

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

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



国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227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

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

ヤーボイ® 点滴静注液
20mg, 50mg

イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

YERVOY®
(ipilimumab)

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

小野薬品工業株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

2023年4月作成
7356-JP-230049228

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。

本試験におけるオプジーボ+ヤーボイ群のオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験)[Part 1]¹⁸⁾

目的

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボとヤーボイ併用療法のプラチナ製剤を含む2剤化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。また、オプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法との併用療法の有効性と安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。

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

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,739例(日本人206例)[PD-L1 \geq 1%:1,189例(日本人127例)、PD-L1<1%:550例(日本人79例)]
オプジーボ+ヤーボイ統合群:583例(日本人66例)[B群:396例(日本人41例)、D群:187例(日本人25例)]、オプジーボ群(A群):396例(日本人38例)、オプジーボ+化学療法群(G群):177例(日本人25例)、化学療法統合群:583例(日本人77例)[C群:397例(日本人48例)、F群:186例(日本人29例)]

投与方法

オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で点滴静注した(最長24ヵ月間継続)。
オプジーボ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で点滴静注した(最長24ヵ月間継続)。
オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgを3週間間隔で、プラチナ製剤を含む2剤化学療法^{*1}を3週間間隔(最大4サイクル)で投与した。その後、オプジーボ360mgを3週間間隔で継続した(最長24ヵ月間継続)。
化学療法群:プラチナ製剤を含む2剤化学療法^{*1}を3週間間隔(最大4サイクル)で投与した。

※1:組織型分類に応じて選択

扁平上皮癌:ゲムシタピン(1,000mg/m²又は1,250mg/m², day 1及びday 8)^{*2}+シスプラチン(75mg/m², day 1)、又はゲムシタピン(1,000mg/m², day 1及びday 8)^{*2}+カルボプラチン(AUC 5, day 1)^{*3}

非扁平上皮癌:ペムトレキセド(500mg/m², day 1)+シスプラチン(75mg/m², day 1)、又はペムトレキセド(500mg/m², day 1)+カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)^{*3}、維持療法ペムトレキセド(500mg/m²) (任意)

※2:本邦におけるゲムシタピンの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタピンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

※3:本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

評価項目

有効性 主要評価項目:全生存期間(OS)[Part 1aのPD-L1 \geq 1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較]

副次的評価項目:OS[Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]

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、主要定義]
[Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]

探索的評価項目:PFS[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定、主要定義][Part 1aのPD-L1 \geq 1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較]

[Part 1a及びPart 1b]奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]、
奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR)

安全性 有害事象、臨床検査、免疫原性等

※4:盲検下での独立中央判定

解析計画

有効性 主要評価項目:[Part 1aにおけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の全生存期間(OS)の比較] OSイベントが388件発生した時点で中間解析を計画した。中間解析及び最終解析の有意水準は、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。最終解析における有意水準を0.0228とし、組織型を層別因子とした両側層別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(HR)とその両側97.72%信頼区間は、投与群を共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いてOS中央値及びその95%信頼区間、並びに6、12、18、24、36及び48ヵ月時のOS率及びそれらの95%信頼区間を投与群別に推定した。

副次的評価項目:【階層的検定】

Part 1 (Part 1a及びPart 1b)全体の α (第1種過誤確率)を両側0.05とし、2つの主要有効性評価項目の間で α を分割した[規定の中間解析の奏効率率(ORR)に $\alpha=0.0001$ 、PD-L1 $\geq 1\%$ の被験者におけるOSに $\alpha=0.0249$ 、TMB $\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$ の被験者における無増悪生存期間(PFS)に $\alpha=0.025$]。副次的評価項目の解析は、第1種過誤確率を保持するために階層的検定手順を用いた。

主要評価項目の解析であるPD-L1 $\geq 1\%$ の被験者におけるオブジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)のOSの比較において、オブジーボ+ヤーボイ群(B群)の化学療法群(C群)に対する優越性が認められた場合、PD-L1階層的検定として以下の副次的評価項目の検定を順次実施することとした。

1. PD-L1 $< 1\%$ の被験者を対象とした、オブジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のPFSの比較
2. PD-L1 $< 1\%$ の被験者を対象とした、オブジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOSの比較
3. PD-L1 $\geq 50\%$ の被験者を対象とした、オブジーボ群(A群)と化学療法群(C群)のOSの比較

Part 1bにおけるオブジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOS及びPFSの比較について、主要評価項目と同様の解析を実施した。

探索的評価項目: Part 1aにおけるBICRIによるPFSのHR[オブジーボ+ヤーボイ群(B群)vs化学療法群(C群)]及びその両側97.5%信頼区間は、投与群を単一の共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS曲線、PFSの中央値及びその95%信頼区間、並びに6、12、18、24ヵ月時点のPFS率及びその95%信頼区間はKaplan-Meier法を用いて推定した。

Part 1において、BICRIによるORRは投与群ごとに推定し、その正確な両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出した。2投与群間のORRにおける重みを考慮しない差とその両側95%信頼区間をNewcombe法を用いて算出した。BICRIによる最良総合効果(BOR)は各投与群について効果の分類ごとに要約した。部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)が認められた被験者における奏効に至るまでの期間(TTR)の要約統計量を各投与群について示した。各投与群でPR又はCRが認められた被験者における奏効期間(DOR)をKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値と両側95%信頼区間を算出した。

サブグループ解析: Part 1a及びPart 1bにおいて、事前に規定された日本人部分集団を対象としたOS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTRのサブグループ解析を行った。また、Part 1a(B群vsC群)及びPart 1b(D群vsF群)において、事前に規定された部分解析集団(年齢、性別、人種、地域、ECOG PS、喫煙歴、組織型、治験責任医師選択による化学療法、TMB、PD-L1発現率、肝転移、骨転移、中枢神経系転移など)に対するOS、PFS、ORRのサブグループ解析を行った。

追加解析: 記述的解析として、最終解析時にPart 1bのオブジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)の有効性評価項目(OS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTR)の比較を行った。解析手法はOS、PFSについてはPart 1aのPFSに準じ、ORR、BOR、DOR、TTRについてはPart 1aに準じた。また、日本人部分集団を対象としてオブジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)を比較するサブグループ解析を行った。さらに、Part 1bのG群vsF群に準じてD群vsF群に関しても部分解析集団に対するOSのサブグループ解析を行った。追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

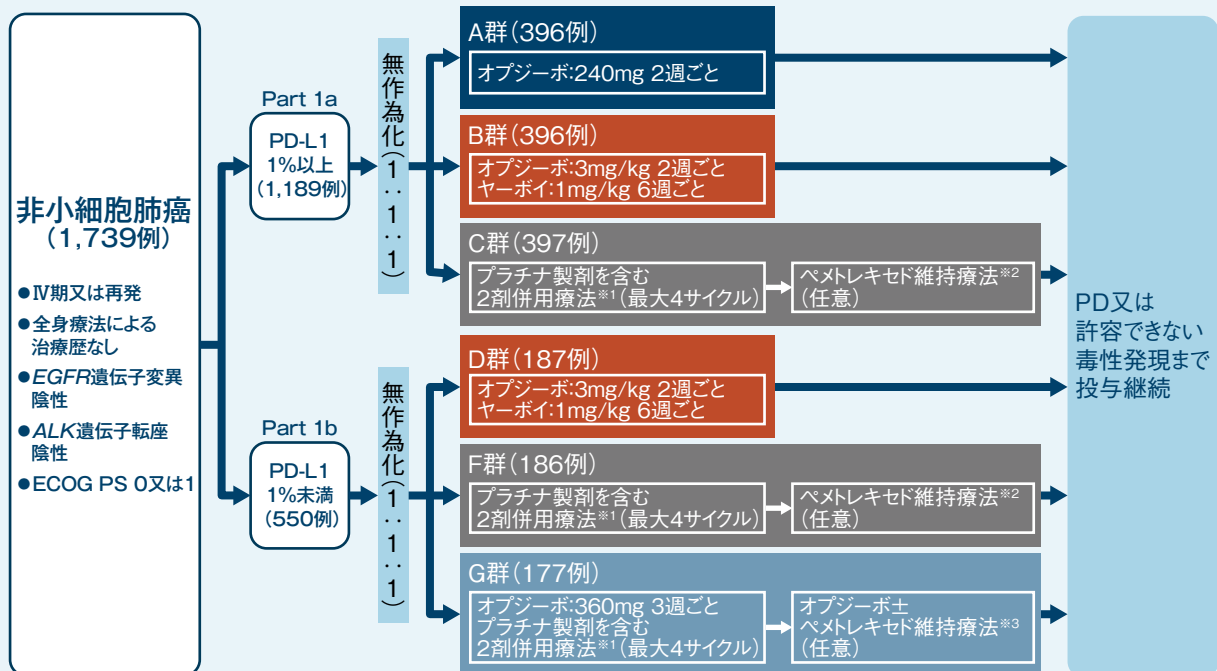
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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は、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]

試験デザイン



● 層別因子: 組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌)

※1: 扁平上皮癌・ゲムシタビン (1,000mg/m²又は1,250mg/m², day 1及びday 8)^{*4}+シスプラチン (75mg/m², day 1)、又は各国の添付文書に準じる
 ・ゲムシタビン (1,000mg/m², day 1及びday 8)^{*4}+カルボプラチン (AUC 5, day 1)^{*5}、又は各国の添付文書に準じる
 非扁平上皮癌・ペムトレキセド (500mg/m², day 1)+シスプラチン (75mg/m², day 1) 又は
 ・ペムトレキセド (500mg/m², day 1)+カルボプラチン (AUC 5又は6, day 1)^{*5}

※2: ペムトレキセド (500mg/m²) 3週ごと

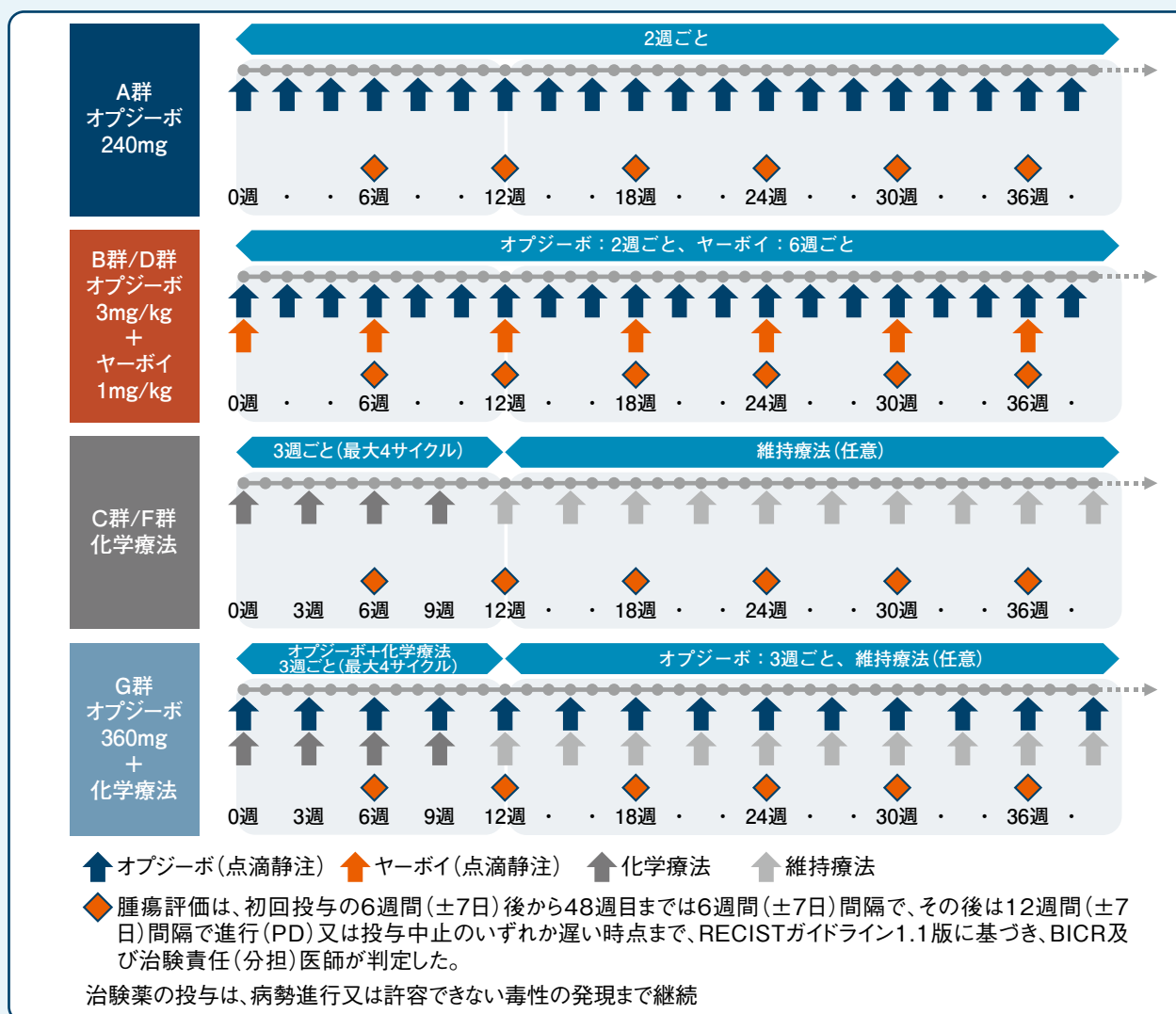
※3: オプジーボ (360mg, day 1) ± ペムトレキセド (500mg/m², day 1) 3週ごと

※4: 本邦におけるゲムシタビンの用法及び用量 (一部抜粋) は、「非小細胞肺癌の場合: 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

※5: 本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量 (一部抜粋) は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合: 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

本邦における承認外の用法及び用量であるため、オプジーボ群 (A群: 396例) の解析結果は省略する。

投与方法



5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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]

患者背景(全症例)

		PD-L1 \geq 1%(Part 1a)			PD-L1<1%(Part 1b)			PD-L1全症例	
		オプジーボ+ ヤーボイ群 (B群) (396例)	オプジーボ群 (A群) (396例)	化学療法群 (C群) (397例)	オプジーボ+ ヤーボイ群 (D群) (187例)	オプジーボ+ 化学療法群 (G群) (177例)	化学療法群 (F群) (186例)	オプジーボ+ ヤーボイ 統合群 (B+D群) (583例)	化学療法 統合群 (C+F群) (583例)
性別 例数(%)	男性	255(64.4)	272(68.7)	260(65.5)	138(73.8)	130(73.4)	125(67.2)	393(67.4)	385(66.0)
	女性	141(35.6)	124(31.3)	137(34.5)	49(26.2)	47(26.6)	61(32.8)	190(32.6)	198(34.0)
年齢 例数(%)	中央値	64.0歳	64.0歳	64.0歳	63.0歳	64.0歳	64.0歳	64.0歳	64.0歳
	65歳未満	199(50.3)	210(53.0)	207(52.1)	107(57.2)	91(51.4)	98(52.7)	306(52.5)	305(52.3)
	65歳以上	197(49.7)	186(47.0)	190(47.9)	80(42.8)	86(48.6)	88(47.3)	277(47.5)	278(47.7)
人種 例数(%)	白人	299(75.5)	317(80.1)	305(76.8)	143(76.5)	136(76.8)	133(71.5)	442(75.8)	438(75.1)
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	4(1.0)	6(1.5)	5(1.3)	0	2(1.1)	2(1.1)	4(0.7)	7(1.2)
	アジア人	84(21.2)	67(16.9)	82(20.7)	41(21.9)	38(21.5)	45(24.2)	125(21.4)	127(21.8)
	その他	9(2.3)	6(1.5)	5(1.3)	3(1.6)	1(0.6)	6(3.2)	12(2.1)	11(1.9)
組織型 例数(%)	腺癌	267(67.4)	267(67.4)	269(67.8)	132(70.6)	127(71.8)	135(72.6)	399(68.4)	404(69.3)
	大細胞癌	6(1.5)	5(1.3)	4(1.0)	3(1.6)	3(1.7)	2(1.1)	9(1.5)	6(1.0)
	扁平上皮癌	117(29.5)	117(29.5)	116(29.2)	46(24.6)	42(23.7)	46(24.7)	163(28.0)	162(27.8)
	その他/不明	6(1.5)	7(1.8)	8(2.0)	6(3.2)	5(2.8)	3(1.6)	12(2.1)	11(1.9)
転移 例数(%)	肝	71(17.9)	92(23.2)	85(21.4)	51(27.3)	39(22.0)	45(24.2)	122(20.9)	130(22.3)
	脳	41(10.4)	42(10.6)	40(10.1)	23(12.3)	16(9.0)	11(5.9)	64(11.0)	51(8.7)
ECOG PS 例数(%)	0	135(34.1)	142(35.9)	134(33.8)	69(36.9)	59(33.3)	57(30.6)	204(35.0)	191(32.8)
	1	260(65.7)	252(63.6)	259(65.2)	117(62.6)	116(65.5)	127(68.3)	377(64.7)	386(66.2)
	2以上	1(0.3)	0	3(0.8)	1(0.5)	1(0.6)	1(0.5)	2(0.3)	4(0.7)
	不明	0	2(0.5)	1(0.3)	0	1(0.6)	1(0.5)	0	2(0.3)
喫煙歴 例数(%)	なし	56(14.1)	50(12.6)	51(12.8)	23(12.3)	27(15.3)	27(14.5)	79(13.6)	78(13.4)
	あり (現在/過去)	334(84.3)	342(86.4)	340(85.6)	163(87.2)	147(83.1)	159(85.5)	497(85.2)	499(85.6)
	不明	6(1.5)	4(1.0)	6(1.5)	1(0.5)	3(1.7)	0	7(1.2)	6(1.0)
PD-L1 発現率 例数(%)	\geq 50%	205(51.8)	214(54.0)	192(48.4)	0	0	0	205(35.2)	192(32.9)
	1-49%	191(48.2)	182(46.0)	205(51.6)	0	1(0.6) ^{※1}	0	191(32.8)	205(35.2)
	\geq 1%	396(100.0)	396(100.0)	397(100.0)	0	1(0.6) ^{※1}	0	396(67.9)	397(68.1)
	<1%	0	0	0	187(100.0)	176(99.4)	186(100.0)	187(32.1)	186(31.9)
EGFR 遺伝子 変異 例数(%)	陽性	3(0.8)	2(0.5)	5(1.3)	4(2.1)	2(1.1)	2(1.1)	7(1.2)	7(1.2)
	陰性	295(74.5)	301(76.0)	294(74.1)	141(75.4)	140(79.1)	146(78.5)	436(74.8)	440(75.5)
	不明	98(24.7)	93(23.5)	98(24.7)	42(22.5)	35(19.8)	38(20.4)	140(24.0)	136(23.3)
ALK 遺伝子 転座 例数(%)	陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性	222(56.1)	218(55.1)	211(53.1)	109(58.3)	110(62.1)	103(55.4)	331(56.8)	314(53.9)
	不明	174(43.9)	178(44.9)	186(46.9)	78(41.7)	67(37.9)	83(44.6)	252(43.2)	269(46.1)
初回診断 から無作 為化まで の期間	中央値、月 (範囲)	1.77 (0.4-196.7)	1.61 (0.4-111.7)	1.68 (0.5-203.8)	1.68 (0.5-172.3)	1.77 (0.4-153.3)	1.61 (0.5-131.5)	1.74 (0.4-196.7)	1.64 (0.5-203.8)

※1:PD-L1=3%の症例 1例がG群に組み入れられた。

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)
 〈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]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
 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。

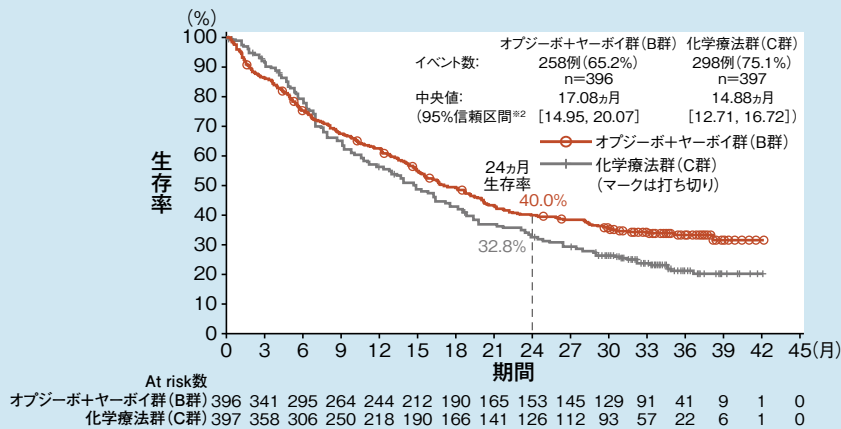
7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)
 〈効能共通〉
 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
 7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]

有効性

●全生存期間(OS) [主要評価項目]

本試験のPart 1aにおいて、PD-L1 \geq 1%の症例の全生存期間(OS)についてオブジーボ+ヤーボイ群(B群)の化学療法群(C群)に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0066両側:有意水準0.0228、層別log-rank検定^{*1})。OSの中央値はB群で17.08ヵ月(95%信頼区間[14.95, 20.07]^{*2})、C群で14.88ヵ月(95%信頼区間[12.71, 16.72]^{*2})であり、B群のC群に対するハザード比は0.79(97.7%信頼区間[0.65, 0.96]^{*3})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(Part 1a, PD-L1 \geq 1%)



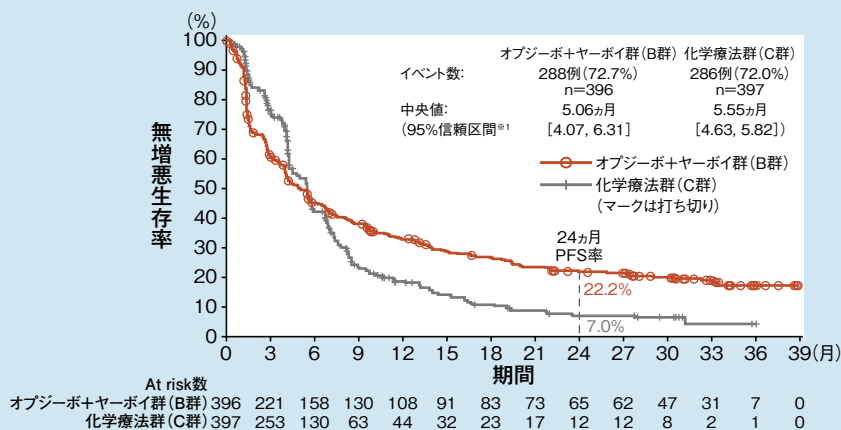
承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました。

*1:組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子とした (データカットオフ:2019年7月2日)
 *2:Kaplan-Meier法 *3:投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)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) [BICR、主要定義] [探索的評価項目]

本試験のPart 1aにおいて、無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群(B群)で5.06ヵ月(95%信頼区間[4.07, 6.31]^{*1})、化学療法群(C群)で5.55ヵ月(95%信頼区間[4.63, 5.82]^{*1})であり、B群のC群に対するハザード比は0.82(97.5%信頼区間[0.67, 0.99]^{*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。

● PFSのKaplan-Meier曲線(Part 1a, PD-L1 \geq 1%)



承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました。

*1:Kaplan-Meier法 (データカットオフ:2019年7月2日)
 *2:投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

6. 用法及び用量(一部抜粋)
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
 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)
 〈効能共通〉
 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
 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]

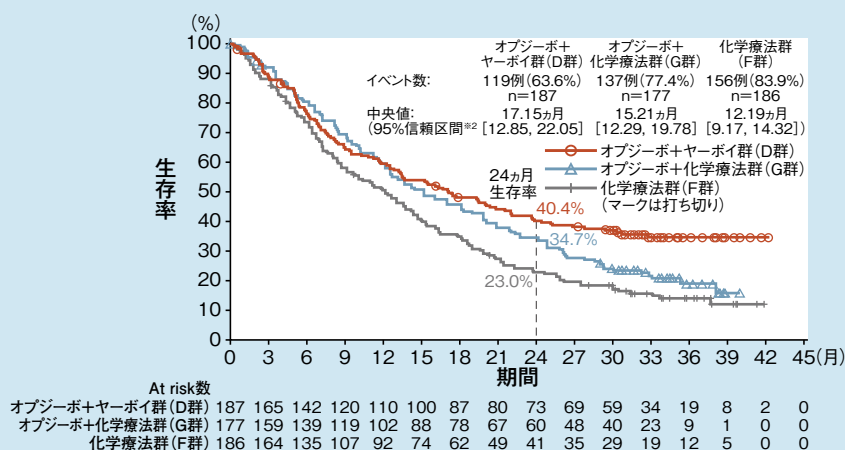
●全生存期間(OS)〔副次的評価項目〕

本試験のPart 1bにおいて、全生存期間(OS)についてオプジーボ+化学療法群(G群)の化学療法群(F群)に対する統計学的有意差は認められませんでした(p=0.0352両側:有意水準0.0228、層別log-rank検定^{*1})。G群のOS中央値は15.21ヵ月(95%信頼区間[12.29, 19.78]^{*2})、F群12.19ヵ月(95%信頼区間[9.17, 14.32]^{*2})であり、G群のF群に対するハザード比は0.78(97.72%信頼区間[0.60, 1.02]^{*3})でした。

●追加解析^注

追加解析において、オプジーボ+ヤーボイ群(D群)のOS中央値は17.15ヵ月(95%信頼区間[12.85, 22.05]^{*2})、化学療法群(F群)のOS中央値は12.19ヵ月(95%信頼区間[9.17, 14.32]^{*2})であり、D群のF群に対するハザード比は0.62(97.5%信頼区間[0.47, 0.81]^{*3})でした(記述的解析)。

● OSのKaplan-Meier曲線(Part 1b、PD-L1<1%)



※1:組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子とした (データカットオフ:2019年7月2日)
 ※2:Kaplan-Meier法 ※3:投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)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)〔BICR、主要定義〕〔副次的評価項目〕

本試験のPart 1bにおいて、無増悪生存期間(PFS)についてオプジーボ+化学療法群(G群)の化学療法群(F群)に対する統計学的に有意な延長が認められました(p=0.0070両側:有意水準0.0228、層別log-rank検定^{*1})。G群のPFS中央値は5.55ヵ月(95%信頼区間[4.63, 6.90]^{*2})、F群で4.70ヵ月(95%信頼区間[4.21, 5.59]^{*2})であり、G群のF群に対するハザード比は0.73(97.72%信頼区間[0.56, 0.95]^{*3})でした。

●追加解析^注

追加解析において、オプジーボ+ヤーボイ群(D群)のPFSの中央値は5.06ヵ月(95%信頼区間[3.15, 6.37]^{*2})、化学療法群(F群)のPFS中央値は4.70ヵ月(95%信頼区間[4.21, 5.59]^{*2})であり、D群のF群に対するハザード比は0.75(97.5%信頼区間[0.57, 0.99]^{*3})でした(記述的解析)。

● PFSのKaplan-Meier曲線(Part 1b、PD-L1<1%)



※1:組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子とした (データカットオフ:2019年7月2日)
 ※2:Kaplan-Meier法 ※3:投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

注):追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。

●奏効率(ORR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1aにおいて奏効率(ORR)はオプジーボ+ヤーボイ群(B群)で35.9%(95%信頼区間[31.1, 40.8]^{*1})、化学療法群(C群)で30.0%(95%信頼区間[25.5, 34.7]^{*1})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。

	オプジーボ+ヤーボイ群(B群) (396例)	化学療法群(C群) (397例)
奏効率(ORR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	142(35.9) [31.1, 40.8]	119(30.0) [25.5, 34.7]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR(完全奏効)	23(5.8)	7(1.8)
PR(部分奏効)	119(30.1)	112(28.2)
SD(安定)	116(29.3)	190(47.9)
PD(進行)	90(22.7)	50(12.6)
評価不能	48(12.1)	38(9.6)

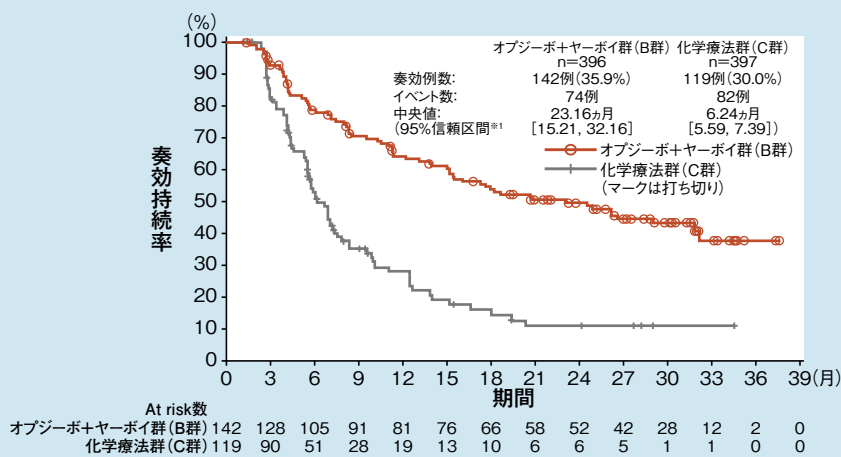
※1:Clopper-Pearson法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効期間(DOR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1aで奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(B群)142例、化学療法群(C群)119例において、奏効期間(DOR)の中央値はB群で23.16ヵ月(95%信頼区間[15.21, 32.16]^{*1})、C群で6.24ヵ月(95%信頼区間[5.59, 7.39]^{*1})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 (Part 1a、PD-L1 \geq 1%)



※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効に至るまでの期間(TTR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1aで奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(B群)142例、化学療法群(C群)119例において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値(最小, 最大)はB群で1.95ヵ月(1.0, 16.6)、C群で1.61ヵ月(1.1, 21.8)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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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)

(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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]

●奏効率(ORR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1bにおいて奏効率(ORR)はオプジーボ+化学療法群(G群)37.9%(95%信頼区間[30.7, 45.4]^{*1})、化学療法群(F群)で23.1%(95%信頼区間[17.3, 29.8]^{*1})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析においてオプジーボ+ヤーボイ群(D群)のORRは27.3%(95%信頼区間[21.0, 34.3]^{*1})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(記述的解析)。

	オプジーボ+ヤーボイ群(D群) (187例)	オプジーボ+化学療法群(G群) (177例)	化学療法群(F群) (186例)
奏効率(ORR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	51 (27.3) [21.0, 34.3]	67 (37.9) [30.7, 45.4]	43 (23.1) [17.3, 29.8]
最良総合効果(BOR)、例数(%)			
CR(完全奏効)	4 (2.1)	3 (1.7)	2 (1.1)
PR(部分奏効)	47 (25.1)	64 (36.2)	41 (22.0)
SD(安定)	73 (39.0)	77 (43.5)	97 (52.2)
PD(進行)	45 (24.1)	19 (10.7)	24 (12.9)
評価不能	18 (9.6)	14 (7.9)	22 (11.8)

※1:Clopper-Pearson法

(データカットオフ:2019年7月2日)

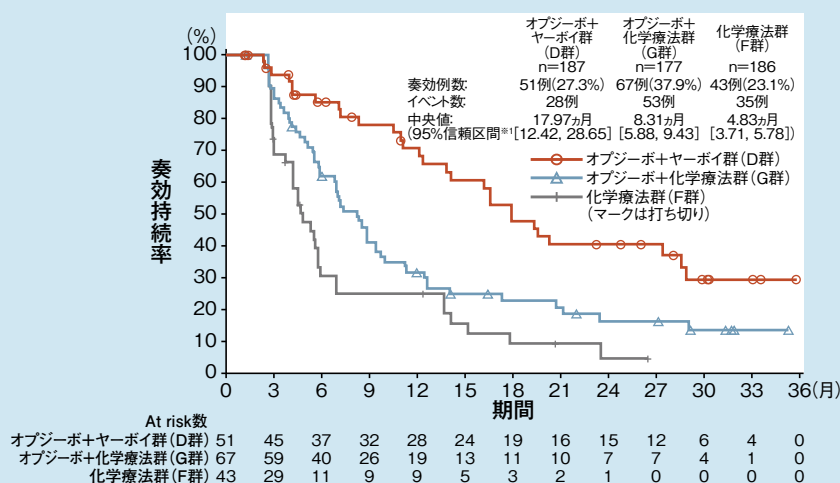
●奏効期間(DOR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1bで奏効が認められた化学療法群(F群)43例、オプジーボ+化学療法群(G群)67例において、奏効期間(DOR)の中央値はF群で4.83ヵ月(95%信頼区間[3.71, 5.78]^{*1})、G群で8.31ヵ月(95%信頼区間[5.88, 9.43]^{*1})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析において、奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(D群)51例ではDOR中央値は17.97ヵ月(95%信頼区間[12.42, 28.65]^{*1})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(記述的解析)。

●DORのKaplan-Meier曲線(Part 1b、PD-L1<1%)



※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効に至るまでの期間(TTR) [BICR] [探索的評価項目]

本試験のPart 1bで奏効が認められたオプジーボ+化学療法群(G群)67例、化学療法群(F群)43例において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値(最小, 最大)は、G群で1.71ヵ月(1.0, 8.5)、F群で1.51ヵ月(0.5, 22.4)でした。

●追加解析^{注)}

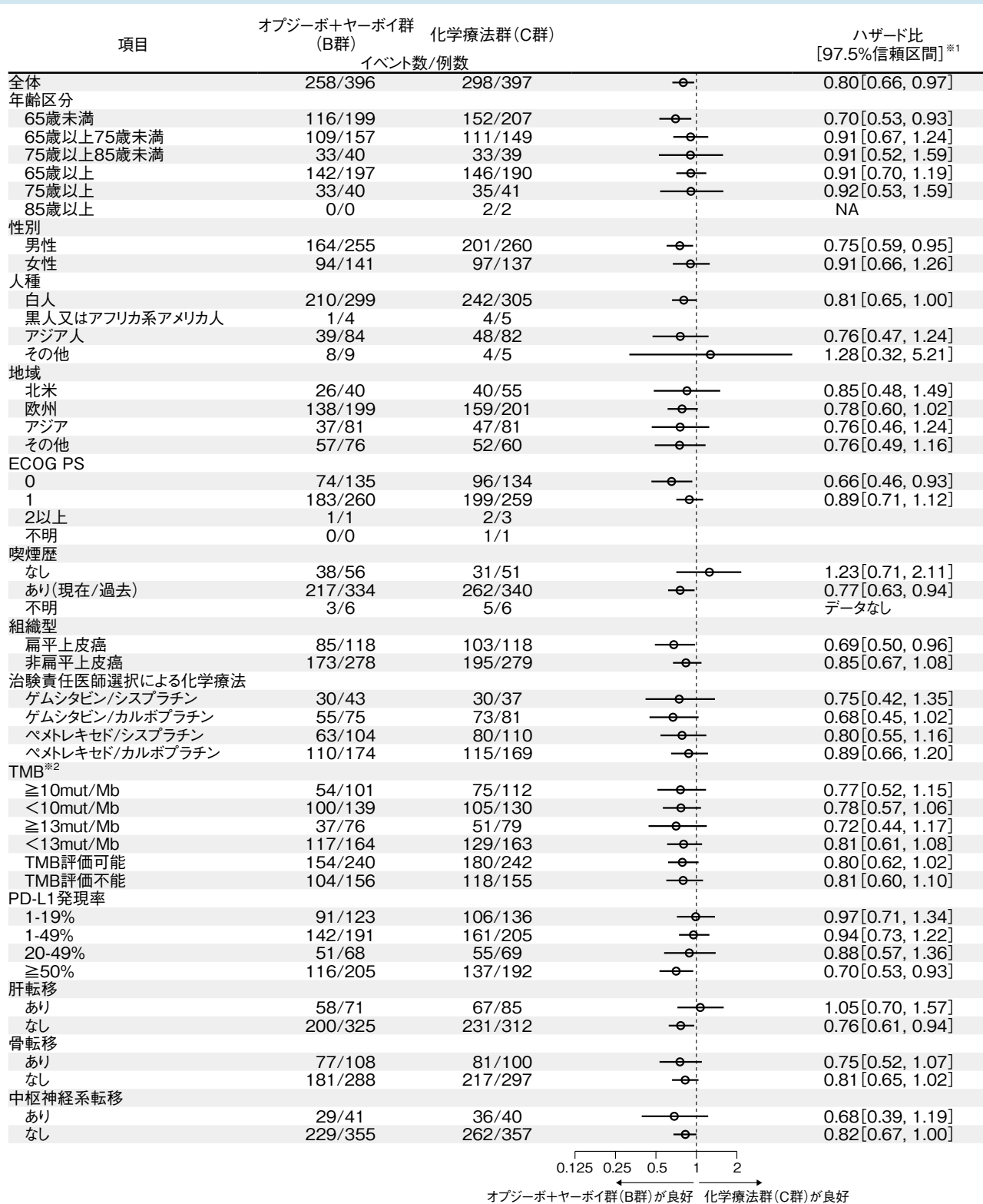
追加解析において、奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(D群)51例ではTTR中央値(最小, 最大)は2.83ヵ月(1.3, 24.9)でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました(記述的解析)。

注):追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。

●全生存期間(OS)のサブグループ解析(全症例) [主要評価項目・サブグループ解析]

Part 1aにおける全生存期間(OS)のサブグループ解析[オプジーボ+ヤーボイ群(B群) vs 化学療法群(C群)]は以下の通りでした。

● OSのサブグループ解析(Part 1a、PD-L1 \geq 1%)



※1:非層別Cox比例ハザードモデル (データカットオフ:2019年7月2日)
 ※2:計算導入目的のため、TMB10及びTMB13については、それぞれ10.09及び12.61のカットオフ値が使用される。

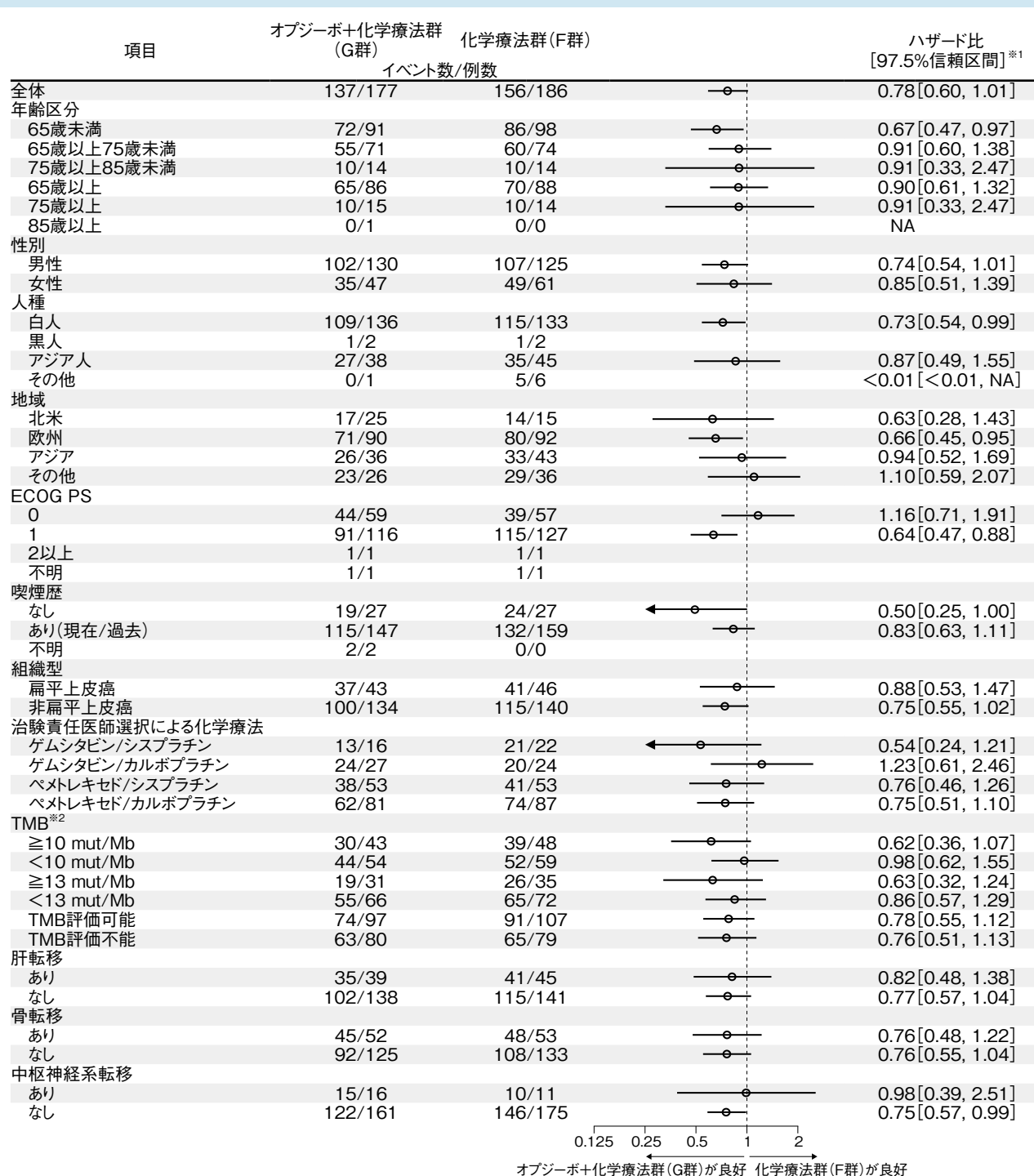
HRは各治療群の被験者数が10人未満のサブセット(年齢、性別、人種、地域を除く)については算出しない。
 NA:該当なし

臨床成績
非小細胞肺癌

●全生存期間(OS)のサブグループ解析(全症例)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

Part 1bにおける全生存期間(OS)のサブグループ解析[オプジーボ+化学療法群(G群) vs 化学療法群(F群)]は以下の通りでした。

● OSのサブグループ解析(Part 1b、PD-L1<1%)



*1:非層別Cox比例ハザードモデル (データカットオフ:2019年7月2日)

*2:計算導入目的のため、TMB10及びTMB13については、それぞれ10.09及び12.61のカットオフ値が使用される。

HRは各治療群の被験者数が10人未満のサブセット(年齢、性別、人種、地域を除く)については算出しない。 NA:該当なし

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

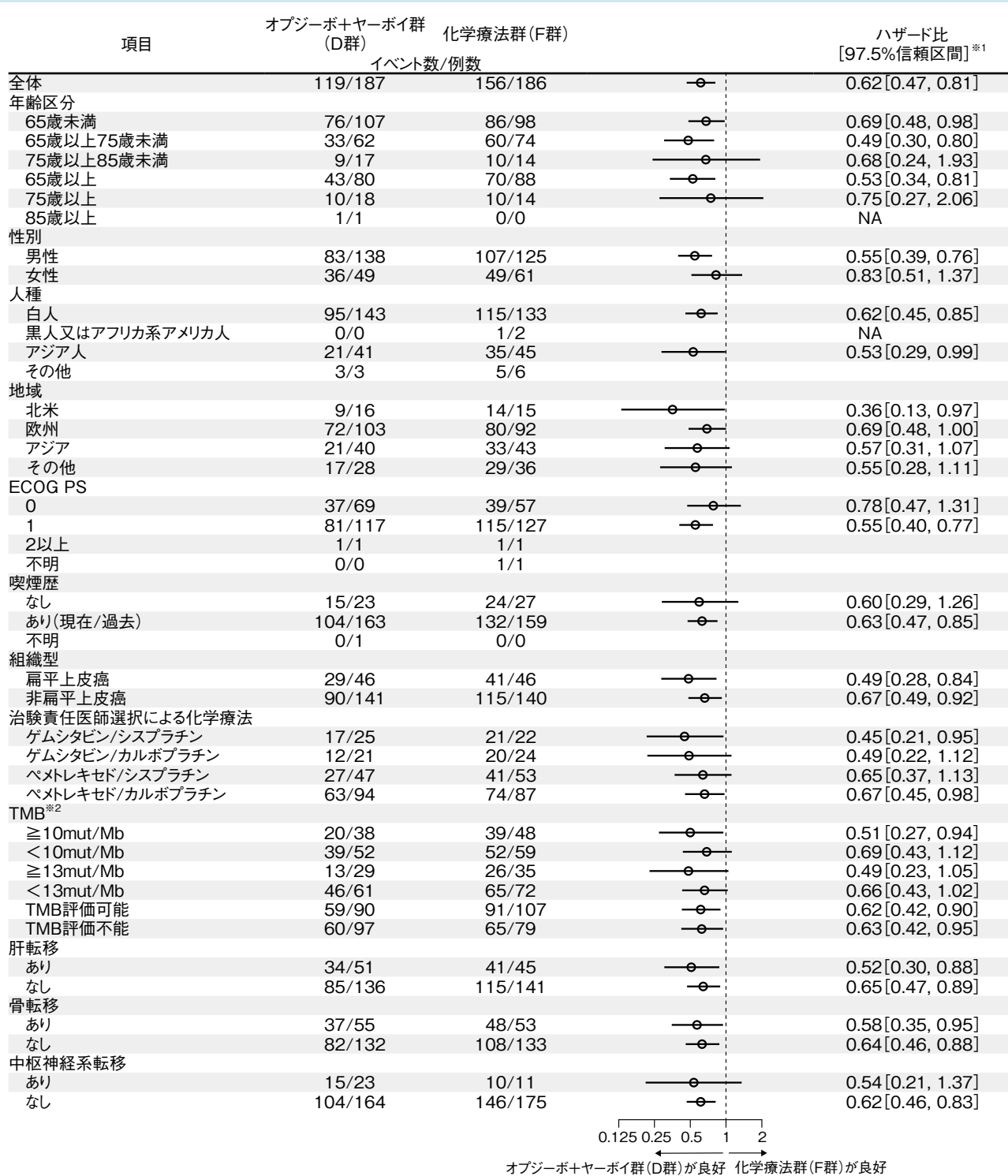
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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]

- 全生存期間(OS)のサブグループ解析(全症例)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕
- 追加解析^{注)}

Part 1bの追加解析において、全生存期間(OS)のサブグループ解析[オブジーボ+ヤーボイ群(D群) vs 化学療法群(F群)]は以下の通りでした(記述的解析)。

OSのサブグループ解析(Part 1b、PD-L1<1%)



※1:非層別Cox比例ハザードモデル (データカットオフ:2019年7月2日)

※2:計算導入目的のため、TMB10及びTMB13については、それぞれ10.09及び12.61のカットオフ値が使用される。

HRは各治療群の被験者数が10人未満のサブセット(年齢、性別、人種、地域を除く)については算出しません。 NA:該当なし

注):追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。

安全性(全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で76.7%(442/576例)、オプジーボ群(A群)で65.5%(256/391例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で92.4%(159/172例)、化学療法統合群(C+F群)で81.9%(467/570例)に認められました。

主な副作用(10%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では発疹及び下痢各17.0%(98例)、疲労14.4%(83例)、そう痒症14.2%(82例)、食欲減退13.2%(76例)、甲状腺機能低下症12.5%(72例)、無力症10.2%(59例)、オプジーボ群(A群)では下痢12.5%(49例)、疲労11.3%(44例)、発疹11.0%(43例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では貧血40.7%(70例)、悪心39.0%(67例)、疲労25.0%(43例)、好中球減少症23.8%(41例)、食欲減退22.7%(39例)、便秘22.1%(38例)、好中球数減少15.7%(27例)、発疹及び嘔吐各15.1%(26例)、血小板数減少12.2%(21例)、無力症10.5%(18例)、化学療法統合群(C+F群)では悪心36.1%(206例)、貧血33.0%(188例)、食欲減退19.6%(112例)、疲労18.9%(108例)、好中球減少症17.2%(98例)、便秘14.9%(85例)、嘔吐13.5%(77例)、無力症12.6%(72例)、好中球数減少11.2%(64例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で24.5%(141例)、オプジーボ群(A群)で11.3%(44例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で20.9%(36例)、化学療法統合群(C+F群)で13.9%(79例)に認められました。主なもの(1%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では肺臓炎4.2%(24例)、下痢及び副腎機能不全各2.1%(12例)、大腸炎1.7%(10例)、下垂体炎及び肝炎各1.4%(8例)、オプジーボ群(A群)では肺臓炎2.6%(10例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では貧血4.1%(7例)、血小板減少症2.3%(4例)、肺臓炎及び汎血球減少症各1.7%(3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び肺炎各1.2%(2例)、化学療法統合群(C+F群)では貧血2.5%(14例)、発熱性好中球減少症1.9%(11例)、嘔吐1.2%(7例)、悪心及び血小板減少症各1.1%(6例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で18.1%(104例)、オプジーボ群(A群)で12.3%(48例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で12.8%(22例)、化学療法統合群(C+F群)で9.1%(52例)に認められ、主なもの(1%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では肺臓炎3.6%(21例)、下痢2.1%(12例)、間質性肺疾患及び肝炎各1.0%(6例)、オプジーボ群(A群)では肺臓炎2.3%(9例)、下痢1.0%(4例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では大腸炎、肺臓炎、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少及び食欲減退各1.2%(2例)でした。化学療法統合群(C+F群)で最も発現率が高かった投与中止に至った副作用は疲労及び貧血各0.9%(5例)でした。

本試験において最終投与後30日までに死亡に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では肺臓炎0.3%(2例)、ショック、心タンポナーデ及び心筋炎が各0.2%(1例)、オプジーボ群(A群)では肺臓炎0.3%(1例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では血液量減少性ショック及び汎血球減少症各0.6%(1例)、化学療法統合群(C+F群)では敗血症0.4%(2例)、脳梗塞、血小板減少症及び好中球減少性敗血症各0.2%(1例)が認められました。

副作用のまとめ(全症例)

	発現例数(%)			
	オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)(576例)	オプジーボ群(A群)(391例)	オプジーボ+化学療法群(G群)(172例)	化学療法統合群(C+F群)(570例)
副作用発現例数	442(76.7)	256(65.5)	159(92.4)	467(81.9)
Grade 3以上の副作用	190(33.0)	77(19.7)	96(55.8)	205(36.0)
重篤な副作用	141(24.5)	44(11.3)	36(20.9)	79(13.9)
投与中止に至った副作用	104(18.1)	48(12.3)	22(12.8)	52(9.1)
死亡に至った副作用	5(0.9)	1(0.3)	2(1.2)	5(0.9)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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は、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]

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+ヤーボイ 統合群 (B+D群)		オプジーボ群(A群)		オプジーボ+ 化学療法群 (G群)		化学療法統合群 (C+F群)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害								
発疹	98(17.0)	9(1.6)	43(11.0)	3(0.8)	26(15.1)	1(0.6)	30(5.3)	
そう痒症	82(14.2)	3(0.5)	32(8.2)		15(8.7)		6(1.1)	
斑状丘疹状皮疹	39(6.8)	9(1.6)	9(2.3)	1(0.3)	8(4.7)	1(0.6)	8(1.4)	
皮膚乾燥	31(5.4)	1(0.2)	5(1.3)		6(3.5)		6(1.1)	
脱毛症	3(0.5)		1(0.3)		7(4.1)		33(5.8)	
一般・全身障害および 投与部位の状態								
疲労	83(14.4)	10(1.7)	44(11.3)	2(0.5)	43(25.0)	8(4.7)	108(18.9)	8(1.4)
無力症	59(10.2)	8(1.4)	30(7.7)	2(0.5)	18(10.5)	1(0.6)	72(12.6)	5(0.9)
発熱	43(7.5)	2(0.3)	16(4.1)	1(0.3)	12(7.0)	1(0.6)	18(3.2)	
末梢性浮腫	13(2.3)		3(0.8)		9(5.2)		26(4.6)	
倦怠感	9(1.6)		6(1.5)		9(5.2)		22(3.9)	
粘膜の炎症	6(1.0)		3(0.8)		10(5.8)		23(4.0)	4(0.7)
胃腸障害								
下痢	98(17.0)	10(1.7)	49(12.5)	2(0.5)	17(9.9)	2(1.2)	55(9.6)	4(0.7)
悪心	57(9.9)	3(0.5)	24(6.1)	1(0.3)	67(39.0)	4(2.3)	206(36.1)	12(2.1)
嘔吐	28(4.9)	2(0.3)	11(2.8)	1(0.3)	26(15.1)	4(2.3)	77(13.5)	13(2.3)
便秘	26(4.5)		6(1.5)		38(22.1)		85(14.9)	2(0.4)
口内炎	14(2.4)	1(0.2)	2(0.5)	1(0.3)	14(8.1)	1(0.6)	28(4.9)	2(0.4)
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56(9.7)	18(3.1)	27(6.9)	5(1.3)	10(5.8)	1(0.6)	19(3.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52(9.0)	19(3.3)	31(7.9)	6(1.5)	16(9.3)	5(2.9)	28(4.9)	
リパーゼ増加	43(7.5)	23(4.0)	19(4.9)	14(3.6)	8(4.7)	5(2.9)	5(0.9)	2(0.4)
アミラーゼ増加	36(6.3)	17(3.0)	18(4.6)	9(2.3)	11(6.4)	4(2.3)	5(0.9)	1(0.2)
血中クレアチニン増加	14(2.4)		3(0.8)		12(7.0)	1(0.6)	19(3.3)	
好中球数減少	4(0.7)				27(15.7)	17(9.9)	64(11.2)	36(6.3)
白血球数減少	3(0.5)				15(8.7)	9(5.2)	25(4.4)	10(1.8)
血小板数減少	2(0.3)		1(0.3)	1(0.3)	21(12.2)	11(6.4)	54(9.5)	21(3.7)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	72(12.5)	2(0.3)	27(6.9)	1(0.3)	6(3.5)			
甲状腺機能亢進症	48(8.3)		16(4.1)		7(4.1)			
代謝および栄養障害								
食欲減退	76(13.2)	4(0.7)	26(6.6)		39(22.7)	4(2.3)	112(19.6)	7(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
肺臓炎	41(7.1)	16(2.8)	24(6.1)	6(1.5)	7(4.1)	2(1.2)	5(0.9)	2(0.4)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	29(5.0)	4(0.7)	19(4.9)	1(0.3)	6(3.5)		2(0.4)	
神経系障害								
味覚異常	12(2.1)		3(0.8)		5(2.9)		29(5.1)	
血液およびリンパ系障害								
貧血	22(3.8)	8(1.4)	11(2.8)	2(0.5)	70(40.7)	30(17.4)	188(33.0)	66(11.6)
血小板減少症	6(1.0)	2(0.3)			17(9.9)	7(4.1)	54(9.5)	25(4.4)
好中球減少症	1(0.2)		1(0.3)		41(23.8)	23(13.4)	98(17.2)	54(9.5)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：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」とされた場合も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日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

留意すべき副作用(全症例)

	発現例数(%)					
	オプジーボ+ヤーボイ統合群 (B+D群) (576例)		オプジーボ群 (A群) (391例)		オプジーボ+化学療法群 (G群) (172例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚毒性	196(34.0)	24(4.2)	83(21.2)	4(1.0)	62(36.0)	3(1.7)
内分泌障害	137(23.8)	24(4.2)	51(13.0)	2(0.5)	18(10.5)	1(0.6)
胃腸毒性	105(18.2)	14(2.4)	50(12.8)	4(1.0)	20(11.6)	3(1.7)
肝毒性	91(15.8)	47(8.2)	42(10.7)	15(3.8)	21(12.2)	5(2.9)
肺毒性	48(8.3)	19(3.3)	30(7.7)	7(1.8)	8(4.7)	3(1.7)
腎毒性	25(4.3)	4(0.7)	6(1.5)	3(0.8)	14(8.1)	1(0.6)
過敏症/Infusion reaction	23(4.0)	0	17(4.3)	2(0.5)	4(2.3)	1(0.6)

いずれかの群で3%以上に発現した留意すべき副作用一覧

	発現例数(%)					
	オプジーボ+ヤーボイ統合群 (B+D群) (576例)		オプジーボ群 (A群) (391例)		オプジーボ+化学療法群 (G群) (172例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	72(12.5)	2(0.3)	27(6.9)	1(0.3)	6(3.5)	
甲状腺機能亢進症	48(8.3)		16(4.1)		7(4.1)	
副腎機能不全	19(3.3)	10(1.7)	3(0.8)	1(0.3)	1(0.6)	
胃腸障害						
下痢	98(17.0)	10(1.7)	49(12.5)	2(0.5)	17(9.9)	2(1.2)
肝毒性						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56(9.7)	18(3.1)	27(6.9)	5(1.3)	10(5.8)	1(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52(9.0)	19(3.3)	31(7.9)	6(1.5)	16(9.3)	5(2.9)
肺毒性						
肺臓炎	41(7.1)	16(2.8)	24(6.1)	6(1.5)	7(4.1)	2(1.2)
腎毒性						
血中クレアチニン増加	14(2.4)		3(0.8)		12(7.0)	1(0.6)
皮膚毒性						
発疹	98(17.0)	9(1.6)	43(11.0)	3(0.8)	26(15.1)	1(0.6)
そう痒症	82(14.2)	3(0.5)	32(8.2)		15(8.7)	
斑状丘疹状皮疹	39(6.8)	9(1.6)	9(2.3)	1(0.3)	8(4.7)	1(0.6)
過敏症/Infusion reaction						
注入に伴う反応	19(3.3)		11(2.8)		4(2.3)	1(0.6)

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。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：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」とされた場合も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日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)
 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
 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)
 〈効能共通〉
 7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
 〈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は、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]

患者背景(日本人部分集団)

	PD-L1 \geq 1%(Part 1a)			PD-L1<1%(Part 1b)			PD-L1全症例		
	オブジーボ+ ヤーボイ群 (B群) (41例)	オブジーボ群 (A群) (38例)	化学療法群 (C群) (48例)	オブジーボ+ ヤーボイ群 (D群) (25例)	オブジーボ+ 化学療法群 (G群) (25例)	化学療法群 (F群) (29例)	オブジーボ+ ヤーボイ 統合群 (B+D群) (66例)	化学療法 統合群 (C+F群) (77例)	
性別 例数(%)	男性	32(78.0)	33(86.8)	37(77.1)	22(88.0)	19(76.0)	23(79.3)	54(81.8)	60(77.9)
	女性	9(22.0)	5(13.2)	11(22.9)	3(12.0)	6(24.0)	6(20.7)	12(18.2)	17(22.1)
年齢 例数(%)	中央値	66.0歳	66.0歳	66.0歳	64.0歳	65.0歳	66.0歳	66.0歳	66.0歳
	65歳未満	17(41.5)	16(42.1)	20(41.7)	13(52.0)	10(40.0)	13(44.8)	30(45.5)	33(42.9)
	65歳以上	24(58.5)	22(57.9)	28(58.3)	12(48.0)	15(60.0)	16(55.2)	36(54.5)	44(57.1)
組織型 例数(%)	腺癌	24(58.5)	27(71.1)	36(75.0)	19(76.0)	18(72.0)	23(79.3)	43(65.2)	59(76.6)
	大細胞癌	1(2.4)	0	2(4.2)	0	1(4.0)	0	1(1.5)	2(2.6)
	扁平上皮癌	13(31.7)	10(26.3)	9(18.8)	5(20.0)	5(20.0)	5(17.2)	18(27.3)	14(18.2)
	その他/不明	3(7.3)	1(2.6)	1(2.1)	1(4.0)	1(4.0)	1(3.4)	4(6.1)	2(2.6)
ECOG PS 例数(%)	0	16(39.0)	14(36.8)	23(47.9)	10(40.0)	10(40.0)	12(41.4)	26(39.4)	35(45.5)
	1	25(61.0)	24(63.2)	25(52.1)	15(60.0)	15(60.0)	17(58.6)	40(60.6)	42(54.5)
	2以上	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0
喫煙歴 例数(%)	なし	3(7.3)	1(2.6)	7(14.6)	5(20.0)	6(24.0)	4(13.8)	8(12.1)	11(14.3)
	あり (現在/過去)	38(92.7)	37(97.4)	41(85.4)	20(80.0)	19(76.0)	25(86.2)	58(87.9)	66(85.7)
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0
PD-L1 発現率 例数(%)	\geq 50%	27(65.9)	18(47.4)	23(47.9)	0	0	0	27(40.9)	23(29.9)
	1-49%	14(34.1)	20(52.6)	25(52.1)	0	0	0	14(21.2)	25(32.5)
	\geq 1%	41(100.0)	38(100.0)	48(100.0)	0	0	0	41(62.1)	48(62.3)
	<1%	0	0	0	25(100.0)	25(100.0)	29(100.0)	25(37.9)	29(37.7)
EGFR 遺伝子 変異 例数(%)	陽性	1(2.4)	0	0	1(4.0)	0	2(6.9)	2(3.0)	2(2.6)
	陰性	36(87.8)	34(89.5)	44(91.7)	22(88.0)	22(88.0)	26(89.7)	58(87.9)	70(90.9)
	不明	4(9.8)	4(10.5)	4(8.3)	2(8.0)	3(12.0)	1(3.4)	6(9.1)	5(6.5)
ALK 遺伝子 転座 例数(%)	陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性	34(82.9)	31(81.6)	39(81.3)	21(84.0)	22(88.0)	22(75.9)	55(83.3)	61(79.2)
	不明	7(17.1)	7(18.4)	9(18.8)	4(16.0)	3(12.0)	7(24.1)	11(16.7)	16(20.8)
初回診断 から無作 為化まで の期間	中央値、月 (範囲)	1.22 (0.6-66.5)	1.38 (0.6-111.7)	1.30 (0.6-97.9)	1.45 (0.5-55.3)	1.54 (0.7-37.4)	1.25 (0.5-31.8)	1.35 (0.5-66.5)	1.28 (0.5-97.9)

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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。

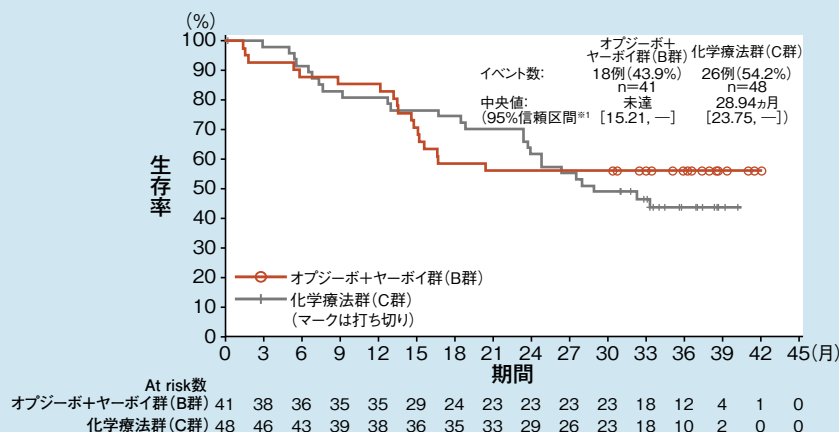
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]

有効性 (日本人部分集団)

●全生存期間 (OS) [主要評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1aの日本人部分集団における全生存期間(OS)の中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群(B群)で未達(95%信頼区間[15.21, -]^{※1})、化学療法群(C群)で28.94ヵ月(95%信頼区間[23.75, -]^{※1})であり、B群のC群に対するハザード比は0.83(95%信頼区間[0.46, 1.52]^{※2})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線 (Part 1a, PD-L1 \geq 1%) (日本人部分集団)



承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました。

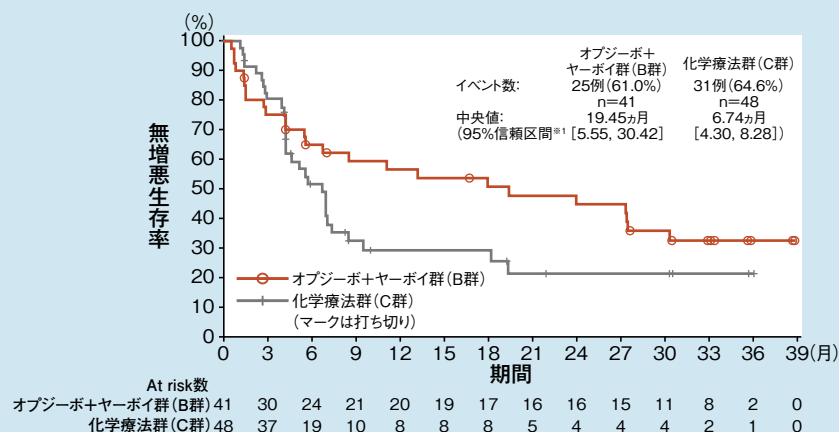
※1:Kaplan-Meier法
※2:非層別Cox比例ハザードモデル

(データカットオフ:2019年7月2日)

●無増悪生存期間 (PFS) [BICR、主要定義] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1aの日本人部分集団における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群(B群)で19.45ヵ月(95%信頼区間[5.55, 30.42]^{※1})、化学療法群(C群)で6.74ヵ月(95%信頼区間[4.30, 8.28]^{※1})であり、B群のC群に対するハザード比は0.65(95%信頼区間[0.38, 1.12]^{※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。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (Part 1a, PD-L1 \geq 1%) (日本人部分集団)



承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました。

※1:Kaplan-Meier法
※2:非層別Cox比例ハザードモデル

(データカットオフ:2019年7月2日)

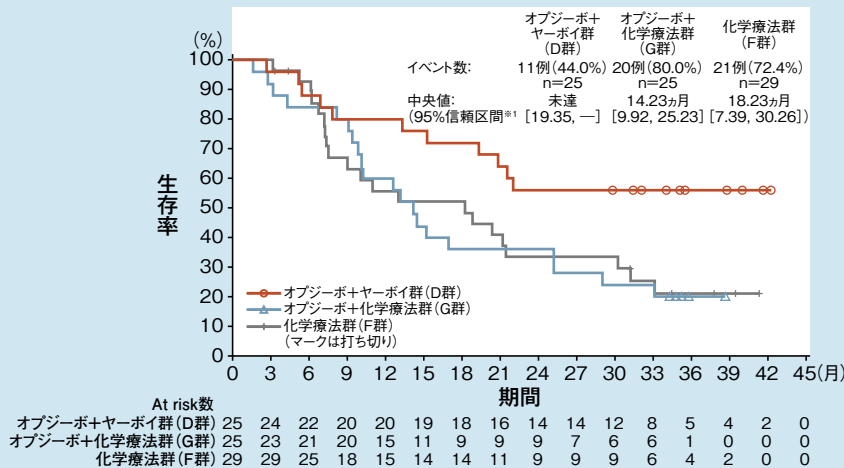
●全生存期間(OS) [副次的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1bの日本人部分集団における全生存期間(OS)の中央値は、オブジーボ+化学療法群(G群)で14.23ヵ月(95%信頼区間[9.92, 25.23]^{※1})、化学療法群(F群)で18.23ヵ月(95%信頼区間[7.39, 30.26]^{※1})であり、G群のF群に対するハザード比は1.06(95%信頼区間[0.57, 1.96]^{※2})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析においてオブジーボ+ヤーボイ群(D群)のOS中央値は未達(95%信頼区間[19.35, -]^{※1})、化学療法群(F群)のOS中央値は18.23ヵ月(95%信頼区間[7.39, 30.26]^{※1})であり、D群のF群に対するハザード比は0.44(95%信頼区間[0.21, 0.91]^{※2})でした(記述的解析)。

OSのKaplan-Meier曲線(Part 1b, PD-L1<1%) (日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

※2:非層別Cox比例ハザードモデル

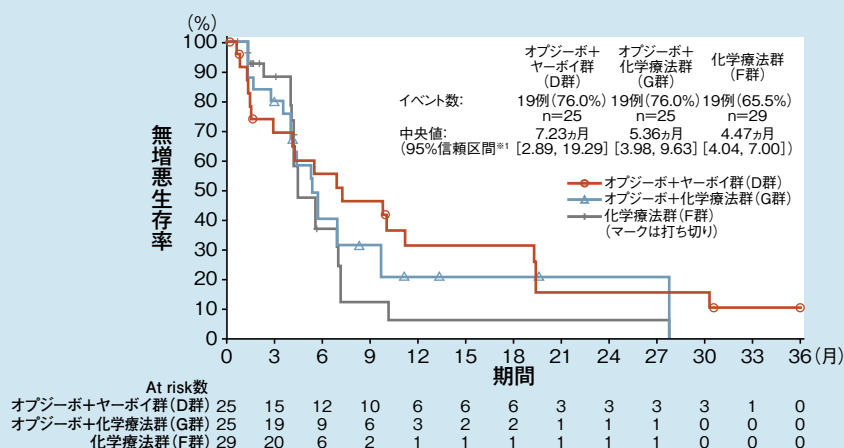
●無増悪生存期間(PFS) [BICR、主要定義] [副次的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1bの日本人部分集団における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オブジーボ+化学療法群(G群)で5.36ヵ月(95%信頼区間[3.98, 9.63]^{※1})、化学療法群(F群)で4.47ヵ月(95%信頼区間[4.04, 7.00]^{※1})であり、G群のF群に対するハザード比は0.81(95%信頼区間[0.42, 1.57]^{※2})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析においてオブジーボ+ヤーボイ群(D群)のPFS中央値は7.23ヵ月(95%信頼区間[2.89, 19.29]^{※1})、化学療法群(F群)のPFS中央値は4.47ヵ月(95%信頼区間[4.04, 7.00]^{※1})であり、D群のF群に対するハザード比は0.61(95%信頼区間[0.31, 1.21]^{※2})でした(記述的解析)。

PFSのKaplan-Meier曲線(Part 1b, PD-L1<1%) (日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●奏効率(ORR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1aの日本人部分集団における奏効率(ORR)はオプジーボ+ヤーボイ群(B群)で63.4%(95%信頼区間[46.9, 77.9]^{*1})、化学療法群(C群)で39.6%(95%信頼区間[25.8, 54.7]^{*1})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。

	オプジーボ+ヤーボイ群(B群) (41例)	化学療法群(C群) (48例)
奏効率(ORR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	26(63.4) [46.9, 77.9]	19(39.6) [25.8, 54.7]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR(完全奏効)	8(19.5)	2(4.2)
PR(部分奏効)	18(43.9)	17(35.4)
SD(安定)	7(17.1)	24(50.0)
PD(進行)	7(17.1)	4(8.3)
評価不能	1(2.4)	1(2.1)

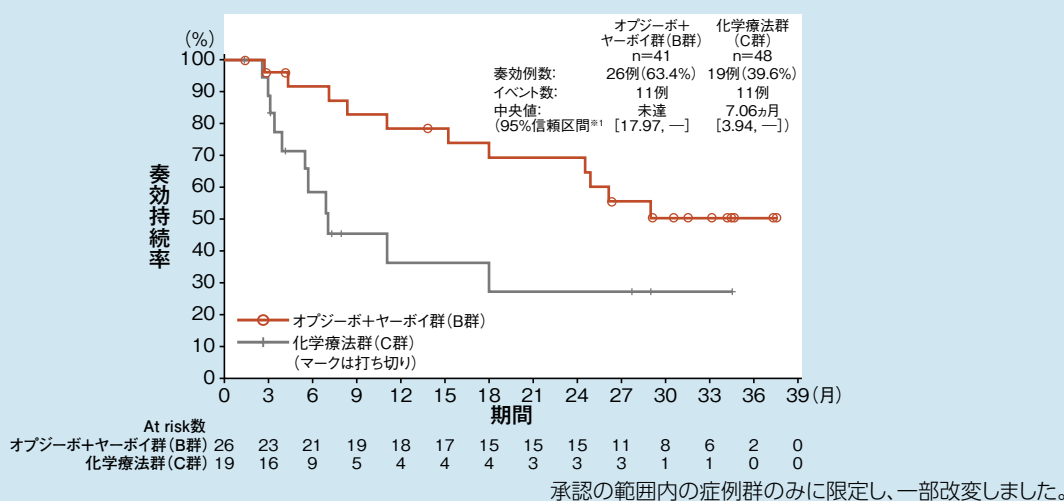
※1:Clopper-Pearson法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効期間(DOR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1aの日本人部分集団において奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(B群)26例、化学療法群(C群)19例では、奏効期間(DOR)の中央値はB群で未達(95%信頼区間[17.97, -]^{*1})、C群で7.06ヵ月(95%信頼区間[3.94, -]^{*1})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(Part 1a、PD-L1≥1%) (日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効に至るまでの期間(TTR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1aの日本人部分集団で奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(B群)26例、化学療法群(C群)19例において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値(最小, 最大)はB群で1.51ヵ月(1.2, 5.7)、C群で1.61ヵ月(1.2, 14.0)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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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]

●奏効率(ORR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1bの日本人部分集団における奏効率(ORR)はオプジーボ+化学療法群(G群)で36.0%(95%信頼区間[18.0, 57.5]^{*1})、化学療法群(F群)で31.0%(95%信頼区間[15.3, 50.8]^{*1})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析においてオプジーボ+ヤーボイ群(D群)のORRは36.0%(95%信頼区間[18.0, 57.5]^{*1})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(記述的解析)。

	オプジーボ+ヤーボイ群(D群) (25例)	オプジーボ+化学療法群(G群) (25例)	化学療法群(F群) (29例)
奏効率(ORR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	9(36.0) [18.0, 57.5]	9(36.0) [18.0, 57.5]	9(31.0) [15.3, 50.8]
最良総合効果(BOR)			
CR(完全奏効)	2(8.0)	0	0
PR(部分奏効)	7(28.0)	9(36.0)	9(31.0)
SD(安定)	8(32.0)	12(48.0)	17(58.6)
PD(進行)	6(24.0)	3(12.0)	2(6.9)
評価不能	2(8.0)	1(4.0)	1(3.4)

※1:Clopper-Pearson法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効期間(DOR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1bの日本人部分集団で奏効が認められた化学療法群(F群)9例、オプジーボ+化学療法群(G群)9例において、奏効期間(DOR)の中央値はF群で3.02ヵ月(95%信頼区間[2.63, 5.62]^{*1})、G群で5.49ヵ月(95%信頼区間[2.66, 23.49]^{*1})でした。

●追加解析^{注)}

追加解析において、奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(D群)9例ではDOR中央値は17.28ヵ月(95%信頼区間[7.16, -]^{*1})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(記述的解析)。

※1:Kaplan-Meier法

(データカットオフ:2019年7月2日)

●奏効に至るまでの期間(TTR) [BICR] [探索的評価項目・サブグループ解析]

本試験Part 1bの日本人部分集団で奏効が認められたオプジーボ+化学療法群(G群)9例、化学療法群(F群)9例において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値(最小, 最大)はG群で1.64ヵ月(1.4, 4.3)、F群で1.35ヵ月(0.5, 22.4)でした。

●追加解析^{注)}

追加解析において、奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群(D群)9例ではTTR中央値(最小, 最大)は2.83ヵ月(1.4, 5.7)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(記述的解析)。

注):追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。

安全性(日本人部分集団)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で95.5%(63/66例)、オプジーボ群(A群)で81.1%(30/37例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で100.0%(25/25例)、化学療法統合群(C+F群)で96.1%(73/76例)に認められました。

主な副作用(10%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では発熱31.8%(21例)、斑状丘疹状皮疹25.8%(17例)、下痢21.2%(14例)、食欲減退18.2%(12例)、そう痒症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各15.2%(10例)、低ナトリウム血症13.6%(9例)、疲労及び甲状腺機能低下症各12.1%(8例)、皮膚乾燥、発疹、倦怠感、甲状腺機能亢進症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肺臓炎各10.6%(7例)、オプジーボ群(A群)では発疹18.9%(7例)、下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各16.2%(6例)、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び間質性肺疾患各13.5%(5例)、そう痒症及び肺臓炎各10.8%(4例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では便秘64.0%(16例)、貧血及び悪心各60.0%(15例)、好中球数減少48.0%(12例)、食欲減退及び血小板数減少各40.0%(10例)、倦怠感、しゃっくり及び白血球数減少各32.0%(8例)、嘔吐24.0%(6例)、リンパ球数減少及び口内炎各20.0%(5例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱各16.0%(4例)、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、下痢、疲労、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、肺臓炎及び好中球減少症各12.0%(3例)、化学療法統合群(C+F群)では便秘59.2%(45例)、悪心51.3%(39例)、食欲減退46.1%(35例)、好中球数減少43.4%(33例)、しゃっくり32.9%(25例)、貧血31.6%(24例)、血小板数減少25.0%(19例)、倦怠感23.7%(18例)、白血球数減少22.4%(17例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19.7%(15例)、味覚異常15.8%(12例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫各14.5%(11例)、疲労、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球減少症各13.2%(10例)、脱毛症、下痢、口内炎及び血中クレアチニン増加各10.5%(8例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で56.1%(37例)、オプジーボ群(A群)で13.5%(5例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で12.0%(3例)、化学療法統合群(C+F群)で17.1%(13例)に認められました。主なもの(2%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では下垂体機能低下症及び肺臓炎各7.6%(5例)、副腎機能不全6.1%(4例)、肝機能異常及び1型糖尿病各4.5%(3例)、下垂体炎、大腸炎、下痢及び腸炎各3.0%(2例)、オプジーボ群(A群)では肺臓炎、間質性肺疾患、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好酸球増加症各2.7%(1例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では肺感染、肺臓炎、呼吸不全及び斑状丘疹状皮疹各4.0%(1例)、化学療法統合群(C+F群)では肺臓炎及び悪心各2.6%(2例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)で28.8%(19例)、オプジーボ群(A群)で16.2%(6例)、オプジーボ+化学療法群(G群)で20.0%(5例)、化学療法統合群(C+F群)で17.1%(13例)に認められ、主なもの(2%以上)はオプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では肺臓炎4.5%(3例)、間質性肺疾患、副腎機能不全及び下垂体機能低下症各3.0%(2例)、オプジーボ群(A群)では肺臓炎、間質性肺炎、発熱、アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リパーゼ増加及びリウマチ性多発筋痛各2.7%(1例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では肺臓炎8.0%(2例)、血中クレアチニン増加、好中球数減少、腎機能障害、呼吸不全及び斑状丘疹状皮疹各4.0%(1例)、化学療法統合群(C+F群)では好中球数減少2.6%(2例)でした。

本試験において死亡に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)ではショック1.5%(1例)が認められ、オプジーボ群(A群)、オプジーボ+化学療法群(G群)及び化学療法統合群(C+F群)では認められませんでした。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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]

副作用のまとめ(日本人部分集団)

	発現例数(%)			
	オプジーボ+ヤーボイ 統合群 (B+D群) (66例)	オプジーボ群 (A群) (37例)	オプジーボ+ 化学療法群 (G群) (25例)	化学療法統合群 (C+F群) (76例)
副作用発現例数	63 (95.5)	30 (81.1)	25 (100.0)	73 (96.1)
Grade 3以上の副作用	36 (54.5)	12 (32.4)	17 (68.0)	36 (47.4)
重篤な副作用	37 (56.1)	5 (13.5)	3 (12.0)	13 (17.1)
投与中止に至った副作用	19 (28.8)	6 (16.2)	5 (20.0)	13 (17.1)
死亡に至った副作用	1 (1.5)	0	0	0

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+ヤーボイ 統合群 (B+D群)		オプジーボ群(A群)		オプジーボ+化学療法群 (G群)		化学療法統合群 (C+F群)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害								
斑状丘疹状皮疹	17 (25.8)	3 (4.5)	2 (5.4)		3 (12.0)	1 (4.0)	7 (9.2)	
そう痒症	10 (15.2)		4 (10.8)		2 (8.0)		1 (1.3)	
皮膚乾燥	7 (10.6)	1 (1.5)	2 (5.4)		1 (4.0)		1 (1.3)	
発疹	7 (10.6)		7 (18.9)		2 (8.0)		4 (5.3)	
ざ瘡様皮膚炎	6 (9.1)		1 (2.7)		1 (4.0)		5 (6.6)	1 (1.3)
脱毛症			1 (2.7)		3 (12.0)		8 (10.5)	
皮膚色素過剰	1 (1.5)				2 (8.0)			
一般・全身障害および 投与部位の状態								
発熱	21 (31.8)	1 (1.5)	5 (13.5)	1 (2.7)	4 (16.0)	1 (4.0)	2 (2.6)	
疲労	8 (12.1)	1 (1.5)			3 (12.0)		10 (13.2)	
倦怠感	7 (10.6)		3 (8.1)		8 (32.0)		18 (23.7)	
末梢性浮腫	4 (6.1)		1 (2.7)		2 (8.0)		11 (14.5)	
胃腸障害								
下痢	14 (21.2)		6 (16.2)		3 (12.0)		8 (10.5)	
便秘	5 (7.6)		3 (8.1)		16 (64.0)		45 (59.2)	1 (1.3)
口内炎	5 (7.6)		2 (5.4)	1 (2.7)	5 (20.0)		8 (10.5)	
悪心	4 (6.1)	1 (1.5)			15 (60.0)		39 (51.3)	1 (1.3)
嘔吐	3 (4.5)				6 (24.0)		5 (6.6)	1 (1.3)
代謝および栄養障害								
食欲減退	12 (18.2)	1 (1.5)	1 (2.7)		10 (40.0)	2 (8.0)	35 (46.1)	3 (3.9)
低ナトリウム血症	9 (13.6)	5 (7.6)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.3)
低アルブミン血症	4 (6.1)		1 (2.7)				2 (2.6)	
低リン酸血症	2 (3.0)		2 (5.4)	1 (2.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
高カリウム血症	1 (1.5)		1 (2.7)		2 (8.0)		1 (1.3)	
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	8 (12.1)	1 (1.5)	2 (5.4)		1 (4.0)			
甲状腺機能亢進症	7 (10.6)		1 (2.7)		1 (4.0)			
副腎機能不全	6 (9.1)	3 (4.5)	1 (2.7)		1 (4.0)			
下垂体機能低下症	6 (9.1)	3 (4.5)						
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (15.2)	1 (1.5)	6 (16.2)	1 (2.7)	4 (16.0)	1 (4.0)	11 (14.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.6)	1 (1.5)	5 (13.5)	1 (2.7)	4 (16.0)	2 (8.0)	15 (19.7)	
アミラーゼ増加	5 (7.6)	3 (4.5)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (2.6)	
リパーゼ増加	4 (6.1)	2 (3.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (1.3)	

	発現例数 (%)							
	オプジーボ+ヤーボイ 統合群 (B+D群)		オプジーボ群(A群)		オプジーボ+化学療法群 (G群)		化学療法統合群 (C+F群)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球数減少	3 (4.5)				12 (48.0)	8 (32.0)	33 (43.4)	15 (19.7)
血中クレアチニン増加	2 (3.0)				3 (12.0)		8 (10.5)	
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (2.7)				10 (13.2)	1 (1.3)
血小板数減少	1 (1.5)				10 (40.0)	4 (16.0)	19 (25.0)	4 (5.3)
白血球数減少					8 (32.0)	6 (24.0)	17 (22.4)	6 (7.9)
血中アルカリホスファターゼ 増加	3 (4.5)	1 (1.5)			2 (8.0)		2 (2.6)	
リンパ球数減少	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (2.7)		5 (20.0)		1 (1.3)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
肺臓炎	7 (10.6)	3 (4.5)	4 (10.8)	1 (2.7)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.3)
間質性肺疾患	2 (3.0)		5 (13.5)	1 (2.7)			1 (1.3)	1 (1.3)
しゃっくり					8 (32.0)		25 (32.9)	
神経系障害								
味覚異常	3 (4.5)		1 (2.7)		1 (4.0)		12 (15.8)	
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.0)						6 (7.9)	
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	6 (9.1)						1 (1.3)	
血液およびリンパ系障害								
貧血	6 (9.1)	2 (3.0)			15 (60.0)	3 (12.0)	24 (31.6)	9 (11.8)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)			2 (8.0)		5 (6.6)	1 (1.3)
白血球減少症					2 (8.0)	1 (4.0)	4 (5.3)	4 (5.3)
好中球減少症					3 (12.0)	1 (4.0)	10 (13.2)	6 (7.9)
肝胆道系障害								
肝機能異常	4 (6.1)	3 (4.5)			1 (4.0)		1 (1.3)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (5.4)					
筋肉痛			3 (8.1)	1 (2.7)			1 (1.3)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：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」とされた場合も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日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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は、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]

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-27/CA209227試験)[Part 2]¹⁸⁾

目的

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法の併用療法のプラチナ製剤を含む2剤化学療法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

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者755例(日本人63例)[非扁平上皮癌:543例(日本人56例)]
オプジーボ+化学療法群(H群):377例(日本人26例)[非扁平上皮癌:270例(日本人22例)]
化学療法群(I群):378例(日本人37例)[非扁平上皮癌:273例(日本人34例)]

投与方法

オプジーボ+化学療法群:オプジーボ360mgを3週間間隔で、プラチナ製剤を含む2剤化学療法^{*1}を3週間間隔(最大4サイクル)で投与した。その後、オプジーボ360mgを3週間間隔で継続した(最長24ヵ月間継続)。

化学療法群:プラチナ製剤を含む2剤化学療法^{*1}を3週間間隔(最大4サイクル)で投与した。

※1:組織型分類に応じて選択

扁平上皮癌:パクリタキセル(200mg/m², day 1)^{*2}+カルボプラチン(AUC 6, day 1)^{*3}

非扁平上皮癌:ペムトレキセド(500mg/m², day 1)+シスプラチン(75mg/m², day 1)、又はペムトレキセド(500mg/m², day 1)+カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)^{*3}、維持療法ペムトレキセド(500mg/m²) (任意)

※2:本邦におけるパクリタキセルの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。A法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。

※3:本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

評価項目

有効性 主要評価項目:全生存期間(OS)[非扁平上皮癌を対象としたH群とI群の比較]

副次的評価項目:OS[無作為に割り付けられたすべての被験者(ITT)を対象としたH群とI群の比較]、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]、奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定]、奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR)等

安全性 有害事象、臨床検査等

その他 免疫原性

※4:盲検下での独立中央判定

解析計画

有効性 主要評価項目:非扁平上皮癌で311件のOSイベントが確認された後、非扁平上皮癌を対象としたOSの最終解析を実施し、主要評価項目の優越性検定を行った。OSに関する正式な中間解析を行った後に α を0.0438として解析した。全被験者を対象とした最終解析は、非扁平上皮癌を対象とした最終解析時に実施され、 α は0.0438とした。OSのハザード比(HR)[オプジーボ+化学療法群(H群)vs.化学療法群(I群)]及び対応する両側95.62%信頼区間は、PD-L1発現レベル及び性別で層別化し、投与群を単一の共変量とするCox比例ハザードモデルを用いて推定した。OS曲線、OS中央値とその95%信頼区間、並びに6、12、18、24、36及び48ヵ月時点のOS率とその95%信頼区間を、投与群別にKaplan-Meier法を用いて推定した。

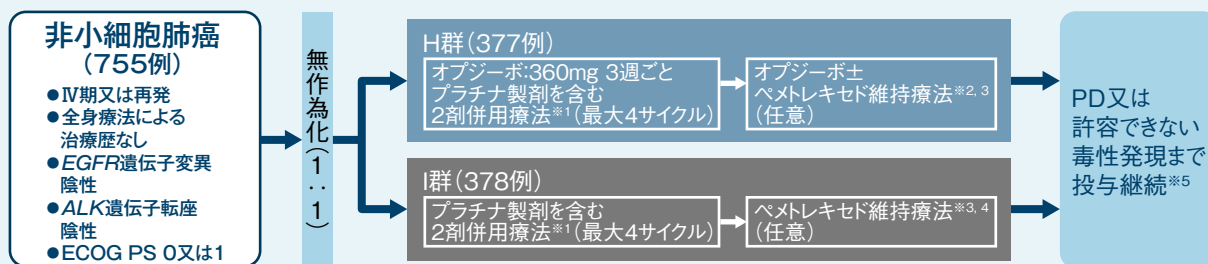
副次的評価項目:[階層的検定]

非扁平上皮癌を対象とした主要なOS比較が統計学的に有意であった場合、副次的評価項目であるITT症例におけるオプジーボ+化学療法群(H群)と化学療法群(I群)のOSの比較を階層的検定法により評価することとした。全被験者を対象としたOSの解析は、層別解析の層別因子に組織型も加えた点を除いて、非扁平上皮癌を対象とした解析と同様であった。

非扁平上皮癌及びITT症例についてPFSのHR及びその両側95%信頼区間は、PD-L1発現レベル、性別及び組織型(全被験者を対象とした場合のみ)で層別化し、投与群を単一の共変量とするCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS曲線、PFS中央値とその95%信頼区間、並びに6、12、18、24、36及び48ヵ月時の無増悪生存率とその95%信頼区間を、Kaplan-Meier法を用いて推定した。非扁平上皮癌及びITT症例についてBICRに基づくORRを推定し、Clopper-Pearson法を用いてその対応する正確な両側95%信頼区間を算出した。ORRの差及び対応する95%信頼区間は、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて算出し、音声自動応答システム(IVRS)に基づき層別因子(全被験者を対象とした場合は、組織型を層別因子に含めた)で層別化した。RECISTガイドライン1.1版に基づくBICRによるBORは、効果の分類ごとの症例数及び症例割合を投与群別に示した。TTR及びDORはORRを裏付ける副次的評価項目である。PR又はCRが認められた症例におけるTTRの要約統計量を各投与群について示した。各投与群でPR又はCRが認められた症例におけるDORをKaplan-Meier法を用いて推定し、その中央値、両側95%信頼区間を算出した。要約統計量は、生存関数の二重対数変換した信頼区間に基づき算出した。

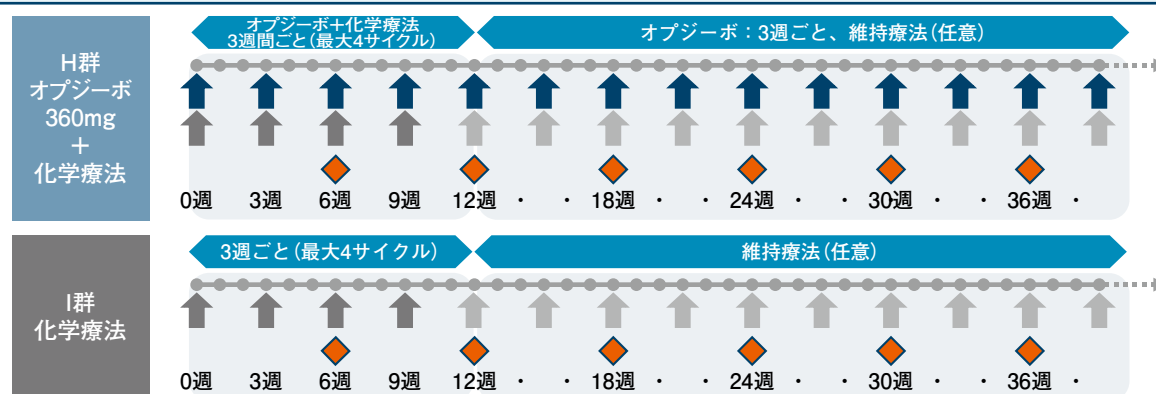
サブグループ解析:事前に規定された扁平上皮癌症例を対象としたOS、PFS、ORRのサブグループ解析を行った。

試験デザイン



- 層別因子:組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、性別(男性、女性)、PD-L1発現レベル(1%未満、1%以上)*6
- ※1:化学療法(1サイクル3週間)
扁平上皮癌 バクリタキセル(200mg/m², day 1)*7+カルボプラチン(AUC 6, day 1)*8
非扁平上皮癌 ヘムトレキセド(500mg/m², day 1)+シスプラチン(75mg/m², day 1)又はヘムトレキセド(500mg/m², day 1)+カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)*8
- ※2:オプジーボ(360mg)±ヘムトレキセド(500mg/m²)3週ごと
- ※3:ヘムトレキセド維持療法を実施するか否かは、無作為化前に決定することとした(ヘムトレキセド維持療法に適格の場合のみ)
- ※4:ヘムトレキセド(500mg/m²)3週ごと
- ※5:治験実施計画書に定義した条件に該当する患者にはPD後も治療継続を許容した。
- ※6:腫瘍検体のPD-L1発現状況が判定不能の場合は1%未満に層別化した。
- ※7:本邦におけるバクリタキセルの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。A法:通常、成人にはバクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。
- ※8:本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

投与方法



- ▲ オプジーボ(点滴静注)
 - ▲ 化学療法 ▲ ヘムトレキセド維持療法(非扁平上皮癌の患者については実施可能とした)
 - ◆ 腫瘍評価は、初回投与の6週間(±7日)後から48週目までは6週間(±7日)間隔で、その後は12週間(±7日)間隔で進行(PD)又は投与中止のいずれか遅い時点まで、RECISTガイドライン1.1版に基づき、BICR及び治験責任(分担)医師が判定した。
- 治験薬の投与は、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続

臨床成績
非小細胞肺癌

4. 効能又は効果(一部抜粋)
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)
〈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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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]

患者背景

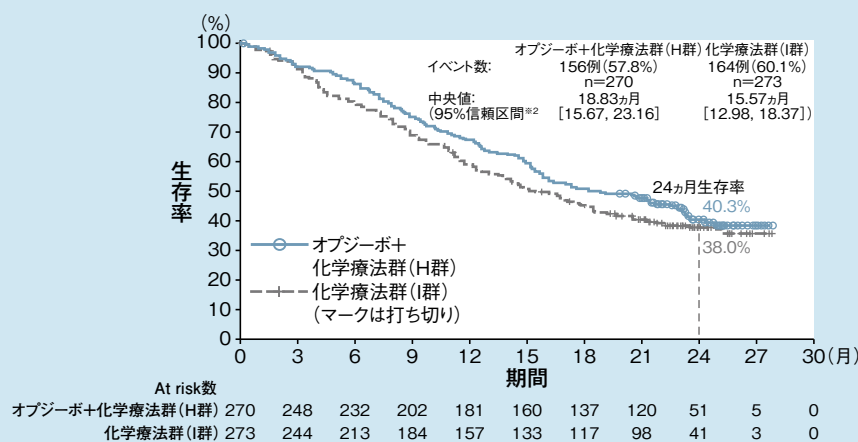
		非扁平上皮癌		ITT	
		オプジーボ+化学療法群 (H群) (270例)	化学療法群(I群) (273例)	オプジーボ+化学療法群 (H群) (377例)	化学療法群(I群) (378例)
年齢	中央値	63.0歳	63.0歳	63.0歳	64.0歳
	65歳未満	154(57.0)	150(54.9)	214(56.8)	196(51.9)
	65歳以上75歳未満	89(33.0)	101(37.0)	125(33.2)	149(39.4)
	75歳以上85歳未満	27(10.0)	22(8.1)	38(10.1)	32(8.5)
	65歳以上	116(43.0)	123(45.1)	163(43.2)	182(48.1)
	75歳以上	27(10.0)	22(8.1)	38(10.1)	33(8.7)
	85歳以上	0	0	0	1(0.3)
性別	男性	173(64.1)	172(63.0)	264(70.0)	263(69.6)
	女性	97(35.9)	101(37.0)	113(30.0)	115(30.4)
人種	白人	200(74.1)	189(69.2)	272(72.1)	265(70.1)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	1(0.4)	3(1.1)	1(0.3)	3(0.8)
	アジア人	62(23.0)	69(25.3)	93(24.7)	94(24.9)
	アメリカインディアン 又はアラスカ原住民	2(0.7)	2(0.7)	3(0.8)	2(0.5)
	ハワイ原住民又は 太平洋諸島民	0	1(0.4)	0	1(0.3)
	その他	5(1.9)	8(2.9)	8(2.1)	12(3.2)
	不明	0	1(0.4)	0	1(0.3)
組織型	腺癌	258(95.6)	258(94.5)	260(69.0)	259(68.5)
	扁平上皮癌	0	0	105(27.9)	104(27.5)
	大細胞癌	6(2.2)	9(3.3)	6(1.6)	9(2.4)
	細気管支肺胞癌	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.3)
	その他	5(1.9)	5(1.8)	5(1.3)	5(1.3)
転移部位	肝	56(20.7)	60(22.0)	86(22.8)	82(21.7)
	骨	82(30.4)	86(31.5)	108(28.6)	120(31.7)
	中枢神経系	35(13.0)	28(10.3)	43(11.4)	33(8.7)
ECOG PS	0	104(38.5)	82(30.0)	133(35.3)	106(28.0)
	1	165(61.1)	188(68.9)	243(64.5)	267(70.6)
	2以上	1(0.4)	2(0.7)	1(0.3)	3(0.8)
	不明	0	1(0.4)	0	2(0.5)
喫煙歴	なし	47(17.4)	65(23.8)	58(15.4)	74(19.6)
	あり(現在/過去)	221(81.9)	205(75.1)	316(83.8)	299(79.1)
	不明	2(0.7)	3(1.1)	3(0.8)	5(1.3)
PD-L1 発現率	≥50%	68(25.2)	59(21.6)	91(24.1)	80(21.2)
	1-49%	69(25.6)	80(29.3)	111(29.4)	123(32.5)
	≥1%	137(50.7)	139(50.9)	202(53.6)	203(53.7)
	<1%	113(41.9)	118(43.2)	150(39.8)	154(40.7)
	不明	20(7.4)	16(5.9)	25(6.6)	21(5.6)

有効性

●全生存期間(OS)〔主要評価項目〕

本試験のPart 2において、非扁平上皮癌の全生存期間(OS)についてオブジーボ+化学療法群(H群)の化学療法群(I群)に対する優越性を統計学的に検証できませんでした(p=0.1859両側:有意水準0.0438、層別log-rank検定^{※1})。OSの中央値はH群で18.83ヵ月(95%信頼区間[15.67, 23.16]^{※2})、I群で15.57ヵ月(95%信頼区間[12.98, 18.37]^{※2})であり、H群のI群に対するハザード比は0.86(95.62%信頼区間[0.69, 1.08]^{※3})でした。非扁平上皮癌におけるH群とI群のOSの比較で統計学的な有意差が認められなかったことから、副次的評価項目であるITTの被験者におけるH群とI群のOSの比較については、階層的検定手順に基づいた統計学的な検定は行わず、記述的解析を行いました。

● OSのKaplan-Meier曲線(非扁平上皮癌)



※1:PD-L1発現レベル及び性別を層別因子とした

(データカットオフ:2019年7月2日)

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とし、PD-L1発現レベル及び性別を層別因子としたCox比例ハザードモデル

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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]

安全性

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(H群)で84.8%(318/375例)、化学療法群(I群)で78.4%(291/371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(H群)では貧血32.5%(122例)、悪心22.4%(84例)、食欲減退16.0%(60例)、疲労15.5%(58例)、好中球減少症14.9%(56例)、発疹13.3%(50例)、好中球数減少13.1%(49例)、血小板減少症11.2%(42例)、下痢及び白血球数減少各10.9%(41例)、無力症10.7%(40例)、化学療法群(I群)では貧血31.5%(117例)、悪心29.1%(108例)、疲労15.4%(57例)、食欲減退14.3%(53例)、好中球減少症及び好中球数減少各13.5%(50例)、便秘10.5%(39例)、脱毛症10.0%(37例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+化学療法群(H群)で25.1%(94例)、化学療法群(I群)で13.2%(49例)に認められました。主なもの(1%以上)はオプジーボ+化学療法群(H群)では発熱性好中球減少症4.0%(15例)、肺臓炎及び貧血各2.9%(11例)、汎血球減少症及び下痢1.3%(5例)、化学療法群(I群)では発熱性好中球減少症1.6%(6例)、貧血1.3%(5例)、汎血球減少症及び悪心各1.1%(4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(H群)で19.5%(73例)、化学療法群(I群)で8.4%(31例)に認められ、主なもの(1%以上)はオプジーボ+化学療法群(H群)では肺臓炎及び貧血各1.9%(7例)、大腸炎1.1%(4例)、化学療法群(I群)では疲労1.3%(5例)、血中クレアチニン増加及び腎不全各1.1%(4例)でした。

本試験において最終投与後30日までに死亡に至った副作用は、オプジーボ+化学療法群(H群)では汎血球減少症及び心筋炎が各0.5%(2例)、憩室穿孔及び肺臓炎が各0.3%(1例)であり、化学療法群(I群)では認められませんでした。

副作用のまとめ(全症例)

	発現例数(%)	
	オプジーボ+化学療法群 (H群) (375例)	化学療法群 (I群) (371例)
副作用発現例数	318(84.8)	291(78.4)
Grade 3以上の副作用	168(44.8)	131(35.3)
重篤な副作用	94(25.1)	49(13.2)
投与中止に至った副作用	73(19.5)	31(8.4)
死亡に至った副作用	6(1.6)	0

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+化学療法群 (H群)		化学療法群 (I群)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	58(15.5)	10(2.7)	57(15.4)	7(1.9)
無力症	40(10.7)	5(1.3)	30(8.1)	5(1.3)
発熱	20(5.3)		9(2.4)	
倦怠感	14(3.7)		19(5.1)	
胃腸障害				
悪心	84(22.4)	4(1.1)	108(29.1)	5(1.3)
下痢	41(10.9)	3(0.8)	24(6.5)	1(0.3)
便秘	32(8.5)	1(0.3)	39(10.5)	1(0.3)
嘔吐	30(8.0)	3(0.8)	35(9.4)	3(0.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	122(32.5)	39(10.4)	117(31.5)	43(11.6)
好中球減少症	56(14.9)	32(8.5)	50(13.5)	21(5.7)
血小板減少症	42(11.2)	16(4.3)	26(7.0)	13(3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	21(5.6)	5(1.3)	1(0.3)	1(0.3)
臨床検査				
好中球数減少	49(13.1)	27(7.2)	50(13.5)	24(6.5)
白血球数減少	41(10.9)	15(4.0)	33(8.9)	10(2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33(8.8)	3(0.8)	21(5.7)	1(0.3)
血小板数減少	32(8.5)	10(2.7)	24(6.5)	7(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(8.0)	2(0.5)	15(4.0)	
血中クレアチニン増加	29(7.7)	1(0.3)	18(4.9)	
リパーゼ増加	21(5.6)	12(3.2)	5(1.3)	2(0.5)
アミラーゼ増加	20(5.3)	8(2.1)	8(2.2)	1(0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	60(16.0)	8(2.1)	53(14.3)	4(1.1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	50(13.3)	4(1.1)	18(4.9)	2(0.5)
脱毛症	34(9.1)	1(0.3)	37(10.0)	2(0.5)
そう痒症	32(8.5)			
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	26(6.9)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver22.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：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」とされた場合も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日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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]

留意すべき副作用(全症例)

	発現例数 (%)	
	オプジーボ+化学療法群 (H群) (375例)	
	全 Grade	Grade 3以上
皮膚毒性	83 (22.1)	7 (1.9)
内分泌障害	38 (10.1)	2 (0.5)
胃腸毒性	44 (11.7)	4 (1.1)
肝毒性	63 (16.8)	9 (2.4)
肺毒性	23 (6.1)	5 (1.3)
腎毒性	41 (10.9)	3 (0.8)
過敏症/Infusion reaction	15 (4.0)	2 (0.5)

3%以上に発現した留意すべき副作用一覧

	発現例数 (%)	
	オプジーボ+化学療法群 (H群) (375例)	
	全 Grade	Grade 3以上
内分泌障害 甲状腺機能低下症	26 (6.9)	
胃腸毒性 下痢	41 (10.9)	3 (0.8)
肝毒性 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (8.8)	3 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (8.0)	2 (0.5)
肺毒性 肺臓炎	21 (5.6)	5 (1.3)
腎毒性 血中クレアチニン増加	29 (7.7)	1 (0.3)
皮膚毒性 発疹	50 (13.3)	4 (1.1)
そう痒症	32 (8.5)	

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。医師から報告された有害事象名はMedDRA ver22.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準: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。発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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]

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、ヘモグロビン減少症		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	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、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、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	痒疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、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	
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^{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、上瞼膜炎、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		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		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、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	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		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

* 2023年3月改訂

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

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 IMDC^{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。
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]
注1) International Metastatic RCC Database Consortium

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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〉

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フ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リノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

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

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 大腸炎(6.6%, 4.2%)、消化管穿孔(1.3%*, 0.1%未満)

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

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%, 3.6%)

[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害

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

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

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

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

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

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)

[8.5参照]
- 11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)

[8.6参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)

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

**11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)
[8.7参照]
注)「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。
*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

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

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

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

11.2.2 併用投与

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL[1バイアル]

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL[1バイアル]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

**2022年10月改訂(第10版)
*2022年7月改訂(第9版)

*製造販売元

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108