

オブジーボ点滴静注 20mg
オブジーボ点滴静注 100mg
オブジーボ点滴静注 120mg
オブジーボ点滴静注 240mg
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
ニボルマブ（原発不明がん）

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
ニボルマブ（原発不明がん）

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（以下、本一変申請）は、ニボルマブの効能又は効果に「原発不明癌」を追加することを目的としている。

本一変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当該内容については [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			2018 年	2019 年	2020 年	2021 年 11 月
臨床 (国内)	医師主導 第II相試験	NM-K2002	② —————	—————	② —————	④ ●●●●●

囲み数字は月を示す（治験開始→データカットオフ→製造販売承認事項一部変更承認申請 [治験継続中]）。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（原発不明がん）

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
ニボルマブ（原発不明がん）

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、ニボルマブ）は、世界に先駆けて日本で 2014 年 7 月に製造販売承認されて以降、2021 年 9 月末時点で日本及び欧米等 6 カ国（米・英・独・仏・加・豪）を含む 65 以上の国又は地域において複数の適応で承認されている。一方、原発不明がんに関する適応でニボルマブが承認申請中又は承認されている国又は地域はない。

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]

[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表
ニボルマブ（原発不明がん）

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
ニボルマブ（原発不明がん）

「原発不明がん」に関する効能又は効果で承認されている薬剤はないため、同種同効品はなしとした。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

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（原発不明がん）

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）は、国内では2014年7月に「オブジーボ点滴静注 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、「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」は2021年5月の一次治療（イピリムマブ〔遺伝子組換え〕〔以下、イピリムマブ〕との併用）への適応拡大により効能又は効果が「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更された。

また、2018年8月には「本剤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「オブジーボ点滴静注 240 mgの剤形追加」、2020年8月には「オブジーボ点滴静注 120 mgの剤形追加」、2020年9月には「本剤1回480 mgの4週間間隔投与の用法及び用量の追加」、2021年9月には「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の小児患者の用法及び用量の追加が承認された。

一方、ニボルマブと他の抗悪性腫瘍剤と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」（イピリムマブとの併用）、2018年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」（イピリムマブとの併用）、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」（イピリムマブとの併用）、2020年11月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」（イピリムマブとの併用、化学療法との併用、イピリムマブ及び化学療法との併用）、2021年5月に「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」（イピリムマブとの併用）、2021年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」（カボザンチニブとの併用）に係る用法及び用量が追加され、2021年6月には「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」（ベバシズマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用）に係る添付文書の改訂を行った。

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、ニボルマブの効能又は効果に「原発不明癌」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

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

[2021年9月改訂（第9版）]を基に、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 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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
- 原発不明癌

下線部：追加

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

ニボルマブの「原発不明癌」に対する有効性は、原発不明がん患者を対象に化学療法既治療例における奏効率（ORR）を主要評価項目として検討した医師主導国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）の結果を基に評価した。

NM-K2002 試験の主な有効性の結果の要約を表 1.8.1-1 に示した。主要評価項目である化学療法既治療例における奏効率（中央判定）は 22.2%（95%CI [11.2, 37.1]）であり、事前に設定した統計仮説（奏効率の 95%CI の下限値が、プラセボの奏効率を自然経過の目安として設定した閾値奏効率 5.0%を上回る）を満たす結果であった。副次的評価項目である治療歴を問わない全体集団における奏効率（中央判定）は 21.4%（95%CI [11.6, 34.4]）であり、化学療法既治療例及び全体集団間でニボルマブの奏効率に大きな差異はなかった。また、奏効期間中央値は、化学療法既治療例において 12.4 カ月（95%CI [2.8, -]）、全体集団において 10.2 カ月（95%CI [2.8, 19.1]）であった。一次治療として実地医療で最も頻用されるプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法の奏効期間の中央値は 4.1～7 カ月との報告がある^{1)~3)}。なお、現状、参照可能な二次又は三次化学療法の奏効期間の報告はない。本試験でのニボル

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

マブの化学療法既治療例及び全体集団における奏効期間の中央値（12.4 カ月及び 10.2 カ月）は、プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法のすべての既報告の奏効期間を数値上上回っていた。さらに、NM-K2002 試験においては、ニボルマブの有効性の特徴である持続的な腫瘍縮小効果⁴⁾が、既承認のがん腫と同様に原発不明がんに対しても認められた。

以上のように、適応症を有する薬剤がない原発不明がんに対して、ニボルマブの投与により化学療法既治療例及び全体集団で一定の奏効及び持続的な腫瘍縮小効果が認められたことは、ニボルマブが治療ラインを問わず当該患者に対して有効であることを支持する結果であると判断し、効能又は効果（案）を「原発不明癌」と設定した。

表 1.8.1-1 主な有効性の結果の要約（中央判定）

解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
奏効率	n (%)	10 (22.2%)	2 (18.2%)	12 (21.4%)
	p-value*	0.0001	0.0327	<0.0001
	95%CI	[11.2;37.1]	[2.3;51.8]	[11.6;34.4]
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluated (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
病勢制御率	n (%)	24 (53.3%)	6 (54.5%)	30 (53.6%)
	95%CI	[37.9;68.3]	[23.4;83.3]	[39.7;67.0]
Overall survival	Median of Kaplan-Meier estimate	15.9	-	16.2
	95%CI	[8.4;21.5]	[2.6;-]	[8.4;-]
Progression-free survival	Median of Kaplan-Meier estimate	4.0	2.8	3.0
	95%CI	[1.9;5.8]	[1.1;6.5]	[1.9;5.3]
奏効期間	Analyzed number of subjects (Responders) n (%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	12 (100.0%)
	Median of Kaplan-Meier estimate	12.4	3.7	10.2
	95%CI	[2.8;-]	[2.3;5.1]	[2.8;19.1]

* : Binomial distribution p-value

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）

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 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC^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。 [17.1.12-17.1.14 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。 [17.1.15-17.1.17 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。 [17.1.18 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 フツ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。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（原発不明がん）

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。

[17.1.22 参照]

5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈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〉

5.18 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。 [17.1.23 参照]

〈原発不明癌〉

5.21 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

5.22 「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。 [17.1.24 参照]

注) : International Metastatic RCC Database Consortium

下線部：追加

1.8.1.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.21（「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。）

原発不明がんとは、十分な検索にも関わらず原発巣が不明で、組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍のことであり、確立した一つのがん腫として認識されている^{5)~7)}。NM-K2002 試験では、組織学的に転移巣と判明しており、かつ日本臨床腫瘍学会による原発不明がん診療ガイドライン⁵⁾で推奨されている各種検査を実施した上でも原発巣が特定できない上皮性悪性腫瘍の患者、かつ腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（原発不明がん）

を対象に、ニボルマブの有効性及び安全性が確認されたことから、本項を設定し注意喚起することとした。

5.22（「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。）

NM-K2002 試験では、原発不明がんのうち、以下に該当する、特定の治療法を有し長期生存が期待できる予後良好な患者群や、特定の治療法は有さないが予後良好な臨床像（予後良好因子）を呈する患者群は対象から除外した。

- 1) 腋窩リンパ節腫大のみ存在している女性の原発不明の腺癌
- 2) 腹膜播種（腹水）のみ認める女性の腺癌
- 3) 頸部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌
- 4) 鼠径部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮癌
- 5) 胚細胞腫瘍あるいは神経内分泌腫瘍の特徴を有している症例
- 6) 骨硬化性の骨転移のみを有する男性で血清若しくは腫瘍内の腫瘍マーカーである PSA が高値を示す症例

「17.臨床成績」の項に、NM-K2002 試験で除外したこれら患者群、及び化学療法歴の有無別の奏効率の成績を記載し、適応患者の選択について、注意喚起することとした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 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 ヶ月間までとする。

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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（原発不明がん）

〈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。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈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

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

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、原発不明癌〉

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：追加

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

NM-K2002 試験におけるニボルマブの用法及び用量は、ニボルマブを単独で投与する際の既承認の用法及び用量の一つである、240 mg（2 週間間隔、静脈内投与）であった。

NM-K2002 試験の有効性の結果は 1.8.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）並びにその設定根拠に示したとおりであり、ニボルマブは原発不明がんに対して臨床的に意義のある有効性を有していることが示された。

ニボルマブの原発不明がん患者における安全性について、NM-K2002 試験で発現率が高かった（10%以上）副作用は、甲状腺機能低下症及び発疹各 16.1%（9/56 例）、そう痒症 10.7%（6/56 例）であった。死亡に至った有害事象の発現率は 10.7%（6/56 例）、死亡に至った副作用は認められなかった。発現率が高かった（5%以上）重篤な有害事象は、悪性新生物進行 7.1%（4 例）であった。発現率が高かった（5%以上）重篤な副作用は認められず、最も発現率が高かった重篤な副作用は、肺臓炎 3.6%（2 例）であった。NM-K2002 試験で未知の副作用として、びまん性汎細気管支炎、ばら色糝糠疹、皮膚潰瘍及びフィブリン D ダイマー増加が報告されたが、1 例の報告であることから、現時点では添付文書（案）には反映しないこととした。原発不明がん患者で認められた副作用は、ニボルマブの既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であると判断した。

冒頭に記載したように、NM-K2002 試験のニボルマブの用法及び用量は「240 mg、2 週間間隔」であった。一方、用法及び用量（投与間隔）に複数の選択肢があれば、病状や臨床経過及びニボルマブ投与時の副作用発現状況を考慮した上で、患者のライフスタイルに合わせた柔軟な治療計画を設計することが可能となり、患者のみならず、医療スタッフ及び患者の治療に付き添う家族の負担の軽減につながる。既承認の効能又は効果に対するニボルマブ単独投与時の用法及び用量については、母集団薬物動態モデル及び曝露反応モデルを利用したシミュレーションによる検討結果をもとに、2020 年 9 月に「480 mg、4 週間間隔投与」の追

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

加が承認されている。原発不明がん及び既承認のがん腫において、ニボルマブの有効性及び安全性プロファイルに大きな違いは認められないため、原発不明がんでも既承認のがん腫と同様の用法及び用量を設定することとした。

以上より、「原発不明癌」に対するニボルマブの用法及び用量（案）を上記のとおり設定した。

1.8.3 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

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療切除不能な進行・再発の胃癌〉

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

- 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。
〈原発不明癌〉
- 7.11 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。

下線部：追加

1.8.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

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

「原発不明癌」に対するニボルマブと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ことから注意喚起することとした。

1.8.4 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

9.7 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、原発不明癌〉

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。

下線部：追加

1.8.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）の設定根拠

9.7 小児等（小児等を対象とした臨床試験は実施していない。）

小児等の原発不明癌患者を対象とした臨床試験は実施していないため、小児等を対象とした臨床試験は実施していないがん腫に原発不明癌を追加し、注意喚起することとした。

1.8.5 副作用（案）及びその設定根拠

1.8.5.1 副作用（案）

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 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%、6.6%）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、0.2%）、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%、4.1%）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、3.8%）

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%、0.4%）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、2.0%）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（0.1%未満、頻度不明）、AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.6%）、

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

肝炎（0.2%、2.0%）、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（7.0%、15.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、8.1%）、甲状腺炎（0.8%、1.8%）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%、2.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.2%）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%、8.4%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、2.1%）、尿細管間質性腎炎（0.2%、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%）、多形紅斑（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.4%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）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%、4.9%）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%、0.9%）

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。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

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			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(20.6%)、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、膿疱性皮疹、带状疱疹、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、高アマラーゼ血症、 <u>高リパーゼ血症</u>	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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（原発不明がん）

筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、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、頸部痛、腱炎、関節硬直、背部痛
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯感覚
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、白斑、酒さ、皮膚病変
血管障害			潮紅、ほてり、低血圧、血管炎、高血圧
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、耳鳴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（原発不明がん）

胃腸障害	下痢 (27.1%)、悪 心(19.9%)、 嘔吐、便秘、口内 炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、胃 食道逆流性疾患	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、 放屁、胃腸障害、口腔知覚不 全、口腔障害、腹水、腸管穿 孔、口唇炎、嚥下障害、十二指 腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出 血、歯肉出血、口腔内痛、舌 痛、痔核	胃潰瘍、流涎過多、口の 感覚鈍麻
全身障害	疲労 (22.5%)、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、带状疱疹、尿路 感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭 炎、歯周炎、爪感染	癩、外耳炎、中耳炎
代謝及び 栄養障害	食欲減退 (16.7%)、高 リパーゼ血 症、高アミ ラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血 症、脱水、低カリウム血 症、低アルブミン血症、 低マグネシウム血症、低 リン酸血症、高カリウム 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、代謝性 アシドーシス	高マグネシウム血症、総 蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系 及び結合 組織障害	関節痛、筋 肉痛	関節炎、背部痛、四肢 痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節 腫脹、頸部痛、脊椎関節障 害、側腹部痛、筋固縮、関節 硬直、リウマチ性多発筋痛、 腱炎、筋力低下、顎骨壊死	シェーグレン症候群、開 口障害
精神・神 経系障害	味覚異常、 頭痛	浮動性めまい、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、しゃつ くり、鼻出血、発声障 害、口腔咽頭痛	肺出血、気道の炎症、胸水、 喉頭痛、アレルギー性鼻炎、 喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低 酸素症、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 (21.7%)、 発疹 (21.8%)、 丘疹性皮 疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅 斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁 麻疹、尋常性白斑、皮膚乾 燥、手足症候群	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、苔癬様角化症、爪 の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿 疹、寝汗、多汗症	酒さ
血管障害	高血圧	低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓 症	

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（原発不明がん）

その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球形壊死性リンパ管炎
-----	--	------	---------------------------------------	--

下線部：追加、下線点線部：移動

1.8.5.2 副作用（案）の設定根拠

11.1 重大な副作用、及び 11.2 その他の副作用のニボルマブの単独投与時の集計に、NM-K2002 試験でニボルマブが投与された 56 例に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を加え、改訂した。

1.8.6 参考文献

- 1) Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al. Carboplatin plus Paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2000;18:3101-7.
- 2) Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA 3rd, Hermann RC, Steis R, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with Docetaxel plus Cisplatin or Carboplatin. Ann Oncol. 2000;11:211-5.
- 3) El-Rayes BF, Shields AF, Zalupski M, Heilbrun LK, Jain V, Terry D, et al. A phase II study of Carboplatin and Paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary. Am J Clin Oncol. 2005;28:152-6.
- 4) Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-year follow-up of Nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 study. J Clin Oncol. 2018;36:1675-84.
- 5) 日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 改訂第2版. 2018.
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Cancer of Unknown Primary). 2020.
- 7) Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v133-8.

1.8.7 添付文書（案）

次頁以降に、本一変申請の添付文書（案）を添付した。

**20〇年〇月改訂（第〇版、効能変更）

*20〇年〇月改訂（第〇版）

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

オブジーボ[®]点滴静注 20mg
オブジーボ[®]点滴静注 100mg
オブジーボ[®]点滴静注 120mg
オブジーボ[®]点滴静注 240mg
OPDIVO[®] I.V. Infusion

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

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	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 点滴静注 240mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}				
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg /2mL	100mg /10mL	120mg /12mL	240mg /24mL	
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量	720mg 141mg 70.1mg 0.189mg 4.8mg 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	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 点滴静注 240mg
剤形	注射剤（バイアル）			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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
- 原発不明癌

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 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC^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。[17.1.12-17.1.14参照]
- 〈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。[17.1.15-17.1.17参照]
- 〈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. 18参照]
- 〈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. 22参照]
- 5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈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〉
- 5.18 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. 23参照]
- 〈原発不明癌〉
- 5.21 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5.22 「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. 24参照]

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。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリ

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈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、原発不明癌〉

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は、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。

〈原発不明癌〉

7.11 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、原発不明癌〉

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。

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%、6.6%）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、0.2%）、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%、4.1%）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、3.8%）

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%、0.4%）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、2.0%）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（0.1%未満、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%、4.6%）、肝炎（0.2%、2.0%）、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（7.0%、15.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、8.1%）、甲状腺炎（0.8%、1.8%）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%、2.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.2%）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%、8.4%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、2.1%）、尿管間質性腎炎（0.2%、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%）、多形紅斑（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.4%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）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%、4.9%）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 肺炎（0.3%、0.9%）

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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			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、角膜炎	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(20.6%)、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎	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、膿疱性皮膚疹、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、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、筋縮、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、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直、背部痛	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈査異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽喉痛、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、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、白斑、酒さ、皮膚病変	
血管障害			潮紅、ほてり、低血圧、血管炎、高血圧	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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、組織球生壊死性リンパ管炎	

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	リンパ管炎、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、耳鳴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、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(27.1%)、悪心(19.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻
全身障害	疲労(22.5%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、粘膜炎、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	癩、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(16.7%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、高カリウム血症	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、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、筋力低下、顎骨壊死	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、錯覚、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	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害、口腔咽頭痛	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(21.7%)、発疹(21.8%)、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥、手足皸裂	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、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症	酒さ
血管障害	高血圧	低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球生壊死性リンパ管炎

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、激しく攪拌しないこと。
- 14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
- 14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
- 14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた^{2,3)}。

15.2 非臨床試験に基づく情報

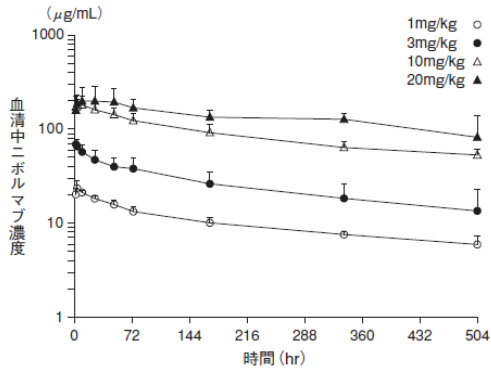
- サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

- 日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与³⁾したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス(CL)は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積(Vss)は体重あたりの血漿量(約50mL/kg)に近い値を示した⁴⁾。(平均値±標準偏差、1mg/kg:n=3、3mg/kg:n=5、10mg/kg:n=6、20mg/kg:n=3)



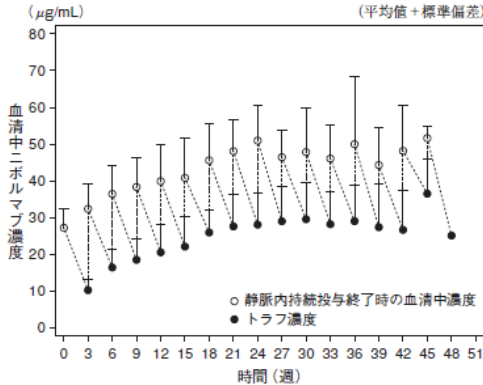
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
V _{ss} (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3)}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的小児悪性固形腫瘍患者に本剤 3mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時の Cmax は 46.4±8.7μg/mL、

AUC₀₋₃₃₆ は 7,224±1,635μg·hr/mL 及び T_{1/2} は 347±108hr であった (n=26)。また、投与後 2 週、4 週、8 週、12 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL 及び 57.4±24.7μg/mL であった (n=7~24)。

16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤 240mg を Q2W で投与した際と本剤 480mg を Q4W で投与した際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回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%*) 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)

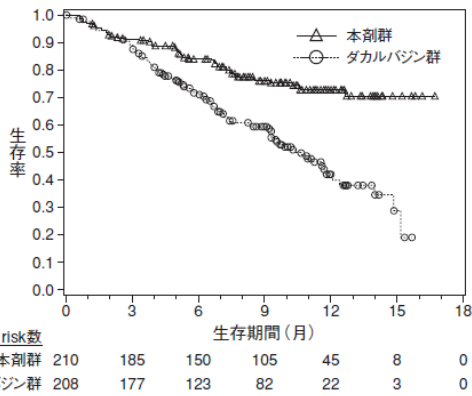
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.2% (90%信頼区間: 16.7~45.9%) であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0% であった。また、安全性評価対象 24 例中 18 例 (75.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 6 例 (25.0%)、白斑 5 例 (20.8%)、そう痒症 5 例 (20.8%)、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

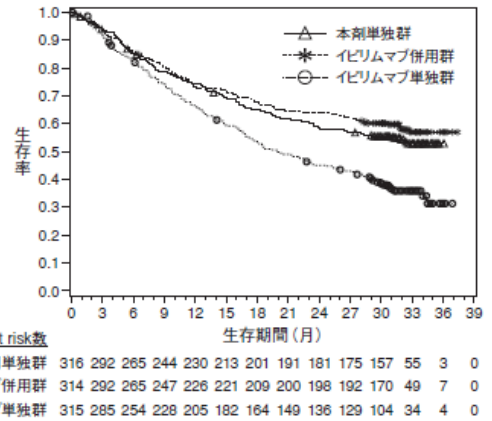
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象に、本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 33.3% (95%信頼区間: 17.3~52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。また、安全性評価対象 30 例中 30 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹 18 例 (60.0%)、下痢 16 例 (53.3%)、発熱 12 例 (40.0%)、リパーゼ増加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

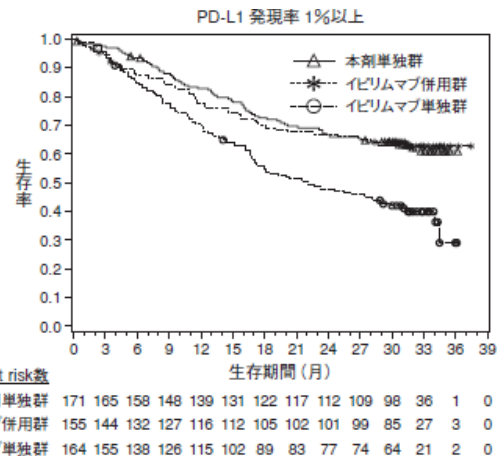
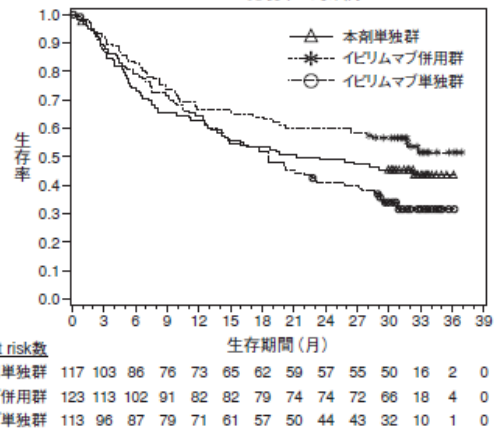
17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験)

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]、本剤単独投与: ハザード比 0.63[98%信頼区間: 0.48~0.81]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例 (95.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は、下痢 142 例 (45.4%)、疲労 118 例 (37.7%)、そう痒症 112 例 (35.8%)、発疹 91 例 (29.1%)、悪心 88 例 (28.1%) であった¹¹⁾。



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]



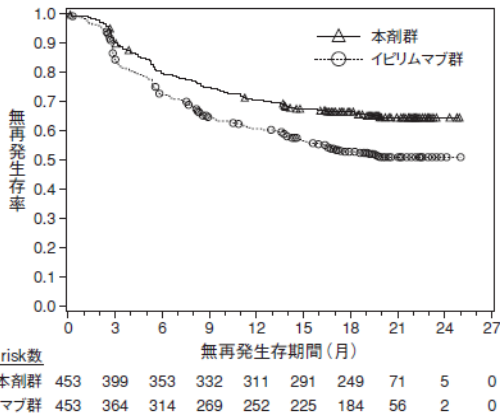
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) *5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.59 [0.42~0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67~23.20]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	0.54 [0.39~0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08~29.67]	
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.74 [0.52~1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01~NE]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]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

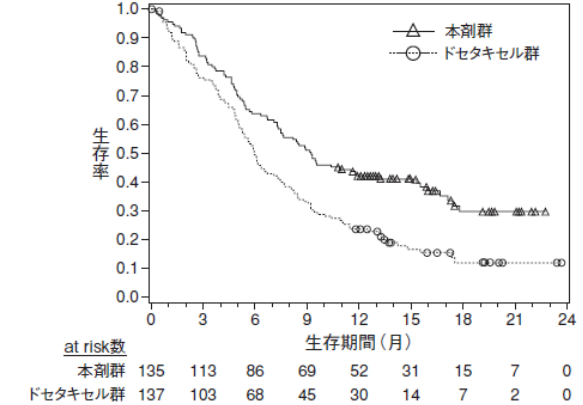
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

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

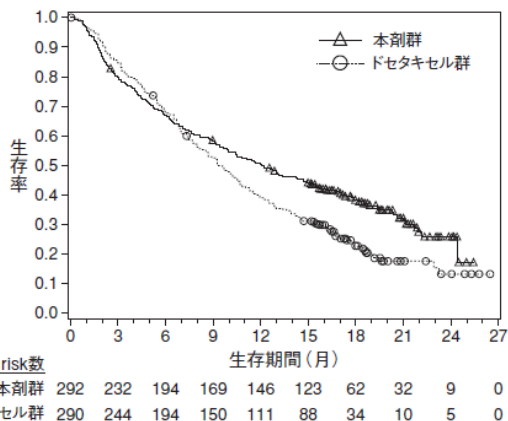
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

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)

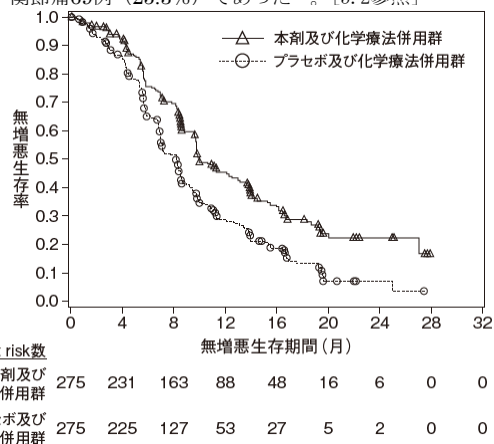
(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

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ペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C併用）*8群275例、プラセボとプラチナ製剤及びペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で12.12[9.76~14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11[6.97~8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計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]

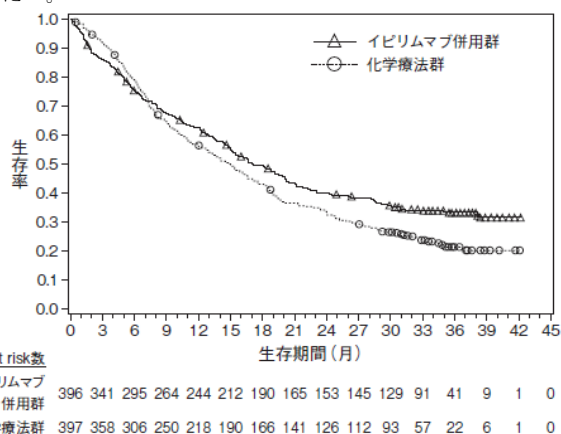


*8：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200 mg/m²、ペバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.10 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

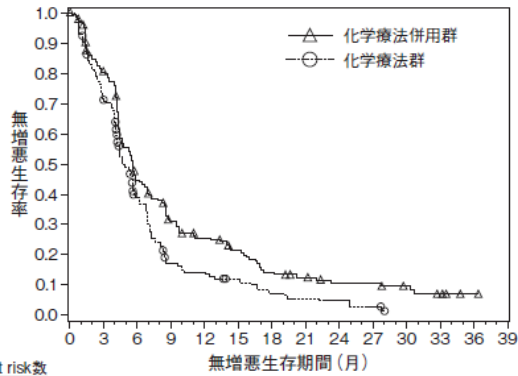
トオフ）。また、安全性評価対象391例中302例（77.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹73例（18.7%）、下痢70例（17.9%）、そう痒症62例（15.9%）、疲労56例（14.3%）、甲状腺機能低下症53例（13.6%）、食欲減退53例（13.6%）、悪心42例（10.7%）であった¹⁸⁾。



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]

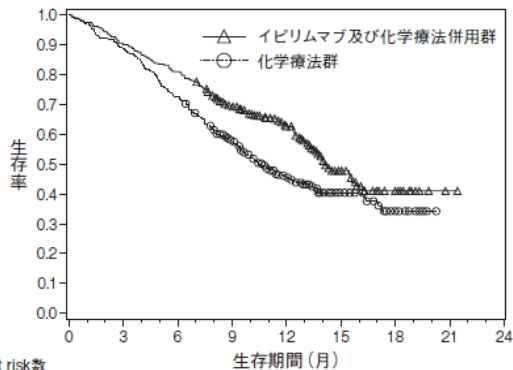


化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

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

17.1.11 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] 月、化学療法群で 10.74 [9.46~12.45] 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]



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、

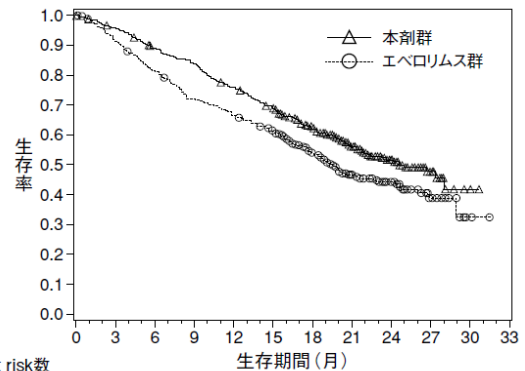
シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min)を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を6週間間隔で点滴静注した。

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分以上の間隔に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分以上の間隔に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〉

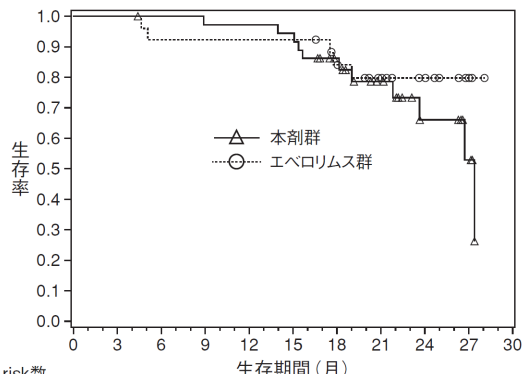
17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)

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] 月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] 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]



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] 月、エベロリムス群で NE*12 [NE~NE] 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)。



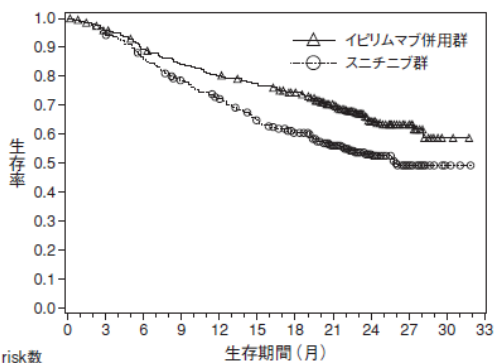
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*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	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
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

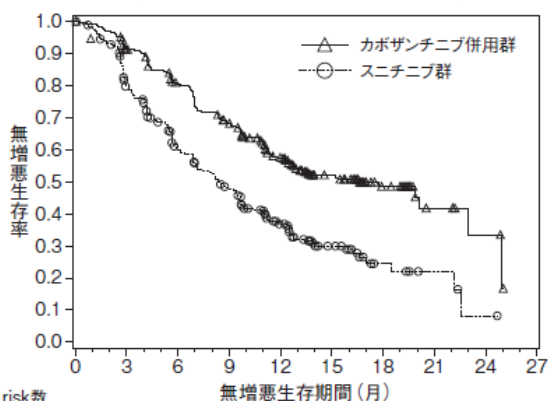
*13: 本剤 1 回 3mg/kg(体重)とイピリムマブ(遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg(体重)を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg(体重)を 2 週間間隔で点滴静注^{注 4)}した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*14: International Metastatic RCC Database Consortium

*15: NE は推定不能

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 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 651 例（日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用（N+C 併用群）*¹⁶群 323 例、スニチニブ群 328 例）を対象に、スニチニブを対照として、N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、N+C 併用群で 16.59 [12.45~24.94]ヵ月、スニチニブ群で 8.31 [6.97~9.69]ヵ月であり、N+C 併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.51 [95%信頼区間：0.41~0.64]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 320 例中 309 例（96.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 182 例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例（38.1%）、甲状腺機能低下症 107 例（33.4%）、高血圧 97 例（30.3%）、疲労 86 例（26.9%）、ALT 増加 80 例（25.0%）、AST 増加 75 例（23.4%）、味覚不全 69 例（21.6%）、悪心 68 例（21.3%）、食欲減退 65 例（20.3%）であった²²。[5.6 参照]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.15 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²³。[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。

17.1.16 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²⁴。[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)

17.1.17 国内第Ⅰ相試験 (NCCHI1606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*¹⁷を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria (2007) に基づく治験責任医師判定）は完全寛解 (CR) であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少8例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例（23.1%）、好中球数減少6例（23.1%）、斑状丘疹状皮膚疹6例（23.1%）、発熱5例（19.2%）、低アルブミン血症5例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、蛋白尿3例（11.5%）であった²⁵。[5.7参照]

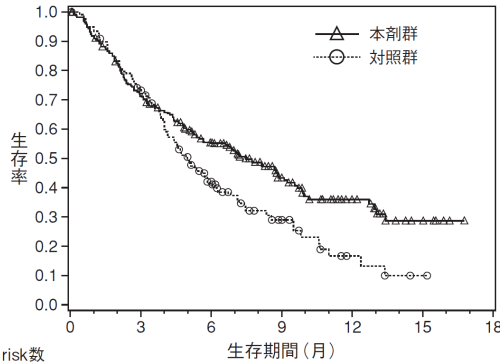
*17: 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.18 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*¹⁸終了後から 6 ヶ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法に適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*¹⁹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²⁶⁾。[5.10 参照]

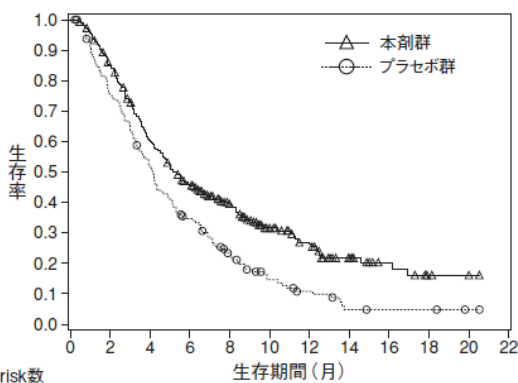


*18：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
*19：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈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〉

17.1.19 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5cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む）。本剤群330例、プラセボ群163例を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注1)}したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）、疲労18例（5.5%）であった²⁷⁾。



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.20 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）

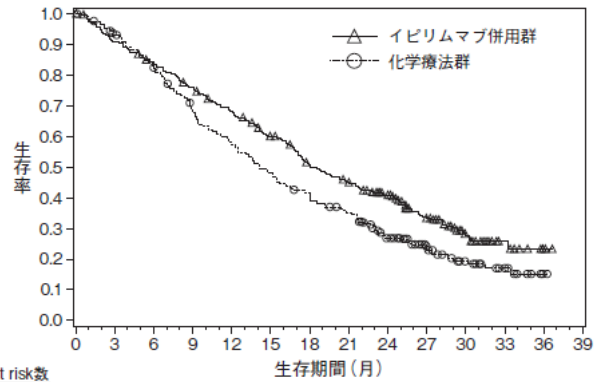
プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象

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²⁸⁾。

	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)

17.1.21 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）^{注2)}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²⁹⁾。



*20：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分以上の間隔に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〉

17.1.22 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³⁰⁾。

	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、本剤とイビリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した*21。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]

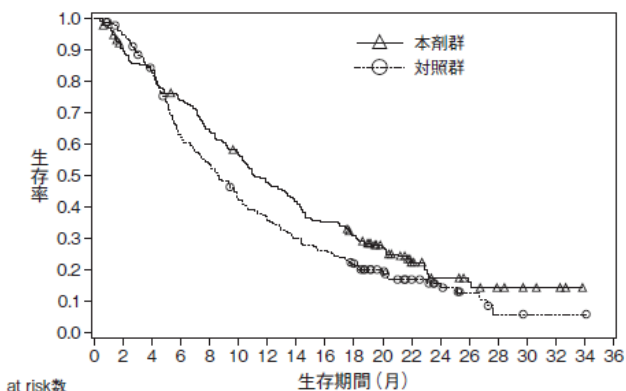
	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.4)
部分奏効 (PR)	61 (51.3)
安定 (SD)	37 (31.1)
進行 (PD)	14 (11.8)
評価不能	3 (2.5)

*21: 本剤 1 回 3mg/kg (体重) とイビリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注³⁴⁾ した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔を置いて投与を開始した。

〈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〉

17.1.23 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²²⁾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] カ月、対照群で 8.54 [7.20~9.89] カ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計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³²⁾。[5.20 参照]



*22: 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。

〈原発不明癌〉

17.1.24 国内第Ⅱ相試験 (NM-K2002 試験)

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸部腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検査及び必要に応じた専門的な診察 (乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科) により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍 (悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く) 患者²³⁾56 例を対象に、本剤 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者 (45 例) の奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) の結果は、22.2% (95%信頼区間: 11.2~37.1%、事前に設定した閾値は 5.0%) であった。なお、化学療法歴のない患者 (11 例) の奏効率の結果は、18.2% (95%信頼区間: 2.3~51.8%) であった。また、安全性評価対象 56 例中 35 例 (62.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 9 例 (16.1%)、発疹 9 例 (16.1%)、そう痒症 6 例 (10.7%) であった³³⁾。[5.22 参照]

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

*23: 以下のいずれかに該当する患者は除外とした。

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

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ビリムマブ (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・直腸癌に対してイビリムマブ (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ビリムマブ (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³⁾。

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

〈オブジーボ点滴静注 20mg〉

2mL [1 バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 100mg〉

10mL [1 バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 120mg〉

12mL [1 バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 240mg〉

24mL [1 バイアル]

23. 主要文献

- 1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
- 2) 小野薬品工業：海外第 I 相（CA209039）試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：海外第 II 相（CA209205）試験成績（社内資料）
- 4) Yamamoto N. et al. : Invest.New Drugs, 2017 ; **35** : 207-216 (ONO-4538-01 試験)
- 5) 小野薬品工業：国内第 II 相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6) 小野薬品工業：国内第 II 相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
- 7) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 2015 ; 372 : 320-330 (CA209066 試験)
- 8) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 2015 ; 16 : 375-384 (CA209037 試験)
- 9) 小野薬品工業：海外第 III 相（CA209037）試験成績（社内資料）
- 10) 小野薬品工業：国内第 II 相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
- 11) 小野薬品工業：海外第 III 相（CA209067）試験成績（社内資料）
- 12) Weber J. et al. : N.Engl.J.Med., 2017 ; **377** : 1824-1835 (ONO-4538-21/CA209238 試験)
- 13) 小野薬品工業：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：国際共同第 III 相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）
- 23) 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）
- 24) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 2016 ; **17** : 1283-1294 (CA209205 試験)
- 25) 小野薬品工業：国内第 I 相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021 年 9 月 日承認、CTD 2.7.6.1）
- 26) Ferris R.L. et al. : N.Engl.J.Med., 2016 ; **375** : 1856-1867 (ONO-4538-11/CA209141 試験)
- 27) Kang Y-K. et al. : Lancet, 2017 ; **390** : 2461-2471 (ONO4538-12 試験)
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) 小野薬品工業：海外第 II 相（CA209142）試験成績（社内資料）
- 31) Overman M.J. et al. : J.Clin.Oncol., 2018 ; 36 : 773-779 (CA209142 試験)
- 32) 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）
- 33) 小野薬品工業：国内第 II 相（NM-K2002）試験成績（社内資料；202●年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
- 34) 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
ニボルマブ（原発不明がん）

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
ニボルマブ（原発不明がん）

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 一般的名称に係る文書
ニボルマブ（原発不明がん）

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 FTLLTISLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSKRYI ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND
 DYWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH
 KPSNTKVKDR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
 EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY
 SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

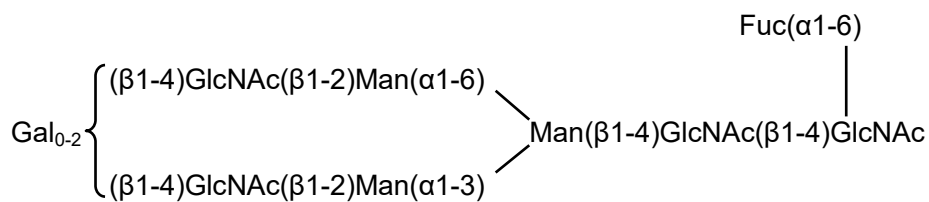
H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ（原発不明がん）

(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（ γ 4 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 (γ 4-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
ニボルマブ（原発不明がん）

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
ニボルマブ（原発不明がん）

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（ γ 4 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	<ul style="list-style-type: none"> ○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	<p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

<p>用法・用量</p>	<p>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。</p>																																													
<p>劇薬等の指定</p>	<p>原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</p>																																													
<p>市販名及び有効成分・分量</p>	<table border="1" data-bbox="496 696 1369 958"> <tr> <td data-bbox="496 696 639 808">市販名</td> <td data-bbox="639 696 820 808">オブジーボ 点滴静注 20mg</td> <td data-bbox="820 696 1000 808">オブジーボ 点滴静注 100mg</td> <td data-bbox="1000 696 1181 808">オブジーボ 点滴静注 120mg</td> <td data-bbox="1181 696 1369 808">オブジーボ 点滴静注 240mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 808 639 842">有効成分</td> <td colspan="4" data-bbox="639 808 1369 842">ニボルマブ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 842 639 958">含量/容量 (1バイアル中)</td> <td data-bbox="639 842 820 958">20mg/2mL</td> <td data-bbox="820 842 1000 958">100mg/10mL</td> <td data-bbox="1000 842 1181 958">120mg/12mL</td> <td data-bbox="1181 842 1369 958">240mg/24mL</td> </tr> </table>					市販名	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 点滴静注 240mg	有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）				含量/容量 (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL																										
市販名	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 点滴静注 240mg																																										
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）																																													
含量/容量 (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL																																										
<p>毒性</p>	<table border="1" data-bbox="483 958 1369 1431"> <tr> <td colspan="6" data-bbox="483 958 1369 992">急性</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 992 592 1043">動物種</td> <td data-bbox="592 992 722 1043">投与経路</td> <td data-bbox="722 992 831 1043">性</td> <td data-bbox="831 992 1114 1043">投与量 (mg/kg)</td> <td colspan="2" data-bbox="1114 992 1369 1043">概略の致死量 (mg/kg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1043 592 1126">サル</td> <td data-bbox="592 1043 722 1126">静脈内</td> <td data-bbox="722 1043 831 1126">♂、♀</td> <td data-bbox="831 1043 1114 1126">1、10 (10 mg/kg は雄のみ)</td> <td colspan="2" data-bbox="1114 1043 1369 1126">>50 (亜急性毒性試験の結果を参照)</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="483 1126 1369 1160">亜急性</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1160 592 1243">動物種</td> <td data-bbox="592 1160 722 1243">投与経路 投与期間 投与頻度</td> <td data-bbox="722 1160 831 1243">性</td> <td data-bbox="831 1160 975 1243">投与量 (mg/kg)</td> <td data-bbox="975 1160 1114 1243">無毒性量 (mg/kg)</td> <td data-bbox="1114 1160 1369 1243">主な所見</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1243 592 1431" rowspan="2">サル</td> <td data-bbox="592 1243 722 1326">静脈内 4週間 1週1回</td> <td data-bbox="722 1243 831 1326">♂、♀</td> <td data-bbox="831 1243 975 1326">1、10、50</td> <td data-bbox="975 1243 1114 1326">50</td> <td data-bbox="1114 1243 1369 1326">特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1326 722 1431">静脈内 13週間 1週2回</td> <td data-bbox="722 1326 831 1431">♂、♀</td> <td data-bbox="831 1326 975 1431">10、50</td> <td data-bbox="975 1326 1114 1431">50</td> <td data-bbox="1114 1326 1369 1431">特記すべき所見なし</td> </tr> </table>					急性						動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)		サル	静脈内	♂、♀	1、10 (10 mg/kg は雄のみ)	>50 (亜急性毒性試験の結果を参照)		亜急性						動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	サル	静脈内 4週間 1週1回	♂、♀	1、10、50	50	特記すべき所見なし	静脈内 13週間 1週2回	♂、♀	10、50	50	特記すべき所見なし
急性																																														
動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)																																										
サル	静脈内	♂、♀	1、10 (10 mg/kg は雄のみ)	>50 (亜急性毒性試験の結果を参照)																																										
亜急性																																														
動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																																									
サル	静脈内 4週間 1週1回	♂、♀	1、10、50	50	特記すべき所見なし																																									
	静脈内 13週間 1週2回	♂、♀	10、50	50	特記すべき所見なし																																									
	<p>【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</p>																																													

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

副作用	<p>(15.7%)、発疹 34 例 (12.7%)、悪心 33 例 (12.3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%) <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%) <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%) <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%) ・国内第I相試験 (NCCH1606 試験) 副作用発現率：23/26=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%)、好中球数減少 6 例 (23.1%)、斑状丘疹状皮疹 6 例 (23.1%) <p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%) <p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%)
-----	--

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

副作用（続き）	<p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>【イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与】</p> <p>〈悪性黒色腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%）
---------	--

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

副作用（続き）	<p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>【カボザンチニブ併用投与】 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第III相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験） 副作用発現率：309/320=96.6% 副作用の種類：下痢 182 例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例（38.1%）、甲状腺機能低下症 107 例（33.4%）、高血圧 97 例（30.3%）、疲労 86 例（26.9%） <p>【プラチナ製剤を含む化学療法併用投与】 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第III相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験） Part 1（PD-L1 発現率が 1%未満）： 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%） <p>【イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与】 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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%） <p>【ベバシズマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与】 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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（原発不明がん）

（今回追加：下線）

化学名・別名 構造式	
<p>効能・効果</p>	<p>○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 ○原発不明癌</p>
	<p>（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。</p> <p>（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。</p> <p>（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌） 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>（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。</p> <p>（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。</p> <p>（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。</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

用法・用量	<p>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。</p> <p>〈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、<u>原発不明癌</u>〉</p> <p>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。</p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<p>【ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与】</p> <p><u>〈原発不明癌〉</u></p> <p>・ <u>国内第II相試験（NM-K2002 試験）</u></p> <p><u>副作用発現率：35/56=62.5%</u></p> <p><u>副作用の種類：甲状腺機能低下症9例（16.1%）、発疹9例（16.1%）、そう痒症6例（10.7%）、下痢5例（8.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4例（7.1%）</u></p>
会社	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

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 FTLLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRFTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND
 DYWGQGTLLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTECNVDH
 KPSNTKVKDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
 EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKQPREPQ VYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV LDSDGSFFLY
 SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

L鎖：軽鎖、H鎖：重鎖

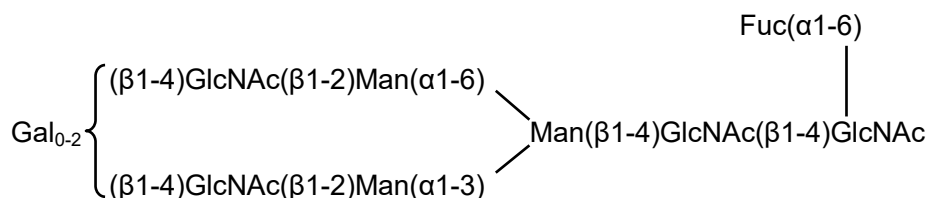
重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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
ニボルマブ（原発不明がん）

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（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考
M3	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（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考
M4	本申請に際し、新たに提出する非臨床試験報告書はない。						

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
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								
該当資料なし								
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	原発不明癌に対するNivolumab(ONO-4538)の有効性を検討する第II相試験(NM-K2002)	近畿大学病院 腫瘍内科 ■■■■■	2018年2月～ 2020年2月 (継続中) (20■■年■■月)	国内	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	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	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.6-2	1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #10	Bristol-Myers Squibb	2019年7月～ 2020年7月	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-2	有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献								

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.4-1	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007;19:813-24	—	—
5.4-2	原発不明がん診療ガイドライン 改訂第2版. 2018	日本臨床腫瘍学会	—	—	—	—	—	—
5.4-3	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Cancer of Unknown Primary). 2020	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-4	Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Committee	—	—	—	Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v133-8	—	—
5.4-5	平成29年患者調査, 閲覧第95表 総患者数, 傷病基本分類別 (C800)	厚生労働省	—	—	—	—	—	—
5.4-6	P-Market患者数分析による2019年1月～2019年12月におけるC00-C96 悪性新生物<腫瘍>の患者数(2020年6月1日時点)	株式会社JMDC	—	—	—	—	—	—
5.4-7	平成29年 全国がん登録罹患数・率報告. 2020. (2020年4月24日発行)	厚生労働省健康局がん・疾病対策課	—	—	—	—	—	—
5.4-8	平成29年患者調査, 結果の概要5 主な傷病の総患者数	厚生労働省	—	—	—	—	—	—
5.4-9	Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site	Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, et al.	—	—	—	Cancer. 2006; 107:2698-705	—	—
5.4-10	Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary	Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA	—	—	—	Eur J Cancer. 2003; 39:1990-2005	—	—
5.4-11	Metastatic cancer from an undetermined primary site	Greager JA, Wood D, Das Gupta TK	—	—	—	J Surg Oncol. 1983; 23:73-6	—	—
5.4-12	An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site	Altman E, Cadman E	—	—	—	Cancer. 1986; 57:120-4	—	—
5.4-13	Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site	Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, et al.	—	—	—	J Immunother Cancer. 2019; 7:251	—	—
5.4-14	Neoantigens in cancer immunotherapy	Schumacher TN, Schreiber RD	—	—	—	Science. 2015;348:69-74	—	—
5.4-15	Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy	Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S	—	—	—	Eur J Cancer. 2018;94:179-86	—	—
5.4-16	Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities	Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileskin L	—	—	—	Br J Cancer. 2013;109:1318-24	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.4-17	Gene expression profiling identifies responsive patients with cancer of unknown primary treated with Carboplatin, Paclitaxel, and Everolimus: NCCTG N0871 (alliance)	Yoon HH, Foster NR, Meyers JP, Steen PD, Visscher DW, Pillai R, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2016;27:339-44	—	—
5.4-18	Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with Carboplatin and Paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site	Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2019;37:570-9	—	—
5.4-19	Metastatic cancer of unknown primary site	Holmes FF, Fouts TL	—	—	—	Cancer. 1970;26:816-20	—	—
5.4-20	Carcinoma of Unknown Primary Treatment (PDQ [®])—Patient Version. Updated: October 23, 2019	—	—	—	—	—	—	—
5.4-21	Chapter 35: Unknown primary carcinomas	Montero AJ, Varadhachary GR, Abbruzzese JL	—	—	—	MD Anderson Manual of Medical Oncology. New York, NY: McGraw-Hill; 2006: 937-54	—	—
5.4-22	Carboplatin plus Paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study	Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2000;18:3101-7	—	—
5.4-23	Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with Docetaxel plus Cisplatin or Carboplatin	Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA 3rd, Hermann RC, Steis R, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2000;11:211-5	—	—
5.4-24	A phase II study of Carboplatin and Paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary	El-Rayes BF, Shields AF, Zalupski M, Heilbrun LK, Jain V, Terry D, et al.	—	—	—	Am J Clin Oncol. 2005;28:152-6	—	—
5.4-25	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成17年11月1日)	厚生労働省医薬食品局審査管理課	—	—	—	—	—	—
5.4-26	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について(平成18年3月1日)	厚生労働省医薬食品局審査管理課	—	—	—	—	—	—
5.4-27	What is an active regimen in carcinoma of unknown primary sites? Analysis of correlation between activity endpoints reported in phase II trials. Correlation of activity endpoints in phase II trials	Penel N, Ryckewaert T, Kramar A	—	—	—	Bull Cancer. 2014;101:E19-24	—	—
5.4-28	Five-year follow-up of Nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 study	Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:1675-84	—	—
5.4-29	原発不明がん診療ガイドライン 2010年版. 2010	日本臨床腫瘍学会	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（原発不明がん）

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)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.4-30	Placebo effects in oncology	Chvetzoff G, Tannock IF	—	—	—	J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29	—	—
5.4-31	Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial	Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16:375-84	—	—
5.4-32	Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;373:1803-13	—	—
5.4-33	Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck	Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2016;375:1856-67	—	—
5.4-34	Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;373:123-35	—	—
5.4-35	Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;373:1627-39	—	—
5.4-36	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	—	—