



製品情報概要

<食道癌*>

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[®]点滴静注

20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

OPDIVO[®]
(nivolumab)

*: 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

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
臨床成績	5
食道癌患者を対象とした臨床試験	
国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate 648/ONO-4538-50/BMS CA209648試験)	5
国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate 577/ONO-4538-43/BMS CA209577試験)	29
国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473/ATTRACTION-3試験)	45
国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-07/ATTRACTION-1試験)	65
薬効薬理	74
作用機序	74
取扱い上の注意	75
主要文献	75
製造販売業者の名称及び住所	76
作成又は改訂年月	76

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¹⁾。
74ページ参照

- 3 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者^{*1}を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(CheckMate 648/ONO-4538-50/BMS CA209648試験)のPD-L1 \geq 1%の症例における全生存期間(OS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました($p < 0.0001$ ^{*2}、有意水準0.005、検証的解析結果)。OS中央値はオプジーボ+化学療法群で15.44ヵ月(95%信頼区間[11.93, 19.52]^{*3})、化学療法群で9.07ヵ月(95%信頼区間[7.69, 9.95]^{*3})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.54(99.5%信頼区間[0.37, 0.80]^{*4})でした。また、オプジーボ^{*5}+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました($p = 0.0010$ ^{*2}、有意水準0.014、検証的解析結果)。OS中央値はオプジーボ+ヤーボイ群で13.70ヵ月(95%信頼区間[11.24, 17.02]^{*3})であり、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対するハザード比は0.64(98.6%信頼区間[0.46, 0.90]^{*4})でした。

PD-L1 \geq 1%の症例における無増悪生存期間(PFS)(BICR)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました($p = 0.0023$ ^{*2}、有意水準0.015、検証的解析結果)。PFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で6.93ヵ月(95%信頼区間[5.68, 8.34]^{*3})、化学療法群で4.44ヵ月(95%信頼区間[2.89, 5.82]^{*3})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.65(98.5%信頼区間[0.46, 0.92]^{*4})でした。オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性は統計学的に検証されませんでした($p = 0.8958$ ^{*2}、有意水準0.015、検証的解析結果)。PFS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で4.04ヵ月(95%信頼区間[2.40, 4.93]^{*3})であり、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対するハザード比は1.02(98.5%信頼区間[0.73, 1.43]^{*4})でした。

※1：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌(主に扁平上皮癌が分化)と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象

※2：層別log-rank検定 ※3：Kaplan-Meier法 ※4：層別Cox比例ハザードモデル

※5：本試験におけるオプジーボの用法及び用量には、現在承認されている用法及び用量と異なるものが含まれます

9,10ページ参照

- 4 術前化学放射線療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった^{*6}食道癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌)の術後患者^{*7}を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(CheckMate 577/ONO-4538-43/BMS CA209577試験)における無病生存期間(DFS)について、オプジーボ群のプラセボ群に対する優越性が統計学的に検証されました($p = 0.0003$ ^{*2}、有意水準0.036、検証的解析結果)。DFS中央値はオプジーボ群で22.41ヵ月(95%信頼区間[16.62, 34.00]^{*3})、プラセボ群で11.04ヵ月(95%信頼区間[8.34, 14.32]^{*3})であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.69(96.4%信頼区間[0.56, 0.86]^{*4})でした。

※2：層別log-rank検定 ※3：Kaplan-Meier法 ※4：層別Cox比例ハザードモデル

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

※7：術前補助療法を実施しなかった国内承認外の症例が1例含まれます(オプジーボ群:1例)

33ページ参照

5 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者^{※8}を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/BMS CA209473/ATTRACTION-3試験)における全生存期間(OS)について、オプジーボ群の対照群に対する優越性が統計学的に検証されました(p=0.0381^{※2}、検証的解析結果)。OS中央値はオプジーボ群で11.17ヵ月(95%信頼区間[9.99, 13.73]^{※3})、対照群で8.54ヵ月(95%信頼区間[7.20, 9.89]^{※3})であり、オプジーボ群の対照群に対するハザード比は0.79(95%信頼区間[0.63, 0.99]^{※4})でした。

※2：層別log-rank検定 ※3：Kaplan-Meier法 ※4：層別Cox比例ハザードモデル

※8：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象

49ページ参照

6 フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤及びタキサン系薬剤に不応又は不耐の食道癌患者を対象にした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-07/ATTRACTION-1試験)におけるオプジーボ群の奏効率(ORR)^{※9}は17.2%(11/64例：95%信頼区間[9.9, 28.2]^{※10})でした^{※11}。

※9：RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR及びPRの割合 ※10：WILSON法による正規近似

※11：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

68ページ参照

7 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、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群でした。

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)、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27, 17.1.28参照]

〈食道癌における術後補助療法〉5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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〉通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉7.15 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。7.16 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。[17.1.28参照] 7.17 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。[17.1.28参照]

〈食道癌における術後補助療法〉7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

本試験におけるオブジーボの用法及び用量には、現在承認されている用法及び用量と異なるものが含まれます。

臨床成績

食道癌患者を対象とした臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate 648/ONO-4538-50/BMS CA209648 試験)^{2,3)}

目的

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌^{*1}を対象に、オブジーボ+化学療法^{*2}群、又はオブジーボ+ヤーボイ群の化学療法^{*2}群に対する優越性を検証し、安全性を検討する。

※1:病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌(主に扁平上皮癌が分化)と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象

※2:フルオロウラシル及びシスプラチンを含む化学療法

試験デザイン

国際共同実薬対照非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対象

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌^{*1}患者 970例

[オブジーボ+化学療法群:321例(日本人:126例)、オブジーボ+ヤーボイ群:325例(日本人:131例)、化学療法群:324例(日本人:137例)]

投与方法

オブジーボ+化学療法群 オブジーボ240mgを2週間間隔、フルオロウラシル(5-FU)^{*3}800mg/m²/日(各サイクルの1~5日目まで)を4週間間隔、シスプラチン(CDDP)^{*4}80mg/m²を4週間間隔で投与した。

オブジーボ+ヤーボイ群 オブジーボ3mg/kgを2週間間隔、ヤーボイ1mg/kgを6週間間隔で投与した。

化学療法群:5-FU 800mg/m²/日(各サイクルの1~5日目まで)を4週間間隔、CDDP 80mg/m²を4週間間隔で投与した。

※3:本邦におけるフルオロウラシルの用法・用量(食道癌)は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4~5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。」

※4:本邦におけるシスプラチンの用法・用量(食道癌)は、「シスプラチンとして50~70mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す」を標準的用法・用量とし、患者の状態によりシスプラチンとして15~20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す」を選択する。

評価項目

有効性 主要評価項目:PD-L1 \geq 1%の症例における全生存期間(OS) (検証の解析項目)及び無増悪生存期間(PFS)^{*5}(検証の解析項目)

副次的評価項目:無作為化された全症例におけるOS及びPFS^{*5}

PD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例における奏効率(ORR)^{*5}

探索的評価項目:PD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例における奏効期間(DOR)^{*5}

その他の評価項目:PD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例における最良総合効果(BOR)^{*5}

※5:盲検下独立中央判定(BICR)

安全性 有害事象、臨床検査値等

解析計画

有効性の解析:本試験の主要評価項目はPD-L1 \geq 1%の症例におけるOS及びPFS^{*5}(RECISTガイドライン1.1版による)とされた。OSについては有効性評価を目的とした1回の中間解析が計画され、化学療法群のPD-L1 \geq 1%の症例において136件のPFSに関するイベントが確認された時点、又は最後の症例が登録されてから12か月以上経過した時点のいずれか早い時点でPFSの主要解析及びOSの中間解析を実施することとされた。

複数の評価項目及び解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、主要解析対象とされたPD-L1 \geq 1%の症例のオブジーボ+ヤーボイ群/化学療法群との比較におけるPFS及びOS、並びにオブジーボ+化学療法群/化学療法群との比較におけるPFS及びOSに対してそれぞれ、0.015及び0.01、並びに0.015及び0.01の有意水準(両側)を割り当てた上で、Bonferroni法に基づくグラフィカルアプローチ(図)により、試験全体の第一種の過誤確率が両側0.05に制御されるよう調整された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づきO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性

主要評価項目:

・PD-L1 \geq 1%の症例におけるOS及びPFS^{*5}について、地域、ECOG PS、転移臓器数を層別因子としたlog-rank検定を用い、オブジーボ+化学療法群/化学療法群、オブジーボ+ヤーボイ群/化学療法群間でそれぞれ比較した。OS及びPFSをKaplan-Meier法によって推定し、各比較について、割付因子を層別因子、投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその両側100 \times (1- α)%信頼区間を推定した。

副次的評価項目:

・無作為化された全症例におけるOS及びPFS^{*5}

主要評価項目において有意差がみられた場合のみ検定を行った(階層的検定)。主要評価項目と同じ層別因子及びPD-L1発現状況(\geq 1%vs<1%[判定不能を含む])で層別化したlog-rank検定により、オブジーボ+化学療法群/化学療法群、オブジーボ+ヤーボイ群/化学療法群間でそれぞれ比較した。OS及びPFSをKaplan-Meier法によって推定し、生存関数の二重対数変換により生存期間中央値とその95%信頼区間を算出した。割付因子を層別因子、投与群を単一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその両側95%信頼区間^{*6}を推定した。

・PD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例における奏効率(ORR:CR+PR、RECISTガイドライン1.1版による)^{*5}

主要評価項目であるPD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例のPFS^{*5}において有意差がみられた場合のみ検定を行った(階層的検定)。Clopper-Pearson法を用いて95%信頼区間を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel法により割付因子で調整し、ORRの差の推定値とその95%信頼区間^{*6}、群間の層別オッズ比(Mantel-Haenszel推定量)とその95%信頼区間を算出した。

※6:正式に検定される場合は、100 \times (1- α)%信頼区間も同様に算出

探索的評価項目:

・PD-L1 \geq 1%の症例及び無作為化された全症例における奏効期間^{*5}

最良総合効果が部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)であった症例(RECISTガイドライン1.1版による)について、Kaplan-Meier法を用いて奏効期間の中央値とその95%信頼区間を推定した。

その他の評価項目:

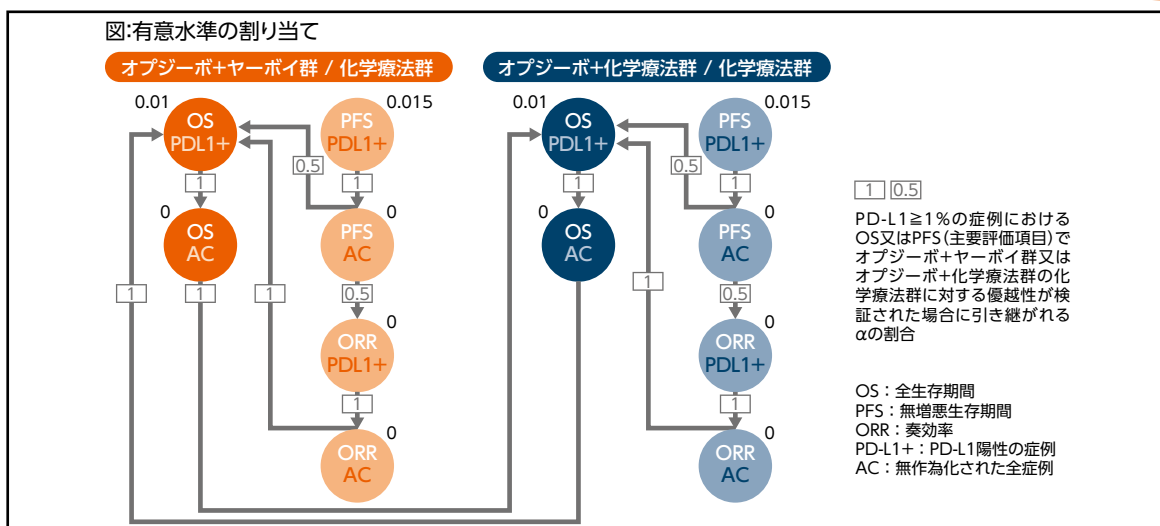
・最良総合効果(BOR)^{*5}

投与群ごとにCR、PR、安定(SD)、進行(PD)、Unable to determine(UTD)、Not reportedの割合(RECISTガイドライン1.1版による)を算出した。

2)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料

3)Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.

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



サブグループ解析:

年齢、性別、人種、ECOG PS、病期、組織学的Grade分類、組織学的分類、病変部位、転移臓器数、病態、喫煙歴、飲酒歴、初回診断から無作為化までの期間、前治療を因子として、OS及びPFSの部分集団解析を実施した。また、投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ+化学療法群及びオプジーボ+ヤーポイ群の化学療法群に対するハザード比及び95%信頼区間を算出し、forest plotを作成した。ORR、DOR、BORについて、日本人部分集団における解析を実施した。OS及びPFS(BICR)のPD-L1発現状況別(PD-L1 [TPS]<1%)のサブグループ解析は、事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析した。OS及びPFSの中央値とその95%信頼区間は主要評価項目と同様の方法で算出し、投与群間のハザード比とその95%信頼区間は、非層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。

研究の限界

非盲検試験のため、有害事象の因果関係評価や患者報告アウトカムを評価する質問への回答は、割り当てられた治療に関する知識によって影響を受けた可能性がある。

主な選択基準、除外基準

主な選択基準

- ・年齢18歳以上
- ・病理組織学的検査で食道の扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌(主に扁平上皮癌が分化)であることが確認されている患者
- ・切除不能な進行、再発又は転移性の食道扁平上皮癌の患者
- ・根治的放射線療法や手術などの根治的な治療の対象とならない患者
- ・進行性又は転移性癌の一次治療として全身性の抗癌剤による治療歴がない患者
- ・CT又はMRIによって測定可能な病変(RECISTガイドライン1.1版)が少なくとも1つある患者
- ・ECOG PSが1以下の患者

主な除外基準

- ・食道病変の近位器官(大動脈又は気管)への明らかな腫瘍浸潤のため、出血又は瘻孔のリスクが高い患者
- ・無作為割付の少なくとも14日前に大手術又は重大な外傷の影響が消失していない患者
- ・過去3年以内に積極的な治療が必要な悪性腫瘍の既往がある患者
- ・活動性もしくは既知の自己免疫疾患、又はその疑いのある患者
- ・治験薬投与開始前14日以内に、副腎皮質ステロイド(プレドニゾン*換算量として1日量>10mg)又はその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態の患者
- ・抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体*、抗CD137抗体*、抗CTLA-4抗体、もしくはT細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体もしくは薬剤の投与を受けたことがある患者

*:本邦未承認

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

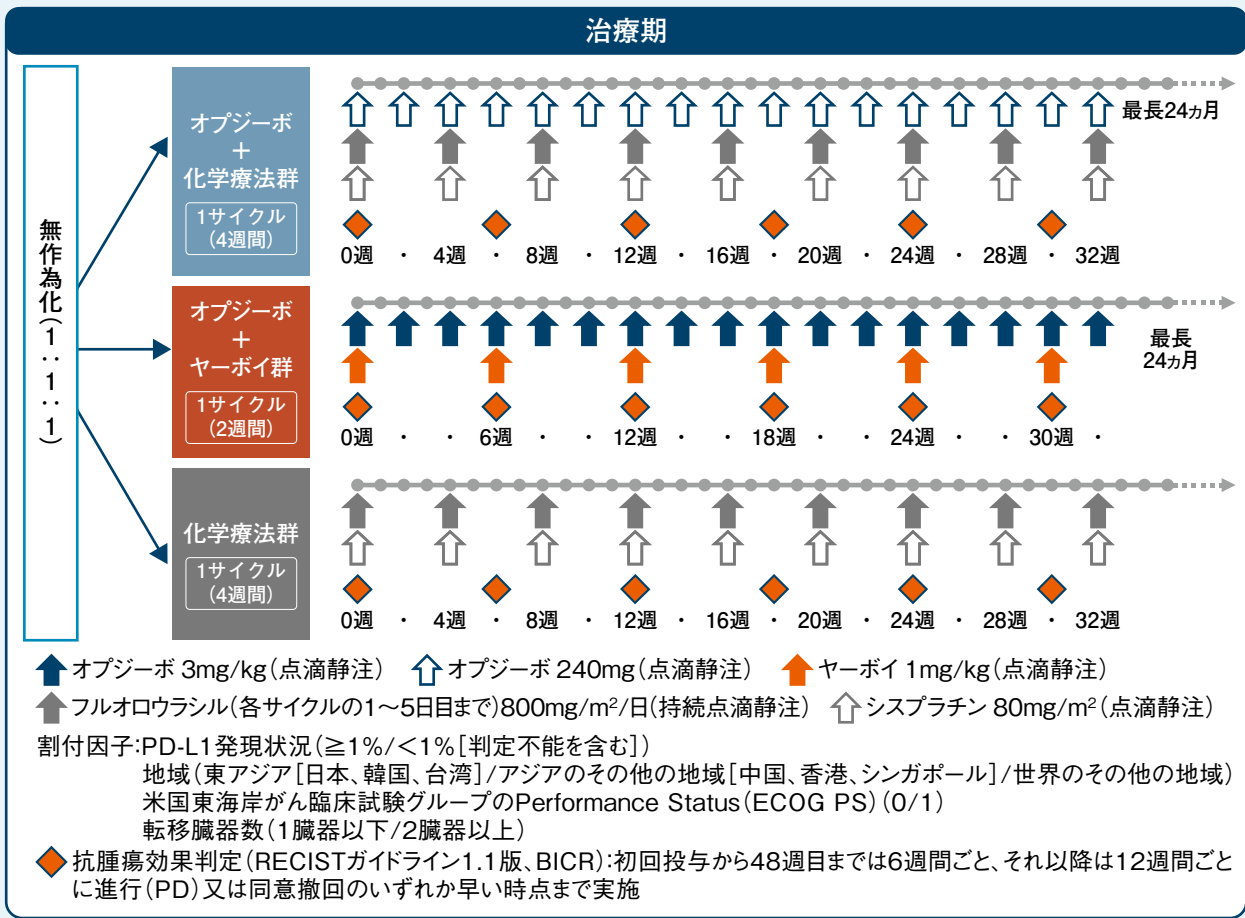
7.15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

投与方法

臨床成績



病勢進行、許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回のいずれかまで投与を継続した。オプジーボ又はオプジーボ+ヤーボイの投与期間は最長で投与開始から24ヵ月間とした。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

患者背景 (全症例)

		オブジーボ+ 化学療法群 (321例)	オブジーボ+ ヤーボイ群 (325例)	化学療法群 (324例)
年齢	中央値(最小値, 最大値)、歳	64.0(40, 90)	63.0(28, 81)	64.0(26, 81)
	65歳未満、例数(%)	167(52.0)	185(56.9)	166(51.2)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	123(38.3)	116(35.7)	129(39.8)
	75歳以上、例数(%)	31(9.7)	24(7.4)	29(9.0)
性別、例数(%)	男性	253(78.8)	269(82.8)	275(84.9)
	女性	68(21.2)	56(17.2)	49(15.1)
人種、例数(%)	白人	85(26.5)	79(24.3)	84(25.9)
	黒人/アフリカ系米国人	1(0.3)	4(1.2)	6(1.9)
	アメリカ/アラスカ先住民	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)
	インド人	4(1.2)	1(0.3)	3(0.9)
	中国人	74(23.1)	71(21.8)	70(21.6)
	日本人	126(39.3)	131(40.3)	137(42.3)
	その他アジア人	23(7.2)	28(8.6)	17(5.2)
	その他	6(1.9)	10(3.1)	6(1.9)
PD-L1発現状況 ^{*1} 、例数(%)	≥1%	158(49.2)	158(48.6)	157(48.5)
	<1% / 不明	163(50.8)	167(51.4)	167(51.5)
地域、例数(%)	日本/韓国/台湾	183(57.0)	185(56.9)	184(56.8)
	中国/香港/シンガポール	42(13.1)	44(13.5)	42(13.0)
	その他の地域	96(29.9)	96(29.5)	98(30.2)
ECOG PS、例数(%)	0	150(46.7)	151(46.5)	154(47.5)
	1	171(53.3)	174(53.5)	170(52.5)
転移臓器数 ^{*2} 、例数(%)	≤1	158(49.2)	160(49.2)	158(48.8)
	≥2	163(50.8)	165(50.8)	166(51.2)
組織学的分類、例数(%)	扁平上皮癌	311(96.9)	322(99.1)	318(98.1)
	腺扁平上皮癌	9(2.8)	3(0.9)	6(1.9)
	その他	1(0.3)	0	0
病態、例数(%)	初発遠隔転移	184(57.3)	196(60.3)	187(57.7)
	遠隔再発	72(22.4)	73(22.5)	60(18.5)
	局所再発	21(6.5)	25(7.7)	25(7.7)
	根治切除不能	44(13.7)	31(9.5)	52(16.0)
病期 ^{*3} (初回診断時)、 例数(%)	Stage I ~ III	114(35.5)	115(35.4)	117(36.1)
	Stage IV	206(64.2)	208(64.0)	206(63.6)
	報告なし	1(0.3)	2(0.6)	1(0.3)
病変部位(初回診断時)、 例数(%)	胸部上部	60(18.7)	64(19.7)	51(15.7)
	胸部中部	121(37.7)	131(40.3)	134(41.4)
	胸部下部	112(34.9)	103(31.7)	119(36.7)
	食道胃接合部	28(8.7)	25(7.7)	18(5.6)
	報告なし	0	2(0.6)	2(0.6)
喫煙歴、例数(%)	あり(現在/過去)	254(79.1)	268(82.5)	256(79.0)
	なし	67(20.9)	57(17.5)	68(21.0)
飲酒歴、例数(%)	あり(現在/過去)	246(76.6)	260(80.0)	250(77.2)
	なし	75(23.4)	65(20.0)	74(22.8)
初回診断から 無作為化までの 期間、例数(%)	<6ヵ月	227(70.7)	224(68.9)	240(74.1)
	6ヵ月~<1年	25(7.8)	19(5.8)	18(5.6)
	1~<2年	38(11.8)	51(15.7)	34(10.5)
	2~<3年	14(4.4)	15(4.6)	15(4.6)
	3~<4年	8(2.5)	8(2.5)	4(1.2)
	4~<5年	6(1.9)	4(1.2)	6(1.9)
	≥5年	3(0.9)	3(0.9)	7(2.2)
	報告なし	0	1(0.3)	0

※1:症例報告書(CRF)に基づく

※2:BICR

※3:AJCC 第7版による分類

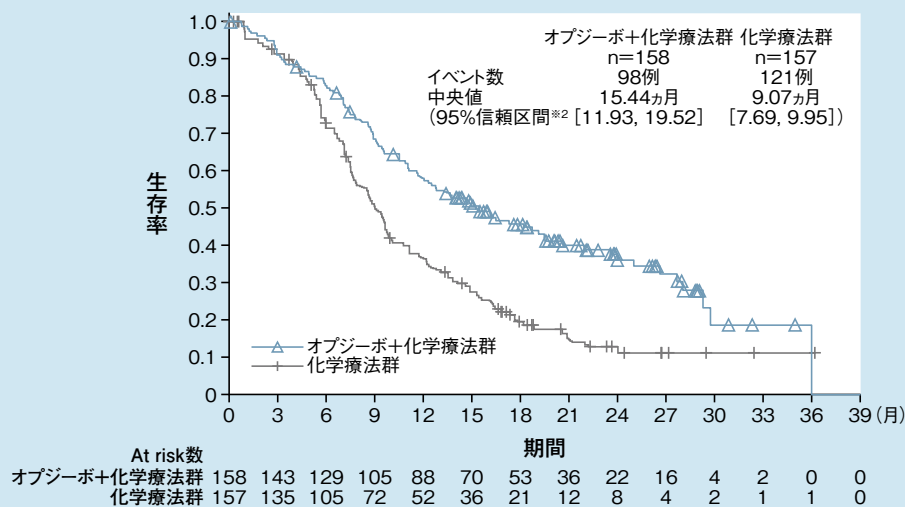
有効性

●PD-L1 \geq 1%の症例における全生存期間(OS) [主要評価項目] [検証的解析結果]

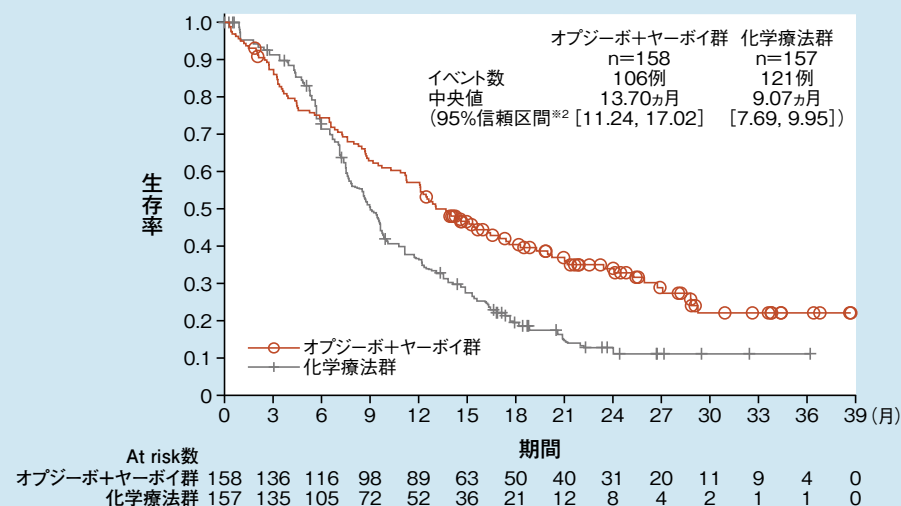
PD-L1 \geq 1%の症例におけるOSについて、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計的に検証されました(p<0.0001^{*1}、有意水準0.005)。OS中央値は、オプジーボ+化学療法群で15.44ヵ月(95%信頼区間[11.93, 19.52]^{*2})、化学療法群で9.07ヵ月(95%信頼区間[7.69, 9.95]^{*2})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.54(99.5%信頼区間[0.37, 0.80]^{*3})でした。また、PD-L1 \geq 1%の症例におけるOSについて、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0010^{*1}、有意水準0.014)。OS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で13.70ヵ月(95%信頼区間[11.24, 17.02]^{*2})、化学療法群で9.07ヵ月(95%信頼区間[7.69, 9.95]^{*2})であり、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対するハザード比は0.64(98.6%信頼区間[0.46, 0.90]^{*3})でした。

臨床成績

● OSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



● OSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



※1:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数を層別因子としたlog-rank検定 ※2:Kaplan-Meier法
 ※3:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数を層別因子としたCox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

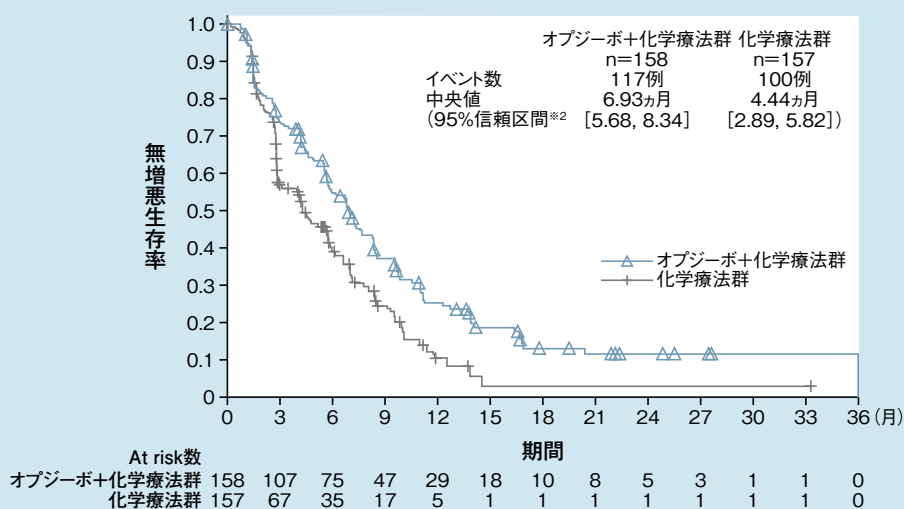
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

●PD-L1 \geq 1%の症例における無増悪生存期間(PFS) (BICR) [主要評価項目] (検証的解析結果)

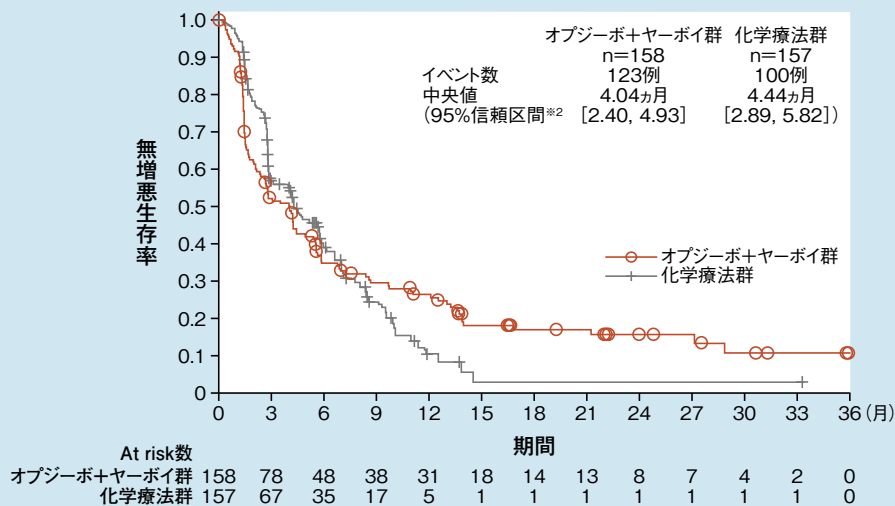
PD-L1 \geq 1%の症例におけるPFS(BICR)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました(p=0.0023^{*1}、有意水準0.015)。PFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で6.93ヵ月(95%信頼区間[5.68, 8.34]^{*2})、化学療法群で4.44ヵ月(95%信頼区間[2.89, 5.82]^{*2})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.65(98.5%信頼区間[0.46, 0.92]^{*3})でした。

PD-L1 \geq 1%の症例におけるPFSについて、オプジーボ+ヤーパーボイ群の化学療法群に対する優越性は統計学的に検証されず、階層的検定の手順を終了しました(p=0.8958^{*1}、有意水準0.015)。PFS中央値は、オプジーボ+ヤーパーボイ群で4.04ヵ月(95%信頼区間[2.40, 4.93]^{*2})、化学療法群で4.44ヵ月(95%信頼区間[2.89, 5.82]^{*2})であり、オプジーボ+ヤーパーボイ群の化学療法群に対するハザード比は1.02(98.5%信頼区間[0.73, 1.43]^{*3})でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



● PFSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+ヤーパーボイ群、化学療法群)



※1:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数を層別因子としたlog-rank検定 ※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数を層別因子としたCox比例ハザードモデル

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

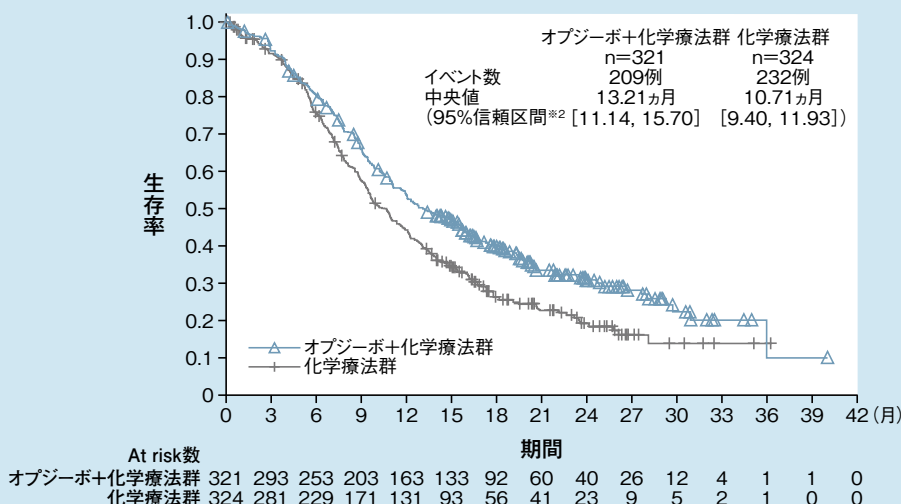
7.17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.28参照]

●無作為化された全症例における全生存期間(OS) [副次的評価項目]

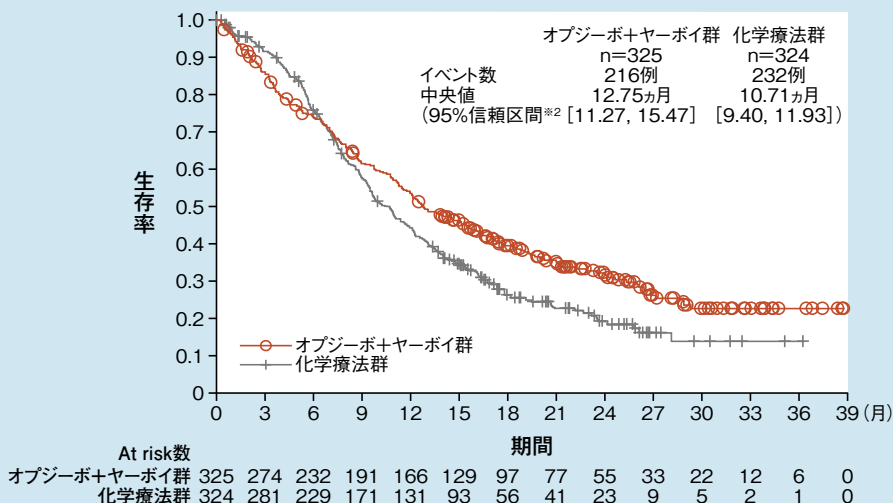
無作為化された全症例におけるOSについて、オプジーボ+化学療法群は化学療法群と比較し、統計学的に有意な延長が認められました(p=0.0021^{※1}、有意水準0.009)。OS中央値は、オプジーボ+化学療法群で13.21ヵ月(95%信頼区間[11.14, 15.70]^{※2})、化学療法群で10.71ヵ月(95%信頼区間[9.40, 11.93]^{※2})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.74(99.1%信頼区間[0.58, 0.96]^{※3})でした。

無作為化された全症例におけるOSについて、オプジーボ+ヤーボイ群は化学療法群と比較し、統計学的に有意な延長が認められました(p=0.0110^{※1}、有意水準0.018)。OS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で12.75ヵ月(95%信頼区間[11.27, 15.47]^{※2})、化学療法群で10.71ヵ月(95%信頼区間[9.40, 11.93]^{※2})であり、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対するハザード比は0.78(98.2%信頼区間[0.62, 0.98]^{※3})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



● OSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



※1:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定 ※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

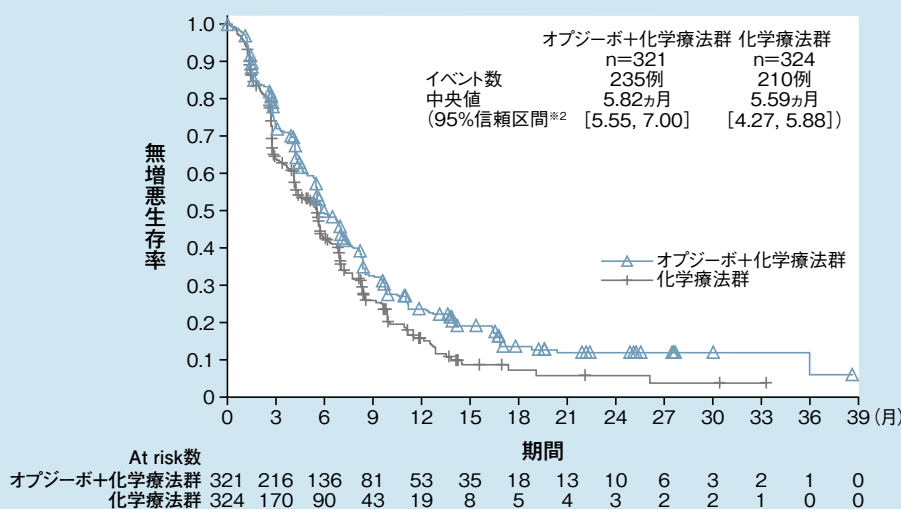
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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。

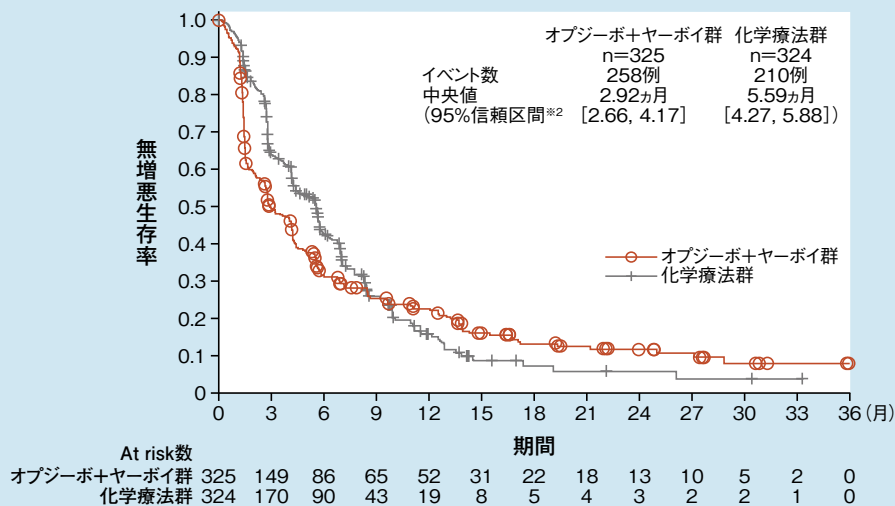
●無作為化された全症例における無増悪生存期間(PFS) (BICR)〔副次的評価項目〕

無作為化された全症例におけるPFSについて、オプジーボ+化学療法群は化学療法群と比較し、統計学的に有意な延長が認められず、階層的検定の手順を終了しました($p=0.0355^{*1}$ 、有意水準0.015)。PFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で5.82ヵ月(95%信頼区間[5.55, 7.00]^{**2})、化学療法群で5.59ヵ月(95%信頼区間[4.27, 5.88]^{**2})であり、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するハザード比は0.81(98.5%信頼区間[0.64, 1.04]^{**3})でした。主要評価項目において、PD-L1 $\geq 1\%$ の症例でオプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が検証されなかったため、無作為化された全症例におけるPFSについて、正式な検定は行われませんでした。PFS中央値は、オプジーボ+ヤーボイ群で2.92ヵ月(95%信頼区間[2.66, 4.17]^{**2})、化学療法群で5.59ヵ月(95%信頼区間[4.27, 5.88]^{**2})であり、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対するハザード比は1.26(98.5%信頼区間[NA, NA]^{**3})でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



● PFSのKaplan-Meier曲線(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



※1:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定

※2:Kaplan-Meier法 ※3:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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、選択すること。[17.1.28参照]

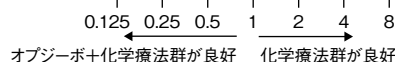
●OSの層別解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

PD-L1 \geq 1%の症例におけるOSの層別解析結果は次の通りでした。

● PD-L1 \geq 1%の症例におけるOSの層別解析 (オプジーボ+化学療法群、化学療法群)

項目	オプジーボ+化学療法群			化学療法群			ハザード比 [95%信頼区間]**2
	例数	イベント数/ 例数	OS中央値、月 [95%信頼区間]**1	例数	イベント数/ 例数	OS中央値、月 [95%信頼区間]**1	
全症例	315	98/158	15.44[11.93, 19.52]	121/157	9.07[7.69, 9.95]	●	0.54[0.42, 0.71]
年齢							
<65歳	165	56/83	12.75[9.17, 19.45]	61/82	9.49[7.43, 12.22]	●	0.68[0.47, 0.97]
\geq 65歳	150	42/75	16.13[12.52, 27.66]	60/75	8.84[7.46, 11.14]	●	0.40[0.27, 0.61]
性別							
男性	256	79/125	14.69[11.04, 18.73]	103/131	8.80[7.52, 9.76]	●	0.55[0.41, 0.74]
女性	59	19/33	19.52[12.75, 35.98]	18/26	13.11[7.13, 18.86]	●	0.49[0.25, 0.97]
人種							
アジア人	229	68/116	16.46[12.75, 25.00]	82/113	9.92[8.11, 12.19]	●	0.55[0.40, 0.76]
その他	86	30/42	11.04[7.49, 19.12]	39/44	7.61[6.80, 9.49]	●	0.53[0.32, 0.86]
ECOG PS							
0	141	38/71	25.00[16.46, 28.02]	50/70	10.09[7.82, 13.40]	●	0.47[0.31, 0.73]
1	173	60/87	11.60[8.77, 15.44]	70/86	7.89[6.80, 9.49]	●	0.61[0.43, 0.86]
報告なし	1	0/0		1/1	14.75[NR, NR]		
病期(初回診断時)							
Stage I	15	6/10	13.04[1.74, NR]	3/5	17.77[9.49, NR]		
Stage II	22	8/16	15.44[7.79, NR]	4/6	5.29[0.72, NR]		
Stage III	84	21/35	14.82[7.03, NR]	39/49	9.40[7.06, 13.11]	●	0.57[0.33, 0.97]
Stage IV	194	63/97	16.13[11.93, 21.91]	75/97	8.80[7.52, 9.92]	●	0.50[0.36, 0.71]
報告なし							
組織学的Grade分類(初回診断時)							
Gx	29	6/15	NR[3.48, NR]	11/14	7.62[5.62, 17.25]	●	0.42[0.16, 1.16]
G1	18	8/10	8.34[1.15, 18.20]	7/8	9.12[4.76, 10.09]		
G2	118	42/62	15.44[11.66, 19.52]	44/56	8.57[6.51, 12.81]	●	0.48[0.31, 0.75]
G3	74	23/34	15.47[11.04, 21.91]	28/40	10.02[8.61, 14.78]	●	0.68[0.39, 1.19]
G4	0	0/0		0/0			
分類なし	76	19/37	25.00[8.57, NR]	31/39	7.82[6.28, 12.09]	●	0.43[0.24, 0.78]
組織学的分類(初回診断時)							
扁平上皮癌	311	96/156	15.44[11.93, 19.52]	119/155	9.20[7.72, 10.02]	●	0.55[0.42, 0.72]
腺扁平上皮癌	4	2/2	12.25[5.39, 19.12]	2/2	4.73[3.94, 5.52]		
その他	0	0/0		0/0			
病変部位(初回診断時)							
胸部上部	66	21/37	18.73[12.81, 35.98]	22/29	9.12[7.06, 15.31]	●	0.53[0.29, 0.97]
胸部中部	113	32/55	15.44[9.53, 28.02]	46/58	8.57[6.80, 9.95]	●	0.46[0.29, 0.72]
胸部下部	113	35/52	15.47[8.90, 20.63]	46/61	9.63[7.43, 11.73]	●	0.63[0.40, 0.99]
食道胃接合部	23	10/14	12.29[5.88, NR]	7/9	9.63[5.68, 12.81]		
報告なし							
転移臓器数(ベースライン時)							
1以下	160	46/81	18.73[12.06, 26.61]	58/79	9.49[7.13, 12.22]	●	0.53[0.36, 0.79]
2以上	155	52/77	13.77[9.17, 17.28]	63/78	8.61[7.52, 9.92]	●	0.53[0.36, 0.77]
病態							
局所再発	27	8/13	14.82[6.80, NR]	8/14	14.75[4.14, NR]	●	0.91[0.34, 2.46]
遠隔再発	67	23/40	13.77[8.90, 35.98]	22/27	9.49[7.36, 12.81]	●	0.57[0.32, 1.03]
初発遠隔転移	174	35/85	16.13[11.66, 23.52]	69/89	8.61[7.46, 9.63]	●	0.48[0.33, 0.69]
根治切除不能	47	14/20	15.47[8.61, 29.73]	22/27	9.84[5.29, 14.62]	●	0.57[0.29, 1.13]
喫煙歴							
あり(現在/過去)	244	83/125	13.40[10.51, 18.73]	92/119	8.84[7.59, 9.76]	●	0.59[0.44, 0.80]
なし/不明	71	15/33	28.02[14.82, 35.98]	29/38	9.95[7.06, 13.40]	●	0.33[0.17, 0.64]
飲酒歴							
あり(現在/過去)	240	74/117	13.77[10.55, 20.63]	95/123	9.07[7.72, 10.02]	●	0.59[0.43, 0.80]
なし/不明	75	24/41	19.12[11.04, 35.98]	26/34	9.43[5.91, 13.40]	●	0.39[0.22, 0.70]
初回診断から無作為化までの期間							
<1年	242	75/116	15.05[11.04, 19.52]	100/126	8.80[7.49, 9.92]	●	0.53[0.39, 0.72]
1~<3年	54	18/32	16.13[10.51, 35.98]	16/22	9.02[5.29, 14.75]	●	0.53[0.27, 1.06]
3~<5年	13	5/9	13.77[5.82, NR]	2/4	15.38[8.11, NR]		
\geq 5年	6	0/1	NR	3/5	16.07[5.39, NR]		
報告なし							
前治療(外科手術)**3							
あり	95	29/51	13.77[8.74, NR]	32/44	9.49[7.36, 12.81]	●	0.62[0.37, 1.02]
なし	220	69/107	15.47[11.93, 20.63]	89/113	8.80[7.49, 9.95]	●	0.51[0.37, 0.70]
前治療(放射線療法)							
あり	58	22/30	10.02[6.80, 16.13]	22/28	7.52[5.95, 11.14]	●	0.72[0.40, 1.31]
なし	257	76/128	16.46[12.75, 23.52]	99/129	9.43[7.82, 11.37]	●	0.50[0.37, 0.68]

NR: not reached
 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
 *1: Kaplan-Meier法
 *2: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル
 *3: ハイオプシーは含まない



4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

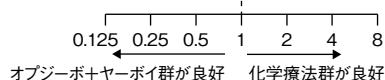
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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。

● PD-L1≥1%の症例におけるOSの層別解析(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

項目	オプジーボ+ヤーボイ群			化学療法群			ハザード比 [95%信頼区間] ^{※2}
	例数	イベント数/ 例数	OS中央値、月 [95%信頼区間] ^{※1}	イベント数/ 例数	OS中央値、月 [95%信頼区間] ^{※1}		
全症例	315	106/158	13.70[11.24, 17.02]	121/157	9.07[7.69, 9.95]	●	0.62[0.48, 0.81]
年齢							
<65歳	177	68/95	12.88[8.67, 15.51]	61/82	9.49[7.43, 12.22]	●	0.81[0.57, 1.14]
≥65歳	138	38/63	17.02[11.24, 27.10]	60/75	8.84[7.46, 11.14]	●	0.44[0.29, 0.68]
性別							
男性	262	87/131	13.86[11.24, 17.41]	103/131	8.80[7.52, 9.76]	●	0.60[0.45, 0.81]
女性	53	19/27	12.12[8.71, 19.98]	18/26	13.11[7.13, 18.86]	●	0.77[0.40, 1.49]
人種							
アジア人	230	76/117	15.11[11.27, 18.30]	82/113	9.92[8.11, 12.19]	●	0.65[0.47, 0.89]
その他	85	30/41	12.06[6.57, 19.98]	39/44	7.61[6.80, 9.49]	●	0.55[0.33, 0.90]
ECOG PS							
0	142	45/72	17.61[13.08, 24.08]	50/70	10.09[7.82, 13.40]	●	0.59[0.39, 0.88]
1	172	61/86	11.17[7.29, 13.70]	70/86	7.89[6.80, 9.49]	●	0.66[0.47, 0.94]
報告なし	1	0/0		1/1	14.75[NR, NR]		
病期(初回診断時)							
Stage I	10	3/5	29.27[12.12, NR]	3/5	17.77[9.49, NR]		
Stage II	11	4/5	9.72[5.26, NR]	4/6	5.29[0.72, NR]		
Stage III	82	25/33	11.27[7.98, 15.51]	39/49	9.40[7.06, 13.11]	●	0.72[0.43, 1.20]
Stage IV	211	73/114	14.42[11.24, 19.98]	75/97	8.80[7.52, 9.92]	●	0.59[0.43, 0.82]
報告なし	1	1/1	6.57[NR, NR]	0/0			
組織学的Grade分類(初回診断時)							
Gx	25	7/11	11.24[2.00, NR]	11/14	7.62[5.62, 17.25]	●	0.90[0.34, 2.33]
G1	16	5/8	12.57[2.46, NR]	7/8	9.12[4.76, 10.09]		
G2	114	39/58	12.52[8.71, 25.95]	44/56	8.57[6.51, 12.81]	●	0.54[0.35, 0.85]
G3	68	22/28	14.42[5.88, 24.08]	28/40	10.02[8.61, 14.78]	●	0.83[0.47, 1.48]
G4	2	1/2	NR[20.24, NR]	0/0			
分類なし	90	32/51	14.62[10.28, 19.29]	31/39	7.82[6.28, 12.09]	●	0.54[0.33, 0.90]
組織学的分類(初回診断時)							
扁平上皮癌	312	106/157	13.08[11.24, 17.02]	119/155	9.20[7.72, 10.02]	●	0.64[0.49, 0.83]
腺扁平上皮癌	3	0/1	NR	2/2	4.73[3.94, 5.52]		
その他	0	0/0		0/0			
病変部位(初回診断時)							
胸部上部	66	24/37	17.02[7.59, 21.03]	22/29	9.12[7.06, 15.31]	●	0.74[0.41, 1.33]
胸部中部	108	34/50	12.29[8.74, 17.61]	46/58	8.57[6.80, 9.95]	●	0.59[0.37, 0.92]
胸部下部	120	37/59	14.00[9.20, 26.78]	46/61	9.63[7.43, 11.73]	●	0.62[0.40, 0.96]
食道胃接合部	20	10/11	8.80[3.02, 21.19]	7/9	9.63[5.68, 12.81]	●	
報告なし	1	1/1	12.52[NR, NR]	0/0			
転移臓器数(ベースライン時)							
1以下	159	49/80	17.61[12.88, 25.30]	58/79	9.49[7.13, 12.22]	●	0.56[0.38, 0.82]
2以上	156	57/78	9.49[7.59, 13.08]	63/78	8.61[7.52, 9.92]	●	0.73[0.50, 1.05]
病態							
局所再発	23	7/9	12.88[2.04, 15.11]	8/14	14.75[4.14, NR]		
遠隔再発	51	18/24	11.48[3.91, 25.95]	22/27	9.49[7.36, 12.81]	●	0.72[0.38, 1.36]
初発遠隔転移	196	68/107	13.08[9.20, 19.29]	69/89	8.61[7.46, 9.63]	●	0.58[0.41, 0.82]
根治切除不能	45	13/18	18.30[11.17, 28.81]	22/27	9.84[5.29, 14.62]	●	0.48[0.24, 0.97]
喫煙歴							
あり(現在/過去)	255	90/136	13.86[12.09, 17.61]	92/119	8.84[7.59, 9.76]	●	0.60[0.45, 0.81]
なし/不明	60	16/22	10.22[6.80, 28.85]	29/38	9.95[7.06, 13.40]	●	0.75[0.40, 1.41]
飲酒歴							
あり(現在/過去)	249	84/126	13.04[11.24, 17.61]	95/123	9.07[7.72, 10.02]	●	0.64[0.48, 0.86]
なし/不明	66	22/32	15.41[8.71, 19.98]	26/34	9.43[5.91, 13.40]	●	0.55[0.31, 1.00]
初回診断から無作為化までの期間							
<1年	254	82/128	14.42[11.27, 20.24]	100/126	8.80[7.49, 9.92]	●	0.54[0.40, 0.73]
1~<3年	47	20/25	9.72[5.26, 15.11]	16/22	9.02[5.29, 14.75]	●	0.96[0.50, 1.85]
3~<5年	8	4/4	13.77[2.04, 25.95]	2/4	15.38[8.11, NR]		
≥5年	5	0/0		3/5	16.07[5.39, NR]		
報告なし	1	0/1	NR	0/0			
前治療(外科手術) ^{※3}							
あり	85	29/41	12.88[7.26, 17.41]	32/44	9.49[7.36, 12.81]	●	0.75[0.45, 1.25]
なし	230	77/117	13.70[11.27, 19.29]	89/113	8.80[7.49, 9.95]	●	0.58[0.43, 0.80]
前治療(放射線療法)							
あり	54	20/26	12.11[4.34, 16.43]	22/28	7.52[5.95, 11.14]	●	0.76[0.41, 1.40]
なし	261	86/132	13.86[11.24, 19.29]	99/129	9.43[7.82, 11.37]	●	0.60[0.45, 0.81]

NR: not reached
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
※1: Kaplan-Meier法
※2: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル
※3: バイオプシーは含まない



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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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、選択すること。[17.1.28参照]

●PD-L1 \geq 1%の症例における奏効率(ORR) (BICR) [副次的評価項目]・[サブグループ解析]、
無作為化された全症例におけるORR(BICR) [副次的評価項目]

PD-L1 \geq 1%の症例におけるORR(RECISTガイドライン1.1版による)は、オプジーボ+化学療法群で53.2%(84/158例、化学療法群に対するオッズ比 4.84^{*1,2})、オプジーボ+ヤーボイ群で35.4%(56/158例、化学療法群に対するオッズ比 2.26^{*1,2})、化学療法群で19.7%(31/157例)でした。

無作為化された全症例におけるORR(RECISTガイドライン1.1版による)は、オプジーボ+化学療法群で47.4%(152/321例、化学療法群に対するオッズ比 2.48^{*2,3})、オプジーボ+ヤーボイ群で27.7%(90/325例、化学療法群に対するオッズ比 1.04^{*2,3})、化学療法群で26.9%(87/324例)でした。

●PD-L1 \geq 1%の症例における最良総合効果(BOR) (BICR) [その他の評価項目]・[サブグループ解析]、
無作為化された全症例におけるBOR(BICR) [その他の評価項目]

PD-L1 \geq 1%の症例におけるBOR(RECISTガイドライン1.1版による)は、オプジーボ+化学療法群でCR16.5%、PR36.7%、SD25.3%、PD13.9%、オプジーボ+ヤーボイ群でCR17.7%、PR17.7%、SD27.2%、PD30.4%、化学療法群でCR5.1%、PR14.6%、SD45.9%、PD15.3%でした。

無作為化された全症例におけるBOR(RECISTガイドライン1.1版による)は、オプジーボ+化学療法群でCR13.4%、PR34.0%、SD32.1%、PD13.1%、オプジーボ+ヤーボイ群でCR11.1%、PR16.6%、SD31.7%、PD31.7%、化学療法群でCR6.2%、PR20.7%、SD45.7%、PD11.7%でした。

	PD-L1 \geq 1%の症例		
	オプジーボ+化学療法群	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例) [副次的評価項目]・[サブグループ解析]	53.2%(84/158)	35.4%(56/158)	19.7%(31/157)
最良総合効果(BOR)、例数(%) [その他の評価項目]・[サブグループ解析]			
CR	26(16.5)	28(17.7)	8(5.1)
PR	58(36.7)	28(17.7)	23(14.6)
SD	40(25.3)	43(27.2)	72(45.9)
PD	22(13.9)	48(30.4)	24(15.3)
UTD	12(7.6)	11(7.0)	30(19.1)
	無作為化された全症例		
	オプジーボ+化学療法群	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例) [副次的評価項目]	47.4%(152/321)	27.7%(90/325)	26.9%(87/324)
BOR、例数(%) [その他の評価項目]			
CR	43(13.4)	36(11.1)	20(6.2)
PR	109(34.0)	54(16.6)	67(20.7)
SD	103(32.1)	103(31.7)	148(45.7)
PD	42(13.1)	103(31.7)	38(11.7)
UTD	24(7.5)	29(8.9)	51(15.7)

本試験は、オプジーボ+化学療法群と化学療法群、又はオプジーボ+ヤーボイ群と化学療法群との比較を行うことを目的として実施された。

UTD:unable to determine

※1:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数を層別因子としたlog-rank検定

※2:Mantel-Haenszel法による層別因子の影響を調整したオッズ比

※3:投与群を共変量とし、ECOG PS、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定

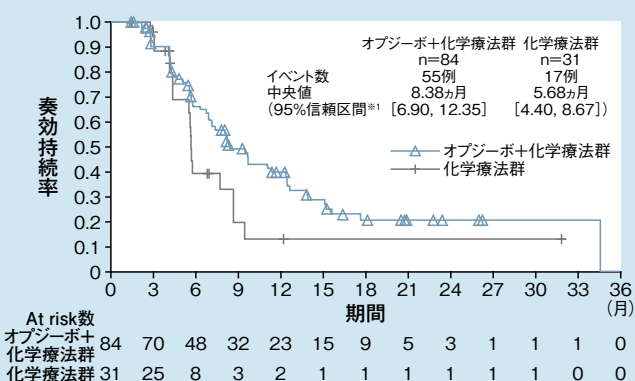
●PD-L1 \geq 1%の症例における奏効期間(DOR) (BICR) [探索的評価項目]・(サブグループ解析)、
無作為化された全症例におけるDOR(BICR) [探索的評価項目]

PD-L1 \geq 1%の症例におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群(奏効が認められた84例)で8.38ヵ月(95%信頼区間[6.90, 12.35]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群(奏効が認められた56例)で11.83ヵ月(95%信頼区間[7.10, 27.43]^{*1})、化学療法群(奏効が認められた31例)で5.68ヵ月(95%信頼区間[4.40, 8.67]^{*1})でした。

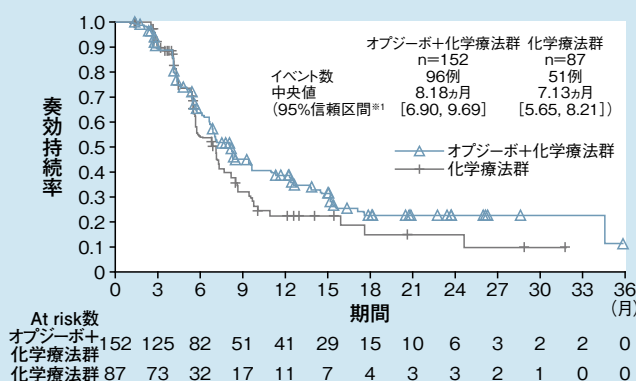
無作為化された全症例におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群(奏効が認められた152例)で8.18ヵ月(95%信頼区間[6.90, 9.69]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群(奏効が認められた90例)で11.07ヵ月(95%信頼区間[8.31, 14.00]^{*1})、化学療法群(奏効が認められた87例)で7.13ヵ月(95%信頼区間[5.65, 8.21]^{*1})でした。

● DOR(BICR)のKaplan-Meier曲線(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)

・ PD-L1 \geq 1%の症例

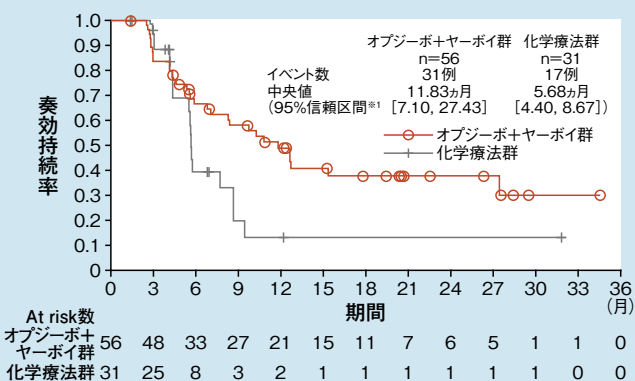


・ 無作為化された全症例

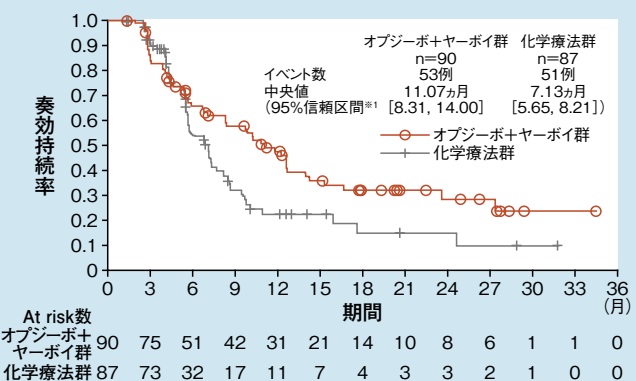


● DOR(BICR)のKaplan-Meier曲線(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

・ PD-L1 \geq 1%の症例



・ 無作為化された全症例



※1:Kaplan-Meier法

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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、選択すること。[17.1.28参照]

本解析は事後解析ですが、承認審査過程で評価を受けたためご紹介します。

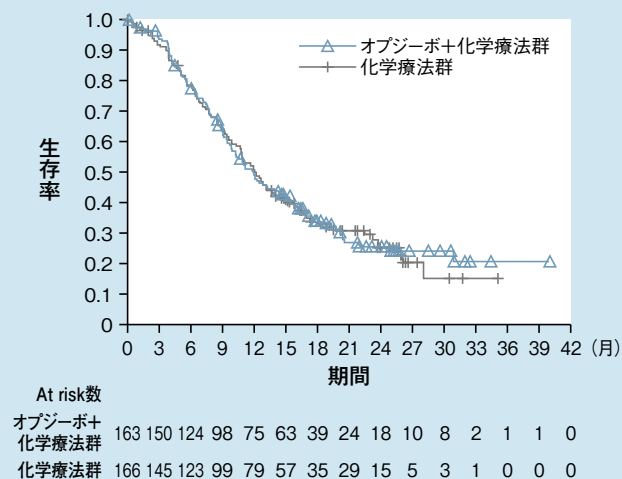
●PD-L1発現状況別の全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)

[事前規定のない探索的な解析・サブグループ解析]※¹

OS及びPFS(BICR)について、PD-L1発現率(TPS)別に探索的に解析を行った結果を以下に示します。

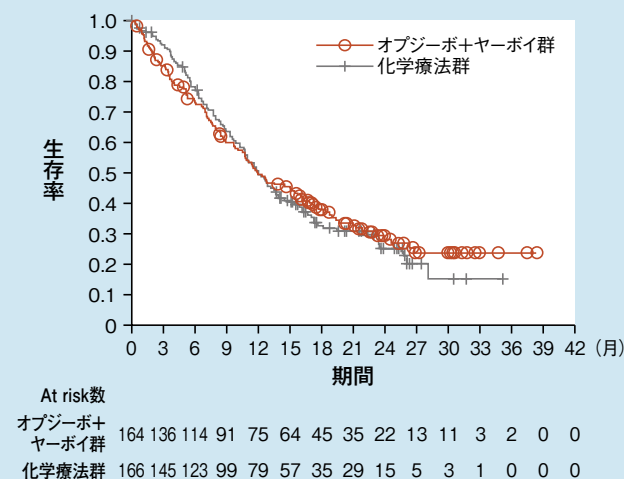
● OSのKaplan-Meier曲線
(オブジーボ+化学療法群、化学療法群)

・TPS<1%



● OSのKaplan-Meier曲線
(オブジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

・TPS<1%



OS:オブジーボ+化学療法群、化学療法群

PD-L1発現 ^{※2}	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] ^{※3} 、月	ハザード比 ^{※4} [95%信頼区間]
TPS<1%	オブジーボ+化学療法群	163	11.96[9.86, 15.54]	0.98[0.76, 1.28]
	化学療法群	166	12.16[10.71, 14.00]	

OS:オブジーボ+ヤーボイ群、化学療法群

PD-L1発現 ^{※2}	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] ^{※3} 、月	ハザード比 ^{※4} [95%信頼区間]
TPS<1%	オブジーボ+ヤーボイ群	164	11.96[10.09, 16.03]	0.96[0.74, 1.25]
	化学療法群	166	12.16[10.71, 14.00]	

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

※2:PD-L1判定不能であった症例は除外

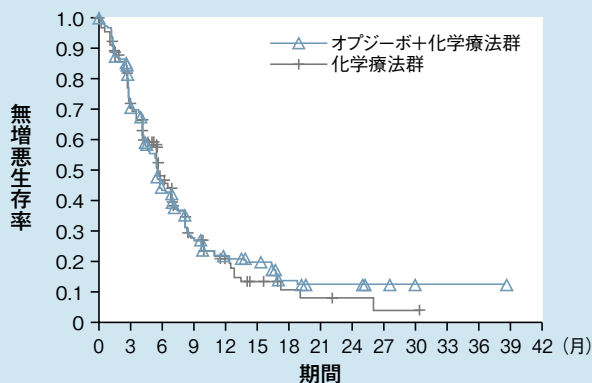
※3:Kaplan-Meier法

※4:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

本解析は事後解析ですが、承認審査過程で評価を受けたためご紹介します。

● PFSのKaplan-Meier曲線
(オブジーボ+化学療法群、化学療法群)

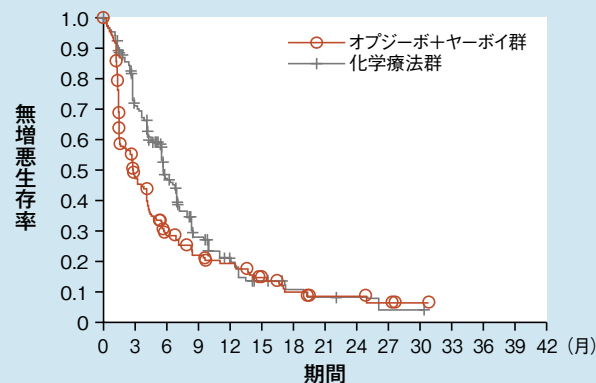
・ TPS<1%



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
オブジーボ+化学療法群	163	109	61	34	24	17	8	5	5	3	2	1	1	0	0
化学療法群	166	102	55	26	14	7	4	3	2	1	1	0	0	0	0

● PFSのKaplan-Meier曲線
(オブジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

・ TPS<1%



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
オブジーボ+ヤーボイ群	164	70	38	27	21	13	8	5	5	3	1	0	0	0	0
化学療法群	166	102	55	26	14	7	4	3	2	1	1	0	0	0	0

PFS:オブジーボ+化学療法群、化学療法群

PD-L1発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] ^{*2} 、月	ハザード比 ^{*3} [95%信頼区間]
TPS<1%	オブジーボ+化学療法群	163	5.55[4.44, 6.93]	0.95[0.73, 1.24]
	化学療法群	166	5.75[5.39, 6.97]	

PFS:オブジーボ+ヤーボイ群、化学療法群

PD-L1発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] ^{*2} 、月	ハザード比 ^{*3} [95%信頼区間]
TPS<1%	オブジーボ+ヤーボイ群	164	2.83[1.68, 4.17]	1.45[1.13, 1.88]
	化学療法群	166	5.75[5.39, 6.97]	

※1:PD-L1判定不能であった症例は除外

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

安全性 (全症例)^{2,3)}

副作用は、オプジーボ+化学療法群で95.8% (297/310例)、オプジーボ+ヤーボイ群で79.5% (256/322例)、化学療法群で90.5% (275/304例)に認められました。

・オプジーボ+化学療法群

オプジーボ+化学療法群の310例において発現率が10%以上の副作用は、悪心58.7% (182例)、食欲減退42.6% (132例)、口内炎31.6% (98例)、貧血30.0% (93例)、好中球数減少21.0% (65例)、疲労19.7% (61例)、下痢19.4% (60例)、便秘19.0% (59例)、嘔吐18.1% (56例)、倦怠感16.1% (50例)、白血球数減少13.9% (43例)、しゃっくり13.5% (42例)、血中クレアチニン増加12.6% (39例)、血小板数減少11.6% (36例)、粘膜の炎症10.6% (33例)、脱毛症10.0% (31例)でした。

重篤な副作用は23.9% (74例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、急性腎障害1.9% (6例)、大腸炎1.6% (5例)、口内炎1.6% (5例)、肺炎1.6% (5例)、肺臓炎1.3% (4例)、嘔吐1.3% (4例)、低ナトリウム血症1.3% (4例)、食欲減退1.3% (4例)、発熱性好中球減少症1.3% (4例)、下痢1.0% (3例)、悪心1.0% (3例)、疲労1.0% (3例)、貧血1.0% (3例)でした。

投与中止に至った副作用は34.2% (106例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加3.5% (11例)、末梢性感覚ニューロパチー2.6% (8例)、肺臓炎2.6% (8例)、慢性腎臓病2.6% (8例)、腎クレアチニン・クリアランス減少2.3% (7例)でした。

オプジーボ+化学療法群で死亡に至った副作用は、腸壁気腫症1例、肺炎1例、肺臓炎/気道感染1例、急性腎障害1例、肺臓炎1例でした。

・オプジーボ+ヤーボイ群

オプジーボ+ヤーボイ群の322例において発現率が10%以上の副作用は、発疹17.1% (55例)、甲状腺機能低下症13.4% (43例)、そう痒症13.4% (43例)でした。

重篤な副作用は32.0% (103例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、肺臓炎3.7% (12例)、肝機能異常2.5% (8例)、副腎機能不全2.2% (7例)でした。

投与中止に至った副作用は17.7% (57例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、肺臓炎2.5% (8例)でした。

オプジーボ+ヤーボイ群で死亡に至った副作用は、肺臓炎2例、内出血1例、肺塞栓症1例でした^{*}。

※:論文(Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.)では観察期間に関わらず最終転帰が死亡となった結果が掲載されており、肺臓炎2例、急性呼吸窮迫症候群1例、肺塞栓症1例、間質性肺疾患1例、急性腎障害1例、全身健康状態悪化1例、内出血1例の計8例であった³⁾。

・化学療法群

化学療法群の304例において発現率が10%以上の副作用は、悪心52.0% (158例)、食欲減退42.8% (130例)、口内炎23.4% (71例)、貧血22.0% (67例)、便秘21.7% (66例)、しゃっくり17.4% (53例)、好中球数減少17.1% (52例)、疲労16.4% (50例)、嘔吐16.1% (49例)、下痢15.1% (46例)、倦怠感14.8% (45例)、血小板数減少10.5% (32例)、血中クレアチニン増加10.5% (32例)、脱毛症10.5% (32例)でした。

重篤な副作用は16.1% (49例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、嘔吐3.0% (9例)でした。

投与中止に至った副作用は19.4% (59例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加3.6% (11例)、腎機能障害2.3% (7例)でした。

化学療法群で死亡に至った副作用は、急性呼吸不全1例、敗血症性ショック1例、敗血症1例、急性腎障害1例、死亡1例、肺炎1例でした。

3)Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.

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

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27, 17.1.28参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ+化学療法群 310例			オプジーボ+ヤーボイ群 322例			化学療法群 304例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	297(95.8)	147(47.4)	1(0.3)	256(79.5)	102(31.7)	2(0.6)	275(90.5)	108(35.5)	3(1.0)
発疹	24(7.7)	1(0.3)	0	55(17.1)	7(2.2)	0	5(1.6)	0	0
甲状腺機能低下症	18(5.8)	0	0	43(13.4)	0	0	0	0	0
そう痒症	23(7.4)	0	0	43(13.4)	3(0.9)	0	2(0.7)	0	0
下痢	60(19.4)	3(1.0)	0	32(9.9)	2(0.6)	0	46(15.1)	6(2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(5.2)	2(0.6)	0	29(9.0)	4(1.2)	0	6(2.0)	1(0.3)	0
疲労	61(19.7)	7(2.3)	0	29(9.0)	4(1.2)	0	50(16.4)	11(3.6)	0
悪心	182(58.7)	11(3.5)	0	26(8.1)	1(0.3)	0	158(52.0)	8(2.6)	0
発熱	8(2.6)	0	0	26(8.1)	1(0.3)	0	10(3.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(5.8)	2(0.6)	0	25(7.8)	7(2.2)	0	8(2.6)	0	0
甲状腺機能亢進症	7(2.3)	0	0	20(6.2)	2(0.6)	0	0	0	0
肺臓炎	15(4.8)	1(0.3)	0	20(6.2)	7(2.2)	0	0	0	0
食欲減退	132(42.6)	13(4.2)	0	19(5.9)	5(1.6)	0	130(42.8)	9(3.0)	0
嘔吐	56(18.1)	7(2.3)	0	18(5.6)	4(1.2)	0	49(16.1)	9(3.0)	0
口内炎	98(31.6)	20(6.5)	0	14(4.3)	0	0	71(23.4)	5(1.6)	0
貧血	93(30.0)	30(9.7)	0	12(3.7)	2(0.6)	0	67(22.0)	17(5.6)	0
倦怠感	50(16.1)	1(0.3)	0	12(3.7)	0	0	45(14.8)	0	0
低ナトリウム血症	29(9.4)	17(5.5)	0	9(2.8)	8(2.5)	0	19(6.3)	9(3.0)	0
無力症	20(6.5)	2(0.6)	0	7(2.2)	1(0.3)	0	17(5.6)	2(0.7)	0
便秘	59(19.0)	2(0.6)	0	7(2.2)	1(0.3)	0	66(21.7)	1(0.3)	0
血小板数減少	36(11.6)	3(1.0)	0	6(1.9)	0	0	32(10.5)	5(1.6)	0
血中クレアチニン増加	39(12.6)	1(0.3)	0	5(1.6)	0	0	32(10.5)	1(0.3)	0
味覚不全	19(6.1)	0	0	4(1.2)	0	0	17(5.6)	0	0
粘膜の炎症	33(10.6)	8(2.6)	0	4(1.2)	0	0	26(8.6)	4(1.3)	0
白血球数減少	43(13.9)	11(3.5)	0	3(0.9)	0	0	28(9.2)	6(2.0)	0
脱毛症	31(10.0)	0	0	2(0.6)	0	0	32(10.5)	0	0
しゃっくり	42(13.5)	0	0	2(0.6)	0	0	53(17.4)	0	0
好中球数減少	65(21.0)	25(8.1)	0	2(0.6)	0	0	52(17.1)	24(7.9)	0
末梢性ニューロパチー	20(6.5)	2(0.6)	0	1(0.3)	0	0	15(4.9)	1(0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	26(8.4)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	16(5.3)	1(0.3)	0
腎機能障害	9(2.9)	0	0	1(0.3)	0	0	17(5.6)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	19(6.1)	0	0	0	0	0	9(3.0)	1(0.3)	0
好中球減少症	29(9.4)	8(2.6)	0	0	0	0	20(6.6)	7(2.3)	0
末梢性浮腫	17(5.5)	0	0	0	0	0	12(3.9)	0	0

例数(%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

因果関係は、「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

患者背景 (日本人部分集団)

		オブジーボ+ 化学療法群 (126例)	オブジーボ+ ヤーボイ群 (131例)	化学療法群 (137例)
年齢	中央値(最小値, 最大値)、歳	68.0(44, 86)	66.0(34, 81)	67.0(36, 78)
	65歳未満、例数(%)	40(31.7)	50(38.2)	49(35.8)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	65(51.6)	64(48.9)	72(52.6)
	75歳以上、例数(%)	21(16.7)	17(13.0)	16(11.7)
性別、例数(%)	男性	99(78.6)	111(84.7)	121(88.3)
	女性	27(21.4)	20(15.3)	16(11.7)
PD-L1発現状況*1、例数(%)	≥ 1%	62/126(49.2)	66/128(51.6)	64/136(47.1)
	< 1%	64/126(50.8)	62/128(48.4)	72/136(52.9)
ECOG PS、例数(%)	0	89(70.6)	93(71.0)	95(69.3)
	1	37(29.4)	38(29.0)	42(30.7)
転移臓器数*2、例数(%)	≤ 1	54(42.9)	62(47.3)	60(43.8)
	≥ 2	72(57.1)	69(52.7)	77(56.2)
組織学的分類、例数(%)	扁平上皮癌	126(100.0)	130(99.2)	137(100.0)
	腺扁平上皮癌	0	1(0.8)	0
	その他	0	0	0
病態、例数(%)	初発遠隔転移	62(49.2)	78(59.5)	72(52.6)
	遠隔再発	42(33.3)	35(26.7)	37(27.0)
	局所再発	6(4.8)	5(3.8)	7(5.1)
	根治切除不能	16(12.7)	13(9.9)	21(15.3)
病期*3(初回診断時)、 例数(%)	Stage I A	6(4.8)	5(3.8)	0
	Stage I B	5(4.0)	2(1.5)	7(5.1)
	Stage II A	5(4.0)	5(3.8)	2(1.5)
	Stage II B	10(7.9)	4(3.1)	1(0.7)
	Stage III A	12(9.5)	8(6.1)	12(8.8)
	Stage III B	7(5.6)	8(6.1)	10(7.3)
	Stage III C	8(6.3)	16(12.2)	22(16.1)
	Stage IV	72(57.1)	83(63.4)	83(60.6)
	報告なし	1(0.8)	0	0
病変部位(初回診断時)、 例数(%)	胸部上部	20(15.9)	26(19.8)	23(16.8)
	胸部中部	54(42.9)	60(45.8)	51(37.2)
	胸部下部	49(38.9)	44(33.6)	59(43.1)
	食道胃接合部	3(2.4)	1(0.8)	4(2.9)
喫煙歴、例数(%)	あり(現在/過去)	109(86.5)	120(91.6)	120(87.6)
	なし	17(13.5)	11(8.4)	17(12.4)
飲酒歴、例数(%)	あり(現在/過去)	117(92.9)	121(92.4)	123(89.8)
	なし	9(7.1)	10(7.6)	14(10.2)
初回診断から無作為化までの 期間、例数(%)	< 6ヵ月	78(61.9)	91(69.5)	95(69.3)
	6ヵ月~< 1年	15(11.9)	9(6.9)	13(9.5)
	1~< 2年	16(12.7)	20(15.3)	11(8.0)
	2~< 3年	8(6.3)	7(5.3)	6(4.4)
	3~< 4年	4(3.2)	2(1.5)	2(1.5)
	4~< 5年	3(2.4)	1(0.8)	4(2.9)
≥ 5年	2(1.6)	1(0.8)	6(4.4)	

*1:症例報告書(CRF)に基づく *2:BICR *3:AJCC 第7版による分類

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

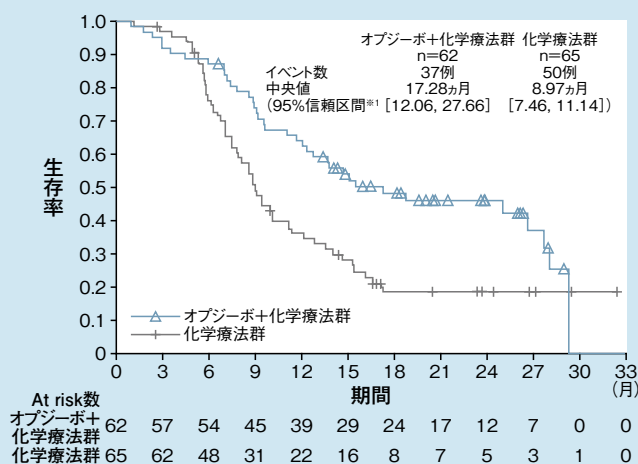
7.17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にし、選択すること。[17.1.28参照]

有効性 (日本人部分集団)

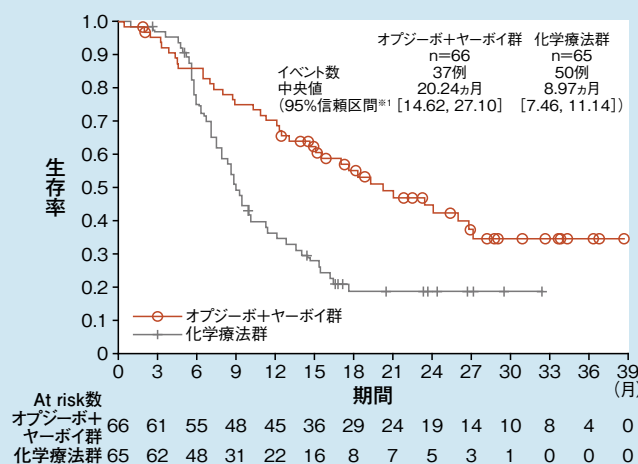
●PD-L1 \geq 1%の症例における全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析]

PD-L1 \geq 1%の症例(日本人部分集団)におけるOS中央値は、オプジーボ+化学療法群で17.28ヵ月(95%信頼区間[12.06, 27.66]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群で20.24ヵ月(95%信頼区間[14.62, 27.10]^{*1})、化学療法群で8.97ヵ月(95%信頼区間[7.46, 11.14]^{*1})でした。化学療法群に対するハザード比は、オプジーボ+化学療法群で0.53(95%信頼区間[0.35, 0.82]^{*2})、オプジーボ+ヤーボイ群で0.46(95%信頼区間[0.30, 0.71]^{*2})でした。

OSのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



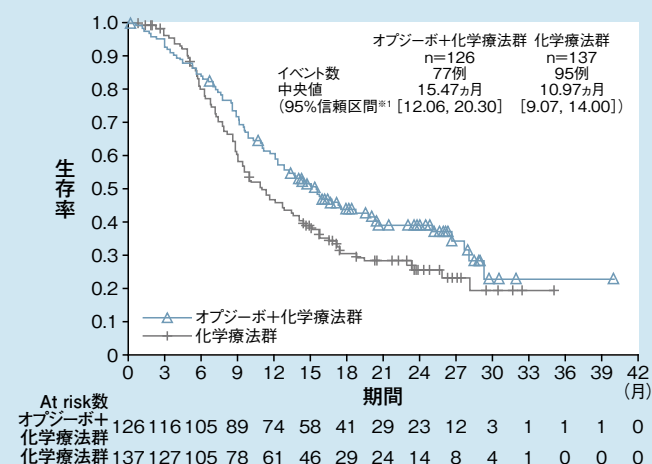
OSのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



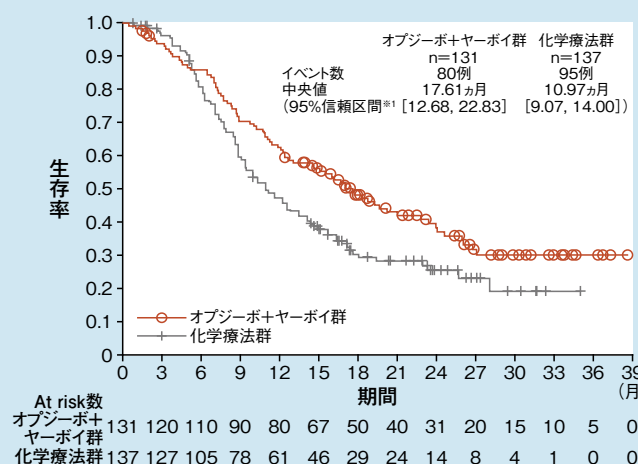
●無作為化された全症例における全生存期間(OS) [副次的評価項目・サブグループ解析]

無作為化された全症例(日本人部分集団)におけるOS中央値は、オプジーボ+化学療法群で15.47ヵ月(95%信頼区間[12.06, 20.30]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群で17.61ヵ月(95%信頼区間[12.68, 22.83]^{*1})、化学療法群で10.97ヵ月(95%信頼区間[9.07, 14.00]^{*1})でした。化学療法群に対するハザード比は、オプジーボ+化学療法群で0.73(95%信頼区間[0.54, 0.99]^{*2})、オプジーボ+ヤーボイ群で0.68(95%信頼区間[0.51, 0.92]^{*2})でした。

OSのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



OSのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

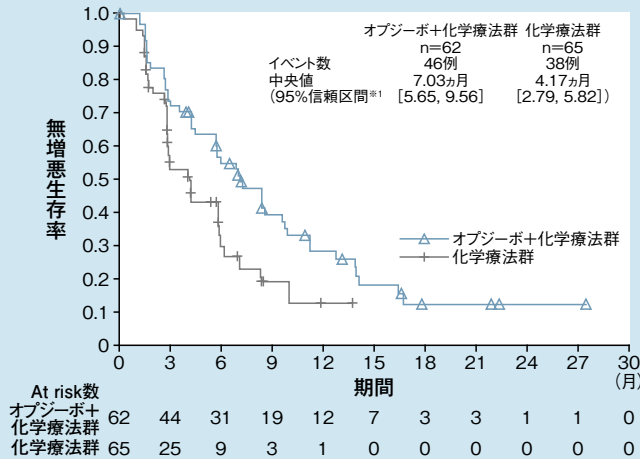


※1:Kaplan-Meier法

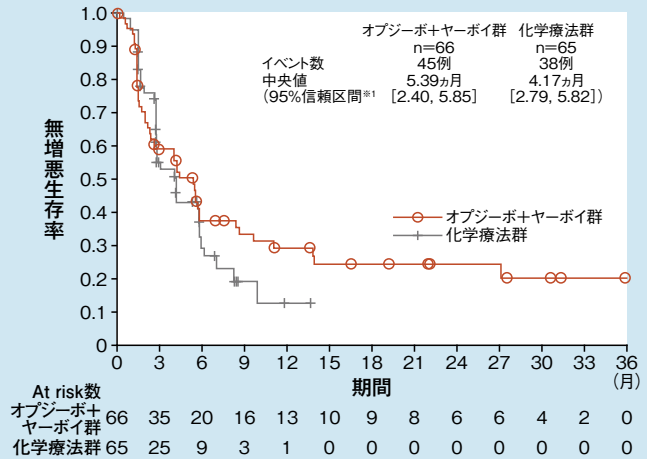
※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

●PD-L1 \geq 1%の症例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]
 PD-L1 \geq 1%の症例(日本人部分集団)におけるPFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で7.03ヵ月(95%信頼区間[5.65, 9.56]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群で5.39ヵ月(95%信頼区間[2.40, 5.85]^{*1})、化学療法群で4.17ヵ月(95%信頼区間[2.79, 5.82]^{*1})でした。化学療法群に対するハザード比は、オプジーボ+化学療法群で0.56(95%信頼区間[0.36, 0.89]^{*2})、オプジーボ+ヤーボイ群で0.84(95%信頼区間[0.54, 1.32]^{*2})でした。

PFSのKaplan-Meier曲線 (オプジーボ+化学療法群、化学療法群)

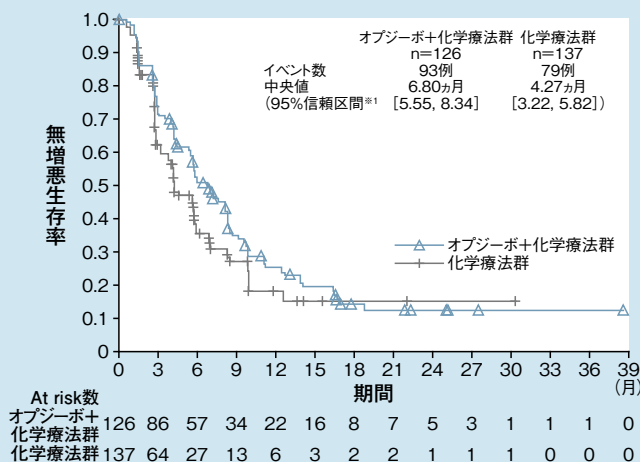


PFSのKaplan-Meier曲線 (オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)

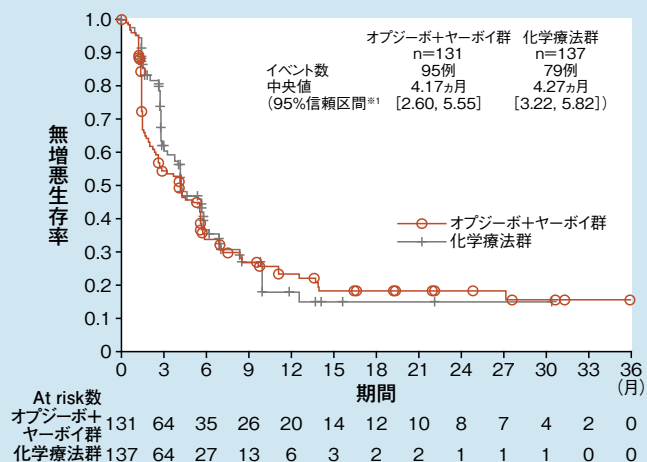


●無作為化された全症例における無増悪生存期間(PFS) (BICR) [副次的評価項目・サブグループ解析]
 無作為化された全症例(日本人部分集団)におけるPFS中央値は、オプジーボ+化学療法群で6.80ヵ月(95%信頼区間[5.55, 8.34]^{*1})、オプジーボ+ヤーボイ群で4.17ヵ月(95%信頼区間[2.60, 5.55]^{*1})^{*3}、化学療法群で4.27ヵ月(95%信頼区間[3.22, 5.82]^{*1})でした。化学療法群に対するハザード比は、オプジーボ+化学療法群で0.76(95%信頼区間[0.56, 1.03]^{*2})、オプジーボ+ヤーボイ群で1.16(95%信頼区間[0.85, 1.57]^{*2})^{*3}でした。

PFSのKaplan-Meier曲線 (オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



PFSのKaplan-Meier曲線 (オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



※1:Kaplan-Meier法
 ※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル
 ※3:主要評価項目において、PD-L1 \geq 1%の症例でオプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が検証されなかったため、無作為化された全症例におけるPFS (BICR)について、正式な検定は行われていない

●PD-L1 \geq 1%の症例における奏効率(ORR)(BICR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕、
最良総合効果(BOR)(BICR)〔その他の評価項目・サブグループ解析〕

PD-L1 \geq 1%の症例(日本人部分集団)におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で64.5%、オプジーボ+ヤーボイ群で43.9%、化学療法群で16.9%でした。また、BORは下表の通りでした。

	オプジーボ+化学療法群	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例) 〔副次的評価項目・サブグループ解析〕	64.5%(40/62)	43.9%(29/66)	16.9%(11/65)
最良総合効果(BOR)、例数(%) 〔その他の評価項目・サブグループ解析〕			
CR	16(25.8)	14(21.2)	3(4.6)
PR	24(38.7)	15(22.7)	8(12.3)
SD	12(19.4)	17(25.8)	35(53.8)
PD	8(12.9)	18(27.3)	12(18.5)
UTD	2(3.2)	2(3.0)	7(10.8)

本試験は、オプジーボ+化学療法群と化学療法群、又はオプジーボ+ヤーボイ群と化学療法群との比較を行うことを目的として実施された。
UTD:unable to determine

●無作為化された全症例における奏効率(ORR)(BICR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕、
最良総合効果(BOR)(BICR)〔その他の評価項目・サブグループ解析〕

無作為化された全症例(日本人部分集団)におけるORRは、オプジーボ+化学療法群で56.3%、オプジーボ+ヤーボイ群で35.9%、化学療法群で24.1%でした。また、BORは下表の通りでした。

	オプジーボ+化学療法群	オプジーボ+ヤーボイ群	化学療法群
ORR(奏効を示した症例/全症例) 〔副次的評価項目・サブグループ解析〕	56.3%(71/126)	35.9%(47/131)	24.1%(33/137)
最良総合効果(BOR)、例数(%) 〔その他の評価項目・サブグループ解析〕			
CR	25(19.8)	20(15.3)	6(4.4)
PR	46(36.5)	27(20.6)	27(19.7)
SD	34(27.0)	36(27.5)	72(52.6)
PD	15(11.9)	43(32.8)	20(14.6)
UTD	6(4.8)	5(3.8)	12(8.8)

本試験は、オプジーボ+化学療法群と化学療法群、又はオプジーボ+ヤーボイ群と化学療法群との比較を行うことを目的として実施された。
UTD:unable to determine

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

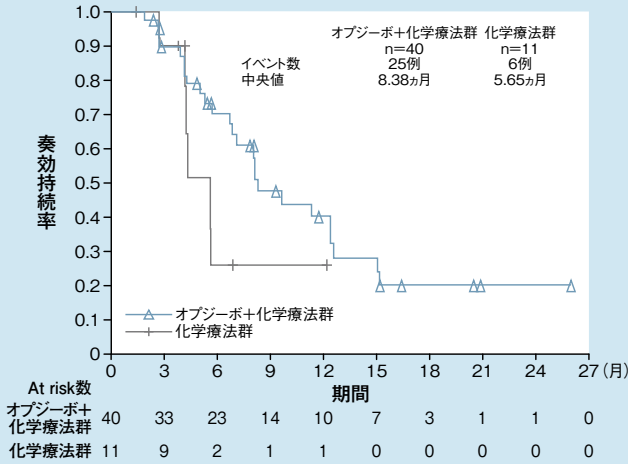
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

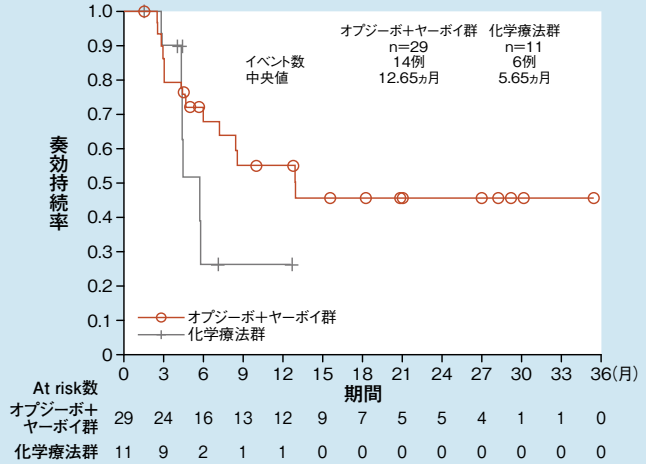
●PD-L1 \geq 1%の症例における奏効期間(DOR) (BICR) [探索的評価項目・サブグループ解析]

PD-L1 \geq 1%の症例(日本人部分集団)におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.38ヵ月、オプジーボ+ヤーボイ群で12.65ヵ月、化学療法群で5.65ヵ月でした。

DORのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



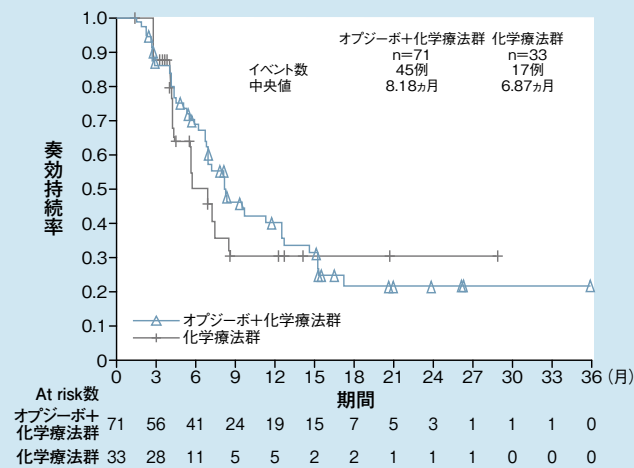
DORのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



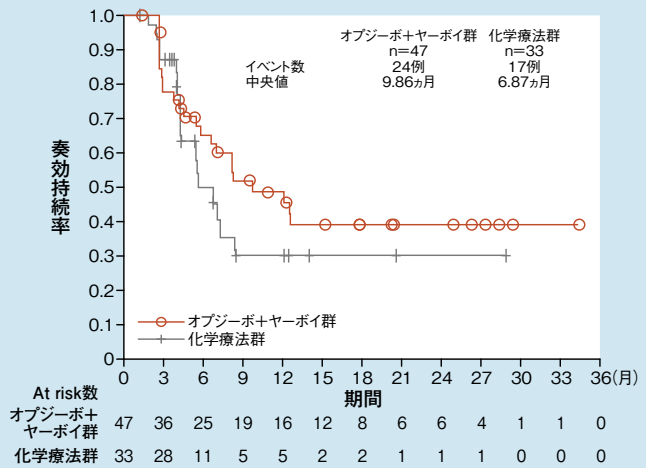
●無作為化された全症例における奏効期間(DOR) (BICR) [探索的評価項目・サブグループ解析]

無作為化された全症例(日本人部分集団)におけるDOR中央値は、オプジーボ+化学療法群で8.18ヵ月、オプジーボ+ヤーボイ群で9.86ヵ月、化学療法群で6.87ヵ月でした。

DORのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+化学療法群、化学療法群)



DORのKaplan-Meier曲線
(オプジーボ+ヤーボイ群、化学療法群)



4. 効能又は効果(一部抜粋)
根治切除不能な進行・再発の食道癌
5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

安全性(日本人部分集団)

日本人部分集団における副作用は、オプジーボ+化学療法群で99.2%(120/121例)、オプジーボ+ヤーボイ群で84.6%(110/130例)、化学療法群で93.3%(126/135例)に認められました。

・オプジーボ+化学療法群

オプジーボ+化学療法群の121例において発現率が10%以上の副作用は、食欲減退59.5%(72例)、悪心58.7%(71例)、口内炎52.9%(64例)、倦怠感34.7%(42例)、好中球数減少33.9%(41例)、便秘31.4%(38例)、しゃっくり28.1%(34例)、貧血24.0%(29例)、白血球数減少22.3%(27例)、脱毛症18.2%(22例)、下痢17.4%(21例)、疲労16.5%(20例)、血小板数減少16.5%(20例)、末梢性感覚ニューロパチー15.7%(19例)、低ナトリウム血症14.9%(18例)、腎クリアチニン・クリアランス減少14.0%(17例)、血中クリアチニン増加12.4%(15例)、味覚不全11.6%(14例)でした。重篤な副作用は、20.7%(25例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、大腸炎1.7%(2例)、血中クリアチニン増加1.7%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、36.4%(44例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、血中クリアチニン増加5.0%(6例)、腎クリアチニン・クリアランス減少5.0%(6例)、末梢性感覚ニューロパチー4.1%(5例)、肺臓炎3.3%(4例)、腎機能障害3.3%(4例)、疲労2.5%(3例)、慢性腎臓病2.5%(3例)でした。

オプジーボ+化学療法群で死亡に至った副作用は、腸壁気腫症1例でした。

・オプジーボ+ヤーボイ群

オプジーボ+ヤーボイ群の130例において発現率が10%以上の副作用は、発疹17.7%(23例)、甲状腺機能低下症16.9%(22例)、そう痒症16.9%(22例)、発熱12.3%(16例)でした。

重篤な副作用は、42.3%(55例)に認められました。発現率が2%以上の重篤な副作用は、肝機能異常4.6%(6例)、副腎機能不全3.8%(5例)、肺臓炎3.8%(5例)、下垂体機能低下症3.1%(4例)、間質性肺疾患3.1%(4例)、甲状腺機能低下症2.3%(3例)、発熱2.3%(3例)、下垂体炎2.3%(3例)でした。

投与中止に至った副作用は、24.6%(32例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、副腎機能不全3.1%(4例)、肝機能異常3.1%(4例)、肺臓炎3.1%(4例)でした。

オプジーボ+ヤーボイ群で死亡に至った副作用は、肺塞栓症1例でした。

・化学療法群

化学療法群の135例において発現率が10%以上の副作用は、食欲減退60.0%(81例)、悪心52.6%(71例)、口内炎32.6%(44例)、倦怠感29.6%(40例)、しゃっくり29.6%(40例)、好中球数減少29.6%(40例)、便秘27.4%(37例)、脱毛症19.3%(26例)、貧血18.5%(25例)、下痢17.8%(24例)、白血球数減少17.0%(23例)、味覚不全11.9%(16例)、血中クリアチニン増加11.9%(16例)、血小板数減少11.9%(16例)、腎機能障害11.9%(16例)、疲労11.1%(15例)でした。重篤な副作用は11.9%(16例)に認められました。発現率が1%以上の重篤な副作用は、食欲減退1.5%(2例)、低ナトリウム血症1.5%(2例)、悪心1.5%(2例)、血小板数減少1.5%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は23.7%(32例)に認められました。発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は、腎機能障害5.2%(7例)、血中クリアチニン増加4.4%(6例)、末梢性感覚ニューロパチー3.7%(5例)でした。

化学療法群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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ+化学療法群 121例			オプジーボ+ヤールボイ群 130例			化学療法群 135例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	120(99.2)	59(48.8)	0	110(84.6)	48(36.9)	1(0.8)	126(93.3)	49(36.3)	0
発疹	5(4.1)	1(0.8)	0	23(17.7)	4(3.1)	0	3(2.2)	0	0
甲状腺機能低下症	6(5.0)	0	0	22(16.9)	0	0	0	0	0
そう痒症	9(7.4)	0	0	22(16.9)	2(1.5)	0	1(0.7)	0	0
発熱	6(5.0)	0	0	16(12.3)	0	0	1(0.7)	0	0
下痢	21(17.4)	0	0	12(9.2)	0	0	24(17.8)	3(2.2)	0
肝機能異常	0	0	0	11(8.5)	5(3.8)	0	0	0	0
肺臓炎	6(5.0)	0	0	11(8.5)	2(1.5)	0	0	0	0
副腎機能不全	3(2.5)	0	0	10(7.7)	5(3.8)	0	0	0	0
下垂体機能低下症	2(1.7)	1(0.8)	0	10(7.7)	4(3.1)	0	0	0	0
口内炎	64(52.9)	8(6.6)	0	10(7.7)	0	0	44(32.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(4.1)	2(1.7)	0	9(6.9)	2(1.5)	0	4(3.0)	1(0.7)	0
疲労	20(16.5)	1(0.8)	0	9(6.9)	0	0	15(11.1)	2(1.5)	0
甲状腺機能亢進症	1(0.8)	0	0	9(6.9)	2(1.5)	0	0	0	0
倦怠感	42(34.7)	1(0.8)	0	9(6.9)	0	0	40(29.6)	0	0
食欲減退	72(59.5)	9(7.4)	0	8(6.2)	3(2.3)	0	81(60.0)	6(4.4)	0
斑状丘疹皮膚疹	2(1.7)	0	0	7(5.4)	0	0	1(0.7)	0	0
注入に伴う反応	2(1.7)	0	0	7(5.4)	0	0	1(0.7)	0	0
嘔吐	9(7.4)	0	0	6(4.6)	0	0	10(7.4)	0	0
悪心	71(58.7)	2(1.7)	0	5(3.8)	0	0	71(52.6)	3(2.2)	0
味覚不全	14(11.6)	0	0	4(3.1)	0	0	16(11.9)	0	0
血中クレアチニン増加	15(12.4)	0	0	3(2.3)	0	0	16(11.9)	1(0.7)	0
低ナトリウム血症	18(14.9)	10(8.3)	0	3(2.3)	2(1.5)	0	11(8.1)	7(5.2)	0
血小板数減少	20(16.5)	0	0	3(2.3)	0	0	16(11.9)	2(1.5)	0
しゃっくり	34(28.1)	0	0	2(1.5)	0	0	40(29.6)	0	0
貧血	29(24.0)	12(9.9)	0	1(0.8)	1(0.8)	0	25(18.5)	8(5.9)	0
便秘	38(31.4)	2(1.7)	0	1(0.8)	0	0	37(27.4)	1(0.7)	0
末梢性感覚ニューロパシー	19(15.7)	0	0	1(0.8)	0	0	11(8.1)	0	0
白血球数減少	27(22.3)	7(5.8)	0	1(0.8)	0	0	23(17.0)	6(4.4)	0
腎機能障害	6(5.0)	0	0	1(0.8)	0	0	16(11.9)	0	0
脱毛症	22(18.2)	0	0	0	0	0	26(19.3)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	17(14.0)	0	0	0	0	0	7(5.2)	1(0.7)	0
好中球減少症	7(5.8)	1(0.8)	0	0	0	0	5(3.7)	1(0.7)	0
好中球数減少	41(33.9)	17(14.0)	0	0	0	0	40(29.6)	21(15.6)	0
末梢性浮腫	12(9.9)	0	0	0	0	0	12(8.9)	0	0
血管炎	10(8.3)	0	0	0	0	0	4(3.0)	0	0
注入部位血管外漏出	7(5.8)	0	0	0	0	0	11(8.1)	0	0

例数 (%) MedDRA ver 23.1J CTCAE ver 4.0

副作用の発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

因果関係は、「関連あり」「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

一部承認外の効能又は効果や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いたします。

国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate 577/ ONO-4538-43/BMS CA209577試験)^{4,5)}

目的

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

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

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

試験デザイン

国際共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 [優越性試験]

対象

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

投与方法

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

評価項目

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

※3:本承認時(中間報告)には含まれない

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

安全性 有害事象、臨床検査値 等

解析計画

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

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

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

サブグループ解析:年齢、性別、人種、ECOG PS、病期、病変部位、組織学的分類、病理学的リンパ節転移、腫瘍の病理学的分類、組織学的Grade分類、完全切除から無作為化までの期間、HER2遺伝子、PD-L1発現状況を因子として、DFSの部分集団解析を実施した。また、投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比及び95%信頼区間を算出し、forest plotを作成した。

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

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

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

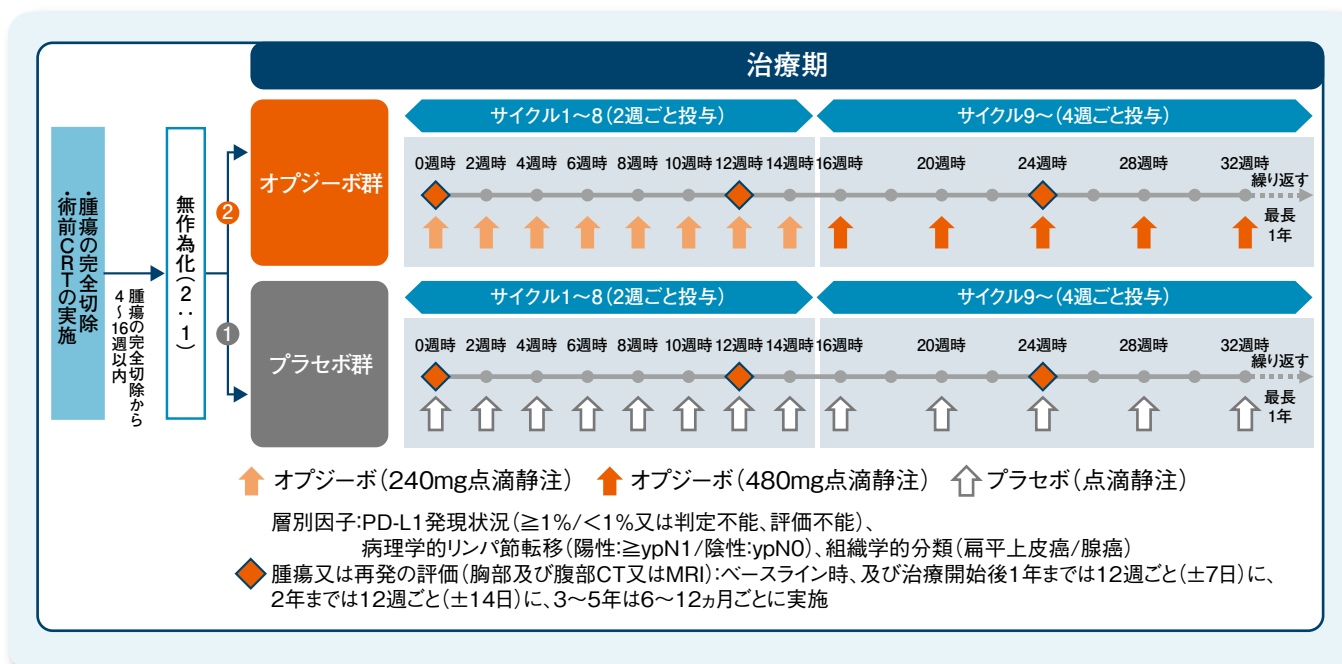
(食道癌における術後補助療法)

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

投与方法^{4,5)}



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

主な選択基準

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

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

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

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

主な除外基準

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

※4:本邦未承認

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈食道癌における術後補助療法〉

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

患者背景 (全症例)^{4,5)}

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

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

※1:AJCC 第7版による分類

※2:症例報告書 (CRF) の情報

※3:登録時

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12か月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈食道癌における術後補助療法〉

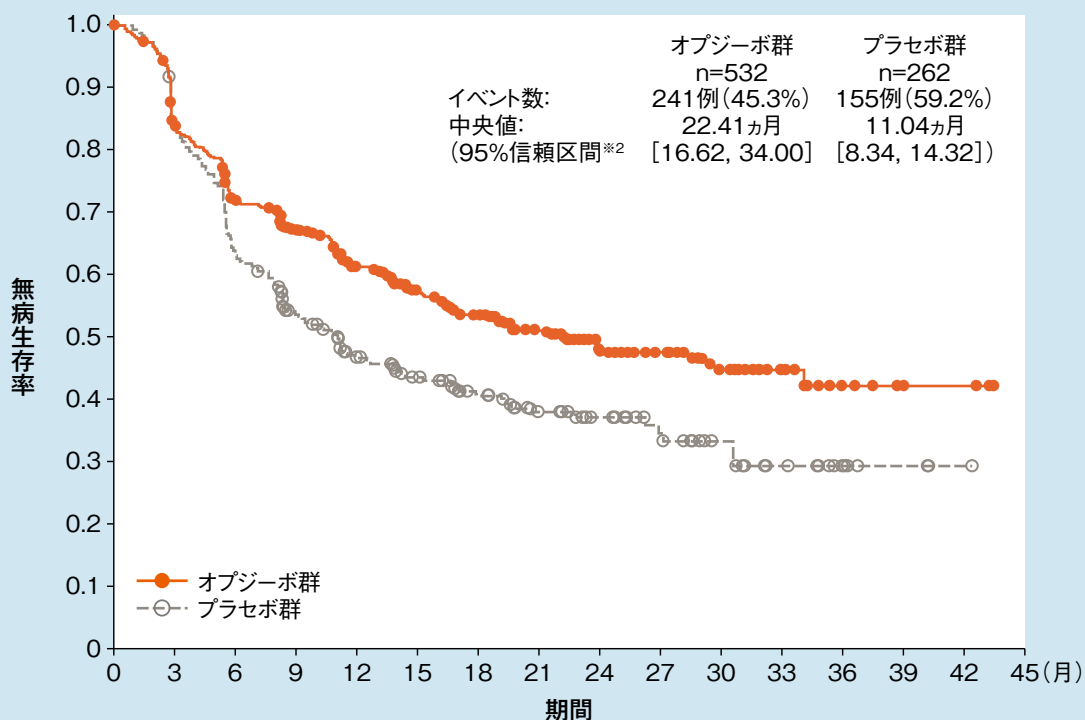
7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

有効性

●無病生存期間 (DFS)^{4,5)} [主要評価項目] [検証的解析結果]

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

DFS (実施医療機関の医師判定) のKaplan-Meier曲線



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
オブジーボ群	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
プラセボ群	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

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

※2:Kaplan-Meier法

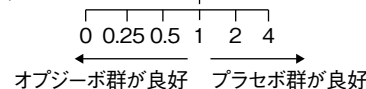
※3:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、病理学的リンパ節転移、組織学的分類を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無病生存期間(DFS)の層別解析⁵⁾ [主要評価項目・サブグループ解析]

無病生存期間(DFS)の層別解析結果は以下の通りでした。

● DFSの層別解析

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



Kelly RJ. et al. N. Engl. J. Med., 384: 1191, 2021.
[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援をうけて実施された。

NR: not reached

※: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

(食道癌における術後補助療法)

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(食道癌における術後補助療法)

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

(効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

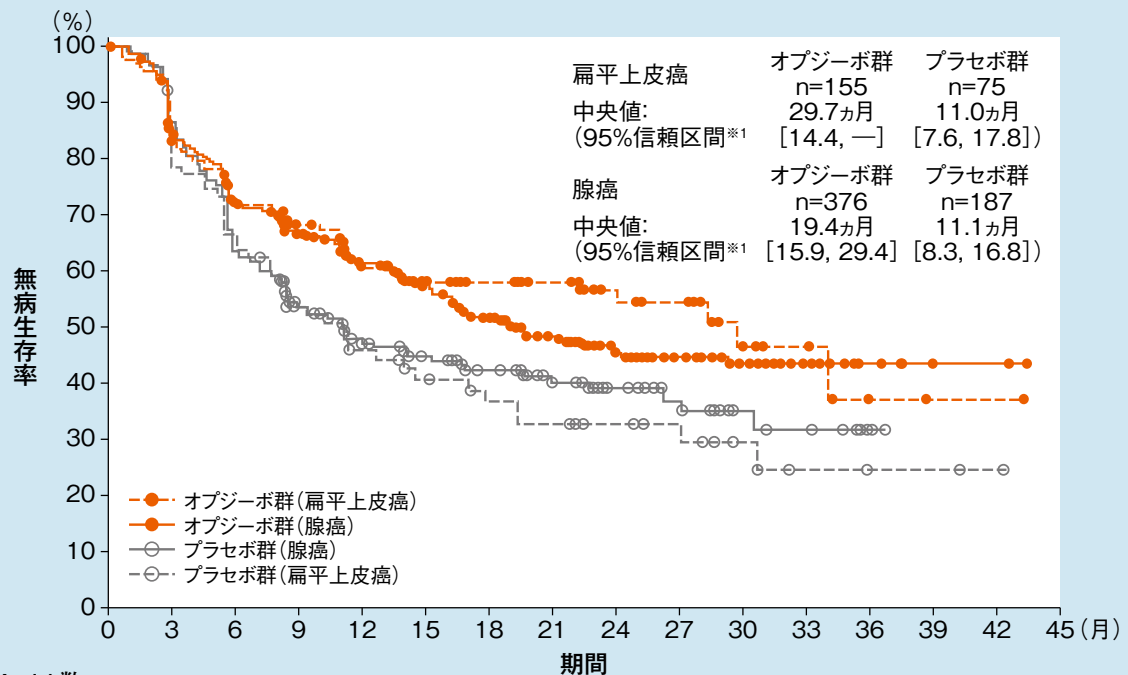
(食道癌における術後補助療法)

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

●組織学的分類別の無病生存期間(DFS)⁵⁾ [主要評価項目・サブグループ解析]

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

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



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

Kelly RJ. et al. N. Engl. J. Med., 384: 1191, 2021.

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

※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

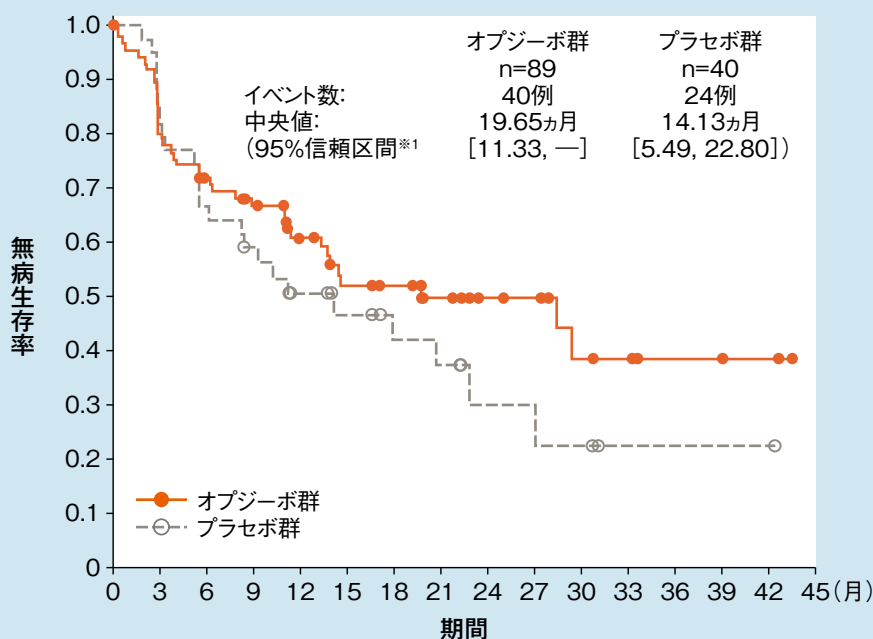
〈食道癌における術後補助療法〉

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

●PD-L1発現状況別の無病生存期間(DFS)^{4,5)} [探索的評価項目] [サブグループ解析]

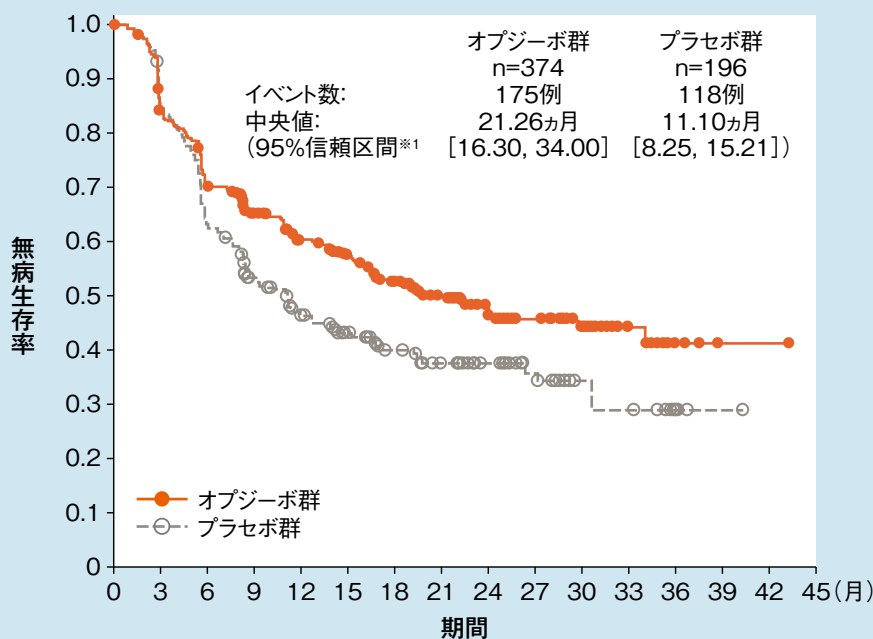
PD-L1発現状況別の無病生存期間(DFS) (実施医療機関の医師判定) 中央値について、PD-L1発現 \geq 1%ではオプジーボ群で19.65ヵ月(95%信頼区間[11.33, -]^{*1)}、プラセボ群で14.13ヵ月(95%信頼区間[5.49, 22.80]^{*1)}であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.75(95%信頼区間[0.45, 1.24]^{*2)}でした。また、PD-L1発現 $<$ 1%ではオプジーボ群で21.26ヵ月(95%信頼区間[16.30, 34.00]^{*1)}、プラセボ群で11.10ヵ月(95%信頼区間[8.25, 15.21]^{*1)}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

● PD-L1 \geq 1%



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

● PD-L1 $<$ 1%



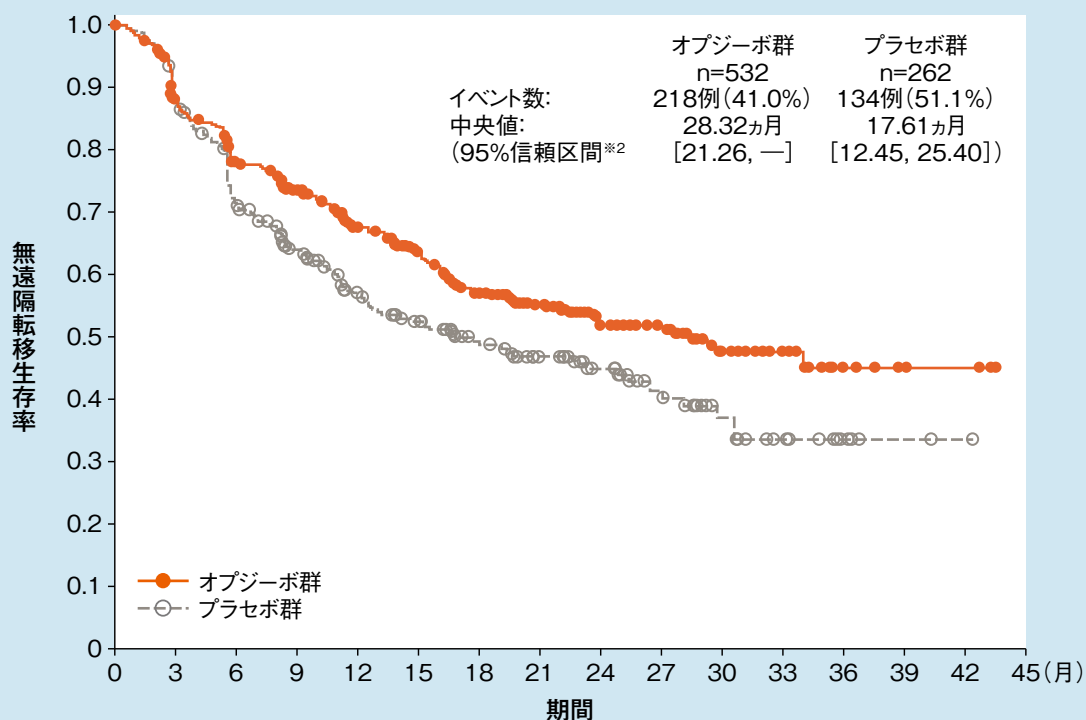
At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
オプジーボ群	374	303	253	209	177	155	130	105	66	49	31	15	5	1	1	0
プラセボ群	196	165	122	95	74	62	50	41	31	23	13	11	4	1	0	0

※1:Kaplan-Meier法
※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

●無遠隔転移生存期間 (DMFS)^{4,5)} [探索的評価項目]

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

● DMFS (実施医療機関の医師判定) のKaplan-Meier曲線



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

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

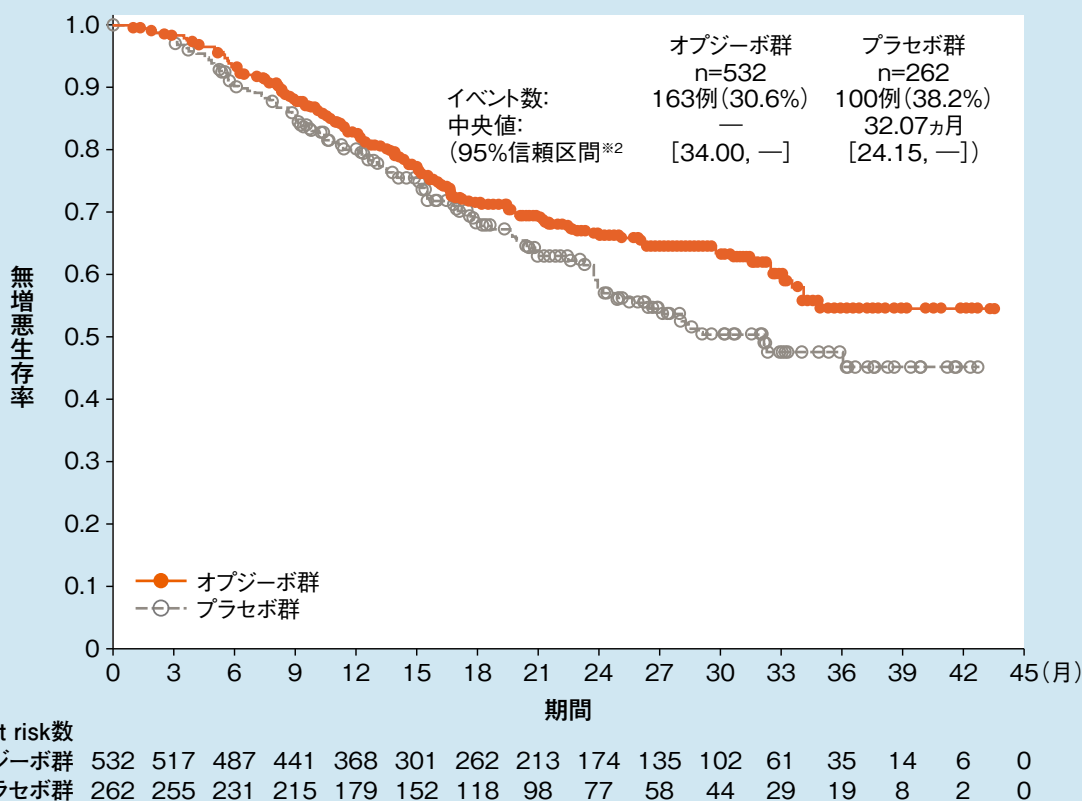
※2:Kaplan-Meier法

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

●二次治療までの無増悪生存期間(PFS2)^{4,5)} [探索的評価項目]

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

● PFS2(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線



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

※2:Kaplan-Meier法

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

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

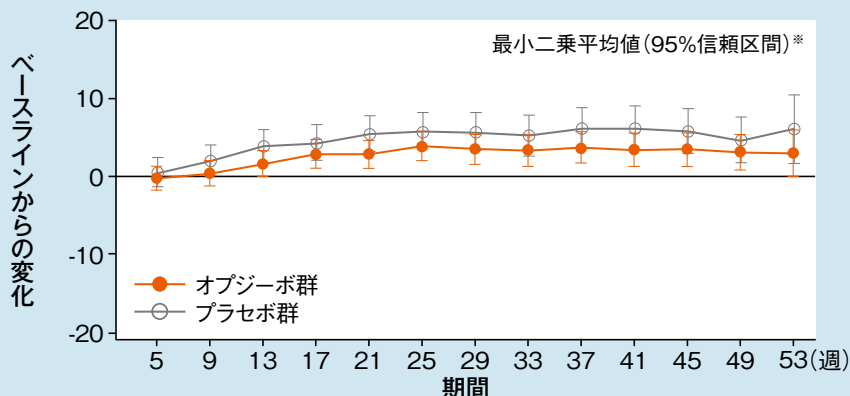
〈食道癌における術後補助療法〉

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

●健康関連QOLの評価⁵⁾ [探索的評価項目][参考情報]

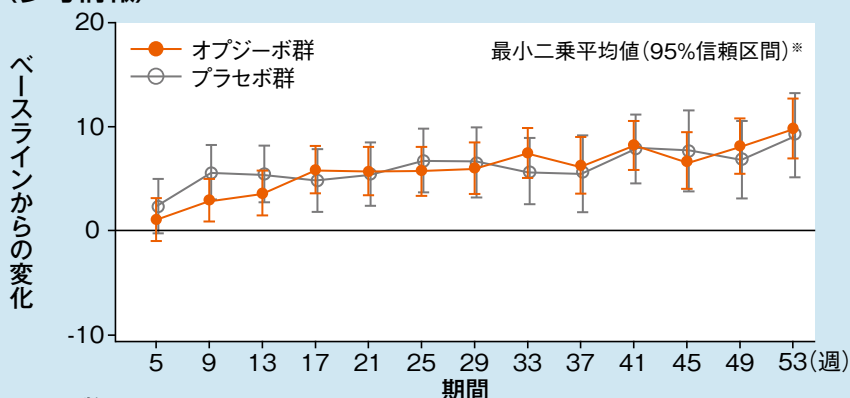
FACT-E及びEQ-5Dを用いて健康関連QOLを評価した結果は、以下の通りでした。

●FACT-E(参考情報)



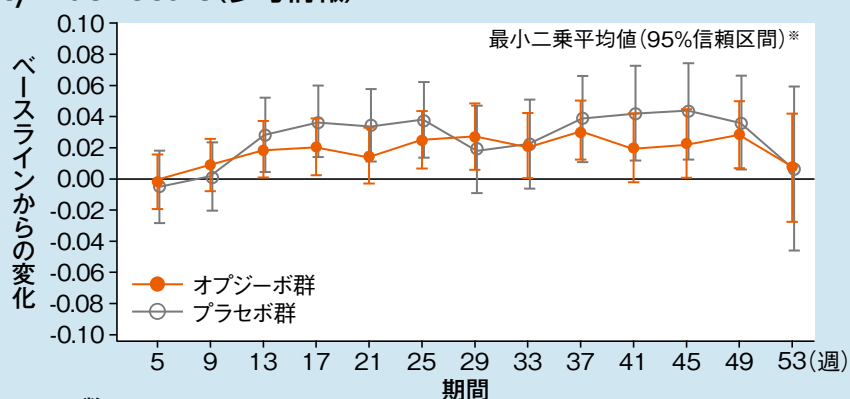
At risk数	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53
Opdivo群	439	410	375	319	303	289	274	272	257	251	232	217	45
プラセボ群	227	217	200	174	168	154	136	134	124	106	99	96	20

●EQ-5D VAS(参考情報)



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

●EQ-5D Utility Index Score(参考情報)



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

Kelly RJ. et al. N. Engl. J. Med., 384: 1191, 2021.
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

※:MMRM解析

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

安全性(全症例)⁴⁾

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

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

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

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

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

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

MedDRA ver 23.0J CTCAE ver 4.0

発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

治験薬との因果関係は、2段階(1. 関連あり:治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する、2. 関連なし:治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない)で判定することとしました。このうち、1と判断されたものを「副作用」として取り扱いました(因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました)。

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

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈食道癌における術後補助療法〉

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

患者背景 (日本人部分集団)⁴⁾

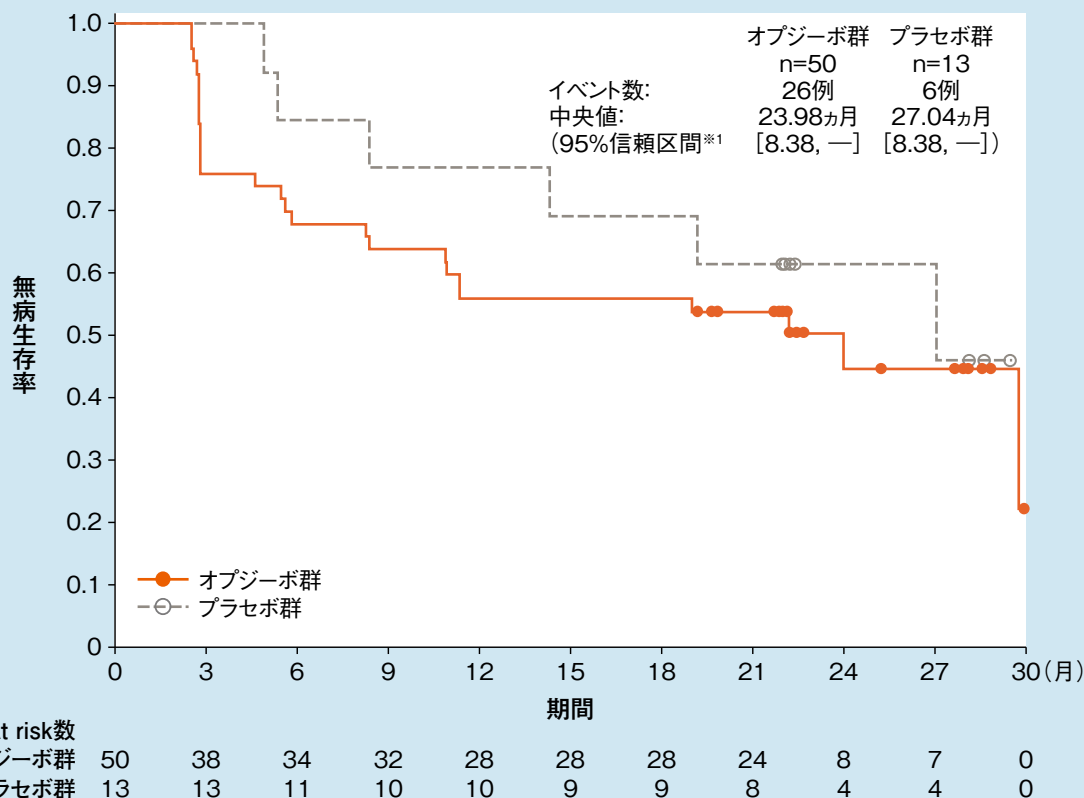
		オプジーボ群 (50例)	プラセボ群 (13例)
性別、例数 (%)	男性	41 (82.0)	11 (84.6)
	女性	9 (18.0)	2 (15.4)
年齢	平均年齢	65.1	62.5
	中央値 (最小値～最大値)、歳	66.5 (41～82)	65.0 (44～78)
	65歳未満、例数 (%)	22 (44.0)	5 (38.5)
	65歳以上、例数 (%)	28 (56.0)	8 (61.5)
ECOG PS、例数 (%)	0	36 (72.0)	13 (100.0)
	1	14 (28.0)	0
喫煙歴、例数 (%)	あり (現在 / 過去)	45 (90.0)	11 (84.6)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

※1:AJCC 第7版による分類
 ※2:症例報告書 (CRF) の情報

●無病生存期間(DFS)⁴⁾ [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団において、無病生存期間(DFS)中央値はオプジーボ群で23.98ヵ月(95%信頼区間[8.38, —]^{*1)}、プラセボ群で27.04ヵ月(95%信頼区間[8.38, —]^{*1)}であり、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は1.36(95%信頼区間[0.56, 3.32]^{*2)}でした。

● DFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈食道癌における術後補助療法〉

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

安全性 (日本人部分集団)⁴⁾

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

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

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

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

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

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

MedDRA ver 23.0J CTCAE ver 4.0

発現頻度は、治験薬最終投与後30日以内に発現・増悪した事象を対象に集計しました。

治験薬との因果関係は、2段階 (1. 関連あり: 治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する, 2. 関連なし: 治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない) で判定することとしました。このうち、1と判断されたものを「副作用」として取り扱いました (因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました)。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

食道癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈食道癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈食道癌における術後補助療法〉

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

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/ BMS CA209473/ATTRACTION-3試験)⁶⁾

目的

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌^{※1}を対象に、オプジーボ群の対照薬(ドセタキセル又はパクリタキセル群)に対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。

※1:大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者

試験デザイン

国際共同実薬対照非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対象

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者^{※1} 388例

[オプジーボ群:193例(日本人:136例)、対照群:195例(日本人:138例)]

投与方法

オプジーボ群:オプジーボ240mgを2週間間隔で30分かけて点滴静注し、6週間を1サイクルとした。

対照群(実施医療機関の医師がドセタキセル又はパクリタキセルを選択):

ドセタキセルは初回用量を75mg/m²として3週間間隔で点滴静注し、3週間を1サイクルとした。パクリタキセルは初回用量を100mg/m²として週1回6週連続で点滴静注した後2週間休薬とし、これを1サイクルとした。

評価項目

有効性 主要評価項目:全生存期間(OS) (検証的解析項目)

副次的評価項目:奏効率(ORR)、病勢制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR)、最良総合効果(BOR) 等

安全性 有害事象 等

解析計画^{※2}

有効性 主要評価項目:

全生存期間(OS):有意水準0.05(両側)で優越性検定を行った。主たる解析方法として、割付因子である地域(日本/日本以外)、転移臓器数(1臓器以下/2臓器以上)及びPD-L1発現状況(≥1%/<1%又は判定不能)を層別因子としたlog-rank検定により投与群間の比較を行った。副次的な解析方法として、上記因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側95%信頼区間(Brookmeyer and Crowley法)を算出した。さらに、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに6、9、12、15、18、21、24、27、30ヵ月時点の生存率及びその95%信頼区間(Greenwoodの公式)を算出した。

副次的評価項目:

奏効率(ORR):上記因子を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により投与群間の比較を行い、投与群ごとに割合及びその両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。また、ORR及び病勢制御率(DCR:CR+PR+SD)について、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて、同じ層別因子で調整したオプジーボ群の対照群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

無増悪生存期間(PFS):上記因子を層別因子としたlog-rank検定により、投与群間の比較を行った。上記因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。また、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示し、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとにPFSの中央値及びその両側95%信頼区間、並びに3、6、9、12、15、18、21ヵ月時点の無増悪生存率及びその95%信頼区間を算出した。

奏効期間(DOR):投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示し、最良総合効果(BOR)が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)である被験者を対象にKaplan-Meier法を用いて投与群ごとに中央値及びその両側95%信頼区間を算出した。

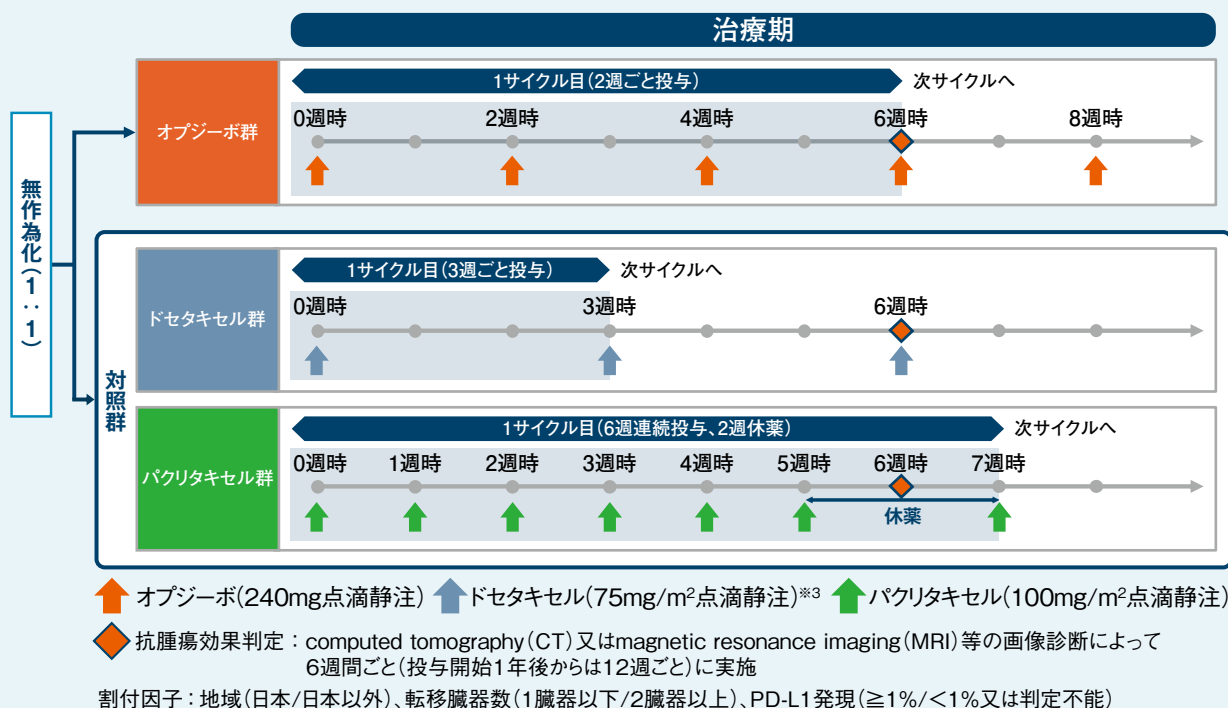
奏効に至るまでの期間(TTR):BORがCR又はPRである被験者を対象に要約統計量を算出し、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を表示した。

最良総合効果(BOR):投与群ごとにCR、PR、安定(SD)、進行(PD)、評価不能(NE)の割合を算出し、CR、PR及びSDの割合に対して両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を算出した。抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定された。

サブグループ解析として、OS、PFS及びDORは、部分集団(PD-L1発現状況、年齢、性別、人種、ECOG PS、前治療(外科手術)、前治療(放射線療法)、喫煙歴、地域、再発、病変の占居部位、転移臓器数、リンパ節転移、肝転移、肺転移、骨転移、標的病変)ごとに、それぞれの中央値及びその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、部分集団ごとに、Cox比例ハザードモデルを用いて、オプジーボ群の対照群に対するハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。ORRについては、部分集団ごとに、割合及びその両側95%信頼区間(Clopper-Pearson法)を投与群ごとに算出した。投与群を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、部分集団ごとに、オプジーボ群の対照群に対するオッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

※2:データカットオフ日 2018年11月12日

投与方法



いずれの投与群でも、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン1.1版に準じ、実施医療機関の医師により進行(progressive disease: PD) 又は安全に投与できないと判断されるまで継続投与した。ただし、急速な病勢進行を認めず、治療の継続による臨床的有用性が期待される等の場合は投与を継続できることとしたが、オプジーボ群では初回PD後に再度PDと判定された場合には治療を終了することとした。

主な選択基準

- ・ 年齢20歳以上
- ・ 主病変の占居部位が頸部食道又は胸部食道(上部、中部、下部: 食道胃接合部を含む)の患者
- ・ 主病変の組織型が病理診断により扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌であることが確認された患者
- ・ 食道癌に対するフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応^{※1}又は不耐で、前治療歴が1レジメンの患者
- ・ 根治的切除の適応とならない患者
- ・ RECISTガイドライン1.1版に定義される測定可能病変又は測定不能病変を1つ以上有する患者^{※2}
- ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0又は1の患者

※1: 不応の定義

- ・ 初回化学療法(化学放射線療法を含む)の実施中又は最終投与日から8週以内の画像診断において増悪又は再発が確認された患者
- ・ 化学療法(術前・術後補助療法及び化学放射線療法を含む)に併せて根治的切除術(R0切除が確認されている)を行った場合(化学放射線療法に続いてSalvage手術を行った場合を含む)は、化学療法の最終投与日から24週以内の画像診断において再発が確認された患者
- ・ 初回化学療法(化学放射線療法を含む)により完全奏効(CR: 4週以上の間隔で実施した画像診断で連続2回以上の確認されたCR)と判定された場合は、初回化学療法(化学放射線療法を含む)の実施中又は最終投与日から24週以内の画像診断において再発が確認された患者

※2: 本試験への本登録前28日以内の画像診断において判定

※3: 本邦におけるドセタキセルの用法及び用量(食道癌)は、「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m²(体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

患者背景(全症例)

		オプジーボ群(193例)	対照群(195例)
性別、例数(%)	男性	162(83.9)	171(87.7)
	女性	31(16.1)	24(12.3)
年齢	中央値(最小値~最大値)、歳	65.0(37~82)	68.0(33~87)
	65歳未満、例数(%)	95(49.2)	73(37.4)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	84(43.5)	95(48.7)
	75歳以上、例数(%)	14(7.3)	27(13.8)
人種、例数(%)	アジア人	184(95.3)	186(95.4)
	白人	9(4.7)	9(4.6)
ECOG PS、例数(%)	0	96(49.7)	102(52.3)
	1	97(50.3)	93(47.7)
再発、例数(%)	なし	102(52.8)	111(56.9)
	あり	91(47.2)	84(43.1)
Stage分類 [*] 、例数(%)	0/IA/IB	0	0
	IIA	1(1.0)	2(1.8)
	IIB	0	0
	IIIA	4(3.9)	4(3.6)
	IIIB	1(1.0)	1(0.9)
	IIIC	2(2.0)	4(3.6)
	IV	89(87.3)	94(84.7)
	不明	5(4.9)	6(5.4)
食道癌治療歴、例数(%)	外科手術	96(49.7)	87(44.6)
	放射線療法	136(70.5)	128(65.6)
	薬物療法	193(100.0)	194(99.5)
転移臓器数、例数(%)	≤1	82(42.5)	82(42.1)
	≥2	111(57.5)	113(57.9)
転移部位、例数(%)	リンパ節	149(77.2)	156(80.0)
	腹膜	5(2.6)	11(5.6)
	肝臓	54(28.0)	52(26.7)
	肺	87(45.1)	87(44.6)
	胸膜	22(11.4)	12(6.2)
	副腎	5(2.6)	7(3.6)
	脳	5(2.6)	1(0.5)
	骨	17(8.8)	22(11.3)
	皮膚	1(0.5)	1(0.5)
	胃	0	2(1.0)
	その他	24(12.4)	28(14.4)
PD-L1発現状況、例数(%)	<1%	103(53.4)	102(52.3)
	≥1%	90(46.6)	93(47.7)
	<5%	129(66.8)	129(66.2)
	≥5%	64(33.2)	66(33.8)
	<10%	137(71.0)	143(73.3)
	≥10%	56(29.0)	52(26.7)
喫煙歴、例数(%)	なし	28(14.5)	31(15.9)
	あり(過去)	149(77.2)	138(70.8)
	あり(現在)	16(8.3)	26(13.3)

		オプジーボ群(193例)	対照群(195例)
病変の占居部位、例数(%)	頸部食道	5(2.6)	7(3.6)
	胸部食道	80(41.5)	85(43.6)
	胸部上部	20(10.4)	21(10.8)
	胸部中部	40(20.7)	50(25.6)
	胸部下部	32(16.6)	30(15.4)
	頸部及び胸部食道	2(1.0)	7(3.6)
	不明	106(54.9)	96(49.2)
M分類、例数(%)	M0	12(11.8)	14(12.6)
	M1	90(88.2)	97(87.4)
組織型分類、例数(%)	扁平上皮癌	193(100.0)	195(100.0)
	その他	0	0
飲酒歴、例数(%)	なし	14(7.3)	19(9.7)
	あり(過去)	125(64.8)	136(69.7)
	あり(現在)	54(28.0)	40(20.5)
地域、例数(%)	日本	136(70.5)	138(70.8)
	日本以外	57(29.5)	57(29.2)

※:Union for International Cancer Control(UICC)病期分類(第7版)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

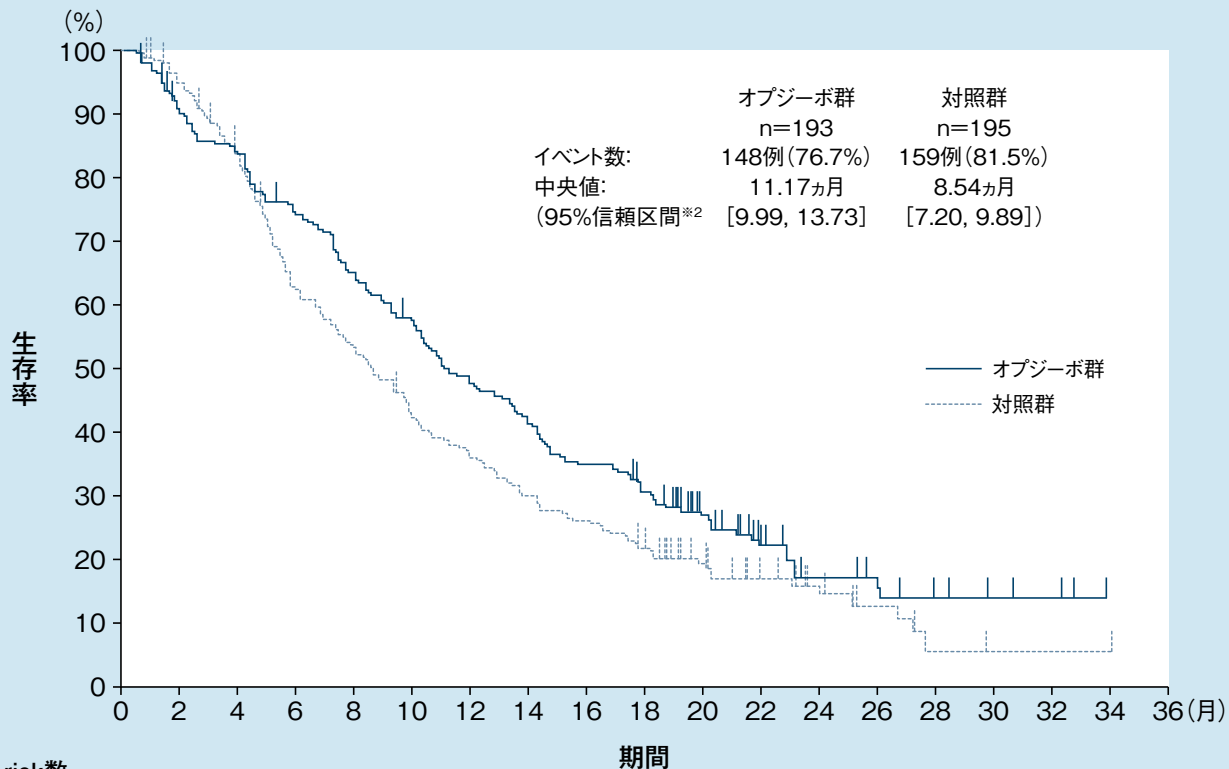
7.17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.28参照]

有効性

●全生存期間 (overall survival: OS) [主要評価項目] [検証的解析結果]

全生存期間 (OS) について、オブジーボ群の対照群に対する優越性が統計的に検証されました ($p=0.0381^{*1}$)。OS中央値はオブジーボ群で11.17ヵ月 (95%信頼区間 [9.99, 13.73]^{**2})、対照群で8.54ヵ月 (95%信頼区間 [7.20, 9.89]^{**2}) であり、オブジーボ群の対照群に対するハザード比は0.79 (95%信頼区間 [0.63, 0.99]^{**3}) でした。

OSのKaplan-Meier曲線 (全症例)



At risk数	期間																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
オブジーボ群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

※1: 投与群を共変量とし、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定
 ※2: Kaplan-Meier法
 ※3: 投与群を共変量とし、地域、転移臓器数、PD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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、選択すること。[17.1.28参照]

●全生存期間(OS)の層別解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

全生存期間(OS)の層別解析結果は以下の通りでした。

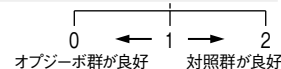
OSの層別解析

	オブジーボ群		対照群		ハザード比 ^{※2} [95%信頼区間]	Forest Plot
	イベント数/ 例数	中央値、月 [95%信頼区間] ^{※1}	イベント数/ 例数	中央値、月 [95%信頼区間] ^{※1}		
全体	148/193	11.17[9.99, 13.73]	159/195	8.54[7.20, 9.89]	0.78[0.62, 0.98]	
PD-L1発現状況(発現解析結果)						
≥1%	69/90	11.50[9.33, 14.42]	80/93	8.34[5.85, 9.86]	0.69[0.50, 0.95]	
<1%	79/103	11.04[8.84, 13.90]	79/102	9.36[6.87, 11.99]	0.86[0.63, 1.18]	
≥5%	49/64	10.91[7.59, 14.23]	55/66	7.66[5.68, 10.25]	0.74[0.50, 1.08]	
<5%	99/129	11.17[9.20, 14.32]	104/129	9.36[7.39, 11.30]	0.80[0.61, 1.05]	
≥10%	43/56	11.50[7.59, 14.23]	43/52	7.36[5.16, 10.25]	0.71[0.46, 1.09]	
<10%	105/137	11.04[9.20, 13.90]	116/143	9.33[7.39, 10.68]	0.81[0.62, 1.05]	
年齢						
65歳未満	74/95	10.91[9.23, 14.32]	61/73	8.64[5.85, 10.28]	0.64[0.46, 0.91]	
65歳以上	74/98	11.86[7.39, 14.09]	98/122	8.54[6.70, 10.58]	0.86[0.64, 1.17]	
65歳以上75歳未満	64/84	11.17[7.20, 14.23]	73/95	9.86[7.00, 12.85]	0.99[0.71, 1.39]	
75歳以上	10/14	11.89[4.27, 18.14]	25/27	5.78[4.44, 9.36]	0.51[0.25, 1.08]	
性別						
男性	127/162	10.91[9.20, 13.40]	142/171	8.38[6.87, 9.89]	0.80[0.63, 1.02]	
女性	21/31	14.09[8.31, 17.81]	17/24	9.36[5.06, 13.24]	0.72[0.38, 1.36]	
人種						
アジア人	141/184	11.17[9.99, 13.73]	151/186	8.67[7.36, 10.18]	0.79[0.63, 0.99]	
白人 ^{※3}	7/9	6.21[1.41, 20.14]	8/9	6.11[2.60, 13.24]		
ECOG PS						
0	70/96	13.73[10.38, 16.85]	76/102	11.89[8.84, 13.73]	0.94[0.68, 1.30]	
1	78/97	10.22[7.20, 11.89]	83/93	5.75[4.90, 8.02]	0.58[0.42, 0.80]	
前治療(外科手術)						
なし	70/97	10.28[7.49, 14.09]	89/108	7.52[5.75, 9.79]	0.74[0.54, 1.01]	
あり	78/96	13.24[10.74, 14.65]	70/87	9.86[7.66, 11.99]	0.83[0.60, 1.15]	
前治療(放射線療法)						
なし	40/57	11.50[9.23, 17.45]	52/67	7.20[5.75, 9.69]	0.68[0.45, 1.03]	
あり	108/136	10.91[8.84, 13.86]	107/128	9.36[7.52, 11.30]	0.83[0.63, 1.08]	
喫煙歴						
なし	19/28	11.50[5.85, 17.45]	22/31	8.54[5.22, 12.91]	0.70[0.38, 1.29]	
あり(過去)	117/149	11.04[9.33, 13.57]	113/138	9.33[7.39, 10.68]	0.87[0.67, 1.12]	
あり(現在)	12/16	11.07[6.28, 25.95]	24/26	5.80[4.07, 9.89]	0.53[0.26, 1.06]	
地域(Interactive Web Response System)						
日本	101/136	13.40[10.35, 15.05]	109/138	9.36[7.39, 10.58]	0.77[0.59, 1.01]	
日本以外	47/57	9.20[7.16, 10.91]	50/57	7.00[4.90, 10.28]	0.82[0.55, 1.22]	
再発						
なし	76/102	10.28[7.72, 14.23]	94/111	7.36[5.68, 8.54]	0.66[0.49, 0.89]	
あり	72/91	12.75[9.99, 13.90]	65/84	11.10[8.64, 13.77]	0.98[0.70, 1.37]	
病変の占居部位						
頸部食道 ^{※3}	4/5	9.99[5.95, NA]	6/7	7.52[1.15, 12.19]		
胸部食道(上部、中部、下部)	63/80	8.48[7.16, 10.91]	70/85	7.39[5.55, 9.86]	0.88[0.62, 1.24]	
頸部及び胸部食道 ^{※3}	2/2	10.69[10.51, 10.87]	6/7	5.54[3.29, 15.51]		
不明	79/106	13.86[11.86, 17.38]	77/96	10.28[7.69, 12.85]	0.77[0.56, 1.05]	
転移臓器数(IWRS)						
≤1	58/82	17.05[13.40, 19.19]	58/82	13.24[10.25, 17.45]	0.83[0.57, 1.19]	
≥2	90/111	9.20[7.20, 10.87]	101/113	5.78[5.22, 7.52]	0.74[0.55, 0.98]	
リンパ節転移						
なし	28/44	17.68[10.91, 21.13]	29/39	11.60[8.02, 16.46]	0.66[0.39, 1.12]	
あり	120/149	10.51[8.48, 12.22]	130/156	8.05[6.11, 9.69]	0.83[0.64, 1.06]	
肝転移						
なし	105/139	13.40[10.87, 14.65]	114/143	10.18[8.67, 11.99]	0.79[0.61, 1.03]	
あり	43/54	5.75[4.21, 10.05]	45/52	5.22[4.24, 6.93]	0.71[0.46, 1.10]	
肺転移						
なし	84/106	10.58[8.31, 13.34]	86/108	8.67[6.87, 10.25]	0.83[0.62, 1.13]	
あり	64/87	12.22[10.28, 15.15]	73/87	8.51[5.98, 10.68]	0.71[0.51, 1.00]	
骨転移						
なし	133/176	11.50[10.05, 13.86]	140/173	9.40[7.66, 10.58]	0.79[0.62, 1.00]	
あり	15/17	7.33[1.87, 14.23]	19/22	4.90[2.83, 7.92]	0.81[0.41, 1.60]	
標的病変						
なし	23/34	12.81[8.08, 25.95]	31/45	12.34[8.05, 20.17]	0.81[0.47, 1.40]	
あり	125/159	11.04[9.17, 13.57]	128/150	7.92[6.18, 9.69]	0.74[0.58, 0.95]	

※1: Kaplan-Meier法

※2: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

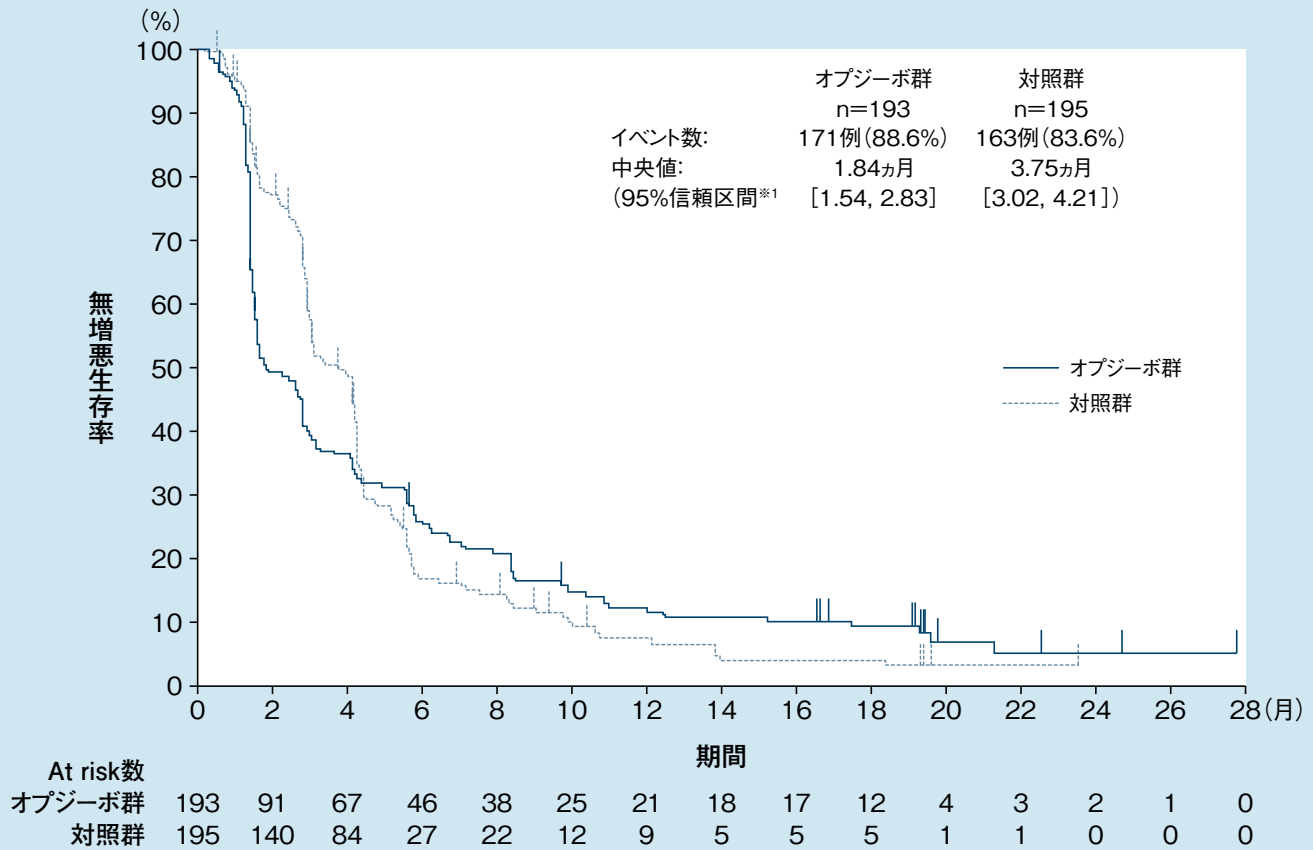
※3: 各治療群の症例数が10未満のサブセットについて、ハザード比及びその95%信頼区間は算出せず



●無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)〔副次的評価項目〕

無増悪生存期間(PFS)(実施医療機関の医師判定)の中央値は、オブジーボ群で1.84ヵ月(95%信頼区間[1.54, 2.83]^{※1})、対照群で3.75ヵ月(95%信頼区間[3.02, 4.21]^{※1})でした。オブジーボ群の対照群に対するハザード比は1.07(95%信頼区間[0.86, 1.34]^{※2})でした。

● PFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(全症例)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とし、地域(日本/日本以外)、転移臓器数(≤1臓器/≥2臓器)、PD-L1発現状況(≥1%/<1%又は判定不能)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●奏効率(objective response rate:ORR)〔副次的評価項目〕

奏効率(ORR)は、最良総合効果(BOR)がCR又はPRと判定された被験者の割合と定義されました。ORR(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で20.3%(32/158例、95%信頼区間[14.3, 27.4]^{*1})、対照群で22.1%(33/149例、95%信頼区間[15.8, 29.7]^{*1})でした(p=0.6490^{*2}、名目上のp値)。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は0.88(95%信頼区間[0.51, 1.52]^{*2})でした。

●最良総合効果(best overall response:BOR)〔副次的評価項目〕

最良総合効果(BOR)(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群では、CR0.6%(1/158例、95%信頼区間[0.0, 3.5]^{*1})、PR19.6%(31/158例、95%信頼区間[13.7, 26.7]^{*1})、SD18.4%(29/158例、95%信頼区間[12.7, 25.3]^{*1})、PD54.4%(86/158例)、NE7.0%(11/158例)でした。対照群では、CR1.3%(2/149例、95%信頼区間[0.2, 4.8]^{*1})、PR20.8%(31/149例、95%信頼区間[14.6, 28.2]^{*1})、SD41.6%(62/149例、95%信頼区間[33.6, 50.0]^{*1})、PD30.9%(46/149例)、NE5.4%(8/149例)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●病勢制御率(disease control rate:DCR)〔副次的評価項目〕

病勢制御率(DCR)は、最良総合効果(BOR)がCR、PR又はSDと判定された被験者の割合と定義されました。DCR(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で38.6%(61/158例、95%信頼区間[31.0, 46.7]^{*1})、対照群で63.8%(95/149例、95%信頼区間[55.5, 71.5]^{*1})でした。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は0.33(95%信頼区間[0.20, 0.53]^{*2})でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

	オプジーボ群 (158例)	対照群 (149例)
奏効率(ORR:CR+PR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	32(20.3) [14.3, 27.4]	33(22.1) [15.8, 29.7]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR(complete response:完全奏効)	1(0.6)	2(1.3)
PR(partial response:部分奏効)	31(19.6)	31(20.8)
SD(stable disease:安定)	29(18.4)	62(41.6)
PD(progressive disease:進行)	86(54.4)	46(30.9)
NE(not evaluable:評価不能)	11(7.0)	8(5.4)
病勢制御率(DCR:CR+PR+SD)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1}	61(38.6) [31.0, 46.7]	95(63.8) [55.5, 71.5]

※1:Clopper-Pearson法

※2:Cochran-Mantel-Haenszel検定

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

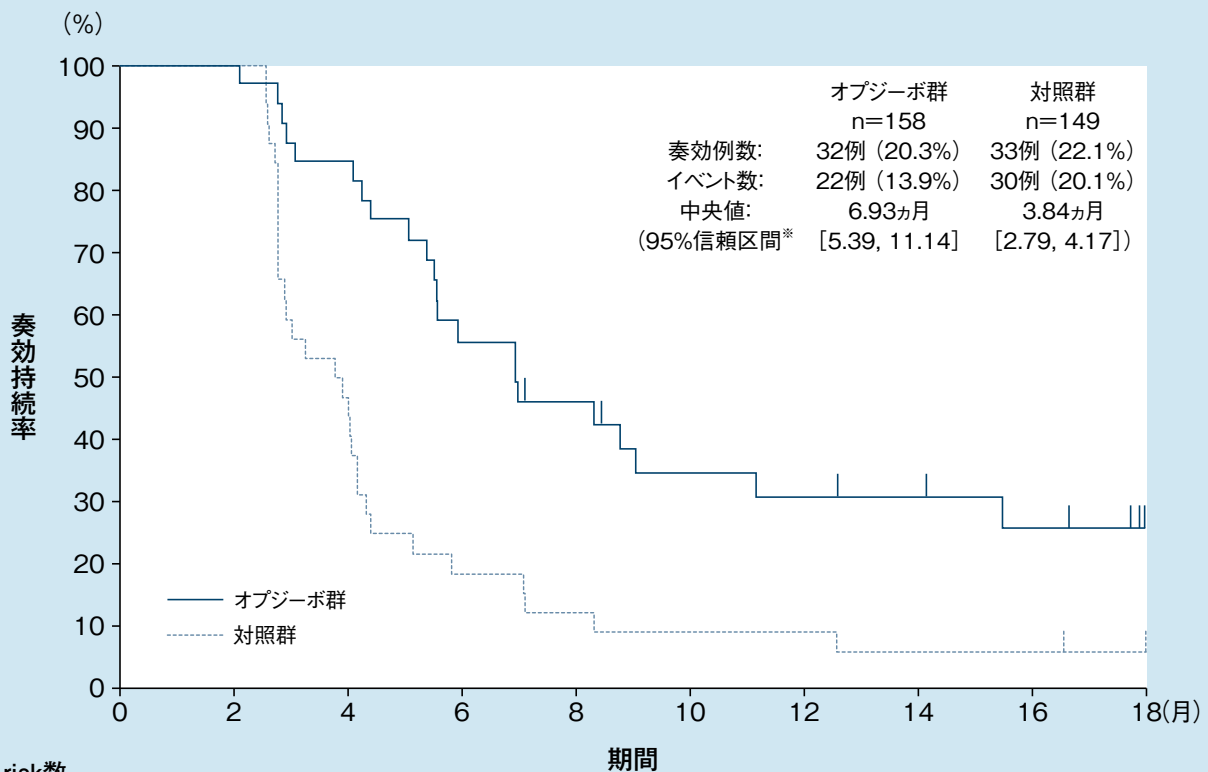
●奏効期間(duration of response:DOR)〔副次的評価項目〕

オブジーボ群で奏効が認められた32例において、奏効期間の中央値は6.93ヵ月(95%信頼区間[5.39, 11.14]*)、対照群で奏効が認められた33例において、奏効期間の中央値は3.84ヵ月(95%信頼区間[2.79, 4.17]*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●奏効に至るまでの期間(time to response:TTR)〔副次的評価項目〕

オブジーボ群で奏効が認められた32例において、奏効に至るまでの期間の中央値(最小値~最大値)は、2.63ヵ月(1.2~6.5ヵ月)でした。対照群で奏効が認められた33例において、奏効に至るまでの期間の中央値(最小値~最大値)は、1.48ヵ月(1.2~5.6ヵ月)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

● DOR(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(全症例)



At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18(月)
オブジーボ群	32	32	27	17	13	9	8	7	5	0
対照群	33	33	15	6	4	3	3	2	2	0

※:Kaplan-Meier法

安全性(全症例)⁶⁾

副作用は、オプジーボ群で67.2%(129例)、対照群で95.4%(185例)に認められました。

オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹12.0%(23例)、下痢10.4%(20例)でした。対照群で発現率が10%以上の副作用は、脱毛症50.0%(97例)、好中球数減少38.7%(75例)、白血球数減少37.1%(72例)、食欲減退26.8%(52例)、貧血24.2%(47例)、末梢性感覚ニューロパチー24.2%(47例)、倦怠感22.7%(44例)、疲労21.6%(42例)、好中球減少症18.6%(36例)、悪心16.0%(31例)、発疹13.9%(27例)、口内炎12.4%(24例)、関節痛10.8%(21例)、末梢性ニューロパチー10.8%(21例)、発熱性好中球減少症10.3%(20例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で15.1%(29例)、対照群で23.2%(45例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱2.6%(5例)、間質性肺疾患2.1%(4例)、腫瘍出血1.6%(3例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症7.2%(14例)、食欲減退2.6%(5例)、肺感染2.6%(5例)、肺炎1.5%(3例)、好中球数減少1.5%(3例)、間質性肺疾患1.5%(3例)、下痢1.0%(2例)、悪心1.0%(2例)、嘔吐1.0%(2例)、誤嚥性肺炎1.0%(2例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で9.4%(18例)、対照群で9.8%(19例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患2.6%(5例)、肺臓炎2.1%(4例)、甲状腺機能低下症1.0%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患1.5%(3例)、好中球数減少1.0%(2例)、末梢性ニューロパチー1.0%(2例)、肺臓炎1.0%(2例)でした。

治験薬の最終投与後100日以内に死亡に至った副作用は、オプジーボ群で1.0%(2例:間質性肺疾患1例、肺臓炎1例)、対照群で1.5%(3例:肺炎1例、脊髄膿瘍1例、間質性肺疾患1例)に認められました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)					
	オプジーボ群 (192例)			対照群 (194例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	129(67.2)	33(17.2)	0	185(95.4)	127(65.5)	2(1.0)
発疹	23(12.0)	1(0.5)	0	27(13.9)	2(1.0)	0
下痢	20(10.4)	1(0.5)	0	17(8.8)	2(1.0)	0
甲状腺機能低下症	17(8.9)	0	0	1(0.5)	0	0
そう痒症	17(8.9)	0	0	9(4.6)	0	0
発熱	15(7.8)	1(0.5)	0	16(8.2)	0	0
食欲減退	15(7.8)	2(1.0)	0	52(26.8)	9(4.6)	0
疲労	14(7.3)	1(0.5)	0	42(21.6)	9(4.6)	0
倦怠感	9(4.7)	0	0	44(22.7)	0	0
口内炎	5(2.6)	1(0.5)	0	24(12.4)	1(0.5)	0
貧血	4(2.1)	4(2.1)	0	47(24.2)	19(9.8)	0
便秘	4(2.1)	0	0	16(8.2)	0	0
リンパ球数減少	4(2.1)	2(1.0)	0	18(9.3)	12(6.2)	0
悪心	4(2.1)	0	0	31(16.0)	1(0.5)	0
脱毛症	3(1.6)	0	0	97(50.0)	0	0
味覚異常	3(1.6)	0	0	14(7.2)	0	0
好中球数減少	3(1.6)	1(0.5)	0	75(38.7)	58(29.9)	0
肺感染	3(1.6)	1(0.5)	0	11(5.7)	6(3.1)	0
関節痛	2(1.0)	0	0	21(10.8)	1(0.5)	0
筋肉痛	2(1.0)	0	0	17(8.8)	1(0.5)	0
白血球数減少	2(1.0)	1(0.5)	0	72(37.1)	46(23.7)	0
好中球減少症	1(0.5)	0	0	36(18.6)	27(13.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.5)	0	0	47(24.2)	1(0.5)	0
嘔吐	1(0.5)	0	0	13(6.7)	1(0.5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	20(10.3)	20(10.3)	0
白血球減少症	0	0	0	16(8.2)	14(7.2)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	21(10.8)	1(0.5)	0

有害事象の集計期間は、治験薬投与開始日を起点として、治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までとしました。

医師から報告された有害事象名は、Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) ver21.1を用いて読み替え、GradeはCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) ver4.0を用いて評価しました。

治験薬との因果関係は、2段階(1. 関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する、2. 関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない)で判定することとしました。このうち、因果関係が否定できないもの、すなわち1. と判定されたものを「副作用」として取り扱いました。また、因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

患者背景(日本人部分集団)⁶⁾

		オプジーボ群(136例)	対照群(138例)
性別、例数(%)	男性	113(83.1)	117(84.8)
	女性	23(16.9)	21(15.2)
年齢	中央値(最小値~最大値)、歳	65.0(41~82)	68.0(33~80)
	65歳未満、例数(%)	60(44.1)	40(29.0)
	65歳以上75歳未満、例数(%)	65(47.8)	80(58.0)
	75歳以上、例数(%)	11(8.1)	18(13.0)
人種、例数(%)	アジア人	136(100.0)	138(100.0)
	白人	0	0
ECOG PS、例数(%)	0	83(61.0)	88(63.8)
	1	53(39.0)	50(36.2)
再発、例数(%)	なし	71(52.2)	68(49.3)
	あり	65(47.8)	70(50.7)
Stage分類 [*] 、例数(%)	0/IA/IB	0	0
	IIA	1(1.4)	1(1.5)
	IIB	0	0
	IIIA	3(4.2)	2(2.9)
	IIIB	0	0
	IIIC	0	2(2.9)
	IV	64(90.1)	59(86.8)
	不明	3(4.2)	4(5.9)
食道癌治療歴、例数(%)	外科手術	68(50.0)	69(50.0)
	放射線療法	99(72.8)	89(64.5)
	薬物療法	136(100.0)	138(100.0)
転移臓器数、例数(%)	≤1	65(47.8)	66(47.8)
	≥2	71(52.2)	72(52.2)
転移部位、例数(%)	リンパ節	105(77.2)	108(78.3)
	腹膜	5(3.7)	9(6.5)
	肝臓	34(25.0)	34(24.6)
	肺	58(42.6)	57(41.3)
	胸膜	13(9.6)	9(6.5)
	副腎	4(2.9)	4(2.9)
	脳	2(1.5)	0
	骨	10(7.4)	15(10.9)
	皮膚	1(0.7)	1(0.7)
	胃	0	1(0.7)
	その他	16(11.8)	17(12.3)
PD-L1 発現状況、例数(%)	<1%	70(51.5)	70(50.7)
	≥1%	66(48.5)	68(49.3)
	<5%	90(66.2)	92(66.7)
	≥5%	46(33.8)	46(33.3)
	<10%	95(69.9)	103(74.6)
	≥10%	41(30.1)	35(25.4)
喫煙歴、例数(%)	なし	19(14.0)	21(15.2)
	あり(過去)	107(78.7)	103(74.6)
	あり(現在)	10(7.4)	14(10.1)

		オプジーボ群 (136 例)	対照群 (138 例)
病変の占居部位、例数 (%)	頸部食道	6 (4.4)	9 (6.5)
	胸部食道	39 (28.7)	49 (35.5)
	胸部上部	11 (8.1)	12 (8.7)
	胸部中部	20 (14.7)	27 (19.6)
	胸部下部	14 (10.3)	16 (11.6)
	頸部及び胸部食道	1 (0.7)	5 (3.6)
	不明	92 (67.6)	85 (61.6)
M分類、例数 (%)	M0	7 (9.9)	7 (10.3)
	M1	64 (90.1)	61 (89.7)
組織型分類、例数 (%)	扁平上皮癌	136 (100.0)	138 (100.0)
	その他	0	0
飲酒歴、例数 (%)	なし	6 (4.4)	11 (8.0)
	あり(過去)	83 (61.0)	92 (66.7)
	あり(現在)	47 (34.6)	35 (25.4)

※:UICC病期分類(第7版)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

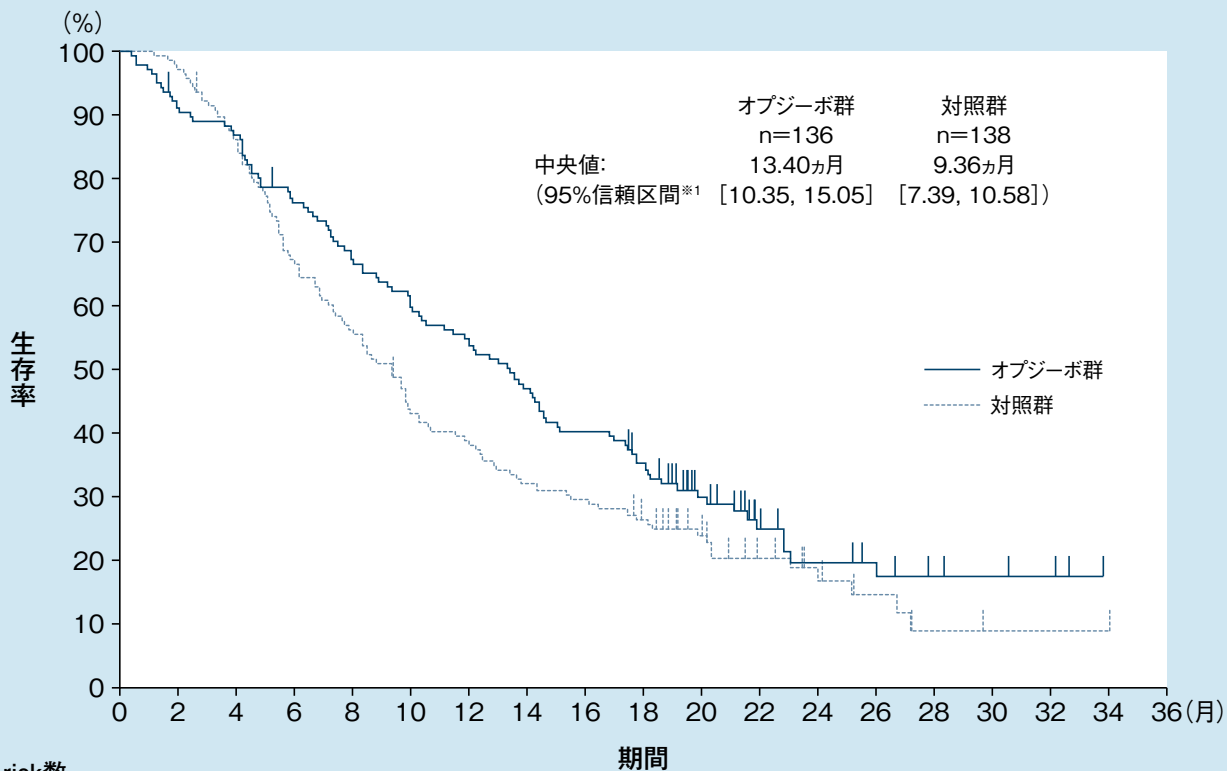
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

●全生存期間(OS) [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、全生存期間(OS)中央値は、オブジーボ群で13.40ヵ月(95%信頼区間[10.35, 15.05]^{※1})、対照群で9.36ヵ月(95%信頼区間[7.39, 10.58]^{※1})でした。オブジーボ群の対照群に対するハザード比は0.77(95%信頼区間[0.59, 1.01]^{※2})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



At risk数	期間																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
オブジーボ群	136	123	117	102	90	80	73	63	54	45	29	16	11	9	5	4	3	0	0
対照群	138	133	116	89	75	58	50	42	39	34	23	14	10	5	2	1	1	1	0

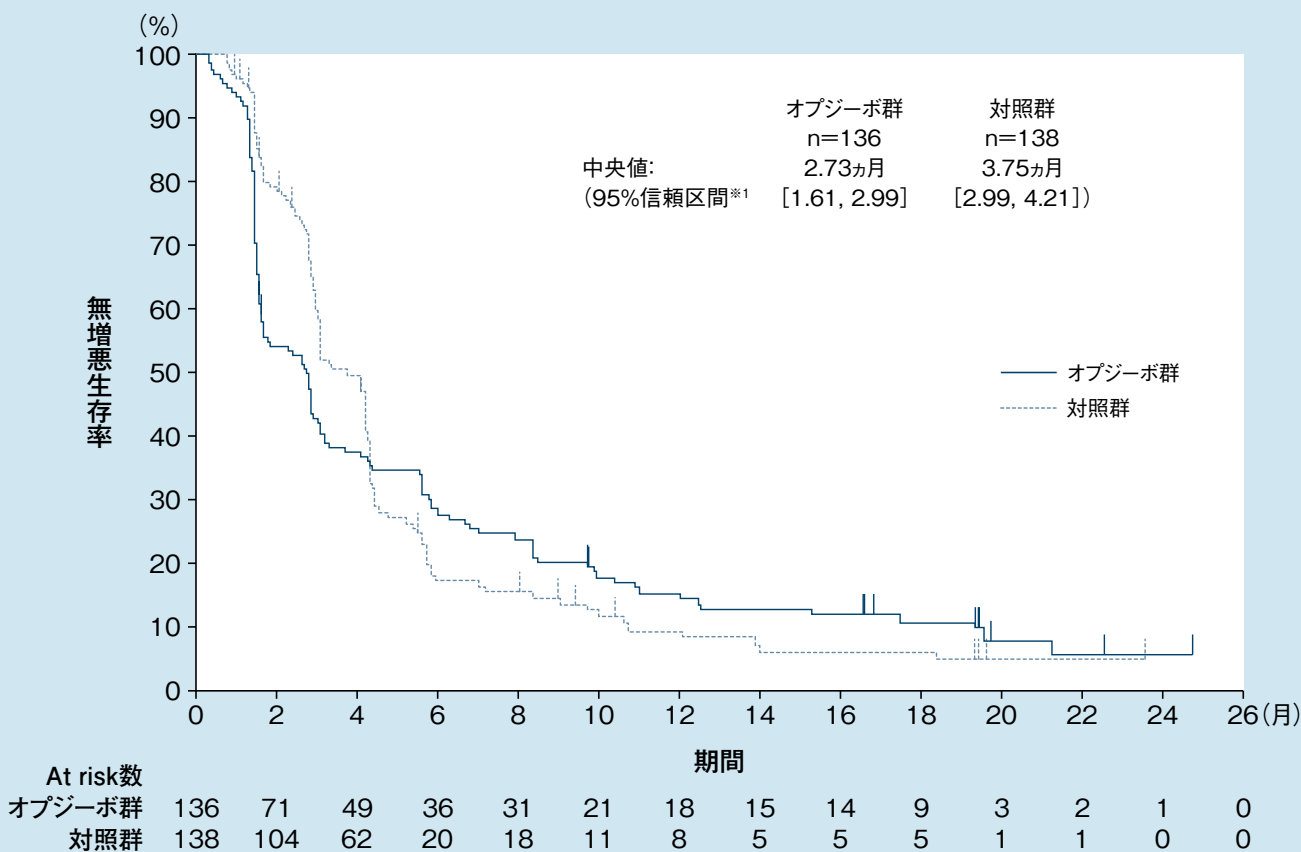
※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS)〔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、無増悪生存期間(PFS)(実施医療機関の医師判定)中央値は、オプジーボ群で2.73ヵ月(95%信頼区間[1.61, 2.99]^{*1})、対照群で3.75ヵ月(95%信頼区間[2.99, 4.21]^{*1})でした。オプジーボ群の対照群に対するハザード比は1.03(95%信頼区間[0.80, 1.33]^{*2})でした。

● PFS(実施医療機関の医師判定)のKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団における奏効率(ORR)(実施医療機関の医師判定)は、オプジーボ群で22.43%(24/107例、95%信頼区間[14.93, 31.51]^{※1})、対照群で22.22%(24/108例、95%信頼区間[14.79, 31.24]^{※1})でした。オプジーボ群の対照群に対するオッズ比は1.01(95%信頼区間[0.53, 1.92]^{※2})でした。

●奏効期間(DOR)〔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、奏効が認められたオプジーボ群24例、対照群24例の奏効期間(DOR)中央値は、オプジーボ群で7.62ヵ月(95%信頼区間[4.40, 11.14]^{※3})、対照群で3.58ヵ月(95%信頼区間[2.79, 4.17]^{※3})でした。

	オプジーボ群 (107例)	対照群 (108例)
奏効率(ORR:CR+PR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{※1}	24(22.43) [14.93, 31.51]	24(22.22) [14.79, 31.24]
奏効期間中央値[95%信頼区間] ^{※3}	7.62ヵ月[4.40, 11.14]	3.58ヵ月[2.79, 4.17]

※1:Clopper-Pearson法
 ※2:Cochran-Mantel-Haenszel検定
 ※3:Kaplan-Meier法

安全性(日本人部分集団)⁶⁾

日本人部分集団において、副作用は、オプジーボ群で68.1%(92例)、対照群で97.8%(135例)に認められました。オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹11.1%(15例)、甲状腺機能低下症10.4%(14例)でした。対照群で発現率が10%以上の副作用は、脱毛症59.4%(82例)、好中球数減少47.8%(66例)、白血球数減少43.5%(60例)、末梢性感覚ニューロパチー31.2%(43例)、倦怠感30.4%(42例)、食欲減退28.3%(39例)、貧血26.1%(36例)、好中球減少症20.3%(28例)、疲労18.1%(25例)、悪心15.9%(22例)、口内炎15.2%(21例)、発疹13.0%(18例)、リンパ球数減少13.0%(18例)、関節痛11.6%(16例)、発熱10.9%(15例)、発熱性好中球減少症10.9%(15例)、末梢性ニューロパチー10.9%(15例)、下痢10.1%(14例)、味覚異常10.1%(14例)、便秘10.1%(14例)でした。重篤な副作用は、オプジーボ群で17.0%(23例)、対照群で23.9%(33例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた重篤な副作用は、間質性肺疾患3.0%(4例)、発熱1.5%(2例)、肺臓炎1.5%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症6.5%(9例)、肺感染3.6%(5例)、食欲減退2.9%(4例)、好中球数減少2.2%(3例)、間質性肺疾患2.2%(3例)、下痢1.4%(2例)、誤嚥性肺炎1.4%(2例)でした。投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で11.9%(16例)、対照群で10.9%(15例)に認められました。オプジーボ群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患3.7%(5例)、肺臓炎2.2%(3例)、甲状腺機能低下症1.5%(2例)でした。対照群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患2.2%(3例)、好中球数減少1.4%(2例)でした。最終投与後100日以内に死亡に至った副作用は、オプジーボ群で1.5%(2例:間質性肺疾患1例、肺臓炎1例)、対照群では2.2%(3例:肺炎1例、脊髄膿瘍1例、間質性肺疾患1例)に認められました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	オプジーボ群(135例)			対照群(138例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	92(68.1)	23(17.0)	0	135(97.8)	100(72.5)	2(1.4)
発疹	15(11.1)	0	0	18(13.0)	0	0
甲状腺機能低下症	14(10.4)	0	0	0	0	0
発熱	11(8.1)	1(0.7)	0	15(10.9)	0	0
下痢	9(6.7)	1(0.7)	0	14(10.1)	2(1.4)	0
そう痒症	9(6.7)	0	0	4(2.9)	0	0
倦怠感	8(5.9)	0	0	42(30.4)	0	0
疲労	8(5.9)	0	0	25(18.1)	4(2.9)	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	8(5.9)	1(0.7)	0	3(2.2)	0	0
食欲減退	7(5.2)	0	0	39(28.3)	7(5.1)	0
間質性肺疾患	7(5.2)	1(0.7)	0	6(4.3)	1(0.7)	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	7(5.2)	4(3.0)	0	0	0	0
口内炎	4(3.0)	0	0	21(15.2)	1(0.7)	0
リンパ球数減少	4(3.0)	2(1.5)	0	18(13.0)	12(8.7)	0
貧血	3(2.2)	3(2.2)	0	36(26.1)	16(11.6)	0
味覚異常	3(2.2)	0	0	14(10.1)	0	0
肺感染	3(2.2)	1(0.7)	0	11(8.0)	6(4.3)	0
脱毛症	2(1.5)	0	0	82(59.4)	0	0
好中球数減少	2(1.5)	0	0	66(47.8)	53(38.4)	0
白血球数減少	2(1.5)	1(0.7)	0	60(43.5)	42(30.4)	0
関節痛	2(1.5)	0	0	16(11.6)	0	0
便秘	2(1.5)	0	0	14(10.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.7)	0	0	43(31.2)	1(0.7)	0
好中球減少症	1(0.7)	0	0	28(20.3)	22(15.9)	0
悪心	1(0.7)	0	0	22(15.9)	0	0
嘔吐	1(0.7)	0	0	7(5.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	15(10.9)	15(10.9)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	15(10.9)	0	0
白血球減少症	0	0	0	13(9.4)	12(8.7)	0
筋肉痛	0	0	0	11(8.0)	0	0
神経毒性	0	0	0	8(5.8)	0	0

例数(%)

有害事象の集計期間は、治験薬投与開始日を起点として、治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までとしました。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver21.1を用いて読み替え、GradeはCTCAE ver4.0を用いて評価しました。

治験薬との因果関係は、2段階(1. 関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在する、2. 関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には妥当な因果関係が存在しない)で判定することとしました。このうち、因果関係が否定できないもの、すなわち1.と判定されたものを「副作用」として取り扱いました。また、因果関係が「不明」と判断された場合も副作用として取り扱いました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

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。

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-07/ATTRACTION-1試験)^{7,8)}

目的 フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、タキサン系薬剤に不応又は不耐の食道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。

試験デザイン 多施設共同非盲検非対照試験

対象 フッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤、タキサン系薬剤に不応又は不耐、かつ根治的切除の適応とならない食道癌患者 65例

投与方法 オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で約60分かけて点滴静注し、6週間を1サイクルとした。

評価項目

有効性 主要評価項目:奏効率 (ORR) (中央判定)
副次的評価項目:ORR (実施医療機関の医師判定)、病勢制御率 (DCR) (中央判定及び実施医療機関の医師判定)、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) (中央判定及び実施医療機関の医師判定)、無増悪期間 (TTP) (中央判定)、奏効期間 (DOR) (中央判定)、奏効に至るまでの期間 (TTR) (中央判定)、最良総合効果 (BOR) (中央判定及び実施医療機関の医師判定)、腫瘍径の変化率 等

安全性 有害事象、臨床検査、12誘導心電図 等

解析計画

有効性 主要評価項目:
奏効率 (ORR) (中央判定):割合及びその95%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。複数の臨床試験におけるプラセボの奏効率を自然経過の効果の目安と仮定し、本試験の閾値奏効率を5%と設定した。

副次的評価項目:
ORR (実施医療機関の医師判定)、病勢制御率 (DCR:CR+PR+SD):割合及びその95%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。

全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS):Kaplan-Meier曲線を表示し、Kaplan-Meier法を用いてOS及びPFSの中央値及びその95%信頼区間を推定し、3、6、9、12、18、24、30、36ヵ月時点の生存率及び無増悪生存率とその95%信頼区間を算出した。

奏効期間 (DOR):Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその95%信頼区間を算出した。

奏効に至るまでの期間 (TTR):要約統計量を算出した。

最良総合効果 (BOR):完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、安定 (SD)、進行 (PD) 及び評価不能 (NE) の割合を算出し、CR、PR及びSDの割合の95%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関 (中央判定) 又は実施医療機関の医師 (実施医療機関の医師判定) により判定された。

腫瘍径の変化率:各評価時点の腫瘍径の変化率について、症例ごとの推移図を作成した。

サブグループ解析:ORR (中央判定) について、サブグループごとに奏効率及びその95%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。OS、PFS (中央判定) について、サブグループごとにKaplan-Meier法を用いて中央値及びその95%信頼区間を算出した。

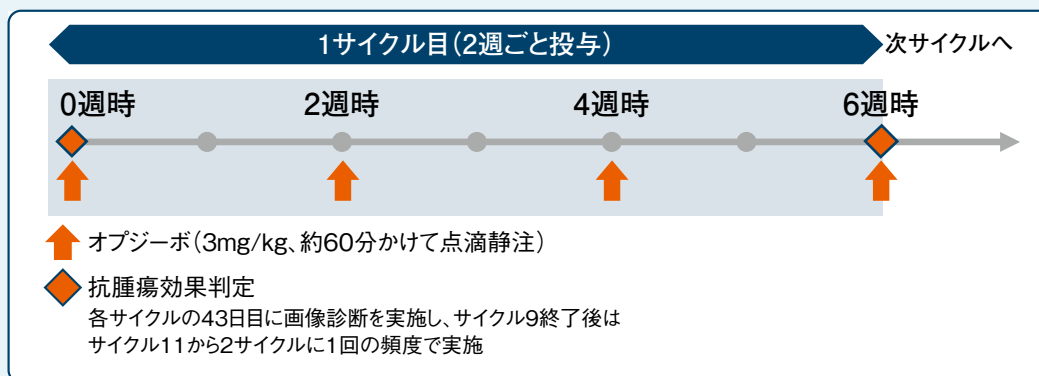
研究の限界 対象集団が進行食道扁平上皮がんの日本人患者のみで構成され、実薬対照群がなく、未治療の腫瘍サンプルの体細胞プロファイリングに関する詳細なデータは得られていないため、この試験結果の一般化が制限される可能性がある。

7)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-07)試験成績(社内資料)承認時評価資料

8)Kudo T. et al.: Lancet Oncol., 18: 631, 2017.

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

投与方法



RECISTガイドライン1.1版に準じ、実施医療機関の医師によりPD又は安全に投与できないと判定されるまで継続投与した。ただし、急速な病勢進行を認めず、治療の継続による臨床的有用性が期待される等の場合は投与を継続できることとしたが、初回PD後に再度PDと判定された場合には治療を終了することとした。

主な選択基準

- ・年齢20歳以上
- ・主病変の占居部位が頸部食道又は胸部食道(上部、中部、下部：食道胃接合部を含む)の患者
- ・主病変の組織型が病理診断により扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌であることが確認された患者
- ・フツヒピリミジン系薬剤、プラチナ系薬剤及びタキサン系薬剤に不応^{*1}又は不耐であり、かつ根治的切除の適応とならない患者
- ・ECOG PSが0又は1の患者
- ・RECISTガイドライン1.1版に定義される測定可能病変を1つ以上有する患者^{*2}

※1:不応の定義

- ・化学療法(化学放射線療法を含む)の実施中又は最終投与日から8週以内の画像診断において増悪又は再発が確認された患者
- ・術前又は術後補助療法(化学放射線療法に続いてSalvage手術を行った場合を含む)の最終投与日から24週以内の画像診断において再発が確認された患者

※2:本試験への本登録前14日以内の画像診断において判定

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

患者背景 (全症例)

		オプジーボ群 (65例)
性別、例数 (%)	男性	54 (83.1)
	女性	11 (16.9)
年齢	中央値、歳	62.0
	最小値～最大値、歳	49～80
	65歳未満、例数 (%)	42 (64.6)
	65歳以上、例数 (%)	23 (35.4)
ECOG PS、例数 (%)	0	29 (44.6)
	1	36 (55.4)
病理学的分類、例数 (%)	扁平上皮癌	65 (100.0)
	その他	0
飲酒歴 (習慣的飲酒)、例数 (%)	なし	4 (6.2)
	あり (過去)	34 (52.3)
	あり (現在)	27 (41.5)
喫煙歴、例数 (%)	なし	5 (7.7)
	あり (過去)	57 (87.7)
	あり (現在)	3 (4.6)
病変の占居部位、例数 (%)	頸部食道	2 (3.1)
	胸部上部食道	16 (24.6)
	胸部中部食道	34 (52.3)
	胸部下部食道	20 (30.8)
M分類、例数 (%)	M0	45 (69.2)
	M1	20 (30.8)
転移部位、例数 (%)	頸部リンパ節	21 (32.3)
	腹部リンパ節	24 (36.9)
	その他のリンパ節	43 (66.2)
	肝臓	1 (1.5)
	肺	4 (6.2)
	骨	2 (3.1)
	その他	1 (1.5)
cStage分類 [*] 、例数 (%)	I A	6 (9.2)
	I B	3 (4.6)
	II A	1 (1.5)
	II B	10 (15.4)
	III A	15 (23.1)
	III B	6 (9.2)
	III C	3 (4.6)
	IV	20 (30.8)
	不明	1 (1.5)
前治療歴、例数 (%)	外科手術	44 (67.7)
	放射線療法	44 (67.7)
	薬物療法	65 (100.0)
	≤ 2レジメン	21 (32.3)
	3レジメン	24 (36.9)
≥ 4レジメン	20 (30.8)	

※:UICC病期分類 (第7版)

有効性

●奏効率(ORR) (中央判定)〔主要評価項目〕

奏効率(ORR) (中央判定)は17.2%(11/64例、95%信頼区間[9.9, 28.2]^{*1})でした。95%信頼区間の下限値9.9%は、プラセボのORRを自然経過の効果の目安と仮定して設定した閾値奏効率5.0%を上回りました。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

●ORR(実施医療機関の医師判定)〔副次的評価項目〕

ORR(実施医療機関の医師判定)は、21.9%(14/64例、95%信頼区間[13.5, 33.4]^{*1})でした。中央判定と同様に、95%信頼区間の下限値13.5%は閾値奏効率5.0%を上回りました。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●病勢制御率(DCR)^{*2}(中央判定)〔副次的評価項目〕

病勢制御率(DCR)^{*2}(中央判定)は、42.2%(27/64例、95%信頼区間[30.9, 54.4]^{*1})でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

●最良総合効果(BOR) (中央判定)〔副次的評価項目〕

最良総合効果(BOR) (中央判定)は、CR4.7%(3/64例、95%信頼区間[1.6, 12.9]^{*1})、PR12.5%(8/64例、95%信頼区間[6.5, 22.8]^{*1})、SD25.0%(16/64例、95%信頼区間[16.0, 36.8]^{*1})、PD45.3%(29/64例)、NE4.7%(3/64例)でした。残りの5例(7.8%)は測定可能病変なしと判定されました。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

	オブジーボ群(64例)
奏効率(ORR) (中央判定)、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1} 〔主要評価項目〕	11(17.2) [9.9, 28.2]
最良総合効果(BOR)、例数(%)〔副次的評価項目〕	
CR(完全奏効)	3(4.7)
PR(部分奏効)	8(12.5)
SD(安定)	16(25.0)
PD(進行)	29(45.3)
NE(評価不能)	3(4.7)
病勢制御率(DCR) ^{*2} 、例数(%) [95%信頼区間] ^{*1} 〔副次的評価項目〕	27(42.2) [30.9, 54.4]

※1:WILSON法による正規近似

※2:CR、PR又はSDと判定された症例の割合

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

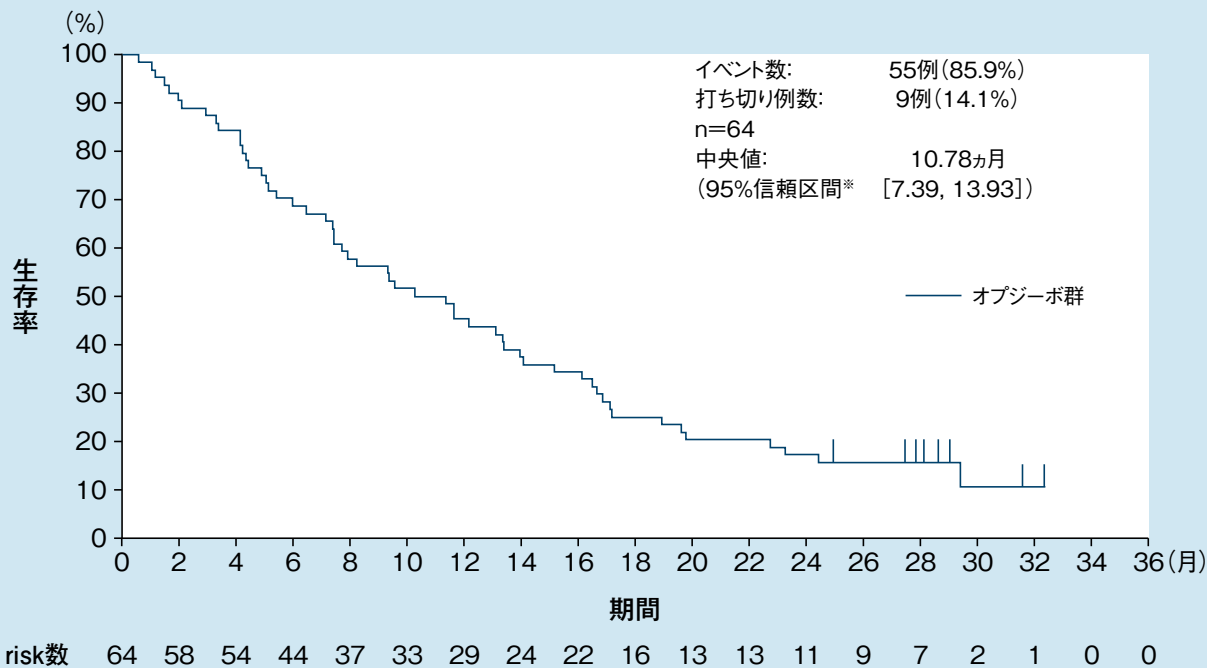
7.16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

●全生存期間(OS) [副次的評価項目]

全生存期間(OS)の中央値は、10.78ヵ月(95%信頼区間[7.39, 13.93]*)でした。生存率は、6ヵ月時点で68.8%(95%信頼区間[55.9, 78.6]*)、12ヵ月時点で45.3%(95%信頼区間[32.9, 56.9]*)、18ヵ月時点で25.0%(95%信頼区間[15.2, 36.0]*)、24ヵ月時点で17.2%(95%信頼区間[9.2, 27.3]*)、30ヵ月時点で10.4%(95%信頼区間[3.0, 23.1]*)でした。

OSのKaplan-Meier曲線(FAS)

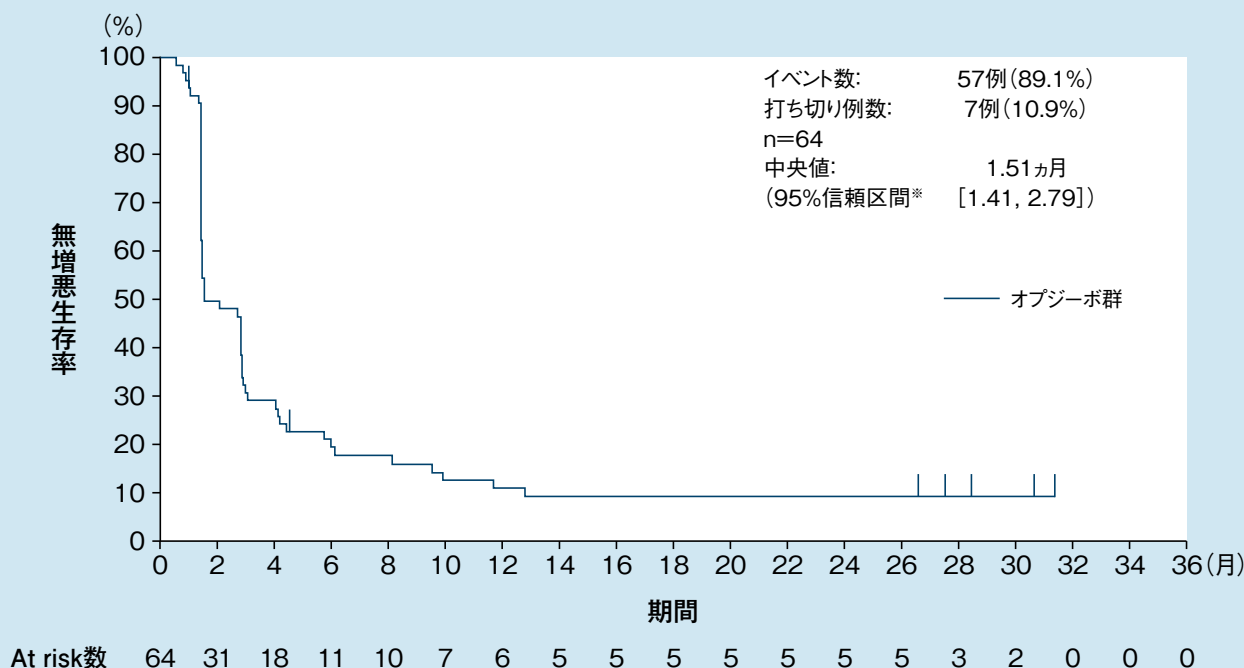


※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) (中央判定) (副次的評価項目)

無増悪生存期間(PFS) (中央判定)の中央値は、1.51ヵ月(95%信頼区間[1.41, 2.79]*)でした。無増悪生存率(中央判定)は、6ヵ月時点で18.8%(95%信頼区間[10.3, 29.4]*)、12ヵ月時点で10.3%(95%信頼区間[4.2, 19.4]*)、18ヵ月時点で8.6%(95%信頼区間[3.2, 17.3]*)、24ヵ月時点で8.6%(95%信頼区間[3.2, 17.3]*)、30ヵ月時点で8.6%(95%信頼区間[3.2, 17.3]*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

● PFS (中央判定)のKaplan-Meier曲線 (FAS)



※:Kaplan-Meier法

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

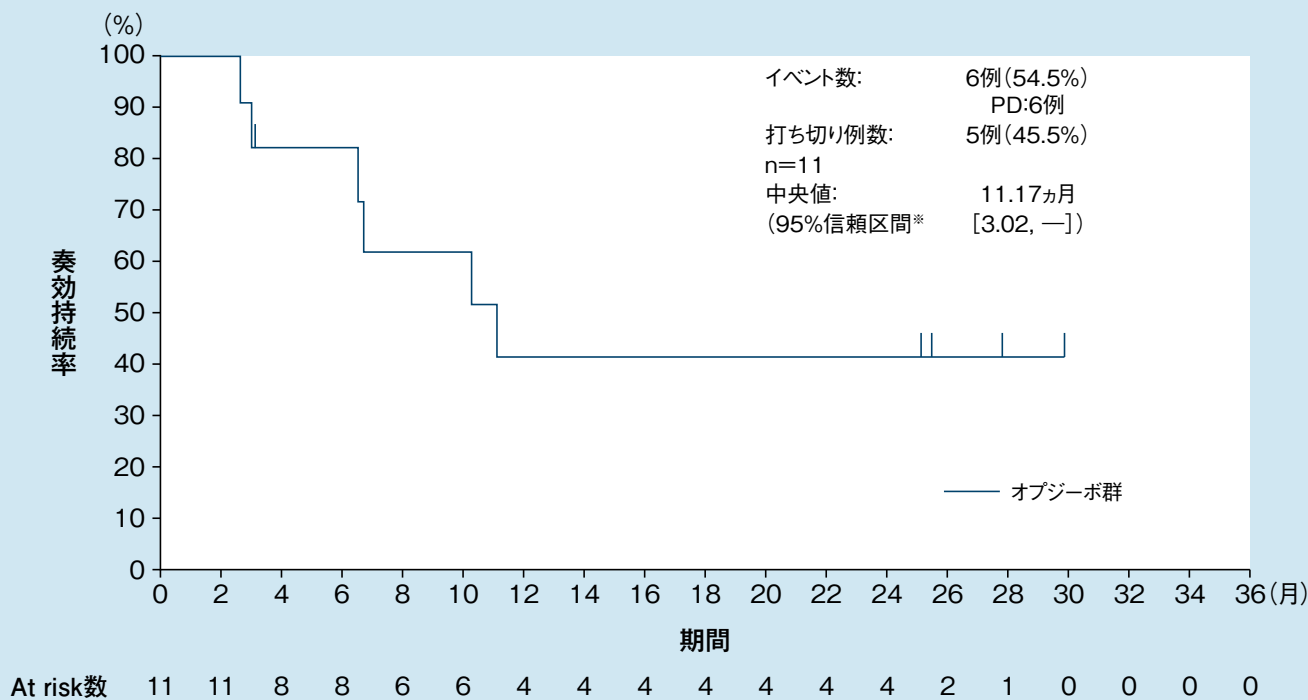
●奏効期間(DOR) (中央判定) [副次的評価項目]

中央判定で奏効が認められた被験者(11例)において、奏効期間(DOR)の中央値は11.17ヵ月(95%信頼区間[3.02, —]*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

●奏効に至るまでの期間(TTR) (中央判定) [副次的評価項目]

中央判定で奏効が認められた被験者(11例)において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値(最小値~最大値)は、1.45ヵ月(1.4~3.0ヵ月)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、画像中央解析機関により判定されました。

● DOR(中央判定)のKaplan-Meier曲線

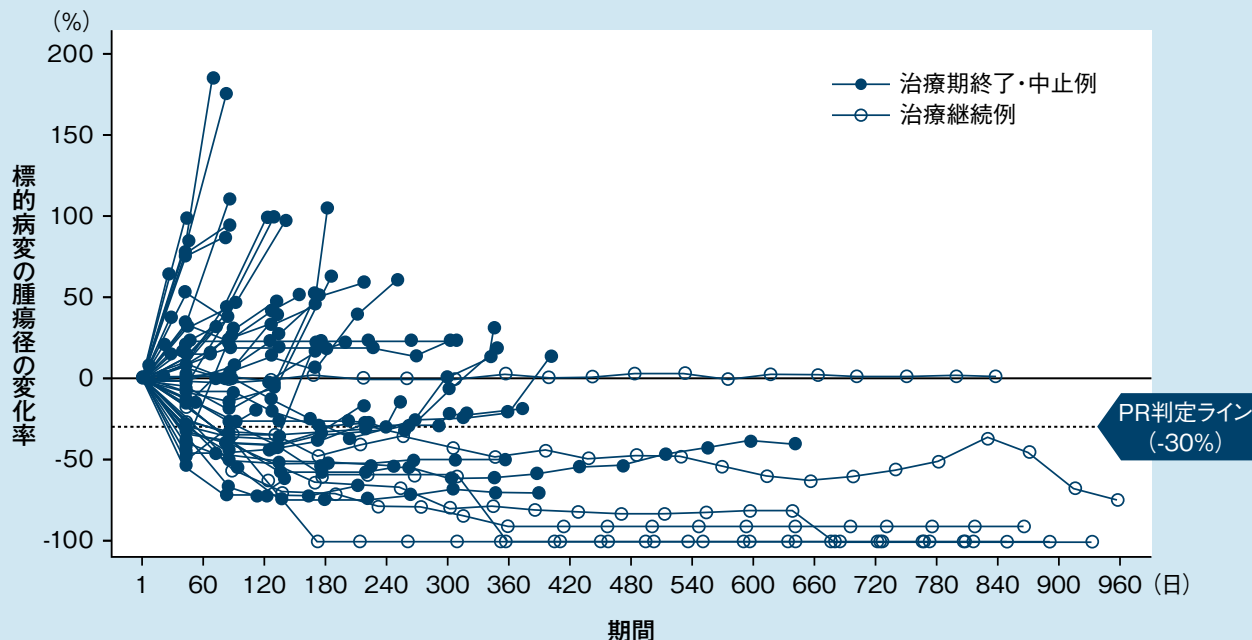


※:Kaplan-Meier法

●腫瘍径の変化率(実施医療機関の医師判定)〔副次的評価項目〕

腫瘍径の変化率(実施医療機関の医師判定)の推移は下図の通りでした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に従い、実施医療機関の医師により判定されました。

●腫瘍径の変化率(実施医療機関の医師判定)



6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

安全性

オブジーボを投与された65例において、副作用は61.5% (40例) に認められました。発現率が10%以上の副作用は、下痢15.4% (10例) でした。

重篤な副作用は13.8% (9例) に認められました。2例以上に認められた重篤な副作用は、肺感染3.1% (2例)、脱水3.1% (2例)、間質性肺疾患3.1% (2例) でした。

投与中止に至った副作用は10.8% (7例) に認められました。2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患4.6% (3例) でした。

治療期開始を起点として、治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに原疾患の進行による死亡が6例認められましたが、本試験において、副作用による死亡は認められませんでした。

5%以上に発現した副作用一覧

	オブジーボ群 (65例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	40 (61.5)	12 (18.5)	0
下痢	10 (15.4)	0	0
食欲減退	6 (9.2)	2 (3.1)	0
肺感染	5 (7.7)	2 (3.1)	0
味覚異常	5 (7.7)	0	0
疲労	5 (7.7)	1 (1.5)	0
発疹	5 (7.7)	0	0
そう痒症	5 (7.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (6.2)	2 (3.1)	0
注入に伴う反応	4 (6.2)	0	0

例数 (%)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver19.1Jを用いて読み替えました。治療期開始から治験薬最終投与後28日、又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に集計しました。副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象としました。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。[17.1.28参照]

7.17 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。[17.1.28参照]

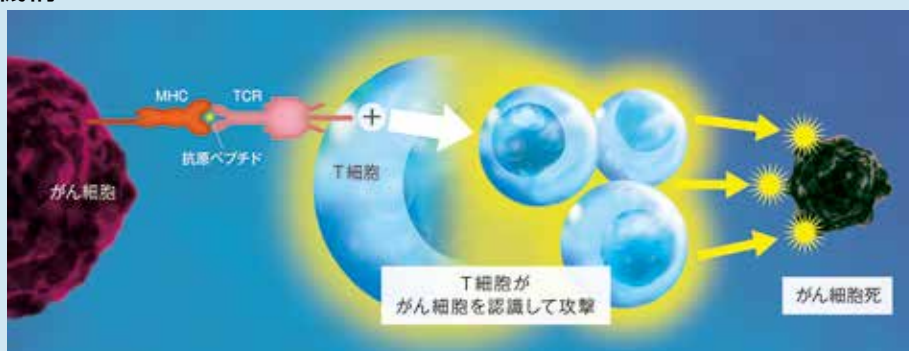
薬効薬理

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。

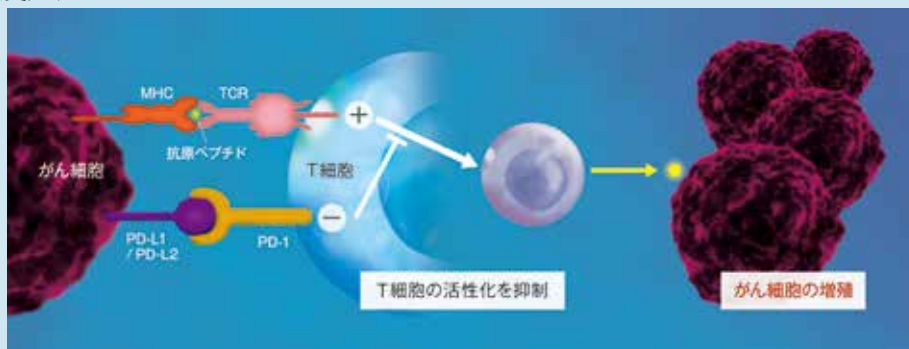
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます¹⁾。

● 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

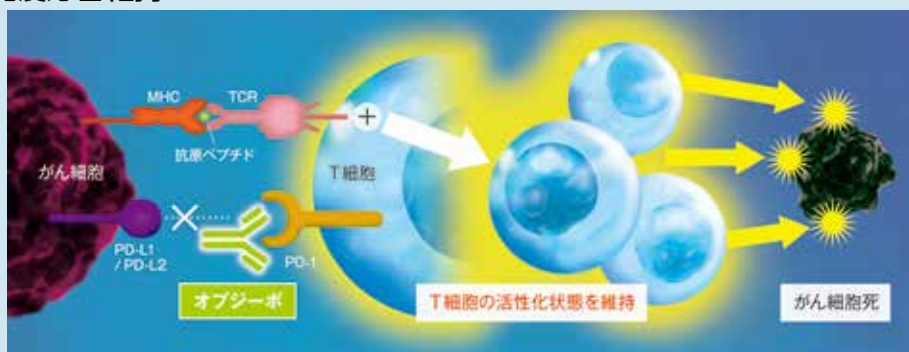
● がんの免疫逃避



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—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-4538-50/BMS CA209648)試験成績(社内資料)承認時評価資料
- 3) Doki Y. et al.: N. Engl. J. Med., 386: 449, 2022.
- 4) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-43/BMS CA209577)試験成績(社内資料)承認時評価資料
- 5) Kelly RJ. et al.: N. Engl. J. Med., 384: 1191, 2021.
- 6) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-24/BMS CA209473)試験成績(社内資料)承認時評価資料
- 7) 小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-07)試験成績(社内資料)承認時評価資料
- 8) Kudo T. et al.:Lancet Oncol., 18: 631, 2017.

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： 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/>

- ・ Bristol-Myers Squibb 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)

- ・ Bristol-Myers Squibb 株式会社

電話 0120-487-200

受付時間 9:00～17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

作成又は改訂年月

2024年9月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

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

1. 警告

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	オプジーボ 点滴静注120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 1 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 - 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
 - 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
 - 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^(注)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
 - 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 7 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 8 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 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。

- 11 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]
(治療切除不能な進行・再発の胃癌)
- 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)
- 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 16 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26参照]
- 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(原発不明癌)
- 22 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 23 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。[17.1.31参照]
- 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
- 28 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。
- 29 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。[17.1.32参照]
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、治療切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
- (非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、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。

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

(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- (悪性黒色腫)
 - 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]
- (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 - 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。
 - 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。[17.1.10参照]
- (非小細胞肺癌における術前補助療法)
 - 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。[17.1.12参照]
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 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 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)
 - 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (治療切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 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。
 - 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。
 - 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
 - 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。[17.1.21、17.1.22参照]
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 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))
 - 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・再発の食道癌)
 - 15 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。
 - 16 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。[17.1.28参照]
 - 17 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。[17.1.28参照]
- (食道癌における術後補助療法)
 - 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (原発不明癌)
 - 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。
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 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。
- (根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
 - 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。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 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。

- 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
 - 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]
 - 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]
 - 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
 - 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必機能検査(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]
 - 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 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]
 - 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)
- 10 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)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
- 1 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
 - 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。
 - 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]
 - 1.5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ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]
 - 1.6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期に対する胚・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]
 - 1.7 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
 - 2 小児等(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切除不能な進行・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)、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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。
 - 8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
 - 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクワゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
 - 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.7%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
 - 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(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%^(注1))があらわれることがある。[8.10参照]
 - 注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.8%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.9%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- * 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(0.1%未満、頻度不明)、脊髄炎(頻度不明、頻度不明)
11. 1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]
11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)
11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(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^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好酸球増加症、好酸球減少症、好中球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球減少	
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	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、角膜炎	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(19.5%)、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、菌周炎、菌肉炎、鼻咽頭炎、膿毒性皮膚炎、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、高アルブミン血症、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	四肢痛、背部痛、筋縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
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、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、さ瘡様皮膚炎、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	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織織性壊死性リンパ節炎	

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

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿毒性皮膚疹、鼻咽頭炎、菌周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、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、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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、サーファクタントタンパク質増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛	

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
1. 3 投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
1. 6 他剤との混注はしないこと。
1. 2 本剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、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)、食道癌における術後補助療法、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じること。

22. 包装

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

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

*2024年7月改訂

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

2024年9月作成
OPD-Z10060C
1506-JP-240081110