参考１

# 最適使用推進ガイドライン

## ニボルマブ（遺伝子組換え）

**（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）**

## ～悪性黒色腫～

平成２９年２月（令和６年２月改訂）

厚生労働省

目次


1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴、作用機序　P3
3. 臨床成績　P4
4. 施設について　P20
5. 投与対象となる患者　P22
6. 投与に際して留意すべき事項　P24

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品： | オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果： | 悪性黒色腫 |
| 対象となる用法及び用量： | 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg 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。<br>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 80 mg 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 |
| 製 造 販 売 業 者： | 小野薬品工業株式会社 |

（参考）

悪性黒色腫に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg（一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え））の効能又は効果、用法及び用量

効 能 又 は 効 果：根治切除不能な悪性黒色腫

用 法 及 び 用 量：通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/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。

**2．本剤の特徴、作用機序**

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 4: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

**3．臨床成績**

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

ダカルバジン（以下、「DTIC」という。）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（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

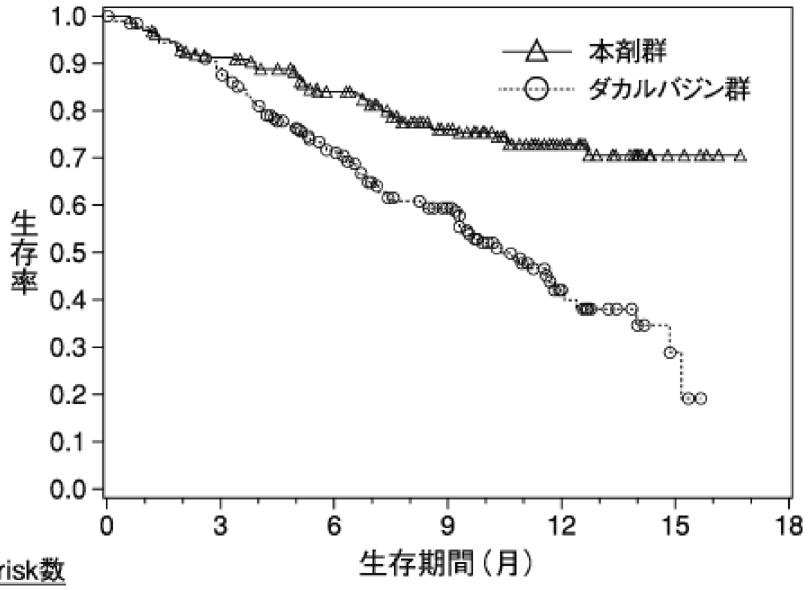
②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

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（ECOG Performance Status 0 及び 1）24 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[1)]

v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」という。） 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（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群は NE*［NE～NE］カ月、DTIC 群で 10.84［9.33～12.09］カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42［99.79%信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）




| at risk数 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤群 | 210 | 185 | 150 | 105 | 45 | 8 | 0 |
| ダカルバジン群 | 208 | 177 | 123 | 82 | 22 | 3 | 0 |

**図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209066 試験）**

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」という。）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（ECOG Performance Status 0 及び 1）405 例（本剤群 272 例、化学療法（DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である OS（中央値［95%信頼区間］）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47［12.39～NE］カ月、化学療法群で 13.67［11.50～NE］カ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.93［95%信頼区間：0.68～1.26］、p=0.6299［層別 log-rank 検定］、2014 年 11 月 12 日データカットオフ）。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

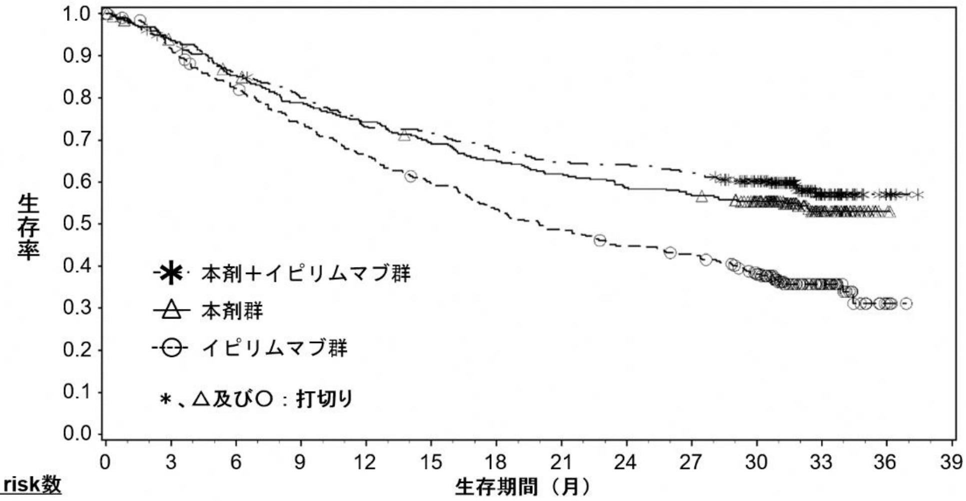
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）30 例を対象に、本剤とイピリムマブを併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」という。）*投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

＊：本剤 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）

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（ECOG Performance Status 0 及び 1）945 例（本剤＋イピリムマブ*群 314 例、本剤群 316 例、イピリムマブ群 315 例）を対象に、イピリムマブ投与を対照として本剤＋イピリムマブ投与及び本剤投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である OS（中央値［95%信頼区間］）の最終解析結果は、本剤＋イピリムマブ群で NE［NE～NE］カ月、本剤群で NE［29.08～NE］カ月、イピリムマブ群で 19.98［17.08～24.61］カ月であり、本剤＋イピリムマブ投与及び本剤投与はイピリムマブ投与に対し統計学的に有意な延長を示した（本剤＋イピリムマブ投与：ハザード比 0.55［98%信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、本剤投与：ハザード比 0.63［98%信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

＊：本剤 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。




| at risk数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤＋イピリムマブ群 | 314 | 292 | 265 | 247 | 226 | 221 | 209 | 200 | 198 | 192 | 170 | 49 | 7 | 0 |
| 本剤群 | 316 | 292 | 265 | 244 | 230 | 213 | 201 | 191 | 181 | 175 | 157 | 55 | 3 | 0 |
| イピリムマブ群 | 315 | 285 | 254 | 228 | 205 | 182 | 164 | 149 | 136 | 129 | 104 | 34 | 4 | 0 |

**図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）**

なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与について検討した海外第Ｉ相試験（CA209004 試験）のコホート 8 における奏効率（modified WHO 基準に基づく CR 又は PR）は、化学療法未治療患者で 46.4%（13/28 例、95%信頼区間：27.5～66.1%）、化学療法既治療患者で 38.5%（5/13 例、95%信頼区間：13.9～68.4%）であった。

（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）

海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」という。）別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関して、PD-L1発現率が1%未満（PD-L1＜1%）の患者集団と比較して1%以上（PD-L1≧1%）の患者集団でイピリムマブの上乗せ効果が低い傾向が示唆された（下図）。なお、本剤＋イピリムマブ群の安全性プロファイルはPD-L1＜1%の患者集団とPD-L1≧1%の患者集団で同様であった。

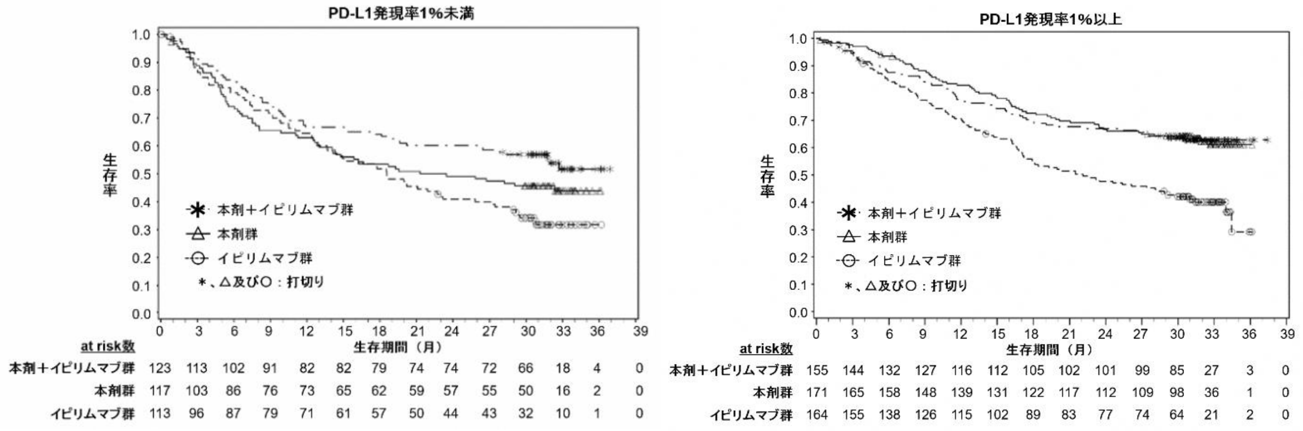
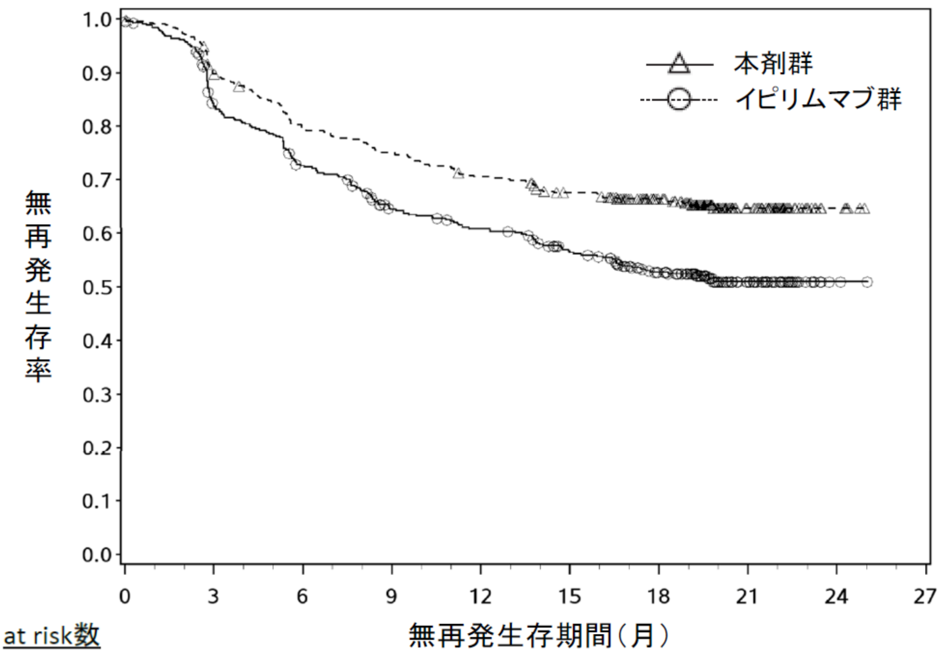



**図 3　CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線**
**（左図：PD-L1＜1%の患者集団、右図：PD-L1≧1%の患者集団）**

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期*の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）を対象に、イピリムマブを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で NE［NE～NE］カ月、イピリムマブ群で NE［16.56～NE］カ月であり、本剤はイピリムマブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65［97.56%信頼区間 : 0.51～0.83］、p<0.0001［層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。

*：AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 7 版）に基づく評価。




| at risk数 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤群 | 453 | 399 | 353 | 332 | 311 | 291 | 249 | 71 | 5 | 0 |
| イピリムマブ群 | 453 | 364 | 314 | 269 | 252 | 225 | 184 | 56 | 2 | 0 |

**図 4　無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-21/CA209238 試験）**

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 30/35 例（85.7%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 1　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-02 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.16.0） | 例数（%）<br>35 例<br>全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
|---|---|---|---|
| 全副作用 | 30（85.7） | 9（25.7） | 0 |
| 内分泌障害 | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 5（14.3） | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | |
| 下痢 | 4（11.4） | 1（2.9） | 0 |
| 悪心 | 2（5.7） | 1（2.9） | 0 |
| 口内炎 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 疲労 | 5（14.3） | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 発熱 | 3（8.6） | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 肝障害 | 2（5.7） | 2（5.7） | 0 |
| 臨床検査 | | | |
| ALT 増加 | 4（11.4） | 1（2.9） | 0 |
| AST 増加 | 5（14.3） | 2（5.7） | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 血中 CK 増加 | 5（14.3） | 3（8.6） | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 血中 LDH 増加 | 5（14.3） | 1（2.9） | 0 |
| 血中 TSH 減少 | 3（8.6） | 0 | 0 |
| 血中 TSH 増加 | 7（20.0） | 0 | 0 |
| CRP 増加 | 5（14.3） | 1（2.9） | 0 |
| 好酸球数増加 | 4（11.4） | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | 4（11.4） | 4（11.4） | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 3（8.6） | 1（2.9） | 0 |
| リンパ球数減少 | 5（14.3） | 1（2.9） | 0 |
| 好中球数減少 | 2（5.7） | 1（2.9） | 0 |
| 酸素飽和度低下 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 2（5.7） | 1（2.9） | 0 |
| 赤血球数減少 | 2（5.7） | 1（2.9） | 0 |
| 白血球数減少 | 6（17.1） | 0 | 0 |
| 遊離 T3 増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 遊離 T3 減少 | 8（22.9） | 0 | 0 |
| 遊離 T4 減少 | 6（17.1） | 0 | 0 |
| 遊離 T4 増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| リウマチ因子増加 | 3（8.6） | 0 | 0 |
| 血中 ALP 増加 | 5（14.3） | 1（2.9） | 0 |
| 抗甲状腺抗体陽性 | 3（8.6） | 0 | 0 |
| 細胞マーカー増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 抗核抗体増加 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| サーファクタントプロテイン増加 | 4（11.4） | 0 | 0 |
| 血中 CK 減少 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| 筋痙縮 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | |
| 味覚障害 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 2（5.7） | 0 | 0 |

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.16.0） | 例数（%）<br>35 例<br>全 Grade | <br><br>Grade 3-4 | <br><br>Grade 5 |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 白斑 | 6（17.1） | 0 | 0 |
| そう痒症 | 11（31.4） | 0 | 0 |
| 発疹 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 2（5.7） | 0 | 0 |
| 皮膚色素減少 | 4（11.4） | 0 | 0 |

なお、間質性肺疾患 1 例（2.9%）、大腸炎・重度の下痢 1 例（2.9%）、神経障害 4 例（11.4%）、肝機能障害 5 例（14.3%）、腎機能障害 2 例（5.7%）、甲状腺機能障害 8 例（22.9%）、副腎障害 1 例（2.9%）、重度の皮膚障害 1 例（2.9%）及びぶどう膜炎 1 例（2.9%）が認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国内第 II 相試験（ONO-4538-08 試験）

有害事象は 22/24 例（91.7%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例（75.0%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 2　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-08 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.18.0） | 例数（%）<br>24 例<br>全 Grade | <br><br>Grade 3-4 | <br><br>Grade 5 |
|---|---|---|---|
| 全副作用 | 18（75.0） | 2（8.3） | 0 |
| 内分泌障害 | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 6（25.0） | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | |
| 悪心 | 2（8.3） | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 倦怠感 | 4（16.7） | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | |
| 体重減少 | 2（8.3） | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 食欲減退 | 2（8.3） | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| 発声障害 | 2（8.3） | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 白斑 | 5（20.8） | 0 | 0 |
| そう痒症 | 5（20.8） | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2（8.3） | 0 | 0 |

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例（8.3%）、肝機能障害 1 例（4.2%）、下垂体機能障害 1 例（4.2%）及び甲状腺機能障害 7 例（29.2%）が認められた。また、間質性肺疾患、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、

infusion reaction、1 型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[1)]

有害事象は本剤群 192/206 例（93.2%）、DTIC 群 194/205 例（94.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 153/206 例（74.3%）、DTIC 群 155/205 例（75.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 3　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209066 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.17.0） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>206 例 | | | DTIC 群<br>205 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 153（74.3） | 24（11.7） | 0 | 155（75.6） | 36（17.6） | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 23（11.2） | 9（4.4） | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 21（10.2） | 10（4.9） | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 22（10.7） | 0 | 0 | 25（12.2） | 0 | 0 |
| 下痢 | 33（16.0） | 2（1.0） | 0 | 32（15.6） | 1（0.5） | 0 |
| 悪心 | 34（16.5） | 0 | 0 | 85（41.5） | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 13（6.3） | 1（0.5） | 0 | 43（21.0） | 1（0.5） | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 21（10.2） | 0 | 0 | 25（12.2） | 1（0.5） | 0 |
| 疲労 | 41（19.9） | 0 | 0 | 30（14.6） | 2（1.0） | 0 |
| 発熱 | 15（7.3） | 0 | 0 | 10（4.9） | 1（0.5） | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 11（5.3） | 0 | 0 | 19（9.3） | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 12（5.8） | 0 | 0 | 3（1.5） | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 9（4.4） | 0 | 0 | 14（6.8） | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 紅斑 | 13（6.3） | 0 | 0 | 4（2.0） | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 3（1.5） | 0 | 0 | 11（5.4） | 0 | 0 |
| そう痒症 | 35（17.0） | 1（0.5） | 0 | 11（5.4） | 0 | 0 |
| 発疹 | 31（15.0） | 1（0.5） | 0 | 6（2.9） | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 22（10.7） | 0 | 0 | 1（0.5） | 0 | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.5%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（2.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）28 例（13.6%）、肝機能障害 7 例（3.4%）、腎機能障害 4 例（1.9%）、下垂体機能障害 4 例（1.9%）、甲状腺機能障害 13 例（6.3%）、infusion reaction 15 例（7.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.5%）、重度の皮膚障害 3 例（1.5%）及びぶどう膜炎 1 例（0.5%）が認められた。また、副腎障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

有害事象は本剤群 265/268 例（98.9%）、化学療法群 98/102 例（96.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 199/268 例（74.3%）、化学療法群 85/102 例（83.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 4　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209037 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.17.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>268 例 | | | 化学療法群<br>102 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 199（74.3） | 33（12.3） | 0 | 85（83.3） | 35（34.3） | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 18（6.7） | 3（1.1） | 0 | 24（23.5） | 5（4.9） | 0 |
| 白血球減少症 | 1（0.4） | 0 | 0 | 8（7.8） | 2（2.0） | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 20（19.6） | 16（15.7） | 0 |
| 血小板減少症 | 1（0.4） | 1（0.4） | 0 | 12（11.8） | 6（5.9） | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 18（6.7） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 11（4.1） | 0 | 0 | 15（14.7） | 1（1.0） | 0 |
| 下痢 | 42（15.7） | 1（0.4） | 0 | 16（15.7） | 2（2.0） | 0 |
| 悪心 | 33（12.3） | 0 | 0 | 39（38.2） | 2（2.0） | 0 |
| 嘔吐 | 12（4.5） | 1（0.4） | 0 | 21（20.6） | 3（2.9） | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 14（5.2） | 0 | 0 | 7（6.9） | 0 | 0 |
| 疲労 | 82（30.6） | 3（1.1） | 0 | 41（40.2） | 4（3.9） | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | |
| 注入に伴う反応 | 4（1.5） | 1（0.4） | 0 | 9（8.8） | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| ALT 増加 | 14（5.2） | 3（1.1） | 0 | 1（1.0） | 0 | 0 |
| AST 増加 | 15（5.6） | 2（0.7） | 0 | 2（2.0） | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 7（6.9） | 3（2.9） | 0 |
| 血小板数減少 | 1（0.4） | 0 | 0 | 8（7.8） | 3（2.9） | 0 |
| 白血球数減少 | 3（1.1） | 0 | 0 | 8（7.8） | 2（2.0） | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 18（6.7） | 0 | 0 | 17（16.7） | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 15（5.6） | 0 | 0 | 13（12.7） | 1（1.0） | 0 |
| 筋肉痛 | 11（4.1） | 0 | 0 | 8（7.8） | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 1（0.4） | 0 | 0 | 10（9.8） | 1（1.0） | 0 |
| 錯感覚 | 3（1.1） | 0 | 0 | 10（9.8） | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 呼吸困難 | 13（4.9） | 0 | 0 | 8（7.8） | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 2（0.7） | 0 | 0 | 28（27.5） | 0 | 0 |
| そう痒症 | 51（19.0） | 0 | 0 | 2（2.0） | 0 | 0 |
| 発疹 | 34（12.7） | 1（0.4） | 0 | 5（4.9） | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 16（6.0） | 0 | 0 | 2（2.0） | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 24（9.0） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（3.0%）、大腸炎・重度の下痢 4 例（1.5%）、神経障害 33 例（12.3%）、肝機能障害 22 例（8.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.9%）、甲状腺機能障害 23 例（8.6%）、副腎障害 1 例（0.4%）、infusion reaction

10 例（3.7%）、重度の皮膚障害 1 例（0.4%）、膵炎 2 例（0.7%）及びぶどう膜炎 3 例（1.1%）が認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例（100%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 5　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-17 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.20.0） | 例数（%）<br>30 例<br>全 Grade | <br><br>Grade 3-4 | <br><br>Grade 5 |
|---|---|---|---|
| 全副作用 | 30（100） | 23（76.7） | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | |
| 貧血 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 7（23.3） | 0 | 0 |
| 下垂体炎 | 2（6.7） | 2（6.7） | 0 |
| 胃腸障害 | | | |
| 便秘 | 5（16.7） | 1（3.3） | 0 |
| 下痢 | 16（53.3） | 1（3.3） | 0 |
| 消化器痛 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 悪心 | 4（13.3） | 0 | 0 |
| 口内炎 | 3（10.0） | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 6（20.0） | 1（3.3） | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 疲労 | 5（16.7） | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 7（23.3） | 1（3.3） | 0 |
| 末梢性浮腫 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 発熱 | 12（40.0） | 1（3.3） | 0 |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 肝機能異常 | 7（23.3） | 4（13.3） | 0 |
| 肝障害 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | |
| ALT 増加 | 11（36.7） | 3（10.0） | 0 |
| アミラーゼ増加 | 5（16.7） | 1（3.3） | 0 |
| AST 増加 | 11（36.7） | 2（6.7） | 0 |
| γ-GTP 増加 | 5（16.7） | 3（10.0） | 0 |
| リパーゼ増加 | 12（40.0） | 7（23.3） | 0 |
| 体重減少 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4（13.3） | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 高カリウム血症 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 2（6.7） | 1（3.3） | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 5（16.7） | 4（13.3） | 0 |
| 食欲減退 | 8（26.7） | 1（3.3） | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| 関節痛 | 5（16.7） | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | |
| 味覚異常 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 頭痛 | 5（16.7） | 1（3.3） | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| 間質性肺疾患 | 2（6.7） | 0 | 0 |

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.20.0） | 例数（%）<br>30 例<br>全 Grade | <br><br>Grade 3-4 | <br><br>Grade 5 |
|---|---|---|---|
| 口腔咽頭痛 | 2（6.7） | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| そう痒症 | 10（33.3） | 0 | 0 |
| 発疹 | 18（60.0） | 2（6.7） | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4（13.3） | 1（3.3） | 0 |

なお、神経障害9例（30.0%）、肝機能障害14例（46.7%）、甲状腺機能障害7例（23.3%）、間質性肺疾患3例（10.0%）、大腸炎・重度の下痢3例（10.0%）、重度の皮膚障害3例（10.0%）、下垂体機能障害2例（6.7%）、ぶどう膜炎1例（3.3%）、横紋筋融解症/ミオパチー2例（6.7%）及び静脈血栓塞栓症1例（3.3%）が認められた。また、腎機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

有害事象は本剤＋イピリムマブ群312/313例（99.7%）、本剤群312/313例（99.7%）、イピリムマブ群308/311例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋イピリムマブ群300/313例（95.8%）、本剤群270/313例（86.3%）、イピリムマブ群268/311例（86.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209067 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.19.0） | 例数（%）<br>本剤＋イピリムマブ群<br>313 例<br>全 Grade | <br><br><br>Grade 3-4 | <br><br><br>Grade 5 | <br>本剤群<br>313 例<br>全 Grade | <br><br><br>Grade 3-4 | <br><br><br>Grade 5 | <br>イピリムマブ群<br>311 例<br>全 Grade | <br><br><br>Grade 3-4 | <br><br><br>Grade 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全副作用 | 300（95.8） | 183（58.5） | 0 | 270（86.3） | 65（20.8） | 0 | 268（86.2） | 86（27.7） | 1（0.3） |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 34（10.9） | 3（1.0） | 0 | 15（4.8） | 0 | 0 | 3（1.0） | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 51（16.3） | 1（0.3） | 0 | 32（10.2） | 0 | 0 | 14（4.5） | 0 | 0 |
| 下垂体炎 | 23（7.3） | 5（1.6） | 0 | 2（0.6） | 2（0.6） | 0 | 12（3.9） | 5（1.6） | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 28（8.9） | 1（0.3） | 0 | 18（5.8） | 0 | 0 | 28（9.0） | 2（0.6） | 0 |
| 大腸炎 | 40（12.8） | 26（8.3） | 0 | 7（2.2） | 3（1.0） | 0 | 35（11.3） | 24（7.7） | 0 |
| 便秘 | 12（3.8） | 0 | 0 | 19（6.1） | 0 | 0 | 17（5.5） | 0 | 0 |
| 下痢 | 142（45.4） | 30（9.6） | 0 | 67（21.4） | 9（2.9） | 0 | 105（33.8） | 18（5.8） | 0 |
| 口内乾燥 | 19（6.1） | 0 | 0 | 13（4.2） | 0 | 0 | 7（2.3） | 0 | 0 |
| 悪心 | 88（28.1） | 7（2.2） | 0 | 41（13.1） | 0 | 0 | 51（16.4） | 2（0.6） | 0 |
| 嘔吐 | 50（16.0） | 8（2.6） | 0 | 22（7.0） | 1（0.3） | 0 | 24（7.7） | 1（0.3） | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 無力症 | 31（9.9） | 1（0.3） | 0 | 25（8.0） | 1（0.3） | 0 | 17（5.5） | 2（0.6） | 0 |
| 悪寒 | 22（7.0） | 0 | 0 | 12（3.8） | 0 | 0 | 10（3.2） | 0 | 0 |
| 疲労 | 118（37.7） | 13（4.2） | 0 | 111（35.5） | 3（1.0） | 0 | 89（28.6） | 3（1.0） | 0 |
| 発熱 | 60（19.2） | 2（0.6） | 0 | 21（6.7） | 0 | 0 | 21（6.8） | 1（0.3） | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 59（18.8） | 27（8.6） | 0 | 12（3.8） | 3（1.0） | 0 | 12（3.9） | 5（1.6） | 0 |
| アミラーゼ増加 | 23（7.3） | 9（2.9） | 0 | 17（5.4） | 5（1.6） | 0 | 15（4.8） | 4（1.3） | 0 |
| AST 増加 | 51（16.3） | 19（6.1） | 0 | 13（4.2） | 3（1.0） | 0 | 12（3.9） | 2（0.6） | 0 |

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.19.0） | 例数（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤＋イピリムマブ群<br>313 例 | | | 本剤群<br>313 例 | | | イピリムマブ群<br>311 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| リパーゼ増加 | 43（13.7） | 34（10.9） | 0 | 24（7.7） | 12（3.8） | 0 | 18（5.8） | 12（3.9） | 0 |
| 体重減少 | 19（6.1） | 0 | 0 | 10（3.2） | 0 | 0 | 4（1.3） | 1（0.3） | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| 食欲減退 | 60（19.2） | 4（1.3） | 0 | 36（11.5） | 0 | 0 | 41（13.2） | 1（0.3） | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 42（13.4） | 1（0.3） | 0 | 29（9.3） | 1（0.3） | 0 | 21（6.8） | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 17（5.4） | 1（0.3） | 0 | 15（4.8） | 1（0.3） | 0 | 9（2.9） | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 17（5.4） | 0 | 0 | 15（4.8） | 0 | 0 | 11（3.5） | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 14（4.5） | 0 | 0 | 18（5.8） | 0 | 0 | 9（2.9） | 0 | 0 |
| 頭痛 | 34（10.9） | 2（0.6） | 0 | 24（7.7） | 0 | 0 | 25（8.0） | 1（0.3） | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 24（7.7） | 0 | 0 | 20（6.4） | 2（0.6） | 0 | 15（4.8） | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 36（11.5） | 3（1.0） | 0 | 20（6.4） | 1（0.3） | 0 | 12（3.9） | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 21（6.7） | 3（1.0） | 0 | 4（1.3） | 1（0.3） | 0 | 5（1.6） | 1（0.3） | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | 15（4.8） | 0 | 0 | 17（5.4） | 0 | 0 | 11（3.5） | 0 | 0 |
| そう痒症 | 112（35.8） | 6（1.9） | 0 | 67（21.4） | 1（0.3） | 0 | 113（36.3） | 1（0.3） | 0 |
| 発疹 | 91（29.1） | 10（3.2） | 0 | 72（23.0） | 1（0.3） | 0 | 68（21.9） | 5（1.6） | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 38（12.1） | 6（1.9） | 0 | 14（4.5） | 2（0.6） | 0 | 38（12.2） | 1（0.3） | 0 |
| 尋常性白斑 | 27（8.6） | 0 | 0 | 28（8.9） | 1（0.3） | 0 | 16（5.1） | 0 | 0 |

なお、本剤＋イピリムマブ群において神経障害86例（27.5%）、肝機能障害102例（32.6%）、甲状腺機能障害87例（27.8%）、腎機能障害21例（6.7%）、間質性肺疾患25例（8.0%）、大腸炎・重度の下痢60例（19.2%）、重度の皮膚障害21例（6.7%）、下垂体機能障害27例（8.6%）、副腎機能障害14例（4.5%）、膵炎3例（1.0%）、脳炎・髄膜炎2例（0.6%）、infusion reaction 13例（4.2%）、ぶどう膜炎3例（1.0%）、筋炎3例（1.0%）、横紋筋融解症/ミオパチー50例（16.0%）、肝炎14例（4.5%）及び静脈血栓塞栓症2例（0.6%）が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本剤群において神経障害66例（21.1%）、肝機能障害24例（7.7%）、甲状腺機能障害47例（15.0%）、腎機能障害3例（1.0%）、間質性肺疾患5例（1.6%）、大腸炎・重度の下痢16例（5.1%）、重度の皮膚障害8例（2.6%）、下垂体機能障害3例（1.0%）、副腎機能障害3例（1.0%）、膵炎3例（1.0%）、infusion reaction 14例（4.5%）、ぶどう膜炎2例（0.6%）、横紋筋融解症/ミオパチー28例（8.9%）、肝炎2例（0.6%）及び静脈血栓塞栓症1例（0.3%）が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与を検討した海外第Ⅰ相試験（CA209004 試験）のコホート 8 において、化学療法未治療患者 28 例と化学療法既治療患者 13 例との間で、安全性に明確な差異は認められなかった。

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

有害事象は本剤群438/452例（96.9%）、イピリムマブ群446/453例（98.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群385/452例（85.2%）、イピリムマブ群434/453例（95.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

**表7　いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-21/CA209238試験）**

| 器官別大分類<br>基本語<br>（MedDRA/J ver.20.0） | 例数（%）<br>本剤群<br>452 例<br>全 Grade | | | イピリムマブ群<br>453 例<br>全 Grade | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 385 (85.2) | 65 (14.4) | 0 | 434 (95.8) | 208 (45.9) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 57 (12.6) | 1 (0.2) | 0 | 49 (10.8) | 2 (0.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 35 (7.7) | 1 (0.2) | 0 | 19 (4.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 下痢 | 110 (24.3) | 7 (1.5) | 0 | 208 (45.9) | 43 (9.5) | 0 |
| 悪心 | 68 (15.0) | 1 (0.2) | 0 | 91 (20.1) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 29 (6.4) | 0 | 0 | 46 (10.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 嘔吐 | 12 (2.7) | 1 (0.2) | 0 | 44 (9.7) | 2 (0.4) | 0 |
| 口内乾燥 | 24 (5.3) | 0 | 0 | 14 (3.1) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 9 (2.0) | 3 (0.7) | 0 | 45 (9.9) | 34 (7.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 57 (12.6) | 1 (0.2) | 0 | 53 (11.7) | 4 (0.9) | 0 |
| 疲労 | 156 (34.5) | 2 (0.4) | 0 | 149 (32.9) | 4 (0.9) | 0 |
| 発熱 | 7 (1.5) | 0 | 0 | 54 (11.9) | 2 (0.4) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| リパーゼ増加 | 30 (6.6) | 19 (4.2) | 0 | 26 (5.7) | 16 (3.5) | 0 |
| ALT 増加 | 28 (6.2) | 5 (1.1) | 0 | 66 (14.6) | 26 (5.7) | 0 |
| AST 増加 | 25 (5.5) | 2 (0.4) | 0 | 60 (13.2) | 19 (4.2) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 25 (5.5) | 9 (2.0) | 0 | 14 (3.1) | 5 (1.1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 18 (4.0) | 0 | 0 | 39 (8.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 44 (9.7) | 1 (0.2) | 0 | 79 (17.4) | 7 (1.5) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 24 (5.3) | 0 | 0 | 50 (11.0) | 9 (2.0) | 0 |
| そう痒症 | 105 (23.2) | 0 | 0 | 152 (33.6) | 5 (1.1) | 0 |
| 発疹 | 90 (19.9) | 5 (1.1) | 0 | 133 (29.4) | 14 (3.1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 呼吸困難 | 15 (3.3) | 2 (0.4) | 0 | 24 (5.3) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 49 (10.8) | 1 (0.2) | 0 | 31 (6.8) | 2 (0.4) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 36 (8.0) | 1 (0.2) | 0 | 18 (4.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 下垂体炎 | 7 (1.5) | 2 (0.4) | 0 | 48 (10.6) | 11 (2.4) | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（2.4%）、横紋筋融解症/ミオパチー48 例（10.6%）、肝機能障害 40 例（8.8%）、甲状腺機能障害 91 例（20.1%）、神経障害 83 例（18.4%）、腎機能障害 6 例（1.3%）、副腎機能障害 6 例（1.3%）、下垂体機能障害 8 例（1.8%）、infusion reaction11 例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢 21 例（4.6%）、重度の皮膚障害 5 例（1.1%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、膵炎 3 例（0.7%）、ぶどう膜炎 2 例（0.4%）、肝炎 3 例（0.7%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

1）Robert C.et al.：N.Engl.J.Med., 372：320, 2015（CA209066試験）
2）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol., 16：375, 2015（CA209037 試験）

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、悪性黒色腫患者におけるデータに基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で安全性に明確な差異はないと予測された。

**表 8　本剤の薬物動態パラメータ**

| 用法・用量 | $C_{max}$ (μg/mL) | $C_{mind14}$ (μg/mL) | $C_{avgd14}$ (μg/mL) | $C_{max,ss}$ (μg/mL) | $C_{min,ss}$ (μg/mL) | $C_{avg,ss}$ (μg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 mg/kg Q2W | 51.6 (35.2, 70.8) | 16.6 (10.7, 24.5) | 24.3 (17.1, 33.9) | 113 (75.0, 171) | 62.1 (27.1, 107) | 77.6 (42.1, 127) |
| 240 mg Q2W | 72.7 (51.1, 103) | 23.5 (15.2, 34.6) | 34.1 (25.1, 47.8) | 159 (102, 254) | 87.8 (41.5, 158) | 109 (62.1, 187) |
| 10 mg/kg Q2W | 191 (147, 219) | 61.3 (51.2, 79.2) | 90.8 (79.0, 114) | 398 (331, 532) | 217 (184, 313) | 278 (237, 386) |

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、$C_{max}$：初回投与後の最高血清中濃度、$C_{mind14}$：初回投与後14日目における最低血清中濃度、$C_{avgd14}$：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「$C_{avg,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「$C_{max,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

**表 9　本剤の薬物動態パラメータ**

| 用法・用量 | $C_{max}$（μg/mL） | $C_{mind28}$（μg/mL） | $C_{avgd28}$（μg/mL） | $C_{max,ss}$（μg/mL） | $C_{min,ss}$（μg/mL） | $C_{avg,ss}$（μg/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 mg/kg Q2W | 51.6（35.2, 70.8） | 27.2（16.5, 40.3） | 31.0（21.2, 43.9） | 113（75.0, 171） | 62.1（27.1, 107） | 77.6（42.1, 127） |
| 240 mg Q2W | 72.7（51.1, 103） | 38.3（23.3, 59.0） | 43.7（30.8, 60.9） | 159（102, 254） | 87.8（41.5, 158） | 109（62.1, 187） |
| 480 mg Q4W | 145（102, 207） | 29.7（15.5, 47.4） | 53.0（37.0, 74.8） | 216（145, 336） | 71.3（27.5, 137） | 109（62.1, 187） |
| 10 mg/kg Q2W | 193（146, 222） | 99.6（86.5, 132） | 116（101, 148） | 396（329, 525） | 214（184, 303） | 275（236, 377） |

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、$C_{max}$：初回投与後の最高血清中濃度、$C_{mind28}$：初回投与後28日目における最低血清中濃度、$C_{avgd28}$：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

**4．施設について**

根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
(2) 特定機能病院
(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
(4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

**①-2** 悪性黒色腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

| |
|---|
| • 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 |
| • 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。 |

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

### ③　副作用の対応について

### ③−1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

### ③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

### ③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、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、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、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

## 5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法未治療及び既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
- 完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期（注1）の悪性黒色腫患者における術後補助療法

なお、BRAF遺伝子変異を有する患者においては、BRAF阻害剤による治療も考慮すること。

② 本剤＋イピリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤＋イピリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている（7p参照）。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率*を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209004試験）のコホート8において、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者との間で本剤＋イピリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。

＊本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。

（注1） AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第7版）に基づく評価

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

(注2) ECOG の Performance Status（PS）

| Score | 定義 |
|---|---|
| 0 | 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。<br>例：軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。 |

**6. 投与に際して留意すべき事項**

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 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。

③ 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤とイピリムマブとの併用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- 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、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 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等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、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。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。

- 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。
- 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。

⑤ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。