



OPDIVO® + **YERVOY**®
(nivolumab) (ipilimumab)

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品



5年 Follow-up

Check Mate 227

オプジーボ+ヤーボイ併用療法 / オプジーボ+化学療法併用療法

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



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

ヤーボイ® 点滴静注液
20mg, 50mg

イピリムマブ(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



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

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 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、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。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

小野薬品工業株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社



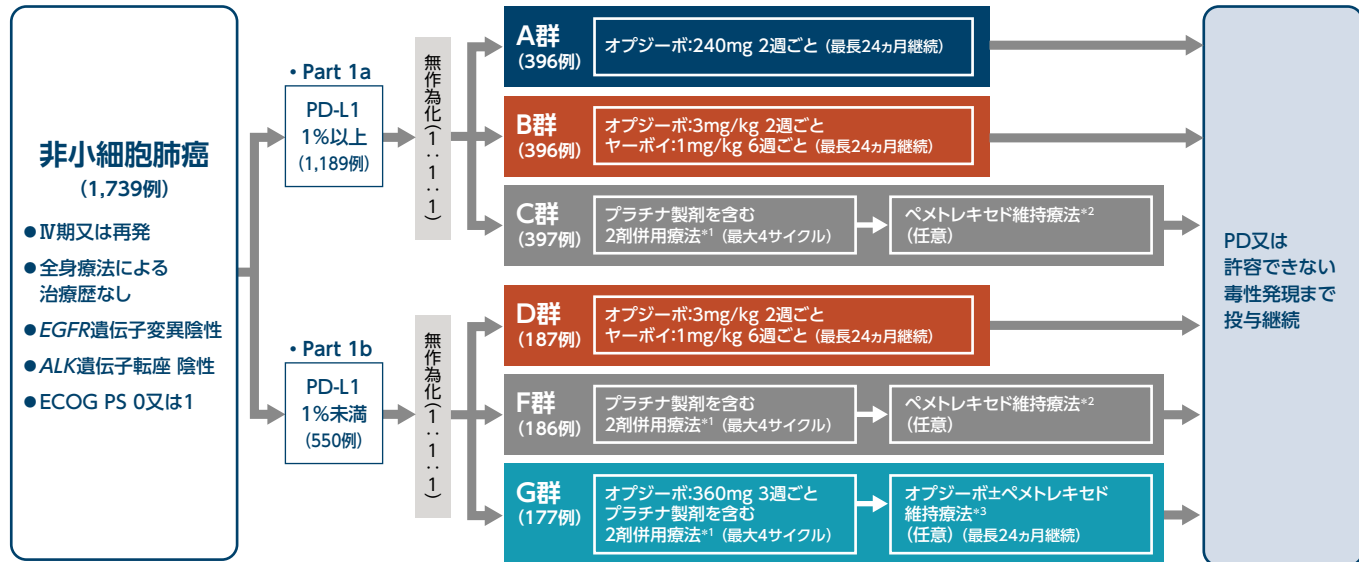
【警告・禁忌を含む注意事項等情報】等はDIページをご参照ください。

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

CheckMate 227 試験: 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227)

試験概要

本試験におけるオプジーボ+ヤーボイ群の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



本邦における承認外の用法及び用量であるため、オプジーボ群(A群:396例)の解析結果は省略

層別因子: 組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)

- *1: 扁平上皮癌・ゲムシタピン(1,000mg/m²又は1,250mg/m², day 1及びday 8)*4+シスプラチン(75mg/m², day 1)又はゲムシタピン(1,000mg/m², day 1及びday 8)*4+カルボプラチン(AUC 5, day 1)*5、又は各国の添付文書に準じる
非扁平上皮癌・ペムトレキセド(500mg/m², day 1)+シスプラチン(75mg/m², day 1)又はペムトレキセド(500mg/m², day 1)+カルボプラチン(AUC 5又は6, day 1)*5、又は各国の添付文書に準じる
- *2: ペムトレキセド(500mg/m²)3週ごと
- *3: オプジーボ(360mg, day 1)+ペムトレキセド(500mg/m², day 1)3週ごと
- *4: 本邦におけるゲムシタピンの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタピンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
- *5: 本邦におけるカルボプラチンの用法及び用量(一部抜粋)は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

目的	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象として、オプジーボとヤーボイ併用療法の有効性及び安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。また、オプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法との併用療法の有効性及び安全性を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較検討する。
試験デザイン	国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験
対象	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,739例(日本人206例)
評価項目	<p>主要評価項目: 全生存期間(OS) [Part 1aのPD-L1≥1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較]</p> <p>副次的評価項目: OS [Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]、無増悪生存期間(PFS) [RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下での独立中央判定(BICR判定)、主要定義] [Part 1bのPD-L1<1%の症例におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)の比較]</p> <p>探索的評価項目: PFS [RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定、主要定義] [Part 1aのPD-L1≥1%の症例におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較]等</p> <p>安全性: 有害事象(免疫介在性有害事象を含む)、臨床検査、免疫原性等</p>
解析計画	<p>主要評価項目: [Part 1aにおけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)のOSの比較]OSイベントが388件発生した時点で中間解析を計画した。中間解析及び最終解析の有意水準は、解析時点の実際のOSイベント数に基づいて、O'Brien-Fleming型のLan-DeMets法によるα消費関数を用いて決定した。最終解析における有意水準を0.0228とし、組織型を層別因子とした両側層別log-rank検定を用いて2群間を比較した。投与群間のハザード比(HR)とその両側97.72%信頼区間(CI)は、投与群を共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。また、Kaplan-Meier曲線を示し、Kaplan-Meier法を用いてOS中央値及びその95%CI、並びに6、12、18、24、36、48、60ヵ月時のOS率及びそれらの95%CIを投与群別に推定した。</p> <p>副次的評価項目: [階層的検定] Part 1 (Part 1a及びPart 1b)全体のα(第1種過誤率)を両側0.05とし、2つの主要有効性評価項目の間でαを分割した[規定の中間解析の奏効率(ORR)にα=0.0001、PD-L1≥1%の被験者におけるOSにα=0.0249、TMB≥10mut/Mbの被験者におけるPFSにα=0.025]。副次的評価項目の解析は、第1種過誤率を保持するために階層的検定手順を用いた。主要評価項目の解析ではPD-L1≥1%の被験者におけるオプジーボ+ヤーボイ群(B群)と化学療法群(C群)の比較、PD-L1<1%の被験者におけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のPFSの比較、PD-L1<1%の被験者を対象とした、オプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOSの比較、PD-L1≥50%の被験者を対象とした、オプジーボ群(A群)と化学療法群(C群)のOSの比較、Part 1bにおけるオプジーボ+化学療法群(G群)と化学療法群(F群)のOS及びPFSの比較について、主要評価項目と同様の解析を実施した。</p> <p>探索的評価項目: Part 1aにおけるBICRによるPFSのHR [オプジーボ+ヤーボイ群(B群) vs 化学療法群(C群)]及びその両側97.5%CIは、投与群を単一の共変量とし、組織型を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFS曲線、PFSの中央値及びその95%CI、並びに6、12、18、24、36、48、60ヵ月時のPFS率及びその95%CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。</p> <p>Part 1において、BICRによるORRは投与群ごとに推定し、その正確な両側95%CIをClopper-Pearson法を用いて算出した。2投与群間のORRにおける重みを考慮しない差とその両側95%CIをNewcombe法を用いて算出した。BICRによる最良総合効果(BOR)は各投与群について効果の分類ごとに要約した。部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)が認められた被験者における奏効に至るまでの期間(TTR)の要約統計量を各投与群について示した。各投与群でPR又はCRが認められた被験者における奏効期間(DOR)をKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値と両側95%CIを算出した。</p> <p>サブグループ解析: Part 1a及びPart 1bにおいて、事前に規定された日本人部分集団を対象としたOS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTRのサブグループ解析を行った。また、Part 1a(B群 vs C群)及びPart 1b(D群 vs F群)において、事前に規定された部分解析集団(年齢、性別、人種、地域、ECOG PS、喫煙歴、組織型、治療責任医師選択による化学療法、TMB、PD-L1発現率、肝転移、骨転移、中枢神経系転移など)に対するOS、PFS、ORRのサブグループ解析を行った。</p> <p>追加解析: 記述的解析として、最終解析時にPart 1bのオプジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)の有効性評価項目(OS、PFS、ORR、BOR、DOR、TTR)の比較を行った。解析手法はOS、PFSについてはPart 1aのPFSに準じ、ORR、BOR、DOR、TTRについてはPart 1aに準じた。また、日本人部分集団を対象としてオプジーボ+ヤーボイ群(D群)と化学療法群(F群)を比較するサブグループ解析を行った。さらに、Part 1bのG群 vs F群に準じてD群 vs F群に関して部分解析集団に対するOSのサブグループ解析を行った。追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けた。</p> <p>安全性: 有害事象(免疫介在性有害事象を含む)発現率を解析した。</p>

1) 小野薬品工業/プリストル・マイヤーズ スクイブ: 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料
 2) Paz-Ares LG, et al. J Thorac Oncol. 2022; 17: 289-308.
 [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。
 3) Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12: 101200/JCO.22.01503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.より作成
 [利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

患者背景

		PD-L1 \geq 1%(Part 1a)			PD-L1<1%(Part 1b)		
		オプジーボ+ ヤーボイ群 (B群) (396例)	オプジーボ群 (A群) (396例)	化学療法群 (C群) (397例)	オプジーボ+ ヤーボイ群 (D群) (187例)	オプジーボ+ 化学療法群 (G群) (177例)	化学療法群 (F群) (186例)
年齢	中央値、歳	64.0	64.0	64.0	63.0	64.0	64.0
	65歳未満	50.3(199)	53.0(210)	52.1(207)	57.2(107)	51.4(91)	52.7(98)
	65歳以上	49.7(197)	47.0(186)	47.9(190)	42.8(80)	48.6(86)	47.3(88)
性別	男性	64.4(255)	68.7(272)	65.5(260)	73.8(138)	73.4(130)	67.2(125)
	女性	35.6(141)	31.3(124)	34.5(137)	26.2(49)	26.6(47)	32.8(61)
人種	白人	75.5(299)	80.1(317)	76.8(305)	76.5(143)	76.8(136)	71.5(133)
	アジア人	21.2(84)	16.9(67)	20.7(82)	21.9(41)	21.5(38)	24.2(45)
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	1.0(4)	1.5(6)	1.3(5)	0	1.1(2)	1.1(2)
	その他	2.3(9)	1.5(6)	1.3(5)	1.6(3)	0.6(1)	3.2(6)
ECOG PS	0	34.1(135)	35.9(142)	33.8(134)	36.9(69)	33.3(59)	30.6(57)
	1	65.7(260)	63.6(252)	65.2(259)	62.6(117)	65.5(116)	68.3(127)
	2以上	0.3(1)	0	0.8(3)	0.5(1)	0.6(1)	0.5(1)
	不明	0	0.5(2)	0.3(1)	0	0.6(1)	0.5(1)
喫煙歴	なし	14.1(56)	12.6(50)	12.8(51)	12.3(23)	15.3(27)	14.5(27)
	あり(現在/過去)	84.3(334)	86.4(342)	85.6(340)	87.2(163)	83.1(147)	85.5(159)
	不明	1.5(6)	1.0(4)	1.5(6)	0.5(1)	1.7(3)	0
組織型	腺癌	67.4(267)	67.4(267)	67.8(269)	70.6(132)	71.8(127)	72.6(135)
	大細胞癌	1.5(6)	1.3(5)	1.0(4)	1.6(3)	1.7(3)	1.1(2)
	扁平上皮癌	29.5(117)	29.5(117)	29.2(116)	24.6(46)	23.7(42)	24.7(46)
	その他/不明	1.5(6)	1.8(7)	2.0(8)	3.2(6)	2.8(5)	1.6(3)
転移	肝	17.9(71)	23.2(92)	21.4(85)	27.3(51)	22.0(39)	24.2(45)
	脳	10.4(41)	10.6(42)	10.1(40)	12.3(23)	9.0(16)	5.9(11)
PD-L1 発現率	\geq 50%	51.8(205)	54.0(214)	48.4(192)	0	0	0
	1-49%	48.2(191)	46.0(182)	51.6(205)	0	0.6(1)*	0
	\geq 1%	100.0(396)	100.0(396)	100.0(397)	0	0.6(1)*	0
	<1%	0	0	0	100.0(187)	99.4(176)	100.0(186)

% (例数)

※: PD-L1=3%の1例がG群に組み入れられました

1)小野薬品工業/ Bristol-Myers Squibb: 国際共同第III相 (ONO-4538-27/CA209227) 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)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋) (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]

6. 用法及び用量 (一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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。

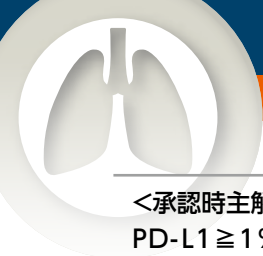
7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋) (効能共通)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 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。

7.4 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]



<承認時主解析: OS (PD-L1 ≥ 1%) [主要評価項目]>

PD-L1 ≥ 1%におけるOSについて、オプジーボ+ヤーボイ群の化学療法群に対する優越性が検証されました (OS中央値: オプジーボ+ヤーボイ群 17.08ヵ月 [95%CI: 14.95, 20.07]^{*1}、化学療法群 14.88ヵ月 [95%CI: 12.71, 16.72]^{*1}、HR 0.79 [97.72%CI: 0.65, 0.96]^{*2}、p=0.0066 [有意水準0.0228]、層別log-rank検定^{*3})¹⁾

データカットオフ: 2019年7月2日

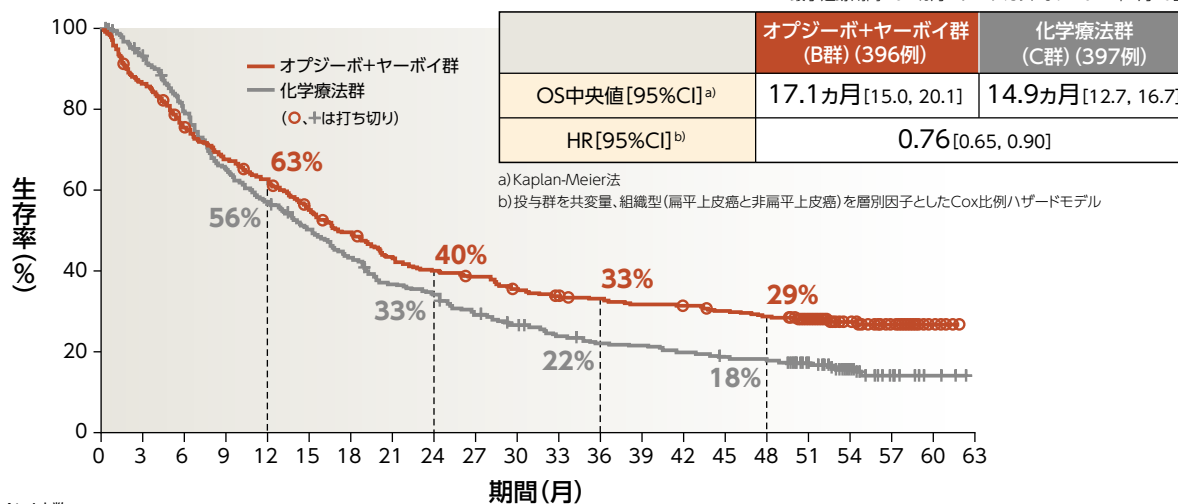
*1: Kaplan-Meier法 *2: 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル *3: 組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子とした
1) 小野薬品工業/ブリistol・マイヤーズ スクイブ: 国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-27/CA209227) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

OS (PD-L1 ≥ 1%) [主要評価項目]

4年Follow-up

PD-L1 ≥ 1%の4年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群29%、化学療法群18%でした²⁾。

承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました
最小追跡期間: 49.4ヵ月 データカットオフ: 2021年2月18日



At risk数	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	132	124	121	116	114	108	103	84	58	23	5	0
オプジーボ+ヤーボイ群 (B群)	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	132	124	121	116	114	108	103	84	58	23	5	0
化学療法群 (C群)	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	98	87	80	78	72	66	63	46	24	7	3	0

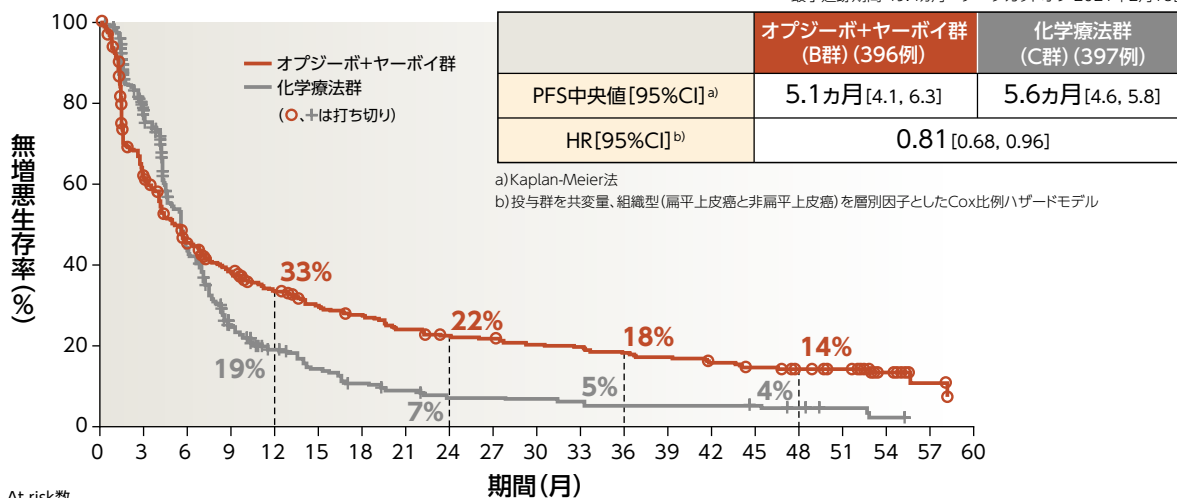
Reprinted from J Thorac Oncol. 17(2), Paz-Ares LG, et al., First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial, 289-308, ©2022 with permission from Elsevier.
2) Paz-Ares LG, et al.: J Thorac Oncol. 2022; 17: 289-308. [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。

PFS (PD-L1 ≥ 1%) [BICR、主要定義] [探索的評価項目]

4年Follow-up

PD-L1 ≥ 1%の4年PFS率は、オプジーボ+ヤーボイ群14%、化学療法群4%でした²⁾。

承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しました
最小追跡期間: 49.4ヵ月 データカットオフ: 2021年2月18日



At risk数	396	221	158	130	108	92	84	74	65	63	57	55	51	48	43	37	33	26	14	4	0
オプジーボ+ヤーボイ群 (B群)	396	221	158	130	108	92	84	74	65	63	57	55	51	48	43	37	33	26	14	4	0
化学療法群 (C群)	397	253	130	64	45	32	23	17	13	13	12	11	9	9	9	8	6	4	2	0	0

Reprinted from J Thorac Oncol. 17(2), Paz-Ares LG, et al., First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial, 289-308, ©2022 with permission from Elsevier.
2) Paz-Ares LG, et al.: J Thorac Oncol. 2022; 17: 289-308. [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。

6. 用法及び用量 (一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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。

OS (PD-L1 \geq 1%) [主要評価項目]
OS (PD-L1 \geq 50%、1-49%) [主要評価項目・サブグループ解析]

5年Follow-up

PD-L1 \geq 1%の5年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群24%、化学療法群14%でした。

承認の範囲内の症例群のみ表記しました
最小追跡期間:61.3ヵ月 データカットオフ:2022年2月15日

		OS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年OS率 ^{a)}	4年OS率 ^{a)}	5年OS率 ^{a)}
PD-L1 \geq 1%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (396例)	17.1ヵ月 [15.0, 20.2]	0.77 [0.66, 0.91]	33%	28%	24%
	化学療法群 (C群) (397例)	14.9ヵ月 [12.7, 16.7]		22%	18%	14%

		OS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年OS率 ^{a)}	4年OS率 ^{a)}	5年OS率 ^{a)}
PD-L1 \geq 50%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (205例)	20.6ヵ月 [15.6, 30.1]	0.69 [0.54, 0.86]	43%	37%	32%
	化学療法群 (C群) (192例)	14.0ヵ月 [10.0, 18.6]		26%	20%	17%

		OS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年OS率 ^{a)}	4年OS率 ^{a)}	5年OS率 ^{a)}
PD-L1 1-49%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (191例)	15.5ヵ月 [12.2, 18.7]	0.90 [0.72, 1.12]	22%	19%	16%
	化学療法群 (C群) (205例)	15.1ヵ月 [13.3, 17.5]		19%	16%	12%

a) Kaplan-Meier法
b) 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12: 101200/JCO.22.01503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print. より作成
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

PFS (PD-L1 \geq 1%) (BICR、主要定義) [探索的評価項目]
PFS (PD-L1 \geq 50%、1-49%) (BICR、主要定義) [探索的評価項目・サブグループ解析]

5年Follow-up

PD-L1 \geq 1%の5年PFS率は、オプジーボ+ヤーボイ群12%、化学療法群2%でした。

承認の範囲内の症例群のみ表記しました
最小追跡期間:61.3ヵ月 データカットオフ:2022年2月15日

		PFS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年PFS率 ^{a)}	4年PFS率 ^{a)}	5年PFS率 ^{a)}
PD-L1 \geq 1%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (396例)	5.1ヵ月 [4.1, 6.3]	0.79 [0.67, 0.94]	19%	14%	12%
	化学療法群 (C群) (397例)	5.6ヵ月 [4.6, 5.8]		5%	4%	2%

		PFS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年PFS率 ^{a)}	4年PFS率 ^{a)}	5年PFS率 ^{a)}
PD-L1 \geq 50%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (205例)	6.7ヵ月 [4.4, 11.0]	0.61 [0.48, 0.77]	25%	20%	18%
	化学療法群 (C群) (192例)	5.6ヵ月 [4.6, 6.6]		3%	2%	1%

		PFS中央値 [95%CI] ^{a)}	HR [95%CI] ^{b)}	3年PFS率 ^{a)}	4年PFS率 ^{a)}	5年PFS率 ^{a)}
PD-L1 1-49%	オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (191例)	4.1ヵ月 [3.1, 5.5]	1.08 [0.86, 1.36]	11%	8%	6%
	化学療法群 (C群) (205例)	5.5ヵ月 [4.4, 5.8]		7%	6%	3%

a) Kaplan-Meier法
b) 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12: 101200/JCO.22.01503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print. より作成
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

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。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 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。

7.4 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]

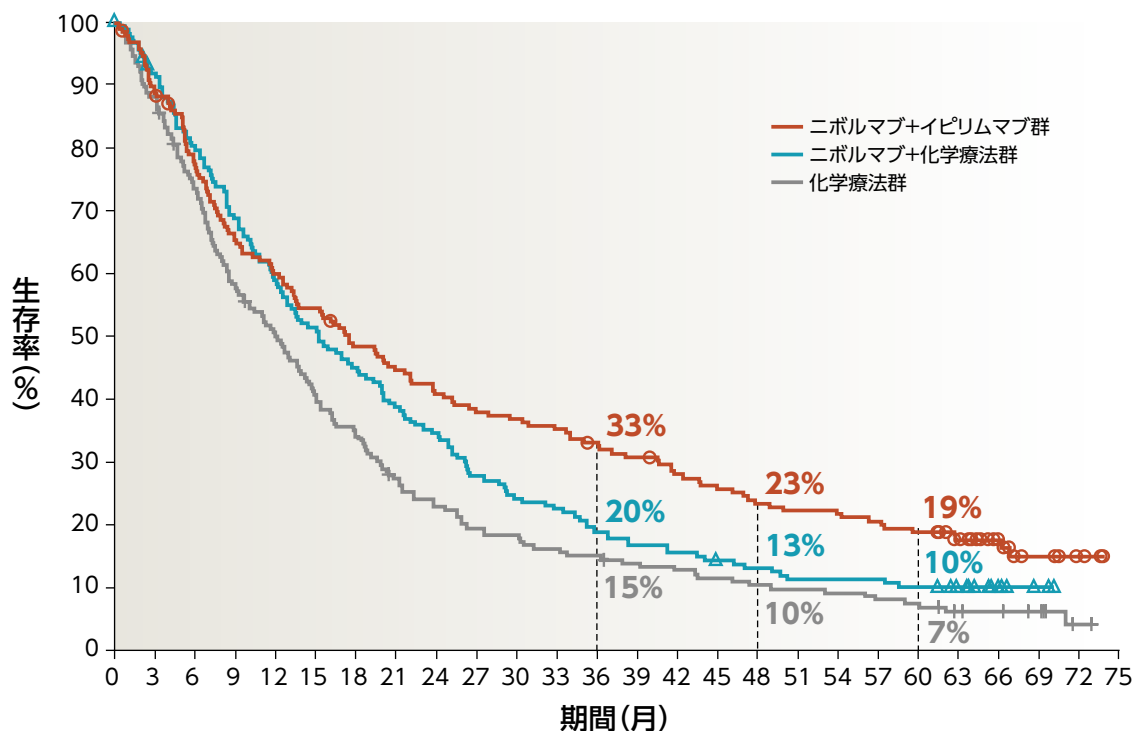


OS (PD-L1 <1%) [副次的評価項目] (追加解析)

5年Follow-up

PD-L1 <1%の5年OS率は、
オプジーボ+ヤーボイ群19%、オプジーボ+化学療法群10%、化学療法群7%でした。

(オプジーボの一般名: ニボルマブ、ヤーボイの一般名: イピリムマブ)



At risk数

At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
ニボルマブ+イピリムマブ群	187	165	142	120	110	100	88	81	74	69	67	64	59	55	49	45	41	39	38	36	33	27	15	8	3	0
ニボルマブ+化学療法群	177	159	139	119	102	88	78	67	60	48	42	39	34	29	27	24	22	19	19	19	17	14	7	2	0	0
化学療法群	186	164	135	107	92	74	62	49	41	35	33	29	27	24	22	20	18	17	16	14	12	8	7	5	1	0

最小追跡期間: 61.3ヵ月 データカットオフ: 2022年2月15日

	ニボルマブ+イピリムマブ群 (187例)	ニボルマブ+化学療法群 (177例)	化学療法群 (186例)
OS中央値[95%CI] ^{a)}	17.4ヵ月[13.2, 22.0]	15.2ヵ月[12.3, 19.8]	12.2ヵ月[9.2, 14.3]
HR (vs化学療法群) [95%CI] ^{b)}	0.65[0.52, 0.81]	0.80[0.64, 1.00]	

a) Kaplan-Meier法、b) 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

D群 vs F群は記述的解析(追加解析)

D群 vs F群の追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けました

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print. [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。

6. 用法及び用量(一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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。

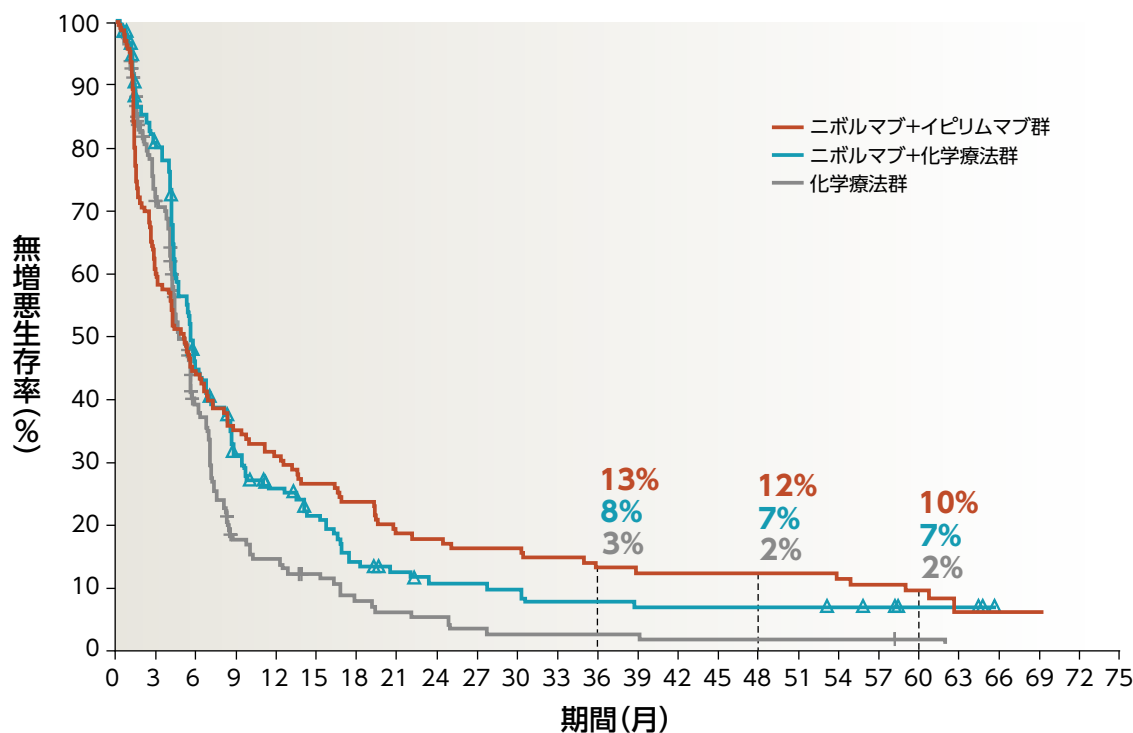
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

PFS (PD-L1 <1%) [BICR、主要定義] [副次的評価項目] (追加解析)

5年Follow-up

PD-L1 <1%の5年PFS率は、
オプジーボ+ヤーボイ群10%、オプジーボ+化学療法群7%、化学療法群2%でした。

(オプジーボの一般名: ニボルマブ、ヤーボイの一般名: イピリムマブ)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
ニボルマブ+イピリムマブ群	187	95	66	51	43	37	33	25	24	22	22	20	16	14	14	14	14	14	13	11	9	3	3	2	0	0
ニボルマブ+化学療法群	177	135	73	48	37	29	19	15	11	11	10	8	8	7	7	7	7	7	6	5	3	3	0	0	0	0
化学療法群	186	121	57	23	19	14	9	7	6	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0

最小追跡期間: 61.3ヵ月 データカットオフ: 2022年2月15日

	ニボルマブ+イピリムマブ群 (187例)	ニボルマブ+化学療法群 (177例)	化学療法群 (186例)
PFS中央値 [95%CI] ^{a)}	5.1ヵ月 [3.5, 6.4]	5.6ヵ月 [4.6, 6.9]	4.7ヵ月 [4.2, 5.6]
HR (vs 化学療法群) [95%CI] ^{b)}	0.75 [0.59, 0.95]	0.73 [0.58, 0.93]	

a) Kaplan-Meier法、b) 投与群を共変量、組織型 (扁平上皮癌と非扁平上皮癌) を層別因子としたCox比例ハザードモデル

D群 vs F群は記述的解析 (追加解析)

D群 vs F群の追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けました

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.
 Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.
 [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。

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。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 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。

7.4 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]



OS (PD-L1 ≥ 1%・扁平上皮癌) [主要評価項目・サブグループ解析]

5年Follow-up

PD-L1 ≥ 1%・扁平上皮癌の5年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群15%、化学療法群5%でした。

承認の範囲内の症例群のみ表記しました
最小追跡期間: 61.3か月 データカットオフ: 2022年2月15日

	OS中央値 [95% CI] ^{a)}	HR [95% CI] ^{b)}	3年OS率 ^{a)}	4年OS率 ^{a)}	5年OS率 ^{a)}
オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (118例)	14.8か月 [12.1, 18.7]	0.69 [0.52, 0.91]	24%	19%	15%
化学療法群 (C群) (118例)	9.2か月 [7.6, 13.9]		9%	6%	5%

a) Kaplan-Meier法

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.より作成

b) 投与群を共変量、組織型 (扁平上皮癌と非扁平上皮癌) を層別因子としたCox比例ハザードモデル

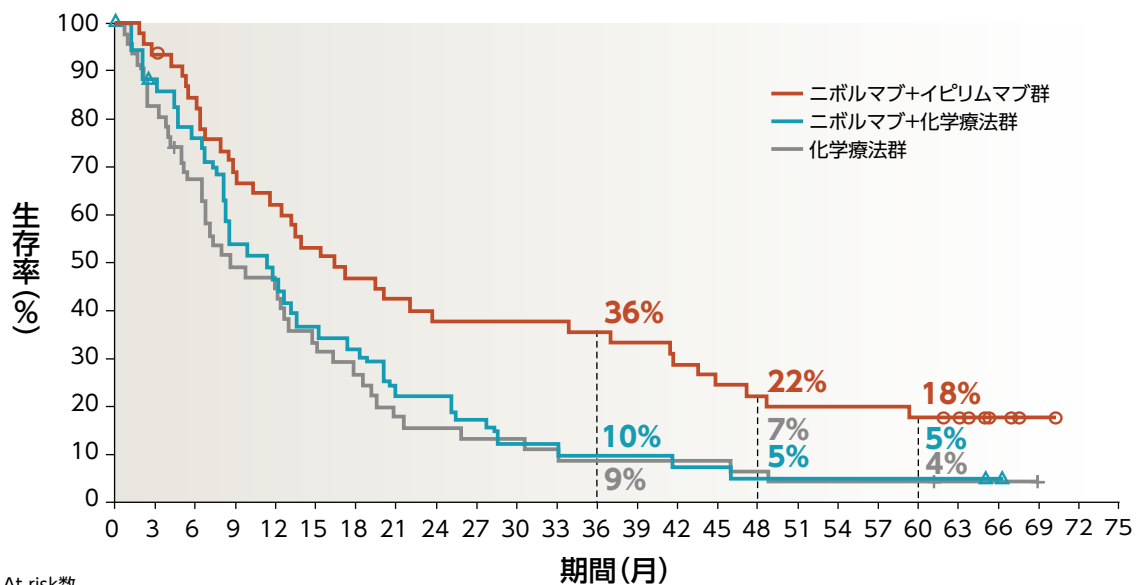
[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

OS (PD-L1 < 1%・扁平上皮癌) [副次的評価項目・サブグループ解析] (追加解析)

5年Follow-up

PD-L1 < 1%・扁平上皮癌の5年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群18%、オプジーボ+化学療法群5%、化学療法群4%でした。

(オプジーボの一般名: ニボルマブ、ヤーボイの一般名: イピリムマブ)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
ニボルマブ+イピリムマブ群	46	43	38	31	28	24	21	19	17	17	17	17	16	15	13	11	10	9	9	9	8	7	3	1	0	0
ニボルマブ+化学療法群	43	36	31	22	19	15	13	9	9	7	5	5	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0
化学療法群	46	38	30	22	21	15	12	8	7	6	6	5	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0

最小追跡期間: 61.3か月 データカットオフ: 2022年2月15日

	ニボルマブ+イピリムマブ群 (46例)	ニボルマブ+化学療法群 (43例)	化学療法群 (46例)
OS中央値 [95% CI] ^{a)}	16.3か月 [10.3, 33.9]	11.3か月 [8.1, 15.2]	8.5か月 [6.4, 13.0]
HR (vs 化学療法群) [95% CI] ^{b)}	0.52 [0.34, 0.82]	0.90 [0.58, 1.38]	

a) Kaplan-Meier法、b) 投与群を共変量、組織型 (扁平上皮癌と非扁平上皮癌) を層別因子としたCox比例ハザードモデル

D群 vs F群は記述的解析 (追加解析)

D群 vs F群の追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けました

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.

[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。

6. 用法及び用量 (一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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。

OS (PD-L1 ≥ 1%・非扁平上皮癌) [主要評価項目・サブグループ解析]

5年 Follow-up

PD-L1 ≥ 1%・非扁平上皮癌の5年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群28%、化学療法群18%でした。

承認の範囲内の症例群のみ表記しました
最小追跡期間: 61.3ヵ月 データカットオフ: 2022年2月15日

	OS中央値 [95% CI] ^{a)}	HR [95% CI] ^{b)}	3年OS率 ^{a)}	4年OS率 ^{a)}	5年OS率 ^{a)}
オプジーボ+ヤーボイ群 (B群) (278例)	19.4ヵ月 [15.6, 24.3]	0.82 [0.67, 0.99]	37%	32%	28%
化学療法群 (C群) (279例)	17.2ヵ月 [14.3, 19.6]		28%	23%	18%

a) Kaplan-Meier法
b) 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.より作成

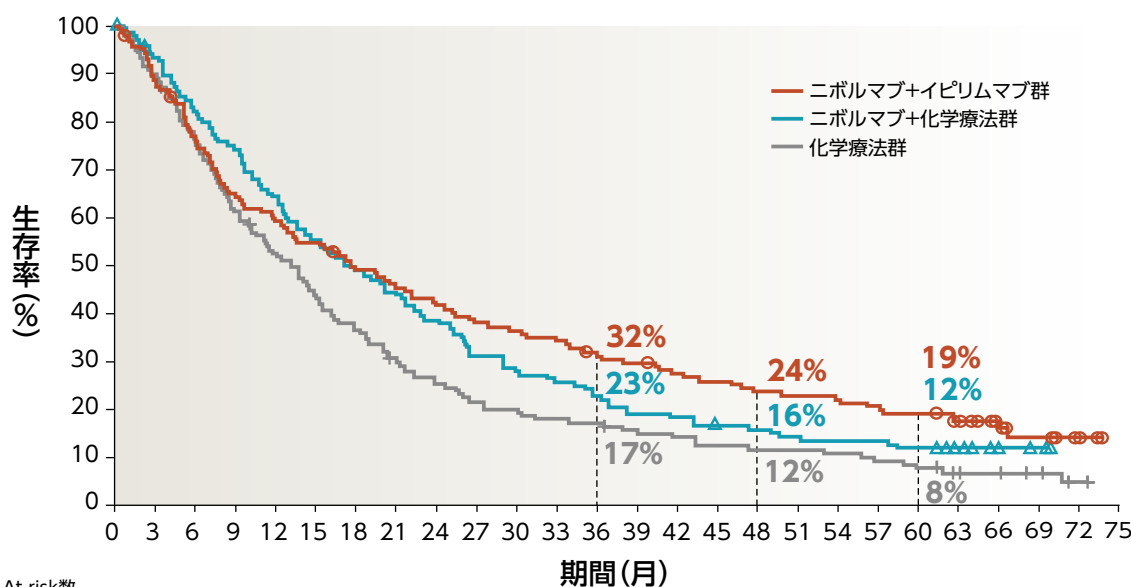
[利益相反]本試験は、Bristol-Myers Squibb 及び小野薬品工業の支援を受けて実施された。

OS (PD-L1 < 1%・非扁平上皮癌) [副次的評価項目・サブグループ解析] (追加解析)

5年 Follow-up

PD-L1 < 1%・非扁平上皮癌の5年OS率は、オプジーボ+ヤーボイ群19%、オプジーボ+化学療法群12%、化学療法群8%でした。

(オプジーボの一般名: ニボルマブ、ヤーボイの一般名: イピリムマブ)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
ニボルマブ+イピリムマブ群	141	122	104	89	82	76	67	62	57	52	50	47	43	40	36	34	31	30	29	27	25	20	12	7	3	0
ニボルマブ+化学療法群	134	123	108	97	83	73	65	58	51	41	37	34	30	25	24	21	20	17	17	17	15	12	6	2	0	0
化学療法群	140	126	105	85	71	59	50	41	34	29	27	24	23	20	18	16	15	15	14	12	10	7	6	4	1	0

最小追跡期間: 61.3ヵ月 データカットオフ: 2022年2月15日

	ニボルマブ+イピリムマブ群 (141例)	ニボルマブ+化学療法群 (134例)	化学療法群 (140例)
OS中央値 [95% CI] ^{a)}	17.5ヵ月 [12.3, 23.9]	17.7ヵ月 [13.5, 21.6]	13.1ヵ月 [9.8, 15.3]
HR (vs 化学療法群) [95% CI] ^{b)}	0.70 [0.54, 0.90]	0.77 [0.60, 0.99]	

a) Kaplan-Meier法、b) 投与群を共変量、組織型(扁平上皮癌と非扁平上皮癌)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

D群 vs F群は記述的解析(追加解析)

D群 vs F群の追加解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、承認申請資料として提出し、その承認審査過程で評価を受けました

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.

Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print. [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。

7. 用法及び用量に関する注意(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。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 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。

7.4 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]



安全性(承認時:全症例)¹⁾

承認時における副作用(全Grade)の発現率は、
オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)76.7%、オプジーボ+化学療法群(G群)92.4%でした。

		PD-L1 ≥ 1% & < 1%		PD-L1 ≥ 1%	PD-L1 < 1%
		オプジーボ+ ヤーボイ統合群 (B+D群) (576例)	化学療法統合群 (C+F群) (570例)	オプジーボ群 (A群) (391例)	オプジーボ+ 化学療法群 (G群) (172例)
全副作用	全Grade	76.7%(442)	81.9%(467)	65.5%(256)	92.4%(159)
	Grade 3以上	33.0%(190)	36.0%(205)	19.7%(77)	55.8%(96)
重篤な副作用		24.5%(141)	13.9%(79)	11.3%(44)	20.9%(36)
投与中止に至った副作用		18.1%(104)	9.1%(52)	12.3%(48)	12.8%(22)
死亡に至った副作用		0.9%(5)	0.9%(5)	0.3%(1)	1.2%(2)

治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を集計しました。

●主な副作用(10%以上)

オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、発疹及び下痢 各17.0%(98例)、疲労14.4%(83例)、そう痒症14.2%(82例)、食欲減退13.2%(76例)、甲状腺機能低下症12.5%(72例)、無力症10.2%(59例)、化学療法統合群(C+F群)では、悪心36.1%(206例)、貧血33.0%(188例)、食欲減退19.6%(112例)、疲労18.9%(108例)、好中球減少症17.2%(98例)、便秘14.9%(85例)、嘔吐13.5%(77例)、無力症12.6%(72例)、好中球数減少11.2%(64例)、オプジーボ群(A群)では、下痢12.5%(49例)、疲労11.3%(44例)、発疹11.0%(43例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では、貧血40.7%(70例)、悪心39.0%(67例)、疲労25.0%(43例)、好中球減少症23.8%(41例)、食欲減退22.7%(39例)、便秘22.1%(38例)、好中球数減少15.7%(27例)、発疹及び嘔吐 各15.1%(26例)、血小板数減少12.2%(21例)、無力症10.5%(18例)でした。

●重篤な副作用(1%以上)

オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎4.2%(24例)、下痢及び副腎機能不全 各2.1%(12例)、大腸炎1.7%(10例)、下垂体炎及び肝炎 各1.4%(8例)、化学療法統合群(C+F群)では、貧血2.5%(14例)、発熱性好中球減少症1.9%(11例)、嘔吐1.2%(7例)、悪心及び血小板減少症 各1.1%(6例)、オプジーボ群(A群)では、肺臓炎2.6%(10例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では、貧血4.1%(7例)、血小板減少症2.3%(4例)、肺臓炎および汎血球減少症 各1.7%(3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び肺炎 各1.2%(2例)でした。

●投与中止に至った副作用(1%以上)

オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎3.6%(21例)、下痢2.1%(12例)、間質性肺疾患及び肝炎 各1.0%(6例)、オプジーボ群(A群)では、肺臓炎2.3%(9例)、下痢1.0%(4例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では、大腸炎、肺臓炎、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少及び食欲減退 各1.2%(2例)でした。化学療法統合群(C+F群)で最も発現率が高かった投与中止に至った副作用は疲労及び貧血 各0.9%(5例)でした。

●死亡に至った副作用

オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群)では、肺臓炎0.3%(2例)、ショック、心タンポナーデ及び心筋炎 各0.2%(1例)、化学療法統合群(C+F群)では敗血症0.4%(2例)、脳梗塞、血小板減少症及び好中球減少性敗血症 各0.2%(1例)、オプジーボ群(A群)では、肺臓炎0.3%(1例)、オプジーボ+化学療法群(G群)では、血液量減少性ショック及び汎血球減少症 各0.6%(1例)でした。

化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

安全性(5年Follow-up時:全症例)³⁾

5年Follow-upにおけるGrade 3-4の副作用の発現率は、
オプジーボ+ヤーボイ統合群(B+D群) 33%、オプジーボ+化学療法群(G群) 56%
でした。

(オプジーボの一般名:ニボルマブ、ヤーボイの一般名:イピリムマブ)

	ニボルマブ+イピリムマブ統合群 ^{a)} (576例)		ニボルマブ群 ^{b)} (391例)		ニボルマブ+化学療法群 ^{c)} (172例)		化学療法統合群 ^{a)} (570例)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
副作用	442(77%)	189(33%)	257(66%)	77(20%)	159(92%)	96(56%)	469(82%)	205(36%)
主な副作用(15%以上)								
下痢	99(17%)	10(2%)	49(12%)	2(<1%)	17(10%)	2(1%)	55(10%)	4(1%)
発疹	98(17%)	9(2%)	44(11%)	3(1%)	26(15%)	1(1%)	29(5%)	0
疲労	83(14%)	10(2%)	44(11%)	2(<1%)	43(25%)	8(5%)	108(19%)	8(1%)
食欲減退	76(13%)	4(1%)	26(7%)	0	39(23%)	4(2%)	112(20%)	7(1%)
悪心	57(10%)	3(<1%)	24(6%)	1(<1%)	67(39%)	4(2%)	206(36%)	12(2%)
嘔吐	28(5%)	2(<1%)	11(3%)	1(<1%)	26(15%)	4(2%)	77(14%)	13(2%)
便秘	26(5%)	0	6(2%)	0	38(22%)	0	86(15%)	2(<1%)
貧血	22(4%)	8(1%)	11(3%)	2(<1%)	70(41%)	30(17%)	191(34%)	66(12%)
好中球数減少	4(1%)	0	0	0	27(16%)	17(10%)	64(11%)	36(6%)
好中球減少症	1(<1%)	0	1(<1%)	0	41(24%)	23(13%)	99(17%)	55(10%)
重篤な副作用	141(24%)	106(18%)	44(11%)	32(8%)	36(21%)	33(19%)	79(14%)	61(11%)
投与中止に至った副作用 ^{d)}	104(18%)	72(12%)	48(12%)	28(7%)	24(14%)	14(8%)	53(9%)	28(5%)
死亡に至った副作用 ^{e)}	8(1%)		2(<1%)		4(2%)		6(1%)	

治験薬の初回投与から最終投与後30日までに発現・増悪した事象を集計しました。

a) PD-L1発現率を問わない b) PD-L1 \geq 1% c) PD-L1<1%

d) ニボルマブ+イピリムマブ群においては、イピリムマブの投与中止、ニボルマブ及びイピリムマブ両剤の投与中止を含む。なお、ニボルマブの投与を中止した場合は、イピリムマブも投与中止とした。

e) ニボルマブ+イピリムマブ群:肺炎(4例)、心筋炎、ショック、心タンポナーデ、急性尿細管壊死(各1例)、ニボルマブ群:肺炎、敗血症を伴う重篤な好中球減少症(各1例)、ニボルマブ+化学療法群:血流量減少性ショック、肺塞栓症、呼吸不全、汎血球減少症(各1例)、化学療法群:敗血症(2例)、多発性脳梗塞、間質性肺炎、血小板減少症、好中球減少性敗血症(各1例)

*重篤な副作用、投与中止に至った副作用の詳細については、CheckMate 227試験の5年Follow-up論文(Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12: 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print.)に記載がなかったため、承認時の安全性情報(10ページ)をご参照ください。

化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12. 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.

3) Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12: 101200/JCO2201503. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Online ahead of print. [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。

6. 用法及び用量(一部抜粋)〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 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。

7.4 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]

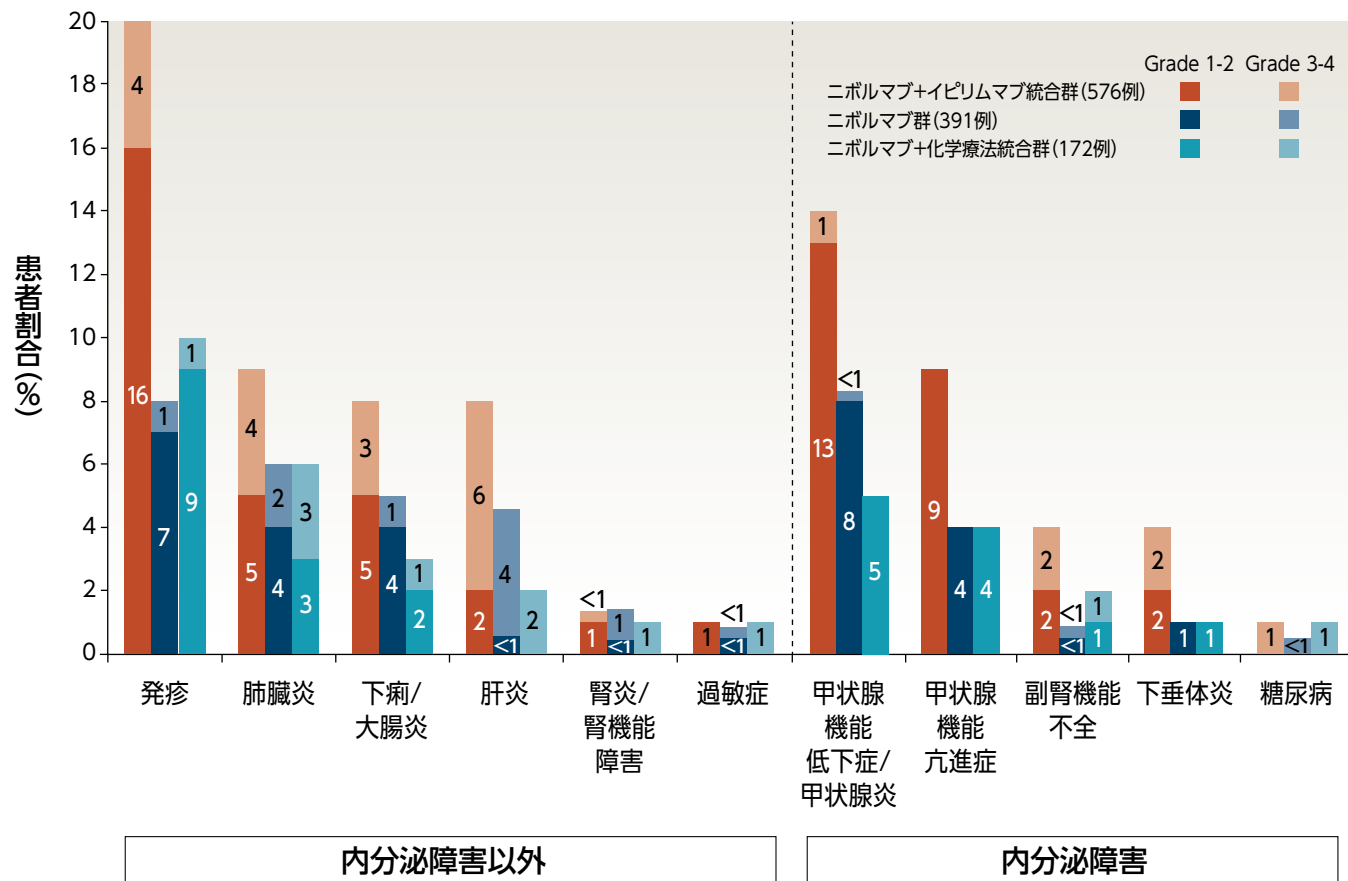


免疫介在性有害事象 (5年Follow-up時:全症例)³⁾

5年Follow-upにおいて、オプジーボ+ヤーボイ群で認められた主な免疫介在性有害事象 (全Grade、5%以上) は、発疹、肺臓炎、下痢/大腸炎、肝炎、甲状腺機能低下症/甲状腺炎、甲状腺機能亢進症でした。

※オプジーボ、ヤーボイ等の免疫チェックポイント阻害剤では、その作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用が発現する可能性があることから、注意喚起のため掲載しています。

(オプジーボの一般名: ニボルマブ、ヤーボイの一般名: イピリムマブ)



内分泌障害以外

内分泌障害

免疫介在性有害事象は、担当医により免疫介在性の可能性があると判断され、当該事象の治療のため免疫調整薬が投与された有害事象です。ただし、内分泌障害 (甲状腺機能低下症/甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎、糖尿病) については、免疫抑制剤を投与せずに管理されることも多いため、治療内容にかかわらず集計に含めました。

発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後100日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

化学療法未治療の非小細胞肺癌に対するオプジーボ単独投与の有効性及び安全性は確立していません。

Brahmer JR, et al., Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 40(40):6033-6043. doi: 10.1200/JCO.2021.1503. ©2022 American Society of Clinical Oncology.

3) Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2022 Oct 12; 40(40):6033-6043. doi: 10.1200/JCO.2021.1503. Online ahead of print. [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。

6. 用法及び用量 (一部抜粋) (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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。

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。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

7.3 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。

7.4 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]

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	2014年9月	2014年9月
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

1. 警告

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 間質性肺炎患があらわれ、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 ジエ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]
- 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)}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]
- 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]
- 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]
- 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/001.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]
 - 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]
 - 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]
 - 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]
 - 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。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、イビリムマブ(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、イビリムマブ(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。イビリムマブ(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。
(根治切除不能な進行・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。[11.1.2参照]
- 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。[11.1.4参照]
- 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、定期的な肝機能検査を行い、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、血中カ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ベバシズマブ(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]
 - 9.4 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死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、根治切除不能な進行・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根治切除不能な進行・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 肺炎炎、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 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 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%) [R9参照]

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, Description, and Frequency. Rows include blood disorders, heart failure, hearing loss, endocrine disorders, eye disorders, gastrointestinal issues, fatigue, immune reactions, infections, metabolic issues, musculoskeletal problems, nervous system, kidney/urinary, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Description, and Frequency. Rows include blood disorders, heart failure, hearing loss, endocrine disorders, eye disorders, gastrointestinal issues, and other symptoms.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Description, and Frequency. Rows include fatigue, immune reactions, infections, metabolic issues, musculoskeletal problems, nervous system, kidney/urinary, 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1日局生食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。
14. 1. 3 希釈後は静かに混和し、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。

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

- 〈オブジーボ点滴注20mg) 2mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴注100mg) 10mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴注120mg) 12mL[1バイアル]
〈オブジーボ点滴注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

プリストル・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

* 2022年10月改訂

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月
薬価収載	2021年11月	2015年8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 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、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。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	(和名) ヤーボイ [®] 点滴静注液 20mg ヤーボイ [®] 点滴静注液 50mg
	(洋名) YERVOY [®] Injection
一般名	イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination)

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg	
成分	1バイアル中の分量		
	4mL	10mL	
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え) 20mg	50mg	
添加剤	トモメタモール塩酸塩	12.6mg	31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg	58.4mg
	D-マンニトール	40mg	100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg	0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg	1.10mg
	その他pH調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 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
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 5.1 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。
- 5.2 「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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 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。
 - 5.4 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。
 - 5.5 「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。[17.1.5参照]
- 注1) International Metastatic RCC Database Consortium

〈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〉

- 5.6 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 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。
- 5.8 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、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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>
- 5.9 「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。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 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 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。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 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。
- 5.14 「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。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6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、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6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

〈効能共通〉

- 7.1 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
・Grade 3以上の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に準じる。

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.3 ニボルマブ(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、本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)へ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。ニボルマブ(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、ニボルマブ(遺伝子組換え)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。[17.1.1-17.1.4参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ(遺伝子組換え)を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。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。[17.1.7、17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)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、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の実施について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害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確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、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)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- **8.7 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。[11.1.12参照]

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 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が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与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。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[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。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を確認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ことが多い。

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 大腸炎(6.6%、4.2%)、消化管穿孔(1.3%*、0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

11.1.2 重度の下痢(4.0%、3.6%)

[1.2参照]

11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺炎患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺炎患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)

[8.5参照]

11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)

[8.6参照]

11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

**11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)

[8.7参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、 発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、 斑状丘疹状皮疹、紅斑、全 身性そう痒症、尋常性白斑、 脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚 剥脱、皮膚乾燥、白血球破 砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便 秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾 患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、 憩室炎、痔炎、腸炎、胃潰瘍、 大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コル チゾール減少、血中コルチコ ロピン減少、血中テストステロ ン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上 昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管管性ア イドーシス、血中クレアチニン 上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛	関節炎、筋骨格痛、筋縮、 リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労(21.2%)、 発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス
**眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リドー減退
心血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑状丘疹状皮膚疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮膚疹、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、皮膚色素減少、尋麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、痔炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渴、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジン併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブ併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーポイ点滴静注液20mg〉

4mL[1バイアル]

〈ヤーポイ点滴静注液50mg〉

10mL[1バイアル]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

**2022年10月改訂(第10版)
*2022年7月改訂(第9版)

*製造販売元

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

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

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町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

