オプジーボ点滴静注 20mg
オプジーボ点滴静注 100mg
オプジーボ点滴静注 120mg
オプジーボ点滴静注 240mg
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

本製造販売承認事項一部変更承認申請に係る開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

開発の経緯図を除く、小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に係る開発の経緯については［2.5.1］参照。

図 1.5-1　開発の経緯図（今回の申請パッケージ）

試験項目			実施主体		2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年 7 月
			企業治験 （小野）	医師主導 治験							
臨床（国内）	第Ⅰ相試験	NCCH1606 （評価資料）		●	■	■	■	■	■	■	■継続中
臨床（国内）	第Ⅱ相試験	ONO-4538-15 （参考資料）	●		③	—	—	⑪			
臨床（米国）	第Ⅰ／Ⅱ相試験	CA209070 （参考資料）		●	②	—	—	—	—	—	—継続中

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、2021 年 5 月末時点で複数の適応で日本、米国及び EU を含む 65 カ国以上の国又は地域で承認されている。主要な既承認国として米国及び EU における本薬の承認状況を表 1.6.1-1 に示した。

小児の古典的ホジキンリンパ腫に対して本薬が承認されている国又は地域はない。

表 1.6.1-1 主要な既承認国（米国及び EU）における承認状況

国名	販売名	剤形／含量	最初の承認年月日
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	水溶性注射剤／1 バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL）、100 mg/10 mL（10 mg/mL）	2014 年 12 月 22 日
		240 mg/24 mL（10 mg/mL）	2018 年 1 月 9 日
EU	OPDIVO® 10 mg/mL concentrate for solution for infusion	水溶性注射剤／1 バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL）、100 mg/10 mL（10 mg/mL）	2015 年 6 月 19 日
		240 mg/24 mL（10 mg/mL）	2018 年 7 月 30 日

1.6.2 企業中核データシート（CCDS）

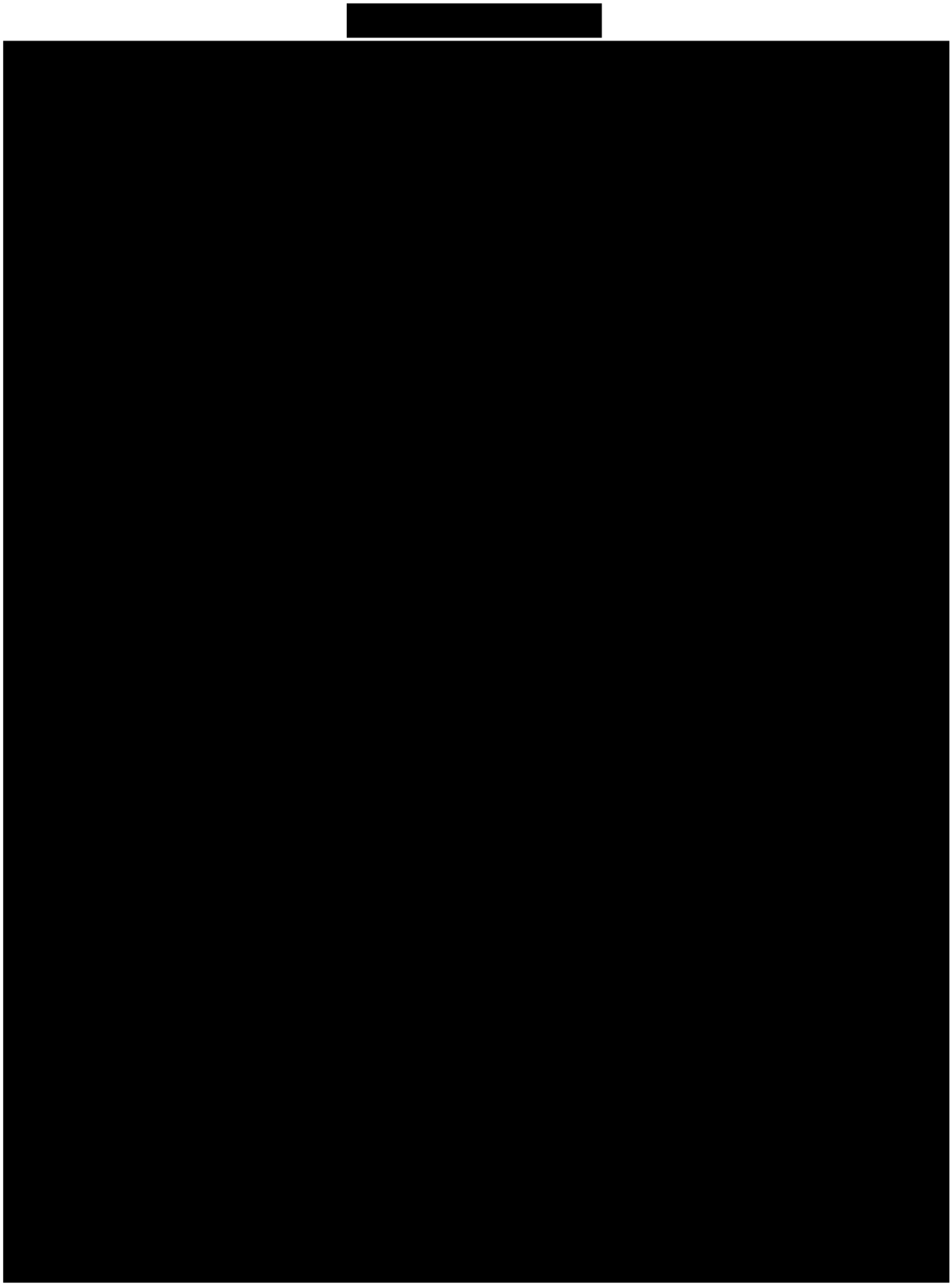
CCDS の原文を添付した。

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
COMPANY CORE DATA SHEET
(CCDS)

NIVOLUMAB
(BMS-936558)

CONFIDENTIAL

[redacted]



1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

販売名	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 120 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg	アドセトリス®点滴静注用 50mg
一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
会社名	小野薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社
効能 又は 効果	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○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 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した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 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌	CD30 陽性の下記疾患： ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性 T 細胞リンパ腫
添付文書 改訂日	－ （申請薬剤）	2019 年 12 月 （第 1 版）

＊2019年12月改訂（第１版、効能又は効果変更）

抗悪性腫瘍剤／
微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け、２～８℃で保存。
有効期間：４年

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注

アドセトリス®点滴静注用50mg

「タケダ」

ADCETRIS® for I.V. Infusion 50mg

規制区分：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

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年４月

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤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 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。［9.3、16.6.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

2.2 ブレオマイシン塩酸塩を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	１バイアル中 ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）[注1)] 55mg[注2)]
添加剤	１バイアル中 トレハロース水和物　770mg クエン酸水和物　2.3mg クエン酸ナトリウム水和物　61.7mg ポリソルベート80　2.2mg

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）注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に５mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）
浸透圧比[注3)]	約１（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3）日局生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：

○ホジキンリンパ腫

＊○未梢性Ｔ細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として２週間に１回1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として３週間に１回1.8mg/kg（体重）を最大８回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性Ｔ細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として３週間に１回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。

7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。［8.2、11.1.4参照］

好中球数	処置
1,000/mm^{3}以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm^{3}未満	ベースライン又は1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。［9.1.2、11.1.1参照］

Grade[注1)]	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。［9.1.2、11.1.1参照］

Grade[注1)]	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。［9.1.2、11.1.1参照］

Grade[注1)]	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［7.2、11.1.2、11.1.4参照］

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8.4 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.8参照］

8.5 劇症肝炎、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う等、観察を十分に行うこと。［11.1.9参照］

＊〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。［11.1.4参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。［7.3、7.4、7.6、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値＜30mL/min）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類 B及びC）の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。［1.2、16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている[1)]。

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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた[2)]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3、17.1.7、17.1.8参照］

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

*in vitro*試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブレオマイシン塩酸塩（ブレオ）［2.2参照］	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法[注1)]）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた[3～5)]。

注1）ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC$_{0-\infty}$及びCmaxが34%及び25%増加した[6)]。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

＊11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（33.4%）、末梢性ニューロパチー（14.9%）、錯感覚（8.1%）、末梢性運動ニューロパチー（5.9%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。［7.3、7.4、7.6、9.1.2参照］

11.1.2 感染症（25.1%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.9%）、敗血症（2.2%）等）があらわれることがある。また、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。［8.2、9.1.1参照］

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髄抑制（61.4%）
好中球減少（51.8%）、発熱性好中球減少症（14.5%）、貧血（13.7%）、白血球減少（10.1%）、血小板減少（4.8%）、リンパ球減少（2.6%）があらわれることがある。［7.2、8.2、8.6参照］

11.1.5 Infusion reaction（7.8%）
アナフィラキシー（頻度不明）、悪心（2.1%）、悪寒（1.0%）、そう痒症（0.5%）、咳嗽（0.5%）、じん麻疹（0.3%）、呼吸困難（0.4%）、低酸素症（0.1%）等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。［8.1参照］

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.5%）
異常が認められた場合は投与を中止し、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。［8.3参照］

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.2%）

11.1.8 急性膵炎（0.1%）
腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.9 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（9.1%）
劇症肝炎、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.5参照］

11.1.10 肺障害（1.2%）
呼吸不全（0.4%）、肺浸潤（0.4%）、肺臓炎（0.6%）、間質性肺疾患（0.1%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%）、器質化肺炎（頻度不明）等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、顎痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、AL-P増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解
（1）本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。
＜必要量の計算＞
必要量（mL）＝用量（mg/kg）×体重[注1)]（kg）／5（mg/mL）
注1）体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。
（2）溶解後速やかに希釈しない場合は、2 ～ 8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈
（1）必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4 ～ 1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。
（2）希釈後速やかに投与しない場合は、2 ～ 8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意
投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
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。

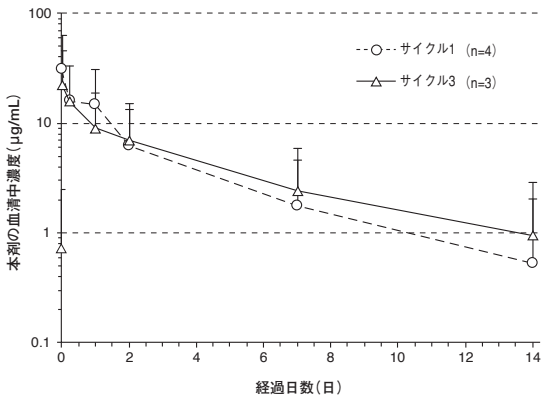
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤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。サイクル1の1日目（C1D1）に対するサイクル3の1日目（C3D1）投与時の$AUC_{0\text{-}\tau}$の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[7)]。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

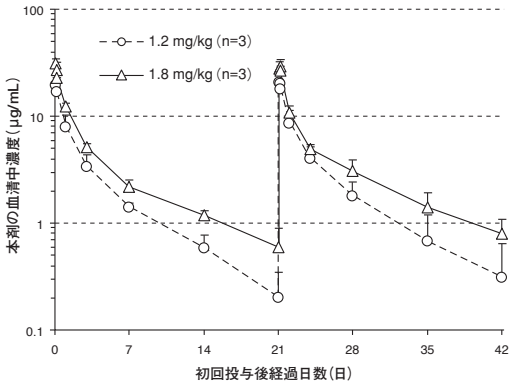
投与量	投与時期	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}\tau}$（day･μg/mL）	$t_{1/2}$（day）
1.2mg/kg	C1D1（n=4）	30.6（18.7）	48.0（24.9）	3.75（18.3）
	C3D1（n=3）	21.7（24.0）	53.5（24.2）	4.54（10.7）

幾何平均（%変動係数）

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kg[注1)]を点滴静注したときの本剤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。1回目に対する2回目投与時の$AUC_{0\text{-}\tau}$及びCmaxの幾何平均比はそれぞれ1.07 ～ 1.12及び0.94 ～ 1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[8)]。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量[注1]	投与回数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\tau}$（day･μg/mL）	$t_{1/2}$（day）
1.2mg /kg（n＝3）	1	18.89（34）	40.17（29）	4.94（41）
	2	20.31（40）	44.94（47）	5.06（65）
1.8mg /kg（n＝3）	1	31.47（9.6）	66.76（1.5）	7.42（49）
	2	29.60（13）	71.42（13）	7.29（13）

幾何平均（％変動係数）

注1）本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6 ～ 10Lであった[6]。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68 ～ 82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された[9]。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された[9]。［10.参照］

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された[6]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった[6]（外国人データ）。［9.2.1参照］

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計（n=10）
	軽度（n=4）	中等度（n=3）	重度（n=3）	
$AUC_{0-\infty}$	0.85	1.09	1.90	1.16
C_{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比
腎機能障害（クレアチニンクリアランス値）：軽度（＞50 ～ 80mL/min）、中等度（30 ～ 50mL/min）、重度（＜30mL/min）

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった[6]（外国人データ）。［1.2、9.3参照］

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計（n=7）
	軽度（n=1）	中等度（n=5）	重度（n=1）	
$AUC_{0-\infty}$	3.51	2.21	1.77	2.29
C_{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

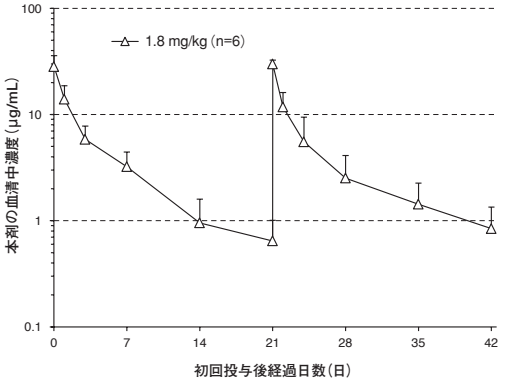
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比
肝機能障害（Child-Pugh分類）：軽度（A）、中等度（B）、重度（C）

＊16.6.3 小児等

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

（1）2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤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。1回目に対する2回目投与時の$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[10]。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\tau}$（day･μg/mL）	$t_{1/2}$（day）
1.8mg /kg（n＝6）	1	28.77（25.88）	71.22（29.48）	4.541（37.65）
	2	29.76（9.049）	62.10（46.52）	5.101（56.78）

幾何平均（％変動係数）

17. 臨床成績

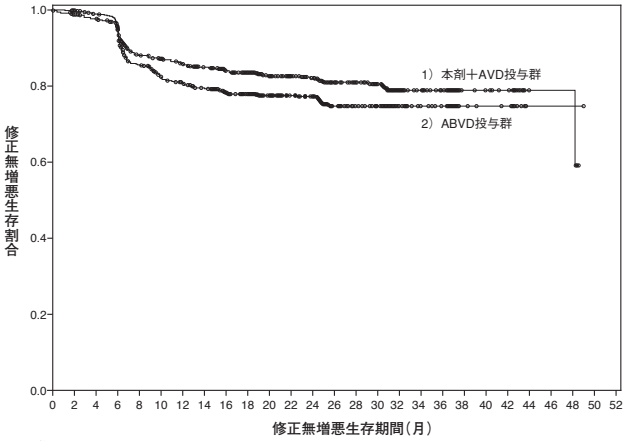
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（非盲検試験）

未治療の進行期（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期）古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例（日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群[注1] 664例、ABVD投与群[注2] 670例）を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間（mPFS）[注3]は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された（2017年4月20日データカットオフ）[7]。



中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2017年4月20日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+AVD投与群[注1]（n=664）	ABVD投与群[注2]（n=670）
mPFSイベント数（件）	117	146
ハザード比（95％信頼区間）[注4]	0.770（0.603, 0.983）	
p値[注5]	0.035	
mPFSの中央値（月）（95％信頼区間）	NE[注6]（48.2, NE）	NE（NE, NE）

注1）本剤+AVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2）ABVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3）イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4）無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5）無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

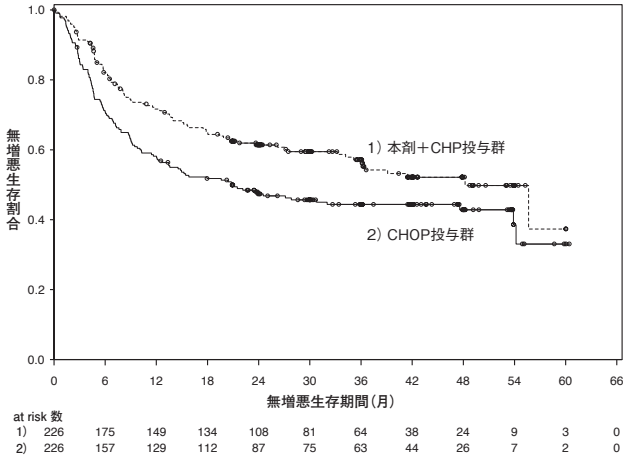
注6）NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤＋AVD投与群で97%〔641/662例（日本人10例含む）〕及びABVD投与群で94%〔617/659例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用は、好中球減少症〔本剤＋AVD投与群55%（366例）、ABVD投与群41%（270例）、以下同順〕、悪心〔48%（319例）、52%（342例）〕、便秘〔33%（216例）、25%（168例）〕、嘔吐〔27%（182例）、24%（156例）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔27%（180例）、16%（107例）〕、疲労〔26%（169例）、27%（178例）〕、末梢性ニューロパチー〔25%（163例）、11%（73例）〕、脱毛症〔24%（159例）、20%（135例）〕及び発熱性好中球減少症〔18%（120例）、7%（46例）〕であった。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者[注7] 452例（日本人患者43例を含む。本剤＋CHP投与群[注8] 及びCHOP投与群[注9] 各226例）を対象に、CHOP投与を対照として本剤＋CHP投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）[注10] は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤＋CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）[11]。

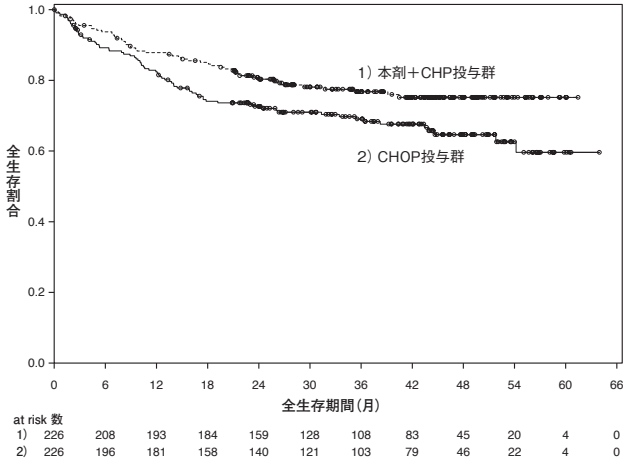


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤＋CHP投与群[注8]（n=226）	CHOP投与群[注9]（n=226）
PFSイベント数（件）	95	124
ハザード比（95%信頼区間）[注11]	0.71（0.54, 0.93）	
p値[注12]	0.0110	
PFSの中央値（月）（95%信頼区間）	48.20（35.15, －）	20.80（12.68, 47.57）

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤＋CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）[11]。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤＋CHP投与群[注8]（n=226）	CHOP投与群[注9]（n=226）
OSイベント数（件）	51	73
ハザード比（95%信頼区間）[注11]	0.66（0.46, 0.95）	
p値[注12]	0.0244	
OSの中央値（月）（95%信頼区間）	NE[注13]（NE, NE）	NE（54.2, NE）

注7）対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症関連T細胞リンパ腫（EATL）、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8）本剤＋CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1 ～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6 ～8サイクル繰り返した。

注9）CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1 ～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6 ～8サイクル繰り返した。

注10）イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注11）無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注12）無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注13）NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90%〔201/223例（日本人20例含む）〕及びCHOP投与群で85%〔193/226例（日本人23例含む）〕であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤＋CHP投与群44%（98例）、CHOP投与群38%（87例）、以下同順〕、好中球減少症〔34%（75例）、30%（68例）〕、悪心〔32%（71例）、27%（61例）〕、便秘〔21%（47例）、22%（50例）〕、脱毛症〔17%（38例）、13%（30例）〕、下痢〔16%（36例）、7%（16例）〕、疲労〔16%（36例）、16%（36例）〕及び発熱性好中球減少症〔16%（35例）、12%（28例）〕であった。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[8]。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n=9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=5）
完全寛解（CR）例数（%）	5（56）	4（80）
部分寛解（PR）例数（%）	1（11）	1（20）
奏効率（CR+PR）（95%信頼区間）	67%（29.9, 92.5）	100%（54.9, 100.0）

副作用発現頻度は、100%（14/14例）であった。主な副作用は、好中球減少症86%（12例）、リンパ球減少症、白血球減少症〔以上、71%（10例）〕、末梢性感覚ニューロパチー 64%（9例）、疲労36%（5例）、貧血、鼻咽頭炎〔以上、29%（4例）〕、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染〔以上、21%（3例）〕であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[12]。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n=102）
完全寛解（CR）例数（%）	34（33）
部分寛解（PR）例数（%）	42（41）
奏効率（CR+PR）（95%信頼区間）	75%（64.9, 82.6）

副作用発現頻度は、91%（93/102例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 42%（43例）、悪心35%（36例）及び疲労34%（35例）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[13]。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=58）
完全寛解（CR）例数（%）	34（59）
部分寛解（PR）例数（%）	16（28）
奏効率（CR+PR）（95%信頼区間）	86%（74.6, 93.9）

副作用発現頻度は、91%（53/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 41%（24例）、悪心26%（15例）及び疲労22%（13例）であった。

＊17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった[14]。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計（n=34）	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（n=13）	末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（n=21）
完全寛解(CR)例数（%）	8（24）	5（38）	3（14）
部分寛解(PR)例数（%）	6（18）	2（15）	4（19）
奏効率(CR+PR)（95%信頼区間）	41%（24.6, 59.3）	54%（25.1, 80.8）	33%（14.6, 57.0）

副作用発現頻度は、80%（28/35例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 37%（13例）、疲労20%（7例）であった。

＊17.1.7 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった[10]。

国内第Ⅰ相試験成績（治験責任医師判定）

	ホジキンリンパ腫（n=4）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=1）
完全寛解(CR)例数（%）	1（25）	1（100）
部分寛解(PR)例数（%）	1（25）	0（0）
奏効率(CR+PR)（95%信頼区間）	50%（6.8, 93.2）	100%（2.5, 100.0）

副作用発現頻度は、100%（6/6例）であった。主な副作用は、白血球数減少83%（5例）、発熱67%（4例）、好中球数減少50%（3例）、リンパ球数減少、ALT増加、AST増加、体重減少〔以上、33%（2例）〕であった。

＊17.1.8 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満[注14]の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった[15]。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n=9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=15）
完全寛解(CR)例数（%）	2（22）	6（40）
部分寛解(PR)例数（%）	1（11）	2（13）
奏効率(CR+PR)（95%信頼区間）	33%（7.5, 70.1）	53%（26.6, 78.7）

注14）ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

副作用発現頻度は、70%（23/33例）であった。主な副作用は、悪心24%（8例）、錯感覚、発熱〔以上、15%（5例）〕、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー〔以上、12%（4例）〕であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される[16]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した[17]。

18.2.2 *In vivo* 試験

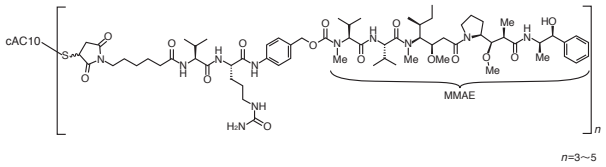
本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

（Brentuximab Vedotin（Genetical Recombination））〔JAN〕

化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3 ～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ}メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル}アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

21. 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。

22. 包装

1バイアル

＊23. 主要文献

1）ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
2）ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
3）Duggan DB et al.：J Clin Oncol. 2003；21（4）：607-614.
4）Martin WG et al.：J Clin Oncol. 2005；23（30）：7614-7620.
5）Hoskin PJ et al.：J Clin Oncol. 2009；27（32）：5390-5396.
6）ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
7）ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績①（社内資料）
8）ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I/II相試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.5）
9）ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4、2.6.4.5）
10）ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I相試験成績（社内資料）
11）ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績②（社内資料）
12）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①（2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.6.3）
13）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.4）
14）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③（社内資料）
15）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④（社内資料）
16）Katz J et al.：Clin Cancer Res., 17（20）：6428-6436, 2011.
17）ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
18）ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00 ～ 17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8　添付文書（案）

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、国内では 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」の販売名で「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された。その後、2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、2017 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、2018 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、2020 年 2 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の効能又は効果が追加された。「根治切除不能な悪性黒色腫」は 2018 年 8 月の術後補助療法への適応拡大により、効能又は効果が「悪性黒色腫」に変更された。

また、本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用療法について、2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、2018 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、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」及び 2021 年 5 月に「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対し、両剤を併用投与する際の用法及び用量が追加された。

さらに、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対しては、2020 年 11 月に本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用投与、本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与並びに本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤の併用投与に係る用法及び用量が追加され、2021 年 6 月に本薬とベバシズマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤の併用投与に係る添付文書の改訂を行った。

2018 年 8 月には、「本薬の投与量の体重換算用量から固定用量（1 回 240 mg の 2 週間間隔投与）への変更」、2018 年 9 月には「オプジーボ点滴静注 240 mg」の剤型追加、2020 年 8 月には「オプジーボ点滴静注 120 mg」の剤形追加、2020 年 9 月には「本薬 1 回 480 mg の 4 週間間隔投与の用法及び用量の追加」が承認された。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の小児患者に本薬を投与する際の用法及び用量を追加することを目的としている。添付文書（案）は、既存の添付文書［2021 年 6 月改訂（第 7 版）］に本一変申請に関する内容を追加することにより作成した。

以下に、本一変申請により添付文書の改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.8.1 用量及び用法（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

〈~~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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

下線部：追記、取消線部：削除

1.8.1.2 用法・用量（案）の設定根拠

難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫患者を対象に本薬の薬物動態、安全性及び有効性を検討した国内医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験、以下 1606 試験）の 1 歳以上 18 歳以下の患者を対象としたコホート 1 において用量制限毒性（DLT）評価を実施した結果、小児に対する本薬の推奨用法及び用量は、試験計画立案時の成人の用法及び用量と同じ「本薬 3.0 mg/kg を 2 週間間隔で投与」と判断された。また、コホート 1 及び 1 歳以上 24 歳以下の患者を対象としたコホート 2 においても DLT は認められず、本薬の忍容性が確認された。

有効性について、1606 試験に登録された古典的ホジキンリンパ腫（cHL）1 例において完全寛解が認められた。また、2.5.1.6.2 に示したとおり、小児 cHL に対する本薬の有効性は成人における有効性を外挿することが可能と考えられ、本薬は再発又は難治性の小児 cHL に対して優れた効果を示すと判断した。

安全性について、2.7.4.2.1.7 に示したとおり、NCCH1606 試験で登録された cHL1 例及びその他の固形がん 25 例を含めた 26 例と成人の HL を対象とした ONO-4538-15 試験で登録された 17 例における安全性を比較検討した結果、主に臨床検査に関連する副作用の発現頻度が高い傾向を示したが、緊急時に十分対応できる医療機関において小児がんに対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により適正に使用されることで管理可能と判断した。

なお、臨床検査に関連する副作用の発現頻度が高い傾向を示したことについて、1606 試験は 3 次治療以降の小児が対象であったこと、小児がんは殺細胞性抗悪性腫瘍剤に対する感受性が高く、成人と比較して強度の高い化学療法が実施されていた治療背景の差異が一因と考えられた。その他、斑状丘疹状皮疹の発現頻度が高かったものの、本薬の投与中止に至るものではなかった。

薬物動態について、2.7.2.3.1 に示したとおり、1606 試験の小児がん患者と国内臨床試験の成人がん患者における本薬 3 mg/kg 投与時の本薬の血清中濃度を比較したところ、成人と比較して小児の血清中濃度が若干低値を示す傾向があるものの、両者の分布の範囲は重なっており、小児と成人で曝露量に大きな違いは認められなかった。

以上より、小児における本薬の臨床推奨用法及び用量は本薬 3.0 mg/kg を 2 週間間隔投与と判断した。

成人では、2018 年 8 月に、「本薬の投与量の体重換算用量から固定用量への変更」が承認され、2020 年 9 月には、本薬の固定用量である「240 mg 2 週間間隔投与」に加えて、「480 mg 4 週間間隔投与」の追加が体重制限を設けずに承認されている。一般的に、有効性及び安全性に大きな違いがなければ、投与間隔の長い方が患者の時間的負担及び投薬に伴う侵襲や拘束に対する負担を軽減できるとされている。投与間隔の延長に繋がる「480 mg 4 週間間隔投与」の用法及び用量は、就学中の小児においても利便性が高く、通院に付添うことの多い家族への経済的、時間的な負担の軽減も期待できるため設定可能か検討した。成人と同様に小児においても本薬のリスクは管理可能であり忍容性に大きな差異はないこと、本薬 3 mg/kg 投与時に小児と成人で薬物動態に大きな違いが認められていないこと、体重を除く他の要因が抗体医薬品である本薬の消失プロセスに影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、また国民健康・栄養調査における体重の成人年齢区分では 1 又は 5 パーセントタイル値が概ね 40 kg 前後であったこと [1)] を踏まえ、体重 40 kg 以上の小児については、成人と同様に本薬の用法及び用量として固定用量を採用しても、体重換算用量と比較して臨床的に意義のある影響は生じないと考えられた。したがって、体重 40 kg 以上の小児に対しては、3 mg/kg の 2 週間間隔投与に加え、オプションとして「240 mg 2 週間間隔投与」及び「480 mg 4 週間間隔投与」を選択できるようにすることは可能と判断した。

1.8.2 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（小児 cHL）

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

下線部：追記

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

1.8.3 適用上の注意（案）及びその設定根拠

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

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

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

下線部：追記

小児に対する用法及び用量の追加に基づき設定した。

1.8.4 参考文献

1） 厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査特別集計. Available from: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h28.pdf

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に、本一変申請における本薬の添付文書（案）を示した。

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版、用法変更、用量変更）
＊20〇年〇月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号874291		
	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014 年 9 月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020 年 11 月
240mg	23000AMX00812000	2018 年 11 月

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

オプジーボ®点滴静注 20mg
オプジーボ®点滴静注 100mg
オプジーボ®点滴静注 120mg
オプジーボ®点滴静注 240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1)本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2)本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

〇悪性黒色腫
〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〇再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
〇再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
〇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
〇切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
〇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
〇がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
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。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.4 化学療法未治療の場合、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。
5.5 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。
5.6「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、17.1.13参照]
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.7「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14-17.1.16参照]
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.9 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。
5.10「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17参照]

〈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〉
5.11 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。
5.12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉
5.14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.16「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.21参照]

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.18 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。
5.19 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。
5.20「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。[17.1.22参照]

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6.用法及び用量

〈悪性黒色腫〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈~~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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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。[17.1.10参照]

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
7.9 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反

応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

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

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

8.4 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4 参照]

8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

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

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

8.8 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.17 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと[1]。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.7%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、心筋炎（頻度不明、0.1%）、筋炎（0.1%未満、0.5%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるク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。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎（1.1%、4.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、3.6%）

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

11.1.4 1型糖尿病

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

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（頻度不明、2.3%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1]）があらわれることがある。[8.9参照]

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT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%、3.8%）、肝炎（0.2%、1.9%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、13.0%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、8.0%）、

甲状腺炎（0.8%、1.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、3.1%）、下垂体機能低下症（0.2%、1.0%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、9.0%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、1.9%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、3.8%）等の副腎障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.3%）

11.1.13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.1%、0.5%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

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

11.1.15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.3%、5.1%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8参照］

11.1.16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11.1.17 結核（頻度不明、頻度不明）［9.1.4参照］

11.1.18 膵炎（0.3%、1.0%）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、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	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、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、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労（21.0%）、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿痂性皮疹、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、背部痛	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、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、錯感覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
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、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、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減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11.2.2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、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	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球数増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴	耳不快感

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		眼乾燥	霧視、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、上強膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢(23.5%)、悪心(19.8%)、嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、口内炎、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻
全身障害	疲労(22.0%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、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		結膜炎、肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染	癰、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(16.2%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症	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、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、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、筋力低下	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血	肺出血、発声障害、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、口腔咽頭痛、サーファクタントプロテイン増加	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(22.3%)、発疹(22.0%)、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加	血中CK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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

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

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

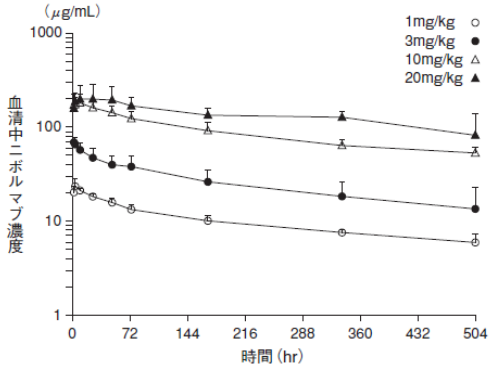
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与[注)]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）



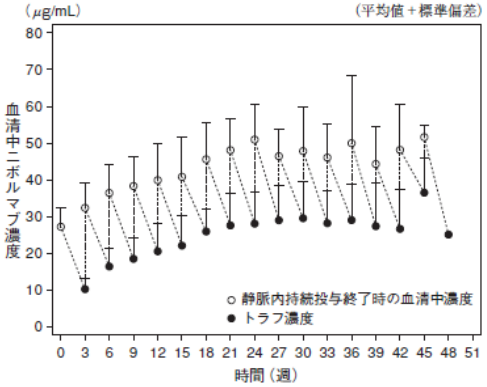
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

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

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

日本人の 1 歳以上 24 歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤 3mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時の Cmax は 46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$ は 7,224±1,635μg･hr/mL 及び $T_{1/2}$ は 347±108hr であった（n＝26）。また、投与後 2 週、4 週、8 週、12 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL 及び 57.4±24.7μg/mL であった（n＝7～24）。

16.8 その他

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

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

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

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

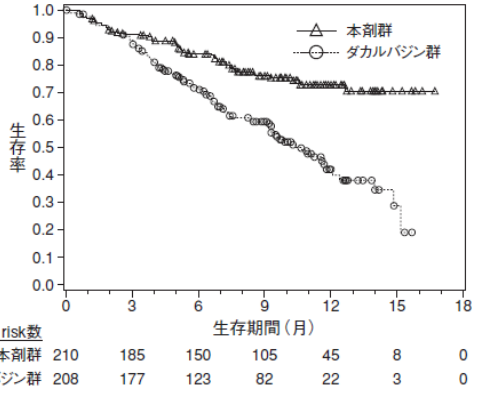
17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

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

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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例（本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE*2[NE～NE]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）。また、安全性評価対象 206 例中 153 例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 41 例（19.9%）、そう痒症 35 例（17.0%）、悪心 34 例（16.5%）、下痢 33 例（16.0%）、発疹 31 例（15.0%）であった[7]。［5.1 参照］



*2：NE は推定不能

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）

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[注1)]したときの有効性及び安全性を検

討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47[12.39～NE*3]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）。また、安全性評価対象 268 例中 199 例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 82 例（30.6%）、そう痒症 51 例（19.0%）、下痢 42 例（15.7%）、発疹 34 例（12.7%）、悪心 33 例（12.3%）であった[8,9]。［5.1 参照］

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

*3：NE は推定不能

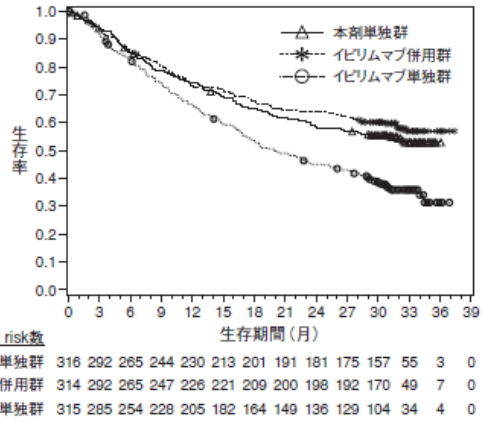
17.1.5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

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。また、安全性評価対象 30 例中 30 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱 12 例（40.0%）、リパーゼ増加 12 例（40.0%）、ALT 増加 11 例（36.7%）、AST 増加 11 例（36.7%）、そう痒症 10 例（33.3%）、食欲減退 8 例（26.7%）、倦怠感 7 例（23.3%）、甲状腺機能低下症 7 例（23.3%）、肝機能異常 7 例（23.3%）、嘔吐 6 例（20.0%）であった[10]。［5.1 参照］

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

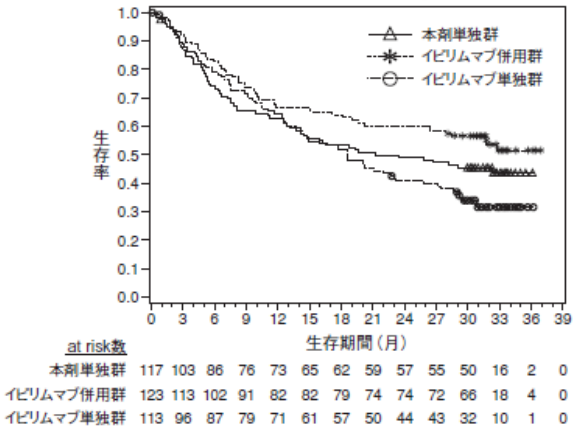
17.1.6 海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）

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）。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%）であった[11]。

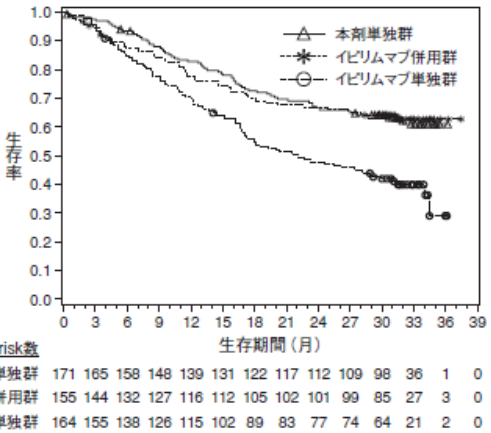


また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1%未満及び 1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。［5.1、7.2 参照］

PD-L1 発現率 1%未満



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]	

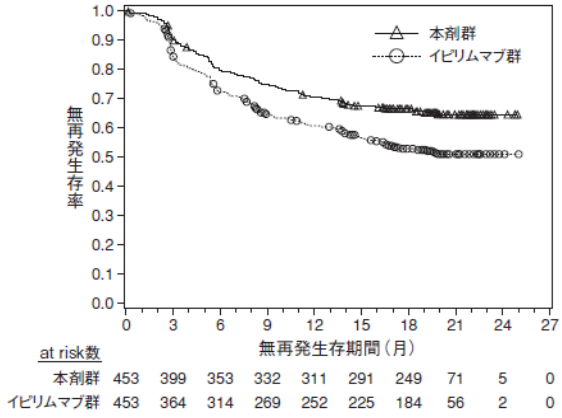
*4：本剤 1 回 1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5：NE は推定不能

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

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）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*6を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE*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）。また、安全性評価対象452例中385例（85.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労156例（34.5%）、下痢110例（24.3%）、そう痒症105例（23.2%）、発疹90例（19.9%）、悪心68例（15.0%）であった[12)]。[5.1参照]



*6：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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 扁平上皮癌

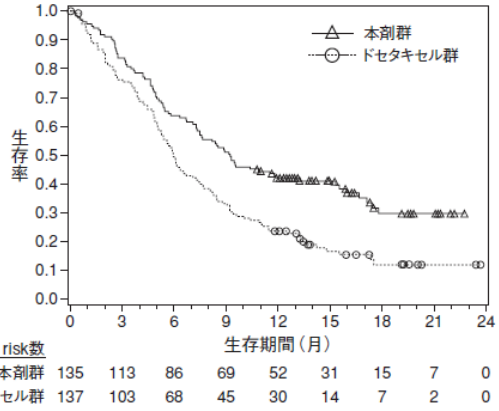
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)] した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。また、安全性評価対象 35 例中 24 例（68.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感 5 例（14.3%）、発熱 5 例（14.3%）、食欲減退 5 例（14.3%）、発疹 5 例（14.3%）であった[13)]。

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

（2）海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

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



17.1.9 非扁平上皮癌

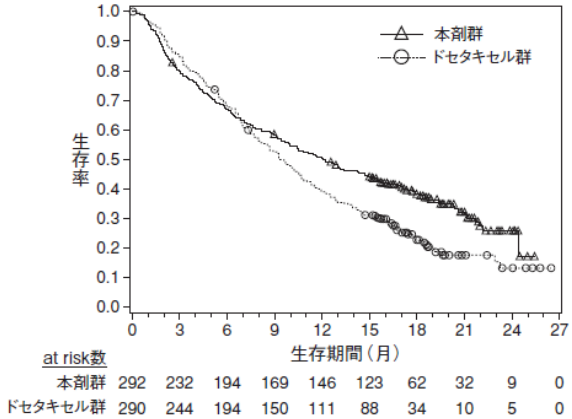
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）76 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)] した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。また、安全性評価対象 76 例中 64 例（84.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感 11 例（14.5%）、発熱 11 例（14.5%）、食欲減退 11 例（14.5%）、発疹 11 例（14.5%）、疲労 9 例（11.8%）、悪心 8 例（10.5%）であった[15)]。

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

（2）海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

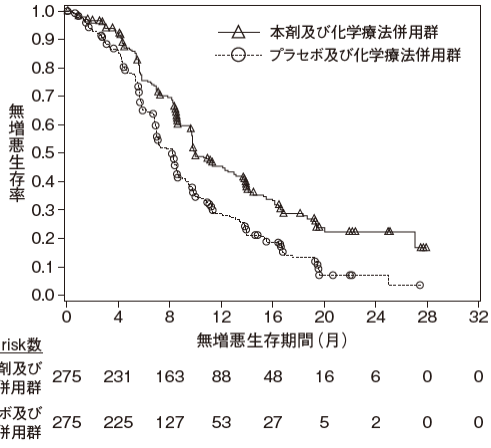
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)] したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別 log-rank 検定]、2015 年 3 月 18 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 287 例中 199 例（69.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 46 例（16.0%）、悪心 34 例（11.8%）、食欲減退 30 例（10.5%）、無力症 29 例（10.1%）であった[16)]。



（3）国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例

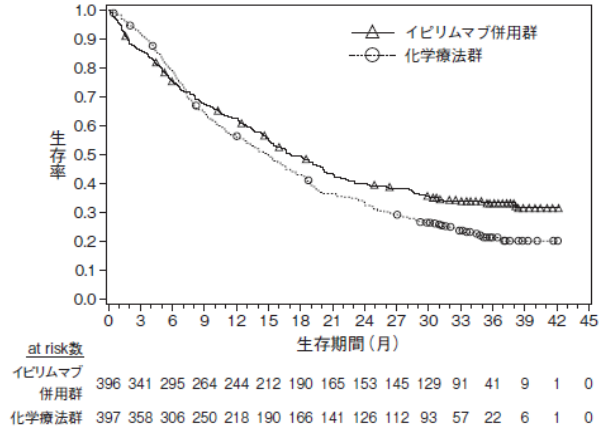
（日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C併用）*8群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で12.12[9.76～14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11[6.97～8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.56[96.37%信頼区間：0.43～0.71]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月10日データカットオフ）。また、安全性評価対象273例中269例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、脱毛症143例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー120例（44.0%）、好中球数減少116例（42.5%）、白血球数減少93例（34.1%）、便秘85例（31.1%）、食欲減退81例（29.7%）、発疹81例（29.7%）、貧血78例（28.6%）、関節痛69例（25.3%）であった[17]。［5.2参照］



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

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）

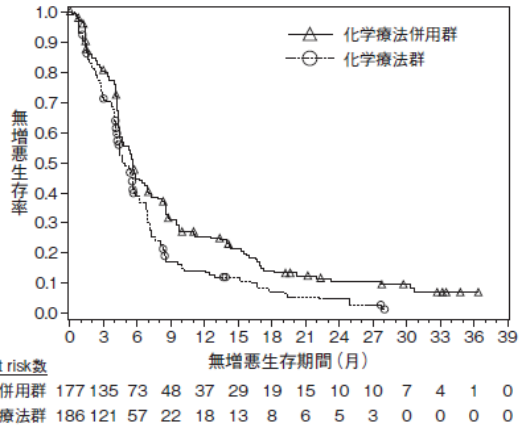
化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,166 例（日本人患者 143 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*9群 583 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 583 例）を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である PD-L1 発現率が 1%以上の患者（N+I 併用群 396 例、化学療法群 397 例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で 17.08[14.95～20.07]ヵ月、化学療法群で 14.88[12.71～16.72]ヵ月であり、N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79[97.72%信頼区間：0.65～0.96]、p=0.0066[層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 391 例中 302 例（77.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 73 例（18.7%）、下痢 70 例（17.9%）、そう痒症 62 例（15.9%）、疲労 56 例（14.3%）、甲状腺機能低下症 53 例（13.6%）、食欲減退 53 例（13.6%）、悪心 42 例（10.7%）であった[18]。



検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者（N+I 併用群 187 例、化学療法群 186 例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で 17.15[12.85～22.05]ヵ月、化学療法群で 12.19[9.17～14.32]ヵ月であり、ハザード比 0.62[95%信頼区間：0.48～0.78]であった（2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 185 例中 140 例（75.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 28 例（15.1%）、疲労 27 例（14.6%）、発疹 25 例（13.5%）、食欲減退 23 例（12.4%）、無力症 21 例（11.4%）、ALT 増加 21 例（11.4%）、リパーゼ増加 21 例（11.4%）、そう痒症 20 例（10.8%）、AST 増加 20 例（10.8%）、甲状腺機能低下症 19 例（10.3%）であった[18]。

*9：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注3]で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（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。

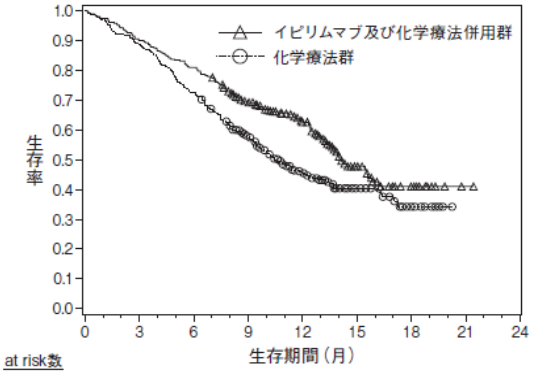
化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%未満の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 363 例（日本人患者 54 例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C 併用）*10群 177 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 186 例）を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 5.55[4.63～6.90]ヵ月、化学療法群で 4.70[4.21～5.59]ヵ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[97.72%信頼区間：0.56～0.95]、p=0.0070[層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 15.21[12.29～19.78]ヵ月、化学療法群で 12.19[9.17～14.32]ヵ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.78[97.72%信頼区間：0.60～1.02]、p=0.0352[層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 172 例中 159 例（92.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血 70 例（40.7%）、悪心 67 例（39.0%）、疲労 43 例（25.0%）、好中球減少症 41 例（23.8%）、食欲減退 39 例（22.7%）、便秘 38 例（22.1%）、好中球数減少 27 例（15.7%）、嘔吐 26 例（15.1%）、発疹 26 例（15.1%）、血小板数減少 21 例（12.2%）、無力症 18 例（10.5%）であった[18]。［5.2、7.4 参照］



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

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例（日本人患者 50 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C 併用）[*11]群 361 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 358 例）を対象に、化学療法を対照として、N+I+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I+C 併用群で 14.13[13.24～16.16]ヵ月、化学療法群で 10.74[9.46～12.45]ヵ月であり、N+I+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.69[96.71%信頼区間：0.55～0.87]、p=0.0006[層別 log-rank 検定]、2019 年 10 月 3 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 358 例中 322 例（89.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 94 例（26.3%）、貧血 80 例（22.3%）、下痢 73 例（20.4%）、無力症 73 例（20.4%）、そう痒症 66 例（18.4%）、発疹 64 例（17.9%）、疲労 59 例（16.5%）、食欲減退 56 例（15.6%）、甲状腺機能低下症 52 例（14.5%）、嘔吐 47 例（13.1%）であった[19]。[5.2 参照]



at risk数

イピリムマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

*11：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200 mg/m²、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

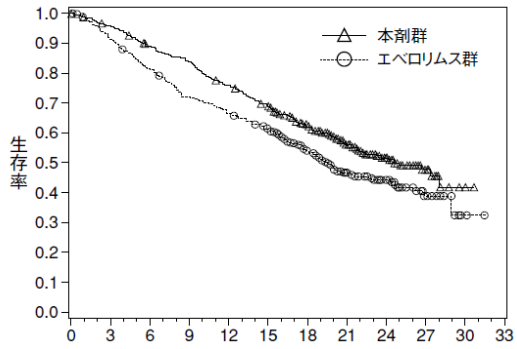
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

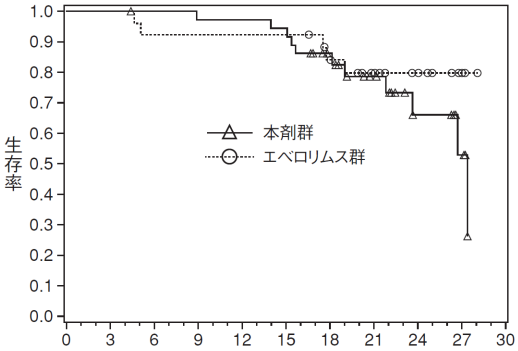
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 25.00[21.75～NE[*12]]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 406 例中 319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%）、発疹 41 例（10.1%）であった[20]。[5.6 参照]



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE[*12]]ヵ月、エベロリムス群で NE[*12][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）。



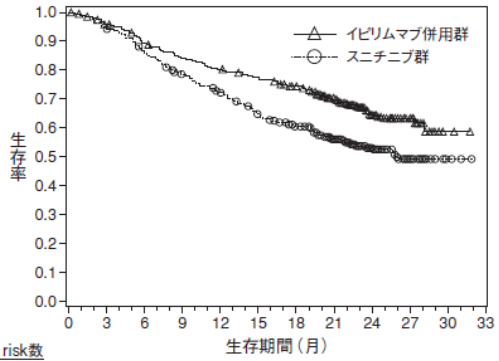
at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*12：NE は推定不能

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 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）[*13]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[*14] 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[*15][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE[*15]]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）。また、安全性評価対象 547 例中 509 例（93.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%）、リパーゼ増加 90 例（16.5%）、甲状腺機能低下症 85 例（15.5%）であった[21]。[5.6 参照]



at risk数

イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

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

*14：International Metastatic RCC Database Consortium

*15：NEは推定不能

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17例中17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）、筋肉痛2例（11.8%）であった[22)]。［5.7参照］

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

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17.1.15 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0%）、注入に伴う反応16例（20.0%）、発疹13例（16.3%）、発熱11例（13.8%）、関節痛11例（13.8%）、悪心10例（12.5%）、そう痒症8例（10.0%）、下痢8例（10.0%）であった[23)]。［5.7参照］

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

17.1.16 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606試験）

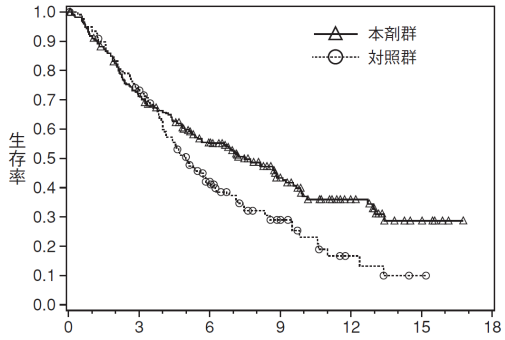
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*16を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少8例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例（23.1%）、好中球数減少6例（23.1%）、斑状丘疹状皮疹6例（23.1%）、発熱5例（19.2%）、低アルブミン血症5例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、蛋白尿3例（11.5%）であった[24)]。［5.7参照］

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）

プラチナ製剤を含む化学療法*17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*18患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で7.49[5.49～9.10]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）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）、貧血12例（5.1%）であった[25)]。［5.10参照］



at risk数							
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

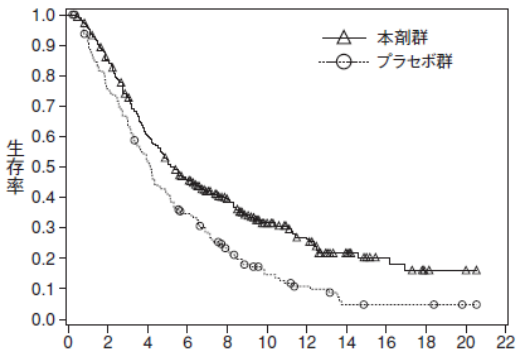
*17：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*18：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈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〉

17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下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[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）、疲労18例（5.5%）であった[26)]。



at risk数												
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

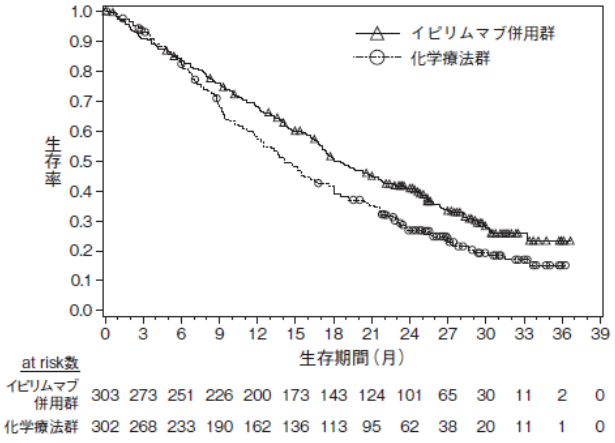
17.1.19 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[27]。

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

17.1.20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[19]群303例、化学療法群302例）を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で18.07[16.82～21.45]ヵ月、化学療法群で14.09[12.45～16.23]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74[96.6%信頼区間：0.60～0.91]、p=0.002[層別log-rank検定]、2020年3月25日データカットオフ）。また、安全性評価対象300例中240例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢62例（20.7%）、そう痒症49例（16.3%）、発疹43例（14.3%）、疲労41例（13.7%）、甲状腺機能低下症32例（10.7%）、悪心30例（10.0%）であった[28]。



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

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17.1.21 海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[29]。

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

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*[20]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢26例（21.8%）、疲労21例（17.6%）、そう痒症20例（16.8%）、発熱18例（15.1%）、AST増加17例（14.3%）、甲状腺機能低下症16例（13.4%）、悪心15例（12.6%）、ALT増加14例（11.8%）、甲状腺機能亢進症13例（10.9%）、発疹13例（10.9%）であった[30]。[5.16参照]

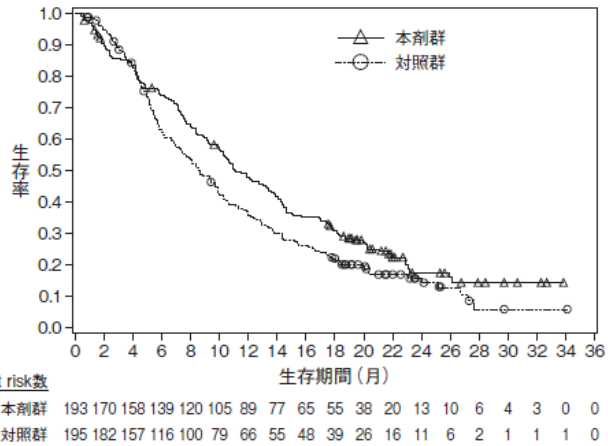
	例数　（%）
完全奏効（CR）	4　（3.4）
部分奏効（PR）	61　（51.3）
安　　定（SD）	37　（31.1）
進　　行（PD）	14　（11.8）
評価不能	3　（2.5）

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

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.22 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者*[21]388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で11.17[9.99～13.73]ヵ月、対照群で8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79[95%信頼区間：0.63～0.99]、p=0.0381[層別log-rank検定]、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0%）、下痢20例（10.4%）、甲状腺機能低下症17例（8.9%）、そう痒症17例（8.9%）、食欲減退15例（7.8%）、発熱15例（7.8%）、疲労14例（7.3%）であった[31]。[5.20参照]



*21：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にス

テント治療法を実施していない患者が対象とされた。

注 1)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。
注 2)本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。
注 3)本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。」である。
注 4)本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として､1回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。
注 5)本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。」である。
注 6)本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注 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 120mg〉
12mL［1 バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 240mg〉
24mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1) オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2) 小野薬品工業：海外第 I 相（CA209039）試験成績（社内資料）
3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4) Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs，2017；**35**：207-216（ONO-4538-01 試験）
5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4）
6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7) Robert C. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；372：320-330（CA209066 試験）
8) Weber J.S. et al.：Lancet Oncol.，2015；16：375-384（CA209037 試験）
9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12) Weber J. et al.：N.Engl.J.Med.，2017；**377**：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238 試験）
13) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.7）
14) Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；**373**：123-135（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；2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.8）
16) Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；**373**：1627-1639（CA209057 試験）
17) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
18) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）
19) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）
20) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；**373**：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025 試験）
21) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2018；**378**：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214 試験）
22) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016 年 12 月 2 日承認、CTD 2.7.6.4）
23) Younes A. et al.：Lancet Oncol.，2016；**17**：1283-1294（CA209205 試験）
24) 小野薬品工業：国内第 I 相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021 年 9 月承認、CTD 2.7.6.1）
25) Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，2016；**375**：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141 試験）
26) Kang Y-K. et al.：Lancet，2017；**390**：2461-2471（ONO-4538-12 試験）
27) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.6.1）
28) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）
29) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
30) Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol.，2018；36：773-779（CA209142 試験）
31) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験

成績（社内資料）
32）Wang C. et al. : Cancer Immunol.Res., 2014 ; **2** : 846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都新宿区西新宿６－５－１
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号

26.2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿６-５-１

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 26 年 5 月 29 日付薬食審査発 0529 第 1 号により以下のとおり通知されている。

日本名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

英　名：Nivolumab（Genetical Recombination）

1.9.2　INN

WHO Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として、以下のように掲載されている。

r-INN：nivolumab

（r-INN: List 69, WHO Drug Information Vol.27, No.1, 2013）

1.9.3 構造式等

（1） 化学構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD

ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV

IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND

DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH

KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP

EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE

MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

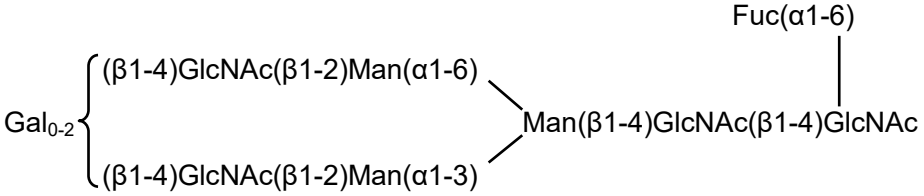
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



（2） 化学名（本質）

日本名：ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる 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 145,000）である。

英　名：Nivolumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human PD-1, whose amino acid residue at position 221 in the H-chain is substituted by Pro. Nivolumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nivolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.145,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 440 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

（3） 分子式［分子量］

$C_{6362}H_{9836}N_{1712}O_{1998}S_{42}$［143,619.17］（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖　$C_{2154}H_{3326}N_{576}O_{665}S_{16}$［48,443.96］

L 鎖　$C_{1027}H_{1596}N_{280}O_{334}S_{5}$［23,369.66］

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である。
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。
効能・効果	○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 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した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 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
用法・用量	〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（小児 cHL）

<table>
<tr><td>用法・用量（続き）</td><td>〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>
<table>
<tr><td>市販名</td><td>オプジーボ
点滴静注
20mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
100mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
120mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
240mg</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="4">ニボルマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>含量/容量
（1 バイアル中）</td><td>20mg/2mL</td><td>100mg/10mL</td><td>120mg/12mL</td><td>240mg/24mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂、♀</td><td>1、10
（10 mg/kg は雄のみ）</td><td>>50
（亜急性毒性試験の結果を参照）</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間
投与頻度</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内
4 週間
1 週 1 回</td><td>♂、♀</td><td>1、10、50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内
13 週間
1 週 2 回</td><td>♂、♀</td><td>10、50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>【ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与】
〈悪性黒色腫〉
・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）
副作用発現率：30／35＝85.7%
副作用の種類：そう痒症 11 例（31.4%）、遊離 T3 減少 8 例（22.9%）、血中 TSH 増加 7 例（20.0%）、白血球数減少 6 例（17.1%）、遊離 T4 減少 6 例（17.1%）、白斑 6 例（17.1%）
・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）
副作用発現率：18／24＝75.0%
副作用の種類：甲状腺機能低下症 6 例（25.0%）、白斑 5 例（20.8%）、そう痒症 5 例（20.8%）、倦怠感 4 例（16.7%）
・海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）
副作用発現率：153／206＝74.3%
副作用の種類：疲労 41 例（19.9%）、そう痒症 35 例（17.0%）、悪心 34 例（16.5%）、下痢 33 例（16.0%）、発疹 31 例（15.0%）
・海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）
副作用発現率：199／268＝74.3%
副作用の種類：疲労 82 例（30.6%）、そう痒症 51 例（19.0%）、下痢 42 例（15.7%）、発疹 34 例（12.7%）、悪心 33 例（12.3%）
・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）
副作用発現率：385／452＝85.2%
副作用の種類：疲労 156 例（34.5%）、下痢 110 例（24.3%）、そう痒症 105 例（23.2%）、発疹 90 例（19.9%）、悪心 68 例（15.0%）</td></tr>
</table>

副作用（続き）	〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 ・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験） 副作用発現率：24／35＝68.6% 副作用の種類：倦怠感 5 例（14.3%）、発熱 5 例（14.3%）、食欲減退 5 例（14.3%）、発疹 5 例（14.3%） ・海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験） 副作用発現率：76／131＝58.0% 副作用の種類：疲労 21 例（16.0%）、食欲減退 14 例（10.7%） ・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験） 副作用発現率：64／76＝84.2% 副作用の種類：倦怠感 11 例（14.5%）、発熱 11 例（14.5%）、食欲減退 11 例（14.5%）、発疹 11 例（14.5%）、疲労 9 例（11.8%） ・海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験） 副作用発現率：199／287＝69.3% 副作用の種類：疲労 46 例（16.0%）、悪心 34 例（11.8%）、食欲減退 30 例（10.5%）、無力症 29 例（10.1%） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 ・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 副作用発現率：319／406＝78.6% 副作用の種類：疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 ・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験） 副作用発現率：17／17＝100% 副作用の種類：発熱 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）、疲労 2 例（11.8%）、倦怠感 2 例（11.8%）、筋肉痛 2 例（11.8%） ・海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験） 副作用発現率：72／80＝90.0% 副作用の種類：疲労 20 例（25.0%）、注入に伴う反応 16 例（20.0%）、発疹 13 例（16.3%）、発熱 11 例（13.8%）、関節痛 11 例（13.8%） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 ・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11／CA209141 試験） 副作用発現率：139／236＝58.9% 副作用の種類：疲労 33 例（14.0%）、悪心 20 例（8.5%）、発疹 18 例（7.6%）、そう痒症 17 例（7.2%）、食欲減退 17 例（7.2%） 〈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〉 ・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験） 副作用発現率：141／330＝42.7% 副作用の種類：そう痒症 30 例（9.1%）、下痢 23 例（7.0%）、発疹 19 例（5.8%）、疲労 18 例（5.5%） 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 ・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験） 副作用発現率：23／34＝67.6% 副作用の種類：下痢 4 例（11.8%）、発疹 4 例（11.8%）、リパーゼ増加 4 例（11.8%） 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉 ・海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験） 副作用発現率：51／74＝68.9% 副作用の種類：疲労 17 例（23.0%）、下痢 16 例（21.6%）、そう痒症 10 例（13.5%）、リパーゼ増加 9 例（12.2%）、発疹 8 例（10.8%）

副作用（続き）	〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 ・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験） 副作用発現率：129／192＝67.2% 副作用の種類：発疹 23 例（12.0%）、下痢 20 例（10.4%）、甲状腺機能低下症 17 例（8.9%）、そう痒症 17 例（8.9%）、食欲減退 15 例（7.8%）、発熱 15 例（7.8%） 【イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与】 〈悪性黒色腫〉 ・国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験） 副作用発現率：30／30＝100% 副作用の種類：発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱 12 例（40.0%）、リパーゼ増加 12 例（40.0%）、ALT 増加 11 例（36.7%）、AST 増加 11 例（36.7%） ・海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験） 副作用発現率：300／313＝95.8% 副作用の種類：下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%） 〈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） PD-L1 発現率が 1%以上の患者： 副作用発現率：302／391＝77.2% 副作用の種類：発疹 73 例（18.7%），下痢 70 例（17.9%），そう痒症 62 例（15.9%），疲労 56 例（14.3%），甲状腺機能低下症 53 例（13.6%），食欲減退 53 例（13.6%） PD-L1 発現率が 1%未満の患者： 副作用発現率：140／185＝75.7% 副作用の種類：下痢 28 例（15.1%），疲労 27 例（14.6%），発疹 25 例（13.5%），食欲減退 23 例（12.4%），無力症 21 例（11.4%），ALT 増加 21 例（11.4%），リパーゼ増加 21 例（11.4%） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 ・国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験） 副作用発現率：509／547＝93.1% 副作用の種類：疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%） 〈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 試験） 副作用発現率：240／300＝80.0% 副作用の種類：下痢 62 例（20.7%）、そう痒症 49 例（16.3%）、発疹 43 例（14.3%）、疲労 41 例（13.7%）、甲状腺機能低下症 32 例（10.7%） 〈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〉 ・海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験） 副作用発現率：87／119＝73.1% 副作用の種類：下痢 26 例（21.8%）、疲労 21 例（17.6%）、そう痒症 20 例（16.8%）、発熱 18 例（15.1%）、AST 増加 17 例（14.3%） 【プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用投与】 〈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） PD-L1 発現率が 1%未満の患者： 副作用発現率：159／172＝92.4% 副作用の種類：貧血 70 例（40.7%），悪心 67 例（39.0%），疲労 43 例（25.0%），好中球減少症 41 例（23.8%），食欲減退 39 例（22.7%）

	【イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用投与】 〈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-4538-77/CA2099LA 試験） 副作用発現率：322／358＝89.9% 副作用の種類：悪心 94 例（26.3%），貧血 80 例（22.3%），下痢 73 例（20.4%），無力症 73 例（20.4%），そう痒症 66 例（18.4%） 【ベバシズマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用投与】 〈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-4538-52 試験） 副作用発現率：269／273＝98.5% 副作用の種類：脱毛症 143 例（52.4%），末梢性感覚ニューロパチー120 例（44.0%），好中球数減少 116 例（42.5%）、白血球数減少 93 例（34.1%），便秘 85 例（31.1%）	
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（小児 cHL）

（今回削除：取消線、今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈~~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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（小児 cHL）

化学名・別名	
毒性	
副作用	〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 ・国内第 I 相試験（NCCH1606 試験）* 副作用発現率：23/26 例（88.5%） 副作用の種類：リンパ球数減少 14 例（53.8%）、貧血 12 例（46.2%）、白血球数減少 8 例（30.8%）、血小板数減少 8 例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例（23.1%） *：本試験に登録された 26 例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は 1 例組み入れられた。
会社	

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD

ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV

IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND

DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH

KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP

EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE

MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

L 鎖：軽鎖、H 鎖：重鎖

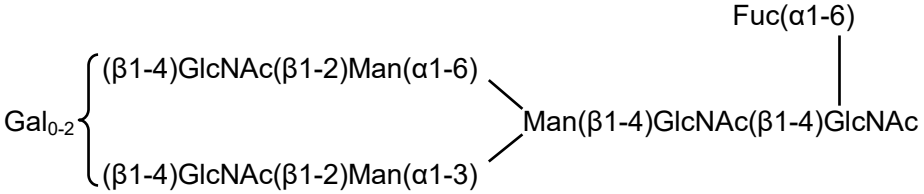
重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

重鎖 N290：糖鎖結合

重鎖 K440：部分的プロセシング

軽鎖 C214－重鎖 C127、重鎖 C219－重鎖 C219、重鎖 C222－重鎖 C222：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



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（小児cHL）

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
第3部　品質に関する文書							
本申請に際し、新たに提出する品質に関する文書はない。							

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（小児cHL）

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
第4部　非臨床試験報告書							
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（小児cHL）

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	申請電子データの提出有無
第5部　臨床試験報告書								
5.2 臨床試験一覧表								
5.2-1	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3 試験報告書及び関連情報								
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	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	無
5.3.1.4-2	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	無
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								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
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								

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（小児cHL）

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	申請電子データの提出有無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/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	難治小児悪性固形腫瘍およびホジキンリンパ腫患者を対象としたニボルマブの医師主導第Ⅰ相試験（NCCH1606）	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	－	評価	有
5.3.5.2-2	ONO-4538 第Ⅱ相試験　再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-15）	小野薬品工業株式会社	2015年3月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	－	参考	無
5.3.5.2-3	Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial（CA209070）	Davis KL, Fox E, Merchant MS, Reid JM, Kudgus RA, Liu X, et al.	2015年2月～2018年12月	海外	海外	Lancet Oncol. 2020;21:541-50	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	日本人小児がん患者と成人がん患者の血清中ニボルマブ濃度比較（Y20CP002）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	－	評価	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	NIVOLUMAB Injection for Intravenous Infusion 1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#10	Bristol-Myers Squibb	2019年7月～2020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（第12回）	小野薬品工業株式会社	2020年1月～2020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								

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（小児cHL）

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	申請電子データの提出有無
5.3.7-2	有害事象一覧表（NCCH1606）	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	有害事象一覧表（ONO-4538-15）	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表（NCCH1606）	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-15）	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表（NCCH1606）	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-15）	－	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献								
5.4-1	小児血液・腫瘍学	一般社団法人 日本小児血液・がん学会	－	－	－	診断と治療社	－	－
5.4-2	平成29年 全国がん登録罹患数・率報告 [update 2020年4月27日]	厚生労働省健康局がん・疾病対策課	－	－	－	https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf	－	－
5.4-3	The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists	－	－	－	Pathol Int. 2000;50:696-702	－	－
5.4-4	Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006	Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al.	－	－	－	Pathol Int. 2008;58:174-82	－	－
5.4-5	平成29年 患者調査（傷病分類編）	厚生労働省政策統括官（統計・情報政策、政策評価担当）	－	－	－	https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf	－	－
5.4-6	CancerMpact Hodgkin Lymphoma - Japan (Epidemiology/Incidence) [update 2020]	－	－	－	－	－	－	－
5.4-7	小児ホジキンリンパ腫	古賀友紀、熊谷昌明	－	－	－	日小血会誌. 2010;24:255-60	－	－
5.4-8	A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma	Satwani P, Ahn KW, Carreras J, Abdel-Azim H, Cairo MS, Cashen A, et al.	－	－	－	Bone Marrow Transplant. 2015;50:1416-23	－	－
5.4-9	ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス点滴静注用50 mg）医薬品添付文書　2019年12月改訂（第1版）	武田薬品工業株式会社	－	－	－	－	－	－
5.4-10	小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について	薬生薬審発1227第5号 平成29年12月27日	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（小児cHL）

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	申請電子データの提出有無
5.4-11	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007;19:813-24	—	—
5.4-12	Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305)	Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al.	—	—	—	Int J Hematol. 2010;92:713-24	—	—
5.4-13	Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial	Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al.	—	—	—	Lancet. 1993;341:1051-4	—	—
5.4-14	Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant	Crump M	—	—	—	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;326-33	—	—
5.4-15	Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant	Von Tresckow B, Müller H, Eichenhauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al.	—	—	—	Leuk Lymphoma. 2014;55:1922-4	—	—
5.4-16	High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Recurrent or Refractory Pediatric Hodgkin's Disease: Results and Prognostic Indices	Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, Wong RM, Amylon MD, Link MP, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2004;22:4532-40	—	—
5.4-17	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin' s lymphoma in the kingdom of Saudi Arabia:King Faisal specialist hospital and research center experience	Akhtar S, Abdelsalam M, El Weshi A, Al Husseini H, Janabi I, Rahal M, et al.	—	—	—	Bone Marrow Transplantation. 2008;42:S37–S40	—	—
5.4-18	Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy	Shankar A, Hayward J, Kirkwood A, McCarthy K, Hewitt M, Morland B, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2014;165:534-44	—	—
5.4-19	Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells	Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, Pinkus GS, Betting DJ, Timmerman JM	—	—	—	Clin Cancer Res. 2011;17:4232-44	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（小児cHL）

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	申請電子データの提出有無
5.4-20	Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas	Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, Parrens M, Ducassou S, Rullier A	—	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2019;e27571	—	—
5.4-21	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて	医薬審1334号　平成12年12月15日	—	—	—	—	—	—
5.4-22	Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry	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), Oncology Center of Excellence (OCE).	—	—	—	—	—	—
5.4-23	Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma	Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2012;30:2183-9	—	—
5.4-24	Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study	Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2012;30:2197-203	—	—
5.4-25	成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡　令和2年6月30日	—	—	—	—	—	—
5.4-26	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	—	—