

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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 240mg

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯 法：遮光、2~8℃保存

使用期限：外箱に表示 20mg・100mg(3年)、240mg(2年)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	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 240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	23000AMX00812
薬価収載	2014年9月		2018年11月
販売開始	2014年9月		2018年11月
効能追加	2018年8月		-
用量変更	2018年8月		-
国際誕生	2014年7月		

【警 告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
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。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照)

【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

【組成・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 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	240mg/24mL	
添 加 物	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤 2成分	適量	適量	適量
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。			

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、246mg/24.6mLである。

【効能・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

がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療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。
- (2) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。
- (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、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。
- (4) がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤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。
- (5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- (6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、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) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。

注)：International Metastatic RCC Database Consortium

【用法・用量】

1. 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週間間隔で点滴静注する。

2. 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週間間隔で点滴静注する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・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週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
- (2) 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0.22 μ m）を使用すること。
- (3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。
- (4) 非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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。
- (5) 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、「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。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〔警告〕、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕
- ** (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。〔重大な副作用〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。〔重大な副作用〕の項参照)
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）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。〔警告〕、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)

* (3) 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。異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照)

- (4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む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。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。〔重大な副作用〕の項参照)

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用¹⁾

〈単独投与〉

〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人18例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA 209214試験：日本人38例を含む547例）の安全性評価対象の計890例中、839例（94.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（15%以上）は疲労325例（36.5%）、下痢303例（34.0%）、そう痒症276例（31.0%）、発疹227例（25.5%）、悪心201例（22.6%）、発熱151例（17.0%）、高リパーゼ血症146例（16.4%）、甲状腺機能低下症144例（16.2%）及び食欲減退143例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお、「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。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患 (3.0%、6.9%) があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等の臨床症状を十分に観察し、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。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症 (頻度不明*、0.1%)、心筋炎 (頻度不明*、0.1%)、筋炎 (0.1%、0.6%)、横紋筋融解症 (頻度不明*、0.1%) があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK (CPK) 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い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。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。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎 (1.3%、7.0%)、重度の下痢 (1.0%、6.0%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) (0.4%、0.6%) 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。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。

5) 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明*、頻度不明*)、溶血性貧血 (頻度不明*、0.1%)、無顆粒球症 (頻度不明*、頻度不明*) 等の重篤な血液障害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し、適切な処置を行うこと。

*6) 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

肝不全 (頻度不明*、頻度不明*)、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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 (0.7%、4.7%)、肝炎 (0.3%、2.4%)、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。

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (7.1%、16.2%)、甲状腺機能亢進症 (3.1%、10.7%)、甲状腺炎 (1.2%、3.7%) 等の甲状腺機能障害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。

*8) 下垂体機能障害

下垂体炎 (0.7%、5.8%)、下垂体機能低下症 (0.2%、0.8%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症 (0.1%、0.1%) 等の下垂体機能障害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。

9) 神経障害

末梢性ニューロパチー (1.2%、3.1%)、多発ニューロパチー (0.1%、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー (頻度不明*、頻度不明*)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明*、0.1%)、脱髄 (頻度不明*、頻度不明*) 等の神経障害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。

10) 腎障害

腎不全 (0.5%、1.8%)、尿細管間質性腎炎 (0.1%、0.2%) 等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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) 副腎障害

副腎機能不全 (0.9%、4.9%) 等の副腎障害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。

12) 脳炎

脳炎 (頻度不明*、0.1%) 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。

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*、頻度不明*)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明*、0.1%)、類天疱瘡 (頻度不明*、0.1%)、多形紅斑 (0.2%、0.2%) 等の重度の皮膚障害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し、適切な処置を行うこと。

14) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症 (0.1%、0.3%)、肺塞栓症 (0.1%、0.1%) 等の静脈血栓塞栓症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。

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 (2.5%、3.9%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。また、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、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

16) 血球貪食症候群

血球貪食症候群 (頻度不明*、頻度不明*) 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し、適切な処置を行うこと。

**17) 結核

結核 (頻度不明*、頻度不明*) を発症することがあるので、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。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

1) 単独投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
*内分泌障害		リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォーク・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、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	十二指腸潰瘍

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、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、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、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	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、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK(CPK)減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK(CPK)増加	組織球形壊死性リンパ節炎

2) 併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤白血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性

*

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、痔炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口内の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	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	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	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	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK(CPK)増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK(CPK)減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球形壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔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。〕
- 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg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。
- 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。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。^{2,3)}

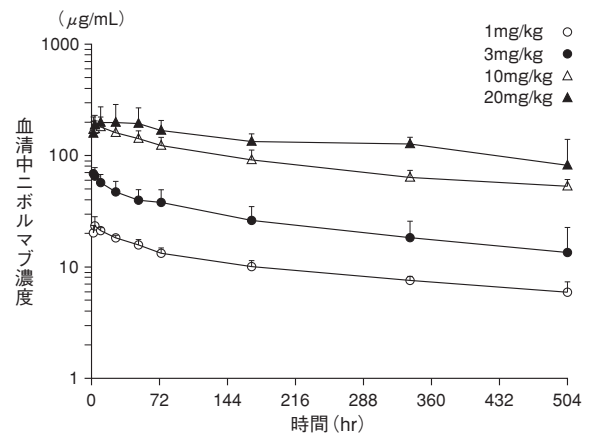
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した。⁴⁾

（平均値±標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）

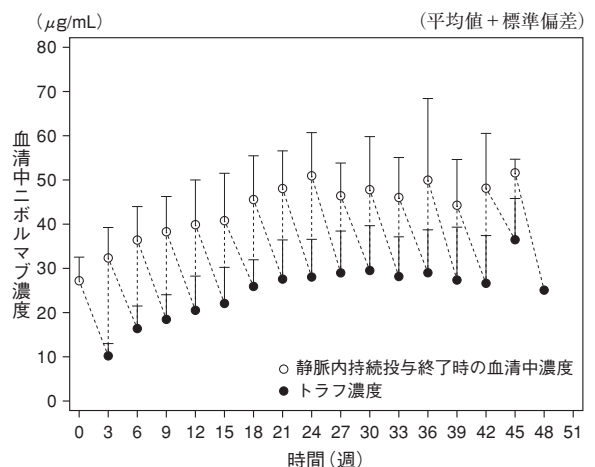


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。⁵⁾



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

また、日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02µg/mL、38.4±12.5µg/mL及び60.9±27.2µg/mLであった。

〔臨床成績〕

1. 悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）⁵⁾

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4~36.2%*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9~37.5%であった。

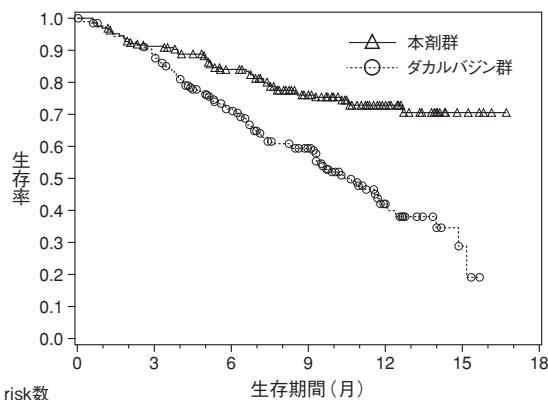
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08試験)⁶⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は29.2% (90%信頼区間: 16.7~45.9%)であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066試験)⁷⁾

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例 (本剤群210例、ダカルバジン群208例)を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群でNE*2 [NE~NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84 [9.33~12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.42 [99.79%信頼区間: 0.25~0.73], p<0.0001 [層別log-rank検定]、2014年6月24日データカットオフ)。



*2: NEは推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)^{8,9)}

イピリムマブ (遺伝子組換え) 又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例 (本剤群272例、化学療法 (ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群133例)を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%、2014年3月10日デー

タカットオフ)であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])について182例のイベント (死亡)数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47 [12.39~NE*3]ヵ月、化学療法群で13.67 [11.50~NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26], p=0.6299 [層別log-rank検定]、2014年11月12日データカットオフ)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NEは推定不能

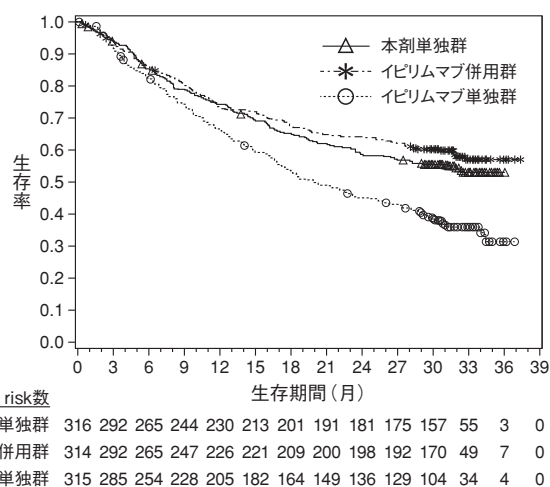
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17試験)¹⁰⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え)を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は33.3% (95%信頼区間: 17.3~52.8%)であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

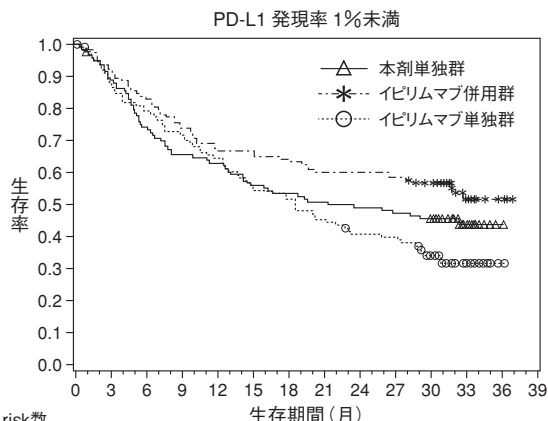
(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067試験)¹¹⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例 (イピリムマブ (遺伝子組換え)併用 (N+I併用)*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ (遺伝子組換え)単独 (I単独)群315例)を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])は、N+I併用群でNE*5 [NE~NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5 [29.08~NE]ヵ月、I単独群で19.98 [17.08~24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した (N+I併用投与:ハザード比0.55 [98%信頼区間: 0.42~0.72], p<0.0001 [層別log-rank検定]、本剤単独投与:ハザード比0.63 [98%信頼区間: 0.48~0.81], p<0.0001 [層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ)。

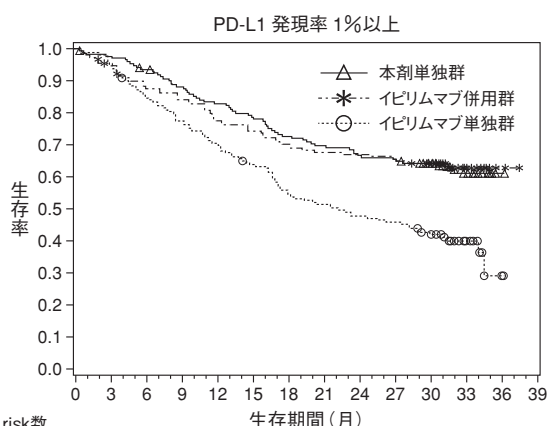


また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1発現率」)に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に

解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イビリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イビリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

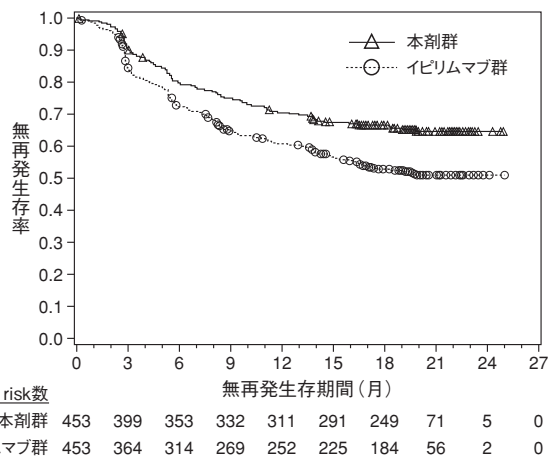


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イビリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イビリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)*5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE [26.45~NE]	0.59 [0.42~0.83]
	I 単独群	113	18.56 [13.67~23.20]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE [NE~NE]	0.54 [0.39~0.74]
	I 単独群	164	22.11 [17.08~29.67]	
<1%	N+I 併用群	123	NE [26.45~NE]	0.74 [0.52~1.06]
	本剤単独群	117	23.46 [13.01~NE]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE [NE~NE]	1.03 [0.72~1.48]
	本剤単独群	171	NE [NE~NE]	

*4: 本剤1回1mg/kg (体重) とイビリムマブ (遺伝子組換え) 3mg/kg (体重) を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。
*5: NEは推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験)¹²⁾
完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例 (日本人患者28例を含む)。本剤群453例、イビリムマブ (遺伝子組換え) 群453例を対象に、イビリムマブ (遺伝子組換え)*6を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群でNE*7 [NE~NE]ヵ月、イビリムマブ (遺伝子組換え) 群でNE*7 [16.56~NE]ヵ月であり、本剤はイビリムマブ (遺伝子組換え) に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.65 [97.56%信頼区間: 0.51~0.83], p<0.0001 [層別log-rank検定]、2017年6月12日データカットオフ)。



*6: イビリムマブ (遺伝子組換え) は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。
*7: NEは推定不能

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈扁平上皮癌〉

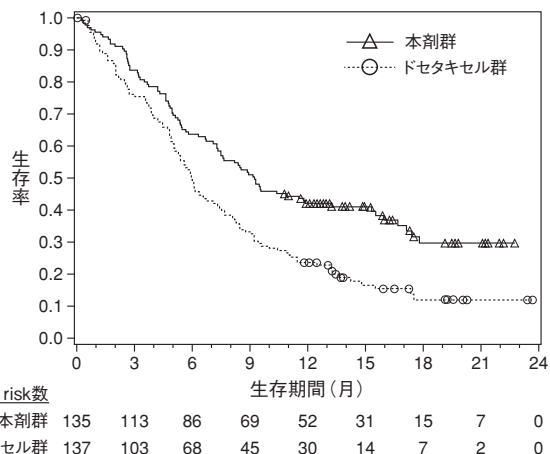
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)¹³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は25.7% (95%信頼区間: 14.2~42.1%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017試験)¹⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 272例 (本剤群135例、ドセタキセル群137例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で9.23 [7.33~13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01 [5.13~7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.59 [96.85%信頼区間: 0.43~0.81], p=0.0002 [層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

〈非扁平上皮癌〉

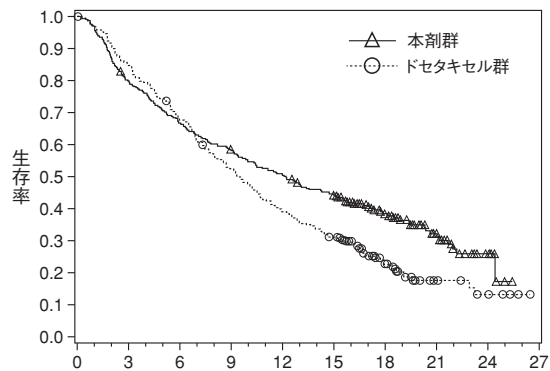
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06試験)¹⁵⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は19.7% (95%信頼区間: 12.3~30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057試験)¹⁶⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で12.19 [9.66~14.98] ヶ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68] ヶ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ)。

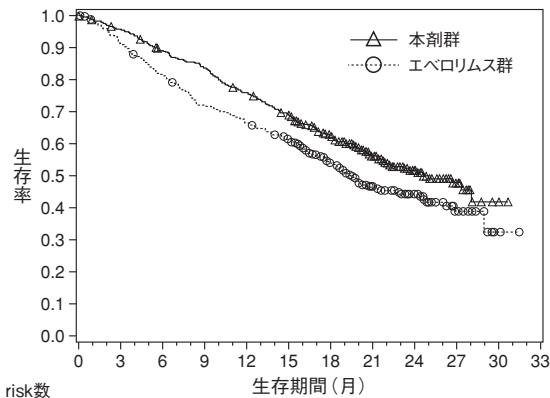


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

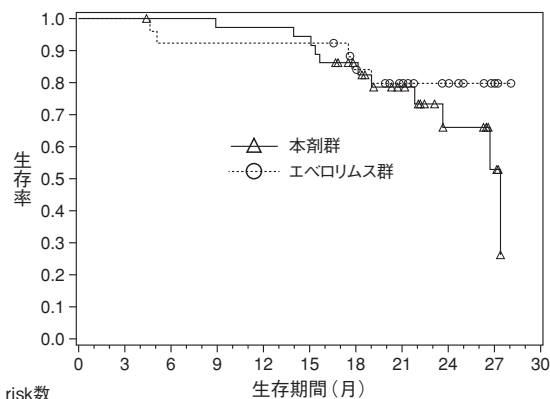
(1) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821例 (日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例) を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で25.00 [21.75~NE*⁸] ヶ月、エベロリムス群で19.55 [17.64~23.06] ヶ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、 $p=0.0018$ [層別log-rank検定]、2015年6月18日データカットオフ)。¹⁷⁾



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例 (本剤群37例、エベロリムス群26例) の全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で27.37 [23.62~NE*⁸] ヶ月、エベロリムス群でNE*⁸ [NE~NE] ヶ月であった (ハザード比1.50 [95%信頼区間: 0.49~4.54]、2015年6月18日データカットオフ)。

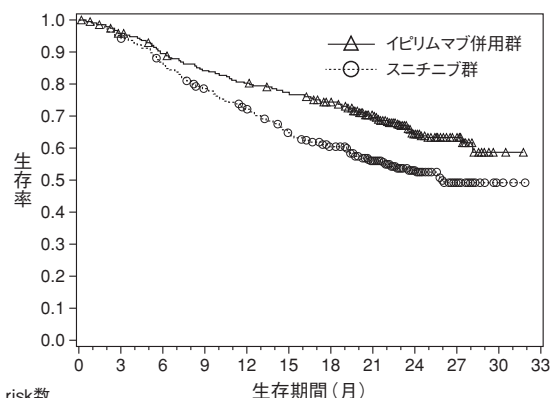


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

* 8 : NEは推定不能

(2) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214試験)¹⁸⁾

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 1,096例 (日本人患者 72例を含む。イビリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I併用)⁹⁾ 群 550例、スニチニブ群 546例) を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC¹⁰⁾ リスク分類 intermediate 及び poor リスク患者 (N+I併用群 425例、スニチニブ群 422例) の全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I併用群でNE¹¹⁾ [28.16~NE] ヶ月、スニチニブ群で25.95 [22.08~NE¹¹⁾] ヶ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89]、 $p<0.0001$ [層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
イビリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

* 9 : 本剤1回3mg/kg (体重)とイピリムマブ (遺伝子組換え) 1回1mg/kg (体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。

* 10 : International Metastatic RCC Database Consortium

* 11 : NEは推定不能

4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15試験)¹⁹⁾

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂IWG criteria (2007)に基づく中央判定によるCR又はPR)は75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%)であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205試験)²⁰⁾

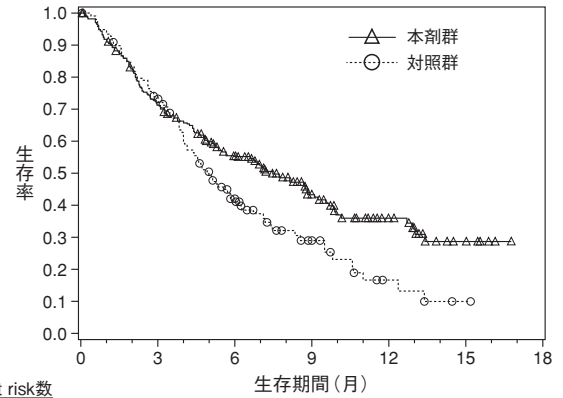
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホートB, ECOG Performance Status 0及び1) 80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂IWG criteria (2007)に基づく中央判定によるCR又はPR)は66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%)であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験)²¹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法*¹²終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*¹³患者361例 (日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例)を対象に、治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ)を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で7.49 [5.49~9.10]ヵ月、対照群で5.06 [4.04~6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.70 [97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、p=0.0101 [層別log-rank検定]、2015年12月18日データカットオフ)。



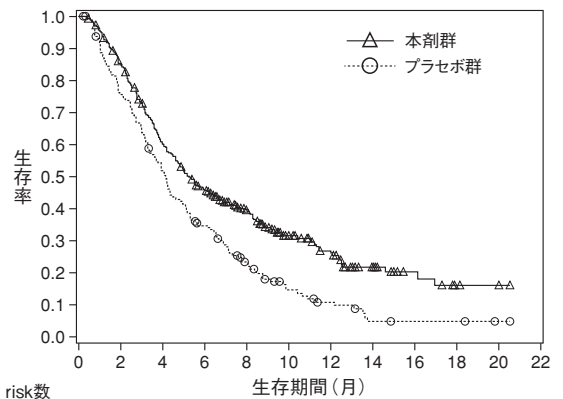
at risk数	0	3	6	9	12	15	18
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

* 12 : 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

* 13 : 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12試験)²²⁾

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に応答又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者493例 (日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例)を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間])は、本剤群で5.26 [4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14 [3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63 [95%信頼区間: 0.51~0.78]、p<0.0001 [層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ)。



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

7. がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-41試験)²³⁾

プラチナ製剤とベメトレキサドナトリウム水和物との併用投与に応答又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定によるCR又はPR)は29.4% (95%信頼区間: 16.8~46.2%)であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	10 (29.4)
安定 (SD)	13 (38.2)
進行 (PD)	9 (26.5)
評価不能	2 (5.9)

〔薬効薬理〕

作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。²⁴⁾

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約145,000

本質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

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。

〔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240mg 24mL：1バイアル

〔主要文献〕

- 1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
- 4) Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, **35**：207, 2017（ONO-4538-01試験）
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
- 7) Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., **372**：320, 2015（CA209066試験）
- 8) Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., **16**：375, 2015（CA209037試験）
- 9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
- 10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
- 11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
- 12) Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., **377**：1824, 2017（ONO-4538-21/CA209238試験）
- 13) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
- 14) Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：123, 2015（CA209017試験）
- 15) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
- 16) Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：1627, 2015（CA209057試験）
- 17) Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：1803, 2015（ONO-4538-03/CA209025試験）
- 18) Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., **378**：1277, 2018（ONO-4538-16/CA209214試験）
- 19) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
- 20) Younes A. et al.：Lancet Oncol., **17**：1283, 2016（CA209205試験）
- 21) Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., **375**：1856, 2016（ONO-4538-11/CA209141試験）
- 22) Kang Y-K. et al.：Lancet, **390**：2461, 2017（ONO-4538-12試験）
- 23) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料）
- 24) Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., **2**：846, 2014

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340（オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

〔製造販売〕

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔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**
東京都新宿区西新宿6-5-1