



# 製品情報概要

## <結腸・直腸癌\*>

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

# オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注

20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>注)注意—医師等の処方箋により使用すること**OPDIVO<sup>®</sup>**  
(nivolumab)

\*: 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

### 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



# Contents

特性	3
用法及び用量、投与スケジュール	5
臨床成績	7
高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験	
● 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-87/CA2098HW試験)	7
● 海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (海外データ)	
・ オプジーボ・ヤーボイ併用療法コホート (二次治療以降)	27
・ オプジーボ単独療法コホート (二次治療以降)	39
薬効薬理	51
作用機序	51
取扱い上の注意	52
主要文献	52
製造販売業者の名称及び住所	52
作成又は改訂年月	52

## 特性

- 1 オプジーボは、世界初のヒトPD-1 (Programmed cell death-1)に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。
- 2 オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます<sup>1)</sup>。  
51ページ参照

- 3 化学療法未治療の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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) (以下、便宜上MSI-Highと略す<sup>\*1)</sup>を有する結腸・直腸癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-87/CA2098HW) において、中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者の無増悪生存期間 (PFS) (BICR) について、PFS中央値はオプジーボ+ヤーボイ群で未達 (95%信頼区間 [38.44, -]<sup>\*2)</sup>、治験担当医師が選択した化学療法 (ICC: Investigator Choice Chemotherapies) 群で5.85ヵ月 (95%信頼区間 [4.37, 7.79]<sup>\*2)</sup> でした ( $p < 0.0001$ <sup>\*3</sup> [名目上のp値] 両側: 有意水準 0.0209)。オプジーボ+ヤーボイ群のICC群に対するハザード比は0.21 (97.91%信頼区間 [0.13, 0.35]<sup>\*4)</sup> でした。

※1: IHC法、PCR法又はNGS法のいずれかの方法によりDNAミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者を意図する場合には「MSI-High」と記載します。

※2: Kaplan-Meier法

※3: 層別log-rank検定

※4: 層別Cox比例ハザードモデル

13ページ参照

- 4 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者を対象にした海外第Ⅱ相試験 (CA209142)<sup>\*1)</sup> におけるコホート別の奏効率 (ORR) は以下の通りでした。

<オプジーボ・ヤーボイ併用療法コホート(二次治療以降)>

奏効率 (ORR)<sup>\*2)</sup> は、54.6% (65/119<sup>\*3)</sup> 例: 95%信頼区間 [45.2, 63.8]<sup>\*4)</sup> でした。

30ページ参照

<オプジーボ単独療法コホート(二次治療以降)>

奏効率 (ORR)<sup>\*2)</sup> は、31.1% (23/74<sup>\*3)</sup> 例: 95%信頼区間 [20.8, 42.9]<sup>\*4)</sup> でした。

42ページ参照

※1: 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

※2: RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定によるCR及びPRの割合

※3: 化学療法を拒否した(前治療のレジメン数0の)症例が各コホートに1例ずつ含まれます。

本邦では、当該症例はオプジーボ単独療法適応外

※4: Clopper-Pearson法

## 5 副作用

重大な副作用として、間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、血球貪食症候群、結核、瘰癧、重度の胃炎、ぶどう膜炎が報告されています。

〈単独投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、下痢、悪心、疲労、無力症、食欲減退、関節痛、そう痒症、発疹でした。

〈併用投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症、悪心、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛、疲労、発熱、無力症、倦怠感、食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、関節痛、味覚異常、発疹、そう痒症、丘疹性皮膚疹、脱毛症でした。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

### 4. 効能又は効果

悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌

### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉

イビリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

### 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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

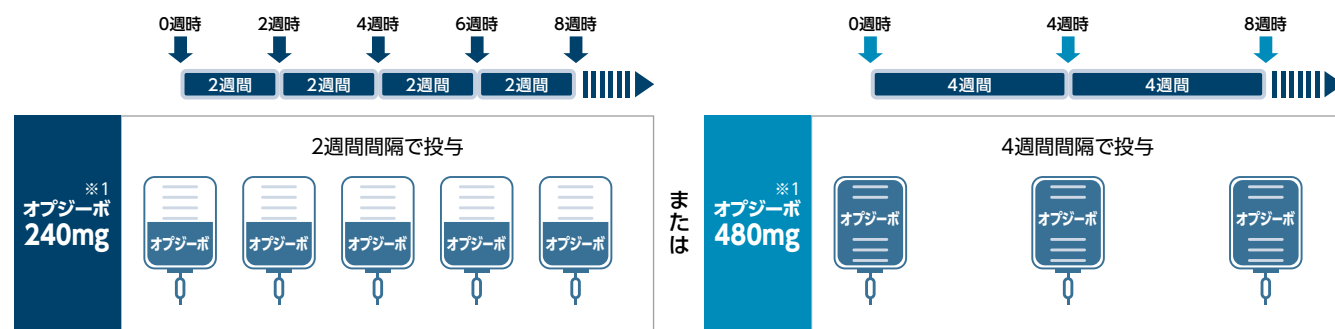
# 用法及び用量、投与スケジュール

## 6. 用法及び用量(一部抜粋)

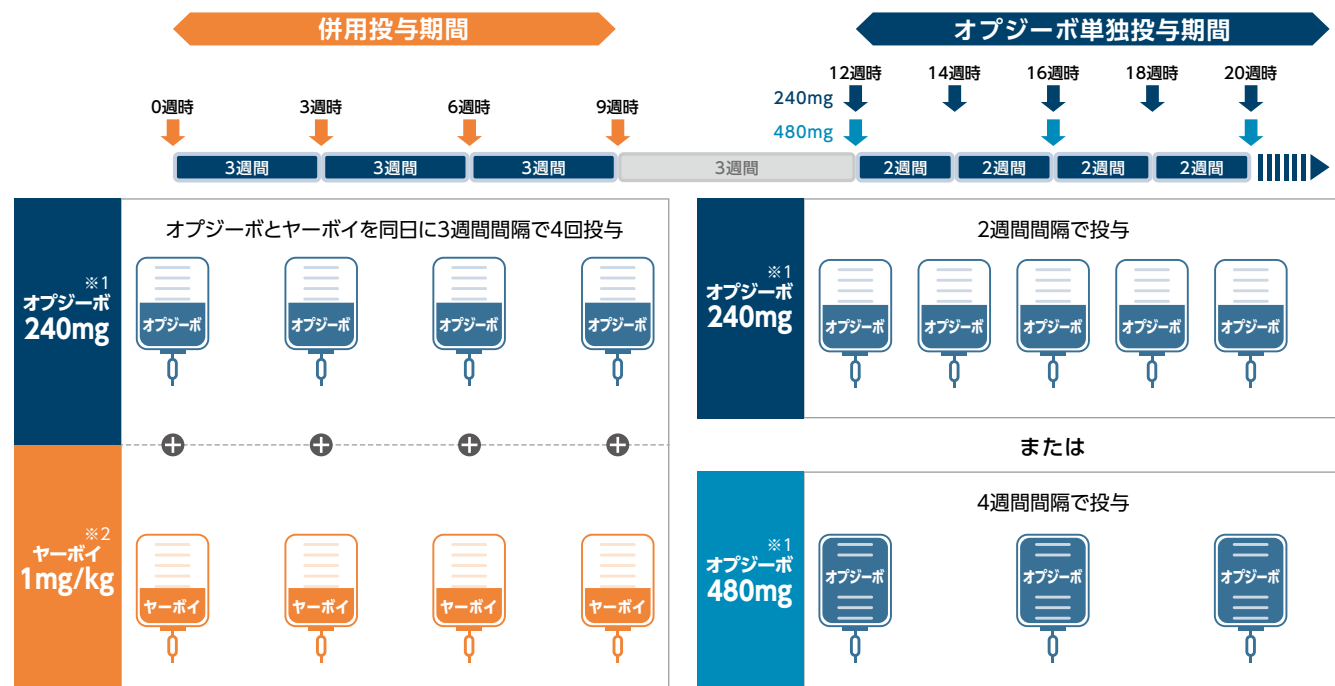
〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉  
イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

### ● オプジーボ単独療法の場合



### ● オプジーボ・ヤーボイ併用療法の場合



※1:30分以上かけて投与

※2:30分かけて投与(オプジーボ投与完了後30分以上間隔をおいて投与)

オプジーボ電子添文 2025年8月改訂(第25版)より作成

## 6. 用法及び用量

〈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〉  
イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。



## 臨床成績

# 高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験

## 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-87/CA2098HW試験)<sup>2)</sup>

### 目的

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)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)(以下、便宜上MSI-Highと略す)を有する結腸・直腸癌を対象として、全身抗がん剤による前治療歴を問わない患者集団である「全治療ライン」において、オブジーボとヤーボイの併用療法のオブジーボ単剤療法に対する優越性を検証し、化学療法未治療の患者集団である「一次治療」においてオブジーボとヤーボイの併用療法の治験担当医師が選択した化学療法(ICC:Investigator Choice Chemotherapies)に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。(中間解析)<sup>\*1</sup>

※1:全治療ラインにおける患者の評価については、中間解析の実施に必要なイベント数に達していなかった為、1回目の中間解析ではこの主要評価項目及び階層的検定に含まれる副次的評価項目のいずれも解析・検定しなかった。ここでは、一次治療の患者を対象とした中間解析の内容を示した。また、化学療法未治療(一次治療)の患者集団においてICC群に対するオブジーボ+ヤーボイ群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

### 試験デザイン

多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

### 対象

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者 303例(日本人20例)[オブジーボ群(A群)、オブジーボ+ヤーボイ群(B群):202例(日本人:13例)、ICC群(C群):101例(日本人:7例)]

### 投与方法

オブジーボ群:オブジーボ240mgを2週間間隔で6回点滴静注後、オブジーボ480mgを4週間間隔で点滴静注した<sup>\*2</sup>。  
オブジーボ+ヤーボイ群:オブジーボ240mgとヤーボイ1mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注後、オブジーボ480mgを4週間間隔で点滴静注した。

ICC群:mFOLFOX6<sup>\*3</sup>/mFOLFOX6<sup>\*3</sup>+ペバシズマブ/mFOLFOX6<sup>\*3</sup>+セツキシマブ/FOLFIRI<sup>\*4</sup>/FOLFIRI<sup>\*4</sup>+ペバシズマブ/FOLFIRI<sup>\*4</sup>+セツキシマブのいずれかを2週間間隔で投与した。

※2:化学療法未治療の患者へのオブジーボ単剤投与は適応外

※3:mFOLFOX6<sup>\*3</sup>…6週間に1サイクルとして、第1日目、第15日目及び第29日目にそれぞれ、オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、ホリナートカルシウム400mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与するとともに、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与後、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静脈内投与する。3サイクル以降は、4週間に1サイクルとして、第1日目、第15日目にそれぞれオキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシルを上記と同様に投与する。

※4:FOLFIRI<sup>\*4</sup>…6週間に1サイクルとして、第1日目、第15日目及び第29日目にそれぞれ、イリノテカン180mg/m<sup>2</sup>、ホリナートカルシウム400mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与するとともに、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与後、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内投与する。3サイクル以降は、4週間に1サイクルとして、第1日目、第15日目にそれぞれイリノテカン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシルを上記と同様に投与する。

注)各薬剤の本邦における用法及び用量並びに効能又は効果

・本邦におけるフルオロウラシルの用法及び用量(結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法)は、「通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。」である。

・FOLFOX療法、FOLFIRI療法におけるホリナートカルシウムは本邦適応外。

・本邦におけるオキサリプラチンの効能又は効果は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治癒切除不能な膵癌、胃癌、小腸癌」である。

・本邦におけるイリノテカンの用法及び用量[結腸・直腸癌(手術不能又は再発)]は、「A法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。

### 評価項目

**有効性** 主要評価項目:中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間(PFS)[盲検下独立中央審査(BICR)]<sup>\*5</sup>(検証的解析項目)

副次的評価項目:施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS[BICR]<sup>\*5</sup>

探索的評価項目:中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における治験治療後の次治療における無増悪生存期間(PFS2)[医師判定]<sup>\*5</sup>

その他の評価項目:施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者における健康関連QOL(EORTC QLQ-C30)

**安全性** 有害事象、臨床検査値、留意すべき副作用、免疫介在性有害事象(IMAE)等

探索的評価項目:留意すべき副作用及びIMAEにおけるマネジメント及び回復

その他の評価項目:各薬剤の投与状況、後治療

※5:RECISTガイドライン1.1版に基づく

### 解析計画

#### 有効性

主要な有効性解析対象集団は、中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者集団とした。未治療の患者を対象としたオブジーボ+ヤーボイ群とICC群の比較に関して、2023年10月12日に最終解析時の総イベント数の80.0%(100/125件)が観察され、かつ最終の患者が一次治療の患者を対象としたパートの登録で無作為割付されていたため、外部統計解析グループによる1回目の中間解析を実施した。もう一つの主要評価項目である全治療ラインのMSI-Highを有する患者におけるオブジーボ+ヤーボイ療法とオブジーボ単剤療法とのPFSの比較については、中間解析の実施に必要なイベント数[最終解析のためのPFSイベント数(319件)の約85%(約271件)]に達していなかったため、1回目の中間解析ではこの主要評価項目及び階層的検定に含まれる副次的評価項目のいずれも解析・検定しなかった。

**主要評価項目:**主要評価項目の検定は、第一種の過誤を強く制御するために用いるグラフィカルアプローチの手法を用いた。第一種の過誤を5%に制御するため、有意水準を2つの主要評価項目で分割し、全治療ラインにおけるA群とB群のPFSの比較及び一次治療におけるB群とC群の比較にそれぞれ0.6%及び4.4%を割り当てた(図参照)。PFSの主要評価項目の中間解析における有意水準は、O'Brien-Fleming境界を持つLan-DeMets法の $\alpha$ 消費関数を使用して、実際のイベント件数に基づいて算出することとした(両側:有意水準0.0209)。腫瘍占拠部位を層別因子とした層別log-rank検定によりPFS(BICR)の投与群間の比較を行った。オブジーボ+ヤーボイ群のICC群に対するハザード比(HR)及び対応する $100 \times (1 - \text{調整済み有意水準})\%$ 信頼区間、95%信頼区間を、腫瘍占拠部位を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFSのKaplan-Meier曲線を投与群別に示し、PFS中央値を投与群別にKaplan-Meier法を用いて推定、その両側95%信頼区間をBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。1及び2年時点のPFS率をKaplan-Meier法を用いて推定した。

**副次的評価項目:**施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFSも主要評価項目と同様に評価した。

**探索的評価項目:**PFS2は、無作為割付日から次の治療ラインでPDが認められた日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義し、主要評価項目と同様に評価した。留意すべき副作用及びIMAEについて発現した患者数、発現時期、試験薬の投与中止に至った患者数、治療を要した患者数、回復までに要した時間及び回復した患者を示した。

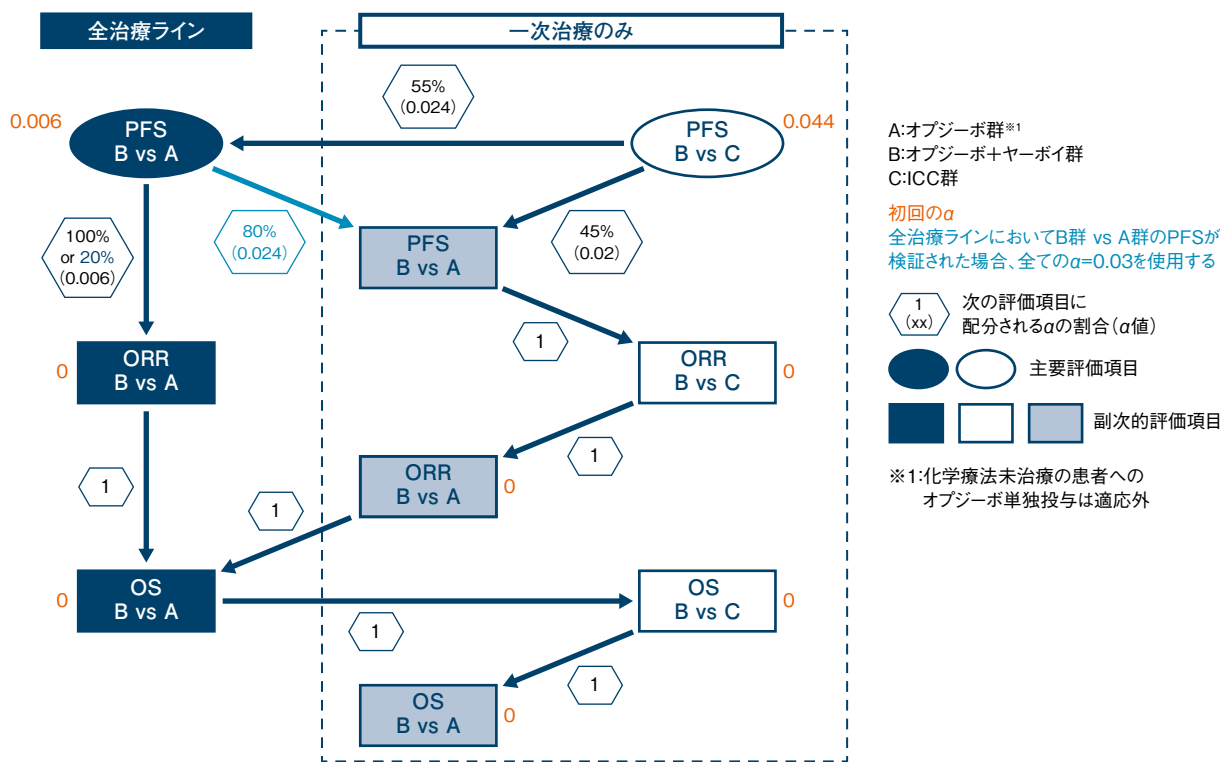
**その他の評価項目:**健康関連QOLは、評価指標であるEORTC QLQ-C30質問票の結果について評価した。評価指標でのベースラインからの平均変化量を集計し、EORTC QLQ-C30 Global Health Statusの推移を示した。

各薬剤の投与状況、後治療を投与群ごとに集計した。

**サブグループ解析:**主要評価項目であるPFS(BICR)において、患者背景[年齢、性別、人種、民族、地域、ECOG PS、喫煙歴、飲酒歴、病期分類(診断時)、組織型、腫瘍部位、腫瘍占拠部位、初回診断から無作為化までの期間、BICRによる肝転移/肺転移/腹膜転移、PD-L1発現状況、中央検査によるMMR検査結果、施設検査によるMMR検査結果、中央検査によるMSI検査結果、施設検査によるMSI検査結果、BRAF/KRAS/NRAS変異状況、リンチ症候群、手術歴、放射線療法歴]別のサブグループ解析を行った。また、副作用において、性別、人種、年齢、地域によりサブグループ解析を行った。中央検査及び施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS(BICR)について、事前に規定された日本人部分集団を対象としたサブグループ解析を行った。

2)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-87/CA2098HW)試験成績(社内資料)承認時評価資料

図:評価項目の検定手順



4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

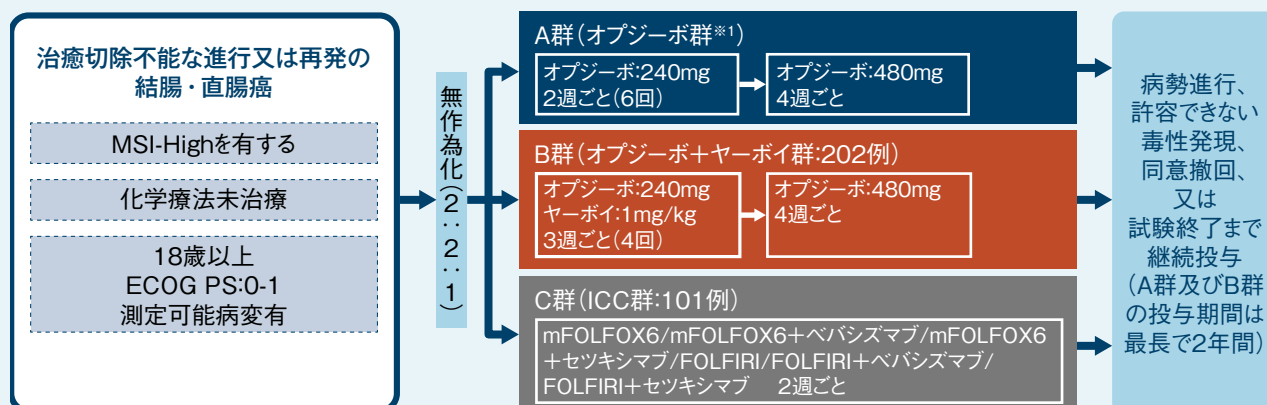
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

試験デザイン



主要評価項目

- 中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS [BICR] (検証的解析項目)

副次的評価項目

- 施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS [BICR] 等

※1: 化学療法未治療の患者へのオブジーボ単独投与は適応外

データカットオフ: 2023年10月12日

● 主な選択基準及び除外基準

主な選択基準

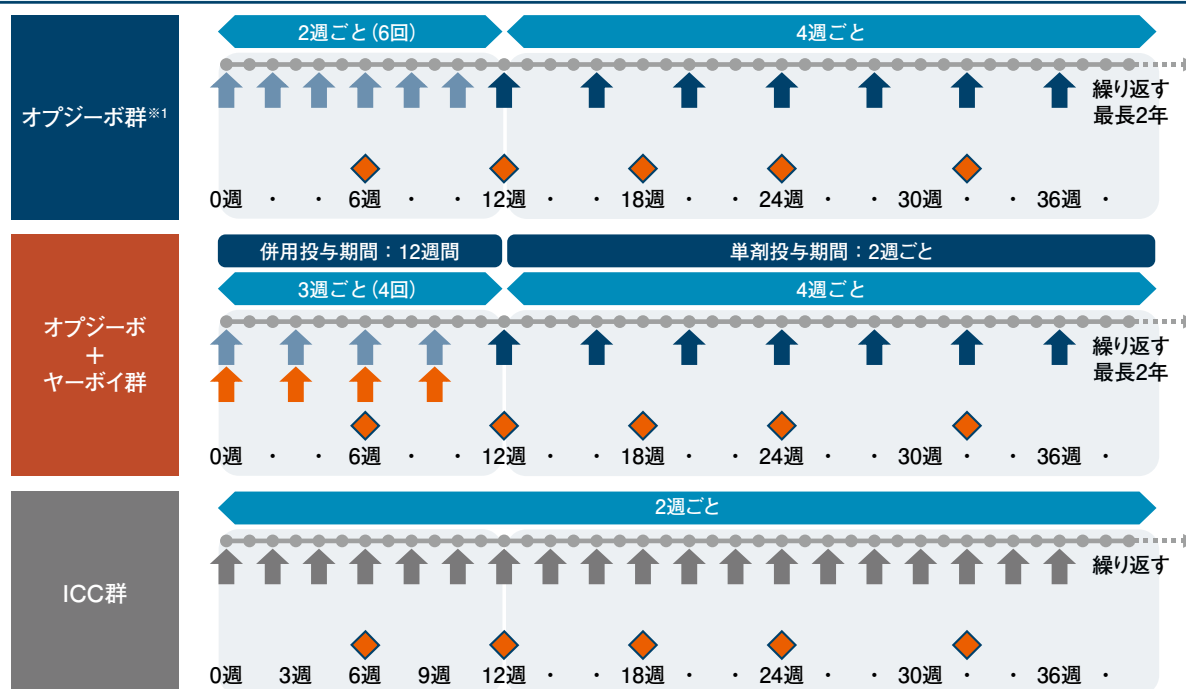
- 1) ECOG PSが0-1の18歳以上の成人男女
- 2) 化学療法及び/又は分子標的薬による前治療歴がなく、組織学的に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌であることが確認されている (術後補助化学療法を受けた患者は、化学療法終了後6ヵ月以降に進行が認められた場合に適切とする)
- 3) 現地の規制に従って認定された検査機関でMSI-High又はdMMRが検出されている

主な除外基準

- 1) 症状を伴う脳転移もしくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- 2) 間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する患者
- 3) 活動性の自己免疫疾患もしくは自己免疫疾患の疑いのある患者 (1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚障害又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない疾患を有する患者は組み入れ可能とする)
- 4) 無作為割付前14日以内に副腎皮質ステロイド (10mg/日を超えるプレドニゾン<sup>※2</sup>等価量) もしくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者
- 5) 無作為割付前28日以内に大手術もしくは直視下生検を受けたか又は重大な外傷性障害があった患者・臨床的に重要な心血管疾患、出血性素因又は凝血異常を有する患者
- 6) 登録前6ヵ月以内に心筋梗塞、動脈血栓症、脳血管発作、消化管穿孔又は膿瘍が認められた患者
- 7) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体<sup>※2</sup>、抗CTLA-4抗体、又はT細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者

※2: 本邦未承認

## 投与方法



- ↑ Opdivo (240mg 静注)    ↑ Opdivo (480mg 静注)    ↑ ヤーボイ (1mg/kg 静注)    ↑ ICC
- ◆ 腫瘍評価判定RECISTガイドライン1.1版  
無作為割付日から24週間までは6週(±1週)ごと、それ以降は進行又は治療中止のいずれか遅い時点まで8週(±1週)ごとに実施

※1:化学療法未治療の患者へのOpdivo単剤投与は適応外

#### 4. 効能又は効果(一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単剤投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 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。

〈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〉

7.15 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単剤投与の有効性及び安全性は確立していない。

患者背景(全症例)

		オプジーボ+ヤーボイ群 (202例)	ICC群 (101例)
性別	男性	95(47.0%)	45(44.6%)
	女性	107(53.0%)	56(55.4%)
年齢	中央値(範囲)	62.0歳(21~86)	65.0歳(26~87)
	65歳未満	117(57.9%)	46(45.5%)
	65歳以上	85(42.1%)	55(54.5%)
	75歳未満	165(81.7%)	85(84.2%)
	75歳以上	37(18.3%)	16(15.8%)
人種	白人	176(87.1%)	85(84.2%)
	アジア人	19(9.4%)	13(12.9%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2(1.0%)	2(2.0%)
	その他	5(2.5%)	1(1.0%)
地域	米国/カナダ/ヨーロッパ	133(65.8%)	71(70.3%)
	アジア	19(9.4%)	11(10.9%)
	その他	50(24.8%)	19(18.8%)
ECOG PS	0	111(55.0%)	52(51.5%)
	1	91(45.0%)	49(48.5%)
病期分類(診断時)	Ⅱ	43(21.3%)	17(16.8%)
	Ⅲ	73(36.1%)	35(34.7%)
	Ⅳ	85(42.1%)	49(48.5%)
	報告なし	1(0.5%)	0
BRAF/KRAS/NRAS変異状況	BRAF/KRAS/NRAS野生型	47(23.3%)	23(22.8%)
	BRAF変異型	52(25.7%)	24(23.8%)
	KRAS又はNRAS変異型	43(21.3%)	21(20.8%)
	BRAF及びKRAS/NRAS変異型	5(2.5%)	2(2.0%)
	不明	55(27.2%)	31(30.7%)
中央検査の結果	MSI-High及び/又はdMMR	171(84.7%)	84(83.2%)
	MSS及びpMMR <sup>※1</sup>	21(10.4%)	12(11.9%)
	その他 <sup>※1</sup>	10(5.0%)	5(5.0%)
施設検査によるMSIの結果	MSI-High	77(38.1%)	33(32.7%)
	MSI-L/MSS	5(2.5%)	1(1.0%)
	評価不能	120(59.4%)	67(66.3%)
施設検査によるMMRの結果	dMMR	170(84.2%)	87(86.1%)
	pMMR	4(2.0%)	1(1.0%)
	評価不能	28(13.9%)	13(12.9%)
PD-L1発現状況	≥1%	43(21.3%)	12(11.9%)
	<1%	145(71.8%)	80(79.2%)
	定量不能	3(1.5%)	0
	不明	11(5.4%)	9(8.9%)
初回診断から無作為化までの期間	1年未満	117(57.9%)	64(63.4%)
	1~3年未満	58(28.7%)	24(23.8%)
	3年以上	27(13.4%)	12(11.9%)
	報告なし	0	1(1.0%)

※1:施設検査では、MSI-Highとみなされた

## 患者の内訳(全症例)

	オプジーボ+ヤーボイ群 (202例)	ICC群 (101例)
無作為化された全症例	202	101
治療薬が投与された患者	200(99.0%)	88(87.1%)
治療を継続していた患者	42(21.0%)	6(6.8%)
治療を完遂した患者	62(31.0%)	0
治療を中止した患者	96(48.0%)	82(93.2%)
治療中止理由		
同意取り下げ	0	1(1.1%)
死亡	2(1.0%)	0
妊娠	1(0.5%)	0
治験基準からの逸脱	1(0.5%)	0
その他	6(3.0%)	3(3.4%)
病勢進行	38(19.0%)	61(69.3%)
治験薬毒性	36(18.0%)	4(4.5%)
治験薬に関連しない有害事象	12(6.0%)	5(5.7%)
最良の効果が得られた為	0	8(9.1%)

### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

#### 〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 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。

#### 〈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〉

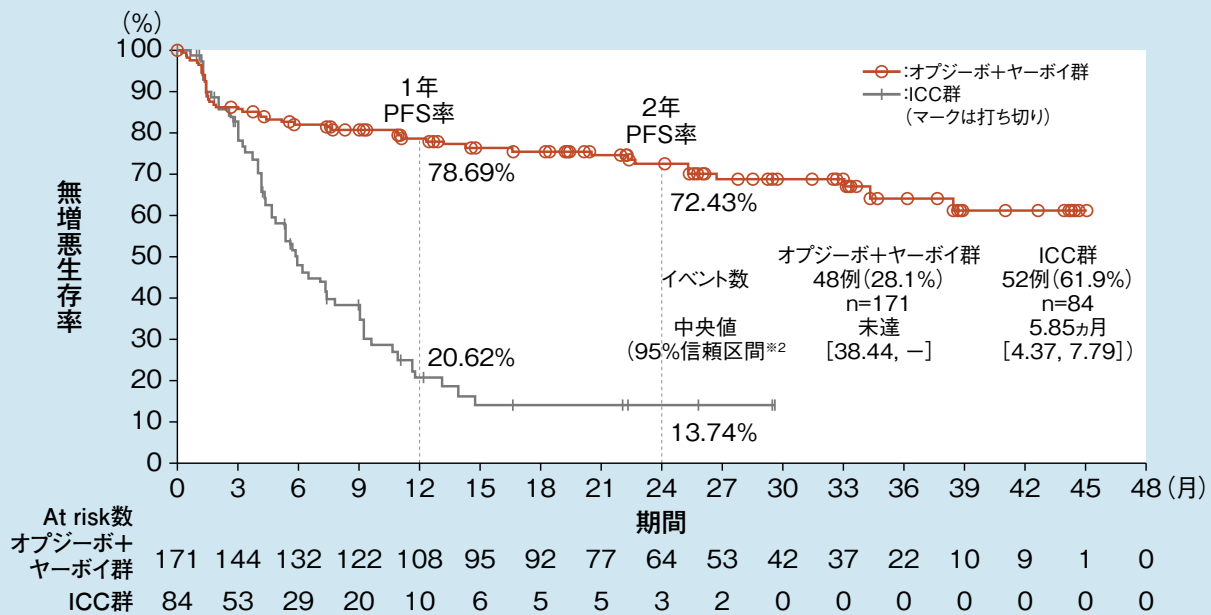
7.15 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

## 有効性

### ●中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間(PFS) [BICR] 〔主要評価項目〕<sup>※1</sup>

中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS (BICR)について、PFS中央値はオブジーボ+ヤーボイ群171例で未達(95%信頼区間[38.44, -]<sup>※2</sup>)、ICC群84例で5.85ヵ月(95%信頼区間[4.37, 7.79]<sup>※2</sup>)でした(p<0.0001[名目上のp値]両側:有意水準0.0209、層別log-rank検定<sup>※3</sup>)。オブジーボ+ヤーボイ群のICC群に対するハザード比は0.21(97.91%信頼区間[0.13, 0.35]<sup>※4</sup>)でした。

#### ● PFSのKaplan-Meier曲線(中央検査でMSI-Highが確認された患者)



※1:化学療法未治療(一次治療)の患者集団においてICC群に対するオブジーボ+ヤーボイ群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加されたこと等から、審査の過程において優越性が検証されたと判断することは困難であるとみなされた。

※2:Kaplan-Meier法

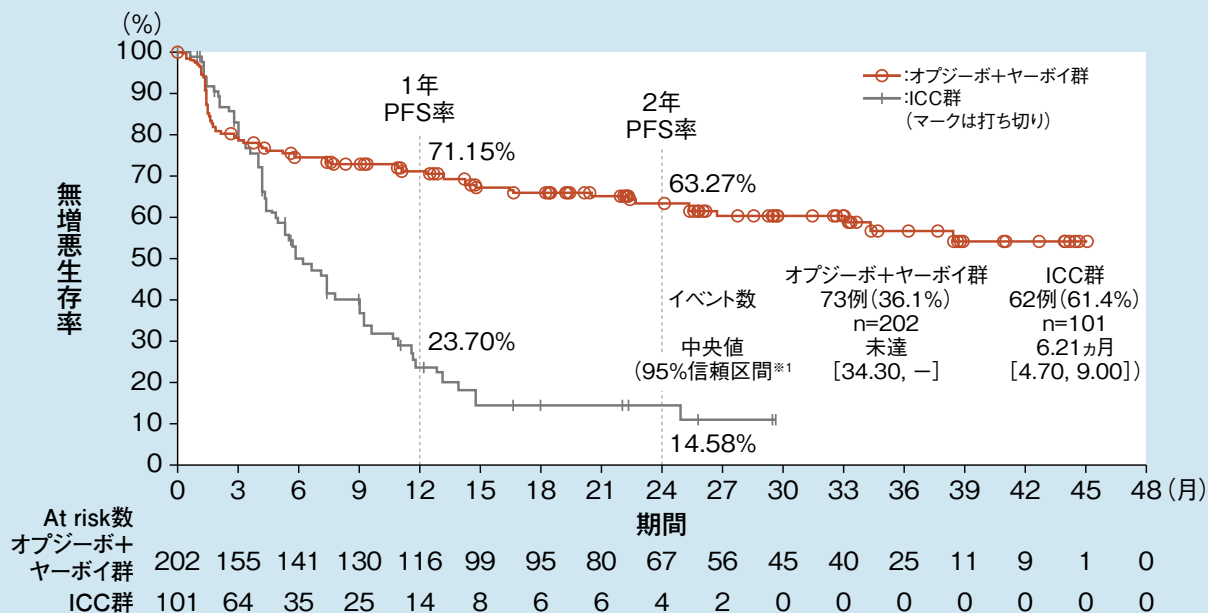
※3:腫瘍占拠部位を層別因子とした

※4:腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

●施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間 (PFS) [BICR]  
〔副次的評価項目〕

施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS (BICR)の中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群202例で未達 (95%信頼区間[34.30, -]<sup>\*1</sup>)、ICC群101例で6.21ヵ月 (95%信頼区間[4.70, 9.00]<sup>\*1</sup>) であり、オプジーボ+ヤーボイ群のICC群に対するハザード比は0.32 (95%信頼区間[0.23, 0.46]<sup>\*2</sup>) でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (施設検査でMSI-Highが確認された患者)



※1:Kaplan-Meier法

※2:腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

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。

〈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〉

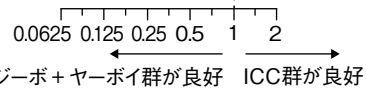
7.15 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●患者背景別の無増悪生存期間(PFS) [BICR] [主要評価項目・サブグループ解析]

中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS(BICR)のサブグループ解析は以下の通りでした。

● PFSのサブグループ解析 (中央検査でMSI-Highが確認された患者)

項目	総例数	オブジーボ+ヤーボイ群 イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	ICC群 イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]*1
全体	255	48/171	N.A.[38.44, N.A.]	52/84	5.85[4.37, 7.79]	0.21 [0.14, 0.32]
年齢						
65歳未満	138	23/98	N.A.[34.30, N.A.]	26/40	5.68[4.24, 10.91]	0.19[0.10, 0.34]
65歳以上75歳未満	70	11/39	N.A.[26.71, N.A.]	17/31	6.47[4.01, 9.59]	0.25[0.11, 0.56]
75歳以上85歳未満	43	14/32	38.44[14.29, N.A.]	7/11	4.40[1.22, 9.03]	0.23[0.09, 0.62]
85歳以上	4	0/2	N.A.	2/2	6.03[5.85, N.A.]	
75歳以上	47	14/34	38.44[16.59, N.A.]	9/13	5.85[1.28, 7.79]	0.20[0.08, 0.50]
65歳以上	117	25/73	N.A.[25.30, N.A.]	26/44	5.85[4.01, 7.79]	0.24[0.14, 0.44]
性別						
男性	117	20/79	N.A.[34.30, N.A.]	25/38	5.85[4.21, 10.64]	0.19[0.10, 0.37]
女性	138	28/92	N.A.[38.44, N.A.]	27/46	6.21[4.24, 9.03]	0.22[0.13, 0.39]
人種						
白人	215	45/147	N.A.[38.44, N.A.]	42/68	5.95[4.30, 9.03]	0.25[0.16, 0.39]
黒人又は アフリカ系アメリカ人	4	0/2	N.A.	2/2	7.92[4.21, N.A.]	
アジア人	30	2/17	N.A.	7/13	6.49[1.45, N.A.]	0.03[<0.01, 0.25]
その他	6	1/5	N.A.[5.75, N.A.]	1/1	2.30[N.A., N.A.]	
民族						
ヒスパニック又は ラテン系	29	6/22	34.30[12.32, N.A.]	6/7	7.10[2.99, N.A.]	
非ヒスパニック又は ラテン系	124	23/79	N.A.	28/45	6.21[4.37, 9.03]	0.23[0.13, 0.42]
報告なし	102	19/70	N.A.[38.44, N.A.]	18/32	5.36[3.35, 9.23]	0.21[0.10, 0.42]
地域						
米国/カナダ/ ヨーロッパ	167	34/109	N.A.[38.44, N.A.]	34/58	5.68[4.21, 9.26]	0.27[0.16, 0.45]
アジア	28	2/17	N.A.	6/11	7.39[1.45, N.A.]	0.03[<0.01, 0.28]
その他	60	12/45	N.A.[22.67, N.A.]	12/15	6.21[3.35, 9.23]	0.16[0.07, 0.38]
ECOG PS						
0	142	24/97	N.A.[38.44, N.A.]	27/45	9.00[5.68, 10.91]	0.22[0.12, 0.40]
1	113	24/74	N.A.[26.71, N.A.]	25/39	4.21[2.56, 5.36]	0.20[0.11, 0.36]
喫煙歴						
あり	29	6/17	N.A.[10.91, N.A.]	8/12	4.30[1.35, 5.68]	0.10[0.02, 0.41]
なし	175	33/114	N.A.[34.30, N.A.]	37/61	7.10[4.40, 9.59]	0.23[0.14, 0.39]
報告なし	51	9/40	N.A.	7/11	5.77[0.66, N.A.]	0.17[0.06, 0.48]
飲酒歴						
あり	15	5/10	25.30[0.20, N.A.]	3/5	4.21[2.79, N.A.]	
なし	189	34/121	N.A.[38.44, N.A.]	42/68	6.47[4.37, 9.23]	0.21[0.13, 0.35]
報告なし	51	9/40	N.A.	7/11	5.77[0.66, N.A.]	0.17[0.06, 0.48]
病期分類(診断時)						
0	0	0/0	N.A.	0/0	N.A.	
I	0	0/0	N.A.	0/0	N.A.	
II	53	10/37	N.A.[22.67, N.A.]	9/16	4.21[1.68, 9.59]	0.22[0.08, 0.59]
III	92	20/60	N.A.[26.71, N.A.]	20/32	7.36[4.24, 11.76]	0.25[0.13, 0.49]
IV	110	18/74	N.A.[34.30, N.A.]	23/36	5.68[4.30, 9.03]	0.18[0.09, 0.35]
組織型						
腺癌	242	46/162	N.A.[38.44, N.A.]	48/80	5.68[4.30, 7.39]	0.22[0.15, 0.34]
その他	13	2/9	N.A.[11.10, N.A.]	4/4	12.37[4.86, N.A.]	
腫瘍部位						
盲腸	31	6/18	N.A.[1.51, N.A.]	5/13	9.59[1.22, N.A.]	0.64[0.19, 2.11]
上行結腸/肝湾曲	115	19/79	N.A.[34.30, N.A.]	24/36	7.36[4.24, 10.91]	0.14[0.07, 0.27]
横行結腸	40	7/27	N.A.[22.34, N.A.]	9/13	5.36[3.02, 7.79]	0.13[0.04, 0.40]
下行結腸/脾湾曲	31	8/23	25.30[14.29, N.A.]	3/8	5.68[1.45, N.A.]	
S状結腸	16	2/8	N.A.[3.02, N.A.]	7/8	3.86[0.66, 9.26]	
直腸/直腸S状結腸 接合部	21	5/15	38.44[1.45, N.A.]	4/6	4.50[1.35, N.A.]	
不明	1	1/1	1.41[N.A., N.A.]	0/0	N.A.	
腫瘍占拠部位						
左側	70	14/48	N.A.[25.30, N.A.]	14/22	4.40[2.07, 9.26]	0.22[0.10, 0.48]
右側	185	34/123	N.A.	38/62	7.10[4.70, 9.03]	0.21[0.13, 0.34]



\*1: 非層別Cox比例ハザードモデル ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10例未満のサブセットについては算出しない

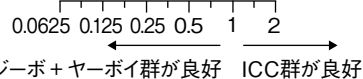
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

● PFSのサブグループ解析(中央検査でMSI-Highが確認された患者)(続き)

項目	総例数	オブジーボ+ヤーボイ群		ICC群		ハザード比 [95%信頼区間]*1
		イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	
初回診断から無作為化までの期間						
1年未満	154	29/103	N.A.[34.30, N.A.]	31/51	5.68[4.30, 7.79]	0.20[0.11, 0.34]
1~3年未満	71	11/49	N.A.	14/22	4.24[2.79, 9.23]	0.21[0.09, 0.46]
3年以上	30	8/19	N.A.[5.75, N.A.]	7/11	11.14[4.40, 13.11]	0.41[0.14, 1.16]
BICRによる肝転移						
あり	87	12/55	N.A.[38.44, N.A.]	23/32	5.85[4.30, 9.23]	0.11[0.05, 0.25]
なし	166	36/114	N.A.[34.30, N.A.]	29/52	5.36[4.21, 9.59]	0.28[0.17, 0.46]
報告なし	2	0/2	N.A.	0/0	N.A.	
BICRによる肺転移						
あり	53	19/37	13.17[4.01, N.A.]	14/16	4.88[2.56, 10.91]	0.40[0.19, 0.81]
なし	200	29/132	N.A.	38/68	6.21[4.37, 9.00]	0.16[0.09, 0.26]
報告なし	2	0/2	N.A.	0/0	N.A.	
BICRによる腹膜転移						
あり	115	23/76	N.A.[34.30, N.A.]	28/39	4.40[3.22, 7.10]	0.19[0.10, 0.34]
なし	138	25/93	N.A.[38.44, N.A.]	24/45	7.39[5.36, 11.63]	0.23[0.13, 0.42]
報告なし	2	0/2	N.A.	0/0	N.A.	
PD-L1発現状況						
≥1%	55	10/43	N.A.[34.30, N.A.]	9/12	3.35[1.28, 7.10]	0.11[0.04, 0.30]
<1%	191	34/122	N.A.[38.44, N.A.]	42/69	6.47[4.70, 9.26]	0.22[0.14, 0.36]
定量不能	9	4/6	15.24[1.18, N.A.]	1/3	1.35[N.A., N.A.]	
中央検査によるMMR						
検査結果						
dMMR	245	47/163	N.A.[38.44, N.A.]	50/82	5.85[4.40, 7.79]	0.22[0.14, 0.33]
pMMR	3	1/3	N.A.[1.31, N.A.]	0/0	N.A.	
評価不能	7	0/5	N.A.	2/2	5.17[1.35, N.A.]	
施設検査によるMMR						
検査結果						
dMMR	221	45/149	N.A.[38.44, N.A.]	45/72	5.68[4.30, 7.79]	0.24[0.16, 0.37]
pMMR	1	0/0	N.A.	0/1	N.A.	
評価不能	33	3/22	N.A.	7/11	7.56[1.45, 11.76]	0.06[0.02, 0.26]
中央検査によるMSI						
検査結果						
MSI-High	218	39/147	N.A.[38.44, N.A.]	44/71	6.21[4.70, 9.03]	0.19[0.12, 0.31]
MSS	11	5/8	1.71[1.08, N.A.]	2/3	5.68[4.01, N.A.]	
評価不能	26	4/16	N.A.[10.87, N.A.]	6/10	4.24[2.07, N.A.]	0.14[0.03, 0.60]
施設検査によるMSI						
検査結果						
MSI-High	97	14/67	N.A.	16/30	5.85[2.79, 9.59]	0.13[0.06, 0.28]
MSI-L/MSS	1	1/1	1.22[N.A., N.A.]	0/0	N.A.	
評価不能	157	33/103	N.A.[34.30, N.A.]	36/54	5.95[4.24, 9.03]	0.27[0.16, 0.44]
BRAF/KRAS/NRAS						
変異状況						
BRAF/KRAS/ NRAS野生型	58	11/41	34.30[25.30, N.A.]	14/17	5.36[1.45, 7.39]	0.08[0.03, 0.23]
BRAF変異型	72	16/50	N.A.[25.30, N.A.]	11/22	9.23[4.24, N.A.]	0.37[0.17, 0.81]
KRAS又はNRAS 変異型	45	9/30	N.A.[33.08, N.A.]	9/15	5.68[1.41, 14.75]	0.24[0.09, 0.63]
BRAF及びKRAS/ NRAS変異型	6	2/4	N.A.[1.45, N.A.]	2/2	3.47[3.22, N.A.]	
不明	74	10/46	N.A.[38.44, N.A.]	16/28	4.86[3.35, 11.63]	0.17[0.07, 0.41]
リンチ症候群						
陽性	31	6/18	N.A.[5.19, N.A.]	9/13	7.36[3.35, 14.75]	0.28[0.09, 0.85]
陰性	152	32/113	N.A.[38.44, N.A.]	20/39	6.21[4.21, 11.76]	0.25[0.14, 0.44]
不明	66	10/39	N.A.[25.30, N.A.]	20/27	5.52[2.99, 9.03]	0.13[0.05, 0.31]
報告なし	6	0/1	N.A.	3/5	4.37[1.22, N.A.]	
手術歴						
あり	222	42/148	N.A.[38.44, N.A.]	44/74	7.10[5.36, 9.23]	0.21[0.13, 0.33]
なし	33	6/23	N.A.[10.87, N.A.]	8/10	3.02[1.41, 4.37]	0.19[0.06, 0.59]
放射線療法歴						
あり	19	6/11	9.46[0.49, N.A.]	5/8	5.95[1.35, N.A.]	
なし	236	42/160	N.A.[38.44, N.A.]	47/76	5.85[4.37, 7.79]	0.18[0.12, 0.28]



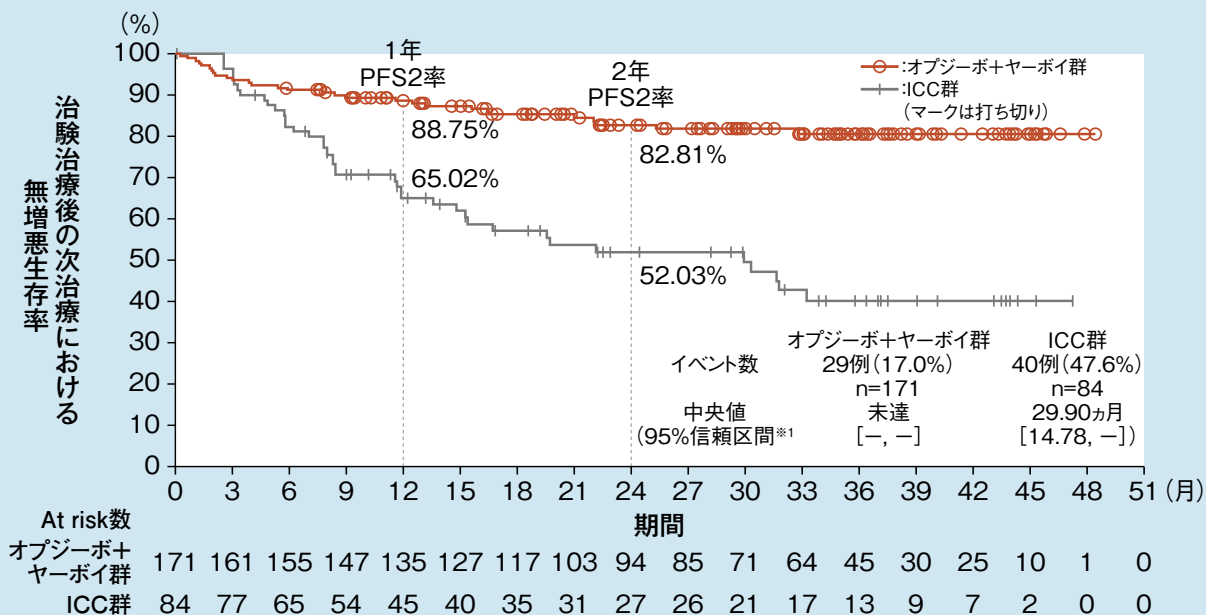
\*1: 非層別Cox比例ハザードモデル  
ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10例未満のサブセットについては算出しない

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。  
(**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**)  
7.15 フツ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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における治験治療後の次治療における無増悪生存期間(PFS2) [医師判定] [探索的評価項目]

中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者におけるPFS2 (医師判定)の中央値は、オープンボ+ヤーボイ群171例及びICC群84例それぞれ未達 (95%信頼区間[-, -]<sup>\*1</sup>)及び29.90ヵ月 (95%信頼区間[14.78, -]<sup>\*1</sup>)であり、オープンボ+ヤーボイ群のICC群に対するハザード比は0.27 (95%信頼区間[0.17, 0.44]<sup>\*2</sup>)でした。

● PFS2のKaplan-Meier曲線(中央検査でMSI-Highが確認された患者)



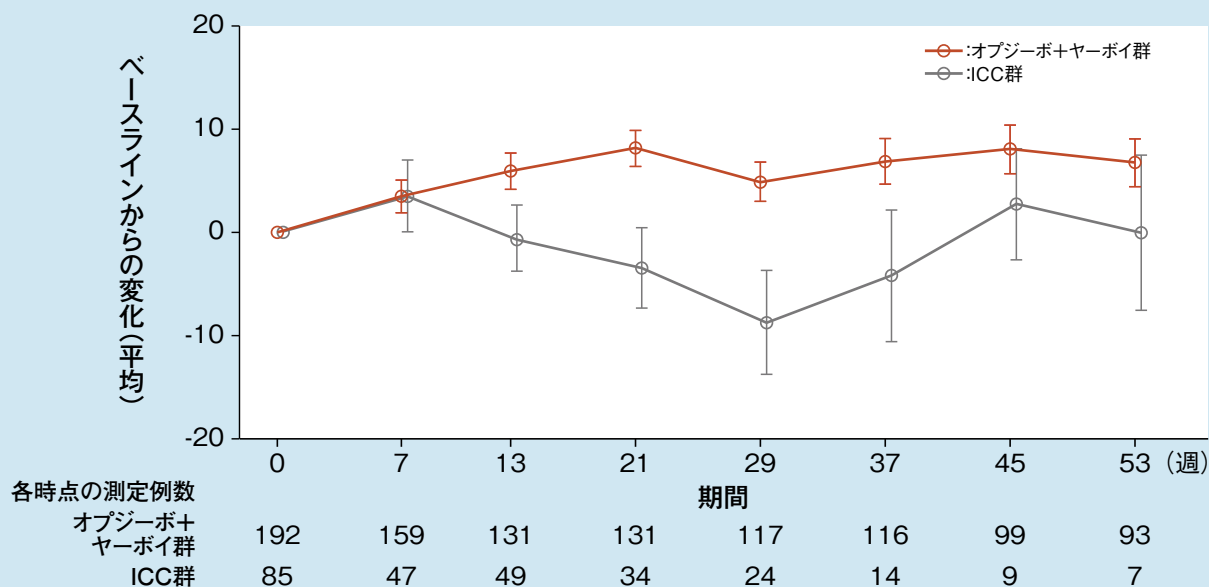
※1:Kaplan-Meier法

※2:腫瘍占拠部位を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

●施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者における健康関連QOL〔その他の評価項目〕(参考情報)

施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者における健康関連QOLは、評価指標であるEORTC QLQ-C30 質問票を用いて評価を行いました。各評価時点のベースラインからの変化(平均)は以下の通りでした。

● EORTC QLQ-C30 Global Health Statusの推移(施設検査でMSI-Highが確認された患者)



5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

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+ヤーボイ群で80.0% (160/200例)、ICC群で94.3% (83/88例)に認められました。

主な副作用 (15%以上) は、オプジーボ+ヤーボイ群では、そう痒症22.5% (45例)、下痢21.0% (42例)、甲状腺機能低下症16.0% (32例)であり、ICC群では、下痢51.1% (45例)、悪心46.6% (41例)、無力症35.2% (31例)、食欲減退22.7% (20例)、好中球減少症21.6% (19例)、嘔吐20.5% (18例)、好中球数減少及び貧血各15.9% (14例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で19.0% (38例)、ICC群で19.3% (17例)に認められました。主なもの (2%以上) は、オプジーボ+ヤーボイ群では、副腎機能不全4.0% (8例)、免疫性腸炎2.5% (5例)、ICC群では、下痢及び注入に伴う反応各2.3% (2例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で16.5% (33例)、ICC群で31.8% (28例)に認められ、主なもの (2%以上) は、オプジーボ+ヤーボイ群では、副腎機能不全2.5% (5例)、免疫性腸炎2.0% (4例)、ICC群では、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各4.5% (4例)、末梢性感覚ニューロパチー3.4% (3例)、下痢、好中球数減少、白血球数減少、肺塞栓症、好中球減少症、無力症、非心臓性胸痛及び食欲減退各2.3% (2例)でした。

死亡に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ群では心筋炎及び肺臓炎が各0.5% (1例)の合計2例、ICC群では心筋炎1.1% (1例)<sup>\*1</sup>が認められました。

※1:本被験者は、化学療法による治療中に病勢進行 (PD)と判断され、その後クロスオーバーコホートに組み入れられました。オプジーボとヤーボイの投与を受けた後に死亡し、死亡はオプジーボ+ヤーボイの投与と因果関係があると判定されました。

いずれかの群で10%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)			
	オプジーボ+ヤーボイ群 (200例)		ICC群 (88例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	160 (80.0)	46 (23.0)	83 (94.3)	42 (47.7)
皮膚および皮下組織障害	82 (41.0)	5 (2.5)	28 (31.8)	3 (3.4)
そう痒症	45 (22.5)	0	4 (4.5)	0
発疹	21 (10.5)	2 (1.0)	7 (8.0)	1 (1.1)
脱毛症	3 (1.5)	0	10 (11.4)	0
内分泌障害	66 (33.0)	12 (6.0)	0	0
甲状腺機能低下症	32 (16.0)	2 (1.0)	0	0
副腎機能不全	20 (10.0)	6 (3.0)	0	0
胃腸障害	64 (32.0)	10 (5.0)	66 (75.0)	7 (8.0)
下痢	42 (21.0)	2 (1.0)	45 (51.1)	4 (4.5)
悪心	10 (5.0)	0	41 (46.6)	2 (2.3)
嘔吐	4 (2.0)	0	18 (20.5)	1 (1.1)
口内炎	1 (0.5)	0	11 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (30.5)	3 (1.5)	48 (54.5)	5 (5.7)
無力症	28 (14.0)	2 (1.0)	31 (35.2)	5 (5.7)
疲労	26 (13.0)	1 (0.5)	12 (13.6)	0
臨床検査	43 (21.5)	10 (5.0)	27 (30.7)	7 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (10.0)	3 (1.5)	3 (3.4)	0
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	14 (15.9)	6 (6.8)
代謝および栄養障害	22 (11.0)	4 (2.0)	27 (30.7)	2 (2.3)
食欲減退	10 (5.0)	1 (0.5)	20 (22.7)	1 (1.1)
神経系障害	14 (7.0)	3 (1.5)	38 (43.2)	4 (4.5)
末梢性ニューロパチー	0	0	12 (13.6)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	9 (4.5)	0	31 (35.2)	14 (15.9)
貧血	5 (2.5)	0	14 (15.9)	3 (3.4)
好中球減少症	3 (1.5)	0	19 (21.6)	9 (10.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 26.1/26.1Jを用いて読み替え、CTCAE v5.0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段階で評価され、「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、試験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

オプジーボ、ヤーボイ併用投与に関連する留意すべき副作用\*は下表の通りでした。

### 留意すべき副作用一覧

\*留意すべき副作用: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

	発現例数(%)			発現例数(%)	
	オプジーボ+ヤーボイ群 (200例)			オプジーボ+ヤーボイ群 (200例)	
	全Grade	Grade 3 以上		全Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	67(33.5)	11(5.5)	肝細胞融解	2(1.0)	2(1.0)
甲状腺障害	48(24.0)	3(1.5)	高トランスアミナーゼ血症	2(1.0)	0
甲状腺機能低下症	32(16.0)	2(1.0)	肝炎	1(0.5)	1(0.5)
甲状腺機能亢進症	18(9.0)	0	免疫性肝炎	1(0.5)	1(0.5)
甲状腺炎	3(1.0)	1(0.5)	肺障害	5(2.5)	2(1.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(1.0)	0	肺臓炎	5(2.5)	2(1.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.5)	0	腎障害	7(3.5)	1(0.5)
副腎障害	21(10.5)	6(3.0)	血中クレアチニン増加	4(2.0)	0
副腎機能不全	20(10.0)	6(3.0)	血中尿素増加	2(1.0)	0
血中コルチコトロピン減少	1(0.5)	0	腎不全	1(0.5)	1(0.5)
下垂体障害	10(5.0)	5(2.5)	急性腎障害	1(0.5)	0
下垂体炎	9(4.5)	4(2.0)	自己免疫性腎炎	1(0.5)	0
下垂体機能低下症	1(0.5)	1(0.5)	皮膚障害	69(34.5)	5(2.5)
糖尿病	2(1.0)	0	そう痒症	45(22.5)	0
糖尿病	1(0.5)	0	発疹	21(10.5)	2(1.0)
1型糖尿病	1(0.5)	0	斑状丘疹状皮疹	5(2.5)	0
胃腸障害	46(23.0)	9(4.5)	ざ瘡様皮膚炎	3(1.5)	1(0.5)
下痢	42(21.0)	2(1.0)	紅斑	3(1.5)	0
免疫性腸炎	5(2.5)	5(2.5)	皮膚剥脱	2(1.0)	0
大腸炎	4(2.0)	1(0.5)	皮膚炎	1(0.5)	1(0.5)
腸炎	1(0.5)	1(0.5)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.5)	1(0.5)
肝障害	39(19.5)	9(4.5)	丘疹性皮疹	1(0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20(10.0)	3(1.5)	そう痒性皮疹	1(0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(8.0)	1(0.5)	アレルギー性皮膚炎	1(0.5)	0
血中ビリルビン増加	6(3.0)	0	薬疹	1(0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5(2.5)	1(0.5)	湿疹	1(0.5)	0
肝毒性	5(2.5)	0	乾癬	1(0.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(1.5)	1(0.5)	蕁麻疹	1(0.5)	0
自己免疫性肝炎	2(1.0)	1(0.5)	過敏症/注入反応	8(4.0)	0
			注入に伴う反応	7(3.5)	0
			過敏症	2(1.0)	0

臨床成績

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 26.1/26.1Jを用いて読み替え、CTCAE v5.0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段階で評価され、「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・増悪した事象を対象に集計しました。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

#### 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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

オプジーボ+ヤーボイ群における留意すべき副作用\*の発現、マネジメント及び回復(探索的評価項目)

\*留意すべき副作用: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

カテゴリー	発現した患者数 n(%) 全Grade Grade 3以上	発現時期 中央値、週 (範囲)	投与中止に 至った患者数 n(%)	治療を要した患者数 免疫調節剤, n/N <sup>a</sup> (%) 高用量CS <sup>b</sup> , n/N <sup>a</sup> (%)	回復までに 要した時間 中央値 <sup>c</sup> 、週 <sup>d,e</sup> (範囲) <sup>f</sup>	回復した 患者数 <sup>d,e</sup> n(%)
内分泌障害	67(33.5) 11(5.5)	12.43 (3.0 - 102.4)	6(3.0)	27/67(40.3) 11/67(16.4)	N.A. (0.9+ - 201.6+)	27(40.3)
胃腸障害	46(23.0) 9(4.5)	12.36 (0.3 - 80.6)	6(3.0)	11/46(23.9) 9/46(19.6)	4.14 (0.1 - 93.0+)	43(93.5)
肝障害	39(19.5) 9(4.5)	12.14 (1.9 - 68.7)	5(2.5)	11/39(28.2) 10/39(25.6)	7.14 (0.9 - 98.3+)	36(92.3)
肺障害	5(2.5) 2(1.0)	6.00 (5.3 - 12.0)	2(1.0)	3/5(60.0) 3/5(60.0)	7.14 (4.0 - 20.1)	5* <sup>1</sup>
腎障害	7(3.5) 1(0.5)	19.86 (2.6 - 76.1)	2(1.0)	2/7(28.6) 2/7(28.6)	1.14 (0.3 - 12.3)	7* <sup>1</sup>
皮膚障害	69(34.5) 5(2.5)	5.29 (0.1 - 63.7)	2(1.0)	19/69(27.5) 5/69(7.2)	11.86 (0.1 - 154.6+)	52(75.4)
過敏症/注入反応	8(4.0) 0	3.36 (0.1 - 93.3)	0	2/8(25.0) 2/8(25.0)	0.14 (0.1 - 88.4+)	7* <sup>1</sup>

MedDRA ver 26.1, CTCAE ver 5.0, オプジーボ+ヤーボイの初回投与から最終投与後30日までに発現した事象を対象として集計しました。

\*1:10例未満のため%表記していない

a:分母は、カテゴリー内において治験薬による副作用が発現した患者数

b:高用量ステロイドは40mg/日以上のプレドニゾン(本邦未承認)又は等価量のコルチコステロイド、c:Kaplan-Meier推定値

d:ベースラインからGradeが悪化せずに留意すべき副作用が発現した患者は解析対象から除外しました。

e:副作用の消失日がない事象、並びに死亡又はGrade 5の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなします。

f:+は打ち切りデータを示します。

N.A.:該当なし

オプジーボ+ヤーボイ群における免疫介在性有害事象(IMAE\*)の発現、マネジメント及び回復(探索的評価項目)

\*IMAE:留意すべき副作用のうち、治療のために免疫調整薬が投与された有害事象(内分泌障害は治療内容にかかわらず解析を含む)

IMAEの カテゴリー	IMAEを発 現した患者 数、n(%) 全Grade Grade 3 以上	発現時期 中央値、週 (範囲)	投与中止又は 休薬に至った 患者数 投与中止, n (%) 休薬, n(%)	治療を要し た患者数 免疫調節剤, n/N <sup>a</sup> (%) 高用量CS <sup>b</sup> , n/N <sup>a</sup> (%)	免疫調節剤の 投与期間 中央値、週(範囲)	回復までに 要した時間 <sup>c</sup> 中央値 <sup>d</sup> 、週 (範囲) <sup>e</sup>	回復した 患者数 <sup>c</sup> n(%)
副腎機能不全	21(10.5) 7(3.5)	15.00 (4.6 - 96.6)	5(2.5) 5(2.5)	20(95.2) 7(33.3)	101.14 (0.4 - 195.9)	N.A. (0.4 - 196.1+)	8(38.1)
甲状腺機能低下症/ 甲状腺炎	34(17.0) 3(1.5)	12.64 (5.3 - 102.4)	0 6(3.0)	2(5.9) 2(5.9)	38.21 (1.6 - 74.9)	N.A. (2.1 - 201.6+)	13(38.2)
糖尿病	2(1.0) 0	15.36 (12.1 - 18.6)	0 0	0 0	-	N.A. (44.0+ - 78.3+)	0* <sup>1</sup>
甲状腺機能亢進症	18(9.0) 0	6.14 (3.0 - 33.6)	0 3(1.5)	1(5.6) 0	112.29 (112.3 - 112.3)	6.29 (0.9+ - 195.9+)	13(72.2)
下垂体炎	10(5.0) 5(2.5)	14.29 (8.0 - 32.0)	1(0.5) 3(1.5)	10(100.0) 5(50.0)	119.21 (4.6 - 181.3)	86.29 (1.1 - 174.3+)	5(50.0)
下痢/大腸炎	13(6.5) 9(4.5)	13.29 (0.9 - 77.0)	8(4.0) 6(3.0)	13(100.0) 10(76.9)	6.71 (0.1 - 119.4)	8.29 (1.9 - 93.0+)	11(84.6)
肝炎	11(5.5) 6(3.0)	12.00 (1.9 - 48.9)	5(2.5) 5(2.5)	11(100.0) 10(90.9)	4.43 (0.4 - 96.6)	10.0 (0.9 - 98.3+)	10(90.9)
肺臓炎	4(2.0) 3(1.5)	6.57 (5.3 - 27.9)	2(1.0) 0	4(100.0) 4(100.0)	8.57 (4.9 - 68.6)	13.29 (5.9+ - 69.7+)	2* <sup>1</sup>
腎炎/腎機能障害	2(1.0) 1(0.5)	11.36 (2.6 - 20.1)	2(1.0) 0	2(100.0) 2(100.0)	8.21 (1.1 - 15.3)	6.71 (1.1 - 12.3)	2* <sup>1</sup>
発疹	11(5.5) 3(1.5)	4.86 (0.3 - 43.0)	2(1.0) 5(2.5)	11(100.0) 4(36.4)	36.00 (0.7 - 141.1)	16.14 (0.7 - 143.9+)	8(72.7)
過敏症/注入反応	0 0	-	-	-	-	-	-

MedDRA ver 26.1/26.1J, CTCAE ver 5.0, 最終投与後100日までに発現した事象を対象として集計しました。

\*1:10例未満のため%表記していない

a:分母は、カテゴリー内において有害事象(因果関係を問わない)が発現した患者数

b:高用量ステロイドは40mg/日以上のプレドニゾン(本邦未承認)又は等価量のコルチコステロイド

c:ベースラインからGradeが悪化せずにIMAEが発現した患者は、回復までに要した期間の解析対象から除外しました。有害事象の消失日がない事象、

並びに死亡又はGrade 5の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなします。d:Kaplan-Meier推定値、e:+は打ち切りデータを示します。

N.A.:該当なし

サブグループ別の副作用の発現頻度(サブグループ解析)

部分集団因子 部分集団	オブジーボ+ヤーボイ群(200例)		
	N	全Grade、n(%*)	Grade 3以上、n(%*)
全体	200	160(80.0)	46(23.0)
性別			
男性	94	74(78.7)	21(22.3)
女性	106	86(81.1)	25(23.6)
人種			
白人	175	140(80.0)	42(24.0)
黒人及びアフリカ系アメリカ人	1	0	0
アジア人	19	16(84.2)	3(15.8)
その他	5	4(80.0)	1(20.0)
年齢			
65歳未満	115	93(80.9)	22(19.1)
65歳以上75歳未満	48	36(75.0)	13(27.1)
75歳以上	37	31(83.8)	11(29.7)
地域			
米国/カナダ/欧州	131	105(80.2)	31(23.7)
アジア	19	16(84.2)	3(15.8)
その他	50	39(78.0)	12(24.0)

MedDRA ver 26.1/26.1J, CTCAE ver 5.0 最終投与後30日までに発現した事象を対象として集計しました。

\*:カッコ内の数値の分母は、各部分集団の患者数

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●各薬剤の投与状況〔その他の評価項目〕

治療薬	治療期間 平均値、月(範囲)	治療期間が 6ヵ月超の患者数 n(%)	少なくとも1回は投与 延期した患者数 n(%)
全症例			
オプジーボ+ヤーボイ群(n=200)	13.26(0.0-32.3)	137(68.5)	—
オプジーボ(n=200)	13.26(0.0-32.3)	137(68.5)	113(56.5)
ヤーボイ(n=200)	1.96(0.0-3.7)	0	43(21.5)
ICC群(n=88)	5.44(0.1-27.5)	32(36.4)	—
フルオロウラシル(n=86)	4.87(0.0-27.4)	27(31.4)	51(59.3)
フルオロウラシル(持続点滴)(n=88)	5.41(0.1-27.5)	32(36.4)	52(59.1)
オキサリプラチン(n=51)	3.30(0.0-11.5)	8(15.7)	27(52.9)
イリノテカン(n=37)	4.62(0.0-20.8)	11(29.7)	23(62.2)
ロイコボリン(n=87)	5.43(0.0-27.4)	32(36.8)	56(64.4)
ベバシズマブ(n=56)	5.57(0.0-22.1)	20(35.7)	35(62.5)
セツキシマブ(n=10)	3.19(0.0-8.8)	2(20.0)	7(70.0)
中央検査でMSI-Highが確認された患者			
オプジーボ+ヤーボイ群(n=170)	14.42(0.0-32.3)	126(74.1)	—
オプジーボ(n=170)	14.42(0.0-32.3)	126(74.1)	103(60.6)
ヤーボイ(n=170)	1.99(0.0-3.7)	0	38(22.4)
ICC群(n=75)	5.35(0.1-27.5)	27(36.0)	—
フルオロウラシル(n=73)	4.69(0.0-27.4)	22(30.1)	44(60.3)
フルオロウラシル(持続点滴)(n=75)	5.33(0.1-27.5)	27(36.0)	45(60.0)
オキサリプラチン(n=40)	3.45(0.0-11.5)	7(17.5)	23(57.5)
イリノテカン(n=35)	4.53(0.0-20.8)	10(28.6)	22(62.9)
ロイコボリン(n=74)	5.35(0.0-27.4)	27(36.5)	49(66.2)
ベバシズマブ(n=48)	5.16(0.0-22.1)	15(31.3)	30(62.5)
セツキシマブ(n=8)	3.32(0.0-8.8)	2(25.0)	5(62.5)

●後治療〔その他の評価項目〕

	オプジーボ+ヤーボイ群(171例)	ICC群(84例)
後治療	26(15.2%)	58(69.0%)
放射線療法	1(0.6%)	1(1.2%)
手術	5(2.9%)	4(4.8%)
全身療法	20(11.7%)	57(67.9%)
クロスオーバー治療 (オプジーボ+ヤーボイ併用療法)	0	39(46.4%)
非治験薬の全身療法	20(11.7%)	18(21.4%)
抗CTLA-4抗体薬	0	2(2.4%)
ヤーボイ <sup>*1</sup>	0	2(2.4%)
抗PD-1、抗PD-L1抗体薬	7(4.1%)	17(20.2%)
ペムブロリズマブ	5(2.9%)	12(14.3%)
オプジーボ	2(1.2%)	3(3.6%)
camrelizumab <sup>*2</sup>	0	1(1.2%)
tislelizumab <sup>*2</sup>	0	1(1.2%)
EGFR阻害薬	5(2.9%)	1(1.2%)
セツキシマブ	4(2.3%)	1(1.2%)
パニツムマブ	1(0.6%)	0
白金製剤	8(4.7%)	3(3.6%)
オキサリプラチン	8(4.7%)	3(3.6%)
VEGFR標的療法	5(2.9%)	4(4.8%)
ベバシズマブ	5(2.9%)	4(4.8%)
その他の全身療法	12(7.0%)	5(6.0%)
フルオロウラシル	10(5.8%)	3(3.6%)
イリノテカン	7(4.1%)	3(3.6%)
カペシタピン	2(1.2%)	2(2.4%)
イリノテカン塩酸塩	1(0.6%)	0
BRAF阻害薬	2(1.2%)	1(1.2%)
エンコラフェニブ	2(1.2%)	1(1.2%)

\*1:ヤーボイの単独投与は適応外 \*2:本邦未承認

## 患者背景 (日本人部分集団:全症例)

		オプジーボ+ヤーボイ群 (13例)	ICC群 (7例)
性別	男性	7 (53.8%)	4 (57.1%)
	女性	6 (46.2%)	3 (42.9%)
年齢	中央値 (範囲)	73.0歳 (35~82)	49.0歳 (41~73)
	65歳未満	4 (30.8%)	5 (71.4%)
	65歳以上	9 (69.2%)	2 (28.6%)
	75歳未満	8 (61.5%)	7 (100.0%)
	75歳以上	5 (38.5%)	0
ECOG PS	0	10 (76.9%)	6 (85.7%)
	1	3 (23.1%)	1 (14.3%)
病期分類 (診断時)	II	1 (7.7%)	0
	III	6 (46.2%)	1 (14.3%)
	IV	6 (46.2%)	6 (85.7%)
BRAF/KRAS/NRAS変異状況	BRAF/KRAS/NRAS野生型	5 (38.5%)	2 (28.6%)
	BRAF変異型	3 (23.1%)	2 (28.6%)
	KRAS又はNRAS変異型	4 (30.8%)	2 (28.6%)
	BRAF及びKRAS/NRAS変異型	1 (7.7%)	0
	不明	0	1 (14.3%)
中央検査の結果	MSI-High及び/又はdMMR	13 (100.0%)	7 (100.0%)
施設検査によるMSIの結果	MSI-High	11 (84.6%)	6 (85.7%)
	MSI-L/MSS	0	0
	評価不能	2 (15.4%)	1 (14.3%)
施設検査によるMMRの結果	dMMR	4 (30.8%)	3 (42.9%)
	pMMR	0	0
	評価不能	9 (69.2%)	4 (57.1%)
PD-L1発現状況	≥ 1%	5 (38.5%)	1 (14.3%)
	< 1%	8 (61.5%)	6 (85.7%)
初回診断から無作為化までの期間	1年未満	8 (61.5%)	6 (85.7%)
	1~3年未満	3 (23.1%)	1 (14.3%)
	3年以上	2 (15.4%)	0

### 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

### 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。

〈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〉

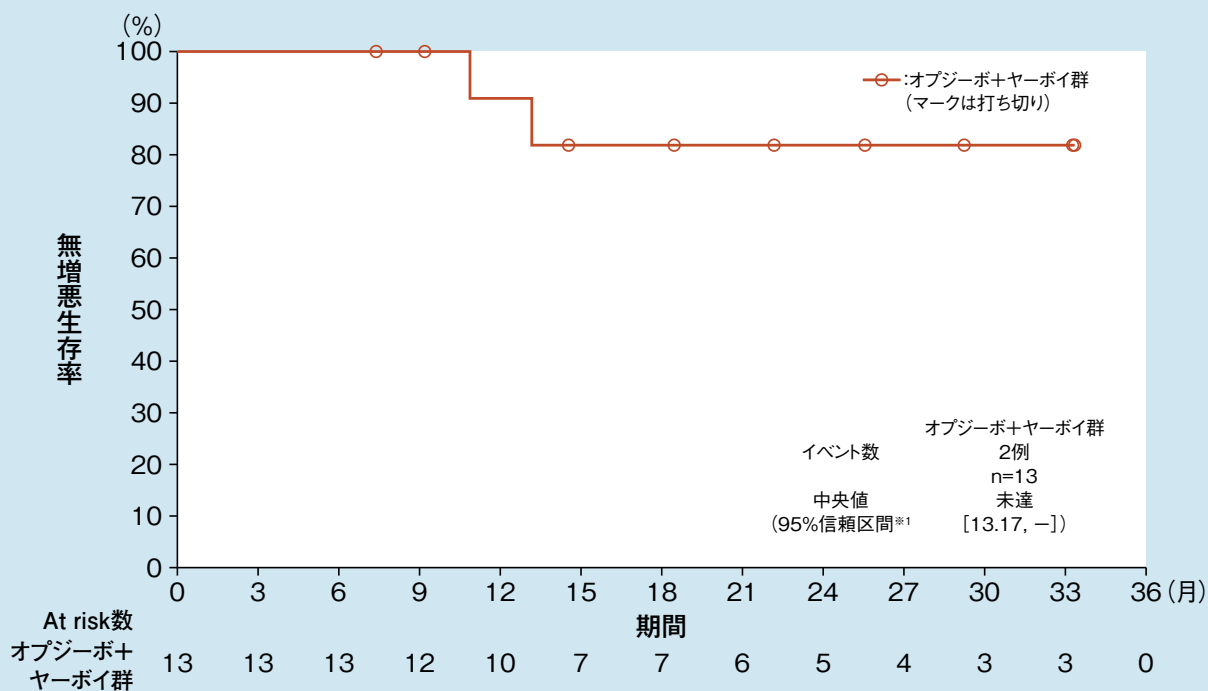
7.15 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

有効性 (日本人部分集団)

●中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間 (PFS) [BICR]  
 [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団において、中央検査でMSI-Highを有することが確認された患者のPFS (BICR)の中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群13例で未達(95%信頼区間[13.17, -]<sup>\*1</sup>)、ICC群7例で5.59ヵ月(95%信頼区間[1.45, -]<sup>\*1</sup>)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (日本人部分集団:中央検査でMSI-Highが確認された患者)



※1:Kaplan-Meier法  
 ICC群は10例未満のため、Kaplan-Meier曲線を表記していない

●施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者における無増悪生存期間 (PFS) [BICR]  
 [副次的評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団において、施設検査でMSI-Highを有することが確認された患者のBICRによるPFSの中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群13例で未達(95%信頼区間[13.17, -]<sup>\*1</sup>)、ICC群7例で5.59ヵ月(95%信頼区間[1.45, -]<sup>\*1</sup>)でした。

※1:Kaplan-Meier法

## 安全性 (日本人部分集団:全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で84.6% (11/13例)、ICC群で100.0% (6/6例)に認められました。

主な副作用 (20%以上) は、オプジーボ+ヤーボイ群では、副腎機能不全38.5% (5例)、甲状腺機能低下症及び食欲減退各23.1% (3例)であり、ICC群では、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各50.0% (3例)、食欲減退、倦怠感、好中球数減少及び下痢各33.3% (2例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で15.4% (2例)、ICC群で16.7% (1例)に認められ、その内訳は、オプジーボ+ヤーボイ群では副腎機能不全15.4% (2例)、ICC群では血管デバイス感染16.7% (1例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で15.4% (2例)、ICC群で16.7% (1例)に認められ、その内訳は、オプジーボ+ヤーボイ群では副腎機能不全15.4% (2例)、ICC群では好中球数減少、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各16.7% (1例)でした。

本試験の日本人部分集団において死亡に至った副作用は認められませんでした。

### いずれかの群で2例以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)			
	オプジーボ+ヤーボイ群 (13例)		ICC群 (6例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	11 (84.6)	2 (15.4)	6 (100.0)	4 (66.7)
内分泌障害	7 (53.8)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (23.1)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (15.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (53.8)	0	2 (33.3)	0
そう痒症	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
食欲減退	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
倦怠感	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
臨床検査	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
好中球数減少	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害	1 (7.7)	0	4 (66.7)	0
悪心	0	0	3 (50.0)	0
下痢	0	0	2 (33.3)	0
神経系障害	0	0	4 (66.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (50.0)	0

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 26.1/26.1Jを用いて読み替え、CTCAE v5.0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段階で評価され、「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、試験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

#### 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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

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。

# 海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (海外データ)<sup>3)</sup>

## <オプジーボ・ヤーボイ併用療法コホート(二次治療以降)>

<b>目的</b>	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する結腸・直腸癌に対するオプジーボとヤーボイの併用投与の有効性及び安全性について検討する。
<b>試験デザイン</b>	多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験
<b>対象</b>	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治療切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者 119例 <sup>*1</sup>
<b>投与方法</b>	オプジーボ3mg/kgとヤーボイ1mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注後、オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。
<b>評価項目</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:奏効率(ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定]、ORRを医師判定による奏効期間(DOR)及び完全奏効(CR)率で特徴付けた。 副次的評価項目:ORR [RECISTガイドライン1.1版に基づく独立画像判定委員会(IRRC)判定]、ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。 探索的評価項目:全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS) <sup>*2</sup> 、奏効に至るまでの期間(TTR) <sup>*2</sup> 、病勢制御率(DCR) <sup>*2</sup> 、標的病変の腫瘍径和の変化率 <sup>*2</sup> 、ベースラインのPD-L1発現と有効性評価項目(ORR、BOR、DCR、PFS及びOS)との関連性等
<b>安全性</b>	有害事象、臨床検査値等
<b>解析計画</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:医師判定による奏効率(ORR)及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した。ORRは奏効期間(DOR)及びCR率により特徴付けることとした。最良総合効果(BOR)は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。 副次的評価項目:IRRCが判定したORRも主要評価項目と同様に評価し、上述と同様にIRRCの判定に基づくDOR及びCR率により特徴付けることとした。 探索的評価項目:全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)は、Kaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその両側95%信頼区間を二重対数変換法に基づいて算出した。また、生存率及び無増悪生存率の集計時点は、6、12、18、24、36、48、60ヵ月時点(無増悪生存率は3、9ヵ月時点も含む)とした。奏効に至るまでの期間(TTR)は、Kaplan-Meier法を用いて解析した。病勢制御率[DCR:CR+PR+SD(≥12週)]及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は、症例ごとの推移図を作成した。PD-L1発現状況別にBOR、ORR及びDCRを評価した。ORR及びDCRに対して、割合及びその95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 サブグループ解析:解析計画の有効性で設定された評価項目(ORR、BOR、DOR、TTR、DCR、PFS及びOS)において規定されたフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(フルオロウラシル、カペシタビン)、オキサリプラチン及びイリノテカン(以下、5-FU/L-OHP/CPT-11)の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。 ORRについては、事前規定された患者背景因子(年齢、性別、ECOG PS、地域、人種、BRAF/KRAS変異状況、リンチ症候群、初回診断から初回投与までの期間、最後のレジメン終了から治療開始までの期間、最後の前治療で進行してから治療開始までの期間、前治療のレジメン数)別に全体集団及び5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。

※1:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む  
※2:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

3)小野薬品工業 / プリストル・マイヤーズ スクイブ: 海外第Ⅱ相(CA209142)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

### 4. 効能又は効果(一部抜粋)

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. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

<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 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

<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>

イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

### 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。  
<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>

7.15 フツ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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

## 試験デザイン

### 再発又は転移性の結腸・直腸癌 119例

MSI-High又はdMMRを有する

1レジメン以上の治療<sup>※1,2</sup>を受け、  
治療中又は治療後に病勢進行  
又は、同治療に不耐性を示した

18歳以上  
ECOG PS:0-1  
測定可能病変有

オブジーボ:3mg/kg 3週ごと  
ヤーボイ :1mg/kg 3週ごと

×  
4回投与

オブジーボ:3mg/kg 2週ごと

病勢進行 (PD)、許容できない  
毒性発現、同意撤回又は  
試験終了まで継続投与

### 主要評価項目

- ORR [医師判定<sup>※3</sup>]
- ORRを医師判定によるDOR及びCR率で特徴付けた

### 副次的評価項目

- ORR [IRRC判定<sup>※3</sup>]
- ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた

### 探索的評価項目

- OS ● PFS<sup>※4</sup> ● TTR<sup>※4</sup> ● DCR<sup>※4</sup>
- 標的病変の腫瘍径和の変化率<sup>※4</sup>
- ベースラインのPD-L1発現と有効性評価項目 (ORR, BOR, DCR, PFS及びOS)との関連性 等

※1:治療は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン(L-OHP)又はイリノテカン(CPT-11)を含む

※2:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0)の症例を1例含む

※3:RECISTガイドライン1.1版に基づく

※4:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

データカットオフ:2017年7月6日

## ● 主な選択基準及び除外基準

### 主な選択基準

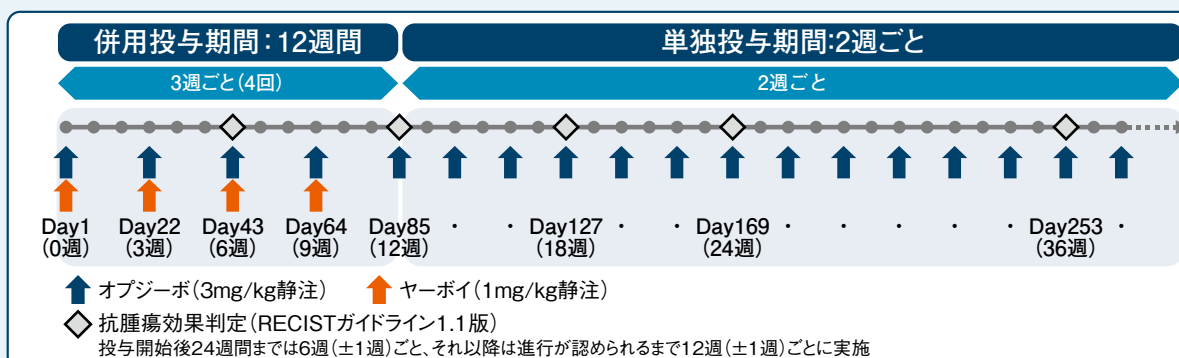
- 1) ECOG PSが0-1の18歳以上の成人男女
- 2) 組織学的に再発又は転移性の結腸・直腸癌であることが確認されている
- 3) 現地の規制に従って認定された検査機関でMSI-High又はdMMRが検出されている
- 4) 治療歴  
再発又は転移性の結腸・直腸癌の場合は以下の基準を満たしていること  
・ 転移病巣に対して、少なくとも以下の薬剤を含む1レジメン以上の治療を受け、治療中もしくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者  
a) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤  
b) オキサリプラチン(L-OHP)又はイリノテカン(CPT-11)  
術後補助療法としてL-OHPによる治療を受けた患者の場合、L-OHPを組み入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行後6か月以内に進行が認められていることが必要
- 5) 症状緩和のための放射線療法は、試験薬投与前2週間以内に完了していること
- 6) スクリーニング期に実施する(試験薬投与前14日までの検査)臨床検査値が以下の基準を満たしていること  
・ 白血球 $\geq 2,000/\mu\text{L}$  ・ 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$  ・ 血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$  ・ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$   
・ 血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍以下又はCockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランスが40mL/分以上  
・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の3倍以下

### 主な除外基準

- 1) 症状を伴う脳転移もしくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- 2) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体<sup>※5</sup>、抗CTLA-4抗体、又はT細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者
- 3) 皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌などの限局的な治療可能な癌を除いて、過去3年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者
- 4) 活動性、既知の自己免疫疾患もしくは自己免疫疾患の疑いのある患者(尋常性白斑、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組み入れ可能)
- 5) 試験薬の投与前14日以内に副腎皮質ステロイド(10mg/日を超えるプレドニゾン<sup>※5</sup>等価量)もしくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者

※5:本邦未承認

## 投与方法



## 患者背景 (全症例、5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

		全症例(119例)	5-FU/L-OHP/CPT-11の 治療歴を有する集団(82例)
性別	男性	70 (58.8%)	51 (62.2%)
	女性	49 (41.2%)	31 (37.8%)
年齢	中央値(範囲)	58.0歳(21~88)	57.5歳(26~88)
	65歳未満	81 (68.1%)	57 (69.5%)
	65歳以上75歳未満	27 (22.7%)	20 (24.4%)
	75歳以上	11 (9.2%)	5 (6.1%)
人種	白人	109 (91.6%)	78 (95.1%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (1.7%)	0
	アジア人	3 (2.5%)	1 (1.2%)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.8%)	0
	その他	4 (3.4%)	3 (3.7%)
ECOG PS	0	54 (45.4%)	39 (47.6%)
	1	65 (54.6%)	43 (52.4%)
病期分類(初診時)	II	14 (11.8%)	9 (11.0%)
	III	52 (43.7%)	36 (43.9%)
	IV	53 (44.5%)	37 (45.1%)
病期分類(試験登録時)	IV	119 (100.0%)	82 (100.0%)
BRAF/KRAS変異状況	BRAF/KRAS野生型	31 (26.1%)	21 (25.6%)
	BRAF変異型	29 (24.4%)	16 (19.5%)
	KRAS変異型	44 (37.0%)	38 (46.3%)
	不明	15 (12.6%)	7 (8.5%)
前治療のレジメン数	0	1 (0.8%) <sup>*1</sup>	0
	1	27 (22.7%)	1 (1.2%)
	2	43 (36.1%)	35 (42.7%)
	3	29 (24.4%)	27 (32.9%)
	≥4	19 (16.0%)	19 (23.2%)
前治療(薬物療法)のレジメン <sup>*2</sup>	オキサリプラチン	111 (93.3%)	82 (100.0%)
	イリノテカン	87 (73.1%)	82 (100.0%)
	フルオロウラシル、カペシタビン	118 (99.2%)	82 (100.0%)
	VEGF阻害薬 <sup>*3</sup>	68 (57.1%)	58 (70.7%)
	EGFR阻害薬 <sup>*4</sup>	35 (29.4%)	29 (35.4%)
	レゴラフェニブ	11 (9.2%)	11 (13.4%)
	トリフルリジン・チピラシル配合薬	2 (1.7%)	2 (2.4%)
	その他(治験薬) <sup>*5</sup>	3 (2.5%)	2 (2.4%)
	その他(化学療法) <sup>*5</sup>	8 (6.7%)	6 (7.3%)
手術歴	あり	113 (95.0%)	77 (93.9%)
	なし	6 (5.0%)	5 (6.1%)
放射線療法歴	あり	20 (16.8%)	17 (20.7%)
	なし	99 (83.2%)	65 (79.3%)

※1: 化学療法を拒否し、試験に登録した症例 ※2: 複数の治療を受けた症例を含む ※3: ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ  
 ※4: セツキシマブ、パニツムマブ ※5: 本邦未承認薬を含む

## 有効性 (全症例)

### ●奏効率 (ORR) [医師判定] [主要評価項目]

奏効率 (ORR) は 54.6% (65/119例<sup>\*1</sup>)、95%信頼区間は [45.2, 63.8]<sup>\*2</sup> でした。

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む ※2: Clopper-Pearson法

#### ・最良総合効果 (BOR) [医師判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能
最良総合効果 (BOR)	4 (3.4%) [0.9, 8.4]	61 (51.3%) [41.9, 60.5]	37 (31.1%)	14 (11.8%)	3 (2.5%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95%信頼区間] は Clopper-Pearson法に基づく

#### ・奏効期間 (DOR) [医師判定]

奏効が認められた65例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達でした。

### ●奏効率 (ORR) [IRRC判定] [副次的評価項目]

奏効率 (ORR) は 48.7% (58/119例<sup>\*1</sup>)、95%信頼区間は [39.5, 58.1]<sup>\*2</sup> でした。

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む ※2: Clopper-Pearson法

#### ・最良総合効果 (BOR) [IRRC判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能	報告なし
最良総合効果 (BOR)	5 (4.2%) [1.4, 9.5]	53 (44.5%) [35.4, 53.9]	39 (32.8%)	17 (14.3%)	4 (3.4%)	1 (0.8%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95%信頼区間] は Clopper-Pearson法に基づく

#### ・奏効期間 (DOR) [IRRC判定]

奏効が認められた58例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達でした。

### ●奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) [医師判定/IRRC判定] [探索的評価項目]

奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC判定
奏効に至るまでの期間 (TTR) 中央値 (範囲)	2.76ヵ月 (1.1~14.0) [奏効 (CR+PR): 65例]	2.76ヵ月 (1.1~11.1) [奏効 (CR+PR): 58例]
病勢制御率 (DCR) <sup>*3</sup> [95%信頼区間] <sup>*2</sup>	79.8% (95/119例 <sup>*1</sup> ) [71.5, 86.6]	79.0% (94/119例 <sup>*1</sup> ) [70.6, 85.9]

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む

※2: Clopper-Pearson法 ※3: DCR = CR + PR + SD (≥12週)

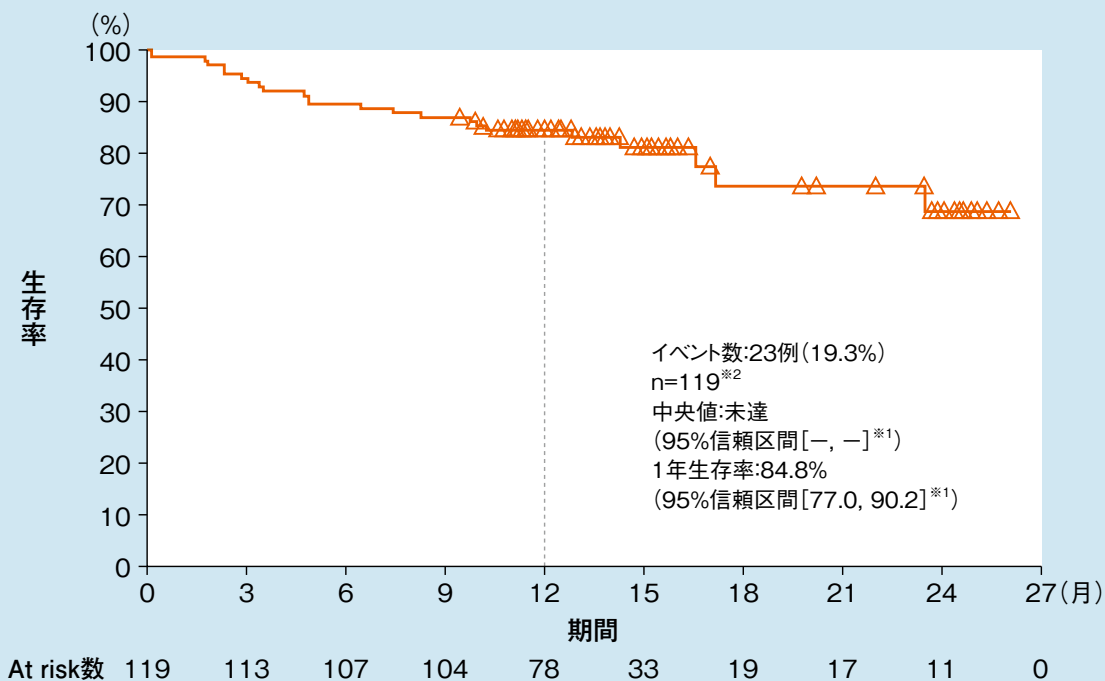
<p>4. 効能又は効果 (一部抜粋) 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋) 〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉</p> <p>5.14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である: <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]</p> <p>5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>6. 用法及び用量 (一部抜粋) 〈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〉</p> <p>イピリムマブ (遺伝子組換え) 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。</p> <p>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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋) 〈効能共通〉</p> <p>7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>〈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〉</p> <p>7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</p>
--	--

●全生存期間(OS) [探索的評価項目]

全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[-, -]<sup>\*1</sup>)でした。

OSの追跡期間中央値は、12.94ヵ月(範囲:0.1~26.1ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)

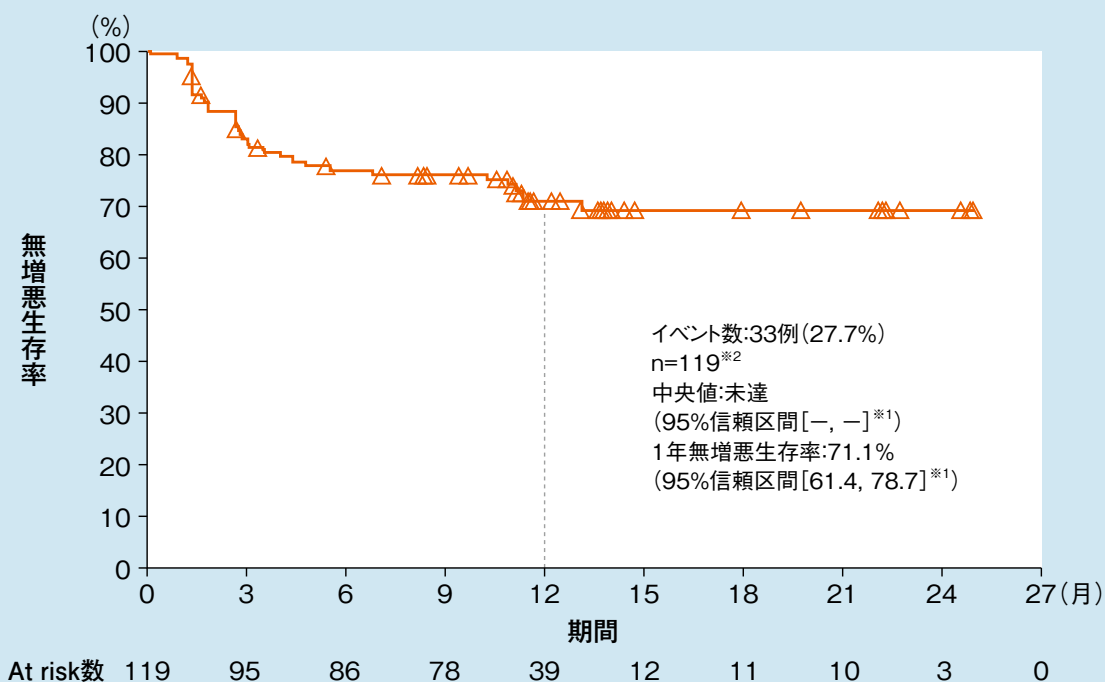


※1:Kaplan-Meier法 ※2:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目]

医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は未達(95%信頼区間[-, -]<sup>\*1</sup>)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(全症例)

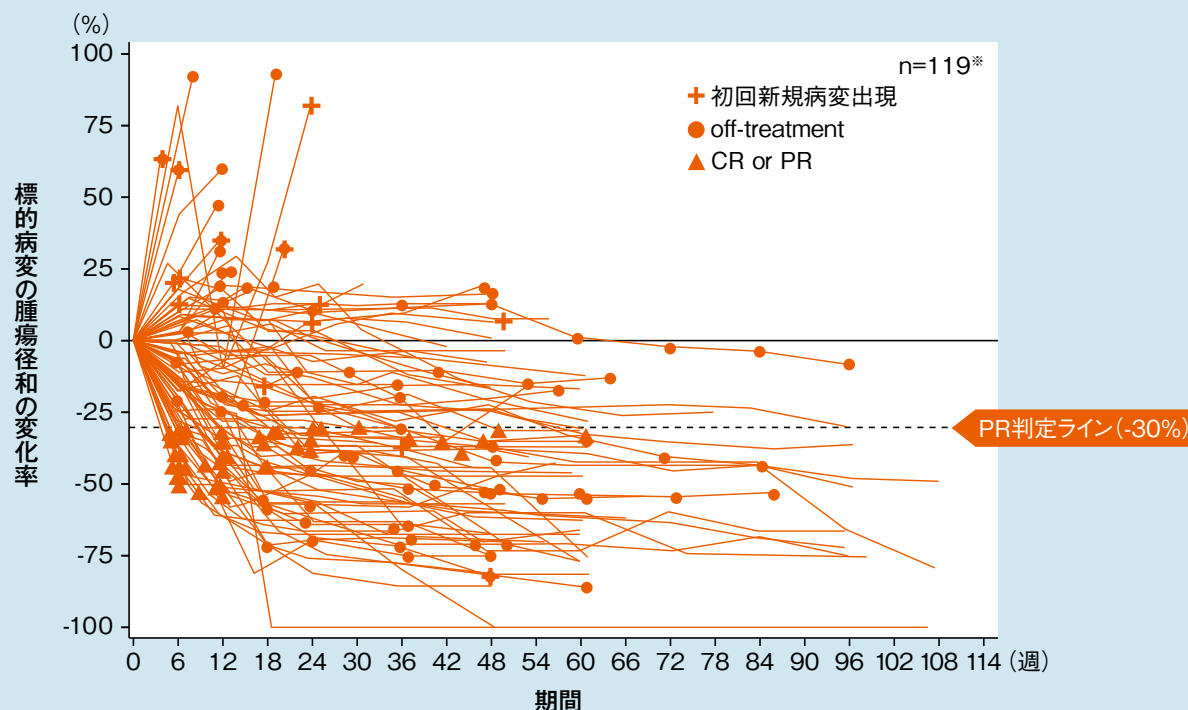


※1:Kaplan-Meier法 ※2:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む

● 標的病変の腫瘍径和の変化率 [医師判定] [探索的評価項目]

腫瘍径和の変化率は下図の通りでした。

● 標的病変の腫瘍径和の変化率



※:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●患者背景別の奏効率 (ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

患者背景別の奏効率 (ORR) は下表の通りでした。

		全症例 (119例* <sup>1</sup> )			全症例 (119例* <sup>1</sup> )
年齢	65歳未満	59.3% (48/81例) [47.8, 70.1]	リンチ症候群	陽性	71.4% (25/35例) [53.7, 85.4]
	65歳以上	44.7% (17/38例) [28.6, 61.7]		陰性	48.4% (15/31例) [30.2, 66.9]
	65歳以上75歳未満	51.9% (14/27例) [31.9, 71.3]		不明	47.2% (25/53例) [33.3, 61.4]
	75歳以上	27.3% (3/11例) [6.0, 61.0]	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	64.7% (22/34例) [46.5, 80.3]
性別	男性	57.1% (40/70例) [44.7, 68.9]		1~2年未満	61.8% (21/34例) [43.6, 77.8]
	女性	51.0% (25/49例) [36.3, 65.6]		2~3年未満	42.9% (9/21例) [21.8, 66.0]
ECOG PS	0	55.6% (30/54例) [41.4, 69.1]	3年以上	43.3% (13/30例) [25.5, 62.6]	
	1	53.8% (35/65例) [41.0, 66.3]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	46.4% (39/84例) [35.5, 57.6]
地域	米国/カナダ	47.1% (16/34例) [29.8, 64.9]		3~6ヵ月	82.4% (14/17例) [56.6, 96.2]
	欧州	56.6% (43/76例) [44.7, 67.9]		>6ヵ月	64.7% (11/17例) [38.3, 85.8]
	その他	6/9例	最後の前治療で 進行してから治療 開始までの期間	<3ヵ月	50.0% (42/84例) [38.9, 61.1]
人種	白人	56.0% (61/109例) [46.1, 65.5]		3~6ヵ月	72.7% (8/11例) [39.0, 94.0]
	その他	1/5例		>6ヵ月	4/8例
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	54.8% (17/31例) [36.0, 72.7]	報告なし	68.8% (11/16例) [41.3, 89.0]	
	BRAF変異型	55.2% (16/29例) [35.7, 73.6]	前治療の レジメン数	1	63.0% (17/27例) [42.4, 80.6]
	KRAS変異型	56.8% (25/44例) [41.0, 71.7]		2	58.1% (25/43例) [42.1, 73.0]
	不明	46.7% (7/15例) [21.3, 73.4]		3	51.7% (15/29例) [32.5, 70.6]
		≥4		36.8% (7/19例) [16.3, 61.6]	

解析対象: 評価可能症例

[95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

\*1: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む

●PD-L1発現状況別の奏効率 (ORR)、病勢制御率 (DCR) [医師判定]

[探索的評価項目]・[サブグループ解析]

ベースライン時、定量可能なPD-L1の発現が認められたのは119例\*<sup>1</sup>中91例(76.5%)であり、PD-L1発現率が1%以上は26例(21.8%)、PD-L1発現率が1%未満は65例(54.6%)でした。また、PD-L1発現率が5%以上は14例(11.8%)、PD-L1発現率が5%未満は77例(64.7%)でした。

ベースライン時のPD-L1発現状況別の奏効率 (ORR) 及び病勢制御率 (DCR) は下表の通りでした。

PD-L1発現状況	カットオフ値1%		カットオフ値5%	
	PD-L1発現≥1% (26例)	PD-L1発現<1% (65例)	PD-L1発現≥5% (14例)	PD-L1発現<5% (77例)
奏効率 (ORR) [95%信頼区間] * <sup>2</sup>	53.8% (14/26例) [33.4, 73.4]	52.3% (34/65例) [39.5, 64.9]	78.6% (11/14例) [49.2, 95.3]	48.1% (37/77例) [36.5, 59.7]
最良総合効果 (BOR)、例数 (%)				
CR	1 (3.8%)	0	1 (7.1%)	0
PR	13 (50.0%)	34 (52.3%)	10 (71.4%)	37 (48.1%)
SD	8 (30.8%)	20 (30.8%)	2 (14.3%)	26 (33.8%)
PD	3 (11.5%)	9 (13.8%)	1 (7.1%)	11 (14.3%)
評価不能	1 (3.8%)	2 (3.1%)	0	3 (3.9%)
病勢制御率 (DCR) * <sup>3</sup> [95%信頼区間] * <sup>2</sup>	76.9% (20/26例) [56.4, 91.0]	78.5% (51/65例) [66.5, 87.7]	92.9% (13/14例) [66.1, 99.8]	75.3% (58/77例) [64.2, 84.4]

\*1: 化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む

\*2: Clopper-Pearson法

\*3: DCR=CR+PR+SD(≥12週)

## 有効性 (5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

- 奏効率(ORR)[医師判定][主要評価項目・サブグループ解析]/[IRRC判定][副次的評価項目・サブグループ解析]
- ・最良総合効果(BOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において医師判定による奏効率(ORR)は52.4%(43/82例)、95%信頼区間は[41.1, 63.6]<sup>\*1</sup>、IRRC判定によるORRは46.3%(38/82例)、95%信頼区間は[35.3, 57.7]<sup>\*1</sup>でした。

	医師判定	IRRC判定
奏効率(ORR) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	52.4%(43/82例) [41.1, 63.6]	46.3%(38/82例) [35.3, 57.7]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	2(2.4%) [0.3, 8.5]	3(3.7%) [0.8, 10.3]
PR [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	41(50.0%) [38.7, 61.3]	35(42.7%) [31.8, 54.1]
SD	28(34.1%)	31(37.8%)
PD	8(9.8%)	8(9.8%)
評価不能	3(3.7%)	4(4.9%)
報告なし	0	1(1.2%)

解析対象:評価可能症例 ※1:Clopper-Pearson法

- ・奏効期間(DOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団における奏効期間(DOR)は、下表の通りでした。

	医師判定 奏効例(43例)	IRRC判定 奏効例(38例)
奏効期間(DOR) 中央値(範囲)、月	未達 (1.0+ ~ 21.8+)	未達 (1.9 ~ 23.2+)

- 奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR) [医師判定/IRRC判定]
- 【探索的評価項目・サブグループ解析】

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR)は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC判定
奏効に至るまでの期間(TTR) 中央値(範囲)	2.76ヵ月(1.3~14.0) [奏効(CR+PR):43例]	3.33ヵ月(1.3~11.1) [奏効(CR+PR):38例]
病勢制御率(DCR) <sup>*2</sup> [95%信頼区間] <sup>*3</sup>	81.7%(67/82例) [71.6, 89.4]	80.5%(66/82例) [70.3, 88.4]

※2:DCR=CR+PR+SD(≥12週)

※3:Clopper-Pearson法

### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

### 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。

〈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〉

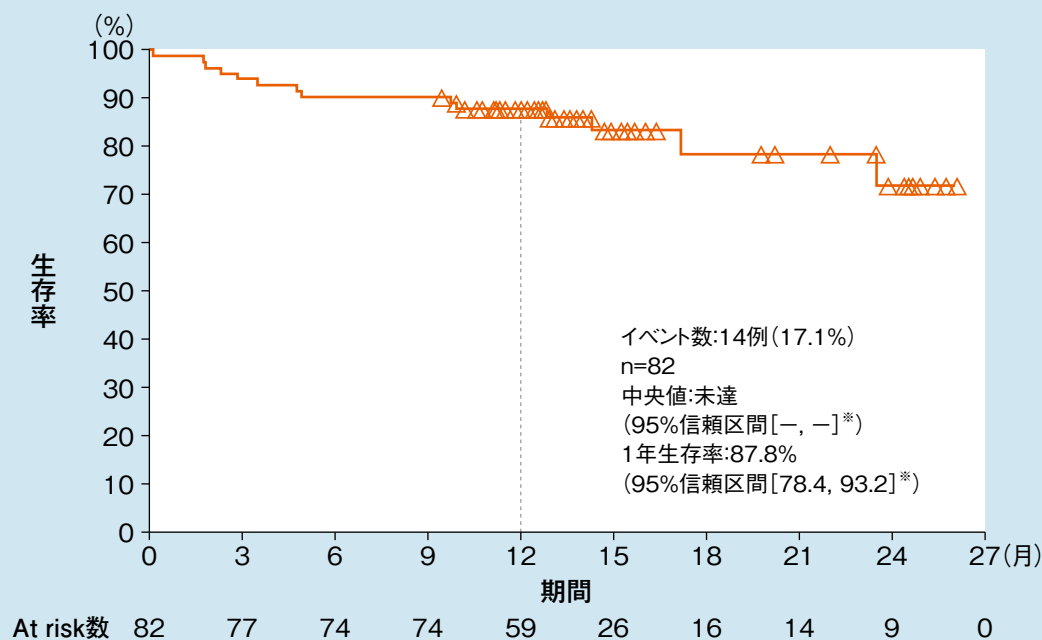
7.15 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●全生存期間(OS) [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[-, -]\*)でした。

OSの追跡期間中央値は、13.11ヵ月(範囲:0.1~26.1ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

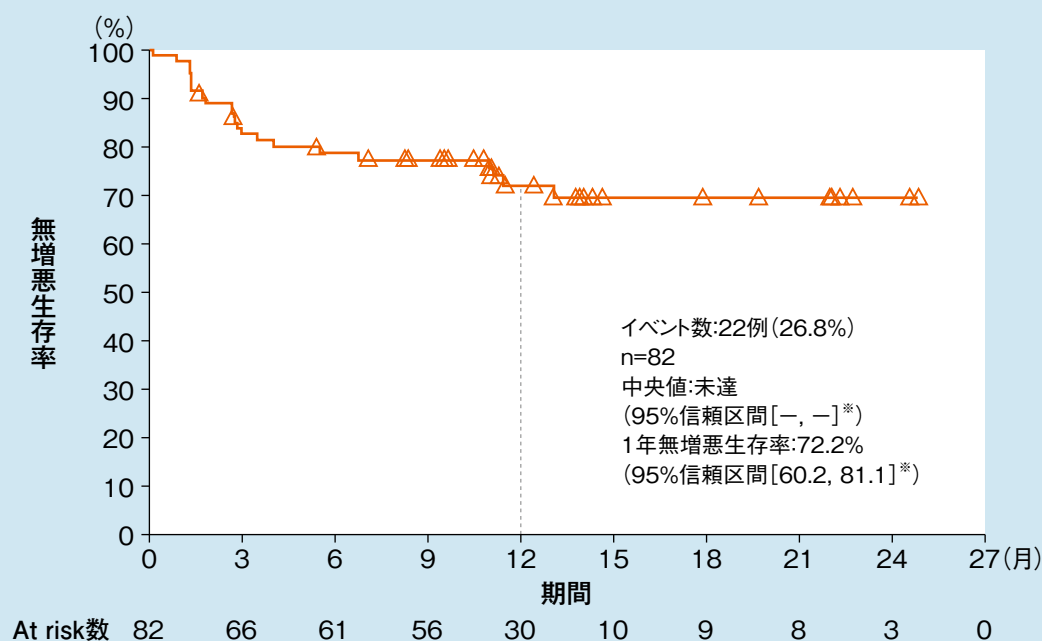


※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は未達(95%信頼区間[-, -]\*)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)



※:Kaplan-Meier法

### ●患者背景別の奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、患者背景別の奏効率(ORR)は下表の通りでした。

		5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(82例)			5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(82例)
年齢	65歳未満	59.6% (34/57例) [45.8, 72.4]	リンチ症候群	陽性	73.1% (19/26例) [52.2, 88.4]
	65歳以上	36.0% (9/25例) [18.0, 57.5]		陰性	40.9% (9/22例) [20.7, 63.6]
	65歳以上75歳未満	40.0% (8/20例) [19.1, 63.9]		不明	44.1% (15/34例) [27.2, 62.1]
	75歳以上	1/5例	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	80.0% (8/10例) [44.4, 97.5]
性別	男性	56.9% (29/51例) [42.2, 70.7]		1~2年未満	63.0% (17/27例) [42.4, 80.6]
	女性	45.2% (14/31例) [27.3, 64.0]		2~3年未満	38.9% (7/18例) [17.3, 64.3]
ECOG PS	0	51.3% (20/39例) [34.8, 67.6]		3年以上	40.7% (11/27例) [22.4, 61.2]
	1	53.5% (23/43例) [37.7, 68.8]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	49.2% (31/63例) [36.4, 62.1]
地域	米国/カナダ	38.1% (8/21例) [18.1, 61.6]		3~6ヵ月	6/8例
	欧州	55.4% (31/56例) [41.5, 68.7]		>6ヵ月	54.5% (6/11例) [23.4, 83.3]
	その他	4/5例	最後の前治療で 進行してから治療 開始までの期間	<3ヵ月	50.0% (30/60例) [36.8, 63.2]
人種	白人	53.8% (42/78例) [42.2, 65.2]		3~6ヵ月	6/9例
	その他	1/3例		>6ヵ月	3/6例
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	42.9% (9/21例) [21.8, 66.0]	報告なし	4/7例	
	BRAF変異型	56.3% (9/16例) [29.9, 80.2]	前治療の レジメン数	1	0/1例
	KRAS変異型	57.9% (22/38例) [40.8, 73.7]		2	60.0% (21/35例) [42.1, 76.1]
	不明	3/7例		3	55.6% (15/27例) [35.3, 74.5]
		≥4		36.8% (7/19例) [16.3, 61.6]	

解析対象:評価可能症例  
[95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

#### 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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

## 安全性 (全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用は73.1% (87/119例\*)に認められました。

主な副作用 (10%以上) は、下痢21.8% (26例)、疲労17.6% (21例)、そう痒症16.8% (20例)、発熱15.1% (18例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加14.3% (17例)、甲状腺機能低下症13.4% (16例)、悪心12.6% (15例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加11.8% (14例)、甲状腺機能亢進症及び発疹各10.9% (13例) でした。

重篤な副作用は22.7% (27例)に認められ、主なもの (1%以上) は、大腸炎及び発熱各2.5% (3例)、腹痛、トランスアミナーゼ上昇、貧血及び急性腎障害各1.7% (2例) でした。

投与中止に至った副作用は12.6% (15例)に認められ、主なもの (1%以上) は、自己免疫性肝炎及び急性腎障害各1.7% (2例) でした。

なお、本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

\*:化学療法を拒否した (前治療レジメン数0の) 症例を1例含む

## 5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
全副作用	87 (73.1)	38 (31.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	18 (15.1)	
疲労	21 (17.6)	2 (1.7)
無力症	6 (5.0)	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	6 (5.0)	
胃腸障害		
下痢	26 (21.8)	2 (1.7)
悪心	15 (12.6)	1 (0.8)
腹痛	8 (6.7)	2 (1.7)
嘔吐	8 (6.7)	1 (0.8)
口内乾燥	6 (5.0)	
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	17 (14.3)	9 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (11.8)	8 (6.7)
リパーゼ増加	10 (8.4)	5 (4.2)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	20 (16.8)	2 (1.7)
発疹	13 (10.9)	2 (1.7)
皮膚乾燥	8 (6.7)	
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (5.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害		
食欲減退	10 (8.4)	1 (0.8)
神経系障害		
頭痛	7 (5.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	6 (5.0)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 (6.7)	3 (2.5)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	16 (13.4)	1 (0.8)
甲状腺機能亢進症	13 (10.9)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0/20.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「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、試験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

オプジーボ、ヤーボイ併用投与に関連する留意すべき副作用\*は下表の通りでした。

留意すべき副作用一覧

\*留意すべき副作用: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

	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
内分泌障害	30 (25.2)	6 (5.0)	肺毒性	6 (5.0)	1 (0.8)
甲状腺障害	24 (20.2)	3 (2.5)	肺臓炎	6 (5.0)	1 (0.8)
甲状腺機能低下症	16 (13.4)	1 (0.8)	腎毒性	6 (5.0)	2 (1.7)
甲状腺機能亢進症	13 (10.9)	0	血中クレアチニン増加	4 (3.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (2.5)	0	急性腎障害	2 (1.7)	2 (1.7)
甲状腺炎	3 (2.5)	1 (0.8)	皮膚毒性	34 (28.6)	5 (4.2)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	そう痒症	20 (16.8)	2 (1.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	0	発疹	13 (10.9)	2 (1.7)
遊離サイロキシン減少	1 (0.8)	0	斑状丘疹状皮疹	4 (3.4)	0
副腎障害	6 (5.0)	1 (0.8)	紅斑性皮疹	3 (2.5)	0
副腎機能不全	5 (4.2)	0	湿疹	2 (1.7)	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.8)	1 (0.8)	紅斑	2 (1.7)	0
下垂体障害	3 (2.5)	2 (1.7)	光線過敏性反応	2 (1.7)	0
下垂体炎	3 (2.5)	2 (1.7)	全身性皮疹	2 (1.7)	1 (0.8)
下垂体機能低下症	1 (0.8)	0	そう痒性皮疹	2 (1.7)	0
胃腸毒性	27 (22.7)	4 (3.4)	皮膚炎	1 (0.8)	0
下痢	26 (21.8)	2 (1.7)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	0
大腸炎	3 (2.5)	3 (2.5)	全身そう痒症	1 (0.8)	0
肝毒性	23 (19.3)	13 (10.9)	乾癬	1 (0.8)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (14.3)	9 (7.6)	斑状皮疹	1 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (11.8)	8 (6.7)	皮膚色素減少	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	4 (3.4)	4 (3.4)	皮膚刺激	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	3 (2.5)	1 (0.8)	過敏症/Infusion reaction	4 (3.4)	0
自己免疫性肝炎	2 (1.7)	2 (1.7)	注入に伴う反応	3 (2.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)	0	過敏症	1 (0.8)	0
肝炎	1 (0.8)	1 (0.8)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0/20.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「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、試験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

臨床成績

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

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。

〈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〉

7.15 フツ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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

一部承認外の効能又は効果、用法及び用量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。

## 海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (海外データ)<sup>4)</sup> ＜オプジーボ単独療法コホート(二次治療以降)＞

<b>目的</b>	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌に対するオプジーボの有効性及び安全性について検討する。
<b>試験デザイン</b>	多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験
<b>対象</b>	フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMRを有する結腸・直腸癌患者 74例 <sup>*1</sup>
<b>投与方法</b>	オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で60分かけて点滴静注した。
<b>評価項目</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:奏効率 (ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定]、ORRを医師判定による奏効期間 (DOR) 及び完全奏効 (CR) 率で特徴付けた。 副次的評価項目:ORR [RECISTガイドライン1.1版に基づく独立画像判定委員会 (IRRC) 判定]、ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。 探索的評価項目:全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) <sup>*2</sup> 、奏効に至るまでの期間 (TTR) <sup>*2</sup> 、病勢制御率 (DCR) <sup>*2</sup> 、標的病変の腫瘍径和の変化率 <sup>*2</sup> 、ベースラインのPD-L1発現と有効性評価項目 (ORR、BOR、DCR、PFS及びOS) との関連性等 <b>安全性</b> 有害事象、臨床検査値等

<b>解析計画</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:医師判定による奏効率 (ORR) 及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した。ORRは奏効期間 (DOR) 及びCR率により特徴付けることとした。最良総合効果 (BOR) は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。 副次的評価項目:IRRCが判定したORRも主要評価項目と同様に評価し、上述と同様にIRRCの判定に基づくDOR及びCR率により特徴付けることとした。 探索的評価項目:全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) は、Kaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその両側95%信頼区間を二重対数変換法に基づいて算出した。また、生存率及び無増悪生存率の集計時点は、6、12、18、24、36、48、60ヵ月時点 (無増悪生存率は3、9ヵ月時点も含む) とした。奏効に至るまでの期間 (TTR) は、Kaplan-Meier法を用いて解析した。病勢制御率 [DCR:CR+PR+SD (≥12週)] 及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は、症例ごとの推移図を作成した。PD-L1発現状況別にBOR、ORR及びDCRを評価した。ORR及びDCRに対して、割合及びその95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 サブグループ解析:解析計画の有効性で設定された評価項目 (ORR、BOR、DOR、TTR、DCR、PFS及びOS) において規定されたフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (フルオロウラシル、カベシタビン)、オキサリプラチン及びイリノテカン (以下、5-FU/L-OHP/CPT-11) の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。ORRについては、事前規定された患者背景因子 (年齢、性別、ECOG PS、地域、人種、 <i>BRAF</i> / <i>KRAS</i> 変異状況、リンチ症候群、初回診断から初回投与までの期間、最後のレジメン終了から治療開始までの期間、最後の前治療で進行してから治療開始までの期間、前治療のレジメン数) 別に全体集団及び5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。
-------------	---

\*1:化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

\*2:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

4) 小野薬品工業:海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

### 4. 効能又は効果 (一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

### 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イビリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

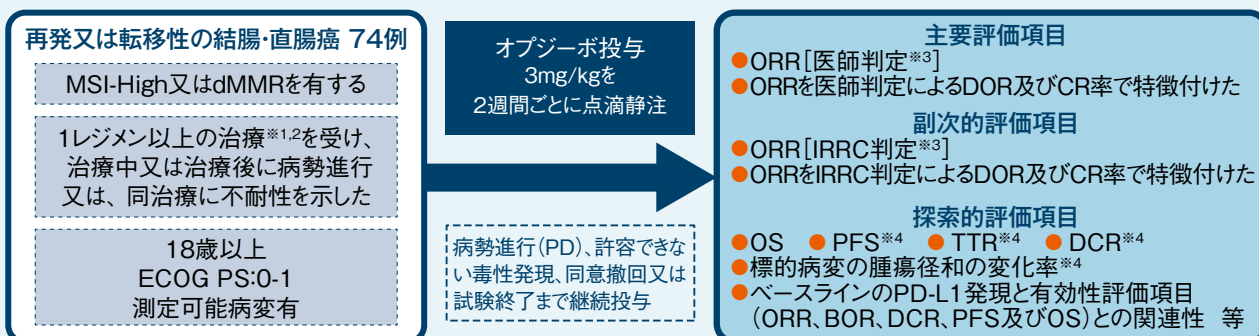
### 7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋) 〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈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〉

7.15 フツ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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

## 試験デザイン



※1:治療は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン (L-OHP) 又はイリノテカン (CPT-11) を含む  
 ※2:化学療法を拒否した (前治療レジメン数0の) 症例を1例含む (本邦では、Opジーボ単独療法適応外)  
 ※3:RECISTガイドライン1.1版に基づく ※4:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

データカットオフ:2016年8月10日

### ● 主な選択基準及び除外基準

#### 主な選択基準

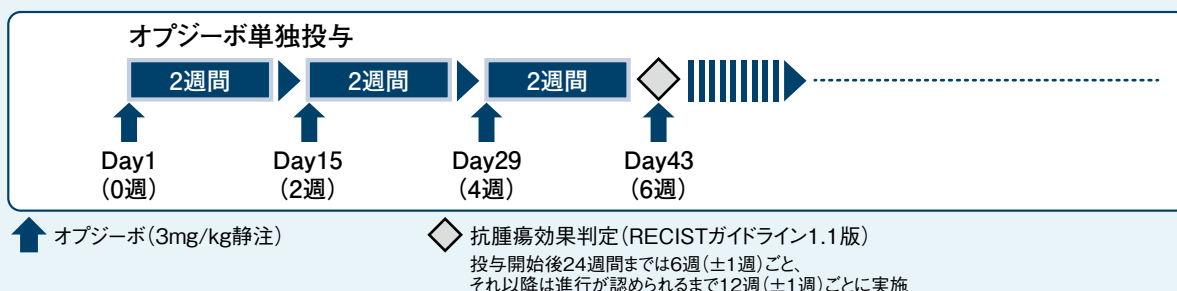
- 1) ECOG PSが0-1の18歳以上の成人男女
- 2) 組織学的に再発又は転移性の結腸・直腸癌であることが確認されている
- 3) 現地の規制に従って認定された検査機関でMSI-High又はdMMRが検出されている
- 4) 治療歴  
再発又は転移性の結腸・直腸癌の場合は以下の基準を満たしていること  
  - ・ 転移病巣に対して、少なくとも以下の薬剤を含む1レジメン以上の治療を受け、治療中もしくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者
  - a) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
  - b) オキサリプラチン (L-OHP) 又はイリノテカン (CPT-11)
 術後補助療法としてL-OHPによる治療を受けた患者の場合、L-OHPを組み入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行後6ヵ月以内に進行が認められていることが必要
- 5) 症状緩和のための放射線療法は、治験薬投与前2週間以内に完了していること
- 6) スクリーニング期に実施する (治験薬投与前14日までの検査) 臨床検査値が以下の基準を満たしていること  
  - ・ 白血球 $\geq 2,000/\mu\text{L}$  ・ 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$  ・ 血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$  ・ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
  - ・ 血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍以下又はCockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランスが40mL/分以上
  - ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の3倍以下

#### 主な除外基準

- 1) 症状を伴う脳転移もしくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- 2) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体<sup>※5</sup>、抗CTLA-4抗体、又はT細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者
- 3) 皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌などの限局的な治療可能な癌を除いて、過去3年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者
- 4) 活動性、既知の自己免疫疾患もしくは自己免疫疾患の疑いのある患者 (尋常性白斑、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組み入れ可能)
- 5) 治験薬の投与前14日以内に副腎皮質ステロイド (10mg/日を超えるプレドニゾン<sup>※5</sup>等価量) もしくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者

※5:本邦未承認

## 投与方法



患者背景 (全症例、5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

		全症例 (74例)	5-FU/L-OHP/CPT-11の 治療歴を有する集団 (53例)
性別	男性	44 (59.5%)	30 (56.6%)
	女性	30 (40.5%)	23 (43.4%)
年齢	中央値 (範囲)	52.5歳 (26~79)	53.0歳 (26~79)
	65歳未満	57 (77.0%)	42 (79.2%)
	65歳以上75歳未満	13 (17.6%)	8 (15.1%)
	75歳以上	4 (5.4%)	3 (5.7%)
人種	白人	65 (87.8%)	45 (84.9%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (9.5%)	6 (11.3%)
	アジア人	1 (1.4%)	1 (1.9%)
	その他	1 (1.4%)	1 (1.9%)
ECOG PS	0	32 (43.2%)	21 (39.6%)
	1	41 (55.4%)	31 (58.5%)
	3 <sup>*1</sup>	1 (1.4%)	1 (1.9%)
病期分類 (初診時)	I	2 (2.7%)	2 (3.8%)
	II	13 (17.6%)	10 (18.9%)
	III	26 (35.1%)	19 (35.8%)
	IV	33 (44.6%)	22 (41.5%)
BRAF/KRAS変異状況	BRAF/KRAS野生型	28 (37.8%)	19 (35.8%)
	BRAF変異型	12 (16.2%)	6 (11.3%)
	KRAS変異型	26 (35.1%)	22 (41.5%)
	不明	8 (10.8%)	6 (11.3%)
施設での検査方法	PCR	22 (29.7%)	17 (32.1%)
	IHC	40 (54.1%)	25 (47.2%)
	PCR/IHC	12 (16.2%)	11 (20.8%)
施設での検査結果	MSI-High	73 (98.6%)	52 (98.1%)
	MSI-High/MSS <sup>**2</sup>	1 (1.4%)	1 (1.9%)
前治療のレジメン数	0	1 (1.4%) <sup>**3</sup>	0
	1	11 (14.9%)	1 (1.9%)
	2	22 (29.7%)	15 (28.3%)
	3	22 (29.7%)	19 (35.8%)
	≥ 4	18 (24.3%)	18 (34.0%)
前治療 (薬物療法) のレジメン <sup>**4</sup>	オキサリプラチン	71 (95.9%)	53 (100.0%)
	イリノテカン	55 (74.3%)	53 (100.0%)
	フルオロウラシル、カペシタビン	73 (98.6%)	53 (100.0%)
	VEGF阻害薬 <sup>**5</sup>	57 (77.0%)	45 (84.9%)
	EGFR阻害薬 <sup>**6</sup>	31 (41.9%)	27 (50.9%)
	レゴラフェニブ	12 (16.2%)	12 (22.6%)
	その他 (治験薬) <sup>**7</sup>	6 (8.1%)	5 (9.4%)
	その他 (化学療法) <sup>**7</sup>	5 (6.8%)	4 (7.5%)
手術歴	あり <sup>**8</sup>	74 (100.0%)	53 (100.0%)
放射線療法歴	あり	27 (36.5%)	23 (43.4%)
	なし	47 (63.5%)	30 (56.6%)

※1:スクリーニング時はPS 1であった ※2:施設検査では、MSI-Highとみなされた  
 ※3:化学療法を拒否し、試験に登録した症例。本邦では、オプジーボ単独療法適応外 ※4:複数の治療を受けた症例を含む  
 ※5:ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ ※6:セツキシマブ、パニツムマブ ※7:本邦未承認薬を含む ※8:腫瘍生検を含む

## 有効性 (全症例)

### ●奏効率 (ORR) [医師判定] [主要評価項目]

奏効率 (ORR) は 31.1% (23/74例<sup>\*1</sup>)、95%信頼区間は [20.8, 42.9]<sup>\*2</sup> でした。

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外) ※2: Clopper-Pearson法

### ・最良総合効果 (BOR) [医師判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能
最良総合効果 (BOR)	0 [0.0, 4.9]	23 (31.1%) [20.8, 42.9]	29 (39.2%) <sup>*3</sup>	18 (24.3%)	4 (5.4%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95%信頼区間] は Clopper-Pearson法に基づく

※3: 医師判定による最良総合効果はSDであったが、治験薬投与開始から12週間持続しなかった症例が1例含まれる。この症例はDCR [CR+PR+SD (≥12週)] の算出には含まれなかった

### ・奏効期間 (DOR) [医師判定]

奏効が認められた23例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達 (95%信頼区間 [6.83, -]<sup>\*4</sup>) でした。

※4: Kaplan-Meier法

### ●奏効率 (ORR) [IRRC判定] [副次的評価項目]

奏効率 (ORR) は 27.0% (20/74例<sup>\*1</sup>)、95%信頼区間は [17.4, 38.6]<sup>\*2</sup> でした。

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外) ※2: Clopper-Pearson法

### ・最良総合効果 (BOR) [IRRC判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能	報告なし
最良総合効果 (BOR)	2 (2.7%) [0.3, 9.4]	18 (24.3%) [15.1, 35.7]	28 (37.8%)	20 (27.0%)	5 (6.8%)	1 (1.4%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95%信頼区間] は Clopper-Pearson法に基づく

### ・奏効期間 (DOR) [IRRC判定]

奏効が認められた20例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達でした。

### ●奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) [医師判定/IRRC判定] [探索的評価項目]

奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC判定
奏効に至るまでの期間 (TTR) 中央値 (範囲)	2.76ヵ月 (1.2~16.1) [奏効 (CR+PR): 23例]	2.71ヵ月 (1.2~17.7) [奏効 (CR+PR): 20例]
病勢制御率 (DCR) <sup>*5</sup> [95%信頼区間] <sup>*2</sup>	68.9% (51/74例 <sup>*1</sup> ) [57.1, 79.2]	62.2% (46/74例 <sup>*1</sup> ) [50.1, 73.2]

※1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

※2: Clopper-Pearson法 ※5: DCR=CR+PR+SD (≥12週)

#### 4. 効能又は効果 (一部抜粋)

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

#### 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

#### 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。  
〈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〉

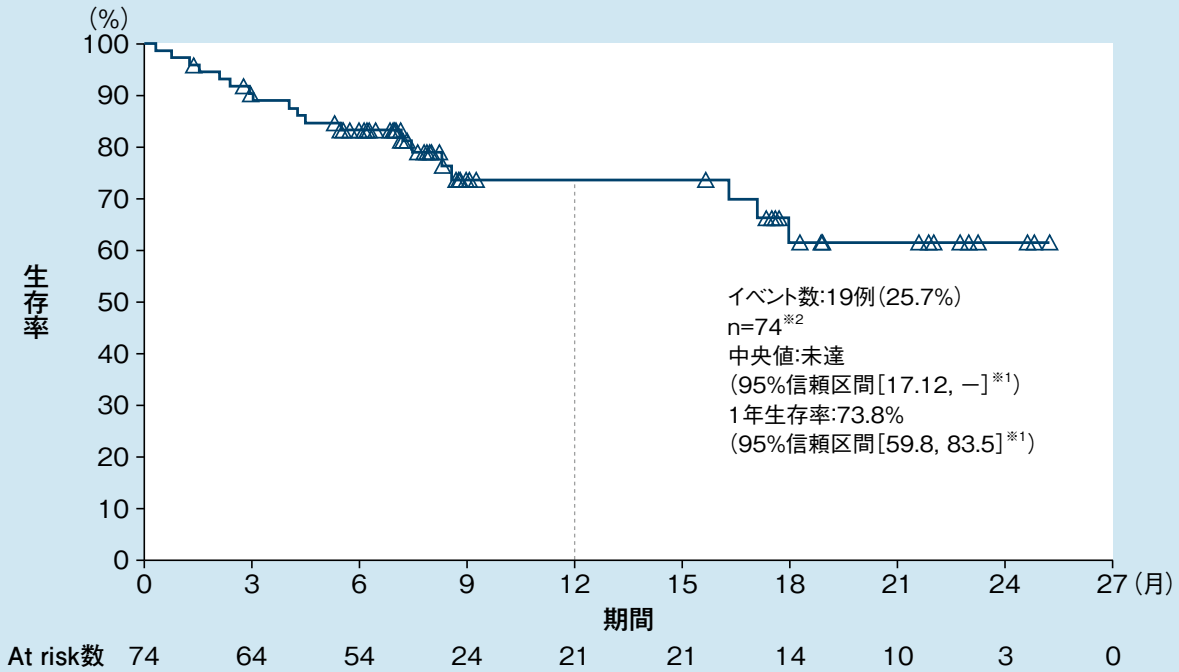
7.15 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●全生存期間(OS) [探索的評価項目]

全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[17.12, -]<sup>\*1</sup>)でした。

OSの追跡期間中央値は、7.41ヵ月(範囲:0.3~25.3ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)

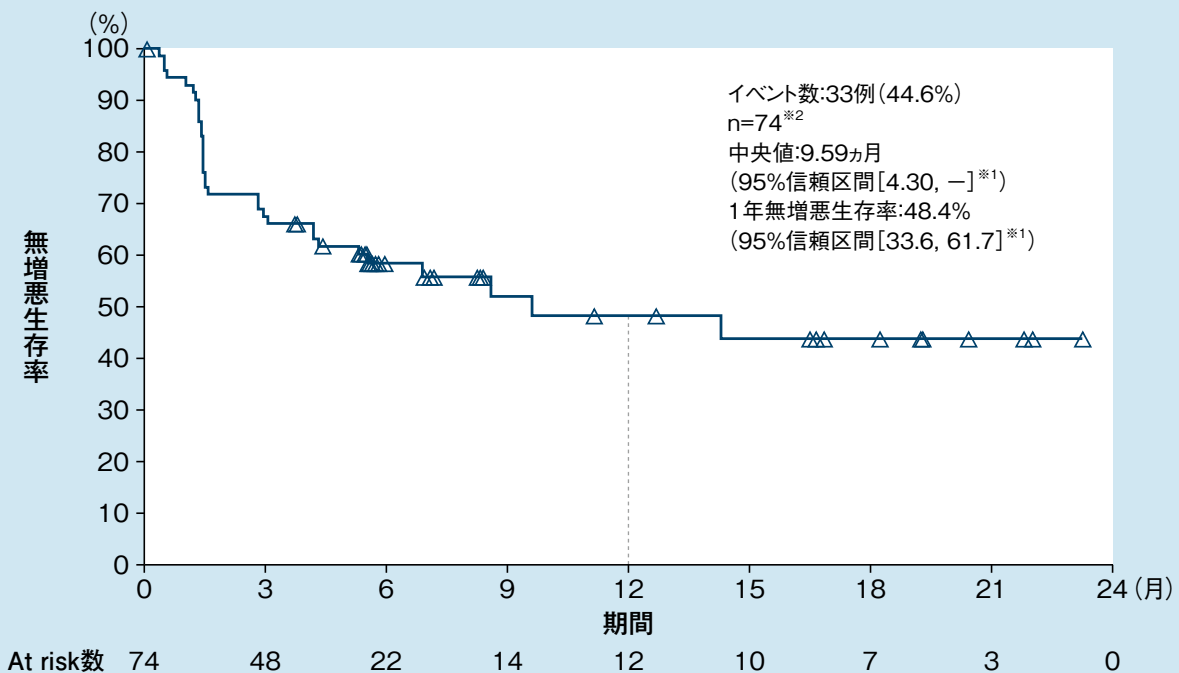


※1:Kaplan-Meier法 ※2:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目]

医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は9.59ヵ月(95%信頼区間[4.30, -]<sup>\*1</sup>)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(全症例)

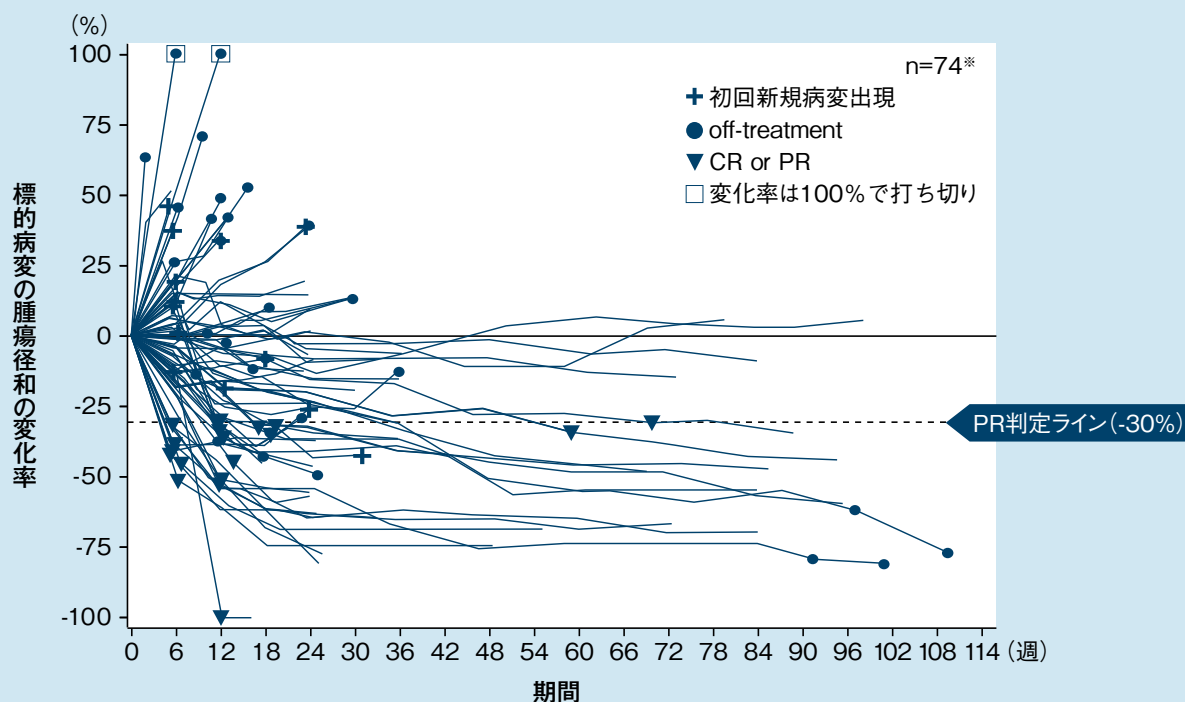


※1:Kaplan-Meier法 ※2:化学療法を拒否した(前治療レジメン数0の)症例を1例含む(本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

● 標的病変の腫瘍径和の変化率 [医師判定] [探索的評価項目]

腫瘍径和の変化率は下図の通りでした。

● 標的病変の腫瘍径和の変化率



※: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0の) 症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●患者背景別の奏効率 (ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

患者背景別の奏効率 (ORR) は下表の通りでした。

		全症例 (74例 <sup>*1</sup> )			全症例 (74例 <sup>*1</sup> )
年齢	65歳未満	33.3% (19/57例) [21.4, 47.1]	リンチ症候群	陽性	34.8% (8/23例) [16.4, 57.3]
	65歳以上	23.5% (4/17例) [6.8, 49.9]		陰性	30.8% (8/26例) [14.3, 51.8]
	65歳以上75歳未満	15.4% (2/13例) [1.9, 45.4]		不明	28.0% (7/25例) [12.1, 49.4]
性別	男性	36.4% (16/44例) [22.4, 52.2]	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	50.0% (5/10例) [18.7, 81.3]
	女性	23.3% (7/30例) [9.9, 42.3]		1~2年未満	34.5% (10/29例) [17.9, 54.3]
ECOG PS	0	37.5% (12/32例) [21.1, 56.3]		2~3年未満	27.3% (3/11例) [6.0, 61.0]
	1	26.2% (11/42例) [13.9, 42.0]		3年以上	20.8% (5/24例) [7.1, 42.2]
地域	米国/カナダ	35.5% (11/31例) [19.2, 54.6]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	27.1% (13/48例) [15.3, 41.8]
	欧州	30.8% (12/39例) [17.0, 47.6]		3~6ヵ月	3/8例
人種	白人	29.2% (19/65例) [18.6, 41.8]		>6ヵ月	35.3% (6/17例) [14.2, 61.7]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	3/7例	前治療の レジメン数	1	54.5% (6/11例) [23.4, 83.3]
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	42.9% (12/28例) [24.5, 62.8]		2	36.4% (8/22例) [17.2, 59.3]
	BRAF変異型	25.0% (3/12例) [5.5, 57.2]		3	22.7% (5/22例) [7.8, 45.4]
	KRAS変異型	26.9% (7/26例) [11.6, 47.8]		≥4	16.7% (3/18例) [3.6, 41.4]
	不明	1/8例			

解析対象: 評価可能症例 [95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

\*1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

●PD-L1発現状況別の奏効率 (ORR)、病勢制御率 (DCR) [医師判定]

[探索的評価項目]・[サブグループ解析]

ベースライン時、定量可能なPD-L1の発現が認められたのは74例<sup>\*1</sup>中66例 (89.2%) であり、PD-L1発現率が1%以上は21例 (28.4%)、PD-L1発現率が1%未満は45例 (60.8%) でした。また、PD-L1発現率が5%以上は11例 (14.9%)、PD-L1発現率が5%未満は55例 (74.3%) でした。

ベースライン時のPD-L1発現状況別の奏効率 (ORR) 及び病勢制御率 (DCR) は下表の通りでした。

PD-L1発現状況	カットオフ値1%		カットオフ値5%	
	PD-L1発現≥1% (21例)	PD-L1発現<1% (45例)	PD-L1発現≥5% (11例)	PD-L1発現<5% (55例)
奏効率 (ORR) [95%信頼区間] <sup>*2</sup>	28.6% (6/21例) [11.3, 52.2]	28.9% (13/45例) [16.4, 44.3]	27.3% (3/11例) [6.0, 61.0]	29.1% (16/55例) [17.6, 42.9]
最良総合効果 (BOR)、例数 (%)				
CR	0	0	0	0
PR	6 (28.6%)	13 (28.9%)	3 (27.3%)	16 (29.1%)
SD	5 (23.8%)	21 (46.7%)	3 (27.3%)	23 (41.8%)
PD	9 (42.9%)	8 (17.8%)	4 (36.4%)	13 (23.6%)
評価不能	1 (4.8%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	3 (5.5%)
病勢制御率 (DCR) <sup>*3</sup> [95%信頼区間] <sup>*2</sup>	52.4% (11/21例) [29.8, 74.3]	73.3% (33/45例) [58.1, 85.4]	54.5% (6/11例) [23.4, 83.3]	69.1% (38/55例) [55.2, 80.9]

\*1: 化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

\*2: Clopper-Pearson法      \*3: DCR=CR+PR+SD (≥12週)

## 有効性 (5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

- 奏効率(ORR)[医師判定][主要評価項目・サブグループ解析]/[IRRC判定][副次的評価項目・サブグループ解析]
- ・最良総合効果(BOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において医師判定による奏効率(ORR)は26.4%(14/53例)、95%信頼区間は[15.3, 40.3]<sup>\*1</sup>、IRRC判定によるORRは22.6%(12/53例)、95%信頼区間は[12.3, 36.2]<sup>\*1</sup>でした。

	医師判定	IRRC判定
奏効率(ORR) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	26.4%(14/53例) [15.3, 40.3]	22.6%(12/53例) [12.3, 36.2]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	0 [0.0, 6.7]	1(1.9%) [0.0, 10.1]
PR [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	14(26.4%) [15.3, 40.3]	11(20.8%) [10.8, 34.1]
SD	20(37.7%) <sup>*2</sup>	19(35.8%)
PD	15(28.3%)	17(32.1%)
評価不能	4(7.5%)	4(7.5%)
報告なし	0	1(1.9%)

解析対象:評価可能症例 ※1:Clopper-Pearson法 ※2:医師判定による最良総合効果はSDであったが、試験薬投与開始から12週間持続しなかった症例が1例含まれる。この症例はDCR[CR+PR+SD(≥12週)]の算出には含まれなかった

- ・奏効期間(DOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団における奏効期間(DOR)は、下表の通りでした。

	医師判定 奏効例(14例)	IRRC判定 奏効例(12例)
奏効期間(DOR) 中央値(範囲)、月	未達 (1.0+ ~ 17.9+)	未達 (1.8+ ~ 16.6+)

- 奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR) [医師判定/IRRC判定]

[探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR)は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC判定
奏効に至るまでの期間(TTR) 中央値(範囲)	2.81ヵ月(1.2~16.1) [奏効(CR+PR):14例]	2.79ヵ月(1.2~17.7) [奏効(CR+PR):12例]
病勢制御率(DCR) <sup>*3</sup> [95%信頼区間] <sup>*4</sup>	62.3%(33/53例) [47.9, 75.2]	56.6%(30/53例) [42.3, 70.2]

※3:DCR=CR+PR+SD(≥12週)

※4:Clopper-Pearson法

### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

#### 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。

〈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〉

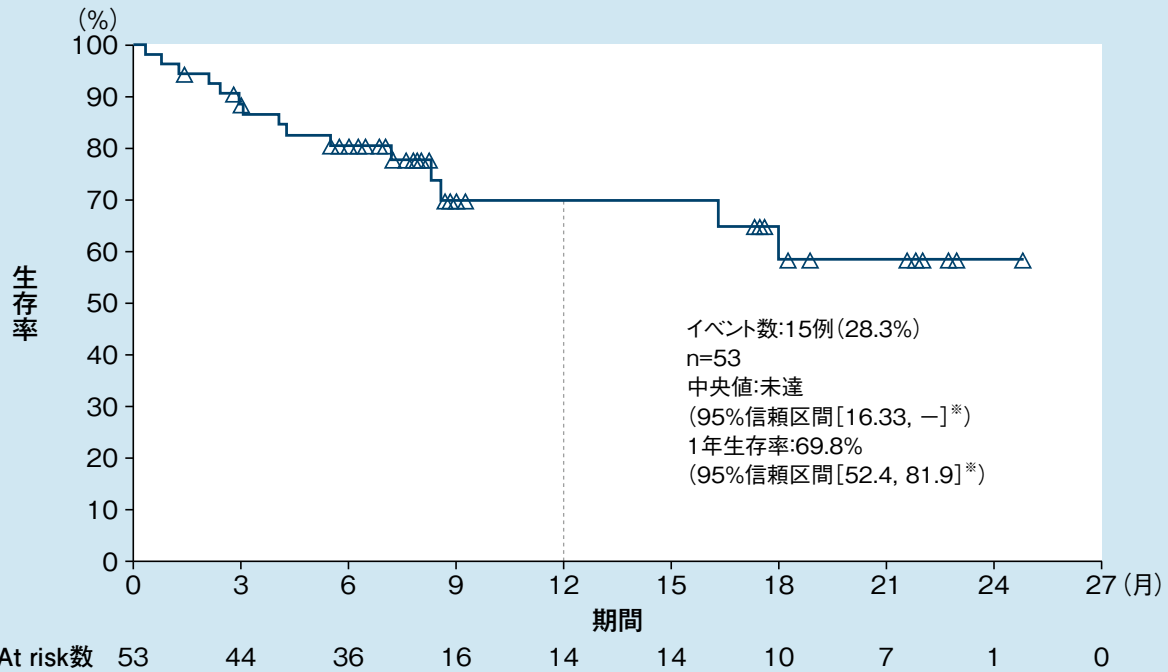
7.15 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

●全生存期間(OS) [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[16.33, -]\*)でした。

OSの追跡期間中央値は、7.23ヵ月(範囲:0.3~24.8ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

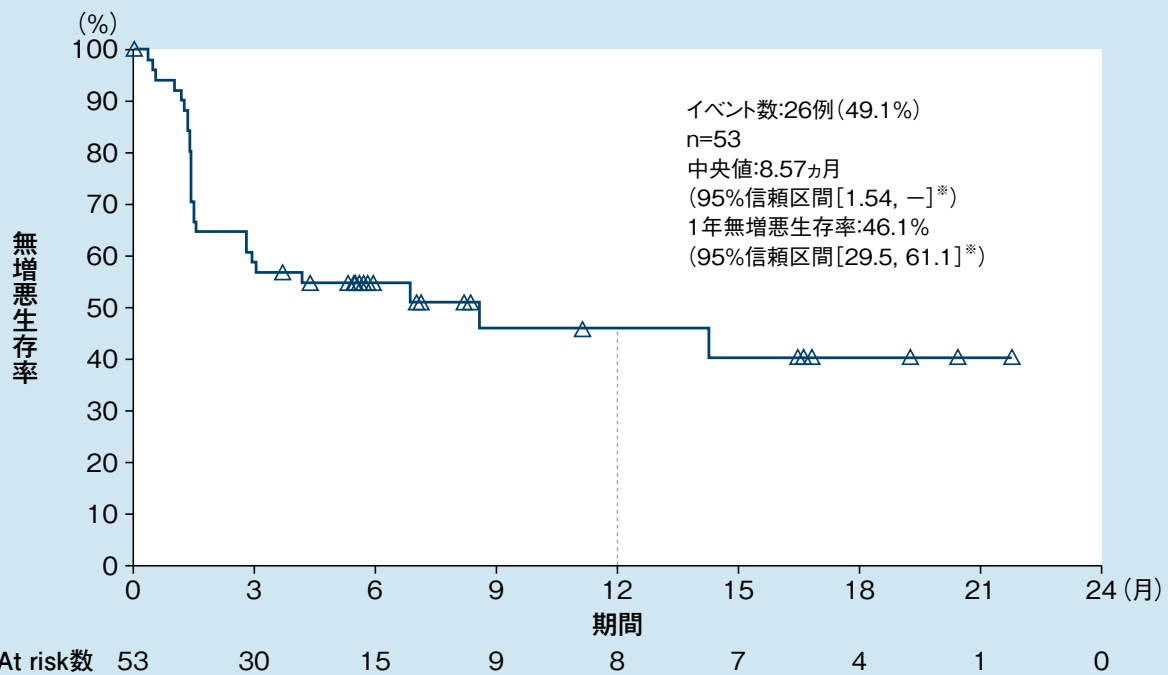


※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は8.57ヵ月(95%信頼区間[1.54, -]\*)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)



※:Kaplan-Meier法

### ●患者背景別の奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、患者背景別の奏効率(ORR)は下表の通りでした。

		5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(53例)			5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(53例)
年齢	65歳未満	31.0% (13/42例) [17.6, 47.1]	リンチ症候群	陽性	35.3% (6/17例) [14.2, 61.7]
	65歳以上	9.1% (1/11例) [0.2, 41.3]		陰性	7.1% (1/14例) [0.2, 33.9]
	65歳以上75歳未満	0/8例		不明	31.8% (7/22例) [13.9, 54.9]
性別	男性	33.3% (10/30例) [17.3, 52.8]	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	1/3例
	女性	17.4% (4/23例) [5.0, 38.8]		1~2年未満	34.8% (8/23例) [16.4, 57.3]
ECOG PS	0	23.8% (5/21例) [8.2, 47.2]		2~3年未満	2/8例
	1	28.1% (9/32例) [13.7, 46.7]		3年以上	15.8% (3/19例) [3.4, 39.6]
地域	米国/カナダ	29.2% (7/24例) [12.6, 51.1]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	27.0% (10/37例) [13.8, 44.1]
	欧州	26.9% (7/26例) [11.6, 47.8]		3~6ヵ月	0/5例
人種	白人	24.4% (11/45例) [12.9, 39.5]		>6ヵ月	36.4% (4/11例) [10.9, 69.2]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	2/6例	前治療の レジメン数	1	0/1例
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	42.1% (8/19例) [20.3, 66.5]		2	46.7% (7/15例) [21.3, 73.4]
	BRAF変異型	0/6例		3	21.1% (4/19例) [6.1, 45.6]
	KRAS変異型	27.3% (6/22例) [10.7, 50.2]		≥4	16.7% (3/18例) [3.6, 41.4]
	不明	0/6例			

解析対象:評価可能症例 [95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉

イピリムマブ(遺伝子組換え)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・直腸癌に対して、ニボルマブ(遺伝子組換え)を単独投与する場合は、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。

#### 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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

安全性 (全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用は68.9% (51/74例<sup>\*1</sup>)に認められました。

主な副作用 (10%以上) は、疲労23.0% (17例)、下痢21.6% (16例)、そう痒症13.5% (10例)、リパーゼ増加12.2% (9例) 及び発疹10.8% (8例) でした。

重篤な副作用は10.8% (8例)に認められ、大腸炎、下痢、胃炎、口内炎、疼痛、突然死、副腎機能不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4% (1例) でした。

投与中止に至った副作用は5.4% (4例)に認められ、大腸炎、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4% (1例) でした。

死亡に至った副作用として突然死 (1例)<sup>\*2</sup>が報告されました。

※1:化学療法を拒否した (前治療レジメン数0) の症例を1例含む (本邦では、オプジーボ単独療法適応外)

※2:剖検の結果、死因は原因不明とされています。

5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
全副作用	51 (68.9)	16 (21.6)
胃腸障害		
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)
悪心	7 (9.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (23.0)	1 (1.4)
無力症	5 (6.8)	
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	5 (6.8)	
リパーゼ増加	9 (12.2)	6 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4)	1 (1.4)
アミラーゼ増加	4 (5.4)	2 (2.7)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	10 (13.5)	
発疹	8 (10.8)	
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)	1 (1.4)
皮膚乾燥	4 (5.4)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver. 19.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「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日までに発現した事象を対象に集計しました。

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

5.14 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>

5.15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

イビリムマブ (遺伝子組換え) 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・直腸癌に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) を単独投与する場合は、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。

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。

〈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〉

7.15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

オプジーボ投与に関連する留意すべき副作用\*は下表の通りでした。

留意すべき副作用一覧

\*留意すべき副作用: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

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害	6 (8.1)	1 (1.4)
副腎機能不全	1 (1.4)	1 (1.4)
甲状腺機能低下症	3 (4.1)	0
甲状腺機能亢進症	3 (4.1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.4)	0
胃腸毒性	18 (24.3)	2 (2.7)
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)
大腸炎	1 (1.4)	1 (1.4)
排便回数増加	1 (1.4)	0
肝毒性	6 (8.1)	2 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4)	1 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)
肺毒性	0	0
腎毒性	3 (4.1)	2 (2.7)
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	1 (1.4)
急性腎障害	1 (1.4)	1 (1.4)
皮膚毒性	16 (21.6)	1 (1.4)
そう痒症	10 (13.5)	0
発疹	8 (10.8)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)	1 (1.4)
湿疹	1 (1.4)	0
皮膚炎	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0
紅斑性皮疹	1 (1.4)	0
全身性皮疹	1 (1.4)	0
皮膚剥脱	1 (1.4)	0
過敏症/Infusion reaction	3 (4.1)	0
過敏症	2 (2.7)	0
注入に伴う反応	1 (1.4)	0

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 19.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「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日までに発現した事象を対象に集計しました。

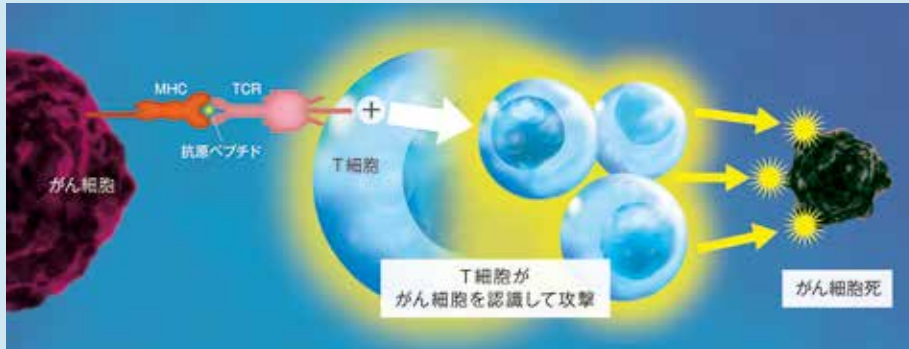
# 薬効薬理

## 作用機序

オプジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。

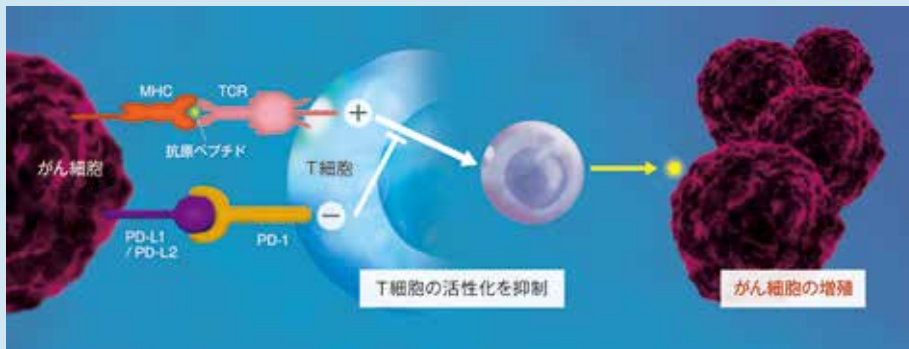
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます<sup>1)</sup>。

### 免疫監視機構



T細胞は抗原提示しているがん細胞を認識し、細胞傷害活性を発揮する

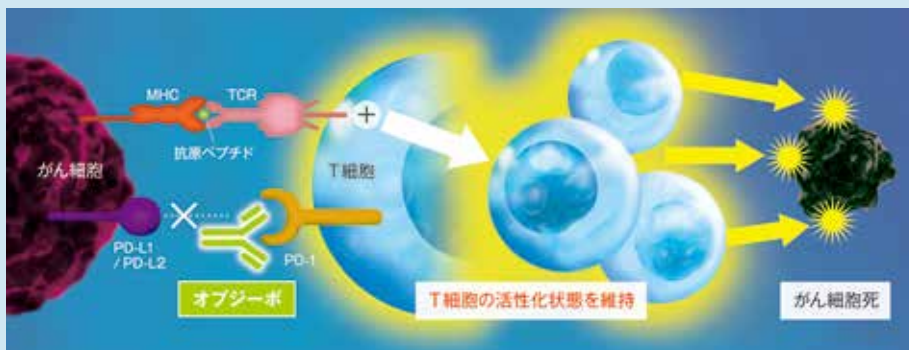
### がんの免疫逃避



がん細胞はPD-L1及びPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する

オプジーボの作用

### T細胞の免疫応答維持



オプジーボは、PD-L1及びPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる

MHC:主要組織適合遺伝子複合体 TCR:T細胞受容体

1)Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014.  
[利益相反]本研究はBristol-Myers Squibbの支援により実施された。

## 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

## 主要文献

- 1) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2: 846, 2014.
- 2) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-87/CA2098HW) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 3) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 4) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

## 製造販売業者の名称及び住所

製造販売：小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

プロモーション提携：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

### ●文献請求先及びお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

- ・小野薬品工業株式会社 くすり相談室  
〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190  
FAX 06-6263-5806  
受付時間 9:00～17:00 (土日・祝日・会社休日を除く)  
医療関係者向けホームページURL <https://www.ononavi1717.jp>
- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ  
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1  
電話 0120-093-507  
受付時間 9:00～17:30 (土日・祝日・会社休日を除く)  
医療関係者向けホームページURL <https://bmshealthcare.jp>

### ●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

- ・小野薬品工業株式会社  
電話 0120-076-108  
受付時間 9:00～17:00 (土日・祝日・会社休日を除く)
- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
ホームページURL <https://www.bms.com/jp>  
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。

## 作成又は改訂年月

2025年8月

# 一抗悪性腫瘍剤 一 ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準記載

## オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	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のみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8. 2. 9. 1. 2.、11. 1. 1参照]

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3. 1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) <sup>(注1)</sup>				
含量/容量 <sup>(注2)</sup> (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL	
添加剤	D-マンニトール	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
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)
- \* ○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
- 切除不能な肝細胞癌

#### 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。[17.1.1-17.1.8参照]
- (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。[17.1.10-17.1.12参照]
- (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。[17.1.13参照]
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<sup>(注)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
5. 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。[17.1.14-17.1.16参照]
- (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。[17.1.17-17.1.19参照]
- (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。[17.1.20参照]
- (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- \* (根治切除不能な進行・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 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>
5. 15 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。[17.1.27参照]
5. 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
5. 17 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29、17.1.30参照]
- (食道癌における術後補助療法)
5. 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
5. 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- (原発不明癌)
5. 21 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検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. 22 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
5. 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。[17.1.33参照]
5. 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33参照]
5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
5. 27 メルケル細胞癌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. 28 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.35参照]
- (切除不能な肝細胞癌)
5. 29 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌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. 30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.36参照]
- 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。
- (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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。

#### \* 〈根治切除不能な進行・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〉

イビリムマブ（遺伝子組換え）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・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。

#### 〈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か月間までとする。

#### 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタピン塩酸塩及び白金系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6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。

#### 〈切除不能な肝細胞癌〉

イビリムマブ（遺伝子組換え）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。

#### 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、イビリムマブ（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。イビリムマブ（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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。〔17.1.11参照〕

##### 〈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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.13参照〕

##### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

##### 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7. 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

##### 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7. 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

##### 〈根治切除不能な進行・再発の胃癌〉

7. 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7. 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7. 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。〔17.1.22参照〕

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.22、17.1.23参照〕

##### 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7. 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

##### 〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

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。

#### \* 〈根治切除不能な進行・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〉

#### 直腸癌〉

7. 15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

##### 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 16 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. 17 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。〔17.1.30参照〕

7. 18 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。〔17.1.30参照〕

##### 〈食道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。

##### 〈原発不明癌〉

7. 20 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. 21 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。

##### 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7. 22 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。〔17.1.34参照〕

7. 23 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

##### 〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 24 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 間質性肺炎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。〔11.1.2参照〕

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 胆汁型肝炎、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 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺炎患が増悪するおそれがある。〔1.2、8.2、11.1.1参照〕

##### 9. 1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

##### 9. 1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。〔11.1.17参照〕

##### 9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5か月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。〔9.5参照〕

##### 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）に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. 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、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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌）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 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	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。

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 間質性肺炎疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患（3.3%、5.4%）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%）、心筋炎（0.2%、0.3%）、筋炎（0.2%、0.4%）、横紋筋融解症（0.1%未満、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ラ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%、3.0%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、3.1%）

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%、0.4%）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、1.7%）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パシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%<sup>注1</sup>）があらわれることがある。[8.10参照]  
 注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%）、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（0.4%、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（8.0%、12.6%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.6%）、甲状腺炎（0.9%、1.6%）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（0.4%、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（1.2%、16.5%）、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（0.5%、2.2%）、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（0.8%、3.2%）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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

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%、0.4%）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（3.5%、6.5%）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 膝炎（0.4%、0.8%）

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（0.1%未満、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）[8.9参照]

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与<sup>注2)</sup>

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、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			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、口内感覚鈍麻、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（19.6%）、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	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
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、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	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、高リン血症、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、関節炎	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、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、うつ病、錯覚、感情障害、リビドー減退、うっせ、鈍感覚	
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、鼻漏、鼻閉、鼻淵、咯血、サーファクタントプロテイン増加、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（15.2%）、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	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、血中CK増加	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、組織球性壊死性リンパ節炎	

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

11. 2. 2 併用投与<sup>注3)</sup>

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		好中球減少症（19.9%）、貧血（16.4%）、血小板減少症、白血球減少症	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、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害		悪心（26.6%）、下痢（24.6%）、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	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、口内感覚鈍麻、胃潰瘍	
全身障害	疲労（20.5%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	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、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、膿疱性皮膚炎、鼻咽喉炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
* 代謝及び栄養障害	食欲減退 高リパーゼ血症、高アマミラゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症、高マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、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、錯感覚、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺、不眠症	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	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、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
* 皮膚及び皮下組織障害	発疹 (17.7%)、そう痒症 (17.5%)、丘疹性皮膚炎、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	白斑、中毒性皮膚乾癬、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、皮膚色素過剰	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔、乳頭痛	

〈オプジーボ点滴静注100mg〉 10mL [1バイアル]  
 〈オプジーボ点滴静注120mg〉 12mL [1バイアル]  
 〈オプジーボ点滴静注240mg〉 24mL [1バイアル]

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

## 14. 適用上の注意

### 14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。  
3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

### 14. 2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター (0.2又は0.22μm) を使用すること。

## 15. その他の注意

### 15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

- \* 〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)、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・直腸癌を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

### 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ずること。

## 22. 包装

〈オプジーボ点滴静注20mg〉 2mL [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。

\*2025年8月改訂

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

**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ご意見や苦情受付 URL <https://www.bms.com/jp>  
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください





専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、  
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039461671

2025年8月作成  
OPD-06806P2508  
1506-JP-250033602