



筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者※ に対するオプジーボ術後補助療法

国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-33/CheckMate 274 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[®] 点滴静注

20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

OPDIVO[®]
(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。(「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照)

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

※：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。

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

2023年1月作成
OPD-Z10177B

尿路上皮癌に対する術後補助療法として、 オプジーボが新たに加わりました。

尿路上皮癌に用いられる主なレジメン

■ M-VAC療法^{1,2)}
尿路上皮癌

■ DD M-VAC療法²⁻⁴⁾
尿路上皮癌

■ GC療法^{† 2,5,6)}
尿路上皮癌

■ GCarbo療法^{† 4,7)}
尿路上皮癌^{*1)}

■ 周術期に用いられる主なレジメン

■ オプジーボ¹¹⁾
尿路上皮癌における
術後補助療法

1989

2006

2008

2014

2017

2021

2022

※1：カルボプラチン（本邦適応外）

※2：プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及びプラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内の再発した患者⁹⁾

※3：白金系抗悪性腫瘍剤及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者¹⁰⁾

†：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。

ペムプロリズマブ⁸⁾
がん化学療法後に増悪した
根治切除不能な尿路上皮癌^{*2)}

エンホルツマブ ベドチン¹⁰⁾
がん化学療法後に増悪した
根治切除不能な尿路上皮癌^{*3)}

アベルマブ⁹⁾
根治切除不能な尿路上皮癌における
化学療法後の維持療法

1) Sternberg CN, et al. Cancer. 1989; 64: 2448-2458.

2) ランダ[®]電子添文 2021年4月(第1版)

3) Sternberg CN, et al. Eur J Cancer. 2006; 42: 50-54.

4) 日本泌尿器科学会編、医学図書出版、膀胱癌診療ガイドライン2019版、2019; 86-87, 104-105.

5) Dash A, et al. Cancer. 2008; 113: 2471-2477.

6) ジェムザール[®]電子添文 2021年8月改訂(第1版)

7) De Santis M, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 191-199.

8) キイトルーダ[®]電子添文 2022年11月改訂(第14版)

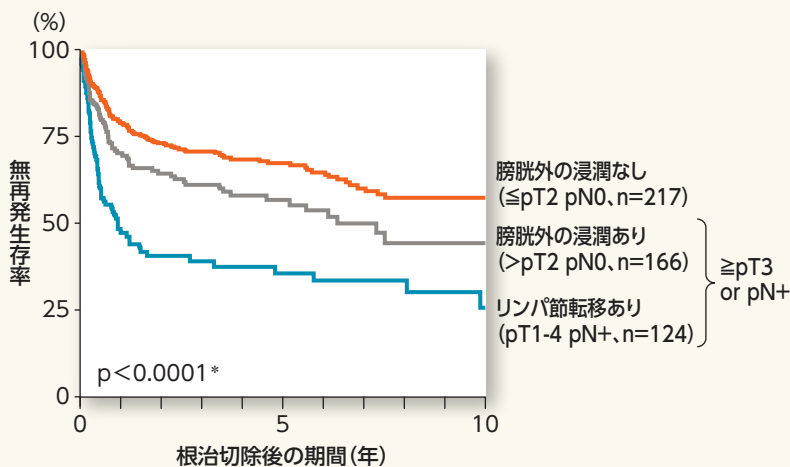
9) パベンチオ[®]電子添文 2022年11月改訂(第7版)

10) バドセブ[®]電子添文 2022年6月改訂(第3版)

11) オプジーボ[®]電子添文 2022年10月改訂(第16版)

NAC非施行例では $\geq pT3$ または $pN+$ の症例で無再発生存期間が有意に短いこと、 NAC施行例では $\geq ypT2$ または $ypN+$ の症例は無病生存期間が有意に短いことが 報告されています。〈海外データ〉

● NAC非施行例における無再発生存率¹⁾

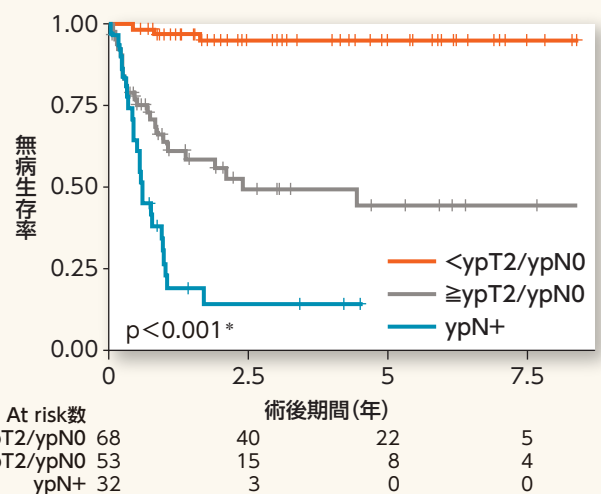


ベルン大学病院(スイス)において、1985年から2000年に根治目的で膀胱全摘除術およびリンパ節郭清を施行した術前補助化学療法未施行の筋層浸潤性膀胱癌の症例から、507例について無再発生存率をretrospectiveに解析した。病理学的ステージにより分けられた3群について、Kaplan-Meier法により解析し、有意差はlog-rank検定により評価した。

*：log-rank検定、NAC: Neo adjuvant chemotherapy; 術前補助化学療法
†：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。

y (yield to treatment)：治療が行われた(もしくは行われている)症例を意味する。
例)ypT2とは術前療法後の組織学的な深達度がT2である³⁾。

● シスプラチンを含む NAC施行例における無病生存率²⁾



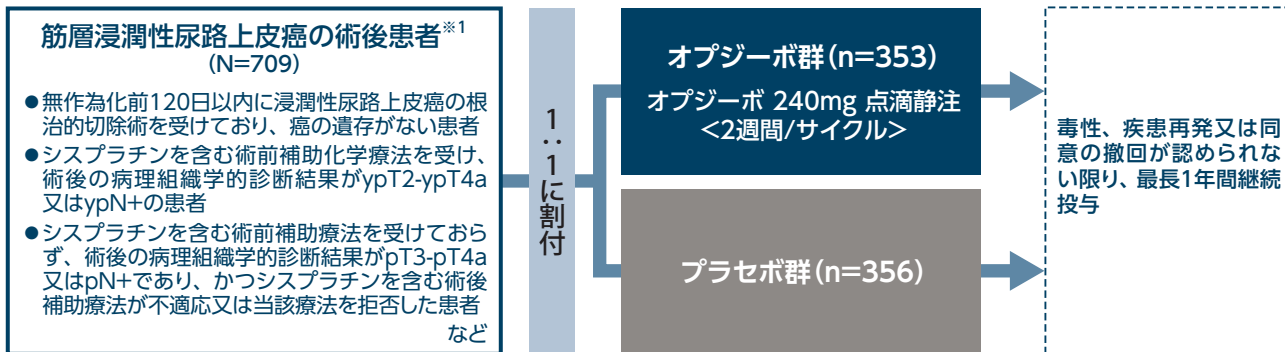
MSKCCにおいて2000年から2012年にGC療法[†]による術前補助化学療法後に膀胱全摘除術を施行した筋層浸潤性膀胱癌の症例154例について、無病生存期間をretrospectiveに解析した。病理学的ステージにより分けられた3群について、Kaplan-Meier法により解析し、有意差はlog-rank検定により評価した。

1) Madersbacher S, et al. J Clin Oncol. 2003; 21(4): 690-696. より作成
2) Iyer G, et al. Clin Genitourin Cancer. 2020; 18(5): 387-394. より作成
3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編、医学図書出版、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第2版 2021; 95. より作成

国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-33/CheckMate 274 試験

本試験では、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者^{*1}を対象とした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、安全性も検討しました。

▶ 試験デザイン



層別因子：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 (NAC) の施行歴

評価項目

有効性 主要評価項目:全症例^{*2}及びPD-L1陽性症例^{*3}の無病生存期間 (DFS)^{*4}
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^{*5}、EQ-5D-3L)、無遠隔転移生存期間 (DMFS)、第2増悪生存期間 (PFS2)^{*6}

安全性 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、治験薬の投与状況

解析計画 (一部抜粋)

有効性 主要評価項目:無病生存期間 (DFS)の解析対象集団は、全症例^{*2}及びPD-L1陽性症例^{*3}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 α 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。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か月、6か月及び12か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^{*2}及びPD-L1陽性症例^{*3}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。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か月及び6か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^{*5}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、人種又は民族、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リアチンクリアランス値、原発巣、尿路上皮癌亜型、リンパ節の病理学的状態、腫瘍の病理学的状態、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。

安全性 その他の評価項目:免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。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。治験薬の投与状況及び投与期間中央値は、記述統計を用いて要約した。

*1：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。
*2：無作為化された全ての被験者
*3：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
*4：治験責任 (分担) 医師判定
*5：European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30
*6：無作為化された日から、後治療の全身抗がん療法後に治験責任 (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がん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

膀胱及び腎盂・尿管癌患者における術前補助療法歴の有無別の有効性は、事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析した。各症例のDFSの中央値とその95%信頼区間は、主要評価項目と同様の方法で算出した。投与群間のハザード比とその95%信頼区間は、層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。

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。

▶ 病理学的背景による選択基準^{1,2)}

● CDDPを含むNAC施行例(y)

リンパ節/腫瘍の病理学的な状態	ypTX ~ ypT1	ypT2	ypT3	ypT4a
ypN-	—	○	○	○
ypN+	○	○	○	○

● CDDPを含むNAC非施行例

リンパ節/腫瘍の病理学的な状態	pTX ~ pT1	pT2	pT3	pT4a
pN-	—	—	○	○
pN+	○	○	○	○

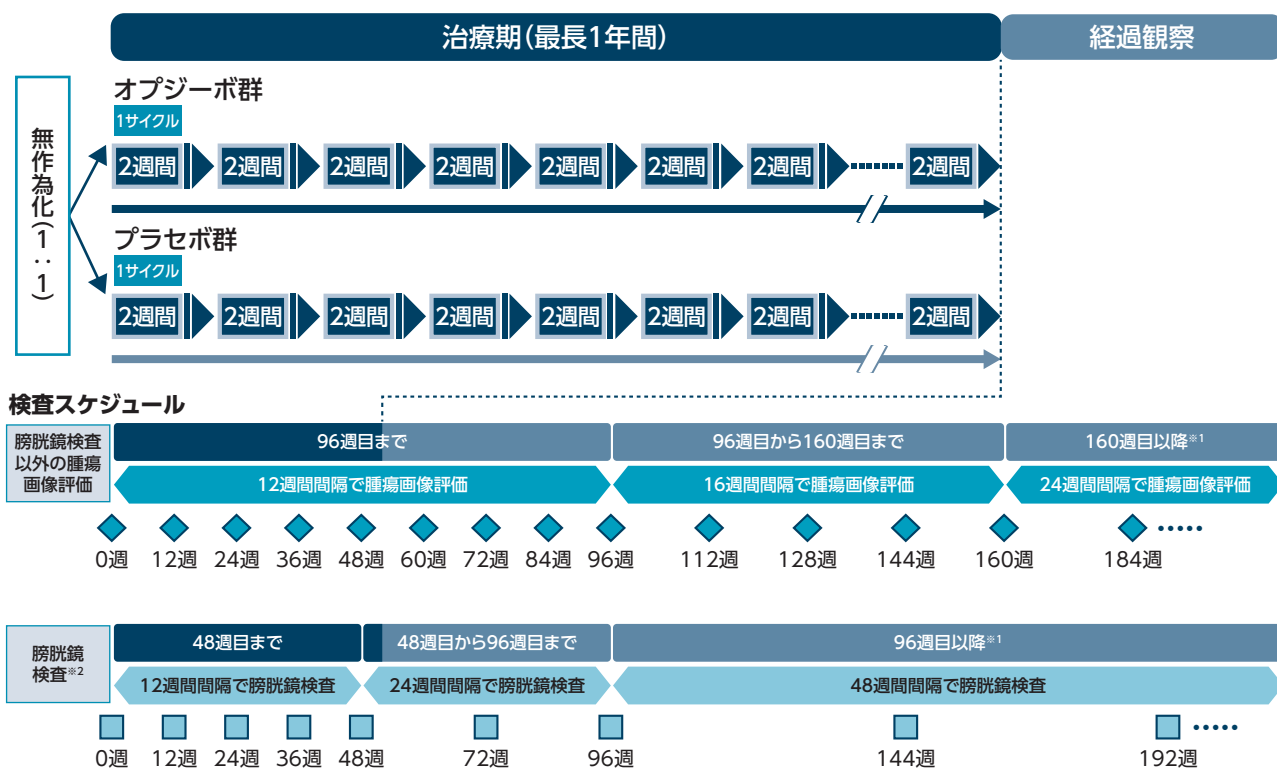
CDDP：シスプラチン

CDDP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CDDP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CDDP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²⁾。

y (yield to treatment)：治療が行われた(もしくは行われている)症例を意味する。

例) ypT2とは術前療法後の組織学的な深達度がT2である³⁾。

▶ 投与・検査スケジュール¹⁾



→ オプジーボ(240mgを30分かけて点滴静注、2週間間隔) → プラセボ(点滴静注、2週間間隔)

◆ 膀胱鏡検査以外の腫瘍画像評価：ベースライン時、及び治療開始後96週目までは12週(±1週)ごとに、96週目から160週目までは16週(±2週)ごとに、その後最長5年まで24週(±4週)ごとに実施

■ 膀胱鏡検査：ベースライン時、及び治療開始後48週目までは12週(±1週)ごとに、48週目から96週目までは24週(±2週)ごとに、その後最長5年まで48週(±4週)ごとに実施

割付因子：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

*1：非尿路上皮における再発又は投与中止のいずれか遅い時点まで、最長5年間

*2：膀胱が残存している上部尿路原発性の被験者

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)

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

1) 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

2) オプジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)

3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編、医学図書出版、腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 第2版 2021；95より作成

▶ 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)
	65歳以上75歳未満	131(37.1)	164(46.1)	49(35.0)
	75歳以上	67(19.0)	56(15.7)	24(17.1)
性別、例数(%)	男性	265(75.1)	275(77.2)	101(72.1)
	女性	88(24.9)	81(22.8)	39(27.9)
地域、例数(%)	米国	49(13.9)	53(14.9)	17(12.1)
	欧州	170(48.2)	171(48.0)	73(52.1)
	アジア	80(22.7)	74(20.8)	33(23.6)
	その他の地域	54(15.3)	58(16.3)	17(12.1)
ベースライン時のECOG PS、例数(%)	0	224(63.5)	221(62.1)	86(61.4)
	1	122(34.6)	125(35.1)	51(36.4)
	2	7(2.0)	9(2.5)	3(2.1)
	報告なし	0	1(0.3)	0
喫煙歴、例数(%)	あり	237(67.1)	247(69.4)	96(68.6)
	なし	111(31.4)	104(29.2)	42(30.0)
	不明	5(1.4)	5(1.4)	2(1.4)
原発巣、例数(%)	膀胱	279(79.0)	281(78.9)	113(80.7)
	腎盂	44(12.5)	52(14.6)	19(13.6)
	尿管	30(8.5)	23(6.5)	8(5.7)
尿路上皮癌亜型、例数(%)	あり	145(41.1)	141(39.6)	62(44.3)
	なし	208(58.9)	215(60.4)	78(55.7)
腫瘍の病理学的な状態、例数(%)	pTX	5(1.4)	0	4(2.9)
	pT0	5(1.4)	7(2.0)	3(2.1)
	pTis	4(1.1)	3(0.8)	0
	pT1	13(3.7)	14(3.9)	4(2.9)
	pT2	62(17.6)	65(18.3)	19(13.6)
	pT3	206(58.4)	204(57.3)	87(62.1)
	pT4a	57(16.1)	62(17.4)	23(16.4)
	報告なし	1(0.3)	1(0.3)	0
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)
	N0で摘出リンパ節数10個以上	91(25.8)	88(24.7)	42(30.0)
	N+	167(47.3)	168(47.2)	60(42.9)
	報告なし	1(0.3)	1(0.3)	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)
	基準値下限以上	332(94.1)	321(90.2)	132(94.3)
	報告なし	2(0.6)	8(2.2)	1(0.7)
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)
	30mL/分以上60mL/分未満	144(40.8)	150(42.1)	52(37.1)
	60mL/分以上	199(56.4)	189(53.1)	84(60.0)
	報告なし	3(0.8)	9(2.5)	2(1.4)
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%以上	139(39.4)	141(39.6)	139(99.3)
	未確定/評価不能/報告なし	4(1.1)	6(1.7)	1(0.7)
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)
	なし	193(54.7)	197(55.3)	79(56.4)
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)
	なし	200(56.7)	201(56.5)	83(59.3)
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)
	30日超60日以内	79(22.4)	70(19.7)	35(25.0)
	60日超90日以内	165(46.7)	177(49.7)	57(40.7)
	90日超120日以内	103(29.2)	95(26.7)	46(32.9)
	120日超	4(1.1)	11(3.1)	1(0.7)

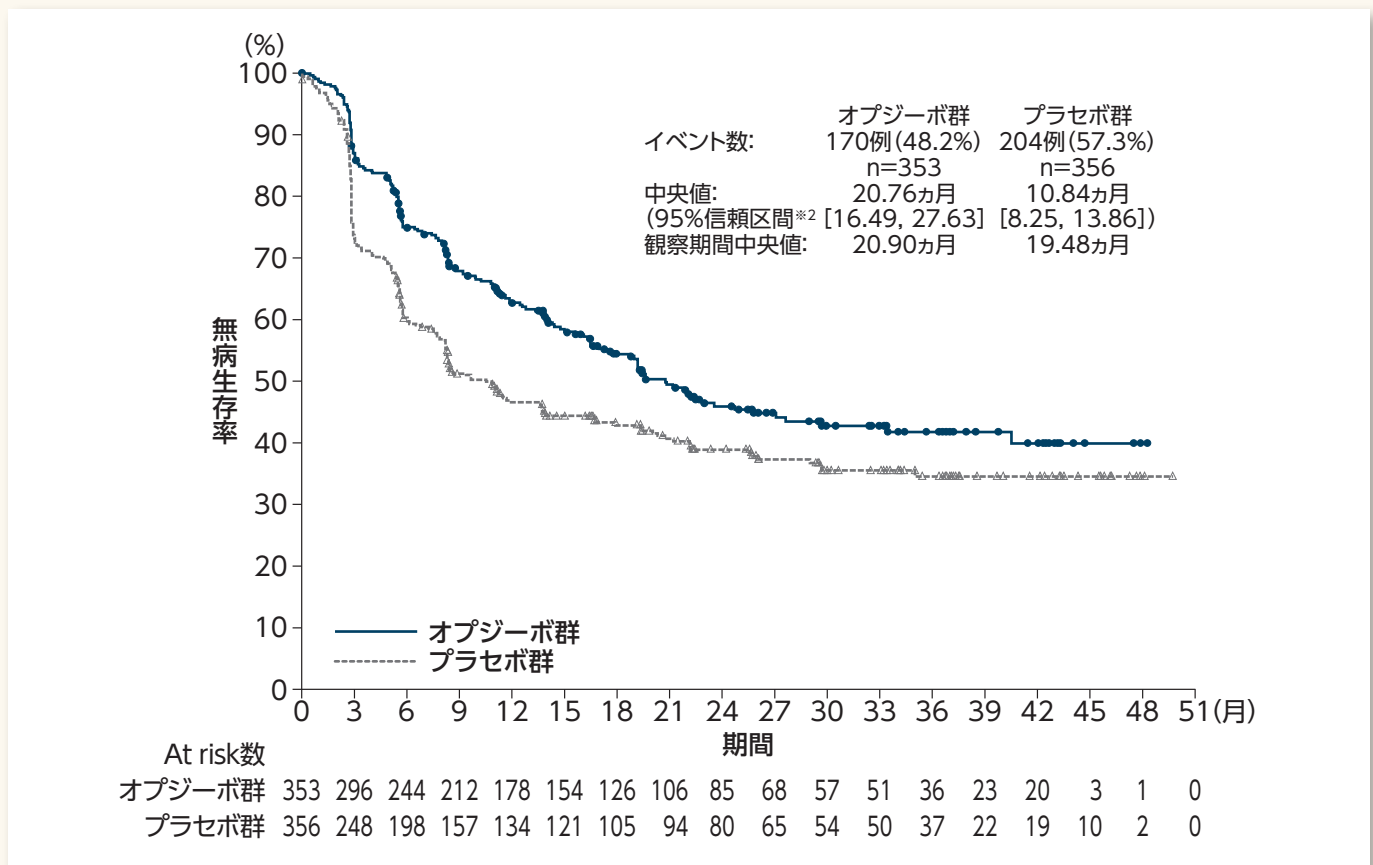
※：腫瘍細胞のPD-L1発現が1%以上

主要評価項目である全症例における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=0.0008両側:有意水準0.025、層別log-rank検定^{*1})。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]^{*2})、プラセボ群で10.84ヵ月(95%信頼区間[8.25, 13.86]^{*2})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]^{*3})でした。

全症例における無病生存期間(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]^{*2})、プラセボ群で10.84ヵ月(95%信頼区間[8.25, 13.86]^{*2})であり、オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(p=0.0008両側:有意水準0.025、層別log-rank検定^{*1})。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]^{*3})でした¹⁾。3ヵ月時点、6ヵ月時点及び12ヵ月時点の無病生存率[95%信頼区間]は、オブジーボ群でそれぞれ86.8%[82.8, 90.0]、74.9%[69.9, 79.2]、62.8%[57.3, 67.8]、プラセボ群でそれぞれ72.8%[67.7, 77.2]、60.3%[54.9, 65.3]、46.6%[41.1, 51.9]でした^{1,2)}。

▶ 無病生存期間(DFS:全症例) [主要評価項目]

● 検証的解析結果



※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。

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)

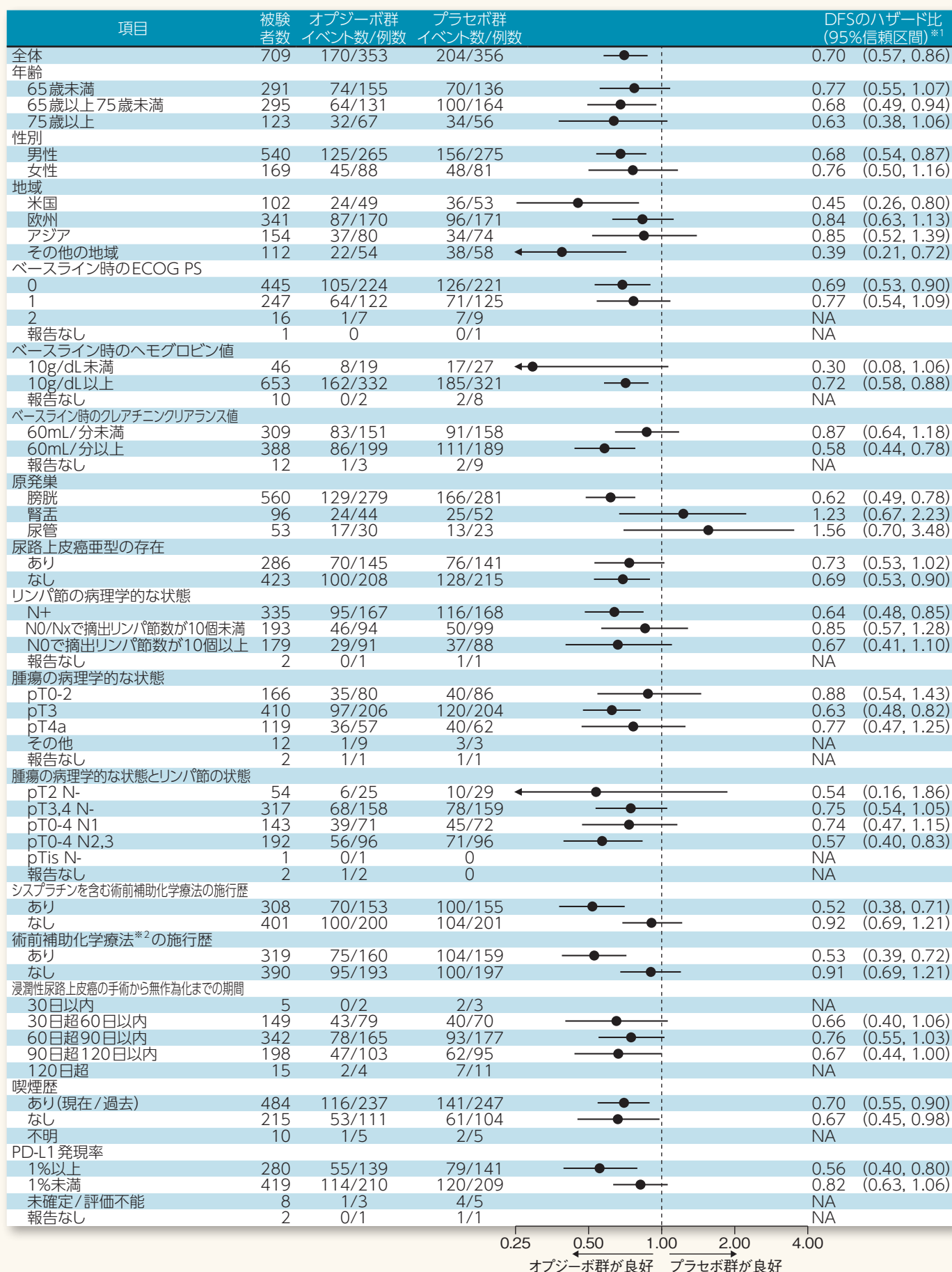
7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1) 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

2) Bajorin DF, et al. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2102-2114.

[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

▶ 無病生存期間 (DFS) のサブグループ解析 [主要評価項目・サブグループ解析]



*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)、ドキシルピシン、エピルピシン、フルオロウラシル(本邦適応外)、ゲムシタピン[†]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。

DFSについてサブグループ解析が行われました。

▶ 原発部位別の有効性[主要評価項目 サブグループ解析]

原発巣	投与群	例数	DFS中央値[95%信頼区間] ヶ月	ハザード比[95%信頼区間]
膀胱	オプジーボ群	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	オプジーボ群	44	19.45[6.41, NE]	1.23[0.67, 2.23]
	プラセボ群	52	25.95[8.25, NE]	
尿管	オプジーボ群	30	11.10[5.59, 27.04]	1.56[0.70, 3.48]
	プラセボ群	23	8.44[5.42, NE]	

オプジーボ[®]電子添文 2022年10月改訂(第16版)より作成

▶ 膀胱および腎盂・尿管癌患者における術前補助療法歴の有無別の有効性 [主要評価項目・事前規定のない解析*・サブグループ解析]

● 膀胱癌

シスプラチンを含む 術前補助療法歴	投与群	例数(%)	DFS中央値[95%信頼区間] ヶ月	ハザード比[95%信頼区間]
治療歴あり	オプジーボ群	284 (50.7%)	19.2[14.06, -]	0.55[0.40, 0.75]
	プラセボ群		8.2[5.62, 10.87]	
治療歴なし	オプジーボ群	276 (49.3%)	24.6[18.79, -]	0.72[0.51, 1.01]
	プラセボ群		13.7[7.85, 25.66]	

● 腎盂・尿管癌

シスプラチンを含む 術前補助療法歴	投与群	例数(%)	DFS中央値[95%信頼区間] ヶ月	ハザード比[95%信頼区間]
治療歴あり	オプジーボ群	24 (16.1%)	未達[5.59, -]	0.47[0.12, 1.92]
	プラセボ群		8.0[2.07, -]	
治療歴なし	オプジーボ群	125 (83.9%)	11.1[5.72, 22.93]	1.47[0.91, 2.39]
	プラセボ群		25.6[8.44, -]	

*：本解析は事前に計画した解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析し、承認審査過程で評価を受けた。
NE：推定不能

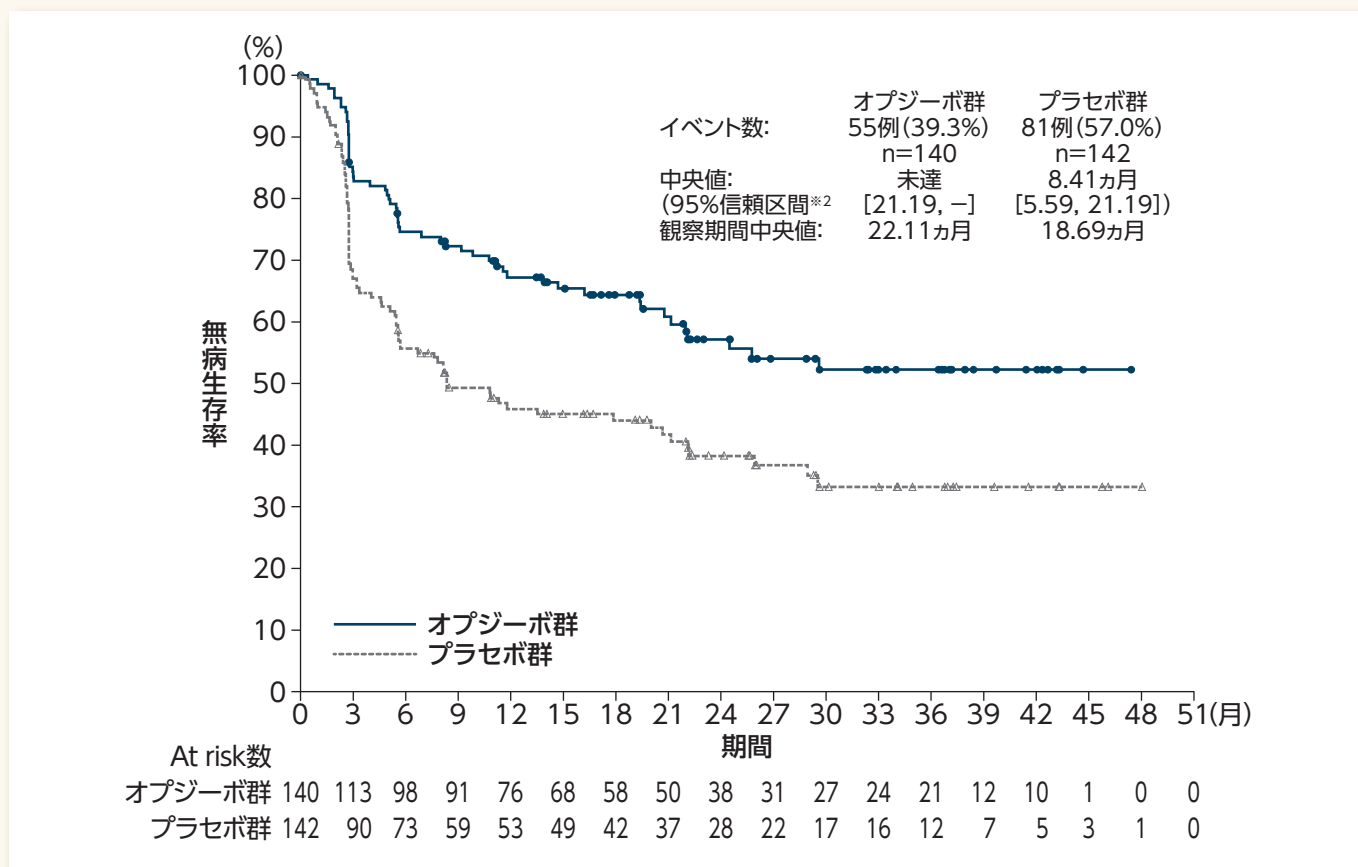
ニボルマブ審査報告書 照会事項 回答(令和3年12月8日)
ニボルマブ審査報告書(令和4年2月16日)より作成

主要評価項目であるPD-L1陽性症例における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=0.0005両側:有意水準0.025、層別log-rank検定^{*1})。DFS中央値は、オブジーボ群で未達(95%信頼区間[21.19, -]^{*2})、プラセボ群で8.41ヵ月(95%信頼区間[5.59, 21.19]^{*2})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]^{*3})でした。

PD-L1陽性症例における無病生存期間(DFS)中央値は、オブジーボ群で未達(95%信頼区間[21.19, -]^{*2})、プラセボ群で8.41ヵ月(95%信頼区間[5.59, 21.19]^{*2})であり、オブジーボ群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(p=0.0005両側:有意水準0.025、層別log-rank検定^{*1})¹⁾。
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]^{*3})でした¹⁾。3ヵ月時点、6ヵ月時点及び12ヵ月時点の無病生存率[95%信頼区間]は、オブジーボ群でそれぞれ85.1%[77.8, 90.1]、74.5%[66.2, 81.1]、67.2%[58.4, 74.5]、プラセボ群でそれぞれ67.7%[59.1, 74.9]、55.7%[46.8, 63.6]、45.9%[37.1, 54.2]でした^{1,2)}。

▶ 無病生存期間(DFS：PD-L1陽性症例) [主要評価項目]

● 検証的解析結果



※ 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

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。

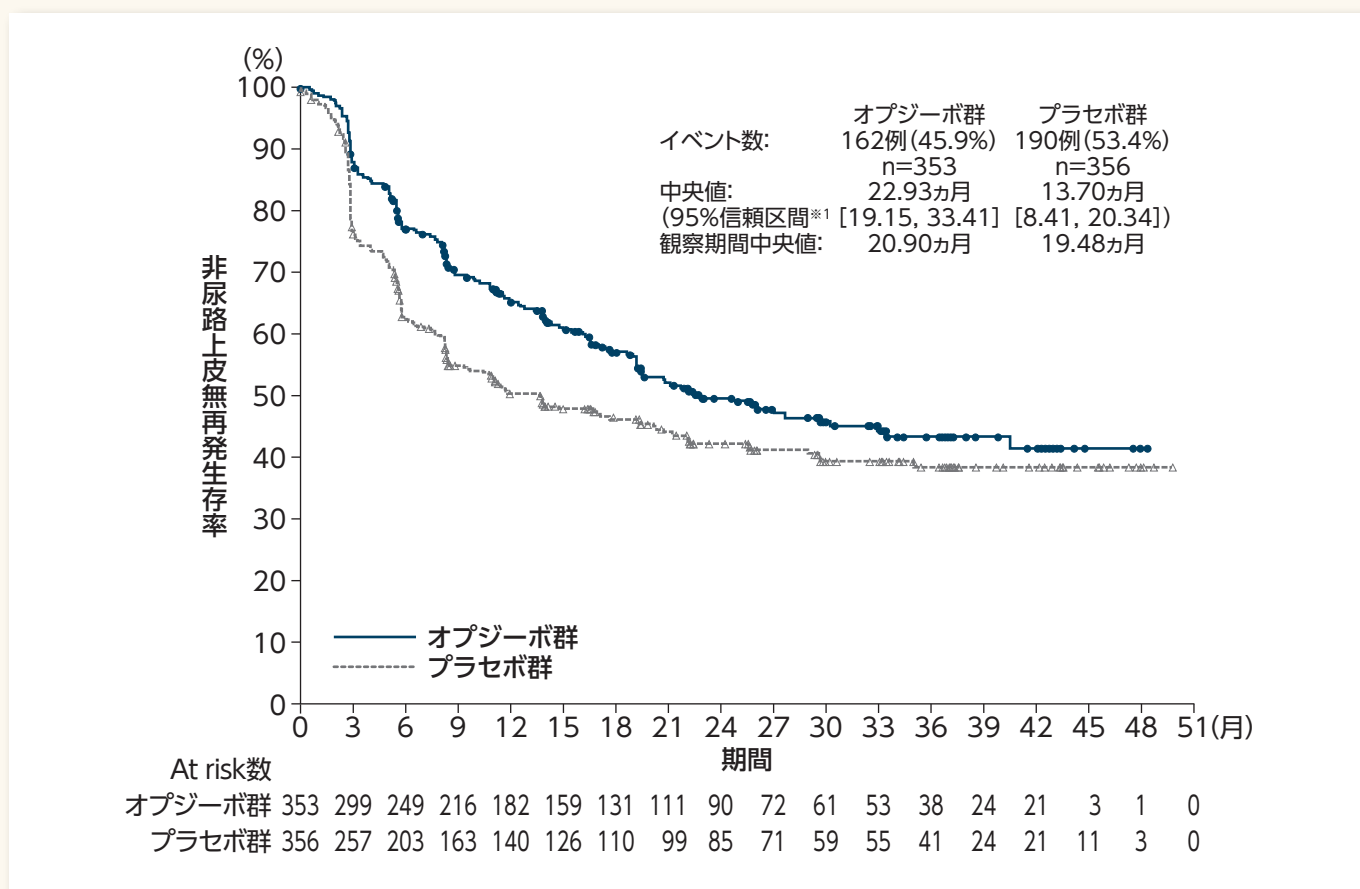
1) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-33/CA209274)試験成績(社内資料)承認時評価資料
 2) Bajorin DF, et al. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2102-2114.
 [利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

副次評価項目である全症例におけるNUTRFSについて、中央値は、オブジーボ群で22.93ヵ月(95%信頼区間[19.15, 33.41]^{※1)}、プラセボ群で13.70ヵ月(95%信頼区間[8.41, 20.34]^{※1)}でした。オブ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]^{※2)}でした。

全症例における非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS)中央値は、オブジーボ群で22.93ヵ月(95%信頼区間[19.15, 33.41]^{※1)}、プラセボ群で13.70ヵ月(95%信頼区間[8.41, 20.34]^{※1)}でした。

オブ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]^{※2)}でした。3ヵ月時点及び6ヵ月時点の非尿路上皮無再発生存率[95%信頼区間]は、オブジーボ群でそれぞれ87.7%[83.8, 90.8]、77.0%[72.1, 81.1]、プラセボ群でそれぞれ76.2%[71.4, 80.4]、62.7%[57.3, 67.6]でした。

▶ 非尿路上皮無再発生存期間(NUTRFS : 全症例) [副次的評価項目]



※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

オブジーボの投与期間の中央値(最小値~最大値)は8.77ヵ月(0.0~12.5ヵ月)でした。

● 投与状況(全症例)

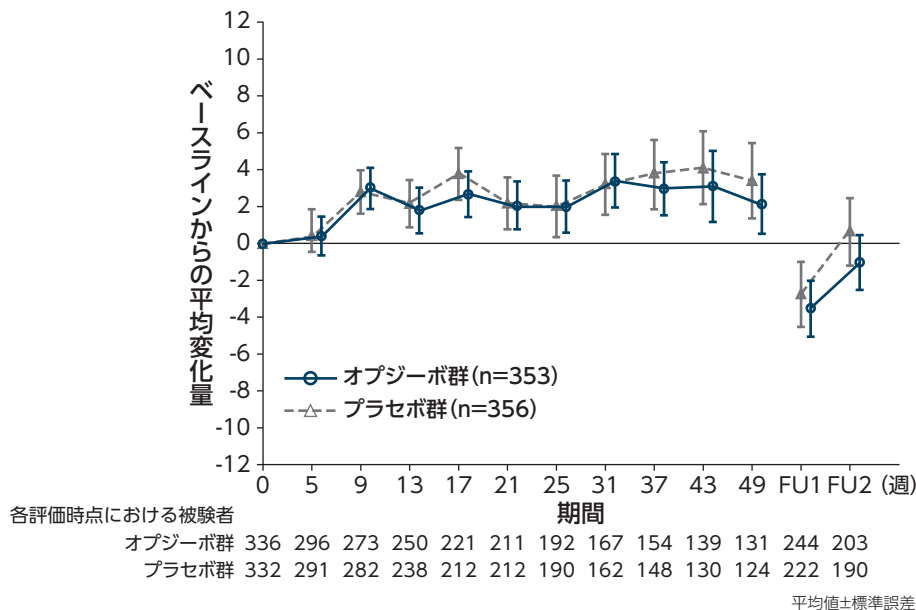
		オブジーボ	プラセボ
投与期間	中央値(最小値~最大値)、月	8.77(0.0~12.5)	8.21(0.0~12.6)
	3ヵ月超、例(%)	271(77.2)	255(73.3)
	6ヵ月超、例(%)	212(60.4)	209(60.1)
	9ヵ月超、例(%)	173(49.3)	160(46.0)
	12ヵ月超、例(%)	7(2.0)	13(3.7)

尿路上皮癌における術後補助療法に対して承認された本剤の用法及び用量:

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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。

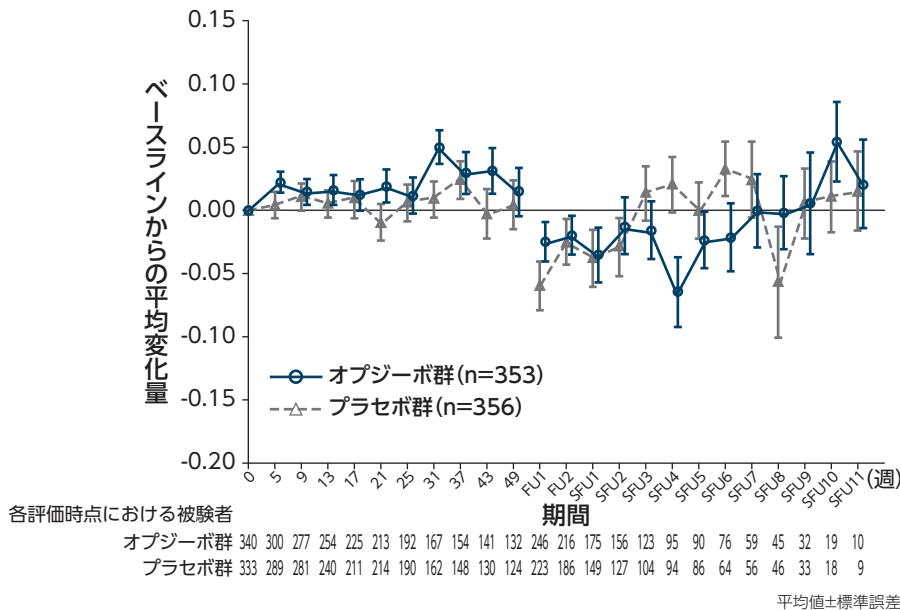
QOLへの影響(全症例)[探索的評価項目][参考情報]

●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か月ごと。

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。

オプジーボ群の主な副作用は、そう痒症、疲労、下痢、発疹でした。

●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	147(41.9)	6(1.7)	73(21.0)	0
そう痒症	81(23.1)	0	40(11.5)	0
発疹	53(15.1)	2(0.6)	19(5.5)	0
斑状丘疹状皮疹	19(5.4)	2(0.6)	4(1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	104(29.6)	3(0.9)	64(18.4)	0
疲労	61(17.4)	1(0.3)	42(12.1)	0
無力症	24(6.8)	2(0.6)	17(4.9)	0
胃腸障害	102(29.1)	8(2.3)	58(16.7)	3(0.9)
下痢	59(16.8)	3(0.9)	38(10.9)	1(0.3)
悪心	24(6.8)	0	13(3.7)	0
臨床検査	90(25.6)	32(9.1)	58(16.7)	15(4.3)
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)	0
内分泌障害	63(17.9)	0	7(2.0)	0
甲状腺機能低下症	34(9.7)	0	5(1.4)	0
甲状腺機能亢進症	33(9.4)	0	3(0.9)	0
代謝および栄養障害	43(12.3)	5(1.4)	27(7.8)	3(0.9)
食欲減退	20(5.7)	2(0.6)	11(3.2)	0

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。

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。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。

●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)	0	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。

オプジーボの副作用

<オプジーボ単独投与>

主な副作用(5%以上に発現)は、下痢、悪心、疲労、無力症、食欲減退、関節痛、そう痒症、発疹でした。

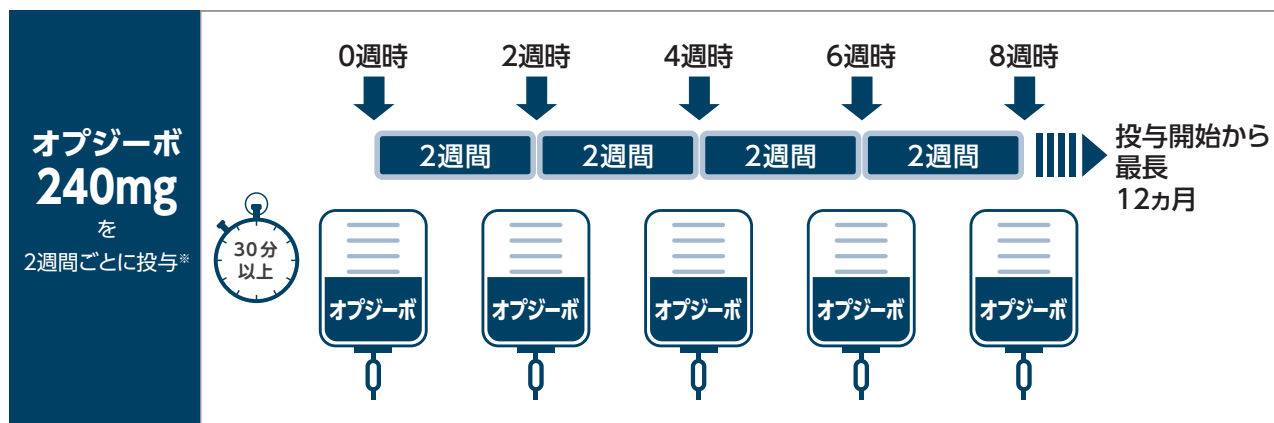
<併用投与>

主な副作用(5%以上に発現)は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症、悪心、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛、疲労、発熱、無力症、倦怠感、食欲減退、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症、関節痛、味覚異常、発疹、そう痒症、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群でした。

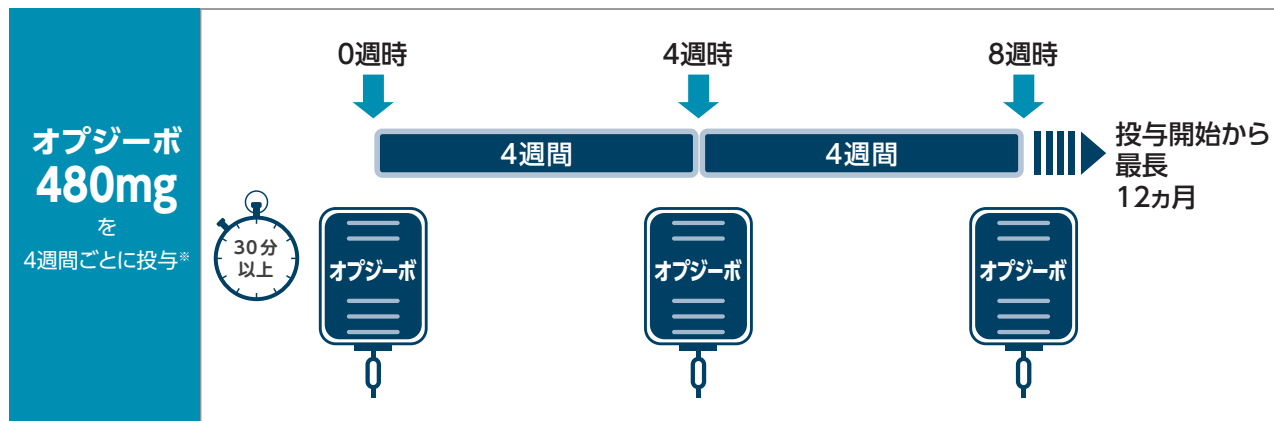
なお、重大な副作用として、間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、血球貪食症候群、結核、脾炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎が報告されています。

オプジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)より作成

●用法及び用量(尿路上皮癌における術後補助療法)



または



※：オプジーボ(240mg点滴静注)を2週間間隔又はオプジーボ(480mg点滴静注)を4週間間隔で30分以上かけて投与

オプジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)より作成

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^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

最適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) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (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[®]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。

5. 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>
5. 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]
5. 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)
5. 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)
5. 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。
5. 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。
5. 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)
5. 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。
5. 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)
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。
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。
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。
- (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
 - 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]
- 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
 - 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
- 9.4 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)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、奇奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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。
- 9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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¹⁾。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 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]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%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]
- 11.1.3 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。
- 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿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、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%^{注1)})があらわれることがある。[8.10参照]
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
- 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、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]
- 11.1.7 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]
- 11.1.8 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]
- 11.1.9 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。
- 11.1.10 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]
- 11.1.11 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]
- 11.1.12 肺炎(0.1%未満、0.2%)
- 11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、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。
- 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(3.2%、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]
- 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%、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

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

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、激しく攪拌しないこと。
14. 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。
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。
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0.22μm)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

- 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。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

(悪性黒色腫、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)

- 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。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
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

Table with 2 columns: Package Name and Volume. Rows include 20mg, 100mg, 120mg, and 240mg packages.

●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