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、起原又は発見の経緯及び開発の経緯の内容については［2.5］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			2020 年	2021 年	2022 年	2023 年
臨床（国内）	医師主導第II相試験	HCM-002	⑩	[redacted]		② 継続中

囲み数字は月を示す（治験開始［最初の患者の同意取得］→データカットオフ→製造販売承認事項一部変更承認申請）。

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、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、2023 年 7 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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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

CONFIDENTIAL

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[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
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

ニボルマブを含め悪性胸膜中皮腫に関する効能又は効果で承認されている薬剤はあるが、本製造販売承認事項一部変更承認申請に係る効能又は効果（案）は「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」であり、悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫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、本項で提示すべき同種同効品はない。

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、本剤）の悪性胸膜中皮腫の効能又は効果に関して、日本では 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」で承認され、その後の 2021 年 5 月の一次治療（イピリムマブ［遺伝子組換え］との併用）への適応拡大により「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更されている。

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、「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」に対し、本剤を適用可能に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［2023 年 6 月改訂（第 18 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　効能又は効果（案）及びその設定根拠

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

〇非小細胞肺癌における術前補助療法

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

〇悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

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

〇根治切除不能な進行・再発の食道癌

〇食道癌における術後補助療法

〇原発不明癌

〇尿路上皮癌における術後補助療法

下線部：追記

＜設定根拠＞

本剤の「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」に対する有効性は、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）を対象に奏効率（中央判定）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（以下、HCM-002 試験）の結果を基に評価した。

HCM-002 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、FAS のうち中央判定による測定可能病変を有する被験者における奏効率（中央判定）は、35.7%（5/14 例、95%CI［12.760, 64.862］）であった。これは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 3.0%を上回る）を満たす結果であり、期待奏効率と設定した 20%も上回った。5 例の奏効例の奏効期間中央値は 12.5 カ月（95%CI［6.932, -］）であった。

一方、HCM-002 試験の目標症例数は、実施医療機関の医師判定により測定可能病変を有すると判断された患者数として 20 例と設定されていた。また、治験期間中に禁止された治療法が実施された場合は、それ以降に得られた有効性データは除外することとされていたが、治験期間中の禁止治療法に設定されていた胸水穿刺が実施された 1 例について、穿刺によって得られた胸水中に明らかな悪性所見は認められず、病態悪化と一致しないと考えられるこ

とから有効性に影響を及ぼさないと判断され、データカットオフ日以降に改訂された統計解析計画書に基づき、胸水穿刺後のデータも解析に用いられた。そこで、治験期間中の禁止治療法が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団（FAS）における奏効率（中央判定）を解析した結果、20.0%（4/20 例、95%CI［5.733, 43.661］）であり、当該奏効率の 95%CI の下限値についても閾値奏効率 3.0%を上回った。

FAS における無増悪生存期間中央値は 9.2 カ月（95%CI［4.172, 13.832］）であった。全生存期間中央値は未達（95%CI［-, -］）であり、Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は、6 カ月時点及び 12 カ月時点でいずれも 90.0%（95%CI［65.603, 97.401］）であった。

原発部位別の奏効率（中央判定）は、悪性腹膜中皮腫が 30.8%（4/13 例）、悪性心膜中皮腫が 100%（1/1 例）であり、原発部位によらず奏効が確認された（表 1.8.1-2）。なお、悪性精巣鞘膜中皮腫患者の組み入れはなかった。

HCM-002 試験では患者選択に際して、悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無は不問としていた。悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の奏効率（中央判定）は、薬物治療歴無で 42.9%（3/7 例）、薬物治療歴有で 28.6%（2/7 例）であり、薬物治療歴の有無を問わず奏効が確認された（表 1.8.1-3）。

以上のように、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する効能又は効果を有する薬剤がない現状において、原発部位及び薬物治療歴の有無を問わず、本剤の投与により一定の奏効が認められたことは、本剤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た。また、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）においては手術療法が標準療法として確立していないことから、効能又は効果（案）を「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」と設定した。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 1.8.1-1　主な有効性の結果の要約

有効性評価項目		結果
解析対象集団：FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団		**対象被験者数：14 例（奏効期間は奏効例 5 例）**
奏効率（中央判定）	%（CR 又は PR と判定された被験者数）［95%CI］*1	35.7%（5 例）［12.760, 64.862］
病勢制御率（中央判定）	%（CR、PR 又は SD と判定された被験者数）［95%CI］*1	92.9%（13 例）［66.132, 99.819］
奏効期間（中央判定）	中央値［95%CI］*2	12.5 カ月［6.932, -］
解析対象集団：FAS		**対象被験者数：20 例**
全生存期間	中央値［95%CI］*2	-［-, -］
無増悪生存期間（中央判定）	中央値［95%CI］*2	9.2 カ月［4.172, 13.832］

CI：信頼区間、CR：完全奏効、FAS：Full Analysis Set、PR：部分奏効、SD：安定
*1：信頼区間は、Exact 法により算出した。
*2：Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-1、表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8］

表 1.8.1-2　原発部位別の奏効率（中央判定）

解析対象集団：FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団

原発部位（中央判定による測定可能病変を有する被験者数）	悪性腹膜中皮腫（13 例）	悪性心膜中皮腫（1 例）
奏効率（中央判定） %（奏効を示した被験者数）*1 ［95%CI］*2	30.8（4 例） ［9.092, 61.426］	100.0（1 例） ［2.500, 100.000］

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者
*2：信頼区間は、Exact 法により算出した。
出典［5.3.5.2-1 表 14.2-25］

表 1.8.1-3　悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の奏効率（中央判定）

解析対象集団：FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団

悪性中皮腫に対する薬物治療歴（中央判定による測定可能病変を有する被験者数）	薬物治療歴無（7 例）	薬物治療歴有（7 例）
奏効率（中央判定） %（奏効を示した被験者数）*1 ［95%CI］*2	42.9（3 例） ［9.899, 81.595］	28.6（2 例） ［3.669, 70.958］

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者
*2：信頼区間は、Exact 法により算出した。
出典［5.3.5.2-1 表 14.2-25］

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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

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

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

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

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔、1 回 360mg を 3 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

下線部：追記

＜設定根拠＞

HCM-002 試験における本剤の用法及び用量は、本剤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。

HCM-002 試験の有効性の結果は 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠に示したとおりであり、本剤は悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

本剤の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者における安全性について、本剤が投与された 20 例のうち、2 例以上に認められた副作用は、発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）、並びに下痢及びそう痒症各 2 例（10.0%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な副作用は 2 例（10.0%）に認められ、内訳は副腎機能不全及び視神経炎各 1 例（5.0%）であった。副腎機能不全は、治験薬の投与中断及び副腎皮質ステロイドを含む適切な治療により軽快した。視神経炎は、治験薬の投与中止及び副腎皮質ステロイドを含む適切な治療により回復した。悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者で認められた副作用は、本剤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、HCM-002 試験の本剤の用法及び用量は「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本剤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本剤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」の追加が承認されている。悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）及び既承認のがん腫において、本剤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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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、「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」に対する本剤の用法及び用量（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）及びその設定根拠

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］

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.12 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。［17.1.21 参照］

7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.21、17.1.22参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.28参照］

7.17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.28参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

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

〈原発不明癌〉

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

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

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

「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」に対する本剤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、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

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：追記

＜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。）

小児等の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象とした臨床試験は実施していないため、小児等を対象とした臨床試験を実施していないがん腫に悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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

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（3.6%、6.0%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

11.1.2 **重症筋無力症**（0.1%未満、0.1%未満）、**心筋炎**（0.2%、0.2%）、**筋炎**（0.1%未満、0.3%）、**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**（1.2%、3.1%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.5%）

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

11.1.4 1型糖尿病

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

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1]）があらわれることがある。［8.10参照］

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.8%、4.2%）、肝炎（0.3%、1.5%）、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（7.6%、12.4%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.2%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）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（0.3%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.3%、18.6%）、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（0.6%、2.0%）、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%、3.0%）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、0.2%）**、髄膜炎**（0.1%未満、頻度不明）

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%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.2%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）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（3.2%、7.0%）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%、0.7%）

11.1.19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（0.1%未満、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）［8.9参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与[注2)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.6%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、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、高血中リン血症増加、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、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、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、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	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	

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

下線実線部：追記／変更　下線点線部：移動　取消線部：削除

＜設定根拠＞

11.1 重大な副作用及び 11.2 その他の副作用の単独投与時の集計に、HCM-002 試験で本剤が投与された 20 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　添付文書（案）

次頁以降に、本剤の「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」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

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
〇非小細胞肺癌における術前補助療法
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
〇悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
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
〇根治切除不能な進行・再発の食道癌
〇食道癌における術後補助療法
〇原発不明癌
〇尿路上皮癌における術後補助療法

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]
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.5 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC[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。
5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.11「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5.12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈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。[17.1.26参照]
5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.18「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]
〈食道癌における術後補助療法〉
5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。
5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
〈原発不明癌〉
5.22 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
5.23「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
5.24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
5.26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
5.27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

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]
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12 参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉
7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
7.15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.28参照]
7.17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.28参照]
〈食道癌における術後補助療法〉
7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈原発不明癌〉
7.19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
7.20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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]
8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20 参照]
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

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、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

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（3.6%、6.0%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、**心筋炎**（0.2%、0.2%）、**筋炎**（0.1%未満、0.3%）、**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（1.2%、3.1%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.5%）

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

11.1.4 1型糖尿病

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

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1]）があらわれることがある。[8.10参照]

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.8%、4.2%）、肝炎（0.3%、1.5%）、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（7.6%、12.4%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.2%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）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（0.3%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.3%、18.6%）、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（0.6%、2.0%）、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%、3.0%）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、0.2%）、**髄膜炎**（0.1%未満、頻度不明）

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%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.2%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）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（3.2%、7.0%）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%、0.7%）

11.1.19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（0.1%未満、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）［8.9参照］

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与[注2)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.6%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、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、高血中リン血症増加、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、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、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、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	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	

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

11.2.2 併用投与[注3)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、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、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	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、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中 LDH 増加、CRP 増加、血中 CK 増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔、乳頭痛	

注 3) 「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

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。

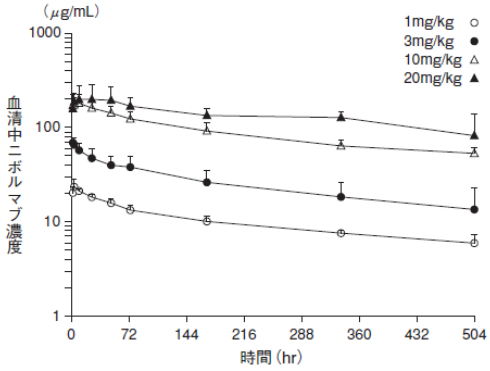
16. 薬物動態

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）



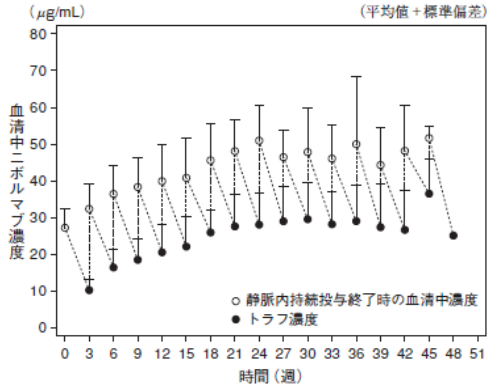
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 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。

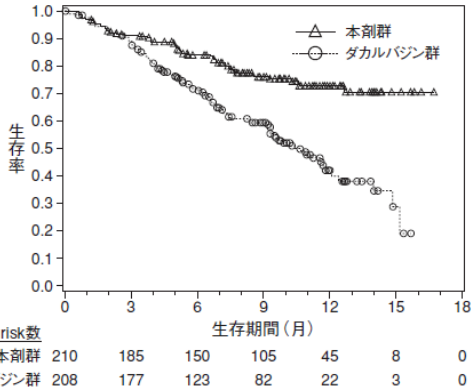
17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）（単独投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 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）（単独投与）

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）（単独投与）

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）（併用投与）

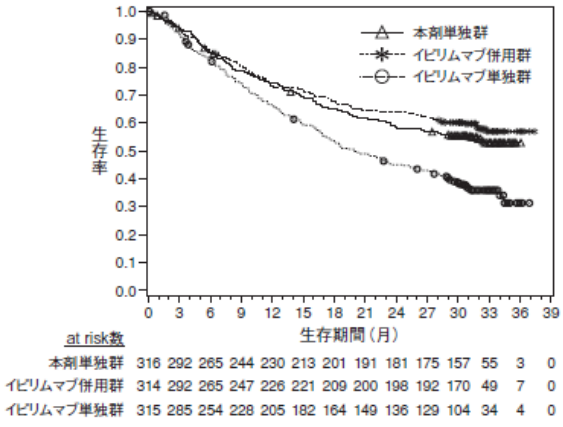
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患

者 30 例を対象に、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］

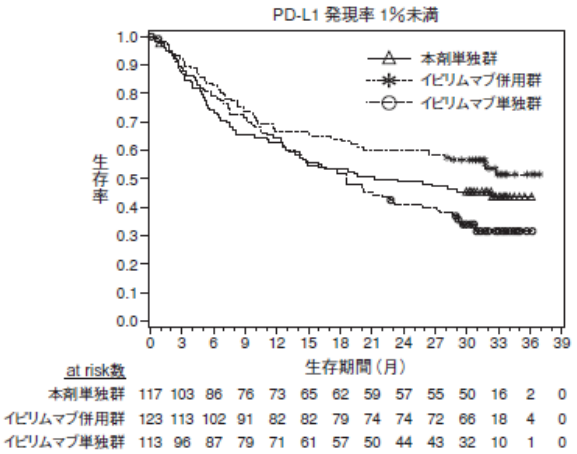
	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（3.3）
部分奏効（PR）	9　（30.0）
安　　定（SD）	12　（40.0）
進　　行（PD）	7　（23.3）
評価不能	1　（3.3）

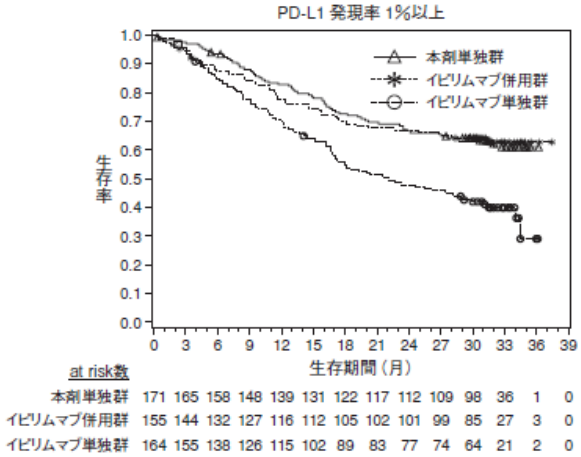
17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 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］





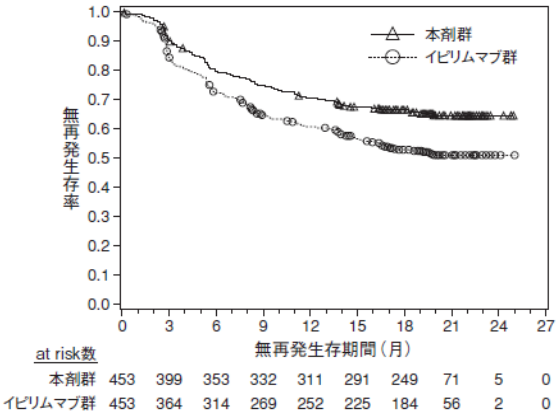
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 ［0.42～0.83］
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 ［0.39～0.74］
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 ［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]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

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

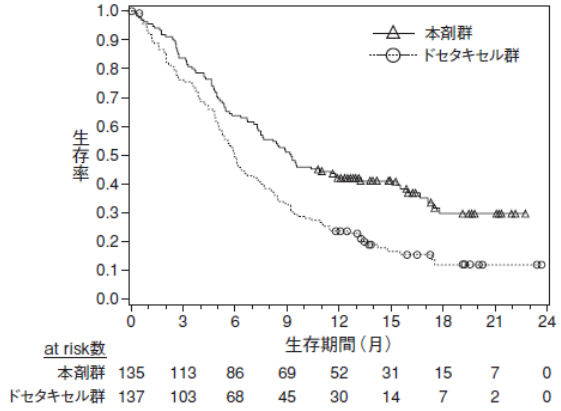
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の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）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の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

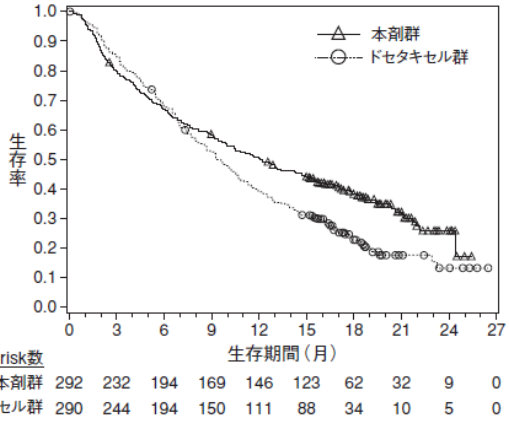
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の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）

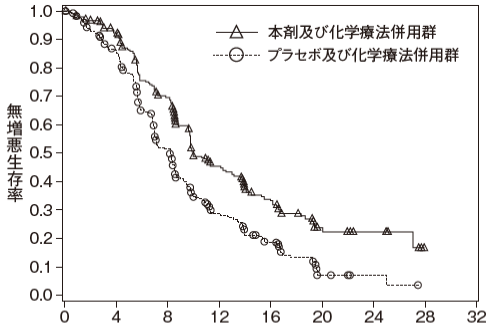
（2）海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の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）（併用投与）

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]

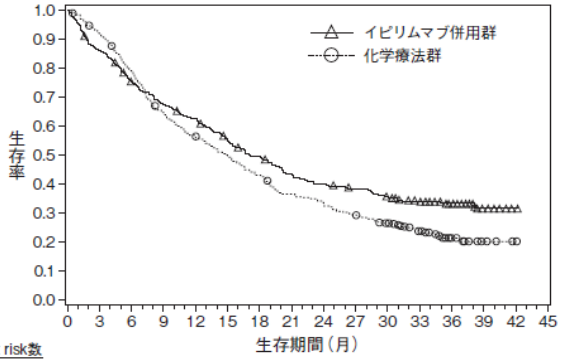


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

*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）（併用投与）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 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]。

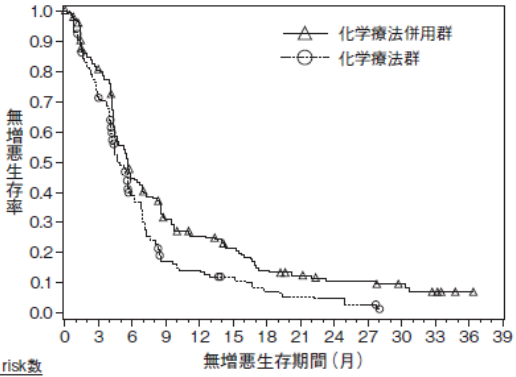


at risk数														
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

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］



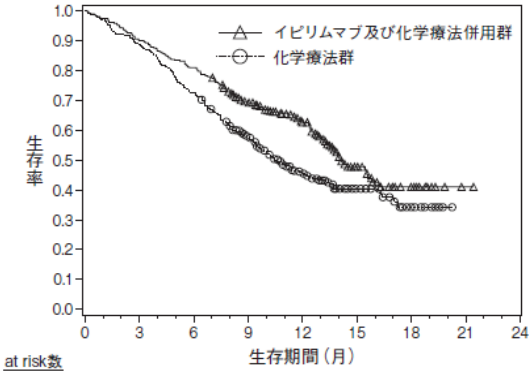
at risk数														
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

*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）（併用投与）

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

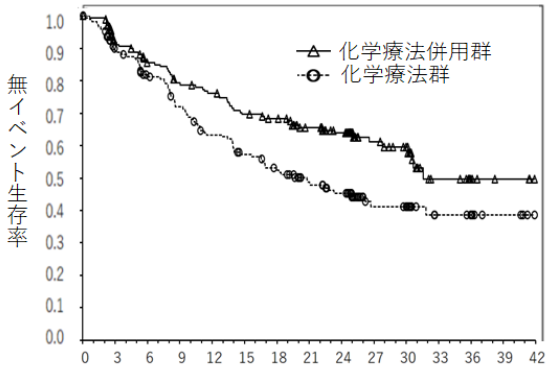
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）（併用投与）

臨床病期ⅠB（腫瘍径が 4cm 以上）、Ⅱ又はⅢA の非小細胞肺癌の術前患者[*12]358 例（日本人患者 68 例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C 併用）[*13]群 179 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 179 例）を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 31.57[30.16～推定不能]ヵ月、化学療法群で 20.80[14.03～26.71]ヵ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63[97.38%信頼区間：0.43～0.91]、p=0.0052[層別 log-rank 検定]、2021 年 9 月 8 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 176 例中 147 例（83.5%）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、悪心 58 例（33.0%）、貧血 41 例（23.3%）、便秘 37 例（21.0%）、食欲減退 30 例（17.0%）、好中球減少症 30 例（17.0%）、好中球数減少 26 例（14.8%）、倦怠感 25 例（14.2%）、発疹 23 例（13.1%）、疲労 22 例（12.5%）であった[20]（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）。[5.3、7.5 参照]



at risk数														
化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

*12：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

*13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、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3サイクル点滴静注した。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を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、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3サイクル点滴静注した。

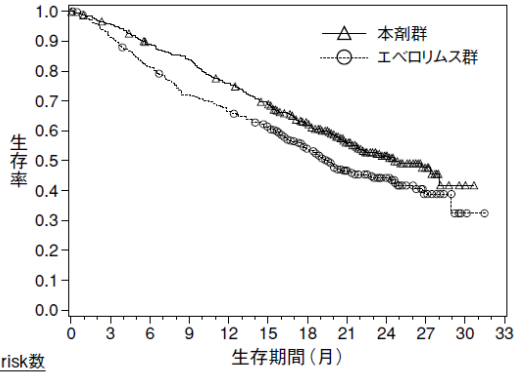
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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約30分の間隔をおいて投与を開始した。

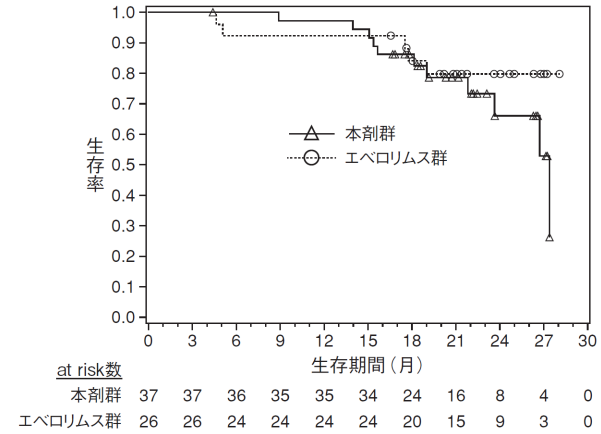
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 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[*14]]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[21]。[5.7 参照]



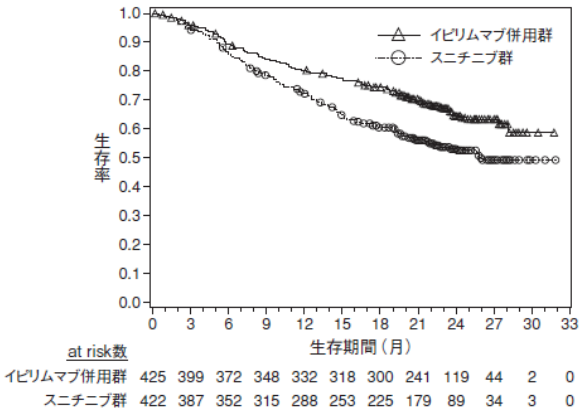
また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*14]ヵ月、エベロリムス群で NE*14[NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。



*14：NE は推定不能

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 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）*15 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*16 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*17[28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE*17]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[22]。[5.7 参照]



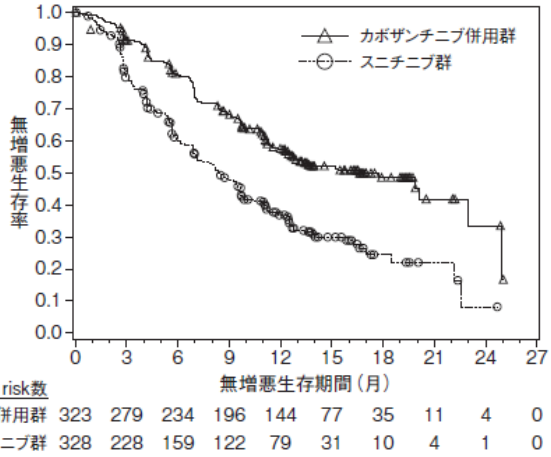
*15：本剤 1 回 3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*16：International Metastatic RCC Database Consortium

*17：NE は推定不能

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 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）*18 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[23]。[5.7 参照]



*18：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〉

17.1.16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）（単独投与）

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[24]。[5.8 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。

17.1.17 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）（単独投与）

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[25]。[5.8参照]

	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）

17.1.18 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606試験）（単独投与）

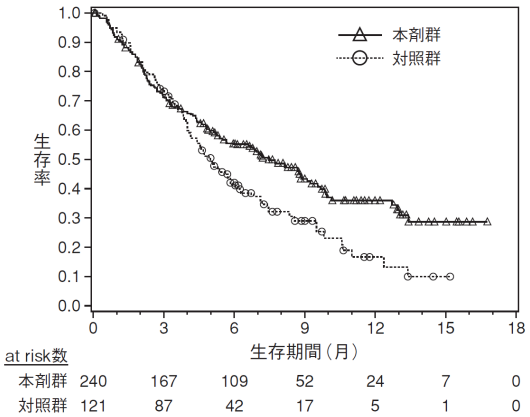
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*19を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少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[26]。[5.8参照]

*19：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〉

17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法*20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*21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[27]。[5.11参照]



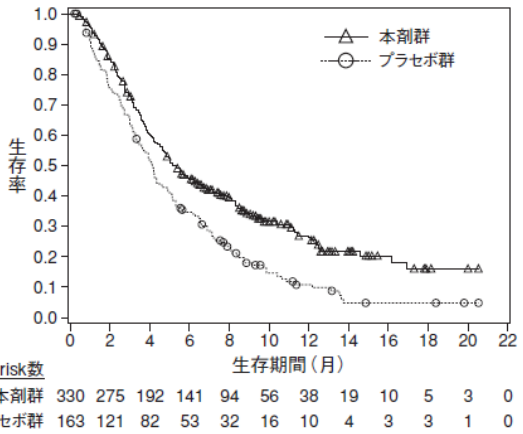
*20：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*21：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）（単独投与）

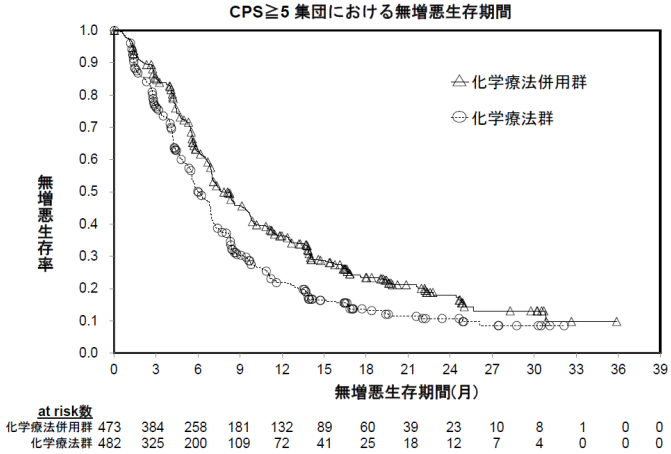
2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p<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[28]。

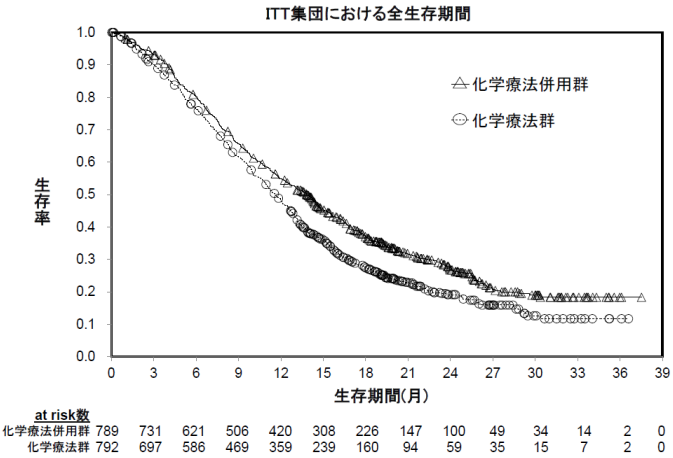


17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性*22の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等*23 1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）*24群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1集団及びITT集団における全生存期間についても、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（2020年5月27日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.68［98%信頼区間：0.56～0.81］
		化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
OS	CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.71［98.4%信頼区間：0.59～0.86］
		化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	
	CPS≧1	N＋C併用群	641	13.96［12.55～14.98］	0.77［99.3%信頼区間：0.64～0.92］
		化学療法群	655	11.33［10.64～12.25］	
	ITT	N＋C併用群	789	13.83［12.55～14.55］	0.80［99.3%信頼区間：0.68～0.94］
		化学療法群	792	11.56［10.87～12.48］	





また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1発現率（CPS）別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

PD-L1発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	8.67［6.93～9.69］	0.93［0.69～1.26］
	化学療法群	125	8.11［6.87～9.82］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	7.16［6.83～8.38］	0.93［0.73～1.20］
	化学療法群	173	8.15［7.03～9.07］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.69［0.59～0.80］
	化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	

PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

*22：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。

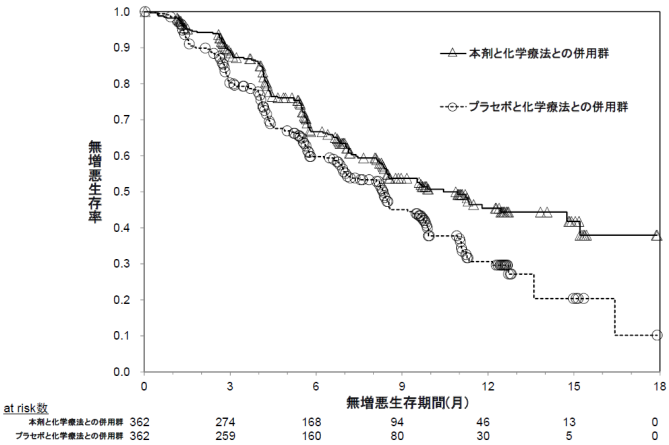
*23：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

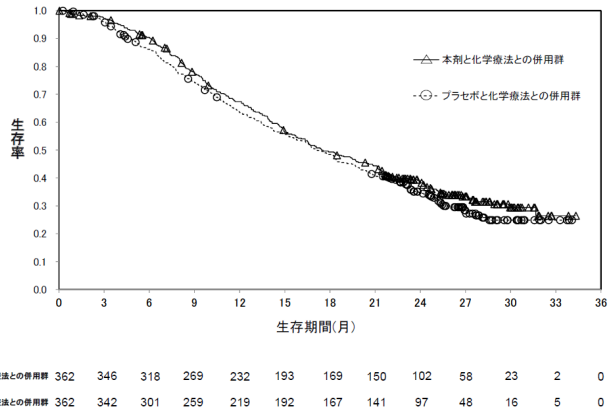
*24：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m²（体表面積）を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m²（体表面積）を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

安全性評価対象782例中738例（94.4%）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、悪心323例(41.3%)、下痢253例(32.4%)、末梢性ニューロパチー221例（28.3%）、貧血203例（26.0%）、疲労202例（25.8%）、嘔吐195例（24.9%）、好中球減少症191例（24.4%）、好中球数減少158例（20.2%）、血小板減少症157例（20.1%）、食欲減退157例（20.1%）であった[29]。［7.11、7.12参照］

17.1.22 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者724例（日本人患者395例を含む。本剤と化学療法との併用（N＋C併用）*[25]群362例、プラセボと化学療法との併用（P＋C併用）群362例）を対象に、P＋C併用を対照としてN＋C併用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10.45［8.44～14.75］ヵ月、P＋C併用群で8.34［6.97～9.40］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.68［98.51%信頼区間：0.51～0.90］、p＝0.0007［層別log-rank検定］、2018年10月31日データカットオフ）。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で17.45［15.67～20.83］ヵ月、P＋C併用群で17.15［15.18～19.65］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.90［95%信頼区間：0.75～1.08］、p＝0.257［層別log-rank検定］、2020年1月31日データカットオフ）。安全性評価対象359例中351例（97.8%）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、末梢性感覚ニューロパチー201例（56.0%）、食欲減退187例（52.1%）、悪心181例（50.4%）、好中球数減少157例（43.7%）、血小板数減少144例（40.1%）、下痢125例（34.8%）、白血球数減少77例（21.4%）、嘔吐72例（20.1%）、疲労72例（20.1%）であった[30]。［7.12参照］





*25：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m²（体表面積）又はカペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチン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。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

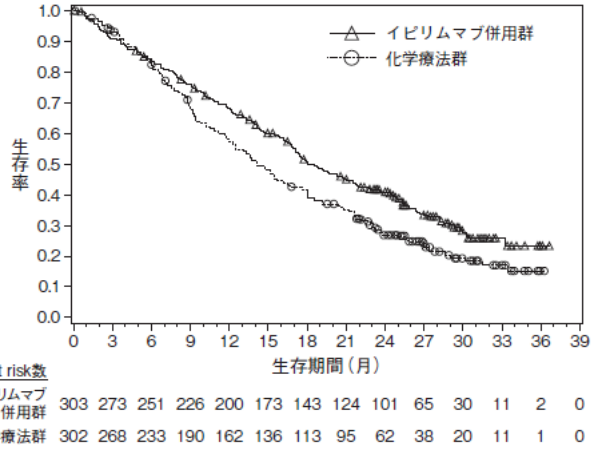
17.1.23 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不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[31]。

	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）

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）（併用投与）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者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）*26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[32]。



*26：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。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

17.1.25 国内第Ⅱ相試験（HCM-002試験）（単独投与）

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者20例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者（14例）における奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づくCR又はPR）は35.7%（95%信頼区間：12.8～64.9%）であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（7.1）
部分奏効（PR）	4　（28.6）
安　　定（SD）	8　（57.1）
進　　行（PD）	1　（7.1）
評価不能	0　（0.0）

また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0%（95%信頼区間：5.7～43.7%）であった。安全性評価対象20例中16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、発疹5例（25.0%）、甲状腺機能低下症4例（20.0%）、便秘3例（15.0%）、下痢2例（10.0%）、そう痒症2例（10.0%）であった[33]。

〈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〉

17.1.26 海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）（単独投与、併用投与）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者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[34]。

	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*27。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[35]。［5.16 参照］

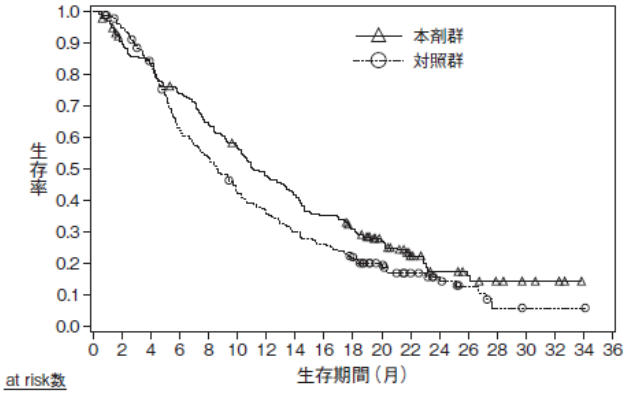
	例数　（%）
完全奏効（CR）	4　（3.4）
部分奏効（PR）	61　（51.3）
安　　定（SD）	37　（31.1）
進　　行（PD）	14　（11.8）
評価不能	3　（2.5）

*27：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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.27 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）（単独投与）

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根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*28388 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[36]。［5.18 参照］



at risk数

本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

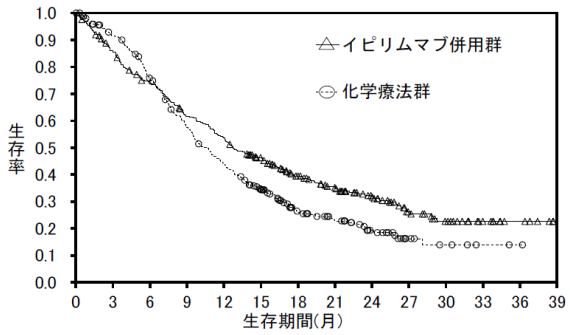
*28：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*29 患者 970 例（日本人患者 394 例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*30 群 325 例、本剤と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C 併用）*31 群 321 例、化学療法群 324 例）を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群及び 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 TPS≧1%集団における無増悪生存期間について、N＋C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目である TPS≧1%集団における全生存期間について、N＋I 併用群及び N＋C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた ITT 集団における全生存期間について、N＋I 併用群及び N＋C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	TPS≧1%	N＋I 併用群	158	4.04［2.40～4.93］	1.02［98.5%信頼区間：0.73～1.43］
		N＋C 併用群	158	6.93［5.68～8.34］	0.65［98.5%信頼区間：0.46～0.92］
		化学療法群	157	4.44［2.89～5.82］	—
OS	TPS≧1%	N＋I 併用群	158	13.70［11.24～17.02］	0.64［98.6%信頼区間：0.46～0.90］
		N＋C 併用群	158	15.44［11.93～19.52］	0.54［99.5%信頼区間：0.37～0.80］
		化学療法群	157	9.07［7.69～9.95］	—
	ITT	N＋I 併用群	325	12.75［11.27～15.47］	0.78［98.2%信頼区間：0.62～0.98］
		N＋C 併用群	321	13.21［11.14～15.70］	0.74［99.1%信頼区間：0.58～0.96］
		化学療法群	324	10.71［9.40～11.93］	—

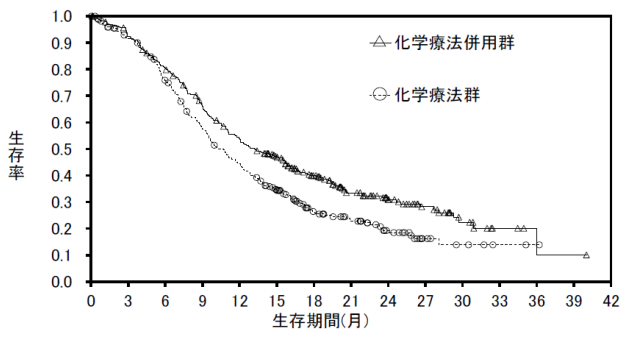
ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



at risk数

イピリムマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

ITT集団における全生存期間
（化学療法併用群と化学療法群との比較）



at risk数

化学療法併用群	321	293	253	203	163	133	92	60	40	26	12	4	1	1	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0	0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS＜1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

	投与群	例数	中央値 ［95%信頼区間］ （ヵ月）	ハザード比 ［95%信頼区間］
PFS	N＋I 併用群	164	2.83 ［1.68～4.17］	1.45 ［1.13～1.88］
	N＋C 併用群	163	5.55 ［4.44～6.93］	0.95 ［0.73～1.24］
	化学療法群	166	5.75 ［5.39～6.97］	—
OS	N＋I 併用群	164	11.96 ［10.09～16.03］	0.96 ［0.74～1.25］
	N＋C 併用群	163	11.96 ［9.86～15.54］	0.98 ［0.76～1.28］
	化学療法群	166	12.16 ［10.71～14.00］	—

*29：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

*30：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注7)]、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）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。

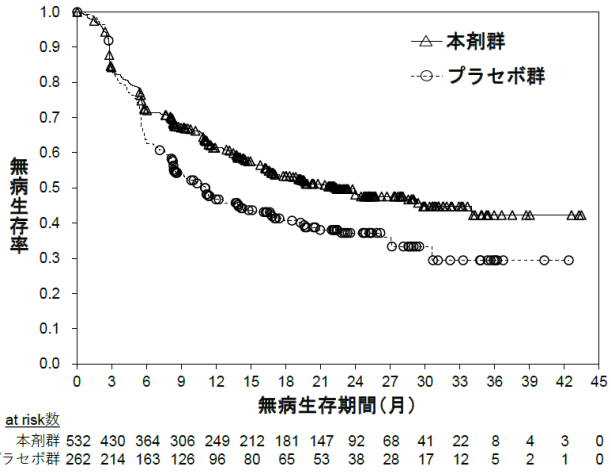
*31：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

N+I併用群の安全性評価対象322例中256例(79.5%)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、発疹55例（17.1%）、甲状腺機能低下症43例（13.4%）、そう痒症43例（13.4%）であった。N+C併用群の安全性評価対象310例中297例（95.8%）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182例（58.7%）、食欲減退132例（42.6%）、口内炎98例（31.6%）、貧血93例（30.0%）、好中球数減少65例（21.0%）、疲労61例（19.7%）、下痢60例（19.4%）、便秘59例（19.0%）、嘔吐56例（18.1%）、倦怠感50例（16.1%）であった[37)]。［5.18、7.16、7.17参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17.1.29 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）（単独投与）

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった*32食道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又は扁平上皮癌）の術後患者794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注[注8)]（最長12ヵ月間）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病生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で22.41［16.62～34.00］ヵ月、プラセボ群で11.04［8.34～14.32］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.4%信頼区間：0.56～0.86］、p＝0.0003［層別log-rank検定］、2020年5月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象532例中376例（70.7%）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、疲労90例（16.9%）、下痢88例（16.5%）、そう痒症53例（10.0%）であった[38)]。［5.21参照］



*32：術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17.1.30 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）（単独投与）

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者*33 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[39)]。［5.23参照］

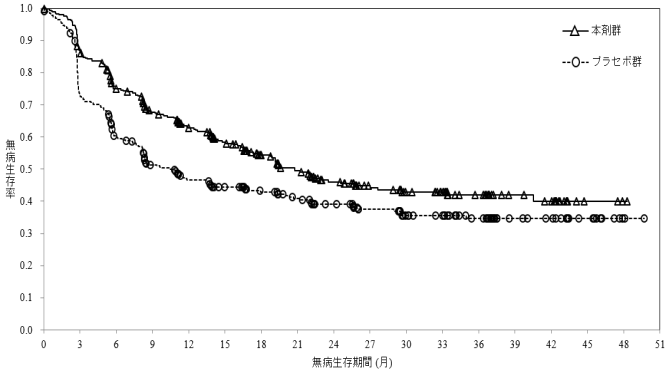
	化学療法歴有 例数　（%）	化学療法歴無 例数　（%）
完全奏効（CR）	2　（4.4）	1　（9.1）
部分奏効（PR）	8　（17.8）	1　（9.1）
安　　定（SD）	14　（31.1）	4　（36.4）
進　　行（PD）	18　（40.0）	4　（36.4）
評価不能	3　（6.7）	1　（9.1）

*33：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
- 頚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

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17.1.31 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）（単独投与）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*34 709例（日本人患者49例を含む。本剤群353例、プラセボ群356例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注（最長12ヵ月間）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病生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で20.76[16.49～27.63]ヵ月、プラセボ群で10.84[8.25～13.86]ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70 [98.22%信頼区間：0.55～0.90]、p=0.0008[層別log-rank検定]、2020年8月27日データカットオフ）。



at risk数

本剤群	353	296	244	212	178	154	126	106	85	68	57	51	36	23	20	3	1	0
プラセボ群	356	248	198	157	134	121	105	94	80	65	54	50	37	22	19	10	2	0

*34：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN＋の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN＋であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*35	ハザード比［95%信頼区間］
膀胱	本剤群	279	21.88［17.35～40.54］	0.62［0.49～0.78］
	プラセボ群	281	8.41［7.26～13.57］	
腎盂	本剤群	44	19.45［6.41～NE］	1.23［0.67～2.23］
	プラセボ群	52	25.95［8.25～NE］	
尿管	本剤群	30	11.10［5.59～27.04］	1.56［0.70～3.48］
	プラセボ群	23	8.44［5.42～NE］	

*35：NE は推定不能

安全性評価対象 351 例中 272 例（77.5%）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、そう痒症 81 例（23.1%）、疲労 61 例（17.4%）、下痢 59 例（16.8%）、発疹 53 例（15.1%）であった[40]。［5. 25、5. 26 参照］

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。

注 7)本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道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、1 回 360mg を 3 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

注 8）本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「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。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。」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[41]。

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

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く）、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

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) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料）
21) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025 試験）
22) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214 試験）
23) 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）
24) 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）
25) Younes A. et al.：Lancet Oncol.，2016；17：1283-1294（CA209205 試験）
26) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.1）
27) Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141 試験）
28) Kang Y-K. et al.：Lancet，2017；390：2461-2471（ONO4538-12 試験）
29) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料）
30) 小野薬品工業：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相（ONO-4538-37）試験成績（社内資料）
31) 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）
32) 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）
33) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（HCM-002）試験成績（社内資料；202●年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
34) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
35) Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol.，2018；36：773-779（CA209142 試験）
36) 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）
37) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-50/CA209648）試験成績（社内資料）
38) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-43/CA209577）試験成績（社内資料）
39) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料；2021 年 12 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）
40) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-33/CA209274）試験成績（社内資料）
41) 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）東京都千代田区大手町１－２－１
（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
東京都千代田区大手町1-2-1

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 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法
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 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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

用法・用量（続き）

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、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。

〈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。

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

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

劇薬等の指定

原体：劇薬
製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

市販名及び有効成分・分量

市販名	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）			
含量/容量（1 バイアル中）	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL

毒性

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

副作用	【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%） 〈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%）

副作用（続き）	・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%） 〈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%） 〈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%） 〈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%） 〈食道癌における術後補助療法〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験） 副作用発現率：376／532＝70.7% 副作用の種類：疲労 90 例（16.9%）、下痢 88 例（16.5%）、そう痒症 53 例（10.0%）、発疹 52 例（9.8%）、甲状腺機能低下症 50 例（9.4%） 〈原発不明癌〉 ・国内第II相試験（NM-K2002 試験） 副作用発現率：35／56＝62.5% 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%） 〈尿路上皮癌における術後補助療法〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験） 副作用発現率：272／351＝77.5% 副作用の種類：そう痒症 81 例（23.1%）、疲労 61 例（17.4%）、下痢 59 例（16.8%）、発疹 53 例（15.1%）、リパーゼ増加 34 例（9.7%）、甲状腺機能低下症 34 例（9.7%）

副作用（続き）	【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-4538-52 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%） ・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（イピリムマブ［遺伝子組換え］併用）： 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（イピリムマブ［遺伝子組換え］併用）： 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%） PD-L1 発現率が 1%未満（プラチナ製剤を含む化学療法併用）： 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%） ・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%） 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-55/CA209816 試験） 副作用発現率：147／176＝83.5% 副作用の種類：悪心 58 例（33.0%）、貧血 41 例（23.3%）、便秘 37 例（21.0%）、食欲減退 30 例（17.0%）、好中球減少症 30 例（17.0%） 〈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%） ・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%） 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験） 副作用発現率：738／782＝94.4%

副作用（続き）	副作用の種類：悪心 323 例（41.3%）、下痢 253 例（32.4%）、末梢性ニューロパチー221 例（28.3%）、貧血 203 例（26.0%）、疲労 202 例（25.8%） ・国際共同第II/III相試験（ONO-4538-37 試験） 副作用発現率：351／359＝97.8% 副作用の種類：末梢性感覚ニューロパチー201 例（56.0%）、食欲減退 187 例（52.1%）、悪心 181 例（50.4%）、好中球数減少 157 例（43.7%）、血小板数減少 144 例（40.1%） 〈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%） 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験） イピリムマブ（遺伝子組換え）併用： 副作用発現率：256／322＝79.5% 副作用の種類：発疹 55 例（17.1%）、甲状腺機能低下症 43 例（13.4%）、そう痒症 43 例（13.4%）、下痢 32 例（9.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 29 例（9.0%）、疲労 29 例（9.0%） プラチナ製剤を含む化学療法併用： 副作用発現率：297／310＝95.8% 副作用の種類：悪心 182 例（58.7%）、食欲減退 132 例（42.6%）、口内炎 98 例（31.6%）、貧血 93 例（30.0%）、好中球数減少 65 例（21.0%）	
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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

（今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
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 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法
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 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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

用法・用量（続き）	〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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。 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔、1 回 360mg を 3 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 ヵ月間までとする。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	【単独投与】 〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉 ・国内第II相試験（HCM-002 試験） 副作用発現率：16／20＝80.0% 副作用の種類：発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）、下痢 2 例（10.0%）、そう痒症 2 例（10.0%）
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

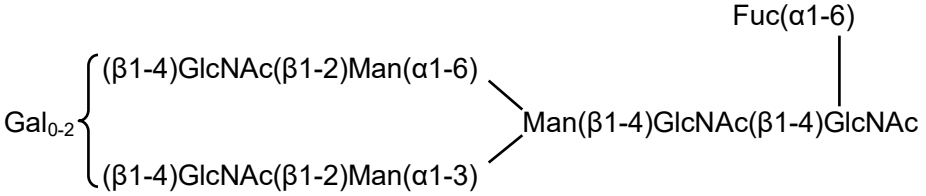
重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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	ONO-4538 第II相試験 悪性中皮腫（胸膜を除く）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（VIOLA）（HCM-002試験）	兵庫医科大学病院 呼吸器内科 木島　貴志	2020年10月～ 2023年2月 （継続中） （20[redacted]年[redacted]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	1-Year Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) #12	Bristol-Myers Squibb	2021年7月～ 2022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15回）	小野薬品工業株式会社	2022年1月～ 2022年7月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-2	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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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	WHO GLOBOCAN 2020	World Health Organization	－	－	－	－	－	－
5.4-3	都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成7年～令和2年）人口動態統計（確定数）	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-4	National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan	Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al.	－	－	－	Cancer Sci. 2012;103:483-90	－	－
5.4-5	令和2年度中皮腫登録事業報告書	独立行政法人環境再生保全機構	－	－	－	－	－	－
5.4-6	令和2年患者調査	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-7	医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-8	中皮腫瘍取扱い規約　第1版	石綿・中皮腫研究会、日本中皮腫研究機構、日本肺癌学会	－	－	－	－	－	－
5.4-9	新臨床腫瘍学　改訂第6版	日本臨床腫瘍学会	－	－	－	－	－	－
5.4-10	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Pleural. Version 1.2023	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－	－
5.4-11	Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan	Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al.	－	－	－	Acta Oncol. 2013;52:803-8	－	－
5.4-12	Malignant mesothelioma--clinical and epidemiological features. A report of 80 cases	Solomons K	－	－	－	S Afr Med J. 1984;66:407-12	－	－
5.4-13	全がん協生存率調査（2021年11月集計）	全国がんセンター協議会	－	－	－	－	－	－
5.4-14	Survival of peritoneal malignant mesothelioma in Italy: A population-based study	Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, et al.	－	－	－	Int J Cancer. 2009;124:194-200	－	－
5.4-15	Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma	Shavelle R, Vavra-Musser K, Lee J, Brooks J	－	－	－	Lung Cancer Int. 2017;2017:2782590	－	－
5.4-16	Incidence and survival of peritoneal malignant mesothelioma between 1989 and 2015: A population-based study	Le Stang N, Bouvier V, Glehen O, et al.	－	－	－	Cancer Epidemiol. 2019;60:106-11	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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	Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution	—	—	—	—	Scand J Work Environ Health. 1997;23:311-6	—	—
5.4-18	First-line chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma	Fujimoto E, Kijima T, Kuribayashi K, et al.	—	—	—	Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17:865-72	—	—
5.4-19	Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis	Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, et al.	—	—	—	Lancet. 2007;369:844-9	—	—
5.4-20	Primary pericardial mesothelioma in an asbestos-exposed patient with previous heart surgery	Rizzardi C, Barresi E, Brollo A, Cassetti P, Schneider M, Melato M	—	—	—	Anticancer Res. 2010;30:1323-5	—	—
5.4-21	Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review	Thomason R, Schlegel W, Lucca M, Cummings S, Lee S	—	—	—	Tex Heart Inst J.1994;21:170-4	—	—
5.4-22	Asbestos exposure and malignat mesthelioma of the tunica vaginalis testis: a systemic review and the experience of the Apulia (southern Italty) mesothelioma register	Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, et al.	—	—	—	Environ Health. 2019;18:78	—	—
5.4-23	Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes	Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL	—	—	—	Arch Pathol Lab Med.2018;142:753-60	—	—
5.4-24	BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesotheliomas	Leblay N, Leprêtre F, Le Stang N, et al.	—	—	—	J Thorac Oncol. 2017;12:724-33	—	—
5.4-25	Primary pericardial mesothelioma: a rare entity	Godar M, Liu J, Zhang P, Xia Y, Yuan Q	—	—	—	Case Rep Oncol Med. 2013;2013:283601	—	—
5.4-26	Primary malignant pericardial mesothelioma – a rare cause of pericardial effusion and consecutive constrictive pericarditis: a case report	Butz T, Faber L, Langer C, et al.	—	—	—	J Med Case Rep. 2009;3:9256	—	—
5.4-27	Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: A case report and literature review	Zhang N, Fu N, Peng S, Luo X	—	—	—	Mol Clin Oncol. 2017;7:1053-6	—	—
5.4-28	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Peritoneal. Version 1. 2023	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-29	B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis	Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, et al.	—	—	—	J Thorac Oncol. 2014;9:1036-40	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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	Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1(PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM)	Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, et al.	—	—	—	PLoS One. 2015;10:e0121071	—	—
5.4-31	PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 case	Cowan ML, Forde PM, Taube JM, et al.	—	—	—	Lab Invest. 2014;94:476A	—	—
5.4-32	Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT)	Okada M, Kijima T, Aoe K, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2019;25:5485-92	—	—
5.4-33	Malignant Mesothelioma Effusions Are Infiltrated by CD3+ T Cells Highly Expressing PD-L1 and the PD-L1+ Tumor Cells within These Effusions Are Susceptible to ADCC by the Anti-PD-L1 Antibody Avelumab	Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, et al.	—	—	—	J Thorac Oncol. 2016;11:1993-2005	—	—
5.4-34	Tumor PD-L1 expression in malignant pleural and peritoneal mesothelioma by Dako PD-L1 22C3 pharmaDx and PD-L1 28-8 PharmaDx assays	Chapel DB, Stewart R, Furtad LV, Husain AN, Krausz T, Deftereos G	—	—	—	Hum Pathol. 2019;87:11-7	—	—
5.4-35	Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	—	—	—	—	—	—
5.4-36	Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial	Simon GR, Verschraegen CF, Jänne PA, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26:3567-72	—	—
5.4-37	Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program	Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al.	—	—	—	Clin Lung Cancer. 2005;7:40-6	—	—
5.4-38	Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent	Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al.	—	—	—	Lung Cancer. 2009;64:211-8	—	—
5.4-39	Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of Combined PD-L1 (Atezolizumab) and VEGF (Bevacizumab) Blockade in Advanced Malignant Peritoneal Mesothelioma	Raghav K, Liu S, Overman MJ, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2021;11:2738-47	—	—
5.4-40	Malignant peritoneal mesothelioma: a review	Kim J, Bhagwandin S, Labow DM	—	—	—	Ann Transl Med. 2017;5:236	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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
5.4-41	Malignant peritoneal mesothelioma	Munkholm-Larsen S, Cao CQ, Yan TD	－	－	－	World J Gastrointest Surg. 2009;1:38-48	－	－
5.4-42	Nivolumab for malignant peritoneal mesothelioma	Tanaka T, Miyamoto Y, Sakai A, Fujimoto N	－	－	－	BMJ Case Rep. 2020;13:e237721	－	－
5.4-43	Prolonged response to pemetrexed-based chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature	Študentova H, Vitaskova D, Čtvrtlik F, Melichar B, Havlík R	－	－	－	Pteridines. 2016;27:1-5	－	－
5.4-44	全身化学療法が奏効した悪性腹膜中皮腫の1例	五十嵐健太郎、林雅博、佐藤宗広、他.	－	－	－	日消誌. 2012:109:451-9	－	－
5.4-45	原発性悪性心膜中皮腫 2 例の検討	西　英行、清水　信義	－	－	－	日呼外会誌. 2014;28:108-16	－	－
5.4-46	Williams Hematology, 10th Ed. Chapter 96: Hodgkin Lymphoma	Spinner MA, Mou E, Advani RH	－	－	－	－	－	－
5.4-47	Williams Hematology, 10th Ed. Chapter 97: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Diseases	Dickinson M, Seymour JF	－	－	－	－	－	－
5.4-48	Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.	－	－	－	JAMA. 2003;290:2149-58	－	－
5.4-49	Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21	Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2006;24:3831-7	－	－
5.4-50	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, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2018;36:1675-84	－	－
5.4-51	Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis	Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al.	－	－	－	Lancet Oncol. 2019;20:1395-408	－	－
5.4-52	A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data	Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al.	－	－	－	Gastric Cancer. 2020;23:510-9	－	－
5.4-53	Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma	Robert C, Long GV, Brady B, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2020;38:3937-46	－	－
5.4-54	Placebo effects in oncology	Chvetzoff G, Tannock IF	－	－	－	J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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
5.4-55	Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation	Robert C, Long GV, Brady B, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;372:320-30	—	—
5.4-56	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, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16:375-84	—	—
5.4-57	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;373:123-35	—	—
5.4-58	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;373:1627-39	—	—
5.4-59	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy (CheckMate 025, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation). Final Clinical Study Report, CA209025	Bristol-Myers Squibb	—	—	—	社内資料	—	—
5.4-60	Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.	—	—	—	Lancet. 2017;390:2461-71	—	—
5.4-61	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	—	—