

# 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473試験)



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<sup>®</sup> 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

**OPDIVO<sup>®</sup>**  
(nivolumab)

### 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

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

# 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/ BMS CA209473/ATTRACTION-3試験)<sup>58)</sup>

## 目的

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌<sup>\*1</sup>を対象に、オプジーボ群の対照薬(ドセタキセル又はパクリタキセル群)に対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。

※1:大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者

## 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

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者<sup>\*1</sup> 388例

[オプジーボ群:193例(日本人:136例)、対照群:195例(日本人:138例)]

## 投与方法

オプジーボ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で30分かけて点滴静注し、6週間を1サイクルとした。

対照群(実施医療機関の医師がドセタキセル又はパクリタキセルを選択):

ドセタキセルは初回用量を75mg/m<sup>2</sup>として3週間間隔で点滴静注し、3週間を1サイクルとした。パクリタキセルは初回用量を100mg/m<sup>2</sup>として週1回6週連続で点滴静注した後に2週間休薬とし、これを1サイクルとした。

## 評価項目

**有効性** 主要評価項目:全生存期間(OS)

副次的評価項目:奏効率(ORR)、病勢制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR)、最良総合効果(BOR)等

**安全性** 有害事象等

## 解析計画<sup>\*2</sup>

**有効性** 主要評価項目:

全生存期間(OS):有意水準0.05(両側)で優越性検定を行った。主たる解析方法として、割付因子である地域(日本/日本以外)、転移臓器数(1臓器以下/2臓器以上)及びPD-L1発現状況(≥1%/<1%又は判定不能)を層別因子としたlog-rank検定により投与群間の比較を行った。副次的な解析方法として、上記因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側95%信頼区間(Brookmeyer and Crowley法)を算出した。さらに、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに6、9、12、15、18、21、24、27、30ヵ月時点の生存率及びその95%信頼区間(Greenwoodの公式)を算出した。

副次的評価項目:

奏効率(ORR):上記因子を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により投与群間の比較を行い、投与群ごとに割合及びその両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。また、ORR及び病勢制御率(DCR:CR+PR+SD)について、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて、同じ層別因子で調整したオプジーボ群の対照群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

無増悪生存期間(PFS):上記因子を層別因子としたlog-rank検定により、投与群間の比較を行った。上記因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。また、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示し、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとにPFSの中央値及びその両側95%信頼区間、並びに3、6、9、12、15、18、21ヵ月時点の無増悪生存率及びその95%信頼区間を算出した。

奏効期間(DOR):投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示し、最良総合効果(BOR)が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)である被験者を対象にKaplan-Meier法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側95%信頼区間を算出した。

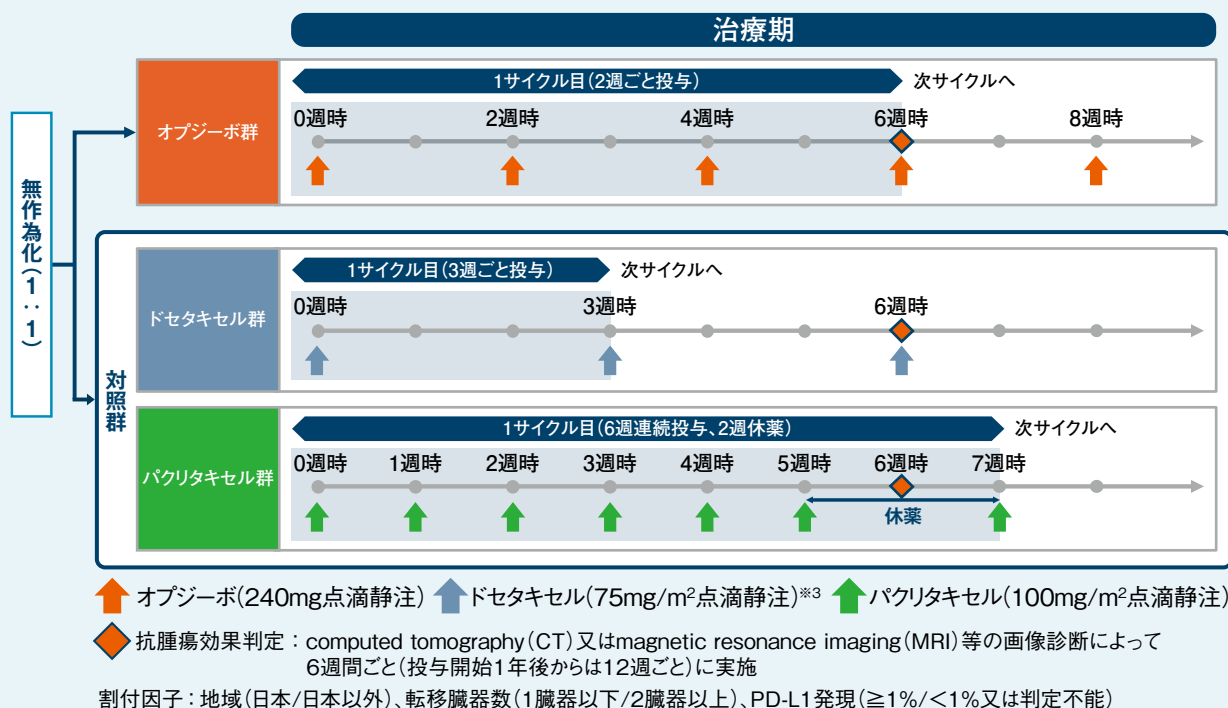
奏効に至るまでの期間(TTR):BORがCR又はPRである被験者を対象に要約統計量を算出し、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示した。

最良総合効果(BOR):投与群ごとにCR、PR、安定(SD)、進行(PD)、評価不能(NE)の割合を算出し、CR、PR及びSDの割合に対して両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定された。

サブグループ解析として、OS、PFS及びDORは、部分集団(PD-L1発現状況、年齢、性別、人種、ECOG PS、前治療(外科手術)、前治療(放射線療法)、喫煙歴、地域、再発、病変の占居部位、転移臓器数、リンパ節転移、肝転移、肺転移、骨転移、標的病変)ごとに、それぞれの中央値及びその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、部分集団ごとに、Cox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。ORRについては、部分集団ごとに、割合及びその両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を投与群ごとに算出した。投与群を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、部分集団ごとに、オプジーボ群の対照群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

※2:データカットオフ日 2018年11月12日

## 投与方法



いずれの投与群でも、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン1.1版に準じ、実施医療機関の医師により進行 (progressive disease: PD) 又は安全に投与できないと判断されるまで継続投与した。ただし、急速な病勢進行を認めず、治療の継続による臨床的有用性が期待される等の場合は投与を継続できるとしたが、オブジーボ群では初回PD後に再度PDと判定された場合には治療を終了することとした。

### 主な選択基準

- ・ 年齢20歳以上
- ・ 主病変の占居部位が頸部食道又は胸部食道(上部、中部、下部: 食道胃接合部を含む)の患者
- ・ 主病変の組織型が病理診断により扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌であることが確認された患者
- ・ 食道癌に対するフッ化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<sup>\*1</sup>又は不耐で、前治療歴が1レジメンの患者
- ・ 根治的切除の適応とならない患者
- ・ RECISTガイドライン1.1版に定義される測定可能病変又は測定不能病変を1つ以上有する患者<sup>\*2</sup>
- ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0又は1の患者

※1: 不応の定義

- ・ 初回化学療法(化学放射線療法を含む)の実施中又は最終投与日から8週以内の画像診断において増悪又は再発が確認された患者
- ・ 化学療法(術前・術後補助療法及び化学放射線療法を含む)に併せて根治的切除術(R0切除が確認されている)を行った場合(化学放射線療法に続いてSalvage手術を行った場合を含む)は、化学療法の最終投与日から24週以内の画像診断において再発が確認された患者
- ・ 初回化学療法(化学放射線療法を含む)により完全奏効(CR: 4週以上の間隔で実施した画像診断で連続2回以上の確認されたCR)と判定された場合は、初回化学療法(化学放射線療法を含む)の実施中又は最終投与日から24週以内の画像診断において再発が確認された患者

※2: 本試験への本登録前28日以内の画像診断において判定

※3: 本邦におけるドセタキセルの用法及び用量(食道癌)は、「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

### 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(全症例)

		オプジーボ群(193例)	対照群(195例)
性別、例数(%)	男性	162(83.9)	171(87.7)
	女性	31(16.1)	24(12.3)
年齢	中央値(最小値~最大値)、歳	65.0(37~82)	68.0(33~87)
	65歳未満、例数(%)	95(49.2)	73(37.4)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	84(43.5)	95(48.7)
	75歳以上、例数(%)	14(7.3)	27(13.8)
人種、例数(%)	アジア人	184(95.3)	186(95.4)
	白人	9(4.7)	9(4.6)
ECOG PS、例数(%)	0	96(49.7)	102(52.3)
	1	97(50.3)	93(47.7)
再発、例数(%)	なし	102(52.8)	111(56.9)
	あり	91(47.2)	84(43.1)
Stage分類 <sup>*</sup> 、例数(%)	0/IA/IB	0	0
	IIA	1(1.0)	2(1.8)
	IIB	0	0
	IIIA	4(3.9)	4(3.6)
	IIIB	1(1.0)	1(0.9)
	IIIC	2(2.0)	4(3.6)
	IV	89(87.3)	94(84.7)
	不明	5(4.9)	6(5.4)
食道癌治療歴、例数(%)	外科手術	96(49.7)	87(44.6)
	放射線療法	136(70.5)	128(65.6)
	薬物療法	193(100.0)	194(99.5)
転移臓器数、例数(%)	≤1	82(42.5)	82(42.1)
	≥2	111(57.5)	113(57.9)
転移部位、例数(%)	リンパ節	149(77.2)	156(80.0)
	腹膜	5(2.6)	11(5.6)
	肝臓	54(28.0)	52(26.7)
	肺	87(45.1)	87(44.6)
	胸膜	22(11.4)	12(6.2)
	副腎	5(2.6)	7(3.6)
	脳	5(2.6)	1(0.5)
	骨	17(8.8)	22(11.3)
	皮膚	1(0.5)	1(0.5)
	胃	0	2(1.0)
	その他	24(12.4)	28(14.4)
PD-L1発現状況、例数(%)	<1%	103(53.4)	102(52.3)
	≥1%	90(46.6)	93(47.7)
	<5%	129(66.8)	129(66.2)
	≥5%	64(33.2)	66(33.8)
	<10%	137(71.0)	143(73.3)
	≥10%	56(29.0)	52(26.7)
喫煙歴、例数(%)	なし	28(14.5)	31(15.9)
	あり(過去)	149(77.2)	138(70.8)
	あり(現在)	16(8.3)	26(13.3)

		オプジーボ群(193例)	対照群(195例)
病変の占居部位、例数(%)	頸部食道	5(2.6)	7(3.6)
	胸部食道	80(41.5)	85(43.6)
	胸部上部	20(10.4)	21(10.8)
	胸部中部	40(20.7)	50(25.6)
	胸部下部	32(16.6)	30(15.4)
	頸部及び胸部食道	2(1.0)	7(3.6)
	不明	106(54.9)	96(49.2)
M分類、例数(%)	M0	12(11.8)	14(12.6)
	M1	90(88.2)	97(87.4)
組織型分類、例数(%)	扁平上皮癌	193(100.0)	195(100.0)
	その他	0	0
飲酒歴、例数(%)	なし	14(7.3)	19(9.7)
	あり(過去)	125(64.8)	136(69.7)
	あり(現在)	54(28.0)	40(20.5)
地域、例数(%)	日本	136(70.5)	138(70.8)
	日本以外	57(29.5)	57(29.2)

※:Union for International Cancer Control(UICC)病期分類(第7版)

#### 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]

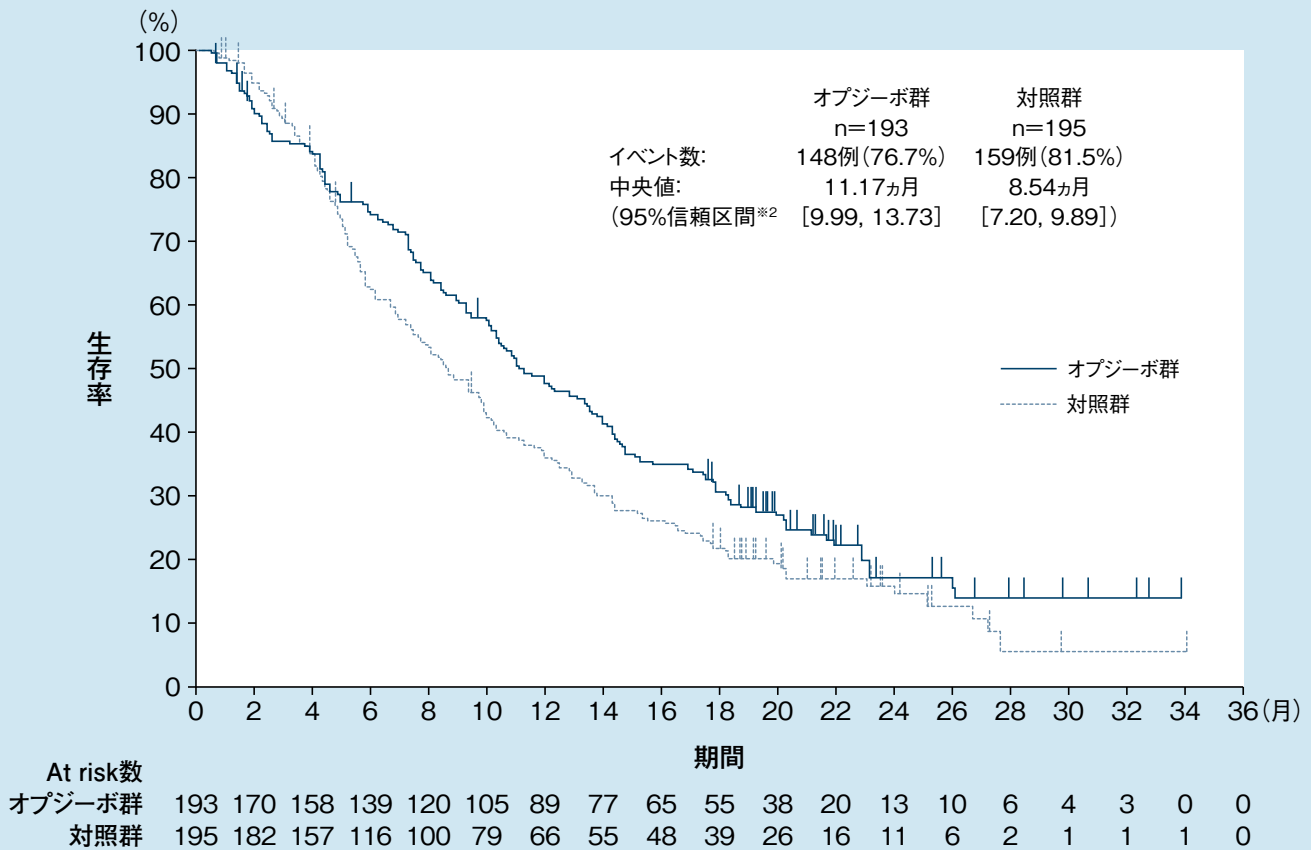
7.15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]

有効性

●全生存期間(overall survival:OS)〔主要評価項目〕

全生存期間(OS)について、オブジーボ群の対照群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0381<sup>\*1</sup>)。OS中央値はオブジーボ群で11.17ヵ月(95%信頼区間[9.99, 13.73]<sup>\*2</sup>)、対照群で8.54ヵ月(95%信頼区間[7.20, 9.89]<sup>\*2</sup>)であり、オブジーボ群の対照群に対するハザード比は0.79(95%信頼区間[0.63, 0.99]<sup>\*3</sup>)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)



※1:投与群を共変量とし、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定  
 ※2:Kaplan-Meier法  
 ※3:投与群を共変量とし、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

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]

●全生存期間(OS)の層別解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

全生存期間(OS)の層別解析結果は以下の通りでした。

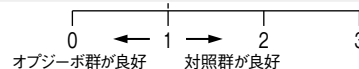
OSの層別解析

	オブザーボ群		対照群		ハザード比 <sup>※2</sup> [95%信頼区間]	Forest Plot
	イベント数 /例数	中央値、月 [95%信頼区間] <sup>※1</sup>	イベント数 /例数	中央値、月 [95%信頼区間] <sup>※1</sup>		
全体	148/193	11.17 [9.99, 13.73]	159/195	8.54 [7.20, 9.89]	0.78 [0.62, 0.98]	
PD-L1発現状況(発現解析結果)						
≥1%	69/90	11.50 [9.33, 14.42]	80/93	8.34 [5.85, 9.86]	0.69 [0.50, 0.95]	
<1%	79/103	11.04 [8.84, 13.90]	79/102	9.36 [6.87, 11.99]	0.86 [0.63, 1.18]	
≥5%	49/64	10.91 [7.59, 14.23]	55/66	7.66 [5.68, 10.25]	0.74 [0.50, 1.08]	
<5%	99/129	11.17 [9.20, 14.32]	104/129	9.36 [7.39, 11.30]	0.80 [0.61, 1.05]	
≥10%	43/56	11.50 [7.59, 14.23]	43/52	7.36 [5.16, 10.25]	0.71 [0.46, 1.09]	
<10%	105/137	11.04 [9.20, 13.90]	116/143	9.33 [7.39, 10.68]	0.81 [0.62, 1.05]	
年齢						
65歳未満	74/95	10.91 [9.23, 14.32]	61/73	8.64 [5.85, 10.28]	0.64 [0.46, 0.91]	
65歳以上	74/98	11.86 [7.39, 14.09]	98/122	8.54 [6.70, 10.58]	0.86 [0.64, 1.17]	
65歳以上75歳未満	64/84	11.17 [7.20, 14.23]	73/95	9.86 [7.00, 12.85]	0.99 [0.71, 1.39]	
75歳以上	10/14	11.89 [4.27, 18.14]	25/27	5.78 [4.44, 9.36]	0.51 [0.25, 1.08]	
性別						
男性	127/162	10.91 [9.20, 13.40]	142/171	8.38 [6.87, 9.89]	0.80 [0.63, 1.02]	
女性	21/31	14.09 [8.31, 17.81]	17/24	9.36 [5.06, 13.24]	0.72 [0.38, 1.36]	
人種						
アジア人	141/184	11.17 [9.99, 13.73]	151/186	8.67 [7.36, 10.18]	0.79 [0.63, 0.99]	
白人	7/9	6.21 [1.41, 20.14]	8/9	6.11 [2.60, 13.24]	0.53 [0.17, 1.65]	
ECOG PS						
0	70/96	13.73 [10.38, 16.85]	76/102	11.89 [8.84, 13.73]	0.94 [0.68, 1.30]	
1	78/97	10.22 [7.20, 11.89]	83/93	5.75 [4.90, 8.02]	0.58 [0.42, 0.80]	
前治療(外科手術)						
なし	70/97	10.28 [7.49, 14.09]	89/108	7.52 [5.75, 9.79]	0.74 [0.54, 1.01]	
あり	78/96	13.24 [10.74, 14.65]	70/87	9.86 [7.66, 11.99]	0.83 [0.60, 1.15]	
前治療(放射線療法)						
なし	40/57	11.50 [9.23, 17.45]	52/67	7.20 [5.75, 9.69]	0.68 [0.45, 1.03]	
あり	108/136	10.91 [8.84, 13.86]	107/128	9.36 [7.52, 11.30]	0.83 [0.63, 1.08]	
喫煙歴						
なし	19/28	11.50 [5.85, 17.45]	22/31	8.54 [5.22, 12.91]	0.70 [0.38, 1.29]	
あり(過去)	117/149	11.04 [9.33, 13.57]	113/138	9.33 [7.39, 10.68]	0.87 [0.67, 1.12]	
あり(現在)	12/16	11.07 [6.28, 25.95]	24/26	5.80 [4.07, 9.89]	0.53 [0.26, 1.06]	
地域(Interactive Web Response System)						
日本	101/136	13.40 [10.35, 15.05]	109/138	9.36 [7.39, 10.58]	0.77 [0.59, 1.01]	
日本以外	47/57	9.20 [7.16, 10.91]	50/57	7.00 [4.90, 10.28]	0.82 [0.55, 1.22]	
再発						
なし	76/102	10.28 [7.72, 14.23]	94/111	7.36 [5.68, 8.54]	0.66 [0.49, 0.89]	
あり	72/91	12.75 [9.99, 13.90]	65/84	11.10 [8.64, 13.77]	0.98 [0.70, 1.37]	
病変の占居部位						
頸部食道	4/5	9.99 [5.95, NA]	6/7	7.52 [1.15, 12.19]	0.72 [0.20, 2.59]	
胸部食道(上部、中部、下部)	63/80	8.48 [7.16, 10.91]	70/85	7.39 [5.55, 9.86]	0.88 [0.62, 1.24]	
頸部及び胸部食道 <sup>※3</sup>	2/2	10.69 [10.51, 10.87]	6/7	5.54 [3.29, 15.51]		
不明	79/106	13.86 [11.86, 17.38]	77/96	10.28 [7.69, 12.85]	0.77 [0.56, 1.05]	
転移臓器数(IWRS)						
≤1	58/82	17.05 [13.40, 19.19]	58/82	13.24 [10.25, 17.45]	0.83 [0.57, 1.19]	
≥2	90/111	9.20 [7.20, 10.87]	101/113	5.78 [5.22, 7.52]	0.74 [0.55, 0.98]	
リンパ節転移						
なし	28/44	17.68 [10.91, 21.13]	29/39	11.60 [8.02, 16.46]	0.66 [0.39, 1.12]	
あり	120/149	10.51 [8.48, 12.22]	130/156	8.05 [6.11, 9.69]	0.83 [0.64, 1.06]	
肝転移						
なし	105/139	13.40 [10.87, 14.65]	114/143	10.18 [8.67, 11.99]	0.79 [0.61, 1.03]	
あり	43/54	5.75 [4.21, 10.05]	45/52	5.22 [4.24, 6.93]	0.71 [0.46, 1.10]	
肺転移						
なし	84/106	10.58 [8.31, 13.34]	86/108	8.67 [6.87, 10.25]	0.83 [0.62, 1.13]	
あり	64/87	12.22 [10.28, 15.15]	73/87	8.51 [5.98, 10.68]	0.71 [0.51, 1.00]	
骨転移						
なし	133/176	11.50 [10.05, 13.86]	140/173	9.40 [7.66, 10.58]	0.79 [0.62, 1.00]	
あり	15/17	7.33 [1.87, 14.23]	19/22	4.90 [2.83, 7.92]	0.81 [0.41, 1.60]	
標的病変						
なし	23/34	12.81 [8.08, 25.95]	31/45	12.34 [8.05, 20.17]	0.81 [0.47, 1.40]	
あり	125/159	11.04 [9.17, 13.57]	128/150	7.92 [6.18, 9.69]	0.74 [0.58, 0.95]	

※1: Kaplan-Meier法

※2: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

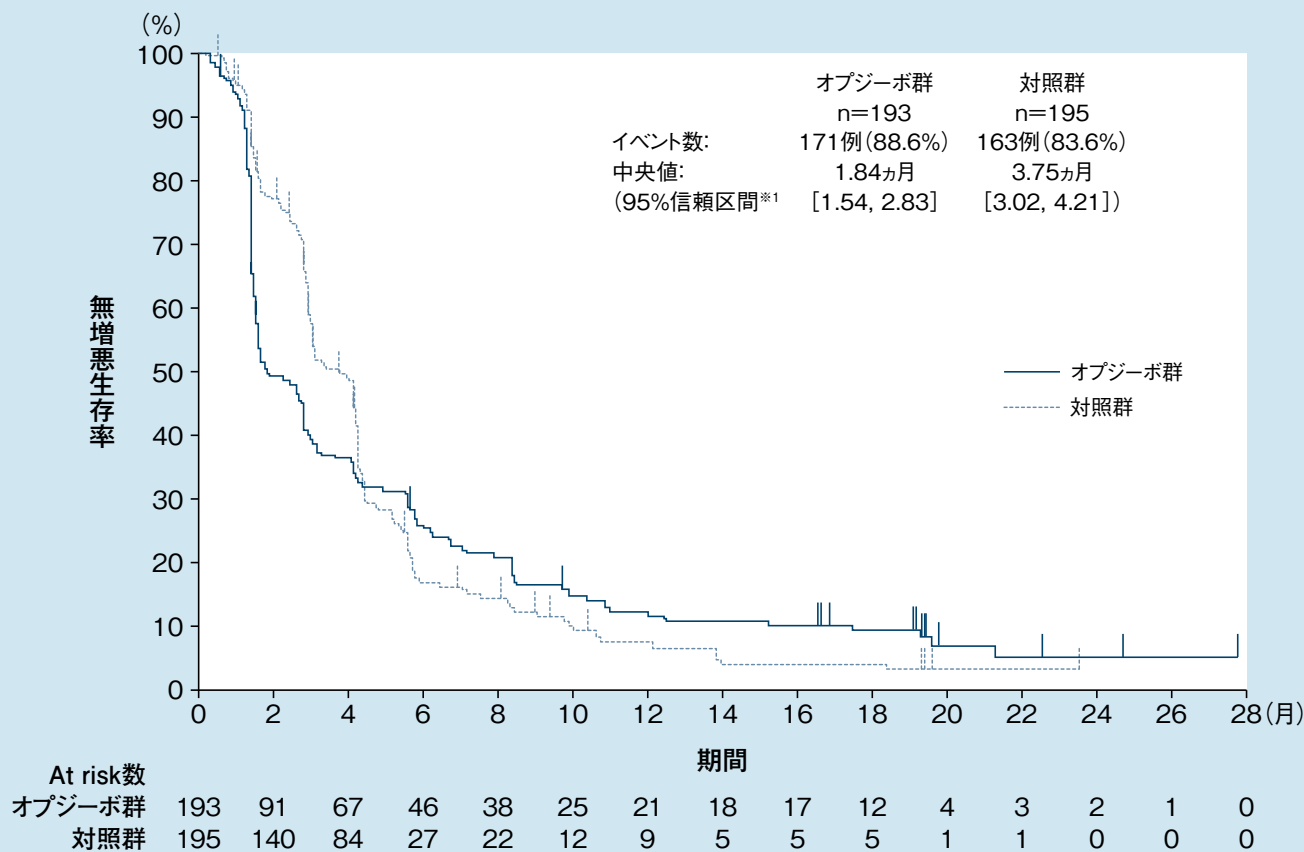
※3: 各治療群の症例数が10未満のサブセットについて、ハザード比及びその95%信頼区間は算出せず



●無増悪生存期間 (progression-free survival:PFS) [副次的評価項目]

無増悪生存期間(PFS) (実施医療機関の医師判定)の中央値は、オブジーボ群で1.84ヵ月(95%信頼区間[1.54, 2.83]<sup>※1</sup>)、対照群で3.75ヵ月(95%信頼区間[3.02, 4.21]<sup>※1</sup>)でした。オブジーボ群の対照群に対するハザード比は1.07(95%信頼区間[0.86, 1.34]<sup>※2</sup>)でした。

● PFS (実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線 (全症例)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とし、地域 (日本/日本以外)、転移臓器数 (≤1臓器/≥2臓器)、PD-L1発現状況 (≥1%/<1%又は判定不能)を層別因子としたCox比例ハザードモデル



●奏効率(objective response rate:ORR)〔副次的評価項目〕

奏効率(ORR)は、最良総合効果(BOR)がCR又はPRと判定された被験者の割合と定義されました。ORR(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で20.3%(32/158例、95%信頼区間[14.3, 27.4]<sup>\*1</sup>)、対照群で22.1%(33/149例、95%信頼区間[15.8, 29.7]<sup>\*1</sup>)でした(p=0.6490<sup>\*2</sup>)。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は0.88(95%信頼区間[0.51, 1.52]<sup>\*2</sup>)でした。

●最良総合効果(best overall response:BOR)〔副次的評価項目〕

最良総合効果(BOR)(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群では、CR0.6%(1/158例、95%信頼区間[0.0, 3.5]<sup>\*1</sup>)、PR19.6%(31/158例、95%信頼区間[13.7, 26.7]<sup>\*1</sup>)、SD18.4%(29/158例、95%信頼区間[12.7, 25.3]<sup>\*1</sup>)、PD54.4%(86/158例)、NE7.0%(11/158例)でした。対照群では、CR1.3%(2/149例、95%信頼区間[0.2, 4.8]<sup>\*1</sup>)、PR20.8%(31/149例、95%信頼区間[14.6, 28.2]<sup>\*1</sup>)、SD41.6%(62/149例、95%信頼区間[33.6, 50.0]<sup>\*1</sup>)、PD30.9%(46/149例)、NE5.4%(8/149例)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●病勢制御率(disease control rate:DCR)〔副次的評価項目〕

病勢制御率(DCR)は、最良総合効果(BOR)がCR、PR又はSDと判定された被験者の割合と定義されました。DCR(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で38.6%(61/158例、95%信頼区間[31.0, 46.7]<sup>\*1</sup>)、対照群で63.8%(95/149例、95%信頼区間[55.5, 71.5]<sup>\*1</sup>)でした。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は0.33(95%信頼区間[0.20, 0.53]<sup>\*2</sup>)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

	オプジーボ群 (158例)	対照群 (149例)
奏効率(ORR:CR+PR)、例数(%) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	32(20.3) [14.3, 27.4]	33(22.1) [15.8, 29.7]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR(complete response:完全奏効)	1(0.6)	2(1.3)
PR(partial response:部分奏効)	31(19.6)	31(20.8)
SD(stable disease:安定)	29(18.4)	62(41.6)
PD(progressive disease:進行)	86(54.4)	46(30.9)
NE(not evaluable:評価不能)	11(7.0)	8(5.4)
病勢制御率(DCR:CR+PR+SD)、例数(%) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	61(38.6) [31.0, 46.7]	95(63.8) [55.5, 71.5]

※1:Clopper-Pearson法

※2:Cochran-Mantel-Haenszel検定

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]

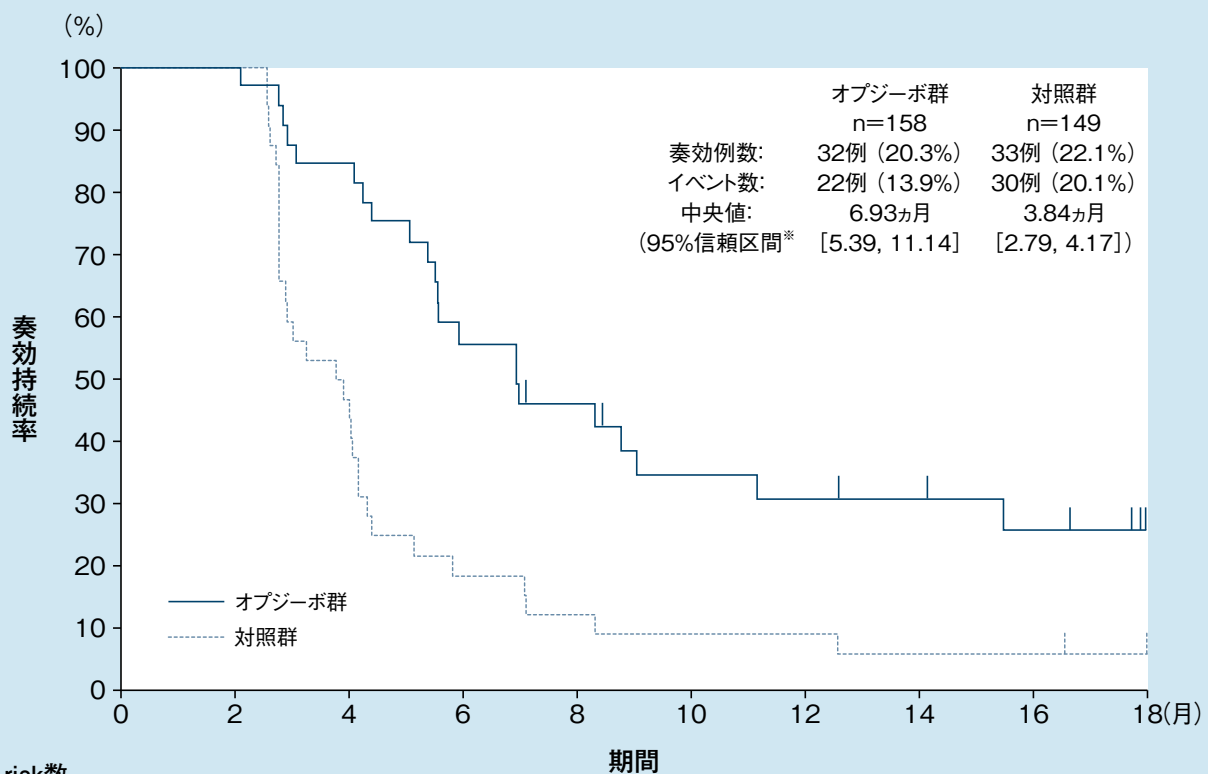
●奏効期間(duration of response:DOR)〔副次的評価項目〕

オブジーボ群で奏効が認められた32例において、奏効期間の中央値は6.93ヵ月(95%信頼区間[5.39, 11.14]\*)、対照群で奏効が認められた33例において、奏効期間の中央値は3.84ヵ月(95%信頼区間[2.79, 4.17]\*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●奏効に至るまでの期間(time to response:TTR)〔副次的評価項目〕

オブジーボ群で奏効が認められた32例において、奏効に至るまでの期間の中央値(最小値~最大値)は、2.63ヵ月(1.2~6.5ヵ月)でした。対照群で奏効が認められた33例において、奏効に至るまでの期間の中央値(最小値~最大値)は、1.48ヵ月(1.2~5.6ヵ月)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

● DOR(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(全症例)



At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18(月)
オブジーボ群	32	32	27	17	13	9	8	7	5	0
対照群	33	33	15	6	4	3	3	2	2	0

※:Kaplan-Meier法

## 安全性(全症例)<sup>58)</sup>

副作用は、オプジーボ群で67.2%(129例)、対照群で95.4%(185例)に認められました。

オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹12.0%(23例)、下痢10.4%(20例)でした。対照群で発現率が10%以上の副作用は、脱毛症50.0%(97例)、好中球数減少38.7%(75例)、白血球数減少37.1%(72例)、食欲減退26.8%(52例)、貧血24.2%(47例)、末梢性感覚ニューロパチー24.2%(47例)、倦怠感22.7%(44例)、疲労21.6%(42例)、好中球減少症18.6%(36例)、悪心16.0%(31例)、発疹13.9%(27例)、口内炎12.4%(24例)、関節痛10.8%(21例)、末梢性ニューロパチー10.8%(21例)、発熱性好中球減少症10.3%(20例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で15.1%(29例)、対照群で23.2%(45例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱2.6%(5例)、間質性肺疾患2.1%(4例)、腫瘍出血1.6%(3例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症7.2%(14例)、食欲減退2.6%(5例)、肺感染2.6%(5例)、肺炎1.5%(3例)、好中球数減少1.5%(3例)、間質性肺疾患1.5%(3例)、下痢1.0%(2例)、悪心1.0%(2例)、嘔吐1.0%(2例)、誤嚥性肺炎1.0%(2例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で9.4%(18例)、対照群で9.8%(19例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患2.6%(5例)、肺臓炎2.1%(4例)、甲状腺機能低下症1.0%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患1.5%(3例)、好中球数減少1.0%(2例)、末梢性ニューロパチー1.0%(2例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。

治験薬の最終投与後100日以内に死亡に至った副作用は、オプジーボ群で1.0%(2例:間質性肺疾患1例、肺臓炎1例)、対照群で1.5%(3例:肺炎1例、脊髄膿瘍1例、間質性肺疾患1例)に認められました。

### 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]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)					
	オプジーボ群 (192例)			対照群 (194例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	129(67.2)	33(17.2)	0	185(95.4)	127(65.5)	2(1.0)
発疹	23(12.0)	1(0.5)	0	27(13.9)	2(1.0)	0
下痢	20(10.4)	1(0.5)	0	17(8.8)	2(1.0)	0
甲状腺機能低下症	17(8.9)	0	0	1(0.5)	0	0
そう痒症	17(8.9)	0	0	9(4.6)	0	0
発熱	15(7.8)	1(0.5)	0	16(8.2)	0	0
食欲減退	15(7.8)	2(1.0)	0	52(26.8)	9(4.6)	0
疲労	14(7.3)	1(0.5)	0	42(21.6)	9(4.6)	0
倦怠感	9(4.7)	0	0	44(22.7)	0	0
口内炎	5(2.6)	1(0.5)	0	24(12.4)	1(0.5)	0
貧血	4(2.1)	4(2.1)	0	47(24.2)	19(9.8)	0
便秘	4(2.1)	0	0	16(8.2)	0	0
リンパ球数減少	4(2.1)	2(1.0)	0	18(9.3)	12(6.2)	0
悪心	4(2.1)	0	0	31(16.0)	1(0.5)	0
脱毛症	3(1.6)	0	0	97(50.0)	0	0
味覚異常	3(1.6)	0	0	14(7.2)	0	0
好中球数減少	3(1.6)	1(0.5)	0	75(38.7)	58(29.9)	0
肺感染	3(1.6)	1(0.5)	0	11(5.7)	6(3.1)	0
関節痛	2(1.0)	0	0	21(10.8)	1(0.5)	0
筋肉痛	2(1.0)	0	0	17(8.8)	1(0.5)	0
白血球数減少	2(1.0)	1(0.5)	0	72(37.1)	46(23.7)	0
好中球減少症	1(0.5)	0	0	36(18.6)	27(13.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.5)	0	0	47(24.2)	1(0.5)	0
嘔吐	1(0.5)	0	0	13(6.7)	1(0.5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	20(10.3)	20(10.3)	0
白血球減少症	0	0	0	16(8.2)	14(7.2)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	21(10.8)	1(0.5)	0

有害事象の集計期間は、治験薬投与開始日を起点として、治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までとしました。

医師から報告された有害事象名は、Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) ver21.1を用いて読み替え、GradeはCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) ver4.0を用いて評価しました。

治験薬との因果関係は、2段階(1. 関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する、2. 関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない)で判定することとしました。このうち、因果関係が否定できないもの、すなわち1.と判定されたものを「副作用」として取り扱いました。また、因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました。

**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>58)</sup>

		オプジーボ群(136例)	対照群(138例)
性別、例数(%)	男性	113(83.1)	117(84.8)
	女性	23(16.9)	21(15.2)
年齢	中央値(最小値~最大値)、歳	65.0(41~82)	68.0(33~80)
	65歳未満、例数(%)	60(44.1)	40(29.0)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	65(47.8)	80(58.0)
	75歳以上、例数(%)	11(8.1)	18(13.0)
人種、例数(%)	アジア人	136(100.0)	138(100.0)
	白人	0	0
ECOG PS、例数(%)	0	83(61.0)	88(63.8)
	1	53(39.0)	50(36.2)
再発、例数(%)	なし	71(52.2)	68(49.3)
	あり	65(47.8)	70(50.7)
Stage分類 <sup>*</sup> 、例数(%)	0/IA/IB	0	0
	IIA	1(1.4)	1(1.5)
	IIB	0	0
	IIIA	3(4.2)	2(2.9)
	IIIB	0	0
	IIIC	0	2(2.9)
	IV	64(90.1)	59(86.8)
	不明	3(4.2)	4(5.9)
食道癌治療歴、例数(%)	外科手術	68(50.0)	69(50.0)
	放射線療法	99(72.8)	89(64.5)
	薬物療法	136(100.0)	138(100.0)
転移臓器数、例数(%)	≤1	65(47.8)	66(47.8)
	≥2	71(52.2)	72(52.2)
転移部位、例数(%)	リンパ節	105(77.2)	108(78.3)
	腹膜	5(3.7)	9(6.5)
	肝臓	34(25.0)	34(24.6)
	肺	58(42.6)	57(41.3)
	胸膜	13(9.6)	9(6.5)
	副腎	4(2.9)	4(2.9)
	脳	2(1.5)	0
	骨	10(7.4)	15(10.9)
	皮膚	1(0.7)	1(0.7)
	胃	0	1(0.7)
	その他	16(11.8)	17(12.3)
PD-L1発現状況、例数(%)	<1%	70(51.5)	70(50.7)
	≥1%	66(48.5)	68(49.3)
	<5%	90(66.2)	92(66.7)
	≥5%	46(33.8)	46(33.3)
	<10%	95(69.9)	103(74.6)
	≥10%	41(30.1)	35(25.4)
喫煙歴、例数(%)	なし	19(14.0)	21(15.2)
	あり(過去)	107(78.7)	103(74.6)
	あり(現在)	10(7.4)	14(10.1)

		オプジーボ群 (136 例)	対照群 (138 例)
病変の占居部位、例数 (%)	頸部食道	6 (4.4)	9 (6.5)
	胸部食道	39 (28.7)	49 (35.5)
	胸部上部	11 (8.1)	12 (8.7)
	胸部中部	20 (14.7)	27 (19.6)
	胸部下部	14 (10.3)	16 (11.6)
	頸部及び胸部食道	1 (0.7)	5 (3.6)
	不明	92 (67.6)	85 (61.6)
M分類、例数 (%)	M0	7 (9.9)	7 (10.3)
	M1	64 (90.1)	61 (89.7)
組織型分類、例数 (%)	扁平上皮癌	136 (100.0)	138 (100.0)
	その他	0	0
飲酒歴、例数 (%)	なし	6 (4.4)	11 (8.0)
	あり(過去)	83 (61.0)	92 (66.7)
	あり(現在)	47 (34.6)	35 (25.4)

※:UICC病期分類(第7版)

#### 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。

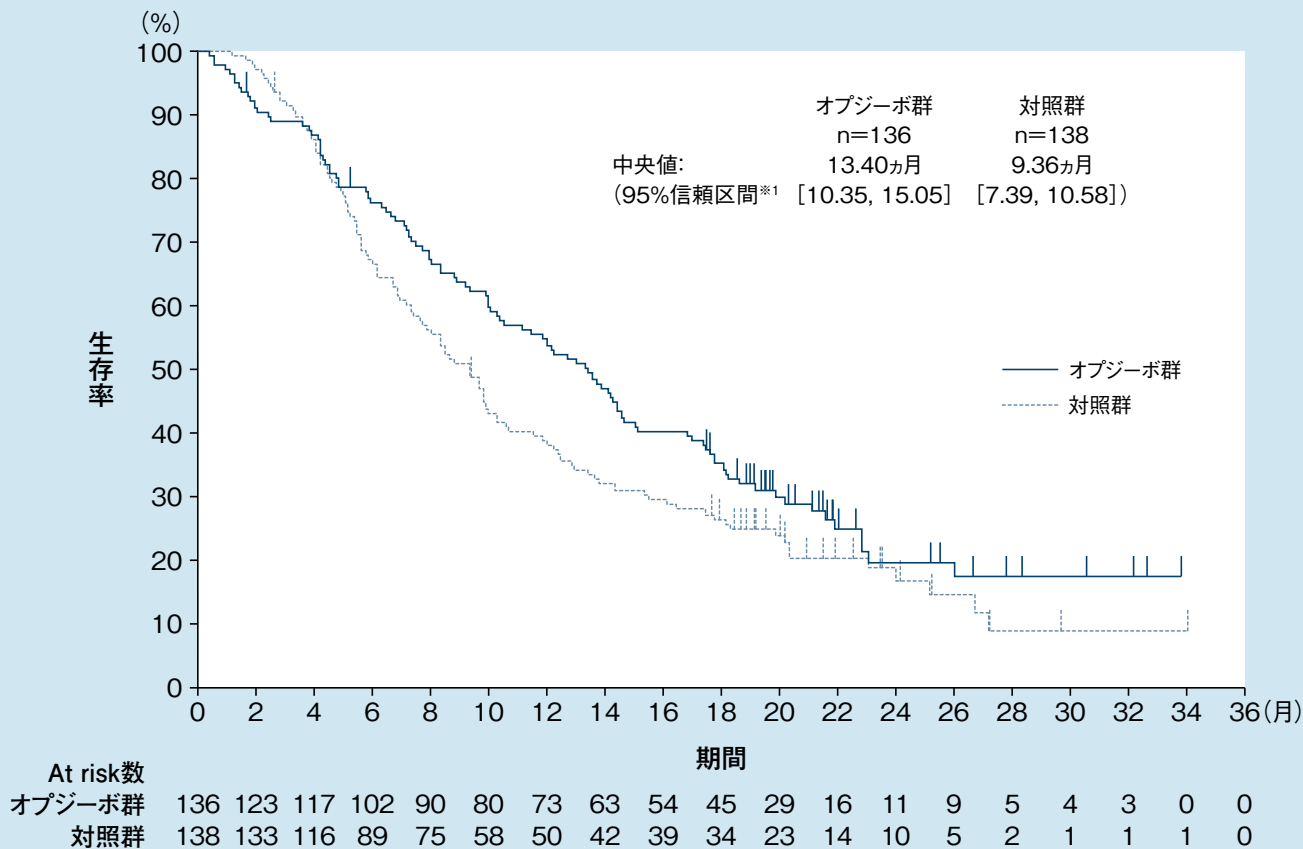
7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]

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]

●全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団において、全生存期間(OS)中央値は、オブジーボ群で13.40ヵ月(95%信頼区間[10.35, 15.05]<sup>※1</sup>)、対照群で9.36ヵ月(95%信頼区間[7.39, 10.58]<sup>※1</sup>)でした。オブジーボ群の対照群に対するハザード比は0.77(95%信頼区間[0.59, 1.01]<sup>※2</sup>)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

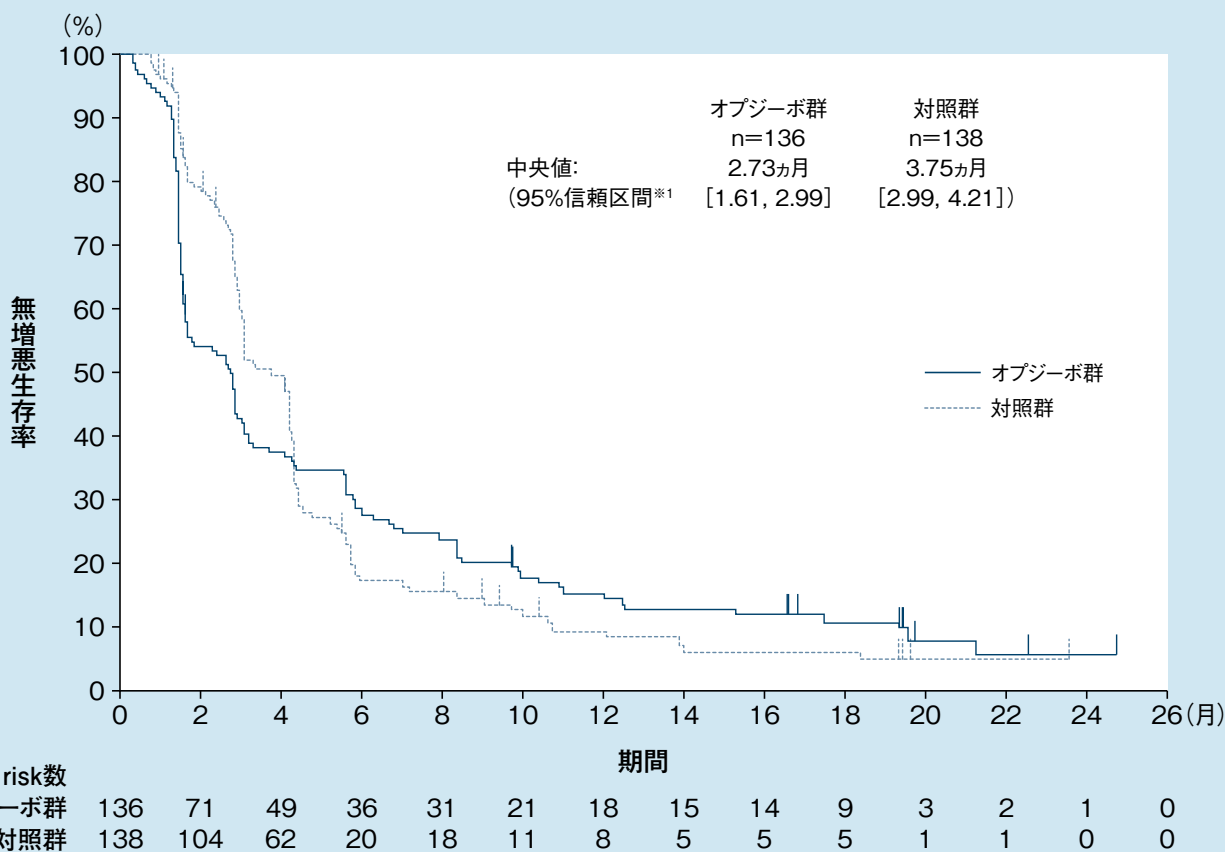
※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル



●無増悪生存期間(PFS)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団において、無増悪生存期間(PFS)(実施医療機関の医師判定)中央値は、オプジーボ群で2.73ヵ月(95%信頼区間[1.61, 2.99]<sup>※1</sup>)、対照群で3.75ヵ月(95%信頼区間[2.99, 4.21]<sup>※1</sup>)でした。オプジーボ群の対照群に対するハザード比は1.03(95%信頼区間[0.80, 1.33]<sup>※2</sup>)でした。

● PFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

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]

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団における奏効率(ORR)(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で22.43%(24/107例、95%信頼区間[14.93, 31.51]<sup>※1</sup>)、対照群で22.22%(24/108例、95%信頼区間[14.79, 31.24]<sup>※1</sup>)でした。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は1.01(95%信頼区間[0.53, 1.92]<sup>※2</sup>)でした。

●奏効期間(DOR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団において、奏効が認められたオプジーボ群24例、対照群24例の奏効期間(DOR)中央値は、オプジーボ群で7.62ヵ月(95%信頼区間[4.40, 11.14]<sup>※3</sup>)、対照群で3.58ヵ月(95%信頼区間[2.79, 4.17]<sup>※3</sup>)でした。

	オプジーボ群 (107例)	対照群 (108例)
奏効率(ORR:CR+PR)、例数(%) [95%信頼区間] <sup>※1</sup>	24(22.43) [14.93, 31.51]	24(22.22) [14.79, 31.24]
奏効期間中央値[95%信頼区間] <sup>※3</sup>	7.62ヵ月[4.40, 11.14]	3.58ヵ月[2.79, 4.17]

※1:Clopper-Pearson法

※2:Cochran-Mantel-Haenszel検定

※3:Kaplan-Meier法

## 安全性(日本人部分集団)<sup>58)</sup>

日本人部分集団において、副作用は、オプジーボ群で68.1%(92例)、対照群で97.8%(135例)に認められました。オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹11.1%(15例)、甲状腺機能低下症10.4%(14例)でした。対照群で発現率が10%以上の副作用は、脱毛症59.4%(82例)、好中球数減少47.8%(66例)、白血球数減少43.5%(60例)、末梢性感覚ニューロパチー31.2%(43例)、倦怠感30.4%(42例)、食欲減退28.3%(39例)、貧血26.1%(36例)、好中球減少症20.3%(28例)、疲労18.1%(25例)、悪心15.9%(22例)、口内炎15.2%(21例)、発疹13.0%(18例)、リンパ球数減少13.0%(18例)、関節痛11.6%(16例)、発熱10.9%(15例)、発熱性好中球減少症10.9%(15例)、末梢性ニューロパチー10.9%(15例)、下痢10.1%(14例)、味覚異常10.1%(14例)、便秘10.1%(14例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で17.0%(23例)、対照群で23.9%(33例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた重篤な副作用は、間質性肺疾患3.0%(4例)、発熱1.5%(2例)、肺臓炎1.5%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症6.5%(9例)、肺感染3.6%(5例)、食欲減退2.9%(4例)、好中球数減少2.2%(3例)、間質性肺疾患2.2%(3例)、下痢1.4%(2例)、誤嚥性肺炎1.4%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で11.9%(16例)、対照群で10.9%(15例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患3.7%(5例)、肺臓炎2.2%(3例)、甲状腺機能低下症1.5%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患2.2%(3例)、好中球数減少1.4%(2例)でした。

最終投与後100日以内に死亡に至った副作用は、オプジーボ群で1.5%(2例:間質性肺疾患1例、肺臓炎1例)、対照群では2.2%(3例:肺炎1例、脊髄膿瘍1例、間質性肺疾患1例)に認められました。

### 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]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ群(135例)			対照群(138例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	92(68.1)	23(17.0)	0	135(97.8)	100(72.5)	2(1.4)
発疹	15(11.1)	0	0	18(13.0)	0	0
甲状腺機能低下症	14(10.4)	0	0	0	0	0
発熱	11(8.1)	1(0.7)	0	15(10.9)	0	0
下痢	9(6.7)	1(0.7)	0	14(10.1)	2(1.4)	0
そう痒症	9(6.7)	0	0	4(2.9)	0	0
倦怠感	8(5.9)	0	0	42(30.4)	0	0
疲労	8(5.9)	0	0	25(18.1)	4(2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(5.9)	1(0.7)	0	3(2.2)	0	0
食欲減退	7(5.2)	0	0	39(28.3)	7(5.1)	0
間質性肺疾患	7(5.2)	1(0.7)	0	6(4.3)	1(0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(5.2)	4(3.0)	0	0	0	0
口内炎	4(3.0)	0	0	21(15.2)	1(0.7)	0
リンパ球数減少	4(3.0)	2(1.5)	0	18(13.0)	12(8.7)	0
貧血	3(2.2)	3(2.2)	0	36(26.1)	16(11.6)	0
味覚異常	3(2.2)	0	0	14(10.1)	0	0
肺感染	3(2.2)	1(0.7)	0	11(8.0)	6(4.3)	0
脱毛症	2(1.5)	0	0	82(59.4)	0	0
好中球数減少	2(1.5)	0	0	66(47.8)	53(38.4)	0
白血球数減少	2(1.5)	1(0.7)	0	60(43.5)	42(30.4)	0
関節痛	2(1.5)	0	0	16(11.6)	0	0
便秘	2(1.5)	0	0	14(10.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.7)	0	0	43(31.2)	1(0.7)	0
好中球減少症	1(0.7)	0	0	28(20.3)	22(15.9)	0
悪心	1(0.7)	0	0	22(15.9)	0	0
嘔吐	1(0.7)	0	0	7(5.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	15(10.9)	15(10.9)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	15(10.9)	0	0
白血球減少症	0	0	0	13(9.4)	12(8.7)	0
筋肉痛	0	0	0	11(8.0)	0	0
神経毒性	0	0	0	8(5.8)	0	0

例数(%)

有害事象の集計期間は、治験薬投与開始日を起点として、治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までとしました。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver21.1を用いて読み替え、GradeはCTCAE ver4.0を用いて評価しました。

治験薬との因果関係は、2段階(1. 関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する、2. 関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない)で判定することとしました。このうち、因果関係が否定できないもの、すなわち1.と判定されたものを「副作用」として取り扱いました。また、因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました。

**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]

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

### 3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) <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)
- 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)
  - 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]
  - 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)
  - 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 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。
  - 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)
  - 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)
  - 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。
  - 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。
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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。
- 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
  - 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]
  - 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)
  - 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)
  - 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。
  - 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。
  - 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)
  - 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。
  - 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)
  - 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。
  - 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]
  - 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]
  - 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。  
(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)に妊娠後期における胎・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、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等  
〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
  - 11.1 重大な副作用
    - 11.1.1 間質性肺炎疾患 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、γ-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、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
    - 11.1.16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
    - 11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]

11. 1. 18 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, musculoskeletal, neuro, renal, 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, musculoskeletal, neuro, renal, 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。

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