

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 120 mg

オプジーボ点滴静注 240 mg

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、
小野薬品工業株式会社に帰属するものである。

小野薬品工業株式会社

再審査資料概要

オプジーボ点滴静注

20 mg,100 mg,120 mg,240 mg

小野薬品工業株式会社

略語一覧

略語	省略していない語（英）	省略していない語（日）
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定委員会
BLA	biologics license application	生物学的製剤認可申請
BMI	body mass index	-
BMS	Bristol Myers Squibb	-
BOR	best overall response	最良奏効率
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CK	creatine kinase	クレアチニンキナーゼ
CK-MB	creatine kinase MB	心筋由来クレアチニンキナーゼ
Cl	chlorine	クロール
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DHCP	dear healthcare professional letter	-
DIL	dear investigator letter	-
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	duration of response	奏効期間
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	-
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EMA	european medicines agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

略語	省略していない語（英）	省略していない語（日）
FDA	food and drug administration	アメリカ食品医薬品局
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	international metastatic renal cell carcinoma database consortium	-
IPI	ipilimumab	イピリムマブ（遺伝子組換え）
IR/SD	incomplete response/stable disease	不完全奏効／安定
IRC	independent review committee	独立評価委員会
IRRC	independent radiology review committee	独立画像評価委員会
IWRS	Interactive Web Response System	双方向 Web 自動応答システム
K	potassium	カリウム
KPS	karnofsky performance status	-
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH 国際医薬品用語集日本語版
MR	medical representative	医薬情報担当者
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
Na	sodium	ナトリウム
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed death 1	-
PD-L1	programmed death-ligand 1	-
PD-L2	programmed death-ligand 2	-
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmakokinetics	薬物動態
PMDA	pharmaceuticals and medical devices agency	医薬品医療機器総合機構
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PR	partial response	部分奏効
PRAC	pharmacovigilance risk assessment committee	ファーマコビジランス・リスク評価委員会

略語	省略していない語（英）	省略していない語（日）
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	-
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SmPC	summary of product characteristics	欧州製品概要
SOC	system organ class	器官別大分類
TTP	time to progression	無増悪期間
TTR	time to tumor response	奏効までの期間
USPI	united states product information	米国添付文書

目 次

1	資料概要	1
1.1	再審査申請品目の概要	1
1.2	承認時の状況	2
1.2.1	作用機序及び薬効薬理	2
1.2.2	薬物動態	5
1.2.3	臨床試験成績の概要	9
1.2.4	承認条件	35
1.3	承認から再審査申請に至るまでの経緯	36
1.3.1	承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	36
1.3.2	使用上の注意の改訂の経緯	40
1.3.3	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	40
1.3.4	国内における使用状況	49
1.3.5	外国における承認、販売状況	51
1.4	安全性に関する検討	60
1.4.1	副作用・感染症発現状況	60
1.4.2	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	124
1.4.3	安全性に関する措置	136
1.4.4	安全性に関する研究報告	140
1.4.5	特定の背景を有する患者への投与に関する情報	141
1.4.6	追加のリスク最小化計画の実施結果	149
1.4.7	その他の安全性に関する事項	150
1.4.8	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	156
1.5	有効性に関する検討	160
1.5.1	有効性に関する調査・試験の実施結果	160
1.5.2	有効性に関する措置	167
1.5.3	有効性に関する研究報告	168
1.5.4	その他の有効性に関する事項	168
1.5.5	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	172
1.6	総合評価	174
1.6.1	用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	174
1.6.2	承認条件の見直しの要否	174
1.6.3	添付文書等記載事項の改訂の要否	174
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	174
1.7	引用文献の一覧	175

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は、別紙様式 1 に示したとおりである。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している¹⁾。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており²⁾、悪性黒色腫においても切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている³⁾。悪性黒色腫では組織浸潤 T 細胞が産生する IFN- γ によって PD-L1 の発現が誘導され、転移組織においては PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある⁴⁾。また、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている⁵⁾。これらのことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている⁴⁾。ニボルマブは、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている⁶⁾。

1.2.1.2 効力を裏付ける試験成績

(1) ヒト PD-1 に対する結合親和性 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PD-1Fc 融合タンパク質	ニボルマブ 16.7～267 nmol/L	表面プラズモン共鳴法	ヒト PD-1Fc に対する解離定数 (K_D 値) は 3.06 nmol/L であった。
ヒト PD-1 強制発現 CHO 細胞	ニボルマブ 0.0049～10 μ g/mL	フローサイトメトリー法	ヒト PD-1/CHO 及び活性化ヒト T 細胞の細胞膜上に発現する PD-1 に対する結合量は濃度に応じて増加し、50%結合濃度 (EC_{50} 値) はそれぞれ 1.66 nmol/L 及び 0.64 nmol/L であった。
活性化ヒト T 細胞	ニボルマブ 0.0028～6 μ g/mL		

(2) ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) との結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PD-1 強制発現 CHO 細胞 ヒト PD-L1Fc 及び ヒト PD-L2Fc 融合タンパク質	ニボルマブ 0.005～10 μ g/mL	フローサイトメトリー法	ヒト PD-1 とヒト PD-L1Fc 及びヒト PD-1 とヒト PD-L2Fc との結合をいずれも阻害し、その 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) はそれぞれ 1.04 nmol/L 及び 0.97 nmol/L であった。

(3) 各種動物の活性化リンパ球に対する交差反応性 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
ラット、ウサギ及びサルの活性化リンパ球	ニボルマブ 5 µg/mL	フローサイトメトリー法	ラット及びウサギの活性化リンパ球に結合せず、サルの活性化リンパ球に結合したことより、サルの活性化リンパ球に対する交差反応性が示された。

(4) サル PD-1 に対する結合親和性 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
サル PD-1 タンパク質	ニボルマブ 67~333 nmol/L	表面プラズモン共鳴法	サル PD-1 に対する K_D 値は 3.92 nmol/L であり、ヒト PD-1Fc に対する K_D 値と同程度であった。

(5) T 細胞のアロ抗原反応に対する作用 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト単球由来樹状細胞	ニボルマブ 0.0005~50 µg/mL	^3H チミジン取り込み法及び ELISA 法	濃度に応じて T 細胞の増殖及び IFN- γ 産生を増強した。

(6) 抗原特異的 T 細胞の免疫応答に対する作用 (*in vitro*)

実験材料	濃度	測定法	結果
CMV 既感染者の PBMC	ニボルマブ 0.0001~30 µg/mL	ELISA 法	濃度に応じて CMV 感染細胞抽出液で刺激した CMV 既感染者 PBMC からの IFN- γ 産生を増強した。

(7) HBsAg、SKMel 及び DNP-Ficoll を接種したサルの免疫応答に対する作用 (*in vivo*)

動物種	投与方法	投与量	結果
カニクイザル	ニボルマブ 静脈内	10 mg/kg	HBsAg に対する遅延型過敏症免疫反応の増強、SKMel に対する抗体価の上昇が認められたが、DNP-Ficoll に対する免疫反応の増強作用は認められなかった。

HBsAg : B 型肝炎ウイルス抗原、SKMel : ヒト悪性黒色腫細胞、
DNP-Ficoll : 2,4-dinitrophenyl-Ficoll

(8) IPI との併用作用 (*in vitro*)

T細胞のアロ抗原反応に対する作用

実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト単球由来樹状細胞	ニボルマブ 0.005~50 µg/mL	ELISA 法	ニボルマブと IPI 併用処置は、各薬剤の単独処置と比べ、IFN- γ 産生を増強した。
	IPI 5、50 µg/mL		

スーパー抗原刺激によるT細胞の免疫応答に対する作用

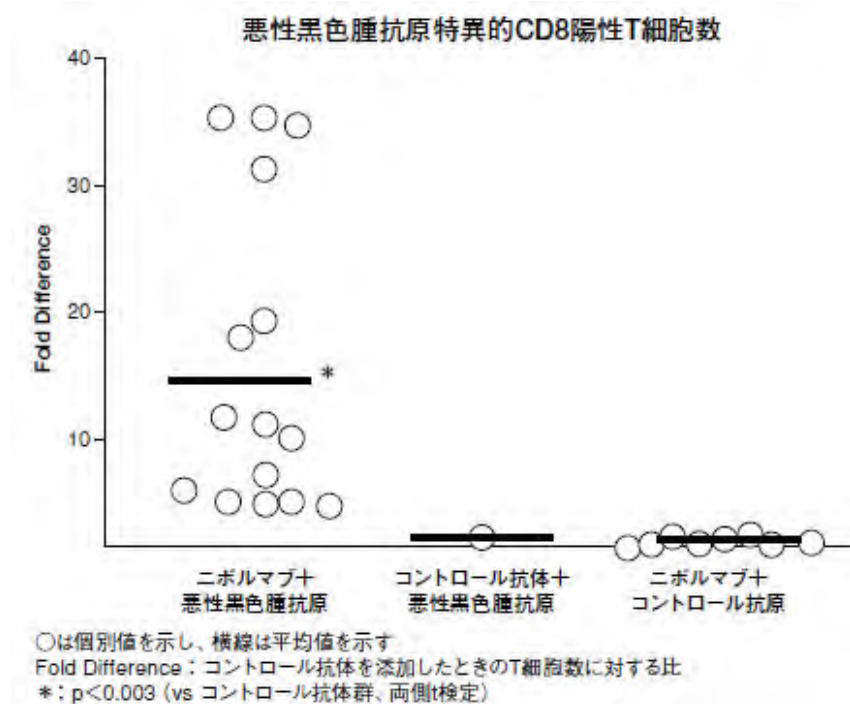
実験材料	濃度	測定法	結果
ヒト PBMC	ニボルマブ 10 µg/mL	ELISA 法	ニボルマブと IPI 併用処置は、ニボルマブ単独処置と比べて、SEB 刺激による IL-2 産生を増強した。
	IPI 10 µg/mL		

SEB : Staphylococcal enterotoxin B

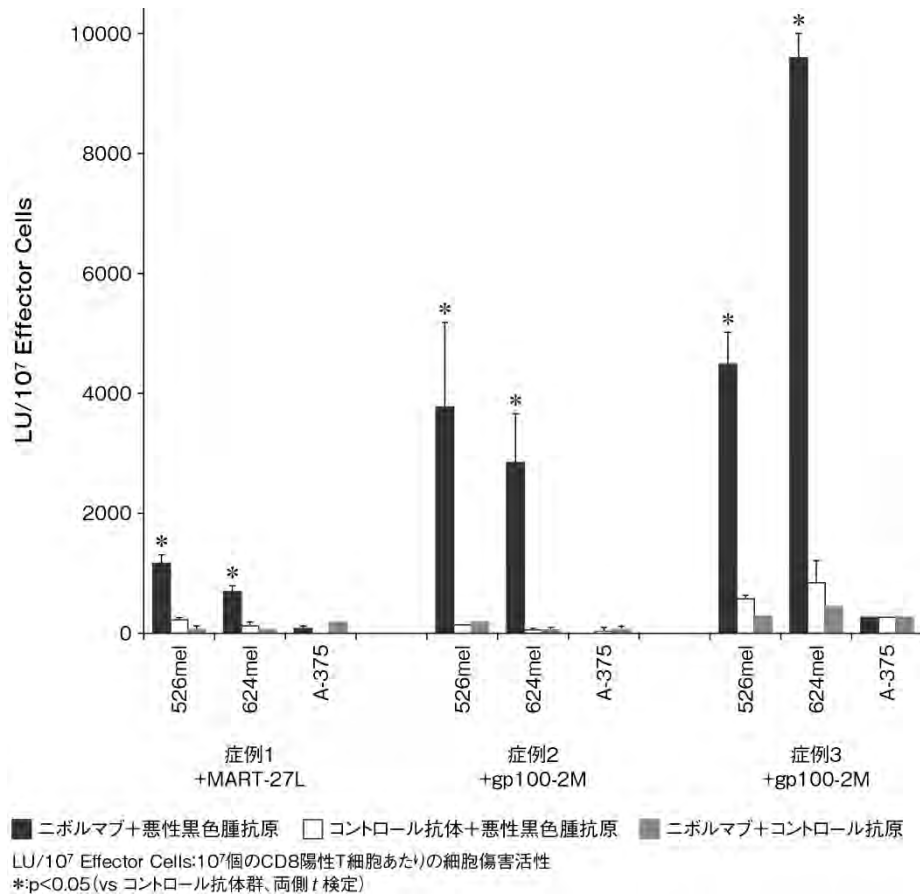
(9) がん抗原特異的 T 細胞の免疫応答に対する作用 (*in vitro*)

ニボルマブは、悪性黒色腫抗原ペプチド (gp100 及び/又は MART-1) のワクチン接種を受けた悪性黒色腫患者の T 細胞を悪性黒色腫抗原 (gp100 又は MART-1) で刺激した際のがん抗原特異的 T 細胞の活性化を増強し、gp100 又は MART-1 を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (526mel 及び 624mel) に対する細胞傷害作用を増強した。

悪性黒色腫抗原再刺激 T 細胞の増殖に対するニボルマブの増強作用



悪性黒色腫抗原再刺激 T 細胞の細胞傷害活性に対するニボルマブの増強作用



1.2.2 薬物動態

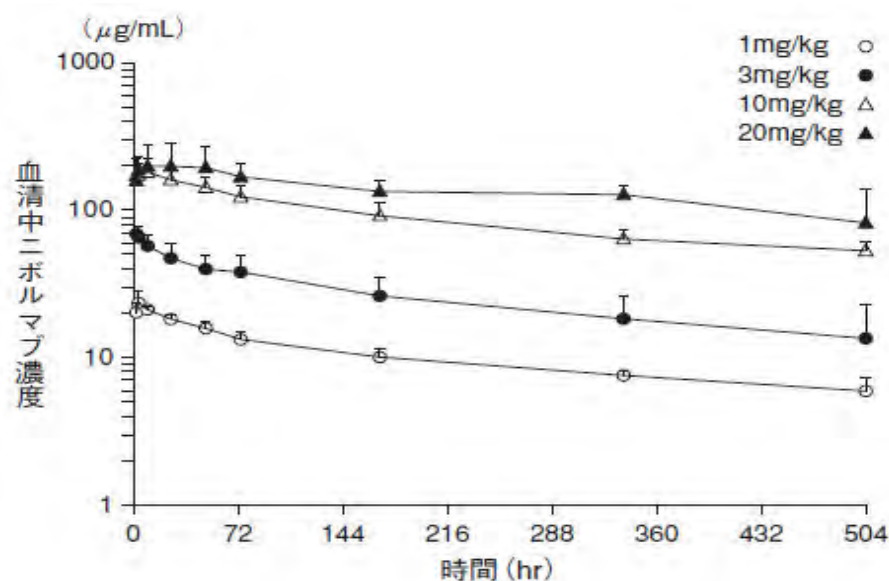
1.2.2.1 血中濃度の推移

(1) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者にニボルマブ 1~20 mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの最高血清中濃度到達時間は 1.0~9.0 時間 (中央値) であった。

同条件下で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。全身クリアランスは投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積は体重あたりの血漿量 (約 50 mL/kg) に近い値を示した。



(平均値±標準偏差、1 mg/kg : n=3、3 mg/kg : n=5、10 mg/kg : n=6、20 mg/kg : n=3)

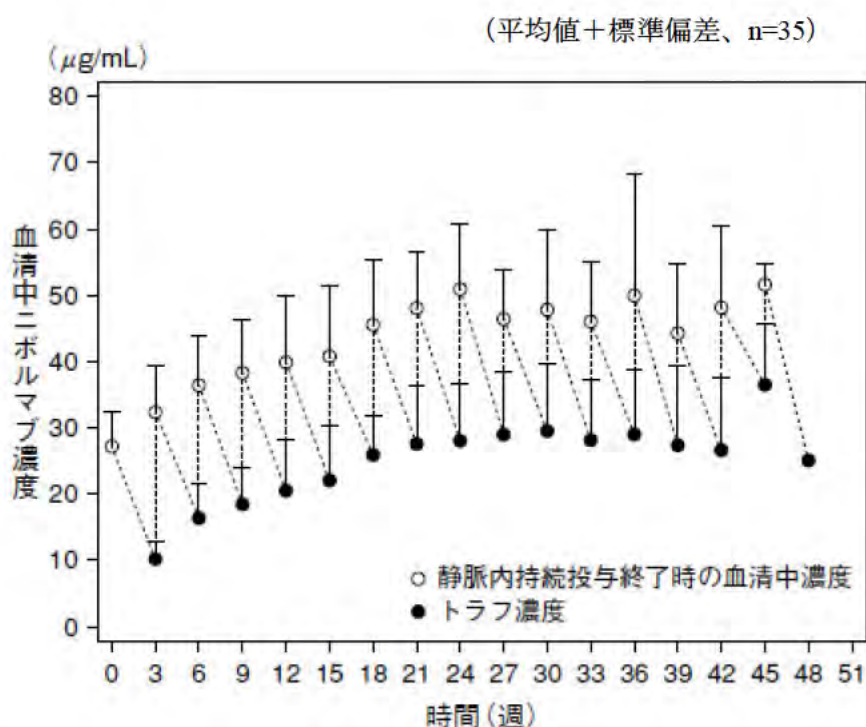
日本人悪性腫瘍患者における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

投与量	1 mg/kg (n=3)	3 mg/kg (n=5)	10 mg/kg (n=6)	20 mg/kg (n=3)
C _{max} (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
T _{max} (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
T _{1/2}	(hr)	360±10	320±170	520±270
	(day)	15±0	13±7	21±11
全身クリアランス (mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
分布容積 (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、T_{max} : 中央値 (範囲)

2) 反復投与

日本人悪性黒色腫瘍患者にニボルマブ 2 mg/kg を 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与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。



また、日本人悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 240 mg 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 ± 6.02 $\mu\text{g/mL}$ 、 38.4 ± 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 及び 60.9 ± 27.2 $\mu\text{g/mL}$ であった。

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、ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の薬物動態パラメータの推定値は、表のとおりであった。

日本人患者におけるニボルマブの薬物動態パラメータ (推定値)

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240 mg 2 週間間隔	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480 mg 4 週間間隔	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240 mg 2 週間間隔	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
	480 mg 4 週間間隔	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

1.2.2.2 吸収

該当しない

1.2.2.3 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠サルに胎児器官形成期から分娩まで、ニボルマブを週 2 回静脈内投与したとき、分娩後 14 日の母動物及び出生後 14 日の出生児の血清中にニボルマブが検出されたことから、ニボルマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

ニボルマブのヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG4 は乳汁中へ移行することが報告されているため、ニボルマブも同様に移行する可能性が考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

雌雄サルにニボルマブを 1 及び 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの定常状態分布容積は 0.0460～0.0598 L/kg であり、サルの血漿容積 (0.0448 L/kg) と同程度であることから、ニボルマブは主に循環血液中に分布することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

1.2.2.4 代謝

ニボルマブの代謝に関する検討は実施されていないが、ニボルマブはヒト型モノクローナル抗体 (IgG4) であることから、生体内ではペプチド及びアミノ酸に分解されることが考えられた。

1.2.2.5 排泄

ニボルマブの排泄に関する検討は実施されていないが、ニボルマブは内因性 IgG 抗体と同様にペプチド及びアミノ酸に分解された後に排泄される、又は生体内の蛋白質やペプチドに再利用され取り込まれると考えられた。

1.2.2.6 特定の背景を有する患者（小児等）

日本人の小児患者（AYA 世代を含む 1～24 歳、難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍）にニボルマブ 3 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

日本人の小児患者（1～24歳）における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₃₃₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
全体 (n=26)	46.4 $\pm$ 8.7	1.00 (0.92-3.05)	7224 $\pm$ 1635	346.5 $\pm$ 108.3
12歳以上 (n=16)	48.7 $\pm$ 10.0	1.00 (0.97-3.05)	7643 $\pm$ 1690	320.5 $\pm$ 95.3
11歳以下 (n=10)	42.7 $\pm$ 4.8	1.00 (0.92-3.02)	6553 $\pm$ 1360	388.2 $\pm$ 119.7

平均値 $\pm$ 標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

また、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの血清中トラフ濃度は以下のとおりであった（n=7～24）。

測定時 (投与後)	血清中トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
2週 (n=24)	15.6 $\pm$ 3.4
4週 (n=24)	27.7 $\pm$ 7.2
8週 (n=13)	41.7 $\pm$ 12.7
12週 (n=10)	51.1 $\pm$ 17.6
18週 (n=7)	57.4 $\pm$ 24.7

平均値 $\pm$ 標準偏差

1.2.3 臨床試験成績の概要

ニボルマブの新規有効成分としての承認申請時及び承認事項の一部変更承認申請時に評価資料として提出した臨床試験並びに「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対してニボルマブとカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与に関する事項を添付文書に追記する添付文書改訂相談の際に提出した臨床試験（ONO-4538-52 試験）の一覧を以下に示す。

表1.2.3-1 臨床試験一覧<悪性黒色腫>

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-01	国内	第 I 相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非対照、用量漸増	1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 静脈内投与	17 例	悪性腫瘍患者	単回/2 週間間隔で反復投与
CA209001/M DX1106-01	海外	第 I 相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非対照、用量漸増	0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	39 例	悪性腫瘍患者	単回/4 週間間隔で反復投与
CA209003/M DX1106-03	海外	第 I 相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、用量漸増	0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	306 例	悪性腫瘍患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-02	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	2 mg/kg 静脈内投与	35 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔で反復投与
ONO-4538-08	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	24 例	悪性黒色腫患者	2 週間間隔で反復投与
CA209010	海外	第 II 相	有効性、安全性、薬物動態	二重盲検、3 群比較	0.3 mg/kg、2 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	167 例	腎細胞癌患者	3 週間間隔で反復投与
CA209066	海外	第 III 相	臨床的有用性の比較	二重盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	418 例	悪性黒色腫患者	2 週間間隔で反復投与
CA209037	海外	第 III 相	ORR の評価	非盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	405 例	悪性黒色腫患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-21/CA209238	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	906 例	悪性黒色腫患者	2 週間間隔で反復投与
CA209004	海外	第 Ib 相	安全性、忍容性	非盲検、用量漸増	0.3～10 mg/kg（漸増） 静脈内投与	94 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔で反復投与
ONO-4538-17	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	30 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔の後 2 週間間隔で反復投与
CA209069	海外	第 II 相	有効性、安全性	二重盲検	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	142 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔の後 2 週間間隔で反復投与
CA209067	海外	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	945 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔の後 2 週間間隔で反復投与

表1.2.3-2 臨床試験一覧《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-01	国内	第Ⅰ相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非対照、用量漸増	1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 静脈内投与	17 例	悪性腫瘍患者	単回/2 週間間隔で反復投与
CA209001/M DX1106-01	海外	第Ⅰ相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非対照、用量漸増	0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	39 例	悪性腫瘍患者	単回/4 週間間隔で反復投与
CA209003/M DX1106-03	海外	第Ⅰ相	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、用量漸増	0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	306 例	悪性腫瘍患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-05	国内	第Ⅱ相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	35 例	扁平上皮非小細胞肺癌患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-06	国内	第Ⅱ相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	76 例	非扁平上皮非小細胞肺癌患者	2 週間間隔で反復投与
CA209063	海外	第Ⅱ相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	117 例	扁平上皮非小細胞肺癌患者	2 週間間隔で反復投与
CA209010	海外	第Ⅱ相	有効性、安全性、薬物動態	二重盲検、3 群比較	0.3 mg/kg、2 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	167 例	腎細胞癌患者	3 週間間隔で反復投与
CA209017	海外	第Ⅲ相	有効性、安全性	非盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	272 例	非小細胞肺癌患者	2 週間間隔で反復投与
CA209057	海外	第Ⅲ相	有効性、安全性	非盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	582 例	非扁平上皮非小細胞肺癌患者	2 週間間隔で反復投与
CA209012	海外	第Ⅰ相	安全性、忍容性	非盲検、非対照	1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	197 例 (IPI 併用) 56 例 (化学療法併用)	非小細胞肺癌患者	2 又は 3 週間間隔で反復投与

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538- 27/CA209227 [Part 1]	国際共 同	第 III 相	有効性、安全性	非盲検、実薬対 照	3 mg/kg、240 mg、 360 mg 静脈内投与	1739 例	非小細胞肺 癌患者	2 又は 3 週間間隔で反 復投与
ONO-4538- 04	国内	第 I 相	安全性、忍容 性、薬物動態	非盲検、非対照	10 mg/kg 静脈内投与	24 例	非小細胞肺 癌患者	3 週間間隔で反復投与
ONO-4538- 52	国際共 同	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検、プラ セボ対照	360 mg 静脈内投与	550 例	非扁平上皮 非小細胞肺 癌患者	3 週間間隔で反復投与
ONO-4538- 77/CA2099L A	国際共 同	第 III 相	有効性、安全性	非盲検、実薬対 照	360 mg 静脈内投与	719 例	非小細胞肺 癌患者	3 週間間隔で反復投与

表1.2.3-3 臨床試験一覧《根治切除不能又は転移性の腎細胞癌》

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538- 01	国内	第 I 相	安全性、忍容 性、薬物動態	非盲検、非対 照、用量漸増	1 mg/kg、3 mg/kg、 10 mg/kg、20 mg/kg 静脈内投与	17 例	悪性腫瘍患 者	単回/2 週間間隔で反 復投与
CA209001/M DX1106-01	海外	第 I 相	安全性、忍容 性、薬物動態	非盲検、非対 照、用量漸増	0.3 mg/kg、1 mg/kg、 3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	39 例	悪性腫瘍患 者	単回/4 週間間隔で反 復投与
CA209003/M DX1106-03	海外	第 I 相	安全性、忍容 性、薬物動態	非盲検、用量漸 増	0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、 3 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	306 例	悪性腫瘍患 者	2 週間間隔で反復投与
CA209010	海外	第 II 相	有効性、安全 性、薬物動態	二重盲検、3 群 比較	0.3 mg/kg、2 mg/kg、 10 mg/kg 静脈内投与	168 例	腎細胞癌患 者	3 週間間隔で反復投与
ONO-4538- 03/CA209025	国際共 同	第 III 相	臨床的有用性及 び安全性の比較	非盲検、実薬対 照	3 mg/kg 静脈内投与	821 例	腎細胞癌患 者	2 週間間隔で反復投与
CA209016	海外	第 I 相	安全性、忍容 性、有効性	非盲検、非対 照、用量漸増	1 mg/kg、2 mg/kg、 3 mg/kg、5 mg/kg 静脈内投与	153 例	腎細胞癌患 者	2 又は 3 週間間隔で反 復投与

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538- 16/CA209214	国際共 同	第Ⅲ相	有効性、安全性	非盲検、実薬対 照	3 mg/kg 静脈内投与	1096 例	腎細胞癌患 者	3週間間隔の後2週間 間隔で反復投与
ONO-4538- 81/CA2099E R	国際共 同	第Ⅲ相	有効性、安全性	非盲検、実薬対 照	240 mg 静脈内投与	651 例	腎細胞癌患 者	2週間間隔で反復投与

表1.2.3-4 臨床試験一覧<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538- 01	国内	第Ⅰ相	安全性、忍容 性、薬物動態	非盲検、非対 照、用量漸増	1 mg/kg、3 mg/kg、 10 mg/kg、20 mg/kg 静脈内投与	17 例	悪性腫瘍患 者	単回/2週間間隔で反 復投与
CA209039	海外	第Ⅰ相	安全性、忍容 性、薬物動態、 有効性	非盲検、非対 照、用量漸増	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	23 例	造血器腫瘍 患者	2週間間隔で反復投与
ONO-4538- 15	国内	第Ⅱ相	有効性、安全 性、薬物動態	非盲検、非対 照	3 mg/kg 静脈内投与	17 例	古典的ホジ キンリンパ 腫患者	2週間間隔で反復投与
CA209205	海外	第Ⅱ相	有効性、安全性	非盲検、非対 照	3 mg/kg 静脈内投与	243 例	古典的ホジ キンリンパ 腫患者	2週間間隔で反復投与
NCCH1606	国内	第Ⅰ相	有効性、安全 性、薬物動態	非盲検、非対 照、医師主導	3 mg/kg 静脈内投与	26 例	難治小児悪 性固形腫瘍 及びホジキ ンリンパ腫 患者	2週間間隔で反復投与

表1.2.3-5 臨床試験一覧<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538- 11/CA209141	国際共 同	第Ⅲ相	有効性、安全性	非盲検、実薬対 照	3 mg/kg 静脈内投与	361 例	頭頸部癌患 者	2週間間隔で反復投与

表1.2.3-6 臨床試験一覧《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》

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-12	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検、プラセボ対照	3 mg/kg 静脈内投与	493 例	胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者	2 週間間隔で反復投与

表1.2.3-7 臨床試験一覧《切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫》

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-41	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	240 mg 静脈内投与	34 例	悪性胸膜中皮腫患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-48/CA209743	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	非盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	605 例	悪性胸膜中皮腫患者	2 週間間隔で反復投与

表1.2.3-8 臨床試験一覧《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》

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
CA209009	海外	第 Ib 相	薬力学的評価、安全性、忍容性、有効性の予備的評価	非盲検、非対照	0.3 mg/kg、2 mg/kg、10 mg/kg 静脈内投与	91 例	腎細胞癌患者	3 週間間隔で反復投与
CA209032	海外	第 I/II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	1120 例	悪性腫瘍患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-39	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	240 mg 静脈内投与	64 例	子宮頸癌、子宮体癌又は軟部肉腫患者	2 週間間隔で反復投与
CA209142	海外	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	74 例	結腸・直腸癌患者	2 週間間隔で反復投与
CA209275	国際共同	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	270 例	尿路上皮癌患者	2 週間間隔で反復投与

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-12	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検、プラセボ対照	3 mg/kg 静脈内投与	493 例	胃癌（食道胃接合部癌を含む）患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-17	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	30 例	悪性黒色腫患者	3 週間間隔の後 2 週間間隔で反復投与
CA209067	海外	第 III 相	有効性、安全性	二重盲検	1 mg/kg、3 mg/kg 静脈内投与	945 例	悪性黒色腫患者	2 又は 3 週間間隔で反復投与
ONO-4538-16/CA209214	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	非盲検、実薬対照	3 mg/kg 静脈内投与	1096 例	腎細胞癌患者	3 週間間隔の後 2 週間間隔で反復投与

表1.2.3-9 臨床試験一覧＜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＞

試験番号	国内/ 外国	開発相	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	投与量/投与経路	被験者 数	対象	投与期間
ONO-4538-07	国内	第 II 相	有効性、安全性	非盲検、非対照	3 mg/kg 静脈内投与	65 例	食道癌患者	2 週間間隔で反復投与
ONO-4538-24/BMS CA209473	国際共同	第 III 相	有効性、安全性	非盲検、実薬対照	240 mg 静脈内投与	388 例	食道癌患者	2 週間間隔で反復投与

1.2.3.1 第Ⅰ相試験

1.2.3.1.1 国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）⁷⁾

日本人の進行性又は再発性の悪性腫瘍患者 17 例を対象に、ニボルマブ（1 mg/kg 群：3 例、3 mg/kg 群：5 例、10 mg/kg 群：6 例、20 mg/kg 群：3 例）を単回静脈内投与及び反復静脈内投与した（中間解析）。安全性について、重篤な有害事象が 17 例中 4 例（23.5%）に認められた。重篤な副作用は 10 mg/kg 群の 1 例に脱水が認められたが、治療により軽快した。試験期間中に死亡例は報告されなかった。

1.2.3.1.2 海外第Ⅰ相単回投与試験（CA209001/MDX1106-01 試験）^{8、9)}

悪性腫瘍患者 39 例を対象に、ニボルマブ（0.3 mg/kg 群：6 例、1 mg/kg 群：6 例、3 mg/kg 群：6 例、10 mg/kg 群：21 例）を静脈内投与した。安全性について、重篤な有害事象が 39 例中 23 例（59.0%）に認められた。重篤な副作用は 1 mg/kg 群の 1 例に 2 件（貧血、大腸炎）認められた。試験期間中又は最終投与から 30 日以内に 12 例の死亡が認められたが、いずれもニボルマブとの因果関係は否定された。

1.2.3.1.3 海外第Ⅰ相反復投与試験（CA209003/MDX1106-03 試験）^{10、11)}

悪性腫瘍患者 306 例を対象に、ニボルマブ（0.1 mg/kg 群：17 例、0.3 mg/kg 群：18 例、1 mg/kg 群：86 例、3 mg/kg 群：54 例、10 mg/kg 群：131 例）を 2 週間間隔で反復静脈内投与した。安全性について、治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 306 例中 75 例（24.5%）であった。主な死因は悪性疾患（70 例、22.9%）であった。3 例の被験者は、副作用である肺臓炎の発症後に死亡した。1 mg/kg 群の非小細胞肺癌の 1 例及び 10 mg/kg 群の大腸癌の 1 例はいずれも肺臓炎の発症後、敗血症により死亡した。また、1 mg/kg 群の非小細胞肺癌の 1 例は肺臓炎及び原疾患の進行後、呼吸不全により死亡した。重篤な有害事象は 306 例中 159 例（52.0%）に認められ、このうち重篤な副作用は 42 例（13.7%）であった。最も発現頻度が高かった重篤な副作用は肺臓炎（7 例、2.3%）であり、このうち 4 例（1.3%）は Grade 3 又は 4 であった。

1.2.3.1.4 海外第Ⅰ相非盲検試験（CA209012 試験）^{12、13、14)}

化学療法未治療の IIIB/IV 期の非小細胞肺癌患者に対するニボルマブと IPI の併用投与時及びニボルマブとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用投与時の安全性及び忍容性を評価した。

<ニボルマブと IPI の併用投与コホート>

コホート G、H、I 及び J に対しては、ニボルマブと IPI を 3 週間間隔で 4 回併用投与し、その後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。コホート G 及び H は併用療法時にニボルマブ 1 mg/kg と IPI 3 mg/kg、コホート I 及び J ではニボルマブ 3 mg/kg と IPI 1 mg/kg を併用投与した。コホート N はニボルマブ 1 mg/kg と IPI 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。コホート O では、ニボルマブと IPI をそれぞれ 1 mg/kg、ただしニボル

マブを2週間間隔に対して IPI を6週間間隔で併用投与した。コホート P では、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔、IPI 1 mg/kg を12週間間隔で、コホート Q では、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔、IPI 1 mg/kg を6週間間隔で併用投与した。主要評価項目とした安全性及び忍容性に関して、コホート P 及び Q の安全性プロファイルは類似しており、ニボルマブ及び IPI の作用機序と整合していた。新たな安全性の懸念はいずれのコホートでも特定されなかった。有害事象は、コホート P で38例中37例 (97.4%)、コホート Q で39例中37例 (94.9%) に認められ、副作用はそれぞれ32例 (84.2%)、29例 (74.4%) であった。忍容性としては、有害事象により投与を中止した被験者はコホート P で10例 (26.3%)、コホート Q で8例 (20.5%) であり、副作用により投与を中止した被験者はコホート P で6例 (15.8%)、コホート Q で7例 (17.9%) であった。このことから、コホート P 及び Q では忍容性があった。副次評価項目として、コホート P 及び Q では、ORR で数値的な差異が認められたものの、明らかな有効性の差はないと考えられる。コホート Q で奏効率は35.9% [95%信頼区間: 21.2, 52.8]、24週時点での無増悪生存率 (IRRC 判定) は39.5% [95%信頼区間: 24.2, 54.4] であった。コホート P 及び Q では持続的な奏効が認められ、6カ月、9カ月及び12カ月以上奏効が持続した被験者の割合は、IRRC の評価でそれぞれ79.0%、73.7%及び63.2%、並びに92.9%、70.7%及び62.9%であった。

<ニボルマブとプラチナ製剤を含む2剤化学療法の併用投与コホート>

ニボルマブとプラチナ製剤を含む2剤化学療法の併用療法を3週間間隔で最大4サイクル実施後、ニボルマブを3週間間隔で投与した。ニボルマブは5 mg/kg 又は10 mg/kg を、3週間を1サイクルとして各サイクル Day 1 に静脈内投与した。コホート A10、B10 及び C10 のニボルマブの開始用量は10 mg/kg であった。ニボルマブ 5 mg/kg とパクリタキセル及びカルボプラチンの併用療法をコホート C5 で評価した。プラチナ製剤を含む2剤化学療法は3週間を1サイクルとして最大4サイクル静脈内投与した。有害事象は、コホート A10 で12例全例 (100%)、コホート B10 で15例全例 (100%)、コホート C10 で15例全例 (100%)、コホート C5 で14例全例 (100%) に認められ、副作用はそれぞれ10例 (83.3%)、14例 (93.3%)、15例全例 (100%)、14例全例 (100%) に認められた。

1.2.3.1.5 海外第1b 相非盲検用量漸増試験 (CA209004 試験) ^{15, 16)}

切除不能な III/IV 期の悪性黒色腫患者に対してニボルマブと IPI の併用投与又は IPI による前治療後にニボルマブを単剤投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

コホート 1～5 の用量漸増フェーズとコホート 8 の拡大フェーズからなる。

用量漸増フェーズ: スクリーニング期、治療期 (導入期及び維持期)、後観察期、生存追跡期の5期で構成された。導入期に、ニボルマブと IPI を3週間間隔で4回併用投与した後、ニボルマブを3週間間隔で4回投与し、その後の維持期にはニボルマブと IPI を12週間間隔で8回併用投与した。

用量漸増フェーズでは、以下の用量を設定した。

コホート 1：ニボルマブ 0.3 mg/kg + IPI 3 mg/kg

コホート 2：ニボルマブ 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg

コホート 3：ニボルマブ 3 mg/kg + IPI 3 mg/kg

コホート 4：ニボルマブ 10 mg/kg + IPI 3 mg/kg

コホート 5：ニボルマブ 10 mg/kg + IPI 10 mg/kg

拡大フェーズ：スクリーニング期、治療期（併用治療期及び単剤治療期）、後観察期、生存追跡期の 5 期で構成された。拡大フェーズでは、併用治療期にニボルマブ 1 mg/kg と IPI 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後の単剤治療期にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で 48 回投与した。

コホート 1～3 では全体の 53 例中、有害事象は 53 例全例（100%）に、副作用は 51 例（96.2%）に認められた。コホート 8 では 41 例中、有害事象は 41 例全例（100%）に、副作用は 40 例（97.6%）に認められた。

1.2.3.1.6 海外第 I 相非盲検用量漸増試験（CA209016 試験）^{17, 18, 19)}

進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象にしたニボルマブとスニチニブ、パゾパニブ又は IPI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価した。治療歴に基づき、Arm S（ニボルマブ + スニチニブ）、Arm P（ニボルマブ + パゾパニブ）、Arm I-1（ニボルマブ 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg）、Arm I-3（ニボルマブ 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg）、Arm IN-3（ニボルマブ 3 mg/kg + IPI 3 mg/kg）のいずれかの Arm に割り付けた。

Arm S 及び Arm P は用量漸増パートと用量拡大パートから構成され、6 週間間隔の各サイクルの Day 1 及び Day 22 にニボルマブを投与し、スニチニブ又はパゾパニブと併用投与した。用量漸増パートでは、治療歴のある被験者に対してニボルマブ 2 mg/kg を開始用量として用量漸増して（もう 1 つの予定用量は 5 mg/kg）MTD を求めた。用量拡大パートでは、治療歴のない被験者を対象とした。用量漸増パートで決定したニボルマブの MTD が 5 mg/kg 未満であった場合は、その Arm では治療歴のない被験者への用量拡大パートは行わないこととした。

Arm I-1 及び Arm I-3 は、治療歴のある被験者及び治療歴のない被験者を対象とするパートと、各 Arm の拡大パートである最小限の治療歴のある被験者（治療歴のない被験者を含む）を対象とするパートから構成された。Arm IN-3 は、最小限の治療歴のある被験者（治療歴のない被験者を含む）を対象とした。

Arm I-1、Arm I-3 及び Arm IN-3 は、導入期と維持期で構成された。導入期は 3 週間間隔でニボルマブと IPI の併用投与を 4 サイクル、維持期は 6 週間間隔の各サイクルにニボルマブを 2 週間間隔で投与した。許容できない毒性若しくは病勢進行が認められる、又は同意撤回まで治療を継続した。

有害事象は 153 例全例（100%）に認められ、副作用は Arm S のスニチニブ + ニボルマブ 2 mg/kg 併用群で 7 例全例（100%）、スニチニブ + ニボルマブ 5 mg/kg 併用群で 26 例全例（100%）、Arm

P で 20 例全例 (100%)、Arm I-1 で 47 例中 43 例 (91.5%)、Arm I-3 で 47 例中 45 例 (95.7%) 及び Arm IN-3 で 6 例全例 (100%) に認められた。

1.2.3.1.7 海外第 I 相反復投与試験 (CA209039 試験)

再発又は難治性の造血器腫瘍患者を対象に、ニボルマブを投与したときの DLT、MTD 及び第 II 相試験の推奨用量を検討した。ニボルマブは 3 mg/kg を静脈内投与することとし、投与間隔は初回と 2 回目投与の間のみ 3 週間、その後は 2 週間間隔とした。有効性について、ORR は実施医療機関の医師判定で 87.0%、IRRC 判定で 60.9%であり、高い数値を示した。

有害事象は 23 例全例に認められ、副作用は 19 例 (82.6%) に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 13 例 (56.5%) に、Grade 3 以上の副作用は 5 例 (21.7%) に認められた。重篤な有害事象は 8 例 (34.8%) に、重篤な副作用は 3 例 (13.0%) に認められた。

1.2.3.1.8 海外第 Ib 相非盲検試験 (CA209009 試験)

転移性淡明細胞型腎細胞癌患者を対象として、ニボルマブの薬力学的免疫調節活性、安全性及び忍容性を評価するとともに、抗腫瘍効果を予備的に評価した。Arm 1 (0.3 mg/kg 群)、Arm 2 (2 mg/kg 群)、Arm 3 (10 mg/kg 群) 及び Arm 4 (10 mg/kg 未治療群：全身療法未治療患者) に分け、ニボルマブは 3 週間間隔で静脈内投与した。ORR は 0.3 mg/kg 群、2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で、それぞれ 9.1%、18.2%、21.7%及び 12.5%であった。PFS の中央値は、0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で長かった (0.3 mg/kg 群：11.6 週、2 mg/kg 群：12.4 週、10 mg/kg 群：29.9 週、10 mg/kg 未治療群：20.8 週)。OS の中央値は、2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群では未達であり、0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群ではそれぞれ 16.4 カ月及び 25.2 カ月であった。安全性について、過敏症/Infusion reaction は 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で発現頻度がより高かったが、それ以外にニボルマブの毒性に用量依存性は認められなかった。死亡した被験者の割合は、10 mg/kg 未治療群で低く、既治療群間では同程度であった。ニボルマブの毒性による死亡及び Grade 5 の副作用は報告されなかった。全ての被験者において有害事象が 1 回以上発現した。有害事象 (全 Grade、又は Grade 3、4 若しくは 5) の発現頻度に、ニボルマブとの因果関係にかかわらず投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

1.2.3.1.9 国内第 I 相試験 (ONO-4538-04 試験)^{20, 21)}

根治照射不能な IIIB/IV 期又は再発の非小細胞肺癌患者に対するニボルマブと化学療法の併用投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。ニボルマブ 10 mg/kg を 3 週間間隔で投与し、また組織型に基づき次のいずれかの Arm に割り付け、化学療法を 3 週間間隔で併用投与した。ゲムシタビンは 3 週間で Day 1 と Day 8 に 2 回投与した。未治療の扁平上皮癌又は非扁平上皮癌は、Arm A としてシスプラチン (80 mg/m²) + ゲムシタビン (1,250 mg/m²)、未治療の非扁平上皮癌は、Arm B としてシスプラチン (75 mg/m²) + ペメトレキセド (500 mg/m²) 又は Arm C としてカルボ

プラチン (AUC 6 mg/mL・min) + パクリタキセル (200 mg/m²) + ベバシズマブ (15 mg/kg)、既治療の扁平上皮癌又は非扁平上皮癌は、Arm D としてドセタキセル (75 mg/m²) を投与した。主要評価項目とした安全性及び忍容性については、Arm A (6 例) の 1 例に認められた ALT 増加が DLT と判定された。Arm B (6 例)、Arm C (6 例) 及び Arm D (6 例) では DLT は認められなかった。有害事象及び副作用はニボルマブと化学療法を併用投与された 24 例全例に認められた。探索的評価項目とした奏効率は Arm A で 50.0% [95%信頼区間：11.8, 88.2]、Arm B で 50.0% [95%信頼区間：11.8, 88.2]、Arm C で 100% [95%信頼区間：54.1, 100.0]、Arm D で 16.7% [95%信頼区間：0.4, 64.1] であった。

1.2.3.1.10 国内医師主導第 I 相試験 (NCCH1606 試験)²²⁾

小児患者 (難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の悪性固形腫瘍) におけるニボルマブ投与の小児推奨用量の決定、ニボルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討した。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の治療歴のない、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 (コホート 1：年齢 1~18 歳 6 例、コホート 2：年齢 1~24 歳 20 例) にニボルマブ 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目としたコホート 1 における DLT 相当の有害事象の発現頻度について、DLT 相当の有害事象は認められなかったことから、本試験における小児推奨用量は 3 mg/kg と決定した。副次的評価項目とした安全性について、コホート 1 及びコホート 2 においてニボルマブを投与された 26 例中、有害事象は 25 例 (96.2%) に、副作用は 23 例 (88.5%) に認められた。26 例中、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 規準 (2007) に基づく治験責任医師判定] は CR で、PFS は 8.8 カ月であった。古典的ホジキンリンパ腫患者 (1 例) で認められた副作用は、AST 増加 (Grade 1) であった。

1.2.3.2 第 I/II 相試験

1.2.3.2.1 海外第 I/II 相非盲検試験 (CA209032 試験)

治療歴を有する進行又は転移性胃癌に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。被験者はニボルマブ単剤治療群又はニボルマブと IPI の併用治療群のいずれかに無作為に割り付けされた。ニボルマブ単剤治療群の用量は 3 mg/kg であった。併用治療群はニボルマブ 1 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg で開始された。ニボルマブが投与された 59 例において、主要評価項目とした BOR (BICR 判定) は CR が 0 例 (0%)、PR が 4 例 (6.8%) であり、ORR (BICR 判定) は 6.8% [95%信頼区間：1.9, 16.5] であった。副次評価項目とした PFS (BICR 判定) の中央値は 1.45 カ月であった。無増悪生存率は、3 カ月時点で 29.6% [95%信頼区間：18.1, 42.2]、6 カ月時点で 11.9% [95%信頼区間：4.9, 22.3]、12 カ月時点で 9.9% [95%信頼区間：3.7, 19.8] であった。OS の中央値は 5.13 カ月であった。全生存率は、3 カ月時点で 70.5% [95%信頼区間：56.9, 80.6]、6 カ月時点で 50.0% [95%信頼区間：36.2, 62.3]、12 カ月時点で 39.4% [95%信頼区間：26.3, 52.3] であった。

ニボルマブを投与された 59 例中、有害事象は 98.3% (58 例) に、副作用は 69.5% (41 例) に認められた。

1.2.3.3 第 II 相試験

1.2.3.3.1 国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験) ^{23、24)}

根治切除不能な III/IV 期又は再発の悪性黒色腫に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブ 2 mg/kg を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与し、6 週を 1 サイクルとした。主要評価項目とした全奏効率 (中央判定) では、奏効が 35 例中 8 例に認められ、全奏効率は 22.9% [90%信頼区間: 13.4, 36.2] であった。90%信頼区間の下限はダカルバジン単剤の臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率 12.5% を上回った。副次評価項目とした最良総合効果 (中央判定) は、35 例のうち CR が 1 例 (2.9%)、PR が 7 例 (20.0%)、SD が 15 例 (42.9%)、PD が 11 例 (31.4%) 及び評価不能が 1 例 (2.9%) であった。OS の中央値は 473.0 日であった。PFS の中央値は、中央判定で 169.0 日、治験実施施設の医師判定で 184.0 日であった。有害事象はニボルマブを投与された 35 例全例 (100%) に認められ、副作用は 30 例 (85.7%) に認められた。

1.2.3.3.2 国内第 II 相試験 (ONO-4538-08 試験) ^{25、26)}

化学療法未治療の根治切除不能な III/IV 期又は再発の悪性黒色腫に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブ 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与し、6 週を 1 サイクルとした。主要評価項目とした奏効率 (中央判定) では、24 例中 7 例に奏効が認められ、全奏効率は 29.2% [90%信頼区間: 16.7, 45.9] であった。90%信頼区間の下限はダカルバジン単剤の臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率 6.0% を上回った。副次評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定) では 24 例中 11 例に奏効が認められ、奏効率は 45.8% であった。OS は中央値に到達しなかった。PFS (中央判定) の中央値は、5.75 カ月 [90%信頼区間: 2.79, 未達] であった。最良総合効果 (中央判定) は、24 例中 PR が 7 例、SD が 9 例及び PD が 7 例であった。また、1 例は測定可能病変なしと判定された。ニボルマブを投与された 24 例中、有害事象は 22 例 (91.7%) に、副作用は 18 例 (75.0%) に認められた。

1.2.3.3.3 海外第 II 相二重盲検 QT/QTc 評価試験 (CA209010 試験) ^{27、28)}

1 剤以上の血管新生阻害剤の前治療歴のある進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、ニボルマブ (0.3 mg/kg 群: 59 例、2 mg/kg 群: 54 例、10 mg/kg 群: 54 例) を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与した。12 誘導心電図をベースラインとサイクル 1 及び 7 の投与前、静脈内投与直後及び 3 時間後に各 3 回ずつ測定し、12 誘導心電図測定中央機関へ盲検下で提供して時間間隔を評価した。心電図の評価対象とした 146 例にて検討を行った 0.3~10 mg/kg までの範囲において、ニボルマブは QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。また、QTcF のベースラインからの変化量と血清ニボルマブ濃度との間に関連性は認められなかった。

主要評価項目とした PFS（実施施設の医師判定）において、ニボルマブの各用量群の中央値は、0.3 mg/kg 群では 2.69 カ月 [80%信頼区間：1.81, 3.02]、2 mg/kg 群では 4.04 カ月 [80%信頼区間：2.76, 4.24]、10 mg/kg 群では 4.17 カ月 [80%信頼区間：2.79, 5.49] であった。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）は、0.3 mg/kg 群で 20.0% [80%信頼区間：13.4, 28.2]、2 mg/kg 群で 22.2% [80%信頼区間：15.0, 31.1] 及び 10 mg/kg 群で 20.4% [80%信頼区間：13.4, 29.1] であった（ p 値>0.99、正確な Cochran-Armitage 傾向検定）。OS の中央値は、0.3 mg/kg 群では 18.45 カ月 [80%信頼区間：16.23, 23.98]、2 mg/kg 群では 25.46 カ月 [80%信頼区間：19.78, 31.24] 及び 10 mg/kg 群では 24.82 カ月 [80%信頼区間：15.31, 25.95] であった。有害事象は、ニボルマブ 0.3 mg/kg 群で 59 例中 58 例（98.3%）、2 mg/kg 群で 54 例全例（100%）及び 10 mg/kg 群で 54 例中 53 例（98.1%）に認められ、副作用はそれぞれ 45 例（76.3%）、36 例（66.7%）及び 41 例（75.9%）に認められた。

1.2.3.3.4 国内第 II 相非盲検試験（ONO-4538-17 試験）²⁹⁾

未治療の根治切除不能な III/IV 期又は再発の悪性黒色腫に対するニボルマブと IPI の併用投与時の有効性及び安全性を検討した。スクリーニング期、治療期、後観察期及び追跡調査で構成され、治療期は 42 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 及び 2 はニボルマブ及び IPI を 3 週間間隔で各 2 回（2 サイクルで計 4 回）併用投与し、サイクル 3 以降はニボルマブを 2 週間間隔で投与した。主要評価項目とした奏効率（中央判定）では、30 例中 10 例に奏効が認められ、奏効率は 33.3% [95%信頼区間：17.3, 52.8] であった。95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 23.8% を上回らなかった。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）では、30 例中 13 例に奏効が認められ、奏効率は 43.3% であった。95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 23.8% を上回った。最良総合効果（中央判定）は、30 例中 CR が 1 例（3.3%）、PR が 9 例（30.0%）、SD が 12 例（40.0%）、PD が 7 例（23.3%）、評価不能が 1 例（3.3%）であった。病勢制御率（中央判定）（最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された患者の割合）は、73.3% であった。OS は中央値に到達しなかった。PFS（中央判定）は中央値に到達しなかった。ニボルマブを投与された 30 例全例（100%）に有害事象及び副作用が認められた。

1.2.3.3.5 海外第 II 相二重盲検比較試験（CA209069 試験）^{30、31、32)}

未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブと IPI の併用投与と IPI 単剤投与の有効性及び安全性を比較検討した。ニボルマブと IPI の併用群はニボルマブ 1 mg/kg と IPI 3 mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回併用投与した後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与し、IPI 単剤群はニボルマブのプラセボと IPI 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回併用投与した後、ニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で投与した。主要評価項目とした *BRAF* 遺伝子野生型被験者での奏効率（実施施設の医師判定）は、IPI 単剤群 10.8% に対し、併用群 61.1% [95%信頼区間：48.9, 72.4] であった。副次評価項目とした *BRAF* 遺伝子野生型被験者の PFS（実施施設の医師判定）につい

て、IPI 単剤投与に対する併用投与のハザード比は 0.40 [95%信頼区間 : 0.23, 0.68、 $p=0.0006$ 、log-rank 検定] であった。PFS の中央値は、併用群で到達せず、IPI 単剤群で 4.44 カ月 [95%信頼区間 : 2.76, 5.75] であった。*BRAF* 遺伝子変異陽性被験者の奏効率（実施施設の医師判定）は、IPI 単剤群 10.0%に対し、併用群 52.2%であった。*BRAF* 遺伝子変異陽性被験者の PFS（実施施設の医師判定）の中央値は、併用群で 8.51 カ月、IPI 単剤群で 2.73 カ月であった。有害事象は、併用群で 94 例全例（100%）に、IPI 単剤群で 46 例中 45 例（97.8%）に認められ、副作用は、それぞれ 86 例（91.5%）、43 例（93.5%）であった。

1.2.3.3.6 国内第 II 相試験（ONO-4538-05 試験）^{33, 34)}

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 IIIB/IV 期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。日本人扁平上皮非小細胞肺癌患者（35 例）にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率（中央判定）は 25.7%（35 例中 9 例 [95%信頼区間 : 14.2, 42.1]）であり、95%信頼区間の下限は帰無仮説である閾値奏効率 9.0%を上回った。副次評価項目とした奏効率（治験実施施設の医師判定）は 20.0%（35 例中 7 例 [95%信頼区間 : 10.0, 35.9]）であった。OS の中央値は未達であった。PFS（中央判定）の中央値は 128.0 日であった。PFS（実施施設の医師判定）の中央値は 82.0 日であった。最良総合効果（中央判定）は、35 例中 PR が 9 例（25.7%）、SD が 10 例（28.6%）、PD が 16 例（45.7%）であった。ニボルマブを投与された 35 例中、有害事象は 33 例（94.3%）に、副作用は 24 例（68.6%）に認められた。

1.2.3.3.7 国内第 II 相試験（ONO-4538-06 試験）^{35, 36)}

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 IIIB/IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。日本人非扁平上皮非小細胞肺癌患者（76 例）にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率（中央判定）は 19.7%（76 例中 15 例 [95%信頼区間 : 12.3, 30.0]）であり、95%信頼区間の下限は帰無仮説である閾値奏効率 9.0%を上回った。副次評価項目とした奏効率（治験実施施設の医師判定）は 22.4%（76 例中 17 例 [95%信頼区間 : 14.5, 32.9]）であった。OS の中央値は未達であった。PFS（中央判定）の中央値は 85.0 日であった。PFS（実施施設の医師判定）の中央値は 84.0 日であった。最良総合効果（中央判定）は、76 例中 CR が 2 例（2.6%）、PR が 13 例（17.1%）、SD が 21 例（27.6%）、PD が 38 例（50.0%）、評価不能が 1 例（1.3%）であった。また、1 例は中央判定にて測定可能病変なしと判定された。ニボルマブを投与された 76 例中、有害事象は 75 例（98.7%）に、副作用は 64 例（84.2%）に認められた。

1.2.3.3.8 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療中又は治療後に増悪した、進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、ニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブは 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした ORR（IRRC 判定）は、単回静脈内投与した時には 12.0%（117 例中 14 例 [95%信頼区間：6.7, 19.3]）であった。探索的評価項目とした PFS（IRRC 判定）の中央値は 1.9 カ月で、6 カ月時点の無増悪生存率は 26.6%であった。全ての被験者で少なくとも 1 件以上の有害事象が、投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した。発現頻度が高かった有害事象（20%以上の発現頻度）は、疲労（48.7%）、呼吸困難（35.9%）、食欲減退（33.3%）、咳嗽（29.1%）、悪心（28.2%）及び便秘（23.1%）であった。

1.2.3.3.9 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）^{37, 38)}

再発又は難治性のホジキンリンパ腫に対するニボルマブの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。再発又は難治性の日本人古典的ホジキンリンパ腫患者（17 例）に、2 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目にニボルマブ 3 mg/kg を投与した。主要評価項目とした奏効率（中央判定）は 75.0%（16 例中 12 例 [95%信頼区間：47.6, 92.7]）であった。奏効率の 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）は 56.3%（16 例中 9 例）であった。OS 及び PFS（中央判定）の中央値は推定できなかった。副作用はニボルマブを投与された 17 例全例（100%）に認められた。

1.2.3.3.10 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）^{39, 40)}

ASCT 施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫に対する有効性及び安全性を検討した。ASCT 施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者（243 例）を対象とし、コホート A～C の 3 コホートを設定した。コホート A はブレンツキシマブ ベドチン未治療の古典的ホジキンリンパ腫患者（63 例）、コホート B は ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者（80 例）、コホート C は ASCT 施行の前、後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある古典的ホジキンリンパ腫患者（100 例）を対象とした。ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。コホート B を有効性評価対象、コホート A～C を安全性評価対象とした。コホート B において、主要評価項目とした奏効率（中央判定）は 66.3%（80 例中 53 例 [95%信頼区間：54.8, 76.4]）であった。奏効率の 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）は 72.5%（80 例中 58 例）であった。副作用（臨床検査値異常を含む）は、コホート B ではニボルマブを投与された 80 例中 72 例（90.0%）に、コホート A+B+C では 243 例中 185 例（76.1%）に認められた。

1.2.3.3.11 国内第 II 相試験（ONO-4538-41 試験）⁴¹⁾

ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で、前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（34 例）に、ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率（中央判定、m-RECIST）は 29.4%（34 例中 10 例 [95%信頼区間：16.8, 46.2]）であり、事前に設定した閾値奏効率 19.2%を上回った。また、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った。副次評価項目とした奏効率（実施医療機関による医師判定、m-RECIST）は 29.4%（34 例中 10 例）であった。病勢制御率（中央判定、m-RECIST）は、67.6%であった。OS は中央値に到達しなかった。PFS（中央判定、m-RECIST）の中央値は 6.1 カ月であった。最良総合効果（中央判定、m-RECIST）は、34 例中 CR が 0 例、PR が 10 例、SD が 13 例、PD が 9 例、評価不能が 2 例であり、評価不能のうち 1 例は中央判定にて測定可能病変なしと判定された。ニボルマブを投与された 34 例中、有害事象は 32 例（94.1%）に、副作用は 23 例（67.6%）に認められた。

1.2.3.3.12 国内第 II 相非盲検試験（ONO-4538-39 試験）

進行又は再発の子宮頸癌、子宮体癌及び軟部肉腫に対し、ニボルマブを投与した際の有効性及び安全性について多角的に検討した。進行又は再発の子宮頸癌、子宮体癌及び軟部肉腫患者に、ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与した。ニボルマブが投与された 64 例中、MSI-High を有する被験者は 2 例であった。うち 1 例は、ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で 14 回投与された後に Grade 1 の肺臓炎を発現し、約 1 カ月後に Grade 2 に悪化し、治療期を終了した。有効性について、BOR（医師判定）は PR であり、TTR 及び DOR はそれぞれ 3.0 カ月及び 6.2 カ月であった。OS 及び PFS はそれぞれ 9.7 カ月及び 9.2 カ月であった。治療期に重篤な有害事象及び非重篤な Grade 3 以上の副作用は認められなかった。もう 1 例は、ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で 13 回投与された。有効性について、BOR（医師判定）は PR であり、TTR 及び DOR はそれぞれ 1.4 カ月及び 4.2 カ月であった。OS 及び PFS はそれぞれ 5.7 カ月及び 5.6 カ月であった。治療期に有害事象は認められなかった。

1.2.3.3.13 海外第 II 相非盲検試験（CA209142 試験）^{42、43、44、45)}

<単剤投与コホート>

MSI-High 又は dMMR を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した再発又は転移性の結腸・直腸癌に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する結腸・直腸癌患者（74 例）に、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率（実施施設の医

師判定)は31.1% (74例中23例 [95%信頼区間: 20.8, 42.9])であった。副次評価項目とした奏効率 (IRRC判定)は27.0% (74例中20例 [95%信頼区間: 17.4, 38.6])であった。有害事象は74例中71例 (95.9%)に、副作用は51例 (68.9%)に認められた。

<併用投与コホート>

MSI-High 又は dMMR を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した再発又は転移性の結腸・直腸癌に対するニボルマブと IPI の併用療法の有効性及び安全性を検討した。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する結腸・直腸癌患者 (119例) に、ニボルマブ 3 mg/kg と IPI 1 mg/kg を3週間間隔で計4回併用投与した後、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔で投与した。主要評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定)は54.6% (119例中65例 [95%信頼区間: 45.2, 63.8])であった。副次評価項目とした奏効率 (IRRC判定)は48.7% (119例中58例 [95%信頼区間: 39.5, 58.1])であった。有害事象は119例中118例 (99.2%)に、副作用は87例 (73.1%)に認められた。

1.2.3.3.14 国際共同第Ⅱ相非盲検試験 (CA209275 試験)

プラチナ製剤による治療後に進行又は再発した転移性又は切除不能な尿路上皮癌を有し、PD-L1 が発現している腫瘍が認められた被験者及び治験薬を投与された全被験者におけるニボルマブの有効性及び安全性を検討した。プラチナ製剤による治療後に進行又は再発した転移性又は切除不能な尿路上皮癌患者を、スクリーニング期から治療期までの間に提供された組織の PD-L1 発現量で3コホート (5%以上、5%未満、判定不能)に分け、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔で静脈内投与した。ニボルマブが投与された270例中、MSI-High を有する被験者は2例であった。うち1例は、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔で9回投与され、本人の希望により治療期を終了後、病勢進行により死亡した。有効性について、BOR (医師判定)はSDであり、OS及びPFSはいずれも5.8カ月であった。認められた重篤な有害事象は、下痢、胃の蜂巣炎及び恥骨上の腫瘤 (いずれも Grade 3)であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。非重篤な Grade 3 の副作用としてリパーゼ増加が報告された。もう1例は、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔で4回投与され、本人の希望により治療期を終了した。有効性について、BOR (医師判定)はCRであり、TTR及びDORはそれぞれ5.6カ月及び2.9カ月であった。OS及びPFSはそれぞれ10.0カ月及び8.5カ月であった。治療期に重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.3.15 国内第Ⅱ相非盲検試験 (ONO-4538-07 試験) ^{46, 47)}

標準治療 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、プラチナ製剤及びタキサン系薬剤)に不応又は不耐の食道癌に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討した。標準治療 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、プラチナ製剤、タキサン系薬剤)に不応又は不耐の食道癌患者 (65例)に、ニボルマブ 3 mg/kg を2週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率 (中央判定)は17.2%

(64 例中 11 例 [95%信頼区間 : 9.9, 28.2]) であった。副次評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定) は 21.9% (64 例中 14 例 [95%信頼区間 : 13.5, 33.4]) であった。OS の中央値は 10.78 カ月であった。PFS (中央判定) の中央値は 1.51 カ月であった。最良総合効果 (中央判定) は、64 例中 CR が 3 例 (4.7%)、PR が 8 例 (12.5%)、SD が 16 例 (25.0%)、PD が 29 例 (45.3%)、評価不能が 3 例 (4.7%) であった。有害事象は 65 例中 56 例 (86.2%) に、副作用は 40 例 (61.5%) に認められた。

1.2.3.4 第 III 相試験

1.2.3.4.1 海外第 III 相二重盲検比較試験 (CA209066 試験) ⁴⁸⁾

未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象として、ニボルマブ又はダカルバジンを投与した際の OS を評価し、臨床的有用性を比較した。*BRAF* 変異のない化学療法未治療の悪性黒色腫患者 (418 例) に対し、ニボルマブ群はニボルマブ 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与し、ダカルバジンのプラセボを 3 週間間隔で静脈内投与した。ダカルバジン群はダカルバジン 1,000 mg/m² を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与し、ニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした OS はニボルマブ群では中央値に未達であった。ダカルバジン群の OS の中央値は 10.84 カ月 [95%信頼区間 : 9.33, 12.09] であった。副次評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定) はニボルマブ群の 40.0% に対し、ダカルバジン群では 13.9% (オッズ比 4.06 [95%信頼区間 : 2.52, 6.54, 両側 $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定]) であった。PFS (実施施設の医師判定) の中央値は、ニボルマブ群で 5.06 カ月 [95%信頼区間 : 3.48, 10.81]、ダカルバジン群で 2.17 カ月 [95%信頼区間 : 2.10, 2.40] (ハザード比 0.43 [95%信頼区間 : 0.34, 0.56, $p < 0.0001$ 、層別 log-rank 検定]) であった。最良総合効果 (実施施設の医師判定) として、CR となった患者の割合はニボルマブ群 7.6%、ダカルバジン群では 1.0% であった。有害事象は、ニボルマブを投与された 206 例中 192 例 (93.2%) に、ダカルバジン投与された 205 例中 194 例 (94.6%) に認められ、副作用は、それぞれ 153 例 (74.3%)、155 例 (75.6%) に認められた。

1.2.3.4.2 海外第 III 相非盲検比較試験 (CA209037 試験) ^{49, 50)}

進行悪性黒色腫患者において、ニボルマブ投与による ORR を評価 (ニボルマブが投与され追跡期間が 6 カ月以上の最初の 120 例を対象とした非比較評価) した。また、OS を治験医師が選択した化学療法 (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) との間で比較した。IPI 又は *BRAF* 阻害剤を含む化学療法歴を有する悪性黒色腫患者を対象として、ニボルマブは 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与した。化学療法群は、ダカルバジン 1,000 mg/m² を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与、又はカルボプラチン AUC 6 mg/mL・min を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与及びパクリタキセル 175 mg/m² を 1 日 1 回、3 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした奏効率 (IRRC 判定) は、ニボルマブ群では 31.7% (120 例中 38 例)、化学療法群では 10.6% (47 例中 5 例) であった。奏効率に関する重み付けをしない群間差は 21.0 [95%信頼区

間：6.8, 31.7] であった。OS (Ad hoc 中間報告) の中央値は、ニボルマブ群 15.47 カ月 [95%信頼区間：12.39, 未達]、化学療法群 13.67 カ月 [95%信頼区間：11.50, 未達] であった。6 カ月時点の生存率は、ニボルマブ群 76.7%、化学療法群 78.6% であった。副次評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告) は、ニボルマブ群では 25.4% (272 例中 69 例)、化学療法群では 8.3% (133 例中 11 例) であった。奏効率に関する重み付けをしない群間差は 17.1 [95%信頼区間：9.5, 23.7] であった。PFS (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告) の中央値は、化学療法群の 2.69 カ月 [95%信頼区間：2.17, 3.71] に対して、ニボルマブ群で 3.42 カ月 [95%信頼区間：2.43, 4.90] と、ニボルマブ群の方が長かった。6 カ月時点の無増悪生存率は、ニボルマブ群では 42%、化学療法群では 29% であった。最良総合効果 (実施施設の医師判定) (Ad hoc 中間報告) については、ニボルマブ群 272 例中、CR は 10 例 (3.7%)、PR は 59 例 (21.7%)、SD は 69 例 (25.4%) であった。化学療法群 133 例では CR はおらず、PR は 11 例 (8.3%)、SD は 35 例 (26.3%) であった。有害事象は、ニボルマブ群 268 例中 265 例 (98.9%)、化学療法群 102 例中 95 例 (93.1%) に認められ、副作用はそれぞれ 199 例 (74.3%)、85 例 (83.3%) に認められた。

1.2.3.4.3 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) ^{51, 52)}

完全切除後の再発リスクが高い IIIb/c 期又は IV 期の悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブと IPI の有効性を無再発生存期間に基づき比較した。ニボルマブ群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。さらに、IPI のプラセボを 3 週間間隔で 4 回併用投与後、投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で併用投与した。IPI 群は IPI 10 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与後、投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で投与した。さらに、ニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で併用投与した。主要評価項目とした無再発生存期間について、IPI 群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.65 [97.56%信頼区間：0.51, 0.83, $p < 0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で無再発生存期間の有意な延長が認められた。副次評価項目とした PD-L1 発現状況別の無再発生存期間について、PD-L1 発現率 1% 以上におけるニボルマブ群の IPI 群に対するハザード比は 0.56 [95%信頼区間：0.42, 0.73]、PD-L1 発現率 1% 未満では 0.82 [95%信頼区間：0.59, 1.16]、PD-L1 発現率 5% 以上では 0.50 [95%信頼区間：0.32, 0.78]、PD-L1 発現率 5% 未満では 0.71 [95%信頼区間：0.56, 0.91] であった。有害事象は、ニボルマブ群で 452 例中 438 例 (96.9%) に、IPI 群で 453 例中 446 例 (98.5%) に認められ、副作用はそれぞれ 385 例 (85.2%)、434 例 (95.8%) に認められた。

1.2.3.4.4 海外第 III 相二重盲検比較試験 (CA209067 試験) ^{53, 54, 55, 56)}

未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブ単剤投与及びニボルマブと IPI の併用投与の有効性及び安全性について IPI 単剤投与と比較検討した。ニボルマブ単剤群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与し、ニボルマブと IPI の併用群はニボルマブ 1 mg/kg と IPI 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回併用投与した後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与し、IPI 単剤群は IPI 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した。主要評価項目とした PFS (実施施設の医師判定)

について、IPI 単剤群に対するニボルマブ単剤群のハザード比は 0.57 [99.5%信頼区間 : 0.43, 0.76、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ単剤群の PFS は有意に延長した。また、IPI 単剤群に対する併用群のハザード比は 0.42 [99.5%信頼区間 : 0.31, 0.57、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群の PFS は有意に延長した。OS について、IPI 単剤群に対するニボルマブ単剤群のハザード比は 0.63 [98%信頼区間 : 0.48, 0.81、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ単剤群の生存期間は有意に延長した。また、IPI 単剤群に対する併用群のハザード比は 0.55 [98%信頼区間 : 0.42, 0.72、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群の生存期間は有意に延長した。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）は、ニボルマブ単剤群で 43.7%、併用群で 57.6%、IPI 単剤群で 19.0% であり、IPI 単剤群と比較してニボルマブ単剤群（オッズ比 3.40 [99.5%信頼区間 : 2.02, 5.72、 $p<0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定]）及び併用群（オッズ比 6.11 [99.5%信頼区間 : 3.59, 10.38、 $p<0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定]）で有意に高かった。PD-L1 発現率別の OS について探索的に解析した。PD-L1 発現率 1%未満の OS 中央値は、併用群では到達せず、ニボルマブ単剤群で 23.46 [95%信頼区間 : 13.01, 未達] カ月、IPI 単剤群で 18.56 [95%信頼区間 : 13.67, 23.20] カ月であった。また、PD-L1 発現率 1%以上の生存期間中央値は、併用群及びニボルマブ単剤群では到達せず、IPI 単剤群で 22.11 [95%信頼区間 : 17.08, 29.67] カ月であった。有害事象は、ニボルマブ単剤群で 313 例中 312 例 (99.7%)、併用群で 313 例中 312 例 (99.7%)、IPI 単剤群で 311 例中 308 例 (99.0%) に認められ、副作用は、それぞれ 270 例 (86.3%)、300 例 (95.8%) 及び 268 例 (86.2%) に認められた。

1.2.3.4.5 海外第 III 相非盲検比較試験（CA209017 試験）⁵⁷⁾

プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌を対象に、ドセタキセルを対照としてニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブは 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75 mg/m² を静脈内投与した。主要評価項目とした OS について、ドセタキセルに対するニボルマブのハザード比は 0.59 [96.85%信頼区間 : 0.43, 0.81、 $p=0.0002$ 、層別 log-rank 検定] であった。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）はニボルマブ群の 20.0% [95%信頼区間 : 13.6, 27.7] に対し、ドセタキセル群は 8.8% [95%信頼区間 : 4.6, 14.8] であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0083$ ）。PFS はニボルマブ群で有意な改善が認められた（ハザード比 0.62 [95%信頼区間 : 0.47, 0.81、 $p=0.0004$ 、層別 log-rank 検定]）。有害事象は、ニボルマブ群 131 例及びドセタキセル群 129 例のうちのいずれも 96.9%の被験者で、投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した。そのうち副作用はニボルマブ群で 58.0%及びドセタキセル群で 86.0%に認められた。

1.2.3.4.6 海外第 III 相非盲検比較試験 (CA209057 試験) ⁵⁸⁾

プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG PS 0 及び 1) を対象に、ドセタキセルを対照としてニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブは 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75 mg/m² を静脈内投与した。主要評価項目とした OS について、ドセタキセル群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.73 [95.92%信頼区間 : 0.59, 0.89、p=0.0015、層別 log-rank 検定] であった。副次評価項目とした奏効率はニボルマブ群の 19.2% [95%信頼区間 : 14.8, 24.2] に対し、ドセタキセル群は 12.4% [95%信頼区間 : 8.8, 16.8] であった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p=0.0246)。PFS は、ニボルマブ群とドセタキセル群に統計学的に有意な差は認められなかった (ハザード比 0.92 [95%信頼区間 : 0.77, 1.11、p=0.3932、層別 log-rank 検定])。有害事象は、ニボルマブ群の 97.6% の被験者及びドセタキセル群の 98.9% の被験者で 1 件以上が、投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した。そのうち副作用はニボルマブ群で 69.3% 及びドセタキセル群で 88.1% に認められた。

1.2.3.4.7 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験 [Part 1]) ^{59、60)}

化学療法未治療の IV 期又は再発の非小細胞肺癌患者を対象とした、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法に対する、ニボルマブと IPI の併用投与時、又はニボルマブとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用投与時の有効性と安全性を比較検討した。ニボルマブと IPI の併用群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で、IPI 1 mg/kg を 6 週間間隔で併用投与した。ニボルマブ群はニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で投与した。ニボルマブと化学療法の併用群はニボルマブ 360 mg とプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法を 3 週間間隔で最大 4 サイクル併用投与し、その後ニボルマブ 360 mg を 3 週間間隔で投与した。化学療法群はプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法を、3 週間間隔で最大 4 サイクル投与した。主要評価項目とした PD-L1 $\geq$ 1% の被験者 (Part 1a) の OS について、化学療法群 (C 群) に対するニボルマブと IPI の併用群 (B 群) のハザード比は 0.79 [97.72%信頼区間 : 0.65, 0.96、p=0.0066、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブと IPI の併用群 (B 群) で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした PD-L1<1% の被験者 (Part 1b) の OS について、化学療法群 (F 群) に対するニボルマブと化学療法の併用群 (G 群) のハザード比は 0.78 [97.72%信頼区間 : 0.60, 1.02、p=0.0352、層別 log-rank 検定] であり、両群間に有意差は認められなかった。また、検定対象とされなかった PD-L1<1% の被験者の OS について、化学療法群 (F 群) に対するニボルマブと IPI の併用群 (D 群) のハザード比は 0.62 [95%信頼区間 : 0.48, 0.78] であった。PD-L1 $\geq$ 1% の被験者の PFS (BICR) について、化学療法群 (C 群) に対するニボルマブと IPI の併用群 (B 群) のハザード比は 0.82 [97.5%信頼区間 : 0.67, 0.99] であった。PD-L1<1% の被験者の PFS (BICR) について、化学療法群 (F 群) に対するニボルマブと化学療法の併用群 (G 群) のハザード比は 0.73 [97.72%信頼区間 : 0.56, 0.95、p=0.0070、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブと化学療法の併用群 (G 群) で PFS (BICR) の有意な延長が示された。また、検定対象とされなかった PD-

L1<1%の被験者の PFS (BICR) について、化学療法群 (F 群) に対するニボルマブと IPI の併用群 (D 群) のハザード比は 0.75 [95%信頼区間: 0.59, 0.96] であった。PD-L1 $\geq$ 1%の被験者の奏効率 (BICR) は、ニボルマブと IPI の併用群 (B 群) で 35.9% [95%信頼区間: 31.1, 40.8]、化学療法群 (C 群) で 30.0% [95%信頼区間: 25.5, 34.7] であった。PD-L1<1%の被験者の奏効率 (BICR) は、ニボルマブと IPI の併用群 (D 群) で 27.3% [95%信頼区間: 21.0, 34.3]、ニボルマブと化学療法の併用群 (G 群) で 37.9% [95%信頼区間: 30.7, 45.4]、化学療法群 (F 群) で 23.1% [95%信頼区間: 17.3, 29.8] であった。有害事象は、ニボルマブと IPI 併用の統合群 (B+D 群) で 576 例中 568 例 (98.6%)、ニボルマブと化学療法の併用群 (G 群) で 172 例全例 (100%)、化学療法統合群 (C+F 群) で 570 例中 554 例 (97.2%) に認められ、副作用はそれぞれ 442 例 (76.7%)、159 例 (92.4%) 及び 467 例 (81.9%) に認められた。

1.2.3.4.8 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験)⁶¹⁾

化学療法未治療の IV 期又は再発の非小細胞肺癌患者に対するプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法を対照として、ニボルマブ、IPI 及び化学療法の併用投与の有効性及び安全性を検討した。ニボルマブ、IPI 及び化学療法の併用群はニボルマブ 360 mg を 3 週間間隔で、IPI 1 mg/kg を 6 週間間隔で、化学療法を 3 週間間隔で 2 サイクル併用投与した。化学療法群は化学療法を、3 週間で 1 サイクルとして各サイクル Day 1 に投与し計 4 サイクル実施した。主要評価項目とした OS について、化学療法群に対する併用群のハザード比は 0.69 [96.71%信頼区間: 0.55, 0.87, $p=0.0006$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした PFS (BICR) について、化学療法群に対する併用群のハザード比は 0.70 [97.48%信頼区間: 0.57, 0.86, $p=0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群で PFS の有意な延長が示された。奏効率 (BICR) は併用群で 37.7% [95%信頼区間: 32.7, 42.9]、化学療法群で 25.1% [95%信頼区間: 20.7, 30.0] であった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0003$)。有害事象は、併用群で 358 例中 355 例 (99.2%)、化学療法群で 349 例中 341 例 (97.7%) に認められ、副作用はそれぞれ 322 例 (89.9%)、304 例 (87.1%) に認められた。

1.2.3.4.9 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (ONO-4538-52 試験)⁶²⁾

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を対象に、プラセボ、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法を対照としてニボルマブ、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの併用療法の有効性及び安全性を検討した。ニボルマブ併用群はニボルマブ 360 mg 及びベバシズマブ 15 mg/kg を 3 週間間隔で、カルボプラチン AUC 6 mg/mL $\cdot$ min、パクリタキセル 200 mg/m² を 3 週間間隔で 4 サイクル、最大 6 サイクル併用投与した。プラセボ併用群はプラセボ及びベバシズマブ 15 mg/kg を 3 週間間隔で、カルボプラチン AUC 6 mg/mL $\cdot$ min、パクリタキセル 200 mg/m² を 3 週間間隔で 4 サイクル、最大 6 サイクル併用投与した。主要評価項目とした PFS (IRRC 判定) について、プラセボ併用群に対するニボ

ルマブ併用群のハザード比は 0.56 [96.37%信頼区間 : 0.43, 0.71、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ併用群で PFS の有意な延長が示された。副次評価項目とした OS について、プラセボ併用群に対するニボルマブ併用群のハザード比は 0.85 [95%信頼区間 : 0.63, 1.14] であった。奏効率 (IRRC 判定) はニボルマブ併用群で 61.5% [95%信頼区間 : 55.4, 67.2]、プラセボ併用群で 50.5% [95%信頼区間 : 44.5, 56.6] であった。有害事象は、ニボルマブ併用群で 273 例中 271 例 (99.3%)、プラセボ併用群で 275 例全例 (100%) に認められ、副作用はそれぞれ 269 例 (98.5%) 及び 274 例 (99.6%) に認められた。

1.2.3.4.10 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) ^{63, 64, 65)}

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腎細胞癌患者において、ニボルマブとエベロリムスを投与したときの臨床的有用性及び安全性を比較検討した。ニボルマブ群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。エベロリムス群はエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回、経口投与した。主要評価項目とした OS について、エベロリムス群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.73 [98.52%信頼区間 : 0.57, 0.93、 $p=0.0018$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした奏効率 (実施施設の医師判定) はニボルマブ群で 25.1% [95%信頼区間 : 21.0, 29.6]、エベロリムス群で 5.4% [95%信頼区間 : 3.4, 8.0] であった。オッズ比は 5.98 [95%信頼区間 : 3.68, 9.72、 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定] であり、エベロリムス群と比較してニボルマブ群で有意に高かった。PFS (実施施設の医師判定) について、エベロリムス群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.88 [95%信頼区間 : 0.75, 1.03] であった。有害事象は、ニボルマブ群で 406 例中 397 例 (97.8%) に、エベロリムス群で 397 例中 386 例 (97.2%) に認められ、副作用は、それぞれ 319 例 (78.6%) 及び 349 例 (87.9%) に認められた。

1.2.3.4.11 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験) ^{66, 67)}

未治療の進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、ニボルマブと IPI の併用投与とスニチニブ単剤投与の有効性及び安全性を比較検討した。ニボルマブと IPI の併用群はニボルマブ 3 mg/kg と IPI 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回併用投与した後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。スニチニブ群はスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬するサイクルを継続した。主要評価項目とした IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における OS について、中間解析 [調整済みの有意水準 ($\alpha=0.002$) を適用] の結果、併用群はスニチニブ群と比較して有意な延長が示された (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])。IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における PFS (IRRC 判定) について、スニチニブ群に対する併用群のハザード比は 0.82 [99.1%信頼区間 : 0.64, 1.05、 $p=0.0331$ (両側)、層別 log-rank 検定] であり、事前に規定した有意水準 ($\alpha=0.009$) は満たさなかった。IMDC リスク分類 intermediate/poor リスクの被験者における奏効率 (IRRC 判定) は、併用群で 41.6% [95%信頼区間 : 36.9, 46.5]、スニチニブ群で 26.5% [95%信頼区間 : 22.4, 31.0] であり、併用群の 95%

信頼区間の下限はスニチニブ群の95%信頼区間の上限を上回っていた。層別因子で調整した奏効率の群間差は16.0% [95%信頼区間：9.8, 22.2、 $p<0.0001$ 、DerSimonian and Laird 法] であり、スニチニブ群と比較して併用群で有意に高かった。副次評価項目とした全リスクの被験者におけるOSについて、中間解析 [調整済みの有意水準 ($\alpha=0.002$) を適用] の結果、併用群はスニチニブ群と比較して有意な延長が示された (ハザード比 0.68 [99.8%信頼区間：0.49, 0.95、 $p=0.0003$ 、層別 log-rank 検定])。有害事象は併用群で 547 例中 544 例 (99.5%)、スニチニブ群で 535 例中 532 例 (99.4%) に認められ、副作用は、それぞれ 509 例 (93.1%) 及び 521 例 (97.4%) に認められた。

1.2.3.4.12 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験) ^{68, 69)}

未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、ニボルマブとカボザンチニブの併用投与とスニチニブ単剤投与の有効性及び安全性を比較検討した。ニボルマブとカボザンチニブの併用群はニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与とカボザンチニブ 40 mg の 1 日 1 回経口投与を併用した。スニチニブ群は 6 週間を 1 サイクルとし、スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与後、2 週間休薬した。主要評価項目とした PFS (BICR 判定) について、スニチニブ群に対する併用群のハザード比は 0.51 [95%信頼区間：0.41, 0.64、 $p<0.0001$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群で PFS の有意な延長が示された。副次評価項目とした OS について、スニチニブ群に対する併用群のハザード比は 0.60 [98.89%信頼区間：0.40, 0.89、 $p=0.0010$ 、層別 log-rank 検定] であり、併用群で OS の有意な延長が示された。奏効率 (BICR 判定) は、併用群で 55.7% [95%信頼区間：50.1, 61.2]、スニチニブ群で 27.1% [95%信頼区間：22.4, 32.3] であり、併用群で奏効率が有意に高かった ($p<0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。有害事象は併用群で 320 例中 319 例 (99.7%)、スニチニブ群で 319 例中 317 例 (99.1%) に認められ、副作用はそれぞれ 309 例 (96.6%) 及び 298 例 (93.1%) に認められた。

1.2.3.4.13 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) ^{70, 71)}

プラチナ製剤を含む化学療法終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、ニボルマブと対照薬剤の有効性及び安全性を比較検討した。ニボルマブ群はニボルマブ 3 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間間隔で静脈内投与した。対照群は治験担当医師が選択した薬剤としてセツキシマブ (400 mg/m² を初回に静脈内投与した後、250 mg/m² を週 1 回投与)、メトトレキサート (40 mg/m² を週 1 回静脈内投与、忍容性が認められた場合は 60 mg/m² まで増量可能)、ドセタキセル (30 mg/m² を週 1 回静脈内投与、忍容性が認められた場合は 40 mg/m² まで増量可能) のいずれか 1 剤を投与した。主要評価項目とした OS について、対照群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.70 [97.73%信頼区間：0.51, 0.96、 $p=0.0101$ 、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした PFS (実施施設の医師判定) について、ニボルマブ群のハザード比は 0.89 [95%信頼区間：0.70, 1.13、 $p=0.3236$ 、層別 log-rank 検定] であり、両群間に有意差は認

められなかった。奏効率(実施施設の医師判定)はニボルマブ群で 13.3% [95%信頼区間: 9.3, 18.3]、対照群で 5.8% [95%信頼区間: 2.4, 11.6] であった。有害事象は、ニボルマブ群で 236 例中 229 例 (97.0%) に、対照群で 111 例中 109 例 (98.2%) に認められ、副作用はそれぞれ 139 例 (58.9%) 及び 86 例 (77.5%) に認められた。

1.2.3.4.14 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (ONO-4538-12 試験) ^{72, 73)}

標準治療が不応又は不耐の切除不能な進行又は再発胃癌(食道胃接合部癌を含む)を対象に、プラセボを対照としてニボルマブの有効性及び安全性を検討した。ニボルマブ群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、プラセボ群は生理食塩液を 2 週間間隔で静脈内投与した。主要評価項目とした OS について、プラセボ群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.63 [95%信頼区間: 0.51, 0.78, $p < 0.0001$ (片側)、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした PFS について、プラセボ群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.60 [95%信頼区間: 0.49, 0.75, $p < 0.0001$ (片側)、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で PFS の有意な延長が示された。奏効率(実施施設の医師判定)はニボルマブ群で 11.2% [95%信頼区間: 7.7, 15.6]、プラセボ群で 0% [95%信頼区間: 0.0, 2.8] であった。有害事象は、ニボルマブ群で 330 例中 300 例 (90.9%) に、プラセボ群で 161 例中 135 例 (83.9%) に認められ、副作用はそれぞれ 141 例 (42.7%) 及び 43 例 (26.7%) に認められた。

1.2.3.4.15 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-48/CA209743 試験) ^{74, 75)}

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法を対照としてニボルマブと IPI の併用投与の有効性及び安全性を検討した。ニボルマブと IPI の併用群はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で、IPI 1 mg/kg を 6 週間間隔で併用投与した。化学療法群は 21 日間を 1 サイクルとして、ペメトレキセド 500 mg/m² + シスプラチン 75 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5 mg/mL・min を各サイクル Day 1 に投与した。主要評価項目とした OS について、化学療法群に対する併用群のハザード比は 0.74 [96.6%信頼区間: 0.60, 0.91, $p = 0.002$ (両側)、層別 log-rank 検定、2020 年 3 月 25 日データカットオフ] であり、併用群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした PFS (BICR) について、併用群に対する化学療法群のハザード比は 1.00 [95%信頼区間: 0.82, 1.21] であった。奏効率 (BICR) は併用群で 39.6% [95%信頼区間: 34.1, 45.4]、化学療法群で 42.7% [95%信頼区間: 37.1, 48.5] であった。有害事象は、併用群で 300 例中 299 例 (99.7%)、化学療法群で 284 例中 277 例 (97.5%) に認められ、副作用はそれぞれ 240 例 (80.0%) 及び 233 例 (82.0%) に認められた。

1.2.3.4.16 国際共同第 III 相非盲検比較試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験) ⁷⁶⁾

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌を対象に、ドセタキセル又はパクリタキセルを対照としてニボルマブの有効性及び安全性を検討し

た。ニボルマブ群は 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与した。対照群は、ドセタキセルは初回用量を 75 mg/m² として 3 週間間隔で静脈内投与した。パクリタキセルは初回用量を 100 mg/m² として 週 1 回 6 週間連続で静脈内投与した後に 2 週間休薬とした。主要評価項目とした OS について、対照群に対するニボルマブ群のハザード比は 0.79 [95%信頼区間：0.63, 0.99、p=0.0381、層別 log-rank 検定] であり、ニボルマブ群で OS の有意な延長が示された。副次評価項目とした奏効率（実施施設の医師判定）はニボルマブ群で 20.3% [95%信頼区間：14.3, 27.4]、対照群で 22.1% [95%信頼区間：15.8, 29.7] であった。PFS（実施施設の医師判定）について、対照群に対するニボルマブ群のハザード比は 1.07 [95%信頼区間：0.86, 1.34、層別 Cox 比例ハザードモデル] であった。有害事象は、ニボルマブ群で 192 例中 172 例（89.6%）に、対照群で 194 例中 192 例（99.0%）に認められ、副作用はそれぞれ 129 例（67.2%）及び 185 例（95.4%）に認められた。

1.2.3.5 副作用・感染症の発現状況

臨床試験（ONO-4538-02 試験、ONO-4538-08 試験、CA209066 試験、CA209037 試験、ONO-4538-21/CA209238 試験、ONO-4538-17 試験、CA209067 試験、ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験、CA209017 試験、CA209057 試験、ONO-4538-27/CA209227 試験、ONO-4538-52 試験、ONO-4538-77/CA2099LA 試験、ONO-4538-03/CA209025 試験、ONO-4538-16/CA209214 試験、ONO-4538-15 試験、CA209205 試験、NCCCH1606 試験、ONO-4538-11/CA209141 試験、ONO-4538-12 試験、ONO-4538-41 試験、ONO-4538-48/CA209743 試験、CA209142 試験及び ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）の副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に示す。

1.2.4 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。

〈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〉

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。

なお、全例調査に係る承認条件解除の事務連絡を、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌については 2020 年 11 月 20 日に、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌については 2021 年 2 月 12 日に、根治切除不能な悪性黒色腫については 2021 年 9 月 7 日にそれぞれ受領している。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

効能又は効果	再審査期間
悪性黒色腫	10 年 (2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日)
<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>	<u>5 年 10 カ月</u> <u>(2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日)</u>
<u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>	<u>2016 年 8 月 26 日～2021 年 10 月 16 日</u>
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (成人)	10 年 (2016 年 12 月 2 日～2026 年 12 月 1 日)
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児)	6 年 1 日 (2021 年 9 月 27 日～2027 年 9 月 27 日)
<u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</u>	<u>2017 年 3 月 24 日～2021 年 10 月 16 日</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</u>	<u>2017 年 9 月 22 日～2021 年 10 月 16 日</u>
切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	10 年 (2018 年 8 月 21 日～2028 年 8 月 20 日)
<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</u>	<u>2020 年 2 月 21 日～2021 年 10 月 16 日</u>
<u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な 進行・再発の食道癌</u>	<u>2020 年 2 月 21 日～2021 年 10 月 16 日</u>

2014 年 7 月 4 日にオプジーボ（以下、本剤）が承認されてから、今回の再審査申請に至るまでの承認事項一部変更等の経緯を表 1.3.1 に示す。

表1.3.1 承認事項の一部変更及び剤形追加の一覧

申請年月日	承認年月日	指定された 再審査期間	承認内容又は剤形及び販売名
2014 年 9 月 29 日	2015 年 1 月 14 日	残余期間（2015 年 1 月 14 日～2024 年 7 月 3 日）	成分及び分量又は本質、別紙規格、製 造方法、規格及び試験方法の変更
2014 年 12 月 26 日	2015 年 11 月 18 日	残余期間（2015 年 11 月 18 日～2024 年 7 月 3 日）	別紙規格、貯蔵方法及び有効期間の変 更
2015 年 7 月 21 日	2015 年 12 月 17 日	5 年 10 カ月（2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日）	用法及び用量の変更、効能又は効果の 追加

申請年月日	承認年月日	指定された 再審査期間	承認内容又は剤形及び販売名
			(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
2015年7月 31日	2016年2月 29日	残余期間(2016年2月 29日～2024年7月 3日)	用法及び用量の変更 (根治切除不能な悪性黒色腫)
2015年12月 11日	2016年8月 26日	残余期間(2016年8月 26日～2021年10月 16日)	効能又は効果の追加 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
2015年10月 23日	2016年10月 17日	—	別紙規格の変更
2016年3月 18日	2016年12月 2日	10年(2016年12月2日 ～2026年12月1日)	効能又は効果の追加 (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
2016年7月 27日	2017年3月 24日	残余期間(2017年3月 24日～2021年10月 16日)	効能又は効果の追加 (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
2016年4月 22日	2017年4月 19日	—	別紙規格、製造方法、原薬の製造所の変更
2016年8月 26日	2017年8月 23日	—	別紙規格、規格及び試験方法の変更
2016年12月 27日	2017年9月 22日	残余期間(2017年9月 22日～2021年10月 16日)	効能又は効果の追加 (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)
2017年9月 29日	2018年5月 25日	残余期間(2018年5月 25日～2024年7月 4日)	用法及び用量の変更 (根治切除不能な悪性黒色腫 (IPI との併用))
2017年9月 4日	2018年8月 1日	—	貯蔵方法及び有効期間の変更
2017年12月 22日	2018年8月 21日	残余期間(2018年8月 21日～2024年7月 4日)	用法及び用量の変更、効能又は効果の変更 (悪性黒色腫における術後補助療法)
2017年12月 22日		10年(2018年8月21日 ～2028年8月20日)	効能又は効果の追加 (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)
2017年12月 22日		各癌腫の残余期間	用法及び用量の変更 (240 mg 固定用量)
2018年1月 15日		残余期間(2018年8月 21日～2021年10月 16日)	用法及び用量の変更、効能又は効果の追加 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (IPI との併用))
2018年1月 16日	2019年1月 30日	—	別紙規格、製造方法、原薬の製造所の変更
2018年7月 25日	2018年9月 21日	各癌腫の残余期間	剤形追加に係る製造販売承認 (オプジーボ点滴静注 240 mg)
2018年11月 19日 (オプ ジーボ点滴	2019年4月 17日	—	別紙規格、製造方法、原薬の製造所の変更

申請年月日	承認年月日	指定された 再審査期間	承認内容又は剤形及び販売名
静注 240 mg)			
2019 年 3 月 28 日	2020 年 2 月 21 日	残余期間（2020 年 2 月 21 日～2021 年 10 月 16 日）	効能又は効果の追加 （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）
2019 年 5 月 30 日			効能又は効果の追加 （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）
2019 年 4 月 12 日	2020 年 8 月 28 日	—	別紙規格、製造方法、規格及び試験方法、製造販売する品目の製造所の変更
2020 年 2 月 28 日	2020 年 8 月 28 日	—	剤形追加に係る製造販売承認 （オブジーボ点滴静注 120 mg）
2019 年 11 月 12 日	2020 年 9 月 25 日	残余期間（2020 年 9 月 25 日～2021 年 10 月 16 日）	用法及び用量の変更 （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（IPI との併用））
2019 年 11 月 27 日		各癌腫の残余期間	用法及び用量の変更 （480 mg 固定用量）
2020 年 10 月 1 日（オブジーボ点滴静注 120 mg）	2020 年 11 月 6 日	各癌腫の残余期間	用法及び用量の変更（480 mg 固定用量及び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（IPI との併用））
2019 年 12 月 25 日（オブジーボ点滴静注 20、100、240 mg）	2020 年 11 月 27 日	残余期間（2020 年 11 月 27 日～2021 年 10 月 16 日）	用法及び用量の変更 （切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（IPI との併用））
2020 年 9 月 17 日 （オブジーボ点滴静注 120 mg）			
2020 年 2 月 27 日（オブジーボ点滴静注 20、100、240 mg）			用法及び用量の変更 （切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（化学療法との併用））
2020 年 9 月 17 日			

申請年月日	承認年月日	指定された 再審査期間	承認内容又は剤形及び販売名
(オブジー ボ点滴静注 120 mg)			用法及び用量の変更 (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (IPI 及び化学療法との併用))
2020 年 3 月 26 日 (オブ ジーボ点滴 静注 20、 100、240 mg)			
2020 年 9 月 17 日 (オブジー ボ点滴静注 120 mg)			
2019 年 12 月 27 日	2020 年 12 月 23 日	—	別紙規格、製造方法、原薬の製造所の変更
2020 年 1 月 31 日	2021 年 1 月 27 日	—	製造方法、規格及び試験方法、製造販売する品目の製造所の変更
2020 年 10 月 27 日	2021 年 5 月 27 日	残余期間 (2021 年 5 月 27 日～2028 年 8 月 20 日)	用法及び用量の変更、効能又は効果の変更 (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中 皮腫 (IPI との併用))
2020 年 10 月 22 日	2021 年 8 月 11 日	—	別紙規格、製造方法、原薬の製造所の変更
2020 年 10 月 27 日	2021 年 8 月 25 日	残余期間 (2021 年 8 月 25 日～2021 年 10 月 16 日)	用法及び用量の変更 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (カボザンチニブとの併用))
2021 年 1 月 28 日	2021 年 9 月 27 日	6 年 1 日 (2021 年 9 月 27 日～2027 年 9 月 27 日)	用法及び用量の変更 (再発又は難治性の古典的ホジキンリ ンパ腫 (小児))
2020 年 12 月 10 日	2021 年 11 月 25 日	—	用法及び用量の変更、効能又は効果の 変更 (治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (化学療法との併用))
2021 年 2 月 18 日	2021 年 11 月 25 日	—	効能又は効果の追加 (食道癌における術後補助療法)
2021 年 4 月 14 日	2021 年 12 月 24 日	10 年 (2021 年 12 月 24 日～2031 年 12 月 23 日)	用法及び用量の変更、効能又は効果の 追加 (原発不明癌)
2021 年 3 月 31 日	未定	未定	効能又は効果の追加 (尿路上皮癌における術後補助療法)
2021 年 9 月 14 日	未定	未定	用法及び用量の変更、効能又は効果の 変更 (根治切除不能な進行・再発の食道癌 (化学療法との併用及び IPI との併 用))

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に行った使用上の注意の改訂について、「使用上の注意の改訂の経緯」を別紙様式 3 に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までの RMP の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、RMP の変更の経緯は以下のとおりである。

表1.3.3-1 RMPの変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 7 月	—	—	初版作成
2015 年 8 月	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了（根治切除不能な悪性黒色腫）
2015 年 10 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	重症筋無力症、筋炎、大腸炎及び重度の下痢を追記 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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の安全性検討事項に上記を追記
	追加のリスク 最小化活動	患者向け資材	患者向け資材（オプジーボによる悪性黒色腫の治療を受ける方へ）を追加
2015 年 12 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	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、重度の皮膚障害及び静脈血栓塞栓症を追記 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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を追記
		重要な潜在的リスク	胚胎児毒性を追記
	有効性に関する検討事項	特定使用成績調査	使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動	特定使用成績調査	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）を追加

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
		製造販売後臨床試験	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を追加
		製造販売後臨床試験	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）を追加
2016 年 2 月	安全性検討事項	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）を追記 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）及び切除不能な進行・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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を追記
	追加の医薬品 安全性監視活動	使用成績調査	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）の実施計画書の改訂
	追加の医薬品 安全性監視活動	製造販売後臨床試験	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を追加
		製造販売後臨床試験	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を追加
	追加のリスク 最小化活動	劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願い	劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いを追加
2016 年 8 月	有効性に関する検討事項	特定使用成績調査	使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者における有効性を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動	特定使用成績調査	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）を追加
		製造販売後臨床試験	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を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）を追加
		市販直後調査	市販直後調査（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）の終了

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
	追加のリスク 最小化活動	適正使用のお願い (オブジーボの適正 使用について)	適正使用のお願い(オブジーボの適 正使用について)を追加
2016 年 12 月	安全性検討事 項	重要な特定されたり スク	心筋炎、横紋筋融解症及び免疫性血 小板減少性紫斑病を追記 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) 及び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)の安全性検討事項 及び重点調査項目に上記を追記 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)の安全性検討事項に 上記を追記 医療従事者向け資材(適正使用ガイ ド)及び患者向け資材(オブジーボ による治療を受ける方へ)の安全性 検討事項に上記を追記
		重要な潜在的リスク	溶血性貧血を追記 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)、 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)及び根治切除不能又 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)の 安全性検討事項に上記を追記 医療従事者向け資材(適正使用ガイ ド)の安全性検討事項に上記を追記
	有効性に関す る検討事項	特定使用成績調査	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 有効性を追加
	追加の医薬品 安全性監視活 動	特定使用成績調査	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)を追加
		製造販売後臨床試験	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 臨床試験を追加
2017 年 3 月	有効性に関す る検討事項	使用成績調査	使用実態下での再発又は遠隔転移を 有する頭頸部癌患者における有効性 を追加
	追加の医薬品 安全性監視活 動	使用成績調査	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)を追加
2017 年 5 月	追加の医薬品 安全性監視活 動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査(根治切除不能又は転 移性の腎細胞癌)の終了

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2017 年 7 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	硬化性胆管炎を追記 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）、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）、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）及び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）の安全性検討事項に上記を追記 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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を追記
2017 年 9 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	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を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の安全性検討事項に上記を追記
		重要な潜在的リスク	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〕を追記 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）の安全性検討事項に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の安全性検討事項に上記を追記（古典的ホジキンリンパ腫版のみ）
	有効性に関する検討事項	使用成績調査	使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動	使用成績調査	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を追加
		製造販売後臨床試験	2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験を追加
2018 年 4 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	重度の皮膚障害に、類天疱瘡に関する記載を追記
2018 年 6 月	追加の医薬品 安全性監視活動	特定使用成績調査	根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査を追加

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（根治切除不能な悪性 黒色腫（IPI との併用））を追加
2018 年 8 月	追加の医薬品 安全性監視活動	特定使用成績調査	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を追加
		一般使用成績調査	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を追 加
		製造販売後臨床試験	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 験を追加
	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（根治切除不能又は転 移性の腎細胞癌（IPI との併用））を 追加
2019 年 3 月	安全性検討事 項	重要な特定されたリ スク	免疫性血小板減少性紫斑病を重篤な 血液障害に変更、重要な潜在的リス クの溶血性貧血を同リスクに統合、 血球貪食症候群を追記 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） の安全性検討事項に上記を反映 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）の安全性検討事 項及び重点調査項目に上記を反映 医療従事者向け資材（適正使用ガイ ド）及び患者向け資材（オブジーボ による治療を受ける方へ）の安全性 検討事項に上記を反映
		重要な潜在的リスク	赤芽球癆を追記 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） 及び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）の安全性検 討事項に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイ ド）の安全性検討事項に上記を追記
	追加の医薬品 安全性監視活動 追加のリスク 最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（根治切除不能な悪性 黒色腫（IPI との併用））の終了

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 6 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	肝不全、肝炎、下垂体機能障害及び結核を追記 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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査及び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の安全性検討事項に肝不全及び肝炎を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を追記
	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（IPI との併用））の終了
2019 年 9 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	小腸炎を追記 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）の安全性検討事項及び重点調査項目に上記を追記 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査及び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の安全性検討事項に上記を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を追記
2020 年 1 月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後臨床試験	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の終了
		製造販売後臨床試験	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の終了
		製造販売後臨床試験	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の終了
2020 年 2 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	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、腎障害（腎不全・尿細

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
			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、膀胱炎を追記 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)の安全性検討事項に上記を反映 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)及び患者向け資材(オブジーボによる治療を受ける方へ)の安全性検討事項に上記を反映
		重要な潜在的リスク	腫瘍出血及び瘻孔を追記 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の安全性検討事項に上記を追記
	追加の医薬品 安全性監視活動	製造販売後臨床試験	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患者を対象とした製造販売後臨床試験を追加
		製造販売後臨床試験	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患者を対象とした製造販売後臨床試験(2)を追加
		製造販売後臨床試験	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を追加
	2020年10月	有効性に関する検討事項	使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性の終了
		追加の医薬品 安全性監視活動	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の終了
2020年11月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	劇症肝炎を追記 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)の安全性検討事項に上記を追記 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)及び患者向け資材(オブジーボによる治療を受ける方へ)の安全性検討事項に上記を追記
2020年12月	有効性に関する検討事項	特定使用成績調査	使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性の終了
	追加の医薬品 安全性監視活動	特定使用成績調査	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)の終了

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2021 年 3 月	有効性に関する検討事項	特定使用成績調査	使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者における有効性の終了
		一般使用成績調査	使用実態下での再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における有効性の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査	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）の終了
		一般使用成績調査	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）の終了
2021 年 7 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	重篤な血液障害に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ併用療法における発熱性好中球減少症に関する内容を追記 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の安全性検討事項に上記を反映
	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後臨床試験	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患者を対象とした製造販売後臨床試験を追加
2021 年 8 月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後臨床試験	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を追加
2021 年 9 月	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	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〕について、重要な潜在的リスクとした理由の海外臨床試験成績を更新
	追加の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査	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）を追加

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

本剤では、RMP に基づき、使用成績調査（2 調査）、特定使用成績調査（3 調査）及び製造販売後臨床試験（9 試験）を計画し実施した。

再審査申請に用いた製造販売後調査等一覧を表 1.3.3.1 に示す。

表1.3.3.1 再審査申請に用いた製造販売後調査等一覧

調査・試験の種類	調査・試験名
使用成績調査	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
	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
特定使用成績調査	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
	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
	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
製造販売後臨床試験	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
	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
	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
	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
	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
	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）
	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
	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
	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

1.3.3.1.1 使用成績調査

各調査の概要は、別紙様式5に示したとおりである。

1.3.3.1.2 製造販売後データベース調査

該当なしのため、別紙様式6は作成していない。

1.3.3.1.3 製造販売後臨床試験

各試験の概要は、別紙様式7に示したとおりである。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式8に示した。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

本剤の初回承認日から再審査期間満了日まで（2014年7月4日～2021年10月16日）の出荷数量を表 1.3.4.1 に示す。

表 1.3.4.1 出荷数量

	オブジーボ点滴静注				
	オブジーボ点滴静注 20mg (バイアル)	オブジーボ点滴静注 100mg (バイアル)	オブジーボ点滴静注 120mg (バイアル)	オブジーボ点滴静注 240mg (バイアル)	原体換算 (g)
期間 1			-	-	
期間 2			-	-	
期間 3			-	-	
期間 4			-	-	
期間 5			-	-	
期間 6			-	-	
期間 7			-	-	
期間 8			-	-	
期間 9			-		
期間 10			-		
期間 11			-		
期間 12			-		
期間 13					
期間 14					
合計					

※各期間の集計期間は以下のとおりである。

	集計期間	
期間 1*	2014 年 7 月 4 日	2014 年 12 月 31 日
期間 2	2015 年 1 月 1 日	2015 年 6 月 30 日
期間 3	2015 年 7 月 1 日	2015 年 12 月 31 日
期間 4	2016 年 1 月 1 日	2016 年 6 月 30 日
期間 5	2016 年 7 月 1 日	2016 年 12 月 31 日
期間 6	2017 年 1 月 1 日	2017 年 6 月 30 日
期間 7	2017 年 7 月 1 日	2017 年 12 月 31 日
期間 8	2018 年 1 月 1 日	2018 年 6 月 30 日
期間 9	2018 年 7 月 1 日	2018 年 12 月 31 日
期間 10	2019 年 1 月 1 日	2019 年 7 月 3 日
期間 11	2019 年 7 月 4 日	2020 年 1 月 3 日
期間 12	2020 年 1 月 4 日	2020 年 7 月 3 日
期間 13	2020 年 7 月 4 日	2021 年 7 月 3 日
期間 14	2021 年 7 月 4 日	2021 年 10 月 16 日

*：倫理提供期間中の出荷を含む

1.3.4.2 推定使用患者数及びその算出根拠

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までの推定使用患者数は以下のとおりである。

[illegible]

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までの推定使用患者数の推移を表 1.3.4.2 に示す。

表 1.3.4.2 推定使用患者数

	推定使用患者数（人）
期間 1	
期間 2	
期間 3	
期間 4	
期間 5	
期間 6	
期間 7	
期間 8	
期間 9	
期間 10	
期間 11	
期間 12	
期間 13	
期間 14	
合計	

※各期間の集計期間は以下のとおりである。

	集計期間		
期間 1*	2014 年 7 月 4 日	～	2014 年 12 月 31 日
期間 2	2015 年 1 月 1 日	～	2015 年 6 月 30 日
期間 3	2015 年 7 月 1 日	～	2015 年 12 月 31 日
期間 4	2016 年 1 月 1 日	～	2016 年 6 月 30 日
期間 5	2016 年 7 月 1 日	～	2016 年 12 月 31 日
期間 6	2017 年 1 月 1 日	～	2017 年 6 月 30 日
期間 7	2017 年 7 月 1 日	～	2017 年 12 月 31 日
期間 8	2018 年 1 月 1 日	～	2018 年 6 月 30 日
期間 9	2018 年 7 月 1 日	～	2018 年 12 月 31 日
期間 10	2019 年 1 月 1 日	～	2019 年 6 月 30 日
期間 11	2019 年 7 月 1 日	～	2019 年 12 月 31 日
期間 12	2020 年 1 月 1 日	～	2020 年 6 月 30 日
期間 13	2020 年 7 月 1 日	～	2021 年 6 月 30 日
期間 14	2021 年 7 月 1 日	～	2021 年 10 月 16 日

※：倫理提供期間中の出荷を含む

1.3.5 外国における承認、販売状況

(2021 年 10 月現在)

(1) 米国

1) 承認年月日

2014 年 12 月 22 日

2) 効能又は効果

悪性黒色腫

- ・切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（単剤療法又は IPI との併用療法）
- ・根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法

非小細胞肺癌

- ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌患者（*EGFR/ALK* 遺伝子変異を有する患者については、本剤治療前にこれらの変異に対する FDA 承認の治療法で病勢進行が認められた場合）
- ・PD-L1 発現率が 1%以上（FDA が承認した検査による測定）で、*EGFR/ALK* 遺伝子変異陰性の転移性非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）
- ・*EGFR/ALK* 遺伝子変異陰性の転移性又は再発の非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法にプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 2 サイクルを追加した併用療法）

悪性胸膜中皮腫

- ・切除不能な悪性胸膜中皮腫の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）

腎細胞癌

- ・intermediate 又は poor リスクの進行腎細胞癌患者に対する一次治療（IPI との併用療法）

- ・血管新生阻害剤による治療歴を有する進行腎細胞癌患者
- ・進行腎細胞癌患者に対する一次治療（カボザンチニブとの併用療法）

古典的ホジキンリンパ腫

- ・ASCT 及びブレンツキシマブ ベドチンによる治療後又は ASCT を含む 3 レジメン以上の全身療法による治療後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫の成人患者

頭頸部扁平上皮癌

- ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行が認められた再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者

尿路上皮癌

- ・根治切除後の高再発リスク尿路上皮癌患者に対する術後補助療法
- ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行した、あるいはプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した局所進行又は転移性尿路上皮癌患者

結腸・直腸癌

- ・フッ化ピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した MSI-High 又は dMMR の転移性結腸・直腸癌の成人患者及び 12 歳以上の小児患者（単剤療法又は IPI との併用療法）

肝細胞癌

- ・ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞癌患者（IPI との併用療法）

食道癌

- ・病理学的残存病変を認めた術前補助化学放射線療法及び完全切除後の食道癌又は胃食道接合部癌患者に対する術後補助療法
- ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌患者

胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌

- ・進行又は転移性胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌患者（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法）

3) 用法及び用量

悪性黒色腫

- ・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、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。
- ・IPI と併用する場合は、1 回 1mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 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。

非小細胞肺癌

- ・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。

- ・ IPI と併用する場合は、1 回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。
- ・ IPI 及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

悪性胸膜中皮腫

- ・ IPI と併用する場合は、1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

腎細胞癌

- ・ 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。
- ・ IPI と併用する場合は、1 回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 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、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。投与期間は 24 カ月までとする。

古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、食道扁平上皮癌

- ・ 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。

結腸・直腸癌

- ・ 成人患者及び 12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児患者には 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。
- ・ 12 歳以上で体重 40 kg 未満の小児患者には 1 回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。
- ・ IPI と併用する場合は、1 回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として成人患者及び 12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児患者には 1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で、12 歳以上で体重 40 kg 未満の小児患者には 1 回 3 mg/kg を 2 週間間隔で、点滴静注する。

肝細胞癌

- ・ IPI と併用する場合は、1 回 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 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。

食道癌及び胃食道接合部癌（術後補助療法）

- ・ 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。投与期間は 12 カ月までとする。

胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌

- ・ フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、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。投与期間は 24 カ月までとする。

尿路上皮癌

- ・ 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、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。

4) 販売状況

販売継続中

(2) 韓国

1) 承認年月日

2015 年 3 月 20 日

2) 効能又は効果

悪性黒色腫

- ・ 切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（単剤療法又は IPI との併用療法）
- ・ 根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法

非小細胞肺癌

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法に不応の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者
- ・ PD-L1 発現率が 1%以上で、EGFR 又は ALK 遺伝子変異陰性の転移性又は再発の非小細胞肺癌患者に対する一次治療（IPI との併用療法）
- ・ EGFR 又は ALK 遺伝子変異陰性の進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する一次治療（IPI との併用療法にプラチナ製剤を含む化学療法 2 サイクルを追加した併用療法）

悪性胸膜中皮腫

- ・ 切除不能な悪性胸膜中皮腫の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）

腎細胞癌

- ・ 血管新生阻害剤の治療歴を有する進行腎細胞癌患者
- ・ 未治療の intermediate 又は poor リスク進行腎細胞癌患者（IPI との併用療法）

古典的ホジキンリンパ腫

- ・ ASCT 及びブレンツキシマブ ベドチンによる治療後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫患者

頭頸部扁平上皮癌

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行した再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者

尿路上皮癌

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行したあるいはプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した局所進行又は転移性尿路上皮癌患者

胃腺癌、胃食道接合部腺癌又は食道腺癌

- ・ 進行又は転移性の胃腺癌、胃食道接合部腺癌又は食道腺癌患者に対する一次治療（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法）
- ・ 2 レジメン以上の化学療法後の進行又は再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者

食道扁平上皮癌

- ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法に不応又は不耐の切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者

3) 用法及び用量

悪性黒色腫

- ・1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月までとする。
- ・IPI と併用する場合は、1回 1 mg/kg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、単剤として1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

非小細胞肺癌

- ・1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。
- ・IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を2週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は24カ月までとする。
- ・IPI 及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は24カ月までとする。

悪性胸膜中皮腫

- ・IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg 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。病勢進行を認めない場合は、投与期間は24カ月までとする。

腎細胞癌

- ・1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。
- ・IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、単剤として1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

- ・1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。
- ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、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。投与期間は24カ月までとする。

食道腺癌

- ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、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。投与期間は24カ月までとする。

古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌

- ・1回 3 mg/kg 又は 240 mg を2週間間隔あるいは1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

食道扁平上皮癌

- ・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。

4) 販売状況

販売継続中

(3) EU

1) 承認年月日

2015 年 6 月 19 日

2) 効能又は効果

悪性黒色腫

- ・ 進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫の成人患者（単剤療法又は IPI との併用療法）
- ・ 根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫の成人患者に対する術後補助療法

非小細胞肺癌

- ・ 化学療法による治療歴を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌の成人患者
- ・ *EGFR* 遺伝子変異陰性又は *ALK* 遺伝子転座の転移性非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法にプラチナ製剤を含む化学療法 2 サイクルを追加した併用療法）

悪性胸膜中皮腫

- ・ 切除不能な悪性胸膜中皮腫の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）

腎細胞癌

- ・ 治療歴を有する進行腎細胞癌の成人患者
- ・ *intermediate* 又は *poor* リスクの進行腎細胞癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）
- ・ 進行腎細胞癌の成人患者に対する一次治療（カボザンチニブとの併用療法）

古典的ホジキンリンパ腫

- ・ ASCT 及びブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の成人患者

頭頸部扁平上皮癌

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行した再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌の成人患者

尿路上皮癌

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法に不応であった局所進行の切除不能又は転移性尿路上皮癌の成人患者

dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌

- ・ フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法歴を有する dMMR 又は MSI-High の転移性結腸・直腸癌の成人患者（IPI との併用療法）

食道扁平上皮癌

- ・ フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行、再発又は転移性食道扁平上皮癌の成人患者

食道癌又は胃食道接合部癌

- ・ 化学療法による術前補助化学放射線療法後に残存病変のある食道癌又は胃食道接合部癌の成人患者に対する術後補助療法

3) 用法及び用量

悪性黒色腫

- ・ 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、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 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。

非小細胞肺癌

- ・ 1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
- ・ IPI 及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

悪性胸膜中皮腫

- ・ IPI と併用する場合は、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

腎細胞癌

- ・ 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。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 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、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。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌

- ・ IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。

古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、食道扁平上皮癌

- ・ 1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。

食道癌又は胃食道接合部癌（術後補助療法）

- ・ 1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で 16 週間点滴静注する。その後、1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。投与期間は 12 カ月までとする。

4) 販売状況

販売継続中

(4) 台湾

1) 承認年月日

2016 年 5 月 6 日

2) 効能又は効果

悪性黒色腫

- ・切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（単剤療法又は IPI との併用療法）
- ・根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法

非小細胞肺癌

- ・プラチナ製剤を含む化学療法の治療中又は治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者（*EGFR* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性患者の場合、これらの阻害剤による治療の後に進行が認められている必要がある）
- ・PD-L1 発現率が 1%以上で、*EGFR* 又は *ALK* 遺伝子変異陰性の転移性又は再発の非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）
- ・*EGFR* 又は *ALK* 遺伝子変異陰性の転移性又は再発の非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法にプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法 2 サイクルを追加した併用療法）

悪性胸膜中皮腫

- ・切除不能な悪性胸膜中皮腫の成人患者に対する一次治療（IPI との併用療法）

腎細胞癌

- ・血管新生阻害剤の治療歴を有する進行腎細胞癌患者
- ・未治療の intermediate 又は poor リスクの進行腎細胞癌患者（IPI との併用療法）

頭頸部扁平上皮癌

- ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行が認められた再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者

古典的ホジキンリンパ腫

- ・ASCT 及びブレンツキシマブ ベドチンによる治療後又は ASCT を含む 3 レジメン以上の全身療法後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫の成人患者

尿路上皮癌

- ・プラチナ製剤を含む化学療法に不応であった局所進行の切除不能又は転移性尿路上皮癌患者

胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌

- ・HER2 過剰発現を伴わない進行又は転移性胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌患者（フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む化学療法との併用療法）
- ・2 レジメン以上の化学療法後の進行又は再発の胃癌又は胃食道接合部癌患者

肝細胞癌

- ・ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞癌患者

結腸・直腸癌

- ・フッ化ピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した MSI-High 又は dMMR を有する転移性結腸・直腸癌の成人患者（単剤療法又は IPI との併用療法）

食道扁平上皮癌

- ・フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法後に進行が認められた切除不能な進行又は再発の食道扁平上皮癌患者

3) 用法及び用量

悪性黒色腫

- ・ 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。

非小細胞肺癌

- ・ 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。
- ・ IPI 及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

悪性胸膜中皮腫

- ・ IPI と併用する場合は、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

腎細胞癌

- ・ 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。

頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、胃癌、肝細胞癌

- ・ 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。

胃癌、胃食道接合部癌及び食道腺癌

- ・ フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ製剤を含む化学療法と併用する場合は、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。病勢進行を認めない場合は、投与期間は 24 カ月までとする。

結腸・直腸癌

- ・ 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。
- ・ IPI と併用する場合は、1回 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、単剤として 1回 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。

食道扁平上皮癌

- ・ 1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。

4) 販売状況

販売継続中

上記以外に、オーストラリア等 65 以上の国・地域。

1.4 安全性に関する検討

本再審査申請資料で示す有害事象名は MedDRA/J Ver.24.0 の PT に基づいて記載した。

なお、同一症例に複数回数発現した同一 PT の有害事象は、1 例 1 件として集計した。ただし、同一症例の同一 PT で、重篤性や新規性が異なり別々に集計する場合は、それぞれ 1 件として集計し、重篤性が異なるが重篤性別に集計しない場合は 1 件として集計した。なお、有害事象名を MedDRA/J の LLT によりコーディングした結果が、同一の PT に集約される事象は同一の有害事象とした。

また、同一症例で複数の事象が発現し、その事象が別々の SOC に属する場合、SOC 毎に症例数又は件数をカウントした。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

1.4.1.1 副作用収集状況

初回承認日から再審査期間満了日まで（2014 年 7 月 4 日～2021 年 10 月 16 日）に本剤の単独療法及び併用療法（他の抗悪性腫瘍剤との併用療法）について、それぞれ 14344 例 26143 件及び 3111 例 7041 件の副作用情報を収集した。

収集した副作用の発現状況を重篤と非重篤に分け、単独療法及び併用療法についてそれぞれ表 1.4.1.1-1 及び表 1.4.1.1-2 に示す。収集した副作用において構成比の高い SOC 項目は、単独療法で、内分泌障害（3370 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（3182 件）、臨床検査（3074 件）、皮膚および皮下組織障害（2961 件）及び胃腸障害（2828 件）の順、併用療法で、内分泌障害（1202 件）、皮膚および皮下組織障害（1089 件）、胃腸障害（758 件）、肝胆道系障害（664 件）及び臨床検査（583 件）の順であった。また、重篤な副作用は単独療法及び併用療法について、それぞれ 8470 例 12287 件及び 2136 例 3800 件であった。重篤な副作用において構成比の高い SOC 項目は、単独療法で、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2635 件）、内分泌障害（1605 件）、胃腸障害（1252 件）、肝胆道系障害（772 件）及び代謝および栄養障害（760 件）の順、併用療法で、内分泌障害（877 件）、肝胆道系障害（420 件）、胃腸障害（393 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（378 件）及び皮膚および皮下組織障害（186 件）の順であった。

また、感染症症例は収集されなかった。

表 1.4.1.1-1 SOC 別副作用発現状況（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	14344	26143	8470	12287	8302	13856
感染症および寄生虫症	944	1055	669	744	302	311
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
血液およびリンパ系障害	450	488	317	346	141	142
免疫系障害	93	100	78	85	15	15
内分泌障害	2727	3370	1335	1605	1616	1765
代謝および栄養障害	1128	1263	691	760	470	503
精神障害	93	108	39	40	59	68
神経系障害	847	944	503	554	364	390
眼障害	254	285	135	146	122	139
耳および迷路障害	32	35	17	17	16	18
心臓障害	360	432	301	368	63	64
血管障害	188	198	105	108	87	90
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2983	3182	2527	2635	498	547
胃腸障害	2361	2828	1087	1252	1361	1576
肝胆道系障害	1198	1273	711	772	497	501
皮膚および皮下組織障害	2561	2961	514	546	2088	2415
筋骨格系および結合組織障害	817	947	354	401	481	546
腎および尿路障害	528	570	385	412	150	158
生殖系および乳房障害	43	48	2	2	41	46
先天性、家族性および遺伝性障害	5	5	4	4	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1901	2154	483	517	1456	1637
臨床検査	1955	3074	377	520	1654	2554
傷害、中毒および処置合併症	495	506	162	168	334	338
外科および内科処置	1	1	0	0	1	1
製品の問題	15	16	1	1	14	15

表 1.4.1.1-2 SOC 別副作用発現状況（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	3111	7041	2136	3800	1874	3241
感染症および寄生虫症	178	215	148	174	39	41
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
血液およびリンパ系障害	123	140	97	109	29	31
免疫系障害	30	31	28	29	2	2
内分泌障害	829	1202	651	877	292	325
代謝および栄養障害	265	296	166	178	111	118
精神障害	20	24	10	11	10	13
神経系障害	225	262	165	182	72	80
眼障害	69	86	52	60	21	26
耳および迷路障害	2	2	1	1	1	1
心臓障害	103	131	95	121	9	10
血管障害	41	44	20	21	22	23
呼吸器、胸郭および縦隔障害	444	481	364	378	95	103
胃腸障害	598	758	331	393	311	365
肝胆道系障害	633	664	399	420	244	244
皮膚および皮下組織障害	961	1089	176	186	807	903
筋骨格系および結合組織障害	194	223	102	111	98	112
腎および尿路障害	162	168	144	149	19	19
生殖系および乳房障害	2	2	0	0	2	2
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	465	537	152	172	327	365
臨床検査	390	583	119	162	287	421
傷害、中毒および処置合併症	42	47	14	15	29	32
外科および内科処置	1	1	0	0	1	1
社会環境	1	1	1	1	0	0
製品の問題	1	1	0	0	1	1

1.4.1.2 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

収集した使用上の注意から予測できない副作用は単独療法及び併用療法について、それぞれ 4128 例 5829 件及び 886 例 1395 件であった。その一覧を別紙様式 9 に示す。このうち重篤な副作用はそれぞれ 3298 例 4597 件及び 741 例 1123 件、非重篤な副作用は 1062 例 1232 件及び 212 例 272 件であった。

使用上の注意から予測できない主な副作用は、単独療法で、肺炎が 221 件、死亡が 177 件、食欲減退が 94 件、悪性新生物進行が 92 件、倦怠感が 77 件、ぶどう膜炎が 74 件、血小板数減少が 71 件、胸水及び胆管炎が各 65 件、播種性血管内凝固が 61 件、放射線肺臓炎が 55 件、脳梗塞が 54 件、誤嚥性肺炎が 53 件、腫瘍のハイパープログレッションが 52 件、心不全が 51 件、細菌性肺炎が 50 件、貧血が 48 件、敗血症及び低ナトリウム血症が各 47 件、KL-6 増加が 46 件、併用療法で肺炎が 39 件、死亡が 33 件、ぶどう膜炎が 30 件、倦怠感が 25 件、食欲減退が 24 件、悪性新生物進行が 23 件、播種性血管内凝固が 21 件、敗血症が 18 件、血小板数減少が 16 件、心不全が 14 件、

内分泌障害、腫瘍崩壊症候群、悪心及びリウマチ性多発筋痛が各 12 件、汎血球減少症が 11 件、無菌性髄膜炎、血小板減少症、脱水、糖尿病、高カリウム血症、意識変容状態及び胸水が各 10 件であった。

また、主な重篤な副作用は、単独療法で、肺炎が 221 件、死亡が 177 件、食欲減退が 94 件、悪性新生物進行が 92 件、倦怠感が 77 件、ぶどう膜炎が 74 件、血小板数減少が 71 件、胸水が 65 件、胆管炎が 62 件、播種性血管内凝固が 61 件、誤嚥性肺炎が 53 件、脳梗塞及び腫瘍のハイパープログレッションが各 52 件、心不全が 51 件、細菌性肺炎が 50 件、貧血が 48 件、敗血症及び低ナトリウム血症が各 47 件、放射線肺臓炎が 37 件、気胸及びリウマチ性多発筋痛が各 36 件、併用療法で肺炎が 39 件、死亡が 33 件、ぶどう膜炎が 30 件、倦怠感が 25 件、食欲減退が 24 件、悪性新生物進行が 23 件、播種性血管内凝固が 21 件、敗血症が 18 件、血小板数減少が 16 件、心不全が 14 件、腫瘍崩壊症候群、悪心及びリウマチ性多発筋痛が各 12 件、汎血球減少症が 11 件、無菌性髄膜炎、血小板減少症、脱水、糖尿病、高カリウム血症、意識変容状態及び胸水が各 10 件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、一定の集積があり、重要と考えた事象について、検討結果を以下に示す。

なお、2021 年 7 月 3 日までに収集した使用上の注意から予測できない非重篤な副作用については、別途、医薬品未知・非重篤副作用定期報告にて報告済みである。

提出済みの医薬品未知・非重篤副作用定期報告、2021 年 7 月 4 日以降再審査期間満了までに収集した未知の非重篤副作用については、特段の問題点は認められなかった。

<一定の集積があり、重要と考えた使用上の注意から予測できない重篤な副作用>

(1) ぶどう膜炎関連

ぶどう膜炎 104 例 106 件及びフォクト・小柳・原田病 23 例 23 件の計 125 例 129 件を収集した（重複 2 例）。125 例 129 件のうち、CTCAE v5.0 の Grade 3 以上であることが確認できた症例は 27 例 28 件であり、24 例は 2021 年 10 月 16 日現在、CTCAE Grade について情報収集中である。

27 例 28 件の症例の転帰は回復 7 件、軽快 8 件、未回復 6 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 6 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 16 件、本剤以外の要因（感染、白内障手術時の外科合併症、後治療（IPI））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 3 件、情報不足のため評価不能な症例が 9 件であった。

現状、ぶどう膜炎は添付文書の「その他の副作用」の項にて既に注意喚起を行っている。一方で、本剤との関連性が疑われる Grade 3 以上の症例が集積していることから、ぶどう膜炎を本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項並びに RMP の「重要な特定されたリスク」の項に追記し、更なる注意喚起を行うことが妥当と考え、PMDA へ相談中である（2021 年 3 月 1 日照会回答提出）。

(2) 敗血症関連

敗血症 65 例 65 件及び敗血症性ショック 29 例 29 件の計 93 例 94 件を収集した（重複 1 例）。

これらの症例の転帰は回復 20 件、軽快 7 件、未回復 4 件、死亡 40 件、不明 23 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-1 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 7 件、本剤以外の要因（原疾患進行に伴う全身状態の悪化、合併症（誤嚥性肺炎、閉塞性肺炎）、本剤投与後の感染（肺化膿症、肺炎、膿胸、尿路感染、カテーテル感染、CV ポート感染、感染性腸炎、蜂窩織炎、補助循環装置からの感染）、併用薬（スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる好中球減少）、ステロイドによる易感染状態、前治療（S-1、カルボプラチン、パクリタキセル、ラムシルマブ）、後治療（IPI、パゾパニブ、ドセタキセル、ラムシルマブ、エルロチニブ、ベバシズマブ））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 21 件、情報不足のため評価不能な症例が 66 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 7 件のうち、転帰死亡は 3 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、7 件中 5 件は本剤による大腸炎又は大腸穿孔に続発した敗血症、1 件は本剤による Infusion reaction に伴う血圧低下及び発熱による二次的な感染症の誘発・重症化、1 件は本剤による無顆粒球症に続発した敗血症と考えられる症例であった。なお、現状、大腸炎、大腸穿孔、Infusion reaction 及び無顆粒球症については添付文書の「重大な副作用」の項にてそれぞれ注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる敗血症関連事象について、本剤との関連性が疑われる症例の集積はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-1 再審査期間中に収集した敗血症関連の転帰死亡症例

識別番号又は 厚生労働省受付番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	敗血症	男性	8 歳	悪性黒色腫
■	敗血症	男性	8 歳	悪性黒色腫
■	敗血症性ショック	男性	6 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	女性	5 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	女性	7 歳	悪性黒色腫
■	敗血症性ショック	女性	7 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症性ショック	男性	5 歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7 歳	悪性黒色腫

識別番号又は 厚生労働省受付番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	敗血症性ショック	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	8■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7■歳	頭頸部癌
■	敗血症	男性	7■歳	悪性黒色腫
■	敗血症	女性	4■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症性ショック	男性	5■歳	胃癌
■	敗血症性ショック	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	女性	7■歳	胃癌
■	敗血症性ショック	男性	6■歳	食道癌
■	敗血症性ショック	女性	7■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	50歳代	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	7■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症性ショック	男性	7■歳	腎細胞癌
■	敗血症性ショック	男性	7■歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■	敗血症性ショック	男性	7■歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■	敗血症	男性	7■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症性ショック	女性	3■歳	胃癌
■	敗血症	男性	8■歳	非小細胞肺癌
■	敗血症	男性	6■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症	女性	8■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症	男性	5■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症	男性	5■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	敗血症性ショック	女性	7■歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■	敗血症	男性	7■歳	胃癌
■	敗血症	男性	6■歳	非小細胞肺癌 (IPI・化学療法併用)
■※	敗血症	男性	7■歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)

※医療機関から PMDA への直接報告

(3) 心不全関連

心不全 65 例 65 件、うっ血性心不全 13 例 13 件及び急性心不全 10 例 10 件の計 88 例 88 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 14 件、軽快 21 件、未回復 5 件、死亡 21 件、不明 27 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-2 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 20 件、本剤以外の要因（前治療（ドキソルビシン）、後治療（アキシチニブ、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）、合併症（高血圧、慢性心不全、うっ血性心不全、肥大型心筋症、心房細動、狭心症、大動脈閉鎖不全症、両側胸水、COPD）、既往歴（心房細動）、原疾患（原疾患進行に伴う心機能の悪化、腎機能低下）、その他（時間的関連性から本剤以外の要因が考えられる、高齢））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 16 件、情報不足のため評価不能な症例が 52 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 20 件のうち、転帰死亡は 4 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、20 件中 9 件は本剤による心筋炎に伴う心不全、1 件は軽度心不全所見のため重篤度は高くなくその他の副作用の「心不全」の記載から注意喚起済みと判断できる症例であった。6 件は本剤による劇症肝炎、急性腎不全、薬剤性間質性肺炎、破壊性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症及び確定診断に至らなかった心筋炎に伴う心不全が否定できない症例であった。なお、現状、心筋炎、腎不全、間質性肺疾患及び甲状腺機能障害については添付文書の「重大な副作用」の項にて、心不全及び急性心不全については「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、心不全、急性心不全及びうっ血性心不全について、RMP では「心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。添付文書に記載済みの副作用が原因となって心不全に至った症例のうち、心筋炎が原因と考えられた症例については、心筋炎から心不全に至る可能性があることは想定可能であることから、当該記載を以て既に注意喚起済みであると考ええる。一方、劇症肝炎、腎不全、間質性肺疾患及び甲状腺機能障害が原因と考えられた症例については、現状の記載ではこれらの事象から心不全に至る可能性があることまでは想定し難いと考ええるが、集積症例数はそれぞれ少数であった。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる心不全関連事象について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-2 再審査期間中に収集した心不全関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	急性心不全	女性	6■ 歳	非小細胞肺癌
■	心不全	男性	6■ 歳	非小細胞肺癌
■	急性心不全	男性	7■ 歳	非小細胞肺癌

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	心不全	男性	9歳	悪性黒色腫
■	急性心不全	女性	7歳	悪性黒色腫
■	うっ血性心不全	男性	6歳	腎細胞癌
■	心不全	男性	7歳	非小細胞肺癌
■	心不全	男性	6歳	悪性黒色腫
■	心不全	男性	7歳	腎細胞癌
■	心不全	男性	7歳	非小細胞肺癌
■	急性心不全	女性	7歳	腎細胞癌
■	心不全	女性	8歳	腎細胞癌
■	心不全	女性	7歳	胃癌
■	心不全	男性	7歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■	心不全	男性	7歳	腎細胞癌
■	心不全	男性	6歳	腎細胞癌
■	心不全	男性	4歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	急性心不全	男性	5歳	非小細胞肺癌
■	心不全	男性	6歳	腎細胞癌
■	心不全	男性	70歳代	結腸・直腸癌 (IPI 併用)
■	心不全	女性	6歳	不明

(4) 播種性血管内凝固

82 例 82 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 19 件、軽快 12 件、未回復 6 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 29 件、不明 15 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-3 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 11 件、本剤以外の要因（原疾患進行、後治療（IPI による肝炎、IPI による消化管穿孔に伴う腹膜炎、ダブラフェニブ+トラメチニブ）、感染（ステロイド若しくは免疫抑制剤による易感染状態、大腸炎からの translocation、抜歯による感染、肺化膿症、尿路感染症、補助循環装置からの感染、脳梗塞による片麻痺に起因する誤嚥性肺炎））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 27 件、情報不足のため評価不能な症例が 44 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 11 件のうち、転帰死亡は 2 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、11 件中 9 件は本剤による血球貪食症候群、肝炎、ステイヴンス・ジョンソン症候群、小腸炎、大腸炎、重症筋無力症及び筋炎に伴うものと考えられる症例であった。なお、これらの事象については添付文書の「重大な副作用」の項にてそれぞれ注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる播種性血管内凝固について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-3 再審査期間中に収集した播種性血管内凝固の転帰死亡症例

識別番号又は 厚生労働省受付番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	播種性血管内凝固	男性	8■歳	悪性黒色腫
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	悪性黒色腫
■	播種性血管内凝固	女性	6■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	女性	8■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	女性	7■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	女性	8■歳	悪性黒色腫
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	5■歳	頭頸部癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	4■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	腎細胞癌
■	播種性血管内凝固	女性	3■歳	胃癌
■	播種性血管内凝固	男性	6■歳	胃癌
■	播種性血管内凝固	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	播種性血管内凝固	男性	5■歳	頭頸部癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	播種性血管内凝固	男性	6■歳	胃癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	腎細胞癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	播種性血管内凝固	女性	6■歳	腎細胞癌
■	播種性血管内凝固	男性	7■歳	頭頸部癌
■	播種性血管内凝固	女性	8■歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	播種性血管内凝固	男性	5■歳	腎細胞癌（IPI 併用）

識別番号又は 厚生労働省受付番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	播種性血管内凝固	女性	5■ 歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■*	播種性血管内凝固	男性	7■ 歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)

※医療機関から PMDA への直接報告

(5) 腫瘍のハイパープログレッション

55 例 55 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 3 件、軽快 3 件、死亡 10 件、不明 39 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-4 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 54 件（臨床経過情報が不足している症例が 35 件、腫瘍サイズに関する情報が不足している症例が 18 件、腫瘍サイズの測定日に関する情報が不足している症例が 1 件）であった。本剤との関連性が疑われる 1 件の転帰は不明であった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表 1.4.1.2-4 再審査期間中に収集した腫瘍のハイパープログレッションの転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	腫瘍のハイパープログレッション	男性	7■ 歳	胃癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	男性	5■ 歳	胃癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	女性	3■ 歳	頭頸部癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	女性	3■ 歳	頭頸部癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	女性	7■ 歳	悪性胸膜中皮腫
■	腫瘍のハイパープログレッション	女性	5■ 歳	胃癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	男性	6■ 歳	胃癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	女性	7■ 歳	胃癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	男性	3■ 歳	小細胞肺癌
■	腫瘍のハイパープログレッション	男性	8■ 歳	非小細胞肺癌 (IPI 併用)

(6) 二次発がん

アポクリン腺乳癌 1 例 1 件、インスリノーマ 1 例 1 件、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 2 例 2 件、悪性新生物 1 例 1 件、胃癌 5 例 5 件、肝癌 1 例 1 件、肝脾 T 細胞リンパ腫 1 例 1 件、急性リンパ性白血病 1 例 1 件、急性骨髄性白血病 1 例 1 件、急性前骨髄球性白血病 3 例 3 件、急性白

血病 1 例 1 件、結腸癌 5 例 5 件、結膜の悪性新生物 1 例 1 件、血管中心性リンパ腫 1 例 1 件、小細胞癌 2 例 2 件、食道癌 1 例 1 件、新生物 1 例 1 件、真性多血症 1 例 1 件、髄膜腫 1 例 1 件、成人 T 細胞リンパ腫・白血病 2 例 2 件、唾液腺癌 1 例 1 件、胆嚢癌 1 例 1 件、虫垂癌 1 例 1 件、直腸 S 状結腸癌 1 例 1 件、直腸癌 1 例 1 件、乳癌 1 例 1 件、皮膚有棘細胞癌 2 例 2 件、ボーエン病 1 例 1 件、非小細胞肺癌 1 例 1 件、末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明 1 例 1 件、慢性骨髄性白血病 1 例 1 件、膀胱癌 3 例 3 件及び脾癌 2 例 2 件の計 48 例 50 件を収集した（重複 2 例）。

これらの症例の転帰は回復 7 件、軽快 5 件、未回復 8 件、死亡 5 件、不明 25 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-5 に示す。

本剤との関連性が否定できない症例は 3 件、本剤以外の要因（原疾患の転化、MEN1 染色体異常によるインスリノーマ）によるもの若しくは本剤投与開始から事象発現まで 1 年以内と短いことから本剤との関連性は低いと考えられる症例が 22 件、症例経過（本剤投与以降の発癌を認めない、合併症である慢性骨髄性白血病の増悪若しくは原疾患切除後の残胃癌）より二次発がん該当しなかったと考えられた症例が 6 件、情報不足のため評価不能な症例が 19 件であった。本剤との関連性が否定できない症例 3 件のうち、1 例は原疾患として非小細胞肺癌、二次発がんとしてびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を認めており、本剤以外の要因として前治療の化学療法（カルボプラチン＋テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、パクリタキセル及びドセタキセル）及び高齢（71 歳）があり、1 例は原疾患として非小細胞肺癌、二次発がんとして末梢性 T 細胞性リンパ腫・組織型不明を認めており、本剤以外の要因として前治療の化学療法（シスプラチン＋ペメトレキセド、ペメトレキセド維持療法）があり、1 例は原疾患として悪性黒色腫、二次発がんとして血管中心性リンパ腫（報告名：T 細胞性悪性リンパ腫）を認めており、前治療に関する情報が不明であった。また、本剤との関連性が否定できない症例 3 件のうち、転帰死亡は 1 件だった。

以上より、本剤との関連性が否定できない症例の集積が少なく、これらの症例においても前治療等の影響も考えられることから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-5 再審査期間中に収集した二次発がんの転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	結腸癌	女性	51 歳	非小細胞肺癌
■	肝脾 T 細胞リンパ腫	男性	71 歳	ホジキンリンパ腫
■	唾液腺癌	男性	41 歳	頭頸部癌
■	末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明	男性	51 歳	非小細胞肺癌
■	急性骨髄性白血病	男性	81 歳	非小細胞肺癌

(7) 放射線肺臓炎

39 例 39 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 11 件、軽快 14 件、未回復 4 件、回復したが後遺症あり 2 件、死亡 2 件、不明 6 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-6 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 4 件、本剤以外の要因（前治療（放射線療法））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 22 件、情報不足のため評価不能な症例が 13 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 4 件のうち、転帰死亡はなかった。放射線肺臓炎は、添付文書の「重大な副作用」の項で既に注意喚起されている「間質性肺疾患」に類似した疾患であり、本剤との関連性が疑われる症例 4 件中 3 件はステロイド投与が奏功している。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少なく、また重大な転帰に至った症例はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-6 再審査期間中に収集した放射線肺臓炎の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	放射線肺臓炎	女性	7 歳	非小細胞肺癌
■	放射線肺臓炎	男性	6 歳	非小細胞肺癌

(8) 脳出血

35 例 35 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 4 件、軽快 6 件、未回復 4 件、回復したが後遺症あり 7 件、死亡 7 件、不明 7 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-7 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 2 件、本剤以外の要因（原疾患（脳転移巣からの出血）、併用薬（エドキサバン、シロスタゾール）、合併症（高血圧、高脂血症、糖尿病））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 16 件、情報不足のため評価不能な症例が 17 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 2 件のうち、転帰死亡はなかった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、2 件中 1 件は本剤による血小板減少症に続発した出血と考えられる症例であった。なお、現状、免疫性血小板減少性紫斑病については添付文書の「重大な副作用」の項に「重篤な血液障害」として記載している。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-7 再審査期間中に収集した脳出血の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	脳出血	女性	7 歳	悪性黒色腫

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	脳出血	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	脳出血	男性	7■歳	腎細胞癌
■	脳出血	男性	5■歳	腎細胞癌
■	脳出血	男性	7■歳	腎細胞癌
■	脳出血	男性	5■歳	胃癌
■	脳出血	男性	7■歳	腎細胞癌

(9) 肺出血関連

肺出血 8 例 8 件、喀血 17 例 17 件、肺胞出血 10 例 10 件の計 35 例 35 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 6 件、軽快 5 件、死亡 18 件、不明 6 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-8 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 9 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う腫瘍部位からの出血）、後治療（オシメルチニブ、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）、併用薬（サラゾスルファピリジン）、合併症（抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、血管炎））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 16 件、情報不足のため評価不能な症例が 10 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 9 件のうち、転帰死亡は 5 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、9 件中 4 件は本剤による肺障害に続発した出血と考えられる症例、1 件は本剤による免疫性血小板減少性紫斑病に続発した出血と考えられる症例、2 件は本剤の有効性による腫瘍の縮小に伴い出血したと考えられる症例であった。なお、現状、間質性肺疾患については添付文書の「重大な副作用」の項にて注意喚起を行っている。免疫性血小板減少性紫斑病については添付文書の「重大な副作用」の項に「重篤な血液障害」として記載している。さらに、肺出血及び喀血については「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、腫瘍出血について RMP では「腫瘍出血」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起ができていないと考えられる肺出血関連事象について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-8 再審査期間中に収集した肺出血関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	喀血	男性	60 歳代	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	肺出血	女性	6■歳	非小細胞肺癌

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	喀血	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	肺胞出血	女性	8■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	女性	5■歳	非小細胞肺癌
■	肺出血	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	肺出血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	肺出血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	肺出血	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	喀血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	肺胞出血	男性	6■歳	頭頸部癌
■	喀血	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	肺胞出血	男性	7■歳	腎細胞癌 (IPI 併用)

(10) 汎血球減少症関連

汎血球減少症 32 例 32 件、再生不良性貧血 2 例 2 件の計 34 例 34 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 9 件、軽快 7 件、未回復 8 件、死亡 1 件、不明 9 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-9 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 5 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患の骨髄転移）、合併症（腎性貧血）、前治療（ダカルバジン＋ニムスチン＋ビンクリスチン＋インターフェロンβ、放射線療法）、併用薬（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソン、セファクロル、タゾバクタム・ピペラシリン、メロペネム）、後治療（IPI、エベロリムス、パクリタキセル、放射線療法））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 13 件、情報不足のため評価不能な症例が 16 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 5 件のうち、転帰死亡はなかった。

なお、現状、添付文書において「重大な副作用」の項に「重篤な血液障害」を記載している。また、RMP では「重篤な血液障害」を重要な特定されたリスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例において重大な転帰に至った症例はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-9 再審査期間中に収集した汎血球減少症関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	汎血球減少症	男性	71 歳	胃癌

(11) 高カリウム血症

34 例 34 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 9 件、軽快 11 件、未回復 4 件、死亡 3 件、不明 7 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-10 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 11 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う全身状態の悪化、原疾患に伴う腎機能の低下）、合併症（腎機能障害）、併用薬（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、スピロノラクトン）、後治療（ドセタキセル）、その他（時間的関連性から本剤以外の要因が考えられる））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 11 件、情報不足のため評価不能な症例が 12 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 11 件のうち転帰死亡はなかった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、11 件中 6 件は本剤による腎障害、副腎機能不全若しくは 1 型糖尿病に伴う腎機能低下に伴う高カリウム血症と考えられ、5 件は K 値が 7.0 mEq/L を超えず、重篤ではないと考えられる症例であった。なお、現状、腎障害、副腎機能不全及び 1 型糖尿病については添付文書の「重大な副作用」の項にて、高カリウム血症については「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる高カリウム血症について、本剤との関連性が疑われる症例の集積はなく、また、重大な転帰に至った症例はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-10 再審査期間中に収集した高カリウム血症の症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	高カリウム血症	男性	61 歳	非小細胞肺癌
■	高カリウム血症	男性	71 歳	非小細胞肺癌
■	高カリウム血症	男性	61 歳	腎細胞癌 (IPI 併用)

(12) 髄膜炎関連

髄膜炎 11 例 11 件、無菌性髄膜炎 15 例 15 件、計 26 例 26 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 11 件、軽快 4 件、未回復 3 件、不明 8 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 6 件、本剤以外の要因（Listeria 菌感染）によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 19 件であった。

以上より、重大な転帰に至った症例はなく、本剤との関連性が疑われる症例はいずれも回復・軽快していることから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

なお、集積 26 件中 16 件が IPI 併用症例であり、本剤との関連性が疑われる 6 件中 4 件は IPI 併用症例であった。

(13) 心筋梗塞関連

心筋梗塞 12 例 12 件、急性心筋梗塞 14 例 14 件の計 26 例 26 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 4 件、軽快 6 件、未回復 1 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 9 件、不明 5 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-11 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例はなく、本剤以外の要因（原疾患（原疾患による凝固亢進、転移性脳腫瘍からの出血による凝固亢進）、合併症（糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、腎機能障害、心筋梗塞、動脈硬化）、前治療（エベロリムス）、その他（喫煙歴、高齢））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 16 件、情報不足のため評価不能な症例が 10 件であった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積がないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-11 再審査期間中に収集した心筋梗塞関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	心筋梗塞	男性	61 歳	非小細胞肺癌
■	急性心筋梗塞	男性	71 歳	腎細胞癌
■	心筋梗塞	男性	71 歳	非小細胞肺癌
■	心筋梗塞	男性	81 歳	胃癌
■	心筋梗塞	男性	61 歳	腎細胞癌
■	急性心筋梗塞	男性	61 歳	頭頸部癌
■	心筋梗塞	男性	61 歳	悪性黒色腫 (IPI 併用)
■	急性心筋梗塞	男性	61 歳	腎細胞癌 (IPI 併用)
■	心筋梗塞	男性	61 歳	頭頸部癌

(14) 腫瘍出血

23 例 24 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 4 件、軽快 7 件、未回復 3 件、死亡 3 件、不明 7 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-12 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 3 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う腫瘍部位からの出血、脳転移巣からの出血）、後治療（全脳照射）、併用薬（クロピドグレル、エドキサバ

ン)、その他(時間的関連性から本剤以外の要因が考えられる))によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が10件、情報不足のため評価不能な症例が11件であった。本剤との関連性が疑われる症例3件のうち、転帰死亡は1件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、3件中1件は肝不全により出血傾向となり原発巣から出血を生じたと考えられる症例、2件は本剤の有効性による腫瘍の縮小に伴い出血したと考えられる症例であった。なお、現状、肝不全については「重大な副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、腫瘍出血についてRMPでは「腫瘍出血」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起ができていないと考えられる腫瘍出血について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-12 再審査期間中に収集した腫瘍出血の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	腫瘍出血	男性	6■歳	頭頸部癌
■	腫瘍出血	男性	4■歳	胃癌
■	腫瘍出血	男性	7■歳	食道癌

(15) 心房細動

23例23件を収集した。

これらの症例の転帰は回復7件、軽快6件、未回復3件、不明7件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は6件、本剤以外の要因(原疾患(原疾患進行に伴う全身状態の悪化)、既往歴(心房細動)、合併症(大動脈弁閉鎖不全症))によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が3件、情報不足のため評価不能な症例が14件であった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、6件中1件は加療にて軽快しているため既知と考えられる症例、5件は本剤による甲状腺機能亢進症あるいは心筋炎に伴う心房細動と考えられる症例であった。なお、心房細動は添付文書の「その他の副作用」の項、甲状腺機能亢進症及び心筋炎については「重大な副作用」の項にてそれぞれ注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる心房細動について、本剤との関連性が疑われる症例の集積はなく、重大な転帰に至った症例もないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

(16) 心室性不整脈関連

心室性不整脈 7 例 7 件、心室性頻脈 6 例 6 件、心室細動 6 例 6 件の計 18 例 19 件を収集した（重複 1 例）。

これらの症例の転帰は回復 9 件、未回復 1 件、死亡 7 件、不明 2 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-13 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 6 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行による全身状態の悪化）、既往歴（冠動脈狭窄）、合併症（狭心症、発作性心房細動）、前治療（パゾパニブ、細胞免疫療法））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 7 件、情報不足のため評価不能な症例が 6 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 6 件のうち、転帰死亡は 2 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、6 件中 2 件は本剤による心筋炎に伴う心室性不整脈と考えられる症例、2 件は β 遮断薬若しくは利尿薬にてコントロール可能であり、その他の副作用に記載している「不整脈」で注意喚起済みと考えられる症例、1 件は本剤による Infusion reaction に伴う心室性頻脈と考えられる症例であった。なお、現状、心筋炎及び Infusion reaction については添付文書の「重大な副作用」の項にて、不整脈については「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、心室性不整脈、心室細動及び心室性頻脈について、RMP では「心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる心室性不整脈関連事象について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-13 再審査期間中に収集した心室性不整脈関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	心室細動	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■	心室性不整脈	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	心室性不整脈	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	心室細動	男性	4■歳	腎細胞癌
■	心室性頻脈	男性	4■歳	腎細胞癌
■	心室細動	男性	6■歳	非小細胞肺癌
■	心室細動	男性	6■歳	腎細胞癌

(17) 腫瘍崩壊症候群

19 例 19 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 6 件、軽快 5 件、死亡 5 件、不明 3 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-14 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 7 件、本剤以外の要因（後治療（パゾパニブ））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 9 件、診断が妥当ではないと考えられる症例が 2 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 7 件のうち、転帰死亡は 2 件だった。

本剤による腫瘍崩壊症候群が疑われる症例が集積しており、腫瘍崩壊症候群の発現には本剤の抗腫瘍効果が影響している可能性も考えられることから、腫瘍崩壊症候群を添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに本剤の RMP の「重要な特定されたリスク」の項に追記し、注意喚起を行うことが妥当と考え、PMDA へ相談中である（2021 年 2 月 24 日照会回答提出）。

表1.4.1.2-14 再審査期間中に収集した腫瘍崩壊症候群の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	腫瘍崩壊症候群	男性	61 歳	悪性黒色腫
■	腫瘍崩壊症候群	男性	61 歳	腎細胞癌
■	腫瘍崩壊症候群	男性	71 歳	頭頸部癌
■	腫瘍崩壊症候群	女性	61 歳	腎細胞癌
■	腫瘍崩壊症候群	女性	71 歳	非小細胞肺癌（IPI 併用）

（18）心筋症関連

心筋症 12 例 12 件、急性心筋症 1 例 1 件、うっ血性心筋症 1 例 1 件及びストレス心筋症 4 例 4 件の計 18 例 18 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 4 件、軽快 3 件、未回復 1 件、死亡 5 件、不明 5 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-15 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 3 件、本剤以外の要因（心筋症より以前に発現した肺臓炎に対するストレス）によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 14 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 3 件のうち、転帰死亡は 1 件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、3 件中 1 件は本剤による心筋炎と考えられる症例であった。なお、現状、心筋炎については添付文書の「重大な副作用」の項にて既に注意喚起を行っている。また、心筋症について、RMP では「心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる心筋症関連事象について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-15 再審査期間中に収集した心筋症関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	急性心筋症	男性	71 歳	非小細胞肺癌
■	ストレス心筋症	女性	51 歳	非小細胞肺癌
■	ストレス心筋症	女性	71 歳	悪性黒色腫（IPI 併用）
■	心筋症	男性	70 歳代	胃癌
■	心筋症	女性	60 歳代	悪性黒色腫（IPI 併用）

（19）サイトカイン放出症候群関連

サイトカイン放出症候群 12 例 12 件及びサイトカインストーム 4 例 4 件の計 16 例 16 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 5 件、軽快 5 件、未回復 1 件、死亡 2 件、不明 3 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-16 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 5 件、本剤以外の要因（併用薬（タゾバクタム・ピペラシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、後治療（ASCT））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 2 件、情報不足のため評価不能な症例が 9 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 5 件のうち、転帰死亡はなかった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、5 件中 4 件はサイトカイン放出症候群若しくはサイトカインストームから肝機能障害、血球貪食症候群、筋炎等を続発した症例であったが、これらの事象については添付文書の「重大な副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、RMP では重要な特定されたリスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例において重大な転帰に至った症例はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-16 再審査期間中に収集したサイトカイン放出症候群関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	サイトカイン放出症候群	男性	61 歳	腎細胞癌
■	サイトカイン放出症候群	女性	71 歳	非小細胞肺癌（IPI 併用）

（20）多臓器機能不全症候群

16 例 16 件を収集した。

これらの症例の転帰は死亡 11 件、不明 5 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-17 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例はなく、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う全身状態悪化）、後治療（パゾパニブ）、その他（死戦期の変化、感染症に伴う敗血症及びDIC））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が9件、情報不足のため評価不能な症例が7件であった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積がないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-17 再審査期間中に収集した多臓器機能不全症候群の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	多臓器機能不全症候群	男性	6歳	腎細胞癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	7歳	胃癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	6歳	頭頸部癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	5歳	腎細胞癌
■	多臓器機能不全症候群	女性	7歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	多臓器機能不全症候群	男性	5歳	頭頸部癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	6歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	多臓器機能不全症候群	男性	5歳	非小細胞肺癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	7歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	多臓器機能不全症候群	男性	7歳	胃癌
■	多臓器機能不全症候群	男性	6歳	非小細胞肺癌（IPI・化学療法併用）

（21）瘻関連

食道気管支瘻3例3件、食道瘻1例1件、気管支瘻2例2件、気管食道瘻4例4件、後天性気管食道瘻1例1件、気管支胸膜瘻1例1件、気管瘻1例1件、瘻孔1例1件、胸膜瘻1例1件の計14例15件を収集した（重複1例）。

これらの症例の転帰は回復1件、軽快3件、未回復3件、死亡3件、不明5件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表1.4.1.2-18に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は7件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う腫瘍の増大））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が4件、情報不足のため評価不能な症例が4件であった。本剤との関連性が疑われる症例7件のうち、転帰死亡は2件だった。本剤との関連性が疑われる症例の7件はいずれも、本剤の有効性により腫瘍が縮小したことに伴い瘻が形成されたと考えられる症例であった。

現状、RMPでは「瘻孔」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで一定の注意喚起を行っている。

以上より、本剤の有効性によるものと考えられる症例以外で本剤との関連性が疑われる症例の集積がないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-18 再審査期間中に収集した瘻関連の転帰死亡症例

識別番号又は 厚生労働省受付番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	気管瘻	女性	5■歳	非小細胞肺癌
■	気管食道瘻	男性	5■歳	非小細胞肺癌
■*	後天性気管食道瘻	男性	5■歳	食道癌

※医療機関から PMDA への直接報告

（22）上部消化管穿孔関連

胃穿孔 5 例 5 件、十二指腸穿孔 4 例 4 件、穿孔 2 例 2 件、食道穿孔 3 例 3 件の計 13 例 14 件を収集した（重複 1 例）。

これらの症例の転帰は回復 3 件、軽快 2 件、未回復 1 件、死亡 3 件、不明 5 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を**表 1.4.1.2-19**に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 2 件、本剤以外の要因（ステロイドの長期投与）によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 11 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 2 件のうち、転帰死亡はなかった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-19 再審査期間中に収集した上部消化管穿孔関連の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	十二指腸穿孔	男性	7■歳	非小細胞肺癌
■	十二指腸穿孔	男性	7■歳	腎細胞癌（IPI 併用）
■	穿孔	男性	40 歳代	胃癌

（23）ネフローゼ症候群

13 例 14 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 1 件、軽快 4 件、回復したが後遺症あり 1 件、未回復 1 件、死亡 1 件、不明 6 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を**表 1.4.1.2-20**に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は7件、本剤以外の要因（後治療（ラムシルマブ））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が1件、情報不足のため評価不能な症例が6件であった。本剤との関連性が疑われる症例7件のうち、転帰死亡は1件だった。

2019年12月、本剤との関連性が疑われる症例が7件集積した時点で添付文書への追記をPMDAに相談したが、関連性が否定できない症例の集積が不十分との見解により追記不要と判断された（相談当時の7件中1件は2020年11月入手情報により事象名が膜性腎症に変更されたため、今回の検討結果には含まれていない）。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例は7件認められているが上記の経緯も踏まえ、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-20 再審査期間中に収集したネフローゼ症候群の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	ネフローゼ症候群	男性	6歳	非小細胞肺癌

（24）皮膚筋炎

13例13件を収集した。

これらの症例の転帰は回復1件、回復したが後遺症あり1件、軽快4件、未回復3件、死亡1件、不明3件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表1.4.1.2-21に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は8件、本剤以外の要因（併用薬（ロキソプロフェン））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が1件、情報不足のため評価不能な症例が4件であった。本剤との関連性が疑われる症例8件のうち、転帰死亡は1件だった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、8件中6件は筋炎を伴う皮膚筋炎と考えられる症例であった。なお、現状、筋炎については添付文書の「重大な副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、RMPでは「重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症」を重要な特定されたリスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる皮膚筋炎について、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-21 再審査期間中に収集した皮膚筋炎の転帰死亡症例

識別番号	副作用名（PT）	性別	年齢	使用理由
■	皮膚筋炎	男性	6歳	非小細胞肺癌

(25) 骨髓異形成症候群

12 例 12 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 1 件、未回復 5 件、死亡 2 件、不明 4 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-22 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例はなく、本剤以外の要因（前治療（ダカルバジン＋ニムスチン＋ビンクリスチン＋インターフェロン β、ダカルバジン＋ニムスチン＋シスプラチン＋タモキシフェン、ダカルバジン、放射線療法、その他化学療法）、合併症（骨髓異形成症候群）及び治療薬（シクロスポリン）の中止）によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 7 件、情報不足のため評価不能な症例が 5 件であった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積がないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-22 再審査期間中に収集した骨髓異形成症候群の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	骨髓異形成症候群	男性	8 歳	悪性黒色腫
■	骨髓異形成症候群	男性	6 歳	悪性黒色腫

(26) 転倒

12 例 12 件を収集した。

これらの症例の転帰は軽快 1 件、死亡 1 件、不明 10 件であった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-23 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 3 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う全身状態の悪化）、併用薬（β遮断薬））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 3 件、情報不足のため評価不能な症例が 6 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 3 件のうち、転帰死亡はなかった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、3 件中 3 件は本剤による甲状腺機能低下症及び／あるいは副腎機能不全に伴う転倒と考えられる症例であった。なお、現状、甲状腺機能障害及び副腎障害については添付文書の「重大な副作用」の項にてそれぞれ注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる転倒について、本剤との関連性が疑われる症例の集積がないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-23 再審査期間中に収集した転倒の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	転倒	男性	7 歳	非小細胞肺癌

(27) 完全房室ブロック

11 例 11 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 3 件、軽快 3 件、未回復 3 件、不明 2 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 3 件、本剤以外の要因（合併症（心筋梗塞）、併用療法（細胞免疫療法）、既往歴（狭心症））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 3 件、情報不足のため評価不能な症例が 5 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、3 件中 3 件は本剤による心筋炎に伴う完全房室ブロックと考えられる症例であった。なお、現状、心筋炎については添付文書の「重大な副作用」の項にて、伝導障害については「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。また、RMP では「心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、現在の添付文書の記載で注意喚起が十分ではないと考えられる完全房室ブロックについて、本剤との関連性が疑われる症例の集積はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

(28) 骨髄抑制

10 例 10 件を収集した。

これらの症例の転帰は死亡 1 件、不明 9 件であった。汎血球減少症の診断基準に基づいて評価した結果、診断基準に合致する症例はなかった。転帰死亡の症例について、一覧を表 1.4.1.2-24 に示す。

本剤との関連性が疑われる症例は 2 件、本剤以外の要因（原疾患（原疾患進行に伴う全身状態の悪化））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足のため評価不能な症例が 7 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 2 件のうち、転帰死亡はなかった。

本剤との関連性が疑われる症例に関して、2 件中 2 件は本剤による白血球減少及び好中球減少並びに溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病と考えられる症例であった。なお、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病については添付文書の「重大な副作用」の項にて「重篤な血液障害」として注意喚起を行っている。また、RMP では「重篤な血液障害」を重要な特定されたリスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

表1.4.1.2-24 再審査期間中に収集した骨髄抑制の転帰死亡症例

識別番号	副作用名 (PT)	性別	年齢	使用理由
■	骨髄抑制	男性	71 歳	腎細胞癌

(29) 好酸球性肺炎

10 例 10 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 2 件、軽快 7 件、不明 1 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 4 件、本剤以外の要因（後治療（オシメルチニブ、セツキシマブ＋パクリタキセル））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 2 件、情報不足のため評価不能な症例が 2 件、診断が妥当ではないと考えられる症例が 2 件であった。本剤との関連性が疑われる症例 4 件はいずれも軽快した。診断が妥当ではないと考えられる症例 2 件に関しては、末梢血での好酸球増加が認められていることから PIE 症候群と考えられ、肺への好酸球浸潤を伴う好酸球性肺炎とは区別して評価すべきと判断した。一方で、好酸球性肺炎、PIE 症候群ともに添付文書の「重大な副作用」の項で既に注意喚起されている「間質性肺疾患」と類似した疾患であり、本剤との関連性が疑われる 4 件及び PIE 症候群と考えられた 2 件はいずれもステロイド投与又は経過観察にて回復・軽快に至っている。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も PIE 症候群と区別しつつ類似の症例に留意し、情報収集に努める。

(30) 赤芽球癆

9 例 9 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 1 件、軽快 6 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 1 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 4 件、情報不足のため評価不能な症例が 5 件であった。なお、現状、添付文書において「重大な副作用」の項に「重篤な血液障害」を記載している。また、RMP では「赤芽球癆」を重要な潜在的リスクに位置づけ、適正使用ガイドに記載することで、一定の注意喚起を行っている。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少なく、また、重大な転帰に至った症例はないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

なお、集積 9 件中 4 件が IPI 併用症例であり、本剤との関連性が疑われる 4 件中 3 件は IPI 併用症例であった。

(31) 漿液性網膜剥離

8 例 8 件を収集した。

これらの症例の転帰は回復 3 件、軽快 2 件、不明 3 件であった。

本剤との関連性が疑われる症例は 1 件、本剤以外の要因（後治療（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ、ダブラフェニブ＋トラメチニブ））によるもので本剤との関連性は低いと考えられる症例が 5 件、情報不足のため評価不能な症例が 2 件であった。

以上より、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

1.4.1.3 重篤な副作用

1.4.1.3.1 使用上の注意から予測できる重篤な副作用

収集した使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、単独療法及び併用療法についてそれぞれ表 1.4.1.3.1-1 及び表 1.4.1.3.1-2 に示すとおり 6286 例 7690 件及び 1806 例 2678 件であった。これらの副作用の転帰は、単独療法で回復 2182 件、軽快 2551 件、回復したが後遺症あり 170 件、未回復 1052 件、死亡 259 件及び転帰不明（未記載含む）1476 件、併用療法で回復 713 件、軽快 828 件、回復したが後遺症あり 42 件、未回復 352 件、死亡 25 件及び転帰不明（未記載含む）717 件であった。

収集件数の多かった副作用は、単独療法で、間質性肺疾患が 1772 件、副腎機能不全が 384 件、甲状腺機能低下症が 383 件、下痢が 238 件、甲状腺機能亢進症が 237 件、大腸炎が 226 件、肝機能異常が 222 件、1 型糖尿病が 211 件、肺臓炎が 166 件、肺障害が 165 件、発熱が 159 件、劇症 1 型糖尿病が 151 件、副腎皮質刺激ホルモン欠損症が 130 件、腎機能障害が 123 件、続発性副腎皮質機能不全及び器質化肺炎が各 110 件、下垂体機能低下症が 100 件、肝障害が 95 件、注入に伴う反応が 93 件、重症筋無力症及び免疫性腸炎が各 90 件、併用療法で、間質性肺疾患が 279 件、副腎機能不全が 262 件、甲状腺機能低下症が 207 件、肝機能異常が 180 件、甲状腺機能亢進症が 79 件、下痢が 77 件、大腸炎及び肝障害が各 74 件、発熱が 72 件、続発性副腎皮質機能不全が 67 件、下垂体機能低下症が 58 件、下垂体炎が 57 件、副腎皮質刺激ホルモン欠損症が 51 件、腸炎が 49 件、発疹が 46 件、薬物性肝障害が 45 件、心筋炎が 42 件、腎機能障害が 41 件、重症筋無力症が 39 件、多形紅斑が 36 件であった。

表1.4.1.3.1-1 使用上の注意から予測できる重篤な副作用（単独療法）

SOC	副作用名（PT）	件数
感染症および寄生虫症	脳炎	34
	リンパ節結核	2
	結核性髄膜炎	1
	肺結核	8
	結核	7
	結核性心膜炎	2
	関節結核	1
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	15
	発熱性好中球減少症	27
	溶血	1

SOC	副作用名 (PT)	件数
	溶血性貧血	6
	白血球減少症	7
	好中球減少症	12
	血小板減少性紫斑病	4
	自己免疫性溶血性貧血	19
	免疫性血小板減少症	45
免疫系障害	アナフィラキシー反応	6
	血球貪食性リンパ組織球症	21
内分泌障害	副腎障害	19
	副腎機能不全	384
	急性副腎皮質機能不全	24
	甲状腺機能亢進症	237
	下垂体機能低下症	100
	視床下部一下垂体障害	22
	甲状腺機能低下症	383
	続発性副腎皮質機能不全	110
	続発性甲状腺機能低下症	8
	甲状腺障害	7
	甲状腺炎	34
	亜急性甲状腺炎	2
	甲状腺中毒クリーゼ	1
	自己免疫性甲状腺炎	17
	原発性副腎機能不全	15
	下垂体炎	46
	リンパ球性下垂体炎	3
	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	130
	無痛性甲状腺炎	9
	免疫性甲状腺機能低下症	3
	免疫介在性副腎機能不全	2
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	41
	高アミラーゼ血症	3
	1 型糖尿病	211
	劇症 1 型糖尿病	151

SOC	副作用名 (PT)	件数
神経系障害	脱髄	3
	ギラン・バレー症候群	7
	肝性脳症	2
	多発性単ニューロパチー	2
	重症筋無力症	90
	末梢性ニューロパチー	53
	末梢性運動ニューロパチー	3
	末梢性感覚ニューロパチー	4
	多発ニューロパチー	4
	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	5
	脱髄性多発ニューロパチー	4
	自己免疫性脳炎	9
	辺縁系脳炎	7
	免疫性ニューロパチー	1
	免疫性脳炎	1
心臓障害	心筋炎	62
	免疫性心筋炎	7
血管障害	静脈塞栓症	9
	静脈血栓症	1
	深部静脈血栓症	22
	塞栓症	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1772
	肺障害	165
	肺浸潤	2
	肺臓炎	166
	肺塞栓症	16
	肺静脈血栓症	2
	びまん性肺胞障害	2
	器質化肺炎	110
胃腸障害	大腸炎	226
	潰瘍性大腸炎	29
	下痢	238
	小腸炎	14

SOC	副作用名 (PT)	件数
	腸炎	87
	出血性腸炎	3
	消化管穿孔	10
	イレウス	17
	麻痺性イレウス	8
	腸閉塞	5
	腸管穿孔	3
	大腸穿孔	4
	膵炎	32
	急性膵炎	19
	小腸閉塞	1
	小腸穿孔	10
	機械的イレウス	12
	憩室穿孔	1
	自己免疫性膵炎	19
	自己免疫性大腸炎	16
	下部消化管穿孔	3
	免疫性腸炎	90
	免疫性膵炎	1
肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	19
	硬化性胆管炎	51
	肝不全	7
	肝機能異常	222
	肝炎	16
	急性肝炎	3
	劇症肝炎	4
	肝毒性	16
	高ビリルビン血症	2
	黄疸	2
	肝障害	95
	肝胆道系疾患	5
	薬物性肝障害	70
	免疫性肝炎	15

SOC	副作用名 (PT)	件数
	免疫介在性胆管炎	3
	免疫介在性肝障害	44
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	3
	ざ瘡様皮膚炎	4
	水疱性皮膚炎	10
	薬疹	33
	湿疹	4
	紅斑	16
	多形紅斑	79
	皮膚粘膜眼症候群	1
	類天疱瘡	75
	そう痒症	9
	乾癬	9
	膿疱性乾癬	1
	発疹	75
	斑状丘疹状皮疹	11
	そう痒性皮疹	1
	皮膚障害	22
	皮膚びらん	3
	スティーヴンス・ジョンソン症候群	65
	中毒性表皮壊死融解症	13
	蕁麻疹	7
	中毒性皮疹	12
	乾癬様皮膚炎	8
	皮膚粘膜障害	1
	自己免疫性水疱性疾患	3
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	24
	ミオパチー	15
	筋炎	79
	多発性筋炎	14
	横紋筋融解症	26
	自己免疫性筋炎	1
	免疫性筋炎	5

SOC	副作用名 (PT)	件数
腎および尿路障害	糸球体腎炎	4
	膜性糸球体腎炎	9
	増殖性糸球体腎炎	1
	急速進行性糸球体腎炎	2
	I g A腎症	8
	腎炎	4
	中毒性ネフロパシー	4
	腎障害	23
	腎不全	13
	腎尿細管障害	3
	尿細管間質性腎炎	73
	腎機能障害	123
	急性腎障害	44
	腎前性腎不全	4
	自己免疫性腎炎	1
	免疫介在性腎障害	3
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	159
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52
	アミラーゼ増加	23
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56
	抱合ビリルビン増加	1
	血中ビリルビン増加	18
	血中コルチコトロピン減少	10
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	43
	血中クレアチニン増加	7
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	34
	リパーゼ増加	10
	好中球数減少	26
	甲状腺機能検査異常	3
	白血球数減少	18
	遊離トリヨードチロニン減少	3

SOC	副作用名 (PT)	件数
	トランスアミナーゼ上昇	2
	血中アルカリホスファターゼ増加	28
	肝酵素上昇	11
	腓酵素増加	1
	肝機能検査値上昇	2
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	93

表1.4.1.3.1-2 使用上の注意から予測できる重篤な副作用（併用療法）

SOC	副作用名 (PT)	件数
感染症および寄生虫症	脳炎	11
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	3
	発熱性好中球減少症	20
	好中球減少症	14
	自己免疫性溶血性貧血	5
	免疫性血小板減少症	8
免疫系障害	アナフィラキシー反応	6
	血球貪食性リンパ組織球症	11
内分泌障害	副腎障害	4
	副腎機能不全	262
	急性副腎皮質機能不全	12
	甲状腺機能亢進症	79
	下垂体機能低下症	58
	視床下部一下垂体障害	9
	甲状腺機能低下症	207
	続発性副腎皮質機能不全	67
	続発性甲状腺機能低下症	10
	甲状腺障害	2
	甲状腺炎	29
	甲状腺中毒クリーゼ	2
	自己免疫性甲状腺炎	1
	原発性副腎機能不全	4
	下垂体炎	57
	リンパ球性下垂体炎	1

SOC	副作用名 (PT)	件数
	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	51
	無痛性甲状腺炎	3
	免疫介在性副腎機能不全	2
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	6
	高アミラーゼ血症	1
	1 型糖尿病	34
	劇症 1 型糖尿病	29
神経系障害	ギラン・バレー症候群	3
	多発性単ニューロパチー	1
	重症筋無力症	39
	末梢性ニューロパチー	24
	末梢性運動ニューロパチー	1
	末梢性感覚ニューロパチー	1
	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	3
	脱髄性多発ニューロパチー	2
	自己免疫性脳炎	6
	辺縁系脳炎	1
	免疫性ニューロパチー	1
	免疫性脳炎	2
心臓障害	心筋炎	42
	免疫性心筋炎	3
血管障害	深部静脈血栓症	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	279
	肺障害	13
	肺浸潤	1
	肺臓炎	18
	肺塞栓症	3
	器質化肺炎	11
胃腸障害	大腸炎	74
	潰瘍性大腸炎	5
	下痢	77
	小腸炎	9
	腸炎	49

SOC	副作用名 (PT)	件数
	出血性腸炎	1
	消化管穿孔	2
	イレウス	2
	麻痺性イレウス	1
	腸管穿孔	1
	大腸穿孔	2
	膵炎	14
	急性膵炎	9
	自己免疫性膵炎	3
	軟便	1
	自己免疫性大腸炎	3
	免疫性腸炎	35
	免疫性膵炎	1
肝胆道系障害	急性肝不全	1
	自己免疫性肝炎	10
	硬化性胆管炎	5
	肝不全	6
	肝機能異常	180
	肝炎	26
	急性肝炎	1
	劇症肝炎	2
	肝毒性	6
	黄疸	1
	肝障害	74
	薬物性肝障害	45
	免疫性肝炎	7
	免疫介在性胆管炎	1
	免疫介在性肝障害	8
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	7
	水疱性皮膚炎	3
	蕁麻疹	15
	湿疹	1
	紅斑	11

SOC	副作用名 (PT)	件数
	多形紅斑	36
	皮膚粘膜眼症候群	1
	類天疱瘡	8
	そう痒症	7
	発疹	46
	紅斑性皮疹	1
	斑状丘疹状皮疹	2
	そう痒性皮疹	2
	皮膚障害	5
	皮膚びらん	1
	スティーヴンス・ジョンソン症候群	6
	中毒性表皮壊死融解症	4
	蕁麻疹	2
	中毒性皮疹	8
	自己免疫性水疱性疾患	1
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	4
	筋炎	29
	多発性筋炎	5
	横紋筋融解症	18
	免疫性筋炎	5
腎および尿路障害	腎炎	6
	中毒性ネフロパシー	3
	腎障害	4
	腎不全	8
	腎尿細管障害	1
	尿細管間質性腎炎	32
	腎機能障害	41
	急性腎障害	34
	腎前性腎不全	2
	自己免疫性腎炎	2
	免疫性腎炎	1
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	72
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15

SOC	副作用名 (PT)	件数
	アミラーゼ増加	6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15
	血中ビリルビン増加	4
	血中コルチコトロピン減少	3
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18
	血中クレアチニン増加	5
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1
	コルチゾール減少	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
	リパーゼ増加	7
	好中球数減少	14
	甲状腺機能検査異常	1
	白血球数減少	5
	遊離トリヨードチロニン減少	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	2
	肝酵素上昇	7
	膵酵素増加	1
	肝機能検査値上昇	2
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	7

1.4.1.3.2 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用の詳細は、1.4.1.2 項において示している。

1.4.1.3.3 転帰死亡例

収集した副作用の転帰が死亡と判定された症例は、単独療法及び併用療法でそれぞれ 917 例 1174 件及び 150 例 227 件であった。発現状況を表 1.4.1.3.3-1 及び表 1.4.1.3.3-2 に示す。

転帰死亡例が多い事象は、単独療法で間質性肺疾患が 210 件、死亡が 177 件、肺炎が 35 件、肺障害が 27 件、悪性新生物進行、播種性血管内凝固、心筋炎及び肝機能異常が各 23 件、敗血症が 19 件、誤嚥性肺炎及び肺臓炎が各 17 件、呼吸不全が 16 件、大腸炎及び肝不全が各 13 件、心不全が 12 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、重症筋無力症及び筋炎が各 11 件、敗血症性ショック及び喀血が各 10 件、併用療法で死亡が 33 件、間質性肺疾患が 23 件、敗血症が 8 件、悪性新生物進行が 7 件、播種性血管内凝固及び肝不全が各 6 件、突然死が 5 件、肺炎、心筋炎、重症筋無力症、筋炎、多臓器機能不全症候群、劇症肝炎及び薬物性肝障害が各 4 件、誤嚥性肺炎、心不全、敗血症性ショック、心肺停止及び発熱が各 3 件であった。

これら転帰死亡例が多い事象のうち、一定の集積があり、重要と考えた事象についての検討結果は、1.4.1.2 項において示している。

表1.4.1.3.3-1 転帰死亡の副作用（単独療法）

副作用の種類（SOC・PT）	第1回		第2回		第3回		第4回		第5回		第6回		第7回		第8回		第9回		第10回		第11回		第12回		第13回		第13回より後		発現日不明		累計		
	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1	16.7%	27	18.9%	9	7.6%	9	10.2%	11	13.1%	9	11.0%	5	6.4%	3	4.8%	4	10.3%	5	15.2%	2	4.1%	1	25.0%	34	9.2%	120	10.2%	
気管支肺炎アスペルギルス症	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.6%	-	-	-	-	-	-	-	2	0.5%	4	0.3%		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
サイトメガロウイルス感染	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	2	0.2%	
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.1%	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.2%	
心内膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
肝臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
膵臓病	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
膵炎	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	1	0.8%	-	-	1	1.2%	-	-	1	1.3%	1	1.6%	-	-	1	3.0%	-	-	-	-	-	-	-	6	0.5%
腎臓病	-	-	-	-	-	-	6	4.2%	4	3.4%	3	3.4%	4	4.8%	2	2.4%	3	3.8%	-	-	-	-	1	3.0%	1	2.0%	1	25.0%	10	2.7%	35	3.0%	
サイトメガロウイルス性肺炎	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.5%	3	0.3%		
ブドウ球菌性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
腎盂腎炎	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
敗血症	-	-	-	-	-	-	7	4.9%	2	1.7%	1	1.1%	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	1	3.0%	-	-	-	-	7	1.9%	19	1.6%	
敗血症性ショック	-	-	-	-	-	-	4	2.8%	-	-	-	-	1	1.2%	1	1.2%	-	-	-	-	2	5.1%	-	-	-	-	-	-	2	0.5%	10	0.9%	
全身性カンジダ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
ブドウ球菌性敗血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
サイトメガロウイルス感染再燃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
感染性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
シェーデルモナス性敗血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%
細菌性肺炎	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	2	1.7%	2	2.3%	2	2.4%	-	-	-	-	-	-	1	2.6%	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	9	0.8%	
真菌性肺炎	-	-	-	-	1	16.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
気道感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
医療機器関連感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
感染性胸水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	-	-	-	-	-	-	3	2.1%	-	-	-	-	1	1.2%	2	2.4%	-	-	-	-	-	-	2	6.1%	1	2.0%	-	-	2	0.5%	11	0.9%	
アスペルギルス感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2.6%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
COVID-19肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
良性、悪性および詳細不明の新生物（糞便およびポリプを含む）	-	-	1	11.1%	-	-	3	2.1%	3	2.5%	4	4.5%	5	6.0%	6	7.3%	6	7.7%	3	4.8%	1	2.6%	-	-	2	4.1%	-	-	18	4.9%	52	4.4%	
急性骨髄性白血病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2.0%	-	-	-	-	1	0.1%	
結腸癌	-	-	-	-	-	-	1	0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
頭蓋内腫瘍出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
悪性腹水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
骨髄異形成症候群	-	-	-	1	11.1%	-	-	-	1	0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.2%
悪性心膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%	
末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
腫瘍性紫斑症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1%
腫瘍出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2.0%	-	-	1	0.3%	3	0.3%
悪性新生物進行	-	-	-	-	-	-	2	1.4%	1	0.8%	3	3.4%	3	3.6%	2	2.4%	1	1.3%	1	1.6%	-	-	-	-	-	-	-	-	10	2.7%	23	2.0%	
腫瘍転移	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	
癌性リンパ管症	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.8%	1	1.1%	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0.3%	
出血性肺病変死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.2%	-	-	1	1.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.2%	
喉頭腺癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3%	1	0.1%	

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
肝脾T細胞リンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
肺癌のハイパーブロードグレーション	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	2 2.4%	2 2.6%	1 1.6%	1 2.6%	-	-	-	2 0.5%	9 0.8%
血液およびリンパ系障害	-	1 11.1%	1 16.7%	8 5.6%	1 0.8%	1 1.1%	-	6 7.3%	4 5.1%	1 1.6%	-	-	2 4.1%	-	14 3.8%	39 3.3%
貧血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
抗リン脂質抗体症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
播種性血管内凝固	-	1 11.1%	1 16.7%	6 4.2%	1 0.8%	1 1.1%	-	2 2.4%	2 2.6%	-	-	-	1 2.0%	-	8 2.2%	23 2.0%
溶血性貧血	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	2 0.2%
骨髄抑制	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
汎血球減少症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
血小板減少症	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
血栓性微小血管症	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
血栓性血小板減少性紫斑病	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
自己免疫性溶血性貧血	-	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	3 0.3%
免疫性血小板減少症	-	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
免疫系障害	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	-	1 2.6%	-	-	-	1 0.3%	5 0.4%
移植片対宿主病	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
サイトカイン放出症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
慢性移植片対宿主病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
造影剤アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
血球貪食性リンパ組織芽球症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	1 0.1%
内分泌障害	-	-	-	1 0.7%	-	-	2 2.4%	1 1.2%	1 1.3%	-	-	1 3.0%	-	-	4 1.1%	10 0.9%
副腎機能不全	-	-	-	1 0.7%	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
甲状腺機能亢進症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
下垂体機能低下症	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
甲状腺機能低下症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	1 3.0%	-	-	-	2 0.2%
続発性副腎皮質機能不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
下垂体炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
代謝および栄養障害	1 12.5%	-	-	1 0.7%	-	1 1.1%	1 1.2%	1 1.2%	4 5.1%	1 1.6%	1 2.6%	-	5 10.2%	-	7 1.9%	23 2.0%
脱水	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
糖尿病性ケトアシドーシス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	2 0.2%
高血糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
高カリウム血症	-	-	-	1 0.7%	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
低血糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 4.1%	-	1 0.3%	3 0.3%
低ナトリウム血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	1 0.1%
乳酸アシドーシス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
糖尿病前駆症候群	1 12.5%	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.3%	-	-	-	-	-	1 0.3%	4 0.3%
1型糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
重症1型糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	3 3.8%	1 1.6%	1 2.6%	-	1 2.0%	-	1 0.3%	7 0.6%
精神障害	-	-	-	-	1 0.8%	1 1.1%	1 1.2%	-	-	-	1 2.6%	-	1 2.0%	-	1 0.3%	6 0.5%
自殺既遂	-	-	-	-	1 0.8%	1 1.1%	1 1.2%	-	-	-	1 2.6%	-	1 2.0%	-	1 0.3%	6 0.5%
神経系障害	-	1 11.1%	-	4 2.8%	3 2.5%	2 2.3%	5 6.0%	1 1.2%	1 1.3%	9 14.5%	1 2.6%	2 6.1%	1 2.0%	1 25.0%	8 2.2%	39 3.3%
意識障害状態	-	-	-	-	2 1.7%	-	2 2.4%	-	-	-	-	-	-	-	-	4 0.3%
小脳出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 1.6%	-	-	-	-	-	2 0.2%
脳出血	-	-	-	1 0.7%	1 0.8%	-	1 1.2%	-	-	1 1.6%	-	-	-	1 25.0%	2 0.5%	7 0.6%
脳梗塞	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	2 3.2%	-	-	-	-	1 0.3%	4 0.3%
脳血管障害	-	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
出血性脳梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
肝性脳症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
重症筋無力症	-	-	1 11.1%	-	-	-	1 1.1%	-	1 1.2%	5 8.1%	-	2 6.1%	-	-	1 0.3%	11 0.9%
痙攣発作	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	2 0.2%
くも膜下出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	1 0.1%
進行性脳卒中	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
痙攣性脳梗塞	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
自己免疫性肺炎	-	-	-	-	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
辺縁系脳炎	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
心臓障害	-	-	-	6 4.2%	10 8.4%	7 8.0%	12 14.3%	6 7.3%	2 2.6%	4 6.5%	4 10.3%	2 6.1%	6 12.2%	1 25.0%	21 5.7%	81 6.9%
急性心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
心停止	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.2%	-	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	4 0.3%
心不全	-	-	-	1 0.7%	-	2 2.3%	1 1.2%	-	-	-	1 2.6%	-	-	1 25.0%	6 1.6%	12 1.0%
急性心不全	-	-	-	1 0.7%	-	2 2.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	5 0.4%
慢性心不全	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
うっ血性心不全	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
心タンポナーデ	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
心臓停止	-	-	-	-	1 0.8%	1 1.1%	1 1.2%	1 1.2%	-	1 1.6%	-	-	2 4.1%	-	2 0.5%	9 0.8%
心臓症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	1 0.1%
心血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
心筋梗塞	-	-	-	-	1 0.8%	-	1 1.2%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	5 0.4%
心筋壊死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
心筋断裂	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
心筋炎	-	-	-	2 1.4%	2 1.7%	1 1.1%	2 2.4%	2 2.4%	1 1.3%	3 4.8%	2 5.1%	2 6.1%	3 6.1%	-	3 0.8%	23 2.0%
心臓貯留	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
心臓炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
心室性不整脈	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
心室細動	-	-	-	-	-	1 1.1%	2 2.4%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	4 0.3%
心室性頻脈	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
急性心筋症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
急性冠動脈症候群	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
心障害	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
自己免疫性心筋炎	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
ストレス心筋症	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
血管障害	-	-	-	1 0.7%	2 1.7%	-	1 1.2%	3 3.7%	2 2.6%	1 1.6%	2 5.1%	-	1 2.0%	-	1 0.3%	14 1.2%
大動脈解離	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
動脈破裂	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 1.6%	-	-	-	-	-	2 0.2%
動脈重脱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	1 0.1%
静脈血栓症	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
ショック症状	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	1 2.6%	-	-	-	-	2 0.2%
遊走性血栓静脈炎	-	-	-	1 0.7%	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
出血性ショック	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
出血	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	2 0.2%
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 25.0%	3 33.3%	2 33.3%	59 41.3%	64 51.3%	42 47.7%	20 23.8%	22 26.8%	22 28.2%	16 25.8%	9 23.1%	7 21.2%	13 26.5%	-	82 22.2%	360 30.7%
後天性気管食道瘻	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.0%	-	-	-	1 0.1%
急性呼吸窮迫症候群	-	1 11.1%	-	1 0.7%	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	5 0.4%
急性呼吸不全	-	1 11.1%	-	1 0.7%	1 0.8%	-	-	-	-	2 3.2%	-	-	1 2.0%	-	-	6 0.5%
窒息	-	-	-	-	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
慢性閉塞性肺疾患	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
発声障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
呼吸困難	-	-	-	-	1 0.8%	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	4 0.3%
咯血	-	-	-	7 4.9%	2 1.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	10 0.9%
低酸素症	-	-	-	-	2 1.7%	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	5 0.4%
間質性肺疾患	2 25.0%	-	2 33.3%	32 22.4%	38 31.9%	27 30.7%	14 16.7%	14 17.1%	15 19.2%	11 17.7%	7 17.9%	5 15.2%	8 16.3%	-	35 9.5%	210 17.9%
肺障害	-	-	-	5 3.5%	4 3.4%	3 3.4%	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	-	-	-	-	-	12 3.2%	27 2.3%
閉塞性細気管支炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
胸水	-	-	-	1 0.7%	-	-	1 1.2%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	5 0.4%
酒咳性肺炎	-	-	-	1 0.7%	1 0.8%	1 1.1%	-	4 4.9%	-	-	2 5.1%	-	2 4.1%	-	6 1.6%	17 1.4%
肺炎	-	-	-	3 2.1%	1 0.8%	3 3.4%	1 1.2%	-	1 1.3%	2 3.2%	-	1 3.0%	1 2.0%	-	4 1.1%	17 1.4%
気胸	-	-	-	-	2 1.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
肺動脈出血	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
肺塞栓症	-	-	-	1 0.7%	-	-	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	-	-	-	-	-	1 0.3%	5 0.4%
肺動脈瘤	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
肺出血	-	-	-	2 1.4%	3 2.5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 0.4%
肺梗塞	-	-	-	-	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
肺水腫	-	-	-	-	-	1 1.1%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
肺血栓症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
呼吸不全	-	1 11.1%	-	1 0.7%	1 0.8%	3 3.4%	-	1 1.2%	2 2.6%	1 1.6%	-	-	-	-	6 1.6%	16 1.4%
気道出血	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
びまん性肺動脈硬化	-	-	-	-	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
気管梗	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
器質性肺炎	-	-	-	1 0.7%	3 2.5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	5 0.4%
呼吸筋力低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
胃腸障害	-	1 11.1%	-	11 7.7%	6 5.0%	3 3.4%	5 6.0%	4 4.9%	9 11.5%	2 3.2%	3 7.7%	1 3.0%	3 6.1%	1 25.0%	19 5.1%	68 5.8%
腹水	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
大腸炎	-	-	-	2 1.4%	-	1 1.1%	-	1 1.2%	3 3.8%	-	1 2.6%	-	1 2.0%	-	4 1.1%	13 1.1%
下痢	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
十二指腸穿孔	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
嚥下障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	1 0.1%
小腸炎	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	1 1.3%	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	4 0.3%
腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
胃炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
胃腸出血	-	-	-	2 1.4%	1 0.8%	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	4 0.3%
消化管壊死	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
消化管穿孔	-	1 11.1%	-	2 1.4%	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	2 0.5%	6 0.5%
吐血	-	-	-	1 0.7%	-	2 2.3%	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	5 0.4%
腸管虚血	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
腸閉塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	1 0.1%
腸管穿孔	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
空腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
大腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
巨大結腸	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
メレナ	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
急性肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
出血性直腸潰瘍	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
小腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
口内瘻	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 25.0%	-	1 0.1%
上部消化管出血	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	2 0.5%	3 0.3%

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
嘔吐	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	2 0.2%
下部消化管出血	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
大腸出血	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
消化管アミロイドーシス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
蛋白漏出性胃腸症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.0%	-	-	1 0.3%	2 0.2%
上部消化管穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
免疫性腸炎	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	2 0.2%
肝胆道系障害	2 25.0%	1 11.1%	1 16.7%	9 6.3%	6 5.0%	4 4.5%	8 9.5%	7 8.5%	7 9.0%	6 9.7%	2 5.1%	7 21.2%	3 6.1%	-	19 5.1%	82 7.0%
急性肝不全	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	1 3.0%	-	-	-	2 0.2%
自己免疫性肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	1 0.1%
パッドキアリ症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
胆管炎	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	1 3.0%	-	-	2 0.5%	5 0.4%
急性胆管炎	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	2 0.2%
硬化性胆管炎	-	-	-	-	-	1 1.1%	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	1 1.6%	1 2.6%	1 3.0%	-	-	1 0.3%	8 0.7%
急性胆囊炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	1 0.1%
肝不全	-	1 11.1%	1 16.7%	1 0.7%	1 0.8%	1 1.1%	-	-	2 2.6%	-	-	1 3.0%	-	-	5 1.4%	13 1.1%
肝機能異常	2 25.0%	-	-	5 3.5%	4 3.4%	-	3 3.6%	2 2.4%	-	-	-	1 3.0%	1 2.0%	-	5 1.4%	23 2.0%
肝出血	-	-	-	-	-	1 1.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
肝炎	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
急性肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.0%	-	-	-	1 0.1%
劇症肝炎	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	-	-	1 3.0%	-	-	1 0.3%	5 0.4%
黄疸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	1 0.1%
肝障害	-	-	-	1 0.7%	-	-	-	2 2.4%	1 1.3%	1 1.6%	-	-	-	-	2 0.5%	7 0.6%
門脈血栓症	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
胆汁性囊胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	1 1.1%	1 1.2%	1 1.2%	-	1 1.6%	-	-	1 2.0%	-	-	5 0.4%
自己免疫性胆管炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	1 1.3%	1 1.6%	-	-	2 4.1%	-	2 0.5%	7 0.6%
皮膚筋炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
薬疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	-	1 0.1%
発疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
スティーヴンス・ジョンソン症候群	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	-	2 0.2%
中毒性表皮剥離症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.0%	-	1 0.3%	2 0.2%
筋骨格系および結合組織障害	-	1 11.1%	-	-	1 0.8%	1 1.1%	1 1.2%	3 3.7%	1 1.3%	2 3.2%	1 2.6%	1 3.0%	2 4.1%	-	4 1.1%	18 1.5%
ミオパシー	-	1 11.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
筋炎	-	-	-	-	-	1 1.1%	1 1.2%	2 2.4%	1 1.3%	2 3.2%	-	1 3.0%	2 4.1%	-	1 0.3%	11 0.9%
多発性筋炎	-	-	-	-	1 0.8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
横紋筋融解症	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	1 2.6%	-	-	-	1 0.3%	3 0.3%
開口障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
筋骨格硬直	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
腎および尿路障害	2 25.0%	-	-	4 2.8%	3 2.5%	3 3.4%	2 2.4%	3 3.7%	-	3 4.8%	1 2.6%	1 3.0%	-	-	5 1.4%	27 2.3%
急速進行性糸球体腎炎	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
グッドパスチャー症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
中毒性ネフロパシー	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%
ネフローゼ症候群	-	-	-	-	-	-	-	1 1.2%	-	-	-	-	-	-	-	1 0.1%
腎障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.6%	-	-	-	-	1 0.3%	2 0.2%
腎不全	-	-	-	2 1.4%	-	-	-	-	-	-	1 2.6%	-	-	-	-	3 0.3%
尿管管間質性腎炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 0.3%	1 0.1%

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
腎機能障害	1 12.5%	- -	- -	2 1.4%	- -	1 1.1%	2 2.4%	- -	- -	1 1.6%	- -	1 3.0%	- -	- -	1 0.3%	9 0.8%
急性腎障害	1 12.5%	- -	- -	- -	3 2.5%	2 2.3%	- -	1 1.2%	- -	1 1.6%	- -	- -	- -	- -	- -	8 0.7%
先天性、家族性および遺伝性障害	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.1%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
気管食道瘻	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.1%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
一般・全身障害および投与部位の状態	- -	- -	1 16.7%	7 4.9%	10 8.4%	8 9.1%	7 8.3%	7 8.5%	10 12.8%	10 16.1%	7 17.9%	6 18.2%	4 8.2%	- -	127 34.3%	204 17.4%
悪寒	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 2.6%	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
状態悪化	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	1 0.1%
死亡	- -	- -	1 16.7%	7 4.9%	8 6.7%	8 9.1%	4 4.8%	4 4.9%	9 11.5%	9 14.5%	4 10.3%	6 18.2%	4 8.2%	- -	113 30.5%	177 15.1%
溺死	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.2%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
高体温症	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	1 0.1%
倦怠感	- -	- -	- -	- -	1 0.8%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	2 0.2%
疼痛	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 2.6%	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
発熱	- -	- -	- -	- -	1 0.8%	- -	1 1.2%	- -	- -	- -	1 2.6%	- -	- -	- -	3 0.8%	6 0.5%
突然死	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.2%	1 1.3%	1 1.6%	- -	- -	- -	- -	- -	3 0.3%
全身健康状態悪化	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.2%	1 1.2%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	3 0.3%
穿孔	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	1 0.1%
多臓器機能不全症候群	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.2%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	6 1.6%	7 0.6%
臨床検査	- -	- -	- -	1 0.7%	1 0.8%	1 1.1%	1 1.2%	1 1.2%	1 1.3%	- -	1 2.6%	- -	2 4.1%	- -	1 0.3%	10 0.9%
アミラーゼ増加	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.3%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	- -	- -	- -	1 0.7%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 2.0%	- -	- -	2 0.2%
血圧低下	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.1%	- -	- -	- -	- -	1 2.6%	- -	- -	- -	1 0.3%	3 0.3%
血小板数減少	- -	- -	- -	- -	1 0.8%	- -	1 1.2%	1 1.2%	- -	- -	- -	- -	1 2.0%	- -	- -	4 0.3%
傷害、中毒および処置合併症	1 12.5%	- -	- -	1 0.7%	2 1.7%	- -	- -	1 1.2%	1 1.3%	- -	- -	- -	- -	- -	2 0.5%	8 0.7%
転倒	- -	- -	- -	- -	1 0.8%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
大腿骨近位骨折	- -	- -	- -	- -	1 0.8%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
放射線肺臓炎	- -	- -	- -	1 0.7%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	2 0.2%
脊椎骨折	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.3%	1 0.1%
視網下血腫	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 1.2%	1 1.3%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 0.2%
注入に伴う反応	1 12.5%	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0.1%
合計	8 100.0%	9 100.0%	6 100.0%	143 100.0%	119 100.0%	88 100.0%	84 100.0%	82 100.0%	78 100.0%	62 100.0%	39 100.0%	33 100.0%	49 100.0%	4 100.0%	370 100.0%	1174 100.0%

表1.4.1.3.3-2 転帰死亡の副作用（併用療法）

副作用の種類（SOC・PT）	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	8 29.6%	10 16.9%	-	11 13.8%	30 13.2%
気管支肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 1.3%	2 0.9%
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	1 0.4%
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 3.4%	-	2 2.5%	4 1.8%
サイトメガロウイルス性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
シェーデンシス性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	-	1 0.4%
ウイルス性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
前立腺癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
敗血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	5 8.5%	-	2 2.5%	8 3.5%
敗血症性ショック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	1 1.7%	-	1 1.3%	3 1.3%
呼吸器感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
カンジダ性敗血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
横隔膜下膿瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
細菌性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
COVID-19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	1 0.4%
良性、悪性および詳細不明の新生物（養胞および悪性新生物除外）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 5.3%	-	1 3.7%	2 3.4%	-	4 5.0%	8 3.5%
悪性新生物進行	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 5.3%	-	1 3.7%	1 1.7%	-	4 5.0%	7 3.1%
膵臓のハイパープロゲステーション	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	1 0.4%
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 7.4%	3 5.1%	-	2 2.5%	7 3.1%
播種性血管内凝固	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 7.4%	2 3.4%	-	2 2.5%	6 2.6%
自己免疫性好中球減少症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	1 0.4%
免疫系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 25.0%	-	1 0.4%
サイトカイン放出症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 25.0%	-	1 0.4%
内分泌障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	1 3.7%	-	-	2 2.5%	4 1.8%
副腎機能不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	1 1.3%	2 0.9%
甲状腺機能亢進症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
下血性機能低下症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	-	-	-	-	1 0.4%
代謝および栄養障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	3 11.1%	1 3.7%	1 1.7%	-	1 1.3%	7 3.1%
脱水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	-	1 0.4%
高血糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
高カリウム血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	-	1 0.4%
臓器崩壊症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	1 0.4%
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	-	-	-	-	1 0.4%
糖尿病1型糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	1 3.7%	-	-	-	2 0.9%
神経系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	1 3.7%	1 1.7%	-	4 5.0%	7 3.1%
意識喪失状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
脳血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 2.5%	2 0.9%
重症筋無力症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	1 3.7%	1 1.7%	-	1 1.3%	4 1.8%
心臓障害	-	-	-	-	-	-	-	-	2 18.2%	2 10.5%	4 14.8%	1 3.7%	4 6.8%	-	4 5.0%	17 7.5%
急性心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	-	1 0.4%
心停止	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	1 5.3%	-	-	-	-	-	2 0.9%
心不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	1 1.7%	-	1 1.3%	3 1.3%
心動停止	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	2 3.4%	-	-	-	3 1.3%
心臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	-	-	-	1 0.4%
心血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
心筋炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	1 3.7%	-	1 1.7%	-	1 1.3%	4 1.8%
ストレス心筋症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 5.3%	-	-	-	-	-	1 0.4%
血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	2 3.8%	4 1.8%
循環虚脱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%
ショック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	1 1.3%	2 0.9%
出血性ショック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.3%	1 0.4%

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回		第2回		第3回		第4回		第5回		第6回		第7回		第8回		第9回		第10回		第11回		第12回		第13回		第13回より後		発現日不明		累計		
	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	36.8%	4	14.8%	3	11.1%	11	18.6%	2	50.0%	9	11.3%	36	15.9%	
急性呼吸窮迫症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
間質性肺炎症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	15.8%	3	11.1%	2	7.4%	8	13.6%	2	50.0%	5	6.3%	23	10.1%	
胸水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
胸膜炎肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	2	2.5%	3	1.3%		
肺臓炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	1	0.4%	
自然気胸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
肺出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
肺塞栓症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
呼吸不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	-	1	0.4%	
いびき	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	-	1	0.4%	
閉塞性気道障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	1	0.4%	
器質性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18.2%	3	15.8%	-	-	2	7.4%	5	8.5%	-	-	7	8.8%	19	8.4%	
腹水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
大腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	1	1.3%	2	0.9%		
十二指腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
十二指腸潰瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	1	0.4%	
腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10.5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.9%	
消化管粘膜壊死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	1	0.4%	
消化管壊死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	-	1	0.4%	
腸管穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
空腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	1	0.4%
大腸穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	1	1.7%	-	-	-	-	2	0.9%	
食道炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9.1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
上部消化管出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	1	0.4%	
小腸出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	-	1	0.4%	
憩室穿孔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	-	1	0.4%	
門脈ガス血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	-	1	0.4%	
肝臓系障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	15.8%	10	37.0%	3	11.1%	4	6.8%	-	-	4	5.0%	24	10.6%	
急性肝不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	1	1.7%	-	-	-	-	2	0.9%	
自己免疫性肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
慢性胆汁性肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
急性胆嚢炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3.7%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
胆汁うっ滞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.3%	-	1	0.4%	
肝硬変	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.4%	
肝不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.3%	3	11.1%	-	-	1	1.7%	-	-	1	1.3%	6	2.6%	
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																					

副作用の種類 (SOC・PT)	第1回 件数 構成比 (%)	第2回 件数 構成比 (%)	第3回 件数 構成比 (%)	第4回 件数 構成比 (%)	第5回 件数 構成比 (%)	第6回 件数 構成比 (%)	第7回 件数 構成比 (%)	第8回 件数 構成比 (%)	第9回 件数 構成比 (%)	第10回 件数 構成比 (%)	第11回 件数 構成比 (%)	第12回 件数 構成比 (%)	第13回 件数 構成比 (%)	第13回より後 件数 構成比 (%)	発現日不明 件数 構成比 (%)	累計 件数 構成比 (%)
多臓器機能不全症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.7%	1 1.7%	-	2 2.5%	4 1.8%
臨床検査	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	-	2 3.4%	-	-	3 1.3%
C-反応性蛋白増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1 9.1%	-	-	-	-	-	-	1 0.4%
好中球数減少	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	-	1 0.4%
白血球数減少	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1.7%	-	-	-	1 0.4%
合計	-	-	-	-	-	-	-	-	11 100.0%	19 100.0%	27 100.0%	27 100.0%	59 100.0%	4 100.0%	80 100.0%	227 100.0%

<PT「死亡」及び「突然死」として報告された副作用>

死亡 210 件、突然死 8 件、合計 218 件を収集した。

死亡時の詳細情報が不足しており、本剤と死因との関連性を結論づけることは困難であるが本剤の関与を否定できない症例が 9 件であった。また、原疾患進行によるものと考えられる症例が 25 件、情報不足の症例が 184 件であった。

上記 9 件について、本剤との関連性が否定できない副作用（下垂体機能不全の疑い、脳炎疑い、移植片対宿主病、薬剤性肺障害、消化管穿孔、上部消化管出血等）の発現を認めた症例経過を以下に記載する。

患者 1（識別番号：[REDACTED]）

71 歳男性。合併症は肝転移。既往歴なし。タバコ使用者 [REDACTED] 本/日以上、約 [REDACTED] 年。飲酒歴あり。PS：1、KPS：80。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、本剤（3 mg/kg、2 週間毎）の投与を開始した。本剤 [REDACTED] 回投与後、[REDACTED] 度強の微熱、食欲不振、血圧低下 [REDACTED] mmHg 程度）を認め入院した。輸液を投与したところ、食欲はすぐに改善し、血圧は 130～140 mmHg 程度で安定した。本剤投与 [REDACTED] 日目 [REDACTED] 回目投与 [REDACTED] 日後）、副腎不全症状（倦怠感、食欲不振、低血圧、低ナトリウム血症）を認めたため、下垂体機能不全を疑い、本剤は中止した。検査の結果、ACTH：[REDACTED] pg/mL 以下、コルチゾール：[REDACTED] µg/dL であった。本剤投与 [REDACTED] 日目、症状は改善し、一時退院した。本剤投与 [REDACTED] 日目、患者は突然死した。[REDACTED] 自宅で亡くなった状態で発見された。処置、剖検所見なし。検死医の診断は、心不全との報告であった。

下垂体機能不全の疑いに伴う副腎機能不全により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 2（識別番号：[REDACTED]）

60 歳代女性。合併症・既往歴の情報なし。がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対し、本剤（150 mg）の投与を開始した。本剤投与 [REDACTED] 日目（投与回数不明）、脳炎疑いを認めた。画像検査で異常は認められなかった（転移は認めなかった）。さらに低ナトリウム血症も認めたため、副腎不全を疑ったが、ACTH、コルチゾールともに高値であった。本剤投与 [REDACTED] 日目より輸液、本剤投与 [REDACTED] 日目よりジアゼパム、ペントゾシン、メトクロプラミド、乳酸リンゲル液、ピペラシリン、フェニトインの投与を開始した。本剤投与 [REDACTED] 日目、バルプロ酸、センノシド、ロキソプロフェンの投与を開始した。本剤投与 [REDACTED] 日目、意識の混濁を認め、本剤の投与を中止した（投与回数全 [REDACTED] 回）。本剤投与 [REDACTED] 日目、セフェピムの投与、本剤投与 [REDACTED] 日目、輸液の追加、本剤投与 [REDACTED] 日目、乳酸リンゲル液、ジゴキシン、肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド注射液、総合アミノ酸製剤、ピペラシリン、肝庇護薬の投与を開始したが、本剤投与 [REDACTED] 日目、患者は死亡した。脳炎疑い、低ナトリウム血症は未回復であった。

脳炎疑いにより死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 3（識別番号：■■■■）

5■歳男性。合併症・既往歴の情報なし。再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対し、本剤（投与量不明）の投与を開始した。本剤投与約■■カ月後（投与回数■■回後）、PRにて非血縁者間骨髄移植（HLA■■一致）を施行した。前処置としてフルダラビン 150 mg/m²、メルファラン 140 mg/m²、移植片対宿主病予防としてタクロリムス、メトトレキサートを投与した。骨髄移植から■■日目、生着症候群を来し、プレドニゾロン 1 mg/kg を開始したところ、速やかに生着症候群の症状は改善したため、プレドニゾロンを漸減した。骨髄移植から■■日目、急性移植片対宿主病（皮膚 Stage 3、Grade 2）を認めたため、プレドニゾロン 0.4 mg/kg へ増量した。以後、プレドニゾロン漸減に伴い移植片対宿主病再燃を反復した。骨髄移植から■■日目、心窩部痛、嘔気が出現し、多発胃潰瘍を認めた。その後、タクロリムス減量時に下痢が出現した。骨髄移植から■■日目、大腸移植片対宿主病と診断された。プレドニゾロン 0.5 mg/kg に増量したところ、大腸移植片対宿主病は改善した。胃潰瘍、皮膚移植片対宿主病のその後の経過は不明。患者は死亡した。

本剤投与後の同種造血幹細胞移植による合併症の発現により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 4（識別番号：■■■■）

年齢不明の男性。合併症・既往歴の情報なし。タバコ使用者。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、本剤（投与量不明）の投与を開始した。本剤投与■■日目、全ての肺葉にすりガラス陰影が出現し、薬剤性肺障害を認めた。症状はなかった。処置として、ステロイド、インフリキシマブを投与したところ、ステロイドに反応した。その後、薬剤性肺障害が再燃し、患者は死亡した。薬剤性肺障害の転帰は不明。

薬剤性肺障害の再燃により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。なお、薬剤性肺障害については、添付文書の重大の副作用の項に記載している「間質性肺疾患」にて注意喚起済みである。

患者 5（識別番号：■■■■）

7■歳男性。合併症は憩室炎、肝転移。既往歴の情報なし。本剤投与前、Cr：■■mg/dL、尿蛋白(+)、肝転移への手術を行っていたためアルブミン値が低く、浮腫があった。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対し、本剤（投与量不明）及び IPI（投与量不明）の投与を開始した。その後、下腿浮腫、尿量減少が出現し、本剤投与■■日目には Cr：■■mg/dL であった。本剤投与■■日目に急性腎障害を認めた（Cr：■■mg/dL、K：■■mEq/L、抗核抗体：陽性、尿潜血(+)、尿蛋白■■+）。本剤及び IPI の投与を中止し、血液透析、ステロイドパルス療法を施行し、プレドニゾロンの投与

を開始した。急性腎障害は軽快し始め、自尿も少し出始めた。プレドニゾロンは 50 mg で継続した。その後、ステロイドパルス療法を施行し、プレドニゾロンは 50 mg で 1 カ月程継続した。Cr 値は ■ mg/dL から ■ mg/dL まで低下したが、尿蛋白の改善は認められなかった。本剤投与 ■ 日目、本剤及び IPI の投与を再開した。本剤投与再開後 1 週間は何も異常は認められなかったが、本剤投与 ■ 日目以降、血圧低下、浮腫増悪、食事量低下を認め、プレドニゾロンの投与を再開した。本剤投与 ■ 日目、血便、発熱を認め、不明日、食事がとれなくなり、憩室炎及び消化管穿孔を認めたため、■ した。本剤投与 ■ 日目に患者は死亡した。死亡時の腎障害の転帰は未回復、消化管穿孔の転帰は不明。

急性腎障害、消化管穿孔が発現し、全身状態の悪化により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 6（識別番号：■）

7 ■ 歳男性。合併症は縦隔リンパ節転移、多発肺転移、直腸癌。既往歴の情報なし。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対し、本剤（投与量不明）の投与を開始した。本剤投与後、貧血、倦怠感、食欲不振を認めた。本剤 ■ 回目投与後、Hb 低下、黒色便を認めた。濃厚赤血球輸血、胃管内血管拡張症に対してアルゴンプラズマ凝固による止血術を施行した。本剤 ■ 回目投与後、肺転移の縮小を認めたため、本剤の投与を継続していたが、■ 回目投与から約 ■ カ月後、Hb が ■ g/dL まで低下した。内視鏡検査にて胃管上部吻合部近傍の潰瘍形成、上部消化管出血を認めた。輸血、PPI の増量を行った。本剤 ■ 回目投与後、不明日、■ で吐血し、心肺停止となり救急車で搬送されたが、上部消化管出血により患者は死亡した。剖検なし。

上部消化管出血により死亡に至ったとされているが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 7（識別番号：■）

性別不明の 6 ■ 歳。合併症は肺転移、後腹膜リンパ節転移。既往歴の情報なし。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（IMDC 分類：intermediate）に対し、本剤（投与量不明）及び IPI（投与量不明）の投与を開始した。その後、免疫介在性有害事象により患者は死亡した。

免疫介在性有害事象により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者 8（識別番号：■）

6 ■ 歳女性。合併症なし。既往歴は高血圧症、脂質異常症。根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対し、本剤（240 mg）及び IPI（55.5 mg）の投与を開始した。初回投与後、顔面神経麻痺、飛蚊症、熱源不明の発熱を認めた。一連の免疫介在性有害事象と考えられたため、本剤及び IPI は休薬し、ステロイドパルス療法を施行した。不明日、顔面神経麻痺、飛蚊症、発熱は軽快した。本剤

投与■日目、副作用や合併症なしの状況で本剤及びIPIの投与を再開した。本剤投与■日目、38度台の発熱を認め、緊急入院した。CT検査を行ったが、熱源不明であった。COVID-19感染や軽微な肺炎を否定し得ないとして、アジスロマイシン、セフトリアキソンの投与を開始したが、本剤投与■日目（発熱から■日後）、発熱は改善せず、心肺停止した。心肺蘇生に一切反応せず、患者は死亡した。死後CT検査では呼吸不全に至る肺炎像は認められなかった。

本剤の投与再開後に熱源不明の発熱が再燃しているが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

患者9（識別番号：■）

5■歳男性。合併症は多発肺転移。既往歴の情報なし。KPS：100。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対し、本剤（240 mg、3週間毎）及びIPI（1 mg/kg、3週間毎）の投与を開始した。投与後、甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症）を認め、処置としてレボチロキシンを投与し、本剤及びIPIの投与は継続した。不明日、発疹を認めた。本剤投与■日目に甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症）は回復した。本剤投与■日目、IPIの投与を終了した（投与回数全■回）。本剤投与■日目、患者は筋炎の症状を我慢しており、救急車で搬送された。検査の結果、CK、CK-MBが上昇しており、筋炎を認めた（心筋炎の疑い）。また、重症筋無力症・多発筋炎、下垂体前葉機能障害、低ナトリウム血症（Na：■mEq/L、Cl：■mEq/L）、下垂体後葉機能障害、尿崩症、甲状腺機能障害、肝機能障害を認めた。バイタル低下のためICUで人工呼吸管理を行い、ステロイドパルス療法を施行した。その後、不明日、集学的治療により改善傾向を認めたためステロイドパルス療法を終了したが、本剤投与■日目（救急搬送から■日後）、抗生剤投与を終了して直ぐの日に患者は死亡した。重症筋無力症・多発筋炎、下垂体前葉機能障害、肝機能障害の転帰は未回復であった。甲状腺機能障害、発疹、低ナトリウム血症、下垂体後葉機能障害、尿崩症の転帰は不明。

複数の免疫介在性有害事象が発現し、全身状態の悪化により死亡に至った可能性が考えられるが、死亡時の詳細情報が不足しており、本剤との関連性は評価不能である。

以上より、現時点で情報が不足しており、本剤との関連性を評価することは困難であったことから、追加の措置は不要であると考えた。

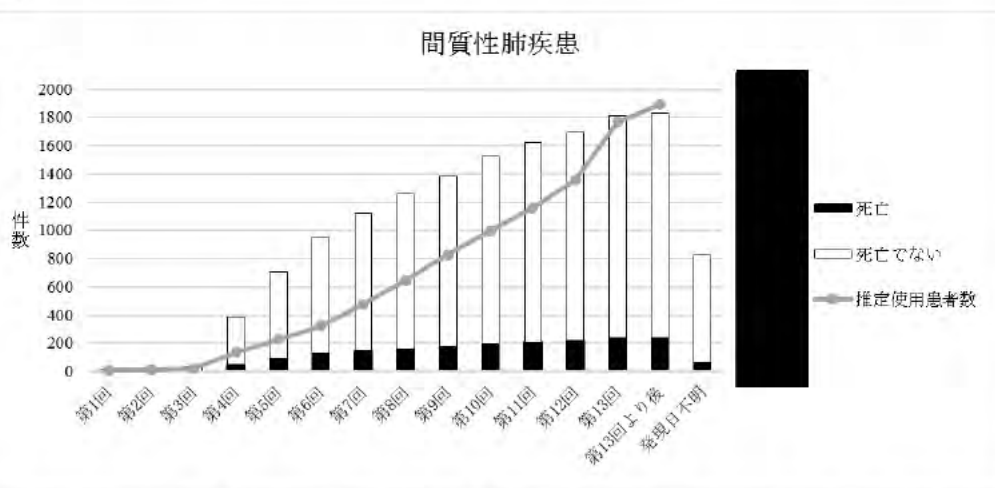
1.4.1.4 安全性検討事項

1.4.1.4.1 重要な特定されたリスク

RMPに、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、結核、膵炎、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を、重要な特定されたリスクとして設定している。

(1) 間質性肺疾患

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 2288 例 2317 件及び 332 例 336 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 270 例及び 26 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。

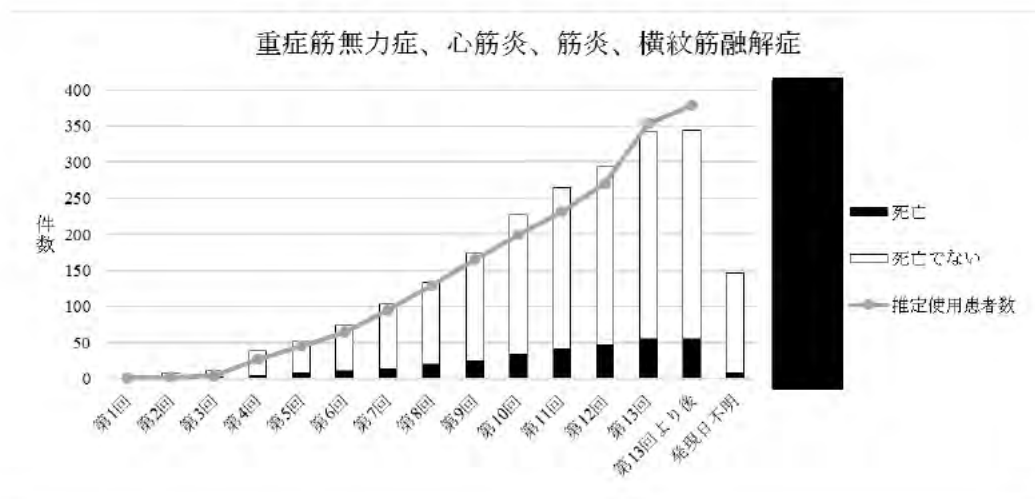


グラフの各集計期間の件数は承認時から該当集計期間までの累計とした。(以降のグラフも同様)

第1回：2014.7.4～2015.1.3、第2回：2015.1.4～2015.7.3、第3回：2015.7.4～2016.1.3、
第4回：2016.1.4～2016.7.3、第5回：2016.7.4～2017.1.3、第6回：2017.1.4～2017.7.3、
第7回：2017.7.4～2018.1.3、第8回：2018.1.4～2018.7.3、第9回：2018.7.4～2019.1.3、
第10回：2019.1.4～2019.7.3、第11回：2019.7.4～2020.1.3、第12回：2020.1.4～2020.7.3、
第13回：2020.7.4～2021.7.3、第13回より後：2021.7.4～2021.10.16

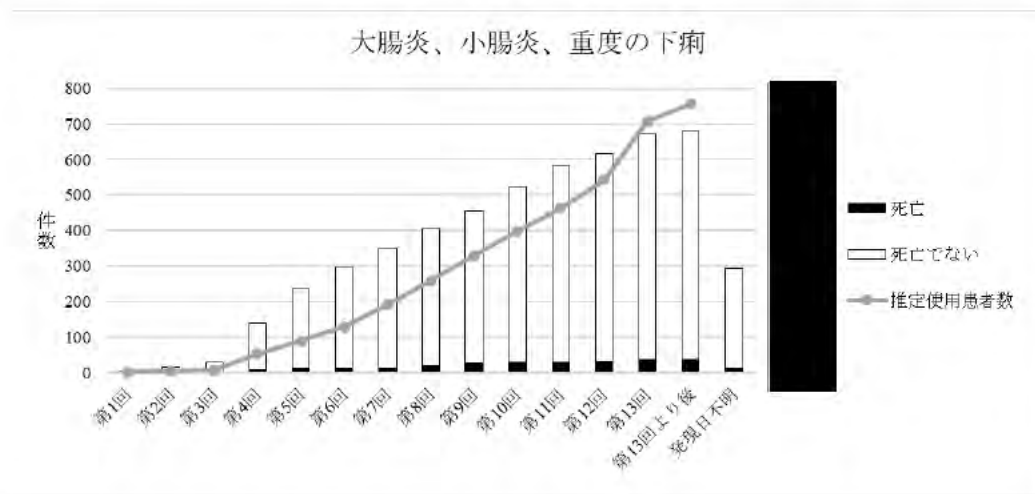
(2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 264 例 342 件及び 108 例 147 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 38 例及び 7 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



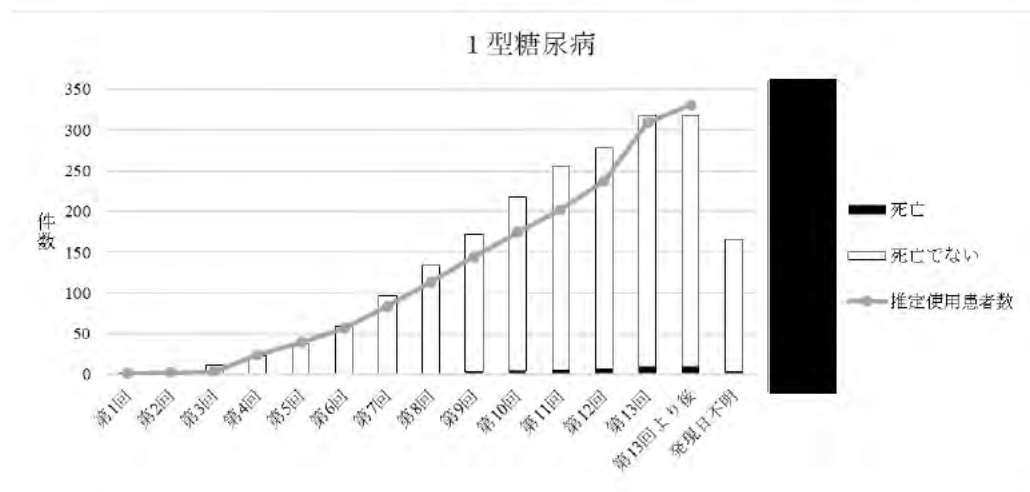
(3) 大腸炎、小腸炎、重度の下痢

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 673 例 730 件及び 228 例 245 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 36 例及び 9 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



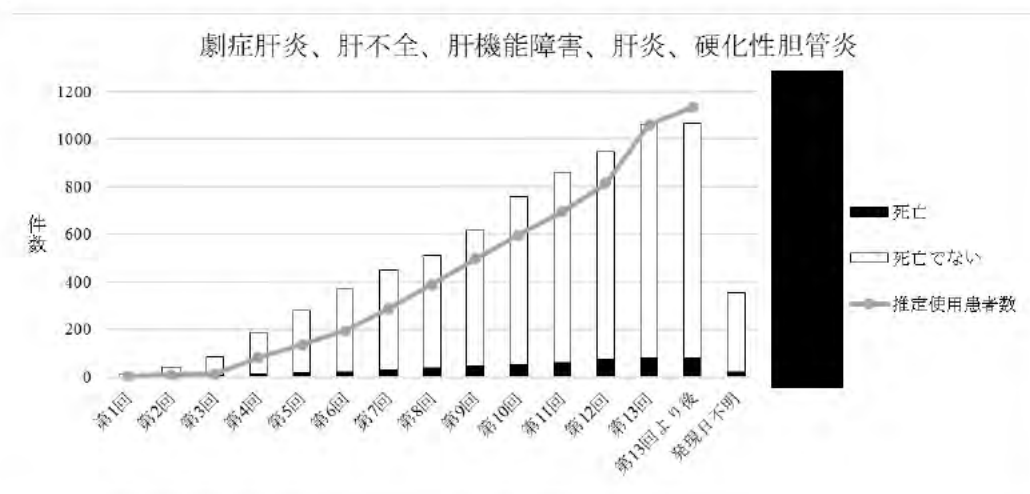
(4) 1型糖尿病

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 377 例 413 件及び 67 例 71 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 9 例及び 2 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



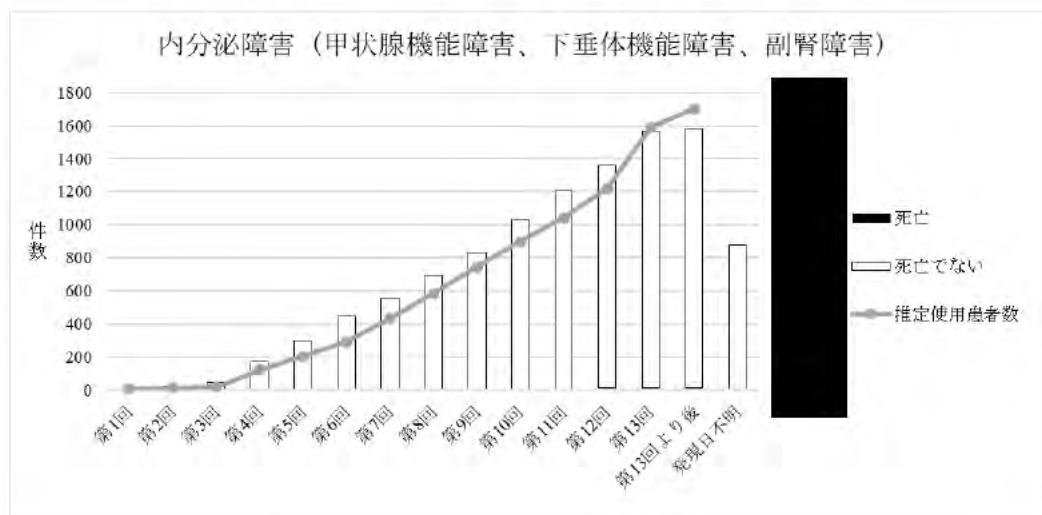
(5) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 787 例 955 件及び 426 例 464 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 69 例及び 22 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



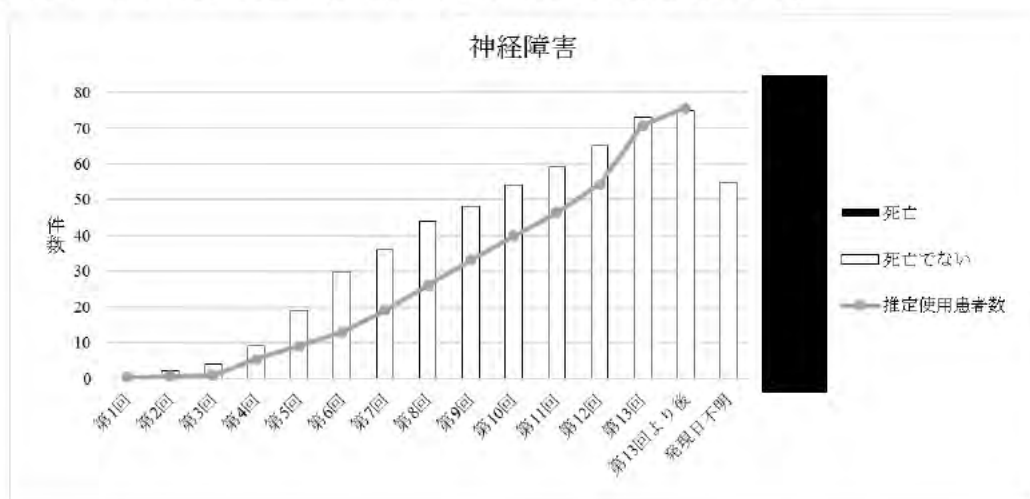
(6) 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 1328 例 1593 件及び 646 例 871 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 10 例及び 3 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



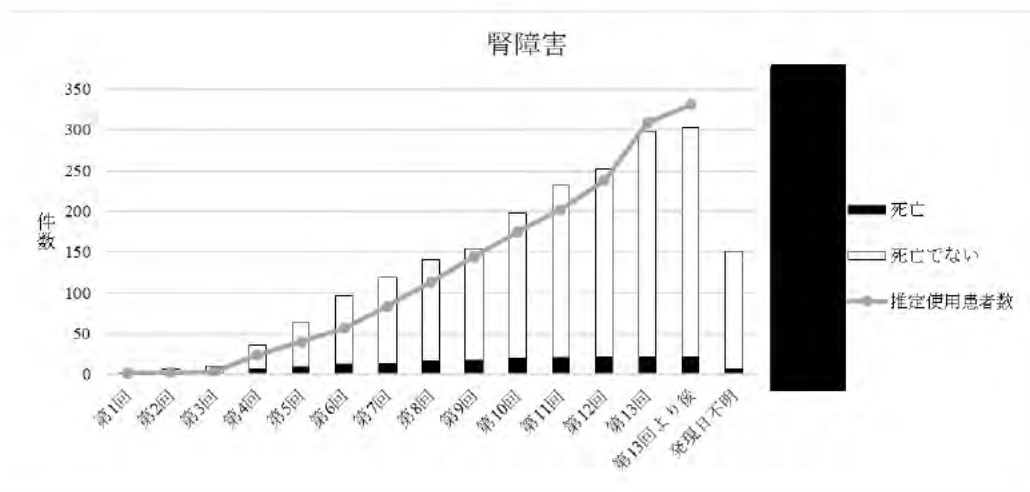
(7) 神經障害

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 91 例 94 件及び 36 例 36 件であった。死亡例は認められなかった。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



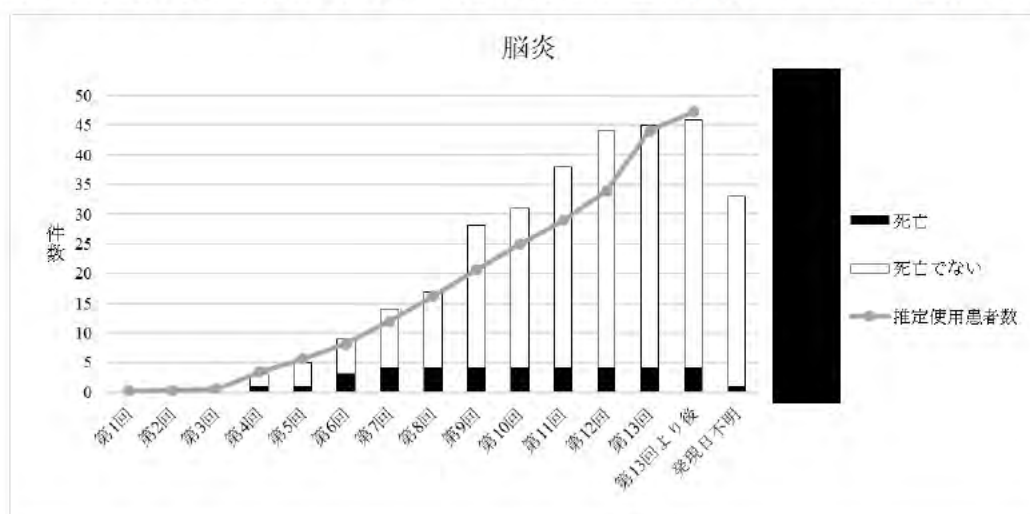
(8) 腎障害

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 304 例 316 件及び 134 例 138 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 23 例及び 5 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



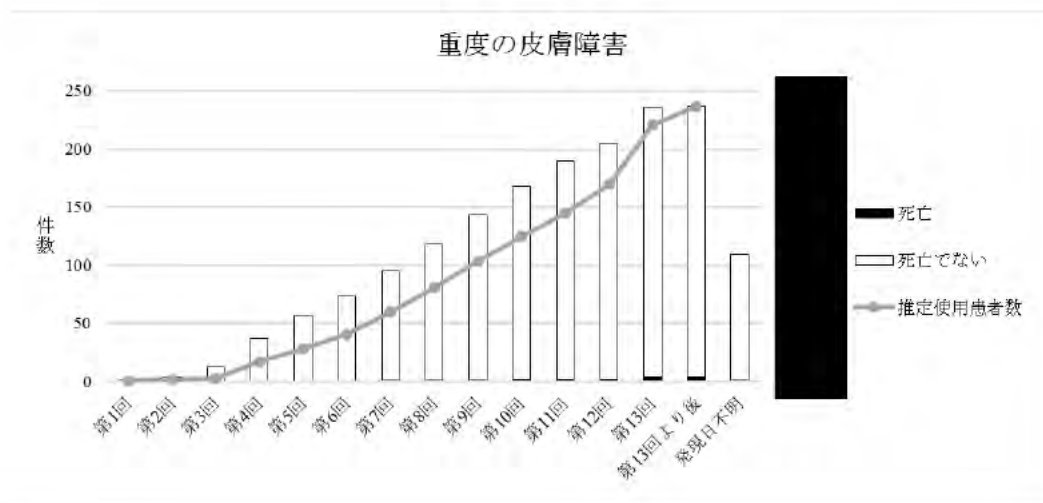
(9) 脳炎

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 56 例 58 件及び 21 例 21 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 5 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



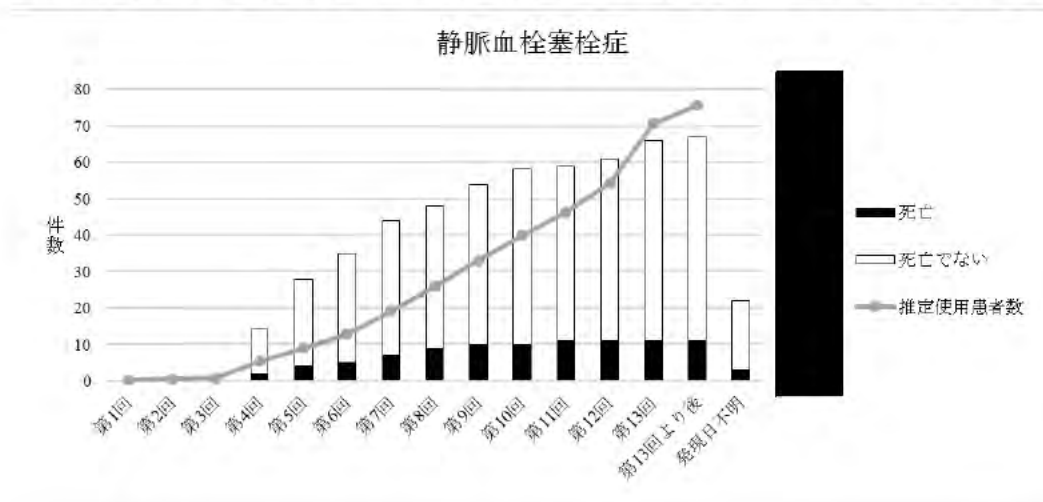
(10) 重度の皮膚障害

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 260 例 269 件及び 76 例 77 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 2 例及び 1 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



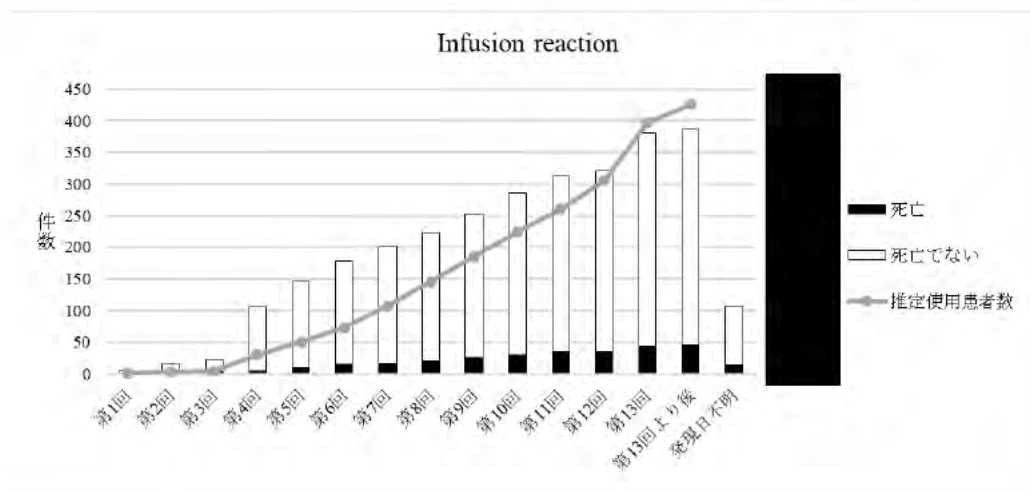
(11) 静脈血栓塞栓症

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 67 例 78 件及び 9 例 11 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 12 例及び 1 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



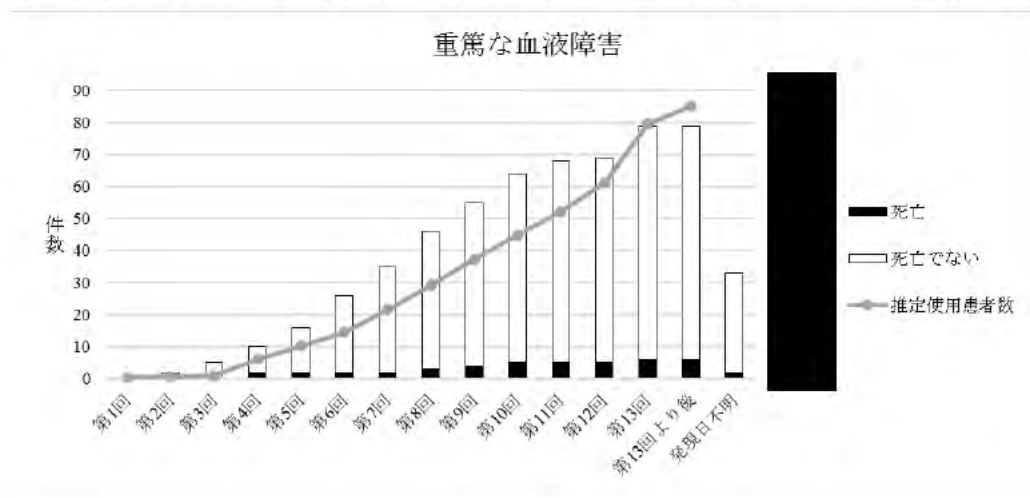
(12) Infusion reaction

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 351 例 368 件及び 113 例 125 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 46 例及び 9 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



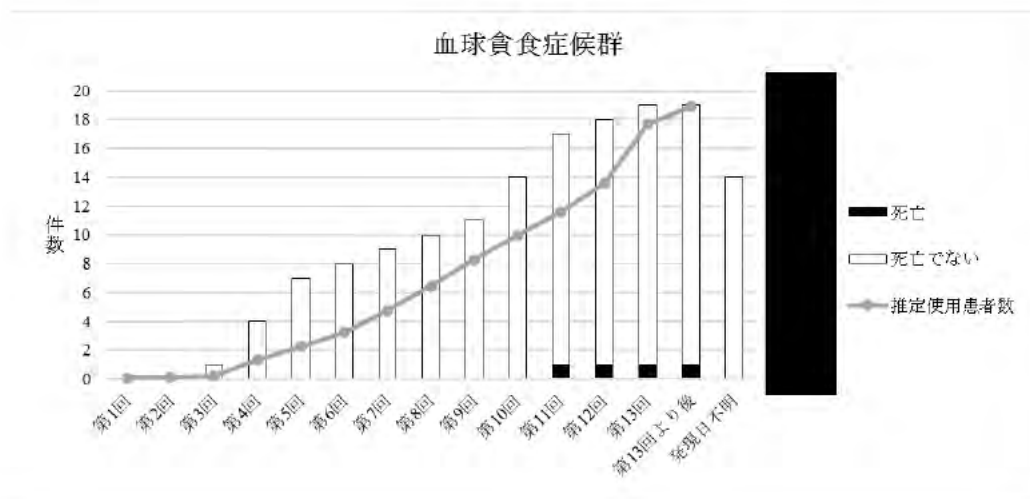
(13) 重篤な血液障害

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 94 例 96 件及び 16 例 16 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 8 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



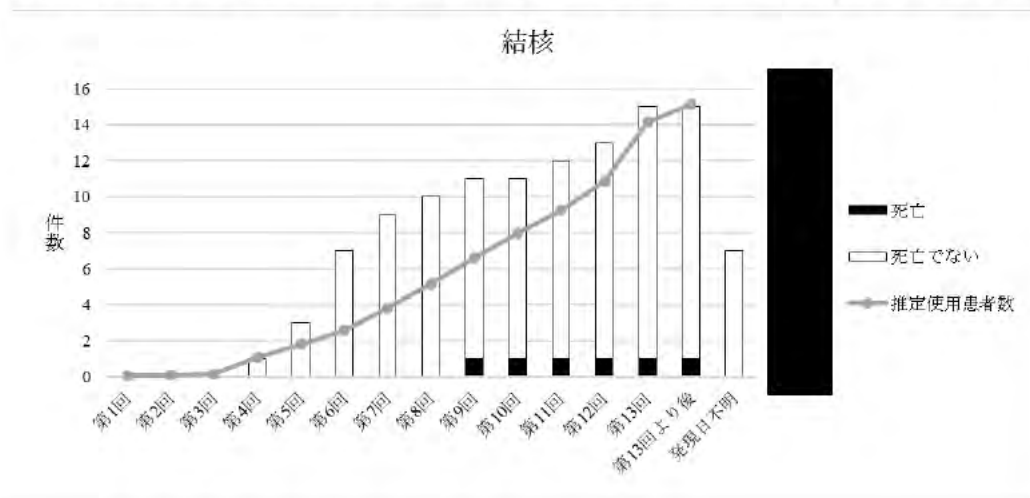
(14) 血球貪食症候群

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 22 例 22 件及び 11 例 11 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 1 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



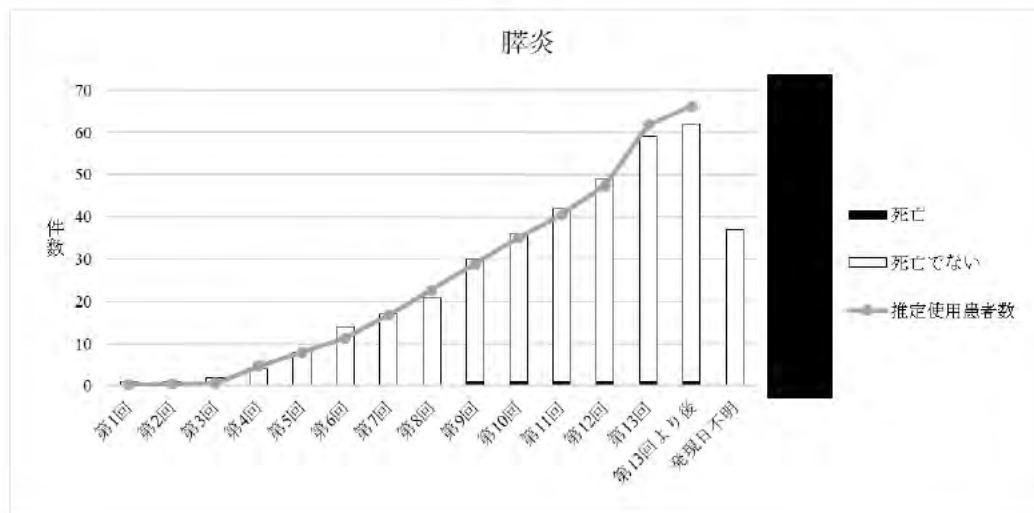
(15) 結核

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 22 例 22 件及び 0 例 0 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 1 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



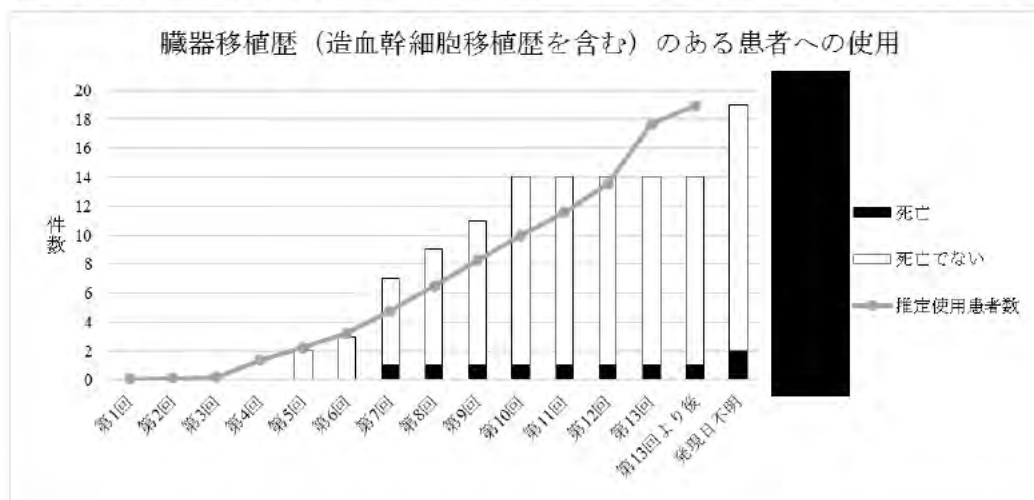
(16) 肺炎

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 72 例 72 件及び 27 例 27 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 1 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



(17) 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

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 26 例 33 件及び 0 例 0 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 2 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



(18) まとめ

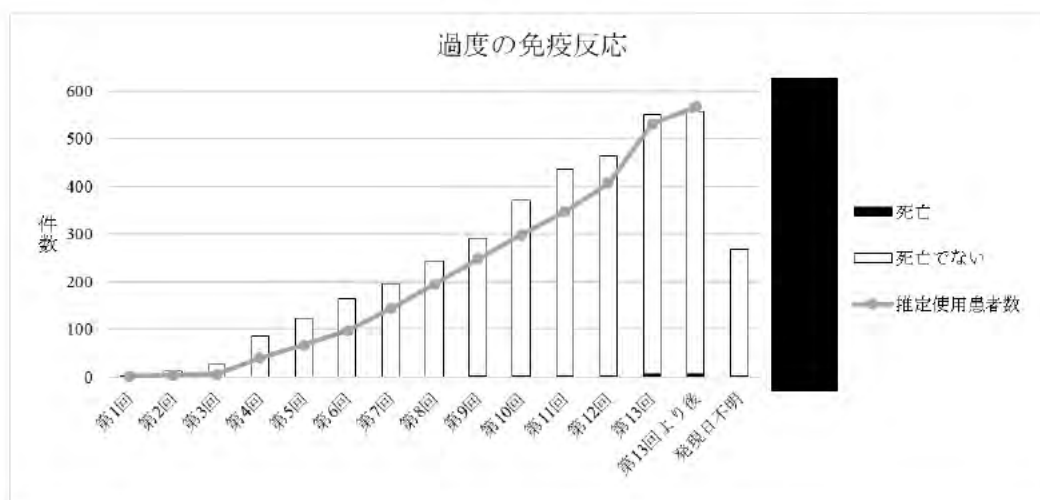
副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。

1.4.1.4.2 重要な潜在的リスク

RMPに過度の免疫反応、胎児毒性、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、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〕を重要な潜在的リスクとして設定している。

（1）過度の免疫反応

収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 538 例 556 件及び 255 例 269 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 7 例及び 1 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMPで定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。なお、過度の免疫反応のうち、「ぶどう膜炎関連」については検討結果を 1.4.1.2 項において示しているとおり、本剤との関連性が疑われる Grade 3 以上の症例が集積していることから、ぶどう膜炎を本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項並びに RMP の「重要な特定されたリスク」の項に追記し、更なる注意喚起を行うことが妥当と考え、PMDA へ相談中である（2021 年 3 月 1 日照会回答提出）。



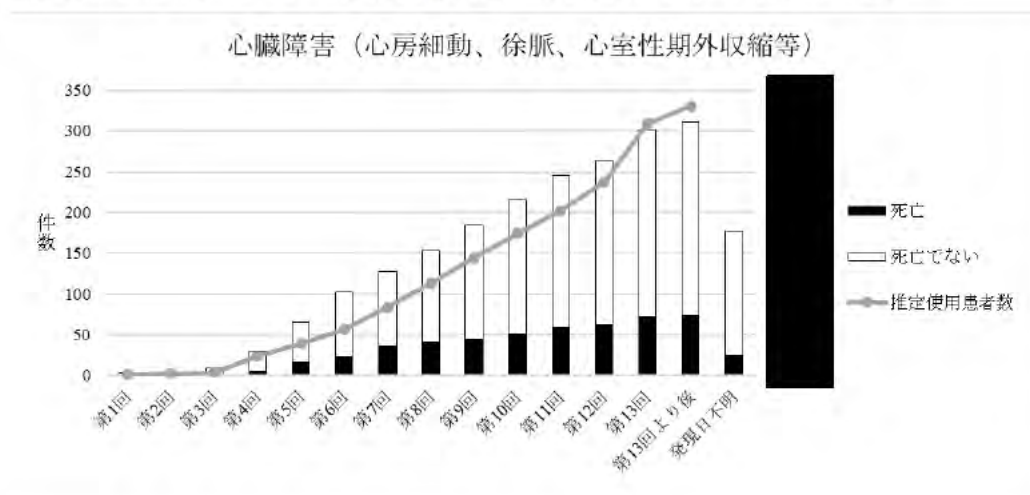
（2）胎児毒性

収集した重篤な関連副作用はなかった。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMPで定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。

（3）心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

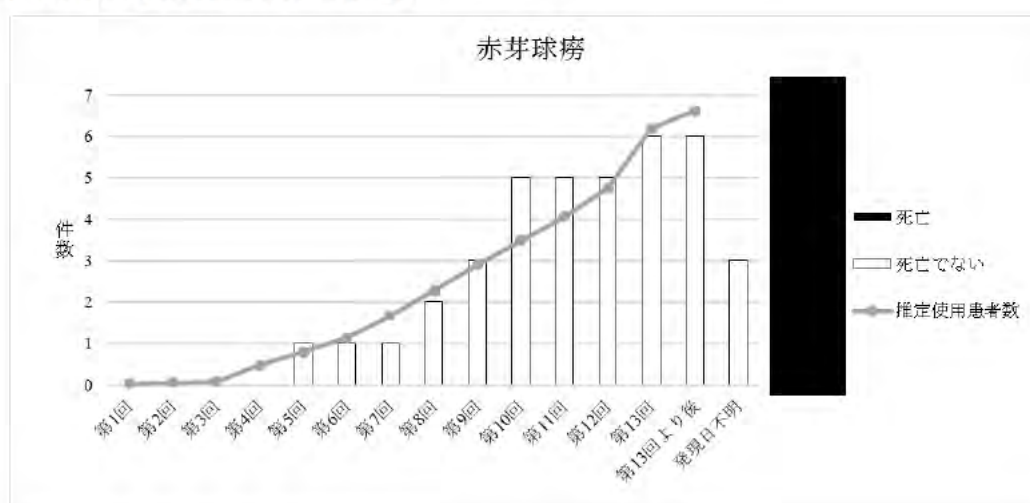
収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 301 例 368 件及び 95 例 121 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 70 例及び 15 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確

保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。なお、心臓障害のうち、「心不全関連」「心筋梗塞関連」「心室性不整脈関連」「心筋症関連」「完全房室ブロック」については検討結果を 1.4.1.2 項において示している。



(4) 赤芽球癆

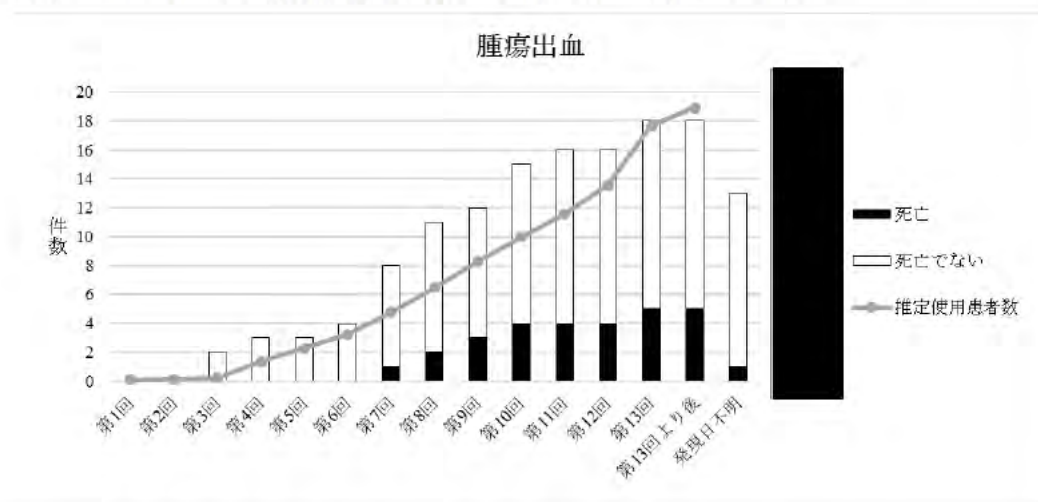
収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 6 例 6 件及び 3 例 3 件であった。死亡例は認められなかった。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。なお、赤芽球癆についての検討結果は、1.4.1.2 項において示している。



(5) 腫瘍出血

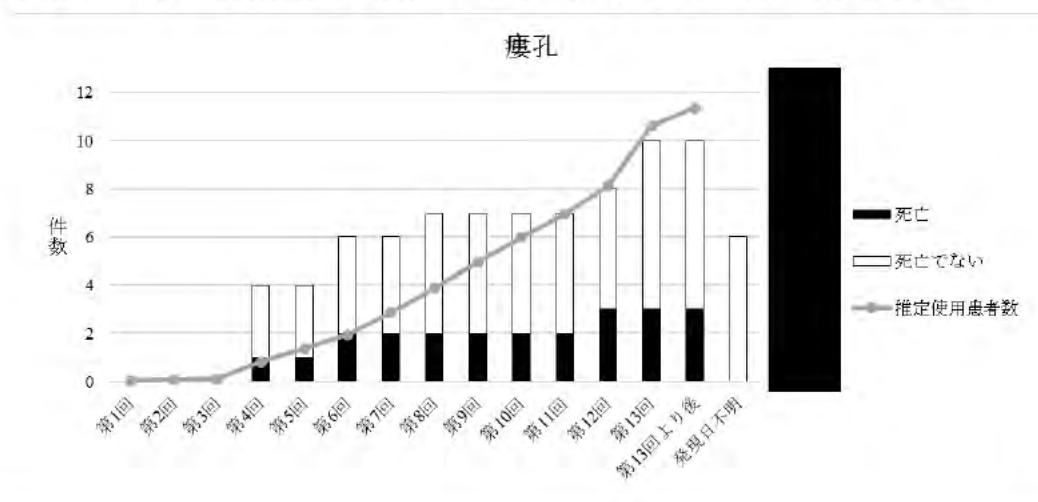
収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 28 例 28 件及び 3 例 3 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 6 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置

を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。なお、腫瘍出血についての検討結果は、1.4.1.2 項において示している。



(6) 瘻孔

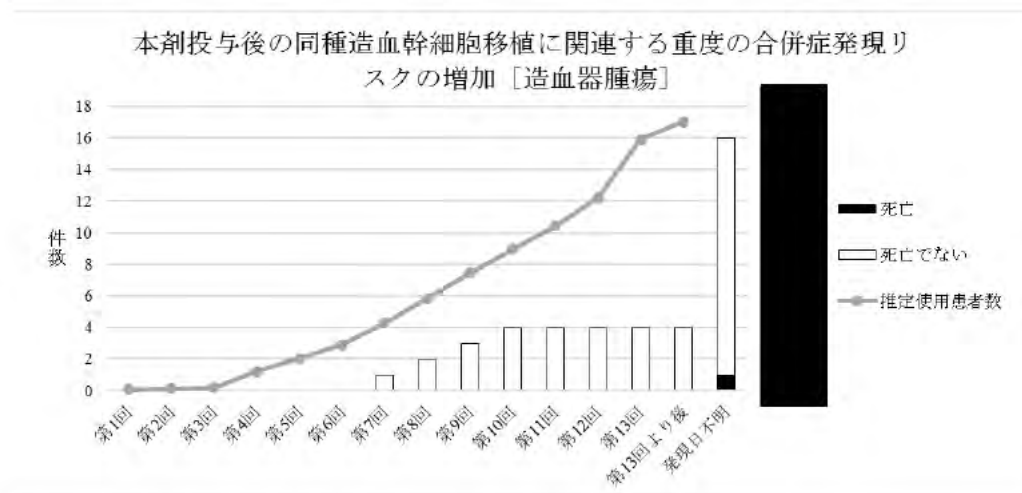
収集した重篤な関連副作用は、本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 14 例 15 件及び 1 例 1 件であった。そのうち、死亡はそれぞれ 3 例及び 0 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。なお、瘻孔についての検討結果は「瘻関連」として、1.4.1.2 項において示している。



(7) 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〕

収集した症例のうち、本剤投与後に同種造血幹細胞移植が施行され、その後何らかの有害事象が認められている症例は 14 例であった。このうち、PMDA に報告した同種造血幹細胞移植に関連すると考えられる合併症は 10 例 20 件であった。そのうち、死亡は 1 例に認められた。副作用例数及び死亡例数ともに発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全

確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。



(8) まとめ

本剤との関連性について、過度の免疫反応のうちぶどう膜炎については、上述のとおり更なる注意喚起を行うことが妥当と考え、PMDA へ相談中である（2021 年 3 月 1 日照会回答提出）。その他については、新たな知見は得られていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、RMP で定めた安全性監視活動、リスク最小化活動を継続する。

1.4.1.4.3 重要な不足情報

該当なし

1.4.1.5 その他収集数の多い副作用

収集した副作用のうち、上記において検討していない副作用、すなわち使用上の注意から予測できる非重篤な副作用において、収集件数の多かった主な副作用（100 件以上）は、単独療法で、甲状腺機能低下症が 941 件、発疹が 730 件、発熱が 648 件、下痢が 640 件、倦怠感が 495 件、そう痒症が 449 件、肝機能異常が 382 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 335 件、注入に伴う反応が 285 件、食欲減退が 275 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 268 件、大腸炎及び悪心が各 191 件、血中アルカリホスファターゼ増加が 179 件、白斑が 178 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 165 件、甲状腺障害が 164 件、関節痛が 161 件、血中甲状腺刺激ホルモン増加が 159 件、口内炎が 145 件、甲状腺機能亢進症が 143 件、甲状腺炎が 137 件、皮膚障害が 118 件、疲労が 109 件、間質性肺疾患が 108 件、併用療法で、発疹が 440 件、発熱が 215 件、下痢が 146 件、肝機能異常及びそう痒症が各 144 件、肝障害が 103 件であった。上記事象については、添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項にて既に注意喚起を行っていることから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断した。

今後も類似の症例に留意し、情報収集に努める。

1.4.1.6 PMDA へ報告した副作用・感染症症例

PMDA へ報告した副作用・感染症症例は、別紙様式 10 に示すとおり、単独療法及び併用療法においてそれぞれ 8470 例 12288 件及び 2136 例 3800 件であった。なお、別紙様式 11 は副作用・感染症報告を電子的に行っていることから添付していない。

主な使用上の注意から予測できない副作用の詳細は 1.4.1.2 項において重篤な副作用として示している。主な使用上の注意から予測できる副作用の詳細は、1.4.1.3.1 項において示している。

また、初回承認日から再審査期間満了日までに感染症情報の収集はなかった。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1.4.2.1.1 市販直後調査

2015 年 12 月 17 日（効能又は効果の一部変更承認日）から 2016 年 6 月 16 日までの期間で市販直後調査を実施した。調査対象医療機関数は病院が 761 軒、診療所が 5 軒であった。調査期間中の推定使用患者数は 6063 人で、このうち 1080 例 1657 件の副作用情報を収集した。重篤例は 468 例 636 件で、主な重篤な副作用は間質性肺疾患が 151 件、下痢が 34 件、発熱が 22 件、注入に伴う反応及び器質化肺炎が各 12 件、肝機能異常、肺炎及び発疹が各 10 件であった。

1.4.2.1.2 一般使用成績調査

該当なし。

1.4.2.1.3 特定使用成績調査

1.4.2.1.3.1 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

2015 年 12 月 17 日から 2020 年 11 月 20 日までに登録された症例数は 22612 例で、このうち、536 施設から 3789 例が調査票回収対象症例として登録された。調査票回収対象症例 3789 例のうち、本剤未使用等の症例を除く 3612 例（分冊 1：3612 例、分冊 2：2153 例）の調査票を回収した。なお、分冊 2 の調査票回収対象症例数は 2154 例であったが、調査担当医師多忙のため 1 例が調査票入手不可であった。

調査票回収症例 3612 例のうち、調査票回収後に本剤が未使用であったことが判明した 6 例を除く 3606 例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現状況

安全性解析対象症例 3606 例中、副作用の発現症例数は 1698 例で、発現割合は 47.09% (1698/3606 例) であった（別紙様式 15）。このうち、Grade3 以上の副作用の発現割合は 15.89% (573/3606 例)

で、主な Grade3 以上の副作用（副作用発現症例数 15 例以上）は、間質性肺疾患 2.77%（100/3606 例）、下痢 0.80%（29/3606 例）、肺炎 0.69%（25/3606 例）、肝機能異常 0.67%（24/3606 例）、食欲減退及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 0.53%（19/3606 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.50%（18/3606 例）、肺障害 0.42%（15/3606 例）であった。

患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った結果、PS、喫煙歴、病歴の有無、各病歴（肝臓、腎臓、心臓、肺、甲状腺）の有無、胸部画像検査（X 線、CT）の異常所見の有無、遺伝子検査（*EGFR* 遺伝子変異）、過去の非小細胞肺癌に対する治療（放射線療法）の有無、過去の分子標的治療薬の使用の有無、直近の分子標的治療薬の使用の有無、使用回数、体重あたりの 1 回使用量において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について副作用の発現状況を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

重点調査項目

本調査では RMP に記載している重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクから以下の 14 項目を重点調査項目に設定した。なお、[Infusion reaction] については、関連する事象のうち、本剤投与後 24 時間以内に発現したものを対象とした。

< 重点調査項目 >

間質性肺疾患、重症筋無力症・筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、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、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

安全性解析対象症例 3606 例における各重点調査項目の Grade 別の副作用発現状況を表 1.4.2.1.3.1 に示す。

表1.4.2.1.3.1 重点調査項目別副作用発現状況

重点調査項目	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
全体	496 (13.75)	574 (15.92)	385 (10.68)	92 (2.55)	96 (2.66)	55 (1.53)	1698 (47.09)
間質性肺疾患	69 (1.91)	126 (3.49)	83 (2.30)	23 (0.64)	36 (1.00)	8 (0.22)	345 (9.57)
重症筋無力症・筋炎	3 (0.08)	2 (0.06)	3 (0.08)	2 (0.06)	0 -	0 -	10 (0.28)
大腸炎・重度の下痢	71 (1.97)	71 (1.97)	40 (1.11)	8 (0.22)	4 (0.11)	5 (0.14)	199 (5.52)
1型糖尿病	0 -	1 (0.03)	6 (0.17)	5 (0.14)	1 (0.03)	0 -	13 (0.36)
肝機能障害	150 (4.16)	56 (1.55)	54 (1.50)	12 (0.33)	6 (0.17)	7 (0.19)	285 (7.90)
甲状腺機能障害	180 (4.99)	132 (3.66)	8 (0.22)	3 (0.08)	1 (0.03)	2 (0.06)	326 (9.04)
神経障害	10 (0.28)	8 (0.22)	6 (0.17)	0 -	0 -	3 (0.08)	27 (0.75)
腎障害	27 (0.75)	12 (0.33)	4 (0.11)	3 (0.08)	3 (0.08)	4 (0.11)	53 (1.47)
副腎障害	5 (0.14)	22 (0.61)	14 (0.39)	1 (0.03)	1 (0.03)	5 (0.14)	48 (1.33)
脳炎	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)
重度の皮膚障害	3 (0.08)	3 (0.08)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	16 (0.44)
静脈血栓塞栓症	1 (0.03)	9 (0.25)	7 (0.19)	2 (0.06)	1 (0.03)	2 (0.06)	22 (0.61)
Infusion reaction	125 (3.47)	57 (1.58)	11 (0.31)	2 (0.06)	0 -	7 (0.19)	202 (5.60)
心臓障害	8 (0.22)	5 (0.14)	6 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.08)	27 (0.75)

同じ重点調査項目が複数回発現している症例は、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

このうち高頻度（5%以上）に認められたものは、〔間質性肺疾患〕9.57%（345/3606例）、〔甲状腺機能障害〕9.04%（326/3606例）、〔肝機能障害〕7.90%（285/3606例）、〔Infusion reaction〕5.60%（202/3606例）、〔大腸炎・重度の下痢〕5.52%（199/3606例）であった。これらのうち、〔間質性肺疾患〕、〔甲状腺機能障害〕、〔肝機能障害〕、〔大腸炎・重度の下痢〕については、当該副作用の発現をイベント、発現前のあらゆる死亡を競合リスクとした Fine and Gray による Subdistribution Hazard モデルを使用して、発症リスク因子の検討を行った。その結果、〔間質性肺疾患〕では「病歴：ILD」、「胸部画像検査（CT）の異常所見」及び「喫煙歴」が、〔甲状腺機能障害〕では「病歴：甲状腺」及び「PS（0～1／2～4）」が、〔肝機能障害〕では「病歴：肝臓」、「喫煙歴」及び「転移」が、〔大腸炎・重度の下痢〕では「治療ライン」が発症のリスク因子である可能性が示唆された。

1.4.2.1.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.1.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.1.6 製造販売後臨床試験

1.4.2.1.6.1 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

安全性解析対象症例 2 例中、副作用の発現割合は 50.00%（1/2 例）で、倦怠感及び血中クレアチニン増加が各 1 件認められた（別紙様式 15）。

1.4.2.1.6.2 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

安全性解析対象症例 10 例中、副作用の発現割合は 60.00%（6/10 例）で、発疹が 3 件、副腎機能不全、口唇炎、下痢、腸炎、口内炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血小板数減少、糖尿病、関節痛、皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、斑状丘疹状皮疹が各 1 件認められた（別紙様式 15）。

1.4.2.1.6.3 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

安全性解析対象症例における被験薬群 27 例の副作用の発現割合は 3.70%（1/27 例）で、味覚不全が 1 件認められた。また、対照群 2 例において副作用の発現は認められなかった（別紙様式 15）。

1.4.2.2 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1.4.2.2.1 市販直後調査

1.4.2.2.1.1 市販直後調査（単独療法）

2016 年 8 月 26 日（効能又は効果の一部変更承認日）から 2017 年 2 月 25 日までの期間で市販直後調査を実施した。調査対象医療機関数は病院が 869 軒、診療所が 5 軒であった。調査期間中の推定使用患者数は 722 人で、このうち 120 例 159 件の副作用情報を収集した。重篤例は 40 例 49 件で、主な重篤な副作用は間質性肺疾患が 5 件、下痢が 4 件、脳出血、胸水及び肝機能異常が各 3 件、肺炎、悪性新生物進行、1 型糖尿病、胆管炎及び腎機能障害が各 2 件であった。

1.4.2.2.1.2 市販直後調査（併用療法）

2018 年 8 月 21 日（用法及び用量の一部変更承認日）から 2019 年 2 月 20 日までの期間で市販直後調査を実施した。調査対象医療機関数は病院が 327 軒、診療所が 1 軒であった。調査期間中の推定使用患者数は 528 人で、このうち 142 例 271 件の副作用情報を収集した。重篤例は 88 例 135 件で、主な重篤な副作用は間質性肺疾患が 10 件、下痢が 8 件、甲状腺機能亢進症が 6 件、肝機能異常が 5 件であった。

1.4.2.2.2 一般使用成績調査

該当なし。

1.4.2.2.3 特定使用成績調査

1.4.2.2.3.1 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

2016 年 8 月 26 日から 2021 年 2 月 12 日までに登録された症例数は 5904 例で、このうち、237 施設から 580 例が調査票収集対象症例として登録された。調査票収集対象症例 580 例のうち、本剤未使用の症例を除く 555 例（分冊 1：555 例、分冊 2：409 例）の調査票を収集した。安全性解

析対象除外症例はなく、同 555 例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現状況

安全性解析対象症例 555 例中、副作用の発現症例数は 275 例で、発現割合は 49.55% (275/555 例) であった (別紙様式 15)。このうち、Grade3 以上の副作用の発現割合は 21.44% (119/555 例) で、主な Grade3 以上の副作用 (副作用発現症例数 5 例以上) は、間質性肺疾患 2.88% (16/555 例)、肝機能異常 1.98% (11/555 例)、下痢 1.44% (8/555 例)、副腎機能不全 1.26% (7/555 例)、胸水 1.08% (6/555 例)、アミラーゼ増加 0.90% (5/555 例) であった。

患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った結果、年齢 (15 歳未満/15 歳～65 歳未満/65 歳～75 歳未満/75 歳以上、65 歳未満/65 歳以上、75 歳未満/75 歳以上)、病歴の有無、各病歴 (肝臓、甲状腺、自己免疫疾患)、CRP (本剤使用前) において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について副作用の発現状況を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

重点調査項目

本調査では RMP に記載している重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクから以下の 15 項目を重点調査項目に設定した。なお、[Infusion reaction] については、関連する事象のうち、本剤投与後 24 時間以内に発現したものを対象とした。

< 重点調査項目 >

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、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、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例 555 例における各重点調査項目の Grade 別の副作用発現状況を表 1.4.2.2.3.1 に示す。なお、重点調査項目のうち、[神経障害]、[脳炎] 及び [免疫性血小板減少性紫斑病] の発現は認められなかった。

表1.4.2.2.3.1 重点調査項目別副作用発現状況

重点調査項目	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
全体	60 (10.81)	89 (16.04)	82 (14.77)	23 (4.14)	14 (2.52)	7 (1.26)	275 (49.55)
間質性肺疾患	7 (1.26)	11 (1.98)	10 (1.80)	5 (0.90)	2 (0.36)	2 (0.36)	37 (6.67)
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	1 (0.18)	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
大腸炎・重度の下痢	8 (1.44)	8 (1.44)	11 (1.98)	0 -	0 -	2 (0.36)	29 (5.23)
1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)
肝機能障害	19 (3.42)	11 (1.98)	12 (2.16)	4 (0.72)	1 (0.18)	1 (0.18)	48 (8.65)
甲状腺機能障害	18 (3.24)	31 (5.59)	2 (0.36)	0 -	0 -	2 (0.36)	53 (9.55)
腎障害	8 (1.44)	9 (1.62)	7 (1.26)	1 (0.18)	0 -	0 -	25 (4.50)
副腎障害	2 (0.36)	3 (0.54)	7 (1.26)	0 -	0 -	2 (0.36)	14 (2.52)
重度の皮膚障害	0 -	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	1 (0.18)	5 (0.90)
静脈血栓塞栓症	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
Infusion reaction	19 (3.42)	9 (1.62)	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	29 (5.23)
心臓障害	0 -	3 (0.54)	4 (0.72)	1 (0.18)	3 (0.54)	2 (0.36)	13 (2.34)

同じ重点調査項目が複数回発現している症例は、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

このうち一定数(30例以上)の集積が認められたものは、〔甲状腺機能障害〕9.55%(53/555例)、〔肝機能障害〕8.65%(48/555例)、〔間質性肺疾患〕6.67%(37/555例)であった。これらの重点調査項目に加え、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査において検討項目とした〔大腸炎・重度の下痢〕について、当該副作用の発現をイベント、発現前のあらゆる死亡を競合リスクとした Fine and Gray による Subdistribution Hazard モデルを使用して、発症リスク因子の検討を行った。その結果、〔甲状腺機能障害〕では「年齢(75歳未満/75歳以上)」及び「病歴：甲状腺」が、〔肝機能障害〕では「病歴：肝臓」が、〔間質性肺疾患〕では「病歴：ILD」及び「病歴：自己免疫疾患」が、発症のリスク因子である可能性が示唆された。また、〔大腸炎・重度の下痢〕については、発症のリスク因子である可能性が示唆されるものはなかった。

1.4.2.2.3.2 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

2018年9月から2019年12月までに登録された適格症例は162例で、安全性解析対象除外症例(契約期間外：2例、安全性評価記載無し：1例)の3例を除いた159例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現状況

安全性解析対象症例159例中、副作用の発現症例数は102例で、発現割合は64.15%(102/159例)であった(別紙様式15)。このうち、Grade3以上の副作用の発現割合は39.62%(63/159例)で、主なGrade3以上の副作用(副作用発現症例数3例以上)は、肝機能異常が8.18%(13/159例)、副腎機能不全及び間質性肺疾患が各4.40%(7/159例)、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1.89%(3/159例)であった。

安全性検討事項

本調査では以下の項目を安全性検討事項に設定した。

＜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

安全性解析対象症例159例における各安全性検討事項のGrade別の副作用発現状況を表1.4.2.2.3.2.1及び表1.4.2.2.3.2.2に示す。

表1.4.2.2.3.2.1 安全性検討事項(大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔)副作用発現状況

副作用	CTCAE					
	1	2	3	4	5	不明・未記載
調査症例数	159	159	159	159	159	159
副作用発現症例数(%)	2 (1.26)	4 (2.52)	4 (2.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
副作用発現件数	2	4	4	0	0	0
胃腸障害	2 (1.26)	4 (2.52)	4 (2.52)	-	-	-
大腸炎	-	1 (0.63)	1 (0.63)	-	-	-
下痢	2 (1.26)	3 (1.89)	2 (1.26)	-	-	-
十二指腸炎	-	-	1 (0.63)	-	-	-

同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、”CTCAE グレード 5>4>3>2>1>不明・未記載”の優先順位を適用し集計した。

表1.4.2.2.3.2.2 安全性検討事項（肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎）副作用発現状況

副作用	CTCAE					
	1	2	3	4	5	不明・未記載
調査症例数	159	159	159	159	159	159
副作用発現症例数(%)	4 (2.52)	6 (3.77)	17 (10.69)	1 (0.63)	1 (0.63)	1 (0.63)
副作用発現件数	4	6	17	1	1	1
肝胆道系障害	3 (1.89)	5 (3.14)	15 (9.43)	1 (0.63)	1 (0.63)	-
胆汁うっ滞	-	-	1 (0.63)	-	-	-
肝機能異常	3 (1.89)	5 (3.14)	12 (7.55)	-	1 (0.63)	-
急性肝炎	-	-	1 (0.63)	-	-	-
肝障害	-	-	1 (0.63)	-	-	-
薬物性肝障害	-	-	-	1 (0.63)	-	-
臨床検査	1 (0.63)	1 (0.63)	2 (1.26)	-	-	1 (0.63)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.63)	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (0.63)	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	-	-	-	1 (0.63)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (0.63)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.63)	-	-	-	-	-

同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、”CTCAE グレード 5>4>3>2>1>不明・未記載”の優先順位を適用し集計した。

Grade 3 以上の副作用の発現割合は、〔大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔〕2.52%（4/159 例）、〔肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎〕11.95%（19/159 例）であった。

1.4.2.2.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.2.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.2.6 製造販売後臨床試験

1.4.2.2.6.1 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

安全性解析対象症例における被験薬群 5 例の副作用の発現割合は 40.00%（2/5 例）で、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、高尿酸血症、乾癆性関節症、蕁麻疹が各 1 件認められた。対照群 1 例における副作用の発現はなく、対照群（クロスオーバーで本剤を投与）6 例の副作用発現割合は 50.00%（3/6 例）で、心不全、便秘、低リン血症、関節痛、間質性肺疾患、肺出血、高血圧が各 1 件認められた（別紙様式 15）。

1.4.2.2.6.2 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

安全性解析対象症例における被験薬群 6 例の副作用の発現割合は 16.67%（1/6 例）で、白血球数減少が 1 件認められた。また、対照群 6 例の副作用の発現割合は 50.00%（3/6 例）で、血小板数減少が 3 件、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少が各 2 件、貧血、血中クレアチニン増加が各 1 件認められた（別紙様式 15）。

1.4.2.3 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

1.4.2.3.1 市販直後調査

該当なし。

1.4.2.3.2 一般使用成績調査

1.4.2.3.2.1 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

2017年3月24日から2021年2月12日までに登録された症例数は6510例で、このうち、225施設から632例が調査票収集対象症例として登録された。調査票収集対象症例632例のうち、本剤未使用、重複登録の症例を除く614例の調査票を収集し、本剤使用開始日が調査票収集対象期間外であった6例を除く608例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現状況

安全性解析対象症例608例中、副作用の発現症例数は219例で、発現割合は36.02% (219/608例) であった (別紙様式15)。このうち、Grade3以上の副作用の発現割合は12.50% (76/608例) で、主なGrade3以上の副作用 (副作用発現症例数5例以上) は、間質性肺疾患1.15% (7/608例)、下痢0.82% (5/608例) であった。

患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った結果、病歴の有無、各病歴 (肝臓、腎臓、甲状腺) の有無において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について副作用の発現状況を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

重点調査項目

本調査ではRMPに記載している重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクから以下の15項目を重点調査項目に設定した。なお、[Infusion reaction] については、関連する事象のうち、本剤投与後24時間以内に発現したものを対象とした。

<重点調査項目>

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、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、心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例608例における各重点調査項目のGrade別の副作用発現状況を表1.4.2.3.2.1に示す。なお、重点調査項目のうち、[脳炎]、[静脈血栓塞栓症] 及び[免疫性血小板減少性紫斑病] の発現は認められなかった。

表1.4.2.3.2.1 重点調査項目別副作用発現状況

重点調査項目	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
全体	58 (9.54)	74 (12.17)	47 (7.73)	13 (2.14)	16 (2.63)	11 (1.81)	219 (36.02)
間質性肺疾患	6 (0.99)	10 (1.64)	6 (0.99)	1 (0.16)	2 (0.33)	0 -	25 (4.11)
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	1 (0.16)	0 -	1 (0.16)	0 -	0 -	0 -	2 (0.33)
大腸炎・重度の下痢	5 (0.82)	7 (1.15)	7 (1.15)	0 -	0 -	2 (0.33)	21 (3.45)
1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.16)	0 -	0 -	0 -	1 (0.16)
肝機能障害	16 (2.63)	4 (0.66)	8 (1.32)	3 (0.49)	0 -	1 (0.16)	32 (5.26)
甲状腺機能障害	28 (4.61)	28 (4.61)	4 (0.66)	0 -	0 -	2 (0.33)	62 (10.20)
神経障害	4 (0.66)	2 (0.33)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (0.99)
腎障害	3 (0.49)	0 -	1 (0.16)	0 -	0 -	0 -	4 (0.66)
副腎障害	2 (0.33)	4 (0.66)	2 (0.33)	0 -	0 -	0 -	8 (1.32)
重度の皮膚障害	0 -	0 -	3 (0.49)	2 (0.33)	0 -	0 -	5 (0.82)
Infusion reaction	9 (1.48)	7 (1.15)	0 -	0 -	1 (0.16)	2 (0.33)	19 (3.13)
心臓障害	2 (0.33)	1 (0.16)	0 -	0 -	2 (0.33)	0 -	5 (0.82)

同じ重点調査項目が複数回発現している症例は、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

このう一定数 (30 例以上) の集積が認められたものは、〔甲状腺機能障害〕 10.20% (62/608 例)、〔肝機能障害〕 5.26% (32/608 例) であった。これらの重点調査項目に加え、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査において検討項目とした〔間質性肺疾患〕及び〔大腸炎・重度の下痢〕について、当該副作用の発現をイベント、発現前のあらゆる死亡を競合リスクとした Fine and Gray による Subdistribution Hazard モデルを使用して、発症リスク因子の検討を行った。その結果、〔甲状腺機能障害〕では「喫煙歴」が、〔肝機能障害〕では「喫煙歴」が、〔間質性肺疾患〕では「病歴：肺気腫・COPD」及び「病歴：肺感染症」が発症のリスク因子である可能性が示唆された。また、〔大腸炎・重度の下痢〕については、発症のリスク因子である可能性が示唆されるものはなかった。

1.4.2.3.3 特定使用成績調査

該当なし。

1.4.2.3.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.3.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.3.6 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.4.2.4 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

1.4.2.4.1 市販直後調査

該当なし。

1.4.2.4.2 一般使用成績調査

1.4.2.4.2.1 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

2017年11月1日から2018年10月31日までに登録された症例数は654例で、このうち、本剤未使用等の症例を除く650例の調査票を158施設から回収した。安全性解析対象除外症例はなく、同650例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現状況

安全性解析対象症例650例中、副作用の発現症例数は205例で、発現割合は31.54% (205/650例) であった (別紙様式15)。このうち、Grade3以上の副作用の発現割合は11.23% (73/650例) で、主なGrade3以上の副作用 (副作用発現症例数3例以上) は、食欲減退及び下痢が各0.92% (6/650例)、貧血及び間質性肺疾患が各0.62% (4/650例)、肺炎、低ナトリウム血症、脳梗塞、肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各0.46% (3/650例) であった。

患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った結果、病歴の有無、各病歴 (腎臓、肺、甲状腺)、使用開始前直近の転移／再発 (腹膜) の有無、グラスゴー予後スコア、CRP、過去の胃癌に対する治療 (手術療法) の有無、本剤使用開始前の治療ライン数、使用回数において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について副作用の発現状況を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

また、承認時の主な評価資料である国際共同第III相試験 (ONO-4538-12試験) において、治療を要する腹水の貯留を認める患者は除外されていたことから、当該患者における本剤の安全性について検討したが、本調査の結果からは腹水の有無別の副作用発現割合において統計学的な有意差は認められなかった。

1.4.2.4.3 特定使用成績調査

該当なし。

1.4.2.4.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.4.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.4.6 製造販売後臨床試験

1.4.2.4.6.1 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

安全性解析対象症例 5 例中、副作用の発現割合は 40.00%（2/5 例）で、貧血、筋痙縮、頭部乳頭状皮膚炎が各 1 件認められた（別紙様式 15）。

1.4.2.5 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

1.4.2.5.1 市販直後調査

該当なし。

1.4.2.5.2 一般使用成績調査

該当なし。

1.4.2.5.3 特定使用成績調査

該当なし。

1.4.2.5.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.5.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.5.6 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.4.2.6 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

1.4.2.6.1 市販直後調査

該当なし。

1.4.2.6.2 一般使用成績調査

該当なし。

1.4.2.6.3 特定使用成績調査

該当なし。

1.4.2.6.4 使用成績比較調査

該当なし。

1.4.2.6.5 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.6.6 製造販売後臨床試験

1.4.2.6.6.1 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

安全性解析対象症例における被験薬群 5 例の副作用の発現割合は 20.00% (1/5 例) で、倦怠感、関節痛が各 1 件認められた。対照群 1 例の副作用発現割合は 100% (1/1 例) で、倦怠感が 1 件認められた。また、対照群 (クロスオーバーで本剤を投与) 2 例の副作用発現割合は 50.00% (1/2 例) で口内炎が 1 件認められた (別紙様式 15)。

1.4.2.6.6.2 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)

安全性解析対象症例 40 例中、副作用の発現割合は 7.50% (3/40 例) で、間質性肺疾患が 2 件、発疹が 1 件認められた (別紙様式 15)。

1.4.2.6.6.3 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

安全性解析対象症例 2 例において副作用の発現は認められなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内の措置に関する事項

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の安全性に関する重大な措置はとられなかった。

1.4.3.2 外国の措置に関する事項

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、外国における安全性に関する措置報告を 17 報提出した (別紙様式 13 参照)。

これらの外国措置に対する国内での対応は、以下のとおりである。

(1) 本剤の CCDS (2015 年 8 月) 及び USPI (2015 年 10 月) の改訂 : 別紙様式 13 (識別番号 : G-15000449)

CCDS に追記された中毒性表皮壊死融解症及び脳炎は、国内における報告例がないため、「使用上の注意」を含め、添付文書の改訂は不要と判断した。

その後に USPI に追記された脳炎及び副腎機能不全は、国内における報告例がないため、「使用上の注意」を含め、添付文書の改訂は不要と判断した。また、発疹、下垂体炎は「その他の副作用」に、甲状腺機能障害及び Infusion reactions は「重大な副作用」に記載済みであることから、添付文書の改訂は不要と判断した。

(2) EGFR 又は ALK ゲノム異常の患者に対する本剤の使用に関する DHCP の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : G-16000065)

本剤の国内添付文書には、「重大な副作用」として間質性肺疾患（肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）及び重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等）が記載されており、添付文書の改訂は不要と判断した。

(3) 本剤及び IPI の併用療法とインフルエンザワクチンの接種に関する DHCP の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : G-16000758)

国内において本剤及び IPI の併用療法は未承認であり、現時点で特段の対応は不要と判断した。なお、本剤の国内添付文書「使用上の注意」には、横紋筋融解症は記載されていない。

(4) CA209358 試験及び CA2099GW 試験における本剤＋ダラツムマブ併用群の新規症例の組み入れ中止に関する DIL の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : G-18000178)

本剤とダラツムマブは承認適応が異なり、市販後において併用されることは想定されないことから、特段の対応は不要と判断した。

(5) CA209649 試験における本剤＋IPI 併用群の新規症例の組み入れ中止に関する DIL の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : G-18000183)

国内において 2018 年 5 月 25 日に本剤及び IPI の併用療法が根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されたが、現時点で併用療法での死亡例の副作用報告はなく、使用上の注意の改訂等の特段の対応は不要と判断した。

(6) 本剤＋ダラツムマブ併用試験（CA209358 試験、CA2099GW 試験及び CA209142 試験）における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクに関する DIL の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-18500487)

本剤とダラツムマブは承認適応が異なり、市販後において併用されることは想定されないことから、特段の対応は不要と判断した。

(7) 本剤及びアザシチジンの併用療法に関する米国国立がん研究所主導の臨床試験において本剤＋アザシチジン併用群が FDA より Partial Clinical Hold の通知を受けた旨の DIL の発出：別紙様式 13（識別番号：AG-18500561）

国内においてアザシチジンとの併用療法の適応は取得しておらず、市販後において併用されることは想定されないことから、特段の対応は不要と判断した。

(8) 本剤の USPI の改訂（2019 年 2 月）：別紙様式 13（識別番号：AG-18500577）

国内において多発性骨髄腫の適応は取得しておらず、多重癌として既承認の癌腫と多発性骨髄腫の併発は稀であることから、市販後において本剤とサリドマイドアナログ及びデキサメタゾンが併用される可能性は低く、特段の対応は不要と判断した。

(9) 本剤及び弱毒リステリア・モノサイトゲネス菌の併用療法を検討する臨床試験における新たな被験者登録の中止に関する DIL の発出：別紙様式 13（識別番号：AG-18500619）

国内において弱毒リステリア・モノサイトゲネス菌との併用療法の適応は取得しておらず、市販後において併用されることは想定されないことから、特段の対応は不要と判断した。

(10) NKTR-214（BMS-986321、一般名：bempegaldesleukin）、本剤及び IPI の 3 剤併用療法を検討する 16-214-02 試験（PIVOT-02 試験）における新たな被験者登録の中断に関する DIL の発出及び PIVOT-02 試験における NKTR-214、本剤及び IPI の 3 剤併用コホートに対する Partial Clinical Hold の通知受領に関する報告：別紙様式 13（識別番号：AG-19100575）及び当該治験に係る Partial Clinical Hold 解除に関する通知受領の報告：別紙様式 13（識別番号：AG-19101261）

国内において NKTR-214 は市販されていないため、NKTR-214 と本剤及び IPI の 3 剤を併用することは想定されないことから、特段の対応は不要と判断した。

(11) 心筋炎に関する CCDS の改訂（2019 年 8 月）：別紙様式 13（識別番号：AG-19100709）及び心筋炎に関する SmPC の改訂（2020 年 1 月）：別紙様式 13（識別番号：AG-19101367）

心筋炎について、国内添付文書では「重大な副作用」として既に注意喚起を行っていることから、本情報による改訂は不要と判断したが、適正使用ガイドの改訂を検討することとした。

(12) 本剤、アベマシクリブ又はパルボシクリブ及びアナストロゾールの併用療法を検討する CA2097A8 試験における本剤＋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の中止に関する DIL の発出：別紙様式 13（識別番号：AG-19101560）

国内市販後において、アベマシクリブは、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する適応を取得しているが、本剤との併用療法についてはいずれの癌腫においても適応を取得していないことから、特段の対応は不要と判断した。

(13) USPI の改訂 (2020 年 11 月) : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-20001127)

副作用発現時の対処法について、国内においても同様の注意喚起をしていることから特段の対応は不要と判断した。甲状腺炎、腎不全、関節炎、副甲状腺機能低下症及び溶血性貧血については、注意喚起済みであることから特段の対応は不要と判断した。また、DRESS 症候群及び脊髄炎については症例の集積が少ないため、髄膜炎については本剤との関連性が疑われる症例の集積が少なく、重大な転帰に至った症例が無いことから現時点で特段の対応は不要と判断した。

(14) 本剤、パルボシクリブ及びアナストロゾールの併用療法を検討する海外第 II 相試験 (CA2097A8 試験) における治験中止の決定及び当該治験が FDA より Partial Clinical Hold の通知を受けた旨の DIL の発出 : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-21000267)

国内において本剤とパルボシクリブ及びアナストロゾールの併用療法についてはいずれの癌腫においても適応を取得していないことから、特段の対応は不要と判断した。

(15) 本剤のカナダ製品モノグラフの改訂 (2021 年 4 月) : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-21000414)

自己免疫性溶血性貧血について、国内添付文書では「重大な副作用」の重篤な血液障害として既に注意喚起を行っていることから、特段の対応は不要と判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に、本剤の成分であるニボルマブについて安全性に関する研究報告を 5 報提出した（別紙様式 14 参照）。

これらの研究報告に対する国内での対応は、以下のとおりである。

（1）小野薬品工業株式会社が実施した ONO-4578 とニボルマブを併用した非臨床試験（反復投与毒性試験及び回復性試験）について：別紙様式 14（識別番号：F-16001113）

報告当時、ONO-4578 を含めて同機序の薬剤は上市されておらず、ニボルマブが ONO-4578 を含む EP4 拮抗剤と同時に曝露される可能性はないことから、製造販売後において当該毒性変化がリスクになる可能性はないと考え、添付文書の改訂等、新たな安全対策措置の実施は不要と判断した。

（2）FDA にて承認済みのホジキンリンパ腫に対する 19 の治療薬（ニボルマブを含む）が移植片対宿主病の発現に与える影響について：別紙様式 14（識別番号：F-17000709）

国内において、添付文書の「使用上の注意」に「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。〕」と記載（2017 年 9 月 22 日改訂）していることから、新たな安全対策措置の実施、情報提供は不要と判断した。

（3）ニボルマブを投与した非小細胞肺癌患者におけるニボルマブ投与開始 3 カ月以内の死亡要因の解析について：別紙様式 14（識別番号：F-18000041）

本報告では安全対策上対処すべき新たな所見が報告されたわけではなく、また、免疫関連有害事象については、「使用上の注意」に記載し、RMP にも設定して、リスク管理を行っていることから、現時点で特段の措置は不要と判断した。

（4）VigiBase を用いた免疫チェックポイント阻害剤使用例における筋炎を発現した症例のレビューについて：別紙様式 14（識別番号：AF-18500238）

筋炎、心筋炎及び重症筋無力症は添付文書の「使用上の注意」において既に注意喚起していることから、現時点で特段の措置は不要と判断した。

（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メタアナリシスの結果について：別紙様式 14（識別番号：AF-18500263）

今回の報告は、本剤単独ではなく免疫チェックポイント阻害剤全般に関する統合解析結果である。本報告の中で抗 PD-1/PD-L1 抗体に関連する死亡の要因として挙げられた副作用は、肺炎、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、肝炎、腎炎、神経障害、血液障害等であるが、いずれの事象も添付文

書において既に注意喚起済みである。したがって、国内添付文書の改訂等の新たな安全対策措置は不要と判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児（15 歳未満）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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において小児に対する使用例は収集されなかった。また、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、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並びに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では対象が 20 歳以上（登録時）であり、小児の被験者はいなかった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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及び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において小児に対する使用例は収集されなかった。また、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及び、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では対象が 20 歳以上（登録時）であり、小児の被験者はいなかった。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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において小児に対する使用例は収集されなかった。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査において小児に対する使用例は収集されなかった。また、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では対象が 20 歳以上（登録時）であり、小児の被験者はいなかった。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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、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）並びに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では対象が 20 歳以上（登録時）であり、小児の被験者はいなかった。

1.4.5.2 高齢者（65 歳以上）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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の安全性解析対象症例 3606 例中、2253 例（62.48%）が 65 歳以上の高齢者であった。高齢者における副作用発現割合は 46.87%（1056/2253 例）であり、非高齢者の副作用発現割合 47.45%（642/1353 例）と比較して、統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定： $p = 0.7359$ ）。

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の安全性解析対象症例 2 例中 1 例（50.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 100%（1/1 例）であった。

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の安全性解析対象症例 10 例中 1 例（10.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 100%（1/1 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 27 例中 14 例（51.85%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 6.67%（1/15 例）であった。また、対照群 2 例中 1 例（50.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用の発現はなかった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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の安全性解析対象症例 555 例中、318 例（57.30%）が 65 歳以上の高齢者であった。高齢者における副作用発現割合は 53.46%（170/318 例）であり、非高齢者の副作用発現割合 44.30%（105/237 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定： $p = 0.0330$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例 159 例中 87 例（54.72%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 58.62%（51/87 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中 2 例（40.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 50.00%（1/2 例）であった。対照群の 1 例は 65 歳未満であった。対照群（クロスオーバーで本剤を投与）6 例中 3 例（50.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 66.67%（2/3 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 6 例中 2 例（33.33%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用の発現はなかった。また、対照群 6 例中 2 例が（33.33%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 100%（2/2 例）であった。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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の安全性解析対象症例 608 例中、292 例（48.03%）が 65 歳以上の高齢者であった。高齢者における副作用発現割合は 39.04%（114/292 例）であり、非高齢者の副作用発現割合 33.23%（105/316 例）と比較して、統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定： $p = 0.1361$ ）。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

がん化学療法後に増悪した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の安全性解析対象症例 650 例中、467 例（71.85%）が 65 歳以上の高齢者であった。高齢者における副作用発現割合は 33.19%（155/467 例）であり、非高齢者の副作用発現割合 27.32%（50/183 例）と比較して、統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定： $p = 0.1480$ ）。

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の安全性解析対象症例 5 例中 1 例（20.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用の発現はなかった。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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の安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中 3 例（60.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用の発現はなかった。対照群の 1 例は 65 歳未満であった。また、対照群（クロスオーバーで本剤を投与）2 例中 1 例（50.00%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 100%（1/1 例）であった。

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）の安全性解析対象症例 40 例中 25 例（62.50%）が 65 歳以上の高齢者で、高齢者における副作用発現割合は 8.00%（2/25 例）であった。

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の安全性解析対象症例の 2 例はいずれも 65 歳未満であった。

1.4.5.3 妊産婦及び授乳婦

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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において妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。また、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、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並びに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では妊産婦及び授乳婦の被験者はいなかった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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及び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において妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。また、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及び、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では妊産婦及び授乳婦の被験者はいなかった。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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において妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査において妊産婦及び授乳婦に対する使用例は収集されなかった。また、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では妊産婦及び授乳婦の被験者はいなかった。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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、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）並びに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では、妊産婦及び授乳婦の被験者はいなかった。

なお、初回承認日から再審査期間満了日までに収集した有害事象情報のうち、妊婦に本剤が投与された症例は 2 例であった。2 例とも [] に対して本剤を投与していた。1 例は妊娠を認めた後、[] その後の臨床経過は不明

であった。1 例は妊娠を認めた後、

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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の安全性解析対象症例 3606 例中、172 例（4.77%）が腎機能障害を有する患者であった。腎機能障害を有する患者における副作用発現割合は 55.23%（95/172 例）であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現割合 46.71%（1602/3430 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確検定： $p = 0.0343$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例 2 例中腎機能障害を有する患者はいなかった。

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の安全性解析対象症例 10 例中 2 例（20.00%）が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 100%（2/2 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 27 例及び対照群 2 例において腎機能障害を有する患者はいなかった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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の安全性解析対象症例 555 例中、78 例（14.05%）が腎機能障害を有する患者であった。腎機能障害を有する患者における副作用発現割合は 53.46%（170/318 例）であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現割合 47.80%（228/477 例）と比較して、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の正確検定： $p = 0.0503$ ）。

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の安全性解析対象症例 159 例中 9 例（5.66%）が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 55.56%（5/9 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中 3 例（60.00%）が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 33.33%（1/3 例）であった。対照群 1 例中 1 例（100%）が腎機能障害を有する患者で、腎機能障害を有する患者における副作用の発現はなかった。対照群（クロスオーバーで本剤を投与）6 例中 2 例（33.33%）が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 50.00%（1/2 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群6例中腎機能障害を有する患者はいなかった。また、対照群6例中1例(16.67%)が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は100%(1/1例)であった。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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の安全性解析対象症例608例中、32例(5.26%)が腎機能障害を有する患者であった。腎機能障害を有する患者における副作用発現割合は56.25%(18/32例)であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現割合34.84%(200/574例)と比較して、統計学的な有意差が認められた(Fisherの正確検定： $p = 0.0217$)。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査の安全性解析対象症例650例中、39例(6.00%)が腎機能障害を有する患者であった。腎機能障害を有する患者における副作用発現割合は48.72%(19/39例)であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現割合30.49%(186/610例)と比較して、統計学的な有意差が認められた(Fisherの正確検定： $p = 0.0212$)。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例5例中腎機能障害を有する患者はいなかった。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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の安全性解析対象症例における被験薬群5例中1例(20.00%)が腎機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は100%(1/1例)であった。対照群1例及び対照群(クロスオーバーで本剤を投与)2例において腎機能障害を有する患者はいなかった。

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)の安全性解析対象症例40例中1例(2.50%)が腎機能障害を有する患者で、腎機能障害を有する患者における副作用の発現はなかった。

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の安全性解析対象症例2例中、腎機能障害を有する患者はいなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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の安全性解析対象症例 3606 例中、228 例（6.32%）が肝機能障害を有する患者であった。肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は 54.39%（124/228 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現割合 46.62%（1573/3374 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確検定： $p = 0.0238$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例 2 例中肝機能障害を有する患者はいなかった。

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の安全性解析対象症例 10 例中 3 例（30.00%）が肝機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 66.67%（2/3 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 27 例中 2 例（7.41%）が肝機能障害を有する患者で、肝機能障害を有する患者において副作用の発現はなかった。また、対照群 2 例において、肝機能障害を有する患者はいなかった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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の安全性解析対象症例 555 例中、44 例（7.93%）が肝機能障害を有する患者であった。肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は 65.91%（29/44 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現割合 48.04%（245/510 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確検定： $p = 0.0271$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例 159 例中 8 例（5.03%）が肝機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 87.50%（7/8 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中 4 例（80.00%）が肝機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 50.00%（2/4 例）であった。対照群の 1 例は肝機能障害を有する患者で、副作用の発現はなかった。対照群（クロスオーバーで本剤を投与）では 6 例中 1 例（16.67%）が肝機能障害を有する患者で、その副作用発現割合は 100%（1/1 例）であった。

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の安全性解析対象症例における被験薬群 6 例及び対照群 6 例いずれにおいても肝機能障害を有する患者はいなかった。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

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の安全性解析対象症例 608 例中、50 例（8.22%）が肝機能障害を有する患者であった。肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は 50.00%（25/50 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現割合 34.83%（194/557 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確検定： $p = 0.0446$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査の安全性解析対象症例 650 例中、56 例（8.62%）が肝機能障害を有する患者であった。肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は 39.29%（22/56 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現割合 30.86%（183/593 例）と比較して、統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確検定： $p = 0.02286$ ）。副作用の発現状況について確認したが、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

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の安全性解析対象症例 5 例中、肝機能障害を有する患者はいなかった。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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の安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中 2 例（40.00%）が肝機能障害を有する患者で、肝機能障害を有する患者における副作用の発現はなかった。また、対照群 1 例及び対照群（クロスオーバーで本剤を投与）2 例いずれにおいても肝機能障害を有する患者はいなかった。

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）の安全性解析対象症例 40 例中、肝機能障害を有する患者はいなかった。

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の安全性解析対象症例 2 例中、肝機能障害を有する患者はいなかった。

以上より、特別な背景を有する患者への投与に関しては、現時点での添付文書の使用上の注意の改訂は不要と判断した。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までの安全性検討事項の変更に伴う追加のリスク最小化計画の変更の経緯は、1.3.3 項に記載のとおりである。追加のリスク最小化計画の実施結果を以下に記載する。

- ・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

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目的で、企業及び PMDA ホームページへの掲載及び本剤納入時の MR による資材の提供・説明を実施した。新たな安全性検討事項が認められた場合、安全性検討事項に変更が生じた場合、承認事項一部変更承認を取得した場合等には資材を改訂し情報提供を行った。上記以外の場合においても、引用元である各種ガイドラインやコアドキュメントの改訂等の際は適宜資材を改訂し情報提供を行った。また、安全性定期報告書作成毎に安全性検討事項の発現状況を検討したが、資材の改訂が必要となるような安全性上の問題は認められなかった。さらに、本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに収集された副作用情報をもとに安全性検討事項の発現状況を検討したが、1.4.1 項に記載のとおり、資材の改訂が必要となるような安全性上の問題は認められなかった。

- ・患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供

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目的で、企業及び PMDA ホームページへの掲載及び本剤納入時の MR による資材の提供・説明を実施した。新たな安全性検討事項が認められた場合、安全性検討事項に変更が生じた場合、承認事項一部変更承認を取得した場合等には資材を改訂し情報提供を行った。また、安全性定期報告書作成毎に安全性検討事項の発現状況を検討したが、資材の改訂が必要となるような安全性上の問題は認められなかった。さらに、本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに収集された副作用情報をもとに安全性検討事項の発現状況を検討したが、1.4.1 項に記載のとおり、資材の改訂が必要となるような安全性上の問題は認められなかった。

- ・劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供

1 型糖尿病については、2015 年 11 月に本剤の添付文書に追記し注意喚起を行っていたが、2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応が承認されかつ 2016 年 2 月からは包括医療費支払制度の対象外となることで使用患者数の増加が見込まれたこと及び 1 型糖尿病のうち劇症 1 型糖尿病は急激に重篤化し死亡に至るリスクがあることから、1 型糖尿病の副作用について適切に対応されるよう改めて注意喚起を行うこととした。本件に係る「適正使用のお願い」を企業及び PMDA ホームページに掲載するとともに、2016 年 1 月 28 日から 2 月 2 日までの期間

[REDACTED]

以上より、現在入手している本剤の安全性及び有効性のデータを評価した結果、本剤の総合的なベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると考えられた。

1.4.7.2 過量投与

再審査期間において収集した有害事象のうち、本剤が過量に投与されていた症例は63例であった。再審査期間に収集した過量投与を認めた症例において報告された副作用情報のうち、重篤な副作用は間質性肺疾患が5件、下痢、肝機能異常及び腎機能障害が各2件、副腎機能不全、貧血、アナフィラキシー反応、C-反応性蛋白増加、心停止、大腸炎、死亡、静脈塞栓症、腸炎、発熱性好中球減少症、肝炎、带状疱疹、下垂体機能低下症、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、胸水、肺炎、直腸炎、肺出血、斑状丘疹状皮疹、直腸潰瘍、小腸穿孔、白血球数減少、2型糖尿病及び副腎皮質刺激ホルモン欠損症が各1件であった。これらのうち多くは添付文書にて定められている用法及び用量に従って投与された場合にも認められる事象である。また、過量投与を認めた症例のうち重篤な副作用により死亡に至った症例は4例（心停止、間質性肺疾患、肺出血及び死亡が

1.4.7.3 適応外使用

[illegible]

1.4.7.4 審査報告書にて承認審査時に指摘として製造販売後に求められた安全性に関する事項

152

表1.4.7.4 製造販売後に求められた安全性に関する事項及び各事項の検討結果

製造販売後に求められた安全性に関する事項	検討結果
2014年6月26日付 審査報告書（悪性黒色腫）	
①本剤について得られている安全性情報は極めて限られることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に情報提供する必要があると考える。 ②臨床試験において認められた抗ニボルマブ抗体陽性患者は限られており、現時点では、抗ニボルマブ抗体が本剤の安全性に及ぼす影響は明確ではないと考える。したがって、実施中の CA209066 試験等において、当該安全性について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。 ③下記の点を考慮すると、提出された試験成績を基に、本剤の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響について結論付けることは困難であると考えことから、当該内容については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。 ・CA209001 試験及び CA209003 試験で用いられた抗ニボルマブ抗体の測定法については、検体中の本剤が抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は否定できないこと。 ・ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験において、抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者は極めて限られていること。 ④現在実施中の CA209066 試験の結果は重要な情報であると考えことから、試験成績が得られた際には、遅滞なく適切に医療現場へ情報提供するとともに、当該試験成績等を基に、必要に応じて添付文書の見直し等を速やかに検討する必要がある。	①製造販売後における本剤の安全性情報について継続的に情報収集を実施しており、新たな安全性情報が得られた場合には適宜医療現場への情報提供を実施している。また、使用成績調査について、最終報告書を医療現場へ提供することで、情報提供を実施している。 ②本剤の安全性に対する抗ニボルマブ抗体の影響については、CA209066 試験の最終報告書を含め、現時点においては新たな知見は得られていない。なお、以下に示すように、現時点において本剤の PK に対して明確な影響は認められていない。 ③本剤の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響については、その後の一変申請において、非小細胞肺癌に関する ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験、CA209063 試験、CA209017 試験及び CA209057 試験、悪性黒色腫に関する ONO-4538-08 試験、CA209066 試験及び CA209037 試験、腎細胞癌に関する CA209025 試験について、当初とは異なる抗ニボルマブ抗体の測定法を用いて、本剤が抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない条件にて検討された。その結果、いずれのがん腫においても、抗ニボルマブ抗体陰性患者と比較して、抗ニボルマブ抗体陽性患者の血清中本剤濃度は低値を示す傾向が認められたものの、両者の個別値の分布は概ね重なっており、明確な差異は認められなかった。以上より、現時点において本剤の PK に対する抗ニボルマブ抗体の明確な影響は認められていない。 ④CA209066 試験については、その後に化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対して一変申請して承認されており、試験結果は本剤の添付文書、医療従事者向け資材等に追記されている。
2015年12月7日付 審査報告書（非小細胞肺癌）	
①一般的に血球貪食性リンパ組織球症が発現した場合には重篤になる可能性があることから、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた際には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。	①血球貪食性リンパ組織球症については、製造販売後における本剤との関連性が否定できない副作用の集積が認められたことから、添付文書の「重大な副作用」及び RMP の「重要な特定されたリスク」に血球貪食症候群として追記されている。
2016年1月22日付 審査報告書（悪性黒色腫）	
①海外臨床試験及び国内の製造販売後において、本剤投与により、因	①心臓障害については、RMP にて「重要な潜在的リスク」として設

製造販売後に求められた安全性に関する事項	検討結果
果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること等も考慮すると、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に提供するとともに、心臓障害の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供が必要であると考え。 ②化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する用法・用量については、ONO-4538-31 試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。	定されており、RMP 及び医療従事者向け資材に臨床試験における副作用発現状況を掲載することで医療現場への情報提供を実施している。また、使用成績調査、自発報告等を通じて安全性情報を収集している。再審査期間中に PMDA に対して「重要な潜在的リスク」からの削除を提案したが、現在は追加の安全性監視活動を通じて評価中であることから削除は時期尚早と判断されており、検討を継続中である。 ②ONO-4538-31 試験については、その後に本剤の用法及び用量が 240 mg の固定用量のみに変更されたことに伴い、PMDA と相談の上、中止されている。
2016 年 11 月 16 日付 審査報告書（古典的ホジキンリンパ腫）	
①本剤の小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する開発が適切に実施されるよう、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析し、本邦で臨床試験を実施する等の適切な対応を講じるべきであると考え。	①小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する適応については、その後に一変申請して承認されている。
2017 年 2 月 22 日付 審査報告書（頭頸部癌）	
①本剤を投与する際には ILD の発現に引き続き注意するとともに、今後、頭頸部癌患者で新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。	①使用成績調査の最終報告書にて頭頸部癌患者における本剤投与後の ILD 発症リスクについてリスク因子解析を実施した。その結果、「病歴：肺気腫・COPD」及び「病歴：肺感染症」が ILD 発症のリスク因子である可能性が示唆された。最終報告書を医療現場へ提供することで、情報提供を実施している。
2020 年 1 月 9 日付 審査報告書（MSI-High を有する結腸・直腸癌及び食道癌）	
①腫瘍出血及び瘻孔について、CA209473 試験の本剤群と治験担当医師により選択された治療薬群との間で発現率に明確な差異はなく、本剤投与による腫瘍出血及び瘻孔のリスクは明確ではないものの、因果関係が否定できない重篤な症例が本剤群で認められていることから、資材等を用いて医療現場に情報提供していくとともに製造販売後の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供していくことが適切であると判断した。	①腫瘍出血及び瘻孔については、RMP にて「重要な潜在的リスク」として設定されており、RMP 及び医療従事者向け資材に臨床試験における副作用発現状況を掲載することで医療現場への情報提供を実施している。また、当該再審査申請に際して腫瘍出血及び瘻孔に関する副作用集積検討を実施しており、現時点においては特段の対応は不要と判断した。本検討については 1.4.1 項にて検討結果を記載している。
2021 年 9 月 10 日付 審査報告書（古典的ホジキンリンパ腫（小児））	
①年齢区分間の安全性について、年齢区分間で発現率が異なる有害	①小児の古典的ホジキンリンパ腫に関しては、使用成績調査にて情

製造販売後に求められた安全性に関する事項	検討結果
事象が一部認められたものの、認められた有害事象の種類は年齢区分間で明確に異なる傾向は認められていないと考える。しかしながら、各年齢区分での検討症例数は限られていることを考慮すると、製造販売後において、年齢別の有害事象の発現状況に関する情報を公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。 ②同種造血幹細胞移植に関連した重篤な合併症に関する情報については公表論文等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。 ③本剤投与による副作用の長期的な影響（過度の免疫反応による副作用等）について、公表論文等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。	報収集を実施中である。 ②同種造血幹細胞移植に関連した重篤な合併症に関する情報については、現時点においては新たな知見は得られていない。 ③本剤投与による副作用の長期的な影響として、当該再審査申請に際して二次発がんに関する副作用集積検討を実施しており、現時点においては特段の対応は不要と判断した。本検討については 1.4.1 項にて検討結果を記載している。なお、小児患者における二次発がんについては現時点で症例の集積がなく、情報収集を継続中である。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

副作用・感染症発現状況に関して、初回承認日から再審査期間満了日までに本剤の単独療法及び併用療法について、それぞれ 14344 例 26143 件及び 3111 例 7041 件の副作用情報を収集し、PMDA にそれぞれ 8470 例 12288 件及び 2136 例 3800 件の症例を報告した。収集した副作用において構成比の高い SOC 項目は、単独療法で内分泌障害 (3370 件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (3182 件)、臨床検査 (3074 件)、皮膚および皮下組織障害 (2961 件) 及び胃腸障害 (2828 件) の順、併用療法で内分泌障害 (1202 件)、皮膚および皮下組織障害 (1089 件)、胃腸障害 (758 件)、肝胆道系障害 (664 件) 及び臨床検査 (583 件) の順であった。また、重篤な副作用は単独療法及び併用療法について、それぞれ 8470 例 12287 件及び 2136 例 3800 件を収集し、そのうち構成比の高い SOC 項目は、単独療法で呼吸器、胸郭および縦隔障害 (2635 件)、内分泌障害 (1605 件)、胃腸障害 (1252 件)、肝胆道系障害 (772 件) 及び代謝および栄養障害 (760 件) の順、併用療法で内分泌障害 (877 件)、肝胆道系障害 (420 件)、胃腸障害 (393 件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (378 件) 及び皮膚および皮下組織障害 (186 件) の順であった。使用上の注意から予測できない副作用は、単独療法及び併用療法について、それぞれ 4128 例 5829 件及び 886 例 1395 件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、一定の集積があり、重要と考えた事象について、新たな安全確保措置の必要性を検討した結果、現時点では新たな安全確保措置は不要と判断し、今後も類似の症例に留意し情報収集に努めることとした。なお、ぶどう膜炎及び腫瘍崩壊症候群については、本剤の添付文書及び RMP の改訂について PMDA へ相談中である。

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果に関しては、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において、安全性解析対象症例 3606 例中、副作用の発現症例数は 1698 例で、発現割合は 47.09% (1698/3606 例)、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 15.89% (573/3606 例) であった。重点調査項目に関する発症リスク因子の検討の結果、〔間質性肺疾患〕では「病歴：ILD」、「胸部画像検査 (CT) の異常所見」及び「喫煙歴」が、〔甲状腺機能障害〕では「病歴：甲状腺」及び「PS (0~1、2~4)」が、〔肝機能障害〕では「病歴：肝臓」、「喫煙歴」及び「転移」が、〔大腸炎・重度の下痢〕では「治療ライン」が発症のリスク因子である可能性が示唆された。

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において、安全性解析対象症例 2 例中、副作用の発現割合は 50.00% (1/2 例) であった。副作用は血中クレアチニン増加及び倦怠感が各 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例 10 例中、副作用の発現割合は 60.00% (6/10 例) であった。副作用は発疹が 3 件、副腎機能不全、口唇炎、下痢、腸炎、口内炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血小板数減少、糖尿病、関節痛、皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、斑状丘疹状皮疹が各 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例における被験薬群 27 例中、副作用の発現割合は 3.70% (1/27 例) であった。副作用は味覚不全が 1 件認められた。また、対照群 2 例において副作用の発現は認められなかった。

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において、安全性解析対象症例 555 例中、副作用の発現症例数は 275 例で、発現割合は 49.55% (275/555 例)、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 21.44% (119/555 例) であった。重点調査項目に関する発症リスク因子の検討の結果、〔間質性肺疾患〕では「病歴：ILD」及び「病歴：自己免疫疾患」が、〔甲状腺機能障害〕では「年齢（75 歳未満、75 歳以上）」及び「病歴：甲状腺」が、〔肝機能障害〕では「病歴：肝臓」が発症のリスク因子である可能性が示唆された。

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において、安全性解析対象症例 159 例中、副作用の発現症例数は 102 例で、発現割合は 64.15% (102/159 例)、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 39.62% (63/159 例) であった。安全性検討事項については、Grade 3 以上の副作用の発現割合は、〔大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔〕2.52% (4/159 例)、〔肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎〕11.95% (19/159 例) であった。

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において、安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中、副作用の発現割合は 40.00% (2/5 例) であった。副作用はアミラーゼ増加、リパーゼ増加、高尿酸血症、乾癬性関節症、蕁麻疹が各 1 件認められた。対照群 1 例における副作用の発現はなく、対照群（クロスオーバーで本剤を投与）6 例中、副作用の発現割合は 50.00% (3/6 例) であった。副作用は心不全、便秘、低リン血症、関節痛、間質性肺疾患、肺出血、高血圧が各 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例における被験薬群 6 例中、副作用の発現割合は 16.67% (1/6 例) であった。副作用は白血球数減少が 1 件認められた。対照群 6 例中、副作用の発現割合は 50.00% (3/6 例) であった。副作用は血小板数減少が 3 件、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少が各 2 件、貧血、血中クレアチニン増加が各 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例 608 例中、副作用の発現症例数は 219 例で、発現割合は 36.02% (219/608 例)、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 12.50% (76/608 例) であった。重点調査項目に関する発症リスク因子の検討の結果、〔間質性肺疾患〕では「病歴：肺気腫・COPD」及び「病歴：肺感染症」が、〔甲状腺機能障害〕では「喫煙歴」が、〔肝機能障害〕では「喫煙歴」が発症のリスク因子である可能性が示唆された。

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査において、安全性解析対象症例 650 例中、副作用の発現症例数は 205 例で、発現割合は 31.54%

(205/650 例)、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 11.23% (73/650 例) であった。また、承認時の主な評価資料である国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-12 試験) において、治療を要する腹水の貯留を認める患者は除外されていたことから、当該患者における本剤の安全性について検討したが、本調査の結果からは腹水の有無別の副作用発現割合において統計学的な有意差は認められなかった。

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において、安全性解析対象症例 5 例中、副作用の発現割合は 40.00% (2/5 例) であった。副作用は貧血、筋痙縮、頭部乳頭状皮膚炎が各 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例における被験薬群 5 例中、副作用の発現割合は 20.00% (1/5 例) であった。副作用は倦怠感、関節痛が各 1 件認められた。対照群 1 例中、副作用の発現割合は 100% (1/1 例) であった。副作用は倦怠感が 1 件認められた。対照群 (クロスオーバーで本剤を投与) 2 例中、副作用の発現割合は 50.00% (1/2 例) であった。副作用は口内炎が 1 件認められた。

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) において、安全性解析対象症例 40 例中、副作用の発現割合は 7.50% (3/40 例) であった。副作用は間質性肺疾患が 2 件、発疹が 1 件認められた。

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において、安全性解析対象症例 2 例において副作用の発現は認められなかった。

安全性に関する措置に関して、国内における緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の安全性に関する重大な措置はとられなかった。外国における安全性に関する措置報告は 17 報を提出したが、いずれについても特段の措置は不要と判断した。

安全性に関する研究報告に関して、安全性に関する研究報告を 5 報提出したが、いずれについても特段の措置は不要と判断した。

特定の背景を有する患者への投与に関する情報に関して、小児 (15 歳未満)、妊産婦及び授乳婦については、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における使用者及び被験者はいなかった。高齢者 (65 歳以上) については、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした特定使用成績調査にて、非高齢者の副作用発現割合と比較して統計学的な有意差が認められたものの、特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。その他の使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における副作用発現割合に関しては、非高齢者の副作用発現割合と比較して統計学的な有意差を認めるものはなかった。腎機能障害を有する患者については、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、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、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にて、腎機能障害を有しない患者の副作用発現

その他の安全性に関する事項に関して、過量投与については 63 例を認めたが、これらの事象のうち多くはいずれも添付文書にて定められている用法及び用量に従って投与された場合にも認められる事象であった。適応外使用については

審査報告書にて承認審査時に指摘として製造販売後に求められた安全性に関する事項については、適宜対応を実施している事項がある一方で、未対応の事項については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する予定である。

159

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1.5.1.1.1 一般使用成績調査

該当なし。

1.5.1.1.2 特定使用成績調査

1.5.1.1.2.1 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

安全性解析対象症例 3606 例のうち、本剤使用前の化学療法未治療であった 29 例及び効能・効果外使用の 2 例 () を除く 3575 例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例 3575 例における最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、「著効」が 4.90% (175/3575 例)、「有効」が 19.83% (709/3575 例)、「不変」が 21.34% (763/3575 例)、「悪化」が 47.69% (1705/3575 例) であった。

有効性解析対象症例 3575 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 223 例を除く 3352 例について、患者背景要因別の改善割合の検討を行った。なお、抗腫瘍効果「著効+有効」を改善とした。その結果、性別、PS、身長、体重、BMI、喫煙歴、飲酒歴、病歴の有無、病歴（肺）の有無、非小細胞肺癌の組織型（腺癌／扁平上皮癌／大細胞癌／腺癌+扁平上皮癌／腺癌+大細胞癌／扁平上皮癌+大細胞癌／その他）、病期分類、転移の有無、胸部画像検査（X線、CT）の異常所見の有無、スパイロメーター（努力肺活量、%肺活量、一秒量）、遺伝子検査（*ALK* 融合遺伝子、*EGFR* 遺伝子変異）、過去の非小細胞肺癌に対する治療（免疫療法）、過去の非小細胞肺癌に対する治療（化学療法）；治療レジメン数、治療ライン、過去の分子標的治療薬の使用の有無、直近の分子標的治療薬の使用の有無、併用薬剤（抗悪性腫瘍剤、ワクチン）、使用回数、1回使用量、体重あたりの1回使用量、KL-6（本剤使用前）、LDH（本剤使用前）において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

1.5.1.1.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.1.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.1.5 製造販売後臨床試験

1.5.1.1.5.1 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

有効性評価については、治験（ONO-4538-05 試験）で得られたデータと本試験で得られたデータを区別することなく検討を行った。なお、有効性評価項目における主たる解析対象集団は 35 例であった。

主要評価項目である ORR（中央判定）は 25.7%（9/35 例）であり、95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回った（95%信頼区間 [14.2, 42.1]）。

副次評価項目である ORR（実施施設の医師判定）は、20.0%（7/35 例）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 496.0 日（95%信頼区間 [378.0, 767.0]）であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、中央判定で 128.0 日（95%信頼区間 [44.0, 215.0]）、実施施設の医師判定で 82.0 日（95%信頼区間 [46.0, 171.0]）であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTP の中央値は 128.0 日、DOR の中央値は推定できなかった。奏効に至るまでの期間の中央値は 81.0 日であった。BOR は中央判定で CR が 1 例（2.9%）、PR が 8 例（22.9%）、SD が 10 例（28.6%）、PD が 16 例（45.7%）であった。

非小細胞肺癌に対する 2 次治療はドセタキセルが標準治療となっており、その ORR は 8.8%と報告されていることから、帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定した。

本治験の結果、本剤の ORR の 95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回っていたことから、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 IIIB/IV 期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対して、本剤は臨床的有效性を有すると考えられた。

また、主要評価項目である ORR（中央判定）に対して、層別因子（PD-L1 の発現状況を除く）によるサブグループ解析を行った結果、サブグループにより、ORR（中央判定）が異なる層別因子が認められたものの、各サブグループに含まれる被験者数が少なく、対象者数に偏りがあることから、層別因子が有効性評価に与える明らかな影響は特定できなかった。

PD-L1 発現状況を層別因子とした ORR（中央判定）のサブグループ解析について、PD-L1 陽性例（1%、5%及び 10%以上）の PD-L1 陰性例（1%、5%及び 10%未満）に対するオッズ比及びその両側 95%信頼区間はそれぞれ、NA [NA, NA] , 1.25 [0.16, 9.54] 及び 0.95 [0.14, 6.28] であった。PD-L1 陽性細胞の割合が 5%以上及び 10%以上であった被験者の ORR はいずれも、PD-L1 陽性細胞の割合が 5%未満及び 10%未満であった被験者の ORR と同程度の結果であった。PD-L1 発現状況を層別因子とした OS のサブグループ解析について、PD-L1 陽性例（1%、5%及び 10%以上）の PD-L1 陰性例（1%、5%及び 10%未満）に対するハザード比及びその両側 95%信頼区間はそれぞれ、0.67 [0.21, 2.20] 、0.69 [0.24, 2.01] 及び 0.75 [0.28, 2.02] であった。PD-L1 発現状況のいずれにおいても PD-L1 陽性例の PD-L1 陰性例に対するハザード比は 1 未満であり、OS の Kaplan-Meier 曲線において、PD-L1 陽性例の OS は PD-L1 陰性例の OS と比較して延長傾向にあった。

PD-L1 発現状況を層別因子とした PFS（中央判定）のサブグループ解析について、PD-L1 陽性例（1%、5%及び 10%以上）の PD-L1 陰性例（1%、5%及び 10%未満）に対するハザード比及びそ

の両側 95%信頼区間はそれぞれ、0.34 [0.10, 1.18]、0.49 [0.15, 1.64] 及び 0.47 [0.16, 1.43] であった。PD-L1 発現状況のいずれにおいても PD-L1 陽性例の PD-L1 陰性例に対するハザード比は 1 未満であり、PFS の Kaplan-Meier 曲線において、PD-L1 陽性例の PFS は PD-L1 陰性例の PFS と比較して延長傾向にあった。以上のことから、PD-L1 陽性例の PD-L1 陰性例に対する有効性について、Kaplan-Meier 曲線における OS 及び PFS のいずれも、PD-L1 陰性例と比較して PD-L1 陽性例で延長傾向にあったが、ORR（中央判定）は PD-L1 陰性例と PD-L1 陽性例で同程度であり、更に治験薬投与前に腫瘍組織検体を採取し、PD-L1 の発現状況が計測可能であった被験者数は限られており、確定的な結論を出すことはできないが、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 IIIB/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に腫瘍組織の PD-L1 の発現状況の違いによる明確な差異は見出すことはできなかった。

1.5.1.1.5.2 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

有効性評価については、治験（ONO-4538-06 試験）で得られたデータと本試験で得られたデータを区別することなく検討を行った。なお、有効性評価項目における主たる解析対象集団は 76 例であった。

主要評価項目である ORR（中央判定）は、画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された抗腫瘍効果に基づき解析した。FAS における解析では ORR は 22.4%（17/76 例）であり、95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回った（95%信頼区間 [14.5, 32.9]）。

副次評価項目である ORR（実施施設の医師判定）は、実施施設の医師によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い判定された抗腫瘍効果に基づき解析した。FAS における解析では、ORR は 25.0%（19/76 例）であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 519.0 日（95%信頼区間 [404.0, 700.0]）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、中央判定で 85.0 日（95%信頼区間 [43.0, 102.0]）、実施施設の医師判定で 84.0 日（95%信頼区間 [43.0, 92.0]）であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTP の中央値は 85.0 日、DOR の中央値は 1263.5 日であった。奏効が認められた 17 例の被験者において、奏効に至るまでの期間の中央値は 42.0 日であった。BOR は中央判定で CR が 3 例（3.9%）、PR が 14 例（18.4%）、SD が 19 例（25.0%）、PD が 38 例（50.0%）、NE が 1 例（1.3%）であった。

非小細胞肺癌に対する 2 次治療はドセタキセルが標準治療となっており、その ORR は 8.8%と報告されていることから、帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定した。本剤の ORR の 95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回っていたことから、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 IIIB/IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、本剤は臨床的有效性を有すると考えられた。

1.5.1.1.5.3 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

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.1.2 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1.5.1.2.1 一般使用成績調査

該当なし。

1.5.1.2.2 特定使用成績調査

1.5.1.2.2.1 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

安全性解析対象症例 555 例のうち、本剤使用前の化学療法未治療であった 1 例を除く 554 例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例 554 例における最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、「著効」が 7.22% (40/554 例)、「有効」が 23.65% (131/554 例)、「不変」が 26.71% (148/554 例)、「悪化」が 37.36% (207/554 例) であった。

有効性解析対象症例 554 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 28 例を除く 526 例について、患者背景要因別の改善割合の検討を行った。なお、抗腫瘍効果「著効＋有効」を改善とした。その結果、KPS、胸部画像検査 (CT) の異常所見の有無、併用薬剤 (ワクチン)、使用回数、LDH (本剤使用前) において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

1.5.1.2.2.2 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

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.1.2.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.2.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.2.5 製造販売後臨床試験

1.5.1.2.5.1 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

再審査満了時点で、有効性の検討は行っていない。

1.5.1.2.5.2 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

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.1.3 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

1.5.1.3.1 一般使用成績調査

1.5.1.3.1.1 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

安全性解析対象症例のうち、本剤使用前の化学療法（プラチナ製剤を含む）が未治療であった 9 例を除く 599 例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例 599 例における最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、「著効」が 6.01% (36/599 例)、「有効」が 17.86% (107/599 例)、「不変」が 23.04% (138/599 例)、「悪化」が 44.41% (266/599 例) であった。

有効性解析対象症例 599 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 52 例を除く 547 例について、患者背景要因別の改善割合の検討を行った。なお、抗腫瘍効果「著効＋有効」を改善とした。その結果、年齢（20 歳～30 歳未満／30 歳～40 歳未満／40 歳～50 歳未満／50 歳～60 歳未満／60 歳～70 歳未満／70 歳～80 歳未満／80 歳以上）、PS、体重、BMI、病歴（腎臓）の有無、治療部位の手術歴の有無、併用療法（放射線療法）の有無、使用回数において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

1.5.1.3.2 特定使用成績調査

該当なし。

1.5.1.3.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.3.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.3.5 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.5.1.4 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

1.5.1.4.1 一般使用成績調査

1.5.1.4.1.1 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

績調査

安全性解析対象症例 650 例のうち、本剤の効能・効果外使用であった 14 例（化学療法が二次治療未満）を除く 636 例を有効性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例 636 例における最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、「著効」が 0.94% (6/636 例)、「有効」が 9.28% (59/636 例)、「不変」が 23.27% (148/636 例)、「悪化」が 54.87% (349/636 例) であった。また、RECIST ver.1.1 に準拠し評価された症例 516 例における最良時の抗腫瘍効果は、「著効」が 1.16% (6/516 例)、「有効」が 10.08% (52/516 例)、「不変」が 27.13% (140/516 例)、「悪化」が 58.33% (301/516 例) であった。有効性解析対象症例 636 例のうち、RECIST ver.1.1 に準拠し評価された症例 (516 例) であり、また最終評価時の抗腫瘍効果が「判定不能」の 17 例を除く 499 例について、患者背景要因別の改善割合の検討を行った。なお、抗腫瘍効果「著効+有効」を改善とした。その結果、年齢、使用回数において統計学的な有意差が認められた。これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

1.5.1.4.2 特定使用成績調査

該当なし。

1.5.1.4.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.4.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.4.5 製造販売後臨床試験

1.5.1.4.5.1 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

有効性評価については、治験 (ONO-4538-12 試験) で得られたデータと本試験で得られたデータを区別することなく検討を行った。なお、有効性評価項目における主たる解析対象集団は本剤群 : 268 例、対照群 : 131 例であった。

主要評価項目である OS について、3 つの層別因子 (IWRS データに基づく) によって層別化された log-rank 検定により、プラセボに対する本剤の優位性が示された (片側 $p < 0.0001$)。対照群に対する本剤群のハザード比は 0.61 (95%信頼区間 [0.50, 0.75]) であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は本剤群で 5.26 カ月 (95%信頼区間 [4.60, 6.37])、対照群で 4.14 カ月 (95%信頼区間 [3.42, 4.86]) であった。また、全生存率は、6 カ月目が本剤群 : 46.1%、対照群 : 34.7%、12 カ月目が 27.3%、11.6%、18 カ月目が 16.9%、3.9%、24 カ月目が 10.6%、3.2%、30 カ

月目が7.6%、2.6%、36カ月目が5.6%、1.9%、42カ月目が4.8%、0.6%と、対照群と比較して本剤群で高かった。

3つの層別因子（IWRSデータに基づく）によって層別化されたlog-rank検定により、対照群と比較して本剤群において副次評価項目であるPFSが延長されたことが示された（片側 $p < 0.0001$ ）。対照群に対する本剤群のハザード比は0.60（95%信頼区間 [0.49, 0.75]）であった。Kaplan-Meier法を用いて推定したPFSの中央値は、本剤群で1.61カ月（95%信頼区間 [1.54, 2.30]）、対照群で1.45カ月（95%信頼区間 [1.45, 1.54]）であった。また、無増悪生存率は、6カ月目が本剤群：20.6%、対照群：6.8%、12カ月目が9.6%、1.5%、18カ月目が5.7%、0.8%であった。

本剤群の268例の被験者のうち、1.1%（3例）がCRのBORを達成し、10.8%（29例）がPRのBORを達成した。BORがSD及びPDであった被験者の割合は、それぞれ28.4%（76例）と46.3%（124例）であった。対照群の131例の被験者のうち、CRもしくはPRを達成した被験者はいなかった。SDとPDの被験者の割合はそれぞれ25.2%（33例）と60.3%（79例）であった。本剤群のORR（11.9%；95%信頼区間 [8.3, 16.4]）は、対照群のORR（0%；95%信頼区間 [0.0, 2.8]）よりも高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定、両側 $p < 0.0001$ ）。対照群に対する本剤群のオッズ比は推定されなかった。DCRは、本剤群で40.3%（95%信頼区間 [34.4, 46.4]）、対照群で25.2%（95%信頼区間 [18.0, 33.5]）であった（Cochran-Mantel-Haenszel検定、両側 $p = 0.0036$ ）。対照群に対する本剤群のオッズ比は1.99（95%信頼区間 [1.24, 3.17]）であった。

BORがCRもしくはPRの被験者（本剤群で32例、対照群で0例）のDORの中央値は10.12カ月（95%信頼区間 [8.31, 20.53]）であり、TTRの中央値は1.71カ月（最小値～最大値：1.4～23.6）であった。

1.5.1.5 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

1.5.1.5.1 一般使用成績調査

該当なし。

1.5.1.5.2 特定使用成績調査

該当なし。

1.5.1.5.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.5.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.5.5 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.5.1.6 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

1.5.1.6.1 一般使用成績調査

該当なし。

1.5.1.6.2 特定使用成績調査

該当なし。

1.5.1.6.3 使用成績比較調査

該当なし。

1.5.1.6.4 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.6.5 製造販売後臨床試験

1.5.1.6.5.1 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

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.1.6.5.2 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）

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.1.6.5.3 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

当該試験においては、有効性の検討は実施していない。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内の措置に関する事項

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、有効性に関して国内の措置はとられなかった。

1.5.2.2 外国の措置に関する事項

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、外国における有効性に関する措置報告を2報提出した（別紙様式13参照）。

これらの外国措置に対する国内での対応は、以下のとおりである。

(1) 小細胞肺癌の適応取り下げに関する USPI の改訂 (2020 年 12 月) : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-20001314)

国内において小細胞肺癌は未承認の適応であること、並びに本報告における小細胞肺癌の適応の取り下げは新たな安全性の懸念によるものではないことから、特段の対応は不要と判断した。

(2) 肝細胞癌に対する単剤療法の適応取り下げに関する USPI の改訂 (2021 年 7 月) : 別紙様式 13 (識別番号 : AG-21000604)

国内において肝細胞癌は未承認の適応であること、並びに本報告における肝細胞癌の適応の取り下げは新たな安全性の懸念によるものではないことから、特段の対応は不要と判断した。

1.5.3 有効性に関する研究報告

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、PMDA に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

1.5.4.1 審査報告書にて承認審査時に指摘として製造販売後に求められた有効性に関する事項

本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに受領した審査報告書において、製造販売後に求められた有効性に関する事項及び各事項の検討結果を表 1.5.4.1 に示す。

表1.5.4.1 製造販売後に求められた有効性に関する事項及び各事項の検討結果

製造販売後に求められた有効性に関する事項	検討結果
2014 年 6 月 26 日付 審査報告書（悪性黒色腫）	
①本剤の有効性に影響を及ぼす因子を探索することは、本剤の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から重要と考えることから、今後も検討を続け、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。 ②本剤の有効性に関する情報については、公表論文を含め今後も積極的に情報収集し、新たに有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。	①本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。 ②本剤の有効性に関する情報については、使用成績調査の最終結果を調査に参加した医療機関へ提供することで、情報提供を実施している。
2015 年 12 月 7 日付 審査報告書（非小細胞肺癌）	
①PD-1、PD-L1 及び PD-L2 の発現状況と本剤の有効性との関連等に関する情報については、本剤の使用において、より適切な患者を選択する観点から重要であると考えことから、引き続き検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。 ②本剤のより適切な投与対象を選択可能となるよう、PD-L1 の発現状況等、本剤の効果予測因子に関する情報について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、PD-L1 以外の因子についても、本剤の投与に際して参考となる可能性があることから、当該因子の検討結果が得られ次第、医療現場への情報提供の必要性を検討すべきと考える。	①PD-1、PD-L1 及び PD-L2 の発現状況と本剤の有効性の関連等については、現時点においては新たな知見は得られていない。一方で、本剤単独投与若しくは本剤と IPI の併用投与における PD-L1 発現率ごとの OS については、添付文書、医療従事者向け資材等において医療現場に情報提供を実施している。 ②本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2017 年 2 月 22 日付 審査報告書（頭頸部癌）	

製造販売後に求められた有効性に関する事項	検討結果
①本剤の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。	①本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2017 年 8 月 22 日付 審査報告書（胃癌）	
①本剤の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。	①本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2018 年 8 月 7 日付 審査報告書（腎細胞癌（IPI 併用））	
①本剤と IPI 併用投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。	①本剤と IPI 併用投与における有効性に影響を及ぼす因子については、現時点においては新たな知見は得られていない。一方で、本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2018 年 8 月 7 日付 審査報告書（悪性黒色腫（術後補助療法）、悪性胸膜中皮腫）	
①本剤の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。（悪性胸膜中皮腫）	①本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2020 年 1 月 9 日付 審査報告書（MSI-High を有する結腸・直腸癌及び食道癌）	
①本剤の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。（MSI-High を有する結腸・直腸癌及び食道癌）	①本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。 ②CA2098HW 試験については、再審査申請時点において実施中である。

製造販売後に求められた有効性に関する事項	検討結果
②MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象に現在実施中の本剤の国際共同第 IIIb 相試験（CA2098HW 試験）の結果が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。	
2021 年 4 月 6 日付 審査報告書（悪性胸膜中皮腫（IPI 併用））	
①本剤と IPI 併用投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。	①本剤と IPI 併用投与における有効性に影響を及ぼす因子については、現時点においては新たな知見は得られていない。一方で、本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。
2021 年 7 月 13 日付 審査報告書（腎細胞癌（カボザンチニブ併用））	
①本剤とカボザンチニブ併用投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。	①本剤とカボザンチニブ併用投与における有効性に影響を及ぼす因子については、現時点においては新たな知見は得られていない。一方で、本剤単独投与における有効性に影響を及ぼす因子については、ONO-4538-88 試験（国内第 II 相試験）にて有効性の効果予測因子の検討を実施中である。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1) 調査、試験、措置及び研究報告

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において、有効性解析対象症例 3575 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 223 例を除く 3352 例について患者背景要因別の改善割合を検討した結果、複数の要因で統計学的な有意差が認められたが、これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

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及び治験（ONO-4538-05 試験）において、有効性解析対象症例 35 例の解析の結果、本剤の ORR の 95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回っていたことから、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 IIIB/IV 期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対して、本剤は臨床的有效性を有すると考えられた。

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及び治験（ONO-4538-06 試験）において、有効性解析対象症例 76 例の解析の結果、本剤の ORR の 95%信頼区間の下限は、帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回っていたことから、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 IIIB/IV 期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、本剤は臨床的有效性を有すると考えられた。

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において、有効性の検討は実施していない。

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において、有効性解析対象症例 554 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 28 例を除く 526 例について患者背景要因別の改善割合の検討を行った結果、複数の要因で統計学的な有意差が認められたが、これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

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において、有効性の検討は実施していない。

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において、再審査満了時点で、有効性の検討は行っていない。

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において、有効性の検討は実施していない。

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において、有効性解析対象症例 599 例のうち、最終評価時の抗腫瘍効果「判定不能」の 52 例を除く 547 例について患者背景要因別の改善割合の検討を行った結果、複数の要因で統計学的な有意差が認められたが、これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査において、有効性解析対象症例 636 例のうち、RECIST ver.1.1 に準拠し評価された症例（516 例）であり、また最終評価時の抗腫瘍効果が「判定不能」の 17 例を除く 499 例について患者背景要因別

の改善割合の検討を行った結果、年齢、使用回数において統計学的な有意差が認められたが、これらの要因について改善割合を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

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及び治験（ONO-4538-12 試験）において、有効性解析対象集団（本剤群：268 例、プラセボ群：131 例）の解析の結果、主要評価項目である OS について、3 つの層別因子（IWRS データに基づく）によって層別化された log-rank 検定により、プラセボに対する本剤の優位性が示された。

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、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）及び標準治療に不応または不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験において、有効性の検討は実施していない。

有効性に関する措置について、本剤の初回承認日から再審査期間満了日までに、外国における有効性に関する措置報告を 2 報提出した（小細胞肺癌の適応取り下げに関する USPI の改訂、肝細胞癌に対する単剤療法の適応取り下げに関する USPI の改訂）。どちらの適応も国内未承認のため、特段の対応は不要と判断した。その他、国内及び外国で有効性に対して回収、販売中止等の安全確保措置は実施されていない。

以上、総合的に判断した結果、現時点では有効性に対する対策を講じるような問題点は認められなかった。

1.6 総合評価

再審査期間中に実施した使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、副作用・感染症自発報告、研究報告の調査結果を踏まえて、本剤の安全性、有効性及び品質に関して総合的に検討した結果を以下に示す。

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、承認条件の変更は不要と判断した。なお、再審査申請時点において、成人及び小児のそれぞれにおける再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫について、承認条件に即して全症例を対象に使用成績調査を実施中である。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

「ぶどう膜炎」、「腫瘍崩壊症候群」について、更なる注意喚起のために添付文書の改訂が必要と判断しており、それぞれ PMDA へ相談中である。その他の内容については、再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「ぶどう膜炎」、「腫瘍崩壊症候群」について、更なる注意喚起のために「重要な特定されたリスク」への追記が必要と判断しており、PMDA へ相談中である。その他の内容については、再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、RMP の変更は不要と判断した。一方で、悪性黒色腫、成人及び小児のそれぞれにおける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並びに原発不明癌については、それぞれ再審査期間中であることから、引き続き本剤の RMP を継続する。

1.7 引用文献の一覧

- 1) Francisco L. M. et al. : Immunol. Rev., 236 : 219, 2010
- 2) Zou W. et al. : Nat. Rev. Immunol., 8 (6) : 467, 2008
- 3) Hino R. et al. : Cancer, 116 (7) : 1757, 2010
- 4) Taube J. M. et al. : Sci. Transl. Med., 4 (127) : 127ra37, 2012
- 5) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 (9) : 846, 2014
- 6) Okazaki T. et al. : Int. Immunol., 19 (7) : 813, 2007
- 7) Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, 35 (2) : 207, 2017
- 8) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相単回投与 (CA209001) 試験)
- 9) Brahmer J. R. et al. : J. Clin. Oncol., 28 (19) : 3167, 2010
- 10) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相反復投与 (CA209003) 試験)
- 11) Topalian S. L. et al. : N. Engl. J. Med., 366 (26) : 2443, 2012
- 12) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相 (CA209012) 試験)
- 13) Hellmann M. D. et al. : Lancet Oncol., 18 (1) : 31, 2017
- 14) Rizvi N. A. et al. : J. Clin. Oncol., 34 (25) : 2969, 2016
- 15) 小野薬品工業社内資料 (海外第 Ib 相 (CA209004) 試験)
- 16) Wolchok J. D. et al. : N. Engl. J. Med., 369 (2) : 122, 2013
- 17) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相 (CA209016) 試験)
- 18) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相 (CA209016) 試験) 付録
- 19) Hammers H. J. et al. : J. Clin. Oncol., 35 (34) : 3851, 2017
- 20) 小野薬品工業社内資料 (国内第 I 相 (ONO-4538-04) 試験)
- 21) Kanda S. et al. : Ann. Oncol., 27 (12) : 2242, 2016
- 22) 小野薬品工業社内資料 (国内第 I 相 (NCCH1606) 試験)
- 23) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-02) 試験)
- 24) Yamazaki N. et al. : Cancer Sci., 108 (5) : 1022, 2017
- 25) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-08) 試験)
- 26) Yamazaki N. et al. : Cancer Sci., 108 (6) : 1223, 2017
- 27) Agrawal S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 77 (3) : 635, 2016
- 28) Motzer R. J. et al. : J. Clin. Oncol., 33 (13) : 1430, 2015
- 29) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-17) 試験)
- 30) 小野薬品工業社内資料 (海外第 II 相 (CA209069) 試験) (Final Report)
- 31) 小野薬品工業社内資料 (海外第 II 相 (CA209069) 試験) (Addendum 02)
- 32) Postow M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 372 (21) : 2006, 2015
- 33) 小野薬品工業社内資料 (国内第 II 相 (ONO-4538-05) 試験)
- 34) Hida T. et al. : Cancer Sci., 108 (5) : 1000, 2017

- 35) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験）
- 36) Nishio M. et al. : ESMO Open, 1（4）：e000108, 2017
- 37) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験）
- 38) Maruyama D. et al. : Cancer Sci., 108（5）：1007, 2017
- 39) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相（CA209205）試験）
- 40) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 17（9）：1283, 2016
- 41) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験）
- 42) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相（CA209142）試験：単独投与コホート）
- 43) Overman M. J., et al : Lancet Oncol., 18（9）：1182, 2017
- 44) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相（CA209142）試験：併用投与コホート）
- 45) Overman M. J., et al : J. Clin. Oncol., 36（8）：773, 2018
- 46) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相（ONO-4538-07）試験）
- 47) Kudo T, et al. : Lancet Oncol., 18（5）：631, 2017
- 48) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 372（4）：320, 2015
- 49) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相（CA209037）試験）
- 50) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 16（4）：375, 2015
- 51) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-21 CA209238）試験）
- 52) Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 377（19）：1824, 2017
- 53) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相（CA209067）試験）（Interim Report）
- 54) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相（CA209067）試験）（Final Report）
- 55) Larkin J. et al. : N. Engl. J. Med., 373（1）：23, 2015
- 56) Wolchok J. D. et al. : N. Engl. J. Med., 377（14）：1345, 2017
- 57) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373（2）：123, 2015
- 58) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373（17）：1627, 2015
- 59) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27 CA209227 試験）Part1）
- 60) Hellmann M. D. et al. : N. Engl. J. Med., 381（21）：2020, 2019
- 61) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77 CA2099LA）試験）
- 62) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験）
- 63) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 373（19）：1803, 2015
- 64) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-03 CA209025）試験）
- 65) Tomita Y. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 47（7）：639, 2017
- 66) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-16 CA209214）試験）
- 67) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 378（14）：1277, 2018
- 68) 小野薬品工業社内資料（国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81 CA2099ER）試験）
- 69) Choueiri T. K. et al. : N. Engl. J. Med., 384（9）：829, 2021

- 70) 小野薬品工業社内資料（国際共同第 III 相（ONO-4538-11 CA209141）試験）
- 71) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 375（19）：1856, 2016
- 72) 小野薬品工業社内資料（国際共同第 III 相（ONO-4538-12）試験）
- 73) Kang Y. K. et al. : Lancet, 390（10111）：2461, 2017
- 74) 小野薬品工業社内資料（国際共同第 III 相（ONO-4538-48 CA209743）試験）
- 75) Baas P. et al. : Lancet, 397（10272）：375, 2021
- 76) 小野薬品工業社内資料（国際共同第 III 相（ONO-4538-24 BMS CA209473）試験）