

# 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-33/CA209274試験)



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

## オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注

20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

**OPDIVO<sup>®</sup>**  
(nivolumab)

### 1. 警告

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

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

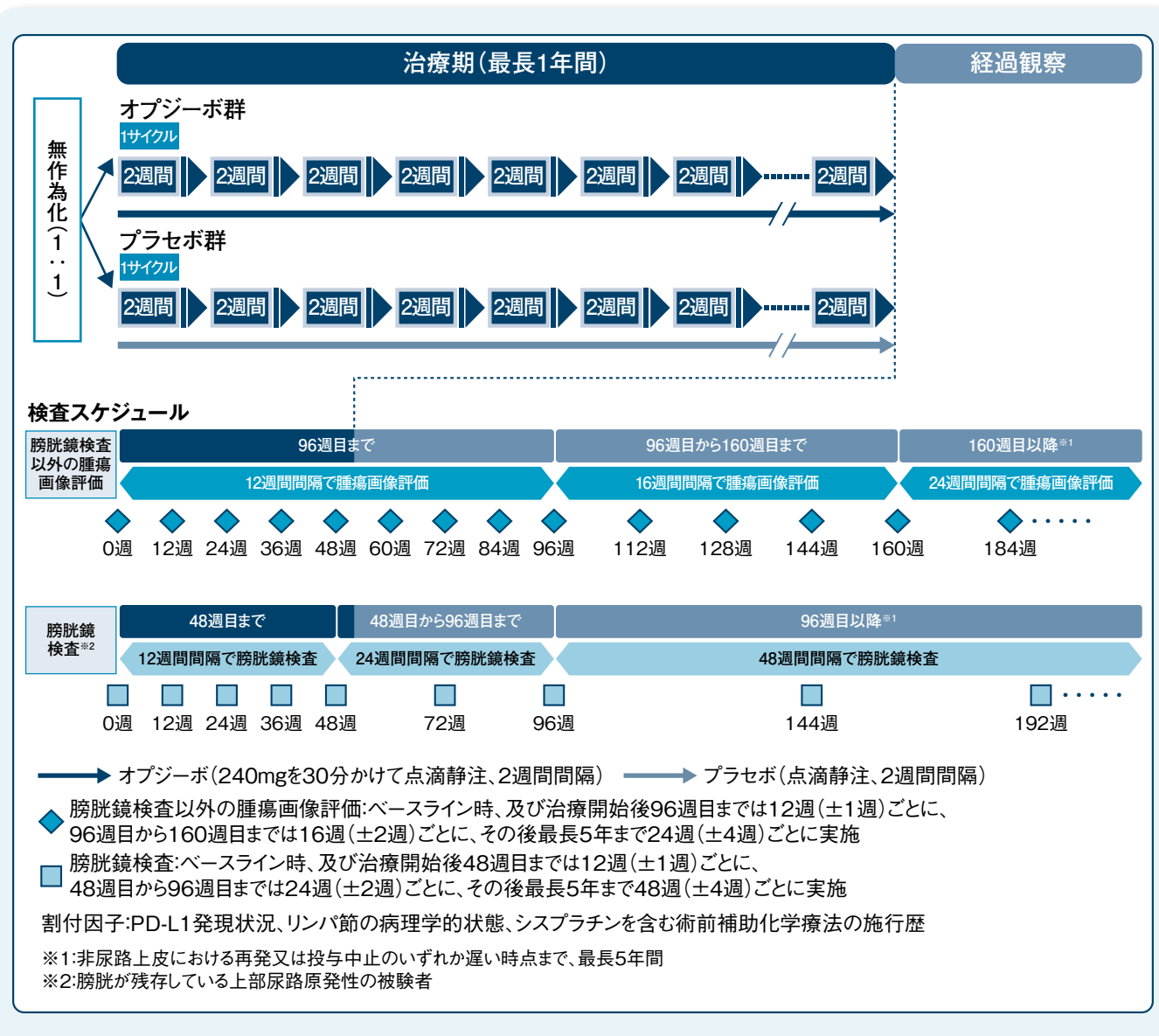
# 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-33/CA209274試験)<sup>62,63)</sup>

<b>目的</b>	筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者 <sup>*1</sup> を対象に、術後補助療法として、オプジーボのプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性を検討する。
<b>試験デザイン</b>	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験
<b>対象</b>	筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者 <sup>*1</sup> 709例(日本人49例) [オプジーボ群:353例(日本人27例)、プラセボ群:356例(日本人22例)]
<b>投与方法</b>	オプジーボ240mg又はプラセボを1日1回、2週間間隔で点滴静注した(最長1年間)。
<b>評価項目</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:全症例 <sup>*2</sup> 及びPD-L1陽性症例 <sup>*3</sup> の無病生存期間(DFS) <sup>*4</sup> 副次的評価項目:非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)、全生存期間(OS)、疾患特異的生存期間(DSS) 探索的評価項目:QOL(EORTC QLQ-C30 <sup>*5</sup> 、EQ-5D-3L)、無遠隔転移生存期間(DMFS)、第2無増悪生存期間(PFS2) <sup>*6</sup> <b>安全性</b> 死亡、有害事象、臨床検査値の評価 その他の評価項目:免疫原性、回復率、回復に至るまでの期間
<b>解析計画</b>	<b>有効性</b> 主要評価項目:無病生存期間(DFS)の解析対象集団は、全症例 <sup>*2</sup> 及びPD-L1陽性症例 <sup>*3</sup> とした。最終解析に必要なDFSイベント数の85%(全症例は348件、PD-L1陽性症例は137件)が認められた時点で中間解析を行い、プラセボに対する優越性を検証することとした。投与群間の比較は、有意水準を両側0.025とした層別log-rank検定により実施した。中間解析の有意水準は、O'Brien-Fleming境界型のLan-DeMetsの $\alpha$ 消費関数により調整した。ハザード比とその両側 $100 \times (1 - \alpha)\%$ の信頼区間は、PD-L1発現状況、リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。日本人部分集団では、DFSのハザード比及びその両側 $100 \times (1 - \alpha)\%$ の信頼区間を、投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。DFS中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。3ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月時点の無病生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は生存関数の標準誤差にGreenwoodの公式を、生存関数に二重対数変換法を用いて算出した。 副次的評価項目:非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)の解析対象集団は、全症例 <sup>*2</sup> 及びPD-L1陽性症例 <sup>*3</sup> とした。NUTRFSのハザード比及びその両側95%信頼区間は、DFSと同じ層別因子を用いて、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルにより推定した。日本人部分集団では、ハザード比及びその両側95%信頼区間を、投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルにより推定した。NUTRFS中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。3ヵ月及び6ヵ月時点の非尿路上皮無再発生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は生存関数の標準誤差にGreenwoodの公式を、生存関数に二重対数変換法を用いて算出した。 探索的評価項目:QOLの評価として、EORTC QLQ-C30 <sup>*5</sup> とEQ-5D-3Lを設定し、それぞれ評価時点ごとの値及びベースラインからの平均変化量を記述統計量を用いて要約した。 サブグループ解析:DFSの結果に対して、年齢、性別、地域、ベースライン時のECOG PS、ベースライン時のヘモグロビン値、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値、原発巣、尿路上皮癌亜型の存在、リンパ節の病理学的な状態、腫瘍の病理学的な状態、術前補助化学療法の施行歴、浸潤性尿路上皮癌の手術から無作為化までの期間、喫煙歴、PD-L1発現率を層別因子として、サブグループ解析を行った。ハザード比及び95%信頼区間は、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。 <b>安全性</b> その他の評価項目:免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。回復率及び回復に至るまでの期間は、留意すべき副作用及び免疫介在性有害事象のうち、回復に要した期間が最も長い事象で算出した。

<sup>\*1</sup>:無作為化前120日以内に浸潤性尿路上皮癌の根治的切除術を受けており、癌の遺存がない患者  
シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN+の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN+であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。  
<sup>\*2</sup>:無作為化された全ての被験者  
<sup>\*3</sup>:無作為化されたPD-L1発現[PD-L1 IHC 28-8 pharmDx(Dako社)による腫瘍細胞における細胞膜の染色率(TPS)]が1%以上の被験者  
<sup>\*4</sup>:治験責任(分担)医師判定  
<sup>\*5</sup>:European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)Quality of Life Questionnaire-Core 30  
<sup>\*6</sup>:無作為化された日から、後治療の全身抗癌療法後に治験責任(分担)医師が進行と判定した日、2種類目の後治療の全身抗癌療法の開始日又はあらゆる原因による死亡日のいずれかの早い時点までの期間

62)小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-33/CA209274)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
63)Bajorin D.F. et al. : N. Engl. J. Med., 384 : 2102, 2021.  
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援をうけて実施された。

## 投与方法



臨床成績  
尿路上皮癌

#### 4. 効能又は効果(一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

患者背景 (全症例)

		全症例		PD-L1陽性症例*	
		オプジーボ群 (353例)	プラセボ群 (356例)	オプジーボ群 (140例)	プラセボ群 (142例)
年齢中央値(最小値~最大値)、歳		66.0(30~92)	67.0(42~88)	66.0(34~92)	66.0(45~84)
年齢分類、例数(%)	65歳未満	155(43.9)	136(38.2)	67(47.9)	61(43.0)
	65歳以上75歳未満	131(37.1)	164(46.1)	49(35.0)	59(41.5)
	75歳以上	67(19.0)	56(15.7)	24(17.1)	22(15.5)
性別、例数(%)	男性	265(75.1)	275(77.2)	101(72.1)	112(78.9)
	女性	88(24.9)	81(22.8)	39(27.9)	30(21.1)
地域、例数(%)	米国	49(13.9)	53(14.9)	17(12.1)	24(16.9)
	欧州	170(48.2)	171(48.0)	73(52.1)	70(49.3)
	アジア	80(22.7)	74(20.8)	33(23.6)	28(19.7)
	その他の地域	54(15.3)	58(16.3)	17(12.1)	20(14.1)
ベースライン時の ECOG PS、例数(%)	0	224(63.5)	221(62.1)	86(61.4)	85(59.9)
	1	122(34.6)	125(35.1)	51(36.4)	53(37.3)
	2	7(2.0)	9(2.5)	3(2.1)	4(2.8)
	報告なし	0	1(0.3)	0	0
喫煙歴、例数(%)	あり	237(67.1)	247(69.4)	96(68.6)	101(71.1)
	なし	111(31.4)	104(29.2)	42(30.0)	40(28.2)
	不明	5(1.4)	5(1.4)	2(1.4)	1(0.7)
原発巣、例数(%)	膀胱	279(79.0)	281(78.9)	113(80.7)	117(82.4)
	腎盂	44(12.5)	52(14.6)	19(13.6)	14(9.9)
	尿管	30(8.5)	23(6.5)	8(5.7)	11(7.7)
尿路上皮癌亜型、 例数(%)	あり	145(41.1)	141(39.6)	62(44.3)	62(43.7)
	なし	208(58.9)	215(60.4)	78(55.7)	80(56.3)
腫瘍の病理学的な 状態、例数(%)	pTX	5(1.4)	0	4(2.9)	0
	pT0	5(1.4)	7(2.0)	3(2.1)	3(2.1)
	pTis	4(1.1)	3(0.8)	0	0
	pT1	13(3.7)	14(3.9)	4(2.9)	2(1.4)
	pT2	62(17.6)	65(18.3)	19(13.6)	26(18.3)
	pT3	206(58.4)	204(57.3)	87(62.1)	83(58.5)
	pT4a	57(16.1)	62(17.4)	23(16.4)	27(19.0)
	報告なし	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.7)
リンパ節の病理学的な 状態、例数(%)	N0/xで摘出リンパ節数10個未満	94(26.6)	99(27.8)	38(27.1)	38(26.8)
	N0で摘出リンパ節数10個以上	91(25.8)	88(24.7)	42(30.0)	38(26.8)
	N+	167(47.3)	168(47.2)	60(42.9)	66(46.5)
	報告なし	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ベースライン時の ヘモグロビン値、 例数(%)	基準値下限未満	19(5.4)	27(7.6)	7(5.0)	14(9.9)
	基準値下限以上	332(94.1)	321(90.2)	132(94.3)	125(88.0)
	報告なし	2(0.6)	8(2.2)	1(0.7)	3(2.1)
ベースライン時の クレアチニンクリアランス、 例数(%)	30mL/分未満	7(2.0)	8(2.2)	2(1.4)	3(2.1)
	30mL/分以上60mL/分未満	144(40.8)	150(42.1)	52(37.1)	57(40.1)
	60mL/分以上	199(56.4)	189(53.1)	84(60.0)	79(55.6)
	報告なし	3(0.8)	9(2.5)	2(1.4)	3(2.1)
ベースライン時の PD-L1発現率、例数(%)	1%未満	210(59.5)	209(58.7)	0	1(0.7)
	1%以上	139(39.4)	141(39.6)	139(99.3)	140(98.6)
	未確定/評価不能/報告なし	4(1.1)	6(1.7)	1(0.7)	1(0.7)

		全症例		PD-L1陽性症例 <sup>※</sup>	
		オプジーボ群 (353例)	プラセボ群 (356例)	オプジーボ群 (140例)	プラセボ群 (142例)
術前補助化学療法の 施行歴、例数(%)	あり	160(45.3)	159(44.7)	61(43.6)	62(43.7)
	なし	193(54.7)	197(55.3)	79(56.4)	80(56.3)
シスプラチンを含む術前補助 化学療法の施行歴、例数(%)	あり	153(43.3)	155(43.5)	57(40.7)	61(43.0)
	なし	200(56.7)	201(56.5)	83(59.3)	81(57.0)
浸潤性尿路上皮癌の 手術から無作為化 までの期間、例数(%)	30日以内	2(0.6)	3(0.8)	1(0.7)	0
	30日超60日以内	79(22.4)	70(19.7)	35(25.0)	28(19.7)
	60日超90日以内	165(46.7)	177(49.7)	57(40.7)	66(46.5)
	90日超120日以内	103(29.2)	95(26.7)	46(32.9)	41(28.9)
	120日超	4(1.1)	11(3.1)	1(0.7)	7(4.9)

※:腫瘍細胞のPD-L1発現が1%以上

4. 効能又は効果(一部抜粋)  
尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)  
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量(一部抜粋)  
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉  
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12か月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)  
〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

患者背景 (日本人部分集団)

		全症例		PD-L1陽性症例*	
		オプジーボ群 (27例)	プラセボ群 (22例)	オプジーボ群 (11例)	プラセボ群 (8例)
年齢中央値(最小値～最大値)、歳		69.0(49～92)	67.0(45～76)	70.0(49～92)	65.0(45～76)
年齢分類、例数(%)	65歳未満	10(37.0)	5(22.7)	4(36.4)	4(50.0)
	65歳以上75歳未満	6(22.2)	13(59.1)	2(18.2)	2(25.0)
	75歳以上	11(40.7)	4(18.2)	5(45.5)	2(25.0)
性別、例数(%)	男性	18(66.7)	15(68.2)	9(81.8)	6(75.0)
	女性	9(33.3)	7(31.8)	2(18.2)	2(25.0)
ベースライン時の ECOG PS、例数(%)	0	23(85.2)	22(100.0)	7(63.6)	8(100.0)
	1	4(14.8)	0	4(36.4)	0
	2	0	0	0	0
喫煙歴、例数(%)	あり	13(48.1)	15(68.2)	6(54.5)	7(87.5)
	なし	14(51.9)	7(31.8)	5(45.5)	1(12.5)
	不明	0	0	0	0
原発巣、例数(%)	膀胱	13(48.1)	5(22.7)	6(54.5)	2(25.0)
	腎盂	10(37.0)	14(63.6)	4(36.4)	5(62.5)
	尿管	4(14.8)	3(13.6)	1(9.1)	1(12.5)
尿路上皮癌亜型、 例数(%)	あり	5(18.5)	4(18.2)	3(27.3)	0
	なし	22(81.5)	18(81.8)	8(72.7)	8(100.0)
腫瘍の病理学的な 状態、例数(%)	pTX	2(7.4)	0	1(9.1)	0
	pT0	0	0	0	0
	pTis	1(3.7)	0	0	0
	pT1	1(3.7)	0	0	0
	pT2	1(3.7)	0	0	0
	pT3	19(70.4)	19(86.4)	7(63.6)	7(87.5)
	pT4a	3(11.1)	3(13.6)	3(27.3)	1(12.5)
リンパ節の病理学的な 状態、例数(%)	N0/xで摘出リンパ節数10個未満	10(37.0)	11(50.0)	4(36.4)	5(62.5)
	N0で摘出リンパ節数10個以上	3(11.1)	5(22.7)	1(9.1)	1(12.5)
	N+	14(51.9)	6(27.3)	6(54.5)	2(25.0)
ベースライン時の ヘモグロビン値、例数(%)	基準値下限未満	1(3.7)	0	0	0
	基準値下限以上	26(96.3)	22(100.0)	11(100.0)	8(100.0)
ベースライン時の クレアチンクリアランス、 例数(%)	30mL/分未満	0	1(4.5)	0	1(12.5)
	30mL/分以上60mL/分未満	17(63.0)	16(72.7)	7(63.6)	4(50.0)
	60mL/分以上	10(37.0)	5(22.7)	4(36.4)	3(37.5)
ベースライン時の PD-L1発現率、例数(%)	1%未満	15(55.6)	12(54.5)	0	0
	1%以上	11(40.7)	8(36.4)	11(100.0)	8(100.0)
	未確定/評価不能/報告なし	1(3.7)	2(9.1)	0	0
術前補助化学療法の 施行歴、例数(%)	あり	15(55.6)	11(50.0)	6(54.5)	4(50.0)
	なし	12(44.4)	11(50.0)	5(45.5)	4(50.0)
シスプラチンを含む術前補助 化学療法の施行歴、例数(%)	あり	12(44.4)	11(50.0)	4(36.4)	4(50.0)
	なし	15(55.6)	11(50.0)	7(63.6)	4(50.0)
浸潤性尿路上皮癌の 手術から無作為化 までの期間、例数(%)	30日以内	0	0	0	0
	30日超60日以内	5(18.5)	4(18.2)	3(27.3)	2(25.0)
	60日超90日以内	20(74.1)	17(77.3)	8(72.7)	6(75.0)
	90日超120日以内	2(7.4)	1(4.5)	0	0
	120日超	0	0	0	0

※:腫瘍細胞のPD-L1発現が1%以上

**4. 効能又は効果(一部抜粋)**

尿路上皮癌における術後補助療法

**5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)**

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量(一部抜粋)**

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

**7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)**

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

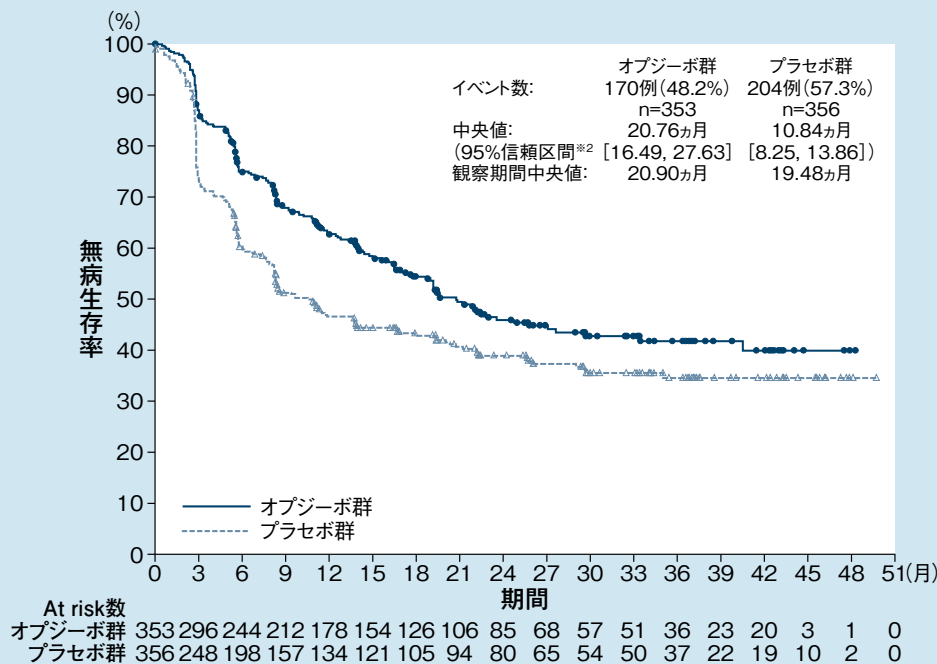
7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

有効性

●無病生存期間 (DFS:全症例) [主要評価項目]

無病生存期間(DFS)について、オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性が統計学的に検証されました (p=0.0008 両側:有意水準0.025、層別log-rank検定<sup>\*1</sup>)。DFS中央値は、オブジーボ群で20.76ヵ月 (95%信頼区間[16.49, 27.63]<sup>\*2</sup>)、プラセボ群で10.84ヵ月 (95%信頼区間[8.25, 13.86]<sup>\*2</sup>) であり、オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.70 (98.22%信頼区間[0.55, 0.90]<sup>\*3</sup>) でした。

DFSのKaplan-Meier曲線 (全症例)



	無病生存率 [95%信頼区間] <sup>*2</sup>		
	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月 <sup>3)</sup>
オブジーボ群	86.8% [82.8, 90.0]	74.9% [69.9, 79.2]	62.8% [57.3, 67.8]
プラセボ群	72.8% [67.7, 77.2]	60.3% [54.9, 65.3]	46.6% [41.1, 51.9]

小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-33/CA209274) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料  
Bajorin D.F. et al. : N. Engl. J. Med., 384 : 2102, 2021.より作成  
[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援をうけて実施された。

※1:PD-L1発現状況、リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:PD-L1発現状況、リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

(尿路上皮癌における術後補助療法)

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

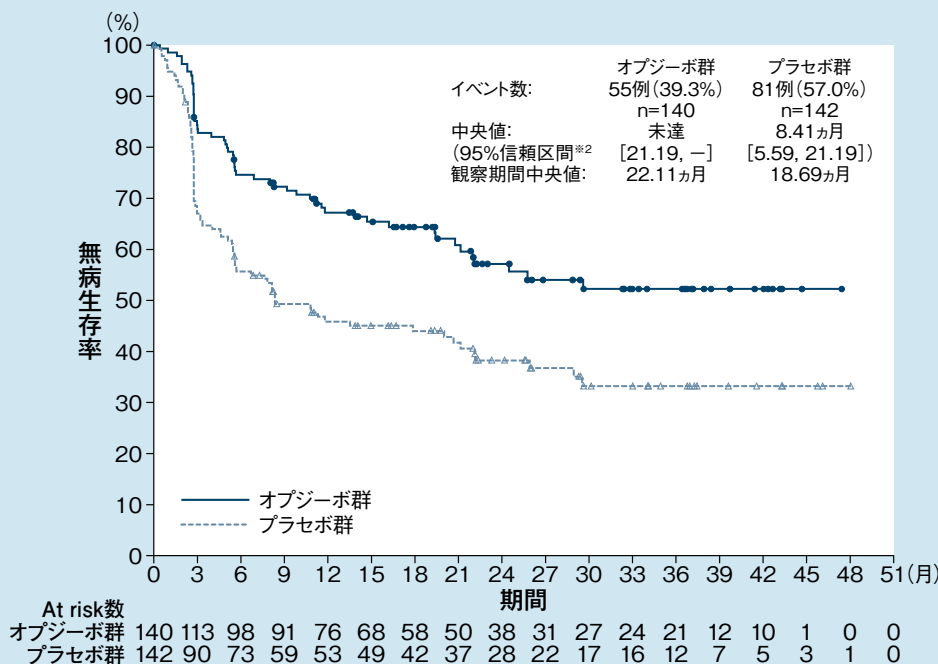
5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。



●無病生存期間(DFS:PD-L1陽性症例)〔主要評価項目〕

PD-L1陽性症例の無病生存期間(DFS)について、オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0005両側;有意水準0.025、層別log-rank検定<sup>\*1</sup>)。DFS中央値は、オブジーボ群で未達(95%信頼区間[21.19, -]<sup>\*2</sup>)、プラセボ群で8.41ヵ月(95%信頼区間[5.59, 21.19]<sup>\*2</sup>)であり、オブジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.55(98.72%信頼区間[0.35, 0.85]<sup>\*3</sup>)でした。

DFSのKaplan-Meier曲線(PD-L1陽性症例)



無病生存率 [95%信頼区間] <sup>*2</sup>			
	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月 <sup>3)</sup>
オブジーボ群	85.1% [77.8, 90.1]	74.5% [66.2, 81.1]	67.2% [58.4, 74.5]
プラセボ群	67.7% [59.1, 74.9]	55.7% [46.8, 63.6]	45.9% [37.1, 54.2]

小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-33/CA209274)試験成績(社内資料)承認時評価資料  
Bajorin D.F. et al.: N. Engl. J. Med., 384:2102, 2021.より作成  
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援をうけて実施された。

※1:リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

●無病生存期間(DFS)のサブグループ解析(全症例)〔主要評価項目・サブグループ解析〕

原発巣	投与群	例数	中央値[95%信頼区間](ヵ月)	ハザード比[95%信頼区間]
膀胱	オブジーボ群	279	21.88[17.35, 40.54]	0.62[0.49, 0.78]
	プラセボ群	281	8.41[7.26, 13.57]	
腎盂	オブジーボ群	44	19.45[6.41, 推定不能]	1.23[0.67, 2.23]
	プラセボ群	52	25.95[8.25, 推定不能]	
尿管	オブジーボ群	30	11.10[5.59, 27.04]	1.56[0.70, 3.48]
	プラセボ群	23	8.44[5.42, 推定不能]	

オブジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)より作成

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

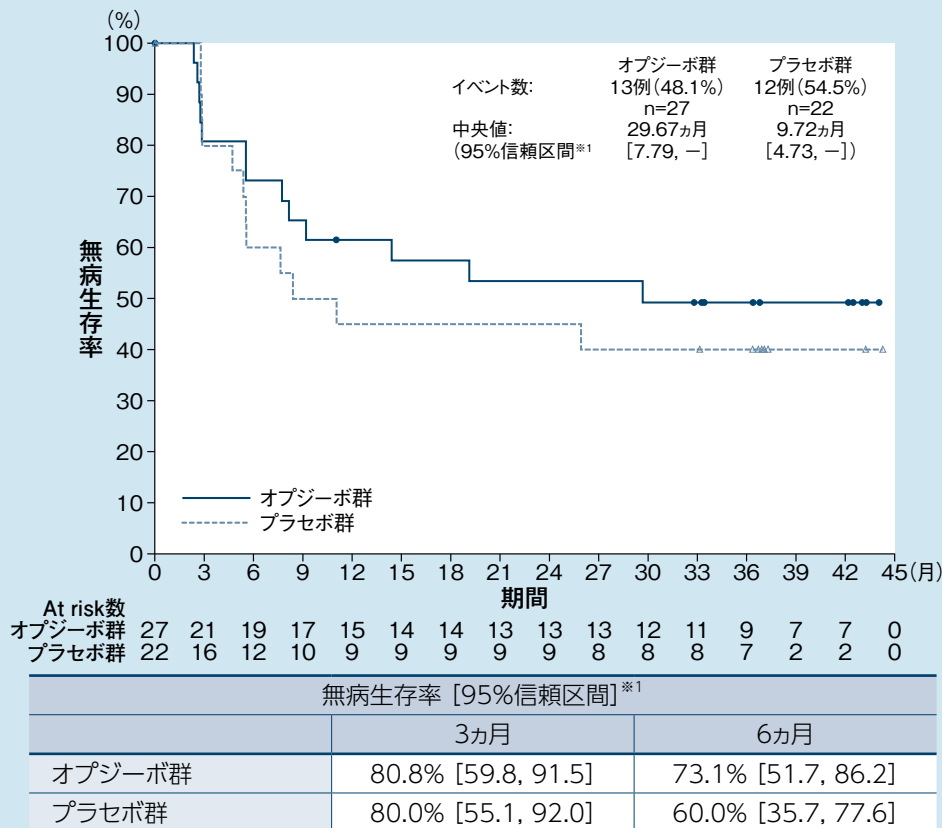
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

●無病生存期間 (DFS:日本人部分集団全症例) [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団における無病生存期間 (DFS) 中央値は、オプジーボ群で29.67ヵ月 (95%信頼区間 [7.79, -]<sup>\*1</sup>)、プラセボ群で9.72ヵ月 (95%信頼区間 [4.73, -]<sup>\*1</sup>) でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.77 (95%信頼区間 [0.35, 1.69]<sup>\*2</sup>) でした。

● DFSのKaplan-Meier曲線 (日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法  
※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●無病生存期間 (DFS:日本人部分集団PD-L1陽性症例) [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団におけるPD-L1陽性症例の無病生存期間 (DFS) 中央値は、オプジーボ群で29.67ヵ月 (95%信頼区間 [2.63, -]<sup>\*1</sup>)、プラセボ群で25.95ヵ月 (95%信頼区間 [5.59, -]<sup>\*1</sup>) でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は1.10 (95%信頼区間 [0.31, 3.92]<sup>\*2</sup>) でした。

	無病生存率 [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	
	3ヵ月	6ヵ月
オプジーボ群	72.7% [37.1, 90.3]	63.6% [29.7, 84.5]
プラセボ群 <sup>*3</sup>	—	—

イベント発生数は、オプジーボ群で11例中6例 (54.5%)、プラセボ群で8例中4例  
※1:Kaplan-Meier法 ※2:非層別Cox比例ハザードモデル  
※3:PD-L1陽性症例数が10例未満のため、%表記していない。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

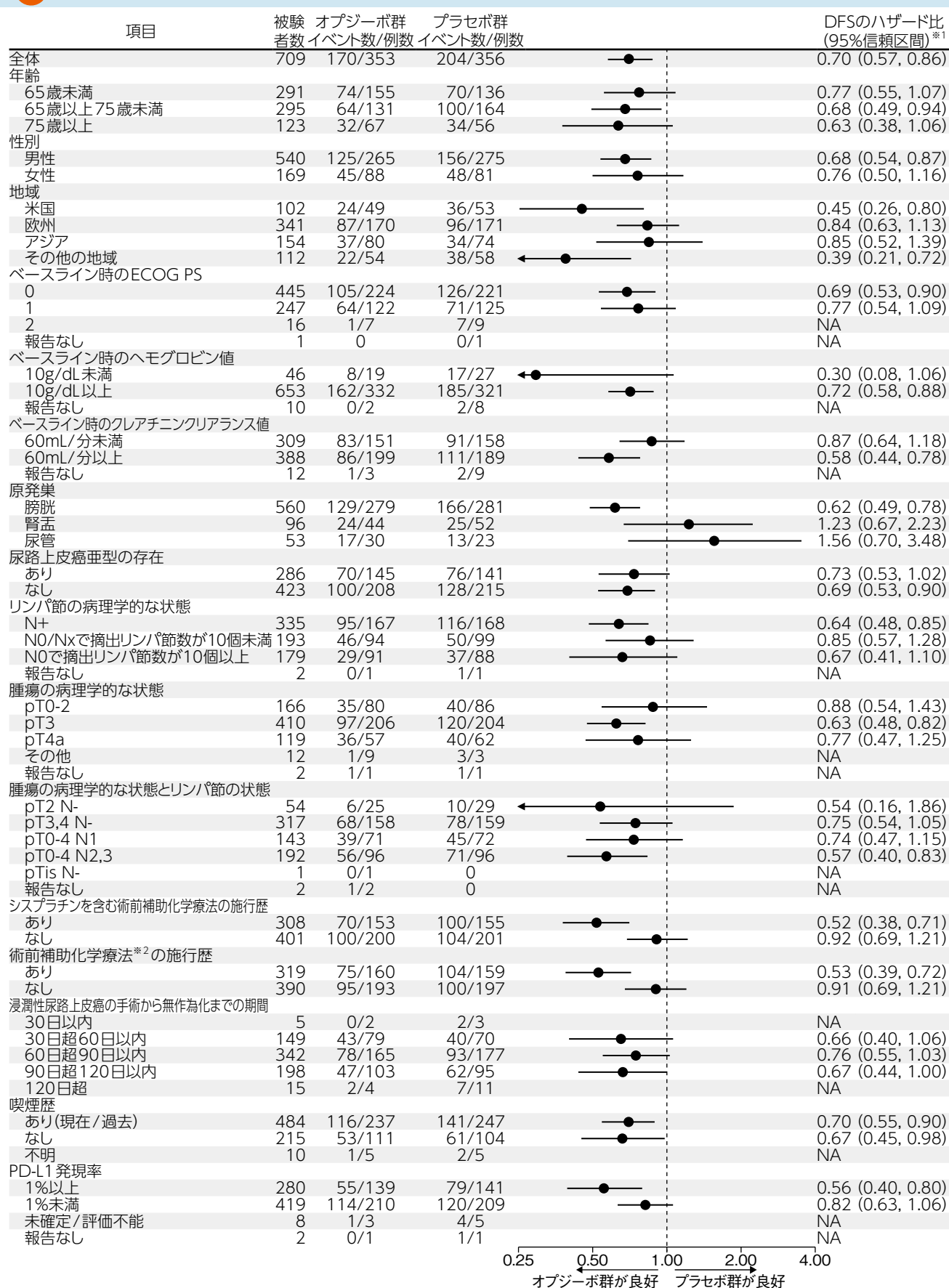
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

●無病生存期間(DFS)のサブグループ解析(全症例)〔主要評価項目・サブグループ解析〕

無病生存期間(DFS)のサブグループ解析(全症例)は下図の通りでした。

DFSのサブグループ解析<sup>63)</sup>



Bajorin D.F. et al : N. Engl. J. Med., 384 : 2102, 2021.より作成  
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援をうけて実施された。

※1:投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

層別因子はPD-L1発現状況、リンパ節の病理学的な状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴

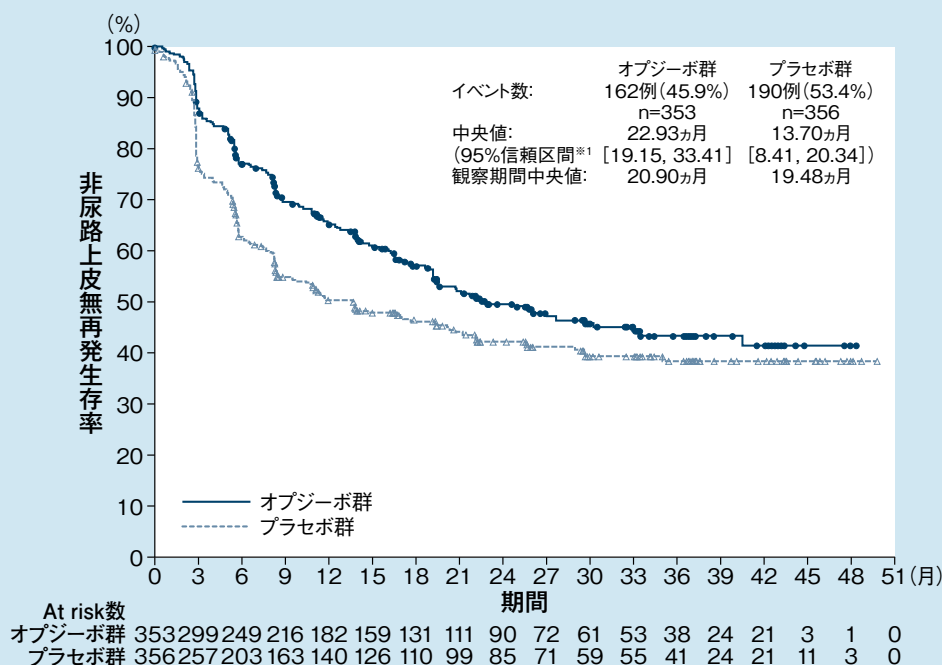
※2:カルボプラチン(本邦適応外)、シスプラチン、M-VAC(メトトレキサート-ビンブラスチン-アドリアマイシン-シスプラチン)、GC(ゲムシタピン-シスプラチン)、ドキソルビシン、エピルビシン、フルオロウラシル(本邦適応外)、ゲムシタピン<sup>†</sup>等

†:ゲムシタピンの術前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。

●非尿路上皮無再発生存期間 (NUTRFS:全症例) [副次的評価項目]

非尿路上皮無再発生存期間 (NUTRFS) について、中央値は、オプジーボ群で22.93ヵ月 (95%信頼区間 [19.15, 33.41] <sup>※1</sup>)、プラセボ群で13.70ヵ月 (95%信頼区間 [8.41, 20.34] <sup>※1</sup>) でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.72 (95%信頼区間 [0.59, 0.89] <sup>※2</sup>) でした。

● NUTRFSのKaplan-Meier曲線 (全症例)



非尿路上皮無再発生存率 [95%信頼区間] <sup>※1</sup>		
	3ヵ月	6ヵ月
オプジーボ群	87.7% [83.8, 90.8]	77.0% [72.1, 81.1]
プラセボ群	76.2% [71.4, 80.4]	62.7% [57.3, 67.6]

※1:Kaplan-Meier法

※2:PD-L1発現状況、リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

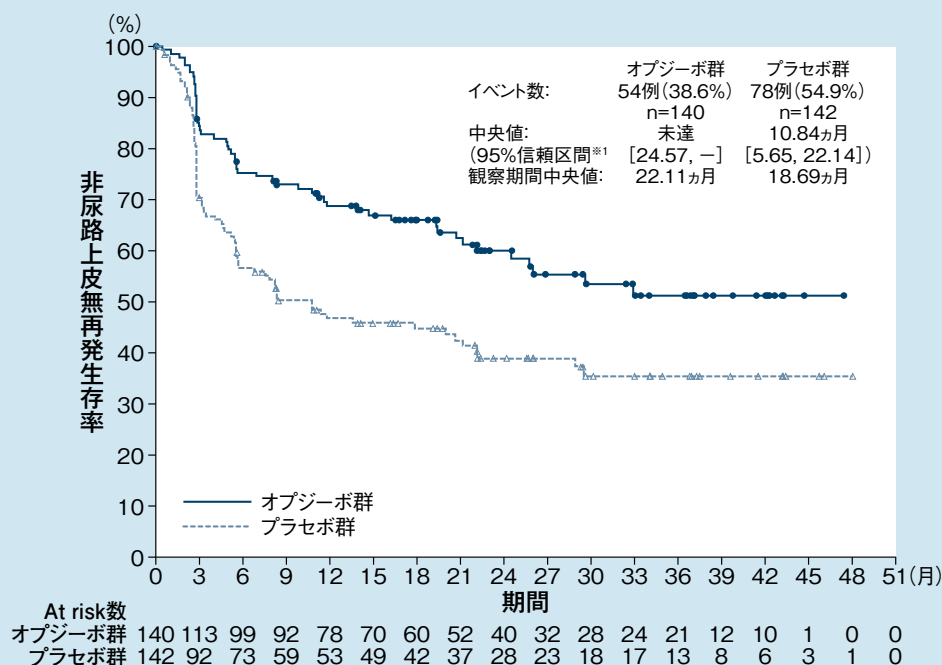
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

●非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS:PD-L1陽性症例)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)について、中央値は、オプジーボ群で未達(95%信頼区間[24.57, -]※<sup>1</sup>)、プラセボ群で10.84ヵ月(95%信頼区間[5.65, 22.14]※<sup>1</sup>)でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.55(95%信頼区間[0.39, 0.79]※<sup>2</sup>)でした。

● NUTRFSのKaplan-Meier曲線(PD-L1陽性症例)



非尿路上皮無再発生存率 [95%信頼区間]※ <sup>1</sup>		
	3ヵ月	6ヵ月
オプジーボ群	85.1% [77.8, 90.1]	75.3% [67.0, 81.7]
プラセボ群	70.5% [61.9, 77.5]	56.7% [47.8, 64.6]

※1:Kaplan-Meier法

※2:リンパ節の病理学的状態、シスプラチンを含む術前補助化学療法の施行歴を層別因子とし、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

●非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS:日本人部分集団全症例)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団における非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)中央値は、オプジーボ群で未達(95%信頼区間[19.15, -]※<sup>1</sup>)、プラセボ群で未達(95%信頼区間[5.59, -]※<sup>1</sup>)でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は0.84(95%信頼区間[0.34, 2.06]※<sup>2</sup>)でした。

非尿路上皮無再発生存率 [95%信頼区間]※ <sup>1</sup>		
	3ヵ月	6ヵ月
オプジーボ群	84.6% [64.0, 93.9]	80.8% [59.8, 91.5]
プラセボ群	90.0% [65.6, 97.4]	65.0% [40.3, 81.5]

イベント発生数は、オプジーボ群で27例中10例(37.0%)、プラセボ群で22例中9例(40.9%)

※1:Kaplan-Meier法 ※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS:日本人部分集団PD-L1陽性症例)

〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団におけるPD-L1陽性症例の非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)中央値は、オプジーボ群で32.95ヵ月(95%信頼区間[2.63, -]※<sup>1</sup>)、プラセボ群で未達(95%信頼区間[5.59, -]※<sup>1</sup>)でした。オプジーボ群のプラセボ群に対するハザード比は1.53(95%信頼区間[0.38, 6.12]※<sup>2</sup>)でした。

非尿路上皮無再発生存率 [95%信頼区間]※ <sup>1</sup>		
	3ヵ月	6ヵ月
オプジーボ群	72.7% [37.1, 90.3]	63.6% [29.7, 84.5]
プラセボ群※ <sup>3</sup>	—	—

イベント発生数は、オプジーボ群で11例中6例(54.5%)、プラセボ群で8例中3例

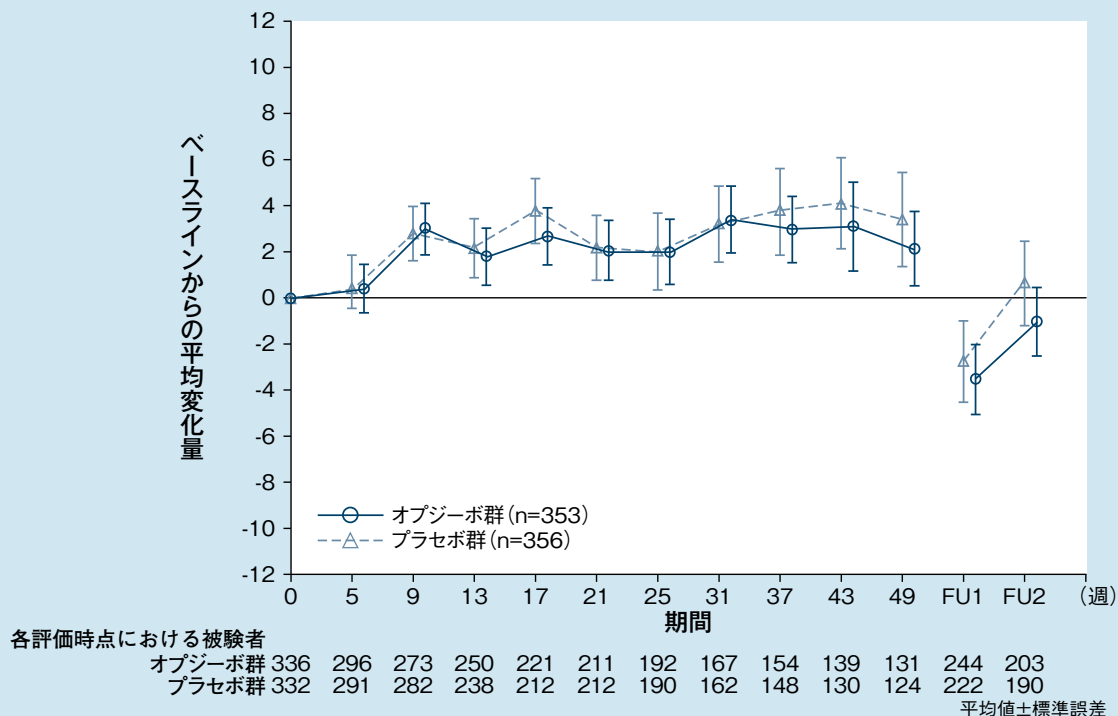
※1:Kaplan-Meier法 ※2:非層別Cox比例ハザードモデル

※3:PD-L1陽性症例数が10例未満のため、%表記していない。

●QOL(全症例) [探索的評価項目、参考情報]

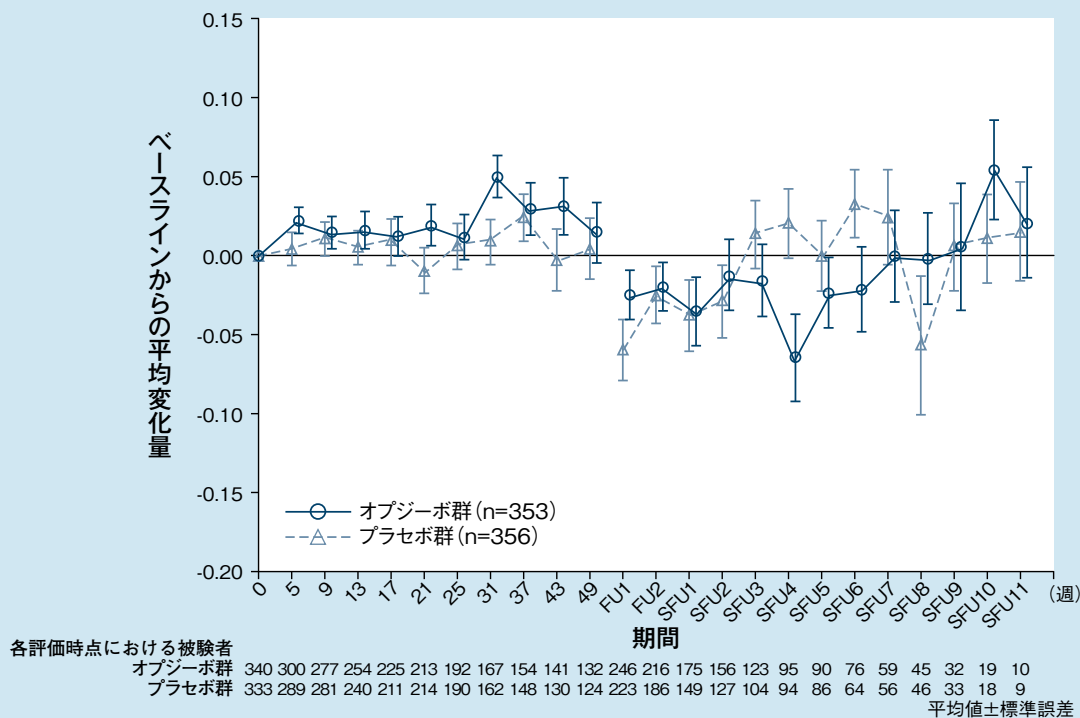
QOLについて、EORTC QLQ-C30及びEQ-5D-3Lを用いて評価しました。各評価時点のベースラインからの平均変化量は、それぞれ下図の通りでした。

● EORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの平均変化量(参考情報)



EORTC QLQ-C30:European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

● EQ-5D-3Lスコアのベースラインからの平均変化量(参考情報)



FU(追跡調査期間):FU1は最終投与から約35日後。最終投与から35日以降に投与中止になった場合は中止日。FU2はFU1の約80日後。SFU(生存追跡調査期間):FU2から3ヵ月ごと。

## 安全性(全体症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で77.5%(272/351例)、プラセボ群で55.5%(193/348例)に認められました。主な副作用(5%以上)は、オプジーボ群では、そう痒症23.1%(81例)、疲労17.4%(61例)、下痢16.8%(59例)、発疹15.1%(53例)、リパーゼ増加及び甲状腺機能低下症各9.7%(34例)、アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各9.4%(33例)、無力症及び悪心各6.8%(24例)、血中クレアチニン増加及び食欲減退各5.7%(20例)、斑状丘疹状皮疹5.4%(19例)でした。プラセボ群では、疲労12.1%(42例)、そう痒症11.5%(40例)、下痢10.9%(38例)、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加各5.7%(20例)、発疹5.5%(19例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群9.1%(32例)、プラセボ群2.0%(7例)に認められ、最も発現率が高かったものはオプジーボ群では大腸炎、急性腎障害及び肺臓炎各0.9%(3例)、プラセボ群では大腸炎0.6%(2例)でした。投与中止に至った副作用はオプジーボ群12.8%(45例)、プラセボ群2.0%(7例)に認められ、主なもの(1%以上)はオプジーボ群では肺臓炎1.7%(6例)、発疹1.1%(4例)でした。プラセボ群では最も発現率が高かったものは大腸炎0.6%(2例)でした。オプジーボ群で最終投与後30日までに死亡に至った副作用は0.3%[1例(免疫性肺臓炎)]、最終投与後30日以降に死亡に至った副作用は0.3%[1例(肺臓炎)]でした。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数(%)			
	オプジーボ群		プラセボ群	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	81(23.1)		40(11.5)	
発疹	53(15.1)	2(0.6)	19(5.5)	
斑状丘疹状皮疹	19(5.4)	2(0.6)	4(1.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	61(17.4)	1(0.3)	42(12.1)	
無力症	24(6.8)	2(0.6)	17(4.9)	
胃腸障害				
下痢	59(16.8)	3(0.9)	38(10.9)	1(0.3)
悪心	24(6.8)		13(3.7)	
臨床検査				
リパーゼ増加	34(9.7)	18(5.1)	20(5.7)	9(2.6)
アミラーゼ増加	33(9.4)	13(3.7)	20(5.7)	5(1.4)
血中クレアチニン増加	20(5.7)	1(0.3)	11(3.2)	
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	34(9.7)		5(1.4)	
甲状腺機能亢進症	33(9.4)		3(0.9)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	20(5.7)	2(0.6)	11(3.2)	3(0.9)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 23.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合も副作用として集計しました。発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

### 4. 効能又は効果(一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

オプジーボ群(351例)における留意すべき副作用の発現、マネジメント及び回復

留意すべき副作用の カテゴリー	留意すべき副作用 の発現率,% 全Grade/ Grade 3-4	留意すべき副作用 発現までの期間 中央値、週(範囲)	投与中止に 至った 留意すべき 副作用の 発現率,%	免疫調整薬/ 高用量ステロイド が投与された 留意すべき副作用 の発現率,%*1	留意すべき 副作用の回復に至 るまでの期間 中央値*2-5、 週(範囲*6)	留意すべき 副作用の 回復率*3-5,%
内分泌障害	19.1/0.3	8.71 (0.1-44.4)	0.3	9.0/1.5	35.14 (1.0-204.4+)	58.2
胃腸毒性	18.5/1.7	9.71 (0.1-49.4)	1.7	18.5/16.9	3.21 (0.1-108.6+)	96.9
肝毒性	8.3/1.7	12.43 (0.1-52.1)	1.4	27.6/20.7	7.14 (0.6-57.6)	89.7
肺毒性	5.4/1.4	19.14 (3.9-50.7)	2.3	63.2/52.6	11.71 (0.1+-109.1+)	63.2
腎毒性	7.1/1.1	11.43 (2.0-51.9)	0.9	20.0/16.0	4.14 (0.4-69.4+)	79.2
皮膚毒性	40.7/1.7	7.14 (0.1-46.1)	1.4	38.5/3.5	16.14 (0.1-192.7+)	71.3
過敏症/ Infusion Reaction	4.6/0.6	2.14 (0.1-14.1)		25.0/12.5	0.14 (0.1-34.0)	100.0

留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。  
発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

※1:母数はそれぞれの留意すべき副作用の発現があった被験者数

※2:Kaplan-Meier法

※3:留意すべき副作用を有していたが、ベースラインからの悪化が認められなかった被験者は回復の解析から除外

※4:症状の継続時点、死亡又はGrade 5の時点では未回復とした。

※5:回復は「完全な回復」又は「ベースラインまでの改善」と定義

※6:+は打ち切りを示す。

オプジーボ群(351例)における免疫介在性有害事象(IMAE)の発現、マネジメント及び回復

IMAEの カテゴリー	IMAE,% 全Grade/ Grade 3-4	IMAE発現 までの期間 中央値、 週(範囲)	投与中止/ 休薬に 至った IMAE,%	免疫調整薬/ 高用量ステロイド の投与に至った IMAE,%*1	免疫調整薬 投与期間 中央値、 週(範囲)	回復した IMAE*2-5、 %	回復に至る までの期間 中央値*5、6、 週(範囲*7)
肺臓炎	4.8/2.3	36.57 (5.3-61.1)	2.3/0.6	100.0/88.2	6.71 (1.6-24.7)	70.6	19.00 (0.7-39.6)
下痢/大腸炎	4.0/2.3	19.07 (0.7-64.7)	1.7/0.6	100.0/92.9	6.71 (0.7-36.7)	92.9	4.64 (0.3-69.6)
肝炎	2.8/2.0	13.36 (2.0-57.9)	1.4/1.1	100.0/80.0	5.21 (0.6-20.7)	90.0	7.14 (0.6-79.1+)
腎炎/腎障害	2.0/1.1	18.14 (4.4-25.3)	0.9/0.6	100.0/85.7	9.29 (1.7-18.0)	57.1	5.29 (0.6-163.0+)
発疹	11.4/2.6	7.07 (0.1-57.7)	1.4/1.1	100.0/17.5	10.50 (0.6-146.0)	75.0	17.86 (1.1-192.7+)
過敏症	0.6/	30.64 (21.3-40.0)		100.0/	6.57 (0.4-12.7)	100.0	17.21 (0.4-34.0)
副腎障害	0.9/0.3	44.43 (34.0-50.9)	/0.6	100.0/33.3	16.86 (12.1-128.3)		N.A (46.6+-128.3+)
甲状腺機能低下症/ 甲状腺炎	11.4/	12.00 (0.1-33.9)	/0.9	5.0/2.5	4.36 (3.0-5.7)	45.0	N.A (2.3-204.4+)
甲状腺機能 亢進症	9.1/	6.00 (1.9-31.9)	/1.1	6.3/	4.07 (2.7-5.4)	87.5	8.14 (1.9-62.0+)
糖尿病	0.3/0.3	4.86 (4.9-4.9)	0.3/				N.A (56.3+-56.3+)

IMAEは、留意すべき有害事象のうち、治療のために免疫調整薬が投与された有害事象です(内分泌障害は治療内容にかかわらず解析を含む)。  
発現頻度は、最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象を対象として集計しました。

※1:母数はそれぞれのIMAEを発現した被験者数

※2:留意すべき副作用を有していたが、ベースラインからの悪化が認められなかった被験者は回復の解析から除外

※3:症状の継続時点、死亡又はGrade 5の時点では未回復とした。

※4:最長の期間により算出

※5:回復は「完全な回復」又は「ベースラインまでの改善」と定義

※6:Kaplan-Meier法

※7:+は打ち切りを示す。



## 安全性 (日本人部分集団)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で59.3% (16/27例)、プラセボ群で31.8% (7/22例)に認められました。主な副作用(5%以上)は、オプジーボ群では、リパーゼ増加14.8% (4例)、アミラーゼ増加及び下痢各11.1% (3例)、皮膚炎、そう痒症、甲状腺機能低下症、間質性肺疾患及び低ナトリウム血症各7.4% (2例)でした。プラセボ群では、発現率5%以上の副作用は認められませんでした。

重篤な副作用はオプジーボ群18.5% (5例)、プラセボ群4.5% (1例)に認められ、オプジーボ群では間質性肺疾患7.4% (2例)、胃腸炎、大腸炎、下痢、血小板数減少及び関節痛各3.7% (1例)でした。プラセボ群では完全房室ブロック4.5% (1例)でした。投与中止に至った副作用はオプジーボ群11.1% (3例)、プラセボ群4.5% (1例)に認められ、オプジーボ群では下痢、血小板数減少、食欲減退及び間質性肺疾患各3.7% (1例)でした。プラセボ群では完全房室ブロック4.5% (1例)でした。本試験の日本人部分集団において、オプジーボ群及びプラセボ群で死亡に至った副作用は認められませんでした。

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)			
	オプジーボ群		プラセボ群	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚および皮下組織障害	8 (29.6)		2 (9.1)	
皮膚炎	2 (7.4)		1 (4.5)	
そう痒症	2 (7.4)		1 (4.5)	
臨床検査	6 (22.2)	5 (18.5)	4 (18.2)	2 (9.1)
リパーゼ増加	4 (14.8)	4 (14.8)	1 (4.5)	
アミラーゼ増加	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (4.5)	1 (4.5)
内分泌障害	5 (18.5)			
甲状腺機能低下症	2 (7.4)			
胃腸障害	5 (18.5)	3 (11.1)		
下痢	3 (11.1)	1 (3.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (4.5)	
間質性肺疾患	2 (7.4)	1 (3.7)		
代謝および栄養障害	3 (11.1)	3 (11.1)		
低ナトリウム血症	2 (7.4)	2 (7.4)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 23.0Jを用いて読み替え、CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合も副作用として集計しました。発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

### <参考>免疫原性 [その他の評価項目]

#### ●抗ニボルマブ抗体の発現状況

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、陽性が23.7% (52/219<sup>\*1</sup>例)でした。陽性例のうち、Neutralizing ADA positive<sup>\*2</sup>であった症例は1.8% (4/219例)、persistent positive<sup>\*3</sup>であった症例は認められませんでした。

※1:試験開始及びオプジーボ投与後に抗ニボルマブ抗体を評価できた例数

※2:ニボルマブに対する中和抗体陽性

※3:オプジーボ投与後、2つ以上の連続した測定時点において陽性

#### 4. 効能又は効果 (一部抜粋)

尿路上皮癌における術後補助療法

#### 5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]

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

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

薬価基準記載

# オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

最適用推進ガイドライン対象品目

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。  
 注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

### 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 1 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]  
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
  - 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
  - 3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
  - 4 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC<sup>注1)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
  - 5 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。
  - 6 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
  - 7 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
  - 8 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。
  - 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。
  - 10 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]  
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
  - 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
  - 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
  - 13 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。
- 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
  - 15 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
  - 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
  - 17 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]  
(食道癌における術後補助療法)
  - 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
  - 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]  
(原発不明癌)
  - 21 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
  - 22 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]  
(尿路上皮癌における術後補助療法)
  - 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
  - 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
  - 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
  - 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
注) International Metastatic RCC Database Consortium

## 6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。  
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。  
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。  
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 〈悪性黒色腫〉
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
- 5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
- 8 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
  - 9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
  - 10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.20参照]
  - 11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20、17.1.21参照]
- 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- 12 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]
  - 15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.26参照]
- 〈食道癌における術後補助療法〉
- 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈原発不明癌〉
- 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
- 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
  - 2 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
  - 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
  - 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
  - 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
  - 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(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]
  - 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
  - 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- \* 9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9. 1 合併症・既往歴等のある患者

1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
1. 2 間質性肺炎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
1. 3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
1. 4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
1. 5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び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]
1. 6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)が妊婦末期における胎・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
1. 7 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
1. 8 小児等  
〈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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。  
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉  
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
1. 9 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

### 10. 2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

### 11. 1 重大な副作用

1. 1 間質性肺炎疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患(3.6%、6.2%)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]
1. 2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるク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]
1. 3 大腸炎(1.2%、3.2%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.6%) 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。
1. 4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
1. 5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%<sup>注1</sup>)があらわれることがある。[8.10参照]  
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、肝炎(0.3%、1.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.8%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.4%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、1.0%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
1. 12 肺炎(0.1%未満、0.2%)
1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
1. 17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎 (0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

\* 11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%、0.3%) [8.9参照]

注「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球増加、単球数増加、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、不整脈、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
* 眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口内炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労 (19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アラジー血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、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	四肢痛、背部痛、筋縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎		
呼吸器、胸部及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	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、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、さび瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白班、酒さ	酒さ
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他	体重減少		硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭腫、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、組織球形壊死性リンパ節炎	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球形壊死性リンパ節炎

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	好中球減少症 (19.5%)、貧血 (15.2%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球数増加、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	抗甲状腺抗体陽性
* 眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心 (27.4%)、下痢 (26.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口内感覚鈍麻	胃潰瘍

全身障害	疲労 (21.8%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	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	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、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癰、外耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退 (20.9%)、高リパーゼ血症、高アラジー血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カルシウム血症、総蛋白減少	高マグネシウム血症、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、頸骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントタンパク質増加、口腔咽頭痛	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (18.1%)、そう痒症 (17.1%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さび瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、脱毛症、皮膚色素過剰	白班、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭腫	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球形壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- (悪性黒色腫、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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、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、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)
- 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
  - 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 [バイアル]
(オブジーボ点滴静注100mg)	10mL [バイアル]
(オブジーボ点滴静注120mg)	12mL [バイアル]
(オブジーボ点滴静注240mg)	24mL [バイアル]

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

**小野薬品工業株式会社**

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

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

プロモーション提携

**ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

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

\* 2022年10月改訂

電話 0120-093-507  
電話 0120-487-200