



日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

製品情報概要

<頭頸部癌*>

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)

*: 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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



Contents

特性	3
臨床成績	5
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした臨床試験 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験)	5
薬効薬理	21
作用機序	21
取扱い上の注意	22
主要文献	22
製造販売業者の名称及び住所	22
作成又は改訂年月	22

特性

1 オプジーボは、世界初のヒトPD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。

2 オプジーボは、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ます¹⁾。
21ページ参照

3 プラチナ製剤を含む化学療法^{*1}終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発^{*2}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患者^{*3}を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141)における全生存期間(OS)について、オプジーボ群の治験医師選択治療群^{*4}に対する優越性が統計学的に検証されました(p=0.0101^{*5}両側:有意水準0.0227、検証的解析結果)。OS中央値はオプジーボ群で7.49ヵ月(95%信頼区間[5.49, 9.10]^{*6})、治験医師選択治療群で5.06ヵ月(95%信頼区間[4.04, 6.05]^{*6})であり、オプジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は0.70(97.73%信頼区間[0.51, 0.96]^{*7})でした^{注)}。

※1:根治目的又は術後の化学放射線療法を含む

※2:プラチナ抵抗性;プラチナ製剤の最終投与後6ヵ月以内に病勢進行又は再発を認めた症例

※3:対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭

※4:セツキシマブ、メトレキサートあるいはドセタキセルのいずれかを投与。なお、本邦におけるセツキシマブの用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)は「(頭頸部癌)7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。及び7.8 2週間間隔投与の場合、放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。」、メトレキサート通常療法の効能・効果は「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解:急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)」です。

※5:層別log-rank検定

※6:Kaplan-Meier法

※7:層別Cox比例ハザードモデル

9ページ参照

4 副作用

重大な副作用として、間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、血球貪食症候群、結核、脾炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎が報告されています。

〈単独投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、下痢、悪心、疲労、無力症、食欲減退、関節痛、そう痒症、発疹でした。

〈併用投与〉

主な副作用(5%以上に発現)は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症、悪心、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛、疲労、発熱、無力症、倦怠感、食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、関節痛、味覚異常、発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群でした。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注)本試験におけるオプジーボの用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

4. 効能又は効果

悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

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。

臨床成績

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした臨床試験

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

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験)^{2,3)}

目的 プラチナ製剤を含む化学療法終了後から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を対象にオブジーボ群の治験医師選択治療群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 多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験[優越性試験]

対象 プラチナ製剤を含む化学療法終了後から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患者 361例(日本人27例)
[オブジーボ群:240例(日本人18例)、治験医師選択治療群:121例(日本人9例)]

投与方法 オブジーボ群:オブジーボ3mg/kgを1日1回、2週間間隔で点滴静注し、2週を1サイクルとした。
治験医師選択治療群:以下のいずれか1剤を投与
セツキシマブ^{*1}を初回に400mg/m²静脈内投与した後、250mg/m²を週1回静脈内投与した。
メトトレキサート^{*2}40mg/m²を週1回静脈内投与した。(忍容性が認められた場合は60mg/m²まで増量可能とした)
ドセタキセル^{*3}30mg/m²を週1回静脈内投与した。(忍容性が認められた場合は40mg/m²まで増量可能とした)

評価項目 **有効性** 主要評価項目:全生存期間(OS) (検証的解析項目)
副次的評価項目:無増悪生存期間(PFS) [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]、
奏効率(ORR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]
探索的評価項目:奏効に至るまでの期間(TTR) [RECISTガイドライン1.1版に基づく試験実施施設の医師判定]、PD-L1と有効性の関連性等

その他の評価項目:健康関連QOL
安全性 死亡、重篤な有害事象、有害事象等

解析計画 **有効性** 主要評価項目:全生存期間(OS)は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて投与群間を比較した。なお、中間解析では、有意水準(両側)を0.0227として優越性を検証した。また、ハザード比とその両側97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OSのイベント発生までの分布は、全生存率(1年生存率含む)とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。また、OSの中間解析は、少なくとも195件(70%)のOSイベントが観測された後に実施した。

副次的評価項目:副次的評価項目における比較については、第I種の過誤確率が0.05に保たれるようhierarchical testing procedureを用いて検定を行った。治験医師選択治療群と比較してオブジーボ群で統計学的に有意なOSの延長が認められた場合、無増悪生存期間(PFS)について有意水準(両側)0.05を用いて投与群間の比較を行い、治験医師選択治療群と比較してオブジーボ群で統計学的に有意なPFSの改善が認められた場合、奏効率(ORR)について有意水準(両側)0.05を用いて投与群間の比較を行うこととした。PFSは、OSと同様の層別因子及び検定法を用いて投与群間を比較し、ハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFSのイベント発生までの分布は、無増悪生存率(9ヵ月無増悪生存率含む)とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。最良総合効果(BOR)は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価した。ORR及びその両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。

探索的評価項目:奏効に至るまでの期間(TTR)は、最良総合効果がPR以上と判定された症例に限定して解析を行った。TTRの中央値はKaplan-Meier法を用いて推定した。PD-L1発現状況は、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx測定法を用いて評価し、あらかじめ規定した発現レベルである1%、5%及び10%(ベースライン時)のカットオフ値で解析した。ベースライン時のPD-L1発現状況の部分集団別に、OS曲線をKaplan-Meier法を用いて投与群別に推定し、中央値の推定値及びその両側95%信頼区間を算出した。また、投与群間のハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群、PD-L1の発現状況及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定した。

その他の評価項目:健康関連QOLは、ベースライン時評価及び最低1回の治験期間中の評価のある被験者を解析対象とし、EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-H&N35について、実施率を評価時点ごとに要約した。EQ-5D[Visual analog scale (VAS)]、EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-H&N35について、ベースラインからのスコアの変化量を記述統計量を用いて要約し、投与群、来院、セツキシマブの治療歴の有無及びベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間を比較した。

サブグループ解析:解析計画の有効性で設定された評価項目(OS、PFS、ORR、BOR及びTTR)において規定された日本人部分集団を対象としたサブグループ解析を行った。また、事前に規定された患者背景因子[年齢、性別、人種、地域、PS、セツキシマブの前治療歴、治験医師選択治療、病期、HPV感染状況、喫煙歴、手術歴、放射線療法歴、直近のレジメンに対する最良総合効果、初回診断から無作為化までの期間、原発部位、化学療法による前治療歴(治療レジメン数)、転移に対する化学療法による前治療歴(治療レジメン数)及びPD-L1発現状況によるOSのサブグループ解析を行った。

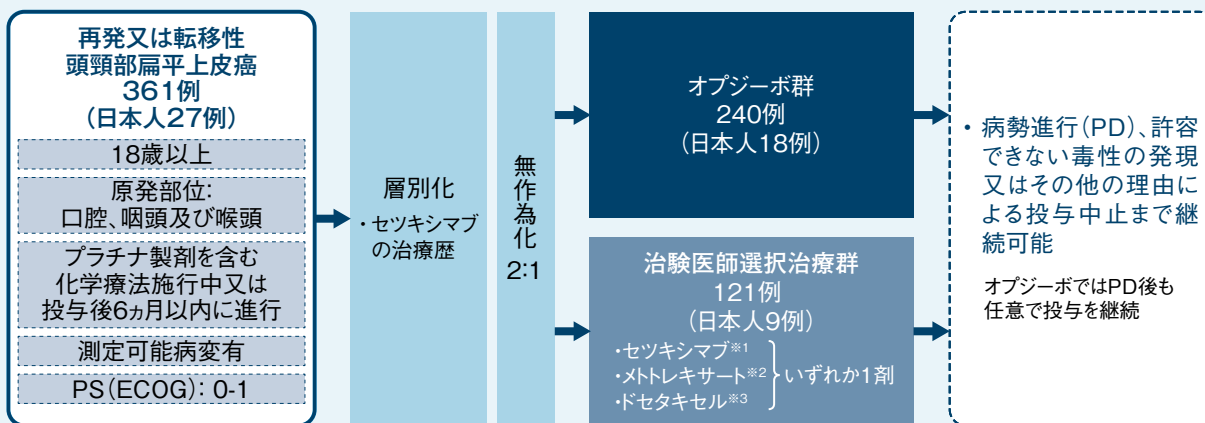
研究の限界 健康関連QOLについて、治験医師選択治療群では15週目以降の回答数が少なかったため、解析は15週目までのデータに限定した³⁾。

2)小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-11/CA209141)試験成績(社内資料) 承認時評価資料

3)Ferris R.L. et al.: N. Engl. J. Med., 375: 1856, 2016.

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

試験デザイン



【除外基準】

・活動性の脳転移又は髄膜転移を有する患者 ・上咽頭癌、原発不明の扁平上皮癌、唾液腺癌

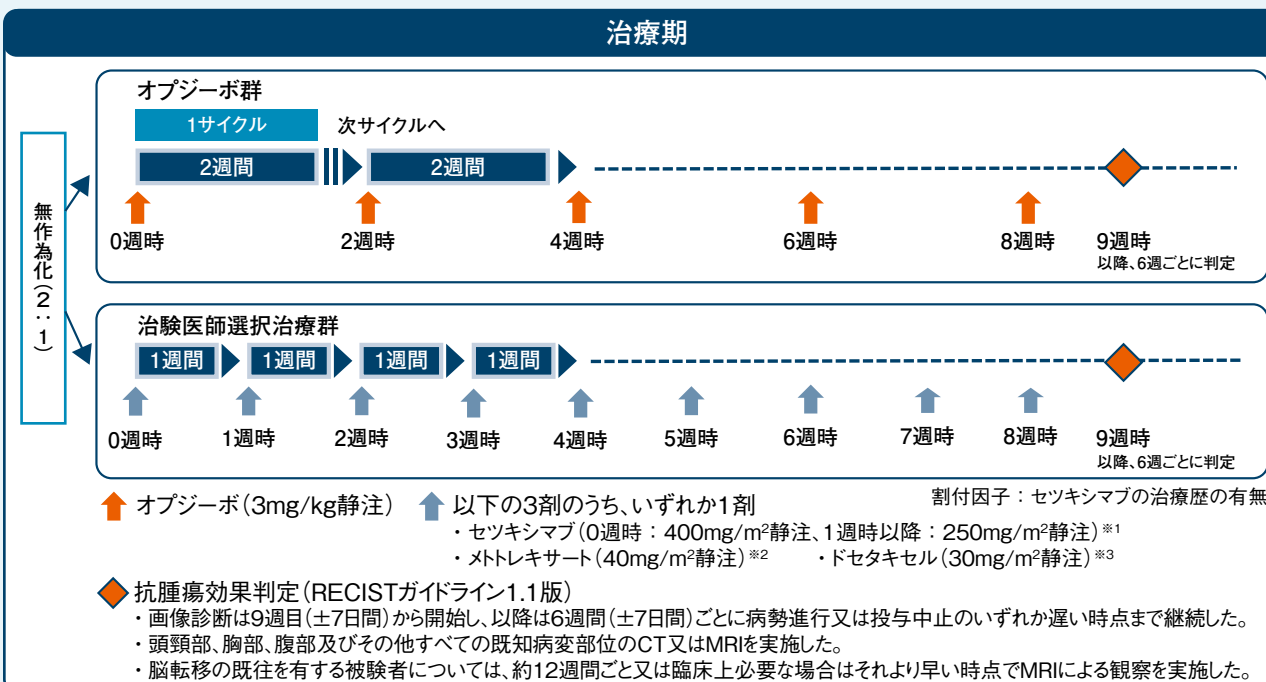
有効性 主要評価項目: 全生存期間 (OS) 副次的評価項目: 無増悪生存期間 (PFS)*、奏効率 (ORR)*
探素的評価項目: 奏効に至るまでの期間 (TTR)*、PD-L1と有効性の関連性等 **その他の評価項目:** 健康関連QOL

安全性 死亡、重篤な有害事象、有害事象等

*: RECISTガイドライン1.1版により評価

臨床成績

投与方法



*1: 本邦におけるセツキシマブの用法及び用量に関する注意 (一部抜粋) は、「〈頭頸部癌〉7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。及び7.8 2週間間隔投与の場合、放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。」である。

*2: 本邦におけるメトトレキサート通常療法による効能・効果は、「下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解: 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)」、用法・用量 (一部抜粋) は、「(急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病) メトトレキサートとして、通常、成人5~10mgを1日量として、1週間に3~6回注射する。」もしくは、「(絨毛性疾患) 1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10~30mgを注射する。」である。

*3: 本邦におけるドセタキセルの用法及び用量は、「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m² (体表面積) を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m²とする。」である。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

6. 用法及び用量 (一部抜粋)
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
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。

7. 用法及び用量に関する注意 (一部抜粋)
〈効能共通〉
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

患者背景(全症例)

		オブジーボ群(240例)	治験医師選択治療群(121例)
年齢	中央値	59.0歳	61.0歳
	65歳未満	172 (71.7%)	76 (62.8%)
	65歳以上75歳未満	56 (23.3%)	39 (32.2%)
	75歳以上	12 (5.0%)	6 (5.0%)
性別	男性	197 (82.1%)	103 (85.1%)
	女性	43 (17.9%)	18 (14.9%)
人種	白人	196 (81.7%)	104 (86.0%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (4.2%)	3 (2.5%)
	アジア人	29 (12.1%)	14 (11.6%)
	その他	5 (2.1%)	0
ECOG PS	0	49 (20.4%)	23 (19.0%)
	1	189 (78.8%)	94 (77.7%)
	≥2	1 (0.4%)	3 (2.5%)
	報告なし	1 (0.4%)	1 (0.8%)
喫煙歴	あり(現在/過去)	191 (79.6%)	85 (70.2%)
	なし	39 (16.3%)	31 (25.6%)
	不明	10 (4.2%)	5 (4.1%)
病期分類	Ⅲ	25 (10.4%)	10 (8.3%)
	Ⅳ	214 (89.2%)	111 (91.7%)
	報告なし	1 (0.4%)	0
原発部位	口腔	108 (45.0%)	67 (55.4%)
	咽頭	92 (38.3%)	36 (29.8%)
	喉頭	34 (14.2%)	15 (12.4%)
	その他	6 (2.5%)	3 (2.5%)
HPV感染状況 (p16発現状況)	陽性	63 (26.3%)	29 (24.0%)
	陰性	50 (20.8%)	36 (29.8%)
	不明	127 (52.9%)	56 (46.3%)
化学療法による 前治療歴 (治療レジメン数)	1	106 (44.2%)	58 (47.9%)
	2	80 (33.3%)	45 (37.2%)
	≥3	54 (22.5%)	18 (14.9%)
転移に対する化学療法 による前治療歴 (治療レジメン数)	0 ^{*1}	128 (53.3%)	62 (51.2%)
	1	74 (30.8%)	37 (30.6%)
	2	27 (11.3%)	13 (10.7%)
	≥3	11 (4.6%)	9 (7.4%)
前に受けた化学療法 の位置付け	術後補助療法	37 (15.4%)	21 (17.4%)
	ネオアジュバント療法	17 (7.1%)	16 (13.2%)
	原発巣に対する治療	173 (72.1%)	83 (68.6%)
	転移巣に対する治療	112 (46.7%)	59 (48.8%)
直前の化学療法で 投与された薬剤 ^{*2}	全化学療法	240 (100.0%)	121 (100.0%)
	プラチナ製剤を含む治療	240 (100.0%)	121 (100.0%)
	モノクローナル抗体	153 (63.8%)	73 (60.3%)
	葉酸拮抗剤	7 (2.9%)	3 (2.5%)
	タキサン系抗悪性腫瘍剤	131 (54.6%)	62 (51.2%)
	その他(治験薬)	23 (9.6%)	13 (10.7%)
	その他(承認薬)	140 (58.3%)	69 (57.0%)
手術歴	あり	207 (86.3%)	109 (90.1%)
	なし	33 (13.8%)	12 (9.9%)
放射線療法歴	あり	216 (90.0%)	114 (94.2%)
	なし	24 (10.0%)	7 (5.8%)

*1:転移を有さないが手術及び/又は放射線療法が適さない症例も含まれる。無作為化された症例の93.9%は、プラチナ製剤投与中又は投与後6ヵ月以内に病勢進行した。

*2:複数の薬剤を投与された症例も含まれる。

患者背景(日本人部分集団)

		オプジーボ群(18例)	治験医師選択治療群(9例)
年齢	中央値	61.0歳	62.0歳
	65歳未満	11 (61.1%)	6 (66.7%)
	65歳以上75歳未満	7 (38.9%)	3 (33.3%)
	75歳以上	0	0
性別	男性	17 (94.4%)	8 (88.9%)
	女性	1 (5.6%)	1 (11.1%)
ECOG PS	0	2 (11.1%)	1 (11.1%)
	1	16 (88.9%)	8 (88.9%)
	≥2	0	0
喫煙歴	あり(現在/過去)	18 (100.0%)	8 (88.9%)
	なし	0	1 (11.1%)
	不明	0	0
病期分類	Ⅲ	0	0
	Ⅳ	18 (100.0%)	9 (100.0%)
原発部位	口腔	7 (38.9%)	6 (66.7%)
	咽頭	11 (61.1%)	3 (33.3%)
	喉頭	0	0
	その他	0	0
HPV感染状況 (p16発現状況)	陽性	3 (16.7%)	0
	陰性	0	0
	報告なし	15 (83.3%)	9 (100.0%)
化学療法による 前治療歴 (治療レジメン数)	1	8 (44.4%)	5 (55.6%)
	2	5 (27.8%)	2 (22.2%)
	≥3	5 (27.8%)	2 (22.2%)
転移に対する化学療法 による前治療歴 (治療レジメン数)	0	10 (55.6%)	6 (66.7%)
	1	5 (27.8%)	2 (22.2%)
	2	2 (11.1%)	0
	≥3	1 (5.6%)	1 (11.1%)
前に受けた化学療法 の位置付け	術後補助療法	0	1 (11.1%)
	ネオアジュバント療法	3 (16.7%)	2 (22.2%)
	原発巣に対する治療	17 (94.4%)	8 (88.9%)
	転移巣に対する治療	8 (44.4%)	3 (33.3%)
直前の化学療法で 投与された薬剤*	全化学療法	18 (100.0%)	9 (100.0%)
	プラチナ製剤を含む治療	18 (100.0%)	9 (100.0%)
	モノクローナル抗体	13 (72.2%)	9 (100.0%)
	葉酸拮抗剤	0	0
	タキサン系抗悪性腫瘍剤	8 (44.4%)	4 (44.4%)
	その他(治験薬)	0	0
	その他(承認薬)	12 (66.7%)	8 (88.9%)
手術歴	あり	10 (55.6%)	6 (66.7%)
	なし	8 (44.4%)	3 (33.3%)
放射線療法歴	あり	16 (88.9%)	6 (66.7%)
	なし	2 (11.1%)	3 (33.3%)

※:複数の薬剤を投与された症例も含まれる。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

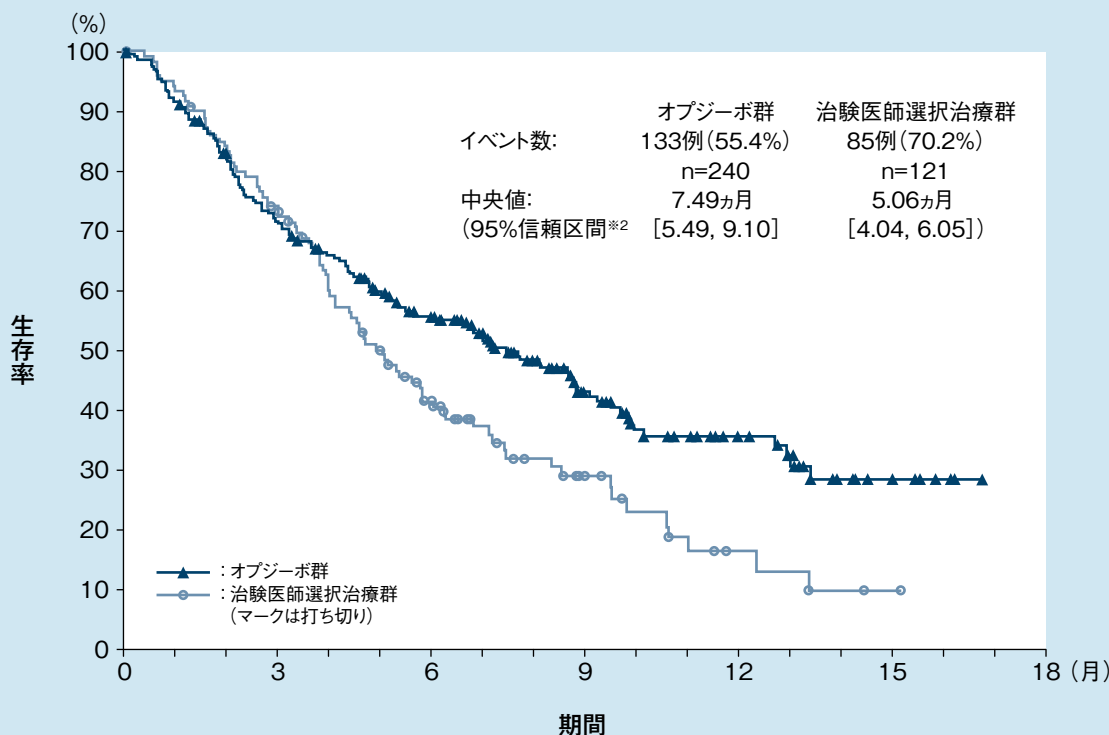
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

有効性

●全生存期間(OS) [主要評価項目][検証的解析結果]

全生存期間(OS)について、オブジーボ群の治験医師選択治療群に対する優越性が統計学的に検証されました($p=0.0101$ 両側:有意水準0.0227、層別log-rank検定^{※1})。OS中央値はオブジーボ群で7.49ヵ月(95%信頼区間[5.49, 9.10]^{※2})、治験医師選択治療群で5.06ヵ月(95%信頼区間[4.04, 6.05]^{※2})であり、オブジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は0.70(97.73%信頼区間[0.51, 0.96]^{※3})でした。

● OSのKaplan-Meier曲線(全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	240	167	109	52	24	7	0
治験医師選択治療群	121	87	42	17	5	1	0

※1:セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析]

日本人部分集団における全生存期間(OS)の中央値は、オブジーボ群(18例)で未達(95%信頼区間[9.10, 未達]^{※1})、治験医師選択治療群(9例)で4.70ヵ月(95%信頼区間[2.20, 未達]^{※1})でした。オブジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は0.32(95%信頼区間[0.10, 1.05]^{※2})でした。

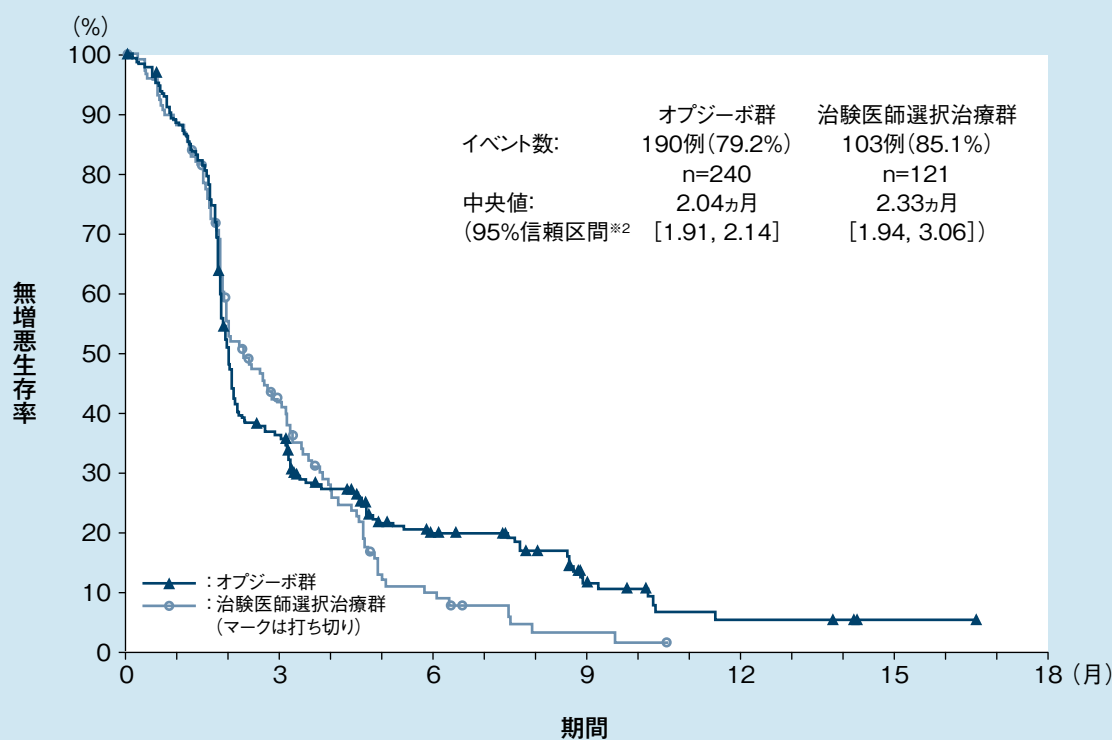
※1:Kaplan-Meier法

※2:非層別Cox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS)〔副次的評価項目〕

無増悪生存期間(PFS)について、オブジーボ群と治験医師選択治療群の間に有意な差は認められず、階層的検定の手順を終了しました(p=0.3236、層別log-rank検定^{※1})。PFSの中央値は、オブジーボ群で2.04ヵ月(95%信頼区間[1.91, 2.14]^{※2})、治験医師選択治療群で2.33ヵ月(95%信頼区間[1.94, 3.06]^{※2})であり、オブジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は0.89(95%信頼区間[0.70, 1.13]^{※3})でした。なお、抗腫瘍効果は担当医師が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(全症例)



At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	240	79	32	12	4	1	0
治験医師選択治療群	121	43	9	2	0	0	0

※1:セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした。

※2:Kaplan-Meier法

※3:投与群を単一の共変量とし、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子としたCox比例ハザードモデル

●無増悪生存期間(PFS)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、オブジーボ群(18例)で1.92ヵ月(95%信頼区間[1.64, 7.49]^{※1})、治験医師選択治療群(9例)で1.35ヵ月(95%信頼区間[0.39, 6.08]^{※1})であり、オブジーボ群の治験医師選択治療群に対するハザード比は0.50(95%信頼区間[0.19, 1.29]^{※2})でした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※1:Kaplan-Meier法

※2:非層別Cox比例ハザードモデル

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

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。

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目〕

副次的評価項目において、オプジーボ群の治験医師選択治療群に対するPFSの統計学的有意な延長が認められなかったため、階層的検定の手順を終了し、奏効率については投与群間の比較は行われませんでした。ORRはオプジーボ群で13.3%(32/240例、95%信頼区間[9.3, 18.3]*)、治験医師選択治療群で5.8%(7/121例、95%信頼区間[2.4, 11.6]*)でした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※:Clopper-Pearson法

・最良総合効果(BOR)

最良総合効果(BOR)は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	CR	PR	SD	PD	NE
オプジーボ群 (240例)	6 (2.5%)	26 (10.8%)	55 (22.9%)	100 (41.7%)	53 (22.1%)
治験医師選択治療群 (121例)	1 (0.8%)	6 (5.0%)	43 (35.5%)	42 (34.7%)	29 (24.0%)

例数(%) 解析対象:全症例

●奏効率(ORR)〔副次的評価項目・サブグループ解析〕

日本人部分集団における奏効率(ORR)はオプジーボ群で22.2%(4/18例、95%信頼区間[6.4, 47.6]*)、治験医師選択治療群で0/9例、95%信頼区間[0.0, 33.6]*)でした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※:Clopper-Pearson法

・最良総合効果(BOR)〔サブグループ解析〕

最良総合効果(BOR)は下表の通りでした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

	CR	PR	SD	PD	NE
オプジーボ群 (18例)	0	4 (22.2%)	1 (5.6%)	13 (72.2%)	0
治験医師選択治療群 (9例)	0	0	3	5	1

例数(%) 解析対象:日本人部分集団

●奏効に至るまでの期間(TTR)〔探索的評価項目〕

奏効が認められたオプジーボ群32/240例及び治験医師選択治療群7/121例の奏効に至るまでの期間の中央値*(最小値~最大値)は、それぞれ2.1ヵ月(1.8~7.4)、2.0ヵ月(1.9~4.6)でした。なお、抗腫瘍効果は担当医師が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)〔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奏効が認められたオプジーボ群4/18例の奏効に至るまでの期間の中央値*(最小値~最大値)は、2.0ヵ月(1.9~3.4)で、治験医師選択治療群では奏効が認められた症例はありませんでした。なお、抗腫瘍効果は担当医師がRECISTガイドライン1.1版に従い判定しました。

※:Kaplan-Meier法

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

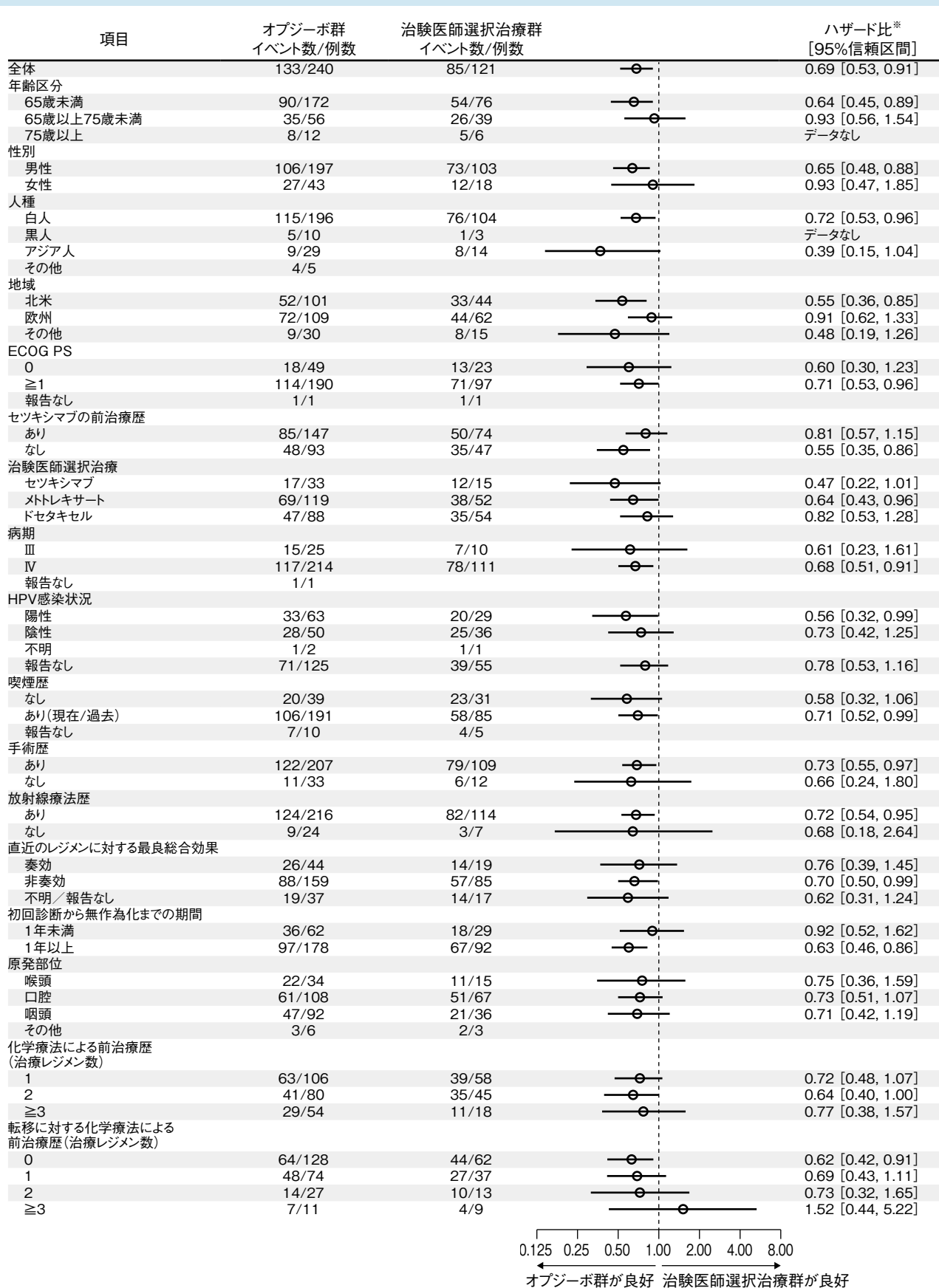
〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

●患者背景別の全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析] (全症例)

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

●PD-L1発現状況別の全生存期間(OS) [探索的評価項目]・[サブグループ解析]

腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合が計測可能であった頭頸部癌患者[オブジーボ群161/240例(67.1%)、治験医師選択治療群99/121例(81.8%)]における、PD-L1の発現状況別(カットオフ値:1、5及び10%)の全生存期間(OS)は以下の通りでした。

PD-L1カットオフ値別のオブジーボ群の治験医師選択治療群に対するOSのハザード比は、PD-L1カットオフ値を1%としたとき、1%以上(陽性)では0.56(95%信頼区間[0.37, 0.84]^{※1})、1%未満(陰性)では0.88(95%信頼区間[0.54, 1.43]^{※1})でした。PD-L1カットオフ値を5%としたとき、5%以上(陽性)では0.50(95%信頼区間[0.30, 0.83]^{※1})、5%未満(陰性)では0.81(95%信頼区間[0.54, 1.21]^{※1})でした。PD-L1カットオフ値を10%としたとき、10%以上(陽性)では0.56(95%信頼区間[0.31, 0.99]^{※1})、10%未満(陰性)では0.73(95%信頼区間[0.50, 1.06]^{※1})でした。

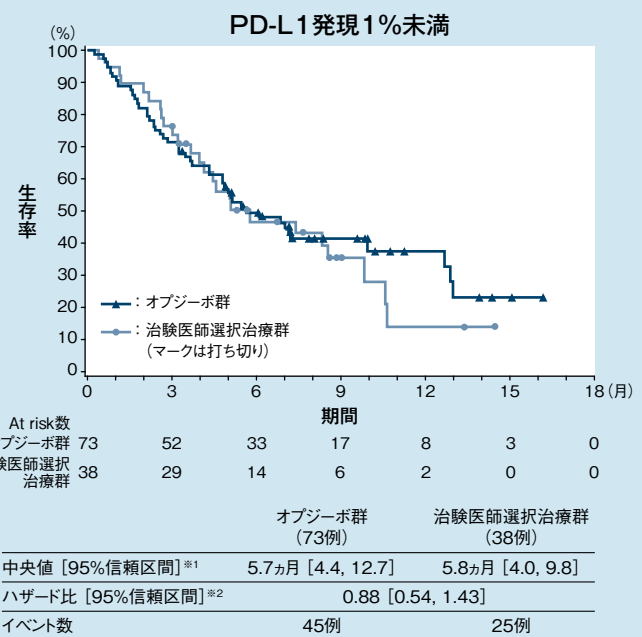
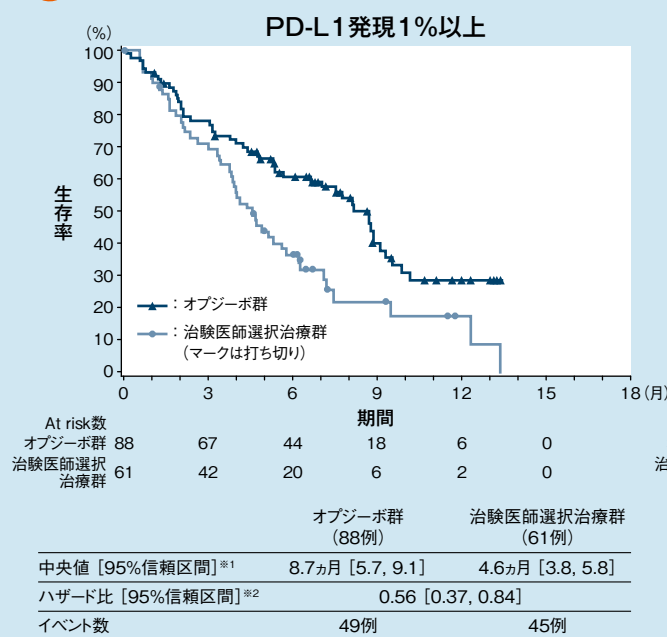
PD-L1	投与群	例数	OS			
			中央値[95%信頼区間] ^{※2} (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間] ^{※1}	交互作用のp値	
<1%	オブジーボ群	73	5.7[4.4, 12.7]	0.88[0.54, 1.43]	0.1668	
	治験医師選択治療群	38	5.8[4.0, 9.8]			
≥1%	オブジーボ群	88	8.7[5.7, 9.1]	0.56[0.37, 0.84]		
	治験医師選択治療群	61	4.6[3.8, 5.8]			
<5%	オブジーボ群	107	7.0[5.0, 8.8]	0.81[0.54, 1.21]		0.1431
	治験医師選択治療群	56	5.1[4.0, 8.5]			
≥5%	オブジーボ群	54	8.8[4.8, NE]	0.50[0.30, 0.83]		
	治験医師選択治療群	43	4.6[3.5, 6.2]			
<10%	オブジーボ群	118	7.2[5.2, 8.8]	0.73[0.50, 1.06]	0.4339	
	治験医師選択治療群	65	4.6[3.9, 6.3]			
≥10%	オブジーボ群	43	8.7[4.8, NE]	0.56[0.31, 0.99]		
	治験医師選択治療群	34	5.2[2.6, 7.1]			

NE: 推定不可

※1:投与群、PD-L1の発現状況、及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

※2:Kaplan-Meier法

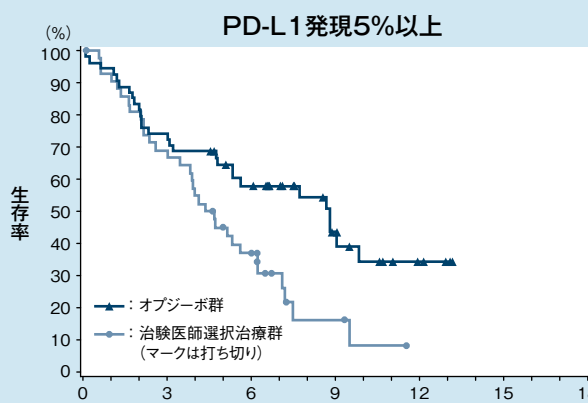
● PD-L1発現状況別のOS (Kaplan-Meier曲線)



※1:Kaplan-Meier法

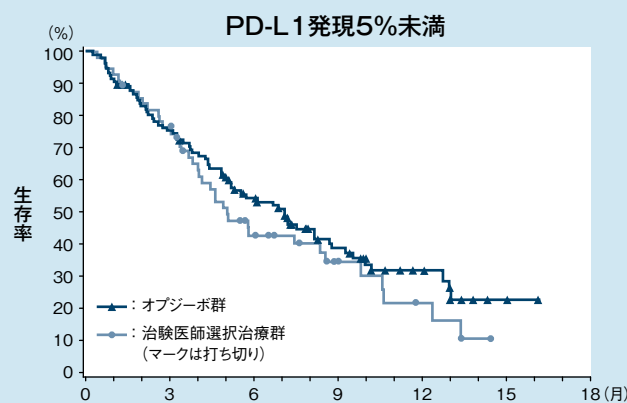
※2:投与群、PD-L1の発現状況、及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

● PD-L1発現状況別のOS (Kaplan-Meier曲線) (続き)



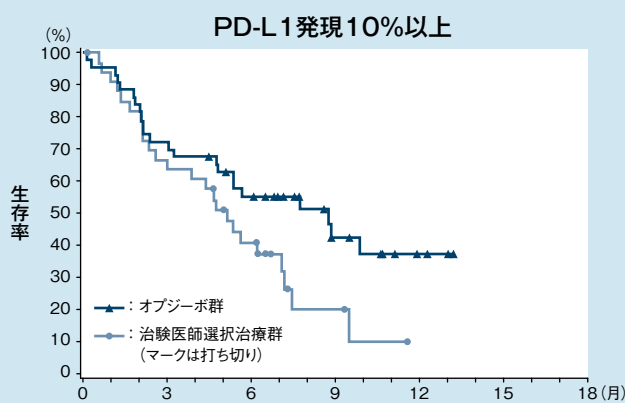
At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	54	40	27	10	3	0	0
治験医師選択治療群	43	29	14	3	0	0	0

	オブジーボ群 (54例)	治験医師選択治療群 (43例)
中央値 [95%信頼区間]*1	8.8ヵ月 [4.8, NE]	4.6ヵ月 [3.5, 6.2]
ハザード比 [95%信頼区間]**2	0.50 [0.30, 0.83]	
イベント数	28例	32例



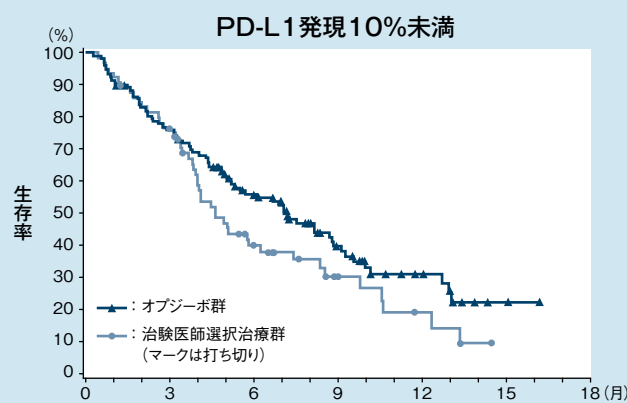
At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	107	79	50	25	11	3	0
治験医師選択治療群	56	42	20	9	4	0	0

	オブジーボ群 (107例)	治験医師選択治療群 (56例)
中央値 [95%信頼区間]*1	7.0ヵ月 [5.0, 8.8]	5.1ヵ月 [4.0, 8.5]
ハザード比 [95%信頼区間]**2	0.81 [0.54, 1.21]	
イベント数	66例	38例



At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	43	31	22	9	3	0	0
治験医師選択治療群	34	22	12	3	0	0	0

	オブジーボ群 (43例)	治験医師選択治療群 (34例)
中央値 [95%信頼区間]*1	8.7ヵ月 [4.8, NE]	5.2ヵ月 [2.6, 7.1]
ハザード比 [95%信頼区間]**2	0.56 [0.31, 0.99]	
イベント数	23例	24例



At risk数	0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	118	88	56	26	11	3	0
治験医師選択治療群	65	49	22	9	4	0	0

	オブジーボ群 (118例)	治験医師選択治療群 (65例)
中央値 [95%信頼区間]*1	7.2ヵ月 [5.2, 8.8]	4.6ヵ月 [3.9, 6.3]
ハザード比 [95%信頼区間]**2	0.73 [0.50, 1.06]	
イベント数	71例	46例

※1:Kaplan-Meier法

※2:投与群、PD-L1の発現状況、及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

NE:推定不可

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

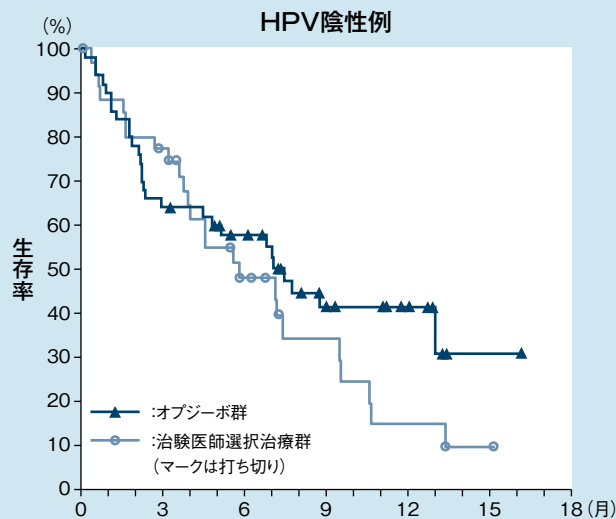
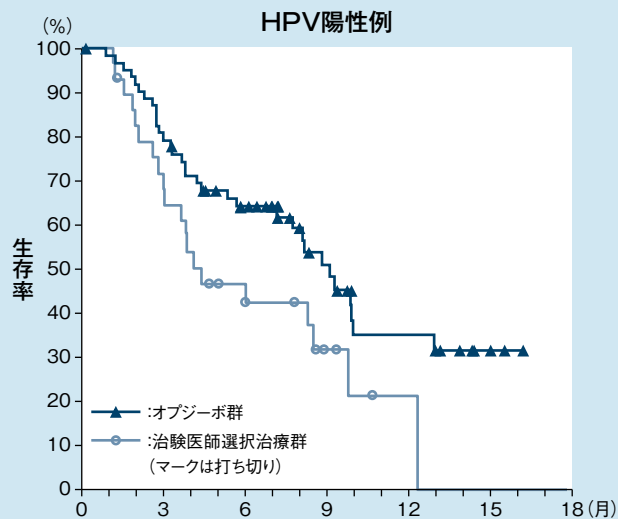
〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

●HPV感染状況別の全生存期間(OS) [主要評価項目・サブグループ解析]

オブジーボ群と治験医師選択治療群の全生存期間(OS)のハザード比は、HPV陽性例で0.56 (95%信頼区間[0.32, 0.99]^{*1})、HPV陰性例で0.73 (95%信頼区間[0.42, 1.25]^{*1})でした。

● HPV感染状況別のOS (Kaplan-Meier曲線)



At risk数		期間						
		0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	63	49	35	18	10	3	0	
治験医師選択治療群	29	20	11	4	1	0	0	

	オブジーボ群 (63例)	治験医師選択治療群 (29例)
中央値 [95%信頼区間] ^{*2}	9.10ヵ月 [7.16, 9.95]	4.44ヵ月 [3.02, 9.82]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{*1}	0.56 [0.32, 0.99]	
イベント数	33例	20例

At risk数		期間						
		0	3	6	9	12	15	18
オブジーボ群	50	32	25	12	6	1	0	
治験医師選択治療群	36	26	13	7	3	1	0	

	オブジーボ群 (50例)	治験医師選択治療群 (36例)
中央値 [95%信頼区間] ^{*2}	7.49ヵ月 [2.96, NA]	5.82ヵ月 [3.81, 9.49]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{*1}	0.73 [0.42, 1.25]	
イベント数	28例	25例

NA:該当なし
 *1:非層別Cox比例ハザードモデル
 *2:Kaplan-Meier法

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

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。

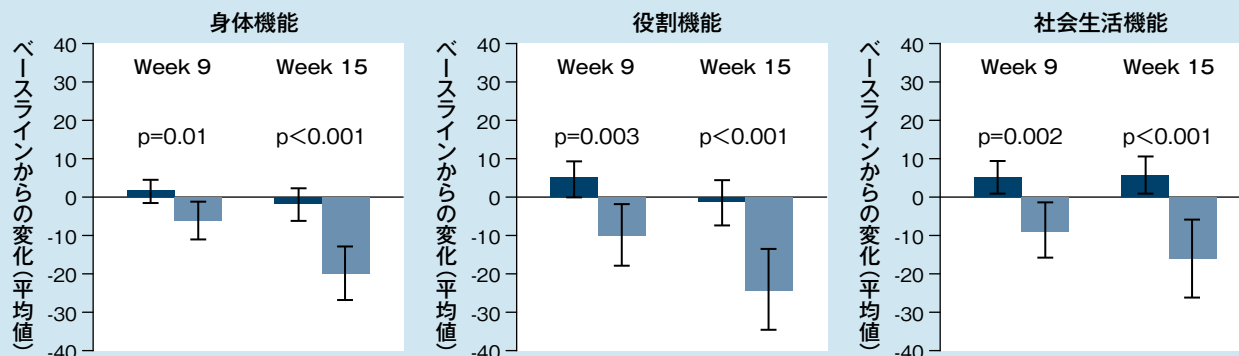
●健康関連QOL [その他の評価項目] (参考情報)

EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-H&N35評価においてベースラインからの変化は以下の通りでした。

●健康関連QOL

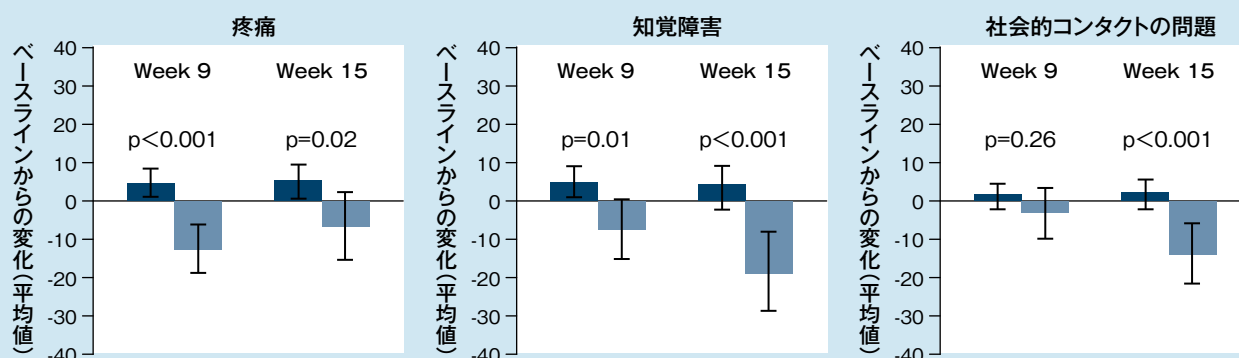
EORTC QLQ-C30

■ オプジーボ群 ■ 治験医師選択治療群



EORTC QLQ-H&N35

■ オプジーボ群 ■ 治験医師選択治療群



EORTC QLQ-C30について、ベースライン時点、9週時点、15週時点の調査票の完了率は、オプジーボ群でそれぞれ79.6% (191/240例)、80.2% (105/131例)、68.2% (58/85例)、治験医師選択治療群でそれぞれ75.2% (91/121例)、59.7% (34/57例)、53.3% (16/30例)でした。EORTC QLQ-H&N35について、ベースライン時点、9週時点、15週時点の調査票の完了率は、オプジーボ群でそれぞれ80.4% (193/240例)、79.4% (104/131例)、68.2% (58/85例)、治験医師選択治療群でそれぞれ75.2% (91/121例)、64.3% (36/56例)、50.0% (15/30例)でした。

検定法: 共分散分析 (投与群、来院、セツキシマブの治療歴の有無及びベースライン値を共変量とした)。p値はすべて名目上のp値Iは95%信頼区間を示す。

Ferris R.L. et al.: N. Engl. J. Med., 375: 1856, 2016.より作成
[利益相反] 本試験は、Bristol-Myers Squibbの資金提供、及び小野薬品工業からの支援をうけて実施された。

<参考>

● QOL評価

EORTC QLQ-C30 :

癌領域の臨床試験で最も一般的に使用されているQOL評価方法です。

5つの機能的尺度(身体、役割、情緒、認知及び社会生活)と、9つの症状尺度(疲労、疼痛、悪心・嘔吐、呼吸困難、不眠、食欲不振、便秘、下痢及び経済的困難)、及び全体的な健康状態とQOL尺度の30項目で構成されます。全体的な健康状態とQOLの項目については7段階、その他の項目については4段階で回答します。

EORTC QLQ-H&N35 :

頭頸部癌の疾患特異性を考慮した尺度であり、疼痛、嚥下障害、会話、性生活の問題、社会的コンタクトの問題及び知覚障害の複数項目と、体重増加、体調不良、咳嗽、唾液粘稠性、口内乾燥、歯の問題、栄養補助食品の使用、経管栄養の使用、鎮痛剤の使用等の単一項目の35項目から構成されています。すべての項目について、4段階で回答します。

安全性(全症例)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で58.9%(139/236例)、治験医師選択治療群で77.5%(86/111例)に認められました。

主な副作用(5%以上)は、オプジーボ群では、疲労14.0%(33例)、悪心8.5%(20例)、発疹7.6%(18例)、そう痒症及び食欲減退各7.2%(17例)、下痢6.8%(16例)、貧血5.1%(12例)でした。治験医師選択治療群では、悪心20.7%(23例)、疲労17.1%(19例)、貧血16.2%(18例)、無力症14.4%(16例)、下痢13.5%(15例)、粘膜の炎症及び脱毛症各12.6%(14例)、口内炎及び皮膚乾燥各9.0%(10例)、好中球減少症8.1%(9例)、嘔吐及び食欲減退各7.2%(8例)、末梢性ニューロパチー6.3%(7例)、体重減少5.4%(6例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群6.8%(16例)、治験医師選択治療群15.3%(17例)に認められ、主なもの(2例以上)はオプジーボ群では、肺臓炎0.8%(2例)、治験医師選択治療群では、発熱、倦怠感及び貧血各1.8%(2例)でした。

投与中止に至った副作用は、オプジーボ群3.8%(9例)、治験医師選択治療群9.9%(11例)に認められ、オプジーボ群では、肺臓炎0.8%(2例)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、下痢、高カルシウム血症、皮膚腫瘍、下垂体炎、続発性甲状腺機能低下症及びアレルギー性肉芽腫性血管炎各0.4%(1例)、治験医師選択治療群では、注入に伴う反応、肝酵素上昇、発疹、貧血、倦怠感、肺臓炎、胸水、肺毒性、肺炎、肺感染、爪甲離床症、爪甲脱落症、皮膚障害、白血球減少症及び好中球減少症各0.9%(1例)でした。死亡に至った副作用は、オプジーボ群では高カルシウム血症(最終投与後30日まで)及び肺臓炎(最終投与後31日以降100日まで)が各0.4%(1例)に認められ、治験医師選択治療群では認められませんでした。(承認時)

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数(%)			
	オプジーボ群		治験医師選択治療群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
粘膜の炎症	3 (1.3)		14 (12.6)	2 (1.8)
胃腸障害				
悪心	20 (8.5)		23 (20.7)	1 (0.9)
下痢	16 (6.8)		15 (13.5)	2 (1.8)
嘔吐	8 (3.4)		8 (7.2)	
口内炎	5 (2.1)	1 (0.4)	10 (9.0)	3 (2.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	17 (7.2)		8 (7.2)	
臨床検査				
体重減少	4 (1.7)		6 (5.4)	
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	17 (7.2)			
発疹	18 (7.6)		5 (4.5)	1 (0.9)
皮膚乾燥	7 (3.0)		10 (9.0)	
脱毛症			14 (12.6)	3 (2.7)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)		7 (6.3)	
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
好中球減少症			9 (8.1)	8 (7.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver18.1Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「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」と判定された場合は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・増悪した事象を対象に集計しました。

安全性(日本人部分集団)

臨床検査値異常変動を含む副作用はオプジーボ群で77.8%(14/18例)、治験医師選択治療群で88.9%(8/9例)に認められました。

主な副作用(10%以上)は、オプジーボ群では、食欲減退27.8%(5例)、疲労22.2%(4例)、そう痒症及び発疹各16.7%(3例)並びに悪心、嘔下障害、皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹各11.1%(2例)でした。治験医師選択治療群では、食欲減退33.3%(3例)、悪心、口内炎及び鼻出血各22.2%(2例)並びに便秘、口唇炎、下痢、舌痛、倦怠感、発熱、限局性感染、蜂巣炎、血小板数減少及び貧血各11.1%(1例)でした。

重篤な副作用はオプジーボ群で11.1%(2例)、治験医師選択治療群で22.2%(2例)に認められ、オプジーボ群では、誤嚥性肺炎、限局性感染及び皮膚腫瘍各5.6%(1例)でした。治験医師選択治療群では、貧血、倦怠感、血小板数減少及び限局性感染各11.1%(1例)でした。

投与中止に至った副作用はオプジーボ群で5.6%(1例)、治験医師選択治療群で11.1%(1例)に認められ、オプジーボ群では、皮膚腫瘍5.6%(1例)でした。治験医師選択治療群では、貧血及び倦怠感各11.1%(1例)でした。2015年12月18日(データカットオフ)時点で、本試験において死亡に至った副作用は、オプジーボ群及び治験医師選択治療群において認められませんでした。(承認時)

いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

	発現例数(%)			
	オプジーボ群		治験医師選択治療群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害				
便秘			1 (11.1)	
悪心	2 (11.1)		2 (22.2)	
嘔下障害	2 (11.1)	1 (5.6)		
口内炎	1 (5.6)		2 (22.2)	
口唇炎	1 (5.6)		1 (11.1)	
下痢	1 (5.6)		1 (11.1)	
嘔吐	1 (5.6)			
舌痛			1 (11.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (22.2)			
倦怠感	1 (5.6)		1 (11.1)	
発熱	1 (5.6)		1 (11.1)	
感染症および寄生虫症				
限局性感染	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
蜂巣炎			1 (11.1)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	2 (11.1)			
そう痒症	3 (16.7)			
発疹	3 (16.7)			
斑状丘疹状皮疹	2 (11.1)			
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.6)			
皮膚腫瘍	1 (5.6)			

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

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。

	発現例数(%)			
	オプジーボ群		治験医師選択治療群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害 食欲減退	5 (27.8)		3 (33.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害 誤嚥性肺炎 鼻出血 喉頭浮腫	1 (5.6) 1 (5.6)	1 (5.6)	2 (22.2)	
臨床検査 アミラーゼ増加 血中甲状腺刺激ホルモン増加 リパーゼ増加 血小板数減少	1 (5.6) 1 (5.6) 1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
血液およびリンパ系障害 貧血			1 (11.1)	1 (11.1)
内分泌障害 甲状腺機能低下症	1 (5.6)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver18.1Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE v4.0を用いて評価しました。因果関係は、「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」と判定された場合は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・増悪した事象を対象に集計しました。

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

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。

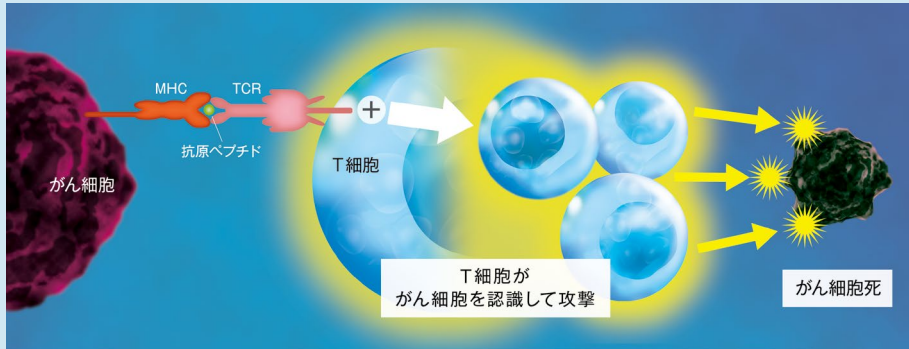
薬効薬理

作用機序

オプジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。

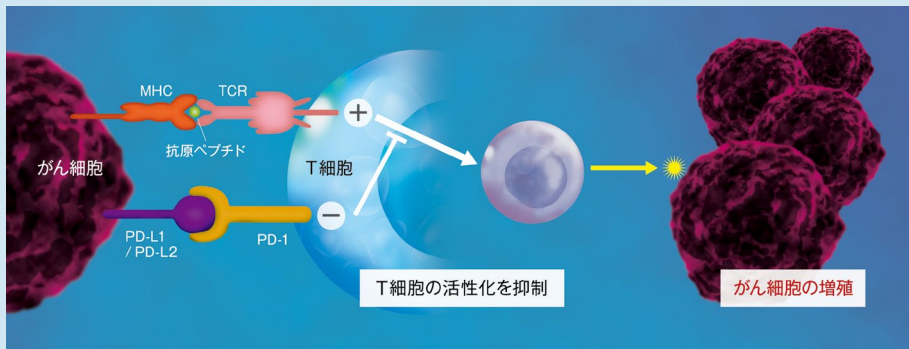
オプジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられます¹⁾。

免疫監視機構



T細胞は抗原提示しているがん細胞を認識し、細胞傷害活性を発揮する

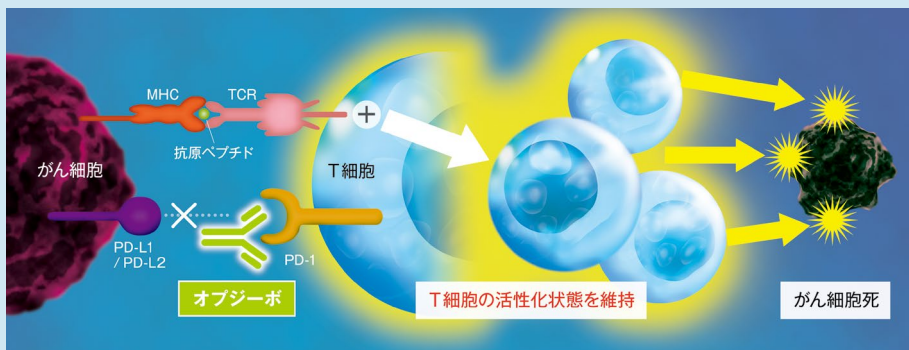
がんの免疫逃避



がん細胞はPD-L1及びPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する

オプジーボの作用

T細胞の免疫応答維持



オプジーボは、PD-L1及びPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる

MHC:主要組織適合遺伝子複合体 TCR:T細胞受容体

1) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014.
[利益相反]本研究はBristol-Myers Squibbの支援により実施された。

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

主要文献

- 1) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2: 846, 2014.
- 2) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-11/CA209141) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 3) Ferris R.L. et al. : N. Engl. J. Med., 375: 1856, 2016.

製造販売業者の名称及び住所

製造販売：小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町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

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求先及びお問い合わせ先

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ください。

- ・小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

FAX 06-6263-5806

受付時間 9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページURL <https://www.ononavi1717.jp>

- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

電話 0120-093-507

受付時間 9:00～17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

医療関係者向けホームページURL <https://bmshealthcare.jp>

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

- ・小野薬品工業株式会社

電話 0120-076-108

受付時間 9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)

- ・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

電話 0120-487-200

受付時間 9:00～17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

作成又は改訂年月

2024年11月

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

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

1. 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 ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- (悪性黒色腫)
- 1 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
 - 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
 - 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
 - 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
 - 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 7 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 8 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
 - 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

- 11 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]
(治療切除不能な進行・再発の胃癌)
- 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 16 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26参照]
- 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(原発不明癌)
- 22 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検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。
- 23 [「17.臨床成績」]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)
- 28 メルケル細胞癌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。
- 29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。[17.1.32参照]
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

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

イピリムマブ(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。

〈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。
- 2 根拠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]
- 3 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) 本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 4 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。
- 5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.12参照]
- 6 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 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。
- 7 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 8 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌) 本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 9 根治切除不能な進行・再発の胃癌) 本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 10 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 11 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 13 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 14 根治切除不能な進行・再発の食道癌) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 15 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。
- 16 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 17 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 18 食道癌における術後補助療法) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 19 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 20 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]
- 21 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、

本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

- 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
 - 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
 - 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必機能検査(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) 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(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
- 1 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
 - 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。
 - 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]
 - 1.5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
 - 1.6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]
 - 1.7 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
 - 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、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍) 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。
 - 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 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
 - 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクワゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
 - 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.7%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
 - 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(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(0.8%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]
11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.9%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]
11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- * 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(0.1%未満、頻度不明)、脊髄炎(頻度不明、頻度不明)
11. 1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]
11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)
11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]
11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)
11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(0.1%未満、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%) [8.9参照]

注1)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与注2)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球減少	
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎	
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性		
眼障害		眼乾燥、硝子体浮遊物、涙液増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.5%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害		リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インキン濃度増加	
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、膿毒性皮膚炎、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、高アルブミン血症、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低アルブミン血症、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、高リン血症、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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、喀血、サーファクタンタンパク質増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタンタンパク質増加、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚炎、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、湿疹、痒疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	皮膚炎、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	白斑、中毒性皮膚炎、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑
血管障害		高血圧	高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧
その他		体重減少	体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、痙攣、乳頭痛

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚炎、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、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、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減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織線性壊死性リウマチ	

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

11. 2. 2 併用投与注3)

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

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
1. 3 希釈後は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
1. 4 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。
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。
1. 6 他剤との混注はしないこと。
1. 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。

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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍)〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫(小児)〉

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

22. 包装

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

●その他、詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話 0120-076-108

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

*2024年7月改訂

電話 0120-487-200

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039461671

2024年11月作成
OPD-P10590B
1506-JP-240108515