



**OPDIVO**® + **YERVOY**®  
(nivolumab) (ipilimumab)

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌  
**オプジーボ + ヤーボイ** または  
**オプジーボ + 化学療法** の併用療法

国際共同第Ⅲ相試験：CheckMate 648試験 日本人データ

効能・効果  
変更

用法・用量  
変更

効能・効果  
変更

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

**オプジーボ**® 点滴静注  
20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

**ヤーボイ**® 点滴静注液  
20mg, 50mg

イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)  
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1. 警告

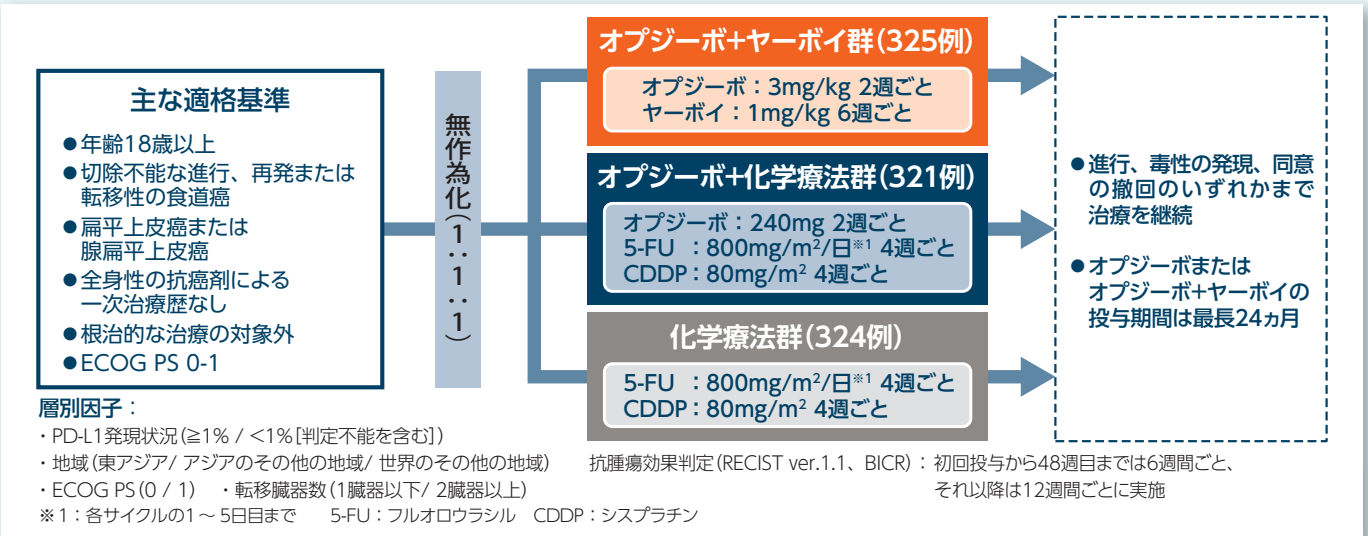
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)  
 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

本試験におけるオブジーボの用法及び用量には、現在承認されている用法及び用量と異なるものが含まれます。

## 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対するオブジーボ・ヤーボイ併用療法およびオブジーボ・化学療法併用療法の有効性・安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験<sup>1,2)</sup>

### 試験デザイン



### 試験概要

**目的** 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌<sup>※2</sup>を対象に、オブジーボ+ヤーボイ群、またはオブジーボ+化学療法<sup>※3</sup>群の化学療法<sup>※3</sup>群に対する優越性を検証し、安全性を検討する。

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

※3：フルオロウラシル(5-FU)およびシスプラチン(CDDP)を含む化学療法

**試験デザイン** 国際共同実薬対照非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

**対象** 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌<sup>※2</sup>患者970例

[オブジーボ+ヤーボイ群：325例(日本人：131例)、オブジーボ+化学療法群：321例(日本人：126例)、化学療法群：324例(日本人：137例)]

**投与方法** オブジーボ+ヤーボイ群：オブジーボ3mg/kgを2週間間隔、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で投与した。

オブジーボ+化学療法群：オブジーボ240mgを2週間間隔、フルオロウラシル(5-FU)<sup>※4</sup>800mg/m<sup>2</sup>/日(各サイクルの1～5日目まで)を4週間間隔、シスプラチン(CDDP)<sup>※5</sup>80mg/m<sup>2</sup>を4週間間隔で投与した。

化学療法群：5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/日(各サイクルの1～5日目まで)を4週間間隔、CDDP 80mg/m<sup>2</sup>を4週間間隔で投与した。

※4：本邦におけるフルオロウラシルの用法・用量(食道癌)は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。」

※5：本邦におけるシスプラチンの用法・用量(食道癌)は、「シスプラチンとして50～70mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとし、投与を繰り返す」を標準的用法・用量とし、患者の状態によりシスプラチンとして15～20mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休業する。これを1クールとし、投与を繰り返す」を選択する。

主要評価項目	PD-L1≥1%の症例における全生存期間(OS)、PD-L1≥1%の症例における無増悪生存期間(PFS) <sup>※6</sup>
副次的評価項目	無作為化された全症例におけるOS、無作為化された全症例におけるPFS <sup>※6</sup> PD-L1≥1%の症例および無作為化された全症例における奏効率(ORR) <sup>※6</sup>
探索的評価項目	PD-L1≥1%の症例および無作為化された全症例における奏効期間(DOR) <sup>※6</sup>
その他の評価項目	PD-L1≥1%の症例および無作為化された全症例における最良総合効果(BOR) <sup>※6</sup>

※6：BICR(盲検下独立中央判定)

#### オブジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]  
7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

#### ヤーボイ

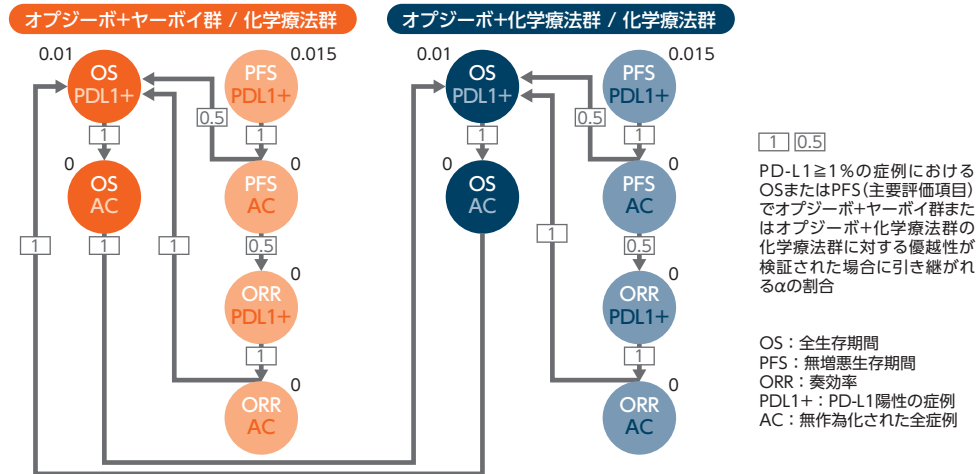
4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
5.14 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイビリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

1) 小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

2) Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.

[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbおよび小野薬品工業の支援をうけて実施された。

図:有意水準の割り当て



## ▶ 解析計画(一部抜粋)

### 有効性の解析

本試験の主要評価項目はPD-L1 $\geq$ 1%の症例におけるOSおよびPFS<sup>\*6</sup>(RECIST ver.1.1による)とされた。OSについては有効性評価を目的とした1回の中間解析が計画され、化学療法群のPD-L1 $\geq$ 1%の症例において136件のPFSに関するイベントが確認された時点、または最後の症例が登録されてから12か月以上経過した時点のいずれか早い時点でPFSの主要解析およびOSの中間解析を実施することとされた。

複数の評価項目および解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、主要解析対象とされたPD-L1 $\geq$ 1%の症例のOpjibo+ヤーパーボイ群/化学療法群との比較におけるPFSおよびOS、ならびにOpjibo+化学療法群/化学療法群との比較におけるPFSおよびOSに対してそれぞれ、0.015および0.01、ならびに0.015および0.01の有意水準(両側)を割り当てた上で、Bonferroni法に基づくグラフィカルアプローチ(図)により、試験全体の第一種の過誤確率が両側0.05に制御されるよう調整された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数を用いることとされた。

### 主要評価項目

#### ・PD-L1 $\geq$ 1%の症例におけるOSおよびPFS<sup>\*6</sup>

PD-L1 $\geq$ 1%の症例におけるOSおよびPFSについて、地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子としたlog-rank検定を用い、Opjibo+化学療法群/化学療法群、Opjibo+ヤーパーボイ群/化学療法群間でそれぞれ比較した。OSおよび6か月・12か月時点の生存率、PFSおよび6か月・12か月時点の無増悪生存率をKaplan-Meier法によって推定し、各比較について、割付因子を層別因子、投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその両側100 $\times$ (1- $\alpha$ )%信頼区間を推定した。

### 副次的評価項目

#### ・無作為化された全症例におけるOSおよびPFS<sup>\*6</sup>

主要評価項目において有意差がみられた場合にのみ検定を行った(階層的検定)。主要評価項目と同じ層別因子およびPD-L1発現状況( $\geq$ 1% vs <1% [判定不能を含む])で層別化したlog-rank検定により、Opjibo+化学療法群/化学療法群、Opjibo+ヤーパーボイ群/化学療法群間でそれぞれ比較した。OSおよび6か月・12か月時点の生存率、PFSおよび6か月・12か月時点の無増悪生存率をKaplan-Meier法によって推定し、生存関数の二重対数変換により生存期間中央値とその95%信頼区間を算出した。割付因子を層別因子、投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその両側95%信頼区間<sup>\*7</sup>を推定した。

#### ・PD-L1 $\geq$ 1%の症例および無作為化された全症例における奏効率(ORR: CR+PR、RECIST ver.1.1による)<sup>\*6</sup>

主要評価項目であるPD-L1 $\geq$ 1%の症例および無作為化された全症例のPFS<sup>\*6</sup>において有意差がみられた場合にのみ検定を行った(階層的検定)。Clopper-Pearson法を用いて95%信頼区間を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel法により割付因子で調整し、ORR(RECIST ver.1.1による)の推定値とその95%信頼区間<sup>\*7</sup>、群間の層別オッズ比(Mantel-Haenszel推定量)とその95%信頼区間を算出した。

<sup>\*7</sup>: 正式に検定される場合は、100 $\times$ (1- $\alpha$ )%信頼区間も同様に算出

### 探索的評価項目

#### ・PD-L1 $\geq$ 1%の症例および無作為化された全症例における奏効期間(DOR)<sup>\*6</sup>

最良総合効果が部分奏効(PR)または完全奏効(CR)であった症例(RECIST ver.1.1による)について、Kaplan-Meier法を用いて奏効期間の中央値とその95%信頼区間を推定した。

### その他の評価項目

#### ・PD-L1 $\geq$ 1%の症例および無作為化された全症例における最良総合効果(BOR)<sup>\*6</sup>

投与群ごとにCR、PR、安定(SD)、進行(PD)、Unable to determine(UTD)の割合(RECIST ver.1.1による)を算出した。

#### ・後治療への移行率

後治療(薬物療法、放射線および手術療法を含む)への移行率を投与群ごとに集計した。

### サブグループ解析

年齢、性別、人種(日本人部分集団を含む)、ECOG PS、病期、組織学的Grade分類、組織学的分類、病変部位、転移臓器数、病態、喫煙歴、飲酒歴、初回診断から無作為化までの期間、前治療を因子として、OSおよびPFSの部分集団解析を実施した。また、投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルを用いて、Opjibo+ヤーパーボイ群およびOpjibo+化学療法群の化学療法群に対するハザード比および95%信頼区間を算出し、forest plotを作成した。ORR、DOR、BORについて、日本人部分集団における解析を実施した。

OSおよびPFS(BICR)のPD-L1発現状況別(PD-L1[TPS]<1%)のサブグループ解析は、事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析した。OSおよびPFSの中央値とその95%信頼区間は主要評価項目と同様の方法で算出し、投与群間のハザード比とその95%信頼区間は非層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。

## ▶ 患者背景(全体集団)<sup>1)</sup>

		オブジーボ+ 化学療法群 (321例)	オブジーボ+ ヤーボイ群 (325例)	化学療法群 (324例)
年齢	中央値(最小値, 最大値)、歳	64.0(40, 90)	63.0(28, 81)	64.0(26, 81)
	65歳未満、例数(%)	167(52.0)	185(56.9)	166(51.2)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	123(38.3)	116(35.7)	129(39.8)
	75歳以上、例数(%)	31(9.7)	24(7.4)	29(9.0)
性別、例数(%)	男性	253(78.8)	269(82.8)	275(84.9)
	女性	68(21.2)	56(17.2)	49(15.1)
人種、例数(%)	白人	85(26.5)	79(24.3)	84(25.9)
	黒人/アフリカ系米国人	1(0.3)	4(1.2)	6(1.9)
	アメリカ/アラスカ先住民	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)
	インド人	4(1.2)	1(0.3)	3(0.9)
	中国人	74(23.1)	71(21.8)	70(21.6)
	日本人	126(39.3)	131(40.3)	137(42.3)
	その他アジア人	23(7.2)	28(8.6)	17(5.2)
	その他	6(1.9)	10(3.1)	6(1.9)
PD-L1発現状況 <sup>**1</sup> 、例数(%)	≥1%	158(49.2)	158(48.6)	157(48.5)
	<1%/不明	163(50.8)	167(51.4)	167(51.5)
地域、例数(%)	日本/韓国/台湾	183(57.0)	185(56.9)	184(56.8)
	中国/香港/シンガポール	42(13.1)	44(13.5)	42(13.0)
	その他の地域	96(29.9)	96(29.5)	98(30.2)
ECOG PS、例数(%)	0	150(46.7)	151(46.5)	154(47.5)
	1	171(53.3)	174(53.5)	170(52.5)
転移臓器数 <sup>**2</sup> 、例数(%)	≤1	158(49.2)	160(49.2)	158(48.8)
	≥2	163(50.8)	165(50.8)	166(51.2)
組織学的分類、例数(%)	扁平上皮癌	311(96.9)	322(99.1)	318(98.1)
	腺扁平上皮癌	9(2.8)	3(0.9)	6(1.9)
	その他	1(0.3)	0	0
病態、例数(%)	初発遠隔転移	184(57.3)	196(60.3)	187(57.7)
	遠隔再発	72(22.4)	73(22.5)	60(18.5)
	局所再発	21(6.5)	25(7.7)	25(7.7)
	根治切除不能	44(13.7)	31(9.5)	52(16.0)
病期 <sup>**3</sup> (初回診断時)、 例数(%)	Stage I~III	114(35.5)	115(35.4)	117(36.1)
	Stage IV	206(64.2)	208(64.0)	206(63.6)
	報告なし	1(0.3)	2(0.6)	1(0.3)
喫煙歴、例数(%)	あり(現在/過去)	254(79.1)	268(82.5)	256(79.0)
	なし	67(20.9)	57(17.5)	68(21.0)

※1:症例報告書(CRF)に基づく ※2:BICR ※3:AJCC 第7版による分類

### オブジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通)7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

▶ 患者背景(日本人部分集団)<sup>1)</sup>

		オプジーボ+ 化学療法群 (126例)	オプジーボ+ ヤーボイ群 (131例)	化学療法群 (137例)
年齢	中央値(最小値, 最大値)、歳	68.0(44, 86)	66.0(34, 81)	67.0(36, 78)
	65歳未満、例数(%)	40(31.7)	50(38.2)	49(35.8)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	65(51.6)	64(48.9)	72(52.6)
	75歳以上、例数(%)	21(16.7)	17(13.0)	16(11.7)
性別、例数(%)	男性	99(78.6)	111(84.7)	121(88.3)
	女性	27(21.4)	20(15.3)	16(11.7)
PD-L1 発現状況 <sup>*1</sup> 、例数(%)	≥ 1%	62/126(49.2)	66/128(51.6)	64/136(47.1)
	< 1%	64/126(50.8)	62/128(48.4)	72/136(52.9)
ECOG PS、例数(%)	0	89(70.6)	93(71.0)	95(69.3)
	1	37(29.4)	38(29.0)	42(30.7)
転移臓器数 <sup>*2</sup> 、例数(%)	≤ 1	54(42.9)	62(47.3)	60(43.8)
	≥ 2	72(57.1)	69(52.7)	77(56.2)
組織学的分類、例数(%)	扁平上皮癌	126(100.0)	130(99.2)	137(100.0)
	腺扁平上皮癌	0	1(0.8)	0
	その他	0	0	0
病態、例数(%)	初発遠隔転移	62(49.2)	78(59.5)	72(52.6)
	遠隔再発	42(33.3)	35(26.7)	37(27.0)
	局所再発	6(4.8)	5(3.8)	7(5.1)
	根治切除不能	16(12.7)	13(9.9)	21(15.3)
病期 <sup>*3</sup> (初回診断時)、 例数(%)	Stage I A	6(4.8)	5(3.8)	0
	Stage I B	5(4.0)	2(1.5)	7(5.1)
	Stage II A	5(4.0)	5(3.8)	2(1.5)
	Stage II B	10(7.9)	4(3.1)	1(0.7)
	Stage III A	12(9.5)	8(6.1)	12(8.8)
	Stage III B	7(5.6)	8(6.1)	10(7.3)
	Stage III C	8(6.3)	16(12.2)	22(16.1)
	Stage IV	72(57.1)	83(63.4)	83(60.6)
	報告なし	1(0.8)	0	0
喫煙歴、例数(%)	あり(現在/過去)	109(86.5)	120(91.6)	120(87.6)
	なし	17(13.5)	11(8.4)	17(12.4)

※1:症例報告書(CRF)に基づく ※2:BICR ※3:AJCC 第7版による分類

1)小野薬品工業/ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

ヤーボイ

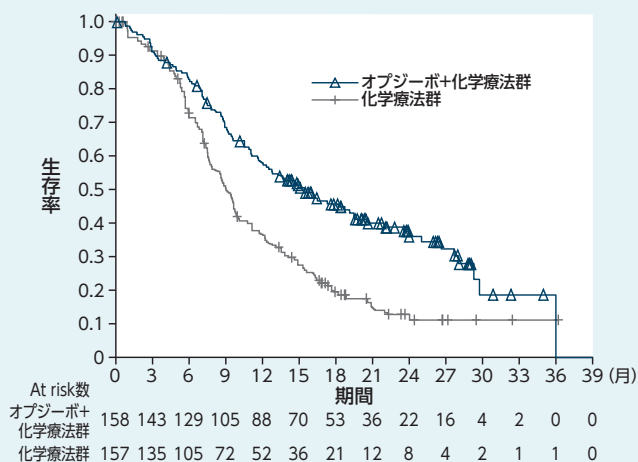
4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
 5.14 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]  
 6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通)7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌)7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

# オプジーボ+化学療法群 vs 化学療法群

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例における全生存期間(OS)<sup>1)</sup>

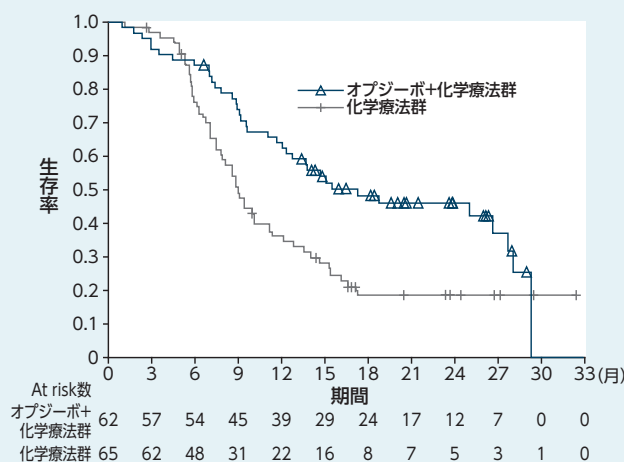
全体集団のPD-L1 ≥ 1%の症例におけるOSについて、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました(p < 0.0001<sup>a)</sup>、有意水準0.005)。PD-L1 ≥ 1%の日本人部分集団におけるOS中央値は、オプジーボ+化学療法群で17.28ヵ月、化学療法群で8.97ヵ月でした。

### ・全体集団[主要評価項目]



	オプジーボ+化学療法群(158例)	化学療法群(157例)
イベント数	98/158	121/157
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	15.44ヵ月[11.93, 19.52]	9.07ヵ月[7.69, 9.95]
p値 <sup>a)</sup>	<0.0001(有意水準:0.005)	
ハザード比[99.5%CI] <sup>c)</sup>	0.54[0.37, 0.80]	
6ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	82.8%[75.9, 87.8]	72.8%[64.8, 79.3]
12ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	58.0%[49.8, 65.3]	37.1%[29.2, 44.9]

### ・日本人部分集団[主要評価項目・サブグループ解析]



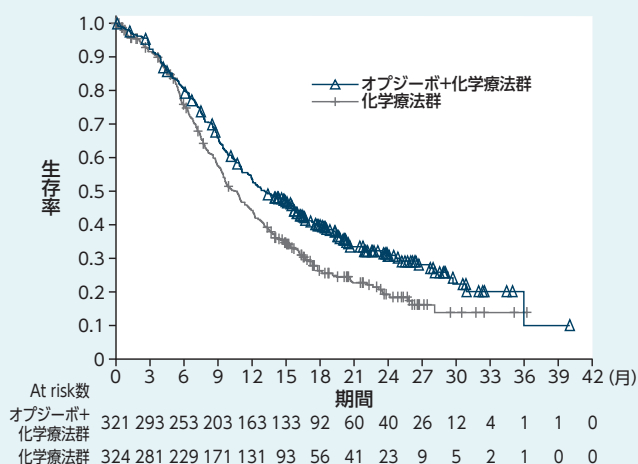
	オプジーボ+化学療法群(62例)	化学療法群(65例)
イベント数	37/62	50/65
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	17.28ヵ月[12.06, 27.66]	8.97ヵ月[7.46, 11.14]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.53[0.35, 0.82]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS, 転移臓器数)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

## ▶ 無作為化された全症例におけるOS<sup>1)</sup>

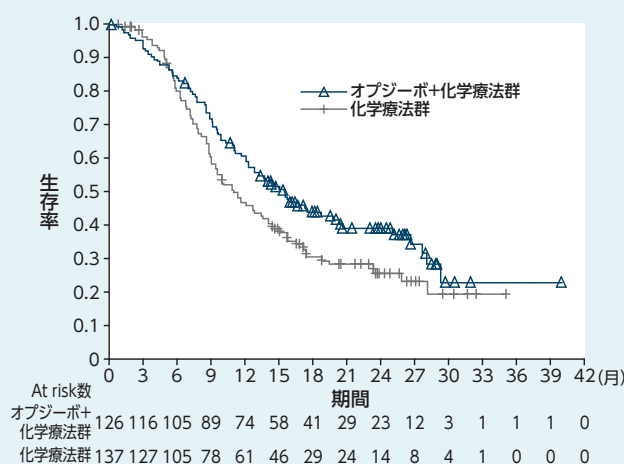
全体集団の無作為化された全症例におけるOSについて、オプジーボ+化学療法群は化学療法群と比較して統計学的に有意な延長が認められました(p = 0.0021<sup>a)</sup>、有意水準0.009)。無作為化された全症例の日本人部分集団におけるOS中央値は、オプジーボ+化学療法群で15.47ヵ月、化学療法群で10.97ヵ月でした。

### ・全体集団[副次的評価項目]



	オプジーボ+化学療法群(321例)	化学療法群(324例)
イベント数	209/321	232/324
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	13.21ヵ月[11.14, 15.70]	10.71ヵ月[9.40, 11.93]
p値 <sup>a)</sup>	0.0021(有意水準:0.009)	
ハザード比[99.1%CI] <sup>c)</sup>	0.74[0.58, 0.96]	
6ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	80.4%[75.6, 84.4]	75.9%[70.7, 80.3]
12ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	53.5%[47.8, 58.9]	44.3%[38.6, 49.8]

### ・日本人部分集団[副次的評価項目・サブグループ解析]



	オプジーボ+化学療法群(126例)	化学療法群(137例)
イベント数	77/126	95/137
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	15.47ヵ月[12.06, 20.30]	10.97ヵ月[9.07, 14.00]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.73[0.54, 0.99]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS, 転移臓器数, PD-L1発現状況)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

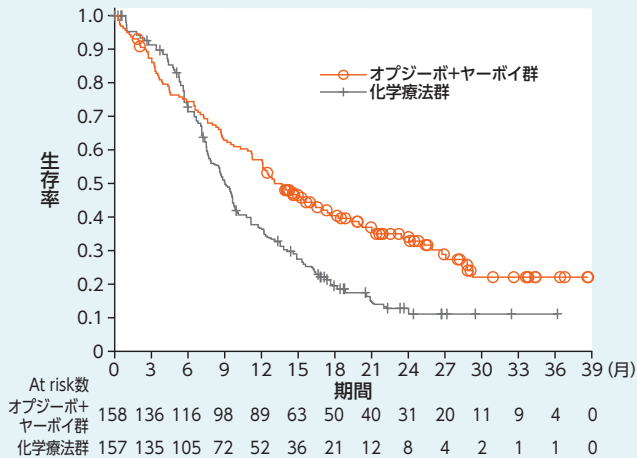
### オプジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25, 17.1.26 参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26 参照]  
7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26 参照]

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例におけるOS<sup>1)</sup>

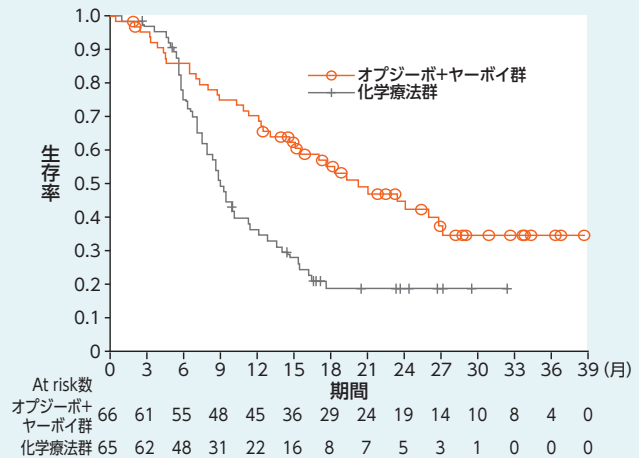
全体集団のPD-L1 ≥ 1%の症例におけるOSについて、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました(p=0.0010<sup>a)</sup>、有意水準0.014)。PD-L1 ≥ 1%の日本人部分集団におけるOS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で20.24ヵ月、化学療法群で8.97ヵ月でした。

### ・全体集団 [主要評価項目]



	オプジーボ+ヤーボイ群(158例)	化学療法群(157例)
イベント数	106/158	121/157
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	13.70ヵ月[11.24, 17.02]	9.07ヵ月[7.69, 9.95]
p値 <sup>a)</sup>	0.0010(有意水準:0.014)	
ハザード比[98.6%CI] <sup>c)</sup>	0.64 [0.46, 0.90]	
6ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	74.4%[66.8, 80.6]	72.8%[64.8, 79.3]
12ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	57.1%[49.0, 64.4]	37.1%[29.2, 44.9]

### ・日本人部分集団 [主要評価項目・サブグループ解析]



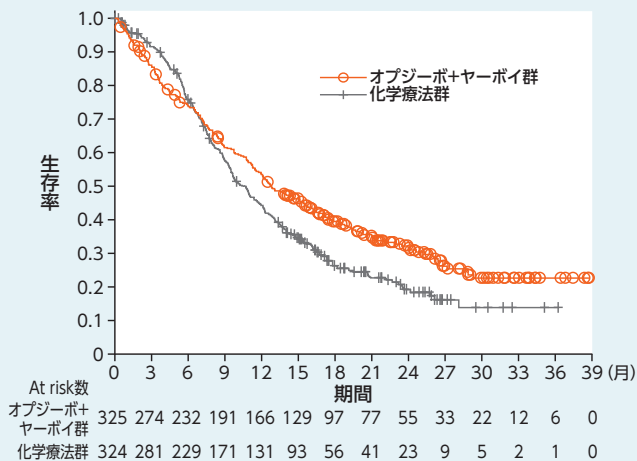
	オプジーボ+ヤーボイ群(66例)	化学療法群(65例)
イベント数	37/66	50/65
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	20.24ヵ月[14.62, 27.10]	8.97ヵ月[7.46, 11.14]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.46 [0.30, 0.71]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS, 転移臓器数)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

## ▶ 無作為化された全症例におけるOS<sup>1)</sup>

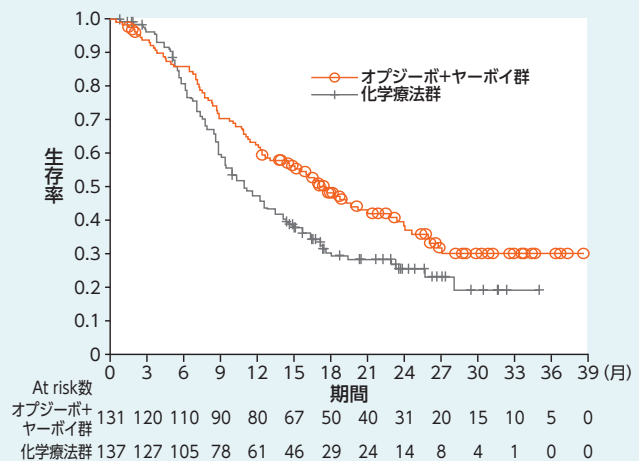
全体集団の無作為化された全症例におけるOSについて、オプジーボ+ヤーボイ群は化学療法群と比較して統計学的に有意な延長が認められました(p=0.0110<sup>a)</sup>、有意水準0.018)。無作為化された全症例の日本人部分集団におけるOS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で17.61ヵ月、化学療法群で10.97ヵ月でした。

### ・全体集団 [副次的評価項目]



	オプジーボ+ヤーボイ群(325例)	化学療法群(324例)
イベント数	216/325	232/324
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	12.75ヵ月[11.27, 15.47]	10.71ヵ月[9.40, 11.93]
p値 <sup>a)</sup>	0.0110(有意水準:0.018)	
ハザード比[98.2%CI] <sup>c)</sup>	0.78 [0.62, 0.98]	
6ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	74.0%[68.8, 78.5]	75.9%[70.7, 80.3]
12ヵ月生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	53.5%[47.8, 58.8]	44.3%[38.6, 49.8]

### ・日本人部分集団 [副次的評価項目・サブグループ解析]



	オプジーボ+ヤーボイ群(131例)	化学療法群(137例)
イベント数	80/131	95/137
OS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	17.61ヵ月[12.68, 22.83]	10.97ヵ月[9.07, 14.00]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.68 [0.51, 0.92]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS, 転移臓器数, PD-L1発現状況)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

1) 小野薬品工業/ブリストル・マイヤーズ スクイブ: 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについては、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

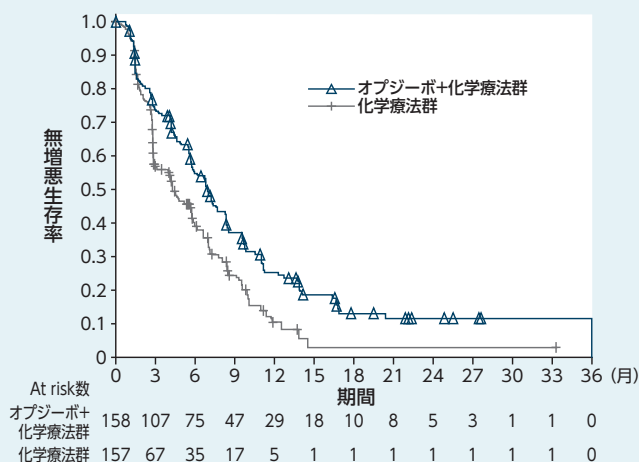
# オプジーボ+化学療法群 vs 化学療法群

PFS

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例における無増悪生存期間(PFS、BICR)<sup>1)</sup>

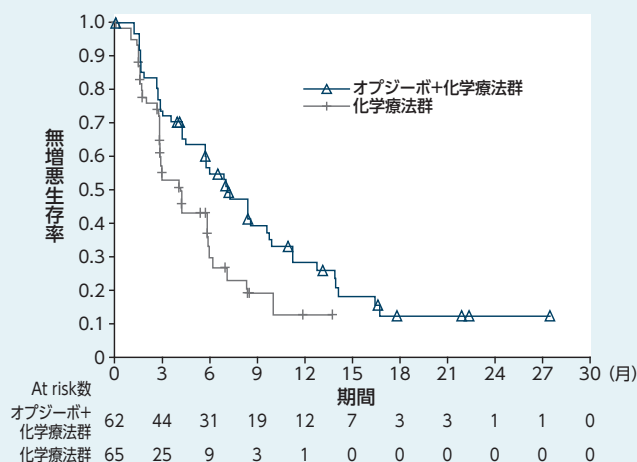
全体集団のPD-L1 ≥ 1%の症例におけるPFSについて、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0023<sup>a)</sup>、有意水準0.015)。PD-L1 ≥ 1%の日本人部分集団におけるPFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で7.03ヵ月、化学療法群で4.17ヵ月でした。

### ・全体集団 [主要評価項目]



	オプジーボ+化学療法群(158例)	化学療法群(157例)
イベント数	117/158	100/157
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	6.93ヵ月[5.68, 8.34]	4.44ヵ月[2.89, 5.82]
p値 <sup>a)</sup>	0.0023(有意水準:0.015)	
ハザード比[95%CI] <sup>c)</sup>	0.65[0.46, 0.92]	
6ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	54.79%[46.31, 62.50]	39.04%[30.07, 47.90]
12ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	25.41%[18.24, 33.19]	10.45%[4.71, 18.84]

### ・日本人部分集団 [主要評価項目・サブグループ解析]



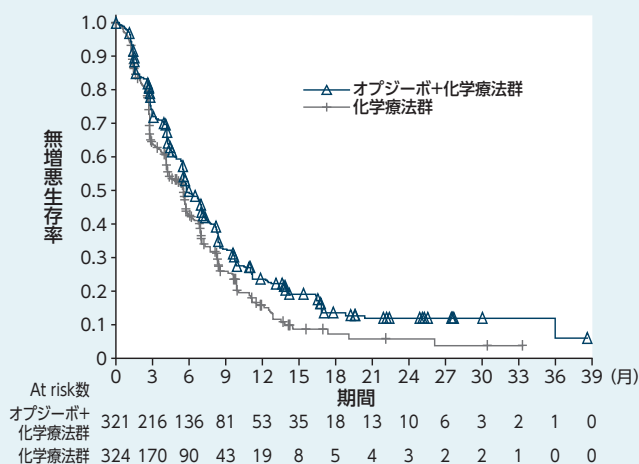
	オプジーボ+化学療法群(62例)	化学療法群(65例)
イベント数	46/62	38/65
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	7.03ヵ月[5.65, 9.56]	4.17ヵ月[2.79, 5.82]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.56[0.36, 0.89]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS、転移臓器数)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

## ▶ 無作為化された全症例におけるPFS(BICR)<sup>1)</sup>

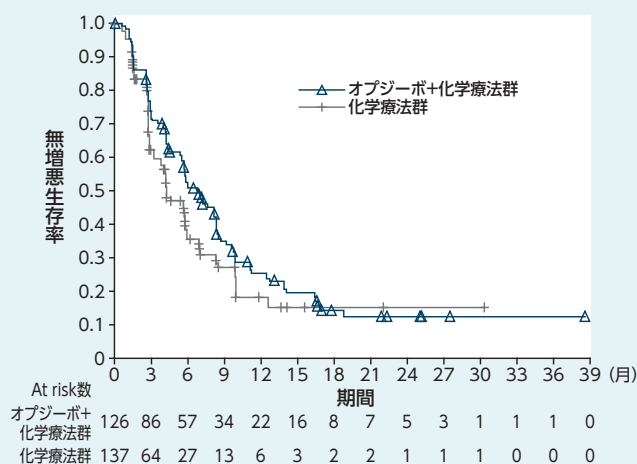
全体集団の無作為化された全症例におけるPFSについて、オプジーボ+化学療法群は化学療法群と比較して統計的に有意な延長が認められませんでした(p=0.0355<sup>a)</sup>、有意水準0.015)。無作為化された全症例の日本人部分集団におけるPFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で6.80ヵ月、化学療法群で4.27ヵ月でした。

### ・全体集団 [副次的評価項目]



	オプジーボ+化学療法群(321例)	化学療法群(324例)
イベント数	235/321	210/324
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	5.82ヵ月[5.55, 7.00]	5.59ヵ月[4.27, 5.88]
p値 <sup>a)</sup>	0.0355(有意水準:0.015)	
ハザード比[95%CI] <sup>c)</sup>	0.81[0.64, 1.04]	
6ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	49.44%[43.56, 55.04]	43.15%[36.96, 49.19]
12ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	23.62%[18.63, 28.95]	16.02%[11.02, 21.86]

### ・日本人部分集団 [副次的評価項目・サブグループ解析]



	オプジーボ+化学療法群(126例)	化学療法群(137例)
イベント数	93/126	79/137
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	6.80ヵ月[5.55, 8.34]	4.27ヵ月[3.22, 5.82]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.76[0.56, 1.03]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子: ECOG PS、転移臓器数、PD-L1発現状況)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

### オプジーボ

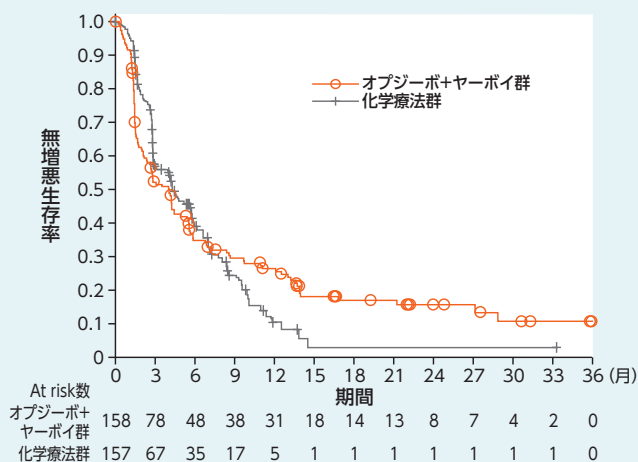
4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]  
7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]



## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例におけるPFS(BICR)<sup>1)</sup>

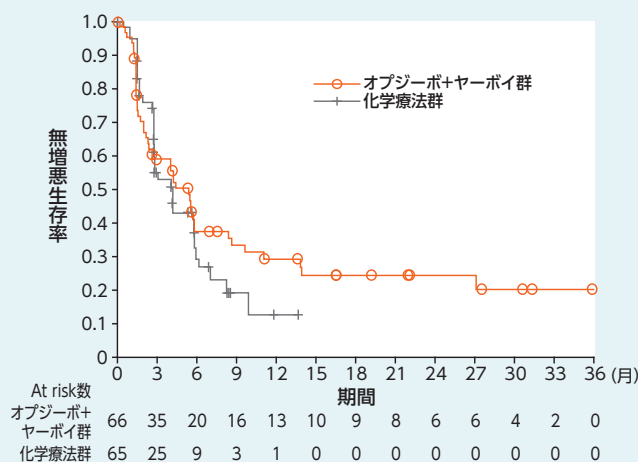
全体集団のPD-L1 ≥ 1%の症例におけるPFSについて、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性は検証されませんでした(p=0.8958<sup>a)</sup>、有意水準0.015)。PD-L1 ≥ 1%の日本人部分集団におけるPFS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で5.39ヵ月、化学療法群で4.17ヵ月でした。

### ・全体集団[主要評価項目]



	オプジーボ+ヤーボイ群(158例)	化学療法群(157例)
イベント数	123/158	100/157
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	4.04ヵ月[2.40, 4.93]	4.44ヵ月[2.89, 5.82]
p値 <sup>a)</sup>	0.8958(有意水準:0.015)	
ハザード比[98.5%CI] <sup>c)</sup>	1.02[0.73, 1.43]	
6ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	34.83%[27.26, 42.48]	39.04%[30.07, 47.90]
12ヵ月無増悪生存率[95%CI] <sup>b)</sup>	26.40%[19.45, 33.85]	10.45%[4.71, 18.84]

### ・日本人部分集団[主要評価項目・サブグループ解析]



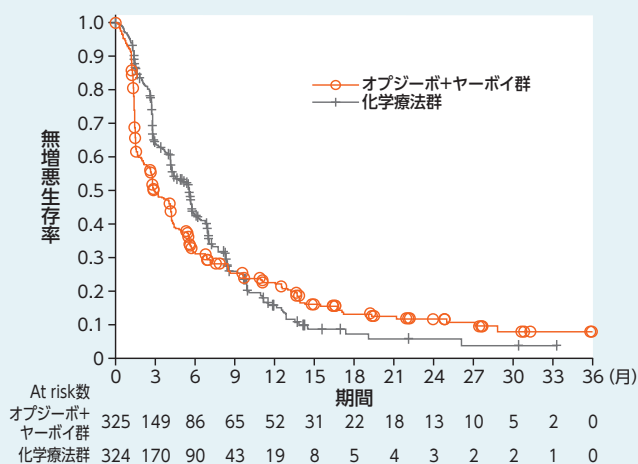
	オプジーボ+ヤーボイ群(66例)	化学療法群(65例)
イベント数	45/66	38/65
PFS中央値[95%CI] <sup>b)</sup>	5.39ヵ月[2.40, 5.85]	4.17ヵ月[2.79, 5.82]
ハザード比[95%CI] <sup>d)</sup>	0.84[0.54, 1.32]	

a) 投与群を共変量とした層別log-rank検定 b) Kaplan-Meier法  
c) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子:ECOG PS、転移臓器数)  
d) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

## ▶ 無作為化された全症例におけるPFS(BICR)<sup>1)</sup>

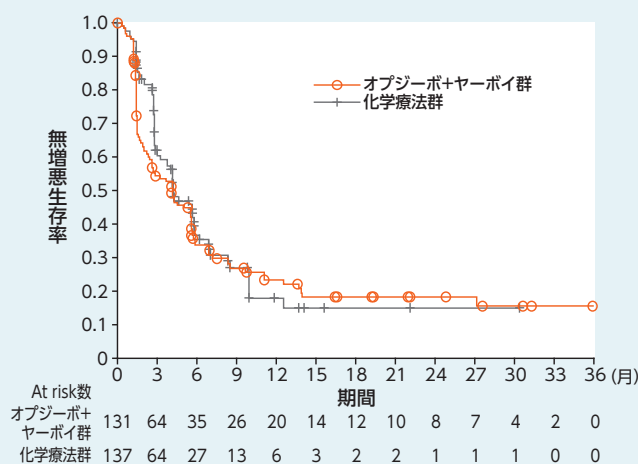
主要評価項目において、PD-L1 ≥ 1%の症例でオプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が検証されなかったため、全体集団の無作為化された全症例におけるPFSについて、正式な検定は行われませんでした。無作為化された全症例の日本人部分集団におけるPFS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で4.17ヵ月、化学療法群で4.27ヵ月でした。

### ・全体集団[副次的評価項目]



	オプジーボ+ヤーボイ群(325例)	化学療法群(324例)
イベント数	258/325	210/324
PFS中央値 <sup>a)</sup>	2.92ヵ月	5.59ヵ月
ハザード比 <sup>b)</sup>	1.26	
6ヵ月無増悪生存率 <sup>a)</sup>	31.69%	43.15%
12ヵ月無増悪生存率 <sup>a)</sup>	22.70%	16.02%

### ・日本人部分集団[副次的評価項目・サブグループ解析]



	オプジーボ+ヤーボイ群(131例)	化学療法群(137例)
イベント数	95/131	79/137
PFS中央値 <sup>a)</sup>	4.17ヵ月	4.27ヵ月
ハザード比 <sup>b)</sup>	1.16	

a) Kaplan-Meier法  
b) 投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル(層別因子:ECOG PS、転移臓器数、PD-L1発現状況)  
c) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

1) 小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]  
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイビリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

# オプジーボ+化学療法群 vs 化学療法群

DOR、ROD

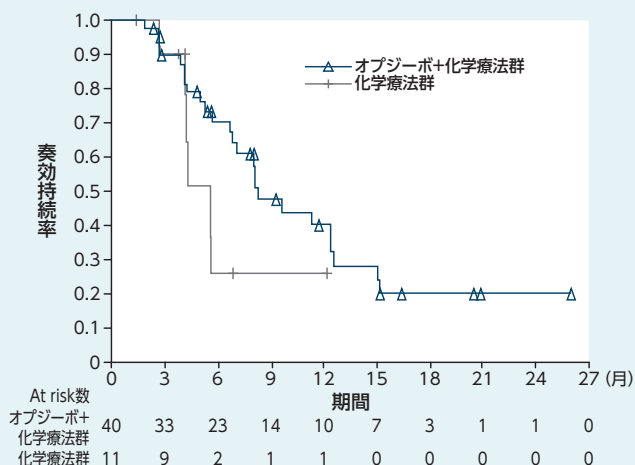
## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例における奏効期間(DOR、BICR、全体集団)[探索的評価項目]・[サブグループ解析]、無作為化された全症例におけるDOR(BICR、全体集団)[探索的評価項目]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の全体集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.38ヵ月、化学療法群で5.68ヵ月でした。また、全体集団の無作為化された全症例におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.18ヵ月、化学療法群で7.13ヵ月でした。

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例におけるDOR(日本人部分集団、BICR)[探索的評価項目・サブグループ解析]<sup>1)</sup>

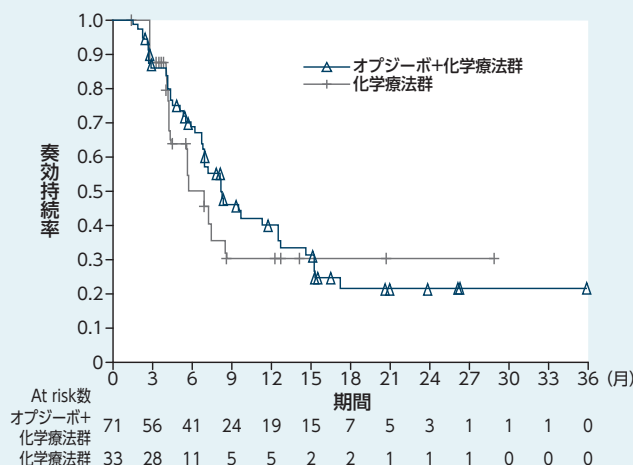
PD-L1 ≥ 1%の症例の日本人部分集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.38ヵ月、化学療法群で5.65ヵ月でした。また、無作為化された全症例の日本人部分集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.18ヵ月、化学療法群で6.87ヵ月でした。

### ・PD-L1 ≥ 1%の症例



	オプジーボ+化学療法群(40例)	化学療法群(11例)
イベント数/奏効例数	25/40	6/11
DOR中央値 [95%CI] <sup>a)</sup>	8.38ヵ月 [6.77, 12.45]	5.65ヵ月 [2.79, -]

### ・無作為化された全症例



	オプジーボ+化学療法群(71例)	化学療法群(33例)
イベント数/奏効例数	45/71	17/33
DOR中央値 [95%CI] <sup>a)</sup>	8.18ヵ月 [6.77, 12.45]	6.87ヵ月 [4.30, 8.48]

RECIST ver.1.1 a)Kaplan-Meier法

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例における奏効率(ORR、BICR、全体集団)[副次的評価項目]・[サブグループ解析]、無作為化された全症例におけるORR(BICR、全体集団)[副次的評価項目]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の全体集団におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で53.2%、化学療法群で19.7%でした。また、無作為化された全症例の全体集団におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で47.4%、化学療法群で26.9%でした。

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例におけるORR(日本人部分集団、BICR)[副次的評価項目・サブグループ解析]、PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例における最良総合効果(日本人部分集団、BICR)[その他の評価項目・サブグループ解析]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の日本人部分集団におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で64.5%、化学療法群で16.9%でした。また、無作為化された全症例の日本人部分集団におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で56.3%、化学療法群で24.1%でした。

	PD-L1 ≥ 1%の症例		無作為化された全症例	
	オプジーボ+化学療法群	化学療法群	オプジーボ+化学療法群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例、BICR) <sup>a)</sup>	64.5%(40/62)	16.9%(11/65)	56.3%(71/126)	24.1%(33/137)
最良総合効果(BOR、BICR)、例数(%)				
CR	16(25.8)	3(4.6)	25(19.8)	6(4.4)
PR	24(38.7)	8(12.3)	46(36.5)	27(19.7)
SD	12(19.4)	35(53.8)	34(27.0)	72(52.6)
PD	8(12.9)	12(18.5)	15(11.9)	20(14.6)
UTD	2(3.2)	7(10.8)	6(4.8)	12(8.8)

UTD:unable to determine

a)RECIST ver.1.1

### オプジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通)7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

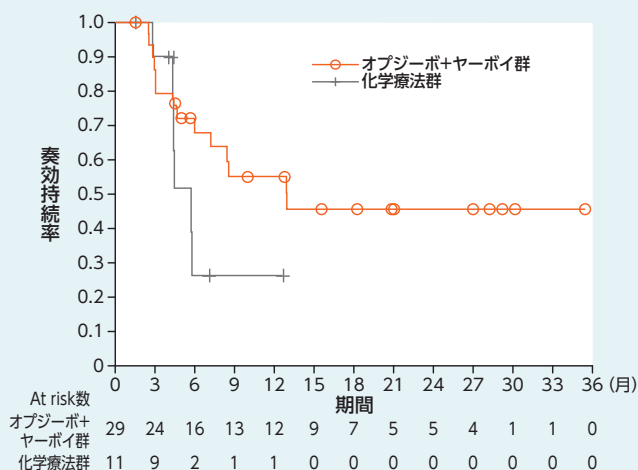
## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例におけるDOR(BICR、全体集団)[探索的評価項目]・[サブグループ解析]、無作為化された全症例におけるDOR(BICR、全体集団)[探索的評価項目]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の全体集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で11.83ヵ月、化学療法群で5.68ヵ月でした。また、無作為化された全症例の全体集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で11.07ヵ月、化学療法群で7.13ヵ月でした。

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例におけるDOR(日本人部分集団、BICR)[探索的評価項目・サブグループ解析]<sup>1)</sup>

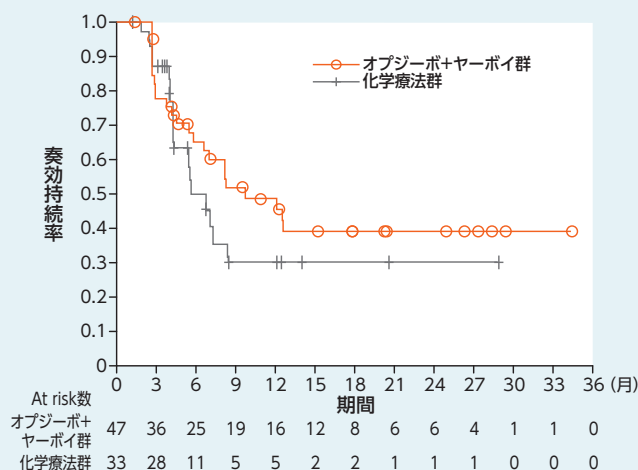
PD-L1 ≥ 1%の症例の日本人部分集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で12.65ヵ月、化学療法群で5.65ヵ月でした。また、無作為化された全症例の日本人部分集団におけるDOR中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で9.86ヵ月、化学療法群で6.87ヵ月でした。

### ・PD-L1 ≥ 1%の症例



	オプジーボ+ヤーボイ群 (29例)	化学療法群 (11例)
イベント数/奏効例数	14/29	6/11
DOR中央値 [95%CI] <sup>a)</sup>	12.65ヵ月 [5.91, -]	5.65ヵ月 [2.79, -]

### ・無作為化された全症例



	オプジーボ+ヤーボイ群 (47例)	化学療法群 (33例)
イベント数/奏効例数	24/47	17/33
DOR中央値 [95%CI] <sup>a)</sup>	9.86ヵ月 [5.91, -]	6.87ヵ月 [4.30, 8.48]

RECIST ver.1.1 a)Kaplan-Meier法

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例におけるORR(BICR、全体集団)[副次的評価項目]・[サブグループ解析]、無作為化された全症例におけるORR(BICR、全体集団)[副次的評価項目]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の全体集団におけるORRは、オプジーボ+ヤーボイ群で35.4%、化学療法群で19.7%でした。また、無作為化された全症例の全体集団におけるORRは、オプジーボ+ヤーボイ群で27.7%、化学療法群で26.9%でした。

## ▶ PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例におけるORR(日本人部分集団、BICR)[副次的評価項目・サブグループ解析]、PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例における最良総合効果(日本人部分集団、BICR)[その他の評価項目・サブグループ解析]<sup>1)</sup>

PD-L1 ≥ 1%の症例の日本人部分集団におけるORRは、オプジーボ+ヤーボイ群で43.9%、化学療法群で16.9%でした。また、無作為化された全症例の日本人部分集団におけるORRは、オプジーボ+ヤーボイ群で35.9%、化学療法群で24.1%でした。

	PD-L1 ≥ 1%の症例		無作為化された全症例	
	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例、BICR) <sup>a)</sup>	43.9%(29/66)	16.9%(11/65)	35.9%(47/131)	24.1%(33/137)
最良総合効果(BOR、BICR)、例数(%)				
CR	14(21.2)	3(4.6)	20(15.3)	6(4.4)
PR	15(22.7)	8(12.3)	27(20.6)	27(19.7)
SD	17(25.8)	35(53.8)	36(27.5)	72(52.6)
PD	18(27.3)	12(18.5)	43(32.8)	20(14.6)
UTD	2(3.0)	7(10.8)	5(3.8)	12(8.8)

UTD:unable to determine

a)RECIST ver.1.1

1)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
 5.14 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイビリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

## ▶ 後治療への移行率(全体集団)<sup>1)</sup>

オブジーボ+化学療法群の51%(163/321例)、オブジーボ+ヤーボイ群の52%(168/325例)、化学療法群の63%(203/324例)で後治療が実施されました。

	オブジーボ+化学療法群 (321例)	オブジーボ+ヤーボイ群 (325例)	化学療法群 (324例)
後治療の実施、例数(%)	163(51)	168(52)	203(63)
放射線療法	70(22)	75(23)	91(28)
根治的放射線療法	9(3)	5(2)	8(2)
緩和的放射線療法	62(19)	70(22)	83(26)
外科手術	9(3)	4(1)	9(3)
根治的切除	1(<1)	1(<1)	4(1)
緩和的切除	8(2)	3(<1)	4(1)
その他	0	0	1(<1)
全身療法	149(46)	151(46)	181(56)
抗PD-1/PD-L1抗体	16(5)	14(4)	51(16)
ニボルマブ	13(4)	12(4)	38(12)
ペムブロリズマブ	2(<1)	1(<1)	6(2)
Sintilimab <sup>*1</sup>	1(<1)	0	2(<1)
Camrelizumab <sup>*1</sup>	0	1(<1)	2(<1)
BI 754091 <sup>*1</sup>	0	0	1(<1)
Sugemalimab <sup>*1</sup>	0	0	1(<1)
Tislelizumab <sup>*1</sup>	0	0	1(<1)
Toripalimab <sup>*1</sup>	0	0	1(<1)
抗CTLA-4抗体	0	1(<1)	0
イピリムマブ	0	1(<1)	0
その他の抗がん剤 <sup>*2</sup>	148(46)	149(46)	167(52)
フルオロウラシル	43(13)	108(33)	64(20)
シスプラチン	33(10)	102(31)	45(14)
パクリタキセル	75(23)	51(16)	85(26)
ドセタキセル	44(14)	30(9)	41(13)
オキサリプラチン <sup>*1</sup>	12(4)	16(5)	12(4)
カルボプラチン <sup>*1</sup>	12(4)	11(3)	13(4)
ネダプラチン	18(6)	11(3)	16(5)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム <sup>*1</sup>	16(5)	10(3)	15(5)
イリノテカン <sup>*1</sup>	3(<1)	9(3)	10(3)

複数の後治療を実施した症例も含まれる

\*1:食道癌において本邦未承認 \*2:いずれかの群で10例以上に実施された治療

1) Doki Y, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 449-462. Supplementary Appendix.  
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbおよび小野薬品工業の支援をうけて実施された。

### オブジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通)7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

## ▶ 後治療への移行率(日本人部分集団)<sup>2)</sup>

オブジーボ+化学療法群の67.5%(85/126例)、オブジーボ+ヤーボイ群の73.3%(96/131例)、化学療法群の81.8%(112/137例)で後治療が実施されました。

	オブジーボ+化学療法群 (126例)	オブジーボ+ヤーボイ群 (131例)	化学療法群 (137例)
後治療の実施、例数(%)	85(67.5)	96(73.3)	112(81.8)
放射線療法	43(34.1)	49(37.4)	61(44.5)
根治的放射線療法	7(5.6)	4(3.1)	6(4.4)
緩和的放射線療法	37(29.4)	45(34.4)	55(40.1)
外科手術	5(4.0)	1(0.8)	6(4.4)
根治的切除	1(0.8)	1(0.8)	3(2.2)
緩和的切除	4(3.2)	0	3(2.2)
全身療法	79(62.7)	86(65.6)	103(75.2)
抗PD-1抗体薬	12(9.5)	11(8.4)	36(26.3)
ニボルマブ	12(9.5)	11(8.4)	34(24.8)
BI 754091 <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)
ペムブロリズマブ	0	0	2(1.5)
抗CTLA-4抗体薬	0	1(0.8)	0
イピリムマブ	0	1(0.8)	0
その他の後治療	78(61.9)	84(64.1)	93(67.9)
フルオロウラシル	24(19.0)	78(59.5)	48(35.0)
シスプラチン	18(14.3)	74(56.5)	33(24.1)
パフリタキセル	53(42.1)	33(25.2)	52(38.0)
ドセタキセル	29(23.0)	18(13.7)	30(21.9)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム <sup>*</sup>	14(11.1)	10(7.6)	16(11.7)
ネダプラチン	13(10.3)	8(6.1)	11(8.0)
オキサリプラチン <sup>**</sup>	4(3.2)	5(3.8)	9(6.6)
ベバシズマブ <sup>**</sup>	0	1(0.8)	0
ゲムシタピン塩酸塩 <sup>**</sup>	0	1(0.8)	0
ロルラチニブ <sup>**</sup>	0	1(0.8)	0
ラムシルマブ <sup>**</sup>	0	1(0.8)	0
BI 754111 <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)
レボホリナートカルシウム <sup>*</sup>	1(0.8)	0	0
カルボプラチン <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)
セツキシマブ <sup>**</sup>	0	0	1(0.7)
フォリン酸 <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)
治験薬(抗悪性腫瘍薬) <sup>**</sup>	0	0	3(2.2)
イリノテカン <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)
OBP-301 <sup>*</sup>	0	0	1(0.7)

※:食道癌において本邦未承認

2) Kato K, et al. Esophagus 2022. doi: 10.1007/s10388-022-00970-1. Online ahead of print. Supplementary Appendix [利益相反]本試験は、小野薬品工業およびBristol-Myers Squibbの支援をうけて実施された。

### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通)7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の実施の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

## ▶ 安全性(全体集団)<sup>1)</sup>

### ・オプジーボ+化学療法群

オプジーボ+化学療法群の310例において発現率が10%以上の副作用は、悪心58.7%(182例)、食欲減退42.6%(132例)、口内炎31.6%(98例)、貧血30.0%(93例)、好中球数減少21.0%(65例)、疲労19.7%(61例)、下痢19.4%(60例)、便秘19.0%(59例)、嘔吐18.1%(56例)、倦怠感16.1%(50例)、白血球数減少13.9%(43例)、しゃっくり13.5%(42例)、血中クレアチニン増加12.6%(39例)、血小板数減少11.6%(36例)、粘膜の炎症10.6%(33例)、脱毛症10.0%(31例)でした。重篤な副作用は23.9%(74例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、急性腎障害1.9%(6例)、大腸炎1.6%(5例)、口内炎1.6%(5例)、肺炎1.6%(5例)、肺臓炎1.3%(4例)、嘔吐1.3%(4例)、低ナトリウム血症1.3%(4例)、食欲減退1.3%(4例)、発熱性好中球減少症1.3%(4例)、下痢1.0%(3例)、悪心1.0%(3例)、疲労1.0%(3例)、貧血1.0%(3例)でした。

投与中止に至った副作用は34.2%(106例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加3.5%(11例)、末梢性感覚ニューロパチー 2.6%(8例)、肺臓炎2.6%(8例)、慢性腎臓病2.6%(8例)、腎クレアチニン・クリアランス減少2.3%(7例)でした。

オプジーボ+化学療法群で死亡に至った副作用は、腸壁気腫症1例、肺炎1例、肺臓炎/気道感染1例、急性腎障害1例、肺臓炎1例でした。

### ● いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ+化学療法群(310例)			化学療法群(304例)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	297(95.8)	147(47.4)	1(0.3)	275(90.5)	108(35.5)	3(1.0)
悪心	182(58.7)	11(3.5)	0	158(52.0)	8(2.6)	0
食欲減退	132(42.6)	13(4.2)	0	130(42.8)	9(3.0)	0
口内炎	98(31.6)	20(6.5)	0	71(23.4)	5(1.6)	0
貧血	93(30.0)	30(9.7)	0	67(22.0)	17(5.6)	0
好中球数減少	65(21.0)	25(8.1)	0	52(17.1)	24(7.9)	0
疲労	61(19.7)	7(2.3)	0	50(16.4)	11(3.6)	0
下痢	60(19.4)	3(1.0)	0	46(15.1)	6(2.0)	0
便秘	59(19.0)	2(0.6)	0	66(21.7)	1(0.3)	0
嘔吐	56(18.1)	7(2.3)	0	49(16.1)	9(3.0)	0
倦怠感	50(16.1)	1(0.3)	0	45(14.8)	0	0
白血球数減少	43(13.9)	11(3.5)	0	28(9.2)	6(2.0)	0
しゃっくり	42(13.5)	0	0	53(17.4)	0	0
血中クレアチニン増加	39(12.6)	1(0.3)	0	32(10.5)	1(0.3)	0
血小板数減少	36(11.6)	3(1.0)	0	32(10.5)	5(1.6)	0
粘膜の炎症	33(10.6)	8(2.6)	0	26(8.6)	4(1.3)	0
脱毛症	31(10.0)	0	0	32(10.5)	0	0
低ナトリウム血症	29(9.4)	17(5.5)	0	19(6.3)	9(3.0)	0
好中球減少症	29(9.4)	8(2.6)	0	20(6.6)	7(2.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	26(8.4)	1(0.3)	0	16(5.3)	1(0.3)	0
発疹	24(7.7)	1(0.3)	0	5(1.6)	0	0
そう痒症	23(7.4)	0	0	2(0.7)	0	0
無力症	20(6.5)	2(0.6)	0	17(5.6)	2(0.7)	0
末梢性ニューロパチー	20(6.5)	2(0.6)	0	15(4.9)	1(0.3)	0
味覚不全	19(6.1)	0	0	17(5.6)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	19(6.1)	0	0	9(3.0)	1(0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(5.8)	2(0.6)	0	8(2.6)	0	0
甲状腺機能低下症	18(5.8)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	17(5.5)	0	0	12(3.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(5.2)	2(0.6)	0	6(2.0)	1(0.3)	0
腎機能障害	9(2.9)	0	0	17(5.6)	0	0

例数(%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計した。

因果関係は、「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。

#### オプジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照] 7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

・化学療法群

化学療法群の304例において発現率が10%以上の副作用は、悪心52.0%(158例)、食欲減退42.8%(130例)、口内炎23.4%(71例)、貧血22.0%(67例)、便秘21.7%(66例)、しゃっくり17.4%(53例)、好中球数減少17.1%(52例)、疲労16.4%(50例)、嘔吐16.1%(49例)、下痢15.1%(46例)、倦怠感14.8%(45例)、血小板数減少10.5%(32例)、血中クレアチニン増加10.5%(32例)、脱毛症10.5%(32例)でした。

重篤な副作用は16.1%(49例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、嘔吐3.0%(9例)でした。

投与中止に至った副作用は19.4%(59例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加3.6%(11例)、腎機能障害2.3%(7例)でした。

化学療法群で死亡に至った副作用は、急性呼吸不全1例、敗血症性ショック1例、敗血症1例、急性腎障害1例、死亡1例、肺炎1例でした。

・オプジーボ+ヤーボイ群

オプジーボ+ヤーボイ群の322例において発現率が10%以上の副作用は、発疹17.1%(55例)、甲状腺機能低下症13.4%(43例)、そう痒症13.4%(43例)でした。

重篤な副作用は32.0%(103例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、肺臓炎3.7%(12例)、肝機能異常2.5%(8例)、副腎機能不全2.2%(7例)でした。

投与中止に至った副作用は17.7%(57例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、肺臓炎2.5%(8例)でした。

オプジーボ+ヤーボイ群で死亡に至った副作用は、肺臓炎2例、内出血1例、肺塞栓症1例でした\*。

※：論文<sup>2)</sup>では観察期間にかかわらず最終転帰が死亡となった結果が掲載されており、肺臓炎2例、急性呼吸窮迫症候群1例、肺塞栓症1例、間質性肺疾患1例、急性腎障害1例、全身健康状態悪化1例、内出血1例の計8例でした。

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ+ヤーボイ群(322例)			化学療法群(304例)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	256(79.5)	102(31.7)	2(0.6)	275(90.5)	108(35.5)	3(1.0)
発疹	55(17.1)	7(2.2)	0	5(1.6)	0	0
そう痒症	43(13.4)	3(0.9)	0	2(0.7)	0	0
甲状腺機能低下症	43(13.4)	0	0	0	0	0
下痢	32(9.9)	2(0.6)	0	46(15.1)	6(2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29(9.0)	4(1.2)	0	6(2.0)	1(0.3)	0
疲労	29(9.0)	4(1.2)	0	50(16.4)	11(3.6)	0
悪心	26(8.1)	1(0.3)	0	158(52.0)	8(2.6)	0
発熱	26(8.1)	1(0.3)	0	10(3.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25(7.8)	7(2.2)	0	8(2.6)	0	0
甲状腺機能亢進症	20(6.2)	2(0.6)	0	0	0	0
肺臓炎	20(6.2)	7(2.2)	0	0	0	0
食欲減退	19(5.9)	5(1.6)	0	130(42.8)	9(3.0)	0
嘔吐	18(5.6)	4(1.2)	0	49(16.1)	9(3.0)	0
口内炎	14(4.3)	0	0	71(23.4)	5(1.6)	0
貧血	12(3.7)	2(0.6)	0	67(22.0)	17(5.6)	0
倦怠感	12(3.7)	0	0	45(14.8)	0	0
低ナトリウム血症	9(2.8)	8(2.5)	0	19(6.3)	9(3.0)	0
無力症	7(2.2)	1(0.3)	0	17(5.6)	2(0.7)	0
便秘	7(2.2)	1(0.3)	0	66(21.7)	1(0.3)	0
血小板数減少	6(1.9)	0	0	32(10.5)	5(1.6)	0
血中クレアチニン増加	5(1.6)	0	0	32(10.5)	1(0.3)	0
味覚不全	4(1.2)	0	0	17(5.6)	0	0
粘膜の炎症	4(1.2)	0	0	26(8.6)	4(1.3)	0
白血球数減少	3(0.9)	0	0	28(9.2)	6(2.0)	0
脱毛症	2(0.6)	0	0	32(10.5)	0	0
しゃっくり	2(0.6)	0	0	53(17.4)	0	0
好中球数減少	2(0.6)	0	0	52(17.1)	24(7.9)	0
末梢性感覚ニューロパシー	1(0.3)	0	0	16(5.3)	1(0.3)	0
腎機能障害	1(0.3)	0	0	17(5.6)	0	0
好中球減少症	0	0	0	20(6.6)	7(2.3)	0

例数(%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計した。

因果関係は、「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。

1)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
 2)Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.  
 [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbおよび小野薬品工業の支援をうけて実施された。

ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについては、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

## ▶ 安全性(日本人部分集団)<sup>1)</sup>

日本人部分集団における副作用は、オプジーボ+化学療法群で99.2%(120/121例)、オプジーボ+ヤーボイ群で84.6%(110/130例)、化学療法群で93.3%(126/135例)に認められました。

### ・オプジーボ+化学療法群(日本人部分集団)

オプジーボ+化学療法群の121例において発現率が10%以上の副作用は、食欲減退59.5%(72例)、悪心58.7%(71例)、口内炎52.9%(64例)、倦怠感34.7%(42例)、好中球数減少33.9%(41例)、便秘31.4%(38例)、しゃっくり28.1%(34例)、貧血24.0%(29例)、白血球数減少22.3%(27例)、脱毛症18.2%(22例)、下痢17.4%(21例)、疲労16.5%(20例)、血小板数減少16.5%(20例)、末梢性感覚ニューロパチー 15.7%(19例)、低ナトリウム血症14.9%(18例)、腎クリアチニン・クリアランス減少14.0%(17例)、血中クリアチニン増加12.4%(15例)、味覚不全11.6%(14例)でした。

重篤な副作用は、20.7%(25例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、大腸炎1.7%(2例)、血中クリアチニン増加1.7%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、36.4%(44例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クリアチニン増加5.0%(6例)、腎クリアチニン・クリアランス減少5.0%(6例)、末梢性感覚ニューロパチー 4.1%(5例)、肺臓炎3.3%(4例)、腎機能障害3.3%(4例)、疲労2.5%(3例)、慢性腎臓病2.5%(3例)でした。

オプジーボ+化学療法群で死亡に至った副作用は、腸壁気腫症1例でした\*。

※：論文<sup>2)</sup>では観察期間にかかわらず最終転帰が死亡となった結果が掲載されており、腸壁気腫症1例、肺臓炎1例でした。

### ● いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(日本人部分集団)

	オプジーボ+化学療法群(121例)			化学療法群(135例)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	120(99.2)	59(48.8)	0	126(93.3)	49(36.3)	0
食欲減退	72(59.5)	9(7.4)	0	81(60.0)	6(4.4)	0
悪心	71(58.7)	2(1.7)	0	71(52.6)	3(2.2)	0
口内炎	64(52.9)	8(6.6)	0	44(32.6)	0	0
倦怠感	42(34.7)	1(0.8)	0	40(29.6)	0	0
好中球数減少	41(33.9)	17(14.0)	0	40(29.6)	21(15.6)	0
便秘	38(31.4)	2(1.7)	0	37(27.4)	1(0.7)	0
しゃっくり	34(28.1)	0	0	40(29.6)	0	0
貧血	29(24.0)	12(9.9)	0	25(18.5)	8(5.9)	0
白血球数減少	27(22.3)	7(5.8)	0	23(17.0)	6(4.4)	0
脱毛症	22(18.2)	0	0	26(19.3)	0	0
下痢	21(17.4)	0	0	24(17.8)	3(2.2)	0
疲労	20(16.5)	1(0.8)	0	15(11.1)	2(1.5)	0
血小板数減少	20(16.5)	0	0	16(11.9)	2(1.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	19(15.7)	0	0	11(8.1)	0	0
低ナトリウム血症	18(14.9)	10(8.3)	0	11(8.1)	7(5.2)	0
腎クリアチニン・クリアランス減少	17(14.0)	0	0	7(5.2)	1(0.7)	0
血中クリアチニン増加	15(12.4)	0	0	16(11.9)	1(0.7)	0
味覚不全	14(11.6)	0	0	16(11.9)	0	0
末梢性浮腫	12(9.9)	0	0	12(8.9)	0	0
血管炎	10(8.3)	0	0	4(3.0)	0	0
嘔吐	9(7.4)	0	0	10(7.4)	0	0
そう痒症	9(7.4)	0	0	1(0.7)	0	0
注入部位血管外漏出	7(5.8)	0	0	11(8.1)	0	0
好中球減少症	7(5.8)	1(0.8)	0	5(3.7)	1(0.7)	0
甲状腺機能低下症	6(5.0)	0	0	0	0	0
発熱	6(5.0)	0	0	1(0.7)	0	0
肺臓炎	6(5.0)	0	0	0	0	0
腎機能障害	6(5.0)	0	0	16(11.9)	0	0

例数(%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計した。

因果関係は「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。

#### オプジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.17 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26 参照]
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26 参照]
- 7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17. 臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26 参照]

#### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]



・化学療法群(日本人部分集団)

化学療法群の135例において発現率が10%以上の副作用は、食欲減退60.0%(81例)、悪心52.6%(71例)、口内炎32.6%(44例)、倦怠感29.6%(40例)、しゃっくり29.6%(40例)、好中球数減少29.6%(40例)、便秘27.4%(37例)、脱毛症19.3%(26例)、貧血18.5%(25例)、下痢17.8%(24例)、白血球数減少17.0%(23例)、味覚不全11.9%(16例)、血中クレアチニン増加11.9%(16例)、血小板数減少11.9%(16例)、腎機能障害11.9%(16例)、疲労11.1%(15例)でした。重篤な副作用は11.9%(16例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、食欲減退1.5%(2例)、低ナトリウム血症1.5%(2例)、悪心1.5%(2例)、血小板数減少1.5%(2例)でした。投与中止に至った副作用は23.7%(32例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、腎機能障害5.2%(7例)、血中クレアチニン増加4.4%(6例)、末梢性感覚ニューロパチー 3.7%(5例)でした。化学療法群の日本人部分集団において、死亡に至った副作用は認められませんでした。

・オプジーボ+ヤーボイ群(日本人部分集団)

オプジーボ+ヤーボイ群の130例において発現率が10%以上の副作用は、発疹17.7%(23例)、甲状腺機能低下症16.9%(22例)、そう痒症16.9%(22例)、発熱12.3%(16例)でした。重篤な副作用は42.3%(55例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、肝機能異常4.6%(6例)、副腎機能不全3.8%(5例)、肺臓炎3.8%(5例)、下垂体機能低下症3.1%(4例)、間質性肺炎患3.1%(4例)、甲状腺機能低下症2.3%(3例)、発熱2.3%(3例)、下垂体炎2.3%(3例)でした。投与中止に至った副作用は24.6%(32例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、副腎機能不全3.1%(4例)、肝機能異常3.1%(4例)、肺臓炎3.1%(4例)でした。オプジーボ+ヤーボイ群で死亡に至った副作用は、肺塞栓症1例でした。

●いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(日本人部分集団)

	オプジーボ+ヤーボイ群(130例)			化学療法群(135例)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	110(84.6)	48(36.9)	1(0.8)	126(93.3)	49(36.3)	0
発疹	23(17.7)	4(3.1)	0	3(2.2)	0	0
甲状腺機能低下症	22(16.9)	0	0	0	0	0
そう痒症	22(16.9)	2(1.5)	0	1(0.7)	0	0
発熱	16(12.3)	0	0	1(0.7)	0	0
下痢	12(9.2)	0	0	24(17.8)	3(2.2)	0
肝機能異常	11(8.5)	5(3.8)	0	0	0	0
肺臓炎	11(8.5)	2(1.5)	0	0	0	0
副腎機能不全	10(7.7)	5(3.8)	0	0	0	0
下垂体機能低下症	10(7.7)	4(3.1)	0	0	0	0
口内炎	10(7.7)	0	0	44(32.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(6.9)	2(1.5)	0	4(3.0)	1(0.7)	0
疲労	9(6.9)	0	0	15(11.1)	2(1.5)	0
甲状腺機能亢進症	9(6.9)	2(1.5)	0	0	0	0
倦怠感	9(6.9)	0	0	40(29.6)	0	0
食欲減退	8(6.2)	3(2.3)	0	81(60.0)	6(4.4)	0
斑状丘疹状皮疹	7(5.4)	0	0	1(0.7)	0	0
注入に伴う反応	7(5.4)	0	0	1(0.7)	0	0
嘔吐	6(4.6)	0	0	10(7.4)	0	0
悪心	5(3.8)	0	0	71(52.6)	3(2.2)	0
味覚不全	4(3.1)	0	0	16(11.9)	0	0
血中クレアチニン増加	3(2.3)	0	0	16(11.9)	1(0.7)	0
低ナトリウム血症	3(2.3)	2(1.5)	0	11(8.1)	7(5.2)	0
血小板数減少	3(2.3)	0	0	16(11.9)	2(1.5)	0
しゃっくり	2(1.5)	0	0	40(29.6)	0	0
貧血	1(0.8)	1(0.8)	0	25(18.5)	8(5.9)	0
便秘	1(0.8)	0	0	37(27.4)	1(0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.8)	0	0	11(8.1)	0	0
白血球数減少	1(0.8)	0	0	23(17.0)	6(4.4)	0
腎機能障害	1(0.8)	0	0	16(11.9)	0	0
脱毛症	0	0	0	26(19.3)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	7(5.2)	1(0.7)	0
好中球数減少	0	0	0	40(29.6)	21(15.6)	0
末梢性浮腫	0	0	0	12(8.9)	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	11(8.1)	0	0

例数(%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計した。

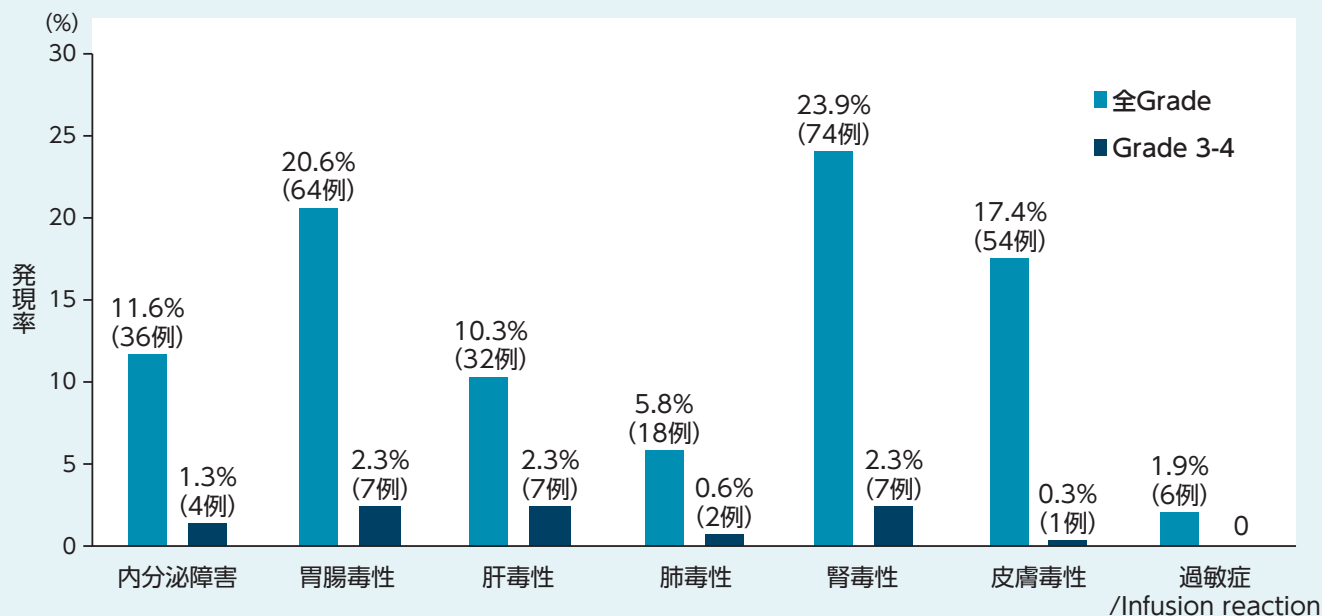
因果関係は「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。

1)小野薬品工業/ブリistol・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
 2)Kato K, et al. Esophagus 2022. doi: 10.1007/s10388-022-00970-1. Online ahead of print.  
 [利益相反]本試験は、小野薬品工業およびBristol-Myers Squibbの支援をうけて実施された。

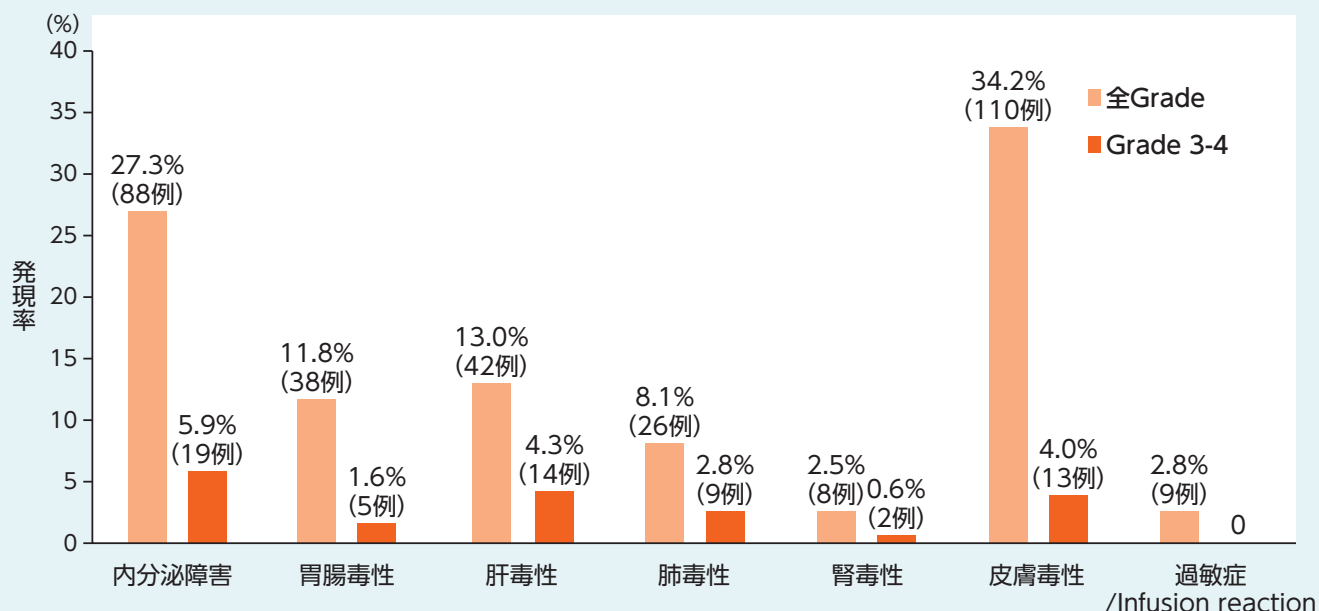
## ▶ 留意すべき副作用(全体集団)<sup>1)</sup>

全体集団における主な留意すべき副作用(20%以上に発現)<sup>1)</sup>は、オプジーボ+化学療法群で腎毒性23.9%(74例)、胃腸毒性20.6%(64例)、オプジーボ+ヤーボイ群で皮膚毒性34.2%(110例)、内分泌障害27.3%(88例)でした。

### ● オプジーボ+化学療法群(全体集団)



### ● オプジーボ+ヤーボイ群(全体集団)



1)小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

#### オプジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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

7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

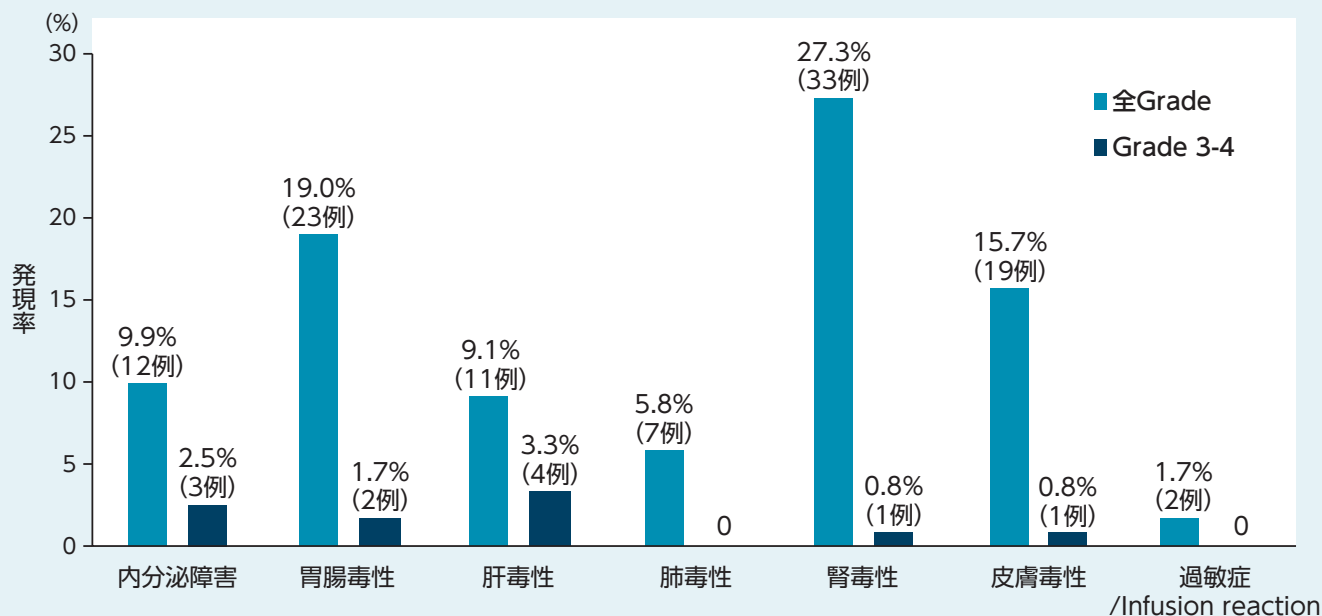
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]

7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

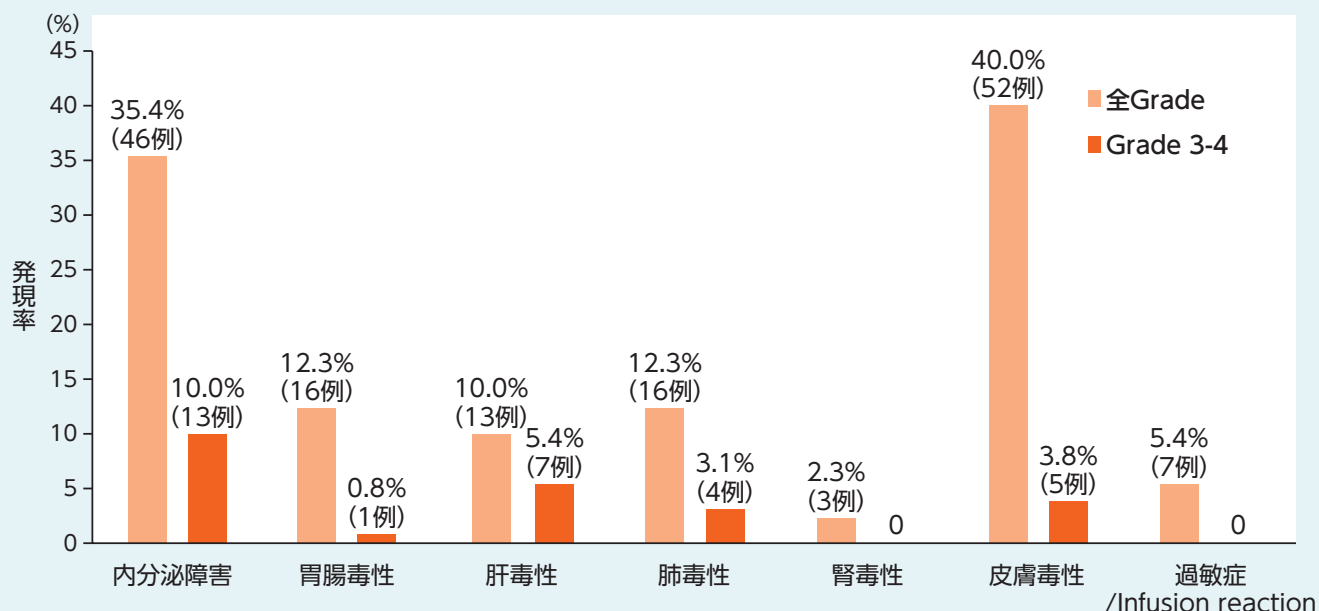
## ▶ 留意すべき副作用(日本人部分集団)<sup>2)</sup>

日本人部分集団における主な留意すべき副作用(20%以上に発現)<sup>2)</sup>は、オプジーボ+化学療法群(121例)で腎毒性27.3%(33例)、オプジーボ+ヤーボイ群(130例)で皮膚毒性40.0%(52例)、内分泌障害35.4%(46例)でした。

### ● オプジーボ+化学療法群(日本人部分集団)



### ● オプジーボ+ヤーボイ群(日本人部分集団)

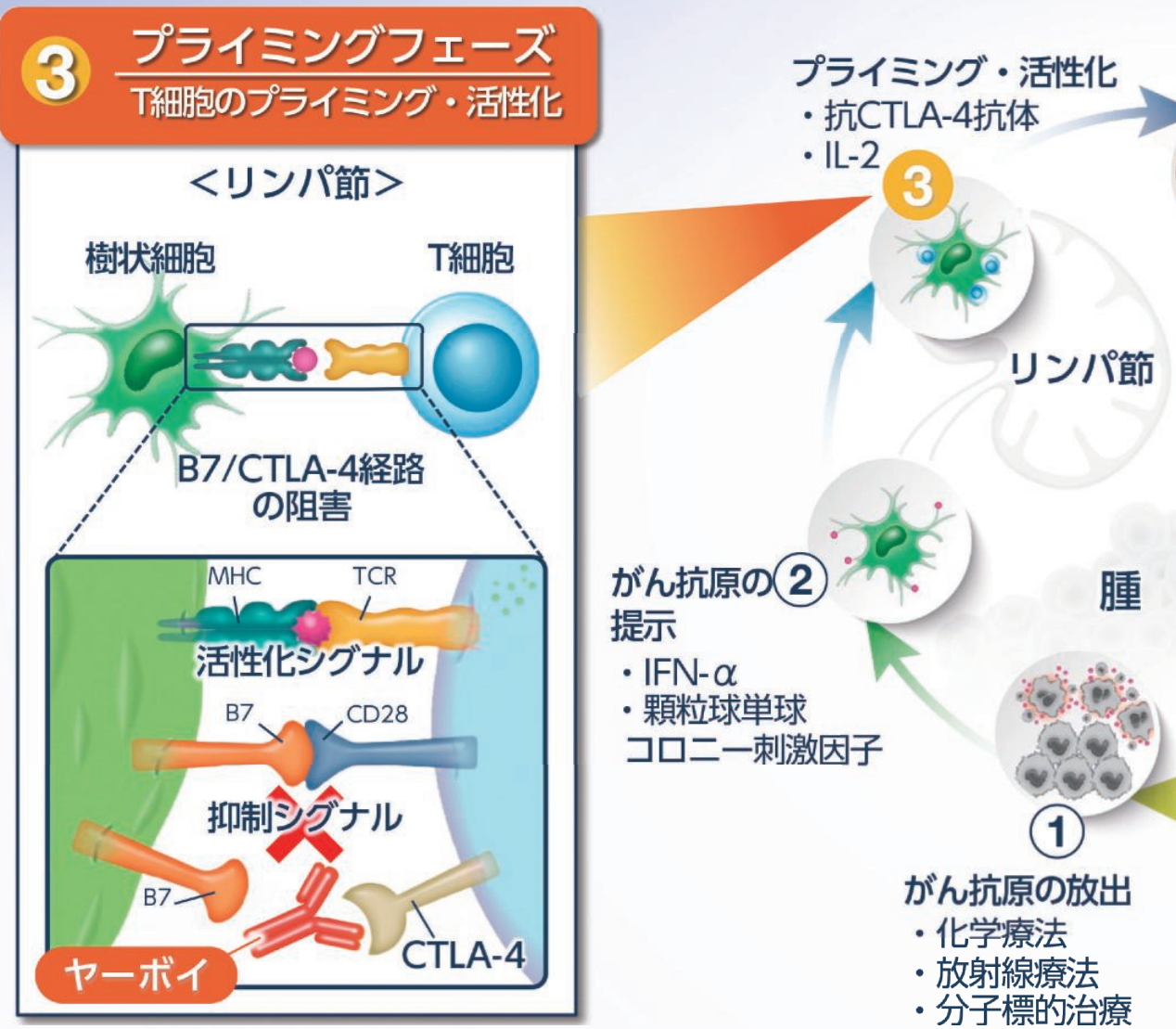


2) Kato K, et al. Esophagus 2022. doi: 10.1007/s10388-022-00970-1. Online ahead of print. Supplementary Appendix [利益相反] 本試験は、小野薬品工業および Bristol-Myers Squibb の支援をうけて実施された。

#### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]
6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通)7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

抗CTLA-4抗体のヤーボイはプライミングフェーズ、抗PD-1抗体のオブジーボは



食道癌におけるPD-L1 検査※にはTPSとCPSがあり、CheckMate 648試験では

**Tumor Proportion Score (TPS)**

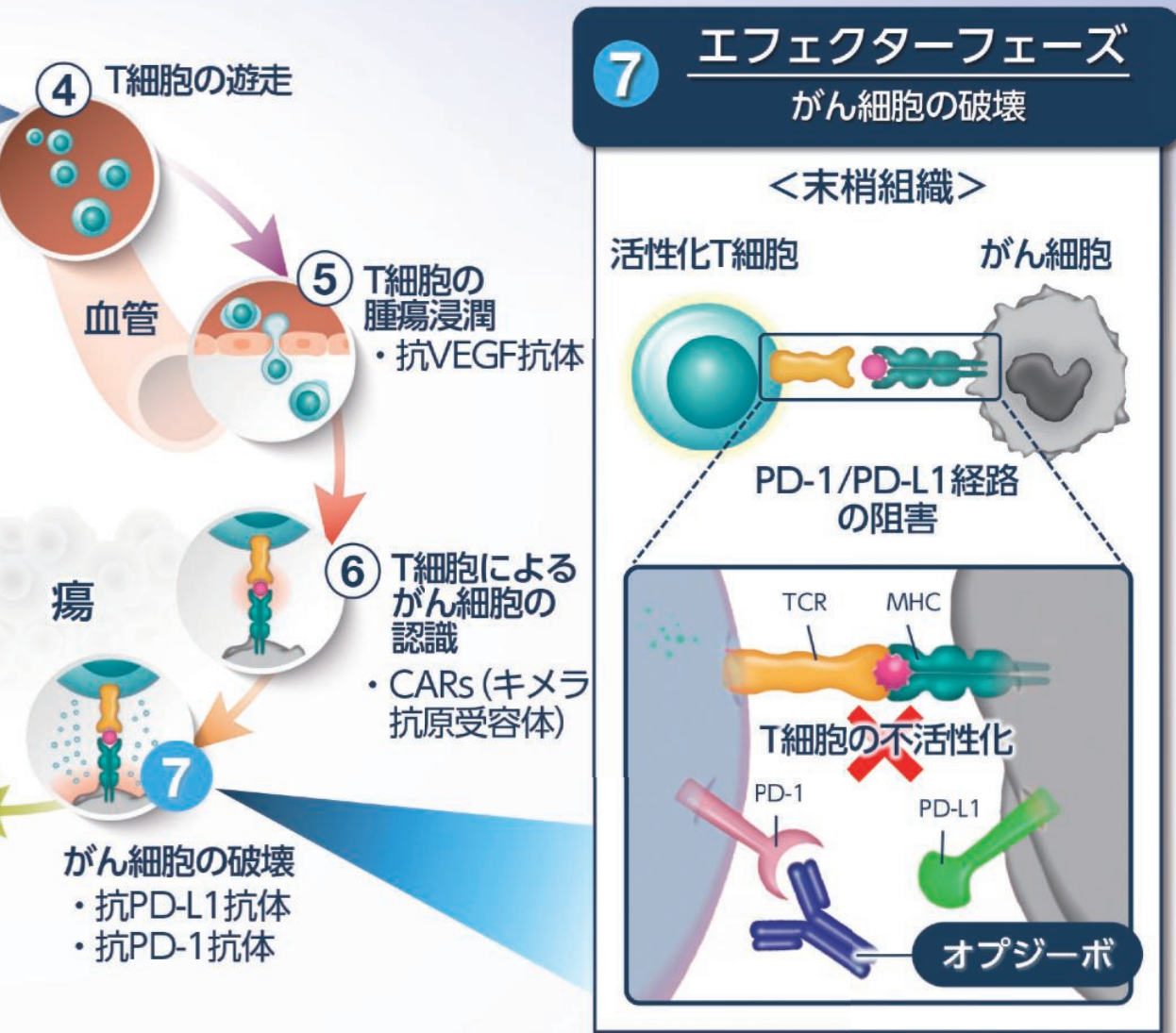
総腫瘍細胞数に対し、任意の強度で細胞膜染色を示す陽性腫瘍細胞数の割合(%)、範囲は0-100%

$$TPS = \frac{\text{PD-L1陽性の腫瘍細胞数}}{\text{総腫瘍細胞数}} \times 100$$



※：オブジーボ投与時の補助診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx[ダコ]が承認されている。

主にエフェクターフェーズに作用し、共にごん免疫サイクルを加速します。



Ribas A. N Engl J Med. 2012; 366(26): 2517-2519.  
Chen DS and Mellman I. Immunity. 2013; 39(1): 1-10.より作成

TPSを評価していました。

**Combined Positive Score (CPS)**

PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

$$CPS = \frac{\text{PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞+リンパ球+マクロファージ)の合計}}{\text{総腫瘍細胞数}} \times 100$$



小野薬品工業/ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
Yamashita K, et al. Gastric Cancer. 2020; 23(1): 95-104.を元に作成

## ▶ CheckMate 648 試験(日本人部分集団) 有効性まとめ<sup>1)</sup>

	オブジーボ+化学療法群		オブジーボ+ヤーボイ群		化学療法群		
	PD-L1 ≥ 1%	無作為化された全症例	PD-L1 ≥ 1%	無作為化された全症例	PD-L1 ≥ 1%	無作為化された全症例	
PD-L1 ≥ 1%の症例における全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析]、 無作為化された全症例におけるOS [副次的評価項目・サブグループ解析]							
OS	中央値 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	17.28ヵ月 [12.06, 27.66]	15.47ヵ月 [12.06, 20.30]	20.24ヵ月 [14.62, 27.10]	17.61ヵ月 [12.68, 22.83]	8.97ヵ月 [7.46, 11.14]	10.97ヵ月 [9.07, 14.00]
	ハザード比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	0.53 [0.35, 0.82]	0.73 [0.54, 0.99]	0.46 [0.30, 0.71]	0.68 [0.51, 0.92]	—	—
PD-L1 ≥ 1%の症例における無増悪生存期間(PFS) [主要評価項目・サブグループ解析]、 無作為化された全症例におけるPFS [副次的評価項目・サブグループ解析]							
PFS (BICR)	中央値 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	7.03ヵ月 [5.65, 9.56]	6.80ヵ月 [5.55, 8.34]	5.39ヵ月 [2.40, 5.85]	4.17ヵ月	4.17ヵ月 [2.79, 5.82]	4.27ヵ月 [3.22, 5.82]
	ハザード比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	0.56 [0.36, 0.89]	0.76 [0.56, 1.03]	0.84 [0.54, 1.32]	1.16	—	—
PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例における奏効率(ORR) [副次的評価項目・サブグループ解析]							
ORR(BICR)		64.5%	56.3%	43.9%	35.9%	16.9%	24.1%
PD-L1 ≥ 1%の症例および無作為化された全症例における奏効期間(DOR) [探索的評価項目・サブグループ解析]							
DOR中央値(BICR) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		8.38ヵ月 [6.77, 12.45]	8.18ヵ月 [6.77, 12.45]	12.65ヵ月 [5.91, —]	9.86ヵ月 [5.91, —]	5.65ヵ月 [2.79, —]	6.87ヵ月 [4.30, 8.48]

a) Kaplan-Meier法 b) 化学療法群に対するハザード比 c) 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

本試験は、オブジーボ+化学療法群と化学療法群、またはオブジーボ+ヤーボイ群と化学療法群との比較を行うことを目的として実施された。

## ▶ PD-L1 発現状況別のOS [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]<sup>\*1</sup>

全生存期間(OS)について、PD-L1 発現率(TPS)別に探索的に解析を行った結果を以下に示します。

### OS: オブジーボ+化学療法群、化学療法群

PD-L1発現 <sup>*2</sup>	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] <sup>*3</sup> 、月	ハザード比 <sup>*4</sup> [95%信頼区間]
TPS < 1%	オブジーボ+ 化学療法群	163	11.96 [9.86, 15.54]	0.98 [0.76, 1.28]
	化学療法群	166	12.16 [10.71, 14.00]	

### OS: オブジーボ+ヤーボイ群、化学療法群

PD-L1発現 <sup>*2</sup>	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] <sup>*3</sup> 、月	ハザード比 <sup>*4</sup> [95%信頼区間]
TPS < 1%	オブジーボ+ ヤーボイ群	164	11.96 [10.09, 16.03]	0.96 [0.74, 1.25]
	化学療法群	166	12.16 [10.71, 14.00]	

\*1: 本解析は事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析し、承認審査過程で評価を受けた

\*2: PD-L1判定不能であった症例は除外

\*3: Kaplan-Meier法

\*4: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

1) 小野薬品工業/ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

#### オブジーボ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 5.17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25, 17.1.26 参照]  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
 (根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26 参照]  
 7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26 参照]

#### ヤーボイ

4. 効能又は効果(一部抜粋) 根治切除不能な進行・再発の食道癌  
 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
 5.14 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]  
 6. 用法及び用量(一部抜粋) (根治切除不能な進行・再発の食道癌)  
 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイビリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。  
 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (効能共通) 7.2 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10 参照]

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

薬価基準記載

# オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

最適用推進ガイドライン対象品目

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

**1. 警告**

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup>			
含量/容量 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジェチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。  
注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

### 3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	オプジーボ 点滴静注120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

### 4. 効能又は効果

- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
5. 1 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]  
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
5. 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
5. 3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
5. 4 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC<sup>注1)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
5. 5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 6 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
5. 7 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
5. 8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 10 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]  
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
5. 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
5. 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
5. 13 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水

- 和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
5. 15 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
5. 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
5. 17 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]  
(食道癌における術後補助療法)
5. 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
5. 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]  
(原発不明癌)
5. 21 「[原発不明がん診療ガイドライン]」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
5. 22 「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]  
(尿路上皮癌における術後補助療法)
5. 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
5. 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「[17.臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
注) International Metastatic RCC Database Consortium

### 6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。  
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 〈悪性黒色腫〉
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
- 5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
- 8 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
  - 9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
  - 10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]
  - 11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照]
- 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- 12 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]
  - 15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]
- 〈食道癌における術後補助療法〉
- 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈原発不明癌〉
- 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
- 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
  - 2 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
  - 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
  - 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
  - 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
  - 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]
  - 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
  - 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- \*9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
  - 9.1.2 間質性肺炎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
- 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
  - 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
- 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)が妊婦末期における胎・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、奇奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等  
〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。  
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉  
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

### 11.1 重大な副作用

- 11.1.1 間質性肺炎疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患(3.6%、6.2%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
- 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.2%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.6%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%<sup>注1)</sup>)があらわれることがある。[8.10参照]  
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
- 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、肝炎(0.3%、1.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.8%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.4%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、1.0%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
- 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.12 肺炎(0.1%未満、0.2%)
- 11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
- 11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
- 11.1.16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
- 11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]



11. 1. 18 肺炎 (0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

\* 11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%、0.3%) [8.9参照]

注「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, bone, nervous, kidney, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, and other symptoms.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include general, immune, infection, metabolism, bone, nervous, kidney, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

- 14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
14. 1. 2 本剤は日生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。
14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。
14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。
14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22μm)を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

- 15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

(悪性黒色腫、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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、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、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)

- 21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

Table with 2 columns: Package Name and Volume. Rows include 20mg, 100mg, 120mg, and 240mg packages.

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

プロモーション提携

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

\* 2022年10月改訂

電話 0120-093-507 電話 0120-487-200

# ヤーボイ<sup>®</sup> 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：24箇月

薬価基準収載

	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月
薬価収載	2021年11月	2015年8月

## 1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヶ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	〔和名〕ヤーボイ <sup>®</sup> 点滴静注液 20mg ヤーボイ <sup>®</sup> 点滴静注液 50mg 〔洋名〕YERVOY <sup>®</sup> Injection
一般名	イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination)

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分	1バイアル中の分量	
	4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	20mg 50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg 31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg 58.4mg
	D-マンニトール	40mg 100mg
	ジェチレントリアミン五酢酸	0.16mg 0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg 1.10mg
その他pH調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

## 4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 IMDC<sup>(註1)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]  
注1) International Metastatic RCC Database Consortium

### 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

- 5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

### 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

## 6. 用法及び用量

### 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉  
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

### 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 7.1 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。  
投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
・Grade 3以上の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に準じる。

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

### 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.3 ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占

める割合 (PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ (遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ (遺伝子組換え)単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.1-17.1.4参照]

**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉**

7.4 ニボルマブ (遺伝子組換え)を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.7, 17.1.8参照]

**〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉**

7.5 ニボルマブ (遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率 (TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ (遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用 (下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- \*\*8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.12参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
  - 9.1.2 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が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
 

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
 

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
 

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験 (サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
 

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
 

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
 

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

**11. 副作用**

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

**11.1 重大な副作用**

- 11.1.1 大腸炎 (6.6%, 4.2%)、消化管穿孔 (1.3%\*、0.1%未満)
 

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

**11.1.2 重度の下痢 (4.0%, 3.6%)**

[1.2参照]

**11.1.3 肝不全、肝機能障害**

肝不全 (0.7%、頻度不明)、ALT上昇 (3.3%、10.1%)、AST上昇 (2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]

**11.1.4 重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.3%\*、頻度不明)、薬剤性過敏症候群 (いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

**11.1.5 下垂体炎 (1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症 (2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症 (1.3%、14.0%)、副腎機能不全 (1.3%、4.1%)**

異常が認められた場合には、本剤の投与と延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

**11.1.6 末梢神経障害**

ギラン・バレー症候群 (0.3%\*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

**11.1.7 腎障害**

腎不全 (1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

**11.1.8 間質性肺疾患**

急性呼吸窮迫症候群 (0.3%\*、頻度不明)、肺臓炎 (0.3%\*、6.0%)、間質性肺疾患 (頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

**11.1.9 筋炎 (頻度不明、0.4%)**

[8.5参照]

**11.1.10 心筋炎 (頻度不明、0.2%)**

[8.6参照]

**11.1.11 Infusion reaction (0.7%、3.4%)**

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

**\*\*11.1.12 ぶどう膜炎 (1.3%、0.4%)**

[8.7参照]

注「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

\*:単独投与における海外第3相試験 (MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

**11.2 その他の副作用**

**11.2.1 単独投与**

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症 (21.9%)、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、痔炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコロン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛	関節炎、筋骨格痛、筋縮痛、リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労 (21.2%)、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
**眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低下、結膜炎、眼の異物感、フォークト小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

### 11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、睪炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アマミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 本剤とダカルバジン併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とペムラフェニブ併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

- 〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉  
4mL [1バイアル]
- 〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉  
10mL [1バイアル]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

\*\*2022年10月改訂(第10版)  
\*2022年7月改訂(第9版)

\*製造販売元

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話 0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話 0120-487-200

プロモーション提携

**小野薬品工業株式会社**

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話 0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話 0120-076-108

2022年12月作成  
OPD-Z10062C