

令和2年1月29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	アムノレイク錠2 mg	東光薬品工業株式会社	タミバロテン	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	平成17年4月11日	10年	カテゴリー1	—
2	ミコブティンカプセル150 mg	ファイザー株式会社	リファブテン	<適応菌種> 本剤に感性的マイコバクテリウム属 <適応症> HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制	平成20年7月16日	10年	カテゴリー1	—
3	① ブイフェンド錠50 mg ② ブイフェンド錠200 mg ③ ブイフェンド200 mg 静注用 ④ ブイフェンドドライシロップ2800 mg	ファイザー株式会社	ポリコナゾール	下記の重症又は難治性真菌感染症 ①②④ ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・ フサリウム症 ・ スケドスポリウム症 ③ ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・ フサリウム症 ・ スケドスポリウム症	①～④ 平成26年9月26日（剤形追加、小児に対する用法・用量の追加）	4年	カテゴリー1	—
4	エンセバック皮下注用	KM バイオロジクス株式会社	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。	平成23年1月17日	8年	カテゴリー1	—

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第2次第
議事

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品レブラミドカプセル2.5 mg及び同カプセル5 mg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2 医薬品カボメティクス錠20 mg及び同錠60 mg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3 医薬品アレセンサカプセル150 mg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4 医薬品ロズリートレクカプセル100 mg及び同カプセル200 mg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5 医薬品ピリヴィジェン10 %点滴静注5 g/50 mL、同10 %点滴静注10 g/100 mL及び同10 %点滴静注20 g/200 mL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6 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 医薬品オレンシア点滴静注用250 mg、同皮下注125 mgシリンジ1 mL及び同皮下注125 mgオートインジェクター1 mLの製造販売承認事項一部変更承認及び医薬品オレンシア点滴静注用250 mgの承認条件の解除について
- 議題2 医薬品オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg及び同点滴静注240 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え))

議題4 医療用医薬品の再審査結果について
(アムノレイク錠2 mg)
(ミコブティンカプセル150 mg)
(ブイフェンド錠50 mg、同錠200 mg、同200 mg静注用及
び同ドライシロップ2800 mg)
(エンセバック皮下注用)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉 会

令和2年1月29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	レブラミドカプセル2.5 mg 同 カプセル5 mg	セルジーン㈱	製販 製販	一変 一変	レナリドミド水和物	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	5年10ヵ月	原体:毒薬(指定済み) 製剤:毒薬(指定済み)
3	審議	カボメティクス錠20 mg 同 錠60 mg	武田薬品工業㈱	製販 製販	承認 承認	カボザンチニブリンゴ酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・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)
4	審議	アレセンサカプセル150 mg	中外製薬㈱	製販	一変	アレクチニブ塩酸塩	再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫を効能・効果とする新効能・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)
5	審議	ロズリートレクカプセル100 mg 同 カプセル200 mg	中外製薬㈱	製販 製販	一変 一変	エヌトレクチニブ	ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	5年10ヵ月	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
6	審議	ビリヴィジェン10%点滴静注5 g/50 mL 同 10%点滴静注10 g/100 mL 同 10%点滴静注20 g/200 mL	CSLベールینگ㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	pH4処理酸性人免疫グロブリン	無又は低ガンマグロブリン血症を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	残余(令和9年3月25日)	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	①オレンシア点滴静注用250 mg ② 同 皮下注125 mgシリンジ1 mL ③ 同 皮下注125 mg オートインジェクター1 mL	ブリストル・マイヤーズスクイブ㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	アバセプト(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新効能医薬品	-	① 残余(令和4年2月22日まで) ②③ -	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	報告	オブジーボ点滴静注20 mg 同 点滴静注100 mg 同 点滴静注240 mg	小野薬品工業㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	ニボルマブ(遺伝子組換え)	①がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌を効能・効果とする新効能医薬品 ②がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌を効能・効果とする新効能医薬品	① - ②優先審査	残余(令和3年10月16日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
セルジーン（株）	レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg	一部変更
一般名	レナリドミド水和物	
効能・効果	多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 <u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</u> （下線部追加）	
用法・用量	多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</u> <u>リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> （下線部追加）	
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	5 年 10 カ月	
審査等経過	承認申請（平成 31 年 3 月 12 日）	
承認条件	- RMP - 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。 - 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。	

概 要

【対象疾患】

- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（以下、「FL」）及び辺縁帯リンパ腫（以下、「MZL」）患者。
- 平成 29 年患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告では、本邦における非ホジキンリンパ腫の総患者数は約 68,000 人と推計されている。悪性リンパ腫における非ホジキンリンパ腫の占める割合は 90%以上であること（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編））、並びに悪性リンパ腫における FL 及び MZL の占める割合はそれぞれ約 13.5～18.3%及び約 6.0～7.2%であること（Pathol Int 2008; 58: 174-82 等）から、FL 及び MZL の患者数は、それぞれ約 10,200～13,800 人及び 4,500～5,400 人と推定され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。

【開発の経緯】

レナリドミド水和物（以下、「本薬」）は、サリドマイドの誘導体である抗悪性腫瘍剤である。

【作用機序・特徴】

本薬は、アポトーシス誘導、T リンパ球及びナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用を有しており、これらの作用により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 再発又は難治性の FL 及び MZL に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
リツキシマブ点滴静注	リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「RIT」）
フルダラ静注用	フルダラビンリン酸エステル
ゼヴァリン イットリウム（ ⁹⁰ Y）静注用セット	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）
トレアキシマブ点滴静注用	ベンダムスチン塩酸塩
ガザイバ点滴静注	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）

【海外の開発状況】

- 2019 年 10 月時点において、本薬は、再発又は難治性の FL 及び MZL に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。EU では、FL に係る効能・効果について 2019 年 11 月に承認された。

申請者	販売名	新規／一部変更
武田薬品工業 (株)	カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg	新規
一般名	カボザンチニブリンゴ酸塩	
効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	
用法・用量	通常、成人にはカボザンチニブとして1回 60 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請（平成 31 年 4 月 25 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要																	
【対象疾患】 - 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（以下、「RCC」）患者（当該患者に対して、スニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）単独投与、ニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与等が推奨されている）。 - 本邦における腎の悪性新生物（腎盂を除く）の総患者数は、約 26,000 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 29 年））。また、RCC は腎悪性新生物の約 85%を占めている（NCCN Guidelines Kidney Cancer Version 2. 2020）。																	
【開発の経緯】 カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、「本薬」）は、米国 Exelixis 社により創製された、血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）2、間葉上皮転換因子、AXL 等のキナーゼに結合する低分子化合物である。																	
【作用機序・特徴】 本薬は、VEGFR2 等を介したシグナル伝達分子（細胞外シグナル調節キナーゼ等）のリン酸化を阻害することにより、腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。																	
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 根治切除不能又は転移性の RCC に対して使用される薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む） <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オブジーボ点滴静注</td><td>ニボルマブ（遺伝子組換え）</td></tr> <tr> <td>ヤーボイ点滴静注液</td><td>イピリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr> <tr> <td>スーテントカプセル</td><td>スニチニブリンゴ酸塩</td></tr> <tr> <td>ヴォトリエント錠</td><td>パゾパニブ塩酸塩</td></tr> <tr> <td>ネクサバル錠</td><td>ソラフェニブ</td></tr> <tr> <td>アフィニトール錠、同分散錠、サーティカン錠</td><td>エベロリムス</td></tr> <tr> <td>インライタ錠</td><td>アキシチニブ</td></tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	オブジーボ点滴静注	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ヤーボイ点滴静注液	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩	ヴォトリエント錠	パゾパニブ塩酸塩	ネクサバル錠	ソラフェニブ	アフィニトール錠、同分散錠、サーティカン錠	エベロリムス	インライタ錠	アキシチニブ
製剤名	一般名																
オブジーボ点滴静注	ニボルマブ（遺伝子組換え）																
ヤーボイ点滴静注液	イピリムマブ（遺伝子組換え）																
スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩																
ヴォトリエント錠	パゾパニブ塩酸塩																
ネクサバル錠	ソラフェニブ																
アフィニトール錠、同分散錠、サーティカン錠	エベロリムス																
インライタ錠	アキシチニブ																
【海外の開発状況】 米国及び EU では、化学療法歴のある根治切除不能又は転移性の RCC に対する本薬投与について、それぞれ 2016 年 4 月及び 2016 年 9 月に承認された。また、化学療法歴のない根治切除																	

不能又は転移性の RCC に対する本薬投与について、米国及び EU では、それぞれ 2017 年 12 月及び 2018 年 5 月に承認された。

申請者	販売名	新規／一部変更
中外製薬（株）	アレセンサカプセル 150 mg	一部変更
一般名	アレクチニブ塩酸塩	
効能・効果	<u>ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> <u>再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫</u> （下線部追加）	
用法・用量	<u>ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> 通常、成人にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。 <u>再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫</u> 通常、アレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、体重 35 kg 未満の場合の 1 回投与量は 150 mg とする。 （下線部追加）	
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	
審査等経過	承認申請（令和元年 6 月 3 日）	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品（令和元年 5 月 30 日付け薬生薬審発 0530 第 12 号）	

概要
【対象疾患】 - 再発又は難治性の未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」）融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（以下、「ALCL」）患者。 - 平成 29 年患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告では、本邦における非ホジキンリンパ腫の総患者数は約 68,000 人と推計されている。悪性リンパ腫における非ホジキンリンパ腫の占める割合は 90%以上であること（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編））、並びに悪性リンパ腫における ALCL の占める割合は約 2.0%と報告されていること（Pathol Int 2008; 58: 174-82）から、ALCL の患者数は約 1,500 人と推定される。また、ALCL の約 50%が ALK 融合遺伝子を有すると報告されていること（J Clin Oncol 2012; 30: 3939-46）から、本邦における ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者数は、約 750 人（1,500×0.50）と推定され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。
【開発の経緯】 アレクチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）は、ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。
【作用機序・特徴】 本薬は、ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対して、ALK のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に対する主な治療薬（本薬と効能・効果の一

部が異なる)

製剤名	一般名
アドセトリス点滴静注用	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
イストダックス点滴静注用	ロミデプシン
カルボプラチン点滴静注液	カルボプラチン
ゲムシタビン点滴静注用	ゲムシタビン塩酸塩
ジフォルタ注射液	ブララトレキサート
ボテリジオ点滴静注	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
ムンデシンカプセル	フォロデシン塩酸塩

【海外の開発状況】

- 2019 年 11 月時点において、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に係る効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更														
中外製薬（株）	ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg	一部変更														
一般名	エヌトレクチニブ															
効能・効果	<u>NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌</u> <u>ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部追加)															
用法・用量	<u><NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌></u> 通常、成人にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、小児にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 300 mg/m ² （体表面積）を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。 <table><tr><th colspan="2">小児患者の用量（300 mg/m² 1 日 1 回経口投与）</th></tr><tr><th>体表面積（m²）</th><th>投与量（1 日 1 回）</th></tr><tr><td>0.43 ～ 0.50</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>0.51 ～ 0.80</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>0.81 ～ 1.10</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>1.11 ～ 1.50</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>≥ 1.51</td><td>600 mg</td></tr></table> <u><ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌></u> 通常、成人にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)		小児患者の用量（300 mg/m ² 1 日 1 回経口投与）		体表面積（m ² ）	投与量（1 日 1 回）	0.43 ～ 0.50	100 mg	0.51 ～ 0.80	200 mg	0.81 ～ 1.10	300 mg	1.11 ～ 1.50	400 mg	≥ 1.51	600 mg
小児患者の用量（300 mg/m ² 1 日 1 回経口投与）																
体表面積（m ² ）	投与量（1 日 1 回）															
0.43 ～ 0.50	100 mg															
0.51 ～ 0.80	200 mg															
0.81 ～ 1.10	300 mg															
1.11 ～ 1.50	400 mg															
≥ 1.51	600 mg															
申請区分	(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品															
再審査期間	5 年 10 カ月															
審査等経過	・承認申請（令和元年 6 月 27 日）															
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査															

概要
【対象疾患】 - c-ros oncogene 1（以下、「ROS1」）融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者（クリゾチニブの投与が推奨されている）。 - 本邦における、肺癌の年間罹患数は約 122,300 人、死亡数は約 76,600 人と推計されている（国立がん研究センターがん対策情報センター、2019 年のがん統計予測）。また、肺癌患者のうち 85～90%が NSCLC であり、そのうち 1～2%が ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC と診断される（日本肺癌学会、肺癌患者における ROS1 融合遺伝子検査の手引き 第 1.0 版）。 【開発の経緯】 - ロズリートレク（以下、「本薬」）は、ROS1 等のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、ROS1 等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- **ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する主な治療薬**

製剤名	一般名
ザーコリカプセル	クリゾチニブ

【海外の開発状況】

- 2019 年 10 月時点において、本薬は ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
CSL ベーリング 株式会社	ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10%点滴静注 10 g/100 mL、同 10%点滴静注 20 g/200 mL	一部変更
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン	
効能・効果	<u>無又は低ガンマグロブリン血症</u> 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） （下線部追加）	
用法・用量	<u>無又は低ガンマグロブリン血症</u> 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。 （下線部追加）	
申請区分	1-（4）新効能医薬品及び 1-（6）新用量医薬品	
再審査期間	残余（令和 9 年 3 月 25 日まで）	
担当チーム	血液製剤分野	
審査等経過	・承認申請（平成 31 年 4 月 25 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要
【対象疾患】 ・ 無又は低ガンマグロブリン血症は、抗体産生不全等を原因とした血清 IgG 値の低下を主病態とする免疫不全症であり、易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発がん等の特徴とする。 ・ 無又は低ガンマグロブリン血症は、病因により原発性免疫不全症候群（PID）及び続発性免疫不全症候群（SID）に大別され、PID、SID いずれにおいても標準治療は IgG 補充である。 ・ PID のうち IgG が投与される可能性のある主な疾患（XLA（X 連鎖無ガンマグロブリン血症）、CVID（分類不能型免疫不全症）、高 IgM 症候群、複合型免疫不全、IgG サブクラス欠損症）の患者数：1,195 名（J Clin Immunol. 2011; 31: 968-76） 【開発の経緯】 ・ 本薬は、ヒト由来の血漿を原料として、冷エタノール分画工程で得た IgG 画分を pH4 処理した静注用免疫グロブリン（IVIG）製剤。

- ・ 本薬は、2019 年 3 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」及び「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」に係る効能・効果で承認されている。
- ・ 本邦では、2017 年 4 月から申請効能・効果に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、「無又は低ガンマグロブリン血症」における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬は様々な細菌、細菌毒素及びウイルスに対する抗体を幅広く有している。
- ・ IgG を補充することにより血清 IgG トラフ値を一定以上に維持することで、感染症の発症抑制効果が認められる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

静注用人免疫グロブリン（IVIG）製剤（承認順）

製剤名	一般名
サングロボール点滴静注用	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
ガンマガード静注用	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
献血ヴェノグロブリン IH 静注	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
献血グロベニン-I 静注用	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
献血ベニロン-I 静注用	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
献血グロブリン注射用「KMB」	乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
献血ポリグロビン N 静注	pH4 処理酸性人免疫グロブリン

皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）製剤

ハイゼントラ皮下注（pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射））

【海外の開発状況】

- ・ 2007 年 7 月に米国で承認されて以降、2019 年 1 月時点で、PID に係る効能・効果で米国、欧州を含む 54 の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更												
ブリストル・マイヤーズスクイブ(株)	①オレンシア点滴静注用 250 mg ②オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL	一部変更												
一般名	アバタセプト（遺伝子組換え）													
効能・効果	①既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（<u>関節の構造的損傷の防止を含む</u>） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ②既存治療で効果不十分な関節リウマチ（<u>関節の構造的損傷の防止を含む</u>）（既存治療で効果不十分な場合に限る） （下線部追加、取消線部削除）													
用法・用量	①通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th><th>投与量</th><th>バイアル数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 未満</td><td>500 mg</td><td>2 バイアル</td></tr> <tr> <td>60 kg 以上 100 kg 以下</td><td>750 mg</td><td>3 バイアル</td></tr> <tr> <td>100 kg を超える</td><td>1 g</td><td>4 バイアル</td></tr> </tbody> </table> ②通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週1回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週1回皮下注射から開始することもできる。 （既承認用法・用量から変更なし、関節リウマチのみ抜粋）		患者の体重	投与量	バイアル数	60 kg 未満	500 mg	2 バイアル	60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル	100 kg を超える	1 g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数												
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル												
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル												
100 kg を超える	1 g	4 バイアル												
申請区分	1-（4）新効能医薬品													
再審査期間	①残余期間（令和4年2月22日まで） ②なし													
審査等経過	・承認申請（平成31年3月11日）													
承認条件	なし													

概 要

【対象疾患】

- ・関節リウマチ（RA）は、進行性の炎症性滑膜炎によって誘発される多関節性の関節腫脹及び疼痛を特徴とする全身性の慢性炎症性自己免疫疾患である。
- ・RA の薬物治療としては、診断後できるだけ早期に MTX を含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）を投与し、これらの治療に対して効果不十分な患者に対しては、TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体、T 細胞選択的共刺激調節薬等の生物製剤の使用が推奨されている。
- ・本邦における RA 患者数は約 70～80 万人と推定されている（平成 23 年 8 月厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書）。

【開発の経緯】

- ・オレンシア点滴静注用 250 mg（点滴静注用製剤）及びオレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター 1 mL（皮下注製剤）の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、ヒト cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域より構成される遺伝子組換え融合タンパクであり、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に結合することで、CD80/86 と CD28 との相互作用による共刺激シグナルを阻害し、T 細胞の活性化を抑制する。

【作用機序・特徴】

- ・抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に結合することで、CD80/86 と CD28 との相互作用による共刺激シグナルを阻害し、RA の発症に関与する T 細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化及び関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

同様の効能・効果を有する生物製剤

- ・レミケード点滴静注用 100（インフリキシマブ（遺伝子組換え））〔TNF 阻害薬〕
- ・エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 他（エタネルセプト（遺伝子組換え））〔TNF 阻害薬〕
- ・シンボニー皮下注 50 mg シリンジ他（ゴリムマブ（遺伝子組換え））〔TNF 阻害薬〕
- ・アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ他（トシリズマブ（遺伝子組換え））〔抗 IL-6 受容体抗体〕等

【海外の開発状況】

- ・RA に係る「関節の構造的損傷の防止」の効能・効果について、米国では点滴静注用製剤が 2005 年 12 月に、皮下注製剤が 2011 年 7 月に、欧州では点滴静注用製剤が 2007 年 5 月に、皮下注製剤が 2012 年 7 月にそれぞれ承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
小野薬品工業 (株)	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg	一部変更
一般名	ニボルマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	- 悪性黒色腫 - 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 - 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 - がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 - がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 (下線部追加)	
用法・用量	- 悪性黒色腫 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間 間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、 投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) とする 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 週間間隔で点滴静注する。 - 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間 間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリム 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 240 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 週間間隔で点 滴静注する。 - 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した切除不能 な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能 な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する 結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食 道癌 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間 間隔で点滴静注する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	

再 審 査 期 間	残余期間（令和3年10月16日まで）
審 査 等 経 過	承認申請（MSI-Highを有する結腸・直腸癌：平成31年3月28日、食道癌：令和元年5月30日）
承 認 条 件	RMP
そ の 他	- 最適使用推進 GL 作成対象医薬品 - 優先審査（食道癌）

概 要																	
【対象疾患】 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（以下、「MSI-High」）を有する結腸・直腸癌患者（当該患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む併用化学療法等が推奨されている。また、当該3剤による治療歴のある患者に対しては、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）が承認されている。）。本邦における2016年の結腸・直腸癌の罹患数は158,127人であった（厚生労働省 全国がん罹患数2016年速報）。また、結腸・直腸癌患者のうち、MSI-Highを有する患者の割合は5.9%であると報告されている（Anticancer Res 2017; 37: 239-47）。 - がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（当該患者に対して、ドセタキセル水和物又はパクリタキセルが推奨されている。）。本邦における2016年の食道癌の罹患数は25,845人であった（厚生労働省 全国がん罹患数2016年速報）。																	
【開発の経緯】 ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対するIgG4サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。																	
【作用機序・特徴】 PD-1の細胞外領域に結合し、PD-1とprogrammed cell death ligand-1（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。																	
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む） <table border="1"> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> <tr> <td>キイトルーダ点滴静注</td><td>ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr> <tr> <td>5-FU注</td><td>フルオロウラシル</td></tr> <tr> <td>オキサリプラチン点滴静注液</td><td>オキサリプラチン</td></tr> <tr> <td>カンプト点滴静注</td><td>イリノテカン塩酸塩水和物</td></tr> </table> - がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む） <table border="1"> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> <tr> <td>タキソール点滴静注用</td><td>ドセタキセル水和物</td></tr> <tr> <td>タキソール注射液</td><td>パクリタキセル</td></tr> </table>		製剤名	一般名	キイトルーダ点滴静注	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	5-FU注	フルオロウラシル	オキサリプラチン点滴静注液	オキサリプラチン	カンプト点滴静注	イリノテカン塩酸塩水和物	製剤名	一般名	タキソール点滴静注用	ドセタキセル水和物	タキソール注射液	パクリタキセル
製剤名	一般名																
キイトルーダ点滴静注	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）																
5-FU注	フルオロウラシル																
オキサリプラチン点滴静注液	オキサリプラチン																
カンプト点滴静注	イリノテカン塩酸塩水和物																
製剤名	一般名																
タキソール点滴静注用	ドセタキセル水和物																
タキソール注射液	パクリタキセル																
【海外の開発状況】 - MSI-Highを有する結腸・直腸癌に対して、米国では2017年7月に承認された。 - 食道癌に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない（2019年10月時点）。																	

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(24薬)第269号	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	血漿中の血液凝固第VIII 因子濃度が低下しているフォンビルブランド病患者に対し、血漿中の血液凝固第VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。	シャイアー・ジャパン株式会社	平成24年3月19日

令和2年1月29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	アムノレイク錠2 mg	東光薬品工業株式会社	タミバロテン	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	平成17年4月11日	10年	カテゴリ1	—
2	ミコブティンカプセル150 mg	ファイザー株式会社	リファブチン	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> HIV 感染患者における播種性MAC 症の発症抑制	平成20年7月16日	10年	カテゴリ1	—
3	① ブイフェンド錠50 mg ② ブイフェンド錠200 mg ③ ブイフェンド200 mg 静注用 ④ ブイフェンドドライシロップ2800 mg	ファイザー株式会社	ポリコナゾール	下記の重症又は難治性真菌感染症 ①②④ ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・ カンジダ血症 食道カンジダ症 カ	①～④ 平成26年9月26日（剤形追加、小児に対する用法・用量の追加）	4年	カテゴリ1	—
4	エンセバック皮下注用	KM バイオロジクス株式会社	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。	平成23年1月17日	8年	カテゴリ1	—

貯 法：遮光して2～8℃で保存
使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

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

T細胞選択的共刺激調節剤

オレンシア® 点滴静注用250mg

ORENCIA® FOR I.V. INFUSION

アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22200AMX00863000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年9月
効能追加	20●●年●月
国際誕生	2005年12月

【警 告】

1. 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、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、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ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適応疾患の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）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

本製品は、オレンシア点滴静注用250mg のバイアル及び調製専用シリンジからなる。

オレンシア 点滴静注用 250mg	成 分		1バイアル 中の分量
	有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	250mg
	添加剤	マルトース水和物	500mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2mg
		その他、等張化剤及びpH調節剤を含有する。	
調製専用シリンジ：1個			

調製専用シリンジ：1個

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	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.2～7.8 [25mg/mL 日局注射用水]
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約0.8 [25mg/mL 日局注射用水]

【効能又は効果】

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）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- (2) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。
- (3) 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

【用法及び用量】

関節リウマチ

通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 調製方法

- 1) 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備する。
- 2) 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18～21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mLの濃度とした後、必要量を日局生理食塩液で希釈する〔シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること。〕（「適用上の注意」の項参照）。

(2) 投与方法

- 1) 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。
- 2) 本剤は、無菌・バイロジェンフリーで蛋白結合性の低い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ものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【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（「重要な基本的注意」の項参照）
- (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療所見のある患者）[結核を活動化させる可能性が否定できないので、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。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 易感染性の状態にある患者[感染症を誘発するおそれがある。]
- (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) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と抗TNF製剤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、本剤と抗TNF製剤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、抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、下記の点に注意すること。

1) 感染症

- ① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 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を投与した上で、本剤を投与すること。

- (1) 胸部画像検査で陳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）には速やかに担当医に連絡するように説明すること。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 抗リウマチ生物製剤による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（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）に本剤を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。

- 2) 悪性腫瘍
臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 3) 予防接種
本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。
- (5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 副作用

副作用の概要

関節リウマチ

<国内臨床試験>

国内の臨床試験において、安全性評価対象223例中186例（83.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、上気道感染^{注1)}76例（34.1%）、上気道の炎症24例（10.8%）、口内炎20例（9.0%）、発疹^{注2)}15例（6.7%）、高血圧13例（5.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少28例（12.6%）、血圧上昇26例（11.7%）、白血球増加26例（11.7%）、ALT（GPT）増加20例（9.0%）、血圧低下14例（6.3%）、尿中白血球陽性13例（5.8%）等であった。（承認時まで）

注1) 鼻咽頭炎を含む

注2) 湿疹、痒疹、紅斑を含む

国内第IV相試験において、本剤投与群203例中87例（42.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎、肝機能異常各15例（7.4%）、口内炎14例（6.9%）等であった。（効能追加承認時）

<国内使用成績調査（全例調査）>

市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例3,985例中614例（15.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症47例（1.2%）、帯状疱疹39例（1.0%）、気管支炎35例（0.9%）、口内炎35例（0.9%）、鼻咽頭炎34例（0.9%）等であった。（2013年3月集計時）

<海外臨床試験>

海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象1,955例中1,020例（52.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は頭痛195例（10.0%）、悪心118例（6.0%）、上気道感染93例（4.8%）、浮動性めまい90例（4.6%）、下痢72例（3.7%）、疲労69例（3.5%）、鼻咽頭炎63例（3.2%）等であった。（承認時まで）

（投与直後の有害事象）

海外の二重盲検比較試験のうち3試験（安全性評価対象1,650例）において、投与直後の有害事象（投与開始後1時間以内に発現した有害事象）は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた（本剤投与群で9.8%、プラセボ群で6.7%）。本剤投与群で認められた主な事象（>1.0%）は、浮動性めまい（2.1%）、頭痛（1.8%）、高血圧（1.2%）であった。1%以下で0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、悪心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。

若年性特発性関節炎

<国内臨床試験>

国内第III相試験において、安全性評価対象20例中6例（30.0%）に副作用が認められた。副作用の内訳は、胃腸炎、鼻咽頭

炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、便秘、悪心、口内炎、低体温各1例（5.0%）であった。（承認時まで）

<海外臨床試験>

海外第III相試験の非盲検導入期（投与開始後16週まで）において、安全性評価対象190例中52例（27.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛10例（5.3%）、浮動性めまい5例（2.6%）、悪心4例（2.1%）、副鼻腔炎4例（2.1%）等であった。（承認時まで）

副作用の発現頻度は、関節リウマチの適応に対する本剤及び皮下注射剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験の結果により算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症：敗血症（0.1%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（1.0%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.1%未満）、尿路感染（0.3%）、気管支炎（1.3+2%）、憩室炎（0.1%未満）、急性腎盂腎炎（0.1%未満）等の重篤な感染症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。
- 2) 重篤な過敏症：ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎（0.4%）：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、本剤の投与を中止するとともに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、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類／頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^出
血液・リンパ系		白血球増加、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血		赤芽球疹
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい、睡眠障害（不眠症を含む）、末梢性ニューロパチー	錯感覚、うつ病、味覚異常、片頭痛、脳梗塞、脳炎	不安
眼		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、結膜出血	麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい、中耳炎	耳鳴、耳不快感	
循環器		血圧上昇、血圧低下、高血圧、動悸	徐脈、潮紅、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮	

種類／頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^出
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む）、上気道の炎症、下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	気管支痙攣、咽頭腫瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉	咽頭絞扼感
消化器	口内炎	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、齦炎、歯周炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、歯肉炎、逆流性食道炎	消化不良、アフタ性口内炎、歯感染、歯周病、舌炎、口唇炎、逆流性食道炎、胃腸出血、歯痛、口腔内潰瘍形成	口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹（湿疹、痒疹、紅斑を含む）	爪真菌症、白癬感染、爪囲炎、蕁麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚癢、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害	感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、多汗症
筋・骨格系		筋痙攣、背部痛	関節痛、骨髄炎、細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経、月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿中血陽性、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、腎盂腎炎	膿尿、頻尿、血尿、腎盂腎炎、排尿困難	
代謝		血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症	高脂血症、血中コレステロール増加、糖尿病、血中カリウム増加	
肝臓		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加、胆嚢ポリープ	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン増加、胆管炎	
投与部位			注射部位反応（そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等）	

種類\頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^注
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、パルボウイルス感染
その他		異常感、倦怠感、発熱、季節性アレルギー、末梢性浮腫、低体温	無力症、体重増加、胸痛、体重減少、総蛋白減少、胸部不快感、食欲不振	疲労

注) 海外のみで認められた副作用のため頻度不明

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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、適宜減量も考慮すること。

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にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合の全身曝露量（AUC）の11倍のAUC）でラット雄出生児に自己免疫様の所見が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。]

6. 小児等への投与

5歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

8. 適用上の注意

(1) 溶解方法：本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18~21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mLの濃度とする。

● 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。

● 注射針をゴム栓の中央に刺入し、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと）。

● 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

● 完全に溶解した後、泡立ちがある場合にはバイアル内に針を通気して泡を消散させる。溶解後の液は、無色から微黄色の澄明な液である（微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないこと）。

(2) 希釈方法：

1) 溶解後速やかに総液量約100mLとなるように日局生理食塩液で希釈する。

● あらかじめ日局生理食塩液100mLの点滴バッグ又はボトルから、注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。

● 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18~21Gの注射針を用いて、必要量の溶解液をバイアルから採取し、点滴バッグ又はボトルに緩やかに注入し、緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。

2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。

3) 希釈後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2~25℃で保存し、24時間以内に使用すること）。

(3) 調製時：本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。[本剤の溶液中に浮遊物が生じることがある。]シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

9. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では37.7ヵ月（長期試験の投与期間1.0~45.1ヵ月の中央値）まで、海外では42.9ヵ月（長期試験の投与期間1.9~71.9ヵ月の中央値）までの期間で実施されており、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) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。

(3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長8年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者3,985例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中の抗体陽性率は3,877例中187例（4.8%）、投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降の抗体陽性率は1,888例中103例（5.5%）であった。また、評価が可能であった48例中22例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率は231例中7例（3.0%）、投与中断（最長約3年）又は中止例を含めた全体の陽性率が231例中33例（14.3%）であり、評価が可能であった25例中8例に中和抗体活性が認められている。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

(4) マウスのがん原性試験（投与量20、65及び200mg/kgで週1回、雄：84週間・雌：88週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。

(5) 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。

(6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。

【薬物動態】

血中濃度（国内）

関節リウマチ^{1),2)}

関節リウマチ患者に本剤2~16mg/kgを30分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。アバタセプトの薬物動態は線形性を示し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は約10日であった。

表1 関節リウマチ患者にアバタセプトを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC^{a,b}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^c$ (日)	CL^c (mL/h/kg)	V_d^c (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a 幾何平均値（変動係数%）

b 0時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積

c 算術平均値（標準偏差）

初回投与後2及び4週の負荷投与により、アバタセプトの血中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し、以後4週間隔の投与開始3回目までに定常状態に到達した。また、関

節リウマチ患者から得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。用法^(注3)及び用量^(注4)に従い反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す。定常状態における各患者（216例）のトラフ濃度（ C_{min} ）推定値の平均値±標準偏差は $24\pm 10\mu\text{g/mL}$ であった。アバセプトの薬物動態に対する年齢及び性別の影響はみられなかったが、クリアランスの変動要因として体重及び糸球体ろ過率（GFR）が選択された。体重別固定用量^(注4)により用量を調整した場合、臨床重要な体重の影響は認められていない。

表2 臨床用量で関節リウマチ患者にアバセプトを反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)
0.30±0.08	48475±12631	236±43	24±10

注3) 初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与

注4) 体重60kg未満：500mg、体重60kg以上100kg以下：750mg、体重100kgを超える：1g

若年性特発性関節炎^(注5)

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に、本剤10mg/kg^(注5)を反復点滴静注したとき、初回投与後2及び4週の負荷投与により、アバセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し、以後4週間の投与開始2回目までに定常状態に到達した。また、日本人を含む関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者から得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。本剤10mg/kg^(注5)で反復点滴静注したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（20例）を表3に示す。定常状態における C_{min} 推定値の幾何平均値（変動係数%）は14.4 $\mu\text{g/mL}$ （33.7%）であった。

表3 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者にアバセプトを反復投与したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の幾何平均値（変動係数%）			
CL (mL/h/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)
0.346 (26.3)	28837 (23.6)	168 (17.9)	14.4 (33.7)

注5) 75kg未満：10mg/kg、75kg以上100kg以下：750mg、100kgを超える：1gを初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与

【臨床成績】

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験成績（国内第II相用量反応試験）^(注5)

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（6～8mg/週）、プラセボ対照二重盲検比較試験における6ヵ月後のACR改善基準20%における有効率（ACR20）を表4に示す。本剤投与群におけるACR20は、プラセボ群に比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

表4 ACR20（国内第II相臨床試験）

	本剤投与群 ^b		プラセボ群
	10mg/kg	2mg/kg	
ACR20 ^a (%)	77.0	62.7	21.2
改善例数/有効性評価例数	47/61	42/67	14/66

a ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b 体重1kg当たり本剤10mg又は2mgを投与した。本剤の承認用量は、10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg、体重60kg以上100kg以下：750mg、体重100kgを超える：1g）である。

(2) 国内第IV相試験^(注5)

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）、プラセボ対照二重盲検比較試験における4ヵ月後のACR20を表5に示す。本剤投与群におけるACR20は、プラセボ群に比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

表5 ACR20（国内第IV相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ACR20 ^a (%)	75.4	27.7
改善例数/有効性評価例数	153/203	56/202
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	47.6 (38.6, 56.7)	—
p値 ^b	$p<0.001$	—

a ノンレスボンダー捕集法

b カイ二乗検定（連続修正あり）

6ヵ月後の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表6に示す。本剤投与群におけるmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群に比較して有意に低かった（ $p=0.017$ ）。

表6 6ヵ月時におけるmTSSのベースラインからの変化量（ITT集団、線形外挿法）（国内第IV相試験）

	本剤投与群	プラセボ群
ベースライン	11.34±19.87 (203)	10.73±14.37 (202)
6ヵ月時	12.23±20.42 (201)	12.02±15.08 (199)
ベースラインからの変化量	0.84±3.48 (201)	1.26±3.61 (199)
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.42 (-1.12, 0.27)	—
p値 ^{a,b}	$p=0.017$	—

平均値±標準偏差（例数）

a ベースラインからの変化量の順位をVan der Waerdenの正規化変換した値を目的変数とし、投与群、ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル

b 有意水準両側5%

(3) 海外臨床試験成績（第III相臨床試験）^(注5)

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（15mg/週以上）、プラセボ対照二重盲検比較試験（AIM試験）における6ヵ月後のACR20、及び抗TNF製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、DMARD併用下、プラセボ対照二重盲検比較試験（ATTAIN試験）における6ヵ月後のACR20を表7に示す。いずれの試験においても本剤投与群におけるACR20は、プラセボ群に比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

表7 ACR20（海外第III相臨床試験）

	AIM試験		ATTAIN試験	
	本剤投与群 ^a	プラセボ群	本剤投与群 ^a	プラセボ群
ACR20 ^a (%)	67.9	39.7	50.4	19.5
改善例数/有効性評価例数	288/424	85/214	129/256	26/133

a ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

b 10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg、体重60kg以上100kg以下：750mg、体重100kgを超える：1g）

2. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験成績（第III相臨床試験）^(注5)

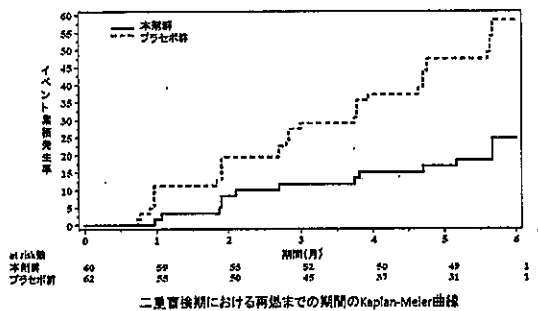
メトトレキサート又は生物製剤に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（4～17歳）を対象とした非盲検試験における投与16週後のACR改善基準30%における有効率（ACR Pedi 30）は90.0%（18/20例）であった。

注) 患者20例のベースライン時の年齢内訳は、5歳：1例、6～12歳未満：10例、12歳以上：9例

(2) 海外臨床試験成績（第III相臨床試験）^(注5)

疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（6～17歳）を対象とした非盲検導入期における投与16週後のACR Pedi 30は64.7%（123/190例）であった。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30に達した患者を対象とした二重盲検期において、プラセボ群に対する本剤投与群の再燃リスクのハザード比は0.31（95%信頼区間：0.16, 0.59）であり、本剤投与群はプラセボ群に比べて再燃までの期間が統計学的に有意に長かった（ $p=0.0002$, log-rank検定）。



3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度¹⁰⁾

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は、本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で、プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において、本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は、100人・年当たり1.35であり、7年間ほぼ一定であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.64、固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり、7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患）の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

2. 薬理作用^{11),12)}

アバタセプトは*in vitro*において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ、IL-2、TNF- α 及びIFN- γ などの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また、コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて、病態の進行、抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アバタセプト（遺伝子組換え）

Abatacept (Genetical Recombination)

本質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、及び126～358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約92,000）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。

関節リウマチ

1) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

2) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群を設けた三重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

【包装】

オレンシア点滴静注用250mg：1バイアル

調製専用シリンジ：1個

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験 [IM00-001]
- 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書 [IM00-002]
- 社内資料：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静注投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第3相試験
- 社内資料：日本人若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態解析報告書
- 社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたabatacept 2用量の静注内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（第II相臨床試験） [IM00-003]
- Matsubara T, et al. : RMD Open, 2018 ; 4 : e000813
- Kremer, J. M., et al. : Ann Intern Med, 144 (12), 865 (2006) [IMA6-004]
- Genovese, M. C., et al. : N. Engl. J. Med., 353 (11), 1114 (2005) [IMA5-001]
- Ruperto N, Lovell DJ, et al. : Lancet, 372 : 383-91 (2008) [IMA8-035]
- 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度 [IM00-004]
- 社内資料：CD4陽性T細胞に対するアバタセプトの作用（*in vitro*） [IM00-005]
- 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用（*in vivo*） [IM00-006]

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ください。

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）0120-093-507

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 0120-626-190

®：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

貯 法： 遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限： 2年（使用期限の年月は外箱に記載
されています。）

T細胞選択的共刺激調節剤

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

オレンシア[®]皮下注125mg シリンジ1mL
オレンシア[®]皮下注125mg オートインジェクター1mL
ORENCIA SYRINGE FOR S.C. INJECTION
ORENCIA AUTOINJECTOR FOR S.C. INJECTION
アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

	シリンジ	オートインジェク ター
承認 番号	22500AMX01002000	22800AMX00359000
薬価 収載	2013年8月	2016年5月
販売 開始	2013年8月	2016年5月
効能 追加	20●●年●月	
国際 誕生	2005年12月	

【警告】

1. 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、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管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ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リウマチ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）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

成 分		シリンジ1mL 又はオートイン ジェクター1mL 中の分量
有効成分	アバタセプト (遺伝子組換え)	125mg
添加剤	精製白糖	170mg
	ポリオキシエチレン (160) ポリオ キシプロピレン (30) グリコール	8mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.286mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.838mg

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
pH	6.8～7.4
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約3

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防
止を含む）—（既存治療で効果不十分な場合に限り）—

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- (2) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。

【用法及び用量】

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 負荷投与の用法及び用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。
- (3) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。

【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（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既感染者（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可能性が否定できないので、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。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (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) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と抗 TNF 製剤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、本薬と抗 TNF 製剤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、抗 TNF 製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、下記の点に注意すること。
 - 1) 感染症
 - ① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
 - 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を投与した上で、本剤を投与すること。
 - (1) 胸部画像検査で陳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）には速やかに担当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 抗リウマチ生物製剤による 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（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に本剤を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分にを行い、B 型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。
- 2) 悪性腫瘍
臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 3) 予防接種
本剤投与中及び投与中止後 3 ヶ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。

- (4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、本薬投与により慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。
- (5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 2) 使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

副作用の概要

<国内臨床試験>

国内臨床試験の二重盲検期間（6 ヶ月間）において、本剤投与群 59 例中 31 例（52.5%）、点滴静注用製剤投与群 59 例中 35 例（59.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、上気道感染 10 例（16.9%）、口内炎 5 例（8.5%）、口腔咽頭痛 5 例（8.5%）、点滴静注用製剤投与群では、上気道感染 14 例（23.7%）、発疹 4 例（6.8%）、高血圧 4 例（6.8%）等であった。（承認時まで）

<点滴静注用製剤における国内使用成績調査（全例調査）>
市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例（15.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症 47 例（1.2%）、帯状疱疹 39 例（1.0%）、気管支炎 35 例（0.9%）、口内炎 35 例（0.9%）、鼻咽頭炎 34 例（0.9%）等であった。（2013 年 3 月集計時）

<海外臨床試験>

海外臨床試験の二重盲検期間（6 ヶ月間）において、本剤投与群 736 例中 204 例（27.7%）、点滴静注用製剤投与群 721 例中 210 例（29.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、頭痛 16 例（2.2%）、上気道感染 15 例（2.0%）、傾眠 13 例（1.8%）、点滴静注用製剤投与群では、頭痛 29 例（4.0%）、下痢 16 例（2.2%）、気管支炎 15 例（2.1%）等であった。（承認時まで）

海外第 III 相試験において、本剤投与群 318 例中 132 例（41.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 25 例（7.9%）、気管支炎 20 例（6.3%）、鼻咽頭炎、尿路感染 各 17 例（5.3%）、副鼻腔炎 15 例（4.7%）、頭痛 9 例（2.8%）等であった。（効能追加承認時）

副作用の発現頻度は、関節リウマチの適応に対する本剤及び点滴静注用製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する点滴静注用製剤の国内臨床試験の結果により算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症：敗血症（0.1%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（1.0%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.1%未満）、尿路感染（0.3%）、気管支炎（1.34.2%）、憩室炎（0.1%未満）、急性腎盂腎炎（0.1%未満）等の重篤な感染症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。
- 2) 重篤な過敏症：ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、

このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 間質性肺炎 (0.4%) : 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、本剤の投与を中止するとともに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、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 (注)
血液・リンパ系		白血球増加、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血		赤芽球病
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい、睡眠障害(不眠症を含む)、末梢性ニューロパチー	錯感覚、うつ病、味覚異常、片頭痛、脳梗塞、脳炎	不安
眼		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、結膜出血	麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい、中耳炎	耳鳴、耳不快感	
循環器		血圧上昇、血圧低下、高血圧、動悸	徐脈、潮紅、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎を含む)、上気道の炎症、下気道感染(気管支炎を含む)	咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	気管支炎、咽頭腫瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉	咽頭絞扼感
消化器	口内炎	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、歯肉炎、歯周炎、歯肉炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、歯肉炎、逆流性食道炎	消化不良、アフタ性口内炎、歯感染、歯周病、舌炎、口唇炎、逆流性食道炎、胃腸出血、歯痛、口腔内潰瘍形成	口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、白癬感染、爪囲炎、蕁麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚癢、膿疱、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害	感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、多汗症
筋・骨格系		筋痙攣、背部痛	関節痛、骨髄炎、細菌性関節炎	四肢痛

種類\頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 (注)
生殖器				無月経、月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿中血陽性、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、腎盂腎炎	膿尿、頻尿、血尿、腎盂腎炎、排尿困難	
代謝		血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症	高脂血症、血中コレステロール増加、糖尿病、血中カリウム増加	
肝臓		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加、胆嚢ポリープ	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン増加、胆管炎	
投与部位			注射部位反応(そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等)	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、パルボウイルス感染
その他		異常感、倦怠感、発熱、季節性アレルギー、末梢性浮腫、低体温	無力症、体重増加、胸痛、体重減少、総蛋白減少、低体温、胸部不快感、食欲不振	疲労

注) 海外のみで認められた副作用のため頻度不明

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ので、患者の状態を十分に観察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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット及びウサギ)において本薬の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量(マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg)まで催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて200mg/kg(ヒトに125mgを皮下投与した場合の全身曝露量(AUC)の25倍のAUC)で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で本薬の乳汁移行が認められている。〕

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(国内での使用経験がない)。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与前：
 - 1) 投与前に室温に戻しておくこと。
 - 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- (3) 投与时：
 - 1) 注射部位は大腿部、腹部、上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3 cm 離すこと。
 - 2) 皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないこと。
 - 3) 本剤は1回に全量を使用し、再使用しないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では13.9ヵ月（投与期間3～20ヵ月の中央値）まで、海外では31.2ヵ月（投与期間2～57ヵ月の中央値）までの期間で実施されており、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) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
- (3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、投与期間中の抗体陽性率は112例中4例（3.6%）、投与後最長168日までの抗体陽性率は112例中15例（13.4%）であった。海外臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）¹⁾において、投与期間中の抗体陽性率は684例中16例（2.3%）、投与後最長168日までの抗体陽性率は9例中0例であった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない（「臨床成績」の項参照）。
- (4) マウスのがん原性試験（投与量20、65及び200 mg/kgで週1回、雄：84週間・雌：88週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本薬の免疫抑制作用との関連が示唆されている。
- (5) 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。
- (6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。

【薬物動態】

血中濃度（国内）^{2), 3)}

関節リウマチ患者28例に投与初日にアバセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注（負荷投与）及び本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを表1に示す。本剤の絶対バイオアベイラビリティは78.4%であった。本剤125mgを週1回皮下投与したときの定常状態時のトラフ濃度幾何平均値は31～39µg/mLであった。また、母集団薬物動態解析により推定された消失半減期は13.2日であった。

表1 関節リウマチ患者にアバセプトを皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

C _{max} ^a (µg/mL)	AUC ^{a, b} (µg·h/mL)
43 (28)	5889 (30)

a 幾何平均値（変動係数%）

b 1投与間隔（7日間）における血清中濃度曲線下面積

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績（第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験）²⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（6～8mg/週）でのランダム

化二重盲検並行群間比較試験における6ヵ月後のACR改善基準20%における有効率（ACR20）を表2に示す。6ヵ月後のACR20は本剤投与群と点滴静注用製剤投与群で同様であった。

表2 ACR20（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）

	本剤投与群 ^a	点滴静注用製剤投与群
ACR20(%) ^b	91.5	83.1
改善例数/ 有効性評価例数	54/59	49/59
群間差 (95%信頼区間)(%) ^c	8.5(-9.3, 26.9)	

a 1日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。

b ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

c 正確な95%信頼区間。

2. 海外臨床試験成績（第Ⅲ相臨床試験）⁴⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（15mg/週以上）でのランダム化二重盲検並行群間比較試験における6ヵ月後のACR20を表3に示す。本剤投与群の有効性は点滴静注用製剤投与群に対して非劣性であることが検証された。

表3 ACR20（海外第Ⅲ相臨床試験）

	本剤投与群 ^a	点滴静注用製剤投与群
ACR20(%) ^b	76.0	75.8
改善例数/ 有効性評価例数	527/693	514/678
群間差 (95%信頼区間)(%) ^c	0.3(-4.2, 4.8)	

a 1日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。

b ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。

c 体重<60kg未満・60～100kg・100kg超を層とした最小リスクウェイト（Stat. Med. 19：811～825, 2000）に基づき算出、非劣性マージン-7.5%。

3. 海外第Ⅲ相試験^{5), 6)}

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（15mg/週以上）での実薬（アダリムマブ）対照ランダム化単盲検並行群間比較試験における12ヵ月後のACR20を表4に、12ヵ月後及び24ヵ月後の関節破壊進行を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表5に示す。

表4 ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	本剤投与群	アダリムマブ群
ACR20(%) ^a	64.8	63.4
改善例数/ 有効性評価例数	206/318	208/328
アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)(%) ^b	1.8 (-5.6, 9.2)	

a ノンレスポンス補完法

b 本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

表5 12ヵ月時及び24ヵ月時におけるmTSSのベースラインからの変化量 (ITT集団, 線形外挿法) (海外第III相試験)

	本剤投与群	アグリマブ群
ベースライン	19.8±33.0 (305)	19.4±28.9 (319)
12ヵ月時のベースラインからの変化量	0.56±2.62 (295)	0.74±6.57 (297)
24ヵ月時のベースラインからの変化量	0.89±4.13 (257)	1.13±8.66 (260)

平均値±標準偏差 (例数)

4. 国内第IV相試験⁷⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上)、プラセボ対照二重盲検比較試験における4ヵ月後のACR20を表6に示す。点滴静注用製剤投与群⁸⁾におけるACR20は、プラセボ群に比較して有意に高かった (p<0.001)。

表6 ACR20 (国内第IV相試験)

	点滴静注用製剤投与群	プラセボ群
ACR20 ^{a)} (%)	75.4	27.7
改善例数/有効性評価例数	153/203	56/202
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	47.6 (38.6, 56.7)	=
p値 ^{b)}	p<0.001	=

a) ノンレスポンス補完法

b) カイ二乗検定 (連続修正あり)

6ヵ月後の関節破壊進行を手及び足のX線スコア (mTSS) で評価した結果を表7に示す。点滴静注用製剤投与群⁸⁾におけるmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群に比較して有意に低かった (p=0.017)。

表7 6ヵ月時におけるmTSSのベースラインからの変化量 (ITT集団, 線形外挿法) (国内第IV相試験)

	点滴静注用製剤投与群	プラセボ群
ベースライン	11.34±19.87 (203)	10.73±14.37 (202)
6ヵ月時	12.23±20.42 (201)	12.02±15.08 (199)
ベースラインからの変化量	0.84±3.48 (201)	1.26±3.61 (199)
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.42 (-1.12, 0.27)	=
p値 ^{a,b)}	p=0.017	=

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースラインからの変化量の順位をVan der Waerdenの正規化変換した値を目的変数とし、投与群、ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側5%

注) 点滴静注用製剤投与群の用法・用量は、60kg未満:

500mg, 60kg以上100kg以下: 750mg, 100kgを超える: 1gを初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与した。なお、本剤の承認された用法・用量は、125mgを週1回、皮下注射である。

5. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度⁹⁾

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は、本薬を投与 (中央値12ヵ月) した2,111例のうち29例 (1.4%) で、プラセボを投与した1,099例のうち12例 (1.1%) と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において、本薬を投与した6,028例 (16,671人年) における悪性腫瘍の発現率は、100人年当たり1.35であり、7年間ほぼ一定であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.64、固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌 (0.14/100人年) であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫 (0.06/100人年) であり、7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別 (黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患) の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた。

6. 海外臨床試験における免疫原性^{10,11)}

- メトトレキサート併用下で実施した海外臨床試験において、アバタセプトの皮下投与時及び点滴静注時の免疫原性について検討した。アバタセプトに対する抗体陽性率は、皮下投与群1.1% (8/725例)、点滴静注群2.3% (16/710例) であり、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。また、免疫原性による薬物動態、安全性又は有効性への明らかな影響は認められなかった。
- 点滴静注用製剤による負荷投与を行わない本剤単独皮下投与時の免疫原性への影響を検討した。本剤単独群 (49例) 及びメトトレキサート併用群 (51例) に投与開始4ヵ月時点で抗体陽性例は認められなかった。また、安全性についても、本剤の他の臨床試験で得られた結果と明らかな違いは認められなかった。
- 本剤の3ヵ月間の投与中断及び再開による免疫原性への影響を検討した。本剤投与中断による抗体陽性率の上昇は、点滴静注用製剤の投与中断時に認められた結果と同様であった。最長3ヵ月間、本剤投与中断後に投与を再開した患者では、本剤投与を継続した患者と比べ、再開時の点滴静注用製剤による負荷投与の有無に係らず、効果の発現に明らかな違いは認められず、投与時反応も認められなかった。また、本試験での点滴静注用製剤による負荷投与なしの場合の安全性は、他の試験の結果と同様であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

2. 薬理作用^{12,13)}

アバタセプトは *in vitro* において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ、IL-2、TNF-α及びIFN-γなどの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また、コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて、病態の進行、抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アバタセプト (遺伝子組換え)

Abatacept (Genetical Recombination)

本質: アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1~125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、及び126~358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質 (分子量: 約92,000) である。

【包装】

オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL: 1シリンジ

オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL: 1オートインジェクター

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト皮下投与及び点滴静脈内投与時の有効性及び安全性を比較する多施設共同、ランダム化二重盲検ダブルダミー海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間における電気化学発光法による免疫原性陽性率
- 2) Iwahashi M, et al. : Mod Rheumatol. 2014 ; 24 (6) : 885-891
- 3) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態及び曝露応答解析報告書
- 4) Genovese MC, et al. : Arthritis Rheum. 2011 ; 63 (10) : 2854-2864
- 5) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum. 2013 ; 65 (1) : 28-38
- 6) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2014 ; 73 : 86-94
- 7) Matsubara T, et al. : RMD Open. 2018 ; 4 : e000813
- 8) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 9) 社内資料：活動性関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与又は非併用投与下でのアバタセプト皮下投与時の免疫原性、定常状態のトラフ濃度及び安全性を検討する多施設共同、層別化、非盲検第Ⅲ相試験
- 10) Kaine J, et al. : Ann Rheum Dis. 2012 ; 71 (1) : 38-44
- 11) 社内資料：CD4 陽性 T 細胞に対するアバタセプトの作用 (in vitro)
- 12) 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用 (in vivo)

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ください。

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) 0120-093-507

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 0120-626-190

® : 登録商標



製造販売元(輸入)

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



販売元

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

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

日本標準商品分類番号874291

	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	オブジーボ 点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	23000AMX00812
販売開始	2014年 9月		2018年 11月

オブジーボ[®]点滴静注 20mg
オブジーボ[®]点滴静注 100mg
オブジーボ[®]点滴静注 240mg
OPDIVO[®] I.V. Infusion

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 〇悪性黒色腫
- 〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 〇再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 〇再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 〇がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 〇がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 〇がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 〇がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.2 化学療法未治療の場合、IMDC[®]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.3 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。

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.4 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。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.5 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

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

5.7 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.8 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈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療切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5.9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 10本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 11「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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療切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 2 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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療切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性黒色腫〉

7. 4 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

8. 重要な基本的注意

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

8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺野の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1. 2、9. 1. 2、11. 1. 1 参照]

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11. 1. 2 参照]

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、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。[11. 1. 4 参照]

8. 5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11. 1. 7、11. 1. 8、11. 1. 11 参照]

8. 6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11. 1. 10 参照]

8. 7 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11. 1. 15 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1. 2、8. 2、11. 1. 1 参照]

9. 1. 3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）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。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11. 1. 17 参照]

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9. 5 参照]

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9. 4 参照]

9. 6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺炎炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、心筋炎（頻度不明、0.1%）、筋炎（0.1%未満、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%）
これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎（1.1%、7.0%）、小腸炎（0.1%未満、頻度不明）、重度の下痢（0.8%、6.0%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.6%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.2%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、1.8%）、尿管間質性腎炎（0.1%、0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、4.9%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.1%）

11.1.13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%）、多形紅斑（0.1%、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

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

11.1.15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.3%、3.9%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]

11.1.16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11.1.17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

11.1.18 肺炎（0.3%、1.1%）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球増加、単球増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球減少、好酸球減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労（21.0%）、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			肺炎、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、肺感染	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	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、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	四肢痛、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、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋萎縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
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		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
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、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、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減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織対生壊死性リンパ管炎	

11.2.2 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、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ管症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	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			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田症候群

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢(34.0%)、悪心(22.6%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労(36.5%)、発熱(17.0%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、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
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹	瘰癧、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(16.1%)、高リパーゼ血症(16.4%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、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	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋萎縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、傾眠、不眠症、錯覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、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	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、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	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.0%)、発疹(25.5%)、丘疹性皮膚疹、皮膚乾燥	皮膚炎、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、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑
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増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織対生壊死性リンパ管炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。
 - 14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
 - 14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 14.1.6 他剤との混注はしないこと。
- ### 14.2 薬剤投与時の注意
- 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22 μ m）を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた^{2,3)}。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

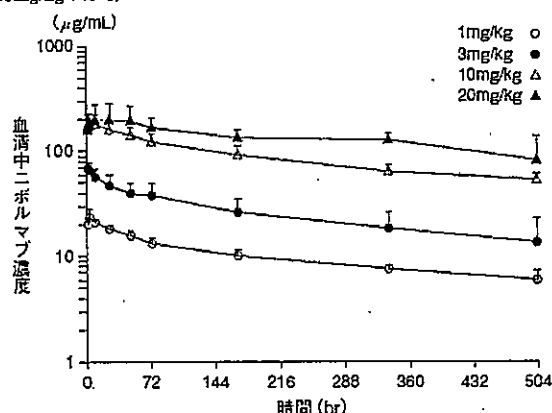
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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²⁾したときの血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）



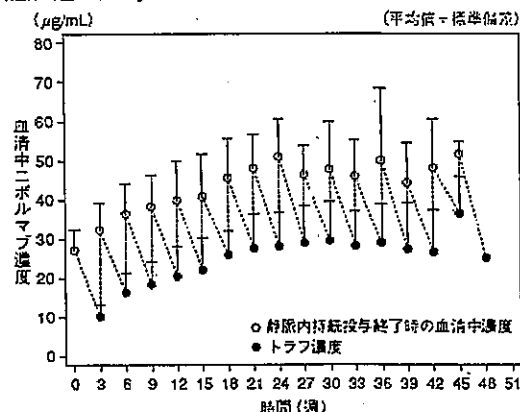
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
C _{max} (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
T _{max} (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	48900±7200	67400±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
V _{ss} (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	88.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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²⁾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⁾。



〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）

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²⁾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%*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4%）、遊離T3減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離T4減少6例（17.1%）、白斑6例（17.1%）であった⁵⁾。

	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。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

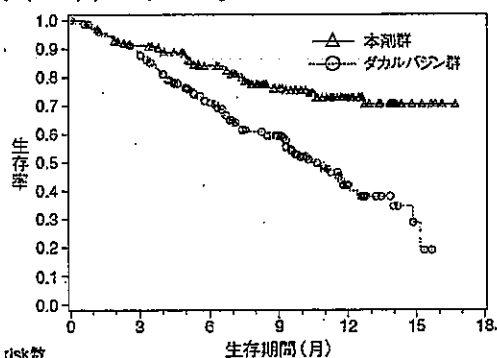
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注²⁾した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2%（90%信頼区間：16.7~45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は

6.0%であった。また、安全性評価対象 24 例中 18 例 (75.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 6 例 (25.0%)、白斑 5 例 (20.8%)、そう痒症 5 例 (20.8%)、倦怠感 4 例 (16.7%) であった⁶⁾。

	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)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)

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^{注 1)} 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)。また、安全性評価対象 206 例中 153 例 (74.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 41 例 (19.9%)、そう痒症 35 例 (17.0%)、悪心 34 例 (16.5%)、下痢 33 例 (16.0%)、発疹 31 例 (15.0%) であった⁷⁾。



at risk	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

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)

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^{注 1)} 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)。また、安全性評価対象 268 例中 199 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 82 例 (30.6%)、そう痒症 51 例 (19.0%)、下痢 42 例 (15.7%)、発疹 34 例 (12.7%)、

悪心 33 例 (12.3%) であった^{8,9)}。

	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

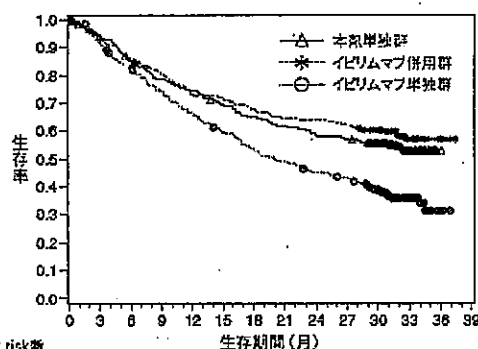
17.1.5 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験)

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 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: 17.8~52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8% であった。また、安全性評価対象 30 例中 30 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹 18 例 (60.0%)、下痢 16 例 (53.3%)、発熱 12 例 (40.0%)、リパーゼ増加 12 例 (40.0%)、ALT 増加 11 例 (36.7%)、AST 増加 11 例 (36.7%)、そう痒症 10 例 (33.3%)、食欲減退 8 例 (26.7%)、倦怠感 7 例 (23.3%)、甲状腺機能低下症 7 例 (23.3%)、肝機能異常 7 例 (23.3%)、嘔吐 6 例 (20.0%) であった¹⁰⁾。

	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)

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験)

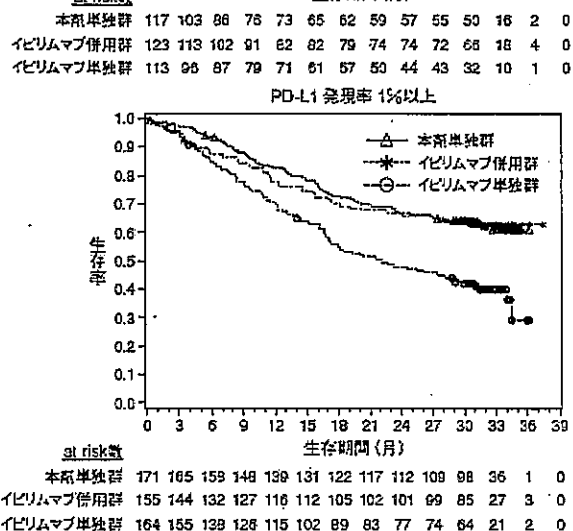
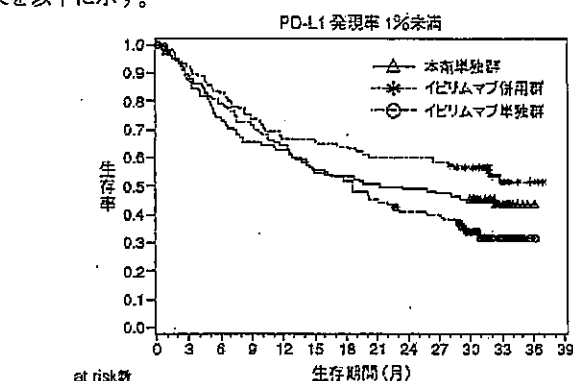
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例 (イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) ^{*4)} 群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例) を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE*⁵⁾ [NE~NE] ヶ月、本剤単独群で NE*⁵⁾ [29.08~NE] ヶ月、I 単独群で 19.98 [17.08~24.61] ヶ月であり、N+I 併用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)。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例 (95.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、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%) であった¹¹⁾。



at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	202	200	198	192	170	49	7
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4

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。



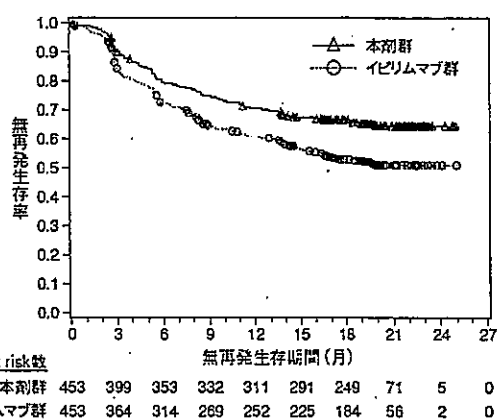
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) *6	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.59
	I 単独群	113	18.56[13.67~23.20]	[0.42~0.83]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	0.54
	I 単独群	164	22.11[17.08~29.67]	[0.39~0.74]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.74
	本剤単独群	117	23.46[18.01~NE]	[0.52~1.06]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	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 (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。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イビリムマ (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

17.1.7 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、イビリムマ (遺伝子組換え) 群453例を対象に、イビリムマ (遺伝子組換え) *6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*7[NE~NE]ヵ月、イビリムマ (遺伝子組換え) 群でNE*7[16.56~NE]ヵ月であり、本剤はイビリムマ (遺伝子組換え) 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)。また、安全性評価対象452例中385例 (85.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労156例 (34.5%)、下痢110例 (24.3%)、そう痒症105例 (23.2%)、発疹90例 (19.9%)、悪心68例 (15.0%) であった¹²⁾。



*6: イビリムマ (遺伝子組換え) は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の有効性・効果では承認されていない。

*7: NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 扁平上皮癌

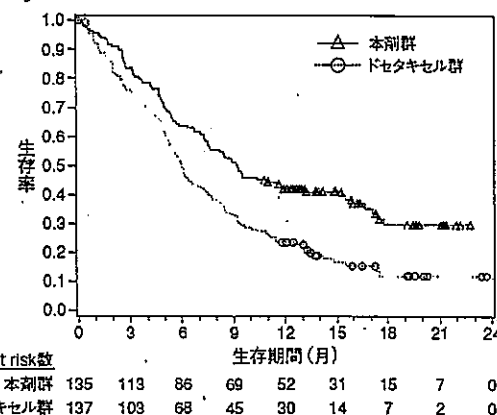
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)

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。また、安全性評価対象35例中24例 (68.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、倦怠感5例 (14.3%)、発熱5例 (14.3%)、食欲減退5例 (14.3%)、発疹5例 (14.3%) であった¹³⁾。

	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) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017試験)

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)。また、安全性評価対象131例中76例 (58.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労21例 (16.0%)、食欲減退14例 (10.7%) であった¹⁴⁾。



17.1.9 非扁平上皮癌

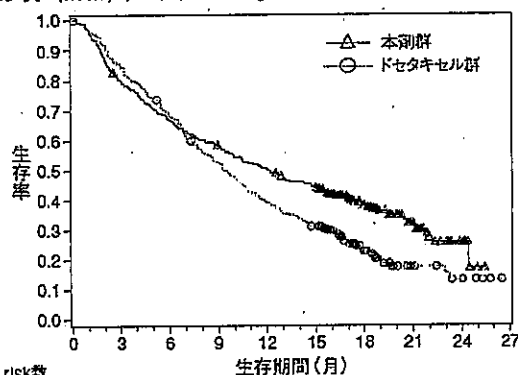
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

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。また、安全性評価対象 76 例中 64 例 (84.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、倦怠感 11 例 (14.5%)、発熱 11 例 (14.5%)、食欲減退 11 例 (14.5%)、発疹 11 例 (14.5%)、疲労 9 例 (11.8%)、悪心 8 例 (10.5%) であった¹⁵⁾。

	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) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

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] ヶ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05~10.68] ヶ月であり、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)。また、安全性評価対象 287 例中 199 例 (69.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 46 例 (16.0%)、悪心 34 例 (11.8%)、食欲減退 30 例 (10.5%)、無力症 29 例 (10.1%) であった¹⁶⁾。



at risk 数

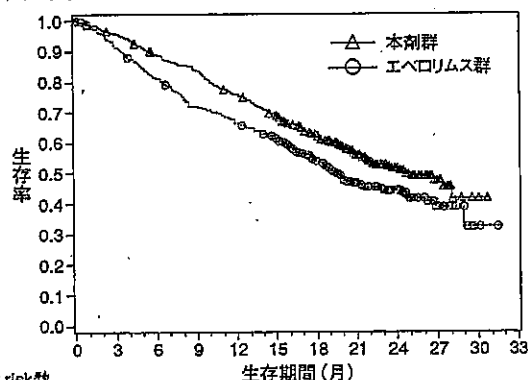
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.10 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~NE]^{*)} ヶ月、エベロリムス群で 19.55[17.64~23.06] ヶ月であり、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[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)。

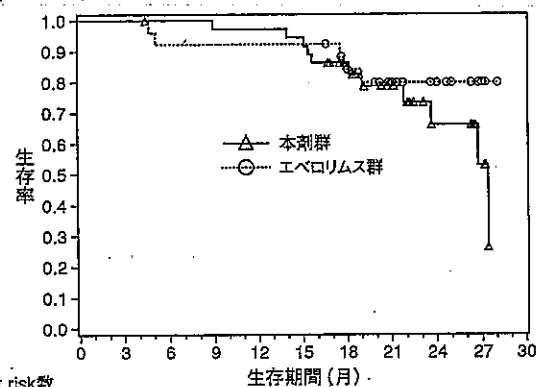
計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73[95.92%信頼区間: 0.57~0.93]、 $p=0.0018$ [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 406 例中 319 例 (78.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 134 例 (33.0%)、悪心 57 例 (14.0%)、そう痒症 57 例 (14.0%)、下痢 50 例 (12.3%)、食欲減退 48 例 (11.8%)、発疹 41 例 (10.1%) であった¹⁷⁾。



at risk 数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

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~NE]^{*)} ヶ月、エベロリムス群で NE^{*)} [NE~NE] ヶ月であった (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)。



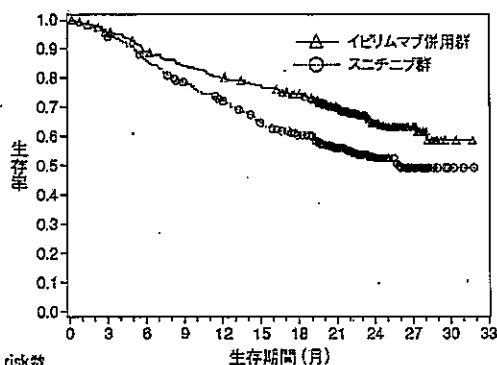
at risk 数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*8: NE は推定不能

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例 (日本人患者 72 例を含む。イピリマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) ^{*)} 群 550 例、スニチニブ群 546 例) を対象に、スニチニブを対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC^{*)} リスク分類 intermediate 及び poor リスク患者 (N+I 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例) の全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、N+I 併用群で NE^{*)} [28.16~NE] ヶ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08~NE^{*)}] ヶ月であり、N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 547 例中 509 例 (93.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 202 例 (36.9%)、そう痒症 154 例 (28.2%)、下痢 145 例 (26.5%)、発疹 118 例 (21.6%)、悪心 109 例 (19.9%)、リパーゼ増加 90 例 (16.5%)、甲状腺機能低下症 85 例 (15.5%) であった¹⁸⁾。



at risk数	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
イブリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

*9: 本剤 1 回 3mg/kg (体重) とイブリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/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。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イブリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から 80 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*10: International Metastatic RCC Database Consortium

*11: NE は推定不能

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.12 国内第 II 相試験 (ONO-4538-15 試験)

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。また、安全性評価対象 17 例中 17 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発熱 7 例 (41.2%)、そう痒症 5 例 (29.4%)、発疹 4 例 (23.5%)、甲状腺機能低下症 3 例 (17.6%)、疲労 2 例 (11.8%)、倦怠感 2 例 (11.8%)、筋肉痛 2 例 (11.8%) であった¹⁰⁾。

	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。

17.1.13 海外第 II 相試験 (CA209205 試験)

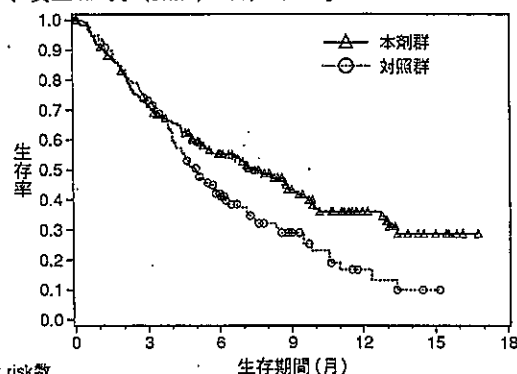
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1) 80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。また、安全性評価対象 80 例中 72 例 (90.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 20 例 (25.0%)、注入に伴う反応 16 例 (20.0%)、発疹 13 例 (16.3%)、発熱 11 例 (13.8%)、関節痛 11 例 (13.8%)、悪心 10 例 (12.5%)、そう痒症 8 例 (10.0%)、下痢 8 例 (10.0%) であった²⁰⁾。

	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)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.14 国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法¹²⁾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¹³⁾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、ドセタキセル又はセツキシマブ) 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] ヶ月、対照群で 5.06 [4.04~6.05] ヶ月であり、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)。また、安全性評価対象 236 例中 139 例 (58.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 33 例 (14.0%)、悪心 20 例 (8.5%)、発疹 18 例 (7.6%)、そう痒症 17 例 (7.2%)、食欲減退 17 例 (7.2%)、下痢 16 例 (6.8%)、貧血 12 例 (5.1%) であった²¹⁾。



at risk数	240	167	109	52	24	7	0
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

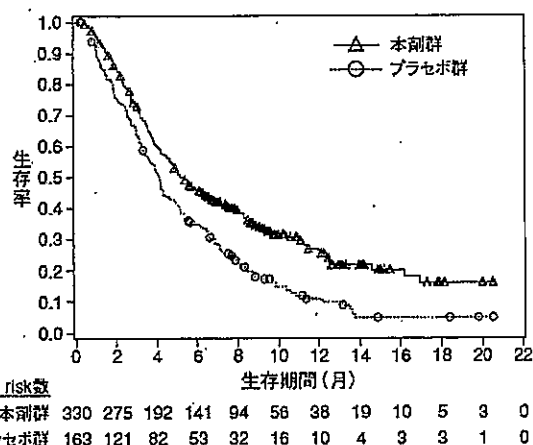
*12: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.15 国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-12 試験)

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療不能な進行・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] ヶ月、プラセボ群で 4.14 [3.42~4.86] ヶ月であり、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)。また、安全性評価対象 330 例中 141 例 (42.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、そう痒症 30 例 (9.1%)、下痢 23 例 (7.0%)、発疹 19 例 (5.8%)、疲労 18 例 (5.5%) であった²²⁾。



〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.16 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-41 試験)

プラチナ製剤とベメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に
不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 (ECOG
Performance Status 0及び1) 34例を対象に、本剤 240mg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 (Modified
RECIST criteria (2004) に基づく中央判定によるCR又はPR)
は29.4% (95%信頼区間: 16.8~46.2%) であった。なお、事前
に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中
23例 (67.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。
主な副作用は、下痢4例 (11.8%)、発疹4例 (11.8%)、リバ
ーゼ増加4例 (11.8%) であった²³⁾。

	例数	(%)
完全奏効 (CR)	0	(0.0)
部分奏効 (PR)	10	(29.4)
安定 (SD)	13	(38.2)
進行 (PD)	9	(26.5)
評価不能	2	(5.9)

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイク
ロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

17.1.17 海外第Ⅱ相試験 (CA209142 試験)

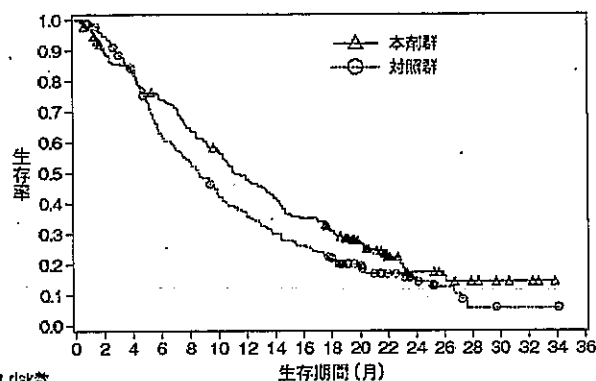
①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン
又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻
度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 又はミスマッチ
修復欠損 (dMMR)^{*14} を有する再発又は転移性の結腸・直腸
癌患者 74例を対象に、本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注
した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライ
ン 1.1 版に基づく治験担当医師判定によるCR又はPR) の結
果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%、2016年8月10
日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象74例
中51例 (68.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認め
られた。主な副作用は、疲労17例 (23.0%)、下痢16例 (21.6%)、
そう痒症10例 (13.5%)、リバーゼ増加9例 (12.2%)、発
疹8例 (10.8%) であった²⁴⁾。

	例数	(%)
完全奏効 (CR)	0	(0.0)
部分奏効 (PR)	23	(31.1)
安定 (SD)	29	(39.2)
進行 (PD)	18	(24.3)
評価不能	4	(5.4)

*14: 本試験において、dMMR及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC
法及びPCR法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社
ファルコバイオシステムのPCR法「MSI検査キット
(FALCO)」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断
薬として製造販売承認されている。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用
療法に不応又は不耐の食道癌患者^{*15} 388例 (日本人患者 274例
を含む。本剤群 193例、対照群 195例) を対象に、タキサン系
薬剤 (ドセタキセル又はパクリタキセル) を対照として本剤
240mg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11.17[9.99~13.73]ヵ月、対照群で8.54[7.20
~9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有
意な延長を示した (ハザード比 0.79[95%信頼区間: 0.63~0.99]、
p=0.0381[層別 log-rank 検定]、2018年11月12日データカッ
トオフ)。また、安全性評価対象192例中129例 (67.2%) に
副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、
発疹23例 (12.0%)、下痢20例 (10.4%)、甲状腺機能低下
症17例 (8.9%)、そう痒症17例 (8.9%)、食欲減退15例 (7.8%)、
発熱15例 (7.8%)、疲労14例 (7.3%) であった²⁵⁾。



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

注1) 本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人には
ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mgを2週間間
隔で点滴静注する。」である。

注2) 本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリ
ムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合の用法及び用量は「通
常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80mg
を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝
子組換え) として、1回 240mgを2週間間隔で点滴静注する。」
である。

注3) 本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性
の腎細胞癌に対してイビリムマブ (遺伝子組換え) と併用する
場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組
換え) として、1回 240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。
その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mgを2
週間間隔で点滴静注する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 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²⁶⁾。

19. 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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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〉

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

22. 包装

〈オブジーボ点滴静注 20mg〉

2mL [1 バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 100mg〉

10mL [1 バイアル]

〈オブジーボ点滴静注 240mg〉

24mL [1 バイアル]

23. 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, 2017 ; 35 : 207-216 (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 ; 2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 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., 2015 ; 372 : 320-330 (CA209066 試験)
- 8) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 2015 ; 16 : 375-384 (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) Weber J. et al. : N.Engl.J.Med., 2017 ; 377 : 1824-1835 (ONO-4538-21/CA209238 試験)
- 13) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料 ; 2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 14) Brahmer J. et al. : N.Engl.J.Med., 2015 ; 373 : 123-135 (CA209017 試験)
- 15) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料 ; 2015 年 12 月 17 日承認、CTD 2.7.6.8)
- 16) Borghaei H. et al. : N.Engl.J.Med., 2015 ; 373 : 1627-1639 (CA209057 試験)
- 17) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., 2015 ; 373 : 1803-1813 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 18) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., 2018 ; 378 : 1277-1290 (ONO-4538-16/CA209214 試験)

- 19) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料 ; 2016 年 12 月 2 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 20) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 2016 ; 17 : 1283-1294 (CA209205 試験)
- 21) Ferris R.L. et al. : N.Engl.J.Med., 2016 ; 375 : 1856-1867 (ONO-4538-11/CA209141 試験)
- 22) Kang Y.-K. et al. : Lancet, 2017 ; 390 : 2461-2471 (ONO-4538-12 試験)
- 23) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-41) 試験成績 (社内資料 ; 2018 年 8 月 21 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 24) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料)
- 25) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-24/BMS CA209473) 試験成績 (社内資料)
- 26) Wang C. et al. : Cancer Immunol.Res., 2014 ; 2 : 846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 0120-626-190

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) 0120-093-607

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 プロモーション提携



ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

東京都新宿区西新宿 6-5-1