

国内第Ⅱ相試験 (HCM-002/VIOLA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

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

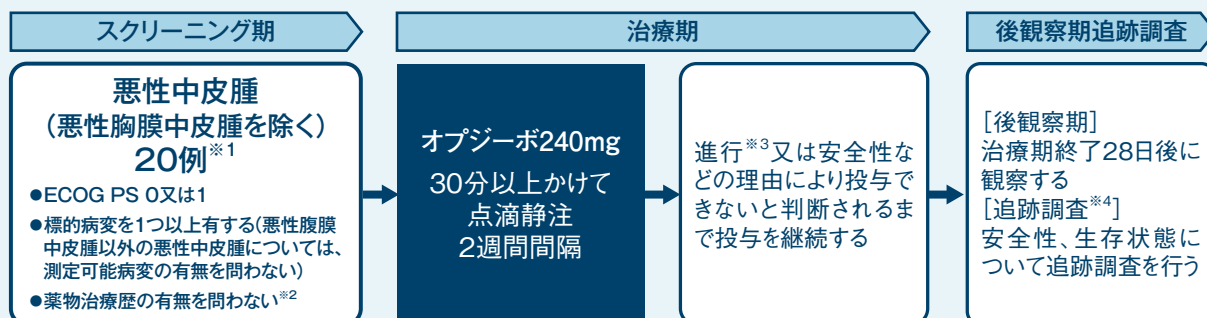
国内第Ⅱ相試験 (HCM-002/VIOLA試験)³⁵⁾

目的	悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫を対象にオブジーボの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照第Ⅱ相試験 (医師主導試験)
対象	悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者 20例
投与方法	オブジーボ240mgを1日1回、2週間間隔で点滴静注した。
評価項目	<p>有効性 主要評価項目:奏効率 (ORR) [FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定による最良総合効果 (RECISTガイドライン1.1版) が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された被験者の割合]</p> <p>副次的評価項目:奏効率 (ORR) [実施医療機関の医師判定]^{*1}、病勢制御率 (DCR) [中央判定]^{*1}、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) [中央判定]^{*1}、奏効期間 (DOR) [中央判定]^{*1}、奏効に至るまでの期間 (TTR) [中央判定]^{*1}、最良総合効果 (BOR) [中央判定]^{*1}、標的病変の腫瘍径和の変化率 [中央判定]^{*1}</p> <p>その他の評価項目:患者ごとの治療継続期間、奏効時点 (中央判定)、増悪時点 (中央判定)、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査値異常等 ※1:RECISTガイドライン1.1版に基づく</p>

解析計画	<p>有効性 主要評価項目: 奏効率 (ORR) は、FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定によるBOR (RECISTガイドライン1.1版) が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された被験者の割合を算出した。なお、割合の分母は中央判定による最良総合効果がCR、PR、安定 (SD)、進行 (PD) 又は評価不能 (NE) のいずれかに判定された被験者とした (中央判定により「測定可能病変を持たないためにNE」と判定された被験者を除く)。また、Exact法 (Clopper and Pearson (1934) のF分布に基づく方法) を用いて両側95%信頼区間を算出した。事前に閾値奏効率を3.0%、期待奏効率を20.0%と設定した。なお、事前規定されたものではないが医薬品医療機器総合機構の指示のもと、追加解析としてFASを対象として中央判定で測定可能病変がないと判断された症例を非奏効とし、試験期間中の禁止治療法が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合のPR又はCRと判定された被験者の割合を算出した。また、Exact法を用いて両側95%信頼区間を算出した。</p> <p>副次的評価項目: ORR [実施医療機関の医師判定] は、FASを対象として、実施医療機関の医師判定によるBOR (RECISTガイドライン1.1版) がCR又はPRと判定された被験者の割合を算出した。また、Exact法を用いて両側95%信頼区間を算出した。なお、ORR [実施医療機関の医師判定] において、割合の分母は実施医療機関の医師によりBORがCR、PR、SD、PD又はNEのいずれかに判定された被験者とした。病勢制御率 (DCR: CR+PR+SD) は、FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定によりBOR (RECISTガイドライン1.1版) がCR、PR又はSDと判定された被験者の割合を算出した。なお、DCRにおいて、割合の分母は中央判定によりBORがCR、PR、SD、PD又はNEのいずれかに判定された被験者とした (中央判定により「測定可能病変を持たないためにNE」と判定された被験者を除く)。また、Exact法を用いて両側95%信頼区間を算出した。OS及びPFSはFASを対象として、DORはFASのうち中央判定によりBORがCR又はPRと判定された被験者を対象として、TTRはFASのうち中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその両側95%信頼区間を推定した。また、生存率、無増悪生存率、奏効期間における累積イベント発現率及びその95%信頼区間、並びに奏効に至るまでの期間における累積イベント発現率は、Kaplan-Meier法を用いて推定し集計時点は6ヵ月及び12ヵ月時点とした^{*2}。また、TTRはイベント症例のみを対象として中央値を含む要約統計量を算出した。BORは、FASのうち中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象としてCR、PR、SD、PD及びNEの割合を算出し、CR、PR及びSDの割合に対しては、Exact法を用いて両側95%信頼区間を算出した。FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として標的病変の腫瘍径和の変化率を算出し、各症例の標的病変の腫瘍径和の最大変化率及び各症例の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移を図示した。ただし、総合効果がPDと判定された後の腫瘍径和の変化率、並びにがんに対する後治療が行われた後又は後治療の有無の調査終了後の腫瘍径和の変化率は算出しなかった^{*3}。</p> <p>その他の評価項目: FASを対象として患者ごとの治療継続期間、奏効時点 (中央判定)、増悪時点 (中央判定)、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況をswimmer plotで示した。</p> <p>サブグループ解析: ORRについて、事前に規定した患者背景因子 (原発部位・悪性中皮腫に対する薬物治療歴・PD-L1の発現有無を含む) 別サブグループ解析を行い、OS及びPFSでは事前に規定した患者背景因子 (性別、ECOG PS、原発部位、組織型分類、悪性中皮腫に対する手術歴、悪性中皮腫に対する放射線治療歴、悪性中皮腫に対する薬物治療歴、化学療法剤の総レジメン数、PD-L1の発現有無・検査未実施、アスベストへの曝露歴の有無、アスベストへの曝露期間、アスベストへの曝露開始時期から原疾患診断日までの期間、罹病期間) 別サブグループ解析を行った。</p>
-------------	--

※2:全生存期間、無増悪生存期間、奏効期間、奏効に至るまでの期間はそれぞれ次の式から算出した。また、月換算は (ヵ月) = (日) ÷ 30.4375 とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。
 全生存期間 (日) = 「あらゆる原因による死亡日」 - 「試験薬投与開始日」 + 1
 無増悪生存期間 (日) = 「中央判定による総合効果がPDと判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日」 - 「試験薬投与開始日」 + 1
 奏効期間 (日) = 「奏効確定後初めて総合効果がPDと判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」 - 「確定されたCR又はPRの最初の判定日」 + 1
 奏効に至るまでの期間 (日) = 「確定されたCR又はPRの最初の判定日」 - 「試験薬投与開始日」 + 1
 ※3:標的病変の腫瘍径和の変化率 (%) = (各評価時点の標的病変の径和 / 試験薬投与前の標的病変の径和 - 1) × 100

試験デザイン



※1: 医師判定により、測定可能病変を有する被験者20例のほか、測定可能病変のない被験者(悪性腹膜中皮腫を除く)を最大3例登録可能としたが、測定可能病変のない被験者は登録されなかった。なお、医師判定により登録された20例のうち6例は、中央判定により測定可能病変を有しないと判定された。

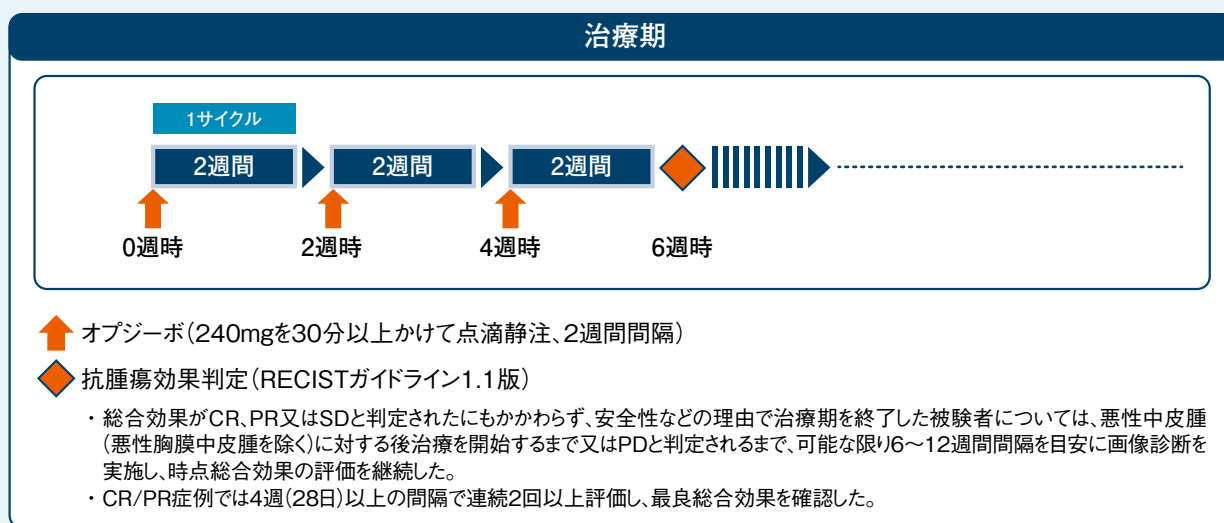
※2: 過去にオプジーボ(ONO-4538、MDX-1106又はBMS-936558)、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体又はその他のT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法^{注)}の前治療歴を有する患者を除く。

※3: 進行が確認された後も、試験実施計画書に規定する状況下で投与を継続できる。

※4: 総合効果がCR、PR又はSDと判定されたにもかかわらず、安全性などの理由で治療期を終了した被験者については、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)に対する後治療を開始するまで又はPDと判定されるまで、可能な限り6~12週間間隔を目安に画像診断を実施し、時点総合効果の評価を継続した。

注) 本邦未承認情報が含まれます。詳細は各薬剤の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

投与方法



臨床成績
悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉
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。

〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

7.1.4 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。

患者背景

		オプジーボ投与 (20例)
性別	男性	11 (55.0%)
	女性	9 (45.0%)
年齢	中央値(範囲)	63.5歳 (31-77)
喫煙歴	なし	5 (25.0%)
	あり	15 (75.0%)
アスベストへの 曝露歴	なし	11 (55.0%)
	あり	9 (45.0%)
アスベスト 曝露期間 ^{*1,2}	中央値(範囲)	8.750年 (1.00-49.59)
	5年未満	3 (33.3%)
	5年以上10年未満	1 (11.1%)
	10年以上20年未満	1 (11.1%)
	20年以上	2 (22.2%)
	不明	2 (22.2%)
ECOG PS	0	13 (65.0%)
	1	7 (35.0%)
原発部位	腹膜	19 (95.0%)
	心膜	1 (5.0%)
	精巣鞘膜	0
	その他	0
組織型分類	上皮型	18 (90.0%)
	肉腫型	2 (10.0%)
	二相型	0
	その他	0
転移臓器数	0	10 (50.0%)
	1	5 (25.0%)
	2	4 (20.0%)
	3	0
	4以上	1 (5.0%)

		オプジーボ投与 (20例)
非標的病変の 有無(中央判定)	なし	3 (15.0%)
	あり	17 (85.0%)
悪性中皮腫に 対する手術歴	なし	18 (90.0%)
	あり	2 (10.0%)
悪性中皮腫に対する 放射線治療歴	なし	20 (100.0%)
	あり	0
悪性中皮腫に 対する薬物治療歴	なし	11 (55.0%)
	あり	9 (45.0%)
化学療法の 総レジメン数 ^{*3}	1	3 (33.3%)
	2	5 (55.6%)
	3	0
	4以上	1 (11.1%)
	悪性中皮腫に対する 薬物治療歴の内容	ペムトレキセド ナトリウム水和物 ^{*4}
	シスプラチン ^{*5}	8
	カルボプラチン ^{*6}	2 ^{*9}
	ゲムシタビン 塩酸塩 ^{*7}	1
	ビノレルビン 酒石酸塩 ^{*8}	1
PD-L1発現有無 ^{*10}	なし	5 (25.0%)
	あり	5 (25.0%)
	未実施	10 (50.0%)

※1:不完全日付については、開始日と終了日に対して以下のルールで補完を実施した。

- ・開始日 年月日が欠測の場合:欠測として取り扱った。
年が欠測でなく、月日が欠測の場合:1月1日を補完した。
年月が欠測でなく、日が欠測の場合:1日を補完した。
- ・終了日 年月日が欠測の場合:欠測として取り扱った。
年が欠測でなく、月日が欠測の場合:12月31日を補完した。
年月が欠測でなく、日が欠測の場合:月の末日を補完した。

※2:割合の分母はアスベストへの曝露歴:ありの症例数とした。

※3:割合の分母は悪性中皮腫に対する薬物治療歴:ありの症例数とした。

※4:本邦におけるペムトレキセドナトリウム水和物の効能又は効果は、「悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

※5:本邦におけるシスプラチンの効能又は効果は、「睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性胸膜中皮腫、胆道癌、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法:悪性骨腫瘍、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)」である。

※6:本邦におけるカルボプラチンの効能又は効果は、「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法:小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)」である。

※7:本邦におけるゲムシタビン塩酸塩の効能又は効果は、「非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫」である。

※8:本邦におけるビノレルビン酒石酸塩の効能又は効果は、「非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌」である。

※9:複数の治療ラインで投与された症例は1例とした。

※10:PD-L1の検査値が1%以上の症例を発現あり、1%未満の症例を発現なしとした。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

有効性

●奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目]

FAS20例のうち中央判定による測定可能病変を有する被験者は14例であり、奏効率(ORR) (中央判定)は35.7% (5/14例、95%信頼区間[12.760, 64.862]^{*1})でした。奏効率の95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率3.0%を上回りました。

	% (例数)	95%信頼区間 ^{*1}
奏効率	35.7 (5/14)	[12.760, 64.862]

※1:Exact法

●奏効率(ORR) [中央判定] [追加解析^{*1}]

中央判定で測定可能病変がないと判断された6例を非奏効とし、治験期間中の禁止治療法が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合のFASにおける奏効率(中央判定)は、20.0% (4/20例、95%信頼区間[5.733, 43.661]^{*2})でした。

※1:本解析は統計解析計画書にて規定された解析ではないものの、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて解析し、承認審査過程で評価を受けた。
※2:Exact法

●奏効率(ORR) [実施医療機関の医師判定] [副次的評価項目]

FAS20例のうち、実施医療機関の医師判定による奏効率(ORR)は30.0% (6/20例、95%信頼区間[11.893, 54.279]^{*1})でした。

	% (例数)	95%信頼区間 ^{*1}
奏効率	30.0 (6/20)	[11.893, 54.279]

※1:Exact法

●病勢制御率(DCR:CR+PR+SD) [中央判定] [副次的評価項目]

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者における病勢制御率(DCR:CR+PR+SD) (中央判定)は92.9% (13/14例、95%信頼区間[66.132, 99.819]^{*1})でした。

	% (例数)	95%信頼区間 ^{*1}
病勢制御率	92.9 (13/14)	[66.132, 99.819]

※1:Exact法

●最良総合効果(BOR) [中央判定] [副次的評価項目]

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者における最良総合効果(BOR) (中央判定)は下表の通りでした。

最良総合効果(BOR) [中央判定]

	FAS20例のうち中央判定による測定可能病変を有する被験者(14例)	
最良総合効果(BOR)	例数 (%)	95%信頼区間 ^{*1}
CR	1 (7.1)	0.181~33.868
PR	4 (28.6)	8.389~58.104
SD	8 (57.1)	28.861~82.339
PD	1 (7.1)	—
NE	0	—

※1:Exact法

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

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。

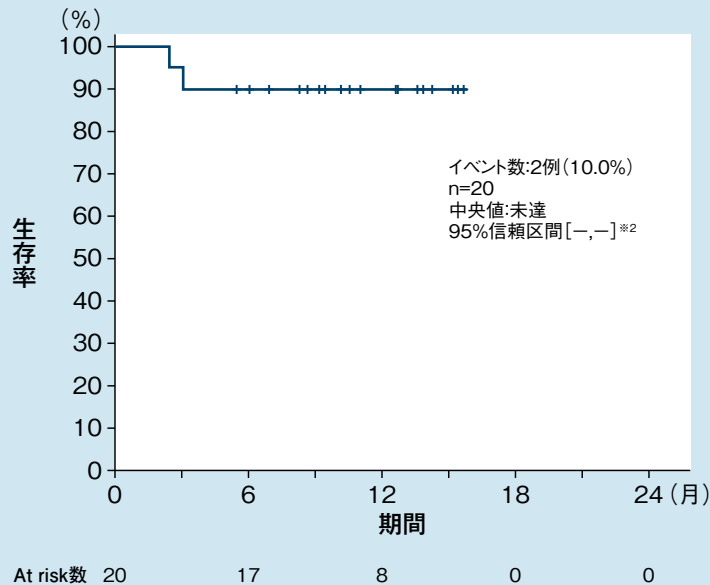
〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

7.14 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。

●全生存期間 (OS) [副次的評価項目]

FAS20例において、全生存期間 (OS) ^{※1}の中央値は未達 (95%信頼区間[-, -]^{※2}) でした。6ヵ月及び12ヵ月時点の全生存率は、いずれも90.0% (95%信頼区間[65.603, 97.401]^{※2}) でした。

● OSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



(データカットオフ:2022年2月16日)

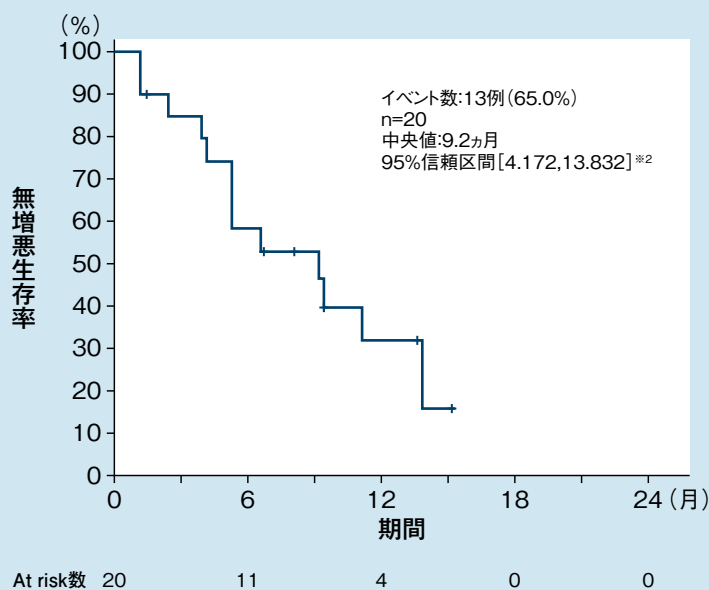
※1:全生存期間 (ヵ月) = 全生存期間 (日) ÷ 30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

※2:Kaplan-Meier法

●無増悪生存期間 (PFS) [中央判定] [副次的評価項目]

FAS20例において、無増悪生存期間 (PFS) ^{※1}の中央値は9.2ヵ月 (95%信頼区間[4.172, 13.832]^{※2}) でした。6ヵ月時点の無増悪生存率は58.2% (95%信頼区間[33.541, 76.521]^{※2})、12ヵ月時点の無増悪生存率は31.8% (95%信頼区間[11.466, 54.485]^{※2}) でした。

● PFS (中央判定)のKaplan-Meier曲線 (FAS)



(データカットオフ:2022年2月16日)

※1:無増悪生存期間 (ヵ月) = 無増悪生存期間 (日) ÷ 30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

※2:Kaplan-Meier法

●奏効期間(DOR)、奏効に至るまでの期間(TTR) [中央判定] [副次的評価項目]

FASのうち、中央判定により奏効が認められた5例において、奏効期間(DOR)^{*1}の中央値は12.5ヵ月(95%信頼区間[6.932, -]^{*2})でした。

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者14例において、奏効に至るまでの期間(TTR)^{*3}の中央値は未達(95%信頼区間[2.300, -]^{*2})でした。中央判定により奏効が認められた5例においてTTRの中央値は2.3ヵ月でした。

	中央値	95%信頼区間 ^{*2}
中央判定により奏効が認められた5例における奏効期間	12.5ヵ月	[6.932, -]
	中央値	95%信頼区間 ^{*2}
中央判定による測定可能病変を有する被験者14例における奏効に至るまでの期間	未達	[2.300, -]

※1:奏効期間(ヵ月)=奏効期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

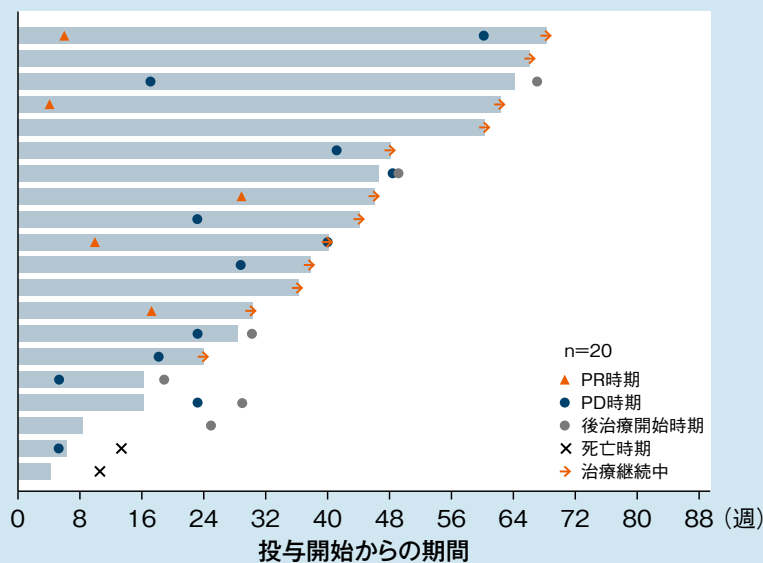
※2:Kaplan-Meier法

※3:奏効に至るまでの期間(ヵ月)=奏効に至るまでの期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

●患者ごとの治療継続期間、奏効時点(中央判定)、増悪時点(中央判定)、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況(FAS) [その他の評価項目]

FAS20例を対象とした、患者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況は、下図の通りでした。

●患者ごとの治療継続期間、奏効時点(中央判定)、増悪時点(中央判定)、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況(FAS)



(データカットオフ:2022年2月16日)

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉
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。

〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

7.1.4 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。

●原発部位別の奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目]・[サブグループ解析]、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS) [中央判定] [副次的評価項目]・[サブグループ解析]

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者14例において、原発部位別のORR(中央判定)は、悪性腹膜中皮腫で30.8%(4/13例)、悪性心膜中皮腫で1例/1例でした。FAS20例において、原発部位別のOSの中央値は、悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫ともに未達(95%信頼区間[-, -]^{*1})であり、原発部位別のPFSの中央値は、悪性腹膜中皮腫で9.2ヵ月(95%信頼区間[4.172, 13.832]^{*1})、悪性心膜中皮腫で未達(95%信頼区間[-, -]^{*1})でした。

原発部位別の奏効率、全生存期間、無増悪生存期間

		悪性腹膜中皮腫(13例)	悪性心膜中皮腫(1例)
奏効率	奏効率例数(%) [95%信頼区間] ^{*2}	4(30.8) [9.092, 61.426]	1/1
		悪性腹膜中皮腫(19例)	悪性心膜中皮腫(1例)
全生存期間 ^{*3}	中央値[95%信頼区間] ^{*1}	-[-, -]	-[-, -]
無増悪生存期間 ^{*4}	中央値[95%信頼区間] ^{*1}	9.2ヵ月[4.172, 13.832]	-[-, -]

※1:Kaplan-Meier法

※2:Exact法

※3:全生存期間(ヵ月)=全生存期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

※4:無増悪生存期間(ヵ月)=無増悪生存期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

●悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の奏効率(ORR) [中央判定] [主要評価項目]・[サブグループ解析]、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS) [中央判定] [副次的評価項目]・[サブグループ解析]

FASのうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者14例において、悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別のORR(中央判定)は、薬物治療歴なしで3例/7例、薬物治療歴ありで2例/7例でした。FAS20例において、薬物治療歴の有無別のOSの中央値は、薬物治療歴なしで未達(95%信頼区間[-, -]^{*1})、薬物治療歴ありで未達(95%信頼区間[2.431, -]^{*1})であり、薬物治療歴の有無別のPFSの中央値は、薬物治療歴なしで9.4ヵ月(95%信頼区間[3.943, -]^{*1})、薬物治療歴ありで9.2ヵ月(95%信頼区間[1.216, -]^{*1})でした。

悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の奏効率、全生存期間、無増悪生存期間

		薬物治療歴なし(7例)	薬物治療歴あり(7例)
奏効率		3/7	2/7
		薬物治療歴なし(11例)	薬物治療歴あり(9例)
全生存期間 ^{*2}	中央値[95%信頼区間] ^{*1}	-[-, -]	-[2.431, -]
無増悪生存期間 ^{*3}	中央値[95%信頼区間] ^{*1}	9.4ヵ月[3.943, -]	9.2ヵ月[1.216, -]

※1:Kaplan-Meier法

※2:全生存期間(ヵ月)=全生存期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

※3:無増悪生存期間(ヵ月)=無増悪生存期間(日)÷30.4375とし、95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

●PD-L1発現状況別の奏効率 [中央判定] [主要評価項目]・[サブグループ解析]

中央判定による測定可能病変を有する被験者のうち、PD-L1の発現状況を確認できた被験者は6例でした。PD-L1の発現状況別(発現あり、発現なし、未実施)の奏効率は下記の通りでした。

PD-L1発現状況別の奏効率

	PD-L1の発現:なし [*] (4例)	PD-L1の発現:あり [*] (2例)	PD-L1の発現:未実施 (8例)
奏効率	0/4	2/2	3/8

※:PD-L1の検査値が1%以上の症例を発現あり、1%未満の症例を発現なしとした。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)

6. 用法及び用量(一部抜粋)
〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉
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。
〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉
7.14 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。

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は80.0% (16/20例)に認められました。主な副作用(10%以上)は発疹5例(25.0%)、甲状腺機能低下症4例(20.0%)、便秘3例(15.0%)並びに下痢及びそう痒症 各2例(10.0%)などでした。重篤な副作用は10.0%(2例)に認められ、副腎機能不全及び視神経炎 各5.0%(1例)でした。投与中止に至った副作用として視神経炎が5.0%(1例)に認められました。なお、本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

副作用一覧

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症 口腔カンジダ症	1 (5.0)	
内分泌障害 甲状腺機能低下症 副腎機能不全	4 (20.0) 1 (5.0)	1 (5.0)
代謝および栄養障害 低リン血症	1 (5.0)	
神経系障害 視神経炎 味覚障害	1 (5.0) 1 (5.0)	
眼障害 結膜沈着物	1 (5.0)	
心臓障害 心室性期外収縮	1 (5.0)	
血管障害 高血圧	1 (5.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害 胸水	1 (5.0)	
胃腸障害 便秘 下痢 腹部不快感 歯周病	3 (15.0) 2 (10.0) 1 (5.0) 1 (5.0)	
皮膚および皮下組織障害 発疹 そう痒症 皮膚障害 皮膚乾燥 汗腺炎 爪の障害 斑状丘疹状皮疹 そう痒性皮疹	5 (25.0) 2 (10.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 多発性関節炎	1 (5.0) 1 (5.0)	

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
腎および尿路障害 腎機能障害	1 (5.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態 倦怠感 発熱	1 (5.0) 1 (5.0)	
臨床検査 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アミラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中コルチコトロピン減少 コルチゾール減少 好酸球数増加	1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver25.0Jを用いて読み替え、GradeはCTCAE ver5.0を用いて評価しました。因果関係の判定基準：因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2段階で評価され、「否定できない」と判定された場合に副作用として集計しました。また、発現頻度は、最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始までのいずれか早い時点までに発現した副作用を対象として集計しました。

<p>4. 効能又は効果(一部抜粋) 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)</p>
<p>6. 用法及び用量(一部抜粋) 〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉 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。 〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉 7.14 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。</p>

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効期間：36 箇月

	承認番号	販売開始	薬価収載
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 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	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤 2成分	適量	適量	適量	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

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]

- (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
- 5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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)
- 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5. 16 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26参照]
- 5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 5. 18 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28参照]
- (食道癌における術後補助療法)
- 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
- (原発不明癌)
- 5. 22 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5. 23 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
- 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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]
- 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- 5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
- (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・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) 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480mgを4週間間隔で点滴静注する。

組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ(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。
- (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]
- (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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
- (非小細胞肺癌における術前補助療法)
 - * 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]
- (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
 - 6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - (再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
 - 7 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)
 - 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (治療不能な進行・再発の胃癌)
 - 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
 - 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
 - 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]
- * 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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]
- (切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
 - 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。
- (悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く))
 - 14 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。
- (根治切除不能な進行・再発の食道癌)
 - 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 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。[17.1.28参照]
- * 17 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、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。[17.1.28参照]

(食道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。
- (原発不明癌)
 - 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (尿路上皮癌における術後補助療法)
 - 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 2 間質性肺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泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]
- 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
- 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- 9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
- 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
- 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.7参照]
- 9.4 生殖能を有する患者 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に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。妊娠検査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、本剤は出生児の血中から認められている。[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、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、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 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。

11. 1 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]
- 11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(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%^{[註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(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(0.1%未満、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。異状が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%) [8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、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、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、流涙増加、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%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			肺炎、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、鼻咽喉炎、膿疱性皮膚炎、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、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	糖尿病、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、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、低コレロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	シェーグレン症候群
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
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、サーファクタントタンパク質増加、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、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、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、皮膚色素減少、皮膚腫痛、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、組織球性壊死性リンパ節炎	

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、上眼瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内炎、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、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、膿疱性皮膚炎、鼻咽喉炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カルシウム血症、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、低コレロール血症、代謝性アシドーシス、高カルシウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントタンパク質増加、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%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、寝汗、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。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
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。
- 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

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。
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。
- 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)

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話 0120-626-190

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

販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

* 2023年11月改訂

電話 0120-093-507

電話 0120-487-200