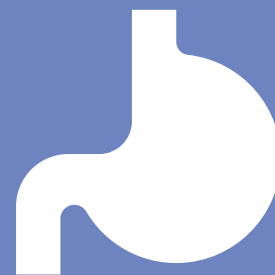


切除不能な 進行・再発胃癌に対する オプジーボの位置づけ



速報

CheckMate649試験、ATTRACTION-4試験の概要ならびに
HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌の
一次治療における化学療法とニボルマブ併用に関する
胃癌学会ガイドライン委員会のコメント, 日本胃癌学会. 2021

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。(「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照)

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

CheckMate649試験、ATTRACTION-4試験の概要ならびにHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌の一次治療における化学療法とニボルマブ併用に関する胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

【速報】CheckMate649試験、ATTRACTION-4試験の概要ならびにHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌の一次治療における化学療法とニボルマブ併用に関する胃癌学会ガイドライン委員会のコメント、日本胃癌学会、2021

CheckMate649

Janjigian YY et al.: Lancet 2021; 398(10294): 27-40
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。

CheckMate649試験のデザイン

CheckMate649試験は、日本を含む全世界で実施された第III相試験であり、HER2陽性を除く治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌/食道腺癌に対する一次治療において、化学療法(カペシタピン+オキサリプラチン併用[CapeOX]療法もしくは5-FU/レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用[FOLFOX]療法)をコントロールとして、イピリムマブ*+ニボルマブもしくは化学療法+ニボルマブ併用の優越性が検討された。試験途中においてイピリムマブ+ニボルマブ群の登録が中止され、計1581例が化学療法もしくは化学療法+ニボルマブ併用群に割り付けられた。主要評価項目はCPS(combined positive score:腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞[マクロファージ及びリンパ球]の数を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値)が5以上のサブセットにおける無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)であり、CPSが5以上のサブセットにおけるOSで統計的に有意な延長が示されれば、閉手順を用いて α エラーを副次的な評価項目であるCPSが1以上のサブセット、さらには全登録例におけるOSの比較についても順次解析を行う計画であった。

本論文における結果の要約

本試験では、PD-L1の発現は28-8抗体を用いた免疫組織染色にて評価された。CPSが5以上は955例であり、全登録例の約60%であった。CPSが5以上のサブセットにおけるPFSは化学療法+ニボルマブ群で有意に延長し(中央値7.7カ月 vs. 6.1カ月, HR 0.68, 98%CI 0.56-0.81, $P < 0.0001$:有意水準0.02)、奏効割合は化学療法+ニボルマブ群が高かった(60% vs. 45%)。また、中間解析においてOSも有意に化学療法+ニボルマブ群で延長していた(中央値14.4カ月 vs. 11.1カ月, HR 0.71, 98.4%CI 0.59-0.86, $P < 0.0001$:有意水準0.016)。さらに、副次評価項目であるCPSが1以上のサブセットもしくは全登録例のいずれにおいても有意なOSの延長が示された(全登録例におけるOS中央値13.8カ月 vs. 11.6カ月, HR 0.80, 99.3%CI 0.68-0.94, $P < 0.0001$:有意水準0.007)。CPSが5以上のサブセットにおけるGrade3以上の治療関連有害事象の頻度は59%と44%であった。

本論文における結語

ニボルマブは、前治療歴のない治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌/食道腺癌患者を対象に、化学療法との併用で、化学療法単独と比較して、OSとPFSを延長し、許容できる安全性プロファイルを示した初めてのPD-1阻害剤である。ニボルマブと化学療法の併用は、これらの患者さんに対する新しい標準的な第一選択治療となり得る。

*:胃癌に対するニボルマブ+イピリムマブの併用療法は本邦適応外

ATTRACTION-4

Kang YK et al.: Lancet Oncol (in press).
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。

ATTRACTION-4試験のデザイン

ATTRACTION-4試験は、アジア(日本・韓国・台湾)にて実施された第II/III相試験であり、HER2陰性の未治療胃癌患者に対する標準治療(S-1とオキサリプラチンの併用[SOX]療法もしくはCapeOX療法)に対するニボルマブの上乗せによるPFSとOSにおける優越性が検討された(PFSとOSともに主要評価項目)。

本論文における結果の要約

第III相パートにおいて724例がランダム化され、主要評価項目の一つである中央判定による有意なPFSの延長が中間解析において示された(PFS中央値;化学療法+ニボルマブ群10.45カ月 vs. 化学療法+プラセボ群8.34カ月, HR 0.68, 98.51%CI 0.51-0.90, $p = 0.0007$, 有意水準0.014)。最終解析においても有意なPFSの延長が確認されたものの、OSの有意な延長は示されなかった(OS中央値17.45カ月 vs. 17.15カ月, HR 0.90, 95%CI 0.75-1.08, $p = 0.257$:有意水準0.05)。サブセット解析では、韓国・台湾でのHRは0.77-0.78であったが、日本でのHRは1.04(生存期間の中央値:ニボルマブ群16.53カ月、プラセボ群19.12カ月)であった。奏効割合は化学療法+ニボルマブ群が高かった(57.5% vs. 47.8%)。Grade3以上の治療関連有害事象の頻度は57.9%と49.2%であった。標準治療群の後治療におけるニボルマブもしくはペムブロリズマブの使用割合は27%であり、これまでの他の一次治療試験よりも標準治療群のOSが良好であった。本試験においてはCPSを用いた解析は行われていない。

本論文における結語

ATTRACTION-4試験において、主要評価項目の1つであるPFSの有意な延長が示されたが、有意なOSの延長は示されなかった。許容できる安全性プロファイルであった。

ガイドライン委員会のコメント

以下の観点から、ガイドライン委員会は、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌におけるニボルマブと化学療法を含む治療を推奨する。CPSが治療効果と関連することから、一次治療前に可能な限りPD-L1検査を実施することが望ましい。

HER2陰性の胃癌・胃食道接合部癌に対する一次治療において、CPS5以上の症例には、化学療法*+ニボルマブ併用を推奨する。CPS5未満の症例、もしくはPD-L1検査実施が不可能な場合は、全身状態や後治療への移行可能性などを考慮して、有効性とニボルマブ併用による副作用増加について十分説明を行った上で、化学療法単独の選択肢も含めて一次治療でのニボルマブ併用を検討することが望ましい。

*SOX療法、CapeOX療法、FOLFOX療法

- ① CheckMate649試験では、化学療法+ニボルマブ併用群において、CPS5以上のサブセットにおけるPFSとOSは有意に延長し、奏効割合は化学療法+ニボルマブ群で高かった。また、CPS1以上のサブセットもしくは全登録例のいずれにおいても有意な延命効果が示された。PD-L1発現率別の解析結果では、PFS及びOS、奏効率のCPS別スコアが解析され、CPSが5未満/5以上のPFSのHRはそれぞれ0.93/0.69であった。また、OSにおけるHRは、それぞれ0.94/0.70であった。奏効割合は、CPSが5未満では55% vs. 46%であり、CPS5以上では60% vs. 45%と約10%程度の上乗せがあった。
- ② ATTRACTION-4試験では、PFSの有意な延長が示されたが、OSの延長は示されなかった。標準治療群の後治療における免疫チェックポイント阻害薬の使用割合は27%であり、他試験よりも標準治療群のOSが良好であった。
- ③ CheckMate649試験、ATTRACTION-4試験ともに日本人が含まれており、日本人患者に対するニボルマブ併用の安全性が確認されている。また、両試験とも、ニボルマブ併用時には、副作用の発現が増加することが報告されており、CheckMate649試験における重篤な副作用は全Gradeで22% vs. 12%、Grade3以上では17% vs. 10%であった。

CheckMate649試験及びATTRACTION-4試験でニボルマブ+化学療法によるPFSの延長及び腫瘍縮小効果の向上が一貫して認められたことは、HER2陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する一次治療としてのニボルマブ+化学療法の有効性の確からしさが再現性をもって示されていると考えられる。また、CheckMate649試験では、PD-L1の発現状況に関わらない全登録例において、ニボルマブ+化学療法によるOSの有意な延長が示されたが、CPS5未満のサブセットでは延命効果は十分とはいえない。一方、ATTRACTION-4試験では、OSに有意な差は認められなかった。特に日本人サブセットでの化学療法単独群の生存期間中央値は19.1カ月と長く、HRは1.04であった。これは、本邦では三次治療以降でニボルマブが保険償還され、広く使用されていることが第一の要因であると考えられる。

以上より、治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する一次治療における免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブと化学療法の併用によりCheckMate649試験では有意なPFSとOSの延長が示され、また日本、韓国、台湾で行われたATTRACTION-4試験においても有意なPFSの延長が示されており、一次治療におけるニボルマブと化学療法の併用は推奨されるレジメンとした。ただし、ニボルマブによる副作用は治療期間が長いほど頻度が高くなるため、特にCPS5未満の場合には、三次治療以降での使用機会の可能性を考慮して治療戦略を慎重に検討する必要がある。

CheckMate649の試験群のレジメンはCapeOX、FOLFOX、ATTRACTION-4試験のレジメンはSOX、CapeOXとニボルマブの併用でありこのレジメンが推奨される。

PDL-1の発現状況(CPS)によりニボルマブの上乗せ効果について異なる傾向が示唆されていることから、可能な限りPD-L1検査を実施することが望ましいとした。

本速報は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン(冊子体)改訂までの暫定的なものとして記載した。

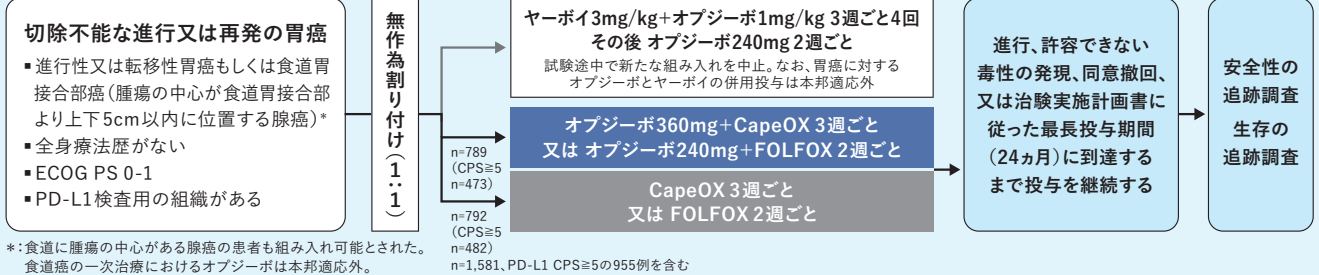
一部承認外の成績を含みますが、承認時の評価資料のためご紹介いたします。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はDI頁をご参照ください。

CheckMate649試験では、化学療法未治療の切除不能な進行・再発胃癌を対象として、オプジーボ+化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました。

小野薬品工業：国際共同第III相 (CheckMate 649/ONO-4538-44) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
Janjigian YY et al.: Lancet 2021; 398(10294): 27-40
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。

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]



*: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。食道癌の一次治療におけるオプジーボは本邦適応外。

【主な除外基準】HER2陽性患者

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

CapeOX: オキサリプラチン130mg/m²、3週ごとに点滴静注、カベシタピン*1、1,000mg/m²を1日2回、14日間経口投与後、7日間休薬

FOLFOX: オキサリプラチン*2 85mg/m²、2週ごとに点滴静注、ホリナートカルシウム*3 400mg/m²、2週ごとに点滴静注、フルオロウラシル*4 400mg/m²、2週ごとに点滴静注。さらに、各サイクルの1日目及び2日目に、フルオロウラシル1,200mg/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

*1:本邦におけるカベシタピンの用法及び用量 (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、1.36~1.66m²未満;1,500mg/回、1.66~1.96m²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。

*2: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。

*3:FOLFOX療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外。

*4: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、単剤で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。」である。

目的	化学療法歴のないHER2陰性*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。
対象	化学療法歴のないHER2陰性*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**1581例 (日本人109例、CPS≧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)
評価項目	有効性 主要評価項目: CPS≧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判定 (以下BICR判定)] 副次的評価項目: [(主要)CPS≧1症例及び全症例におけるOS、(その他)CPS≧10症例におけるOS、CPS≧1、10症例及び全症例におけるPFS [BICR判定]、CPS≧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)、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
解析計画 (一部抜粋)	主要評価項目 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≧5症例におけるオプジーボ+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≧5症例におけるPFSでオプジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオプジーボ+ヤーボイ群*と化学療法群のCPS≧5症例におけるOSの比較に引き継ぐこととした。 ・CPS≧5症例におけるOSでオプジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオプジーボ+化学療法群と化学療法群のCPS≧1症例におけるOSの比較、及びオプジーボ+ヤーボイ群*と化学療法群のCPS≧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≧1症例におけるOSでオプジーボ+化学療法群の優越性が検証された場合、有意水準はオプジーボ+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。 PFSの解析は、CPS≧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≧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≧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≧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ヵ月時点)及びPFS率 (6、12、18、24、36ヵ月時点)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≧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。BORは、RECISTガイドライン1.1版を用いてBICRが判定した。CPS≧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Copper-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。
サブグループ解析	OS、PFSのCPS<1症例、1≦CPS<5症例、CPS≧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、承認審査過程で評価を受けた。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。

*:胃癌に対するオプジーボ+ヤーボイの併用療法は本邦適応外

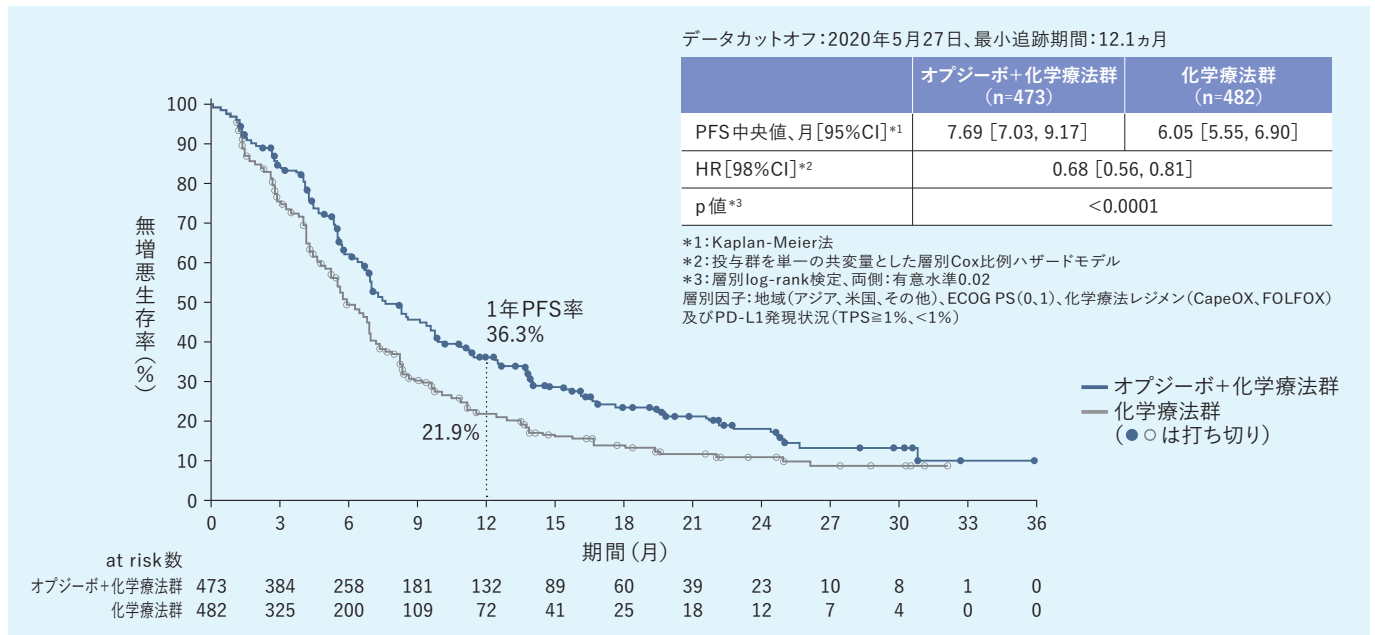
** :HER2判定不能又は未測定患者は組み入れ可能とされた。

*** :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。食道癌の一次治療におけるオプジーボは本邦適応外。

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

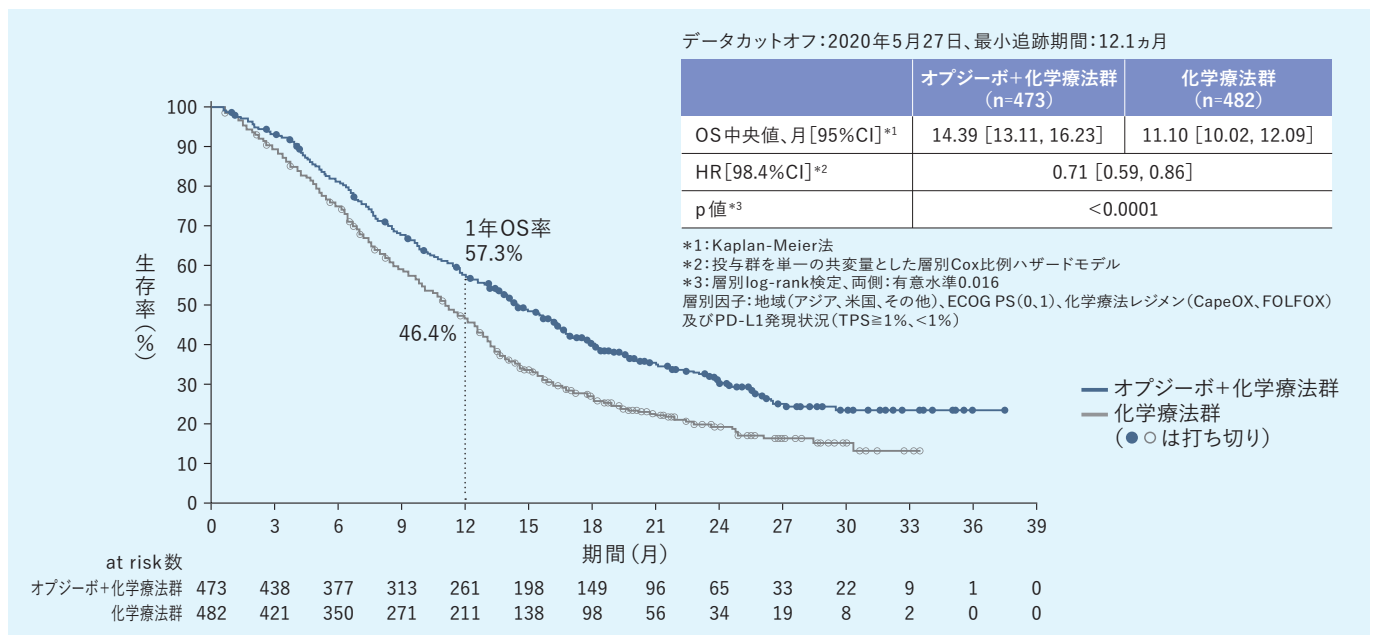
CPS \geq 5においてPFS中央値は、オプジーボ+化学療法群7.69ヵ月、化学療法群6.05ヵ月であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました^{*}。オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.68で、死亡又は増悪のリスクを32%低下させました。

^{*}: p<0.0001 (層別log-rank検定、両側: 有意水準0.02)

全生存期間 (OS:CPS \geq 5) [主要評価項目]

CPS \geq 5においてOS中央値は、オプジーボ+化学療法群14.39ヵ月、化学療法群11.10ヵ月であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました^{*}。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で、死亡のリスクを29%低下させました。

^{*}: p<0.0001 (層別log-rank検定、両側: 有意水準0.016)

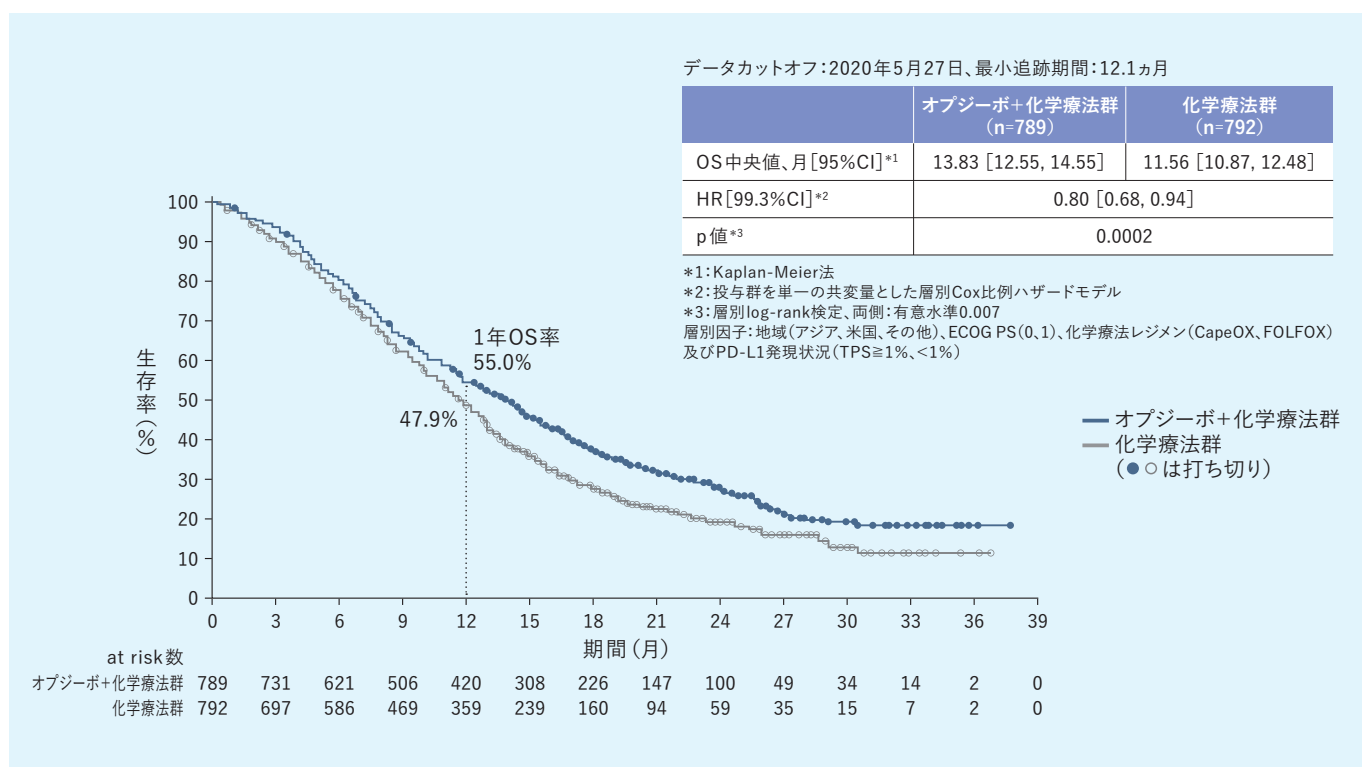


4. 効能又は効果(一部抜粋) 治療切除不能な進行・再発の胃癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋) (がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.17 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) (治療切除不能な進行・再発の胃癌)
- 7.9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
- 7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性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:全症例 [副次的評価項目]

全症例においてOS中央値は、オブジーボ+化学療法群13.83ヵ月、化学療法群11.56ヵ月と有意に延長されました^{*}。オブジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.80で、死亡のリスクを20%低下させました。

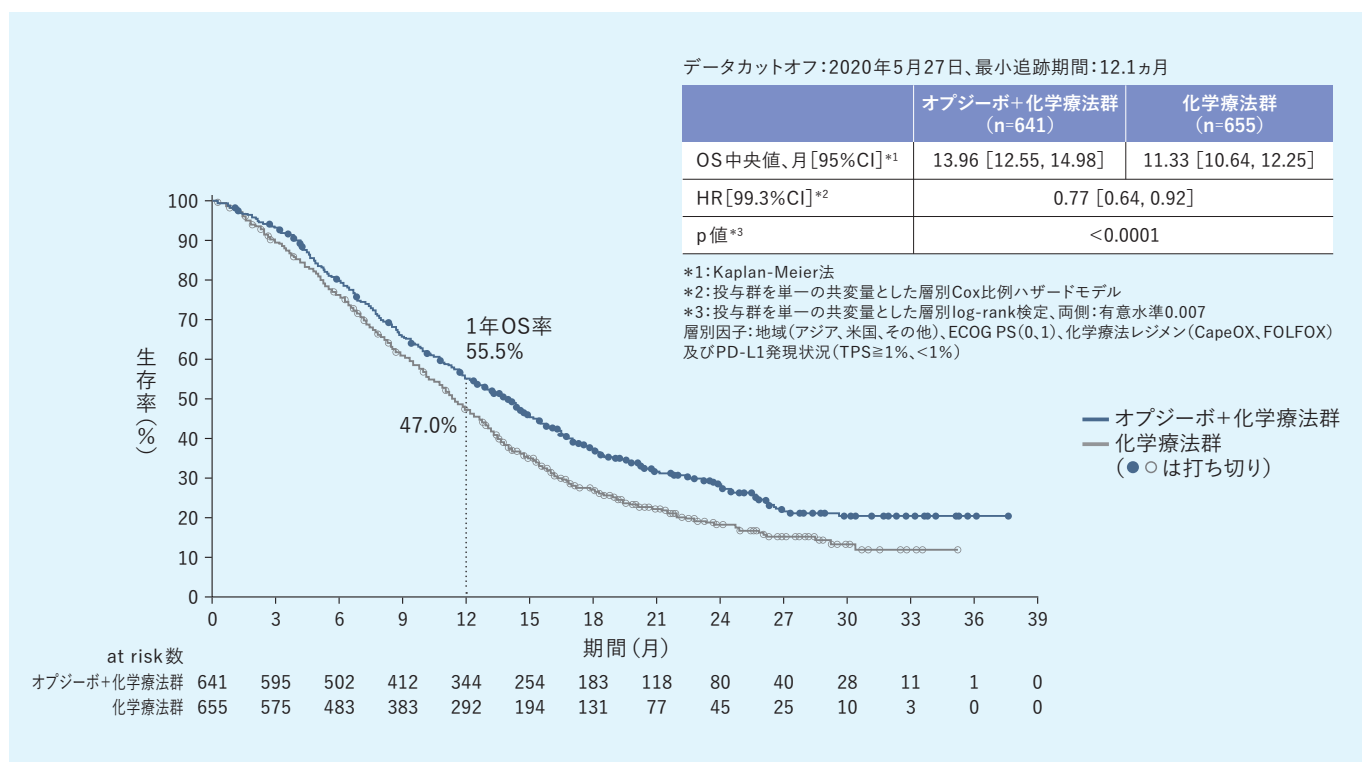
※:p=0.0002(層別log-rank検定、両側:有意水準0.007)



OS:CPS \geq 1 [副次的評価項目・サブグループ解析]

CPS \geq 1においてOS中央値は、オブジーボ+化学療法群13.96ヵ月、化学療法群11.33ヵ月と有意に延長されました^{*}。オブジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.77で、死亡のリスクを23%低下させました。

※:p<0.0001(層別log-rank検定、両側:有意水準0.007)



CPS別OS及びPFS [事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]

PFS及びOS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示します。

PFS (BIRC)

データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間:12.1ヵ月

PD-L1発現率	投与群	例数	PFS中央値(ヵ月) [95%CI]*1	ハザード比 [95%CI]*2
CPS<1	オブジーボ+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	オブジーボ+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	オブジーボ+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]	

OS

PD-L1発現率	投与群	例数	OS中央値(ヵ月) [95%CI]*1	ハザード比 [95%CI]*2
CPS<1	オブジーボ+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	オブジーボ+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	オブジーボ+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]	

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ました。

*1:Kaplan-Meier法 *2:非層別Cox比例ハザードモデル

奏効率 (ORR:CPS≧5及び全症例) [BICR判定] [副次的評価項目] 最良総合効果 (BOR:CPS≧5及び全症例) [BICR判定] [副次的評価項目]

ORRは、CPS≧5においてオブジーボ+化学療法群59.8%、化学療法群45.3%でした。

全症例においてオブジーボ+化学療法群58.0%、化学療法群46.1%でした。

測定可能病変を有する症例

データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間:12.1ヵ月

	CPS≧5		全症例	
	オブジーボ+ 化学療法群(n=378)	化学療法群 (n=391)	オブジーボ+ 化学療法群(n=603)	化学療法群 (n=608)
奏効率(ORR) (BICR判定)、 例数(%) [95%CI]*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%CI]	1.80 [1.34, 2.41]		1.61 [1.28, 2.02]	
最良総合効果(BOR) (BICR判定)、例数(%)				
CR (完全奏効)	44 (11.6%)	27 (6.9%)	59 (9.8%)	39 (6.4%)
PR (部分奏効)	182 (48.1%)	150 (38.4%)	291 (48.3%)	241 (39.6%)
SD (安定)	104 (27.5%)	132 (33.8%)	171 (28.4%)	200 (32.9%)
PD (進行)	26 (6.9%)	42 (10.7%)	41 (6.8%)	61 (10.0%)
NE (判定不能)	22 (5.8%)	40 (10.2%)	41 (6.8%)	67 (11.0%)

*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

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)〈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〉
 5.17 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

安全性

全Gradeの副作用発現率は、オプジーボ+化学療法群94.4%、化学療法群88.5%、Grade3-4の副作用発現率は、オプジーボ+化学療法群59.1%、化学療法群44.5%でした。

主な副作用(20%以上)は、オプジーボ+化学療法群で悪心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)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)でした。

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

投与中止に至った副作用は、オプジーボ+化学療法群で36.3%(284例)、化学療法群で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+化学療法群で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、胃腸の炎症、各0.1%(1例)、化学療法群で肺塞栓症、下痢、間質性肺疾患、無力症、食欲減退の各0.1%(1例)に認められました。

データカットオフ:2020年5月27日、最小追跡期間:12.1ヵ月

n (%)	オプジーボ+化学療法群 (n=782)			化学療法群 (n=767)		
	全Grade	Grade3-4	Grade5*1	全Grade	Grade3-4	Grade5*1
有害事象	776 (99.2)	540 (69.1)	81 (10.4)	752 (98.0)	456 (59.5)	63 (8.2)
重篤な有害事象	423 (54.1)	281 (35.9)	81 (10.4)	335 (43.7)	229 (29.9)	63 (8.2)
投与中止に至った有害事象*2	371 (47.4)	194 (24.8)	24 (3.1)	251 (32.7)	113 (14.7)	17 (2.2)
休薬及び減量に至った有害事象*3	594 (76.0)	370 (47.3)	0	500 (65.2)	272 (35.5)	0
死亡に至った有害事象		135 (17.3)			111 (14.5)	
副作用	738 (94.4)	462 (59.1)	4 (0.5)	679 (88.5)	341 (44.5)	0
重篤な副作用	172 (22.0)	131 (16.8)	4 (0.5)	93 (12.1)	77 (10.0)	0
投与中止に至った副作用*2	284 (36.3)	132 (16.9)	4 (0.5)	181 (23.6)	67 (8.7)	0
休薬及び減量に至った副作用*3	524 (67.0)	301 (38.5)	0	447 (58.3)	224 (29.2)	0
死亡に至った副作用		13 (1.7)			5 (0.7)	

Grade5の副作用

- ・オプジーボ+化学療法群:肺炎、発熱性好中球減少症、脳血管発作、胃腸の炎症、各0.1%(1例)
- ・化学療法群:なし

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: Grade5:発現後24時間以内の死亡。なお、Grade5は有害事象/副作用収集期間内にGrade5になった事象であり、死亡に至った有害事象/副作用は、上記+期間内に発現して(期間内に死亡ではなく)、のちに死亡に至った有害事象/副作用です。

*2: いずれかの薬剤の投与中止に至った事象

*3: 休薬はニボルマブ又は化学療法の少なくとも一方が休薬された場合、減量はニボルマブの減量は許容されていなかったことから、化学療法が減量された場合としました。

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)〈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〉
5.17 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

CPSとTPS

PD-L1検査では、CPS (combined positive score) とTPS (tumor proportion score) が腫瘍のPD-L1発現状況の指標として用いられています。CPSは腫瘍組織におけるPD-L1陽性細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値であり、TPSはPD-L1免疫染色による腫瘍細胞における陽性率を示しています。CheckMate649試験では、CPSを用いて有効性が評価されました。

Combined Positive Score (CPS):

PD-L1陽性細胞数(腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値

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

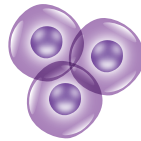


Tumor Proportion Score (TPS):

PD-L1免疫染色による腫瘍細胞における陽性率

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

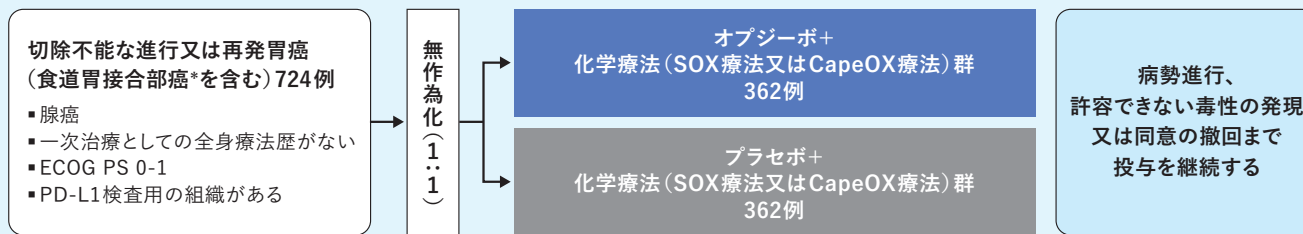
がん細胞



ATTRACTION-4試験では、HER2陰性の化学療法未治療の切除不能な進行・再発胃癌を対象として、オブジーボ+化学療法のプラセボ+化学療法に対する有効性・安全性が検討されました。

小野薬品工業：国際共同第II/III相(ATTRACTION-4/ONO-4538-37)試験成績(社内資料)承認時評価資料

試験デザイン: Part 2 国際共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第III相試験 [優越性試験]



*: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 SOX:S-1+オキサリプラチン、CapeOX:カペタシン+オキサリプラチン

【主な除外基準】HER2陽性患者

層別因子: PD-L1発現状況 (TPS \geq 1%、TPS<1%又は判定不能)、ECOG PS (0,1)、疾患状態 (進行、再発)、実施国 (日本、韓国/台湾)

●オブジーボ+化学療法 (SOX療法又はCapeOX療法) 群:

オブジーボ360mgとSOX療法又はCapeOX療法を3週間間隔 (6週を1サイクル) で投与した。

●プラセボ+化学療法群: プラセボとSOX療法又はCapeOX療法を3週間間隔 (6週を1サイクル) で投与した。

SOX療法: オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注し、その後20日間休薬

S-1^{*1} 80mg/m² (40mg/m² 1日2回) を14日間経口投与し、7日間休薬

CapeOX療法: オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注し、その後20日間休薬

カペタシン^{*2} 2,000mg/m² (1,000mg/m² 1日2回) を14日間経口投与し、7日間休薬

^{*1}:本邦におけるS-1の用法及び用量 (一部抜粋) は、「通常、成人には初回投与量 (1回量) を体表面積に合せて次の基準量 (1.25m²未満:40mg/回、1.25m²以上~1.5m²未満:50mg/回、1.5m²以上:60mg/回) とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。」である。
^{*2}:本邦におけるカペタシンの用法及び用量 (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、1.36~1.66m²未満:1,500mg/回、1.66~1.96m²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。

目的	化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌) を対象にオブジーボと化学療法 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤) 併用群のプラセボと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。
対象	化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌) 患者724例 (日本人:395例) [オブジーボ+化学療法群:362例 (日本人:198例)、プラセボ+化学療法群:362例 (日本人:197例)]
評価項目	有効性 主要評価項目: 無増悪生存期間 (PFS) [IRRC判定]、全生存期間 (OS) 副次的評価項目: 奏効率 (ORR) [IRRC判定及び医師判定]、奏効期間 (DOR)、病勢制御率 (DCR: CR+PR+SD)、奏効に至るまでの期間 (TTR)、最良総合効果 (BOR) 等
	安全性 有害事象、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
解析計画 (一部抜粋)	主要評価項目 無増悪生存期間 (PFS) [RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定]、全生存期間 (OS) 有意水準 (両側) は全体で0.05とし、Group sequential Holm variable法による調整でPFS及びOSにそれぞれ0.04及び0.01を割り当てた。PFSは、イベントが325件 (必要イベント数の約75%) 発生した時点で中間解析を実施し、優越性を検証した。PFSの中間解析及び最終解析の有意水準は、解析時点の実際のPFS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: 両側有意水準0.0149)。OSは、中間解析を実施せず、PFSでオブジーボ+化学療法群の優越性が示され、イベントが475件発生した時点で最終解析を実施し、優越性を検証した。OSの有意水準は、PFSの中間解析で帰無仮説が棄却されたため、再分配され0.05で実施された。主解析として、PFS及びOSは、PD-L1発現状況 (TPS)、ECOG PS、疾患状態、及び実施国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及びその両側100 \times (1- α)%信頼区間 (PFS:98.51%、OS:95%) 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。副次的解析として、PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて中央値を推定し、その95%信頼区間は二重対数変換のBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。PFS率 (6、9、12、15、18、21、24ヵ月時点) 並びにOS率 (3、6、9、12、15、18、21、24ヵ月時点) はKaplan-Meier法を用いて推定し、各時点の95%信頼区間はGreenwood法を用いて算出した。
	副次的評価項目 奏効率 (ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づくIRRC判定及び試験実施施設の医師判定]、奏効期間 (DOR)、病勢制御率 (DCR)、奏効に至るまでの期間 (TTR)、最良総合効果 (BOR) 等 ORR及びDCRは、Clopper-Pearson法を用いて投与群ごとの割合及びその両側95%信頼区間を算出した。主要評価項目と同一の因子を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、2群間を比較した。また、同様の層別因子で調整した2群間のオッズ比及びその両側95%信頼区間、割合の差及びその両側95%信頼区間はCochran-Mantel-Haenszel法を用いて算出した。BORは、投与群ごとにCR、PR、SD、PD及びNEの割合を算出し、CR、PR及びSDの割合の両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。TTRは、Kaplan-Meier曲線を示し、投与群ごとにBORがCR又はPRである症例を対象に、要約統計量を算出した。

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)

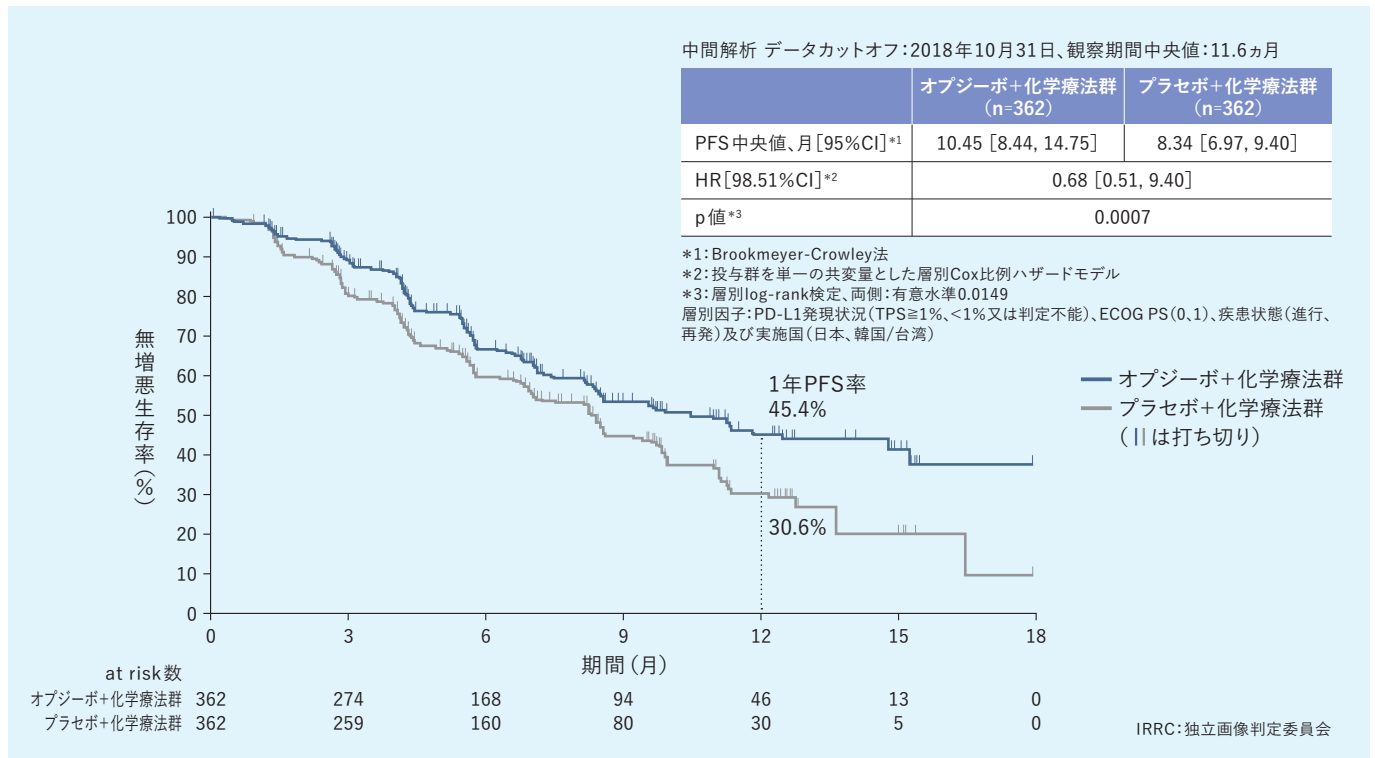
7.9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

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]

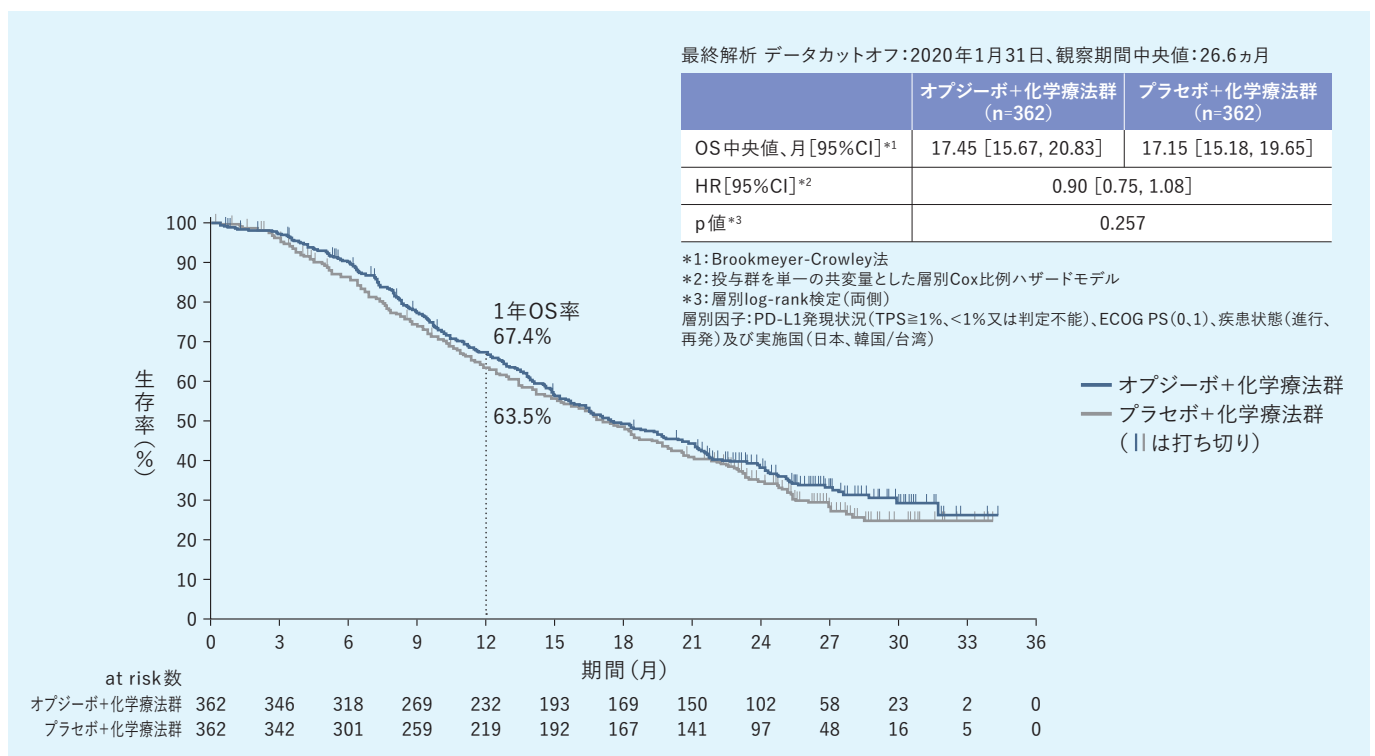
無増悪生存期間 (PFS) [IRRC判定] [主要評価項目]

PFS中央値は、オプジーボ+化学療法群10.45ヵ月、プラセボ+化学療法群8.34ヵ月であり、オプジーボ+化学療法群のプラセボ+化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました[※]。オプジーボ+化学療法群のプラセボ+化学療法群に対するハザード比は0.68で、死亡又は増悪のリスクを32%低下させました。 ※:p=0.0007 (層別log-rank検定、両側:有意水準0.0149)



全生存期間 (OS) [主要評価項目]

OS中央値は、オプジーボ+化学療法群17.45ヵ月、プラセボ+化学療法群17.15ヵ月であり、オプジーボ+化学療法群のプラセボ+化学療法群に対する優越性を統計学的に検証できませんでした[※]。オプジーボ+化学療法群のプラセボ+化学療法群に対するハザード比は0.90でした。 ※:p=0.257 (層別log-rank検定)



奏効率(ORR)、最良総合効果(BOR)、病勢制御率(DCR)、 奏効に至るまでの期間(TTR) [IRRC判定] [副次的評価項目]

ORRは、オプジーボ+化学療法群57.5%、プラセボ+化学療法群47.8%でした。

測定可能病変を有する症例

最終解析 データカットオフ: 2020年1月31日、観察期間中央値: 26.6ヵ月

	オプジーボ+化学療法群 (n=362)	プラセボ+化学療法群 (n=362)
奏効率(ORR) (IRRC判定)、例数 (%) [95%CI]*1	208 (57.5%) [52.2, 62.6]	173 (47.8%) [42.5, 53.1]
p値*2 オッズ比[95%CI]*2	0.0088 1.48 [1.10, 1.98]	
最良総合効果(BOR) (IRRC判定)、例数 (%)		
CR (完全奏効)	70 (19.3%)	48 (13.3%)
PR (部分奏効)	138 (38.1%)	125 (34.5%)
SD (安定)	52 (14.4%)	75 (20.7%)
PD (進行)	25 (6.9%)	46 (12.7%)
判定不能	77 (21.3%)	68 (18.8%)
病勢制御率(DCR*3) (IRRC判定)、例数 (%) [95%CI]*1	260 (71.8%) [66.9, 76.4]	248 (68.5%) [63.4, 73.3]
奏効に至るまでの期間(TTR) 中央値 (最小値-最大値) (IRRC判定)、月	1.41 (1.0-8.3)	1.41 (1.0-15.3)

*1: Clopper-Pearson法

*2: PD-L1発現状況(TPS≧1%、<1%又は判定不能)、ECOG PS (0,1)、疾患状態(進行、再発)及び実施国(日本、韓国/台湾)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法

*3: DCR=CR+PR+SD

切除不能進行・再発胃癌におけるオプジーボの投与期間

切除不能進行・再発胃癌におけるオプジーボの臨床試験において、オプジーボの投与期間は以下のとおりでした。

	CheckMate 649試験 ¹⁾		ATTRACTION-4試験 ²⁾		ATTRACTION-2試験 ³⁾
	オプジーボ+ FOLFOX群 (n=422)	オプジーボ+ CapeOX群 (n=360)	オプジーボ+ SOX群 (n=229)	オプジーボ+ CapeOX群 (n=130)	オプジーボ群 (n=330)
投与期間中央値 (最小値-最大値)、月	6.74(0.0-24.0)	5.45(0.0-24.0)	6.31(0-32)	5.24(0-33)	1.92(0-19.5)

1) 小野薬品工業: 国際共同第III相 (CheckMate 649/ONO-4538-44) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

2) 小野薬品工業: 国際共同第II/III相 (ATTRACTION-4/ONO-4538-37) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

3) 小野薬品工業: 国際共同第III相 (ONO-4538-12) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

国際共同第III相試験 (ATTRACTION-2試験) 概要

本試験における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。

目的	2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治療切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)を対象に、オプジーボ群のプラセボ群に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第III相試験[優越性試験]
対象	2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治療切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者493例(日本人226例) [オプジーボ群: 330例(日本人152例)、プラセボ群: 163例(日本人74例)]
投与方法	6週を1サイクルとして、オプジーボ3mg/kgを1日1回、またはプラセボとして生理食塩液をそれぞれ2週間間隔で点滴静注した。
評価項目	有効性 主要評価項目: 全生存期間(OS) 副次評価項目: 無増悪生存期間(PFS)、奏効率(ORR)[RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]、奏効期間(DOR)、病勢制御率(DCR)、奏効に至るまでの期間(TTR)、最良総合効果(BOR)、標的病変の腫瘍径の変化率
	安全性 有害事象、臨床検査等

安全性

全Gradeの副作用発現率は、オブジーボ+化学療法群97.8%、プラセボ+化学療法群97.5%、Grade3-4の副作用発現率は、オブジーボ+化学療法群57.1%、プラセボ+化学療法群48.6%でした。

主な副作用(20%以上)は、オブジーボ+化学療法群で末梢性感覚ニューロパチー 56.0%(201例)、食欲減退52.1%(187例)、悪心50.4%(181例)、好中球数減少43.7%(157例)、血小板数減少40.1%(144例)、下痢34.8%(125例)、白血球数減少21.4%(77例)、嘔吐及び疲労各20.1%(72例)でした。プラセボ+化学療法群では、食欲減退54.7%(196例)、末梢性感覚ニューロパチー 52.8%(189例)、悪心50.3%(180例)、血小板数減少43.9%(157例)、好中球数減少37.4%(134例)、下痢30.7%(110例)、疲労20.1%(72例)でした。

重篤な副作用は、オブジーボ+化学療法群で27.3%(98例)、プラセボ+化学療法群で15.1%(54例)に認められ、主なもの(2%以上)は、オブジーボ+化学療法群で食欲減退5.0%(18例)、プラセボ+化学療法群で食欲減退2.8%(10例)でした。

投与中止に至った副作用は、オブジーボ+化学療法群で6.1%(22例)、プラセボ+化学療法群で4.7%(17例)に認められ、主なもの(2例以上)はオブジーボ+化学療法群で間質性肺疾患0.8%(3例)、末梢性感覚ニューロパチー、疲労及び食欲減退各0.6%(2例)、プラセボ+化学療法群で下痢及び間質性肺疾患各0.8%(3例)、敗血症0.6%(2例)でした。死亡に至った副作用は、オブジーボ+化学療法群で発熱性好中球減少症、突然死及び肝不全各0.3%(1例)、プラセボ+化学療法群で溶血性貧血、敗血症及び間質性肺疾患各0.3%(1例)でした。

最終解析 データカットオフ:2020年1月31日、観察期間中央値:26.6ヵ月

n (%)	オブジーボ+化学療法群 (n=359)			プラセボ+化学療法群 (n=358)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5*1	全Grade	Grade 3-4	Grade 5*1
有害事象						
全有害事象	358 (99.7)	249 (69.4)	8 (2.2)	357 (99.7)	226 (63.1)	6 (1.7)
重篤な有害事象	167 (46.5)	133 (37.0)	13 (3.6)	148 (41.3)	112 (31.3)	13 (3.6)
投与中止に至った有害事象*2	38 (10.6)	19 (5.3)	5 (1.4)	26 (7.3)	12 (3.4)	4 (1.1)
休薬又は減量に至った有害事象*3	314 (87.5)	190 (52.9)	2 (0.6)	312 (87.2)	170 (47.5)	1 (0.3)
死亡に至った有害事象		10 (2.8)			8 (2.2)	
副作用						
全副作用	351 (97.8)	205 (57.1)	3 (0.8)	349 (97.5)	174 (48.6)	2 (0.6)
重篤な副作用	98 (27.3)	76 (21.2)	3 (0.8)	54 (15.1)	34 (9.5)	4 (1.1)
投与中止に至った副作用*2	22 (6.1)	11 (3.1)	3 (0.8)	17 (4.7)	8 (2.2)	2 (0.6)
休薬又は減量に至った副作用*3	307 (85.5)	169 (47.1)	0	291 (81.3)	140 (39.1)	0
死亡に至った副作用		3 (0.8)			3 (0.8)	

Grade5の副作用

- ・オブジーボ+化学療法群:発熱性好中球減少症、突然死及び肝不全、各1例(0.3%)
- ・プラセボ+化学療法群:溶血性貧血、敗血症、各1例(0.3%)

事象名はMedDRA ver22.1)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28日(重篤な有害事象/副作用の場合は100日)又は最終投与後の後治療開始のいずれか早い時点までに発現した有害事象/副作用を対象に集計しました。

*1:Grade5:有害事象による死亡。なお、Grade5は有害事象/副作用収集期間内にGrade5になった事象であり、死亡に至った有害事象/副作用は、上記+期間内に発現して(期間内に死亡ではなく)、のちに死亡に至った有害事象/副作用です。

*2:一番最後まで投与を継続していた薬剤の中止に至った事象

*3:休薬はオブジーボ又は化学療法の少なくとも一方が休薬された場合、減量はオブジーボの減量は許容されていなかったことから、化学療法が減量された場合としました。

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。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

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

有効期間：36 箇月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
pH調節剤 2成分	適量	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
- 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・再発の悪性胸腺中皮腫
- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

(悪性黒色腫)

- [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**)
- 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]
- 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**)
- 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)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 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。
- [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]
(**再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫**)
- [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]
(**再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌**)
- 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。
- 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。
- [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]
(**治癒切除不能な進行・再発の胃癌**)
- 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・再発の悪性胸腺中皮腫**)
- 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(**がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌**)
- 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。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
- 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。
(**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**)
- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- [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。[17.1.25参照]
(**食道癌における術後補助療法**)
- 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。
- 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。
- 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。[17.1.26参照]

* (原発不明癌)

- [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、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

(悪性黒色腫)

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

(**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌**)

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

(**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・再発の悪性胸腺中皮腫**)

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

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

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

(**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**)

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、食道癌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。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- (悪性黒色腫)
- 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、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](**根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**)
- 7.5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
(**再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫**)
- 7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(**再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌**)
- 7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(**治癒切除不能な進行・再発の胃癌**)
- 7.8 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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](**切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫**)
- 7.12 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
(**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**)
- 7.13 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。
(**食道癌における術後補助療法**)
- 7.14 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**)
- 7.15 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 間質性肺炎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。[11.1.2参照]
- 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](**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**)
- 8.9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎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]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当)により妊娠末期における胎・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認め

られたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

*9.7 小児等

(**悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、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**)
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(**再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫**)

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、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¹⁾。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺炎炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.4%、6.1%)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(0.1%未満、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満)

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

*11.1.3 大腸炎(1.1%、3.4%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.7%、4.0%)

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続性下痢、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%、0.4%)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、2.0%)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ベバシズマブ(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。[8.9参照]
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(0.7%、4.4%)、肝炎(0.3%、1.7%)、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(7.3%、13.3%)、甲状腺機能亢進症(3.3%、6.7%)、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%、2.1%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.8%)、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

末梢性ニューロパシー(1.2%、20.6%)、多発ニューロパシー(0.1%未満、0.4%)、自己免疫性ニューロパシー(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(0.5%、1.6%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.11 副腎障害

副腎機能不全(0.6%、3.0%)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(0.1%、0.3%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

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

11.1.15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.1%、7.8%)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 膵炎(0.3%、0.7%)

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

	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
耳及び迷路障害				
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、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
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(20%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、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			リウマチ因子陽性、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、低コレロール血症、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、筋痙攣、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、リビドー減退、うつ病、錯覚	
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、鼻淵、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、さび痒性皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症	蕁麻疹、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、皮膚腫瘍、皮膚炎、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		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	

11.2.2 併用投与

	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(20.2%)、血小板減少症(15.7%)、貧血、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	単球数減少
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	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害				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、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上強膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢(28.7%)、悪心(26.6%)、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	胃潰瘍
全身障害	疲労(22.9%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	

免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
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	癰、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.4%)、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	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、低コレロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少	高マグネシウム血症、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、筋力低下	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、頸骨壊死、開口障害	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、肺骨神経麻痺	
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	尿沈渣異常
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、鼻淵、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	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.9%)、そう痒症(18.1%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さび痒性皮膚炎、蕁麻疹、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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ
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、瘻孔	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

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

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

22. 包装

- (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、詳細は製品添付文書をご参照ください。

●製品添付文書の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

プロモーション提携

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

*2021年12月改訂

電話 0120-093-507

電話 0120-487-200

2022年2月作成

OPD-Z431