オプジーボ点滴静注240mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，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．本薬は，遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．本薬は，440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 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 145000）であり，遺伝子組換え技術により，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．本薬の構造を図 1.5-1 に示した．

本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている．本薬は世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本において 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．一方，欧米では，米国で 2014 年 12 月に「OPDIVO is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor.」の効能・効果で迅速承認され，欧州では 2015 年 6 月に「OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」の効能・効果で承認された．その後も効能追加の開発を継続しており，日本においては，2018 年 5 月末時点で，根治切除不能な悪性黒色腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌及びがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の適応で承認されている．さらに，根治切除不能な悪性黒色腫に対する，本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際の用法・用量が追加されている．

図 1.5-1　ニボルマブの構造

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



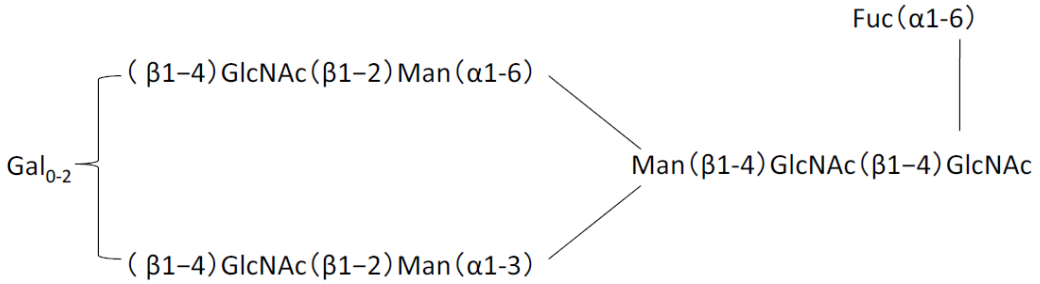
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

H 鎖 N290：糖鎖結合

H 鎖 K440：部分的プロセシング

L 鎖 C214－H 鎖 C127，H 鎖 C219－H 鎖 C219，H 鎖 C222－H 鎖 C222：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.5.2 開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を表 1.5-1 に示す.

申請製剤である 240 mg/24mL 製剤は，用法・用量の固定用量への変更（既提出資料：eCTD291201003，申請中）を見据え，医療現場での利便性向上を目的に開発した.

表 1.5-1　開発の経緯（今回の申請パッケージ）

試験項目		実施会社		[redacted]
		小野	BMS	
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）		●	
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）	●		
	安定性（原薬）		●	
	安定性（製剤，240 mg/24mL）	●		

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

構造決定，物性，規格及び試験方法については，化学構造の確認，各種物性の解明を行い，原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定した．

原薬の安定性試験は，2012 年 4 月から長期保存試験及び加速試験を実施した．長期保存試験は 36 カ月まで実施した．

240 mg/24mL 製剤の安定性試験は 2016 年 4 月から開始した．本申請時点で加速試験は終了し，長期保存試験は 24 カ月の評価まで終了している．

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

本申請に関して非臨床試験は実施していない．

1.5.2.3 固定用量への用法・用量変更に関する経緯

固定用量への用法・用量変更に関する経緯は，平成 29 年 12 月 22 日付け承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）の CTD に記載している（既提出資料：eCTD291201003）．

切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫及び悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能追加とそれに伴う用法・用量の追加に関する経緯は，平成 29 年 12 月 22 日付け一変申請の CTD に記載している（既提出資料：eCTD291201002）．

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する，本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際の用法・用量の追加に関する経緯は，平成 30 年 1 月 15 日付け一変申請の CTD に記載している（既提出資料：eCTD291219001）．

最新の添付文書を参照すること

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版）
＊20〇年〇月改訂

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注240mg

《OPDIVO®》

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	
薬価収載	2014年9月		20〇年〇月
販売開始	2014年9月		20〇年〇月
効能追加	20〇年〇月		－
用量変更	20〇年〇月		－
国際誕生	2014年7月		

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示 20mg･100mg(30ヵ月)、240mg(2年)

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

〔警　　告〕

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。

2．間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）注1)		
含量/容量注2)（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤　2成分	適量	適量	適量
剤　　形		注射剤（バイアル）		
pH		5.5～6.5		
浸透圧比		約1.2（生理食塩液対比）		
性　　状		無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。		

注1）：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。

〔効能・効果〕

~~根治切除不能な~~悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC注)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
~~(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~
(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、本剤の術後補助~~化学~~療法における有効性及び安全性は確立していない。
(7) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。

注）：International Metastatic RCC Database Consortium

〔用法・用量〕

1．~~根治切除不能な~~悪性黒色腫

~~**化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：**~~
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

~~**化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：**~~

~~通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。~~

2．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。~~

(1) ~~注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）~~

~~1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg、2mg/kg又は1mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。~~

~~2)~~ 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

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

(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

(4) 非小細胞肺癌、~~腎細胞癌、~~古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤~~（サイトカイン製剤を含む）~~との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

〔使用上の注意〕

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。〕

(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

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

2．重要な基本的注意

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

(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）

(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4．副作用 1)

〈単独投与〉

〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人28例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験：日本人38例を

含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中、839 例（94.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（15%以上）は疲労 325 例（36.5%）、下痢 303 例（34.0%）、そう痒症 276 例（31.0%）、発疹 227 例（25.5%）、悪心 201 例(22.6%)、発熱 151 例(17.0%)、高リパーゼ血症 146 例(16.4%)、甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患**

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.0%、6.9%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

2) **重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症**

重症筋無力症（頻度不明※、0.1%）、心筋炎（頻度不明※、0.1%）、筋炎（0.1%、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明※、0.1%）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) **大腸炎、重度の下痢**

大腸炎（1.3%、7.0%）、重度の下痢（1.0%、6.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **1型糖尿病**

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.4%、0.6%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) **免疫性血小板減少性紫斑病**

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※、頻度不明※）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し、適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.7%、4.7%)、肝炎(0.3%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明※、頻度不明※）があらわれることがあるので、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。

7) **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.1%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（3.1%、10.7%）、甲状腺炎（1.2%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※、頻度不明※）、ギラン・バレー症候群（頻度不明※、0.1%）、脱髄（頻度不明※、頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) **腎障害**

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

10) **副腎障害**

副腎機能不全（1.0%、4.9%）等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11) **脳炎**

脳炎（頻度不明※、0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) **重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※、頻度不明※）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※、0.1%）、類天疱瘡（頻度不明※、0.1%）、多形紅斑（0.2%、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（0.1%、0.3%）、肺塞栓症（0.1%、0.1%）等の静脈血栓塞栓症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。

14) **Infusion reaction**

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（2.5%、3.9%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) **その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

1) **単独投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、~~視力低下~~、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、~~末梢~~腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿痂性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、四肢痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）**併用投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	~~視力低下、~~フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、~~末梢~~腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿痂性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK（CPK）増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK（CPK）減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6～23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．適用上の注意

(1) 調製時

1) バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

2) 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

6) 他剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9．その他の注意

(1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

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

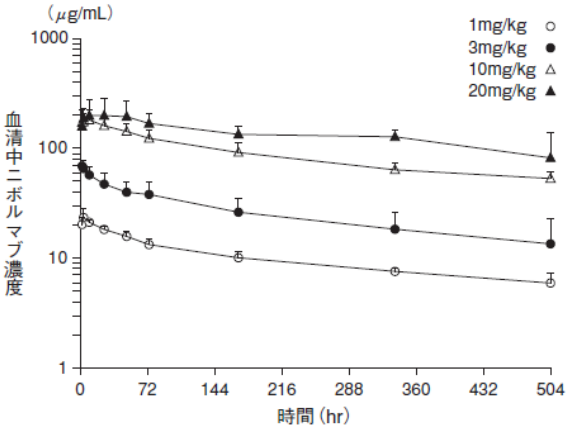
〔薬物動態〕

1．血中濃度

(1) 単回投与

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

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

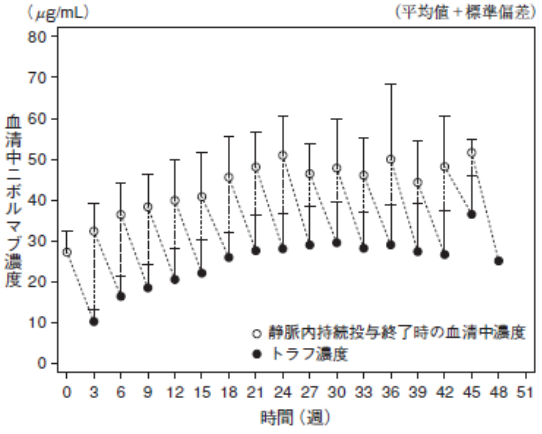


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

(2) 反復投与

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



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

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

〔臨床成績〕

1．根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）[5]

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%[*1]）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

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

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

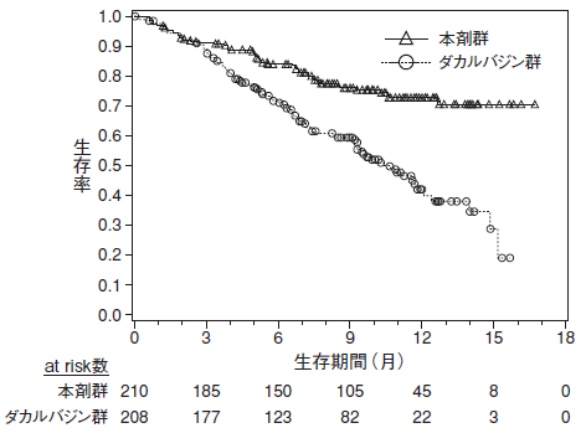
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）[6]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

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

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[7]

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例（本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE*[2][NE～NE]ヵ月、ダカルバジン群で 10.84[9.33～12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42[99.79%信頼区間：0.25～0.73]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。



*2：NE は推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[8,9]

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

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

*3：NE は推定不能

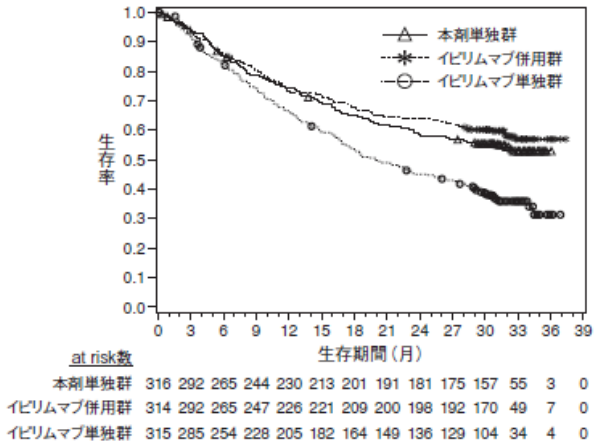
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）[10]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*[4]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

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

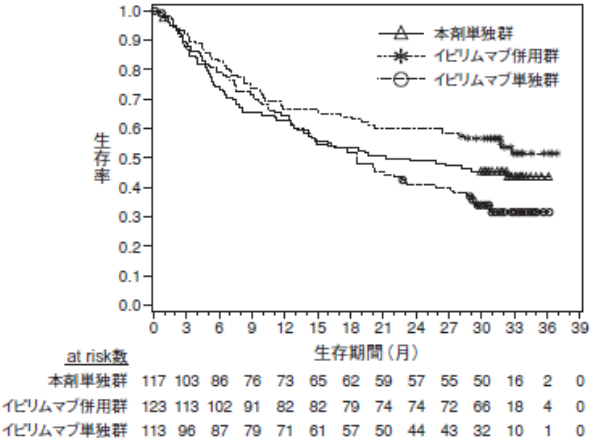
(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）[11]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[4]群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I 単独）群 315 例）を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で NE*[5][NE～NE]ヵ月、本剤単独群で NE*[5][29.08～NE]ヵ月、I 単独群で 19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55[98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、本剤単剤投与：ハザード比 0.63[98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

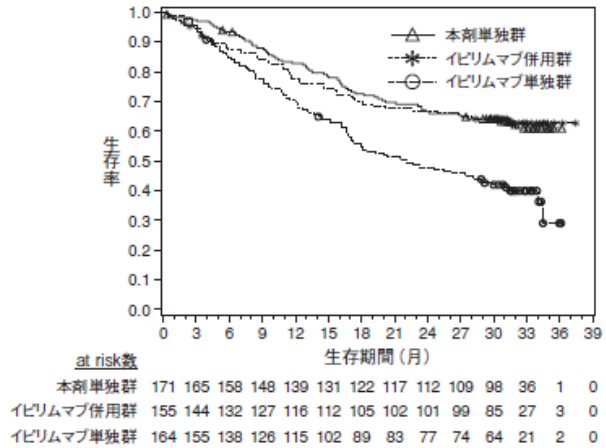


また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1%未満及び 1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



PD-L1 発現率 1%以上



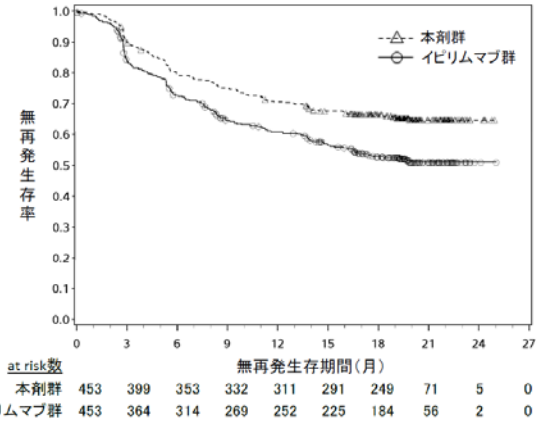
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]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

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

*5：NE は推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）[12]

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）*6 を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE*7[NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群で NE*7[16.56～NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65[97.56%信頼区間：0.51～0.83]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。



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

*7：NE は推定不能

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈扁平上皮癌〉

(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）[13]

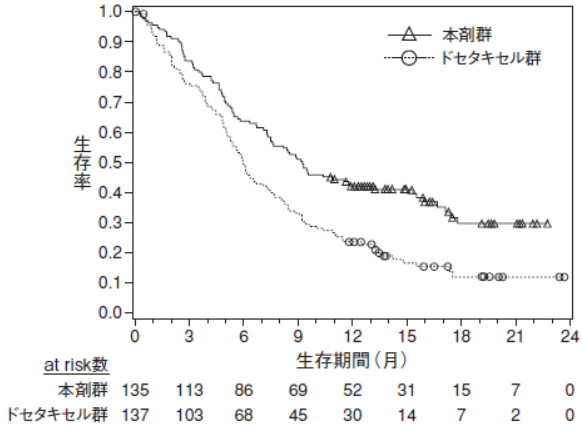
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

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

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）[14]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59[96.85%信頼区

間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別 log-rank 検定]、2014 年 12 月 15 日データカットオフ）。



〈非扁平上皮癌〉

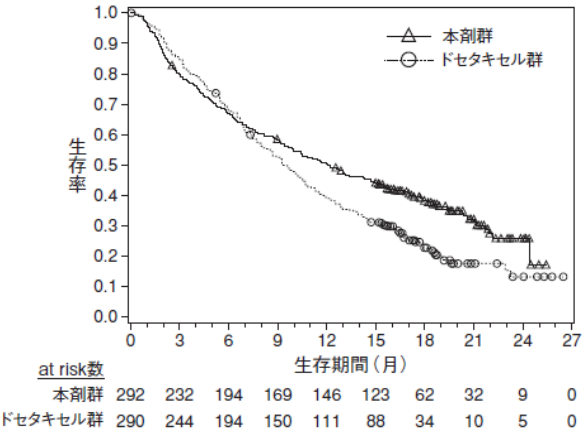
(1) **非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）**[15]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）76 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

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

(2) **非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）**[16]

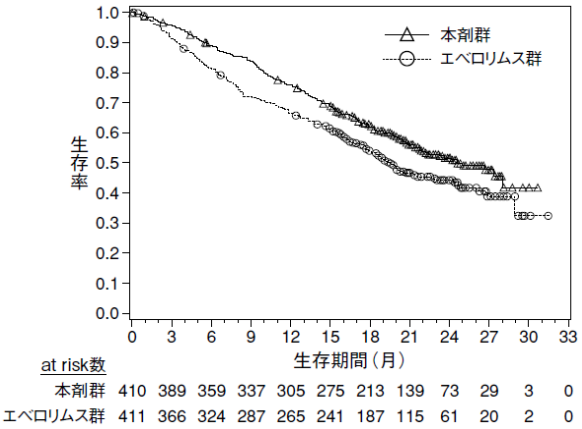
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別 log-rank 検定]、2015 年 3 月 18 日データカットオフ）。



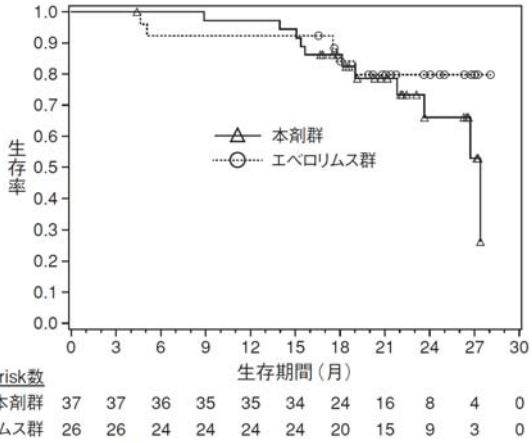
3．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03 /CA209025 試験）

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 25.00[21.75～NE*8]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。[17]



また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*8]ヵ月、エベロリムス群で NE*8[NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。

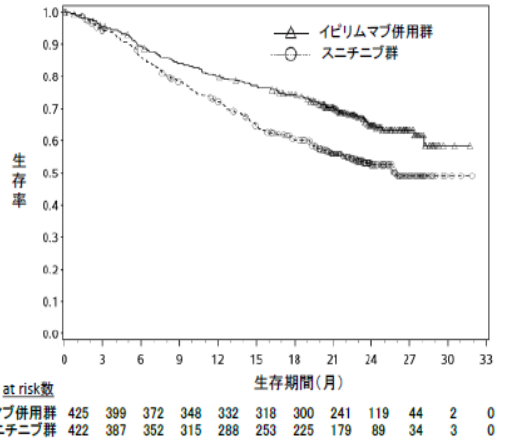


*8：NE は推定不能

(2) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16 /CA209214 試験）[18]

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例（日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*9群 550 例、スニチニブ群 546 例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC*10 リスク分類 Intermediate 及び Poor リスク患者（N+I 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で NE*11 [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE*11]ヵ月であり、N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63

[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ）。



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

*10：International Metastatic RCC Database Consortium

*11：NE は推定不能

4．再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）[19]

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

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

有効性評価対象 16 例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）[20]

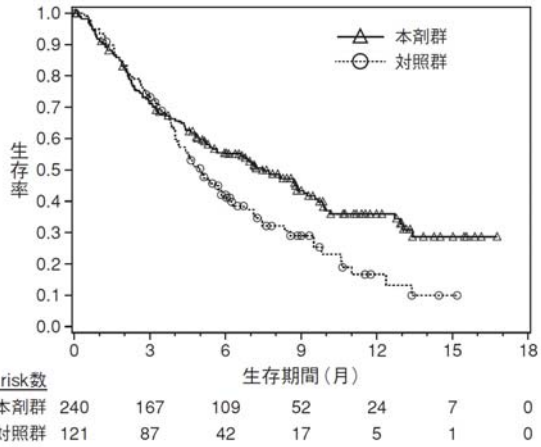
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1）80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

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

5．再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）[21]

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から 6 ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者 361 例（日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ）。



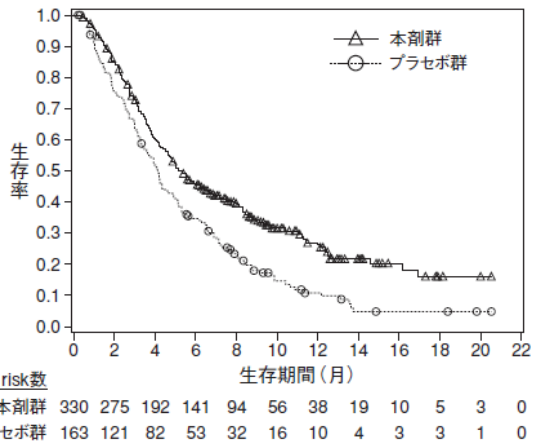
*12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6．がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）[22]

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



7．がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）[23]

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）34 例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。

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

〔薬効薬理〕

作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。[24]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約 145,000
本　質：ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

〔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。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔包　　装〕

オプジーボ点滴静注 20mg　2mL：1 バイアル
オプジーボ点滴静注 100mg　10mL：1 バイアル
オプジーボ点滴静注 240mg　24mL：1 バイアル

〔主要文献〕

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs，**35**：207，2017（ONO-4538-01 試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N.Engl.J.Med.，**372**：320，2015（CA209066 試験）
8）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol.，**16**：375，2015（CA209037 試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N.Engl.J.Med.，**377**：1824，2017（ONO-4538-21/CA209238 試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
14）Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：123，2015（CA209017 試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
16）Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1627，2015（CA209057 試験）
17）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1803，2015（ONO-4538-03/CA209025 試験）
18）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**378**：1277，2018（ONO-4538-16/CA209214 試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol.，**17**：1283，2016（CA209205 試験）
21）Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，**375**：1856，2016（ONO-4538-11/CA209141 試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet，**390**：2461，2017（ONO-4538-12 試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料）
24）Wang C. et al.：Cancer Immunol.Res.，**2**：846，2014

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号
電話 0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

〔製 造 販 売〕
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（遺伝子組換え）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬		該当資料なし					
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.3.2	製造処方	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	該当資料なし					
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	該当資料なし					
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	該当資料なし					
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	該当資料なし					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	該当資料なし					
3.2.P.4.6	新規添加剤	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	該当資料なし					
3.2.P.5.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	該当資料なし					
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質		該当資料なし					
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20 年 月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（遺伝子組換え）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	-	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Bristol-Myers Squibb [redacted]	国内	－	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	製造施設及び設備	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価		該当資料なし					
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.R 各極の要求資料		該当資料なし					
3.3 参考文献							
3.3-1	医薬品添加物事典2016	日本医薬品添加剤協会編集 薬事日報社	－	－	－	p233. 2016年	－
3.3-2	Final report on the safety assessment of pentasodium pentetate and pentetic acid as used in cosmetics.	Benes DM, Burnett CL.	－	－	－	Int J Toxicol. 2008; 27 (Suppl 2): 71-92.	－
3.3-3	ジトリペンタートカル静注1000 mg／アエントリペンタート静注1055 mg申請資料	－	－	－	－	－	－
3.3-4	Oral chelation treatment of injected ^{241}Am or ^{239}Pu in rats.	Taylor DM, Volf V.	－	－	－	Health Phys. 1980;38:147-58.	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（遺伝子組換え）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
M4	本申請に際し，新たに提出する非臨床試験報告書はない．						

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1.1	全臨床試験一覧表（悪性黒色腫 - 術後補助療法）	—	—	—	—	—	—
5.2-1.2	全臨床試験一覧表（悪性胸膜中皮腫）	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by Electrochemiluminescent (ECL) Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.3.5-1	Nivolumab (BMS-936558) population pharmacokinetic analysis of adjuvant treatment with nivolumab monotherapy in stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who have undergone complete resection and are at high risk of recurrence (Study CA209238)	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）の成績を利用したニボルマブ母集団薬物動態解析（試験番号：Y17CP005）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.3.5-3	Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Multiple Tumor Types	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1.1	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence（ONO-4538-21/CA209238）	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内／海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-1.2	日本人被験者における有効性及び安全性の解析等（ONO-4538-21/CA209238）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内／海外	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ONO-4538　第Ⅱ相試験　悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-41）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし							
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial	Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al.	－	－	－	ASCO 2017	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#5	Bristol-Myers Squibb	2017年1月～2017年7月	－	－	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第6回）	小野薬品工業株式会社	2017年1月～2017年7月	－	－	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1.1	患者データ一覧表（ONO-4538-21/CA209238）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-1.2	患者データ一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2.1	有害事象一覧表（ONO-4538-21/CA209238）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2.2	有害事象一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3.1	重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-21/CA209238）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3.2	重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4.1	臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-21/CA209238）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4.2	臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5.1	臨床検査値変動図（ONO-4538-21/CA209238）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5.2	臨床検査値変動図（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
5.4-1-1	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	－	－	－	Int Immunol. 2007;19:813-24	－
5.4-1-2	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11	Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.	－	－	－	－	－
5.4-1-3	本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007年度全国定点調査の集計	藤澤康弘，高橋毅法，山本明史，山崎直也，斎田俊明，石原和之，他	－	－	－	Skin Cancer. 2008;23:267-79	－
5.4-1-4	平成23年患者調査　閲覧第97表　総患者数，傷病基本分類別（C430～C439）	厚生労働大臣官房統計情報部	－	－	－	－	－
5.4-1-5	悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998年）	石原和之，斎田俊明，山本明史	－	－	－	Skin Cancer. 2000;15:7-14	－
5.4-1-6	がんの統計 '11	財団法人 がん研究振興財団	－	－	－	－	－
5.4-1-7	Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial	Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al.	－	－	－	Lancet Oncol 2015;16:522-30	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-1-8	Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis	Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al.	－	－	－	Eur J Cancer. 2017;82:171-83	－
5.4-1-9	Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy	Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2016;375:1845-55	－
5.4-1-10	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版	土田哲也，古賀弘志，宇原久，清原隆宏，竹之内辰也，安齋眞一，他	－	－	－	日皮会誌. 2015;125:5-75	－
5.4-1-11	Melanoma epidemiology	Berwick M, Halpern A	－	－	－	Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82	－
5.4-1-12	メラノーマ研究の最近の進歩	高田実	－	－	－	信州医学雑誌. 2007;55:3-9	－
5.4-1-13	Plantar melanoma : is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites?	Stevens NG, Liff JM, Weiss NS	－	－	－	Int J Cancer. 1990;45:691-3	－
5.4-1-14	がん診療レジデントマニュアル　第7版	国立がん研究センター内科レジデント	－	－	－	－	－
5.4-1-15	Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update	Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N	－	－	－	Int J Clin Oncol. 2008;13:33-41	－
5.4-1-16	Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma	Eggermont AMM, Suciu S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2012;30:3810-8	－
5.4-1-17	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1.2018	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－
5.4-1-18	Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation	Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2015;372:320-30	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-1-19	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications	Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310	—
5.4-2-1	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007;19:813-24	—
5.4-2-2	Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure	Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, et al.	—	—	—	Am J Ind Med. 2010;53:1081-7	—
5.4-2-3	平成26年患者調査	厚生労働省大臣官房統計情報部	—	—	—	—	—
5.4-2-4	Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function	Myojin T, Azuma K, Okumura J and Uchiyama I	—	—	—	Ind Health. 2012;50:197-204	—
5.4-2-5	National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan	Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al.	—	—	—	Cancer Sci. 2012;103:483-90	—
5.4-2-6	Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan	Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al.	—	—	—	Acta Oncol. 2013;52:803-8	—
5.4-2-7	NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—
5.4-2-8	「都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成7年～27年）人口動態統計（確定数）」	厚生労働省大臣官房統計情報部	—	—	—	—	—
5.4-2-9	悪性胸膜中皮腫　診療ガイドライン　2016年版	日本肺癌学会	—	—	—	—	—
5.4-2-10	The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma	Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al.	—	—	—	Lung Cancer. 2009; 63:94-7	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-2-11	Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma	Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS and Krug LM	－	－	－	Lung Cancer. 2014;84:271-4	－
5.4-2-12	Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial	Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al.	－	－	－	ASCO 2017	－
5.4-2-13	Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial	Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al.	－	－	－	Lancet Oncol. 2017;18:623-30	－
5.4-2-14	Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment	Zou W, Chen L	－	－	－	Nat Rev Immunol. 2008;8:467-77	－
5.4-2-15	B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis	Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al.	－	－	－	J Thorac Oncol. 2014;9:1036-40	－
5.4-2-16	Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM)	Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al.	－	－	－	PLoS One. 2015;10(3):e0121071	－
5.4-2-17	PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases	Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Brahmer J and Illei PB	－	－	－	Lab Invest. 2014; 94:476A	－
5.4-2-18	Placebo effects in oncology	Chvetzoff G and Tannock IF	－	－	－	J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29	－
5.4-2-19	アリムタ注射用 500mg　申請資料概要	日本イーライリリー株式会社	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

悪性黒色腫-術後補助療法及び悪性胸膜中皮腫に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201002を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-2-20	Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	—	—	—	—	—
5.4-2-21	Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial	Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16:447-56	—
5.4-2-22	Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial	Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2017;18:1261-73	—
5.4-2-23	Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: A randomized clinical trial	Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al.	—	—	—	JAMA Oncol. 2017;3:58-66	—
5.4-2-24	悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの実臨床における有用性の検討	池田喬哉，中村洋一，福田実，福田正明，早田宏，河野茂	—	—	—	肺癌. 2012;52:371-4	—
5.4-2-25	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications	Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（用法・用量変更）

用法・用量変更に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201003を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1.3	全臨床試験一覧表(用法・用量変更)	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	国内既承認がん腫を対象とした臨床試験の成績を利用したニボルマブ母集団薬物動態解析及びシミュレーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Multiple Tumor Types	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-3	Ad-hoc Exposure-Response analyses to Predict Nivolumab Efficacy and Safety with 240 mg Q2W including Japanese Studies	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-4	Pharmacometric Analysis to Predict Nivolumab Exposures, Efficacy and Safety with Flat Dose of 240 mg Q2W and 480 mg Q4W in Subjects with Melanoma, Renal Cell Carcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Urothelial Carcinoma, and Classical Hodgkin Lymphoma	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（用法・用量変更）

用法･用量変更に係るモジュール5は，eCTD受付番号:291201003を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.3.5-5	国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05，ONO-4538-06，ONO-4538-08）の成績を利用したニボルマブ母集団薬物動態解析（試験番号:Y17CP003）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ONO-4538　第Ⅱ相試験　悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-41）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし							
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	有害事象一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5	臨床検査値変動図（ONO-4538-41）	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
5.4-1	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	－	－	－	Int Immunol. 2007;19:813-24	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（用法・用量変更）

用法･用量変更に係るモジュール5は, eCTD受付番号:291201003を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-2	Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis	Liu C, Yu J, Li H, Liu J, Xu Y, Song P, et al.	―	―	―	Clin Pharmacol Ther. 2017 May;101(5):657-666	―

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号:291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1.4	全臨床試験一覧表（腎細胞がん）	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS -734016 in human serum	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号：291219001を参照のこと．

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.3.5-1.1	Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-1.2	Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer (Erratum)	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab, when administered in combination, to subjects with non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209016）	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2.1	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma（ONO-4538-16/CA209214）	小野薬品工業株式会社／Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内／海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2.2	日本人被験者における有効性及び安全性の解析等（ONO-4538-16/CA209214）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内／海外	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし							
5.3.5.4 その他の試験報告書							

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号:291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.5.4-1	An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC)（CA209009）	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	A Phase 2 Open-label Study of Single Agent MDX-010 for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer（MDX010-11）	Bristol-Myers Squibb	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	NIVOLUMAB Injection for Intravenous Infusion 6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#5	Bristol-Myers Squibb	2017年1月～2017年7月	－	－	社内資料	参考
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（ニボルマブ）	小野薬品工業株式会社	2017年1月～2017年7月	－	－	社内資料	参考
5.3.6-3	IPILIMUMAB Injection for Intravenous Infusion 1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#7	Bristol-Myers Squibb	2016年3月～2017年3月	－	－	社内資料	参考
5.3.6-4	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（イピリムマブ）	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	2016年9月～2017年3月	－	－	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5	臨床検査値変動図	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
5.4-1	がん情報サービス「がん登録・統計」	国立がん研究センター	－	－	－	－	－
5.4-2	腎癌診療ガイドライン　2011年版	日本泌尿器科学会編	－	－	－	－	－
5.4-3	がんの統計'11	財団法人　がん研究振興財団	－	－	－	－	－
5.4-4	がんの統計'16	公益財団法人　がん研究振興財団	－	－	－	－	－
5.4-5	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2. 2018	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号:291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-6	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercg N, Bex A, Khoo V, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v58–68	—
5.4-7	腎癌診療ガイドライン　2017年版	日本泌尿器科学会編	—	—	—	—	—
5.4-8	Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma	Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90	—
5.4-9	Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma	Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31	—
5.4-10	Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma	Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al	—	—	—	N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81	—
5.4-11	Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma	Rini BI, Atkins MB	—	—	—	Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):992-1000	—
5.4-12	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24	—
5.4-13	Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer	Graziani G, Tentori L, Navarra P	—	—	—	Pharmacol Res. 2012 Jan;65(1):9-22	—
5.4-14	Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma	Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA	—	—	—	World J Urol. 2005 Jul;23(3):202-12	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号:291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-15	Renal-Cell Carcinoma	Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM	—	—	—	N Engl J Med. 1996 Sep 19;335(12):865-75	—
5.4-16	Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies	Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P	—	—	—	Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8	—
5.4-17	Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe	Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al.	—	—	—	Br J Cancer. 2008 Dec 2;99(11):1912-5	—
5.4-18	Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer	Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al.	—	—	—	Cancer Causes Control. 2010 Nov;21(11):1905-10	—
5.4-19	Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis	Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T	—	—	—	J Urol. 2005 Nov;174(5):1749-53	—
5.4-20	The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer	Kaelin WG Jr.	—	—	—	Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):865-73	—
5.4-21	Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma	Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454-63	—
5.4-22	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study	Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号:291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-23	External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study	Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al.	—	—	—	Lancet Oncol.2013 Feb;14(2):141-8	—
5.4-24	At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy	Intlekofer AM, Thompson CB	—	—	—	J Leukoc Biol. 2013 Jul;94(1):25-39	—
5.4-25	CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms	Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV et al.	—	—	—	Mol Cell Biol. 2005 Nov;25(21):9543-53	—
5.4-26	PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors	Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA 2010 Mar 2;107(9):4275-80	—
5.4-27	Resistance to Antiangiogenic Therapies by Metabolic Symbiosis in Renal Cell Carcinoma PDX Models and Patients	Jiménez-Valerio G, Martínez-Lozano M, Bassani N, Vidal A, Ochoa-de-Olza M, Suárez C, et al.	—	—	—	Cell Rep. 2016 May 10;15(6):1134-43	—
5.4-28	Complete Responses with Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Balancing Efficacy and Toxicity	Alimohamed N, Sridhar SS	—	—	—	Eur Urol. 2016 Sep;70(3):476-7	—
5.4-29	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer. Version 2. 2014	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—
5.4-30	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii65-71	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（腎細胞がん）

腎細胞がんに係るモジュール5は，eCTD受付番号：291219001を参照のこと.

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-31	Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, 2009	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	－	－	－	－	－
5.4-32	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications	Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM	－	－	－	Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310	－