

# 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-43/BMS CA209577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

一部承認外の成績を含みますが、承認時の評価資料ですのでご紹介します。

# 国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate 577/ ONO-4538-43/BMS CA209577試験)<sup>56,57)</sup>

## 目的

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった<sup>\*1</sup>食道癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌) の術後患者<sup>\*2</sup>を対象に、オプジーボ群のプラセボ群に対する優越性を検証し、安全性を検討する。

※1:術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類 (第7版) に基づくypT1以上又はypN1以上

※2:術前補助療法を実施しなかった症例が2例含まれる (オプジーボ群:1例、プラセボ群:1例)

## 試験デザイン

国際共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 [優越性試験]

## 対象

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった<sup>\*1</sup>食道癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌) の術後患者<sup>\*2</sup> 794例 [オプジーボ群:532例 (日本人:50例)、プラセボ群:262例 (日本人:13例)]

## 投与方法

オプジーボ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で16週間投与し (サイクル1~8)、その後17週目 (8回目の投与後2週間) からはオプジーボ480mgを4週間間隔で投与した (サイクル9~17)。合計投与期間は最長1年間とした。プラセボ群:オプジーボ群と同じ用法でプラセボを投与した。

## 評価項目

**有効性** 主要評価項目:無病生存期間 (DFS)  
副次的評価項目:全生存期間 (OS) 及び全生存率<sup>\*3</sup>  
探索的評価項目:PD-L1発現状況別の無病生存期間 (DFS)  
無遠隔転移生存期間 (DMFS)  
二次治療までの無増悪生存期間 (PFS2)<sup>\*4</sup>  
健康関連QOLの評価

※3:本承認時 (中間報告) には含まれない

※4:無作為化から1回目の後治療後の病勢進行、2回目の後治療開始又は死亡までの期間

**安全性** 有害事象、臨床検査値 等

## 解析計画

**有効性** 主要評価項目:無病生存期間 (DFS) について、有意水準0.036 (両側) で優越性検定を行った。Web自動応答システム (IWRS) に記録された3つの割付因子 (PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類) によって層別化した両側log-rank検定により、投与群間のDFSを比較した。投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルにより、DFSのハザード比と両側96.4%信頼区間を推定した。Kaplan-Meier法により各投与群のDFSを推定し、中央値を算出し、生存関数の二重対数変換により中央値の95%信頼区間を算出した。各投与群の6か月時点の無病生存率をKaplan-Meier法を用いて推定し、対応する信頼区間は分散算出のためのGreenwoodの式及び生存関数の二重対数変換を用いて算出した。

探索的評価項目:無遠隔転移生存期間 (DMFS)、二次治療までの無増悪生存期間 (PFS2) について、ハザード比及びそれぞれに対応する両側95%信頼区間を、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。上記3つの割付因子により層別化し、解析を行った。各投与群のDMFS及びPFS2をKaplan-Meier法を用いて推定し、生存期間の中央値はKaplan-Meier推定値を用いて算出し、生存関数の二重対数変換により中央値の95%信頼区間を算出した。

DFSについて、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、PD-L1発現状況別にオプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比と95%信頼区間を推定し、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を示してDFS中央値と95%信頼区間を推定した。健康関連QOLについて、FACT-E、EQ-5D VAS、EQ-5D Utility Index Scoreを用いて評価し、ベースラインからの変化とそれぞれの最小二乗平均値及び95%信頼区間について、mixed-effects models for repeated measures (MMRM) 解析を行った。

サブグループ解析:年齢、性別、人種、ECOG PS、病期、病変部位、組織学的分類、病理学的リンパ節転移、腫瘍の病理学的分類、組織学的Grade分類、完全切除から無作為化までの期間、HER2遺伝子、PD-L1発現状況を因子として、DFS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、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比及び95%信頼区間を算出し、forest plotを作成した。

56) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-43/BMS CA209577) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料  
57) Kelly RJ. et al.: N. Engl. J. Med., 384: 1191, 2021.

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

## 4. 効能又は効果 (一部抜粋)

食道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 (一部抜粋)

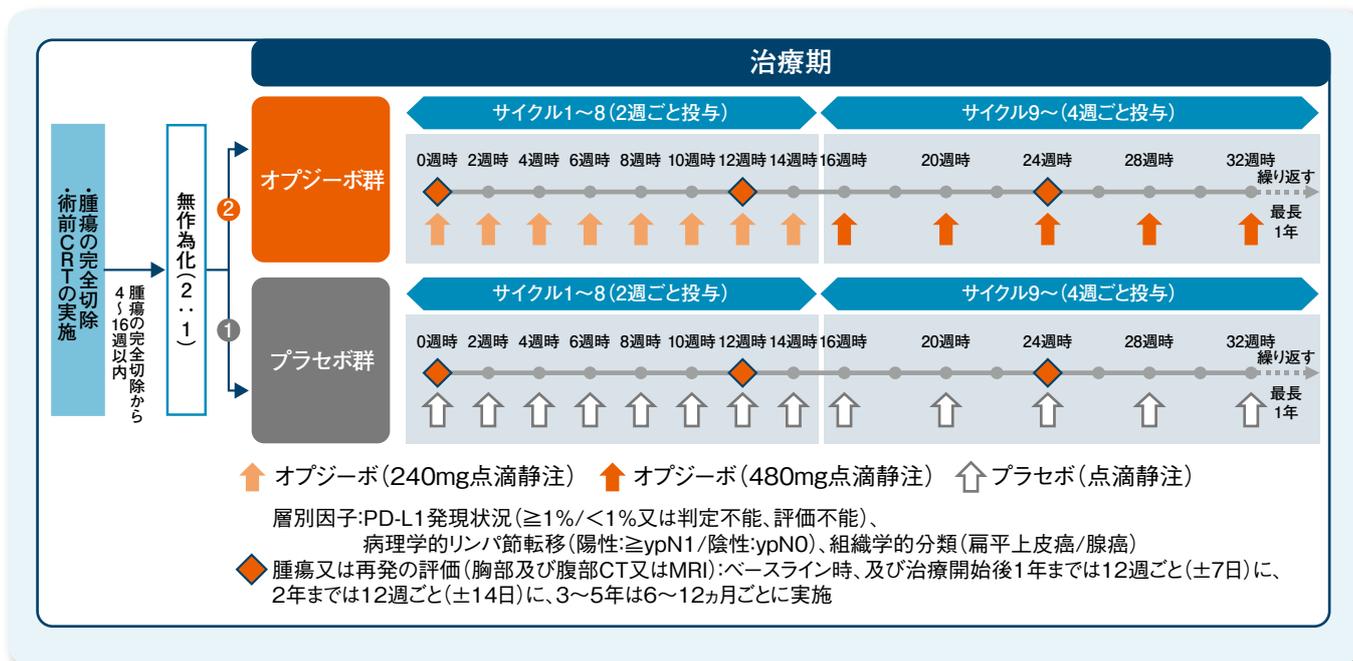
(食道癌における術後補助療法)

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]

## 投与方法<sup>56,57)</sup>



治験薬の投与は、疾患の再発、許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回のいずれかまで、最長1年間継続することとした。

### 主な選択基準

- ・年齢18歳以上
- ・食道又は食道胃接合部のⅡ期又はⅢ期 (AJCC 第7版) 癌の患者
- ・最初の診断時に組織学的検査で主に腺癌又は扁平上皮癌であることが確認された患者
- ・術前化学放射線療法 (CRT)<sup>\*1</sup> 及びそれに続く手術を完了した患者<sup>\*2</sup>
- ・無作為割付前4~16週以内に完全切除 (R0)<sup>\*3</sup> が実施された患者
- ・術前CRTによって病学的完全奏効が得られず (non-pCR)、切除標本の病学的診断がypN1 又はypT1以上であった患者
- ・ECOG PS 0又は1の患者

※1: プラチナ製剤をベースとする化学療法 (化学療法及び放射線療法のレジメンは、NCCN又はESMOのガイドラインに従った現地の標準治療とする)

※2: 術前補助療法を実施しなかった症例が2例含まれる (オプジーボ群: 1例、プラセボ群: 1例)

※3: 病変が残存せず、断端陰性 (切除標本の近位断端、遠位断端及び円周方向の断端の内側1mm以内に生存腫瘍細胞が存在しない)

### 主な除外基準

- ・頸部食道癌患者
- ・手術前に同時併用CRTを受けていない患者
- ・切除可能なⅣ期の食道癌患者
- ・活動性自己免疫疾患を有する患者、自己免疫疾患を有することが確認されている患者又は疑われる患者 (場合によっては組み入れ可能)
- ・治験薬投与前の14日以内に副腎皮質ステロイド (プレドニゾン<sup>\*4</sup> 換算 > 10mg/日) 又はその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態にある患者

※4: 本邦未承認

### 6. 用法及び用量 (一部抜粋)

#### 〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回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 (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。

#### 〈食道癌における術後補助療法〉

7.1.6 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。

患者背景 (全症例)<sup>56,57)</sup>

|                                   |                 | オプジーボ群 (532例) | プラセボ群 (262例) |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|
| 性別、例数 (%)                         | 男性              | 449 (84.4)    | 222 (84.7)   |
|                                   | 女性              | 83 (15.6)     | 40 (15.3)    |
| 年齢                                | 平均年齢            | 60.8          | 59.9         |
|                                   | 中央値 (最小値～最大値)、歳 | 62.0 (26～82)  | 61.0 (26～86) |
|                                   | 65歳未満、例数 (%)    | 333 (62.6)    | 174 (66.4)   |
|                                   | 65歳以上、例数 (%)    | 199 (37.4)    | 88 (33.6)    |
| 人種、例数 (%)                         | 白人              | 432 (81.2)    | 216 (82.4)   |
|                                   | 黒人/アフリカ系米国人     | 7 (1.3)       | 2 (0.8)      |
|                                   | アジア人            | 83 (15.6)     | 34 (13.0)    |
|                                   | アメリカ/アラスカ先住民    | 0             | 2 (0.8)      |
|                                   | その他             | 10 (1.9)      | 7 (2.7)      |
|                                   | 報告なし            | 0             | 1 (0.4)      |
| ECOG PS、例数 (%)                    | 0               | 308 (57.9)    | 156 (59.5)   |
|                                   | 1               | 224 (42.1)    | 106 (40.5)   |
| 喫煙歴、例数 (%)                        | あり (現在/過去)      | 378 (71.1)    | 183 (69.8)   |
|                                   | なし              | 148 (27.8)    | 76 (29.0)    |
|                                   | 不明              | 6 (1.1)       | 3 (1.1)      |
| 病変部位 (初回診断時)、例数 (%)               | 食道              | 320 (60.2)    | 155 (59.2)   |
|                                   | 食道胃接合部          | 212 (39.8)    | 107 (40.8)   |
| 病期 <sup>*1</sup> (初回診断時)、例数 (%)   | I 期             | 0             | 0            |
|                                   | II 期            | 179 (33.6)    | 99 (37.8)    |
|                                   | III 期           | 351 (66.0)    | 163 (62.2)   |
|                                   | IV 期            | 0             | 0            |
|                                   | 報告なし            | 2 (0.4)       | 0            |
| 組織学的分類 <sup>*2</sup> 、例数 (%)      | 腺癌              | 376 (70.7)    | 187 (71.4)   |
|                                   | 扁平上皮癌           | 155 (29.1)    | 75 (28.6)    |
|                                   | その他             | 1 (0.2)       | 0            |
| 組織学的Grade分類 <sup>*2</sup> 、例数 (%) | Grade 1         | 70 (13.2)     | 26 (9.9)     |
|                                   | Grade 2         | 232 (43.6)    | 110 (42.0)   |
|                                   | Grade 3         | 163 (30.6)    | 88 (33.6)    |
|                                   | Grade 4         | 2 (0.4)       | 0            |
|                                   | Grade X         | 65 (12.2)     | 36 (13.7)    |
|                                   | 報告なし            | 0             | 2 (0.8)      |
| 腫瘍の病理学的分類 <sup>*1-3</sup> 、例数 (%) | ypT0            | 31 (5.8)      | 16 (6.1)     |
|                                   | ypT1            | 83 (15.6)     | 33 (12.6)    |
|                                   | ypT2            | 119 (22.4)    | 73 (27.9)    |
|                                   | ypT3            | 286 (53.8)    | 138 (52.7)   |
|                                   | ypT4            | 10 (1.9)      | 2 (0.8)      |
|                                   | 不明              | 3 (0.6)       | 0            |

|  |            | オプジーボ群 (532 例) | プラセボ群 (262 例) |
|--|------------|----------------|---------------|
| 病理学的リンパ節転移 <sup>※1-3</sup> 、<br>例数 (%) | ypN0       | 227 (42.7)     | 109 (41.6)    |
|  | ypN1       | 186 (35.0)     | 87 (33.2)     |
|  | ypN2       | 94 (17.7)      | 49 (18.7)     |
|  | ypN3       | 25 (4.7)       | 16 (6.1)      |
|  | 不明         | 0              | 1 (0.4)       |
| 完全切除から無作為化までの<br>期間、例数 (%)             | < 4 週間     | 5 (0.9)        | 4 (1.5)       |
|  | 4~< 10 週間  | 177 (33.3)     | 70 (26.7)     |
|  | 10~< 16 週間 | 329 (61.8)     | 178 (67.9)    |
|  | ≥ 16 週間    | 21 (3.9)       | 10 (3.8)      |
| HER2 遺伝子 <sup>※2,3</sup> 、例数 (%)       | 陽性         | 41 (7.7)       | 22 (8.4)      |
|  | 陰性         | 131 (24.6)     | 76 (29.0)     |
|  | 不明         | 2 (0.4)        | 0             |
|  | 報告なし       | 358 (67.3)     | 164 (62.6)    |
| PD-L1 発現状況 <sup>※2,3</sup> 、例数 (%)     | ≥ 1%       | 89 (16.7)      | 40 (15.3)     |
|  | < 1%       | 374 (70.3)     | 196 (74.8)    |
|  | 判定不能/評価不能  | 69 (13.0)      | 26 (9.9)      |
|  | 判定不能       | 2 (0.4)        | 0             |
|  | 評価不能       | 67 (12.6)      | 26 (9.9)      |

※1:AJCC 第7版による分類

※2:症例報告書 (CRF) の情報

※3:登録時

#### 4. 効能又は効果 (一部抜粋)

食道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 (一部抜粋)

〈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]

#### 6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回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か月間までとする。

#### 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。

〈食道癌における術後補助療法〉

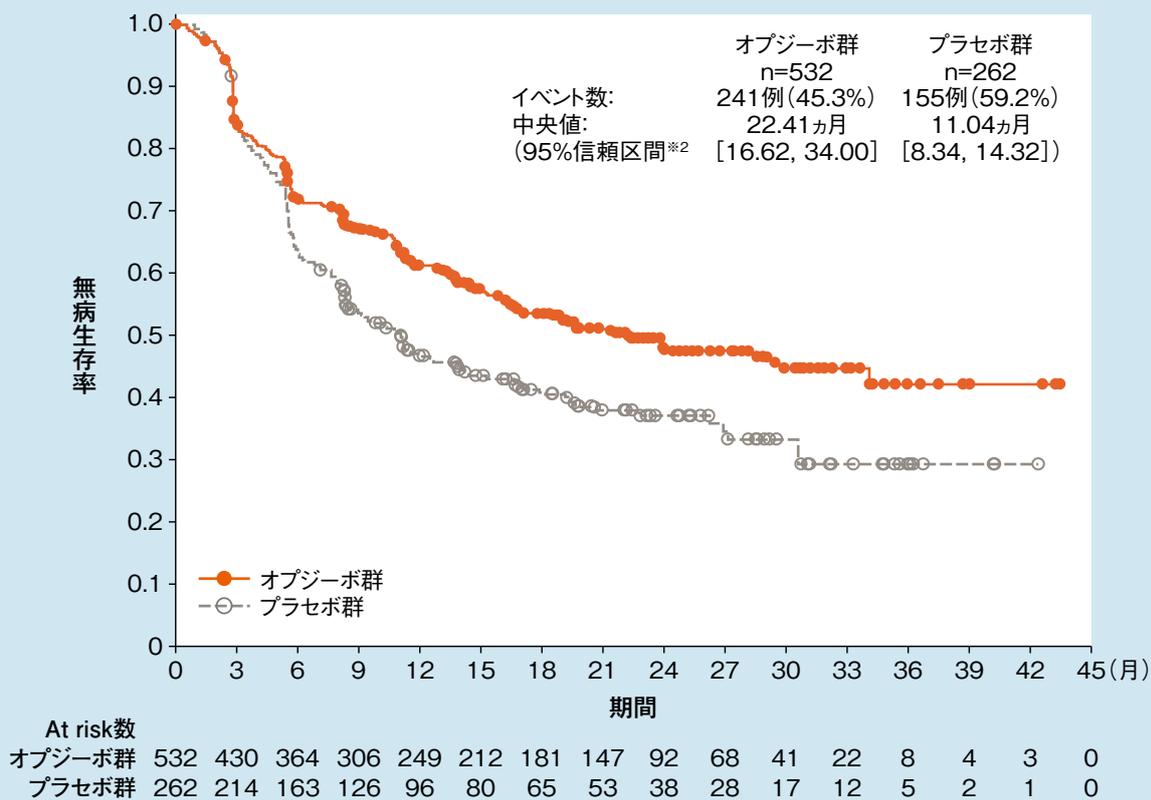
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

有効性

●無病生存期間 (DFS)<sup>56,57</sup> [主要評価項目]

無病生存期間(DFS) (実施医療機関の医師判定)について、オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0003<sup>\*1</sup>、有意水準0.036)。DFS中央値はオブジーボ群で22.41ヵ月(95%信頼区間[16.62, 34.00]<sup>\*2</sup>)、プラセボ群で11.04ヵ月(95%信頼区間[8.34, 14.32]<sup>\*2</sup>)であり、オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.69(96.4%信頼区間[0.56, 0.86]<sup>\*3</sup>)でした。

DFS (実施医療機関の医師判定) のKaplan-Meier曲線



※1:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を層別因子としたlog-rank検定

※2:Kaplan-Meier法

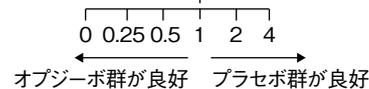
※3:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無病生存期間(DFS)の層別解析<sup>57)</sup> [主要評価項目・サブグループ解析]

無病生存期間(DFS)の層別解析結果は以下の通りでした。

DFSの層別解析

| 項目              | 例数        | DFS中央値,月 |       | ハザード比<br>[95%信頼区間]** | Forest Plot      |   |
|-----------------|-----------|----------|-------|----------------------|------------------|---|
|                 |           | オブジーボ群   | プラセボ群 |                      |                  |   |
| 全症例             | 794       | 22.4     | 11.0  | 0.70[0.58, 0.86]     | ●                |   |
| 年齢              | <65歳      | 507      | 24.4  | 10.8                 | 0.65[0.51, 0.84] | ● |
|                 | ≥65歳      | 287      | 17.0  | 13.9                 | 0.80[0.57, 1.12] | ● |
| 性別              | 男性        | 671      | 21.4  | 11.1                 | 0.73[0.59, 0.91] | ● |
|                 | 女性        | 123      | NR    | 11.0                 | 0.59[0.35, 1.00] | ● |
| 人種              | 白人        | 648      | 21.3  | 10.9                 | 0.71[0.57, 0.88] | ● |
|                 | アジア人      | 117      | 24.0  | 10.2                 | 0.70[0.41, 1.22] | ● |
|                 | その他       | 20       | NR    | 14.1                 | 0.48[0.11, 2.02] | ● |
| ECOG PS         | 0         | 464      | 29.4  | 11.1                 | 0.73[0.56, 0.96] | ● |
|                 | 1         | 330      | 17.0  | 10.9                 | 0.66[0.48, 0.89] | ● |
| 病期              | II期       | 278      | 34.0  | 13.9                 | 0.72[0.51, 1.02] | ● |
|                 | III期      | 514      | 19.4  | 8.5                  | 0.68[0.53, 0.88] | ● |
| 病変部位            | 食道        | 462      | 24.0  | 8.3                  | 0.61[0.47, 0.78] | ● |
|                 | 食道胃接合部    | 332      | 22.4  | 20.6                 | 0.87[0.63, 1.21] | ● |
| 組織学的分類          | 腺癌        | 563      | 19.4  | 11.1                 | 0.75[0.59, 0.96] | ● |
|                 | 扁平上皮癌     | 230      | 29.7  | 11.0                 | 0.61[0.42, 0.88] | ● |
| 病理学的リンパ節転移      | ypN0      | 336      | NR    | 27.0                 | 0.74[0.51, 1.06] | ● |
|                 | ≥ypN1     | 457      | 14.8  | 7.6                  | 0.67[0.53, 0.86] | ● |
| 腫瘍の病理学的分類       | ypT0      | 47       | 34.0  | 5.2                  | 0.35[0.15, 0.82] | ● |
|                 | ypT1、ypT2 | 308      | 28.3  | 9.3                  | 0.60[0.44, 0.83] | ● |
|                 | ypT3、ypT4 | 436      | 18.9  | 14.1                 | 0.84[0.64, 1.11] | ● |
| 組織学的Grade分類     | Grade 1/2 | 438      | 29.4  | 13.9                 | 0.68[0.51, 0.91] | ● |
|                 | Grade 3/4 | 253      | 14.1  | 9.2                  | 0.73[0.52, 1.02] | ● |
|                 | 評価なし      | 101      | NR    | 11.1                 | 0.65[0.37, 1.16] | ● |
| 完全切除から無作為化までの期間 | <10週      | 256      | 24.0  | 14.1                 | 0.84[0.57, 1.22] | ● |
|                 | ≥10週      | 538      | 21.4  | 10.8                 | 0.66[0.52, 0.84] | ● |
| HER2遺伝子         | 陽性        | 63       | 19.6  | 7.6                  | 0.78[0.40, 1.55] | ● |
|                 | 陰性        | 207      | 21.4  | 9.4                  | 0.69[0.46, 1.03] | ● |
|                 | 報告なし      | 522      | 24.0  | 11.1                 | 0.70[0.55, 0.90] | ● |
| PD-L1発現状況       | ≥1%       | 129      | 19.7  | 14.1                 | 0.75[0.45, 1.24] | ● |
|                 | <1%       | 570      | 21.3  | 11.1                 | 0.73[0.57, 0.92] | ● |
|                 | 判定不能/評価不能 | 95       | NR    | 9.5                  | 0.54[0.27, 1.05] | ● |



NR: not reached

\*\* : 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道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(一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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か月間までとする。

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。

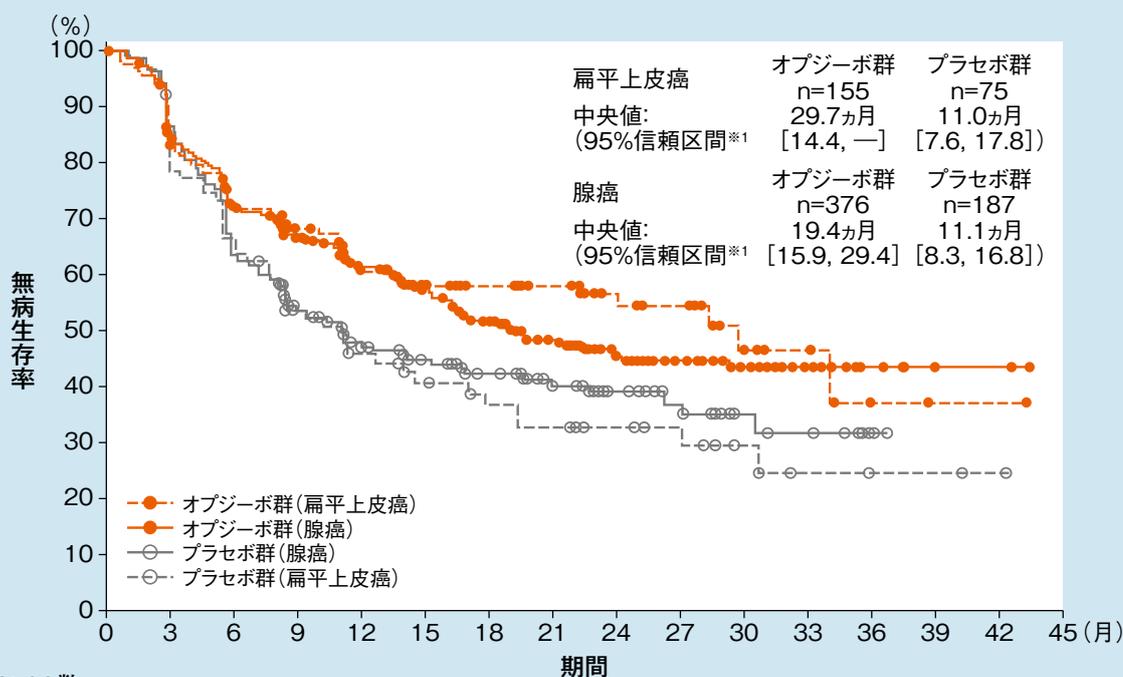
〈食道癌における術後補助療法〉

7.16 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。

●組織学的分類別の無病生存期間(DFS)<sup>57)</sup> [主要評価項目・サブグループ解析]

組織学的分類別の無病生存期間(DFS)中央値について、扁平上皮癌ではオブジーボ群で29.7ヵ月(95%信頼区間[14.4, —]<sup>\*1)</sup>、プラセボ群で11.0ヵ月(95%信頼区間[7.6, 17.8]<sup>\*1)</sup>)であり、オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.61(95%信頼区間[0.42, 0.88]<sup>\*2)</sup>)でした。また、腺癌ではオブジーボ群で19.4ヵ月(95%信頼区間[15.9, 29.4]<sup>\*1)</sup>、プラセボ群で11.1ヵ月(95%信頼区間[8.3, 16.8]<sup>\*1)</sup>)であり、オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.75(95%信頼区間[0.59, 0.96]<sup>\*2)</sup>)でした。

● DFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(組織学的分類別)



| At risk数      | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| オブジーボ群(腺癌)    | 376 | 305 | 257 | 219 | 178 | 151 | 125 | 99 | 65 | 45 | 32 | 16 | 6  | 3  | 2  | 0  |
| オブジーボ群(扁平上皮癌) | 155 | 124 | 106 | 87  | 71  | 61  | 56  | 48 | 27 | 23 | 9  | 6  | 2  | 1  | 1  | 0  |
| プラセボ群(腺癌)     | 187 | 156 | 114 | 92  | 68  | 57  | 47  | 37 | 26 | 18 | 11 | 9  | 3  | 0  | 0  | 0  |
| プラセボ群(扁平上皮癌)  | 75  | 58  | 49  | 34  | 28  | 23  | 18  | 16 | 12 | 10 | 6  | 3  | 2  | 2  | 1  | 0  |

※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

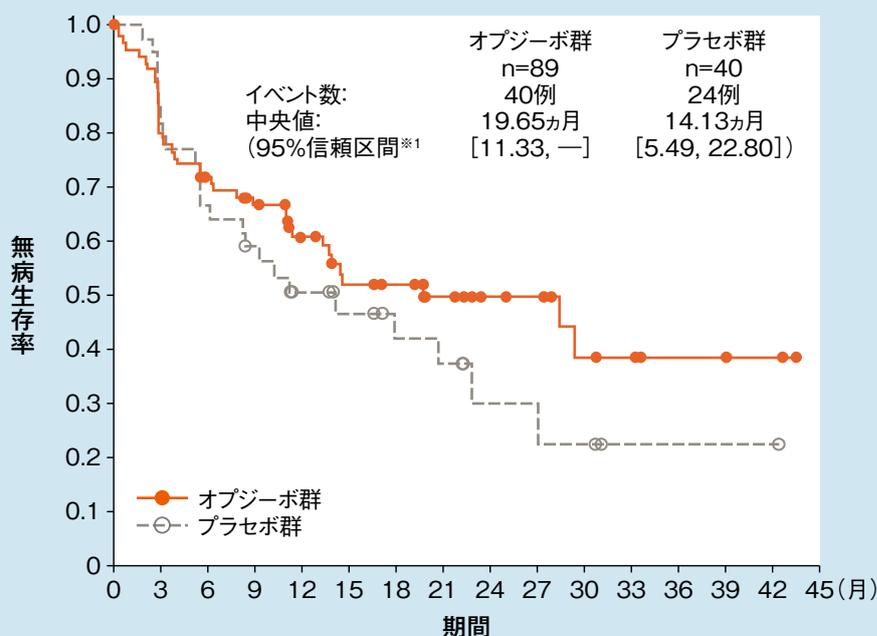
4. 効能又は効果(一部抜粋)  
 食道癌における術後補助療法  
 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)  
 〈食道癌における術後補助療法〉  
 5.18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。  
 5.19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
 5.20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)  
 〈食道癌における術後補助療法〉  
 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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(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。  
 〈食道癌における術後補助療法〉  
 7.16 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。

●PD-L1発現状況別の無病生存期間(DFS)<sup>56,57</sup> [探索的評価項目][サブグループ解析]

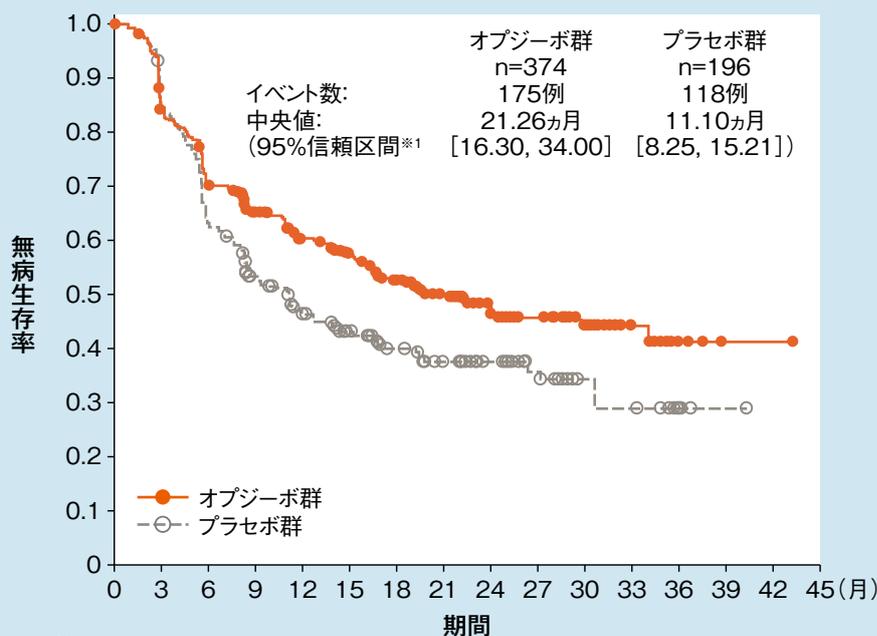
PD-L1発現状況別の無病生存期間(DFS) (実施医療機関の医師判定) 中央値について、PD-L1発現 $\geq$ 1%ではオプジーボ群で19.65ヵ月(95%信頼区間[11.33, —]<sup>\*1</sup>)、プラセボ群で14.13ヵ月(95%信頼区間[5.49, 22.80]<sup>\*1</sup>)であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.75(95%信頼区間[0.45, 1.24]<sup>\*2</sup>)でした。また、PD-L1発現 $<$ 1%ではオプジーボ群で21.26ヵ月(95%信頼区間[16.30, 34.00]<sup>\*1</sup>)、プラセボ群で11.10ヵ月(95%信頼区間[8.25, 15.21]<sup>\*1</sup>)であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.73(95%信頼区間[0.57, 0.92]<sup>\*2</sup>)でした。

● PD-L1 $\geq$ 1%



| At risk数 | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| オプジーボ群   | 89 | 68 | 58 | 50 | 37 | 27 | 25 | 20 | 12 | 11 | 7  | 6  | 3  | 3  | 2  | 0  |
| プラセボ群    | 40 | 31 | 26 | 21 | 15 | 12 | 9  | 8  | 4  | 4  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  |

● PD-L1 $<$ 1%



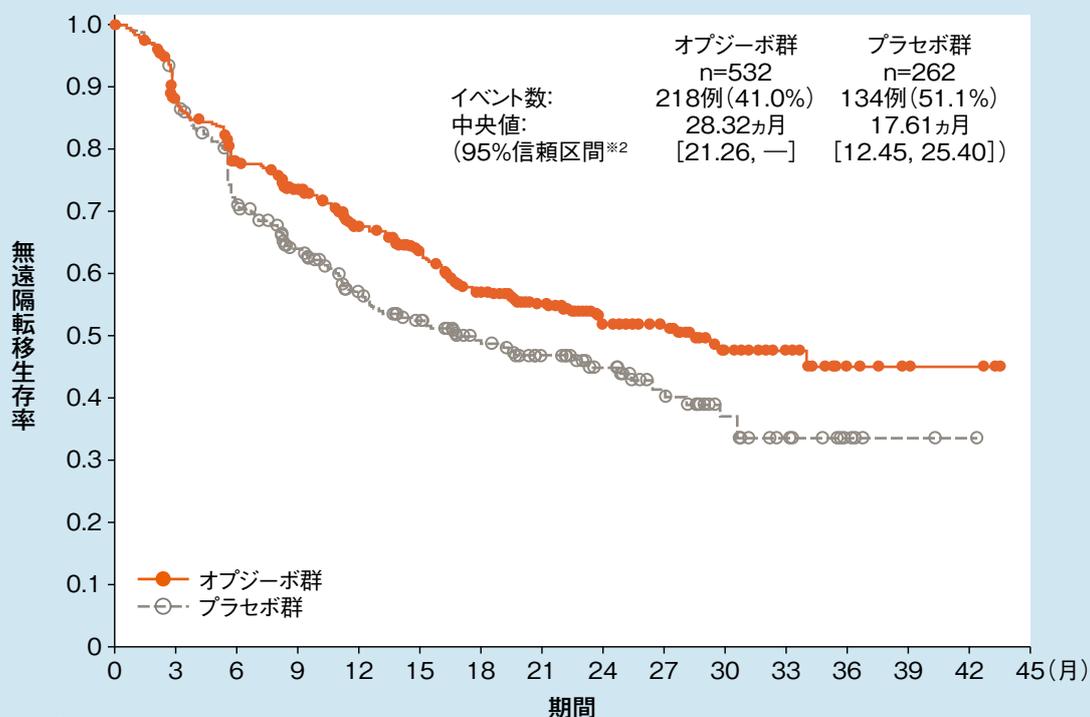
| At risk数 | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| オプジーボ群   | 374 | 303 | 253 | 209 | 177 | 155 | 130 | 105 | 66 | 49 | 31 | 15 | 5  | 1  | 1  | 0  |
| プラセボ群    | 196 | 165 | 122 | 95  | 74  | 62  | 50  | 41  | 31 | 23 | 13 | 11 | 4  | 1  | 0  | 0  |

※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

●無遠隔転移生存期間 (DMFS)<sup>56,57)</sup> [探索的評価項目]

無遠隔転移生存期間 (DMFS)<sup>※1</sup> (実施医療機関の医師判定) 中央値はオプジーボ群で28.32ヵ月 (95%信頼区間 [21.26, —]<sup>※2</sup>)、プラセボ群で17.61ヵ月 (95%信頼区間 [12.45, 25.40]<sup>※2</sup>) であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.74 (95%信頼区間 [0.60, 0.92]<sup>※3</sup>) でした。

● DMFS (実施医療機関の医師判定) のKaplan-Meier曲線



| At risk数 | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| オプジーボ群   | 532 | 449 | 392 | 332 | 276 | 235 | 195 | 160 | 102 | 75 | 44 | 23 | 8  | 4  | 3  | 0  |
| プラセボ群    | 262 | 226 | 180 | 142 | 113 | 93  | 77  | 64  | 46  | 33 | 21 | 14 | 5  | 2  | 1  | 0  |

※1:無作為化から最初に遠隔転移が認められた日、又は死亡日 (死因は問わない) のいずれか早い時点までの期間

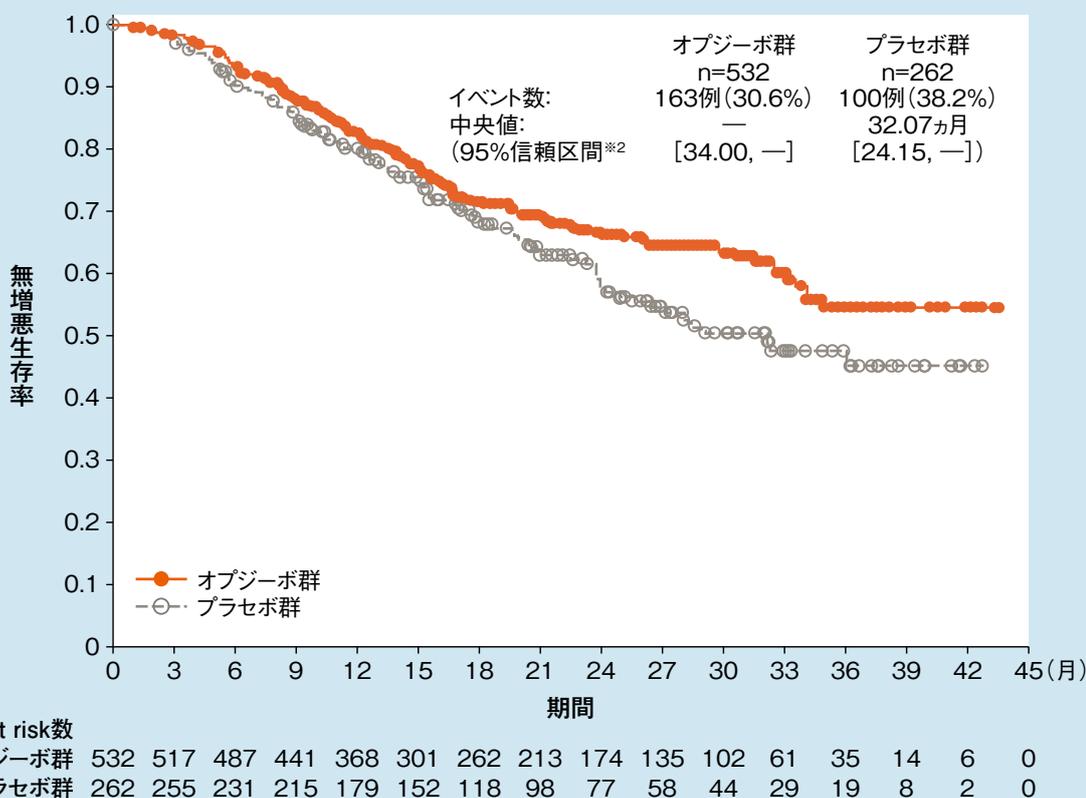
※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●二次治療までの無増悪生存期間(PFS2)<sup>56,57)</sup>〔探索的評価項目〕

二次治療までの無増悪生存期間(PFS2)<sup>\*1)</sup>(実施医療機関の医師判定)中央値はオプジーボ群で未達(95%信頼区間[34.00, —]<sup>\*2)</sup>、プラセボ群で32.07ヵ月(95%信頼区間[24.15, —]<sup>\*2)</sup>であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.77(95%信頼区間[0.60, 0.99]<sup>\*3)</sup>でした。

● PFS2(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線



※1:無作為化から1回目の後治療後の病勢進行、2回目の後治療開始又は死亡までの期間

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を層別因子としたCox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道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(一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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(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。

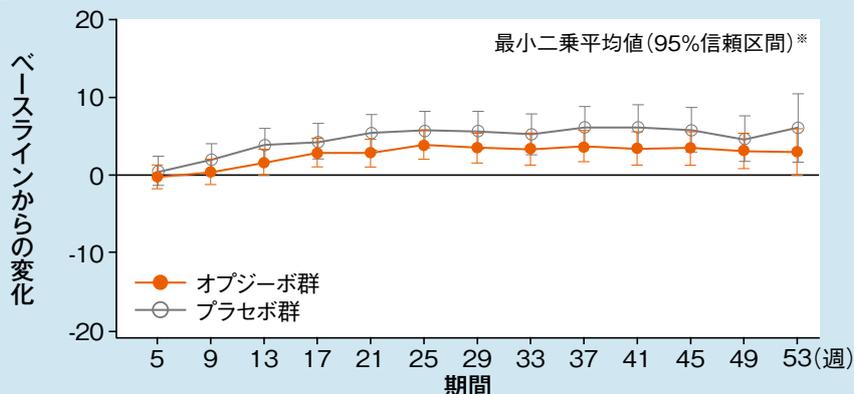
〈食道癌における術後補助療法〉

7.16 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。

●健康関連QOLの評価<sup>57)</sup> [探索的評価項目] [参考情報]

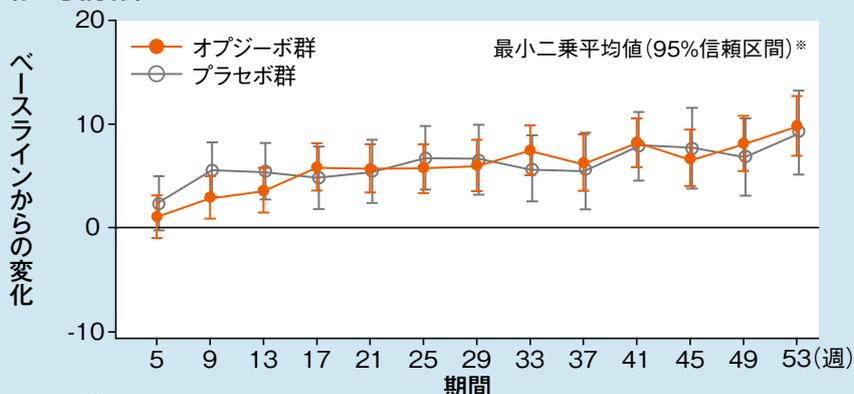
FACT-E及びEQ-5Dを用いて健康関連QOLを評価した結果は、以下の通りでした。

● FACT-E (参考情報)



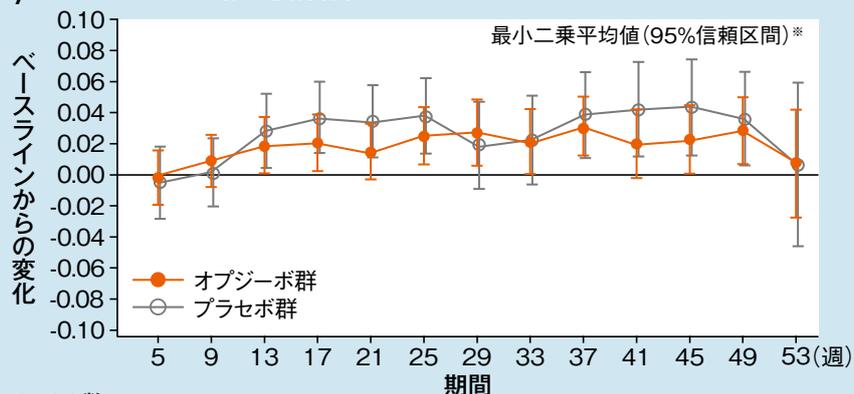
| At risk数 | 5   | 9   | 13  | 17  | 21  | 25  | 29  | 33  | 37  | 41  | 45  | 49  | 53(週) |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| オプジーボ群   | 439 | 410 | 375 | 319 | 303 | 289 | 274 | 272 | 257 | 251 | 232 | 217 | 45    |
| プラセボ群    | 227 | 217 | 200 | 174 | 168 | 154 | 136 | 134 | 124 | 106 | 99  | 96  | 20    |

● EQ-5D VAS (参考情報)



| At risk数 | 5   | 9   | 13  | 17  | 21  | 25  | 29  | 33  | 37  | 41  | 45  | 49  | 53(週) |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| オプジーボ群   | 446 | 420 | 383 | 323 | 312 | 299 | 280 | 283 | 268 | 256 | 241 | 221 | 48    |
| プラセボ群    | 220 | 219 | 202 | 172 | 169 | 155 | 136 | 131 | 124 | 108 | 100 | 96  | 21    |

● EQ-5D Utility Index Score (参考情報)



| At risk数 | 5   | 9   | 13  | 17  | 21  | 25  | 29  | 33  | 37  | 41  | 45  | 49  | 53(週) |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| オプジーボ群   | 445 | 419 | 386 | 322 | 310 | 300 | 279 | 282 | 265 | 256 | 241 | 221 | 48    |
| プラセボ群    | 217 | 214 | 198 | 170 | 167 | 154 | 137 | 129 | 123 | 109 | 97  | 95  | 20    |

※:MMRM解析

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道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(一部抜粋)

〈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]

## 安全性(全症例)<sup>56)</sup>

副作用は、オプジーボ群で70.7%(376例)、プラセボ群で45.8%(119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、疲労16.9%(90例)、下痢16.5%(88例)、そう痒症10.0%(53例)でした。プラセボ群で発現率が10%以上の副作用は、下痢15.0%(39例)、疲労11.2%(29例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で7.5%(40例)、プラセボ群で2.7%(7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、肺臓炎1.1%(6例)、心筋炎0.6%(3例)、肺炎0.4%(2例)、下痢0.4%(2例)、敗血症0.4%(2例)、大腸炎0.4%(2例)、間質性肺疾患0.4%(2例)でした。プラセボ群で2例以上に認められた重篤な副作用は、肺臓炎0.8%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で9.0%(48例)、プラセボ群で3.1%(8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、肺臓炎1.9%(10例)、心筋炎0.6%(3例)、発疹0.6%(3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.4%(2例)、自己免疫性肝炎0.4%(2例)、肺炎0.4%(2例)、そう痒症0.4%(2例)、乾癬0.4%(2例)、敗血症0.4%(2例)でした。プラセボ群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、肺臓炎0.8%(2例)でした。

投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与後30日以内)に死亡に至った有害事象は、オプジーボ群で13例(悪性新生物進行7例、心停止1例、自殺既遂1例、悪性新生物進行/頭蓋内出血1例、心筋梗塞1例、誤嚥性肺炎1例、中枢神経系転移1例)、プラセボ群で11例(悪性新生物進行6例、気胸1例、再発癌1例、亜急性心内膜炎1例、全身健康状態悪化1例、胆管閉塞1例)に認められました。これらの死亡について、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

### 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(532例) |           |         | プラセボ群(260例) |           |         |
|                       | 全 Grade      | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade     | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用                  | 376(70.7)    | 71(13.3)  | 1(0.2)* | 119(45.8)   | 15(5.8)   | 0       |
| 疲労                    | 90(16.9)     | 6(1.1)    | 0       | 29(11.2)    | 1(0.4)    | 0       |
| 下痢                    | 88(16.5)     | 2(0.4)    | 0       | 39(15.0)    | 2(0.8)    | 0       |
| そう痒症                  | 53(10.0)     | 2(0.4)    | 0       | 9(3.5)      | 0         | 0       |
| 発疹                    | 52(9.8)      | 4(0.8)    | 0       | 10(3.8)     | 1(0.4)    | 0       |
| 甲状腺機能低下症              | 50(9.4)      | 0         | 0       | 4(1.5)      | 0         | 0       |
| 悪心                    | 47(8.8)      | 0         | 0       | 13(5.0)     | 0         | 0       |
| 甲状腺機能亢進症              | 35(6.6)      | 0         | 0       | 1(0.4)      | 0         | 0       |
| 関節痛                   | 30(5.6)      | 1(0.2)    | 0       | 4(1.5)      | 0         | 0       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 29(5.5)      | 2(0.4)    | 0       | 10(3.8)     | 0         | 0       |
| 無力症                   | 28(5.3)      | 0         | 0       | 4(1.5)      | 0         | 0       |

MedDRA ver 23.0J CTCAE ver 4.0

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、1と判断されたものを「副作用」として取り扱いました(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)。

※:治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されましたが、治験責任医師がDFSの中間解析のデータベースロック後に再評価を行い、「関連なし」に修正されました

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

##### 〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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(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。

##### 〈食道癌における術後補助療法〉

7.16 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。

患者背景 (日本人部分集団)<sup>56)</sup>

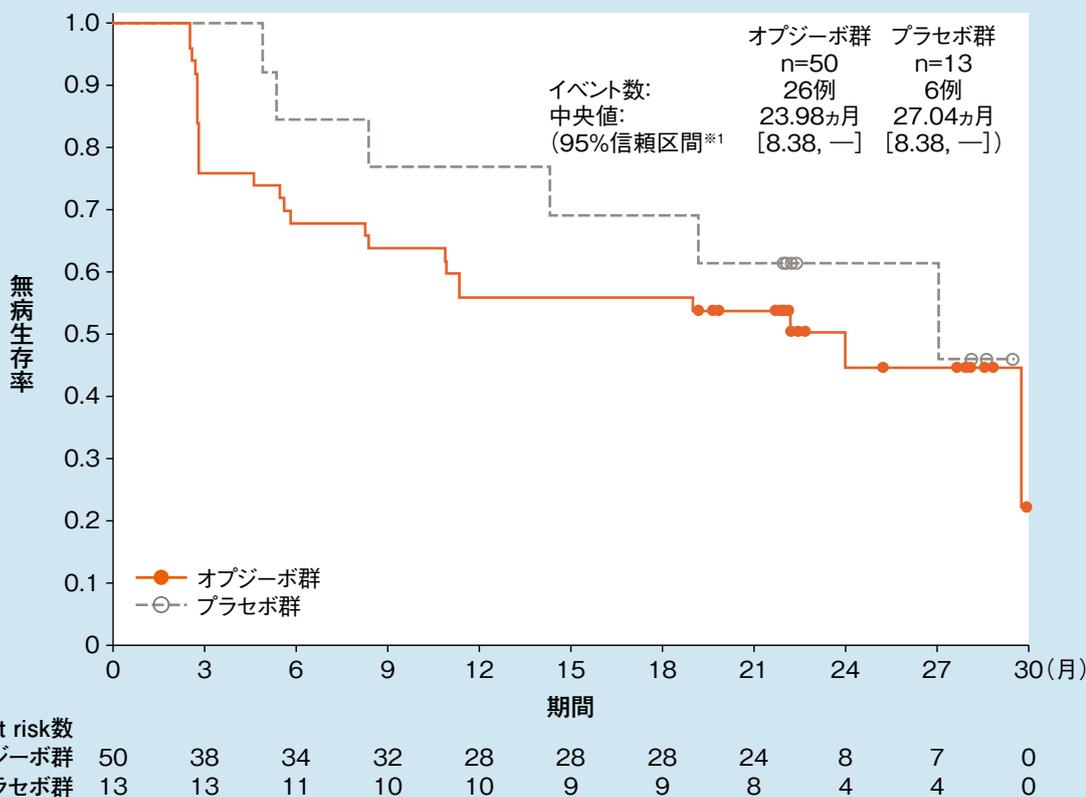
|                                   |                 | オプジーボ群 (50例) | プラセボ群 (13例)  |
|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------|
| 性別、例数 (%)                         | 男性              | 41 (82.0)    | 11 (84.6)    |
|                                   | 女性              | 9 (18.0)     | 2 (15.4)     |
| 年齢                                | 平均年齢            | 65.1         | 62.5         |
|                                   | 中央値 (最小値～最大値)、歳 | 66.5 (41～82) | 65.0 (44～78) |
|                                   | 65歳未満、例数 (%)    | 22 (44.0)    | 5 (38.5)     |
|                                   | 65歳以上、例数 (%)    | 28 (56.0)    | 8 (61.5)     |
| ECOG PS、例数 (%)                    | 0               | 36 (72.0)    | 13 (100.0)   |
|                                   | 1               | 14 (28.0)    | 0            |
| 喫煙歴、例数 (%)                        | あり (現在 / 過去)    | 45 (90.0)    | 11 (84.6)    |
|                                   | なし              | 5 (10.0)     | 2 (15.4)     |
|                                   | 不明              | 0            | 0            |
| 病変部位 (初回診断時)、例数 (%)               | 食道              | 44 (88.0)    | 12 (92.3)    |
|                                   | 食道胃接合部          | 6 (12.0)     | 1 (7.7)      |
| 病期 <sup>*1</sup> (初回診断時)、例数 (%)   | I期              | 0            | 0            |
|                                   | II期             | 3 (6.0)      | 2 (15.4)     |
|                                   | III期            | 47 (94.0)    | 11 (84.6)    |
|                                   | IV期             | 0            | 0            |
| 組織学的分類 <sup>*2</sup> 、例数 (%)      | 腺癌              | 7 (14.0)     | 1 (7.7)      |
|                                   | 扁平上皮癌           | 43 (86.0)    | 12 (92.3)    |
|                                   | その他             | 0            | 0            |
| 組織学的Grade分類 <sup>*2</sup> 、例数 (%) | Grade 1         | 7 (14.0)     | 3 (23.1)     |
|                                   | Grade 2         | 31 (62.0)    | 8 (61.5)     |
|                                   | Grade 3         | 7 (14.0)     | 0            |
|                                   | Grade 4         | 0            | 0            |
|                                   | Grade X         | 5 (10.0)     | 2 (15.4)     |
| 腫瘍の病理学的分類 <sup>*2</sup> 、例数 (%)   | ypT0            | 5 (10.0)     | 1 (7.7)      |
|                                   | ypT1            | 8 (16.0)     | 0            |
|                                   | ypT2            | 14 (28.0)    | 4 (30.8)     |
|                                   | ypT3            | 22 (44.0)    | 8 (61.5)     |
|                                   | ypT4            | 1 (2.0)      | 0            |
|                                   | 不明              | 0            | 0            |
| 病理学的リンパ節転移 <sup>*2</sup> 、例数 (%)  | ypN0            | 19 (38.0)    | 10 (76.9)    |
|                                   | ypN1            | 18 (36.0)    | 3 (23.1)     |
|                                   | ypN2            | 10 (20.0)    | 0            |
|                                   | ypN3            | 3 (6.0)      | 0            |
|                                   | 不明              | 0            | 0            |
| 完全切除から無作為化までの期間、例数 (%)            | < 4週間           | 1 (2.0)      | 0            |
|                                   | 4～< 10週間        | 23 (46.0)    | 5 (38.5)     |
|                                   | 10～< 16週間       | 24 (48.0)    | 8 (61.5)     |
|                                   | ≥ 16週間          | 2 (4.0)      | 0            |
| HER2遺伝子 <sup>*2</sup> 、例数 (%)     | 陽性              | 0            | 0            |
|                                   | 陰性              | 4 (8.0)      | 1 (7.7)      |
|                                   | 不明              | 1 (2.0)      | 0            |
|                                   | 報告なし            | 45 (90.0)    | 12 (92.3)    |
| PD-L1 発現状況、例数 (%)                 | ≥ 1%            | 10 (20.0)    | 3 (23.1)     |
|                                   | < 1%            | 32 (64.0)    | 10 (76.9)    |
|                                   | 判定不能 / 評価不能     | 8 (16.0)     | 0            |
|                                   | 判定不能            | 1 (2.0)      | 0            |
|                                   | 評価不能            | 7 (14.0)     | 0            |

※1:AJCC 第7版による分類  
 ※2:症例報告書(CRF)の情報

●無病生存期間(DFS)<sup>56)</sup> [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、無病生存期間(DFS)中央値はオプジーボ群で23.98ヵ月(95%信頼区間[8.38, -]<sup>\*1)</sup>、プラセボ群で27.04ヵ月(95%信頼区間[8.38, -]<sup>\*1)</sup>であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は1.36(95%信頼区間[0.56, 3.32]<sup>\*2)</sup>でした。

● DFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線



※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

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道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(一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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(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。

〈食道癌における術後補助療法〉

7.16 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。

安全性 (日本人部分集団)<sup>56)</sup>

日本人部分集団において、副作用はオプジーボ群で56.0% (28例)、プラセボ群で46.2% (6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14.0% (7例)、甲状腺機能低下症12.0% (6例) でした。プラセボ群で発現率が10%以上の副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15.4% (2例) でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で14.0% (7例)、プラセボ群で7.7% (1例) に認められました。オプジーボ群で認められた重篤な副作用は、間質性肺疾患4.0% (2例)、肺炎2.0% (1例)、アミラーゼ増加2.0% (1例)、带状疱疹2.0% (1例)、リパーゼ増加2.0% (1例)、肺臓炎2.0% (1例)、痙攣発作2.0% (1例) でした。プラセボ群で認められた重篤な副作用は、胆管炎7.7% (1例) でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で8.0% (4例)、プラセボ群で7.7% (1例) に認められました。オプジーボ群で認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患2.0% (1例)、肺炎2.0% (1例)、肺臓炎2.0% (1例)、痙攣発作2.0% (1例) でした。プラセボ群で認められた投与中止に至った副作用は、胆管炎7.7% (1例) でした。

本試験の日本人部分集団において、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

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 (50例) |           |         | プラセボ群 (13例) |           |         |
|                       | 全 Grade      | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade     | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用                  | 28 (56.0)    | 8 (16.0)  | 0       | 6 (46.2)    | 1 (7.7)   | 0       |
| 発疹                    | 7 (14.0)     | 1 (2.0)   | 0       | 0           | 0         | 0       |
| 甲状腺機能低下症              | 6 (12.0)     | 0         | 0       | 1 (7.7)     | 0         | 0       |
| 間質性肺疾患                | 3 (6.0)      | 1 (2.0)   | 0       | 0           | 0         | 0       |
| 带状疱疹                  | 2 (4.0)      | 1 (2.0)   | 0       | 1 (7.7)     | 0         | 0       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (2.0)      | 0         | 0       | 1 (7.7)     | 0         | 0       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.0)      | 0         | 0       | 2 (15.4)    | 0         | 0       |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加         | 1 (2.0)      | 0         | 0       | 1 (7.7)     | 0         | 0       |
| そう痒症                  | 1 (2.0)      | 0         | 0       | 1 (7.7)     | 0         | 0       |
| 胆管炎                   | 0            | 0         | 0       | 1 (7.7)     | 1 (7.7)   | 0       |

MedDRA ver 23.0J CTCAE ver 4.0

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、1と判断されたものを「副作用」として取り扱いました (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)。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

食道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 (一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回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カ月間までとする。

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。

〈食道癌における術後補助療法〉

7.16 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。



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

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

|       | 承認番号             | 販売開始     | 薬価記載     |
|-------|------------------|----------|----------|
| 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<br>点滴静注<br>20mg        | オプジーボ<br>点滴静注<br>100mg | オプジーボ<br>点滴静注<br>120mg | オプジーボ<br>点滴静注<br>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                     | 60mg                   | 300mg                  | 720mg                  |
|                               | クエン酸ナトリウム水和物                 | 11.76mg                | 58.8mg                 | 141mg                  |
|                               | 塩化ナトリウム                      | 5.84mg                 | 29.2mg                 | 35.0mg                 |
|                               | ジエチレントリアミン五酢酸                | 0.01576mg              | 0.0788mg               | 0.0946mg               |
|                               | ポリソルベート80                    | 0.4mg                  | 2mg                    | 2.4mg                  |
|                               | pH調節剤 2成分                    | 適量                     | 適量                     | 適量                     |

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名  | オプジーボ<br>点滴静注20mg                     | オプジーボ<br>点滴静注100mg | オプジーボ<br>点滴静注120mg | オプジーボ<br>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
- \*○非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 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]
- \* (非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
- 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5 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。
- 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。
- 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。[17.1.13-17.1.15参照]  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 8 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

- 5.12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 5.14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.15 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/001.html
- 5.16 [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。[17.1.25参照]
- 5.17 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)
- 5.18 [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。[17.1.26、17.1.27参照]  
(食道癌における術後補助療法)
- 5.19 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。
- 5.20 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。
- 5.21 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。[17.1.28参照]  
(原発不明癌)
- 5.22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5.23 [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]  
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5.24 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。
- 5.25 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。[17.1.30参照]
- 5.26 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。[17.1.30参照]
- 5.27 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週間間隔で点滴静注する。  
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
- \* (非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(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療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### (効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

### (悪性黒色腫)

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

### (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。  
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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]

### (非小細胞肺癌における術前補助療法)

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)  
7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

### (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

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

### (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)

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

### (治療不能な進行・再発の胃癌)

7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。  
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]

7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]

### (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)

7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

### (根治切除不能な進行・再発の食道癌)

7.14 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。

7.15 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。[17.1.27参照]

7.16 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。[17.1.27参照]

### (食道癌における術後補助療法)

7.17 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。

### (原発不明癌)

7.18 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。

### (尿路上皮癌における術後補助療法)

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

## 8. 重要な基本的注意

### (効能共通)

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.2参照]

8.4 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]

8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

### (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)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]

9.1.5 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]

9.1.6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.1.7 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。

### 9.2 小児等

(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・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療不能な進行・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。

9.2 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。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)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リーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 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%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、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%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、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%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、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%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 脳炎(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、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、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、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

## 11.2 その他の副作用

### 11.2.1 単独投与<sup>注2)</sup>

|              | 5%以上                            | 1~5%未満   | 1%未満   | 頻度不明   |
|--------------|---------------------------------|--|--|--|
| 血液及びリンパ系障害   | 貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症 | リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少 |  | 単球数減少、好酸球数減少   |
| 心臓障害         |                                 | 徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長                     |  | 心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎  |
| 耳及び迷路障害      |                                 | 回転性めまい、耳不快感、難聴   |  |  |
| 内分泌障害        |                                 | 高リパーゼ血症  | 尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性  |  |
| 眼障害          |                                 |  | 眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害  | フォークト・小柳・原田病   |
| 胃腸障害         | 下痢、悪心                           | 腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘  | 消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血  |  |
| 全身障害         | 疲労(19.7%)、無力症                   | 倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患                                | 口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛   |  |
| 免疫系障害        |                                 |  | リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス  |  |
| 感染症          |                                 |  | 癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染  |  |
| 代謝及び栄養障害     | 食欲減退                            | 高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症                                     | 糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症 | 代謝性アシドーシス、総蛋白減少  |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛                             | 筋肉痛  | 四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直   |  |
| 精神・神経系障害     | 味覚異常、浮動性めまい、頭痛                  | 不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚                      | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻  |  |
| 腎及び尿路障害      | 高クレアチニン血症                       | 頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎                                 | 血中クレアチニン増加、蛋白尿   |  |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 |                                 | 呼吸困難、咳嗽  | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害   |  |
| 皮膚及び皮下組織障害   | そう痒症、発疹                         | 皮膚乾燥、紅斑、びんじょう皮肉炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎                   | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ  | 白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑 |
| 血管障害         |                                 |  | 潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎   |  |
| その他          |                                 |  | 硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎  |  |

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

### 11.2.2 併用投与<sup>注3)</sup>

|              | 5%以上                                   | 1~5%未満   | 1%未満   | 頻度不明      |
|--------------|--|--|--|-----------|
| 血液及びリンパ系障害   | 好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症  | リンパ球減少症  | リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症  |           |
| 心臓障害         |  |  | 頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長  |           |
| 耳及び迷路障害      |  |  | 回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感  |           |
| 内分泌障害        |  |  | 性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性  |           |
| 眼障害          |  | 眼乾燥  | 霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上眼瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病  |           |
| 胃腸障害         | 悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛       | 消化不良、口内乾燥  | 腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻 |           |
| 全身障害         | 疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感                   | 浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患                                    | 顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛   |           |
| 免疫系障害        |  |  | リウマチ因子増加、サルコイドーシス  |           |
| 感染症          |  | 肺感染  | 気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎  |           |
| 代謝及び栄養障害     | 食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症          | 高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症 | 糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症              |           |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛                                    | 関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛  | 筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下                                       | シェーグレン症候群 |
| 精神・神経系障害     | 味覚異常                                   | 浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻                                      | 失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺  |           |
| 腎及び尿路障害      |  |  | 頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎   |           |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 |  | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害                                     | 肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントタンパク質増加、口腔頭痛  |           |
| 皮膚及び皮下組織障害   | 発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群 | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰                    | 皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰  |           |
| 血管障害         |  | 高血圧  | 潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧   |           |
| その他          |  | 体重減少   | 血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛  |           |

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 1.1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
  - 1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
  - 1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
  - 1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
  - 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。
  - 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

- 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。
  - 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 (小児)〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈オブジーボ点滴静注20mg〉 2mL〔1バイアル〕  
〈オブジーボ点滴静注100mg〉 10mL〔1バイアル〕  
〈オブジーボ点滴静注120mg〉 12mL〔1バイアル〕  
〈オブジーボ点滴静注240mg〉 24mL〔1バイアル〕

●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 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

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**

〒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

\* 2023年3月改訂