（9例）及び悪心34.8%（8例）であり、化学療法群では便秘58.3%（14例）、貧血55.6%（20例）、食欲減退52.8%（19例）、悪心38.9%（14例）、好中球減少症36.1%（13例）、倦怠感30.6%（11例）及びしゃっくり30.6%（11例）であった。 重篤な副作用は、N+I併用群で52.2％（12例）、化学療法群で2.8％（1例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で39.1％（9例）、化学療法群で22.2％（8例）であった。 治験薬最終投与後30 日までに死亡した患者は、N+I併用群で13.0%（3例）、化学療法群で5.6%（2例）であった。治験薬の毒性による死亡は、両群に認められなかった。

根治切除不能な進行・再発の食道癌

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

国際共同第3相非盲検比較試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34)]

目的	化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発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＋ニボルマブ併用投与、並びにニボルマブ＋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＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：325例、ニボルマブ＋化学療法併用（以下、N+C併用）群：321例、化学療法群：324例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）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 3）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 4）根治的化学放射線療法や手術などの根治的な治療の対象とならない患者 5）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 6）ECOG PSが0～1の患者 7）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割付前28日以内に実施する） 8）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。 9）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（≧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　など
主な除外基準	1）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 2）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 3）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 4）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10mg超）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 5）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 6）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　など
試験方法	N+I併用群：本剤1mg/kgを6週間間隔で、ニボルマブ3mg/kgを2週間間隔で静脈内投与し、最長24ヵ月間継続する。 N+C併用群：ニボルマブ3mg/kg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/日を持続静注、並びに1日目にシスプラチン80mg/m^{2}を静脈内投与する。なお、ニボルマブは最長24ヵ月間継続する。 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/日を持続静注、並びに1日目にシスプラチン80mg/m^{2}を静脈内投与した。
評価項目	主要評価項目：PD-L1（TPS）≧1%の被験者における全生存期間、無増悪生存期間（盲検下独立中央判定（以下、BICR）） 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、無増悪生存期間（BICR）、PD-L1（TPS）≧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）等

解析方法	PD-L1（TPS）≧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log-rank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×（1-α）%信頼区間を推定した。
結果	患者背景

	N+I併用群		化学療法群	
	全症例 (n=325)	日本人部分集団 (n=131)	全症例 (n=324)	日本人部分集団 (n=137)
年齢、例（%）				
中央値（範囲）、歳	63.0（28, 81）	66.0（34, 81）	64.0（26, 81）	67.0（36, 78）
65歳未満	185（56.9）	50（38.2）	166（51.2）	49（35.8）
65歳以上	140（43.1）	81（61.8）	158（48.8）	88（64.2）
65歳以上 75歳未満	116（35.7）	64（48.9）	129（39.8）	72（52.6）
75歳以上	24（7.4）	17（13.0）	29（9.0）	16（11.7）
性別、例（%）				
男性	269（82.8）	111（84.7）	275（84.9）	121(88.3)
女性	56（17.2）	20（15.3）	49（15.1）	16(11.7)
人種、例（%）				
白人	79（24.3）	0	84（25.9）	0
黒人/アフリカ系米国人	4（1.2）	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	1（0.3）	0
アジアンインディアン	1（0.3）	0	3（0.9）	0
中国人	71（21.8）	0	70（21.6）	0
日本人	131（40.3）	131（100.0）	137（42.3）	137（100.0）
その他のアジア人	28（8.6）	0	17（5.2）	0
その他	10（3.1）	0	6（1.9）	0
腫瘍細胞のPD-L1発現、例（%）※1				
≧1%	158（48.6）	66（51.6）	157（48.5）	64（47.1）
＜1%/不明	167（51.4）	62（48.4）	167（51.5）	72（52.9）
地域、例（%）				
東アジア（日本、韓国、台湾）	185（56.9）	131（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（13.0）	0
その他	96（29.5）	0	98（30.2）	0
ECOG PS、例（%）				
0	151（46.5）	93(71.0)	154（47.5）	95(69.3)
1	174（53.5）	38(29.0)	170（52.5）	42(30.7)
転移臓器数（BICR）、例（%）				
≦1	160（49.2）	62(47.3)	158（48.8）	60（43.8）
≧2	165（50.8）	69(52.7)	166（51.2）	77（56.2）
組織型、例（%）				
扁平上皮癌	322（99.1）	130（99.2）	318（98.1）	137（100.0）
腺扁平上皮癌	3（0.9）	1（0.8）	6（1.9）	0
その他	0	0	0	0
最新の診断時における疾患状況、例（%）				
De novo転移	196（60.3）	78（59.5）	187（57.7）	72（52.6）
再発-遠隔	73（22.5）	35（26.7）	60（18.5）	37（27.0）
再発-局所	25（7.7）	5（3.8）	25（7.7）	7（5.1）
切除不能進行	31（9.5）	13（9.9）	52（16.0）	21（15.3）
初回診断時における病期、例（%）				
Ⅰ-Ⅲ期	115（35.4）	48（36.6）	117（36.1）	54（39.4）
Ⅳ期	208（64.0）	83（63.4）	206（63.6）	83（60.6）
報告なし	2（0.6）	0	1（0.3）	0

※1：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

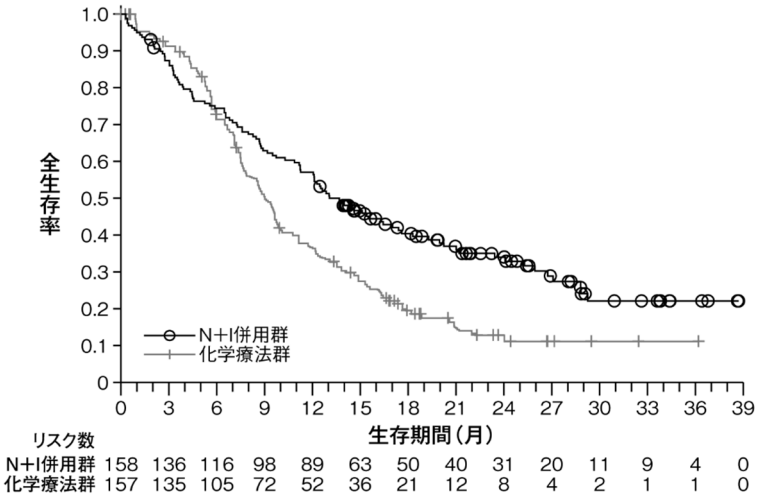
結果

	N+I併用群		化学療法群	
	全症例 (n=325)	日本人部分集団 (n=131)	全症例 (n=324)	日本人部分集団 (n=137)
初回診断時における病変部位、例(%)				
胸部上部	64(19.7)	26(19.8)	51(15.7)	23(16.8)
胸部中部	131(40.3)	60(45.8)	134(41.4)	51(37.2)
胸部下部	103(31.7)	44(33.6)	119(36.7)	59(43.1)
胃食道接合部	25(7.7)	1(0.8)	18(5.6)	4(2.9)
報告なし	2(0.6)	0	2(0.6)	0
喫煙歴、例(%)				
現在/過去	268(82.5)	120(91.6)	256(79.0)	120(87.6)
非喫煙者	57(17.5)	11(8.4)	68(21.0)	17(12.4)
飲酒歴、例(%)				
現在/過去	260(80.0)	121(92.4)	250(77.2)	123(89.8)
なし	65(20.0)	10(7.6)	74(22.8)	14(10.2)

主要評価項目

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者におけるOS＞

PD-L1(TPS)≧1%の被験者における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 法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で13.70ヵ月(95%信頼区間:11.24, 17.02)、化学療法群で9.07ヵ月(95%信頼区間:7.69, 9.95)であった。



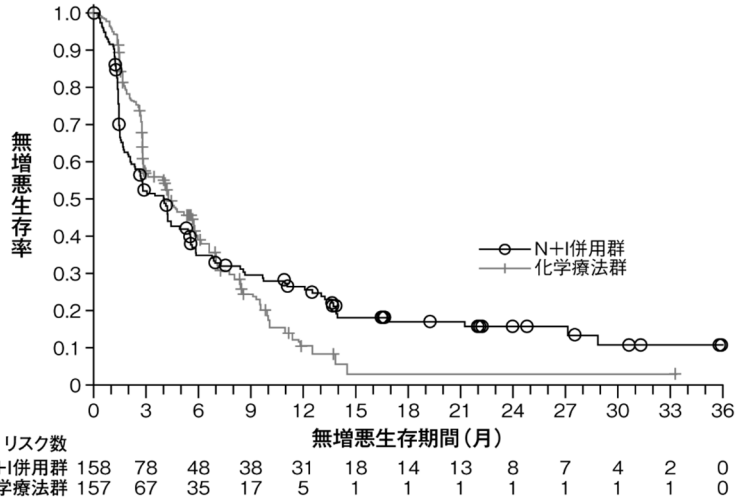
	N+I併用群 (n=158)	化学療法群 (n=157)
イベント数(%)	106(67.1)	121(77.1)
ハザード比* (98.6%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	
p値#(層別log-rank 検定)	0.0010(両側)	
中央値[月] (95%信頼区間)	13.70 (11.24, 17.02)	9.07 (7.69, 9.95)
6ヵ月時点の生存率[%] (95%信頼区間)	74.44 (66.84, 80.55)	72.80 (64.83, 79.26)
12ヵ月時点の生存率[%] (95%信頼区間)	57.11 (48.97, 64.44)	37.07 (29.22, 44.91)

*地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別log-rank検定

結果

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者におけるPFS：BICR判定＞

PD-L1（TPS）≧1%の被験者における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1.02［（98.5%信頼区間：0.73, 1.43）、p＝0.8958、層別log-rank 検定］であり、N+I併用群の化学療法群に対する優越性は検証されなかった。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4.04ヵ月（95%信頼区間：2.40, 4.93）、化学療法群で4.44ヵ月（95%信頼区間：2.89, 5.82）であった。



	N+I併用群 （n=158）	化学療法群 （n=157）
イベント数（%）	123（77.8）	100（63.7）
ハザード比* （98.5%信頼区間）	1.02 （0.73, 1.43）	
p値#（層別log-rank 検定）	0.8958（両側）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	4.04 （2.40, 4.93）	4.44 （2.89, 5.82）
6ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	34.83 （27.26, 42.48）	39.04 （30.07, 47.90）
12ヵ月時点の無増悪生存率［%］ （95%信頼区間）	26.40 （19.45, 33.85）	10.45 （4.71, 18.84）

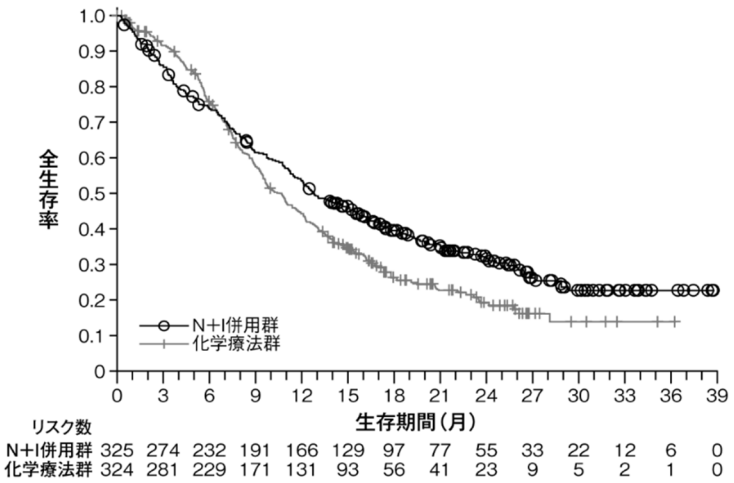
*地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別log-rank検定

副次評価項目

＜無作為化されたすべての被験者におけるOS＞

無作為化されたすべての被験者における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 法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で12.75ヵ月（95%信頼区間：11.27, 15.47）、化学療法群で10.71ヵ月（95%信頼区間：9.40, 11.93）であった。

結果

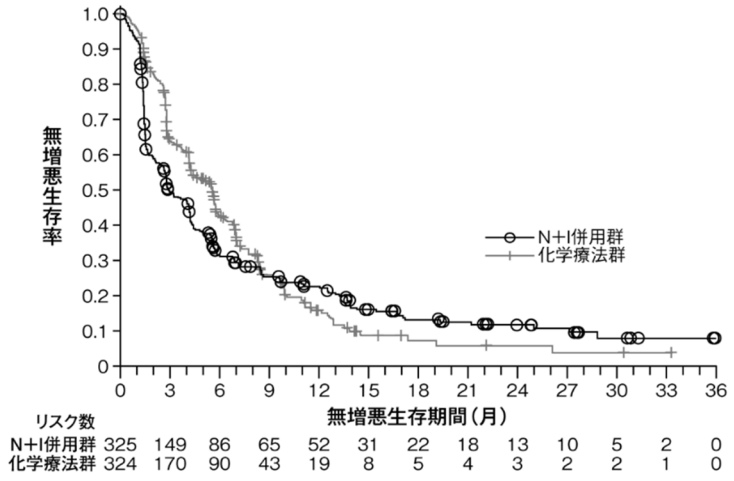


	N+I併用群 （n=325）	化学療法群 （n=324）
イベント数（%）	216（66.5）	232（71.6）
ハザード比* （98.2%信頼区間）	0.78 （0.62, 0.98）	
p値#（層別log-rank 検定）	0.0110（両側）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	12.75 （11.27, 15.47）	10.71 （9.40, 11.93）
6ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	74.03 （68.85, 78.49）	75.85 （70.65, 80.26）
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	53.50 （47.83, 58.83）	44.32 （38.63, 49.85）

*地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別log-rank検定

＜無作為化されたすべての被験者におけるPFS：BICR判定＞

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2.92ヵ月（95%信頼区間：2.66, 4.17）、化学療法群で5.59ヵ月（95%信頼区間：4.27, 5.88）であった。PD-L1（TPS）≧1%の全被験者で優越性が検証されなかったため、検定手順上、無作為化されたすべての被験者におけるPFS（BICR）の正式な検定は行われなかった。



結果

	N+I併用群 (n=325)	化学療法群 (n=324)
イベント数(%)	258(79.4)	210(64.8)
ハザード比* (95%信頼区間)	1.26 (1.04, 1.52)	
中央値[月] (95%信頼区間)	2.92 (2.66, 4.17)	5.59 (4.27, 5.88)
6ヵ月時点の無増悪生存率[%] (95%信頼区間)	31.69 (26.50, 37.00)	43.15 (36.96, 49.19)
12ヵ月時点の無増悪生存率[%] (95%信頼区間)	22.70 (17.99, 27.75)	16.02 (11.02, 21.86)

* 地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者における奏効率：BICR判定＞

PD-L1(TPS)≧1%の被験者における奏効率は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。

例数(%)

	N+I併用群 (n=158)	化学療法群 (n=157)
奏効者数(CR+PR)	56(35.4)	31(19.7)
95%信頼区間*	(28.0, 43.4)	(13.8, 26.8)

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

＜無作為化されたすべての被験者における奏効率：BICR判定＞

無作為化されたすべての被験者における奏効率は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。

例数(%)

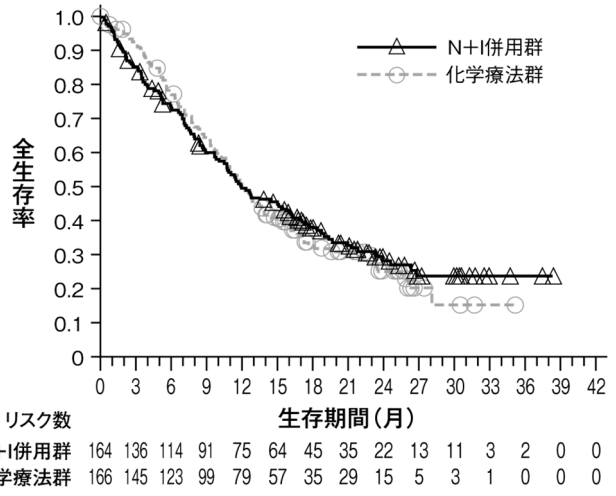
	N+I併用群 (n=325)	化学療法群 (n=324)
奏効者数(CR+PR)	90(27.7)	87(26.9)
95%信頼区間*	(22.9, 32.9)	(22.1, 32.0)

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。
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。

探索的な解析結果

＜PD-L1（TPS）<1%の被験者におけるOS＞

PD-L1(TPS)<1%の被験者における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法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で11.96ヵ月(95%信頼区間:10.09, 16.03)、化学療法群で12.16ヵ月(95%信頼区間:10.71, 14.00)であった。



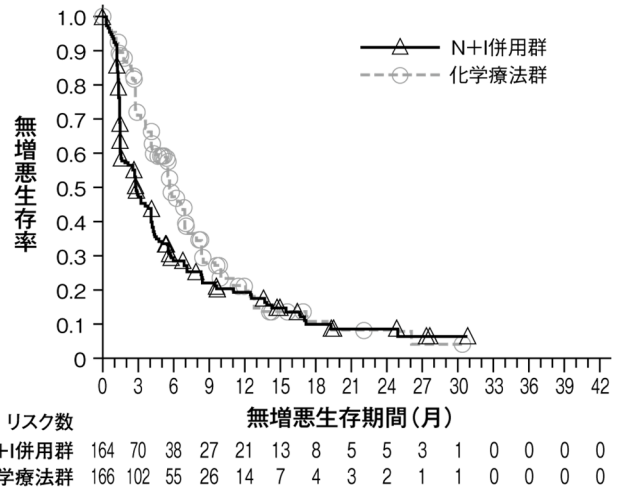
結果

	N+I併用群 (n=164)	化学療法群 (n=166)
ハザード比* (95%信頼区間)	0.96 (0.74, 1.25)	
中央値[月] (95%信頼区間)	11.96 (10.09, 16.03)	12.16 (10.71, 14.00)

* 非層別Cox比例ハザードモデル

＜PD-L1（TPS）<1%の被験者におけるPFS＞

PD-L1(TPS)<1%の被験者における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2.83ヵ月(95%信頼区間:1.68, 4.17)、化学療法群で5.75ヵ月(95%信頼区間:5.39, 6.97)であった。



	N+I併用群 (n=164)	化学療法群 (n=166)
ハザード比* (95%信頼区間)	1.45 (1.13, 1.88)	
中央値[月] (95%信頼区間)	2.83 (1.68, 4.17)	5.75 (5.39, 6.97)

* 非層別Cox比例ハザードモデル

その他の評価項目

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者における最良総合効果：BICR判定＞

例数(%)

	N+I併用群 (n=158)	化学療法群 (n=157)
CR	28(17.7)	8(5.1)
PR	28(17.7)	23(14.6)
SD	43(27.2)	72(45.9)
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。

結果

＜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判定＞

例数(%)

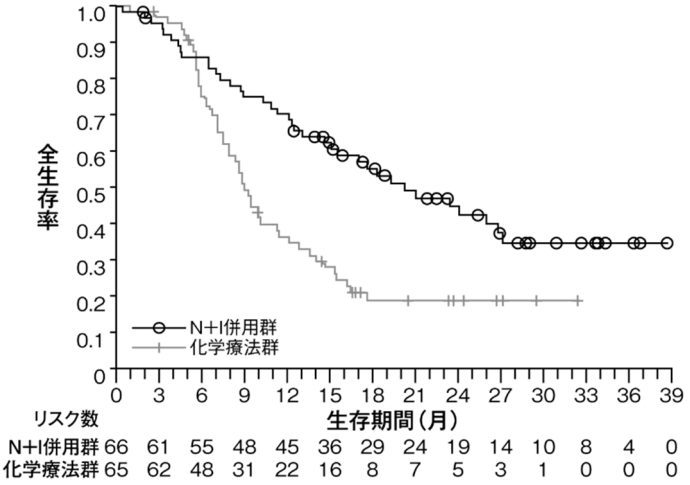
	N+I併用群 (n=325)	化学療法群 (n=324)
CR	36(11.1)	20(6.2)
PR	54(16.6)	67(20.7)
SD	103(31.7)	148(45.7)
PD	103(31.7)	38(11.7)
評価不能	29(8.9)	51(15.7)

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。

（日本人部分集団）

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者におけるOS＞

日本人部分集団(PD-L1(TPS)≧1%の被験者)において、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で20.24ヵ月(95%信頼区間:14.62, 27.10)、化学療法群で8.97ヵ月(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。



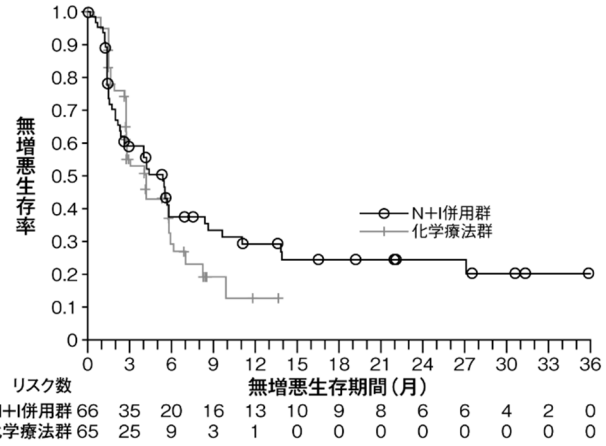
	N+I併用群 (n=66)	化学療法群 (n=65)
イベント数	37	50
ハザード比* (95%信頼区間)	0.46 (0.30, 0.71)	
中央値[月] (95%信頼区間)	20.24 (14.62, 27.10)	8.97 (7.46, 11.14)

* 非層別Cox比例ハザードモデル

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者におけるPFS：BICR判定＞

日本人部分集団(PD-L1(TPS)≧1%の被験者)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N+I併用群で5.39ヵ月(95%信頼区間:2.40, 5.85)、化学療法群で4.17ヵ月(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。

結果

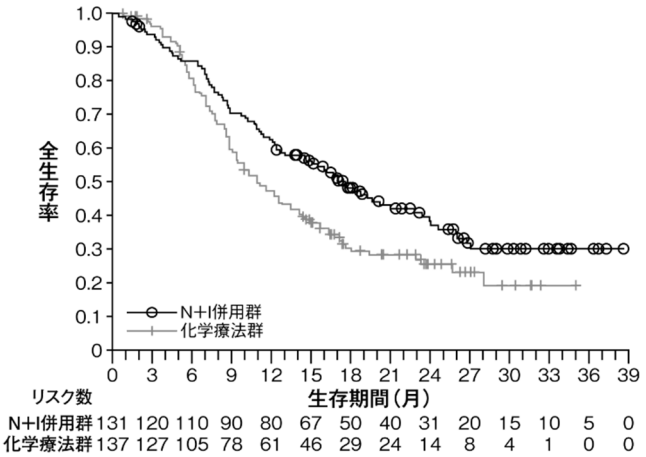


	N+I併用群 （n=66）	化学療法群 （n=65）
イベント数	45	38
ハザード比* （95%信頼区間）	0.84 （0.54, 1.32）	
中央値[月] （95%信頼区間）	5.39 （2.40, 5.85）	4.17 （2.79, 5.82）

* 非層別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OS＞

日本人部分集団（無作為化されたすべての被験者）において、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で17.61ヵ月（95%信頼区間：12.68, 22.83）、化学療法群で10.97ヵ月（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。



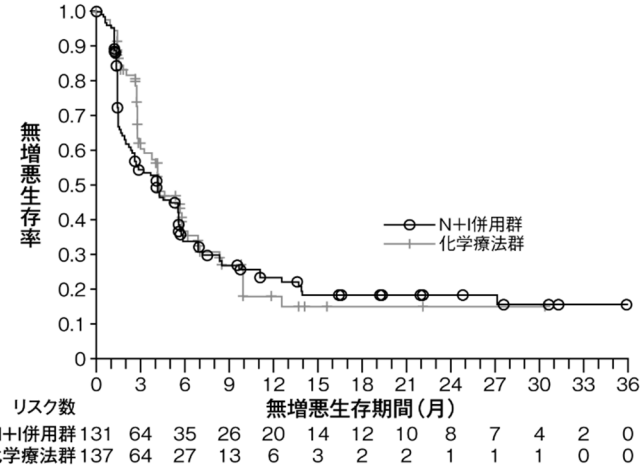
	N+I併用群 （n=131）	化学療法群 （n=137）
イベント数	80	95
ハザード比* （95%信頼区間）	0.68 （0.51, 0.92）	
中央値[月] （95%信頼区間）	17.61 （12.68, 22.83）	10.97 （9.07, 14.00）

* 非層別Cox比例ハザードモデル

結果

＜無作為化されたすべての被験者におけるPFS：BICR判定＞

日本人部分集団（無作為化されたすべての被験者）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N+I併用群で4.17ヵ月（95%信頼区間：2.60, 5.55）、化学療法群で4.27ヵ月（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。



	N+I併用群 （n=131）	化学療法群 （n=137）
イベント数	95	79
ハザード比* （95%信頼区間）	1.16 （0.85, 1.57）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	4.17 （2.60, 5.55）	4.27 （3.22, 5.82）

* 非層別Cox比例ハザードモデル

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者における奏効率：BICR判定＞

PD-L1（TPS）≧1%の被験者における奏効率は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。化学療法群に対するN+I併用群のオッズ比は3.85（95%信頼区間：1.71, 8.65）であった。

例数（%）

	N+I併用群 （n=66）	化学療法群 （n=65）
奏効者数（CR＋PR）	29（43.9）	11（16.9）
95%信頼区間*	（31.7, 56.7）	（8.8, 28.3）

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。

＜無作為化されたすべての被験者における奏効率：BICR判定＞

無作為化されたすべての被験者における奏効率は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。

例数（%）

	N+I併用群 （n=131）	化学療法群 （n=137）
奏効者数（CR＋PR）	47（35.9）	33（24.1）
95%信頼区間*	（27.7, 44.7）	（17.2, 32.1）

* Clopper-Pearson法により両側信頼区間を算出した。

結果

＜PD-L1（TPS）≧1%の被験者における最良総合効果：BICR判定＞

例数(%)

	N+I併用群 (n=66)	化学療法群 (n=65)
CR	14(21.2)	3(4.6)
PR	15(22.7)	8(12.3)
SD	17(25.8)	35(53.8)
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。

＜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判定＞

例数(%)

	N+I併用群 (n=131)	化学療法群 (n=137)
CR	20(15.3)	6(4.4)
PR	27(20.6)	27(19.7)
SD	36(27.5)	72(52.6)
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。

安全性

副作用は、N+I併用群で79.5%(256/322例)、化学療法群で90.5%(275/304例)に認められた。主な副作用(10%以上の発現率)は、N+I併用群では、発疹17.1%(55例)、甲状腺機能低下症及びそう痒症各13.4%(43例)であり、化学療法群では、悪心52.0%(158例)、食欲減退42.8%(130例)、口内炎23.4%(71例)、貧血22.0%(67例)、便秘21.7%(66例)、しゃっくり17.4%(53例)、好中球数減少17.1%(52例)、疲労16.4%(50例)、嘔吐16.1%(49例)、下痢15.1%(46例)、倦怠感14.8%(45例)、脱毛症、血中クレアチニン増加及び血小板数減少各10.5%(32例)であった。

重篤な副作用は、N+I併用群で32.0%(103例)、化学療法群で16.1%(49例)であった。

副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で17.7%(57例)、化学療法群で19.4%(59例)であった。

治験関連有害事象により死亡した患者は、N+I併用群で2%(8例)、化学療法群で2%(6例)であった。その内訳は、N+I併用群では肺臓炎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例であり、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。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例であり、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。[32)]

日本人部分集団において、副作用は、N+I併用群で84.6%(110/130例)、化学療法群で93.3%(126/135例)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17.7%(23例)、甲状腺機能低下症及びそう痒症各16.9%(22例)、発熱12.3%(16例)であり、化学療法群では食欲減退60.0%(81例)、悪心52.6%(71例)、口内炎32.6%(44例)、倦怠感、しゃっくり及び好中球数減少各29.6%(40例)、便秘27.4%(37例)、脱毛症19.3%(26例)、貧血18.5%(25例)、下痢17.8%(24例)、白血球数減少17.0%(23例)、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各11.9%(16例)、疲労11.1%(15例)であった。

重篤な副作用は、N+I併用群で42.3%(55例)、化学療法群で11.9%(16例)であった。

副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で24.6%(32例)、化学療法群で23.7%(32例)であった。

治験薬最終投与から30日以内に死亡した患者は、N+I併用群で5.4%(7例)、化学療法群で0.7%(1例)であった。治験薬の毒性による死亡は、N+I併用群で1例(肺塞栓症)であり、化学療法群では認められなかった。

切除不能な肝細胞癌

＜ニボルマブ（遺伝子組み換え）併用投与＞

国際共同第3相非盲検比較試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37)]

目的	抗がん剤による全身療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした、一次治療としての本剤＋ニボルマブ併用投与と治験責任（分担）医師が選択した治療（ソラフェニブ又はレンバチニブ）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、ランダム化、実薬対照、比較試験
対象	肝細胞癌患者（668例） （本剤＋ニボルマブ併用（以下、N+I併用）群：335例、ソラフェニブ/レンバチニブ（以下、対照）群：333例）
主な適格基準	1）18歳以上の男女 2）組織学的検査で肝細胞癌と確定診断された患者 3）根治的な外科療法及び/又は局所療法の適応とならない、又は外科療法及び/又は局所療法後に進行が認められた患者 4）RECISTガイドライン1.1版に基づく未治療の測定可能病変を1つ以上有する患者 5）切除不能／進行肝細胞癌に対する全身療法による治療歴がない患者 6）Child-Pugh スコア5又は6の患者 7）ECOG PSが0又は1の患者 8）二次元心エコー検査（推奨）又はマルチゲート収集スキャンで測定した左心室駆出率が50%超の適切な心機能を有する患者　など
主な除外基準	1）既知の線維層板型肝細胞癌、肉腫様肝細胞癌 又は胆管癌と肝細胞癌の混合型肝癌を有する患者 2）肝移植歴のある患者 3）画像検査で、肝臓の50%以上を占める肝細胞癌、明らかな胆管浸潤又は主枝での門脈浸潤（Vp4）が認められる患者 4）ランダム化前12ヵ月以内に肝性脳症発作（グレード2 以上）が認められた患者 5）臨床的に重要な腹水貯留（治療を要する腹水の既往歴があり予防薬の継続投与を要する又は治療を要する腹水が現在ある）を有する患者 6）ランダム化前6ヵ月以内に食道静脈瘤出血又は胃静脈瘤出血を伴う門脈圧亢進が認められた患者 7）活動性脳転移又は軟膜・髄膜転移を有する患者 8）HBVとHCVの活動性重複感染又はHBVとHDVの活動性重複感染が認められた患者 9）ランダム化前6ヵ月以内の脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む）又は肺塞栓症など血栓性又は塞栓性事象（肝細胞癌 腫瘍血栓を除く）の既往歴を有する患者 10）ランダム化前8週間以内のCTCAE Grade3以上の出血/出血性イベントの既往歴を有する患者 11）消化管もしくは非消化管廔又は消化管穿孔の既往歴を有する患者 12）症候性間質性肺疾患又は薬剤性肺毒性疑いの検出もしくは管理を妨げる可能性がある間質性肺疾患を有する患者　など
試験方法	N+I併用群：本剤3mg/kg及びニボルマブ1mg/kgを3週間間隔で4回静脈内投与した後、ニボルマブ480mg（固定用量）を4週間間隔で静脈内投与（最長2年間） 対照群：ソラフェニブ400mgを1日2回経口投与又はレンバチニブ8mgを1日1回経口投与（体重60kg未満の場合）もしくはレンバチニブ12mgを1日1回経口投与（体重60kg以上の場合）
評価項目	主要評価項目：全生存期間（OS） 副次評価項目：奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、症状悪化までの期間（TTSD）等
解析方法	OS及びTTSDは、病因（HCV感染性、HBV感染性又は非感染性）、脈管浸潤及び/又は肝外転移（有無）及びベースラインのAFP値（400ng/mL未満又は400ng/mL以上）を層別因子とする層別log-rank検定（両側）を用いて群間を比較した。また、ランダム化した群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比とその両側100×（1 − 調整後のα）%信頼区間を推定した。Kaplan-Meier法を用いて生存曲線及びTTSD曲線を群別に示し、OS及びTTSDの中央値とその両側95%信頼区間はBrookmeyer and Crowleyの方法を用いて推定した。 また、ORRの群間比較には、層別因子で層別化した両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。オッズ比及び両側95%信頼区間も算出した。ORR及びその正確な95%信頼区間は、Clopper-Pearson法により算出した。

結果

患者背景

	N+I併用群		対照群	
	全症例 (n=335)	日本人部分集団 (n=25)	全症例 (n=333)	日本人部分集団 (n=31)
年齢、例(%)				
中央値	65.0歳	71.0歳	66.0歳	71.0歳
65歳未満	162(48.4)	7(28.0)	149(44.7)	9(29.0)
65歳以上75歳未満	126(37.6)	11(44.0)	123(36.9)	10(32.3)
75歳以上	47(14.0)	7(28.0)	61(18.3)	12(38.7)
性別、例(%)				
男性	271(80.9)	21(84.0)	277(83.2)	26(83.9)
女性	64(19.1)	4(16.0)	56(16.8)	5(16.1)
人種、例(%)				
白人	179(53.4)	0	174(52.3)	0
黒人/アフリカ系米国人	11(3.3)	0	4(1.2)	0
ネイティブハワイアン/他の太平洋諸島系米国人	1(0.3)	0	0	0
アジアンインディアン	3(0.9)	0	0	0
中国人	76(22.7)	0	88(26.4)	0
日本人	25(7.5)	25(100.0)	31(9.3)	31(100.0)
その他のアジア人	36(10.7)	0	33(9.9)	0
その他	4(1.2)	0	3(0.9)	0
人種、例(%)				
ヒスパニック/ラテン	47(14.0)	0	30(9.0)	0
非ヒスパニック/非ラテン	166(49.6)	13(52.0)	157(47.1)	13(41.9)
報告なし	122(36.4)	12(48.0)	146(43.8)	18(58.1)
地域、例(%)				
北米	15(4.5)	0	5(1.5)	0
欧州	129(38.5)	0	140(42.0)	0
アジア	133(39.7)	25(100.0)	147(44.1)	31(100.0)
その他	58(17.3)	0	41(12.3)	0
ECOG PS、例(%)				
0	233(69.6)	24(96.0)	243(73.0)	3(96.8)
1	102(30.4)	1(4.0)	89(26.7)	1(3.2)
報告なし	0	0	1(0.3)	0
体重				
中央値 (範囲)、kg	71.2 (39.0, 134.9)	68.9 (44.0, 134.9)	70.0※1 (36.5, 160.0)	66.4 (36.5, 84.5)
診断から無作為化までの期間、例(%)				
1年未満	195(58.2)	10(40.0)	174(52.3)	9(29.0)
1年以上2年未満	48(14.3)	2(8.0)	51(15.3)	5(16.1)
2年以上3年未満	26(7.8)	2(8.0)	30(9.0)	0
3年以上4年未満	13(3.9)	2(8.0)	14(4.2)	3(9.7)
4年以上5年未満	16(4.8)	1(4.0)	17(5.1)	4(12.9)
5年以上	37(11.0)	8(32.0)	47(14.1)	10(32.3)
病因(中央検査結果)、例(%)※2				
HBV	99(29.6)	3(12.0)	98(29.4)	6(19.4)
HCV	27(8.1)	0	27(8.1)	4(12.9)
非感染性	209(62.4)	22(88.0)	208(62.5)	21(67.7)

※1:n=332

※2:HBVにはランダム化時にHBsAg陽性及び/又はHBV-DNAが検出された患者、HCVにはランダム化時にHCV RNAが検出された患者が含まれる。過去のHBV又はHCV感染が解決している患者は、層別化に際し「非感染」として分類された。

結果

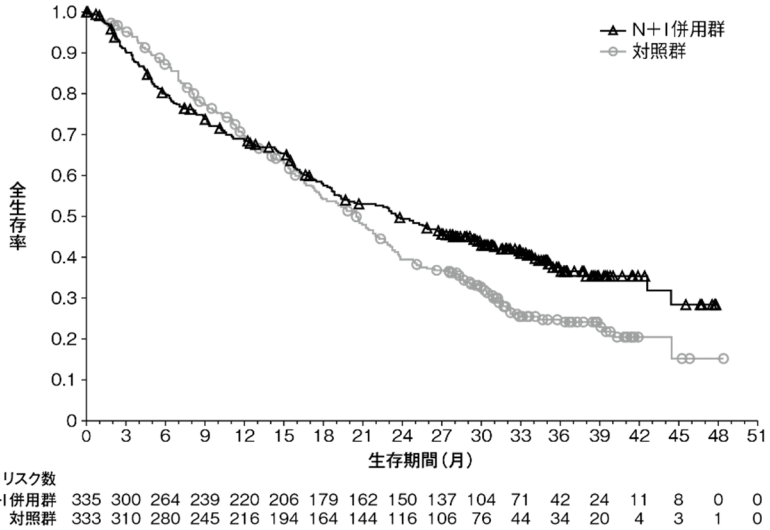
	N+I併用群		対照群	
	全症例 (n=335)	日本人部分集団 (n=25)	全症例 (n=333)	日本人部分集団 (n=31)
脈管浸潤(CRF)、例(%)				
あり	77(23.0)	5(20.0)	92(27.6)	2(6.5)
なし	258(77.0)	20(80.0)	241(72.4)	29(93.5)
肝外転移(CRF)、例(%)				
あり	188(56.1)	12(48.0)	172(51.7)	9(29.0)
なし	147(43.9)	13(52.0)	161(48.3)	22(71.0)
脈管浸潤及び/又は肝外転移、例(%)				
あり	221(66.0)	15(60.0)	217(65.2)	11(35.5)
なし	114(34.0)	10(40.0)	116(34.8)	20(64.5)
AFP値、例(%)				
中央値 (範囲)(ng/mL)	52.2 (0.9, 529738.0)	26.4 (2.0, 186858.0)	47.7 (0.6, 152378.0)	19.9 (2.0, 18984.0)
200ng/mL未満	209(62.4)	16(64.0)	201(60.4)	23(74.2)
200ng/mL以上	126(37.6)	9(36.0)	132(39.6)	8(25.8)
400ng/mL未満	227(67.8)	16(64.0)	220(66.1)	25(80.6)
400ng/mL以上	108(32.2)	9(36.0)	113(33.9)	6(19.4)
Child-Pughスコア、例(%)				
5	254(75.8)	20(80.0)	263(79.0)	27(87.1)
6	72(21.5)	5(20.0)	58(17.4)	4(12.9)
7	8(2.4)	0	11(3.3)	0
8	1(0.3)	0	0	0
報告なし	0	0	1(0.3)	0
バルセロナ臨床肝癌病期分類、例(%)				
0	3(0.9)	0	3(0.9)	2(6.5)
A	25(7.5)	4(16.0)	18(5.4)	2(6.5)
B	61(18.2)	6(24.0)	67(20.1)	15(48.4)
C	246(73.4)	15(60.0)	242(72.7)	12(38.7)
D	0	0	0	0
不明	0	0	3(0.9)	0

結果

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N+I併用群のハザード比は0.79［97.43％信頼区間：0.64, 0.99、P＝0.0180（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法を用いて推定した全生存期間の中央値はN+I併用群で23.66ヵ月（95％信頼区間：18.83, 29.44）、対照群で20.63ヵ月（95％信頼区間：17.48, 22.54）であった。



	N+I併用群 （n=335）	対照群 （n=333）
イベント数（%）	194（57.9）	228（68.5）
中央値［月］ （95%信頼区間））	23.66 （18.83, 29.44）	20.63 （17.48, 22.54）
ハザード比* （95%信頼区間） （97.43%信頼区間）	0.79 （0.65, 0.96） （0.64, 0.99）	
p値#	0.0180（両側）	
12ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	68.4 （63.1, 73.2）	69.7 （64.4, 74.5）
18ヵ月時点の生存率［%］ （95％信頼区間）	57.9 （52.3, 63.1）	54.3 （48.6, 59.7）
24ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	49.4 （43.8, 54.8）	39.2 （33.7, 44.7）
36ヵ月時点の生存率［%］ （95%信頼区間）	37.5 （31.6, 43.4）	24.1 （19.0, 29.6）

*病因、脈管浸潤及び/又は肝外転移、ベースラインのAFP値を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
#病因、脈管浸潤及び/又は肝外転移、ベースラインのAFP値を層別因子とした層別log-rank検定。有意水準αは0.0257であった。

結果

副次評価項目

＜奏効率：BICR判定＞

奏効率は、N+I併用群で36.1％（95％信頼区間：31.0, 41.5）、対照群で13.2％（95％信頼区間：9.8, 17.3）であった。

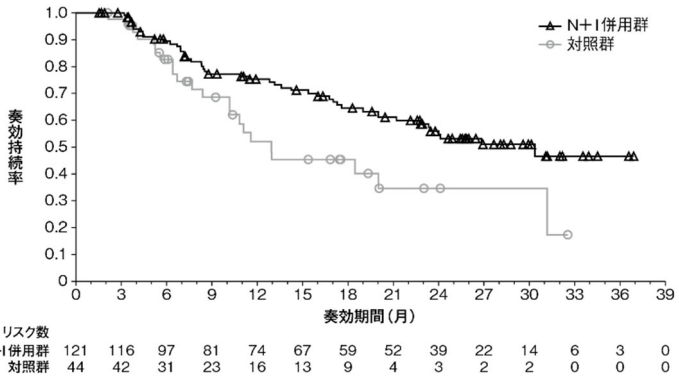
例数（%）

	N+I併用群 （n=335）	対照群 （n=333）
奏効者数（奏効率）（CR＋PR）	121（36.1）	44（13.2）
95％信頼区間*	（31.0, 41.5）	（9.8, 17.3）
CR	23（6.9）	6（1.8）
PR	98（29.3）	38（11.4）
SD	102（30.4）	198（59.5）
non-CR/nonPD	6（1.8）	7（2.1）
PD	67（20.0）	47（14.1）
評価不能	39（11.6）	37（11.1）

*Clopper-Pearson法により信頼区間を算出した。

＜奏効期間：BICR判定＞

Kaplan-Meier法を用いて推定した奏効が認められた患者での奏効期間（RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR）の中央値は、N+I併用群で30.36ヵ月（95％信頼区間：21.19, NA）、対照群で12.91ヵ月（95％信頼区間：10.15, 31.21）であった。

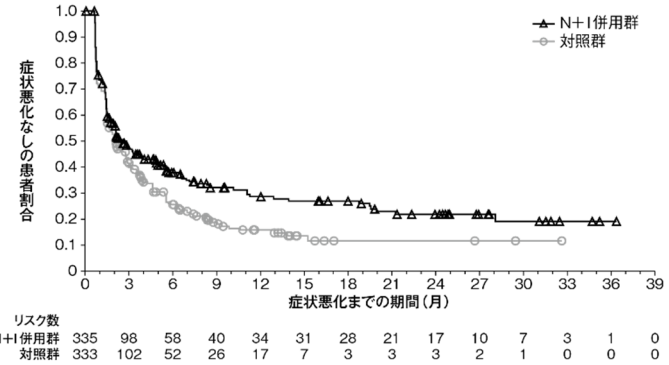


	N+I併用群 （n=121）	対照群 （n=44）
イベント数（%）	48（39.7）	22（50.0）
中央値［月］ （95%信頼区間））	30.36 （21.19, NA）	12.91 （10.15, 31.21）
奏効期間が12ヵ月以上の被験者の割合［%］（95%信頼区間）	75 （66, 82）	52 （35, 68）
奏効期間が18ヵ月以上の被験者の割合［%］（95%信頼区間）	65 （55, 73）	46 （28, 61）
奏効期間が24ヵ月以上の被験者の割合［%］（95%信頼区間）	55 （44, 64）	35 （17, 53）
奏効期間が36ヵ月以上の被験者の割合［%］（95%信頼区間）	47 （34, 59）	NA

結果

＜症状悪化までの期間（TTSD）＞

Kaplan-Meier法を用いて推定した症状悪化までの期間の中央値はN+I併用群で2.60ヵ月（95%信頼区間：2.00, 3.94）、対照群で2.14ヵ月（95%信頼区間：1.64, 2.79）であった。

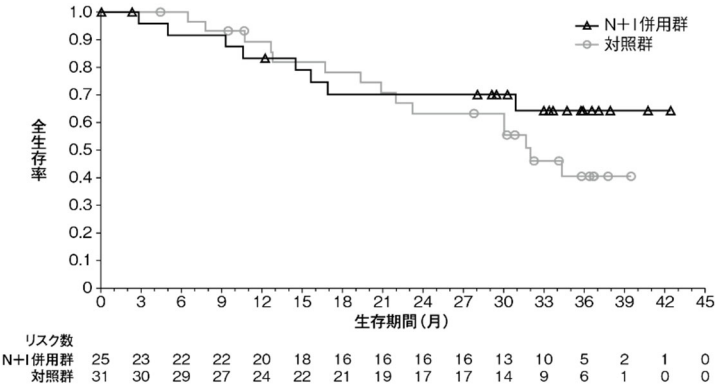


	N+I併用群 （n=335）	対照群 （n=333）
イベント数（%）	185（55.2）	226（67.9）
中央値［月］ （95%信頼区間）	2.60 （2.00, 3.94）	2.14 （1.64, 2.79）

（日本人部分集団）

＜全生存期間＞

日本人部分集団において、Kaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値は、N+I併用群で未到達（95%信頼区間：16.89, NA）、対照群で32.00ヵ月（95%信頼区間：20.90, NA）であった。対照群に対するN+I併用群のハザード比は0.64（95%信頼区間：0.27, 1.50）であった。



	N+I併用群 （n=25）	対照群 （n=31）
イベント数	8	15
ハザード比* （95%信頼区間）	0.64 （0.27, 1.50）	
中央値［月］ （95%信頼区間）	未到達 （16.89, NA）	32.00 （20.90, NA）

* 非層別Cox比例ハザードモデル

＜奏効率：BICR判定＞

日本人部分集団において、奏効率はN+I併用群で56.0%（95%信頼区間：34.9, 75.6）、対照群で16.1%（95%信頼区間：5.5, 33.7）であった。

結果

例数(%)

	N+I併用群 (n=25)	対照群 (n=31)
奏効者数(奏効率)(CR＋PR)	14(56.0)	5(16.1)
95%信頼区間*	(34.9, 75.6)	(5.5, 33.7)

* Clopper-Pearson法により信頼区間を算出した。

＜奏効期間：BICR判定＞

日本人部分集団において、Kaplan-Meier法を用いて推定した奏効が認められた患者での奏効期間(RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定)の中央値は、N+I併用群で未到達、対照群で11.07ヵ月(95%信頼区間:6.37, NA)であった。

	N+I併用群 (n=14)	対照群 (n=5)
イベント数(%)	0	2(40.0)
中央値[月] (95%信頼区間)	未到達	11.07 (6.37, NA)

＜症状悪化までの期間（TTSD）＞

日本人部分集団において、症状悪化のイベント数は、N+I併用群で14件(56.0%)、対照群で23件(74.2%)であった。

安全性

副作用は、N+I併用群で83.7%(278/332例)、対照群で91.4%(297/325例)に認められた。
主な副作用(15%以上の発現率)は、N+I併用群では、そう痒症28.0%(93例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加19.6%(65例)、発疹19.3%(64例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19.0%(63例)、対照群では、高血圧41.2%(134例)、下痢35.1%(114例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群30.5%(99例)、甲状腺機能低下症24.3%(79例)、食欲減退21.5%(70例)、蛋白尿20.0%(65例)、無力症15.7%(51例)、疲労15.4%(50例)であった。
重篤な副作用は、N+I併用群で28.3%(94例)、対照群で14.5%(47例)であった。
副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で17.8%(59例)、対照群で10.5%(34例)であった。
治験期間全体で死亡した患者は、N+I群で57.8%(192例)及び対照群で68.9%(224例)であった。治験薬の毒性により死亡した患者は、N+I併用群で3.6%(12例)、対照群で0.9%(3例)であった。その内訳は、N+I併用群では肝不全3例、免疫性肝炎2例、自己免疫性肝炎／肝不全、肝硬変、大腸炎／血液量減少性ショック、自己免疫性溶血性貧血、自律神経失調、急性肝不全及び自己免疫性肝炎が各1例、対照群では肝腎症候群、虚血性脳卒中及び急性腎障害が各1例であった。
治験薬最終投与後30日までに死亡した患者は、N+I群で7.2%(24例)及び対照群で9.5%(31例)であった。
また、有効性の解析対象(N+I群:335例、対照群:333例)では、無作為化から1ヵ月後以降において、N+I併用群と対照群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点(無作為化から5.84ヵ月時点)以前の死亡はN+I併用群で19.7%(66例)、対照群で11.7%(39例)に認められ、その死因分類の内訳は、N+I併用群では「疾患進行」が10.7%(36例)、「治験薬の毒性」が3.3%(11例)、「その他」が5.4%(18例)、「不明」が0.3%(1例)であり、対照群では「疾患進行」が9.3%(31例)、「治験薬の毒性」が0.3%(1例)、「その他」が1.8%(6例)、「不明」が0.3%(1例)であった。N+I併用群における「治験薬の毒性」の内訳は、肝不全3例、免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎が各2例、肝硬変、大腸炎／血液量減少性ショック、肝不全／自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調が各1例であり、「その他」の内訳は、COVID-19 3例、肺炎球菌性肺炎、敗血症性脳症、肺炎、喀血、呼吸困難、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肝不全、敗血症、心血管不全、COVID-19肺炎、大腿骨骨折及び低ナトリウム血症が各1例であった。
日本人部分集団において、副作用は、N+I併用群で87.5%(21/24例)、対照群で100.0%(31/31例)に認められた。主な副作用(15%以上の発現率)は、N+I用群では、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29.2%(7例)、倦怠感及び食欲減退が各20.8%(5例)、発熱、発疹及び斑状丘疹状皮疹が各16.7%(4例)、対照群では、高血圧58.1%(18例)、蛋白尿51.6%(16例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群45.2%(14例)、甲状腺機能低下症41.9%(13例)、下痢35.5%(11例)、食欲減退及び発声障害が各32.3%(10例)、疲労、末梢性浮腫及び倦怠感が各19.4%(6例)、悪心16.1%(5例)であった。

結果	重篤な副作用は、N+I併用群で33.3%（8例）、対照群で16.1%（5例）であった。 副作用により投与を中止した患者は、N+I併用群で29.2%（7例）、対照群で3.2%（1例）であった。 治験期間全体で死亡した患者は、N+I群で33.3%（8例）及び対照群で48.4%（15例）であった。 治験薬の毒性による死亡の報告はなかった。最終投与後30日までに死亡した患者はいなかった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

①化学療法の治療歴を有さない根治切除不能な悪性黒色腫[2,4-7](海外データ)

海外第2相及び第3相試験(CA184022試験、CA184004試験、MDX010-08試験、MDX010-20試験)において、本剤3mg/kgを単独投与した化学療法の治療歴を有さない患者を統合解析した結果は以下の通りであった。

表Ⅴ-2. 海外試験における化学療法の治療歴を有さない患者に対する効果

	化学療法の治療歴なし (n=78)
死亡イベント数	55
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	13.5 (11.2, 19.6)
1年生存率[%] (95%信頼区間)	54.1 (42.5, 65.6)
2年生存率[%] (95%信頼区間)	31.6 (20.7, 42.9)

②未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者[8-10](海外データ)

●CA184332試験

試験名	海外多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験(CA184332試験)
目的	実臨床で一次治療#として本剤を投与された成人の進行期(切除不能又は転移性)悪性黒色腫患者における患者背景及び疾患特性を記述し、一次治療中及び二次以降の治療中の有害事象の発現状況、治療内容、全生存期間(OS)を記述する。 #IL-2等の免疫療法及びダカルバジン等の化学療法の治療歴がないことを示す。
試験デザイン	多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験
対象	一次治療として本剤3mg/kgを3週間間隔で点滴静注された未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫157例
主な適格基準	1)切除不能又は転移性の悪性黒色腫と診断された患者で、原発部位を問わない(皮膚、粘膜、眼、その他、不明) 2)診断時の年齢が18歳以上の患者 3)一次治療として本剤3mg/kgの単独療法を開始した患者
主な除外基準	1)切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身療法の治療歴を有する患者 2)臨床試験に参加中又は参加を予定している患者 3)悪性黒色腫以外の癌に対する治療を実施中の患者
試験方法	米国の癌治療施設のネットワーク(US Oncology Comprehensive Strategic Alliance Network)が利用する電子カルテシステム(iKnowMed)から患者データを抽出した。
評価項目	主要評価項目: 患者背景及び疾患特性、有害事象の発現状況、治療内容、生存期間(OS)並びに有害事象に対する処置及び転帰
結果	進行期悪性黒色腫と診断された際に、33.1%の症例に脳転移が認められていた。 **有効性** **＜生存期間及び生存率＞**

		本剤3mg/kg投与例 (n=157)
死亡イベント数		83
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)		11.5 (8.9, 16.6)
1年生存率[%] (95%信頼区間)		46.7 (38.1, 54.9)
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	脳転移を有する	7.0 (5.06, 12.81)
	脳転移を有さない	14.1 (9.96, 未到達)

結果	**安全性** 本剤による一次治療中に有害事象は63.7%（100/157例）に認められた。最もよくみられた有害事象（10%以上）は、「胃腸障害」41.7%（65/157例）及び「皮膚障害」28.2%（44/157例）であり、それぞれ下痢19.2%（30/157例）及び発疹18.0%（28/157例）が最も高い発現率であった。 死亡は52.2%（83/157例）に認められ、悪性黒色腫と関連のある死亡が78例、急性心筋梗塞による死亡が1例、悪性黒色腫と関連のない死亡が1例であり、3例では死因が不明であった。 本剤による一次治療中に重篤な有害事象は29.5%（46/157例）に認められた。 有害事象に対する処置は、本剤投与中止が28.0%（28/100例）、投与延期（中断）が10.0%（10/100例）、他剤への変更が1.0%（1/100例）、不明が61.0%（61/100例）であった。 有害事象の転帰は、回復が45.0%（45/100例）、悪化が4.0%（4/100例）、不明が40.0%（40/100例）であった。11.0%（11/100例）では死亡のため有害事象の転帰が報告されなかった。 なお、本試験においては、有害事象の重症度、発現日、因果関係等の情報を収集しておらず、本剤の安全性データに関する情報は限定的である。

●CA184338試験

試験名	米国多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験（CA184338試験）
目的	実臨床で一次治療#として本剤を投与された成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者における患者背景及び疾患特性を記述し、一次治療中及び二次以降の治療中の有害事象の発現状況、治療内容、全生存期間（OS）を記述する。 # IL-2等の免疫療法及びダカルバジン等の化学療法の治療歴がないことを示す。
試験デザイン	多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験
対象	一次治療として本剤3mg/kgを3週間間隔で点滴静注された未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫273例
主な適格基準	1）切除不能又は転移性の悪性黒色腫と診断された患者で、原発部位を問わない（皮膚、粘膜、眼、その他、不明） 2）診断時の年齢が18歳以上の患者 3）一次治療として本剤3mg/kgの単独療法を開始した患者
主な除外基準	1）切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身療法の治療歴を有する患者 2）臨床試験に参加中又は参加を予定している患者 3）悪性黒色腫以外の癌に対する治療を実施中の患者
試験方法	Cytokine Working Groupの関連施設（15施設162例）及びその他の施設（19施設111例）において、一次治療として本剤3mg/kgの投与を開始した未治療の切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を本試験に含めた。
評価項目	主要評価項目： 患者背景及び疾患特性、有害事象の発現状況、治療内容、OS並びに有害事象に対する処置及び転帰
結果	進行期悪性黒色腫と診断された際に、12.1%の症例に脳転移が認められていた。 **有効性** **＜生存期間及び生存率＞**

	本剤3mg/kg投与例 （n=273）
死亡イベント数	142
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	14.5 （12.9, 18.7）
1年生存率［%］ （95%信頼区間）	59.2 （53.0, 64.8）
脳転移を有さない患者の生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	17.5 （13.7, 21.5）

結果	**安全性** 実臨床で一次治療として本剤3mg/kgの単独投与を開始後、12ヵ月以上経過した患者では、77.7%（212/273例）が本剤の導入期の投与（4回）を受け、導入期の投与を完了した。本剤の投与終了後に悪性黒色腫に対する後治療を受けた症例の割合は約46%であった。 導入期中の副作用は53.8%（147/273例）に認められた。最もよくみられた副作用（10%以上）は、「皮膚障害」28.9%（79/273例）及び「胃腸障害」26.0%（71/273例）であり、発疹、そう痒症、皮膚炎及び下痢が高い発現率であった。ほとんどの副作用はGrade 1又は2であり、Grade 4は1.8%に認められ、Grade 5は認められなかった。 導入期中に死亡は17.6%（48/273例）に認められ、悪性黒色腫と関連のある死亡が45例、本剤と関連のないうっ血性心不全/心筋梗塞による死亡が1例、肺塞栓症による死亡が1例であり、1例では死因が不明であった。 導入期中の重篤な副作用は13.9%（38/273例）に認められた。このうち最もよくみられた事象は「胃腸障害」9.2%（25/273例）であった。Grade 4の重篤な副作用として、大腸炎、腸炎、重症筋無力症及び疼痛が各1件認められた。Grade 3の重篤な副作用は主に胃腸障害であり、最もよくみられた事象は大腸炎3.3%であった。 導入期中に本剤に関連して投与中止に至った副作用の発現率は10.6%（29/273例）であった。このうち最もよくみられた事象は、大腸炎2.9%（8/273例）、下痢1.8%（5/273例）及び腸炎1.5%（4/273例）であった。

(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

①悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査(全例調査)[63-65)]

目的	承認条件に基づき、本剤の使用実態下での12ヵ月間の観察における以下の事項を把握することを主な目的とする。 1.副作用(有害事象)の発現状況 2.全生存期間(OS) 3.安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患、Infusion reaction、過度の免疫反応、生殖発生毒性、敗血症
調査方式	中央登録方式による全例調査
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫を有し、本剤による治療を新たに開始する患者
実施期間	2015年8月～2019年6月
観察期間	本剤の投与開始から12ヵ月間
実施施設数	146施設
症例数	登録症例:578例、収集症例:554例 (安全性解析対象症例:547例、有効性解析対象症例:547例)
結果	〔安全性〕 安全性解析対象症例547例中、副作用の発現症例数は380例で、発現割合は69.5%(380/547例)であった。このうち、主な副作用は下痢12.4%(68/547例)、肝機能障害9.9%(54/547例)、大腸炎8.0%(44/547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	全体	重篤
	発現症例数(発現割合%)	発現症例数(発現割合%)
肝障害	123 (22.5)	73 (13.3)
皮膚障害	121 (22.1)	12 (2.2)
下痢、大腸炎、消化管穿孔	111 (20.3)	67 (12.2)
下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全	89 (16.3)	44 (8.0)
間質性肺疾患	19 (3.5)	13 (2.4)
末梢性ニューロパチー	11 (2.0)	6 (1.1)
腎障害	11 (2.0)	7 (1.3)
Infusion reaction	3 (0.5)	0
MedDRA/J version	21.1	

〔有効性〕
全生存期間の中央値は7.52ヵ月(95%信頼区間:6.47, 8.74)であった。皮膚悪性黒色腫患者、粘膜悪性黒色腫患者及び眼悪性黒色腫患者における全生存期間の中央値はそれぞれ、8.44ヵ月(95%信頼区間:6.64, 11.89)、6.31ヵ月(95%信頼区間:4.63, 7.88)及び未達(95%信頼区間:8.77, 未達)であった(P=0.005、log-rank検定)。また、副作用有無別の全生存期間の中央値は、副作用発現患者で9.43ヵ月(95%信頼区間:7.92, 11.76)、副作用非発現患者で3.75ヵ月(95%信頼区間:2.89, 4.83)であった(P＜0.001、log-rank検定)。更に、重篤な副作用発現有無別の全生存期間の中央値は、重篤な副作用発現患者で10.32ヵ月(95%信頼区間:7.52, 未達)、重篤な副作用非発現患者で6.11ヵ月(95%信頼区間:4.93, 7.62)であった(P＜0.001、log-rank検定)。

②悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（ニボルマブ併用）[64-66)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤及びニボル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（本剤若しくはニボルマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）についての検討と、本剤とニボルマブの固定用量を併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。</td></tr>
<tr><td>安全性検討事項</td><td>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</td></tr>
<tr><td>調査方式</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>根治切除不能な悪性黒色腫を有し、本剤及びニボルマブによる併用療法を新たに開始する患者</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2018年9月～2021年3月</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>本併用療法開始から13週間</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>38施設</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>登録症例：194例、収集症例：181例（安全性解析対象症例：173例）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〔安全性〕
安全性解析対象症例173例中、副作用の発現症例数は127例で、発現割合は73.41％（127/173例）であった。このうち、主な副作用（10例以上）は肝機能障害23.12％（40/173例）、発熱10.40％（18/173例）、下痢9.25％（16/173例）、下垂体炎、間質性肺疾患、肝障害が各5.78％（10/173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>
<tr><td rowspan="2">安全性検討事項</td><td>全Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr>
<tr><td>発現症例数（発現割合％）</td><td>発現症例数（発現割合％）</td></tr>
<tr><td colspan="3">消化器関連副作用</td></tr>
<tr><td>大腸炎</td><td>7 (4.05)</td><td>5 (2.89)</td></tr>
<tr><td>小腸炎</td><td>1 (0.58)</td><td>1 (0.58)</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>16 (9.25)</td><td>5 (2.89)</td></tr>
<tr><td>消化管穿孔</td><td>1 (0.58)</td><td>1 (0.58)</td></tr>
<tr><td colspan="3">肝機能関連副作用</td></tr>
<tr><td>肝不全</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>10 (5.78)</td><td>8 (4.62)</td></tr>
<tr><td>肝炎</td><td>6 (3.47)</td><td>4 (2.31)</td></tr>
<tr><td>硬化性胆管炎</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>MedDRA/J version</td><td colspan="2">24.0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

③腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（ニボルマブ併用）[67-69)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対し、本剤及びニボル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（本剤若しくはニボルマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）の検討と、本剤とニボルマブの固定用量を併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。</td></tr>
<tr><td>安全性検討事項</td><td>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</td></tr>
<tr><td>調査方式</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>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、本剤及びニボルマブによる併用療法を新たに開始する患者</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2018年9月～2021年4月</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>69施設</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>登録症例：162例、収集症例：162例（安全性解析対象症例：159例）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〔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64.15％（102/159例）であった。このうち、主な副作用（2%以上）は肝機能異常13.21％（21/159例）、発疹8.81％（14/159例）、間質性肺疾患7.55％（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>
<tr><td rowspan="2">安全性検討事項</td><td>重篤</td><td>非重篤</td></tr>
<tr><td>発現症例数（発現割合％）</td><td>発現症例数（発現割合％）</td></tr>
<tr><td>大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔</td><td>5(3.14)</td><td>5(3.14)</td></tr>
<tr><td>肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</td><td>19(11.95)</td><td>8(5.03)</td></tr>
<tr><td>MedDRA/J version</td><td colspan="2">24.0</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

④切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫を対象とした特定使用成績調査（ニボルマブ併用）[70)]

目的	本邦における切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対し、本剤及びニボル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）である「下痢・大腸炎・消化管穿孔」及び「肝障害」の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくはニボルマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討する。
安全性検討事項	下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害
調査方式	中央登録方式
対象患者	悪性胸膜中皮腫を有し、本剤及びニボルマブによる併用療法を新たに開始する患者
実施期間	2021年10月～2025年9月（4年）
観察期間	本併用療法開始から6ヵ月間

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

「根治切除不能な悪性黒色腫」については、承認条件に基づいた特定使用成績調査が終了している。なお、概要及び結果については、「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」を参照のこと。

(7)その他

根治切除不能な悪性黒色腫

＜ニボルマブ(遺伝子組換え)併用投与＞

海外第3b/4相試験(CA209511試験)(海外データ)[39,40]

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た、本剤とニボルマブの併用投与の安全性及び有効性を評価
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、第3b/4相試験
対象	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者(358例) (本剤1mg/kg＋ニボルマブ3mg/kg併用(以下、N3I1)群:180例、本剤3mg/kg＋ニボルマブ1mg/kg併用(以下、N1I3)群:180例)
主な適格基準	1)18歳以上の男女 2)切除不能又は転移性の悪性黒色腫であることが組織学的に確認されている(AJCC病期分類に基づく)患者 3)ECOG PSが0又は1の患者 4)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、ランダム化の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こととした 5)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 6)切除不能の病巣又は転移部位の保存腫瘍組織又は新たに採取した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 7)*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。*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　など
主な除外基準	1)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 2)眼球悪性黒色腫の患者 3)活動性の自己免疫疾患を有する、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(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白斑、乾癬、脱毛症などの皮膚障害、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。)　など
試験方法	本試験は、二重盲検下によるパート1と非盲検下によるパート2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を、PD-L1発現状況(腫瘍細胞表面の発現率が5%以上又は5%未満)及びAJCCのM分類(M0/M1a/M1b又はM1c)で層別化し、以下の2群に1:1の割合でランダム割付けをした。 ・N3I1群: 二重盲検下にてニボルマブ3mg/kgを30分間かけて投与した後、本剤1mg/kgを30分間かけて投与した。これを3週間間隔で4回投与した後、非盲検下にてニボルマブ480mgを30分間かけて4週間間隔で投与 ・N1I3群: 二重盲検下にてニボルマブ1mg/kgを30分間かけて投与した後、本剤3mg/kgを30分間かけて投与した。これを3週間間隔で4回投与した後、非盲検下にてニボルマブ480mgを30分間かけて4週間間隔で投与
評価項目	主要評価項目:Grade 3-5の副作用の発現率 副次評価項目:奏効率、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)等
解析方法	主要評価項目であるGrade 3-5の副作用の発現率の2群間比較について、PD-L1発現状況及びスクリーニング時のM分類を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定(両側)を用いてP値を算出し、対応するオッズ比とその95%信頼区間を算出した。また、群間差とその95%信頼区間についても同様の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算出した。第1種過誤確率は、主要評価項目のみについて保持した。副次的な有効性評価項目については、2群間で同様の有効性を示すかどうかを評価するため、記述的解析を実施した。これらの副次的解析に対するP値や信頼区間については、多重性の調整はせずに記述的に示した。解析対象集団は、安全性及び有効性とともにAll Treated Subjectsとした。

結果

安全性

主要評価項目

＜Grade 3-5の副作用の発現率＞

Grade 3-5の副作用の発現率は、N3I1群32.8%（59/180例）及びN1I3群45.5%（81/178例）であり、N3I1群とN1I3群との発現率の差は－12.7%（95%信頼区間：－22.7, －2.6）であった［オッズ比0.59（95%信頼区間：0.38, 0.90）、Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0144］。

	N3I1群 （n=180）	N1I3群 （n=178）
Grade 3-5の副作用の発現数（%）	59（32.8）	81（45.5）
95%信頼区間（%）*	（26.0, 40.2）	（38.0, 53.1）
Grade 3-5の副作用の発現率の差# 95%信頼区間	－12.7% （－22.7, －2.6）	
オッズ比§,¶ 95%信頼区間	0.59 （0.38, 0.90）	
p値‖	p=0.0144	

* Clopper-Pearson法

スクリーニング時のPD-L1発現及びM分類で調整されたCochran-Mantel-Haenszel法によりN3I1群－N1I3群の差を推定した

§ スクリーニング時のPD-L1発現及びM分類により層別されたCochran-Mantel-Haenszel検定

¶ N1I3群に対するN3I1群の割合

‖ N1I3群に対するN3I1群のオッズ比の比較における両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

副作用の発現率はN3I1群85.6%（154/180例）、N1I3群93.8%（167/178例）であった。

主な副作用（20%以上の発現率）は、N3I1群では下痢が26.1%（47/180例）、疲労24.4%（44/180例）、並びにそう痒症23.9%（43/180例）であった。N1I3群では、下痢30.9%（55/178例）、そう痒症及び発疹が各26.4%（47/178例）、無力症が23.6%（42/178例）、疲労が21.9%（39/178例）、並びに甲状腺機能低下症が20.2%（36/178例）であった。

重篤な副作用の発現率はN3I1群で25.0%（45/180例）、N1I3群で46.1%（82/178例）であった。

副作用により投与を中止した患者は、N3I1群で23.9%（43/180例）、N1I3群で33.1%（59/178例）であった。

治験薬の毒性による死亡はN3I1群の2例（心筋炎、並びに心筋炎及び横紋筋融解症）、N1I3群の5例（下垂体炎、悪性黒色腫の進行及び末梢性運動ニューロパチーを伴う髄膜神経根炎、重度のサイトカイン放出症候群に続発する多臓器不全、甲状腺機能亢進症、並びに腹部穿孔）に認められた。

有効性

副次評価項目

＜奏効率＞

奏効率は、N3I1群45.6%及びN1I3群50.6%であった（記述的解析）。

	N3I1群 （n=180）	N1I3群 （n=178）
最良総合効果（CR＋PR） 例数（%）	82（45.6）	90（50.6）
95%信頼区間（%）*	（38.1, 53.1）	（43.0, 58.1）
オッズ比 95%信頼区間#§	0.82 （0.54, 124）	
p値¶	p=0.3451	

*Clopper-Pearson法

スクリーニング時のPD-L1発現及びM分類により層別されたCochran-Mantel-Haenszel検定

§ N1I3群に対するN3I1群の割合

¶ N1I3群に対するN3I1群のオッズ比の比較における両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

結果

＜PFS＞

Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、N3I1群9.92ヵ月、N1I3群8.94ヵ月であった。

	N3I1群 (n=180)	N1I3群 (n=178)
イベント数(%)	91(50.6)	88(49.4)
ハザード比 95%信頼区間*	1.06 (0.79, 1.42)	
p値#	p=0.7155	
無増悪生存期間中央値[月]§ 95%信頼区間	9.92 (6.01, 20.01)	8.94 (5.95, 未到達)
6ヵ月時点の無増悪生存率[%]§ 95%信頼区間	58.5 (50.5, 65.7)	57.9 (49.8, 65.1)

*層別Cox比例ハザードモデル。ハザード比は、N1I3群に対するN3I1群の割合
スクリーニング時のPD-L1発現及びM分類により層別されたlog-rank検定
§ Kaplan-Meier法

＜OS＞

Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間の中央値は、両群ともに未到達であった。

	N3I1群 (n=180)	N1I3群 (n=178)
イベント数(%)	52(28.9)	46(25.8)
ハザード比 95%信頼区間*	1.09 (0.73, 1.62)	
全生存期間中央値[月]# 95%信頼区間	未到達	未到達
6ヵ月時点の全生存率[%]# 95%信頼区間	88.2 (82.5, 92.2)	88.0 (82.2, 92.0)

*層別Cox比例ハザードモデル。ハザード比は、N1I3群に対するN3I1群の割合
Kaplan-Meier法

注)本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。」である。

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

トレメリムマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

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

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）ヒトCTLA-4に対する結合（*in vitro*）[71)]

ヒトCTLA-4とヒトIgG1 Fc部分融合蛋白と本剤との結合キネティックパラメータを、表面プラズモン共鳴により測定した。その結果、本剤はヒトCTLA-4に高い親和性を示した（K_D=5.25±3.62nM）。

表Ⅵ-1. イピリムマブ標準品の結合キネティックパラメータ

	結合速度 k_a（1/M.s）	解離速度 k_d（1/s）	結合定数 K_A（1/M）	解離定数 K_D（nM）
実験1	2.58×10^{5}	7.12×10^{-4}	3.62×10^{8}	2.76
実験2	1.83×10^{5}	4.93×10^{-4}	3.70×10^{8}	2.69
実験3	1.70×10^{5}	8.75×10^{-4}	1.94×10^{8}	5.15
実験4	1.89×10^{5}	1.96×10^{-3}	9.60×10^{7}	10.4
平均	2.00×10^{5}	1.01×10^{-3}	2.56×10^{8}	5.25
標準偏差	3.95×10^{4}	6.52×10^{-4}	1.34×10^{8}	3.62

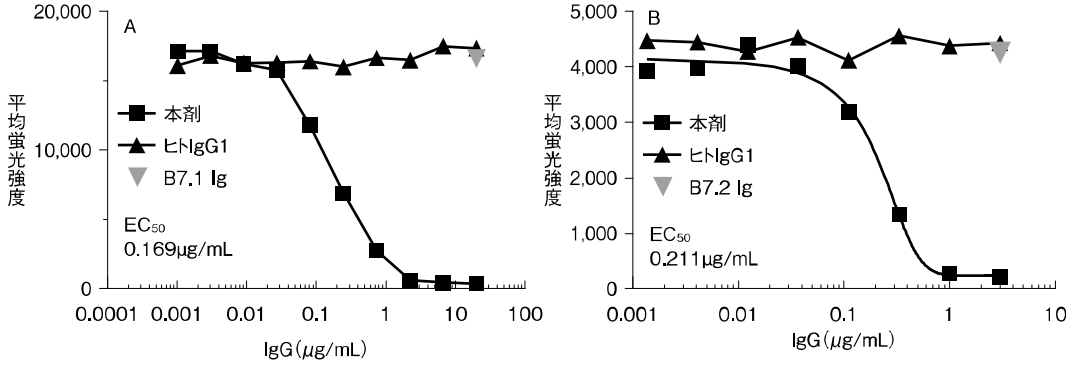
2）CTLA-4とB7.1及びB7.2の結合に対する阻害（*in vitro*）[72)]

本剤のCTLA-4との結合が、CTLA-4とその生体内リガンドであるB7.1及びB7.2との相互作用を阻害することを示すため、フローサイトメトリーによる競合分析を実施した。

ヒトCTLA-4を発現した細胞株（58 α-β CTLA-4 CD3ζ細胞）を、各種濃度の本剤又はアイソタイプの対照mAb存在下で蛍光物質標識ヒトB7.1 Ig（Hu-B7.1 Ig）融合蛋白又はヒトB7.2 Ig（Hu B7.2 Ig）融合蛋白と反応させた結果、本剤の細胞表面上に発現したCTLA-4との結合は、可溶性ヒトB7.1又はB7.2融合蛋白の結合を阻害した。本剤のCTLA-4/B7.1又はCTLA-4/B7.2結合を阻害するEC$_{50}$値は、それぞれ0.169μg/mL及び0.211μg/mLであった。

これらの競合分析の結果、CTLA-4とB7.1/B7.2との結合に対する本剤の最大阻害作用は、B7.1の場合は6～20μg/mLで、B7.2の場合は1～3μg/mLの濃度で認められた。

図Ⅵ-1. CTLA-4とB7.1及びB7.2の結合に対する阻害（*in vitro*）



3）活性化T細胞の補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）

本剤はIgG1 mAbであることから、補体と結合しそれらを活性化する可能性が考えられる。また、マクロファージのような免疫エフェクター細胞の表面上に発現するIgG Fc受容体（FcγR）は、本剤結合細胞と結合する可能性がある。いずれの機序でも、CTLA-4発現細胞の減少がもたらされる。したがって、本剤が補体の活性化又は免疫エフェクター細胞上に発現したFcγRの活性化を介して標的細胞に対する細胞傷害を示すか否かを検討した。

①補体依存性細胞傷害（CDC）（*in vitro*）[71)]

本剤のCDCに及ぼす影響を検討するため、CTLA-4を発現した活性化T細胞をウサギ新生児又はヒトの補体の存在下で本剤と培養した結果、本剤はいずれの補体の存在下でも50μg/mLまでの濃度で活性化T細胞の細胞傷害を引き起こさなかった。陽性対照の抗体（抗CD3抗体、抗CD45RO抗体又は抗MHC-1抗体）では、同じ実験条件下で細胞溶解が観察されたことから、*in vitro* において本剤が活性化T細胞のCDCに関与しないことが示された。

②IgG Fc受容体（FcγR）（*in vitro*）[71)]

FcγRを介したADCCによる細胞毒性を誘導するための最初の必要条件は、免疫エフェクター細胞上に存在するFcγRとの結合であることから、本剤の高親和性及び低親和性のFcγRに対する結合をELISA法により測定した。その結果、本剤は高親和性受容体のFcγRIと平均EC$_{50}$値0.27μg/mLで結合した。これに対して、低親和性受容体のFcγRII又はFcγRIIIへの結合は弱く、800μg/mLまでの濃度ではEC$_{50}$値は求められなかった。

③抗体依存性細胞傷害（ADCC）

i）*in vitro* 試験[71)]

本剤のFcγRを介したADCCによる細胞傷害性の誘導作用を、複数の提供者からのエフェクター細胞（12例の提供者からのPBMC）及び標的細胞（6例の提供者からの活性化T細胞）を用いて評価した。その結果、本剤10μg/mLのADCCは0.1%～43.3%の範囲であり、中央値は6.5%であった。陽性対照のクラスI抗体（10μg/mL）では、試験したすべての提供者の細胞でADCCを示し、その範囲は9.4%～42.5%、中央値は20.6%であった。

別の試験で、プロセスAにより製造された本剤とプロセスBにより製造された本剤のADCC活性を比較した結果、陽性対照であるマウスIgG2a抗CD3抗体ではADCCがみられたが、いずれの製造法の本剤でもADCCは観察されなかった。

また、エフェクター細胞としてIL-2で刺激したPBMC（n=9）を用いた試験を実施した結果、IL-2に刺激されたPBMCが存在する場合、本剤は活性化T細胞を低度（8%未満、n=5）から中程度（13%～55%、n=4）溶解させた。陽性対照抗体では、すべての試験において一貫した標的細胞（13%～45%）の溶解を惹起した。このように、*in vitro* 条件下では、本剤は CTLA-4の発現量に相関しない一貫性のないADCCを示し、本剤の処置がCTLA-4＋T 細胞の減少を引き起こす可能性のあることが示唆された。しかし、IL-2で刺激したPBMCを用いた試験ではCTLA-4の発現が最大となるようにT細胞の活性化が行われており、*in vivo* でのCTLA-4の誘導を正確に反映したものではない。

ii）*in vivo* 試験及び臨床試験（海外データ）[71-74)]

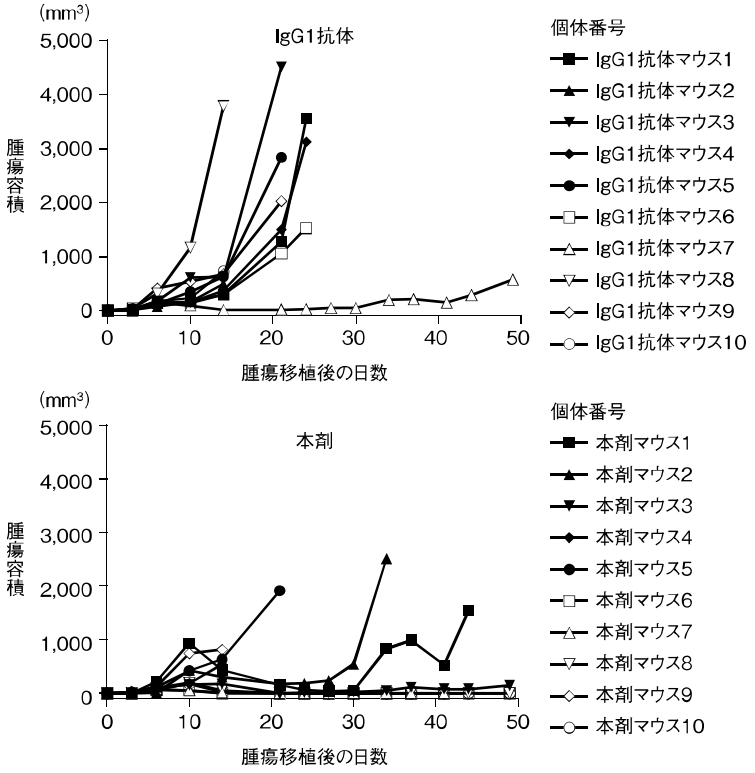
In vitro 試験とは対照的に、非臨床*in vivo* 試験及び臨床試験では末梢血T細胞の減少は認められなかった。カニクイザルに本剤を10mg/kgの用量でおおよそ月1回3ヵ月間静脈内投与した試験では、活性化T細胞のサブセット（CD25+CD4+、CD25+CD8+、HLA-DR+CD3+）の発現頻度に減少は認められず、本剤投与の2週間後にメモリーT細胞ポピュレーション（CD3+CD45RO+、CD3+CD45RA−及びCD4+CD28+CD95+）の一貫した増加が認められた。本剤を3又は10mg/kgで反復投与した臨床試験でも、T細胞サブセットの減少は生じなかった。一方、膀胱癌6例に本剤3mg/kgで投与した臨床試験において、本剤は2回目投与の4週間後において、無処置の症例と比較して腫瘍におけるTregの割合を有意に減少させた（$p < 0.05$、Wilcoxonの順位和検定）。これは本剤が腫瘍の微小環境内でFcγRを発現するマクロファージやNK細胞に結合し、そのADCC作用によって生じたものである。

4）ヒトCTLA-4トランスジェニックマウスにおける抗腫瘍活性[71)]

C57BL/6系マウスを用いてヒトCTLA-4を発現し、マウスCTLA-4を発現しないヒトCTLA-4トランスジェニックマウス（hCTLA-4 C57BL/6マウスCTLA-4ノックアウト）を作製した。

抗マウスCTLA-4抗体が、野生型C57BL/6マウスに移植した大腸癌細胞株MC38に対して極めて弱い活性しか示さなかったことから、本腫瘍株の免疫原性は低いことが示された。本剤の抗腫瘍活性を評価するため、ヒトCTLA-4トランスジェニックMC38モデルにおける本剤の効果を評価した。本剤又は対照のIgG抗体を10mg/kgの用量で、0（腫瘍細胞移植日）、3、6及び10日目に腹腔内投与した結果、本剤投与により10匹中4匹で腫瘍が消失し、他の6匹では腫瘍が一定の大きさに達するまでの期間が延長した。一方、対照のIgG抗体では、10匹中9匹のマウスに進行性の腫瘍増殖が認められた。別に実施した同モデル動物を用いた試験では、本剤の反復投与によりマウスの10%～50%で腫瘍の消失又は腫瘍増殖の遅延が認められたが、対照のIgG抗体を投与したマウスでは急速な腫瘍増殖が認められ、腫瘍の消失は生じなかった。これらの試験結果は、本剤の反復投与によるCTLA-4の阻害が、低免疫原性腫瘍の増殖を阻止したことを示している。

図Ⅵ-2. ヒトCTLA-4トランスジェニックマウスにおけるMC38腫瘍に対する増殖阻害作用



5）ニボルマブとの併用作用[75,76]

①ヒトT細胞のアロ抗原反応に対する作用（*in vitro*）

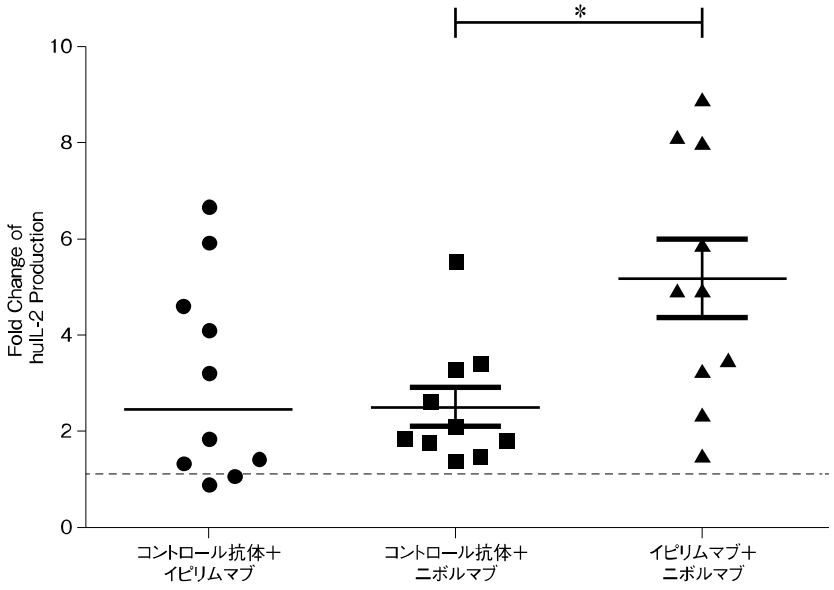
ドナーの異なるヒトCD4陽性T細胞とヒト単球由来樹状細胞を混合し、ニボルマブ（終濃度0.005～50μg/mL）単独、イピリムマブ（終濃度5又は50μg/mL）単独、又はイピリムマブとニボルマブを同時に添加して培養し、IFN-γ産生量をELISA法により測定した。イピリムマブとニボルマブの併用処置は、各薬剤の単独処置と比較して、ヒトT細胞のアロ抗原反応（IFN-γ産生）を増強した。

②スーパー抗原刺激によるT細胞の免疫応答に対する作用（*in vitro*）

ヒトPBMC※1にスーパー抗原のSEB※2（終濃度0.0001～2500ng/mL）とともに、コントロール抗体（ヒトIgG1、終濃度67nmol/L）、ニボルマブ（終濃度67nmol/L）単独、イピリムマブ（終濃度67nmol/L）単独又はイピリムマブとニボルマブを同時に添加して3日間培養し、IL-2濃度をELISA法により測定した。

ニボルマブ単独処置及びイピリムマブ単独処置は、スーパー抗原刺激によるIL-2産生を増強した。また、イピリムマブとニボルマブの併用処置は、ニボルマブ単独処置と比較してスーパー抗原刺激によるIL-2産生を有意に増強した（p=0.0088、両側t検定）。

図Ⅵ-3. スーパー抗原刺激によるT細胞の免疫応答に対するイピリムマブとニボルマブ併用処置の増強作用



10例の個別値及び平均値±標準誤差
Fold Change of huIL-2 Production:SEB（85ng/mL）を単独処置した時のIL-2産生量に対する比
*:p=0.0088（両側t検定）

※1 末梢血単核球

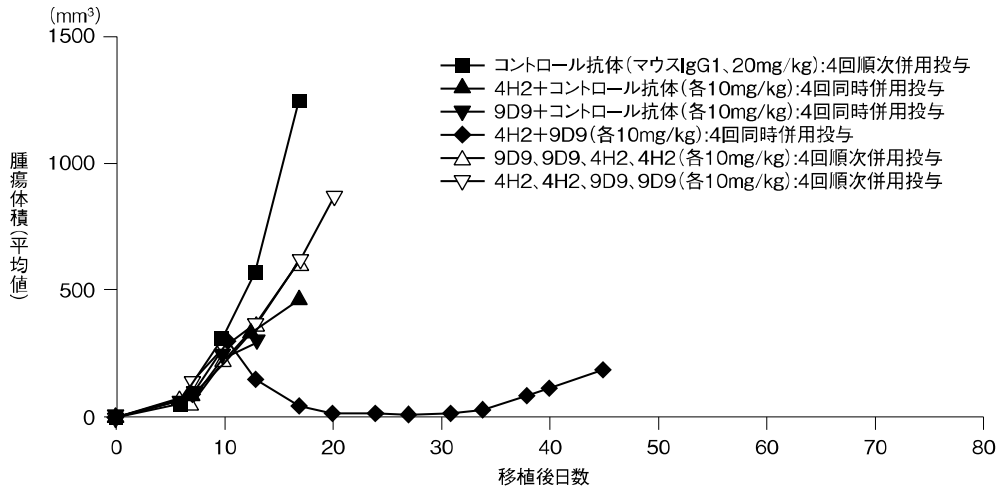
※2 Staphylococcal enterotoxin B

6）マウス大腸癌細胞MC38担がんモデルにおける4H2（抗マウスPD-1抗体）と9D9（抗マウスCTLA-4抗体）併用投与の抗腫瘍効果[75)]

MC38細胞株2×10^{6}個を皮下移植したC57BL/6マウス（各群10例）に、コントロール抗体（マウスIgG1を10又は20mg/kg）、4H2（10mg/kg）単独、9D9（10mg/kg）単独もしくは4H2（10mg/kg）と9D9（10mg/kg）の同時併用又は順次併用により移植7、10、13及び16日目に腹腔内投与し、3～5日間隔で腫瘍体積を測定して抗腫瘍効果を評価した。

移植13日目の腫瘍体積（平均値）より算出したTGI※は、4H2単独投与群、9D9単独投与群及び4H2と9D9の同時併用投与群で、それぞれ42、49及び74％であった。83日目に、腫瘍が完全に排除されたマウスは4H2単独投与群で1例、9D9単独投与群で0例及び4H2と9D9の同時併用投与群で8例であった。

図Ⅵ-4. マウス大腸癌細胞MC38担がんモデルにおける4H2と9D9併用投与の抗腫瘍効果



※コントロール抗体投与群に対する腫瘍増殖抑制率

7）ヒト及びカニクイザルのCTLA-4に対する結合性[77)]

本剤のヒト及びカニクイザルのCTLA-4への結合定数を以下の2つの手法を用いて表面プラズモン共鳴分析法により算出した。その1つは固相を本剤で覆い、ヒト又はカニクイザルのCTLA-4 を液層とする方法であり、他の1つは、固相をCTLA-4で覆い、本剤を液層とする方法を用いた。固相表面を本剤で被覆し、液層の各種CTLA-4と反応させた場合の結合親和性は、カニクイザル及びヒトで同等であったが、固相表面を各種CTLA-4で被覆し、液層の本剤と反応させた場合は、カニクイザルCTLA-4 に対する親和性はおよそ1/4であった。

また、カニクイザルのT細胞のフェノタイプにおいて、本剤は活性化T細胞には特異的結合を示したが、非活性化T細胞には結合しなかった。

これらの試験結果は、本剤がヒトCTLA-4に対する結合親和性と類似した親和性でカニクイザルCTLA-4と結合し、カニクイザルの活性化T細胞のサブセットを認識することを示している。

表Ⅵ-2. ヒト及びカニクイザルのCTLA-4 に対する本剤の結合性

	結合速度定数 $\times10^5$ 1/Ms	解離速度定数 $\times10^{-3}$ 1/s	平衡解離定数 $\times10^{-9}$ M
表面が抗体の場合			
ヒトCTLA-4	2.09	0.94	4.51
カニクイザルCTLA-4	1.25	1.05	8.24
表面が抗原の場合			
ヒトCTLA-4	1.3	0.64	4.79
カニクイザルCTLA-4	0.87	1.74	20.1

8）カニクイザルにおけるT細胞依存性抗原に対する免疫反応の増強[77)]

本剤はヒトCTLA-4に対する結合親和性と類似した親和性でカニクイザルのCTLA-4と結合し、カニクイザルの活性化T細胞のサブセットを認識することが示された。カニクイザルを用いた試験において、本剤はB型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）ワクチン、ヒト悪性黒色腫細胞（SK-mel）ワクチン及びキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する抗体反応を増強させ、また、サル免疫不全ウイルス（SIV）DNAワクチンに対するCD4+及びCD8+T細胞の増殖を亢進させた。

表Ⅵ-3. カニクイザルを用いた薬理試験

試験の種類	本剤の用量、投与経路、投与スケジュール	試験抗原の種類、用量、投与経路、投与スケジュール	特記すべき所見
HBsAgワクチンに対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	10mg/kg、IV、1及び29日目	HBsAgワクチン、10μg、IM、2及び30日目	本剤は51及び64日目においてHBsAgに対する抗体反応を有意に増強させた(p<0.05、Student's t-test)。
SK-mel(GM-CSF分泌)ワクチンに対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	10mg/kg、IV、0、28、56、84及び140日目	SK-mel GM-CSFワクチン、細胞5×10^6個、SC、0、28、56、84及び140日目	本剤は41日目以降においてGM-CSF分泌SK-melワクチンに対する抗体反応を有意に増強させた(p<0.05、Student's t-test)。 本剤とSK-melを投与したサルから採取した血漿は、3種の悪性黒色腫細胞株に対して、対照群のサルから採取した血漿よりも強力なADCCを惹起した。
HBsAg及びSK-melワクチンに対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	プロセスA:10mg/kg、IV、月1回3ヵ月間 プロセスB:0.1、1、10mg/kg、IV、月1回3ヵ月間 プロセスB:1mg/kg、IV、週1回10週間	HBsAgワクチン、10μg、IM SK-melワクチン、細胞5×10^6個、SC 両ワクチンを月1回3ヵ月間、抗体と同日投与	プロセスA又はBで産生された本剤は10mg/kg投与で対照群のサルに比べてより強力なHBsAg又はSK-melに対する抗体反応を惹起した。
HBsAg、SK-melワクチン及びDNP-Ficollに対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	10mg/kg、IV、1、29、57及び140日目	HBsAgワクチン、10μg、IM及びSK-melワクチン、細胞5×10^6個、SC、1、29及び57日目 DNP-Ficoll、100μg、1及び29日目	本剤投与群は対照群のサルに比べHBsAg及びSK-melワクチンに対してより高い抗体価を示した。 DNP-Ficollは対照群及び本剤投与群のいずれのサルにおいても抗体反応を示さなかった。 メモリーT細胞ポピュレーション(CD3+CD45RO+又はCD3+CD45RA−と定義)の一貫した増加が、各ワクチンと本剤投与2週間後に認められた。 本剤を投与したサルでは71及び154日目にCD4セントラルメモリー細胞(CD4+CD28+CD95+)の比率が増大した。 対照群のサルではこれらのT細胞比率の有意な変化は観察されなかった。
KLHに対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	10mg/kg、IV、週1回4週間	KLH、10mg、IM、10日目	本剤はKLH特異的抗体反応を23日目より有意に増大させた(p<0.05、雌雄別のTukeyの多重比較)。
SIV DNAワクチン単独又は抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体との併用に対する免疫反応に及ぼす本剤の影響	本剤:10mg/kg、IV、4、9、30、32、58、60、86及び88日目 抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体:10mg/kg、IV、4、9、30、32、58、60、86及び88日目	SIV DNAワクチン(SIV gag、SIV pol及びSIV env)、各1mg、IM、1、2;29、30;57、58及び85、86日目	SIV DNAワクチンは、CD4+及びCD8+T細胞の抗原特異的増加並びにIFN-γ反応を誘発させた。 本剤単独又は抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体との併用により、44日目において、抗原特異的なCD4+及びCD8+T細胞の有意な増加が認められた(p<0.05、ANCOVA)。 本剤を投与したサルの抗原特異的なIFN-γ反応は対照群のサルと同等であった。

(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)単回投与時の薬物動態パラメータ(MDX010-15試験)(外国人データ)[44)]

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/kgを単回投与したときの血漿中濃度から算出した最高血中濃度(C_{max})到達時間(T_{max})中央値(最小値, 最大値)は1.75時間(1.5, 4.0)であった。

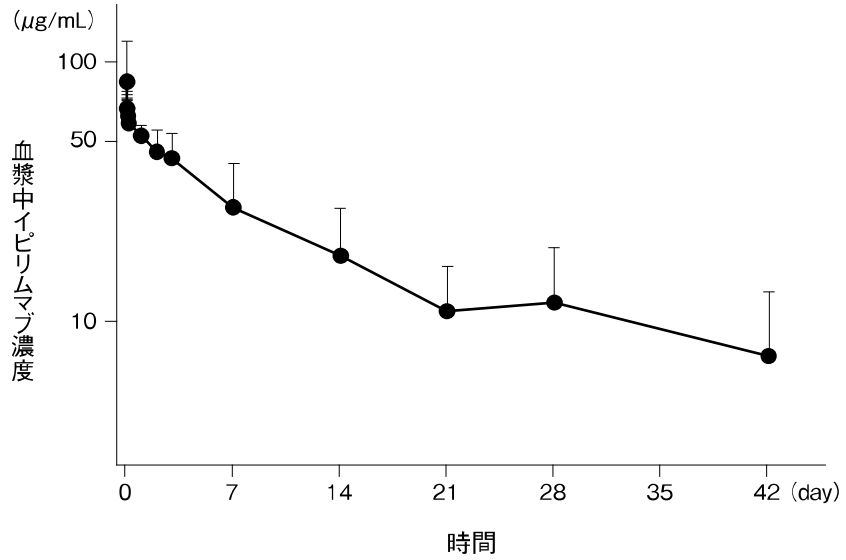
主な薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

表Ⅶ-1. 単回投与時の薬物動態パラメータ

C_{max}(μg/mL)*	84.5(38%)
$AUC_{0\text{-}21d}$(μg·h/mL)*	12383(32%)
T_{max}(h)**	1.75(1.5, 4.0)
T-HALF(day)***	17.3(11.0)
CL(mL/h)***	13.8(8.1)
V ss(L)***	5.88(1.61)

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

図Ⅶ-1. 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移(平均値＋標準偏差)



2)反復投与

(CA184396試験)[11)]

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

表Ⅶ-2. 反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

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

*幾何平均値(変動係数)[例数]

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響(外国人データ)

1)ブデソニド[78)]

本剤は蛋白質製剤であるためCYP酵素による代謝を受けないと考えられる。また、悪性黒色腫患者への単独療法を適応としていることから、ブデソニドとの厳密な薬物相互作用試験は実施しなかった。しかし、糖質コルチコイドであるブデソニドが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、海外第2相試験4試験(CA184004試験、CA184007試験、CA184008試験、CA184022試験)の統合データを用いた母集団薬物動態解析(本剤0.3、3又は10mg/kgを3週間間隔で点滴静注する)を実施したところ、経口ブデソニド#と併用した場合にも本剤の全身クリアランスに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

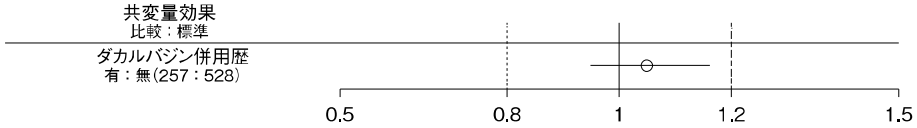
経口剤は国内未承認

2)ダカルバジン[78)]

海外第1相試験(CA184078試験)、第2相試験4試験(CA184004試験、CA184007試験、CA184008試験、CA184022試験)、及び第3相試験(CA184024試験)に組み入れた進行期悪性黒色腫785例における3200点の本剤の血清中濃度測定値を用いて母集団薬物動態解析を実施し(本剤0.3、3又は10mg/kgを3週間間隔で点滴静注する)、進行期悪性黒色腫に対して使用される標準的化学療法であるダカルバジンが本剤の薬物動態に与える影響を検討したところ、ダカルバジン(850mg/m^{2}を3週間間隔で静脈内投与する)†と併用した場合でも本剤の全身クリアランスに臨床的に重要な変化は認められなかった。

† 悪性黒色腫に対するダカルバジンの用法・用量は「通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

図Ⅶ-2. クリアランスに対する共変量効果(外国人データ):ダカルバジン



注1:白丸と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び95%信頼区間を示す。

注2:ダカルバジンの併用歴なし、肝機能正常、抗薬物抗体(ADA又はHAHA)陰性、ECOG PS 0、年齢58歳、体重79kg、LDH204 IU/L及びGFR=86mL/min/1.73m^{2}の未治療男性患者を標準とする。標準とした患者におけるパラメータ推定値を1とし(垂直の実線)、垂直の破線はそれぞれ0.8及び1.2を示す。

3)ダカルバジン、カルボプラチン/パクリタキセル[79)]

本剤と化学療法の薬物相互作用を検討した試験(CA184078試験)では、未治療の進行期悪性黒色腫59例を3群にわけ、本剤のみ10mg/kgを3週間間隔で4回静脈内投与するか、本剤10mg/kg+カルボプラチン(AUC=6mg/mL・min)‡+パクリタキセル175mg/m^2※を併用投与、又は本剤+ダカルバジン850mg/m^{2}を併用投与した結果、パクリタキセル又はダカルバジン(プロドラッグ)及びその主要代謝物の5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド(AIC)の薬物動態に対して本剤は臨床的に重要な影響を及ぼさず、本剤の併用時と非併用時との曝露量の幾何平均比の90%信頼区間は一般的な同等性の基準(0.80～1.25)に完全に含まれるか、下限値をわずかに下回るか(0.794、0.757)のいずれかであった。

また、本剤の薬物動態は、パクリタキセル/カルボプラチンもしくはダカルバジンの併用の有無による影響をほとんど受けなかった。

‡ カルボプラチンの効能・効果は「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）」である。

※ パクリタキセルの効能・効果は「卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」である。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

0次吸収過程と一次消失過程を持つ線形2-コンパートメントモデル

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス

（MDX010-15試験）（外国人データ）[44)]

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/kgを単回投与したときの血漿中濃度から算出したクリアランス平均値（標準偏差）は13.8mL/h（8.1）であった。

（5）分布容積 臨床試験で確認された血中濃度

（MDX010-15試験）（外国人データ）[44)]

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/kgを単回投与したときの血漿中濃度から算出した分布容積平均値（標準偏差）は5.88L（1.61）であった。

（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

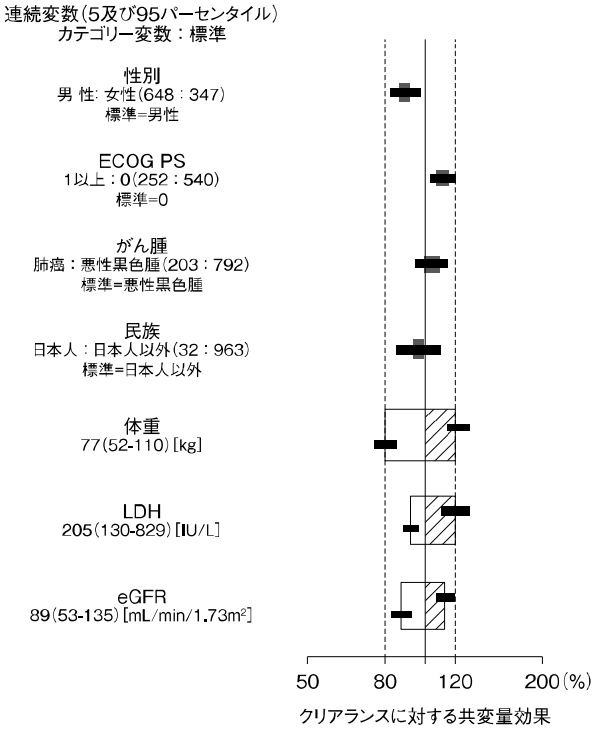
静脈内持続投与の2-コンパートメントモデル

（2）パラメータ変動要因

1）民族間差[80)]

日本人の非小細胞肺癌を対象とした第1相試験（CA184113試験）及び進行期悪性黒色腫を対象とした第2相試験（CA184396試験）において、本剤3又は10mg/kgを点滴静注した32例の薬物動態データを、外国人のデータと統合して合計995例のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。本解析において民族間差が薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、本剤投与後の薬物動態パラメータは、日本人と外国人とで同様であり、民族間差の影響は認められなかった。

図Ⅶ-3. クリアランスに対する共変量効果



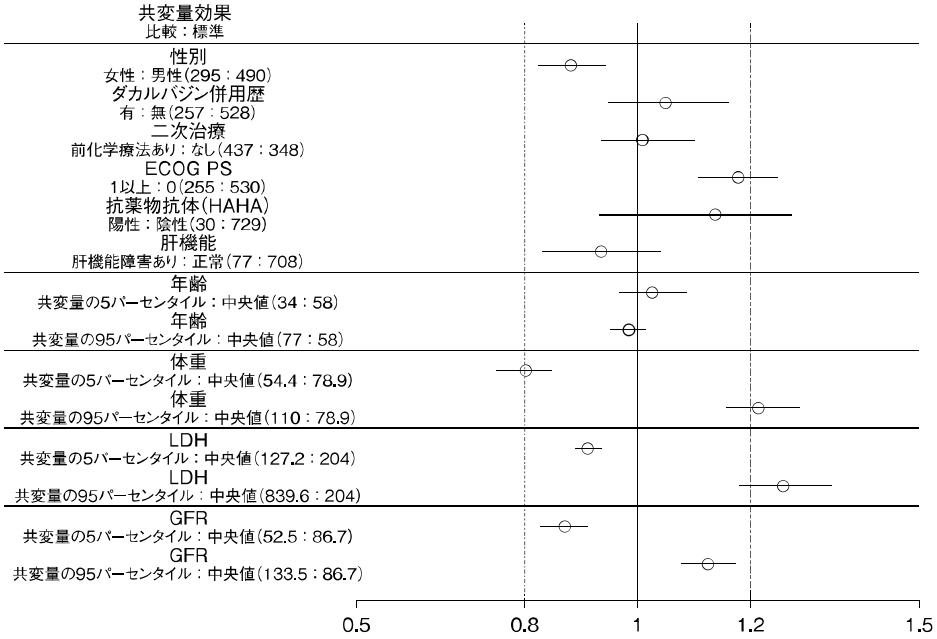
注1: ▌と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び95%信頼区間を示す。
注2: 箱の両端と水平線は、共変量の5及び95パーセンタイルにおける連続変数の共変量効果及び95%信頼区間を示す。箱の空白及び斜線部分は共変量の中央値から5及び95パーセンタイルまでの共変量効果の範囲を示す。
注3: ECOG PS 0、体重79kg、LDH204 IU/L及びeGFR=86mL/min/1.73m^{2}の日本人以外の男性悪性黒色腫患者を標準とした。
注4: 標準とした患者におけるパラメータ推定値を100%とし（垂直の実線）、垂直の破線はそれぞれ80%及び120%を示す。

注）本剤の根治切除不能な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、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」である。

2）外国人データ[81)]

本剤0.3、3又は10mg/kgを3週間間隔で点滴静注した進行期悪性黒色腫患者785例における3200点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を体重、LDH、年齢、性別、併用薬、免疫原性、抗悪性腫瘍薬による前治療歴、患者の全身状態、がん腫差、軽度肝障害、軽度及び中等度の腎障害について実施した。その結果、体重及びLDHに比例して本剤のクリアランスが増加することが明らかになった。LDHが基準値上限の5倍に上昇すると本剤のクリアランスは28%上昇すると推定されるが、それに伴う本剤の曝露量減少による安全性プロファイルへの影響はなく、有効性への影響は極めて軽微であると考えられた。このように、体重以外の変動要因による薬物動態への影響は相対的に小さいことから、体重当たりの投与量を設定することによって、他の変動要因による投与量調整は不要と考えられた。

図Ⅶ-4. クリアランスに対する共変量効果（外国人データ）



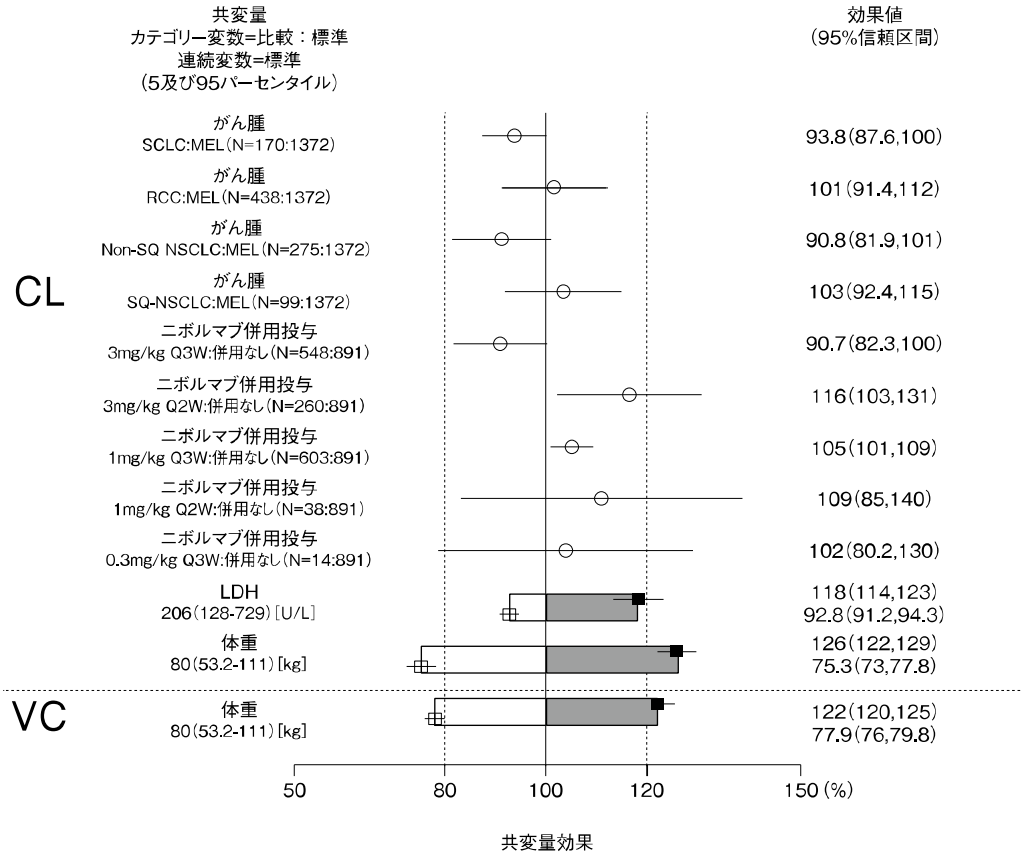
注1：白丸と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び95%信頼区間を示す。
注2：白丸と水平線は、共変量の5及び95パーセンタイルにおける、連続変数の共変量効果及び95%信頼区間を示す。
注3：ダカルバジンの併用歴なし、肝機能正常、抗薬物抗体（ADA又はHAHA）陰性、ECOG PS 0、年齢58歳、体重79kg、LDH204 IU/L及びGFR=86mL/min/1.73m^{2}の未治療男性を標準とする。標準とした症例におけるパラメータ推定値を1とし（垂直の実線）、垂直の破線はそれぞれ0.8及び1.2を示す。

3）共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響（母集団薬物動態解析）[82)]

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された12件の試験における2356例における9555点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH及びニボルマブ併用）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施した。

その結果、各共変量がクリアランス及びVCに及ぼす影響はいずれも個体間変動の範囲であった。ニボルマブ1mg/kg（3週間間隔投与）併用投与及びがん腫は、本剤の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。また、感度分析として、アルブミン、腫瘍サイズ及び免疫原性がクリアランス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。ニボルマブ1mg/kg（3週間間隔投与）併用投与及びがん腫の違いは、イピリムマブの薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。免疫原性がクリアランス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。

図Ⅶ-5. クリアランス及びVCに対する共変量効果



注1：白丸及び水平線は、カテゴリー変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。

注2：箱の左端及び右端の四角及び水平線は、共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。

注3：LDHが206U/L、体重が80kg、本剤単独投与、がん腫が悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とした。

4）本剤のクリアランスの経時的変動及び共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響（母集団薬物動態解析）[83,84]

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与：腎細胞癌、結腸・直腸癌＞

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された16件の試験における3411例から得られた12653時点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH、治療ライン及びニボルマブ併用）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施し、Emaxに対する変動要因の検討を背景因子（ニボルマブの併用）について実施した。

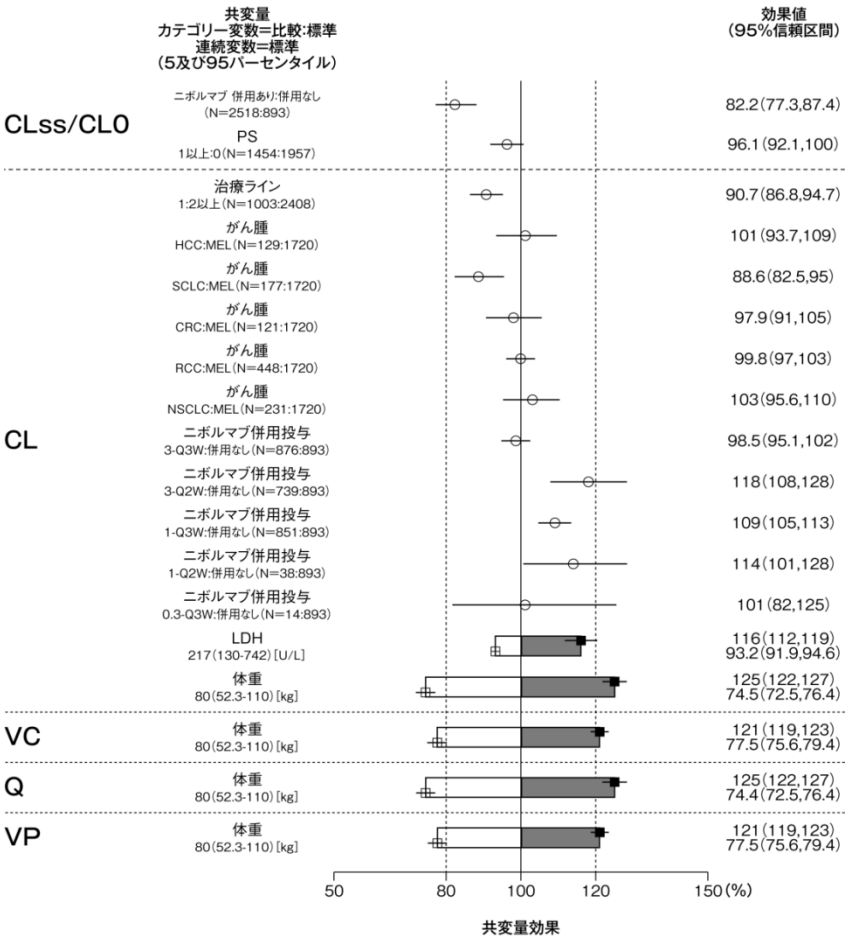
①本剤のクリアランスの経時的変動

本剤のクリアランスの経時的変動を評価したところ、本剤単独投与の患者ではクリアランスが最大で約5%低下し、ニボルマブ併用投与の患者ではクリアランスが約22%低下すると予測された。

②共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響

腎細胞癌患者及び結腸・直腸癌患者のクリアランスは悪性黒色腫患者のクリアランスと同様であった。また、ニボルマブ3mg/kg（3週間間隔投与）を併用した場合のクリアランスは、本剤単独投与のクリアランスと同様であった。その他の共変量については、体重がクリアランス及びVCに及ぼす影響の程度は20%を超えていたが、いずれもフルモデルにおける個体間変動（クリアランス：33.4%、VC：29.7%）の範囲内であった。

図Ⅶ-6. 共変量がパラメータに及ぼす影響



注1：白丸及び水平線は、カテゴリー変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。

注2：箱の左端及び右端の四角及び水平線は、共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果及びその95%信頼区間。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。

注3：体重が80 kg、PSが0、LDHが217 U/L、本剤単剤投与、治療ラインは既治療、がん腫が悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とした。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与：非小細胞肺癌＞

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された12件の試験（CA209012試験及びONO-4538-27/CA209227試験を含む）における2602例から得られた10110時点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH、治療ライン及びニボルマブ併用）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施し、Emaxに対する変動要因の検討を背景因子（ニボルマブの併用）について実施した。

①本剤のクリアランスの経時的変動

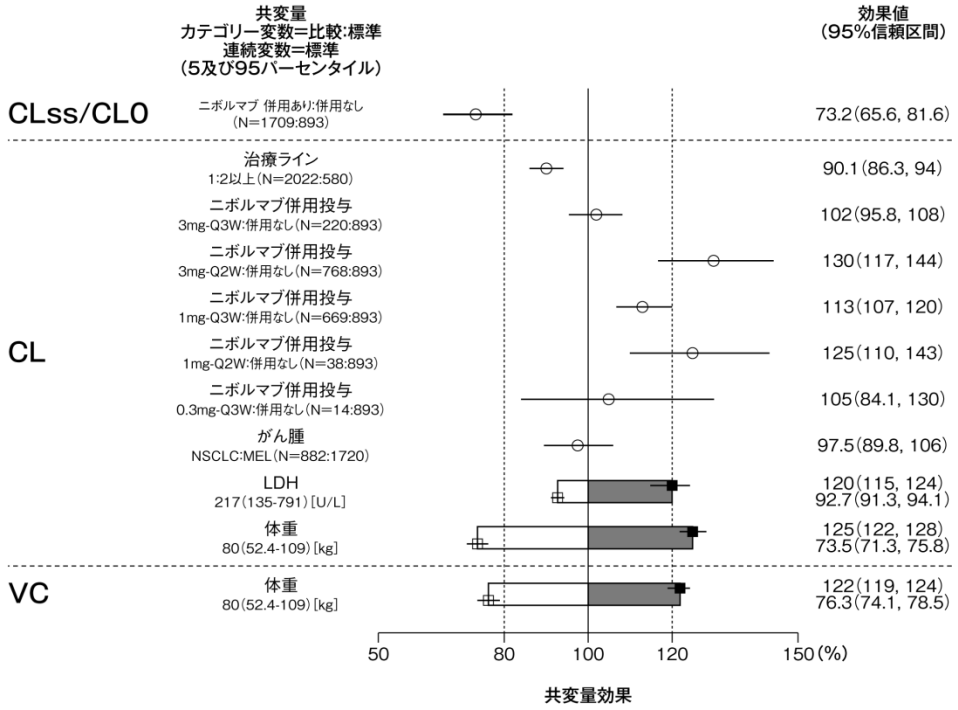
本剤のクリアランスの経時的変動を評価したところ、本剤単独投与の患者では大きな変動が認められず、ニボルマブ併用投与の患者ではクリアランスが最大で約26.9%低下すると予測された。

②共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ニボルマブ3mg/kg（2週間間隔投与）を併用した場合のクリアランスは、本剤単独投与と比較して30%程度高値となることが示されたが、ベースラインのクリアランスは本剤単独投与と大きな違いは認められなかった。

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≧1%）被験者とPD-L1発現陰性（PD-L1＜1%）被験者のクリアランスを比較したところ、クリアランスは同程度であった。[85)]

図Ⅶ-7. 共変量がパラメータに及ぼす影響



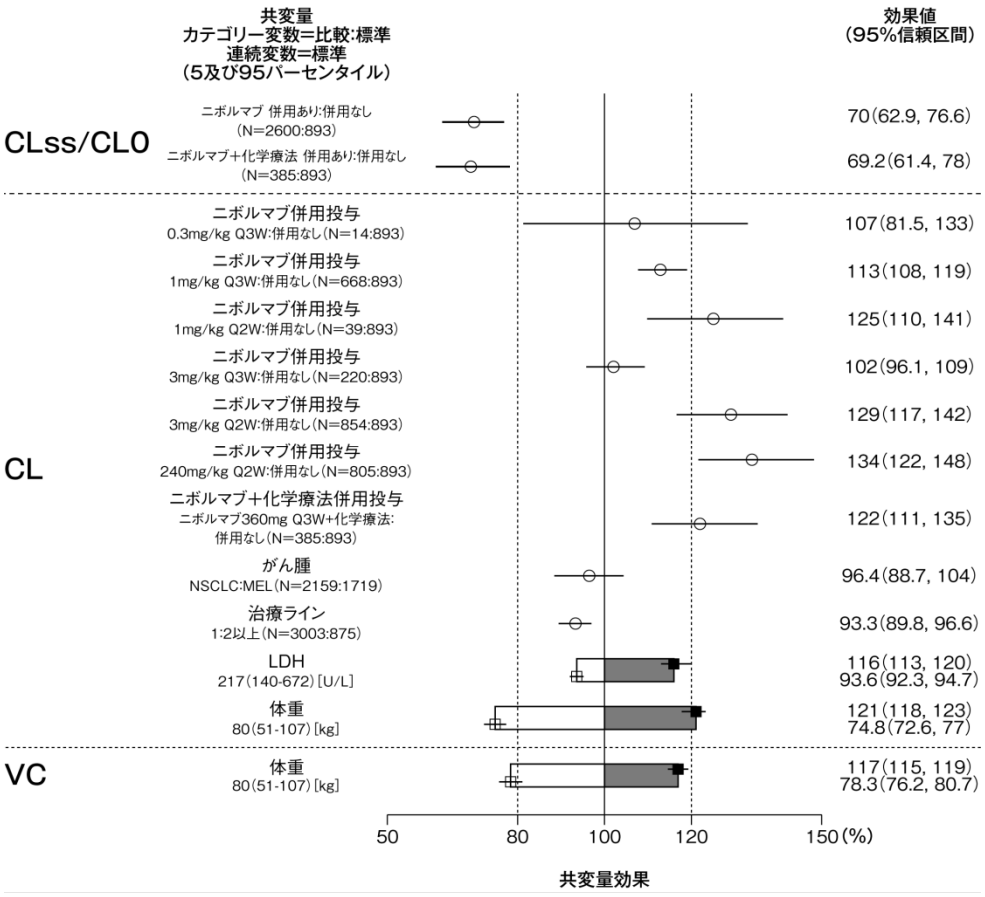
注1：白丸及び水平線は、カテゴリー変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。
注2：箱の左端及び右端の四角及び水平線は、共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果及びその95%信頼区間。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。
注3：LDHが217 U/L、体重が80 kg、本剤単剤投与、治療ラインは既治療、がん腫が悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とした。
注4：CLに対する共変量効果はCL0及びCLssいずれにも適用される。
注5：Q 及び VP に対する体重の影響は、CL 及び VC に対する体重の影響と同様。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用：非小細胞肺癌＞

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブが併用投与された14件の試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験を含む）における3878例から得られた13418時点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH、治療ライン、ニボルマブ併用及びニボルマブと化学療法の併用）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施し、Emaxに対する変動要因の検討を背景因子（ニボルマブの併用及びニボルマブと化学療法の併用）について実施した。

本剤、ニボルマブ360mg（3週間間隔）及び化学療法を併用した場合のクリアランスは、本剤単独投与と比較して約20%高値となることが示されたが、本剤とニボルマブ3mg/kg（もしくは240 mg）（2週間間隔）併用時のクリアランスと大きな違いは認められなかった。[86)]

図Ⅶ-8. 共変量がパラメータに及ぼす影響



注1：白丸及び水平線は、カテゴリー変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。

注2：箱の左端及び右端の四角及び水平線は、共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果及びその95%信頼区間。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。

注3：LDHが217 U/L、体重が80 kg、本剤単剤投与、治療ラインは既治療、がん腫が悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とした。

注4：CLに対する共変量効果はCL0及びCLssいずれにも適用される。

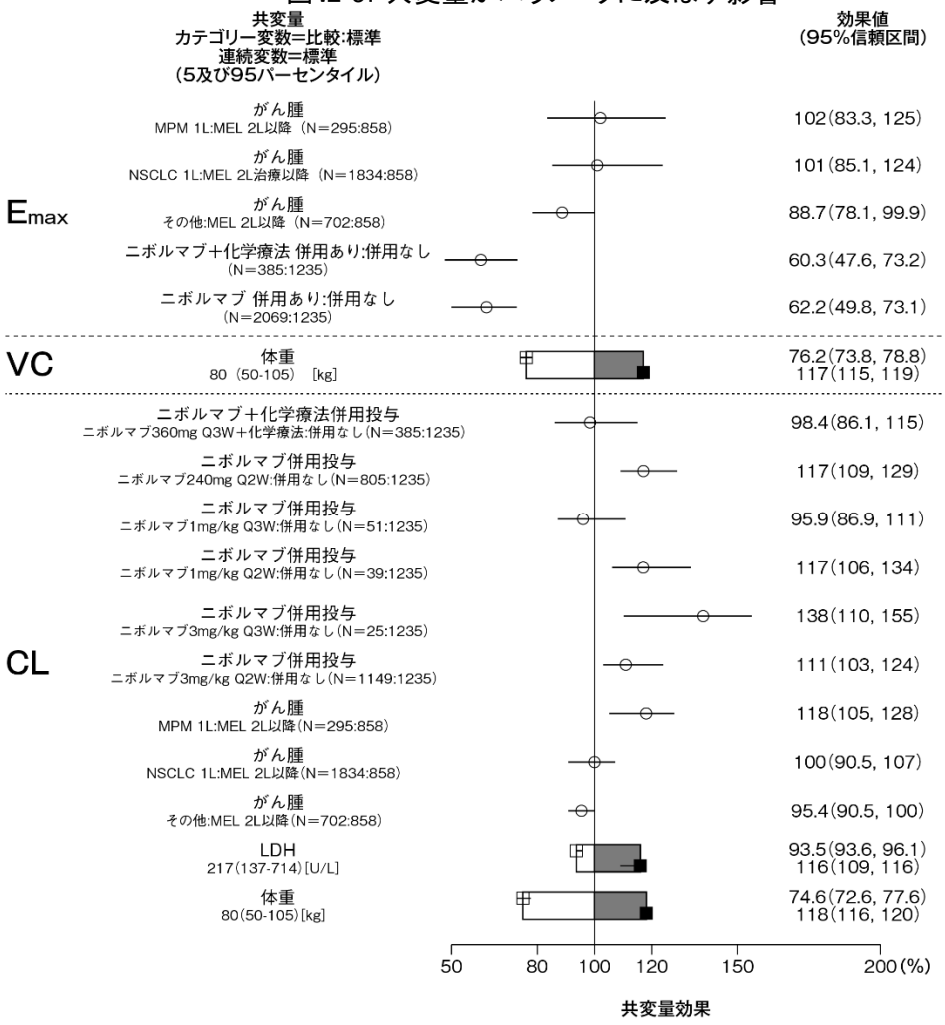
注5：Q 及び VP に対する体重の影響は、CL 及び VC に対する体重の影響と同様。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与：悪性胸膜中皮腫＞

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された12件の試験（ONO-4538-48/CA209743試験を含む）における3689例から得られた11602時点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH、ニボルマブの併用及びニボルマブと化学療法の併用）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施し、Emaxに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、ニボルマブの併用及びニボルマブと化学療法の併用）について実施した。

がん腫がクリアランスに及ぼす影響については、悪性黒色腫患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者ではクリアランスが18%高値となった。ニボルマブ併用レジメンがクリアランスに及ぼす影響については、本剤単剤投与と比較して、ニボルマブ3 mg/kg Q2Wの併用でクリアランスが11%高値となった。がん腫がEmaxに及ぼす影響については、悪性黒色腫患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者でEmaxが2%高値となった。ニボルマブ併用レジメンがEmaxに及ぼす影響については、本剤単剤投与と比較して、ニボルマブ併用でEmaxは37.8%低値となった。[87)]

図Ⅶ-9. 共変量がパラメータに及ぼす影響



注1：CL0：0時間のクリアランス、CLss：定常状態のクリアランス、Q：コンパートメント間の移行クリアランス、VC：中心コンパートメントの分布容積、VP：末梢コンパートメントの分布容積

注2：白丸及び水平線は、カテゴリー変数の共変量効果及びその95%信頼区間を示す。

注3：箱の左端及び右端の四角及び水平線は、共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果及びその95%信頼区間。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。

注4：LDHが217 U/L、体重が80 kg、本剤単剤投与、治療ラインは既治療、がん腫が悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とした。PKパラメータに対する共変量効果が+/- 20%以内の場合、臨床的に無関係と見なす。

注5：CLに対する共変量効果はCL0及びCLssいずれにも適用される。

注6：Q 及び VP に対する体重の影響は、CL 及び VC に対する体重の影響と同様。

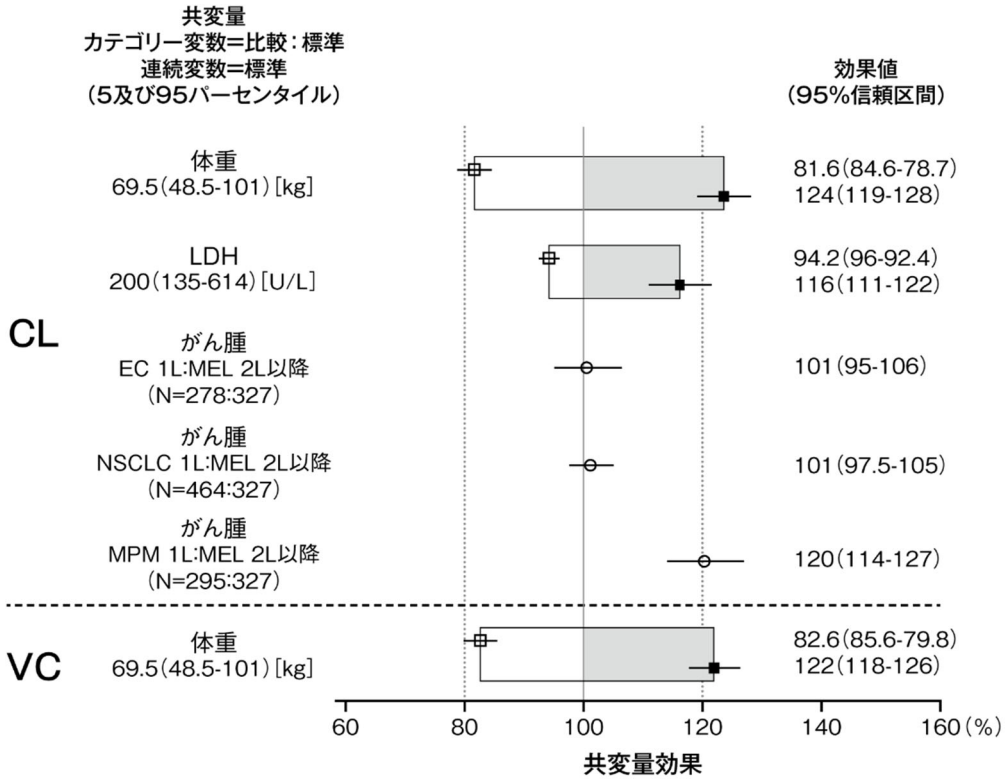
注7：N360=Nivo 360mg、N240=Nivo 240mg、N1=Nivo 1mg/kg、N3=Nivo 3mg/kg

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与：食道癌＞

本剤単独投与もしくは本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された5件の試験（ONO-4538-50/CA209648試験を含む）における1364例から得られた4414時点の本剤の血清中濃度測定値を用いた母集団薬物動態解析から、本剤のクリアランスに対する変動要因の検討を背景因子（がん腫、体重、LDH）について実施した。また、本剤の中心コンパートメントの分布容積（VC）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する変動要因の検討を背景因子（体重）について実施した。

がん腫がクリアランスに及ぼす影響については、既治療の悪性黒色腫患者と比較して未治療の食道癌患者ではクリアランスが1%高値となった。体重及びLDHがクリアランスに及ぼす影響については、既存のモデルと同様であった。[88)]

図Ⅶ-10. 共変量がパラメータに及ぼす影響



注1：カテゴリー共変量効果（95%信頼区間）は白丸（水平線）により示されている。

注2：共変量の5%点及び95%点における連続変数の共変量効果（95%信頼区間）は水平箱（水平線）の端により示されている。箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値から5%点及び95%点までの共変量効果の範囲を示す。

注3：ベースラインLDHが200 IU/L、体重が69.5kg、治療ラインは既治療、がん腫は悪性黒色腫の患者を標準（共変量効果：100%）の患者とし、垂直破線は80%および120%を示す。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与：肝細胞癌＞

該当資料なし

＜参考＞

ニボルマブとイピリムマブを併用したときの薬物動態及び曝露反応関係について、他のがん腫を対象として実施された母集団薬物動態解析及び曝露反応解析の解析結果から、ニボルマブとイピリムマブの薬物動態及び曝露反応関係はがん腫に関わらず同様であり、日本人と非日本人の違いも大きな影響を及ぼさないことが確認され、対象集団に関係なくニボルマブ及びイピリムマブの臨床薬理学的特性は既に明らかになっていると考えられた。また、これまでに実施したニボルマブ及びイピリムマブの母集団薬物動態解析の結果から、既治療の肝細胞癌患者におけるニボルマブ及びイピリムマブの薬物動態は、他のがん腫と大きな違いがないことが確認されている。これらの状況を踏まえ、本申請ではモデル解析は実施しなかった。

5）悪性黒色腫患者において本剤の投与時間の違いが本剤の薬物動態に及ぼす影響（母集団薬物動態解析）[39,40)]

本剤3mg/kg Q3Wを単独又はニボルマブ1mg/kg Q3Wと併用で30分又は90分かけて投与したときの初回投与後及び4回目投与後の本剤の血清中濃度をシミュレーションにより予測し、比較した。さらに、すでに安全性が確認されている本剤10mg/kg Q3W 90分単独投与時の予測値と比較した。

本剤3mg/kg Q3Wを単独又はニボルマブ1mg/kg Q3Wと併用で30分又は90分かけて投与したときの初回投与後及び4回目投与後の本剤の最高血清中濃度（Cmax）、平均血清中濃度（Cavg）及び血清中トラフ濃度（Cmin）の予測値はいずれも同程度と予想され、またいずれの値も本剤10mg/kg Q3W 90分単独投与時の各予測値を下回ると予想された。

（3）中毒域

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

＜参考＞

本剤の投与経路は静脈内のみであるため、吸収試験は実施しなかった。

5. 分布

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、本剤の分布試験を行わなかった。通常の分布試験は、放射性同位体で標識された薬物を用いて実施されるが、放射性同位体で標識された蛋白は、*in vivo* での代謝が速く、小さな分子へと分解されて他の蛋白及びペプチドに取り込まれて再利用されることから、放射能測定又はオートラジオグラフィーのデータに基づく薬物の組織内分布の解釈は困難と考えられたため、本剤についてもその分布に関する検討は行わなかった。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

本剤の標的特異性、結合プロファイル及びその分子サイズにより、通常の生理条件下では血液脳関門を通過しないと考えられた。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞（カニクイザル）[89)]

妊娠カニクイザルに本剤を10又は30mg/kgの用量で、妊娠20～22日から分娩まで3週間に1回の頻度で計6回静脈内投与した。その結果、出生児と母動物の血清中イピリムマブ濃度比は出生後3ヵ月まで1.1±0.6～1.7±1.1であり、出生児の血清中イピリムマブ濃度は分娩後3ヵ月までの母動物の血清中イピリムマブ濃度と類似していたことから、母動物及び出生児のイピリムマブ消失速度は同様であることが示された。乳汁中イピリムマブ濃度が著しく低かったことから（「(3) 乳汁への移行性」の項参照）、出生児の血清中イピリムマブは出生前の曝露に起因し、出生後の乳汁摂取に起因しないことが示された。以上より本剤が胎盤を通過することが示唆された。

表Ⅶ-3. 出生児と母動物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg) (3週間間隔で分娩時まで)	$AUC_{0\text{-}T}$ (μg・h/mL)		血清中濃度 (μg/mL)						出生児／母動物 (血清中濃度比)		
			母動物			出生児					
	妊娠 20-22 日目	妊娠 125-127 日目	分娩後 7日目	分娩後 21日目	分娩後 84日目	出生後 7日目	出生後 21日目	出生後 84日目	分娩後／出生後 7日目	分娩後／出生後 21日目	分娩後／出生後 84日目
10	42,400± 4,610	50,500± 17,800	65.0± 31.1	35.7± 22.1	4.78± 4.98	56.9± 19.4	31.7± 11.9	3.00± 1.50	1.1± 0.6	1.2± 0.6	1.3± 0.8
	(n=20)	(n=17)	(n=12)	(n=10)	(n=10)	(n=12)	(n=10)	(n=10)	(n=11)	(n=9)	(n=6)
30	119,000± 19,900	115,000 ±53,700	112± 79.7	60.6± 44.0	6.02± 6.04	122± 26.6	65.5± 14.8	4.35± 2.39	1.4± 0.9	1.7± 1.1	1.6± 1.0
	(n=20)	(n=16)	(n=9)	(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=7)	(n=7)	(n=5)

平均値±標準偏差
出生児は可能な限り、出産後の期間を母動物と一緒にいた。
値は検出可能な抗イピリムマブ抗体を有する動物のデータを含めて算出した。
出生後182日目の出生児の血清中イピリムマブ濃度は生体試料中薬物濃度測定法の定量下限未満（＜0.800ng/mL）であったため分娩後／出生後182日目の出生児／母動物血清中濃度比は適用しない。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞(カニクイザル)[89)]

妊娠カニクイザルに本剤を10又は30mg/kgの用量で、妊娠20～22日から分娩まで3週間に1回の頻度で計6回静脈内投与した。その結果、母動物の乳汁中イピリムマブ濃度(母動物血清中イピリムマブ濃度の0.2%～0.4%)は分娩後21日まで低かったことから、本剤の乳汁への移行はほとんどないことが示された。

表Ⅶ-4. 出生児と母動物の血清／乳汁中イピリムマブ濃度

投与量(mg/kg) (3週間間隔で分娩時まで)	母動物血清中濃度(μg/mL)			乳汁中濃度(μg/mL)			乳汁中／母動物血清中濃度比		
	分娩後3日目	分娩後7日目	分娩後21日目	分娩後3日目	分娩後7日目	分娩後21日目	分娩後3日目	分娩後7日目	分娩後21日目
10	84.5±45.1	65.0±31.1	35.7±22.1	0.226±0.260	0.142±0.118	0.114±0.049	0.003±0.004	0.002±0.002	0.004±0.002
	(n=12)	(n=12)	(n=10)	(n=12)	(n=12)	(n=7)	(n=10)	(n=10)	(n=4)
30	154±119	112±79.7	60.6±44.0	0.407±0.478	0.368±0.378	0.177±0.130	0.002±0.001	0.003±0.001	0.003±0.002
	(n=10)	(n=9)	(n=8)	(n=9)	(n=9)	(n=7)	(n=8)	(n=7)	(n=3)

平均値±標準偏差
出生児は可能な限り、出産後の期間を母動物と一緒にいた。
値は検出可能な抗イピリムマブ抗体を有する動物のデータを含めて算出した。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞(カニクイザル)[89)]

3ヵ月間間歇投与毒性・有効性試験(1416-128試験)及び単回静脈内投与製剤同等性試験(DS07167試験)において、カニクイザルに本剤を10mg/kgの用量で静脈内投与したときの定常状態における分布容積(Vss)値は、それぞれ44.1±6.05及び80.9±13.8mL/kgで、サルの血漿量[89),90)]と類似していたことから、本剤は血管外には分布しないことが示唆された。

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

該当資料なし

＜参考＞

「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」ガイドライン（ICH S6）（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日）において、「バイオ医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない」と記載されており、本剤についてもその代謝に関する検討は行わなかった。

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

「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」ガイドライン（ICH S6）（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日）に基づき、動物における本剤の代謝及び代謝経路に関する検討は行わなかった。モノクローナル抗体は、*in vivo* においてチトクロームP450酵素（CYP450）に依存しない生化学的経路により小さなペプチド及びアミノ酸へと分解されると考えられた。

（2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

＜参考＞

本剤は蛋白であり、CYP450による代謝は受けないため、本剤と他の化合物との薬物動態学的薬物相互作用を検討するための試験は実施しなかった。本剤はモノクローナル抗体医薬品であることから、CYP450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る。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（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

＜参考＞

本剤のようなモノクローナル抗体は、生体内で小さなペプチド分子やアミノ酸にCYP450に依存しない生物化学的な経路で分解されると考えられる。これらの代謝物は新規の物質ではなく、ヒトの生体中に存在する一般的な分子であるため、本剤の代謝物の毒性試験は実施しなかった。

7. 排泄

該当資料なし

＜参考＞

「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」ガイドライン（ICH S6）（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日）において、「物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有益な情報は得られない」と記載されている。排泄試験は放射性同位体で標識された薬物を用いて実施されるが、放射性同位体で標識された蛋白は小さな分子へと分解されて他の蛋白及びペプチドに取り込まれて再利用されることからデータの解釈は困難と考えられるため、排泄試験は通常実施されない。以上より、本剤についてもその排泄に関する検討は行わなかった。

(1)排泄部位及び経路

本剤のようなモノクローナル抗体は、内因性蛋白質と同様にペプチドやアミノ酸に分解された後に排泄されると考えられる。また、生体内の蛋白質合成に再利用されると予想される。

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

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

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

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 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

【解説】

1.1 本剤は抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、一般的な抗悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。
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ため、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喚起した。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性と危険性について十分に説明し、理解を得たうえで同意を得る必要があるため注意喚起した。

1.2　臨床試験において、本剤の投与終了数ヵ月後に重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔が発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要があるため設定した。
「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」(P.22～24)、「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」(P.174～175)及び「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」(P.177～189)の項参照。

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)
本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分に対して、重度の過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、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

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。

8.2 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。［1.2 参照］

8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。［11.1.3 参照］

8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5参照］

8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10参照］

8.7 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。［11.1.12 参照］

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.14参照］

【解説】

8.1 本剤の作用機序に伴う過度の免疫反応による副作用の発現及びその処置について注意喚起することとした。「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」（P.177～189）の項参照。

8.2 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用があらわれることがあることから設定した。

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2)]の本剤群では、最終投与後31日目以降に発現した本剤に特徴的な主な副作用として、下痢（3.1%）、大腸炎（2.3%）及び尋常性白斑（2.3%）が認められた。また、Grade 3以上は、大腸炎0.8%（1例）、大腸穿孔0.8%（1例）、上部消化管出血0.8%（1例）、下垂体機能低下症0.8%（1例）、下垂体炎0.8%（1例）が認められた。このうち下垂体機能低下症はGrade 4、大腸穿孔はGrade 5であった。

国内第2相試験（CA184396試験）[11)]では、最終投与後31日目以降に発現した本剤に特徴的な副作用として、尋常性白斑、そう痒症、脱毛、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、糖尿病が各1例に認められた。

このうち、Grade 3以上の副作用は糖尿病（Grade 3）であった。

「Ⅷ.1.警告内容とその理由」（P.173）及び「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」（P.177～189）の項参照。

8.3 肝機能障害があらわれることがあり、定期的な肝機能検査を行う必要があることから設定した。

「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」（P.177～189）の項参照。

8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全があらわれることがあるため、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）を行い、患者の状態を十分に確認する必要があることから注意を喚起した。

「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」（P.177～189）の項参照。

8.5 筋炎があらわれることがあり、筋力低下や筋肉痛の発現や、CK等の臨床検査等を実施すべきことから設定した。「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」(P.177～189)の項参照。

8.6 心筋炎があらわれることがあり、胸痛の発現や、CK等の臨床検査、心電図等を実施すべきことから設定した。「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」(P.177～189)の項参照。

8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあり、眼の異常の有無を定期的に確認すべきことから設定した。「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」(P.177～189)の項参照。

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」(P.177～189)の項参照。

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 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が発現するおそれがある。

【解説】

9.1.1 本剤の薬理作用から、本剤投与により免疫反応に起因する有害事象の発現が想定されること、実際に免疫反応に起因すると考えられる有害事象が発現した患者が認められること、国内外の臨床試験では自己免疫疾患の合併又は既往を有する患者は除外されていたことから設定した。

9.1.2 臓器移植歴のある患者において、本剤投与後に移植臓器に対する拒絶反応が認められている。造血幹細胞移植歴のある患者においても拒絶反応が認められる可能性があるため、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。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合の安全性に関する十分なデータがないことから設定した。

(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3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

【解説】

令和5年2月16日の通知「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について」

に基づき、女性患者に対し具体的な避妊期間と適切な避妊の必要性について説明することを明記した。避妊期間の「3ヵ月間」は、本ガイダンスに従い、本剤単回投与時の平均半減期17.3日の5倍である86.5日（2.8ヵ月）より算出した「Ⅷ. 6. (5)妊婦」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。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。［9.4 参照］

【解説】

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性があること、また、動物実験（サル）で泌尿生殖器系の奇形がみられ、流産、死産、出生児低体重等の発現頻度が増加したことより、妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊法を用いるよう指導すること、加えて、妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることを、患者に対して十分説明する必要があることから設定した。

(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。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある[89]。

【解説】

サルにおける試験において、乳汁中に微量に移行することが報告されていること、またヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性があることから設定した。

(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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

(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

患者の状態を確認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ことが多い。

【解説】

高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

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

設定されていない

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 大腸炎(6.6%、4.0%)、**消化管穿孔**(1.3%*、0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。[1.2 参照]

11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.2%)

[1.2 参照]

11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、0.1%)、ALT上昇(3.3%、11.1%)、AST上昇(2.6%、10.8%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3 参照]

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.3%)、**下垂体機能低下症**(2.0%、1.2%)、**甲状腺機能低下症**(1.3%、13.8%)、**副腎機能不全**(1.3%、4.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.7%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、5.3%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.8%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎(頻度不明、0.5%)

[8.5 参照]

11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.3%)

[8.6 参照]

11.1.11 Infusion reaction

Infusion reaction(0.7%、3.2%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。また、サイトカイン放出症候群(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。

11.1.12 ぶどう膜炎（1.3%、0.4%）

［8.7 参照］

11.1.13 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（頻度不明、0.3%）、髄膜炎（0.7%、0.2%）、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。

11.1.14 腫瘍崩壊症候群（頻度不明、頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。

［8.8 参照］

11.1.15 血管炎（頻度不明、頻度不明）

大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎，IgA血管炎，皮膚血管炎を含む］があらわれることがある。

11.1.16 血球貪食性リンパ組織球症（頻度不明、頻度不明）

11.1.17 重度の胃炎、食道炎（頻度不明、頻度不明）

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明、頻度不明）、食道炎（頻度不明、頻度不明）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。

注）「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

＊：海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の 本剤＋gp100 併用群での発現頻度

【解説】

11.1.1 大腸炎、消化管穿孔、11.1.2 重度の下痢

臨床試験で大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢の発現があり、死亡に至った例も認められているため記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2]では、本剤群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は大腸炎5.3%（7/131例）及び下痢4.6%（6/131例）であり、消化管穿孔関連の副作用は認められなかった。死亡に至った副作用は、本剤群では認められなかった。本剤＋gp100併用群において、Grade 3以上の大腸炎／消化管穿孔、下痢／腹膜炎が各々0.3%（1/380例）に認められ、転帰は死亡であった。

国内第2相試験（CA184396試験）[11]では、Grade 3以上及び死亡に至った下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢9.6%（30/313例）、大腸炎8.3%（26/313例）、腸炎、腸管穿孔及び大腸穿孔が各々0.3%（1/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]では、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢及び小腸炎が各々3.3%（1/30例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢3.8%（21/547例）及び大腸炎2.0%（11/547 例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は大腸炎2.5%（3/119例）及び下痢1.7%（2/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は免疫性腸炎2.5%（5/200例）、下痢1.0%（2/200例）、大腸炎及び腸炎が各々0.5%（1/200例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢1.7%（10/576例）、大腸炎0.7%（4/576例）及び腸炎0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤とニボルマブ及び化学療法の併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢3.9%（14/358例）、大腸炎1.4%（5/358例）及び潰瘍性大腸炎0.3%（1/358例）に認められた。このうち死亡に至った副作用は下痢の1例であった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢3.3%（10/300例）、大腸炎2.3％（7/300例）、小腸炎及びびらん性胃炎が各々0.3%（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は下痢及び大腸炎が各々0.6%（2/322例）、小腸炎0.3%（1/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の副作用は大腸炎2.4%（8/332例）、下痢1.2%（4/332例）、免疫性腸炎0.9%（3/332例）、小腸炎及び出血性腸炎が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、臨床試験では死亡を含む大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢の発現が認められ、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.3 肝不全、肝機能障害

臨床試験で肝不全、肝機能障害の発現があり、死亡に至った例も認められているため記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2]では、本剤群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用は血中ALP増加及び肝不全が各々0.8％（1/131例）に認められた。このうち死亡に至った副作用は肝不全1例であった。

国内第2相試験（CA184396試験）[11]では、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はAST増加及びALT増加が各々5.0％（1/20例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はALT増加8.6%（27/313例）、AST増加6.1%（19/313例）、トランスアミナーゼ上昇3.2%（10/313例）、肝毒性2.6%（8/313例）、自己免疫性肝炎1.9%（6/313例）、肝炎1.6%（5/313例）、γ-GTP増加及び肝機能検査値上昇が各々1.3%（4/313例）、肝酵素上昇1.0%（3/313例）、血中ALP増加及び肝細胞損傷が各々0.6%（2/313例）、急性肝炎、高トランスアミナーゼ血症及び肝障

害が各々0.3%（1/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。
国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]では、Grade 3以上の肝障害関連の副作用は肝機能異常13.3%（4/30例）、ALT増加及びγ-GTP増加が各々10.0%（3/30例）、AST増加6.7%（2/30例）、薬物性肝障害3.3%（1/30例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用は、ALT増加4.9%（27/547例）、AST増加3.5%（19/547例）、血中ALP増加1.6%（9/547例）、γ-GTP増加0.9%（5/547例）、トランスアミナーゼ上昇0.7%（4/547例）、肝炎0.5%（3/547例）、肝酵素上昇及び肝機能異常0.4%（2/547例）、肝機能検査値上昇、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、肝毒性、急性肝炎及び中毒性肝炎が各々0.2%（1/547例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はAST増加7.6%（9/119例）、ALT増加6.7%（8/119例）、トランスアミナーゼ上昇3.4%（4/119例）、自己免疫性肝炎1.7%（2/119例）、血中ビリルビン増加、肝炎及び肝細胞損傷が各々0.8%（1/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。
国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はALT増加1.5%（3/200例）、肝細胞融解1.0%（2/200例）、AST増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、自己免疫性肝炎、肝炎及び免疫性肝炎が各々0.5%（1/200例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞
国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はALT増加3.3%（19/576例）、AST増加3.1%（18/576例）、肝炎1.6%（9/576例）、血中ALP増加0.7%（4/576例）、γ-GTP増加が0.5%（3/576例）、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性、自己免疫性肝炎及び肝酵素上昇が各々0.3%（2/576例）、血中ビリルビン増加、肝機能検査値上昇、免疫性肝炎及び肝機能検査異常が各々0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞
国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用は肝毒性1.4%（5/358例）、AST増加1.1%（4/358例）、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇及び肝炎が各々0.8%（3/358例）、自己免疫性肝炎0.6%（2/358例）、γ-GTP増加及び薬物性肝障害が各々0.3%（1/358例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用は肝機能障害及びALT増加が各々1.7%（5/300例）、免疫性肝炎及びAST増加が各々1.0%（3/300例）、薬物性肝障害、肝炎及びγ-GTP増加が各々0.7%（2/300例）、肝細胞損傷、肝毒性、血中ALP増加及び血中ビリルビン増加が各々0.3%（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はALT増加2.2%（7/322例）、AST増加1.2%（4/322例）、肝炎0.9%（3/322例）、γ-GTP増加及び免疫性肝炎が各々0.6%（2/322例）、自己免疫性肝炎0.3%（1/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群にお

いて、Grade 3以上の肝障害関連の副作用はAST増加6.0%（20/332例）、ALT増加4.8%（16/332例）、免疫性肝炎2.1%（7/332例）、自己免疫性肝炎1.5%（5/332例）、高トランスアミナーゼ血症及び肝不全が各々1.2%（4/332例）、肝機能異常0.9%（3/332例）、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、肝毒性、急性肝不全及び薬物性肝障害が各々0.6%（2/332例）、肝硬変、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝損傷及び血中ビリルビン増加が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、臨床試験では死亡を含む肝不全、肝機能障害の発現が認められ、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.4 重度の皮膚障害

臨床試験で重度の皮膚障害の発現が認められているため記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2)]では、本剤群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹及び紅斑性皮疹が各々0.8％（1/131例）に認められた。死亡に至った副作用は本剤群では認められなかった。本剤＋gp100併用群において、Grade 3以上の中毒性表皮壊死融解症（TEN）／白血球破砕性血管炎1例が認められた。

また、他の海外臨床試験でTEN及び薬剤性過敏症症候群の発現が認められた。

国内第2相試験（CA184396試験）[11)]では、Grade 3以上及び死亡に至った皮膚障害関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16)]では、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹3.2%（10/313例）、そう痒症、斑状丘疹状皮疹が各々1.9%（6/313例）、紅斑、全身性皮疹、扁平苔癬及び類天疱瘡が各々0.3%（1/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19)]では、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹6.7%（2/30例）及び斑状丘疹状皮疹3.3%（1/30例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は斑状丘疹状皮疹及び発疹が各々1.5%（8/547例）、そう痒症0.5%（3/547例）、蕁麻疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、全身性皮疹及びスティーヴンス・ジョンソン症候群が各々0.2%（1/547例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22)]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用はそう痒症及び発疹が各々1.7%（2/119例）、全身性皮疹及び乾癬が各々0.8%（1/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24)]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹1.0%（2/200例）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各々0.5%（1/200例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹及び斑状丘疹状皮疹が各々1.6%（9/576例）、そう痒症及び湿疹が各々0.5%（3/576例）、紅斑、斑状皮疹、薬疹及び中毒性皮疹が各々0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は斑状丘疹状皮疹及び発疹が各々1.4%（5/358例）、そう痒症0.8%（3/358例）、スティーヴンス・ジョンソン症候群0.6%（2/358例）、全身性皮疹、斑状皮疹及び丘疹性皮疹が各々0.3%（1/358例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹1.3%(4/300例)、そう痒症1.0%（3/300例）、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、乾癬及び中毒性皮疹が各々0.3%（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹2.2%（7/322例）、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹が各々0.9%（3/322例）、ざ瘡様皮膚炎、多形紅斑、蕁麻疹及び薬疹が各々0.3%（1/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の皮膚障害関連の副作用は発疹1.8%（6/332例）、そう痒症1.5%（5/332例）、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎及び中毒性皮疹が各々0.6%（2/332例）、湿疹、乾癬、薬疹、皮脂欠乏性湿疹、環状肉芽腫、類天疱瘡及びスティーヴンス・ジョンソン症候群が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、重度の皮膚障害の発現が認められ、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.5 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全

下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全の発現が臨床試験で認められており、これらの事象は、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用として発現が予想され、重度の副作用に至る可能性もあることから記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2]では、本剤群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は、下垂体炎及び下垂体機能低下症が各々1.5%（2/131例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（CA184396試験）[11]では、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は、副腎機能不全1.9%（6/313例）、下垂体炎1.6%（5/313例）、下垂体機能低下症1.0%（3/313例）、甲状腺機能低下症、甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎が各々0.3%（1/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]では、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は下垂体炎6.7%（2/30例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12]では、本剤とニボルマブ併用群において、

下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連のGrade 3以上の副作用は下垂体炎2.7%（15/547例）、副腎機能不全2.0%（11/547例）、甲状腺機能低下症及び続発性副腎皮質機能不全が各々0.4%（2/547例）、甲状腺炎及び急性副腎皮質機能不全及び副腎炎が各々0.2%（1/547例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は下垂体炎1.7%（2/119例）、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺障害、続発性副腎皮質機能不全、自己免疫性甲状腺炎及びコルチゾール減少が各々0.8%（1/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は副腎機能不全3.0%（6/200例）、下垂体炎2.0%（4/200例）、甲状腺機能低下症1.0%（2/200例）、甲状腺炎及び下垂体機能低下症が各々0.5%（1/200例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は副腎機能不全1.7%（10/576例）、下垂体炎1.0%（6/576例）、下垂体機能低下症0.5%（3/576例）、甲状腺機能低下症0.3%（2/576例）及び自己免疫性甲状腺炎0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は副腎機能不全1.4%（5/358例）、下垂体炎0.8%（3/358例）、甲状腺機能低下症及びリンパ球性下垂体炎が各々0.3%（1/358例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は下垂体機能低下症1.0%（3/300例）、副腎機能不全及びACTH欠損症が各々0.3%（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は副腎機能不全2.2%（7/322例）、下垂体機能低下症及び下垂体炎が各々1.6%（5/322例）、続発性副腎皮質機能不全0.3%（1/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の副作用は副腎機能不全0.9%（3/332例）及びリンパ球性下垂体炎が各々0.6%（2/332例）、下垂体炎、自己免疫性甲状腺炎、下垂体機能低下症及び続発性副腎皮質機能不全が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、臨床試験でこれらの事象の発現が認められ、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は副腎皮質ホルモン剤による治療等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。なお、これらの下垂体機能低下症や甲状腺機能低下症等の内分泌障害については、未回復のままホル

モン補充療法等による長期の治療が必要な場合があったため、ホルモン補充療法による適切な処置も必要であることから記載した。

11.1.6 末梢神経障害

末梢神経障害の発現が臨床試験で認められており、これらの事象は、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用として発現が予想され、重度の副作用に至る可能性もあることから設定した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2)]では、本剤群において、Grade 3以上及び死亡に至った末梢性ニューロパチー関連の副作用は認められなかった。本剤＋gp100併用群において、Grade 3以上のギラン・バレー症候群0.3％（1/380例）に認められ、転帰は死亡であった。

国内第2相試験（CA184396試験）[11)]では、末梢性ニューロパチー関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は末梢性感覚ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、神経炎、腓骨神経麻痺、多発ニューロパチー及び筋力低下が各々0.3%（1/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19)]では、Grade 3以上及び死亡に至った末梢性ニューロパチー関連の副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は錯感覚0.4%（2/547例）及び感覚鈍麻0.2%（1/547例）が認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22)]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は痙攣発作が0.8%（1/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24)]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上及び死亡に至った末梢性ニューロパチー関連の副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は、末梢性ニューロパチー及び声帯麻痺が各々0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29)]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群において、Grade 3以上及び死亡に至った末梢性ニューロパチー関連の副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は、対麻痺及び多発ニューロパチーが各々0.3％（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の末梢性ニューロパチー関連の副作用は神経毒性及び末梢性感覚運動ニューロパチーが各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、臨床試験で末梢神経障害の発現が認められ、本剤による免疫反応の促進又は過剰に

よる副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.7 腎障害

臨床試験で重度の副作用を含む腎障害の発現があり、死亡に至った例も認められているため記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2)]では、本剤群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は腎不全1.5%（2/131例）、糸球体腎炎0.8%（1/131例）に認められた。死亡に至った副作用は腎不全1例が認められた。

国内第2相試験（CA184396試験）[11)]では、腎障害関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害1.0%（3/313例）、腎不全、自己免疫性腎炎、腎前性腎不全、尿細管間質性腎炎及び血中クレアチニン増加が各々0.3%（1/313例）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19)]では、腎障害関連の副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害0.7%（4/547例）、腎炎、自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎及び血中クレアチニン増加が各々0.2%（1/547例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22)]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害が1.7%（2/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24)]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は腎不全が0.5%（1/200例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害0.3%（2/576例）、自己免疫性腎炎及び尿細管間質性腎炎が各々0.2%（1/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29)]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法の併用投与群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害が1.4%（5/358例）、血中クレアチニン増加、腎不全及び腎クレアチニン・クリアランス減少が各々0.3%（1/358例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32)]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害1.3%（4/300例）、腎機能障害、慢性腎臓病及びネフローゼ症候群が各々0.3%（1/300例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34)]では、本剤とニボルマブ併用群におい

て、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は急性腎障害0.6%（2/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の腎障害関連の副作用は腎炎及び腎前性腎不全が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、腎障害は死亡に至ることがあり、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.8 間質性肺疾患

臨床試験で間質性肺疾患の発現があり、死亡に至った例も認められていることから記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2]では、本剤群において、間質性肺疾患関連の副作用は認められなかった。本剤＋gp100併用群においてGrade 3以上の肺臓炎及び急性呼吸窮迫症候群が各々0.3%（1/380例）に認められた。死亡に至った副作用は急性呼吸窮迫症候群1例が認められた。

国内第2相試験（CA184396試験）[11]では、間質性肺疾患関連の副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎が1.0%（3/313例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]では、Grade 3以上及び死亡に至った間質性肺疾患関連の副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎が1.0%（6/547例）に認められた。死亡に至った副作用は認めらなかった。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は呼吸困難が1.7%（2/119例）に、肺臓炎が0.8%（1/119例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎が1.0%（2/200例）に認められた。このうち死亡に至った副作用は肺臓炎1例であった。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎2.8%（16/576例）及び間質性肺疾患0.5%（3/576例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法の併用投与群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は、肺臓炎1.4%（5/358例）、及び免疫性肺臓炎が0.3%（1/358例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎及び間質性肺疾患が各々0.3%（1/300

例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎2.2%（7/322例）、間質性肺疾患0.6%（2/322例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上の間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎、呼吸困難及び呼吸不全が各々0.3%（1/332例）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

以上より、間質性肺疾患は重篤又は死亡に至ることがあり、本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.9 筋炎

市販後において、因果関係が否定できない筋炎の発現が海外で報告され、米国添付文書及び欧州製品情報概要にも記載されている。本剤による免疫反応の促進又は過剰による副作用としての発現も予想されることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.10 心筋炎

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・直腸癌の国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、死亡に至った心筋炎が0.5%（1/200例）に認められた。その他にも、国内外の臨床試験及び市販後において、心筋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、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.11 Infusion reaction

本剤は完全ヒト型モノクローナル抗体製剤であるものの、臨床試験ではInfusion reactionの発現が確認されていることから記載した。

①根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与での成績＞

海外第3相試験（MDX010-20試験）[2]では、本剤群において、Infusion reaction関連の副作用はGrade 1の注入に伴う反応0.8%（1/131例）が認められた。本剤＋gp100併用群では、Grade 2及びGrade 3の注入に伴う反応が0.3%（1/380例）に認められた。そのほか、Grade 2の過敏症及び気管支閉塞が各々0.3%（1/380例）に認められた。

国内第2相試験（CA184396試験）[11]では、Grade 1の過敏症が5.0%（1/20例）に認められた。

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与で の成績＞

海外第3相試験（CA209067試験）[16]では、Infusion reaction関連の副作用として本剤とニボルマブ併用群ではGrade 1-2の注入に伴う反応2.9%（9/313例）、過敏症1.3%（4/313例）及び薬物過敏症0.3%（1/313例）が認められた。

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19]では、Infusion reaction関連の副作用は認められなかった。

②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12]では、Infusion reaction関連の副作用として、本剤とニボルマブ併用群ではGrade 1-2の注入に伴う反応2.6%（14/547例）、過敏症1.6%（9/547例）及び薬物過敏症0.2%（1/547例）が認められた。

③治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

海外第2相試験（CA209142試験）[22]では、本剤とニボルマブの併用投与コホートにおいて、Infusion reaction関連の副作用として、Grade 1-2の過敏症が0.8%（1/119例）に認められた。

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23,24]では、本剤とニボルマブの併用群において、Infusion reaction関連の副作用として、Grade 1-2の過敏症1.0%（2/200例）、薬物過敏症0.5%（1/200例）が認められた。

④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）[27]では、本剤とニボルマブ併用群において、Infusion reaction関連の副作用として、Grade 1-2の注入に伴う反応3.3%（19/576例）、過敏症0.5%（3/576例）及びアナフィラキシー反応0.2%（1/576例）が認められた。

＜ニボルマブ（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での成績＞

国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）[29]では、本剤、ニボルマブ及び化学療法の併用投与群において、Grade 3以上のInfusion reaction関連の副作用として、注入に伴う反応0.6%（2/358例）、Grade 1-2の過敏症が1.7%（6/358例）に認められた。

⑤切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30-32]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上のInfusion reaction関連の副作用として、注入に伴う反応1.0%（3/300例）が認められた。

⑥根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33,34]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上のInfusion reaction関連の副作用は認められなかった。なお、Grade 1-2の注入に伴う反応2.5%（8/322例）、過敏症0.3%（1/322例）が認められた。

⑦切除不能な肝細胞癌

国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35-37]では、本剤とニボルマブ併用群において、Grade 3以上のInfusion reaction関連の副作用として、過敏症0.3%（1/332例）が認められた。

さらに、国内市販後において、因果関係が否定できないサイトカイン放出症候群が報告されている。以上より、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.12 ぶどう膜炎

国内市販後において、因果関係が否定できないぶどう膜炎が報告されている。観察を十分に行うこと、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し、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが重要であると考えられたため記載した。

11.1.13 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

国内市販後において、因果関係が否定できない重篤な髄膜炎関連有害事象が報告されている。また、国内外の市販後において、因果関係が否定できない脳炎関連有害事象が報告されている。さらに、国内外の臨床試験及び市販後において、本剤とニボルマブの併用療法との因果関係が否定できない脊髄炎関連有害事象並びに市販後において、本剤と因果関係が否定できない視神経脊髄炎スペクトラム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、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.14 腫瘍崩壊症候群

国内外の市販後及び臨床試験において、因果関係が否定できない腫瘍崩壊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、本剤の投与中止、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために

不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.15 血管炎

国内市販後において、因果関係が否定できない重篤な血管炎関連有害事象が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.16 血球貪食性リンパ組織球症

国内市販後において、因果関係が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症関連有害事象が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

11.1.17 重度の胃炎、食道炎

国内市販後において、因果関係が否定できない重度の食道炎関連有害事象が報告されている。また、国内外の市販後及び臨床試験において、因果関係が否定できない重度の胃炎関連有害事象が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが生命を脅かす副作用を最小限にするために不可欠であると考えられたため記載した。

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」(P.22～24)及び「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」(P.174～175)の項参照。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与[注1)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頚部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労(21.2%)、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低下、結膜炎、眼の異物感、フォークト・小柳・原田病
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

注1)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

【解説】

国内第2相試験(CA184396試験)[11)]及び海外第3相試験(MDX010-20試験)[2)]の本剤群を統合した結果に基づき記載した。

11.2.2 併用投与[注2)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（22.1%）、発疹、斑状丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢（22.2%）、悪心、嘔吐	腹痛、便秘、口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系		頭痛、味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

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

【解説】

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）[19)]、海外第2相試験（CA209142試験）[22)]、海外第3相試験（CA209067試験）[16)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）[12)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227試験、ONO-4538-77/CA2099LA試験）[27,29)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）[30)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）[33)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW試験）[35)]、国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）[23)]の本剤とニボルマブ併用群及び本剤、ニボルマブ及び化学療法併用群を統合した結果に基づき記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

根治切除不能な悪性黒色腫

＜単独投与＞

1）国内臨床試験（CA184396試験）における副作用発現状況一覧（承認時）

解析対象症例数	20例
副作用発現症例数	12例
副作用発現症例率	60.0%

例数（%）

MedDRA Ver 17.0による 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤3mg/kg投与例※ （n=20）	
	全Grade	Grade 3以上*
発現例数	**12（60.0）**	**3（15.0）**
免疫系障害	**1（ 5.0）**	**0**
過敏症	1（ 5.0）	0
代謝および栄養障害	**3（15.0）**	**1（ 5.0）**
糖尿病	1（ 5.0）	1（ 5.0）
食欲減退	2（10.0）	0
神経系障害	**1（ 5.0）**	**0**
味覚異常	1（ 5.0）	0
傾眠	1（ 5.0）	0
血管障害	**1（ 5.0）**	**0**
ほてり	1（ 5.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1（ 5.0）**	**0**
呼吸困難	1（ 5.0）	0
胃腸障害	**2（10.0）**	**0**
下痢	2（10.0）	0
皮膚および皮下組織障害	**9（45.0）**	**0**
脱毛症	1（ 5.0）	0
皮膚乾燥	1（ 5.0）	0
そう痒症	2（10.0）	0
発疹	7（35.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**5（25.0）**	**0**
疲労	1（ 5.0）	0
倦怠感	1（ 5.0）	0
粘膜の炎症	1（ 5.0）	0
発熱	3（15.0）	0
臨床検査	**3（15.0）**	**2（10.0）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（15.0）	1（ 5.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（15.0）	1（ 5.0）
血中ビリルビン増加	1（ 5.0）	0
C-反応性蛋白増加	1（ 5.0）	0

GradeはCTCAE v 3.0に基づく

※　　本剤の最終投与終了90日後までに発現した副作用の集計

* Grade 4、5の副作用は認められなかった

2）海外臨床試験（MDX010-20試験）における副作用発現状況一覧（承認時）

解析対象症例数	131例
副作用発現症例数	105例
副作用発現症例率	80.2%

例数（%）

MedDRA Ver 12.1による 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群（n=131）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade
発現例数※	**35（26.7）**	**37（28.2）**	**25（19.1）**	**5（3.8）**	**3（2.3）**	**105（80.2）**
感染症および寄生虫症	**0**	**1（ 0.8）**	**4（ 3.1）**	**0**	**1（0.8）**	**6（ 4.6）**
菌血症	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
腸球菌性菌血症	0	0	1（ 0.8）	0	0	1（ 0.8）
感染	0	0	1（ 0.8）	0	1（0.8）	2（ 1.5）
敗血症	0	0	1（ 0.8）	0	0	1（ 0.8）
敗血症性ショック	0	0	0	0	1（0.8）	1（ 0.8）
尿路感染	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
直腸周囲膿瘍	0	0	1（ 0.8）	0	0	1（ 0.8）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1（ 0.8）**	**1（ 0.8）**	**0**	**0**	**0**	**2（ 1.5）**
腫瘍疼痛	1（ 0.8）	1（ 0.8）	0	0	0	2（ 1.5）
新生物腫脹	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
転移	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
血液およびリンパ系障害	**2（ 1.5）**	**2（ 1.5）**	**1（ 0.8）**	**1（0.8）**	**0**	**6（ 4.6）**
貧血	0	2（ 1.5）	0	0	0	2（ 1.5）
好酸球増加症	1（ 0.8）	0	1（ 0.8）	0	0	2（ 1.5）
リンパ節症	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
好中球減少症	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
血小板減少症	0	0	0	1（0.8）	0	1（ 0.8）
内分泌障害	**2（ 1.5）**	**2（ 1.5）**	**3（ 2.3）**	**1（0.8）**	**0**	**8（ 6.1）**
副腎機能不全	0	2（ 1.5）	0	0	0	2（ 1.5）
甲状腺機能亢進症	2（ 1.5）	0	0	0	0	2（ 1.5）
下垂体機能低下症	0	1（ 0.8）	1（ 0.8）	1（0.8）	0	3（ 2.3）
甲状腺機能低下症	1（ 0.8）	1（ 0.8）	0	0	0	2（ 1.5）
下垂体炎	0	0	2（ 1.5）	0	0	2（ 1.5）
代謝および栄養障害	**13（ 9.9）**	**3（ 2.3）**	**0**	**1（0.8）**	**0**	**17（ 13.0）**
脱水	1（ 0.8）	1（ 0.8）	0	0	0	2（ 1.5）
低リン酸血症	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1（0.8）	0	1（ 0.8）
食欲減退	13（ 9.9）	2（ 1.5）	0	0	0	15（ 11.5）
精神障害	**2（ 1.5）**	**1（ 0.8）**	**0**	**0**	**0**	**3（ 2.3）**
うつ病	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
不眠症	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
リビドー減退	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
神経系障害	**6（ 4.6）**	**3（ 2.3）**	**1（ 0.8）**	**0**	**0**	**10（ 7.6）**
浮動性めまい	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
味覚異常	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）
頭痛	3（ 2.3）	1（ 0.8）	1（ 0.8）	0	0	5（ 3.8）
片頭痛	0	1（ 0.8）	0	0	0	1（ 0.8）
ミオクローヌス	1（ 0.8）	0	0	0	0	1（ 0.8）

GradeはCTCAE v 3.0に基づく

※　1症例において複数の副作用が発現した場合は最異常Gradeの副作用を集計した

例数(%)

MedDRA Ver 12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤群(n=131)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade
末梢性ニューロパチー	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
振戦	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
眼障害	**4(3.1)**	**3(2.3)**	**0**	**0**	**0**	**7(5.3)**
複視	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
眼痛	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
羞明	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
ブドウ膜炎	0	2(1.5)	0	0	0	2(1.5)
霧視	2(1.5)	1(0.8)	0	0	0	3(2.3)
視力低下	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
硝子体出血	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
眼の異物感	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
耳および迷路障害	**1(0.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1(0.8)**
耳そう痒症	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
心臓障害	**0**	**1(0.8)**	**0**	**0**	**0**	**1(0.8)**
心房細動	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
血管障害	**8(6.1)**	**2(1.5)**	**2(1.5)**	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**14(10.7)**
四肢動脈血栓症	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)
潮紅	5(3.8)	1(0.8)	0	0	0	6(4.6)
低血圧	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)	0	4(3.1)
起立性低血圧	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
血管障害	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)
ほてり	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4(3.1)**	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**0**	**7(5.3)**
咳嗽	3(2.3)	1(0.8)	0	0	0	4(3.1)
発声障害	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
呼吸困難	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	2(1.5)
呼吸不全	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)
アレルギー性鼻炎	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
胃腸障害	**36(27.5)**	**16(12.2)**	**10(7.6)**	**0**	**0**	**62(47.3)**
腹部不快感	3(2.3)	0	0	0	0	3(2.3)
腹痛	5(3.8)	3(2.3)	0	0	0	8(6.1)
下腹部痛	3(2.3)	0	0	0	0	3(2.3)
上腹部痛	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
大腸炎	2(1.5)	1(0.8)	7(5.3)	0	0	10(7.6)
便秘	1(0.8)	3(2.3)	0	0	0	4(3.1)
下痢	20(15.3)	10(7.6)	6(4.6)	0	0	36(27.5)
鼓腸	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)
出血性胃炎	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1(0.8)*
血便排泄	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
痔核	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
悪心	27(20.6)	4(3.1)	0	0	0	31(23.7)
肛門周囲痛	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)
口内炎	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
嘔吐	9(6.9)	7(5.3)	0	0	0	16(12.2)

GradeはCTCAE v 3.0に基づく
* Grade不明

例数(%)

MedDRA Ver 12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤群(n=131)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade
心窩部不快感	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
肝胆道系障害	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**0**	**0**	**1(0.8)**	**3(2.3)**
肝不全	0	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)
肝炎	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
肝腫大	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
皮膚および皮下組織障害	**33(25.2)**	**23(17.6)**	**2(1.5)**	**0**	**0**	**58(44.3)**
脱毛症	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	2(1.5)
紅斑	8(6.1)	0	0	0	0	8(6.1)
多汗症	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
寝汗	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)
立毛	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
そう痒症	22(16.8)	10(7.6)	0	0	0	32(24.4)
発疹	17(13.0)	7(5.3)	1(0.8)	0	0	25(19.1)
紅斑性皮疹	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)
全身性皮疹	2(1.5)	1(0.8)	0	0	0	3(2.3)
斑状丘疹状皮疹	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	2(1.5)
そう痒性皮疹	2(1.5)	4(3.1)	0	0	0	6(4.6)
蕁麻疹	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
尋常性白斑	2(1.5)	1(0.8)	0	0	0	3(2.3)
全身性そう痒症	3(2.3)	2(1.5)	0	0	0	5(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	**7(5.3)**	**5(3.8)**	**0**	**1(0.8)**	**0**	**13(9.9)**
関節痛	3(2.3)	1(0.8)	0	1(0.8)	0	5(3.8)
背部痛	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)
鼡径部痛	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
関節滲出液	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)
筋痙縮	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
筋肉痛	4(3.1)	1(0.8)	0	0	0	5(3.8)
頚部痛	0	2(1.5)	0	0	0	2(1.5)
四肢痛	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**3(2.3)**
糸球体腎炎	0	0	1(0.8)	0	0	1(0.8)
腎不全	0	0	0	1(0.8)	1(0.8)	2(1.5)
生殖系および乳房障害	**1(0.8)**	**1(0.8)**	**0**	**0**	**0**	**2(1.5)**
無月経	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
骨盤痛	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
全身障害および投与局所様態	**24(18.3)**	**19(14.5)**	**10(7.6)**	**0**	**0**	**53(40.5)**
無力症	2(1.5)	1(0.8)	3(2.3)	0	0	6(4.6)
悪寒	6(4.6)	1(0.8)	0	0	0	7(5.3)
疲労	13(9.9)	13(9.9)	6(4.6)	0	0	32(24.4)
冷感	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
インフルエンザ様疾患	2(1.5)	1(0.8)	1(0.8)	0	0	4(3.1)
注射部位紅斑	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
注射部位血管外漏出	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
注射部位疼痛	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	2(1.5)
注射部位反応	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)

GradeはCTCAE v 3.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 12.1による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤群(n=131)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade
倦怠感	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
浮腫	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	2(1.5)
末梢性浮腫	3(2.3)	0	0	0	0	3(2.3)
疼痛	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
発熱	7(5.3)	3(2.3)	0	0	0	10(7.6)
活動状態低下	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
注入に伴う反応	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
小結節	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
炎症	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
ワクチン接種部位疼痛	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
臨床検査	**8(6.1)**	**5(3.8)**	**1(0.8)**	**2(1.5)**	**0**	**16(12.2)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	2(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
血中ビリルビン増加	2(1.5)	0	0	0	0	2(1.5)
血中コルチコトロピン減少	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	2(1.5)
血中コルチゾール減少	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
血中クレアチニン増加	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
血中カリウム減少	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
体温上昇	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
リパーゼ増加	0	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)
ビタミンB12減少	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
体重減少	3(2.3)	1(0.8)	0	0	0	4(3.1)
体重増加	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)
尿中白血球陽性	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
リウマチ因子増加	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	2(1.5)
ビタミンD減少	0	1(0.8)	0	0	0	1(0.8)

GradeはCTCAE v 3.0に基づく

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

1）国内臨床試験（ONO-4538-17試験）における副作用発現状況一覧（根治切除不能な悪性黒色腫 用法追加時）

解析対象症例数	30例
副作用発現症例数	30例
副作用発現症例率	100.0%

例数（%）

MedDRA Ver 20.0Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用投与例 (n=30)	
	全Grade	Grade 3-4*
発現例数※	**30（100.0）**	**23（76.7）**
皮膚および皮下組織障害	**27（ 90.0）**	**3（10.0）**
発疹	18（ 60.0）	2（ 6.7）
そう痒症	10（ 33.3）	0
斑状丘疹状皮疹	4（ 13.3）	1（ 3.3）
尋常性白斑	1（ 3.3）	0
多形紅斑	1（ 3.3）	0
白斑	1（ 3.3）	0
そう痒性皮疹	1（ 3.3）	0
皮膚色素減少	1（ 3.3）	0
胃腸障害	**24（ 80.0）**	**5（16.7）**
下痢	16（ 53.3）	1（ 3.3）
嘔吐	6（ 20.0）	1（ 3.3）
便秘	5（ 16.7）	1（ 3.3）
悪心	4（ 13.3）	0
口内炎	3（ 10.0）	0
消化器痛	2（ 6.7）	0
腹痛	1（ 3.3）	0
上腹部痛	1（ 3.3）	0
口内乾燥	1（ 3.3）	0
消化不良	1（ 3.3）	0
小腸炎	1（ 3.3）	1（ 3.3）
腸炎	1（ 3.3）	0
舌痛	1（ 3.3）	0
イレウス	1（ 3.3）	1（ 3.3）
口腔知覚不全	1（ 3.3）	0
口腔粘膜血腫	1（ 3.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**20（ 66.7）**	**2（ 6.7）**
発熱	12（ 40.0）	1（ 3.3）
倦怠感	7（ 23.3）	1（ 3.3）
疲労	5（ 16.7）	0
末梢性浮腫	2（ 6.7）	0
無力症	1（ 3.3）	0
顔面浮腫	1（ 3.3）	0
低体温	1（ 3.3）	0
インフルエンザ様疾患	1（ 3.3）	0
限局性浮腫	1（ 3.3）	0
臨床検査	**18（ 60.0）**	**12（40.0）**
リパーゼ増加	12（ 40.0）	7（23.3）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11（ 36.7）	3（10.0）

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

※　　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発現した副作用の集計1症例において同一の副作用が複数回発現した場合は、最異常Gradeの副作用を集計した

* Grade 5の副作用は認められなかった

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用投与例 (n=30)	
	全Grade	Grade 3-4*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(36.7)	2(6.7)
アミラーゼ増加	5(16.7)	1(3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(16.7)	3(10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(13.3)	0
体重減少	2(6.7)	0
血中ビリルビン増加	1(3.3)	0
血中コルチコトロピン異常	1(3.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(3.3)	0
C-反応性蛋白増加	1(3.3)	0
フィブリンDダイマー増加	1(3.3)	0
好中球数減少	1(3.3)	1(3.3)
血清フェリチン増加	1(3.3)	1(3.3)
代謝および栄養障害	**9(30.0)**	**6(20.0)**
食欲減退	8(26.7)	1(3.3)
低ナトリウム血症	5(16.7)	4(13.3)
糖尿病	1(3.3)	1(3.3)
低アルブミン血症	2(6.7)	1(3.3)
高カリウム血症	2(6.7)	0
低カリウム血症	1(3.3)	1(3.3)
脱水	1(3.3)	1(3.3)
低血糖	1(3.3)	0
腫瘍崩壊症候群	1(3.3)	1(3.3)
神経系障害	**9(30.0)**	**1(3.3)**
頭痛	5(16.7)	1(3.3)
味覚異常	2(6.7)	0
意識消失	1(3.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(3.3)	0
内分泌障害	**10(33.3)**	**2(6.7)**
甲状腺機能低下症	7(23.3)	0
甲状腺機能亢進症	2(6.7)	0
下垂体炎	2(6.7)	2(6.7)
甲状腺障害	1(3.3)	0
肝胆道系障害	**10(33.3)**	**5(16.7)**
肝機能異常	7(23.3)	4(13.3)
肝障害	2(6.7)	0
薬物性肝障害	1(3.3)	1(3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7(23.3)**	**1(3.3)**
咳嗽	1(3.3)	0
間質性肺疾患	2(6.7)	0
口腔咽頭痛	2(6.7)	0
呼吸困難	1(3.3)	0
咽頭痛	1(3.3)	0
肺臓炎	1(3.3)	0
肺塞栓症	1(3.3)	1(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	**6(20.0)**	**0**
関節痛	5(16.7)	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
* Grade 5の副作用は認められなかった

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用投与例 (n=30)	
	全Grade	Grade 3-4*
四肢不快感	1(3.3)	0
筋肉痛	1(3.3)	0
頚部痛	1(3.3)	0
血液およびリンパ系障害	**4(13.3)**	**0**
貧血	2(6.7)	0
好酸球増加症	1(3.3)	0
リンパ節症	1(3.3)	0
眼障害	**3(10.0)**	**0**
眼痛	1(3.3)	0
眼瞼浮腫	1(3.3)	0
眼窩周囲浮腫	1(3.3)	0
ぶどう膜炎	1(3.3)	0
精神障害	**2(6.7)**	**0**
無為	1(3.3)	0
不眠症	1(3.3)	0
血管障害	**1(3.3)**	**0**
深部静脈血栓症	1(3.3)	0
心臓障害	**1(3.3)**	**0**
洞性頻脈	1(3.3)	0
耳および迷路障害	**1(3.3)**	**0**
回転性めまい	1(3.3)	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
* Grade 5の副作用は認められなかった

2）海外臨床試験（CA209067試験）における副作用発現状況一覧（根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群	本剤単独群
解析対象症例数	313例	311例
副作用発現症例数	300例	268例
副作用発現症例率	95.8%	86.2%

例数（%）

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群 （n=313）			本剤単独群 （n=311）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数※	**300（95.8）**	**183（58.5）**	**0**	**268（86.2）**	**86（27.7）**	**1（ 0.3）**
皮膚および皮下組織障害	**207（66.1）**	**21（ 6.7）**	**0**	**177（56.9）**	**9（ 2.9）**	**0**
発疹	91（29.1）	10（ 3.2）	0	68（21.9）	5（ 1.6）	0
そう痒症	112（35.8）	6（ 1.9）	0	113（36.3）	1（ 0.3）	0
尋常性白斑	27（ 8.6）	0	0	16（ 5.1）	0	0
皮膚乾燥	15（ 4.8）	0	0	11（ 3.5）	0	0
斑状丘疹状皮疹	38（12.1）	6（ 1.9）	0	38（12.2）	1（ 0.3）	0
紅斑	6（ 1.9）	1（ 0.3）	0	5（ 1.6）	1（ 0.3）	0
皮膚炎	4（ 1.3）	0	0	2（ 0.6）	0	0
脱毛症	6（ 1.9）	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	5（ 1.6）	0	0	2（ 0.6）	0	0
湿疹	9（ 2.9）	0	0	2（ 0.6）	0	0
乾癬	1（ 0.3）	0	0	1（ 0.3）	0	0
皮膚病変	2（ 0.6）	0	0	2（ 0.6）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7（ 2.2）	0	0	3（ 1.0）	0	0
毛髪変色	4（ 1.3）	0	0	1（ 0.3）	0	0
丘疹性皮疹	7（ 2.2）	0	0	4（ 1.3）	0	0
皮膚色素脱失	2（ 0.6）	0	0	0	0	0
多汗症	12（ 3.8）	0	0	4（ 1.3）	0	0
寝汗	9（ 2.9）	0	0	5（ 1.6）	0	0
全身性そう痒症	2（ 0.6）	0	0	4（ 1.3）	0	0
紅斑性皮疹	5（ 1.6）	0	0	2（ 0.6）	0	0
色素沈着障害	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
全身性皮疹	8（ 2.6）	1（ 0.3）	0	2（ 0.6）	1（ 0.3）	0
斑状皮疹	7（ 2.2）	0	0	1（ 0.3）	1（ 0.3）	0
皮膚変色	0	0	0	2（ 0.6）	0	0
多毛症	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1（ 0.3）	0	0
丘疹	2（ 0.6）	0	0	1（ 0.3）	0	0
光線過敏性反応	3（ 1.0）	0	0	1（ 0.3）	0	0
そう痒性皮疹	5（ 1.6）	0	0	7（ 2.3）	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1（ 0.3）	0	0
ざ瘡	2（ 0.6）	0	0	2（ 0.6）	0	0
円形脱毛症	2（ 0.6）	0	0	0	0	0
水原性そう痒症	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
冷汗	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
薬疹	1（ 0.3）	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1（ 0.3）	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
※治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現又は増悪した副作用の集計

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
剥脱性発疹	0	0	0	1(0.3)	0	0
手皮膚炎	0	0	0	1(0.3)	0	0
扁平苔癬	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	1(0.3)	0	0
爪の障害	0	0	0	1(0.3)	0	0
類天疱瘡	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
丘疹落屑性皮疹	1(0.3)	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1(0.3)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	1(0.3)	0	0
皮膚色素過剰	1(0.3)	0	0	0	0	0
皮膚肥厚	1(0.3)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1(0.3)	0	0	0	0	0
皮膚浮腫	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
皮膚局面	1(0.3)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1(0.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3(1.0)	0	0	3(1.0)	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	0	0	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**181(57.8)**	**15(4.8)**	**0**	**127(40.8)**	**8(2.6)**	**0**
疲労	118(37.7)	13(4.2)	0	89(28.6)	3(1.0)	0
無力症	31(9.9)	1(0.3)	0	17(5.5)	2(0.6)	0
発熱	60(19.2)	2(0.6)	0	21(6.8)	1(0.3)	0
悪寒	22(7.0)	0	0	10(3.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	9(2.9)	0	0	11(3.5)	1(0.3)	0
末梢性浮腫	5(1.6)	0	0	4(1.3)	0	0
倦怠感	9(2.9)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
粘膜の炎症	4(1.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
疼痛	7(2.2)	0	0	5(1.6)	0	0
胸痛	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
冷感	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
熱感	0	0	0	3(1.0)	0	0
歩行障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
限局性浮腫	0	0	0	1(0.3)	0	0
末梢腫脹	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1(0.3)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1(0.3)	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	1(0.3)	0	0
運動耐性低下	1(0.3)	0	0	0	0	0
異常感	1(0.3)	0	0	0	0	0
体温変動感	0	0	0	1(0.3)	0	0
全身健康状態低下	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.3)	0
全身性浮腫	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
ヘルニア痛	0	0	0	1(0.3)	0	0
注入部位血管外漏出	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
注入部位局面	0	0	0	1(0.3)	0	0
注射部位浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0
局所腫脹	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
粘膜乾燥	0	0	0	1(0.3)	0	0
浮腫	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
分泌物分泌	1(0.3)	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	1(0.3)	0	0	0	0	0
口渇	4(1.3)	0	0	0	0	0
乾燥症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
胃腸障害	**198(63.3)**	**57(18.2)**	**0**	**170(54.7)**	**39(12.5)**	**0**
下痢	142(45.5)	30(9.6)	0	105(33.8)	18(5.8)	0
悪心	88(28.1)	7(2.2)	0	51(16.4)	2(0.6)	0
嘔吐	50(16.0)	8(2.6)	0	24(7.7)	1(0.3)	0
便秘	12(3.8)	0	0	17(5.5)	0	0
腹痛	28(8.9)	1(0.3)	0	28(9.0)	2(0.6)	0
口内乾燥	19(6.1)	0	0	7(2.3)	0	0
腹部膨満	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
大腸炎	40(12.8)	26(8.3)	0	35(11.3)	24(7.7)	0
消化不良	4(1.3)	0	0	4(1.3)	0	0
腹部不快感	7(2.2)	0	0	1(0.3)	0	0
上腹部痛	5(1.6)	0	0	6(1.9)	0	0
胃食道逆流性疾患	5(1.6)	0	0	3(1.0)	0	0
口内炎	9(2.9)	1(0.3)	0	3(1.0)	0	0
自己免疫性大腸炎	2(0.6)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.6)	0
鼓腸	3(1.0)	0	0	4(1.3)	0	0
排便回数増加	0	0	0	3(1.0)	0	0
膵炎	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
腹部硬直	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
小腸炎	0	0	0	1(0.3)	0	0
軟便	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
胃腸出血	0	0	0	2(0.6)	0	0
口唇乾燥	2(0.6)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1(0.3)	0	0
下腹部痛	3(1.0)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0
腹部圧痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1(0.3)	0	0	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
アフタ性潰瘍	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
血性下痢	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
嚥下障害	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
変色便	0	0	0	1(0.3)	0	0
胃炎	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
出血性胃炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
胃腸障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
歯肉痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
舌炎	1(0.3)	0	0	0	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
舌痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
血便排泄	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
腸管穿孔	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.3)	0
大腸穿孔	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.3)	0
口唇腫脹	2(0.6)	0	0	0	0	0
粘液便	0	0	0	1(0.3)	0	0
口腔浮腫	0	0	0	1(0.3)	0	0
口腔内痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
口の錯感覚	1(0.3)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0
レッチング	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
流涎過多	0	0	0	1(0.3)	0	0
歯の知覚過敏	1(0.3)	0	0	0	0	0
脆弱歯	0	0	0	1(0.3)	0	0
舌障害	0	0	0	1(0.3)	0	0
神経系障害	**86(27.5)**	**12(3.8)**	**0**	**57(18.3)**	**1(0.3)**	**0**
頭痛	34(10.9)	2(0.6)	0	25(8.0)	1(0.3)	0
味覚異常	14(4.5)	0	0	9(2.9)	0	0
浮動性めまい	17(5.4)	0	0	11(3.5)	0	0
錯感覚	5(1.6)	0	0	8(2.6)	0	0
嗜眠	10(3.2)	0	0	5(1.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	4(1.3)	0	0	2(0.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5(1.6)	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0
感覚鈍麻	5(1.6)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	3(1.0)	0	0	0	0	0
健忘	1(0.3)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1(0.3)	0	0
認知障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1(0.3)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	1(0.3)	0	0
片頭痛	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0
傾眠	3(1.0)	1(0.3)	0	0	0	0
失神	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0	0
味覚消失	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
運動失調	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
脳浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0
不器用	0	0	0	1(0.3)	0	0
糖尿病性昏睡	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
労作性めまい	1(0.3)	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	1(0.3)	0	0
構語障害	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
顔面麻痺	1(0.3)	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
知覚過敏	3(1.0)	0	0	1(0.3)	0	0
不全単麻痺	1(0.3)	0	0	0	0	0
重症筋無力症	0	0	0	1(0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
神経痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
神経炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
不全対麻痺	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	1(0.3)	0	0
腓骨神経麻痺	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
多発ニューロパチー	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1(0.3)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	1(0.3)	0	0
神経根障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1(0.3)	0	0
痙攣発作	0	0	0	1(0.3)	0	0
振戦	3(1.0)	0	0	1(0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**71(22.7)**	**7(2.2)**	**0**	**47(15.1)**	**1(0.3)**	**0**
関節痛	42(13.4)	1(0.3)	0	21(6.8)	0	0
筋肉痛	17(5.4)	1(0.3)	0	9(2.9)	0	0
四肢痛	6(1.9)	0	0	6(1.9)	0	0
背部痛	2(0.6)	0	0	4(1.3)	0	0
筋痙縮	7(2.2)	2(0.6)	0	4(1.3)	0	0
筋力低下	6(1.9)	1(0.3)	0	3(1.0)	0	0
関節炎	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
関節硬直	0	0	0	2(0.6)	0	0
筋骨格痛	2(0.6)	0	0	7(2.3)	0	0
筋骨格硬直	3(1.0)	0	0	1(0.3)	0	0
頚部痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
関節腫脹	1(0.3)	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	1(0.3)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1(0.3)	0	0
関節障害	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
肋軟骨炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
線維筋痛	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
側腹部痛	0	0	0	1(0.3)	0	0
モルフェア	0	0	0	1(0.3)	0	0
筋炎	3(1.0)	0	0	0	0	0
脊椎関節障害	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
臨床検査	**141(45.0)**	**82(26.2)**	**0**	**55(17.7)**	**22(7.1)**	**0**
リパーゼ増加	43(13.7)	34(10.9)	0	18(5.8)	12(3.9)	0
アミラーゼ増加	23(7.3)	9(2.9)	0	15(4.8)	4(1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51(16.3)	19(6.1)	0	12(3.9)	2(0.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59(18.8)	27(8.6)	0	12(3.9)	5(1.6)	0
体重減少	19(6.1)	0	0	4(1.3)	1(0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12(3.8)	2(0.6)	0	2(0.6)	1(0.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6(1.9)	0	0	2(0.6)	0	0
血中クレアチニン増加	14(4.5)	1(0.3)	0	5(1.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.3)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	12(3.8)	10(3.2)	0	3(1.0)	0	0
血中ビリルビン増加	4(1.3)	0	0	0	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
血中コルチゾール減少	2(0.6)	0	0	2(0.6)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
血中リン減少	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	1(0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3(1.0)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(3.2)	4(1.3)	0	6(1.9)	1(0.3)	0
肝酵素上昇	5(1.6)	3(1.0)	0	0	0	0
リパーゼ減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1(0.3)	0	0	3(1.0)	0	0
膵酵素増加	0	0	0	1(0.3)	0	0
遊離サイロキシン減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
体重増加	1(0.3)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0
血中アルブミン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	3(1.0)	0	0	0	0	0
血中コルチコトロピン減少	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
血中クレアチニン減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
血中プロラクチン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0	0	0	1(0.3)	0	0
血中尿素減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2(0.6)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	1(0.3)	0	0
C-反応性蛋白増加	3(1.0)	2(0.6)	0	2(0.6)	2(0.6)	0
二酸化炭素減少	0	0	0	1(0.3)	0	0
心雑音	0	0	0	1(0.3)	0	0
CSFリンパ球数増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	2(0.6)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	5(1.6)	4(1.3)	0	0	0	0
血小板数増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
リウマチ因子増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
トロポニンT増加	1(0.3)	0	0	0	0	0
内分泌障害	**96(30.7)**	**18(5.8)**	**0**	**33(10.6)**	**8(2.6)**	**0**
甲状腺機能低下症	51(16.3)	1(0.3)	0	14(4.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	34(10.9)	3(1.0)	0	3(1.0)	0	0
副腎機能不全	11(3.5)	6(1.9)	0	4(1.3)	1(0.3)	0
甲状腺炎	13(4.2)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
下垂体炎	23(7.3)	5(1.6)	0	12(3.9)	5(1.6)	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
下垂体機能低下症	5(1.6)	3(1.0)	0	4(1.3)	2(0.6)	0
グルココルチコイド欠乏症	1(0.3)	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1(0.3)	0	0
性腺機能低下	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
リンパ球性下垂体炎	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1(0.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**87(27.8)**	**17(5.4)**	**0**	**52(16.7)**	**5(1.6)**	**0**
食欲減退	60(19.2)	4(1.3)	0	41(13.2)	1(0.3)	0
糖尿病	3(1.0)	2(0.6)	0	0	0	0
高血糖	8(2.6)	4(1.3)	0	2(0.6)	0	0
低アルブミン血症	6(1.9)	0	0	2(0.6)	0	0
低マグネシウム血症	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
低ナトリウム血症	10(3.2)	4(1.3)	0	3(1.0)	2(0.6)	0
低リン酸血症	2(0.6)	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0
脱水	14(4.5)	5(1.6)	0	5(1.6)	2(0.6)	0
高カリウム血症	1(0.3)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	7(2.2)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
異常体重減少	1(0.3)	0	0	0	0	0
食欲障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
痛風	1(0.3)	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1(0.3)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	2(0.6)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1(0.3)	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	2(0.6)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1(0.3)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	2(0.6)	0	0	0	0	0
低血糖	1(0.3)	0	0	0	0	0
過小食	1(0.3)	0	0	0	0	0
栄養障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1(0.3)	0	0	0	0	0
多飲症	2(0.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**69(22.0)**	**8(2.6)**	**0**	**39(12.5)**	**2(0.6)**	**0**
咳嗽	24(7.7)	0	0	15(4.8)	0	0
呼吸困難	36(11.5)	3(1.0)	0	12(3.9)	0	0
労作性呼吸困難	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
口腔咽頭痛	4(1.3)	0	0	3(1.0)	0	0
肺臓炎	21(6.7)	3(1.0)	0	5(1.6)	1(0.3)	0
鼻閉	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
喘鳴	3(1.0)	0	0	1(0.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
喀血	1(0.3)	0	0	0	0	0
低酸素症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
間質性肺疾患	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
咽喉刺激感	1(0.3)	0	0	0	0	0
胞隔炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
喘息	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
無気肺	1(0.3)	0	0	0	0	0
発声障害	2(0.6)	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0
鼻出血	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
しゃっくり	0	0	0	1(0.3)	0	0
胸水	1(0.3)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3(1.0)	0	0	1(0.3)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
鼻漏	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
くしゃみ	1(0.3)	0	0	0	0	0
頻呼吸	1(0.3)	0	0	0	0	0
あくび	0	0	0	1(0.3)	0	0
眼障害	**29(9.3)**	**1(0.3)**	**0**	**22(7.1)**	**2(0.6)**	**0**
眼乾燥	4(1.3)	0	0	5(1.6)	0	0
霧視	7(2.2)	0	0	5(1.6)	0	0
眼痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
眼そう痒症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
流涙増加	2(0.6)	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	3(1.0)	0	0	3(1.0)	1(0.3)	0
眼瞼炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
結膜刺激	1(0.3)	0	0	0	0	0
眼球突出症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
眼部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
複視	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
上強膜炎	2(0.6)	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	1(0.3)	0	0
眼の炎症	1(0.3)	0	0	0	0	0
眼刺激	3(1.0)	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	1(0.3)	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0
眼充血	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
点状角膜炎	0	0	0	1(0.3)	0	0
強膜炎	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
視力低下	0	0	0	2(0.6)	0	0
視力障害	4(1.3)	0	0	1(0.3)	0	0
硝子体浮遊物	1(0.3)	0	0	0	0	0
硝子体出血	0	0	0	1(0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	**30(9.6)**	**5(1.6)**	**0**	**13(4.2)**	**1(0.3)**	**0**
リンパ球減少症	1(0.3)	0	0	0	0	0
血小板減少症	7(2.2)	2(0.6)	0	0	0	0
貧血	13(4.2)	2(0.6)	0	8(2.6)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
好中球減少症	4(1.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	1(0.3)	0
好酸球増加症	5(1.6)	0	0	1(0.3)	0	0
溶血性貧血	1(0.3)	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	1(0.3)	0	0
リンパ節痛	0	0	0	1(0.3)	0	0
好酸球減少症	1(0.3)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
白血球減少症	2(0.6)	0	0	0	0	0
単球増加症	1(0.3)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**24(7.7)**	**2(0.6)**	**0**	**18(5.8)**	**3(1.0)**	**0**
口腔カンジダ症	1(0.3)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2(0.6)	0	0	0	0	0
毛包炎	2(0.6)	0	0	3(1.0)	0	0
上気道感染	1(0.3)	0	0	0	0	0
結膜炎	4(1.3)	0	0	2(0.6)	0	0
副鼻腔炎	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
副腎炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
菌血症	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
気管支炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1(0.3)	0	0
蜂巣炎	1(0.3)	0	0	2(0.6)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
耳感染	1(0.3)	0	0	0	0	0
脳炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
熱性感染症	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0
胃腸炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
感染	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
インフルエンザ	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
肺感染	0	0	0	1(0.3)	0	0
髄膜炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
マイコバクテリア感染	0	0	0	1(0.3)	0	0
鼻咽頭炎	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
肺炎	3(1.0)	0	0	0	0	0
網膜炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
鼻炎	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
皮膚感染	0	0	0	1(0.3)	0	0
ウイルス感染	2(0.6)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1(0.3)	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	1(0.3)	0	0
精神障害	**17(5.4)**	**1(0.3)**	**0**	**11(3.5)**	**1(0.3)**	**0**
不眠症	6(1.9)	1(0.3)	0	5(1.6)	0	0
錯乱状態	3(1.0)	0	0	0	0	0
うつ病	4(1.3)	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0
睡眠障害	0	0	0	1(0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
不安	5(1.6)	0	0	2(0.6)	0	0
抑うつ気分	1(0.3)	0	0	0	0	0
リビドー減退	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
無感情	1(0.3)	0	0	0	0	0
気分変化	1(0.3)	0	0	0	0	0
血管障害	**18(5.8)**	**3(1.0)**	**0**	**12(3.9)**	**2(0.6)**	**0**
高血圧	4(1.3)	1(0.3)	0	4(1.3)	2(0.6)	0
潮紅	0	0	0	2(0.6)	0	0
深部静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0	0	0
ほてり	5(1.6)	0	0	3(1.0)	0	0
低血圧	5(1.6)	1(0.3)	0	3(1.0)	0	0
リンパ浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
末梢冷感	0	0	0	1(0.3)	0	0
静脈炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	1(0.3)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**12(3.8)**	**0**	**0**	**10(3.2)**	**1(0.3)**	**0**
注入に伴う反応	9(2.9)	0	0	8(2.6)	1(0.3)	0
後天性色素性網膜症	0	0	0	1(0.3)	0	0
挫傷	0	0	0	1(0.3)	0	0
擦過傷	1(0.3)	0	0	0	0	0
転倒	1(0.3)	0	0	0	0	0
サンバーン	1(0.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**21(6.7)**	**7(2.2)**	**0**	**8(2.6)**	**1(0.3)**	**0**
腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
着色尿	2(0.6)	0	0	1(0.3)	0	0
血尿	0	0	0	1(0.3)	0	0
夜間頻尿	1(0.3)	0	0	0	0	0
頻尿	2(0.6)	0	0	0	0	0
蛋白尿	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
排尿躊躇	1(0.3)	0	0	0	0	0
急性腎障害	4(1.3)	3(1.0)	0	2(0.6)	0	0
自己免疫性腎炎	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1(0.3)	0	0
排尿困難	1(0.3)	0	0	0	0	0
糸球体腎炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1(0.3)	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	1(0.3)	0	0
多尿	2(0.6)	0	0	0	0	0
腎前性腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
腎機能障害	1(0.3)	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.3)	0
肝胆道系障害	**36(11.5)**	**24(7.7)**	**0**	**7(2.3)**	**1(0.3)**	**0**
肝細胞損傷	3(1.0)	2(0.6)	0	1(0.3)	0	0
自己免疫性肝炎	6(1.9)	6(1.9)	0	2(0.6)	1(0.3)	0
肝毒性	10(3.2)	8(2.6)	0	1(0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

例数(%)

MedDRA Ver 19.0による 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=313)			本剤単独群 (n=311)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
胆汁うっ滞	0	0	0	1(0.3)	0	0
高ビリルビン血症	7(2.2)	0	0	3(1.0)	0	0
肝炎	7(2.2)	5(1.6)	0	0	0	0
急性肝炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
黄疸	1(0.3)	0	0	0	0	0
肝障害	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
免疫系障害	**8(2.6)**	**1(0.3)**	**0**	**2(0.6)**	**1(0.3)**	**0**
過敏症	4(1.3)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1(0.3)	0	0	0	0	0
自己免疫障害	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.3)	0
食物アレルギー	0	0	0	1(0.3)	0	0
サルコイドーシス	1(0.3)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1(0.3)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	**2(0.6)**	**0**	**0**	**3(1.0)**	**0**	**0**
聴力低下	1(0.3)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	1(0.3)	0	0
耳痛	1(0.3)	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	2(0.6)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**2(0.6)**	**0**	**0**	**4(1.3)**	**0**	**0**
皮膚乳頭腫	2(0.6)	0	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	1(0.3)	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	3(1.0)	0	0
心臓障害	**11(3.5)**	**0**	**0**	**6(1.9)**	**0**	**1(0.3)**
動悸	3(1.0)	0	0	2(0.6)	0	0
不整脈	1(0.3)	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	1(0.3)	0	0
心房粗動	1(0.3)	0	0	0	0	0
心停止	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)
心不全	1(0.3)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1(0.3)	0	0	0	0	0
頻脈	4(1.3)	0	0	2(0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	**7(2.2)**	**0**	**0**	**2(0.6)**	**0**	**0**
射精不能	1(0.3)	0	0	0	0	0
勃起不全	1(0.3)	0	0	0	0	0
性器発疹	1(0.3)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	1(0.3)	0	0
早発閉経	1(0.3)	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	1(0.3)	0	0	0	0	0
精巣障害	2(0.6)	0	0	0	0	0
腟分泌物	0	0	0	1(0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

3)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験(ONO-4538-16/CA209214試験)における副作用発現状況一覧(腎細胞癌効能効果追加時)

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	547例
副作用発現症例数	509例
副作用発現症例率	93.1%

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
発現例数	**509(93.1)**	**250(45.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**314(57.4)**	**33(6.0)**
疲労	202(36.9)	23(4.2)
発熱	79(14.4)	2(0.4)
無力症	72(13.2)	8(1.5)
末梢性浮腫	25(4.6)	1(0.2)
インフルエンザ様疾患	26(4.8)	2(0.4)
疼痛	11(2.0)	0
悪寒	18(3.3)	0
胸痛	4(0.7)	0
粘膜の炎症	13(2.4)	0
倦怠感	8(1.5)	0
胸部不快感	5(0.9)	0
歩行障害	2(0.4)	0
全身健康状態低下	2(0.4)	1(0.2)
非心臓性胸痛	1(0.2)	0
浮腫	2(0.4)	0
冷感	1(0.2)	0
早期満腹	1(0.2)	0
顔面浮腫	2(0.4)	0
注射部位反応	2(0.4)	0
口渇	1(0.2)	0
乾燥症	2(0.4)	0
熱感	1(0.2)	0
炎症	2(0.4)	0
温度変化不耐症	2(0.4)	0
全身性浮腫	1(0.2)	0
異常高熱	1(0.2)	0
高熱	1(0.2)	0
活動状態低下	1(0.2)	0
分泌物分泌	1(0.2)	0
胃腸障害	**287(52.5)**	**41(7.5)**
下痢	145(26.5)	21(3.8)
悪心	109(19.9)	8(1.5)
嘔吐	59(10.8)	4(0.7)
便秘	35(6.4)	0
腹痛	38(6.9)	2(0.4)
口内乾燥	31(5.7)	0
消化不良	15(2.7)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
口内炎	23(4.2)	0
上腹部痛	9(1.6)	0
大腸炎	18(3.3)	11(2.0)
腹部膨満	6(1.1)	0
嚥下障害	8(1.5)	0
痔核	2(0.4)	0
胃炎	3(0.5)	0
胃食道逆流性疾患	6(1.1)	1(0.2)
腹部不快感	4(0.7)	0
膵炎	7(1.3)	2(0.4)
鼓腸	3(0.5)	0
下腹部痛	3(0.5)	0
腹水	1(0.2)	0
食道炎	2(0.4)	1(0.2)
歯周病	1(0.2)	0
アフタ性潰瘍	2(0.4)	0
軟便	2(0.4)	0
肛門周囲痛	1(0.2)	0
レッチング	2(0.4)	0
肛門の炎症	1(0.2)	0
肛門そう痒症	1(0.2)	0
自己免疫性大腸炎	2(0.4)	1(0.2)
血性下痢	2(0.4)	1(0.2)
排便回数増加	1(0.2)	0
歯肉痛	1(0.2)	0
血便排泄	1(0.2)	0
口腔知覚不全	2(0.4)	0
歯の知覚過敏	1(0.2)	0
臍ヘルニア	1(0.2)	0
口唇炎	1(0.2)	0
口腔内被膜	1(0.2)	0
潰瘍性大腸炎	1(0.2)	0
便意切迫	1(0.2)	0
小腸炎	1(0.2)	0
腸炎	1(0.2)	0
変色便	1(0.2)	0
胃腸障害	1(0.2)	0
舌炎	1(0.2)	0
口唇浮腫	1(0.2)	0
口唇痛	1(0.2)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
口腔内潰瘍形成	1(0.2)	0
潰瘍性食道炎	1(0.2)	1(0.2)
口腔内不快感	1(0.2)	0
直腸裂	1(0.2)	0
直腸しぶり	1(0.2)	0
地図状舌	1(0.2)	0
舌潰瘍	1(0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**289(52.8)**	**20(3.7)**
そう痒症	154(28.2)	3(0.5)
発疹	118(21.6)	8(1.5)
皮膚乾燥	40(7.3)	0
斑状丘疹状皮疹	50(9.1)	8(1.5)
紅斑	15(2.7)	0
多汗症	8(1.5)	0
寝汗	8(1.5)	0
蕁麻疹	8(1.5)	1(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	9(1.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5(0.9)	0
全身性そう痒症	8(1.5)	0
斑状皮疹	9(1.6)	1(0.2)
そう痒性皮疹	8(1.5)	1(0.2)
皮膚病変	4(0.7)	0
湿疹	2(0.4)	0
皮膚炎	3(0.5)	0
脱毛症	2(0.4)	0
皮膚潰瘍	1(0.2)	0
紅斑性皮疹	4(0.7)	0
皮膚剥脱	3(0.5)	0
水疱	2(0.4)	0
薬疹	2(0.4)	0
過角化	2(0.4)	0
苔癬様角化症	3(0.5)	0
爪の障害	3(0.5)	0
丘疹性皮疹	3(0.5)	0
脂漏性皮膚炎	1(0.2)	0
皮膚変色	2(0.4)	0
接触皮膚炎	1(0.2)	0
扁平苔癬	2(0.4)	0
硬化性苔癬	1(0.2)	0
丘疹	1(0.2)	0
乾癬	1(0.2)	0
全身性皮疹	2(0.4)	1(0.2)
皮膚色素過剰	2(0.4)	0
皮膚色素減少	2(0.4)	0
皮膚腫瘤	1(0.2)	0
ざ瘡	1(0.2)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
円形脱毛症	1(0.2)	0
血性水疱	1(0.2)	0
頭部粃糠疹	1(0.2)	0
乾癬様皮膚炎	1(0.2)	0
多形紅斑	1(0.2)	0
結節性紅斑	1(0.2)	0
剥脱性発疹	1(0.2)	0
固定疹	1(0.2)	0
毛髪成長異常	1(0.2)	0
多毛症	1(0.2)	0
瘢痕そう痒感	1(0.2)	0
斑	1(0.2)	0
爪色素沈着	1(0.2)	0
脂肪織炎	1(0.2)	0
点状出血	1(0.2)	0
光線過敏性反応	1(0.2)	0
皮膚刺激	1(0.2)	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.2)	1(0.2)
顔面腫脹	1(0.2)	0
一過性棘融解性皮膚症	1(0.2)	0
尋常性白斑	1(0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**149(27.2)**	**14(2.6)**
関節痛	76(13.9)	5(0.9)
背部痛	15(2.7)	1(0.2)
筋肉痛	49(9.0)	3(0.5)
四肢痛	17(3.1)	1(0.2)
筋骨格痛	8(1.5)	1(0.2)
筋痙縮	22(4.0)	0
筋力低下	10(1.8)	0
頚部痛	4(0.7)	1(0.2)
筋骨格系胸痛	2(0.4)	0
関節炎	10(1.8)	1(0.2)
骨痛	4(0.7)	0
側腹部痛	1(0.2)	0
筋骨格硬直	3(0.5)	0
腱炎	1(0.2)	0
関節腫脹	4(0.7)	0
滑液包炎	1(0.2)	0
関節滲出液	1(0.2)	0
関節硬直	3(0.5)	0
筋骨格不快感	1(0.2)	0
筋炎	2(0.4)	1(0.2)
脊椎痛	2(0.4)	1(0.2)
成長痛	1(0.2)	0
滑膜炎	1(0.2)	0
肋軟骨炎	1(0.2)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
筋萎縮	1(0.2)	0
筋固縮	1(0.2)	0
関節周囲炎	1(0.2)	0
多発性関節炎	1(0.2)	0
リウマチ性多発筋痛	1(0.2)	1(0.2)
横紋筋融解症	1(0.2)	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**107(19.6)**	**8(1.5)**
咳嗽	45(8.2)	0
呼吸困難	31(5.7)	1(0.2)
肺臓炎	32(5.9)	6(1.1)
口腔咽頭痛	6(1.1)	0
鼻閉	1(0.2)	0
胸水	7(1.3)	0
発声障害	7(1.3)	0
喀血	1(0.2)	0
湿性咳嗽	3(0.5)	0
アレルギー性鼻炎	2(0.4)	0
労作性呼吸困難	6(1.1)	0
鼻漏	3(0.5)	0
上気道咳症候群	5(0.9)	0
しゃっくり	2(0.4)	0
喘鳴	1(0.2)	0
低酸素症	2(0.4)	0
呼吸不全	1(0.2)	1(0.2)
喘息	1(0.2)	0
間質性肺疾患	2(0.4)	0
気管支肺症	1(0.2)	0
咽頭紅斑	1(0.2)	0
気道の炎症	1(0.2)	0
感染症および寄生虫症	**59(10.8)**	**11(2.0)**
ウイルス性上気道感染	3(0.5)	0
上気道感染	2(0.4)	0
尿路感染	1(0.2)	1(0.2)
肺炎	5(0.9)	1(0.2)
気管支炎	3(0.5)	1(0.2)
鼻炎	5(0.9)	0
副鼻腔炎	1(0.2)	0
インフルエンザ	1(0.2)	0
結膜炎	8(1.5)	0
蜂巣炎	3(0.5)	1(0.2)
口腔ヘルペス	3(0.5)	0
胃腸炎	1(0.2)	1(0.2)
肺感染	2(0.4)	0
下気道感染	1(0.2)	0
皮膚感染	1(0.2)	0
憩室炎	4(0.7)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
咽頭炎	1(0.2)	1(0.2)
カンジダ感染	2(0.4)	0
感染	1(0.2)	0
敗血症	2(0.4)	2(0.4)
皮膚真菌感染	1(0.2)	0
帯状疱疹	2(0.4)	0
膿疱性皮疹	4(0.7)	1(0.2)
虫垂炎	1(0.2)	0
眼感染	1(0.2)	0
毛包炎	3(0.5)	0
皮下組織膿瘍	1(0.2)	0
口角口唇炎	1(0.2)	0
無菌性髄膜炎	2(0.4)	2(0.4)
副腎炎	1(0.2)	1(0.2)
異型肺炎	1(0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1(0.2)	0
精巣上体炎	1(0.2)	0
パルボウイルス感染	1(0.2)	0
陰嚢感染	1(0.2)	1(0.2)
外陰部炎	1(0.2)	0
外陰腟真菌感染	1(0.2)	0
臨床検査	**210(38.4)**	**111(20.3)**
リパーゼ増加	90(16.5)	56(10.2)
アミラーゼ増加	71(13.0)	31(5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58(10.6)	19(3.5)
血中クレアチニン増加	35(6.4)	1(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60(11.0)	27(4.9)
体重減少	18(3.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	25(4.6)	9(1.6)
体重増加	6(1.1)	0
血中ビリルビン増加	13(2.4)	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(2.2)	5(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	12(2.2)	4(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11(2.0)	0
血小板数減少	4(0.7)	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.4)	0
リンパ球数減少	5(0.9)	2(0.4)
血中アルブミン減少	5(0.9)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5(0.9)	0
肝酵素上昇	6(1.1)	2(0.4)
白血球数減少	6(1.1)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
血中尿酸増加	4(0.7)	0
好中球数減少	3(0.5)	1(0.2)
血中ブドウ糖増加	1(0.2)	0
血中カリウム増加	3(0.5)	0
好酸球数増加	4(0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
血中マグネシウム減少	1(0.2)	0
血中テストステロン減少	2(0.4)	0
コルチゾール減少	3(0.5)	0
血小板数増加	2(0.4)	0
血中カリウム減少	1(0.2)	0
血圧低下	1(0.2)	0
膵酵素増加	2(0.4)	1(0.2)
甲状腺機能検査異常	1(0.2)	0
遊離サイロキシン増加	2(0.4)	0
白血球数増加	1(0.2)	0
血中カルシウム増加	1(0.2)	0
血中クロール増加	1(0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	1(0.2)	0
血中コルチコトロピン増加	1(0.2)	0
血中ナトリウム減少	1(0.2)	1(0.2)
血中ナトリウム増加	1(0.2)	0
体温上昇	1(0.2)	0
C -反応性蛋白増加	1(0.2)	0
胸部X 線異常	1(0.2)	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1(0.2)	0
好酸球百分率増加	1(0.2)	0
糸球体濾過率減少	1(0.2)	0
ヘモグロビン減少	1(0.2)	0
肝機能検査値上昇	1(0.2)	1(0.2)
皮膚ツルゴール低下	1(0.2)	0
サイロキシン減少	1(0.2)	0
トリヨードチロニン減少	1(0.2)	0
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.2)	0
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.2)	0
尿量減少	1(0.2)	0
代謝および栄養障害	**156(28.5)**	**48(8.8)**
食欲減退	75(13.7)	7(1.3)
高血糖	28(5.1)	8(1.5)
低ナトリウム血症	24(4.4)	16(2.9)
高カリウム血症	13(2.4)	4(0.7)
脱水	17(3.1)	6(1.1)
高カルシウム血症	4(0.7)	2(0.4)

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
低マグネシウム血症	10(1.8)	1(0.2)
低カリウム血症	6(1.1)	2(0.4)
低リン酸血症	7(1.3)	1(0.2)
低血糖	4(0.7)	1(0.2)
低カルシウム血症	4(0.7)	0
糖尿病	6(1.1)	2(0.4)
低アルブミン血症	3(0.5)	0
高トリグリセリド血症	4(0.7)	1(0.2)
高尿酸血症	3(0.5)	0
脂質異常症	2(0.4)	0
痛風	2(0.4)	0
高コレステロール血症	2(0.4)	0
高アミラーゼ血症	3(0.5)	0
高リン酸塩血症	3(0.5)	0
低クロール血症	1(0.2)	1(0.2)
食欲亢進	1(0.2)	0
1型糖尿病	3(0.5)	1(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.2)	1(0.2)
劇症1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)
耐糖能障害	1(0.2)	0
高ナトリウム血症	1(0.2)	0
2型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)
アシドーシス	1(0.2)	1(0.2)
コントロール不良の糖尿病	1(0.2)	1(0.2)
電解質失調	1(0.2)	0
体液貯留	1(0.2)	0
高アルブミン血症	1(0.2)	0
高リパーゼ血症	1(0.2)	0
高脂血症	1(0.2)	1(0.2)
神経系障害	**136(24.9)**	**11(2.0)**
頭痛	53(9.7)	4(0.7)
浮動性めまい	26(4.8)	0
味覚異常	31(5.7)	0
錯感覚	18(3.3)	2(0.4)
振戦	2(0.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6(1.1)	0
嗜眠	3(0.5)	0
記憶障害	2(0.4)	0
末梢性ニューロパチー	8(1.5)	0
感覚鈍麻	3(0.5)	1(0.2)
傾眠	2(0.4)	0
知覚過敏	2(0.4)	0
手根管症候群	1(0.2)	0
痙攣発作	1(0.2)	0
脳梗塞	1(0.2)	1(0.2)

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
注意力障害	1(0.2)	0
異常感覚	2(0.4)	0
健忘	1(0.2)	0
認知障害	2(0.4)	0
体位性めまい	1(0.2)	0
構語障害	2(0.4)	0
てんかん	1(0.2)	1(0.2)
顔面不全麻痺	1(0.2)	0
末梢性運動ニューロパチー	2(0.4)	0
多発ニューロパチー	1(0.2)	0
会話障害	1(0.2)	0
頚腕症候群	1(0.2)	0
脳症	1(0.2)	1(0.2)
顔面麻痺	1(0.2)	0
味覚減退	1(0.2)	0
第3脳神経麻痺	1(0.2)	0
重症筋無力症	1(0.2)	1(0.2)
神経毒性	1(0.2)	0
内分泌障害	**160(29.3)**	**34(6.2)**
甲状腺機能低下症	85(15.5)	2(0.4)
甲状腺機能亢進症	59(10.8)	2(0.4)
副腎機能不全	28(5.1)	11(2.0)
下垂体炎	22(4.0)	15(2.7)
甲状腺炎	16(2.9)	1(0.2)
性腺機能低下	2(0.4)	0
視床下部－下垂体障害	3(0.5)	2(0.4)
続発性性腺機能低下	3(0.5)	0
急性副腎皮質機能不全	1(0.2)	1(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0
バセドウ病	2(0.4)	2(0.4)
下垂体機能低下症	2(0.4)	0
続発性副腎皮質機能不全	2(0.4)	2(0.4)
アジソン病	1(0.2)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1(0.2)	1(0.2)
アンドロゲン欠乏症	1(0.2)	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0
副甲状腺機能亢進症	1(0.2)	0
甲状腺障害	1(0.2)	0
慢性甲状腺炎	1(0.2)	0
精神障害	**26(4.8)**	**1(0.2)**
不眠症	9(1.6)	0
不安	2(0.4)	0
うつ病	2(0.4)	0
錯乱状態	6(1.1)	0
幻覚	2(0.4)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
幻視	1(0.2)	0
リビドー減退	2(0.4)	0
精神状態変化	1(0.2)	1(0.2)
気分変化	1(0.2)	0
血管障害	**37(6.8)**	**9(1.6)**
高血圧	12(2.2)	4(0.7)
低血圧	11(2.0)	3(0.5)
ほてり	5(0.9)	0
血腫	1(0.2)	0
深部静脈血栓症	1(0.2)	0
潮紅	4(0.7)	0
起立性低血圧	1(0.2)	1(0.2)
末梢冷感	1(0.2)	0
レイノー現象	2(0.4)	0
静脈血栓症	1(0.2)	0
ショック	1(0.2)	1(0.2)
眼障害	**42(7.7)**	**1(0.2)**
霧視	9(1.6)	0
眼乾燥	7(1.3)	0
流涙増加	5(0.9)	0
複視	1(0.2)	0
眼痛	5(0.9)	1(0.2)
視力障害	1(0.2)	0
硝子体浮遊物	1(0.2)	0
眼瞼炎	1(0.2)	0
眼部腫脹	2(0.4)	0
眼充血	2(0.4)	0
眼瞼浮腫	3(0.5)	0
角膜炎	1(0.2)	0
羞明	1(0.2)	0
眼の障害	2(0.4)	0
眼刺激	1(0.2)	0
眼そう痒症	2(0.4)	0
眼瞼下垂	2(0.4)	0
緑内障	1(0.2)	0
眼窩周囲浮腫	1(0.2)	0
視力低下	1(0.2)	0
眼球乾燥症	1(0.2)	0
結膜出血	1(0.2)	0
結膜充血	1(0.2)	0
結膜刺激	1(0.2)	0
上強膜炎	1(0.2)	0
外眼筋障害	1(0.2)	0
眼脂	1(0.2)	0
眼の炎症	1(0.2)	0
眼瞼そう痒症	1(0.2)	0
遠視	1(0.2)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
涙道の炎症	1(0.2)	1(0.2)
虹彩毛様体炎	1(0.2)	0
閉眼遅延	1(0.2)	0
近視	1(0.2)	0
ぶどう膜炎	1(0.2)	0
腎および尿路障害	**28(5.1)**	**6(1.1)**
急性腎障害	10(1.8)	4(0.7)
血尿	2(0.4)	0
腎機能障害	4(0.7)	0
尿閉	1(0.2)	0
排尿困難	1(0.2)	0
尿意切迫	1(0.2)	0
蛋白尿	2(0.4)	0
慢性腎臓病	1(0.2)	0
腎炎	4(0.7)	1(0.2)
腎損傷	2(0.4)	0
排尿躊躇	1(0.2)	0
自己免疫性腎炎	1(0.2)	1(0.2)
中毒性ネフロパシー	1(0.2)	0
腎臓痛	1(0.2)	0
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	1(0.2)
血液およびリンパ系障害	**47(8.6)**	**8(1.5)**
貧血	34(6.2)	2(0.4)
白血球増加症	3(0.5)	3(0.5)
血小板減少症	2(0.4)	0
リンパ球減少症	3(0.5)	0
好中球減少症	3(0.5)	1(0.2)
血小板増加症	2(0.4)	0
好酸球増加症	1(0.2)	0
リンパ節症	1(0.2)	0
自己免疫性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)
骨髄機能不全	1(0.2)	1(0.2)
白血球減少症	1(0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	**21(3.8)**	**1(0.2)**
注入に伴う反応	14(2.6)	0
転倒	1(0.2)	0
挫傷	1(0.2)	0
四肢損傷	1(0.2)	0
瘢痕	1(0.2)	0
切開部位そう痒感	1(0.2)	0
化学性肺炎	1(0.2)	1(0.2)
処置合併症	1(0.2)	0
心臓障害	**15(2.7)**	**1(0.2)**
動悸	7(1.3)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=547)	
	全Grade	Grade 3-4*
頻脈	5(0.9)	0
洞性頻脈	1(0.2)	0
不整脈	1(0.2)	0
第一度房室ブロック	1(0.2)	0
心筋炎	1(0.2)	1(0.2)
心嚢液貯留	1(0.2)	0
上室性頻脈	1(0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**4(0.7)**	**1(0.2)**
悪性新生物進行	1(0.2)	1(0.2)
腫瘍疼痛	1(0.2)	0
脂漏性角化症	2(0.4)	0
免疫系障害	**15(2.7)**	**3(0.5)**
過敏症	9(1.6)	0
造影剤アレルギー	4(0.7)	3(0.5)
造影剤反応	2(0.4)	2(0.4)
薬物過敏症	1(0.2)	0
自己免疫障害	1(0.2)	0
食物アレルギー	1(0.2)	0
耳および迷路障害	**15(2.7)**	**2(0.4)**
回転性めまい	8(1.5)	2(0.4)
耳鳴	5(0.9)	0
聴力低下	1(0.2)	0
耳そう痒症	1(0.2)	0
生殖系および乳房障害	**10(1.8)**	**1(0.2)**
前立腺炎	1(0.2)	1(0.2)
陰部そう痒症	2(0.4)	0
女性化乳房	1(0.2)	0
外陰腟乾燥	2(0.4)	0
亀頭包皮炎	1(0.2)	0
乳房痛	1(0.2)	0
性器発疹	1(0.2)	0
性器潰瘍形成	1(0.2)	0
陰嚢紅斑	1(0.2)	0
外陰腟の炎症	1(0.2)	0
肝胆道系障害	**16(2.9)**	**8(1.5)**
高ビリルビン血症	4(0.7)	1(0.2)
肝炎	3(0.5)	3(0.5)
肝毒性	3(0.5)	1(0.2)
自己免疫性肝炎	2(0.4)	0
肝機能異常	2(0.4)	2(0.4)
肝細胞損傷	1(0.2)	0
急性肝炎	1(0.2)	1(0.2)
中毒性肝炎	1(0.2)	1(0.2)

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
* Grade 5の副作用は認められなかった

4）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

海外第2相試験（CA209142試験）の併用投与コホートにおける副作用発現状況一覧（結腸・直腸癌効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	119例
副作用発現症例数	87例
副作用発現症例率	73.1%

例数（%）

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群（n=119）	
	全Grade	Grade 3-4*
発現例数	**87（73.1）**	**38（31.9）**
一般・全身障害および投与部位の状態	**41（34.5）**	**3（2.5）**
発熱	18（15.1）	0
疲労	21（17.6）	2（1.7）
無力症	6（5.0）	1（0.8）
インフルエンザ様疾患	6（5.0）	0
疼痛	2（1.7）	0
悪寒	4（3.4）	0
末梢性浮腫	1（0.8）	0
顔面浮腫	2（1.7）	0
乾燥症	1（0.8）	0
非心臓性胸痛	1（0.8）	0
粘膜の炎症	1（0.8）	0
末梢腫脹	1（0.8）	0
胃腸障害	**35（29.4）**	**7（5.9）**
下痢	26（21.8）	2（1.7）
悪心	15（12.6）	1（0.8）
腹痛	8（6.7）	2（1.7）
嘔吐	8（6.7）	1（0.8）
便秘	3（2.5）	0
口内乾燥	6（5.0）	0
消化不良	4（3.4）	0
口内炎	2（1.7）	0
大腸炎	3（2.5）	3（2.5）
口腔内痛	1（0.8）	0
膵炎	1（0.8）	1（0.8）
直腸出血	1（0.8）	0
舌苔	1（0.8）	0
直腸分泌物	1（0.8）	0
大腸出血	1（0.8）	0
臨床検査	**40（33.6）**	**20（16.8）**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17（14.3）	9（7.6）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14（11.8）	8（6.7）
血中クレアチニン増加	4（3.4）	0
リパーゼ増加	10（8.4）	5（4.2）
体重減少	4（3.4）	0
アミラーゼ増加	5（4.2）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2（1.7）	0
血中ビリルビン増加	3（2.5）	1（0.8）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3（2.5）	0
血小板数減少	2（1.7）	0
トランスアミナーゼ上昇	4（3.4）	4（3.4）

例数（%）

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群（n=119）	
	全Grade	Grade 3-4*
リンパ球数減少	1（0.8）	0
好中球数減少	1（0.8）	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.8）	1（0.8）
血中マグネシウム減少	1（0.8）	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1（0.8）	0
コルチゾール減少	1（0.8）	1（0.8）
腎クレアチニン・クリアランス増加	1（0.8）	0
ヘモグロビン減少	1（0.8）	0
白血球数減少	1（0.8）	0
遊離サイロキシン減少	1（0.8）	0
皮膚および皮下組織障害	**44（37.0）**	**5（4.2）**
そう痒症	20（16.8）	2（1.7）
発疹	13（10.9）	2（1.7）
皮膚乾燥	8（6.7）	0
寝汗	1（0.8）	0
斑状丘疹状皮疹	4（3.4）	0
脱毛症	2（1.7）	0
紅斑	2（1.7）	0
紅斑性皮疹	3（2.5）	0
そう痒性皮疹	2（1.7）	0
皮膚炎	1（0.8）	0
ざ瘡様皮膚炎	2（1.7）	0
湿疹	2（1.7）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1（0.8）	0
光線過敏性反応	2（1.7）	0
全身性皮疹	2（1.7）	1（0.8）
皮膚色素過剰	1（0.8）	0
爪破損	1（0.8）	0
全身性そう痒症	1（0.8）	0
円形脱毛症	1（0.8）	0
毛髪変色	1（0.8）	0
毛髪成長異常	1（0.8）	0
皮膚疼痛	1（0.8）	0
丘疹	1（0.8）	0
乾癬	1（0.8）	1（0.8）
斑状皮疹	1（0.8）	0
皮膚色素減少	1（0.8）	0
皮膚刺激	1（0.8）	0
皮膚病変	1（0.8）	0
皮膚毒性	1（0.8）	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=119)	
	全Grade	Grade 3-4*
感染症および寄生虫症	**5(4.2)**	**1(0.8)**
ウイルス性上気道感染	1(0.8)	0
口腔カンジダ症	1(0.8)	0
帯状疱疹	1(0.8)	0
脳炎	1(0.8)	1(0.8)
皮膚感染	1(0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	**16(13.4)**	**2(1.7)**
背部痛	5(4.2)	0
関節痛	6(5.0)	1(0.8)
四肢痛	1(0.8)	0
筋肉痛	4(3.4)	0
関節硬直	2(1.7)	0
筋骨格痛	1(0.8)	0
筋力低下	1(0.8)	0
関節炎	1(0.8)	0
関節腫脹	1(0.8)	0
顎痛	1(0.8)	0
壊死性筋炎	1(0.8)	1(0.8)
代謝および栄養障害	**15(12.6)**	**4(3.4)**
食欲減退	10(8.4)	1(0.8)
脱水	2(1.7)	1(0.8)
低マグネシウム血症	2(1.7)	0
低ナトリウム血症	2(1.7)	2(1.7)
低カルシウム血症	2(1.7)	0
高カリウム血症	1(0.8)	0
低血糖	1(0.8)	0
神経系障害	**16(13.4)**	**1(0.8)**
頭痛	7(5.9)	0
浮動性めまい	2(1.7)	0
錯感覚	1(0.8)	0
末梢性ニューロパチー	3(2.5)	0
味覚異常	2(1.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2(1.7)	0
痙攣発作	1(0.8)	1(0.8)
錐体路症候群	1(0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9(7.6)**	**2(1.7)**
咳嗽	1(0.8)	0
呼吸困難	3(2.5)	2(1.7)
鼻閉	1(0.8)	0
肺臓炎	6(5.0)	1(0.8)
口腔咽頭痛	1(0.8)	0
鼻漏	1(0.8)	0
低酸素症	1(0.8)	0
血液およびリンパ系障害	**10(8.4)**	**3(2.5)**
貧血	8(6.7)	3(2.5)
血小板減少症	4(3.4)	1(0.8)
リンパ球減少症	1(0.8)	0

例数(%)

MedDRA Ver 20.0Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=119)	
	全Grade	Grade 3-4*
内分泌障害	**30(25.2)**	**7(5.9)**
甲状腺機能低下症	16(13.4)	1(0.8)
甲状腺機能亢進症	13(10.9)	0
副腎機能不全	5(4.2)	0
甲状腺炎	3(2.5)	1(0.8)
下垂体炎	3(2.5)	2(1.7)
自己免疫性甲状腺障害	2(1.7)	1(0.8)
下垂体機能低下症	1(0.8)	0
続発性副腎皮質機能不全	1(0.8)	1(0.8)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.8)	1(0.8)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1(0.8)	0
精神障害	**2(1.7)**	**1(0.8)**
不眠症	1(0.8)	0
精神状態変化	1(0.8)	1(0.8)
血管障害	**4(3.4)**	**1(0.8)**
高血圧	1(0.8)	0
低血圧	1(0.8)	1(0.8)
リンパ浮腫	1(0.8)	0
ほてり	1(0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	**5(4.2)**	**0**
転倒	1(0.8)	0
注入に伴う反応	3(2.5)	0
皮膚擦過傷	1(0.8)	0
腎および尿路障害	**3(2.5)**	**2(1.7)**
急性腎障害	2(1.7)	2(1.7)
排尿困難	1(0.8)	0
眼障害	**2(1.7)**	**0**
眼乾燥	1(0.8)	0
霧視	1(0.8)	0
肝胆道系障害	**4(3.4)**	**4(3.4)**
自己免疫性肝炎	2(1.7)	2(1.7)
肝炎	1(0.8)	1(0.8)
肝細胞損傷	1(0.8)	1(0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**2(1.7)**	**0**
脂漏性角化症	1(0.8)	0
扁平上皮癌	1(0.8)	0
皮膚有棘細胞癌	1(0.8)	0
耳および迷路障害	**2(1.7)**	**0**
回転性めまい	1(0.8)	0
耳鳴	1(0.8)	0
免疫系障害	**3(2.5)**	**0**
過敏症	1(0.8)	0
サルコイドーシス	2(1.7)	0
心臓障害	**1(0.8)**	**0**
徐脈	1(0.8)	0
洞性徐脈	1(0.8)	0
生殖系および乳房障害	**1(0.8)**	**0**
性器発疹	1(0.8)	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
* Grade 5の副作用は認められなかった

国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）における副作用発現状況一覧
（結腸・直腸癌効能効果変更時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	200例
副作用発現症例数	160例
副作用発現症例率	80.0%

例数（%）

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群（n=200）	
	全Grade	Grade 3-4*
発現例数	**160（80.0）**	**46（23.0）**
皮膚および皮下組織障害	**82（41.0）**	**5（2.5）**
そう痒症	45（22.5）	0
発疹	21（10.5）	2（1.0）
皮膚乾燥	10（5.0）	0
斑状丘疹状皮疹	5（2.5）	0
皮膚病変	4（2.0）	0
脱毛症	3（1.5）	0
ざ瘡様皮膚炎	3（1.5）	1（0.5）
紅斑	3（1.5）	0
皮膚剥脱	2（1.0）	0
皮膚炎	1（0.5）	1（0.5）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1（0.5）	1（0.5）
ざ瘡	1（0.5）	0
アレルギー性皮膚炎	1（0.5）	0
乾癬様皮膚炎	1（0.5）	0
薬疹	1（0.5）	0
湿疹	1（0.5）	0
皮脂欠乏性湿疹	1（0.5）	0
爪ジストロフィー	1（0.5）	0
爪痛	1（0.5）	0
丘疹	1（0.5）	0
乾癬	1（0.5）	0
紫斑	1（0.5）	0
丘疹性皮疹	1（0.5）	0
そう痒性皮疹	1（0.5）	0
皮膚毒性	1（0.5）	0
蕁麻疹	1（0.5）	0
乾皮症	1（0.5）	0
内分泌障害	**66（33.0）**	**12（6.0）**
甲状腺機能低下症	32（16.0）	2（1.0）
副腎機能不全	20（10.0）	6（3.0）
甲状腺機能亢進症	18（9.0）	0
下垂体炎	9（4.5）	4（2.0）
甲状腺炎	3（1.5）	1（0.5）
グルココルチコイド欠乏症	2（1.0）	1（0.5）
下垂体機能低下症	1（0.5）	1（0.5）
副甲状腺機能亢進症	1（0.5）	0
胃腸障害	**64（32.0）**	**10（5.0）**
下痢	42（21.0）	2（1.0）
悪心	10（0.5）	0
口内乾燥	6（3.0）	0
免疫性腸炎	5（2.5）	5（2.5）
便秘	5（2.5）	0
腹痛	4（2.0）	1（0.5）

例数（%）

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群（n=200）	
	全Grade	Grade 3-4*
大腸炎	4（2.0）	1（0.5）
嘔吐	4（2.0）	0
腸炎	1（0.5）	1（0.5）
上腹部痛	3（1.5）	0
直腸炎	2（1.0）	0
腹部不快感	1（0.5）	0
腹部膨満	1（0.5）	0
口唇炎	1（0.5）	0
結腸瘻	1（0.5）	0
十二指腸炎	1（0.5）	0
胃炎	1（0.5）	0
胃食道逆流性疾患	1（0.5）	0
口唇乾燥	1（0.5）	0
食道炎	1（0.5）	0
口内炎	1（0.5）	0
舌腫脹	1（0.5）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**61（30.5）**	**3（1.5）**
無力症	28（14.0）	2（1.0）
疲労	26（13.0）	1（0.5）
粘膜の炎症	4（2.0）	0
発熱	3（1.5）	0
乾燥症	3（1.5）	0
倦怠感	2（1.0）	0
末梢性浮腫	2（1.0）	0
胸痛	1（0.5）	0
冷感	1（0.5）	0
限局性浮腫	1（0.5）	0
疼痛	1（0.5）	0
顔面腫脹	1（0.5）	0
臨床検査	**43（21.5）**	**10（5.0）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20（10.0）	3（1.5）
リパーゼ増加	16（8.0）	5（2.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16（8.0）	1（0.5）
アミラーゼ増加	13（6.5）	2（1.0）
血中ビリルビン増加	6（3.0）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5（2.5）	1（0.5）
血中クレアチニン増加	4（2.0）	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（1.5）	1（0.5）

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=200)	
	全Grade	Grade 3-4*
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(1.0)	0
血中尿素増加	2(1.0)	0
体重減少	2(1.0)	0
好中球数減少	1(0.5)	1(0.5)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1(0.5)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1(0.5)	0
血中コルチコトロピン減少	1(0.5)	0
血中卵胞刺激ホルモン増加	1(0.5)	0
血中免疫グロブリンG増加	1(0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.5)	0
血中黄体形成ホルモン増加	1(0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.5)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(0.5)	0
C－反応性蛋白増加	1(0.5)	0
CD4リンパ球減少	1(0.5)	0
糖鎖抗原72－4増加	1(0.5)	0
補体成分C3増加	1(0.5)	0
便中カルプロテクチン増加	1(0.5)	0
フィブリンDダイマー増加	1(0.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	1(0.5)	0
ヘモグロビン増加	1(0.5)	0
低比重リポ蛋白増加	1(0.5)	0
ナチュラルキラー細胞数増加	1(0.5)	0
酸素飽和度低下	1(0.5)	0
尿中蛋白陽性	1(0.5)	0
プロトロンビン量増加	1(0.5)	0
血沈亢進	1(0.5)	0
網状赤血球数増加	1(0.5)	0
リウマチ因子増加	1(0.5)	0
トロポニン増加	1(0.5)	0
体重増加	1(0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	**28(14.0)**	**2(1.0)**
関節痛	18(9.0)	1(0.5)
筋肉痛	4(2.0)	0
関節炎	3(1.5)	0
筋炎	2(1.0)	1(0.5)
背部痛	1(0.5)	0
モルフェア	1(0.5)	0

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群(n=200)	
	全Grade	Grade 3-4*
筋痙縮	1(0.5)	0
筋骨格硬直	1(0.5)	0
頚部痛	1(0.5)	0
多発性関節炎	1(0.5)	0
リウマチ性多発筋痛	1(0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	1(0.5)	0
滑膜炎	1(0.5)	0
代謝および栄養障害	**22(11.0)**	**4(2.0)**
食欲減退	10(5.0)	1(0.5)
高カリウム血症	4(2.0)	0
低ナトリウム血症	4(2.0)	0
低リン血症	3(1.5)	1(0.5)
高血糖	2(1.0)	1(0.5)
低カルシウム血症	2(1.0)	0
糖尿病性代謝代償不全	1(0.5)	1(0.5)
細胞死	1(0.5)	0
糖尿病	1(0.5)	0
高クロール血症	1(0.5)	0
高トリグリセリド血症	1(0.5)	0
高尿酸血症	1(0.5)	0
低アルブミン血症	1(0.5)	0
低クロール血症	1(0.5)	0
低マグネシウム血症	1(0.5)	0
1型糖尿病	1(0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15(7.5)**	**3(1.5)**
肺臓炎	5(2.5)	2(1.0)
咳嗽	5(2.5)	0
呼吸困難	3(1.5)	0
肺動脈血栓症	1(0.5)	1(0.5)
気管支狭窄	1(0.5)	0
労作性呼吸困難	1(0.5)	0
肺毒性	1(0.5)	0
アレルギー性鼻炎	1(0.5)	0
神経系障害	**14(7.0)**	**3(1.5)**
頭痛	4(2.0)	1(0.5)
浮動性めまい	4(2.0)	0
免疫性脳炎	1(0.5)	1(0.5)
重症筋無力症	1(0.5)	1(0.5)
急性多発ニューロパチー	1(0.5)	0
異常感覚	1(0.5)	0
嗜眠	1(0.5)	0
錯感覚	1(0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.5)	0
多発ニューロパチー	1(0.5)	0
肝胆道系障害	**13(6.5)**	**5(2.5)**
肝毒性	5(2.5)	0
肝細胞融解	2(1.0)	2(1.0)
自己免疫性肝	2(1.0)	1(0.5)
肝炎	1(0.5)	1(0.5)
免疫性肝炎	1(0.5)	1(0.5)

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=200)	
	全Grade	Grade 3-4*
高トランスアミナーゼ血症	2(1.0)	0
血液およびリンパ系障害	**9(4.5)**	**0**
貧血	5(2.5)	0
好中球減少症	3(1.5)	0
好酸球増加症	1(0.5)	0
血小板減少症	1(0.5)	0
感染症および寄生虫症	**9(4.5)**	**1(0.5)**
結膜炎	2(1.0)	0
髄膜炎	1(0.5)	1(0.5)
気管支炎	1(0.5)	0
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	1(0.5)	0
口腔カンジダ症	1(0.5)	0
真菌性舌感染	1(0.5)	0
歯感染	1(0.5)	0
尿道炎	1(0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	**8(4.0)**	**0**
注入に伴う反応	7(3.5)	0
転倒	1(0.5)	0
眼障害	**7(3.5)**	**0**
ドライアイ	2(1.0)	0
眼刺激	1(0.5)	0
眼瞼浮腫	1(0.5)	0
眼瞼下垂	1(0.5)	0
眼充血	1(0.5)	0
眼窩周囲浮腫	1(0.5)	0
耳および迷路障害	**3(1.5)**	**0**
回転性めまい	2(1.0)	0
聴力低下	1(0.5)	0

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=200)	
	全Grade	Grade 3-4*
免疫系障害	**3(1.5)**	**0**
過敏症	2(1.0)	0
薬物過敏症	1(0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**3(1.5)**	**0**
腫瘍疼痛	2(1.0)	0
B細胞性リンパ腫	1(0.5)	0
腎および尿路障害	**3(1.5)**	**1(0.5)**
腎不全	1(0.5)	1(0.5)
急性腎障害	1(0.5)	0
自己免疫性腎炎	1(0.5)	0
心臓障害	**2(1.0)**	**2(1.0)**
免疫性心筋炎	1(0.5)	1(0.5)
心筋炎	1(0.5)	1(0.5)
精神障害	**2(1.0)**	**0**
錯乱状態	1(0.5)	0
不眠症	1(0.5)	0
生殖系および乳房障害	**2(1.0)**	**0**
女性化乳房	1(0.5)	0
陰部そう痒症	1(0.5)	0
血管障害	**2(1.0)**	**0**
ほてり	1(0.5)	0
四肢静脈血栓症	1(0.5)	0
製品の問題	**1(0.5)**	**0**
医療機器色調の問題	1(0.5)	0

GradeはCTCAE v 5.0に基づく
* Grade 5の副作用は認められなかった
※治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現した副作用の集計

5）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験 Part1）における副作用発現状況一覧（非小細胞肺癌効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	576例
副作用発現症例数	442例
副作用発現症例率	76.7%

例数（%）

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群 （n=576）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数※	**442（76.7）**	**189（32.8）**	**1（0.2）**
皮膚および皮下組織障害	**215（37.3）**	**27（4.7）**	**0**
発疹	98（17.0）	9（1.6）	0
そう痒症	82（14.2）	3（0.5）	0
斑状丘疹状皮疹	39（6.8）	9（1.6）	0
皮膚乾燥	31（5.4）	1（0.2）	0
紅斑	11（1.9）	1（0.2）	0
湿疹	8（1.4）	3（0.5）	0
ざ瘡様皮膚炎	7（1.2）	0	0
そう痒性皮疹	7（1.2）	0	0
全身性そう痒症	6（1.0）	0	0
丘疹性皮疹	6（1.0）	0	0
斑状皮疹	5（0.9）	1（0.2）	0
蕁麻疹	5（0.9）	0	0
皮膚炎	4（0.7）	0	0
多汗症	4（0.7）	0	0
皮膚剥脱	4（0.7）	0	0
脱毛症	3（0.5）	0	0
寝汗	3（0.5）	0	0
紅斑性皮疹	3（0.5）	0	0
薬疹	2（0.3）	1（0.2）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2（0.3）	0	0
点状出血	2（0.3）	0	0
皮膚色素減少	2（0.3）	0	0
血管浮腫	1（0.2）	0	0
アレルギー性皮膚炎	1（0.2）	0	0
乾癬様皮膚炎	1（0.2）	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1（0.2）	0	0
多形紅斑	1（0.2）	0	0
剥脱性発疹	1（0.2）	0	0
肉芽腫性皮膚炎	1（0.2）	0	0
手皮膚炎	1（0.2）	0	0
過角化	1（0.2）	0	0
黒皮症	1（0.2）	0	0
好中球性皮膚症	1（0.2）	1（0.2）	0
結節性発疹	1（0.2）	0	0
爪破損	1（0.2）	0	0
爪甲脱落症	1（0.2）	0	0
丘疹	1（0.2）	0	0
痒疹	1（0.2）	1（0.2）	0
乾癬	1（0.2）	0	0
紫斑	1（0.2）	0	0
皮膚障害	1（0.2）	0	0
皮膚色素過剰	1（0.2）	0	0
顔面腫脹	1（0.2）	0	0
中毒性皮疹	1（0.2）	1（0.2）	0
尋常性白斑	1（0.2）	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態	**190 (33.0)**	**19 (3.3)**	**0**
疲労	83 (14.4)	10 (1.7)	0
無力症	59 (10.2)	8 (1.4)	0
発熱	43 (7.5)	2 (0.3)	0
末梢性浮腫	13 (2.3)	0	0
倦怠感	9 (1.6)	0	0
悪寒	7 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	6 (1.0)	0	0
乾燥症	6 (1.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.5)	0	0
冷感	2 (0.3)	0	0
全身性浮腫	2 (0.3)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.3)	0	0
胸部不快感	1 (0.2)	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0	0
治癒不良	1 (0.2)	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	0
末梢腫脹	1 (0.2)	0	0
分泌物分泌	1 (0.2)	0	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	**177 (30.7)**	**27 (4.7)**	**0**
下痢	98 (17.0)	10 (1.7)	0
悪心	57 (9.9)	3 (0.5)	0
嘔吐	28 (4.9)	2 (0.3)	0
便秘	26 (4.5)	0	0
口内乾燥	16 (2.8)	0	0
口内炎	14 (2.4)	1 (0.2)	0
腹痛	13 (2.3)	0	0
大腸炎	13 (2.3)	4 (0.7)	0
消化不良	4 (0.7)	0	0
胃炎	4 (0.7)	3 (0.5)	0
膵炎	4 (0.7)	3 (0.5)	0
腸炎	3 (0.5)	1 (0.2)	0
口腔内痛	3 (0.5)	0	0
腹部不快感	2 (0.3)	0	0
上腹部痛	2 (0.3)	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.3)	0	0
血便排泄	2 (0.3)	0	0
口腔知覚不全	2 (0.3)	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0
下腹部痛	1 (0.2)	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0
唾液欠乏	1 (0.2)	0	0
腹水	1 (0.2)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心窩部不快感	1 (0.2)	0	0
痔核	1 (0.2)	0	0
口唇腫脹	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0
口腔粘膜疹	1 (0.2)	0	0
口蓋潰瘍	1 (0.2)	0	0
膵不全	1 (0.2)	0	0
急性膵炎	1 (0.2)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
ひだ舌	1 (0.2)	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0
脂肪便	1 (0.2)	0	0
舌変色	1 (0.2)	0	0
臨床検査	**140 (24.3)**	**58 (10.1)**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (9.7)	18 (3.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (9.0)	19 (3.3)	0
リパーゼ増加	43 (7.5)	23 (4.0)	0
アミラーゼ増加	36 (6.3)	17 (3.0)	0
血中クレアチニン増加	14 (2.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (2.3)	4 (0.7)	0
体重減少	12 (2.1)	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (1.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (1.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.9)	3 (0.5)	0
リンパ球数減少	5 (0.9)	2 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.9)	2 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.7)	0	0
好中球数減少	4 (0.7)	0	0
遊離サイロキシン減少	4 (0.7)	0	0
血中尿素増加	3 (0.5)	0	0
遊離サイロキシン増加	3 (0.5)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	3 (0.5)	0	0
白血球数減少	3 (0.5)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.3)	1 (0.2)	0
血中カリウム減少	2 (0.3)	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	2 (0.3)	2 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	2 (0.3)	1 (0.2)	0
血小板数減少	2 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	2 (0.3)	0	0
アミラーゼ減少	1 (0.2)	0	0
血中アルブミン増加	1 (0.2)	0	0
血中クロール増加	1 (0.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.2)	0	0
好酸球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0
好中球数増加	1 (0.2)	0	0
血小板数増加	1 (0.2)	0	0
肺機能検査値低下	1 (0.2)	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (0.2)	0	0
体重増加	1 (0.2)	0	0
内分泌障害	**127 (22.0)**	**20 (3.5)**	**0**
甲状腺機能低下症	72 (12.5)	2 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	48 (8.3)	0	0
副腎機能不全	19 (3.3)	10 (1.7)	0
下垂体炎	12 (2.1)	6 (1.0)	0
下垂体機能低下症	7 (1.2)	3 (0.5)	0
甲状腺炎	4 (0.7)	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
内分泌障害	1 (0.2)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	**102 (17.7)**	**23 (4.0)**	**0**
食欲減退	76 (13.2)	4 (0.7)	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
低ナトリウム血症	18 (3.1)	10 (1.7)	0
脱水	7 (1.2)	3 (0.5)	0
低アルブミン血症	7 (1.2)	0	0
低カリウム血症	5 (0.9)	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	4 (0.7)	0	0
1型糖尿病	4 (0.7)	4 (0.7)	0
高カルシウム血症	3 (0.5)	1 (0.2)	0
高血糖	3 (0.5)	1 (0.2)	0
低リン酸血症	3 (0.5)	1 (0.2)	0
高アミラーゼ血症	2 (0.3)	0	0
糖尿病	1 (0.2)	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	0
電解質失調	1 (0.2)	1 (0.2)	0
高カリウム血症	1 (0.2)	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0	0
低クロール血症	1 (0.2)	0	0
低血糖	1 (0.2)	0	0
多飲症	1 (0.2)	0	0
2型糖尿病	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**82 (14.2)**	**23 (4.0)**	**0**
肺臓炎	41 (7.1)	16 (2.8)	0
呼吸困難	15 (2.6)	1 (0.2)	0
咳嗽	10 (1.7)	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	7 (1.2)	3 (0.5)	0
低酸素症	3 (0.5)	2 (0.3)	0
胸水	3 (0.5)	1 (0.2)	0
喘息	2 (0.3)	1 (0.2)	0
咽喉乾燥	2 (0.3)	0	0
鼻閉	2 (0.3)	0	0
湿性咳嗽	2 (0.3)	0	0
窒息	1 (0.2)	0	0
発声障害	1 (0.2)	0	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0
鼻茸	1 (0.2)	0	0
器質化肺炎	1 (0.2)	0	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	0
気胸	1 (0.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**55 (9.5)**	**10 (1.7)**	**0**
関節痛	29 (5.0)	4 (0.7)	0
筋肉痛	10 (1.7)	0	0
関節炎	5 (0.9)	2 (0.3)	0
筋骨格痛	5 (0.9)	1 (0.2)	0
四肢痛	5 (0.9)	0	0
背部痛	3 (0.5)	0	0
筋力低下	2 (0.3)	0	0
多発性関節炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0
リウマチ性多発筋痛	2 (0.3)	0	0
自己免疫性関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
関節硬直	1 (0.2)	0	0
関節腫脹	1 (0.2)	0	0
筋肉疲労	1 (0.2)	0	0
筋痙縮	1 (0.2)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0
筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
頚部痛	1 (0.2)	0	0
横紋筋融解症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
軟部組織腫脹	1 (0.2)	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	0
顎関節症候群	1 (0.2)	0	0
神経系障害	**51 (8.9)**	**5 (0.9)**	**0**
味覚異常	12 (2.1)	0	0
頭痛	11 (1.9)	0	0
錯感覚	8 (1.4)	0	0
味覚障害	5 (0.9)	0	0
振戦	4 (0.7)	0	0
浮動性めまい	3 (0.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.5)	0	0
傾眠	2 (0.3)	0	0
無嗅覚	1 (0.2)	0	0
自己免疫性脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳症	1 (0.2)	0	0
顔面神経障害	1 (0.2)	0	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0
水頭症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0
記憶障害	1 (0.2)	0	0
筋痙直	1 (0.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0	0
声帯麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	**29 (5.0)**	**8 (1.4)**	**0**
結膜炎	6 (1.0)	0	0
帯状疱疹	3 (0.5)	0	0
気管支炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0
せつ	2 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.3)	0	0
肺炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0
膿疱性皮疹	2 (0.3)	0	0
鼻炎	2 (0.3)	0	0
唾液腺炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼感染	1 (0.2)	0	0
胃腸炎	1 (0.2)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0
脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上咽頭炎	1 (0.2)	0	0
気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	**27 (4.7)**	**9 (1.6)**	**0**
貧血	22 (3.8)	8 (1.4)	0
血小板減少症	6 (1.0)	2 (0.3)	0
白血球増加症	2 (0.3)	0	0
リンパ節痛	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	1 (0.2)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症	**25 (4.3)**	**1 (0.2)**	**0**
注入に伴う反応	19 (3.3)	0	0
皮膚擦過傷	2 (0.3)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0
処置による悪心	1 (0.2)	0	0
処置による疼痛	1 (0.2)	0	0
処置による嘔吐	1 (0.2)	0	0
放射線による肺損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0
放射線心膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	**23 (4.0)**	**17 (3.0)**	**0**
肝炎	10 (1.7)	9 (1.6)	0
肝毒性	5 (0.9)	2 (0.3)	0
肝機能異常	4 (0.7)	3 (0.5)	0
自己免疫性肝炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0
高ビリルビン血症	1 (0.2)	0	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼障害	**19 (3.3)**	**0**	**0**
ドライアイ	8 (1.4)	0	0
霧視	3 (0.5)	0	0
流涙増加	2 (0.3)	0	0
ぶどう膜炎	2 (0.3)	0	0
眼瞼炎	1 (0.2)	0	0
複視	1 (0.2)	0	0
眼刺激	1 (0.2)	0	0
輪部幹細胞欠乏	1 (0.2)	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.2)	0	0
眼充血	1 (0.2)	0	0
強膜炎	1 (0.2)	0	0
眼球乾燥症	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	**13 (2.3)**	**4 (0.7)**	**0**
腎不全	5 (0.9)	0	0
急性腎障害	3 (0.5)	2 (0.3)	0
自己免疫性腎炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.2)	0	0
腎機能障害	1 (0.2)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血管障害	**11 (1.9)**	**3 (0.5)**	**0**
高血圧	4 (0.7)	1 (0.2)	0
低血圧	3 (0.5)	1 (0.2)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0
ほてり	1 (0.2)	0	0
レイノー現象	1 (0.2)	0	0
ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心臓障害	**9 (1.6)**	**4 (0.7)**	**1 (0.2)**
心房細動	3 (0.5)	2 (0.3)	0
動悸	3 (0.5)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心タンポナーデ	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
精神障害	**6 (1.0)**	**0**	**0**
錯乱状態	2 (0.3)	0	0
不安	1 (0.2)	0	0
譫妄	1 (0.2)	0	0
不眠症	1 (0.2)	0	0
リビドー障害	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	**5 (0.9)**	**0**	**0**

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=576)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
過敏症	3 (0.5)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**3 (0.5)**	**0**	**0**
悪性新生物進行	1 (0.2)	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.2)	0	0
腫瘍偽性進行	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.2)**	**0**	**0**
性器発疹	1 (0.2)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

※治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現又は増悪した副作用の集計

6）切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743）における副作用発現状況一覧
（悪性胸膜中皮腫効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	300例
副作用発現症例数	240例
副作用発現症例率	80.0%

例数（%）

MedDRA Ver 22.1Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群 （n=300）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数	**240（80.0）**	**91（30.3）**	**1（0.3）**
皮膚および皮下組織障害	**116（38.7）**	**10（3.3）**	**0**
そう痒症	49（16.3）	3（1.0）	0
発疹	43（14.3）	3（1.0）	0
斑状丘疹状皮疹	16（5.3）	1（0.3）	0
そう痒性皮疹	8（2.7）	0	0
皮膚乾燥	7（2.3）	0	0
紅斑	6（2.0）	0	0
皮膚炎	4（1.3）	0	0
紅斑性皮疹	4（1.3）	1（0.3）	0
ざ瘡様皮膚炎	3（1.0）	1（0.3）	0
蕁麻疹	3（1.0）	0	0
脱毛症	2（0.7）	0	0
湿疹	2（0.7）	0	0
多汗症	2（0.7）	0	0
過敏性血管炎	2（0.7）	1（0.3）	0
乾癬	2（0.7）	1（0.3）	0
丘疹性皮疹	2（0.7）	0	0
皮膚障害	2（0.7）	0	0
皮膚病変	2（0.7）	0	0
水疱	1（0.3）	0	0
アレルギー性皮膚炎	1（0.3）	0	0
多形紅斑	1（0.3）	0	0
青藍色状態	1（0.3）	0	0
寝汗	1（0.3）	0	0
斑状皮疹	1（0.3）	0	0
皮膚変色	1（0.3）	0	0
皮膚色素減少	1（0.3）	0	0
皮膚刺激	1（0.3）	0	0
皮膚反応	1（0.3）	0	0
皮膚毒性	1（0.3）	0	0
中毒性皮疹	1（0.3）	1（0.3）	0
胃腸障害	**101（33.7）**	**17（5.7）**	**0**
下痢	62（20.7）	10（3.3）	0
悪心	30（10.0）	1（0.3）	0
便秘	12（4.0）	0	0
大腸炎	10（3.3）	7（2.3）	0
腹痛	8（2.7）	0	0
口内乾燥	8（2.7）	0	0
嘔吐	8（2.7）	0	0
胃食道逆流性疾患	3（1.0）	0	0
口内炎	3（1.0）	0	0
膵炎	2（0.7）	0	0
腹部不快感	1（0.3）	0	0
腹部膨満	1（0.3）	0	0
腹水	1（0.3）	0	0
自己免疫性膵炎	1（0.3）	0	0
腸炎	1（0.3）	1（0.3）	0
小腸炎	1（0.3）	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=300)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸毒性	1 (0.3)	0	0
イレウス	1 (0.3)	0	0
口腔内痛	1 (0.3)	0	0
舌障害	1 (0.3)	0	0
歯痛	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**89 (29.7)**	**3 (1.0)**	**0**
疲労	41 (13.7)	3 (1.0)	0
無力症	25 (8.3)	0	0
発熱	16 (5.3)	0	0
末梢性浮腫	10 (3.3)	0	0
悪寒	5 (1.7)	0	0
乾燥症	5 (1.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (1.0)	0	0
粘膜の炎症	3 (1.0)	0	0
非心臓性胸痛	3 (1.0)	0	0
倦怠感	2 (0.7)	1 (0.3)	0
疼痛	2 (0.7)	0	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	0
冷感	1 (0.3)	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
臨床検査	**60 (20.0)**	**22 (7.3)**	**0**
リパーゼ増加	20 (6.7)	13 (4.3)	0
アミラーゼ増加	17 (5.7)	7 (2.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.3)	5 (1.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.0)	3 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	12 (4.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.7)	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	4 (1.3)	1 (0.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	4 (1.3)	2 (0.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.7)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.7)	0	0
血小板数減少	2 (0.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	0	0
体重減少	2 (0.7)	0	0
体重増加	2 (0.7)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中テストステロン減少	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	0
トロポニンI増加	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	**51 (17.0)**	**5 (1.7)**	**0**
甲状腺機能低下症	32 (10.7)	0	0
甲状腺機能亢進症	11 (3.7)	0	0
副腎機能不全	6 (2.0)	1 (0.3)	0
下垂体炎	6 (2.0)	0	0
下垂体機能低下症	6 (2.0)	3 (1.0)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.7)	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
視床下部－下垂体障害	1 (0.3)	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**44 (14.7)**	**6 (2.0)**	**0**
関節痛	22 (7.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	15 (5.0)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=300)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
関節炎	5 (1.7)	2 (0.7)	0
四肢痛	4 (1.3)	0	0
筋骨格痛	3 (1.0)	1 (0.3)	0
背部痛	2 (0.7)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0	0
筋骨格硬直	2 (0.7)	0	0
筋炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
滑液包炎	1 (0.3)	0	0
側腹部痛	1 (0.3)	0	0
関節硬直	1 (0.3)	0	0
筋固縮	1 (0.3)	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋力低下	1 (0.3)	0	0
ミオパチー	1 (0.3)	0	0
頚部痛	1 (0.3)	0	0
変形性関節症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
足底筋膜炎	1 (0.3)	0	0
脊椎痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	**37 (12.3)**	**7 (2.3)**	**0**
食欲減退	29 (9.7)	2 (0.7)	0
低ナトリウム血症	5 (1.7)	2 (0.7)	0
高血糖	3 (1.0)	1 (0.3)	0
低カリウム血症	3 (1.0)	0	0
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	0	0
低血糖	1 (0.3)	0	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**32 (10.7)**	**2 (0.7)**	**0**
肺臓炎	14 (4.7)	1 (0.3)	0
呼吸困難	5 (1.7)	0	0
間質性肺疾患	5 (1.7)	1 (0.3)	0
咳嗽	2 (0.7)	0	0
湿性咳嗽	2 (0.7)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
低酸素症	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0
鼻閉	1 (0.3)	0	0
胸水	1 (0.3)	0	0
鼻漏	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**26 (8.7)**	**3 (1.0)**	**0**
注射に伴う反応	24 (8.0)	3 (1.0)	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0	0
引っかき傷	1 (0.3)	0	0
皮膚損傷	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	**23 (7.7)**	**14 (4.7)**	**0**
肝機能異常	9 (3.0)	5 (1.7)	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0
薬物性肝障害	3 (1.0)	2 (0.7)	0
肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
肝細胞損傷	2 (0.7)	1 (0.3)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0
神経系障害	**22 (7.3)**	**6 (2.0)**	**0**
頭痛	4 (1.3)	0	0
浮動性めまい	3 (1.0)	0	0
味覚不全	3 (1.0)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=300)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7)	0	0
運動失調	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ホルネル症候群	1 (0.3)	0	0
辺縁系脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
横断性脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
視神経炎	1 (0.3)	0	0
錯感覚	1 (0.3)	0	0
対麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
味覚障害	1 (0.3)	0	0
振戦	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	**17 (5.7)**	**6 (2.0)**	**0**
貧血	6 (2.0)	1 (0.3)	0
好酸球増加症	3 (1.0)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.7)	0	0
好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
血小板減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0	0
血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫系障害	**12 (4.0)**	**1 (0.3)**	**0**
過敏症	10 (3.3)	1 (0.3)	0
輸注関連過敏反応	2 (0.7)	0	0
腎および尿路障害	**12 (4.0)**	**7 (2.3)**	**0**
急性腎障害	6 (2.0)	4 (1.3)	0
腎不全	2 (0.7)	0	0
腎機能障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	**11 (3.7)**	**0**	**1** (0.3)
結膜炎	2 (0.7)	0	0
口腔真菌感染	2 (0.7)	0	0
鼻炎	2 (0.7)	0	0
膀胱炎	1 (0.3)	0	0
脳炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
真菌感染	1 (0.3)	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0
眼障害	**9 (3.0)**	**2 (0.7)**	**0**
白内障	1 (0.3)	0	0
複視	1 (0.3)	0	0
ドライアイ	1 (0.3)	0	0
眼脂	1 (0.3)	0	0
虹彩炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
眼球クローヌスミオクローヌス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0	0
眼球乾燥症	1 (0.3)	0	0
血管障害	**9 (3.0)**	**1 (0.3)**	**0**
低血圧	2 (0.7)	0	0
静脈炎	2 (0.7)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0
潮紅	1 (0.3)	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=300)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	0
側頭動脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
精神障害	**5 (1.7)**	**1 (0.3)**	**0**
不眠症	2 (0.7)	0	0
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0
うつ病	1 (0.3)	0	0
リビドー障害	1 (0.3)	0	0
心臓障害	**4 (1.3)**	**2 (0.7)**	**0**
徐脈	1 (0.3)	0	0
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胸膜心膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
頻脈	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**
耳痛	1 (0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

7）根治切除不能な進行・再発の食道癌

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648）における副作用発現状況一覧（食道癌効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	322例
副作用発現症例数	256例
副作用発現症例率	79.5%

例数（%）

MedDRA Ver 23.1Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群 （n=322）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数	**256（79.5）**	**102（31.7）**	**2（0.6）**
皮膚および皮下組織障害	**118（36.6）**	**14（4.3）**	**0**
発疹	55（17.1）	7（2.2）	0
そう痒症	43（13.4）	3（0.9）	0
斑状丘疹状皮疹	16（5.0）	3（0.9）	0
皮膚乾燥	8（2.5）	2（0.6）	0
ざ瘡様皮膚炎	7（2.2）	1（0.3）	0
多形紅斑	4（1.2）	1（0.3）	0
蕁麻疹	4（1.2）	1（0.3）	0
皮膚剥脱	3（0.9）	0	0
脱毛症	2（0.6）	0	0
剥脱性発疹	2（0.6）	0	0
紫斑	2（0.6）	0	0
丘疹性皮疹	2（0.6）	0	0
接触皮膚炎	1（0.3）	0	0
薬疹	1（0.3）	1（0.3）	0
異汗性湿疹	1（0.3）	0	0
紅斑	1（0.3）	0	0
手皮膚炎	1（0.3）	0	0
斑	1（0.3）	0	0
神経皮膚炎	1（0.3）	0	0
乾癬	1（0.3）	0	0
斑状皮疹	1（0.3）	0	0
そう痒性皮疹	1（0.3）	0	0
皮膚障害	1（0.3）	0	0
皮膚色素減少	1（0.3）	0	0
胃腸障害	**92（28.6）**	**15（4.7）**	**0**
下痢	32（9.9）	2（0.6）	0
悪心	26（8.1）	1（0.3）	0
嘔吐	18（5.6）	4（1.2）	0
口内炎	14（4.3）	0	0
便秘	7（2.2）	1（0.3）	0
大腸炎	6（1.9）	2（0.6）	0
口内乾燥	6（1.9）	0	0
腹痛	5（1.6）	0	0
膵炎	3（0.9）	2（0.6）	0
腹部膨満	2（0.6）	0	0
上腹部痛	2（0.6）	0	0
消化不良	2（0.6）	0	0
嚥下障害	2（0.6）	1（0.3）	0
口腔内潰瘍形成	2（0.6）	0	0
腹部不快感	1（0.3）	0	0
小腸炎	1（0.3）	1（0.3）	0
排便回数増加	1（0.3）	0	0
胃炎	1（0.3）	1（0.3）	0
舌痛	1（0.3）	0	0
食道閉塞症	1（0.3）	1（0.3）	0
急性膵炎	1（0.3）	1（0.3）	0
舌潰瘍	1（0.3）	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 23.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=322)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
毛舌症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	**83 (25.8)**	**19 (5.9)**	**0**
甲状腺機能低下症	43 (13.4)	0	0
甲状腺機能亢進症	20 (6.2)	2 (0.6)	0
副腎機能不全	14 (4.3)	7 (2.2)	0
下垂体機能低下症	11 (3.4)	5 (1.6)	0
下垂体炎	9 (2.8)	5 (1.6)	0
甲状腺炎	6 (1.9)	1 (0.3)	0
続発性副腎皮質機能不全	3 (0.9)	1 (0.3)	0
甲状腺障害	2 (0.6)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.3)	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.3)	0	0
慢性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**71 (22.0)**	**7 (2.2)**	**0**
疲労	29 (9.0)	4 (1.2)	0
発熱	26 (8.1)	1 (0.3)	0
倦怠感	12 (3.7)	0	0
無力症	7 (2.2)	1 (0.3)	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.6)	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.3)	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	**67 (20.8)**	**19 (5.9)**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (9.0)	4 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.8)	7 (2.2)	0
アミラーゼ増加	8 (2.5)	4 (1.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.9)	0	0
血小板数減少	6 (1.9)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.6)	2 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	5 (1.6)	0	0
リパーゼ増加	5 (1.6)	5 (1.6)	0
体重減少	5 (1.6)	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	3 (0.9)	0	0
リンパ球数減少	3 (0.9)	2 (0.6)	0
白血球数減少	3 (0.9)	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0
抱合ビリルビン増加	2 (0.6)	0	0
血中クロール減少	2 (0.6)	0	0
血中コリンエステラーゼ減少	2 (0.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)	0	0
コルチゾール減少	2 (0.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	0	0
好中球数減少	2 (0.6)	0	0
好中球数増加	2 (0.6)	0	0
遊離サイロキシン減少	2 (0.6)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	2 (0.6)	0	0
5－ヌクレオチダーゼ上昇	1 (0.3)	0	0
アデノシンデアミナーゼ増加	1 (0.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3)	0	0
アミノ酸濃度増加	1 (0.3)	0	0
血中重炭酸塩増加	1 (0.3)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 23.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=322)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
血中卵胞刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	0
血中免疫グロブリンG増加	1 (0.3)	0	0
血中黄体形成ホルモン増加	1 (0.3)	0	0
血中リン減少	1 (0.3)	0	0
血中プロラクチン増加	1 (0.3)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
心電図異常Q波	1 (0.3)	0	0
グルタミン酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0
インスリン様成長因子減少	1 (0.3)	0	0
臨床検査異常	1 (0.3)	0	0
リンパ球百分率減少	1 (0.3)	0	0
PO2低下	1 (0.3)	0	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	0
プレアルブミン減少	1 (0.3)	0	0
プレアルブミン増加	1 (0.3)	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0	0
総胆汁酸増加	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0
腫瘍マーカー上昇	1 (0.3)	0	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	**47 (14.6)**	**20 (6.2)**	**0**
食欲減退	19 (5.9)	5 (1.6)	0
低ナトリウム血症	9 (2.8)	8 (2.5)	0
高血糖	7 (2.2)	2 (0.6)	0
低アルブミン血症	6 (1.9)	0	0
低カリウム血症	5 (1.6)	2 (0.6)	0
脱水	3 (0.9)	2 (0.6)	0
低マグネシウム血症	3 (0.9)	0	0
低リン酸血症	3 (0.9)	0	0
1型糖尿病	3 (0.9)	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	2 (0.6)	2 (0.6)	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0
劇症1型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高リン酸塩血症	1 (0.3)	0	0
高尿酸血症	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0
低クロール血症	1 (0.3)	0	0
過小食	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害	**39 (12.1)**	**11 (3.4)**	**1 (0.3)**
肺臓炎	20 (6.2)	7 (2.2)	0
間質性肺疾患	6 (1.9)	2 (0.6)	0
咳嗽	2 (0.6)	0	0
呼吸困難	2 (0.6)	1 (0.3)	0
しゃっくり	2 (0.6)	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.6)	0	0
湿性咳嗽	2 (0.6)	0	0
後天性気管食道瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
胸水	1 (0.3)	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	**23 (7.1)**	**3 (0.9)**	**0**
貧血	12 (3.7)	2 (0.6)	0
リンパ球減少症	3 (0.9)	1 (0.3)	0

例数(%)

MedDRA Ver 23.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=322)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
好酸球増加症	2 (0.6)	0	0
白血球増加症	2 (0.6)	0	0
赤血球減少症	1 (0.3)	0	0
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	0	0
リンパ節炎	1 (0.3)	0	0
血小板増加症	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	**23 (7.1)**	**13 (4.0)**	**0**
肝機能異常	16 (5.0)	7 (2.2)	0
肝炎	3 (0.9)	3 (0.9)	0
高ビリルビン血症	2 (0.6)	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胆管炎	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0
免疫介在性肝障害	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	**22 (6.8)**	**6 (1.9)**	**0**
結膜炎	5 (1.6)	0	0
膀胱炎	5 (1.6)	1 (0.3)	0
肺炎	5 (1.6)	2 (0.6)	0
菌血症	1 (0.3)	0	0
カンジダ感染	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
耳下腺炎	1 (0.3)	0	0
上気道感染	1 (0.3)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	**21 (6.5)**	**0**	**0**
筋肉痛	6 (1.9)	0	0
関節痛	4 (1.2)	0	0
関節炎	3 (0.9)	0	0
筋炎	2 (0.6)	0	0
背部痛	1 (0.3)	0	0
免疫性関節炎	1 (0.3)	0	0
関節硬直	1 (0.3)	0	0
関節腫脹	1 (0.3)	0	0
下顎腫瘤	1 (0.3)	0	0
筋力低下	1 (0.3)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0
頚部痛	1 (0.3)	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
神経系障害	**16 (5.0)**	**1 (0.3)**	**0**
頭痛	6 (1.9)	1 (0.3)	0
味覚不全	4 (1.2)	0	0
脳梗塞	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	0
過眠症	1 (0.3)	0	0
嗜眠	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
嗅神経障害	1 (0.3)	0	0
錯感覚	1 (0.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 23.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=322)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症	**9 (2.8)**	**0**	**0**
注入に伴う反応	8 (2.5)	0	0
過量投与	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	**7 (2.2)**	**2 (0.6)**	**0**
急性腎障害	2 (0.6)	2 (0.6)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0	0
排尿困難	1 (0.3)	0	0
血尿	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	0	0
心臓障害	**6 (1.9)**	**0**	**0**
心筋炎	2 (0.6)	0	0
動悸	2 (0.6)	0	0
上室性頻脈	1 (0.3)	0	0
心室性不整脈	1 (0.3)	0	0
眼障害	**6 (1.9)**	**2 (0.6)**	**0**
複視	1 (0.3)	0	0
ドライアイ	1 (0.3)	0	0
眼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
羞明	1 (0.3)	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
フォークト・小柳・原田病	1 (0.3)	0	0
精神障害	**3 (0.9)**	**0**	**0**
不眠症	3 (0.9)	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	**2 (0.6)**	**0**	**0**
聴力低下	1 (0.3)	0	0
耳鳴	1 (0.3)	0	0
血管障害	**2 (0.6)**	**0**	**1 (0.3)**
内出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血管痙攣	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**
過敏症	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**1 (0.3)**	**0**	**0**
腫瘍塞	1 (0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく

8）切除不能な肝細胞癌

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW）における副作用発現状況一覧（肝細胞癌効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ併用群
解析対象症例数	332例
副作用発現症例数	278例
副作用発現症例率	83.7%

例数（%）

MedDRA Ver 26.1Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ併用群 （n=332）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数	**278（83.7）**	**137（41.3）**	**0**
皮膚および皮下組織障害	**174（52.4）**	**20（6.0）**	**0**
そう痒症	93（28.0）	5（1.5）	0
発疹	64（19.3）	6（1.8）	0
斑状丘疹状皮疹	18（5.4）	2（0.6）	0
皮膚乾燥	6（1.8）	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6（1.8）	0	0
皮膚炎	5（1.5）	2（0.6）	0
斑状皮疹	4（1.2）	0	0
湿疹	3（0.9）	1（0.3）	0
乾癬	3（0.9）	1（0.3）	0
紅斑性皮疹	3（0.9）	0	0
丘疹性皮疹	3（0.9）	0	0
そう痒性皮疹	3（0.9）	0	0
中毒性皮疹	3（0.9）	2（0.6）	0
蕁麻疹	3（0.9）	0	0
薬疹	2（0.6）	1（0.3）	0
紅斑	2（0.6）	0	0
痒疹	2（0.6）	0	0
脱毛症	1（0.3）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1（0.3）	0	0
アトピー性皮膚炎	1（0.3）	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1（0.3）	1（0.3）	0
貨幣状湿疹	1（0.3）	0	0
環状肉芽腫	1（0.3）	1（0.3）	0
免疫性皮膚炎	1（0.3）	0	0
扁平苔癬	1（0.3）	0	0
類天疱瘡	1（0.3）	1（0.3）	0
小水疱性皮疹	1（0.3）	0	0
皮膚色素脱失	1（0.3）	0	0
皮膚色素過剰	1（0.3）	0	0
皮膚色素減少	1（0.3）	0	0
皮膚毒性	1（0.3）	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1（0.3）	1（0.3）	0
蕁麻疹性皮膚炎	1（0.3）	0	0
血管炎性皮疹	1（0.3）	0	0
臨床検査	**116（34.9）**	**45（13.6）**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65（19.6）	20（6.0）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	63（19.0）	16（4.8）	0
リパーゼ増加	37（11.1）	17（5.1）	0
アミラーゼ増加	31（9.3）	3（0.9）	0
血中ビリルビン増加	14（4.2）	1（0.3）	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7（2.1）	0	0
体重減少	7（2.1）	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5（1.5）	2（0.6）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4（1.2）	0	0
血小板数減少	4（1.2）	0	0
血中クレアチニン増加	2（0.6）	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=332)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)	0	0
胆汁酸増加	1 (0.3)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中コレステロール減少	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
心電図QT延長	1 (0.3)	0	0
全身健康状態異常	1 (0.3)	0	0
ハプトグロビン減少	1 (0.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0
国際標準比増加	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膵酵素増加	1 (0.3)	0	0
サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0
白血球数減少	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	**88 (26.5)**	**11 (3.3)**	**0**
甲状腺機能低下症	40 (12.0)	0	0
甲状腺機能亢進症	34 (10.2)	2 (0.6)	0
甲状腺炎	15 (4.5)	0	0
副腎機能不全	13 (3.9)	3 (0.9)	0
下垂体炎	5 (1.5)	1 (0.3)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
リンパ球性下垂体炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
甲状腺障害	2 (0.6)	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
無痛性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
亜急性甲状腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**86 (25.9)**	**2 (0.6)**	**0**
無力症	34 (10.2)	1 (0.3)	0
疲労	27 (8.1)	0	0
発熱	13 (3.9)	0	0
倦怠感	6 (1.8)	1 (0.3)	0
乾燥症	5 (1.5)	0	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0	0
末梢性浮腫	4 (1.2)	0	0
高熱	2 (0.6)	0	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0
疾患	1 (0.3)	0	0
粘膜潰瘍	1 (0.3)	0	0
疼痛	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	**83 (25.0)**	**22 (6.6)**	**0**
下痢	47 (14.2)	4 (1.2)	0
悪心	19 (5.7)	0	0
大腸炎	14 (4.2)	8 (2.4)	0
嘔吐	9 (2.7)	1 (0.3)	0
口内乾燥	6 (1.8)	0	0
膵炎	6 (1.8)	2 (0.6)	0
便秘	5 (1.5)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=332)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
腹痛	4 (1.2)	1 (0.3)	0
口内炎	4 (1.2)	0	0
免疫性腸炎	3 (0.9)	3 (0.9)	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.9)	0	0
上腹部痛	2 (0.6)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0
萎縮性舌炎	1 (0.3)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
消化不良	1 (0.3)	0	0
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
出血性腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	**44 (13.3)**	**35 (10.5)**	**0**
免疫性肝炎	8 (2.4)	7 (2.1)	0
自己免疫性肝炎	6 (1.8)	5 (1.5)	0
高ビリルビン血症	6 (1.8)	2 (0.6)	0
高トランスアミナーゼ血症	6 (1.8)	4 (1.2)	0
肝不全	4 (1.2)	4 (1.2)	0
肝機能異常	4 (1.2)	3 (0.9)	0
肝毒性	3 (0.9)	2 (0.6)	0
急性肝不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0
薬物性肝障害	2 (0.6)	2 (0.6)	0
肝炎	2 (0.6)	0	0
肝硬変	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝細胞融解	1 (0.3)	0	0
急性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	**39 (11.7)**	**8 (2.4)**	**0**
食欲減退	23 (6.9)	1 (0.3)	0
高血糖	5 (1.5)	2 (0.6)	0
低カリウム血症	4 (1.2)	0	0
低マグネシウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
糖尿病	2 (0.6)	2 (0.6)	0
高リパーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.3)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**36 (10.8)**	**6 (1.8)**	**0**
関節痛	17 (5.1)	1 (0.3)	0
筋肉痛	13 (3.9)	0	0
背部痛	3 (0.9)	0	0
筋痙縮	3 (0.9)	0	0
筋炎	3 (0.9)	2 (0.6)	0
関節炎	2 (0.6)	0	0
自己免疫性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
軟骨石灰化症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節硬直	1 (0.3)	0	0
関節腫脹	1 (0.3)	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	**20 (6.0)**	**4 (1.2)**	**0**

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=332)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
好酸球増加症	9 (2.7)	0	0
貧血	4 (1.2)	0	0
リンパ球減少症	4 (1.2)	2 (0.6)	0
好中球減少症	4 (1.2)	2 (0.6)	0
自己免疫性溶血性貧血	2 (0.6)	1 (0.3)	0
血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
神経系障害	**19 (5.7)**	**4 (1.2)**	**0**
頭痛	5 (1.5)	0	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0	0
顔面神経障害	2 (0.6)	0	0
自律神経失調	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脱髄性多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	0
味覚異常	1 (0.3)	0	0
肝性脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
筋緊張低下	1 (0.3)	0	0
重症筋無力症	1 (0.3)	0	0
神経毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害	**17 (5.1)**	**3 (0.9)**	**0**
肺臓炎	7 (2.1)	1 (0.3)	0
呼吸困難	4 (1.2)	1 (0.3)	0
失声症	1 (0.3)	0	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0
咽喉乾燥	1 (0.3)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
しゃっくり	1 (0.3)	0	0
肺陰影	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
扁桃肥大	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	**11 (3.3)**	**3 (0.9)**	**0**
膿疱性皮疹	4 (1.2)	1 (0.3)	0
細気管支炎	1 (0.3)	0	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0
B型肝炎再活性化	1 (0.3)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
無菌性髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	**7 (2.1)**	**0**	**0**
注入に伴う反応	7 (2.1)	0	0
血管障害	**7 (2.1)**	**1 (0.3)**	**0**
高血圧	5 (1.5)	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
眼障害	**6 (1.8)**	**1 (0.3)**	**0**
霧視	2 (0.6)	0	0
眼の障害	1 (0.3)	0	0
特発性眼窩炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
角膜炎	1 (0.3)	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	**6 (1.8)**	**2 (0.6)**	**0**

例数(%)

MedDRA Ver 26.1Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ併用群 (n=332)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
急性腎障害	2 (0.6)	0	0
腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
緊張性膀胱	1 (0.3)	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	0
腎前性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
心臓障害	**3 (0.9)**	**2 (0.6)**	**0**
心筋炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	**3 (0.9)**	**0**	**0**
回転性めまい	2 (0.6)	0	0
耳異常感覚	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	**2 (0.6)**	**1 (0.3)**	**0**
過敏症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
精神障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**
不眠症	1 (0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 5.0に基づく
治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現した副作用

＜ニボルマブ（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＞

1）国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）における副作用発現状況一覧（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌効能効果追加時）

	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群
解析対象症例数	358例
副作用発現症例数	322例
副作用発現症例率	89.9%

例数（%）

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
発現例数※	**322 (89.9)**	**159 (44.4)**	**1 (0.3)**
胃腸障害	**176 (49.2)**	**29 (8.1)**	**1 (0.3)**
悪心	94 (26.3)	5 (1.4)	0
下痢	73 (20.4)	14 (3.9)	1 (0.3)
嘔吐	47 (13.1)	6 (1.7)	0
便秘	32 (8.9)	0	0
大腸炎	12 (3.4)	5 (1.4)	0
腹痛	8 (2.2)	0	0
口内乾燥	8 (2.2)	0	0
口内炎	7 (2.0)	0	0
上腹部痛	6 (1.7)	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	0	0
膵炎	3 (0.8)	2 (0.6)	0
腹部不快感	2 (0.6)	0	0
肛門出血	1 (0.3)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0
鼓腸	1 (0.3)	0	0
消化管浮腫	1 (0.3)	0	0
歯肉痛	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
食道痛	1 (0.3)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.3)	0	0
潰瘍性十二指腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**167 (46.6)**	**16 (4.5)**	**0**
無力症	73 (20.4)	3 (0.8)	0
疲労	59 (16.5)	8 (2.2)	0
発熱	20 (5.6)	0	0
粘膜の炎症	15 (4.2)	2 (0.6)	0
倦怠感	9 (2.5)	0	0
末梢性浮腫	6 (1.7)	0	0
悪寒	3 (0.8)	0	0
全身健康状態悪化	3 (0.8)	2 (0.6)	0
注入部位血管外漏出	2 (0.6)	0	0
粘膜乾燥	2 (0.6)	0	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	0
胸痛	1 (0.3)	0	0
滲出液	1 (0.3)	0	0
溢出	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0
炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
注入部位疼痛	1 (0.3)	0	0
注射部位漏出	1 (0.3)	0	0
疼痛	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害	**165 (46.1)**	**21 (5.9)**	**0**
そう痒症	66 (18.4)	3 (0.8)	0
発疹	64 (17.9)	5 (1.4)	0
脱毛症	32 (8.9)	3 (0.8)	0
斑状丘疹状皮疹	18 (5.0)	5 (1.4)	0
皮膚乾燥	13 (3.6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (1.7)	0	0
紅斑	6 (1.7)	0	0
全身性そう痒症	5 (1.4)	0	0
蕁麻疹	5 (1.4)	0	0
寝汗	4 (1.1)	0	0
皮膚毒性	4 (1.1)	0	0
多汗症	2 (0.6)	0	0
乾癬	2 (0.6)	0	0
全身性皮疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0
皮膚萎縮	2 (0.6)	0	0
皮膚反応	2 (0.6)	1 (0.3)	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.6)	2 (0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.3)	0	0
膿漏性角皮症	1 (0.3)	0	0
爪ジストロフィー	1 (0.3)	0	0
痒疹	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
麻疹様発疹	1 (0.3)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0
皮膚脆弱性	1 (0.3)	0	0
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	**111 (31.0)**	**49 (13.7)**	**0**
貧血	80 (22.3)	20 (5.6)	0
好中球減少症	35 (9.8)	22 (6.1)	0
血小板減少症	17 (4.7)	10 (2.8)	0
発熱性好中球減少症	14 (3.9)	14 (3.9)	0
リンパ球減少症	4 (1.1)	1 (0.3)	0
好酸球増加症	2 (0.6)	0	0
白血球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
汎血球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
有熱性骨髄無形成	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血小板増加症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	**96 (26.8)**	**36 (10.1)**	**0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (6.4)	3 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (5.3)	4 (1.1)	0
アミラーゼ増加	18 (5.0)	8 (2.2)	0
リパーゼ増加	18 (5.0)	13 (3.6)	0
血中クレアチニン増加	16 (4.5)	1 (0.3)	0
好中球数減少	14 (3.9)	9 (2.5)	0
体重減少	14 (3.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (2.8)	0	0
白血球数減少	10 (2.8)	3 (0.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7 (2.0)	0	0
血小板数減少	7 (2.0)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.7)	3 (0.8)	0
リンパ球数減少	3 (0.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0
心電図QT延長	1 (0.3)	0	0
胃内pH低下	1 (0.3)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0
血沈亢進	1 (0.3)	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	**87 (24.3)**	**11 (3.1)**	**0**
食欲減退	56 (15.6)	4 (1.1)	0
脱水	11 (3.1)	5 (1.4)	0
低マグネシウム血症	10 (2.8)	0	0
低アルブミン血症	6 (1.7)	0	0
低カリウム血症	5 (1.4)	0	0
低ナトリウム血症	5 (1.4)	2 (0.6)	0
低リン酸血症	4 (1.1)	1 (0.3)	0
高アミラーゼ血症	3 (0.8)	0	0
高血糖	3 (0.8)	0	0
高カルシウム血症	2 (0.6)	0	0
鉄欠乏	2 (0.6)	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	**79 (22.1)**	**11 (3.1)**	**0**
甲状腺機能低下症	52 (14.5)	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	27 (7.5)	0	0
副腎機能不全	12 (3.4)	5 (1.4)	0
下垂体炎	5 (1.4)	3 (0.8)	0
甲状腺炎	3 (0.8)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	0	0
下垂体機能低下症	2 (0.6)	0	0
アジソン病	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
視床下部－下垂体障害	1 (0.3)	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	**64 (17.9)**	**6 (1.7)**	**0**
関節痛	26 (7.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	18 (5.0)	0	0
背部痛	10 (2.8)	0	0
関節炎	4 (1.1)	2 (0.6)	0
四肢痛	4 (1.1)	0	0
筋力低下	2 (0.6)	0	0
筋骨格痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0
多発性関節炎	2 (0.6)	0	0
関節障害	1 (0.3)	0	0
骨痛	1 (0.3)	0	0
側腹部痛	1 (0.3)	0	0
関節滲出液	1 (0.3)	0	0
筋肉疲労	1 (0.3)	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0
筋骨格障害	1 (0.3)	0	0
骨炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
乾癬性関節症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0	0
神経系障害	**51 (14.2)**	**2 (0.6)**	**0**
味覚異常	14 (3.9)	0	0
浮動性めまい	9 (2.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	9 (2.5)	0	0
頭痛	7 (2.0)	1 (0.3)	0
錯感覚	4 (1.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.1)	0	0
神経毒性	3 (0.8)	0	0
傾眠	3 (0.8)	0	0
平衡障害	2 (0.6)	0	0
多発ニューロパチー	2 (0.6)	0	0
振戦	2 (0.6)	0	0
味覚消失	1 (0.3)	0	0
失書症	1 (0.3)	0	0
運動失調	1 (0.3)	0	0
認知障害	1 (0.3)	0	0
自己免疫性脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
てんかん	1 (0.3)	0	0
運動機能障害	1 (0.3)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0
第6脳神経麻痺	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**40 (11.2)**	**8 (2.2)**	**0**
肺臓炎	19 (5.3)	5 (1.4)	0
呼吸困難	9 (2.5)	2 (0.6)	0
咳嗽	4 (1.1)	0	0
しゃっくり	3 (0.8)	0	0
発声障害	2 (0.6)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
喀血	1 (0.3)	0	0
過換気	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼻閉	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	0
起坐呼吸	1 (0.3)	0	0
胸水	1 (0.3)	0	0
気胸	1 (0.3)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
鼻漏	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	**39 (10.9)**	**11 (3.1)**	**0**
結膜炎	8 (2.2)	0	0
毛包炎	4 (1.1)	0	0
口腔カンジダ症	4 (1.1)	0	0
肺炎	4 (1.1)	2 (0.6)	0
気道感染	4 (1.1)	3 (0.8)	0
気管支炎	3 (0.8)	3 (0.8)	0
カンジダ感染	2 (0.6)	0	0
好中球減少性敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
副鼻腔炎	2 (0.6)	0	0
シュードモナス菌性膀胱炎	1 (0.3)	0	0
熱性感染症	1 (0.3)	0	0
消化管感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
医原性感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下気道感染	1 (0.3)	0	0
肺感染	1 (0.3)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿道炎	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	**24 (6.7)**	**13 (3.6)**	**0**
肝毒性	10 (2.8)	5 (1.4)	0
肝細胞損傷	5 (1.4)	3 (0.8)	0
肝炎	4 (1.1)	3 (0.8)	0
肝機能異常	3 (0.8)	0	0
自己免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
胆汁うっ滞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
眼障害	**18 (5.0)**	**0**	**0**
ドライアイ	6 (1.7)	0	0
霧視	3 (0.8)	0	0
眼の異物感	2 (0.6)	0	0
流涙増加	2 (0.6)	0	0
複視	1 (0.3)	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.3)	0	0
上強膜炎	1 (0.3)	0	0
眼刺激	1 (0.3)	0	0
眼痛	1 (0.3)	0	0
眼部腫脹	1 (0.3)	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.3)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**16 (4.5)**	**2 (0.6)**	**0**
注入に伴う反応	12 (3.4)	2 (0.6)	0
注射に伴う反応	2 (0.6)	0	0
転倒	1 (0.3)	0	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	**16 (4.5)**	**6 (1.7)**	**0**
急性腎障害	6 (1.7)	5 (1.4)	0
腎不全	6 (1.7)	1 (0.3)	0
排尿困難	2 (0.6)	0	0
腎機能障害	2 (0.6)	0	0
自己免疫性腎炎	1 (0.3)	0	0
腎症	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	**8 (2.2)**	**2 (0.6)**	**0**
過敏症	6 (1.7)	0	0
薬物過敏症	2 (0.6)	2 (0.6)	0
心臓障害	**7 (2.0)**	**1 (0.3)**	**0**
狭心症	1 (0.3)	0	0
心房細動	1 (0.3)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	0	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0	0
洞性頻脈	1 (0.3)	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0
血管障害	**7 (2.0)**	**0**	**0**
ほてり	3 (0.8)	0	0
高血圧	2 (0.6)	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	**6 (1.7)**	**1 (0.3)**	**0**
耳鳴	2 (0.6)	0	0
回転性めまい	2 (0.6)	0	0
難聴	1 (0.3)	1 (0.3)	0
聴力低下	1 (0.3)	0	0
精神障害	**5 (1.4)**	**1 (0.3)**	**0**

例数(%)

MedDRA Ver 22.0Jによる 器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤＋ニボルマブ＋化学療法併用群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
錯乱状態	2 (0.6)	1 (0.3)	0
うつ病	1 (0.3)	0	0
不眠症	1 (0.3)	0	0
身体症状症	1 (0.3)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**0**
形成不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0	0

GradeはCTCAE v 4.0に基づく
※治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現又は増悪した副作用の集計

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 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて 1～4mg/mL の濃度に希釈し、投与すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

【解説】

14.1 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。
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るため、凝集体が生成し微粒子が生じる可能性があることから設定した。本剤は、孔径0.2ミクロン又は1.2ミクロンのポリエーテルスルホン製、及び孔径0.2ミクロンのナイロン製のインラインフィルターを用い、インラインフィルター通過前後のイピリムマブ溶液(1～5mg/mL)について試験を実施したところ、これらのフィルターへの適合性が示されている。

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 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

【解説】

15.1.1 本剤に対する抗体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が、本剤はヒト型モノクローナル免疫グロブリン(Ig)G1κであるものの海外及び国内臨床試験において本剤に対する抗体の発現があったため、注意喚起した。

15.1.2 国内第2相試験(CA184202試験)[42)]において、本剤10mg/kgとダカルバジンとの併用により、重度の肝機能検査値異常が高頻度(15例中10例)で発現したため、本剤とダカルバジンの併用投与に対して注意喚起した。また、海外第1相試験(CA184161試験)において、本剤3mg/kgとベムラフェニブとの併用により、重度の肝機能検査値異常(トランスアミナーゼ上昇)が高頻度(10例中6例)で発現したため、本剤とベムラフェニブの併用投与に対して注意喚起した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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)イピリムマブ単独投与(サル)[77)]

モノクローナル抗体のような特異的受容体を標的としたバイオテクノロジー由来物質に対しては個別の安全性薬理試験は求められていない[ICH S6ガイダンス(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)及びICH S7Aガイダンス(安全性薬理試験ガイドライン)]。本剤は選択的な作用機序を有するモノクローナル抗体であり、心血管系への影響が疑われる医薬品及び化学物質のいずれにも該当しないことから、テレメトリー試験を含む安全性薬理試験は実施しなかった。そこで、ICH S7ガイドラインに準じて、本剤を静脈内投与したときの心血管系、中枢/末梢神経系又は呼吸系に及ぼす影響を、サルの反復投与毒性試験(GLP適用)の一部として評価した。その結果、本剤のサルにおける6ヵ月間までの反復投与毒性試験では、心血管系、呼吸系及び中枢系機能の評価[行動、姿勢、協調運動、末梢/脳神経系検査(末梢反射、自己受容性感覚及び眼運動)及び1ヵ月間投与試験における心電図検査]に本剤投与に関連した変化は認められなかった。

表Ⅸ-1. サルの安全性薬理評価

評価対象となる組織	動物種	投与方法	投与量	性別及び匹数	特記すべき所見
心血管系/中枢系/呼吸系	カニクイザル	2週間間歇静脈内投与	3,10,30mg/kg 1,4,7日目	3mg/kg:雄2匹 10,30mg/kg:雌雄各2匹	影響なし
		1ヵ月間間歇静脈内投与	10mg/kg 週1回計4回 単独もしくは抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体100mg/kg併用	雌雄各5匹	影響なし (心電図評価を含む)
		6ヵ月間間歇静脈内投与	10mg/kg 0, 28, 56, 84, 140日目	雌雄各2匹	影響なし

2)ニボルマブとの併用投与(サル)[91)]

イピリムマブとニボルマブの併用投与による独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、サルを用いたイピリムマブとニボルマブの併用投与による4週間反復静脈内投与毒性試験において一般状態観察並びに体温、血圧、心拍数、心電図及びヘモグロビン酸素飽和度測定を実施し、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす作用を評価した。イピリムマブとニボルマブの投与量(イピリムマブ/ニボルマブ)は3/10及び10/50mg/kgとし、4週間(週1回、計4回)反復静脈内投与した。体温、血圧、心拍数、心電図及びヘモグロビン酸素飽和度は、投与1日及び22日の投与後1～2時間に測定した。

その結果、イピリムマブとニボルマブの併用投与により3/10mg/kg以上で水様便が認められたが、大腸の炎症性変化に伴う消化器症状と考えられた。中枢神経系、心血管系及び呼吸系への作用を示唆する一般状態の変化並びに体温、血圧、心拍数、心電図波形及びヘモグロビン酸素飽和度への影響は、10/50mg/kgまで認められなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

本剤の単回投与毒性試験は、反復投与毒性試験の初回投与で急性毒性を評価できると考えられたため実施していない。サルに最高用量30mg/kgの本剤を投与しても急性毒性は認められなかった。

(2)反復投与毒性試験

1)サル及びヒトにおける曝露量[92)]

サル2週間、1ヵ月間、3ヵ月間(79日間)及び6ヵ月間間歇投与毒性試験の無毒性量(NOAEL)における曝露量(定常状態の雌雄平均AUC)を臨床用量3mg/kg(3週間に1回90分間静脈内投与を4回)におけるヒト曝露量と比較した。

表Ⅸ-2. サル及びヒトにおけるイピリムマブの曝露量比較

試験	無毒性量(mg/kg)	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0\text{-}T}$[a](μg·h/mL)	$AUC_{3週間}$[b](μg·h/mL)	ヒト投与量(3mg/kg)との比	ヒト曝露量[c]との比	
					mg/kg	C_{max}	AUC
2週間(投与日:1, 4及び7日目)	30	682[d]	N/A	N/A	10	6.8	N/A
1ヵ月間(qw×4)[e]投与	10	339	31600(0-7日)	94800[f]	3.3	3.4	6.1
79日間(投与日:1, 29及び57日目)	10	486[g]	52600[h] AUC_{INF}	39450[i]	3.3	4.9	2.5
6ヵ月間(投与日:0, 28, 56, 84及び140日目)	10	261[g]	N/A	N/A	3.3	2.6	N/A

[a] 特記する場合を除き、最終投与後の雌雄平均値(TはAUC算出の期間)。

[b] ヒトの3週間曝露量に換算。

[c] 予定臨床用量3mg/kg/q3wにおけるC_{max}:100μg/mL、$AUC_{0\text{-}21d}$:15654μg·h/mL。ヒト曝露量は、MDX010-15試験(n=13)及びCA184007/CA184008試験(n=16)において、それぞれ10mg/kgの4回投与後及び3回投与後の平均C_{max}及び$AUC_{0\text{-}21d}$を3mg/kgに換算した。10mg/kg投与は1, 4, 7及び10週に行われ、AUC比は非臨床試験のAUCをヒトの3週間曝露量に換算して算出した。

[d] 最終投与直前の採血試料中濃度又はトラフ濃度。本試験ではトキシコキネティクスの採血時点が少なく、C_{max}を推定できなかった。

[e] 併用投与試験において本剤の薬物動態に影響がみられなかったことから、本剤単独及び本剤と他の免疫調節薬を併用投与したときの血中濃度の合算平均値を示す。

[f] 1ヵ月間間歇投与毒性試験における22日目の投与後$AUC_{0\text{-}7d}$を3週間曝露量に換算。

[g] 最終投与後約24時間後の濃度。本試験ではトキシコキネティクスの採血時点が少なく、C_{max}を推定できなかった。

[h] プロセスA及びBの間に薬物動態パラメータの差がみられなかったことから、プロセスA及びBの合算平均値を示す。

[i] 79日間試験の初回投与後無限時間までのAUC[AUC_{INF}:定常状態の$AUC_{0\text{-}T}$と同等]に0.75を乗じ、3週間曝露量として示す。

N/A:該当なし又はAUCの算出をしていない試験

2）反復投与毒性試験（サル）

①2週間間歇静脈内投与毒性試験[92)]

雄カニクイザル（2匹）に本剤3mg/kgを、雌雄カニクイザル（各群2匹）に10mg/kg又は30mg/kgを1、4及び7日目に静脈内投与し、14日目に剖検した結果、本剤投与に関連した一般症状及び病理学的所見は認められず、リンパ球サブセットに実質的な変化は最高用量30mg/kgまで認められなかった。30mg/kgでは、投与前と比較して白血球数の軽微な増加（約2倍、主にリンパ球、好中球、好塩基球及び単球数の増加による）、総蛋白質の増加（ヒト型免疫グロブリンである本剤を直接静脈内に投与したことに由来するグロブリンの増加による）、赤血球数の減少（10%）、ヘモグロビンの減少（10%）及びヘマトクリット値の減少（5%）が認められた。その他、30mg/kgではCD3+リンパ球の割合が軽微に上昇し、それに伴いCD20+リンパ球の割合が低下したが、投与群間及び投与前後で個体差が大きく、本試験以降に実施した長期試験では観察されなかったことから生物学的意義はないと考えられた。免疫原性評価（12匹）では、ADA陽性例が3mg/kg群の雄1匹（投与前値の16倍）及び30mg/kg群の雌1匹（投与前値の64倍）に認められた。
以上より、本剤の無毒性量は30mg/kgと推定された。

②1ヵ月間間歇静脈内併用投与毒性試験[92)]

雌雄カニクイザル（各群5匹）に本剤10mg/kg/日を単独又は抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体100mg/kg/日と併用して1ヵ月間間歇静脈内投与（週1回計4回）し、雌雄各3匹は24日目に、残りの雌雄各2匹のうち、雌は91日目に、雄は92日目に剖検した結果、22日目における本剤10mg/kg投与後の全身曝露量［$AUC_{0\text{-}48h}$、$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}］は、それぞれ11900μg·h/mL、31600μg·h/mL及び339μg/mLであった（単独及び併用投与の合計平均値）。1及び22日目の本剤単独及び併用投与群の全身曝露量に性差はみられなかった。いずれの投与群でも22日目のC_{max}、$AUC_{0\text{-}48h}$及び$AUC_{0\text{-}168h}$は1日目より54%～76%高く、蓄積が示唆された。最終投与後の平均半減期は302±90.3時間（12.6±3.76日）、平均滞留時間は432±72.0時間であった。併用投与群10匹中1匹のみに一過性の弱いADA抗体価を検出したが（15日目のみ）、本例の全身曝露量に影響はみられなかった。本剤単独投与群10匹では、ADAは検出されなかった。
試験期間中死亡例は認められなかった。投与に関連した一般症状はみられず、摂餌量、体重、ANA量、末梢血リンパ球フェノタイピング、心電図、眼科学的検査、理学的検査、臨床病理学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査のいずれにも投与に関連した所見は認められなかった。
試験中に認められた免疫学的な影響は、本剤のT細胞増強活性によるものと考えられた。10日目のKLH投与により、23日目に統計学的に有意（$p<0.05$、Tukey多重比較検定）なKLH特異的TDAR（IgG、IgM又はIgA）が本剤単独投与群の雌雄に認められ（対照群と比べて3.9～4.7倍）、併用投与群ではより強く認められた（6.3～7.0倍）。本剤単独投与群と併用投与群との間に統計学的な差はみられなかった。したがって、KLH特異的TDARの亢進は主として本剤の投与に起因した変化と考えられた。投与に関連したANAの増加は認められず、本試験において本剤は広範囲にわたる非特異的免疫増強効果や自己免疫作用を示さなかった。
以上より、本剤の無毒性量は、本剤単独及び抗CD137完全ヒト型モノクローナル抗体との併用投与でいずれも10mg/kgと推定された。本用量におけるAUCは、投与間隔を3週間に換算してヒト曝露量の約6.1倍に相当した。

③3ヵ月間（79日間）間歇静脈内投与毒性試験[92)]

雌雄カニクイザル（各群3匹）にCHO細胞由来イピリムマブ（プロセスB）0.1、1及び10mg/kgを1、29及び57日目（4週間間隔で3回投与）に、1mg/kgを週に1回10週間投与、又はハイブリドーマ細胞由来イピリムマブ（プロセスA）10mg/kgを1、29及び57日目（4週間間隔で3回投与）に投与し、79日目に剖検したところ、プロセスB及びプロセスAの薬物動態、免疫原性、生物活性（T細胞活性化及びTDAR）及び毒性プロファイルは概して同等であった。曝露量（C_{max}及びAUC）は1～10mg/kgの間で投与量比を上回って増加した。プロセスA 10mg/kg投与1匹が免疫原性反応（ADAの抗体価増加）を71日目に示し（投与前値の256倍）、プロセスB 1mg/kgを週1回投与した2匹がADAの抗体価16倍を示した。

投与に関連した一般症状はみられず、理学的検査及び眼科学的検査所見、臨床病理学的検査及び活性化T細胞のCD69、CD25及びHLA-DR発現割合の変化、器官重量、剖検並びに病理組織学的検査所見は認められなかった。41又は44及び71日目におけるHBsAg又はSK-melワクチンに対するDTHには個体差が大きかったが、HBsAgに対するDTH評点（硬結直径×紅斑評点）のわずかな増加がみられ、対照群（平均DTH評点3～4）と比較してプロセスA又はBの10mg/kg4週間間隔で3回投与する群及びプロセスBの1mg/kgを週に1回10週間投与する群のいずれも平均DTH評点は6～10であった。10mg/kgでは、プロセスA及びプロセスBのいずれでも最大TDARの亢進が同程度にみられ、79日目においてHBsAgに対しては対照群の2.3～4.5倍、SK-melワクチンに対しては2.1～3.6倍であった。HBsAgに対する最大TDARの亢進は1mg/kgでも認められ、4週間間隔で3回投与する群で2.1倍、週1回10週間投与する群で5.6倍の亢進を示した。活性化CD69+T細胞による抗原特異的サイトカイン（TNF-α又はIFN-γ）産生では、用量及び投与スケジュールに依存した軽微な増加を示した個体が1mg/kg週1回10週間投与する群及び10mg/kgを4週間間隔で3回投与する群で43及び79日目に認められた。

以上より、無毒性量は両プロセス共に10mg/kgと推定された。

④6ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験[92)]

0、28、56、84及び140日目に本剤10mg/kgを雌雄カニクイザル（各2匹）に静脈内投与、各3匹に本剤10mg/kg静脈内投与とSK-melワクチン（細胞5×10^6個）皮下投与を併用、また、ワクチン対照群として各3匹にSK-melワクチン（細胞5×10^6個）のみを皮下投与し、167日目と168日目に剖検したところ、本剤を単独又はワクチンとの併用で投与したサルにおける初回及び最終投与後約24時間の平均最大血漿中薬物濃度はそれぞれ184μg/mL及び261μg/mL、平均トラフ値（初回及び最終投与後27～28日）はそれぞれ32μg/mL及び52μg/mLであった。本剤を投与された全10匹のサルにおいて、ADAは112及び141日目のいずれでも検出されなかった。ADAの産生を示唆するような曝露量の減少も認められなかった。

本剤10mg/kg投与で認められた所見は甲状腺重量の減少（−44%～−21%）及び精巣重量の減少（−49%～−27%）のみであったが、これらは関連する病理組織学的変化を伴わなかった。更に、4回目及び5回目のSK-melワクチン皮下投与部位の炎症（軽微な紅斑と浮腫）が本剤とSK-melワクチン併用投与群の雄1匹で認められた。

SK-melワクチンを単独又は本剤と併用投与したサルについて、3種の抗原（SK-melワクチン、樹状細胞、SK-melワクチンで抗原提示した樹状細胞）に対するDTH反応を16及び17週目に評価した。DTH陽性反応（ごく軽微～軽微、高さ及び直径のいずれかが2mm以上）が両群（±本剤）の各6匹中4匹のワクチン投与部位に認められ、本剤を投与した6匹中2匹にごく軽微な浮腫又は紅斑がSK-melワクチンで抗原提示した樹状細胞又は樹状細胞に対する反応としてそれぞれ認められた。DTH反応の直径は本剤投与群で概して大きくなっていた。

投与に関連した末梢血リンパ球サブセット{CD3+［T細胞］、CD3/CD4+［ヘルパーT細胞］、CD3/CD8+［細胞傷害性T細胞］、CD3/CD25+［活性化T細胞サブセット］、CD3/CD69+［活性化T細胞サブセット］又はCD3/HLA-DR+［主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスII発現T細胞-DRアイソタイプ］細胞}への影響は認められず、全般的なT細胞の活性化又は減少を示唆する所見はみられなかった。

SK-melワクチンに対するTDARへの本剤の亢進作用をフローサイトメトリーを用いたSK-mel細胞への抗体結合検査と酵素免疫測定法（ELISA法）によるSK-mel細胞溶解物への抗体結合検査で評価した。SK-melワクチンに対する抗体反応は、SK-melワクチン単独投与群の6匹中1匹に対して本剤投与群では6匹中5匹に強い反応が認められた。本剤投与群の平均抗SK-mel抗体量は対照群を大幅に上回り（ELISA測定でワクチン対照群の1.2～3.3倍）、平均抗体結合量も増加した（フローサイトメトリーで2.1～4.7倍）。
以上より、無毒性量は10mg/kg（血漿中濃度：184～261μg/mL）と推定された。

⑤ニボルマブとの併用投与による4週間反復投与毒性試験[92)]

雌雄カニクイザル（各群5匹）にイピリムマブとニボルマブ（イピリムマブ／ニボルマブ）の3/10及び10/50mg/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、3/10mg/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。10/50mg/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も認められた。
これらの消化管の炎症に関連した変化は、イピリムマブあるいはニボルマブを同様の投与量で単剤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ものと考えられた。

（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、本剤の遺伝毒性試験は実施しなかった。

（4）がん原性試験

該当資料なし

＜参考＞

本剤は進行した全身性疾患の治療を目的とした抗腫瘍剤であることから、「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、本剤のがん原性試験は実施しなかった。

（5）生殖発生毒性試験（サル）[92)]

妊娠カニクイザル（各群19～20匹）の器官形成期から分娩までに本剤を10及び30mg/kgの用量で3週間に1回静脈内投与した結果、胎児発生への影響が認められた。母動物で認められた変化は、10mg/kg以上での薬理作用を介した妊娠第3三半期の血清中IgGの増加、30mg/kgでの妊娠期間の短縮のみであったが、出生児においては、30mg/kg群で早期剖検した出生児2匹の泌尿生殖器に奇形が認められ、10及び30mg/kg群で妊娠第3三半期の流産及び死産の増加、出生児の早期死亡及び出生児体重の低値が認められた。
母動物の一般状態に関する無毒性量は30mg/kg（母動物AUC：115000μg・h/mL）と推定され、胎児発生に関する無毒性量は決定できなかった［母動物AUC：50500μg・h/mL未満］。
本剤はヒトIgGであるため、胎盤関門を通過して母動物から胎児へ移行する可能性がある。出生児の血清中イピリムマブ濃度は出生後3ヵ月まで母動物と同等であった（出生児と母動物の血清中イピリムマブ濃度比：1.1±0.6～1.7±1.1）。

本試験における母動物の曝露量（AUC）は、3mg/kgを3週間に1回投与したヒト曝露量のそれぞれ3.1倍（10mg/kg）及び8.3倍（30mg/kg）に相当した。

(6)局所刺激性試験(サル)[90)]

本剤の臨床投与経路は静脈内投与であるため、多くの臨床試験で使用された製剤(プロセスBa)の局所刺激性をサルの反復静脈内投与試験で評価した。投与速度については、臨床使用での投与時間90分(体重60kgの成人で180mg投与の場合、最大2mg/min)より速い約3～10mL/min(最大50mg/min)で評価したところ、概して臨床投与速度の25倍まで安全性が確認された。

[a] 本剤はプロセスC.1原薬を用いて製剤処方しているが、局所刺激性はプロセスB原薬を用いた試験で評価した。プロセスC.1原薬及びプロセスB原薬の組成は同一である。

(7)その他の特殊毒性

1)免疫毒性試験(サル)[92)]

本剤の免疫機能への影響は、サルの反復投与試験で評価し、本剤を30mg/kgで投与した2週間試験では主にリンパ球、好中球、好塩基球及び単球の増加による軽微な白血球数の増加(投与前と比較して約2倍)及び末梢血におけるCD20+B細胞の軽微な減少が認められた。

実施した複数の試験において、本剤と併用投与した抗原(SK-mel細胞、HBsAg及びKLH)に対するT細胞依存性抗体反応(TDAR)が亢進(全試験を通して対照群と比較して2～7倍)した。1mg/kgの週1回投与又は10mg/kgの月1回投与におけるSK-mel細胞又はHBsAgに対する遅延型過敏症皮膚反応には個体差があったが、溶媒投与群と比較して本剤投与群でわずかに抗原投与部位の浮腫・硬結、紅斑及び反応径が増加した。

2ヵ月間探索的試験、3ヵ月間(79日間)試験及び3ヵ月間探索的試験では、HBsAg抗原とこの抗原に感作させたサルの全血又は培養T細胞を一晩反応させ、抗原特異的T細胞の活性化を細胞内サイトカイン(TNF-α、IFN-γ、IL-2)の染色により評価した。その結果、本剤10mg/kgの月1回投与により1種以上のサイトカインがベースライン(0.2%)を超えて発現した活性化T細胞のわずかな増加が陽性対照(Staphylococcus エンテロトキシンB)と同様の染色パターンですべての群に認められた。CD8−細胞のTNF-α発現が最も高頻度に認められ、CD8+細胞のTNF-αやCD8−細胞又はCD8+細胞のIFN-γ又はIL-2発現も認められた。

3ヵ月間(79日間)試験では、活性化されたCD69+T細胞による抗原特異的サイトカイン産生(TNF-α又はIFN-γ)の軽度に用量又は投与頻度依存的な増加が本剤1mg/kgの週1回投与群の43日目、又は10mg/kgの月1回投与群の79日目に認められた。

上記の投与に関連した抗原特異的免疫応答にもかかわらず、本剤を投与したサルの大多数に広範囲の非特異的及び多臓器にわたる免疫活性化や自己免疫毒性は認められなかった。本剤を最高用量10mg/kgを投与した重要な1ヵ月間、3ヵ月間(79日間)及び6ヵ月間試験及び2ヵ月間探索的試験の末梢血リンパ球サブセットフェノタイピングで、投与に関連した全般的なT細胞活性化及び減少を示す結果は認められなかった。これらすべての試験では、末梢血メモリーT細胞集団の増加(対照群と比べて最大＋77%)が本剤を投与したサルのCD4セントラルメモリーT細胞サブセット(CD4+CD28+CD95+)で認められた。また3mg/kg以上の本剤及び10mg/kg以上のMDX-1106を併用投与したサルにおいて、血中Tリンパ球及びヘルパーTリンパ球の変動の大きい増加が認められた。メモリーT細胞の増加は本剤の薬理作用に関連する変化であり、その生物活性(体液性・細胞性免疫の亢進)に関与していると考えられた。

本剤が消化管付近のリンパ系組織に発現したCTLA-4に結合することがヒト組織を使用した組織結合試験で示されており、これらのリンパ球(T細胞)は活性化状態で存在し、本剤によるCTLA-4阻害に対する感受性が高いことが示唆されている。

以上より、本剤はサルにおける抗原特異的な体液性・細胞性免疫を亢進したが、サルに広範囲の非特異的な免疫活性化や自己免疫毒性は概して認められなかった。本剤を反復投与したサル2匹において、臨床試験で報告されている症状と類似した免疫関連の副作用(大腸炎及び発疹)を認めたが、これらは自己免疫寛容の維持に関連すると考えられた。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤:ヤーボイ®点滴静注液20mg　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
ヤーボイ®点滴静注液50mg　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:イピリムマブ(遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

24箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、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:有り
くすりのしおり:有り
その他患者向け資材:
ヤーボイ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
上記資材のURL:https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし
同効薬:トレメリムマブ(遺伝子組換え)、ニボルマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(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)、セミプリマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2011年3月25日(米国)

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

	ヤーボイ®点滴静注液20mg	ヤーボイ®点滴静注液50mg
製造販売承認年月日	2021年8月16日	2015年7月3日
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
薬価基準収載年月日	2021年11月25日	2015年8月31日
販売開始年月日	2021年11月29日	2015年8月31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

追加年月日:2018年5月25日

〔用法及び用量〕の追加箇所(＿＿部分)

化学療法未治療の場合:

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

化学療法既治療の場合:

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

追加及び変更年月日:2018年8月21日

＜追加＞

〔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〕

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

＜変更＞

〔用法及び用量〕の変更箇所(＿＿部分)

根治切除不能な悪性黒色腫

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

追加年月日:2020年9月25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

〔用法及び用量〕

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

追加年月日:2020年11月27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〕

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

追加年月日:2021年5月27日

〔効能又は効果〕

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〔用法及び用量〕

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

変更年月日:2022年3月1日

〔用法及び用量に関連する注意〕(___部分)

〈効能共通〉

本剤は、30分かけて点滴静注すること。

追加年月日:2022年5月26日

〔効能又は効果〕

根治切除不能な進行・再発の食道癌

〔用法及び用量〕

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

追加年月日:2025年6月24日

〔効能又は効果〕

切除不能な肝細胞癌

〔用法及び用量〕

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

変更年月日:2025年8月25日

〔効能又は効果〕(取消線部を削除)

~~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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 根治切除不能な悪性黒色腫

再審査結果通知年月日:2026年6月10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。

(2) 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:2025年12月24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）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：2025年12月24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）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：2025年12月24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。

（5）切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

該当しない

（6）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：2025年12月24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）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

該当しない

11. 再審査期間

根治切除不能な悪性黒色腫

10年：2015年7月3日～2025年7月2日（希少疾病用医薬品）（再審査終了）

〔用法及び用量〕追加

残余期間：2018年5月25日～2025年7月2日（再審査終了）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5年10ヵ月：2018年8月21日～2024年6月20日（再審査終了）

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9月25日～2024年6月20日（再審査終了）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

残余期間：2020年11月27日～2024年6月20日（再審査終了）

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

10年：2021年5月27日～2031年5月26日（希少疾病用医薬品）

根治切除不能な進行・再発の食道癌

残余期間：2022年5月26日～2024年6月20日（再審査終了）

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

10年：2025年8月25日～2035年8月24日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

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（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ヤーボイ®点滴静注液20mg	4291430A2022	4291430A2022	199173401	629917301
ヤーボイ®点滴静注液50mg	4291430A1026	4291430A1026	124405201	622440501

14. 保険給付上の注意

本製剤を「根治切除不能な悪性黒色腫」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「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」又は「切除不能な肝細胞癌」に用いる場合は、本製剤の用法及び用量において「3週間間隔で4回点滴静注する」とされていることから、4回を超えて投与しないこと。

（令和7年8月25日付保医発0825第3号）

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1）Graziani G et al. Pharmacol Res. 2012; 65（1）: 9-22.

2）社内資料：海外第3相試験（MDX010-20）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.8）（根治切除不能な悪性黒色腫）

3）Hodi FS et al. N Engl J Med. 2010; 363（8）: 711-723.（PMID：20525992）

4）社内資料：海外第2相試験（CA184004）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.6）（根治切除不能な悪性黒色腫）

5）Hamid O et al. J Transl Med. 2011; 9（204）.（PMID：22123319）

6）社内資料：海外第2相試験（MDX010-08）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.9）（根治切除不能な悪性黒色腫）

7）社内資料：海外第2相試験（CA184022）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.5）（根治切除不能な悪性黒色腫）

8）社内資料：海外観察試験（CA184332）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.14）（根治切除不能な悪性黒色腫）

9）Patt DA et al. J Cancer Ther. 2014; 5（12）: 1049-1058.

10）社内資料：海外観察試験（CA184338）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.15）（根治切除不能な悪性黒色腫）

11）社内資料：国内第2相試験（CA184396）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.11）（根治切除不能な悪性黒色腫）

12）社内資料：国際共同第3相試験（CA209214）（承認年月日：2018.8.21、申請資料概要 CTD2.7.6.2）（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

13）Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2018; 378（14）: 1277-1290.（PMID：29562145）

14）社内資料：海外第1b相試験（CA209004）（根治切除不能な悪性黒色腫）

15）Wolchok JD et al. N Engl J Med. 2013; 369（2）: 122-133.（PMID：23724867）

16）社内資料：海外第3相試験（CA209067）（根治切除不能な悪性黒色腫）

17）Larkin J et al. N Engl J Med. 2015; 373（1）: 23-34.（PMID：26027431）

18）Wolchok JD et al. N Engl J Med. 2017; 377（14）: 1345-1356.（PMID：28889792）

19）社内資料：国内第2相試験（ONO-4538-17）（根治切除不能な悪性黒色腫）

20）社内資料：海外第1相試験（CA209016）（承認年月日：2018.8.21、申請資料概要 CTD2.7.6.1）（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

21）Hammers HJ et al. J Clin Oncol. 2017; 35（34）: 3851-3858.（PMID：28678668）

22）社内資料：海外第2相試験（CA209142）（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）

23）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）（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）

24）Andre T et al. N Engl J Med. 2024; 391（21）: 2014-2026.（PMID：39602630）

25）社内資料：海外第1相試験（CA209012）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

26）Hellmann M. D. et al. Lancet Oncol. 2017; 18（1）: 31-41.（PMID：27932067）

27）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-27/CA209227 Part1）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

28）Hellmann M. D. et al. N Engl J Med. 2019; 381（21）: 2020-2031.（PMID：31562796）

29）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-77/CA2099LA）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺

癌）
30）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-48/CA209743）（切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫）（承認年月日：2021.5.27、申請資料概要 CTD2.7.3）
31）Baas P et al. Lancet 2021; 397（10272）: 375-386.（PMID：33485464）
32）社内資料：Data on file. Nivo643. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2021.
33）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-50/CA209648）（根治切除不能な進行・再発の食道癌）（承認年月日：2022.5.26、申請資料概要 CTD2.7.6.1）
34）Doki Y. et al.N Engl J Med. 2022; 386（5）：449-462.（PMID：35108470）
35）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-92/CA2099DW）（切除不能な肝細胞癌）
36）Yau T et al. Lancet. 2025; 405（10492）: 1851-1864.（PMID：40349714）
37）審査報告書（切除不能な肝細胞癌）
38）Misbah SA et al. Drug Saf. 1993; 9（4）: 254-262.（PMID：8260119）
39）社内資料：イピリムマブ（遺伝子組換え）医薬品添付文書改訂相談 相談資料（提出日：2021年9月21日）（根治切除不能な悪性黒色腫）
40）Lebbé C et al. J Clin Oncol. 2019; 37（11）: 867-875.（PMID：30811280）
41）社内資料：国内第1相試験（CA184113）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.12）
42）社内資料：国内第2相試験（CA184202）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.16）（根治切除不能な悪性黒色腫）
43）社内資料：海外第1相試験（CA184078）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.7）（根治切除不能な悪性黒色腫）
44）社内資料：海外第1相試験（MDX010-15）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.2）（根治切除不能な悪性黒色腫）
45）社内資料：海外第2相試験（CA184007）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.3）（根治切除不能な悪性黒色腫）
46）社内資料：海外第2相試験（CA184008）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.4）（根治切除不能な悪性黒色腫）
47）社内資料：海外第3相試験（CA184024）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.6.10）（根治切除不能な悪性黒色腫）
48）社内資料：海外第2相試験（CA209069）（根治切除不能な悪性黒色腫）
49）Postow MA et al. N Engl J Med. 2015; 372（21）：2006-2017.（PMID：25891304）
50）社内資料：海外第2相試験（MDX010-11）（承認年月日：2018.8.21、申請資料概要 CTD1.5.3.3）
51）Blansfield JA et al. J Immunother 2005; 28(6):593-598.（PMID：16224277）
52）Yang JC et al. J Immunother 2007; 30(8):825-830.（PMID：18049334）
53）社内資料：海外第2相試験（CA209568 Part1）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
54）社内資料：海外第3b/4相試験（CA209817 コホートA）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
55）社内資料：海外第2相試験（CA209568 Part2）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
56）社内資料：海外第3相試験（ONO-4538-27/CA209227 Part2）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
57）社内資料：国際共同第1/2相試験（ONO-4538-20/CA209040）（切除不能な肝細胞癌）
58）Yau T et al. JAMA Oncol. 2020; 6(11): e204564.（PMID：33001135）
59）社内資料：国際共同第3相試験（ONO-4538-35/CA209459）（切除不能な肝細胞癌）
60）Weber JS et al. J Immunother. 2012; 35（1）: 89-97.（PMID：22130166）
61）社内資料：薬力学的試験
62）社内資料：Ipilimumabによる心電図の間隔及びリズムへの影響

63）Yamazaki N et al. J Dermatol. 2020; 47（8）: 834-848.（PMID：32515086）
64）再審査報告書（2026年6月10日通知）
65）再審査申請資料概要（2026年6月10日通知）
66）Yamazaki N et al. J Dermatol. 2023; 50（9）: 1108-1120.（PMID：37350027）
67）再審査報告書（2025年12月24日通知）
68）再審査申請資料概要（2025年12月24日通知）
69）Uemura H et al. Jpn J Clin Oncol. 2023; 53（8）: 730-737.（PMID：37151051）
70）医薬品リスク管理計画書（提出年月日：令和7年10月7日）
71）社内資料： 薬効を裏付ける試験成績（イピリムマブ単独）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.6.2.2）
72）Maker AV et al. J Immunol. 2005; 175（11）: 7746-7754.（PMID：16301685）
73）Phan GQ et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100（14）: 8372-8377.（PMID：12826605）
74）Liakou CI et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105（39）: 14987-14992.（PMID：18818309）
75）社内資料： 薬効を裏付ける試験成績（併用投与）
76）Selby MJ et al. PLOS ONE. 2016; 11（9）：e0161779.（PMID：27610613）
77）社内資料：カニクイザルを用いた薬理試験（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.6.2.4）
78）社内資料：薬物相互作用（ブデソニド、ダカルバシン）
79）社内資料：薬物相互作用（ダカルバシン、カルボプラチン／パクリタキセル）（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.2.2）
80）社内資料：日本人被験者を統合した母集団薬物動態解析（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.2.3）
81）社内資料：進行期悪性黒色腫患者における母集団薬物動態解析（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.7.2.3）
82）社内資料：共変量がイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響
83）社内資料：母集団薬物動態解析（腎細胞癌「効能・効果」追加時資料）
84）社内資料：母集団薬物動態解析（結腸・直腸癌「効能・効果」追加時資料）
85）社内資料：母集団薬物動態解析（非小細胞肺癌「効能・効果」追加時資料（ニボルマブ併用））
86）社内資料：母集団薬物動態解析（非小細胞肺癌「効能・効果」追加時資料（ニボルマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用））
87）社内資料：母集団薬物動態解析（悪性胸膜中皮腫「効能・効果」追加時資料）
88）社内資料：母集団薬物動態解析（食道癌「効能・効果」追加時資料）（承認年月日：2022.5.26、申請資料概要 CTD2.7.2.3）
89）社内資料：薬物動態試験の概要文（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.6.4.3）
90）Davies B et al. Pharm Res. 1993; 10（7）：1093-1095.（PMID：8378254）
91）社内資料：安全性薬理試験、ニボルマブ併用
92）社内資料：毒性試験の概要文（承認年月日：2015.7.3、申請資料概要 CTD2.6.6）

2. その他の参考文献

特になし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国の承認状況

本剤は、2011年3月25日に米国で最初に承認され、その後、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア、メキシコ、ブラジル、トルコ、南アフリカ、韓国、台湾等、60以上の国と地域で承認されている(2026年8月現在)。

(2)主要国の承認状況

本邦における効能又は効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「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」、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、「根治切除不能な進行・再発の食道癌」、「切除不能な肝細胞癌」である。

根治切除不能な悪性黒色腫の場合、用法及び用量は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。」である。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び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・直腸癌の場合、用法及び用量は「ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。」である。

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫及び根治切除不能な進行・再発の食道癌の場合、用法及び用量は「ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において, 通常, 成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。」である。

切除不能な肝細胞癌の場合、用法及び用量は「ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において, 通常, 成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。」である。

表ⅩⅡ-1. 主要国の承認状況(2026年8月現在)

国名	米国
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	YERVOY®
剤形・規格	点滴静注液 50mg/10mL(5mg/mL) 200mg/40mL(5mg/mL)
発売年月	2011年3月25日
効能又は効果	**切除不能又は転移性悪性黒色腫** ●切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単独療法又はニボルマブとの併用療法(成人及び12歳以上の小児患者) **悪性黒色腫の術後補助療法** ●所属リンパ節転移が組織学的に1mmを超え、全リンパ節郭清を含む根治切除が施行された悪性黒色腫に対する術後補助療法(成人患者) **進行腎細胞癌** ●中又は高リスクの進行腎細胞癌(RCC)に対する一次治療としてのニボルマブとの併用療法(成人患者) **高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復欠損を有する結腸・直腸癌** ●FDA承認の検査により高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)又はDNAミスマッチ修復欠損(dMMR)と判定された切除不能又は転移性結腸・直腸癌(CRC)に対するニボルマブとの併用療法(成人及び12歳以上の小児患者) **肝細胞癌** ●切除不能又は転移性の肝細胞癌(HCC)に対する一次治療としてのニボルマブとの併用療法(成人患者) ●ソラフェニブによる治療歴のあるHCCに対するニボルマブとの併用療法(成人患者)

	転移性非小細胞肺癌 ●FDA承認の検査によりPD-L1発現（1%以上）が確認され、*EGFR*/*ALK*遺伝子変異陰性の、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）に対する一次治療としてのニボルマブとの併用療法（成人患者） ●*EGFR*/*ALK*遺伝子変異陰性の転移性又は再発のNSCLCに対する一次治療として、ニボルマブ併用療法に、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） **悪性胸膜中皮腫** ●切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する一次治療としてのニボルマブとの併用療法（成人患者） **食道癌** ●PD-L1発現（1%以上）が確認された切除不能な進行又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）に対する一次治療としてのニボルマブとの併用療法（成人患者）
用法及び用量	YERVOYは1回30分かけて点滴静注する。 ***YERVOY単独投与における推奨用量*** **切除不能又は転移性悪性黒色腫** ●YERVOY 3mg/kgを、3週間ごとに最大4回点滴静注する。 **悪性黒色腫の術後補助療法** ●YERVOY 3mg/kgを、3週間ごとに最大4回点滴静注する。その後、12週間ごとにYERVOY 3mg/kgを最大4回追加で点滴静注する。 YERVOYを他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、他の治療薬と同日に投与する。YERVOYと併用する各治療薬の推奨用量は、必要に応じて、それぞれの添付文書を参照すること。 ***他の抗悪性腫瘍剤との併用投与におけるYERVOYの推奨用量*** **切除不能又は転移性悪性黒色腫** ●ニボルマブ1mg/kgとYERVOY 3mg/kgを3週間ごとに併用投与する。 ニボルマブとの併用投与は、最大4回又は許容できない毒性が認められるまでのいずれか早い時点までとする。4回の併用投与完了後、単独療法としてニボルマブを疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。 **進行腎細胞癌** ●ニボルマブ3mg/kgとYERVOY 1mg/kgを3週間ごとに併用投与する。 ニボルマブとの併用投与は、最大4回までとする。4回の併用投与完了後、単独投与としてニボルマブを疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。 **高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はDNAミスマッチ修復欠損（dMMR）転移性結腸・直腸癌** ●成人及び12歳以上の小児患者で体重が40kg以上の場合：ニボルマブ240mgとYERVOY 1mg/kgを3週間ごとに併用投与する。 成人及び12歳以上の小児患者で体重が40kg未満の場合：ニボルマブ3mg/kgとYERVOY 1mg/kgを3週間ごとに併用投与する。 ニボルマブとの併用投与は、最大4回までとする。4回の併用投与完了後、単独投与としてニボルマブを疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで最長2年間投与する。 **肝細胞癌** ●ニボルマブ1mg/kgとYERVOY 3mg/kgを3週間ごとに併用投与する。 ニボルマブとの併用投与は、最大4回までとする。4回の併用投与完了後、単独療法としてニボルマブを疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。 **PD-L1発現転移性非小細胞肺癌** ●ニボルマブ360mg 3週間間隔投与との併用で、YERVOY 1mg/kgを6週間ごとに併用投与する。ニボルマブとの併用投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。疾患進行が認められない患者では最長2年間継続する。 **転移性又は再発非小細胞肺癌** ●ニボルマブ360mg 3週間間隔投与との併用で、YERVOY 1mg/kgを6週間ごとに併用投与し、組織型に基づくプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法を3週間ごとに2サイクル実施する。ニボルマブとの併用投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。疾患進行が認められない患者では最長2年間継続する。 **悪性胸膜中皮腫** ●ニボルマブ360mg 3週間間隔投与との併用で、YERVOY 1mg/kgを6週間ごとに併用投与する。ニボルマブとの併用投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。疾患進行が認められない患者では最長2年間継続する。 **食道扁平上皮癌** ●ニボルマブ3mg/kg 2週間間隔投又は360mg 3週間間隔投与との併用で、YERVOY 1mg/kgを6週間ごとに併用投与する。ニボルマブとの併用投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで最長2年間継続する。

国名	欧州
会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
販売名	YERVOY 5mg/mL concentrate for solution for infusion
剤形・規格	点滴静注用濃縮液（無菌濃縮液） 濃縮液1mL当たりipilimumab 5mgを含有。 10mLバイアル1本当たりipilimumab 50mgを含有。 40mLバイアル1本当たりipilimumab 200mgを含有。
発売年月	2011年7月13日
効能又は効果	**悪性黒色腫** 単独療法又はニボルマブとの併用で成人及び青年（12歳以上）の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫に対する治療 腫瘍組織のPD-L1発現率が低い患者のみ、ニボルマブ単独療法に対してニボルマブとイピリムマブ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。 **腎細胞癌（RCC）** ニボルマブとの併用で成人の中又は高リスクを有する進行腎細胞癌に対する一次治療 **非小細胞肺癌（NSCLC）** ニボルマブ及びプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法2サイクルとの併用で成人の*EGFR*/*ALK*遺伝子変異陰性の転移性非小細胞肺癌に対する一次治療 **悪性胸膜中皮腫（MPM）** ニボルマブとの併用で成人の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する一次治療 **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（CRC）** ニボルマブとの併用で成人のdMMR又はMSI-Hを有する結腸・直腸癌に対する以下の治療 - 切除不能又は転移性結腸・直腸癌の一次治療； - フッ化ピリミジンベースの併用化学療法後の転移性結腸・直腸癌の治療 **食道扁平上皮癌（OSCC）** ニボルマブとの併用で成人の腫瘍細胞の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一次治療 **肝細胞癌（HCC）** ニボルマブとの併用で成人の切除不能又は進行性肝細胞癌に対する一次治療
用法及び用量	**YERVOY単独療法** 悪性黒色腫 成人及び青年（12歳以上） YERVOYの推奨される導入期の用量は、3週間間隔で合計4回、1回当たり3mg/kgを30分以上かけて点滴静注する。患者は、新病変の出現又は既存病変の増大にかかわらず、忍容性が認められる限り導入期の全ての投与（4回の投与）を受けるべきである。抗腫瘍効果の評価は導入期の終了後に実施すること。 **ニボルマブとの併用療法** 悪性黒色腫 成人および12歳以上で体重50kg以上の青年の推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、ニボルマブ1mg/kgとの併用でイピリムマブ3mg/kgを点滴静注する。その後第2段階として、ニボルマブの単独療法として、2週間ごとに240mg又は4週間ごとに480mgを点滴静注する。単独療法の段階における、ニボルマブの初期用量は以下のように推奨されている。 ・2週間ごとに240mgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与3週間後に投与、又は ・4週間ごとに480mgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与6週間後に投与する 12歳以上で体重50kg未満の青年の推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、ニボルマブ1mg/kgとの併用でイピリムマブ3mg/kgを点滴静注する。その後第2段階として、ニボルマブの単独療法として、2週間ごとに3mg/kg又は4週間ごとに6mg/kgを点滴静注する。単独療法の段階における、ニボルマブの初期用量は以下のように推奨されている。 ・2週間ごとに3mg/kgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与3週間後に投与、又は ・4週間ごとに6mg/kgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与6週間後に投与する 腎細胞癌 推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、イピリムマブ1mg/kgとニボルマブ3mg/kgを点滴静注する。その後第2段階として、ニボルマブの単剤療法として、2週間ごとに240mg、又は4週間ごとに480mgを点滴静注する。ニボルマブ単独療法の開始時の用法は以下のように推奨されている。 ・2週間ごとに240mgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与3週間後に投与、又は ・4週間ごとに480mgを投与する場合、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の最終投与6週間後に投与する dMMR又はMSI-Hを有する結腸・直腸癌 一次治療における推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、イピリムマブ1mg/kgとニボルマブ240mgを点滴静注する。その後、ニボルマブの単剤療法として、2週間ごとに240mg、又は4週

	間ごとに480mgを点滴静注する。ニボルマブ単独療法は併用療法の最終投与から3週間後に開始する必要がある。ニボルマブによる治療は、疾患が進行するまで又は許容できない毒性が現れるまで継続し、疾患が進行していない患者には、最大24ヵ月間治療を継続する。 フッ化ピリミジンベースの併用化学療法後における推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、イピリムマブ1mg/kgとニボルマブ3mg/kgを点滴静注する。その後、ニボルマブの単剤療法として、2週間ごとに240mgを点滴静注する。ニボルマブ単独療法は併用療法の最終投与から3週間後に開始する必要がある。 悪性胸膜中皮腫 推奨用量は、イピリムマブ1mg/kgを6週間ごとに30分以上かけて静脈内投与し、ニボルマブ360mgを30分以上かけて3週間ごとに静脈内投与する。疾患が進行していない患者には、最大24ヵ月間治療を継続する。 食道扁平上皮癌 推奨用量は、イピリムマブ1mg/kgを6週間ごとに30分以上かけて静脈内投与し、ニボルマブ3mg/kgを2週間ごとまたは360mgを3週間ごとに30分以上かけて静脈内投与する。治療は、疾患が進行するまで又は許容できない毒性が現れるまで継続し、疾患が進行していない患者には、最大24ヵ月間治療を継続する。 肝細胞癌 推奨用量は、最初に3週間ごとに4回、イピリムマブ3mg/kgとニボルマブ1mg/kgを点滴静注する。その後第2段階として、ニボルマブの単剤療法として、2週間ごとに240mg、又は4週間ごとに480mgを点滴静注する。治療は、疾患が進行するまで又は許容できない毒性が現れるまで最大24ヵ月間治療を継続する。ニボルマブ単独療法は併用療法の最終投与から3週間後に開始する必要がある。 **ニボルマブ及び化学療法との併用療法** 非小細胞肺癌 推奨用量は、3週間ごとにニボルマブ360mgを30分以上かけて点滴静注し、6週間ごとにイピリムマブ1mg/kgを30分以上かけて点滴静注する。また、3週間ごとにプラチナベースの化学療法を実施する。2サイクルの化学療法の完了後、3週間ごとにニボルマブ360mgを点滴静注し、6週間ごとにイピリムマブ1mg/kgを点滴静注する。治療は、疾患が進行するまで又は許容できない毒性が現れるまで、または疾患の進行ない場合は最大24ヵ月まで推奨されている。 **治療期間** ニボルマブと併用したYERVOYによる治療は、臨床効果が認められる限り、または患者が治療に耐えられなくなるまで継続する必要がある（適応症ごとに指定された上限がある場合は、最大治療期間まで）。 非定型反応（腫瘍の一時的な増大又は新病変の出現後数ヵ月以内に腫瘍が縮小すること）が観察されている。臨床的に安定しており、最初に疾患進行の徴候が認められた患者については、疾患進行が確認されるまで、ニボルマブとの併用でYERVOYの投与を継続することが推奨される。 肝機能検査（LFTs）および甲状腺機能検査は、ベースライン時およびYERVOYの各投与前に評価する必要がある。 さらに、下痢や大腸炎などの免疫関連の副作用の徴候や症状は、YERVOYによる治療中に評価する必要がある。 **12歳未満の子供** 12歳未満の小児におけるイピリムマブの安全性および有効性は確立されていない。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「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通りであり、米国及びオーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

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3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サ

ル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。［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。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある[89)]。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026年8月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There is insufficient human data for YERVOY exposure in pregnant women. In animal reproduction studies, administration of ipilimumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in higher incidences of abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and higher incidences of infant mortality in a dose-related manner *(see Data)*. The effects of ipilimumab are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. Human IgG1 is known to cross the placental barrier and ipilimumab is an IgG1; therefore, ipilimumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Report pregnancies to Bristol-Myers Squibb at 1-844-593-7869. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* In a combined study of embryo-fetal and peri-postnatal development, pregnant cynomolgus monkeys received ipilimumab every 3 weeks from the onset of organogenesis in the first trimester through parturition. No treatment-related adverse effects on reproduction were detected during the first two trimesters of pregnancy. Beginning in the third trimester, administration of ipilimumab at doses resulting in exposures approximately 2.6 to 7.2 times the human exposure at a dose of 3 mg/kg resulted in dose-related increases in abortion, stillbirth, premature delivery（with corresponding lower birth weight）, and an increased incidence of infant mortality. In addition, developmental abnormalities were identified in the urogenital system of 2 infant monkeys exposed *in utero* to 30 mg/kg of ipilimumab（7.2 times the humans exposure based on area under the curve at a dose of 3mg/kg）. One female infant monkey had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and 1 male infant monkey had an imperforate urethra with associated urinary obstruction and subcutaneous scrotal edema. Genetically engineered mice heterozygous for CTLA-4（CTLA-4+/−）, the target for ipilimumab, appeared healthy and gave birth to healthy CTLA-4+/− heterozygous offspring. Mated CTLA-4+/− heterozygous mice also produced offspring deficient in CTLA-4（homozygous negative, CTLA-4−/−）. The CTLA-4−/− homozygous negative offspring appeared healthy at birth, exhibited signs of multiorgan lymphoproliferative disease by 2 weeks of age, and all died by 3 to 4 weeks of age with massive lymphoproliferation and multiorgan tissue destruction. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of YERVOY in human milk or its effects on the breastfed child or milk production. In monkeys, ipilimumab was present in milk *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with YERVOY and for 3 months following the last dose. Data In monkeys treated at dose levels resulting in exposures 2.6 and 7.2 times higher than those in humans at a 3 mg/kg dose, ipilimumab was present in milk at concentrations of 0.1 mcg/mL and 0.4 mcg/mL, representing a ratio of up to 0.3% of the steady-state serum concentration of the drug. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Pregnancy Testing Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating YERVOY *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Contraception YERVOY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with YERVOY and for 3 months following the last dose.

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書（2025年12月）	**4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** **Effects on fertility** Studies to evaluate the effect of ipilimumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of ipilimumab on male and female fertility is unknown. **USE IN PREGNANCY（Category C）** YERVOY is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception, unless the clinical benefit outweighs the potential risk. There are no data on the use of ipilimumab in pregnant women. It is not known whether ipilimumab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.（See 5.3 Preclinical safety data） **5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA** The effects of ipilimumab on prenatal and postnatal development were investigated in a study in cynomolgus monkeys. Pregnant monkeys received ipilimumab every 3 weeks from the onset of organogenesis in the first trimester through delivery, at exposure（AUC）levels either 3 or 7 times higher than those associated with the clinical dose of 3mg/kg of ipilimumab. No treatment-related adverse effects on reproduction were detected during the first two trimesters of pregnancy. Beginning in the third trimester, both ipilimumab groups experienced higher incidences of abortion, stillbirth, premature delivery（with corresponding lower birth weight）, and infant mortality relative to control animals; these findings were dose-dependent. Additionally, visceral abnormalities were identified in the urogenital system of 2 infants of the 30 mg/kg group. One female infant had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and one male infant had an imperforate urethra with associated urinary obstruction and subcutaneous scrotal oedema. A no adverse effect level was not identified. Due to the low incidences, the relationship of these malformations to treatment is unclear. Ipilimumab was detected in the serum of monkey infants at similar levels to their mothers' post-partum, likely through *in utero* exposure. Very low levels of ipilimumab were detected in milk. Human IgG1 is known to cross the placental barrier; therefore, ipilimumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. **4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** **USE IN LACTATION** Ipilimumab has been shown to be present at very low levels in milk from cynomolgus monkeys treated during pregnancy. It is not known whether ipilimumab is secreted in breast milk; however, because human IgG1 is known to be secreted in human breast milk, there is potential for infant exposure to ipilimumab via nursing. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Women who are taking ipilimumab should not breast-feed.

＜参考＞分類の概要

オーストラリアの分類（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2026年8月現在

(2)小児等への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」であり、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026年8月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of YERVOY have been established in pediatric patients aged 12 years and older for the following indications: as a single agent and in combination with nivolumab for unresectable or metastatic melanoma, in combination with nivolumab for the treatment of MSI-H or dMMR unresectable and metastatic CRC, and in combination with nivolumab for MSI-H or dMMR mCRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. Use of YERVOY 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. Ipilimumab exposures in pediatric patients 12 years and older are 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 Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.4)]* The safety and effectiveness of YERVOY have not been established in pediatric patients younger than 12 years old with unresectable or metastatic melanoma or MSI-H or dMMR mCRC. The safety and effectiveness of YERVOY have not been established in pediatric patients for the adjuvant treatment of melanoma or for the treatment of advanced renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, metastatic non-small cell lung cancer, malignant pleural mesothelioma and esophageal cancer. In a dose-finding trial (NCT01445379), 33 patients aged 2 to 21 years (median 13 years) with relapsed or refractory solid tumors were evaluated including unresectable stage IIIc or stage IV melanoma (12), progressive or refractory sarcomas (17), renal or bladder carcinoma (3), and neuroblastoma (1). No responses in the patients with non-melanoma solid tumors and no new safety signals were observed in pediatric patients in this study.
欧州の添付文書 （2026年6月）	**4.4 Special warnings and precautions for use** <u>Paediatric population</u> Limited, but no long-term, safety data is available on the use of ipilimumab in adolescents 12 years of age and older. Only very limited data are available in children younger than 12 years of age. Therefore, ipilimumab should not be used in children younger than 12 years of age. Before initiating treatment with ipilimumab monotherapy in adolescents of 12 years and older, physicians are advised to carefully evaluate the individual patient, taking into consideration the limited available data, the observed benefits and the toxicity of ipilimumab monotherapy in the paediatric population (see sections 4.8 and 5.1).

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)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

該当資料なし

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材「Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

医療従事者向け資材:適正使用ガイド

患者向け資材:ヤーボイによる治療を受ける方へ

(「Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

その他医療従事者向け資材

オプジーボ・ヤーボイ併用療法投与ガイド

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社:医療関係者向けホームページ

https://www.bmshealthcare.jp

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新のヤーボイの電子添文を閲覧できます。

(01)14987279149018

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　　小野薬品工業株式会社

MI/YV/26-10/029
YV-PV001M2610