

オプジーボによる プラチナ製剤抵抗性の 再発・転移頭頸部癌に対する治療*

～頭頸部癌診療ガイドライン2022年版の改訂による位置付け～



*オプジーボの効能又は効果：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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

Bristol-Myers Squibb 株式会社

2022年5月発刊の頭頸部癌診療ガイドライン2022年版において、 プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部癌に対する 免疫チェックポイント阻害薬の有用性が記載されました。

CQ11-6

プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して 免疫チェックポイント阻害薬は有用か？

推奨

抗PD-1抗体(ニボルマブなど)単剤による治療が有用である。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

以下を「プラチナ製剤抵抗性」と定義する。

- 再発・転移性の病態に対するプラチナ製剤を含む治療中、または治療後6ヵ月以内の腫瘍増悪
- 局所進行性の病態に対するプラチナ製剤を含む集学的治療中、または治療終了から6ヵ月以内の腫瘍増悪・再発

CheckMate-141試験¹⁾は、プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象として、医師選択治療群(メトトレキサートorドセタキセルorセツキシマブ)に対する、抗PD-1(programmed death)抗体であるニボルマブの有効性の検証を目的としたランダム化比較試験である。本試験の結果、従来用いられていた医師選択治療に対する、ニボルマブの全生存期間における優越性が示されプラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部癌への標準治療として、2017年3月に本邦でも保険適用となった。最新の2年follow-up データ²⁾では、試験全体での全生存期間(ニボルマブ群vs医師選択治療群)が、ITT集団で7.7ヵ月vs5.1ヵ月[ハザード比(hazard ratio: HR)0.68(95%信頼区間: confidence interval: CI 0.54-0.86)]、Asian-subsetでは12.1ヵ月vs6.2ヵ月[HR0.41(95% CI 0.19-0.88)]と、長期成績でもニボルマブの有効性が示されている。

一方、同じ抗PD-1抗体であるペムブロリズマブについても、CheckMate-141の同様の試験デザインで有効性の検証を行ったランダム化比較試験であるKEYNOTE-040試験³⁾が実施された。公表論文においてはペムブロリズマブの有効性が示されたという結論となっている。しかし、主たる解析を行った時点で、全生存期間におけるHRが事前に設定していたboundary(HR 0.80)を下回って[HR 0.82(95% CI 0.67-1.01)]あり、事前規定されていた最終解析ではネガティブな結果であった。これは、公表論文のデータ[HR 0.80(95% CI 0.65-0.98)]が、主たる解析時点で転帰不明であった12名の転帰を確認した後のデータであることが関係しており、その解釈には注意が必要である。

また、プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌における、抗PD-L1(programmed death-ligand¹⁾)抗体であるデュルバルマブと抗細胞障害性Tリンパ球抗原(CTLA)-4抗体であるトレメリムマブ(注:2021年12月の本ガイドライン執筆時点で画削いづれも本邦では保険適用外)の有効性を検証したEAGLE試験⁴⁾では、医師選択治療群(メトトレキサートorドセタキセルorセツキシマブorフルオロピリミジン)に対する、デュルバルマブ単剤療法およびデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の優越性が検証された。その結果、主要評価項目である全生存期間において、デュルバルマブ単剤療法[7.6ヵ月vs8.3ヵ月、HR0.88(95% CI 0.72-1.08)、p=0.20]とデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法[6.5ヵ月vs8.3ヵ月、HR1.04(95% CI 0.85-1.26)、p=0.76]のいずれも医師選択治療群に対する優越性を示すことができなかった。

以上より、プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して用いる免疫チェックポイント阻害薬としては抗PD-1抗体(ニボルマブなど)が推奨される。

参考文献

- 1) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375:1856-67(ランダム)【検】
 - 2) Yen CJ, Kiyota N, Hanai N, et al. Two-year follow-up of a randomized phase III clinical trial of nivolumab vs. the investigator's choice of therapy in the Asian population for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141). *Head Neck*. 2020; 42: 2852-62(ランダム)【検】
 - 3) Cohen EEW, Soulières D, Tournearu CL, et al.: KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 393: 156-67.(ランダム)【検】
 - 4) Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol*. 2020; 31: 942-50.(ランダム)【検】
- [COI] 1)、2)：本試験は Bristol-Myers Squibb の支援を受けて実施された

日本頭頸部癌学会 編：頭頸部癌診療ガイドライン2022年版, p.198-199, 金原出版, 2022.

推奨決定のためのアウトカムに対するエビデンスの確実性(エビデンスレベル)

- A(強)……………効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
- B(中)……………効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
- C(弱)……………効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
- D(非常に弱い)…効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

日本頭頸部癌学会 編：頭頸部癌診療ガイドライン2022年版, p.4, 金原出版, 2022.

頭頸部癌診療ガイドライン2022年版では、
「プラチナ製剤抵抗性」と「プラチナ製剤感受性」の定義が
記載されています。

CQ11-6 プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して
免疫チェックポイント阻害薬は有用か？

以下を「プラチナ製剤抵抗性」と定義する。

- 再発・転移性の病態に対するプラチナ製剤を含む治療中、または治療後6ヵ月以内の腫瘍増悪
- 局所進行性の病態に対するプラチナ製剤を含む集学的治療中、または治療終了から6ヵ月以内の腫瘍増悪・再発

CQ11-5 プラチナ製剤感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する
初回治療として、免疫チェックポイント阻害薬による治療は推奨
されるか？

以下を「プラチナ製剤感受性」と定義する。

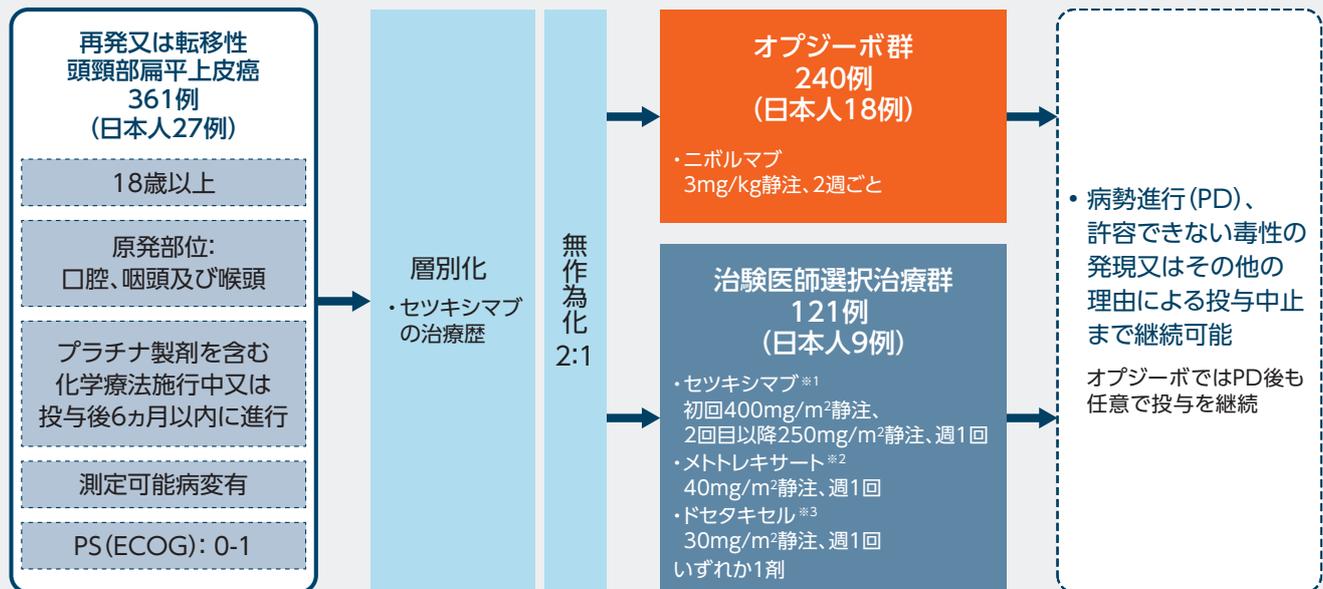
- 再発・転移性の病態に対するプラチナ製剤を含む治療歴がない
- 局所進行性の病態に対するプラチナ製剤を含む集学的治療終了から6ヵ月以降の腫瘍増悪・再発

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はDIページをご参照ください。

本試験におけるオブ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。

CheckMate 141試験は、プラチナ製剤を含む化学療法終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験です。

試験デザイン¹⁾



【除外基準】

- ・活動性の脳転移又は髄膜転移を有する患者
- ・上咽頭癌、原発不明の扁平上皮癌、唾液腺癌

国際共同第Ⅲ相 (CheckMate 141) 試験概要

- 【目的】** プラチナ製剤を含む化学療法終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌を対象にオブジーボ群の試験医師選択治療 (IC) 群に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。[優越性試験]
- 【対象】** プラチナ製剤を含む化学療法終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌患者361例 [オブジーボ群: 240例、IC群: 121例]
- 【投与方法】** オブジーボ群: オブジーボ 3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注し、2週を1サイクルとした。
IC群: 次のいずれか1剤を投与する。①セツキシマブ^{*1} 初回に400mg/m²静脈内投与した後、250mg/m²を週1回静脈内投与した。②メトトレキサート^{*2} 40mg/m²を週1回静脈内投与した (忍容性が認められた場合は60mg/m²まで増量可能とした)。③ドセタキセル^{*3} 30mg/m²を週1回静脈内投与した (忍容性が認められた場合は40mg/m²まで増量可能とした)。
- 【評価項目】** **【有効性】** 主要評価項目: 全生存期間 (OS)
副次的評価項目: 無増悪生存期間 (PFS)^{*4}、奏効率 (ORR)^{*4}
探索的評価項目: 奏効に至るまでの期間 (TTR)^{*4}、PD-L1と有効性の関連性等
その他の評価項目: 健康関連QOL
- 【安全性】** 死亡、重篤な有害事象、有害事象等
- 【解析計画】** **【有効性】** 主要評価項目: 全生存期間 (OS)は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて投与群間を比較した。なお、中間解析では、有意水準 (両側)を0.0227として優越性を検証した。また、ハザード比とその両側97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OSのイベント発生までの分布は、全生存率 (1年生存率、2年生存率含む)とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。また、OSの中間解析は、少なくとも195件 (70%)のOSイベントが観測された後に実施した。

- *1: 本邦におけるセツキシマブの用法及び用量に関連する使用上の注意 (一部抜粋)は、「(頭頸部癌)7.7本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」である。
- *2: 本邦におけるメトトレキサート通常療法による効能又は効果は、「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解: 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)」、用法及び用量 (一部抜粋)は、「(急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病)メトトレキサートとして、通常、成人5~10mgを1日量として、1週間に3~6回注射する。」もしくは、「(絨毛性疾患)1フルを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10~30mgを注射する。」である。
- *3: 本邦におけるドセタキセルの用法及び用量は、「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m²とする。」である。
- *4: [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]

1) 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相 (CheckMate141) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

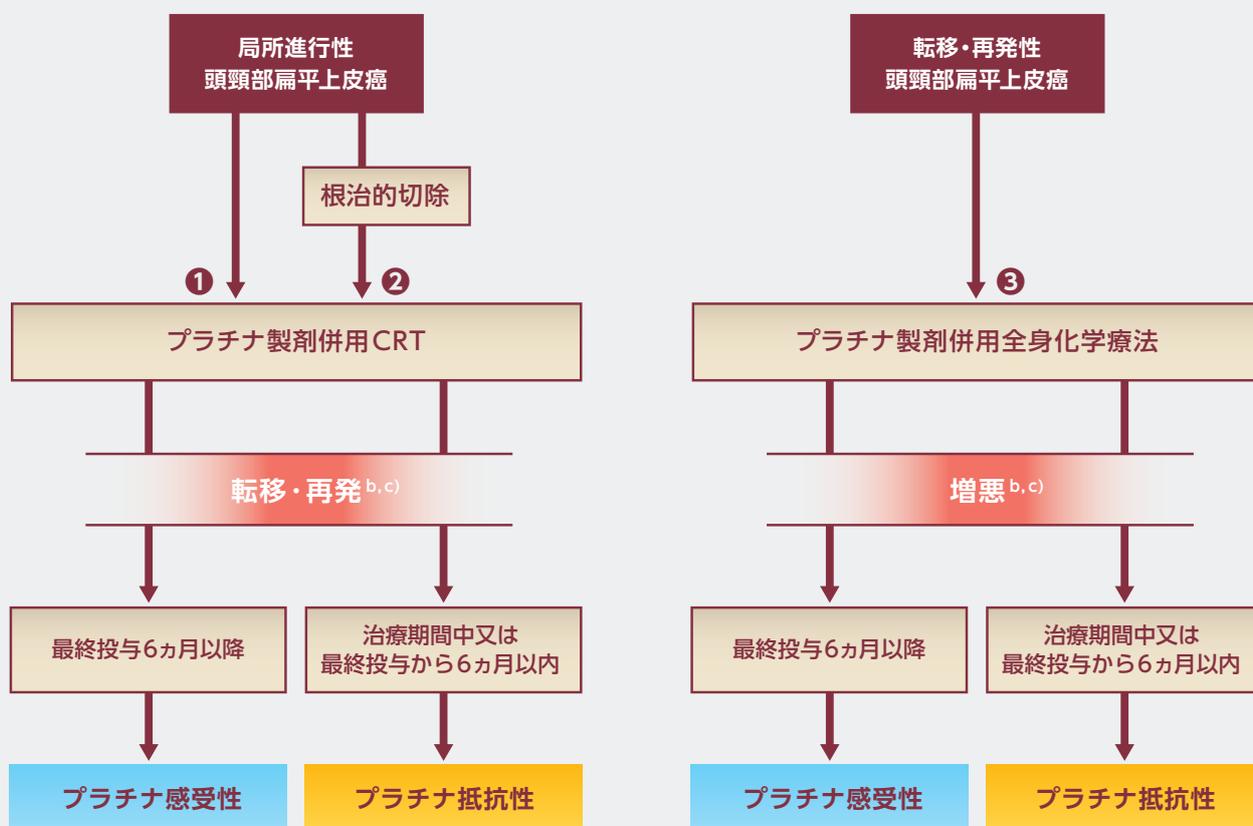
オブジーボの「4. 効能又は効果」(一部抜粋)
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

オブジーボの「5. 効能又は効果に関連する注意」(一部抜粋)
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)5.8 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。

CheckMate 141試験の適格基準におけるプラチナ抵抗性¹⁾

CheckMate141試験におけるプラチナ抵抗性は、プラチナ製剤投与後6ヵ月以内に病勢進行又は再発^{a)}がみられた患者で、プラチナ製剤使用時期は、以下の①～③のいずれかが該当します。

① 原発巣治療 (CRTを含む) ② 術後補助化学療法 (術後 CRT を含む) ③ 再発又は遠隔転移に対する全身化学療法



a) : 別の部位で転移が認められた場合も含む

b) : プラチナ製剤併用療法施行中に進行し、根治治療不能と判断された再発

c) : プラチナ製剤併用療法施行後に進行し、根治治療不能と判断

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (CheckMate 141) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料より作成

1) : 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (CheckMate 141) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

CheckMate 141 試験では、全生存期間 (OS) についてオプジーボ群の 治験医師選択治療群に対する優越性が統計学的に検証されました。

($p=0.0101$ 両側：有意水準 0.0227、層別 log-rank 検定^{※1})

また、本試験では2年フォローアップ解析データが報告されています。

全生存期間 (OS) [主要評価項目]^{1,2)}

主要解析 (データカットオフ: 2015年12月)

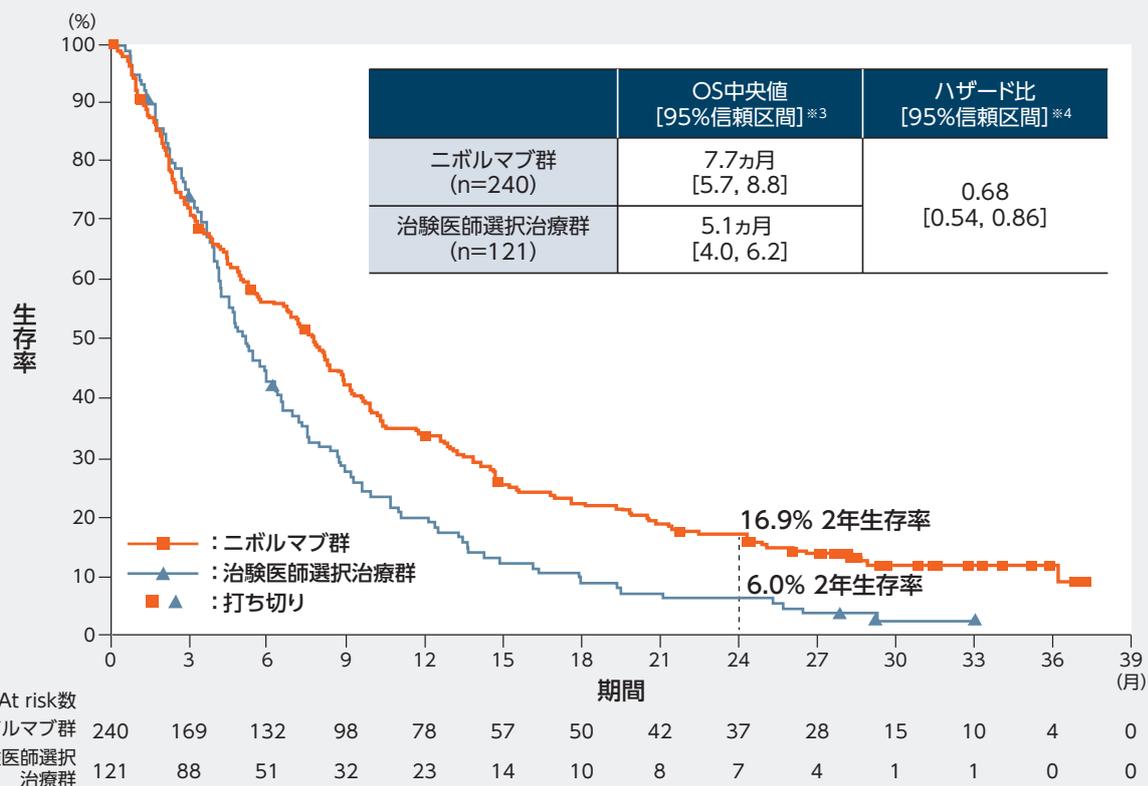
主要解析時点における全生存期間 (OS) について、オプジーボ群の治験医師選択治療群に対する優越性が統計学的に検証されました ($p=0.0101$ 両側: 有意水準 0.0227、層別 log-rank 検定^{※1})。OS 中央値はオプジーボ群で 7.49 ヵ月 (95% 信頼区間 [5.49, 9.10]^{※2})、治験医師選択治療群で 5.06 ヵ月 (95% 信頼区間 [4.04, 6.05]^{※2}) であり、オプジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は 0.70 (97.73% 信頼区間 [0.51, 0.96]^{※3}) でした。また、1 年生存率はオプジーボ群 36.0% (95% 信頼区間 28.5, 43.4]^{※2})、治験医師選択治療群 16.6% (95% 信頼区間 [8.6, 26.8]^{※2}) でした。

全生存期間 (OS) [主要評価項目]³⁾

2年フォローアップ (データカットオフ: 2017年9月)*

*観察期間2年: 最小追跡期間24.2ヵ月

2年フォローアップ時点におけるOS中央値は、オプジーボ群7.7ヵ月 (95% 信頼区間 [5.7, 8.8]^{※2})、治験医師選択治療群5.1ヵ月 (95% 信頼区間 [4.0, 6.2]^{※2}) であり、オプジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は 0.68 [95% 信頼区間: 0.54, 0.86]^{※4}) でした。また、2 年生存率はオプジーボ群 16.9% (95% 信頼区間 [12.4, 22.0]^{※2})、治験医師選択治療群 6.0% (95% 信頼区間 [2.7, 11.3]^{※2}) でした。



Copyright (2018), with permission from Elsevier.
Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業からの資金提供をうけて実施され、同社及びBristol-Myers Squibbより助成金などを受領している者が含まれ、著者のうち3名はBristol-Myers Squibbの社員である。

※1：セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした

※2：Kaplan-Meier法

※3：投与群を単一の共変量とし、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※4：Cox比例ハザードモデル

1) 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相 (CheckMate 141) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

2) Ferris RL, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1856-1867.

[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの資金提供、及び小野薬品工業からの支援をうけて実施された。

3) Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業からの資金提供をうけて実施され、同社及びBristol-Myers Squibbより助成金などを受領している者が含まれ、著者のうち3名はBristol-Myers Squibbの社員である。

CheckMate 141試験の安全性情報については、 2年フォローアップデータが報告されています^{1,2)}。

主要解析(データカットオフ: 2015年12月)

2年フォローアップ(データカットオフ: 2017年9月)*

*観察期間2年: 最小追跡期間24.2ヵ月

主要解析時点における安全性¹⁾

- 臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で58.9% (139/236例)、治験医師選択治療群で77.5% (86/111例)に認められました。主な副作用(5%以上)は、オプジーボ群では、疲労14.0% (33例)、悪心8.5% (20例)、発疹7.6% (18例)、そう痒症及び食欲減退各7.2% (17例)、下痢6.8% (16例)、貧血5.1% (12例)でした。治験医師選択治療群では、悪心20.7% (23例)、疲労17.1% (19例)、貧血16.2% (18例)、無力症14.4% (16例)、下痢13.5% (15例)、粘膜の炎症及び脱毛症各12.6% (14例)、口内炎及び皮膚乾燥各9.0% (10例)、好中球減少症8.1% (9例)、嘔吐及び食欲減退各7.2% (8例)、末梢性ニューロパチー6.3% (7例)、体重減少5.4% (6例)でした。
- 重篤な副作用はオプジーボ群6.8% (16例)、治験医師選択治療群15.3% (17例)に認められ、主なもの(2例以上)はオプジーボ群では、肺臓炎0.8% (2例)、治験医師選択治療群では、発熱、倦怠感及び貧血各1.8% (2例)でした。
- 投与中止に至った副作用は、オプジーボ群3.8% (9例)、治験医師選択治療群9.9% (11例)に認められ、オプジーボ群では、肺臓炎0.8% (2例)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、下痢、高カルシウム血症、皮膚腫瘍、下垂体炎、続発性甲状腺機能低下症及びアレルギー性肉芽腫性血管炎各0.4% (1例)、治験医師選択治療群では、注入に伴う反応、肝酵素上昇、発疹、貧血、倦怠感、肺臓炎、胸痛、肺毒性、肺炎、肺感染、爪甲離床症、爪甲脱落症、皮膚障害、白血球減少症及び好中球減少症各0.9% (1例)でした。
- 死亡に至った副作用は、オプジーボ群では高カルシウム血症(最終投与後30日まで)及び肺臓炎(最終投与後31日以降100日まで)が各0.4% (1例)に認められ、治験医師選択治療群では認められませんでした。(承認時)

2年フォローアップ時点における安全性²⁾

- 副作用(臨床検査値異常を含む)は、オプジーボ群61.9% (146/236例)、治験医師選択治療群79.3% (88/111例)に認められました。主な副作用(15%以上)は、オプジーボ群では疲労15.7% (37例)、治験医師選択治療群では、悪心20.7% (23例)、疲労18.0% (20例)、貧血17.1% (19例)、無力症15.3% (17例)でした。
- Grade 3-4の副作用の発現率は、オプジーボ群15.3%、治験医師選択治療群36.9%でした。多くのGrade 3-4の副作用は治療開始から6ヵ月以内に発現し、オプジーボ群における期間別発現頻度は、最初の6ヵ月で19.5%、6~12ヵ月で2.5%、12ヵ月以降1.7%でした。
- 重篤な副作用は、オプジーボ群7.2%、治験医師選択治療群15.3%に認められました。
- 中止に至った副作用の発現率は、オプジーボ群4.2%、治験医師選択治療群9.0%でした。1~2年の間にオプジーボ群の4例で、中止に至った副作用(腎炎、肺臓炎、体重減少を伴うリパーゼ上昇各1例、及び他の1例でコントロール不能な糖尿病、慢性心不全及び疲労の3事象)が認められました。
- 死亡に至った副作用は、オプジーボ群2例(肺臓炎及び高カルシウム血症各1例)、治験医師選択治療群1例(肺感染症)^{*}でした。

※: 主要解析の後、因果関係なしとされている¹⁾。重篤な副作用の事象名、例数については文献中に記載なし。

1) 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相(CheckMate141)試験成績(社内資料)承認時評価資料

2) Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51.

[利益相反] 本試験は、小野薬品工業からの資金提供を受けて実施され、同社及び Bristol-Myers Squibbより助成金などを受領している者が含まれ、
著者のうち3名は Bristol-Myers Squibbの社員である。

オプジーボの「4. 効能又は効果」(一部抜粋)
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

オプジーボの「5. 効能又は効果に関連する注意」(一部抜粋)
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌) 5.8 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。

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。
- 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
 - 15 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
 - 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
 - 17 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]
(食道癌における術後補助療法)
 - 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
 - 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]
(原発不明癌)
 - 21 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
 - 22 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
 - 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
 - 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
 - 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通)

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

8. 重要な基本的注意 (効能共通)

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、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]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(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

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
9. 1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
9. 1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]
9. 4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
9. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胎・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 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(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ベパシズマブ(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。[8.9参照]
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 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、0.4%)、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 膵炎(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。

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、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
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、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、涙液増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、菌肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、菌周炎、菌肉炎、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	
精神・神経系障害			不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害			頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、さび瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	尋麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白斑、酒さ	酒さ
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、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、組織球形壊死性リンパ節炎	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球形壊死性リンパ節炎

11.2.2 併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.5%)、貧血(15.2%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、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	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	抗甲状腺抗体陽性
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上強膜炎、涙液増加、フォークト・小柳・原田症候群	
胃腸障害	悪心(27.4%)、下痢(26.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、菌肉出血、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	胃潰瘍

全身障害	疲労(21.8%)、発熱、無力感、倦怠感	浮腫、粘膜炎の炎症、寒寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、菌肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、菌周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癰、外耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.9%)、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	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、高アマラーゼ血症	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	高マグネシウム血症、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、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、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントタンパク質増加、口腔咽頭痛	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.1%)、そう痒症(17.1%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さび瘡様皮膚炎、尋麻疹、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	酒さ
血管障害			高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他			体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛

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。
- 1.2 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。
- 1.2 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臓癌、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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)〉
- 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)〉
 - 2 国内での治癒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

- 〈オプジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]
〈オプジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]
〈オプジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]
〈オプジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

●その他、詳細は製品添付文書をご参照ください。

●製品添付文書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

電話 0120-626-190
電話 0120-076-108

*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7月改訂

電話 0120-093-507
電話 0120-467-200

