

海外第Ⅱ相試験

(CA209142試験) <オプジーボ単独療法コホート>
(海外データ)

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。[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

一部承認外の成績を含みますが、承認時の評価資料ですのでご紹介いたします。

本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (海外データ)⁵²⁾ 〈オプジーボ単独療法コホート〉

目的	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) ^{*1} を有する結腸・直腸癌に対するオプジーボの有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験
対象	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び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治癒切除不能な進行・再発のMSI-High又はdMMR ^{*1} を有する結腸・直腸癌患者 74例
投与方法	オプジーボ3mg/kgを2週間間隔で60分かけて点滴静注した。
評価項目	有効性 主要評価項目:奏効率 (ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定]、ORRを医師判定による奏効期間 (DOR) 及び完全奏効 (CR) 率で特徴付けた。 副次的評価項目:ORR [RECISTガイドライン1.1版に基づく独立画像判定委員会 (IRRC) 判定]、ORRをIRRC判定によるDOR及びCR率で特徴付けた。 探索的評価項目:全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 、奏効に至るまでの期間 (TTR) ^{*2} 、病勢制御率 (DCR) ^{*2} 、標的病変の腫瘍径和の変化率 ^{*2} 、ベースラインのPD-L1発現と有効性評価項目 (ORR、BOR、DCR、PFS及びOS) との関連性等
安全性	有害事象、臨床検査値等
解析計画	有効性 主要評価項目:医師判定による奏効率 (ORR) 及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出した。ORRは奏効期間 (DOR) 及びCR率により特徴付けることとした。最良総合効果 (BOR) は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価し、BORがCR又はPRと確定したMSI-Highの症例のDORをKaplan-Meier法を用いて推定した。DORの中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法に基づいて算出した。 副次的評価項目:IRRCが判定したORRも主要評価項目と同様に評価し、上述と同様にIRRCの判定に基づくDOR及びCR率により特徴付けることとした。 探索的評価項目:全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) は、Kaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその両側95%信頼区間を二重対数変換法に基づいて算出した。また、生存率及び無増悪生存率の集計時点は、6、12、18、24、36、48、60ヵ月時点 (無増悪生存率は3、9ヵ月時点も含む) とした。奏効に至るまでの期間 (TTR) は、Kaplan-Meier法を用いて解析した。病勢制御率 [DCR:CR+PR+SD (≥12週)] 及びその両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は、症例ごとの推移図を作成した。PD-L1発現状況別にBOR、ORR及びDCRを評価した。ORR及びDCRに対して、割合及びその95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 サブグループ解析:解析計画の有効性で設定された評価項目 (ORR、BOR、DOR、TTR、DCR、PFS及びOS) において規定されたフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (フルオロウラシル、カペシタビン)、オキサリプラチン及びイリノテカン (以下、5-FU/L-OHP/CPT-11) の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。 ORRについては、事前規定された患者背景因子 (年齢、性別、ECOG PS、地域、人種、BRAF/KRAS変異状況、リンチ症候群、初回診断から初回投与までの期間、最後のレジメン終了から治療開始までの期間、最後の前治療で進行してから治療開始までの期間、前治療のレジメン数) 別に全体集団及び5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する患者集団を対象としたサブグループ解析を行った。

※1:本邦では、オプジーボ適応外

※2:RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

52) 小野薬品工業:海外第Ⅱ相 (CA209142) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈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〉

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>

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

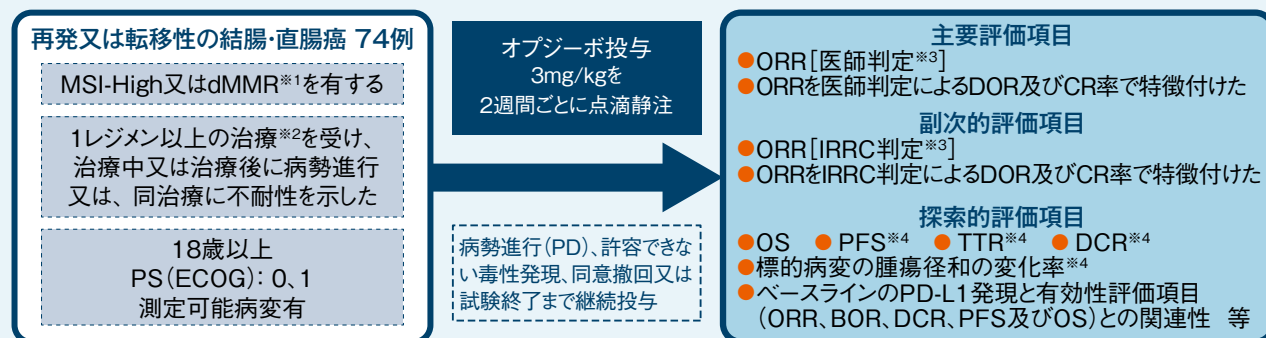
通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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。

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。

試験デザイン



^{*1}: 本邦では、オプジーボ適応外

^{*2}: 治療は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン (L-OHP) 又はイリノテカン (CPT-11) を含む

^{*3}: RECISTガイドライン1.1版に基づく

^{*4}: RECISTガイドライン1.1版に基づく医師判定及びIRRC判定

● 主な選択基準及び除外基準

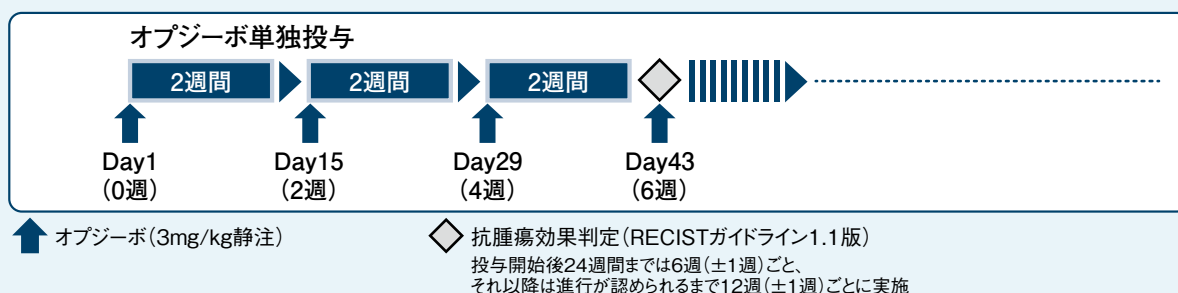
主な選択基準

- 1) ECOG PSが0-1の18歳以上の成人男女
- 2) 組織学的に再発又は転移性の結腸・直腸癌であることが確認されている
- 3) 現地の規制に従って認定された検査機関でMSI-High又はdMMRが検出されている
- 4) 治療歴
再発又は転移性の結腸・直腸癌の場合は以下の基準を満たしていること
・ 転移病巣に対して、少なくとも以下の薬剤を含む1レジメン以上の治療を受け、治療中もしくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者
a) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
b) オキサリプラチン (L-OHP) 又はイリノテカン (CPT-11)
術後補助療法としてL-OHPによる治療を受けた患者の場合、L-OHPを組み入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行後6ヵ月以内に進行が認められていることが必要
- 5) 症状緩和のための放射線療法は、治験薬投与前2週間以内に完了していること
- 6) スクリーニング期に実施する (治験薬投与前14日までの検査) 臨床検査値が以下の基準を満たしていること
・ 白血球 $\geq 2,000/\mu\text{L}$ ・ 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ ・ 血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ・ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
・ 血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍以下又はCockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランスが40mL/分以上
・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の3倍以下

主な除外基準

- 1) 症状を伴う脳転移もしくは軟膜・髄膜転移が認められる患者
- 2) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、又はT細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者
- 3) 皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌などの限局的な治癒可能な癌を除いて、過去3年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者
- 4) 活動性、既知の自己免疫疾患もしくは自己免疫疾患の疑いのある患者 (尋常性白斑、1型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組み入れ可能)
- 5) 治験薬の投与前14日以内に副腎皮質ステロイド (10mg/日を超えるプレドニゾン等価量) もしくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者

投与方法



患者背景 (全症例、5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

		全症例 (74例)	5-FU/L-OHP/CPT-11の 治療歴を有する集団 (53例)
性別	男性	44 (59.5%)	30 (56.6%)
	女性	30 (40.5%)	23 (43.4%)
年齢	中央値 (範囲)	52.5歳 (26~79)	53.0歳 (26~79)
	65歳未満	57 (77.0%)	42 (79.2%)
	65歳以上75歳未満	13 (17.6%)	8 (15.1%)
	75歳以上	4 (5.4%)	3 (5.7%)
人種	白人	65 (87.8%)	45 (84.9%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (9.5%)	6 (11.3%)
	アジア人	1 (1.4%)	1 (1.9%)
	その他	1 (1.4%)	1 (1.9%)
ECOG PS	0	32 (43.2%)	21 (39.6%)
	1	41 (55.4%)	31 (58.5%)
	3 ^{*1}	1 (1.4%)	1 (1.9%)
病期分類 (初診時)	I	2 (2.7%)	2 (3.8%)
	II	13 (17.6%)	10 (18.9%)
	III	26 (35.1%)	19 (35.8%)
	IV	33 (44.6%)	22 (41.5%)
BRAF/KRAS変異状況	BRAF/KRAS野生型	28 (37.8%)	19 (35.8%)
	BRAF変異	12 (16.2%)	6 (11.3%)
	KRAS変異	26 (35.1%)	22 (41.5%)
	不明	8 (10.8%)	6 (11.3%)
施設での検査方法	PCR	22 (29.7%)	17 (32.1%)
	IHC	40 (54.1%)	25 (47.2%)
	PCR/IHC	12 (16.2%)	11 (20.8%)
施設での検査結果	MSI-High	73 (98.6%)	52 (98.1%)
	MSI-High/MSS ^{*2}	1 (1.4%)	1 (1.9%)
前治療のレジメン数	0	1 (1.4%) ^{*3}	0
	1	11 (14.9%)	1 (1.9%)
	2	22 (29.7%)	15 (28.3%)
	3	22 (29.7%)	19 (35.8%)
	≥ 4	18 (24.3%)	18 (34.0%)
前治療 (薬物療法) のレジメン ^{*4}	オキサリプラチン	71 (95.9%)	53 (100.0%)
	イリノテカン	55 (74.3%)	53 (100.0%)
	フルオロウラシル、カペシタビン	73 (98.6%)	53 (100.0%)
	VEGF阻害薬 ^{*5}	57 (77.0%)	45 (84.9%)
	EGFR阻害薬 ^{*6}	31 (41.9%)	27 (50.9%)
	レゴラフェニブ	12 (16.2%)	12 (22.6%)
	その他 (治験薬) ^{*7}	6 (8.1%)	5 (9.4%)
	その他 (化学療法) ^{*7}	5 (6.8%)	4 (7.5%)
手術歴	あり ^{*8}	74 (100.0%)	53 (100.0%)
放射線療法歴	あり	27 (36.5%)	23 (43.4%)
	なし	47 (63.5%)	30 (56.6%)

※1:スクリーニング時はPS 1であった ※2:施設検査では、MSI-Highとみなされた ※3:化学療法を拒否し、試験に登録した症例。本邦ではオプジーボ適応外 ※4:複数の治療を受けた症例を含む ※5:ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ ※6:セツキシマブ、パニツムマブ ※7:本邦未承認薬を含む ※8:腫瘍生検を含む

有効性 (全症例)

●奏効率 (ORR) [医師判定] [主要評価項目]

奏効率 (ORR) は 31.1% (23/74 例)、95% 信頼区間は [20.8, 42.9] ^{*1} でした。

※1: Clopper-Pearson 法

・最良総合効果 (BOR) [医師判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能
最良総合効果 (BOR)	0 [0.0, 4.9]	23 (31.1%) [20.8, 42.9]	29 (39.2%) ^{*2}	18 (24.3%)	4 (5.4%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95% 信頼区間] は Clopper-Pearson 法に基づく

※2: 医師判定による最良総合効果は SD であったが、治験薬投与開始から 12 週間持続しなかった症例が 1 例含まれる。この症例は DCR [CR+PR+SD (≥12 週)] の算出には含まれなかった

・奏効期間 (DOR) [医師判定]

奏効が認められた 23 例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達 (95% 信頼区間 [6.83, -] ^{*3}) でした。

※3: Kaplan-Meier 法

●奏効率 (ORR) [IRRC 判定] [副次的評価項目]

奏効率 (ORR) は 27.0% (20/74 例)、95% 信頼区間は [17.4, 38.6] ^{*4} でした。

※4: Clopper-Pearson 法

・最良総合効果 (BOR) [IRRC 判定]

最良総合効果 (BOR) は下表の通りでした。

	CR	PR	SD	PD	評価不能	報告なし
最良総合効果 (BOR)	2 (2.7%) [0.3, 9.4]	18 (24.3%) [15.1, 35.7]	28 (37.8%)	20 (27.0%)	5 (6.8%)	1 (1.4%)

例数 (%) 解析対象: 評価可能症例 [95% 信頼区間] は Clopper-Pearson 法に基づく

・奏効期間 (DOR) [IRRC 判定]

奏効が認められた 20 例において、奏効期間 (DOR) の中央値は未達でした。

●奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) [医師判定/IRRC 判定] [探索的評価項目]

奏効に至るまでの期間 (TTR) 及び病勢制御率 (DCR) は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC 判定
奏効に至るまでの期間 (TTR) 中央値 (範囲)	2.76 ヵ月 (1.2~16.1) [奏効 (CR+PR): 23 例]	2.71 ヵ月 (1.2~17.7) [奏効 (CR+PR): 20 例]
病勢制御率 (DCR) ^{*5} [95% 信頼区間] ^{*6}	68.9% (51/74 例) [57.1, 79.2]	62.2% (46/74 例) [50.1, 73.2]

※5: DCR = CR + PR + SD (≥12 週)

※6: Clopper-Pearson 法

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

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. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

〈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〉

5.13 フツ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>

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋) 〈効能共通〉

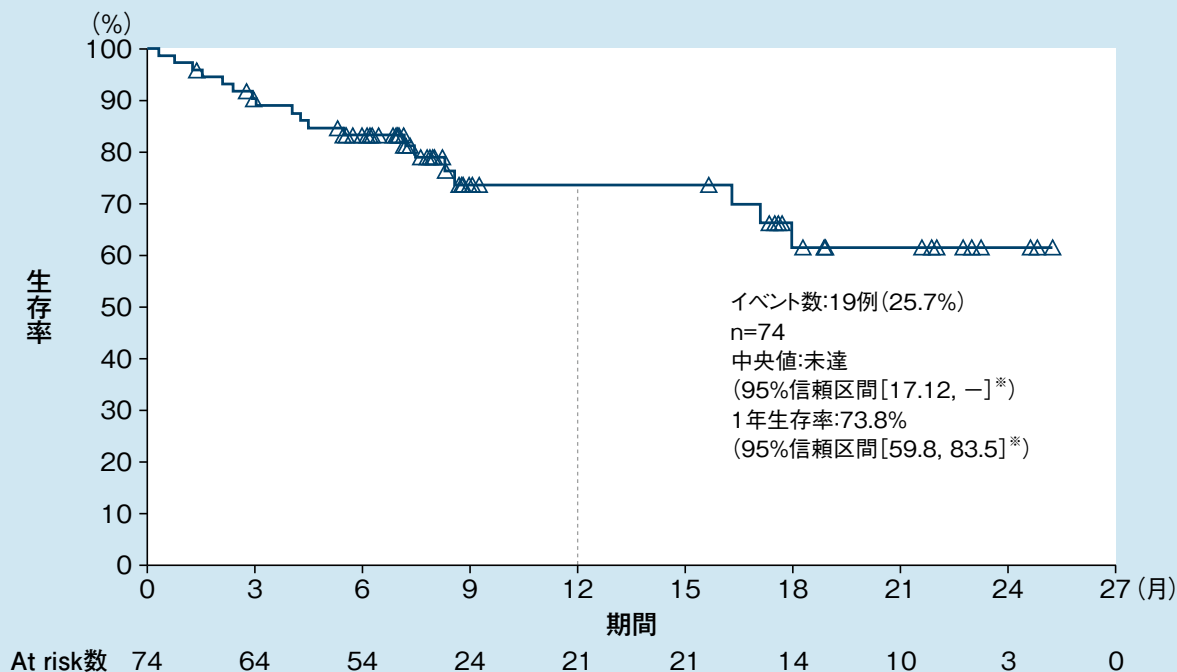
7.1 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。

●全生存期間(OS) [探索的評価項目]

全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[17.12, -]*)でした。

OSの追跡期間中央値は、7.41ヵ月(範囲:0.3~25.3ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)

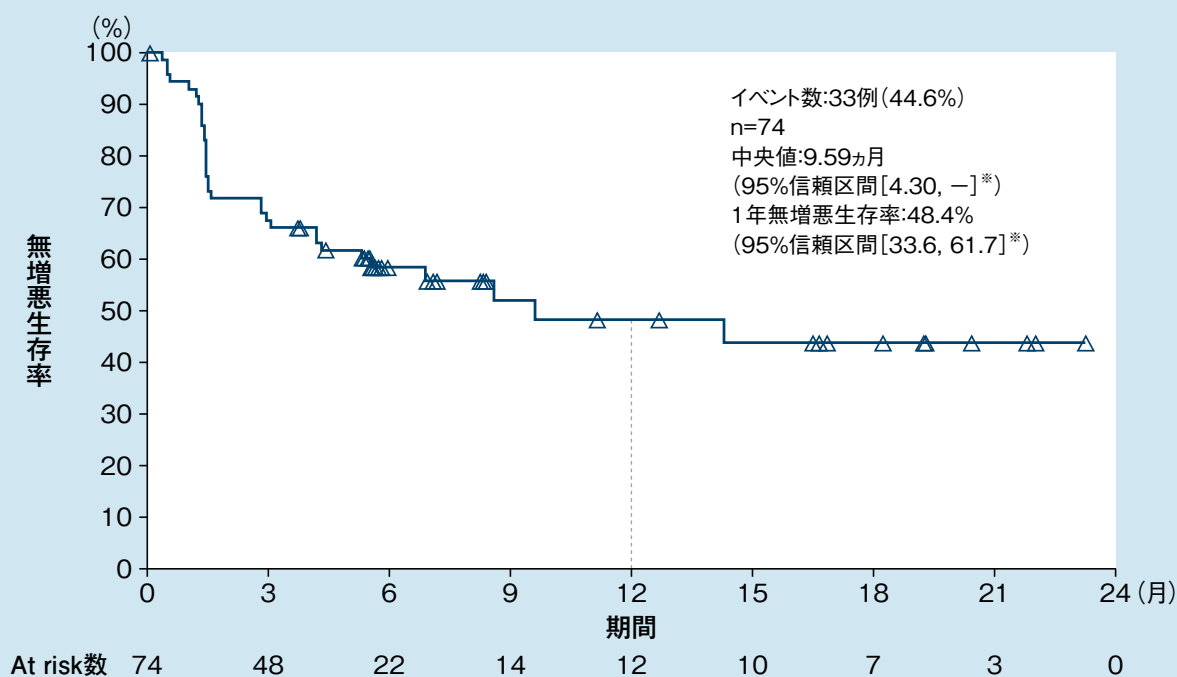


※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目]

医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は9.59ヵ月(95%信頼区間[4.30, -]*)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(全症例)



※:Kaplan-Meier法

●患者背景別の奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

患者背景別の奏効率(ORR)は下表の通りでした。

		全症例(74例)				全症例(74例)	
年齢	65歳未満	33.3% (19/57例)	[21.4, 47.1]	リンチ症候群	陽性	34.8% (8/23例)	[16.4, 57.3]
	65歳以上	23.5% (4/17例)	[6.8, 49.9]		陰性	30.8% (8/26例)	[14.3, 51.8]
	65歳以上75歳未満	15.4% (2/13例)	[1.9, 45.4]		不明	28.0% (7/25例)	[12.1, 49.4]
性別	男性	36.4% (16/44例)	[22.4, 52.2]	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	50.0% (5/10例)	[18.7, 81.3]
	女性	23.3% (7/30例)	[9.9, 42.3]		1~2年未満	34.5% (10/29例)	[17.9, 54.3]
ECOG PS	0	37.5% (12/32例)	[21.1, 56.3]		2~3年未満	27.3% (3/11例)	[6.0, 61.0]
	≥1	26.2% (11/42例)	[13.9, 42.0]		3年以上	20.8% (5/24例)	[7.1, 42.2]
地域	米国/カナダ	35.5% (11/31例)	[19.2, 54.6]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	27.1% (13/48例)	[15.3, 41.8]
	欧州	30.8% (12/39例)	[17.0, 47.6]		3~6ヵ月	3/8例	
人種	白人	29.2% (19/65例)	[18.6, 41.8]		>6ヵ月	35.3% (6/17例)	[14.2, 61.7]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	3/7例		前治療の レジメン数	1	54.5% (6/11例)	[23.4, 83.3]
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	42.9% (12/28例)	[24.5, 62.8]		2	36.4% (8/22例)	[17.2, 59.3]
	BRAF変異	25.0% (3/12例)	[5.5, 57.2]		3	22.7% (5/22例)	[7.8, 45.4]
	KRAS変異	26.9% (7/26例)	[11.6, 47.8]		≥4	16.7% (3/18例)	[3.6, 41.4]
	不明	1/8例					

解析対象:評価可能症例 [95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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週間間隔又は1回480mgを4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(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。

●PD-L1発現状況別の奏効率(ORR)、病勢制御率(DCR) [医師判定] [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

ベースライン時、定量可能なPD-L1の発現が認められたのは74例中66例(89.2%)であり、PD-L1発現率が1%以上は21例(28.4%)、PD-L1発現率が1%未満は45例(60.8%)でした。また、PD-L1発現率が5%以上は11例(14.9%)、PD-L1発現率が5%未満は55例(74.3%)でした。

ベースライン時のPD-L1発現状況別の奏効率(ORR)及び病勢制御率(DCR)は下表の通りでした。

PD-L1発現状況	カットオフ値1%		カットオフ値5%	
	PD-L1発現 \geq 1% (21例)	PD-L1発現<1% (45例)	PD-L1発現 \geq 5% (11例)	PD-L1発現<5% (55例)
奏効率(ORR) [95%信頼区間] ^{※1}	28.6%(6/21例) [11.3, 52.2]	28.9%(13/45例) [16.4, 44.3]	27.3%(3/11例) [6.0, 61.0]	29.1%(16/55例) [17.6, 42.9]
最良総合効果(BOR)、例数(%)				
CR	0	0	0	0
PR	6(28.6%)	13(28.9%)	3(27.3%)	16(29.1%)
SD	5(23.8%)	21(46.7%)	3(27.3%)	23(41.8%)
PD	9(42.9%)	8(17.8%)	4(36.4%)	13(23.6%)
評価不能	1(4.8%)	3(6.7%)	1(9.1%)	3(5.5%)
病勢制御率(DCR) ^{※2} [95%信頼区間] ^{※1}	52.4%(11/21例) [29.8, 74.3]	73.3%(33/45例) [58.1, 85.4]	54.5%(6/11例) [23.4, 83.3]	69.1%(38/55例) [55.2, 80.9]

※1:Clopper-Pearson法

※2:DCR=CR+PR+SD(\geq 12週)

有効性 (5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

- 奏効率(ORR)[医師判定][主要評価項目・サブグループ解析]/[IRRC判定][副次的評価項目・サブグループ解析]
- ・最良総合効果(BOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において医師判定による奏効率(ORR)は26.4%(14/53例)、95%信頼区間は[15.3, 40.3]^{*1}、IRRC判定によるORRは22.6%(12/53例)、95%信頼区間は[12.3, 36.2]^{*1}でした。

	医師判定	IRRC判定
奏効率(ORR) [95%信頼区間] ^{*1}	26.4%(14/53例) [15.3, 40.3]	22.6%(12/53例) [12.3, 36.2]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR [95%信頼区間] ^{*1}	0 [0.0, 6.7]	1(1.9%) [0.0, 10.1]
PR [95%信頼区間] ^{*1}	14(26.4%) [15.3, 40.3]	11(20.8%) [10.8, 34.1]
SD	20(37.7%) ^{*2}	19(35.8%)
PD	15(28.3%)	17(32.1%)
評価不能	4(7.5%)	4(7.5%)
報告なし	0	1(1.9%)

解析対象:評価可能症例 ※1:Clopper-Pearson法 ※2:医師判定による最良総合効果はSDであったが、治験薬投与開始から12週間持続しなかった症例が1例含まれる。この症例はDCR[CR+PR+SD(≥12週)]の算出には含まれなかった

- ・奏効期間(DOR) [医師判定/IRRC判定] [サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団における奏効期間(DOR)は、下表の通りでした。

	医師判定 奏効例(14例)	IRRC判定 奏効例(12例)
奏効期間(DOR) 中央値(範囲)、月	未達 (1.0+ ~ 17.9+)	未達 (1.8+ ~ 16.6+)

- 奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR) [医師判定/IRRC判定]

[探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、奏効に至るまでの期間(TTR)及び病勢制御率(DCR)は下表の通りでした。

	医師判定	IRRC判定
奏効に至るまでの期間(TTR) 中央値(範囲)	2.81ヵ月(1.2~16.1) [奏効(CR+PR):14例]	2.79ヵ月(1.2~17.7) [奏効(CR+PR):12例]
病勢制御率(DCR) ^{*3} [95%信頼区間] ^{*4}	62.3%(33/53例) [47.9, 75.2]	56.6%(30/53例) [42.3, 70.2]

※3:DCR=CR+PR+SD(≥12週)

※4:Clopper-Pearson法

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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週間間隔又は1回480mgを4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(一部抜粋)〈効能共通〉

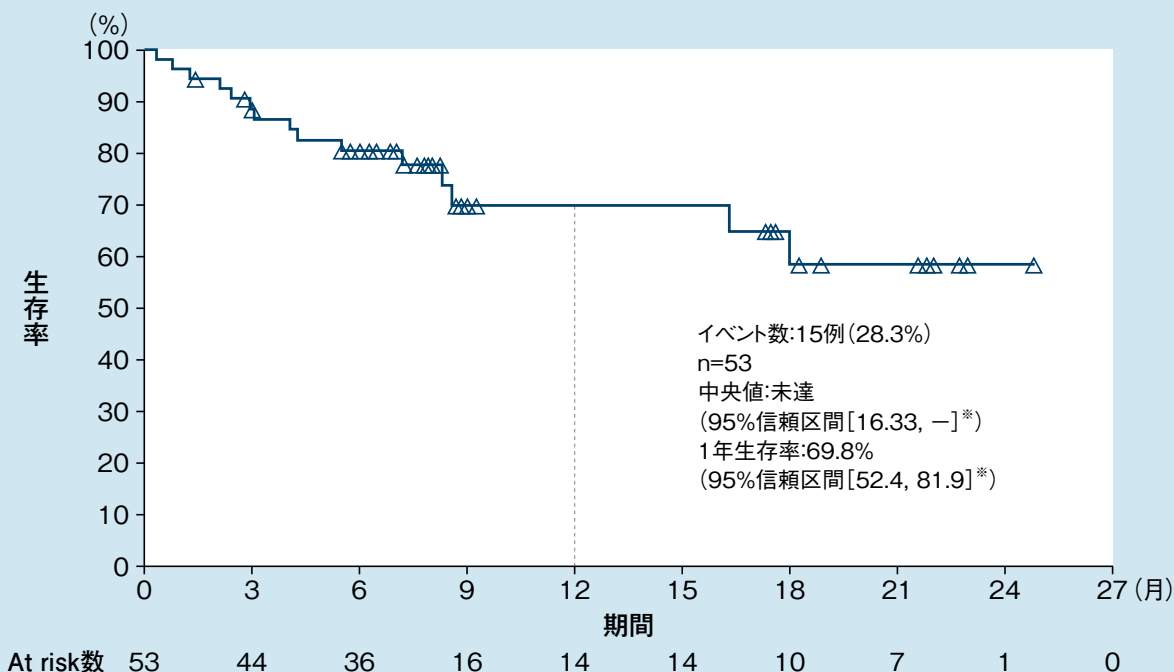
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

●全生存期間(OS) [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、全生存期間(OS)の中央値は未達(95%信頼区間[16.33, -]*)でした。

OSの追跡期間中央値は、7.23ヵ月(範囲:0.3~24.8ヵ月)でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)

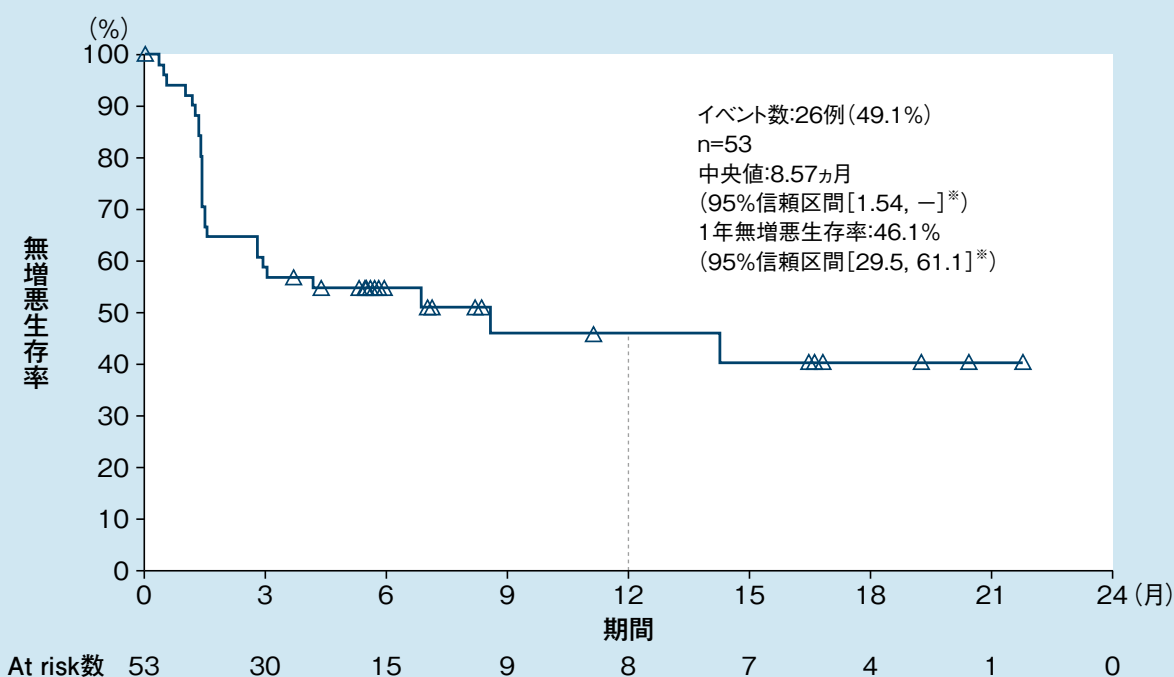


※:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間(PFS) [医師判定] [探索的評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、医師判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は8.57ヵ月(95%信頼区間[1.54, -]*)でした。

● PFSのKaplan-Meier曲線(5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団)



※:Kaplan-Meier法

●患者背景別の奏効率(ORR) [医師判定] [主要評価項目・サブグループ解析]

5-FU/L-OHP/CPT-11の治療歴を有する集団において、患者背景別の奏効率(ORR)は下表の通りでした。

		5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(53例)			5-FU/L-OHP/ CPT-11の治療歴を 有する集団(53例)
年齢	65歳未満	31.0% (13/42例) [17.6, 47.1]	リンチ症候群	陽性	35.3% (6/17例) [14.2, 61.7]
	65歳以上	9.1% (1/11例) [0.2, 41.3]		陰性	7.1% (1/14例) [0.2, 33.9]
	65歳以上75歳未満	0/8例		不明	31.8% (7/22例) [13.9, 54.9]
性別	男性	33.3% (10/30例) [17.3, 52.8]	初回診断から 初回投与までの 期間	1年未満	1/3例
	女性	17.4% (4/23例) [5.0, 38.8]		1~2年未満	34.8% (8/23例) [16.4, 57.3]
ECOG PS	0	23.8% (5/21例) [8.2, 47.2]		2~3年未満	2/8例
	≥1	28.1% (9/32例) [13.7, 46.7]		3年以上	15.8% (3/19例) [3.4, 39.6]
地域	米国/カナダ	29.2% (7/24例) [12.6, 51.1]	最後のレジメン 終了から治療開始 までの期間	<3ヵ月	27.0% (10/37例) [13.8, 44.1]
	欧州	26.9% (7/26例) [11.6, 47.8]		3~6ヵ月	0/5例
人種	白人	24.4% (11/45例) [12.9, 39.5]		>6ヵ月	36.4% (4/11例) [10.9, 69.2]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	2/6例	前治療の レジメン数	1	0/1例
BRAF/KRAS 変異状況	BRAF/KRAS野生型	42.1% (8/19例) [20.3, 66.5]		2	46.7% (7/15例) [21.3, 73.4]
	BRAF変異	0/6例		3	21.1% (4/19例) [6.1, 45.6]
	KRAS変異	27.3% (6/22例) [10.7, 50.2]		≥4	16.7% (3/18例) [3.6, 41.4]
	不明	0/6例			

解析対象:評価可能症例 [95%信頼区間]はClopper-Pearson法に基づく

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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週間間隔又は1回480mgを4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(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。

安全性 (全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用は68.9% (51/74例) に認められました。

主な副作用 (10%以上) は、疲労23.0% (17例)、下痢21.6% (16例)、そう痒症13.5% (10例)、リパーゼ増加12.2% (9例) 及び発疹10.8% (8例) でした。

重篤な副作用は10.8% (8例) に認められ、大腸炎、下痢、胃炎、口内炎、疼痛、突然死、副腎機能不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4% (1例) でした。

投与中止に至った副作用は5.4% (4例) に認められ、大腸炎、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎障害各1.4% (1例) でした。

死亡に至った副作用として突然死 (1例) *が報告されました。

※:剖検の結果、死因は原因不明とされています。

5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	51 (68.9)	16 (21.6)
胃腸障害		
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)
悪心	7 (9.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (23.0)	1 (1.4)
無力症	5 (6.8)	
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.8)	
リパーゼ増加	9 (12.2)	6 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4)	1 (1.4)
アミラーゼ増加	4 (5.4)	2 (2.7)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	10 (13.5)	
発疹	8 (10.8)	
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)	1 (1.4)
皮膚乾燥	4 (5.4)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 19.0J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」と判定された場合は副作用として集計しました。発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現した事象を対象に集計しました。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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週間間隔又は1回480mgを4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 (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。

オプジーボ投与に関連する留意すべき副作用は下表の通りでした。

留意すべき副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	6 (8.1)	1 (1.4)
副腎機能不全	1 (1.4)	1 (1.4)
甲状腺機能低下症	3 (4.1)	0
甲状腺機能亢進症	3 (4.1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.4)	0
胃腸毒性	18 (24.3)	2 (2.7)
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)
大腸炎	1 (1.4)	1 (1.4)
排便回数増加	1 (1.4)	0
肝毒性	6 (8.1)	2 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4)	1 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)
肺毒性	0	0
腎毒性	3 (4.1)	2 (2.7)
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	1 (1.4)
急性腎障害	1 (1.4)	1 (1.4)
皮膚毒性	16 (21.6)	1 (1.4)
そう痒症	10 (13.5)	0
発疹	8 (10.8)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)	1 (1.4)
湿疹	1 (1.4)	0
皮膚炎	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0
紅斑性皮疹	1 (1.4)	0
全身性皮疹	1 (1.4)	0
皮膚剥脱	1 (1.4)	0
過敏症/infusion reaction	3 (4.1)	0
過敏症	2 (2.7)	0
注入に伴う反応	1 (1.4)	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。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 19.0J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」と判定された場合は副作用として集計しました。発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現した事象を対象に集計しました。

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

最適使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

有効期間：36 箇月

	承認番号	販売開始	薬価記載
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	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	35.0mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg
	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、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
- *○非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治療切除不能な進行・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
- 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)
- 5. 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)
- 5. 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]
- * (非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 5. 3 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。[17.1.12参照]
- 5. 4 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)
- 5. 5 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^{注1)}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. 6 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。
- 5. 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。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 5. 9 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。
- 5. 10 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。
- 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。[17.1.19参照]

(治療切除不能な進行・再発の胃癌)

- 5. 12 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)
- 5. 13 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. 14 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. 15 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/001.html>
- 5. 16 [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。[17.1.25参照]
- 5. 17 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. 18 [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。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 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. 20 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. 21 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。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5. 22 [「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、適切な全身検索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. 23 [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]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 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. 25 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。[17.1.30参照]
- 5. 26 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。[17.1.30参照]
- 5. 27 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、治療切除不能な進行・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。
- * (非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(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療不能な進行・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]

* (非小細胞肺癌における術前補助療法)

- 5 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。[17.1.12参照]
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 6 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)
 - 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。
- (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 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。
- (治療不能な進行・再発の胃癌)
 - 9 本剤単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。
 - 10 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。
 - 11 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。[17.1.21参照]
- 12 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。[17.1.21、17.1.22参照]
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 13 化学療法未治療患者に対する本剤単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)
 - 14 化学療法未治療患者に対する本剤単投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 15 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。[17.1.27参照]
 - 16 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。[17.1.27参照]
- (食道癌における術後補助療法)
 - 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。
- (原発不明癌)
 - 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。
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 19 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 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 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]
 - 8 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〉)
- 8 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 1.4 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 1.5 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 1.6 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。

9.2 小児等

- (悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、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、治療不能な進行・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療不能な進行・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。
 - 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)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リ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%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 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%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、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%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、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%、0.9%)、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%、18.6%)、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%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 12 脳炎(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、0.3%)、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、0.1%)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^{注2)}の副作用
11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	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、好中球数増加、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、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(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	
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、高アマミラーゼ血症	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	四肢痛、背部痛、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、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	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、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	
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	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
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、びんじょう皮肉炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、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
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他			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、組織球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	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(19.9%)、貧血(15.5%)、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、単球増加症、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	
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	
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	
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(27.6%)、下痢(26.1%)、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、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、無力症、倦怠感	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	
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	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、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、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、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、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	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
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、低酸素症、サーファクタントタンパク増加、口腔頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、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
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、瘦れ、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

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 本剤は日局生理食塩液又は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。
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

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。
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 (小児)〉

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120mg〉 12mL〔1バイアル〕
〈オブジーボ点滴静注240mg〉 24mL〔1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 電話 0120-626-190
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年3月改訂

ブリストル・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 電話 0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200