

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

製品情報概要

<悪性黒色腫>

<上皮系皮膚悪性腫瘍*>

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

*：根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

Contents

特性	3
臨床成績	7
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験	
海外第Ⅲ相試験(CA209066試験)(海外データ)	7
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-08試験)	15
海外第Ⅲ相試験(CA209037試験)(海外データ)	21
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験)	29
海外第Ⅲ相試験(CA209067試験)(海外データ)	37
国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験)	51
国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験)	61
海外第Ⅲ相試験(CA20976K試験)	77
根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を対象とした臨床試験	
国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験)	89
薬効薬理	103
作用機序	103
取扱い上の注意	104
主要文献	104
製造販売業者の名称及び住所	105
作成又は改訂年月	105

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⁾。
103ページ参照
- 3** BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象にした海外第Ⅲ相試験(CA209066)における全生存期間(OS)について、オプジーボ群のダカルバジン群に対する優越性が検証されました($p < 0.0001$ ^{*1}:有意水準0.0021、検証的解析結果)。オプジーボ群のダカルバジン群に対するハザード比は0.42(99.79%信頼区間[0.25, 0.73]^{*2})でした^{注)}。
※1:層別log-rank検定
※2:層別Cox比例ハザードモデル
10ページ参照
- 4** 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象にした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-08)における奏効率(ORR)^{*3}は、29.2%(7/24例:90%信頼区間[16.7, 45.9]^{*4})でした^{注)}。
※3: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
※4:WILSON法による正規近似
17ページ参照
- 5** イピリムマブ(遺伝子組換え)又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象にした海外第Ⅲ相試験(CA209037)において、全生存期間(OS)について、オプジーボ群の化学療法群に対する優越性は検証されませんでした($p = 0.6299$ ^{*1}:有意水準0.049、検証的解析結果)。オプジーボ群の化学療法群に対するハザード比は0.93(95%信頼区間[0.68, 1.26]^{*2})でした^{注)}。オプジーボ群の奏効率(ORR)^{*3}は31.7%(38/120例:95%信頼区間[23.5, 40.8]^{*5})でした。
※1:層別log-rank検定
※2:層別Cox比例ハザードモデル
※3: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
※5:Clopper-Pearson法
24ページ参照
- 6** ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象にした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02)における奏効率(ORR)^{*3}は、22.9%(8/35例:90%信頼区間[13.4, 36.2]^{*6})、全生存期間(OS)中央値は473.0日(90%信頼区間[276.0, -]^{*7})でした^{注)}。
※3: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
※6:WILSON法による正規近似。二項分布の確率計算による正確法では、11.9~37.5%
※7:Kaplan-Meier法
32ページ参照
- 7** 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象にした海外第Ⅲ相試験(CA209067)における全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)について、オプジーボ+ヤーボイ群／オプジーボ群のヤーボイ群に対する優越性が検証されました(各 $p < 0.0001$ ^{*1}:有意水準はOSが0.04、PFSが0.01、検証的解析結果)。オプジーボ+ヤーボイ群のヤーボイ群に対するOSハザード比は0.55(98%信頼区間[0.42, 0.72]^{*2})、PFSハザード比は0.42(99.5%信頼区間[0.31, 0.57]^{*2})でした^{注)}。オプジーボ群のヤーボイ群に対するOSハザード比は0.63(98%信頼区間[0.48, 0.81]^{*2})、PFSハザード比は0.57(99.5%信頼区間[0.43, 0.76]^{*2})でした^{注)}。
※1:層別log-rank検定
※2:層別Cox比例ハザードモデル
40, 41ページ参照

8 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者を対象にした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17)におけるオプジーボ+ヤーボイ群の奏効率(ORR)^{※3}は、33.3%(10/30例:95%信頼区間[17.3, 52.8]^{※5})であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の23.8%を上回りませんでした^注。

※3: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

※5:Clopper-Pearson法

54ページ参照

9 完全切除後のⅢB／C期／Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238)における無再発生存期間(RFS)について、ヤーボイ群^{※8}に対するオプジーボ群の優越性が検証されました(p<0.0001^{※1}:有意水準0.0244、検証的解析結果)。オプジーボ群のヤーボイ群^{※8}に対するハザード比は0.65(97.56%信頼区間[0.51, 0.83]^{※2})でした^注。

※1:層別log-rank検定

※2:層別Cox比例ハザードモデル

※8:本邦においてヤーボイは悪性黒色腫における術後補助療法に対して未承認である

64ページ参照

10 完全切除後のⅡB／C期の悪性黒色腫患者を対象にした海外第Ⅲ相試験(CA20976K)における無再発生存期間(RFS)について、プラセボ群に対するオプジーボ群の優越性が検証されました(p<0.0001^{※1}:有意水準0.033、検証的解析結果)。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.42(96.7%信頼区間[0.29, 0.61]^{※2})でした。

※1:層別log-rank検定

※2:層別Cox比例ハザードモデル

80ページ参照

11 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者^{※9}を対象にした国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014)における奏効率(ORR)^{※3}は19.4%(6/31例:95%信頼区間[7.5, 37.5]^{※5}、事前に設定した閾値は5%)でした。

※3: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

※5:Clopper-Pearson法

※9:登録された疾患は、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病、皮膚付属器癌(エクリン汗孔癌、汗腺癌、皮膚粘液癌)

93ページ参照

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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

〈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。

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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

12 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、脾炎、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、高アマラーゼ血症、関節痛、味覚異常、血中クレアチニン増加、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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

〈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。

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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

臨床成績

悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験

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

海外第Ⅲ相試験 (CA209066試験) (海外データ)²⁾

目的 BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫を対象にオプジーボ群のダカルバジン群に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン 多施設共同二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 [優越性試験]

対象 BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418例 (オプジーボ群:210例、ダカルバジン群:208例)

投与方法 オプジーボ群:オプジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注し、2週を1サイクルとした。また、ダカルバジンのプラセボを静脈内投与し、3週を1サイクルとした。
ダカルバジン群:ダカルバジン1000mg/m²を1日1回、3週間間隔で静脈内投与し、3週を1サイクルとした*。
また、オプジーボのプラセボを静脈内投与し、2週を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:無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験担当医師判定によるCR及びPRの割合]、腫瘍の変化率等
探索的評価項目:奏効期間 (DOR)、奏効に至るまでの期間

安全性 有害事象、臨床検査等
その他の評価項目:免疫原性

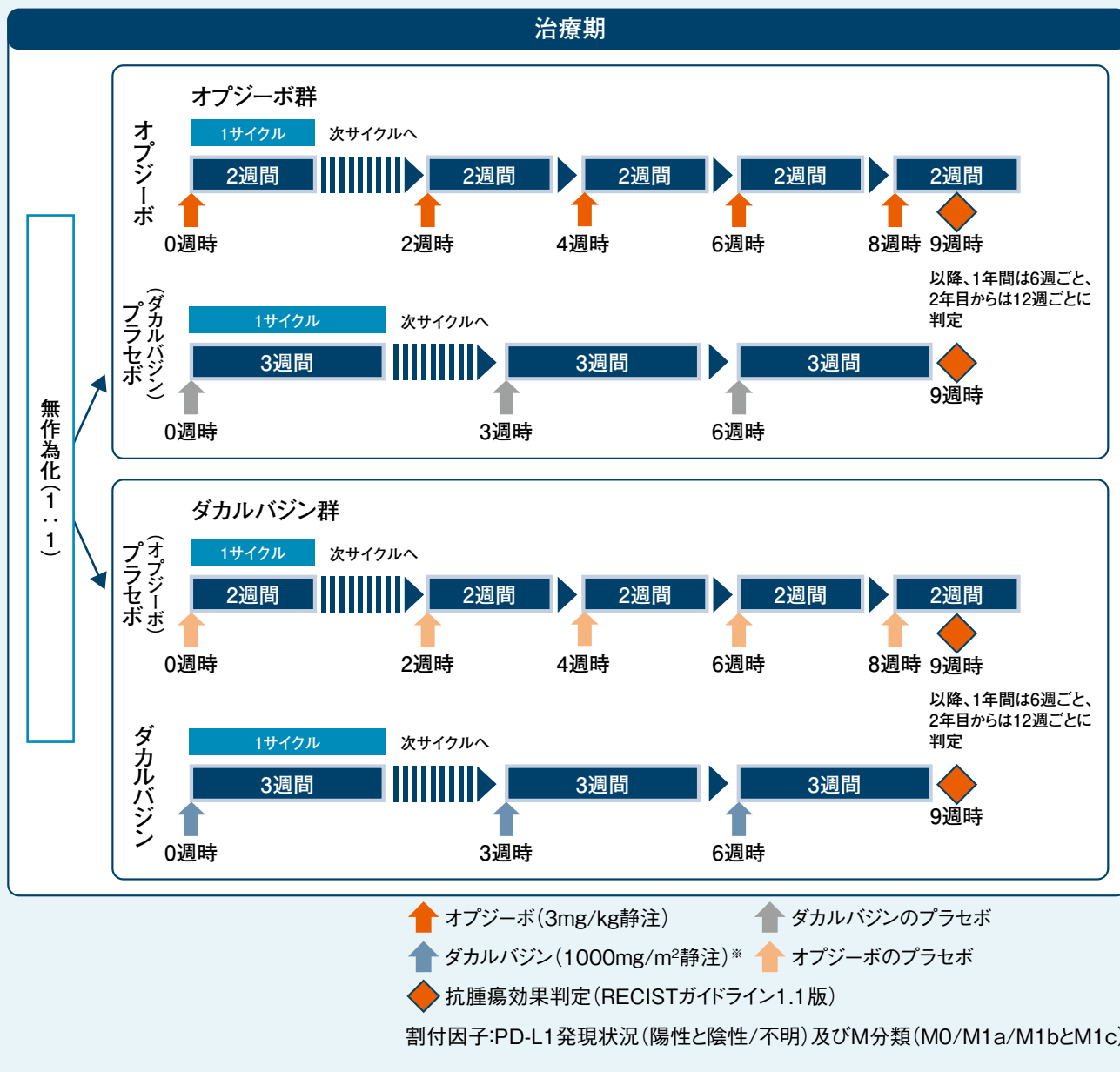
解析計画 **有効性** 第一種の過誤の確率を5%とするために、主要評価項目である全生存期間 (OS) の解析に続いて、主な副次的評価項目について、1) 無増悪生存期間 (PFS)、2) 奏効率 (ORR) の順序で階層的な検定を行った。
主要評価項目:OSについて有意水準0.0021で優越性検定を行った。PD-L1発現状況 (陽性と陰性/不明) 及びM分類 (M0/M1a/M1bとM1c) を層別因子とした層別log-rank検定 (両側) を用いて2群間を比較し、オプジーボのダカルバジンに対するハザード比及び両側99.79%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とするCox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。

副次的評価項目:PFSはPD-L1発現状況 (陽性と陰性/不明) 及びM分類 (M0/M1a/M1bとM1c) を層別因子とした層別log-rank検定 (両側) を用いて2群間を比較した。オプジーボのダカルバジンに対するハザード比及び両側95%信頼区間は、投与群を共変量、上記因子を層別因子とするCox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。ORRはPD-L1発現状況 (陽性と陰性/不明) 及びM分類 (M0/M1a/M1bとM1c) を層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて2群間を比較した。関連するオッズ比及び95%信頼区間を算出した。ORRの差の推定値及び95%信頼区間はCochran-Mantel-Haenszel法により算出し、上記層別因子により調整した。腫瘍の変化率は、Waterfall plotを作成した。

探索的評価項目:奏効期間 (DOR) 及び奏効に至るまでの期間は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。

安全性 その他の評価項目:免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。

投与方法



治療期は病勢進行(又は進行後も投与継続した場合は投与中止時)まで、あるいは安全性による投与中止又はその他の理由による投与中止まで継続した。

*:本邦におけるダカルバジンの用法・用量は、「通常成人では、ダカルバジンとして1日量100~200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)
(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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

(悪性黒色腫)

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

患者背景

		オブジーボ群 (210例)	ダカルバジン群 (208例)
性別	男性	121 (57.6%)	125 (60.1%)
	女性	89 (42.4%)	83 (39.9%)
年齢、歳	中央値	64.0	66.0
	最小値～最大値	18～86	25～87
PS (ECOG)	0	148 (70.5%)	121 (58.2%)
	1	60 (28.6%)	84 (40.4%)
	2	1 (0.5%)	3 (1.4%)
	報告なし	1 (0.5%)	0
人種	白人	209 (99.5%)	207 (99.5%)
	アジア人	0	1 (0.5%)
	その他	1 (0.5%)	0
M分類	M0	17 (8.1%)	13 (6.3%)
	M1a	21 (10.0%)	20 (9.6%)
	M1b	44 (21.0%)	48 (23.1%)
	M1c	128 (61.0%)	127 (61.1%)
PD-L1発現	陽性	74 (35.2%)	74 (35.6%)
	陰性/不明	136 (64.8%)	134 (64.4%)
病変部位	骨	25 (11.9%)	18 (8.7%)
	腸管	6 (2.9%)	3 (1.4%)
	肝臓	68 (32.4%)	60 (28.8%)
	肺	128 (61.0%)	125 (60.1%)
	リンパ節	120 (57.1%)	121 (58.2%)
	その他	54 (25.7%)	47 (22.6%)
	皮膚	23 (11.0%)	37 (17.8%)
	軟部組織	40 (19.0%)	58 (27.9%)
病変部位数	骨	30 (14.3%)	50 (24.0%)
	血管、その他	40 (19.0%)	58 (27.9%)
	1	48 (22.9%)	49 (23.6%)
	2	79 (37.6%)	64 (30.8%)
	3	49 (23.3%)	53 (25.5%)
	4	25 (11.9%)	31 (14.9%)
	≥5	8 (3.8%)	11 (5.3%)
	脳転移歴	なし	203 (96.7%)
	あり	7 (3.3%)	8 (3.8%)

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

〈悪性黒色腫〉

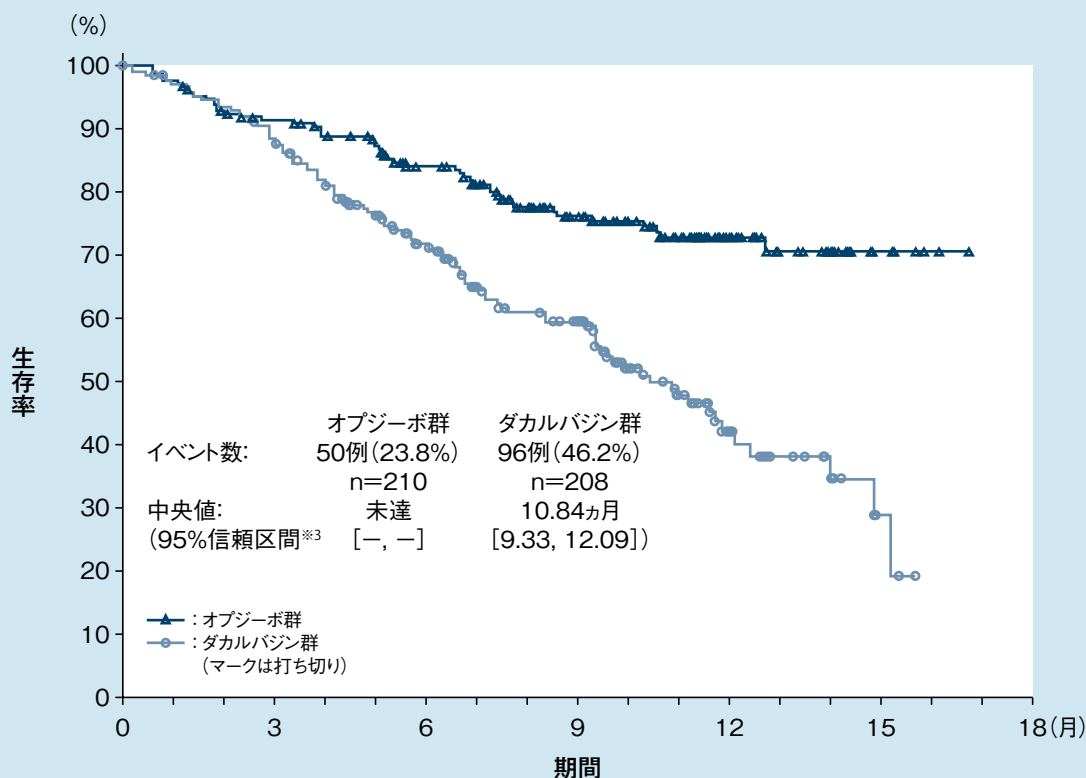
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

有効性

●全生存期間(OS)〔主要評価項目〕〔検証的解析結果〕

全生存期間(OS)について、オプジーボ群のダカルバジン群に対する優越性が検証されました($p < 0.0001$:有意水準0.0021^{※1)})。オプジーボ群のダカルバジン群に対するハザード比は0.42(99.79%信頼区間[0.25, 0.73]^{※2)}でした。OSの中央値はオプジーボ群で未達であり、ダカルバジン群で10.84ヵ月(95%信頼区間[9.33, 12.09]^{※3)}でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(ランダム化全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オプジーボ群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

※1:PD-L1発現状況(陽性と陰性/不明)及びM分類(M0/M1a/M1bとM1c)を層別因子とした層別log-rank検定

※2:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況(陽性と陰性/不明)及びM分類(M0/M1a/M1bとM1c)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※3:Kaplan-Meier法

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目〕

奏効率(ORR)はオプジーボ群で40.0%(84/210例、95%信頼区間[33.3, 47.0]^{※4)}、ダカルバジン群で13.9%(29/208例、95%信頼区間[9.5, 19.4]^{※4)}でした。オッズ比は4.06(95%信頼区間[2.52, 6.54]^{※5)}であり、オプジーボ群で有意に高い奏効率でした($p < 0.0001$ ^{※6)})。なお、抗腫瘍効果は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※4:Clopper-Pearson法

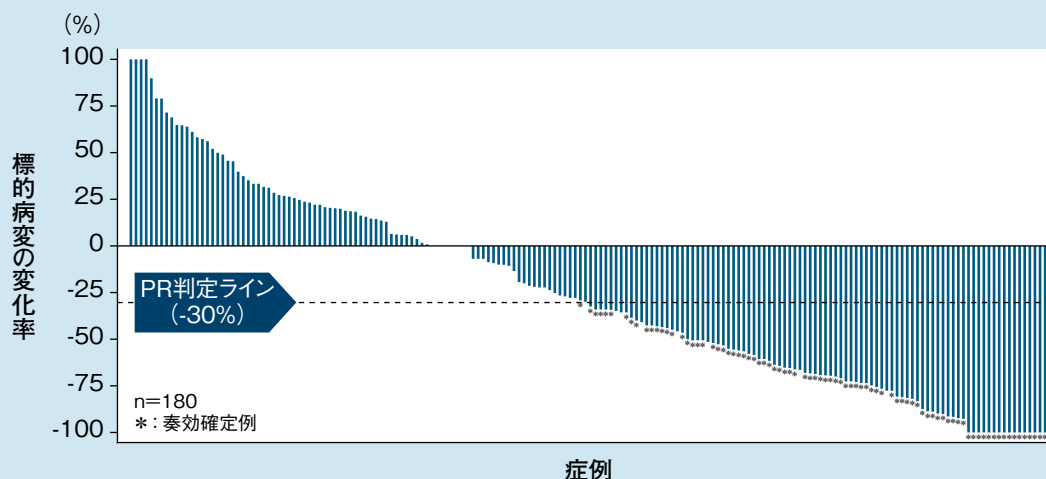
※5:両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

※6:PD-L1発現状況(陽性と陰性/不明)及びM分類(M0/M1a/M1bとM1c)を層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

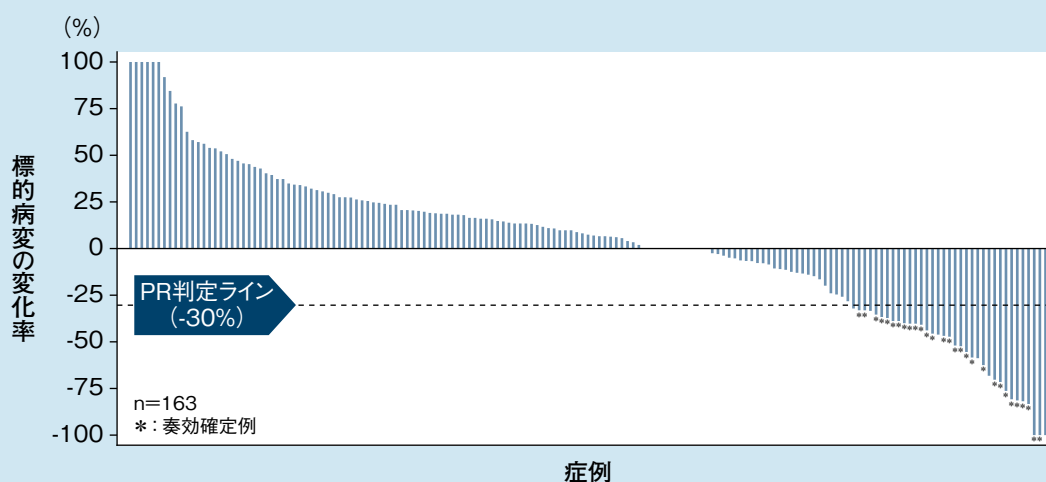
●腫瘍の変化率〔副次的評価項目〕

腫瘍の最大変化率は下図の通りでした。なお、腫瘍の変化は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

●腫瘍の変化率※ (オプジーボ群、評価可能症例)



●腫瘍の変化率※ (ダカルバジン群、評価可能症例)



※:変化率が100%を超える症例は、100%と表記

●奏効期間(DOR)〔探索的評価項目〕

奏効が認められたオプジーボ群84例、ダカルバジン群29例において、奏効期間(DOR)の中央値はオプジーボ群で未達(最小値~最大値:0⁺~12.5⁺ヵ月)、ダカルバジン群で5.98ヵ月(最小値~最大値:1.1~10.0⁺)でした。なお、抗腫瘍効果は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

+:打ち切りデータ

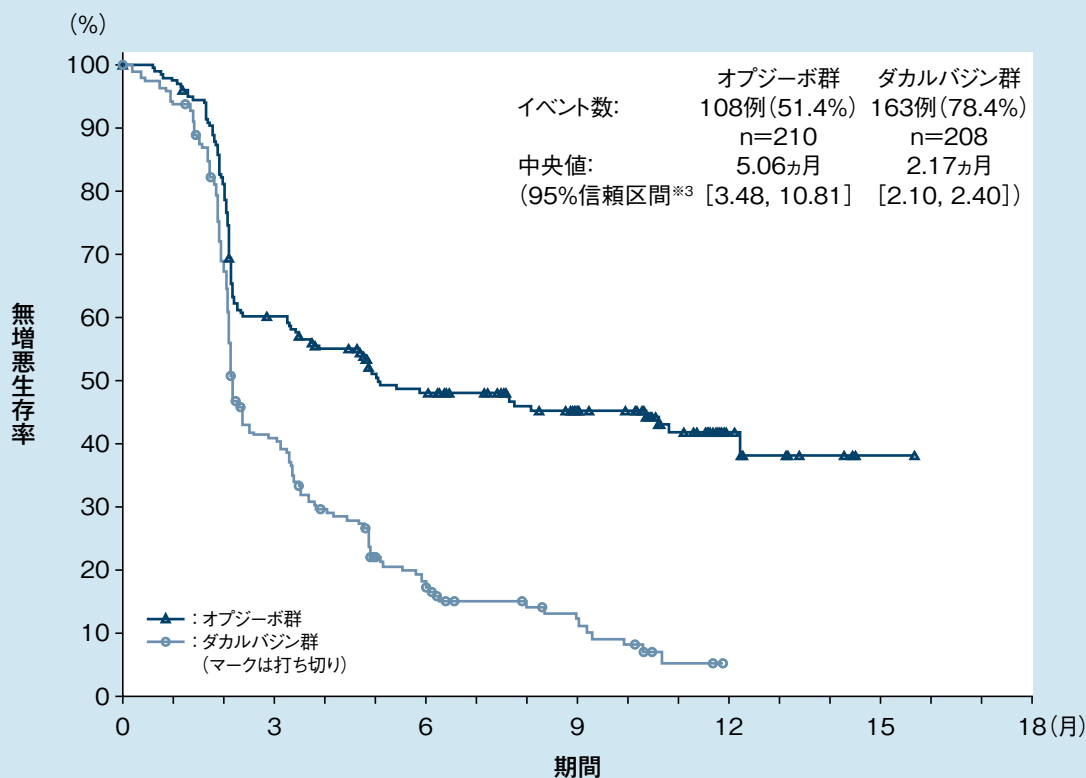
●奏効に至るまでの期間〔探索的評価項目〕

奏効が認められたオプジーボ群84例、ダカルバジン群29例において、奏効に至るまでの期間の中央値はオプジーボ群で2.10ヵ月(最小値~最大値:1.2~7.6)、ダカルバジン群で2.10ヵ月(最小値~最大値:1.8~3.6)でした。なお、抗腫瘍効果は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

●無増悪生存期間(PFS)〔副次的評価項目〕

無増悪生存期間(PFS)について、ダカルバジン群に対するオプジーボ群のハザード比は0.43(95%信頼区間[0.34, 0.56]^{※1}、 $p < 0.0001$ ^{※2})であり、オプジーボ群で有意なPFSの延長が認められました。PFSの中央値はオプジーボ群で5.06ヵ月(95%信頼区間[3.48, 10.81]^{※3})、ダカルバジン群で2.17ヵ月(95%信頼区間[2.10, 2.40]^{※3})でした。なお、抗腫瘍効果は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線(ランダム化全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18(月)
オプジーボ群	210	116	82	57	12	1	0
ダカルバジン群	208	74	28	12	0	0	0

※1:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況(陽性と陰性/不明)及びM分類(M0/M1a/M1bとM1c)を層別因子としたCox比例ハザードモデル
 ※2:PD-L1発現状況(陽性と陰性/不明)及びM分類(M0/M1a/M1bとM1c)を層別因子とした層別log-rank検定
 ※3:Kaplan-Meier法

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で74.3% (153/206例)、ダカルバジン群で75.6% (155/205例) に認められました。

主な副作用はオプジーボ群では、疲労19.9% (41例)、そう痒症17.0% (35例)、悪心16.5% (34例)、下痢16.0% (33例) 及び発疹15.0% (31例) でした。ダカルバジン群では、悪心41.5% (85例)、嘔吐21.0% (43例)、下痢15.6% (32例) 及び疲労14.6% (30例) でした。

重篤な副作用はオプジーボ群9.2% (19例)、ダカルバジン群8.8% (18例) に認められ、主なもの (1%以上) はオプジーボ群では嘔吐1.0% (2例)、高血糖1.0% (2例)、発熱1.0% (2例)、注入に伴う反応1.0% (2例) 及び肺炎1.0% (2例)、ダカルバジン群では汎血球減少症1.5% (3例)、血小板減少症1.5% (3例)、好中球減少症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2.4% (5例)、ダカルバジン群3.4% (7例) に認められ、オプジーボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.5% (1例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.5% (1例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加0.5% (1例)、大腸炎0.5% (1例)、過敏症0.5% (1例) 及びギラン・バレー症候群0.5% (1例)、ダカルバジン群では下痢0.5% (1例)、下部消化管出血0.5% (1例)、悪心0.5% (1例)、嘔吐0.5% (1例)、認知障害0.5% (1例)、汎血球減少症0.5% (1例)、頻脈0.5% (1例)、無力症0.5% (1例) 及びほてり0.5% (1例) でした。なお、本試験においてオプジーボ群及びダカルバジン群で死亡に至った副作用は認められませんでした。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)			
	オプジーボ群		ダカルバジン群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	41 (19.9)		30 (14.6)	2 (1.0)
無力症	21 (10.2)		25 (12.2)	1 (0.5)
発熱	15 (7.3)		10 (4.9)	1 (0.5)
胃腸障害				
悪心	34 (16.5)		85 (41.5)	
下痢	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
便秘	22 (10.7)		25 (12.2)	
嘔吐	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	
発疹	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	
尋常性白斑	22 (10.7)		1 (0.5)	
紅斑	13 (6.3)		4 (2.0)	
光線過敏性反応	3 (1.5)		11 (5.4)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	11 (5.3)		19 (9.3)	
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	12 (5.8)		3 (1.5)	
神経系障害				
頭痛	9 (4.4)		14 (6.8)	
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症			23 (11.2)	9 (4.4)
血小板減少症			21 (10.2)	10 (4.9)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver17.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準:因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」とされた場合も副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

<参考>免疫原性 [その他の評価項目]

●抗ニボルマブ抗体の発現状況

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、陰性が94.4% (101/107^{*1}例)、陽性が5.6% (6/107例) でした。陽性例のうち、persistent positive^{*2}であった症例は認められませんでした。

*1:試験開始及びニボルマブ投与後に抗ニボルマブ抗体を評価できた例数

*2:オプジーボ投与後、2つ以上の連続した測定時点において陽性

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

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-4538-08試験)³⁾

目的 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫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第Ⅱ相試験

対象 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24例 (BRAF遺伝子野生型:18例、BRAF遺伝子変異型:6例)

投与方法 オプジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注し、6週を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) [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]
副次的評価項目:全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)・奏効期間 (DOR)・奏効に至るまでの期間・最良総合効果 (BOR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]、腫瘍の変化率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験担当医師判定]

安全性 有害事象、臨床検査等

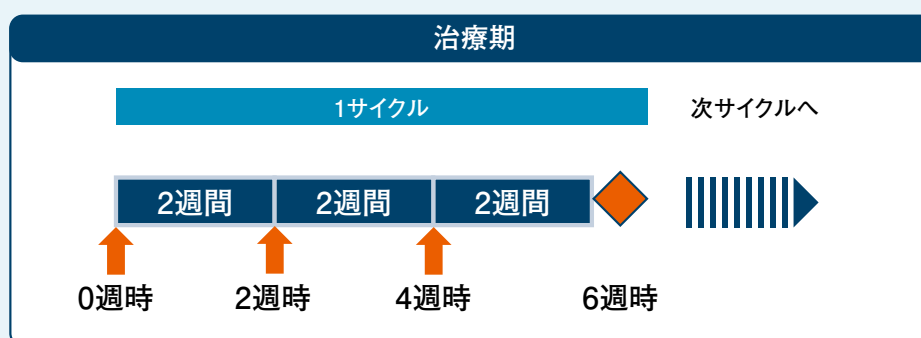
その他 免疫原性

解析計画 **有効性** 主要評価項目:奏効率 (ORR) 及びその90%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。事前に設定した閾値は6.0%であった。なお、BRAF遺伝子変異の有無別の解析も同様に行った。
副次的評価項目:全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) は、Kaplan-Meier曲線を表示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び90%信頼区間を推定した。奏効期間 (DOR) 及び奏効に至るまでの期間は、要約統計量を算出した。最良総合効果 (BOR) は、CR、PR、SD、PD、NEの割合を算出し、CR、PR及びSDの割合の90%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を推定した。また、腫瘍の変化率は、各評価時点の標的病変の変化率について症例ごとの推移図を作成した。なお、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) 及び最良総合効果 (BOR) は、BRAF遺伝子変異の有無別の解析も行った。

サブグループ解析:解析計画の有効性で設定された評価項目において規定されたBRAF遺伝子変異の有無を層別因子とした部分集団を対象としたサブグループ解析を行った。

その他 免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。

投与方法



↑ オプジーボ(3mg/kg静注)

◆ 抗腫瘍効果判定 (RECISTガイドライン1.1版)

<移行基準>

下記の有効性及び安全性の基準に該当する場合は後観察期へ、それ以外は次サイクルへ移行

有効性:RECISTガイドライン1.1版に従いCR又はPDと判定/病勢進行によると判断される臨床症状の悪化/RECISTガイドライン1.1版に従いPDと判定され、病勢進行によると判断される臨床症状の悪化を認めていないが、患者が投与継続を希望しない又は投与継続が適当でないと医師が判断/有効性を考慮し、投与継続が適当でないと医師が判断

安全性:Grade 2以上の間質性肺疾患が発現/Grade 3以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応(発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒、発疹等)又はブドウ膜炎/有害事象の発現などにより6週間を超えた投与延期/[副作用]局所治療により、Grade 1以下に軽快しないGrade 2以上の眼痛又は視力低下/有害事象発現のため、投与継続が適当でないと医師が判断

患者背景

		BRAF遺伝子野生型 (18例)	BRAF遺伝子変異型 (6例)	全体 (24例)
性別	男性	11 (61.1%)	3 (50.0%)	14 (58.3%)
	女性	7 (38.9%)	3 (50.0%)	10 (41.7%)
年齢、歳	中央値	65.0	48.5	63.0
	最小値～最大値	41～81	26～57	26～81
PS (ECOG)	0	11 (61.1%)	5 (83.3%)	16 (66.7%)
	1	7 (38.9%)	1 (16.7%)	8 (33.3%)
悪性黒色腫の 原発部位 (診断時)	体幹 (臀部を含む)	0	4 (66.7%)	4 (16.7%)
	上肢	2 (11.1%)	0	2 (8.3%)
	手・指	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
	下肢	3 (16.7%)	0	3 (12.5%)
	足背・趾背・足趾	4 (22.2%)	0	4 (16.7%)
	足底・踵・趾腹	1 (5.6%)	2 (33.3%)	3 (12.5%)
	粘膜 (鼻腔)	2 (11.1%)	0	2 (8.3%)
	粘膜 (膣)	3 (16.7%)	0	3 (12.5%)
	粘膜 (その他)	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
	眼 (結膜)	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
病型分類 (診断時)	表在拡大型	2 (11.1%)	4 (66.7%)	6 (25.0%)
	結節型	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
	末端黒子型	5 (27.8%)	2 (33.3%)	7 (29.2%)
	その他	10 (55.6%)	0	10 (41.7%)
病期分類	Ⅳ	3 (16.7%)	0	3 (12.5%)
	再発	15 (83.3%)	6 (100.0%)	21 (87.5%)
悪性黒色腫の治療歴				
手術歴	なし	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
	あり	17 (94.4%)	6 (100.0%)	23 (95.8%)
放射線療法歴	なし	16 (88.9%)	5 (83.3%)	21 (87.5%)
	あり	2 (11.1%)	1 (16.7%)	3 (12.5%)
飲酒歴	飲まない	13 (72.2%)	4 (66.7%)	17 (70.8%)
	月に数回	1 (5.6%)	1 (16.7%)	2 (8.3%)
	週に3～4回	1 (5.6%)	0	1 (4.2%)
	ほぼ毎日	3 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (16.7%)
標的病変の腫瘍 径、mm	中央値	29.120	54.615	32.650
	最小値～最大値	10.00～96.00	13.50～229.00	10.00～229.00

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

有効性

●奏効率(ORR) [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] [主要評価項目]
 奏効率(ORR)は29.2%(7/24例)、90%信頼区間は[16.7, 45.9]^{※1}でした。なお、事前に設定した閾値は6.0%でした。

※1:WILSON法による正規近似

●奏効率(ORR) [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]
 [主要評価項目・サブグループ解析]

BRAF遺伝子の変異状況別の奏効率(ORR)では、野生型が22.2%(4/18例)(90%信頼区間[10.4, 41.3]^{※1})、変異型が3/6例(90%信頼区間[22.1, 77.9]^{※1})でした。

※1:WILSON法による正規近似

●全生存期間(OS) [副次的評価項目]

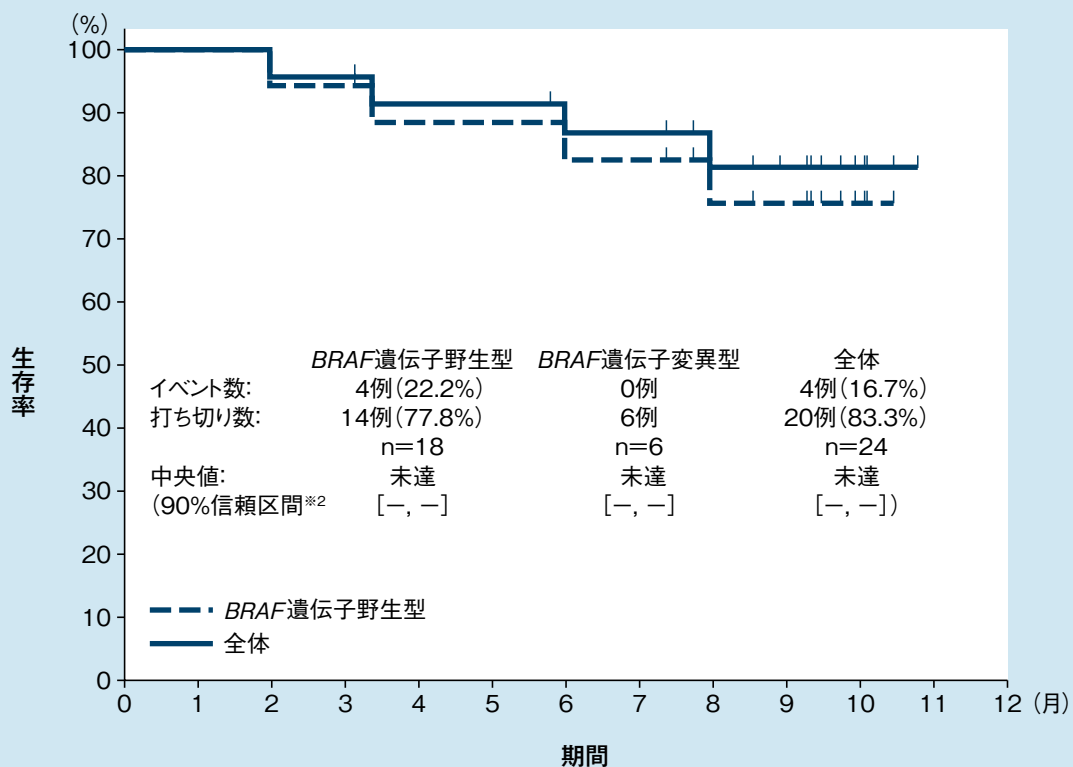
全生存期間(OS)の中央値は未達(90%信頼区間[-, -]^{※2})でした。

※2:Kaplan-Meier法

●全生存期間(OS) [副次的評価項目・サブグループ解析]

BRAF遺伝子の変異状況別の全生存期間(OS)の中央値は、野生型、変異型ともに未達(90%信頼区間[-, -]^{※2})でした。

OSのKaplan-Meier曲線(FAS^{※3})



At risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
野生型	18	18	17	17	15	15	14	14	11	10	4	0	0
変異型	6	6	6	6	6	6	5	5	4	2	1	0	0
全体	24	24	23	23	21	21	19	19	15	12	5	0	0

※2:Kaplan-Meier法 ※3:最大の解析対象集団

●無増悪生存期間(PFS) [中央判定] [副次的評価項目]

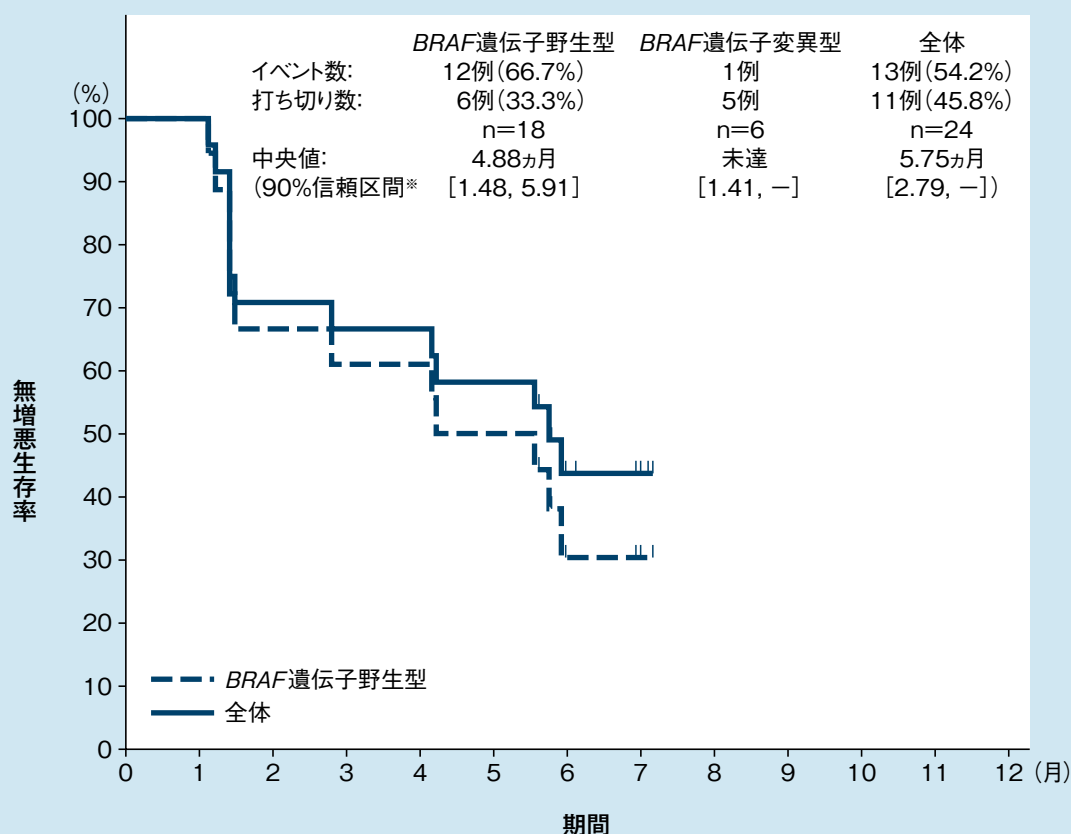
無増悪生存期間(PFS)の中央値は5.75ヵ月(90%信頼区間[2.79, -]*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [中央判定] [副次的評価項目・サブグループ解析]

BRAF遺伝子の変異状況別の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、野生型が4.88ヵ月(90%信頼区間[1.48, 5.91]*)、変異型が未達(90%信頼区間[1.41, -]*)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



At risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
野生型	18	18	12	11	11	9	3	1	0	0	0	0	0
変異型	6	6	5	5	5	5	3	2	0	0	0	0	0
全体	24	24	17	16	16	14	6	3	0	0	0	0	0

※:Kaplan-Meier法

●奏効期間(DOR) [中央判定] [副次的評価項目]

奏効が認められた7例において、奏効期間(DOR)の中央値は未達(最小値~最大値:1.4~4.7ヵ月)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

●奏効に至るまでの期間 [中央判定] [副次的評価項目]

奏効が認められた7例において、奏効に至るまでの期間の中央値は1.54ヵ月(最小値~最大値:1.4~5.7)、平均値±標準偏差は2.50±1.60ヵ月でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

●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) は下表の通りであり、1例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版に基づき中央判定しました。

	CR	PR	SD	PD	NE
全体 (24例)	0 [0.0, 10.1]	7(29.2%) [16.7, 45.9]	9(37.5%) [23.3, 54.2]	7(29.2%)	0

例数 (%) 解析対象:FAS [90%信頼区間]は、WILSON法による正規近似

●最良総合効果 (BOR) [中央判定] [副次的評価項目・サブグループ解析]

BRAF 遺伝子の変異状況別の最良総合効果 (BOR) は下表の通りであり、野生型の1例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版に基づき中央判定しました。

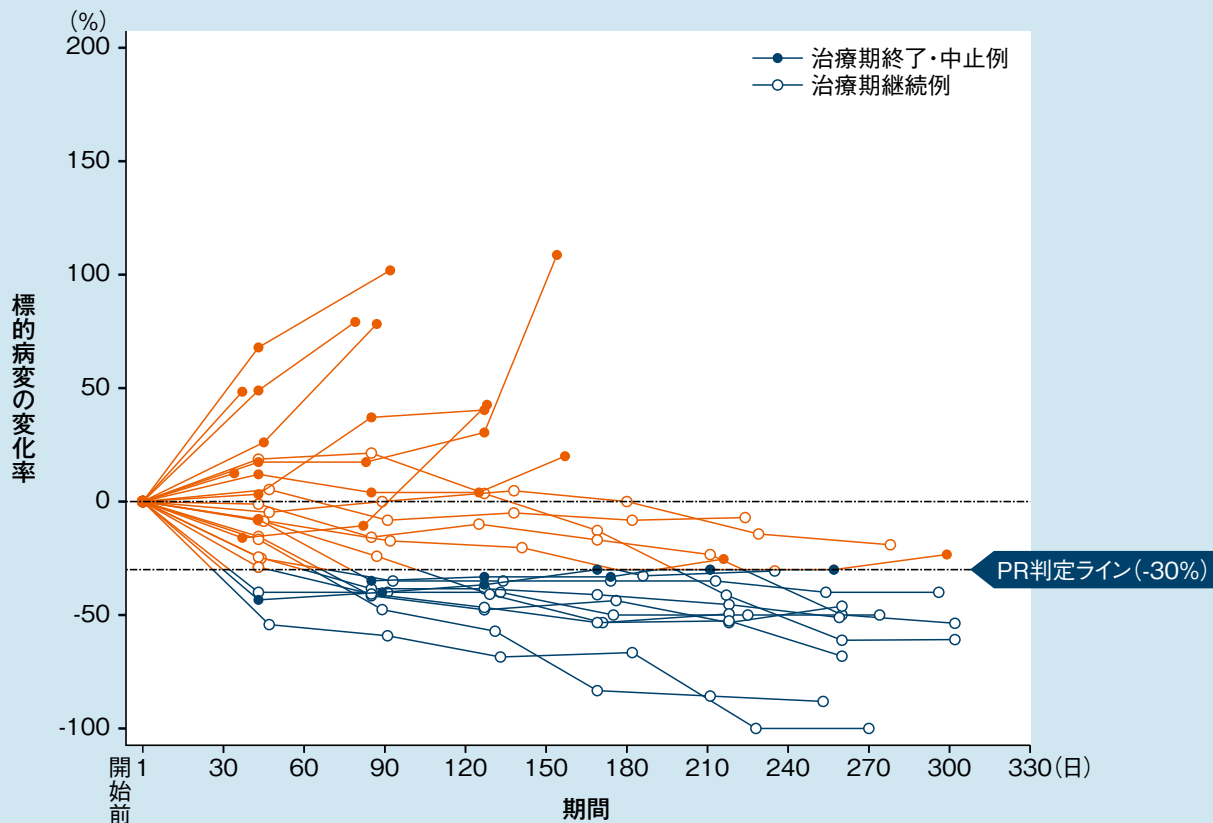
	CR	PR	SD	PD	NE
BRAF 遺伝子野生型 (18例)	0 [0.0, 13.1]	4(22.2%) [10.4, 41.3]	7(38.9%) [22.7, 58.0]	6(33.3%)	0
BRAF 遺伝子変異型 (6例)	0 [0.0, 31.1]	3 [22.1, 77.9]	2 [11.7, 65.3]	1	0

例数 (%) 解析対象:FAS [90%信頼区間]は、WILSON法による正規近似

●腫瘍の変化率 [副次的評価項目]

腫瘍の変化率は下図の通りでした。なお、腫瘍の変化は、試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い評価しました。

●腫瘍の変化率 (FAS)



安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は75.0% (18/24例)に認められました。

主な副作用は甲状腺機能低下症25.0% (6例)、白斑20.8% (5例)、そう痒症20.8% (5例) 及び倦怠感16.7% (4例) でした。

重篤な副作用として、肝機能異常及び腎機能障害が4.2% (1例)、並びに大腸炎が4.2% (1例)に認められました。なお、本試験において投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められませんでした。

5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害 甲状腺機能低下症	6 (25.0)	
胃腸障害 悪心	2 (8.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態 倦怠感	4 (16.7)	
臨床検査 体重減少	2 (8.3)	
代謝および栄養障害 食欲減退	2 (8.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害 発声障害	2 (8.3)	
皮膚および皮下組織障害 白斑	5 (20.8)	
そう痒症	5 (20.8)	
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver18.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価しました。因果関係の判定基準:因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で評価され、「否定できない」と判定された場合に、副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

<参考>免疫原性 [その他の評価項目]

●抗ニボルマブ抗体の発現状況

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、陰性が91.7% (22/24例)、陽性が8.3% (2/24例) でした。陽性例のうち、persistent positive*であった症例は認められませんでした。

*: オプジーボ投与後、2つ以上の連続した測定時点において陽性

4. 効能又は効果 (一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

<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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

<悪性黒色腫>

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

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

海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験) (海外データ)^{4,5)}

目的 イピリムマブ(遺伝子組換え)又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫を対象にオプジーボ群の化学療法群に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

試験デザイン 多施設共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 [優越性試験]

対象 イピリムマブ(遺伝子組換え)又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405例(オプジーボ群:272例、化学療法群:133例)

投与方法 オプジーボ群:オプジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注し、2週を1サイクルとした。
化学療法群:ダカルバジン又はカルボプラチン+パクリタキセルのいずれかを試験担当医師が選択した。
ダカルバジン^{*1}
1000mg/m²を1日1回、3週間間隔で静脈内投与し、3週を1サイクルとした。
カルボプラチン^{*2}及びパクリタキセル^{*3}
カルボプラチンAUC 6を1日1回、3週間間隔で静脈内投与し、3週を1サイクルとした。
パクリタキセル175mg/m²を1日1回、3週間間隔で静脈内投与し、3週を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) [RECISTガイドライン1.1版に基づく独立放射線評価委員会 (IRRC) 判定によるCR及びPRの割合]、全生存期間 (OS) (検証的解析項目)^{*4}

副次的評価項目^{*5}:無増悪生存期間 (PFS) [試験担当医師判定]^{*4}、
奏効期間 (DOR)・奏効に至るまでの期間 [IRRC判定]、腫瘍の変化率 [IRRC判定] 等
※4:中間解析時のデータ。
※5:副次的評価項目は、全生存期間 (OS) の解析を行う際に評価する。

安全性 有害事象、臨床検査等
探索的評価項目:免疫原性

解析計画 **有効性** 主要評価項目を2つに設定することに伴う多重性を調整するため、有意水準は奏効率 (ORR) に0.001 (両側)、全生存期間 (OS) に0.049 (両側) で分割されたものの、ORRについては、オプジーボ群の点推定値及び95%信頼区間に基づき評価することとされた。

主要評価項目:上記の通り、OSについて有意水準0.049で優越性検定を行った。OSのKaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。BRAF変異状況、抗CTLA-4抗体療法による前治療の有用性及びPD-L1発現状況を層別因子とした層別log-rank検定を用いて群間比較し、オプジーボ群の化学療法群に対するOSハザード比とその95%信頼区間を、投与群を単一の共変量とし、BRAF変異状況、抗CTLA-4抗体療法による前治療の有用性及びPD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。ORRは、オプジーボが少なくとも1回投与された全症例のうち、ORR解析時点で追跡期間が6ヵ月以上の症例を対象とし、非比較的に評価した。95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。なお、事前に奏効率の閾値は設定しなかった。

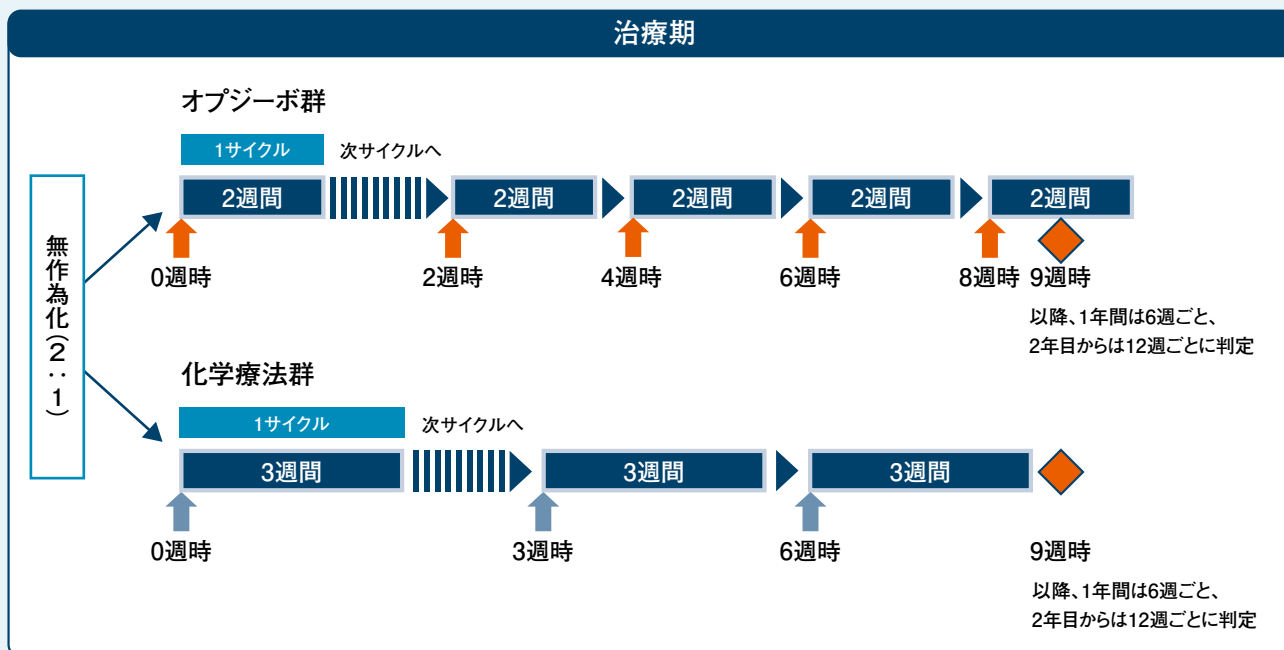
副次的評価項目:無増悪生存期間 (PFS) は、投与群ごとにKaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%信頼区間を推定した。奏効期間 (DOR) 及び奏効に至るまでの期間は、中央値及び95%信頼区間をKaplan-Meier法を用いて推定した。腫瘍の変化率は、Waterfall plotを作成した。

探索的評価項目:免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。

4)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209037)試験成績(社内資料)承認時評価資料

5)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209037 Ad hoc中間報告)試験成績(社内資料)承認時評価資料

投与方法



- ↑ オプジーボ(3mg/kg静注)
- ↑ ダカルバジン(1000mg/m²静注)^{*1}
又はカルボプラチン(AUC 6静注)^{*2}及びパクリタキセル(175mg/m²静注)^{*3}
- ◆ 抗腫瘍効果判定(RECISTガイドライン1.1版)

割付因子:PD-L1発現状況(カットオフ値5%)、*BRAF*変異状況(野生型又は変異陽性)及び過去の抗CTLA-4抗体療法時の最良総合効果

治療期は病勢進行(又は進行後も投与継続した場合は投与中止時)まで、あるいは安全性による投与中止又はその他の理由による投与中止まで継続した。

※1:本邦におけるダカルバジンの用法・用量は、「通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する」である。

※2:本邦におけるカルボプラチンの効能・効果は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法:小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)」である。

※3:本邦におけるパクリタキセルの効能・効果は、「卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋) 〈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カ月間までとする。
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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

患者背景

		オブザーバ群(272例)	化学療法群(133例)
性別	男性	176(64.7%)	85(63.9%)
	女性	96(35.3%)	48(36.1%)
年齢、歳	中央値	59.0	62.0
	最小値～最大値	23～88	29～85
人種	白人	269(98.9%)	129(97.0%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(0.4%)	2(1.5%)
	アジア人	2(0.7%)	0
	その他	0	2(1.5%)
M分類	M0	10(3.7%)	2(1.5%)
	M1a	15(5.5%)	11(8.3%)
	M1b	44(16.2%)	18(13.5%)
	M1c	203(74.6%)	102(76.7%)
AJCC病期分類	Ⅲ	11(4.0%)	2(1.5%)
	Ⅳ	261(96.0%)	131(98.5%)

有効性

●全生存期間(OS) [主要評価項目] [検証的解析結果]

全生存期間(OS)について182例の死亡数にて中間解析を行った結果、OSの中央値はオプジーボ群で15.47ヵ月(121/272例:95%信頼区間[12.39, -]^{*1})、化学療法群で13.67ヵ月(61/133例:95%信頼区間[11.50, -]^{*1})でした。化学療法群に対するオプジーボ群のハザード比は0.93(95%信頼区間[0.68, 1.26]^{**2}、 $p=0.6299$ ^{**3})であり、OSについて、オプジーボ群の化学療法群に対する優越性は検証されませんでした。

※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を単一の共変量とし、*BRAF*変異状況、抗CTLA-4抗体療法による前治療の有用性及びPD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※3:*BRAF*変異状況、抗CTLA-4抗体療法による前治療の有用性及びPD-L1発現状況を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準0.049(両側)

●奏効率(ORR) [IRRC判定] [主要評価項目]

奏効率(ORR)はオプジーボ群で31.7%(38/120例:95%信頼区間[23.5, 40.8]^{**4})、化学療法群で10.6%(5/47例:95%信頼区間[3.5, 23.1]^{**4})でした。事前に奏効率の閾値は設定されていませんでした。なお、抗腫瘍効果は奏効率解析対象集団(客観的奏効率解析時点で追跡期間が6ヵ月以上の症例)のうち、治験薬の投与を受けた症例を対象として、IRRCによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※4:Clopper-Pearson法

●無増悪生存期間(PFS) [試験担当医師判定] [副次的評価項目]

中間解析時の無増悪生存期間(PFS)について、PFSの中央値はオプジーボ群で3.42ヵ月(187/272例:95%信頼区間[2.43, 4.90]^{*1})、化学療法群で2.69ヵ月(85/133例:95%信頼区間[2.17, 3.71]^{*1})でした。なお、抗腫瘍効果は試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:Kaplan-Meier法

●奏効期間(DOR) [IRRC判定] [副次的評価項目]

奏効が認められたオプジーボ群38例、化学療法群5例において、奏効期間(DOR)の中央値はオプジーボ群で未達(95%信頼区間[-, -]^{*1})、化学療法群で3.6ヵ月(95%信頼区間[-, -]^{*1})でした。なお、抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:Kaplan-Meier法

●奏効に至るまでの期間 [IRRC判定] [副次的評価項目]

奏効が認められたオプジーボ群38例、化学療法群5例において、奏効に至るまでの期間の中央値はオプジーボ群で2.1ヵ月(最小値~最大値:1.6~7.4)、化学療法群で3.5ヵ月(最小値~最大値:2.1~6.1)でした。なお、抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

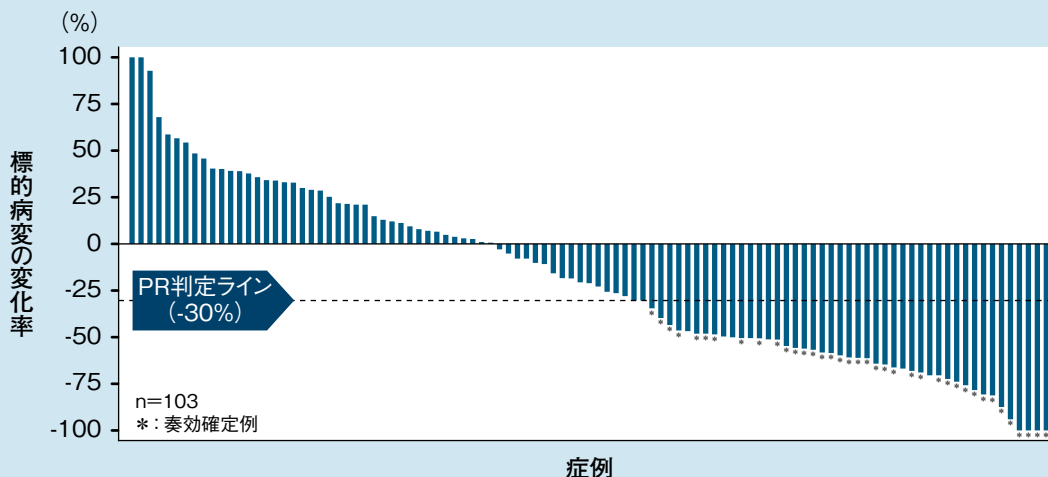
〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

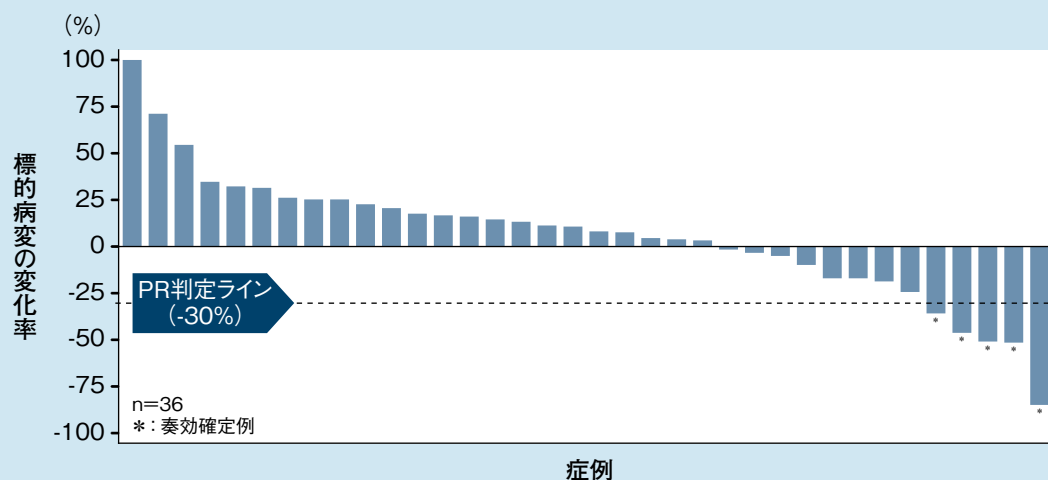
●腫瘍の変化率 [副次的評価項目]

腫瘍の最大変化率は下図の通りでした。なお、抗腫瘍効果はIRRCによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

●腫瘍の変化率(オプジーボ群、奏効率解析対象集団のうち、評価可能症例)



●腫瘍の変化率(化学療法群、奏効率解析対象集団のうち、評価可能症例)



4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で67.5% (181/268例)、化学療法群で79.4% (81/102例)に認められました。

主な副作用はオプジーボ群では、疲労25.0% (67例)、そう痒症16.0% (43例)、下痢11.2% (30例)、発疹9.3% (25例)及び悪心9.3% (25例)でした。化学療法群では、悪心37.3% (38例)、疲労34.3% (35例)、脱毛症27.5% (28例)、貧血22.5% (23例)及び嘔吐19.6% (20例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群6.3% (17例)、化学療法群9.8% (10例)に認められ、主なもの(2例以上)はオプジーボ群では高血糖0.7% (2例)、化学療法群では嘔吐2.0% (2例)でした。投与中止に至った副作用はオプジーボ群2.2% (6例)、化学療法群7.8% (8例)に認められ、オプジーボ群では大腸炎0.4% (1例)、膵炎0.4% (1例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.4% (1例)、リパーゼ増加0.4% (1例)、自己免疫性ニューロパチー0.4% (1例)及び脱髄0.4% (1例)であり、化学療法群では末梢性ニューロパチー1.0% (1例)、末梢性感覚ニューロパチー1.0% (1例)、貧血1.0% (1例)、血小板減少症1.0% (1例)、疲労1.0% (1例)、注入に伴う反応1.0% (1例)、関節痛1.0% (1例)及び低血圧1.0% (1例)でした。なお、本試験においてオプジーボ群及び化学療法群で死亡に至った副作用は認められませんでした。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)			
	オプジーボ群		化学療法群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	67 (25.0)	2 (0.7)	35 (34.3)	4 (3.9)
無力症	14 (5.2)		6 (5.9)	
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	43 (16.0)		2 (2.0)	
発疹	25 (9.3)	1 (0.4)	5 (4.9)	
斑状丘疹状皮疹	14 (5.2)		2 (2.0)	
尋常性白斑	14 (5.2)			
脱毛症	1 (0.4)		28 (27.5)	
胃腸障害				
下痢	30 (11.2)	1 (0.4)	15 (14.7)	2 (2.0)
悪心	25 (9.3)		38 (37.3)	2 (2.0)
嘔吐	9 (3.4)	1 (0.4)	20 (19.6)	2 (2.0)
便秘	6 (2.2)		14 (13.7)	1 (1.0)
臨床検査				
白血球数減少	3 (1.1)		8 (7.8)	1 (1.0)
血小板数減少	1 (0.4)		6 (5.9)	2 (2.0)
好中球数減少			6 (5.9)	3 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14 (5.2)		12 (11.8)	1 (1.0)
筋肉痛	8 (3.0)		7 (6.9)	
神経系障害				
錯感覚	2 (0.7)		9 (8.8)	
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)		9 (8.8)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	8 (3.0)		7 (6.9)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	14 (5.2)		16 (15.7)	

	発現例数 (%)			
	オプジーボ群		化学療法群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (4.5)	2 (0.7)	23 (22.5)	5 (4.9)
白血球減少症	1 (0.4)		7 (6.9)	2 (2.0)
好中球減少症			19 (18.6)	14 (13.7)
血小板減少症			10 (9.8)	6 (5.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	15 (5.6)			
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (6.9)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver16.1Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準:因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」とされた場合も副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

<参考>免疫原性 [探索的評価項目]

●抗ニボルマブ抗体の発現状況

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、陰性が93.3% (168/180^{*1}例)、陽性が6.7% (12/180例) でした。陽性例のうち、persistent positive^{*2}であった症例は1.1% (2例) であり、少なくとも1時点以上で中和抗体が陽性であった症例は1.1% (2例) でした。

※1:試験開始及びニボルマブ投与後に抗ニボルマブ抗体を評価できた例数

※2:オプジーボ投与後、2つ以上の連続した測定時点において陽性

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

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-4538-02試験)⁶⁾

目的 ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫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第Ⅱ相試験

対象 ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 35例

投与方法 オプジーボ2mg/kgを1日1回、3週間間隔で点滴静注し、6週を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) [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]
副次的評価項目:全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)・奏効期間 (DOR)・最良総合効果 (BOR)・3、6ヵ月時点の病勢コントロール率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定]、免疫関連無増悪生存期間 (irPFS)・免疫関連最良総合効果 (irBOR) [irRECISTガイドライン1.1版に基づく試験担当医師判定]、腫瘍の変化率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験担当医師判定]等

安全性 有害事象、臨床検査等

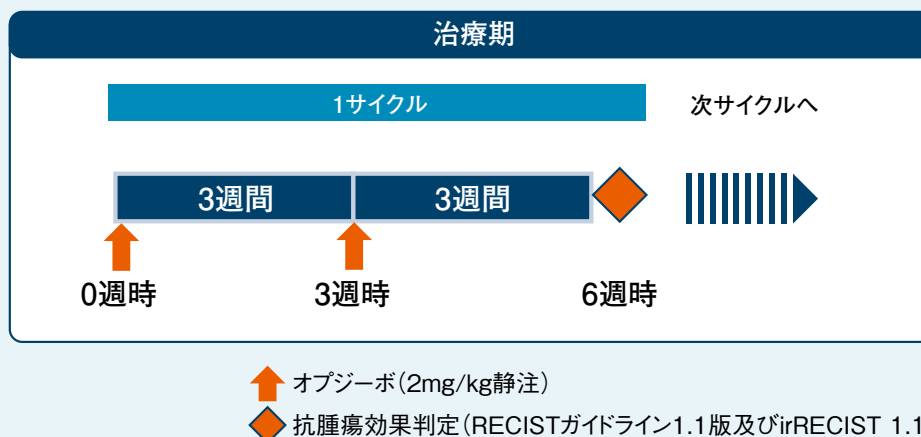
解析計画

有効性 主要評価項目:奏効率 (ORR) 及びその90%信頼区間 (WILSON法による正規近似、事前に設定した閾値は12.5%及び、二項分布の確率計算による正確法) を算出した。

副次的評価項目:全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) 及び免疫関連無増悪生存期間 (irPFS) は、Kaplan-Meier曲線を示し、また、Kaplan-Meier法を用いて中央値及び90%信頼区間を推定した。奏効期間 (DOR) は、要約統計量を算出した。最良総合効果 (BOR) は、CR、PR、SD、PD、NEの割合及びその90%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。免疫関連最良総合効果 (irBOR) は、irCR、irPR、irSD、irPD、NEの割合及びその90%信頼区間 (WILSON法による正規近似) を算出した。病勢コントロール率 (DCR: CR+PR+SD) は3、6ヵ月時点でのCR、PR、SDの割合を算出した。また、腫瘍の変化率は、各評価時点の標的病変の変化率について症例ごとの推移図を作成した。

6)小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

投与方法



<移行基準>

下記の有効性及び安全性の基準に該当する場合は後観察期へ、それ以外は次サイクルへ移行

有効性:RECISTガイドライン1.1版に従いCRと確定診断/irRECIST 1.1に従いirCR又はirPDと確定診断/RECISTガイドライン1.1版又はirRECIST 1.1に従いPD又はirPDと判定(確定診断の有無を問わない)され、患者が治療期継続を希望しない又は治療期継続が困難と医師が判断/RECISTガイドライン1.1版又はirRECIST 1.1に従い進行と判定されていないが、臨床症状の悪化又は病勢進行により治療期継続が適当でないと医師が判断/治療期継続が適当でないと医師が判断

安全性:有害事象発現のため、試験の継続が困難と医師が判断/Grade 2以上の間質性肺疾患が発現/[副作用]局所治療により、6週間以内にGrade 1以下に軽快しないGrade 2以上の眼痛又は視力低下・7日間持続するGrade 3以上の副作用(皮膚症状及び臨床検査値異常を除く)・Grade 4の臨床検査値異常・Grade 3又はベースラインから2-GradeのAST上昇、ALT上昇又は総ビリルビン上昇が発現し、6週間の休薬期間内にGrade 1又はベースラインまで回復しない・Grade 3以上の気管支痙攣、過敏症反応又は注入反応(発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒、発疹等)・その他Grade 4の副作用/オプジーボの投与継続が適当でないと医師が判断

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

<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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

<悪性黒色腫>

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

患者背景

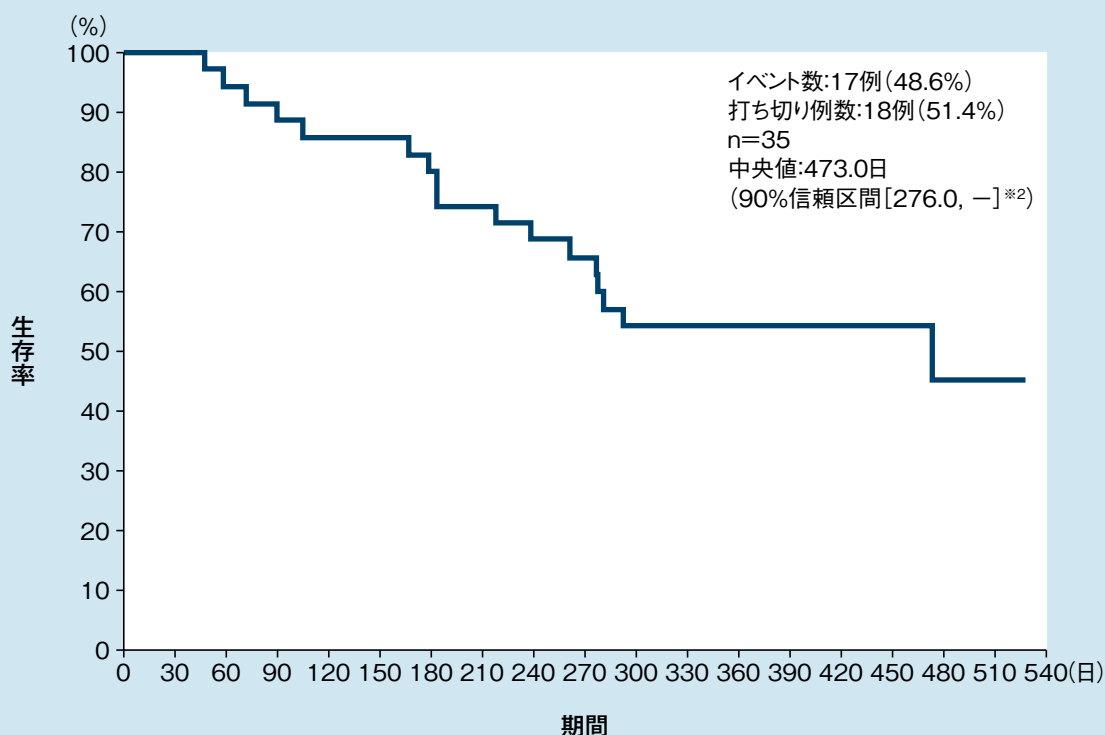
		オプジーボ投与(35例)
性別	男性	12(34.3%)
	女性	23(65.7%)
年齢、歳	中央値	64.0
	最小値～最大値	28～79
PS(ECOG)	0	27(77.1%)
	1	8(22.9%)
悪性黒色腫の原発部位(診断時)	顔(粘膜部以外)・頭頸部	6(17.1%)
	体幹(臀部を含む)	6(17.1%)
	上肢	4(11.4%)
	足背・趾背・足趾	4(11.4%)
	手・指	3(8.6%)
	足底・踵・趾腹	3(8.6%)
	粘膜(口唇粘膜部、口腔内、上気道)	3(8.6%)
	粘膜(膣)	1(2.9%)
	不明	2(5.7%)
	その他	3(8.6%)
	悪性黒色腫の原発部位 又は転移部位(試験開始時)	皮膚
筋・軟部		2(5.7%)
骨		8(22.9%)
脳		1(2.9%)
頭頸部		3(8.6%)
乳		2(5.7%)
肺臓		24(68.6%)
心臓		1(2.9%)
リンパ		21(60.0%)
肝臓		9(25.7%)
脾臓		1(2.9%)
腎臓		1(2.9%)
卵巣		1(2.9%)
腹部		4(11.4%)
その他		3(8.6%)
病型分類(診断時)	末端黒子型	9(25.7%)
	表在拡大型	8(22.9%)
	結節型	5(14.3%)
	その他	13(37.1%)
治療レジメン数	1	12(34.3%)
	2	13(37.1%)
	3以上	10(28.6%)

有効性

●奏効率(ORR) [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] [主要評価項目]
奏効率(ORR)は22.9%(8/35例)、90%信頼区間は[13.4, 36.2]^{※1}でした。なお、事前に設定した閾値は12.5%でした。
※1:WILSON法による正規近似。二項分布の確率計算による正確法では、11.9~37.5%。

●全生存期間(OS) [副次的評価項目]
全生存期間(OS)の中央値は、473.0日(90%信頼区間[276.0, -]^{※2})でした。なお、90%信頼区間の上限は推定されていません。

OSのKaplan-Meier曲線(FAS^{※3})



※2:Kaplan-Meier法 ※3:最大の解析対象集団

4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

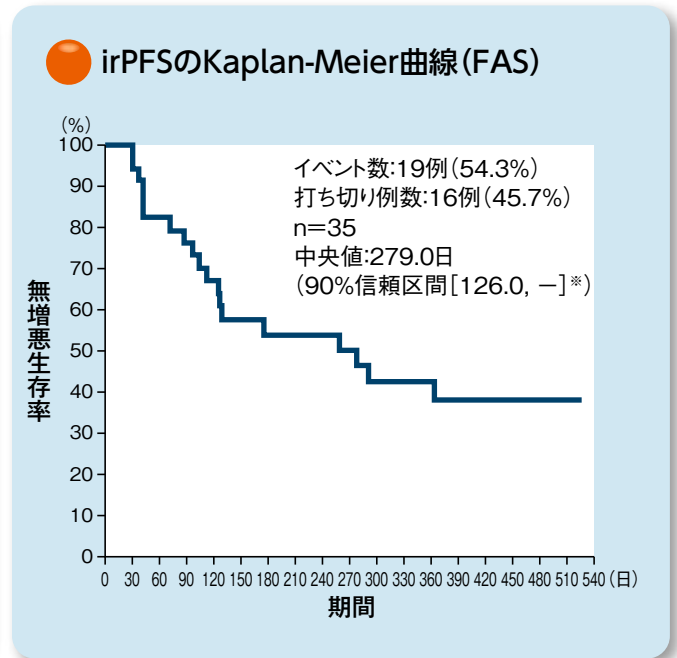
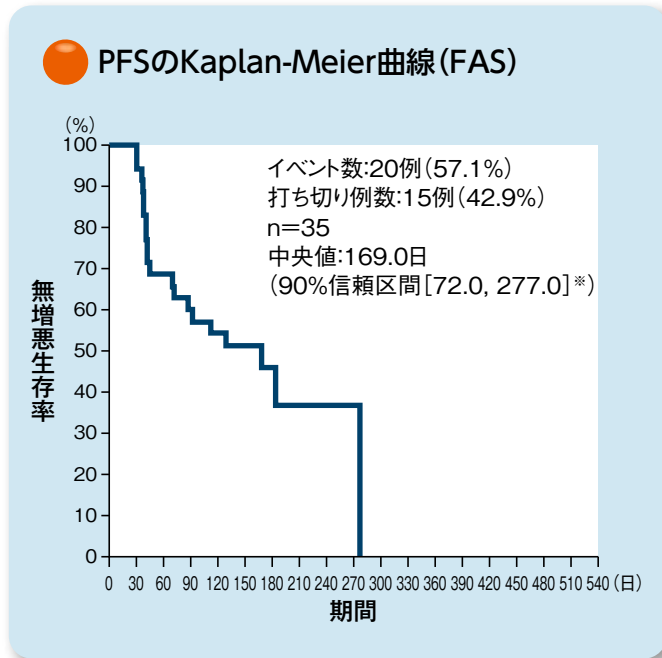
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無増悪生存期間 (PFS) [中央判定] 及び免疫関連無増悪生存期間 (irPFS) [試験担当医師判定]
〔副次的評価項目〕

無増悪生存期間 (PFS) の中央値は169.0日 (90%信頼区間 [72.0, 277.0] *)、免疫関連無増悪生存期間 (irPFS) の中央値は279.0日 (90%信頼区間 [126.0, -] *) でした。なお、抗腫瘍効果については、PFSはRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定し、irPFSは試験担当医師によってirRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。



※:Kaplan-Meier法

●奏効期間 (DOR) [中央判定] 〔副次的評価項目〕

奏効が認められた8例において、奏効期間 (DOR) の中央値は127.5日 (最小値~最大値:43~226) でした。なお、抗腫瘍効果については、RECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

●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) は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果については、RECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

	CR	PR	SD	PD	NE
BOR	1 (2.9%) [0.6, 11.8]	7 (20.0%) [11.2, 33.1]	15 (42.9%) [30.1, 56.6]	11 (31.4%) [20.3, 45.3]	1 (2.9%) [0.6, 11.8]

例数 (%) 解析対象:FAS [90%信頼区間]は、WILSON法による正規近似

●免疫関連最良総合効果 (irBOR) [試験担当医師判定] 〔副次的評価項目〕

免疫関連最良総合効果 (irBOR) は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果については、試験担当医師によってirRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	irCR	irPR	irSD	irPD	NE
irBOR	0 [0.0, 7.2]	10 (28.6%) [17.9, 42.3]	20 (57.1%) [43.4, 69.9]	4 (11.4%) [5.2, 23.2]	1 (2.9%) [0.6, 11.8]

例数 (%) 解析対象:FAS [90%信頼区間]は、WILSON法による正規近似

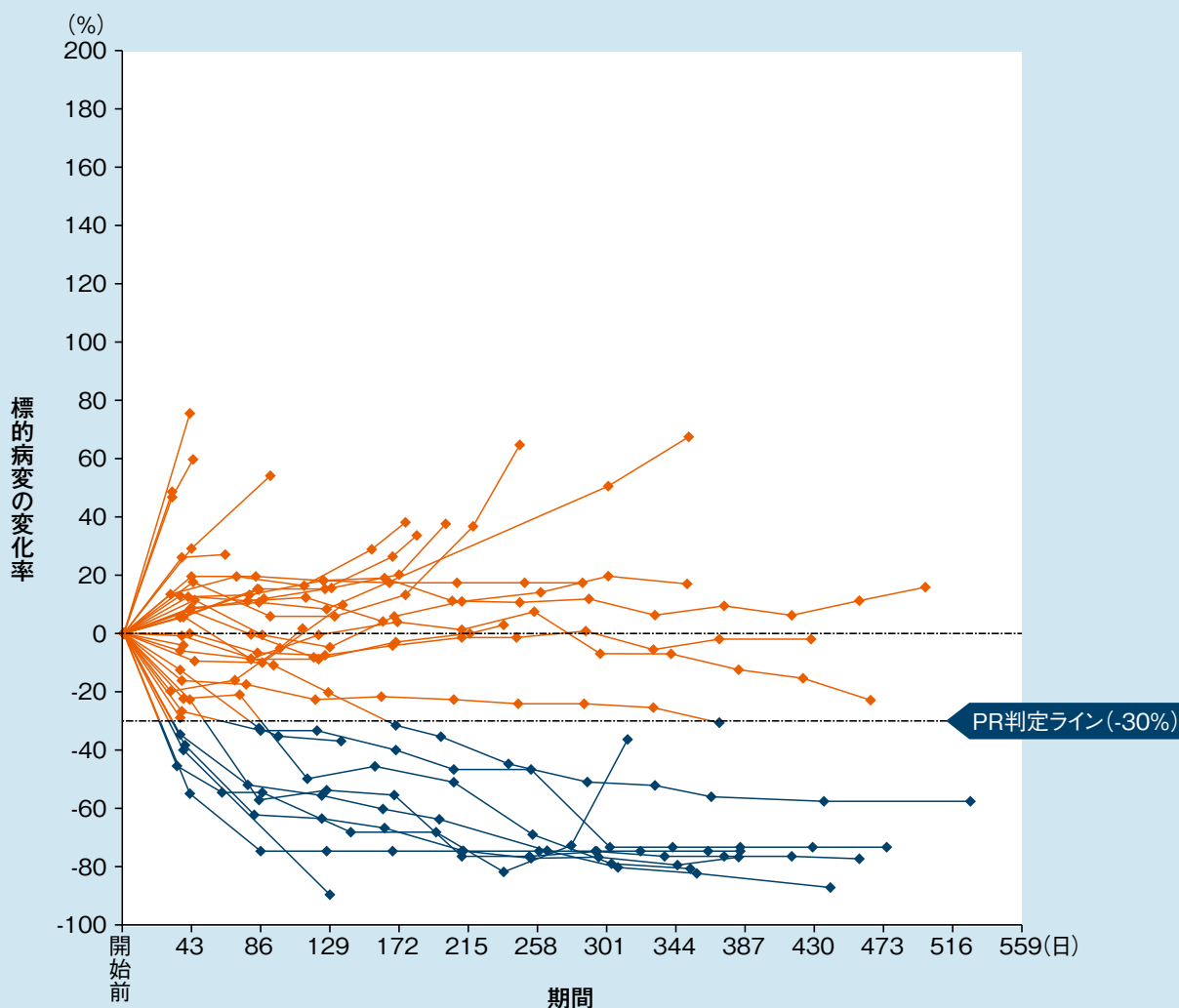
●3、6ヵ月時点の病勢コントロール率(DCR) [中央判定] [副次的評価項目]

3及び6ヵ月時点の病勢コントロール率(DCR:CR+PR+SD)はそれぞれ60.0%(21/35例)及び45.7%(16/35例)でした。なお、抗腫瘍効果については、RECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

●腫瘍の変化率 [副次的評価項目]

腫瘍の変化率は下図の通りでした。なお、腫瘍の変化は、試験担当医師によってRECISTガイドライン1.1版に従い評価しました。

●腫瘍の変化率(FAS)



4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は85.7%(30/35例)に認められました。

主な副作用はそう痒症31.4%(11例)、遊離トリヨードチロニン減少22.9%(8例)、血中甲状腺刺激ホルモン増加20.0%(7例)、白斑17.1%(6例)、白血球数減少17.1%(6例)及び遊離サイロキシン減少17.1%(6例)でした。

重篤な副作用は14.3%(5例)に認められ、肝障害5.7%(2例)、甲状腺機能低下症2.9%(1例)、細菌性肺炎2.9%(1例)、間質性肺疾患2.9%(1例)及び乾癬2.9%(1例)でした。投与中止に至った副作用は11.4%(4例)に認められ、甲状腺機能低下症2.9%(1例)、肝障害2.9%(1例)、細菌性肺炎2.9%(1例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.9%(1例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.9%(1例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2.9%(1例)、血中甲状腺刺激ホルモン増加2.9%(1例)、C-反応性蛋白増加2.9%(1例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2.9%(1例)、遊離トリヨードチロニン減少2.9%(1例)、遊離サイロキシン減少2.9%(1例)、細胞マーカー増加2.9%(1例)、サーファクタントプロテイン増加2.9%(1例)、間質性肺疾患2.9%(1例)でした。なお、本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5(14.3)	
胃腸障害		
下痢	4(11.4)	1(2.9)
悪心	2(5.7)	1(2.9)
口内炎	2(5.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5(14.3)	
倦怠感	2(5.7)	
発熱	3(8.6)	
肝胆道系障害		
肝障害	2(5.7)	2(5.7)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(11.4)	1(2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(14.3)	2(5.7)
血中アルブミン減少	2(5.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2(5.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(14.3)	3(8.6)
血中クレアチニン増加	2(5.7)	
血中ブドウ糖増加	2(5.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加	5(14.3)	1(2.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3(8.6)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(20.0)	
C-反応性蛋白増加	5(14.3)	1(2.9)
好酸球数増加	4(11.4)	
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(11.4)	4(11.4)
尿中ブドウ糖陽性	2(5.7)	
ヘモグロビン減少	3(8.6)	1(2.9)
リンパ球数減少	5(14.3)	1(2.9)
好中球数減少	2(5.7)	1(2.9)
酸素飽和度低下	2(5.7)	
血小板数減少	2(5.7)	1(2.9)
赤血球数減少	2(5.7)	1(2.9)
白血球数減少	6(17.1)	
遊離トリヨードチロニン減少	8(22.9)	
遊離トリヨードチロニン増加	2(5.7)	
遊離サイロキシン減少	6(17.1)	
遊離サイロキシン増加	2(5.7)	
リウマチ因子増加	3(8.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加	5(14.3)	1(2.9)

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
抗甲状腺抗体陽性	3(8.6)	
細胞マーカー増加	2(5.7)	
抗核抗体増加	2(5.7)	
サーファクタントプロテイン増加	4(11.4)	
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙縮	2(5.7)	
神経系障害		
味覚異常	2(5.7)	
末梢性ニューロパチー	2(5.7)	
皮膚および皮下組織障害		
白斑	6(17.1)	
そう痒症	11(31.4)	
発疹	2(5.7)	
斑状丘疹状皮疹	2(5.7)	
脂漏性皮膚炎	2(5.7)	
皮膚色素減少	4(11.4)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver16.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0日本語訳COG版を用いて評価しました。因果関係の判定基準:因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で評価され、「否定できない」と判定された場合に、副作用として集計しました。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

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

海外第Ⅲ相試験(CA209067試験)(海外データ)⁷⁻⁹⁾

目的 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象として、オプジーボ単剤投与及びオプジーボ+ヤーボイ併用投与のヤーボイ単剤投与に対する優越性を検証するとともに安全性も検討する。

試験デザイン 多施設共同二重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Ⅲ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945例
(オプジーボ+ヤーボイ群:314例、オプジーボ群:316例、ヤーボイ群:315例)

投与方法 オプジーボ+ヤーボイ群:オプジーボ1mg/kg及びヤーボイ3mg/kgを1日1回、3週間間隔で4回点滴静注した後、オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。6週を1サイクルとした。
オプジーボ群:オプジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注した。6週を1サイクルとした。
ヤーボイ群:ヤーボイ3mg/kgを1日1回、3週間間隔で4回点滴静注した。6週を1サイクルとした。

評価項目 主要評価項目:全生存期間(OS)(検証的解析項目)、無増悪生存期間(PFS)(検証的解析項目)
[オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群]

副次的評価項目:奏効率(ORR)[オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群]、

OS、PFS、ORR[オプジーボ+ヤーボイ群 vs. オプジーボ群]、

OSの予測バイオマーカーとしてのPD-L1の発現状況、健康関連QoL

探索的評価項目:奏効に至るまでの期間、奏効期間(DOR)、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性、バイオマーカー(PD-L1等)の発現と有効性評価項目との関連性、自然発生性の遺伝子変異(*BRAF*遺伝子等)と有効性評価項目との関連性等

解析計画 主要評価項目:全生存期間(OS)[オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群]

有意水準0.04で優越性検定を行った。PD-L1発現状況、*BRAF*遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて群間比較し、ハザード比とその両側98%信頼区間を、投与群を共変量として上記の因子を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間を算出した。

無増悪生存期間(PFS)[オプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群]

有意水準0.01で優越性検定を行った。OSと同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側99.5%信頼区間、中央値とその両側95%信頼区間の算出を行った。

副次的評価項目:奏効率(ORR)

PFSのファミリーワイズエラー率を0.01に保つため、PFS解析でオプジーボ+ヤーボイ群/オプジーボ群 vs. ヤーボイ群のいずれの比較においても有意な差が認められた場合に、ORRの検定をHochbergの方法を用いて有意水準0.01で行うこととした。PFS解析において、一方のみに有意な差が認められた場合は、当該群間のORRの比較を有意水準0.005で行うこととした。PD-L1発現状況、*BRAF*遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較し、オッズ比とその両側99.5%信頼区間を算出した。Clopper-Pearson法を用いて、ORRとその両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。

OS及びPFS[オプジーボ+ヤーボイ群 vs. オプジーボ群](記述的統計)

主要評価項目と同様の検定法を用いて、群間比較、ハザード比とその両側95%信頼区間、中央値とその両側95%信頼区間の算出を行った。

探索的評価項目:OS及びORRについて事前に規定した患者背景因子[*BRAF*遺伝子の変異状況、PD-L1発現状況(カットオフ値5%、1%)]別の解析を行った。

奏効期間(DOR)及び奏効に至るまでの期間について、Kaplan-Meier法を用いて要約統計量を投与群ごとに算出した。

サブグループ解析:ORRについて、事前に規定した患者背景因子(*BRAF*遺伝子の変異状況、PD-L1発現状況)別サブグループ解析を行い、OS及びPFSでは事前に規定した患者背景因子(年齢、性別、人種、PD-L1発現状況、M分類、AJCC病期、*BRAF*遺伝子の変異状況、地域、LDH値、脳転移、喫煙歴)別サブグループ解析を行った。

7)小野薬品工業/ Bristol-Myers Squibb スクイブ: 海外第Ⅲ相(CA209067)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

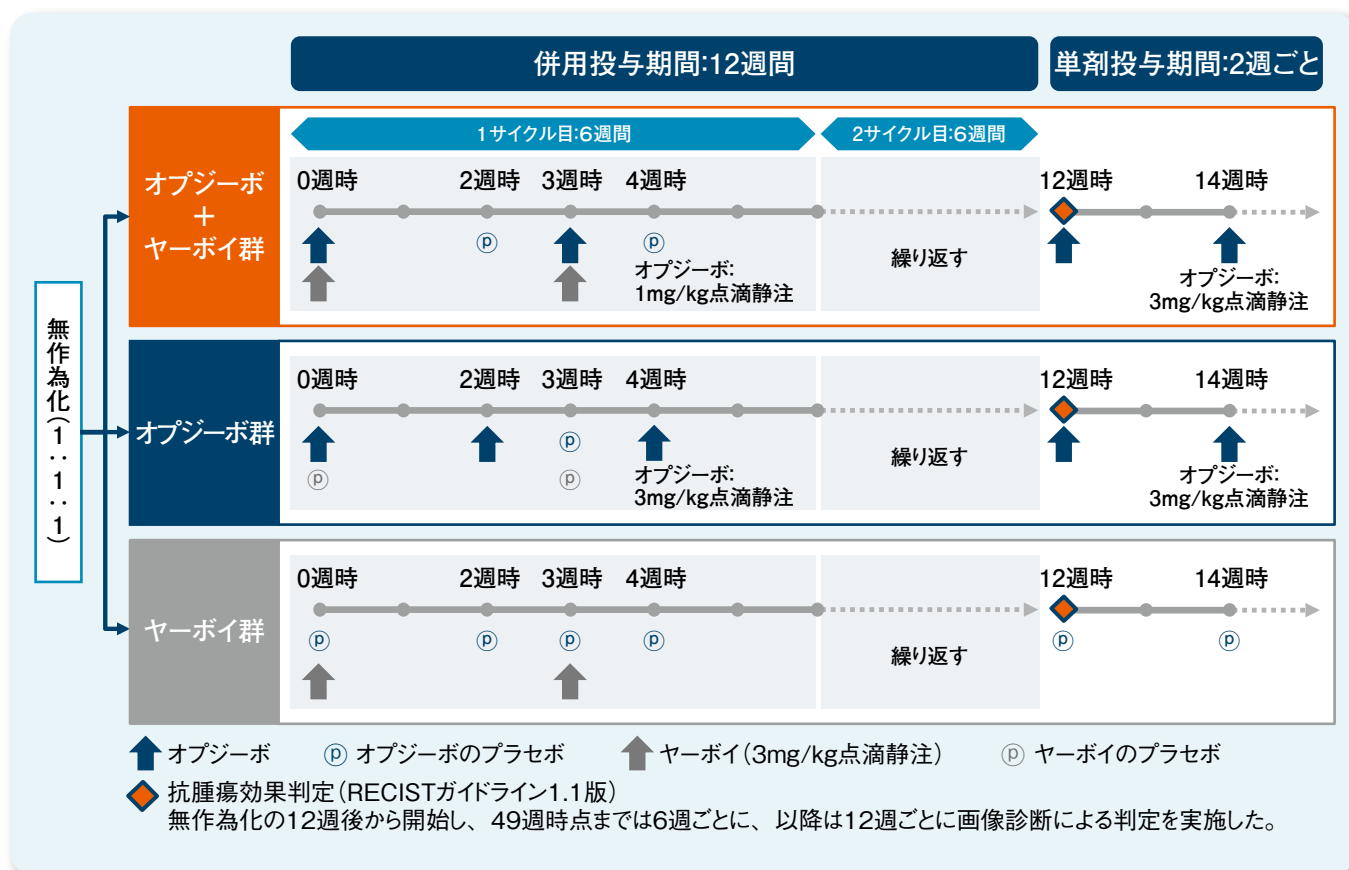
8)Larkin J. et al.: N. Engl. J. Med., 373: 23, 2015.

[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

9)Wolchok J.D. et al.: N. Engl. J. Med., 377: 1345, 2017.

[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

投与方法⁷⁾



臨床成績
悪性黒色腫

治験薬の投与は病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続した。

臨床的有用性及び忍容性があると実施医療機関の医師により判断された場合、初回PD (RECISTガイドライン1.1版) 後も治療継続可能とした。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

患者背景⁷⁾

		オブジーボ+ヤーボイ群 (314例)	オブジーボ群 (316例)	ヤーボイ群 (315例)
年齢	中央値、歳	61	60	62
	範囲、歳	18~88	25~90	18~89
	<65歳、例数	185(58.9%)	198(62.7%)	182(57.8%)
	≥65歳、例数	129(41.1%)	118(37.3%)	133(42.2%)
性別、例数	男性	206(65.6%)	202(63.9%)	202(64.1%)
	女性	108(34.4%)	114(36.1%)	113(35.9%)
人種、例数	白人	310(98.7%)	308(97.5%)	303(96.2%)
	黒人/アフリカ系米国人	0	0	0
	アジア人	2(0.6%)	2(0.6%)	6(1.9%)
	アメリカ/アラスカ先住民	0	1(0.3%)	0
	ハワイ先住民/太平洋諸島民	0	1(0.3%)	0
	その他	2(0.6%)	4(1.3%)	5(1.6%)
	報告なし	0	0	1(0.3%)
PD-L1発現、例数	あり	144(45.9%)	143(45.3%)	144(45.7%)
	なし/評価不能	170(54.1%)	173(54.7%)	171(54.3%)
M分類、例数	M1c	185(58.9%)	185(58.5%)	189(60.0%)
	M0/M1a/M1b	129(41.1%)	131(41.5%)	126(40.0%)
AJCC病期、例数	Ⅲ期	17(5.4%)	25(7.9%)	22(7.0%)
	Ⅳ期	297(94.6%)	291(92.1%)	293(93.0%)
BRAF遺伝子変異	あり	102(32.5%)	98(31.0%)	100(31.7%)
	なし	212(67.5%)	218(69.0%)	215(68.3%)
地域	米国	64(20.4%)	68(21.5%)	75(23.8%)
	欧州	177(56.4%)	170(53.8%)	170(54.0%)
	オーストラリア	40(12.7%)	38(12.0%)	37(11.7%)
	その他	33(10.5%)	40(12.7%)	33(10.5%)
LDH値、例数	≤正常上限	199(63.4%)	196(62.0%)	194(61.6%)
	>正常上限	114(36.3%)	112(35.4%)	115(36.5%)
	≤正常上限の2倍	276(87.9%)	271(85.8%)	279(88.6%)
	>正常上限の2倍	37(11.8%)	37(11.7%)	30(9.5%)
	不明	1(0.3%)	8(2.5%)	6(1.9%)
脳転移、例数	あり	11(3.5%)	8(2.5%)	15(4.8%)
	なし	303(96.5%)	308(97.5%)	300(95.2%)
喫煙歴、例数	あり	138(43.9%)	133(42.1%)	139(44.1%)
	なし	161(51.3%)	170(53.8%)	167(53.0%)
	不明	15(4.8%)	13(4.1%)	9(2.9%)

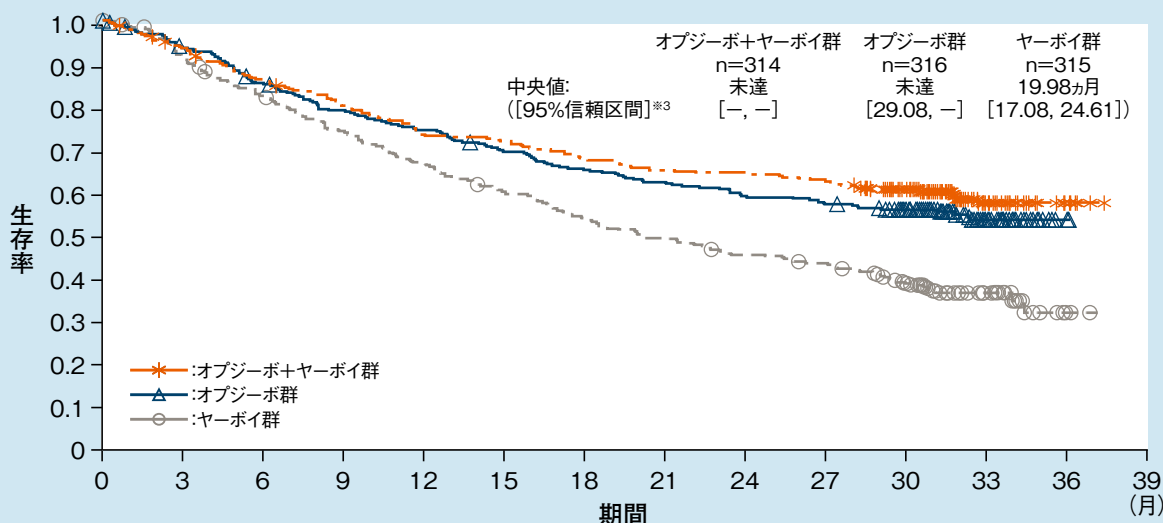
有効性⁷⁾

●全生存期間(OS) [主要評価項目] [検証的解析結果]

[オブジーボ+ヤーボイ群/オブジーボ群 vs. ヤーボイ群]

全生存期間(OS)について、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群のヤーボイ群に対する優越性が検証されました(p<0.0001:有意水準0.04^{*1)}。すべての被験者が28カ月の観察期間を完了した時点における、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は、それぞれ0.55(98%信頼区間[0.42, 0.72]^{*2)}、0.63(98%信頼区間[0.48, 0.81]^{*2)}でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(無作為化全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
オブジーボ+ヤーボイ群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
オブジーボ群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
ヤーボイ群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

※1:PD-L1発現状況、BRAF遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子としたlog-rank検定

※2:投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、BRAF遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子としたCox比例ハザードモデル

※3:Kaplan-Meier法

●全生存期間(OS) [副次的評価項目] [オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群]

全生存期間(OS)について、すべての被験者が28カ月の観察を完了した時点における、オブジーボ群に対するオブジーボ+ヤーボイ群のハザード比は0.88(95%信頼区間[0.69, 1.12]^{*1)}でした(記述的統計)。

※1:Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

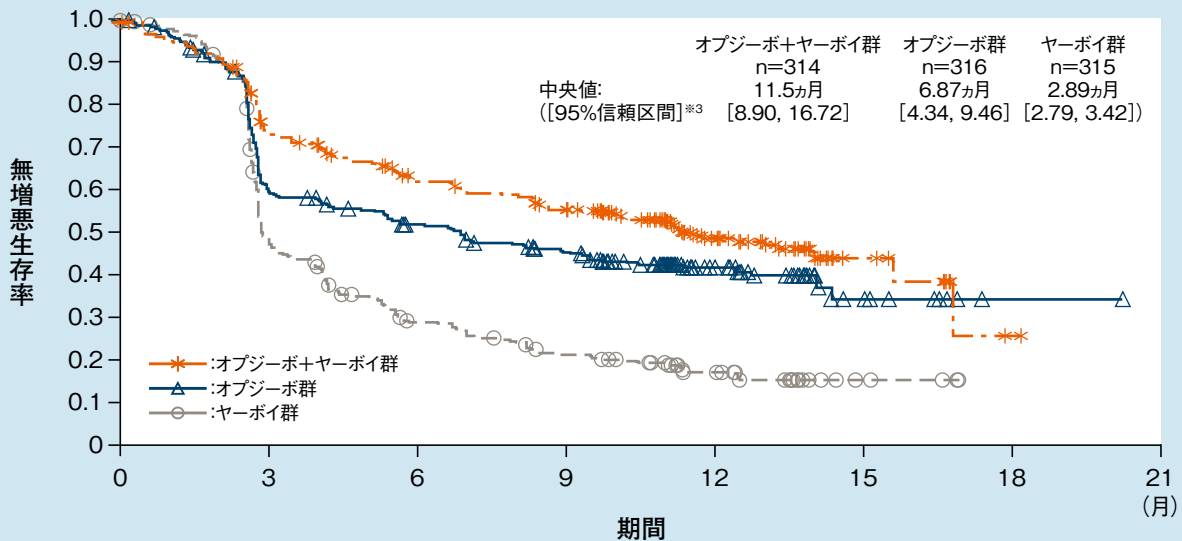
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無増悪生存期間 (PFS) [主要評価項目] [検証的解析結果]

[オブジーボ+ヤーボイ群/オブジーボ群 vs. ヤーボイ群]

無増悪生存期間 (PFS) について、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群のヤーボイ群に対する優越性が検証されました ($p < 0.0001$: 有意水準 0.01^{*1})。すべての被験者が9ヵ月の観察期間を完了した時点における、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は、それぞれ 0.42 (99.5%信頼区間 $[0.31, 0.57]^{*2}$)、 0.57 (99.5%信頼区間 $[0.43, 0.76]^{*2}$) でした。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (無作為化全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
オブジーボ+ヤーボイ群	314	219	173	151	65	11	1	0
オブジーボ群	316	177	147	124	50	9	1	0
ヤーボイ群	315	137	77	54	24	4	0	0

※1: PD-L1発現状況、*BRAF*遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子としたlog-rank検定
 ※2: 投与群を共変量とし、PD-L1発現状況、*BRAF*遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子としたCox比例ハザードモデル
 ※3: Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間 (PFS) [副次的評価項目] [オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群]

無増悪生存期間 (PFS) について、すべての被験者が9ヵ月の観察を完了した時点における、オブジーボ群に対するオブジーボ+ヤーボイ群のハザード比は 0.74 (95%信頼区間 $[0.60, 0.92]^{*1}$) でした (記述的統計)。

※1: Cox比例ハザードモデル

●奏効率(ORR)^{*1} [副次的評価項目]

奏効率(ORR)は、オプジーボ+ヤーボイ群で57.6%(181/314例、95%信頼区間[52.0, 63.2]^{*2})、オプジーボ群で43.7%(138/316例、95%信頼区間[38.1, 49.3]^{*2})、ヤーボイ群で19.0%(60/315例、95%信頼区間[14.9, 23.8]^{*2})でした。ヤーボイ群に対するオプジーボ+ヤーボイ群及びオプジーボ群のオッズ比は、それぞれ6.11(99.5%信頼区間[3.59, 10.38]^{*3})、3.40(99.5%信頼区間[2.02, 5.72]^{*3})であり、オプジーボ+ヤーボイ群及びオプジーボ群で有意に高い奏効率でした(p<0.0001;有意水準0.01^{*3})。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:すべての被験者が9カ月の観察期間を完了した時点のデータ

※2:Clopper-Pearson法

※3:PD-L1発現状況、BRAF遺伝子変異、スクリーニング時のMステージを層別因子とした両側Cochran-Mantel-Haenszel検定

●奏効期間(DOR)^{*1} [探索的評価項目]

奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群の181/314例、オプジーボ群の138/316例、ヤーボイ群の60/315例において、奏効期間(DOR)の中央値は、いずれの群も未達でした。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:すべての被験者が9カ月の観察期間を完了した時点のデータ

●奏効に至るまでの期間^{*1} [探索的評価項目]

奏効が認められたオプジーボ+ヤーボイ群の181/314例、オプジーボ群の138/316例、ヤーボイ群の60/315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、それぞれ2.76ヵ月(1.1~11.6)、2.78ヵ月(2.3~12.5)、2.79ヵ月(2.5~12.4)でした。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:すべての被験者が9カ月の観察期間を完了した時点のデータ

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●奏効率 (ORR: BRAF遺伝子の変異状況別) [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

すべての被験者が9カ月の観察期間を完了した時点における、BRAF遺伝子の変異状況別の奏効率 (ORR) は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	BRAF遺伝子変異型		BRAF遺伝子野生型	
	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*
オプジーボ+ヤーボイ群	68/102例	66.7% [56.6, 75.7]	113/212例	53.3% [46.3, 60.2]
オプジーボ群	36/98例	36.7% [27.2, 47.1]	102/218例	46.8% [40.0, 53.6]
ヤーボイ群	22/100例	22.0% [14.3, 31.4]	38/215例	17.7% [12.8, 23.4]

※:Clopper-Pearson法

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

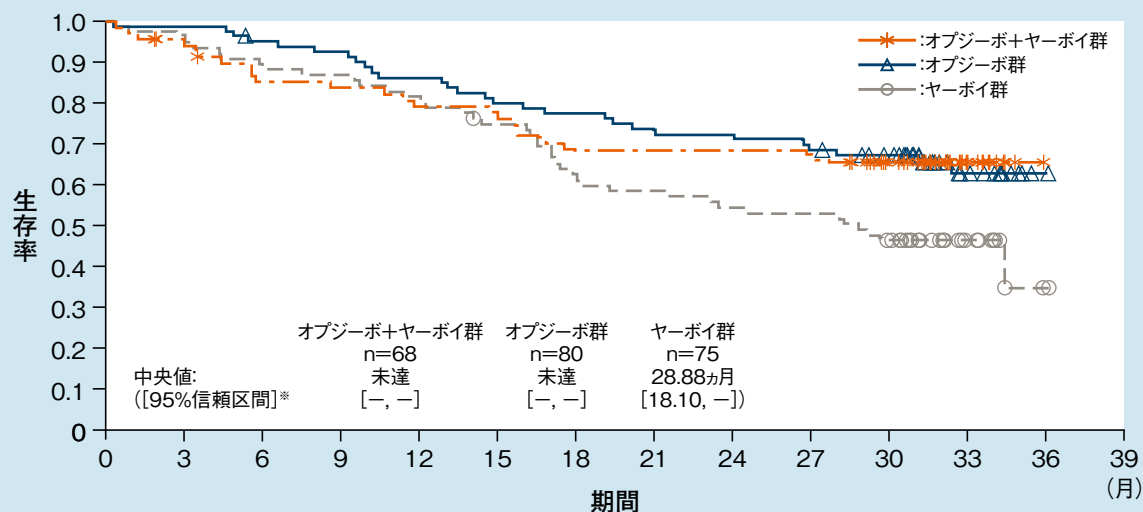
〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●全生存期間(OS:PD-L1発現状況別、カットオフ値5%) [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

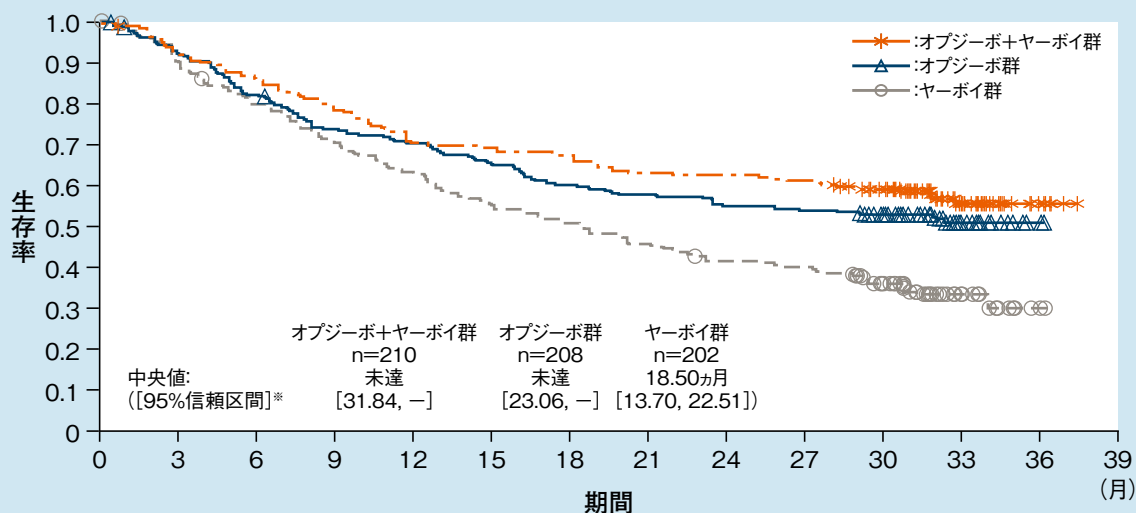
PD-L1発現 \geq 5%の全生存期間(OS)中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群で未達、ヤーボイ群で28.88ヵ月(95%信頼区間[18.10, -]*)でした。一方、PD-L1発現 $<$ 5%のOS中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群で未達、ヤーボイ群で18.50ヵ月(95%信頼区間[13.70, 22.51]*)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(PD-L1発現 \geq 5%)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
オブジーボ+ヤーボイ群	68	63	56	55	52	50	45	45	45	44	35	11	0	0
オブジーボ群	80	79	75	73	68	63	61	58	57	54	49	18	1	0
ヤーボイ群	75	72	67	65	61	55	46	43	40	39	33	13	1	0

● OSのKaplan-Meier曲線(PD-L1発現 $<$ 5%)



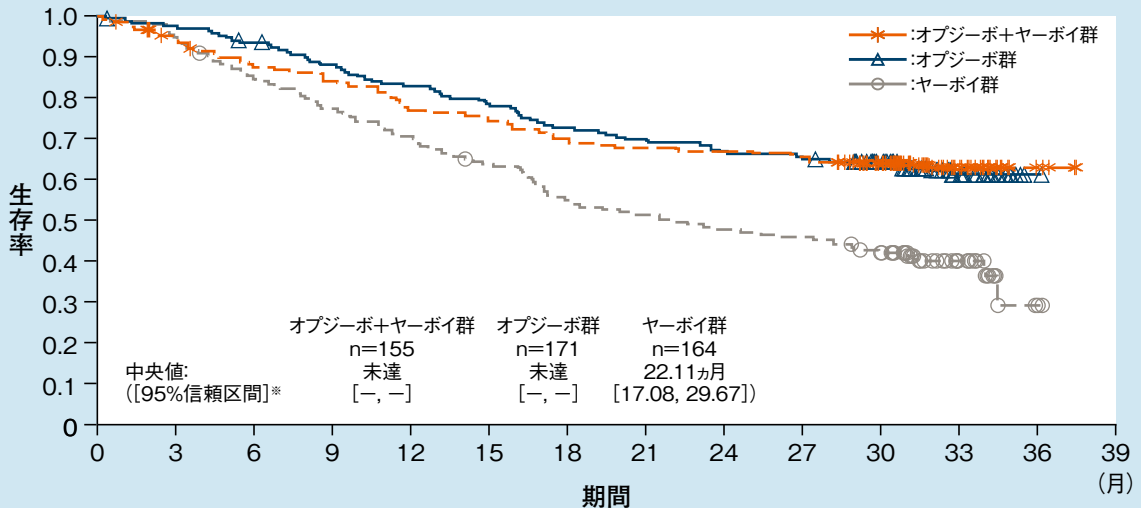
At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
オブジーボ+ヤーボイ群	210	194	178	163	146	144	139	131	130	127	116	34	7	0
オブジーボ群	208	189	169	151	144	133	123	118	112	110	99	34	2	0
ヤーボイ群	202	179	158	140	125	108	100	90	81	78	63	18	2	0

※:Kaplan-Meier法

●全生存期間(OS:PD-L1発現状況別、カットオフ値1%) [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

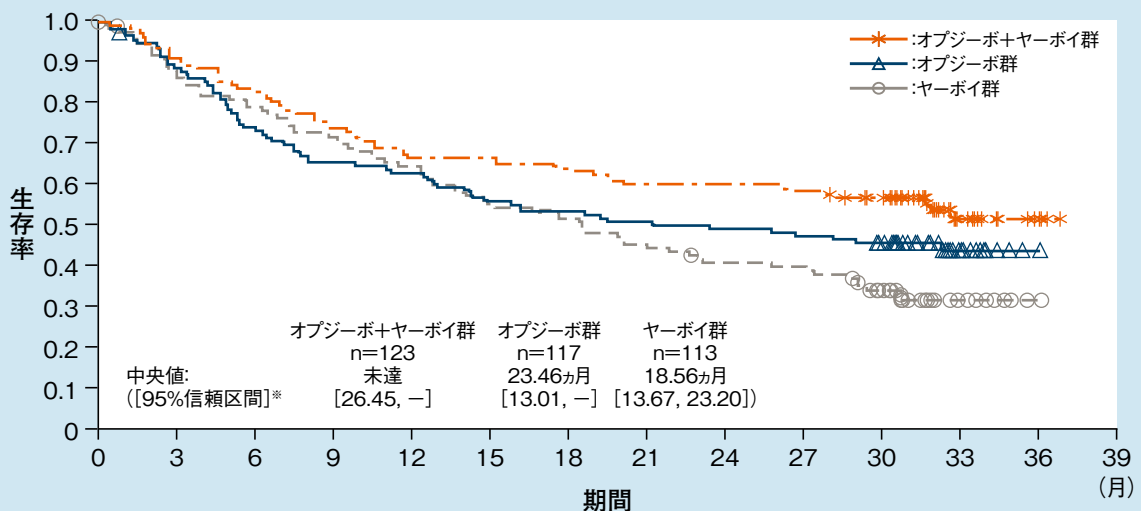
PD-L1発現 \geq 1%の全生存期間(OS)中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群及びオブジーボ群で未達、ヤーボイ群で22.11ヵ月(95%信頼区間[17.08, 29.67]^{*})でした。一方、PD-L1発現 $<$ 1%のOS中央値は、オブジーボ+ヤーボイ群で未達、オブジーボ群で23.46ヵ月(95%信頼区間[13.01, -]^{*})、ヤーボイ群で18.56ヵ月(95%信頼区間[13.67, 23.20]^{*})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(PD-L1発現 \geq 1%)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
オブジーボ+ヤーボイ群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
オブジーボ群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
ヤーボイ群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

● OSのKaplan-Meier曲線(PD-L1発現 $<$ 1%)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
オブジーボ+ヤーボイ群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
オブジーボ群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
ヤーボイ群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

※:Kaplan-Meier法

●奏効率(ORR:PD-L1発現状況別) [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

すべての被験者が9カ月の観察期間を完了した時点における、PD-L1発現状況別の奏効率(ORR)は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

・カットオフ値5%

	PD-L1発現≥5%		PD-L1発現<5%	
	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*
オプジーボ+ヤーボイ群	49/68例	72.1% [59.9, 82.3]	115/210例	54.8% [47.8, 61.6]
オプジーボ群	46/80例	57.5% [45.9, 68.5]	86/208例	41.3% [34.6, 48.4]
ヤーボイ群	16/75例	21.3% [12.7, 32.3]	36/202例	17.8% [12.8, 23.8]

※:Clopper-Pearson法

・カットオフ値1%

	PD-L1発現≥1%		PD-L1発現<1%	
	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*	奏効例数/症例数	奏効率 [95%信頼区間]*
オプジーボ+ヤーボイ群	100/155例	64.5% [56.4, 72.0]	64/123例	52.0% [42.8, 61.1]
オプジーボ群	93/171例	54.4% [46.6, 62.0]	39/117例	33.3% [24.9, 42.6]
ヤーボイ群	31/164例	18.9% [13.2, 25.7]	21/113例	18.6% [11.9, 27.0]

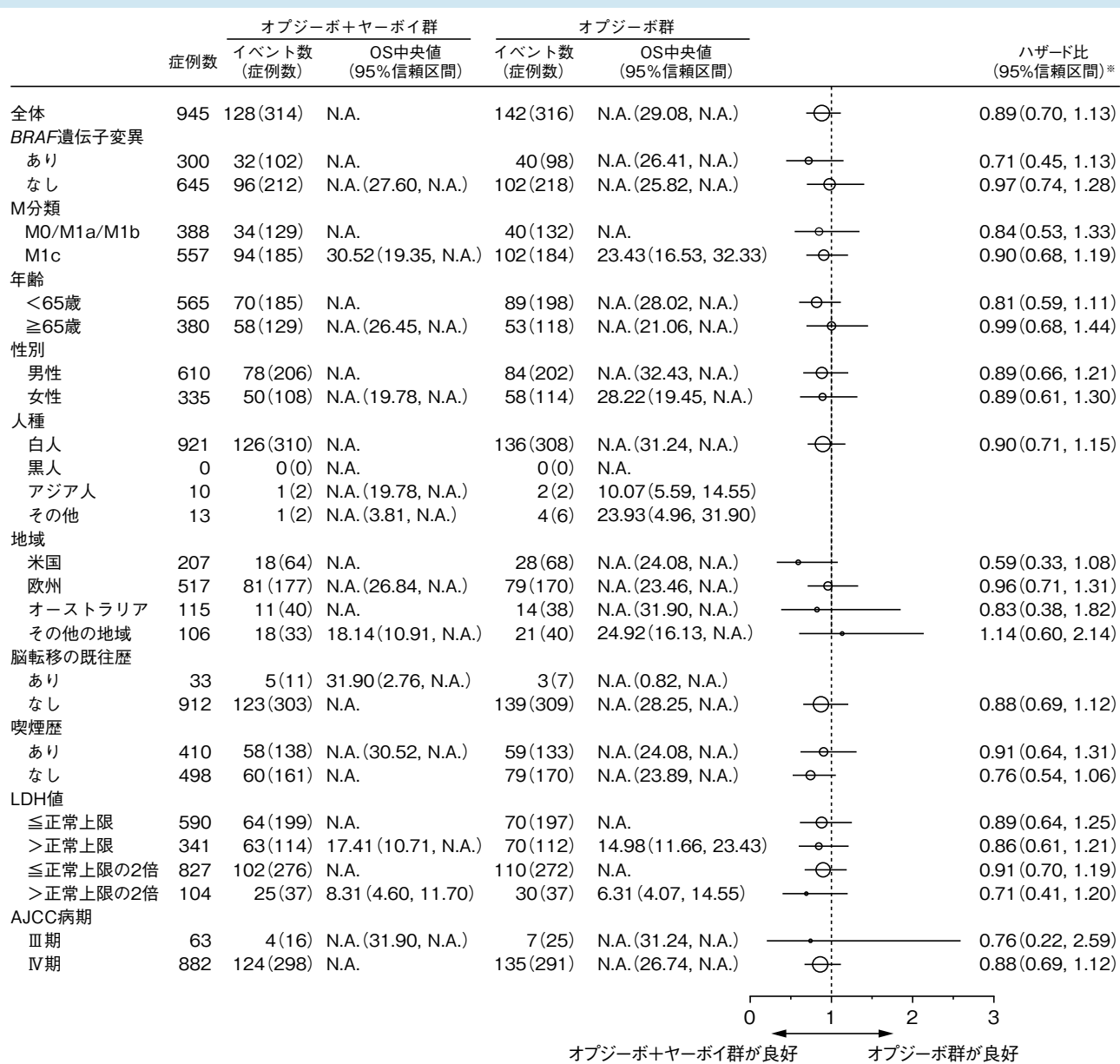
※:Clopper-Pearson法

<p>4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫</p>
<p>6. 用法及び用量(一部抜粋) 〈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カ月間までとする。 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、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。</p> <p>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。 〈悪性黒色腫〉 7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]</p>

●全生存期間(OS)の層別解析 [副次的評価項目・サブグループ解析]

全生存期間(OS)のサブグループ解析(オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群)は以下の通りでした。

●全生存期間(OS)の層別解析(オブジーボ+ヤーボイ群 vs. オブジーボ群、記述的統計)



※:非層別Cox比例ハザードモデル

ハザード比及びその95%信頼区間は、各治療群の症例数が10例未満のサブセットについては算出しない

安全性⁷⁾

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ+ヤーボイ群で95.8% (300/313例)、オプジーボ群で86.3% (270/313例)、ヤーボイ群で86.2% (268/311例)に認められました。

主な副作用(20%以上)は、オプジーボ+ヤーボイ群では、下痢45.4% (142例)、疲労37.7% (118例)、そう痒症35.8% (112例)、発疹29.1% (91例)及び悪心28.1% (88例)であり、オプジーボ群では、疲労35.5% (111例)、発疹23.0% (72例)、下痢及びそう痒症が各21.4% (67例)、ヤーボイ群では、そう痒症36.3% (113例)、下痢33.8% (105例)、疲労28.6% (89例)及び発疹21.9% (68例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ+ヤーボイ群48.6% (152例)、オプジーボ群9.9% (31例)、ヤーボイ群22.5% (70例)に認められ、5%以上に認められた重篤な副作用はオプジーボ+ヤーボイ群では大腸炎9.6% (30例)及び下痢8.9% (28例)、ヤーボイ群では大腸炎8.4% (26例)及び下痢7.4% (23例)でした。1%以上に認められた重篤な副作用は、オプジーボ+ヤーボイ群では大腸炎9.6% (30例)、下痢8.9% (28例)、発熱4.2% (13例)、トランスアミナーゼ上昇2.6% (8例)、悪心、副腎機能不全及び下垂体炎各2.2% (7例)、甲状腺機能亢進症、自己免疫性肝炎及び肺臓炎各1.9% (6例)、嘔吐及び肝毒性各1.6% (5例)、疲労、肝炎及び脱水各1.3% (4例)、全身健康状態低下、高血糖、急性腎障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇各1.0% (3例)、オプジーボ群では大腸炎1.0% (3例)、ヤーボイ群では大腸炎8.4% (26例)、下痢7.4% (23例)、下垂体炎2.6% (8例)、発熱1.9% (6例)でした。投与中止に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ群39.6% (124例)、オプジーボ群11.5% (36例)、ヤーボイ群16.1% (50例)に認められ、5%以上に認められた投与中止に至った副作用はオプジーボ+ヤーボイ群では大腸炎9.6% (30例)及び下痢8.0% (25例)、ヤーボイ群では大腸炎7.1% (22例)でした。1%以上に認められた投与中止に至った副作用は、オプジーボ+ヤーボイ群では大腸炎9.6% (30例)、下痢8.0% (25例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4.8% (15例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4.5% (14例)、トランスアミナーゼ上昇2.2% (7例)、肺臓炎及び肝毒性各1.9% (6例)、リパーゼ増加1.3% (4例)、呼吸困難、肝炎及び発疹各1.0% (3例)、オプジーボ群では下痢2.2% (7例)、疲労及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各1.0% (3例)、ヤーボイ群では大腸炎7.1% (22例)、下痢4.8% (15例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.0% (3例)でした。本試験において、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0.3% (1例:好中球減少症)、ヤーボイ群0.3% [1例:大腸炎(結腸穿孔)]であり、オプジーボ+ヤーボイ群では認められませんでした。なお、最終投与後100日以降に死亡に至った副作用がオプジーボ+ヤーボイ群で0.6% (2例)に認められました(自己免疫性心筋炎による心不全、肝毒性及び肝壊死)。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+ヤーボイ群 313例			オプジーボ群 313例			ヤーボイ群 311例		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
皮膚および皮下組織障害	207(66.1)	21(6.7)		158(50.5)	8(2.6)		177(56.9)	9(2.9)	
発疹	91(29.1)	10(3.2)		72(23.0)	1(0.3)		68(21.9)	5(1.6)	
そう痒症	112(35.8)	6(1.9)		67(21.4)	1(0.3)		113(36.3)	1(0.3)	
尋常性白斑	27(8.6)			28(8.9)	1(0.3)		16(5.1)		
皮膚乾燥	15(4.8)			17(5.4)			11(3.5)		
斑状丘疹状皮疹	38(12.1)	6(1.9)		14(4.5)	2(0.6)		38(12.2)	1(0.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態	181(57.8)	15(4.8)		145(46.3)	5(1.6)		127(40.8)	8(2.6)	
疲労	118(37.7)	13(4.2)		111(35.5)	3(1.0)		89(28.6)	3(1.0)	
無力症	31(9.9)	1(0.3)		25(8.0)	1(0.3)		17(5.5)	2(0.6)	
発熱	60(19.2)	2(0.6)		21(6.7)			21(6.8)	1(0.3)	
悪寒	22(7.0)			12(3.8)			10(3.2)		
胃腸障害	198(63.3)	57(18.2)		123(39.3)	14(4.5)		170(54.7)	39(12.5)	
下痢	142(45.4)	30(9.6)		67(21.4)	9(2.9)		105(33.8)	18(5.8)	
悪心	88(28.1)	7(2.2)		41(13.1)			51(16.4)	2(0.6)	
嘔吐	50(16.0)	8(2.6)		22(7.0)	1(0.3)		24(7.7)	1(0.3)	
便秘	12(3.8)			19(6.1)			17(5.5)		
腹痛	28(8.9)	1(0.3)		18(5.8)			28(9.0)	2(0.6)	
口内乾燥	19(6.1)			13(4.2)			7(2.3)		
大腸炎	40(12.8)	26(8.3)		7(2.2)	3(1.0)		35(11.3)	24(7.7)	
神経系障害	86(27.5)	12(3.8)		66(21.1)	3(1.0)		57(18.3)	1(0.3)	
頭痛	34(10.9)	2(0.6)		24(7.7)			25(8.0)	1(0.3)	
味覚異常	14(4.5)			18(5.8)			9(2.9)		
浮動性めまい	17(5.4)			15(4.8)			11(3.5)		
筋骨格系および結合組織障害	71(22.7)	7(2.2)		64(20.4)	5(1.6)		47(15.1)	1(0.3)	
関節痛	42(13.4)	1(0.3)		29(9.3)	1(0.3)		21(6.8)		
筋肉痛	17(5.4)	1(0.3)		15(4.8)	1(0.3)		9(2.9)		
臨床検査	141(45.0)	82(26.2)		58(18.5)	17(5.4)		55(17.7)	22(7.1)	
リパーゼ増加	43(13.7)	34(10.9)		24(7.7)	12(3.8)		18(5.8)	12(3.9)	
アミラーゼ増加	23(7.3)	9(2.9)		17(5.4)	5(1.6)		15(4.8)	4(1.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51(16.3)	19(6.1)		13(4.2)	3(1.0)		12(3.9)	2(0.6)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59(18.8)	27(8.6)		12(3.8)	3(1.0)		12(3.9)	5(1.6)	
体重減少	19(6.1)			10(3.2)			4(1.3)	1(0.3)	
内分泌障害	96(30.7)	18(5.8)		53(16.9)	4(1.3)		33(10.6)	8(2.6)	
甲状腺機能低下症	51(16.3)	1(0.3)		32(10.2)			14(4.5)		
甲状腺機能亢進症	34(10.9)	3(1.0)		15(4.8)			3(1.0)		
下垂体炎	23(7.3)	5(1.6)		2(0.6)	2(0.6)		12(3.9)	5(1.6)	
代謝および栄養障害	87(27.8)	17(5.4)		47(15.0)	5(1.6)		52(16.7)	5(1.6)	
食欲減退	60(19.2)	4(1.3)		36(11.5)			41(13.2)	1(0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69(22.0)	8(2.6)		44(14.1)	4(1.3)		39(12.5)	2(0.6)	
咳嗽	24(7.7)			20(6.4)	2(0.6)		15(4.8)		
呼吸困難	36(11.5)	3(1.0)		20(6.4)	1(0.3)		12(3.9)		
肺臓炎	21(6.7)	3(1.0)		4(1.3)	1(0.3)		5(1.6)	1(0.3)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver19.0を用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」とされた場合も副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

本試験におけるオブ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-4538-17試験)¹⁰⁾

目的 化学療法未治療の根治切除不能なIII期/IV期又は再発の悪性黒色腫を対象とした、オブジーボとヤーボイの併用投与の有効性と安全性を検討する。

試験デザイン 多施設共同非盲検非対照第II相試験

対象 化学療法未治療の根治切除不能なIII期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者 30例

投与方法 6週を1サイクルとし、サイクル1及び2にはオブジーボ1mg/kg及びヤーボイ3mg/kgを3週間間隔で各2回(2サイクルで計4回)併用投与し、サイクル3以降はオブジーボ3mg/kgを2週間間隔で投与した。

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:病勢制御率・最良総合効果・無増悪生存期間(PFS) [中央判定、実施医療機関の医師判定]、ORR・免疫関連奏効率・免疫関連病勢制御率・免疫関連最良総合効果・免疫関連無増悪生存期間(irPFS) [実施医療機関の医師判定]、奏効期間・奏効に至るまでの期間 [中央判定]、全生存期間(OS)

安全性 有害事象、臨床検査等

その他 薬物動態、抗薬物抗体、バイオマーカー探索等

解析計画

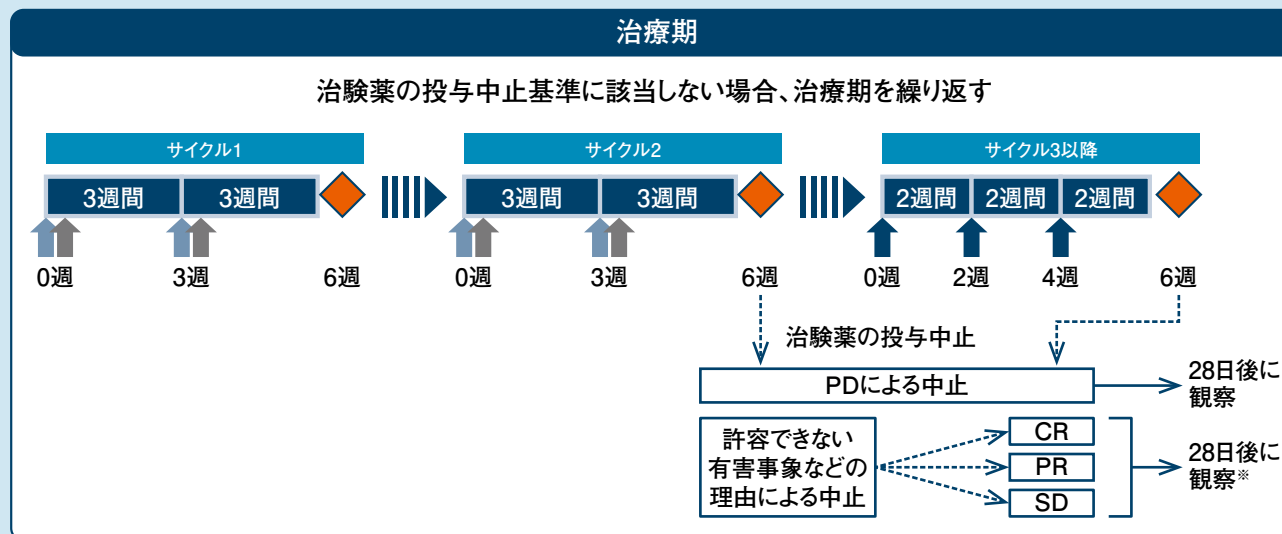
有効性 主要評価項目:帰無仮説である閾値奏効率は23.8%とした。奏効率(ORR;中央判定)及びClopper-Pearson法を用いたその両側95%信頼区間を算出した。

副次的評価項目:ORR(実施医療機関の医師判定)、免疫関連奏効率、病勢制御率(DCR:CR+PR+SD)及び免疫関連病勢制御率について、割合及びClopper-Pearson法を用いたその両側95%信頼区間を算出した。OS、PFS及びirPFSについて、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間、及び各時点(6、12、18ヵ月時点)の生存率、無増悪生存率、免疫関連無増悪生存率とその両側95%信頼区間を算出した。奏効期間について、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその両側95%信頼区間を算出した。奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した。最良総合効果及び免疫関連最良総合効果を要約した。

サブグループ解析:性別、年齢、ECOG PS、診断時の悪性黒色腫の原発部位、診断時の病型分類、治験開始時の病期分類(UICC-TNM分類)、治療歴(手術歴、放射線治療歴、補助療法治療歴)、*BRAF*遺伝子の変異状況、補助療法の治療終了日から登録日までの期間を因子とし、ORRのサブグループ解析を行った。

10)小野薬品工業 / プリストル・マイヤーズ スクイブ : 国内第II相 (ONO-4538-17) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

投与方法



患者背景

		オブジーボ+ヤーボイ群(30例)
性別	男性	14(46.7%)
	女性	16(53.3%)
年齢、歳	<65	19(63.3%)
	≥65	11(36.7%)
	中央値	58.5
	最小値~最大値	31~81
PS(ECOG)	0	27(90.0%)
	1	3(10.0%)
病型分類(診断時)	悪性黒子型	0(0.0%)
	表在拡大型	2(6.7%)
	結節型	5(16.7%)
	末端黒子型	7(23.3%)
	粘膜型	12(40.0%)
	その他	4(13.3%)
病期ステージ分類(治療開始時)	Ⅲ	2(6.7%)
	Ⅳ	5(16.7%)
	再発	23(76.7%)
がんの治療歴(手術歴)	なし	7(23.3%)
	あり	23(76.7%)
がんの治療歴(放射線治療歴)	なし	23(76.7%)
	あり	7(23.3%)
がんの治療歴(補助療法治療歴)	0	22(73.3%)
	1	6(20.0%)
	≥2	2(6.7%)
BRAF遺伝子	野生型	27(90.0%)
	変異型	2(6.7%)
	不明	1(3.3%)
標的病変の腫瘍径和 (実施医療機関の医師判定)	例数	30
	平均(SD)	53.804mm(56.928)
	中央値	40.090mm
	最小値~最大値	10.00~319.00mm
PD-L1発現(1%)*	≥1%	4(20.0%)
	<1%	16(80.0%)
PD-L1発現(5%)*	≥5%	2(10.0%)
	<5%	18(90.0%)
PD-L1発現(10%)*	≥10%	2(10.0%)
	<10%	18(90.0%)

※:PD-L1発現評価可能例(20例)を対象としました。

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33.3%(95%信頼区間[17.3, 52.8]^{*1})であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の23.8%を上回りませんでした。なお、抗腫瘍効果は奏効率解析対象集団のうち、治験薬の投与を受けた症例を対象として、RECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

※1:Clopper-Pearson法

●奏効率(ORR)、免疫関連奏効率 [実施医療機関の医師判定] [副次的評価項目]

奏効率(ORR、実施医療機関の医師判定)は43.3%(95%信頼区間[25.5, 62.6]^{*1})、免疫関連奏効率は46.7%(95%信頼区間[28.3, 65.7]^{*1})であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の23.8%を上回りました。なお、抗腫瘍効果は奏効率解析対象集団のうち、治験薬の投与を受けた症例を対象として、実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版又は免疫関連RECISTに従い判定しました。

※1:Clopper-Pearson法

●病勢制御率 [中央判定、実施医療機関の医師判定]、免疫関連病勢制御率 [実施医療機関の医師判定] [副次的評価項目]

中央判定による病勢制御率(CR+PR+SD)は73.3%(95%信頼区間[54.1, 87.7]^{*1})、実施医療機関の医師の判定による病勢制御率は86.7%(95%信頼区間[69.3, 96.2]^{*1})、免疫関連病勢制御率は90.0%(95%信頼区間[73.5, 97.9]^{*1})でした。なお、抗腫瘍効果は奏効率解析対象集団のうち、治験薬の投与を受けた症例を対象として、RECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定、又は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版又は免疫関連RECISTに従い判定しました。

※1:Clopper-Pearson法

●最良総合効果 [中央判定、実施医療機関の医師判定]、免疫関連最良総合効果 [実施医療機関の医師判定] [副次的評価項目]

最良総合効果及び免疫関連最良総合効果は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定、又は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版又は免疫関連RECISTに従い判定しました。

・最良総合効果(BOR)

	CR	PR	SD	PD	NE
中央判定	1(3.3%)	9(30.0%)	12(40.0%)	7(23.3%)	1(3.3%)
実施医療機関の医師判定	2(6.7%)	11(36.7%)	13(43.3%)	4(13.3%)	0(0%)

例数(%) 解析対象:奏効率解析対象集団のうち、治験薬の投与を受けた症例

・免疫関連最良総合効果

	irCR	irPR	irSD	irPD	NE
実施医療機関の医師判定	2(6.7%)	12(40.0%)	13(43.3%)	3(10.0%)	0(0%)

例数(%) 解析対象:奏効率解析対象集団のうち、治験薬の投与を受けた症例

●奏効期間 [中央判定] [副次的評価項目]

奏効が認められた10例において、奏効期間の中央値は未達(95%信頼区間[4.17, -]^{*2})でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

※2:Kaplan-Meier法

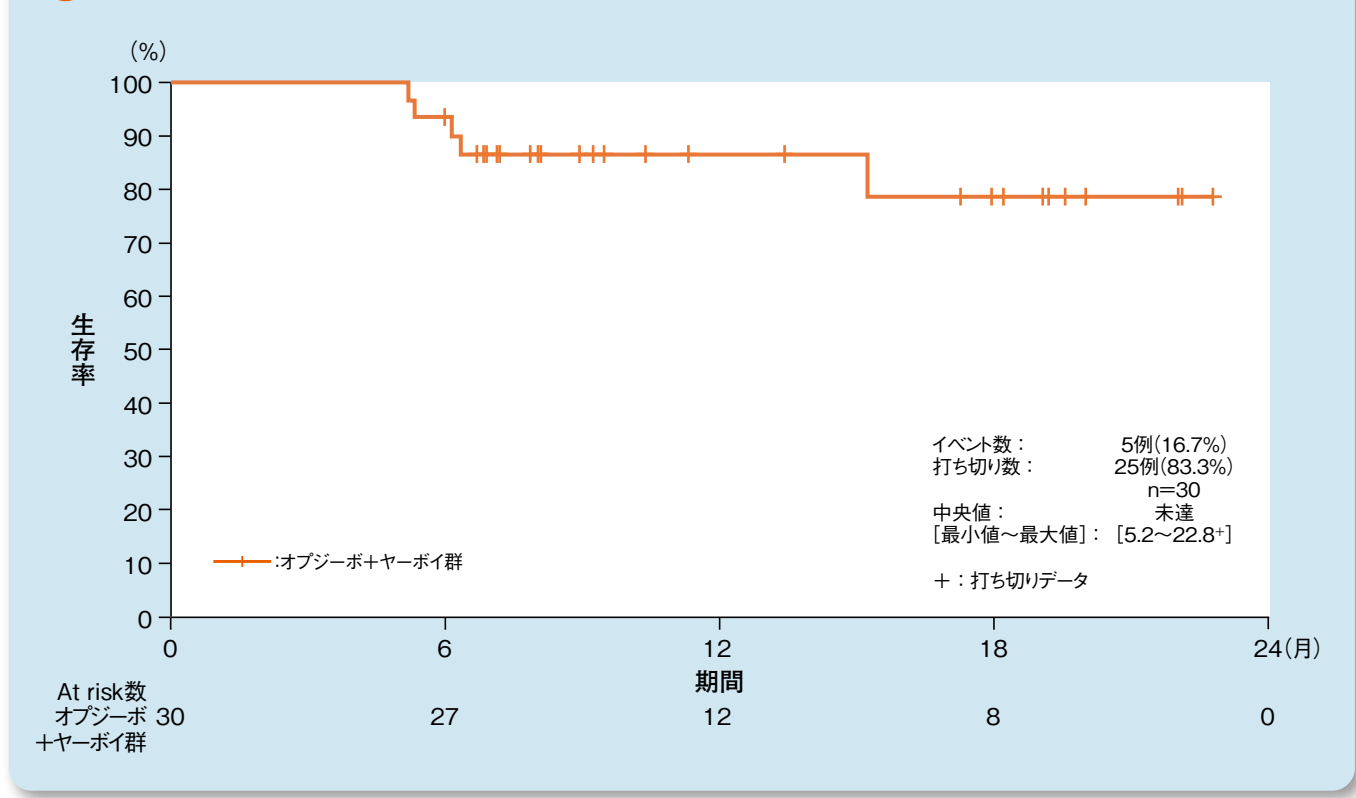
●奏効に至るまでの期間 [中央判定] [副次的評価項目]

奏効が認められた10例において、奏効に至るまでの期間の中央値は1.45ヵ月(最小値~最大値:1.1~4.2)でした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

●全生存期間(OS) [副次的評価項目]

全生存期間(OS)は中央値に到達しませんでした。6ヵ月時点の生存率は93.33%(95%信頼区間[75.89, 98.29]^{*})、12ヵ月時点の生存率は86.42%(95%信頼区間[67.74, 94.68]^{*})、18ヵ月時点の生存率は78.56%(95%信頼区間[52.71, 91.31]^{*})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)



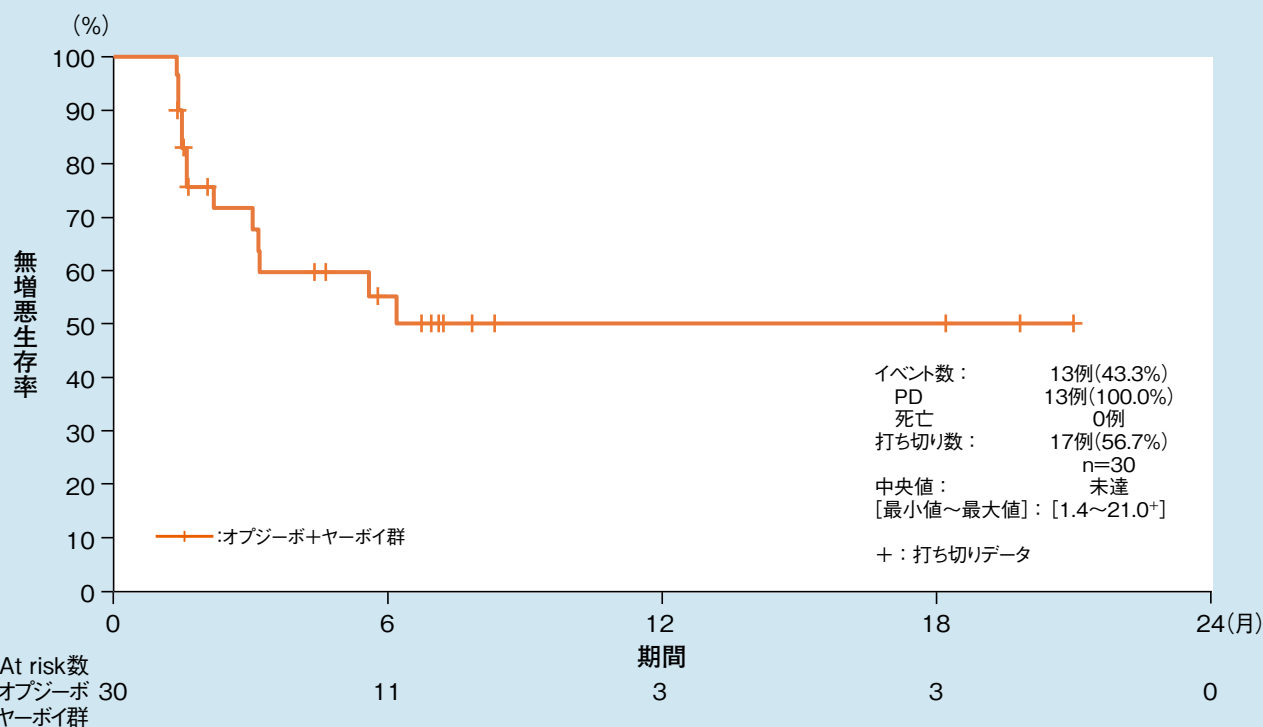
※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [中央判定、実施医療機関の医師判定]、

免疫関連無増悪生存期間(irPFS) [実施医療機関の医師判定] (副次的評価項目)

無増悪生存期間(PFS)について、中央判定、実施医療機関の医師判定ともに中央値に到達しませんでした。免疫関連無増悪生存期間(irPFS)についても中央値に到達しませんでした。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定、又は実施医療機関の医師がRECISTガイドライン1.1版又は免疫関連RECISTに従い判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線(全症例;中央判定)



	無増悪生存期間		免疫関連無増悪生存期間
	中央判定	実施医療機関の医師判定	実施医療機関の医師判定
イベント数	13例(43.3%)	13例(43.3%)	11例(46.7%)
中央値 [95%信頼区間]* 最小値~最大値	未達 [3.02, -] 1.4~21.0 ⁺	未達 [3.15, -] 1.4~21.0 ⁺	未達 [4.60, -] 1.4~21.0 ⁺
6ヵ月無増悪生存率	55.28%	56.30%	62.12%
12ヵ月無増悪生存率	50.25%	50.67%	55.90%
18ヵ月無増悪生存率	50.25%	50.67%	55.90%

+:打ち切りデータ

※:Kaplan-Meier法

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●奏効率 (ORR) [中央判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

奏効率 (ORR) のサブグループ解析は以下の通りでした。

		オブジーボ+ヤーボイ群 (30例)	
		奏効率数/症例数 (%)	[95%信頼区間] ^{*2}
性別	男性	6/14 (42.9%)	[17.7, 71.1]
	女性	4/16 (25.0%)	[7.3, 52.4]
年齢、歳	<65	8/19 (42.1%)	[20.3, 66.5]
	≥65	2/11 (18.2%)	[2.3, 51.8]
PS (ECOG)	0	10/27 (37.0%)	[19.4, 57.6]
	1	0/3	[0.0, 70.8]
病型分類 (診断時)	悪性黒子型	0/0	—
	表在拡大型	2/2	[15.8, 100.0]
	結節型	3/5	[14.7, 94.7]
	末端黒子型	3/7	[9.9, 81.6]
	粘膜型	2/12 (16.7%)	[2.1, 48.4]
	その他	0/4	[0.0, 60.2]
病期ステージ分類 (治験開始時)	Ⅲ	1/2	[1.3, 98.7]
	Ⅳ	2/5	[5.3, 85.3]
	再発	7/23 (30.4%)	[13.2, 52.9]
がんの治療歴 (手術歴)	なし	3/7	[9.9, 81.6]
	あり	7/23 (30.4%)	[13.2, 52.9]
がんの治療歴 (放射線治療歴)	なし	9/23 (39.1%)	[19.7, 61.5]
	あり	1/7	[0.4, 57.9]
がんの治療歴 (補助療法治療歴)	0	6/22 (27.3%)	[10.7, 50.2]
	1	4/6	[22.3, 95.7]
	≥2	0/2	[0.0, 84.2]
補助療法の治療終了日から登録日までの期間 ^{*1}	<6ヵ月	1/4	[0.6, 80.6]
	≥6ヵ月	3/4	[19.4, 99.4]

*1: 補助療法治療歴を有する被験者を対象としました。

*2: Clopper-Pearson法

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は30例すべての被験者に認められました。

主な副作用(20%以上)は、発疹60.0%(18例)、下痢53.3%(16例)、発熱及びリパーゼ増加が各40.0%(12例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各36.7%(11例)、そう痒症33.3%(10例)、食欲減退26.7%(8例)、倦怠感、甲状腺機能低下症及び肝機能異常が各23.3%(7例)、並びに嘔吐20.0%(6例)でした。

重篤な副作用は、66.7%(20例)に認められ、主なもの(5%以上)は肝機能異常13.3%(4例)、並びに肝障害、食欲減退、低ナトリウム血症、発熱、間質性肺疾患及び下垂体炎が各6.7%(2例)でした。投与中止に至った副作用は、33.3%(10例)に認められ、主なもの(5%以上)は低ナトリウム血症、肝機能異常及び間質性肺疾患が各6.7%(2例)でした。なお、本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オブジーボ+ヤーボイ群 (30例)		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
皮膚および皮下組織障害	27(90.0)	3(10.0)	
発疹	18(60.0)	2(6.7)	
そう痒症	10(33.3)		
斑状丘疹状皮膚疹	4(13.3)	1(3.3)	
胃腸障害	24(80.0)	5(16.7)	
下痢	16(53.3)	1(3.3)	
嘔吐	6(20.0)	1(3.3)	
便秘	5(16.7)	1(3.3)	
悪心	4(13.3)		
口内炎	3(10.0)		
消化器痛	2(6.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	20(66.7)	2(6.7)	
発熱	12(40.0)	1(3.3)	
倦怠感	7(23.3)	1(3.3)	
疲労	5(16.7)		
末梢性浮腫	2(6.7)		
臨床検査	18(60.0)	12(40.0)	
リパーゼ増加	12(40.0)	7(23.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(36.7)	3(10.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(36.7)	2(6.7)	
アミラーゼ増加	5(16.7)	1(3.3)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(16.7)	3(10.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	4(13.3)		
体重減少	2(6.7)		
代謝および栄養障害	9(30.0)	6(20.0)	
食欲減退	8(26.7)	1(3.3)	
低ナトリウム血症	5(16.7)	4(13.3)	
低アルブミン血症	2(6.7)	1(3.3)	
高カリウム血症	2(6.7)		
神経系障害	9(30.0)	1(3.3)	
頭痛	5(16.7)	1(3.3)	
味覚異常	2(6.7)		

副作用項目	オブジーボ+ヤーボイ群 (30例)		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
内分泌障害	10(33.3)	2(6.7)	
甲状腺機能低下症	7(23.3)		
甲状腺機能亢進症	2(6.7)		
下垂体炎	2(6.7)	2(6.7)	
肝胆道系障害	10(33.3)	5(16.7)	
肝機能異常	7(23.3)	4(13.3)	
肝障害	2(6.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(23.3)	1(3.3)	
間質性肺疾患	2(6.7)		
口腔咽頭痛	2(6.7)		
筋骨格系および結合組織障害	6(20.0)		
関節痛	5(16.7)		
血液およびリンパ系障害	4(13.3)		
貧血	2(6.7)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver20.0Jを用いて読み替え、GradelはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で評価され、「否定できない」と判定された場合に、副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した副作用を対象として集計しました。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

一部承認外の効能又は効果、用法及び用量の成績を含みますが、承認時の評価資料ですのでご紹介します。

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

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験)^{11,12)}

目的 完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期の悪性黒色腫を対象として、ヤーボイに対するオプジーボの優越性を検証し、安全性を検討する。

試験デザイン 国際共同二重盲検無作為化第Ⅲ相比較試験[優越性試験]

対象 完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906例
(オプジーボ群:453例、ヤーボイ群:453例)

投与方法 オプジーボ群:オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。
ヤーボイ群:ヤーボイ10mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注し、投与開始24週以降は12週間間隔で点滴静注した。

評価項目 **有効性** 主要評価項目:無再発生存期間(RFS)(検証的解析項目)
副次的評価項目:PD-L1発現状況別のRFS、全生存期間(OS)^{*}
探索的評価項目:無遠隔転移生存期間(DMFS)

安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び免疫原性等

解析計画 **有効性** 多重性の調整のため、RFSの優越性が検証された場合に、OSの検定を行うとした。その他の副次的評価項目については、多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目:無再発生存期間(RFS)

RFSの中間解析はすべての被験者が18か月以上の追跡調査を受けた時点で、最終解析は36か月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした。中間解析時(すべての被験者が18か月の追跡調査を完了した時点)において、有意水準0.0244(両側)で優越性検定を行った。無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期による層別log-rank検定(両側)を用いて解析した。

オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比とその両側97.56%信頼区間は、投与群を単一の因子、音声自動応答システム(IVRS)で記録した層別割付の情報を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。RFS曲線、RFS中央値とその95%信頼区間、6、12、18か月時点のRFS率及びその95%信頼区間は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。

副次的評価項目:PD-L1発現状況別の無再発生存期間(RFS)

RFSに関して、Cox比例ハザードモデルを用いてPD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)と投与群との交互作用の検定を行った。さらに、PD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)で層別化した部分集団ごとに、ハザード比とその95%信頼区間の推定を行った。RFS曲線、RFS中央値及び対応する95%信頼区間はKaplan-Meier法を用いて推定した。これらの分析は記述的に行い、多重性の調整は行わなかった。

探索的評価項目:無遠隔転移生存期間(DMFS)

登録時にⅢB/C期(AJCC病期分類 第7版による)の無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時のPD-L1発現状況による層別log-rank検定(両側)により解析した。ハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の因子、IVRSで記録した層別割付の情報を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。DMFS曲線、DMFS中央値及び対応する95%信頼区間、並びに6、12、18か月時点のDMFS率とその95%信頼区間を、Kaplan-Meier法を用いて推定した。これらの分析は記述的に行った。

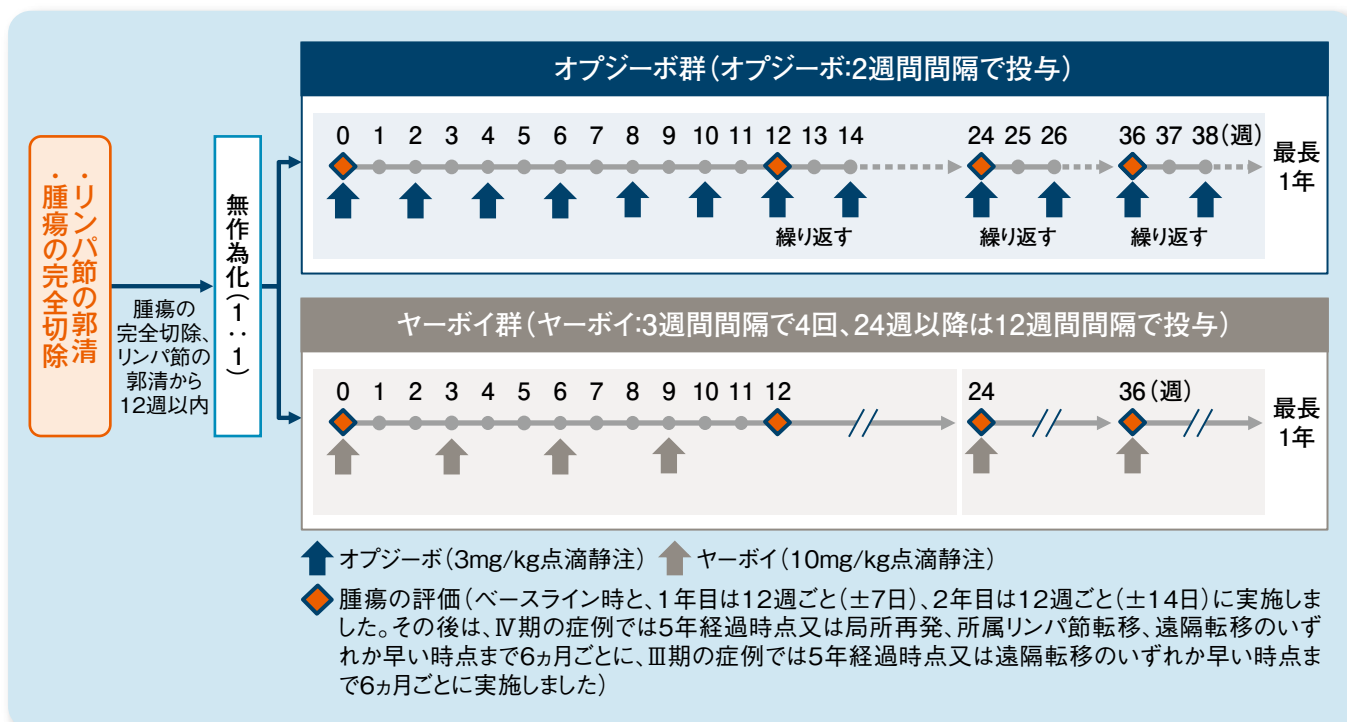
サブグループ解析:RFS及びDMFSの全症例の結果に対して、年齢、性別、人種(日本人を含む)、ベースラインの病期、PD-L1発現状況、悪性黒色腫のサブタイプ、*BRAF*遺伝子変異状況、地域等を層別因子としてサブグループ解析を実施した。

※:追跡調査中のため、本承認時には未報告

11)小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ: 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-21/CA209238)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
12) Weber J. et al.: N. Engl. J. Med., 377: 1824, 2017.

[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。

投与方法



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まで継続することとし、投与期間は最長1年間とした。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋) 〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

患者背景(全症例)

		オプジーボ群 (453例)	ヤーボイ群 (453例)
性別	男性	258(57.0%)	269(59.4%)
	女性	195(43.0%)	184(40.6%)
年齢、歳	中央値(範囲)	56(19~83)	54(18~86)
PS(ECOG)	0	413(91.2%)	405(89.4%)
	1	40(8.8%)	48(10.6%)
病期 ^{*1}	ⅢB期	163(36.0%)	148(32.7%)
	ⅢC期	204(45.0%)	218(48.1%)
	Ⅳ期	82(18.1%)	87(19.2%)
	その他又は報告なし	4(0.8%)	0
病型(サブタイプ)	粘膜型	16(3.5%)	13(2.9%)
	皮膚型	388(85.7%)	378(83.4%)
	末端黒子型	16(3.5%)	17(3.8%)
	その他	33(7.3%)	45(9.9%)
Ⅲ期 ^{*1} における リンパ節転移陽性のタイプ	顕微鏡的転移	125/369 ^{*2} (33.9%)	134/366 ^{*2} (36.6%)
	肉眼的転移	219/369 ^{*2} (59.3%)	214/366 ^{*2} (58.5%)
	報告なし	25/369 ^{*2} (6.8%)	18/366 ^{*2} (4.9%)
Ⅲ期 ^{*1} における潰瘍形成	潰瘍あり	153/369 ^{*2} (41.5%)	135/366 ^{*2} (36.9%)
	潰瘍なし	201/369 ^{*2} (54.5%)	216/366 ^{*2} (59.0%)
	報告なし	15/369 ^{*2} (4.1%)	15/366 ^{*2} (4.1%)
Ⅳ期におけるM分類 ^{*1}	M1a	50/82 ^{*3} (61.0%)	51/87 ^{*3} (58.6%)
	M1b	12/82 ^{*3} (14.6%)	15/87 ^{*3} (17.2%)
	M1c	20/82 ^{*3} (24.4%)	21/87 ^{*3} (24.1%)
腫瘍のPD-L1発現	<5%	275(60.7%)	286(63.1%)
	≥5%	152(33.6%)	154(34.0%)
	評価不能又は報告なし	26(5.7%)	13(2.9%)
BRAF遺伝子変異	変異あり	187(41.3%)	194(42.8%)
	変異なし	197(43.5%)	214(47.2%)
	報告なし	69(15.2%)	45(9.9%)

※1:AJCC病期分類(第7版)

※2:Ⅲ期の症例が対象

※3:Ⅳ期の症例が対象

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈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カ月間までとする。
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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

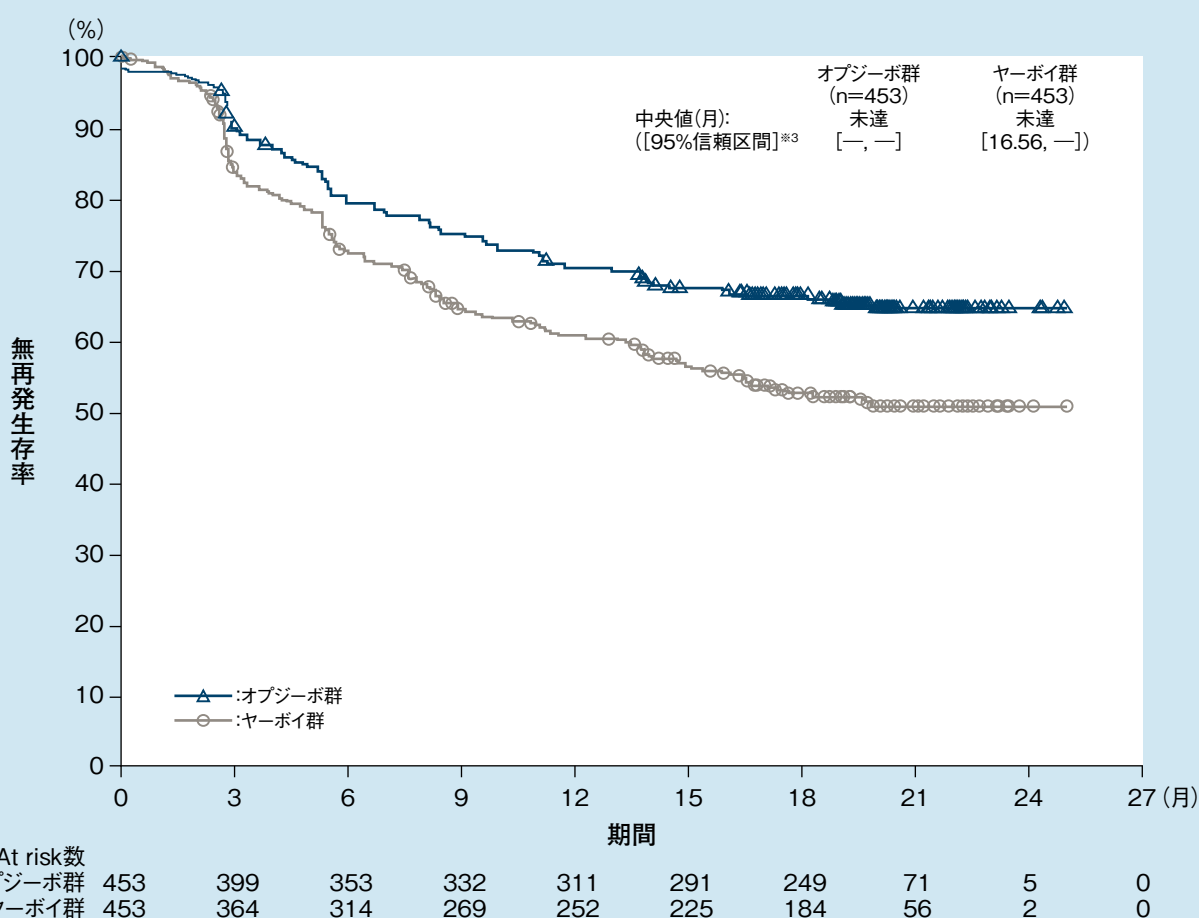
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

有効性¹⁾

●無再発生存期間(RFS)〔主要評価項目〕〔検証的解析結果〕

無再発生存期間(RFS)について、ヤーボイ群に対するオプジーボ群の優越性が検証されました(p<0.0001:有意水準0.0244^{※1)}。RFSは、オプジーボ群、ヤーボイ群ともに中央値に到達しませんでした^{※2)}。無作為化後6ヵ月時点の無再発生存率はオプジーボ群で79.8%(95%信頼区間[75.8, 83.2]^{※3)}、ヤーボイ群で72.6%(95%信頼区間[68.1, 76.5]^{※3)}、12ヵ月時点ではオプジーボ群で70.5%(95%信頼区間[66.1, 74.5]^{※3)}、ヤーボイ群で60.8%(95%信頼区間[56.0, 65.2]^{※3)}、18ヵ月時点ではオプジーボ群で66.4%(95%信頼区間[61.8, 70.6]^{※3)}、ヤーボイ群で52.7%(95%信頼区間[47.8, 57.4]^{※3)}でした。すべての被験者が18ヵ月の追跡調査を完了した時点において、オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.65(97.56%信頼区間[0.51, 0.83]^{※4)}でした。

● RFSのKaplan-Meier曲線(無作為化された全症例、18ヵ月フォローアップ時点)



※1:スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期による層別log-rank検定

※2:すべての被験者が18ヵ月の追跡調査を完了した時点のデータ

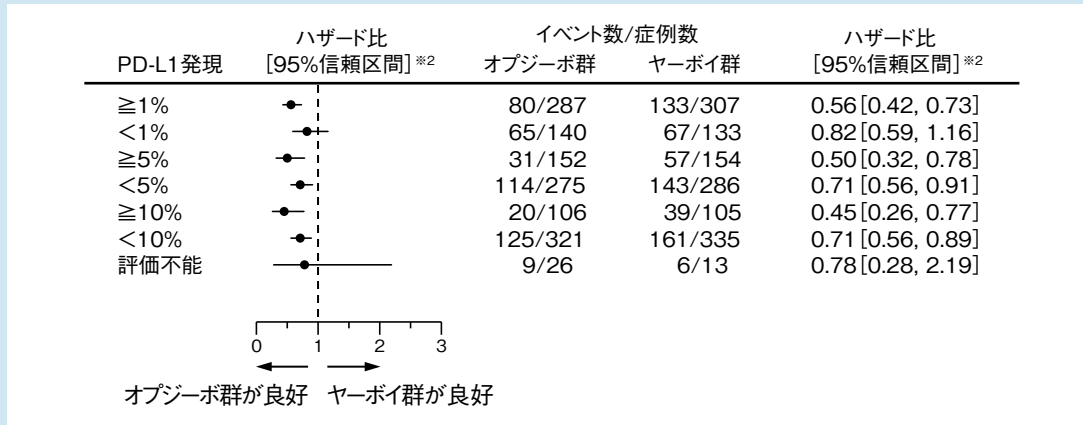
※3:Kaplan-Meier法

※4:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無再発生存期間 (RFS:PD-L1発現状況別)^{※1} [副次的評価項目]・[サブグループ解析]

無再発生存期間 (RFS) について、PD-L1発現 $\geq 1\%$ におけるオブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.56 (95%信頼区間[0.42, 0.73]^{※2})、PD-L1発現 $< 1\%$ では0.82 (95%信頼区間[0.59, 1.16]^{※2})、PD-L1発現 $\geq 5\%$ では0.50 (95%信頼区間[0.32, 0.78]^{※2})、PD-L1発現 $< 5\%$ では0.71 (95%信頼区間[0.56, 0.91]^{※2})でした。

● PD-L1発現状況別の無再発生存期間 (RFS)



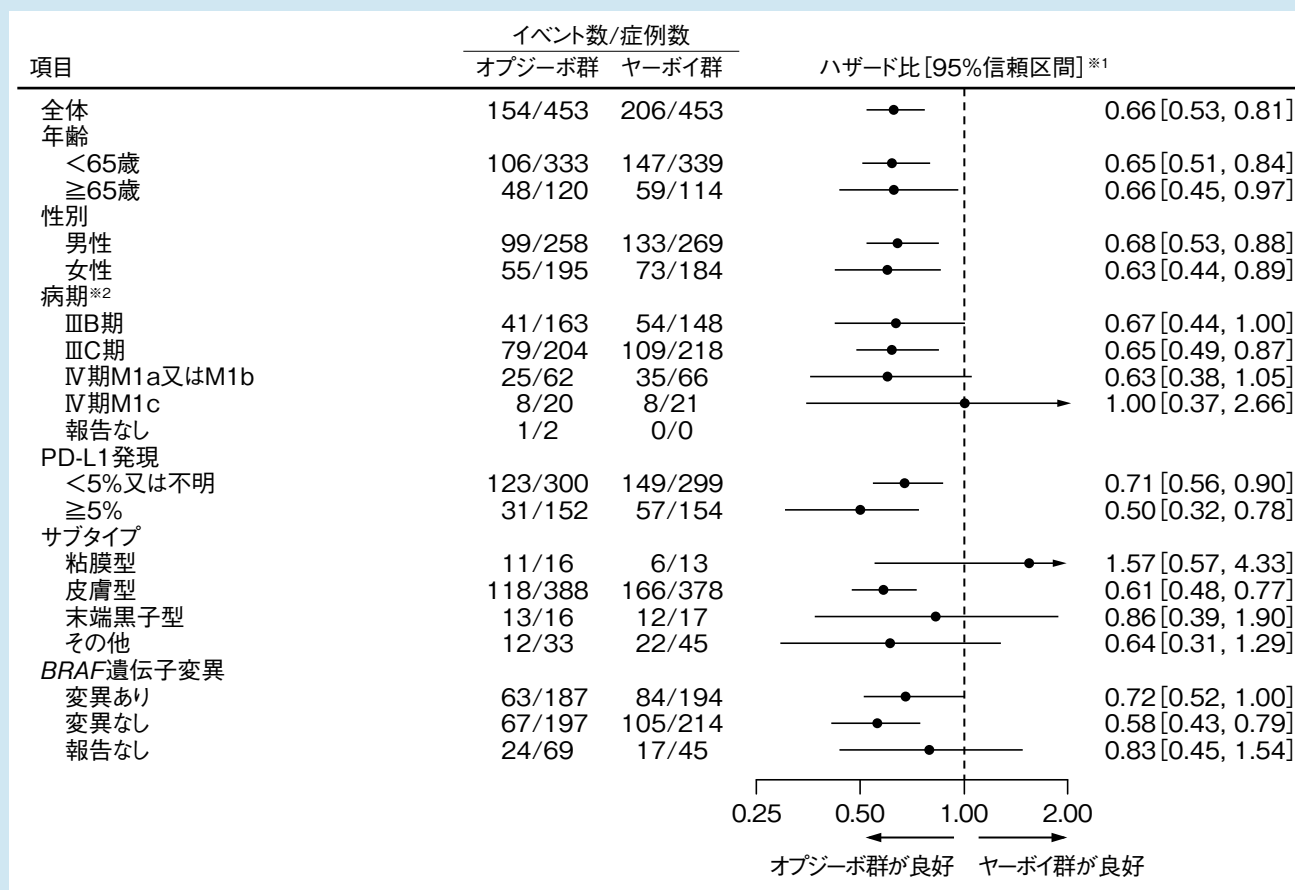
※1:すべての被験者が18カ月の追跡調査を完了した時点のデータ

※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●無再発生存期間(RFS)の層別解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

全症例で無再発生存期間(RFS)についてのサブグループ解析は以下の通りでした。事前に規定したサブグループのうち、粘膜型悪性黒色腫(オプジーボ群16例、ヤーボイ群13例)、Ⅳ期 M1c(オプジーボ群20例、ヤーボイ群21例)のサブグループを除き、オプジーボ群のヤーボイ群に対する非層別化ハザード比は1.0を下回っていました。

●無再発生存期間(RFS)の層別解析



※1:非層別Cox比例ハザードモデル
※2:AJCC病期分類(第7版)

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈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カ月間までとする。
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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

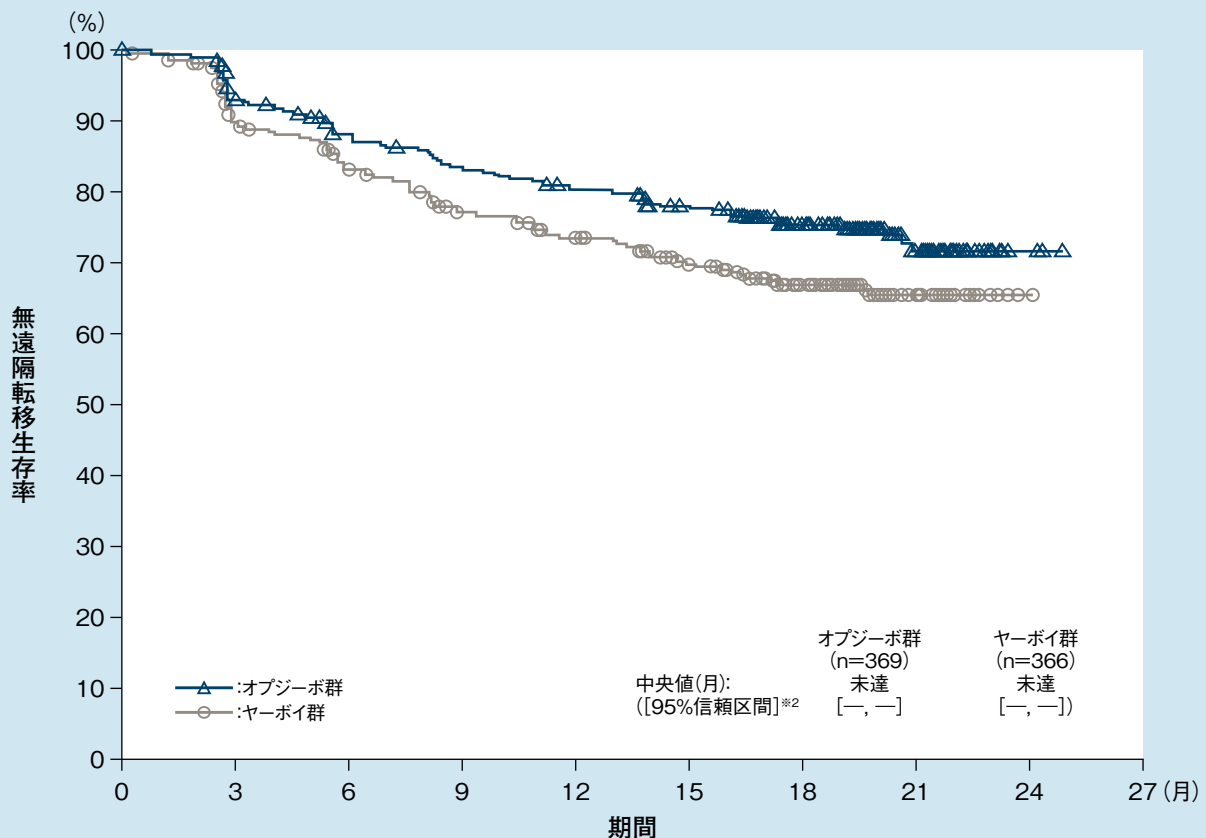
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無遠隔転移生存期間 (DMFS) [探索的評価項目]

無遠隔転移生存期間 (DMFS) は、オブジーボ群、ヤーボイ群ともに中央値に到達しませんでした^{*1}。無作為化後6ヵ月時点の無遠隔転移生存率はオブジーボ群で87.5% (95%信頼区間 [83.7, 90.5]^{*2})、ヤーボイ群で82.9% (95%信頼区間 [78.6, 86.5]^{*2})、12ヵ月時点ではオブジーボ群で80.2% (95%信頼区間 [75.6, 83.9]^{*2})、ヤーボイ群で73.4% (95%信頼区間 [68.4, 77.7]^{*2})、18ヵ月時点ではオブジーボ群で75.1% (95%信頼区間 [70.3, 79.3]^{*2})、ヤーボイ群で66.6% (95%信頼区間 [61.2, 71.3]^{*2}) でした。

オブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.73 (95%信頼区間 [0.55, 0.95]^{*3}、 $p=0.0204$ ^{*4}、名目上のp値) であり、ヤーボイ群と比較してオブジーボ群でDMFSの有意な延長が認められました。

DMFSのKaplan-Meier曲線 (無作為化されたⅢ期症例、18ヵ月フォローアップ時点)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
オブジーボ群	369	335	309	292	280	264	214	62	3	0
ヤーボイ群	366	312	284	254	239	217	176	51	1	0

※1:すべての被験者が18ヵ月の追跡調査を完了した時点のデータ

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時の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:スクリーニング時のPD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定

患者背景 (日本人部分集団)

		オブジーボ群 (18例)	ヤーボイ群 (10例)
性別	男性	11 (61.1%)	3 (30.0%)
	女性	7 (38.9%)	7 (70.0%)
年齢、歳	中央値(範囲)	56.5 (25~83)	43.0 (21~76)
PS (ECOG)	0	17 (94.4%)	10 (100.0%)
	1	1 (5.6%)	0
病期*	ⅢB期	10 (55.6%)	4 (40.0%)
	ⅢC期	8 (44.4%)	5 (50.0%)
	Ⅳ期	0	1 (10.0%)
	その他又は報告なし	0	0
病型(サブタイプ)	粘膜型	2 (11.1%)	1 (10.0%)
	皮膚型	12 (66.7%)	8 (80.0%)
	末端黒子型	3 (16.7%)	1 (10.0%)
	その他	1 (5.6%)	0
Ⅲ期*における リンパ節転移陽性のタイプ	顕微鏡的転移	9 (50.0%)	4 (40.0%)
	肉眼的転移	8 (44.4%)	4 (40.0%)
	報告なし	1 (5.6%)	1 (10.0%)
Ⅳ期におけるM分類*	M1a	0	1 (10.0%)
	M1b	0	0
	M1c	0	0
腫瘍のPD-L1発現	<5%	11 (61.1%)	6 (60.0%)
	≥5%	4 (22.2%)	3 (30.0%)
	評価不能又は報告なし	3 (16.7%)	1 (10.0%)
BRAF遺伝子変異	変異あり	10 (55.6%)	4 (40.0%)
	変異なし	5 (27.8%)	6 (60.0%)
	報告なし	3 (16.7%)	0

※:AJCC病期分類(第7版)

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

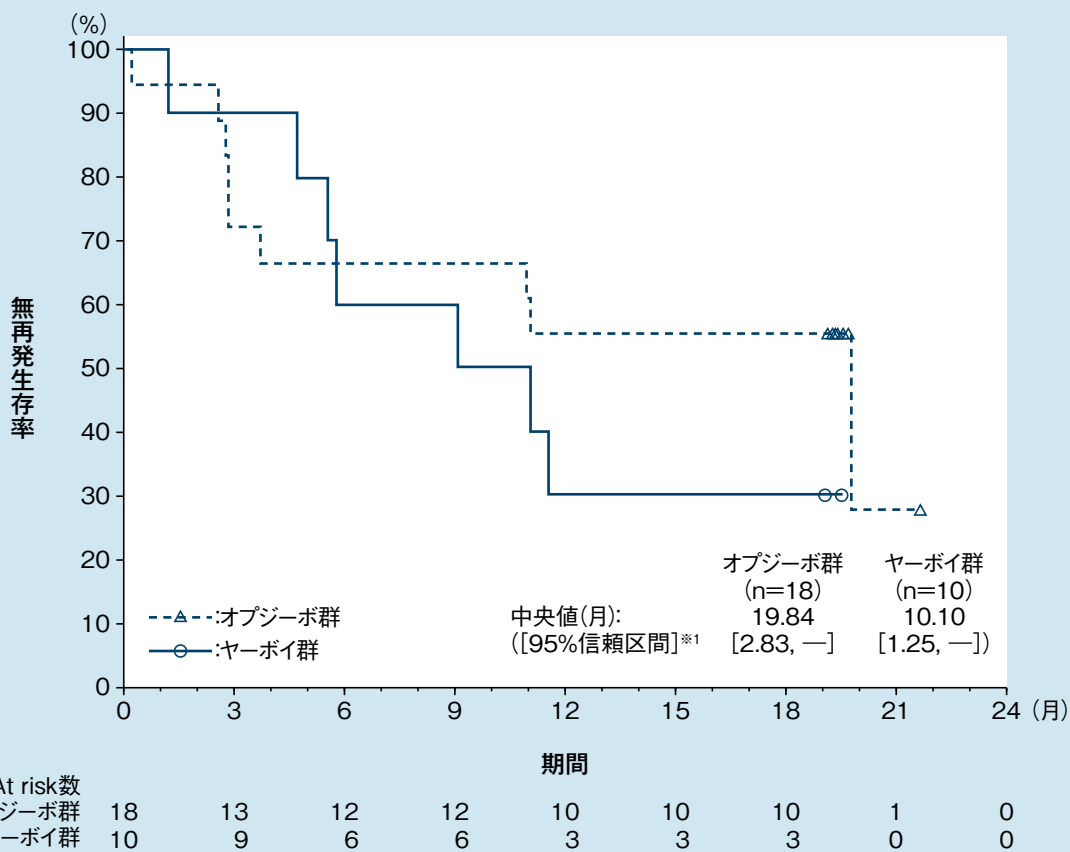
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無再発生存期間 (RFS) [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、無再発生存期間 (RFS) 中央値は、オブジーボ群で19.84ヵ月(95%信頼区間[2.83, -]^{*1})、ヤーボーイ群で10.10ヵ月(95%信頼区間[1.25, -]^{*1})でした。

オブジーボ群のヤーボーイ群に対するハザード比は0.66(95%信頼区間[0.23, 1.92]^{*2})でした。

● RFSのKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

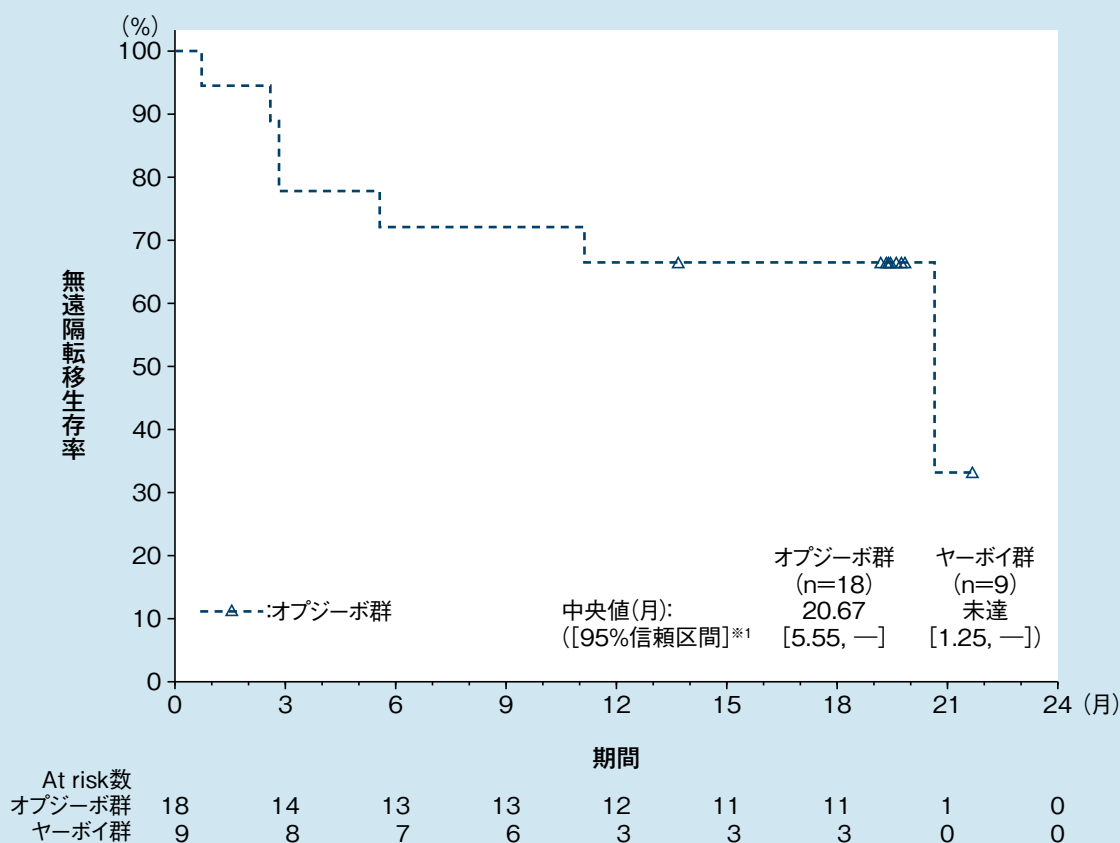
※2:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無遠隔転移生存期間(DMFS)〔探索的評価項目〕・〔サブグループ解析〕

日本人部分集団において、無遠隔転移生存期間(DMFS)中央値は、オプジーボ群で20.67ヵ月(95%信頼区間[5.55, -]※¹)、ヤーボイ群では中央値に到達しませんでした(95%信頼区間[1.25, -]※¹)。

オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.65(95%信頼区間[0.18, 2.32]※²)でした。

● DMFSのKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

安全性(全症例)¹¹⁾

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で85.2%(385/452例)、ヤーボイ群で95.8%(434/453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34.5%(156例)、下痢24.3%(110例)、そう痒症23.2%(105例)、発疹19.9%(90例)、悪心15.0%(68例)、無力症及び関節痛各12.6%(57例)、並びに甲状腺機能低下症10.8%(49例)でした。一方、ヤーボイ群で発現率が10%以上の副作用は、下痢45.9%(208例)、そう痒症33.6%(152例)、疲労32.9%(149例)、発疹29.4%(133例)、悪心20.1%(91例)、頭痛17.4%(79例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14.6%(66例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13.2%(60例)、発熱11.9%(54例)、無力症11.7%(53例)、斑状丘疹状皮疹11.0%(50例)、関節痛10.8%(49例)、下垂体炎10.6%(48例)及び腹痛10.2%(46例)でした。

オプジーボ群で重篤な副作用は5.3%(24例)に認められました。オプジーボ群で発現率が最も高かった重篤な副作用は、下痢及び肺臓炎各0.7%(3例)でした。ヤーボイ群で重篤な副作用は31.1%(141例)に認められ、発現率が3%以上の重篤な副作用は、下痢及び大腸炎各7.1%(32例)、下垂体炎3.1%(14例)でした。

オプジーボ群で投与中止に至った副作用は7.7%(35例)に認められました。オプジーボ群で発現率が最も高かった投与中止に至った副作用は、下痢1.5%(7例)でした。ヤーボイ群で投与中止に至った副作用は41.7%(189例)に認められました。発現率が3%以上の投与中止に至った副作用は、下痢9.9%(45例)、大腸炎8.2%(37例)、下垂体炎4.2%(19例)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.3%(15例)でした。

本試験において、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内の死亡は、いずれの投与群においても認められませんでした。最終投与後31日以降100日以内に認められた死亡は、オプジーボ群で0.7%(3例:すべて病勢進行による死亡)、ヤーボイ群で0.4%(2例:病勢進行及びその他の理由による死亡)であり、これらにはいずれも治験薬との因果関係は認められませんでした。なお、最終投与後100日以降でヤーボイ群に2例の死亡例が認められました。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オブジーボ群 452例			ヤーボイ群 453例		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
皮膚および皮下組織障害	228(50.4)	5(1.1)		285(62.9)	27(6.0)	
そう痒症	105(23.2)			152(33.6)	5(1.1)	
発疹	90(19.9)	5(1.1)		133(29.4)	14(3.1)	
斑状丘疹状皮膚疹	24(5.3)			50(11.0)	9(2.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	224(49.6)	5(1.1)		245(54.1)	12(2.6)	
疲労	156(34.5)	2(0.4)		149(32.9)	4(0.9)	
無力症	57(12.6)	1(0.2)		53(11.7)	4(0.9)	
発熱	7(1.5)			54(11.9)	2(0.4)	
胃腸障害	181(40.0)	12(2.7)		276(60.9)	81(17.9)	
下痢	110(24.3)	7(1.5)		208(45.9)	43(9.5)	
悪心	68(15.0)	1(0.2)		91(20.1)		
腹痛	29(6.4)			46(10.2)	1(0.2)	
口内乾燥	24(5.3)			14(3.1)		
嘔吐	12(2.7)	1(0.2)		44(9.7)	2(0.4)	
大腸炎	9(2.0)	3(0.7)		45(9.9)	34(7.5)	
筋骨格系および結合組織障害	94(20.8)	3(0.7)		94(20.8)	6(1.3)	
関節痛	57(12.6)	1(0.2)		49(10.8)	2(0.4)	
筋肉痛	35(7.7)	1(0.2)		19(4.2)	1(0.2)	
臨床検査	92(20.4)	31(6.9)		129(28.5)	59(13.0)	
リパーゼ増加	30(6.6)	19(4.2)		26(5.7)	16(3.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(6.2)	5(1.1)		66(14.6)	26(5.7)	
アミラーゼ増加	25(5.5)	9(2.0)		14(3.1)	5(1.1)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25(5.5)	2(0.4)		60(13.2)	19(4.2)	
内分泌障害	88(19.5)	5(1.1)		92(20.3)	19(4.2)	
甲状腺機能低下症	49(10.8)	1(0.2)		31(6.8)	2(0.4)	
甲状腺機能亢進症	36(8.0)	1(0.2)		18(4.0)	1(0.2)	
下垂体炎	7(1.5)	2(0.4)		48(10.6)	11(2.4)	
神経系障害	83(18.4)	2(0.4)		128(28.3)	9(2.0)	
頭痛	44(9.7)	1(0.2)		79(17.4)	7(1.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44(9.7)	3(0.7)		61(13.5)	5(1.1)	
呼吸困難	15(3.3)	2(0.4)		24(5.3)		
代謝および栄養障害	35(7.7)	2(0.4)		63(13.9)	10(2.2)	
食欲減退	18(4.0)			39(8.6)	1(0.2)	

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

安全性 (日本人部分集団)¹¹⁾

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で61.1% (11/18例)、ヤーボイ群で100.0% (10/10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22.2% (4例)、下痢16.7% (3例)、湿疹、アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各11.1% (2例)でした。ヤーボイ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各60.0% (6例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加50.0% (5例)、下痢40.0% (4例)、そう痒症30.0% (3例)、脱毛症、筋肉痛、疲労、発熱、血中甲状腺刺激ホルモン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、下垂体炎、味覚異常及び肝機能異常が各20.0% (2例)、紅斑、軟便、悪心、咽頭炎、副鼻腔気管支炎、関節痛、倦怠感、心電図異常、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、甲状腺炎、頭痛、貧血、不眠症及び不規則月経が各10.0% (1例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群で5.6% (1例:下痢)に認められました。ヤーボイ群で重篤な副作用は60.0% (6例)に認められ、肝機能異常20.0% (2例)、下痢、副腎機能不全、下垂体炎、発熱、副鼻腔気管支炎及び心電図異常各10.0% (1例)でした。

投与中止に至った副作用は、本試験においてオプジーボ群では認められず、ヤーボイ群では30.0% (3例)に認められ、下垂体炎20.0% (2例)、並びに副腎機能不全及び肝機能異常が各10.0% (1例)でした。

本試験において、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内、及び最終投与後31日以降100日以内に死亡に至った副作用はいずれの投与群においても認められませんでした。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果 (一部抜粋) は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量 (一部抜粋) は「通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1回3mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用すること」である。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)
〈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か月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(日本人部分集団)

副作用項目	オプジーボ群 18例			ヤーボイ群 10例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害	9 (50.0%)			7 (70.0%)		
発疹	4 (22.2%)			6 (60.0%)		
湿疹	2 (11.1%)					
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.6%)					
白斑	1 (5.6%)					
白斑症	1 (5.6%)					
そう痒症	1 (5.6%)			3 (30.0%)		
紫斑	1 (5.6%)					
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6%)					
皮膚硬結	1 (5.6%)					
蕁麻疹	1 (5.6%)					
尋常性白斑	1 (5.6%)					
脱毛症				2 (20.0%)		
紅斑				1 (10.0%)		
胃腸障害	4 (22.2%)			5 (50.0%)		
下痢	3 (16.7%)			4 (40.0%)		
口内乾燥	1 (5.6%)					
腸炎	1 (5.6%)					
軟便				1 (10.0%)		
悪心				1 (10.0%)		
感染症および寄生虫症				1 (10.0%)		
咽頭炎				1 (10.0%)		
副鼻腔気管支炎				1 (10.0%)		
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1%)			2 (20.0%)		
関節炎	1 (5.6%)					
筋肉痛	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
関節痛				1 (10.0%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)					
過換気	1 (5.6%)					
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.1%)			5 (50.0%)		
疲労	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
発熱	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
倦怠感				1 (10.0%)		
臨床検査	4 (22.2%)			6 (60.0%)	1 (10.0%)	
アミラーゼ増加	2 (11.1%)					
血中クレアチニン増加	1 (5.6%)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
リパーゼ増加	1 (5.6%)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				6 (60.0%)	1 (10.0%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				5 (50.0%)		
心電図異常				1 (10.0%)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				2 (20.0%)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)					
注入に伴う反応	1 (5.6%)					
内分泌障害	2 (11.1%)			4 (40.0%)	1 (10.0%)	
甲状腺機能亢進症	2 (11.1%)			1 (10.0%)		

副作用項目	オープンボ群 18例			ヤーボイ群 10例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺機能低下症	1 (5.6%)			1 (10.0%)		
副腎機能不全				1 (10.0%)	1 (10.0%)	
下垂体炎				2 (20.0%)	1 (10.0%)	
甲状腺炎				1 (10.0%)		
神経系障害	2 (11.1%)			2 (20.0%)		
知覚過敏	1 (5.6%)					
記憶障害	1 (5.6%)					
味覚異常				2 (20.0%)		
頭痛				1 (10.0%)		
血液およびリンパ系障害				1 (10.0%)		
貧血				1 (10.0%)		
肝胆道系障害				2 (20.0%)	2 (20.0%)	
肝機能異常				2 (20.0%)	2 (20.0%)	
精神障害				1 (10.0%)		
不眠症				1 (10.0%)		
生殖系および乳房障害				1 (10.0%)		
不規則月経				1 (10.0%)		

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

海外第Ⅲ相試験(CA20976K試験)(海外データ)¹³⁾

目的 完全切除後のIIB/C期の悪性黒色腫を対象として、オブ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。

試験デザイン 多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相比較試験[優越性試験]

対象 完全切除後のIIB/C期の悪性黒色腫患者 790例(オブジーボ群:526例、プラセボ群:264例)

投与方法^{※1} 治療期(二重盲検期):オブジーボ480mg又はプラセボを4週間間隔で点滴静注した。
(再発、許容できない毒性、同意撤回又は治験薬の初回投与から最長12ヵ月まで)
非盲検期:オブジーボの用法及び用量は治療期に準じた。
[進行、許容できない毒性、同意撤回若しくは治療期の初回投与から最長12ヵ月(切除可能な場合)又は最長24ヵ月まで(切除不能/転移性の場合)]

評価項目 **有効性** 主要評価項目:無再発生存期間(RFS)^{※2}(検証的解析項目)
副次的評価項目:全生存期間(OS)、無遠隔転移生存期間(DMFS)^{※2}等
探索的評価項目:QoL(EORTC QLQ-C30)等

安全性 有害事象等

※1:組入れ基準は12歳以上であり、体重40kg未満の12歳以上の症例にはオブジーボ6mg/kg(最大240mg)又はプラセボを4週間間隔で点滴静注するとしたが、18歳未満の症例は登録されなかった。

※2:実施医療機関の医師判定

解析計画 **有効性** 主要評価項目:無再発生存期間(RFS)

オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性検定を行った。

解析に用いる有意水準 α は、実際のイベント数に基づきLan-DeMets法の α 消費関数(O'Brien-Fleming型)を用いて調整した。中間解析時(2022年6月28日データカットオフ)の有意水準は0.033であった。

登録時のAJCC病期分類(第8版:T3b、T4a、T4b)を層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて解析した。オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比とその96.7%信頼区間は投与群を単一の共変量とし、上記を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier曲線、中央値とその95%信頼区間、6、12ヵ月時点のRFS率はKaplan-Meier法を用いて推定し、RFS率の95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて算出した。

なお、RFSの最終解析は約154件のRFSイベントが集積された時点で実施することとした。

副次的評価項目:無遠隔転移生存期間(DMFS)

多重性は調整せず記述的解析とした。登録時のAJCC病期分類(第8版:T3b、T4a、T4b)を層別因子とした層別log-rank検定(両側)を用いて解析した。ハザード比とその95%信頼区間は投与群を単一の共変量とし、上記を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。Kaplan-Meier曲線、中央値とその95%信頼区間、6、12ヵ月時点のDMFS率はKaplan-Meier法を用いて推定し、DMFS率の95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて算出した。

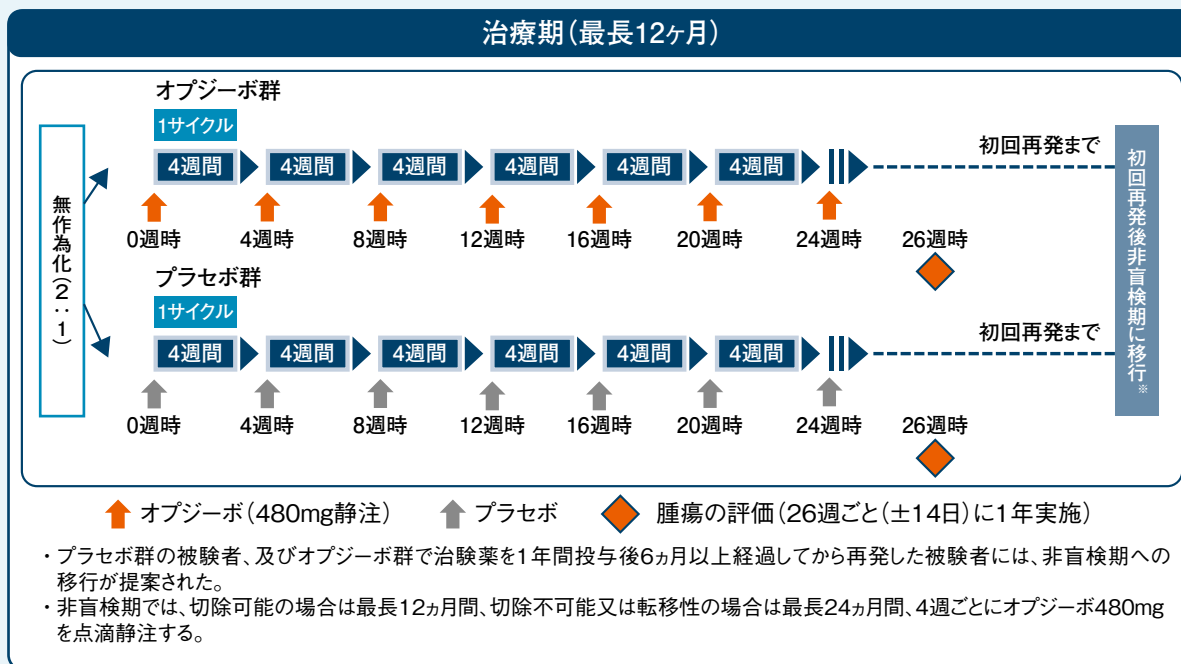
探索的評価項目:QoL(EORTC QLQ-C30)

EORTC QLQ-C30によりベースライン時及び各評価時点で集計し、ベースラインからの平均変化量(平均値±標準誤差)を算出した。

サブグループ解析:RFS及びDMFSの全症例の結果に対して、年齢、性別、病期、T分類(AJCC第8版)等を層別因子としてサブグループ解析を実施した。ハザード比と95%信頼区間は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算出した。

13)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA20976K)試験成績(社内資料)電子添文改訂時評価資料

投与方法



治療期における治験薬の投与は、再発、許容できない毒性、同意撤回又は治験薬の初回投与から最長12ヵ月まで継続した。
※:非盲検期のデータは電子添文改訂時評価資料に含まれなかった。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.7 小児等〈悪性黒色腫〉小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

患者背景

		オブジーボ群 (526例)	プラセボ群 (264例)
性別	男性	322(61.2%)	161(61.0%)
	女性	204(38.8%)	103(39.0%)
年齢	中央値(範囲)、歳	62.0(21~87)	61.0(19~92)
	<65歳	305(58.0%)	155(58.7%)
	≥65歳	221(42.0%)	109(41.3%)
PS(ECOG)	0	495(94.1%)	245(92.8%)
	1	31(5.9%)	19(7.2%)
病期	II B期	316(60.1%)	163 ^{*1} (61.7%)
	II C期	210(39.9%)	101(38.3%)
病型 (サブタイプ)	表在拡大型	151(28.7%)	82(31.1%)
	結節型	266(50.6%)	133(50.4%)
	悪性黒子型	13(2.5%)	3(1.1%)
	末端黒子型	28(5.3%)	15(5.7%)
	Desmoplastic Melanoma	21(4.0%)	8(3.0%)
	その他	44(8.4%)	22(8.3%)
	未報告	3(0.6%)	1(0.4%)
T分類 (AJCC第8版)	T3b	204(38.8%)	104(39.4%)
	T4a	112(21.3%)	58(22.0%)
	T4b	210(39.9%)	102(38.6%)

※1:誤ってII B期に分類されたII C期症例が1例含まれる

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

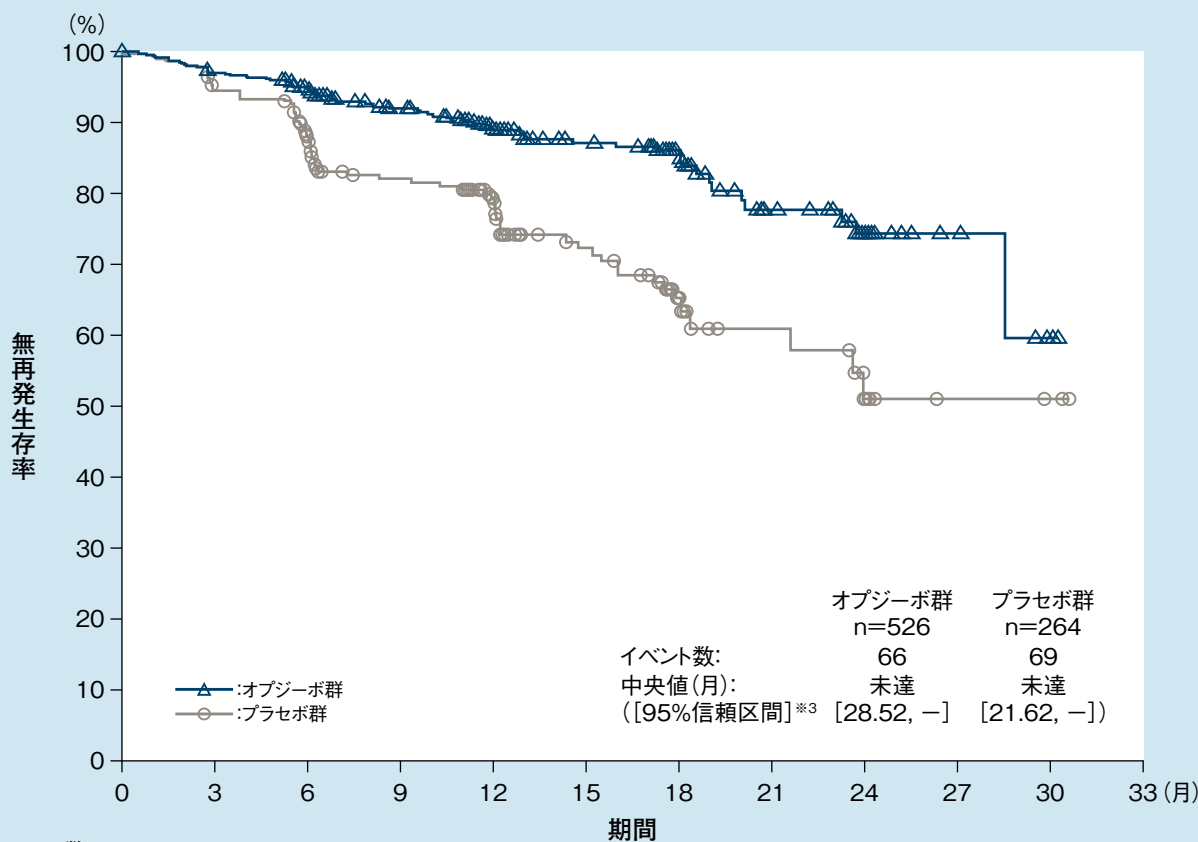
9.7 小児等(悪性黒色腫)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

有効性

●無再発生存期間(RFS)〔主要評価項目〕〔検証的解析結果〕

中間解析における無再発生存期間(RFS) (実施医療機関の医師判定)について、オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.42 (96.7%信頼区間[0.29, 0.61]^{※1}、 $p < 0.0001$ ^{※2};有意水準0.033)であり、オプジーボ群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。RFSは、オプジーボ群、プラセボ群ともに中央値に到達しませんでした。6ヵ月時点の無再発生存率はオプジーボ群で95.1%^{※3} (95%信頼区間[92.8, 96.6]^{※4})、プラセボ群で88.1%^{※3} (95%信頼区間[83.4, 91.5]^{※4})、12ヵ月時点ではそれぞれ89.0%^{※3} (95%信頼区間[85.6, 91.6]^{※4})、79.4%^{※3} (95%信頼区間[73.5, 84.1]^{※4})でした。

● RFSのKaplan-Meier曲線 (全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
オプジーボ群	526	492	444	364	261	185	116	54	19	6	2	0
プラセボ群	264	243	205	161	119	77	40	20	11	3	2	0

(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

※1:投与群を共変量とし、登録時のAJCC病期分類(第8版:T3b、T4a、T4b)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※2:登録時のAJCC病期分類(第8版:T3b、T4a、T4b)を層別因子としたlog-rank検定(両側)

※3:Kaplan-Meier法

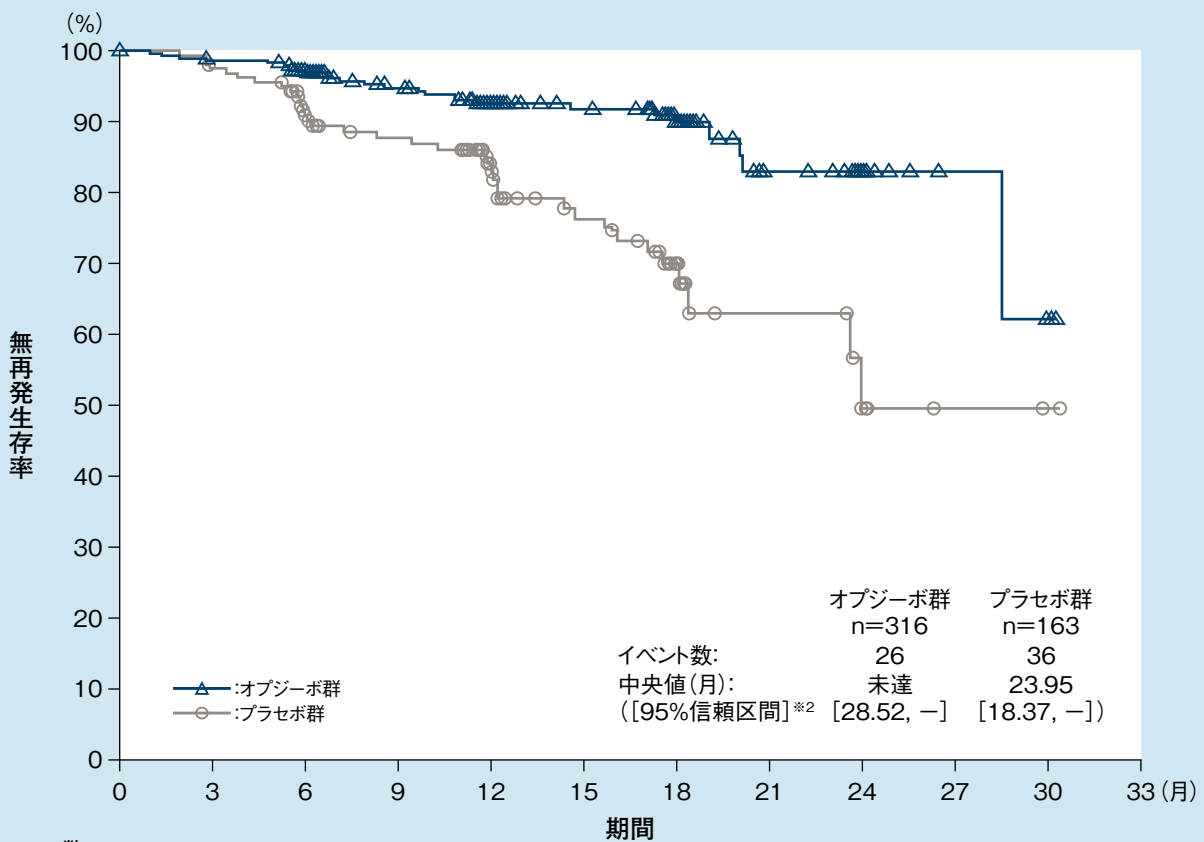
※4:Greenwoodの公式

●無再発生存期間 (RFS:病期別) [主要評価項目・サブグループ解析]

無再発生存期間 (RFS) (実施医療機関の医師判定) について、IIb期症例におけるオブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.34 (95%信頼区間 [0.20, 0.56])^{※1}でした。RFS中央値は、オブジーボ群で未達 (95%信頼区間 [28.52, -])^{※2}、プラセボ群で23.95ヵ月 (95%信頼区間 [18.37, -])^{※2}でした。6ヵ月時点の無再発生存率はオブジーボ群で97.3%^{※2} (95%信頼区間 [94.7, 98.7])^{※3}、プラセボ群で90.9%^{※2} (95%信頼区間 [85.1, 94.5])^{※3}、12ヵ月時点ではそれぞれ92.6%^{※2} (95%信頼区間 [88.6, 95.2])^{※3}、84.1%^{※2} (95%信頼区間 [76.8, 89.3])^{※3}でした。IIc期症例におけるオブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.51 (95%信頼区間 [0.32, 0.81])^{※1}でした。RFS中央値は、オブジーボ群で未達 (95%信頼区間 [23.66, -])^{※2}、プラセボ群で未達 (95%信頼区間 [16.03, -])^{※2}でした。6ヵ月時点の無再発生存率はオブジーボ群で91.8%^{※2} (95%信頼区間 [87.1, 94.8])^{※3}、プラセボ群で83.5%^{※2} (95%信頼区間 [74.4, 89.5])^{※3}、12ヵ月時点ではそれぞれ83.8%^{※2} (95%信頼区間 [77.5, 88.4])^{※3}、72.0%^{※2} (95%信頼区間 [61.6, 80.0])^{※3}でした。

臨床成績
悪性黒色腫

● RFSのKaplan-Meier曲線 (IIb期症例)

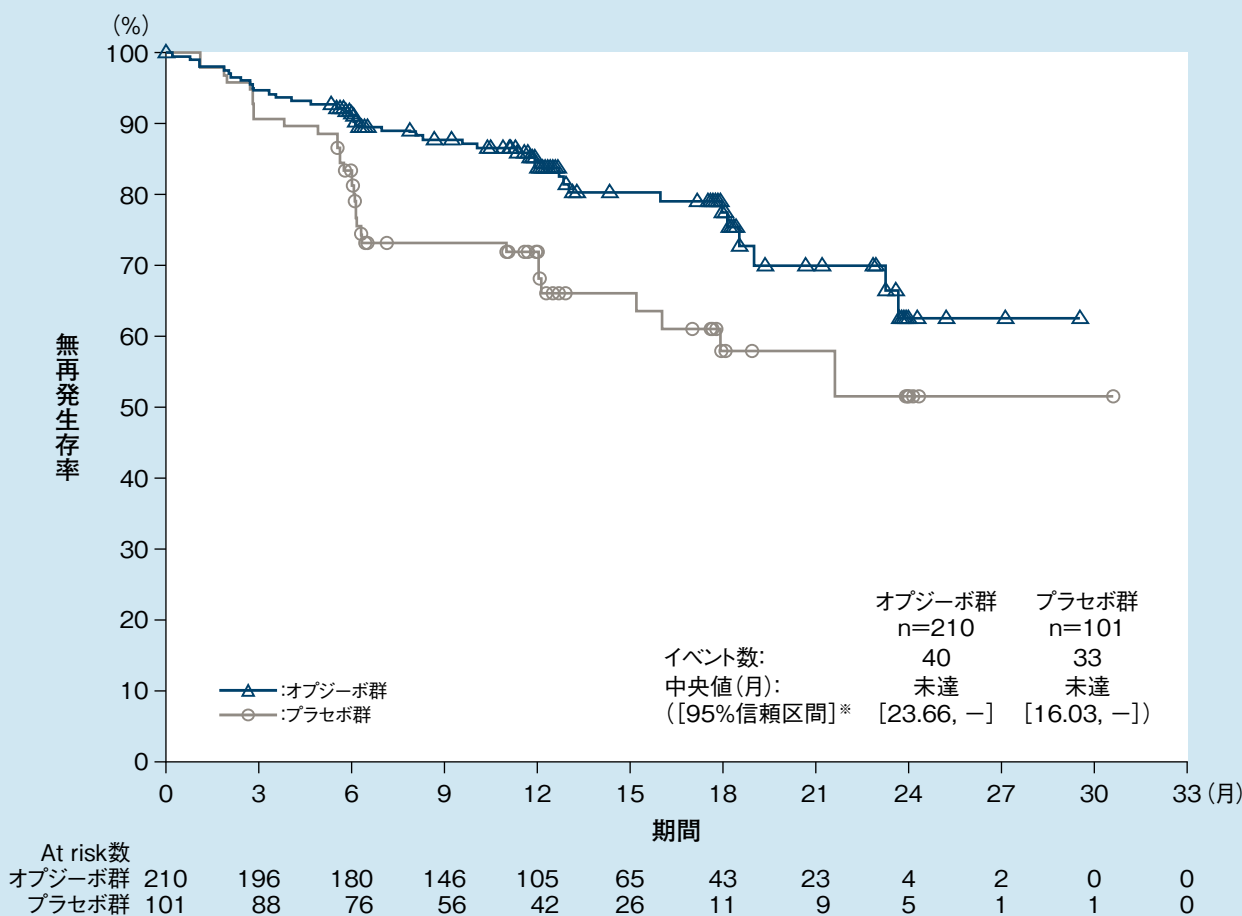


At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
オブジーボ群	316	296	264	218	156	120	73	31	15	4	2	0
プラセボ群	163	155	129	105	77	51	29	11	6	2	1	0

(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

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

RFSのKaplan-Meier曲線 (II期症例)



(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

※:Kaplan-Meier法

臨床成績
悪性黒色腫

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

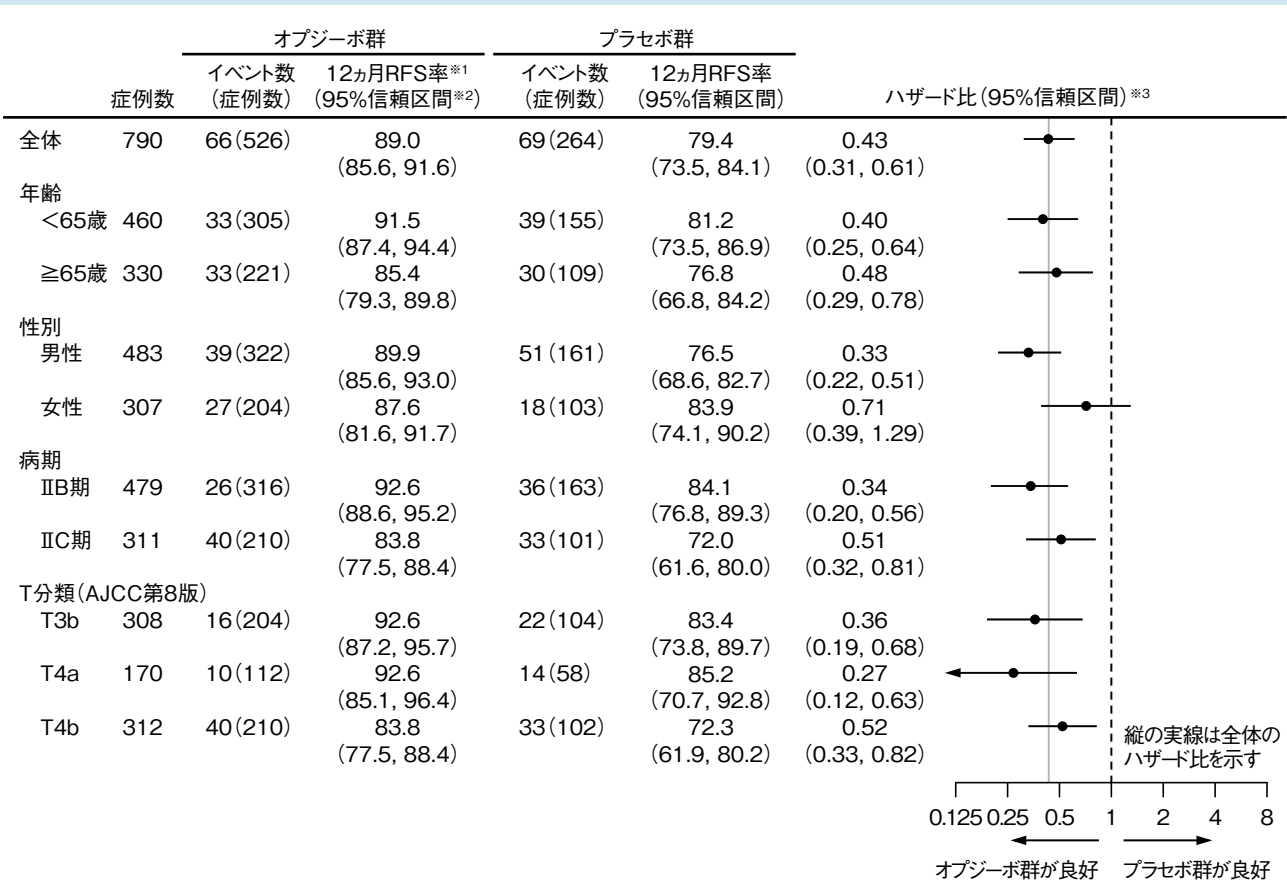
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.7 小児等(悪性黒色腫)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

●無再発生存期間 (RFS) の層別解析 [主要評価項目・サブグループ解析]

中間解析における無再発生存期間 (RFS) (実施医療機関の医師判定) についてのサブグループ解析は以下の通りでした。

●無再発生存期間 (RFS) の層別解析



(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

- ※1:Kaplan-Meier法
- ※2:Greenwoodの公式
- ※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)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

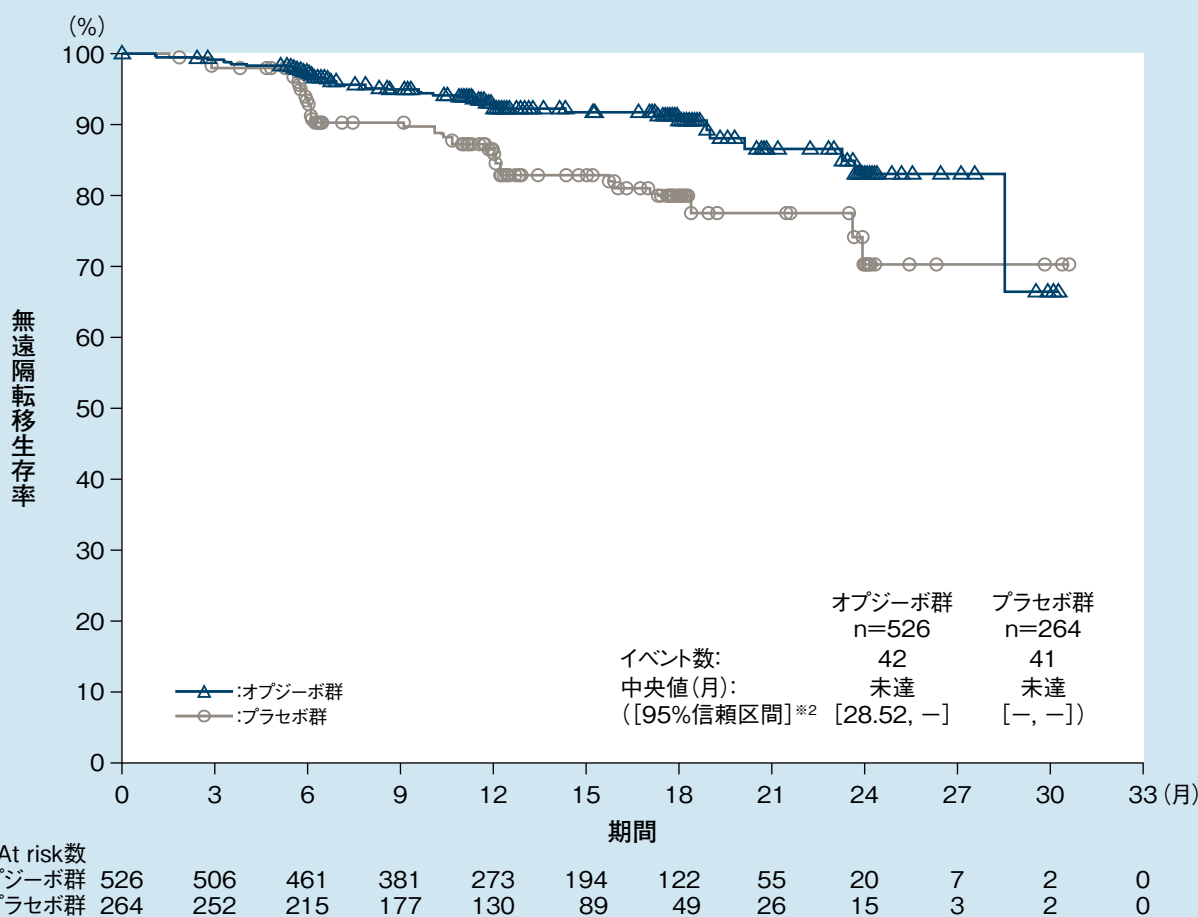
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)

9.7 小児等 (悪性黒色腫) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

●無遠隔転移生存期間(DMFS)〔副次的評価項目〕

中間解析における無遠隔転移生存期間(DMFS)(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ハザード比は0.47(95%信頼区間[0.30, 0.72]^{※1})でした。DMFSは、オブジーボ群、プラセボ群ともに中央値に到達しませんでした。6カ月時点の無遠隔転移生存率はオブジーボ群で97.6%^{※2}(95%信頼区間[95.9, 98.6]^{※3})、プラセボ群で93.5%^{※2}(95%信頼区間[89.7, 96.0]^{※3})、12カ月時点ではそれぞれ92.3%^{※2}(95%信頼区間[89.3, 94.5]^{※3})、86.7%^{※2}(95%信頼区間[81.4, 90.5]^{※3})でした。

DMFSのKaplan-Meier曲線(全症例)



(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

※1:投与群を共変量とし、登録時のAJCC病期分類(第8版:T3b、T4a、T4b)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※2:Kaplan-Meier法

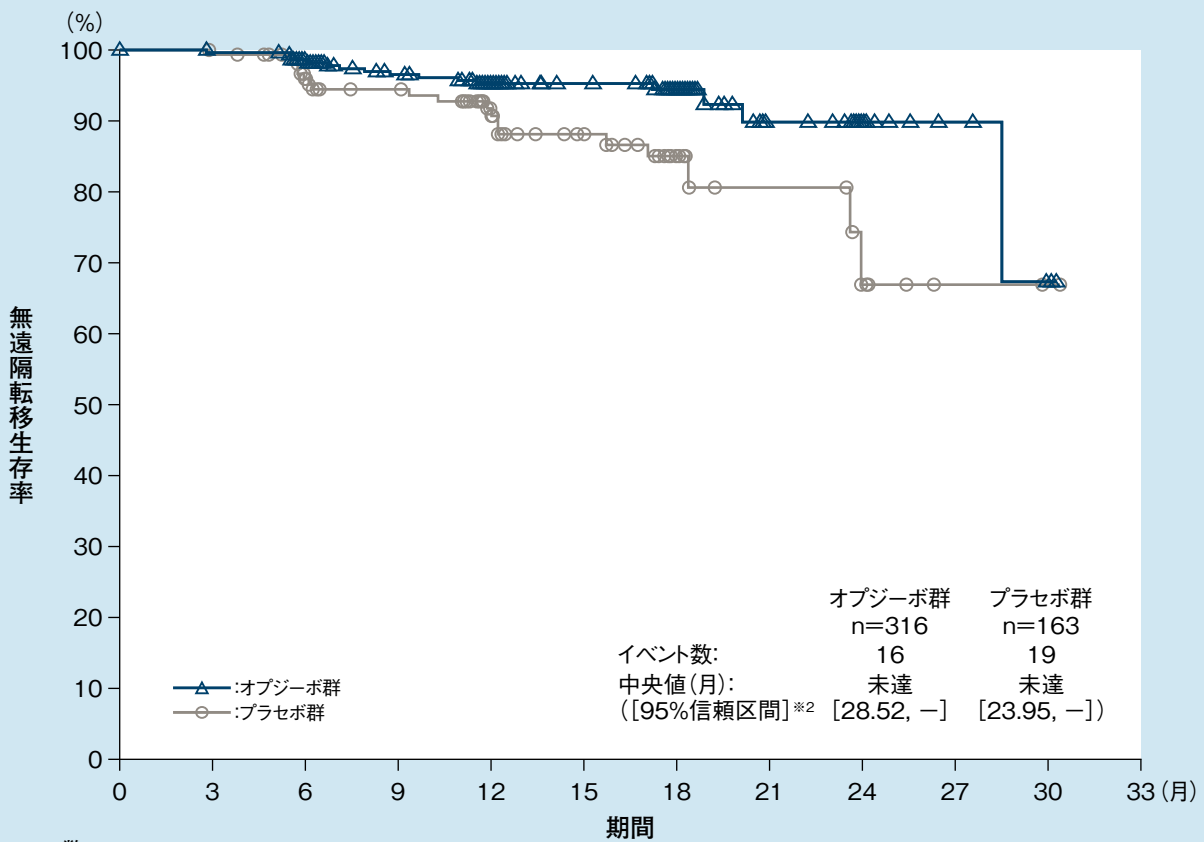
※3:Greenwoodの公式

●無遠隔転移生存期間 (DMFS:病期別) [副次的評価項目・サブグループ解析]

無遠隔転移生存期間 (DMFS) (実施医療機関の医師判定) について、ⅡB期症例におけるオブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.40 (95%信頼区間 [0.21, 0.78])^{※1}でした。DMFSは、オブジーボ群、プラセボ群ともに中央値に到達しませんでした。6か月時点の無遠隔転移生存率はオブジーボ群で98.7%^{※2} (95%信頼区間 [96.5, 99.5]^{※3})、プラセボ群で96.0%^{※2} (95%信頼区間 [91.2, 98.2]^{※3})、12か月時点ではそれぞれ95.3%^{※2} (95%信頼区間 [91.9, 97.3]^{※3})、91.8%^{※2} (95%信頼区間 [85.5, 95.4]^{※3})でした。

ⅡC期症例におけるオブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.52 (95%信頼区間 [0.30, 0.93])^{※1}でした。DMFSは、オブジーボ群、プラセボ群ともに中央値に到達しませんでした。6か月時点の無遠隔転移生存率はオブジーボ群で96.1%^{※2} (95%信頼区間 [92.4, 98.0]^{※3})、プラセボ群で89.6%^{※2} (95%信頼区間 [81.6, 94.3]^{※3})、12か月時点ではそれぞれ87.9%^{※2} (95%信頼区間 [81.9, 92.0]^{※3})、78.7%^{※2} (95%信頼区間 [68.6, 85.9]^{※3})でした。

DMFSのKaplan-Meier曲線 (ⅡB期症例)

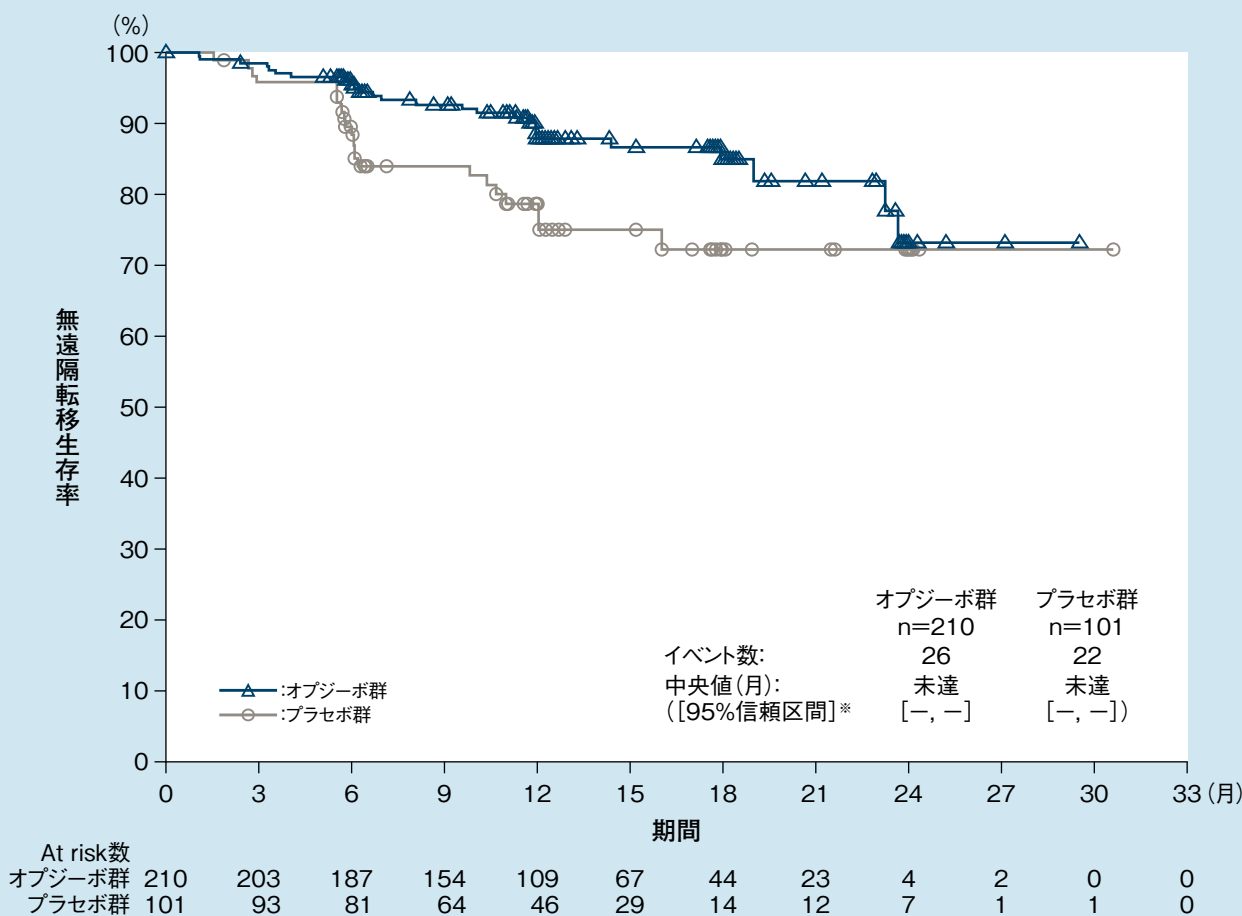


At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
オブジーボ群	316	303	274	227	164	127	78	32	16	5	2	0
プラセボ群	163	159	134	113	84	60	35	14	8	2	1	0

(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

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

DMFSのKaplan-Meier曲線 (IIC期症例)



(中間解析 データカットオフ:2022年6月28日)

※:Kaplan-Meier法

臨床成績
悪性黒色腫

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

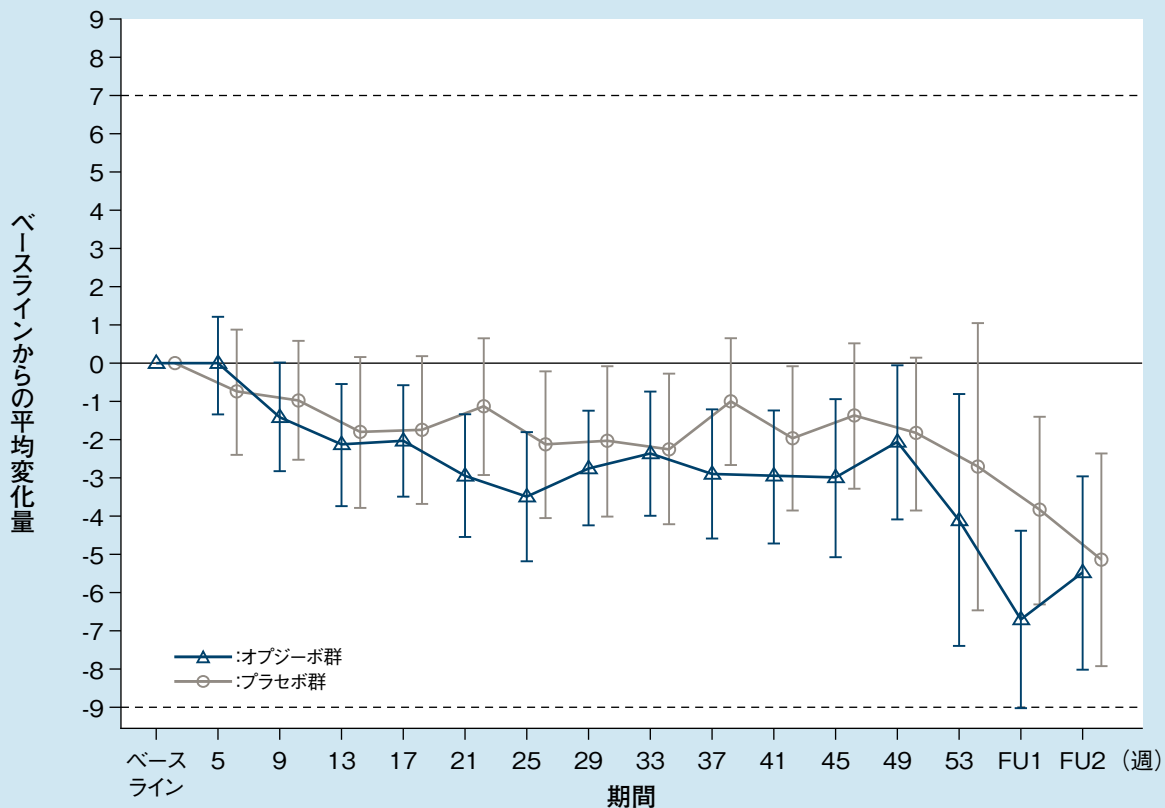
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.7 小児等(悪性黒色腫)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

●QoL (EORTC QLQ-C30) [探索的評価項目]

EORTC QLQ-C30評価においてベースラインからの変化は以下の通りでした。

● EORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの平均変化量(全体的なQoL)



症例数	ベースライン	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49	53	FU1	FU2
Opzveo群	511	460	447	431	422	402	392	376	353	345	331	302	260	96	374	281
プラセボ群	253	238	238	237	232	222	221	206	205	203	189	177	155	62	170	132

平均値±標準誤差

破線は、EORTC QLQ-C30(全体的なQoL)におけるMID (Minimally Important Difference; QoL評価において臨床的に意味があると見なされる最小の差)を示す

(中間解析 データカットオフ: 2022年6月28日)

FU1 (Follow-up Visit 1)は最終投与から30日後(±7日後)に、最終投与から37日以上経過している場合は投与中止日に実施した。FU2 (Follow-up Visit 2)は、最終投与から約100日後(±7日後)に実施した。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈悪性黒色腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意(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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.7 小児等(悪性黒色腫)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で82.6% (433/524例)、プラセボ群で53.8% (142/264例)に認められました。

主な副作用(10%以上)は、オプジーボ群では疲労20.2% (106例)、そう痒症18.5% (97例)、下痢15.3% (80例)、発疹10.9% (57例)、関節痛及び甲状腺機能低下症各10.3% (54例)、プラセボ群では疲労20.1% (53例)でした。

重篤な副作用は、オプジーボ群で4.8% (25例)に認められ、そのうち2例以上に認められた重篤な副作用は、大腸炎、下痢、副腎機能不全、心筋炎各0.4% (2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群で14.7% (77例)に認められ、そのうち4例以上に認められた投与中止に至った副作用は、関節痛1.7% (9例)、下痢1.1% (6例)、大腸炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、発疹各1.0% (5例)、副腎機能不全、筋肉痛各0.8% (4例)でした。

本試験において、オプジーボ群に治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に死亡に至った副作用は認められませんでした。なお、最終投与の123日後に死亡に至った副作用がオプジーボ群で1例(心不全及び急性腎不全)認められました。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ群 524例			プラセボ群 264例		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
皮膚および皮下組織障害	194(37.0%)	8(1.5%)		49(18.6%)		
そう痒症	97(18.5%)	1(0.2%)		25(9.5%)		
発疹	57(10.9%)	4(0.8%)		18(6.8%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	160(30.5%)			75(28.4%)	1(0.4%)	
疲労	106(20.2%)			53(20.1%)	1(0.4%)	
無力症	38(7.3%)			18(6.8%)		
胃腸障害	158(30.2%)	8(1.5%)		50(18.9%)		
下痢	80(15.3%)	4(0.8%)		25(9.5%)		
悪心	39(7.4%)			7(2.7%)		
口内乾燥	36(6.9%)			7(2.7%)		
臨床検査	113(21.6%)	20(3.8%)		43(16.3%)	4(1.5%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33(6.3%)	4(0.8%)		13(4.9%)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(5.7%)	6(1.1%)		6(2.3%)	1(0.4%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30(5.7%)	6(1.1%)		13(4.9%)		
筋骨格系および結合組織障害	102(19.5%)	5(1.0%)		40(15.2%)	1(0.4%)	
関節痛	54(10.3%)	1(0.2%)		15(5.7%)		
筋肉痛	28(5.3%)			14(5.3%)		
内分泌障害	92(17.6%)	5(1.0%)		8(3.0%)		
甲状腺機能低下症	54(10.3%)					
甲状腺機能亢進症	36(6.9%)	1(0.2%)		3(1.1%)		
傷害、中毒および処置合併症	27(5.2%)			3(1.1%)		
注入に伴う反応	27(5.2%)			2(0.8%)		

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver. 25.0Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE v5.0を用いて評価しました。因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。また、副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を 対象とした臨床試験

国内第Ⅱ相試験 (KCTR-D014試験)¹⁴⁾

目的 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を対象にオブジーボの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン 多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験(医師主導試験)

対象^{※1} 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 31例[有棘細胞癌20例、基底細胞癌2例、乳房外パジェット病4例、皮膚付属器癌5例(エクリン汗孔癌3例、汗腺癌1例、皮膚粘液癌1例)]

投与方法 オブジーボ480mgを4週間間隔で点滴静注した。

評価項目 **有効性** 主要評価項目:奏効率(ORR) [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]
副次的評価項目:奏効率(ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく実施医療機関の医師判定によるCR及びPRの割合]、病勢コントロール率(DCR)^{※2,3}、最良総合効果(BOR)^{※2,3}、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)^{※2,3}、標的病変の最大変化率及び変化率^{※3,4}、奏効期間(DOR)^{※3,4}

安全性 有害事象、臨床検査等

解析計画 **有効性** 主要評価項目:奏効率(ORR;中央判定)

中央判定によるCR又はPRの割合とClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出し、その下限値が閾値5%を上回るかどうかによって、帰無仮説を棄却するかどうかを判定した。

副次的評価項目:奏効率(ORR;実施医療機関の医師判定)

実施医療機関の医師判定によるCR又はPRの割合とClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。病勢コントロール率(DCR)は、中央判定及び実施医療機関の医師判定によるCR+PR+SDの割合とClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。最良総合効果(BOR)は、中央判定及び実施医療機関の医師判定によるCR、PR、SD、PD、NEの頻度、割合、Clopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)の中央値とその95%信頼区間は、Kaplan-Meier法を用いて算出した。また、全生存期間(OS)／無増悪生存期間(PFS)について、累積全生存割合等／累積無再発生存割合等の両側95%信頼区間をGreenwoodの公式を用いて算出し、Kaplan-Meier曲線に示した。標的病変の最大変化率は、ベースライン後から試験終了時まで認められた標的病変における腫瘍径和の最大変化率を算出し、Waterfallプロットを示した。また、標的病変の変化率についてSpiderプロットを示した。

サブグループ解析:主要評価項目であるORR(中央判定)に対して、性別(男性、女性)、年齢(中央値超、中央値以下)、ECOG PS(0、1)、組織型(有棘細胞癌、メルケル細胞癌、その他の組織型)、病期(Ⅲ期、ⅢB期、Ⅳ期)、原発部位(診断時)(頭頸部、胸部、上肢、腹部、臀部、下肢、陰部・肛門周囲皮膚、その他)、がんの手術歴(あり、なし)、放射線治療歴(あり、なし)、抗がん剤治療歴(あり、なし)によるサブグループ解析を行った。組織型別のうち基底細胞癌、乳房外パジェット病、皮膚付属器癌のサブグループ解析は、統計解析計画書にて規定された解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構に情報提供を求められたため示した。すべての有効性評価項目に対して、組織型別(有棘細胞癌、メルケル細胞癌、その他の組織型)のサブグループ解析を行った。

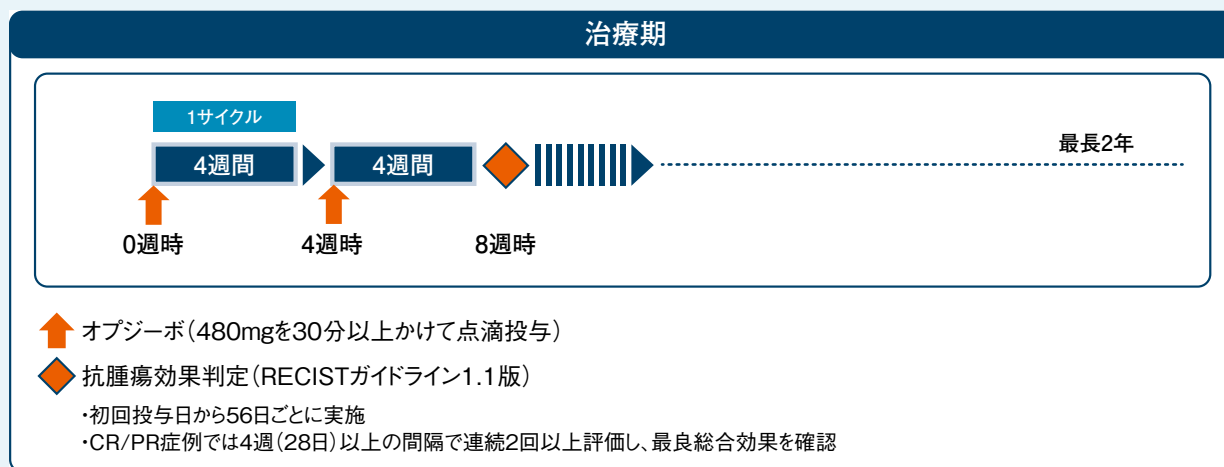
※1:本試験で対象とされた上皮系皮膚悪性腫瘍は以下の通り 有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚付属器癌(乳房外パジェット病、毛母癌、悪性増殖性外毛根鞘腫瘍、悪性外毛根鞘腫、脂腺癌、汗腺癌、悪性円柱腫、エクリン汗孔癌、腺様嚢胞癌、皮膚粘液癌、悪性らせん腫、悪性結節性汗腺腫、悪性軟骨様汗管腫、侵襲性指状乳頭状腺癌、乳頭状汗管嚢胞腺癌、乳頭状汗管癌、微小嚢胞性付属器癌、汗管腫様癌並びにメルケル細胞癌)及びボウエン病、その他

※2:中央判定及び実施医療機関の医師判定

※3:RECISTガイドライン1.1版に基づく

※4:中央判定

投与方法



投与期間は最長2年間とした。

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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

		全体 (31例)
性別	男性	21 (67.7%)
	女性	10 (32.3%)
年齢	中央値(範囲)、歳	70.0 (27~83)
診断名(組織型)*	有棘細胞癌	20 (64.5%)
	その他の組織型	11 (35.5%)
	基底細胞癌	2 (6.5%)
	乳房外パジェット病	4 (12.9%)
	汗腺癌	1 (3.2%)
	エクリン汗孔癌	3 (9.7%)
	皮膚粘液癌	1 (3.2%)
原発部位	頭頸部	4 (12.9%)
	胸部	2 (6.5%)
	上肢	1 (3.2%)
	腹部	1 (3.2%)
	臀部	3 (9.7%)
	下肢	11 (35.5%)
	陰部・肛門周囲皮膚	6 (19.4%)
	その他	3 (9.7%)
がんの手術歴	あり	25 (80.6%)
	なし	6 (19.4%)
放射線治療歴	あり	14 (45.2%)
	なし	17 (54.8%)
抗がん剤治療歴	あり	7 (22.6%)
	なし	24 (77.4%)
がんの治療回数	0	24 (77.4%)
	1	2 (6.5%)
	2	4 (12.9%)
	3以上	1 (3.2%)
PS (ECOG)	0	21 (67.7%)
	1	10 (32.3%)
病期(登録時)	Ⅲ期	2 (6.5%)
	ⅢB期	1 (3.2%)
	Ⅳ期	28 (90.3%)

※:対象とされた上皮系皮膚悪性腫瘍で試験に登録されなかった疾患は省略した

本試験で対象とされた上皮系皮膚悪性腫瘍は以下の通り 有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚付属器癌(乳房外パジェット病、毛母癌、悪性増殖性外毛根鞘腫瘍、悪性外毛根鞘腫、脂腺癌、汗腺癌、悪性円柱腫、エクリン汗孔癌、腺様嚢胞癌、皮膚粘液癌、悪性らせん腫、悪性結節性汗腺腫、悪性軟骨様汗管腫、侵襲性指状乳頭状腺癌、乳頭状汗管嚢胞腺癌、乳頭状汗管癌、微小嚢胞性付属器癌、汗管腫様癌並びにメルケル細胞癌)及びボウエン病、その他

4. 効能又は効果(一部抜粋)

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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

データカットオフ2021年9月17日時点の有効性・安全性を掲載します。

●奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目]

病勢コントロール率(DCR;CR+PR+SD) [中央判定] [副次的評価項目]

最良総合効果(BOR) [中央判定] [副次的評価項目]

奏効率(ORR)は19.4%(95%信頼区間[7.5, 37.5]^{*})であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定した閾値の5%を上回りました。

病勢コントロール率(DCR)は54.8%(95%信頼区間[36.0, 72.7]^{*})でした。

最良総合効果(BOR)は、31例中CRが0例(0%)、PRが6例(19.4%)、SDが11例(35.5%)、PDが9例(29.0%)及びNEが5例(16.1%)でした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

		中央判定 全症例(31例)
奏効率(ORR) [95%信頼区間] [*]	主要評価項目	19.4%[7.5, 37.5]
病勢コントロール率(DCR;CR+PR+SD) [95%信頼区間] [*]	副次的評価項目	54.8%[36.0, 72.7]
最良総合効果(BOR)、例(%)	副次的評価項目	
	CR	0
	PR	6(19.4%)
	SD	11(35.5%)
	PD	9(29.0%)
	NE	5(16.1%)

※:Clopper-Pearson法

●奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目] [サブグループ解析]

奏効率(ORR)のサブグループ解析は以下の通りでした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

		例数	奏効率[95%信頼区間] [*]	奏効例数/例数
性別	男性	21	19.0%[5.45, 41.91]	4/21
	女性	10	20.0%[2.52, 55.61]	2/10
年齢	中央値超	15	26.7%[7.79, 55.10]	4/15
	中央値以下	16	12.5%[1.55, 38.35]	2/16
ECOG PS	0	21	23.8%[8.22, 47.17]	5/21
	1	10	10.0%[0.25, 44.50]	1/10
組織型	有棘細胞癌	20	20.0%[5.73, 43.66]	4/20
	その他の組織型	11	18.2%[2.28, 51.78]	2/11
病期	Ⅲ期	2		0/2
	ⅢB期	1		0/1
	Ⅳ期	28	21.4%[8.30, 40.95]	6/28
原発部位 (診断時)	頭頸部	4		1/4
	胸部	2		1/2
	上肢	1		1/1
	腹部	1		0/1
	臀部	3		0/3
	下肢	11	9.1%[0.23, 41.28]	1/11
	陰部・肛門周囲皮膚	6		1/6
	その他	3		1/3

10例以上の項目のみ奏効率[95%信頼区間]を記載した

※:Clopper-Pearson法

		例数	奏効率 [95%信頼区間] **	奏効例数/例数
がんの手術歴	あり	25	24.0% [9.36, 45.13]	6/25
	なし	6		0/6
放射線治療歴	あり	14	21.4% [4.66, 50.80]	3/14
	なし	17	17.6% [3.80, 43.43]	3/17
抗がん剤治療歴	あり	7		0/7
	なし	24	25.0% [9.77, 46.71]	6/24

10例以上の項目のみ奏効率 [95%信頼区間] を記載した

※:Clopper-Pearson法

●奏効率 (ORR) [中央判定] [主要評価項目] [サブグループ解析]

一部事前規定されていないデータが含まれますが、医薬品医療機器総合機構より情報提供を求められたデータのためご紹介します。

奏効率 (ORR) について、組織型別 (有棘細胞癌 20例、基底細胞癌 2例^{*1}、乳房外パジェット病 4例^{*1}、皮膚付属器癌 5例^{*1}) のサブグループ解析結果を以下に示します。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

	例数	奏効率 [95%信頼区間] **2
有棘細胞癌	20	20.0% [5.7, 43.7]
基底細胞癌 ^{*1}	2	50.0% [1.3, 98.7]
乳房外パジェット病 ^{*1}	4	25.0% [0.6, 80.6]
皮膚付属器癌 ^{*1}	5	0

※1:本解析は統計解析計画書にて規定された解析ではないものの、承認審査過程で評価を受け、かつ医薬品医療機器総合機構に情報提供を求められたため、10例未満であるが奏効率を記載した

※2:Clopper-Pearson法

●奏効率 (ORR) [実施医療機関の医師判定] [副次的評価項目]

病勢コントロール率 (DCR; CR+PR+SD) [実施医療機関の医師判定] [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] [副次的評価項目]

奏効率 (ORR) は 25.8% (95%信頼区間 [11.9, 44.6] **) でした。

病勢コントロール率 (DCR) は 64.5% (95%信頼区間 [45.4, 80.8] **) でした。

最良総合効果 (BOR) は、31例中CRが4例 (12.9%)、PRが4例 (12.9%)、SDが12例 (38.7%)、PDが10例 (32.3%) 及びNEが1例 (3.2%) でした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき実施医療機関の医師が判定しました。

		実施医療機関の医師判定
		全症例 (31例)
奏効率 (ORR) [95%信頼区間] **	副次的評価項目	25.8% [11.9, 44.6]
病勢コントロール率 (DCR; CR+PR+SD) [95%信頼区間] **	副次的評価項目	64.5% [45.4, 80.8]
最良総合効果 (BOR)、例 (%)	副次的評価項目	
	CR	4 (12.9%)
	PR	4 (12.9%)
	SD	12 (38.7%)
	PD	10 (32.3%)
	NE	1 (3.2%)

※:Clopper-Pearson法

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。 [17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

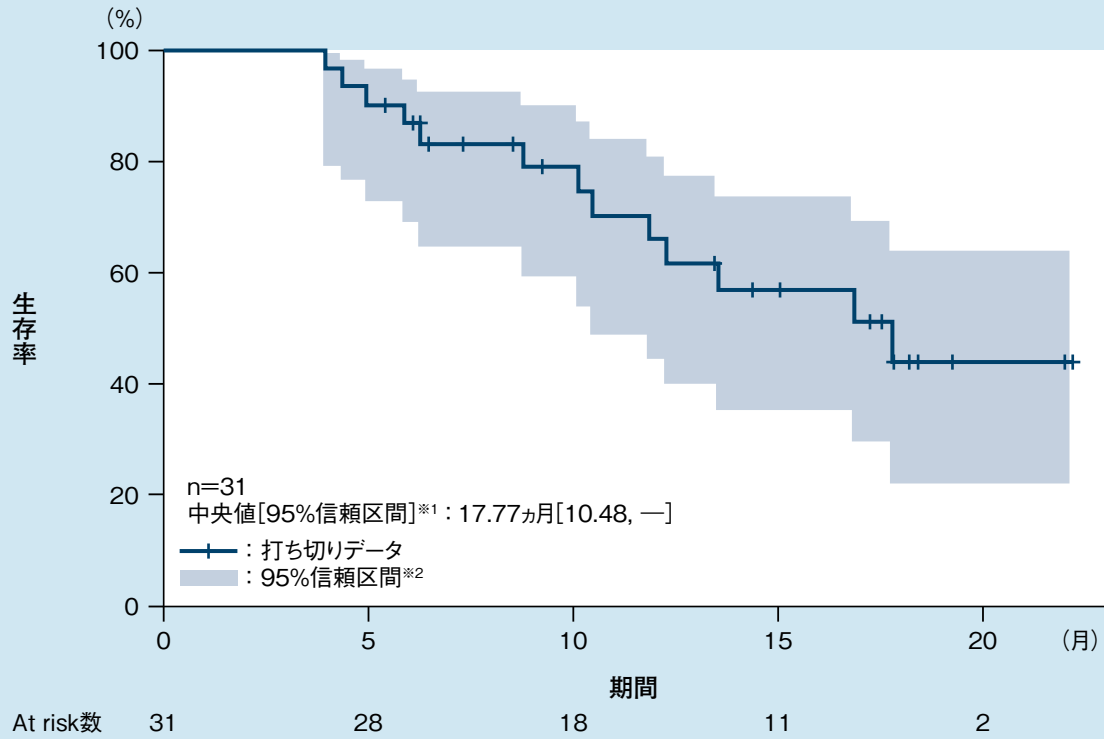
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

●全生存期間(OS) [副次的評価項目]

全生存期間(OS)の中央値は17.77ヵ月(95%信頼区間[10.48, -]^{*1})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)



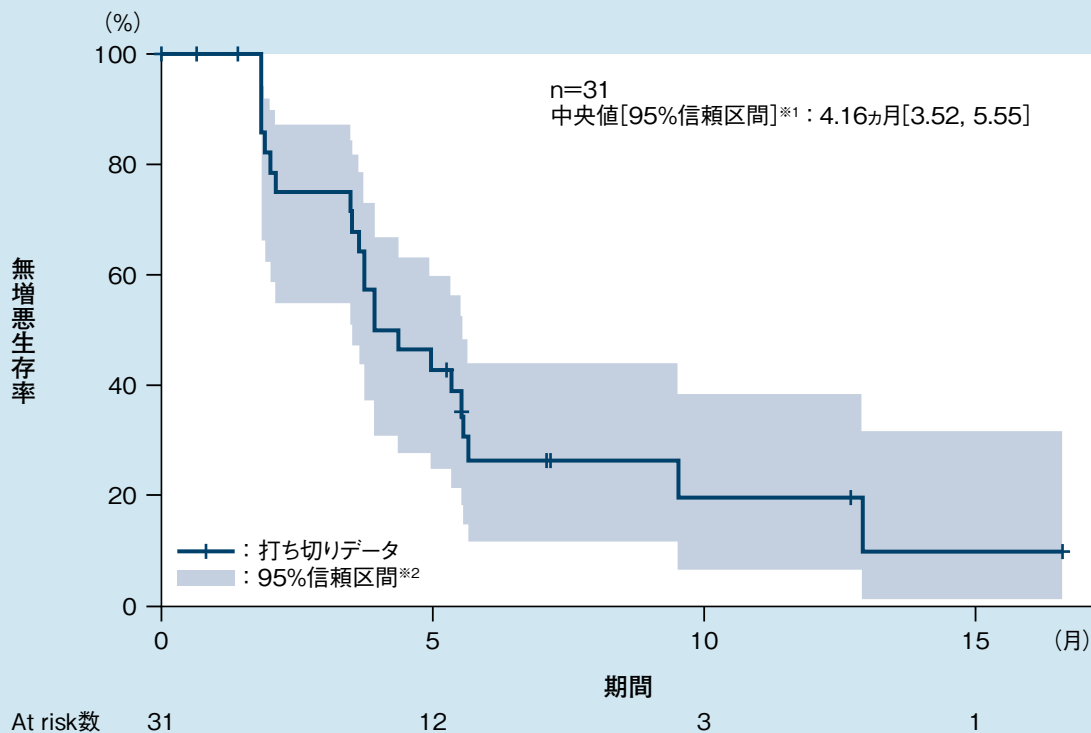
※1:Kaplan-Meier法
※2:Greenwoodの公式

●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)の中央値は4.16ヵ月(95%信頼区間[3.52, 5.55]^{*1})でした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線 (全症例)



※1:Kaplan-Meier法

※2:Greenwoodの公式

●奏効期間(DOR) [中央判定] [副次的評価項目]

奏効例(CR又はPR)6例において、奏効期間(DOR)の中央値は7.75ヵ月(95%信頼区間[3.71, -]^{*})でした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

			中央判定
			奏効例(CR又はPR)6例
奏効期間(DOR)	副次的評価項目	中央値[95%信頼区間] [*]	7.75ヵ月[3.71, -]

※: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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

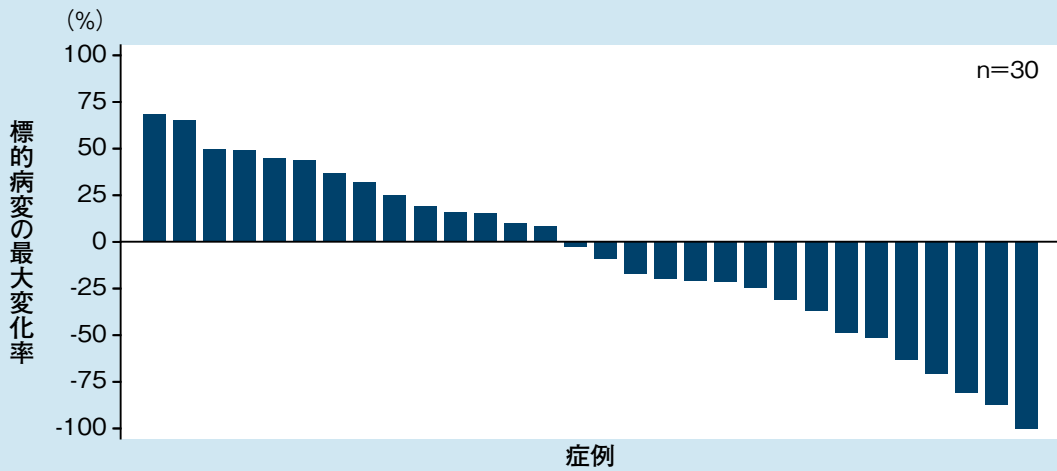
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

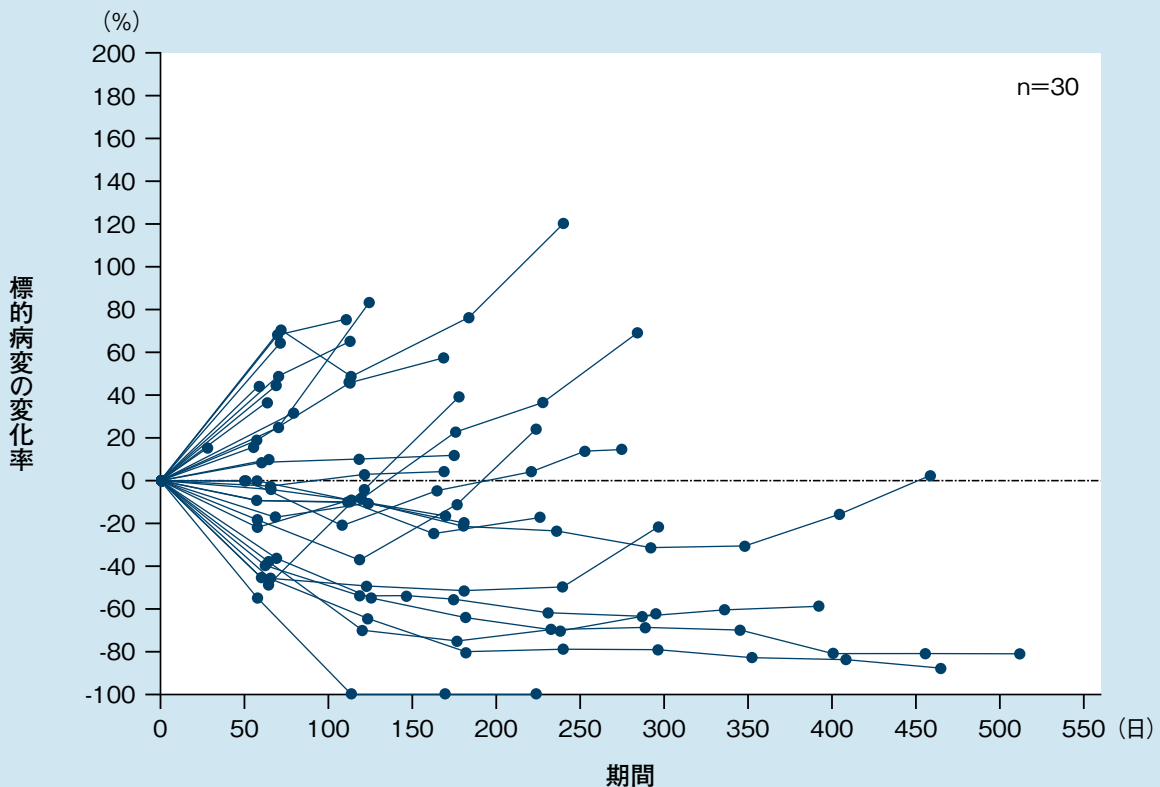
● 標的病変の最大変化率及び変化率 [中央判定] [副次的評価項目]

中央判定による測定可能病変を有する症例30例における標的病変の最大変化率及び変化率は下図の通りでした。
 なお、変化率はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

● 標的病変の最大変化率 (測定可能病変を有する症例)



● 標的病変の変化率 (測定可能病変を有する症例)



- 組織型別(有棘細胞癌、その他の組織型)の奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目] (サブグループ解析)
- 組織型別(有棘細胞癌、その他の組織型)の病勢コントロール率(DCR;CR+PR+SD) [中央判定] [副次的評価項目] (サブグループ解析)
- 組織型別(有棘細胞癌、その他の組織型)の最良総合効果(BOR) [中央判定] [副次的評価項目] (サブグループ解析)

組織型別(有棘細胞癌、その他の組織型)のサブグループ解析は以下の通りでした。

なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

		中央判定	
		有棘細胞癌 (20例)	その他の組織型 (11例)
奏効率(ORR) [95%信頼区間]*	主要評価項目 サブグループ解析	20.0%[5.7, 43.7]	18.2%[2.3, 51.8]
病勢コントロール率(DCR;CR+PR+SD) [95%信頼区間]*	副次的評価項目 サブグループ解析	55.0%[31.5, 76.9]	54.5%[23.4, 83.3]
最良総合効果(BOR)、例(%)	副次的評価項目 サブグループ解析		
	CR	0	0
	PR	4(20.0%)	2(18.2%)
	SD	7(35.0%)	4(36.4%)
	PD	4(20.0%)	5(45.5%)
	NE	5(25.0%)	0

※:Clopper-Pearson法

4. 効能又は効果(一部抜粋)

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

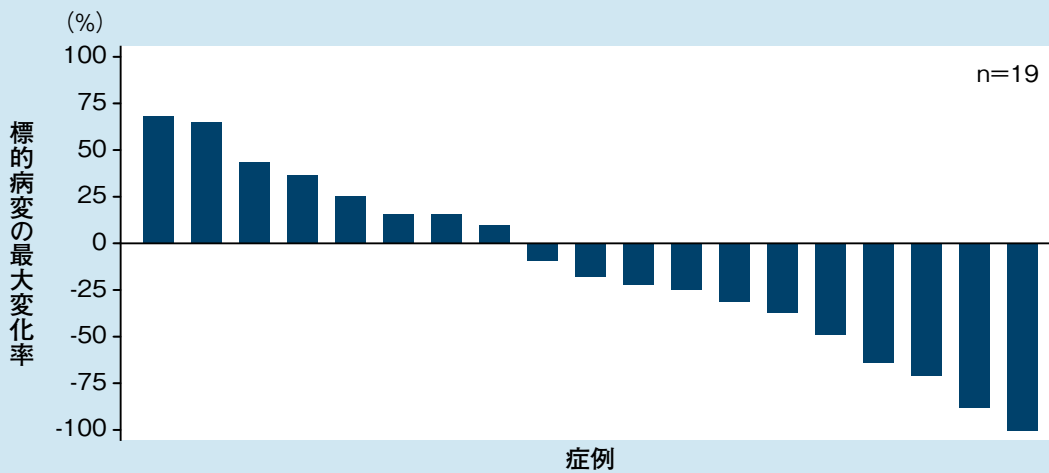
●組織型別(有棘細胞癌、その他の組織型)の標的病変の最大変化率及び変化率[中央判定]〔副次的評価項目〕〔サブグループ解析〕

中央判定による測定可能病変を有する症例(有棘細胞癌19例、その他の組織型11例)における標的病変の最大変化率及び変化率は以下の通りでした。

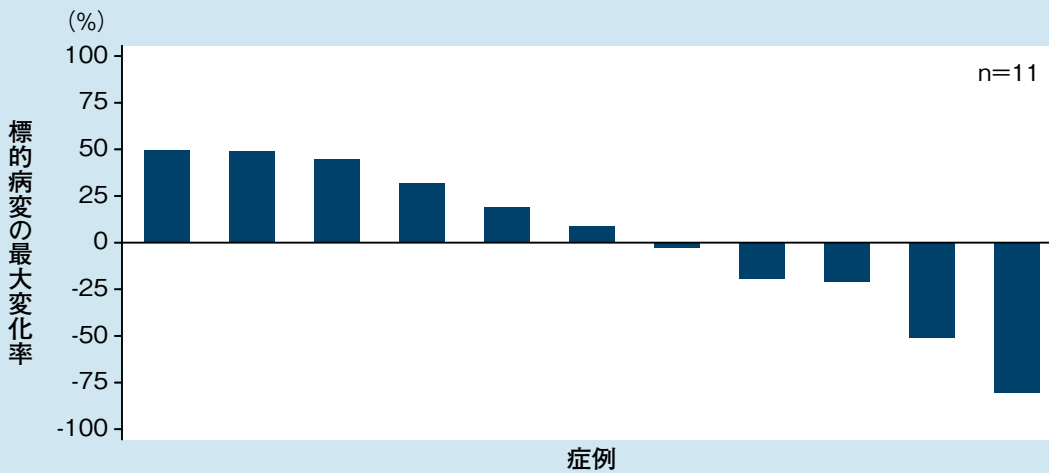
なお、変化率はRECISTガイドライン1.1版に基づき中央判定しました。

● 標的病変の最大変化率(組織型別、測定可能病変を有する症例)

有棘細胞癌



その他の組織型



4. 効能又は効果(一部抜粋)

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

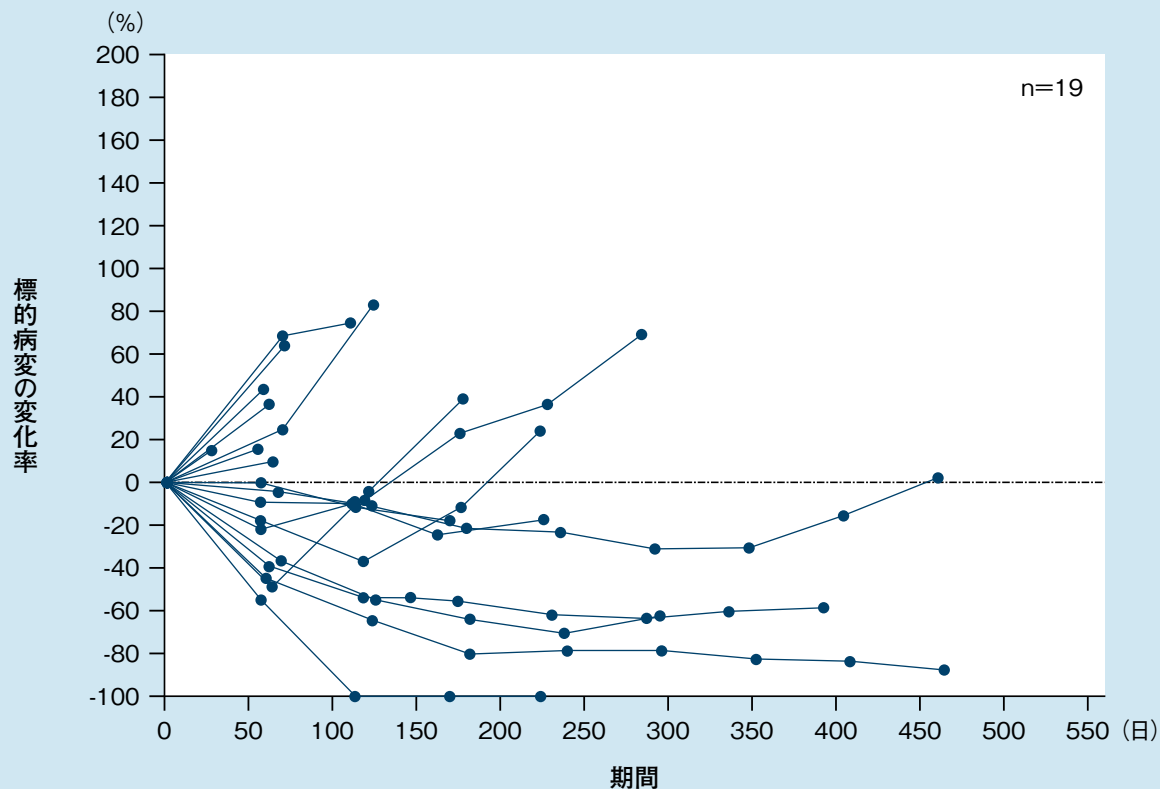
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

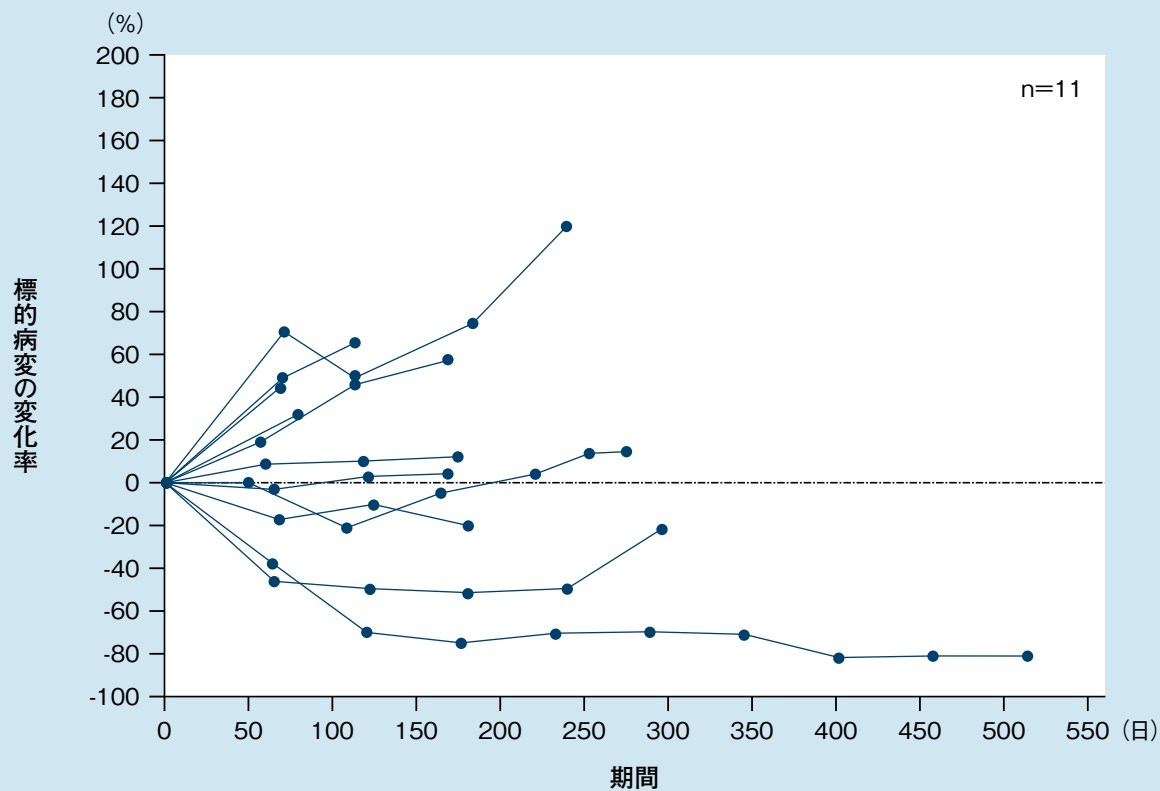
7.23 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

● 標的病変の変化率(組織型別、測定可能病変を有する症例)

有棘細胞癌



その他の組織型



安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は58.1% (31例中18例)に認められました。

主な副作用 (3例以上に発現)は、甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少各12.9% (4例)、並びに甲状腺機能低下症及び発熱各9.7% (3例)でした。

重篤な副作用は12.9% (4例)に発現し、間質性肺疾患、甲状腺機能亢進症、肝機能異常及び発熱が各3.2% (1例)に認められました。

本試験において、投与中止に至った副作用は認められませんでした。

本試験において、死亡に至った副作用は認められませんでした。

副作用一覧

副作用項目	全症例 (31例)	
	全Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)
胃腸障害	1 (3.2)	0
腹痛	1 (3.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (16.1)	1 (3.2)
発熱	3 (9.7)	1 (3.2)
倦怠感	2 (6.5)	0
口渇	1 (3.2)	0
肝胆道系異常	1 (3.2)	1 (3.2)
肝機能異常	1 (3.2)	1 (3.2)
眼障害	1 (3.2)	0
ぶどう膜炎	1 (3.2)	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.5)	0
貧血	2 (6.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	1 (3.2)
間質性肺疾患	2 (6.5)	1 (3.2)
神経系障害	1 (3.2)	0
味覚障害	1 (3.2)	0
代謝および栄養障害	1 (3.2)	1 (3.2)
食欲減退	1 (3.2)	1 (3.2)
内分泌障害	10 (32.3)	1 (3.2)
甲状腺機能亢進症	4 (12.9)	1 (3.2)
甲状腺機能低下症	3 (9.7)	0
副腎機能不全	2 (6.5)	0
下垂体炎	1 (3.2)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (9.7)	0
そう痒症	2 (6.5)	0
湿疹	1 (3.2)	0
臨床検査	7 (22.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (12.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (3.2)	0
コルチゾール減少	1 (3.2)	0
リンパ球数減少	1 (3.2)	0
好中球数減少	1 (3.2)	0
白血球数減少	1 (3.2)	0

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver 24.1Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE ver 4.0を用いて評価しました。副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から治療期 (治験薬の投与期間中)の終了28日後、後治療開始日又は治験中止日のいずれか早い方の日までに発現した全ての事象を対象に集計しました。

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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 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。

5.29 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。[17.1.34参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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。

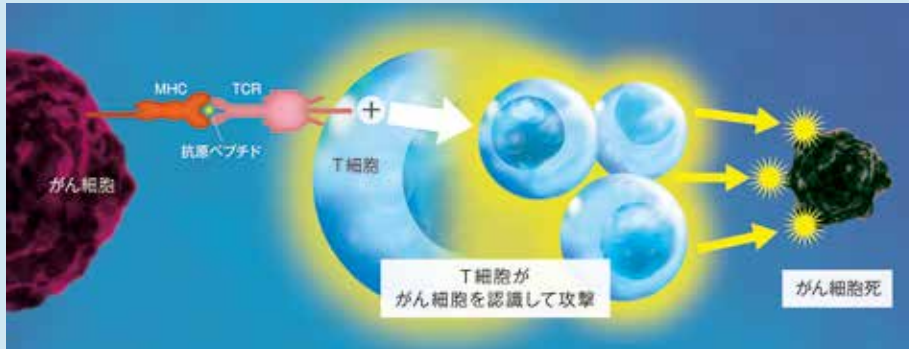
薬効薬理

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。

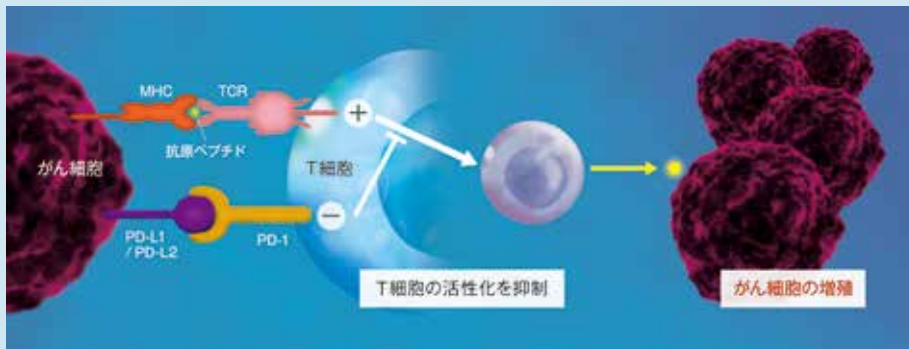
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます¹⁾。

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

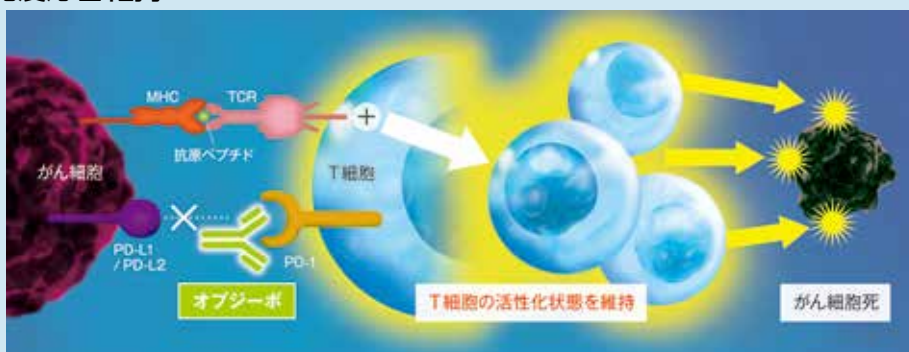
がんの免疫逃避



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（注意一医師等の処方箋により使用すること）

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

主要文献

- 1) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2: 846, 2014.
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相(CA209066)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 3) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相(ONO-4538-08)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 4) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相(CA209037)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 5) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相(CA209037 Ad hoc中間報告)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相(ONO-4538-02)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 7) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：海外第Ⅲ相(CA209067)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 8) Larkin J. et al. : N. Engl. J. Med., 373: 23, 2015.
- 9) Wolchok J.D. et al. : N. Engl. J. Med., 377: 1345, 2017.
- 10) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国内第Ⅱ相(ONO-4538-17)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 11) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-21/CA209238)試験成績(社内資料) 承認時評価資料
- 12) Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 377: 1824, 2017.
- 13) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相(CA20976K)試験成績(社内資料) 電子添文改訂時評価資料
- 14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相(KCTR-D014)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

製造販売業者の名称及び住所

製造販売：小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

プロモーション提携：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求先及びお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

- ・小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

FAX 06-6263-5806

受付時間 9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページURL <https://www.ononavi1717.jp>

- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

電話 0120-093-507

受付時間 9:00～17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページURL <https://bmshealthcare.jp>

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

- ・小野薬品工業株式会社

電話 0120-076-108

受付時間 9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)

- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

ホームページURL <https://www.bms.com/jp>

TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。

作成又は改訂年月

2025年2月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注1)

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

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

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.8参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10-17.1.12参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13参照]
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5.5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^(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。
- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14-17.1.16参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 5.8 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17-17.1.19参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5.9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 5. 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 5. 11 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.20参照]
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(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)
 - 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
 - 5. 16 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]
 - 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
 - 5. 18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28、17.1.29参照]
(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。[17.1.30参照]
(原発不明癌)
 - 5. 22 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
 - 5. 23 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
 - 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]
 - 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]
 - 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
 - 5. 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。
 - 5. 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。[17.1.34参照]
注) International Metastatic RCC Database Consortium
- ## 6. 用法及び用量
- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。カボザ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癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ(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。

(根治切除不能な尿路上皮癌) ゲムシタピン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で6回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(悪性黒色腫)

7. 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7. 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7. 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.11参照]

(非小細胞肺癌における術前補助療法)

7. 5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.13参照]

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

7. 6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
7. 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
7. 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)

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

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

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

7. 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22、17.1.23参照]

(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)

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

(悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く))

7. 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

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。[17.1.29参照]

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。[17.1.29参照]

(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。
(原発不明癌)

7. 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(尿路上皮癌における術後補助療法)

7. 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な尿路上皮癌)

7. 21 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.33参照]

7. 22 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)

7. 23 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8. 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8. 2 間質性肺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、観察を十分にを行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分にを行うこと。[11.1.4参照]

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]

8. 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分秘機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

8. 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8. 9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

8. 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9. 1. 3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]

9. 1. 5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後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]

9. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、確奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9. 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 7 小児等

(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10. 2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

11. 1 重大な副作用

*11. 1. 1 間質性肺疾患 肺炎炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.3%、5.8%)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(0.2%、0.3%)、横紋筋融解症(0.1%未満、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

* 11. 1. 3 大腸炎(1.2%、2.9%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、**重度の下痢**(0.8%、3.3%)
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(0.9%、4.1%)、肝炎(0.4%、1.4%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

* 11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(8.0%、12.5%)、甲状腺機能亢進症(4.2%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.3%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.4%、1.9%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.2%、18.2%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

* 11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.5%、2.3%)、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(0.8%、2.8%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(0.1%未満、0.1%未満)、脊髄炎(頻度不明、0.1%未満)があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明、頻度不明)も報告されている。

* 11. 1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.1%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.5%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

* 11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.5%、6.8%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

* 11. 1. 18 肺炎(0.4%、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、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球減少	
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	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、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
* 全身障害	疲労(19.6%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害		リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス		
感染症		癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚症、帯状疱疹、尿路感染、肺感染		
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高リン血症、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、関節炎	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	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	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(15.2%)、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚炎、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害		潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
* その他	体重減少、血中CK増加	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、組織球形壊死性リンパ節炎	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、組織球形壊死性リンパ節炎	

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(21.8%)、貧血(17.9%)、血小板減少症(15.7%)、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(28.4%)、下痢(25.4%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻、胃潰瘍	
全身障害	疲労(21.6%)、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、膿疱性皮膚炎、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.9%)、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、高マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、脚骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加	蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害		肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(17.7%)、そう痒症(16.6%)、丘疹性皮膚炎、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚炎、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、痙攣、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

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 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。
 - 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。
 - 他剤との混注はしないこと。
14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22 μ m)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

- 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。
 - 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、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)、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〉
- 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)〉
 - 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注意ください。

* 2025年2月改訂

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

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

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



(01)14987039461671

2025年2月作成
OPD-P10485C
1506-JP-240098204