

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER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[®] 点滴静注

20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

OPDIVO[®]
(nivolumab)

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-81/CA2099ER試験)³⁵⁾

目的 化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌を対象として、オプジーボとカボザンチニブ併用投与のスニチニブ単剤投与に対する優越性を検証するとともに安全性も検討する。

試験デザイン 国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験[優越性試験]

対象 化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 651例(日本人46例)
[オプジーボ+カボザンチニブ併用群:323例(日本人22例)、スニチニブ群:328例(日本人24例)]

投与方法 オプジーボ+カボザンチニブ併用群:オプジーボ240mgを2週間間隔で点滴静注とカボザンチニブ40mgを1日1回経口投与を併用した。
スニチニブ群:スニチニブ50mgを1日1回、4週間経口投与した後、2週間休薬するサイクルを継続した。

評価項目 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS)^{*}
副次的評価項目:全生存期間(OS)、奏効率(ORR)^{*}、安全性
その他の評価項目:奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR)、健康関連QoL、免疫原性等
^{*}:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央審査(BICR)による

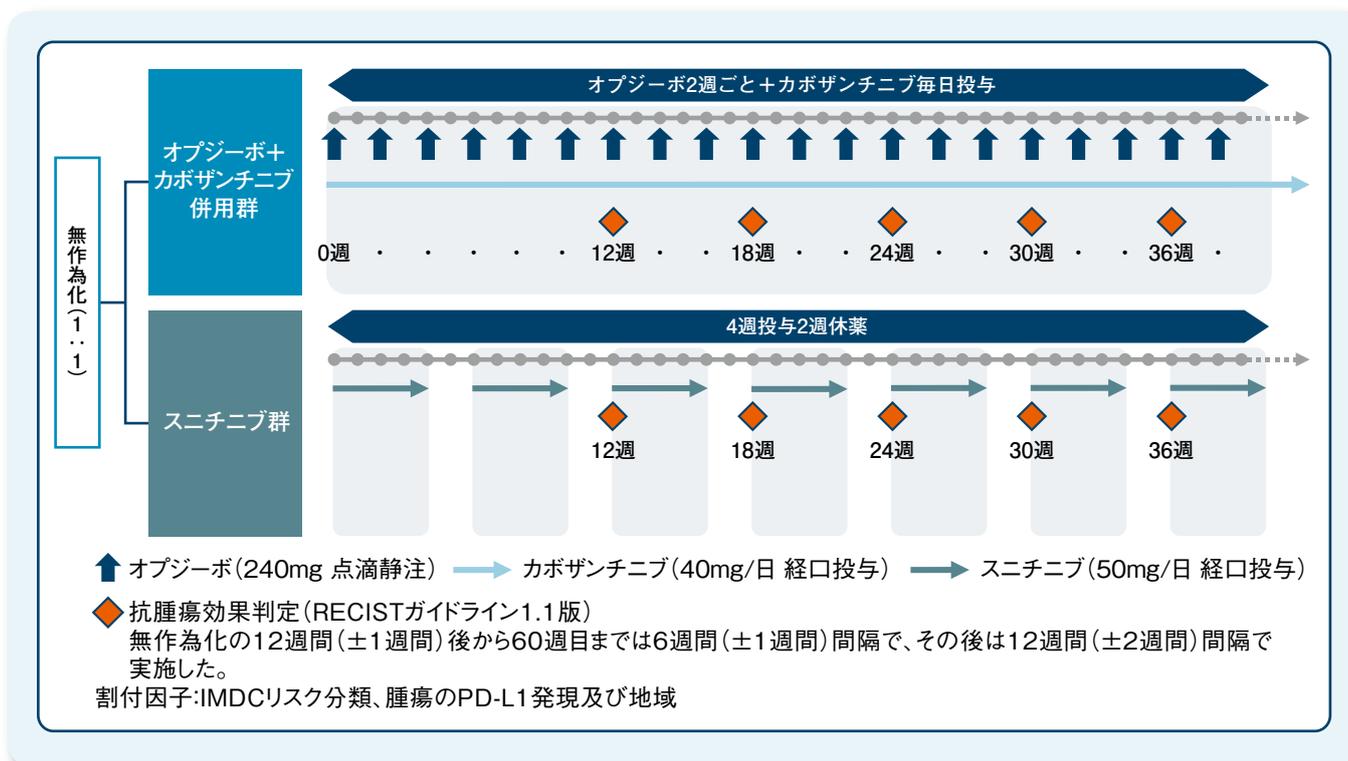
解析計画 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS)は、無作為化されたすべての被験者について、IMDCリスク分類(0vs1~2vs3~6)、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした層別log-rank検定(両側有意水準:0.05)により投与群間で比較した。PFSの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、その両側95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。ハザード比及びその両側95%信頼区間は層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。

副次的評価項目:全生存期間(OS)の仮説に対する検証的な解析は、階層的検定手順に従って、PFSの最終解析で統計学的有意差が得られた場合に実施することとした。OSの1回目の中間解析は、PFSの最終解析時点で行った。OSの2回目の中間解析及び最終解析は、最初の被験者の最初の来院からそれぞれ約34ヵ月後及び40ヵ月後に予定した。OSについて、PFSと同様の解析を実施した。なお、OSの各解析における名目上の有意水準(両側)は、O'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて実際の死亡数に基づき算出した。最良総合効果(BOR) [BICR判定]は、投与群ごとにCR、PR、SD、PD及び判定不能の例数及びその割合を算出した(RECISTガイドライン1.1版に従う)。奏効率(ORR)は無作為化された被験者のうち、CR又はPRを達成した被験者の割合とした。ORRの検証的な解析は、階層的検定手順に従って、OSの解析(中間又は最終のいずれか早い方)で統計学的有意差が得られた場合に実施することとした。ORRの解析は、PFSの最終解析の時点で行った。各投与群のORR及びClopper-Pearson法によるその正確な95%信頼区間を算出した。

その他の評価項目:奏効期間(DOR)は、奏効例(確定CR又はPR)を対象に、投与群ごとにKaplan-Meier法により奏効期間の分布を推定し、中央値及びその両側95%信頼区間は二重対数変換法を用いて算出した。奏効に至るまでの期間(TTR)は、奏効例(確定CR又はPR)を対象に、投与群ごとに記述統計量を算出した。健康関連QoLの評価は、FKSI-19により、治験薬投与後の各評価時点のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を要約した。免疫原性については、抗ニボルマブ抗体の発現状況を評価した。

サブグループ解析:PFS、OS、ORRの結果に対して、年齢、地域、性別、Karnofsky Performance Status(KPS)、ベースライン時のIMDCリスク分類、腎摘除術歴、放射線療法歴、ベースライン時の腫瘍のPD-L1発現レベル、肉腫様特徴、骨転移などを層別因子として、サブグループ解析を行い、ハザード比及び95%信頼区間を算出した。

投与方法



治験薬の投与は、進行(PD)又は許容できない毒性の発現まで継続したが、オプジーボの最長投与期間は2年間とした。また、PDと判定された場合でも、臨床的有用性と治験薬に対する忍容性が認められる等の条件に該当する場合には、治験薬の投与を継続可能とした。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、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。

5.5 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。

5.6 「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]
(注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.5 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。

患者背景

		オブジーボ+ カボザンチニブ併用群 (323例)	スニチニブ群 (328例)	全体(651例)
年齢中央値(最小値~最大値)、歳		62.0(29~90)	61.0(28~86)	61.0(28~90)
年齢分類、例数(%)	65歳未満	191(59.1)	210(64.0)	401(61.6)
	65歳以上75歳未満	103(31.9)	85(25.9)	188(28.9)
	75歳以上	29(9.0)	33(10.1)	62(9.5)
性別、例数(%)	男性	249(77.1)	232(70.7)	481(73.9)
	女性	74(22.9)	96(29.3)	170(26.1)
地域、例数(%)	米国、カナダ、西欧及び北欧	158(48.9)	161(49.1)	319(49.0)
	その他の地域	165(51.1)	167(50.9)	332(51.0)
KPS、例数(%)	70	14(4.3)	18(5.5)	32(4.9)
	80	52(16.1)	67(20.4)	119(18.3)
	90	110(34.1)	112(34.1)	222(34.1)
	100	147(45.5)	129(39.3)	276(42.4)
	不明	0	2(0.6)	2(0.3)
ベースライン時の IMDCリスク分類、例数 (%)	Favorableリスク	74(22.9)	73(22.3)	147(22.6)
	Intermediateリスク	189(58.5)	186(56.7)	375(57.6)
	Poorリスク	60(18.6)	68(20.7)	128(19.7)
	不明	0	1(0.3)	1(0.2)
初回診断から無作為化 までの期間、例数(%)	1年未満	210(65.0)	214(65.2)	424(65.1)
	1年以上	112(34.7)	111(33.8)	223(34.3)
	不明	1(0.3)	3(0.9)	4(0.6)
腎摘除術歴、例数(%)	あり	222(68.7)	233(71.0)	455(69.9)
	なし	101(31.3)	95(29.0)	196(30.1)
放射線療法歴、例数(%)	あり	46(14.2)	45(13.7)	91(14.0)
	なし	277(85.8)	283(86.3)	560(86.0)
腫瘍のPD-L1発現レベ ル、例数(%)	1%以上	81(25.1)	81(24.7)	162(24.9)
	1%未満又は評価不能	232(71.8)	240(73.2)	472(72.5)
	不明	10(3.1)	7(2.1)	17(2.6)
肉腫様特徴、例数(%)	あり	34(10.5)	41(12.5)	75(11.5)
	なし	279(86.4)	278(84.8)	557(85.6)
	不明	10(3.1)	9(2.7)	19(2.9)
主な転移部位、例数(%)	肺	238(73.7)	249(75.9)	487(74.8)
	リンパ節	130(40.2)	131(39.9)	261(40.1)
	骨	78(24.1)	72(22.0)	150(23.0)
	肝	73(22.6)	53(16.2)	126(19.4)
	副腎	36(11.1)	36(11.0)	72(11.1)
病変数(非標的病変を 含む)*、例数(%)	1個	63(19.5)	69(21.0)	132(20.3)
	2個	94(29.1)	93(28.4)	187(28.7)
	3個	84(26.0)	87(26.5)	171(26.3)
	4個	47(14.6)	51(15.5)	98(15.1)
	5個以上	34(10.5)	25(7.6)	59(9.1)

※:17例の被験者(オブジーボ+カボザンチニブ併用群8例、スニチニブ群9例)が2個の骨病変部位を有し、その17例すべてが3個以上の病変部位を有していた。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(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。

5.5 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。

5.6 「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。[17.1.12-17.1.14参照注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

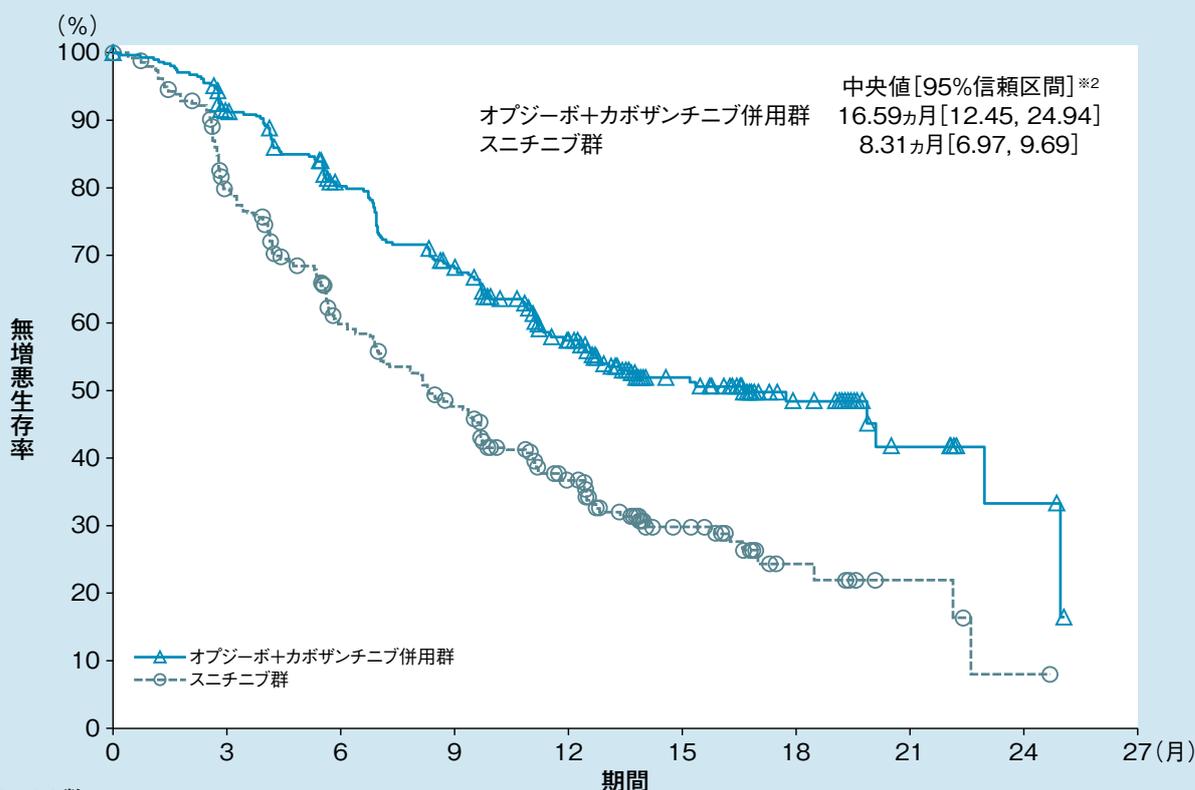
7.5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

有効性

●無増悪生存期間(PFS)〔主要評価項目〕

無増悪生存期間(PFS)について、オプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対する優越性が統計的に検証されました($p < 0.0001$ 両側:有意水準0.05、層別log-rank検定^{※1})。PFSの中央値はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で16.59ヵ月(95%信頼区間[12.45, 24.94]^{※2})、スニチニブ群で8.31ヵ月(95%信頼区間[6.97, 9.69]^{※2})であり、オプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対するハザード比は0.51(95%信頼区間[0.41, 0.64]^{※3})でした。なお、抗腫瘍効果は盲検下独立中央審査(BICR)によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

● PFSのKaplan-Meier曲線



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27(月)
オプジーボ+カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

※1:IMDCリスク分類、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:IMDCリスク分類、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS)のサブグループ解析〔主要評価項目・サブグループ解析〕

無増悪生存期間(PFS)のサブグループ解析は以下の通りでした。

● PFSのサブグループ解析

項目	総例数	オブジーボ+ カボザンチニブ併用群		スニチニブ群		ハザード比 [95%信頼区間]* オブジーボ+ カボザンチニブ併用群 vs スニチニブ群
		イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	イベント数/ 例数	PFS中央値 [95%信頼区間]	
全体	651	144/323	16.59[12.45, 24.94]	191/328	8.31[6.97, 9.69]	0.51[0.41, 0.64]
年齢						
65歳未満	401	84/191	16.59[12.58, 24.94]	131/210	7.85[5.62, 9.26]	0.44[0.33, 0.58]
65歳以上75歳未満	188	46/103	19.84[11.17, N.A.]	49/85	9.69[6.90, 15.84]	0.64[0.43, 0.96]
75歳以上	62	14/29	13.08[6.14, 22.93]	11/33	9.69[5.95, N.A.]	0.88[0.39, 2.00]
地域(IRT)						
米国、カナダ、西欧 及び北欧	319	61/158	20.07[13.60, N.A.]	85/161	9.56[7.89, 11.76]	0.46[0.33, 0.64]
その他の地域	332	83/165	12.29[9.07, 24.94]	106/167	7.03[5.65, 9.46]	0.57[0.42, 0.76]
性別						
男性	481	108/249	17.71[12.75, N.A.]	136/232	8.38[6.97, 9.72]	0.48[0.37, 0.62]
女性	170	36/74	12.45[8.97, 24.94]	55/96	7.13[5.88, 11.17]	0.61[0.40, 0.94]
KPS						
100-90	498	109/257	17.71[12.78, N.A.]	129/241	9.69[8.15, 11.20]	0.55[0.43, 0.71]
<90	151	35/66	11.07[6.93, 20.07]	62/85	5.62[4.11, 7.89]	0.44[0.29, 0.68]
不明	2	0/0	N.A.	0/2	N.A.	
ベースライン時の IMDCリスク分類(IRT)						
Favorable	146	30/74	N.A.[12.75, N.A.]	35/72	12.81[9.56, 16.99]	0.62[0.38, 1.01]
Intermediate	376	82/188	17.71[11.20, 24.94]	108/188	8.51[7.00, 10.38]	0.54[0.40, 0.72]
Poor	129	32/61	12.29[6.87, 20.07]	48/68	4.21[2.92, 5.62]	0.37[0.23, 0.58]
腎摘除術歴						
あり	455	90/222	20.07[15.18, N.A.]	136/233	9.23[7.00, 10.38]	0.46[0.35, 0.60]
なし	196	54/101	11.20[8.80, 15.34]	55/95	7.06[5.32, 9.40]	0.63[0.43, 0.92]
放射線療法歴						
あり	91	19/46	16.59[9.95, N.A.]	26/45	7.89[3.98, 9.76]	0.39[0.21, 0.73]
なし	560	125/277	17.71[11.86, 22.93]	165/283	8.51[6.97, 9.69]	0.53[0.42, 0.67]
ベースライン時の 腫瘍のPD-L1発現レベル						
1%以上	162	39/81	13.08[8.97, N.A.]	53/81	4.67[3.15, 9.69]	0.45[0.29, 0.68]
1%未満	472	96/232	19.84[13.34, N.A.]	135/240	9.26[7.85, 10.87]	0.50[0.38, 0.65]
不明	17	9/10	7.1[1.64, 9.53]	3/7	N.A.[2.56, N.A.]	データなし
肉腫様特徴						
あり	75	20/34	10.91[5.62, 24.94]	30/41	4.21[2.63, 8.31]	0.39[0.22, 0.70]
なし	557	121/279	17.71[12.78, N.A.]	157/278	9.40[7.39, 10.87]	0.54[0.43, 0.69]
不明	19	3/10	N.A.[2.69, N.A.]	4/9	5.42[2.86, 15.84]	データなし
骨転移						
あり	150	33/78	20.07[8.71, 24.94]	45/72	4.44[3.71, 7.00]	0.34[0.22, 0.55]
なし	501	111/245	16.59[12.29, N.A.]	146/256	9.56[8.11, 11.10]	0.57[0.44, 0.73]

0.0625 0.125 0.25 0.5 1 2 4
 オブジーボ+カボザンチニブ併用群が良好 ← スニチニブ群が良好 →

※:非層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC³⁾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 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。

5.6 [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] 注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

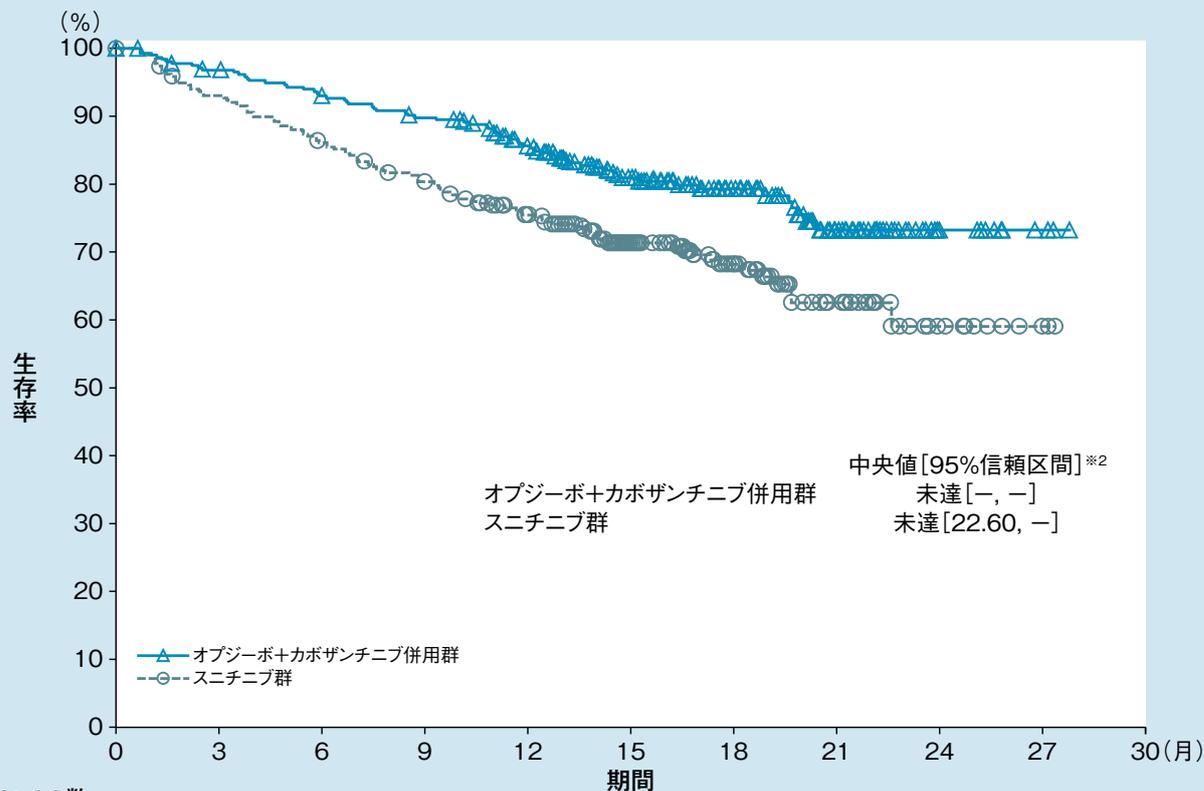
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.5 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。

●全生存期間(OS)〔副次的評価項目〕

全生存期間(OS)について、オプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対する優越性が統計的に検証されました(p=0.0010両側:有意水準0.0111、層別log-rank検定^{*1})。OSの中央値はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で未達(95%信頼区間[-,-]^{*2})、スニチニブ群で未達(95%信頼区間[22.60,-]^{*2})であり、オプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対するハザード比は0.60(98.89%信頼区間[0.40, 0.89]^{*3})でした。

OSのKaplan-Meier曲線



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
オプジーボ+カボザンチニブ併用群	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
スニチニブ群	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

※1:IMDCリスク分類、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:IMDCリスク分類、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、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。

5.5 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。

5.6 [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]
注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

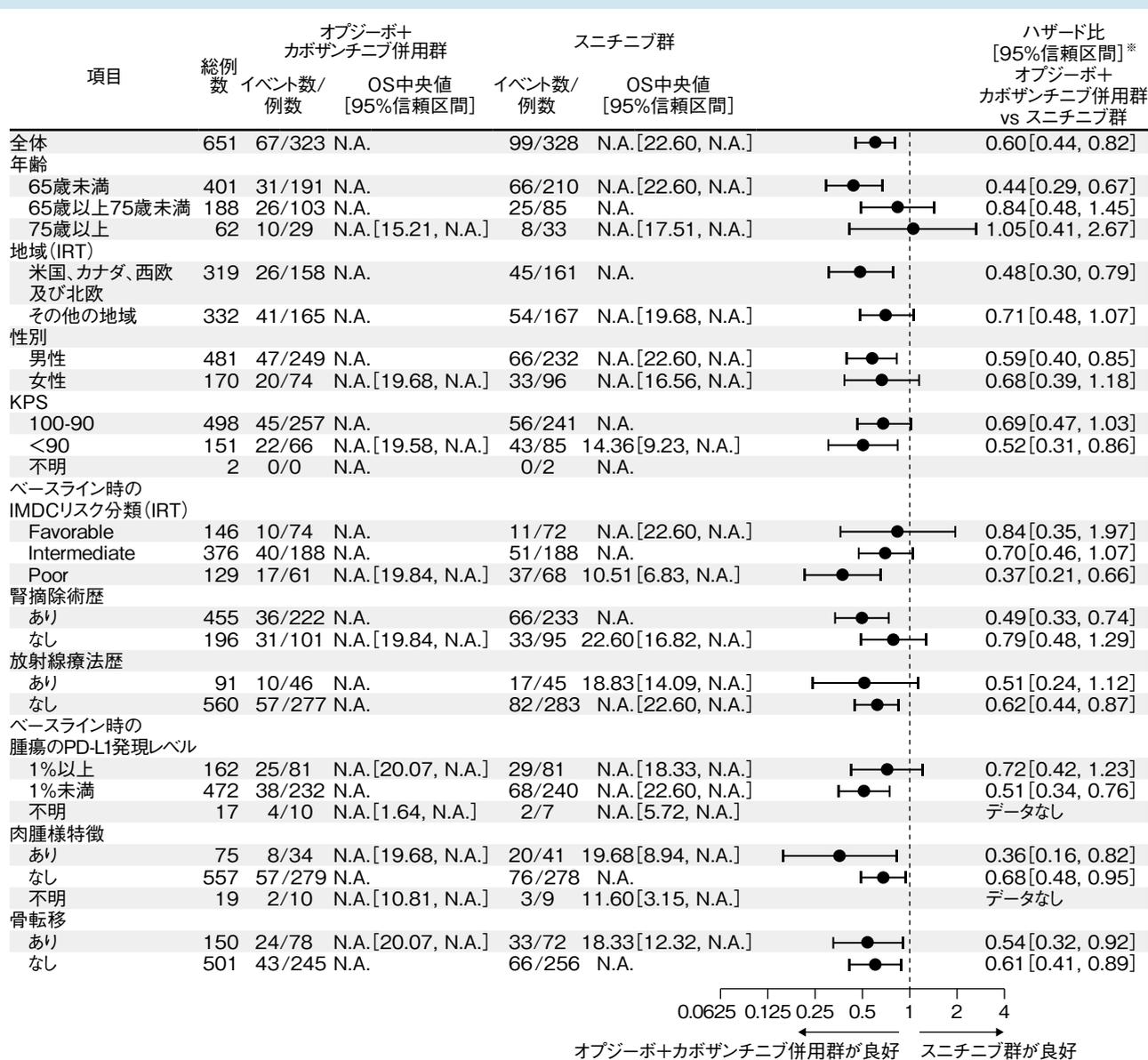
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.5 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。

●全生存期間(OS)のサブグループ解析〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

全生存期間(OS)のサブグループ解析は以下の通りでした。

● OSのサブグループ解析



※:非層別Cox比例ハザードモデル

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目〕

奏効率(ORR)はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で55.7%(180/323例、95%信頼区間[50.1, 61.2]^{※1})、スニチニブ群で27.1%(89/328例、95%信頼区間[22.4, 32.3]^{※1})でした。オッズ比は3.52(95%信頼区間[2.51, 4.95]^{※2})であり、オプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対する優越性が統計学的に検証されました(p<0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定^{※3})。なお、抗腫瘍効果は盲検下独立中央審査(BICR)によってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	オプジーボ+カボザンチニブ併用群 (323例)	スニチニブ群 (328例)
奏効率(ORR)、例数(%) [95%信頼区間] ^{※1}	180(55.7) [50.1, 61.2]	89(27.1) [22.4, 32.3]
最良総合効果(BOR)、例数(%)		
CR(完全奏効)	26(8.0)	15(4.6)
PR(部分奏効)	154(47.7)	74(22.6)
SD(安定)	104(32.2)	138(42.1)
PD(進行)	18(5.6)	45(13.7)
評価不能	21(6.5)	55(16.8)
報告なし	0	1(0.3)

※1:Clopper-Pearson法

※2:Mantel-Haenszel法を用いたオプジーボ+カボザンチニブ併用群のスニチニブ群に対する調整オッズ比

※3:IMDCリスク分類、腫瘍のPD-L1発現及び地域を層別因子とした。

●奏効期間(DOR)〔その他の評価項目〕

奏効が認められたオプジーボ+カボザンチニブ併用群180例、スニチニブ群89例において、奏効期間(DOR)の中央値はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で20.17ヵ月^{*}(95%信頼区間[17.31, -])、スニチニブ群で11.47ヵ月^{*}(95%信頼区間[8.31, 18.43])でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※:Kaplan-Meier法

●奏効に至るまでの期間(TTR)〔その他の評価項目〕

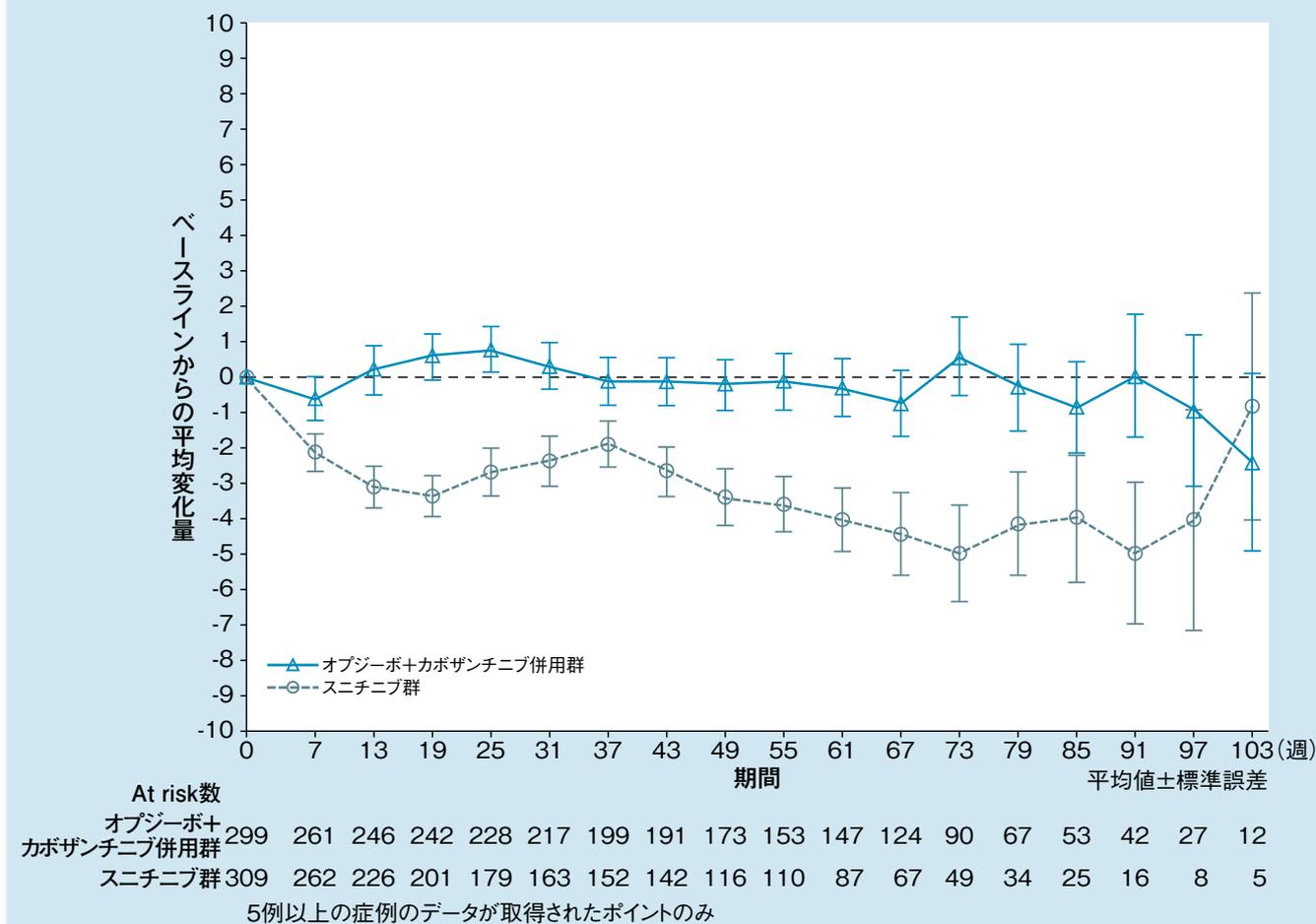
奏効が認められたオプジーボ+カボザンチニブ併用群180例、スニチニブ群89例において、奏効に至るまでの期間(TTR)の中央値はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で2.83ヵ月^{*}(最小値~最大値:1.0~19.4)、スニチニブ群で4.17ヵ月^{*}(最小値~最大値:1.7~12.3)でした。なお、抗腫瘍効果はBICRによってRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※:Kaplan-Meier法

●健康関連QoL [その他の評価項目、参考情報]

健康関連QoLについて、がん治療機能評価の基準である腎臓がん症状指標(FKSI-19)を用いて評価しました。各評価時点のFKSI-19スコアのベースライン(0週)からの平均変化量は以下の通りでした。

● FKSI-19スコアのベースラインからの平均変化量



FKSI-19:Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、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。

5.5 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。

5.6 「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]
(注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.5 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。

安全性

副作用はオプジーボ+カボザンチニブ併用群で96.6%(309/320例)、スニチニブ群で93.1%(298/320例)に認められました。主な副作用(15%以上)は、オプジーボ+カボザンチニブ併用群では、下痢56.9%(182例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群38.1%(122例)、甲状腺機能低下症33.4%(107例)、高血圧30.3%(97例)、疲労26.9%(86例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加25.0%(80例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加23.4%(75例)、味覚不全21.6%(69例)、悪心21.3%(68例)、食欲減退20.3%(65例)、発疹19.4%(62例)、粘膜の炎症19.1%(61例)、無力症17.8%(57例)、そう痒症16.3%(52例)、口内炎15.6%(50例)、リパーゼ増加15.0%(48例)でした。スニチニブ群では、下痢42.5%(136例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群40.3%(129例)、高血圧33.4%(107例)、疲労30.3%(97例)、甲状腺機能低下症28.1%(90例)、悪心25.3%(81例)、粘膜の炎症25.0%(80例)、口内炎23.1%(74例)、味覚不全20.3%(65例)、貧血19.1%(61例)、血小板減少症19.1%(61例)、血小板数減少18.4%(59例)、食欲減退16.6%(53例)、嘔吐16.3%(52例)、無力症15.0%(48例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ+カボザンチニブ併用群24.4%(78例)、スニチニブ群12.8%(41例)に認められ、主なもの(2%以上)はオプジーボ+カボザンチニブ併用群では下痢3.4%(11例)、肺臓炎2.8%(9例)でした。スニチニブ群では発現率が2%以上の重篤な副作用は認められず、最も発現率が高かったのは貧血1.6%(5例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ+カボザンチニブ併用群15.3%(49例)、スニチニブ群8.8%(28例)に認められました。いずれの群でも発現率が2%以上の投与中止に至った副作用は認められず、最も発現率が高かったものは、オプジーボ+カボザンチニブ併用群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.9%(6例)、スニチニブ群では蛋白尿1.9%(6例)でした。

死亡に至った副作用は、オプジーボ+カボザンチニブ併用群では0.3%[1例(小腸穿孔)]、スニチニブ群では0.6%(2例)[呼吸窮迫及び肺炎(各1例)]でした。

いずれかの群で15%以上に発現した副作用一覧

	発現例数(%)			
	オプジーボ+カボザンチニブ併用群		スニチニブ群	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
胃腸障害				
下痢	182(56.9)	18(5.6)	136(42.5)	14(4.4)
悪心	68(21.3)	2(0.6)	81(25.3)	
口内炎	50(15.6)	7(2.2)	74(23.1)	7(2.2)
嘔吐	36(11.3)	4(1.3)	52(16.3)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122(38.1)	24(7.5)	129(40.3)	24(7.5)
発疹	62(19.4)	5(1.6)	22(6.9)	
そう痒症	52(16.3)	1(0.3)	13(4.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	86(26.9)	8(2.5)	97(30.3)	12(3.8)
粘膜の炎症	61(19.1)	3(0.9)	80(25.0)	8(2.5)
無力症	57(17.8)	10(3.1)	48(15.0)	7(2.2)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80(25.0)	15(4.7)	20(6.3)	2(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	75(23.4)	10(3.1)	28(8.8)	2(0.6)
リパーゼ増加	48(15.0)	17(5.3)	35(10.9)	15(4.7)
血小板数減少	17(5.3)		59(18.4)	14(4.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	65(20.3)	4(1.3)	53(16.6)	2(0.6)
神経系障害				
味覚不全	69(21.6)		65(20.3)	

	発現例数 (%)			
	オプジーボ+カボザンチニブ併用群		スニチニブ群	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
血管障害 高血圧	97(30.3)	35(10.9)	107(33.4)	39(12.2)
内分泌障害 甲状腺機能低下症	107(33.4)	1(0.3)	90(28.1)	1(0.3)
血液およびリンパ系障害 貧血	32(10.0)	3(0.9)	61(19.1)	8(2.5)
血小板減少症	19(5.9)	1(0.3)	61(19.1)	14(4.4)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver22.1Jを用いて読み替えました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「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、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

留意すべき副作用

	発現例数 (%)			
	オプジーボ+カボザンチニブ併用群		スニチニブ群	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
内分泌障害	137(42.8)	8(2.5)	106(33.1)	1(0.3)
胃腸毒性	184(57.5)	19(5.9)	136(42.5)	14(4.4)
肝毒性	128(40.0)	33(10.3)	70(21.9)	11(3.4)
肺毒性	17(5.3)	5(1.6)	1(0.3)	1(0.3)
腎毒性	31(9.7)	4(1.3)	26(8.1)	1(0.3)
皮膚毒性	199(62.2)	34(10.6)	151(47.2)	24(7.5)
過敏症/Infusion reaction	8(2.5)		1(0.3)	

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。発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象として集計しました。

<参考>免疫原性〔その他の評価項目〕

●抗ニボルマブ抗体の発現状況

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、陽性が4.9% (13/263^{*1}例) でした。陽性例のうち、Neutralizing ADA positive^{*2}であった症例は0.4% (1/263例)、persistent positive^{*3}であった症例は0.4% (1/263例) でした。

*1:試験開始及びオプジーボ投与後に抗ニボルマブ抗体を評価できた例数

*2:ニボルマブに対する中和抗体陽性

*3:オプジーボ投与後、2つ以上の連続した測定時点において陽性

4. 効能又は効果(一部抜粋)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、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。

5.5 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。

5.6 「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]
注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.5 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。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

最適用推進ガイドライン対象品目

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジェチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
 注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 1 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 - 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
 - 3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 4 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
 - 5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 6 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12-17.1.14参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 7 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15-17.1.17参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 10 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]
(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
 - 13 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水

和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 〈悪性黒色腫〉
- 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果が示唆されている。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〉

- 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。[11.1.2参照]
 - 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、奇奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等
〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

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%^{注1})があらわれることがある。[8.10参照]
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。
- 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.3%)、肝炎(0.3%、1.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.8%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.4%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、1.0%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.8%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
- 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.1%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.12 肺炎(0.1%未満、0.2%)
- 11.1.13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜炎候群(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, Severity, Mechanism, and Notes. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, general, immune, infection, metabolism, bone, nervous, kidney, respiratory, skin, vascular, and other side effects.

11. 2. 2 併用投与

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Severity, Mechanism, and Notes. Rows include blood/lymphatic system, heart, ear, endocrine, eye, GI, and other side effects under combination therapy.

Table with 5 columns: Symptom, Frequency, Severity, Mechanism, and Notes. Rows include general, immune, infection, metabolism, bone, nervous, kidney, respiratory, skin, vascular, and other side effects.

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