

オプジーボ点滴静注 20mg
オプジーボ点滴静注 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（cHL）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下, 本薬) は, 小野薬品工業株式会社 (以下, 小野薬品) と米国 Medarex 社 [現, Bristol-Myers Squibb 社 (以下, BMS 社)] が作製した, ヒト PD-1 [Programmed cell death-1] に対するヒト型モノクローナル抗体である. 本薬は, 遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり, H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている. 本薬は, 440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 145000) であり, 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により産生される. 本薬の構造を [図 1.5-1](#) に示した.

本薬は, PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し, がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている¹⁾. 本薬は, 国内では 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg, 同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された. 一方, 欧米では, 米国で 2014 年 12 月に「OPDIVO」の販売名で「イピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合には BRAF 阻害剤での治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性悪性黒色腫」を効能・効果として迅速承認され, 欧州では 2015 年 6 月に「成人の進行 (切除不能又は転移性) 悪性黒色腫」の効能・効果で承認された. その後も本薬の効能追加の開発を継続しており, 2016 年 7 月末時点で, 日本, 米国及び EU を含む 54 カ国で悪性黒色腫, 非小細胞肺癌 (又は扁平上皮非小細胞肺癌), 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫のいずれか若しくは複数の適応に対して承認されている.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ (cHL)

図 1.5-1 ニボルマブの構造

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSKRYI ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND
 DYWGQGTILVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH
 KPSNTKVKDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
 EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV LDSDGSFFLY
 SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

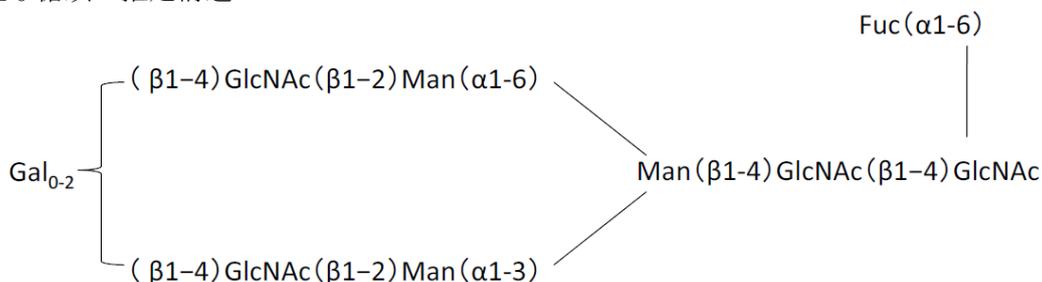
H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

H鎖 N290：糖鎖結合

H鎖 K440：部分的プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C127, H鎖 C219-H鎖 C219, H鎖 C222-H鎖 C222：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

1.5.2 古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) について

1) cHL の疫学について

国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計によると、2011 年時点の国内における悪性リンパ腫の年間罹患数は 24778 人と推計されている²⁾。悪性リンパ腫に占めるホジキンリンパ腫 (以下、HL) の割合は 4.4~7.4%と報告されていることから^{3) 4)}、HL の年間罹患数は約 1100~1800 人と推定される。また、厚生労働省による患者調査では、2014 年時点の HL の総患者数は 2000 人と推計されている⁵⁾。

HL はリンパ細網系から生じた細胞の限局性又は播種性の悪性腫瘍であり、WHO 分類第 4 版 (2008 年) では、古典的 HL (以下、cHL) と結節性リンパ球優位型 HL に大別されている。cHL では典型的な Hodgkin 細胞又は RS (Reed-Sternberg) 細胞が認められ、結節性リンパ球優位型 HL ではポップコーン細胞又は L&H (Lymphocytic & Histiocytic) 細胞が認められる。

HL は主にリンパ節組織、肝臓、脾臓及び骨髄に浸潤し、症状として無痛性のリンパ節腫脹、発熱、寝汗 (盗汗)、体重減少、そう痒、脾腫及び肝腫などが認められる。その中でも、発熱、盗汗及び体重減少の 3 つの症状 (以下、B 症状) が HL を含む悪性リンパ腫患者に特徴的な全身症状であり、B 症状の発現の有無は予後との相関が示唆されている⁶⁾。HL はこれらの症状を繰り返しながら進行し、死に至る重篤な疾患である。

2) cHL の治療の現状について

国内における cHL の治療は、造血器腫瘍診療ガイドライン⁷⁾を参考に行われている。cHL は Ann-Arbor 分類により、限局期 cHL (病期 I~II) と進行期 cHL (病期 III~IV) に分けられる。限局期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法 (ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン) 4 コース及び病変への領域放射線照射とされており、未治療の進行期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法 6~8 コースとされている。国内で実施された JCOG 9305 試験では、ABVD 療法の 5 年無増悪生存率は 78.4%、5 年生存率は 91.3%であり、海外と類似した治療成績が得られている⁸⁾。しかし、ABVD 療法の 5 年無増悪生存率が約 80%であることから、約 20%の患者は再発又は難治性になると想定される⁸⁾。再発又は難治性の cHL に対しては救済化学療法が施行され、救済化学療法に感受性があり、65 歳以下で臓器機能が保持されている場合には自家造血幹細胞移植 (以下、ASCT) 併用大量化学療法が施行される⁷⁾。再発又は難治性の HL を対象とした、ASCT 併用大量化学療法と従来の化学療法単独治療の比較では、ASCT 併用大量化学療法は従来の化学療法単独治療に比べて無イベント生存率及び無増悪生存率で高い治療成績が得られている⁹⁾。しかし、ASCT 併用大量化学療法を施行された患者のうち約半数は再発し¹⁰⁾、ASCT 施行後 1 年以

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

内に再発又は進行した患者の予後は特に悪く、生存期間の中央値は約 1.2 年と報告されている⁶⁾。なお、ASCT 併用大量化学療法非適応の患者に対しては、従来の化学療法単独治療が施行されている。

ASCT 併用大量化学療法施行後あるいは ASCT 併用大量化学療法非適応の再発又は難治性の cHL に対しては、多剤併用化学療法並びに国内で 2014 年 4 月より販売されたブレンツキシマブ ベドチンを用いた救援療法が施行されている。多剤併用化学療法については様々な治療法が行われているが、検証的な比較試験は実施されておらず、標準療法としては確立していない。一方、ブレンツキシマブ ベドチンの臨床成績は、再発又は難治性 CD30 陽性 HL を対象とした海外第 II 相試験 (102 名) で奏効率が 75%、完全寛解 (CR 率) が 34%、無増悪生存期間 (PFS) の中央値が 5.6 カ月であり¹¹⁾、再発又は難治性の CD30 陽性 HL を対象とした国内第 I / II 相試験の第 II 相試験パート (9 名) で奏効率が 67%、CR 率が 56%であった¹²⁾。また、ブレンツキシマブ ベドチンの海外第 II 相試験の長期フォローアップ結果では、ブレンツキシマブ ベドチンの投与により CR を達成しなかった患者 (67%) において、PFS の全イベントのうち 78%が 1 年以内と比較的早期に起こることが報告されている¹³⁾。

以上のように、再発又は難治性の cHL 患者に対しては、ブレンツキシマブ ベドチンを含む既存の救援化学療法が施行されるが、延命効果が示された標準的な治療法が存在しないことから、新たな治療選択肢を提供することは臨床的意義があると考えられる。

1.5.3 開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 開発の経緯 (今回の申請パッケージ)

試験項目		
品質	物理化学的性質, 規格及び試験方法 (原薬)	
	物理化学的性質, 規格及び試験方法 (製剤)	
	安定性 (原薬)	
	安定性 (製剤, 100 mg/10mL)	
	安定性 (製剤, 20 mg/2mL)	
臨床 (国内)	第 I 相試験	ONO-4538-01
	第 II 相試験	ONO-4538-15
臨床 (海外)	第 I 相試験	CA209001 (参考資料)
	第 I 相試験	CA209039
	第 II 相試験	CA209205

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定した。

原薬の安定性試験は、2012年4月から長期保存試験及び加速試験を実施した。長期保存試験は36カ月まで終了した。

製剤の安定性試験は、20 mg/2mL 製剤が2013年1月から、100 mg/10mL 製剤が2012年11月から長期保存試験及び加速試験を実施している。長期保存試験は本申請時点で20 mg/2mL 製剤、100 mg/10mL 製剤ともに30カ月まで終了している。製剤の長期保存試験は60カ月まで継続する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

非臨床試験は、「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果とする製造販売承認の取得に際して2004年から2013年に実施しており、今回の一変申請に際して新たに実施していない。

1.5.3.3 cHLを対象とした臨床試験の経緯

国内では、小野薬品が再発又は難治性のHLを対象とした第II相試験(ONO-4538-15試験)を継続中である。

海外では、BMS社が再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした第I相試験(CA209039試験)及びASCT施行歴のあるcHLを対象とした第II相試験(CA209205試験)を継続中である。

本薬は、上記3試験の試験成績に基づき、2016年3月16日付で「ホジキンリンパ腫」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された[指定番号：(28薬)第381号]。

1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表1.5-2に示した。本承認申請は、本薬単剤療法による「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果の取得を目的としていることから、再発又は難治性の造血器腫瘍を対象に本薬単剤療法の安全性、忍容性、薬物動態及び探索的な有効性を検討した海外第I相試験(CA209039試験)、ASCT施行歴のあるcHLを対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を検討した海外第II相試験(CA209205試験)並びに再発又は難治性のHLを対象に本薬単剤療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第II相試験(ONO-4538-15試験)を有効性及び安全性評価における主たる試験とした。また、悪性腫瘍を対象に本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した国内第I相試験(ONO-4538-01試験)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ (cHL)

験)も評価資料とした。一方、非日本人悪性腫瘍患者における本薬単回投与時の薬物動態を評価する上で参考となる海外第I相試験 (CA209001 試験)は参考資料とした。なお、本薬のQT延長作用の可能性は、1剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞がん患者を対象とした海外第II相試験 (CA209010 試験)で評価しているが、既承認適応の申請資料として既提出であるため、CA209010 試験は本申請パッケージには含めなかった。

国内及び海外で実施した臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) 及びICH-GCPに基づき実施した。

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 (評価/参考)	試験デザイン	対象	用法・用量	投与被験者数
国内試験				
第I相 ONO-4538-01 評価資料	非盲検, 非対照, 用量漸増, 単回/反復投与, 継続投与, 長期観察	進行又は再発の悪性 腫瘍 (固形がん)	本薬: 1, 3, 10, 20 mg/kg, 単回投与及び反復投与 (Q2W) ^{a)} , 静脈内投与	17名
第II相 ONO-4538-15 評価資料	非盲検, 非対照	再発又は難治性の HL	本薬: 3 mg/kg, Q2W, 静脈内 投与	17名 ^{e)}
海外試験				
第I相 CA209001 参考資料	非盲検, 非対照, 用量漸増, 単回/反復投与, 長期観察	進行又は再発の悪性 腫瘍 (固形がん)	本薬: 0.3, 1, 3, 10 mg/kg, 単回投与及び反復投与 ^{b)} , 静脈内投与	39名
第I相 CA209039 評価資料	非盲検, 非対照, 用量漸増	再発又は難治性の造 血管腫瘍	本薬: 1, 3 mg/kg ^{c)} , Q2W ^{d)} , 静脈内投与	23名 (cHL患者)
第II相 CA209205 評価資料	非盲検, 非対照	ASCT 施行歴のある cHL	本薬: 3 mg/kg, Q2W, 静脈内 投与	240名 ^{f)} コホートA: 63名 コホートB: 80名 コホートC: 97名

Q2W: 2週間間隔投与, HL: ホジキンリンパ腫, ASCT: 自家造血幹細胞移植, cHL: 古典的ホジキンリンパ腫

- a) 本薬の単回投与後3週間の観察を行い、その後は本薬を2週間間隔で投与した。
- b) 反復投与期は4週間間隔で2回投与後12週間の観察を行った。
- c) cHL患者はいずれも3 mg/kgを投与された。
- d) 本薬の初回投与後3週目に薬物動態及び薬力学の評価を行い、その後は本薬を2週間間隔で投与した。
- e) cHL患者が16名、非HL患者が1名であった。
- f) コホートA: プレンツキシマブ ベドチン未治療のcHL患者、コホートB: ASCT施行後にプレントキシマブ ベドチンの治療歴のあるcHL患者、コホートC: ASCT施行の前、後又はその両方にプレントキシマブ ベドチンの治療歴のあるcHL患者

(1) 国内第II相試験 (ONO-4538-15 試験)

国内第II相試験 (ONO-4538-15 試験)は、再発又は難治性のHLを対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である。本薬の用法・用量は、3 mg/kgを2週間間隔で約60分かけて静脈内投与することとした。本申請では、本薬を投与された17名のうち、中央判定による病理診断で対象疾患外 (非HL)と診断された

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

1 名を除く 16 名を有効性評価の対象とした。また、本薬を投与された 17 名を安全性評価の対象とした。本試験の HL 患者 (16 名) はすべて cHL であった。本薬を投与された 17 名中 14 名 (82.4%) が治療期を継続中であった。

有効性について、客観的奏効率 (ORR) (中央判定) は、画像中央解析機関によって 16 名中 12 名が奏効と判定され、75.0% (95%信頼区間 [47.6, 92.7]) であった。その 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った。奏効は本薬の投与開始から早期に認められ、奏効に至るまでの期間 (中央判定) の中央値 (最小値~最大値) は 1.84 (1.6~3.7) カ月であった。Kaplan-Meier 法による奏効期間、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の中央値は推定できなかった。

安全性について、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象は 1 名 (5.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は低ナトリウム血症及び間質性肺疾患であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (CA209039 試験)

海外第 I 相試験 (CA209039 試験) は、再発又は難治性の造血器腫瘍を対象に、本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び探索的な有効性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照用量漸増試験である。本薬の用法・用量は、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与することとし、投与間隔は初回投与と 2 回目投与の間のみ 3 週間、その後は 2 週間間隔とした。本試験に組み入れられた cHL 患者 (23 名) すべてに本薬 3 mg/kg が投与された。本申請では、本薬を投与された HL 患者 23 名を有効性評価及び安全性評価の対象とした。本試験の HL 患者 (23 名) はすべて cHL であった。本薬を投与された 23 名中 3 名 (13.0%) が治療期を継続中であった。

有効性について、ORR [独立画像判定委員会 (以下、IRRC) 判定] は、IRRC によって 23 名中 14 名が奏効と判定され、60.9% (95%信頼区間 [38.5, 80.3]) であった。奏効は本薬の投与開始から早期に認められ、奏効に至るまでの期間 (IRRC 判定) の中央値 (最小値~最大値) は、1.20 (0.7~4.1) カ月であった。Kaplan-Meier 法による奏効期間、PFS 及び OS の中央値は推定できなかった。

安全性について、治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 23 名中 5 名 (21.7%) 認められ、その死亡理由は、疾患進行が 2 名 (8.7%)、その他の理由が 3 名 (13.0%) [医師記載名: 同種造血幹細胞移植の合併症 2 名 (8.7%)、肺障害 1 名 (4.3%)] であった。重篤な有害事象は、23 名中 8 名 (34.8%) に認められ、このうち重篤な副作用は 3 名 (13.0%) に

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ (cHL)

認められた。認められた重篤な副作用は、リンパ節痛、脾炎及び骨髄異形成症候群が各 1 名 (4.3%) であった。

(3) 海外第 II 相試験 (CA209205 試験)

海外第 II 相試験 (CA209205 試験) は、ASCT 施行歴のある cHL を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である。本薬の用法・用量は、3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとした。本試験は 3 コホートからなり、コホート A はブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者、コホート B は ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者、コホート C は ASCT 施行の前、後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者を対象とした。本申請では、本薬を投与された 240 名のうち、事前に規定した最低限の追跡期間 (最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月以上) に到達したコホート B 80 名を有効性評価の対象とした。また、本薬を投与された 240 名を安全性評価の対象とした。cHL 患者 240 名中 195 名 (81.3%) [コホート B : 80 名中 51 名 (63.8%)] が治療期を継続中であった。

有効性について、ORR (IRRC 判定) は、IRRC によって 80 名中 53 名が奏効と判定され、66.3% (95%信頼区間 [54.8, 76.4]) であった。奏効は本薬の投与開始から早期に認められ、奏効に至るまでの期間 (IRRC 判定) の中央値 (最小値~最大値) は 2.10 (1.6~5.7) カ月であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間 (IRRC 判定) の中央値は 7.79 カ月 (95%信頼区間 [6.64, -]) であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS (IRRC 判定) の中央値は 9.99 カ月 (95%信頼区間 [8.41, -]) であった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった。

安全性について、cHL 患者全体で、治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 240 名中 7 名 (2.9%) 認められ、その死亡理由は、疾患進行が 4 名 (1.7%)、治験薬の毒性 (異型肺炎)、不明 (追跡不能) 及びその他 (多臓器不全) が各 1 名 (0.4%) であった。重篤な有害事象は 240 名中 47 名 (19.6%) に認められ、このうち重篤な副作用は 23 名 (9.6%) に認められた。認められた重篤な副作用は、注入に伴う反応 5 名 (2.1%)、肺臓炎 3 名 (1.3%)、胸水及び発熱が各 2 名 (0.8%) 並びに肺炎、髄膜炎、異型肺炎、腎盂腎炎、呼吸困難、多臓器不全、心嚢液貯留、腹痛、下痢、悪心、脾炎、嘔吐、耐糖能障害、痙攣発作、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 名 (0.4%) であった。

2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言

再発又は難治性の HL を対象に本薬単剤療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第 II 相試験 (ONO-4538-15 試験) の開始に際し、医薬品 [] 相談 ([]

1.5.4 参考文献

- 1) Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24.
- 2) 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター. 全国がん罹患モニタリング集計 2011年罹患数・率報告 (MCIJ2011). 2015.
- 3) The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int.* 2000;50:696-702.
- 4) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008;58:174-82.
- 5) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成 26 年患者調査 (傷病分類編).
- 6) Von Tresckow B, Müller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:1922-4.
- 7) 一般社団法人日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版 p.246-66.
- 8) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 2010;92:713-24.
- 9) Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341:1051-4.
- 10) Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:326-33.
- 11) Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-9.
- 12) Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2014;105:840-6.
- 13) Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125:1236-43.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2016年7月末時点で、本薬のホジキンリンパ腫に対する適応は、米国及びレバノンにおいて承認されている。一方、その他の適応〔悪性黒色腫、非小細胞肺癌（又は扁平上皮非小細胞肺癌）、腎細胞がんのいずれか若しくは複数〕では、日本、米国及びEUを含む54カ国で承認されている。本薬の外国における承認状況を表1.6.1-1に示した。

表 1.6.1-1 外国における承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	2014年 12月22日	水溶性注射剤： 1バイアル中 40 mg/4 mL (10 mg/mL) 又は 100 mg/10 mL (10 mg/mL)	イピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合には BRAF 阻害剤での治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性悪性黒色腫	推奨用法・用量： 疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg 単剤を2週間間隔で60分かけて点滴静注する。
		2015年 3月4日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺癌	
		2015年 10月9日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌	
		2015年 11月23日		血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性腎細胞がん BRAV V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2016年 1月23日		BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2016年 5月17日		自家造血幹細胞移植 (HSCT) 及び移植後のブレントキシマブ ベドチン治療の後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫	

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

表 1.6.1-1 外国における承認状況 (続き 1)

国名	販売名	承認年月日	剤形/含量	効能・効果	用法・用量
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	2015年 9月30日	水溶性注射剤： 1バイアル中 40 mg/4 mL (10 mg/mL) 又 は 100 mg/10 mL (10 mg/mL)	BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	推奨用法・用量： OPDIVO 1 mg/kg を 60 分かけて点滴静注後、同日にイピリムマブを点滴静注する。この併用投与は 3 週間間隔で 4 回実施する。その後は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg 単剤を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。併用投与開始に先立ち、イピリムマブの添付文書を確認すること。
		2016年 1月23日		切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	
EU ^{a)}	OPDIVO® 10mg/mL concentrate for solution for infusion	2015年 6月19日	水溶性注射剤： 1バイアル中 40 mg/4 mL (10 mg/mL) 又 は 100 mg/10 mL (10 mg/mL)	成人の進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫に対する単剤療法	推奨用法・用量： OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。本薬の投与は、臨床的有用性が認められる限り継続するか、許容できない毒性が認められるまで継続する。
		2015年 10月28日		化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌	
		2016年 4月4日		化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌	
				治療歴を有する成人の進行腎細胞がん	
	2016年 5月11日		成人の進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	推奨用法・用量： 最初の 4 回は、3 週間間隔で OPDIVO 1 mg/kg を 60 分かけて点滴静注し、併用投与するイピリムマブは 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する。続く第 2 段階では、2 週間間隔で OPDIVO 3 mg/kg を 60 分かけて点滴静注する。 本薬の単剤投与又はイピリムマブとの併用投与は、臨床的有用性が認められる限り継続するか、許容できない毒性が認められるまで継続する。	

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

表 1.6.1-1 外国における承認状況（続き 2）

<p>a) 中央承認審査方式により承認 [EU加盟28カ国（ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、ドイツ、エストニア、アイルランド、ギリシャ、スペイン、フランス、クロアチア、イタリア、キプロス、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、ハンガリー、マルタ、オランダ、オーストリア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロベニア、スロバキア、フィンランド、スウェーデン及び英国）並びにアイスランド、リヒテンシュタイン及びノルウェーで承認] 上記以外に、以下の国で承認されている。</p> <p>非小細胞肺癌（又は扁平上皮非小細胞肺癌）：マカオ、イスラエル、サウジアラビア、アラブ首長国連邦、ペルー、レバノン、スイス、香港、チリ、クウェート、オーストラリア、カナダ、アルゼンチン、韓国、シンガポール、ブラジル、ニュージーランド、台湾、カタール、インド及びセルビア</p> <p>悪性黒色腫：イスラエル、韓国、マカオ、サウジアラビア、カナダ、アラブ首長国連邦、ペルー、レバノン、香港、チリ、台湾、クウェート、オーストラリア、アルゼンチン、シンガポール、ブラジル、スイス、ニュージーランド、カタール及びセルビア</p> <p>腎細胞がん：イスラエル、アルゼンチン、レバノン、カナダ、ペルー、サウジアラビア、クウェート、インド、チリ、アラブ首長国連邦、セルビア及びスイス</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

1.6.2 外国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

承認を取得した主要国の添付文書として [[米国添付文書](#)] の原文を添付し，その概要を表 [1.6.2-1](#) に示した．また， [[CCDS](#)] の原文を添付した．

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

表 1.6.2-1 米国添付文書の概要

国名	米国
販売名	OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use
会社名	Bristol-Myers Squibb Company (Princeton, NJ 08543 USA)
一般的名称	ニボルマブ
承認年月日	2014年12月22日
剤形・含量	注射剤：単回使用バイアル入り 40 mg/4 mL (10 mg/mL) 及び 100 mg/10 mL (10 mg/mL) 溶液
効能・効果	<p>1.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫</p> <ul style="list-style-type: none"> OPDIVO[®] (ニボルマブ) は、BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の単剤治療を適応とする [臨床試験 (14.1) 参照] . OPDIVO[®] (ニボルマブ) は、BRAF V600 遺伝子変異陽性を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の単剤治療を適応とする [臨床試験 (14.1) 参照] . <p>この適応は、無増悪生存期間に基づき、迅速承認制度下で承認された。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有効性を証明し、記載することである。</p> <ul style="list-style-type: none"> イピリムマブと併用する OPDIVO は、切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療を適応とする [臨床試験 (14.1) 参照] . <p>この適応は、無増悪生存期間に基づき、迅速承認制度下で承認された。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有効性を証明し、記載することである。</p> <p>1.2 転移性非小細胞肺癌</p> <p>OPDIVO[®] (ニボルマブ) は、プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の治療を適応とする。EGFR 又は ALK ゲノム腫瘍異常を有する患者では、OPDIVO 投与前にこのような異常に対する FDA 承認を受けた療法で病勢進行が認められていることが必要である [臨床試験 (14.2) 参照] .</p> <p>1.3 腎細胞がん</p> <p>OPDIVO[®] (ニボルマブ) は、血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性腎細胞がん (RCC) 患者の治療を適応とする [臨床試験 (14.3) 参照] .</p> <p>1.4 古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>OPDIVO[®] (ニボルマブ) は、自家造血幹細胞移植 (HSCT) 及び移植後のブレンツキシマブ ベドチン治療の後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) 患者の治療を適応とする [臨床試験 (14.4) 参照] . この適応は、奏効率に基づき迅速承認制度下で承認された。この適応の承認の継続条件は、検証的試験において臨床的有効性を証明し、記述することである [臨床試験 (14.4) 参照] .</p>
用法・用量	<p>2.1 悪性黒色腫における推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> 病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg 単剤を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することを推奨する。 OPDIVO 1 mg/kg を 60 分かけて点滴静注後、同日にイピリムマブを投与する。この投与は 3 週間間隔で 4 回実施する [臨床試験 (14.1) 参照] . その後は、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg 単剤を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することを推奨する。開始に先立ち、イピリムマブの添付文書全体を見直すこと。 <p>2.2 NSCLC における推奨用量</p> <p>病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することを推奨する。</p> <p>2.3 RCC における推奨用量</p> <p>病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することを推奨する。</p> <p>2.4 cHL における推奨用量</p> <p>病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することを推奨する。</p>
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	<p>5.1 免疫介在性肺臓炎</p> <p>OPDIVO 投与に関連し、致命的な症状を含む免疫介在性肺臓炎又は間質性肺疾患 (副腎皮質ステロイドの使用を必要とし、他に明確な病因がないものと定義) が認められた。患者に OPDIVO を投与した臨床試験では、致命的な免疫介在性肺臓炎は患者の 0.2% (5/2166 名) で認められた。5 名の致命的な症状はすべて、用量設定試験の OPDIVO 1 mg/kg 群 (2 名)、3 mg/kg 群 (2 名)、及び 10 mg/kg 群 (1 名) で認められた。</p> <p>悪性黒色腫患者 501 名を対象とした臨床試験では、試験 4 (94 名)、試験 7 (313 名) 及び追加の</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>用量設定試験 (94 名) で OPDIVO とイピリムマブを患者に併用投与し、致命的な免疫介在性肺臓炎は患者の 0.2% (1/501 名) で認められた。試験 4 で別の 6 名の患者は、呼吸器の異常所見が回復せずに死亡した。</p> <p>放射線画像検査による肺臓炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること。中等度 (Grade 2) 以上の肺臓炎については、副腎皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する。重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 肺臓炎については、OPDIVO の投与を完全に中止し、中等度 (Grade 2) の肺臓炎については、回復するまで OPDIVO の投与を中断すること [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫</p> <p>OPDIVO 単剤投与</p> <p>試験 1, 5 及び 7 では、免疫介在性肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 1.8% (14/787 名) で認められ、うち 2 名が Grade 3, 12 名が Grade 2 の肺臓炎であった。免疫介在性肺臓炎の発現までの期間の中央値は 2.2 カ月 (範囲: 25 日~9.7 カ月) であった。Grade 3 の肺臓炎のうち 1 名 (0.1%) では OPDIVO の投与を完全に中止され、Grade 2 の肺臓炎のうち 8 名 (1.0%) では OPDIVO の投与を中断された。14 名全員に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 18 日 (範囲: 4 日~1.2 カ月) であった。11 名で完全な回復 (症状が完全に回復し、副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義) が認められた。事象回復後に OPDIVO の投与を再開した 7 名に肺臓炎の再発はなかった。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与</p> <p>試験 4 及び 7 では、免疫介在性肺臓炎が OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与された患者の 6% (25/407 名) で認められ、うち 1 名が致命的な症状、6 名が Grade 3, 17 名が Grade 2, 1 名が Grade 1 の肺臓炎であった。免疫介在性肺臓炎の発現までの期間の中央値は 1.6 カ月 (範囲: 24 日~10.1 カ月) であった。免疫介在性肺臓炎のうち、9 名 (2.2%) が OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を完全に中止され、15 名 (3.7%) が OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を中断された。21 名に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 30 日 (範囲: 5 日~11.8 カ月) であった。Grade 2 の肺臓炎のうち 1 名で高用量の副腎皮質ステロイドに加えてミコフェノール酸の投与を必要とした。17 名で完全な回復が見られた。OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を再開した 8 名のうち、1 名に免疫介在性肺臓炎の再発が見られた。</p> <p>NSCLC</p> <p>試験 3 では、間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 3.4% (10/287 名) で認められた。免疫介在性肺臓炎は、この 10 名のうち 5 名 (Grade 3), 2 名 (Grade 2) 及び 3 名 (Grade 1) で認められた。発現までの期間の中央値は 7.2 カ月 (範囲: 2.7~13.1 カ月) であった。Grade 3 の 5 名全員及び Grade 2 の 2 名中 1 名の肺臓炎患者に高用量の副腎皮質ステロイドが投与され、OPDIVO の投与が完全に中止された。7 名中 2 名には放射線検査から肺臓炎の完全な回復が示された。Grade 2 の肺臓炎の 1 名では OPDIVO の投与が中断され、低用量の副腎皮質ステロイドが投与された。これにより完全に回復し、投与が再開されても肺臓炎の再発はなかった。</p> <p>RCC</p> <p>試験 6 では、間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 5% (21/406 名) 及びエベロリムス群の 18% (73/397 名) で認められた。免疫介在性肺臓炎は、OPDIVO 群の 4.4% (18/406 名) で認められ、1 名が Grade 4, 4 名が Grade 3, 12 名が Grade 2, 1 名が Grade 1 であった。このうち 2 名は、OPDIVO に続くエベロリムスの投与後に肺臓炎が発現した。肺臓炎が継続した 1 名は、病勢進行のため死亡した。発現までの期間の中央値は 3.82 カ月 (範囲: 2 日~22.3 カ月) であった。期間の中央値は 1.3 カ月 (範囲: 0.3~9.8 カ月) であった。6 名では OPDIVO の投与が完全に中止された。9 名では投与が延期された。7 名では完全に回復した。OPDIVO の投与が再開された 6 名中 3 名では、肺臓炎の再発はなかった。</p> <p>cHL</p> <p>試験 8 及び 9 では、間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 4.9% (13/263 名) で認められた。免疫介在性肺臓炎は、OPDIVO 群の 3.4% (9/263 名) で認められ、1 名が Grade 3, 8 名が Grade 2 であった。発現までの期間の中央値は 2.2 カ月 (範囲: 1 日~10.1 カ月) であった。9 名全員に副腎皮質ステロイドが全身投与され、7 名が回復した。1 名で Grade 2 の肺臓炎のため OPDIVO の投与が完全に中止された。3 名では投与が延期された。OPDIVO の投与が再開された 5 名では、肺臓炎の再発はなかった。</p> <p>5.2 免疫介在性大腸炎</p> <p>OPDIVO 投与に関連する免疫介在性大腸炎 (副腎皮質ステロイドの使用を必要とし、他に明確な病因がないものと定義) が発現することがある。大腸炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること。重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 大腸炎については、副腎皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する。5 日間を超えて持続する中等度 (Grade 2) の大腸炎については、副腎皮質ステロイド 0.5~1 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する。副腎皮質ステロイドを開始しても悪化する又は</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>改善が認められない場合は、用量を1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) に増量する。単剤投与の場合、中等度又は重度 (Grade 2 又は 3) の大腸炎については、OPDIVO の投与を中断する。生命を脅かす (Grade 4) 大腸炎や OPDIVO の投与再開で再発した大腸炎については、OPDIVO の投与を完全に中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>イピリムマブとの併用投与の場合、中等度 (Grade 2) の大腸炎については、OPDIVO の投与を中断する。重度又は生命を脅かす (Grade 3 又は 4) 大腸炎や OPDIVO の投与再開で再発した大腸炎については、OPDIVO の投与を完全に中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験1, 5 及び7では、31% (242/787名) の患者で下痢又は大腸炎が認められた。免疫介在性大腸炎は4.1% (32/787名) で認められ、うち20名が Grade 3, 10名が Grade 2, 2名が Grade 1 であった。免疫介在性大腸炎の発現までの期間の中央値は5.6カ月 (範囲: 3日~13.1カ月) であった。免疫介在性大腸炎を発現した患者のうち7名 (0.9%) は OPDIVO の投与を完全に中止され、6名 (0.8%) は投与を中断された。30名が高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で40 mg 以上) を中央値で4.2カ月間 (範囲: 3日~9.3カ月間) 投与された。Grade 2 又は Grade 3 の大腸炎の3名は、高用量の副腎皮質ステロイドに加えインフリキシマブの投与を必要とした。17名で完全な回復 (ベースラインまで改善し、副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義) が認められた。事象回復後に投与を再開した9名のうち、2名に免疫介在性大腸炎の再発が認められた。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験4 及び7では、56% (228/407名) の患者で下痢又は大腸炎が認められた。免疫介在性大腸炎は26% (107/407名) で認められ、うち2名が Grade 4, 60名が Grade 3, 32名が Grade 2, 13名が Grade 1 の大腸炎であった。免疫介在性大腸炎発現までの期間の中央値は1.6カ月 (範囲: 3日~15.2カ月) であった。免疫介在性大腸炎を発現した患者のうち64名 (16%) は OPDIVO 及びイピリムマブの投与を完全に中止され、30名 (7%) は投与を中断された。103名が高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で40 mg 以上) を中央値で1.1カ月間 (範囲: 1日~11.7カ月間) 投与された。25名の患者では、高用量の副腎皮質ステロイドに加えインフリキシマブの投与を必要とした。80名で完全な回復が認められた。事象回復後に OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与を再開した29名のうち、8名に免疫介在性大腸炎の再発が認められた。試験4では、免疫介在性大腸炎が回復することなく死亡した患者が3名あった。</p> <p>NSCLC 試験3では、下痢又は大腸炎が OPDIVO を投与された患者の17% (50/287名) で認められた。免疫介在性大腸炎は患者の2.4% (7/287名) で認められ、3名が Grade 3, 2名が Grade 2, 2名が Grade 1 であった。この7名における発現までの期間の中央値は2.7カ月 (範囲: 4週~19カ月) であった。7名全員に副腎皮質ステロイドが投与された。このうち6名には高用量の副腎皮質ステロイドが投与され、投与期間の中央値は2.9週間 (範囲: 1週~2.1カ月) であった。Grade 3 の大腸炎の患者1名では、OPDIVO 投与が完全に中止された。7名全員で大腸炎の完全な回復が認められた。7名中5名では、完全に回復した後に OPDIVO の投与が再開されても下痢又は大腸炎の再発はなかった。</p> <p>RCC 試験6では、下痢又は大腸炎が OPDIVO を投与された患者の25% (100/406名) 及びエベロリムス群の32% (126/397名) で認められた。免疫介在性下痢又は大腸炎は、OPDIVO 群の3.2% (13/406名) で認められ、5名が Grade 3, 7名が Grade 2, 1名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は4.8カ月 (範囲: 2日~15.6カ月) であった。期間の中央値は1.3カ月 (範囲: 0.2~3.9カ月) であった。4名では、OPDIVO の投与が完全に中止された。9名では投与が延期された。12名では完全に回復した。回復後に OPDIVO の投与が再開された9名中4名では、下痢又は大腸炎は再発しなかった。</p> <p>cHL 試験8 及び9では、下痢又は大腸炎が OPDIVO を投与された患者の30% (80/263名) で認められた。免疫介在性下痢 (Grade 3) は患者の1.1% (3/263名) で認められた。</p> <p>5.3 免疫介在性肝炎 OPDIVO 投与に関連する免疫介在性肝炎 (副腎皮質ステロイドを必要とし、他に明確な病因がないものと定義) が発現することがある。投与前及び投与期間中は定期的に、肝機能検査値異常の有無について患者をモニタリングすること。中等度 (Grade 2) のトランスアミナーゼ上昇 (同時期の総ビリルビン増加の有無を問わない) については、副腎皮質ステロイド0.5~1 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与する。重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) トランスアミナーゼ上昇 (同時期の総ビリルビン増加の有無を問わない) については、副腎皮質ステロイド1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与する。中等度 (Grade 2) の免疫介在性肝炎については、OPDIVO の投与を中断し、重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 免疫介在性肝炎については、OPDIVO の投与を完全に中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1, 5 及び 7 では, OPDIVO を投与された患者の 2.3% (18/787 名) に免疫介在性肝炎が認められ, うち 3 名が Grade 4, 11 名が Grade 3, 4 名が Grade 2 の肝炎であった。発現までの期間の中央値は, 3.7 カ月 (範囲: 6 日~9 カ月) であった。免疫介在性肝炎が認められた患者の 5 名 (0.6%) は OPDIVO の投与を完全に中止され, 6 名 (0.8%) は投与を中断された。18 名全員に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され, 投与期間の中央値は 28 日 (範囲: 5 日~2 カ月) であった。Grade 3 の肝炎の患者 1 名で高用量の副腎皮質ステロイドに加えてミコフェノール酸の投与を必要とした。13 名では完全な回復 (ベースラインまで改善し, 副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義) が見られた。OPDIVO の投与を再開した 4 名のうち 1 名に免疫介在性肝炎の再発が見られた。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では, 免疫介在性肝炎が OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与された患者の 13% (51/407 名) で認められ, 8 名が Grade 4, 37 名が Grade 3, 5 名が Grade 2, 1 名が Grade 1 の肝炎であった。発現までの期間の中央値は 2.1 カ月 (範囲: 15 日~11 カ月) であった。免疫介在性肝炎のため, 26 名 (6%) で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が完全に中止され, 21 名 (5%) では投与が中断された。47 名に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され, 投与期間の中央値は 1.1 カ月 (範囲: 1 日~13.2 カ月) であった。高用量の副腎皮質ステロイドに加えて, 1 名 (Grade 3 の肝炎) ではインフリキシマブが投与され, 4 名 (Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ上昇の 3 名及び Grade 3 の自己免疫性肝炎の 1 名) ではミコフェノール酸が投与された。38 名では完全に回復した。OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開された 9 名のうち, 1 名では肝炎が再発した。</p> <p>NSCLC 試験 3 では, 7.8 カ月間の OPDIVO 投与後に 1 名 (0.3%) で免疫介在性肝炎が発現した。本事象は, OPDIVO の中断及び高用量の副腎皮質ステロイド投与後に回復した。OPDIVO の投与再開後に免疫介在性肝炎が再発したため, OPDIVO 投与が完全に中止された。</p> <p>RCC 試験 6 では, 肝機能検査値異常の発現率がベースラインよりも高く, OPDIVO 群とエベロリムス群でそれぞれ AST 増加 (33%対 39%), アルカリホスファターゼ増加 (32%対 32%), ALT 増加 (22%対 31%) 及び総ビリルビン増加 (9%対 3.5%) が認められた。全身免疫抑制を要する免疫介在性肝炎が OPDIVO 群の 1.5% (6/406 名) で認められ, 5 名が Grade 3, 1 名が Grade 2 であった。この 6 名のいずれにも肝転移は認められなかった。発現までの期間の中央値は 3.7 カ月 (範囲: 14 日~5.3 カ月) であった。期間の中央値は 1.8 カ月 (範囲: 0.9~16.3 カ月) であった。4 名では OPDIVO の投与が完全に中止された。全員で投与が延期された。5 名では完全に回復した。OPDIVO の投与が再開された 3 名中 2 名では, 肝機能検査値異常は再発しなかった。免疫介在性腎炎患者の 1 名では死亡日に肝不全が発現した。</p> <p>cHL 試験 8 及び 9 では, 肝炎が OPDIVO を投与された患者の 11% (30/263 名) で認められた。免疫介在性肝炎は患者の 3.4% (9/263 名) で認められ, 7 名が Grade 3, 2 名が Grade 2 であった。発現までの期間の中央値は 2.4 カ月 (範囲: 1.5~6 カ月) であった。3 名で OPDIVO の投与が完全に中止され, 5 名では投与が延期された。9 名全員に副腎皮質ステロイドが全身投与, そのうち 1 名にはミコフェノール酸も投与され, 7 名が回復した。OPDIVO の投与が再開された 6 名中 1 名では, 事象が再発した。</p> <p>5.4 免疫介在性内分泌障害 下垂体炎 OPDIVO 投与に関連する下垂体炎が発現することがある。下垂体炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること。中等度 (Grade 2) 以上の下垂体炎については, 副腎皮質ステロイド 1 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与する。中等度 (Grade 2) 又は重度 (Grade 3) の下垂体炎については, OPDIVO の投与を中断する。生命を脅かす (Grade 4) 下垂体炎については, OPDIVO の投与を完全に中止する [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1, 5 及び 7 では, 下垂体炎が患者の 0.9% (7/787 名) で認められ, 2 名が Grade 3, 3 名が Grade 2, 2 名が Grade 1 の下垂体炎であった。発現までの期間の中央値は 5.5 カ月 (範囲: 1.6~11 カ月) であった。下垂体炎のため, 1 名 (0.1%) で OPDIVO の投与が中断された。3 名に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され, 投与期間の中央値は 22 日 (範囲: 5~26 日) であった。</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では、下垂体炎が患者の 9% (36/407 名) で認められ、8 名が Grade 3、25 名が Grade 2、3 名が Grade 1 の下垂体炎であった。発現までの期間の中央値は、2.7 カ月 (範囲: 27 日~5.5 カ月) であった。下垂体炎のため、4 名 (1.0%) で OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与が完全に中止され、16 名 (3.9%) では投与が中断された。20 名に高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 19 日 (範囲: 1 日~2.0 カ月) であった。</p> <p>RCC 試験 6 では、下垂体炎が OPDIVO を投与された患者の 0.5% (2/406 名) で認められた。発現までの期間は、Grade 3 が 9.2 カ月で Grade 1 が 3.2 カ月であった。両患者ともステロイド補充療法を受けた。Grade 3 の事象は投与が完全に中止され、Grade 1 のその他の患者では病勢進行のため投与が中断された。事象が完全に回復した患者も OPDIVO の投与を再開した患者もなかった。</p> <p>副腎機能不全 OPDIVO 投与に関連する副腎機能不全が発現することがある。投与期間中及び投与後は、副腎機能不全の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること。重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 副腎機能不全については、副腎皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与する。中等度 (Grade 2) の副腎機能不全については、OPDIVO の投与を中断し、重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 副腎機能不全については、OPDIVO の投与を完全に中止する [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1、5 及び 7 では、副腎機能不全が患者の 1% (8/787 名) で認められ、2 名が Grade 3、5 名が Grade 2、1 名が Grade 1 の副腎機能不全であった。発現までの期間の中央値は 3.6 カ月 (範囲: 15 日~5.0 カ月) であった。副腎機能不全のため、4 名 (0.5%) で OPDIVO の投与が中断された。1 名は高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) を 11 日間投与された。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では、副腎機能不全が患者の 5% (21/407 名) で認められ、1 名が Grade 4、7 名が Grade 3、11 名が Grade 2、2 名が Grade 1 の副腎機能不全であった。発現までの期間の中央値は 3.0 カ月 (範囲: 21 日~9.4 カ月) であった。副腎機能不全のため、2 名 (0.5%) で OPDIVO 及びイピリムマブの投与が完全に中止され、7 名 (1.7%) で投与が中断された。7 名は高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) を中央値で 9 日間 (範囲: 1 日~2.7 カ月) 投与された。</p> <p>NSCLC 試験 3 では、OPDIVO を投与された患者の 0.3% (1/287) で副腎機能不全が認められた。</p> <p>RCC 試験 6 では、OPDIVO を投与された患者の 2.0% (8/406) で副腎機能不全が認められた (Grade 3 が 3 名、Grade 2 が 4 名、Grade 1 が 1 名)。発現までの期間の中央値は、5.8 カ月 (範囲: 22 日~20.9 カ月) であった。1 名で OPDIVO の投与が完全に中止された。5 名で投与が延期された。</p> <p>cHL 試験 8 及び 9 では、OPDIVO を投与された患者の 0.4% (1/263 名) で副腎機能不全 (Grade 2) が認められた。</p> <p>甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症 OPDIVO 投与に関連する甲状腺障害が発現することがある。投与前及び投与期間中は、定期的に甲状腺機能をモニタリングすること。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行う。甲状腺機能亢進症については、コントロールのために医学的管理を開始する。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症に対する OPDIVO の用量調節は特に推奨されない。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1、5 及び 7 では、甲状腺機能低下症又は甲状腺炎が患者の 9% (73/787 名) で認められ、1 名が Grade 3、37 名が Grade 2、35 名が Grade 1 の甲状腺機能低下症であった。発現までの期間の中央値は 2.8 カ月 (範囲: 15 日~13.8 カ月) であった。26 名で回復した。甲状腺機能低下症の管理として 56 名にレボチロキシンが投与された。 甲状腺機能亢進症が患者の 4.4% (35/787 名) で認められ、1 名が Grade 3、12 名が Grade 2、22 名が Grade 1 の甲状腺機能亢進症であった。発現までの期間の中央値は 1.4 カ月 (範囲: 1 日~13.4 カ月) であった。27 名で回復した。甲状腺機能亢進症の管理として 5 名にメチマゾールが投与され、4 名に carbimazole が投与され、2 名にプロピルチオウラシルが投与された。</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与</p> <p>試験 4 及び 7 では、甲状腺機能低下症及び甲状腺炎が患者の 22% (89/407 名) で認められ、6 名が Grade 3、47 名が Grade 2、36 名が Grade 1 の甲状腺機能低下症であった。発現までの期間の中央値は 2.1 カ月 (範囲: 1 日~10.1 カ月) であった。40 名で回復した。甲状腺機能低下症の管理として 65 名にレボチロキシンが投与された。</p> <p>甲状腺機能亢進症が 8% (34/407 名) で認められ、4 名が Grade 3、17 名が Grade 2、13 名が Grade 1 の甲状腺機能亢進症であった。発現までの期間の中央値は 23 日 (範囲: 3 日~3.7 カ月) であった。32 名で回復した。甲状腺機能亢進症の管理として 10 名にメチマゾールが投与され、8 名に carbimazole が投与された。</p> <p>NSCLC</p> <p>試験 3 では、甲状腺炎を含む Grade 1 又は 2 の甲状腺機能低下症が OPDIVO を投与された患者の 7% (20/287 名) に発現し、ドセタキセル群では 0% (0/268 名) であったが、OPDIVO 群の 17% 及びドセタキセル群の 5% には TSH 増加が認められた。甲状腺機能低下症/甲状腺炎発現までの期間の中央値は 2.9 カ月 (範囲: 1.4~11.8 カ月) であった。20 名全員がレボチロキシンを投与された。2 名に副腎皮質ステロイドが投与され、このうち 1 名には高用量の副腎皮質ステロイドが投与された。1 名では、甲状腺機能低下症が完全に回復した。3 名では甲状腺機能低下症/甲状腺炎のため OPDIVO の投与が中断された。甲状腺機能低下症/甲状腺炎が原因で OPDIVO の投与が中止された患者はいなかった。</p> <p>Grade 1 又は 2 の甲状腺機能亢進症は患者の 1.4% (4/287 名) に発現した。発現までの期間の中央値は 2 カ月 (範囲: 4.1 週~2.8 カ月) であった。4 名中 2 名はメチマゾールを投与され、このうち 1 名は高用量の副腎皮質ステロイドも投与された。4 名全員に完全な回復が認められた。</p> <p>RCC</p> <p>試験 6 では、甲状腺疾患が Grade 3 の事象の 1 名を含む OPDIVO を投与された患者の 11% (43/406 名) 及びエベロリムス群の 3.0% (12/397 名) で認められた。甲状腺機能低下症/甲状腺炎が OPDIVO 群の 8% (33/406 名) で認められ、2 名が Grade 3、17 名が Grade 2、14 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は 4.6 カ月 (範囲: 15 日~13.6 カ月) であった。33 名中 28 名にレボチロキシンが投与された。完全な中止に至った事象はなかった。4 名では投与が延期された。レボチロキシンの投与を必要としなかった 3 名を含む 4 名では完全に回復し、この 4 名中 3 名では事象継続中にも OPDIVO の投与が継続された。</p> <p>甲状腺機能亢進症が OPDIVO を投与された患者の 2.5% (10/406 名) で認められ、5 名が Grade 2、5 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は、3 カ月 (範囲: 24 日~14.2 カ月) であった。完全な中止に至った事象はなかった。7 名では完全に回復した。7 名は事象継続中にも投与され、2 名では投与が延期となり、OPDIVO の投与の再開で甲状腺機能亢進症が再発することはなかった。4 名では、甲状腺機能亢進症に続いて甲状腺機能低下症が発現した。</p> <p>cHL</p> <p>試験 8 及び 9 では、甲状腺機能低下症/甲状腺炎が OPDIVO 群の 12% (32/263 名) で認められ、18 名が Grade 2、14 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は 2.8 カ月 (範囲: 1 日~16.6 カ月) であった。32 名中 20 名にレボチロキシンが投与された。2 名では投与が延期された。甲状腺機能低下症に対する免疫抑制剤療法はいずれの患者でも必要とされなかった。</p> <p>甲状腺機能亢進症が OPDIVO 群の 1.5% (4/263 名) で認められ、3 名が Grade 2、1 名が Grade 1 であった。発現までの期間は 1~2.5 カ月であった。</p> <p>1 型糖尿病</p> <p>OPDIVO 投与に伴い 1 型糖尿病が発現することがある。高血糖の有無についてモニタリングすること。1 型糖尿病ではインスリンを投与し、重度 (Grade 3) 高血糖の症例では、代謝コントロールが得られるまで OPDIVO 投与を中断する。生命を脅かす (Grade 4) 高血糖では OPDIVO の投与を完全に中止すること。</p> <p>悪性黒色腫</p> <p>OPDIVO 単剤投与</p> <p>試験 1、5 及び 7 では、糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスが 0.8% (6/787 名) の患者で認められ、2 名が Grade 3、3 名が Grade 2、1 名が Grade 1 の事象であった。発現までの期間の中央値は 3.6 カ月 (範囲: 1.4~12 カ月) であった。4 名がインスリン投与を開始し、4 名が経口血糖降下剤の投与を開始した。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与</p> <p>試験 4 及び 7 では、糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスが 1.5% (6/407 名) の患者で認められ、3 名が Grade 4、1 名が Grade 3、1 名が Grade 2、1 名が Grade 1 の事象であった。発現までの期間の中央値は 2.5 カ月 (範囲: 1.3~4.4 カ月) であった。Grade 4 の糖尿病のため、1 名が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を完全に中止され、Grade 3 の糖尿病のため、1 名が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を中断された。6 名がインスリン投与を開始し、4 名が経口血糖降下剤の投与を開始した。</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

<p>RCC 試験 6 では、高血糖による有害事象が 9% (37/406 名) で認められた。糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスは、OPDIVO 群の 1.5% (6/406 名) で認められ、3 名が Grade 3、2 名が Grade 2、1 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は、7.8 カ月 (範囲: 2.3~21.8 カ月) であった。4 名にインスリンが投与された。1 名は事象発現前に副腎皮質ステロイドを投与された。完全な中止に至った事象はなかった。1 名では投与が延期された。1 名では、OPDIVO の投与が再開された時点で高血糖が継続していた。</p> <p>cHL 試験 8 及び 9 では、糖尿病が OPDIVO を投与された患者の 0.8% (2/263 名) で認められ、1 名が Grade 3、1 名が Grade 1 であった。</p> <p>5.5 免疫介在性腎炎及び腎機能障害 OPDIVO 投与に関連する免疫介在性腎炎 (腎機能障害又は Grade 2 以上のクレアチニン増加があり、副腎皮質ステロイドを必要とし、他に明確な病因がないものと定義) が発現することがある。投与前及び投与期間中は定期的に、血清クレアチニン増加の有無について患者をモニタリングすること。中等度 (Grade 2) 又は重度 (Grade 3) の血清クレアチニン増加については、OPDIVO の投与を中断するとともに、副腎皮質ステロイド 0.5~1 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する。悪化するか、改善が認められない場合は、副腎皮質ステロイドの用量を 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) に増量し、OPDIVO の投与を完全に中止すること。生命を脅かす (Grade 4) 血清クレアチニン増加については、OPDIVO の投与を完全に中止するとともに、副腎皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する [用法・用量 (2.5) 及び副作用 (6.1) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1、5 及び 7 では、全 Grade で腎炎及び腎機能障害が 5% (40/787 名) の患者に認められた。免疫介在性腎炎又は腎機能障害が患者の 0.8% (6/787 名) で認められ、4 名が Grade 3、2 名が Grade 2 であった。免疫介在性腎炎及び腎機能障害の発現までの期間の中央値は、4.8 カ月 (範囲: 1~7.5 カ月) であった。免疫介在性腎炎及び腎機能障害のため 4 名 (0.5%) が OPDIVO の投与を中断された。6 名で高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 16 日 (範囲: 1 日~9.9 カ月) であった。3 名で完全に回復 (ベースラインまで改善し、副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義) した。3 名では、腎炎及び腎機能障害の回復後に再発がなく OPDIVO の投与を再開した。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では、免疫介在性腎炎及び腎機能障害が患者の 2.2% (9/407 名) で認められ、4 名が Grade 4、3 名が Grade 3、2 名が Grade 2 であった。発現までの期間の中央値は、2.7 カ月 (範囲: 9 日~7.9 カ月) であった。免疫介在性腎炎及び腎機能障害のため 3 名 (0.7%) が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を完全に中止され、2 名 (0.5%) が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を中断された。6 名で高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 13.5 日 (範囲: 1 日~1.1 カ月) であった。9 名で完全に回復した。2 名では、腎炎及び腎機能障害の回復後に再発がなく OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与を再開した。</p> <p>NSCLC 試験 3 では、免疫介在性腎機能障害 (Grade 2) が患者の 0.3% (1/287 名) で認められた。発現までの期間は 1.5 カ月であった。この患者では OPDIVO の投与が完全に中止され、高用量の副腎皮質ステロイドが投与された。これにより完全に回復した。</p> <p>RCC 試験 6 では、クレアチニン検査値異常よりも腎損傷が OPDIVO を投与された患者の 7% (27/406 名) 及びエベロリムス群の 3.0% (12/397 名) に認められた。免疫介在性腎炎及び腎機能障害が OPDIVO 群の 3.2% (13/406 名) に認められ、1 名が Grade 5、1 名が Grade 4、5 名が Grade 3、6 名が Grade 2 であった。発現までの期間の中央値は、5.4 カ月 (範囲: 1.1~12.3 カ月) であった。期間の中央値は 1.4 カ月 (範囲: 0.1~18 カ月) であった。5 名では OPDIVO の投与が完全に中止された。8 名では投与が延期された。5 名では完全に回復した。2 名では完全に回復した後に OPDIVO の投与が再開され、腎炎は再発しなかった。</p> <p>cHL 試験 8 及び 9 では、腎炎及び腎機能障害が OPDIVO を投与された患者の 4.9% (13/263 名) で認められた。これらの症例には、自己免疫性腎炎 (Grade 3) と報告された 1 名 (0.3%) を含む。</p> <p>5.6 免疫介在性発疹 OPDIVO 投与に関連する免疫介在性発疹が発現することがある。OPDIVO の臨床試験中に重度の発疹 (稀な事象として致命的な中毒性表皮壊死融解症を含む) が認められた。発疹の有無について患者をモニタリングすること。重度 (Grade 3) 又は生命を脅かす (Grade 4) 発疹については、副腎</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与する。重度 (Grade 3) の発疹については、OPDIVO の投与を中断する。生命を脅かす (Grade 4) 発疹については、OPDIVO の投与を完全に中止する [用法・用量 (2.5) 参照]。</p> <p>悪性黒色腫 OPDIVO 単剤投与 試験 1, 5 及び 7 では、免疫介在性発疹が患者の 9% (72/787 名) に認められ、7 名が Grade 3, 15 名が Grade 2, 50 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は 2.8 カ月 (範囲: 3 日~13.8 カ月) であった。免疫介在性発疹のため 1 名 (0.1%) が OPDIVO の投与を完全に中止され、6 名 (0.8%) が投与を中断された。7 名で高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 15 日 (範囲: 4 日~1.0 カ月) であった。32 名 (44%) では完全に回復 (症状が完全に回復し、かつ副腎皮質ステロイド投与が完了した状態と定義) した。35 名では完全に回復した後に OPDIVO の投与が再開され、うち 1 名が再発した。</p> <p>OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では、免疫介在性発疹が患者の 22.6% (92/407 名) に認められ、15 名が Grade 3, 31 名が Grade 2, 46 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は 18 日 (範囲: 1 日~9.7 カ月) であった。免疫介在性発疹のため 2 名 (0.5%) が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を完全に中止され、16 名 (3.9%) が OPDIVO 及びイピリムマブの投与を中断された。16 名で高用量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 40 mg 以上) が投与され、投与期間の中央値は 14 日 (範囲: 2 日~4.7 カ月) であった。43 名では完全に回復した。54 名では完全に回復した後に OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開され、うち 3 名が再発した。</p> <p>NSCLC 試験 3 では、免疫介在性発疹が OPDIVO を投与された患者の 6% (17/287 名) で認められた。4 名 (1.4%) が Grade 3 の発疹を発現し、うち 1 名が投与を中止された。</p> <p>RCC 試験 6 では、発疹が OPDIVO を投与された患者の 28% (112/406 名) 及びエベロリムス群の 36% (143/397 名) に認められた。免疫介在性発疹 (副腎皮質ステロイドの全身又は局所投与で治療された発疹と定義) が OPDIVO 群の 7% (30/406 名) に認められ、4 名が Grade 3, 7 名が Grade 2, 19 名が Grade 1 であった。発現までの期間の中央値は、3.2 カ月 (範囲: 2 日~25.8 カ月) であった。期間の中央値は 2.6 カ月 (範囲: 0.3~9.4 カ月) であった。4 名が経口の副腎皮質ステロイドを投与され、26 名が副腎皮質ステロイドを局所投与された。2 名では投与が完全に中止された。2 名では投与が延期された。17 名では完全に回復した。OPDIVO の投与を継続した又は投与を延期された 13 名では発疹の再発はなかった。</p> <p>cHL 試験 8 及び 9 では、発疹が OPDIVO を投与された患者の 22% (58/263 名) で認められた。免疫介在性発疹が患者の 7% (18/263 名) で認められ、発現までの期間の中央値は 2.2 カ月 (範囲: 1 日~8.5 カ月) であった。この 18 名のうち、4 名は Grade 3, 3 名は Grade 2, 11 名は Grade 1 であった。9 名はステロイドの局所投与の併用又は非併用下で副腎皮質ステロイドを全身投与され、残りの 9 名は副腎皮質ステロイドの局所投与のみを受けた。3 名では投与が延期された。発疹が原因で OPDIVO 投与が完全に中止された患者はなかった。</p> <p>5.7 免疫介在性脳炎 OPDIVO 投与に関連する免疫介在性脳炎が発現することがある。中等度から重度の神経学的徴候又は症状が初発した患者では OPDIVO の投与を中断し、中等度から重度の神経学的状態悪化の感染性又はその他の原因が除外できるか評価する。評価には、神経専門医の診察、脳 MRI 及び腰椎穿刺が含まれるが、これに限定されるものではない。免疫介在性脳炎が発現した患者で他の病因が否定された場合は、副腎皮質ステロイド 1~2 mg/kg/day (プレドニゾン相当量) を投与し、その後、これを漸減する。免疫介在性脳炎では、OPDIVO の投与を完全に中止する [用法・用量 (2.4) 参照]。 試験 3 では、OPDIVO を投与された 1 名 (0.3%) で投与 7.2 カ月後に致命的な辺縁系脳炎が認められた。OPDIVO の投与が中止され、副腎皮質ステロイドが投与された。試験 7 では、OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与された 1 名 (0.2%) で、投与 1.7 カ月後に脳炎を有すると特定された。試験 8 及び 9 では、OPDIVO 投与後に施行した同種 HSCT 後に 2 名 (0.8%) で脳炎が認められた [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]。</p> <p>5.8 その他の免疫介在性副作用 臨床的に重大な免疫介在性副作用は上記以外にも生じる可能性がある。また、OPDIVO の投与中止後にも免疫介在性副作用が生じる可能性がある。免疫介在性副作用が疑われるものについては、他の原因を除外すること。副作用の重症度に基づいて、OPDIVO の投与を完全に中止又は中断し、高用量の副腎皮質ステロイドを投与し、必要に応じてホルモン補充療法を開始する。Grade 1 以下に改善した後は、副腎皮質ステロイドの漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減を続ける。事象の重症度に基づいて、副腎皮質ステロイド漸減完了後は、OPDIVO の投与再開を考慮する [用法・用量</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

<p>(2.5) 参照].</p> <p>試験 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 及び 9 (計 2150 名) では、臨床的に重大な免疫介在性副作用として、OPDIVO 単剤群又は OPDIVO とイピリムマブとの併用群の 1.0%未満でぶどう膜炎、虹彩炎、肺炎、顔面神経不全麻痺及び外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発筋痛、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、下垂体機能低下症、全身性炎症反応症候群、胃炎、十二指腸炎並びにサルコイドーシスが認められた。</p> <p>OPDIVO 3 mg/kg 及び 10 mg/kg が単剤投与された複数の臨床試験では、臨床的に重大な免疫介在性副作用として、運動機能障害、血管炎及び筋無力症候群が認められた。</p> <p>5.9 注入に伴う反応</p> <p>OPDIVO の臨床試験では、患者の 1.0%未満で重度の注入に伴う反応が報告された。重度又は生命を脅かす注入に伴う反応が患者に認められた場合は、OPDIVO の投与を中止する。軽度又は中等度の注入に伴う反応が患者に認められた場合は、投与を中断するか、注入速度を下げる。</p> <p>悪性黒色腫</p> <p>試験 1, 5 及び 7 では、OPDIVO を投与された患者の 2.7% (21/787 名) で注入に伴う反応が認められ、2 名が Grade 3, 8 名が Grade 2, 11 名が Grade 1 であった。試験 4 及び 7 では、OPDIVO とイピリムマブとの併用群の 2.5% (10/407 名) で注入に伴う反応が認められ、6 名が Grade 2, 4 名が Grade 1 であった。</p> <p>NSCLC</p> <p>試験 3 では、OPDIVO を投与された患者の 1.0% (3/287 名) で Grade 2 の副腎皮質ステロイドの投与を要する注入に伴う反応が認められた。</p> <p>RCC</p> <p>試験 6 では、OPDIVO を投与された患者の 6% (25/406 名) 及びエベロリムス群の 1.0% (4/397 名) に過敏症/注入に伴う反応が認められた。OPDIVO 群における発現までの期間の中央値は、1.4 カ月 (範囲: 1 日~27.6 カ月) であった。7 名では、投与日に副腎皮質ステロイドが投与された。2 名では OPDIVO の投与が中止され、1 名は Grade 4 の反応、1 名は Grade 2 の事象であった。投与の延期に至った事象はなかった。10 名では注入の中断が必要であった。</p> <p>cHL</p> <p>試験 8 及び 9 では、OPDIVO を投与された患者の 16% (42/263 名) に過敏症/注入に伴う反応が認められ、2 名が Grade 3, 24 名が Grade 2, 16 名が Grade 1 であった。10 名では、副腎皮質ステロイドが全身投与された。7 名で投与が中断された。2 名で投与が延期された。OPDIVO 投与の完全な中止に至った事象はなかった。</p> <p>5.10 OPDIVO 投与後に施行した同種 HSCT の合併症</p> <p>OPDIVO 投与後に同種 HSCT を受けた患者において、致命的な事象を含む合併症が発現した。試験 8 及び 9 で、OPDIVO の投与中止後に同種 HSCT を受けた 17 名の転帰を評価した (15 名には毒性軽減前処置を、2 名には骨髄破壊の前処置を行っていた)。HSCT 施行時の年齢の中央値は 33 歳 (範囲: 18~56 歳) で、OPDIVO 投与回数の中央値は 9 回 (範囲: 4~16 回) であった。17 名中 6 名 (35%) が OPDIVO 投与後に施行した同種 HSCT の合併症により死亡した。死亡した患者のうち 5 名は重度又は難治性の移植片対宿主病 (GVHD) を合併していた。Grade 3 以上の急性 GVHD が 17 名中 5 名 (29%) に報告された。超急性 GVHD (幹細胞注入後 14 日以内に発現した GVHD と定義) が 2 名 (20%) に報告された。移植後 6 週間以内に、ステロイドの投与を要する発熱性症候群 (感染原因が特定されていない) が 6 名 (35%) に報告され、5 名でステロイドが奏効した。2 名に脳炎が報告され、1 名には感染原因が特定されない Grade 3 のリンパ性脳炎が発現し、ステロイドで回復した。もう 1 名では Grade 3 のウイルス性脳炎が疑われ、抗ウイルス薬により回復した。毒性軽減前処置及び同種 SCT を受けた 1 名に肝静脈閉塞性疾患 (VOD) が発現し、GVHD 及び多臓器不全により死亡した。</p> <p>その他、移植前に PD-1 受容体阻害抗体が投与されていたリンパ腫の患者においても、毒性軽減前処置及び同種 HSCT 後の肝 VOD が報告された。致命的な超急性 GVHD の症例も報告された。これらの合併症は、PD-1 阻害と同種 HSCT の間に治療を介入させても生じる可能性がある。移植に関連した合併症、例えば超急性 GVHD、重度 (Grade 3~4) の急性 GVHD、ステロイドを要する発熱性症候群、肝 VOD 及びその他の免疫介在性の副作用の早期の徴候について患者をよく観察し、直ちに処置すること。</p> <p>5.11 胚・胎児毒性</p> <p>作用機序及び動物試験のデータから、OPDIVO は妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。動物を用いた生殖試験では、ニボルマブをカニクイザルに器官形成期の開始から分娩まで投与すると、流産及び未熟児死亡が増加した。妊娠中の女性には、胎児へのリスクを説明すること。妊娠する可能性のある女性には、OPDIVO 含有レジメンの投与期間中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間は、効果的な避妊法を用いるように指導する [特定の集団における使用 (8.1, 8.3) 参照]。</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

副作用	6.1 臨床試験での経験																																																						
	<p>臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。</p> <p>「警告及び使用上の注意」の項に記載されている臨床的に重大な副作用のデータは、試験 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9 及び NSCLC の単一群試験 (117 名) に登録された 2166 名の患者における単剤としての OPDIVO 曝露, 又は OPDIVO 0.1~10 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与する別の用量設定試験 (306 名) における単剤としての OPDIVO 曝露の結果を反映している [警告及び使用上の注意 (5.1, 5.8) 参照]。また, OPDIVO とイピリムマブを併用投与したときの臨床的に重大な副作用は, 試験 4 (94 名), 試験 7 (313 名) 又は別の用量設定試験 (94 名) に登録され, OPDIVO とイピリムマブを併用投与された 501 名の悪性黒色腫患者について評価した。用量範囲は OPDIVO が 0.3~3 mg/kg, イピリムマブが 1~3 mg/kg であり, 進行中の臨床試験における免疫介在性副作用の報告書を補足とした [警告及び使用上の注意 (5.1, 5.8) 参照]。</p> <p>以下に記載されているデータは, 切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした無作為化実薬対照試験である, OPDIVO 単剤投与の試験 1, 5 及び 7, 並びに OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の試験 7 における OPDIVO 曝露の結果を反映している, また, 転移性非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした無作為化試験である試験 3, 進行性 RCC 患者を対象とした無作為化試験である試験 6 並びに cHL 患者を対象とした非盲検多重コホート試験である試験 8 及び 9 における OPDIVO 単剤投与のデータも以下に記載している。</p> <p>切除不能又は転移性悪性黒色腫 既治療の転移性悪性黒色腫</p> <p>単剤としての OPDIVO の安全性は, 切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 370 名を対象として, OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与 (268 名), 又は化学療法を実施 (102 名; 治験責任医師の判断により, ダカルバジン 1000 mg/m² 単剤を 3 週間間隔で投与, 又はカルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔+パクリタキセル 175 mg/m² を 3 週間間隔で併用投与) した, 無作為化非盲検試験の試験 1 において評価した [臨床試験 (14.1) 参照]。OPDIVO 群における曝露期間 (中央値) は 5.3 カ月 (範囲: 1 日~13.8 カ月以上), 化学療法群における曝露期間 (中央値) は 2 カ月 (範囲: 1 日~9.6 カ月以上) であった。この進行中の試験では, 患者の 24% が 6 カ月以上, 3% が 1 年以上, OPDIVO を投与された。</p> <p>試験 1 では, 患者はイピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合には BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が確認されていた。自己免疫疾患の患者, イピリムマブに関連する Grade 4 の副作用 (内分泌障害を除く) の既往を有する患者, 発現後 12 週間以内に消失していないか, 適切にコントロールされていないイピリムマブに関連する Grade 3 の副作用を有する患者, 副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超) の長期全身投与又は他の免疫抑制剤を必要とする状態の患者, B 型又は C 型肝炎検査陽性の患者, 及び HIV の既往を有する患者を試験から除外した。OPDIVO 群と化学療法群の試験集団の特性は類似しており, 性別は 66% が男性, 年齢の中央値は 59.5 歳, 人種は 98% が白人, ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status は 0 (59%) 又は 1 (41%), 病期分類は 74% が M1c であり, 73% が皮膚黒色腫, 11% が粘膜黒色腫で, 73% は進行性又は転移性疾患に対する前治療歴を 2 回以上有し, 18% が脳転移を有していた。ただし, ベースライン時に乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加を示した患者は OPDIVO 群で多かった (化学療法群 38% に対し, OPDIVO 群 51%)。</p> <p>副作用により, 9% の患者で OPDIVO の投与が中止された。副作用による投与の延期は, OPDIVO 群の 26% で認められた。重篤な副作用は, OPDIVO 群の 41% で認められた。Grade 3 又は 4 の副作用は, OPDIVO 群の 42% で認められた。OPDIVO 群で最も頻度が高かった (2% 以上, 5% 未満) Grade 3 又は 4 の副作用は, 腹痛, 低ナトリウム血症, AST 増加, 及びリバーゼ増加であった。試験 1 の OPDIVO 群で 10% 以上の患者に認められた副作用を表 2 にまとめて示す。最も頻度が高い (20% 以上で報告された) 副作用は発疹であった。</p>																																																						
	<p>表 2 : OPDIVO 群の 10% 以上に発現し, かつ化学療法群より発現率が高かった副作用 [群間差 5% 以上 (全 Grade) 又は 2% 以上 (Grade 3~4)] (試験 1)</p>																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用</th> <th colspan="2">OPDIVO 群 (n = 268)</th> <th colspan="2">化学療法群 (n = 102)</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade3~4</th> <th>全 Grade</th> <th>Grade3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">患者の割合 (%)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>発疹^a</td> <td>21</td> <td>0.4</td> <td>7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>そう痒症</td> <td>19</td> <td>0</td> <td>3.9</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>呼吸器, 胸郭および縦隔障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>上気道感染^b</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>2.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用	OPDIVO 群 (n = 268)		化学療法群 (n = 102)		全 Grade	Grade3~4	全 Grade	Grade3~4	患者の割合 (%)					皮膚および皮下組織障害					発疹 ^a	21	0.4	7	0	そう痒症	19	0	3.9	0	呼吸器, 胸郭および縦隔障害					咳嗽	17	0	6	0	感染症および寄生虫症					上気道感染 ^b	11	0	2.0	0	一般・全身障害および投与部位の状態				
副作用	OPDIVO 群 (n = 268)		化学療法群 (n = 102)																																																				
	全 Grade	Grade3~4	全 Grade	Grade3~4																																																			
患者の割合 (%)																																																							
皮膚および皮下組織障害																																																							
発疹 ^a	21	0.4	7	0																																																			
そう痒症	19	0	3.9	0																																																			
呼吸器, 胸郭および縦隔障害																																																							
咳嗽	17	0	6	0																																																			
感染症および寄生虫症																																																							
上気道感染 ^b	11	0	2.0	0																																																			
一般・全身障害および投与部位の状態																																																							

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

末梢性浮腫	10	0	5	0																																																																		
<p>毒性は NCI CTCAE ver.4 に基づく。</p> <p>^a 発疹は、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、及びざ瘡様皮膚炎を含む複合語である。</p> <p>^b 上気道感染は、鼻炎、咽頭炎及び鼻咽頭炎を含む複合語である。</p> <p>試験 1 の OPDIVO 群で 10%未満の患者に認められた臨床的に重要なその他の副作用には次のものがある。</p> <p>心臓障害：心室性不整脈 眼障害：虹彩毛様体炎 一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応 臨床検査：アミラーゼ増加、リパーゼ増加 神経系障害：浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、感覚ニューロパチー 皮膚および皮下組織障害：剥脱性皮膚炎、多形紅斑、尋常性白斑、乾癬</p> <p>表 3：OPDIVO 群の 10%以上に発現し、かつ化学療法群より発現率が高かった臨床検査値異常（ベースラインからの悪化） [群間差 5%以上 (全 Grade) 又は 2%以上 (Grade 3~4)] (試験 1)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">検査</th> <th colspan="4">臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合^a</th> </tr> <tr> <th colspan="2">OPDIVO 群</th> <th colspan="2">化学療法群</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AST 増加</td> <td>28</td> <td>2.4</td> <td>12</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>アルカリホスファターゼ増加</td> <td>22</td> <td>2.4</td> <td>13</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>低ナトリウム血症</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>18</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>ALT 増加</td> <td>16</td> <td>1.6</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>15</td> <td>2.0</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 各検査値異常の発現率は、ベースライン時と試験中少なくとも 1 回の臨床検査の両方が可能であった患者数 (OPDIVO 群 252~256 名、化学療法群 94~96 名) に基づく。</p> <p>未治療の転移性悪性黒色腫 試験 5</p> <p>OPDIVO の安全性は、BRAF V600 野生型の未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 411 名に OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与した (206 名) 又はダカルバジン 1000 mg/m² を 3 週間間隔で投与した (205 名) 無作為化二重盲検実薬対照試験の試験 5 で評価した [臨床試験 (14.1) 参照]。OPDIVO 投与期間の中央値は 6.5 カ月 (範囲：1 日~16.6 カ月) であった。この試験では、47%の患者が 6 カ月以上 OPDIVO を投与され、12%の患者が OPDIVO を 1 年以上投与された。自己免疫疾患を有する患者、副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超) の長期全身投与又は他の免疫抑制剤を必要とする状態の患者を試験から除外した。</p> <p>OPDIVO 群とダカルバジン群の試験集団の特性は概して類似しており、59%が男性、年齢の中央値は 65 歳、人種は 99.5%が白人、病期分類は 61%が M1c であり、皮膚黒色腫患者が 74%、粘膜黒色腫患者が 11%、脳転移を有する患者が 4%、ベースライン時に LDH 増加を示した患者が 37%であった。Performance Status (ECOG) が 0 である患者は OPDIVO 群の方が多かった (OPDIVO 群 71%、ダカルバジン群 59%)。</p> <p>副作用により患者の 7%が OPDIVO の投与が完全に中止となり、26%が投与中断となった。OPDIVO の投与中止となった大部分を占める副作用はなかった。OPDIVO を投与された患者の 36%で重篤な副作用が発現した。OPDIVO を投与された患者の 41%で Grade 3 又は 4 の副作用が認められた。OPDIVO を投与された患者の 2%以上で認められた Grade 3 及び Grade 4 副作用のうち最も頻度が高かったものは γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (3.9%) 及び下痢 (3.4%) であった。</p> <p>OPDIVO 群で 10%以上の患者に認められた主な副作用の発現率を表 4 に示す。最も頻度が高かった副作用 (患者の 20%以上で報告され、ダカルバジン投与群の患者よりも発現率が高い) は、疲労、筋骨格痛、発疹及びそう痒症であった。</p> <p>表 4：OPDIVO 群の 10%以上に発現し、かつダカルバジン群より発現率が高かった副作用 [群間差 5%以上 (全 Grade) 又は 2%以上 (Grade 3~4)] (試験 5)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">副作用</th> <th colspan="2">OPDIVO 群 (n=206)</th> <th colspan="2">ダカルバジン群 (n=205)</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> <tr> <th colspan="4">患者の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>49</td> <td>1.9</td> <td>39</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>浮腫^a</td> <td>12</td> <td>1.5</td> <td>4.9</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>					検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合 ^a				OPDIVO 群		化学療法群		全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4	AST 増加	28	2.4	12	1.0	アルカリホスファターゼ増加	22	2.4	13	1.1	低ナトリウム血症	25	5	18	1.1	ALT 増加	16	1.6	5	0	高カリウム血症	15	2.0	6	0	副作用	OPDIVO 群 (n=206)		ダカルバジン群 (n=205)		全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4	患者の割合 (%)				一般・全身障害および投与部位の状態					疲労	49	1.9	39	3.4	浮腫 ^a	12	1.5	4.9	0
検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合 ^a																																																																					
	OPDIVO 群		化学療法群																																																																			
	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4																																																																		
AST 増加	28	2.4	12	1.0																																																																		
アルカリホスファターゼ増加	22	2.4	13	1.1																																																																		
低ナトリウム血症	25	5	18	1.1																																																																		
ALT 増加	16	1.6	5	0																																																																		
高カリウム血症	15	2.0	6	0																																																																		
副作用	OPDIVO 群 (n=206)		ダカルバジン群 (n=205)																																																																			
	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4																																																																		
	患者の割合 (%)																																																																					
一般・全身障害および投与部位の状態																																																																						
疲労	49	1.9	39	3.4																																																																		
浮腫 ^a	12	1.5	4.9	0																																																																		

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 ^b	32	2.9	25	2.4
皮膚および皮下組織障害				
発疹 ^c	28	1.5	12	0
そう痒症	23	0.5	12	0
紅斑	10	0	2.9	0
尋常性白斑	11	0	0.5	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 ^d	17	0	6	0

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく。

a 眼窩周囲浮腫, 顔面浮腫, 全身性浮腫, 重力性浮腫, 限局性浮腫, 末梢性浮腫, 肺水腫及びリンパ浮腫を含む。

b 背部痛, 骨痛, 筋骨格胸痛, 筋骨格不快感, 筋肉痛, 頸部痛, 四肢痛, 顎痛及び脊椎痛を含む。

c 斑状丘疹状皮疹, 紅斑性皮疹, そう痒性皮疹, 毛孔性皮疹, 斑状皮疹, 丘疹性皮疹, 膿疱性皮疹, 小水疱性皮膚炎, 皮膚炎, アレルギー性皮膚炎, 剥脱性皮膚炎, ざ瘡様皮膚炎, 薬疹及び皮膚反応を含む。

d 鼻炎, ウイルス性鼻炎, 咽頭炎及び鼻咽頭炎を含む。

試験 5 の OPDIVO 群で 10%未満の患者に認められた臨床的に重要なその他の副作用には次のものがある。

神経系障害: 末梢性ニューロパチー

表 5: OPDIVO 群の 10%以上に発現し, かつダカルバジン群より発現率が高かった臨床検査値異常 (ベースラインからの悪化) [群間差 5%以上 (全 Grade) 又は 2%以上 (Grade 3~4)] (試験 5)

検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合 ^a			
	OPDIVO群		ダカルバジン群	
	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4
ALT 増加	25	3.0	19	0.5
AST 増加	24	3.6	19	0.5
アルカリホスファターゼ増加	21	2.6	14	1.6
ビリルビン増加	13	3.1	6	0

a 各検査値異常の発現率は, ベースライン時及び試験中少なくとも 1 回の臨床検査の両方が測定可能であった患者数 [OPDIVO 群 (範囲: 194~197 名) 及びダカルバジン群 (範囲: 186~193 名)] に基づく。

試験 7

イピリムマブと併用投与した場合又は単剤投与としての OPDIVO の安全性は, 未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 937 名を対象とした無作為化 (1:1:1) 二重盲検試験である試験 7 で評価した [臨床試験 (14.1) 参照]。

- ・ OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間毎に 4 回投与後, OPDIVO 3 mg/kg を単剤として 2 週間毎に投与する (OPDIVO 及びイピリムマブ併用群, 313 名)
- ・ OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間毎に投与する (OPDIVO 単剤群, 313 名), 又は
- ・ イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間ごとに 4 回まで投与する (イピリムマブ群, 311 名)

OPDIVO の投与期間 (中央値) は, OPDIVO 及びイピリムマブ併用群で 2.8 カ月 (範囲: 1 日~18.8 カ月), OPDIVO 単剤群で 6.6 カ月 (範囲: 1 日~17.3 カ月) であった。OPDIVO 及びイピリムマブ併用群では 39%が 6 カ月以上の間 OPDIVO を投与され, 24%が 1 年以上投与された。OPDIVO 単剤群で 53%が 6 カ月以上の間 OPDIVO を投与され, 32%が 1 年以上投与された。

試験 7 では, 自己免疫疾患を有する患者, 治験薬の投与開始 14 日前以内に副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超) の全身投与又は他の免疫抑制剤を要する医学的状態の患者, あるいは B 型又は C 型肝炎検査陽性の患者又は HIV の既往を有する患者を試験から除外した。

試験集団の特性は, 性別は 65%が男性, 年齢の中央値は 61 歳, 人種は 97%が白人, ベースラインの ECOG Performance Status は 0 (73%) 又は 1 (27%), 病期分類は 93%が AJCC の基準に基づくステージ IV 期, 58%が M1c であり, ベースライン時に LDH 増加を示した患者は 36%, 脳転移の既往を有する患者が 4%, 及び補助療法を受けていた患者が 22%であった。

試験 7 では, 重篤な副作用を発現した患者は OPDIVO 及びイピリムマブ併用群で 73%, OPDIVO 単剤群で 37% (以下同様), 副作用により投与が中止された患者は 43%及び 14%, 投与が延期された患者は 55%及び 28%, Grade 3 又は 4 の副作用は 72%及び 44%であり, OPDIVO 単剤群に対し OPDIVO 及びイピリムマブ併用群ですべて発現頻度が高かった。

最も頻度が高かった (10%以上) 重篤な副作用は, OPDIVO 及びイピリムマブ併用群及び OPDIVO 単剤群で下痢が 13%及び 2.6%, 大腸炎が 10%及び 1.6%, 発熱が 10%及び 0.6%であった。投与中止に至った最も頻度が高かった副作用は, OPDIVO 及びイピリムマブ併用群及び OPDIVO 単剤

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

群でそれぞれ下痢が8%及び1.9%、大腸炎が8%及び0.6%、ALT増加が4.8%及び1.3%、AST増加が4.5%及び0.6%、肺臓炎が1.9%及び0.3%であった。OPDIVO及びイピリムマブ併用群で最も多く認められた(20%以上)副作用は疲労、発疹、下痢、悪心、発熱、嘔吐及び呼吸困難であった。OPDIVO単剤群で最も多く認められた(20%以上)副作用は、疲労、発疹、下痢及び悪心であった。試験7でOPDIVOの投与を含む群のいずれかで10%以上の患者に認められた副作用の発現率を表6にまとめて示す。

表6：OPDIVO及びイピリムマブ併用群又はOPDIVO群の10%以上に発現し、かつイピリムマブ群より発現率が高かった副作用〔群間差5%以上(全Grade)又は2%以上(Grade3~4)〕(試験7)

器官別大分類/基本語	患者の割合(%)					
	OPDIVO及びイピリムマブ併用群(n=313)		OPDIVO群(n=313)		イピリムマブ群(n=311)	
	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 ^a	59	6	53	1.9	50	3.9
発熱	37	1.6	14	0	17	0.6
皮膚および皮下組織障害						
発疹 ^b	53	5	40	1.6	42	3.9
胃腸障害						
下痢	52	11	31	3.8	46	8
悪心	40	3.5	28	0.6	29	1.9
嘔吐	28	3.5	17	1.0	16	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	20	2.2	12	1.3	13	0.6

毒性はNCI CTCAE v4に基づく。

a 無力症及び疲労を含む複合語である。

b 膿疱性発疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、薬疹、紅斑、剥脱性発疹、紅斑性発疹、全身性発疹、斑状発疹、斑状丘疹状発疹、麻疹様発疹、丘疹性発疹、丘疹落屑性発疹、そう痒性発疹及び脂漏性皮膚炎を含む複合語である。

試験7のOPDIVO及びイピリムマブ併用群又はOPDIVO単剤群のいずれかで10%未満の患者に認められた臨床的に重要なその他の副作用には次のものがある。

胃腸障害：口内炎、腸管穿孔

皮膚および皮下組織障害：尋常性白斑

筋骨格系および結合組織障害：ミオパチー、シェーグレン症候群、脊椎関節障害

神経系障害：神経炎、腓骨神経麻痺

表7：OPDIVO単剤群又はOPDIVO及びイピリムマブ併用群の20%以上に発現し、かつイピリムマブ群より発現率が高かった臨床検査値異常(ベースラインからの悪化)〔群間差5%以上(全Grade)又は2%以上(Grade3~4)〕(試験7)

検査	患者の割合(%) ^a					
	OPDIVO及びイピリムマブ併用群		OPDIVO群		イピリムマブ群	
	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4
生化学的検査						
ALT増加	53	15	23	3.0	28	2.7
AST増加	47	13	27	3.7	27	1.7
低ナトリウム血症	42	9	20	3.3	25	7
リパーゼ増加	41	20	29	9	23	7
アルカリホスファターゼ増加	40	6	24	2.0	22	2.0
低カルシウム血症	29	1.1	13	0.7	21	0.7
アミラーゼ増加	25	9.1	15	1.9	14	1.6
クレアチニン増加	23	2.7	16	0.3	16	1.3
血液学的検査						
貧血	50	2.7	39	2.6	40	6

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

リンパ球減少症	35	4.8	39	4.3	27	3.4																																																																																																						
<p>a 各検査値異常の発現率は、ベースライン時及び試験中少なくとも1回の臨床検査の両方が測定可能であった患者数 [OPDIVO 及びイピリムマブ併用群 (範囲: 241~297), OPDIVO 群 (範囲: 260~306名) 及びイピリムマブ群 (範囲: 253~304名)] に基づく。</p> <p>転移性非扁平上皮非小細胞肺癌 OPDIVO の安全性は、プラチナダブレットを含む化学療法レジメンを実施中又は1回実施後に疾患が進行した転移性非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした無作為化非盲検多施設共同試験である試験3で評価した [臨床試験 (14.2) 参照]。患者には、OPDIVO 3 mg/kg (287名) を2週間間隔で60分かけて静脈内投与するか、ドセタキセル 75 mg/m² (268名) を3週間間隔で静脈内投与した。治療期間の中央値は、OPDIVO 群が2.6カ月 (範囲: 0~24.0カ月上), ドセタキセル群が2.3カ月 (範囲: 0~15.9カ月) であった。本試験では、患者の30%にOPDIVOを6カ月間超投与し、20%にOPDIVOを1年間超投与した。</p> <p>試験3では、活動性自己免疫疾患を有する患者、全身免疫抑制を要する医学的状態の患者又は症候性間質性肺炎を有する患者を除外した。</p> <p>無作為割付けされたすべての患者の年齢中央値は、62歳 (範囲: 21~85歳) であった。65歳以上の患者はOPDIVO群が37%, ドセタキセル群が47%であり、患者の55%が男性、92%が白人であった。脳転移を有する患者は12%であり、ECOG Performance Statusは0 (31%) 又は1 (69%) であった。</p> <p>副作用によりOPDIVOの投与が中止された患者は13%, 投与が延期された患者は29%であった。OPDIVO群の47%に重篤な副作用が発現した。OPDIVO群の2%以上に報告され、最も頻度が高かった重篤な副作用は、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難、胸水及び呼吸不全であった。OPDIVO群の7名は感染が原因で死亡し、そのうち1名はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、4名は肺塞栓症、1名は辺縁系脳炎が原因で死亡した。</p> <p>最も発現頻度の高かった (20%以上で報告された) 副作用は、疲労、筋骨格痛、咳嗽、食欲減退及び便秘であった。OPDIVO群で10%以上の患者で最も発現頻度の高かった主な副作用を表8にまとめて示す。</p> <p>表8: OPDIVO 群で10%以上に発現し、かつドセタキセル群より発現率が高かった副作用 [群間差5%以上 (全Grade) 又は2%以上 (Grade 3~4)] (試験3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用</th> <th colspan="2">OPDIVO群 (n=287)</th> <th colspan="2">ドセタキセル群 (n=268)</th> </tr> <tr> <th>全Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align:center">患者の割合 (%)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 咳嗽</td> <td>30</td> <td>0.3</td> <td>25</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 食欲減退</td> <td>29</td> <td>1.7</td> <td>22</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 便秘</td> <td>23</td> <td>0.7</td> <td>17</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> そう痒症</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>1.9</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>毒性はNCI CTCAE v4に基づく。</p> <p>OPDIVO 群の患者で認められた他の臨床的に重要な副作用であり、ドセタキセル群の患者で同様の発現率であった副作用、かつ6章のいずれにも記載されていないものには以下がある。疲労/無力症 (Grade 1-4が49%, Grade 3-4が6%), 筋骨格痛 (36%), 胸水 (5.6%), 肺塞栓症 (4.2%), 蕁麻疹 (1.4%) 及びリウマチ性多発筋痛 (0.3%)</p> <p>表9: OPDIVO 群で10%以上に発現し、かつドセタキセル群より発現率が高かった全 NCI CTCAE Grade の臨床検査値異常 (ベースラインからの悪化) [群間差5%以上 (全Grade) 又は2%以上 (Grade 3~4)] (試験3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">検査</th> <th colspan="4">臨床検査値のベースラインからの悪化を示した患者の割合^a</th> </tr> <tr> <th colspan="2">OPDIVO群</th> <th colspan="2">ドセタキセル群</th> </tr> <tr> <th>全Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生化学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 低ナトリウム血症</td> <td>35</td> <td>6</td> <td>32</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td> AST 増加</td> <td>28</td> <td>2.8</td> <td>14</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td> アルカリホスファターゼ増加</td> <td>27</td> <td>1.1</td> <td>18</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td> ALT 増加</td> <td>23</td> <td>2.4</td> <td>15</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td> クレアチニン増加</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td> TSH 増加^b</td> <td>17</td> <td>N/A</td> <td>5</td> <td>N/A</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 各検査値異常の発現率は、ベースライン時と試験中少なくとも1回の臨床検査の両方が可能であった患者数 [OPDIVO 群 (範囲: 280~287名), ドセタキセル群 (範囲: 252~262名)] に基</p>							副作用	OPDIVO群 (n=287)		ドセタキセル群 (n=268)		全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4	患者の割合 (%)					呼吸器、胸郭および縦隔障害					咳嗽	30	0.3	25	0	代謝および栄養障害					食欲減退	29	1.7	22	1.5	胃腸障害					便秘	23	0.7	17	0.7	皮膚および皮下組織障害					そう痒症	11	0	1.9	0	検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示した患者の割合 ^a				OPDIVO群		ドセタキセル群		全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4	生化学的検査					低ナトリウム血症	35	6	32	2.7	AST 増加	28	2.8	14	0.4	アルカリホスファターゼ増加	27	1.1	18	0.4	ALT 増加	23	2.4	15	0.4	クレアチニン増加	18	0	13	0.4	TSH 増加 ^b	17	N/A	5	N/A
副作用	OPDIVO群 (n=287)		ドセタキセル群 (n=268)																																																																																																									
	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4																																																																																																								
患者の割合 (%)																																																																																																												
呼吸器、胸郭および縦隔障害																																																																																																												
咳嗽	30	0.3	25	0																																																																																																								
代謝および栄養障害																																																																																																												
食欲減退	29	1.7	22	1.5																																																																																																								
胃腸障害																																																																																																												
便秘	23	0.7	17	0.7																																																																																																								
皮膚および皮下組織障害																																																																																																												
そう痒症	11	0	1.9	0																																																																																																								
検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示した患者の割合 ^a																																																																																																											
	OPDIVO群		ドセタキセル群																																																																																																									
	全Grade	Grade 3~4	全Grade	Grade 3~4																																																																																																								
生化学的検査																																																																																																												
低ナトリウム血症	35	6	32	2.7																																																																																																								
AST 増加	28	2.8	14	0.4																																																																																																								
アルカリホスファターゼ増加	27	1.1	18	0.4																																																																																																								
ALT 増加	23	2.4	15	0.4																																																																																																								
クレアチニン増加	18	0	13	0.4																																																																																																								
TSH 増加 ^b	17	N/A	5	N/A																																																																																																								

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

づく。TSH：OPDIVO 群 209 名，ドセタキセル群 207 名
b NCI CTCAE v4 に基づく分類はされていない。

腎細胞がん

OPDIVO の安全性は、少なくとも 1 回以上の血管新生阻害剤の治療レジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められ、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与 (406 名) 又はエベロリムス 10 mg を連日投与 (397 名) された 803 名の進行 RCC 患者を対象とした無作為化非盲検試験である試験 6 で評価した [臨床試験 (14.3) 参照]。治療期間の中央値は、OPDIVO 群が 5.5 カ月 (範囲：1 日～29.6 カ月超)，エベロリムス群が 3.7 カ月 (範囲：6 日～25.7 カ月超) であった。

副作用により試験療法が中止された患者は、OPDIVO 群で 16%，エベロリムス群で 19% であった。OPDIVO 群の 44% の患者では、副作用により投与が延期された。重篤な副作用は、OPDIVO 群の 47% に認められた。患者の少なくとも 2% 以上に報告され、最も発現頻度が高かった重篤な副作用は、急性腎不全、胸水、肺炎、下痢及び高カルシウム血症であった。

治療薬の投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡率は、OPDIVO 群の 4.7% に対し、エベロリムス群では 8.6% であった。

最も発現頻度の高かった (20% 以上で報告された) 副作用は、無力症状、咳嗽、悪心、発疹、呼吸困難、下痢、便秘、食欲減退、背部痛及び関節痛であった。OPDIVO 群で 15% 超の患者に認められた副作用を表 10 にまとめて示す。

表 10：OPDIVO 群で 15% を超えて発現した副作用 (Grade 1～4) (試験 6)

	OPDIVO 群 (n=406)		エベロリムス群 (n=397)	
	患者の割合 (%)			
	Grade 1～4	Grade 3～4	Grade 1～4	Grade 3～4
副作用	98	56	96	62
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症状 ^a	56	6	57	7
発熱	17	0.7	20	0.8
呼吸器、胸部および縦隔障害				
咳嗽／湿性咳嗽	34	0	38	0.5
呼吸困難／労作性呼吸困難	27	3.0	31	2.0
上気道感染 ^b	18	0	11	0
胃腸障害				
悪心	28	0.5	29	1
下痢 ^c	25	2.2	32	1.8
便秘	23	0.5	18	0.5
嘔吐	16	0.5	16	0.5
皮膚および皮下組織障害				
発疹 ^d	28	1.5	36	1.0
そう痒症／全身性そう痒症	19	0	14	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	23	1.2	30	1.5
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	20	1.0	14	0.5
背部痛	21	3.4	16	2.8

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく。

a 無力症状に含まれる PT は、無力症、活動性低下、疲労及び倦怠感であった。

b 鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎及びウイルス性尿路感染を含む。

c 大腸炎、腸炎及び胃腸炎を含む。

d 皮膚炎、さ瘡様皮膚炎、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、多形紅斑及び紅斑を含む。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

試験6の臨床的に重要なその他の副作用には以下があった。
一般・全身障害および投与部位の状態：末梢性浮腫/浮腫
胃腸障害：腹痛/不快感
筋骨格系および結合組織障害：四肢痛，筋骨格痛
神経系障害：頭痛/片頭痛，末梢性ニューロパチー
臨床検査：体重減少
皮膚障害：手掌・足底発赤知覚不全

ベースラインから30%以上悪化し，発現率が最も高かった臨床検査値異常は，クレアチニン増加，リンパ球減少症，貧血，AST増加，アルカリホスファターゼ増加，低ナトリウム血症，トリグリセリド増加及び高カリウム血症であった。OPDIVO群で15%を超える患者に認められた臨床検査値異常を表11にまとめて示す。

表11：OPDIVO群で15%を超えて発現した臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）（Grade 1~4）（試験6）

検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合 ^a			
	OPDIVO群		エベロリムス群	
	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4
血液学的検査				
リンパ球減少症	42	6	53	11
貧血	39	8	69	16
生化学的検査				
クレアチニン増加	42	2.0	45	1.6
AST増加	33	2.8	39	1.6
アルカリホスファターゼ増加	32	2.3	32	0.8
低ナトリウム血症	32	7	26	6
高カリウム血症	30	4.0	20	2.1
低カルシウム血症	23	0.9	26	1.3
ALT増加	22	3.2	31	0.8
高カルシウム血症	19	3.2	6	0.3
脂質				
トリグリセリド増加	32	1.5	67	11
コレステロール増加	21	0.3	55	1.4

a 各検査値異常の発現率は，ベースライン時及び試験中少なくとも1回の臨床検査の両方が測定可能であった患者数 [OPDIVO群（範囲：259~401名），エベロリムス群（範囲：257~376名）] に基づく。

また，ベースライン時にTSH値がULN未満であった患者のうち，試験治療下で発現したULNを超えたTSH値の増加が認められた被験者の割合は，エベロリムス群よりもOPDIVO群の方が高かった（それぞれ26%及び14%）。

古典的ホジキンリンパ腫

OPDIVO 3 mg/kgを2週間間隔で投与したときの安全性は，263名の成人cHL患者を対象に評価した（試験8が240名，試験9が23名）。投与は，病勢進行，最大の臨床的ベネフィット又は許容できない毒性が認められるまで継続できることとした。

年齢の中央値は34歳（範囲：18~72歳）であり，自家HSCTの施行歴がある患者は98%，同種HSCTの施行歴がある患者はなく，ブレンツキシマブ ベドチンによる治療歴がある患者は4%であった。全身療法のレジメンによる前治療数の中央値は4回（範囲：1~15回）であった。患者が受けたOPDIVOの投与回数（サイクル）の中央値は10回（範囲：1~48回）であり，治療期間の中央値は4.8カ月（範囲：0.3~24カ月）であった。

副作用により，4.2%の患者でOPDIVOの投与が中止された。副作用により投与が延期された患者は23%であった。患者の21%に重篤な副作用が発現した。患者の1%以上に報告され，最も発現頻度が高かった重篤な副作用は，注入に伴う反応，肺炎，胸水，発熱，発疹及び肺臓炎であった。10名は病勢進行以外の原因で死亡し，そのうち6名は同種HSCTの合併症で死亡した。

すべての患者（安全性解析対象集団）で最も発現頻度が高かった（患者の20%以上で報告され

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

た) 副作用は、疲労、上気道感染、発熱、下痢及び咳嗽であった。
また、有効性解析対象集団における患者部分集団で最も発現頻度が高かった副作用は、発疹、筋骨格痛、そう痒症、悪心、関節痛及び末梢性ニューロパチーであった。これらの患者の27%に重篤な副作用が認められた。
安全性解析対象集団 (263名) 及び有効性解析対象集団 (95名) でそれぞれ10%以上に認められた副作用を表12に要約した。有効性について評価した部分集団では副作用の発現頻度が相対的に高く、OPDIVOの投与回数中央値は17回であり、全身療法のレジメンによる前治療数の中央値は5回であった [臨床試験 (14.4) 参照]。

表 12: cHL 患者の10%以上に発現した非血液学的副作用 (試験8及び9)

	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 (n=263)		OPDIVO cHL 有効性解析対象集団 (n=95)	
	患者の割合 (%)			
副作用 ^a	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 ^b	32	1.1	43	1.1
発熱	24	0.8	35	1.1
胃腸障害				
下痢	23	0.8	30	1.1
悪心	17	0	23	0
嘔吐	15	0.8	16	1.1
腹痛 ^c	11	0.8	13	2.1
便秘	9	0.4	14	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 ^d	28	0.4	48	1.1
肺炎/気管支肺炎 ^e	9	3.0	19	5.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽/湿性咳嗽	22	0	35	0
呼吸困難/労作性呼吸困難	10	0.8	16	2.1
皮膚および皮下組織障害				
発疹 ^f	19	1.5	31	3.2
そう痒症	17	0	25	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 ^g	19	1.1	27	1.1
関節痛	11	0	21	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症/甲状腺炎	12	0	17	0
高血糖/血中ブドウ糖増加	9	0.4	14	1.1
神経系障害				
頭痛	12	0.4	12	1.1
末梢性ニューロパチー ^h	11	0.4	21	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	12	0.4	18	0

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく。

a 因果関係を問わず、ニボルマブ最終投与後30日までに認められた事象を含む。免疫介在性副作用が認められた場合、ニボルマブ初回コースの終了後30日までに発現していれば、ニボルマブ再投与後の反応を含めることとした。

b 無力症を含む。

c 腹部不快感及び上腹部痛を含む。

d 鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎及び副鼻腔炎を含む。

e 細菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎及びニューモシスチス・イロペチイ肺炎を含む。

f 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、及び斑状、丘疹性、斑状丘疹状、そう痒性、剥脱性又はざ瘡様と記載された発疹を含む。

g 背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋肉痛、頸部痛及び四肢痛を含む。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

	<p>h 知覚過敏, 感覚鈍麻, 錯感覚, 異常感覚, 末梢性運動ニューロパチー, 末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーを含む.</p> <p>臨床的に重要な副作用に関する追加情報: 末梢性ニューロパチー: 試験 8 及び 9 では, OPDIVO を投与された患者全員のうち 11% (30/263 名) で末梢性ニューロパチーが認められた. 22 名 (8%) は初発の末梢性ニューロパチーであり, 4 名はベースラインからの悪化であった. ベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた別の 4 名は悪化しなかった (3 名が Grade 1, 1 名が Grade 2). 1 名 (0.4%) に認められた Grade 3 の事象を除き, いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった. OPDIVO 投与後に施行した同種 HSCT の合併症: [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照].</p> <p>表 13: OPDIVO を投与された cHL 患者の 10%以上に発現した臨床検査値異常 (ベースラインからの悪化) (試験 8 及び 9)</p> <table border="1" data-bbox="399 548 1361 1164"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査</th> <th colspan="2">OPDIVO cHL 安全性解析対象集団^a</th> <th colspan="2">OPDIVO cHL 有効性解析対象集団^b</th> </tr> <tr> <th colspan="4">患者の割合 (%)^c</th> </tr> <tr> <th></th> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>29</td> <td>3.6</td> <td>37</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>28</td> <td>2.4</td> <td>33</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>24</td> <td>8</td> <td>32</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>22</td> <td>2.8</td> <td>27</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>生化学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT 増加</td> <td>24</td> <td>2.0</td> <td>25</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>AST 増加</td> <td>23</td> <td>2.4</td> <td>32</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>アルカリホスファターゼ増加</td> <td>17</td> <td>1.6</td> <td>21</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>リパーゼ増加</td> <td>16</td> <td>6.5</td> <td>28</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>低ナトリウム血症</td> <td>14</td> <td>0.8</td> <td>15</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>低カリウム血症</td> <td>11</td> <td>1.6</td> <td>14</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>低カルシウム血症</td> <td>11</td> <td>0.4</td> <td>14</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>低マグネシウム血症</td> <td>10</td> <td>0.4</td> <td>15</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン増加</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ビリルビン増加</td> <td>9</td> <td>0.8</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 安全性解析対象集団で評価可能な患者数は 226~253 名であった. b 有効性解析対象集団で評価可能な患者数は 80~85 名であった. c ニボルマブ最終投与後 30 日までに認められた事象を含む. 免疫介在性副作用が認められた場合, ニボルマブ初回コースの終了後 30 日以内に発現していれば, ニボルマブ再投与後の反応を含めることとした.</p> <p>6.2 免疫原性 すべての治療用蛋白質と同様に, OPDIVO には免疫原性がある. OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与され, かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 1586 名中 157 名 (9.9%) は, 電気化学発光 (ECL) 測定法による検査において, 試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であった. ニボルマブに対する中和抗体は 9 名 (0.6%) で認められた. 抗ニボルマブ結合抗体の産生による薬物動態学的プロファイルの変化及び注入に伴う反応の発現頻度の増加を示すエビデンスは認められなかった. OPDIVO とイピリムマブを併用投与され, かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 394 名中 149 名 (37.8%) は, ECL 法による検査において, 試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であった. ニボルマブに対する中和抗体は 18 名 (4.6%) で認められた. 抗イピリムマブ抗体検査が可能であった患者 391 名中 33 名 (8.4%) は ECL 法による検査において, 試験治療下で発現した抗イピリムマブ抗体が陽性であった. イピリムマブに対する中和抗体は 1 名 (0.3%) で認められた. 抗ニボルマブ抗体の産生による注入に伴う反応の発現頻度の増加を示すエビデンスは認められなかった. 抗体形成の検出は, 測定法の感度と特異性に高度に依存する. また, 測定法の中で抗体陽性率 (中和抗体を含む) は, 測定の方法論, 検体の取扱い, 検体の採取時期, 併用薬, 基礎疾患など, 幾つかの因子によって影響を受ける可能性がある. このような理由から, OPDIVO に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体の発現率との比較は誤解を招くおそれがある.</p>	検査	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 ^a		OPDIVO cHL 有効性解析対象集団 ^b		患者の割合 (%) ^c					全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4	血液学的検査					好中球減少症	29	3.6	37	6	血小板減少症	28	2.4	33	3.2	リンパ球減少症	24	8	32	7	貧血	22	2.8	27	2.1	生化学的検査					ALT 増加	24	2.0	25	2.1	AST 増加	23	2.4	32	3.2	アルカリホスファターゼ増加	17	1.6	21	2.1	リパーゼ増加	16	6.5	28	12	低ナトリウム血症	14	0.8	15	1.1	低カリウム血症	11	1.6	14	3.2	低カルシウム血症	11	0.4	14	1.1	低マグネシウム血症	10	0.4	15	1.3	クレアチニン増加	10	0	15	0	ビリルビン増加	9	0.8	10	0
検査	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 ^a		OPDIVO cHL 有効性解析対象集団 ^b																																																																																												
	患者の割合 (%) ^c																																																																																														
	全 Grade	Grade 3~4	全 Grade	Grade 3~4																																																																																											
血液学的検査																																																																																															
好中球減少症	29	3.6	37	6																																																																																											
血小板減少症	28	2.4	33	3.2																																																																																											
リンパ球減少症	24	8	32	7																																																																																											
貧血	22	2.8	27	2.1																																																																																											
生化学的検査																																																																																															
ALT 増加	24	2.0	25	2.1																																																																																											
AST 増加	23	2.4	32	3.2																																																																																											
アルカリホスファターゼ増加	17	1.6	21	2.1																																																																																											
リパーゼ増加	16	6.5	28	12																																																																																											
低ナトリウム血症	14	0.8	15	1.1																																																																																											
低カリウム血症	11	1.6	14	3.2																																																																																											
低カルシウム血症	11	0.4	14	1.1																																																																																											
低マグネシウム血症	10	0.4	15	1.3																																																																																											
クレアチニン増加	10	0	15	0																																																																																											
ビリルビン増加	9	0.8	10	0																																																																																											
<p>薬物相互作用</p>	<p>OPDIVO において, 薬物動態学的薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない.</p>																																																																																														
<p>特定の集団における</p>	<p>8.1 妊娠 リスクの概要 作用機序 [薬効薬理 (12.1) 参照] 及び動物試験のデータから, OPDIVO は妊娠中の女性に投与す</p>																																																																																														

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

<p>使用</p>	<p>ると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。動物を用いた生殖試験では、ニボルマブをカニクイザルに器官形成期の開始から分娩まで投与すると、流産及び未熟児死亡が増加した [データ参照]。ヒト IgG4 は胎盤関門を通過することが知られており、ニボルマブはこの免疫グロブリン G4 (IgG4) の 1 種である。このため、ニボルマブは母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。OPDIVO の影響は、妊娠中期及び末期がより大きいと考えられる。ただし、薬剤に関連したリスクに関するヒトのデータはない。妊娠中の女性には、胎児へのリスクを説明すること。</p> <p>適応集団における主要な先天性欠損と流産の背景リスクは不明である。しかし、米国の一般集団における主要な先天性欠損の背景リスクは、臨床的に確認された妊娠の 2~4%、流産は同 15~20% である。</p> <p>データ</p> <p><u>動物データ</u></p> <p>PD-1/PD-L1 経路の主たる機能は、胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠の継続である。PD-L1 のシグナル伝達の遮断は、胎児に対する寛容を乱し、胎児の死亡を増加させることが妊娠モデルマウスで確認されている。また、サルに対し、臨床用量 3 mg/kg 投与時の曝露量の 9~42 倍 (AUC に基づく) のニボルマブを器官形成期の開始から分娩まで週 2 回投与し、出生前及び出生後の発生に対する影響を検討したところ、用量と関連性のない自然流産の増加及び新生児死亡の増加が認められた。更に、作用機序から、胎児のニボルマブ曝露は、免疫介在性障害の発生又は正常な免疫応答の変化のリスクを増加させる可能性があり、このうち免疫介在性障害については PD-1 ノックアウトマウスで報告されている。なお、ニボルマブを投与したカニクイザルの生存児 (溶媒曝露群の 16 匹中 11 匹に対し、32 匹中 18 匹) では明らかな奇形はみられず、また神経行動学的、免疫学的、及び臨床病理学的パラメータに対する影響は生後 6 カ月間にわたって認められなかった。</p> <p>8.2 授乳</p> <p><i>リスクの概要</i></p> <p>OPDIVO の母乳中への移行は確認されていない。抗体を含む多くの薬剤は母乳に排泄されること、また OPDIVO は授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあることから、OPDIVO による治療中は授乳を中止するように指導すること。</p> <p>8.3 生殖能のある女性及び男性</p> <p><i>避妊</i></p> <p>作用機序から、OPDIVO は妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある [特定の集団における使用 (8.1) 参照]。妊娠する可能性のある女性には、OPDIVO の投与期間中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間は、効果的な避妊法を用いるように指導すること。</p> <p>8.4 小児等への投与</p> <p>小児患者における OPDIVO の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>8.5 高齢者への投与</p> <p>試験 1 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 272 名のうち、65 歳以上は 35%、75 歳以上は 15% であった。試験 3 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 292 名のうち、65 歳以上は 37%、75 歳以上は 7% であった。試験 5 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 210 名のうち、65 歳以上は 50%、75 歳以上は 13% であった。試験 6 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 406 名のうち、65 歳以上は 37%、75 歳以上は 8% であった。試験 7 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 316 名のうち、65 歳以上は 37%、75 歳以上は 12% であった。これらの試験で高齢患者と非高齢患者の安全性又は有効性の全体的な差は報告されていない。試験 8 及び 9 で、cHL に対する OPDIVO 単剤治療には、65 歳以上の患者における作用が非高齢患者と異なるか否かを明らかにできるほどの十分な数の高齢者は含まれていなかった。</p> <p>試験 7 で OPDIVO 及びイピリムマブ併用群に無作為割付けされた 314 名のうち、65 歳以上は 41%、75 歳以上は 11% であった。高齢患者と非高齢患者の安全性又は有効性の全体的な差は報告されていない。</p> <p>8.6 腎障害</p> <p>母集団薬物動態解析に基づく、腎障害を有する患者に対する用量調節は特に推奨されない [薬効薬理 (12.3) 参照]。</p> <p>8.7 肝障害</p> <p>母集団薬物動態解析に基づく、軽度の肝障害を有する患者に対する用量調節は特に推奨されない。中等度又は重度の肝障害を有する患者を対象とする OPDIVO の試験は実施されていない [薬効薬理 (12.3) 参照]。</p>
<p>過量投与</p>	<p>OPDIVO の過量投与に関する情報はない。</p>
<p>添付文書の改訂年月日</p>	<p>2016 年 5 月</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

【切除不能又は転移性の悪性黒色腫】

既治療の転移性悪性黒色腫

a 試験 1 は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、非盲検試験であり、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する群又は治験責任医師が選択した化学療法を実施する群（ダカルバジン 1000 mg/m² を 3 週間間隔で単剤投与、又はカルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔+パクリタキセル 175 mg/m² を 3 週間間隔で併用投与）のいずれかに患者を 2:1 の割合で無作為に割り付けた。本試験では、イピリムマブ及び BRAF 阻害剤（BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合）での治療中又は治療後に病勢進行が確認された患者を選択した。自己免疫疾患、全身免疫抑制を要する疾患、眼黒色腫又は活動性脳転移を有する患者、イピリムマブに関連する Grade 4 の副作用（内分泌障害を除く）の既往を有する患者、発現後 12 週間以内に消失していないか、適切にコントロールされていないイピリムマブに関連する Grade 3 の副作用の既往を有する患者を試験から除外した。腫瘍評価は無作為割付けの 9 週間後に実施した後、1 年目は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに実施した。

有効性は、試験 1 で OPDIVO を投与され、6 カ月以上経過観察された最初の 120 名を対象に、単群、非比較で計画された中間解析に基づき評価した。この集団における有効性の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定基準（RECIST 基準 1.1 版）に従って盲検下で独立した機関で中央判定された奏効率（ORR）と奏効期間であった。

OPDIVO を投与された 120 名の年齢中央値は 58 歳（範囲：25~88）であり、被験者の 65% が男性、98% が白人、米国東海岸がん臨床試験グループの Performance Status（ECOG PS）は 0（58%）又は 1（42%）であった。疾患特性は、病期 M1c の被験者が 76%、BRAF V600 変異陽性であった被験者が 22%、高 LDH の被験者が 56%、脳転移の既往歴を有する被験者が 18%、転移性疾患に対する全身治療の前治療歴が 2 回以上の被験者が 68% であった。

OPDIVO 投与例における ORR は 32%（95%信頼区間 [23, 41]）であり、4 名が完全奏効、34 名が部分奏効であった。効果が認められた 38 名のうち、33 名（87%）で効果が 2.6~10+カ月間を超えて持続し、そのうち 13 名では 6 カ月以上持続していた。

悪性黒色腫が BRAF V600 変異陽性であるか否かを問わず、奏効が認められた。

未治療の転移性悪性黒色腫

b 試験 5 は、BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化（1:1）試験であった。被験者は、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する群又はダカルバジン 1000 mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与する群のいずれかに割り付けられ、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続した。無作為割付けでは、PD-L1 の発現状況 [免疫組織化学染色（IHC）法による腫瘍細胞膜の染色で 5% 以上に対し、5% 未満又は定量不能] 及び転移病期（M0/M1a/M1b に対し、M1c）により層別した。主な組入れ基準では、組織学的に確定診断された切除不能又は転移性の皮膚黒色腫、粘膜黒色腫又は末端黒色腫で、転移性病変に対する治療歴がなく、遅くとも無作為化の 6 週間前までに先行する補助療法又は術前補助療法が完了していることとし、PS（ECOG）は 0 又は 1 であり、自己免疫疾患の合併がなく、活動性の脳又は軟髄膜への転移がないこととした。眼黒色腫の患者は除外した。腫瘍評価は、無作為割付けの 9 週間後に実施した後、1 年目は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに実施した。

有効性の主要評価項目は全生存期間（OS）であった。その他の評価項目は、RECIST 基準 1.1 版に基づく、実施施設の医師判定による無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（ORR）であった。

418 名が無作為化され、OPDIVO 群に 210 名、ダカルバジン群に 208 名が割り付けられた。年齢の中央値は 65 歳（範囲：18~87 歳）であり、被験者の 59% が男性で、99.5% は白人であった。疾患特性は、病期 M1c の被験者が 61%、皮膚黒色腫の被験者が 74%、粘膜黒色腫の被験者が 11%、高 LDH の被験者が 37%、腫瘍細胞膜での PD-L1 発現率 5% 以上の被験者が 35%、脳転移の既往を有する被験者が 4% であった。PS が 0 の被験者は、OPDIVO 群でダカルバジン群と比較して多かった（71% に対し、58%）。

試験 5 では、全体の 47% が死亡した時点の中間解析での OS について、OPDIVO 群でダカルバジン群に対し統計学的に有意な改善が認められた。有効性の結果を表 14 及び図 1 に要約した。

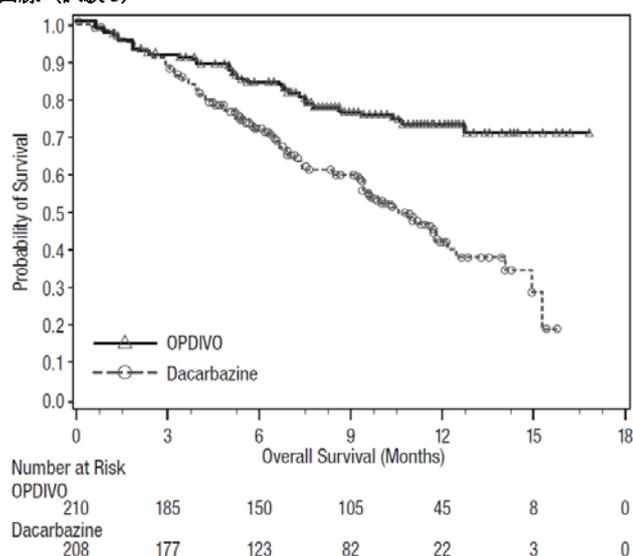
1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

表 14：有効性の結果（試験 5）

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazine (n=208)
Overall Survival		
Events (%)	50 (24)	96 (46)
Median, months (95% CI)	Not Reached	10.8 (9.3, 12.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.42 (0.30, 0.60)	
p-value	<0.0001 ^a	
Progression-Free Survival		
Events (%)	108 (51)	163 (78)
Median, months (95% CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.34, 0.56)	
p-value	<0.0001 ^a	
Objective Response Rate		
(95% CI)	34% (28, 41)	9% (5, 13)
Complete response rate	4%	1%
Partial response rate	30%	8%

^a p-value is compared with the allocated alpha of 0.0021 for this interim analysis.

図 1：OS の Kaplan-Meier 曲線（試験 5）



中間解析時点で、OPDIVO 群の 88%（63/72 名）で効果が持続しており、うち 43 名では 6 カ月以上効果が持続していた。

- c 試験 7 は、未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化（1:1:1）試験であり、OPDIVO 及びイピリムマブ併用群、OPDIVO 群、又はイピリムマブ群のいずれかに被験者を割り付けた。組入れに際し、患者は補助療法又は術前補助療法を遅くとも無作為化の 6 週間以上前に完了していることとし、抗 CTLA-4 抗体による治療歴がなく、活動性の脳転移、眼黒色腫、自己免疫疾患、又は全身免疫抑制を要する疾患が認められないこととした。

被験者は、以下のいずれかの治療に無作為化割付けされた：

- ・ OPDIVO 及びイピリムマブ併用群：OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後 OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与
- ・ OPDIVO 群：OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与
- ・ イピリムマブ群：イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後プラセボを 2 週間間隔で投与

無作為割付けでは、治験で実施した検査結果に基づく PD-L1 発現率（腫瘍細胞膜における PD-L1 の発現率が 5% 以上に対し、5% 未満）、BRAF V6000 遺伝子変異状態、及び American Joint Committee on Cancer (AJCC) の基準に基づく転移病期 (M0, M1a, M1b に対し、M1c) により層別した。腫瘍評価は、無作為割付けの 12 週間後に実施した後、1 年目は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとを実施した。

有効性の主要評価項目は、RECIST 基準 1.1 版に基づく、実施施設の医師判定による無増悪生存期間（PFS）及び全生

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ（cHL）

存期間（OS）であった。その他の評価項目は、奏効率（ORR）及び奏効期間であった。945名が無作為化され、OPDIVO及びイピリムマブ併用群に314名、OPDIVO群に316名、イピリムマブ群に315名が割り付けられた。被験者の人口統計学的特性は、年齢の中央値が61歳（範囲：18～90）、65%が男性であり、97%は白人であった。PS（ECOG）は0が73%、1が27%であった。疾患特性は、AJCCの基準に基づく病期IV期の被験者が93%、病期M1cの被験者が58%、高LDHの被験者が36%、脳転移の既往を有する被験者が4%であった。BRAF V600W遺伝子変異陽性の悪性黒色腫の被験者が32%、治験で実施した検査結果に基づく腫瘍細胞膜におけるPD-L1発現率が5%以上の被験者が46%、先行して補助療法を受けた被験者が22%であった。試験7では、PFSについて、OPDIVO及びイピリムマブ併用群又はOPDIVO群に割り付けられた被験者でイピリムマブ群に割り付けられた被験者に対し、統計学的に有意な改善が認められた。有効性の結果を表15及び図2に示した。

表15：有効性の結果（試験7）

	OPDIVO plus Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Progression-free Survival			
Number of events	151	174	234
Median in months (95% CI)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
Hazard ratio ^a (vs. ipilimumab) (95% CI)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
p-value ^{b,c}	<0.0001	<0.0001	
Confirmed Objective Response Rate			
(95% CI)	50% (44, 55)	40% (34, 46)	14% (10, 18)
p-value ^d	<0.0001	<0.0001	
Complete response	8.9%	8.5%	1.9%
Partial response	41%	31%	12%
Duration of Response			
Proportion ≥6 months in duration	76%	74%	63%
Range (months)	1.2+ to 15.8+	1.3+ to 14.6+	1.0+ to 13.8+

^a Based on a stratified proportional hazards model.

^b Based on stratified log-rank test.

^c p-value is compared with .005 of the allocated alpha for final PFS treatment comparisons.

^d Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

図2：PFSのKaplan-Meier曲線（試験7）

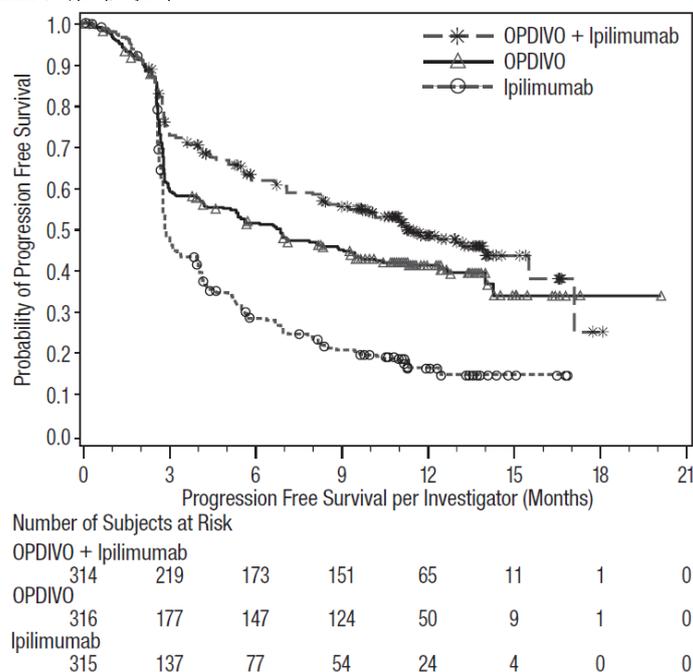


図3及び図4に、探索的な有効性の部分集団解析として実施した、保存腫瘍検体のPD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用いたPD-L1発現率によるPFSの解析結果を示した。試験集団の97%で、腫瘍検体のレトロスペクティブな評価が可能であり、PD-L1の発現状況は試験集団の89%で確認されたが、6%の被験者では、メラニンを排除したPD-L1発現状況の評価が行われた。PD-L1の発現状況は、被験者の5%では、同意の撤回又は検体がないために確認できなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

図 3 : PD-L1 発現状況別 (<1%) の PFS (試験 7)

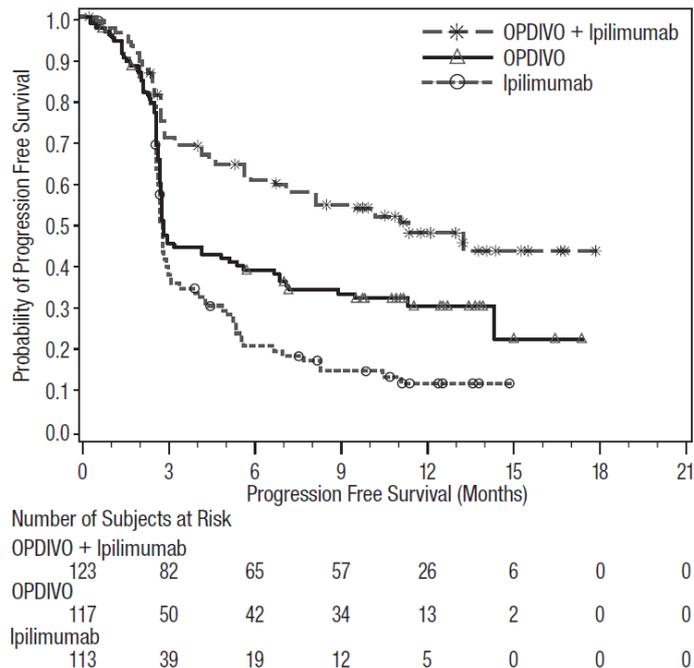
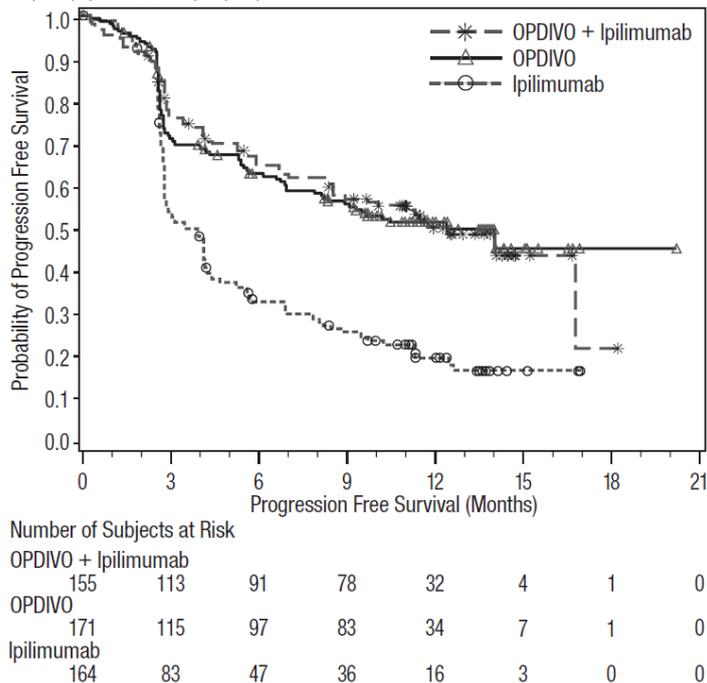


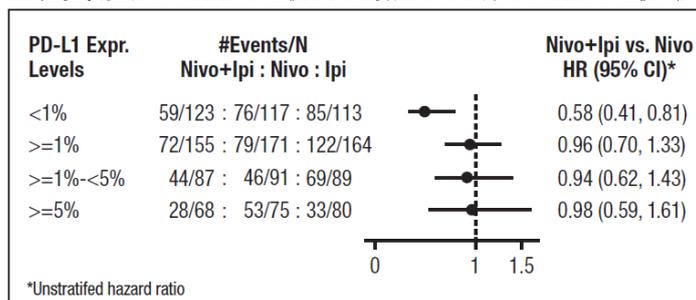
図 4 : PD-L1 発現状況別 (≥1%) の PFS (試験 7)



下図に示したデータは、探索的な解析として、PD-L1 発現状況による部分集団において OPDIVO を投与又は併用した 2 つの群を比較した結果を要約したものである。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

図 5 : Forest Plot : PD-L1 発現状況別の OPDIVO を投与又は併用した 2 群での PFS の比較 (試験 7)



【転移性非小細胞肺癌】

転移性非小細胞肺癌を対象とした二次治療

試験 2 は、プラチナダブルットを含む化学療法レジメンの実施中又は 1 回実施後に病勢進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者 272 名を対象とした無作為化 (1:1) 、非盲検試験であった。患者には、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注 (n=135) 、又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注 (n=137) した。本試験では、PD-L1 の発現状況に関わらず患者を組み入れた。自己免疫疾患、症候性の間質性肺疾患、又は未治療の脳転移を有する患者は除外した。既治療の脳転移を有する患者は、遅くとも組み入れの 2 週間前までに神経学的にベースラインの状態に回復し、かつコルチコステロイドの投与が必要ない若しくはプレドニゾン換算で 1 日用量 10 mg 未満を一定量投与中又は減量中である場合に適格とした。初回の腫瘍評価は、無作為割付けの 9 週間後に実施し、それ以降は 6 週間ごとに実施した。有効性の主要評価項目は全生存期間 (OS) であった。

試験 2 では、被験者の年齢の中央値は 63 歳 (範囲 : 39~85 歳) であり、うち 44% は 65 歳以上、11% は 75 歳以上であった。ほとんどの被験者 (93%) は白人であり、男性が 76% であった。ECOG Performance Status は 0 が 24%、1 が 76% であった。

本試験では、あらかじめ規定していた、イベント数が 199 に達成した時点 (最終解析で計画されたイベント数の 86%) での中間解析で、OS に OPDIVO 群でドセタキセル群に対し統計学的に有意な改善が認められた (表 16 及び図 6) 。

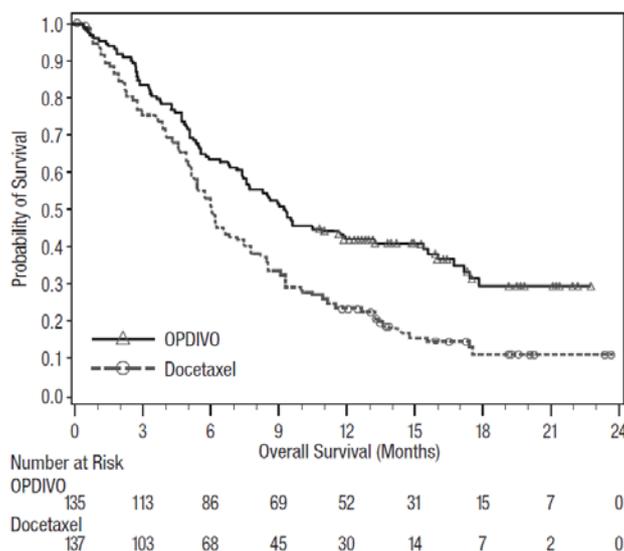
表 16 : OS (Intent-to-Treat 解析) (試験 2)

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Prespecified Interim Analysis		
Events (%)	86 (64%)	113 (82%)
Median survival in months	9.2	6.0
(95% CI)	(7.3, 13.3)	(5.1, 7.3)
p-value ^a	0.00025	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.59 (0.44, 0.79)	

^a p-value is derived from a log-rank test stratified by region and prior paclitaxel use; the corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0315.

^b Derived from a stratified proportional hazards model.

図 6 : OS (試験 2)



1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ (cHL)

転移性非扁平非小細胞肺癌を対象とした二次治療

試験 3 は、プラチナダブレットを含む化学療法レジメンを実施中又は 1 回実施後に病勢進行が認められた転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者 582 名を対象とした無作為化 (1:1) 非盲検試験であった。EGFR 遺伝子変異又は ALK 転座の感作が既知の患者では、適切な前標的療法を許可した。患者には、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注 (n=292) する又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注 (n=290) した。無作為割付けでは、前維持療法 (なしに対し、あり) 及び前治療数 (2 に対し、1) により層別した。自己免疫疾患を有する患者、全身免疫抑制を要する疾患を有する患者、症候性間質性肺疾患を有する患者又は未治療の脳転移を有する患者は、本試験から除外した。脳転移の治療を受けた患者は、神経学的に安定であれば適格とみなした。初回腫瘍評価は無作為割付けの 9 週間後に実施し、その後は 6 週間ごとに実施した。有効性の主要評価項目は、全生存期間 (OS) であった。その他の有効性の評価項目は、実施施設の医師判定による奏効率 (ORR) 及び無増悪生存期間 (PFS) であった。また、PD-L1 発現状況別の部分集団で事前に規定した解析を実施した。

試験 3 で年齢の中央値は 62 歳 (範囲: 21~85 歳) であり、65 歳以上は 42%、75 歳以上は 7% であった。ほとんどが白人 (92%) 及び男性 (55%) であった。患者の多くは欧州 (46%) で組み入れられ、次いで米国/カナダ (37%)、他の地域 (17%) であった。ベースラインの ECOG performance status は 0 (31%) 又は 1 (69%) であり、喫煙歴ありの被験者は 79%、ALK 遺伝子再構成を伴う NSCLC は 3.6%、EGFR 遺伝子変異を伴う NSCLC は 14%、脳転移の治療を受けた患者は 12% であった。前治療は、全被験者でプラチナダブレットを含む化学療法レジメンが実施され、また、被験者の 40% は第一選択レジメンの一環として維持治療を受けていた。組織学的サブタイプは腺がんが 93%、大細胞がんが 2.4%、気管支肺胞がんが 0.9% であった。

試験 3 では、あらかじめ規定していた、413 のイベントが認められた時点 (最終解析で計画されたイベント数の 93%) での中間解析で、OS に OPDIVO 群に割付けられた被験者でドセタキセル群に割付けられた被験者に対し統計的に有意な改善が認められた (表 17 及び図 7)。

表 17: 有効性の結果 (試験 3)

	OPDIVO群 (n=292)	ドセタキセル群 (n=290)
全生存期間		
死亡 (%)	190 (65%)	223 (77%)
中央値 (月) (95% CI)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
p-値 ^{a,b} , ハザード比 (95% CI) ^c	0.0015 0.73 (0.60, 0.89)	
奏効率	56 (19%)	36 (12%)
(95% CI)	(15, 24)	(9, 17)
p-値 ^d	0.02	
完全奏効	4 (1.4%)	1 (0.3%)
部分奏効	52 (18%)	35 (12%)
奏効期間中央値 (月)	17	6
無増悪生存期間		
病勢進行又は死亡 (%)	234 (80%)	245 (84%)
中央値 (月)	2.3	4.2
p-値 ^a , ハザード比 (95% CI) ^c	0.39 0.92 (0.77, 1.11)	

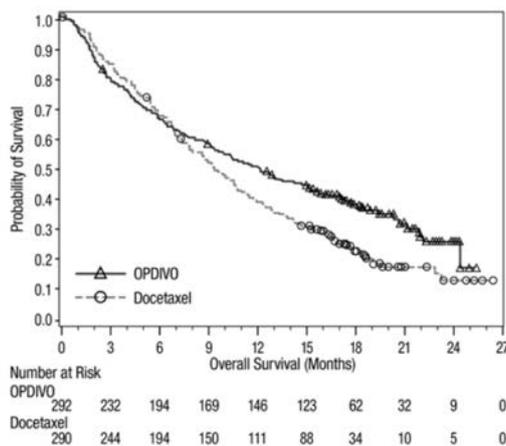
a 層別ログランク検定に基づく。

b 本中間解析では p-値を割り当てた α の 0.0408 と比較している。

c 層別比例ハザードモデルに基づく。

d 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。

図 7: 全生存期間 (試験 3)



1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ（cHL）

試験完了後、保存された腫瘍検体を用いて PD-L1 発現について評価した。試験集団では患者の 22%（127/582 名）が定量不能であった。残りの 455 名で PD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用いた PD-L1 検査に基づいてレトロスペクティブに判定した部分集団の患者の割合は、46%（209/455 名）が PD-L1 陰性（PD-L1 を発現する腫瘍細胞が 1%未満と定義）、54%（246/455 名）が PD-L1 発現（PD-L1 を発現する細胞が 1%以上と定義）であった。PD-L1 を発現する腫瘍を有する患者 246 名において、染色により陽性の腫瘍細胞が 1%以上 5%未満の患者が 26%（65/246 名）、5%以上 10%未満の患者が 7%（16/246 名）、10%以上の患者が 67%（165/246 名）であった。PD-L1 を発現する腫瘍細胞の割合による部分集団における、あらかじめ規定していた全生存期間（OS）の解析結果の要約を図 8 に示す。PD-L1 を発現する腫瘍細胞の割合による部分集団における、あらかじめ規定していた無増悪生存期間（PFS）の解析の要約を図 9 に示す。

図 8：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく OS（試験 3）

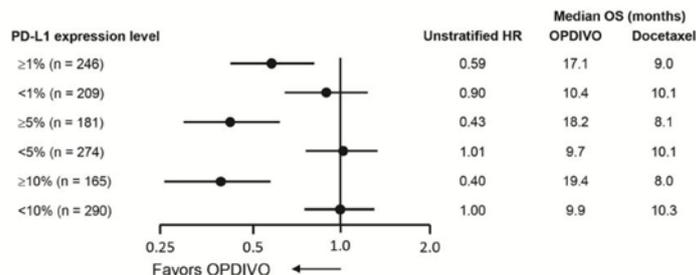
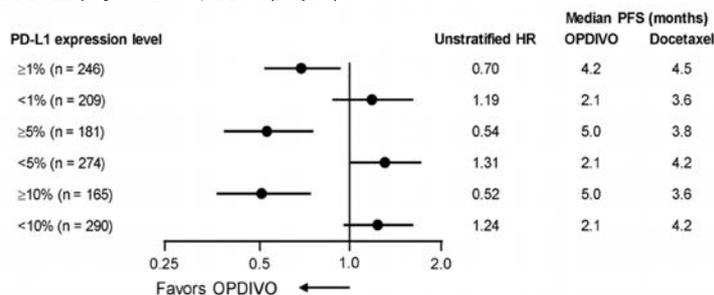


図 9：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく PFS（試験 3）



【腎細胞がん】

試験 6 は、1 種類又は 2 種類の血管新生阻害剤の治療レジメンによる前治療の実施中又は実施後に病勢進行が認められた進行性腎細胞がん患者を対象とする無作為化（1：1）非盲検試験である。Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者を PD-L1 の有無を問わず試験に含めた。試験 6 では、脳転移の既往又は合併がある患者、mTOR 阻害剤による前治療歴を有する患者、活動性自己免疫疾患を有する患者、又は全身免疫抑制療法を要する疾患を有する患者は除外した。患者は地域、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類及び血管新生阻害剤による前治療数によって層別した。

被験者を OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する群（n=410）、又はエベロリムスを 1 日 10 mg 経口投与する群（n=411）に無作為に割り付けた。年齢の中央値は 62 歳（範囲：18～88 歳）であり、65 歳以上が 40%、75 歳以上が 9%であった。患者のほとんどは男性（75%）、白人（88%）であり、ベースラインの KPS が 70～80%の患者が 34%、90～100%の患者が 66%であった。患者のほとんど（77%）が 1 種類の血管新生阻害剤による前治療を受けていた。MSKCC リスク分類の患者分布は、favorable が 34%、intermediate が 47%、poor が 19%であった。

初回の腫瘍評価は無作為割付け後 8 週間に実施し、その後 1 年間は 8 週間ごと、それ以降は病勢進行又は投与中止のいずれか遅い時点まで 12 週間ごとに継続して実施した。

有効性の主要評価項目は、全生存期間（OS）であった。この試験では、あらかじめ規定していた、398 のイベントが認められた時点（最終解析で計画されたイベント数の 70%）での中間解析で、OS に OPDIVO 群に割り付けられた被験者でのエベロリムス群に割り付けられた被験者に対する統計学的に有意な改善が認められた（表 18 及び図 10）。PD-L1 発現レベルにかかわらず、OS に対する効果が認められた。

その他の評価項目には、奏効率が含まれ、その結果も表 18 に示す。

表 18：有効性の結果（試験 6）

	OPDIVO (n=410)	エベロリムス (n=411)
全生存期間		
イベント (%)	183 (45)	215 (52)
生存期間中央値 (月) (95% CI)	25.0 (21.7, NE)	19.6 (17.6, 23.1)

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ (cHL)

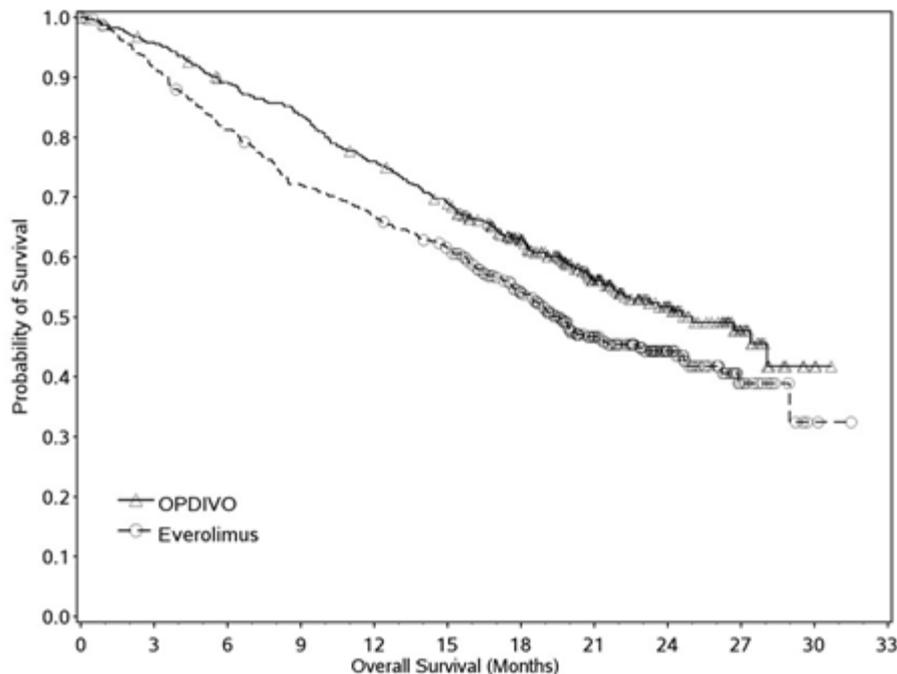
ハザード比 (95% CI)	0.73 ^a (0.60, 0.89)	
p-値	0.0018 ^b	
奏効率 (95% CI)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
奏効期間中央値 (月) (95% CI)	23.0 (12.0, NE)	13.7 (8.3, 21.9)
奏効までの期間の中央値 (月) (最小, 最大)	3.0 (1.4, 13.0)	3.7 (1.5, 11.2)

a ハザード比は、MSKCC リスク分類、血管新生阻害剤による前治療数及び地域で層別し、治療群を唯一の共変量とする Cox 比例ハザードモデルにより求めた。

b p-値は、MSKCC リスク分類、血管新生阻害剤による前治療数及び地域で層別した両側 long-rank 検定によって求めた。対応する O' Brien-Fleming 有効性境界の有意水準は 0.0148 である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

図 10：全生存期間（試験 6）



Number at Risk												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
OPDIVO	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

【古典的ホジキンリンパ腫（cHL）】

2つの試験で、自家 HSCT 及び移植後のブレンツキシマブ ベドチン治療が不奏効であった cHL 患者に OPDIVO を投与したときの有効性を評価した。

試験 8 は、cHL を対象とする単一群、非盲検、多施設共同、多重コホート試験であった。試験 9 は、cHL を対象に含めた非盲検、多施設共同、用量漸増試験であった。両試験とも腫瘍 PD-L1 の発現状況にかかわらず患者を登録し、ECOG performance status が 2 以上、自己免疫疾患、症候性間質性肺疾患、肝トランスアミナーゼが ULN の 3 倍超、クレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満、同種 HSCT の施行歴あり、又は 24 週間以内に胸部への放射線療法歴ありの患者を除外した。また、両試験とも、肺毒性の既往がある患者では、一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の補正值が 60% 超であることを必要とした。

病勢進行、最大の臨床的ベネフィット又は許容できない毒性が認められるまで、患者に OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注した。1 サイクルに 1 回の投与とした。減量は許可しなかった。

有効性は、独立 X 線画像判定委員会（IRRC）判定による奏効率（ORR）から評価した。追加の評価項目に奏効期間を含めた。試験 8 及び 9 の自家 HSCT の不奏効後にブレンツキシマブ ベドチン治療を受けた 95 名の患者の結果を統合し、有効性を評価した。年齢の中央値は 37 歳（範囲：18～72 歳）であった。ほとんどの患者は男性（64%）及び白人（87%）であった。全身療法のレジメンによる前治療数の中央値は 5 回（範囲：3～15 回）であった。

結果を表 19 に示す。患者が受けた OPDIVO の投与回数の中央値は 17 回（範囲：3～48 回）であり、治療期間の中央値は 8.3 カ月（範囲：1.9～24 カ月）であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（cHL）

表 19： 自家 HSCT 及びブレンツキシマブ ベドチン治療後の cHL 患者における有効性

	試験 8 及び試験 9 (n=95)
奏効率, n (%) ^a (95% CI)	62 (65%) (55, 75)
完全奏効率 (95% CI)	7 (7%) (3, 15)
部分奏効率 (95% CI)	55 (58%) (47, 68)
奏効期間中央値 (月) (95% CI) 範囲	8.7 (6.8, NE) 0.0+, 23.1+
奏効までの期間の中央値 (月) 範囲	2.1 0.7, 5.7

^a 国際ワーキンググループの基準 2007 年改訂版による。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OPDIVO safely and effectively. See full prescribing information for OPDIVO.

OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2014

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Indications and Usage (1)	05/2016
Dosage and Administration (2)	05/2016
Warnings and Precautions (5)	05/2016

-----INDICATIONS AND USAGE-----

OPDIVO is a programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with:

- BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma, as a single agent. (1.1)
- BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as a single agent. This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.1)
- Unresectable or metastatic melanoma, in combination with ipilimumab. This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.1)
- Metastatic non-small cell lung cancer and progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving OPDIVO. (1.2)
- Advanced renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. (1.3)
- Classical Hodgkin lymphoma that has relapsed or progressed after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and post-transplantation brentuximab vedotin. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.4)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

Administer as an intravenous infusion over 60 minutes.

- Unresectable or metastatic melanoma
 - OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. (2.1)
 - OPDIVO with ipilimumab: OPDIVO 1 mg/kg, followed by ipilimumab on the same day, every 3 weeks for 4 doses, then OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. (2.1)
- Metastatic non-small cell lung cancer
 - OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. (2.2)
- Advanced renal cell carcinoma
 - OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. (2.3)
- Classical Hodgkin lymphoma
 - OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. (2.4)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Injection: 40 mg/4 mL and 100 mg/10 mL solution in a single-dose vial. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Immune-mediated pneumonitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis. (5.1)

- Immune-mediated colitis: Withhold OPDIVO when given as a single agent for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening colitis. Withhold OPDIVO when given with ipilimumab for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening colitis. (5.2)
- Immune-mediated hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation. (5.3)
- Immune-mediated endocrinopathies: Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening hypophysitis. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening adrenal insufficiency. Monitor for changes in thyroid function. Initiate thyroid hormone replacement as needed. Monitor for hyperglycemia. Withhold for severe and permanently discontinue for life-threatening hyperglycemia. (5.4)
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction: Monitor for changes in renal function. Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening serum creatinine elevation. (5.5)
- Immune-mediated rash: Withhold for severe and permanently discontinue for life-threatening rash. (5.6)
- Immune-mediated encephalitis: Monitor for changes in neurologic function. Withhold for new-onset moderate to severe neurological signs or symptoms and permanently discontinue for immune-mediated encephalitis. (5.7)
- Infusion reactions: Discontinue OPDIVO for severe and life-threatening infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. (5.9)
- Complications of allogeneic HSCT after OPDIVO: Monitor for hyperacute graft-versus-host-disease (GVHD), grade 3-4 acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic veno-occlusive disease, and other immune-mediated adverse reactions. Transplant-related mortality has occurred. (5.10)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise of potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.10, 8.1, 8.3)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Most common adverse reactions (≥20%) in patients with melanoma were:

- OPDIVO as a single agent: fatigue, rash, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, and nausea. (6.1)
- OPDIVO with ipilimumab: fatigue, rash, diarrhea, nausea, pyrexia, vomiting, and dyspnea. (6.1)

Most common adverse reactions (≥20%) in patients with metastatic non-small cell lung cancer were fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, cough, and constipation. (6.1)

Most common adverse reactions (≥20%) in patients with advanced renal cell carcinoma were: asthenic conditions, cough, nausea, rash, dyspnea, diarrhea, constipation, decreased appetite, back pain, and arthralgia. (6.1)

Most common adverse reactions (≥20%) in patients with classical Hodgkin lymphoma were: fatigue, upper respiratory tract infection, pyrexia, diarrhea, and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

Lactation: Discontinue breastfeeding. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.3 Renal Cell Carcinoma
- 1.4 Classical Hodgkin Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage for Melanoma
- 2.2 Recommended Dosage for NSCLC
- 2.3 Recommended Dosage for RCC
- 2.4 Recommended Dosage for cHL
- 2.5 Dose Modifications
- 2.6 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Immune-Mediated Pneumonitis
- 5.2 Immune-Mediated Colitis
- 5.3 Immune-Mediated Hepatitis
- 5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
- 5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
- 5.6 Immune-Mediated Rash
- 5.7 Immune-Mediated Encephalitis
- 5.8 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
- 5.9 Infusion Reactions

- 5.10 Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO
- 5.11 Embryo-Fetal Toxicity
- 6 ADVERSE REACTIONS**
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 7 DRUG INTERACTIONS**
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 10 OVERDOSAGE**
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 14.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
- 14.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- 14.3 Renal Cell Carcinoma
- 14.4 Classical Hodgkin Lymphoma
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

- OPDIVO® (nivolumab) as a single agent is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma [see *Clinical Studies (14.1)*].
- OPDIVO (nivolumab) as a single agent is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma [see *Clinical Studies (14.1)*].

This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

- OPDIVO (nivolumab), in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma [see *Clinical Studies (14.1)*].

This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

1.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving OPDIVO [see *Clinical Studies (14.2)*].

1.3 Renal Cell Carcinoma

OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy [see *Clinical Studies (14.3)*].

1.4 Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and post-transplantation brentuximab vedotin [see *Clinical Studies (14.4)*]. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see *Clinical Studies (14.4)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Melanoma

The recommended dose of OPDIVO as a single agent is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dose of OPDIVO is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes, followed by ipilimumab on the same day, every 3 weeks for 4 doses [see *Clinical*

Studies (14.1)]. The recommended subsequent dose of OPDIVO, as a single agent, is 3 mg/kg as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Review the Full Prescribing Information for ipilimumab prior to initiation.

2.2 Recommended Dosage for NSCLC

The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Dosage for RCC

The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.4 Recommended Dosage for cHL

The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.5 Dose Modifications

Recommendations for OPDIVO modifications are provided in Table 1. When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if OPDIVO is withheld, ipilimumab should also be withheld.

There are no recommended dose modifications for hypothyroidism or hyperthyroidism.

Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. Discontinue OPDIVO in patients with severe or life-threatening infusion reactions.

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO

Adverse Reaction	Severity*	Dose Modification
Colitis	Grade 2 diarrhea or colitis	Withhold dose ^a
	Grade 3 diarrhea or colitis	Withhold dose ^a when administered as a single agent Permanently discontinue when administered with ipilimumab
	Grade 4 diarrhea or colitis	Permanently discontinue
Pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold dose ^a
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue
Hepatitis	Aspartate aminotransferase (AST)/or alanine aminotransferase (ALT) more than 3 and up to 5 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 1.5 and up to 3 times the upper limit of normal	Withhold dose ^a
	AST or ALT more than 5 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 3 times the upper limit of normal	Permanently discontinue
Hypophysitis	Grade 2 or 3 hypophysitis	Withhold dose ^a
	Grade 4 hypophysitis	Permanently discontinue

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO

Adverse Reaction	Severity*	Dose Modification
Adrenal Insufficiency	Grade 2 adrenal insufficiency	Withhold dose ^a
	Grade 3 or 4 adrenal insufficiency	Permanently discontinue
Type 1 Diabetes Mellitus	Grade 3 hyperglycemia	Withhold dose ^a
	Grade 4 hyperglycemia	Permanently discontinue
Nephritis and Renal Dysfunction	Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times the upper limit of normal	Withhold dose ^a
	Serum creatinine more than 6 times the upper limit of normal	Permanently discontinue
Rash	Grade 3 rash	Withhold dose ^a
	Grade 4 rash	Permanently discontinue
Encephalitis	New-onset moderate or severe neurologic signs or symptoms	Withhold dose ^a
	Immune-mediated encephalitis	Permanently discontinue
Other	Other Grade 3 adverse reaction First occurrence	Withhold dose ^a
	Recurrence of same Grade 3 adverse reactions	Permanently discontinue
	Life-threatening or Grade 4 adverse reaction	Permanently discontinue
	Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks	Permanently discontinue
	Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions lasting 12 weeks or longer	Permanently discontinue

* Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a Resume treatment when adverse reaction returns to Grade 0 or 1.

2.6 Preparation and Administration

Visually inspect drug product solution for particulate matter and discoloration prior to administration. OPDIVO is a clear to opalescent, colorless to pale-yellow solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or contains extraneous particulate matter other than a few translucent-to-white, proteinaceous particles. Do not shake the vial.

Preparation

- Withdraw the required volume of OPDIVO and transfer into an intravenous container.
- Dilute OPDIVO with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP to prepare an infusion with a final concentration ranging from 1 mg/mL to 10 mg/mL.
- Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.
- Discard partially used vials or empty vials of OPDIVO.

Storage of Infusion

The product does not contain a preservative.

After preparation, store the OPDIVO infusion either:

- at room temperature for no more than 4 hours from the time of preparation. This includes room temperature storage of the infusion in the IV container and time for administration of the infusion or
- under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 24 hours from the time of infusion preparation.

Do not freeze.

Administration

Administer the infusion over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter (pore size of 0.2 micrometer to 1.2 micrometer).

Do not coadminister other drugs through the same intravenous line.

Flush the intravenous line at end of infusion.

When administered in combination with ipilimumab, infuse OPDIVO first followed by ipilimumab on the same day. Use separate infusion bags and filters for each infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 40 mg/4 mL (10 mg/mL) and 100 mg/10 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

Immune-mediated pneumonitis, defined as requiring use of corticosteroids and no clear alternate etiology, including fatal cases, occurred with OPDIVO treatment. Across clinical trial experience in patients receiving OPDIVO, fatal immune-mediated pneumonitis occurred in 0.2% (5/2166) of patients. All five fatal cases occurred in a dose-finding study with OPDIVO doses of 1 mg/kg (two patients), 3 mg/kg (two patients), and 10 mg/kg (one patient).

Across the clinical trial experience in 501 patients with melanoma who received OPDIVO with ipilimumab, in Trial 4 (n=94), Trial 7 (n=313), and an additional dose-finding study (n=94), fatal immune-mediated pneumonitis occurred in 0.2% (1/501) of patients. In Trial 4, there were six additional patients who died without resolution of abnormal respiratory findings.

Monitor patients for signs with radiographic imaging and symptoms of pneumonitis. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or greater pneumonitis, followed by corticosteroid taper. Permanently discontinue OPDIVO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) pneumonitis and withhold OPDIVO until resolution for moderate (Grade 2) pneumonitis [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, immune-mediated pneumonitis occurred in 1.8% (14/787) of patients receiving OPDIVO: two patients with Grade 3 and 12 patients with Grade 2 pneumonitis. The median time to onset of immune-mediated pneumonitis was 2.2 months (range: 25 days to 9.7 months). Grade 3 pneumonitis led to permanent discontinuation in one patient (0.1%), and Grade 2 pneumonitis led to withholding of OPDIVO in eight patients (1.0%). All 14 patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 18 days (range: 4 days to 1.2 months). Complete resolution (defined as complete resolution of symptoms with completion of corticosteroids) occurred in 11 patients. None of the seven patients who resumed OPDIVO after resolution had recurrence of pneumonitis.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, immune-mediated pneumonitis occurred in 6% (25/407) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: 1 fatal, 6 Grade 3, 17 Grade 2, and 1 Grade 1 pneumonitis. The median time to onset of immune-mediated pneumonitis was 1.6 months (range: 24 days to 10.1 months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in nine patients (2.2%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in 15 patients (3.7%). Twenty-one patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 30 days (range: 5 days to 11.8 months). One patient with Grade 2 pneumonitis required mycophenolic acid in addition to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 17 patients. Among the eight patients who resumed OPDIVO with ipilimumab, one had recurrence of immune-mediated pneumonitis.

NSCLC

In Trial 3, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 3.4% (10/287) of patients receiving OPDIVO. Of these 10 patients, there were five patients with Grade 3, two patients with Grade 2, and three patients with Grade 1 immune-mediated pneumonitis. The median time to onset was 7.2 months (range: 2.7 to 13.1 months). All five patients with Grade 3 and one of two patients with Grade 2 pneumonitis received high-dose corticosteroids and permanently discontinued OPDIVO; two of these seven were documented radiographically to have complete resolution of pneumonitis. One patient with Grade 2 pneumonitis had OPDIVO temporarily withheld, received low-dose corticosteroids, experienced complete resolution, and was retreated without recurrence of pneumonitis.

RCC

In Trial 6, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 5% (21/406) of patients receiving OPDIVO and 18% (73/397) patients receiving everolimus. Immune-mediated pneumonitis occurred in 4.4% (18/406) of patients receiving OPDIVO (one with Grade 4, four with Grade 3, twelve with Grade 2, and one with Grade 1). In two of the patients, pneumonitis occurred after they had received OPDIVO followed by everolimus. One patient with ongoing pneumonitis died due to disease progression. The median time to onset was 3.82 months (range: 2 days to 22.3 months). The median duration was 1.3 months (range: 0.3 to 9.8 months).

OPDIVO was permanently discontinued in six patients. Dose delay occurred in nine patients. Seven patients had complete resolution. Among the six patients who resumed OPDIVO, three did not have recurrence of pneumonitis.

cHL

In Trials 8 and 9, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 4.9% (13/263) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.4% (9/263) of patients receiving OPDIVO (one Grade 3 and eight Grade 2). The median time to onset was 2.2 months (range: 1 day to 10.1 months). All nine patients received systemic corticosteroids, with resolution in seven. One patient permanently discontinued OPDIVO due to Grade 2 pneumonitis. Dose delay occurred in three patients. Five patients resumed OPDIVO, of whom none had recurrence of pneumonitis.

5.2 Immune-Mediated Colitis

Immune-mediated colitis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate etiology, can occur with OPDIVO treatment. Monitor patients for signs and symptoms of colitis. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) colitis. Administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for moderate (Grade 2) colitis of more than 5 days duration; if worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, increase dose to 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents.

When administered as a single agent, withhold OPDIVO for moderate or severe (Grade 2 or 3) colitis. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) or for recurrent colitis upon restarting OPDIVO [*see Dosage and Administration (2.5)*].

When administered in combination with ipilimumab, withhold OPDIVO for moderate colitis (Grade 2). Permanently discontinue OPDIVO for severe or life-threatening (Grade 3 or 4) colitis or for recurrent colitis upon restarting OPDIVO [*see Dosage and Administration (2.5)*].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, diarrhea or colitis occurred in 31% (242/787) of patients. Immune-mediated colitis occurred in 4.1% (32/787) of patients: 20 patients with Grade 3, 10 patients with Grade 2, and two patients with Grade 1 colitis. The median time to onset of immune-mediated colitis was 5.6 months (range: 3 days to 13.1 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in seven patients (0.9%) and to withholding of OPDIVO in six patients (0.8%). Thirty patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 4.2 months (range: 3 days to 9.3 months). Three patients with Grade 2 or 3 colitis required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution (defined as improved to baseline with completion of corticosteroids) occurred in 17 patients. Among the nine patients who resumed OPDIVO after resolution, two had recurrence of immune-mediated colitis.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, diarrhea or colitis occurred in 56% (228/407) of patients. Immune-mediated colitis occurred in 26% (107/407) of patients: 2 patients with Grade 4, 60 patients with Grade 3, 32 patients with Grade 2, and 13 patients with Grade 1 colitis. The median time to onset of immune-mediated colitis was 1.6 months (range: 3 days to 15.2 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in 64 patients (16%) or to withholding of OPDIVO and of ipilimumab in 30 patients (7%). One hundred three patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 1.1 month (range: 1 day to 11.7 months). Twenty-five patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 80 patients. Among the 29 patients who resumed OPDIVO with ipilimumab after resolution, eight had recurrence of immune-mediated colitis. In Trial 4, there were three patients who died without resolution of immune-mediated colitis.

NSCLC

In Trial 3, diarrhea or colitis occurred in 17% (50/287) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated colitis occurred in 2.4% (7/287) of patients: three patients with Grade 3, two patients with Grade 2, and two patients with Grade 1. The median time to onset in these seven patients was 2.7 months (range: 4 weeks to 19 months). All seven patients received corticosteroids; six of these seven received high-dose corticosteroids for a median duration of 2.9 weeks (range: 1 week to 2.1 months). One patient with Grade 3 colitis permanently discontinued OPDIVO. All seven patients experienced complete resolution. Five of the seven patients were retreated after complete resolution without recurrence of diarrhea or colitis.

RCC

In Trial 6, diarrhea or colitis occurred in 25% (100/406) of patients receiving OPDIVO and 32% (126/397) of patients receiving everolimus. Immune-mediated diarrhea or colitis occurred in 3.2% (13/406) of patients receiving OPDIVO (five patients with Grade 3, seven with Grade 2, and one with Grade 1). The median time to onset was 4.8 months (range: 2 days to 15.6 months). The median duration was 1.3 months (range: 0.2 to 3.9 months). OPDIVO was permanently discontinued in four patients. Dose delay occurred in nine patients. Twelve patients had complete resolution. Among the nine patients who resumed OPDIVO after resolution, four had no recurrence of diarrhea or colitis.

cHL

In Trials 8 and 9, diarrhea or colitis occurred in 30% (80/263) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated diarrhea (Grade 3) occurred in 1.1% (3/263) of patients.

5.3 Immune-Mediated Hepatitis

Immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of corticosteroids and no clear alternate etiology, can occur with OPDIVO treatment. Monitor patients for abnormal liver tests prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) transaminase elevations, with or without

concomitant elevation in total bilirubin. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) transaminase elevations, with or without concomitant elevation in total bilirubin. Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) and permanently discontinue OPDIVO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) immune-mediated hepatitis [see *Dosage and Administration (2.5)*].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, immune-mediated hepatitis occurred in 2.3% (18/787) of patients receiving OPDIVO: three patients with Grade 4, 11 patients with Grade 3, and four patients with Grade 2 hepatitis. The median time to onset was 3.7 months (range: 6 days to 9 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in five patients (0.6%) and withholding of OPDIVO in six patients (0.8%). All 18 patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 28 days (range: 5 days to 2 months). One patient with Grade 3 hepatitis required the addition of mycophenolic acid to high-dose corticosteroids. Complete resolution (defined as improved to baseline with completion of corticosteroids) occurred in 13 patients. Among the four patients who resumed OPDIVO after resolution, one had recurrence of immune-mediated hepatitis.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, immune-mediated hepatitis occurred in 13% (51/407) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: eight patients with Grade 4, 37 patients with Grade 3, five patients with Grade 2, and one patient with Grade 1 hepatitis. The median time to onset was 2.1 months (range: 15 days to 11 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in 26 patients (6%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in 21 patients (5%). Forty-seven patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 1.1 month (range: 1 day to 13.2 months). One patient (Grade 3 hepatitis) required infliximab, and four patients (three patients with Grade 3 or 4 transaminase increases and one patient with Grade 3 autoimmune hepatitis) required mycophenolic acid in addition to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 38 patients. Among the nine patients who resumed OPDIVO with ipilimumab after resolution, one had recurrence of hepatitis.

NSCLC

In Trial 3, one patient developed immune-mediated hepatitis (0.3%) after 7.8 months of OPDIVO exposure. The event resolved following temporary withholding of OPDIVO and high-dose corticosteroid therapy. Immune-mediated hepatitis recurred following resumption of OPDIVO, resulting in permanent discontinuation.

RCC

In Trial 6, there was an increased incidence of liver test abnormalities compared to baseline with increases in AST (33% vs. 39%), alkaline phosphatase (32% vs. 32%), ALT (22% vs. 31%), and total bilirubin (9% vs. 3.5%) in the OPDIVO and everolimus arms, respectively. Immune-

mediated hepatitis requiring systemic immunosuppression occurred in 1.5% (6/406) of patients receiving OPDIVO (five with Grade 3 and one with Grade 2). None of the six patients had liver metastases. The median time to onset was 3.7 months (range: 14 days to 5.3 months). The median duration was 1.8 months (range: 0.9 to 16.3 months). OPDIVO was permanently discontinued in four patients. Dose delay occurred in all patients. Five patients had complete resolution. Among the three patients who resumed OPDIVO, two had no recurrence of liver test abnormalities. One patient with immune-mediated nephritis developed hepatic failure on the date of death.

cHL

In Trials 8 and 9, hepatitis occurred in 11% (30/263) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated hepatitis occurred in 3.4% (9/263) of patients (seven with Grade 3 and two with Grade 2), with a median time to onset of 2.4 months (range 1.5 to 6 months). Three patients permanently discontinued OPDIVO, and five patients had dose delay. All nine patients received systemic corticosteroids and one patient also received mycophenolic acid, with resolution in seven patients. Among the six patients who resumed OPDIVO, one had recurrence of the event.

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

Hypophysitis

Hypophysitis can occur with OPDIVO treatment. Monitor patients for signs and symptoms of hypophysitis. Administer corticosteroids at a dose of 1 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or greater hypophysitis. Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) and permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) hypophysitis [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, hypophysitis occurred in 0.9% (7/787) of patients: two patients with Grade 3, three patients with Grade 2, and two patients with Grade 1 hypophysitis. The median time to onset was 5.5 months (range: 1.6 to 11 months). Hypophysitis led to withholding of OPDIVO in one patient (0.1%). Three patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 22 days (range: 5 to 26 days).

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, hypophysitis occurred in 9% (36/407) of patients: eight patients with Grade 3, 25 patients with Grade 2, and three patients with Grade 1 hypophysitis. The median time to onset was 2.7 months (range: 27 days to 5.5 months). Hypophysitis led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in four patients (1.0%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in 16 patients (3.9%). Twenty patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 19 days (range: 1 day to 2.0 months).

RCC

In Trial 6, hypophysitis occurred in 0.5% (2/406) of patients receiving OPDIVO. The time to onset for the Grade 3 event was 9.2 months and for the Grade 1 event was 3.2 months. Both patients received steroid replacement doses. The Grade 3 event resulted in permanent discontinuation and the other patient with the Grade 1 event discontinued due to progressive disease. Neither patient had complete resolution or resumed treatment with OPDIVO.

Adrenal Insufficiency

Adrenal insufficiency can occur with OPDIVO treatment. Monitor patients for signs and symptoms of adrenal insufficiency during and after treatment. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) adrenal insufficiency. Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) and permanently discontinue OPDIVO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) adrenal insufficiency [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, adrenal insufficiency occurred in 1% (8/787) of patients: two patients with Grade 3, five patients with Grade 2, and one patient with Grade 1 adrenal insufficiency. The median time to onset was 3.6 months (range: 15 days to 5.0 months). Adrenal insufficiency led to withholding of OPDIVO in four patients (0.5%). One patient received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for 11 days.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, adrenal insufficiency occurred in 5% (21/407) of patients: one patient with Grade 4, seven patients with Grade 3, 11 patients with Grade 2, and two patients with Grade 1 adrenal insufficiency. The median time to onset was 3.0 months (range: 21 days to 9.4 months). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in two patients (0.5%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in seven patients (1.7%). Seven patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 9 days (range: 1 day to 2.7 months).

NSCLC

In Trial 3, 0.3% (1/287) of OPDIVO-treated patients developed adrenal insufficiency.

RCC

In Trial 6, adrenal insufficiency occurred in 2.0% (8/406) of patients receiving OPDIVO (three with Grade 3, four with Grade 2, and one with Grade 1). The median time to onset was 5.8 months (range: 22 days to 20.9 months). OPDIVO was permanently discontinued in one patient. Dose delay occurred in five patients.

cHL

In Trials 8 and 9, adrenal insufficiency (Grade 2) occurred in 0.4% (1/263) of patients receiving OPDIVO.

Hypothyroidism and Hyperthyroidism

Thyroid disorders can occur with OPDIVO treatment. Monitor thyroid function prior to and periodically during treatment. Administer hormone-replacement therapy for hypothyroidism. Initiate medical management for control of hyperthyroidism. There are no recommended dose adjustments of OPDIVO for hypothyroidism or hyperthyroidism.

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, hypothyroidism or thyroiditis occurred in 9% (73/787) of patients: one patient with Grade 3, 37 patients with Grade 2, and 35 patients with Grade 1 hypothyroidism. The median time to onset was 2.8 months (range: 15 days to 13.8 months). Resolution occurred in 26 patients. Management of hypothyroidism included levothyroxine in 56 patients.

Hyperthyroidism occurred in 4.4% (35/787) of patients receiving OPDIVO: one patient with Grade 3, 12 patients with Grade 2, and 22 patients with Grade 1 hyperthyroidism. The median time to onset was 1.4 months (range: 1 day to 13.4 months). Resolution occurred in 27 patients. Management of hyperthyroidism included methimazole (five patients), carbimazole (four patients), and propylthiouracil (two patients).

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, hypothyroidism or thyroiditis occurred in 22% (89/407) of patients: six patients with Grade 3, 47 patients with Grade 2, and 36 patients with Grade 1 hypothyroidism. The median time to onset was 2.1 months (range: 1 day to 10.1 months). Resolution occurred in 40 patients. Management of hypothyroidism included levothyroxine (65 patients).

Hyperthyroidism occurred in 8% (34/407) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: four patients with Grade 3, 17 patients with Grade 2, and 13 patients with Grade 1 hyperthyroidism. The median time to onset was 23 days (range: 3 days to 3.7 months). Resolution occurred in 32 patients. Management of hyperthyroidism included methimazole (ten patients) and carbimazole (eight patients).

NSCLC

In Trial 3, Grade 1 or Grade 2 hypothyroidism, including thyroiditis, occurred in 7% (20/287) of patients receiving OPDIVO and 0% (0/268) of patients receiving docetaxel, while elevated thyroid stimulating hormone (TSH) occurred in 17% of patients receiving OPDIVO and 5% of patients receiving docetaxel. The median time to onset of hypothyroidism/thyroiditis was 2.9 months (range: 1.4 to 11.8 months). All 20 patients received levothyroxine. Two patients received corticosteroids; one of whom received high-dose corticosteroids. Complete resolution of hypothyroidism occurred in one patient. OPDIVO was temporarily withheld due to hypothyroidism/thyroiditis in three patients; no patients discontinued OPDIVO due to hypothyroidism/thyroiditis.

Grade 1 or Grade 2 hyperthyroidism occurred in 1.4% (4/287) of patients. The median time to onset was 2 months (range: 4.1 weeks to 2.8 months). Two of four patients received methimazole and one patient also received treatment with high-dose corticosteroids. All four patients experienced complete resolution.

RCC

In Trial 6, thyroid disease occurred in 11% (43/406) of patients on OPDIVO, including one Grade 3 event, and in 12/397 (3.0%) patients on everolimus. Hypothyroidism/thyroiditis occurred in 8% (33/406) of patients receiving OPDIVO (two patients with Grade 3, 17 patients with Grade 2, and 14 patients with Grade 1). The median time to onset was 4.6 months (range: 15 days to 13.6 months). Twenty-eight of the 33 patients received levothyroxine. No events led to permanent discontinuation. Dose delay occurred in four patients. Four patients, including three patients that never required levothyroxine, had complete resolution and three of these four patients continued OPDIVO throughout the event.

Hyperthyroidism occurred in 2.5% (10/406) of patients receiving OPDIVO (five patients with Grade 2 and five patients with Grade 1). The median time to onset was 3 months (range: 24 days to 14.2 months). No events led to permanent discontinuation. Seven patients had complete resolution. Seven were treated through the event and two had a dose delay with no recurrence of hyperthyroidism when OPDIVO was resumed. Four patients developed hyperthyroidism followed by hypothyroidism.

cHL

In Trials 8 and 9, hypothyroidism/thyroiditis occurred in 12% (32/263) of patients receiving OPDIVO (18 with Grade 2 and 14 with Grade 1). The median time to onset was 2.8 months (range: 1 day to 16.6 months). Twenty of the 32 patients received levothyroxine. Two patients had dose delay. No immunosuppressant therapy was required for hypothyroidism.

Hyperthyroidism occurred in 1.5% (4/263) of patients receiving OPDIVO (three Grade 2 and one Grade 1). The time to onset ranged from 1 to 2.5 months.

Type 1 Diabetes Mellitus

Type 1 diabetes mellitus can occur with OPDIVO treatment. Monitor for hyperglycemia. Administer insulin for type 1 diabetes and withhold OPDIVO in cases of severe (Grade 3)

hyperglycemia until metabolic control is achieved. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) hyperglycemia.

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis occurred in 0.8% (6/787) of patients: two patients with Grade 3, three patients with Grade 2, and one patient with Grade 1 events. The median time to onset was 3.6 months (range: 1.4 to 12 months). Four patients initiated insulin and four patients initiated oral hypoglycemic therapy.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis occurred in 1.5% (6/407) of patients: three patients with Grade 4, one patient with Grade 3, one patient with Grade 2, and one patient with Grade 1 events. The median time to onset was 2.5 months (range: 1.3 to 4.4 months). Grade 4 diabetes led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in one patient and Grade 3 diabetes led to withholding of OPDIVO and of ipilimumab in one patient. Six patients initiated insulin and four patients initiated oral hypoglycemic therapy.

RCC

In Trial 6, hyperglycemic adverse events occurred in 9% (37/406) of patients. Diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis occurred in 1.5% (6/406) of patients receiving OPDIVO (three patients with Grade 3, two patients with Grade 2, and one patient with Grade 1). The median time to onset was 7.8 months (range: 2.3 to 21.8 months). Four patients received insulin. One patient was on corticosteroids prior to the event. No events led to permanent discontinuation. Dose delay occurred in one patient. One patient had ongoing hyperglycemia when OPDIVO was resumed.

cHL

In Trials 8 and 9, diabetes mellitus occurred in 0.8% (2/263) of patients receiving OPDIVO (one Grade 3 and one Grade 1).

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

Immune-mediated nephritis, defined as renal dysfunction or \geq Grade 2 increased creatinine, requirement for corticosteroids, and no clear alternate etiology, can occur with OPDIVO treatment. Monitor patients for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) increased serum creatinine and administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs, increase dose of corticosteroids to 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents and permanently discontinue OPDIVO. Permanently discontinue OPDIVO and administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for life-threatening (Grade 4) increased serum creatinine [*see Dosage and Administration (2.5) and Adverse Reactions (6.1)*].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, nephritis and renal dysfunction of any grade occurred in 5% (40/787) of patients. Immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 0.8% (6/787) of patients: four patients with Grade 3 and two patients with Grade 2 cases. The median time to onset of immune-mediated nephritis and renal dysfunction was 4.8 months (range: 1 to 7.5 months). Immune-mediated nephritis and renal dysfunction led to withholding of OPDIVO in four patients (0.5%). Six patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 16 days (range: 1 day to 9.9 months). Complete resolution (defined as improved to baseline with completion of corticosteroids) occurred in three patients. Three patients resumed OPDIVO after resolution without recurrence of nephritis or renal dysfunction.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 2.2% (9/407) of patients: four patients with Grade 4, three patients with Grade 3, and two patients with Grade 2 cases. The median time to onset was 2.7 months (range: 9 days to 7.9 months). Immune-mediated nephritis and renal dysfunction led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in three patients (0.7%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in two patients (0.5%). Six patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 13.5 days (range: 1 day to 1.1 months). Complete resolution occurred in nine patients. Two patients resumed OPDIVO with ipilimumab after resolution without recurrence of nephritis or renal dysfunction.

NSCLC

In Trial 3, immune-mediated renal dysfunction (Grade 2) occurred in 0.3% (1/287) of patients. The time to onset in this patient was 1.5 months. The patient permanently discontinued OPDIVO, received high-dose corticosteroids, and experienced complete resolution.

RCC

In Trial 6, renal injury occurred in 7% (27/406) of patients on OPDIVO and 3.0% (12/397) of patients on everolimus, rather than laboratory creatinine. Immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 3.2% (13/406) of patients receiving OPDIVO (one with Grade 5, one with Grade 4, five with Grade 3, and six with Grade 2). The median time to onset was 5.4 months (range: 1.1 to 12.3 months). Median duration was 1.4 months (range: 0.1 to 18 months). OPDIVO was permanently discontinued in five patients. Dose delay occurred in eight patients. Five patients had complete resolution. Two patients resumed OPDIVO after complete resolution and had no recurrence of nephritis.

cHL

In Trials 8 and 9, nephritis and renal dysfunction occurred in 4.9% (13/263) of patients treated with OPDIVO. This included one reported case (0.3%) of autoimmune nephritis (Grade 3).

5.6 Immune-Mediated Rash

Immune-mediated rash can occur with OPDIVO treatment. Severe rash (including rare cases of fatal toxic epidermal necrolysis) occurred in the clinical program of OPDIVO. Monitor patients for rash. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) rash. Withhold OPDIVO for severe (Grade 3) rash and permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) rash [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

In Trials 1, 5, and 7, immune-mediated rash occurred in 9% (72/787) of patients: seven patients with Grade 3, 15 patients with Grade 2, and 50 patients with Grade 1 rash. The median time to onset was 2.8 months (range: 3 days to 13.8 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation of OPDIVO in one patient (0.1%) and withholding of OPDIVO in six patients (0.8%). Seven patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 15 days (range: 4 days to 1.0 months). Complete resolution (defined as complete resolution of symptoms with completion of corticosteroids) occurred in 32 patients (44%). Among the 35 patients who resumed OPDIVO after resolution, one had recurrence.

OPDIVO with Ipilimumab

In Trials 4 and 7, immune-mediated rash occurred in 22.6% (92/407) of patients: 15 patients with Grade 3, 31 patients with Grade 2, and 46 patients with Grade 1 rash. The median time to onset was 18 days (range: 1 day to 9.7 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation of OPDIVO and of ipilimumab in two patients (0.5%) and withholding of OPDIVO and of ipilimumab in 16 patients (3.9%). Sixteen patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 14 days (range: 2 days to 4.7 months). Complete resolution occurred in 43 patients. Among the 54 patients who resumed OPDIVO and ipilimumab after resolution, three had recurrence.

NSCLC

In Trial 3, immune-mediated rash occurred in 6% (17/287) of patients receiving OPDIVO. Grade 3 rash developed in four patients (1.4%), of whom one discontinued treatment.

RCC

In Trial 6, rash occurred in 28% (112/406) of patients on OPDIVO and 36% (143/397) of patients on everolimus. Immune-mediated rash, defined as a rash treated with systemic or topical corticosteroids, occurred in 7% (30/406) of patients receiving OPDIVO (four with Grade 3, seven with Grade 2, and nineteen with Grade 1). The median time to onset was 3.2 months (range: 2 days to 25.8 months). Median duration was 2.6 months (range: 0.3 to 9.4 months). Four patients received oral and 26 received topical corticosteroids. Two patients permanently discontinued and dose delay occurred in two patients. Seventeen patients had complete resolution. Thirteen patients who continued on OPDIVO or experienced a dose delay had no recurrence of rash.

cHL

In Trials 8 and 9, rash occurred in 22% (58/263) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated rash occurred in 7% (18/263), with a median time to onset of 2.2 months (range: 1 day to 8.5 months). Of these 18 cases, four were Grade 3, three were Grade 2, and 11 were Grade 1. Nine patients received systemic corticosteroids with or without topical steroids, and the remaining nine patients received topical corticosteroids alone. Three patients had dose delay. No patients permanently discontinued OPDIVO due to rash.

5.7 Immune-Mediated Encephalitis

Immune-mediated encephalitis can occur with OPDIVO treatment. Withhold OPDIVO in patients with new-onset moderate to severe neurologic signs or symptoms and evaluate to rule out infectious or other causes of moderate to severe neurologic deterioration. Evaluation may include, but not be limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture. If other etiologies are ruled out, administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for patients with immune-mediated encephalitis, followed by corticosteroid taper. Permanently discontinue OPDIVO for immune-mediated encephalitis [*see Dosage and Administration (2.4)*].

In Trial 3, fatal limbic encephalitis occurred in one patient (0.3%) receiving OPDIVO after 7.2 months of exposure. OPDIVO was discontinued; corticosteroids were administered. In Trial 7, encephalitis was identified in one patient receiving OPDIVO with ipilimumab (0.2%) after 1.7 months of exposure. In Trials 8 and 9, encephalitis occurred in two patients (0.8%) after allogeneic HSCT after OPDIVO [*see Warnings and Precautions (5.10)*].

5.8 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Other clinically significant immune-mediated adverse reactions can occur with OPDIVO. Immune-mediated adverse reactions may occur after discontinuation of OPDIVO therapy. For any suspected immune-mediated adverse reactions, exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, permanently discontinue or withhold OPDIVO, administer high-dose corticosteroids, and if appropriate, initiate hormone-replacement therapy. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider restarting OPDIVO after completion of corticosteroid taper based on the severity of the event [*see Dosage and Administration (2.5)*].

In less than 1.0% of patients receiving OPDIVO as a single agent or in combination with ipilimumab in Trials 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 9 (n=2150), the following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred: uveitis, iritis, pancreatitis, facial and abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, systemic inflammatory response syndrome, gastritis, duodenitis, and sarcoidosis.

Across clinical trials of OPDIVO as a single agent administered at doses of 3 mg/kg and 10 mg/kg, the following additional clinically significant, immune-mediated adverse reactions were identified: motor dysfunction, vasculitis, and myasthenic syndrome.

5.9 Infusion Reactions

Severe infusion reactions have been reported in less than 1.0% of patients in clinical trials of OPDIVO. Discontinue OPDIVO in patients with severe or life-threatening infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions.

Melanoma

In Trials 1, 5, and 7, infusion-related reactions occurred in 2.7% (21/787) of patients receiving OPDIVO: two patients with Grade 3, eight patients with Grade 2, and 11 patients with Grade 1 infusion-related reactions. In Trials 4 and 7, infusion-related reactions occurred in 2.5% (10/407) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: six patients with Grade 2 and four patients with Grade 1 infusion-related reactions.

NSCLC

In Trial 3, Grade 2 infusion reactions requiring corticosteroids occurred in 1.0% (3/287) of patients receiving OPDIVO.

RCC

In Trial 6, hypersensitivity/infusion-related reactions occurred in 6% (25/406) of patients receiving OPDIVO and 1.0% (4/397) of patients receiving everolimus. The median time to onset in the OPDIVO group was 1.4 months (range: 1 day to 27.6 months). Seven patients received corticosteroids on the day of administration. Two patients discontinued OPDIVO, one for a Grade 4 reaction and one for a Grade 2 event. No events led to dose delay. Interruption of the infusion was required in ten patients.

cHL

In Trials 8 and 9, hypersensitivity/infusion-related reactions occurred in 16% (42/263) of patients receiving OPDIVO: Two patients with Grade 3, 24 with Grade 2, and 16 with Grade 1 reactions. Ten patients received systemic corticosteroids. Infusion was interrupted in seven patients. Two patients had dose delay. No events led to permanent discontinuation of OPDIVO.

5.10 Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO

Complications, including fatal events, occurred in patients who received allogeneic HSCT after OPDIVO. Outcomes were evaluated in 17 patients from Trials 8 and 9 who underwent allogeneic HSCT after discontinuing OPDIVO (15 with reduced-intensity conditioning, two with myeloablative conditioning). The median age at HSCT was 33 (range: 18 to 56), and a median of 9 doses of OPDIVO had been administered (range: 4 to 16). Six of 17 patients (35%) died from complications of allogeneic HSCT after OPDIVO. Five deaths occurred in the setting of severe or refractory GVHD. Grade 3 or higher acute GVHD was reported in 5/17 patients (29%). Hyperacute GVHD, defined as GVHD occurring within 14 days after stem cell infusion, was reported in 2 patients (20%). A steroid-requiring febrile syndrome, without an identified infectious cause, was reported in six patients (35%) within the first 6 weeks post-transplantation, with five patients responding to steroids. Two cases of encephalitis were reported: one case of Grade 3 lymphocytic encephalitis without an identified infectious cause, which occurred and

resolved on steroids, and one case of Grade 3 suspected viral encephalitis which was resolved with antiviral treatment. Hepatic veno-occlusive disease (VOD) occurred in one patient, who received reduced-intensity conditioned allogeneic SCT and died of GVHD and multi-organ failure.

Other cases of hepatic VOD after reduced-intensity conditioned allogeneic HSCT have also been reported in patients with lymphoma who received a PD-1 receptor blocking antibody before transplantation. Cases of fatal hyperacute GVHD have also been reported.

These complications may occur despite intervening therapy between PD-1 blockade and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for early evidence of transplant-related complications such as hyperacute GVHD, severe (Grade 3 to 4) acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic VOD, and other immune-mediated adverse reactions, and intervene promptly.

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and data from animal studies, OPDIVO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nivolumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in increased abortion and premature infant death. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with an OPDIVO-containing regimen and for at least 5 months after the last dose of OPDIVO [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-Mediated Pneumonitis [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Immune-Mediated Colitis [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Immune-Mediated Hepatitis [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Immune-Mediated Endocrinopathies [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Immune-Mediated Rash [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Immune-Mediated Encephalitis [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Infusion Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.9)]
- Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO [see *Warnings and Precautions* (5.10)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the Warnings and Precautions section reflect exposure to OPDIVO, as a single agent, for clinically significant adverse reactions in 2166 patients enrolled in Trials 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, a single-arm trial in NSCLC (n=117), or an additional dose-finding study (n=306) administering OPDIVO as a single agent at doses of 0.1 to 10 mg/kg every 2 weeks [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.8)]. In addition, clinically significant adverse reactions of OPDIVO with ipilimumab were evaluated in 501 patients with melanoma enrolled in Trial 4 (n=94), Trial 7 (n=313), or an additional dose-finding study (n=94) administering OPDIVO with ipilimumab at doses of OPDIVO ranging from 0.3 to 3 mg/kg and doses of ipilimumab ranging from 1 to 3 mg/kg, supplemented by immune-mediated adverse reaction reports in ongoing clinical trials [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.8)].

The data described below reflect exposure to OPDIVO as a single agent in Trials 1, 5, and 7, and to OPDIVO with ipilimumab in Trial 7, which are randomized, active-controlled trials conducted in patients with unresectable or metastatic melanoma. Also described below are single-agent OPDIVO data from Trial 3, which is a randomized trial in patients with metastatic non-squamous NSCLC, Trial 6, which is a randomized trial in patients with advanced RCC, and Trials 8 and 9, which are open-label, multiple-cohort trials in patients with cHL.

Unresectable or Metastatic Melanoma

Previously Treated Metastatic Melanoma

The safety of OPDIVO as a single agent was evaluated in Trial 1, a randomized, open-label trial in which 370 patients with unresectable or metastatic melanoma received OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (n=268) or investigator's choice of chemotherapy (n=102), either dacarbazine 1000 mg/m² every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks [see *Clinical Studies* (14.1)]. The median duration of exposure was 5.3 months (range: 1 day to 13.8+ months) in OPDIVO-treated patients and was 2 months (range: 1 day to 9.6+ months) in chemotherapy-treated patients. In this ongoing trial, 24% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 3% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

In Trial 1, patients had documented disease progression following treatment with ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. The trial excluded patients with autoimmune disease, prior ipilimumab-related Grade 4 adverse reactions (except for endocrinopathies) or Grade 3 ipilimumab-related adverse reactions that had not resolved or were inadequately controlled within 12 weeks of the initiating event, patients with a condition requiring chronic systemic treatment with corticosteroids (>10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications, a positive test for hepatitis B or C, and a history of HIV.

The study population characteristics in the OPDIVO group and the chemotherapy group were similar: 66% male, median age 59.5 years, 98% white, baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (59%) or 1 (41%), 74% with M1c stage disease, 73% with cutaneous melanoma, 11% with mucosal melanoma, 73% received two or more prior therapies for advanced or metastatic disease, and 18% had brain metastasis. There were more patients in the OPDIVO group with elevated LDH at baseline (51% vs. 38%).

OPDIVO was discontinued for adverse reactions in 9% of patients. Twenty-six percent of patients receiving OPDIVO had a drug delay for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 41% of patients receiving OPDIVO. Grade 3 and 4 adverse reactions occurred in 42% of patients receiving OPDIVO. The most frequent Grade 3 and 4 adverse reactions reported in 2% to less than 5% of patients receiving OPDIVO were abdominal pain, hyponatremia, increased aspartate aminotransferase, and increased lipase.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of OPDIVO-treated patients in Trial 1. The most common adverse reaction (reported in at least 20% of patients) was rash.

Table 2: Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 1)

Adverse Reaction	OPDIVO (n=268)		Chemotherapy (n=102)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash ^a	21	0.4	7	0
Pruritus	19	0	3.9	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	17	0	6	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection ^b	11	0	2.0	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Peripheral edema	10	0	5	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Rash is a composite term which includes maculopapular rash, rash erythematous, rash pruritic, rash follicular, rash macular, rash papular, rash pustular, rash vesicular, and dermatitis acneiform.

^b Upper respiratory tract infection is a composite term which includes rhinitis, pharyngitis, and nasopharyngitis.

Other clinically important adverse reactions in less than 10% of patients treated with OPDIVO in Trial 1 were:

Cardiac Disorders: ventricular arrhythmia

Eye Disorders: iridocyclitis

General Disorders and Administration Site Conditions: infusion-related reactions

Investigations: increased amylase, increased lipase

Nervous System Disorders: dizziness, peripheral and sensory neuropathy

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: exfoliative dermatitis, erythema multiforme, vitiligo, psoriasis

Table 3: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in $\geq 10\%$ of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 1)

Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Chemotherapy	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Increased AST	28	2.4	12	1.0
Increased alkaline phosphatase	22	2.4	13	1.1
Hyponatremia	25	5	18	1.1
Increased ALT	16	1.6	5	0
Hyperkalemia	15	2.0	6	0

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO group (range: 252 to 256 patients) and chemotherapy group (range: 94 to 96 patients).

Previously Untreated Metastatic Melanoma

Trial 5

The safety of OPDIVO was also evaluated in Trial 5, a randomized, double-blind, active-controlled trial in which 411 previously untreated patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma received OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (n=206) or dacarbazine 1000 mg/m² every 3 weeks (n=205) [see *Clinical Studies (14.1)*]. The median duration of exposure was 6.5 months (range: 1 day to 16.6 months) in OPDIVO-treated patients. In this trial, 47% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 12% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

The trial excluded patients with autoimmune disease and patients requiring chronic systemic treatment with corticosteroids (>10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications.

The study population characteristics in the OPDIVO group and dacarbazine group were generally similar: 59% male, median age 65 years, 99.5% white, 61% with M1c stage disease, 74% with cutaneous melanoma, 11% with mucosal melanoma, 4% with brain metastasis, and 37% with elevated LDH at baseline. There were more patients in the OPDIVO group with ECOG performance status 0 (71% vs. 59%).

Adverse reactions led to permanent discontinuation of OPDIVO in 7% of patients and dose interruption in 26% of patients; no single type of adverse reaction accounted for the majority of OPDIVO discontinuations. Serious adverse reactions occurred in 36% of patients receiving OPDIVO. Grade 3 and 4 adverse reactions occurred in 41% of patients receiving OPDIVO. The most frequent Grade 3 and 4 adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were gamma-glutamyltransferase increase (3.9%) and diarrhea (3.4%).

Table 4 summarizes selected adverse reactions that occurred in at least 10% of OPDIVO-treated patients. The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients and at a higher incidence than in the dacarbazine arm) were fatigue, musculoskeletal pain, rash, and pruritus.

Table 4: Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Dacarbazine Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 5)

Adverse Reaction	OPDIVO (n=206)		Dacarbazine (n=205)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain ^b	32	2.9	25	2.4
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash ^c	28	1.5	12	0
Pruritus	23	0.5	12	0
Erythema	10	0	2.9	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection ^d	17	0	6	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Includes periorbital edema, face edema, generalized edema, gravitational edema, localized edema, peripheral edema, pulmonary edema, and lymphedema.

^b Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity, pain in jaw, and spinal pain.

^c Includes maculopapular rash, rash erythematous, rash pruritic, rash follicular, rash macular, rash papular, rash pustular, rash vesicular, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis exfoliative, dermatitis acneiform, drug eruption, and skin reaction.

^d Includes rhinitis, viral rhinitis, pharyngitis, and nasopharyngitis.

Other clinically important adverse reactions in less than 10% of patients treated with OPDIVO in Trial 5 were:

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy

Table 5: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in $\geq 10\%$ of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Dacarbazine Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 5)

Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Dacarbazine	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Increased ALT	25	3.0	19	0.5
Increased AST	24	3.6	19	0.5
Increased alkaline phosphatase	21	2.6	14	1.6
Increased bilirubin	13	3.1	6	0

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO group (range: 194 to 197 patients) and dacarbazine group (range: 186 to 193 patients).

Trial 7

The safety of OPDIVO, administered with ipilimumab or as a single agent, was evaluated in Trial 7 [see *Clinical Studies (14.1)*], a randomized (1:1:1), a double-blind trial in which 937 patients with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma received:

- OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks (OPDIVO plus ipilimumab arm; n=313),
- OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (OPDIVO arm; n=313), or
- Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for up to 4 doses (ipilimumab arm; n=311).

The median duration of exposure to OPDIVO was 2.8 months (range: 1 day to 18.8 months) for the OPDIVO plus ipilimumab arm and 6.6 months (range: 1 day to 17.3 months) for the OPDIVO arm. In the OPDIVO plus ipilimumab arm, 39% were exposed to OPDIVO for ≥ 6 months and 24% exposed for >1 year. In the OPDIVO arm, 53% were exposed for ≥ 6 months and 32% for >1 year.

Trial 7 excluded patients with autoimmune disease, a medical condition requiring systemic treatment with corticosteroids (more than 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medication within 14 days of the start of study therapy, a positive test result for hepatitis B or C, or a history of HIV.

The study population characteristics were: 65% male, median age 61 years, 97% White, baseline ECOG performance status 0 (73%) or 1 (27%), 93% with AJCC Stage IV disease, 58% with M1c stage disease; 36% with elevated LDH at baseline, 4% with a history of brain metastasis, and 22% had received adjuvant therapy.

In Trial 7, serious adverse reactions (73% and 37%), adverse reactions leading to permanent discontinuation (43% and 14%) or to dosing delays (55% and 28%), and Grade 3 or 4 adverse

reactions (72% and 44%) all occurred more frequently in the OPDIVO plus ipilimumab arm relative to the OPDIVO arm.

The most frequent ($\geq 10\%$) serious adverse reactions in the OPDIVO plus ipilimumab arm and the OPDIVO arm, respectively, were diarrhea (13% and 2.6%), colitis (10% and 1.6%), and pyrexia (10% and 0.6%). The most frequent adverse reactions leading to discontinuation of both drugs in the OPDIVO plus ipilimumab arm and of OPDIVO in the OPDIVO arm, respectively, were diarrhea (8% and 1.9%), colitis (8% and 0.6%), increased ALT (4.8% and 1.3%), increased AST (4.5% and 0.6%), and pneumonitis (1.9% and 0.3%). The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in the OPDIVO plus ipilimumab arm were fatigue, rash, diarrhea, nausea, pyrexia, vomiting, and dyspnea. The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in the OPDIVO arm were fatigue, rash, diarrhea, and nausea. Table 6 summarizes the incidence of adverse reactions occurring in at least 10% of patients in either OPDIVO-containing arm in Trial 7.

Table 6: Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of Patients on the OPDIVO plus Ipilimumab Arm or the OPDIVO Arm and at a Higher Incidence than in the Ipilimumab Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 7)

System Organ Class/ Preferred Term	Percentage (%) of Patients					
	OPDIVO plus Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
General Disorders and Administration Site Conditions						
Fatigue ^a	59	6	53	1.9	50	3.9
Pyrexia	37	1.6	14	0	17	0.6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders						
Rash ^b	53	5	40	1.6	42	3.9
Gastrointestinal Disorders						
Diarrhea	52	11	31	3.8	46	8
Nausea	40	3.5	28	0.6	29	1.9
Vomiting	28	3.5	17	1.0	16	1.6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders						
Dyspnea	20	2.2	12	1.3	13	0.6

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Fatigue is a composite term which includes asthenia and fatigue.

^b Rash is a composite term which includes rash pustular, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis psoriasiform, drug eruption, erythema, exfoliative rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash morbilliform, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, and seborrheic dermatitis.

Other clinically important adverse reactions in less than 10% of patients treated with either OPDIVO with ipilimumab or single-agent OPDIVO in Trial 7 were:

Gastrointestinal Disorders: stomatitis, intestinal perforation

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: vitiligo

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myopathy, Sjogren's syndrome, spondyloarthritis

Nervous System Disorders: neuritis, peroneal nerve palsy

Table 7: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in $\geq 20\%$ of Patients Treated with OPDIVO with Ipilimumab or Single-Agent OPDIVO and at a Higher Incidence than in the Ipilimumab Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 7)

Test	Percentage (%) of Patients ^a					
	OPDIVO plus Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Chemistry						
Increased ALT	53	15	23	3.0	28	2.7
Increased AST	47	13	27	3.7	27	1.7
Hyponatremia	42	9	20	3.3	25	7
Increased lipase	41	20	29	9	23	7
Increased alkaline phosphatase	40	6	24	2.0	22	2.0
Hypocalcemia	29	1.1	13	0.7	21	0.7
Increased amylase	25	9.1	15	1.9	14	1.6
Increased creatinine	23	2.7	16	0.3	16	1.3
Hematology						
Anemia	50	2.7	39	2.6	40	6
Lymphopenia	35	4.8	39	4.3	27	3.4

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO plus ipilimumab (range: 241 to 297); OPDIVO (range: 260 to 306); ipilimumab (range: 253 to 304).

Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of OPDIVO was evaluated in Trial 3, a randomized, open-label, multicenter trial in patients with metastatic non-squamous NSCLC and progression on or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen [see *Clinical Studies (14.2)*]. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO (n=287) administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks or docetaxel (n=268) administered intravenously at 75 mg/m² every 3 weeks. The median duration of therapy was 2.6 months (range: 0 to 24.0+ months) in OPDIVO-treated patients and was 2.3 months (range: 0 to 15.9 months) in docetaxel-treated patients. In this trial, 30% of patients received

OPDIVO for greater than 6 months and 20% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

Trial 3 excluded patients with active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or with symptomatic interstitial lung disease.

The median age of all randomized patients was 62 years (range: 21 to 85); 37% of patients in the OPDIVO group were ≥ 65 years of age and 47% of patients in the docetaxel group were ≥ 65 years of age, 55% were male, and 92% were white. Twelve percent of patients had brain metastases and ECOG performance status was 0 (31%) or 1 (69%).

OPDIVO was discontinued in 13% of patients, and was delayed in 29% of patients for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving OPDIVO. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were pneumonia, pulmonary embolism, dyspnea, pleural effusion, and respiratory failure. In the OPDIVO arm, seven deaths were due to infection including one case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, four were due to pulmonary embolism, and one death was due to limbic encephalitis.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, musculoskeletal pain, cough, decreased appetite, and constipation. Table 8 summarizes selected adverse reactions occurring more frequently in at least 10% of OPDIVO-treated patients.

Table 8: Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than Docetaxel (Between Arm Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3-4]) (Trial 3)

Adverse Reaction	OPDIVO (n=287)		Docetaxel (n=268)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	30	0.3	25	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	29	1.7	22	1.5
Gastrointestinal Disorders				
Constipation	23	0.7	17	0.7
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	11	0	1.9	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

Other clinically important adverse reactions observed in patients treated with OPDIVO and which occurred at a similar incidence in docetaxel-treated patients and not listed elsewhere in section 6 include: fatigue/asthenia (49% Grade 1-4, 6% Grade 3-4), musculoskeletal pain (36%), pleural effusion (5.6%), pulmonary embolism (4.2%), urticaria (1.4%), and polymyalgia rheumatica (0.3%).

Table 9: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients for all NCI CTCAE Grades and at a Higher Incidence than Docetaxel (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (Trial 3)

Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Chemistry				
Hyponatremia	35	6	32	2.7
Increased AST	28	2.8	14	0.4
Increased alkaline phosphatase	27	1.1	18	0.4
Increased ALT	23	2.4	15	0.4
Increased creatinine	18	0	13	0.4
Increased TSH ^b	17	N/A	5	N/A

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO group (range: 280 to 287 patients) and docetaxel group (range: 252 to 262 patients); TSH: OPDIVO group n=209 and docetaxel group n=207.

^b Not graded per NCI CTCAE v4.

Renal Cell Carcinoma

The safety of OPDIVO was evaluated in Trial 6, a randomized open-label trial in which 803 patients with advanced RCC who had experienced disease progression during or after at least one anti-angiogenic treatment regimens received OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (n=406) or everolimus 10 mg daily (n=397) [see *Clinical Studies (14.3)*]. The median duration of treatment was 5.5 months (range: 1 day to 29.6+ months) in OPDIVO-treated patients and 3.7 months (range: 6 days to 25.7+ months) in everolimus-treated patients.

Study therapy was discontinued for adverse reactions in 16% of OPDIVO patients and 19% of everolimus patients. Forty-four percent (44%) of patients receiving OPDIVO had a drug delay for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving OPDIVO. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were acute kidney injury, pleural effusion, pneumonia, diarrhea, and hypercalcemia.

Rate of death on treatment or within 30 days of the last dose of study drug was 4.7% on the OPDIVO arm versus 8.6% on the everolimus arm.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were asthenic conditions, cough, nausea, rash, dyspnea, diarrhea, constipation, decreased appetite, back pain, and arthralgia. Table 10 summarizes adverse reactions that occurred in greater than 15% of OPDIVO-treated patients.

Table 10: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving OPDIVO (Trial 6)

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Percentage (%) of Patients			
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Any Adverse Reactions	98	56	96	62
General Disorders and Administration Site Conditions				
Asthenic conditions ^a	56	6	57	7
Pyrexia	17	0.7	20	0.8
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough/productive cough	34	0	38	0.5
Dyspnea/exertional dyspnea	27	3.0	31	2.0
Upper respiratory infection ^b	18	0	11	0
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	28	0.5	29	1
Diarrhea ^c	25	2.2	32	1.8
Constipation	23	0.5	18	0.5
Vomiting	16	0.5	16	0.5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash ^d	28	1.5	36	1.0
Pruritus/generalized pruritus	19	0	14	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	23	1.2	30	1.5
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	20	1.0	14	0.5
Back pain	21	3.4	16	2.8

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Asthenic conditions covering PTs asthenia, decreased activity, fatigue, and malaise.

^b Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, and viral URI.

^c Includes colitis, enterocolitis, and gastroenteritis.

^d Includes dermatitis, dermatitis acneiform, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, erythema multiforme, and erythema.

Other clinically important adverse reactions in Trial 6 were:

General Disorders and Administration Site Conditions: peripheral edema/edema

Gastrointestinal Disorders: abdominal pain/discomfort

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: extremity pain, musculoskeletal pain

Nervous System Disorders: headache/migraine, peripheral neuropathy

Investigations: weight decreased

Skin Disorders: Palmar-plantar erythrodysesthesia

The most common laboratory abnormalities which have worsened compared to baseline in $\geq 30\%$ of patients include increased creatinine, lymphopenia, anemia, increased AST, increased alkaline phosphatase, hyponatremia, elevated triglycerides, and hyperkalemia. Table 11 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in greater than 15% of OPDIVO-treated patients.

Table 11: Grade 1-4 Laboratory Values Worsening from Baseline Occurring in $>15\%$ of Patients on OPDIVO (Trial 6)

Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hematology				
Lymphopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Chemistry				
Increased creatinine	42	2.0	45	1.6
Increased AST	33	2.8	39	1.6
Increased alkaline phosphatase	32	2.3	32	0.8
Hyponatremia	32	7	26	6
Hyperkalemia	30	4.0	20	2.1
Hypocalcemia	23	0.9	26	1.3
Increased ALT	22	3.2	31	0.8
Hypercalcemia	19	3.2	6	0.3
Lipids				
Increased triglycerides	32	1.5	67	11
Increased cholesterol	21	0.3	55	1.4

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO group (range: 259 to 401 patients) and everolimus group (range: 257 to 376 patients).

In addition, among patients with TSH less than ULN at baseline, a greater proportion of patients experienced a treatment-emergent elevation of TSH greater than ULN in the OPDIVO group compared to the everolimus group (26% and 14%, respectively).

Classical Hodgkin Lymphoma

The safety of OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks was evaluated in 263 adult patients with cHL (240 patients in Trial 8 and 23 patients in Trial 9). Treatment could continue until disease progression, maximal clinical benefit, or unacceptable toxicity.

The median age was 34 years (range 18 to 72), 98% of patients had received autologous HSCT, none had received allogeneic HSCT, and 74% had received brentuximab vedotin. The median number of prior systemic regimens was 4 (range: 1 to 15). Patients received a median of 10 doses (cycles) of OPDIVO (range: 1 to 48), with a median duration of therapy of 4.8 months (range: 0.3 to 24 months).

OPDIVO was discontinued due to adverse reactions in 4.2% of patients. Twenty-three percent (23%) of patients had a dose delay for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 21% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 1% of patients were infusion-related reaction, pneumonia, pleural effusion, pyrexia, rash, and pneumonitis. Ten patients died from causes other than disease progression, including 6 who died from complications of allogeneic HSCT.

The most common adverse reactions (reported in at least 20%) among all patients (safety population), were fatigue, upper respiratory tract infection, pyrexia, diarrhea, and cough.

Among the subset of patients in the efficacy population, the most common adverse reactions also included rash, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, arthralgia, and peripheral neuropathy. Serious adverse reactions occurred in 27% of these patients.

Table 12 summarizes both the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients in the safety population (n=263) and the efficacy population (n=95). There is a greater incidence of adverse reactions in the subset of patients evaluated for efficacy; these patients received a median of 17 doses of OPDIVO and a median of 5 prior systemic regimens [see *Clinical Studies (14.4)*].

Table 12: Selected Non-Hematologic Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with cHL (Trials 8 and 9)

Adverse Reaction ^a	OPDIVO cHL Safety Population(n=263)		OPDIVO cHL Efficacy Population (n=95)	
	Percentage (%) of Patients			
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue ^b	32	1.1	43	1.1
Pyrexia	24	0.8	35	1.1
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	23	0.8	30	1.1
Nausea	17	0	23	0
Vomiting	15	0.8	16	1.1
Abdominal pain ^c	11	0.8	13	2.1
Constipation	9	0.4	14	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection ^d	28	0.4	48	1.1
Pneumonia / bronchopneumonia ^e	9	3.0	19	5.3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough/productive cough	22	0	35	0
Dyspnea/exertional dyspnea	10	0.8	16	2.1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash ^f	19	1.5	31	3.2
Pruritus	17	0	25	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain ^g	19	1.1	27	1.1
Arthralgia	11	0	21	0
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism/thyroiditis	12	0	17	0
Hyperglycemia/Blood Glucose Increased	9	0.4	14	1.1
Nervous System Disorders				
Headache	12	0.4	12	1.1
Neuropathy peripheral ^h	11	0.4	21	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications				
Infusion-related reaction	12	0.4	18	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Includes events occurring up to 30 days after last nivolumab dose, regardless of causality. After an immune-mediate adverse reaction, reactions following nivolumab rechallenge were included if they occurred up to 30 days after completing the initial nivolumab course.

^b Includes asthenia.

^c Includes abdominal discomfort and upper abdominal pain.

^d Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, and sinusitis.

^e Includes pneumonia bacterial, pneumonia mycoplasmal, pneumocystis jirovecii pneumonia.

- ^f Includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis exfoliative, and rash described as macular, papular, maculopapular, pruritic, exfoliative, or acneiform.
- ^g Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, and pain in extremity.
- ^h Includes hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.

Additional information regarding clinically important adverse reactions:

Peripheral neuropathy: In Trials 8 and 9, peripheral neuropathy was observed in 11% (30/263) of all patients receiving OPDIVO. Twenty-two patients (8%) had new-onset peripheral neuropathy, and four patients had worsening from baseline. Four additional patients with peripheral neuropathy at baseline (three Grade 1 and one Grade 2) did not worsen. All events were Grade 1 or 2, except for 1 Grade 3 event (0.4%).

Complications of allogeneic HSCT after OPDIVO: [see Warnings and Precautions (5.10)].

Table 13: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated cHL Patients (Trials 8 and 9)

Test	OPDIVO cHL Safety Population ^a		OPDIVO cHL Efficacy Population ^b	
	Percentage (%) of Patients ^c			
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Hematology				
Neutropenia	29	3.6	37	6
Thrombocytopenia	28	2.4	33	3.2
Lymphopenia	24	8	32	7
Anemia	22	2.8	27	2.1
Chemistry				
Increased ALT	24	2.0	25	2.1
Increased AST	23	2.4	32	3.2
Increased alkaline phosphatase	17	1.6	21	2.1
Increased lipase	16	6.5	28	12
Hyponatremia	14	0.8	15	1.1
Hypokalemia	11	1.6	14	3.2
Hypocalcemia	11	0.4	14	1.1
Hypomagnesemia	10	0.4	15	1.3
Increased creatinine	10	0	15	0
Increased bilirubin	9	0.8	10	0

^a Number of evaluable patients for the safety population ranges from 226 to 253.

^b Number of evaluable patients for the efficacy population ranges from 80 to 85.

^c Includes events occurring up to 30 days after last nivolumab dose. After an immune-mediate adverse reaction, reactions following nivolumab rechallenge were included if they occurred within 30 days of completing the initial nivolumab course.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity.

Of 1586 patients who were treated with OPDIVO as a single agent 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, 157 patients (9.9%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay and nine patients (0.6%) had neutralizing antibodies against nivolumab. There was no evidence of altered pharmacokinetic profile or increased incidence of infusion reactions with anti-nivolumab antibody development.

Of 394 patients who were treated with OPDIVO with ipilimumab and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, 149 patients (37.8%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies by an ECL assay and 18 patients (4.6%) had neutralizing antibodies against nivolumab. Of the 391 patients evaluable for the presence of anti-ipilimumab antibodies, 33 patients (8.4%) tested positive for treatment-emergent anti-ipilimumab antibodies by an ECL assay and one patient (0.3%) had neutralizing antibodies against ipilimumab. There was no evidence of increased incidence of infusion reactions with anti-nivolumab antibody development.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to OPDIVO with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal pharmacokinetic drug-drug interaction studies have been conducted with OPDIVO.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*] and data from animal studies, OPDIVO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nivolumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in increased abortion and premature infant death [*see Data*]. Human IgG4 is known to cross the placental barrier and nivolumab is an immunoglobulin G4 (IgG4); therefore, nivolumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. The effects of OPDIVO are likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to increase fetal loss. The effects of nivolumab on prenatal and postnatal development were evaluated in monkeys that received nivolumab twice weekly from the onset of organogenesis through delivery, at exposure levels of between 9 and

42 times higher than those observed at the clinical dose of 3 mg/kg of nivolumab (based on AUC). Nivolumab administration resulted in a non-dose-related increase in spontaneous abortion and increased neonatal death. Based on its mechanism of action, fetal exposure to nivolumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice. In surviving infants (18 of 32 compared to 11 of 16 vehicle-exposed infants) of cynomolgus monkeys treated with nivolumab, there were no apparent malformations and no effects on neurobehavioral, immunological, or clinical pathology parameters throughout the 6-month postnatal period.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether OPDIVO is present in human milk. Because many drugs, including antibodies, are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from OPDIVO, advise women to discontinue breastfeeding during treatment with OPDIVO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Based on its mechanism of action, OPDIVO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPDIVO and for at least 5 months following the last dose of OPDIVO.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of OPDIVO have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 272 patients randomized to OPDIVO in Trial 1, 35% were 65 years or older and 15% were 75 years or older. Of the 292 patients randomized to OPDIVO in Trial 3, 37% were 65 years or older and 7% were 75 years or older. Of the 210 patients randomized to OPDIVO in Trial 5, 50% were 65 years or older and 13% were 75 years or older. Of the 406 patients treated with OPDIVO in Trial 6, 37% of patients were 65 years or older and 8% were 75 years or older. Of the 316 patients randomized to OPDIVO in Trial 7, 37% were 65 years or older and 12% were 75 years or older. No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients. In Trials 8 and 9, OPDIVO monotherapy for cHL did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

Of the 314 patients randomized to OPDIVO administered with ipilimumab in Trial 7, 41% were 65 years or older and 11% were 75 years or older. No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is recommended in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment. OPDIVO has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage with OPDIVO.

11 DESCRIPTION

Nivolumab is a human monoclonal antibody that blocks the interaction between PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2. Nivolumab is an IgG4 kappa immunoglobulin that has a calculated molecular mass of 146 kDa.

OPDIVO is a sterile, preservative-free, non-pyrogenic, clear to opalescent, colorless to pale-yellow liquid that may contain light (few) particles. OPDIVO injection for intravenous infusion is supplied in single-dose vials. Each mL of OPDIVO solution contains nivolumab 10 mg, mannitol (30 mg), pentetic acid (0.008 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sodium chloride (2.92 mg), sodium citrate dihydrate (5.88 mg), and Water for Injection, USP. May contain hydrochloric acid and/or sodium hydroxide to adjust pH to 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Binding of the PD-1 ligands, PD-L1 and PD-L2, to the PD-1 receptor found on T cells, inhibits T-cell proliferation and cytokine production. Upregulation of PD-1 ligands occurs in some tumors and signaling through this pathway can contribute to inhibition of active T-cell immune surveillance of tumors. Nivolumab is a human immunoglobulin G4 (IgG4) monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2, releasing PD-1 pathway-mediated inhibition of the immune response, including the anti-tumor immune response. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-1 activity resulted in decreased tumor growth.

Combined nivolumab (anti-PD-1) and ipilimumab (anti-CTLA-4) mediated inhibition results in enhanced T-cell function that is greater than the effects of either antibody alone, and results in improved anti-tumor responses in metastatic melanoma. In murine syngeneic tumor models, dual blockade of PD-1 and CTLA-4 resulted in increased anti-tumor activity.

12.3 Pharmacokinetics

Nivolumab pharmacokinetics (PK) was assessed using a population PK approach for both single-agent OPDIVO and OPDIVO with ipilimumab.

OPDIVO as a single agent: The PK of single-agent nivolumab was studied in patients over a dose range of 0.1 to 20 mg/kg administered as a single dose or as multiple doses of OPDIVO every 2 or 3 weeks. The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) clearance (CL) is 9.5 mL/h (49.7%), geometric mean volume of distribution at steady state (V_{ss}) is 8.0 L (30.4%), and geometric mean elimination half-life (t_{1/2}) is 26.7 days (101%). Steady-state concentrations of nivolumab were reached by 12 weeks when administered at 3 mg/kg every 2 weeks, and systemic accumulation was approximately 3-fold. The exposure to nivolumab increased dose proportionally over the dose range of 0.1 to 10 mg/kg administered every 2 weeks.

OPDIVO with ipilimumab: The geometric mean (CV%) CL, V_{ss}, and terminal half-life of nivolumab were 10.0 mL/h (50.3%), 7.92 L (30.1%), and 24.8 days (94.3%), respectively. When administered in combination, the CL of nivolumab was increased by 24%, whereas there was no effect on the clearance of ipilimumab.

When administered in combination, the clearance of nivolumab increased by 42% in the presence of anti-nivolumab antibodies. There was no effect of anti-ipilimumab antibodies on the clearance of ipilimumab.

Specific Populations: Based on a population PK analysis, the clearance of nivolumab increased with increasing body weight supporting a weight-based dose. The population PK analysis suggested that the following factors had no clinically important effect on the clearance of nivolumab: age (29 to 87 years), gender, race, baseline LDH, PD-L1 expression, solid tumor type, tumor size, renal impairment, and mild hepatic impairment.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the clearance of nivolumab was evaluated by a population PK analysis in patients with mild (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²; n=313), moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²; n=140), or severe (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²; n=3) renal impairment. No clinically important differences in the clearance of nivolumab were found between patients with renal impairment and patients with normal renal function [see Use in Specific Populations (8.6)].

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the clearance of nivolumab was evaluated by population PK analyses in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] less than or equal to the upper limit of normal [ULN] and AST greater than ULN or TB less than 1 to 1.5 times ULN and any AST; n=92). No clinically important differences in the clearance of nivolumab were found between patients with mild hepatic impairment and patients with normal hepatic function. Nivolumab has not been studied in patients with moderate (TB greater than 1.5 to 3 times ULN and any AST) or severe hepatic impairment (TB greater than 3 times ULN and any AST) [see Use in Specific Populations (8.7)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of nivolumab for carcinogenicity or genotoxicity. Fertility studies have not been performed with nivolumab. In 1-month and 3-month

repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs; however, most animals in these studies were not sexually mature.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. *M. tuberculosis*-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-1 knockout mice have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

Previously Treated Metastatic Melanoma

Trial 1 was a multicenter, open-label trial that randomized (2:1) patients with unresectable or metastatic melanoma to receive either OPDIVO administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or investigator's choice of chemotherapy, either single-agent dacarbazine 1000 mg/m² every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks. Patients were required to have progression of disease on or following ipilimumab treatment and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, ocular melanoma, active brain metastasis, or a history of Grade 4 ipilimumab-related adverse reactions (except for endocrinopathies) or Grade 3 ipilimumab-related adverse reactions that had not resolved or were inadequately controlled within 12 weeks of the initiating event. Tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization then every 6 weeks for the first year, and every 12 weeks thereafter.

Efficacy was evaluated in a single-arm, non-comparative, planned interim analysis of the first 120 patients who received OPDIVO in Trial 1 and in whom the minimum duration of follow-up was 6 months. The major efficacy outcome measures in this population were confirmed objective response rate (ORR) as measured by blinded independent central review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) and duration of response.

Among the 120 patients treated with OPDIVO, the median age was 58 years (range: 25 to 88), 65% of patients were male, 98% were white, and the ECOG performance score was 0 (58%) or 1 (42%). Disease characteristics were M1c disease (76%), BRAF V600 mutation positive (22%), elevated LDH (56%), history of brain metastases (18%), and two or more prior systemic therapies for metastatic disease (68%).

The ORR was 32% (95% confidence interval [CI]: 23, 41), consisting of 4 complete responses and 34 partial responses in OPDIVO-treated patients. Of 38 patients with responses, 33 patients (87%) had ongoing responses with durations ranging from 2.6+ to 10+ months, which included 13 patients with ongoing responses of 6 months or longer.

There were objective responses in patients with and without BRAF V600 mutation-positive melanoma.

Previously Untreated Metastatic Melanoma

Trial 5

Trial 5 was a multicenter, double-blind, randomized (1:1) trial conducted in patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma. Patients were randomized to receive either OPDIVO 3 mg/kg by intravenous infusion every 2 weeks or dacarbazine 1000 mg/m² by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by PD-L1 status (greater than or equal to 5% of tumor cell membrane staining by immunohistochemistry vs. less than 5% or indeterminate result) and M stage (M0/M1a/M1b versus M1c). Key eligibility criteria included histologically confirmed, unresectable or metastatic, cutaneous, mucosal, or acral melanoma; no prior therapy for metastatic disease; completion of prior adjuvant or neoadjuvant therapy at least 6 weeks prior to randomization; ECOG performance status 0 or 1; absence of autoimmune disease; and absence of active brain or leptomeningeal metastases. The trial excluded patients with ocular melanoma. Tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization then every 6 weeks for the first year and then every 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional outcome measures included investigator-assessed progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) per RECIST v1.1.

A total of 418 patients were randomized to OPDIVO (n=210) or dacarbazine (n=208). The median age was 65 years (range: 18 to 87), 59% were men, and 99.5% were white. Disease characteristics were M1c stage disease (61%), cutaneous melanoma (74%), mucosal melanoma (11%), elevated LDH level (37%), PD-L1 greater than or equal to 5% tumor cell membrane expression (35%), and history of brain metastasis (4%). More patients in the OPDIVO arm had an ECOG performance status of 0 (71% vs. 58%).

Trial 5 demonstrated a statistically significant improvement in OS for the OPDIVO arm compared with the dacarbazine arm in an interim analysis based on 47% of the total planned events for OS. Table 14 and Figure 1 summarize the efficacy results.

Table 14: Efficacy Results - Trial 5

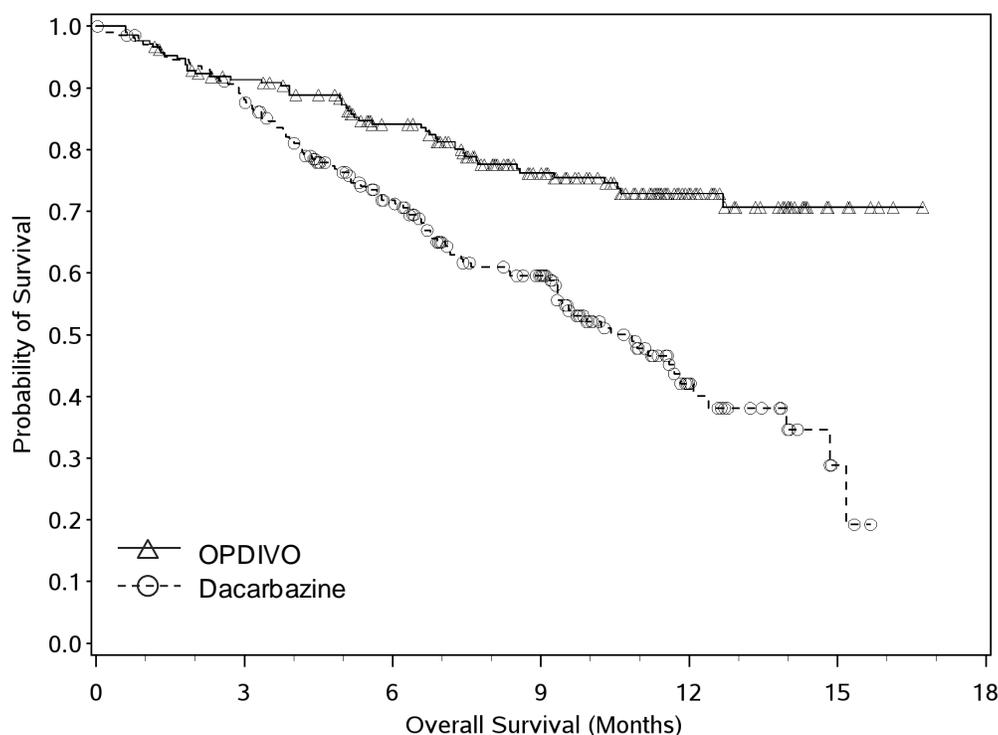
	OPDIVO (n=210)	Dacarbazine (n=208)
Overall Survival		
Events (%)	50 (24)	96 (46)
Median, months (95% CI)	Not Reached	10.8 (9.3, 12.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.42 (0.30, 0.60)	
p-value	<0.0001 ^a	
Progression-Free Survival		
Events (%)	108 (51)	163 (78)
Median, months (95% CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.34, 0.56)	
p-value	<0.0001 ^a	

Table 14: Efficacy Results - Trial 5

Objective Response Rate	34%	9%
(95% CI)	(28, 41)	(5, 13)
Complete response rate	4%	1%
Partial response rate	30%	8%

^a p-value is compared with the allocated alpha of 0.0021 for this interim analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival - Trial 5



Number at Risk								
OPDIVO		210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine		208	177	123	82	22	3	0

At the time of analysis, 88% (63/72) of OPDIVO-treated patients had ongoing responses, which included 43 patients with ongoing response of 6 months or longer.

Trial 7

Trial 7 was a multicenter, double-blind trial that randomized (1:1:1) patients with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma to one of the following arms: OPDIVO plus ipilimumab, OPDIVO, or ipilimumab. Patients were required to have completed adjuvant or neoadjuvant treatment at least 6 weeks prior to randomization and have no prior treatment with anti-CTLA-4 antibody and no evidence of active brain metastasis, ocular melanoma, autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression.

Patients were randomized to receive:

- OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks (OPDIVO plus ipilimumab arm),
- OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (OPDIVO arm), or
- Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses followed by placebo every 2 weeks (ipilimumab arm).

Randomization was stratified by PD-L1 expression ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ tumor cell membrane expression) as determined by a clinical trial assay, BRAF V600 mutation status, and M stage per the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system (M0, M1a, M1b vs. M1c). Tumor assessments were conducted 12 weeks after randomization then every 6 weeks for the first year, and every 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measures were investigator-assessed PFS per RECIST v1.1 and OS. Additional efficacy outcome measures were confirmed ORR and duration of response.

A total of 945 patients were randomized, 314 patients to the OPDIVO plus ipilimumab arm, 316 to the OPDIVO arm, and 315 to the ipilimumab arm. The study population characteristics were: median age 61 years (range: 18 to 90); 65% male; 97% White; ECOG performance score 0 (73%) or 1 (27%). Disease characteristics were: AJCC Stage IV disease (93%); M1c disease (58%); elevated LDH (36%); history of brain metastases (4%); BRAF V600 mutation-positive melanoma (32%); PD-L1 $\geq 5\%$ tumor cell membrane expression as determined by the clinical trials assay (46%); and prior adjuvant therapy (22%).

Trial 7 demonstrated statistically significant improvements in PFS for patients randomized to either OPDIVO-containing arm as compared with the ipilimumab arm. Efficacy results are presented in Table 15 and Figure 2.

Table 15: Efficacy Results in Trial 7

	OPDIVO plus Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Progression-free Survival			
Number of events	151	174	234
Median in months (95% CI)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
Hazard ratio ^a (vs. ipilimumab)	0.42	0.57	
(95% CI)	(0.34, 0.51)	(0.47, 0.69)	
p-value ^{b,c}	<0.0001	<0.0001	
Confirmed Objective Response Rate			
	50%	40%	14%
(95% CI)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
p-value ^d	<0.0001	<0.0001	
Complete response	8.9%	8.5%	1.9%
Partial response	41%	31%	12%
Duration of Response			
Proportion ≥6 months in duration	76%	74%	63%
Range (months)	1.2+ to 15.8+	1.3+ to 14.6+	1.0+ to 13.8+

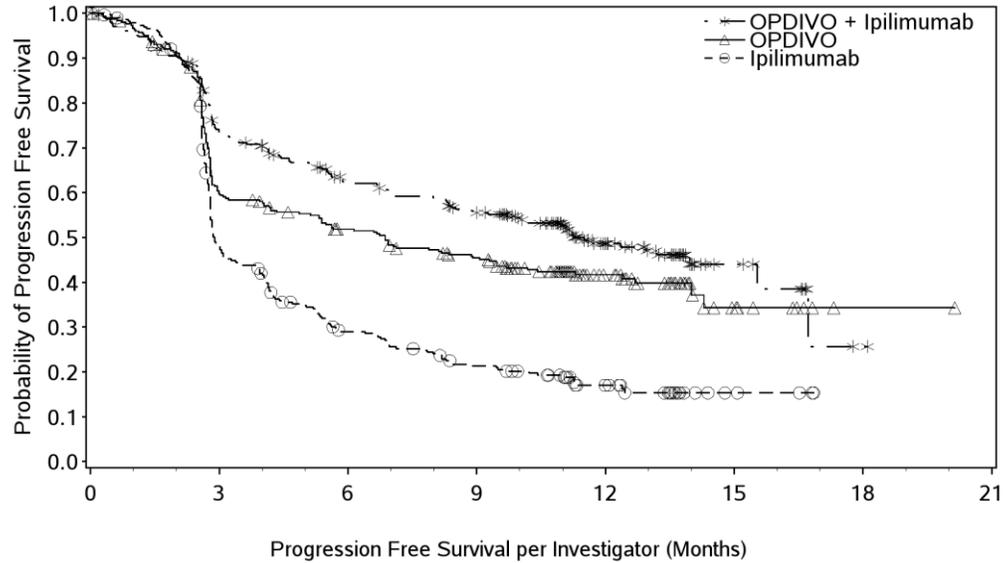
^a Based on a stratified proportional hazards model.

^b Based on stratified log-rank test.

^c p-value is compared with .005 of the allocated alpha for final PFS treatment comparisons.

^d Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

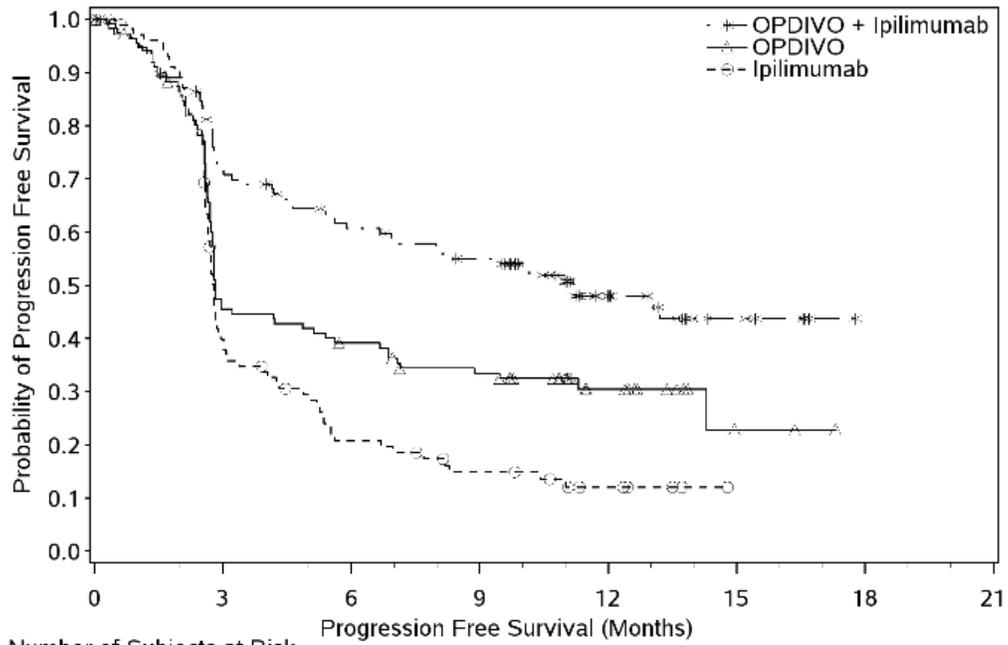
Figure 2: Progression-free Survival: Unresectable or Metastatic Melanoma - Trial 7



Number of Subjects at Risk								
OPDIVO + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
OPDIVO	316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

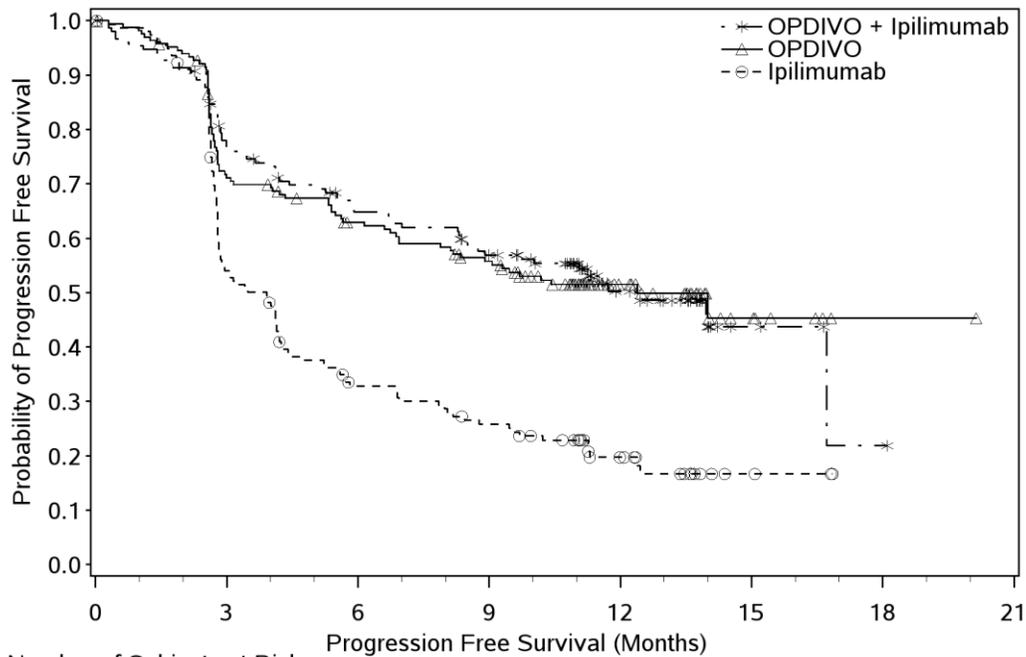
Figures 3 and 4 present exploratory efficacy subgroup analyses of PFS based on defined PD-L1 expression levels determined in archival tumor specimens using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay. Tumor samples were available for retrospective assessment for 97% of the study population; PD-L1 expression status was ascertained for 89% of the study population while in 6% of patients, melanin precluded evaluation of PD-L1 expression status. PD-L1 expression status was unknown for 5% of the study population due to consent withdrawal or missing samples.

Figure 3: Progression-free Survival by PD-L1 Expression (<1%) - Trial 7



Number of Subjects at Risk		Progression Free Survival (Months)						
		0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO + Ipilimumab	123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO	117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab	113	39	19	12	5	0	0	0

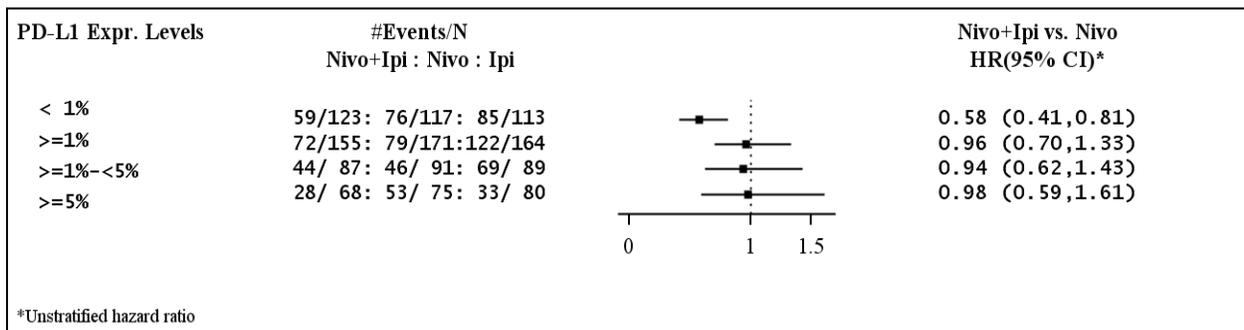
Figure 4: Progression-free Survival by PD-L1 Expression ($\geq 1\%$) - Trial 7



Number of Subjects at Risk		Progression Free Survival (Months)							
		0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1	0	0
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1	0	0
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0	0	0

The data presented in the figure below summarize the results of exploratory analyses comparing the two OPDIVO-containing arms in subgroups defined by PD-L1 tumor expression.

Figure 5: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression Comparing OPDIVO-Containing Arms - Trial 7



14.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Second-line Treatment of Metastatic Squamous NSCLC

Trial 2 was a randomized (1:1), open-label study enrolling 272 patients with metastatic squamous NSCLC who had experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen. Patients received OPDIVO (n=135) administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or docetaxel (n=137) administered intravenously at 75 mg/m² every 3 weeks. This study included patients regardless of their PD-L1 status. The trial excluded patients with autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, or untreated brain metastasis. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically returned to baseline at least 2 weeks prior to enrollment, and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of <10 mg daily prednisone equivalents. The first tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization and continued every 6 weeks thereafter. The major efficacy outcome measure was OS.

In Trial 2, the median age was 63 years (range: 39 to 85) with 44% ≥65 years of age and 11% ≥75 years of age. The majority of patients were white (93%) and male (76%). Baseline ECOG performance status was 0 (24%) or 1 (76%).

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 199 events were observed (86% of the planned number of events for final analysis) (Table 16 and Figure 6).

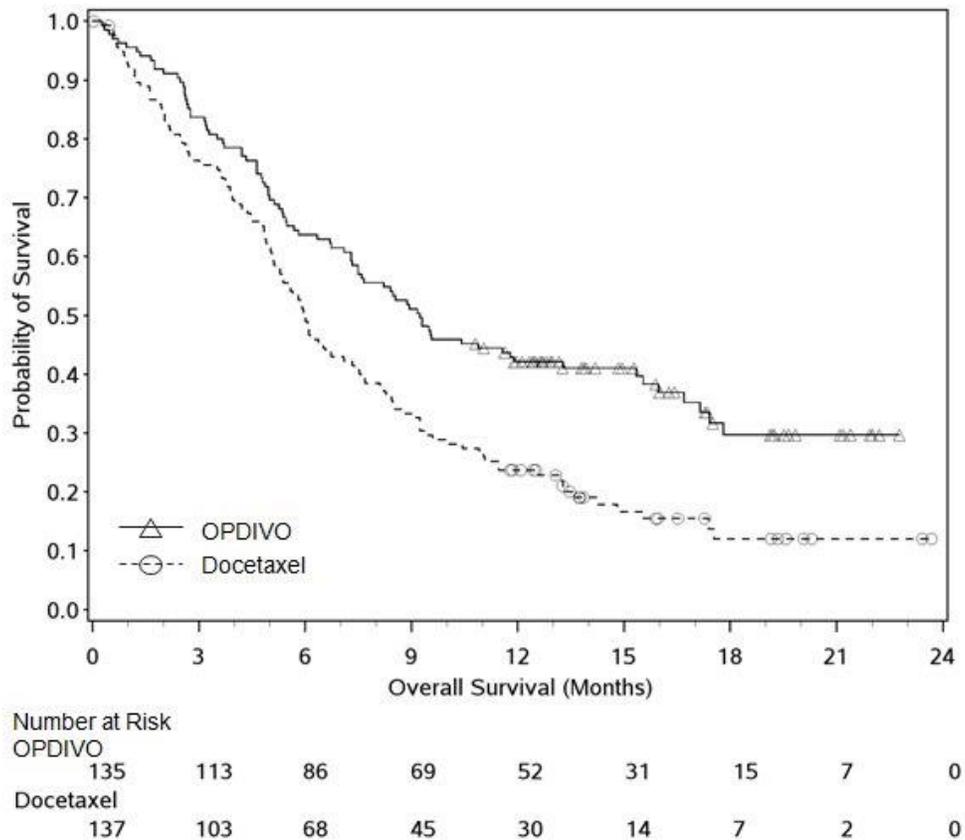
Table 16: Overall Survival in Trial 2 (Intent-to-Treat Analysis)

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Prespecified Interim Analysis		
Events (%)	86 (64%)	113 (82%)
Median survival in months (95% CI)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
p-value ^a	0.00025	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.59 (0.44, 0.79)	

^a p-value is derived from a log-rank test stratified by region and prior paclitaxel use; the corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0315.

^b Derived from a stratified proportional hazards model.

Figure 6: Overall Survival - Trial 2



Second-line Treatment of Metastatic Non-Squamous NSCLC

Trial 3 was a randomized (1:1), open-label study of 582 patients with metastatic non-squamous NSCLC who had experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen. Appropriate prior targeted therapy in patients with known sensitizing EGFR mutation or ALK translocation was allowed. Patients received OPDIVO (n=292) administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or docetaxel (n=290) administered intravenously at 75 mg/m² every 3 weeks. Randomization was stratified by prior maintenance therapy (yes vs. no) and number of prior therapies (1 vs. 2). The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, symptomatic interstitial lung disease, or untreated brain metastasis. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically stable. The first tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization and continued every 6 weeks thereafter. The major efficacy outcome measure was OS. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and PFS. In addition, prespecified analyses were conducted in subgroups defined by PD-L1 expression.

In Trial 3, the median age was 62 years (range: 21 to 85) with 42% of patients ≥ 65 years and 7% of patients ≥ 75 years. The majority of patients were white (92%) and male (55%); the majority of patients were enrolled in Europe (46%) followed by the US/Canada (37%) and the rest of the world (17%). Baseline ECOG performance status was 0 (31%) or 1 (69%), 79% were former/current smokers, 3.6% had NSCLC with ALK rearrangement, 14% had NSCLC with EGFR mutation, and 12% had previously treated brain metastases. Prior therapy included platinum-doublet regimen (100%) and 40% received maintenance therapy as part of the first-line regimen. Histologic subtypes included adenocarcinoma (93%), large cell (2.4%), and bronchoalveolar (0.9%).

Trial 3 demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 413 events were observed (93% of the planned number of events for final analysis) (Table 17 and Figure 7).

Table 17: Efficacy Results in Trial 3

	OPDIVO (n=292)	Docetaxel (n=290)
Overall Survival		
Deaths (%)	190 (65%)	223 (77%)
Median (months) (95% CI)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
p-value ^{a,b}	0.0015	
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.73 (0.60, 0.89)	
Objective Response Rate		
(95% CI)	56 (19%) (15, 24)	36 (12%) (9, 17)
p-value ^d	0.02	
Complete response	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Partial response	52 (18%)	35 (12%)
Median duration of response (months)	17	6
Progression-free Survival		
Disease progression or death (%)	234 (80%)	245 (84%)
Median (months)	2.3	4.2
p-value ^a	0.39	
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.92 (0.77, 1.11)	

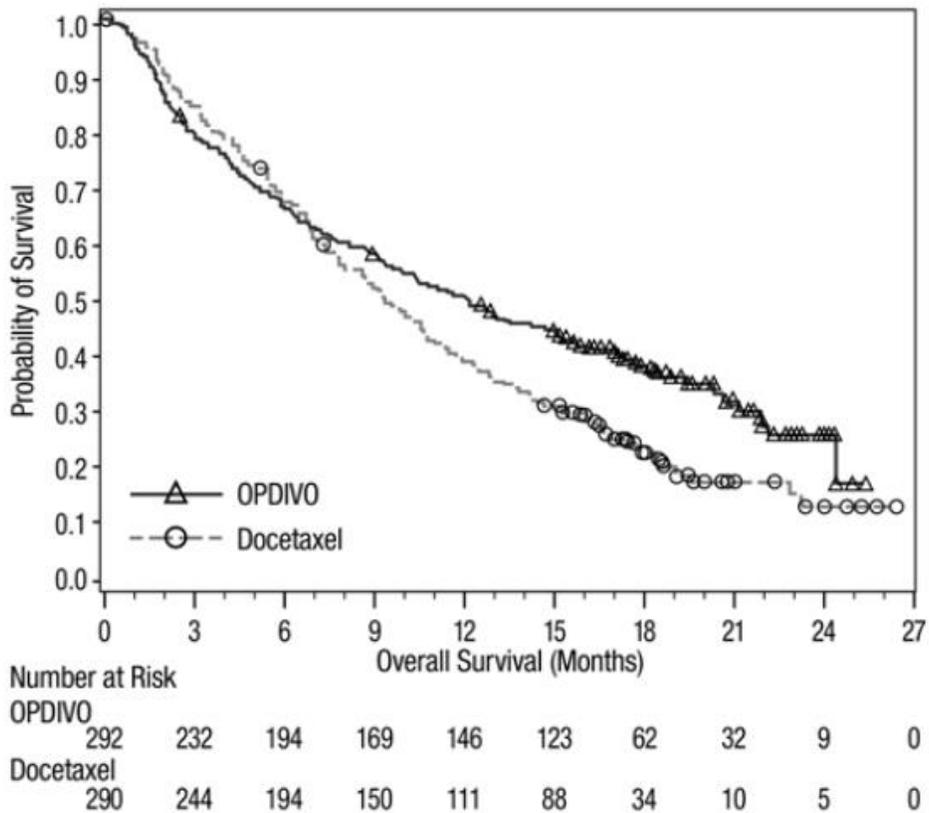
^a Based on stratified log-rank test.

^b p-value is compared with .0408 of the allocated alpha for this interim analysis.

^c Based on a stratified proportional hazards model.

^d Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

Figure 7: Overall Survival - Trial 3



Archival tumor specimens were evaluated for PD-L1 expression following completion of the trial. Across the study population, 22% (127/582) of patients had non-quantifiable results. Of the remaining 455 patients, the proportion of patients in retrospectively determined subgroups based on PD-L1 testing using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay were: 46% (209/455) PD-L1 negative, defined as <1% of tumor cells expressing PD-L1 and 54% (246/455) had PD-L1 expression, defined as $\geq 1\%$ of tumor cells expressing PD-L1. Among the 246 patients with tumors expressing PD-L1, 26% (65/246) had $\geq 1\%$, but <5% tumor cells with positive staining, 7% (16/246) had $\geq 5\%$ but <10% tumor cells with positive staining, and 67% (165/246) had greater than or equal to 10% tumor cells with positive staining. Figure 8 summarizes the results of prespecified analyses of survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1. Figure 9 summarizes the results of prespecified analyses of progression-free survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1.

Figure 8: Forest Plot: OS Based on PD-L1 Expression - Trial 3

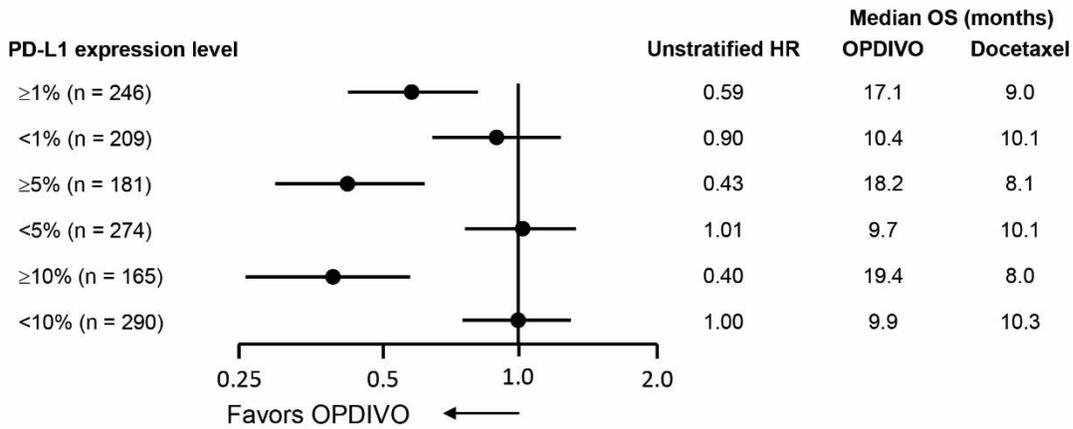
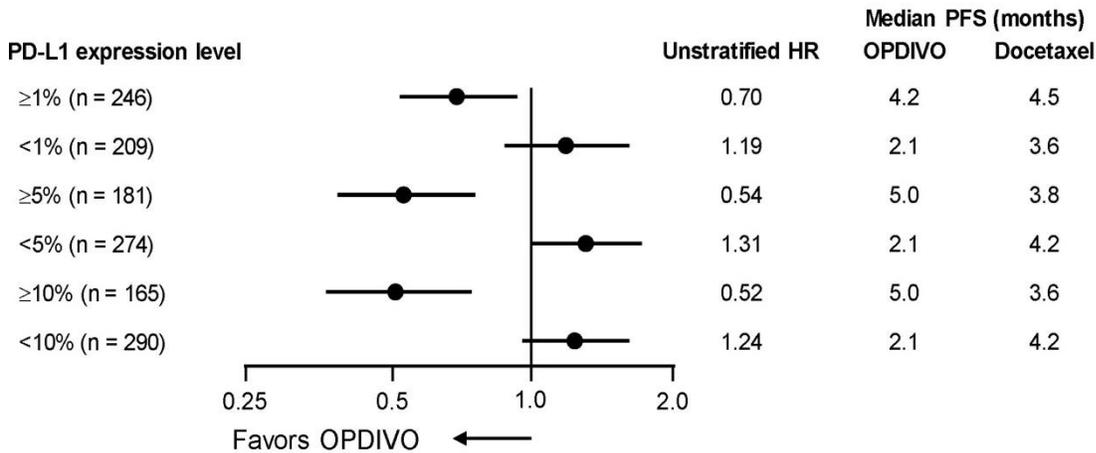


Figure 9: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression - Trial 3



14.3 Renal Cell Carcinoma

Trial 6 was a randomized (1:1), open-label study in patients with advanced RCC who had experienced disease progression during or after one or two prior anti-angiogenic therapy regimens. Patients had to have a Karnofsky Performance Score (KPS) ≥70% and patients were included regardless of their PD-L1 status. Trial 6 excluded patients with any history of or concurrent brain metastases, prior treatment with an mTOR inhibitor, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. Patients were stratified by region, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Risk Group and the number of prior anti-angiogenic therapies.

Patients were randomized to OPDIVO (n=410) administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or everolimus (n=411) administered orally 10 mg daily. The median age was 62 years (range: 18 to 88) with 40% ≥65 years of age and 9% ≥75 years of age. The majority of patients were male (75%) and white (88%) and 34% and 66% of patients had a baseline KPS of 70% to 80% and 90% to 100%, respectively. The majority of patients (77%) were treated with one prior anti-angiogenic therapy. Patient distribution by MSKCC risk groups was 34% favorable, 47% intermediate, and 19% poor.

The first tumor assessments were conducted 8 weeks after randomization and continued every 8 weeks thereafter for the first year and then every 12 weeks until progression or treatment discontinuation, whichever occurred later.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with everolimus at the prespecified interim analysis when 398 events were observed (70% of the planned number of events for final analysis) (Table 18 and Figure 10). OS benefit was observed regardless of PD-L1 expression level.

Other endpoints include confirmed objective response rates, which are also presented in Table 18.

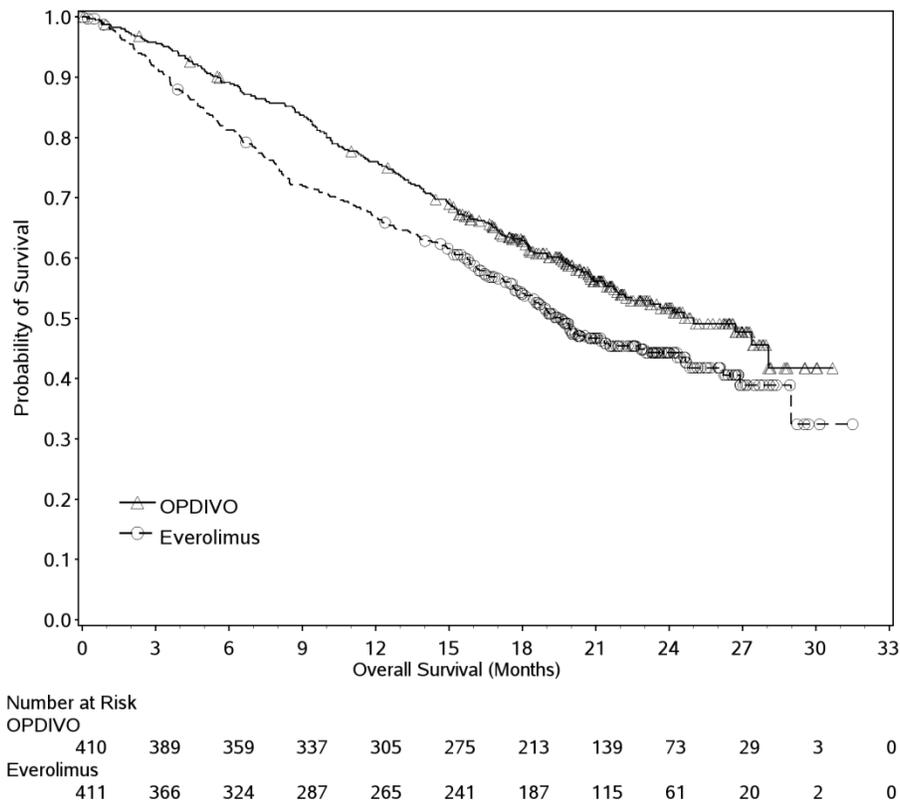
Table 18: Efficacy Results - Trial 6

	OPDIVO (n=410)	Everolimus (n=411)
Overall Survival		
Events (%)	183 (45)	215 (52)
Median survival in months (95% CI)	25.0 (21.7, NE)	19.6 (17.6, 23.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.73 ^a (0.60, 0.89)	
p-value	0.0018 ^b	
Confirmed Objective Response Rate (95% CI)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
Median duration of response in months (95% CI)	23.0 (12.0, NE)	13.7 (8.3, 21.9)
Median time to onset of confirmed response in months (min, max)	3.0 (1.4, 13.0)	3.7 (1.5, 11.2)

^a Hazard ratio is obtained from a Cox proportional hazards model stratified by MSKCC risk group, number of prior anti-angiogenic therapies, and region with treatment as the sole covariate.

^b p-value is obtained from a two-sided log-rank test stratified by MSKCC risk group, number of prior anti-angiogenic therapies, and region. The corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0148.

Figure 10: Overall Survival - Trial 6



14.4 Classical Hodgkin Lymphoma

Two studies evaluated the efficacy of OPDIVO as a single agent in patients with cHL after failure of autologous HSCT and post-transplantation brentuximab vedotin.

Trial 8 was a single-arm, open-label, multicenter, multicohort study in cHL. Trial 9 was an open-label, multicenter, dose escalation study that included cHL. Both studies included patients regardless of their tumor PD-L1 status and excluded patients with ECOG performance status of 2 or greater, autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, hepatic transaminases more than 3 times ULN, creatinine clearance less than 40 mL/min, prior allogeneic HSCT, or chest irradiation within 24 weeks. In addition, both studies required an adjusted diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) of over 60% in patients with prior pulmonary toxicity.

Patients received 3 mg/kg of OPDIVO administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks until disease progression, maximal clinical benefit, or unacceptable toxicity. A cycle consisted of one dose. Dose reduction was not permitted.

Efficacy was evaluated by objective response rate (ORR) as determined by an independent radiographic review committee (IRRC). Additional outcome measures included duration of response. Efficacy was evaluated in 95 patients in Trials 8 and 9 combined who had received brentuximab vedotin after failure of autologous HSCT. The median age was 37 years (range: 18

to 72). The majority were male (64%) and white (87%). Patients had received a median of 5 prior systemic regimens (range: 3 to 15).

Results are shown in Table 19. Patients received a median of 17 doses of OPDIVO (range 3 to 48), with a median duration of therapy of 8.3 months (range 1.9 to 24 months).

Table 19: Efficacy in cHL after Autologous HSCT and Brentuximab Vedotin

	Trial 8 and Trial 9 (n=95)
Objective Response Rate, n (%)^a (95% CI)	62 (65%) (55, 75)
Complete Remission Rate (95% CI)	7 (7%) (3, 15)
Partial Remission Rate (95% CI)	55 (58%) (47, 68)
Median Duration of Response (months) (95% CI) Range	8.7 (6.8, NE) 0.0+, 23.1+
Median Time to Response (months) Range	2.1 0.7, 5.7

^a Per 2007 revised International Working Group criteria.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OPDIVO[®] (nivolumab) is available as follows:

Carton Contents	NDC
40 mg/4 mL single-dose vial	0003-3772-11
100 mg/10 mL single-dose vial	0003-3774-12

Store OPDIVO under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Protect OPDIVO from light by storing in the original package until time of use. Do not freeze or shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and withholding or discontinuation of OPDIVO, including:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea or severe abdominal pain [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypophysitis, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, and diabetes mellitus [*see Warnings and Precautions (5.4)*].
- Nephritis and Renal Dysfunction: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis including decreased urine output, blood in urine, swelling in ankles, loss of appetite, and any other symptoms of renal dysfunction [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- Rash: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for rash [*see Warnings and Precautions (5.6)*].
- Encephalitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for neurological signs or symptoms of encephalitis [*see Warnings and Precautions (5.7)*].
- Infusion Reactions: Advise patients of the potential risk of infusion reaction [*see Warnings and Precautions (5.9)*].
- Complications of allogeneic HSCT after OPDIVO: Advise patients of potential risk of post-transplant complications [*see Warnings and Precautions (5.10)*].
- Females of Reproductive Potential: Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPDIVO and for at least 5 months following the last dose of OPDIVO [*see Use in Specific Populations (8.3)*].
- Lactation: Advise women not to breastfeed while taking OPDIVO [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Manufactured by:
 Bristol-Myers Squibb Company
 Princeton, NJ 08543 USA
 U.S. License No. 17

MEDICATION GUIDE
OPDIVO® (op-DEE-voh)
(nivolumab)
injection

Read this Medication Guide before you start receiving OPDIVO and before each infusion. There may be new information. If your healthcare provider prescribes OPDIVO in combination with ipilimumab (YERVOY®), also read the Medication Guide that comes with ipilimumab. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about OPDIVO?

OPDIVO is a medicine that may treat your melanoma, lung cancer, kidney cancer, or blood cancer by working with your immune system. OPDIVO can cause your immune system to attack normal organs and tissues in many areas of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become serious or life-threatening and can lead to death. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended. Some of these problems may happen more often when OPDIVO is used in combination with ipilimumab.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any symptoms of the following problems or these symptoms get worse:

Lung problems (pneumonitis). Symptoms of pneumonitis may include:

- new or worsening cough
- chest pain
- shortness of breath

Intestinal problems (colitis) that can lead to tears or holes in your intestine. Signs and symptoms of colitis may include:

- diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
- blood in your stools or dark, tarry, sticky stools
- severe stomach-area (abdomen) pain or tenderness

Liver problems (hepatitis). Signs and symptoms of hepatitis may include:

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach area (abdomen)
- drowsiness
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal
- feeling less hungry than usual

Hormone gland problems (especially the thyroid, pituitary, adrenal glands, and pancreas). Signs and symptoms that your hormone glands are not working properly may include:

- headaches that will not go away or unusual headaches
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- dizziness or fainting
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- voice gets deeper
- excessive thirst or lots of urine

Kidney problems, including nephritis and kidney failure. Signs of kidney problems may include:

- decrease in the amount of urine
- blood in your urine
- swelling in your ankles
- loss of appetite

Skin Problems. Signs of these problems may include:

- rash
- itching
- skin blistering
- ulcers in mouth or other mucous membranes

Inflammation of the brain (encephalitis). Signs and symptoms of encephalitis may include:

- headache
- fever
- tiredness or weakness
- confusion
- memory problems
- sleepiness
- seeing or hearing things that are not really there (hallucinations)
- seizures
- stiff neck

Problems in other organs. Signs of these problems may include:

- changes in eyesight
- severe or persistent muscle or joint pains
- severe muscle weakness

Getting medical treatment right away may keep these problems from becoming more serious.

Your healthcare provider will check you for these problems during treatment with OPDIVO. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may also need to delay or completely stop treatment with OPDIVO, if you have severe side effects.

What is OPDIVO?

OPDIVO is a prescription medicine used to treat:

- **a type of skin cancer called melanoma that has spread or cannot be removed by surgery (advanced melanoma).** You may receive OPDIVO alone or in combination with ipilimumab.
- **a type of advanced stage lung cancer (called non-small cell lung cancer)**
OPDIVO may be used when your lung cancer:
 - has spread or grown, **and**
 - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working. If your tumor has an abnormal EGFR or ALK gene, you should have also tried an FDA-approved therapy for tumors with these abnormal genes, **and** it did not work or is no longer working.
- **kidney cancer (renal cell carcinoma)**
 - OPDIVO may be used when your cancer has spread or grown after treatment with other cancer medications.
- **a type of blood cancer that affects white blood cells known as lymphocytes (called classical Hodgkin lymphoma)**
OPDIVO may be used if:
 - your cancer has come back or spread after a type of stem cell transplant that uses your own stem cells (autologous), **and**
 - you used the drug brentuximab vedotin (Adcetris[®]) after your stem cell transplant.

It is not known if OPDIVO is safe and effective in children less than 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before receiving OPDIVO?

Before you receive OPDIVO, tell your healthcare provider if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have had an organ transplant
- have lung or breathing problems
- have liver problems
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. OPDIVO can harm your unborn baby.
 - Females who are able to become pregnant should use an effective method of birth control during and for at least 5 months after the last dose of OPDIVO. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
 - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with OPDIVO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if OPDIVO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with OPDIVO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare providers and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive OPDIVO?

- Your healthcare provider will give you OPDIVO into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- OPDIVO is usually given every 2 weeks.

- When used in combination with ipilimumab, OPDIVO is usually given every 3 weeks, for a total of 4 doses. Ipilimumab will be given on the same day. After that, OPDIVO will be given alone every 2 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will do blood tests to check you for side effects.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of OPDIVO?

OPDIVO can cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about OPDIVO?”**
- **Severe infusion reactions.** Tell your doctor or nurse right away if you get these symptoms during an infusion of OPDIVO:
 - chills or shaking
 - itching or rash
 - flushing
 - difficulty breathing
 - dizziness
 - fever
 - feeling like passing out
- **Complications of stem cell transplant that uses donor stem cells (allogeneic) after treatment with OPDIVO.** These complications can be severe and can lead to death. Your healthcare provider will monitor you for signs of complications if you have an allogeneic stem cell transplant.

The most common side effects of OPDIVO when used alone in people with melanoma include:

- feeling tired
- pain in muscles, bones, and joints
- diarrhea
- rash
- itchy skin
- nausea

The most common side effects of OPDIVO when used in combination with ipilimumab include:

- feeling tired
- diarrhea
- fever
- shortness of breath
- rash
- nausea
- vomiting

The most common side effects of OPDIVO in people with non-small cell lung cancer include:

- feeling tired
- pain in muscles, bones, and joints
- decreased appetite
- cough
- constipation

The most common side effects of OPDIVO in people with renal cell carcinoma include:

- feeling tired
- shortness of breath
- pain in muscles, bones, and joints
- decreased appetite
- cough
- nausea
- diarrhea
- constipation
- rash

The most common side effects of OPDIVO in people with classical Hodgkin lymphoma include:

- feeling tired
- upper respiratory tract infection
- fever
- diarrhea
- cough

These are not all the possible side effects of OPDIVO. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of OPDIVO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about OPDIVO, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about OPDIVO that is written for health professionals.

What are the ingredients in OPDIVO?

Active ingredient: nivolumab

Inactive ingredients: mannitol, pentetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, and Water for Injection. May contain hydrochloric acid and/or sodium hydroxide.

OPDIVO[®] and YERVOY[®] are trademarks of Bristol-Myers Squibb Company. Other brands listed are the trademarks of their respective owners.

Manufactured by: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543 USA U.S. License No. 1713
For more information, call 1-855-673-4861 or go to www.OPDIVO.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: May 2016

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
COMPANY CORE DATA SHEET
(CCDS)

NIVOLUMAB

CONFIDENTIAL

[REDACTED]

[Redacted header bar]

[Redacted content block]

[Redacted footer mark]

1.7 同種同効品一覧表
ニボルマブ (cHL)

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

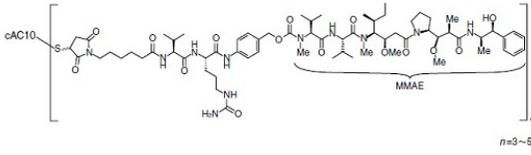
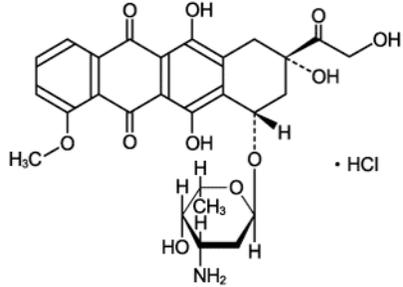
1.7 同種同効品一覧表
ニボルマブ（cHL）

1.7 同種同効品一覧表

ニボルマブ（遺伝子組換え），並びに 2016 年 7 月末現在，ホジキンリンパ腫に対する効能・効果を有する同種同効品としてブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（アドセトリス[®]点滴静注用 50 mg）及びドキシソルピシン塩酸塩（アドリアシン[®]注用 10，アドリアシン[®]注用 50）をそれぞれ表 1.7-1 の一覧表に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキソルピシン塩酸塩
販売名	オブジーボ®点滴静注 20 mg, オブジーボ®点滴静注 100 mg	アドセトリス®点滴静注用 50 mg	アドリアシン®注用 10, アドリアシン®注用 50
会社名	小野薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	—	2014年1月17日	2014年12月18日 (効能・効果及び用法・用量等の変更・追記)
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫： 2014年7月4日～2024年7月3日 (10年：希少疾病用医薬品) ・切除不能な進行・再発の非小細胞癌： 2015年12月17日～2021年10月16日 (5年10ヵ月) ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2016年8月26日～2021年10月16日 (残余期間) 再評価年月日：—	再審査年月日： 2014年1月17日～2024年1月16日 (10年) 再評価年月日：—	再審査年月日：— 再評価年月日：—
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
化学構造式	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合：</p> <p>L鎖 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFGSGSGTDFTLTISLLEP EDEFAVYYQQSSNWFRTFGQ GTKVELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDTSTYLSSTLTLSKADYEEKHVYACEVTHOQ LSSPVTKSFNRGEC</p> <p>H鎖 QVQLVESGFGGVQPGRSLRLDCKASGITFSNIGMHWRQA PGKLEWVAV IWYDGSKRKYADSVKGRFTISRENSKNTLF LQMNSLRAEDTAVYCATND DYWGQTLTAVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPV TWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVTVPSSSLGTRKTYTCNVDH KPSMTKVDKR VESKYGPEPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKUTLMIKSRTP EVTCCVVVDVSNQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLIHQDLNGK EYRCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKQVSLTCLRWGFPYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTIVDKSKRWQEGNVEFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p> <p>H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸 H鎖 N290：糖鎖結合 H鎖 K440：部分のプロセシング L鎖 C214-H鎖 C127, H鎖 C219-H鎖 C219, H鎖 C222-H鎖 C222：ジスルフィド結合</p> <p>主な糖鎖の推定構造：</p> $\text{Gal}_{0,2} \begin{cases} (\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6) \\ (\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3) \end{cases} \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc} \begin{matrix} \text{Fuc}(\alpha 1-6) \\ \\ \text{GlcNAc} \end{matrix}$		
剤形／含量	<p>オプジーボ®点滴静注 20 mg：注射剤，1 バイアル 2 mL 中ニボルマブ (遺伝子組換え) 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ (遺伝子組換え) 100 mg</p>	<p>アドセトリス®点滴静注用 50 mg：注射剤，1 バイアル中 プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55 mg</p>	<p>アドリアシン®注用 10：注射剤，1 瓶中に日局ドキシソル ピシン塩酸塩 10 mg (力価) アドリアシン®注用 50：注射剤，1 瓶中に日局ドキシソル ピシン塩酸塩 50 mg (力価)</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
効能 効果/ 用法 用量	〈効能・効果〉 根治切除不能な悪性黒色腫 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	〈効能・効果〉 再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	◇ドキシソルピシン塩酸塩通常療法 〈効能・効果〉 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫，肺癌，消化器癌（胃癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肝癌，結腸癌，直腸癌等），乳癌，膀胱腫瘍，骨肉腫 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 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法），子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），悪性骨・軟部腫瘍，悪性骨腫瘍，多発性骨髄腫，小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等）
	〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 2. 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 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。	〈用法・用量〉 通常，成人には，ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお，患者の状態に応じて適宜減量する。	〈用法・用量〉 肺癌，消化器癌（胃癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肝癌，結腸癌，直腸癌等），乳癌，骨肉腫の場合 1. 1日量，ドキシソルピシン塩酸塩として10 mg (0.2 mg/kg)（力価）を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し，1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後，7～10日間休薬する。この方法を1クールとし，2～3クール繰り返す。 2. 1日量，ドキシソルピシン塩酸塩として20 mg (0.4 mg/kg)（力価）を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し，1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後，7～10日間休薬する。この方法を1クールとし，2～3クール繰り返す。 3. 1日量，ドキシソルピシン塩酸塩として20～30 mg (0.4～0.6 mg/kg)（力価）を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し，1日1回，3日間連日静脈内にワンショット投与後，18日間休薬する。この方法を1クールとし，2～3クール繰り返す。 4. 総投与量はドキシソルピシン塩酸塩として500 mg（力価）/m ² （体表面積）以下とする。

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
効能 効果/ 用法 用量 (続き)			<p>悪性リンパ腫の場合</p> <p>5. 上記1. ～3. に従う。</p> <p>6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。</p> <p>(1) ドキシソルピシン塩酸塩として1日1回25～50 mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。</p> <p>(2) ドキシソルピシン塩酸塩として、1日目は40 mg (力価) /m² (体表面積) , 8日目は30 mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>投与に際しては、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>7. シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として60 mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>8. シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として60 mg (力価) /m² (体表</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
効能 効果／ 用法 用量 (続き)			<p>面積)を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>9. イホスファミドとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20～30 mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>本剤単剤では3. , 4. に従う。</p> <p>悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>10. シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20 mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与又は点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>11. ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキシソルピシン塩酸塩として9 mg (力価) /m²</p>

一般的 名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
効能 効果/ 用法 用量 (続き)			<p>(体表面積) を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して 24 時間持続静注する。これを 4 日間連続で行う。その後休薬し、3~4 週毎繰り返す方法を 1 クールとする。なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は 500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>12. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。</p> <p>(1) 1 日 20~40 mg (力価) /m² (体表面積) を 24 時間持続点滴 1 コース 20~80 mg (力価) /m² (体表面積) を 24~96 時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 40 mg (力価) /m² (体表面積) とする。</p> <p>(2) 1 日 1 回 20~40 mg (力価) /m² (体表面積) を静注又は点滴静注 1 コース 20~80 mg (力価) /m² (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 40 mg (力価) /m² (体表面積) とする。</p> <p>投与に際しては、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は 500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>膀胱腫瘍の場合</p> <p>13. 1 日量、ドキシソルピシン塩酸塩として 30~60 mg (力価) を 20~40 mL の日局生理食塩液に 1~2 mg (力価) /mL になるように溶解し、1 日 1 回連日又は週 2~3 回膀胱腔内に注入する。</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	プレッツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキソルビシン塩酸塩
効能 効果/ 用法 用量 (続き)			<p>また、年齢・症状に応じて適宜増減する。 (ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法) ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩 30～60 mg (力価) を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg (力価) /mL になるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2 時間膀胱把持する。</p> <p>◇M-VAC 療法 〈効能・効果〉 尿路上皮癌</p> <p>〈用法・用量〉 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解し、成人 1 回 30 mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30 mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70 mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30 mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500 mg (力価) /m² 以下とする。</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
効能効果／用法用量に関連する使用上の注意	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び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における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 「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。 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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の有効性及び安全性は確立していない。 	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 「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。 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。 	
	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3 mg/kg 又は2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では1回投与量として3 mg/kg となるように必要量を抜き取る。 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。 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 μm）を使用すること。 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）1バイアルを日局注射用水 10.5 mL で溶解した後、必要量を0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE (MMAE) の血中濃度が上昇するため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「警告」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照） 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩																				
効能効果／用法用量に関連する使用上の注意 (続き)		<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="929 359 1476 384">末梢神経障害</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 384 1182 405">Grade^(注)</td> <td data-bbox="1182 384 1476 405">処置</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 405 1182 448">Grade 1 (機能障害はなく, 知覚障害, 反射消失のみ)</td> <td data-bbox="1182 405 1476 448">同一用法・用量で, 投与を継続する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 448 1182 491">Grade 2 (機能障害はあるが, 日常生活に支障はない)</td> <td data-bbox="1182 448 1476 491">ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は, 1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 491 1182 534">Grade 3 (日常生活に支障がある)</td> <td data-bbox="1182 491 1476 534"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 534 1182 619">Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー, 生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)</td> <td data-bbox="1182 534 1476 619">投与を中止する。</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="929 651 1476 676">好中球減少症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 676 1182 697">Grade^(注)</td> <td data-bbox="1182 676 1476 697">処置</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 697 1182 759">Grade 1 (LLN 未満 1,500/mm³ 以上) 又は Grade 2 (1,500 未満 1,000/mm³ 以上)</td> <td data-bbox="1182 697 1476 759">同一用法・用量で, 投与を継続する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 759 1182 844">Grade 3 (1,000 未満 500/mm³ 以上) 又は Grade 4 (500 未満 /mm³)</td> <td data-bbox="1182 759 1476 844">ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は, 同一用法・用量で投与を再開する。</td> </tr> </table> <p data-bbox="929 850 1476 900">LLN: 基準値下限 注) Grade は NCI-CTCAE v3.0 に基づく。</p>	末梢神経障害		Grade ^(注)	処置	Grade 1 (機能障害はなく, 知覚障害, 反射消失のみ)	同一用法・用量で, 投与を継続する。	Grade 2 (機能障害はあるが, 日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は, 1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。	Grade 3 (日常生活に支障がある)		Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー, 生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与を中止する。	好中球減少症		Grade ^(注)	処置	Grade 1 (LLN 未満 1,500/mm ³ 以上) 又は Grade 2 (1,500 未満 1,000/mm ³ 以上)	同一用法・用量で, 投与を継続する。	Grade 3 (1,000 未満 500/mm ³ 以上) 又は Grade 4 (500 未満 /mm ³)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は, 同一用法・用量で投与を再開する。	
末梢神経障害																							
Grade ^(注)	処置																						
Grade 1 (機能障害はなく, 知覚障害, 反射消失のみ)	同一用法・用量で, 投与を継続する。																						
Grade 2 (機能障害はあるが, 日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は, 1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。																						
Grade 3 (日常生活に支障がある)																							
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー, 生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与を中止する。																						
好中球減少症																							
Grade ^(注)	処置																						
Grade 1 (LLN 未満 1,500/mm ³ 以上) 又は Grade 2 (1,500 未満 1,000/mm ³ 以上)	同一用法・用量で, 投与を継続する。																						
Grade 3 (1,000 未満 500/mm ³ 以上) 又は Grade 4 (500 未満 /mm ³)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は, 同一用法・用量で投与を再開する。																						
警告	<p>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。</p> <p>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)</p>	<p>1. 本剤を投与する場合は, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで, 本剤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。</p> <p>2. 外国で実施された臨床試験において, 中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから, これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。 (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉, 「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p>1. 本剤を含むがん化学療法は, 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, 本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。</p> <p>2. 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は, 小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。</p>																				
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<p>1. 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. プレオマイシンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</p>	<p>1. 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。]</p> <p>2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>																				

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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.]</p> <p>(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)]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制等により, 感染症が増悪するおそれがある.] (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(2) 末梢神経障害のある患者 [末梢神経障害が増悪するおそれがある.] (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉, 「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者 [外国臨床試験において, 中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている. また, MMAE の血中濃度が上昇し, 副作用が強くあらわれるおそれがある.] (「警告」, 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(4) 重度の腎機能障害のある患者 [MMAE の血中濃度が上昇し, 副作用が強くあらわれるおそれがある.] (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある.]</p> <p>(2) 肝障害又は腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある.]</p> <p>(3) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある.]</p> <p>(4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある.]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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. (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(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)</p> <p>(3) 甲状腺機能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甲状腺機能検査 (TSH, 遊離 T3, 遊離 T4 等の測定) を</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) アナフィラキシー, 悪寒, 悪心, 呼吸困難, そう痒症, 咳嗽, 蕁麻疹, 低酸素症等を含む 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. 2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので, 本剤投与中はバイタルサイン (血圧, 脈拍, 呼吸数等), 臨床検査値及び自覚症状等, 患者の状態を十分に観察すること. 異常が認められた場合には, 直ちに投与を中断し, 適切な処置を行うとともに, 症状が回復するまで患者を十分に観察すること. また, 投与再開する場合は, 必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること. (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(2) 好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を行う等, 免疫不</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤はドキシソルピシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性, 安全性, 薬物動態が異なる. 本剤をドキシソルピシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと. また, 本剤をドキシソルピシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと.</p> <p>(2) 骨髄機能抑制, 心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので, 頻回に臨床検査 (血液検査, 肝機能・腎機能検査, 心機能検査等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること. 異常が認められた場合には減量, 休薬等の適切な処置を行うこと. また, 使用が長期間にわたると副作用が強くあられ, 遷延性に推移することがあるので, 投与は慎重に行うこと. なお, 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用にも考慮すること.</p> <p>(3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で, 本剤の総</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩												
使用上の注意 (続き)	<p>実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害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）</p> <p>(4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等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）</p>	<p>全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシステイス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>投与量が 500 mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。</p> <p>(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生することがあるので注意すること。</p> <p>(5) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。</p> <p>(6) 24 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。</p> <p>(7) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</p> <p>(8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p>												
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="383 970 909 1077"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p>3. 相互作用 <i>in vitro</i> 試験において、本剤の構成成分である MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。また、MMAE は P-糖蛋白の基質である。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="938 1051 1464 1286"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プレオマイシン (プレオ)</td> <td>肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。</td> <td>機序は不明であるが、プレオマイシンを含む併用化学療法 (ABVD 療法^注) に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現が ABVD 療法よりも高い頻度で認められた。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) ABVD：ドキシソルピシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プレオマイシン (プレオ)	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、プレオマイシンを含む併用化学療法 (ABVD 療法 ^注) に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現が ABVD 療法よりも高い頻度で認められた。	<p>3. 相互作用</p>
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。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
プレオマイシン (プレオ)	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、プレオマイシンを含む併用化学療法 (ABVD 療法 ^注) に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現が ABVD 療法よりも高い頻度で認められた。													

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩																		
使用上の注意 (続き)		<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="938 381 1467 740"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等</td> <td>本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAE の血中濃度の AUC_{0-∞} 及び C_{max} が 34% 及び 25% 増加した。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A4 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAE の血中濃度の AUC _{0-∞} 及び C _{max} が 34% 及び 25% 増加した。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A4 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が増加する可能性がある。	<p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1512 381 2036 826"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等</td> <td>心筋障害が増強されるおそれがある。</td> <td>心筋に対する蓄積毒性が増強される。</td> </tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射</td> <td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。</td> <td>副作用が相互に増強される。</td> </tr> <tr> <td>バクリタキセル</td> <td>本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は、バクリタキセルの前に本剤を投与すること。</td> <td>本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。	他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。	バクリタキセル	本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は、バクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAE の血中濃度の AUC _{0-∞} 及び C _{max} が 34% 及び 25% 増加した。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A4 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が増加する可能性がある。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。																			
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。																			
バクリタキセル	本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は、バクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にバクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。																			
	<p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 及び 08 試験) の安全性評価対象 59 例中、48 例 (81.4%) 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 (10%以上) はそう痒症 16 例 (27.1%)、白斑 11 例 (18.6%)、甲状腺機能低下症 11 例 (18.6%)、遊離トリヨードチロニン減少 8 例 (13.6%)、白血球数減少 8 例 (13.6%)、血中 TSH 増加 7 例 (11.9%)、遊離サイロキシン減少 6 例 (10.2%)、CRP 増加 6 例 (10.2%)、疲労 6 例 (10.2%) 及び倦怠感 6 例 (10.2%) であった。(承認時) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 及び 06 試験) の安全性評価対象 111 例中、88 例 (79.3%) 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 (10%以上) は発熱 16 例 (14.4%)、倦怠感 16 例</p>	<p>4. 副作用 〈国内臨床試験〉 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験では、20 例中 20 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。主な副作用 (20%以上) は、リンパ球減少症 15 例 (75%)、好中球減少症 13 例 (65%)、白血球減少症 13 例 (65%)、末梢性感覚ニューロパチー 12 例 (60%)、貧血 7 例 (35%)、疲労 6 例 (30%)、鼻咽頭炎 6 例 (30%)、LDH 増加 5 例 (25%)、発疹 5 例 (25%)、食欲減退 4 例 (20%)、悪心 4 例 (20%)、ALT (GPT) 増加 4 例 (20%)、AST (GOT) 増加 4 例 (20%)、下痢 4 例 (20%) 及び上気道感染 4 例 (20%) であった (承認時)。 〈外国臨床試験〉 外国における再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリ</p>	<p>4. 副作用 〈全身投与例〉 承認時及び副作用頻度調査において、1,196 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,103 例 (発現率 92.2%) で、3,516 件であった。 主な副作用は脱毛 737 件 (61.6%)、白血球減少 519 件 (43.4%)、悪心・嘔吐 513 件 (42.9%)、食欲不振 475 件 (39.7%)、口内炎 266 件 (22.2%)、血小板減少 187 件 (15.6%)、貧血・赤血球減少 175 件 (14.6%)、心電図異常 145 件 (12.1%) であった。 〈膀胱腔内注入例〉 承認時及び副作用頻度調査において、919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 327 例 (発現率 35.6%) で、796 件であった。 主な副作用は膀胱刺激症状 312 件 (33.9%)、発熱 11 件 (1.2%)、食欲不振 10 件 (1.1%)、白血球減少 9 件 (1.0%)、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各 8 件 (0.9%)</p>																		

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>(14.4%)、食欲減退 16 例 (14.4%) 及び発疹 16 例 (14.4%) であった。(承認時) 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) の安全性評価対象 406 例 (日本人 37 例含む) 中、319 例 (78.6%) 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 (10%以上) は疲労 134 例 (33.0%)、悪心 57 例 (14.0%)、そう痒症 57 例 (14.0%)、下痢 50 例 (12.3%)、食欲減退 48 例 (11.8%) 及び発疹 41 例 (10.1%) であった。(承認時) 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) の安全性評価対象 17 例中、17 例 (100%) 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 (10%以上) は発熱 7 例 (41.2%)、そう痒症 5 例 (29.4%)、発疹 4 例 (23.5%)、甲状腺機能低下症 3 例 (17.6%)、疲労 2 例 (11.8%)、倦怠感 2 例 (11.8%) 及び筋肉痛 2 例 (11.8%) であった。(承認時)</p>	<p>リンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅱ相試験では、160 例中 146 例 (91%) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、末梢性感覚ニューロパチー 67 例 (42%)、悪心 51 例 (32%) 及び疲労 48 例 (30%) であった (承認時)。</p>	<p>であった。</p>
	<p>(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 (5.1%) 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、筋炎 重症筋無力症 (頻度不明[※])、筋炎 (0.2%) 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</p>	<p>(1) 重大な副作用^{※1)} 1) 末梢神経障害 (53%) 末梢性感覚ニューロパチー (42%)、末梢性運動ニューロパチー (9%)、錯感覚 (5%)、脱髄性多発ニューロパチー (2%)、神経痛 (1%) 等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、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休業、減量等の適切な処置を行うこと。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照) 2) 感染症 (17%) 細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症 (肺炎 (3%)、敗血症 (頻度不明^{※2)}) 等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は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 心筋障害、更に心不全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こと。また、総投与量が 500 mg/m² を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。 2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 3) ショック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。 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>垂, 呼吸困難, 嚥下障害, CK (CPK) 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。</p> <p>3) 大腸炎, 重度の下痢 大腸炎 (1.5%), 重度の下痢 (1.0%) 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。</p> <p>4) 1型糖尿病 1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) (頻度不明[※]) 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, 口渇, 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。</p> <p>5) 肝機能障害, 肝炎 AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, γ-GTP 増加, Al-P 増加, ビリルビン増加等を伴う肝機能障害 (1.3%), 肝炎 (0.2%) 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。</p> <p>6) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (7.6%), 甲状腺機能亢進症 (1.7%), 甲状腺炎 (1.0%) 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。</p> <p>7) 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.7%), 多発ニューロパチー (0.2%), 自己免疫性ニューロパチー, ギラン・バレー症候群, 脱髄 (いずれも頻度不明[※])</p>	<p>3) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明^{注2)}) 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので, 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し, 意識障害, 認知障害, 麻痺症状 (片麻痺, 四肢麻痺), 言語障害等の症状があらわれた場合は, MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 骨髄抑制 (21%) 好中球減少症 (18%), 血小板減少症 (5%), 貧血 (4%), リンパ球減少症 (頻度不明^{注2)}), 発熱性好中球減少症 (頻度不明^{注2)}) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を行う等, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 休薬, 減量等の適切な処置を行うこと。 (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉, 「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>5) Infusion reaction (11%) アナフィラキシー (頻度不明^{注2)}), 悪寒 (4%), 悪心 (3%), 呼吸困難 (3%), そう痒症 (3%), 咳嗽 (2%), 蕁麻疹 (1%), 低酸素症 (頻度不明^{注2)}) 等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察するとともに, 重篤な Infusion reaction が認められた場合は, 投与を中止し, 適切な処置 (酸素吸入, 昇圧剤, 解熱鎮痛剤, 副腎皮質ホルモン剤の投与等) を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>6) 腫瘍崩壊症候群 (0.6%) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので, 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し, 適切な処置 (生理食塩液, 高尿酸血症治療剤等の投与, 透析等) 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。</p>	<p>常が認められた場合には, 胸部 X 線, 胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎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。</p> <p>5) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱 (0.9%) 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投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>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。</p> <p>8) 腎障害 腎不全 (0.7%)、尿管間質性腎炎 (0.3%) 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。</p> <p>9) 副腎障害 副腎機能不全 (1.3%) 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。</p> <p>10) 脳炎 脳炎 (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。</p> <p>11) 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 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。</p> <p>12) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.2%) 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。</p> <p>13) Infusion reaction 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 (4.4%) 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</p>	<p>7) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.6%) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 急性膵炎 (頻度不明^{注2)}) 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 劇症肝炎 (頻度不明^{注2)})、肝機能障害 (4%) 劇症肝炎、ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、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等、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 肺障害 (頻度不明^{注2)}) 肺臓炎 (0.6%)、呼吸不全 (頻度不明^{注2)})、肺浸潤 (頻度不明^{注2)})、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明^{注2)})、間質性肺疾患 (頻度不明^{注2)})、器質化肺炎 (頻度不明^{注2)}) 等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。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。</p> <p>注1) 発現頻度は外国第II相試験結果に基づく。 注2) 外国第II相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。</p>	

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩																																																																																																																		
使用上の注意 (続き)	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。																																																																																																																				
	<p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="383 608 911 1345"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>貧血</td> <td>リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少</td> <td>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</td> <td>単球数減少、好酸球数減少</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> <td>不整脈、心肥大、心筋炎、心不全、急性心不全</td> </tr> <tr> <td>耳及び迷路障害</td> <td></td> <td></td> <td>回転性めまい、耳不快感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌障害</td> <td></td> <td></td> <td>下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性</td> <td>リパーゼ増加、アマラーゼ増加</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>眼乾燥</td> <td>ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少	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	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、心筋炎、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		内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	リパーゼ増加、アマラーゼ増加	眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障		<p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="934 608 1473 1345"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5%以上10%未満</th> <th>1%以上5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神・神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td>不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、嘔吐</td> <td>便秘</td> <td>腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐血、口内炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咳嗽、呼吸困難</td> <td>鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液／リンパ系</td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少症、リンパ節症</td> <td>好酸球増加症</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症、そう痒症</td> <td>発疹</td> <td>皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>眼充血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td>食欲減退</td> <td>高血糖</td> <td>低リン酸血症</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満	頻度不明	精神・神経系		頭痛、浮動性めまい	不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害		消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘	腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐血、口内炎		呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感		血液／リンパ系			白血球減少症、リンパ節症	好酸球増加症	皮膚	脱毛症、そう痒症	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹		眼			眼充血		代謝異常		食欲減退	高血糖	低リン酸血症	<p>(2) その他の副作用 下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="1503 691 2031 1082"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓</td> <td>心電図異常、頻脈</td> <td>不整脈、胸痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>蛋白尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛</td> <td>色素沈着</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>倦怠感、頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器 (膀胱注時)</td> <td>頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿</td> <td>残尿感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>気胸・血胸 (肺転移症例)</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>鼻出血</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	心臓	心電図異常、頻脈	不整脈、胸痛		肝臓		肝障害		腎臓		蛋白尿		消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢			皮膚	脱毛	色素沈着		精神神経系		倦怠感、頭痛		泌尿器 (膀胱注時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿	残尿感		呼吸器			気胸・血胸 (肺転移症例)	過敏症		発疹		その他	発熱	鼻出血	
	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、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少	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	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、心筋炎、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																																																																																																																		
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	リパーゼ増加、アマラーゼ増加																																																																																																																	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障																																																																																																																		
	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満	頻度不明																																																																																																																	
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい	不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害																																																																																																																		
消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘	腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐血、口内炎																																																																																																																		
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感																																																																																																																		
血液／リンパ系			白血球減少症、リンパ節症	好酸球増加症																																																																																																																	
皮膚	脱毛症、そう痒症	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹																																																																																																																		
眼			眼充血																																																																																																																		
代謝異常		食欲減退	高血糖	低リン酸血症																																																																																																																	
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																																																																																																																		
心臓	心電図異常、頻脈	不整脈、胸痛																																																																																																																			
肝臓		肝障害																																																																																																																			
腎臓		蛋白尿																																																																																																																			
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢																																																																																																																				
皮膚	脱毛	色素沈着																																																																																																																			
精神神経系		倦怠感、頭痛																																																																																																																			
泌尿器 (膀胱注時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿	残尿感																																																																																																																			
呼吸器			気胸・血胸 (肺転移症例)																																																																																																																		
過敏症		発疹																																																																																																																			
その他	発熱	鼻出血																																																																																																																			

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)					プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)					ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)	胃腸障害	下痢 悪心、嘔吐、便秘	腹痛、腹部膨満、口内乾燥、口内炎	害、複視 腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膝炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血	十二指腸潰瘍	その他	疲労、筋肉痛、発熱	関節痛、悪寒、上気道感染、疼痛	筋痙攣、四肢痛、腫瘍フレア、背部痛、帯状疱疹、骨痛、筋骨格痛、末梢性浮腫、無力症、ほてり、潮紅、毛包炎、低血圧、頸部痛、尿路感染、体重減少	LDH 増加、Al-P 増加	
	全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下		発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。 外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。					
	免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加						
	感染症		肺感染、鼻咽頭炎	癰、気管支炎、上気道感染、蜂巣炎、爪感染症、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎							
	代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症	糖尿病、脱水、高カリウム血症	高マグネシウム血症						

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)					ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)			酸血症, 高血糖, 低ナトリウム血症	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, 血中クロール減少, 血中リン増加	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	四肢痛, 背部痛, 関節炎, 筋肉痛, 筋骨格痛, 筋痙縮, 関節腫脹	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			
	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			
	呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	呼吸困難, 咳嗽	発声障害, 低酸血症	口腔咽頭痛, 肺出血, 胸水, しゃっくり, 喉頭痛, 鼻出血, アレル			

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)					プレッツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)				ギー性鼻炎, 喘鳴, 鼻漏, 鼻閉, 喀血, サーフアクトリントプロテイン増加			
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症, 発疹	脱毛症, 白斑, 湿疹, 皮膚炎, 皮膚乾燥, 皮膚病変, 皮膚色素減少, 紅斑, ざ瘡様皮膚炎, 丘疹性皮疹	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	尋常性白斑, 酒さ		
	血管障害		高血圧, 低血圧	潮紅, ほてり	血管炎		
	その他		血中 CK (CPK) 増加, CRP 増加, 体重減少, 体重増加	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	組織壊死性リンパ管炎		
	※: 発現頻度は国内第II相試験 (ONO-4538-02, 05, 06, 08 及び 15 試験) 及び国際共同第III相試験 (ONO-4538-03/CA209025 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ので, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。					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ことが多いので, 患者の状態を観察しながら投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では特に心毒性, 骨髄機能抑制があらわれやすく, また, 本剤は主として肝臓で代謝されるが, 高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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にのみ投与すること。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、10 mg/kg の週 2 回投与 (AUC 比較で臨床曝露量の約 8~23 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。〕</p> <p>(2) 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 は乳汁中へ移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性 (流産又は胎児毒性) について患者に十分説明すること。〔妊婦における使用経験はない。動物試験 (ラット) では、ヒト推奨用量 (1.8 mg/kg を 3 週に 1 回投与) と同程度の曝露量となる 3 mg/kg の投与で、胚・胎児毒性が認められた。〕</p> <p>(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物試験 (ラット) で精巣毒性が報告されている。〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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が望ましい。〔動物実験 (ラット) で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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)。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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 (低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない)。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。</p> <p>なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔「警告」、「重要な基本的注意」の項 (7) (8) 参照〕</p>
		<p>8. 過量投与</p> <p>臨床試験では、本剤 3.6 mg/kg までの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は、前立腺炎、発熱性好中球減少症、高血糖、敗血症性ショック疑いであり、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。</p>	

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキシソルピシン塩酸塩
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60 mL以上を目安とする。 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 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。 5) 希釈後の最終濃度 0.35 mg/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。 6) 他剤との混注はしないこと。 <p>(2) 投与経路</p> <p>必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与时</p> <p>本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 溶解</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は、1 バイアルに日局注射用水 10.5 mL を加えると、濃度 5 mg/mL の溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立でないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。 <p>〈必要量の計算〉</p> <p>必要量 (mL) = 1.8 (mg/kg) × 体重^{**} (kg) / 5 (mg/mL)</p> <p>※体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 <p>(2) 希釈</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が 0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。 2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、溶解後から 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 <p>(3) 投与时</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。 2) 投与終了後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。 	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 皮下、筋肉内投与はしないこと。 2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。 <p>(2) 投与时</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。 <p>(3) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ (注射筒) を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。 2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルピシン塩酸塩として 10 mg (力価) 当たり 1 mL 以上で速やかに行うこと。 [微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。] 3) 溶解後速やかに使用すること。

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ドキソルピシン塩酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>9. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) サルに本剤 50 mg/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。</p> <p>(3) 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。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> <p>(2) 単回投与毒性試験 (ラット) 及び反復投与毒性試験 (ラット及びサル) において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。</p> <p>(3) 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法 (エームズ試験) において変異原性が認められた。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。</p>
添付文書作成日	—	2015 年 10 月改訂 (第 3 版)	2014 年 12 月改訂 (第 17 版)
備考	申請薬剤 希少疾病用医薬品	希少疾病用医薬品	—

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、国内では 2014 年 7 月に、「オプジーボ 点滴静注 20 mg, 同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され、その後 2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、及び 2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」が効能追加された。本一変申請は、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能追加を目的としていることから、添付文書（案）は既存の添付文書 [2016 年 8 月改訂（第 11 版）] に本申請に関する内容を追加することにより作成した。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

根治切除不能な悪性黒色腫
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

＜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及び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における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「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。
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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の有効性及び安全性は確立していない。

下線部：追加

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」に関する効能・効果（案）は、再発又は難治性のホジキンリンパ腫（HL）を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）、再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び自家造血

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

幹細胞移植（ASCT）施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫（cHL）を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の結果に基づき設定した。

HL は、cHL と結節性リンパ球優位型 HL に大別されるが、これらの 3 試験に組み入れられた患者は、すべて cHL の患者であった。

以下に、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の有効性の結果を示す。

各試験の最良総合効果の結果を表 1.8-1 にまとめた。各試験の ORR（中央判定又は IRRC 判定）は、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 75.0%（95%信頼区間 [47.6, 92.7] ）、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 60.9%（95%信頼区間 [38.5, 80.3] ）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 66.3%（95%信頼区間 [54.8, 76.4] ）であった。国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の主要評価項目である ORR（中央判定又は IRRC 判定）について、いずれの試験においても ORR の 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率（いずれの試験も 20%）を上回った。

表 1.8-1 各試験の最良総合効果の結果

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
	中央判定	IRRC 判定		実施医療機関の医師判定		
対象被験者数	16	23	80	16	23	80
奏効者数	12	14	53	9	20	58
ORR (%)	75.0	60.9	66.3	56.3	87.0	72.5
[95%信頼区間 ^{a)}]	[47.6, 92.7]	[38.5, 80.3]	[54.8, 76.4]	[29.9, 80.2]	[66.4, 97.2]	[61.4, 81.9]
最良総合効果 (BOR) n (%)						
CR	4 (25.0)	3 (13.0)	7 (8.8)	3 (18.8)	5 (21.7)	22 (27.5)
PR	8 (50.0)	11 (47.8)	46 (57.5)	6 (37.5)	15 (65.2)	36 (45.0)
SD	2 (12.5)	7 (30.4)	18 (22.5)	4 (25.0)	3 (13.0)	18 (22.5)
PD	1 (6.3)	2 (8.7)	6 (7.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.8)
NE (UTD) ^{b)}	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)

a) Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

b) NE = Not Evaluable (ONO-4538-15 試験), UTD = Unable to Determine (CA209039 試験及び CA209205 試験)

各試験（中央判定又は IRRC 判定）の PFS 及び 24 週（又は 6 カ月）時点の無増悪生存率の結果を表 1.8-2 にまとめた。

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）では推定できず、海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 9.99 カ月（95%信頼区間 [8.41, -] ）であった。なお、各試験の観察期間の中央値は、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 4.9 カ月、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 23.3 カ月及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 8.9 カ月であった。各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した 24 週（又は 6 カ月）時点の無増悪生存率は、

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

ONO-4538-15 試験で 69.1%（95%信頼区間 [29.0, 89.6] ），海外第 I 相試験（CA209039 試験）で 76.5%（95%信頼区間 [51.9, 89.6] ）及び海外第 II 相試験（CA209205 試験）で 76.9%（95%信頼区間 [64.9, 85.3] ）であり，国内外の成績は概ね類似していた。

表 1.8-2 各試験の PFS 及び無増悪生存率 [中央判定又は IRRC 判定] の結果

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
	IRRC 判定		
対象被験者数	16	23	80
イベント数	3	8	24
中央値（カ月） [95%信頼区間] ^{a)}	— [3.58, —]	— [8.97, —]	9.99 [8.41, —]
24 週（6 カ月） ^{b)} 時点 の無増悪生存率（%） [95%信頼区間] ^{a)}	69.1 [29.0, 89.6]	76.5 [51.9, 89.6]	76.9 [64.9, 85.3]

PFS の単位は月数とした。なお，1 カ月は 30.4375 日とした。

a) Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間を推定した。

b) 無増悪生存率は，ONO-4538-15 試験では 24 週時点，CA209039 試験及び CA209205 試験では 6 カ月時点の無増悪生存率を推定した。

各試験の OS の結果を表 1.8-3 にまとめた。

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，国内第 II 相試験（ONO-4538-15 試験），海外第 I 相試験（CA209039 試験）及び海外第 II 相試験（CA209205 試験）のいずれの試験でも推定できなかった。

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率について，国内第 II 相試験（ONO-4538-15 試験）は 24 週時点で死亡例は認められておらず，海外第 I 相試験（CA209039 試験）は 1 年時点で 91.3%（95%信頼区間 [69.5, 97.8] ）及び海外第 II 相試験（CA209205 試験）は 6 カ月時点で 98.7%（95%信頼区間 [91.0, 99.8] ）であり，いずれの試験でも 24 週（又は 6 カ月）時点の生存率は 90%を超えていた。

表 1.8-3 各試験の OS の結果

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
対象被験者数	16	23	80
イベント数	0	5	3
中央値（カ月） [95%信頼区間] ^{a)}	— [—, —]	— [—, —]	— [—, —]
24 週（6 カ月） ^{b)} 時点の 生存率（%） [95%信頼区間] ^{a)}	100.0 [100.0, 100.0]	— ^{c)}	98.7 [91.0, 99.8]
1 年時点の生存率（%） [95%信頼区間] ^{a)}	— [—, —]	91.3 [69.5, 97.8]	— [—, —]
1.5 年時点の生存率（%） [95%信頼区間] ^{a)}	— [—, —]	82.6 [60.1, 93.1]	— [—, —]

OS の単位は月数とした。なお，1 カ月は 30.4375 日とした。

a) Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間を推定した。

b) ONO-4538-15 試験では 24 週時点，CA209205 試験では 6 カ月時点の生存率を推定した。

c) CA209039 試験では 24 週（又は 6 カ月時点）の生存率の解析は実施しなかった。

1.8 添付文書（案） ニボルマブ（cHL）

以上より、データカットオフ時点で国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の OS 及び PFS の中央値は推定できなかったが、ORR、24 週時点の生存率及び 24 週時点の無増悪生存率は日本人の再発又は難治性の cHL 患者に対する本剤の有効性を支持する結果であると考えた。また、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）においても、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）に矛盾しない有効性の結果が得られていることから、本剤は再発又は難治性の cHL に対して有効であると判断し、本剤の効能・効果（案）を「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と設定した。

なお、cHL の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が、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と効能・効果を設定することにより、そのことは自明であることから、注意喚起は不要と判断した。また、現状 cHL に対して術後補助化学療法の治療概念はないため、本剤の既存の添付文書の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の「（2）本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」を「（2）根治切除不能な悪性黒色腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」に変更することとした。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する．

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する．

2. 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

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）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) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合，本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で，選択すること．
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 本剤の投与時には，悪性黒色腫では1回投与量として3 mg/kg 又は2 mg/kg となるように，非小細胞肺癌，腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では1回投与量として3 mg/kg となるように必要量を抜き取る．
 - 2) 本剤は，1時間以上かけて点滴静注すること．
- (3) 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．
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．

下線部：追加

1.8 添付文書（案） ニボルマブ（cHL）

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1) 用法・用量（案）の設定根拠

本剤はヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている¹⁾。本剤の特性から、本剤が抗腫瘍効果を示すためには、PD-1 を占有することが必要な条件と考えられる。進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象とした海外第 I 相試験（CA209003 試験）で検討した PD-1 占有の結果では、本剤 0.3 mg/kg 以上が投与された全被験者で本剤による血中 CD3 陽性細胞の PD-1 占有が認められている²⁾。腫瘍組織内に浸潤した T 細胞における PD-1 占有については検討できていないが、本結果より本剤の抗腫瘍効果は 0.3 mg/kg 以上の投与量で期待できると考えた。

再発又は難治性の cHL に対する本剤の用法・用量は、ASCT 施行歴のある cHL を対象とした海外第 II 相試験（CA209205 試験）及び再発又は難治性の HL を対象とした国内第 II 相試験（ONO-4538-15 試験）における有効性及び安全性の結果から、3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与と設定した。以下にその詳細を説明する。

海外第 II 相試験（CA209205 試験）の用法・用量は、進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象とした海外第 I 相試験（CA209003 試験）の 20■■年■■月■■日時点のカットオフデータ及び再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした海外第 I 相試験（CA209039 試験）の 20■■年■■月■■日時点のカットオフデータの結果を踏まえて設定した。海外第 I 相試験（CA209003 試験）では、悪性腫瘍患者（固形がん）を対象に 0.1~10 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行い、10 mg/kg までの用量について忍容性が確認された。安全性の結果では、本剤との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現率が、0.1~3 mg/kg 群より 10 mg/kg 群で高い傾向が認められた。海外第 I 相試験（CA209039 試験）では、造血器腫瘍患者を対象に 1 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行い、いずれの用量においても忍容性が確認された。安全性の結果では、肺臓炎の発現頻度が他試験での本剤単剤投与時よりわずかに高かったものの、造血器腫瘍患者における安全性プロファイルは、固形がん患者で認められた安全性プロファイルと比較して大きな差異は認められなかった。海外第 I 相試験（CA209039 試験）では 23 例の cHL 患者が登録され、すべての被験者に本剤 3.0 mg/kg の用量で 2 週間間隔で投与された。cHL 患者における安全性プロファイルは、造血器腫瘍患者全体の安全性プロファイルと比較して大きな差異は認められなかった。有効性の結果では、実施医療機関の医師によって 23 例中 20 例が奏効と判定され、ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間 [66.4, 97.2]）であった。

1.8 添付文書（案） ニボルマブ（cHL）

以上の安全性及び有効性の結果を踏まえ、海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では、用法・用量として 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した。

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の用法・用量は、進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）、海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）の 3 試験並びに再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）における試験成績を踏まえ、海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）と同一の用法・用量を設定した。国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）では、日本人悪性腫瘍（固形がん）患者を対象に 1~20 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った結果、20 mg/kg までの用量について忍容性が確認されており、更に前述の通り海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）では 10 mg/kg まで、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）では 3 mg/kg までの用量について忍容性が確認されている。また、国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）の結果から、日本人悪性腫瘍（固形がん）患者及び非日本人悪性腫瘍（固形がん）患者の安全性プロファイルについて、明確な差異は認められていない。有効性の結果では、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）における cHL 患者に対する ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間 [66.4, 97.2]）であった。日本人及び非日本人における本剤の薬物動態について、国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験）で得られた日本人と非日本人の薬物動態を比較した結果、両者の AUC と Cmax の分布は重なっており、大きな差異は認められなかった。また、日本人及び非日本人における T1/2 の平均値はそれぞれ 13~21 日及び 17~25 日と同程度であったことから、日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であると判断した。

以上より、日本人の cHL 患者でも 3 mg/kg、2 週間間隔の反復静脈内投与の忍容性は得られ、また有効性が期待できると考え、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では、海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）と同一の用法・用量である 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した。

有効性の結果は、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）、海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）における有効性の結果を [1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠](#)に示しており、本剤 3 mg/kg の 2 週間間隔投与は再発又は難治性の cHL に対して有効であると考えた。

安全性の結果に関して、国内外の試験（ONO-4538-15 試験、CA209039 試験及び CA209205 試験）で共通して発現頻度が高かった副作用（10%以上）は疲労であった。すべての試験ではないが複数の試験で発現頻度が高かった副作用（10%以上）として、発熱、そう痒症、発疹、下痢及び悪心が認められた。死亡に至った副作用は、国内第Ⅱ相試験

1.8 添付文書（案） ニボルマブ（cHL）

（ONO-4538-15 試験）及び海外第 I 相試験（CA209039 試験）では認められなかった。海外第 II 相試験（CA209205 試験）では異型肺炎，多臓器不全及び呼吸困難が各 1 例に認められたが，異型肺炎及び多臓器不全の因果関係はデータベースロック後に否定された。国内外の試験に共通して認められた重篤な副作用はなかった。本剤のリスクとして特定されている，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／注入反応について，cHL 患者で認められた重篤な副作用，投与中止に至った副作用，休薬に至った副作用又は Grade 3 以上の副作用に該当する事象は，内分泌障害（甲状腺炎及び甲状腺機能亢進症），胃腸毒性（腸炎，下痢及び大腸炎），肝毒性（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，自己免疫性肝炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝炎及び血中ビリルビン増加），肺毒性（間質性肺疾患及び肺臓炎），腎毒性（自己免疫性腎炎），皮膚毒性（発疹及び斑状丘疹状皮疹）及び過敏症／注入反応（注入に伴う反応及び過敏症）であった。なお，特定されたリスクにより死亡に至った副作用は認められなかった。更に，既承認の適応がん腫の日本人患者では認められておらず，cHL 患者で新たに認められた副作用は，リンパ球減少症，難聴，硬結，中耳炎，肝機能検査異常，体重増加，上気道の炎症及び皮膚囊腫が各 1 例であった。これらの副作用のうち，リンパ球減少症は Grade 3 であったが，Grade 4 及び 5 の事象は認められなかった。

以上より，本剤の cHL 患者におけるリスクは，既承認の適応がん腫で認められた本剤のリスクを上回るものではないと考えられ，本剤の使用に際しては，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適正使用されることにより，コントロール可能な範囲であると判断した。

以上の結果から，再発又は難治性の cHL に対する本剤の用法・用量を「通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

2) 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

- (1)，(2) -2)，(3) 及び (4) について，本申請による変更なし。
- (2) -1) は臨床試験における本剤の希釈方法及び調製方法を参考に設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，非臨床試験及び臨床試験成績に基づき設定した。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

〔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）

変更なし。

〔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

変更なし。

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）〕

変更なし。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

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。（「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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害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) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等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）

変更なし。

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。

変更なし。

4. 副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第 II 相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中、48 例

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

（81.4％）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（10％以上）はそう痒症 16 例（27.1％），白斑 11 例（18.6％），甲状腺機能低下症 11 例（18.6％），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6％），白血球数減少 8 例（13.6％），血中 TSH 増加 7 例（11.9％），遊離サイロキシン減少 6 例（10.2％），CRP 増加 6 例（10.2％），疲労 6 例（10.2％）及び倦怠感 6 例（10.2％）であった。（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中，88 例（79.3％）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（10％以上）は発熱 16 例（14.4％），倦怠感 16 例（14.4％），食欲減退 16 例（14.4％）及び発疹 16 例（14.4％）であった。（承認時）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6％）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（10％以上）は疲労 134 例（33.0％），悪心 57 例（14.0％），そう痒症 57 例（14.0％），下痢 50 例（12.3％），食欲減退 48 例（11.8％）及び発疹 41 例（10.1％）であった。（承認時）

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中，17 例（100％）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（10％以上）は発熱 7 例（41.2％），そう痒症 5 例（29.4％），発疹 4 例（23.5％），甲状腺機能低下症 3 例（17.6％），疲労 2 例（11.8％），倦怠感 2 例（11.8％）及び筋肉痛 2 例（11.8％）であった。（承認時）

(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（5.1％）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，筋炎

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

重症筋無力症（頻度不明※）、筋炎（0.2%）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レーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎，重度の下痢

大腸炎（1.5%）、重度の下痢（1.0%）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）（頻度不明※）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、口渇、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) 肝機能障害，肝炎

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（1.3%）、肝炎（0.2%）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。

6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.6%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（1.0%）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。

7) 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.7%）、多発ニューロパチー（0.2%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明※）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。

8) 腎障害

腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（0.3%）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。

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

9) 副腎障害

副腎機能不全（1.3%）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。

10) 脳炎

脳炎（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。

11) 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明^{*}），多形紅斑（0.3%）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。

12) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.2%）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。

13) Infusion reaction

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（4.4%）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。

(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。

	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，好中球減少症，好酸球増加症，血小板減少症，ヘモグロビン減少	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	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，心筋炎，心不全，急性心不全
耳及び迷路障害			回轉性めまい，耳不快感	
内分泌障害			下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性	リノラーゼ増加，アミラーゼ増加

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎，視力低下，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視	
胃腸障害	下痢，悪心，嘔吐，便秘	腹痛，腹部膨満，口内乾燥，口内炎	腹部不快感，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，痔炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，放屁，口腔障害，歯肉出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労，発熱	倦怠感，無力症，悪寒，疼痛，胸痛，末梢性浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，浮腫，顔面浮腫，注射部位反応，末梢腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下	
免疫系障害			リウマチ因子増加，抗核抗体増加，補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染，鼻咽頭炎	癰，気管支炎，上気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症，高尿酸血症，高血糖，低ナトリウム血症	糖尿病，脱水，高カリウム血症，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，血中クロール減少，血中リン増加	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	四肢痛，背部痛，関節炎，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙縮，関節腫脹	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	
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	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	呼吸困難，咳嗽	発声障害，低酸素症	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	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹	脱毛症，白斑，湿疹，皮膚炎，皮膚乾燥，皮膚病変，皮膚色素減少，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹	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	尋常性白斑，酒さ
血管障害		高血圧，低血圧	潮紅，ほてり	血管炎
その他		血中 CK (CPK) 増加，CRP 増加，体重減少，体重増加	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	組織対生壊死性リンパ節炎

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

臨床検査	血中クレアチニン増加	ヘモグロビン減少、CRP 増加、体重減少、血中 CK (CPK) 増加、体重増加	血中尿素増加、血中クロール減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血中コルチコトロピン減少、補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、血中 LDH 増加、血中 CK (CPK) 減少、尿中ブドウ糖陽性、血中リン増加、心電図 QT 延長、サーファクタントプロテイン増加、抗リン脂質抗体陽性、尿沈渣異常	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
<p>※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02, 05, 06, 08及び15試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025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。</p>				

下線実線：追加 下線点線：該当する頻度の変更 取消線：削除

設定根拠

本項の冒頭には、日本人の悪性黒色腫を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験）で本剤が投与された 59 例、日本人の非小細胞肺癌を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）で本剤が投与された 111 例、国内外で腎細胞がんを対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）で本剤が投与された 406 例、及び日本人の HL を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で本剤が投与された 17 例で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度について、がん腫ごとにそれぞれ示した。一方、（1）重大な副作用、及び（2）その他の副作用には、これら 6 試験で本剤が投与された計 593 例の副作用（臨床検査値異常を含む）を合算して算出した発現頻度を示した。なお、国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）で報告された副作用、並びに CCDS に掲載されている海外試験で報告された副作用は頻度不明として記載した。また、（2）その他の副作用に関し、本製造販売承認事項一部変更承認申請時まで本項に記載していた「臨床検査」の欄を削除し、関連する器官別の欄に移動し記載した。

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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

変更なし。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 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にのみ投与すること．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，10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 8～23 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．〕
- (2) 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．〕

変更なし．

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）．

変更なし．

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) バイアルは振盪せず，激しく攪拌しないこと．
- 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは 5%ブドウ糖注射液に希釈し，総液量は 60 mL 以上を目安とする．
- 3) 添加後は静かに混和し，急激な振盪は避けること．
- 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．
- 5) 希釈後の最終濃度 0.35 mg/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．
- 6) 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) 投与时

本剤は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと．

変更なし．

9. その他の注意

- (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．
- (2) サルに本剤 50 mg/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．
- (3) 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．

下線部：追加

設定根拠

9. その他の注意 (3) には，cHL 患者における本剤投与後の同種造血幹細胞移植（allo-SCT）の施行に関し，以下の根拠に基づき注意事項を追記した．海外第 I 相試験（CA209039 試験）及び海外第 II 相試験（CA209205 試験）において本剤投与後に allo-SCT を施行した患者に移植関連合併症及び移植関連死が認められており，両試験における急性移植片対宿主病（Graft Versus Host Disease：GVHD）及び移植関連死の発現頻度は，それぞれ 14/17 例（82%）及び 6/17 例（35%）であった．文献で報告されている急性 GVHD の発現頻度は 28～60%（Grade II～IV）^{3)～7)} 及び 9.9～12.3%（Grade III 及び IV）^{3) 4)}，移植関連

1.8 添付文書（案） ニボルマブ（cHL）

死の発現頻度は6～28%（移植後90～100日）^{3)～6)}及び23～46%（移植後1年）^{3) 5) 7)}とされている。海外第Ⅰ相試験（CA209039試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）において、本剤投与後にallo-SCTを施行した患者数は限られており比較には限界があるが、文献情報と比較して、海外第Ⅰ相試験（CA209039試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）における急性GVHD及び移植関連死の発現頻度は高かった。また、既提出の薬理試験（混合リンパ球反応系）の結果より、本剤は薬理作用として、ヒトT細胞のアロ抗原反応を増強する作用を有することが示されている（eCTD251209002, 2.6.2.2）。さらに、マウスGVHDモデルに関する報告では、抗PD-1抗体やPD-1欠損マウスなどを用いた検討から、PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害することによりGVHDが増悪することが確認されており、PD-1及びPD-1リガンドがGVHDの抑制に関与することが示唆されている^{8) 9)}。以上の本剤の薬理作用により急性GVHDが増悪される可能性があることを踏まえると、本剤の投与歴を有する患者に対してallo-SCTを施行する際は、免疫の賦活化に伴う安全性のリスクが生じる可能性があるものとする。

したがって、本剤の添付文書における使用上の注意の「その他の注意」の項に上記（3）を追加し、本剤の治療歴を有する患者におけるallo-SCTに関連した重篤な合併症の発現及び安全対策の必要性について注意喚起することとした。

1.8.4 参考文献

- 1) Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24.
- 2) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54.
- 3) Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an Analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26:455-62.
- 4) Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica.* 2008;94:230-8.
- 5) Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, Besien KV, Bredeson CN, et al. Unrelated donor reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:109-17.

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（cHL）

- 6) Marçais A, Porcher R, Robin M, Mohty M, Michalet M, Blaise D, et al. Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2013;98:1467-75.
- 7) Kako S, Izutsu K, Kato K, Kim SW, Mori T, Fukuda T, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *American Journal of Hematology*; 2015;90:132-8.
- 8) Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltsis-Mortari A, Carter L, Iwai Y, Yagita H, et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol*. 2003;171:1272-77.
- 9) Saha A, Aoyama K, Taylor PA, Koehn BH, Veenstra RG, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Host programmed death ligand 1 is dominant over programmed death ligand 2 expression in regulating graft-versus-host disease lethality. *Blood*. 2013;122:3062-73.

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

—抗悪性腫瘍剤—
 ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

オブジーボ[®]点滴静注 20mg
オブジーボ[®]点滴静注 100mg
《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
薬価収載	2014年 9月	
販売開始	2014年 9月	
効能追加	20〇〇年 〇月	
用法追加	2016年 2月	
国際誕生	2014年 7月	

貯 法：遮光、2～8℃保存
 使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【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

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
 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

【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及び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における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「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。
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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の有効性及び安全性は確立していない。

【組成・性状】

販売名	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	
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	
添 加 物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム 水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン 五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg
pH調節剤 2成分	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である。

【用法・用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(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。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔又は1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。

2. 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

通常、成人にはニボルマブ(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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
 - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
 - 3) 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。
 - 4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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）〕

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。（「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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害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) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等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

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中、48 例（81.4%）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（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%）、白斑 11 例（18.6%）、甲状腺機能低下症 11 例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%）、白血球数減少 8 例（13.6%）、血中 TSH 増加 7 例（11.9%）、遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%）、CRP 増加 6 例（10.2%）、疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった。（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中、88 例（79.3%）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（10%以上）は発熱 16 例（14.4%）、倦怠感 16 例（14.4%）、食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった。（承認時）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中、319 例（78.6%）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（10%以上）は疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった。（承認時）

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中、17 例（100%）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（10%以上）は発熱 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）、疲労 2 例（11.8%）、倦怠感 2 例（11.8%）及び筋肉痛 2 例（11.8%）であった。（承認時）

(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（5.1%）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、筋炎

重症筋無力症（頻度不明*）、筋炎（0.2%）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（1.5%）、重度の下痢（1.0%）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）（頻度不明*）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、口渇、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) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.3%）、肝炎（0.2%）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。

6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.6%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（1.0%）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。

7) 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.7%）、多発ニューロパチー（0.2%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明*）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。

8) 腎障害

腎不全（0.7%）、尿管間質性腎炎（0.3%）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。

9) **副腎障害**

副腎機能不全 (1.3%) 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。

10) **脳炎**

脳炎 (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。

11) **重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 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。

12) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症 (0.2%) 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。

13) **Infusion reaction**

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 (4.4%) 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。

(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。

	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、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少	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	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、心筋炎、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	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	リパーゼ増加、アミラーゼ増加
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視	
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、便秘	腹痛、腹部膨満、口内乾燥、口内炎	腹部不快感、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、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性、インターロキニン濃度増加
感染症		肺感染、鼻咽頭炎	癰、気管支炎、上気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高カリウム血症、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 kolesterol 減少、血中リン増加	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	四肢痛、背部痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋痙縮、関節腫脹	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、錯覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退	
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	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	発声障害、低酸素症	口腔咽喉痛、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、サーファクタントプロテイン増加	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、白斑、湿疹、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚病変、皮膚色素減少、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹	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	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり	血管炎
その他		血中CK (CPK) 増加、CRP増加、体重減少、体重増加	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	組織球性壊死性リンパ節炎

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08 及び 15 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 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**

- (1) 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にのみ投与すること。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 8~23 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。]

- (2) 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若しくは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。
 - 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。^{1,2)}

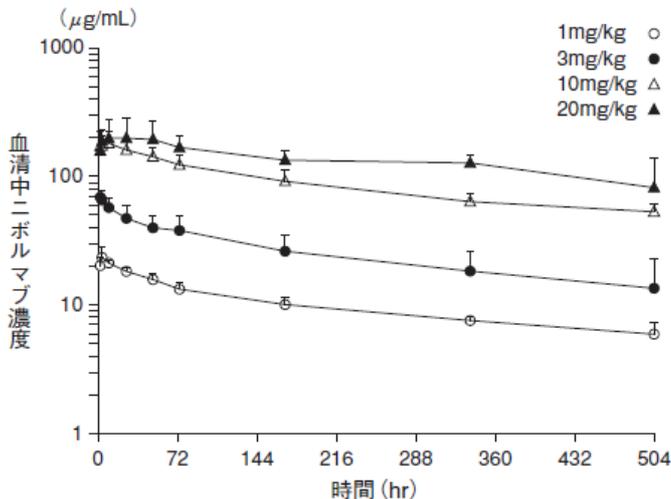
【薬物動態】

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。²⁾

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

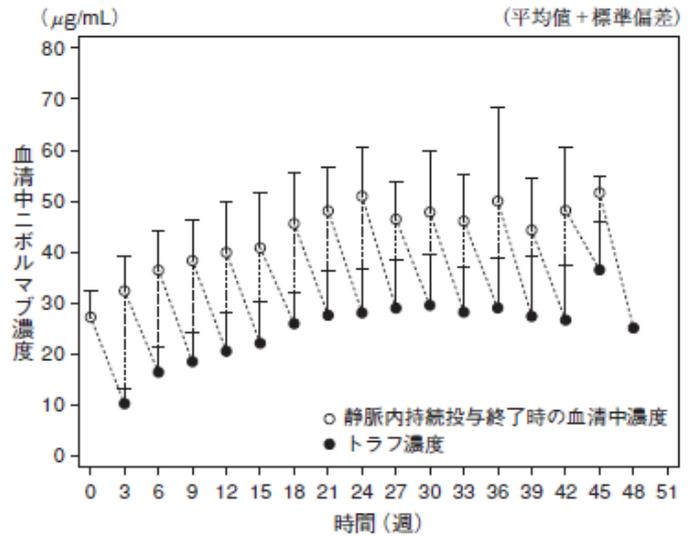


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ±0.020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



【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

- (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)⁴⁾

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%*)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)⁵⁾

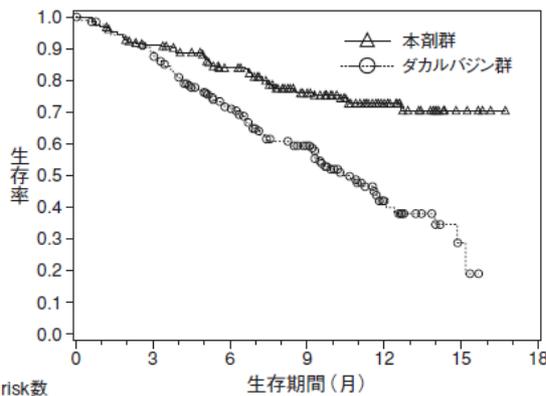
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を2週間間隔で点

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) ⑨

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]）は、本剤群は 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]）。



*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) ⑩

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）は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%）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、本剤群は 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]）。

	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

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）

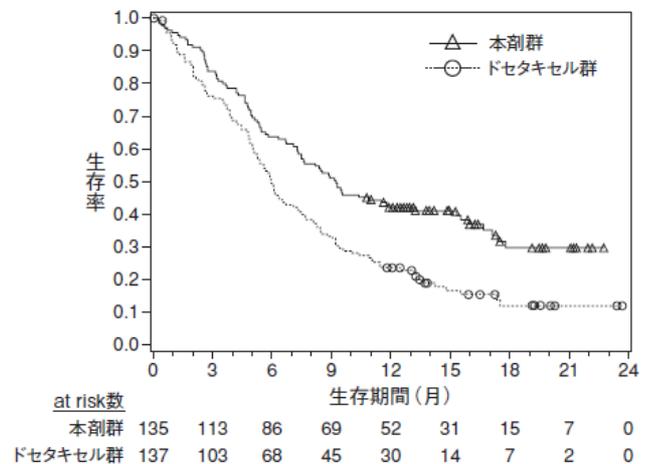
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538 -05 試験) ⑪

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) ⑫

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]）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]）。



〈非扁平上皮癌〉

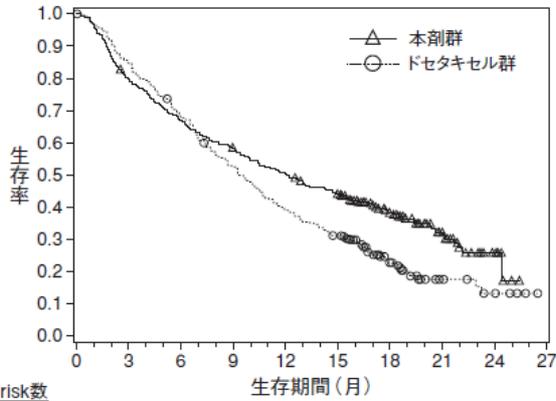
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹¹⁾

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) ¹²⁾

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]) は、本剤群で 12.19[9.66~14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05~10.68]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 0.73[95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別 log-rank 検定])。

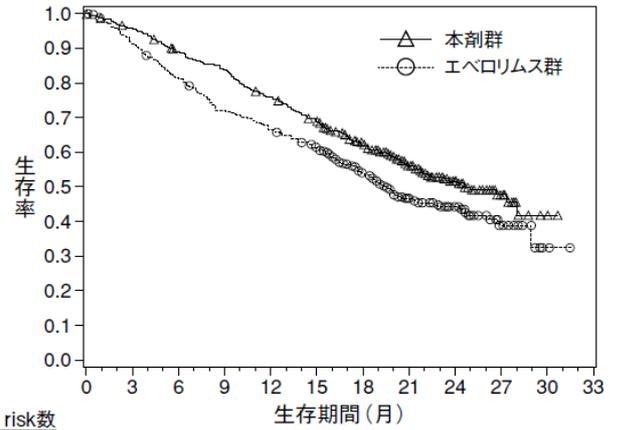


at risk数	生存期間(月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0	0

3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

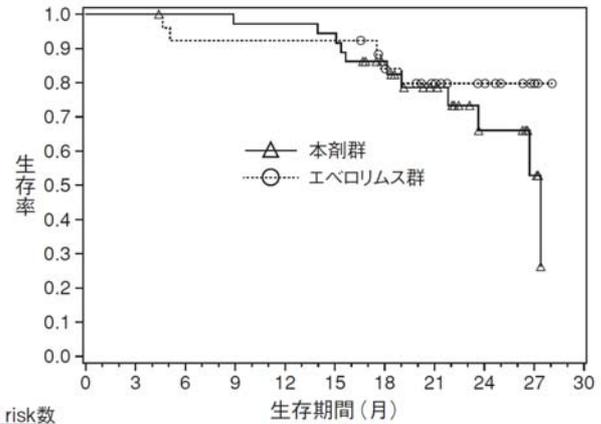
腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

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]) は、本剤群で 25.00[21.75~NE*4]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64~23.06]ヵ月であり、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])。 ¹³⁾



at risk数	生存期間(月)	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	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0	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]) は、本剤群で 27.37[23.62~NE*4]ヵ月、エベロリムス群で NE*4 [NE~NE]ヵ月であった (ハザード比 1.50[95%信頼区間: 0.49~4.54])。



at risk数	生存期間(月)	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	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	20	15	9	3	0	0	0

*4: 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) ¹⁴⁾

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) ¹⁵⁾

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)

【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。¹⁶⁾

【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】

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。
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。

【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

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業: 海外第 I 相 (CA209039) 試験成績 (社内資料)
- 2) 小野薬品工業: 海外第 II 相 (CA209205) 試験成績 (社内資料)
- 3) 小野薬品工業: 国内第 I 相 (ONO-4538-01) 試験成績 (社内資料)
- 4) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料)
- 6) Robert C. et al.: N.Engl.J.Med., **372**: 320, 2015 (CA209066 試験)

- 7) Weber J.S. et al.: Lancet Oncol., **16**: 375, 2015 (CA209037 試験)
- 8) 小野薬品工業: 海外第 III 相 (CA209037) 試験成績 (社内資料)
- 9) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)
- 10) Brahmer J. et al.: N.Engl.J.Med., **373**: 123, 2015 (CA209017 試験)
- 11) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)
- 12) Borghaei H. et al.: N.Engl.J.Med., **373**: 1627, 2015 (CA209057 試験)
- 13) Motzer R.J. et al.: N.Engl.J.Med., **373**: 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 14) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料)
- 15) Younes A. et al.: Lancet Oncol., **17**: 1283, 2016 (CA209205 試験)
- 16) 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】

 **プリストル・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

1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ (cHL)

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ (cHL)

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 26 年 5 月 29 日付薬食審査発 0529 第 1 号により以下のとおり通知されている。

日本名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

英 名：Nivolumab（Genetical Recombination）

1.9.2 INN

WHO Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として、以下のように掲載されている。

r-INN：nivolumab

(r-INN: List 69, WHO Drug Information Vol.27, No.1, 2013)

1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ (cHL)

1.9.3 構造式等

(1) 化学構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 IWYDGSKRYI ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND
 DYWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYYTCNVDH
 KPSNTKVKDR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
 EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV LDSDGSFFFLY
 SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

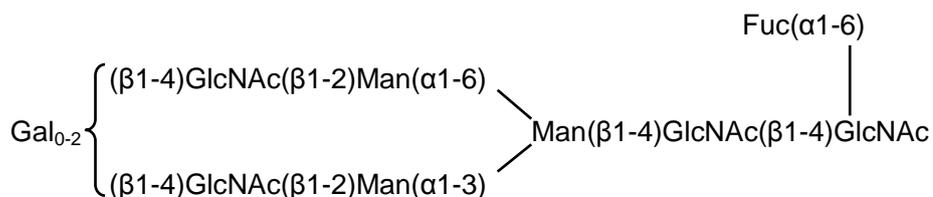
H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

H鎖 N290：糖鎖結合

H鎖 K440：部分的プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C127, H鎖 C219-H鎖 C219, H鎖 C222-H鎖 C222：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ (cHL)

(2) 化学名 (本質)

日本名：ニボルマブは、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、H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 145,000) である。

英名：Nivolumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human PD-1, whose amino acid residue at position 221 in the H-chain is substituted by Pro. Nivolumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nivolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.145,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 440 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

(3) 分子式 [分子量]

$C_{6362}H_{9836}N_{1712}O_{1998}S_{42}$ [143,619.17] (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 $C_{2154}H_{3326}N_{576}O_{665}S_{16}$ [48,443.96]

L 鎖 $C_{1027}H_{1596}N_{280}O_{334}S_5$ [23,369.66]

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（cHL）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ (cHL)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	ニボルマブは、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、H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 145,000) である。				
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。				
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 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				
用法・用量	<p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2. 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</p> <p>通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>				
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品				
市販名及び有効性成分・分量	原体：ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤：オプジーボ点滴静注 20mg (1 バイアル 2 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有) オプジーボ点滴静注 100mg (1 バイアル 10 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 100 mg 含有)				
毒性	急性				
	動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
	サル	静脈内	♂, ♀	1, 10 (10 mg/kg は雄のみ)	>50 (亜急性毒性試験の結果を参照)
	亜急性				
	動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
サル	静脈内 4 週間 1 週 1 回	♂, ♀	1, 10, 50	50	特記すべき所見なし
	静脈内 13 週間 1 週 2 回				

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ (cHL)

副作用	<p>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 及び 08 試験) の安全性評価対象 59 例中, 48 例 (81.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた.</p> <p>主な副作用 (10%以上)</p> <table border="1" data-bbox="499 349 1110 696"> <tr> <td>国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 及び 08 試験)</td> </tr> <tr> <td>そう痒症 16 例 (27.1%)</td> </tr> <tr> <td>白斑 11 例 (18.6%)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺機能低下症 11 例 (18.6%)</td> </tr> <tr> <td>遊離トリヨードチロニン減少 8 例 (13.6%)</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少 8 例 (13.6%)</td> </tr> <tr> <td>血中 TSH 増加 7 例 (11.9%)</td> </tr> <tr> <td>遊離サイロキシン減少 6 例 (10.2%)</td> </tr> <tr> <td>CRP 増加 6 例 (10.2%)</td> </tr> <tr> <td>疲労 6 例 (10.2%)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感 6 例 (10.2%)</td> </tr> </table> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 及び 06 試験) の安全性評価対象 111 例中, 88 例 (79.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた.</p> <p>主な副作用 (10%以上)</p> <table border="1" data-bbox="499 875 1110 1032"> <tr> <td>国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 及び 06 試験)</td> </tr> <tr> <td>発熱 16 例 (14.4%)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感 16 例 (14.4%)</td> </tr> <tr> <td>食欲減退 16 例 (14.4%)</td> </tr> <tr> <td>発疹 16 例 (14.4%)</td> </tr> </table> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) の安全性評価対象 406 例 (日本人 37 例含む) 中, 319 例 (78.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた.</p> <p>主な副作用 (10%以上)</p> <table border="1" data-bbox="499 1245 1110 1464"> <tr> <td>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</td> </tr> <tr> <td>疲労 134 例 (33.0%)</td> </tr> <tr> <td>悪心 57 例 (14.0%)</td> </tr> <tr> <td>そう痒症 57 例 (14.0%)</td> </tr> <tr> <td>下痢 50 例 (12.3%)</td> </tr> <tr> <td>食欲減退 48 例 (11.8%)</td> </tr> <tr> <td>発疹 41 例 (10.1%)</td> </tr> </table>	国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 及び 08 試験)	そう痒症 16 例 (27.1%)	白斑 11 例 (18.6%)	甲状腺機能低下症 11 例 (18.6%)	遊離トリヨードチロニン減少 8 例 (13.6%)	白血球数減少 8 例 (13.6%)	血中 TSH 増加 7 例 (11.9%)	遊離サイロキシン減少 6 例 (10.2%)	CRP 増加 6 例 (10.2%)	疲労 6 例 (10.2%)	倦怠感 6 例 (10.2%)	国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 及び 06 試験)	発熱 16 例 (14.4%)	倦怠感 16 例 (14.4%)	食欲減退 16 例 (14.4%)	発疹 16 例 (14.4%)	国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)	疲労 134 例 (33.0%)	悪心 57 例 (14.0%)	そう痒症 57 例 (14.0%)	下痢 50 例 (12.3%)	食欲減退 48 例 (11.8%)	発疹 41 例 (10.1%)
国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 及び 08 試験)																								
そう痒症 16 例 (27.1%)																								
白斑 11 例 (18.6%)																								
甲状腺機能低下症 11 例 (18.6%)																								
遊離トリヨードチロニン減少 8 例 (13.6%)																								
白血球数減少 8 例 (13.6%)																								
血中 TSH 増加 7 例 (11.9%)																								
遊離サイロキシン減少 6 例 (10.2%)																								
CRP 増加 6 例 (10.2%)																								
疲労 6 例 (10.2%)																								
倦怠感 6 例 (10.2%)																								
国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 及び 06 試験)																								
発熱 16 例 (14.4%)																								
倦怠感 16 例 (14.4%)																								
食欲減退 16 例 (14.4%)																								
発疹 16 例 (14.4%)																								
国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)																								
疲労 134 例 (33.0%)																								
悪心 57 例 (14.0%)																								
そう痒症 57 例 (14.0%)																								
下痢 50 例 (12.3%)																								
食欲減退 48 例 (11.8%)																								
発疹 41 例 (10.1%)																								
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売																						

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ (cHL)

(今回削除：取消線，今回追加：下線)

化学名・別名									
構造式									
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 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								
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 2. 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 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。								
劇薬等の指定									
市販名及び有効性成分・分量									
毒性									
副作用	<p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p> <p><u>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中，17 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。</u></p> <p><u>主な副作用（10%以上）</u></p> <table border="1"> <tr> <td><u>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）</u></td> </tr> <tr> <td><u>発熱 7 例（41.2%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>そう痒症 5 例（29.4%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>発疹 4 例（23.5%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>疲労 2 例（11.8%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>倦怠感 2 例（11.8%）</u></td> </tr> <tr> <td><u>筋肉痛 2 例（11.8%）</u></td> </tr> </table>	<u>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）</u>	<u>発熱 7 例（41.2%）</u>	<u>そう痒症 5 例（29.4%）</u>	<u>発疹 4 例（23.5%）</u>	<u>甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）</u>	<u>疲労 2 例（11.8%）</u>	<u>倦怠感 2 例（11.8%）</u>	<u>筋肉痛 2 例（11.8%）</u>
<u>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）</u>									
<u>発熱 7 例（41.2%）</u>									
<u>そう痒症 5 例（29.4%）</u>									
<u>発疹 4 例（23.5%）</u>									
<u>甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）</u>									
<u>疲労 2 例（11.8%）</u>									
<u>倦怠感 2 例（11.8%）</u>									
<u>筋肉痛 2 例（11.8%）</u>									
会社									

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書

本申請に際し、新たに提出する品質に関する文書はない。

第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書

本申請に際し、新たに提出する非臨床試験報告書はない。

第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1 (評価資料)

Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.3.1.4-2 (評価資料)

Method for Characterization Neutralizing Potential of Antibodies Against BMS-936558 With a Functional Cell Based Assay

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2-1 (ONO-4538-01 試験 : 評価資料)

ONO-4538 第 I 相試験 悪性腫瘍患者における単回/反復投与試験 (ONO-4538-01)

5.3.3.2-2 (CA209001 試験 : 参考資料)

A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies (CA209001)

5.3.3.2-3 (CA209039 試験 : 評価資料)

A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and the Combinations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy (CA209039)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5-1 (評価資料)

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（cHL）

Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Nivolumab in Subjects with Classical Hodgkin Lymphoma who have Failed Autologous Stem Cell Transplant and Brentuximab Vedotin Treatment

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験：評価資料）

ONO-4538 第Ⅱ相試験 再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-15）

5.3.5.2-2（CA209205 試験：評価資料）

Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects after Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) (CA209205)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1（評価資料）

ホジキンリンパ腫患者を対象とした ONO-4538 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15）の成績を利用した ONO-4538 の薬物動態解析（試験番号：Y16CP001）

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1（参考資料）

1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#1

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.3.6-2 (参考資料)

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

患者データ一覧表 (ONO-4538-01)

5.3.7-1

患者データ一覧表 (CA209001)

5.3.7-1

患者データ一覧表 (CA209039)

5.3.7-1

患者データ一覧表 (ONO-4538-15)

5.3.7-1

患者データ一覧表 (CA209205)

5.3.7-2

有害事象一覧表 (ONO-4538-01)

5.3.7-2

有害事象一覧表 (CA209001)

5.3.7-2

有害事象一覧表 (CA209039)

5.3.7-2

有害事象一覧表 (ONO-4538-15)

5.3.7-2

有害事象一覧表 (CA209205)

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表 (ONO-4538-01)

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表 (CA209001)

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表 (CA209039)

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表 (ONO-4538-15)

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表 (CA209205)

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表 (ONO-4538-01)

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表 (CA209001)

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表 (CA209039)

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表 (ONO-4538-15)

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表 (CA209205)

5.3.7-5

臨床検査値変動図 (ONO-4538-01)

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.3.7-5

臨床検査値変動図 (CA209001)

5.3.7-5

臨床検査値変動図 (CA209039)

5.3.7-5

臨床検査値変動図 (ONO-4538-15)

5.3.7-5

臨床検査値変動図 (CA209205)

5.4 参考文献

5.4-1

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24.

5.4-2

独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター. 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告 (MCIJ2011) . 2015.

5.4-3

The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. Pathol Int.* 2000;50:696-702.

5.4-4

Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008;58:174-82.

5.4-5

厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成 26 年患者調査 (傷病分類編) .

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.4-6

Von Tresckow B, Müller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1922-4.

5.4-7

一般社団法人日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版 p.246-66.

5.4-8

Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol*. 2010;92:713-24.

5.4-9

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341:1051-4.

5.4-10

Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:326-33.

5.4-11

Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:2183-9.

5.4-12

Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2014;105:840-6.

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.4-13

Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:1236-43.

5.4-14

Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:467-77.

5.4-15

Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116:3268-77.

5.4-16

Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, Pinkus GS, Betting DJ, Timmerman JM. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4232-44.

5.4-17

Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-9.

5.4-18

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.

5.4-19

Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2197-203.

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

5.4-20

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54.

5.4-21

Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:295-310.

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ (cHL)

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

項 目		項目名
モジュール	番号	
第 3 部		品質に関する文書
第 4 部		非臨床試験報告書
第 5 部	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
	5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
	5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書