

薬事・食品衛生審議会
医薬品部第二次
議事

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品イミフィンジ点滴静注120mg及び同点滴静注500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ヌーカラ皮下注用100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品アイセントレス錠600mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 生物学的製剤基準の一部改正について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」の製造販売承認について
- 議題2 医薬品ヤーボイ点滴静注液50mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品オブジーボ点滴静注20mg及び同点滴静注100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 条件付き早期承認制度の適用について
- 議題5 優先審査の適用について
- 議題6 医療用医薬品の承認条件について
(アドセトリス点滴静注用50mg)
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について
(ハーセプチン注射用60及び同注射用150)
(アズマネックスツイストヘラー100µg60吸入及び同ツイストヘラー200µg60吸入)
(タミフルカプセル75)
(マイロターグ点滴静注用5mg)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて
- 議題2 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

平成30年4月25日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	イミフィンジ点滴静注120mg 同 点滴静注500mg	アストラゼネカ ㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	デュルバルマ ブ(遺伝子組 換え)	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
2	審議	ヌーカラ皮下注用100 mg	グラクソ・スミスク ライン㈱	製 販	一 変	メボリズマブ (遺伝子組換 え)	既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	審議	アイセントレス錠600 mg	MSD㈱	製 販	承 認	ラルテグラビ ルカリウム	HIV感染症を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品	希少疾病 用医薬品	6年1日	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定予定)
1	報告	インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「ファイ ザー」	ファイザー㈱	製 販	承 認	インフリキシマ ブ(遺伝子組 換え)[インフ リキシマブ後 続3]	関節リウマチ、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
2	報告	ヤーボイ点滴静注液50mg	ブリストル・マイ ヤーズスクイ ブ㈱	製 販	一 変	イビリムマブ (遺伝子組換 え)	根治切除不能な悪性黒色腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 37年7 月2日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	オブジーボ点滴静注20mg 同 点滴静注100mg	小野薬品工業 ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	ニボルマブ (遺伝子組換 え)	根治切除不能な悪性黒色腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 36年7 月3日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アストラゼネカ 株式会社	イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法	
用法・用量	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。	
申請年月日	平成29年8月30日	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	市販直後調査、RMP	
その他	最適使用推進ガイドライン対象医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法（以下、「CRT」）後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者。 本邦における2015年の肺癌の死亡数は74,344人である。 肺癌と診断される患者のうち約85%がNSCLCである。局所進行のNSCLCはStage IIIのNSCLCと定義され、NSCLC患者の30%がStage III（Stage IIIA/B）である。Stage IIIAの患者の約1/3は手術可能であるが、Stage IIIA/Bの患者の多くは切除不能であり、根治的CRTの適応となる。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death ligand-1（以下、「PD-L1」）に対するIgG1サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PD-L1の細胞外領域に結合し、PD-L1とprogrammed cell death-1（PD-1）及びB7-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> オブジーボ（ニボルマブ（遺伝子組換え））、キイトルーダ（ペムプロリズマブ（遺伝子組換え））、テセントリク（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 切除不能な局所進行のNSCLCにおける根治的CRT後の維持療法に対する治療選択肢。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 米国及びEUでは、2017年8月に本薬のNSCLCに関する承認申請が行われ、米国では2018年2月に承認されている 	

--	--

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン株式会社	ヌーカラ皮下注用 100 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る） <u>既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u> <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>	
用法・用量	<u>気管支喘息</u> 通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。 <u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u> <u>通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。</u> <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>	
申請年月日	平成29年9月27日	
申請区分	1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品	
再審査期間	10年	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品（平成25年9月13日課長通知）	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA、旧名；チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫血管炎）は、喘息、副鼻腔炎及び肺浸潤に伴う小血管の血管炎を特徴とする稀な好酸球増加症候群であり、諸臓器に障害が生じることで予後不良となることの多い難治性疾患である。 ・標準療法として、経口ステロイド剤（OCS）及び免疫抑制剤（本邦ではシクロホスファミド及びアザチオプリンが承認）が使用されるが、長期使用時の安全性が懸念されている。 ・本邦におけるEGPAの推定患者数は、約1,900名（2008年度、難治性血管炎に関する調査研究班及び特定疾患の疫学に関する研究班による疫学調査）。このうち、約560名が本剤の投与対象に該当すると申請者は推定している。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EGPAの病態形成には、好酸球増多が重要な役割を果たしており、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要なサイトカインであるIL-5の関連が指摘されている。 ・本剤の有効成分であるメポリズマブはIL-5の生物活性を中和することから、EGPAに対する本剤の開発が進められ、治験が実施された。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IL-5に対するモノクローナル抗体 <p>[類薬]（既存治療効果不十分例に追加使用する薬剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エンドキサン錠 50 mg 他、（シクロホスファミド） 	

・イムラン錠 50 mg、アザニン錠 50 mg (アザチオプリン)

[臨床上の位置づけ]

・OCSによる治療で効果不十分のEGPA患者に対する追加治療として、新たな治療選択肢を提供するものと考えられる。

[海外の開発状況]

・米国では2017年12月に承認。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	アイセントレス錠 600 mg	新規 部会：審議／分科会：報告
一般名	ラルテグラビルカリウム	
効能・効果	HIV 感染症	
用法・用量	通常、成人にはラルテグラビルとして 1,200 mg（本剤を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。	
申請年月日	平成 30 年 1 月 18 日	
申請区分	(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）	
再審査期間	6 年 1 日	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ RMP ・ 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 ・ 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品（平成 19 年 11 月 26 日付課長通知）	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p>HIV 感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症により、HIV の増殖とともに、CD4 陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4 陽性 T リンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群（AIDS）を発症する。 ・ 現在の抗 HIV 療法では、HIV の排除は困難であり、抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量を一定以下に維持することが治療目標となる。 ・ 2016 年までに国内で報告された HIV 感染症患者及び AIDS 患者の累積報告例数はそれぞれ 18,920 及び 8,523 例。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アイセントレス錠 600 mg（以下、「本剤」）はインテグラーゼ阻害剤。 ・ 本邦においてラルテグラビル（以下、「本薬」）を 400 mg 含有する製剤（販売名：アイセントレス錠 400 mg）が HIV 感染症を効能・効果として、本薬 400 mg 1 日 2 	

- 回（以下、「**BID**」）投与の用法・用量にて、2008年6月に承認されている。
- ・本剤は、患者の利便性向上のため、服薬回数を1日1回（以下、「**QD**」）のレジメンとして開発された。

[作用機序・特徴]

- ・HIVのインテグラーゼを阻害することによりウイルスの複製を抑制する。

[類薬]

- ・本邦で承認されているインテグラーゼ阻害剤を含む HIV 感染症に対する治療薬は以下のとおり。
 - ✓ アイセントレス錠 400 mg（ラルテグラビルカリウム）
 - ✓ スタリビルド配合錠（エルビテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩／コビススタット）
 - ✓ ゲンボイヤ配合錠（エルビテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩／コビススタット）
 - ✓ テビケイ錠（ドルテグラビル）
 - ✓ トリーメク配合錠（ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジン）

[臨床上の位置付け]

- ・他のキードラッグと同様に、HIV 感染症患者に対する治療選択肢の一つになり得る。

[海外の開発状況]

- ・2017年5月及び同年7月にそれぞれ米国及び欧州で承認され、2017年10月時点で34の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ファイザー株式会社	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」	新規承認 部会：報告／分科会：－
一般名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]	
効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p style="margin-left: 2em;">関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p style="margin-left: 2em;">尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p style="margin-left: 2em;">中等度から重度の活動期にある患者</p> <p style="margin-left: 2em;">外瘻を有する患者</p> <p>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	
用法・用量	<p><関節リウマチ></p> <p>通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><乾癬></p> <p>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。</p> <p><クローン病></p> <p>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p>	
申請年月日	平成 29 年 8 月 10 日	
再審査期間	－	
承認条件	RMP	

そ の 他	バイオ後続品（先行バイオ医薬品：レミケード点滴静注用 100（田辺三菱製薬株式会社））
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 関節リウマチ（70～100万人、うち生物製剤使用患者 14～20万人） ・ 乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） （レミケード使用患者 2,800人） ・ クローン病（レミケード使用患者 20,000人） ・ 潰瘍性大腸炎（レミケード使用患者 5,800人） <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤であるレミケード点滴静注用 100 を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ キメラ型抗ヒト TNFα モノクローナル抗体であり、可溶性 TNFα 及び膜結合型 TNFα に結合し、TNFα の作用を阻害すること等で薬理効果を発揮する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レミケード（インフリキシマブ）、 ・ インフリキシマブ BS「NK」他（インフリキシマブ後続 1） ・ インフリキシマブ BS「日医工」他（インフリキシマブ後続 2） ・ ヒュミラ（アダリムマブ） ・ エンブレル（エタネルセプト） ・ エタネルセプト BS「MA」（エタネルセプト後続 1） ・ シンボニー（ゴリムマブ）等 <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ バイオ後続品であることから、先行品と同様。TNFα の増加が認められる疾患（関節リウマチ等）において既存治療で効果不十分な患者に使用。 ・ 再審査期間等の影響で、先行品と異なり、本剤で取得されない効能・効果は以下の通り。 既存治療で効果不十分な下記疾患 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2018年2月現在、米国で承認されている。

申請区分	①②1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	①残余期間 (平成 36 年 7 月 3 日まで) ②残余期間 (平成 37 年 7 月 2 日まで)
承認条件	市販直後調査、RMP
その他	①②希少疾病用医薬品、①最適使用推進ガイドライン対象医薬品
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者。 本邦における、2011 年の悪性黒色腫の総患者数は、約 4,000 人であった (厚生労働省大臣官房統計情報部、患者調査 (平成 23 年))。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「NIVO」) は、ヒト programmed cell death-1 (以下、「PD-1」) に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「IPI」) は、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (以下、「CTLA-4」) に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンド (以下、「PD-L1」) 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し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 IPI は、T 細胞に発現している負 (T 細胞の活性化を抑制的に調節) の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86 (それぞれ B7.1 及び B7.2) 分子との結合を阻害し、腫瘍に対する T 細胞の免疫反応を亢進させること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> キイトルーダ (ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))、タフィンラー (ダブラフェニブメシル酸塩)、メキニスト (トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物)、ゼルボラフ (ペムラフェニブ) 等 <p style="text-align: right;">[製剤名 (一般名)]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つ。 <p>[海外の開発状況]</p> <p>2018 年 1 月時点で、悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与は、57 の国又は地域で承認されている。</p>

生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1 制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準」という。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

2 改正の概要

医薬品各条の部、「5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン」の条について、必要な改正を行うもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部、「5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン」の条について、その試験方法の一部を改正するもの。

平成30年4月25日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
6	アドセトリス点滴 静注用50 mg	武田薬品工業株式 会社	プレツキシ マブ ベドチン (遺伝子組換 え)	再発又は難治性のCD30陽 性の下記疾患: ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	通常、成人には、プレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)として3週間に1回1.8mg/kg (体重)を点滴静注する。なお、患者の状態 に応じて適宜減量する。	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。	平成26年1月17日	機構は、提出された 資料から、承認条件 である製造販売後調 査が適切に実施され ていること、患者背 景、安全性及び有効 性に係る情報が収集 されていること、収集 された情報に基づい て本剤の適正使用に 必要な措置が講じら れていることから、承 認条件は対応された ものと判断した。

平成30年4月25日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	①ハーセプチン注射用60、②同注射用150	中外製薬株式会社	トラスツマブ(遺伝子組換え)	1. HER2 過剰発現が確認された乳癌 2. HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌	1. ①平成13年4月4日及び②平成16年2月26日（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌）、平成20年2月29日（HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法） 2. 平成 23年3月10日	1. ①10年及び②残余期間（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌）、残余期間（HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法） 2. 残余期間	カテゴリー1	—
2	アズマネックスツイストヘラー100µg60吸入、同ツイストヘラー200µg60吸入	MSD株式会社	モメタゾンフランカルボン酸エステル	気管支喘息	平成21年7月7日	6年	カテゴリー1	—
3	タミフルカプセル75	中外製薬株式会社	オセルタミビルリン酸塩	(2) 予防に用いる場合 通常、成人及び13歳以上の小児にはオセルタミビルとして1回75 mgを1日1回、7～10日間経口投与する。	平成16年7月9日：効能・効果（予防）及びその用法・用量の追加	4年	カテゴリー1	—
4	マイロターグ点滴静注用5mg	ファイザー株式会社	ゲムツマブオソガマイシン(遺伝子組換え)	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病	平成17年7月25日	10年	カテゴリー1	—

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販 売 名： ブスルフェクス点滴静注用 60 mg
一 般 名： ブスルファン
予定される適応： 1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家幹細胞移植の前治療

2. 販 売 名： エルプラット点滴静注液 50 mg、同 100 mg、同 200 mg
5-FU 注 250 mg、5-FU 注 1000 mg
アイソボリン点滴静注用 25 mg、アイソボリン点滴静注用 100 mg
一 般 名： オキサリプラチン
フルオロウラシル
レボホリナートカルシウム
予定される適応： 小腸癌

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「ファイザー」
2	一般名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1バイアル（15 mL）中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕 102.4 mgを含有
5	用法・用量	<p><関節リウマチ> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕として、体重1 kg当たり3 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1 kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><乾癬> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1 kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。</p> <p><クローン病> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1 kg当たり10 mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。</p> <p><潰瘍性大腸炎> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p>
6	効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者</p>

		<p>外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に 限る）</p>
7	備 考	<p>取扱い区分：1-(7)バイオ後続品 「添付文書（案）」は別紙として添付 本剤は、抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤であり、レミケード点 滴静注用100に対するバイオ後続品として、今回関節リウマチ、乾癬、 クローン病、潰瘍性大腸炎に関する効能・効果について申請した。</p> <p>[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</p>

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」
Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [Pfizer]
インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] 製剤

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	XXXXXX
薬価収載	201X年X月
販売開始	201X年X月
国際薬生	20XX年X月

【警告】

(1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

(2) 感染症

1) 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

2) 結核

播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (髄膜、胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、先行バイオ医薬品[§]において死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロ- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も先行バイオ医薬品[§]において報告されている。

(3) 本剤投与に関連する反応

1) Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー (呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

2) 遅発性過敏症 (再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等) があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(4) 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本

剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

(5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

(6) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法 (紫外線療法を含む) の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

(7) クロウン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

(8) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な感染症 (敗血症等) の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
 - 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
 - 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質 (マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等) に対する過敏症の既往歴のある患者
 - 脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
 - うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 「その他の注意」の項参照]

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

1. 組成

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「ファイザー」	
有効成分	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] 102.4mg [※]	
成分・含量 (1バイアル中)	精製白糖	: 256mg
	ポリソルベート 80	: 0.5mg
	コハク酸	: 0.6mg
	コハク酸二ナトリウム六水和物	: 12.4mg

注: 1バイアルから確実に100mgのインフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] を抜き取ることができるように過量充填している。

2. 性状

容器	15mL バイアル
製剤の性状	白色の塊 (凍結乾燥ケーキ)
pH	5.5～6.5 (注射用水10mLで溶解時)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.3 (注射用水10mLで溶解時)

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] 製剤を指す。

PF-06438179
1.8 添付文書 (案)
1.8.1 添付文書 (案)

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

<関節リウマチ>

(1)過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬 (メトトレキサート製剤を含む) 等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(2)本剤とアバタセプト (遺伝子組換え) の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

<乾癬>

過去の治療において、既存の全身療法 (紫外線療法を含む) 等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10% 以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

<クローン病>

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

<潰瘍性大腸炎>

過去の治療において、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。

【用法・用量】

<関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマ

ブ後続 3] として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1)溶解及び希釈方法

本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約 250 mL、体重が 25 kg 未満の小児は約 50 mL、25 kg 以上の小児は約 100 mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。体重が 100 kg を超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3] 濃度が 4 mg/mL を超えないよう日局生理食塩液の量を調整すること。[「適用上の注意」の項参照]

(2)投与方法

本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。[「適用上の注意」の項参照]

(3)メトトレキサート製剤の併用 (関節リウマチ)

国内及び海外の先行バイオ医薬品[®]の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6 mg/週以上であり、メトトレキサート併用の先行バイオ医薬品[®]に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。

(4)関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10 mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。[先行バイオ医薬品[®]において、10 mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項参照]

(5)乾癬において、初回、2 週、6 週投与までは 10 mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること [先行バイオ医薬品[®]において、関節リ

ウマチ患者に10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項参照]。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(6)クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

(7)潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。]
- (2)結核の既往感染者 (特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者) [結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]
- (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。]
- (4)間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照]
- (5)重篤な血液疾患 (汎血球減少、再生不良性貧血等) の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照]
- (6)本剤を含むインフリキシマブ製剤の投与経験のある患者 [「警告」の項参照]
- (7)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (8)小児等 [「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため (5mg/kg 投与時は少なくとも8~12週間)、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。
- (2)本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 - 1)胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2)結核の治療歴 (肺外結核を含む) を有する患者
 - 3)インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合 (持続する咳、発熱等) には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

- (3)先行バイオ医薬品[®]を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又は、HBs抗体陽性) において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。

(4)間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が先行バイオ医薬品[®]において報告されている。

- (5)メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。
- (6)本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること (生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない)。
- (7)先行バイオ医薬品[®]を含む抗TNF療法において、中枢神経系 (多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等) 及び末梢神経系 (ギラン・バレー症候群等) の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (8)本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療 (アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等) や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症 (3日以上経過後) が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- (9)先行バイオ医薬品[®]の臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、先行バイオ医薬品[®]を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されてい

PF-06438179
1.8 添付文書 (案)
1.8.1 添付文書 (案)

る。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。

(1)本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。[「薬物動態」の項、「臨床成績」の項参照]。本剤又は先行バイオ医薬品[®]の臨床試験において本剤又は先行バイオ医薬品[®]に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。なお、先行バイオ医薬品[®]の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、先行バイオ医薬品[®]に対する抗体の産生率は低かった。

(2)本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。

(3)本剤又は先行バイオ医薬品[®]を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

(4)本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品[®]を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が先行バイオ医薬品[®]を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

3. 副作用

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第3相試験(54週)において、メトトレキサート併用下で本剤が投与された安全性評価対象323例中、98例(30.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(7.1%)、ALT(GPT)増加(4.0%)、AST(GOT)増加(3.1%)、発疹(2.8%)、気道感染(2.2%)、鼻咽頭炎(2.2%)及びそう痒症(2.2%)であった。そのうち、日本人23例中、16例(69.6%)に副作用が認められ、主な副作用は鼻咽頭炎(17.4%)、気道感染(13.0%)、気管支炎(8.7%)、注入に伴う反応(8.7%)、自己抗体陽性(8.7%)及び発疹(8.7%)であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)感染症(0.3%^{※1)}):敗血症、肺炎(ニューモシスチス肺炎を含む)、真菌感染症、脳炎、髄膜炎(リステリア菌性髄膜炎を含む)、骨髄炎等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。

2)結核(頻度不明^{※2)}):本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適

切な処置を行うこと。

3)重篤な infusion reaction (0.3%^{※1)}):ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。

4)脱髄疾患(頻度不明^{※2)}):脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。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。

5)間質性肺炎(0.3%^{※1)}):間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

6)肝機能障害(頻度不明^{※2)}):AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)遅発性過敏症(頻度不明^{※2)}):遅発性過敏症(3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

8)抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明^{※2)}):抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

9)重篤な血液障害(頻度不明^{※2)}):汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貧血症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)横紋筋融解症(頻度不明^{※2)}):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

副作用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。

	2%以上 (注1)	0.5%以上 2%未満 ^(注1)	0.5%未満 (注1)	頻度不明 ^{※2)}
精神・神経系		頭痛	浮動性めまい、不安、錯感覚	感覚鈍麻、異常感覚、頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、神経過敏、うつ病、感情不安定。

PF-06438179
1.8 添付文書 (案)
1.8.1 添付文書 (案)

先行バイオ医薬品[§]の国内臨床試験において、6歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

(2)上記(1)以外の効能

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

(1)投与器具: 本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用いて投与すること。

(2)投与経路及び投与速度: 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5 mg/kg を投与する速度を超えないこと(臨床試験において投与経験がない)。

また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項参照]

(3)溶解方法: 本剤は用時溶解とすること。(溶解後3時間以内に投与開始をすること。)

- ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水を静かに注入すること。(その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。)

- ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。(抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。)
- ・本剤1バイアルを10mLの日局注射用水で溶解したときのインフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3]濃度は、10mg/mLとなる。

- ・溶解後の性状は、無色から微褐色及び乳白色である。(完全に溶解していない状態で使用しないこと。また、変色、異物を認めたものは使用しないこと。)

- ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

(4)希釈方法: 患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。(ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。)日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3]濃度は、0.4~4mg/mLとすること。

8. その他の注意

(1)本剤の国際共同第3相試験は、78週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2)150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度)に、プラセボ及び先行バイオ医薬品[§]5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験が実施されている。その結果、先行バイオ医薬品[§]投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたと報告されている。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化によ

る入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。

(3)本剤においてがん原性試験は実施されていない。

(4)海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした先行バイオ医薬品[§]の市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある。

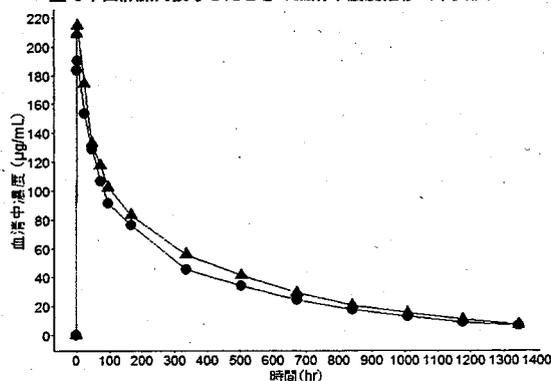
(5)乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない(使用経験がない)。

【薬物動態】

外国第1相試験¹⁾

外国人健康被験者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品[§]を10mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。先行バイオ医薬品[§]に対する本剤のC_{max}、AUC_{0-12h}及びAUC_{0-140h}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間は、いずれも事前に規定した許容範囲内(80.00%~125.00%)に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性/同質性が確認された。

図1. 外国人健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品[§]を10mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移(中央値)[※]



▲: 本剤 (n = 41), ●: 先行バイオ医薬品[§] (n = 45)
注: 定量下限 (0.1 µg/mL) 未満は0 µg/mLとして統計量を算出した。

表1. 外国人健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品[§]を10 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	算術平均値±標準偏差	
	本剤 (n = 41)	先行バイオ医薬品 [§] (n = 45)
C _{max} (µg/mL)	221.9 ± 43.8	202.7 ± 46.1
AUC _{0-12h} (µg·hr/mL)	56960 ± 12157	51180 ± 12868
AUC _{0-140h} (µg·hr/mL)	61460 ± 14386	56130 ± 15972
CL (mL/hr/kg)	0.1725 ± 0.0456	0.1918 ± 0.0527
V _{ss} (mL/kg)	79.58 ± 20.73	92.06 ± 25.85
t _{1/2} (hr)	344.5 ± 99.72	367.6 ± 106.7

【臨床成績】

国際共同第3相試験²⁾

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者(全集団650例、うち日本人46例を含む)を対象とし、本剤と先行バイオ医薬品[§]の有効性における同等性の検証を目的とした国際共同第3相試験において、メトトレキサート併用下で本剤及び先行バイオ医薬品[§]3

§) 先行バイオ医薬品: Remicade[®] (EUで承認されたインフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤)

PF-06438179

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

mg/kg を初回、2週間後、6週間後に投与し、引き続き8週間隔で30週間反復投与した。14週時点で規定の臨床反応を達成しなかった場合、もしくは14週時点で規定の臨床反応を達成したものの、その後臨床反応が減弱した場合には投与量を5mg/kgに増量した。主要評価項目とした14週時のACR20%改善率は、本剤及び先行バイオ医薬品群でそれぞれ61.1% (198/324例) 及び63.5% (207/326例) であり、群間差の点推定値の95%信頼区間は同等性許容域 (-13.5%, 13.5%) に含まれ、両剤の有効性の同等性が確認された。

表 2. 14 週時における ACR20% 改善率

	本剤	先行バイオ医薬品*	ACR20%改善率の群間差 (本剤-先行バイオ医薬品)*	
			点推定値	95%信頼区間
ACR20%改善率	61.1 (198/324)	63.5 (207/326)	-2.39	(-9.92, 5.11)

% (例数/評価対象例数)

【薬効薬理】

本剤は in vitro 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示した。³⁾

- (1) 可溶性及び膜結合型 TNF α に対して、先行バイオ医薬品[#]と同程度の結合親和性を示した。
- (2) ヒト単球系細胞株 U937 細胞に対する TNF α 誘発アポトーシスを阻害し、その TNF α 中和活性は先行バイオ医薬品[#]と同程度であった。
- (3) ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害し、その CDC 活性及び ADCC 活性は先行バイオ医薬品[#]と同程度であった。
- (4) 膜結合型 TNF α 発現細胞に対して reverse signaling によってアポトーシスを誘導し、そのアポトーシス誘導活性は先行バイオ医薬品[#]と同程度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3]

Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar3]

本質：インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体の変異部及びヒト IgG1 の定常部からなる。インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3] は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 149,000) である。

【包装】

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「ファイザー」：1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：外国第 1 相試験
- 2) 社内資料：国際共同第 3 相試験
- 3) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



®登録商標

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 7

(新聞発表用)

1	販売名	ヤーボイ点滴静注液 50mg
2	一般名	イピリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
4	成分・含量	1バイアル (10mL) 中イピリムマブ (遺伝子組換え) 50mg 含有
5	用法・用量	<u>化学療法未治療の場合：</u> 通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1日1回3 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。 <u>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。</u> <u>化学療法既治療の場合：</u> 通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1日1回3 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫
7	備考	本剤は、T細胞活性化の抑制性調節因子であるヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) に結合し、CTLA-4と抗原提示細胞上のB7 (CD80/CD86) 分子との相互作用を阻害する免疫チェックポイント阻害薬である。今回、ニボルマブとの併用療法に係る用法・用量の変更について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

**20〇〇年〇月改訂（第〇版）
*20〇〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号

874291

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8°Cで保存

使用期限: 外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

ヤーボイ® 点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22700AMX00696000
薬価収載	2015年8月
販売開始	2015年8月
国際誕生	2011年3月
用法追加	20〇〇年〇月

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分		1バイアル (10mL) 中の分量
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	50 mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	31.5 mg
	塩化ナトリウム	58.4 mg
	D-マンニトール	100 mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.39 mg
	ポリソルベート 80	1.10 mg
その他 pH 調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。
pH	6.6～7.6
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1

【効能又は効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 「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。特に、化学療法未治療の患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

化学療法未治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日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。

化学療法既治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回 3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） Grade 3の皮膚障害 症候性の内分泌障害 	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） 	投与を中止する。

(1)

- ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害
- ・Grade 4の皮膚障害

GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0に準じる。

- (2) 本剤のニボルマブ (遺伝子組換え) へ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。ニボルマブ (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、ニボルマブ (遺伝子組換え) 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。
- (3) 本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]
 - 2) 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。]
- 重要な基本的注意
 - 1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - 2) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用 (下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「警告」、「重大な副作用」の項参照)
 - 3) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害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確認すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - 4) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - 5) Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。(「重大な副作用」の項参照)
- 副作用

副作用の概要

＜単独投与での成績＞

国内第2相試験 (CA184396試験) において、本剤が単独投与された20例中12例 (60%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例 (35%)、発熱、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇各3例 (15%)、そう痒症、食欲減退、下痢各2例 (10%) であった。

海外第3相試験 (MDX010-20試験) において、本剤が単独投与された131例中105例 (80%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例 (27%)、そう痒症、疲労各32例 (24%)、悪心31例 (24%)、発疹25例 (19%)、嘔吐16例 (12%)、食欲減退15例 (11%) であった。(承認時)

＜ニボルマブ (遺伝子組換え) 併用投与での成績＞

国内第2相試験 (ONO-4538-17試験) において、本剤がニボルマブ (遺伝子組換え) と併用投与された30例中30例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹18例 (60.0%)、下痢16例 (53.3%)、発熱、高リパーゼ血症各12例 (40.0%)、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇各11例 (36.7%)、そう痒症10例 (33.3%)、食欲減退8例 (26.7%)、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常各7例 (23.3%)、嘔吐6例 (20.0%)、低ナトリウム血症、高アマラーゼ血症、 γ -GTP上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛各5例 (16.7%)、ALP上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心各4例 (13.3%)、口内炎3例 (10.0%) であった。

海外第3相試験 (CA209067試験) において、本剤がニボルマブ (遺伝子組換え) と併用投与された313例中300例 (95.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢142例 (45.4%)、疲労118例 (37.7%)、そう痒症112例 (35.8%)、発疹91例 (29.1%)、悪心88例 (28.1%)、発熱、食欲減退各60例 (19.2%)、ALT (GPT) 上昇59例 (18.8%)、AST (GOT) 上昇、甲状腺機能低下症各51例 (16.3%)、嘔吐50例 (16.0%)、高リパーゼ血症45例 (14.4%)、関節痛42例 (13.4%)、大腸炎41例 (13.1%)、斑状丘疹状皮疹38例 (12.1%)、呼吸困難36例 (11.5%)、頭痛、甲状腺機能亢進症各34例 (10.9%) であった。(根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については、本剤単独投与は国内第2相試験 (CA184396試験) 及び海外第3相試験 (MDX010-20試験) の本剤群の結果を合わせて算出、ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与は国内第2相試験 (ONO-4538-17試験) 及び海外第3相試験 (CA209067試験) の本剤とニボルマブ (遺伝子組換え) 併用群の結果を合わせて算出した。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与時の順に記載した。(*: 単独投与における海外第3相試験 (MDX010-20試験) の本剤+gp100併用群での発現頻度) 上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 大腸炎、消化管穿孔: 大腸炎 (7%、12.0%)、消化管穿孔 (1%*、0.6%) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に

(2)

- 行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重度の下痢：重度の下痢（4%、9.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 3) 肝不全、肝機能障害：肝不全（1%未満、頻度不明）、ALT（GPT）上昇（3%、20.4%）、AST（GOT）上昇（3%、18.1%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 4) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満*、頻度不明）、薬剤性過敏症候群（頻度不明、頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 5) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全：下垂体炎（1%、7.9%）、下垂体機能低下症（2%、1.5%）、甲状腺機能低下症（1%、16.9%）及び副腎機能不全（1%、3.5%）があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。
 - 6) 末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*、0.3%）等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 7) 腎障害：腎不全（1%、1.7%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、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) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明、1.2%）、急性呼吸窮迫症候群（1%未満*、頻度不明）、肺臓炎（1%未満*、6.4%）等の間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 9) 筋炎：筋炎（頻度不明、0.9%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 10) Infusion reaction：Infusion reaction（1%、2.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
単独投与

種類 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、脾臓炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP 上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
眼		霧視、ブドウ膜炎	眼痛、硝子体出血、視力低下、虹彩炎、結膜炎、眼

			の異物感、フォークト・小柳・原田症候群
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与

種類 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、尋常性白斑	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬	
消化器	腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎	十二指腸炎
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少	
肝臓		自己免疫性肝炎、肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナ	

			一ゼ血症、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇
腎臓			血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎
呼吸器	咳嗽、呼吸困難		口腔咽頭痛、胸水
筋骨格系	関節痛、筋肉痛		筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎
全身・投与部位	無力症、悪寒、疲労、発熱、体重減少		インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、末梢性浮腫、疼痛、口渇、浮腫、胸痛
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症		脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
眼			眼乾燥、ぶどう膜炎、霧視、視力障害
神経系	浮動性めまい、頭痛		味覚異常、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎
精神			不安、うつ病、不眠症
心血管系			頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈
血液			貧血、好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症
感染症			結膜炎、肺炎、上気道感染、気管支炎
その他			過敏症、LDH 上昇、CRP 上昇、サルコイドーシス

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 2) 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1~4 mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、0.2~1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 本剤は、独立したラインにより投与すること。

8. その他の注意

- (1) 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 単回投与<外国人における成績>²⁾

根治切除不能な悪性黒色腫患者 12 例に本剤 3 mg/kg を投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

表 1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (µg/mL)*	84.5 (38%)
AUC(0-21d) (µg·h/mL)*	12383 (32%)
Tmax (h)**	1.75 (1.5, 4.0)
T-HALF (day)***	17.3 (11.0)
CL (mL/h)***	13.8 (8.1)
Vss (L)***	5.88 (1.61)

*：幾何平均値(変動係数)、**：中央値(最小値,最大値)、

***：平均値(標準偏差)

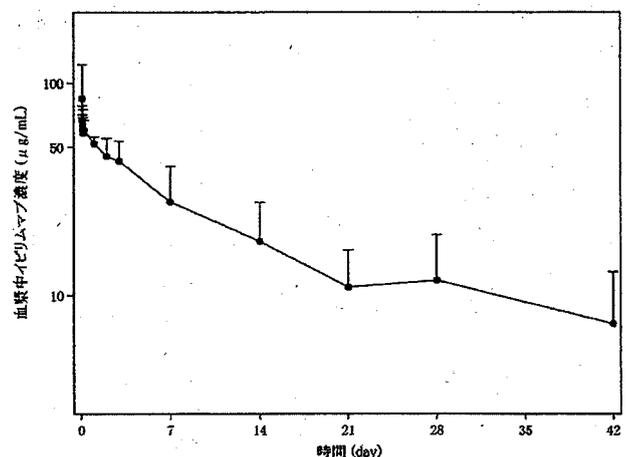


図 1：単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移 (平均値+標準偏差)

(2) 反復投与<日本人における成績>³⁾

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者 20 例に本剤 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す。

表 2：反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル (測定日)	ピーク濃度 (µg/mL)*	トラフ濃度 (µg/mL)*
1 (1日目)	59.0 (36%) [20]	—
3 (43日目)	79.0 (27%) [16]	16.4 (25%) [14]
4 (64日目)	—	17.5 (31%) [14]

*：幾何平均値(変動係数) [例数]

【臨床成績】

<根治切除不能な悪性黒色腫>

1. 国内第2相試験 (CA184396 試験)³⁾

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 20 例 (前治療歴を有する患者 16 例、前治療歴のない患者 4 例) を対象として、本剤 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注した。有効性評価項目であった奏効率 (修正 WHO 規準に基づく主治医判定による

完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)) は 10.0% (95%信頼区間: 1.2, 31.7%) であった。

2. 海外第3相試験 (ランダム化二重盲検比較試験) (MDX010-20試験)⁴⁾

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者¹⁾ 676例を対象として、本剤 3 mg/kg と gp100²⁾、本剤 3 mg/kg 又は gp100 を3週間間隔で4回投与した (本剤は点滴静注、gp100は皮下注射)。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった。

¹⁾: HLA-A2*0201 陽性患者のみが対象

²⁾: 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド、未承認

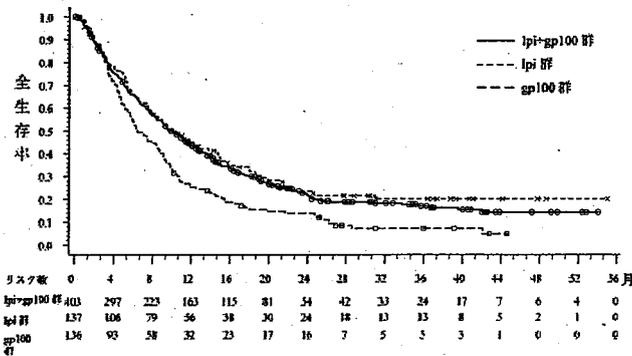


図2: 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (MDX010-20試験)

表3: 既治療患者に対する効果 (MDX010-20試験)

	本剤+gp100 併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100群 (n=136)
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	10.0 (8.5, 11.5)	10.1 (8.0, 13.8)	6.4 (5.5, 8.7)
gp100群に対する ハザード比 (95%信頼区間)	0.68 (0.55, 0.85)	0.66 (0.51, 0.87)	-
gp100群に対するp値 (両側有意水準)	0.0004 (0.05)	0.0026	-
本剤群に対するハザード比 (95%信頼区間)	1.04 (0.83, 1.30)	-	-
本剤群に対するp値	0.7575	-	-

3. 国内第2相試験 (ONO-4538-17試験)⁵⁾

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例を対象として、本剤とニボルマブ (遺伝子組換え) を併用投与した³⁾。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。

表4: 有効性成績 (ONO-4538-17試験)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

4. 海外第3相試験 (CA209067試験)⁶⁾

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 (本剤及びニボルマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I併用) 群314例、ニボルマブ (遺伝子組換え) 単独 (N単独) 群316例、本剤単独群315例) を対象に、本剤単独群を対照として N+I併用群と N単独群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 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I併用群で NE⁴⁾ [NE, NE] カ月、本剤単独群で 19.98 [17.08, 24.61] カ月であり、N+I併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した (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]、2016年8月1日データカットオフ)。

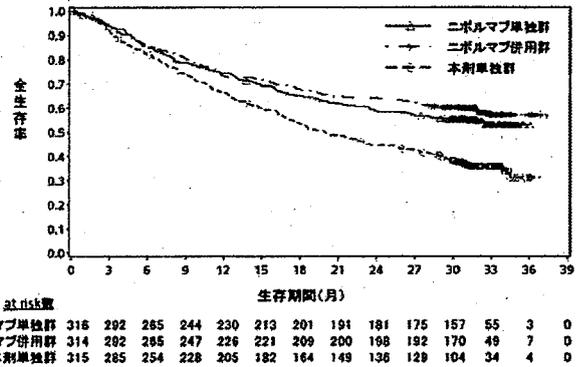


図3: 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209067試験)

また、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」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別 (1%未満及び1%以上) の全生存期間の結果を以下に示す。

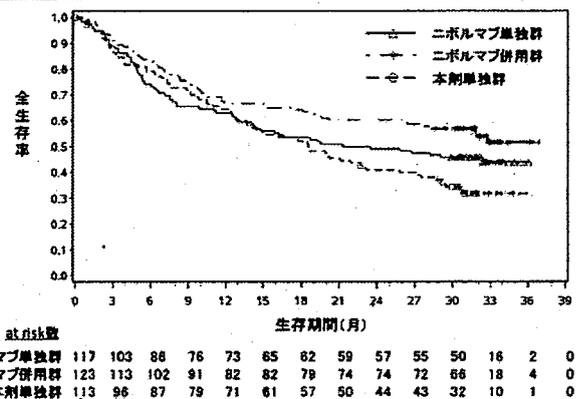
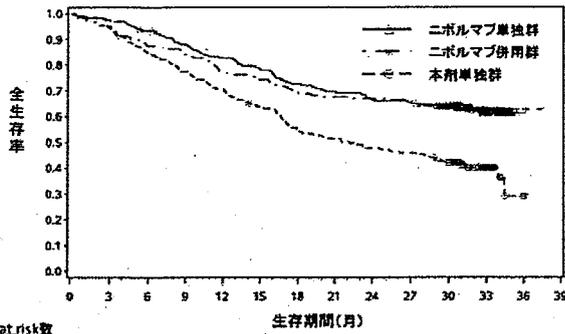


図4: PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209067試験)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
ニボルマブ単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	38	1	0
ニボルマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
本剤単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

図5：PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209067試験)

表5：PD-L1発現率別の全生存期間 (CA209067試験)

PD-L1 発現 率	投与群	例 数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) ^{*4}	ハザード比 [95%信頼区 間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45, NE]	0.59 [0.42, 0.83]
	本剤単独群	113	18.56 [13.67, 23.20]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE, NE]	0.54 [0.39, 0.74]
	本剤単独群	164	22.11 [17.08, 29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45, NE]	0.74 [0.52, 1.06]
	N単独群	117	23.46 [13.01, NE]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE, NE]	1.03 [0.72, 1.48]
	N単独群	171	NE [NE, NE]	

^{*3}：本剤1回3 mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1 mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）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。

^{*4}：NEは推定不能

【薬効薬理】

作用機序

イピリムマブは細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体であり、CTLA-4 とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1 (CD80) 及びB7.2 (CD86) 分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本薬は、制御性T細胞 (Treg) の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）

Ipilimumab (Genetical Recombination)

本質：イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞によ

り産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約148,000) である。

【承認条件】

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

【包装】

ヤーボイ点滴静注液50mg：10 mL 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
- 2) 社内資料：海外第1相臨床試験 (MDX010-15)
- 3) 社内資料：国内第2相臨床試験 (CA184396)
- 4) Hodi, F. S., et al. : N. Engl. J. Med. 363 (8) : 711 (2010)
- 5) 社内資料：国内第2相臨床試験 (ONO-4538-17)
- 6) 社内資料：海外第3相臨床試験 (CA209067)

文献請求先

「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下さい。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-080-340 (オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

Ⓔ:登録商標

製造販売元

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

(新聞発表用)

1	販売名	オブジーボ点滴静注 20 mg, オブジーボ点滴静注 100 mg
2	一般名	ニボルマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	小野薬品工業株式会社
4	成分・含量	オブジーボ点滴静注 20 mg (1 バイアル 2 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有) オブジーボ点滴静注 100 mg (1 バイアル 10 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 100 mg 含有)
5	用法・用量	1.根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として，1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。 <u>イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用において，通常，成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として，1 回 1mg/kg (体重) 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 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。</u> 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として，1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。 2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 通常，成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として，1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
7	備考	取扱い区分：1- (6) 新用量医薬品 ・「添付文書 (案)」は，別紙として添付 ・本剤は，ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり，今回「根治切除不能な悪性黒色腫」に関する用法・用量追加について申請したものである。

**20〇〇年〇月改訂 (第〇版)
*20〇〇年〇月改訂

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

オプジーボ[®]点滴静注 20mg
オプジーボ[®]点滴静注 100mg

〈OPDIVO[®]〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
薬価収載	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
効能追加	2017年9月	
用法追加	20〇〇年〇月	
国際誕生	2014年7月	

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

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

【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

【組成・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	
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	
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム	11.76mg	58.8mg
	水和物		
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg
pH調節剤 2成分	適量	適量	
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。		

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である。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

—〈効能・効果に関連する使用上の注意〉—

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療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。
- (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、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。
- (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤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。
- (5) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (6) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。

【用法・用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常、成人にはニボルマブ(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。
イビリムマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回1mg/kg(体重)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3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔又は1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常、成人にはニボルマブ(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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg、2mg/kg又は1mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
 - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
 - 3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22µm）を使用すること。
 - 4) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - 5) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕
- (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (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。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能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甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む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。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。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

＜単独投与＞

（根治切除不能な悪性黒色腫）に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、（再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫）に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、（再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌）に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）及び（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌）に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）の安全性評価対象の計1,159例中、752例（64.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）は疲労203例（17.5%）、そう痒症132例（11.4%）、悪心108例（9.3%）、食欲減退101例（8.7%）、発疹101例（8.7%）、下痢101例（8.7%）、発熱72例（6.2%）及び甲状腺機能低下症65例（5.6%）であった。（〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉効能追加時）

＜イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与＞

（根治切除不能な悪性黒色腫）に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）及び海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）の安全性評価対象の計343例中、330例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（15%以上）は下痢158例（46.1%）、疲労123例（35.9%）、そう痒症122例（35.6%）、発疹109例（31.8%）、悪心92例（26.8%）、発熱72例（21.0%）、ALT（GPT）増加70例（20.4%）、食欲減退68例（19.8%）、AST（GOT）増加62例（18.1%）、甲状腺機能低下症58例（16.9%）、高リパーゼ血症57例（16.6%）及び嘔吐56例（16.3%）であった。

（〈根治切除不能な悪性黒色腫〉用法追加時）

なお、「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。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

肺炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%、7.9%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、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。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症（頻度不明*、頻度不明*）、心筋炎（頻度不明*、頻度不明*）、筋炎（0.1%、0.9%）、横紋筋融解症（頻度不明*、頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。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。

3) **大腸炎、重度の下痢**

大腸炎 (0.9%、12.0%)、重度の下痢 (0.7%、9.0%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

4) **1型糖尿病**

1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) (0.3%、頻度不明*) 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。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。

5) **免疫性血小板減少性紫斑病**

免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明*、頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害 (0.7%、9.6%)、肝炎 (0.2%、4.1%)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症 (5.6%、16.9%)、甲状腺機能亢進症 (1.2%、10.5%)、甲状腺炎 (0.8%、4.4%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **神経障害**

末梢性ニューロパチー (1.4%、3.2%)、多発ニューロパチー (0.1%、0.6%)、自己免疫性ニューロパチー (頻度不明*、頻度不明*)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明*、0.3%)、脱髄 (いずれも頻度不明*、頻度不明*) 等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) **腎障害**

腎不全 (0.4%、1.7%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%、0.3%) 等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

10) **副腎障害**

副腎機能不全 (0.8%、3.5%) 等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11) **脳炎**

脳炎 (頻度不明*、0.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) **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*、頻度不明*)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明*、頻度不明*)、類天疱瘡 (頻度不明*、0.3%)、多形紅斑 (0.3%、0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症 (0.1%、0.6%)、肺塞栓症 (0.1%、0.3%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

14) **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 (2.7%、4.1%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察

し、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。また、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、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) **その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

1) **単独投与**

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回轉性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコステロイド減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加	
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、肺炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、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	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、末梢健康状態低下、疼痛、インフルエンザ様疾患、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加、サルコイドーシス
感染症		肺感染	癆、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、膿疱性皮膚炎、帯状疱疹、尿路感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高アマミラーゼ血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛	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、背部痛、関節炎、筋骨痛、関節腫脹、開口障害、四肢痛、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸痛	関節硬直

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	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		発声障害、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、サーファクタントタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK (CPK) 減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK (CPK) 増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2) 併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症	リンパ節症、ヘマトクリット減少、リンパ球減少症、白血球減少症、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	白血球数増加、好中球数増加、単球数減少、赤白血球数減少
心臓障害		頻脈	不整脈、心不全、動悸	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎	下垂体機能低下症	血中コルチコステロイド減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		ぶどう膜炎、霧視、視力障害、眼乾燥	硝子体浮遊物、流涙増加、複視	視力低下、フォークト・小柳・原田症候群、角膜障害
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、便秘、口内炎	腹部膨満、腸炎、痔炎、放屁、嚥下障害、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔	腹水、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口唇炎、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症、悪寒	倦怠感、口渇、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、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、サルコイドシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
感染症		結膜炎	肺炎、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、鼻咽喉炎	癩、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿症、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、低カルシウム血症	高カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、代謝性アシドーシス	低コロール血症、高ナトリウム血症、脂質異常症、高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙攣、筋力低下	筋骨格硬直、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害	筋肉痙攣、側腹部痛、リウマチ性多発筋痛、関節硬直、シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、嗜眠、失神、不眠症、不安、うつ病、錯感覚、感覚鈍麻	傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血中尿素増加	血尿、尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛	発声障害、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症	しゃっくり、肺出血、気道の炎症、喉頭浮腫、サーファクタントタンパク質増加
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮膚疹、尋常性白斑	皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、毛髪変色	白斑、蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰	酒さ、紫斑、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚腫瘍
血管障害		高血圧、低血圧	ほてり	潮紅、血管炎
その他	体重減少	血中LDH増加、CRP増加	血中CK (CPK) 増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK (CPK) 減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08 及び 15 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141 及び ONO-4538-12 試験) の結果から集計し、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。
- 〔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 8~23 倍に相当する) により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められな

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

- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
- 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。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。²³⁾

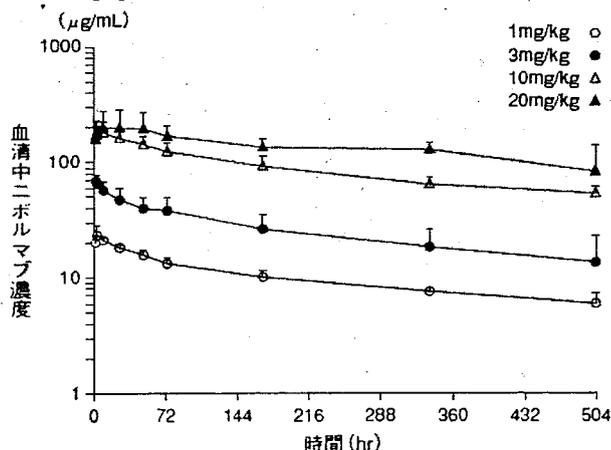
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤 1~20mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス (CL) は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積 (Vss) は体重あたりの血漿量 (約 50mL/kg) に近い値を示した。⁴⁾

(平均値±標準偏差、1mg/kg : n=3、3mg/kg : n=5、10mg/kg : n=6、20mg/kg : n=3)

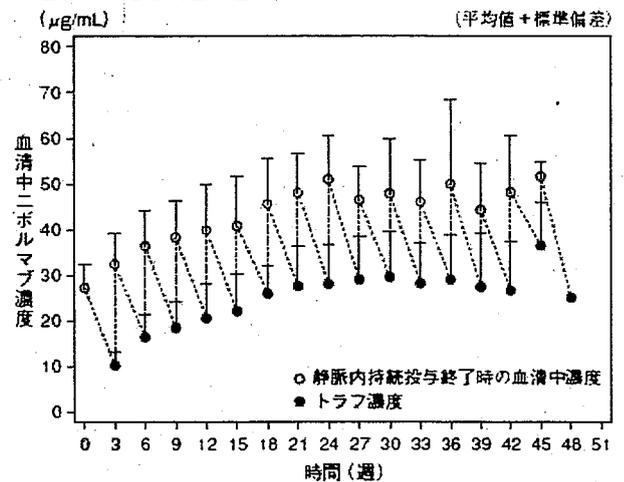


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
C _{max} (µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
T _{max} (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ±0.020	0.210 ±0.152	0.126 ±0.027	0.206 ±0.143
V _{ss} (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、T_{max}: 中央値(範囲)

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与 18 週以降概ね一定に推移し、投与 18 週目には定常状態に達した。⁵⁾



【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験)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 35 例を対象に、本剤 2mg/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。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilson のスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた 90%信頼区間は 11.9~37.5% であった。

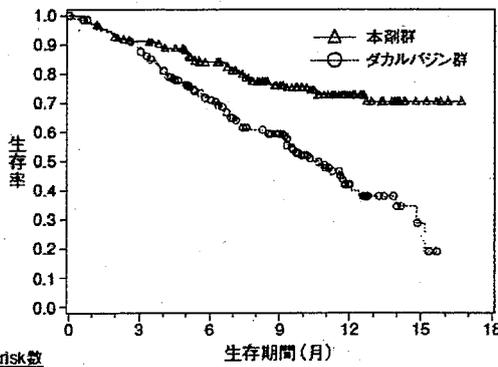
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-4538-08 試験)⁶⁾

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 例を対象に、本剤 3mg/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。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) の 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 (本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例) を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/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 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE*2 [NE~NE] ヶ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヶ月であり、本剤はダカルバジン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)。



at risk	生存期間(月)						
	0	3	6	9	12	15	18
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

*2: NE は推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) ⑨ 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 (本剤群 272 例、化学療法 (ダカルバジン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 3mg/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全生存期間 (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*3] ヶ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE*3] ヶ月であり、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)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NE は推定不能

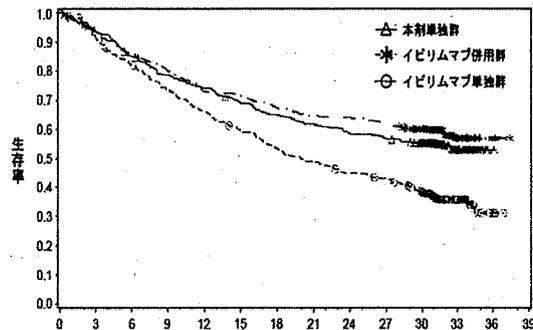
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) ⑩

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 例を対象に、本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した*4。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。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

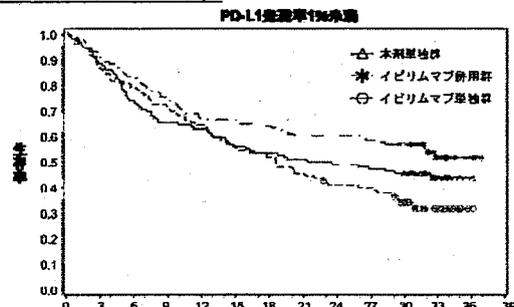
(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) ⑪

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 (イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) *4 群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例) を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独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全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE*5 [NE~NE] ヶ月、本剤単独群で NE*5 [29.08~NE] ヶ月、I 単独群で 19.98 [17.08~24.61] ヶ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した (N+I 併用投与: 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]、本剤単独投与: 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)。

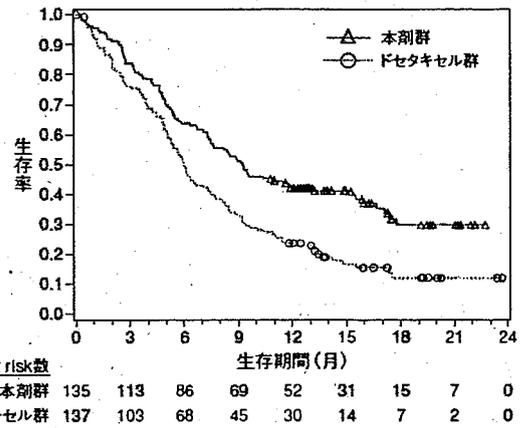
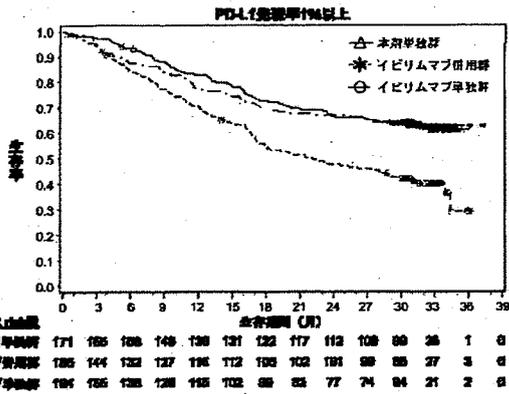


at risk	生存期間(月)																		
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39					
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0					
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0					
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0					

また、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」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別 (1% 未満及び 1% 以上) の全生存期間の結果を以下に示す。



at risk	生存期間(月)																		
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39					
本剤単独群	117	109	88	76	73	65	62	58	57	55	42	16	2	0					
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	78	74	74	72	60	19	4	0					
イピリムマブ単独群	115	106	87	78	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0					



PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) *5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.59
	I 単独群	113	18.56[13.67~23.20]	[0.42~0.83]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	0.54
	I 単独群	164	22.11[17.08~29.67]	[0.39~0.74]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.74
	本剤単独群	117	23.46[13.01~NE]	[0.52~1.06]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	1.03
	本剤単独群	171	NE[NE~NE]	[0.72~1.48]

*4: 本剤 1回 1mg/kg (体重) とイビリムマブ (遺伝子組換え) 3mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1回 3mg/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、イビリムマブ (遺伝子組換え) 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。

*5: NE は推定不能

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌)

(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) ¹²⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 35 例を対象に、本剤 3mg/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 25.7% (95% 信頼区間: 14.2~42.1%) であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) ¹³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 272 例 (本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/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 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 9.23 [7.33~13.27] ヵ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13~7.33] ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.59 [96.85% 信頼区間: 0.43~0.81]、p=0.0002 [層別 log-rank 検定]、2014 年 12 月 15 日データカットオフ)。

(非扁平上皮癌)

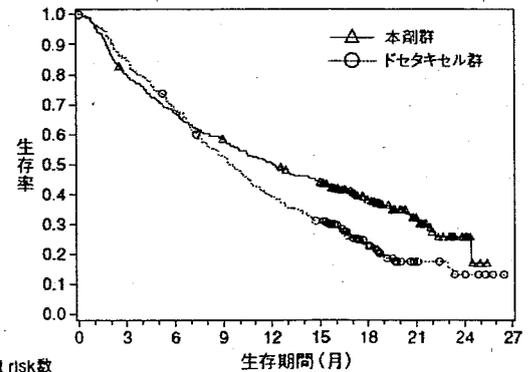
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 76 例を対象に、本剤 3mg/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 19.7% (95% 信頼区間: 12.3~30.0%) であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) ¹⁵⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 582 例 (本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/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 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 12.19 [9.66~14.98] ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05~10.68] ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [95.92% 信頼区間: 0.59~0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定]、2015 年 3 月 18 日データカットオフ)。

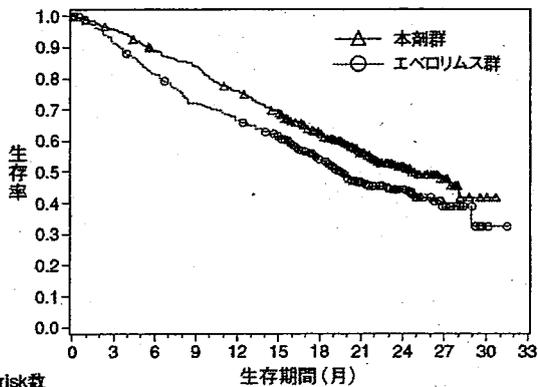


at risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

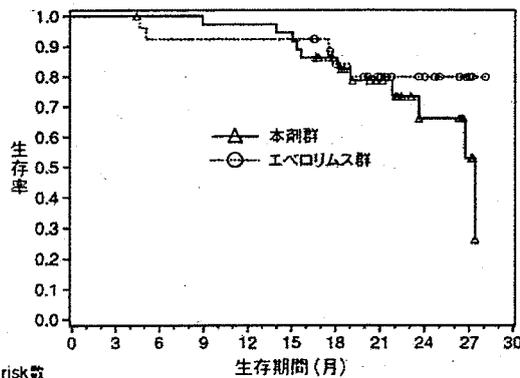
3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例 (日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例) を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/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 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 25.00[21.75~NE⁶⁾]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64~23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73[98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、 $p=0.0018$ [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。¹⁹⁾



また、日本人部分集団 63 例 (本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例) の全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62~NE⁶⁾]ヵ月、エベロリムス群で NE⁶⁾ [NE~NE]ヵ月であった (ハザード比 1.50[95%信頼区間: 0.49~4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。



*6: NE は推定不能

4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験)¹⁷⁾

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 17 例を対象に、本剤 3mg/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 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象 16 例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験)¹⁸⁾

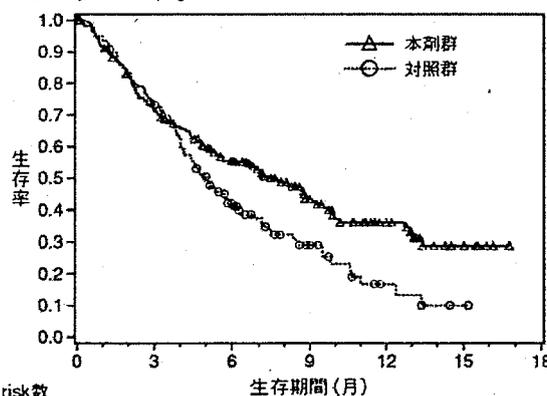
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1) 80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験)¹⁹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法*1 終了後から 6 ヶ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法に適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*2 患者 361 例 (日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例) を対象に、治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタゲセル又はセツキシマブ) を対照として本剤 3mg/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 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49~9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04~6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.70[97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、 $p=0.0101$ [層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)。

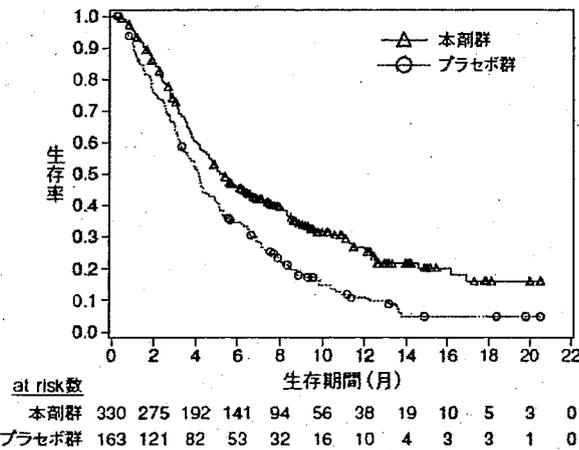


*1: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*2: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）²⁰

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 493 例（日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 3mg/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（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で 5.26[4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63[95%信頼区間：0.51~0.78]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 13 日データカットオフ）。



【薬効薬理】

作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、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る。²⁰

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量：約 145,000

本質：ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

【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

【主要文献】

- 1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
- 4) Yamamoto N. et al. : Invest.New Drugs, 35 : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験)
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
- 7) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)
- 8) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)
- 9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
- 10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
- 11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
- 12) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
- 13) Brahmer J. et al. : N.Engl.J.Med., 373 : 123, 2015 (CA209017 試験)
- 14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
- 15) Borghaei H. et al. : N.Engl.J.Med., 373 : 1627, 2015 (CA209057 試験)
- 16) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., 373 : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

- 17) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績
（社内資料）
- 18) Younés A. et al. : Lancet Oncol., 17 : 1283, 2016
（CA209205 試験）
- 19) Ferris R.L. et al. : N.Engl.J.Med., 375 : 1856, 2016
（ONO-4538-11/CA209141 試験）
- 20) Kang Y-K. et al. : Lancet, 390 : 2461, 2017 (ONO-4538-12
試験)
- 21) Wang C. et al. : Cancer Immunol.Res., 2 : 846, 2014

【文献請求先】

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下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340（オペジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

【プロモーション提携】



プリストル・マイアズ スクイブ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

