

# 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験)



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<sup>®</sup> 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<sup>注)</sup>注) 注意-医師等の処方箋により使用すること**OPDIVO<sup>®</sup>**  
(nivolumab)

### 1. 警告

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

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

本試験におけるオブジーボ及びヤーボイの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

## 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験)<sup>16,17)</sup>

**目的** 完全切除後のⅢB／C期／Ⅳ期の悪性黒色腫を対象として、ヤーボイに対するオブジーボの優越性を検証し、安全性を検討する。

**試験デザイン** 国際共同二重盲検無作為化第Ⅲ相比較試験[優越性試験]

**対象** 完全切除後のⅢB／C期／Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906例  
(オブジーボ群:453例、ヤーボイ群:453例)

**投与方法** オブジーボ群:オブジーボ3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。  
ヤーボイ群:ヤーボイ10mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注し、投与開始24週以降は12週間間隔で点滴静注した。

**評価項目** **有効性** 主要評価項目:無再発生存期間(RFS)  
副次的評価項目:PD-L1発現状況別のRFS、全生存期間(OS)\*  
探索的評価項目:無遠隔転移生存期間(DMFS)

**安全性** 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び免疫原性等

**解析計画** **有効性** 主要評価項目:無再発生存期間(RFS)

有意水準0.05(両側)で優越性検定を行った。RFSの中間解析はすべての被験者が18ヵ月以上の追跡調査を受けた時点で、最終解析は36ヵ月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした。無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期による層別log-rank検定(両側)を用いて解析した。

オブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比とその両側97.56%信頼区間は、投与群を単一の因子、音声自動応答システム(IVRS)で記録した層別割付の情報を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。RFS曲線、RFS中央値とその95%信頼区間、6、12、18ヵ月時点のRFS率及びその95%信頼区間は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。

副次的評価項目:PD-L1発現状況別の無再発生存期間(RFS)

RFSに関して、Cox比例ハザードモデルを用いてPD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)と投与群との交互作用の検定を行った。さらに、PD-L1発現状況(カットオフ値:1%、5%、10%)で層別化した部分集団ごとに、ハザード比とその95%信頼区間の推定を行った。RFS曲線、RFS中央値及び対応する95%信頼区間はKaplan-Meier法を用いて推定した。これらの分析は記述的に行い、多重性の調整は行わなかった。

探索的評価項目:無遠隔転移生存期間(DMFS)

登録時にⅢB／ⅢC期(AJCC病期分類 第7版による)の無作為化された被験者を対象に、スクリーニング時のPD-L1発現状況による層別log-rank検定(両側)により解析した。ハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の因子、IVRSで記録した層別割付の情報を層別因子としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。DMFS曲線、DMFS中央値及び対応する95%信頼区間、並びに6、12、18ヵ月時点のDMFS率とその95%信頼区間を、Kaplan-Meier法を用いて推定した。

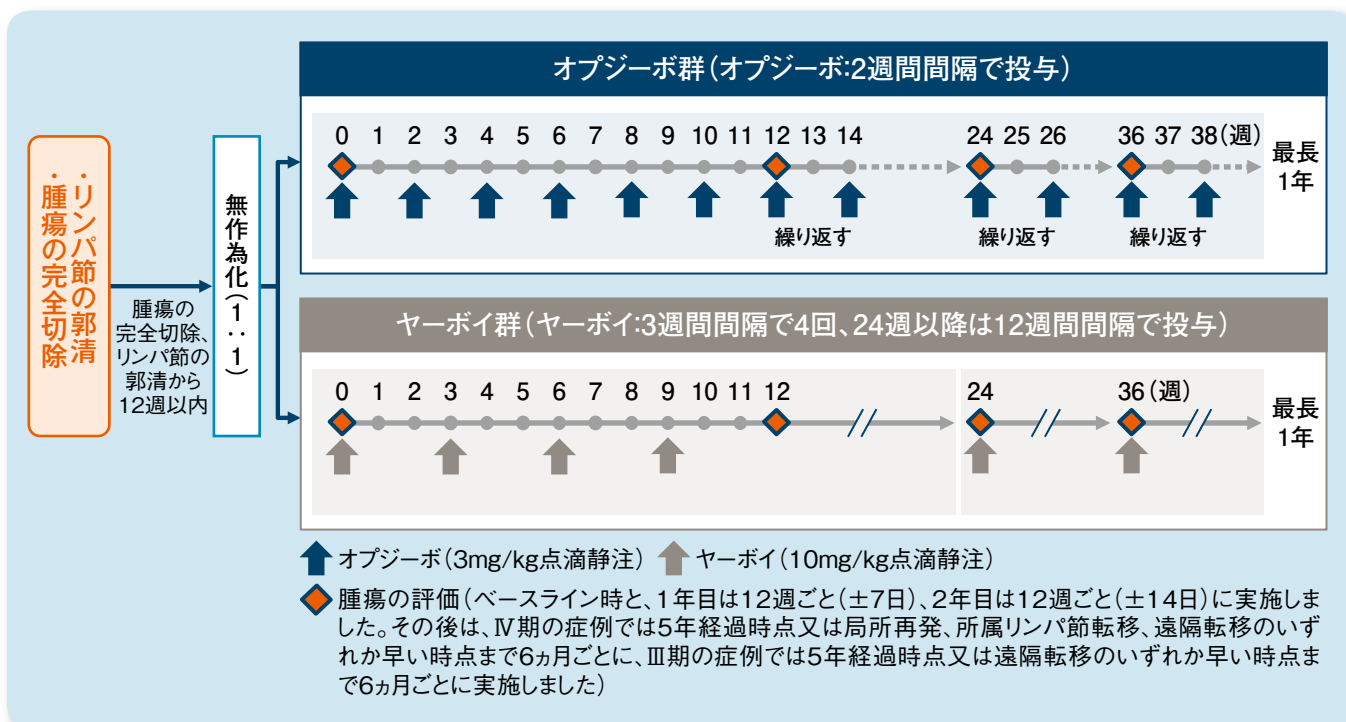
サブグループ解析:RFS及びDMFSの全症例の結果に対して、年齢、性別、人種(日本人を含む)、ベースラインの病期、PD-L1発現状況、悪性黒色腫のサブタイプ、*BRAF*遺伝子変異状況、地域等を層別因子としてサブグループ解析を実施した。

※:追跡調査中のため、本承認時には未報告

16)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-4538-21/CA209238)試験成績(社内資料) 承認時評価資料  
17)Weber J. et al.: N. Engl. J. Med., 377: 1824, 2017.

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

投与方法<sup>16, 17)</sup>



治験薬の投与は、疾患の再発、許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで継続することとし、投与期間は最長1年間とした。

臨床成績  
悪性黒色腫

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「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」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)  
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)  
〈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ピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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。

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。  
〈悪性黒色腫〉  
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]



患者背景 (全症例)

		オプジーボ群 (453例)	ヤーボイ群 (453例)
性別	男性	258 (57.0%)	269 (59.4%)
	女性	195 (43.0%)	184 (40.6%)
年齢、歳	中央値 (範囲)	56 (19~83)	54 (18~86)
PS (ECOG)	0	413 (91.2%)	405 (89.4%)
	1	40 (8.8%)	48 (10.6%)
病期 <sup>*1</sup>	ⅢB期	163 (36.0%)	148 (32.7%)
	ⅢC期	204 (45.0%)	218 (48.1%)
	Ⅳ期	82 (18.1%)	87 (19.2%)
	その他又は報告なし	4 (0.8%)	0
病型 (サブタイプ)	粘膜型	16 (3.5%)	13 (2.9%)
	皮膚型	388 (85.7%)	378 (83.4%)
	末端黒子型	16 (3.5%)	17 (3.8%)
	その他	33 (7.3%)	45 (9.9%)
Ⅲ期 <sup>*1</sup> における リンパ節転移陽性のタイプ	顕微鏡的転移	125/369 <sup>*2</sup> (33.9%)	134/366 <sup>*2</sup> (36.6%)
	肉眼的転移	219/369 <sup>*2</sup> (59.3%)	214/366 <sup>*2</sup> (58.5%)
	報告なし	25/369 <sup>*2</sup> (6.8%)	18/366 <sup>*2</sup> (4.9%)
Ⅲ期 <sup>*1</sup> における潰瘍形成	潰瘍あり	153/369 <sup>*2</sup> (41.5%)	135/366 <sup>*2</sup> (36.9%)
	潰瘍なし	201/369 <sup>*2</sup> (54.5%)	216/366 <sup>*2</sup> (59.0%)
	報告なし	15/369 <sup>*2</sup> (4.1%)	15/366 <sup>*2</sup> (4.1%)
Ⅳ期におけるM分類 <sup>*1</sup>	M1a	50/82 <sup>*3</sup> (61.0%)	51/87 <sup>*3</sup> (58.6%)
	M1b	12/82 <sup>*3</sup> (14.6%)	15/87 <sup>*3</sup> (17.2%)
	M1c	20/82 <sup>*3</sup> (24.4%)	21/87 <sup>*3</sup> (24.1%)
腫瘍のPD-L1発現	<5%	275 (60.7%)	286 (63.1%)
	≥5%	152 (33.6%)	154 (34.0%)
	評価不能又は報告なし	26 (5.7%)	13 (2.9%)
BRAF遺伝子変異	変異あり	187 (41.3%)	194 (42.8%)
	変異なし	197 (43.5%)	214 (47.2%)
	報告なし	69 (15.2%)	45 (9.9%)

※1:AJCC病期分類 (第7版)

※2:Ⅲ期の症例が対象

※3:Ⅳ期の症例が対象

本邦におけるヤーボイの効能又は効果 (一部抜粋) は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量 (一部抜粋) は「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」である。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)  
悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、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。

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。

〈悪性黒色腫〉

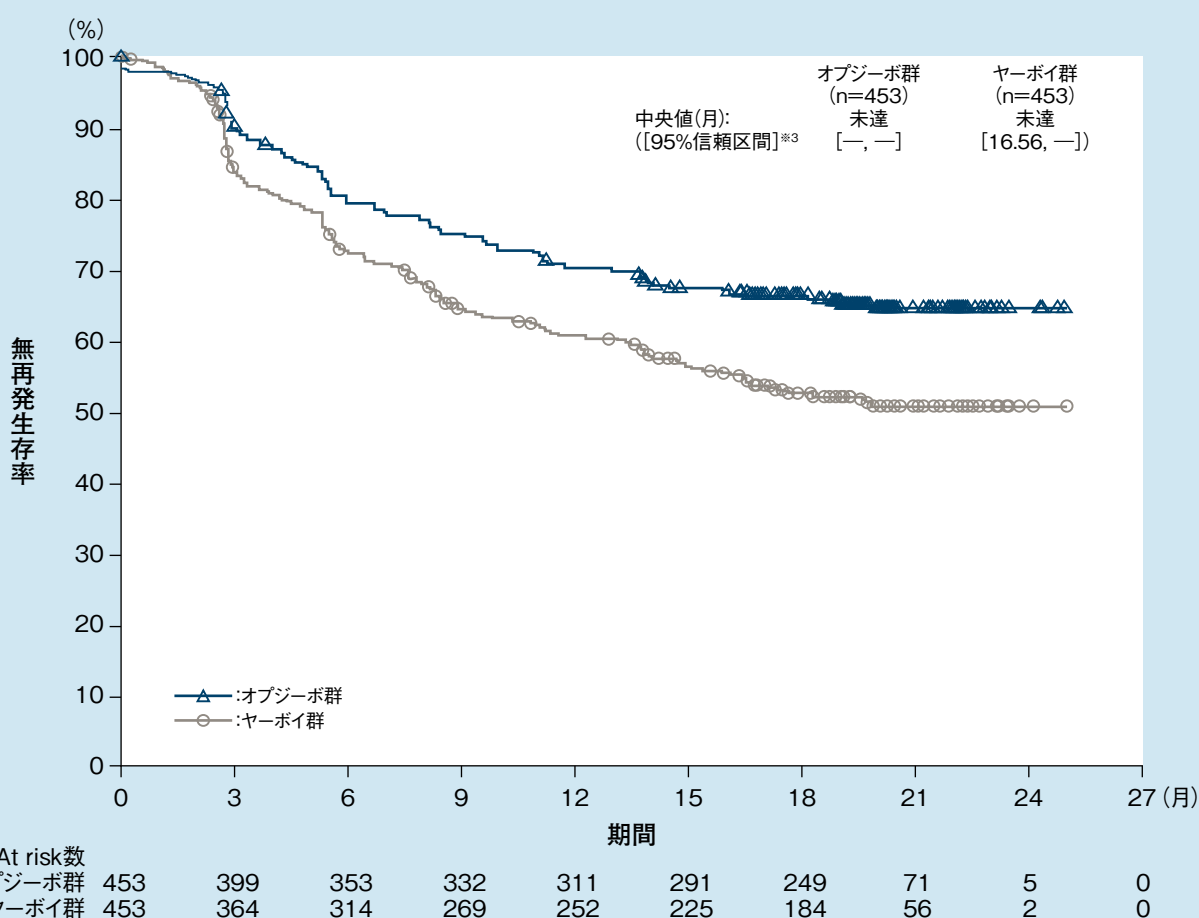
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

有効性<sup>16)</sup>

●無再発生存期間(RFS)〔主要評価項目〕

無再発生存期間(RFS)について、ヤーボイ群に対するオプジーボ群の優越性が検証されました( $p < 0.0001^{*1}$ )。RFSは、オプジーボ群、ヤーボイ群ともに中央値に到達しませんでした<sup>\*2</sup>。無作為化後6か月時点の無再発生存率はオプジーボ群で79.8%(95%信頼区間[75.8, 83.2]<sup>\*3</sup>)、ヤーボイ群で72.6%(95%信頼区間[68.1, 76.5]<sup>\*3</sup>)、12か月時点ではオプジーボ群で70.5%(95%信頼区間[66.1, 74.5]<sup>\*3</sup>)、ヤーボイ群で60.8%(95%信頼区間[56.0, 65.2]<sup>\*3</sup>)、18か月時点ではオプジーボ群で66.4%(95%信頼区間[61.8, 70.6]<sup>\*3</sup>)、ヤーボイ群で52.7%(95%信頼区間[47.8, 57.4]<sup>\*3</sup>)でした。すべての被験者が18か月の追跡調査を完了した時点において、オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.65(97.56%信頼区間[0.51, 0.83]<sup>\*4</sup>)でした。

● RFSのKaplan-Meier曲線(無作為化された全症例、18か月フォローアップ時点)



※1:スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期による層別log-rank検定

※2:すべての被験者が18か月の追跡調査を完了した時点のデータ

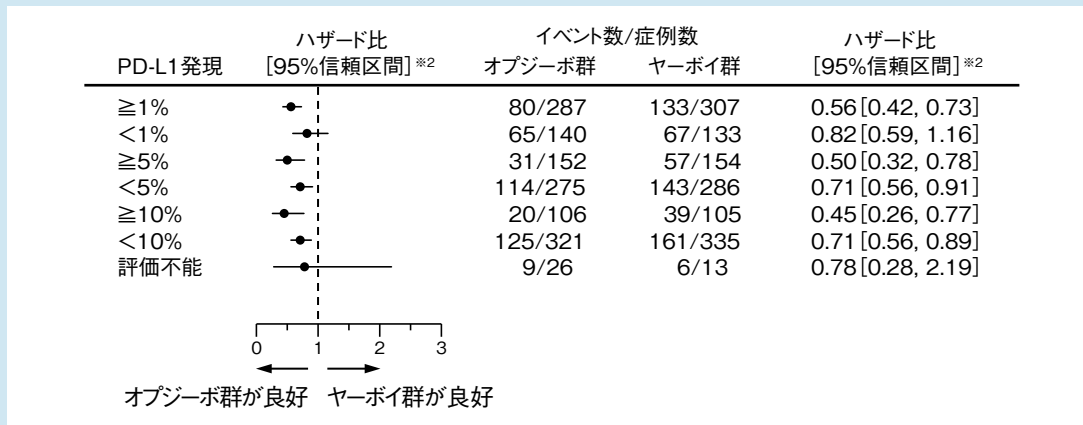
※3:Kaplan-Meier法

※4:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無再発生存期間 (RFS:PD-L1発現状況別)<sup>※1</sup> [副次的評価項目]・[サブグループ解析]

無再発生存期間 (RFS) について、PD-L1発現 $\geq 1\%$ におけるオブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.56 (95%信頼区間[0.42, 0.73]<sup>※2</sup>)、PD-L1発現 $< 1\%$ では0.82 (95%信頼区間[0.59, 1.16]<sup>※2</sup>)、PD-L1発現 $\geq 5\%$ では0.50 (95%信頼区間[0.32, 0.78]<sup>※2</sup>)、PD-L1発現 $< 5\%$ では0.71 (95%信頼区間[0.56, 0.91]<sup>※2</sup>)でした。

● PD-L1発現状況別の無再発生存期間 (RFS)

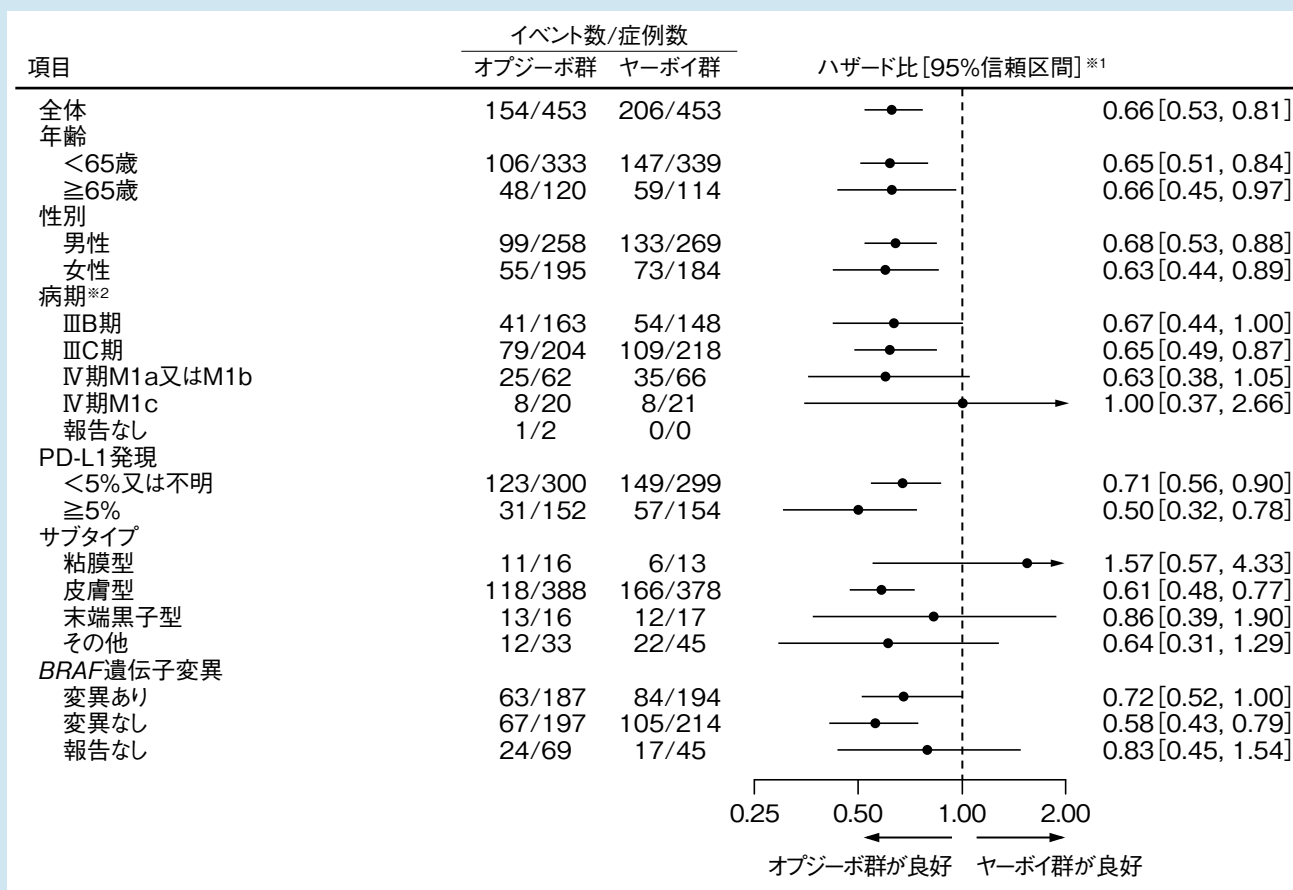


※1:すべての被験者が18カ月の追跡調査を完了した時点のデータ  
 ※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●無再発生存期間(RFS)の層別解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

全症例で無再発生存期間(RFS)についてのサブグループ解析は以下の通りでした。事前に規定したサブグループのうち、粘膜型悪性黒色腫(オプジーボ群16例、ヤーボイ群13例)、Ⅳ期 M1c(オプジーボ群20例、ヤーボイ群21例)のサブグループを除き、オプジーボ群のヤーボイ群に対する非層別化ハザード比は1.0を下回っていました。

●無再発生存期間(RFS)の層別解析



※1:非層別Cox比例ハザードモデル

※2:AJCC病期分類(第7版)

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「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」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)  
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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カ月間までとする。

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、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。

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。

〈悪性黒色腫〉

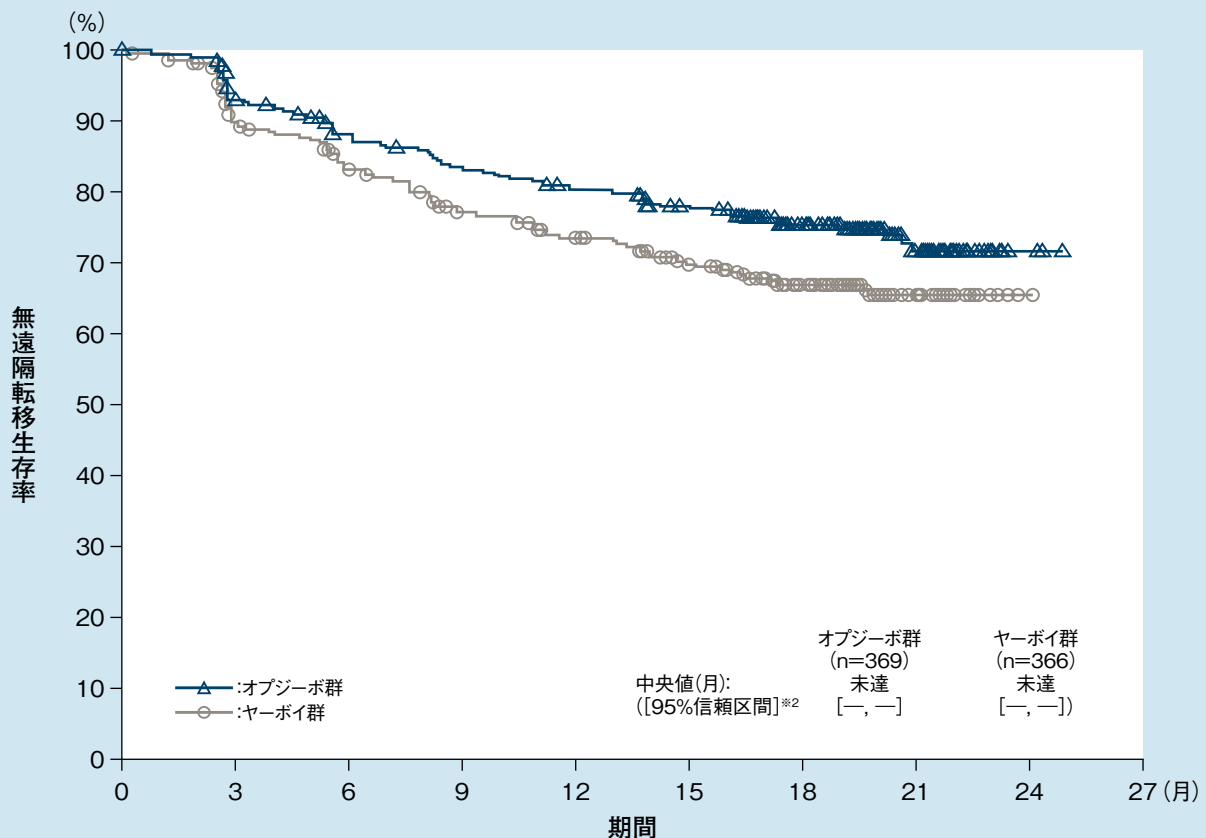
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無遠隔転移生存期間 (DMFS) [探索的評価項目]

無遠隔転移生存期間 (DMFS) は、オブジーボ群、ヤーボイ群ともに中央値に到達しませんでした<sup>\*1</sup>。無作為化後6ヵ月時点の無遠隔転移生存率はオブジーボ群で87.5% (95%信頼区間 [83.7, 90.5]<sup>\*2</sup>)、ヤーボイ群で82.9% (95%信頼区間 [78.6, 86.5]<sup>\*2</sup>)、12ヵ月時点ではオブジーボ群で80.2% (95%信頼区間 [75.6, 83.9]<sup>\*2</sup>)、ヤーボイ群で73.4% (95%信頼区間 [68.4, 77.7]<sup>\*2</sup>)、18ヵ月時点ではオブジーボ群で75.1% (95%信頼区間 [70.3, 79.3]<sup>\*2</sup>)、ヤーボイ群で66.6% (95%信頼区間 [61.2, 71.3]<sup>\*2</sup>) でした。

オブジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.73 (95%信頼区間 [0.55, 0.95]<sup>\*3</sup>、 $p=0.0204$ <sup>\*4</sup>) であり、ヤーボイ群と比較してオブジーボ群でDMFSの有意な延長が認められました。

● DMFSのKaplan-Meier曲線 (無作為化されたⅢ期症例、18ヵ月フォローアップ時点)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27 (月)
オブジーボ群	369	335	309	292	280	264	214	62	3	0
ヤーボイ群	366	312	284	254	239	217	176	51	1	0

※1:すべての被験者が18ヵ月の追跡調査を完了した時点のデータ

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

※4:スクリーニング時のPD-L1発現状況を層別因子としたlog-rank検定



## 患者背景 (日本人部分集団)

		オブジーボ群 (18例)	ヤーボイ群 (10例)
性別	男性	11 (61.1%)	3 (30.0%)
	女性	7 (38.9%)	7 (70.0%)
年齢、歳	中央値(範囲)	56.5 (25~83)	43.0 (21~76)
PS (ECOG)	0	17 (94.4%)	10 (100.0%)
	1	1 (5.6%)	0
病期*	ⅢB期	10 (55.6%)	4 (40.0%)
	ⅢC期	8 (44.4%)	5 (50.0%)
	Ⅳ期	0	1 (10.0%)
	その他又は報告なし	0	0
病型(サブタイプ)	粘膜型	2 (11.1%)	1 (10.0%)
	皮膚型	12 (66.7%)	8 (80.0%)
	末端黒子型	3 (16.7%)	1 (10.0%)
	その他	1 (5.6%)	0
Ⅲ期*における リンパ節転移陽性のタイプ	顕微鏡的転移	9 (50.0%)	4 (40.0%)
	肉眼的転移	8 (44.4%)	4 (40.0%)
	報告なし	1 (5.6%)	1 (10.0%)
Ⅳ期におけるM分類*	M1a	0	1 (10.0%)
	M1b	0	0
	M1c	0	0
腫瘍のPD-L1発現	<5%	11 (61.1%)	6 (60.0%)
	≥5%	4 (22.2%)	3 (30.0%)
	評価不能又は報告なし	3 (16.7%)	1 (10.0%)
BRAF遺伝子変異	変異あり	10 (55.6%)	4 (40.0%)
	変異なし	5 (27.8%)	6 (60.0%)
	報告なし	3 (16.7%)	0

※:AJCC病期分類(第7版)

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「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」である。

#### 4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性黒色腫

#### 6. 用法及び用量(一部抜粋)

##### 〈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カ月間までとする。

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、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。

#### 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。

##### 〈悪性黒色腫〉

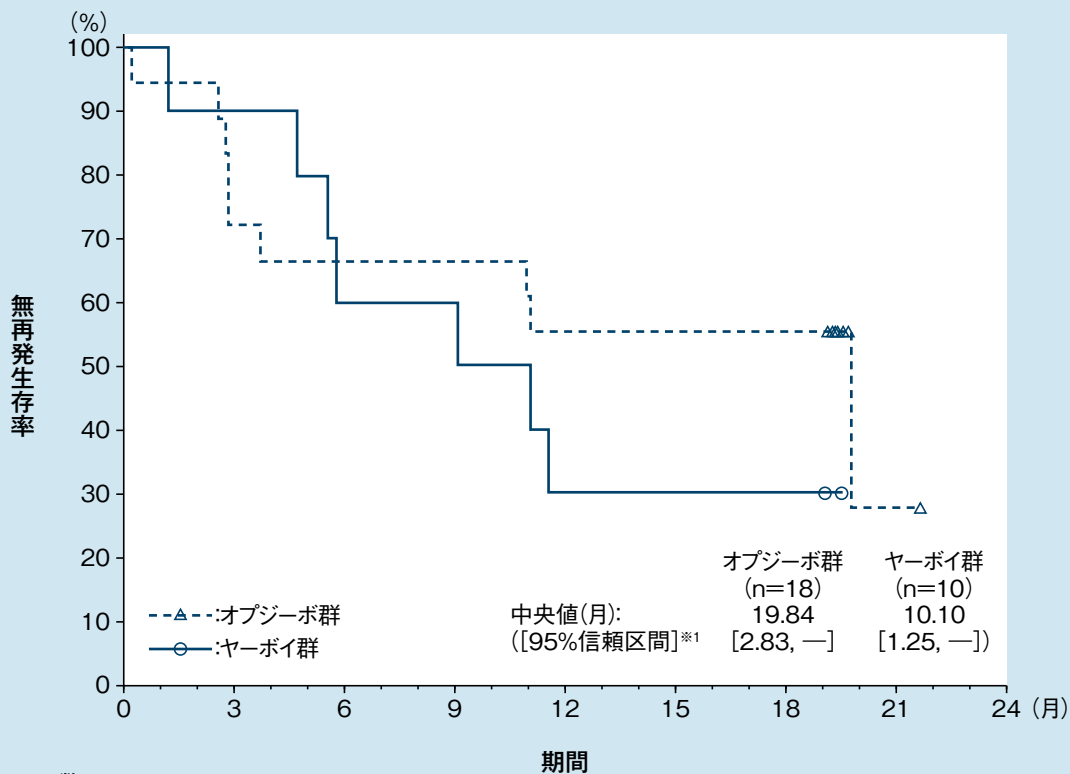
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

●無再発生存期間 (RFS) [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団において、無再発生存期間 (RFS) 中央値は、オプジーボ群で19.84ヵ月 (95%信頼区間 [2.83, -] <sup>\*1</sup>)、ヤーボイ群で10.10ヵ月 (95%信頼区間 [1.25, -] <sup>\*1</sup>) でした。

オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.66 (95%信頼区間 [0.23, 1.92] <sup>\*2</sup>) でした。

● RFSのKaplan-Meier曲線 (日本人部分集団)



At risk数	期間 (月)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
オプジーボ群	18	13	12	12	10	10	10	1	0	
ヤーボイ群	10	9	6	6	3	3	3	0	0	

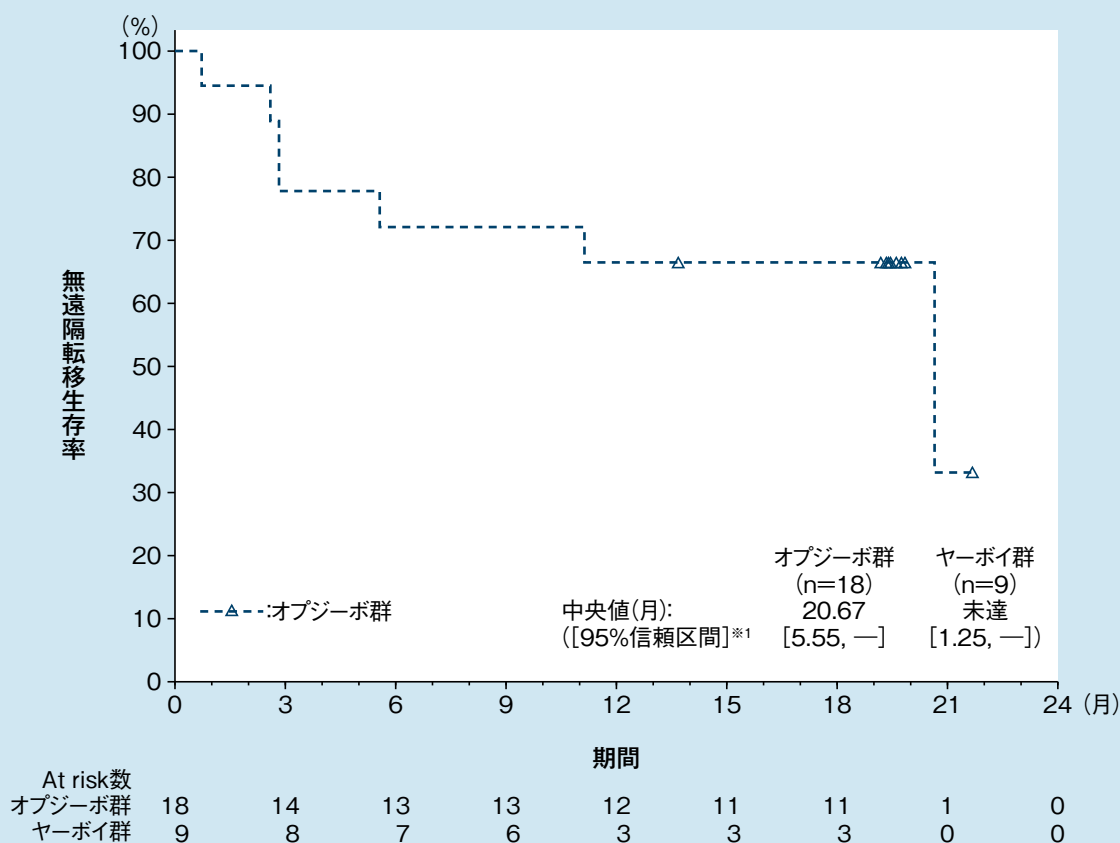
※1: Kaplan-Meier法

※2: 投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況及び病期を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無遠隔転移生存期間(DMFS)〔探索的評価項目〕・〔サブグループ解析〕

日本人部分集団において、無遠隔転移生存期間(DMFS)中央値は、オプジーボ群で20.67ヵ月(95%信頼区間[5.55, -]※<sup>1</sup>)、ヤーボイ群では中央値に到達しませんでした(95%信頼区間[1.25, -]※<sup>1</sup>)。オプジーボ群のヤーボイ群に対するハザード比は0.65(95%信頼区間[0.18, 2.32]※<sup>2</sup>)でした。

● DMFSのKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)



※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群を単一の因子とし、スクリーニング時のPD-L1発現状況を層別因子としたCox比例ハザードモデル

本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「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」である。

4. 効能又は効果(一部抜粋)  
悪性黒色腫

6. 用法及び用量(一部抜粋)  
〈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ピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回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。

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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

**安全性 (全症例)<sup>16)</sup>**

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で85.2% (385/452例)、ヤーボイ群で95.8% (434/453例)に認められました。

オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、疲労34.5% (156例)、下痢24.3% (110例)、そう痒症23.2% (105例)、発疹19.9% (90例)、悪心15.0% (68例)、無力症及び関節痛各12.6% (57例)、並びに甲状腺機能低下症10.8% (49例)でした。一方、ヤーボイ群で発現率が10%以上の副作用は、下痢45.9% (208例)、そう痒症33.6% (152例)、疲労32.9% (149例)、発疹29.4% (133例)、悪心20.1% (91例)、頭痛17.4% (79例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14.6% (66例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13.2% (60例)、発熱11.9% (54例)、無力症11.7% (53例)、斑状丘疹状皮疹11.0% (50例)、関節痛10.8% (49例)、下垂体炎10.6% (48例)及び腹痛10.2% (46例)でした。

オプジーボ群で重篤な副作用は5.3% (24例)に認められました。オプジーボ群で発現率が最も高かった重篤な副作用は、下痢及び肺臓炎各0.7% (3例)でした。ヤーボイ群で重篤な副作用は31.1% (141例)に認められ、発現率が3%以上の重篤な副作用は、下痢及び大腸炎各7.1% (32例)、下垂体炎3.1% (14例)でした。

オプジーボ群で投与中止に至った副作用は7.7% (35例)に認められました。オプジーボ群で発現率が最も高かった投与中止に至った副作用は、下痢1.5% (7例)でした。ヤーボイ群で投与中止に至った副作用は41.7% (189例)に認められました。発現率が3%以上の投与中止に至った副作用は、下痢9.9% (45例)、大腸炎8.2% (37例)、下垂体炎4.2% (19例)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.3% (15例)でした。

治験薬の初回投与から最終投与後30日以内の死亡は、いずれの投与群においても認められませんでした。最終投与後31日以降100日以内に認められた死亡は、オプジーボ群で0.7% (3例:すべて病勢進行による死亡)、ヤーボイ群で0.4% (2例:病勢進行及びその他の理由による死亡)であり、これらにはいずれも治験薬との因果関係は認められませんでした。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果 (一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量 (一部抜粋)は「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」である。

**4. 効能又は効果 (一部抜粋)**  
悪性黒色腫

**6. 用法及び用量 (一部抜粋)**  
〈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か月間までとする。

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、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。

**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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]



いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オブジーボ群 452例			ヤーボイ群 453例		
	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	Grade 5 n(%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>228(50.4)</b>	<b>5(1.1)</b>		<b>285(62.9)</b>	<b>27(6.0)</b>	
そう痒症	105(23.2)			152(33.6)	5(1.1)	
発疹	90(19.9)	5(1.1)		133(29.4)	14(3.1)	
斑状丘疹状皮膚疹	24(5.3)			50(11.0)	9(2.0)	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>224(49.6)</b>	<b>5(1.1)</b>		<b>245(54.1)</b>	<b>12(2.6)</b>	
疲労	156(34.5)	2(0.4)		149(32.9)	4(0.9)	
無力症	57(12.6)	1(0.2)		53(11.7)	4(0.9)	
発熱	7(1.5)			54(11.9)	2(0.4)	
<b>胃腸障害</b>	<b>181(40.0)</b>	<b>12(2.7)</b>		<b>276(60.9)</b>	<b>81(17.9)</b>	
下痢	110(24.3)	7(1.5)		208(45.9)	43(9.5)	
悪心	68(15.0)	1(0.2)		91(20.1)		
腹痛	29(6.4)			46(10.2)	1(0.2)	
口内乾燥	24(5.3)			14(3.1)		
嘔吐	12(2.7)	1(0.2)		44(9.7)	2(0.4)	
大腸炎	9(2.0)	3(0.7)		45(9.9)	34(7.5)	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>94(20.8)</b>	<b>3(0.7)</b>		<b>94(20.8)</b>	<b>6(1.3)</b>	
関節痛	57(12.6)	1(0.2)		49(10.8)	2(0.4)	
筋肉痛	35(7.7)	1(0.2)		19(4.2)	1(0.2)	
<b>臨床検査</b>	<b>92(20.4)</b>	<b>31(6.9)</b>		<b>129(28.5)</b>	<b>59(13.0)</b>	
リパーゼ増加	30(6.6)	19(4.2)		26(5.7)	16(3.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(6.2)	5(1.1)		66(14.6)	26(5.7)	
アミラーゼ増加	25(5.5)	9(2.0)		14(3.1)	5(1.1)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25(5.5)	2(0.4)		60(13.2)	19(4.2)	
<b>内分泌障害</b>	<b>88(19.5)</b>	<b>5(1.1)</b>		<b>92(20.3)</b>	<b>19(4.2)</b>	
甲状腺機能低下症	49(10.8)	1(0.2)		31(6.8)	2(0.4)	
甲状腺機能亢進症	36(8.0)	1(0.2)		18(4.0)	1(0.2)	
下垂体炎	7(1.5)	2(0.4)		48(10.6)	11(2.4)	
<b>神経系障害</b>	<b>83(18.4)</b>	<b>2(0.4)</b>		<b>128(28.3)</b>	<b>9(2.0)</b>	
頭痛	44(9.7)	1(0.2)		79(17.4)	7(1.5)	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>44(9.7)</b>	<b>3(0.7)</b>		<b>61(13.5)</b>	<b>5(1.1)</b>	
呼吸困難	15(3.3)	2(0.4)		24(5.3)		
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>35(7.7)</b>	<b>2(0.4)</b>		<b>63(13.9)</b>	<b>10(2.2)</b>	
食欲減退	18(4.0)			39(8.6)	1(0.2)	

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「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」と判定された場合は副作用として集計しました。また、副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。

安全性 (日本人部分集団)<sup>16)</sup>

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で61.1% (11/18例)、ヤーボイ群で100.0% (10/10例)に認められました。オプジーボ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹22.2% (4例)、下痢16.7% (3例)、湿疹、アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各11.1% (2例)でした。ヤーボイ群で発現率が10%以上の副作用は、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各60.0% (6例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加50.0% (5例)、下痢40.0% (4例)、そう痒症30.0% (3例)、脱毛症、筋肉痛、疲労、発熱、血中甲状腺刺激ホルモン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、下垂体炎、味覚異常及び肝機能異常が各20.0% (2例)、紅斑、軟便、悪心、咽頭炎、副鼻腔気管支炎、関節痛、倦怠感、心電図異常、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、甲状腺炎、頭痛、貧血、不眠症及び不規則月経が各10.0% (1例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群で5.6% (1例:下痢)に認められました。ヤーボイ群で重篤な副作用は60.0% (6例)に認められ、肝機能異常20.0% (2例)、下痢、副腎機能不全、下垂体炎、発熱、副鼻腔気管支炎及び心電図異常各10.0% (1例)でした。

投与中止に至った副作用は、本試験においてオプジーボ群では認められず、ヤーボイ群では30.0% (3例)に認められ、下垂体炎20.0% (2例)、並びに副腎機能不全及び肝機能異常が各10.0% (1例)でした。

治験薬の初回投与から最終投与後30日以内、及び最終投与後31日以降100日以内に死亡に至った副作用はいずれの投与群においても認められませんでした。

本邦におけるヤーボイの効能又は効果 (一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量 (一部抜粋)は「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」である。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)  
悪性黒色腫

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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か月間までとする。

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、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。

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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧(日本人部分集団)

副作用項目	オプジーボ群 18例			ヤーボイ群 10例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>9 (50.0%)</b>			<b>7 (70.0%)</b>		
発疹	4 (22.2%)			6 (60.0%)		
湿疹	2 (11.1%)					
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.6%)					
白斑	1 (5.6%)					
白斑症	1 (5.6%)					
そう痒症	1 (5.6%)			3 (30.0%)		
紫斑	1 (5.6%)					
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6%)					
皮膚硬結	1 (5.6%)					
蕁麻疹	1 (5.6%)					
尋常性白斑	1 (5.6%)					
脱毛症				2 (20.0%)		
紅斑				1 (10.0%)		
<b>胃腸障害</b>	<b>4 (22.2%)</b>			<b>5 (50.0%)</b>		
下痢	3 (16.7%)			4 (40.0%)		
口内乾燥	1 (5.6%)					
腸炎	1 (5.6%)					
軟便				1 (10.0%)		
悪心				1 (10.0%)		
<b>感染症および寄生虫症</b>				<b>1 (10.0%)</b>		
咽頭炎				1 (10.0%)		
副鼻腔気管支炎				1 (10.0%)		
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2 (11.1%)</b>			<b>2 (20.0%)</b>		
関節炎	1 (5.6%)					
筋肉痛	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
関節痛				1 (10.0%)		
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1 (5.6%)</b>					
過換気	1 (5.6%)					
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>2 (11.1%)</b>			<b>5 (50.0%)</b>		
疲労	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
発熱	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
倦怠感				1 (10.0%)		
<b>臨床検査</b>	<b>4 (22.2%)</b>			<b>6 (60.0%)</b>	<b>1 (10.0%)</b>	
アミラーゼ増加	2 (11.1%)					
血中クレアチニン増加	1 (5.6%)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.6%)			2 (20.0%)		
リパーゼ増加	1 (5.6%)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				6 (60.0%)	1 (10.0%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				5 (50.0%)		
心電図異常				1 (10.0%)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				2 (20.0%)		
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1 (5.6%)</b>					
注入に伴う反応	1 (5.6%)					
<b>内分泌障害</b>	<b>2 (11.1%)</b>			<b>4 (40.0%)</b>	<b>1 (10.0%)</b>	
甲状腺機能亢進症	2 (11.1%)			1 (10.0%)		

副作用項目	オープンボ群 18例			ヤーボイ群 10例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺機能低下症	1 (5.6%)			1 (10.0%)		
副腎機能不全				1 (10.0%)	1 (10.0%)	
下垂体炎				2 (20.0%)	1 (10.0%)	
甲状腺炎				1 (10.0%)		
神経系障害	2 (11.1%)			2 (20.0%)		
知覚過敏	1 (5.6%)					
記憶障害	1 (5.6%)					
味覚異常				2 (20.0%)		
頭痛				1 (10.0%)		
血液およびリンパ系障害				1 (10.0%)		
貧血				1 (10.0%)		
肝胆道系障害				2 (20.0%)	2 (20.0%)	
肝機能異常				2 (20.0%)	2 (20.0%)	
精神障害				1 (10.0%)		
不眠症				1 (10.0%)		
生殖系および乳房障害				1 (10.0%)		
不規則月経				1 (10.0%)		

医師から報告された有害事象名はMedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え、GradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定され、「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」と判定された場合は副作用として集計しました。また、副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計しました。



本邦におけるヤーボイの効能又は効果(一部抜粋)は「根治切除不能な悪性黒色腫」、用法及び用量(一部抜粋)は「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」である。

**4. 効能又は効果(一部抜粋)**  
悪性黒色腫

**6. 用法及び用量(一部抜粋)**

〈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カ月間までとする。

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、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。

**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。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

薬価基準記載

# オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> 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

	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

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

## 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) <sup>注1)</sup>			
含量/容量 <sup>注2)</sup> (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	720mg 360mg 70.6mg 35.0mg 0.189mg 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<sup>注1)</sup>リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
  - 5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - 6 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]  
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
  - 7 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]  
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
  - 8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - 10 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]  
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
  - 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
  - 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
  - 13 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水

- 和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
  5. 15 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]
  5. 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
  5. 17 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25、17.1.26参照]  
(食道癌における術後補助療法)
  5. 18 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
  5. 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
  5. 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]  
(原発不明癌)
  5. 21 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
  5. 22 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]  
(尿路上皮癌における術後補助療法)
  5. 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
  5. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
  5. 25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
  5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
注) International Metastatic RCC Database Consortium

## 6. 用法及び用量

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



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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 〈悪性黒色腫〉
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果が示唆されている。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 間質性肺炎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、観察を十分にすること。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すること。[11.1.2参照]
  - 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]
  - 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
  - 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]
  - 7 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ペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
  - 9.1.2 間質性肺炎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎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)が妊婦末期における胎・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、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
  - 11.1 重大な副作用
    - 11.1.1 間質性肺炎疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患(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%<sup>注1</sup>)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、 $\gamma$ -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。[8.8参照]
    - 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
    - 11.1.10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
    - 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
    - 11.1.12 肺炎(0.1%未満、0.2%)
    - 11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
    - 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.4%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
    - 11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
    - 11.1.16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
    - 11.1.17 結核(頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]



11. 1. 18 肺炎 (0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

\* 11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%、0.3%) [8.9参照]

注「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, respiratory, skin, vascular, and other symptoms.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Incidence, Severity, and Description. Rows include general, immune, infection, metabolism, musculoskeletal, neuro, renal, 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 本剤は日生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。
14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。
14. 1. 5 希釈後の最終濃度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 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- (悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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)
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

Table with 2 columns: Package Name and Volume. Rows include 20mg, 100mg, 120mg, and 240mg packages.

●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 販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

プロモーション提携

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10月改訂

電話 0120-093-507 電話 0120-487-200