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（本申請）に係る開発の経緯図を表 1.5-1 に示した。開発の経緯を除く当該内容については、［2.5.1］参照のこと。

表 1.5-1　開発の経緯（本申請の申請パッケージ）

試験項目			実施 慶應義塾	2019	2020	2021	2022	2023
臨床（日本）	医師主導 第II相試験 （評価資料）	KCTR-D014	●	[redacted]⑥				

慶應義塾：慶應義塾大学病院
囲み数字は月を表す（治験開始［最初の被験者の同意取得日］→データカットオフ→本申請）

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

1.6.1　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 10 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。

上皮系皮膚悪性腫瘍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。また、2023 年 10 月末時点で欧米において、[redacted]。

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]

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

NIVOLUMAB

CONFIDENTIAL

[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（上皮系皮膚悪性腫瘍）

上皮系皮膚悪性腫瘍全般に対する効能又は効果を有する薬剤はないため、同種同効品として皮膚癌及び上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型の一つである有棘細胞癌に対する効能又は効果を有する薬剤の一覧表を作成した（表 1.7-1）。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

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	カンプト®点滴静注 40mg カンプト®点滴静注 100mg	ペプレオ®注射用 5mg ペプレオ®注射用 10mg	ブレオ®注射用 5mg ブレオ®注射用 15mg
一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イリノテカン塩酸塩水和物	ペプロマイシン硫酸塩	ブレオマイシン塩酸塩
会社名	小野薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト本社	日本化薬株式会社	日本化薬株式会社
効能又は効果	○ 悪性黒色腫 ○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○ 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	○ 小細胞肺癌 ○ 非小細胞肺癌 ○ 子宮頸癌 ○ 卵巣癌 ○ 胃癌（手術不能又は再発） ○ 結腸・直腸癌（手術不能又は再発） ○ 乳癌（手術不能又は再発） ○ 有棘細胞癌 ○ 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫） ○ 小児悪性固形腫瘍 ○ 治癒切除不能な膵癌	○ 皮膚癌 ○ 頭頸部悪性腫瘍（上顎癌、舌癌・その他の口腔癌、咽頭癌、喉頭癌） ○ 肺癌（扁平上皮癌） ○ 前立腺癌 ○ 悪性リンパ腫	○ 皮膚癌 ○ 頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等） ○ 肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌） ○ 食道癌 ○ 悪性リンパ腫 ○ 子宮頸癌 ○ 神経膠腫 ○ 甲状腺癌 ○ 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
添付文書改訂月	2023 年 11 月（第 19 版）	2022 年 12 月（第 1 版）	2023 年 7 月改訂（第 1 版）	2023 年 7 月改訂（第 1 版）
備考	申請薬剤	－	－	－

2022年12月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
販売開始	1994年 4 月	

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液
劇薬、処方箋医薬品注）

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤使用にあたっては、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を開始すること。

1.2 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1-2.9、10.1 参照]

- 骨髄機能抑制のある患者
- 感染症を合併している患者
- 下痢（水様便）のある患者
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 間質性肺炎又は肺線維症の患者
- 多量の腹水、胸水のある患者
- 黄疸のある患者
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.3 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

1.4 投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

1.5 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

1.5.1 投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

1.5.2 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.2 感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.3 下痢（水様便）のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.4 腸管麻痺、腸閉塞のある患者[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.5 間質性肺炎又は肺線維症の患者[症状が増悪し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.6 多量の腹水、胸水のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.7 黄疸のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[1.2、10.1 参照]

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/2mL	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 100mg/5mL
添加剤	1バイアル中 D-ソルビトール90mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）	1バイアル中 D-ソルビトール225mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0～1.3	
外観	微黄色澄明の液	

4. 効能又は効果

○ 小細胞肺癌
○ 非小細胞肺癌
○ 子宮頸癌
○ 卵巣癌
○ 胃癌（手術不能又は再発）
○ 結腸・直腸癌（手術不能又は再発）
○ 乳癌（手術不能又は再発）
○ 有棘細胞癌
○ 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）
○ 小児悪性固形腫瘍
○ 治癒切除不能な膵癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1[注)]遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9 参照]

注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m^{2}を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m^{2}を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2) A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2 参照]

投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.3 オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、2クール目以降、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。[1.5.2、7.2 参照]

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	75,000/mm^{3}以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm^{3}未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm^{3}未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm^{3}未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m^{2}に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m^{2}に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version 4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m^2、本剤180mg/m^2、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m^{2}で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m^2	150mg/m^2	1,800mg/m^2
-2	50mg/m^2	120mg/m^2	1,200mg/m^2
-3	中止	中止	中止

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤の代替として使用しないこと。また、本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤と同様の用法及び用量で投与しないこと。

8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

8.3 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]

8.4 本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。[11.1.2 参照]

8.5 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。[8.7、11.1.1-11.1.4 参照]

8.6 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[8.5、11.1.4 参照]

8.8 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがある。

〈小児悪性固形腫瘍〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

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 糖尿病の患者

十分な管理を行いながら投与すること。高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。

9.1.2 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高い。

9.1.5 UGT1A1遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者

本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase、UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1)~3)]。[16.4.1、17.3.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。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。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れる。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)[1.2、2.8 参照]	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(84.2%)、好中球減少(80.8%)、血小板減少(20.4%)、貧血(61.4%)、発熱性好中球減少症(1.3%)等があらわれることがある。白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されている。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。[1.4、8.3、8.5 参照]

11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢(65.5%)、大腸炎(頻度不明)、小腸炎(頻度不明)、腸炎(部位不明：頻度不明)があらわれることがある。高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全：頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されている。

高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。
・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。[1.4、8.3-8.5 参照]

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(頻度不明)、消化管出血(下血、血便を含む：頻度不明)、腸管麻痺(2.5%)、腸閉塞(0.5%)があらわれることがある。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。[8.5 参照]

11.1.4 間質性肺炎(2.4%)

[8.5、8.7 参照]

11.1.5 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.6 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.7 急性腎障害(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.9 脳梗塞(頻度不明)

11.1.10 心筋梗塞(頻度不明)、狭心症発作(頻度不明)

11.1.11 心室性期外収縮(0.8%)

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(80.9%)、悪心・嘔吐(77.2%)	腹痛	しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		電解質異常	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニンクリアランス低下
呼吸器			気管支炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、PaO_2低下、上気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、発赤
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、心電図異常
その他		倦怠感、発熱、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少	発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙、熱感、腹水、鼻汁

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

14.2.2 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群（本剤80mg/m^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}を第1日目に投与し3週毎に繰り返す）での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m^{2}に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

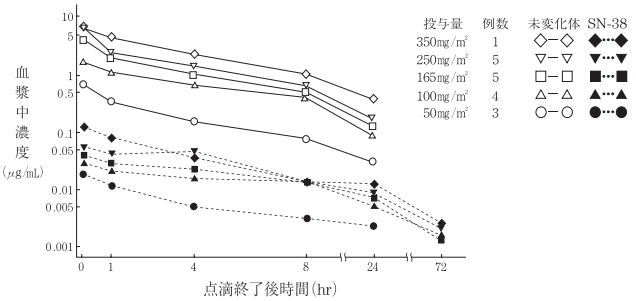
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物50～350mg/m^2[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物（SN-38）の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7～5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4～18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した[5]。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及びSN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/m^2）	症例数	Cmax（μg/mL）		$t_{1/2}$（hr）		AUC（μg・hr/mL）	
		未変化体	SN-38	未変化体	SN-38	未変化体	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又はSN-38を添加して限外ろ過法で測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では30～40%、SN-38では92～96%であった（*in vitro*）。

16.3.2 動物での組織分布

ラットに^{14}C-イリノテカン塩酸塩水和物を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[6)7)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン塩酸塩水和物はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に直接変換される[8)9)]。その他イリノテカン塩酸塩水和物は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10)11)]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体（SN-38G）となり、主に胆汁中に排泄される[12)13)]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1)~3)]。［9.1.5、17.3.1 参照］

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14)]。

各種癌患者（176例）におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注2)]との関連性は次表のとおりである[3)]。

遺伝子多型	AUC比[注2)]	
	例数	中央値（四分位範囲）
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55（4.13-7.26）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62（2.74-5.18）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07（1.45-3.62）

注2）SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

16.4.2 ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15)16)]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物165mg/m^{2}又は250mg/m^2[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

注1）本剤の承認された最大投与量は、180mg/m^{2}以下である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）を対象とした本剤単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する）の有効性は、次表のとおりであった[17)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
小細胞肺癌	37.1（13/35）	31.7（13/41）
非小細胞肺癌	24.7（23/93）	21.1（23/109）

安全性評価症例（146例）の主な副作用は、食欲不振82.2%（120/146例）、白血球減少76.6%（111/145例）、悪心・嘔吐73.3%（107/146例）、ヘモグロビン減少66.2%（96/145例）、下痢62.3%（91/146例）、脱毛50.4%（71/141例）であった。

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象とした本剤単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする（A法）又は1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で3回点滴静注し、3週間休薬し、これを1クールとする（B法））の有効性は、次表のとおりであった[18)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
子宮頸癌	23.6（13/55）	19.7（13/66）
卵巣癌	23.6（13/55）	19.1（13/68）

安全性評価症例(126例)の主な副作用は、白血球減少92.9%(117/126例)、悪心・嘔吐88.1%(111/126例)、食欲不振86.1%(105/122例)、ヘモグロビン減少67.5%(85/126例)、下痢67.2%(84/125例)、脱毛55.4%(67/121例)であった。

〈胃癌(手術不能又は再発)〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった[19]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
胃癌	23.3(14/60)	18.4(14/76)

安全性評価症例(76例)の主な副作用は、白血球減少85.5%(65/76例)、貧血64.5%(49/76例)、食欲不振64.5%(49/76例)、悪心・嘔吐63.2%(48/76例)、脱毛63.2%(48/76例)、下痢61.8%(47/76例)、血小板減少18.4%(14/76例)、腹痛17.1%(13/76例)であった。

〈結腸・直腸癌(手術不能又は再発)〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった[20]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
結腸・直腸癌	32.1(17/53)	27.0(17/63)

安全性評価症例(63例)の主な副作用は、食欲不振84%(51/61例)、白血球減少76%(47/62例)、悪心・嘔吐73%(46/63例)、下痢63%(39/62例)、脱毛62%(39/63例)、貧血50%(31/62例)、腹痛16%(10/62例)であった。

〈乳癌(手術不能又は再発)〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった[21]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
乳癌	23.1(15/65)	20.0(15/75)

安全性評価症例(75例)の主な副作用は、白血球減少92%(68/74例)、悪心・嘔吐89%(67/75例)、食欲不振87%(65/75例)、好中球減少80%(45/56例)、下痢64%(48/75例)、ヘモグロビン減少(貧血)50%(37/74例)、脱毛47%(34/73例)、ALT上昇20%(15/74例)、AST上昇18%(13/74例)、腹痛17%(13/75例)、好酸球増加16%(9/56例)、倦怠感12%(9/75例)、血小板減少11%(8/74例)、総蛋白減少10%(7/74例)であった。

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で、3～4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった[22]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
有棘細胞癌	39.4(13/33)	31.7(13/41)

安全性評価症例(41例)の主な副作用は、食欲不振80.5%(33/41例)、悪心・嘔吐75.6%(31/41例)、好中球減少71.8%(28/39例)、白血球減少65.9%(27/41例)、下痢48.8%(20/41例)、脱毛35.0%(14/40例)、ヘモグロビン減少(貧血)31.7%(13/41例)、腹痛26.8%(11/41例)、総蛋白減少26.8%(11/41例)、アルブミン減少22.5%(9/40例)、ALT上昇17.1%(7/41例)、AST上昇14.6%(6/41例)、ナトリウム異常10.0%(4/40例)、クロール異常10.0%(4/40例)であった[23][24]。

〈悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)を対象とした本剤単独投与(1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注し、1週毎に繰り返す)の有効性は、次表のとおりであった[25]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)	41.9(26/62)	37.7(26/69)

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[26][27](外国人データ)。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例における有害事象発現頻度は100%であった。主な有害事象は、貧血90.4%(150/166例)、疲労87.3%(144/165例)、γ-GTP上昇83.7%(139/166例)、ALP上昇83.0%(137/165例)、好中球減少79.9%(131/164例)、悪心79.5%(132/166例)、血小板減少75.2%(124/165例)、下痢73.3%(121/165例)、末梢性感覚ニューロパチー70.5%(117/166例)、ALT上昇64.8%(107/165例)、AST上昇64.6%(106/164例)、嘔吐61.4%(102/166例)、体重変動54.2%(90/166例)、食欲不振48.8%(81/166例)、便秘45.2%(75/166例)、脱毛32.5%(54/166例)であった。[5.2 参照]

注1)Eastern Cooperative Oncology Group。

注2)log-rank検定。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった[28]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%(14/36)

安全性評価症例36例における副作用発現頻度は100%であった。主な副作用は、好中球減少94.4%(34/36例)、白血球減少91.7%(33/36例)、悪心88.9%(32/36例)、血

小板減少88.9%(32/36例)、貧血86.1%(31/36例)、食欲不振86.1%(31/36例)、下痢83.3%(30/36例)、末梢性感覚ニューロパチー75.0%(27/36例)、脱毛66.7%(24/36例)、CRP上昇66.7%(24/36例)、リンパ球数減少66.7%(24/36例)、アルブミン減少63.9%(23/36例)、体重減少58.3%(21/36例)、AST上昇55.6%(20/36例)、ALT上昇55.6%(20/36例)、口内炎52.8%(19/36例)、味覚異常47.2%(17/36例)、便秘47.2%(17/36例)、倦怠感44.4%(16/36例)、LDH上昇44.4%(16/36例)であった。[5.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した[3)]。本剤は、100mg/m^{2}を1週間間隔又は150mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。[9.1.5、16.4.1 参照]

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3%(3/21)	14.3%(3/21)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1%(7/29)	6.9%(2/29)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0%(4/5)	20.0%(1/5)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29)]。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30)]。Ⅰ型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する[30)]。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

18.2 抗腫瘍作用

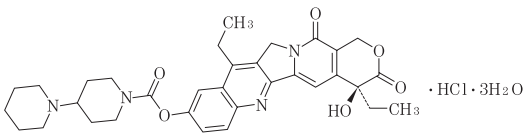
移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す[31)~33)]。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物
(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)(JAN)

化学名：(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl[1,4'bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

化学構造式：



分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

性　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。

融点：約255℃(分解)。

本品は結晶多形が認められる。

20. 取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

22. 包装

〈カンプト点滴静注40mg〉

2mL[1バイアル]

〈カンプト点滴静注100mg〉

5mL[1バイアル]

23. 主要文献

1) Ando Y, et al.：Cancer Res. 2000；60：6921-6926
2) Innocenti F, et al.：J Clin Oncol. 2004；22：1382-1388
3) Minami H, et al.：Pharmacogenet Genomics. 2007；17：497-504
4) Zatloukal P, et al.：Ann Oncol. 2010；21：1810-1816
5) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1990；17：115-120
6) 伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：73-95
7) 伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：105-125
8) 河野　彬　他：癌と化学療法. 1991；18：2175-2178
9) 川戸康義　他：薬物動態. 1991；6：899-907
10) Dodds H M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286：578-583
11) Haaz M-C, et al.：Cancer Res. 1998；58：468-472
12) Rivory L P, et al.：Cancer Chem Pharm. 1995；36：176-179
13) Haaz M-C, et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80：91-96
14) Saito Y, et al.：Curr Pharmacogenomics. 2007；5：49-78
15) Kaneda N, et al.：Cancer Res. 1990；50：1721-1725
16) Atsumi R, et al.：Xenobiotica. 1991；21：1159-1169
17) 根来俊一　他：癌と化学療法. 1991；18：1013-1019
18) 竹内正七　他：癌と化学療法. 1991；18：1681-1689
19) 二ッ木浩一　他：癌と化学療法. 1994；21：1033-1038
20) Shimada Y, et al.：J Clin Oncol. 1993；11：909-913
21) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21：1017-1024
22) 池田重雄　他：Skin Cancer. 1993；8：503-513
23) 社内資料：臨床的副作用(1995年9月29日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-1)
24) 社内資料：臨床検査値異常(1995年9月29日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-2)
25) 太田和雄　他：癌と化学療法. 1994；21：1047-1055
26) Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825
27) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
28) Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326
29) Sawada S, et al：Chem Pharm Bull. 1991；39：1446-1454
30) Kawato Y, et al.：Cancer Res. 1991；51：4187-4191
31) 新田和男　他：癌と化学療法. 1987；14：850-857
32) 古田富雄　他：癌と化学療法. 1988；15：2757-2760
33) Kawato Y, et al.：Cancer Chem Pharm. 1991；28：192-198

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ヤクルト本社
医薬信頼性保証部
医薬営業部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8029

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

2023年７月改訂（第１版）

抗腫瘍性抗生物質
日本薬局方　注射用ペプロマイシン硫酸塩

日本標準商品分類番号
874234

貯法：室温保存
有効期間：2年

ペプレオ®注射用5mg
ペプレオ®注射用10mg

Pepleo for Injection 5mg · 10mg

	注射用５mg	注射用10mg
承認番号	21900AMX00653	21900AMX00652
販売開始	1981年３月	

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ2ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。
特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。
労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、A-aDO_2・PaO_2・DLcoの異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1-8.3、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者［肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。］[9.1.1 参照]
2.2 本剤の成分及び類似化合物（ブレオマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者
2.3 重篤な腎機能障害のある患者［9.2.1 参照］
2.4 重篤な心疾患のある患者［循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］[9.1.3 参照]
2.5 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ペプレオ注射用5mg	ペプレオ注射用10mg
有効成分	1バイアル中 ペプロマイシン硫酸塩　5mg（力価）	1バイアル中 ペプロマイシン硫酸塩　10mg（力価）
添加剤	L-フェニルアラニン　5mg pH調節剤　適量	L-フェニルアラニン　10mg pH調節剤　適量

3.2 製剤の性状

販売名	ペプレオ注射用5mg	ペプレオ注射用10mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色の軽質の塊又は粉末	
pH	4.5～6.0（注射用水で5mg（力価）/mLに溶解）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1（生理食塩液5mLに溶解）	

4. 効能又は効果

皮膚癌、頭頸部悪性腫瘍（上顎癌、舌癌・その他の口腔癌、咽頭癌、喉頭癌）、肺癌（扁平上皮癌）、前立腺癌、悪性リンパ腫

6. 用法及び用量

(1) 静脈内注射

ペプロマイシン硫酸塩として5～10mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。

(2) 筋肉内注射

ペプロマイシン硫酸塩として5～10mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し筋注する。

(3) 動脈内注射

ペプロマイシン硫酸塩として5～10mg（力価）をヘパリン等の血液凝固阻止剤を加えた生理食塩液等の適当な動脈用注射液3～25mLに溶解し、ワンショット動注、又は持続動注する。

(4) 注射の頻度

通常1週2～3回投与とし、症状に応じて1日1回連日投与から週1回投与まで適宜増減する。週間投与量20～30mg（力価）を標準とする。

(5) 総投与量

腫瘍の消失を目標とし、150mg（力価）以下とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は副作用発現の個人差が著しく、比較的少量の投与でも副作用があらわれることがある。なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始することとし、週間投与量についても過量にならぬよう十分注意すること。
7.2 90mg（力価）までに明らかな制癌効果の認められない場合には、原則としてそれ以上の投与は行わないようにすること。
7.3 経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。
7.4 ブレオマイシンを投与された患者に対するペプロマイシンの投与量は、原則として投与されたブレオマイシン量とペプロマイシン量の和でもって総投与量とすること。ブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や高齢者の場合には、総投与量100mg（力価）以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。[1.、9.1.1、9.8、11.1.1 参照]
8.2 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音（ラ音）の有無を検討し、可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、一酸化炭素拡散能（DLco）などの検査を行い、投与中及び投与後およそ2ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。[1.、11.1.1 参照]
8.3 A-aDO_2、PaO_2などの検査は可能な限り1週に1度測定し、A-aDO_2、PaO_2がそれぞれ2週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的にはA-aDO_2、PaO_2が投与前値より10Torr以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。また、DLcoについては投与前値の15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。
なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。[1.、11.1.1 参照]
8.4 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

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 肺障害の既往歴又は合併症がある患者（重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者を除く）

間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。[2.1、8.1 参照]

9.1.2 胸部に放射線照射を受けた患者

間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。

9.1.3 心疾患のある患者（重篤な心疾患のある患者は除く）

副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4 参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害を起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

9.8 高齢者

60歳以上の高齢者では、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満4%、50歳代5%、60歳代6%、70歳以上11%と年齢が高くなるに従い高かった。[8.1 参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部及びその周辺部への放射線照射 [2.5 参照]	間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

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
抗悪性腫瘍剤	間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状、血小板減少等の骨髄抑制等を起こすことがある。	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状及び血小板減少等の骨髄抑制を誘発する作用を有する。
放射線照射	間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。
頭頸部放射線照射	口内炎が増悪することがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

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 間質性肺炎・肺線維症（7%）

肺機能検査で異常が認められた場合、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音（ラ音）等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。[1.、8.1-8.3 参照]

11.1.2 ショック（0.1%未満）

臨床上アナフィラキシーに類似する反応を起こすことがある。血圧低下、悪寒、発熱、意識混濁、喘鳴、嘔吐等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

		10%以上[注1)]	1～10%未満[注1)]	1%未満[注1)]
過敏症				発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症
皮膚		脱毛	皮膚硬化・肥厚、色素沈着、爪の変形・変色、scratch dermatitis	
消化器		口内炎、食欲不振	嘔気、嘔吐	下痢、口角炎
肝臓				肝障害
血液			白血球減少	赤血球減少、貧血、血小板減少
泌尿器				頻尿、膀胱炎
精神神経系				頭痛・頭重感
投与部位	静注[注2)]			肥厚・硬結、疼痛
	筋注 局注			硬結
	動注			動脈炎
その他		発熱[注3)]	倦怠感	

注1）発現頻度は市販後調査を含む。

注2）このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。

注3）発熱は投与後4～5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合には投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

ブドウ糖液等に溶解後できるだけ速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存（25℃）で8時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与時

静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に注射すること。

14.2.2 筋肉内投与時

筋肉内に投与する場合には、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

・同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。
・神経走行部位を避けるよう注意すること。
・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国でブレオマイシンの全身投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット）の皮下投与において、線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

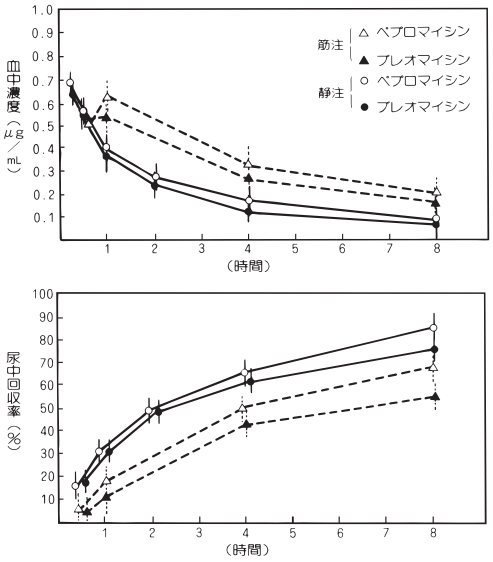
16.1.1 単回投与

癌患者各4例にクロスオーバーさせてペプロマイシン10mg及びブレオマイシン15mgを静注又は筋注して得られる血中濃度は下図のとおりで、ペプロマイシンがやや高い血中濃度が得られるが、消失傾向は全く同じである[1)]。

16.5 排泄

同じ癌患者の尿中回収率は下図のとおりで、両剤とも尿中排泄は速やかである[1)]。

人・静脈内及び筋肉内投与の吸収・排泄



17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

疾患別の有効率は以下のとおりであった。

疾患	有効率
皮膚癌	61.4%（43/70）
頭頸部悪性腫瘍	51.2%（171/334）
肺癌（扁平上皮癌）	23.2%（19/82）
前立腺癌	41.8%（38/91）
悪性リンパ腫	62.0%（67/108）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ペプロマイシンの作用機序は、DNA合成阻害作用及びDNA鎖切断作用で、その強さはブレオマイシンと同等である[2)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*

HeLaS_3細胞の増殖阻害作用、ラット腹水肝癌AH66細胞のDNA合成阻害及び単離DNA鎖の切断作用が認められる[2,3)]。

18.2.2 *in vivo*

マウスエーリッヒ癌（腹水、固形）、マウス（$CD8F_1$）乳癌、20～MC誘発マウス皮膚扁平上皮癌、化学発癌ラット胃癌、犬自然発生リンパ肉腫等に対し抗腫瘍効果が認められる[2,3)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

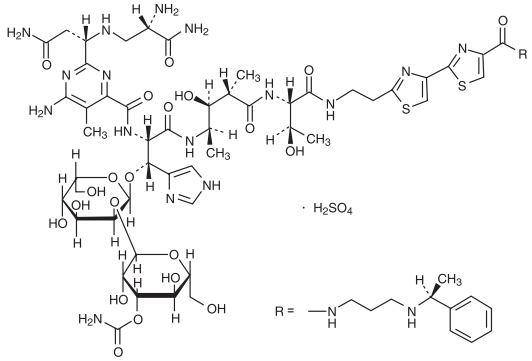
一般的名称：ペプロマイシン硫酸塩（Peplomycin Sulfate）

化学名：*N*^{1}-{3-[(1*S*)-(1-Phenylethyl)amino]propyl}bleomycinamide monosulfate

分子式：$C_{61}H_{88}N_{18}O_{21}S_2 \cdot H_2SO_4$

分子量：1571.67

化学構造式：



性　状：ペプロマイシン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。吸湿性である。

22．包装

〈ペプレオ注射用5mg〉

1バイアル

〈ペプレオ注射用10mg〉

1バイアル

23．主要文献

1）池田重雄ほか：癌と化学療法 1980；7：756-767
2）Takahashi K, et al.：J. Antibiot. 1979；32：36-42
3）海老原和雄ほか：Jpn. J. Antibiot. 1978；872-885

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

® 登録商標

2023年７月改訂（第１版）

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

抗腫瘍性抗生物質
注射用ブレオマイシン塩酸塩

ブレオ®注射用5mg
ブレオ®注射用15mg

Bleo for Injection 5mg・15mg

日本標準商品分類番号
874234

	注射用５mg	注射用15mg
承認番号	21800AMX10209	21800AMX10210
販売開始	1969年２月	

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ2ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。
特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。
労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、A-aDO_2・PaO_2・DLcoの異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1-8.3、11.1.1 参照]

1.2 本剤を含む抗癌剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者［肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。］[9.1.1 参照]

2.2 本剤の成分及び類似化合物（ペプロマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者

2.3 重篤な腎機能障害のある患者［9.2.1 参照］

2.4 重篤な心疾患のある患者［循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］[9.1.3 参照]

2.5 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者［10.1 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ブレオ注射用5mg	ブレオ注射用15mg
有効成分	1バイアル中 ブレオマイシン塩酸塩 5mg（力価）	1バイアル中 ブレオマイシン塩酸塩 15mg（力価）

3.2 製剤の性状

販売名	ブレオ注射用5mg	ブレオ注射用15mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色～帯黄白色の粉末	
pH	4.5～6.5（注射用水で5mg（力価）/mLに溶解）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1（生理食塩液5mLに溶解）	

4．効能又は効果

皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

6．用法及び用量

(1) 静脈内注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液又は、ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。
発熱の著しい場合は1回量を5mg（力価）又はそれ以下とする。

(2) 筋肉内注射、皮下注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し、筋注又は皮下注する。患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として1mg（力価）/1mL以下の濃度とする。

(3) 動脈注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として5mg～15mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し、シングルショット又は連続的に注射する。

(4) 注射の頻度

1週2回を原則とし、症状に応じて1日1回（連日）ないし1週間1回に適宜増減する。

(5) 総投与量

ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあっては360mg（力価）以下とする。

(6) 小児への投与

小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫に対しては、下記の用法・用量で投与する。
ブレオマイシン塩酸塩として、1回10mg～20mg（力価）/m^2（体表面積）を1～4週間ごとに静脈内投与する。ただし、1回量として成人の最大用量（30mg）を超えないこと。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は副作用発現の個人差が著しく、比較的少量の投与でも副作用があらわれることがある。なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始すること。

7.2 経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。
再評価時の結果では、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状は、総投与量150mg（力価）以下6.5%、総投与量151～300mg（力価）10.2%、総投与量301mg（力価）以上18.8%と総投与量の増加に伴い発現率の増加が認められた。

7.3 ペプロマイシンを投与された患者に対するブレオマイシンの投与量は、原則として投与されたペプロマイシン量とブレオマイシン量の和でもって総投与量とすること。ペプロマイシン及び他のブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられる。

〈胚細胞腫瘍〉

7.4 確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法における本剤の投与頻度は、原則として週1回とすること。

7.5 確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を適用することにより、やむを得ず300mg（力価）を超える場合には、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状の発現率が高まる可能性があるので注意すること。[11.1.1 参照]

7.6 確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の電子添文も参照すること。

〈悪性リンパ腫〉

7.7 悪性リンパ腫の患者に対する1～2回目の投与時にショックが発現することが多いので、初回及び2回目の投与量を5mg（力価）以下の量で開始し、急性反応が起こらないことを確かめた後に通常の用量に増量すること。[11.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や60歳以上の高齢者の場合には、総投与量150mg（力価）以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。［1.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照］

8.2 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音（ラ音）の有無を検討し、可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、一酸化炭素拡散能（DLco）などの検査を行い、投与中及び投与後およそ2ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。［1.1、11.1.1 参照］

8.3 A-aDO_2、PaO_2などの検査は可能な限り1週に1度測定し、A-aDO_2、PaO_2がそれぞれ2週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的にはA-aDO_2、PaO_2が投与前値より10Torr以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。また、DLcoについては投与前値の15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。

なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。［1.1、11.1.1 参照］

8.4 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

8.5 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

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 肺障害の既往歴又は合併症がある患者（重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者を除く）

間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。［2.1、8.1 参照］

9.1.2 胸部に放射線照射を受けた患者

間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。

9.1.3 心疾患のある患者（重篤な心疾患のある患者を除く）

副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.4 参照］

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害を起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。［2.3 参照］

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）で催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

9.8 高齢者

60歳以上の高齢者では、間質性肺炎又は肺線維症が発現しやすい。間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満5.9%、50歳代8.1%、60歳代10.9%、70歳以上15.5%と年齢が高くなるに従い高かった。［8.1 参照］

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部及びその周辺部への放射線照射［2.5 参照］	間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。
頭頸部放射線照射	口内炎、口角炎が増悪することがある。また、咽喉頭粘膜に炎症を起こし、嗄声があらわれることがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎・肺線維症（10%）

肺機能検査で異常が認められた場合、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音（ラ音）等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。［1.1、7.5、8.1-8.3 参照］

11.1.2 ショック（0.1%未満）［7.7 参照］

11.1.3 出血（2%）

癌病巣の急速な壊死により、出血することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

		10%以上注1)	1～10%未満注1)	1%未満注1)	頻度不明
過敏症			発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症		
皮膚		脱毛、皮膚肥厚、色素沈着、爪の変形・変色			皮膚の強皮症様変化、scratch dermatitis
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	口角炎	下痢	
肝臓				肝障害	
泌尿器				乏尿、排尿痛、頻尿、残尿感	
血液		貧血、血小板減少		白血球減少	
精神神経系			頭痛	めまい	
投与部位	静注			静脈壁の肥厚・狭窄注2)	
	筋注 局注			硬結	
その他		発熱注3)、倦怠感		腫瘍部位の疼痛	

注1）発現頻度は市販後調査を含む。

注2）このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。

注3）発熱は投与後4～5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合には投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 静脈内投与時

血管内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射濃度、注射速度に十分注意すること。静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に投与すること。

14.1.2 筋肉内投与時

筋肉内に投与する場合には、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

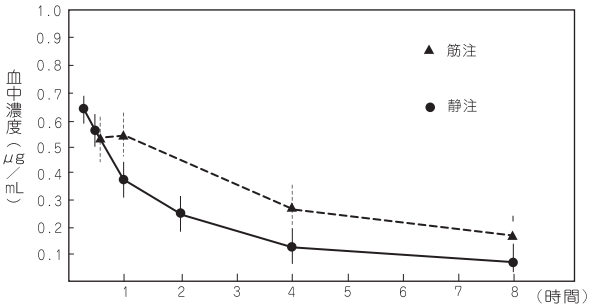
・筋肉内投与により、投与部位の硬結をきたすことがある。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

・神経走行部位を避けるよう注意すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
動物実験（ラット）の皮下投与において、線維肉腫・腎癌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
成人に15mg（力価）を静注するとき、血中濃度は直後に3μg/mL、1時間後に＜0.5μg/mLとなる。筋注では最高血中濃度は静注時の約1/3で、以後ゆるやかに減少する。陰茎がん患者3名に15mg（力価）を静注後30～37分後に手術をするとき、血中濃度0.69～0.94μg/mLが認められた。血中消失半減期は3.1時間である[1)]。
癌患者4例にブレオマイシン15mg（力価）を静注又は筋注して得られる血中濃度は下図のとおりである[2)]。



16.3 分布
体内動態は特徴的で、主成分のブレオマイシンA$_2$は皮膚によく分布する。各組織に分布したブレオマイシンの生物活性を測定すると、皮膚、肺、腎及び膀胱では活性型であるが、肝、脾などの他の臓器では不活化されており、これらの結果から本薬が皮膚がん、頭頸部がんに特に効果を示し造血器障害のないことが証明された。陰茎がん患者3名に15mg（力価）を静注後30～37分後に手術をするとき、腫瘍内濃度0.08～0.49μg/gが認められた。睾丸腫瘍患者1例で総量300mg（力価）静注、7日後に手術したとき、皮膚に430μg/g、腫瘍内に4μg/gが認められた。分布容積は0.27L/kgである[1)]。
16.5 排泄
成人に15mg（力価）を静注するとき、尿中排泄は24時間までに静注で38.3%、筋注で19.2%であった。睾丸腫瘍患者1例で総量300mg（力価）静注、7日後に手術したとき、未変化体としての尿中排泄率は68%である。全身クリアランスは1.1mL/min/kgである[1)]。

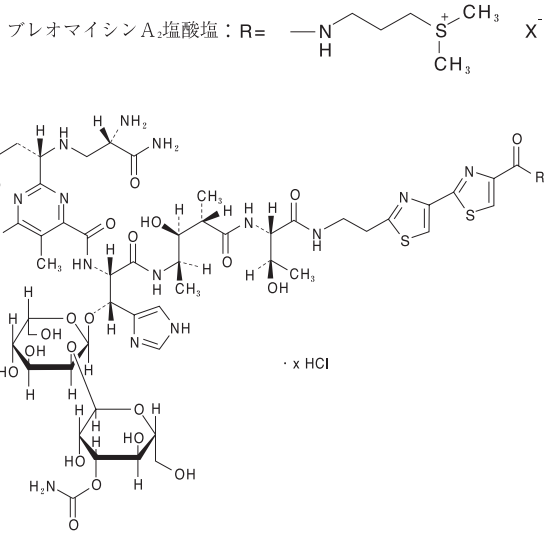
17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内臨床試験
疾患別の有効率は以下のとおりであった。

疾患	有効率
皮膚癌	57.4%（58/101）
頭頸部癌	55.6%（69/124）
肺扁平上皮癌	50.0%（11/22）
食道癌	70.6%（36/51）
悪性リンパ腫	73.8%（31/42）
子宮頸癌	57.1%（52/91）
神経膠腫	41.0%（16/39）
甲状腺癌	71.1%（32/45）
胚細胞腫瘍[注)]	53.3%（32/60）

注）小児を含む精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍の文献データによる[3~7)]。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ブレオマイシンの作用機序は、DNA合成阻害及びDNA鎖切断作用である[8,9)]。
18.2 抗腫瘍作用
18.2.1 *in vitro*
HeLaS$_3$細胞、エールリッヒ腹水肝癌、吉田肉腫細胞等ではDNA及び蛋白合成阻害や発育阻害がみられた[8~10)]。
18.2.2 *in vivo*
犬の自然腫瘍（リンパ肉腫）に対して腫瘍の消失を認めた[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ブレオマイシン塩酸塩
（Bleomycin Hydrochloride）
化学構造式：主成分のブレオマイシンA$_2$塩酸塩（含有比率55～70%）の構造式は下記の通りである。



性　状：ブレオマイシン塩酸塩は、白色～黄白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくい。吸湿性である。

22. 包装
〈ブレオ注射用5mg〉
1バイアル
〈ブレオ注射用15mg〉
1バイアル

23. 主要文献

1）第十八改正日本薬局方解説書 C-4924
2）池田重雄ほか：癌と化学療法 1980；7：756-767
3）福井　巌ほか：日本泌尿器科学会雑誌 1991；82：976-983
4）柏木　明ほか：日本泌尿器科学会雑誌 1996；87：35-41
5）Komatsubara S, et al.：Int. J. Clin. Oncol. 1996；1：51-56
6）林　泰秀ほか：癌と化学療法 1981；8：617-623
7）Hayashi Y, et al.：Z. Kinderchir. 1989；44：208-212
8）Umezawa H, et al.：J. Antibiotics. 1967；20：277-281
9）Umezawa H, et al.：J. Antibiotics. 1968；21：379-386
10）Umezawa H, et al.：J. Antibiotics. 1967；20：15-24

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

Ⓡ 登録商標

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）の皮膚がんに関する効能又は効果について、国内では 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注®20mg、同点滴静注®100mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認され、その後の 2018 年 8 月の術後補助療法への適応拡大により「悪性黒色腫」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、本剤の効能又は効果に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を追加することを目的としている。添付文書（案）は既存の添付文書［2023 年 3 月改訂（第 17 版）］を基に、本一変申請に関する内容を追加することにより作成した。以下に、本一変申請により添付文書の改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.8.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4.効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○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
○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

下線部：追加

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」に対する有効性は、上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象に奏効率（中央判定）を主要評価項目として検討した医師主導日本第II相試験（KCTR-D014 試験、以下 D014 試験）の結果を基に評価した。

D014 試験の主な有効性の結果の要約を表 1.8.1-1 に、標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移を図 1.8.1-1 に示した。主要評価項目である奏効率（中央判定）は 19.4%（95% CI［7.5, 37.5］）であり、奏効率（中央判定）の 95% CI の下限値は閾値奏効率 5.0%を上回った。6 例の奏効例の奏効期間中央値は 7.75 カ月（95% CI［3.71, -］）であり、標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移（図 1.8.1-1）に示したとおり、奏効例では腫瘍縮小効果の持続が認められた。

組織型別の有効性の結果（中央判定）を表 1.8.1-2 に、標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率を図 1.8.1-2 に示した。組織型別の奏効率（中央判定）は、有棘細胞がんが 20.0%

（4/20 例）、基底細胞がんが 50.0%（1/2 例）及び乳房外パジェット病が 25.0%（1/4 例）であった。

前治療歴の有無別の有効性の結果を表 1.8.1-3 に、前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率を図 1.8.1-3 に示した。本試験に登録された抗悪性腫瘍剤未治療例は 24 例及び既治療例は 7 例であり、奏効率（中央判定）はそれぞれ 25.0%（6/24 例）及び 0.0%（0/7 例）であった。少数例での検討であり解釈は限定的ではあるが、既治療例では奏効例が認められなかったものの、7 例のうち 5 例（有棘細胞がん 4 例、乳房外パジェット病 1 例）で標的病変の縮小が認められている。なお、D014 試験は、上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんを含む）を対象として実施した一方、メルケル細胞がんは、WHO 分類において皮膚原発神経内分泌がんとも定義されるなど、上皮系皮膚悪性腫瘍として定義されない場合もあること、並びに D014 試験にメルケル細胞がんは登録されなかったことから、効能又は効果（案）は D014 試験の対象である「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんを含む）」ではなく、「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」とした。

以上のように、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療がない現状において、組織型及び前治療歴の有無を問わず、本剤の投与により奏効又は腫瘍縮小効果が認められたことは、当該患者に対して本剤投与による一定の有効性が期待できることを支持する結果であると判断し、効能又は効果（案）を「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」と設定した。

表 1.8.1-1　主な有効性の結果の要約（中央判定）

解析対象集団：FAS

	全体
N	31
最良総合効果（中央判定）	
CR	0
PR	6 (19.4)
SD	11 (35.5)
PD	9 (29.0)
NE	5 (16.1)
奏効率（中央判定）[95%CI]	19.4 [7.5, 37.5]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	54.8 [36.0, 72.7]
奏効期間（月）中央値（中央判定）[95%CI]	7.75 [3.71, -]

図 1.8.1-1　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移（全体集団）

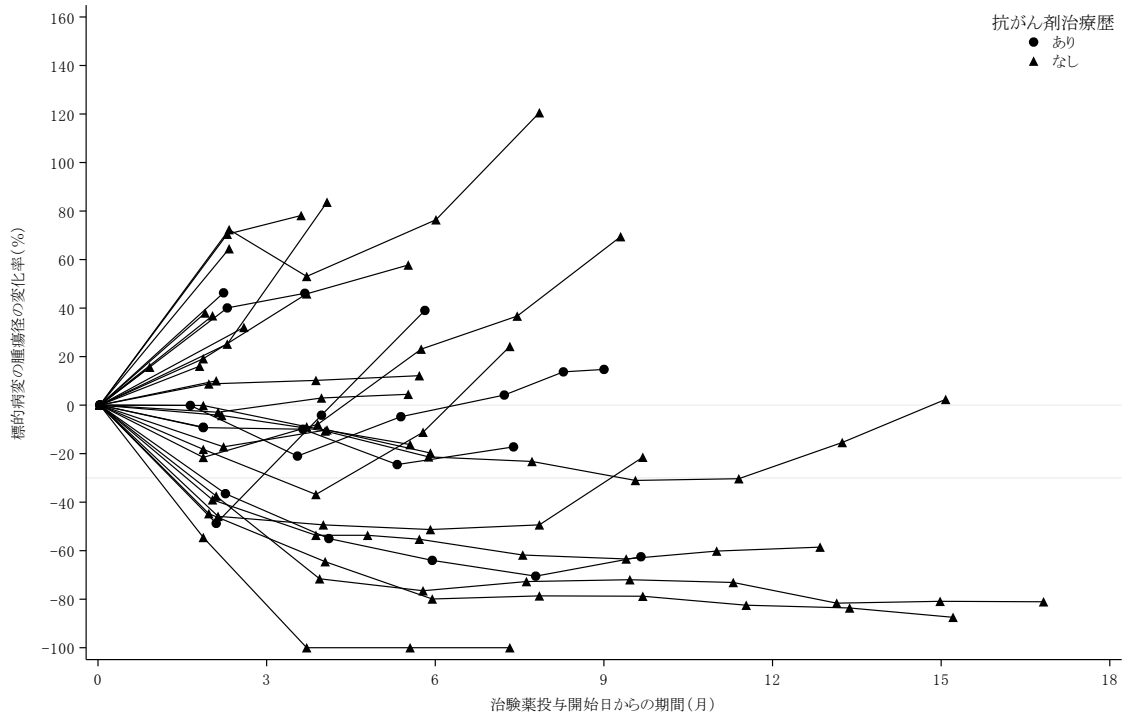


表 1.8.1-2　組織型別の有効性の結果（中央判定）

解析対象集団：FAS

組織型別	有棘細胞がん	基底細胞がん	乳房外パジェット病	汗腺がん	エクリン汗孔がん	皮膚粘液がん
N	20	2	4	1	3	1
最良総合効果（中央判定）						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	4 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0
SD	7 (35.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
PD	4 (20.0)	0	2 (50.0)	0	3 (100.0)	0
NE	5 (25.0)	0	0	0	0	0
奏効率（中央判定）[95%CI]	20.0 [5.7, 43.7]	50.0 [1.3, 98.7]	25.0 [0.6, 80.6]	0.0 [0.0, 97.5]	0.0 [0.0, 70.8]	0.0 [0.0, 97.5]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	55.0 [31.5, 76.9]	100.0 [15.8, 100.0]	50.0 [6.8, 93.2]	100.0 [2.5, 100.0]	0.0 [0.0, 70.8]	100.0 [2.5, 100.0]

図 1.8.1-2　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率

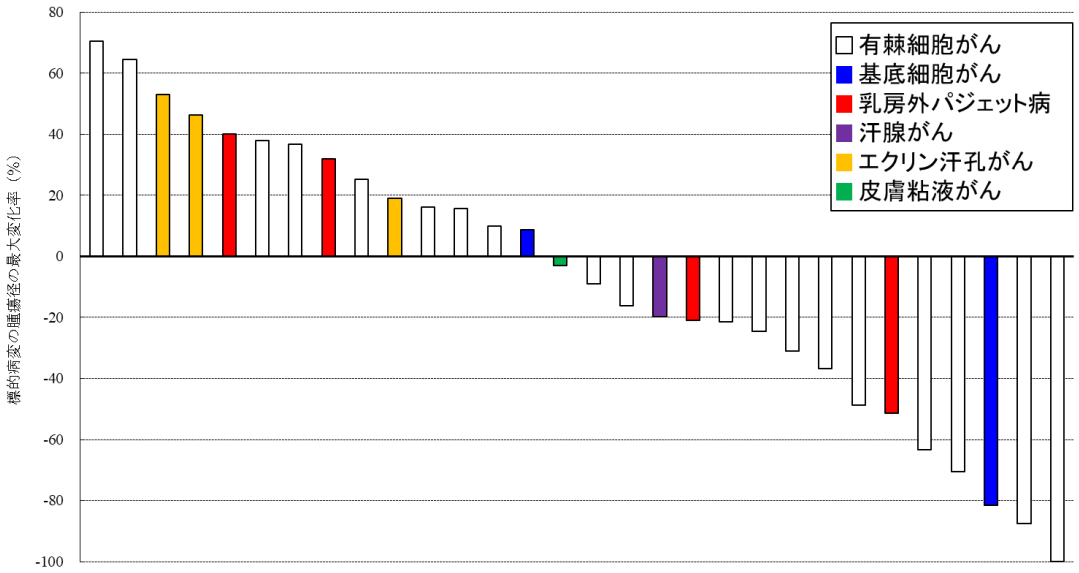
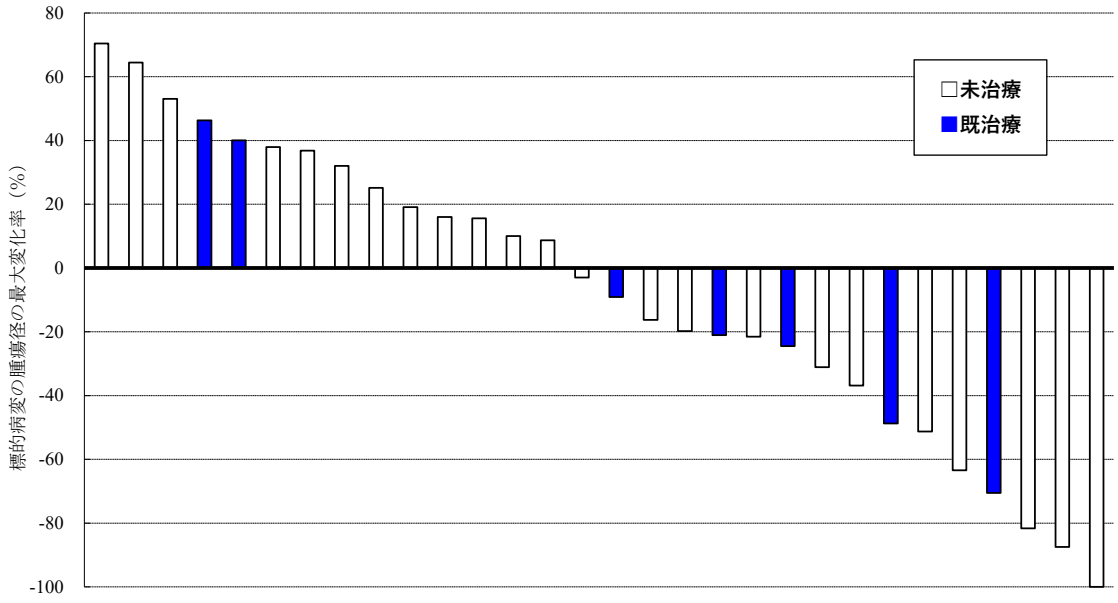


表 1.8.1-3　前治療歴の有無別の有効性の結果（中央判定）

解析対象集団：FAS

	全体		有棘細胞がん	
抗がん剤治療歴	**あり**	**なし**	**あり**	**なし**
N	7	24	4	16
最良総合効果（中央判定）				
CR	0	0	0	0
PR	0	6 (25.0)	0	4 (25.0)
SD	3 (42.9)	8 (33.3)	3 (75.0)	4 (25.0)
PD	3 (42.9)	6 (25.0)	0	4 (25.0)
NE	1 (14.3)	4 (16.7)	1 (25.0)	4 (25.0)
奏効率（中央判定） [95%CI]	0.0 [0.0, 41.0]	25.0 [9.8, 46.7]	0.0 [0.0, 60.2]	25.0 [7.3, 52.4]
病勢制御率（中央判定） [95%CI]	42.9 [9.9, 81.6]	58.3 [36.6, 77.9]	75.0 [19.4, 99.4]	50.0 [24.7, 75.3]

図 1.8.1-3　前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率



1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]

〈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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.32参照]

注) International Metastatic RCC Database Consortium

下線部：追加

1.8.1.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

D014 試験では、上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんを含む）を対象として実施した（図 1.8.1-4 参照）。実際に D014 試験で組み入れられた病理組織型は、有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、汗腺がん、エクリン汗孔がん及び皮膚粘液がんであった。

したがって、D014 試験に組み入れられた病理組織型を熟知し、本剤の有効性及び安全性を理解する必要があると判断し、「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」に関連する使用上の注意として［臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。］を追加した。

図 1.8.1-4　本治験の対象疾患となるがん腫一覧（D014 試験　治験実施計画書　第 4.1 版 付録 1）

有棘細胞癌
基底細胞癌
皮膚付属器癌
　乳房外パジェット病
　毛母癌
　悪性増殖性外毛根鞘腫瘍
　悪性外毛根鞘腫
　脂腺癌
　汗腺癌
　悪性円柱腫
　エクリン汗孔癌
　腺様嚢胞癌
　皮膚粘液癌
　悪性らせん腫
　悪性結節性汗腺腫
　悪性軟骨様汗管腫
　侵襲性指状乳頭状腺癌
　乳頭状汗管嚢胞腺癌
　乳頭状汗管癌
　微小嚢胞付属器癌
　汗管腫様癌
　メルケル細胞癌
ボウエン病
その他*
　*以上の疾患名に当てはまらない場合には、治験調整医師に確認すること。

1.8.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6.用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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：追加

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

D014 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、「1 回 480mg を 4 週間間隔」であった。

D014 試験の有効性の結果は 1.8.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）並びにその設定根拠に示したとおりであり、本剤は根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対して臨床的に意義のある一定の有効性を有していることが示された。

本剤の根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者における安全性について、D014 試験で 3 例以上に認められた副作用は、甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少が各 4 例（12.9%）並びに甲状腺機能低下症及び発熱が各 3 例（9.7%）であった。死亡に至った有害事象として急性呼吸窮迫症候群が 1 例（3.2%）に認められたが、死亡に至った副作用はなかった。2 例以上に認められた重篤な副作用はなかったが、発熱、肝機能異常、間質性肺疾患及び甲状腺機能亢進症が各 1 例（3.2%）に認められた。根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に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。

D014 試験における本剤の用法及び用量は「1 回 480 mg、4 週間間隔」であった。一方、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の結果、「1 回 240mg を 2 週間間隔」及び 「1 回 480mg を 4 週間間隔」で投与した際の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められなかったこと、及び根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍及び既承認のがん腫において、本剤単独投与時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かったことを踏まえ、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍でも既承認のがん腫と同様の用法及び用量である「1 回 240mg を 2 週間間隔」及び 「1 回 480mg を 4 週間間隔」を設定することは可能と判断した。

以上より、「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」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）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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

下線部：追加

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」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、7.20 項に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を追加した。

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

1.8.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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

1.8.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意（案）の設定根拠

9.7 小児等（小児等を対象とした臨床試験は実施していない。）

小児等の根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験は実施していないため、小児等を対象とした臨床試験は実施していないがん腫に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を追加し、注意喚起することとした。

1.8.5 副作用（案）及びその設定根拠

1.8.5.1 副作用（案）

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと [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（0.7%、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（3.9%、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)]

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍）

	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(19.5%)、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、高リン血症、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

1.8.5.2　副作用（案）の設定根拠

11.1 重大な副作用、及び 11.2 その他の副作用の単独投与時の集計に、D014 試験で本剤が投与された 31 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、本一変申請の添付文書（案）を添付した。

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版、効能変更）
＊20〇年〇月改訂

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
〇根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.32参照]

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6.用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
7.21 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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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**（0.7%、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（3.9%、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(19.5%)、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、膿痂性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、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、高リン血症、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、リビド一減退、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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	
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。

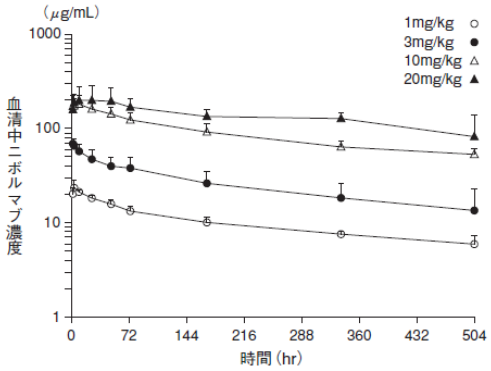
16. 薬物動態

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）



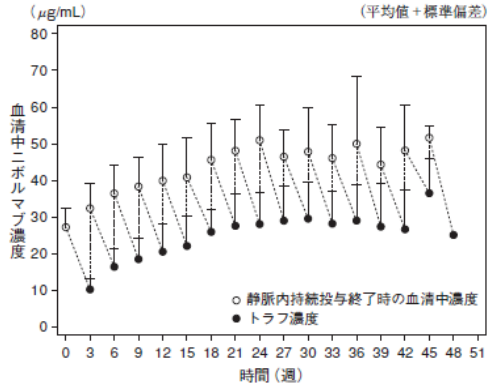
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg･hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

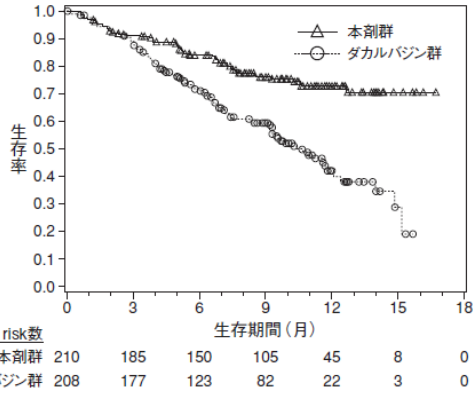
17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）（単独投与）

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

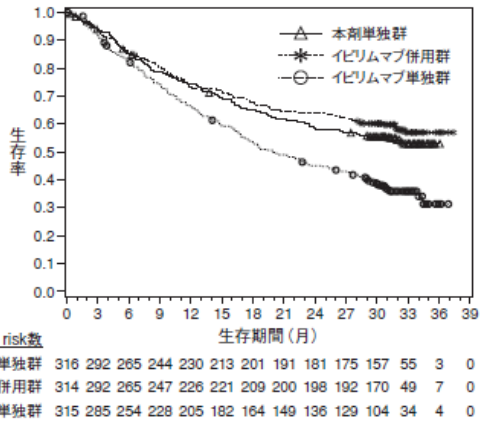
17.1.5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）（併用投与）

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］

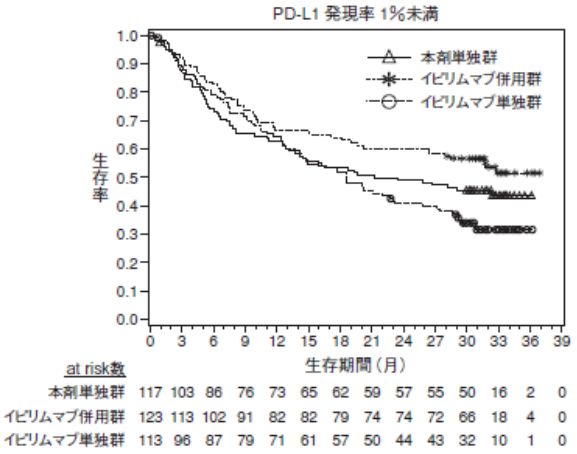
	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（3.3）
部分奏効（PR）	9　（30.0）
安　　定（SD）	12　（40.0）
進　　行（PD）	7　（23.3）
評価不能	1　（3.3）

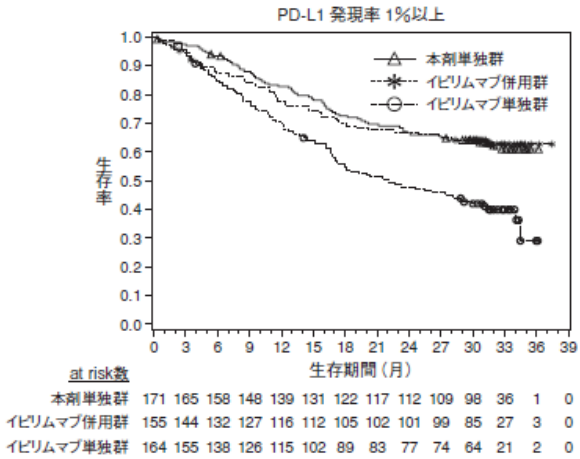
17.1.6 海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）（併用投与）

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］





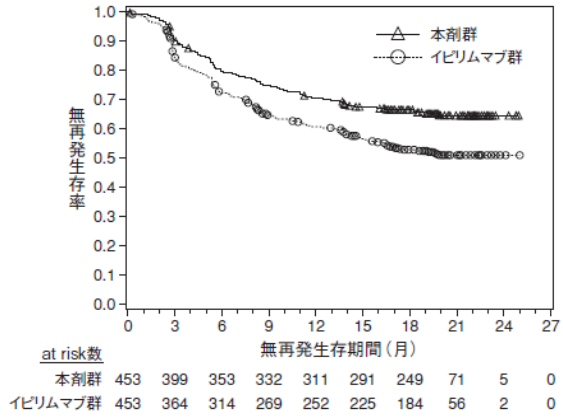
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]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

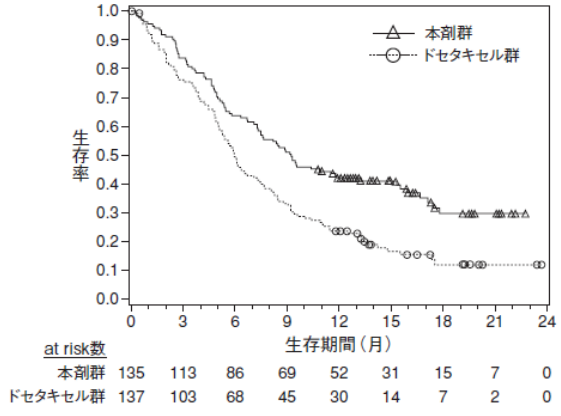
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）（単独投与）

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

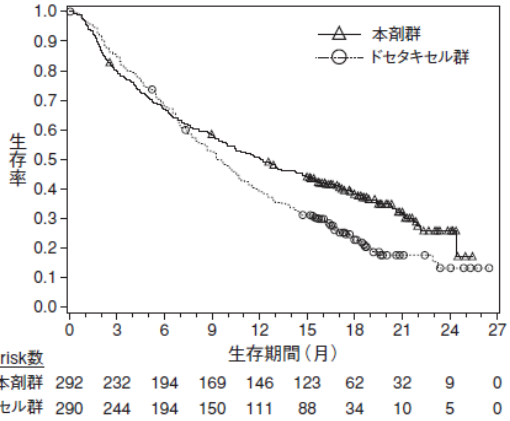
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）（単独投与）

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）

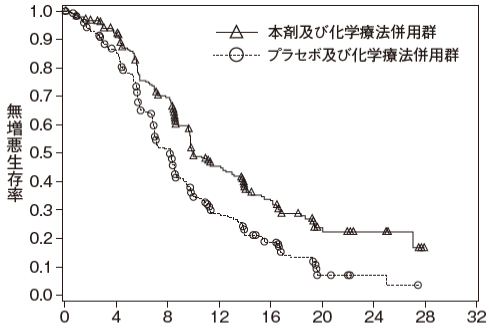
（2）海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（単独投与）

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]

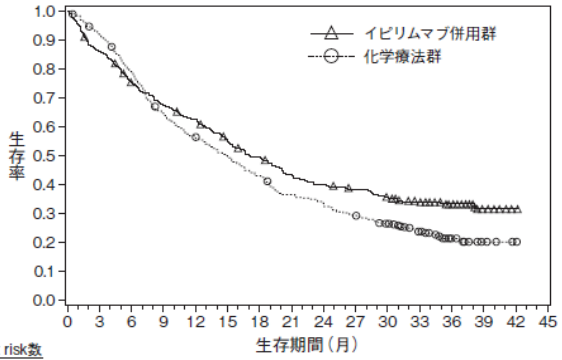


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

*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]。

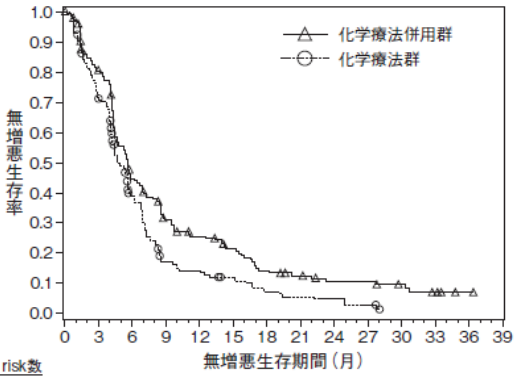


at risk数														
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

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］



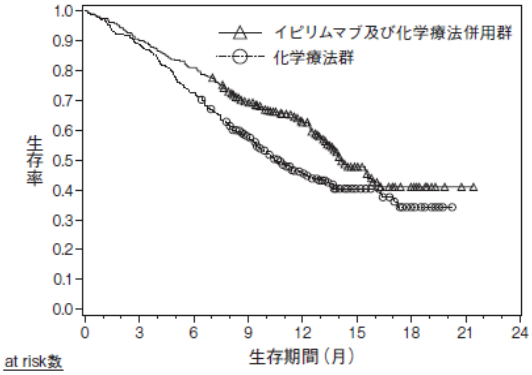
at risk数														
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

*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。

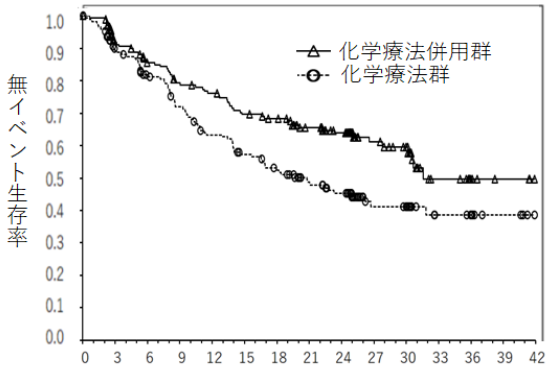
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

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。

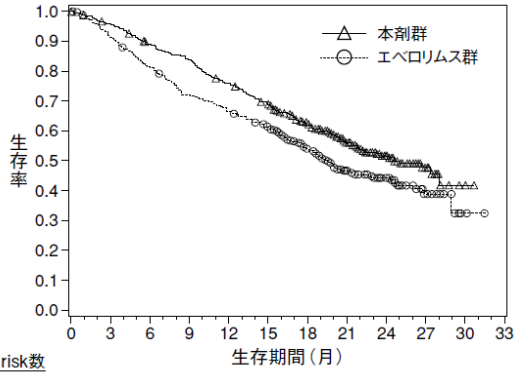
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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。

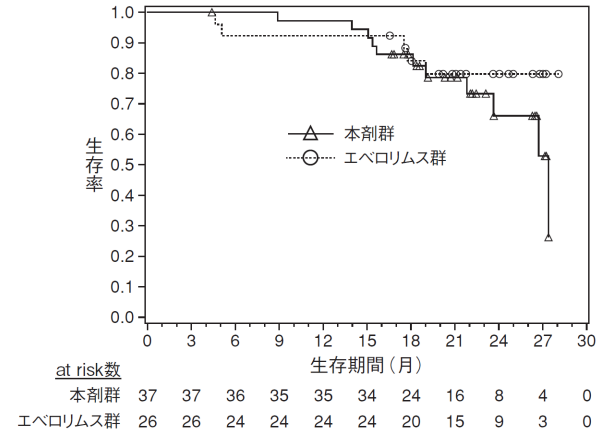
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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]



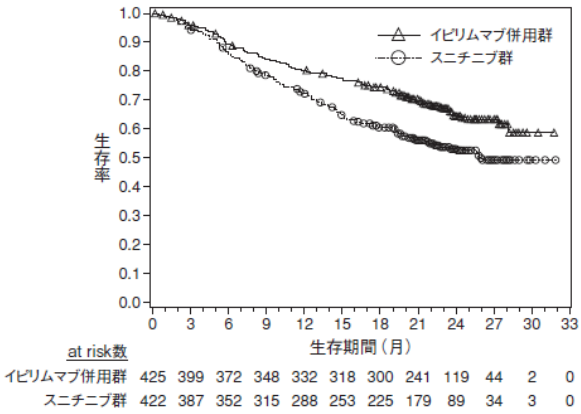
また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*14]ヵ月、エベロリムス群で NE*14[NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。



*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]



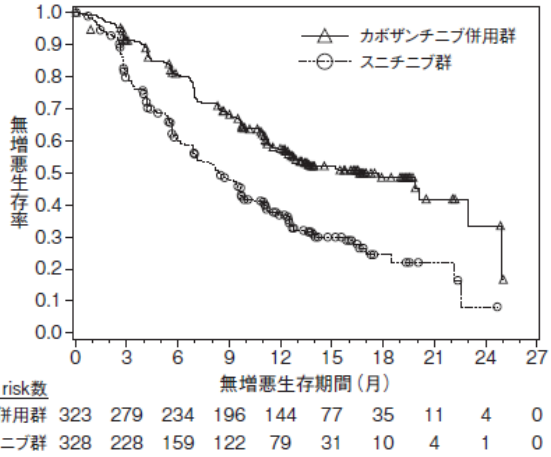
*15：本剤 1 回 3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*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）

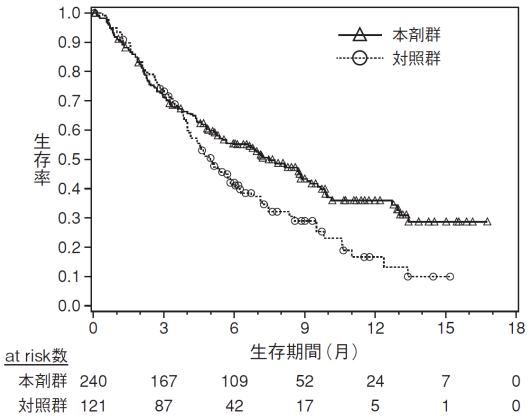
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*19を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板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



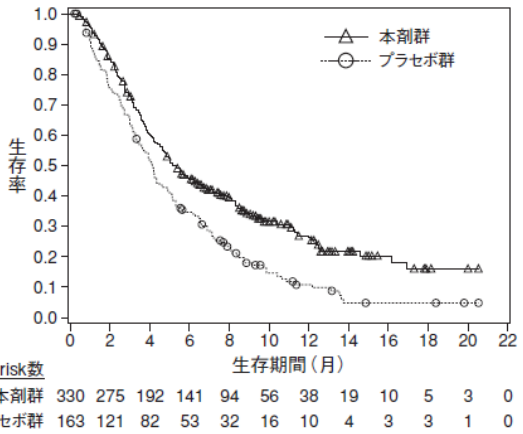
*20：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*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）

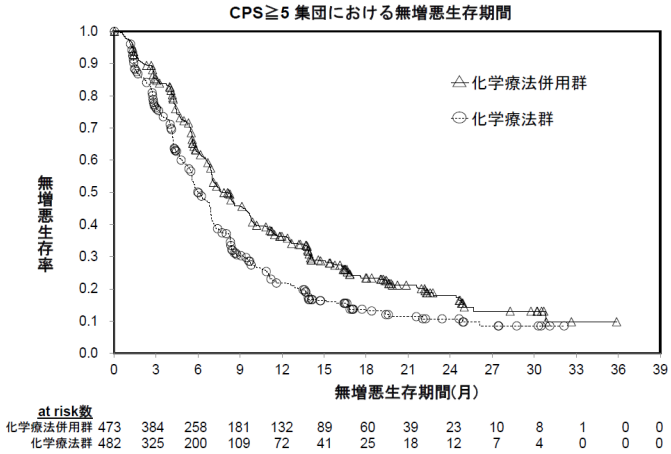
2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p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

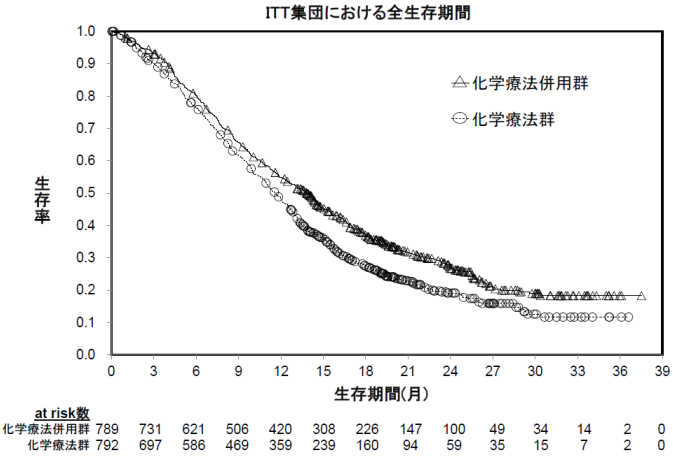


17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

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。

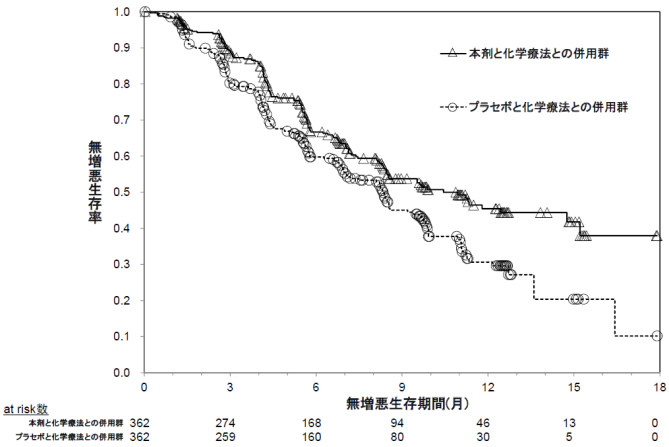
*23：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

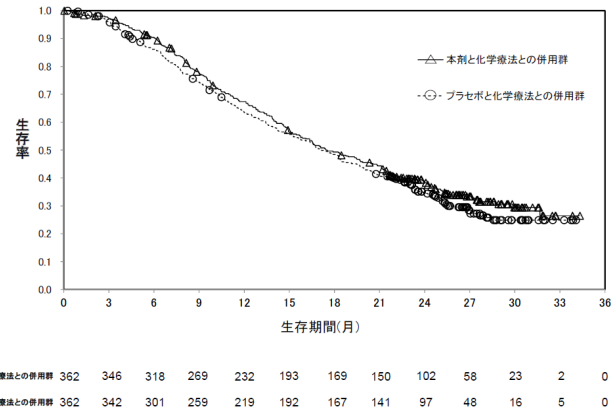
*24：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m²（体表面積）を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m²（体表面積）を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

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〉

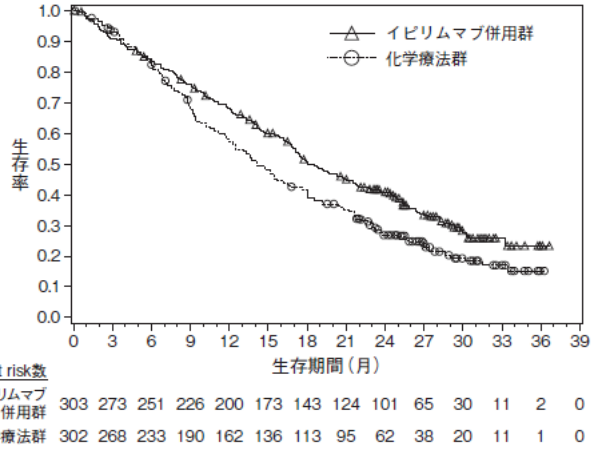
17.1.23 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

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］

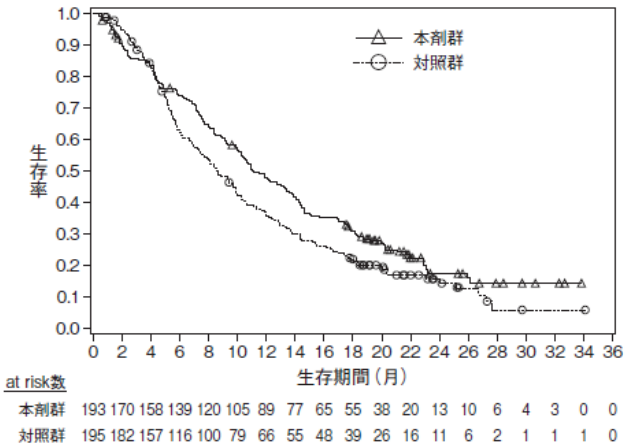
	例数　（%）
完全奏効（CR）	4　（3.4）
部分奏効（PR）	61　（51.3）
安　　定（SD）	37　（31.1）
進　　行（PD）	14　（11.8）
評価不能	3　（2.5）

*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

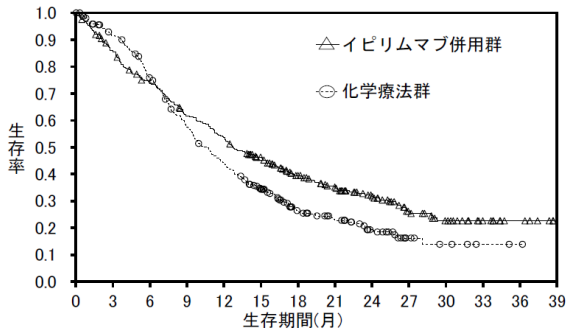
*28：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

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］	—

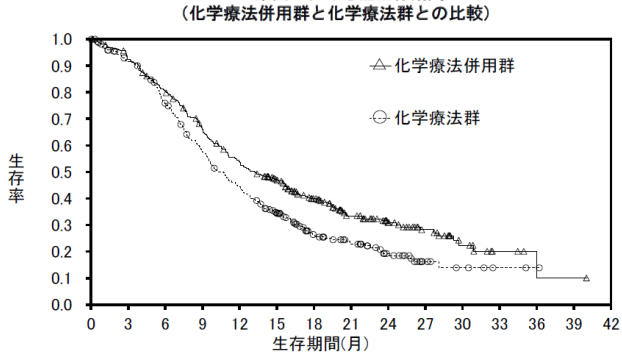
ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



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。

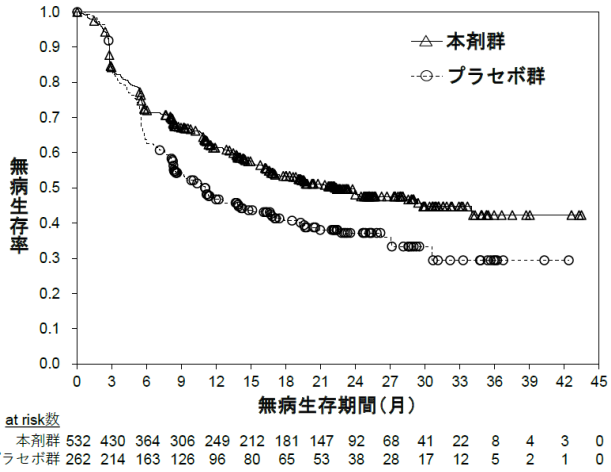
*31：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

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）

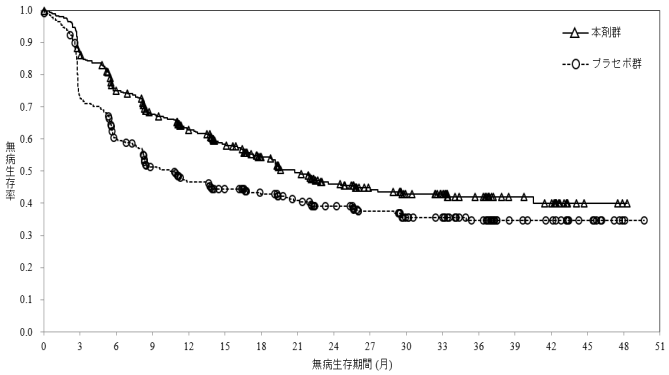
*33：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。

- 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］

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 32 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）（単独投与）

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 31 例（有棘細胞癌 20 例、基底細胞癌 2 例、乳房外パジェット病 4 例、皮膚付属器癌 5 例（エクリン汗孔癌 3 例、汗腺癌 1 例、皮膚粘液癌 1 例））を対象に、本剤 480mg を 4 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定による CR 又は PR）は 19.4%（95%信頼区間：7.5～37.5%、事前に設定した閾値は 5.0%）であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	0　（0.0）
部分奏効（PR）	6　（19.4）
安　　定（SD）	11　（35.5）
進　　行（PD）	9　（29.0）
評価不能	5　（16.1）

また、本試験に登録された 31 例における病理組織型別の奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定による CR 又は PR）は下表のとおりであった。

	例数	奏効率［95%信頼区間］（%）
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

安全性評価対象 31 例中 18 例（58.1%）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、甲状腺機能亢進症 4 例（12.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少 4 例（12.9%）、甲状腺機能低下症 3 例（9.7%）、発熱 3 例（9.7%）であった[41]。［5. 29 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[42]。

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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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；2023 年 11 月 24 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) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（KCTR-D014）試験成績（社内資料；2024 年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
42) 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	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 アミノ酸残基からなる重鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 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を**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 ○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＞

<table>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効性成分・分量</td><td>
<table>
<tr><td>市販名</td><td>オプジーボ
点滴静注
20mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
100mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
120mg</td><td>オプジーボ
点滴静注
240mg</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="4">ニボルマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>含量 / 容量
（1 バイアル中）</td><td>20mg/2mL</td><td>100mg/10mL</td><td>120mg/12mL</td><td>240mg/24mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>概略の致死量
（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>1、10
（10 mg/kg は雄のみ）</td><td>>50</td></tr>
</table>
亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>主たる所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>静脈内
4 週間
1 回／週</td><td>雌雄</td><td>1、10、50</td><td>50</td><td>特筆すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>静脈内
13 週間
2 回／週</td><td>雌雄</td><td>10、50</td><td>50</td><td>特筆すべき所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
【ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与】
＜悪性黒色腫＞
国内第II相試験（ONO-4538-02 試験）
副作用発現率：30/35 = 85.7%
副作用の種類：そう痒症 11 例（31.4%）、遊離 T3 減少 8 例（22.9%）、血中 TSH 増加 7 例（20.0%）、白血球数減少 6 例（17.1%）、遊離 T4 減少 6 例（17.1%）、白斑 6 例（17.1%）
国内第II相試験（ONO-4538-08 試験）
副作用発現率：18/24 = 75.0%
副作用の種類：甲状腺機能低下症 6 例（25.0%）、白斑 5 例（20.8%）、そう痒症 5 例（20.8%）、倦怠感 4 例（16.7%）
海外第III相試験（CA209066 試験）
副作用発現率：153/206 = 74.3%
副作用の種類：疲労 41 例（19.9%）、そう痒症 35 例（17.0%）、悪心 34 例（16.5%）、下痢 33 例（16.0%）、発疹 31 例（15.0%）
海外第III相試験（CA209037 試験）
副作用発現率：199/268 = 74.3%
副作用の種類：疲労 82 例（30.6%）、そう痒症 51 例（19.0%）、下痢 42 例（15.7%）、発疹 34 例（12.7%）、悪心 33 例（12.3%）
国際共同第III相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）
副作用発現率：385/452 = 85.2%
副作用の種類：疲労 156 例（34.5%）、下痢 110 例（24.3%）、そう痒症 105 例（23.2%）、発疹 90 例（19.9%）、悪心 68 例（15.0%）

＜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%
</td></tr>
</table>

	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%） 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%） ＜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%） ＜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%） 【イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与】 ＜悪性黒色腫＞ 国内第II相試験（ONO-4538-17 試験） 副作用発現率：30/30 = 100% 副作用の種類：発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱 12 例（40.0%）、リパーゼ増加 12 例（40.0%）、ALT 増加 11 例（36.7%）、AST 増加 11 例（36.7%） 海外第III相試験（CA209067 試験） 副作用発現率：300/313 = 95.8% 副作用の種類：下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%） ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 国際共同第III相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験） PD-L1 発現率が 1%以上の患者： 副作用発現率：302/391 = 77.2% 副作用の種類：発疹 73 例（18.7%）、下痢 70 例（17.9%）、そう痒症 62 例（15.9%）、疲労 56 例（14.3%）、甲状腺機能低下症 53 例（13.6%）、食欲減退 53 例（13.6%） PD-L1 発現率が 1%未満の患者： 副作用発現率：140/185 = 75.7% 副作用の種類：下痢 28 例（15.1%）、疲労 27 例（14.6%）、発疹 25 例（13.5%）、食欲減退 23 例（12.4%）、無力症 21 例（11.4%）、ALT 増加 21 例（11.4%）、リパーゼ増加 21 例（11.4%） ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 国際共同第III相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験） 副作用発現率：509/547 = 93.1% 副作用の種類：疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%） ＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞ 国際共同第III相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験） 副作用発現率：240/300 = 80.0% 副作用の種類：下痢 62 例（20.7%）、そう痒症 49 例（16.3%）、発疹 43 例（14.3%）、疲労 41 例（13.7%）、甲状腺機能低下症 32 例（10.7%） ＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞ 海外第II相試験（CA209142 試験） 副作用発現率：87/119 = 73.1% 副作用の種類：下痢 26 例（21.8%）、疲労 21 例（17.6%）、そう痒症 20 例（16.8%）、発熱 18 例（15.1%）、AST 増加 17 例（14.3%）

	＜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） 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%） 【カボザンチニブ併用投与】 ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 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%） 【化学療法との併用投与】 ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 国際共同第III相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験） 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%未満の患者： 副作用発現率：159/172 = 92.4% 副作用の種類：貧血 70 例（40.7%）、悪心 67 例（39.0%）、疲労 43 例（25.0%）、好中球減少症 41 例（23.8%）、食欲減退 39 例（22.7%） 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%） ＜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%） ＜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%） ＜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） 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%） 【イピリムマブ（遺伝子組換え）及び化学療法との併用投与】 ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 国際共同第III相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験） 副作用発現率：322/358 = 89.9% 副作用の種類：悪心 94 例（26.3%）、貧血 80 例（22.3%）、下痢 73 例（20.4%）、無力症 73 例（20.4%）、そう痒症 66 例（18.4%）	
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（上皮系皮膚悪性腫瘍）

（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 ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
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。 ＜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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞ 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	
市販名及び有効性成分・分量	
毒性	
副作用	【ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与】 ＜根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞ 国内第II相試験（KCTR-D014 試験） 副作用発現率：18/31 = 58.1% 副作用の種類：甲状腺機能亢進症 4 例（12.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少 4 例（12.9%）、甲状腺機能低下症 3 例（9.7%）、発熱 3 例（9.7%）
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

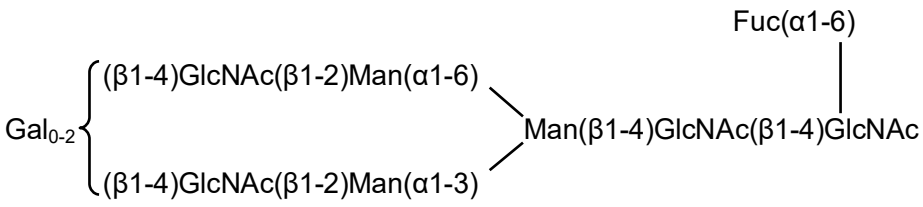
重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
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								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
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								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当資料なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
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	上皮系皮膚悪性腫瘍に対する抗PD-1抗体療法の医師主導による多施設共同第II相臨床試験	慶應義塾大学病院	2019年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（継続中）	日本	日本	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 その他の臨床試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	6-MONTH ADDENDUM REPORT	Bristol-Myers Squibb Company	2022年7月～2023年1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								
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	皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第2版. 2010年8月	日本皮膚悪性腫瘍学会	－	－	－	－	－	－
5.4-3	さまざまな希少がんの解説	国立研究開発法人国立がん研究センター希少がんセンター	－	－	－	皮膚腫瘍（ひふしゅよう）	－	－
5.4-4	WHO classification of skin tumours, 4th edition. IARC. 2018	Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R	－	－	－	－	－	－
5.4-5	皮膚悪性腫瘍の統計 過去	石原和之	－	－	－	Skin Cancer. 2007;22:209-16	－	－
5.4-6	NCCN clinical practice guidelines in oncology squamous cell skin cancer version 1.2023	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－	－
5.4-7	NCCN clinical practice guidelines in oncology basal cell skin cancer version 1.2023	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-8	NCCN clinical practice guidelines in oncology vulvar cancer version 1.2023	National Comprehensive Cancer Network	－	－	－	－	－	－
5.4-9	科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版 版．2022	日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会	－	－	－	－	－	－
5.4-10	PDQ merkel cell carcinoma treatment	PDQ® Adult Treatment Editorial Board	－	－	－	－	－	－
5.4-11	令和2年患者調査 全国編 報告書 第37表 総患者数，性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-12	P-Market患者数分析による2021年8月～2022年7月におけるC00-C96 悪性新生物＜腫瘍＞の患者数	株式会社JMDC	－	－	－	－	－	－
5.4-13	令和2年患者調査 全国編 報告書 第36表 総患者数，性・年齢階級(5歳)× 傷病分類別	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-14	Nation-wide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan	Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, et al.	－	－	－	J Dermatol Sci. 2018 Dec;92(3):230	－	－
5.4-15	令和3年人口動態統計 下巻 死亡 第1表-1 死亡数，死因（三桁基本分類）・性・年齢（5歳階級）別	厚生労働省	－	－	－	－	－	－
5.4-16	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版	日本皮膚科学会	－	－	－	日皮会誌. 2015;125(1):5-75	－	－
5.4-17	国立がん研究センター中央病院における過去7年間158例の有棘細胞癌の臨床的検討	小俣渡，大芦孝平，並川健二郎，堤田新，山崎直也	－	－	－	Skin Cancer. 2013;28(2):154-9	－	－
5.4-18	旭川医大皮膚科における有棘細胞癌の統計的観察	伊藤康裕，和田隆，浅野一弘，他	－	－	－	日皮会誌. 2002;112(7):961-7	－	－
5.4-19	Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011	Wysong A, Aasi SZ, Tang JY	－	－	－	JAMA Dermatol. 2013;149(5):615-6	－	－
5.4-20	A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors	Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al.	－	－	－	J Dermatol Sci. 2016;83(3):234-9	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-21	医薬品添付文書 イリノテカン	－	－	－	－	医薬品添付文書	－	－
5.4-22	医薬品添付文書 カンプト	－	－	－	－	医薬品添付文書	－	－
5.4-23	医薬品添付文書 トポテシン	－	－	－	－	医薬品添付文書	－	－
5.4-24	医薬品添付文書 ペプレオ	－	－	－	－	医薬品添付文書	－	－
5.4-25	医薬品添付文書 ブレオ	－	－	－	－	医薬品添付文書	－	－
5.4-26	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	厚生労働省保険局医療課長	－	－	－	保医発0915第1号	－	－
5.4-27	真皮・皮下組織に発生する腫瘍（皮膚科医の立場から）	浅井純	－	－	－	京府医大誌. 2016;125(6):379-88	－	－
5.4-28	Neoantigens in cancer immunotherapy	Schumacher TN, Schreiber RD	－	－	－	Science. 2015;348:69-74	－	－
5.4-29	Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic	Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al.	－	－	－	Ann Oncol. 2019;30(1):44-56	－	－
5.4-30	Unbiased detection of driver mutations in extramammary paget disease	Ishida Y, Kakiuchi N, Yoshida K, et al.	－	－	－	Clin Cancer Res. 2021;27:1756-65	－	－
5.4-31	PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases	García-Díez I, Hernández-Ruiz E, Andrades E, et al.	－	－	－	Am J Dermatopathol. 2018;40:647-54	－	－
5.4-32	Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade	Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al.	－	－	－	J Immunother Cancer. 2017;5:23	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-33	Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) at in situ and invasive extramammary Paget's disease and literature review	Kato J, Sugita S, Horimoto K, et al.	—	—	—	Australas J Dermatol. 2021;62:412-4	—	—
5.4-34	Heterogeneity of PD-L1 expression and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes among subtypes of cutaneous adnexal carcinomas	Duverger L, Osio A, Cribier B, et al.	—	—	—	Cancer Immunol Immunother. 2019;68:951-60	—	—
5.4-35	Metastatic cutaneous apocrine adenocarcinoma responsive to the programmed cell death protein 1 inhibitor pembrolizumab	Rogatsch M, Schmid J, Lax S, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2018;90:146-8	—	—
5.4-36	Metastatic porocarcinoma achieving complete radiological and clinical response with pembrolizumab	Lee KA, Cioni M, Robson A, Bataille V	—	—	—	BMJ Case Rep. 2019;12:e228917	—	—
5.4-37	Metastatic porocarcinoma effectively managed by pembrolizumab	Singh A, Nguyen L, Everest S, Vinogradov M	—	—	—	Cureus. 2021;13:e20004	—	—
5.4-38	第P5242号ONO-4538 医薬品後期第II相試験開始前相談（オーファン以外）平成31年1月10日付照会事項に対する回答書	小野薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	—
5.4-39	Combination of targeted therapy and immune checkpoint blocker in a patient with xeroderma pigmentosum presenting an aggressive angiosarcoma and a recurrent non-resectable basal cell carcinoma	Boutros C, Rouleau E, Majer M, Nikolaev S, Robert C	—	—	—	Eur J Cancer. 2021;150:130-2	—	—
5.4-40	Appearance of new cutaneous superficial basal cell carcinomas during successful nivolumab treatment of refractory metastatic disease: Implications for immunotherapy in early versus late disease	Cohen PR, Kato S, Goodman AM, Ikeda S, Kurzrock R	—	—	—	Int J Mol Sci. 2017;18(8):1663	—	—
5.4-41	Genetic predisposition to numerous large ulcerating basal cell carcinomas and response to immune therapy	Dasgeb B, Leila Y, Saeidian AH, et al.	—	—	—	Int J Dermatol Venereol. 2021;4(2):70-5	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-42	Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy	Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al.	—	—	—	NPJ Genom Med. 2016;1:16037	—	—
5.4-43	Exceptional response to anti-PD-1 treatment in a patient with metastatic cutaneous hidradenocarcinoma	Obermann H, Schmidle P, Steimle-Grauer SA, Pfarr N, Posch C	—	—	—	Eur J Cancer. 2021 Mar;145:143-5	—	—
5.4-44	Transient eruptive keratoacanthomas associated with nivolumab	Antonov NK, Nair KG, Halasz CL	—	—	—	JAAD Case Rep. 2019 Apr 5;5(4):342-5	—	—
5.4-45	有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の後期第Ⅱ相試験	池田重雄，石原和之，大浦武彦，他	—	—	—	Skin Cancer. 1993;8(3):503-13	—	—
5.4-46	Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer	Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2002;20(2):364-70	—	—
5.4-47	Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin	Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3419-26	—	—
5.4-48	Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial	William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al.	—	—	—	J Am Acad Dermatol. 2017 Dec;77(6):1110-3.e2.	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-49	Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma	Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):2047-52	—	—
5.4-50	Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial	Gold KA, Kies MS, William WN Jr, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS	—	—	—	Cancer. 2018 May 15;124(10):2169-73	—	—
5.4-51	First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study	Necchi A, Lo Vullo S, Perrone F, et al.	—	—	—	BJU Int. 2018 Mar;121(3):348-56	—	—
5.4-52	Efficacy and safety of single-agent pan-human epidermal growth factor receptor (HER) inhibitor dacomitinib in locally advanced unresectable or metastatic skin squamous cell cancer	Cavalieri S, Perrone F, Miceli R, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2018 Jul;97:7-15	—	—
5.4-53	Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial	Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2017 Nov;86:334-48	—	—
5.4-54	Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study	Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al.	—	—	—	BMC Cancer. 2017 May 16;17(1):332	—	—
5.4-55	Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib	Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al.	—	—	—	J Am Acad Dermatol. 2014 Jan;70(1):60-9	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-56	Role of vismodegib in the treatment of locally advanced periocular and orbital basal cell carcinoma: A Single Latin American Institution Experience	Mastronardi L	—	—	—	Plast Reconstr Surg Glob Open. 2022 Oct 24;10(10 Suppl):93	—	—
5.4-57	Efficacy, rate of tumor response, and safety of a short course (12-24 weeks) of oral vismodegib in various histologic subtypes (infiltrative, nodular, and superficial) of high-risk or locally advanced basal cell carcinoma, in an open-label, prospective case series clinical trial	Fosko SW, Chu MB, Armbrecht E, et al.	—	—	—	J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;82(4):946-54	—	—
5.4-58	Gene-related response of basal cell carcinoma to biologic treatment with vismodegib	Sternfeld A, Rosenwasser-Weiss S, Ben-Yehuda G, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2020 Jan 27;10(1):1244	—	—
5.4-59	Vismodegib for preservation of visual function in patients with advanced periocular basal cell carcinoma:The VISORB trial	Kahana A, Unsworth SP, Andrews CA, et al.	—	—	—	Oncologist. 2021 Jul;26(7):e1240-9	—	—
5.4-60	Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study	Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, et al.	—	—	—	Br J Dermatol. 2020 Jun;182(6):1369-78.	—	—
5.4-61	An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib	Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL	—	—	—	Clin Cancer Res. 2016 Mar;22(6):1325-9	—	—
5.4-62	A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma	Munhoz RR, Nader-Marta G, de Camargo VP, et al.	—	—	—	Cancer. 2022;0:1-9	—	—
5.4-63	Efficacy and safety of nivolumab for locally advanced or metastatic cutaneous cell carcinoma (NIVOSQUACS trial)	Lang R, Koelblinger P, Richtig E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2022;40:9528	—	—
5.4-64	Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas	Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2020;38(26):3051-61	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-65	Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial	Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2021;32(10):1276-85	—	—
5.4-66	Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An updated analysis	Yushak ML, Lawson DH, Goings M, et al.	—	—	—	J Clinical Oncol. 37(15)Suppl	—	—
5.4-67	Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis	Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al.	—	—	—	J Immunother Cancer. 2021;9:e002757	—	—
5.4-68	Nivolumab (NIVO) +/- relatlimab (RELA) or ipilimumab (IPI) for patients with advanced treatment-naïve or-refractory basal cell carcinoma (BCC)	Schenk KM, Deutsch JS, Schollenberger MD, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2022;33(S7):S922-3	—	—
5.4-69	Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial	Véron M, Chevret S, Grob JJ, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2022;177:103-11	—	—
5.4-70	Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial	Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2021;22(6):848-57	—	—
5.4-71	Quality of life in basal cell carcinoma patients in Brazil: a pilot cross sectional study	Nunes DH, Fröde TS.	—	—	—	Dermatol Surg. 2013;39:620-6	—	—
5.4-72	Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma	Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2012;366:2171-9	—	—
5.4-73	Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II trial (KEYNOTE-629)	Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2916-25.	—	—
5.4-74	Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: Report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation	van Baar MLM, Guminski AD, Ferguson PM, Martin LK	—	—	—	JAAD Case Rep. 2019;5:491-4	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-75	The use of cisplatin electrochemotherapy in nonmelanoma skin cancers: A single-center study	De Giorgi V, Scarfì F, Saqer E, Gori A, Tomassini GM, Covarelli P	—	—	—	Dermatol Ther. 2020;33:e13547	—	—
5.4-76	皮膚の腺癌の化学療法・免疫療法 皮膚悪性腫瘍に対する化学療法および免疫化学療法の適応と現状―乳房外パジェット病・汗腺癌―	宇原久, 斎田俊明	—	—	—	Skin Cancer. 2003;18(2):93-8	—	—
5.4-77	新臨床腫瘍学改訂第6版．2021年5月	日本臨床腫瘍学会	—	—	—	—	—	—
5.4-78	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	—	—
5.4-79	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	—	—
5.4-80	膵癌診療ガイドライン2022年版	日本膵臓学会／膵癌診療ガイドライン改訂委員会	—	—	—	—	—	—
5.4-81	Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction	Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML	—	—	—	Gut. 1994;35:467-70	—	—
5.4-82	Chapter 96: Hodgkin lymphoma	Spinner MA, Mou E, Advani RH	—	—	—	In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC, eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY:McGraw-Hill, 2021:1683-711	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

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	申請電子データの提出有無
5.4-83	Chapter 97:Diffuse large B-cell lymphoma and related diseases	Dickinson M, Seymour JF	－	－	－	In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC, eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2021:1713-29	－	－
5.4-84	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(17):1675-84	－	－
5.4-85	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	－	－
5.4-86	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	－	－
5.4-87	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(33):3937-46	－	－
5.4-88	Placebo effects in oncology	Chvetzoff G, Tannock IF	－	－	－	J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29	－	－
5.4-89	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	－	－