2023年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR[注1)] モノクローナル抗体

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

貯法：凍結を避け、
2～8℃で保存
有効期間：3年

ベクティビックス®点滴静注100mg
ベクティビックス®点滴静注400mg
Vectibix® for I.V. Infusion 100mg & 400mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1）EGFR：Epidermal growth factor receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
承認番号	22200AMX00307	22300AMX00586
販売開始	2010年6月	2011年9月

1．警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。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。[9.1.1、11.1.2参照]

1.3 重度のInfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等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、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。[2.1、8.1、11.1.3参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者［1.3、11.1.3参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
有効成分	1バイアル（5mL）中パニツムマブ（遺伝子組換え）[注)] 100mg	1バイアル（20mL）中パニツムマブ（遺伝子組換え）[注)] 400mg
添加剤	塩化ナトリウム 29mg 酢酸ナトリウム水和物 34mg pH調節剤	塩化ナトリウム 117mg 酢酸ナトリウム水和物 136mg pH調節剤

注）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。

3.2 製剤の性状

販売名	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	本品は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	5.6～6.0	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

***KRAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 *RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4参照］

5.3「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。

6．用法及び用量

通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」及び「15.その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。

7.2 重度（Grade3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。［11.1.1参照］

重度（Grade3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade2以下に回復[注)]	6mg/kg又は4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade2以下に回復[注)]	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注）6週間以内にGrade2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

7.3 重度（Grade3以上）のInfusion reactionがあらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。［11.1.3参照］

7.4 1回投与量として1,000mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとし、90分以上かけて点滴静注すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。［1.3、11.1.3参照］

8.2 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。［11.1.5参照］

8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。［11.1.1参照］

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 間質性肺炎、肺線維症の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、11.1.2参照］

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、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。カニクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。

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。本剤30mg/kgを妊娠カニクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。

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

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

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

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 重度の皮膚障害

発疹（14%）、ざ瘡様皮膚炎（10%）、紅斑（3%）、爪囲炎（3%）、そう痒症（2%）、皮膚亀裂・皮膚乾燥（1%）、皮膚剥脱（0.9%）があらわれることがある。なお、続発する炎症性又は感染性の症状（蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症等）の発現に十分注意すること。[7.2、8.3参照]

11.1.2 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）（0.7%）

異常が認められた場合は、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。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 重度のInfusion reaction（0.5%）

Infusion reactionとして、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、重度のInfusion reactionを認めた場合、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。[1.3、2.1、7.3、8.1参照]

11.1.4 重度の下痢（13%）

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎障害に至った症例も報告されていることから、このような症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 低マグネシウム血症（22%）

QT延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、症状の発現に十分注意すること。なお、低マグネシウム血症に起因した、低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には、特に症状が重篤化することがあるので注意すること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

注）発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）、海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4併用試験）、国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI併用試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

11.2 その他の副作用

〈単独投与時〉

	10%以上[注2)]	1%以上10%未満[注2)]	0.1%以上1%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
精神・神経系			頭痛、味覚異常	
消化器		下痢、悪心、口内炎、嘔吐、口内乾燥	口唇のひび割れ	口唇炎、便秘
呼吸器		鼻出血	咳嗽	呼吸困難、鼻乾燥、肺塞栓症
皮膚	そう痒症（67%）、紅斑（67%）、ざ瘡様皮膚炎（60%）、発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、皮膚亀裂、皮膚剥脱、爪の障害	爪破損、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	爪甲離床症、多毛症、皮膚炎、湿疹	
眼[注1)]		結膜炎、睫毛の成長、流涙増加、眼充血、眼感染	眼瞼感染	眼乾燥、眼の炎症、眼そう痒症、眼瞼炎、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液／リンパ系				血小板減少症、白血球減少症
代謝異常		脱水、食欲減退	低カリウム血症	低カルシウム血症、高カリウム血症
その他		粘膜の炎症、発熱、疲労	悪寒	倦怠感、注入に伴う反応

注1）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2）発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

〈併用投与時〉

	10%以上[注2)]	5%以上10%未満[注2)]	1%以上5%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
精神・神経系	錯感覚、末梢性ニューロパチー	味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー	嗜眠、異常感覚、浮動性めまい、神経毒性、不眠症、感覚鈍麻、頭痛、多発ニューロパチー	
消化器	下痢（59%）、悪心（44%）、口内炎、嘔吐、便秘、腹痛	消化不良	口内乾燥、上腹部痛、口唇炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、胃食道逆流性疾患、口唇のひび割れ、口唇乾燥	

	10%以上[注2)]	5%以上10%未満[注2)]	1%以上5%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
呼吸器		鼻出血	呼吸困難、肺塞栓症、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻漏	
皮膚	発疹(53%)、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、脱毛症、皮膚亀裂、紅斑	手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪の障害	皮膚剥脱、皮膚毒性、多汗症、皮膚潰瘍、皮膚色素沈着、多毛症、皮膚炎、皮膚病変	湿疹
眼[注1)]	結膜炎		流涙増加、眼乾燥、睫毛の成長、霧視、眼瞼炎、眼痛	角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液／リンパ系	好中球減少症（48%）、貧血、血小板減少症、白血球減少症		発熱性好中球減少症	
心血管系			静脈炎、潮紅、低血圧、高血圧	
代謝異常	食欲減退、低カリウム血症		脱水、低カルシウム血症、低リン酸血症	
肝臓			高ビリルビン血症、ALT上昇	肝機能異常（AST、ＡＬ－Ｐ、ＬＤＨ、γ-GTPの上昇等）
その他	疲労、粘膜の炎症、無力症、発熱	体重減少	毛包炎、皮膚感染、限局性感染、爪感染、蜂巣炎、潰瘍、乾燥症、カテーテル関連感染、尿路感染、鼻炎、上気道感染、口腔カンジダ症、悪寒、過敏症、注入に伴う反応、末梢性浮腫、四肢痛、疼痛、温度変化不耐症	倦怠感

注1）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2）発現頻度は海外第Ⅲ相試験(FOLFOX4併用試験)、国際共同第Ⅲ相試験(FOLFIRI併用試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルを振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。

14.1.3 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の投与時には1回投与量として6mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100mLとする。最終濃度として10mg/mLを超えないこと。
必要量（mL）＝体重（kg）×6（mg/kg）／20（mg/mL）

14.1.5 1回投与量として1,000mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとすること。

14.1.6 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.7 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に投与開始することが望ましい。

14.1.8 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。

14.1.9 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、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とベバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある[1)]。

15.1.2 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

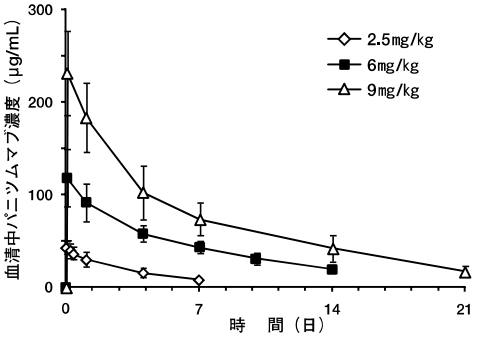
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本剤（2.5、6、9mg/kg）[注)]を60分以上かけて点滴静注したときの血清中パニツムマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

本剤2.5～9mg/kgを単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）は、投与量以上の増加を認め、クリアランス（CL）は17.4mL/日/kg（2.5mg/kg投与）から5.92mL/日/kg（9mg/kg投与）に低下した[2)]。

注）本剤の承認された用法・用量は1回6mg/kgの2週間間隔投与である。



単回投与時の血清中濃度推移（平均±標準偏差）

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0-tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)
2.5	44.1±8.09	7.88±3.09	135±35.6	3.08±0.547	17.4±2.56[注1)]
6	118±31.2	19.8±3.93	664±80.0	6.72±0.709	8.49[注2)]
9	231±45.4	16.9±5.87	1,430±415	7.18±1.66	5.92±2.05[注3)]

注1）n＝3

注2）n＝1

注3）n＝5

（各n＝6、平均±標準偏差）

16.1.2 反復投与

本剤6mg/kgを60分以上かけて点滴静注後、2週間間隔で点滴静注を繰り返した際の3回目投与時のパニツムマブの薬物動態パラメータを以下に示す。投与3回目以降のC_{max}及びC_{min}は概ね同値であると考えられた[2)]。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0-tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
6	160±13.5	42.5±8.52	1,100±102	9.62±2.67

(n=5、平均±標準偏差)

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を実施した結果、体重がパニツムマブのCL及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められたパニツムマブのC_{max}、C_{min}及びAUCの差は、体重の差に起因すると考えられた。年齢、性別及び癌腫に関しても、パニツムマブのCLあるいはV_1に及ぼす影響が示されたが、影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及びV_1に及ぼす影響は認められなかった[3]。

16.3 分布

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、血液中の放射活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺で高い放射活性が認められた。分布に関する顕著な性差は認められなかった[4]。

16.5 排泄

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に回収された[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となったEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者52例を対象に、本剤6mg/kgを2週間間隔で単独投与した結果、奏効率（腫瘍縮小効果判定は修正RECIST基準に基づく中央判定）は13.5%（95%信頼区間：5.6、25.8）であった[6]。

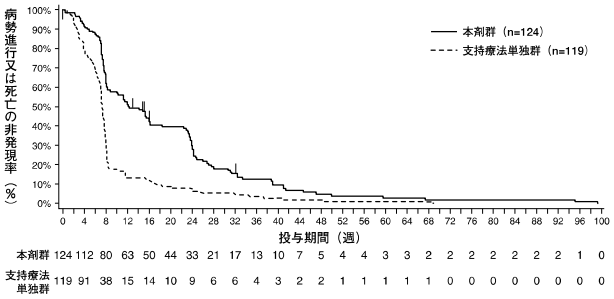
副作用発現頻度は、98%（51/52）であり、主な副作用は、ざ瘡81%（42/52）、皮膚乾燥62%（32/52）及び発疹46%（24/52）であった[6]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者（三次治療以降例）463例を対象に、本剤6mg/kgの2週間間隔投与と最良の支持療法（本剤群）、又は最良の支持療法単独の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤群で8.0週（95%信頼区間：7.9, 8.4）、最良の支持療法単独群で7.3週（95%信頼区間：7.1, 7.7）であった（ハザード比：0.542［95%信頼区間：0.443, 0.663］、p<0.0001）。全生存期間の中央値は、本剤群で6.4ヵ月（95%信頼区間：6.1, 7.7）、最良の支持療法単独群で6.3ヵ月（95%信頼区間：4.9, 7.6）であった（ハザード比：1.000［95%信頼区間：0.816, 1.224］、p=0.8061）。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1)]における成績は以下のとおりであった[7]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性（レトロスペクティブな解析結果）

評価項目	本剤群 (n=124)	最良の支持療法単独群 (n=119)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	<0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定，レトロスペクティブな解析結果）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注2)]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[8]。

評価項目	本剤群	最良の支持療法単独群	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤群73例、最良の支持療法単独群63例）				
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	14.1 (10.3, 23.3)	7.0 (6.0, 7.4)	<0.0001	0.362 (0.251, 0.523)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	8.2 (6.5, 9.5)	7.5 (5.2, 9.2)	0.6696	0.971 (0.678, 1.390)
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤群99例，最良の支持療法単独群114例）				
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	7.4 (7.3, 7.7)	7.3 (6.4, 7.9)	0.7289	0.966 (0.725, 1.287)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	5.1 (4.2, 6.1)	4.4 (3.9, 5.9)	0.8117	1.041 (0.783, 1.386)

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤群の副作用発現頻度は、91%（112/123）であり、主な副作用は紅斑67%（83/123）、そう痒症67%（83/123）及びざ瘡様皮膚炎60%（74/123）であった[8]。［5.2参照］

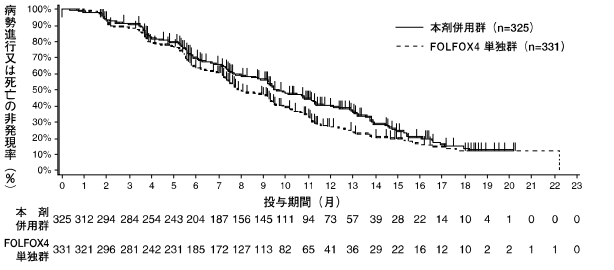
17.1.3 海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4併用試験）

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者1,183例を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法（FOLFOX4）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1)]における成績は以下のとおりであった[9]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=325)	FOLFOX4単独群 (n=331)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値[注)]（月）(95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

注）中間解析、NE：推定不能



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注2]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[10]。

評価項目	本剤併用群	FOLFOX4単独群	P値	ハザード比（95%信頼区間）
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤併用群259例、FOLFOX4単独群253例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	10.1（9.3, 12.0）	7.9（7.2, 9.3）	0.0037	0.722（0.579, 0.901）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	26.0（21.7, 30.4）	20.2（17.7, 23.1）	0.0429	0.781（0.615, 0.993）
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤併用群272例、FOLFOX4単独群276例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	7.3（6.3, 7.9）	8.7（7.6, 9.4）	0.0081	1.309（1.072, 1.600）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	15.6（13.4, 17.9）	19.2（16.7, 21.8）	0.0342	1.254（1.016, 1.546）

追加解析として*KRAS*及び*NRAS*遺伝子コドン59変異型7例を含めた解析が実施され、上記と同様の結果であった。

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤併用群の副作用発現頻度は、100%（321/322）であり、主な副作用は好中球減少症59%（189/322）、下痢56%（181/322）及び発疹54%（175/322）であった[9]。［5.2参照］

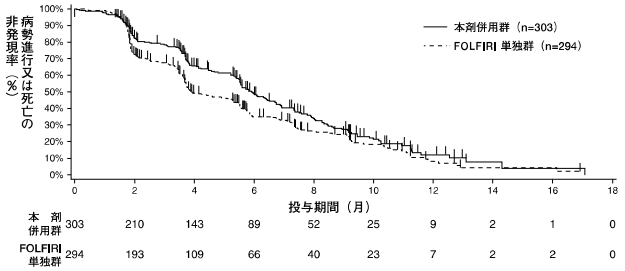
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI併用試験）

フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者（二次治療例）1,186例（日本人20例を含む）を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物（用法・用量[注3]：180mg/m^{2}を2週間間隔で投与）を含む化学療法（FOLFIRI）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1]における成績は以下のとおりであった[11]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群[注]（n＝303）	FOLFIRI単独群[注]（n＝294）	P値	ハザード比（95%信頼区間）
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	5.9（5.5, 6.7）	3.9（3.7, 5.3）	0.0036	0.732（0.593, 0.903）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	14.5（13.0, 16.0）	12.5（11.2, 14.2）	0.1154	0.854（0.702, 1.039）

注）日本人例数は本剤併用群5例、FOLFIRI単独群8例であった。



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注4]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[12]。

評価項目	本剤併用群	FOLFIRI単独群	P値	ハザード比（95%信頼区間）
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤併用群208例、FOLFIRI単独群213例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	6.4（5.5, 7.4）	4.6（3.7, 5.6）	0.0069	0.701（0.542, 0.907）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	16.2（14.5, 19.7）	13.9（11.9, 16.0）	0.0803	0.807（0.634, 1.027）
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤併用群299例、FOLFIRI単独群294例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	4.8（3.7, 5.5）	4.0（3.6, 5.5）	0.1437	0.861（0.705, 1.053）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	11.8（10.4, 13.1）	11.1（10.2, 12.4）	0.3447	0.914（0.759, 1.101）

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤併用群の副作用発現頻度は、99%（299/302）であり、主な副作用は下痢63%（190/302）、発疹52%（157/302）及び悪心47%（141/302）であった[11]。［5.2参照］

注1）*KRAS*遺伝子コドン12及び13の変異が検討された。

注2）*KRAS*遺伝子コドン12、13、61、117、146及びNRAS遺伝子コドン12、13、61、117、146の変異が検討された。

注3）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量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。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注4）*KRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及びNRAS遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

パニツムマブは、遺伝子組換え型ヒト型IgG2モノクローナル抗体である[13～15]。パニツムマブは、ヒトEGFR発現細胞のEGFRに対して特異的かつ高親和性に結合し[13～15]、EGFRに対するリガンドの結合の阻害及びEGFRの内在化が誘導された。

18.2 抗腫瘍作用

パニツムマブは、*in vitro*及び*in vivo*試験において、ヒト腫瘍細胞株（ヒト結腸癌由来HT29細胞株、DLD1細胞株等）の増殖を阻害した[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：パニツムマブ（遺伝子組換え）（Panitumumab（Genetical Recombination））［JAN］

本質：ヒト抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$、分子量：23,353.63）からなる軽鎖2分子及び445個のアミノ酸残基（$C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$、分子量：48,811.47）からなる重鎖2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）であり、重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

20．取扱い上の注意

20.1 個装箱開封後は遮光保存すること。

22．包装

〈ベクティビックス点滴静注100mg〉

1バイアル

〈ベクティビックス点滴静注400mg〉

1バイアル

23．主要文献

1）Hecht JR, et al. : J. Clin. Oncol. 2009 ; 27 : 672-680.

2）パニツムマブの臨床試験成績①（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.7）

3）パニツムマブの臨床薬理試験全試験を通しての結果の比較と解析（2010年4月16日承認、CTD 2.7.2.3）

4）パニツムマブの薬物動態試験の概要：分布（2010年4月16日承認、CTD 2.6.4.4）

5）パニツムマブの薬物動態試験の概要：排泄（2010年4月16日承認、CTD 2.6.4.6）

6）パニツムマブの臨床試験成績②（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.3）

7）パニツムマブの臨床試験成績③（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.1）
8）社内資料：パニツムマブの海外第Ⅲ相試験成績(20020408試験)
9）パニツムマブの臨床試験成績④（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.21）
10）Douillard JY, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369 : 1023-1034.
11）パニツムマブの臨床試験成績⑤（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.20）
12）Peeters M, et al. : Clin Cancer Res. 2015 ; 21 : 5469-5479.
13）Davis CG, et al. : Cancer Metastasis Rev. 1999 ; 18 : 421-425.
14）Yang XD, et al. : Cancer Res. 1999 ; 59 : 1236-1243.
15）Yang XD, et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001 ; 38 : 17-23.
16）パニツムマブの非臨床薬理試験成績（2010年4月16日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊2025年1月改訂（第4版）
＊2023年9月改訂（第3版、用法変更）

日本標準商品分類番号	874229

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

	ティーエスワン配合カプセルT20	ティーエスワン配合カプセルT25	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
承認番号	22100AMX00886000	22100AMX00887000	22100AMX00111000	22100AMX00112000
販売開始	1999年3月	1999年3月	2009年6月	2009年6月

代謝拮抗剤

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ティーエスワン® 配合カプセル T20
ティーエスワン® 配合カプセル T25
ティーエスワン® 配合顆粒 T20
ティーエスワン® 配合顆粒 T25

TS-1 combination capsules・combination granules

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。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 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity、DLT）が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）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。[7.2、8.4、11.1.3参照]

1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、2.6、10.1、16.7参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

2.3 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。］[9.2.1、16.6.1参照]

2.4 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］[9.3.1参照]

2.5 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.6 フルシトシンを投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ティーエスワン配合カプセルT20	ティーエスワン配合カプセルT25
有効成分	1カプセル中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1カプセル中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色5号

販売名	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
有効成分	1包（0.2g）中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1包（0.25g）中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、Dーマンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ティーエスワン配合カプセルT20				ティーエスワン配合カプセルT25			
性状	白色の粉末及び粒を含む白色の不透明硬カプセル剤である。				白色の粉末及び粒を含むキャップがだいだい色、ボディが白色の不透明硬カプセル剤である。			
外形	4号カプセル TC442 TC442				4号カプセル TC443 TC443			
大きさ・質量	全長（mm）	長径（mm）	短径（mm）	質量（mg）	全長（mm）	長径（mm）	短径（mm）	質量（mg）
	14.5	5.2	5.0	約179	14.5	5.2	5.0	約214
識別コード	TC442				TC443			

販売名	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
性状	白色の顆粒剤の分包品である。	
識別コード	TC451	TC452

4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈頭頸部癌〉

＊5.1 術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

＊5.2 術前・術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.3 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。[17.1.4参照]

＊6．用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法～E法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	40mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	50mg/回
1.5m²以上	60mg/回

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	朝 40mg/回、夕 20mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	40mg/回
1.5m²以上	50mg/回

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	40mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	50mg/回
1.5m²以上	60mg/回

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。

7.2 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1、11.1.3、17.1.1参照]

7.3 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

7.4 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

＊7.5 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。

＊7.6 通常、A法において患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1コース毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 初回化学療法における本剤を含む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。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

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。

7.9 クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。[9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス注)	体表面積	1回投与量（テガフール相当量）
50mL/min以上80mL/min未満	1.25m²未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m²以上1.5m²未満	40mg/回
	1.5m²以上	50mg/回

注）実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下のCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）を用いること。
Cockcroft-Gault式
Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL））（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

7.10 クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.2.2参照]

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制に起因する重篤な感染症（敗血症等）から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.2、7.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい。[9.1.4、11.1.6参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.3参照]

8.4 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各コース開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査（血液検査、肝・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。特に1コース目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。[1.2、1.3、7.2、8.1参照]

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 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.6 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者は除く）

フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.9、7.10、9.2.1、16.6.1、17.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者は除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

＊＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3参照]

＊＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3参照]

＊＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。テガフール・ウラシルを投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラット及びウサギ（テガフール相当量7mg/kg、1.5mg/kg）の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている）がある。[2.7、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行したとの報告がある。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を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ことが多い。

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
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル（5-FU等） テガフール・ウラシル配合剤（ユーエフティ等） テガフール（フトラフール等） ドキシフルリジン（フルツロン） カペシタビン（ゼローダ） [1.4、2.5、16.7参照]	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤（療法）を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法（ユーゼル・ユーエフティ等） レボホリナート・フルオロウラシル療法（アイソボリン・5-FU等） [1.4、2.5、16.7参照]		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン（アンコチル） [1.4、2.6、16.7参照]		

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
フェニトイン	フェニトイン中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

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 骨髄抑制、溶血性貧血

汎血球減少、無顆粒球症（症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）（いずれも頻度不明）、白血球減少（46.7%）、貧血（頻度不明）、血小板減少（15.7%）等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.4%）

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）（頻度不明）があらわれることがある。[1.3、7.2、8.3、9.1.7参照]

11.1.4 脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状（頻度不明）まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 重篤な腸炎（0.5%）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎（0.3%）[注1)]（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）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投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈（心室頻拍等を含む）、心不全（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ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。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（0.5%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症（意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする）や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞（頻度不明）

外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.1.16 肝硬変（プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向（皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常）、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群[注2)]、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	発疹	そう痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙[注3)]、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK上昇、関節痛、電解質異常（血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下）、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注1) 製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7%（11/1669例）、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7%（12/1669例）であった。

注2) 前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。

注3) 製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のTS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈カプセル剤〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を投与した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

15.1.3 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく（イヌ）、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する（ラット）ことから、高度の胃内pH低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

15.2.2 イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

＊＊15.2.3 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス末梢血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、9.4.3参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) ティーエスワン（TS-1）を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後経口投与した後の血漿中濃度から求めた、テガフール（FT）、ギメラシル（CDHP）、オテラシルカリウム（Oxo）及び代謝物であるフルオロウラシル（5-FU）、シアヌル酸（CA）の薬物動態パラメータを表に示す[1]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5± 41.5	3.5±1.7	723.9± 272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2± 573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0± 58.2	2.3±1.1	365.7± 248.6	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

（n=12, mean±S.D.）

(2) TS-1を癌患者に25～200mg/body経口投与[注1]した後のFT、CDHP、Oxo及び5-FUのAUC、C_{max}はほぼ用量に依存して上昇した[2]。

16.1.2 反復投与

TS-1を癌患者10名に32～40mg/m^{2}で1日2回28日間連日投与した時の1、7、14、28日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル（Ura）の減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった[1]。

16.3 分布

各配合成分及び5-FUのヒト血清での蛋白結合率はFT 49～56%、CDHP 32～33%、Oxo 7～10%、5-FU 17～20%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

FTから5-FUへの代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある[4]（*in vitro*）。

16.5 排泄

TS-1を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後単回経口投与した時、尿中には72時間までに投与量に対しCDHP 52.8%、FT 7.8%、Oxo 2.2%、CA 11.4%、5-FU 7.4%が排泄された[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例（臨床薬理試験、膵癌、胆道癌）について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注2]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す[5]。［2.3、9.2.2参照］

(Ccr推定値)	AUC (0-8hr)	
	＞80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ±1842	11320 ±2717
5-FU	541.2± 174.8	812.4± 244.9
CDHP	977.8± 327.9	1278.0± 306.6
Oxo	155.7± 97.5	458.2± 239.7

（n=17（Ccr：＞80mL/min），n=11（Ccr：50-80mL/min），mean±S.D.）

(2) 腎障害モデル（ウサギ）にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示した[6]。［2.3、9.2.2参照］

16.7 薬物相互作用

TS-1単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤併用7日間反復経口投与（ラット）の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、単独投与に比較して5-FU 4.1倍、FT 8.1倍、FT・Ura 2.8倍、ドキシフルリジン6.9倍及びフルシトシン2.3倍の濃度を示した[7]。［1.4、2.5、2.6、10.1参照］

注1）本剤の承認最大用量は、75mg/回である。

注2）Cockcroft-Gault式

Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL））

（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内臨床試験（単独投与）

TS-1（FT 80～150mg相当量/日）、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌46.5%（60/129例）、結腸・直腸癌32.6%（42/129例）、頭頸部癌34.1%（29/85例）、非小細胞肺癌（未治療例）18.2%（18/99例）、手術不能又は再発乳癌21.8%（12/55例）、膵癌32.2%（19/59例）、胆道癌（乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例）30.5%（18/59例）であった[8～21]。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例16例（化学療法は9例、その他は手術あるいは放射線治療）では奏効例は認められなかった。

単独投与による臨床試験（下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く）において、副作用評価可能症例は578例であり、副作用発現率は87.2%（504例）であった。また、前治療（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を有する手術不能又は再発乳癌（前治療有乳癌と略す）、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ96.4%、98.3%及び94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（効能追加時）

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
副作用発現率（グレード3以上）[b]	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)
白血球減少 (2000/mm^{3}未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 (1000/mm^{3}未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL未満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
血小板減少 (5×10^4/mm^{3}未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振 (グレード3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心 (グレード3以上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐 (グレード3以上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢 (グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
全身倦怠感[c]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

a：前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く
b：グレード分類は、NCI-CTCあるいは日本癌治療学会基準で集計
c：疲労を含む

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌（単独投与）、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の453例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。[7.2参照]

白血球数3000/mm^{3}未満、ヘモグロビン8g/dL未満又は血小板数7.5×10^4/mm^{3}未満の基準に至った中で最も低下した臨床検査異常値において、当該コース開始から最低値に至るまでの期間を検討した結果、それぞれの中央値は27日、25日、24日であった。

一方、そのうち上記基準以上へ回復したことを確認できた症例の最低値から回復までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は7日、5.5日、6日であった。

臨床検査項目	発現例数	最低値までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	回復までの期間：中央値（範囲）
白血球減少	92例	27日（4～43日）	85例	7日（1～93日）
ヘモグロビン減少	29例	25日（5～43日）	24例	5.5日（1～21日）
血小板減少	28例	24日（9～51日）	25例	6日（1～46日）

また、臨床所見において薬剤との関連性を重視し、副作用と判定された下痢、発疹、口内炎で初回投与開始から初発までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は24.5日、21日、28日であった。

一方、各症状の最高グレードから消失までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は9日、14日、13.5日であった。

臨床所見	発現例数	初発までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	消失までの期間：中央値（範囲）
下痢	100例	24.5日（2～189日）	95例	9日（1～62日）
発疹	67例	21日（2～248日）	63例	14日（2～254日）
口内炎	100例	28日（3～262日）	94例	13.5日（2～99日）

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（併用投与）

非小細胞肺癌（未治療例）に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m^{2}を第8日目に投与）における臨床成績を集計した結果、奏効率は47.3%（26/55例）であった[22]。

副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（効能追加時）

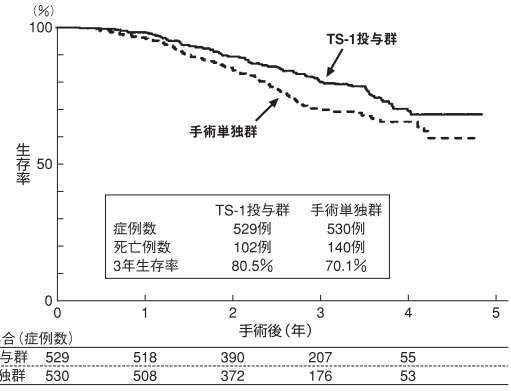
副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌（55例）
副作用発現率（グレード3以上）[a]	100.0%（61.8%）
白血球減少（2000/mm^{3}未満）	52.7%（5.5%）
好中球減少（1000/mm^{3}未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10^4/mm^{3}未満）	60.0%（1.8%）
AST上昇	14.5%
ALT上昇	14.5%
食欲不振（グレード3以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード3以上）	65.5%（10.9%）
嘔吐（グレード3以上）	38.2%（7.3%）
下痢（グレード3以上）	34.5%（7.3%）
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

a：グレード分類は、NCI-CTCで集計

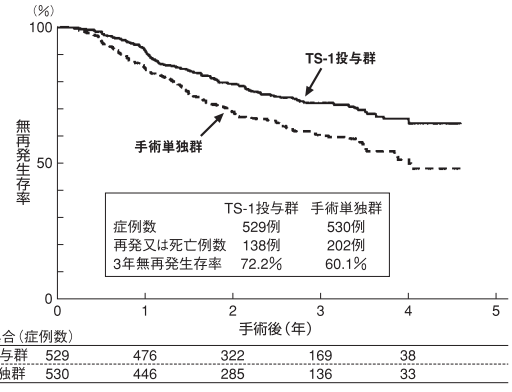
〈胃癌〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（術後補助療法）

Stage Ⅱ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1投与（手術後1年間）群（529例）と手術単独群（530例）を比較検討した結果（観察期間の中央値：手術後3.0年）、生存期間のハザード比は0.675（95%信頼区間：0.523-0.871、ログランク検定p=0.0024）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを32%低下させた。手術後3年の生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は0.622（95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定p<0.0001）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して再発リスクを38%低下させた。3年無再発生存率は、手術単独群60.1%、TS-1投与群72.2%であった。なお、割付後の3年生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群59.6%、TS-1投与群72.2%であった[23]。



リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	518	390	207	55
手術単独群	530	508	372	176	53



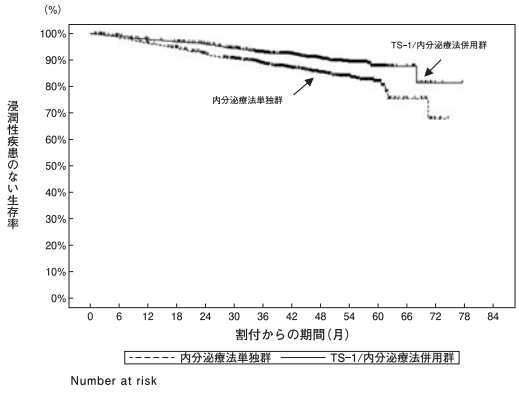
リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（術後薬物療法）

StageⅠ～ⅢBのエストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注1)]の乳癌の術後患者[注2)]を対象に、TS-1と内分泌療法の併用群（979例）と内分泌療法単独群（980例）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。用法・用量はクレアチニンクリアランス及び体表面積に応じて、TS-1（FT60～120mg相当量/日）を1日2回、14日間連日経口投与後7日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤[注3)]を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、TS-1は最長1年間、内分泌療法は最長5年間継続することとされた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.47～0.80、ログランク検定 p=0.0002）であった[24]。（2018年11月1日データカットオフ）[注4)]

TS-1と内分泌療法の併用群の安全性解析対象とされた954例において、有害事象発現率は99.0%（944例）であった。主な有害事象は、白血球減少54.4%、色素沈着50.3%、ALT上昇42.9%、好中球減少42.0%、血中ビリルビン増加40.8%、疲労39.1%、AST上昇38.6%、貧血34.9%、悪心34.5%、下痢32.3%、血小板減少32.2%であった。[5.4参照]



Number at risk

TS-1/内分泌療法併用群	952	937	917	905	878	841	759	629	483	295	86	23	2	0
内分泌療法単独群	967	946	917	890	848	811	724	590	428	276	65	19	3	0

注1）再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。
①腋窩リンパ節転移が陽性の患者（術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者）。
②腋窩リンパ節転移が陰性で下記の1）～3）のいずれかに該当する患者。
1）術前薬物療法歴がない場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）組織学的グレード（HG）3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※、又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
2）術前化学療法歴がある場合：原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。
3）術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）HG3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
※：中央病理判定によるKi-67 labeling index 30%以上、又はKi-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合はOncotype DXの測定が実施され、recurrence score（RS）18以上の場合に適格とされた。
注2）術後放射線療法が行われている場合には、登録の2週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。
注3）以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計5年間投与することとされた。
・閉経前の場合：タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン2年間との併用も可とされた。
・閉経後の場合：アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。
注4）有効性の解析対象の症例数はTS-1と内分泌療法の併用群で952例、内分泌療法単独群で967例であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）別に副作用発現率を集計した結果、Ccr推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量（主に1段階）して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。[9.2.2参照]

Ccr推定値 (mL/min)	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度(Grade3) 以上副作用発現率	副作用発現率	高度(Grade3) 以上副作用発現率
80≦	79.2% (835/1054)	26.8% (282/1054)	70.7% (224/317)	24.3% (77/317)
50≦ ＜80	80.8% (1087/1345)	32.3% (434/1345)	71.7% (309/431)	26.0% (112/431)
30≦ ＜50	87.4% (319/365)	42.5% (155/365)	79.9% (123/154)	33.8% (52/154)
＜30	90.0% (18/20)	75.0% (15/20)	82.4% (14/17)	47.1% (8/17)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

TS-1はFT、CDHP及びOxoの三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから徐々に変換される5-FUに基づいている。

CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPDを選択的に拮抗阻害することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている[25~29]。

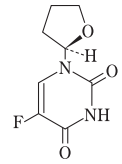
18.2 抗腫瘍効果

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌（ラット）及びSarcoma-180、ルイス肺癌、Colon26（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍（ヌードラットあるいはヌードマウス）に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル及びL5178Yの肝転移モデル（マウス）において延命効果を示し、さらにヒト胃癌及び大腸癌株を同所再建したモデル（ヌードラット）においてもTS-1は腫瘍増殖抑制効果を示した[30~32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 テガフール

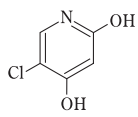
一般的名称：テガフール（Tegafur）
化学名：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil
分子式：$C_8H_9FN_2O_3$
分子量：200.17
性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。
化学構造式：



及び鏡像異性体
融　点：166～171℃

19.2 ギメラシル

一般的名称：ギメラシル（Gimeracil）
化学名：5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine
分子式：$C_5H_4ClNO_2$
分子量：145.54
性　状：白色の結晶性の粉末である。水酸化ナトリウム試液又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
化学構造式：



融　点：約262℃（分解）

19.3 オテラシルカリウム

一般的名称：オテラシルカリウム（Oteracil Potassium）

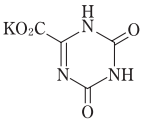
化学名：Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate

分子式：$C_4H_2KN_3O_4$

分子量：195.17

性　状：白色の結晶性の粉末である。pH8.0リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール（99.5）又はメタノールにほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：300℃以上

22．包装

〈ティーエスワン配合カプセルT20〉

PTP包装：56カプセル（14カプセル×4）、84カプセル（14カプセル×6）、140カプセル（14カプセル×10）

〈ティーエスワン配合カプセルT25〉

PTP包装：56カプセル（14カプセル×4）、
140カプセル（14カプセル×10）

〈ティーエスワン配合顆粒T20〉

スティック包装（乾燥剤入り）：0.2g×56包（28包×2）

〈ティーエスワン配合顆粒T25〉

スティック包装（乾燥剤入り）：0.25g×56包（28包×2）

23．主要文献

1) Hirata, K. et al. : Clin. Cancer Res. 1999 ; 5 (8) : 2000-2005
2) 田口鐵男　他 : 癌と化学療法. 1997 ; 24 (15) : 2253-2264
3) 増田啓年　他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (4) : 301-321
4) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (11) : 4409-4415
5) 池田和正 : S-1の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較, 社内資料, 研究報告書No.253
6) 池田和正　他 : 腎障害モデルにおけるS-1動態変化の検討, 社内資料, 研究報告書No.138
7) 吉末訓弘　他 : 新規抗悪性腫瘍薬S-1のソリブジンあるいはその他の5-FU系薬剤との相互作用に関する検討, 社内資料, 研究報告書No.135
8) Sugimachi, K. et al. : Oncology. 1999 ; 57 (3) : 202-210
9) Sakata, Y. et al. : Eur. J. Cancer. 1998 ; 34 (11) : 1715-1720
10) Koizumi, W. et al. : Oncology. 2000 ; 58 (3) : 191-197
11) Ohtsu, A. et al. : Br. J. Cancer. 2000 ; 83 (2) : 141-145
12) Shirao, K. et al. : Cancer. 2004 ; 100 (11) : 2355-2361
13) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 1998 ; 25 (8) : 1151-1158
14) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 2001 ; 28 (10) : 1381-1390
15) Furuse, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol. 2001 ; 6 (5) : 236-241
16) Kawahara, M. et al. : Br. J. Cancer. 2001 ; 85 (7) : 939-943
17) 転移性乳癌患者を対象としたTaxane系抗悪性腫瘍剤無効例に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験, 社内資料, 研究報告書No.235
18) Ueno, H. et al. : Oncology. 2005 ; 68 (2-3) : 171-178
19) Okusaka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 61 (4) : 615-621
20) Ueno, H. et al. : Br. J. Cancer. 2004 ; 91 (10) : 1769-1774
21) Furuse, J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 62 (5) : 849-855
22) Ichinose, Y. et al. : Clin. Cancer Res. 2004 ; 10 (23) : 7860-7864
23) Sakuramoto, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2007 ; 357 (18) : 1810-1820
24) Toi, M. et al. : Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84
25) Shirasaka, T. et al. : Anti-Cancer Drugs. 1996 ; 7 (5) : 548-557
26) Tatsumi, K. et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1987 ; 78 (7) : 748-755
27) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 (17) : 4004-4009
28) Spears, C.P. et al. : Cancer Res. 1984 ; 44 (9) : 4144-4150
29) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res. 1975 ; 35 (11) : 3014-3020
30) Takechi, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1997 ; 39 (3) : 205-211
31) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 (11) : 2602-2606
32) Fukushima, M. et al. : Int. J. Oncol. 1998 ; 13 : 693-698

24．文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
TEL　0120-20-4527

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

＊＊2024年2月改訂（第3版）
＊2020年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

抗悪性腫瘍剤
カペシタビン錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ゼローダ®錠300
XELODA® Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

CHEPLA PHARM

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。［2.2、8.1、10.1参照］

1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［10.2、16.7.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［1.2、8.1、10.1参照］

2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1、16.6.1参照］

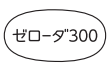
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼローダ錠300
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		ゼローダ錠300
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色
外形	平面	
	側面	
長径		約13.4mm
短径		約7.1mm
厚さ		約4.8mm
質量		約385mg
識別コード		ゼローダ300

4．効能又は効果

○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

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。

5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。

5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊6．用法及び用量

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.33m^{2}未満	1,500mg
1.33m^{2}以上1.57m^{2}未満	1,800mg
1.57m^{2}以上1.81m^{2}未満	2,100mg
1.81m^{2}以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m^{2}未満	1,200mg
1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満	1,500mg
1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満	1,800mg
1.96m^{2}以上	2,100mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

E法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,200mg
1.69m^{2}以上2.07m^{2}未満	1,500mg
2.07m^{2}以上	1,800mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊**7.1** 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

・A法：825mg/m^2
・B法：1,250mg/m^2
・C法：1,000mg/m^2
・D法：825mg/m^2
・E法：800mg/m^2

7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定[注]	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m^{2}未満	900mg	600mg
1.13m^{2}以上1.21m^{2}未満	1,200mg	
1.21m^{2}以上1.45m^{2}未満		900mg
1.45m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,500mg	
1.69m^{2}以上1.77m^{2}未満		1,200mg
1.77m^{2}以上	1,800mg	

・1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m^{2}未満	900mg	600mg
1.41m^{2}以上1.51m^{2}未満	1,200mg	
1.51m^{2}以上1.81m^{2}未満		900mg
1.81m^{2}以上2.11m^{2}未満	1,500mg	
2.11m^{2}以上		1,200mg

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注）B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC（Ver.2.0）によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊**7.3** 本剤と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、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.11参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.12参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の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

8.1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・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。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

＊**8.3** 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

8.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に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」[1),2)] 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 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

＊**9.4.2** 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上　反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上　反復投与）が報告されている。[2.4、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を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ことが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

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
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）［1.2、2.2、8.1参照］	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
ワルファリンカリウム［1.3、16.7.1参照］	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間、INR等）を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 脱水症状（頻度不明[注1)]）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群（Hand-foot syndrome）（頻度不明[注1)]）

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害（頻度不明[注1)]）

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）等の心障害があらわれることがある。［9.1.1参照］

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明[注1)]）

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。［8.2参照］

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。［8.2参照］

＊11.1.6 骨髄抑制（頻度不明[注1)]）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。［8.2、9.1.2参照］

11.1.7 口内炎（頻度不明[注1)]）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）［8.2参照］

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

	10%以上[注2)]	10%未満[注2)]	頻度不明[注1)]
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚
消化器	悪心（33.2%）、食欲不振（30.5%）、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少（26.2%）、白血球数減少（24.8%）、リンパ球数減少（21.5%）、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常（爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等）、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害（結膜炎、角膜炎、眼刺激等）、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加（24.2%）、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上[注3)]	10%未満[注3)]	頻度不明[注1)]
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）（93.9%）、味覚異常（32.3%）、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心（82.9%）、食欲不振（75.0%）、嘔吐（40.9%）、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少（66.5%）、血小板数減少（35.4%）、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害（35.4%）、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労（57.9%）、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）（40.9%）、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注1）国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

注2）A法若しくはB法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験［JO14865試験］、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験］、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15152試験］、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15153試験］、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15951試験］）の集計

注3）C法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［JO19380試験］、StageⅡ及びⅢの胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験［MO28223試験］）の集計

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている[3)]。［9.4.3参照］

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m^2[注1)]を食後に単回経口投与したとき、カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1～1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4～0.8時間で減少した。5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/20であった[4)]。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較（n=12）

化合物	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
カペシタビン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251～1,255mg/m^2[注1)]の投与量で、カペシタビン及び各代謝物のC_{max}、AUC_{last}は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された[5)]。

注1）承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回である。

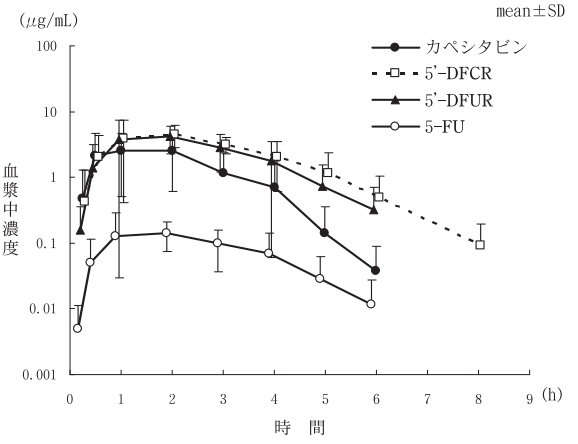
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目[注2)]のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7～2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55～0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった[6)]。

注2）投与1日目は1,250mg/m^{2}を朝食後に1日1回経口投与した。

カペシタビン1,250mg/m^{2}経口投与1日目の血漿中濃度推移（n=20）

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C_{max}（μg/mL）		AUC_{last}（μg·h/mL）		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタビン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに^{14}C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった[7]。妊娠マウスに^{14}C標識カペシタビン（198mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた[8]。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株（カペシタビン感受性）担癌ヌードマウスに本薬（経口投与）、ドキシフルリジン（5'-DFUR、経口投与）及び5-FU（腹腔内投与）を等毒性用量（長期投与時の最大耐量）投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114～209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21～34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6～4.3倍及び16～35倍高い値を示した[9]。

16.4 代謝

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）（ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与）により5-FUに変換される[10]。

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69～80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した[6]。

固形癌患者6名に^{14}Cで標識したカペシタビン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均84%）が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常（>80mL/min）、腎機能障害軽度（51～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）及び高度（<30mL/min）に分類し、カペシタビン1,255mg/m^{2}[注1)]を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物のAUC_{inf}は以下のとおりであった[12]（外国人データ）。[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物のAUC_{inf}（μg·h/mL）

化合物	クレアチニン・クリアランス（mL/min）			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カペシタビン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカペシタビン2,500mg/m^2/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カペシタビン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン（光学異性体のS体）のAUC_{inf}は57%、INRは91%増加した[13]（外国人データ）。[1.3、10.2参照]

16.7.2 その他

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カペシタビンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度（約0.007mM、2.5μg/mL）の14倍に相当する濃度（0.1mM、約36μg/mL）では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度（2mM、約700μg/mL）においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった[14]。

固形癌患者12名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった[15]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%（10/22）であった[16]。副作用は19/23例（82.6%）に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例(43.5%)、赤血球減少10例(43.5%)、皮膚色素沈着7例(30.4%)、LDH上昇7例（30.4%）、白血球減少7例（30.4%）等であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3%（13/46）であった[17]。副作用は50/50例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群33例（66.0%）、赤血球減少26例（52.0%）、白血球減少25例（50.0%）、リンパ球減少25例（50.0%）、顆粒球減少19例（38.0%）、ビリルビン値上昇17例（34.0%）等であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%（11/55）であった[18]。副作用は58/60例（96.7%）に発現した。主な副作用は、手足症候群36例（60.0%）、AST上昇29例（48.3%）、リンパ球減少26例（43.3%）、LDH上昇26例（43.3%）、赤血球減少25例（41.7%）、食欲不振24例（40.0%）、悪心22例（36.7%）、Al-P上昇18例（30.0%）、白血球減少18例（30.0%）、ビリルビン値上昇18例（30.0%）、顆粒球減少18例（30.0%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9%（7/32）であった[19]。副作用は35/35例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群29例（82.9%）、悪心19例（54.3%）、食欲不振18例（51.4%）、口内炎16例（45.7%）、下痢14例（40.0%）、嘔吐11例（31.4%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%（27/135）であった[20]。副作用は150/162例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%（17/69）であった[21]。副作用は66/74例（89.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）等であった。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

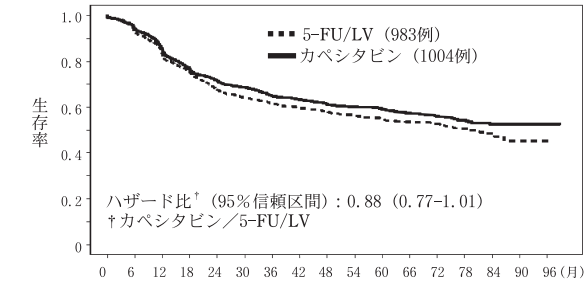
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,987例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病

生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された[22),23)]。

注1）本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

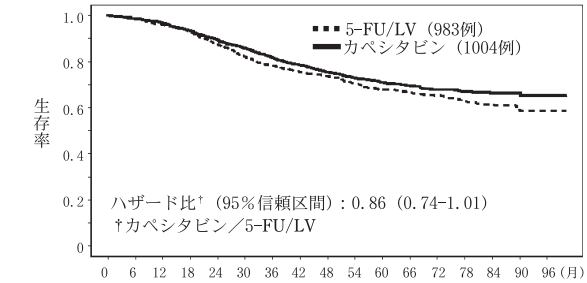


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	522	492	453	378	301	227	136	73	10	2
カペシタビン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	332	228	137	66	8	3

カットオフ日：2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

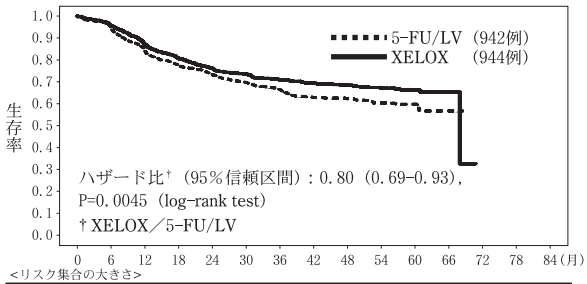
カットオフ日：2007年6月4日

副作用は本剤群では868/995例（87.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群594例（59.7%）、下痢458例（46.0%）、悪心326例（32.8%）等であった（カットオフ日：2004年4月1日）。

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,886例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]又はRoswell Parkレジメン）又はXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された[24)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

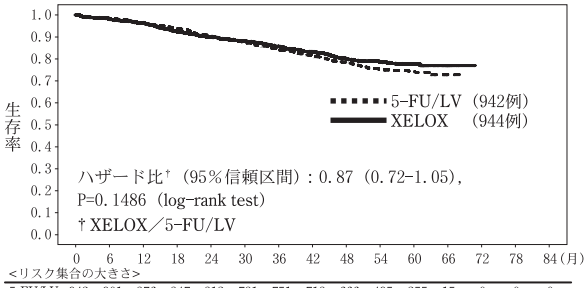


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0
XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0
XELOX	944	898	873	832	804	787	764	733	679	543	284	28	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

副作用はXELOX療法では920/938例（98.1%）に発現した。主な副作用は、悪心619例（66.0%）、下痢566例（60.3%）、嘔吐405例（43.2%）、錯感覚338例（36.0%）、疲労324例（34.5%）、末梢性ニューロパチー278例（29.6%）、手足症候群278例（29.6%）等であった（カットオフ日：2009年4月30日）。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）、XELOX＋BV療法（XELOX療法とベバシズマブ併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7%（4/6）であり、XELOX＋BV療法の奏効率は71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった[25)]。副作用はXELOX療法では6/6例（100.0%）、XELOX＋BV療法では58/58例（100.0%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例（100.0%）、末梢性感覚ニューロパシー6例（100.0%）、食欲不振5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、手足症候群4例（66.7%）、疲労4例（66.7%）、発疹3例（50.0%）、好中球数減少3例（50.0%）、しゃっくり3例（50.0%）等であり、XELOX + BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振50例（86.2%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群44例（75.9%）、悪心43例（74.1%）、色素沈着障害34例（58.6%）、下痢32例（55.2%）、口内炎31例（53.4%）、好中球数減少29例（50.0%）等であった。[7.3参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）、FOLFOX4療法＋プラセボ（P）、FOLFOX4＋ベバシズマブ（BV）療法、XELOX療法、XELOX療法＋P、XELOX＋BV療法を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた[26)]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P/FOLFOX4＋BV（N＝937）	XELOX/XELOX＋P/XELOX＋BV（N＝967）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	259.0	241.0	1.05（0.94；1.18）
OS	594.0[注3)]	600.0	1.00（0.88；1.13）
副次的解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P（N＝620）	XELOX/XELOX＋P（N＝630）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	241.0	220.0	1.06（0.92；1.22）
OS	565.0[注4)]	572.0	1.01（0.87；1.17）

注2）PFSカットオフ日：2006年1月31日、OSカットオフ日：2007年1月31日

注3）解析対象集団の例数は939例

注4）解析対象集団の例数は622例

また、化学療法（FOLFOX4＋P/XELOX＋P）に対する化学療法＋BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法＋BV療法及びXELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4＋P/XELOX＋P（N＝701） 中央値（日）	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV（N＝699） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	244.0	285.0	0.83 P＝0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P＝0.0769
副次的解析			
評価[注2)]項目	XELOX＋P（N＝350） 中央値（日）	XELOX＋BV（N＝350） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	225.0	282.0	0.77 P＝0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P＝0.0698

副作用はXELOX療法（XELOX療法、XELOX療法＋P）では642/655例（98.0%）、XELOX＋BV療法では349/353例（98.9%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では下痢414例（63.2%）、悪心395例（60.3%）、嘔吐262例（40.0%）、錯感覚240例（36.6%）、疲労238例（36.3%）、手足症候群198例（30.2%）等であり、XELOX＋BV療法では悪心226例（64.0%）、下痢220例（62.3%）、嘔吐157例（44.5%）、手足症候群139例（39.4%）、錯感覚131例（37.1%）、疲労127例（36.0%）等であった（カットオフ日：2006年1月31日）。[7.3参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）とXELOX療法を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた[27]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価[注5)]項目	FOLFOX4（N＝252） 中央値（日）	XELOX（N＝251） 中央値（日）	ハザード比 （95%CI）
PFS	168.0	154.0	1.03（0.87；1.24）
OS	402.0	393.0[注6)]	1.05（0.88；1.27）

注5）PFSカットオフ日：2006年8月31日、OSカットオフ日：2007年2月28日

注6）解析対象集団の例数は252例

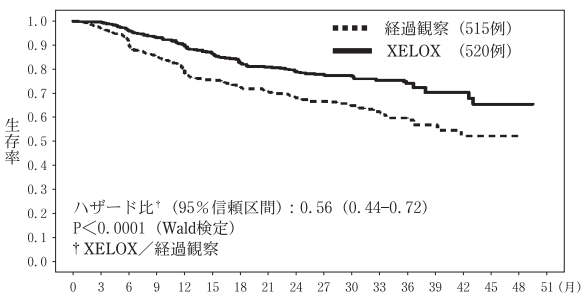
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたStageⅡ/Ⅲの胃癌患者（1,035例）を対象に、経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた[28),29)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

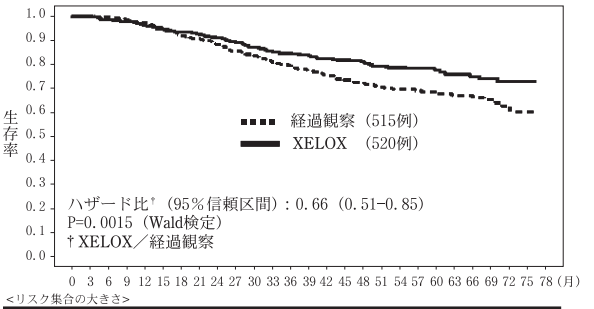


<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	442	415	388	353	332	289	255	211	188	148	120	58	25	22	20	6	0
XELOX	520	462	442	425	409	379	332	295	246	218	166	147	73	31	30	25	10	0

カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	473	460	453	443	431	415	407	395	379	369	352	344	329	316	284	247	222	194	163	137	107	81	60	33	8	0
XELOX	520	481	468	461	452	439	434	426	418	405	392	382	376	369	361	333	294	246	220	200	169	126	92	67	42	11	0

カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心326例（65.7%）、好中球減少症300例（60.5%）、食欲減退292例（58.9%）、末梢性ニューロパチー276例（55.6%）、下痢230例（46.4%）、嘔吐189例（38.1%）、疲労152例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。[7.4参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する[30)]。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている[31)]。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌（ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1）、ヒト結腸癌（CXF280、HCT116、LoVo、COLO205）及びヒト胃癌（MKN28、MKN45、GXF97）担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた[32)]。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[33),34)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カペシタビン（Capecitabine）（JAN）

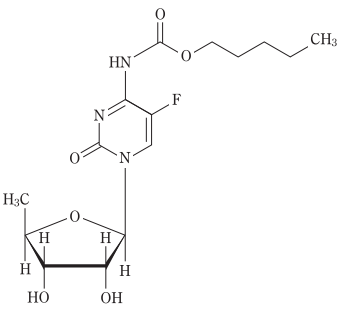
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量：359.35

性　状：白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

構造式：



融　点：約120℃（分解）

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

＊23．主要文献

1）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：カペシタビン（進行性胃癌）
2）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：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
3）Cavaliere A，et al．Tumori．1990;76:179-81．
4）日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-2）
5）日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-1）
6）Hyodo I，et al．Jpn J Clin Oncol．2006;36:410-7．
7）臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-1）
8）胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-3）
9）カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．3-2）
10）代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-1）
11）Judson IR，et al．Invest New Drugs．1999;17:49-56．
12）腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-3-7）
13）Camidge R，et al．J Clin Oncol．2005;23:4719-25．
14）肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-4）
15）Reigner B，et al．Cancer Chemother Pharmacol．1999;43:309-15．
16）進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
17）進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
18）ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
19）社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
20）Blum JL，et al．J Clin Oncol．1999;17:485-93．
21）社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
22）Twelves C，et al．N Engl J Med．2005;352:2696-704．
23）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
24）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
25）社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
26）社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
27）社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
28）Bang YJ，et al．Lancet．2012;379:315-21．
29）Noh SH，et al．Lancet Oncol．2014;15:1389-96．
30）作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．1-1）
31）Pinedo HM，et al．J Clin Oncol．1988;6:1653-64．
32）抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．4-1）
33）Yanagisawa M，et al．Oncol Rep．2009;22:241-7．
34）Sawada N，et al．Oncol Rep．2007;18:775-8．

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

Ⓡ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）

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、「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」に対してニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、イピリムマブ）との併用療法を適用可能にすることを目的としている。なお、本剤は「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、2020 年 2 月に単独投与で、また 2020 年 9 月にイピリムマブとの併用投与で承認されている。

添付文書（案）は、既存の添付文書［2025 年 6 月改訂（第 24 版）］に、本一変申請に関する内容を追加することにより作成した。以下に、本一変申請により添付文書の記載事項に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）、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

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
〇根治切除不能な尿路上皮癌
〇根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
〇切除不能な肝細胞癌

取消線部：削除

1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

「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」に対する本剤とイピリムマブの併用（以下、Nivo + Ipi）療法の効能又は効果（案）は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又はミスマッチ修復機構欠損（以下、dMMR）を有する結腸・直腸がん（以下、CRC）患者を対象とした第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験、以下、87/8HW 試験）における、一次治療（以下、1L）の患者を対象とした Nivo + Ipi 群の結果に基づき設定した。

有効性について、87/8HW 試験の主要評価項目の一つである MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者における無増悪生存期間（以下、PFS）（中央判定）の中央値は Nivo + Ipi 群で未達（95% CI［38.44, N.A.］）、医師選択化学療法（以下、Chemo）群で 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群のハザード比は 0.21（97.91% CI

［0.13, 0.35］）であり、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に対し統計学的に有意な延長を示した（p < 0.0001、層別 log-rank 検定）。試験間比較にはなるものの、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値は未達（95% CI［38.44, N.A.］）であるのに対し、本剤と同一作用機序を有するペムブロリズマブの単剤療法（KEYNOTE-177 試験）で公表されている PFS（中央判定）の中央値は 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）であり[1)]、Nivo + Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値の 95% CI の下限値は、ペムブロリズマブの単剤療法の PFS（中央判定）の中央値のみならず、PFS（中央判定）の中央値の 95% CI の上限値をも数値上上回った。試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、1L における Nivo + Ipi 療法は、既承認かつ治療ガイドラインで推奨されているペムブロリズマブに比べ優れた有効性を示すことが示唆された。また、1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の日本人集団における PFS の結果は、全体集団の結果と数値上大きな差異はなかったことから、全体集団での結果、その解釈及び結論は日本人集団でも同様であると考えられた。さらに、87/8HW 試験に先行して実施した MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者を対象とした第II相試験（CA209142 試験コホート 3、以下、142 試験コホート 3）において、本剤及びイピリムマブの用法及び用量が 87/8HW 試験とは異なるものの、Nivo + Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値は未達（95% CI［17.5, N.A.］）であり、MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC に対する Nivo + Ipi 療法の高い有効性が示唆されていた。そのため、87/8HW 試験において 142 試験コホート 3 における高い有効性が再現性をもって検証されたと言える。なお、試験間比較ではあるものの、142 試験コホート 3 における奏効率（以下、ORR）（中央判定）及び 36 カ月全生存率は、KEYNOTE-177 試験で報告されているそれらを数値上上回った（142 試験コホート 3 vs. KEYNOTE-177 試験［以下、同順］；ORR：62.2% vs. 43.8%、36 カ月全生存率：72.3% vs. 61.4%）[1)] [2)]。

87/8HW 試験のもう一つの主要評価項目である MSI-High 又は dMMR を有する全治療ラインの CRC における Nivo + Ipi 群及び Nivo 群の PFS（中央判定）の中央値は、それぞれ未達（95% CI［53.8, N.A.］）及び 39.3 カ月（95% CI［22.1, N.A.］）、Nivo 群に対する Nivo + Ipi 群のハザード比は 0.62（95% CI［0.48, 0.81］）であり、Nivo + Ipi 群の PFS は Nivo 群に対し統計学的に有意な延長を示した（p= 0.0003、層別 log-rank 検定）。また、MSI-High 又は dMMR を有する全治療ラインの CRC における Nivo + Ipi 群及び Nivo 群の ORR（中央判定）はそれぞれ 71%（95% CI［65, 76］）及び 58%（95% CI［52, 64］）であり、Nivo 群と比較して Nivo + Ipi 群で有意に高かった（p= 0.0011）。よって、MSI-High 又は dMMR を有する CRC において、Nivo + Ipi 療法は抗 PD-1 抗体の単剤療法よりも高い有効性を示すと考えられる[3)]。

以上の臨床試験成績に基づき、Nivo + Ipi 療法は治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC に対して既存治療に比べて優れた有効性が示されたと判断し、本剤の現行の効能又は効果における「がん化学療法後に増悪した」を削除し、本一変申請における効能又は効果（案）として「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」と設定することとした。

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。［17.1.1-17.1.8参照］

〈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。［17.1.10-17.1.12参照］

〈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。［17.1.13参照］

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。［17.1.14-17.1.16参照］

〈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。［17.1.17-17.1.19参照］

〈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。［17.1.20参照］

〈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。~~

5.14 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

5.15 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、本剤を単独投与する場合は、「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。［17.1.27 参照］

5.16 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〉

5.17「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、17.1.30参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

5.18 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。

5.19 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。

5.20 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。［17.1.31参照］

〈原発不明癌〉

5.21 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考

に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

5.22「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.32参照］

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 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。

5.24 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。［17.1.33参照］

5.25 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。［17.1.33参照］

5.26 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〉

5.27 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。

5.28 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。［17.1.35参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.29 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝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。

5.30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。［17.1.36参照］

注) International Metastatic RCC Database Consortium

取消線部：削除、下線部：追記／変更

1.8.1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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。）の削除

Nivo + Ipi 療法に関しては、87/8HW 試験において、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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対して有効性及び安全性が示された。一方で、本剤の単剤療法に関しては、これまでと同様に、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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対して有効性及び安全性は未だ確立していないことから、当該注意喚起の記載を「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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。」に改訂することとした。他方、当該注意喚起については、Nivo の用法の選択に係る注意であることから、用法及び用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断し、効能又は効果に関連する注意の項から削除し、用法及び用量に関連する注意の項に記載した。

5.14 （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。）

治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する Nivo + Ipi 療法の有効性は、既承認の効能又は効果であ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 CRC と同様に、MSI-High 又は dMMR を有する CRC で確認されており、MSI-High 又は dMMR を適切な検査により確認することが重要であることから、当該注意喚起を設定した。MSI-High を検出する体外診断薬については、既承認の MSI 検査キット（FALCO）、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺伝子パネル及び Idylla MSI Test「ニチレイバイオ」を引き続き利用する計画である。また、Agilent 社の dMMR を診断する体外診断薬も本一変申請と同時期に承認が得られるよう申請する計画である。

5.15 （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、本剤を単独投与する場合は、「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。）

Nivo + Ipi 療法に関しては 1.8.1.2 に示したとおり、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC において、Nivo + Ipi 群が Chemo 群に比べ有意に長い PFS を

示した。また、試験間比較ではあるものの Nivo + Ipi 療法は、既承認のペムブロリズマブに比べ優れた有効性を示すことが示唆された。一方で、本剤の単剤療法に関しては、1L の CRC における有効性及び安全性が確立していないことから、これまでと同様に、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC において、本剤以外の治療の実施を十分に考慮した上で、本剤投与の可否を慎重に判断して使用されることを踏まえ、当該注意喚起の記載を改訂した。

5.16 （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。）

87/8HW 試験では治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC を対象としており、Nivo + Ipi 療法及び本剤の単剤療法の術後補助療法における有効性及び安全性は未だ確立していないことから、当該注意喚起を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

1.8.2.1 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）との併用において~~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。
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、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。

〈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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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 6 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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

イピリムマブ（遺伝子組換え）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 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。

取消線部：削除

1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC 患者を対象とした 1L としての Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を検討した 87/8HW 試験の成績に基づき設定した。

87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群の本剤及びイピリムマブの用法及び用量は、既承認の効能又は効果である、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC と同様の用法及び用量とした。すなわち、本剤 1 回 240 mg とイピリムマブ 1 回 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回（12 週間）、その後本剤 480 mg を 4 週間間隔で静脈内投与とした。上記の用法及び用量で実施した 87/8HW 試験の有効性の結果は 1.8.1.2 に示し

たとおりであり、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者に対して臨床的に意義のある有効性を有していることが示された。また、87/8HW 試験において治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 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った。

なお、イピリムマブ併用投与後の本剤単剤療法の用法及び用量（案）については、87/8HW 試験で設定した 480 mg 4 週間間隔に加え、既承認の効能又は効果と同様に 240 mg 2 週間間隔を設定した。

以上より、MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の用法及び用量（案）として、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法の用法及び用量を踏まえた「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。」を設定した。

また、効能又は効果を「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」に変更することに伴い、本剤の単独投与の対象となる患者については、用法及び用量において明示することが適切であると判断し、「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。」を削除し、「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、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。」を設定した。

1.8.2.3　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。［17.1.11 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。［17.1.13 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。［17.1.22参照］

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。［17.1.22、17.1.23参照］

〈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。

〈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〉

7.15 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単独投与の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〉

7.16 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。

7.17 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。［17.1.30参照］

7.18 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。［17.1.30参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

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。

〈原発不明癌〉

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。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7.22 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.34 参照］

7.23 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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

下線部：追記／変更

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.15 （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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。）

1.8.1.4 に示したとおり、当該注意喚起について、用法及び用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断したことから、効能又は効果に関連する注意の項から削除し、用法及び用量に関連する注意の項に記載した。

1.8.2.5　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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

取消線部：削除

1.8.2.6　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 （小児等を対象とした臨床試験は実施していない。）

小児等においては、がん化学療法歴の有無に関わらず、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC 患者を対象とした臨床試験を実施していない。そのため、本項の小児等を対象とした臨床試験は実施していないがん腫の記載について、本一変申請の効能又は効果（案）に合わせて改訂した。

1.8.2.7　副作用（案）

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.3%、5.4%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

11.1.2 **重症筋無力症**（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（0.2%、0.3%）、**筋炎**（0.2%、

0.4%）、**横紋筋融解症**（0.1%未満、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%、3.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.1%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.5 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.7%）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%）、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（0.9%、4.2%）、肝炎（0.4%、1.7%）、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（8.0%、12.6%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.6%）、甲状腺炎（0.9%、1.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.8 下垂体機能障害
下垂体炎（0.4%、2.0%）、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（1.2%、16.5%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、

0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、2.2%）、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（0.8%、3.2%）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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

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（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、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（3.5%、6.5%）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（0.4%、0.8%）

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

（本一変申請による単独投与の表の改訂はないため表の掲載は省略した。）

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(16.4%)、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(26.6%)、下痢(24.6%)、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、胃潰瘍	
全身障害	疲労(20.5%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	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、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	
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(19.5%)、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、高マグネシウム血症	
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、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、不眠症	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	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(17.7%)、そう痒症(17.5%)、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	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、皮膚色素過剰	
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。

下線実線部：追記／変更、下線点線部：移動

1.8.2.8　副作用（案）の設定根拠

11.1 重大な副作用、及び 11.2 その他の副作用のそれぞれの併用投与時の集計に、87/8HW 試験で 1L としての Nivo + Ipi 療法を受けた 200 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。

1.8.3　参考文献

1）André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383:2207-18.

2）Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23:659-70.

3）André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (Checkmate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;405:383-95.

1.8.4　添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

＊＊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
〇根治切除不能な尿路上皮癌
〇根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
〇切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]
〈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。[17.1.10-17.1.12参照]
〈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。[17.1.13参照]
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。[17.1.14-17.1.16参照]
〈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。[17.1.17-17.1.19参照]
〈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。[17.1.20参照]
〈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。~~
5.14 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
5.15 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、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]
5.16 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〉
5.17「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、17.1.30参照]
〈食道癌における術後補助療法〉
5.18 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。
5.19 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。
5.20 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。[17.1.31参照]
〈原発不明癌〉
5.21 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
5.22「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
5.23 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。
5.24 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。[17.1.33参照]
5.25 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。[17.1.33参照]
5.26 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〉
5.27 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。
5.28 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。[17.1.35参照]
〈切除不能な肝細胞癌〉
5.29 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝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。
5.30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.36参照]

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）との併用において~~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。
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、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。
〈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。
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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6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。
〈切除不能な肝細胞癌〉
イピリムマブ（遺伝子組換え）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。

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。[17.1.11 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。[17.1.13 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。[17.1.22参照]
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。[17.1.22、17.1.23参照]
〈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。
〈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〉
7.15 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単独投与の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〉
7.16 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。
7.17 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。[17.1.30参照]
7.18 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。[17.1.30参照]
〈食道癌における術後補助療法〉
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。
〈原発不明癌〉
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。
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
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。
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
7.22 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.34 参照]
7.23 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
7.24 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、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.3%、5.4%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（0.2%、0.3%）、**筋炎**（0.2%、0.4%）、**横紋筋融解症**（0.1%未満、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%、3.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.1%）

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

11.1.4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好

中球減少症（0.1%未満、1.7%）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%）、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（0.9%、4.2%）、肝炎（0.4%、1.7%）、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（8.0%、12.6%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.6%）、甲状腺炎（0.9%、1.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、2.0%）、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（1.2%、16.5%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、2.2%）、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（0.8%、3.2%）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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

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（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、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（3.5%、6.5%）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（0.4%、0.8%）

11.1.19 重度の胃炎

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

11.1.20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）［8.9参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与[注2)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.6%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、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、関節炎	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、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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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(15.2%)、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、血中CK増加	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、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(16.4%)、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(26.6%)、下痢(24.6%)、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、胃潰瘍	
全身障害	疲労(20.5%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	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、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	
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(19.5%)、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、高マグネシウム血症	
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、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、不眠症	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	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(17.7%)、そう痒症(17.5%)、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	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、皮膚色素過剰	
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0.22μm）を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

められた[2,3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

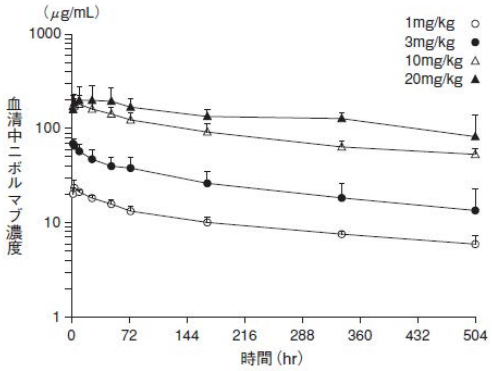
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



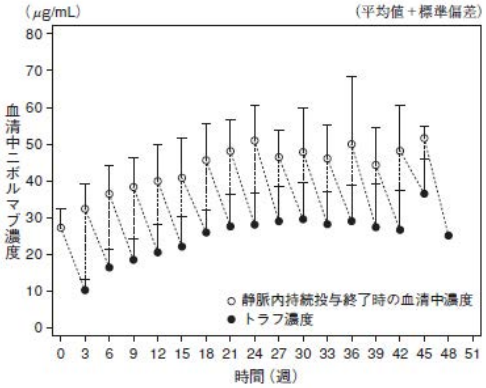
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg･hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

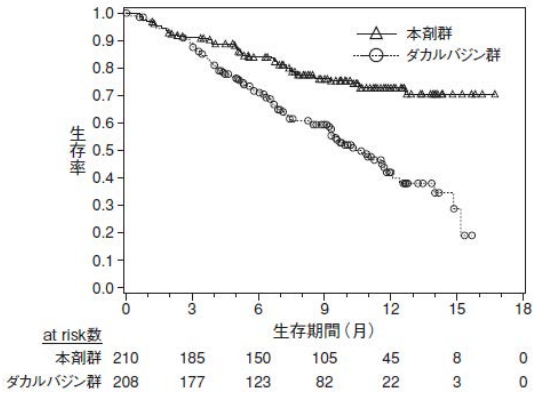
17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）（単独投与）

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

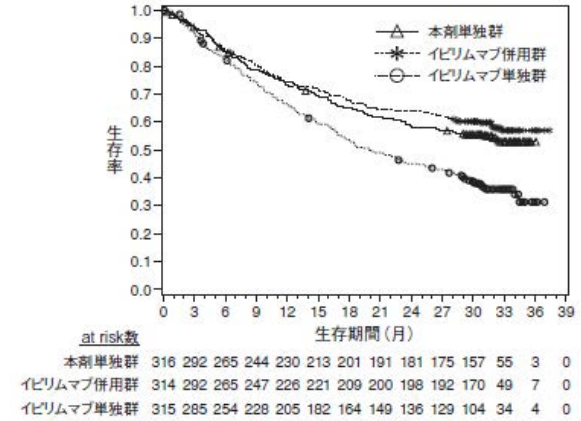
17.1.5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）（併用投与）

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]

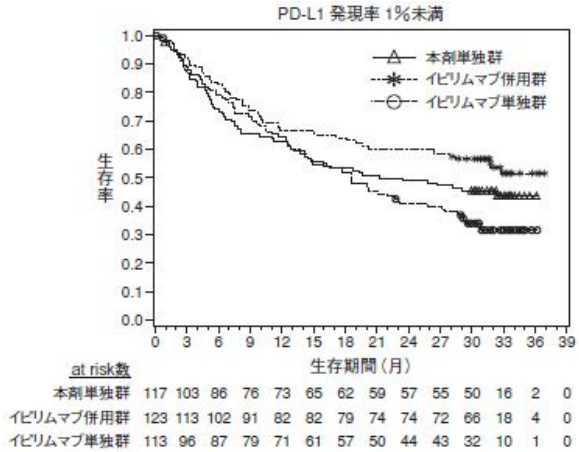
	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（3.3）
部分奏効（PR）	9　（30.0）
安　　定（SD）	12　（40.0）
進　　行（PD）	7　（23.3）
評価不能	1　（3.3）

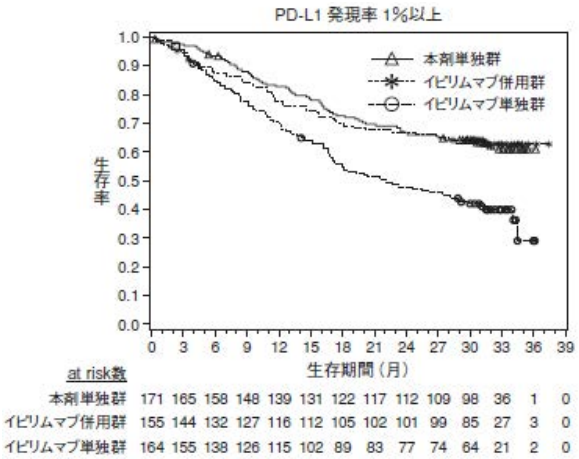
17.1.6 海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）（併用投与）

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]





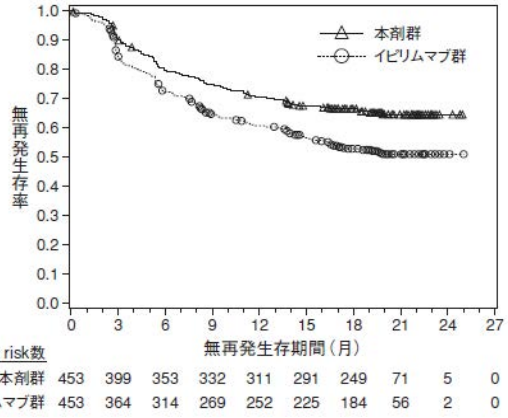
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	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*6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）*7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*8[NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE*8[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］



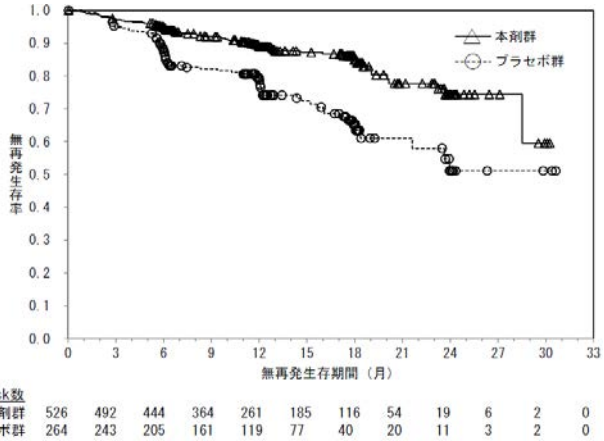
*6：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づく。

*7：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。

*8：NEは推定不能

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験）（単独投与）

完全切除後のⅡB/C期*9の悪性黒色腫患者790例（本剤群526例、プラセボ群264例）を対象に、プラセボを対照として本剤480mgを4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*10[28.52～NE]ヵ月、プラセボ群でNE*10[21.62～NE]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0.42[96.7%信頼区間：0.29～0.61]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2022年6月28日データカットオフ）。また、安全性評価対象524例中433例（82.6%）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106例（20.2%）、そう痒症97例（18.5%）、下痢80例（15.3%）、発疹57例（10.9%）、関節痛54例（10.3%）、甲状腺機能低下症54例（10.3%）であった[13)]。［5.1参照］



*9：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第8版）に基づく。

*10：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.9 扁平上皮癌

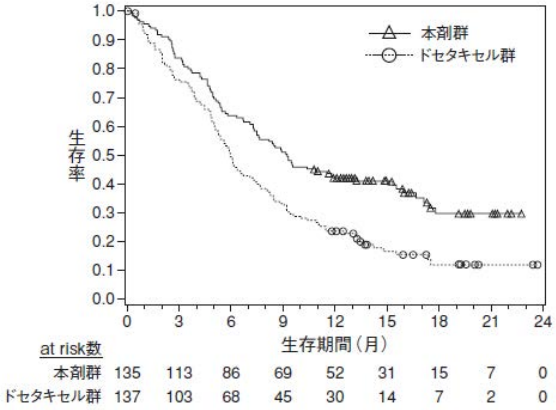
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）（単独投与）

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[14)]。

	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[15)]。



17.1.10 非扁平上皮癌

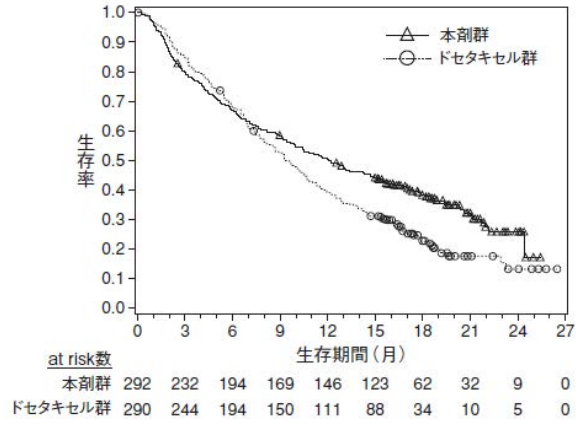
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）（単独投与）

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[16)]。

	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）

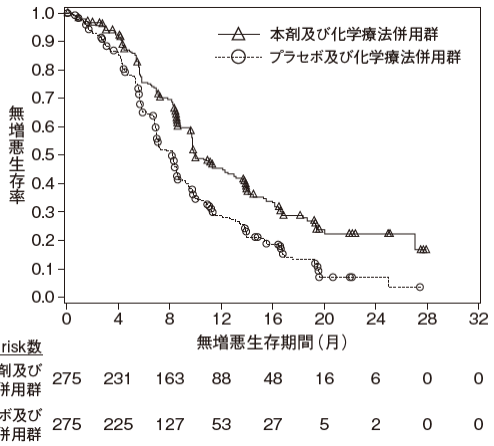
（2）海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（単独投与）

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[17)]。



（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）[*11]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[18)]。[5.2参照]

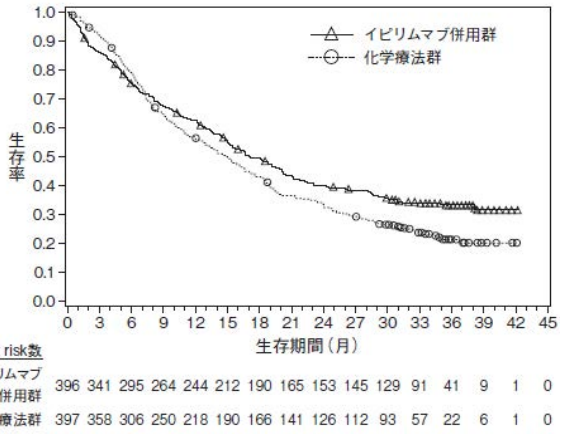


*11：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200 mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.11 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）[*12]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、

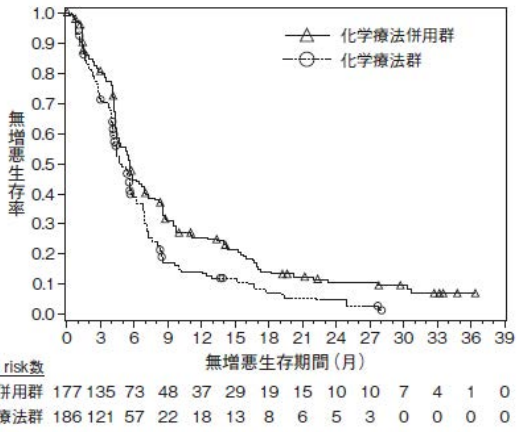
化学療法群で 14.88[12.71～16.72]ヵ月であり、N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79[97.72%信頼区間：0.65～0.96]、p=0.0066[層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 391 例中 302 例（77.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 73 例（18.7%）、下痢 70 例（17.9%）、そう痒症 62 例（15.9%）、疲労 56 例（14.3%）、甲状腺機能低下症 53 例(13.6%)、食欲減退 53 例(13.6%)、悪心 42 例(10.7%)であった [19]。



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 [19]。

*12：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。

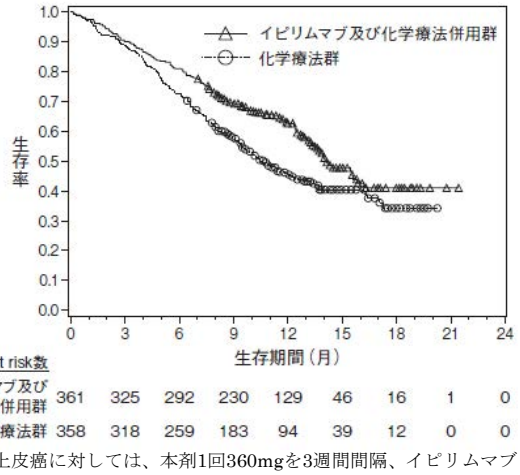
化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%未満の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 363 例(日本人患者 54 例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C 併用）*13 群 177 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 186 例）を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 5.55[4.63～6.90]ヵ月、化学療法群で 4.70[4.21～5.59]ヵ月であり、N+C 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 [19]。[5. 2、7. 4 参照]



*13：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. 12 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）*14 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 [20]。[5. 2 参照]



*14：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。

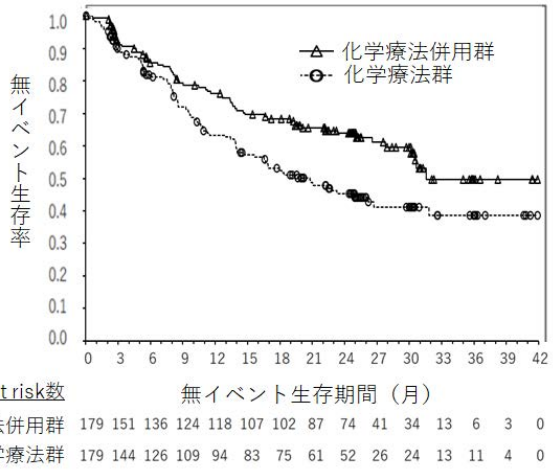
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

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〉

17.1.13 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[*15]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）[*16]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[21]（2022年9月6日データカットオフ）。[5.3、7.5参照]



*15：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。

*16：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。

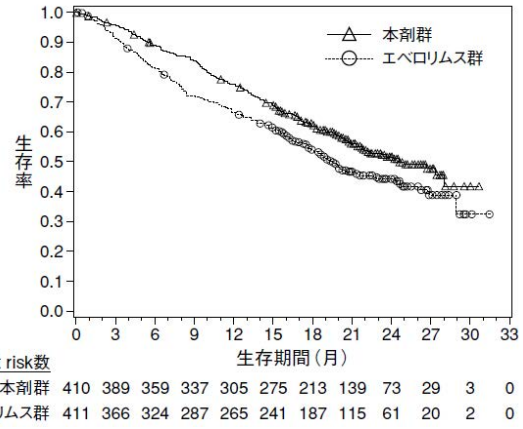
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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。

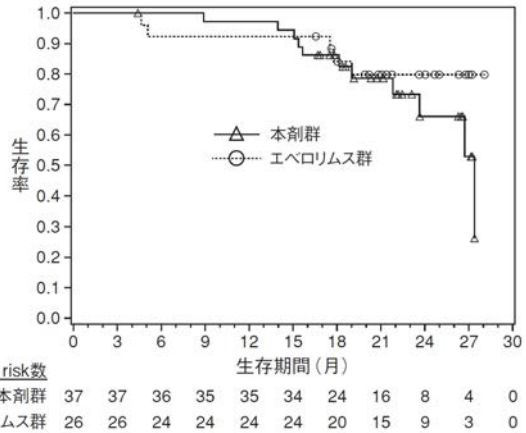
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 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*[17]]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[22)]。[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*[17]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[17][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）。

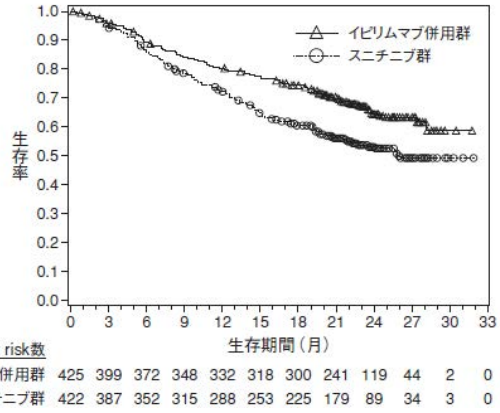


*17：NEは推定不能

17.1.15 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）[*18]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[*19]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*[20][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95［22.08～NE*[20]]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[23]。[5.7 参照]



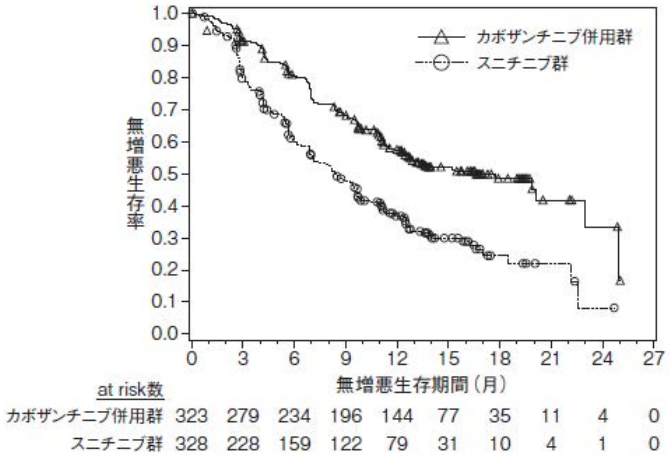
*18：本剤 1 回 3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*19：International Metastatic RCC Database Consortium

*20：NE は推定不能

17.1.16 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）*21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[24]。[5.7 参照]



*21：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〉

17.1.17 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[25]。[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。

17.1.18 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[26]。[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）

17.1.19 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*22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[27]。[5.8参照]

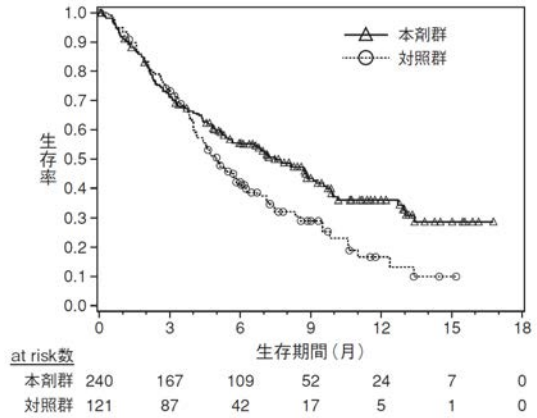
*22：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.20 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*23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*24患者 361 例（日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04～6.05]

ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 236 例中 139 例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 33 例（14.0%）、悪心 20 例（8.5%）、発疹 18 例（7.6%）、そう痒症 17 例（7.2%）、食欲減退 17 例（7.2%）、下痢 16 例（6.8%）、貧血 12 例（5.1%）であった[28]。[5.11 参照]



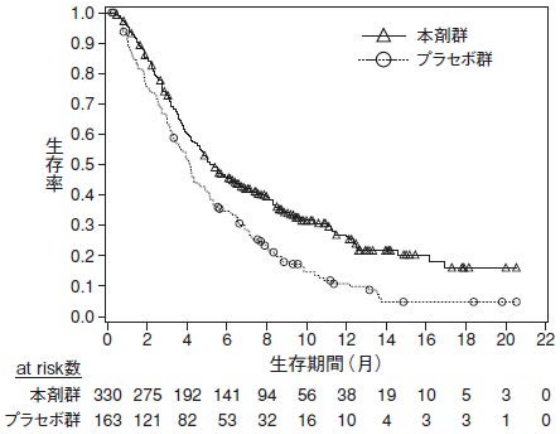
*23：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*24：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〉

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

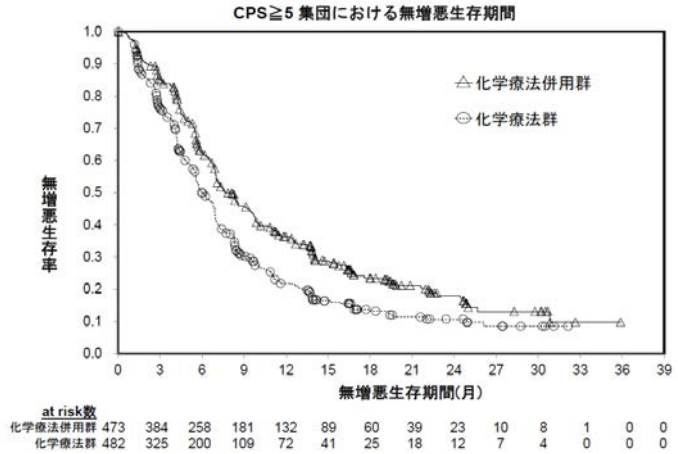
2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する腺癌）患者 493 例（日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で 5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 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[29]。

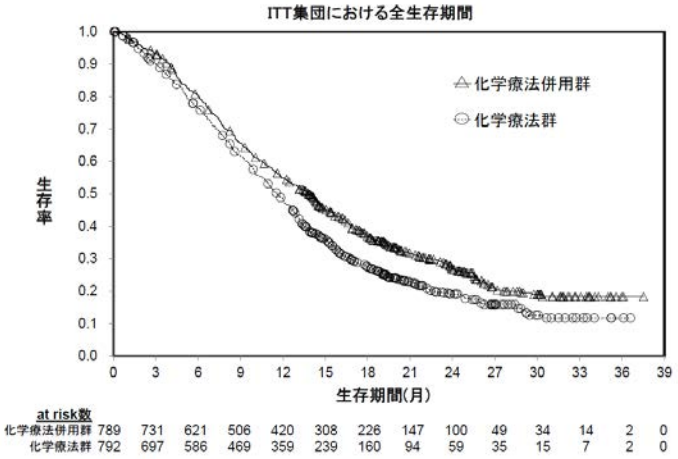


17.1.22 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性[*25]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[*26]1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）[*27]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］	

*25：HER2 判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。

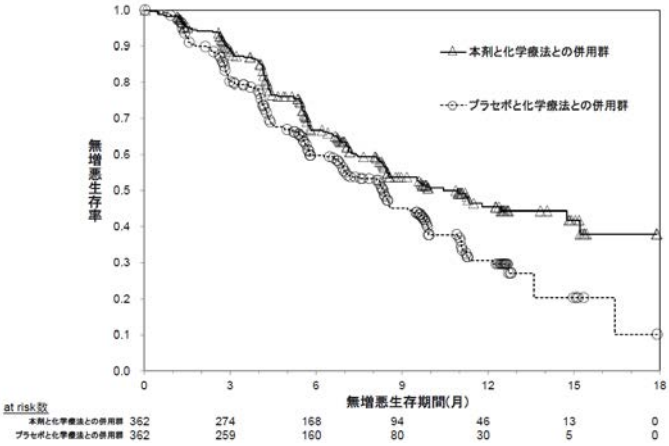
*26：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

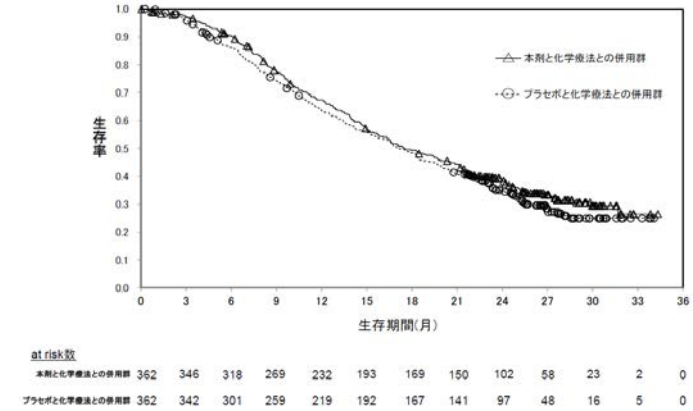
*27：本剤 1 回 360mg 及びオキサリプラチン 1 回 130mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔で点滴静注し、カペシタビン 1,000mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬、又は本剤 1 回 240mg、オキサリプラチン 1 回 85mg/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム 1 回 400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル 1 回 400mg/m²（体表面積）を 2 週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル 2,400mg/m²（体表面積）を 2 日間かけて静脈内持続投与後に 12 日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、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[30]。［7.11、7.12参照］

17.1.23 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）*[28]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[31]。［7.12参照］





*28：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〉

17.1.24 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）（単独投与）

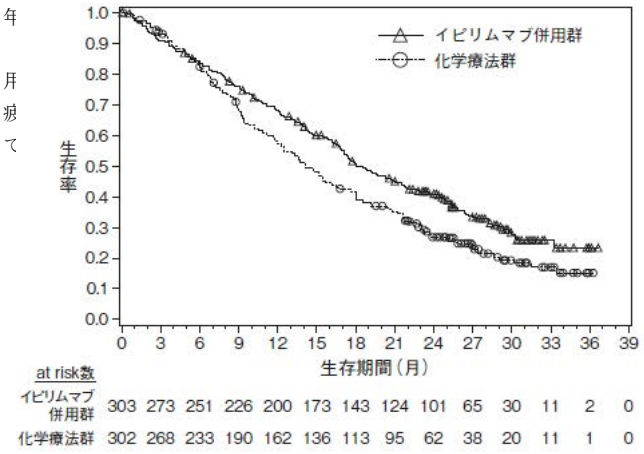
プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）34 例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。また、安全性評価対象 34 例中 23 例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 4 例（11.8%）、発疹 4 例（11.8%）、リパーゼ増加 4 例（11.8%）であった[32]。

	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）

17.1.25 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）*[29]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



*29：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）〉

17.1.26 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[34)]。

〈~~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〉

17.1.27 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[35)]。

	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）

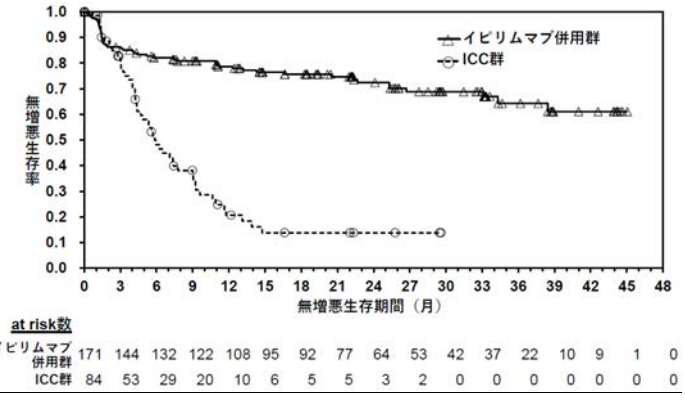
①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*[30]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）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[36)]。［5.15参照］

	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）

*30：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。

17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）（併用投与）

化学療法未治療の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303例（日本人患者20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）*[31]群202例、対照群101例）を対象に、治験担当医師が選択した化学療法（ICC）*[32]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*[33]。主要評価項目である中央検査機関で MSI-High 又はdMMRを有すると判定された患者（N+I併用群171例、ICC群84例）における無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、N+I併用群でNE*[34]［38.44～NE］ヵ月、ICC群で5.85［4.37～7.79］ヵ月であった（ハザード比0.21［97.91%信頼区間：0.13～0.35］、p<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準（両側）0.0209、2023年10月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象200例中160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、そう痒症45例（22.5%）、下痢42例（21.0%）、甲状腺機能低下症32例（16.0%）、無力症28例（14.0%）、疲労26例（13.0%）、発疹21例（10.5%）であった[37)]。



*31：本剤1回240mg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480mgを4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。

*32：フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6 とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又は FOLFIRI とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法

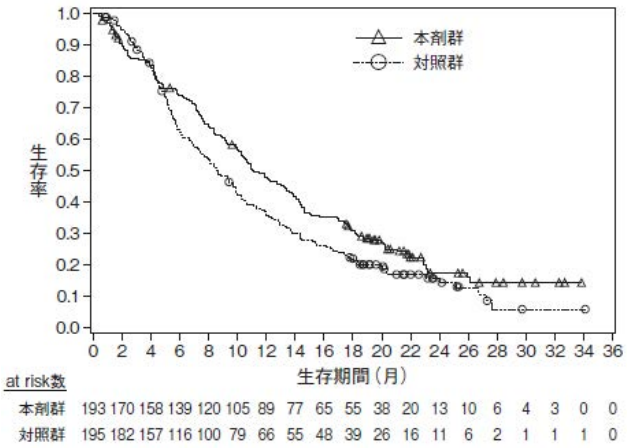
*33：化学療法未治療の患者集団において ICC 群に対する N＋I 併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

*34：NE は推定不能

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.29 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*35388 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[38]。［5.17 参照］



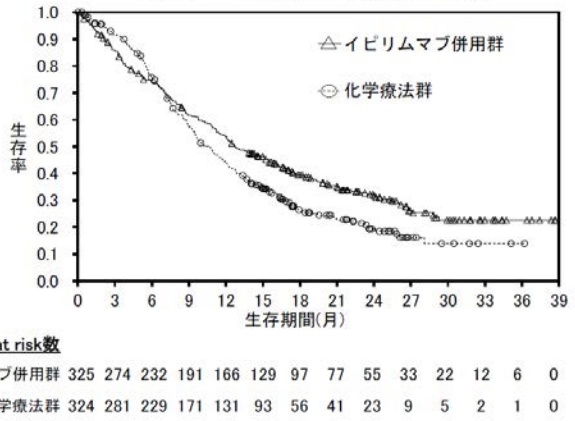
*35：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

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

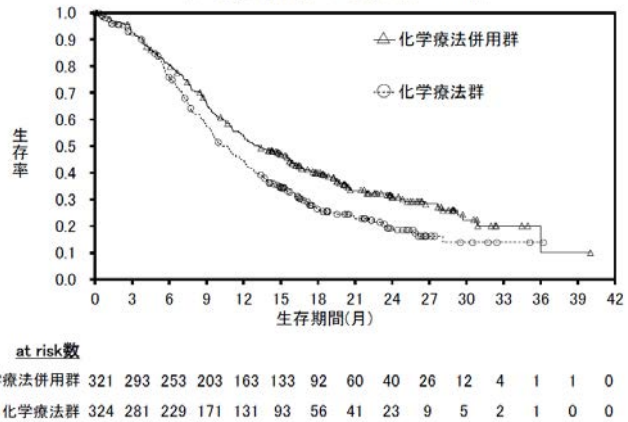
化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*36患者 970 例（日本人患者 394 例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*37群 325 例、本剤と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C 併用）*38群 321 例、化学療法群 324 例）を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群及び N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である TPS≧1%集団における無増悪生存期間について、N＋C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目である TPS≧1%集団における全生存期間について、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）



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）



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］	—

*36：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。

*37：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。

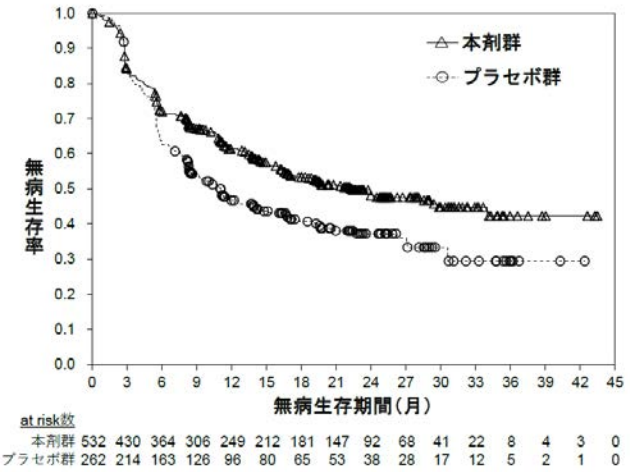
*38：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル 800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン 80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

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[39)]。［5. 17、7. 17、7. 18 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 31 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/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*39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[40)]。［5. 20 参照］



*39：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. 32 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*40 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[41)]。［5. 22 参照］

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

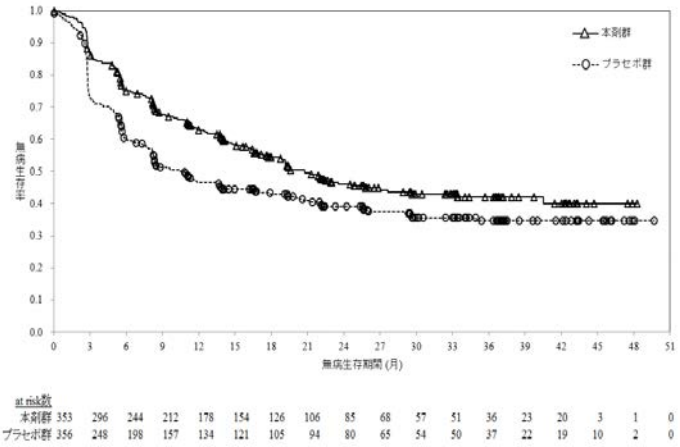
*40：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。

- 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. 33 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*41 709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）。



*41：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）*42	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］	

*42：NE は推定不能

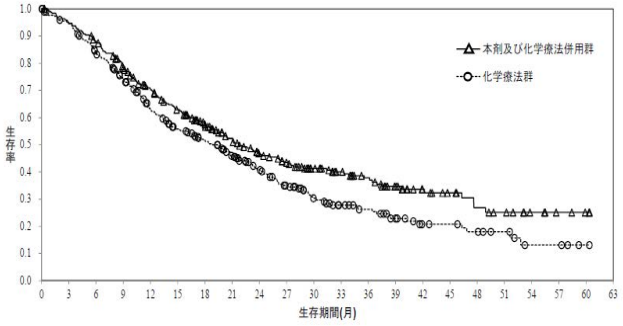
安全性評価対象 351 例中 272 例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症 81 例（23.1%）、疲労 61 例（17.4%）、下痢 59 例（16.8%）、発疹 53 例（15.1%）であった[42)]。［5. 24、5. 25 参照］

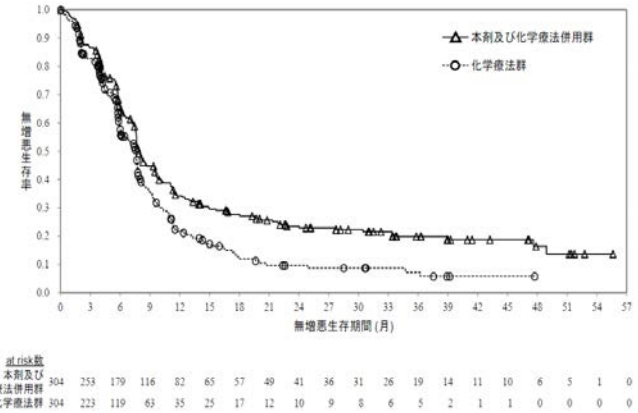
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17. 1. 34 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-56/CA209901 試験（副試験））（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な尿路上皮癌患者*43608 例（日本人患者 43 例を含む。本剤と化学療法（ゲムシタビンとシスプラチンとの併用）併用（N+C 併用）*44群 304 例、化学療法群 304 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。なお、シスプラチンの点滴静注のみを中止した患者では、シスプラチンをカルボプラチンに切替えることも許容した。主要評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間について、いずれも 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（2023 年 5 月 9 日データカットオフ）。

	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	N+C 併用群	304	21.72［18.63～26.38］	0.78［95.59%信頼区間：0.63～0.96］
	化学療法群	304	18.86［14.72～22.44］	
PFS	N+C 併用群	304	7.92［7.62～9.49］	0.72［99%信頼区間：0.55～0.94］
	化学療法群	304	7.56［6.05～7.75］	





*43：シスプラチンの適応となる患者が対象とされた。また、登録前の 12 ヵ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

*44:3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 360mg を各サイクルの 1 日目に、ゲムシタビン 1 回 1000mg/m² （体表面積）を各サイクルの 1 及び 8 日目に、シスプラチン 1 回 70mg/m² （体表面積）を各サイクルの 1 日目に 6 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 480mg を 4 週間間隔で初回投与から 24 ヵ月間まで点滴静注した。

N+C 併用群の安全性評価対象 304 例中 296 例（97.4%）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 174 例（57.2%）、悪心 142 例（46.7%）、好中球減少症 93 例（30.6%）、好中球数減少 75 例（24.7%）、疲労 74 例（24.3%）、食欲減退 68 例（22.4%）、血小板数減少 66 例（21.7%）、白血球数減少 64 例（21.1%）、嘔吐 55 例（18.1%）、無力症 47 例（15.5%）であった[43)]。［7. 22 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. 35 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。

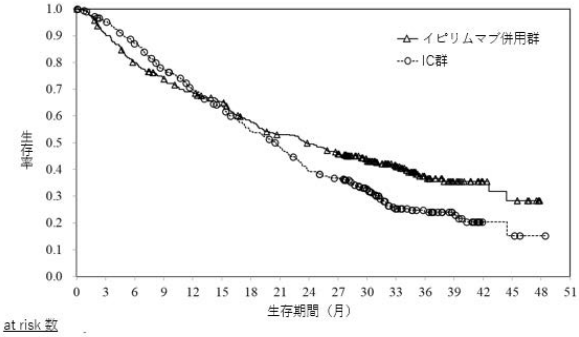
	例数	奏効率［95%信頼区間］（%）
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

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[44]。[5.28 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.36 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW 試験）（併用投与）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*[45]668 例（日本人患者 56 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）*[46]群 335 例、対照群 333 例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（IC：ソラフェニブ又はレンバチニブ）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全生存期間（中央値[95％信頼区間]）の中間解析結果は、N＋I 併用群で 23.66[18.83～29.44]ヵ月、IC 群で 20.63[17.48～22.54]ヵ月であり、N＋I 併用群は IC 群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79[97.43%信頼区間：0.64～0.99]、p=0.0180[層別 log-rank 検定]、有意水準（両側）0.0257、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）。Kaplan-Meier 曲線の交差について、無作為化から 1 ヵ月後以降において、N＋I 併用群と IC 群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点（無作為化から 5.84 ヵ月時点）以前の死亡は N＋I 併用群及び IC 群でそれぞれ 66 例（19.7%）及び 39 例（11.7%）に認められた*[47]。また、安全性評価対象 332 例中 278 例（83.7%）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 93 例（28.0%）、AST 増加 65 例（19.6%）、発疹 64 例（19.3%）、ALT 増加 63 例（19.0%）、下痢 47 例（14.2%）、甲状腺機能低下症 40 例（12.0%）、リパーゼ増加 37 例（11.1%）、甲状腺機能亢進症 34 例（10.2%）、無力症 34 例（10.2%）であった[45]。[5.30 参照]



at risk 数

イピリムマブ併用群	335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
IC群	333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

*45：局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。

*46：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 480mg を 4 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。

*47：N＋I 併用群及び IC 群における死因分類の内訳は、「疾患進行」が 36 例（10.7%）及び 31 例（9.3%）、「治験薬の毒性」が 11 例（3.3%）及び 1 例（0.3%）、「その他」が 18 例（5.4%）及び 6 例（1.8%）、「不明」が 1 例（0.3%）及び 1 例（0.3%）であった。N＋I 併用群における「治験薬の毒性」の内訳は、肝不全 3 例、免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎各 2 例、肝硬変、大腸炎/血液量減少性ショック、肝不全/自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調各 1 例、「その他」の内訳は、COVID-19 3 例、肺炎球菌性肺炎、敗血症性脳症、肺炎、喀血、呼吸困難、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肝不全、敗血症、心血管不全、COVID-19 肺炎、大腿骨骨折及び低ナトリウム血症各 1 例であった。

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

注 2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な肝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[46]。

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、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）、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〉

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：海外第Ⅲ相（CA20976K）試験成績（社内資料）
14) 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）
15) Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；373：123-135（CA209017 試験）
16) 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）
17) Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；373：1627-1639（CA209057 試験）
18) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
19) 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）
20) 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）
21) 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）
22) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025 試験）
23) Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214 試験）
24) 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）
25) 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）
26) Younes A. et al.：Lancet Oncol.，2016；17：1283-1294（CA209205 試験）
27) 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）
28) Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141 試験）
29) Kang Y-K. et al.：Lancet，2017；390：2461-2471（ONO-4538-12 試験）
30) 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）
31) 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）
32) 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）
33) 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）
34) 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）
35) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
36) Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol.，2018；36：773-779（CA209142 試験）
37) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-87/CA2098HW）試験成績（社内資料）
38) 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）
39) 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）
40) 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）
41) 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）
42) 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）
43) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-56/CA209901（副試験））試験成績（社内資料）
44) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（KCTR-D014）試験成績（社内資料；2024 年 2 月 9 日承認、CTD 2.7.6.1）
45) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）
46) Wang C. et al.：Cancer Immunol.Res.，2014；2：846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町１－２－１
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

26.2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である。
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。
効能・効果	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○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 ○根治切除不能な尿路上皮癌 ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍 ○切除不能な肝細胞癌
用法・用量	〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 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。

用法・用量（続き）	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。 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉 ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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 6 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。 〈切除不能な肝細胞癌〉 イピリムマブ（遺伝子組換え）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 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。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

市販名及び有効成分・分量

市販名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）			
含量/容量（1 バイアル中）	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL

毒性

急性

動物種	投与経路	性	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
サル	静脈内	♂、♀	1、10（10 mg/kg は雄のみ）	>50

亜急性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
サル	静脈内 4 週間 1 週 1 回	♂、♀	1、10、50	50	特記すべき所見なし
	静脈内 13 週間 1 週 2 回	♂、♀	10、50	50	特記すべき所見なし

副作用

【単独投与】
〈悪性黒色腫〉
・国内第II相試験（ONO-4538-02 試験）
副作用発現率：30／35＝85.7%
副作用の種類：そう痒症 11 例（31.4%）、遊離 T3 減少 8 例（22.9%）、血中 TSH 増加 7 例（20.0%）、白血球数減少 6 例（17.1%）、遊離 T4 減少 6 例（17.1%）、白斑 6 例（17.1%）
・国内第II相試験（ONO-4538-08 試験）
副作用発現率：18／24＝75.0%
副作用の種類：甲状腺機能低下症 6 例（25.0%）、白斑 5 例（20.8%）、そう痒症 5 例（20.8%）、倦怠感 4 例（16.7%）
・海外第III相試験（CA209066 試験）
副作用発現率：153／206＝74.3%
副作用の種類：疲労 41 例（19.9%）、そう痒症 35 例（17.0%）、悪心 34 例（16.5%）、下痢 33 例（16.0%）、発疹 31 例（15.0%）
・海外第III相試験（CA209037 試験）
副作用発現率：199／268＝74.3%
副作用の種類：疲労 82 例（30.6%）、そう痒症 51 例（19.0%）、下痢 42 例（15.7%）、発疹 34 例（12.7%）、悪心 33 例（12.3%）
・国際共同第III相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）
副作用発現率：385／452＝85.2%

副作用（続き）	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%） ・海外第Ⅲ相試験（CA20976K 試験） 副作用発現率：433／524＝82.6% 副作用の種類：疲労 106 例（20.2%）、そう痒症 97 例（18.5%）、下痢 80 例（15.3%）、発疹 57 例（10.9%）、関節痛 54 例（10.3%）、甲状腺機能低下症 54 例（10.3%） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 ・国内第II相試験（ONO-4538-05 試験） 副作用発現率：24／35＝68.6% 副作用の種類：倦怠感 5 例（14.3%）、発熱 5 例（14.3%）、食欲減退 5 例（14.3%）、発疹 5 例（14.3%） ・海外第III相試験（CA209017 試験） 副作用発現率：76／131＝58.0% 副作用の種類：疲労 21 例（16.0%）、食欲減退 14 例（10.7%） ・国内第II相試験（ONO-4538-06 試験） 副作用発現率：64／76＝84.2% 副作用の種類：倦怠感 11 例（14.5%）、発熱 11 例（14.5%）、食欲減退 11 例（14.5%）、発疹 11 例（14.5%）、疲労 9 例（11.8%） ・海外第III相試験（CA209057 試験） 副作用発現率：199／287＝69.3% 副作用の種類：疲労 46 例（16.0%）、悪心 34 例（11.8%）、食欲減退 30 例（10.5%）、無力症 29 例（10.1%） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 副作用発現率：319／406＝78.6% 副作用の種類：疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 ・国内第II相試験（ONO-4538-15 試験） 副作用発現率：17／17＝100% 副作用の種類：発熱 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）、疲労 2 例（11.8%）、倦怠感 2 例（11.8%）、筋肉痛 2 例（11.8%） ・海外第II相試験（CA209205 試験） 副作用発現率：72／80＝90.0% 副作用の種類：疲労 20 例（25.0%）、注入に伴う反応 16 例（20.0%）、発疹 13 例（16.3%）、発熱 11 例（13.8%）、関節痛 11 例（13.8%） ・国内第I相試験（NCCH1606 試験） 副作用発現率：23／26＝88.5% 副作用の種類：リンパ球数減少 14 例（53.8%）、貧血 12 例（46.2%）、白血球数減少 8 例（30.8%）、血小板数減少 8 例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例（23.1%）、好中球数減少 6 例（23.1%）、斑状丘疹状皮疹 6 例（23.1%） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-11／CA209141 試験） 副作用発現率：139／236＝58.9%

副作用（続き）	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（続き）	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%） 〈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%） 【併用投与】 〈悪性黒色腫〉 ・国内第II相試験（ONO-4538-17 試験） 副作用発現率：30／30＝100% 副作用の種類：発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱 12 例（40.0%）、リパーゼ増加 12 例（40.0%）、ALT 増加 11 例（36.7%）、AST 増加 11 例（36.7%） ・海外第III相試験（CA209067 試験） 副作用発現率：300／313＝95.8% 副作用の種類：下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-52 試験） 副作用発現率：269／273＝98.5% 副作用の種類：脱毛症 143 例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー120 例（44.0%）、好中球数減少 116 例（42.5%）、白血球数減少 93 例（34.1%）、便秘 85 例（31.1%） ・国際共同第III相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験） PD-L1 発現率が 1%以上の患者（イピリムマブ［遺伝子組換え］併用）： 副作用発現率：302／391＝77.2% 副作用の種類：発疹 73 例（18.7%）、下痢 70 例（17.9%）、そう痒症 62 例（15.9%）、疲労 56 例（14.3%）、甲状腺機能低下症 53 例（13.6%）、食欲減退 53 例（13.6%） PD-L1 発現率が 1%未満の患者（イピリムマブ［遺伝子組換え］併用）： 副作用発現率：140／185＝75.7% 副作用の種類：下痢 28 例（15.1%）、疲労 27 例（14.6%）、発疹 25 例（13.5%）、食欲減退 23 例（12.4%）、無力症 21 例（11.4%）、ALT 増加 21 例（11.4%）、リパーゼ増加 21 例（11.4%） PD-L1 発現率が 1%未満の患者（プラチナ製剤を含む化学療法併用）： 副作用発現率：159／172＝92.4% 副作用の種類：貧血 70 例（40.7%）、悪心 67 例（39.0%）、疲労 43 例（25.0%）、好中球減少症 41 例（23.8%）、食欲減退 39 例（22.7%） ・国際共同第III相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験） 副作用発現率：322／358＝89.9% 副作用の種類：悪心 94 例（26.3%）、貧血 80 例（22.3%）、下痢 73 例（20.4%）、無力症 73 例（20.4%）、そう痒症 66 例（18.4%） 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-55/CA209816 試験） 副作用発現率：147／176＝83.5%

副作用（続き）	副作用の種類：悪心 58 例（33.0%）、貧血 41 例（23.3%）、便秘 37 例（21.0%）、食欲減退 30 例（17.0%）、好中球減少症 30 例（17.0%） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験） 副作用発現率：509／547＝93.1% 副作用の種類：疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%） ・国際共同第III相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験） 副作用発現率：309／320＝96.6% 副作用の種類：下痢 182 例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例（38.1%）、甲状腺機能低下症 107 例（33.4%）、高血圧 97 例（30.3%）、疲労 86 例（26.9%） 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験） 副作用発現率：738／782＝94.4% 副作用の種類：悪心 323 例（41.3%）、下痢 253 例（32.4%）、末梢性ニューロパチー221 例（28.3%）、貧血 203 例（26.0%）、疲労 202 例（25.8%） ・国際共同第II/III相試験（ONO-4538-37 試験） 副作用発現率：351／359＝97.8% 副作用の種類：末梢性感覚ニューロパチー201 例（56.0%）、食欲減退 187 例（52.1%）、悪心 181 例（50.4%）、好中球数減少 157 例（43.7%）、血小板数減少 144 例（40.1%） 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験） 副作用発現率：240／300＝80.0% 副作用の種類：下痢 62 例（20.7%）、そう痒症 49 例（16.3%）、発疹 43 例（14.3%）、疲労 41 例（13.7%）、甲状腺機能低下症 32 例（10.7%） 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉 ・海外第II相試験（CA209142 試験） 副作用発現率：87／119＝73.1% 副作用の種類：下痢 26 例（21.8%）、疲労 21 例（17.6%）、そう痒症 20 例（16.8%）、発熱 18 例（15.1%）、AST 増加 17 例（14.3%） 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験） イピリムマブ（遺伝子組換え）併用： 副作用発現率：256／322＝79.5% 副作用の種類：発疹 55 例（17.1%）、甲状腺機能低下症 43 例（13.4%）、そう痒症 43 例（13.4%）、下痢 32 例（9.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 29 例（9.0%）、疲労 29 例（9.0%） プラチナ製剤を含む化学療法併用： 副作用発現率：297／310＝95.8% 副作用の種類：悪心 182 例（58.7%）、食欲減退 132 例（42.6%）、口内炎 98 例（31.6%）、貧血 93 例（30.0%）、好中球数減少 65 例（21.0%）

副作用（続き）	〈根治切除不能な尿路上皮癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-56/CA209901 試験） 副作用発現率：296／304＝97.4% 副作用の種類：貧血 174 例（57.2%）、悪心 142 例（46.7%）、好中球減少症 93 例（30.6%）、好中球数減少 75 例（24.7%）、疲労 74 例（24.3%） 〈切除不能な肝細胞癌〉 ・国際共同第III相試験（ONO-4538-92/CA2099DW 試験） 副作用発現率：278／332＝83.7% 副作用の種類：そう痒症 93 例（28.0%）、AST 増加 65 例（19.6%）、発疹 64 例（19.3%）、ALT 増加 63 例（19.0%）、下痢 47 例（14.2%）	
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／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

（今回改訂［取消線：削除、下線：追加］）

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

用法・用量（続き）	〈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）との併用において~~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。 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、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。 〈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。 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉 ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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 6 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。 〈切除不能な肝細胞癌〉 イピリムマブ（遺伝子組換え）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 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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

毒性	
副作用	【併用投与】 〈~~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%） ・国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験） 副作用発現率：160／200＝80.0% 副作用の種類：そう痒症 45 例（22.5%）、下痢 42 例（21.0%）、甲状腺機能低下症 32 例（16.0%）、無力症 28 例（14.0%）、疲労 26 例（13.0%）、発疹 21 例（10.5%）
会社	

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD

ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV

IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND

DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH

KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP

EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE

MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

L 鎖：軽鎖、H 鎖：重鎖

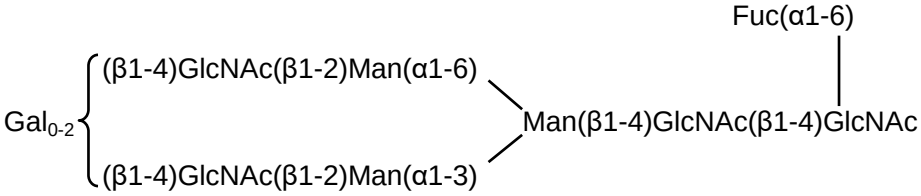
重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

重鎖 N290：糖鎖結合

重鎖 K440：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造：



1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

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／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

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／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by Electrochemiluminescent (ECL) Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of an Analytical Method for Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by an Electrochemiluminescent (ECL)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Quantitation of BMS-734016 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of an Analytical Method for the Quantitation of BMS-734016 in Human Serum by Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	Validation of a Drug Tolerant Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Validation of Bridging Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.1.4-9	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	Validation of a Cell-Based Functional Assay for the characterization of Neutralizing Antibodies against BMS-936558 in human serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-734016 in human serum	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-12	Validation of a cell-based functional assay for the Characterization of Neutralizing Antibodies against BMS-734016 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
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								
5.3.3.3-1	ONO-4538-87/CA2098HW試験における血清中ニボルマブ濃度及び血清中イピリムマブ濃度の要約	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	無
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								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	Interim Clinical Study Report for Study CA2098HW A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer	Bristol-Myers Squibb Company	2019年8月～2023年11月（継続中）	国内／海外	海外	社内資料	評価	有

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	Interim Clinical Study Report for Cohort 3 of Study CA209142 A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2020年10月 （継続中）	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-2.1	Interim Clinical Study Report for Study CA209142 A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) Colon Cancer (cStage)	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2017年8月 （継続中）	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-2.2	STUDY CA209142 AD HOC EFFICACY REPORT (cStage)	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2019年2月	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第20回）（ニボルマブ）	小野薬品工業株式会社	2024年7月～ 2025年1月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-2	NIVOLUMAB Injection for Intravenous Infusion 6-MONTH ADDENDUM REPORT	Bristol-Myers Squibb Company	2024年7月～ 2025年1月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-3	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第16回）（イピリムマブ）	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	2024年3月～ 2025年3月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-4	IPILIMUMAB Injection for Intravenous Infusion PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #15	Bristol-Myers Squibb Company	2024年3月～ 2025年3月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-2	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	Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer	André T, Shiu KK, Kim TW, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2020;383:2207-18	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-2	Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study	Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2022;23:659-70	—	—
5.4-3	Global Cancer Observatory	International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.	—	—	—	Available from: https://gco.iarc.who.int/today (Accessed 12th March 2024)	—	—
5.4-4	大腸癌治療ガイドライン医師用2022年版	大腸癌研究会	—	—	—	—	—	—
5.4-5	Mismatch repair status and *BRAF* mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies	Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30	—	—
5.4-6	Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors	Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al.	—	—	—	Cancer Sci. 2021;112:1105-13	—	—
5.4-7	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007;19:813-24	—	—
5.4-8	Ipilimumab: A novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer	Graziani G, Tentori L, Navarra P	—	—	—	Pharmacol Res. 2012;65:9-22	—	—
5.4-9	PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors	Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:4275-80	—	—
5.4-10	大腸癌取扱い規約第9版	大腸癌研究会	—	—	—	—	—	—
5.4-11	Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics	Imai K, Yamamoto H	—	—	—	Carcinogenesis. 2008;29:673-80	—	—
5.4-12	Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types	Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ	—	—	—	Nat Med. 2016;22:1342-50	—	—
5.4-13	Deficient mismatch repair: Read all about it (Review)	Richman S	—	—	—	Int J Oncol. 2015;47:1189-202	—	—
5.4-14	Immunohistochemistry Versus Microsatellite Instability Testing in Phenotyping Colorectal Tumors	Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2002;20:1043-8	—	—
5.4-15	Immunohistochemistry versus Microsatellite Instability Testing For Screening Colorectal Cancer Patients at Risk For Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. Part I. The Utility of Immunohistochemistry	Shia J	—	—	—	J Mol Diagn. 2008;10:293-300	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-16	A Novel and Reliable Method to Detect Microsatellite Instability in Colorectal Cancer by Next-Generation Sequencing	Zhu L, Huang Y, Fang X, et al.	—	—	—	J Mol Diagn. 2018;20:225-31	—	—
5.4-17	Microsatellite Instability Detection by Next Generation Sequencing	Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC	—	—	—	Clin Chem. 2014;60:1192-9	—	—
5.4-18	Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients	Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J	—	—	—	Cancer Med. 2018;7:746-56	—	—
5.4-19	FDA Summary of Safety and Effectiveness Data: PMA P170019	FDA	—	—	—	—	—	—
5.4-20	Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival	Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 2015;148:77-87.e2	—	—
5.4-21	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer	Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al.	—	—	—	Br J Cancer. 2009;100:266-73	—	—
5.4-22	Microsatellite Instability Status in Gastric Cancer: A Reappraisal of Its Clinical Significance and Relationship with Mucin Phenotypes	Kim JY, Shin NR, Kim A, et al.	—	—	—	Korean J Pathol. 2013;47:28-35	—	—
5.4-23	Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study	Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2017;18:1182-91	—	—
5.4-24	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2024	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-25	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2024	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-26	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2019	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-27	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2019	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-28	DNA Mismatch Repair	Kunkel TA, Erie DA	—	—	—	Annu Rev Biochem. 2005;74:681-710	—	—
5.4-29	PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency	Le DT, Uram JN, Wang H, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;372:2509-20	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-30	Cytolytic Activity Score to Assess Anticancer Immunity in Colorectal Cancer	Narayanan S, Kawaguchi T, Yan L, Peng X, Qi Q, Takabe K	－	－	－	Ann Surg Oncol. 2018;25:2323-31	－	－
5.4-31	Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer	Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al.	－	－	－	Oncotarget. 2018;9:5652-64	－	－
5.4-32	The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints	Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al.	－	－	－	Cancer Discov. 2015;5:43-51	－	－
5.4-33	Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer	Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2018;36:773-9	－	－
5.4-34	First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study	Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al.	－	－	－	J Clin Oncol. 2022;40:161-70	－	－
5.4-35	Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	－	－	－	Science. 2017;357:409-13	－	－
5.4-36	Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry. December 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	－	－	－	－	－	－
5.4-37	Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer	Petrelli F, Barni S	－	－	－	Ann Oncol. 2013;24:186-92	－	－
5.4-38	ベバシズマブ（遺伝子組換え）（アバスチン点滴静注用100mg/4mL アバスチン点滴静注用400mg/16mL）医薬品添付文書　2024年3月改訂（第5版）	中外製薬株式会社	－	－	－	－	－	－
5.4-39	パニツムマブ（遺伝子組換え）（ベクティビックス点滴静注100mg ベクティビックス点滴静注400mg）医薬品添付文書 2023年4月改訂（第1版）	武田薬品工業株式会社	－	－	－	－	－	－
5.4-40	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ点滴静注100mg）医薬品添付文書　2024年5月改訂（第18版）	MSD株式会社	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-41	Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab as First-Line Therapy in Microsatellite Instability-High/DNA Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Clinical Update	Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al.	—	—	—	ASCO, 2019 (suppl; poster 3521)	—	—
5.4-42	Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study	Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26:2013-9	—	—
5.4-43	Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial	Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al.	—	—	—	Lancet. 2007;370:143-52	—	—
5.4-44	Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial	Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al.	—	—	—	Lancet. 2011;377:2103-14	—	—
5.4-45	Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial	Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al.	—	—	—	Lancet. 2007;370:135-42	—	—
5.4-46	Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer	Tol J, Koopman M, Cats A, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2009;360:563-72	—	—
5.4-47	Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164	Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2023;186:185-95	—	—
5.4-48	Nivolumab in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Survival According to Prior Line of Treatment from CheckMate-142	Overman MJ, Bergamo F, McDermott R, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 554	—	—
5.4-49	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 4.2018	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-50	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 3.2018	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-51	Nivolumab + Ipilimumab Combination in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: First Report of the Full Cohort from CheckMate-142	André T, Lonardi S, Wong KYM, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 553	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-52	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.	—	—	—	Lancet. 2013;381:303-12	—	—
5.4-53	TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, radnomised, placebo-controlled phase 2 trial	Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2012;13:993-1001	—	—
5.4-54	A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures	Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M	—	—	—	Stat Med. 2009;28:586-604	—	—
5.4-55	Association Between Survival and Metastatic Site in Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-line Pembrolizumab	Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, Hubbard JM, et al.	—	—	—	JAMA Netw Open. 2023;6:e230400	—	—
5.4-56	Metastatic site and clinical outcome of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer treated with an immune checkpoint inhibitor in the first-line setting	Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, McWilliams RR, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2024;196:113433	—	—
5.4-57	Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	—	—	—	—	—	—
5.4-58	CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications	Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310	—	—
5.4-59	Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial	André T, Elez E, Lenz HJ, et al.	—	—	—	Lancet. 2025;405:383-95	—	—