



原発不明癌における オプジーボの 投与対象と臨床試験成績



医師主導国内第Ⅱ相試験 (NM-K2002/NivoCUP)

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

治療可能な患者群、予後良好な患者群を見落とさないことが、 原発不明がんの診断・治療の原則です

診断・治療の原則

- ① 治療可能な患者群、予後良好な患者群を見落とさない
 - ② たとえ原発巣がなくても、臨床的にあるがん種からの転移を強く疑えば、そのがん種に基づく治療を行う
 - ③ 過剰な検査により治療開始を遅らせない
- の3点が基本となる。

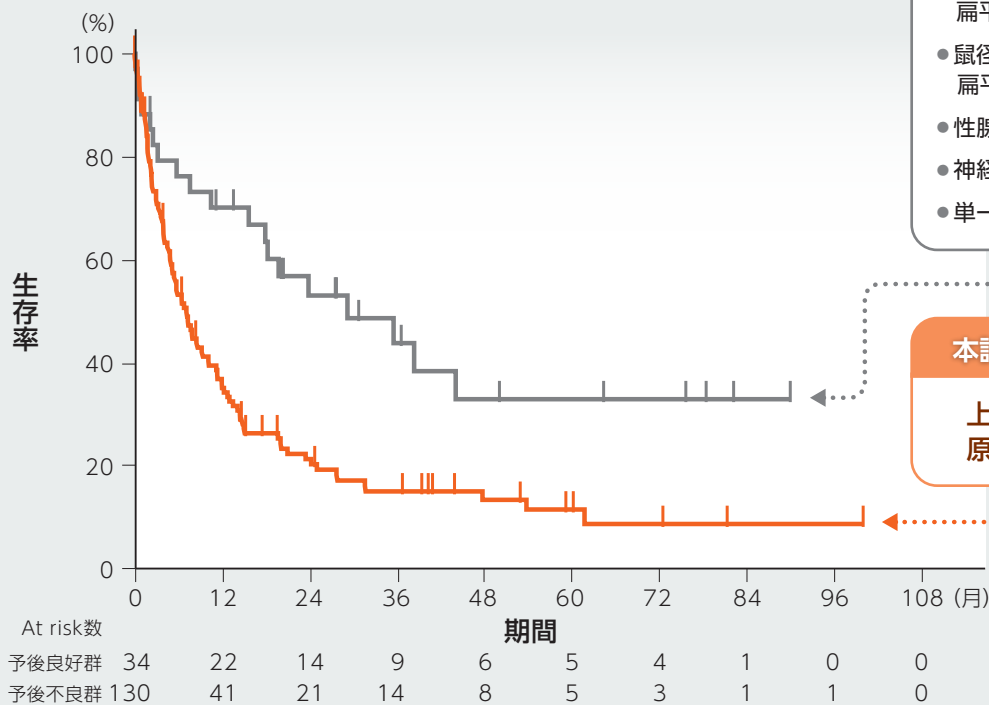
臨床像、ならびに病理学的評価から治療可能な患者群、予後良好な患者群は原発不明がん全体の15～20%を占める。これらの患者群を確実に抽出することが極めて重要である。

〔日本臨床腫瘍学会編：原発不明がん診療ガイドライン，改訂第2版，p.2-3，2018，南江堂〕より許諾を得て転載。

原発不明がんにおける全生存期間(OS)中央値は、 予後良好群では29.3ヵ月、予後不良群では7.1ヵ月でした

| | 中央値[95% CI] |
|--------------|------------------|
| 予後良好群(n=34) | 29.3ヵ月[15.7-未到達] |
| 予後不良群(n=130) | 7.1ヵ月[5.0-9.4] |

p<0.001
ハザード比:0.430[95% CI, 0.255-0.688]**



本試験における予後良好群

- 腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- 女性の腹膜癌患者
- 頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 性腺外胚細胞腫瘍を有する患者
- 神経内分泌腫瘍を有する患者
- 単一の切除可能な転移性癌患者

本試験における予後不良群

上記の定義に該当しない
原発不明がん患者

* :log-rank test
** :Cox比例ハザードモデル

2009年1月から2017年3月までに近畿大学病院で治療を受けた原発不明がん患者164例(予後良好群34例、予後不良群130例)をレトロスペクティブに解析した。予後良好群と予後不良群の分類は、原発不明がん診療ガイドラインに従って実施した。全生存期間は、治療開始から何らかの原因による死亡までとした。

Haratani K, et al. J Immunother Cancer. 7(1): 251. 2019.
[利益相反]本研究はBristol-Myers Squibbの支援により実施された。

オプジーボは、国内で初めて 「原発不明癌」の効能又は効果で承認されました

4. 効能又は効果(一部抜粋)

● 原発不明癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

5.22 「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]

オプジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)

以下の条件に該当する患者が、臨床試験の対象でした (NM-K2002試験)

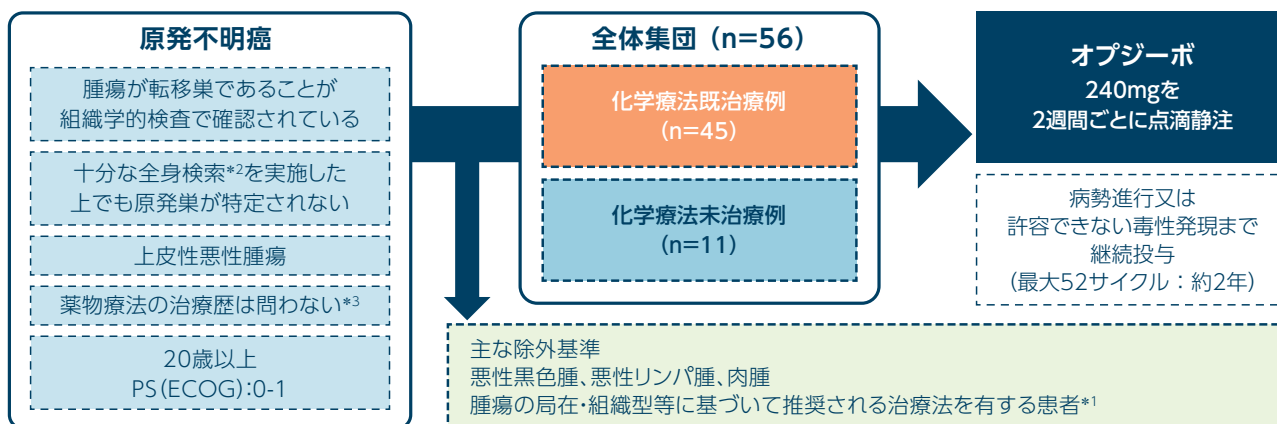
| 対象患者の条件 | 注意点 |
|------------------------------|---|
| 適切な全身検索及び病理学的検索を施行しても原発臓器が不明 | 臨床試験(NM-K2002試験)では、腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察(乳腺科・婦人科、泌尿器科及び耳鼻科)により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった患者が対象となりました。 |
| 上皮性悪性腫瘍である | 臨床試験(NM-K2002試験)では、上皮性悪性腫瘍(悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く)患者が対象となりました。 |
| 腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法がない | 臨床試験(NM-K2002試験)では、以下のいずれかに該当する患者は除外しました。 <ul style="list-style-type: none">腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者腹膜播種(腹水)のみを有する女性の腺癌患者頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原(PSA)が高値を示す男性患者 |

原発不明癌に対するオプジーボの有効性・安全性を検討した 医師主導国内第II相試験(NM-K2002/NivoCUP)

試験概要

目的 腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察(乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科)により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍(原発不明癌)(悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く)患者*1におけるオプジーボの有効性及び安全性を検討する。化学療法既治療の原発不明癌患者に対する奏効率を主要評価項目として検討するとともに、化学療法未治療の原発不明癌患者に対する有効性を探索的に検討する。

注：化学療法は原発不明癌に対して本邦未承認



*1：以下のいずれかに該当する患者は除外した
 腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
 腹膜播種(腹水)のみを有する女性の腺癌患者
 頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
 鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
 胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
 骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原(PSA)が高値を示す男性患者

*2：胸部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察(乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科)

*3：化学療法既治療例は原則としてプラチナ製剤を含む1レジメン以上の化学療法歴を有し、それらに不応又は不耐であること

| | 対象集団 | 評価項目(一部抜粋) |
|---------|------------------|--|
| 主要評価項目 | 化学療法既治療例 | 奏効率[独立した中央判定によるCR及びPRの割合] |
| 副次的評価項目 | 全体集団 | 奏効率* |
| | 全体集団 化学療法既治療例 | 最良総合効果*、病勢制御率*、奏効に至るまでの期間*、奏効期間*、標的病変の腫瘍径和の変化*、無増悪生存期間*、全生存期間 |
| 探索的評価項目 | 化学療法未治療例 | 奏効率*、最良総合効果*、病勢制御率*、奏効に至るまでの期間*、奏効期間*、標的病変の腫瘍径和の変化*、無増悪生存期間*、全生存期間 |

※：中央判定

解析計画

- 抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版(RECIST v1.1)に基づき評価した。
- 奏効率、病勢制御率(CR+PR+SD)：各解析項目の割合及びその両側95%信頼区間(CI)(二項分布に基づく正確な方法)を算出した。化学療法既治療例における閾値奏効率を5.0%と設定した。
- 最良総合効果：CR、PR、SD、PD及びNEの例数及び割合を算出した。
- 標的病変の腫瘍径和の変化：被験者ごとの推移図を作成し、最大変化率のwaterfall plotを作成した。
- 奏効に至るまでの期間：最良総合効果がCR又はPRの被験者を対象にKaplan-Meier法を用いて要約統計量を算出した。
- 奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間：Kaplan-Meier法を用いて各解析項目の中央値を算出し、その両側95% CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。

サブグループ解析：

- 化学療法既治療例及び化学療法未治療例における有効性を上記評価項目に基づき評価した。

データカットオフ：2020年2月

患者背景

| | | 化学療法既治療例 (n=45) | 化学療法未治療例 (n=11) | 全体集団 (n=56) |
|-----------|-----------|--------------------|--------------------|----------------|
| 性別 | 男性 | 17 (37.8%) | 5 (45.5%) | 22 (39.3%) |
| | 女性 | 28 (62.2%) | 6 (54.5%) | 34 (60.7%) |
| 年齢 | 中央値(範囲) | 66.0歳(39-80) | 64.0歳(52-80) | 65.5歳(39-80) |
| | 74歳以下 | 37 (82.2%) | 10 (90.9%) | 47 (83.9%) |
| | 75歳以上 | 8 (17.8%) | 1 (9.1%) | 9 (16.1%) |
| PS (ECOG) | 0 | 10 (22.2%) | 6 (54.5%) | 16 (28.6%) |
| | 1 | 35 (77.8%) | 5 (45.5%) | 40 (71.4%) |
| 病理診断(組織型) | 腺癌(分化度不明) | 12 (26.7%) | 3 (27.3%) | 15 (26.8%) |
| | 腺癌(低分化) | 11 (24.4%) | 2 (18.2%) | 13 (23.2%) |
| | 腺癌(高・中分化) | 6 (13.3%) | 2 (18.2%) | 8 (14.3%) |
| | 扁平上皮癌 | 6 (13.3%) | 1 (9.1%) | 7 (12.5%) |
| | 未分化癌 | 5 (11.1%) | 0 | 5 (8.9%) |
| | その他 | 5 (11.1%) | 3 (27.3%) | 8 (14.3%) |
| 転移臓器数 | 1 | 20 (44.4%) | 6 (54.5%) | 26 (46.4%) |
| | 2 | 8 (17.8%) | 4 (36.4%) | 12 (21.4%) |
| | 3以上 | 17 (37.8%) | 1 (9.1%) | 18 (32.1%) |
| 転移臓器 | リンパ節のみ | 14 (31.1%) | 5 (45.5%) | 19 (33.9%) |
| | リンパ節外転移あり | 31 (68.9%) | 6 (54.5%) | 37 (66.1%) |
| 転移臓器(詳細) | リンパ節 | 33 (73.3%) | 9 (81.8%) | 42 (75.0%) |
| | 肺 | 14 (31.1%) | 4 (36.4%) | 18 (32.1%) |
| | 肝臓 | 12 (26.7%) | 0 | 12 (21.4%) |
| | 腹膜 | 10 (22.2%) | 1 (9.1%) | 11 (19.6%) |
| | 骨 | 9 (20.0%) | 0 | 9 (16.1%) |
| | 胸膜 | 5 (11.1%) | 1 (9.1%) | 6 (10.7%) |
| | 副腎 | 4 (8.9%) | 0 | 4 (7.1%) |
| | 脳 | 3 (6.7%) | 0 | 3 (5.4%) |
| | 皮膚 | 1 (2.2%) | 1 (9.1%) | 2 (3.6%) |
| | その他 | 11 (24.4%) | 2 (18.2%) | 13 (23.2%) |
| | リンパ節転移部位 | 腹腔内 | 23 (51.1%) | 6 (54.5%) |
| 縦隔 | | 12 (26.7%) | 6 (54.5%) | 18 (32.1%) |
| 鎖骨上 | | 9 (20.0%) | 6 (54.5%) | 15 (26.8%) |
| 鼠径部 | | 7 (15.6%) | 2 (18.2%) | 9 (16.1%) |
| 頸部 | | 4 (8.9%) | 5 (45.5%) | 9 (16.1%) |
| 腋窩 | | 5 (11.1%) | 1 (9.1%) | 6 (10.7%) |
| 後腹膜 | | 4 (8.9%) | 0 | 4 (7.1%) |
| その他 | | 3 (6.7%) | 0 | 3 (5.4%) |
| 前治療の化学療法数 | 1 | 26 (57.8%) | NA | NA |
| | 2 | 9 (20.0%) | NA | NA |
| | 3以上 | 10 (22.2%) | NA | NA |

特記のある項目を除き、n(%)

NA: 該当なし

4. 効能又は効果(一部抜粋)

原発不明癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

奏効率は、化学療法既治療例では22.2% (10/45例)、 全体集団では21.4% (12/56例)でした

奏効率

[中央判定、RECIST v1.1]

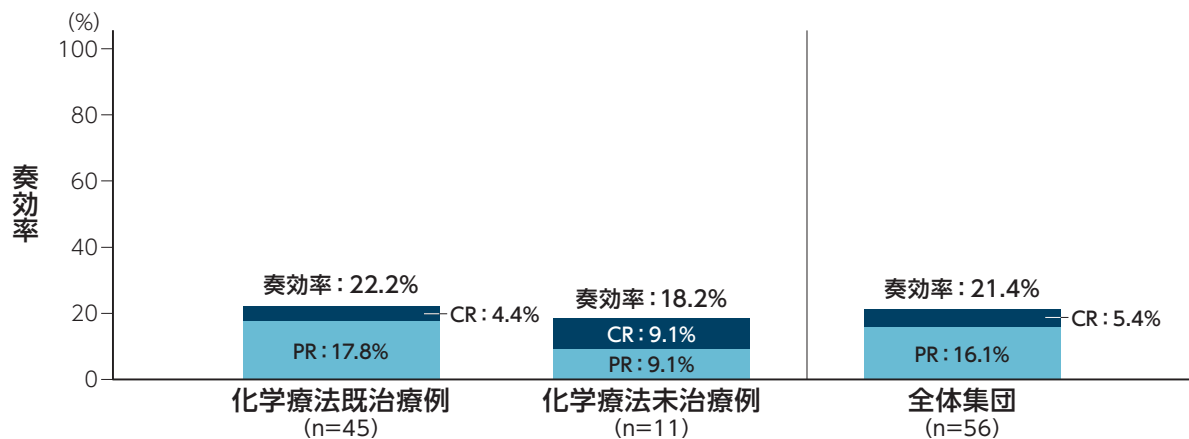
化学療法既治療例(主要評価項目・サブグループ解析)
化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)
全体集団(副次的評価項目)

病勢制御率、最良総合効果

[中央判定、RECIST v1.1]

化学療法既治療例(副次的評価項目・サブグループ解析)
化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)
全体集団(副次的評価項目)

化学療法既治療例における奏効率は22.2% (10/45例、[95% CI: 11.2, 37.1]*)であり、95% CIの下限は閾値奏効率の5.0%を上回りました。全体集団における奏効率は21.4% (12/56例)、病勢制御率(CR+PR+SD)は53.6% (30/56例)でした。



| | | 化学療法既治療例(n=45) | 化学療法未治療例(n=11) | 全体集団(n=56) | |
|--------|-----------|------------------|------------------|--------------|------------|
| 奏効率 | | 主要評価項目・サブグループ解析 | 探索的評価項目・サブグループ解析 | 副次的評価項目 | |
| | n(%) | 10 (22.2%) | 2 (18.2%) | 12 (21.4%) | |
| | [95% CI]* | [11.2, 37.1] | [2.3, 51.8] | [11.6, 34.4] | |
| 病勢制御率 | | 副次的評価項目・サブグループ解析 | 探索的評価項目・サブグループ解析 | 副次的評価項目 | |
| | n(%) | 24 (53.3%) | 6 (54.5%) | 30 (53.6%) | |
| | [95% CI]* | [37.9, 68.3] | [23.4, 83.3] | [39.7, 67.0] | |
| 最良総合効果 | | 副次的評価項目・サブグループ解析 | 探索的評価項目・サブグループ解析 | 副次的評価項目 | |
| | CR | n(%) | 2 (4.4%) | 1 (9.1%) | 3 (5.4%) |
| | PR | n(%) | 8 (17.8%) | 1 (9.1%) | 9 (16.1%) |
| | SD | n(%) | 14 (31.1%) | 4 (36.4%) | 18 (32.1%) |
| | PD | n(%) | 18 (40.0%) | 4 (36.4%) | 22 (39.3%) |
| | NE | n(%) | 3 (6.7%) | 1 (9.1%) | 4 (7.1%) |

*: 二項分布に基づく正確な方法

4. 効能又は効果(一部抜粋)

原発不明癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

全体集団における奏効に至るまでの期間の中央値は1.53ヵ月、 奏効期間の中央値は10.2ヵ月でした

奏効に至るまでの期間、奏効期間

[中央判定、RECIST v1.1]

全体集団(副次的評価項目)

化学療法既治療例(副次的評価項目・サブグループ解析)
化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)

| | 化学療法既治療例(n=45) | 化学療法未治療例(n=11) | 全体集団(n=56) |
|------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 奏効例数 | n=10 | n=2 | n=12 |
| 奏効に至るまでの期間 | 副次的評価項目・サブグループ解析 | 探索的評価項目・サブグループ解析 | 副次的評価項目 |
| | 中央値*1 (範囲) | 2.07ヵ月 (1.4-2.8) | 1.53ヵ月 (1.3-9.2) |
| 奏効期間 | 副次的評価項目・サブグループ解析 | 探索的評価項目・サブグループ解析 | 副次的評価項目 |
| | 中央値*1 [95% CI]*2 | 3.7ヵ月 [2.3, 5.1] | 10.2ヵ月 [2.8, 19.1] |

*1: Kaplan-Meier法 *2: Brookmeyer-Crowley法

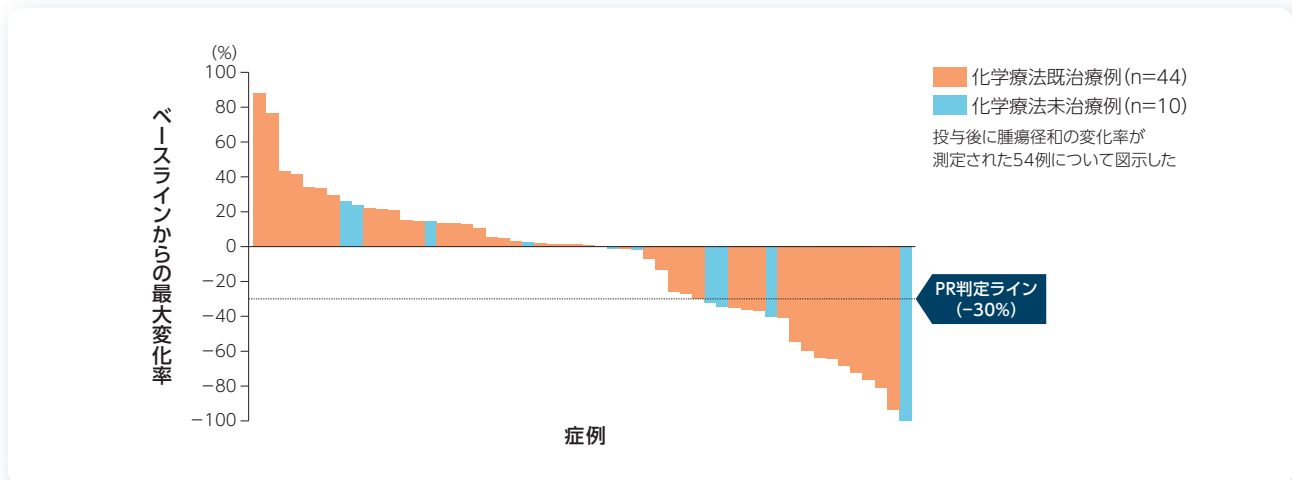
標的病変の腫瘍径和の変化

[中央判定、RECIST v1.1]

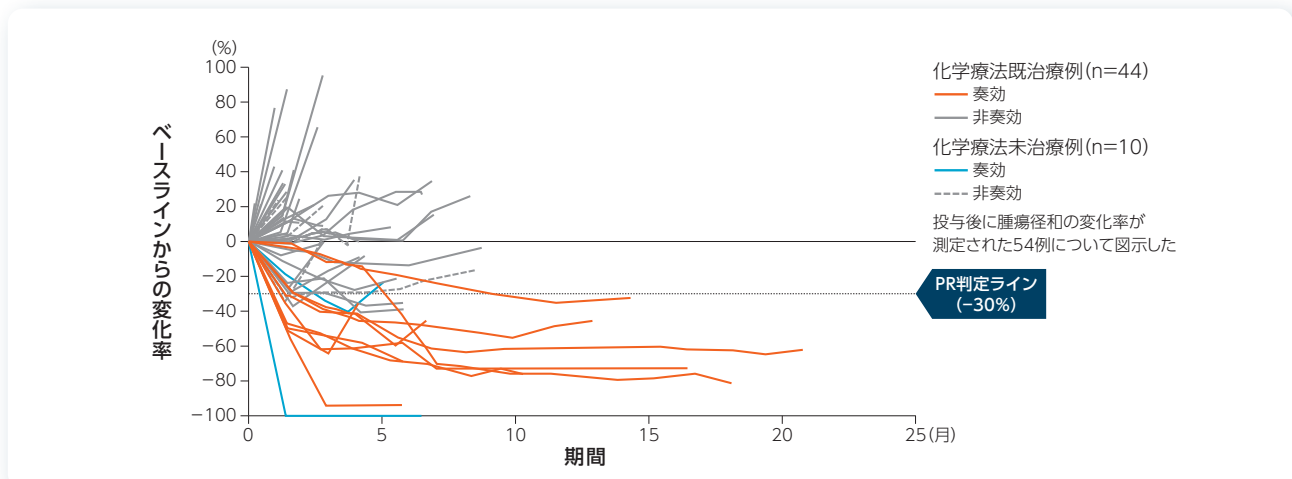
全体集団(副次的評価項目)

化学療法既治療例(副次的評価項目・サブグループ解析)
化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)

● 標的病変の腫瘍径和の最大変化率



● 標的病変の腫瘍径和の変化率の推移



全体集団における無増悪生存期間(PFS)の中央値は3.0ヵ月、 全生存期間(OS)の中央値は16.2ヵ月でした

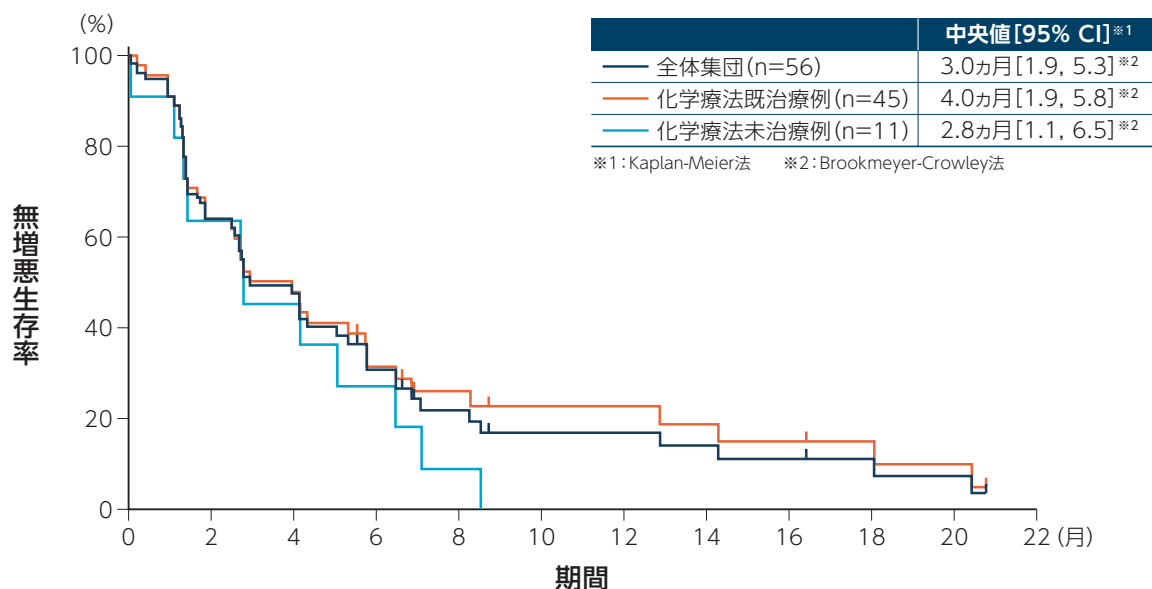
無増悪生存期間(PFS)

[中央判定、RECIST v1.1]

全体集団(副次的評価項目)

化学療法既治療例(副次的評価項目・サブグループ解析)

化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)



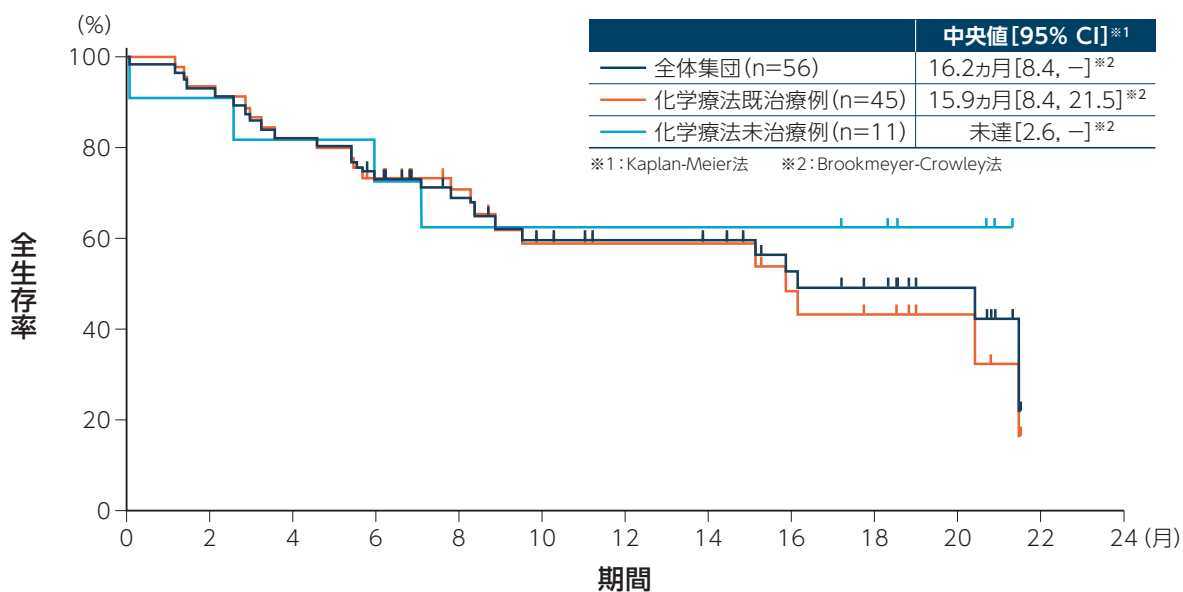
| At risk数 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 |
|----------|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 全体集団 | 56 | 35 | 26 | 15 | 9 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 |
| 化学療法既治療例 | 45 | 28 | 21 | 12 | 8 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 |
| 化学療法未治療例 | 11 | 7 | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

全生存期間(OS)

全体集団(副次的評価項目)

化学療法既治療例(副次的評価項目・サブグループ解析)

化学療法未治療例(探索的評価項目・サブグループ解析)



| At risk数 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 全体集団 | 56 | 52 | 46 | 40 | 31 | 24 | 21 | 20 | 15 | 12 | 7 | 0 | 0 |
| 化学療法既治療例 | 45 | 42 | 37 | 32 | 25 | 18 | 15 | 14 | 9 | 7 | 4 | 0 | 0 |
| 化学療法未治療例 | 11 | 10 | 9 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 3 | 0 | 0 |

副作用は62.5% (35/56例)に認められ、主な副作用(10%以上)は、 甲状腺機能低下症、発疹、そう痒症でした

副作用

| 事象 | 発現例数 (%) (n=56) | |
|-------------|--------------------------|------------|
| | 全Grade | Grade 3-4 |
| 副作用 | 35 (62.5%) | 11 (19.6%) |
| 重篤な副作用 | 9 (16.1%)* ¹ | |
| 休薬に至った副作用 | 15 (26.8%)* ² | |
| 投与中止に至った副作用 | 5 (8.9%)* ³ | |
| 死亡に至った副作用 | 0 | |

CTCAE v4.0

*1: 肺臓炎(2例、3.6%)、腹水、上部消化管出血、肝不全、皮膚潰瘍、急性腎障害、尿管間質性腎炎、注入に伴う反応(各1例、1.8%)

*2: 主な副作用(2例以上に発現)は、肺臓炎(3例、5.4%)

*3: 食欲減退、高クレアチニン血症、下痢、関節炎、急性腎障害、尿管間質性腎炎(各1例、1.8%)

| 主な副作用(5%以上) | 発現例数 (%) (n=56) | |
|-------------|-----------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3-4 |
| 甲状腺機能低下症 | 9 (16.1%) | 0 |
| 発疹 | 9 (16.1%) | 0 |
| そう痒症 | 6 (10.7%) | 0 |
| 下痢 | 5 (8.9%) | 0 |
| AST増加 | 4 (7.1%) | 0 |
| 好中球減少症 | 3 (5.4%) | 2 (3.6%) |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 (5.4%) | 0 |
| 肺臓炎 | 3 (5.4%) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 (5.4%) | 0 |
| ALT増加 | 3 (5.4%) | 0 |

CTCAE v4.0

小野薬品工業：国内第Ⅱ相(NM-K2002)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)

原発不明癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈オブジーボ単独投与〉

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。

オブジーボ®電子添文 2022年10月改訂(第16版)

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

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^{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 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。
(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・再発の悪性胸腺中皮腫)
- 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。[11.1.2参照]
- 2 間質性肺炎患者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(捻唸音)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。[11.1.4参照]
- 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 どうぶつ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 間質性肺炎患者のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎患者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)により妊娠末期における胎・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]
- 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・再発の悪性胸腺中皮腫、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 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン | 接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | 本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 |

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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
 - 11.1.1 間質性肺炎患者 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎患者(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ラ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: Organ System, Frequency, Severity, Symptoms, and Incidence. Rows include Blood/Lymphatic, Heart, Ear/Nose/Throat, Endocrine, Eye, Gastrointestinal, General, Immune, Infection, Metabolic/Nutrition, Bone/Joint, Nervous, Urinary, Respiratory, Skin, Vascular, and Other.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Organ System, Frequency, Severity, Symptoms, and Incidence. Rows include Blood/Lymphatic, Heart, Ear/Nose/Throat, Endocrine, Eye, Gastrointestinal, and Other.

Table with 4 columns: Organ System, Frequency, Symptoms, and Incidence. Rows include General, Immune, Infection, Metabolic/Nutrition, Bone/Joint, Nervous, Urinary, Respiratory, Skin, Vascular, and Other.

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 本剤は日当生理食塩液又は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 希釈後の最終濃度が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。

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腫、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、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。
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注意ください。

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

* 2022年10月改訂

Bristol-Myers Squibb 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

電話 0120-626-190

電話 0120-076-108

電話 0120-093-507

電話 0120-487-200

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