

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-44/CA209649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[®] 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^{注)}注) 注意-医師等の処方箋により使用すること**OPDIVO[®]**
(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-4538-44/CA209649試験)^{46,47)}

目的

化学療法歴のないHER2陰性^{*1}の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、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)を対象に、オプジーボと化学療法(フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤)併用群の化学療法群に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン

国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対象

化学療法歴のないHER2陰性^{*1}の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、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)患者等^{*2}1581例(日本人109例、CPS \geq 5 955例)
[オプジーボ+化学療法群:789例(日本人57例)、化学療法群:792例(日本人52例)]

投与方法

オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgとXELOX(CapeOX)療法^{*3}を3週間間隔(3週間を1サイクル)で投与、又はオプジーボ240mgとFOLFOX療法^{*4}を2週間間隔(2週間を1サイクル)で投与した。(オプジーボの投与期間は最長24ヵ月)

化学療法群:CapeOX療法を3週間間隔、又はFOLFOX療法を2週間間隔で投与した。

※1:HER2判定不能又は未測定の場合は組み入れ可能とされた。

※2:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

※3:CapeOX療法^{注)}…オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注、カペシタビン1000mg/m²を1日2回、14日間経口投与後、7日間休薬した。

※4:FOLFOX療法^{注)}…オキサリプラチン85mg/m²、ホリナートカルシウム400mg/m²及びフルオロウラシル400mg/m²を2週間間隔で点滴静注した。また、各サイクルの1日目及び2日目に、フルオロウラシル1200mg/m²を1日24時間(又は現地の基準に従って)静脈内持続投与後、12日間休薬した。

注)各薬剤の本邦における用法及び用量

・本邦におけるカペシタビンの用法及び用量(胃癌:白金製剤との併用)は、「体表面積にあわせて次の投与量(1.36m²未満:1,200mg/回、1.36m²以上1.66m²未満:1,500mg/回、1.66m²以上1.96m²未満:1,800mg/回、1.96m²以上:2,100mg/回)を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・本邦におけるフルオロウラシルの用法及び用量(一部抜粋)は、「2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。」である。

・FOLFOX療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外。

・本邦におけるオキサリプラチンの用法及び用量(胃癌)は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

評価項目

有効性 主要評価項目:PD-L1発現状況がCPS \geq 5の症例(以下、CPS \geq 5症例)における、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR^{*4}判定(以下、BICR判定)]

※4:盲検下での独立審査委員会

副次的評価項目:<主 要>PD-L1発現状況がCPS \geq 1の症例(以下、CPS \geq 1症例)及び無作為化されたすべての症例(以下、全症例)におけるOS

<その他>PD-L1発現状況がCPS \geq 10の症例(以下、CPS \geq 10症例)におけるOS、CPS \geq 1、10症例及び全症例におけるPFS[BICR判定]、CPS \geq 1、5、10症例及び全症例における奏効率(ORR)[BICR判定]、最良総合効果(BOR)[BICR判定]

探索的評価項目:奏効期間(DOR)[BICR判定]、症状悪化までの期間(TTSD)等

その他の評価項目:健康関連QOL

安全性 有害事象、臨床検査等

その他の評価項目:各薬剤の投与状況、後治療(薬物療法、放射線及び手術療法を含む)への移行率

46)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-44/CA209649)試験成績(社内資料)承認時評価資料

47)Janjigian YY, et al.: Lancet., 398: 27, 2021.

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

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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

6. 用法及び用量(一部抜粋)

<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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

7.9 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。

7.10 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]

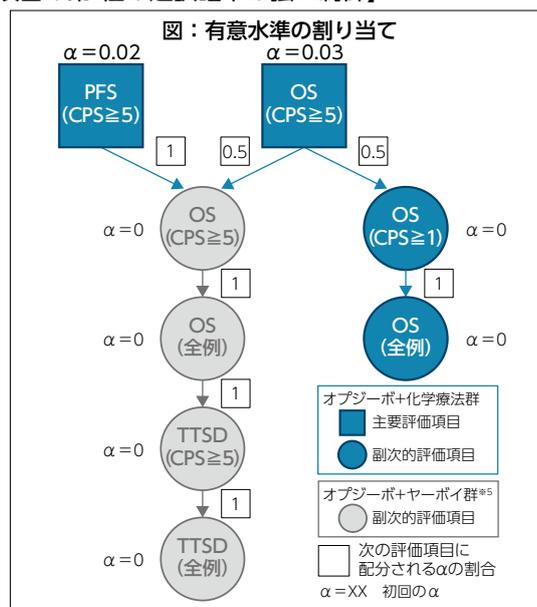
7.11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照]

解析計画

【主要評価項目(検証的な評価項目)及び主要な副次的評価項目の第I種の過誤確率の強い制御】

主要評価項目及び主要な副次的評価項目の有意水準の割り当てには、ボンフェローニ法を用いたグラフィカルアプローチを使用(右図)し、以下の通りに割り当てた。

- ・試験全体で有意水準(両側)を0.05とし、ボンフェローニ法を用いて2つの主要評価項目のCPS \geq 5症例におけるオブジーボ+化学療法群と化学療法群のPFS及びOSの比較にそれぞれ0.02、0.03を割り当てた。
- ・CPS \geq 5症例におけるPFSでオブジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオブジーボ+ヤーパーボイ群^{*5}と化学療法群のCPS \geq 5症例におけるOSの比較に引き継ぐこととした。
- ・CPS \geq 5症例におけるOSでオブジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオブジーボ+化学療法群と化学療法群のCPS \geq 1症例におけるOSの比較、及びオブジーボ+ヤーパーボイ群^{*5}と化学療法群のCPS \geq 5症例におけるOSの比較に均等に配分することとした。さらに、CPS \geq 1症例におけるOSでオブジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオブジーボ+化学療法群と化学療法群の全症例におけるOSの比較に引き継ぐこととした。



【オブジーボ+化学療法群と化学療法群の比較】

主要評価項目:PFSの解析は、CPS \geq 5症例において678件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS \geq 5症例におけるPFSの両側有意水準は0.02とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側98%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OSの中間解析は、CPS \geq 5症例において671件のイベントが発生した時点で実施し、優越性を検証した。CPS \geq 5症例におけるOSの有意水準は、解析時点の実際のOSイベント数に基づいて、O'Brien-Fleming型のLan-DeMets法による α 消費関数を用いて決定した。中間解析時の両側有意水準は0.016とし、上記因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側98.4%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OS及びPFSの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。OS率(12、18、24、36か月時点)及びPFS率(6、12、18、24、36か月時点)はKaplan-Meier法を用いて推定し、その95%信頼区間はGreenwood法及び二重対数変換法を用いて算出した。

副次的評価項目:主要な副次的評価項目であるCPS \geq 1症例及び全症例におけるOSの有意水準は、主要評価項目と同様の方法を用い、解析時点の実際のOSイベント数に基づき決定した。中間解析時の両側有意水準はいずれも0.007とした。主要評価項目と同一の因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較し、投与群間のハザード比とその両側99.3%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。各症例におけるOSの中央値とその両側95%信頼区間及びOS率(12、18、24、36か月時点)とその95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。その他の副次的評価項目であるCPS \geq 1、10症例及び全症例におけるPFSは、上記因子を層別因子とした層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。各症例におけるPFSの中央値とその両側95%信頼区間及びPFS率(6、12、18、24、36か月時点)とその95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。BORは、RECISTガイドライン1.1版を用いてBICRが判定した。CPS \geq 1、5、10症例及び全症例におけるORRとその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。また、投与群間のORRの差の推定値とその両側95%信頼区間はCochran-Mantel-Haenszel法により算出し、上記の層別因子で調整し、関連するオッズ比(Mantel-Haenszel推定量)とその両側95%信頼区間を算出した。

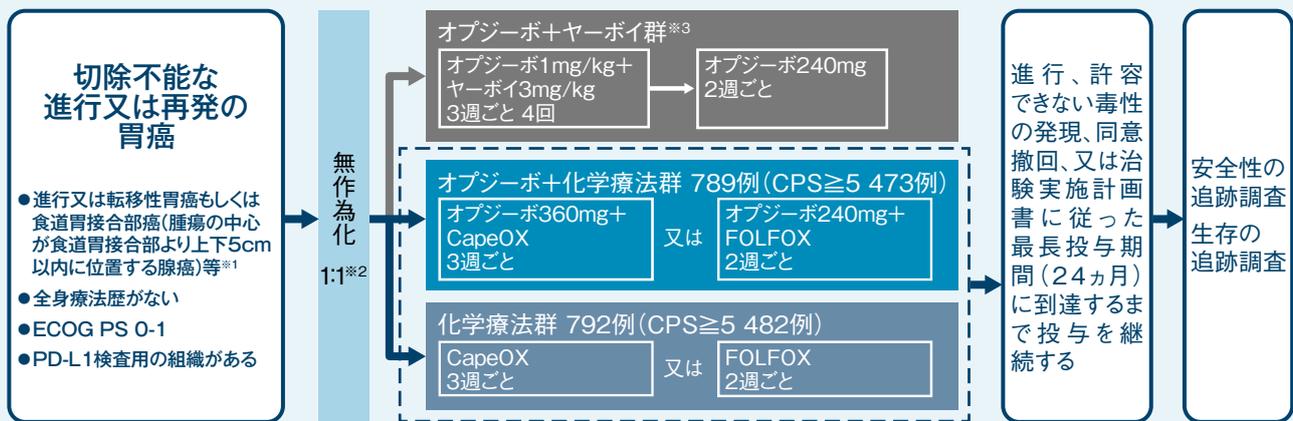
探索的評価項目:CPS \geq 1、5、10症例及び全症例におけるDORは、CR又はPRの症例を対象に、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間を算出した。CPS \geq 1、5、10症例及び全症例におけるTTSDは、Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)のGaCSスコアを用いて評価した。投与群間のハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。

その他の評価項目:健康関連QOLは、FACT-Gaを用いて評価し、ベースラインで評価を受けたCPS \geq 5症例及び全症例で実施された。FACT-Gaのサブスケール(FACT-G、FACT-G7及びGaCS)スコア及び総合スコアについて、各評価時点でのスコア及びベースライン(スクリーニング時)からの変化量の要約統計量を投与群ごとに算出し、それぞれの平均値に対する95%信頼区間を記述統計を用いて算出した。各薬剤の投与状況として投与回数、治療期間、相対用量強度を薬剤別に集計した。後治療(薬物療法、放射線及び手術療法を含む)への移行率を投与群ごとに集計した。

サブグループ解析:事前に規定された患者背景因子(地域、ECOG PS、化学療法レジメン、年齢、性別、人種、原発腫瘍の部位、疾患状態、手術歴、放射線治療歴、組織型、印環細胞、標的病変、転移臓器の数、腹膜転移、肝転移、MSI、PD-L1発現状況)によるOS、PFSのサブグループ解析を行った。CPS \geq 5症例におけるORR、BOR、DOR、TTSD、健康関連QOLについてサブグループ解析を行った。OS、PFSのCPS $<$ 1症例、1 \leq CPS $<$ 5症例、CPS \geq 5症例のサブグループ解析は、事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析した。各症例のOSとPFSの中央値とその95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。投与群間のハザード比とその95%信頼区間は、非層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。

なお、本一部変更承認申請では、オブジーボと化学療法併用時の有効性を検討したオブジーボ+化学療法群及び化学療法群についての評価を行ったため、オブジーボ+ヤーパーボイ群^{*5}については、掲載は省略する。
*5:胃癌に対するオブジーボとヤーパーボイの併用療法は本邦適応外

試験デザイン



【主な除外基準】HER2陽性患者

CapeOX:カペシタビン^{※4}+オキサリプラチン FOLFOX:フルオロウラシル^{※5}+ホリナートカルシウム^{※6}+オキサリプラチン^{※7}

層別因子:地域(アジア、米国、その他)、ECOG PS (0, 1)、化学療法レジメン(CapeOX、FOLFOX)、PD-L1発現状況(TPS \geq 1%、TPS<1%)

有効性 主要評価項目: CPS \geq 5症例における、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS) [BICR判定]
 副次的評価項目: <主要>CPS \geq 1症例及び全症例におけるOS
 <その他>CPS \geq 10症例におけるOS、CPS \geq 1、10症例及び全症例におけるPFS [BICR判定]、CPS \geq 1、5、10症例及び全症例における奏効率(ORR) [BICR判定]

安全性 有害事象、臨床検査等

※1:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた ※2:オプジーボ+化学療法群及び化学療法群の割合
 ※3:試験途中でオプジーボ+ヤーボイ群への新たな組み入れを中止。なお、胃癌におけるオプジーボとヤーボイの併用投与は本邦適応外

投与方法(オプジーボ+化学療法群)

		1サイクル目(3週ごと投与)															2サイクル以降										
オプジーボ + CapeOX (XELOX)		Day 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	……
オプジーボ 360mg 点滴静注		↓																					↓				
CapeOX (XELOX)	オキサリプラチン 130mg/m ² 点滴静注	↓																					↓				
	カペシタビン ^{※4} 2000mg/m ² 経口投与 (1000mg/m ² 1日2回)																										

又は

		1サイクル目(2週ごと投与)										2サイクル以降															
オプジーボ + FOLFOX		Day 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	……
オプジーボ 240mg 点滴静注		↓														↓											
FOLFOX	オキサリプラチン ^{※7} 85mg/m ² 点滴静注	↓														↓											
	ホリナートカルシウム ^{※6} 400mg/m ² 点滴静注	↓														↓											
	フルオロウラシル ^{※5} 400mg/m ² 点滴静注	↓														↓											
	フルオロウラシル ^{※5} 1200mg/m ² 持続静注	→														→											

※4:本邦におけるカペシタビンの用法及び用量(胃癌:白金製剤との併用)は、「体表面積にあわせて次の投与量(1.36m²未満:1,200mg/回、1.36m²以上1.66m²未満:1,500mg/回、1.66m²以上1.96m²未満:1,800mg/回、1.96m²以上:2,100mg/回)を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
 ※5:本邦におけるフルオロウラシルの用法及び用量(一部抜粋)は、「2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合 フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。」である。
 ※6:FOLFOX療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外。
 ※7:本邦におけるオキサリプラチンの用法及び用量(胃癌)は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

臨床成績
胃癌

患者背景 (PD-L1 発現:CPS \geq 5、全症例)

		CPS \geq 5		全症例	
		オプジーボ+ 化学療法群 (473例)	化学療法群 (482例)	オプジーボ+ 化学療法群 (789例)	化学療法群 (792例)
年齢	中央値	63.0歳	62.0歳	62.0歳	61.0歳
	最小値～最大値	18～88歳	23～90歳	18～88歳	21～90歳
性別	男性	331 (70.0%)	349 (72.4%)	540 (68.4%)	560 (70.7%)
	女性	142 (30.0%)	133 (27.6%)	249 (31.6%)	232 (29.3%)
人種	アジア人	119 (25.2%)	117 (24.3%)	186 (23.6%)	189 (23.9%)
	白人	328 (69.3%)	327 (67.8%)	556 (70.5%)	541 (68.3%)
	その他	26 (5.5%)	38 (7.9%)	47 (6.0%)	62 (7.8%)
ECOG PS	0	194 (41.0%)	203 (42.1%)	326 (41.3%)	336 (42.4%)
	1	279 (59.0%)	278 (57.7%)	462 (58.6%)	452 (57.1%)
	2	0	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)
	報告なし	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
疾患状態	局所再発	3 (0.6%)	1 (0.2%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)
	転移	454 (96.0%)	461 (95.6%)	757 (95.9%)	756 (95.5%)
	局所進行	16 (3.4%)	20 (4.1%)	27 (3.4%)	34 (4.3%)
前治療 (薬物療法)	なし	409 (86.5%)	421 (87.3%)	684 (86.7%)	680 (85.9%)
	あり ^{※1}	64 (13.5%)	61 (12.7%)	105 (13.3%)	112 (14.1%)
肝転移	あり	191 (40.4%)	217 (45.0%)	301 (38.1%)	314 (39.6%)
	なし	268 (56.7%)	250 (51.9%)	465 (58.9%)	452 (57.1%)
	報告なし	14 (3.0%)	15 (3.1%)	23 (2.9%)	26 (3.3%)
組織型 (Lauren分類)	腸型	171 (36.2%)	176 (36.5%)	272 (34.5%)	267 (33.7%)
	びまん型	137 (29.0%)	141 (29.3%)	254 (32.2%)	273 (34.5%)
	混合	37 (7.8%)	30 (6.2%)	58 (7.4%)	48 (6.1%)
	不明	128 (27.1%)	135 (28.0%)	205 (26.0%)	204 (25.8%)
腫瘍細胞の PD-L1 発現 ^{※2}	<1%、又は判定不能	363 (76.7%)	362 (75.1%)	662 (83.9%)	665 (84.0%)
	\geq 1%	110 (23.3%)	120 (24.9%)	127 (16.1%)	127 (16.0%)
化学療法レジメン	CapeOX	235 (49.7%)	230 (47.7%)	365 (46.3%)	370 (46.7%)
	FOLFOX	238 (50.3%)	252 (52.3%)	424 (53.7%)	422 (53.3%)

※1:術前又は術後補助化学療法

※2:TPS

4. 効能又は効果 (一部抜粋)
 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)
 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
 5.17 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)
 〈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。
 7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)
 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
 7.9 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。
 7.10 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]
 7.11 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]

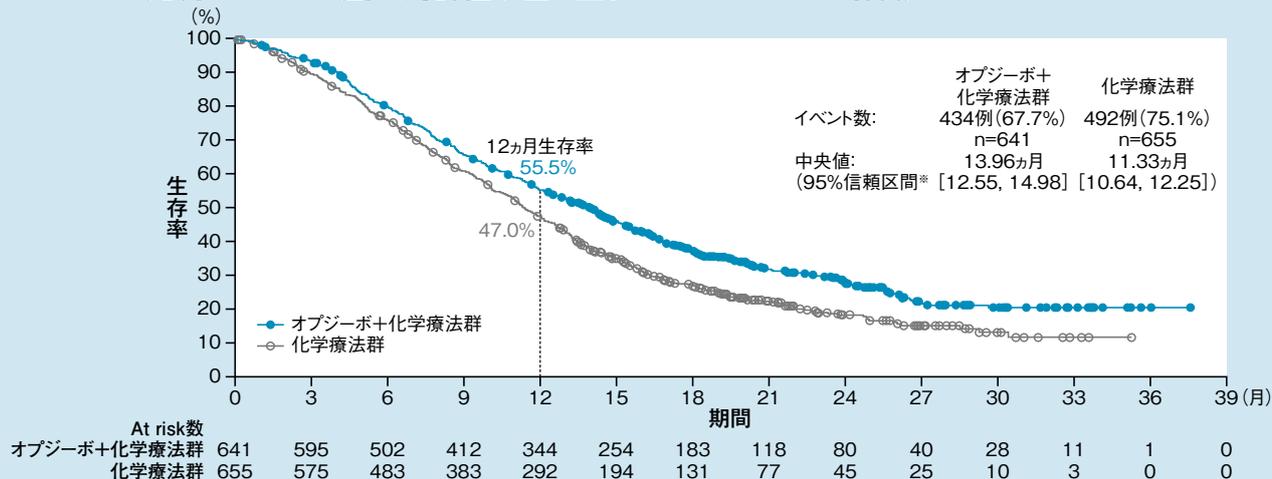
有効性

●全生存期間 (OS)

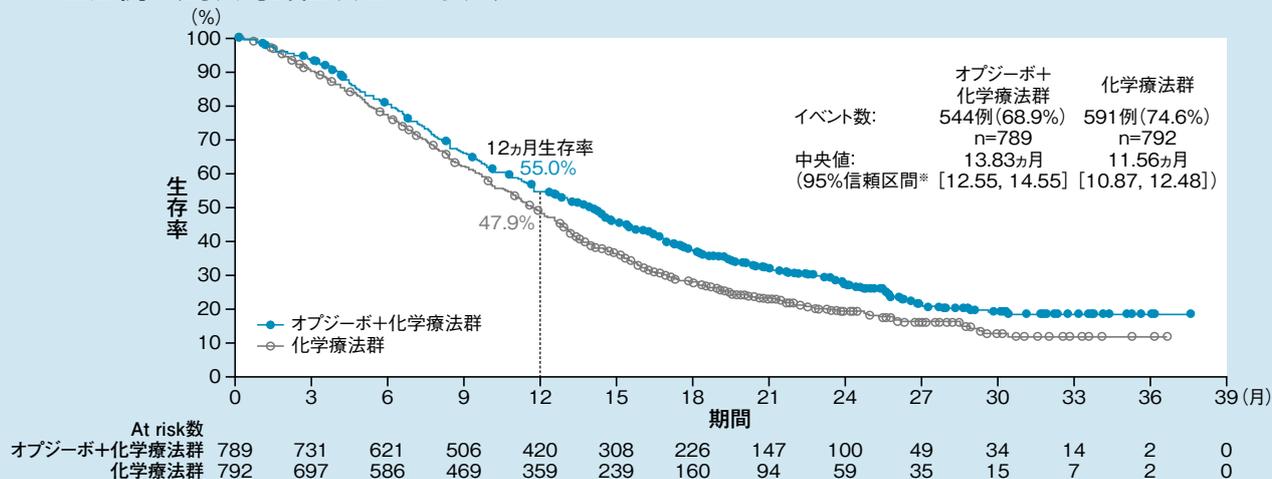
OSのKaplan-Meier曲線^{46,47)}
PD-L1発現:CPS \geq 5 [主要評価項目]



PD-L1発現:CPS \geq 1 [副次的評価項目<主要>・サブグループ解析]



全症例 [副次的評価項目<主要>]



※:Kaplan-Meier法

●全生存期間(OS:CPS \geq 5)〔主要評価項目〕

CPS \geq 5症例における全生存期間(OS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が検証されました(p<0.0001両側:有意水準0.016、層別log-rank検定^{*1)})。OSの中央値は、オプジーボ+化学療法群で14.39ヵ月(95%信頼区間[13.11, 16.23]^{*2)}、化学療法群で11.10ヵ月(95%信頼区間[10.02, 12.09]^{*2)})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.71(98.4%信頼区間[0.59, 0.86]^{*3)})でした。

※1:地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●全生存期間(OS:CPS \geq 1)〔副次的評価項目<主要>・サブグループ解析〕

CPS \geq 1症例における全生存期間(OS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する有意な延長が認められました(p<0.0001両側:有意水準0.007、層別log-rank検定^{*1)})。OSの中央値は、オプジーボ+化学療法群で13.96ヵ月(95%信頼区間[12.55, 14.98]^{*2)}、化学療法群で11.33ヵ月(95%信頼区間[10.64, 12.25]^{*2)})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.77(99.3%信頼区間[0.64, 0.92]^{*3)})でした。

※1:地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●全生存期間(OS:全症例)〔副次的評価項目<主要>〕

全生存期間(OS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する有意な延長が認められました(p=0.0002両側:有意水準0.007、層別log-rank検定^{*1)})。OSの中央値は、オプジーボ+化学療法群で13.83ヵ月(95%信頼区間[12.55, 14.55]^{*2)}、化学療法群で11.56ヵ月(95%信頼区間[10.87, 12.48]^{*2)})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.80(99.3%信頼区間[0.68, 0.94]^{*3)})でした。

※1:地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)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)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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]

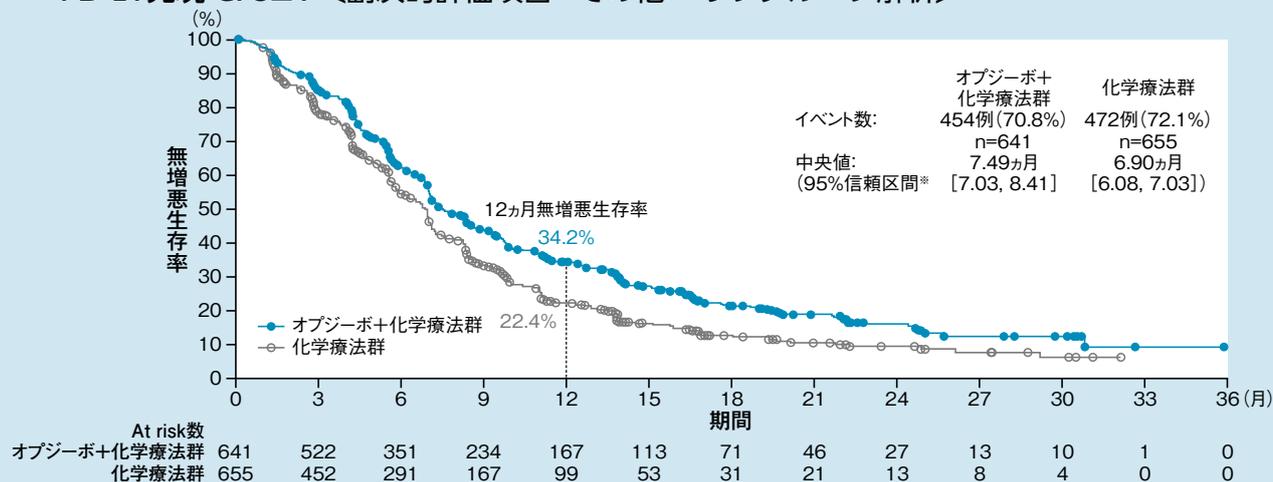
7.11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照]

●無増悪生存期間 (PFS) [BICR判定]

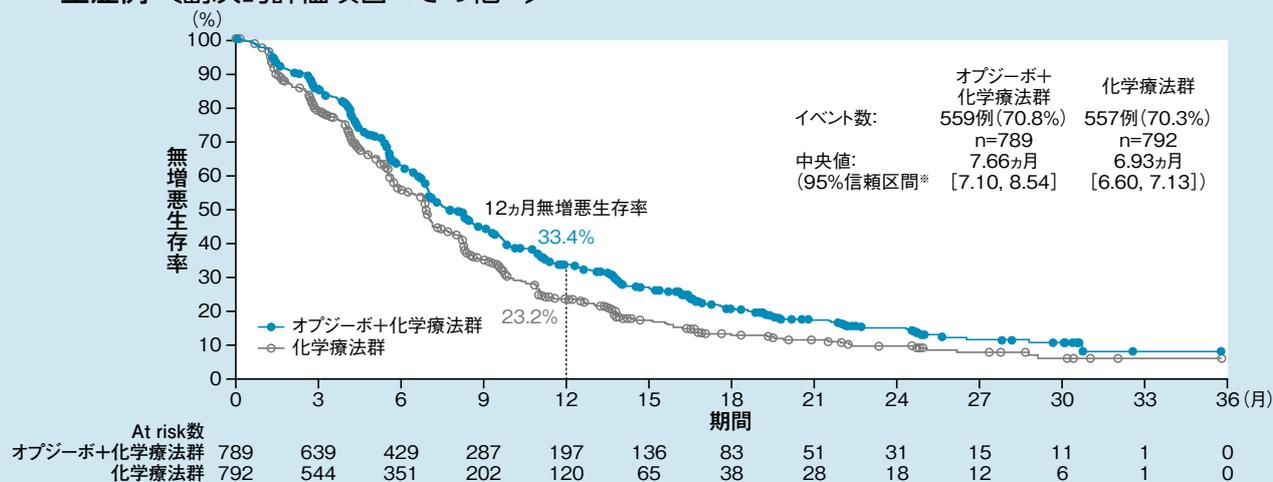
● PFSのKaplan-Meier曲線^{46,47)}
 PD-L1発現:CPS \geq 5 [主要評価項目]



PD-L1発現:CPS \geq 1 [副次的評価項目<その他>・サブグループ解析]



全症例 [副次的評価項目<その他>]



※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS:CPS \geq 5) [BICR判定] [主要評価項目]

CPS \geq 5症例における無増悪生存期間(PFS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が検証されました(p<0.0001両側:有意水準0.02、層別log-rank検定^{*1})。PFSの中央値は、オプジーボ+化学療法群で7.69ヵ月(95%信頼区間[7.03, 9.17]^{*2})、化学療法群で6.05ヵ月(95%信頼区間[5.55, 6.90]^{*2})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.68(98%信頼区間[0.56, 0.81]^{*3})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS:CPS \geq 1) [BICR判定] [副次的評価項目<その他>・サブグループ解析]

CPS \geq 1症例における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オプジーボ+化学療法群で7.49ヵ月(95%信頼区間[7.03, 8.41]^{*1})、化学療法群で6.90ヵ月(95%信頼区間[6.08, 7.03]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.74(95%信頼区間[0.65, 0.85]^{*2})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS:全症例) [BICR判定] [副次的評価項目<その他>]

無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オプジーボ+化学療法群で7.66ヵ月(95%信頼区間[7.10, 8.54]^{*1})、化学療法群で6.93ヵ月(95%信頼区間[6.60, 7.13]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.77(95%信頼区間[0.68, 0.87]^{*2})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)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)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

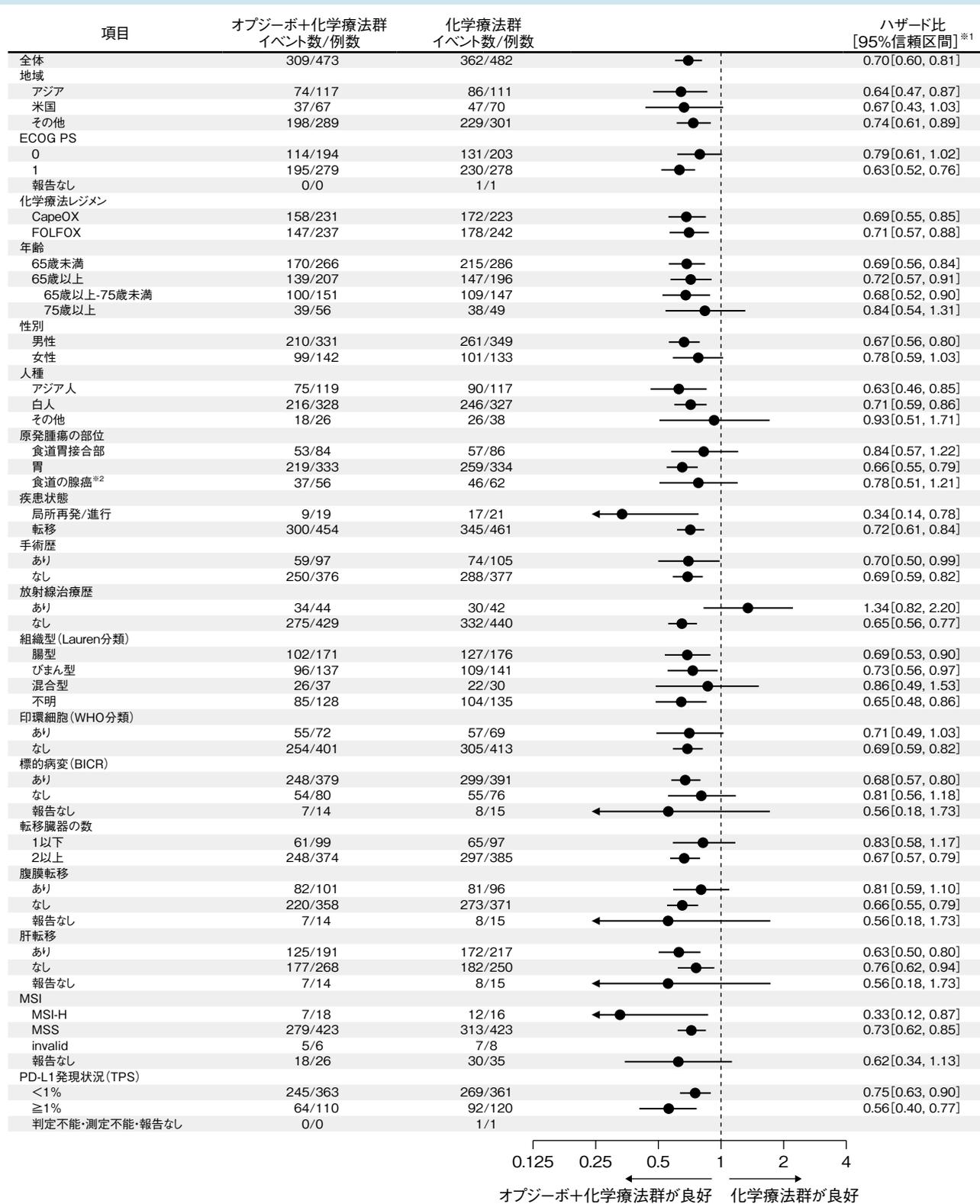
7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]

7.11 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]

●患者背景別の全生存期間(OS:CPS≥5) [主要評価項目・サブグループ解析]

全生存期間(OS)のサブグループ解析は以下の通りでした。

OSのサブグループ解析 (CPS≥5)



*1:非層別Cox比例ハザードモデル ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10人未満のサブセットについては算出しない
*2:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

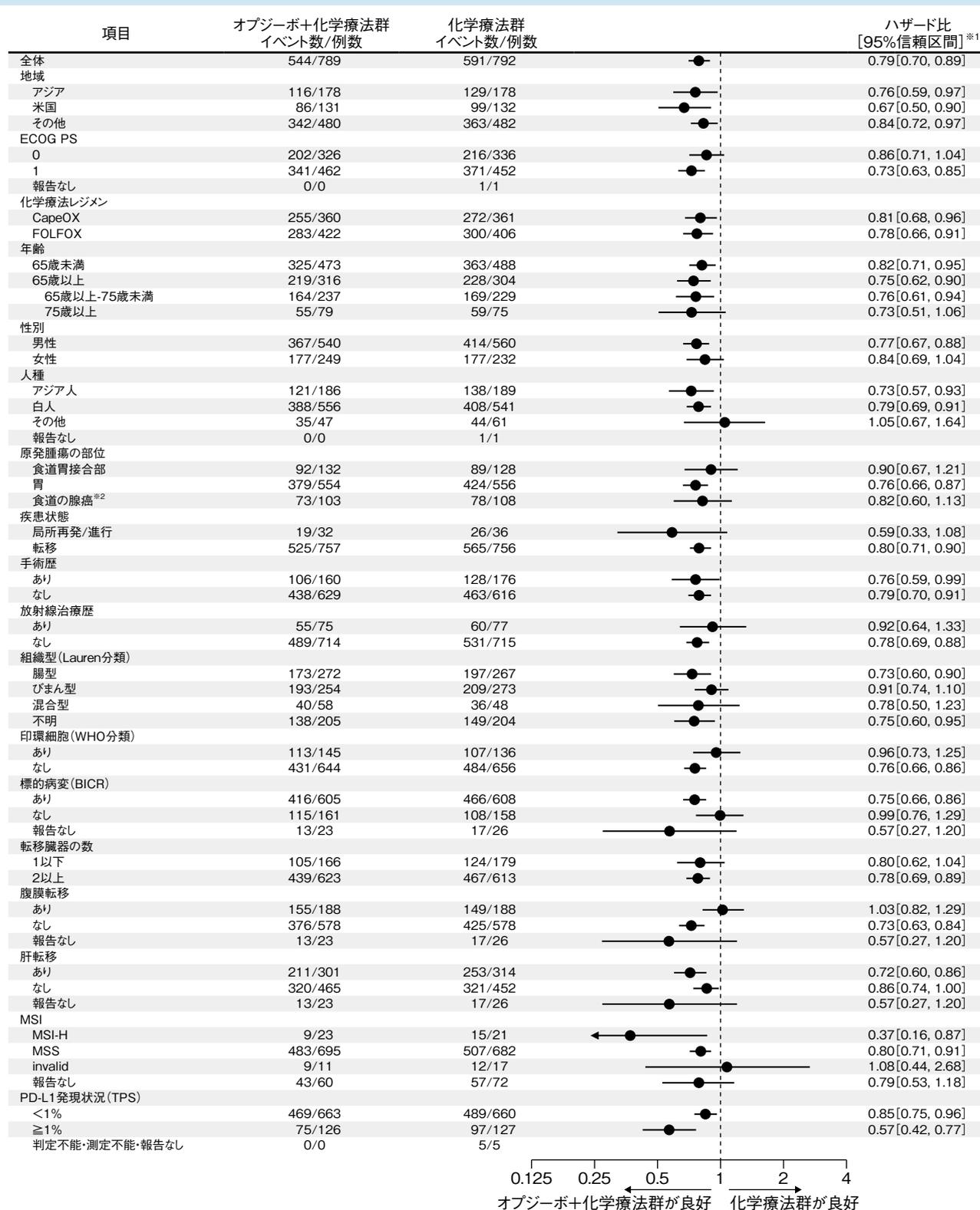
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

●患者背景別の全生存期間(OS:全症例)〔副次的評価項目<主要>・サブグループ解析〕

全生存期間(OS)のサブグループ解析は以下の通りでした。

OSのサブグループ解析(全症例)



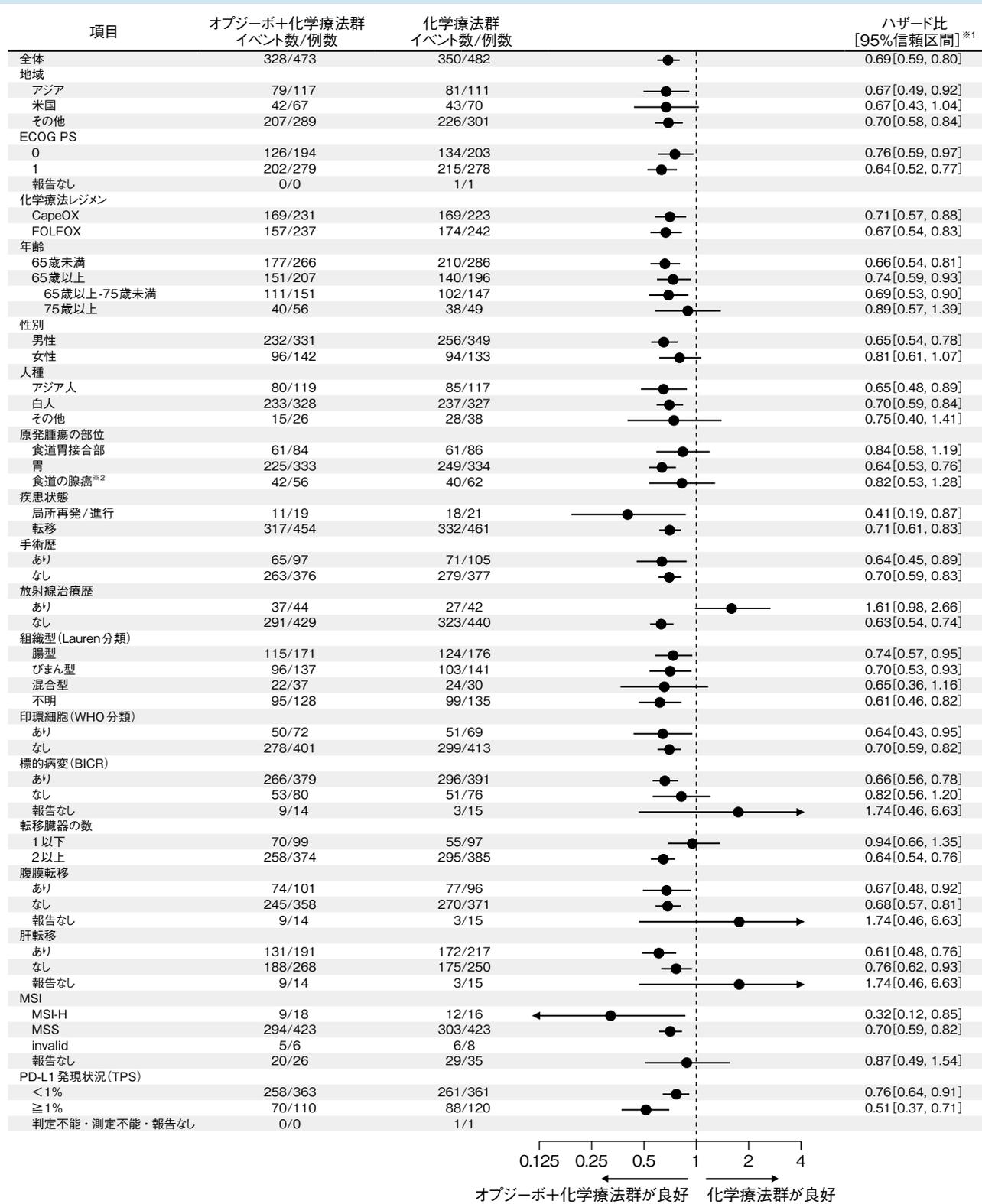
※1:非層別Cox比例ハザードモデル ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10人未満のサブセットについては算出しない
 ※2:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 7.9 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。
- 7.10 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]
- 7.11 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]

●患者背景別の無増悪生存期間(PFS:CPS≥5) [BICR判定] [主要評価項目・サブグループ解析]
 無増悪生存期間(PFS)のサブグループ解析は以下の通りでした。

PFSのサブグループ解析(CPS≥5)



*1:非層別Cox比例ハザードモデル ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10人未満のサブセットについては算出しない
 *2:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

●奏効率(ORR)/最良総合効果(BOR) [BICR判定] CPS \geq 5 [副次的評価項目<その他>・サブグループ解析]

測定可能病変を有するCPS \geq 5症例における奏効率(ORR)は、オプジーボ+化学療法群で59.8%(226/378例、95%信頼区間[54.7, 64.8]^{*1})、化学療法群で45.3%(177/391例、95%信頼区間[40.3, 50.4]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するオッズ比は1.80(95%信頼区間[1.34, 2.41]^{*2,3})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

●奏効率(ORR)/最良総合効果(BOR) [BICR判定] 全症例 [副次的評価項目<その他>]

測定可能病変を有する全症例における奏効率(ORR)は、オプジーボ+化学療法群で58.0%(350/603例、95%信頼区間[54.0, 62.0]^{*1})、化学療法群で46.1%(280/608例、95%信頼区間[42.0, 50.1]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するオッズ比は1.61(95%信頼区間[1.28, 2.02]^{*2,3})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	CPS \geq 5		全症例	
	オプジーボ+ 化学療法群 (378例)	化学療法群 (391例)	オプジーボ+ 化学療法群 (603例)	化学療法群 (608例)
奏効率(ORR) [95%信頼区間] ^{*1}	226(59.8%) [54.7, 64.8]	177(45.3%) [40.3, 50.4]	350(58.0%) [54.0, 62.0]	280(46.1%) [42.0, 50.1]
オッズ比 ^{*2,3} [95%信頼区間]	1.80 [1.34, 2.41]		1.61 [1.28, 2.02]	
最良総合効果(BOR)				
CR	44(11.6%)	27(6.9%)	59(9.8%)	39(6.4%)
PR	182(48.1%)	150(38.4%)	291(48.3%)	241(39.6%)
SD	104(27.5%)	132(33.8%)	171(28.4%)	200(32.9%)
PD	26(6.9%)	42(10.7%)	41(6.8%)	61(10.0%)
NE	22(5.8%)	40(10.2%)	41(6.8%)	67(11.0%)

解析対象:ベースライン時に測定可能病変を有する症例

※1:Clopper-Pearson法

※2:地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)を層別因子とした

※3:Mantel-Haenszel法により層別因子の影響を調整

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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]

7.11 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]

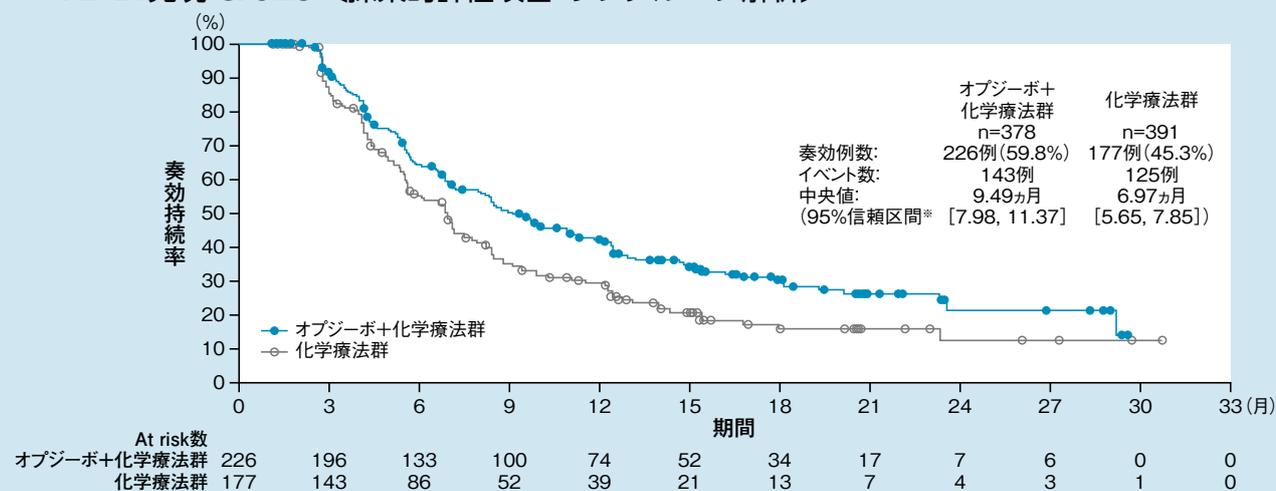
●奏効期間(DOR:CPS \geq 5) [BICR判定] [探索的評価項目・サブグループ解析]

測定可能病変を有するCPS \geq 5症例で奏効が認められたオプジーボ+化学療法群226例、化学療法群177例において、奏効期間(DOR)の中央値は、オプジーボ+化学療法群で9.49ヵ月(95%信頼区間[7.98, 11.37]^{*})、化学療法群で6.97ヵ月(95%信頼区間[5.65, 7.85]^{*})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

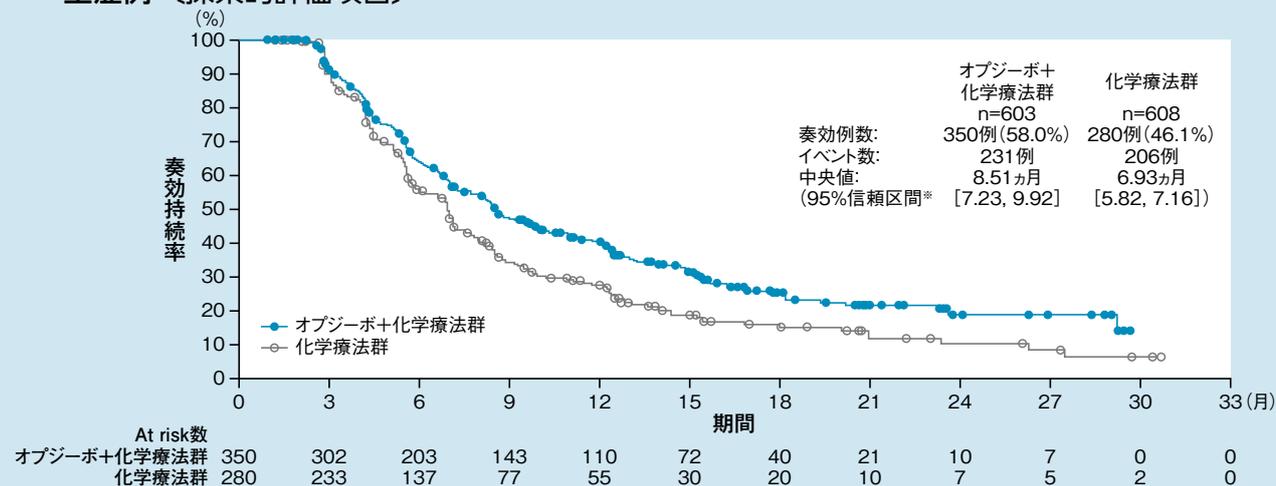
●奏効期間(DOR:全症例) [BICR判定] [探索的評価項目]

測定可能病変を有する全症例で奏効が認められたオプジーボ+化学療法群350例、化学療法群280例において、奏効期間(DOR)の中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.51ヵ月(95%信頼区間[7.23, 9.92]^{*})、化学療法群で6.93ヵ月(95%信頼区間[5.82, 7.16]^{*})でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

● DORのKaplan-Meier曲線^{46,47)}
PD-L1発現:CPS \geq 5 [探索的評価項目・サブグループ解析]



全症例 [探索的評価項目]



解析対象:ベースライン時に測定可能病変を有する症例
※:Kaplan-Meier法

●症状悪化までの期間(TTSD:CPS≥5) [探索的評価項目・サブグループ解析] (参考情報)

CPS≥5症例における症状悪化までの期間(TTSD)の中央値は、オプジーボ+化学療法群では未達(95%信頼区間[22.64, -]^{*1})、化学療法群で12.55ヵ月(95%信頼区間[9.92, -]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.64(95%信頼区間[0.49, 0.83]^{*2})でした。

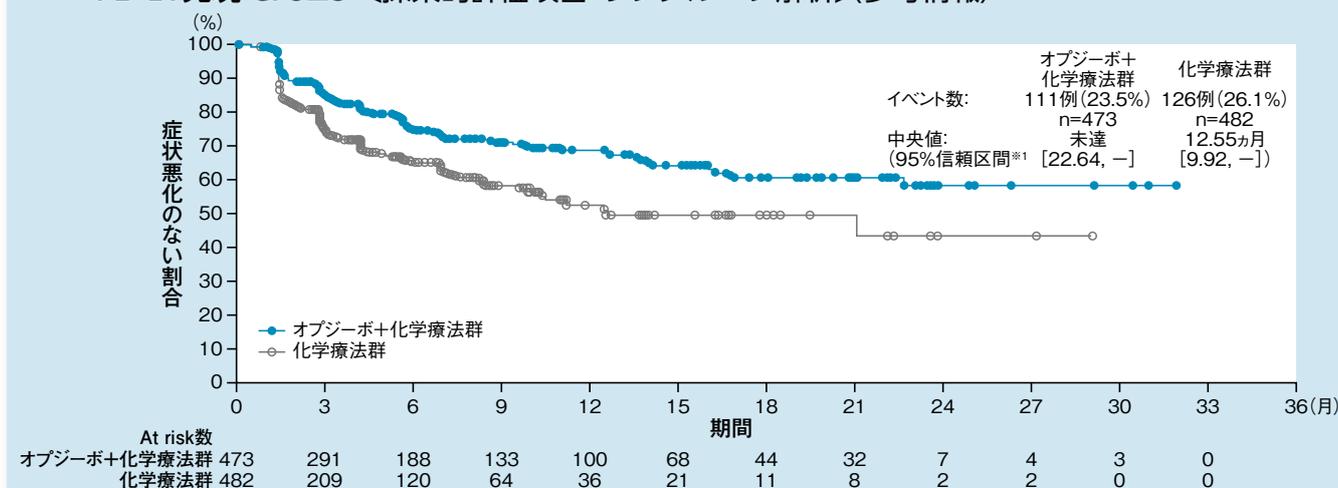
●症状悪化までの期間(TTSD:全症例) [探索的評価項目] (参考情報)

症状悪化までの期間(TTSD)の中央値は、オプジーボ+化学療法群では未達(95%信頼区間[22.64, -]^{*1})、化学療法群で21.03ヵ月(95%信頼区間[12.45, -]^{*1})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.77(95%信頼区間[0.63, 0.95]^{*2})でした。

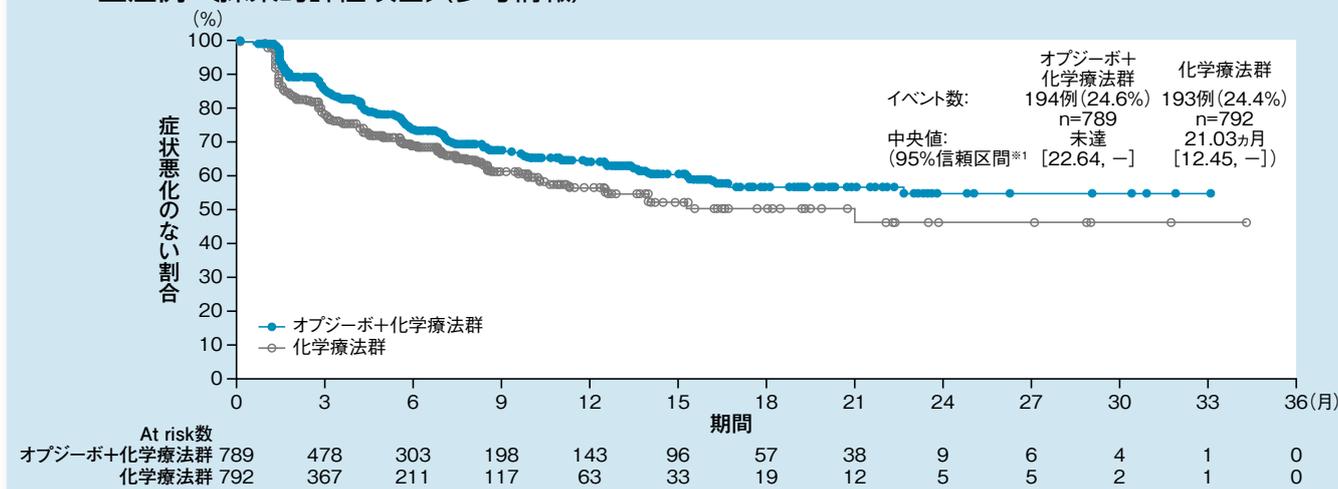


TTSDのKaplan-Meier曲線^{46,47}

PD-L1発現:CPS≥5 [探索的評価項目・サブグループ解析] (参考情報)



全症例 [探索的評価項目] (参考情報)



FACT-Ga GaCSスコアを用いて評価(イベント:疾患に関連した症状の悪化)

※1:Brookmeyer-Crowley法

※2:投与群を単一の共変量とし、地域、ECOG PS、化学療法レジメン及びPD-L1発現状況(TPS)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)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

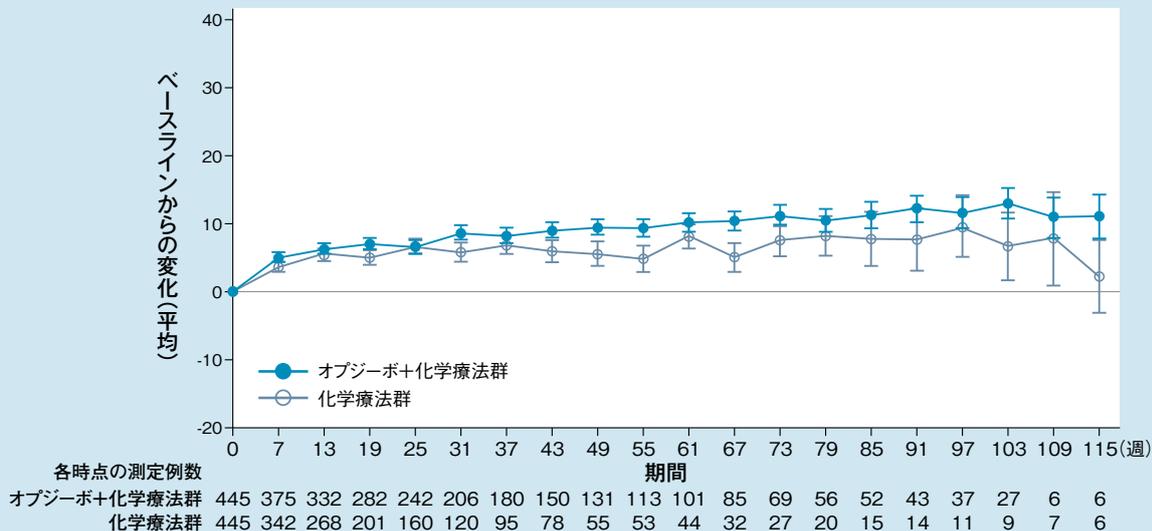
7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]

7.11 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]

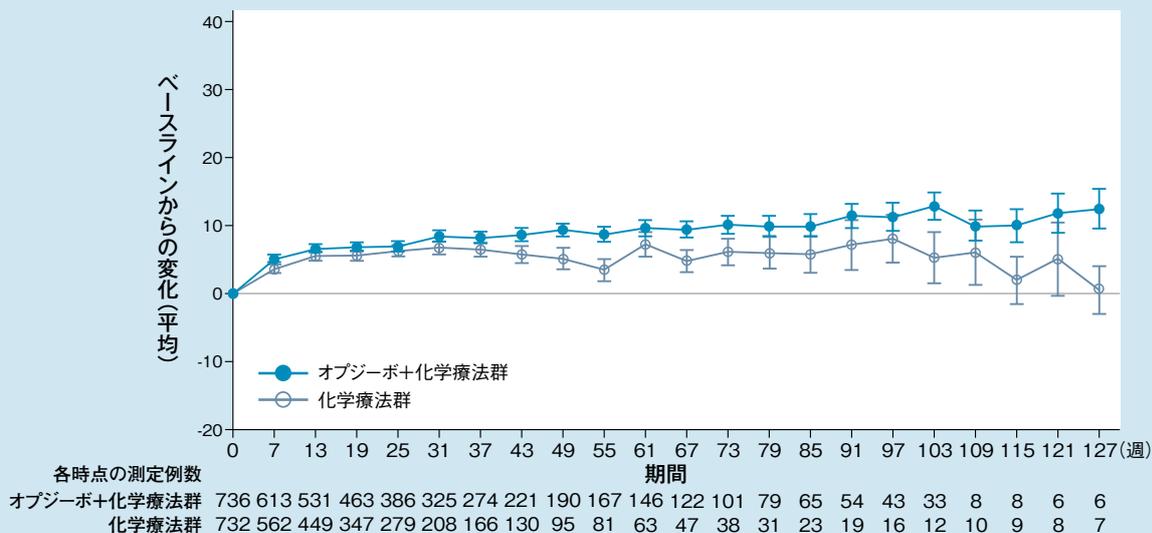
●健康関連QOL [その他の評価項目] (参考情報)

健康関連QOLは、FACT-Ga GaCSスコアを用いて評価を行いました。各評価時点のFACT-Ga GaCSスコアのベースライン(0週)からの変化(平均)は以下の通りでした。

●FACT-Ga GaCSスコアの推移
PD-L1発現:CPS≥5 [その他の評価項目・サブグループ解析] (参考情報)



全症例 [その他の評価項目] (参考情報)



±は標準誤差を示す

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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]

7.11 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]

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

●全生存期間(OS)〔事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析〕^{※1}

PD-L1発現率	投与群	例数	OS中央値(ヵ月) [95%信頼区間] ^{※2}	ハザード比 [95%信頼区間] ^{※3}
CPS<1	オプジーボ+化学療法群	140	13.08[9.82~16.66]	0.92 [0.70~1.23]
	化学療法群	125	12.48[10.12~13.83]	
1≤CPS<5	オプジーボ+化学療法群	168	12.29[9.63~14.26]	0.97 [0.76~1.24]
	化学療法群	173	11.99[10.87~13.90]	
CPS≥5	オプジーボ+化学療法群	473	14.39[13.11~16.23]	0.70 [0.60~0.81]
	化学療法群	482	11.10[10.02~12.09]	

(データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間12.1ヵ月)

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

※2:Kaplan-Meier法

※3:非層別Cox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS)〔BICR判定〕〔事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析〕^{※1}

PD-L1発現率	投与群	例数	PFS中央値(ヵ月) [95%信頼区間] ^{※2}	ハザード比 [95%信頼区間] ^{※3}
CPS<1	オプジーボ+化学療法群	140	8.67[6.93, 9.69]	0.93 [0.69~1.26]
	化学療法群	125	8.11[6.87, 9.82]	
1≤CPS<5	オプジーボ+化学療法群	168	7.16[6.83, 8.38]	0.93 [0.73~1.20]
	化学療法群	173	8.15[7.03, 9.07]	
CPS≥5	オプジーボ+化学療法群	473	7.69[7.03, 9.17]	0.69 [0.59~0.80]
	化学療法群	482	6.05[5.55, 6.90]	

(データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間12.1ヵ月)

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

※2:Kaplan-Meier法

※3:非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

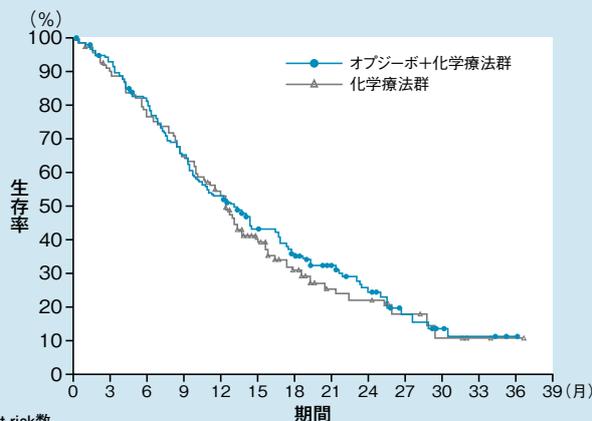
7.9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7.10 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]

7.11 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]

OSのKaplan-Meier曲線

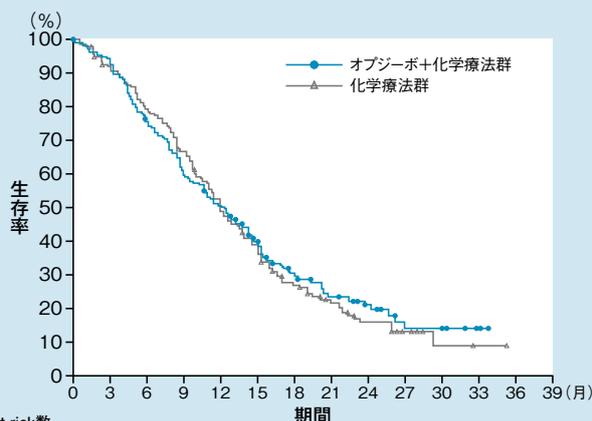
PD-L1発現:CPS<1 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*



At risk数

Opdivo + 化学療法群	140	129	112	89	72	51	40	29	20	9	6	3	1	0
化学療法群	125	110	92	77	61	41	27	15	13	9	4	3	2	0

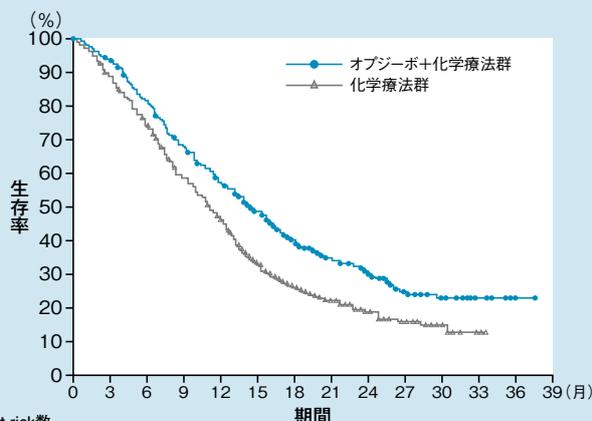
PD-L1発現:1 ≤ CPS < 5 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*



At risk数

Opdivo + 化学療法群	168	157	125	99	83	56	34	22	15	7	6	2	0	0
化学療法群	173	154	133	112	81	56	33	21	11	6	2	1	0	0

PD-L1発現:CPS ≥ 5 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*

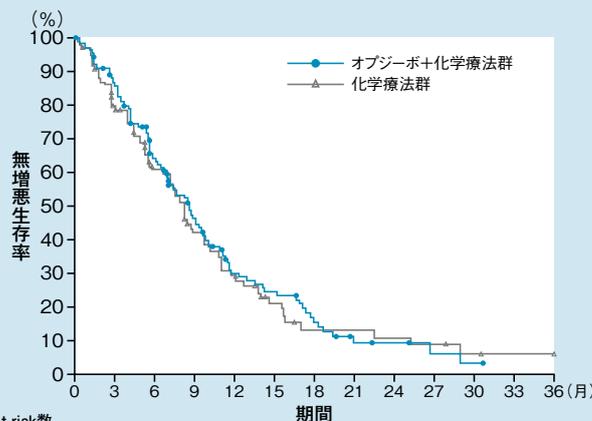


At risk数

Opdivo + 化学療法群	473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
化学療法群	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0

PFSのKaplan-Meier曲線

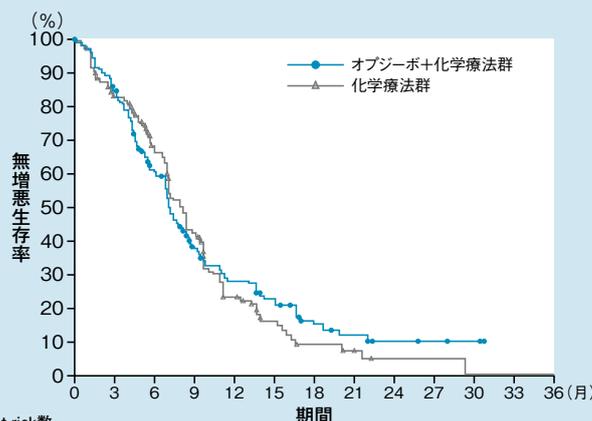
PD-L1発現:CPS<1 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*



At risk数

Opdivo + 化学療法群	140	110	72	49	29	22	11	5	4	2	1	0	0
化学療法群	125	82	53	32	20	11	6	6	5	4	2	1	0

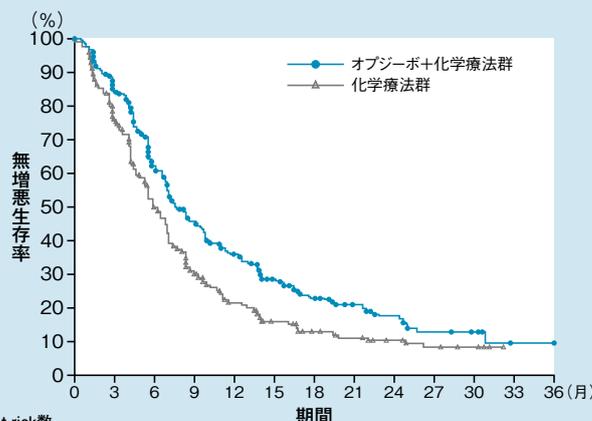
PD-L1発現:1 ≤ CPS < 5 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*



At risk数

Opdivo + 化学療法群	168	138	93	53	35	24	11	7	4	3	2	0	0
化学療法群	173	127	91	58	27	12	6	3	1	1	0	0	0

PD-L1発現:CPS ≥ 5 [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]*



At risk数

Opdivo + 化学療法群	473	384	258	181	132	89	60	39	23	10	8	1	0
化学療法群	482	325	200	109	72	41	25	18	12	7	4	0	0

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

安全性^{46,47)}

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ+化学療法群で94.4%(738/782例)、化学療法群で88.5%(679/767例)に認められました。

主な副作用(10%以上)は、オプジーボ+化学療法群では悪心41.3%(323例)、下痢32.4%(253例)、末梢性ニューロパチー28.3%(221例)、貧血26.0%(203例)、疲労25.8%(202例)、嘔吐24.9%(195例)、好中球減少症24.4%(191例)、好中球数減少20.2%(158例)、血小板減少症及び食欲減退各20.1%(157例)、血小板数減少19.9%(156例)、末梢性感覚ニューロパチー17.5%(137例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15.6%(122例)、白血球数減少14.3%(112例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群12.0%(94例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加各11.4%(89例)でした。化学療法群では悪心38.1%(292例)、下痢26.9%(206例)、末梢性ニューロパチー24.8%(190例)、好中球減少症23.6%(181例)、疲労22.6%(173例)、貧血22.3%(171例)、嘔吐21.6%(166例)、血小板減少症18.9%(145例)、食欲減退18.1%(139例)、末梢性感覚ニューロパチー15.5%(119例)、好中球数減少15.4%(118例)、血小板数減少15.0%(115例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び無力症各10.6%(81例)、白血球数減少10.0%(77例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ+化学療法群22.0%(172例)、化学療法群12.1%(93例)に認められ、主なもの(2%以上)は、オプジーボ+化学療法群では下痢及び肺臓炎各2.2%(17例)、発熱性好中球減少症2.0%(16例)、化学療法群では嘔吐2.3%(18例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ+化学療法群36.3%(284例)、化学療法群23.6%(181例)に認められ、主なもの(2%以上)は、オプジーボ+化学療法群では末梢性ニューロパチー7.5%(59例)、末梢性感覚ニューロパチー4.5%(35例)、化学療法群では末梢性ニューロパチー5.2%(40例)、末梢性感覚ニューロパチー4.7%(36例)でした。

死亡に至った副作用は、オプジーボ+化学療法群1.7%(13例)、化学療法群0.5%(4例)に認められ、オプジーボ+化学療法群では発熱性好中球減少症及び肺臓炎各0.3%(2例)、肺炎、脳梗塞、胃腸出血、脳血管発作、下痢、間質性肺疾患、敗血症性ショック、腸間膜血栓症及び胃腸の炎症各0.1%(1例)*、化学療法群では肺塞栓症、下痢、間質性肺疾患、無力症及び食欲減退各0.1%(1例)でした。

※:論文(Janjigian YY. et al.: Lancet., 398: 27, 2021.)では「Grade 5及び発現24時間以降に死亡」の定義で集計された結果が掲載されており、肺臓炎、播種性血管内凝固症候群、感染症を加えた計16例であった⁴⁷⁾。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(全症例)

	発現例数(%)			
	オプジーボ+化学療法群(782例)		化学療法群(767例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害				
悪心	323(41.3)	20(2.6)	292(38.1)	19(2.5)
下痢	253(32.4)	35(4.5)	206(26.9)	24(3.1)
嘔吐	195(24.9)	17(2.2)	166(21.6)	24(3.1)
便秘	73(9.3)	2(0.3)	61(8.0)	
口内炎	57(7.3)	7(0.9)	47(6.1)	1(0.1)
腹痛	39(5.0)	4(0.5)	38(5.0)	3(0.4)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	221(28.3)	31(4.0)	190(24.8)	22(2.9)
末梢性感覚ニューロパチー	137(17.5)	16(2.0)	119(15.5)	14(1.8)
錯感覚	59(7.5)	2(0.3)	61(8.0)	1(0.1)
味覚不全	42(5.4)		38(5.0)	
頭痛	40(5.1)	2(0.3)	17(2.2)	1(0.1)
臨床検査				
好中球数減少	158(20.2)	83(10.6)	118(15.4)	67(8.7)
血小板数減少	156(19.9)	20(2.6)	115(15.0)	19(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	122(15.6)	12(1.5)	69(9.0)	5(0.7)

	発現例数 (%)			
	オプジーボ+化学療法群 (782例)		化学療法群 (767例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
白血球数減少	112(14.3)	23(2.9)	77(10.0)	13(1.7)
リパーゼ増加	89(11.4)	45(5.8)	34(4.4)	16(2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89(11.4)	6(0.8)	50(6.5)	5(0.7)
アマラーゼ増加	71(9.1)	21(2.7)	22(2.9)	2(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	52(6.6)	5(0.6)	34(4.4)	2(0.3)
血中ビリルビン増加	48(6.1)	4(0.5)	32(4.2)	2(0.3)
体重減少	45(5.8)	2(0.3)	33(4.3)	1(0.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	203(26.0)	47(6.0)	171(22.3)	21(2.7)
好中球減少症	191(24.4)	118(15.1)	181(23.6)	93(12.1)
血小板減少症	157(20.1)	19(2.4)	145(18.9)	13(1.7)
白血球減少症	63(8.1)	5(0.6)	55(7.2)	11(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	202(25.8)	30(3.8)	173(22.6)	17(2.2)
無力症	73(9.3)	7(0.9)	81(10.6)	10(1.3)
発熱	64(8.2)	4(0.5)	22(2.9)	1(0.1)
粘膜の炎症	62(7.9)	6(0.8)	45(5.9)	5(0.7)
倦怠感	42(5.4)	2(0.3)	36(4.7)	
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94(12.0)	11(1.4)	81(10.6)	6(0.8)
発疹	74(9.5)	7(0.9)	12(1.6)	
そう痒症	54(6.9)	1(0.1)	8(1.0)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	157(20.1)	14(1.8)	139(18.1)	13(1.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	70(9.0)		2(0.3)	
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	66(8.4)	11(1.4)	30(3.9)	5(0.7)
免疫系障害				
過敏症	48(6.1)	4(0.5)	10(1.3)	2(0.3)

事象名はMedDRA ver23.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、発現頻度は、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。

47) Janjigian YY, et al.: Lancet., 398: 27, 2021.

[利益相反]本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの支援をうけて実施された。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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]

7.11 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]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(CPS≥5)

	発現例数(%)			
	オブジーボ+化学療法群(468例)		化学療法群(465例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害				
悪心	191(40.8)	6(1.3)	176(37.8)	11(2.4)
下痢	148(31.6)	16(3.4)	127(27.3)	14(3.0)
嘔吐	112(23.9)	9(1.9)	96(20.6)	14(3.0)
便秘	38(8.1)		35(7.5)	
口内炎	33(7.1)	3(0.6)	32(6.9)	1(0.2)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	138(29.5)	23(4.9)	114(24.5)	10(2.2)
末梢性感覚ニューロパチー	78(16.7)	10(2.1)	57(12.3)	10(2.2)
錯感覚	33(7.1)	1(0.2)	38(8.2)	1(0.2)
味覚不全	25(5.3)		20(4.3)	
臨床検査				
好中球数減少	97(20.7)	52(11.1)	73(15.7)	41(8.8)
血小板数減少	95(20.3)	12(2.6)	64(13.8)	15(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	85(18.2)	9(1.9)	39(8.4)	3(0.6)
白血球数減少	69(14.7)	17(3.6)	43(9.2)	4(0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57(12.2)	4(0.9)	29(6.2)	2(0.4)
リパーゼ増加	47(10.0)	22(4.7)	23(4.9)	10(2.2)
アミラーゼ増加	41(8.8)	12(2.6)	13(2.8)	1(0.2)
血中ビリルビン増加	34(7.3)	1(0.2)	21(4.5)	2(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	31(6.6)	2(0.4)	21(4.5)	1(0.2)
体重減少	24(5.1)	2(0.4)	22(4.7)	1(0.2)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	125(26.7)	72(15.4)	109(23.4)	56(12.0)
貧血	121(25.9)	29(6.2)	108(23.2)	13(2.8)
血小板減少症	100(21.4)	11(2.4)	93(20.0)	8(1.7)
白血球減少症	40(8.5)	2(0.4)	41(8.8)	7(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	118(25.2)	15(3.2)	102(21.9)	11(2.4)
無力症	45(9.6)	4(0.9)	47(10.1)	6(1.3)
発熱	44(9.4)	1(0.2)	19(4.1)	1(0.2)
粘膜の炎症	34(7.3)	3(0.6)	31(6.7)	3(0.6)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	67(14.3)	8(1.7)	47(10.1)	3(0.6)
発疹	42(9.0)	4(0.9)	8(1.7)	
そう痒症	33(7.1)		2(0.4)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	90(19.2)	7(1.5)	77(16.6)	11(2.4)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	45(9.6)		2(0.4)	
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	39(8.3)	7(1.5)	16(3.4)	4(0.9)
免疫系障害				
過敏症	27(5.8)	2(0.4)	7(1.5)	2(0.4)

事象名はMedDRA ver23.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、発現頻度は、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。

1%以上に発現した留意すべき副作用一覧(全症例)

	発現例数(%)	
	オプジーボ+化学療法群(782例)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	70(9.0)	
甲状腺機能亢進症	26(3.3)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	19(2.4)	
胃腸毒性		
下痢	253(32.4)	35(4.5)
大腸炎	13(1.7)	6(0.8)
肝毒性		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	122(15.6)	12(1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89(11.4)	6(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	52(6.6)	5(0.6)
血中ビリルビン増加	48(6.1)	4(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13(1.7)	2(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	12(1.5)	
高ビリルビン血症	9(1.2)	2(0.3)
肺毒性		
肺臓炎	35(4.5)	12(1.5)
腎毒性		
血中クレアチニン増加	19(2.4)	1(0.1)
皮膚毒性		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94(12.0)	11(1.4)
発疹	74(9.5)	7(0.9)
そう痒症	54(6.9)	1(0.1)
斑状丘疹状皮疹	16(2.0)	4(0.5)
紅斑	11(1.4)	2(0.3)
過敏症/Infusion reaction		
注入に伴う反応	66(8.4)	11(1.4)
過敏症	48(6.1)	4(0.5)

留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。事象名はMedDRA ver23.0Jを用いて読み替え、GradelはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、発現頻度は、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。

<p>4. 効能又は効果(一部抜粋) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 5.17 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 7.9 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。 7.10 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] 7.11 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]</p>

1%以上に発現した留意すべき副作用一覧(CPS≥5)

	発現例数(%)	
	オプジーボ+化学療法群(468例)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	45(9.6)	
甲状腺機能亢進症	20(4.3)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12(2.6)	
胃腸毒性		
下痢	148(31.6)	16(3.4)
大腸炎	8(1.7)	5(1.1)
肝毒性		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	85(18.2)	9(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57(12.2)	4(0.9)
血中ビリルビン増加	34(7.3)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	31(6.6)	2(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9(1.9)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	7(1.5)	
高ビリルビン血症	5(1.1)	1(0.2)
肺毒性		
肺臓炎	18(3.8)	7(1.5)
腎毒性		
血中クレアチニン増加	13(2.8)	1(0.2)
皮膚毒性		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	67(14.3)	8(1.7)
発疹	42(9.0)	4(0.9)
そう痒症	33(7.1)	
斑状丘疹状皮疹	9(1.9)	3(0.6)
紅斑	8(1.7)	1(0.2)
過敏症/Infusion reaction		
注入に伴う反応	39(8.3)	7(1.5)
過敏症	27(5.8)	2(0.4)
アナフィラキシー反応	5(1.1)	1(0.2)

留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。事象名はMedDRA ver23.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、発現頻度は、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。

各薬剤の投与状況

	オプジーボ+FOLFOX (422例)					FOLFOX (406例)			
	オプジーボ (422例)	オキサリ プラチン (422例)	ホリナート* カルシウム (422例)	フルオロウラ シル (420例)	フルオロウラ シル持続静注 (422例)	オキサリ プラチン (406例)	ホリナート* カルシウム (406例)	フルオロウラ シル (402例)	フルオロウラ シル持続静注 (406例)
投与回数									
平均(SD)	17.17(12.73)	9.37(4.81)	14.67(11.41)	13.92(11.06)	15.25(11.36)	9.37(6.14)	12.15(9.73)	11.67(9.34)	12.32(9.73)
中央値	13.50	10.00	12.00	11.00	12.00	9.00	10.00	9.00	10.00
最小値-最大値	1.0-53.0	1.0-36.0	1.0-59.0	1.0-19.0	1.0-59.0	1.0-51.0	1.0-64.0	1.0-64.0	1.0-64.0
治療期間(月)									
平均(SD)	8.47(6.50)	4.58(2.84)	7.16(5.74)	6.84(5.64)	7.56(5.76)	4.34(3.14)	5.76(4.97)	5.55(4.74)	5.91(4.96)
中央値	6.74	4.60	5.52	5.29	5.85	4.24	4.63	4.40	4.80
最小値-最大値	0.0-24.0	0.0-20.7	0.0-29.9	0.0-29.9	0.0-30.0	0.0-26.6	0.0-33.1	0.0-33.1	0.1-33.2
相対用量強度									
≥110%	0	15(3.6)	0	27(6.4)	45(10.7)	7(1.7)	0	24(6.0)	39(9.6)
90-<110%	238(56.4)	145(34.4)	155(36.7)	155(36.9)	136(32.2)	176(43.3)	182(44.8)	174(43.3)	168(41.4)
70-<90%	168(39.8)	171(40.5)	155(36.7)	138(32.9)	167(39.6)	157(38.7)	136(33.5)	130(32.3)	143(35.2)
50-<70%	12(2.8)	78(18.5)	81(19.2)	81(19.3)	60(14.2)	62(15.3)	70(17.2)	65(16.2)	48(11.8)
<50%	4(0.9)	13(3.1)	31(7.3)	19(4.5)	14(3.3)	1(0.2)	15(3.7)	6(1.5)	5(1.2)
報告なし	0	0	0	0	0	3(0.7)	3(0.7)	3(0.7)	3(0.7)

※:本邦においてホリナートカルシウムに胃癌に対する効能又は効果はない

	オプジーボ+CapeOX (360例)			CapeOX (361例)	
	オプジーボ (360例)	オキサリプラチン (360例)	カペシタビン (360例)	オキサリプラチン (361例)	カペシタビン (361例)
投与回数					
平均(SD)	11.36(9.23)	6.48(4.13)	10.88(9.38)	6.70(5.27)	9.27(8.20)
中央値	8.00	6.00	7.00	6.00	7.00
最小値-最大値	1.0-35.0	1.0-34.0	1.0-47.0	1.0-47.0	1.0-48.0
治療期間(月)					
平均(SD)	7.90(6.78)	4.32(3.15)	8.01(6.94)	4.39(4.08)	6.64(6.06)
中央値	5.45	3.99	5.63	3.68	4.70
最小値-最大値	0.0-24.0	0.0-23.2	0.1-33.5	0.0-34.4	0.0-34.9
相対用量強度					
≥110%	0	2(0.6)	13(3.6)	3(0.8)	11(3.0)
90-<110%	252(70.0)	157(43.6)	109(30.3)	174(48.2)	121(33.5)
70-<90%	102(28.3)	132(36.7)	109(30.3)	137(38.0)	118(32.7)
50-<70%	6(1.7)	64(17.8)	88(24.4)	43(11.9)	77(21.3)
<50%	0	5(1.4)	41(11.4)	4(1.1)	34(9.4)

(データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間:12.1ヵ月)

後治療(薬物療法、放射線療法及び手術療法を含む)への移行率

	オプジーボ+ 化学療法群 (789例)	化学療法群 (792例)
後治療	297(37.6)	326(41.2)
放射線療法	37(4.7)	44(5.6)
手術	17(2.2)	23(2.9)
全身療法	268(34.0)	311(39.3)
免疫療法	12(1.5)	64(8.1)
抗PD-1阻害薬	9(1.1)	58(7.3)
オプジーボ	6(0.8)	28(3.5)
ペムブロリズマブ ^{※1}	2(0.3)	27(3.4)
toripalimab ^{※2}	1(0.1)	3(0.4)
抗PD-L1阻害薬	0	4(0.5)
アテゾリズマブ ^{※3}	0	4(0.5)
抗CTLA-4阻害薬	1(0.1)	2(0.3)
ヤーボイ ^{※3}	1(0.1)	2(0.3)
その他の免疫療法	3(0.4)	2(0.3)
免疫調節薬(治験薬) ^{※2}	1(0.1)	0
免疫療法(治験薬) ^{※2}	2(0.3)	1(0.1)
TNF:tumor necrosis factor ^{※2}	0	1(0.1)
分子標的薬	113(14.3)	116(14.6)
アフリベルセプト ^{※3}	1(0.1)	0
apatinib ^{※2}	12(1.5)	19(2.4)
ベバシズマブ ^{※3}	0	2(0.3)
カボザンチニブ ^{※3}	0	1(0.1)
crenolanib ^{※2}	2(0.3)	1(0.1)
endostar ^{※2}	1(0.1)	1(0.1)
イブルチニブ ^{※3}	1(0.1)	1(0.1)
ラパチニブ ^{※3}	2(0.3)	0
レンバチニブ ^{※3}	0	1(0.1)
モノクローナル抗体	0	1(0.1)
オラパリブ ^{※3}	1(0.1)	0
ラムシルマブ	91(11.5)	85(10.7)
レゴラフェニブ ^{※3}	2(0.3)	2(0.3)
selumetinib ^{※2}	0	1(0.1)
トラスツズマブ	7(0.9)	8(1.0)

	オプジーボ+ 化学療法群 (789例)	化学療法群 (792例)
その他の全身療法:試験薬	28(3.5)	35(4.4)
抗悪性腫瘍薬(治験薬) ^{※2}	28(3.5)	35(4.4)
その他の全身療法:化学療法	258(32.7)	290(36.6)
抗悪性腫瘍薬	2(0.3)	0
カペシタビン	21(2.7)	22(2.8)
カルボプラチン ^{※3}	7(0.9)	9(1.1)
シスプラチン	14(1.8)	15(1.9)
ドセタキセル	18(2.3)	22(2.8)
ドキソルピシン	0	1(0.1)
エピルピシン	0	3(0.4)
エトポシド ^{※3}	1(0.1)	1(0.1)
floxuridine ^{※2}	0	1(0.1)
フルオロピリミジン	0	1(0.1)
フルオロウラシル	68(8.6)	106(13.4)
フルオロウラシル/ イリノテカン/ロイコボリン ^{※3}	1(0.1)	0
S-1	14(1.8)	17(2.1)
抗悪性腫瘍治療薬(生薬)	0	1(0.1)
イリノテカン	91(11.5)	118(14.9)
メトトレキサート	1(0.1)	1(0.1)
マイトマイシン	0	1(0.1)
オキサリプラチン	27(3.4)	43(5.4)
パクリタキセル	154(19.5)	170(21.5)
ピラルピシン	0	1(0.1)
raltitrexed ^{※2}	4(0.5)	7(0.9)
ラムシルマブ/パクリタキセル	0	1(0.1)
テガフル	2(0.3)	1(0.1)
テモゾロミド ^{※3}	0	1(0.1)
トリフルリジン・チピラシル	4(0.5)	2(0.3)
tipiracil ^{※2}	0	1(0.1)
ビノレルピン ^{※3}	1(0.1)	0
その他の薬剤	51(6.5)	93(11.7)

(データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間:12.1ヵ月)

※1:本邦において胃癌の効能又は効果はないが、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」には効能又は効果を有する

※2:本邦未承認

※3:本邦において胃癌の適応はない

4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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]

7.11 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]

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] 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 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) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (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 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
- *○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
- 治療切除不能な進行・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療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 5. 1 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 5. 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
- * (非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5. 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]
- 5. 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. 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^{注1)}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. 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 7 [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)
- 5. 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)
- 5. 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]

(治療切除不能な進行・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療切除不能な進行・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、本剤以外で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、治療切除不能な進行・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%^{注1})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^{注2)}

	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	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、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、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	尿頻尿、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	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
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	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	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、皮膚腫脹、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	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
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	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^{注3)}

	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、発熱、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、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
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	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	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、皮膚腫脹、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他		体重減少	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	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

- 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。
 - 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。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。
 - 14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 14.1.6 他剤との混注はしないこと。
- 14.2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

* 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (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