



非小細胞肺癌における
オプジーボ
⊕ 化学療法
術前補助療法

CheckMate 816

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)

*: 非小細胞肺癌における術前補助療法

効能・効果
追加*

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

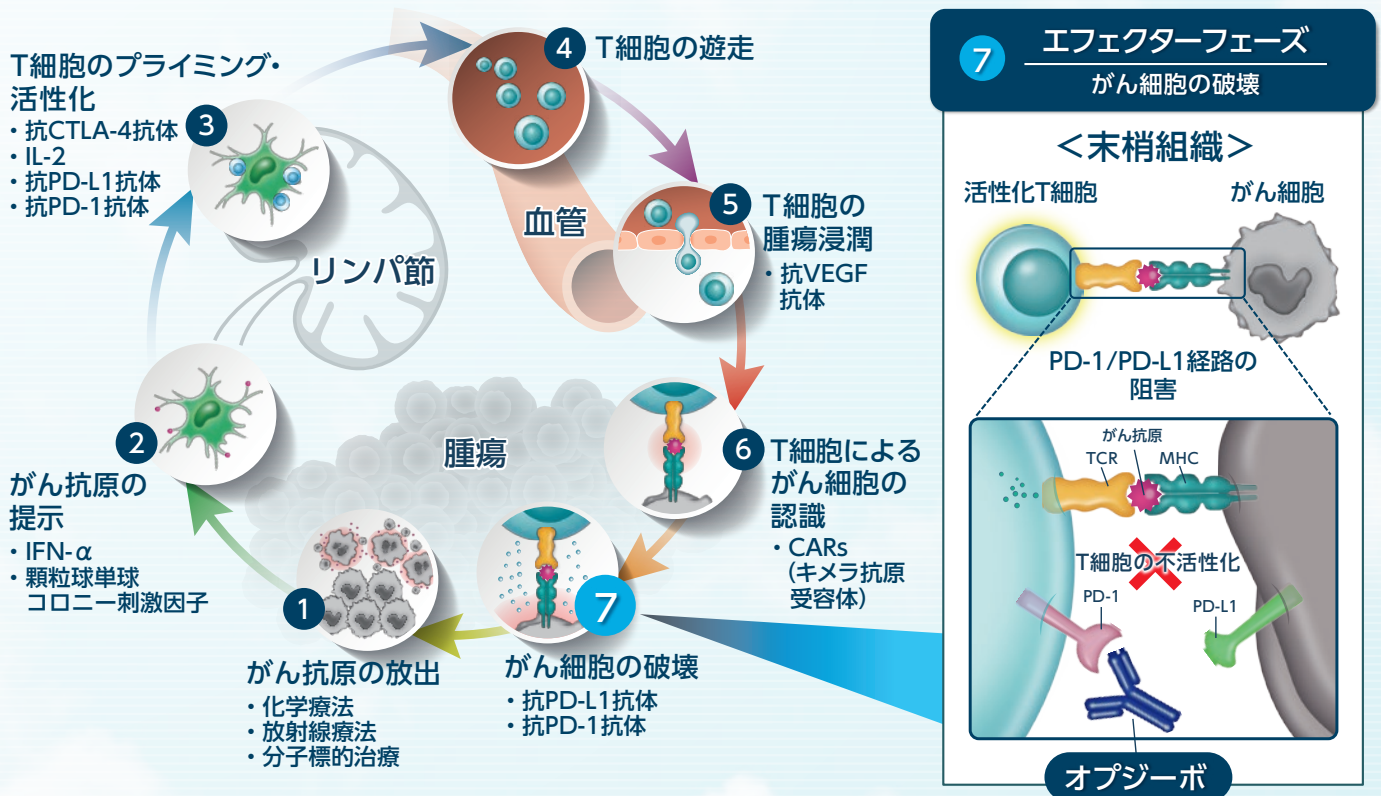
製造販売

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

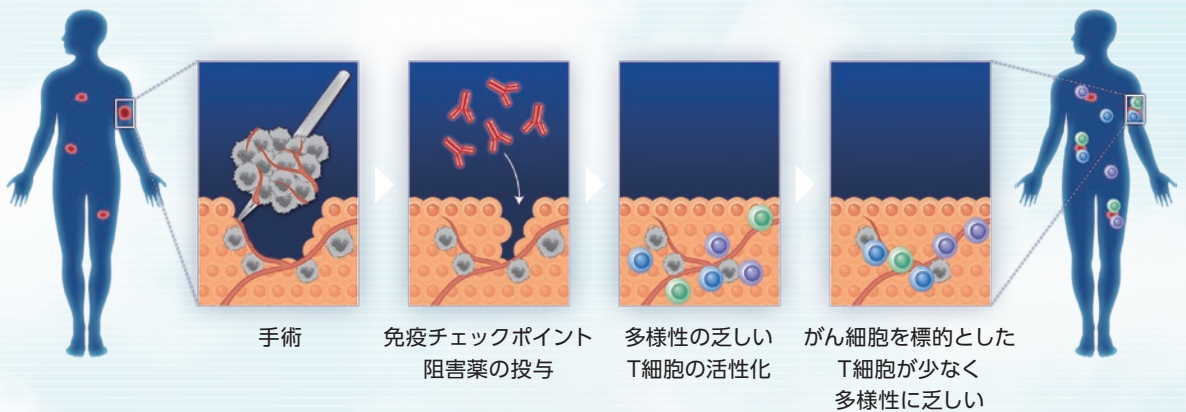
がん免疫サイクルの主にエフェクターフェーズにおいて、オプジーボはPD-1とPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、T細胞への抑制シグナルを減少させます



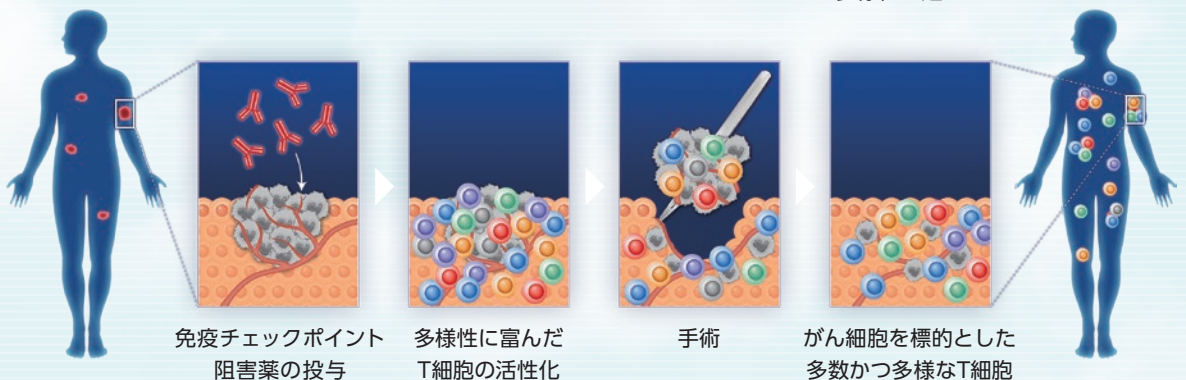
Ribas A. N Engl J Med. 2012; 366: 2517-2519.
 Chen DS and Mellman I. Immunity. 2013; 39: 1-10. より作成

周術期における免疫チェックポイント阻害薬の投与によるT細胞の活性化*

術後補助療法



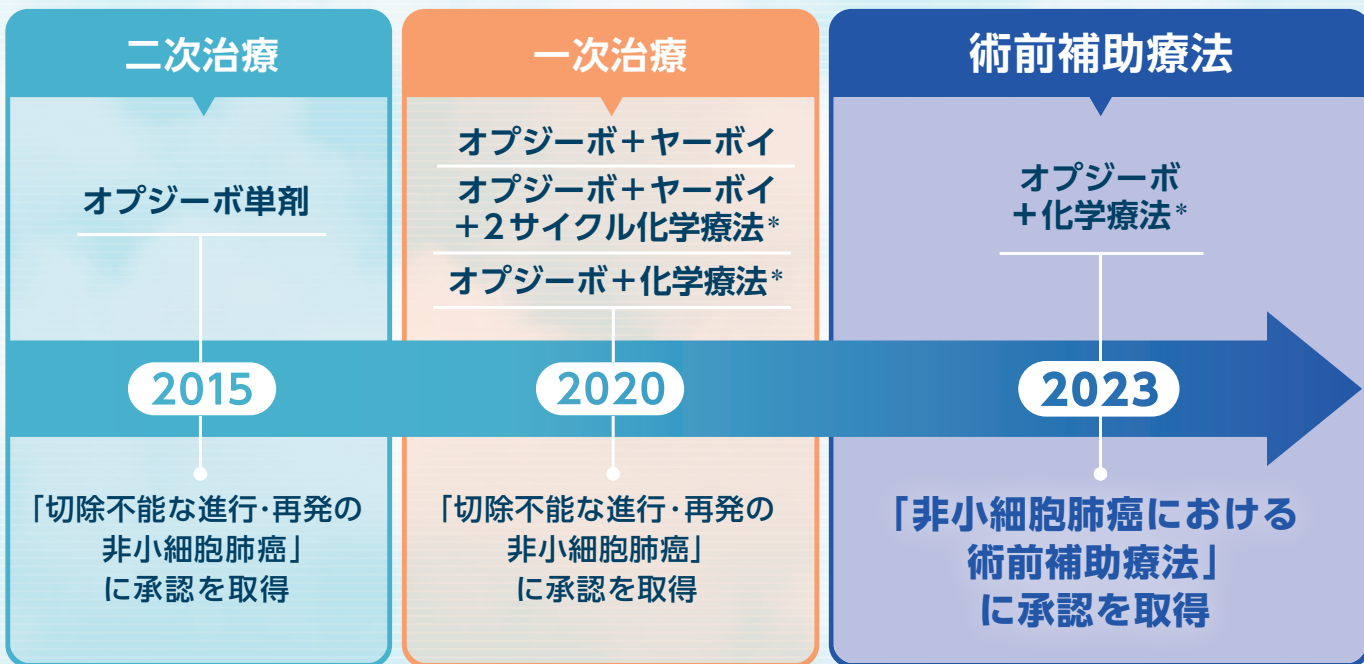
術前補助療法



*: 悪性黒色腫を事例とした仮説
 Verluis JM, et al. Nat Med. 2020; 26: 475-484.

免疫チェックポイント阻害薬による非小細胞肺癌の術前補助療法として、オプジーボ+化学療法が本邦で新たに承認されました

非小細胞肺癌に対するオプジーボの効能又は効果の取得状況

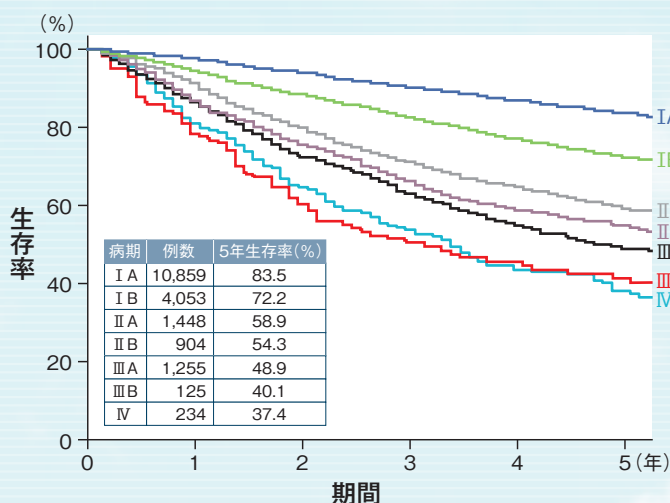


*: プラチナ製剤を含む2剤化学療法

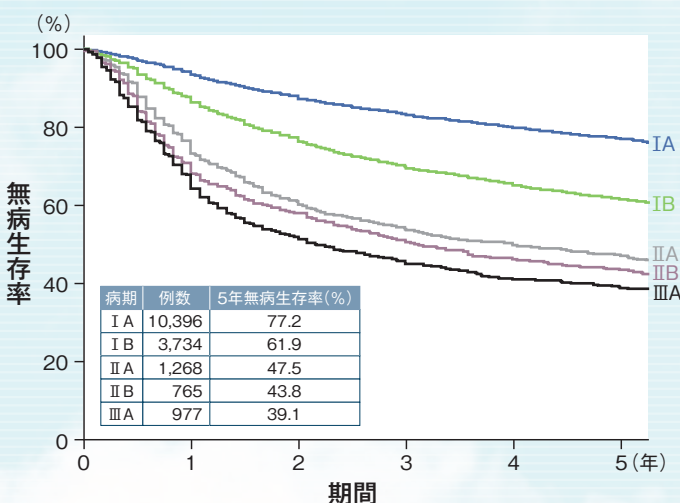
オプジーボ インタビューフォーム 2023年3月改訂(第37版)

原発性肺癌手術例の臨床病期*別の5年無病生存率は、IB期61.9%、IIA期47.5%、IIB期43.8%、IIIA期39.1%と報告されています

全生存期間(OS)



無病生存期間(DFS)



*: International Association for the Study of Lung Cancerの第7版病期分類

タイトル: 日本肺癌登録合同委員会データベースにおける2010年肺癌外科切除例18,973例のTNM分類第7版と第8版の病期別解析: 人口統計、安全性・医療の質及び予後情報など

目的: 肺癌登録合同委員会の事業報告として、安全性・医療の質(短期的アウトカム)と予後情報(長期的アウトカム)を第7版及び第8版TNM分類の病期別に解析すること

対象: 本邦の297施設において2010年1月1日~12月31日に、原発性肺癌に対する治療目的で外科手術を受けた18,973例

方法: 患者背景、手術の概要、術後合併症、病理病期、遺伝子変異、術後補助療法、予後、再発、再発に対する治療、その他の治療などについて集計した。全生存期間(OS)、無病生存期間(DFS)、5年OS率及び5年DFS率を推定した。

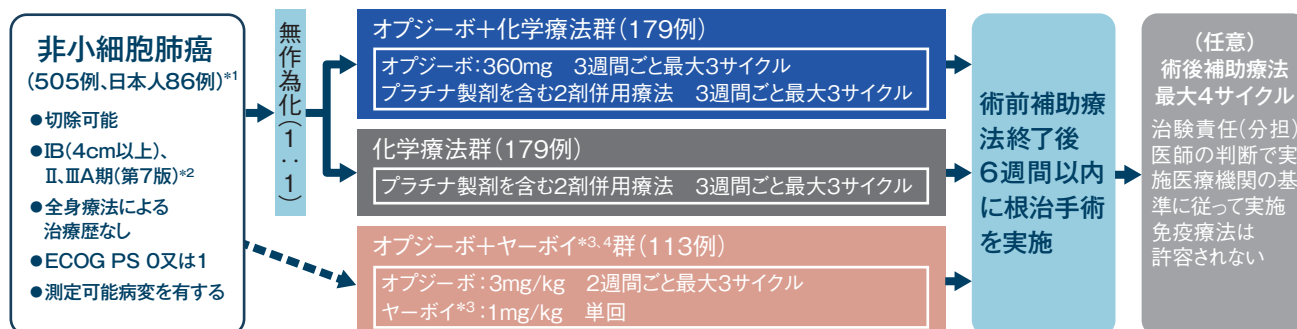
評価項目: OS、DFS、5年OS率、5年DFS率など

解析方法: OS及びDFSは、臨床病期、病理病期、その他の変数ごとにKaplan-Meier法にて推計した。生存期間の差はlog-rank検定を用い、有意水準を0.05とした。

非小細胞肺癌における術前補助療法

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CheckMate 816試験)^{1,2)}

試験デザイン



●層別因子:PD-L1発現レベル(1%以上、1%未満/評価不能/判定不能)、臨床病期(Ⅱ/Ⅲ期、ⅢA期)、性別(男性、女性)

*1:治験実施計画書改訂第2版にてオプジーボ+化学療法群が追加された。それ以前に化学療法群に割り付けられた34例(日本人2例)を含む。

*2:American Joint Committee on Cancer(AJCC)/Union for International Cancer Control(UICC)病期分類(第7版) [以下:AJCC/UICC病期分類(第7版)]に基づく。EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

*3:本邦において、オプジーボとヤーボイの併用投与は非小細胞肺癌における術前補助療法の効能又は効果を有していない。

*4:オプジーボ+ヤーボイ群は試験途中にて組み入れを中止した。

プラチナ製剤を含む2剤化学療法は下表のレジメン1~5より治験責任(分担)医師が選択した(オプジーボ+化学療法群はレジメン3~5のみ選択可能)。

化学療法のレジメン	用法・用量
レジメン1	ビノレルビン ^{*1} (25又は30mg/m ² , day 1及びday 8)及びシスプラチン(75mg/m ² , day 1)
レジメン2	ドセタキセル(60又は75mg/m ² , day 1)及びシスプラチン(75mg/m ² , day 1)
レジメン3(扁平上皮癌)	ゲムシタピン ^{*2} (1,000又は1,250mg/m ² , day 1及びday 8)及びシスプラチン(75mg/m ² , day 1)
レジメン4(非扁平上皮癌)	ペメトレキセド(500mg/m ² , day 1)及びシスプラチン(75mg/m ² , day 1)
レジメン5	パクリタキセル ^{*3} (175又は200mg/m ² , day 1)及びカルボプラチン ^{*4} (AUC 5又は6, day 1)

シスプラチンに不耐の被験者では、治験依頼者と協議の上、治験責任(分担)医師の判断でシスプラチンをカルボプラチンに変更できることとした。AUC:濃度時間曲線下面積

*1:本邦におけるビノレルビンの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌の場合:通常、成人にはビノレルビンとして1回20~25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。」である。

*2: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。

*3:本邦におけるパクリタキセルの用法及び用量(一部抜粋)は、「非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。A法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。

*4: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。

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+ヤーボイ群(113例)の解析結果は省略する。

目的

臨床病期Ⅱ(腫瘍径が4cm以上)、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者^{*5,6}を対象に、術前補助療法としてオプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法の併用療法のプラチナ製剤を含む2剤化学療法に対する優越性を検証するとともに、安全性も検討する。

*5:臨床病期はAJCC/UICC病期分類(第7版)に基づく。EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

*6:本試験の組み入れ対象外の病期の症例が含まれている【オプジーボ+化学療法群:Ⅳ期1例(この症例は術前補助療法を受けなかった)、化学療法群:ⅠA期及びⅣ期各1例】。

試験デザイン

国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対象

臨床病期Ⅱ(腫瘍径が4cm以上)、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者^{*5,6}505例(日本人86例)^{*7}

【オプジーボ+化学療法群:179例(日本人33例)、化学療法群^{*7}:213例(日本人37例)、オプジーボ+ヤーボイ^{*8}群:113例(日本人16例)】

*7:治験実施計画書改訂第2版にてオプジーボ+化学療法群が追加された。それ以前に化学療法群に割り付けられた34例(日本人2例)を含む。

*8:本邦において、オプジーボとヤーボイの併用投与は非小細胞肺癌における術前補助療法の効能又は効果を有していない。

4. 効能又は効果

非小細胞肺癌における術前補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

評価項目

有効性 主要評価項目:病理学的完全奏効(pCR)率[BIPR判定*1]、無イベント生存期間(EFS)[RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR判定*2]

※1:盲検下での独立中央病理判定
 ※2:盲検下での独立中央画像判定
 副次的評価項目:MPR(major pathologic response)率*3[BIPR判定]、全生存期間(OS)等
 ※3:根治手術で切除された肺及びリンパ節において生存腫瘍細胞の割合が10%以下であった被験者の割合

探索的評価項目:根治手術の要約(根治手術実施例/非実施例の内訳、手術延期の理由及び延期期間)等

安全性 有害事象、臨床検査等

解析計画

【解析実施時期と有意水準】

本試験では、2つの主要評価項目(pCR率及びEFS)について検定を行うことから、有意水準について、試験全体の第一種の過誤確率を制御するため fallback法を用いた。最初に両側有意水準0.05を分割し、pCR率の検定では両側有意水準0.01、EFSの検定では両側有意水準0.04とした。

pCR率の検定において両群間に統計学的有意差が認められなかった場合は両側有意水準0.04でEFSの検定を行い、認められた場合はpCR率の検定に割り当てていた両側有意水準0.01をEFSの検定に更に割り当て、両側有意水準0.05でEFSの検定を行うこととした。また、EFSに統計学的有意差が認められた場合は階層的に、副次的評価項目であるOSに対してEFSと同じ有意水準を用いて検定を行うこととした。

臨床データベースロック日を2020年9月16日(臨床カットオフ日:2020年7月28日)としてpCR率の解析を行い、両群間に統計学的有意差が認められたことから、解析計画に従いEFSの検定は両側有意水準0.05で行った。

EFSの解析は、2回の中間解析及び最終解析を計画した。1回目のEFSの中間解析はEFSイベントが148件発生した時点で実施することとし、2回目の中間解析はEFSイベントが167件発生した時点又は1回目の中間解析から1年後のいずれか早い時点で実施することとした。最終解析はEFSイベントが185件発生した時点で実施することとした。最後の被験者が無作為に割り付けられた日から4年後にEFSイベントの発生数が185件に達していない場合は、その時点で実施することとした。

OSの1回目の中間解析はEFSの1回目の中間解析時点で、OSの2回目の中間解析はEFSの2回目の中間解析時点で、OSの3回目の中間解析はEFSの最終解析時点で、EFSに統計学的有意差が認められた場合に実施することとした。

EFS及びOSについて各解析時点で使用する有意水準は、Lan-DeMetsの方法によるO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて解析時点の実際のイベント発生数に基づき決定した。

主要評価項目:pCR率の解析では、投与群ごとにpCR率、及びClopper-Pearson法を用いた正確な両側95%信頼区間を算出した。両側有意水準を0.01として、割付因子[PD-L1発現レベル(1%以上、1%未満/評価不能/判定不能)、臨床病期(ⅠB/Ⅱ期、ⅢA期)、及び性別(男性、女性)]を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較を行った。Cochran-Mantel-Haenszel法を用いて割付因子を層別因子として調整し、重み付けした群間差とその両側99%信頼区間、オッズ比とその両側99%信頼区間を推定した。

EFSについて、予め規定されていた方法で1回目の中間解析の両側有意水準は0.0262と算出された。本有意水準を用いて、割付因子を層別因子とした層別log-rank検定により両群間を比較した。投与群ごとにEFSのKaplan-Meier曲線を示し、中央値とその両側95%信頼区間を推定した。オブジーボ+化学療法群の化学療法群に対するEFSのハザード比及びその両側97.38%信頼区間を、投与群を単一の共変量、割付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。12、24、36、48ヵ月時点でのEFS率とその両側95%信頼区間を、投与群ごとにKaplan-Meier法を用いて推定することとした。

副次的評価項目:OSについて、予め規定されていた方法で1回目の中間解析の両側有意水準は0.0033と算出された。本有意水準を用いて、割付因子を層別因子とした層別log-rank検定により両群間の比較を行った。投与群ごとにOSのKaplan-Meier曲線を示し、中央値とその両側95%信頼区間を推定した。オブジーボ+化学療法群の化学療法群に対するOSのハザード比及びその両側99.67%信頼区間を、投与群を単一の共変量、割付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。12、24、36、48ヵ月時点でのOS率とその両側95%信頼区間を、投与群ごとにKaplan-Meier法を用いて推定することとした。

探索的評価項目:根治手術実施例/非実施例の内訳、手術延期の理由及び延期期間を投与群ごとに集計した。

サブグループ解析:EFSについて事前に規定されたPD-L1発現率別(<1%、 \geq 1%、1-49%、 \geq 50%)、臨床病期*4別(ⅠB/Ⅱ期、ⅢA期)のサブグループ解析を行った。根治手術実施例/非実施例の内訳、手術延期の理由及び延期期間について、事前に規定された日本人部分集団における解析を実施した。また、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、登録時の病期*4、組織型、PD-L1発現率、プラチナ製剤の種類など)に対するEFSのサブグループ解析を行った。根治手術実施例/非実施例の内訳について事前に規定された病期*4別(ⅠB/Ⅱ期、ⅢA期)のサブグループ解析を行った。

※4: AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づく

解析実施時期及び各解析で使用される有意水準の割り当て



--- pCR率の検定では両側有意水準0.01とした。統計学的有意差が認められた場合、0.01をEFSの検定に再度割り当てる。
 — EFSに統計学的有意差が認められた場合、OSに対してEFSと同じ有意水準を用いて検定を行う。
 統計学的有意差が認められなかった場合、次の検定のタイムポイントに進む。

1) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ : 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-55/CA209816)試験成績(社内資料)承認時評価資料
 2) Forde PM, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-1985.
 [利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

患者背景

		オプジーボ+化学療法群 ^{※1} (179例)	化学療法群 ^{※1} (179例)
年齢	中央値	64.0歳	65.0歳
	65歳未満	52.0% (93)	46.4% (83)
	65歳以上	48.0% (86)	53.6% (96)
	65歳以上75歳未満	41.9% (75)	46.4% (83)
	75歳以上85歳未満	6.1% (11)	7.3% (13)
性別	男性	71.5% (128)	70.9% (127)
	女性	28.5% (51)	29.1% (52)
人種	白人	49.7% (89)	44.7% (80)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2.2% (4)	1.7% (3)
	アジア人	48.0% (86)	52.0% (93)
	アジア系インド人	0.6% (1)	0
	中国人	24.6% (44)	29.6% (53)
	日本人	18.4% (33)	19.6% (35)
	その他のアジア人	4.5% (8)	2.8% (5)
	その他	0	1.7% (3)
地域	北米	22.9% (41)	27.9% (50)
	欧州	22.9% (41)	14.0% (25)
	アジア	47.5% (85)	51.4% (92)
	その他	6.7% (12)	6.7% (12)
登録時の病期 ^{※2}	I A期 ^{※3}	0	0.6% (1)
	I B期	5.6% (10)	4.5% (8)
	II A期	16.8% (30)	17.9% (32)
	II B期	14.0% (25)	12.3% (22)
	III A期	63.1% (113)	64.2% (115)
	III B期	0	0
	IV期 ^{※3}	0.6% (1) ^{※4}	0.6% (1)
組織型	扁平上皮癌	48.6% (87)	53.1% (95)
	非扁平上皮癌	51.4% (92)	46.9% (84)
喫煙歴	なし	10.6% (19)	11.2% (20)
	あり(現在/過去)	89.4% (160)	88.3% (158)
	不明	0	0.6% (1)
ECOG PS	0	69.3% (124)	65.4% (117)
	1	30.7% (55)	34.6% (62)
PD-L1発現率	<1%	43.6% (78)	43.0% (77)
	≥1%	49.7% (89)	49.7% (89)
	1-49%	28.5% (51)	26.3% (47)
	≥50%	21.2% (38)	23.5% (42)
	判定不能	6.7% (12)	7.3% (13)

※1:本試験において、オプジーボ+化学療法群、又は化学療法群に無作為に割り付けられた症例(両群ともに179例)を有効性の解析対象集団とした。

※2:AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づく ※3:本試験の組み入れ対象外 ※4:術前補助療法を受けなかった。

術後補助療法が実施された割合¹⁾

	オプジーボ+化学療法群 (176例)	化学療法群 (176例)
術後補助療法を受けた症例、割合(例数) ^{※3}	19.9% (35)	31.8% (56)
術後補助療法の内訳		
術後補助化学療法	11.9% (21)	22.2% (39)
術後化学放射線療法	2.8% (5)	2.8% (5)
術後放射線療法単独	5.1% (9)	6.8% (12)

※3:術前補助療法を受けた症例(両群ともに176例)に対する割合

EFSの(1回目)中間解析(臨床カットオフ日:2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

4. 効能又は効果

非小細胞肺癌における術前補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

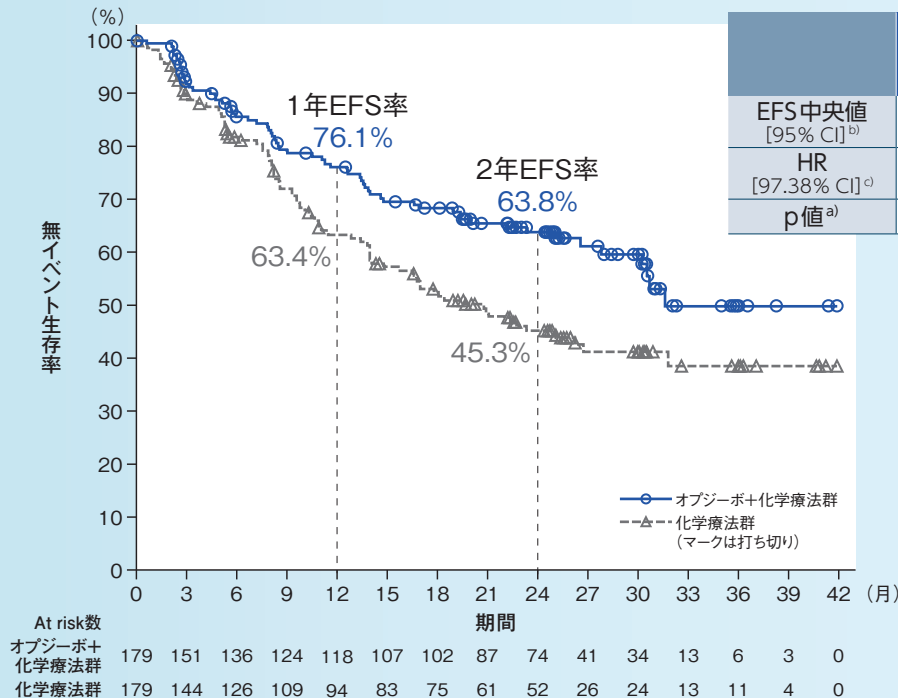
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

無イベント生存期間(EFS)についてオプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました(p=0.0052)^{a),1)}。

無イベント生存期間(EFS) (BICR) [主要評価項目]¹⁾

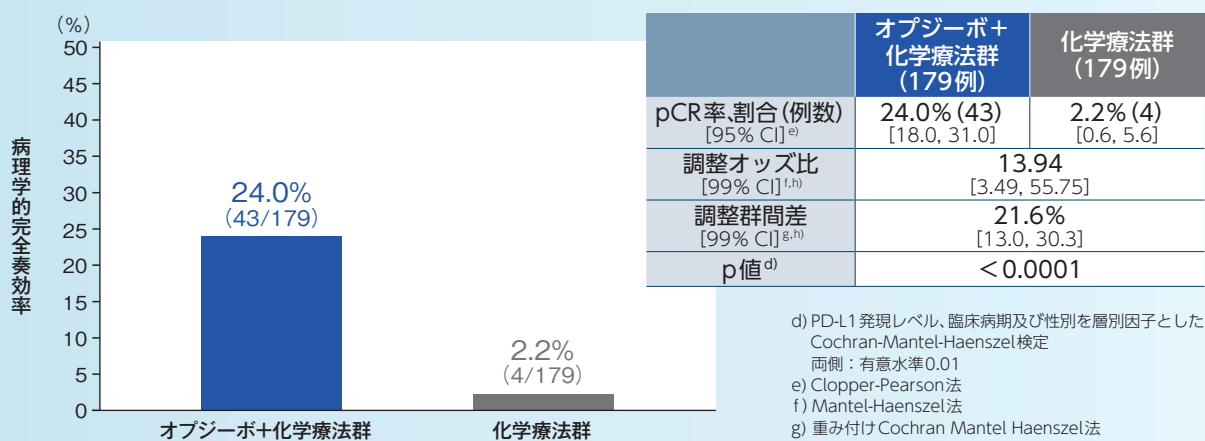


a) 投与群を単一の共変量とし、PD-L1発現レベル、臨床病期、性別を層別因子としたlog-rank検定
 両側：有意水準0.0262
 b) Kaplan-Meier法
 c) 投与群を単一の共変量とし、PD-L1発現レベル、臨床病期、性別を層別因子としたCox比例ハザードモデル

EFSの(1回目の)中間解析(臨床カットオフ日：2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

病理学的完全奏効(pCR)率についてオプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する優越性が統計学的に検証されました(p<0.0001)^{d),1)}。

病理学的完全奏効(pCR)率 (BIPR) [主要評価項目]¹⁾



pCRの臨床カットオフ日：2020年7月28日

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-4538-55/CA209816)試験成績(社内資料)承認時評価資料

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

有効性〈EFSのサブグループ解析〉

無イベント生存期間(EFS)[BICR]のサブグループ解析(全症例)[主要評価項目・サブグループ解析]¹⁾

項目	オブジーボ+化学療法群	化学療法群	ハザード比 [95%信頼区間] ^{※1}
	イベント数/例数		
全体	64/179	87/179	0.63 [0.45, 0.87]
年齢区分			
65歳未満	28/93	40/83	0.57 [0.35, 0.93]
65歳以上75歳未満	32/75	39/83	0.73 [0.46, 1.17]
75歳以上85歳未満	4/11	8/13	0.51 [0.15, 1.73]
75歳以上	4/11	8/13	0.51 [0.15, 1.73]
65歳以上	36/86	47/96	0.7 [0.45, 1.08]
性別(CRF)			
男性	53/128	66/127	0.68 [0.47, 0.98]
女性	11/51	21/52	0.46 [0.22, 0.96]
人種			
白人	34/89	29/80	1.05 [0.64, 1.72]
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1/4	3/3	
アジア人	29/86	53/93	0.44 [0.28, 0.70]
その他	0/0	2/3	
地域			
北米	12/41	19/50	0.78 [0.38, 1.62]
欧州	15/41	10/25	0.8 [0.36, 1.77]
アジア	29/85	52/92	0.45 [0.29, 0.71]
その他	8/12	6/12	1.44 [0.50, 4.16]
ECOG PS			
0	42/124	53/117	0.61 [0.41, 0.91]
1	22/55	34/62	0.71 [0.41, 1.21]
喫煙歴			
なし	6/19	15/20	0.33 [0.13, 0.87]
あり(現在/過去)	58/160	72/158	0.68 [0.48, 0.96]
不明	0/0	0/1	
登録時の病期(CRF) ^{※2}			
IB/II期	21/65	24/62	0.87 [0.48, 1.56]
III A期	43/113	62/115	0.54 [0.37, 0.80]
その他	0/1 ^{※3}	1/2	
組織型			
扁平上皮癌	33/87	43/95	0.77 [0.49, 1.22]
非扁平上皮癌	31/92	44/84	0.5 [0.32, 0.79]
PD-L1発現率			
<1%	37/78	41/77	0.85 [0.54, 1.32]
≥1%	21/89	41/89	0.41 [0.24, 0.70]
1-49%	15/51	21/47	0.58 [0.30, 1.12]
≥50%	6/38	20/42	0.24 [0.10, 0.61]
未測定/測定不能	6/12	5/13	0.92 [0.26, 3.17]
プラチナ製剤の種類			
シスプラチン	49/124	65/134	0.71 [0.49, 1.03]
カルボプラチン	11/39	19/33	0.31 [0.14, 0.67]
切り替え(CDDP→CBDCA)	4/12	3/9	
報告なし	0/4	0/3	

0.125 0.25 0.5 1 2 4

オブジーボ+化学療法群が良好 化学療法群が良好

※1: 非層別Cox比例ハザードモデル ※2: AJCC/UICC 病期分類(第7版)に基づく ※3: このIV期の症例は術前補助療法を受けなかった各部分集団において、いずれかの投与群が10例未満の場合はハザード比を算出しない。
CRF: 症例報告書, CDDP: シスプラチン, CBDCA: カルボプラチン

EFSの(1回目)の中間解析(臨床カットオフ日: 2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

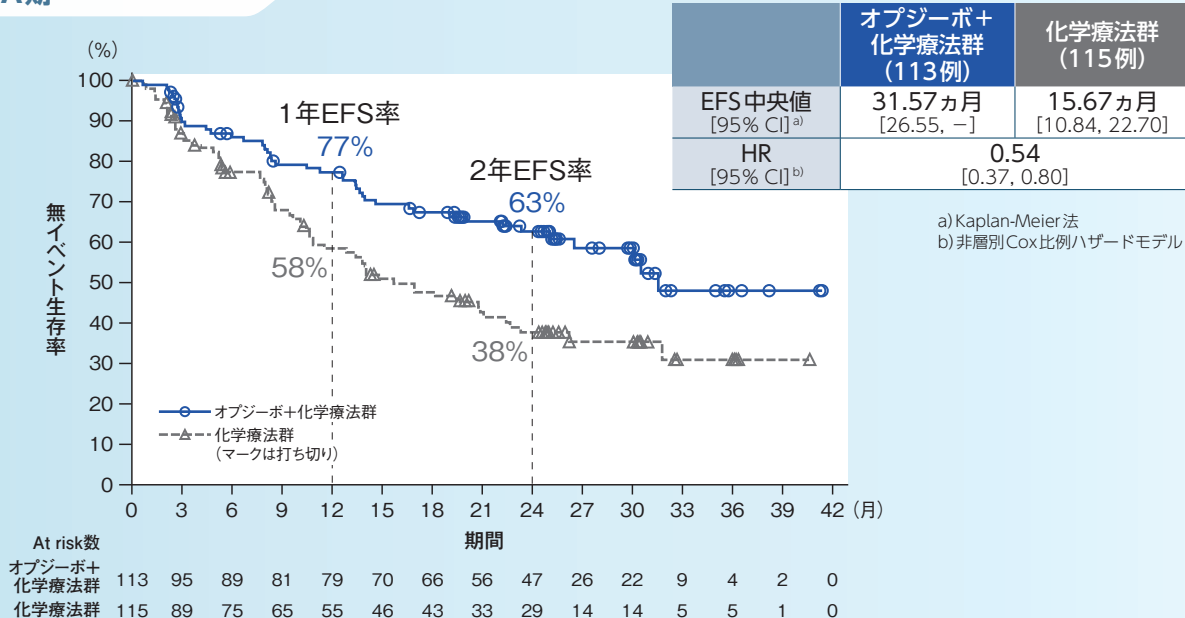
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

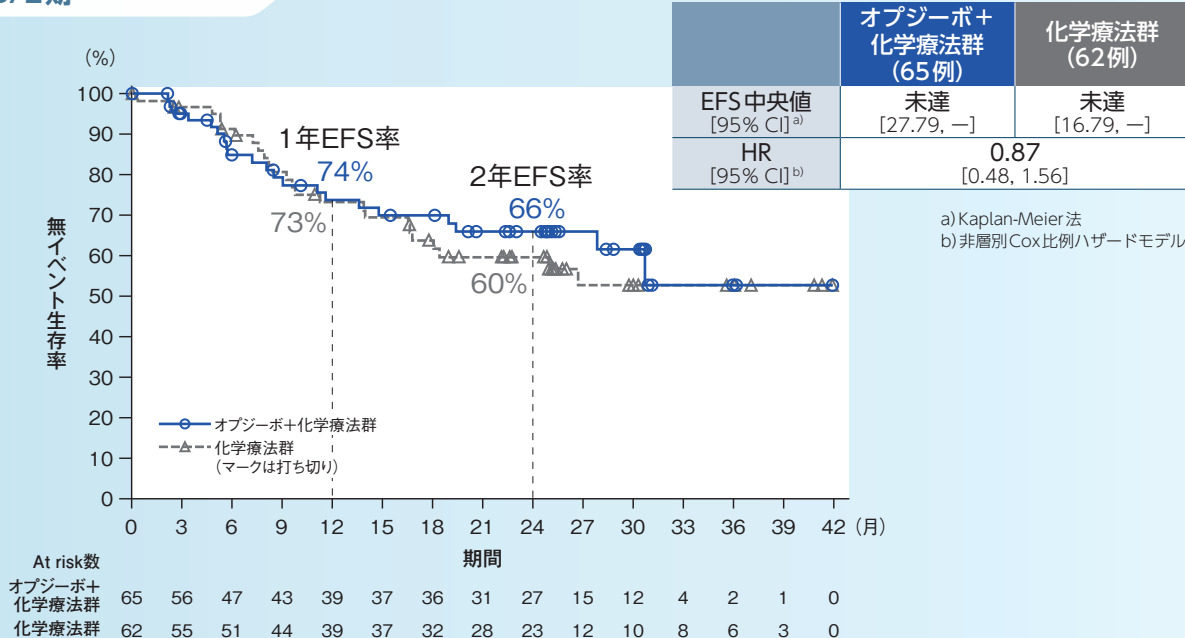
臨床病期*別無イベント生存期間(EFS)について、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するHRはⅢA期で0.54、IB/Ⅱ期で0.87でした¹⁾。

臨床病期*別EFS(BICR) [主要評価項目・サブグループ解析]^{1,2)}

ⅢA期*



IB/Ⅱ期*



*: AJCC/UICC 病期分類 (第7版) に基づく

EFSの(1回目)の中間解析(臨床カットオフ日: 2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

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-4538-55/CA209816) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

2) Forde PM, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-1985.

[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibb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〉

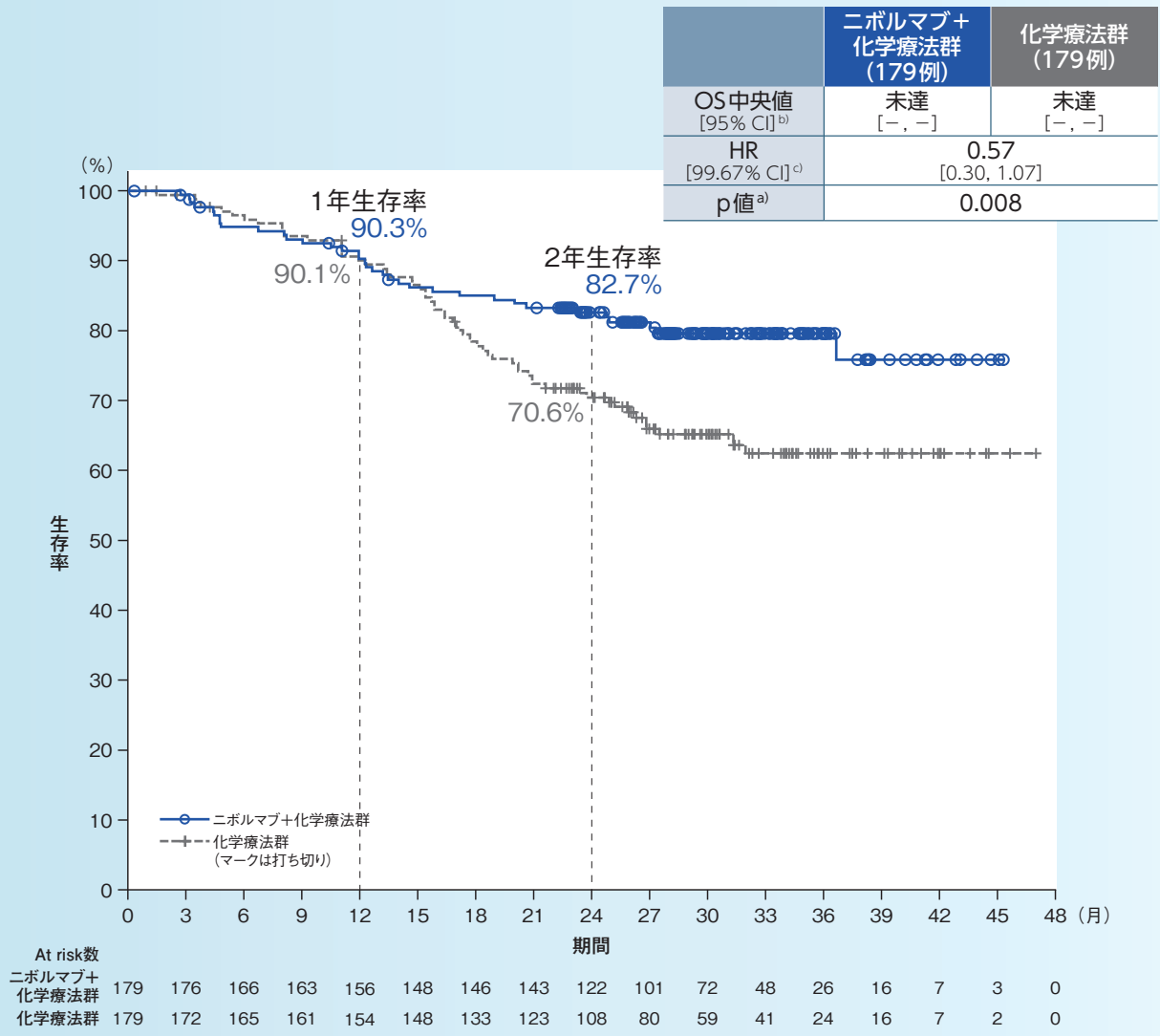
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

全生存期間(OS)の1回目の中間解析において、オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対する統計学的な有意差は認められませんでした(p=0.008)^{a)}。
 オプジーボ+化学療法群の化学療法群に対するHRは0.57でした¹⁾。

全生存期間(OS) [副次的評価項目]¹⁾



Forde PM, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-1985.
 [利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。
 Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

a) 投与群を単一の共変量とし、PD-L1発現レベル、臨床病期、性別を層別因子としたlog-rank検定
 両側：有意水準0.0033

b) Kaplan-Meier法

c) 投与群を単一の共変量とし、PD-L1発現レベル、臨床病期、性別を層別因子としたCox比例ハザードモデル

EFSの(1回目の)中間解析(臨床カットオフ日：2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

オブジーボ+化学療法群の副作用発現率は83.5%(147/176例)、Grade 3以上の副作用発現率は35.8%(63/176例)でした²⁾。

副作用の概要²⁾

	発現率(例数)	
	オブジーボ+化学療法群 (176例)	化学療法群 (176例)
副作用発現率	83.5% (147)	90.3% (159)
Grade 3以上の副作用	35.8% (63)	38.1% (67)
重篤な副作用	11.9% (21)	10.2% (18)
投与中止に至った副作用	10.2% (18)	9.7% (17)
死亡に至った副作用	0	1.7% (3) ^{a)}

● 主な副作用(10%以上)

オブジーボ+化学療法群：悪心33.0%(58例)、貧血23.3%(41例)、便秘21.0%(37例)、好中球減少症及び食欲減退各17.0%(30例)、好中球数減少14.8%(26例)、倦怠感14.2%(25例)、発疹13.1%(23例)、疲労12.5%(22例)
 化学療法群：悪心42.0%(74例)、貧血23.9%(42例)、好中球数減少及び食欲減退各21.6%(38例)、便秘20.5%(36例)、好中球減少症17.0%(30例)、脱毛症及びしゃっくり各14.2%(25例)、倦怠感12.5%(22例)、嘔吐及び下痢各11.4%(20例)、白血球数減少10.2%(18例)

● 主な重篤な副作用(1%以上)

オブジーボ+化学療法群：嘔吐2.3%(4例)、発熱性好中球減少症1.1%(2例)
 化学療法群：発熱性好中球減少症2.8%(5例)、好中球減少症、下痢及び肺炎各1.1%(2例)

● 主な投与中止に至った副作用(1%以上)

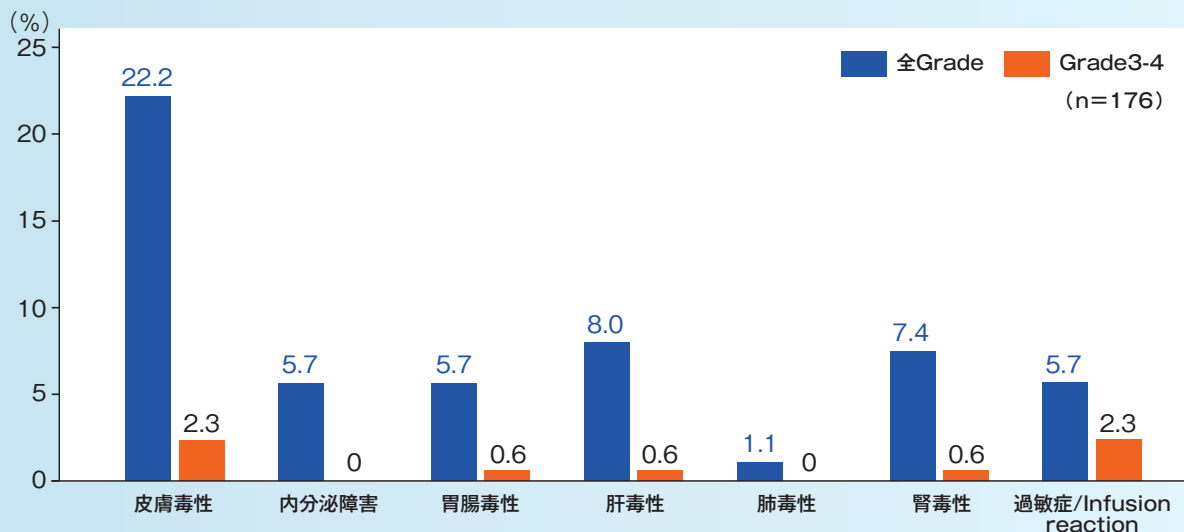
オブジーボ+化学療法群：アナフィラキシー反応1.7%(3例)、好中球数減少及び疲労各1.1%(2例)
 化学療法群：好中球減少症2.3%(4例)、好中球数減少及び血中クレアチニン増加各1.1%(2例)

● 本試験において死亡に至った副作用

オブジーボ+化学療法群：0例
 化学療法群^{a)}：感染性小腸結腸炎、急性腎障害/下痢/汎血球減少症、肺感染症/肺炎各0.6%(1例)

a) いずれの3例も術前補助療法の最終投与後31日以降、100日以内に発現

留意すべき副作用の発現状況²⁾：オブジーボ+化学療法群



留意すべき副作用は、免疫介在性の可能性があり頻回なモニタリングと介入を必要とする副作用です。オブジーボ投与に際して臨床的に特に注意すべき有害事象として、内分泌障害、下痢/大腸炎、肝炎、肺炎、間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と特定し、これらの事象を表す複数の事象用語を、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性、腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめました。さらに、過敏症/Infusion reactionも留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討しました。

OSの(2回目)中間解析(臨床データベースロック日：2022年10月14日)

1) Forde PM, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-1985.

[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

2) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-55/CA209816)試験成績(社内資料)承認時評価資料

いずれかの群で10%以上に発現した副作用¹⁾

	発現率 (例数)			
	オプジーボ+化学療法群 (176例)		化学療法群 (176例)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全体	83.5% (147)	35.8% (63)	90.3% (159)	38.1% (67)
胃腸障害				
悪心	33.0% (58)	0.6% (1)	42.0% (74)	0.6% (1)
便秘	21.0% (37)	0	20.5% (36)	1.1% (2)
嘔吐	8.5% (15)	1.1% (2)	11.4% (20)	0.6% (1)
下痢	5.7% (10)	0.6% (1)	11.4% (20)	2.3% (4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	23.3% (41)	2.8% (5)	23.9% (42)	3.4% (6)
好中球減少症	17.0% (30)	10.8% (19)	17.0% (30)	13.1% (23)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	14.2% (25)	0.6% (1)	12.5% (22)	0.6% (1)
疲労	12.5% (22)	0.6% (1)	9.1% (16)	0
臨床検査				
好中球数減少	14.8% (26)	7.4% (13)	21.6% (38)	10.8% (19)
白血球数減少	7.4% (13)	1.7% (3)	10.2% (18)	2.8% (5)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	13.1% (23)	0.6% (1)	2.8% (5)	0
脱毛症	9.7% (17)	0	14.2% (25)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	17.0% (30)	1.1% (2)	21.6% (38)	2.3% (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
しゃっくり	6.8% (12)	0	14.2% (25)	0

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver25.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合も副作用として集計しました。また、発現頻度は、術前補助療法の初回投与から最終投与後30日以内に発現又は増悪した副作用を対象として集計しました。

OSの(2回目)中間解析(臨床データベースロック日：2022年10月14日)

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-4538-55/CA209816)試験成績(社内資料)承認時評価資料

各適応症を含めた副作用

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、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎が報告されています。

〈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。

オブジーボ電子添文2023年3月改訂(第17版)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

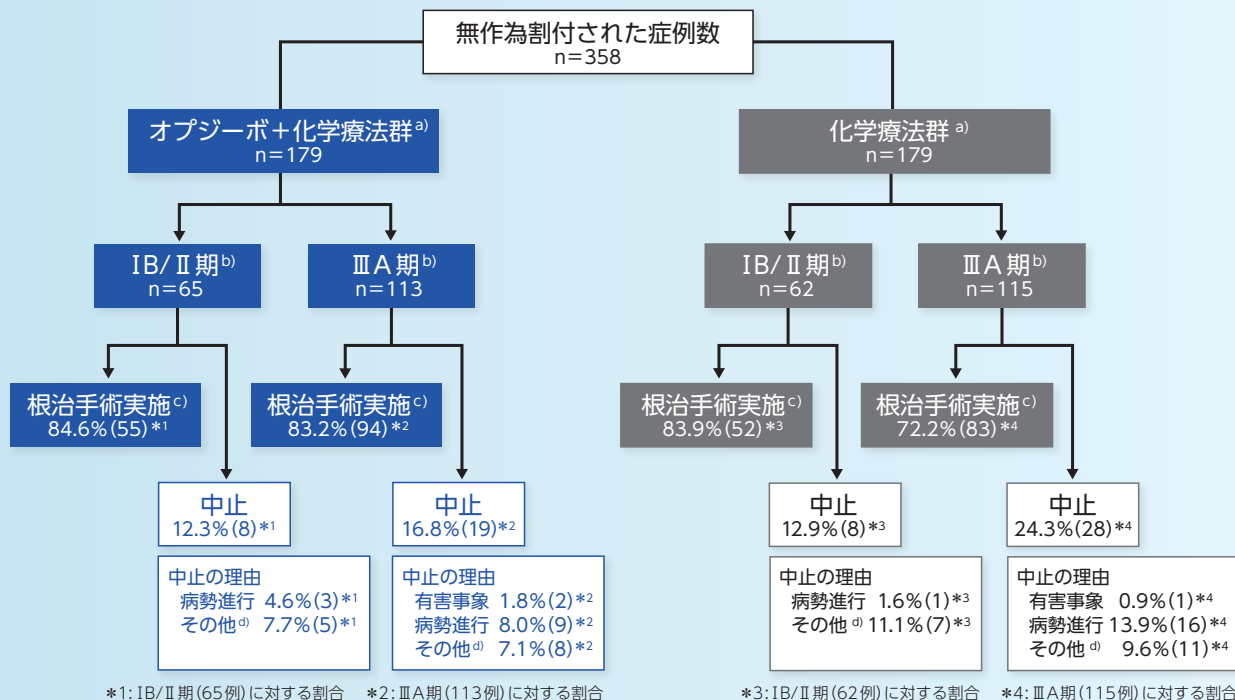
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

根治手術の要約〈全体集団〉

根治手術実施例/非実施例の内訳[探索的評価項目・サブグループ解析]¹⁾



a) 本試験の組み入れ対象外の病期の症例が含まれている [オプジーボ+化学療法群: IV期 1例 (この症例は術前補助療法を受けなかった)、化学療法群: IA期及びIV期各 1例]
 b) AJCC/UICC 病期分類 (第7版) に基づく c) 根治手術の報告なし: オプジーボ+化学療法群 2例、化学療法群 6例
 d) 治験責任 (分担) 医師が手術不適応と判断、患者による手術拒否、肺機能が不十分など

手術延期の理由及び延期期間[探索的評価項目]²⁾

	全体集団	
	オプジーボ+化学療法群 (根治手術実施例数: 149例)	化学療法群 (根治手術実施例数: 135例)
手術延期 ^{a), b)} 、発現率 (例数)	20.8% (31)	17.8% (24)
延期の理由 ^{a), b)} 、発現率 (例数)		
有害事象	4.0% (6)	6.7% (9)
管理上の理由 ^{c)}	11.4% (17)	5.9% (8)
その他 ^{d)}	5.4% (8)	5.2% (7)
	オプジーボ+化学療法群 (手術延期例数: 31例)	化学療法群 (手術延期例数: 24例)
延期期間		
中央値 (範囲)	2.0週 (0,26)	2.4週 (0,20)
2週以下 ^{e)} 、発現率 (例数)	54.8% (17)	45.8% (11)
2週超、4週以下 ^{e)} 、発現率 (例数)	25.8% (8)	33.3% (8)
4週超、6週以下 ^{e)} 、発現率 (例数)	9.7% (3)	8.3% (2)
6週超 ^{e)} 、発現率 (例数)	9.7% (3)	12.5% (3)

a) 術前補助療法の最終投与から手術実施までが6週間超 b) 根治手術実施例に対する割合 c) 手術日調整上の問題など d) 患者の都合など e) 手術延期例に対する割合

EFSの(1回目)の中間解析(臨床カットオフ日: 2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

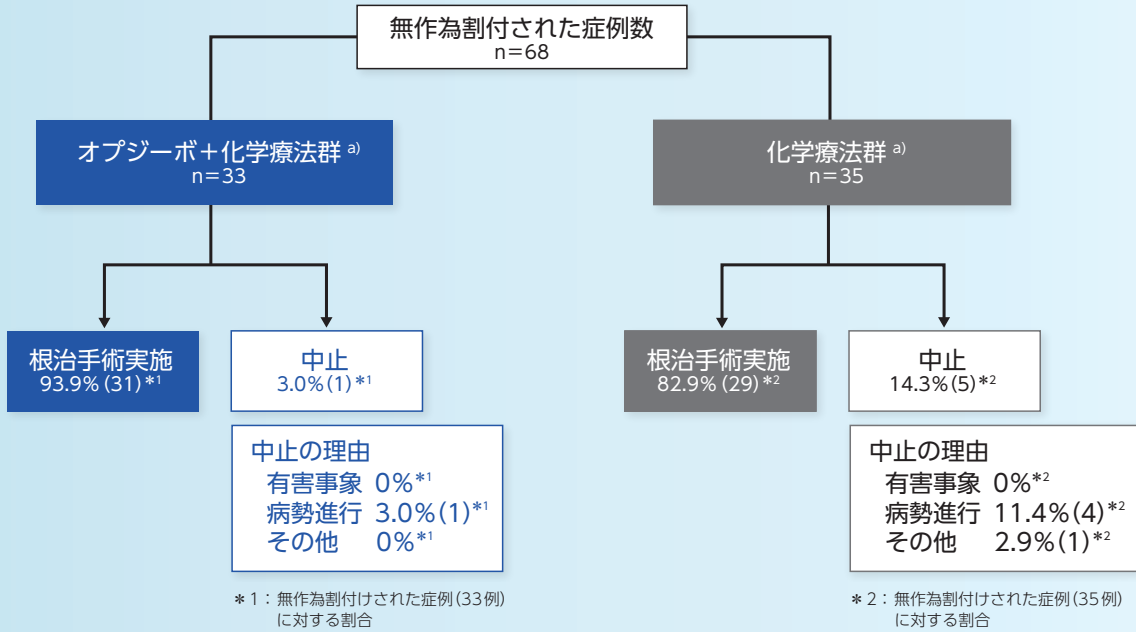
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

根治手術実施例/非実施例の内訳[探索的評価項目・サブグループ解析]²⁾



a) 根治手術実施の報告なし: オプジーボ+化学療法群 1例、化学療法群 1例

手術延期の理由及び延期期間[探索的評価項目・サブグループ解析]²⁾

	日本人部分集団	
	オプジーボ+化学療法群 (根治手術実施例数: 31例)	化学療法群 (根治手術実施例数: 29例)
手術延期 ^{a), b)} 、発現率(例数)	6.5% (2)	13.8% (4)
延期の理由 ^{a), b)} 、発現率(例数)		
有害事象	3.2% (1)	13.8% (4)
管理上の理由	0	0
その他	3.2% (1)	0
	オプジーボ+化学療法群 (手術延期例数: 2例)	化学療法群 (手術延期例数: 4例)
延期期間		
中央値(範囲)	0.9週 (1,1)	5.4週 (1,20)
2週以下 ^{c)}	2例/2例	2例/4例
2週超、4週以下 ^{c)}	0	0
4週超、6週以下 ^{c)}	0	0
6週超 ^{c)}	0	2例/4例

a) 術前補助療法の最終投与から手術実施までが6週間超 b) 根治手術実施例に対する割合 c) 手術延期例に対する例数

EFSの(1回目の)中間解析(臨床カットオフ日: 2021年9月8日、追跡期間の最小値21.0ヵ月)

1) Forde PM, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-1985. より作成
【利益相反】本試験は、Bristol-Myers Squibbの支援を受けて実施された。

2) 小野薬品工業 / ブリストル・マイヤーズ スクイブ: 国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-55/CA209816) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オブジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

	承認番号	販売開始	薬価記載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

1. 警告

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オブジーボ 点滴静注 20mg	オブジーボ 点滴静注 100mg	オブジーボ 点滴静注 120mg	オブジーボ 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	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	オブジーボ 点滴静注120mg	オブジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- *○非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意(悪性黒色腫)

- 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]
- * (非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
- 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5 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。
- 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。
- 7 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 8 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

(治療切除不能な進行・再発の胃癌)

- 5.12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 5.14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html
- 5.16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5.18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 5.19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 5.22 [原発不明がん診療ガイドライン](日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5.23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5.24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5.26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 5.27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
- * (非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

(がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イビリムマブ(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)

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

(悪性黒色腫)

7.2 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)

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]

* (非小細胞肺癌における術前補助療法)

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単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)

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

(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)

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

(治療不能な進行・再発の胃癌)

7.9 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。

7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]

7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]

(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)

7.13 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。

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

7.14 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。

7.15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.27参照]

7.16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.27参照]

(食道癌における術後補助療法)

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

(原発不明癌)

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

(尿路上皮癌における術後補助療法)

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

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

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。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。

8.2 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]

8.3 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。[11.2参照]

8.4 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]

8.5 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]

8.6 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]

8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]

9.1.5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.1.6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.1.7 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.2 小児等

(悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

*11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{注1)}があらわれることがある。[8.10参照]

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

*11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

*11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

*11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

*11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

* 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 脳炎(0.1%未満、0.2%)

11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

* 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11.1.16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11.1.18 肺炎(0.3%、0.7%)

* 11.1.19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少症		単球数減少、好酸球数減少
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長		心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、びんじょう皮肉炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他			硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	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

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

11.2.2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、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	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、びんじょう皮肉炎、尋常性皮膚疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰		白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害			高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他			体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘰癧、乳頭痛

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 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。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 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。
 - 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。
 - 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

- 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。
 - 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。

- 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

* 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児)〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オブジーボ点滴静注20mg〉 2mL〔1バイアル〕
〈オブジーボ点滴静注100mg〉 10mL〔1バイアル〕
〈オブジーボ点滴静注120mg〉 12mL〔1バイアル〕
〈オブジーボ点滴静注240mg〉 24mL〔1バイアル〕

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年3月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200