

令和5年5月30日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再審査報告書の修正表

[販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg
オプジーボ点滴静注 100 mg
オプジーボ点滴静注 240 mg
オプジーボ点滴静注 120 mg
[一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和4年1月13日

令和5年3月23日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。
この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
鑑の承認年月日の欄	下から2行目	6.10.①~④ 令和3年11月25日（効能・効果の追加、用法・用量の追加）	<u>6.10.①~④ 令和3年11月25日（効能・効果の追加、用法・用量の追加）</u>

（下線なしに変更）

以上

再審査報告書

令和5年3月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オブジーボ点滴静注 20 mg ② オブジーボ点滴静注 100 mg ③ オブジーボ点滴静注 240 mg ④ オブジーボ点滴静注 120 mg
有効成分名	ニボルマブ（遺伝子組換え）
申請者名	小野薬品工業株式会社
承認の 効能・効果※1	1. 悪性黒色腫※2 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌※3 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌※4 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫※5 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌※6 6. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌※7 7. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫※8 8. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサ テライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌※9 9. がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌※9 10. 食道癌における術後補助療法 11. 原発不明癌
承認の 用法・用量※1	別添1参照
承認年月日※1	1.①② 平成26年7月4日※2 2.①② 平成27年12月17日（効能・効果の追加、用法・用量の追加）※3 1.①② 平成28年2月29日（用法・用量の変更） 3.①② 平成28年8月26日（効能・効果の追加）※4 4.①② 平成28年12月2日（効能・効果の追加）※5 5.①② 平成29年3月24日（効能・効果の追加）※6 6.①② 平成29年9月22日（効能・効果の追加）※7 1.①② 平成30年5月25日（用法・用量の変更） 1.①② 平成30年8月21日（効能・効果の追加、用法・用量の変更） 2.~6.①② 平成30年8月21日（用法・用量の変更） 7.①② 平成30年8月21日（効能・効果の追加）※8 ③ 平成30年9月21日（剤形の追加） 8.9.①②③ 令和2年2月21日（効能・効果の追加）※9 ④ 令和2年8月28日（剤形の追加） 1.~9.①~③ 令和2年9月25日（用法・用量の変更） 1.~9.④ 令和2年11月6日（用法・用量の変更） 2.①~④ 令和2年11月27日（用法・用量の変更） 7.①~④ 令和3年5月27日（効能・効果の追加、用法・用量の追加） 3.①~④ 令和3年8月25日（用法・用量の変更） 4.①~④ 令和3年9月27日（小児の用法・用量の追加） 6. 10.①~④ 令和3年11月25日（効能・効果の追加、用法・用量の追加） 11.①~④ 令和3年12月24日（効能・効果の追加）
再審査期間※1	1.①② 10年 2.①② 5年10カ月（平成27年12月17日～令和3年10月16日） 3.①② 2.の残余期間（平成28年8月26日～令和3年10月16日） 4.①② 10年 5.①② 2.の残余期間（平成29年3月24日～令和3年10月16日） 6.①② 2.の残余期間（平成29年9月22日～令和3年10月16日） 7.①② 10年 ③ 各効能・効果の残余期間

	<p>8.9.①~③ 2.の残余期間（令和2年2月21日～令和3年10月16日）</p> <p>④ 各効能・効果の残余期間</p> <p>4.①~④ 6年1日（小児の用法・用量）</p> <p>10.①~④ なし</p> <p>11.①~④ 10年</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*10</p> <p><根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌></p> <p>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。*11</p>
備考	<p>*1 再審査申請時までの承認について記載している。</p> <p>*2 初回承認時の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」で、用法・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2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*3 承認事項一部変更承認時の用法・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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*4 承認事項一部変更承認時の用法・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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*5 承認事項一部変更承認時の用法・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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*6 承認事項一部変更承認時の用法・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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*7 承認事項一部変更承認時の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」で、用法・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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*8 承認事項一部変更承認時の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」で、用法・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240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」であった。</p> <p>*9 承認事項一部変更承認時の用法・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240 mgを2週間間隔で点滴静注する」であった。</p> <p>*10 承認事項一部変更承認時（平成27年12月17日）に承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付された。</p> <p>*11 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、根治切除不能な悪性黒色腫及び成人を対象とした再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に付された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（それぞれ、令和2年11月20日付け、令和3年2月12日付け、令和3年9月7日付け及び再審査申請後の令和5年2月28日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重症筋無力症、筋炎、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、神経障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、心筋炎、横紋筋融解症、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用、血球貪食症候群、肝不全、肝炎、下垂体機能障害、結核、小腸炎、膵炎及び劇症肝炎が重要な特定されたリスクとして新たに追加され、胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、溶血性貧血、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔が重要な潜在的リスクとして新たに追加されたものである。また、再審査期間中に、重要な特定されたリスクの免疫性血小板減少性紫斑病を重篤な血液障害に変更し、重要な潜在的リスクの溶血性貧血を同リスクに統合した。さらに、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害を内分泌障害 (甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害)として統合し、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)に糸球体腎炎を追加し腎障害に変更した。

なお、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>間質性肺疾患</u> ● <u>重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症</u> ● <u>大腸炎、小腸炎、重度の下痢</u> ● <u>1 型糖尿病</u> ● <u>劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u> ● <u>内分泌障害 (甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害)</u> ● <u>神経障害</u> ● <u>腎障害</u> ● <u>脳炎</u> ● <u>重度の皮膚障害</u> ● <u>静脈血栓塞栓症</u> ● <u>Infusion reaction</u> ● <u>重篤な血液障害</u> ● <u>血球貪食症候群</u> ● <u>結核</u> ● <u>膵炎</u> ● <u>臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>過度の免疫反応</u> ● <u>胚胎児毒性</u> ● <u>心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)</u> ● <u>赤芽球癆</u> ● <u>腫瘍出血</u> ● <u>瘻孔</u> ● <u>本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 ● 使用実態下での再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性 ● 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</u> ● <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたIPI¹⁾との併用による特定使用成績調査</u> ● <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象としたIPIとの併用による特定使用成績調査</u> ● <u>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査</u> ● <u>小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>2つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）</u> ● <u>標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u> ● <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</u> ● <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>2つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> ● <u>2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成と提供（単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、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、食道癌、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、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、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫）</u> ● <u>患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供</u> ● <u>劇症1型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供</u> ● <u>適正使用のお願い（オブジーボの適正使用について）の作成・提供</u>

下線部：今回の再審査対象

¹⁾ IPI：イビリムマブ（遺伝子組換え）

2. 製造販売後調査等の概要

表3及び表4に示す一般使用成績調査、表5～表7に示す特定使用成績調査、表8～表16に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表3 使用成績調査Ⅰの概要

一般使用成績調査Ⅰ（再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌）	
目的	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、溶血性貧血
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	本剤が投与された再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の患者全例
実施期間	平成29年3月から令和3年2月
目標症例数	400例
観察期間	本剤使用開始から6カ月間とする。ただし、6カ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の患者転帰を観察期間終了時（本剤使用開始6カ月後）まで可能な限り追跡する。
実施施設数	225施設
収集症例数	614例
安全性解析対象症例数	608例
有効性解析対象症例数	599例
備考	

表4 使用成績調査Ⅱの概要

一般使用成績調査Ⅱ（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌）	
目的	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を有し、本剤を新たに使用する患者
実施期間	平成29年11月から令和元年12月
目標症例数	500例
観察期間	本剤使用開始から6カ月間とする。ただし、6カ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者の場合でも、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本剤使用開始6カ月後）まで収集する。
実施施設数	158施設
収集症例数	650例
安全性解析対象症例数	650例
有効性解析対象症例数	636例
備考	

表 5 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)	
目的	非小細胞肺癌の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用(有害事象)、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うことを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、過度の免疫反応、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、溶血性貧血
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	本剤が投与された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の患者全例
実施期間	平成 27 年 12 月から令和 2 年 11 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤使用開始から 12 カ月間とする。ただし、12 カ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の転帰を観察期間終了時(本剤使用開始 12 カ月後)まで可能な限り追跡する。
実施施設数	536 施設
収集症例数	3,612 例
安全性解析対象症例数	3,606 例
有効性解析対象症例数	3,575 例
備考	

表 6 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)	
目的	腎細胞癌の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用(有害事象)、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うことを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、過度の免疫反応、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、溶血性貧血
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	本剤が投与された根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者全例
実施期間	平成 28 年 8 月から令和 3 年 2 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤使用開始から 12 カ月間とする。ただし、12 カ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の患者転帰を観察期間終了時(本剤使用開始 12 カ月後)まで可能な限り追跡する。
実施施設数	237 施設
収集症例数	555 例
安全性解析対象症例数	555 例
有効性解析対象症例数	554 例
備考	

表 7 特定使用成績調査 III の概要

特定使用成績調査 III (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：併用療法)	
目的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対し、本剤及び IPI を併用した場合の製造販売後における副作用 (有害事象)、主に「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現状況を把握し、発現時の対処法 (本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等) の検討と、本剤の固定用量と IPI 併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。
安全性検討事項	大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔、肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎
調査方法	中央登録方式
対象患者	化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を有し、本剤及び IPI による併用療法を新たに開始する患者
実施期間	平成 30 年 9 月から令和 3 年 4 月
目標症例数	120 例
観察期間	本併用療法開始から 13 週間とする。ただし、13 週に満たない時点で本併用療法を終了・中止した患者の場合においても、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時 (本併用療法開始 13 週) まで報告する。
実施施設数	69 施設
収集症例数	162 例
安全性解析対象症例数	159 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 8 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I (ONO-4538-05 試験* (切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-05 試験では、プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能な III _B /IV 期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	平成 25 年 2 月から令和 2 年 7 月、承認取得日 (平成 27 年 12 月 17 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 10 例
安全性解析対象症例数	2 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	*国内第 II 相試験

表 9 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II (ONO-4538-06 試験* (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く)) の継続試験)	
目的	ONO-4538-06 試験では、プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能な III _B /IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	非扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	平成 25 年 2 月から令和 2 年 7 月、承認取得日 (平成 27 年 12 月 17 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 27 例
安全性解析対象症例数	10 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	*国内第 II 相試験

表 10 製造販売後臨床試験 III の概要

製造販売後臨床試験 III (ONO-4538-03 試験* (進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-03 試験では、血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	腎細胞癌患者
実施期間	平成 24 年 10 月から令和 3 年 3 月、承認取得日 (平成 28 年 8 月 26 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する (対照群は標準治療)。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 26 例 (被験薬群: 19 例、対照群: 7 例) なお、対照群にはクロスオーバーにより、本剤を投与することが可能。
安全性解析対象症例数	被験薬群: 5 例、対照群: 7 例 (うち、クロスオーバーで本剤投与 6 例)
備考	*国際共同第 III 相試験

表 11 製造販売後臨床試験 IV の概要

製造販売後臨床試験 IV (ONO-4538-12 試験* (2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-12 試験では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化対照比較試験
対象患者	胃癌患者
実施期間	平成 26 年 9 月から令和 3 年 3 月、承認取得日 (平成 29 年 9 月 22 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する (対照群はニボルマブに代わってプラセボを投与)。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	被験薬群: 最大 16 例
安全性解析対象症例数	被験薬群: 5 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	*国際共同第 III 相試験

表 12 製造販売後臨床試験 V の概要

製造販売後臨床試験 V (ONO-4538-24E 試験* (フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-24E 試験では、フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	平成 31 年 3 月から令和 2 年 10 月、承認取得日 (令和 2 年 2 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	被験薬群: 最大 62 例
安全性解析対象症例数	被験薬群: 40 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	*国際共同第 III 相試験の拡大治験

表 13 製造販売後臨床試験 VI の概要

製造販売後臨床試験 VI (ONO-4538-07 試験* (標準治療に不応又は不耐の食道癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-07 試験では、標準治療に不応又は不耐の食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	平成 25 年 11 月から令和 2 年 11 月、承認取得日 (令和 2 年 2 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 2 例
安全性解析対象症例数	2 例 (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	※国内第 II 相試験

表 14 製造販売後臨床試験 VII の概要

製造販売後臨床試験 VII (ONO-4538-24 試験* (フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-24 試験では、フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	食道癌患者
実施期間	平成 27 年 8 月から令和 3 年 9 月、承認取得日 (令和 2 年 2 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する (対照群は標準治療)。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 28 例 (被験薬群: 17 例、対照群: 11 例 (うち、クロスオーバーで本剤投与 3 例))
安全性解析対象症例数	被験薬群: 5 例、対照群: 3 例 (うち、クロスオーバーで本剤投与 2 例) (承認事項一部変更承認日以降の製造販売後臨床試験として)
備考	*国際共同第 III 相試験

表 15 製造販売後臨床試験 VIII の概要

製造販売後臨床試験 VIII (ONO-4538-52 試験* (化学療法未治療の根治照射不能な IIIB/IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-52 試験では、化学療法未治療の根治照射不能な IIIB/IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の添付文書改訂日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化対照比較試験
対象患者	非扁平上皮非小細胞肺癌患者
実施期間	平成 29 年 3 月から令和 4 年 7 月、添付文書改訂日 (令和 3 年 6 月 21 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する (対照群はニボルマブに代わってプラセボを投与)。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 142 例 (被験薬群: 83 例、対照群: 59 例 (うち、クロスオーバーで本剤投与 1 例))
安全性解析対象症例数	被験薬群: 27 例
備考	*国際共同第 III 相試験

表 16 製造販売後臨床試験 IX の概要

製造販売後臨床試験 IX (ONO-4538-81 試験* (未治療の進行性又は転移性腎細胞癌) の継続試験)	
目的	ONO-4538-81 試験では、未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続実施し、主に副作用を収集する。
試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化対照比較試験
対象患者	腎細胞癌患者
実施期間	平成 30 年 8 月から令和 6 年 9 月の予定 (現在、継続中)、承認取得日 (令和 3 年 8 月 25 日) 以降は、製造販売後臨床試験として継続している。
用法・用量	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する (対照群は標準治療)。
観察期間	投与中止基準 (別添 4 参照) に相当するまで
予定症例数	最大 30 例
安全性解析対象症例数	被験薬群 : 6 例
備考	*国際共同第 III 相試験

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 17～表 20 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 17 医療従事者向け資材の作成・提供の概要

医療従事者向け資材 (適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版) の作成・提供	
目的	本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害 (甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害)、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用、結核、膵炎、過度の免疫反応、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、赤芽球癆、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]、腫瘍出血、瘻孔
具体的な方法	企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。納入時に医薬情報担当者 (以下、「MR」) が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。
実施期間	本剤の販売開始日 (平成 26 年 9 月 2 日) より継続中
備考	

表 18 患者向け資材の作成・提供の概要

患者向け資材 (オブジーボによる治療を受ける方へ) の作成・提供	
目的	本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害 (甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害)、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)
具体的な方法	企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。
実施期間	本剤の販売開始日 (平成 26 年 9 月 2 日) より継続中
備考	

表 19 劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供の概要

劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供	
目的	劇症 1 型糖尿病に対し、更なる注意喚起を徹底するため。
安全性検討事項	1 型糖尿病
具体的な方法	企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。MR が提供・説明を実施する。PMDA メディナビにて周知する。
実施期間	平成 28 年 1 月 28 日～平成 28 年 2 月 2 日
備考	

表 20 適正使用のお願いの作成・提供の概要

適正使用のお願い（オプジーボの適正使用について）の作成・提供	
目的	本剤の効能・効果及び用法・用量の範囲内での使用を注意喚起するため。
具体的な方法	企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。MR が提供・説明を実施する。
実施期間	平成 28 年 7 月 19 日～平成 28 年 7 月 29 日
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 一般使用成績調査 I（再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌）

本調査において、本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の発現状況は表 21 のとおりであった。承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11 試験）における副作用発現割合と比較し、発現割合が高かった副作用²⁾ は肝機能障害であった（第Ⅲ相試験では 2.1%（5/236 例））。高くなった理由として、患者背景要因（ECOG Performance Status³⁾、病歴等）の差による影響が一部考えられるものの、比較対象が 5 例と少数であり、十分な比較考察は困難であった。なお、肝機能障害は既に重要な特定されたリスクとしていることから、安全性検討事項を含めた安全性について、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 21 一般使用成績調査 I における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	608 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項*	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患	25 (4.1)	0 (0)
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸炎、重度の下痢	8 (1.3)	13 (2.1)
1 型糖尿病	1 (0.2)	0 (0)
肝機能障害	7 (1.2)	25 (4.1)

²⁾ 製造販売後調査において、承認時までの臨床試験における副作用発現割合より 1.0%以上増加、かつ 1.5 倍以上の発現割合となった副作用とした。

³⁾ ECOG（米国東海岸癌臨床試験グループ）が定めた患者の全身状態（日常生活の制限の程度）の指標の 1 つ。以下により評価する（日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）による日本語訳）。

- 0：まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
- 2：歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 3：限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4：まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

甲状腺機能障害	10	(1.6)	52	(8.6)
神経障害	2	(0.3)	4	(0.7)
腎障害	1	(0.2)	3	(0.5)
副腎障害	4	(0.7)	4	(0.7)
脳炎	0	(0)	0	(0)
重度の皮膚障害	5	(0.8)	0	(0)
静脈血栓塞栓症	0	(0)	0	(0)
Infusion reaction	7	(1.2)	23	(3.8)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	(0)	0	(0)
重要な潜在的リスク		—		—
心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）	5	(0.8)	0	(0)

* 安全性検討事項の各リスクの定義は別添2参照。

MedDRA/J version 22.1

4.2. 一般使用成績調査Ⅱ（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は31.5%（205/650例）、副作用発現件数は364件であり、主な副作用（MedDRA基本語別で3例以上）の発現状況は表22のとおりであった。なお、本調査では安全性検討事項を設定していない。承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）と比較し、本調査で発現割合が高かった副作用²⁾は、内分泌障害及び肝胆道系障害であった（第Ⅲ相試験ではそれぞれ3.9%（13/330例）及び0.3%（1/330例））。内分泌障害及び肝胆道系障害の発現割合が高かった理由として、本調査においては、臨床検査値の異常をSOC「臨床検査」に紐づく副作用名ではなく、各臓器障害に紐づく副作用名として評価した例が多かったことに因ると考えられた。以上から、新たな懸念はなく、新たな対応は不要と考えた。

表22 一般使用成績調査Ⅱにおける主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	10	(1.5)
肺炎	3	(0.5)
血液およびリンパ系障害	9	(1.4)
貧血	9	(1.4)
内分泌障害	39	(6.0)
副腎機能不全	3	(0.5)
甲状腺機能亢進症	4	(0.6)
甲状腺機能低下症	27	(4.2)
代謝および栄養障害	28	(4.3)
低ナトリウム血症	3	(0.5)
食欲減退	19	(2.9)
神経系障害	13	(2.0)
脳梗塞	4	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(3.2)
間質性肺疾患	10	(1.5)
肺臓炎	4	(0.6)
胃腸障害	46	(7.1)
便秘	3	(0.5)
下痢	24	(3.7)
悪心	6	(0.9)
口内炎	8	(1.2)
嘔吐	4	(0.6)
肝胆道系障害	10	(1.5)
肝機能異常	4	(0.6)
肝障害	4	(0.6)

皮膚および皮下組織障害	38	(5.8)
そう痒症	10	(1.5)
発疹	16	(2.5)
斑状丘疹状皮疹	4	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	10	(1.5)
関節痛	4	(0.6)
筋肉痛	4	(0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	33	(5.1)
疲労	9	(1.4)
倦怠感	15	(2.3)
発熱	8	(1.2)
臨床検査	39	(6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.1)
血中ビリルビン増加	3	(0.5)
血中コルチコトロピン減少	3	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(0.8)
血中クレアチニン増加	5	(0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	(0.5)
血小板数減少	4	(0.6)
白血球数減少	4	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.6)
注入に伴う反応	4	(0.6)

MedDRA/J version 22.1

4.3. 特定使用成績調査 I (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) 及び特定使用成績調査 II (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

両調査において本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の発現状況は、表 23 のとおりであった。特定使用成績調査 I において、承認時までの国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験) と比較して、本調査で発現割合が高かった副作用²⁾ はなかった。また、特定使用成績調査 II において、承認時までの国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-03 試験) と比較して、発現割合が高かった副作用²⁾ は副腎障害及び心臓障害 (第 III 相試験で、それぞれ 1.5% (6/406 例) 及び 1.2% (5/406 例)) であり、副腎障害については患者背景因子等を検討したが、理由は不明であった。なお、副腎障害については、既に添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項にて注意喚起している。心臓障害について、高くなった理由は、前治療歴や病歴、合併症といった患者背景要因の差 (本剤以外の要因) による影響が考えられた。以上から、新たな懸念はなく、新たな対応は不要と考えた。

表 23 特定使用成績調査 I 及び特定使用成績調査 II における副作用発現状況

調査名	特定使用成績調査 I		特定使用成績調査 II	
安全性解析対象症例数	3,606 例		555 例	
安全性検討事項 ^{※1}	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
間質性肺疾患	314 (8.7)	31 (0.9)	34 (6.1)	3 (0.5)
重症筋無力症、筋炎 ^{※2}	8 (0.2)	2 (0.1)	—	—
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 ^{※2}	—	—	2 (0.4)	1 (0.2)
大腸炎、重度の下痢	84 (2.3)	115 (3.2)	12 (2.2)	17 (3.1)
1 型糖尿病	13 (0.4)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)

肝機能障害	53 (1.5)	232 (6.4)	14 (2.5)	34 (6.1)
甲状腺機能障害	41 (1.1)	285 (7.9)	6 (1.1)	47 (8.5)
神経障害	6 (0.2)	21 (0.6)	0 (0)	0 (0)
腎障害	17 (0.5)	36 (1.0)	18 (3.2)	7 (1.3)
副腎障害	34 (0.9)	14 (0.4)	13 (2.3)	1 (0.2)
脳炎	3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重度の皮膚障害	14 (0.4)	2 (0.1)	5 (0.9)	0 (0)
静脈血栓塞栓症	12 (0.3)	10 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)
Infusion reaction	61 (1.7)	286 (7.9)	8 (1.4)	45 (8.1)
免疫性血小板減少性紫斑病 ^{※2}	—	—	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)	11 (0.3)	16 (0.4)	13 (2.3)	0 (0)
MedDRA/J version	21.1		22.1	

※1 安全性検討事項の各リスクの定義は別添2参照。

※2 調査計画時の医薬品リスク管理計画書のバージョンが異なるため、評価項目名が異なる又は評価項目に設定していない。

4.4. 特定使用成績調査 III (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：併用療法)

本調査において安全性検討事項とした副作用の発現状況は、表 24 のとおりであった。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (本剤単独療法) 「以下、「単独療法」と比較し、大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔の発現状況 (2.2% (12/555 例)) については、大きな差はなく、肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎の発現状況 (8.6% (48/555 例)) については、本調査の方が高かったが、肝機能異常の 3 件を除いて転帰は回復又は軽快であり、特段措置を講ずる必要があると思われる事項はなかった。以上から、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本併用療法に関し、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 24 特定使用成績調査 III における安全性検討事項の発現状況

安全性解析対象症例数	159 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	5 (3.1)	5 (3.1)
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	19 (11.9)	8 (5.0)

※ 安全性検討事項の各リスクの定義は別添3参照。

MedDRA/J version 24.0

4.5. 製造販売後臨床試験 I～IX おける副作用発現状況

製造販売後臨床試験 I (ONO-4538-05 試験の継続試験) の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 50.0% (1/2 例) であり、1 例に倦怠感及び血中クレアチニン増加 (各 1 件) が認められた。

製造販売後臨床試験 II (ONO-4538-06 試験の継続試験) の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 60.0% (6/10 例) であり、複数例に認められた副作用は発疹 (3 例) であった。

製造販売後臨床試験 III (ONO-4538-03 試験の継続試験) の安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 40.0% (2/5 例) であり、クロスオーバーにより本剤が投与された対照群における副作用発現割合は 50.0% (3/6 例) であった。なお、両群共に複数例に認められた副作用はなかった。

製造販売後臨床試験 IV (ONO-4538-12 試験の継続試験) の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 40.0% (2/5 例) であり、発現した副作用は貧血、筋痙縮、頭部乳頭状皮膚炎 各 1 件であった。

製造販売後臨床試験 V (ONO-4538-24E 試験の継続試験) の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 7.5% (3/40 例) であり、複数例に認められた副作用は間質性肺疾患 (2 例) であった。

製造販売後臨床試験 VI (ONO-4538-07 試験の継続試験) の安全性解析対象症例 2 例に副作用は認められなかった。

製造販売後臨床試験 VII (ONO-4538-24 試験の継続試験) の安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 20.0% (1/5 例) であり、発現した副作用は、倦怠感、関節痛 各 1 件であった。クロスオーバーにより本剤が投与された対照群における副作用発現割合は 50.0% (1/2 例) であり、発現した副作用は口内炎であった。なお、両群共に複数例に認められた副作用はなかった。

製造販売後臨床試験 VIII (ONO-4538-52 試験の継続試験) の安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 3.7% (1/27 例) であり、発現した副作用は味覚不全であった。

製造販売後臨床試験 IX (ONO-4538-81 試験の継続試験) の安全性解析対象症例の被験薬群における副作用発現割合は 16.7% (1/6 例) であり、発現した副作用は白血球数減少であった。

4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、単独療法及び併用療法別に、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はそれぞれ 6,286 例 7,690 件及び 1,806 例 2,678 件であり、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 3,298 例 4,597 件及び 741 例 1,123 件、未知の非重篤な副作用は 1,062 例 1,232 件及び 212 例 272 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、単独療法及び併用療法別に MedDRA 基本語別でそれぞれ、総数 35 件及び総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 25 及び表 26 のとおりであった。未知の副作用のうち、ぶどう膜炎については、再審査申請後の令和 4 年 10 月に「使用上の注意」を改訂した⁴⁾。未知の副作用については「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が限られていることから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 25 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (単独療法)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4,128	5,829	3,298	4,597	1,062	1,232
感染症および寄生虫症	704	793	617	689	101	104
肺炎	221	221	221	221	0	0
敗血症	47	47	47	47	0	0
細菌性肺炎	50	50	50	50	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	292	300	277	284	16	16
悪性新生物進行	92	92	92	92	0	0
腫瘍のハイパープログレッション	52	52	52	52	0	0

⁴⁾ 令和 4 年 10 月 12 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 (薬生安発 1012 第 1 号)

血液およびリンパ系障害	212	224	200	210	13	14
貧血	48	48	48	48	0	0
播種性血管内凝固	61	61	61	61	0	0
代謝および栄養障害	358	381	334	354	27	27
低ナトリウム血症	47	47	47	47	0	0
食欲減退	94	94	94	94	0	0
神経系障害	401	443	328	359	83	84
脳梗塞	54	54	52	52	2	2
眼障害	193	207	135	146	59	61
ぶどう膜炎	74	74	74	74	0	0
心臓障害	268	317	253	299	18	18
心不全	51	51	51	51	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	439	478	362	400	77	78
胸水	65	65	65	65	0	0
誤嚥性肺炎	53	53	53	53	0	0
気胸	41	41	36	36	5	5
肝胆道系障害	180	209	170	198	11	11
胆管炎	65	65	62	62	3	3
筋骨格系および結合組織障害	256	290	209	237	50	53
リウマチ性多発筋痛	36	36	36	36	0	0
関節リウマチ	42	42	35	35	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	434	458	341	358	96	100
死亡	177	177	177	177	0	0
倦怠感	77	77	77	77	0	0
臨床検査	341	377	161	168	182	209
血小板数減少	71	71	71	71	0	0
KL-6 増加	46	46	1	1	45	45
傷害、中毒および処置合併症	119	129	69	75	51	54
放射線肺臓炎	55	55	37	37	18	18

MedDRA/J version 24.0

同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として集計し、また、同一症例において同一PTの副作用・感染症が異なる重篤性で複数回発現した場合は「重篤」として計算した。(表26も同様)

表26 「使用上の注意」から予測できない主な副作用(併用療法)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	886	1,395	741	1,123	212	272
感染症および寄生虫症	149	179	138	163	16	16
無菌性髄膜炎	10	10	10	10	0	0
肺炎	39	39	39	39	0	0
敗血症	18	18	18	18	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	47	51	45	48	3	3
悪性新生物進行	23	23	23	23	0	0
血液およびリンパ系障害	57	63	54	59	4	4
播種性血管内凝固	21	21	21	21	0	0
汎血球減少症	11	11	11	11	0	0
血小板減少症	10	10	10	10	0	0
内分泌障害	30	32	16	17	15	15
内分泌障害	12	12	0	0	12	12
代謝および栄養障害	113	119	105	108	10	11
脱水	10	10	10	10	0	0
糖尿病	10	10	10	10	0	0
高カリウム血症	10	10	10	10	0	0
腫瘍崩壊症候群	12	12	12	12	0	0
食欲減退	24	24	24	24	0	0

神経系障害	96	112	88	98	13	14
意識変容状態	10	10	10	10	0	0
眼障害	63	75	52	60	14	15
ぶどう膜炎	30	30	30	30	0	0
心臓障害	67	81	63	76	5	5
心不全	14	14	14	14	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	72	50	53	16	19
胸水	10	10	10	10	0	0
胃腸障害	105	133	82	104	26	29
悪心	12	12	12	12	0	0
筋骨格系および結合組織障害	55	58	48	50	8	8
リウマチ性多発筋痛	12	12	12	12	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	102	111	93	101	10	10
死亡	33	33	33	33	0	0
倦怠感	25	25	25	25	0	0
臨床検査	92	113	46	52	48	61
血小板数減少	16	16	16	16	0	0

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 一般使用成績調査 I (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)

有効性解析対象症例 599 例において、最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、著効 6.0% (36/599 例)、有効 17.9% (107/599 例)、不変 23.0% (138/599 例)、悪化 44.4% (266/599 例) であり、奏効率⁵⁾は 23.9% (143/599 例) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-11 試験) における奏効率 13.3% (32/240 例) を下回るものではなく、本剤の本効能・効果に関する有効性に特に問題はないと判断した。

5.2. 一般使用成績調査 II (がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

有効性解析対象症例 636 例において、最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、著効 0.9% (6/636 例)、有効 9.3% (59/636 例)、不変 23.3% (148/636 例)、悪化 54.9% (349/636 例) であり、奏効率は 10.2% (65/636 例) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-12 試験) における奏効率 11.2% (30/268 例) と大きな差はなく、本剤の本効能・効果に関する有効性に特に問題はないと判断した。

5.3. 特定使用成績調査 I (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

有効性解析対象症例 3,575 例において、最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、著効 4.9% (175/3,575 例)、有効 19.8% (709/3,575 例)、不変 21.3% (763/3,575 例)、悪化 47.7% (1,705/3,575 例) であり、奏効率は 24.7% (884/3,575 例) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験の併合) の奏効率 21.6% (24/111 例) と大きな差はなく、本剤の本効能・効果に関する有効性に特に問題はないと判断した。

⁵⁾ 腫瘍縮小効果は主治医により、「著効」、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」で評価され、その奏効率は「著効」及び「有効」の症例が全症例に占める割合とした。

いと判断した。

5.4. 特定使用成績調査 II (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

有効性解析対象症例 554 例において、最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、著効 7.2% (40/554 例)、有効 23.6% (131/554 例)、不変 26.7% (148/554 例)、悪化 37.4% (207/554 例) であり、奏効率は 30.9% (171/554 例) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-03 試験) における奏効率 25.1% (103/410 例) と大きな差はなく、本剤の本効能・効果に関する有効性に特に問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 5 件であった。その概要は表 27 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 27 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシートの改訂 (中毒性表皮壊死融解症 (以下、TEN) 及び脳炎の追記、心筋炎に関する内容の追記) (2 件、②と重複あり) ② 米国添付文書の改訂 (TEN 及び脳炎の追記、サリドマイド系薬剤及びデキサメタゾンと併用した時の多発性骨髄腫患者における死亡率の増加の追記、用量調節基準の変更及び重篤な免疫関連性有害事象が発生する可能性並びに甲状腺炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、髄膜炎、脊髄炎、腎不全、関節炎 (横紋筋融解症に伴う後遺症として)、副甲状腺機能低下症及び溶血性貧血の追記、小細胞肺癌の効能・効果に関する記載の削除、肝細胞癌の単剤療法に関する記載の削除) (5 件、①と重複あり) ③ オーストラリアにおける Dear healthcare professional letter の発出 (上皮成長因子受容体または未分化リンパ腫キナーゼゲノム異常の患者に対する本剤の使用、本剤+IPI 併用療法とインフルエンザワクチンを接種した患者における心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の発生) (2 件) ④ 米国における Dear investigator letter の発出 (安全性上の懸念から、CA209-358 試験及び CA209-9GW 試験の本剤+ダラツムマブ併用群への新規症例の組入れ見合わせ及び試験中止、CA209-649 試験における本剤+IPI 併用群の新規症例の組み入れ中止、CA209-358 試験、CA209-9GW 試験及び CA209-142 試験実施施設に対するダラツムマブの B 型肝炎ウイルス再活性化リスクの情報提供、本剤+アザシチジン併用療法を検討する試験の partial clinical hold、本剤+弱毒リステリア・モノサイトゲネス菌併用療法を検討する治験の新規登録の中止、本剤+NKTR-214+IPI との 3 剤併用療法を検討する 16-214-02 試験の新規登録の中断及び partial clinical hold、CA209-7A8 試験の本剤+アベマシクリブ+アナストロゾール併用群への新規登録及び投薬中止、CA209-7A8 試験の中止及び partial clinical hold) (8 件) ⑤ 上述の 16-214-02 試験における partial clinical hold の解除に関する情報の入手 (令和元年 12 月) ⑥ 欧州製品概要 (SmPC) の改訂 (心筋炎に関する内容の追記) (令和 2 年 2 月) ⑦ カナダ製品モノグラフの改訂 (自己免疫性溶血性貧血に関する内容の追記) (令和 3 年 6 月)
------	---

研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ONO-4578 と本剤を併用した非臨床試験（カニクイザル）における ████████ に関する報告（平成 29 年 3 月） ② FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）に登録された有害事象における本剤の移植片対宿主病発現に関する報告（平成 29 年 11 月） ③ 本剤を投与した非小細胞肺癌患者における死亡の要因解析によるリスク因子に関する報告（平成 30 年 4 月） ④ VigiBase を用いた、免疫チェックポイント阻害剤使用例で筋炎を発現した症例における死亡に関する報告（平成 30 年 11 月） ⑤ 免疫チェックポイント阻害剤による死亡を統合解析した報告（平成 30 年 11 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

承認の用法・用量

用法・用量
<p>(1.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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、6.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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(3.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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 240 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(4.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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。</p>
<p>(5.再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、11.原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(7.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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(8.がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 240 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
<p>(9.がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、10.食道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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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 カ月間までとする。</p>

下線部：今回の再審査対象

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。)
間質性肺疾患	SMQ「間質性肺疾患」(広域) 又は PT 肺障害のいずれかに該当する事象
重症筋無力症、 筋炎 (特定使用成績調査 I のみ)	PT 筋炎、筋炎様症候群、多発性筋炎、骨化性筋炎、限局性骨化性筋炎、重症筋無力症、筋無力症候群又は重症筋無力症クリーゼのいずれかに該当する事象
重症筋無力症、 心筋炎、筋炎、横 紋筋融解症	PT 筋壊死、ミオパチー、中毒性ミオパチー、横紋筋融解症、壊死性筋炎、筋炎、筋炎様症候群、多発性筋炎、骨化性筋炎、限局性骨化性筋炎、重症筋無力症、筋無力症候群、重症筋無力症クリーゼ、好酸球性心筋炎、心筋炎、自己免疫性心筋炎、感染後心筋炎、ループス心筋炎又は過敏性心筋症のいずれかに該当する事象
大腸炎、重度の 下痢	SMQ「虚血性大腸炎」(広域)、SMQ「非感染性下痢」(狭域)、PT 大腸潰瘍、直腸炎又は自己免疫性大腸炎のいずれかに該当する事象
1 型糖尿病	PT 糖尿病性ケトアシドーシス、1 型糖尿病又は劇症 1 型糖尿病のいずれかに該当する事象
肝機能障害	SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」(広域)、SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」(広域)、SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」(広域) 又は SMQ「非感染性肝炎」(広域) のいずれかに該当する事象
甲状腺機能障害	SMQ「甲状腺機能障害」(広域) に該当する事象
神経障害	SMQ「脱髄」(狭域) 又は SMQ「末梢性ニューロパチー」(狭域) のいずれかに該当する事象
腎障害	SMQ「急性腎不全」(広域) に該当する事象
副腎障害	PT 副腎皮質形成不全、副腎皮質壊死、副腎障害、副腎球状層異常、副腎機能不全、副腎髄質機能亢進、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、高アルドステロン症、低アルドステロン症、偽アルドステロン症、続発性副腎皮質機能不全、続発性アルドステロン症、副腎脳白質ジストロフィー、副腎性器症候群、副腎炎、グルココルチコイド欠乏症、ミネラルコルチコイド欠乏症、副腎アンドロゲン欠乏又は副腎アンドロゲン過剰のいずれかに該当する事象 なお、特定使用成績調査 I では、MedDRA version の違いで、PT 高コルチコイド症を含む。
脳炎	SMQ「非感染性脳炎」(狭域) に該当する事象
重度の皮膚障害	SMQ「重症皮膚副作用」(狭域)、PT 類天疱瘡又は眼類天疱瘡のいずれかに該当する事象
静脈血栓塞栓症	SMQ「静脈の塞栓および血栓」(広域) に該当する事象
Infusion reaction	SMQ「アナフィラキシー反応」(広域)、PT 過敏症、注入に伴う反応又はサイトカイン放出症候群のいずれかに該当する事象。なお、本剤投与後 24 時間以内の発現を対象とした。
免疫性血小板減少性紫斑病	PT 免疫性血小板減少性紫斑病に該当する事象
心臓障害 (心房 細動、徐脈、心室 性期外収縮等)	SOC「心臓障害」に該当する事象

特定使用成績調査 III における安全性検討事項の定義

	各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT と略す。
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	PT 大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、排便回数増加、消化管穿孔、腸管穿孔、大腸潰瘍、大腸穿孔、直腸炎、潰瘍性直腸炎、小腸穿孔、びらん性大腸炎、自己免疫性大腸炎、血便排泄 ^(#) 、免疫性腸炎 ^(#) 、軟便 ^(#) 、憩室穿孔 ^(#) 又は十二指腸炎 ^(#) のいずれかに該当する事象 ^(#) ：収集された事象のうち、社内医学専門家が該当すると判断したもの
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	PT 妊娠時の急性脂肪肝、急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アルコール性肝疾患、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、固定姿勢保持困難、自己免疫性肝炎、胆管結石、胆汁性肝硬変、胆道仙痛、胆管線維症、胆管瘻、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、バッドキアリ症候群、細胆管炎、胆管炎、急性胆管炎、硬化性胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆汁うっ滞、慢性肝炎、アルコール性肝硬変、肝性昏睡、アルコール性脂肪肝、胆嚢コレステリン沈着症、胆嚢障害、胆嚢瘻、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肉芽腫性肝疾患、肝動脈瘤、肝動脈血栓症、肝動脈血栓症、肝萎縮、肝硬変、肝嚢胞、肝性脳症、肝不全、肝線維症、肝機能異常、肝血腫、肝出血、肝梗塞、肝壊死、肝臓痛、脂肪肝、肝静脈血栓症、肝炎、急性肝炎、アルコール性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、劇症肝炎、新生児肝炎、中毒性肝炎、新生児肝細胞障害、肝細胞損傷、肝腫大、肝腎不全、肝腎症候群、肝脾腫大、新生児肝脾腫大、肝毒性、高ビリルビン血症、新生児高ビリルビン血症、過形成性胆嚢症、虚血性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝機能検査異常、肝圧痛、ルポイド肝硬変症、肝臓紫斑病、胆管穿孔、門脈周囲洞拡張症、門脈圧亢進症、門脈シャント、門脈炎、門脈血栓症、ライ症候群、静脈閉塞性肝疾患、ジープ症候群、胆血症、妊娠時胆汁うっ滞、肝細胞融解、胆嚢胆管炎、胆嚢ポリープ、新生児肝腫大、陶器様胆嚢、結節性再生性過形成、肝動脈狭窄、胆管狭窄、肝偏位、肝鉄症、門脈狭窄、肝静脈狭窄、胆汁過多、肝動脈閉塞、後天性肝内胆管拡張症、胆嚢嚢胞、肝硬結、肝性口臭、非アルコール性脂肪性肝炎、肝細胞泡沫細胞症候群、後天性胆管拡張症、肝嚢胞破裂、肝周囲不快感、胆管消失症候群、トランスアミナーゼ上昇、心臓性肝硬変、肝異形成、肝虚血、新生児胆汁うっ滞、胆道ジスキネジア、亜急性肝不全、水腫性胆嚢炎、肝腫瘍、胆管拡張、胆嚢摘出術後症候群、慢性肝不全、胆嚢粘液嚢胞、黄疸眼、肝臓脱、胆管虚血、胆管壊死、血性胆汁、門脈閉塞、肝静脈閉塞、胆汁性嚢胞、胆嚢壊死、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、胆道障害、ビリルビン排泄障害、慢性胆管炎、肝病変、肝胆道系疾患、胆嚢腫大、特発性肝硬変、肝好酸球浸潤、肝石灰化、胆道気腫、肝分離、オッディ括約筋機能不全、混合型肝損傷、偽胆石症、レンメル症候群、肝損傷、門脈逆流、ファーター膨大部狭窄、ループス肝炎、出血性肝嚢胞、胆汁うっ滞性肝損傷、高トランスアミナーゼ血症、胆道ポリープ、肝サルコイドーシス、門脈周囲浮腫、脱落胆石、スタウファー症候群、肝静脈拡張、急性黄色肝萎縮、胆道鑄造物症候群、アレルギー性肝炎、糖尿病性肝障害、胆汁分泌不全、胆汁性嚢胞破裂、薬物性肝障害、胆嚢静脈瘤、石灰乳胆汁症候群、肝内門脈肝静脈瘻、門脈拡張、門脈海綿状変化、胆嚢軸捻転、肝血管血栓症、門脈線維症、肝アミロイドーシス、門脈域の炎症、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、肝肥大、脂肪性肝炎、偽性肝硬変、脂肪肝一線維症、非硬変性門脈圧亢進症、慢性肝不全の急性増悪、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、肝機能検査値上昇、胆汁性消化不良、胆嚢線維症、肝静脈血栓症、免疫性肝炎、肝リンパ球浸潤、肝胆道系嚢胞、胆管気管支瘻、原発性胆汁性胆管炎、肝ヘルニア、同種免疫性肝炎、鉄沈着再生肝結節、後天性肝脳変性症、胆嚢機能亢進、胆嚢機能低下、胆嚢破裂、悪性胆管閉塞、門脈血栓症、出血性胆嚢炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬度増加、心肝症候群、肝被膜下血腫、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、自己免疫性胆管炎、肝灌流障害、アルパース病、虚血性胆嚢炎、うっ血性肝障害、肝陰影、胆道閉塞、胆嚢憩室、ファーター膨大部硬化症、胆嚢腫瘍、肝低灌流、免疫性胆汁うっ滞又はフラッド症候群のいずれかに該当する事象

製造販売後臨床試験 I、II、IV 及び VI における投与中止基準

1. RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) ガイドライン 1.1 版に従い、治験責任医師又は治験分担医師により病変進行と判定された。
2. 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められた。
3. 被験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現した。
4. 局所治療により Grade 1 以下に軽快しない被験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛又は視力低下が発現した。
5. 被験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
6. 有害事象の発現などにより 6 週間を超えて被験薬の投与が延期された。
7. その他、有効性又は安全性を考慮して、被験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された。

製造販売後臨床試験 III における投与中止基準

1. 局所療法が奏効せず、投与再開が可能な期間内に重症度がグレード 1 まで回復しない又は全身療法を必要とするあらゆるグレード 2 以上のブドウ膜炎、眼痛又は霧視
2. 7 日間を超えて持続するグレード 3 の皮膚関連以外の治験薬との因果関係が否定できないあらゆる有害事象。ただし、臨床検査値異常、治験薬との因果関係が否定できない気管支痙攣、過敏症反応及び注入反応については以下のとおりとする：
 - ・ グレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常については以下の場合を除いて投与中止を必要としない：
 - ・ 7 日間を超える又は出血を伴うグレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない血小板減少症は、投与中止を必要とする；
 - ・ 以下の基準を満たす治験薬との因果関係が否定できないあらゆる肝機能検査（LFT）値異常は、投与中止を必要とする：
 - a. 2 週間を超えて AST 又は ALT が施設基準値上限の 5 倍超～10 倍
 - b. AST 又は ALT が施設基準値上限の 10 倍超
 - c. 総ビリルビンが施設基準値上限の 5 倍超
 - d. AST 又は ALT が施設基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが施設基準値上限の 2 倍超
 - ・ グレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない気管支痙攣、過敏症反応、注入反応、ブドウ膜炎又は肺臓炎については持続期間を問わず投与中止を必要とする。
3. グレード 4 の治験薬との因果関係が否定できないあらゆる有害事象又は臨床検査値異常。ただし、以下の場合は投与中止を必要としない：
 - ・ 7 日間以内のグレード 4 の好中球減少症
 - ・ グレード 4 のリンパ球減少症又は白血球減少症
 - ・ 臨床症状を伴わずかつ発症後 72 時間以内の電解質補給又は適切な処置によって補正される単発性のグレード 4 の電解質不均衡又は異常
4. 6 週間を超えるあらゆる投与中断。ただし、以下の場合を除く：
 - ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の管理のために投与を中断して長期間のステロイドの用量漸減を行う場合には、投与再開を許容する。6 週間を超えて投与を中断していた被験者に投与を再開する場合、事前に BMS 社のメディカルモニター又は治験責任者に相談しなければならない。投与が中断される場合にも、治験実施計画書に従い、抗腫瘍効果の評価は継続する。
 - ・ 治験薬に関連しない理由により 6 週間を超える投与中断があった場合、BMS 社のメディカルモニター又は治験責任者の許可が得られた場合に投与再開を許容する。6 週間を超えて投与を中断していた被験者に投与を再開する場合、事前に BMS 社のメディカルモニター又は治験責任者に相談しなければならない。投与が中断される場合にも、治験実施計画書に従い、抗腫瘍効果の評価は継続する。
5. 本剤の投与継続によって被験者に実質的に臨床的なりスクが生じると治験責任医師が判断したあらゆる有害事象、臨床検査値異常又は併発性の疾患
6. 4 週間ごとの Nivolumab 480 mg の投与を受ける被験者で投与中止基準に該当した被験者は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象がグレード 1 以下又はベースラインまで回復した場合、BMS のメディカルモニター又は治験責任者による協議及び承認の上で、体重換算による 2 週間ごとの 3mg/kg の投与を再開することができる。

製造販売後臨床試験 V、VII 及び VIII における投与中止基準

1. RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) ガイドライン 1.1 版に従い、治験責任医師又は治験分担医師により病変進行と判定された。
2. 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められた。
3. 被験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現した。
4. 局所治療により Grade 1 以下に軽快しない被験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛又は視力低下が発現した。
5. 被験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
6. 7 日間を超える又は出血を伴う Grade 3 以上の被験薬との因果関係が否定できない血小板減少症は、投与中止を必要とする。
7. 以下の基準を満たす被験薬との因果関係が否定できないあらゆる肝機能検査値異常は、投与中止を必要とする：
 - ・ 2 週間を超えて AST 又は ALT が施設正常値上限の 5 倍～10 倍
 - ・ AST 又は ALT が施設正常値上限の 10 倍超
 - ・ 総ビリルビンが施設正常値上限の 5 倍超
 - ・ AST 又は ALT が施設正常値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが施設正常値上限の 2 倍超の併発
8. 有害事象の発現などにより、被験薬の最終投与日から 6 週間以内に被験薬が投与されなかった。ただし、ステロイド剤の投与量を漸減するために 6 週間を超えて休薬される場合はこの限りでないが、投与再開前に治験依頼者との協議が必要である。
9. その他、有効性又は安全性を考慮して、被験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された。

製造販売後臨床試験 IX における投与中止基準

1. 局所療法が奏効せず、投与再開が可能な期間内に重症度が Grade 1 まで回復しない又は全身療法を必要とする Grade 2 の被験薬と関連があるぶどう膜炎、眼痛又は霧視
2. 7 日間を超えて持続する又は再発した Grade 3 の皮膚関連以外の被験薬と関連があるあらゆる有害事象。ただし、臨床検査値異常、下痢、大腸炎、神経毒性、被験薬と関連があるぶどう膜炎、肺臓炎、気管支痙攣、過敏症反応、Infusion reaction 及び内分泌障害については以下の場合を除く。
 - ・ Grade 3 の被験薬と関連がある下痢、大腸炎、神経毒性、ぶどう膜炎、肺臓炎、気管支痙攣、心筋炎、過敏症反応及び Infusion reaction の場合は、持続期間を問わず投与を中止する。注：大腸炎の診断は、可能な限り大腸内視鏡検査の所見に基づき行う。
 - ・ 生理的ホルモン補充療法のみで適切にコントロールされている Grade 3 の被験薬と関連がある内分泌障害では、投与中止を必要としない。副腎皮質機能不全は、ホルモン補充療法によるコントロールの有無にかかわらず、投与を中止する。
 - ・ Grade 3 の被験薬と関連がある臨床検査値異常の場合は、投与中止を必要としない。ただし、以下の場合を除く。
 - a. 7 日間を超える又は出血を伴う Grade 3 の被験薬と関連がある血小板減少症は、投与を中止する。
 - b. 以下の基準を満たす被験薬と関連があるあらゆる肝機能検査 (LFT) 値異常は、投与を中止する。
 - c. Grade 3 以上の被験薬と関連がある AST、ALT 又は総ビリルビンは投与を中止する。
 - d. AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超。
3. Grade 4 の被験薬と関連があるあらゆる有害事象又は臨床検査値異常（クレアチニン、AST、ALT、総ビリルビン、ただし、これらに限定されない）。ただし、以下の場合には投与中止を必要としない。
 - ・ 7 日間以下の Grade 4 の好中球減少症
 - ・ Grade 4 のリンパ球減少症又は白血球減少症、あるいは症状を伴わないアミラーゼ又はリパーゼ
 - ・ 臨床症状を伴わず、かつ発症後 72 時間以内の電解質補給又は適切な管理によって補正される単発性の Grade 4 の電解質不均衡又は異常
 - ・ 生理的ホルモン補充療法（副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン）で消失する又は適切にコントロールされる甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症、あるいは血糖降下薬で消失する又は適切にコントロールされるブドウ糖不耐性など、Grade 4 の被験薬と関連がある内分泌障害の有害事象については、BMS 社のメディカルモニター又は BMS 社が指名した者と相談し、承認を得た上で、投与中止が不要となることがある。
4. 前回の投与から 6 週間を超える投与延期に至ったあらゆる事象。ただし、以下の場合を除く。
 - ・ 被験薬と関連がある有害事象の管理を目的とした長期間のステロイドの用量漸減のための投与延期は認められる。
 - ・ 被験薬に関連しない理由により前回の投与から 6 週間を超える投与延期は、BMS 社のメディカルモニター又は BMS 社が指名した者が承認した場合に認められる。
5. ニボルマブの投与継続によって、被験者に実質的な臨床的リスクが生じると治験責任医師が判断したあらゆる有害事象、臨床検査値異常又は併発疾患。