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

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

1.5.1 起原又は発見の経緯

ニボルマブ（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，（別名：CD279）］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（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 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．本薬は世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本において 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は BRAF 阻害剤での治療後に病勢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，2015 年 3 月に「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 月に「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」が効能・効果として追加承認された．また，欧州で 2015 年 6 月に「BRAF 変異の有無にかかわらず，成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫」の効能・効果で承認され，2015 年 7 月に「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」が効能・効果として追加承認された．本薬は，2015 年 10 月 9 日現在，非小細胞肺がん又は扁平上皮非小細胞肺がんを適応として，米国及び EU を含め 35 カ国で承認されている．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（NSCLC）

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 STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV

IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND

DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH

KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP

EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE

MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

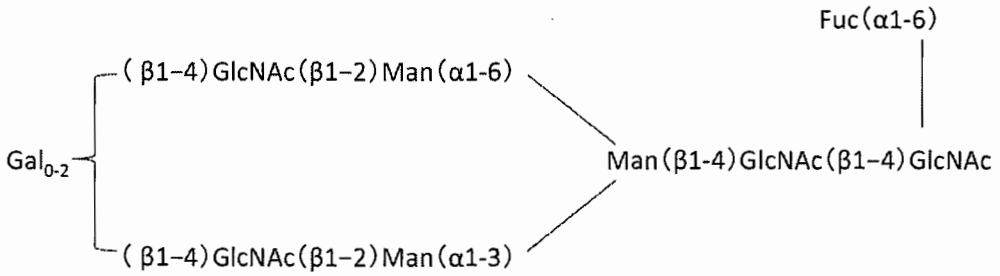
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



1.5.2 非小細胞肺がん（NSCLC）について

1） NSCLC の疫学について

国内における悪性腫瘍による死亡数は 364872 名（2013 年）であり，国内の死亡原因の第 1 位となっている [1]．肺の悪性新生物（全体の 15～20%を占める小細胞肺がんを含む）の罹患数は 111858 名（2011 年）[2]，死亡数は 72734 名（2013 年）であり，いずれも年々増加する傾向を示している [1]．

肺がんは，気管，気管支及び肺胞の細胞が悪性化した腫瘍であると考えられている．肺がん発症の主たる原因は喫煙（副流煙も含めて，原因の 85～90%を占める）であるが，喫煙以外にも慢性閉塞性肺疾患（肺気腫及び慢性気管支炎）並びにラドン，クロム化合物及び石綿に含まれるアスベストなどの発がん物質も原因として考えられている [3]．

肺がんの約 85%が NSCLC であり，NSCLC のうち約 80%が非扁平上皮がん，約 20%が扁平上皮がんである [4]．

2） NSCLC の治療の現状について

国内外の治療ガイドライン（日本肺癌学会　肺癌診療ガイドライン [5]，NCCN ガイドライン：National Comprehensive Cancer Network Guidelines[6]）では，EGFR 遺伝子変異及び ALK 遺伝子転座がいずれも不明又は陰性かつ ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の薬物療法の 1 次治療として，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法が推奨されている（カルボプラチン／パクリタキセル，シスプラチン／ゲムシタビン及びシスプラチン／ペメトレキセドなど）．また，上記の 1 次治療に抵抗性の患者に対しては，ドセタキセル又はペメトレキセド（非扁平上皮がんのみ）の単剤投与が 2 次治療として推奨されており，エルロチニブの単剤投与も 2 次治療として使用を考慮してもよいとされている．一方，EGFR 遺伝子変異が陽性かつ ECOG PS が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の 1 次治療又は 2 次治療としては，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法，又はエルロチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の単剤投与が推奨されている．更に，ALK 遺伝子転座が陽性かつ ECOG PS が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の 1 次治療又は 2 次治療としては，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法，又は ALK 阻害剤のクリゾチニブの単剤投与が推奨されている．

1 次治療であるプラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法の治療効果について，無増悪生存期間（PFS）（中央値）は 4.5～6.2 カ月，全生存期間（OS）（中央値）は 10.3～12.3 カ月であると報告されている [7] [8]．また，1 次治療に抵抗性を示した既治療の NSCLC 患者に対するドセタキセルの治療効果について，PFS（中央値）は 2.3～3.1 カ月，OS（中央値）

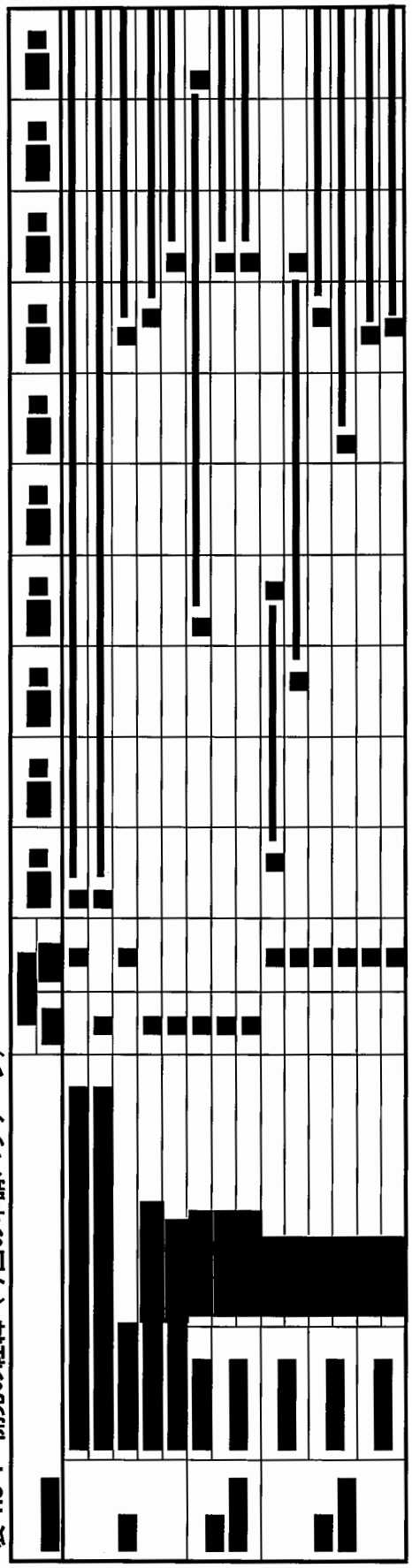
は 7.2～10.0 カ月であると報告されている[9)～12)]．このように，根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC に対する既存治療薬の治療効果は十分とは言えず，これら患者に対する新規治療薬の必要性は高いと考えられる．

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．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（NSCLC）

表 1.5-1　開発の経緯（今回の申請パッケージ）



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ている．長期保存試験は本申請時点で 30 カ月まで終了している．

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 24 カ月まで終了している．原薬の長期保存試験は 36 カ月まで，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 NSCLC を対象とした臨床試験の経緯

国内では，小野薬品が 2009 年より悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）を開始した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の NSCLC を対象とした国内の臨床試験の実施状況について，根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC の未治療例（DTX 併用群のみプラチナ製剤抵抗例）を対象に本薬と化学療法を併用投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験（ONO-4538-04 試験），プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有する根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん（以下，SQ-NSCLC）を対象に本薬を投与したときの安全性及び有効性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験），プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有する根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん（以下，NSQ-NSCLC）を対象に本薬を投与したときの安全性及び有効性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験），化学療法未実施のⅣ期又は再発の NSCLC を対象に治験医師選択治療に対する本薬の PFS における優越性の検討を目的とした第Ⅲ相試験（ONO-4538-10 試験，BMS 社試験番号：CA209026 試験）を国際共同試験として実施中である．

一方，海外では BMS 社が 2006 年 10 月より悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（CA209001 試験）を開始した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の NSCLC 患者を対象とした海外の臨床試験の実施状況について，NSCLC，悪性黒色腫，腎細胞がん，大腸がん及び前立腺がん患者を対象に本薬の安全性，忍容性及び薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験（CA209001 試験），NSCLC，悪性黒色腫，腎細胞がん，大腸がん及び前立腺がん患者を対

象に本薬の安全性及び忍容性の検討を目的とした第Ⅰ相試験（CA209003 試験）が完了し，ⅢB／Ⅳ期の NSCLC 患者を対象に本薬とプラチナ製剤を含む化学療法，ベバシズマブ，エルロチニブ又はイピリムマブとの併用投与時若しくは本薬単剤投与時の安全性及び忍容性の検討を目的とした第Ⅰ相試験（CA209012 試験），プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象にドセタキセルに対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした第Ⅲ相試験（CA209017 試験），プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者を対象にドセタキセルに対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした第Ⅲ相試験（CA209057 試験），プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象に本薬の有効性及び安全性の評価を目的とした第Ⅱ相試験（CA209063 試験），化学療法未実施のⅣ期又は再発の NSCLC を対象にプラチナ製剤を含む化学療法に対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした第Ⅲ相試験（CA209227 試験）を実施中である．

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 及び図 1.5-2 に示した．「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果とする本薬の臨床データパッケージについて，固形がん患者を対象に国内外で実施した第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験，CA209001 試験及び CA209003 試験），腎細胞がん患者を対象に本薬の心電図パラメータへの影響を検討した海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験），根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験），根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験），ⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）並びにⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）を評価資料とした．

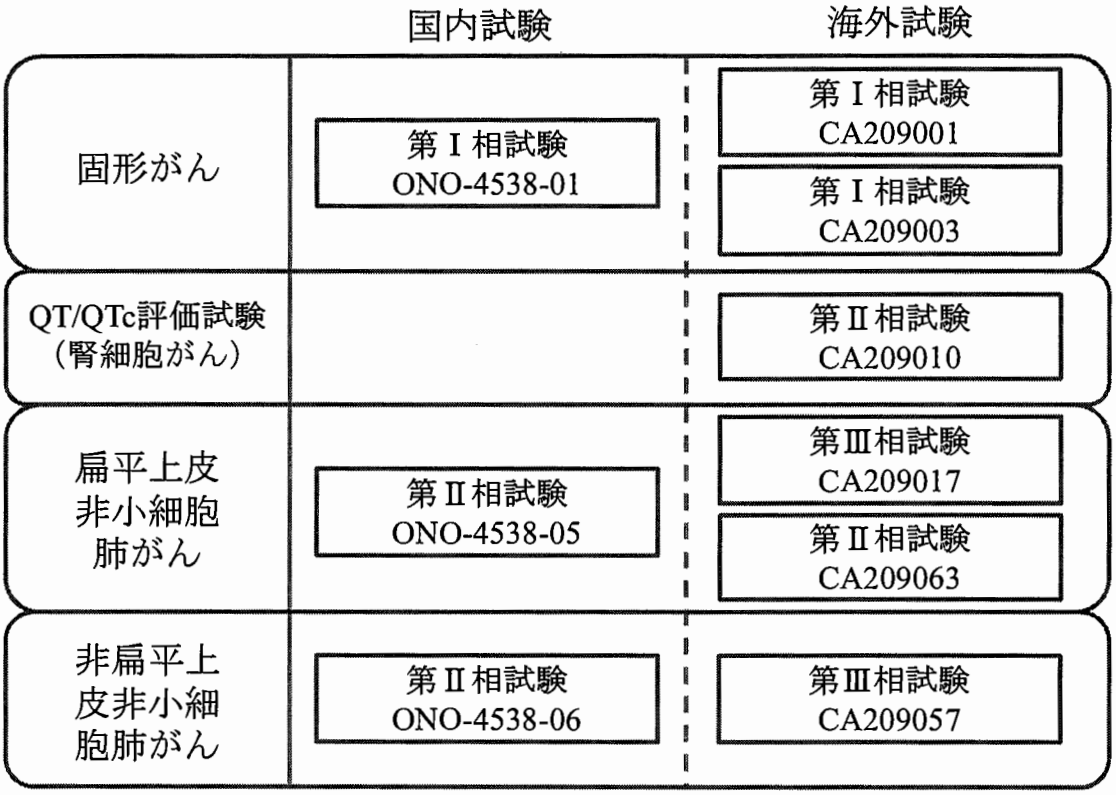
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（NSCLC）

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/参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路	予定被験者数（投与被験者数）	投与期間
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・再発の固形がん患者	ONO-4538：1，3，10，20 mg/kg，単回投与及び反復投与（Q2W），静脈内投与	24 (17)	単回投与期： 単回投与 反復投与期： 4 週間 継続投与期： 8 週間 長期観察期： 最長 24 カ月
第Ⅱ相 ONO-4538-05 評価資料	非盲検， 非対照， 反復投与	根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	35 (35)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能
第Ⅱ相 ONO-4538-06 評価資料	非盲検， 非対照， 反復投与	根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	75 (76)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能
海外試験					
第Ⅰ相 CA209001[a)] 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 長期観察	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者	ONO-4538：0.3，1，3，10 mg/kg，単回投与及び反復投与[b)]，静脈内投与	39 (39)	単回投与期： 単回投与 反復投与期[b)] 長期観察期： 最長 24 カ月
第Ⅰ相 CA209003[c)] 評価資料	非盲検，反復投与， 用量漸増	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者	ONO-4538：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	290 (306)	最長 3 年間
第Ⅱ相 CA209010 評価資料	二重盲検，反復投与	進行性又は転移性淡明細胞型 RCC 患者	ONO-4538：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	168 (167)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能
第Ⅱ相 CA209063 評価資料	非盲検，非対照， 反復投与	ⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	100 (117)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能
第Ⅲ相 CA209017 評価資料	非盲検，実薬対照，反復投与	ⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	264 (260)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能
第Ⅲ相 CA209057 評価資料	非盲検，実薬対照，反復投与	ⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	574 (555)	治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで継続投与可能

NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，PC：前立腺がん，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与
a）旧 Medarex 社試験番号：MDX-1106-01，b）4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察，c）旧 Medarex 社試験番号：MDX-1106-03

図 1.5-2　非小細胞肺がんを対象とした臨床データパッケージの概略



（1）　第Ⅰ相試験

a）　国内第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の固形がん患者を対象に，本薬の安全性，忍容性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 1，3，10 又は 20 mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとし（単回投与期），3 週間の休薬後，用量制限毒性の発現が認められなかった被験者に対しては，単回投与期の投与量を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で 2 回静脈内投与することとした（反復投与期）．本試験には計 17 名（1 mg/kg 群：3 名，3 mg/kg 群：5 名，10 mg/kg 群：6 名，20 mg/kg 群：3 名）の被験者が組入れられた．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のカットオフデータで中間解析を行った．安全性について，重篤な有害事象が 17 名中 4 名（23.5%）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 10 mg/kg 群の 1 名に脱水が認められたが，治療により軽快した．試験期間中に死亡例は報告されていない．有効性については，本薬を投与された計 17 名について RECIST ガイドライン 1.0 版に従い抗腫瘍効果を判定した結果，17 名中 1 名（5.9%）に完全奏効（CR），2 名（11.8%）に部分奏効（PR），3 名（17.6%）に安定（SD）が認められた．このうち CR は 3 mg/kg 群の悪性黒色

腫患者，PR は 1 mg/kg 群の直腸がん患者及び 10 mg/kg 群の甲状腺髄様がん患者の各 1 名であった．

b） 海外第 I 相試験

海外第 I 相単回投与試験（CA209001 試験）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の NSCLC，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん及び前立腺がん患者を対象に，本薬の安全性，忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 0.3，1，3 又は 10 mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとし（単回投与期），12 週間の休薬後，単回投与期の投与量を 1 時間以上かけて 4 週間間隔で 2 回静脈内投与した後に 12 週間の観察を繰り返す反復投与期に移行可能とした．本試験には計 39 名（0.3，1 及び 3 mg/kg 群の各群 6 名並びに 10 mg/kg 群の 21 名）の被験者が組入れられた．安全性について，重篤な有害事象が 39 名中 23 名（59.0%）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 mg/kg 群の 1 名に 2 件（貧血，大腸炎）認められた．治験期間中及び治験中止後 28 日目までに 12 名の死亡が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．有効性について，NSCLC の 6 名（0.3 mg/kg 群：1 名，1 mg/kg 群：1 名，3 mg/kg 群：2 名及び 10 mg/kg 群：2 名）の最良総合効果は，SD が 2 名（3 及び 10 mg/kg 群で各 1 名），PD が 4 名（0.3，1，3 及び 10 mg/kg 群で各 1 名）であった．

海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の NSCLC，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん及び前立腺がん患者を対象に，本薬の安全性，有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験である．用法・用量は，8 週間を 1 サイクルとして，本薬 0.1，0.3，1，3 又は 10 mg/kg を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとした．本試験には計 306 名（0.1 mg/kg 群：17 名，0.3 mg/kg 群：18 名，1 mg/kg 群：86 名，3 mg/kg 群：54 名及び 10 mg/kg 群：131 名）の被験者が組入れられた．

安全性について，死亡例の死因のほとんどは疾患進行によるものであった．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータで 3 名の被験者に治験薬との因果関係が否定できない死亡（治験薬との因果関係が否定できない敗血症から生じた治験薬との因果関係が否定された心肺停止，敗血症，肺臓炎及び疾患進行による呼吸不全）が認められた．また，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータ以降に 2 名の死亡（治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎，治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎の発現後に生じた治験薬との因果関係が否定された感染）が認められた．

有効性について，NSCLC 患者の奏効率は 17.1%（22/129 名）であり，投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群 3.0%（1/33 名），3 mg/kg 群 24.3%（9/37 名）及び 10 mg/kg 群 20.3%（12/59 名）であった．組織型別では，SQ-NSCLC 患者全体の奏効率は 16.7%（9/54 名）で

あり，投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群 0%（0/15 名），3 mg/kg 群 22.2%（4/18 名）及び 10 mg/kg 群 23.8%（5/21 名），NSQ-NSCLC 患者全体の奏効率は 17.6%（13/74 名）であり，投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群 5.6%（1/18 名），3 mg/kg 群 26.3%（5/19 名）及び 10 mg/kg 群 18.9%（7/37 名）であった．

(2) QT/QTc 評価試験

海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）は，進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞がん患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化試験である．また，本試験では本薬の各用量群の QT/QTc の変化を評価した．用法・用量は，本薬 0.3，2 又は 10 mg/kg を 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとした．本試験には 168 名の被験者が無作為化され，167 名（0.3 mg/kg：59 名，2 mg/kg：54 名，10 mg/kg：54 名）に本薬が投与された．安全性について，重篤な有害事象が 167 名中 82 名（49.1%）に認められた．重篤な副作用は 0.3 mg/kg 群で 2 名（3.4%），2 mg/kg 群で 11.1%（6 名），10 mg/kg 群で 7.4%（4 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な副作用はなかった．73 名の死亡（0.3 mg/kg：27 名，2 mg/kg：21 名，10 mg/kg：25 名）が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

心電図記録は用量群，被験者及び測定日を盲検化し，独立した判定機関で評価した．心電図評価の結果，検討した用量範囲では本薬は QTc 間隔に意味のある影響を及ぼさないことが示された．QTcF のベースラインからの変化量と本薬の血清中濃度との間に関連性は認められなかった．

(3) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有する根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象に，本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 3 mg/kg を約 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとした．本試験には 35 名の被験者が組入れられた．本試験は継続中であり，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータで中間解析を行った．

有効性について，RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を判定した結果，奏効が 35 名中 9 名に認められた．奏効率（中央判定）は 25.7%［95%CI：14.2，42.1］であり，95%信頼区間の下限はドセタキセルを標準治療とした臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率 9.0%を上回った．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は未達であった．ま

た，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央判定）の中央値は 4.21 カ月（128.0 日［95%CI：44.0，215.0］）であった．奏効期間の中央値は未達であった．

安全性について，治験薬の最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに死亡した被験者は認められなかったが，肺臓炎を発現した被験者 1 名が，未回復のまま最終投与後 31 日に発現した呼吸不全により死亡した．

重篤な有害事象は 4 名（11.4%）に認められ，内訳は心房細動及び肺臓炎（同一被験者）が 1 名，下痢，悪性胸水及び間質性肺疾患が各 1 名であった．このうち心房細動，肺臓炎及び間質性肺疾患は重篤な副作用と判断された．

b） 海外第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象に，本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 3 mg/kg を 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとした．本試験には 117 名の被験者が組入れられた．有効性は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点，安全性は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でデータベースロックして最終解析を行った．

有効性について，RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を判定した結果，奏効が 117 名中 17 名に認められた．奏効率（中央判定）は 14.5%［95%CI：8.7，22.2］であった．また，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央判定）の中央値は 1.87 カ月［95%CI：1.77，3.15］であった．なお，Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 8.21 カ月［95%CI：6.05，10.91］であり，奏効期間（中央判定）は未達であった．

安全性について，死亡例は治験薬の最終投与後 30 日までの間に 14 名，最終投与後 100 日までの間に 42 名認められた．このうち治験薬との因果関係が否定できない死亡例は 2 名［肺炎（30 日以内），虚血性脳卒中（100 日以内）］であった．重篤な有害事象は 117 名中 68 名（58.1%）に発現し，このうち重篤な副作用は 12 名（10.3%）であった．2 名以上に発現した重篤な副作用は，肺臓炎 4.3%（5 名）であった．

c） 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象に，ドセタキセルに対する本薬の OS における優越性の検証を目的とした多施設共同無作為化非盲検試験である．用法・用量は，本薬群は 3 mg/kg を 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与し，ドセタキセル群は 75 mg/m^2を 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与した．本試験では，本薬群及びドセタキセル群にそれぞれ 135 名及

び137名の被験者が無作為化され，それぞれ131名及び129名に治験薬が投与された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のカットオフデータで解析を行った．

有効性について，主要評価項目のOS（中央値）は，本薬群が9.23カ月［95%CI：7.33，13.27］，ドセタキセル群が6.01カ月［95%CI：5.13，7.33］であり，本薬群のドセタキセル群に対する優越性が検証された（層別log-rank検定，p=0.0002）．投与群間のハザード比は0.59［96.85%CI：0.43，0.81］であった．副次評価項目のORR（実施施設の医師判定）は，本薬群が20.0%［95%CI：13.6，27.7］，ドセタキセル群が8.8%［95%CI：4.6，14.8］であり，本薬群で有意に高かった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定，p<0.0083）．また，PFS（実施施設の医師判定）の中央値は，本薬群が3.48カ月［95%CI：2.14，4.86］，ドセタキセル群が2.83カ月［95%CI：2.10，3.52］であった．投与群間のハザード比は0.62［95%CI：0.47，0.81］であり，本薬群でPFSの有意な延長が認められた（層別log-rank検定，p<0.0004）．

安全性について，死亡例は治験薬の最終投与後30日までの間に本薬群で16名（12.2%）及びドセタキセル群で20名（15.5%），最終投与後100日までの間に本薬群で46名（35.1%）及びドセタキセル群で54名（41.9%）に認められた．治験薬に関連すると判断された死亡例は，本薬群では認められず，ドセタキセル群で3名（2.3%）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群で61名（46.6%）及びドセタキセル群で70名（54.3%）に発現し，このうち重篤な副作用は本薬群で9名（6.9%）及びドセタキセル群で31名（24.0%）であった．2名以上に認められた重篤な副作用は，本薬群では発熱が2名（1.5%），ドセタキセル群では発熱性好中球減少症が13名（10.1%），好中球減少症が4名（3.1%）及び脱水が2名（1.6%）であった．

（4） NSQ-NSCLC

a） 国内第Ⅱ相試験

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有する根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発のNSQ-NSCLC患者を対象に，本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬3mg/kgを約60分かけて2週間間隔で静脈内投与することとした．本試験には76名の被験者が組入れられた．本試験は継続中であり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（転帰調査：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点のカットオフデータで中間解析を行った．

有効性について，RECISTガイドライン1.1版に従い抗腫瘍効果を判定した結果，奏効が76名中15名に認められた．奏効率（中央判定）は19.7%［95%CI：12.3，30.0］であり，95%信頼区間の下限はドセタキセルの臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率9.0%を

上回った．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は未達であった．また，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央判定）の中央値は 2.79 カ月（85.0 日［95%CI：43.0，102.0］）であった．奏効期間の中央値は未達であった．

安全性について，治験薬の最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに死亡した被験者は認められなかったが，原疾患の悪化による死亡が 1 名（1.3%）に認められた．

重篤な有害事象は 22 名（28.9%）に認められ，2 名以上に認められた事象は間質性肺疾患及び胸水が各 3 名，並びに肺障害及び食欲減退が各 2 名であった．

このうち，重篤な副作用は 14 名（18.4%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は間質性肺疾患が 3 名，並びに胸水及び肺障害が各 2 名であった．

b） 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に，ドセタキセルに対する本薬の OS における優越性の検証を目的とした多施設共同無作為化非盲検試験である．用法・用量は，本薬群は 3 mg/kg を 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与し，ドセタキセル群は 75 mg/m^{2}を 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与した．本試験では，本薬群及びドセタキセル群にそれぞれ 292 名及び 290 名の被験者が無作為化され，それぞれ 287 名及び 268 名に治験薬が投与された．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のカットオフデータで解析を行った．

有効性について，主要評価項目の OS（中央値）は，本薬群が 12.19 カ月［95%CI：9.66，14.98］，ドセタキセル群が 9.36 カ月［95%CI：8.05，10.68］であり，本薬群のドセタキセル群に対する優越性が検証された（層別 log-rank 検定，p＝0.0015）．投与群間のハザード比は 0.73［95.92%CI：0.59，0.89］であった．副次評価項目の ORR（実施施設の医師判定）は，本薬群が 19.2%［95%CI：14.8，24.2］，ドセタキセル群が 12.4%［95%CI：8.8，16.8］であり，本薬群で有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p＝0.0246）．また，PFS（実施施設の医師判定）の中央値は，本薬群が 2.33 カ月［95%CI：2.17，3.32］，ドセタキセル群が 4.21 カ月［95%CI：3.45，4.86］であった．投与群間のハザード比は 0.92［95%CI：0.77，1.11］であり，ドセタキセル群と本薬群の PFS に有意な差は認められなかった（層別 log-rank 検定，p＝0.3932）．

安全性について，最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は本薬群で 36 名（12.5%）及びドセタキセル群で 21 名（7.8%）であり，そのうち治験薬に関連する毒性により死亡した被験者は本薬群では認められなかったが，ドセタキセル群で 1 名（0.4%）に認められた．最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は本薬群で 93 名（32.4%）及びドセタキセル群で 76

名（28.4%）であり，そのうち治験薬に関連する毒性により死亡した被験者は本薬群では認められなかったが（ただし，データベースロック後に本薬群の脳炎で死亡した 1 名の因果関係がありに変更された），ドセタキセル群で 1 名（0.4%）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群で 134 名（46.7%）及びドセタキセル群で 111 名（41.4%）に発現し，このうち重篤な副作用は本薬群で 21 名（7.3%）及びドセタキセル群で 53 名（19.8%）であった．2 名以上に認められた重篤な副作用は，本薬群では肺臓炎が 4 名（1.4%）並びに間質性肺疾患，大腸炎，悪心及び注入に伴う反応が各 2 名（0.7%），ドセタキセル群では発熱性好中球減少症が 22 名（8.2%），好中球減少症が 8 名（3.0%），肺炎が 5 名（1.9%），貧血，無力症，発熱及び脱水が各 3 名（1.1%）並びに気管支炎，気道感染及び疲労が各 2 名（0.7%）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

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）の開始に際し，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．[redacted]との見解を得た．一方で，[redacted]を勧められた．更に，[redacted]を勧められた．

総合機構の見解を踏まえ，国内第Ⅱ相試験として，SQ-NSCLC を対象とした ONO-4538-05 試験（目標被験者数：35 名）と NSQ-NSCLC を対象とした ONO-4538-06 試験（目標被験者数：75 名）の 2 試験を 20[redacted]年[redacted]月より実施した．

[redacted]を受け，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．また，[redacted]を受け，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]

[redacted]と考える旨の医薬品医療機器総合機構の見解を得て，本申請に至った．

3)　NSCLC 以外の疾患を対象とした主な開発について

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の NSCLC 以外の疾患を対象とした開発について，国内では悪性腫瘍，悪性黒色腫，食道がん及びホジキンリンパ腫を対象に小野薬品が 5 試験（ONO-4538-07 試験，ONO-4538-08 試験，ONO-4538-15 試験，ONO-4538-17 試験及び ONO-4538-18/0761-013 試験）を実施中である．また，国内及び海外において腎細胞がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験），頭頸部がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験），腎細胞がん患者を対象とした本薬とイピリムマブの併用による国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験），肝細胞がん患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験（ONO-4538-20/CA209040 試験），悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）及び尿路上皮がん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ONO-4538-22/CA209275 試験）を実施中である．

海外では，BMS 社が悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験，CA209066 試験及び CA209067 試験），再発神経膠芽腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209143 試験）及び小細胞肺がん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209331 試験）等を実施中である．臨床試験の一覧を表 1.5-3～表 1.5-7 に示した．

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-01	既存治療抵抗例を対象に ONO-4538 を投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，単回投与／反復投与	ONO-4538：1，3，10 及び 20 mg/kg，Q2W（反復投与期），静脈内投与	24	進行性又は再発性の固形がん患者	実施中
ONO-453818 /0761-013	KW-0761 （ Mogamulizumab ） と ONO-4538 との併用投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 KW-0761：0.3，1，0.1*mg/kg，C1 は Q1W，C2 以降は Q2W，静脈内投与 *0.3 mg/kg で 2 名以上の被験者に DLT が認められた場合に追加する	108	進行性又は転移性の固形がん患者	実施中

Q2W：2 週間に 1 回投与，Q1W：1 週間に 1 回投与，C：サイクル

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 1）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-02	DTIC 治療抵抗例を対象に ONO-4538 を投与したときの有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：2 mg/kg，Q3W，静脈内投与	35	根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者	実施中（承認取得に伴い製造販売後臨床試験に移行．試験番号：33-601）
ONO-4538-08	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	30	化学療法未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者	実施中
ONO-4538-17	ONO-4538 と IPI との併用投与時の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 その後，ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	14	化学療法未治療の根治切除不能なⅢ／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者	実施中
CA209238/ ONO-4538-21	IPI に対する ONO-4538 の無再発生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，二重盲検，反復投与	IPI：10 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与，その後，IPI：10 mg/kg，Q12W ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	800	術後の再発高リスクのⅢ／Ⅳ期の悪性黒色腫患者	実施中

DTIC：ダカルバジン，IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与，Q12W：12 週間に 1 回投与

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 2）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-04	未治療例（DTX 併用群のみプラチナ製剤治療抵抗例）を対象に ONO-4538 と化学療法との併用投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，用量漸減，反復投与	ONO-4538：10，5 又は 2 mg/kg，Q3W，静脈内投与 CDDP/GEM（80 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／1250 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与） CDDP/PEM（75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） CBDCA/PTX/BEV（AUC 6，Q3W，静脈内投与／200 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／15 mg/kg，Q3W，静脈内投与） DTX（75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与）	72	根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非小細胞肺がん患者	実施中
ONO-4538-05	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	35	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん患者	実施中
ONO-4538-06	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	75	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん患者	実施中

DTX：ドセタキセル，CDDP：シスプラチン，GEM：ゲムシタビン，PEM：ペメトレキセド，CBDCA：カルボプラチン，PTX：パクリタキセル，BEV：ベバシズマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 3）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験（国際共同試験）						
CA209026/ ONO-4538-10	治験医師が選択可能な化学療法に対する ONO-4538 の無増悪生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 治験医師選択治療： ≪扁平上皮がん≫ GEM/CDDP（1250 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与／75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） GEM/CBDCA（1000 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与／AUC 5，Q3W，静脈内投与） PTX/CBDCA（200 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／AUC 6，Q3W，静脈内投与） ≪非扁平上皮がん≫ PEM/CDDP（500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） PEM/CBDCA（500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／AUC 6，Q3W，静脈内投与） その後，病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで，PEM の維持療法を許容	415	PD-L1 陽性の一次治療のⅣ期又は再発の非小細胞肺がん	実施中

GEM：ゲムシタビン，CDDP：シスプラチン，CBDCA：カルボプラチン，PTX：パクリタキセル，PEM：ペメトレキセド，
Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 4）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
腎細胞がん患者を対象とした臨床試験（国際共同試験）						
CA209025/ ONO-4538-03	血管新生阻害剤治療抵抗例を対象に EVE に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第 III 相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 EVE：10 mg，連日経口投与	822	進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞がん患者	実施中
CA209214/ ONO-4538-16	SUN に対する ONO-4538 と IPI との併用投与時の無増悪生存期間及び全生存期間における優越性を検証する	第 III 相，非盲検，無作為化，反復投与	≪併用投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与，その後，ONO-4538：3 mg/kg，Q2W ≪単剤投与群≫ SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与	1070	未治療の進行性又は転移性腎細胞がん患者	実施中
食道がん患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-07	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第 II 相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	60	標準治療に不応又は不耐の食道がん患者	実施中

EVE：エベロリムス，SUN：スニチニブ，IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 5）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
頭頸部がん患者を対象とした臨床試験（国際共同試験）						
CA209141/ ONO-4538-11	治験医師が選択可能な化学療法に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第 Ⅲ 相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 治験医師選択治療： CET：250 mg/m^2（初回のみ 400 mg/m^2），Q1W，静脈内投与 MTX：40 mg/m^2，Q1W，急速静脈内投与 DTX：30 mg/m^2，Q1W，静脈内投与	360	プラチナ製剤抵抗性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん患者	実施中
胃がん患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-12	BSC に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，二重盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg 又はプラセボ，Q2W，静脈内投与	290[a]	標準治療に不応又は不耐の切除不能な進行又は再発胃がん患者	実施中
ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-15	ONO-4538 の有効性，安全性及び薬物動態を検討する	第 II 相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	15	再発又は難治性のホジキンリンパ腫患者	実施中
肝細胞がん患者を対象とした臨床試験						
CA209040/ ONO-4538-20	ONO-4538 の安全性，免疫調節作用，薬物動態及び予備的な抗腫瘍活性を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，用量漸増，単回投与／反復投与	ONO-4538：0.1，0.3，1.0，3.0 及び 10 mg/kg，Q2W（反復投与期），静脈内投与	290	慢性ウイルス性肝炎を伴う又は伴わない進行性肝細胞がん患者	実施中

CET：セツキシマブ，MTX：メトトレキサート，DTX：ドセタキセル，BSC：ベストサポーティブケア，Q1W：1 週間に 1 回投与，Q2W：2 週間に 1 回投与
[a]：中間解析の結果により，最大 480 名まで集積する場合がある

表 1.5-3　ニボルマブの国内（国際共同試験を含む）臨床試験のまとめ（続き 6）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
尿路上皮がん患者を対象とした臨床試験						
CA209275/ ONO-4538-22	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第 II 相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	242	プラチナ製剤による治療後に進行又は再発した転移性又は切除不能な尿路上皮がん患者	実施中

Q2W：2 週間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験						
CA209001（MDX1106-01）	ONO-4538 の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，用量漸増（単回投与期終了後，継続投与期への移行可能），単回投与／反復投与[b]	ONO-4538：0.3，1，3 及び 10 mg/kg，静脈内投与	39	非小細胞肺がん，悪性黒色腫，腎細胞がん，大腸がん及び前立腺がん患者	試験終了
CA209003（MDX1106-03）	ONO-4538 の安全性及び忍容性を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，用量漸増，反復投与	ONO-4538：0.1，0.3，1，3 及び 10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	290	非小細胞肺がん，悪性黒色腫，腎細胞がん，大腸がん及び前立腺がん患者	試験終了
CA209032	ONO-4538 単剤又は IPI との併用投与時の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討する	第 I／II 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪N 群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪N＋I 群≫ ONO-4538 1 mg/kg，Q3W（計 4 回），静脈内投与，IPI：3 mg/kg，Q3W（計 4 回），静脈内投与 その後，ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	440	トリプルネガティブ乳がん，胃がん，膵がん，小細胞肺がん，膀胱がん	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与
[b]：4 週間間隔で 2 回投与後，12 週間の観察

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 1）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験						
ONO-4538-13	ONO-4538 の薬物動態を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，単回投与	ONO-4538：1，3 及び 10 mg/kg，静脈内投与	18	再発又は難治性の固形がん患者	実施中
ONO-4538-14	ONO-4538 の安全性，薬物動態及び有効性を検討する	第 I 相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：1，3 及び 10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	18	再発又は難治性の固形がん患者	実施中
CA220008	ONO-4538 と BMS-982470（rIL-21）との併用投与時の安全性，忍容性，免疫活性及び有効性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪Part 1-A 群≫ BMS-982470：10，30，50，75 及び 100 μg/kg，Q1W（計 4 回），静脈内投与 ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪Part 1-B 群≫ BMS-982470：10，30，50，75 及び 100 μg/kg，1 週目及び 3 週目に 3 回／週，静脈内投与 ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪Part 2-A 群≫ BMS-982470：Part 1 で定めた用量，Q1W（計 4 回），静脈内投与 ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	160	進行性又は転移性の固形がん患者	実施中
CA223001	ONO-4538 と BMS-986015（抗 KIR 抗体）との併用投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	BMS-986015：0.1，0.3，1 及び 3 mg/kg，Q4W，静脈内投与 ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	150	進行性の固形がん患者	実施中

Q1W：1 週間に 1 回投与，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q4W：4 週間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 2）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験						
CA224020	BMS-986016（抗 LAG3 抗体）単剤又は ONO-4538 との併用投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪A 群≫ BMS-986016：20，80，240 及び 800 mg，Q2W，静脈内投与 ≪B 群≫ BMS-986016：20，80 及び 240 mg，Q2W，静脈内投与 ONO-4538：80 及び 240 mg，Q2W，静脈内投与 ≪C 群≫ B 群で定めた用量，Q2W，静脈内投与	168	進行性固形がん患者	実施中
CA186107	ONO-4538 と BMS-663513（Urelumab）との併用投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I／II 相，非盲検，非対照，用量漸増，反復投与	BMS-663513：3 及び 8 mg，Q4W 及び Q8W，静脈内投与 ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	260	進行性／転移性の固形がん患者及び B 細胞非ホジキンリンパ腫患者	実施中

Q2W：2 週間に 1 回投与，Q4W：4 週間に 1 回投与，Q8W：8 週間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 3）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験						
CA209004（MDX1106-04）	ONO-4538 と IPI との同時投与時又は IPI 投与後の逐次投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I b 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪同時投与群≫ ONO-4538：0.3，1，3 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：1，3 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪逐次投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	126	切除不能なⅢ／Ⅳ期の悪性黒色腫患者	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 4）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
CA209012	ONO-4538 とプラチナ製剤を含む化学療法，ERL 又は IPI との併用投与時若しくは ONO-4538 単剤投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸減，反復投与	≪プラチナ製剤を含む化学療法又は ERL との併用投与群≫ ONO-4538：10，5 及び 0.3 mg/kg，Q3W，Q14D 及び Q21D，静脈内投与 CDDP/GEM（75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／1250 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与） CDDP/PEM（75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） CBDCA/PTX（AUC 6，Q3W，静脈内投与／200 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） BEV（15 mg/kg，Q3W，静脈内投与） ERL（150 mg，連日経口投与） ≪IPI との併用投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q2W，Q3W 及び Q4W，静脈内投与 IPI：0.3，1，3 及び 10 mg/kg，Q3W，Q6W 及び Q12W，静脈内投与 ≪単剤投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	350	未治療のⅢB／Ⅳ期の非小細胞肺がん患者	実施中

ERL：エルロチニブ，IPI：イピリムマブ，CDDP：シスプラチン，GEM：ゲムシタビン，PEM：ペメトレキセド，CBDCA：カルボプラチン，PTX：パクリタキセル，BEV：ベバシズマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与，Q4W：4 週間に 1 回投与，Q6W：6 週間に 1 回投与，Q12W：12 週間に 1 回投与，Q14D：14 日間に 1 回投与，Q21D：21 日間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 5）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
腎細胞がん患者を対象とした臨床試験						
CA209009	末梢血における ONO-4538 の薬力学的活性を検討する	第 I b 相，非盲検，非対照，無作為化（血管新生阻害剤の治療歴なしの患者のみ），反復投与	≪血管新生阻害剤の治療歴なし≫ ONO-4538：0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪血管新生阻害剤の治療歴あり≫ ONO-4538：10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	80	転移性淡明細胞型腎細胞がん患者	実施中
CA209016	ONO-4538 と SUN，PAZ 又は IPI との併用投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪SUN 又は PAZ との併用投与群≫ ONO-4538：2 及び 5 mg/kg，Q3W，静脈内投与 SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与 PAZ：800 mg，連日経口投与 ≪IPI との併用投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	209	転移性腎細胞がん患者	実施中

SUN：スニチニブ，PAZ：パゾパニブ，IPI：イピリムマブ，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-4　ニボルマブの海外第 I 相臨床試験のまとめ（続き 6）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
造血器腫瘍患者を対象とした臨床試験						
CA209039	ONO-4538 単剤又は IPI 若しくは BMS-986015（Lirilumab）との併用投与時の安全性，忍容性，薬物動態，免疫調節活性及び有効性を検討する	第 I 相，非盲検，用量漸増，反復投与	≪単剤投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪IPI との併用投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 その後，ONO-4538：3 mg/kg，Q2W ≪BMS-986015 との併用投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 BMS-986015：3 mg/kg，Q4W，静脈内投与	315	再発又は治療抵抗性の造血器腫瘍患者	実施中
CA180373	ONO-4538 とダサチニブとの併用投与時の安全性及び忍容性を検討する	第 I b 相，非盲検，用量漸増，反復投与	ONO-4538： 0.3，1 及び 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ダサチニブ： 慢性期：100 mg，1 日 1 回，経口投与 移行期：140 mg，1 日 1 回，経口投与	69	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病患者	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与，Q4W：4 週間に 1 回投与

表 1.5-5　ニボルマブの海外第 II 相臨床試験及び探索的臨床試験のまとめ

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験						
CA209064	ONO-4538 投与後に IPI 投与又は IPI 投与後に ONO-4538 投与のいずれかの逐次導入治療時の Grade 3～5 の副作用発現率を検討する	第II相，非盲検，無作為化，反復投与	≪導入期（12 週間）≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪維持期（12 週後～最長 2 年間）≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	140	切除不能なIII／IV期の悪性黒色腫患者	実施中
CA209069	IPI 単剤に対する ONO-4538 と IPI との併用投与時の ORR における優越性を検討する	第II相，二重盲検，無作為化，反復投与	≪A 群≫ パートⅠ： ONO-4538：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 パートII： ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪B 群≫ パートⅠ： ONO-4538 プラセボ，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 パートII： ONO-4538 プラセボ，Q3W，静脈内投与	150	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-5　ニボルマブの海外第 II 相臨床試験及び探索的臨床試験のまとめ（続き 1）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験						
CA209038	ONO-4538 及び IPI の各単剤投与時及び ONO-4538 と IPI との併用投与時の腫瘍組織及び末梢血における ONO-4538 の薬力学的活性を検討する	探索的，非盲検，反復投与	≪単剤投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪併用投与群≫ ONO-4538：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	160	切除不能のIIIB／IV期又は再発の悪性黒色腫患者	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-5　ニボルマブの海外第 II 相臨床試験及び探索的臨床試験のまとめ（続き 2）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
CA209063	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	100	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん患者	試験終了
ONO-4538-09	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	93	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非小細胞肺がん患者	実施中
腎細胞がん患者を対象とした臨床試験						
CA209010	ONO-4538 投与時の無増悪生存期間における用量反応関係を検討する	第Ⅱ相，二重盲検，非対照，無作為化，用量漸増，反復投与	ONO-4538：0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	150	血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞がん患者	実施中

Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-5　ニボルマブの海外第 II 相臨床試験及び探索的臨床試験のまとめ（続き 3）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
造血器腫瘍患者を対象とした臨床試験						
CA209205	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	320	自家造血幹細胞移植施行後の再発又は治療抵抗性のホジキンリンパ腫患者	実施中
CA209139	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	120	自家造血幹細胞移植無効又は自家造血幹細胞移植非適応のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者	実施中
CA209140	ONO-4538 の有効性及び安全性を検討する	第Ⅱ相，非盲検，非対照，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	90	再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者	実施中

Q2W：2 週間に 1 回投与

表 1.5-5　ニボルマブの海外第 II 相臨床試験及び探索的臨床試験のまとめ（続き 4）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
大腸がん患者を対象とした臨床試験						
CA209142	ONO-4538 単剤又は IPI との併用投与時の有効性及び安全性を検討する	第 II 相，非盲検，無作為化，用量漸増，反復投与	≪N 群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪N＋I 群≫ ONO-4538：0.3，1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：1 及び 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	96	再発又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定及び非高頻度マイクロサテライト不安定の大腸がん患者	実施中

IPI：イピリムマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-6　ニボルマブの海外第 III 相臨床試験のまとめ

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験						
CA209037	治験医師が選択可能な化学療法に対する ONO-4538 の全生存期間及び奏効率における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 治験医師選択治療： DTIC（1000 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） CBDCA/PTX（AUC 6，Q3W，静脈内投与／175mg/m^2，Q3W，静脈内投与）	390	IPI 治療抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者	実施中
CA209066	DTIC に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，二重盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 DTIC：1000 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	410	BRAF 野生型である未治療のⅢB／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者	試験終了
CA209067	IPI 単剤に対する ONO-4538 単剤又は ONO-4538 と IPI との併用投与時の全生存期間及び無増悪生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，二重盲検，無作為化，反復投与	≪A 群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪B 群≫ ONO-4538：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪C 群≫ IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	915	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者	実施中

DTIC：ダカルバジン，IPI：イピリムマブ，CBDCA：カルボプラチン，PTX：パクリタキセル，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-6　ニボルマブの海外第 III 相臨床試験のまとめ（続き 1）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
CA209331	TPT（日本を除く）又は AMR（日本）に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：240 mg，Q2W，静脈内投与 TPT：1.5 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目から 5 日目まで QD，静脈内投与 AMR：40 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目から 3 日目まで QD，静脈内投与	480	プラチナ製剤を含む化学療法による一次治療後に再発した小細胞肺がん患者	実施中
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
CA209017	DTX に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 DTX：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	272	プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴があるⅢB／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん患者	試験終了
CA209057	DTX に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 DTX：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	574	プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴があるⅢB／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん患者	試験終了
CA209153	ONO-4538 の安全性を検討する	第Ⅲb／Ⅳ相，非盲検，非対照，無作為化，反復投与	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	1280	全身化学療法に対して抵抗性を示したⅢB／Ⅳ期又は再発の非小細胞肺がん患者	実施中

DTX：ドセタキセル，TPT：トポテカン，AMR：アムルビシン，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与，QD：1 日に 1 回投与

表 1.5-6　ニボルマブの海外第 III 相臨床試験のまとめ（続き 2）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験						
CA209227	プラチナ製剤を含む化学療法に対する ONO-4538 単剤又は ONO-4538 と IPI との併用投与時の全生存期間及び無増悪生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ，非盲検，無作為化，反復投与	≪単剤投与群≫ ONO-4538：240 mg，Q2W，静脈内投与 ≪IPI との併用投与群≫ ONO-4538：1 及び 3 mg/kg，Q3W 及び Q2W，静脈内投与 IPI：1 mg/kg，Q6W，静脈内投与 ≪プラチナ製剤を含む化学療法群≫ 【扁平上皮がん】 GEM/CDDP（1250 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与／75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） GEM/CBDCA（1000 mg/m^2，3 週ごとに 1 日目及び 8 日目，静脈内投与／AUC 5，Q3W，静脈内投与） 【非扁平上皮がん】 PEM/CDDP（500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与） PEM/CBDCA（500 mg/m^2，Q3W，静脈内投与／AUC 6，Q3W，静脈内投与） その後，病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで，PEM の維持療法を許容	1980	PD-L1 陽性又は陰性の一次治療のIV期又は再発の非小細胞肺がん	実施中

IPI：イピリムマブ，GEM：ゲムシタビン，CDDP：シスプラチン，CBDCA：カルボプラチン，PEM：ペメトレキセド，
Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与，Q6W：6 週間に 1 回投与

表 1.5-6　ニボルマブの海外第 III 相臨床試験のまとめ（続き 3）

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
神経膠芽腫患者を対象とした臨床試験						
CA209143	ONO-4538 単剤又は IPI との併用投与時の安全性及び忍容性を検討する，また BEV に対する ONO-4538 の全生存期間における優越性を検証する	第Ⅲ相，非盲検，無作為化，反復投与	コホート 1 ≪単剤投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ≪併用投与群≫ ONO-4538：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 IPI：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与 コホート 1b ≪併用投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 IPI：1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 その後，ONO-4538：3 mg/kg，Q2W コホート 2 ≪単剤投与群≫ ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 BEV：10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	380	再発の神経膠芽腫患者	実施中

IPI：イピリムマブ，BEV：ベバシズマブ，Q2W：2 週間に 1 回投与，Q3W：3 週間に 1 回投与

表 1.5-7　ニボルマブの海外抗ウイルス治療の臨床試験のまとめ

試験番号	主な目的	試験デザイン	用法・用量，投与経路	予定被験者数	対象患者	試験の状況
抗ウイルス治療の臨床試験						
CA209002（MDX1106-02）	ONO-4538 の安全性，忍容性及び免疫原性を検討する	第 I 相，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増，単回投与	ONO-4538：0.03，0.1，0.3，1，3 及び 10 mg/kg，静脈内投与	48	遺伝子型 1 型 C 型肝炎ウイルス感染者	試験終了
CA209008	HCV の RNA 量の経時的な変化を検討する	CA209002 の追跡調査	治験薬投与なし	3	CA209002 で ONO-4538 単回投与後，投与前と比べて C 型肝炎ウイルスの RNA 量が 2 log を超えて減少した患者	試験終了

1.5.4 参考文献

1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編，人口動態統計 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率

2) 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．2015 年

3) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，肺癌の診断（危険因子と臨床症状，検出方法），2013 年版

4) がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2010 年全国集計 報告書

5) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，Stage IV 非小細胞肺がんの 2 次治療以降，2014 年版

6) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 4, 2015

7) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3543-51.

8) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.

9) Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Daniele B, et al. Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients. The DISTAL-2 randomized trial. Lung Cancer. 2009;63:251-8.

10) Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010;10:633-40.

11) Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:2167-73.

12) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.

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

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

本薬は，2015 年 10 月 9 日現在，非小細胞肺がんを適応として米国で，また扁平上皮非小細胞肺がんを適応として，マカオ，イスラエル，EU，アイスランド，リヒテンシュタイン，ノルウェー及びサウジアラビアにおいて承認されている．本薬の最新の承認状況を表 1.6.1-1 に示した．主な承認国の添付文書として［米国添付文書］，［EU 添付文書（NSCLC）］及び［EU 添付文書（悪性黒色腫）］の原文を添付し，その概要をそれぞれ表 1.6.1-2～表 1.6.1-4 に示す．また，［企業中核データシート（CCDS）］の原文を添付する．

表 1.6.1-1　既承認国における使用状況

国	申請日	承認日	効能・効果
米国	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[a]	2015 年 10 月 9 日	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. （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がん（NSCLC）患者の治療を適応とする）
マカオ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 5 月 7 日	OPDIVO is a programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy.（抗 PD-1 抗体である 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扁平上皮非小細胞肺がん（NSCLC）患者の治療を適応とする）
イスラエル	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 5 月 21 日	マカオと同じ
EU[c]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[b]	2015 年 7 月 20 日	Nivolumab BMS is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults.（Nivolumab BMS（ニボルマブ）は，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がん（NSCLC）患者を適応とする）
サウジアラビア	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 9 月 2 日	マカオと同じ

[a] Filing Date
[b] Validation Date
[c]：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，英国）及びアイスランド，リヒテンシュタイン及びノルウェーで承認］

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（NSCLC）

表 1.6.1-2　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
剤型・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	**1.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫** ・OPDIVO®（ニボルマブ）は，イピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合は BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた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］*． この適応は，奏効率と奏効期間に基づき，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． ・イピリムマブと併用する OPDIVO 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治療を適応とする *［臨床試験（14.1）参照］*． この適応は，奏効率と奏効期間に基づき，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． **1.2 転移性非小細胞肺がん** 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がん（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］*．
用法・用量	**2.1 悪性黒色腫における推奨用量** ・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． **2.2 NSCLC における推奨用量** 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．
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	**5.1 免疫介在性肺臓炎** 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．固形がん患者を対象とした臨床試験では，致命的な免疫介在性肺臓炎は OPDIVO 単剤群の 0.5%（5/978 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． 悪性黒色腫患者 188 名を対象とした臨床試験では，試験 4（94 名）及び追加の用量設定試験（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 0.5%（1/188 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消失せずに死亡した． 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，消失するまで OPDIVO の投与を中断すること *［用法・用量（2.3）参照］*． 悪性黒色腫 試験 1 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO 群の 3.4%（9/268 名）で認められ，化学療法群の 102 名では認められなかった．免疫介在性肺臓炎は，OPDIVO 群の 2.2%（6/268 名）で認められ，うち 1 名が Grade 3，5 名が Grade 2 の肺臓炎であった．この 6 名における発現までの期間の中央値は 2.2 カ月（範囲：25 日～3.5 カ月）であった．2 名では，OPDIVO の投与を別の理由で中止した後に肺臓炎と診断された．残りの 4 名では，Grade 2 の肺臓炎のため，OPDIVO の投与が中断又は完全に中止された．6 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，これにより免疫介在性肺臓炎は 6 名全員で Grade 0 又は 1 まで改善した．2 名では Grade 2 の肺臓炎が完全に消失（症状が完全に消失し，副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義）し，OPDIVO の投与が再開されても肺臓炎の再発はなかった．

4

	試験 4 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 10%（9/94 名），イピリムマブ群の 2.2%（1/46 名）で認められた．免疫介在性肺臓炎は，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 6%（6/94 名）で認められ，Grade 5（1 名），Grade 3（2 名）及び Grade 2（3 名）の肺臓炎であった．この 6 名における発現までの期間の中央値は 2.5 カ月（範囲：1.3～4.6 カ月）であった．致命的な肺臓炎の患者では，他の免疫介在性副作用に対する OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の中止後に事象が診断され，この患者は最終投与後 30 日以降に肺臓炎のため死亡した．残りの 5 名では，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が中断又は完全に中止された．6 名全員に高用量の副腎皮質ステロイドが投与され，これにより免疫介在性肺臓炎は Grade 2 又は 3 の肺臓炎が認められた 5 名で完全に消失した．1 名では Grade 2 の肺臓炎が完全に消失し，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開されても肺臓炎の再発はなかった． NSCLC 試験 3 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO 群の 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消失が示された．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．これにより完全に消失し，投与が再開されても肺臓炎の再発はなかった． **5.2 免疫介在性大腸炎** 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，これを漸減するが，副腎皮質ステロイドを開始しても悪化するか，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 (2.3) 参照]*． 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 (2.3) 参照]*． 悪性黒色腫 試験 1 では，OPDIVO 群の 21%（57/268 名），化学療法群の 18%（18/102 名）で下痢又は大腸炎が認められた．免疫介在性大腸炎は，OPDIVO 群の 2.2%（6/268 名）で認められ，うち 5 名が Grade 3，1 名が Grade 2 であった．OPDIVO の投与開始から免疫介在性大腸炎発現までの期間の中央値は 2.5 カ月（範囲：1～6 カ月）であった．3 名では，OPDIVO の投与を別の理由で中止した後に大腸炎が診断された．残りの 3 名では，Grade 2 又は 3 の大腸炎のため，OPDIVO の投与が中断又は完全に中止された．この 6 名中 5 名に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）が中央値で 1.4 カ月間（範囲：3 日～2.4 カ月間）投与され，その後，ステロイドは漸減された．6 番目の患者には別の免疫介在性副作用のために開始された低用量の副腎皮質ステロイドが継続投与された．免疫介在性大腸炎は副腎皮質ステロイドにより 5 名で Grade 0 まで改善し，うち 1 名では完全に消失（Grade 0 に改善し，副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義）して，その後も大腸炎の再発はなかった．1 名では Grade 2 の大腸炎が継続していた． 試験 4 では，下痢又は大腸炎が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 57%（54/94 名），イピリムマブ群の 46%（21/46 名）で認められた．免疫介在性大腸炎は，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 33%（31/94 名）で認められ，1 名が Grade 4，16 名が Grade 3，9 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 1.4 カ月（範囲：6.1 日～5.3 カ月）であった．17 名では，免疫介在性大腸炎により OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が完全に中止された．31 名のうち 30 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 1.2 カ月（範囲：1 日～6 カ月）であり，11 名にはインフリキシマブが投与された．30 名では，免疫介在性大腸炎は免疫抑制剤の投与により消失した．Grade 2 の免疫介在性大腸炎の 4 名では，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の再開後に完全に消失した．試験 4 で 3 名の患者は，免疫介在性大腸炎が消失せずに死亡した． NSCLC 試験 3 では，下痢又は大腸炎が OPDIVO 群の 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消失が認められた．7 名中 5 名では，完全に消失した後に 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．

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）以上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 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（2.3）及び副作用（6.1）参照］*．

悪性黒色腫
試験 1 では，肝機能検査値異常の発現率が化学療法群よりも OPDIVO 群で高く，AST 増加（化学療法群 12%に対し，OPDIVO 群 28%；以下同様），アルカリホスファターゼ増加（13%に対し，22%），ALT 増加（5%に対し，16%）及び総ビリルビン増加（0%に対し，9%）が認められた．免疫介在性肝炎は，OPDIVO 群の 1.1%（3/268 名）で認められ，うち 2 名が Grade 3，1 名が Grade 2 の肝炎であった．OPDIVO の投与開始から発現までの期間は，97 日，113 日及び 86 日であった．1 名では，OPDIVO の投与を別の理由で中止した後に肝炎が診断された．2 名では OPDIVO の投与が中断された．3 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）が投与された．肝機能検査値は，副腎皮質ステロイド投与開始後 4～15 日以内に Grade 1 に改善した．2 名では免疫介在性肝炎が回復し，副腎皮質ステロイド投与継続下で再発は認められなかった．3 例目は肝炎が持続したまま，病勢進行で死亡した．Grade 3 の肝炎が回復した 2 名は OPDIVO の投与を再開したが，1 名では Grade 3 の免疫介在性肝炎が再発したため，OPDIVO の投与が完全に中止された．
試験 4 では，免疫介在性肝炎が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 15%（14/94 名）で認められ，3 名が Grade 4，9 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 2.8 カ月（範囲：3 週～5.7 カ月）であった．5 名では，肝炎のため OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が中止された．14 名中 13 名に高用量の副腎皮質ステロイドが投与され，3 名にはミコフェノール酸が投与された．9 名では完全に消失（Grade 0 に改善し，副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義）した．OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開された 4 名のうち，3 名では肝炎が再発又は悪化し，1 名では副腎皮質ステロイド投与により改善した．

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消失した．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．

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（2.3）参照］*．
試験 4 では，下垂体炎が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 13%（12/94 名）で認められ，2 名が Grade 3，10 名が Grade 2 であった．発現までの期間の中央値は 2.9 カ月（範囲：1.4～5.5 カ月）であった．10 名に副腎皮質ステロイドが投与され，これには Grade 3 の下垂体炎が認められた両患者が含まれている．8 名では OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開され，下垂体炎の悪化は認められなかった．4 名では，副腎皮質ステロイドの投与が継続された．

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定期的に，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 の投与を中断する．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（2.3）参照］*．
試験 4 では，副腎機能不全が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 9%（8/94 名）で認められ，3 名が Grade 3，4 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 3 カ月（範囲：1.2～5.6 カ月）であった．1 名では，Grade 3 の副腎機能不全のため OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が中止された．残りの事象はそれぞれ投与中止後に発現したが，2 名では OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が再開され，再発は認められなかった．3 名は高用量の副腎皮質ステロイドを投与された．6 名では副腎機能不全が消失し，このうち 3 名では副腎皮質ステロイドの投与が継続された．試験 1 及び 3（計 555 名）では，OPDIVO を投与された患者の 1%で副腎機能不全が発現した．

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．

悪性黒色腫
試験 1 では，ベースライン時及び試験期間中に患者の甲状腺機能を検査したところ，Grade 1 又は 2 の甲状腺機能低下症が OPDIVO 群の 8%（21/268 名）で認められ，化学療法群の 102 名では認められなかった．発現までの期間の中央値は 2.5 カ月（範囲：24 日～11.7 カ月）であった．甲状腺機能低下症の 21 名中 17 名にはレボチロキシンが投与された．17 名中 15 名には，その後，レボチロキシン投与継続下で OPDIVO の投与が行われた．
試験 1 では，Grade 1 又は 2 の甲状腺機能亢進症が OPDIVO 群の 3%（8/268 名），化学療法群の 1%（1/102 名）で認められた．OPDIVO 群における発現までの期間の中央値は 1.6 カ月（範囲：0～3.3 カ月）であった．Grade 1 の甲状腺機能亢進症の 5 名中 4 名，Grade 2 の甲状腺機能亢進症の 3 名中 2 名では，甲状腺機能亢進症の回復が示された．Grade 2 の甲状腺機能亢進症の 3 名全員が甲状腺機能亢進症に対する医学的管理を受けた．
試験 4 では，ベースライン時及び試験中に患者の甲状腺機能を検査したところ，甲状腺機能低下症が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 19%（18/94 名）で認められた．重症度はすべて Grade 1 又は 2 であったが，1 名には Grade 3 の自己免疫性甲状腺炎が認められた．発現までの期間の中央値は 2.1 カ月（範囲：1 日～4.7 カ月）であった．2 名に高用量の副腎皮質ステロイドが投与された．18 名中 16 名では，レボチロキシンによるホルモン補充療法が行われた．1 名では甲状腺機能低下症が完全に消失したため，レボチロキシンの投与中止が可能となった．この 16 名中 13 名にはその後，レボチロキシン投与継続下で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が行われた．
試験 4 では，Grade 1 の甲状腺機能亢進症が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 2.1%（2/94 名）で認められた．両症例とも発現までの期間は 3 週間であった．2 名とも甲状腺機能亢進症は医学的管理を必要とせず消失し，その後に甲状腺機能低下症が発現した．

NSCLC
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 群の 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消失した．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．
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 名全員に完全な消失が認められた．

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（2.3）及び副作用（6.1）参照］*．

悪性黒色腫
試験 1 では，クレアチニン増加の発現率が化学療法群よりも OPDIVO 群で高かった（化学療法群 9%に対し，OPDIVO 群 13%）．Grade 2 又は 3 の免疫介在性腎炎又は腎機能障害が患者の 0.7%（2/268 名）で認められ，それぞれ OPDIVO の投与開始後 3.5 及び 6 カ月時点に認められた．2 名とも 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（プレドニゾン相当量で 40 mg 以上）が投与された．1 名では免疫介在性腎炎が消失し，副腎皮質ステロイド投与継続下で再発は認められなかった．1 名では腎機能障害が持続していた．
試験 4 では，Grade 2 以上の免疫介在性腎炎又は腎機能障害が患者の 2.1%（2/94 名）で認められた．発現までの期間はそれぞれ 1.3 週間及び 6.7 カ月であった．このうち 1 名では免疫介在性腎機能障害が副腎皮質ステロイドの投与及び OPDIVO の投与中断により消失したのに対し，もう 1 名は持続する腎機能障害により死亡した．

	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．これにより完全に消失した． **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．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 (2.3) 参照］*． 試験 4 では，免疫介在性発疹が OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 37%（35/94 名）で認められ，6 名が Grade 3，10 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 2.4 週間（範囲：1 日～6.5 カ月）であった．Grade 3 の発疹が認められた患者 6 名のうち，4 名は全身性副腎皮質ステロイドが投与され，4 名は OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を中断後に再開されたが，高 Grade の発疹が再発することはなく，全員が Grade 0 又は 1 まで回復し，以降の全身性副腎皮質ステロイド投与は必要とされなかった．Grade 1 又は 2 の発疹が発現した患者 29 名のうち，6 名は全身性副腎皮質ステロイドが投与され，2 名は OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与が中断された．35 名のうち，免疫介在性発疹が原因で投与を中止された患者はいなかった．試験 1（268 名）では，発疹の発現率は 21%であり，Grade 3 又は 4 の発疹の発現率は 0.4%であった．試験 3 では，免疫介在性発疹が OPDIVO 群の 6%（17/287 名）で認められ，4 名（1.4%）に Grade 3 の発疹が発現し，このうち 1 名で投与が中止された． **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，評価することにより，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を否定する．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，これに限定されるわけではない．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 (2.3) 参照］*． 複数の臨床試験では，8490 名の患者に OPDIVO が単剤又はイピリムマブとの併用で投与され，脳炎を有すると特定された患者は 1%未満であった．試験 3 では，OPDIVO が投与された 1 名（0.3%）の患者で投与 7.2 カ月後に致命的な辺縁系脳炎が発現した．OPDIVO の投与が中止され，副腎皮質ステロイドが投与された． **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ことがある．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．副腎皮質ステロイド漸減完了後は，事象の重症度に基づいて OPDIVO の投与再開を考慮する *［用法・用量 (2.3) 参照］*． 試験 1 及び 3（計 555 名）では，臨床的に重大な免疫介在性副作用として，OPDIVO 群の 2%未満でぶどう膜炎，膵炎，外転神経不全麻痺，脱髄，リウマチ性多発筋痛及び自己免疫性ニューロパチーが認められた．試験 4 では，別の免疫介在性副作用として，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 1%でギラン・バレー症候群及び下垂体機能低下症が発現した． 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，顔面神経麻痺，運動機能障害，血管炎，糖尿病性ケトアシドーシス及び筋無力症候群が認められた． OPDIVO とイピリムマブが併用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，ぶどう膜炎，サルコイドーシス，十二指腸炎，膵炎及び胃炎が認められた． **5.9 注入に伴う反応** OPDIVO が単剤投与された臨床試験では，OPDIVO 群の 1%未満で重度の注入に伴う反応が報告された．試験 3 では，OPDIVO 群の 1%（3/287 名）で Grade 2 の注入に伴う反応が認められた．試験 4 では，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 3%（3/94 名）で Grade 2 の注入に伴う反応が認められた．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，注入速度を遅くする． **5.10 胚・胎児毒性** 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］*．

副作用

6.1 臨床試験での経験

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．

「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 及び NSCLC の単一群試験に登録された 978 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）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 188 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］*．

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 及び OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の試験 4 と，転移性非扁平上皮非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした無作為化試験である試験 3 における OPDIVO 曝露の結果を反映している．

切除不能又は転移性悪性黒色腫

単剤としての OPDIVO

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（n＝268），又は化学療法を実施（n＝102；治験責任医師の判断により，ダカルバジン 1000 mg/m^{2}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/m^{2}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），投与回数（中央値）は 8 回（範囲：1～31 回）であり，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．

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 Performance Status（ECOG）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%は進行した疾患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%）．

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，及びリパーゼ増加であった．

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．最もよく認められた（20%以上で報告された）副作用は発疹であった．

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）

副作用	OPDIVO 群 (n＝268)		化学療法群 (n＝102)	
	全 Grade	Grade 3～4	全 Grade	Grade 3～4
	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				
末梢性浮腫	10	0	5	0

[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．
[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．

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．
*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

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）

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

[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．

OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与
イピリムマブと併用投与したときの OPDIVO の安全性は，未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫を有する患者 140 名に OPDIVO 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル投与後，OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与する（94 名）か，イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル単剤投与し，次にプラセボを 2 週間間隔で投与する（46 名）無作為化二重盲検試験の試験 4 で評価した *［臨床試験（14.1）参照］*．OPDIVO 投与期間の中央値は 2.2 カ月（範囲：1 日～10 カ月）であった．OPDIVO 及びイピリムマブ併用群のうち 29%では，投与期間の中央値が 6 カ月以上であった．
試験 4 には，切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する全身抗がん治療を受けていない患者を登録し，眼の悪性黒色腫を有する患者，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，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．
試験集団の特性は，67%が男性，年齢の中央値は 65 歳，人種は 98%が白人，ベースラインの Performance Status（ECOG）は 0（82%）又は 1（17%），病期分類は 46%が M1c であり，ベースライン時に LDH 増加を示した患者は 25%，脳転移の既往を有する患者は 3%，BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者は 23%であった．皮膚黒色腫は OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の方が多かった（イピリムマブ群 62%に対し，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群 84%）のに対し，末端部／粘膜黒色腫を有する患者の割合はイピリムマブ群の方が高かった（イピリムマブ群 21%に対し，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群 8%）．
重篤な副作用（39%に対し，62%），投与が完全に中止となった副作用（11%に対し，43%），投与の延期となった副作用（22%に対し，47%）及び Grade 3 又は 4 の副作用（43%に対し，69%）の頻度は，いずれも OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の方がイピリムマブ単剤群より高かった．OPDIVO 及びイピリムマブ併用群では，患者の 27%（25/94 名）が OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の全 4 サイクルを完了しなかった．Grade 3 又は 4 の副作用が初発した患者は，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与中が 56 名（59%）であったのに対し，OPDIVO 単剤投与中は 9 名（10%）であった．
投与中止となった副作用で OPDIVO 投与の方がイピリムマブ単剤投与より頻度が高かったのは，大腸炎（2%に対し，16%），副腎皮質ステロイドによる治療を伴わなかった下痢（4%に対し，4%），ALT 増加（0%に対し，4%），肺臓炎（0%に対し，3%）及び AST 増加（0%に対し，

3%）であった．重篤な副作用でOPDIVO及びイピリムマブ併用投与の方がイピリムマブ単剤投与より頻度が高かったのは，大腸炎（9%に対し，17%），下痢（7%に対し，9%），発熱（7%に対し，6%）及び肺臓炎（0%に対し，5%）であった．試験4のOPDIVO及びイピリムマブ併用群に認められた副作用のうち最も頻度が高かったのは（20%以上で報告された），発疹，そう痒症，頭痛，嘔吐及び大腸炎であった．
OPDIVO及びイピリムマブ併用群で10%以上の患者に認められた主な副作用の発現率を表4にまとめて示す．

表4：OPDIVO及びイピリムマブ併用群の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主な副作用［群間差5%以上（全Grade）又は2%以上（Grade 3～4）］（試験4）

副作用	OPDIVO+イピリムマブ群（n=94）		イピリムマブ群（n=46）	
	全Grade	Grade 3～4	全Grade	Grade 3～4
	患者の割合（%）			
皮膚および皮下組織障害				
発疹[b]	67	9	57	2.2
そう痒症	37	1.1	26	0
神経系障害				
頭痛	24	2.1	20	0
胃腸障害				
嘔吐	23	2.1	15	0
大腸炎	22	16	11	7
代謝および栄養障害				
脱水	17	3.2	7	2.2
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	14	0	9	0
下垂体炎	13	2.1	7	4.3
眼障害				
霧視	12	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	10	2.1	2.2	0

a OPDIVO 1 mg/kg及びイピリムマブ3 mg/kg併用投与を3週間間隔で4回実施し，次に，2週間間隔のOPDIVO 3 mg/kg単剤投与を病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する．
b 発疹は，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，水疱性皮膚炎，紅斑，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む複合語である．

OPDIVO及びイピリムマブ併用群で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
*胃腸障害：*口内炎，結腸穿孔

表5：OPDIVO及びイピリムマブ併用群の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主な臨床検査値異常（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4）

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+イピリムマブ群[b]		イピリムマブ群	
	全Grade	Grade 3～4	全Grade	Grade 3～4
生化学的検査				
ALT増加	45	13	20	0
AST増加	43	10	22	0
低ナトリウム血症	38	9	20	2.2
リパーゼ増加	36	13	17	7
アルカリホスファターゼ増加	30	0	17	0
低カルシウム血症	29	2.3	15	2.2
クレアチニン増加	24	1.1	13	0
アミラーゼ増加	23	6	9	0
低マグネシウム血症	15	0	9	0
低カリウム血症	15	3.4	7	0
血液学的検査				
貧血	40	1.1	35	2.2
リンパ球減少症	37	9	30	2.2

好中球減少症	11	1.1	2.2	0

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 及びイピリムマブ併用群（範囲：84～88 名）及びイピリムマブ群（範囲：45～46 名）］に基づく．
b OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg 併用投与を 3 週間間隔で 4 回実施し，次に，2 週間間隔の OPDIVO 3 mg/kg 単剤投与を病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する．

転移性非扁平上皮非小細胞肺がん
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非小細胞肺がん（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/m^2（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 カ月以上），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．
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疾患を有する患者を除外した．
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，Performance Status（ECOG）は 0（31%）又は 1（69%）であった．
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．
最もよく認められた（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%以上の患者に多く認められた主な副作用を表 6 にまとめて示す．

表 6：OPDIVO 群の 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主な副作用［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 3）

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

OPDIVO 群に認められ，ドセタキセル群と同等の発現率であり，6 項に別途記載されていない臨床的に重要なその他の副作用は，疲労／無力症（49%は Grade 1～4，6%は Grade 3～4），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%）であった．

表 7：OPDIVO 群の 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 の主な臨床検査値異常（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）

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		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

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）及びドセタキセル群（範囲：252～262 名）］に基づく．TSH：OPDIVO 群 209 名，ドセタキセル群 207 名．

	b NCI CTCAE v4.0 に基づく分類はされていない． **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 532 名中 67 名（12.6%）は，電気化学発光測定（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 5 名（0.9%）で認められた．母集団薬物動態解析及び曝露 - 反応解析では，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や毒性プロファイルの変化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の有無が評価可能であった患者 105 名のうち 23 名（21.9%）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 1 名（1%）で認められた．抗ニボルマブ結合抗体の産生による毒性プロファイルの変化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．
薬物相互作用	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．
特定の集団における使用	**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ると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある *［薬効薬理（12.1）参照］*．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． 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． *データ* 動物データ 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． **8.2 授乳** *リスクの概要* 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． **8.3 生殖能のある女性及び男性** *避妊* 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． **8.4 小児等への投与** 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． **8.5 高齢者への投与** 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 が投与された 292 名のうち，65 歳以上は 37%，75 歳以上は 7%であっ

13

	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．OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の試験 4 は，65 歳以上の患者数が不十分なため，これらの患者と若い患者との反応性の違いの有無は判断できない． **8.6 腎障害** 母集団薬物動態解析に基づくと，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］*． **8.7 肝障害** 母集団薬物動態解析に基づくと，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］*．
過量投与	OPDIVO の過量投与に関する情報はない．
添付文書の改訂年月日	2015 年 10 月

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/m^{2}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/m^2 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 V600 遺伝子変異陽性の場合は BRAF 阻害剤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的に中央判定された奏功率（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，M1c（76%），BRAF V600 変異陽性（22%），高 LDH（56%），脳転移の既往歴（18%），転移性疾患に対する全身治療の前治療歴が 2 回以上（68%）であった．
OPDIVO 投与例のうち，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．

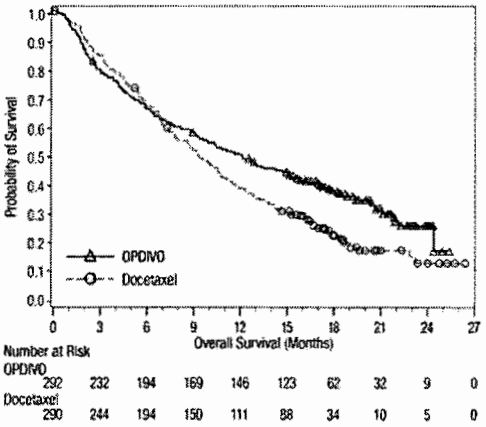
b 試験 3 は，プラチナダブレットを含む化学療法レジメンを実施中又は 1 回実施後に病勢進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺がん患者 582 名を対象とした無作為化（1:1）非盲検試験であった．EGFR 遺伝子変異又は ALK 転座の感作が既知の患者では，適切な前標的療法を許可した．患者には，OPDIVO 3 mg/kg（n=292）を 2 週間間隔で静脈内投与するか，ドセタキセル 75 mg/m^2（n=290）を 3 週間間隔で静脈内投与した．無作為割付けでは，前維持療法（なしに対し，あり）及び前治療数（2 に対し，1）により層別した．自己免疫疾患を有する患者，全身免疫抑制を要する疾患を有する患者，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，全生存率（OS）であった．別の有効性の評価項目は，治験責任医師が評価する奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）であった．また，PD-L1 発現から規定したサブグループでは，事前に指定した解析を実施した．
試験 3 で年齢平均値は 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．大部分が白人（92%）及び男性（55%）であった．患者の大部分は欧州（46%）で組み入れられ，次いで米国／カナダ（37%）であり，残りが世界各国（17%）であった．ベースラインの ECOG performance status は（31%）又は 1（69%），元／現喫煙者は 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．前治療はプラチナダブレットを含む化学療法レジメン（100%）であり，40%は第一選択レジメンの一環として維持治療を受けた．組織学的サブタイプは腺癌（93%），大細胞癌（2.4%）及び気管支肺胞癌（0.9%）であった．
試験 3 では，413 の事象が認められた（最終解析のため計画された事象数の 93%）時点で事前に指定した中間解析を実施しており，OPDIVO 群に無作為割付けされた患者の OS は，ドセタキセル群に無作為割付けされた患者と比べて統計学的に有意に改善すると示された（表 10 及び図 2）．

表 10：試験 3 における有効性の結果

	OPDIVO群（n=292）	ドセタキセル群（n=290）
全生存率		
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[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	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[b]， ハザード比（95% CI）[c]	0.39 0.92 (0.77, 1.11)	

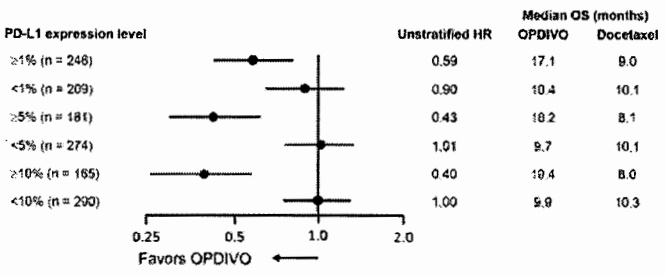
a 層別ログランク検定に基づく．
b 本中間解析では p-値を割り当てたアルファの 0.0408 と比較している．
c 層別比例ハザードモデルに基づく．
d 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく．

図 2：全生存率-試験 3



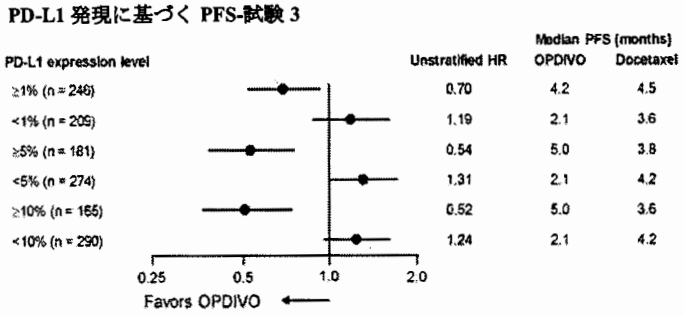
治験完了後，アーカイブ腫瘍検体を用いて PD-L1 発現について評価した．試験集団で患者の 22%（127/582 名）は定量不能の結果であった．残りの 455 名で PD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用い，PD-L1 検査に基づいてレトロスペクティブに判定したサブグループの患者の割合は，46%（209/455 名）が PD-L1 陰性（PD-L1 を発現する腫瘍細胞が 1%未満と定義），54%（246/455 名）が PD-L1 発現（PD-L1 を発現する細胞が 1%以上と定義）であった．PD-L1 を発現する腫瘍を有する患者 246 名における陽性染色の腫瘍細胞は，26%（65/246 名）が 1%以上 5%未満，7%（16/246 名）が 5%以上 10%未満，67%（165/246 名）が 10%以上であった．サブグループについて，PD-L1 を発現する腫瘍細胞の割合から判定する事前に指定した生存解析の結果を図 3 にまとめて示す．サブグループについて，PD-L1 を発現する腫瘍細胞の割合から判定する事前に指定した無増悪生存期間解析の結果を図 4 にまとめて示す．

図 3：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく OS-試験 3



15

図 4：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく PFS-試験 3



c 試験 4 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，二重盲検試験であり，OPDIVO とイピリムマブの併用群又はイピリムマブ単剤群のいずれかに患者を 2:1 の割合で無作為に割り付けた．重要な適格性基準は，転移性疾患の全身治療を受けていないことであり，初回投与の 6 週間以上前に完了した補助治療は許可した．眼黒色腫，活動性脳転移，自己免疫疾患又は全身免疫抑制を要する疾患を有する患者は不適格とみなした．併用群の患者には，OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg 静脈内併用投与を 3 週間間隔で 4 回実施し，次に，2 週間間隔の OPDIVO 3 mg/kg 投与を病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した．イピリムマブ群の患者には，及びイピリムマブ 3 mg/kg 及び OPDIVO のプラセボ静脈内併用投与を 3 週間間隔で 4 回実施し，次に，プラセボを投与した．病勢進行が認められたイピリムマブ群の患者には，2 週間間隔の OPDIVO 3 mg/kg 投与を実施した．無作為割付けでは，FDA 承認を受けた検査に基づく BRAF V600 遺伝子変異状態により層別した．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 週間ごとに実施した．
有効性の主要評価項目は，BRAF V600 野生型悪性黒色腫患者で治験責任医師が RECIST 基準 1.1 版に従って判定する確定例 ORR であった．別の有効性の評価項目は，BRAF V600 野生型悪性黒色腫患者で治験責任医師が評価する奏効期間及び無増悪生存期間（PFS）であった．
無作為割付けされた BRAF V600 野生型悪性黒色腫患者 109 名の年齢中央値は 66 歳（範囲：27～87 歳），男性が 65%，白人が 97%，ECOG performance score は 0（84%）又は 1（15%）であった．病期分類は 46%が M1c であり，20%でベースライン時に LDH 増加が示され，100%で BRAF V600 遺伝子変異のエビデンスが認められなかった．ベースライン特性の臨床的に重要な群間差は，脳転移の既往歴（併用群 6%及びイピリムマブ群なし），末端部／粘膜黒色腫（それぞれ 10%及び 24%），皮膚黒色腫（それぞれ 82%及び 57%）であった．OPDIVO 及びイピリムマブ併用群に無作為割付けされた患者の 59%は，中央値 9.1 週間（範囲：9.0～26.3 週間）で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を 4 回受けた．
本試験から，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群に無作為割付けされた患者の確定例 ORR は，イピリムマブ単剤群に無作為割付けされた患者と比べて統計学的に有意に上昇すると示された（表 8 参照）．

表 8：試験 4 の BRAF V600 野生型悪性黒色腫における有効性の結果

評価項目	OPDIVO+イピリムマブ併用群 (n=72)	イピリムマブ単剤群 (n=37)
奏功率（95% CI）	60% (48, 71)	11% (3, 25)
ORRの差（95% CI）	49 (31, 61)	
p-値	<0.001	
CR（%）	17%	0
PR（%）	43%	11%
無増悪生存期間		
事象数	27	23
PFS中央値（月）（95% CI）	8.9 (7.0, NA)	4.7 (2.8, 5.3)
ハザード比	0.40 (0.22, 0.71)	
p-値	<0.002	

a OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg 併用投与を 3 週間間隔で 4 回実施し，次に，2 週間間隔の OPDIVO 3 mg/kg 単剤投与を病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した．
OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の患者 43 名のうち，奏効期間が 3～7 ヵ月であった 9 名（21%）は，奏効後に進行，死亡又はその後に治療を受けた．残りの 34 名（79%）は最終解析の時点でも奏効が持続していた．14 名では奏効の持続期間が 6 ヵ月間以上 9 ヵ月間未満であり，20 名では奏効の持続期間が 9 ヵ月間以上である．

16

表 1.6.1-3　EU 添付文書の概要（NSCLC）

<table>
<tr><td>国名</td><td>EU</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrate for solution for infusion.</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH, United Kingdom</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ニボルマブ</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2015 年 7 月 20 日</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点滴溶液用濃縮液（滅菌濃縮液）
濃縮液 1 mL 中にニボルマブ 10 mg を含有する.
4 mL 充填バイアル中にニボルマブ 40 mg を含有する.
10 mL 充填バイアル中にニボルマブ 100 mg を含有する
ニボルマブ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.</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>Nivolumab BMS は，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がん（NSCLC）の治療を適応とする.</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>Nivolumab BMS は静脈内投与用である．本剤は，60 分かけて点滴静注する．本剤の投与にあたっては，パイロジェンフリーで，蛋白と結合しにくい，滅菌インラインフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を使用すること.
本剤は，IV Push 法又はボーラス注入で投与してはならない.
本剤の総量は，希釈せずに 10 mg/mL の濃度で投与するか，9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液で 1 mg/mL の濃度まで希釈して投与する.
本剤を投与するまでの取扱いについては 6.6 項を参照すること.

本剤による治療は，がんの治療経験を有する医師が開始し，その監督下に実施すること.

用法・用量
本剤の推奨用量として，2 週間間隔で 3 mg/kg を 60 分かけて点滴静注する．本剤の投与は，臨床的有益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.
用量の増量及び減量は推奨されない．各患者における安全性及び忍容性に基づいて，投与の延期又は中止を要する場合がある．本剤の永続的な投与中止又は投与中断に関するガイドラインを表 1 に提示する．免疫に関連した副作用の管理に関する詳細なガイドラインを 4.4 項に提示する.

<table>
<tr><td colspan="3">表 1：Nivolumab BMS の推奨される投与調節</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した副作用</td><td>重症度</td><td>投与調節</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した肺臓炎</td><td>Grade 2 の肺臓炎</td><td>症状の消失，放射線学的異常の改善，及び副腎皮質ステロイドによる治療の終了まで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した大腸炎</td><td>Grade 2 又は Grade 3 の下痢又は大腸炎</td><td>症状が消失し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 の下痢又は大腸炎</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した肝炎</td><td>Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は総ビリルビンの増加</td><td>臨床検査値がベースライン値に復し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3 又は Grade 4 の AST，ALT 又は総ビリルビンの増加</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した腎炎及び腎機能障害</td><td>Grade 2 又は Grade 3 のクレアチニン増加</td><td>クレアチニン値がベースライン値に復し，副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 のクレアチニン増加</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した内分泌障害</td><td>症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症，</td><td>症状が消失し，（急性炎症の症状に対して必要な場合には）副腎皮質ステロイド</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>甲状腺機能亢進症，下垂体炎，副腎機能不全，糖尿病を含む）</td><td>による治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．本剤の投与は，内分泌障害の症状が認められなければ，ホルモン補充療法[a]の実施下に継続すること．</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した発疹</td><td>Grade 3 の発疹</td><td>症状が消失し，副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 の発疹</td><td>本剤の投与を永続的に中止する．</td></tr>
</table>
注意：重症度のグレートは，米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準 4.0 版（NCI-CTCAE v4）に基づく．
[a]ホルモン補充療法実施を推奨する基準について 4.4 項に提示する．
本剤の投与を調節（4.4 項参照）しても Grade 2 又は Grade 3 の免疫に関連した副作用が持続する場合又は副腎皮質ステロイドの用量をプレドニゾン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合，本剤の投与を永続的に中止する．
本剤を投与される患者には患者用警告カードを渡し，本剤のリスクを知らせる必要がある（添付文書も参照のこと）．</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>有効成分又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対して過敏症のある患者</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>副作用は投与中又は投与後に生じるおそれがあるため，（少なくとも最終投与から 5 カ月後まで）患者を継続的にモニタリングすること．
免疫に関連した副作用が疑われる場合，原因を特定するため又は他の原因を除外するために，適切な検査を実施する．副作用の重症度に基づいて，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を開始する．副作用の治療に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制を利用した場合，副作用が改善したら，副腎皮質ステロイドを 1 カ月以上かけて漸減する．副腎皮質ステロイドを急に減量すると，副作用が悪化するおそれがある．副腎皮質ステロイドを投与しても副作用が悪化する又は改善しない場合，他の免疫抑制剤を追加投与する．
副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制剤を免疫抑制に必要な用量で投与中の場合，本剤の投与を再開してはならない．免疫抑制剤を投与中の患者に対して，日和見感染症を防ぐために抗生物質の予防投与を実施する．
重度の免疫に関連した副作用が再発した場合，及び生命を脅かす免疫に関連した副作用が発現した場合，本剤の投与を永続的に中止する．

<u>免疫に関連した肺臓炎</u>
本剤の投与により，重度の肺臓炎又は間質性肺疾患（死亡例を含む）が認められている（4.8 項参照）．放射線学的変化（例：限局性すりガラス様陰影像，斑状浸潤像），呼吸困難，低酸素症などの肺臓炎の徴候及び症状をモニタリングすること．感染及び原疾患は原因から除外する．
Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 2～4 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．
Grade 2 の（症候性の）肺臓炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．肺臓炎が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても肺臓炎が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 2～4 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する．

<u>免疫に関連した大腸炎</u>
本剤の投与により，重度の下痢又は大腸炎が認められている（4.8 項参照）．下痢と，大腸炎の随伴症状（腹痛，便中の粘液，血便など）をモニタリングする．感染及び原疾患は原因から除外する．
Grade 4 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．
Grade 3 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．下痢又は大腸炎が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても下痢又は大腸炎が悪化する又は改善しない場合，本剤の投与を永続的に中止する．
Grade 2 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を中断する．下痢又は大腸炎が持続する場合，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．下痢又は大腸炎が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても下痢又は大腸炎が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する．

<u>免疫に関連した肝炎</u>
本剤の投与により，重度の肝炎が認められている．トランスアミナーゼ及び総ビリルビンの増</td></tr>
</table>

	加などの肝炎の徴候及び症状をモニタリングする．感染及び原疾患は原因から除外する． Grade 3 又は Grade 4 のトランスアミナーゼ又は総ビリルビンの増加が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する． Grade 2 のトランスアミナーゼ又は総ビリルビンの増加が認められた場合，本剤の投与を中断する．これらの臨床検査値の上昇が持続する場合，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．これらの臨床検査値が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始してもこれらの臨床検査値が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する． 本剤の投与により，重度の腎炎又は腎機能障害が認められている（4.8 項参照）．腎炎及び腎機能障害の徴候及び症状をモニタリングする．大半の患者は症状を伴わない血清クレアチニン増加を呈する．原疾患は原因から除外する． 副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．Grade 2 又は Grade 3 の血清クレアチニン増加が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．血清クレアチニン値が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても血清クレアチニン値が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する． 免疫に関連した内分泌障害 本剤の投与により，重度の内分泌障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能不全，下垂体炎，糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が認められている． 内分泌障害の臨床徴候及び症状，並びに甲状腺機能の変化（投与開始時，投与期間中の定期的な時期，及び臨床評価に基づいて適宜）についてモニタリングする．患者は，疲労，頭痛，精神状態変化，腹痛，便習慣変化，及び低血圧を呈したり，脳転移又は基礎疾患などの他の原因による症状と類似する非特異的な症状を呈したりすることがある．他の原因が特定されない限り，内分泌障害の徴候又は症状は免疫に関連するものと判断される． 症候性の甲状腺機能低下症が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じて甲状腺ホルモンの補充投与を開始する．症候性の甲状腺機能亢進症が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてメチマゾールの投与を開始する．甲状腺の急性炎症が疑われる場合，副腎皮質ステロイドを 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で投与することも検討する．甲状腺の急性炎症が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．甲状腺機能のモニタリングを継続し，ホルモン補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の副腎機能不全が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じて生理的な副腎皮質ステロイドの補充投与を開始する．副腎の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，副腎皮質ステロイドの補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の下垂体炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてホルモンの補充投与を開始する．下垂体の急性炎症が疑われる場合，副腎皮質ステロイドを 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で投与することも検討する．下垂体の急性炎症が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．下垂体の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，ホルモン補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の糖尿病が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてインスリンの補充投与を開始する．血糖値のモニタリングを継続し，インスリン補充が適切に行われていることを確認する． 免疫に関連した発疹 本剤の投与により，免疫に関連する可能性のある重度の発疹が認められている（4.8 項参照）．Grade 3 の発疹が認められた場合，本剤の投与を中断し，Grade 4 の発疹が認められた場合，本剤の投与を中止する．重度の発疹が認められた場合，副腎皮質ステロイドを高用量の 1～2 mg/kg/日（プレドニゾン換算）で投与する． 免疫賦活性の他の抗がん剤による前治療で重度又は生命を脅かす皮膚の副作用が発現したことのある患者では，本剤の使用を慎重に検討する必要がある． その他の免疫に関連した副作用 各用量及び各がん腫を対象とした臨床試験において，以下の免疫に関連した副作用が，本剤投与患者の 1%未満に報告された．膵炎，ぶどう膜炎，脱髄，自己免疫性ニューロパチー（顔面神経不全麻痺及び外転神経不全麻痺を含む），ギラン・バレー症候群，下垂体機能低下症，及び筋無力症候群． 免疫に関連した副作用が疑われる場合，原因を特定するため又は他の原因を除外するために，適切な検査を実施する．副作用の重症度に基づいて，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイ

19

<table>
<tr><td></td><td>ドの投与を開始する．副作用が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．重度の免疫に関連した副作用が再発した場合，及び生命を脅かす免疫に関連した副作用が発現した場合，本剤の投与を永続的に中止する．

Infusion reaction
臨床試験において重度の Infusion reaction が報告されている（4.8 項参照）．重度の Infusion reaction が認められた場合，本剤の投与を中止し，適切な医学的処置を行う．軽度又は中等度の Infusion reaction が発現した患者では，厳格なモニタリングの下に本剤を投与することができる．

特別な集団
ベースラインの Performance Status（PS）スコアが 2 以上の患者，活動性脳転移又は自己免疫疾患を有する患者，症候性間質性肺疾患を有する患者及び試験登録前に全身免疫抑制剤を投与されていた患者は，NSCLC の臨床試験から除外した．（4.5 項及び 5.1 項参照）．データが得られていないことから，このような患者に対する本剤の使用は，患者ごとに潜在的なリスクとベネフィットを慎重に検討した上で注意して行うこと．

ナトリウム管理食を摂取中の患者
本剤は 1 mL 中にナトリウム 0.1 mmol（2.5 mg）を含有する．ナトリウム管理食を摂取中の患者に本剤を投与する際には，本剤に含有されるナトリウムを考慮すること．

患者用警告カード
本剤の全処方者は，医師向け情報及び治療ガイドラインを熟知していなければならない．また，本剤を用いた療法のリスクを患者に説明する必要がある．患者には，患者用警告カードを毎回の処方時に渡す．</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>安全性プロファイルの概要
本剤の投与で最もよく認められる副作用は，免疫に関連した副作用である．免疫に関連した副作用（重度のものを含む）のほとんどは，適切な医学的処置を開始することで，又は本剤の投与を中断することで回復する（以下の「特定の副作用に関する叙述」を参照）．
扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした 2 試験（CA209017 及び CA209063）の併合データセットにおいて，高頻度に認められた副作用（患者の 10%以上）は，疲労（33%），食欲減退（15%），及び悪心（12%）であった．ほとんどの副作用は軽度又は中等度（Grade 1 又は Grade 2）であった．

副作用の要約
CA209017 及び CA209063 試験の併合データセット（248 名）で報告された副作用を表 2 に提示する．副作用は器官別大分類（SOC）及び発現頻度ごとに提示する．副作用の発現頻度は以下のとおり定義する．極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），稀（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めて稀（1/10,000 未満）．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

表 2：ニボルマブ 3 mg/kg を投与した扁平上皮 NSCLC 患者で認められた副作用（CA209017 及び CA209063 試験）
<table>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>気管支炎，上気道感染</td></tr>
<tr><td>良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</td><td></td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>アナフィラキシー反応，過敏症，注入に伴う反応</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>副腎機能不全，甲状腺炎</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td></tr>
<tr><td>極めて高頻度</td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>末梢性ニューロパチー，頭痛，浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>筋無力症候群，多発ニューロパチー</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>血管炎</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

20

高頻度	肺臓炎，呼吸困難，咳嗽
低頻度	肺浸潤
胃腸障害	
極めて高頻度	悪心
高頻度	下痢，口内炎，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥
低頻度	大腸炎，十二指腸潰瘍
皮膚および皮下組織障害	
高頻度	発疹，そう痒症
低頻度	蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	
高頻度	筋骨格痛[a]，関節痛
低頻度	リウマチ性多発筋痛
腎および尿路障害	
低頻度	尿細管間質性腎炎，腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	
極めて高頻度	疲労
高頻度	発熱，浮腫（末梢性浮腫を含む）
臨床検査	
極めて高頻度	AST 増加[b]，ALT 増加[b]，アルカリホスファターゼ増加[b]，クレアチニン増加[b]，リンパ球数減少[b]，血小板数減少[b]，ヘモグロビン減少[b]，高カルシウム血症[b]，低カルシウム血症[b]，高カリウム血症[b]，低カリウム血症[b]，低マグネシウム血症[b]，低ナトリウム血症[b]
高頻度	総ビリルビン増加[b]，好中球絶対数減少[b]，高マグネシウム血症[b]，高ナトリウム血症[b]
低頻度	リパーゼ増加，アミラーゼ増加

[a] 筋骨格痛は複数の用語を包含する用語であり，背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，顎痛，脊椎痛が含まれる．
[b] 発現頻度は，臨床検査値がベースラインから悪化した患者の割合を示す．以下の「特定の副作用に関する叙述：臨床検査値異常」を参照すること．

特定の副作用に関する叙述
以下の免疫に関連した副作用のデータは，NSCLC の 2 試験（CA209017 及び CA209063．5.1 項参照）においてニボルマブ 3 mg/kg を投与された患者から得られたデータである．これらの副作用の管理ガイドラインを 4.4 項に提示する．

免疫に関連した肺臓炎
CA209017 及び CA209063 試験において，肺臓炎（間質性肺疾患を含む）の発現率は 5.2%（248 名中 13 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例は患者のそれぞれ 2.8%（248 名中 7 名）及び 1.6%（248 名中 4 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 又は Grade 5 の症例は報告されなかった．第 1 相試験の MDX1106-03 では，ニボルマブ 3 mg/kg を投与された NSCLC 患者 37 名中 3 名（8.1%）に肺臓炎が報告され，1 名の患者における Grade 4 の 1 症例が含まれる．
発現までの期間の中央値は 11.6 週間（範囲：2.6～85.1 週間）であった．11 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.1 mg/kg（範囲：0.5～4.0 mg/kg），全期間の中央値は 4.3 週間（範囲：0.6～13.1 週間）であった．8 名は，肺臓炎によるニボルマブの永続的な投与中止を要し，4 名の患者における Grade 3 の症例が含まれる．13 名全例が回復し，回復までの期間の中央値は 3.9 週間（範囲：0.6～13.4 週間）であった．

免疫に関連した大腸炎
CA209017 及び CA209063 試験において，下痢又は大腸炎の発現率は 9.3%（248 名中 23 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 2%（248 名中 5 名）及び 1.6%（248 名中 4 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の症例は報告されなかった．
発現までの期間の中央値は 5.6 週間（範囲：0.1～91.0 週間）であった．Grade 3 の症例であった 2 名を含む 3 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 0.6 mg/kg（範囲：0.4～1.3 mg/kg），投与期間の中央値は 2.0 週間（範囲：1.4～14.1 週間）であった．1 名は Grade 3 の下痢のためニボルマブの永続的な投与中止を要した．19 名（83%）は回復し，回復までの期間の中央値は 2.0 週間（範囲：0.1～31.0 週間）であった．

免疫に関連した肝炎

CA209017 及び CA209063 試験において，肝機能検査値異常の発現率は 1.2%（248 名中 3 名）であった．Grade 2 の症例は患者の 0.4%（248 名中 1 名）で報告された．これらの試験において Grade 3～5 の症例は報告されなかった．
発現までの期間の中央値は 25.1 週間（範囲：4.1～31.1 週間）であった．高用量の副腎皮質ステロイドを投与された患者はいなかった．1 名は Grade 2 のトランスアミナーゼ増加のためニボルマブの永続的な投与中止を要した．2 名（67%）は回復し，回復までの期間の中央値は 4.1 週間（範囲：2.9～22.3＋週間．＋記号は打ち切り観測値を表す）であった．

免疫に関連した腎炎及び腎機能障害
CA209017 及び CA209063 試験において，腎炎又は腎機能障害の発現率は 3.2%（248 名中 8 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 1.2%（248 名中 3 名）及び 0.4%（248 名中 1 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の腎炎及び腎機能障害は報告されなかった．
発現までの期間の中央値は 10.5 週間（範囲：2.1～27.0 週間）であった．Grade 3 の症例（尿細管間質性腎炎）であった 1 名を含む 2 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 0.8 mg/kg（範囲：0.5～1.2 mg/kg），投与期間の中央値は 5.3 週間（範囲：0.9～9.7 週間）であった．Grade 3 の症例を含む 5 名（71%）は回復し，回復までの期間の中央値は 5.9 週間（範囲：0.7～37.6＋週間．＋記号は打ち切り観測値を表す）であった．

免疫に関連した内分泌障害
CA209017 及び CA209063 試験において，甲状腺障害（甲状腺機能低下症又は甲状腺炎を含む）の発現率は 4.4%（248 名中 11 名）であった．Grade 2 の症例は患者の 3.6%（248 名中 9 名）に報告された．Grade 3～5 の甲状腺障害は報告されなかった．副腎機能不全（Grade 3）の発現率は 0.4%（248 名中 1 名）であった．これらの試験において，下垂体炎，糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスは報告されなかった．
これらの内分泌障害の発現までの期間の中央値は 17.8 週間（範囲：6.1～33.1 週間）であった．Grade 3 の副腎機能不全を有する 1 名を含む 3 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.1 mg/kg（範囲：0.5～1.3 mg/kg），投与期間は 2.7 週間（範囲：0.6～4.6 週間）であった．Grade 3 の症例はニボルマブの永続的な投与中止を要した．6 名（50%）は回復し，回復までの期間の中央値は 20.6 週間（範囲：0.4～47.6＋週間．＋記号は打ち切り観測値を表す）であった．

免疫に関連した発疹
CA209017 及び CA209063 試験において，発疹の発現率は 12.1%（248 名中 30 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 1.6%（248 名中 4 名）及び 0.8%（248 名中 2 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の発疹は報告されなかった．
発現までの期間の中央値は 8.1 週間（範囲：0.3～51.9 週間）であった．高用量の副腎皮質ステロイドを投与された患者はいなかった．2 名（Grade 2 の発疹 1 名及び Grade 3 の発疹 1 名）は，ニボルマブの永続的な投与中止を要した．Grade 3 の症例であった 2 名を含む 24 名（83%）は回復し，回復までの期間の中央値は 5.7 週間（範囲：0.1～46.9＋週間．＋記号は打ち切り観測値を表す）であった．

Infusion reaction
CA209017 及び CA209063 試験において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 1.6%（248 名中 4 名）であった．Grade 3 のアナフィラキシー反応及び Grade 4 の過敏症がそれぞれ 1 名の患者に報告され，両症例とも中止に至り，治療により回復した．

臨床検査値異常
CA209017 及び CA209063 試験において，ベースラインから Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常にシフトした患者の割合は以下のとおりであった．リンパ球数減少 13.2%，低ナトリウム血症 9%，高カルシウム血症 2.9%，高カリウム血症 2.9%，ヘモグロビン減少 2.5%（すべて Grade 3），低カリウム血症 2.0%，好中球数減少 1.6%，低マグネシウム血症 1.3%，低カルシウム血症 1.2%，総ビリルビン増加 0.8%，AST 増加 0.4%，血小板数減少 0.4%，高マグネシウム血症 0.4%，高ナトリウム血症 0.4%．ALT 増加，アルカリホスファターゼ増加及びクレアチニン増加の Grade 3 又は Grade 4 への悪化は認められなかった．
CA209017 試験において，高カルシウム血症が報告される頻度はニボルマブ群（130 名中 31 名，24%）の方がドセタキセル群（124 名中 9 名，7%）より高かった．この正確な原因は不明である．CA209017 試験で副甲状腺機能亢進症は報告されなかったが，免疫に関連した副甲状腺機能亢進症は考慮に入れる必要があると考えられ，低リン酸血症を伴う場合は特に顕著である（同試験では 6 名の高カルシウム血症患者に報告された）．

免疫原性
すべての治療用蛋白質と同様に，本剤に対する免疫応答が生じる可能性がある．本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与され，かつ抗薬剤抗体検査が可能であった患者 497 名中 51 名（10.3%）

	は，電気化学発光測定（ECL）法による検査において，試験治療下で発現した抗薬剤抗体が陽性であった．4名（0.8%）のみが持続的な陽性と判定された．中和抗体は抗薬剤抗体陽性患者の5検体（全体の1.0%）でのみ検出された．抗薬剤抗体の産生による薬物動態及び毒性プロファイルの変化を示す所見は認められなかった． 本剤との関連性が疑われる副作用の報告 医薬品の販売承認後に，医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要である．これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医療従事者は，別添Vに掲載した国内報告システムを介して，本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう依頼される．
薬物相互作用	本剤はヒトモノクローナル抗体であり，薬物動態学的相互作用試験は実施されていない．モノクローナル抗体はチトクローム P450（CYP）酵素及び他の薬物代謝酵素により代謝されないことから，併用薬によるこれらの酵素の阻害及び誘導は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される． その他の相互作用 *全身免疫抑制* 本剤投与開始前のベースライン時に全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは，本剤の薬力学的活性に影響を及ぼす可能性があることから回避する必要がある．ただし，本剤投与開始後に免疫に関連した副作用の治療目的で全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは許容される．予備成績から，本剤投与開始後の全身免疫抑制は本剤への反応を妨げないと考えられる．
特定の集団における使用	小児集団 18歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されておらず，データは得られていない． 高齢者 高齢患者（65歳以上）における本剤の用量調節は不要である（5.1項及び5.2項を参照）． 75歳以上の患者のデータは限られているため，本集団について結論を導くことはできない． 腎機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度又は中等度の腎機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2項参照）．重度の腎機能障害患者から得られたデータは限定的であり，当該集団における結論をだすことはできない． 肝機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度の肝機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2項参照）．中等度又は重度の肝機能障害患者から得られたデータは限定的であり，これらの集団における結論をだすことはできない．中等度［総ビリルビンが正常値上限（ULN）の1.5倍超3倍以下，AST値は問わない］又は重度（総ビリルビンがULNの3倍超，AST値は問わない）の肝機能障害患者に対する本剤の投与は慎重に行うこと． 妊婦 本剤を妊婦に使用したデータはない．動物を用いた試験において胚・胎児毒性が示されている（5.3項参照）．ヒト免疫グロブリンG4（IgG4）は胎盤関門を通過することが知られており，本剤はIgG4の一種である．そのため，本剤は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある．妊婦，並びに有効な避妊法を使用していない妊娠する可能のある女性に対する本剤の投与は，臨床上の有益性が潜在的な危険性を上回ると判断される場合を除き，推奨されない．有効な避妊法は少なくとも本剤の最終投与から5カ月後まで使用する必要がある． 授乳婦 本剤のヒト母乳中への移行は不明である．抗体を含めて多くの医薬品はヒト母乳中に移行する可能性があることから，本剤の授乳婦への投与による新生児／乳児に対する危険性は否定されない．新生児／乳児への授乳の有益性及び母体への本剤の治療の有益性を考慮して，授乳の中止又は本剤の中止を決定すること． 受胎能 本剤が受胎能に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない．そのため，本剤が男性及び女性の受胎能に及ぼす影響は不明である．
過量投与	臨床試験において過量投与例は報告されていない．過量投与が生じた場合，副作用の徴候及び症状を慎重にモニタリングし，適切な対症療法を直ちに開始すること．

ドセタキセルと比較する無作為化第3相試験（CA209017）

第3相無作為化非盲検試験（CA209017）において，進行又は転移性扁平上皮NSCLCの治療におけるニボルマブ3 mg/kg単剤投与の安全性及び有効性を検討した．本試験には，プラチナ製剤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，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）スコア 0 又は 1 の患者（18 歳以上）を組み入れた．患者は PD-L1 の発現状況にかかわらず登録した．活動性自己免疫疾患，症候性間質性肺疾患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，登録の 2 週間以上前にベースラインへの神経学的回復が認められ，副腎皮質ステロイドが休薬されているか，用量が安定又はプレドニゾン換算で 1 日 10 mg 未満の減量が行われていれば，適格とみなした．

計 272 名の患者を無作為割付けし，ニボルマブ（135 名）3 mg/kg 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（137 名）75 mg/m^{2}を 3 週間間隔で投与した．本剤の投与は，臨床的有益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した．

単一群第 2 相試験（CA209063）

CA209063 試験は，2 ライン以上の治療を受けた 117 名の局所進行又は転移性扁平上皮 NSCLC 患者を対象に実施した単一群非盲検試験であり，これ以外の点では CA209017 試験と同様の選択基準を用いた．

高齢患者における安全性及び有効性

高齢患者（65 歳以上）と非高齢患者（65 歳未満）に安全性又は有効性の全体的な差があるとは報告されていない．75 歳以上の患者のデータは限られているため，本集団について結論を導くことはできない．

小児集団

悪性固形腫瘍の治療について欧州医薬品庁は，小児集団の全部分集団におけるニボルマブの試験の結果を提出する義務を見送っている（小児での使用に関する情報は 4.2 項を参照のこと）．

表 1.6.1-4　EU 添付文書の概要（悪性黒色腫）

<table>
<tr><td>国名</td><td>EU</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH, United Kingdom</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ニボルマブ</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2015 年 6 月 19 日</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点滴溶液用濃縮液（滅菌濃縮液）
濃縮液1 mL中にニボルマブ10 mgを含有する.
4 mL充填バイアル中にニボルマブ40 mgを含有する.
10 mL充填バイアル中にニボルマブ100 mgを含有する
ニボルマブ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.</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>OPDIVOは，単剤療法として，成人の進行（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.</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>OPDIVO は静脈内投与用である．本剤は，60 分かけて点滴静注する．本剤の投与にあたっては，パイロジェンフリーで，蛋白と結合しにくい，滅菌インラインフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を使用すること.
本剤は，IV Push 法又はボーラス注入で投与してはならない.
本剤の総量は，希釈せずに 10 mg/mL の濃度で投与するか，9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液で 1 mg/mL の濃度まで希釈して投与する.
本剤を投与するまでの取扱いについては 6.6 項を参照すること.

本剤による治療は，がんの治療経験を有する医師が開始し，その監督下に実施すること.

<u>用法・用量</u>
本剤の推奨用量として，2 週間間隔で 3 mg/kg を 60 分かけて点滴静注する．本剤の投与は，臨床的有益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.
用量の増量及び減量は推奨されない．各患者における安全性及び忍容性に基づいて，投与の延期又は中止を要する場合がある．本剤の永続的な投与中止又は投与中断に関するガイドラインを表 1 に提示する．免疫に関連した副作用の管理に関する詳細なガイドラインを 4.4 項に提示する.

<table>
<tr><td colspan="3">表 1：OPDIVO の推奨される投与調節</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した副作用</td><td>重症度</td><td>投与調節</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した肺臓炎</td><td>Grade 2 の肺臓炎</td><td>症状の消失，放射線学的異常の改善，及び副腎皮質ステロイドによる治療の終了まで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した大腸炎</td><td>Grade 2 又は Grade 3 の下痢又は大腸炎</td><td>症状が消失し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 の下痢又は大腸炎</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した肝炎</td><td>Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は総ビリルビンの増加</td><td>臨床検査値がベースライン値に復し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3 又は Grade 4 の AST，ALT 又は総ビリルビンの増加</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した腎炎及び腎機能障害</td><td>Grade 2 又は Grade 3 のクレアチニン増加</td><td>クレアチニン値がベースライン値に復し，副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する.</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 のクレアチニン増加</td><td>本剤の投与を永続的に中止する.</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した内分泌障害</td><td>症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症，</td><td>症状が消失し，（急性炎症の症状に対して必要な場合には）副腎皮質ステロイド</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>甲状腺機能亢進症，下垂体炎，副腎機能不全，糖尿病を含む）</td><td>による治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．本剤の投与は，内分泌障害の症状が認められなければ，ホルモン補充療法[a]の実施下に継続すること．</td></tr>
<tr><td>免疫に関連した発疹</td><td>Grade 3 の発疹</td><td>症状が消失し，副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4 の発疹</td><td>本剤の投与を永続的に中止する．</td></tr>
</table>
注意：重症度のグレートは，米国国立がん研究所一有害事象共通用語規準 4.0 版（NCI-CTCAE v4）に基づく．
[a]ホルモン補充療法実施を推奨する基準について 4.4 項に提示する．
本剤の投与を調節（4.4 項参照）しても Grade 2 又は Grade 3 の免疫に関連した副作用が持続する場合又は副腎皮質ステロイドの用量をプレドニゾン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合，本剤の投与を永続的に中止する．</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>有効成分又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対して過敏症のある患者</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>本剤の投与により，免疫に関連した副作用が認められることがある．副作用は投与中又は投与後に生じるおそれがあるため，（少なくとも最終投与から 5 カ月後まで）患者を継続的にモニタリングすること．
免疫に関連した副作用が疑われる場合，原因を特定するため又は他の原因を除外するために，適切な検査を実施する．副作用の重症度に基づいて，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を開始する．副作用の治療に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制を利用した場合，副作用が改善したら，副腎皮質ステロイドを 1 カ月以上かけて漸減する．副腎皮質ステロイドを急に減量すると，副作用が悪化するおそれがある．副腎皮質ステロイドを投与しても副作用が悪化する又は改善しない場合，他の免疫抑制剤を追加投与する．
副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制剤を免疫抑制に必要な用量で投与中の場合，本剤の投与を再開してはならない．免疫抑制剤を投与中の患者に対して，日和見感染症を防ぐために抗生物質の予防投与を実施する．
重度の免疫に関連した副作用が再発した場合，及び生命を脅かす免疫に関連した副作用が発現した場合，本剤の投与を永続的に中止する．

<u>急速な病勢進行を呈する悪性黒色腫患者に対するニボルマブの投与</u>
急速な病勢進行を呈する悪性黒色腫患者に対してニボルマブの投与を開始するにあたり，医師は本剤の効果発現が遅いことを考慮する必要がある（5.1 項参照）．

<u>免疫に関連した肺臓炎</u>
本剤の投与により，重度の肺臓炎又は間質性肺疾患（死亡例を含む）が認められている（4.8 項参照）．放射線学的変化（例：限局性すりガラス様陰影像，斑状浸潤像），呼吸困難，低酸素症などの肺臓炎の徴候及び症状をモニタリングすること．感染及び原疾患は原因から除外する．
Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 2～4 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．
Grade 2 の（症候性の）肺臓炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．肺臓炎が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても肺臓炎が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 2～4 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する．

<u>免疫に関連した大腸炎</u>
本剤の投与により，重度の下痢又は大腸炎が認められている（4.8 項参照）．下痢と，大腸炎の随伴症状（腹痛，便中の粘液，血便など）をモニタリングする．感染及び原疾患は原因から除外する．
Grade 4 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．
Grade 3 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．下痢又は大腸炎が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても下痢又は大腸炎が悪化する又は改善しない場合，本剤の投与を永続的に中止する．
Grade 2 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与を中断する．下痢又は大腸炎が持続する場合，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．下痢又は大腸炎が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても下痢又は大腸炎が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する．</td></tr>
</table>

	免疫に関連した肝炎 本剤の投与により，重度の肝炎が認められている（4.8 項参照）．トランスアミナーゼ及び総ビリルビンの増加などの肝炎の徴候及び症状をモニタリングする．感染及び原疾患は原因から除外する． Grade 3 又は Grade 4 のトランスアミナーゼ又は総ビリルビンの増加が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する． Grade 2 のトランスアミナーゼ又は総ビリルビンの増加が認められた場合，本剤の投与を中断する．これらの臨床検査値の上昇が持続する場合，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．これらの臨床検査値が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始してもこれらの臨床検査値が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する． 免疫に関連した腎炎又は腎機能障害 本剤の投与により，重度の腎炎又は腎機能障害が認められている（4.8 項参照）．腎炎及び腎機能障害の徴候及び症状をモニタリングする．大半の患者は症状を伴わない血清クレアチニン増加を呈する．原疾患は原因から除外する． Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた場合，本剤の投与を永続的に中止し，副腎皮質ステロイドの投与を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する． Grade 2 又は Grade 3 の血清クレアチニン増加が認められた場合，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を 0.5～1 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で開始する．血清クレアチニン値が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．副腎皮質ステロイドの投与を開始しても血清クレアチニン値が悪化する又は改善しない場合，副腎皮質ステロイドの用量を 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）に増量し，本剤の投与を永続的に中止する． 免疫に関連した内分泌障害 本剤の投与により，重度の内分泌障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能不全，下垂体炎，糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が認められている（4.8 項参照）．内分泌障害の臨床徴候及び症状，並びに甲状腺機能の変化（投与開始時，投与期間中の定期的な時期，及び臨床評価に基づいて適宜）についてモニタリングする．患者は，疲労，頭痛，精神状態変化，腹痛，便習慣変化，及び低血圧を呈したり，脳転移又は基礎疾患などの他の原因による症状と類似する非特異的な症状を呈したりすることがある．他の原因が特定されない限り，内分泌障害の徴候又は症状は免疫に関連するものと判断される． 症候性の甲状腺機能低下症が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じて甲状腺ホルモンの補充投与を開始する．症候性の甲状腺機能亢進症が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてメチマゾールの投与を開始する．甲状腺の急性炎症が疑われる場合，副腎皮質ステロイドを 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で投与することも検討する．甲状腺の急性炎症が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．甲状腺機能のモニタリングを継続し，ホルモン補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の副腎機能不全が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じて生理的な副腎皮質ステロイドの補充投与を開始する．副腎の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，副腎皮質ステロイドの補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の下垂体炎が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてホルモンの補充投与を開始する．下垂体の急性炎症が疑われる場合，副腎皮質ステロイドを 1～2 mg/kg/日（メチルプレドニゾロン換算）の用量で投与することも検討する．下垂体の急性炎症が改善したら，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．下垂体の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，ホルモン補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の糖尿病が認められた場合，本剤の投与を中断し，必要に応じてインスリンの補充投与を開始する．血糖値のモニタリングを継続し，インスリン補充が適切に行われていることを確認する． 免疫に関連した発疹 本剤の投与により，免疫に関連する可能性のある重度の発疹が認められている（4.8 項参照）．Grade 3 の発疹が認められた場合，本剤の投与を中断し，Grade 4 の発疹が認められた場合，本剤の投与を中止する．重度の発疹が認められた場合，副腎皮質ステロイドを高用量の 1～2 mg/kg/日（プレドニゾン換算）で投与する． 免疫賦活性の他の抗がん剤による前治療で重度又は生命を脅かす皮膚の副作用が発現したことのある患者では，本剤の使用を慎重に検討する必要がある．

<table>
<tr><td></td><td>その他の免疫に関連した副作用
各用量及び各がん腫を対象とした臨床試験において，以下の免疫に関連した副作用が，本剤投与患者の1%未満に報告された．膵炎，ぶどう膜炎，脱髄，自己免疫性ニューロパチー（顔面神経不全麻痺及び外転神経不全麻痺を含む），ギラン・バレー症候群，下垂体機能低下症，及び筋無力症候群．
免疫に関連した副作用が疑われる場合，原因を特定するため又は他の原因を除外するために，適切な検査を実施する．副作用の重症度に基づいて，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を開始する．副作用が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．重度の免疫に関連した副作用が再発した場合，及び生命を脅かす免疫に関連した副作用が発現した場合，本剤の投与を永続的に中止する．

Infusion reaction
臨床試験において重度の Infusion reaction が報告されている（4.8 項参照）．重度の Infusion reaction が認められた場合，本剤の投与を中止し，適切な医学的処置を行う．軽度又は中等度の Infusion reaction が発現した患者では，厳格なモニタリングの下に本剤を投与することができる．

特別な集団
ベースラインの Performance Status（PS）スコアが 2 以上の患者，活動性脳転移を有する患者，眼の悪性黒色腫を有する患者，自己免疫疾患を有する患者，及び試験登録前に全身免疫抑制剤を投与されていた患者は，主要な臨床試験から除外した．また，CA209037 試験では，抗 CTLA-4 療法と関連する Grade 4 の副作用が発現したことのある患者を除外した（5.1 項参照）．データが得られていないことから，このような患者に対する本剤の使用は，患者ごとに潜在的なリスクとベネフィットを慎重に検討した上で注意して行うこと．
未治療の BRAF 変異陽性悪性黒色腫患者に対する本剤の使用経験は限定的である．

ナトリウム管理食を摂取中の患者
本剤は 1 mL 中にナトリウム 0.1 mmol（2.5 mg）を含有する．ナトリウム管理食を摂取中の患者に本剤を投与する際には，本剤に含有されるナトリウムを考慮すること．</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>安全性プロファイルの概要
本剤の投与で最もよく認められる副作用は，免疫に関連した副作用である．免疫に関連した副作用（重度のものを含む）のほとんどは，適切な医学的処置を開始することで，又は本剤の投与を中断することで回復する（以下の「特定の副作用に関する叙述」を参照）．
悪性黒色腫患者を対象とした第 3 相試験 2 試験（CA209066 及び CA209037）の併合データセットにおいて，高頻度に認められた副作用（10%以上）は，疲労（33%），発疹（20%），そう痒症（18%），下痢（16%），及び悪心（14%）であった．ほとんどの副作用は軽度又は中等度（Grade 1 又は Grade 2）であった．

副作用の要約
CA209037 及び CA209066 試験の併合データセット（474 名）で報告された副作用を表 2 に提示する．副作用は器官別大分類（SOC）及び発現頻度ごとに提示する．副作用の発現頻度は以下のとおり定義する．極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），稀（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めて稀（1/10,000 未満）．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

表 2：ニボルマブ 3 mg/kg を投与した進行悪性黒色腫患者で認められた副作用（CA209066 及び CA209037 試験）
<table>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>上気道感染</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>注入に伴う反応</td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>アナフィラキシー反応[a]，過敏症[a]</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，高血糖</td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>副腎機能不全，下垂体機能低下症，下垂体炎，甲状腺炎，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>低ナトリウム血症，食欲減退</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td></tr>
<tr><td>高頻度</td><td>末梢性ニューロパチー，頭痛，浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>低頻度</td><td>ギラン・バレー症候群，脱髄，筋無力症候群[a]，自己免疫性ニューロパチー（顔面神経</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	不全麻痺及び外転神経不全麻痺を含む）
眼障害	
低頻度	ぶどう膜炎
心臓障害	
低頻度	不整脈（心室性不整脈を含む）[b]
血管障害	
高頻度	高血圧
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
高頻度	肺臓炎，呼吸困難，咳嗽
胃腸障害	
極めて高頻度	下痢，悪心
高頻度	大腸炎，口内炎，嘔吐，腹痛，便秘
低頻度	膵炎
皮膚および皮下組織障害	
極めて高頻度	発疹[c]，そう痒症
高頻度	尋常性白斑，皮膚乾燥，紅斑，脱毛症
低頻度	多形紅斑，乾癬，酒さ
筋骨格系および結合組織障害	
高頻度	筋骨格痛[d]，関節痛
腎および尿路障害	
低頻度	尿細管間質性腎炎，腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	
極めて高頻度	疲労
高頻度	発熱，浮腫（末梢性浮腫を含む）
臨床検査	
極めて高頻度	AST 増加[e]，ALT 増加[e]，総ビリルビン増加[e]，アルカリホスファターゼ増加[e]，クレアチニン増加[e]，リンパ球減少症[e]，血小板減少症[e]，貧血[e]
高頻度	リパーゼ増加，アミラーゼ増加，好中球減少症[e]

[a] 悪性黒色腫患者を対象とした完了した第 3 相試験（CA209066 及び CA209037）以外の試験で報告された副作用

[b] CTLA-4/BRAF 阻害剤による前治療を受けた転移性悪性黒色腫患者において，器官別大分類（SOC）「心臓障害」の有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は，ニボルマブ群の方が化学療法群より高かった．100 人年曝露当たりの発現件数は 9.3 対 0 であった．また，重篤な心イベントは，ニボルマブ群では患者の 4.9%に報告され，治験責任医師の選択による化学療法群では報告されなかった．未治療の転移性悪性黒色腫患者において，心臓に関連した有害事象の発現頻度は，ニボルマブ群の方がダカルバジン群より低かった．不整脈（心房細動，頻脈及び心室性不整脈）以外の事象はいずれも本剤と関連なしと判断された．

[c] 発疹は複数の用語を包含する用語であり，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，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，剥脱性皮膚炎が含まれる．

[d] 筋骨格痛は複数の用語を包含する用語であり，背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，顎痛，脊椎痛が含まれる．

[e] 発現頻度は，臨床検査値がベースラインから悪化した患者の割合を示す．以下の「特定の副作用に関する叙述：臨床検査値異常」を参照すること．

特定の副作用に関する叙述

以下の免疫に関連した副作用のデータは，第 3 相試験 2 試験（CA209066 及び CA209037．5.1 項参照）においてニボルマブ 3 mg/kg を投与された患者から得られたデータである．これらの副作用の管理ガイドラインを 4.4 項に提示する．

免疫に関連した肺臓炎

CA209066 及び CA209037 試験において，肺臓炎（間質性肺疾患を含む）の発現率は 2.3%（474 名中 11 名）であった．これらの症例はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade 2 の症例は患者の 1.7%（474 名中 8 名）で報告された．

発現までの期間の中央値は 2.1 カ月（範囲：0.8～5.1 カ月）であった．8 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.5 mg/kg（範囲：0.7～4.8 mg/kg），投与期間の中央値は 0.6 カ月（範囲：0.1～1.0 カ月）であった．8 名（73%）は回復し，回復までの期間の中央値は 1.4 カ月（範囲：0.2～2.8 カ月）であった．

免疫に関連した大腸炎

CA209066 及び CA209037 試験において，下痢又は大腸炎の発現率は 16.5%（474 名中 78 名）

	であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 3.2%（474 名中 15 名）及び 1.3%（474 名中 6 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の症例は報告されなかった． 発現までの期間の中央値は 1.9 カ月（範囲：0.0～13.3 カ月）であった．7 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.0 mg/kg（範囲：0.6～4.7 mg/kg），投与期間の中央値は 1.1 カ月（範囲：0.1～2.4 カ月）であった． Grade 3 の大腸炎を発現した 2 名（0.4%）は，本剤の永続的な投与中止を要した．68 名（88%）は回復し，回復までの期間の中央値は 0.3 カ月（範囲：0.0～12.5＋カ月．＋記号は打ち切り観測値を表す）であった． *免疫に関連した肝炎* CA209066 及び CA209037 試験において，肝機能検査値異常の発現率は 6.8%（474 名中 32 名）であった．Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の症例はそれぞれ患者の 0.8%（474 名中 4 名），1.5%（474 名中 7 名）及び 0.4%（474 名中 2 名）で報告された．これらの試験において Grade 5 の症例は報告されなかった． 発現までの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：0.5～14.0 カ月）であった．4 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.6 mg/kg（範囲：0.4～4.7 mg/kg），投与期間の中央値は 1.2 カ月（範囲：0.9～1.7 カ月）であった． Grade 3（4 名）及び Grade 4（2 名）の肝機能検査値異常を発現した 6 名（1.3%）は，本剤の永続的な投与中止を要した．26 名（81%）は回復し，回復までの期間の中央値は 0.7 カ月（範囲：0.2～9.6＋カ月）であった． *免疫に関連した腎炎及び腎機能障害* CA209066 及び CA209037 試験において，腎炎又は腎機能障害の発現率は 1.9%（474 名中 9 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 0.2%（474 名中 1 名）及び 0.6%（474 名中 3 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の腎炎及び腎機能障害は報告されなかった． 発現までの期間の中央値は 3.5 カ月（範囲：0.9～6.4 カ月）であった．4 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）を投与され，開始用量の中央値は 1.3 mg/kg（範囲：0.7～2.1 mg/kg），投与期間の中央値は 0.5 カ月（範囲：0.2～1.0 カ月）であった．7 名（78%）は回復し，回復までの期間の中央値は 1.25 カ月（範囲：0.5～4.7＋カ月）であった． *免疫に関連した内分泌障害* CA209066 及び CA209037 試験において，甲状腺障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を含む）の発現率は 7.6%（474 名中 36 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の甲状腺障害はそれぞれ患者の 4.2%（474 名中 20 名）及び 0.2%（474 名中 1 名）に報告された．下垂体炎（Grade 3），副腎機能不全（Grade 2），糖尿病（Grade 2），及び糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 3）は，各 1 名（各 0.2%）に報告された． これらの内分泌障害の発現までの期間の中央値は 2.4 カ月（範囲：0.8～10.8 カ月）であった．2 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）をそれぞれ開始用量 0.7 mg/kg で 0.4 カ月及び開始用量 1.3 mg/kg で 0.7 カ月投与された．18 名（45%）は回復し，回復までの期間の中央値は 6.4 カ月（範囲：0.2～15.4＋カ月）であった． *免疫に関連した発疹* CA209066 及び CA209037 試験において，発疹の発現率は 36.1%（474 名中 171 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 6.1%（474 名中 29 名）及び 0.8%（474 名中 4 名）で報告された．これらの試験において Grade 4 及び Grade 5 の症例は報告されなかった． 発現までの期間の中央値は 1.4 カ月（範囲：0.0～13.1 カ月）であった．2 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）をそれぞれ開始用量 0.7 mg/kg で 0.5 カ月及び開始用量 0.9 mg/kg で 0.1 カ月投与された．87 名（51%）は回復し，回復までの期間の中央値は 4.6 カ月（範囲：0.0～19.1＋カ月）であった． *Infusion reaction* CA209066 及び CA209037 試験において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 5.3%（474 名中 25 名）であり，Grade 3 の症例 1 名（0.2%）が含まれた． *臨床検査値異常* CA209066 及び CA209037 試験において，ベースラインから Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常にシフトした患者の割合は以下のとおりであった．貧血 4.6%（すべて Grade 3），血小板減少症 0.2%，リンパ球減少症 7%，好中球減少症 0.9%，アルカリホスファターゼ増加 2.4%，AST 増加 3.3%，ALT 増加 2.4%，総ビリルビン増加 1.5%，及びクレアチニン増加 0.9%． *免疫原性* すべての治療用蛋白質と同様に，本剤に対する免疫応答が生じる可能性がある．本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与され，かつ抗薬剤抗体検査が可能であった患者 388 名中 30 名（7.7%）は，電気化学発光測定（ECL）法による検査において，試験治療下で発現した抗薬剤抗体が陽

	性であった．2名（0.5%）のみが持続的な陽性と判定された．中和抗体は抗薬剤抗体陽性の2検体（0.5%）でのみ検出された．抗薬剤抗体の産生による薬物動態プロファイル及び毒性プロファイルの変化を示す所見は認められなかった． 本剤との関連性が疑われる副作用の報告 医薬品の販売承認後に，医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要である．これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医療従事者は，Yellow Card Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を介して，本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう依頼される．
薬物相互作用	本剤はヒトモノクローナル抗体であり，薬物動態学的相互作用試験は実施されていない．モノクローナル抗体はチトクローム P450（CYP）酵素及び他の薬物代謝酵素により代謝されないことから，併用薬によるこれらの酵素の阻害及び誘導は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される． その他の相互作用 *全身免疫抑制* 本剤投与開始前のベースライン時に全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは，本剤の薬力学的活性に影響を及ぼす可能性があることから回避する必要がある．ただし，本剤投与開始後に免疫に関連した副作用の治療目的で全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは許容される．予備成績から，本剤投与開始後の全身免疫抑制は本剤への反応を妨げないと考えられる．
特定の集団における使用	小児集団 18歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されておらず，データは得られていない． 高齢者 高齢患者（65歳以上）における本剤の用量調節は不要である（5.1項及び5.2項を参照）． 腎機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度又は中等度の腎機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2項参照）．重度の腎機能障害患者から得られたデータは限定的であり，当該集団における結論をだすことはできない． 肝機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度の肝機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2項参照）．中等度又は重度の肝機能障害患者から得られたデータは限定的であり，これらの集団における結論をだすことはできない．中等度［総ビリルビンが正常値上限（ULN）の1.5倍超3倍以下，AST値は問わない］又は重度（総ビリルビンがULNの3倍超，AST値は問わない）の肝機能障害患者に対する本剤の投与は慎重に行うこと． 妊婦 本剤を妊婦に使用したデータはない．動物を用いた試験において胚・胎児毒性が示されている（5.3項参照）．ヒト免疫グロブリンG4（IgG4）は胎盤関門を通過することが知られており，本剤はIgG4の一種である．そのため，本剤は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある．妊婦，並びに有効な避妊法を使用していない妊娠する可能のある女性に対する本剤の投与は，臨床上の有益性が潜在的な危険性を上回ると判断される場合を除き，推奨されない．有効な避妊法は少なくとも本剤の最終投与から5カ月後まで使用する必要がある． 授乳婦 本剤のヒト母乳中への移行は不明である．抗体を含めて多くの医薬品はヒト母乳中に移行する可能性があることから，本剤の授乳婦への投与による新生児／乳児に対する危険性は否定されない．新生児／乳児への授乳の有益性及び母体への本剤の治療の有益性を考慮して，授乳の中止又は本剤の中止を決定すること． 受胎能 本剤が受胎能に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない．そのため，本剤が男性及び女性の受胎能に及ぼす影響は不明である．
過量投与	臨床試験において過量投与例は報告されていない．過量投与が生じた場合，副作用の徴候及び症状を慎重にモニタリングし，適切な対症療法を直ちに開始すること．

1.6.2　外国の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

［米国添付文書］，［EU 添付文書（NSCLC）］，［EU 添付文書（悪性黒色腫）］及び［CCDS］の原文を添付する．

32

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)	10/2015
Dosage and Administration (2)	10/2015
Warnings and Precautions (5)	10/2015

INDICATIONS AND USAGE

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

- Unresectable or metastatic melanoma:
  - as a single agent in patients with disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. (1.1)
  - in combination with ipilimumab in patients with BRAF V600 wild-type melanoma. (1.1)

  These indications are approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.
- Metastatic non-small cell lung cancer in patients 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. (1.2)

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 in combination 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)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 40 mg/4 mL and 100 mg/10 mL solution in a single-use 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:
  - OPDIVO (nivolumab) as a single agent: Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening colitis. (5.2)
  - OPDIVO in combination with ipilimumab: Withhold 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. (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)
- Embryofetal 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: rash. (6.1)
- OPDIVO in combination with ipilimumab: rash, pruritus, headache, vomiting, and colitis. (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)

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: 10/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage for Melanoma
- 2.2 Recommended Dosage for NSCLC
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 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 Embryofetal 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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

- OPDIVO® (nivolumab) as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor *[see Clinical Studies (14.1)]*.

  This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 wild-type, unresectable or metastatic melanoma *[see Clinical Studies (14.1)]*.

  This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in 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)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Melanoma

- The recommended dose of OPDIVO administered 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 Dose Modifications

Guidelines for treatment modifications are provided in Table 1.

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	
	Single-agent OPDIVO	Withhold dose[a]
	OPDIVO, in combination with ipilimumab	Permanently discontinue
	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

(Continued)

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO *(Continued)*

Adverse Reaction	Severity	Dose Modification
Hypophysitis	Grade 2 or 3 hypophysitis	Withhold dose[a]
	Grade 4 hypophysitis	Permanently discontinue
Adrenal Insufficiency	Grade 2 adrenal insufficiency	Withhold dose[a]
	Grade 3 or 4 adrenal insufficiency	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

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

When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if OPDIVO is withheld, ipilimumab should also be withheld.

2.4 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-use vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

Immune-mediated pneumonitis or interstitial lung disease, defined as requiring use of corticosteroids and no clear alternate etiology, including fatal cases, occurred with OPDIVO treatment. Across clinical trial experience with solid tumors receiving OPDIVO as a single agent, fatal immune-mediated pneumonitis occurred in 0.5% (5/978) 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 188 patients with melanoma who received OPDIVO in combination with ipilimumab, in Trial 4 (n=94) and an additional dose-finding study (n=94), fatal immune-mediated pneumonitis occurred in 0.5% (1/188) 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 (2.3)]*.

Melanoma

In Trial 1, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 3.4% (9/268) of patients receiving OPDIVO and none of the 102 patients receiving chemotherapy. Immune-mediated pneumonitis occurred in 2.2% (6/268) of patients receiving OPDIVO: one with Grade 3 and five with Grade 2 pneumonitis. The median time to onset for the six cases was 2.2 months (range: 25 days to 3.5 months). In two patients, pneumonitis was diagnosed after discontinuation of OPDIVO for other reasons, and Grade 2 pneumonitis led to interruption or permanent discontinuation of OPDIVO in the remaining four patients. All six patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day); immune-mediated pneumonitis improved to Grade 0 or 1 with corticosteroids in all six patients. There were two patients with Grade 2 pneumonitis that completely resolved (defined as complete resolution of symptoms with completion of corticosteroids) and OPDIVO was restarted without recurrence of pneumonitis.

In Trial 4, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 10% (9/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab and 2.2% (1/46) of patients receiving ipilimumab. Immune-mediated pneumonitis occurred in 6% (6/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: Grade 5 (n=1), Grade 3 (n=2) and Grade 2 (n=3) pneumonitis. The median time to onset for the six cases was 2.5 months (range: 1.3 to 4.6 months). In the patient with fatal pneumonitis, the event was diagnosed after discontinuation of OPDIVO in combination with ipilimumab for another immune-mediated adverse reaction; this patient died from pneumonitis more than 30 days after the last dose. The remaining five patients had dose interruption or permanent discontinuation of OPDIVO in combination with ipilimumab. All six patients received high-dose corticosteroids. Immune-mediated pneumonitis completely resolved in the five patients with Grade 2 or 3 pneumonitis. OPDIVO in combination with ipilimumab was restarted for one patient with Grade 2 pneumonitis after complete resolution, and pneumonitis did not recur.

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.

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 (2.3)]*.

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 (2.3)]*.

Melanoma

In Trial 1, diarrhea or colitis occurred in 21% (57/268) of patients receiving OPDIVO and 18% (18/102) of patients receiving chemotherapy. Immune-mediated colitis occurred in 2.2% (6/268) of patients receiving OPDIVO: five patients with Grade 3 and one patient with Grade 2 colitis. The median time to onset of immune-mediated colitis from initiation of OPDIVO was 2.5 months (range: 1 to 6 months). In three patients, colitis was diagnosed after discontinuation of OPDIVO for other reasons, and Grade 2 or 3 colitis led to interruption or permanent discontinuation of OPDIVO in the remaining three patients. Five of these six patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 1.4 months (range: 3 days to 2.4 months) preceding corticosteroid taper. The sixth patient continued on low-dose corticosteroids started for another immune-mediated adverse reaction. Immune-mediated colitis improved to Grade 0 with corticosteroids in five patients, including one patient with Grade 3 colitis retreated after complete resolution (defined as improved to Grade 0 with completion of corticosteroids) without additional events of colitis. Grade 2 colitis was ongoing in one patient.

In Trial 4, diarrhea or colitis occurred in 57% (54/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab and 46% (21/46) of patients receiving ipilimumab. Immune-mediated colitis occurred in 33% (31/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: one patient with Grade 4, 16 patients with Grade 3, nine patients with Grade 2, and five patients with Grade 1 colitis. The median time to onset was 1.4 months (range: 6.1 days to 5.3 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in combination with ipilimumab in 17 patients. Thirty of the 31 patients received high-dose corticosteroids for a median duration of 1.2 months (range: 1 day to 6 months) and 11 received infliximab. Immune-mediated colitis resolved following treatment with immunosuppressive medications in 30 patients. Four patients with Grade 2 immune-mediated colitis experienced complete resolution after restarting OPDIVO in combination with ipilimumab. 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.

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 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or greater 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 (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Melanoma

In Trial 1, there was an increased incidence of liver test abnormalities in the OPDIVO-treated group as compared to the chemotherapy-treated group, with increases in AST (28% vs. 12%), alkaline phosphatase (22% vs. 13%), ALT (16% vs. 5%), and total bilirubin (9% vs. 0). Immune-mediated hepatitis occurred in 1.1% (3/268) of patients receiving OPDIVO: two patients with Grade 3 and one patient with Grade 2 hepatitis. The time to onset was 97, 113, and 86 days after initiation of OPDIVO. In one patient, hepatitis was diagnosed after discontinuation of OPDIVO for other reasons. In two patients, OPDIVO was withheld. All three patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents). Liver tests improved to Grade 1 within 4 to 15 days of initiation of corticosteroids. Immune-mediated hepatitis resolved and did

not recur with continuation of corticosteroids in two patients; the third patient died of disease progression with persistent hepatitis. The two patients with Grade 3 hepatitis that resolved restarted OPDIVO and, in one patient, Grade 3 immune-mediated hepatitis recurred resulting in permanent discontinuation of OPDIVO.

In Trial 4, immune-mediated hepatitis occurred in 15% (14/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: three patients with Grade 4, nine patients with Grade 3, and two patients with Grade 2 hepatitis. The median time to onset was 2.8 months (range: 3 weeks to 5.7 months). Five patients discontinued OPDIVO in combination with ipilimumab due to hepatitis. Thirteen of the 14 patients received high-dose corticosteroids and three received mycophenolic acid. Complete resolution (defined as improved to Grade 0 with completion of corticosteroids) occurred in nine patients. Among four patients for whom OPDIVO in combination with ipilimumab was restarted, three had recurrence or worsening of hepatitis and one improved on corticosteroids.

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.

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 (2.3)]*.

In Trial 4, hypophysitis occurred in 13% (12/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: two patients with Grade 3 and 10 patients with Grade 2 hypophysitis. The median time to onset was 2.9 months (range: 1.4 to 5.5 months). Ten patients received corticosteroids, including both patients with Grade 3 hypophysitis. OPDIVO in combination with ipilimumab was restarted for eight patients without resulting in worsening of hypophysitis. Four patients were continuing with corticosteroids.

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 (2.3)]*.

In Trial 4, adrenal insufficiency occurred in 9% (8/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: three patients with Grade 3, four patients with Grade 2, and one patient with Grade 1 adrenal insufficiency. The median time to onset was 3 months (range: 1.2 to 5.6 months). Grade 3 adrenal insufficiency led to discontinuation of OPDIVO in combination with ipilimumab in one patient. The remaining events each occurred after treatment discontinuation, except in two cases where OPDIVO in combination with ipilimumab was restarted and did not lead to recurrence. Three patients received high-dose corticosteroids. Six patients experienced resolution of adrenal insufficiency, three of whom remained on corticosteroids. In Trials 1 and 3 (n=555), 1% of OPDIVO-treated patients developed adrenal insufficiency.

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

In Trial 1, where patients were evaluated at baseline and during the trial for thyroid function, Grade 1 or 2 hypothyroidism occurred in 8% (21/268) of patients receiving OPDIVO and none of the 102 patients receiving chemotherapy. The median time to onset was 2.5 months (range: 24 days to 11.7 months). Seventeen of the 21 patients with hypothyroidism received levothyroxine. Fifteen of 17 patients received subsequent OPDIVO dosing while continuing to receive levothyroxine.

In Trial 1, Grade 1 or 2 hyperthyroidism occurred in 3% (8/268) of patients receiving OPDIVO and 1% (1/102) of patients receiving chemotherapy. The median time to onset in OPDIVO-treated patients was 1.6 months (range: 0 to 3.3 months). Four of five patients with Grade 1 hyperthyroidism and two of three patients with Grade 2 hyperthyroidism had documented resolution of hyperthyroidism; all three patients received medical management for Grade 2 hyperthyroidism.

In Trial 4, where patients were evaluated at baseline and during the trial for thyroid function, hypothyroidism occurred in 19% (18/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab. All were Grade 1 or 2 in severity except for one patient who experienced Grade 3 autoimmune thyroiditis. The median time to onset was 2.1 months (range: 1 day to 4.7 months). Two patients received high-dose corticosteroids. Sixteen of the 18 patients received replacement therapy with levothyroxine. Complete resolution of hypothyroidism occurred in one patient allowing discontinuation of levothyroxine. Thirteen of 16 patients received subsequent OPDIVO in combination with ipilimumab while continuing to receive levothyroxine.

In Trial 4, Grade 1 hyperthyroidism occurred in 2.1% (2/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab. The time to onset for both cases was 3 weeks. Both patients had a resolution of hyperthyroidism without requiring medical management and both subsequently developed hypothyroidism.

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 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.

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

Immune-mediated nephritis, defined as renal dysfunction or ≥ 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 (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Melanoma

In Trial 1, there was an increased incidence of elevated creatinine in the OPDIVO-treated group as compared to the chemotherapy-treated group (13% vs. 9%). Grade 2 or 3 immune-mediated nephritis or renal dysfunction occurred in 0.7% (2/268) of patients at 3.5 and 6 months after OPDIVO initiation, respectively. OPDIVO was permanently discontinued in both patients; both received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents). Immune-mediated nephritis resolved and did not recur with continuation of corticosteroids in one patient. Renal dysfunction was ongoing in one patient.

In Trial 4, Grade 2 or higher immune-mediated nephritis or renal dysfunction occurred in 2.1% (2/94) of patients. Time to onset was 1.3 weeks and 6.7 months, respectively. In one of these patients, immune-mediated renal dysfunction resolved with corticosteroids and withholding of OPDIVO, whereas the second patient died with persistent 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.

5.6 Immune-Mediated Rash

Immune-mediated rash can occur with OPDIVO treatment. 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 (2.3)]*.

In Trial 4, immune-mediated rash occurred in 37% (35/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab: six patients with Grade 3, 10 patients with Grade 2, and 19 patients with Grade 1 rash. The median time to onset was 2.4 weeks (range: 1 day to 6.5 months). Among the six patients with Grade 3 rash, four received systemic corticosteroids, four had OPDIVO in combination with ipilimumab withheld then restarted without resulting in recurrence of high-grade rash, and all had resolution to Grade 0 or 1 with no further requirement for systemic corticosteroids. Among the 29 patients with Grade 1 or 2 rash, six received systemic corticosteroids and two had OPDIVO in combination with ipilimumab withheld. None of the 35 patients discontinued treatment due to immune-mediated rash. In Trial 1 (n=268), the incidence of rash was 21%; the incidence of Grade 3 or 4 rash was 0.4%. 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.

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 serve 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 (2.3)]*.

Across clinical studies of 8490 patients receiving OPDIVO as a single agent or in combination with ipilimumab, less than 1% of patients were identified as having encephalitis. 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.

5.8 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Other clinically significant immune-mediated adverse reactions can occur. 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 (2.3)]*.

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred in less than 2% of OPDIVO-treated patients in Trials 1 and 3 (n=555): uveitis, pancreatitis, abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, and autoimmune neuropathy. In Trial 4, the following additional immune-mediated adverse reactions occurred in 1% of patients treated with OPDIVO in combination with ipilimumab: Guillain-Barré syndrome and hypopituitarism.

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: facial nerve paralysis, motor dysfunction, vasculitis, diabetic ketoacidosis, and myasthenic syndrome.

Across clinical trials of OPDIVO in combination with ipilimumab, the following additional clinically significant, immune-mediated adverse reactions were identified: uveitis, sarcoidosis, duodenitis, pancreatitis, and gastritis.

5.9 Infusion Reactions

Severe infusion reactions have been reported in <1% of patients in clinical trials of OPDIVO as a single agent. In Trial 3, Grade 2 infusion reactions occurred in 1% (3/287) of patients receiving OPDIVO. In Trial 4, Grade 2 infusion reactions occurred in 3% (3/94) of patients receiving OPDIVO in combination with ipilimumab. 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.

5.10 Embryofetal 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 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)]*

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 Warning and Precautions section reflect exposure to OPDIVO, as a single agent, for clinically significant adverse reactions in 978 patients enrolled in Trials 1, 3, a single-arm trial in NSCLC, 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 with OPDIVO, in combination with ipilimumab, were evaluated in 188 patients with melanoma enrolled in Trial 4 (n=94) or an additional dose-finding study (n=94) administering OPDIVO in combination 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 Trial 1 and to OPDIVO in combination with ipilimumab in Trial 4, which are randomized, active-controlled trials conducted in patients with unresectable or metastatic melanoma, and in Trial 3, which is a randomized trial in patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).

Unresectable or Metastatic Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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/m^2 every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of exposure was 5.3 months (range: 1 day to 13.8+ months) with a median of eight doses (range: 1 to 31) 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 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 ≥10% of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (Trial 1)

	OPDIVO (n=268)		Chemotherapy (n=102)	
Adverse Reaction	**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

(Continued)

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

Adverse Reaction	OPDIVO (n=268)		Chemotherapy (n=102)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
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

[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 ≥10% of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥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).

OPDIVO in Combination with Ipilimumab

The safety of OPDIVO, administered in combination with ipilimumab, was evaluated in Trial 4, a randomized, double-blind trial in which 140 previously untreated patients with unresectable or metastatic melanoma received OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for four cycles, followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks (n=94) or single-agent ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for four cycles followed by placebo every 2 weeks (n=46) *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of exposure to OPDIVO was 2.2 months (range: 1 day to 10 months). Among patients who received OPDIVO in combination with ipilimumab, 29% were exposed to OPDIVO for at least 6 months.

Trial 4 enrolled patients who had not received systemic anticancer therapy for unresectable or metastatic melanoma and excluded patients with ocular melanoma, autoimmune disease, any condition requiring chronic systemic treatment with corticosteroids (more than 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications, a positive test for hepatitis B or C, or a history of HIV.

The study population characteristics were: 67% male, median age 65 years, 98% white, baseline ECOG performance status 0 (82%) or 1 (17%), 46% with M1c stage disease; 25% with elevated LDH at baseline, 3% with a history of brain metastasis, and 23% had BRAF V600 mutation-positive melanoma. There were more patients in the OPDIVO plus ipilimumab group who had cutaneous melanoma (84% vs. 62%), while a greater proportion of patients in the ipilimumab group had acral/mucosal melanoma (8% vs. 21%).

Serious adverse reactions (62% vs. 39%), adverse reactions leading to permanent discontinuation (43% vs. 11%) or dose delays (47% vs. 22%), and Grade 3 or 4 adverse reactions (69% vs. 43%) all occurred more frequently in patients receiving OPDIVO plus ipilimumab compared with those receiving single-agent ipilimumab. In the OPDIVO plus ipilimumab group, 27% (25/94) of patients did not complete all four cycles of OPDIVO in combination with ipilimumab. The first occurrence of a Grade 3 or 4 adverse reaction was during administration of OPDIVO in combination with ipilimumab in 56 patients (59%) while 9 patients (10%) experienced first occurrence of a Grade 3 or 4 adverse reaction during administration of OPDIVO as a single agent.

The most common adverse reactions leading to discontinuation of OPDIVO, as compared to single-agent ipilimumab, were colitis (16% vs. 2%), diarrhea not treated with corticosteroids (4% vs. 4%), increased ALT levels (4% vs. 0), pneumonitis (3% vs. 0), and AST increase (3% vs. 0). The most frequent serious adverse events with OPDIVO in combination with ipilimumab, as compared to single-agent ipilimumab, were colitis (17% vs. 9%), diarrhea (9% vs. 7%), pyrexia (6% vs. 7%), and pneumonitis (5% vs. 0). The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) in Trial 4 receiving OPDIVO in combination with ipilimumab were rash, pruritus, headache, vomiting, and colitis.

Table 4 summarizes the incidence of selected adverse reactions occurring in at least 10% of patients treated with OPDIVO, in combination with ipilimumab.

Table 4: Selected Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving OPDIVO in Combination with Ipilimumab and at a Higher Incidence than in the Ipilimumab Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (Trial 4)

Adverse Reaction	OPDIVO plus Ipilimumab[a] (n=94)		Ipilimumab (n=46)	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash[b]	67	9	57	2.2
Pruritus	37	1.1	26	0
Nervous System Disorders				
Headache	24	2.1	20	0
Gastrointestinal Disorders				
Vomiting	23	2.1	15	0
Colitis	22	16	11	7
Metabolism and Nutrition Disorders				
Dehydration	17	3.2	7	2.2
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	14	0	9	0
Hypophysitis	13	2.1	7	4.3
Eye Disorders				
Blurred vision	12	0	0	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Pneumonitis	10	2.1	2.2	0

[a] OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.
[b] Rash is a composite term which includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis bullous, erythema, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, and rash pruritic.

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

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy

Gastrointestinal Disorders: stomatitis, colonic perforation

Table 5: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of Patients Receiving OPDIVO in Combination with Ipilimumab and at a Higher Incidence than in the Ipilimumab Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (Trial 4)

Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO plus Ipilimumab[b]		Ipilimumab	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Chemistry				
Increased ALT	45	13	20	0
Increased AST	43	10	22	0
Hyponatremia	38	9	20	2.2
Increased lipase	36	13	17	7
Increased alkaline phosphatase	30	0	17	0
Hypocalcemia	29	2.3	15	2.2
Increased creatinine	24	1.1	13	0
Increased amylase	23	6	9	0
Hypomagnesemia	15	0	9	0
Hypokalemia	15	3.4	7	0
Hematology				
Anemia	40	1.1	35	2.2
Lymphopenia	37	9	30	2.2
Neutropenia	11	1.1	2.2	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 in combination with ipilimumab group (range: 84 to 88 patients) and ipilimumab group (range: 45 to 46 patients).
[b] OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

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/m^2 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 6 summarizes selected adverse reactions occurring more frequently in at least 10% of OPDIVO-treated patients.

Table 6: Selected Adverse Reactions Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients and at a Higher Incidence than Docetaxel (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥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

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 7: 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 v4.0.

6.2 Immunogenicity

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

Of 532 patients who were treated with OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, 67 patients (12.6%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay. Neutralizing antibodies against nivolumab were detected in five patients (0.9%). There was no evidence of altered pharmacokinetic profile or toxicity profile with anti-nivolumab binding antibody development.

Of 105 patients who were treated with OPDIVO in combination with ipilimumab and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, 23 patients (21.9%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies by an ECL assay. Neutralizing antibodies against nivolumab were detected in one patient (1%). There was no evidence of altered toxicity profile 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 *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. 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% of patients were 65 years or older and 15% were 75 years or older. Of the 292 patients randomized to OPDIVO in Trial 3, 37% of patients were 65 years or older and 7% were 75 years or older. In these trials, no overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients. Trial 4, OPDIVO in combination with ipilimumab, did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from 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-use 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 in combination 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 (Vss) 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 in combination with ipilimumab: The geometric mean (%CV) CL, Vss, 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, 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 m^2; n=313), moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2; n=140), or severe (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2; 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

OPDIVO as a Single Agent

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/m^2 every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m^2 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 Eastern Cooperative Oncology Group (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: 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.

OPDIVO in Combination with Ipilimumab

Trial 4 was a multicenter, double-blind trial that randomized (2:1) patients with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma to receive either OPDIVO in combination with ipilimumab or single-agent ipilimumab. Key eligibility criteria were no prior systemic therapy for metastatic disease; adjuvant treatment completed at least 6 weeks prior to the first dose was permitted. Patients with ocular melanoma, active brain metastasis, autoimmune disease, or medical condition requiring systemic immunosuppression were ineligible. Patients in the combination arm received OPDIVO 1 mg/kg and ipilimumab 3 mg/kg intravenously every 3 weeks for 4 doses, then OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Patients in the ipilimumab arm received ipilimumab 3 mg/kg and OPDIVO-matched placebo intravenously every 3 weeks for 4 doses followed by placebo. At the time of disease progression, patients in the ipilimumab arm were offered OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks. Randomization was stratified by BRAF V600 mutation status based on an FDA-approved test. 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 measure was confirmed ORR, as determined by investigator per RECIST v1.1, in patients with BRAF V600 wild-type melanoma. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed duration of response and progression-free survival (PFS) in patients with BRAF V600 wild-type melanoma.

Among the 109 randomized patients with BRAF V600 wild-type melanoma, the median age was 66 years (range: 27 to 87 years); 65% of patients were male; 97% were white; the ECOG performance score was 0 (84%) or 1 (15%). Forty-six percent of patients had M1c disease, 20% had elevated LDH at baseline, and 100% had no evidence of BRAF V600 mutation. Clinically important differences between arms in baseline characteristics were history of brain metastasis (6% in the combination arm and none in the ipilimumab arm), acral/mucosal melanoma (10% and 24%, respectively), and cutaneous melanoma (82% and 57%, respectively). Among patients randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab, 59% received 4 doses of OPDIVO and ipilimumab over a median of 9.1 weeks (range: 9.0 weeks to 26.3 weeks).

The study demonstrated a statistically significant increase in the confirmed ORR for patients randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab compared with those randomized to single-agent ipilimumab (see Table 8).

Table 8: Efficacy Results in BRAF V600 Wild-Type Melanoma in Trial 4

Endpoint	OPDIVO plus Ipilimumab[a] (n=72)		Ipilimumab (n=37)
Objective Response Rate (95% CI)	60% (48, 71)		11% (3, 25)
Difference in ORR (95% CI)		49 (31, 61)	
p-value		<0.001	
CR (%)	17%		0
PR (%)	43%		11%
Progression-free Survival			
Number of events	27		23
Median PFS (months) (95% CI)	8.9 (7.0, NA)		4.7 (2.8, 5.3)
Hazard ratio (95% CI)		0.40 (0.22, 0.71)	
p-value		<0.002	

[a] OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by OPDIVO 3 mg/kg as a single agent every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

Of 43 patients randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab, 9 patients (21%) with response duration ranging from 3 to 7 months have progressed after response, died, or received subsequent therapy. The remaining 34 patients (79%) had ongoing responses at the time of final analysis; in 14 patients the duration of ongoing responses is at least 6 months but less than 9 months and in 20 patients the duration of ongoing responses is at least 9 months.

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/m^2 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 overall survival (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%).

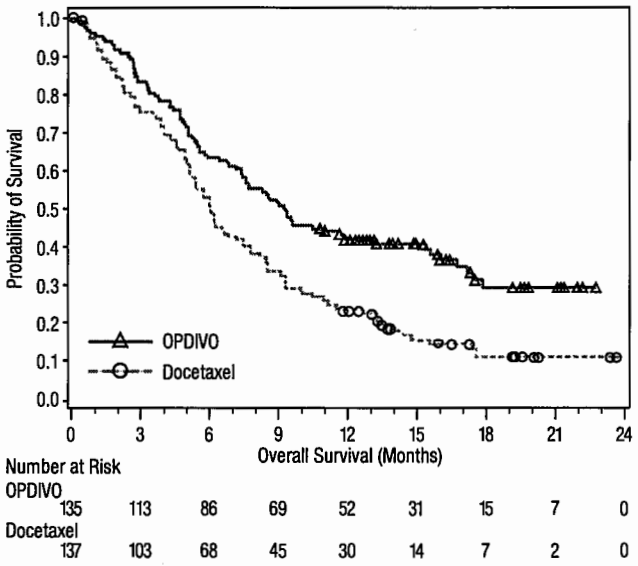
The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 199 events were observed (86% of the planned number of events for final analysis) (Table 9 and Figure 1).

Table 9: 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	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.

Figure 1: 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/m^2 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 overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed objective response rate (ORR) and progression-free survival (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%).

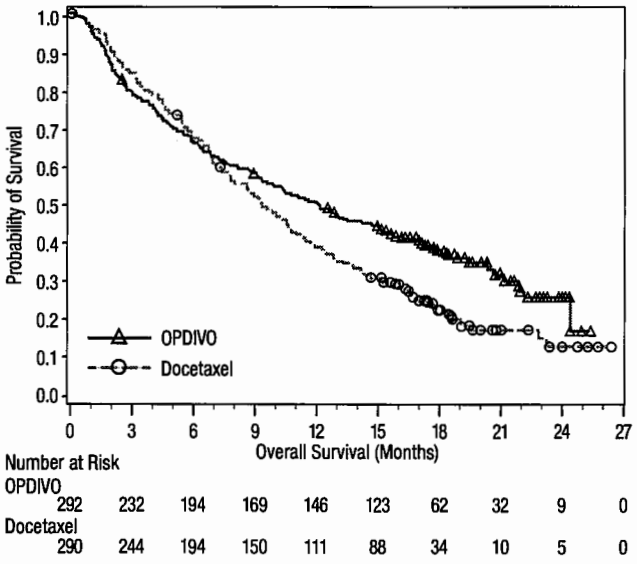
Trial 3 demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 413 events were observed (93% of the planned number of events for final analysis) (Table 10 and Figure 2).

Table 10: Efficacy Results in Trial 3

	OPDIVO (n=292)		Docetaxel (n=290)
Overall Survival			
Deaths (%)	190 (65%)		223 (77%)
Median (months)	12.2		9.4
(95% CI)	(9.7, 15.0)		(8.0, 10.7)
p-value[a,b]		0.0015	
Hazard ratio (95% CI)[c]		0.73 (0.60, 0.89)	
Objective Response Rate	56 (19%)		36 (12%)
(95% CI)	(15, 24)		(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 2: 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 ≥1% of tumor cells expressing PD-L1. Among the 246 patients with tumors expressing PD-L1, 26% (65/246) had ≥1%, but <5% tumor cells with positive staining, 7% (16/246) had ≥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 3 summarizes the results of prespecified analyses of survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1. Figure 4 summarizes the results of prespecified analyses of progression-free survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1.

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

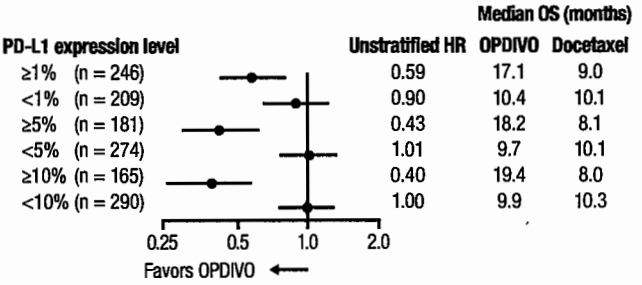
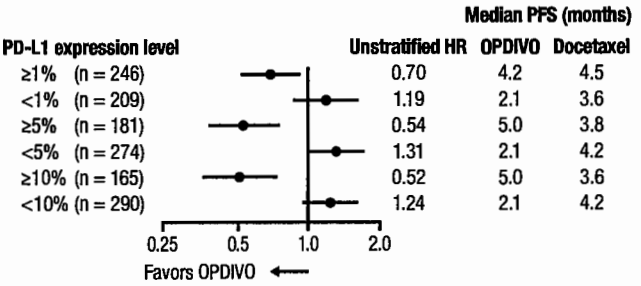


Figure 4: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression - Trial 3



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OPDIVO® (nivolumab) is available as follows:

Carton Contents	NDC
40 mg/4 mL single-use vial	0003-3772-11
100 mg/10 mL single-use 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 interruption 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, and hyperthyroidism *[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)]*.
- 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 (5.10), 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. 1713

1321663A2

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 or lung 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, and adrenal glands). 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
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- voice gets deeper
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

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

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:

- rash
- 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.**

  OPDIVO may be used alone when your melanoma:

  - has spread or cannot be removed by surgery (advanced melanoma), **and,**
  - after you have tried a medicine called ipilimumab and it did not work or is no longer working **and,**
  - if your tumor has an abnormal "BRAF" gene, and you have also tried a different medicine called a BRAF inhibitor, and it did not work or is no longer working.

  OPDIVO may be used in combination with the medicine ipilimumab when your melanoma:

  - has spread or cannot be removed by surgery (advanced melanoma), **and**
  - has a normal BRAF gene (wild-type)

- **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.

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. After that, OPDIVO will be given alone every 2 weeks. Ipilimumab will be given through an IV line over 90 minutes.
- 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

The most common side effect of OPDIVO when used alone in people with melanoma is rash.

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

- rash
- itching
- inflammation of the intestines (colitis). **See "What is the most important information I should know about OPDIVO?"**
- headache
- 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

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

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. For more information, call 1-855-673-4861 or go to www.OPDIVO.com.

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.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

U.S. License No. 1713

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

1321663A2 Revised: October 2015

1506US1502380-01-01

Bristol-Myers Squibb

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of concentrate contains 10 mg of nivolumab.
One vial of 4 mL contains 40 mg of nivolumab.
One vial of 10 mL contains 100 mg of nivolumab.

Nivolumab is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect
Each mL of concentrate contains 0.1 mmol (or 2.5 mg) sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles. The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 340 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nivolumab BMS is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology
The recommended dose of Nivolumab BMS is 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks. Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient.

Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. Guidelines for permanent discontinuation or withholding of doses are described in Table 1. Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

Table 1: Recommended treatment modifications for Nivolumab BMS

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Immune-related pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold Nivolumab BMS until symptoms resolve, radiographic abnormalities improve, and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue Nivolumab BMS
Immune-related colitis	Grade 2 or 3 diarrhoea or colitis	Withhold Nivolumab BMS until symptoms resolve and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 4 diarrhoea or colitis	Permanently discontinue Nivolumab BMS
Immune-related hepatitis	Grade 2 elevation in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin	Withhold Nivolumab BMS until laboratory values return to baseline and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 or 4 elevation in AST, ALT, or total bilirubin	Permanently discontinue Nivolumab BMS
Immune-related nephritis and renal dysfunction	Grade 2 or 3 creatinine elevation	Withhold Nivolumab BMS until creatinine returns to baseline and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 creatinine elevation	Permanently discontinue Nivolumab BMS
Immune-related endocrinopathies	Symptomatic endocrinopathies (including hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency and diabetes)	Withhold Nivolumab BMS until symptoms resolve and management with corticosteroids (if needed for symptoms of acute inflammation) is complete. Nivolumab BMS should be continued in the presence of hormone replacement therapy[a] as long as no symptoms are present
Immune-related rash	Grade 3 rash	Withhold dose until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 rash	Permanently discontinue Nivolumab BMS

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Recommendation for the use of hormone replacement therapy is provided in section 4.4.

Nivolumab BMS should also be permanently discontinued for Grade 2 or 3 immune-related adverse reactions that persist despite treatment modifications (see section 4.4) or for inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg prednisone or equivalent per day.

Patients treated with Nivolumab BMS must be given the patient alert card and be informed about the risks of Nivolumab BMS (see also package leaflet).

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of Nivolumab BMS in children below 18 years of age have not been established. No data are available.

Elderly
No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years) (see sections 5.1 and 5.2). Data from patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population.

Renal impairment
Based on the population pharmacokinetic (PK) results, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment
Based on the population PK results, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Data from patients with moderate or severe hepatic impairment are too limited to draw conclusions on these populations. Nivolumab BMS must be administered with caution in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 × to 3 × the upper limit of normal [ULN] and any AST) or severe (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) hepatic impairment.

Method of administration

Nivolumab BMS is for intravenous use only. It is to be administered as an intravenous infusion over a period of 60 minutes. The infusion must be administered through a sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter with a pore size of 0.2-1.2 µm.

Nivolumab BMS must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

The total dose of Nivolumab BMS required can be infused directly as a 10 mg/mL solution or can be diluted to as low as 1 mg/mL with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection.

For instructions on the handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Nivolumab is associated with immune-related adverse reactions. Patients should be monitored continuously (at least up to 5 months after the last dose) as an adverse reaction with nivolumab may occur at any time during or after discontinuation of nivolumab therapy.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, nivolumab should be withheld and corticosteroids administered. If immunosuppression with corticosteroids is used to treat an adverse reaction, a taper of at least 1 month duration should be initiated upon improvement. Rapid tapering may lead to worsening of the adverse reaction. Non-corticosteroid immunosuppressive therapy should be added if there is worsening or no improvement despite corticosteroid use. Nivolumab should not be resumed while the patient is receiving immunosuppressive doses of corticosteroids or other immunosuppressive therapy. Prophylactic antibiotics should be used to prevent opportunistic infections in patients receiving immunosuppressive therapy.

Nivolumab must be permanently discontinued for any severe immune related adverse reaction that recurs and for any life threatening immune related adverse reaction.

Immune-related pneumonitis
Severe pneumonitis or interstitial lung disease, including fatal cases, has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis such as radiographic changes (e.g., focal ground glass opacities, patchy filtrates), dyspnoea, and hypoxia. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 3 or 4 pneumonitis, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 2 to 4 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 (symptomatic) pneumonitis, nivolumab should be withheld and corticosteroids initiated at a dose of 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 2 to 4 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related colitis
Severe diarrhoea or colitis has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for diarrhoea and additional symptoms of colitis, such as abdominal pain and mucus or blood in stool. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 4 diarrhoea or colitis, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 3 diarrhoea or colitis, nivolumab should be withheld and corticosteroids initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, nivolumab must be permanently discontinued.

For Grade 2 diarrhoea or colitis, nivolumab should be withheld. Persistent diarrhoea or colitis should be managed with corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related hepatitis
Severe hepatitis has been observed with nivolumab treatment. Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatitis such as transaminase and total bilirubin elevations. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 3 or 4 transaminase or total bilirubin elevation, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 transaminase or total bilirubin elevation, nivolumab should be withheld. Persistent elevations in these laboratory values should be managed with corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related nephritis or renal dysfunction
Severe nephritis or renal dysfunction has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of nephritis and renal dysfunction. Most patients

present with asymptomatic increases in serum creatinine. Disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 4 serum creatinine elevation, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 or 3 serum creatinine elevation, nivolumab should be withheld, and corticosteroids should be initiated at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents, and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related endocrinopathies
Severe endocrinopathies, including hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, diabetes mellitus, and diabetic ketoacidosis have been observed with nivolumab treatment.

Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies and for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment, and as indicated based on clinical evaluation). Patients may present with fatigue, headache, mental status changes, abdominal pain, unusual bowel habits, and hypotension, or nonspecific symptoms which may resemble other causes such as brain metastasis or underlying disease. Unless an alternate etiology has been identified, signs or symptoms of endocrinopathies should be considered immune-related.

For symptomatic hypothyroidism, nivolumab should be withheld, and thyroid hormone replacement should be initiated as needed. For symptomatic hyperthyroidism, nivolumab should be withheld and methimazole should be initiated as needed. Corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents should also be considered if acute inflammation of the thyroid is suspected. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Monitoring of thyroid function should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised.

For symptomatic adrenal insufficiency, nivolumab should be withheld, and physiologic corticosteroid replacement should be initiated as needed. Monitoring of adrenal function and hormone levels should continue to ensure appropriate corticosteroid replacement is utilised.

For symptomatic hypophysitis, nivolumab should be withheld, and hormone replacement should be initiated as needed. Corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents should also be considered if acute inflammation of the pituitary gland is suspected. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Monitoring of pituitary function and hormone levels should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised.

For symptomatic diabetes, nivolumab should be withheld, and insulin replacement should be initiated as needed. Monitoring of blood sugar should continue to ensure appropriate insulin replacement is utilised.

Immune-related rash
Severe rash has been observed with nivolumab treatment that may be immune-related (see section 4.8). Nivolumab should be withheld for Grade 3 rash and discontinued for Grade 4 rash. Severe rash should be managed with high-dose corticosteroid at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents.

Caution should be used when considering the use of nivolumab in a patient who has previously experienced a severe or life-threatening skin adverse reaction on prior treatment with other immune-stimulatory anticancer agents.

Other immune-related adverse reactions
The following immune-related adverse reactions were reported in less than 1% of patients treated with nivolumab in clinical trials across doses and tumour types: pancreatitis, uveitis, demyelination, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis), Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, and myasthenic syndrome.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, nivolumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. Nivolumab must be permanently discontinued for any severe immune-related adverse reaction that recurs and for any life-threatening immune-related adverse reaction.

Infusion reactions
Severe infusion reactions have been reported in clinical trials (see section 4.8). In case of a severe infusion reaction, nivolumab infusion must be discontinued and appropriate medical therapy administered. Patients with mild or moderate infusion reaction may receive nivolumab with close monitoring.

Special populations
Patients with a baseline performance score ≥ 2, active brain metastases or autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, and patients who had been receiving systemic immunosuppressants prior to study entry were excluded from the clinical trials of NSCLC (see sections 4.5 and 5.1). In the absence of data, nivolumab should be used with caution in these populations after careful consideration of the potential risk-benefit on an individual basis.

Patients on controlled sodium diet
Each mL of this medicinal product contains 0.1 mmol (or 2.5 mg) sodium. To be taken into consideration when treating patients on a controlled sodium diet.

Patient Alert Card
All prescribers of Nivolumab BMS must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of Nivolumab BMS therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card with each prescription.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nivolumab is a human monoclonal antibody, as such pharmacokinetic interaction studies have not been conducted. As monoclonal antibodies are not metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes or other drug metabolising enzymes, inhibition or induction of these enzymes by co-administered medicinal products is not anticipated to affect the pharmacokinetics of nivolumab.

Other forms of interaction

Systemic immunosuppression
The use of systemic corticosteroids and other immunosuppressants at baseline, before starting nivolumab, should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity. However, systemic corticosteroids and other immunosuppressants can be used after starting nivolumab to treat immune-related adverse reactions. The preliminary results show that systemic immunosuppression after starting nivolumab treatment does not appear to preclude the response on nivolumab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data on the use of nivolumab in pregnant women. Studies in animals have shown embryofoetal toxicity (see section 5.3). Human IgG4 is known to cross the placental barrier and nivolumab is an IgG4; therefore nivolumab has the potential to be transmitted from the mother to the

developing foetus. Nivolumab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of Nivolumab BMS.

Breast-feeding
It is unknown whether nivolumab is secreted in human milk. Because many medicinal products, including antibodies, can be secreted in human milk, a risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from nivolumab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
Studies to evaluate the effect of nivolumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of nivolumab on male and female fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on its pharmacodynamic properties, nivolumab is unlikely to affect the ability to drive and use machines. Because of potential adverse reactions such as fatigue (see section 4.8), patients should be advised to use caution when driving or operating machinery until they are certain that nivolumab does not adversely affect them.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Nivolumab is most commonly associated with immune-related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of nivolumab (see "Description of selected adverse reactions" below).

In the pooled dataset of two studies in squamous NSCLC (CA209017 and CA209063), the most frequent adverse reactions (≥ 10% of patients) were fatigue (33%), decreased appetite (15%), and nausea (12%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions reported in the pooled dataset (n=248) of CA209017 and CA209063 are presented in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients with squamous NSCLC treated with nivolumab 3 mg/kg (CA209017 and CA209063)

Infections and infestations	
Uncommon	bronchitis, upper respiratory tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Uncommon	histocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)
Immune system disorders	
Uncommon	anaphylactic reaction, hypersensitivity, infusion related reaction
Endocrine disorders	
Common	hypothyroidism
Uncommon	adrenal insufficiency, thyroiditis
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	decreased appetite
Nervous system disorders	
Common	peripheral neuropathy, headache, dizziness
Uncommon	myasthenic syndrome, polyneuropathy
Cardiac disorders	
Uncommon	tachycardia
Vascular disorders	
Uncommon	vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	pneumonitis, dyspnoea, cough
Uncommon	lung infiltration
Gastrointestinal disorders	
Very common	nausea
Common	diarrhoea, stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation, dry mouth
Uncommon	colitis, duodenal ulcer
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	rash, pruritus
Uncommon	urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	musculoskeletal pain,[a] arthralgia
Uncommon	polymyalgia rheumatica
Renal and urinary disorders	
Uncommon	tubulointerstitial nephritis, renal failure
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue
Common	pyrexia, oedema
Investigations	
Very common	increased AST,[b] increased ALT,[b] increased alkaline phosphatase,[b] increased creatinine,[b] decreased lymphocytes,[b] decreased platelet count,[b] decreased haemoglobin,[b] hypercalcaemia,[b] hypocalcaemia,[b] hyperkalaemia,[b] hypokalaemia,[b] hypomagnesaemia,[b] hyponatraemia[b]
Common	increased total bilirubin,[b] decreased absolute neutrophil count,[b] hypermagnesaemia,[b] hypernatraemia[b]
Uncommon	Increased lipase, increased amylase

[a] Musculoskeletal pain is a composite term which includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity, pain in jaw, spinal pain.

[b] Frequencies reflect the proportion of patients who experienced a worsening from baseline in laboratory measurements. See "Description of selected adverse reactions; laboratory abnormalities" below.

Description of selected adverse reactions
Data for the following immune-related adverse reactions are based on patients who received nivolumab 3 mg/kg in two NSCLC studies (CA209017 and CA209063, see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune-related pneumonitis
In CA209017 and CA209063, the incidence of pneumonitis, including interstitial lung disease, was 5.2% (13/248). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 2.8% (7/248) and 1.6% (4/248) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 cases reported in these studies. In the phase 1 study MDX1106-03, pneumonitis, including a Grade 4 case in 1 patient, was reported in 3/37 patients (8.1%) with NSCLC receiving nivolumab 3 mg/kg.

Median time to onset was 11.6 weeks (range: 2.6-85.1). Eleven patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.1 mg/kg (range: 0.5-4.0) for a median total duration of 4.3 weeks (range: 0.6-13.1). Eight patients, including the 4 patients with a Grade 3 case, required permanent discontinuation of nivolumab due to pneumonitis. Resolution occurred in all 13 patients with a median time to resolution of 3.9 weeks (range: 0.6-13.4).

Immune-related colitis
In CA209017 and CA209063, the incidence of diarrhoea or colitis was 9.3% (23/248). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 2% (5/248) and 1.6% (4/248) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies.

Median time to onset was 5.6 weeks (range: 0.1-91.0). Three patients, including 2 patients with a Grade 3 case, received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 0.6 mg/kg (range: 0.4-1.3) for a median duration of 2.0 weeks (range: 1.4-14.1). One patient required permanent discontinuation of nivolumab due to Grade 3 diarrhoea. Resolution occurred in 19 patients (83%) with a median time to resolution of 2.0 weeks (range: 0.1-31.0).

Immune-related hepatitis
In CA209017 and CA209063, the incidence of liver function test abnormalities was 1.2% (3/248). Grade 2 cases were reported in 0.4% (1/248) of patients. No Grade 3-5 cases were reported in these studies.

Median time to onset was 25.1 weeks (range: 4.1-31.1). None of these patients received high-dose corticosteroids. One patient required permanent discontinuation of nivolumab due to Grade 2 increases in transaminases. Resolution occurred in 2 patients (67%) with a median time to resolution of 4.1 weeks (range: 2.9-22.3^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

Immune-related nephritis and renal dysfunction
In CA209017 and CA209063, the incidence of nephritis or renal dysfunction was 3.2% (8/248). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 1.2% (3/248) and 0.4% (1/248) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 nephritis or renal dysfunction was reported in these studies.

Median time to onset was 10.5 weeks (range: 2.1-27.0). Two patients, including the one patient with a Grade 3 case (tubulointerstitial nephritis), received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 0.8 mg/kg (range: 0.5-1.2) for a median duration of 5.3 weeks (range: 0.9-9.7). Resolution occurred in 5 patients (71%), including the Grade 3 case, with a median time to resolution of 5.9 weeks (range: 0.7- 37.6^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

Immune-related endocrinopathies
In CA209017 and CA209063, the incidence of thyroid disorders, including hypothyroidism or thyroiditis, was 4.4% (11/248). Grade 2 cases were reported in 3.6% (9/248) of patients. No Grade 3-5 thyroid disorders were reported. The incidence of adrenal insufficiency was 0.4% (1/248; Grade 3). There were no reports of hypophysitis, diabetes mellitus, or diabetic ketoacidosis in these studies.

Median time to onset of these endocrinopathies was 17.8 weeks (range: 6.1-33.1). Three patients, including the one patient with Grade 3 adrenal insufficiency, received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.1 mg/kg (range: 0.5-1.3) for 2.7 weeks (range: 0.6-4.6). The Grade 3 case required permanent discontinuation of nivolumab. Resolution occurred in 6 patients (50%) with a median time to resolution of 20.6 weeks (0.4-47.6^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

Immune-related rash
In CA209017 and CA209063, the incidence of rash was 12.1% (30/248). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 1.6% (4/248) and 0.8% (2/248) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 rash was reported in these studies.

Median time to onset was 8.1 weeks (range: 0.3-51.9). None of these patients received high-dose corticosteroids. Two patients (1 with Grade 2 rash and 1 with Grade 3 rash) required permanent discontinuation of nivolumab. Resolution occurred in 24 patients (83%), including the 2 patients with a Grade 3 case, with a median time to resolution of 5.7 weeks (range: 0.1- 46.9^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

Infusion reactions
In CA209017 and CA209063, the incidence of hypersensitivity/infusion reactions was 1.6% (4/248). Grade 3 anaphylactic reaction and Grade 4 hypersensitivity were each reported in 1 patient; both of these cases led to discontinuation and resolved with treatment.

Laboratory abnormalities
In CA209017 and CA209063, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 13.2% for decreased lymphocytes, 9% for hyponatraemia, 2.9% for hypercalcaemia and hyperkalaemia, 2.5% for decreased haemoglobin (all Grade 3), 2.0% for hypokalaemia, 1.6% for decreased neutrophil count, 1.3% for hypomagnesaemia, 1.2% for hypocalcaemia, 0.8% for increased total bilirubin, and 0.4% for increased AST, decreased platelet, hypermagnesaemia, and hypernatraemia. There was no worsening to Grade 3 or 4 in increased ALT, increased alkaline phosphatase, and increased creatinine.

In study CA209017, hypercalcaemia was more frequently reported in the nivolumab group (31/130, 24%) than in the docetaxel group (9/124, 7%). The exact cause is not known. Although hyperparathyroidism was not reported in CA209017, immune-related hyperparathyroidism might be considered especially if associated with hypophosphataemia (reported in 6 hypercalcemic patients in this study).

Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is a potential for an immune response to nivolumab. Of the 497 patients who were treated with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-product-antibodies, 51 (10.3%) patients tested positive for treatment-emergent anti-product antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay. Only 4 (0.8%) patients were persistent positive. Neutralising antibodies were detected in only 5 (1.0% of the total) of the positive anti-product-antibody patients. There was no evidence of altered pharmacokinetic or toxicity profile associated with anti-product-antibody development.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported in clinical trials. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: L01XC17.

Mechanism of action
Nivolumab is a human immunoglobulin G4 (IgG4) monoclonal antibody (HuMAb), which binds to the programmed death-1 (PD-1) receptor and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. The PD-1 receptor is a negative regulator of T-cell activity that has been shown to be involved in the control of T-cell immune responses. Engagement of PD-1 with the ligands PD-L1 and PD-L2, which are expressed in antigen presenting cells and may be expressed by tumours or other cells in the tumour microenvironment, results in inhibition of T-cell proliferation and cytokine secretion. Nivolumab potentiates T-cell responses, including anti-tumour responses, through blockade of PD-1 binding to PD-L1 and PD-L2 ligands. In syngeneic mouse models, blocking PD-1 activity resulted in decreased tumour growth.

Clinical efficacy and safety

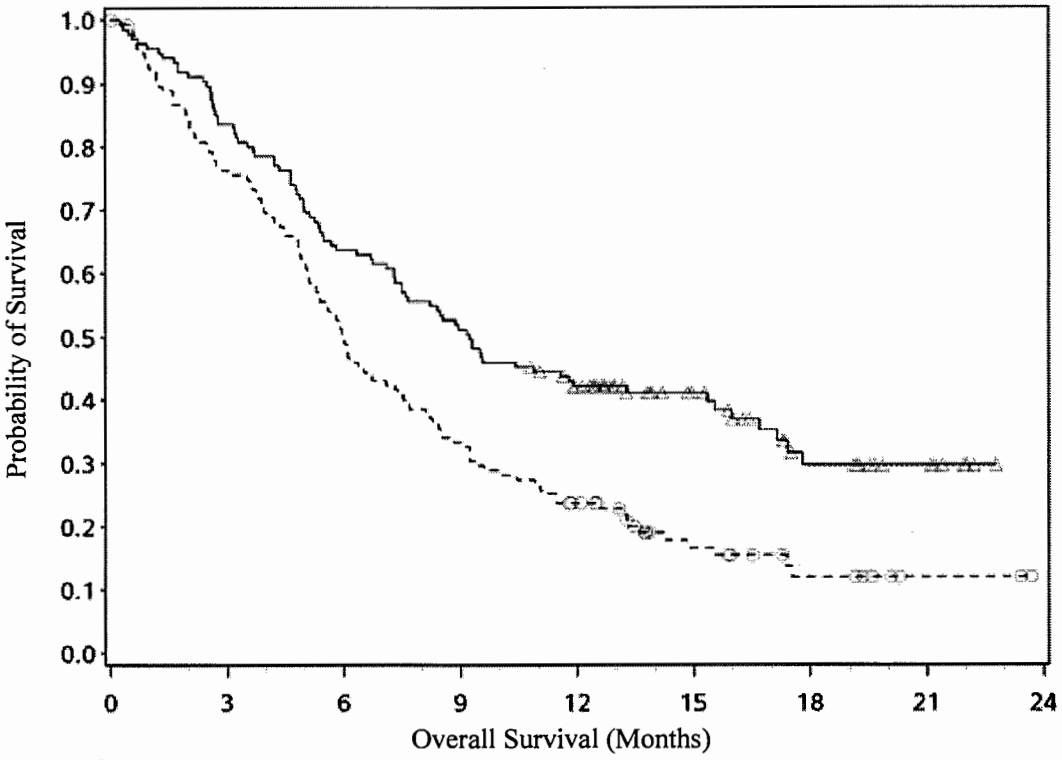
Randomised phase 3 study vs. docetaxel (CA209017)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced or metastatic squamous NSCLC were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209017). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1. Patients were enrolled regardless of their PD-L1 status. Patients with active autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, or untreated brain metastasis were excluded from the study. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically returned to baseline at least 2 weeks prior to enrolment, and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of <10 mg daily prednisone equivalents.

A total of 272 patients were randomised to receive either nivolumab 3 mg/kg (N = 135) administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks or docetaxel (n = 137) 75 mg/m^2 every 3 weeks. Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Tumour assessments, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, were conducted 9 weeks after randomisation and continued every 6 weeks thereafter. The primary efficacy outcome measure was overall survival (OS). Key secondary efficacy outcome measures were investigator-assessed objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS). In addition, symptom improvement and overall health status were assessed using the Lung Cancer Symptom Score (LCSS) average symptom burden index and the EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS), respectively.

Baseline characteristics were generally balanced between the two groups. The median age was 63 years (range: 39-85) with 44% ≥65 years of age and 11% ≥75 years of age. The majority of patients were white (93%) and male (76%). Thirty-one percent had progressive disease reported as the best response to their most recent prior regimen and 45% received nivolumab within 3 months of completing their most recent prior regimen. Baseline ECOG performance status score was 0 (24%) or 1 (76%).

The Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier curves of OS (CA209017)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events : 86/135), median and 95% CI : 9.23 (7.33, 13.27)

- - ⊖ - - Docetaxel (events : 113/137), median and 95% CI : 6.01 (5.13, 7.33)

The observed OS benefit was consistently demonstrated across subgroups of patients. Survival benefit was observed regardless of whether patients had tumours that were designated PD-L1 negative or PD-L1 positive (tumour membrane expression cut off of 1%, 5% or 10%). However, the role of this biomarker (PD-L1 expression) has not been fully elucidated.

Study CA209017 included a limited number of patients ≥ 75 years (11 in the nivolumab group and 18 in the docetaxel group). Nivolumab showed numerically less effect on OS (HR 1.85; 95% CI: 0.76, 4.51), PFS (HR=1.76; 95%-CI: 0.77, 4.05) and ORR (9.1% vs 16.7%). Because of the small sample size, no definitive conclusions can be drawn from these data.

Efficacy results are shown in Table 3.

Table 3: Efficacy results (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Overall survival		
Events	86 (63.7)	113 (82.5)
Hazard ratio	0.59	
96.85% CI	(0.43, 0.81)	
p-value	0.0002	
Median (95% CI) months	9.23 (7.33, 13.27)	6.01 (5.13, 7.33)
Rate (95% CI) at 12 months	42.1 (33.7, 50.3)	23.7 (16.9, 31.1)
Confirmed objective response	27 (20.0%)	12 (8.8%)
(95% CI)	(13.6, 27.7)	(4.6, 14.8)
Odds ratio (95% CI)	2.64 (1.27, 5.49)	
p-value	0.0083	
Complete response (CR)	1 (0.7%)	0
Partial response (PR)	26 (19.3%)	12 (8.8%)
Stable disease (SD)	39 (28.9%)	47 (34.3%)
Median duration of response		
Months (range)	Not reached (2.9 - 20.5^{+})	8.4 (1.4^{+} - 15.2^{+})
Median time to response		
Months (range)	2.2 (1.6 - 11.8)	2.1 (1.8 - 9.5)
Progression-free survival		
Events	105 (77.8)	122 (89.1)
Hazard ratio	0.62	
95% CI	(0.47, 0.81)	
p-value	< 0.0004	
Median (95% CI) (months)	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)
Rate (95% CI) at 12 months	20.8 (14.0, 28.4)	6.4 (2.9, 11.8)

The rate of disease-related symptom improvement, as measured by LCSS, was similar between the nivolumab group (18.5%) and the docetaxel group (21.2%). The average EQ-VAS increased over time for both treatment groups, indicating better overall health status for patients remaining on treatment.

Single-arm phase 2 study (CA209063)

Study CA209063 was a single-arm, open-label study conducted in 117 patients with locally advanced or metastatic squamous-NSCLC after two or more lines of therapy; otherwise similar inclusion criteria as study CA209017 were applied. Nivolumab 3 mg/kg showed an overall response rate of 14.5% (95% CI: 8.7-22.2%), a median OS of 8.21 months (95% CI: 6.05-10.9 months), and a median PFS of 1.87 months (95% CI 1.77-3.15 months. The PFS was measured by RECIST version 1.1. The estimated 1-year survival rate was 41%.

Safety and efficacy in elderly patients

No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly (≥65 years) and younger patients (< 65 years). Data from patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with nivolumab in all subsets of the paediatric population in the treatment of malignant solid tumours (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of nivolumab is linear in the dose range of 0.1 to 10 mg/kg. The geometric mean clearance (CL), terminal half-life, and average exposure at steady state at 3 mg/kg every 2 weeks of nivolumab were 9.5 mL/h, 26.7 days, and 75.3 μg/mL, respectively, based on a population PK analysis.

Nivolumab CL increased with increasing body weight. Body weight normalised dosing produced approximately uniform steady-state trough concentration over a wide range of body weights (34-162 kg).

The metabolic pathway of nivolumab has not been characterised. Nivolumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Special populations

A population PK analysis suggested no difference in CL of nivolumab based on age, gender, race, tumour type, tumour size, and hepatic impairment. Although ECOG status, baseline glomerular filtration rate (GFR), albumin, body weight, and mild hepatic impairment had an effect on nivolumab CL, the effect was not clinically meaningful.

Renal impairment
The effect of renal impairment on the CL of nivolumab was evaluated in patients with mild (GFR < 90 and ≥ 60 mL/min/1.73 m^2; n = 379), moderate (GFR < 60 and ≥ 30 mL/min/1.73 m^2; n = 179), or severe (GFR < 30 and ≥ 15 mL/min/1.73 m^2; n = 2) renal impairment compared to patients with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2; n = 342) in population PK analyses. No clinically important differences in the CL of nivolumab were found between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population (see section 4.2).

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the CL of nivolumab was evaluated in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin 1.0 × to 1.5 × ULN or AST > ULN as defined using the National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction; n = 92) compared to patients with normal hepatic function (total bilirubin and AST ≤ ULN; n = 804) in the population PK analyses. No clinically important differences in the CL of nivolumab were found between patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. Nivolumab has not been studied in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 × to 3 × ULN and any AST) or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Blockade of PD-L1 signalling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the foetus and to increase foetal loss. The effects of nivolumab on prenatal and postnatal development were evaluated in monkeys that received nivolumab twice weekly from the onset of organogenesis in the first trimester through delivery, at exposure levels either 8 or 35 times higher than those observed at the clinical dose of 3 mg/kg of nivolumab (based on AUC). There was a dose-dependent increase in foetal losses and increased neonatal mortality beginning in the third trimester.

The remaining offspring of nivolumab-treated females survived to scheduled termination, with no treatment-related clinical signs, alterations to normal development, organ-weight effects, or gross and microscopic pathology changes. Results for growth indices, as well as teratogenic, neurobehavioral, immunological, and clinical pathology parameters throughout the 6-month postnatal period were comparable to the control group. However, based on its mechanism of action, foetal exposure to

nivolumab may increase the risk of developing immune-related disorders or altering the normal immune response and immune-related disorders have been reported in PD-1 knockout mice.

Fertility studies have not been performed with nivolumab.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products. Nivolumab BMS should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial
2 years.

After opening
From a microbiological point of view, once opened, the medicinal product should be infused or diluted and infused immediately.

After preparation of infusion
From a microbiological point of view, the product should be used immediately.
If not used immediately, chemical and physical in-use stability of Nivolumab BMS has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C protected from light and a maximum of 4 hours at 20°C-25°C and room light (this 4-hour period of the total 24 hours should be inclusive of the product administration period).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after preparation of the infusion, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

4 mL of concentrate in a 10 mL vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a dark blue flip-off seal (aluminium). Pack size of 1 vial.
10 mL of concentrate in a 10 mL vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a grey flip-off seal (aluminium). Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Preparation and administration

Calculating the dose
The prescribed dose for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of Nivolumab BMS concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- The total nivolumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The volume of Nivolumab BMS concentrate to prepare the dose (mL) = the total dose in mg, divided by 10 (the Nivolumab BMS concentrate strength is 10 mg/mL).

Preparing the infusion
Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

Nivolumab BMS can be used for intravenous administration either:
- without dilution, after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- after diluting to concentrations as low as 1 mg/mL. The final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL. Nivolumab BMS concentrate may be diluted with either:
  - sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection; or
  - 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

STEP 1
- Inspect the Nivolumab BMS concentrate for particulate matter or discoloration. Do not shake the vial. Nivolumab BMS concentrate is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.
- Withdraw the required volume of Nivolumab BMS concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2
- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or intravenous container (PVC or polyolefin).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation. Do not shake.

Administration
Nivolumab BMS infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection.
Administer the Nivolumab BMS infusion intravenously over a period of 60 minutes.
Nivolumab BMS infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

Nivolumab BMS infusion is compatible with PVC and polyolefin containers, glass bottles, PVC infusion sets and in-line filters with polyethersulfone membranes with pore sizes of 0.2 µm to 1.2 µm.

After administration of the nivolumab dose, flush the line with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

Disposal
Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1026/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Nivolumab BMS in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication

media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.
The educational programme is aimed at increasing the awareness about the potential immune mediated adverse events associated with Nivolumab BMS use, how to manage them and to enhance the awareness of patients or their caregivers on the signs and symptoms relevant to the early those adverse events.
The MAH shall ensure that in each Member State where Nivolumab BMS is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use Nivolumab BMS have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient alert card

The physician educational material should contain:
- The Summary of Product Characteristics
- Adverse Reaction Management Guide

The Adverse Reaction Management Guide shall contain the following key elements:

- Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility of the AE as applicable) for the following safety concerns:
  - Immune-related pneumonitis
  - Immune-related colitis
  - Immune-related hepatitis
  - Immune-related nephritis or renal dysfunction
  - Immune-related endocrinopathies
  - Immune related rash
  - Other immune-related ARs

- Details on how to minimise the safety concern through appropriate monitoring and management

- **The patient alert card** shall contain the following key messages:

- That Nivolumab BMS treatment may increase the risk of:
  - Immune-related pneumonitis
  - Immune-related colitis
  - Immune-related hepatitis
  - Immune-related nephritis or renal dysfunction
  - Immune-related endocrinopathies
  - Immune related rash
  - Other immune-related ARs

- Signs or symptoms of the safety concern and when to seek attention from a HCP

- Contact details of the Nivolumab BMS prescriber

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
1. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit an updated OS data for Study CA209017: a Phase 3, randomized study of nivolumab vs docetaxel in subjects with advanced or metastatic squamous NSCLC who have experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen.	The updated data should be submitted by 31st December 2015

2. The value of biomarkers to predict the efficacy of nivolumab should be further explored, specifically:	
1. To continue the exploration of the optimal cut-off for PD-L1 positivity based on current assay method used to further elucidate its value as predictive of nivolumab efficacy. These analyses will be conducted in Studies CA 209037 and CA209066 in patients with advanced melanoma.	30th September 2015
2. To further investigate the value biomarkers other than PD-L1 expression status at tumour cell membrane level by IHC (e.g., other methods / assays, and associated cut-offs, that might prove more sensitive and specific in predicting response to treatment based on PD-L1, PD-L2, tumour infiltrating lymphocytes with measurement of CD8+T density, RNA signature, etc.) as predictive of nivolumab efficacy. These additional biomarker analyses are occurring in the context of Study CA209-038 and Study CA209-066.	30th September 2017
3. To further investigate at post-approval the relation between PDL-1 and PDL-2 expression in Phase 1 (CA209009, CA209038 and CA209064).	31st March 2017
4. To further investigate the associative analyses between PDL-1 and PDL-2 expression conducted in Study CA209-066.	31st December 2017
5. To further investigate at post-approval the possible change in PD-L1 status of the tumour during treatment and/or tumour progression in Studies CA209-009, CA209-038 and CA209-064.	30th September 2017

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrate for solution for infusion
nivolumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of concentrate contains 10 mg of nivolumab.
Each vial of 4 mL contains 40 mg of nivolumab.
Each vial of 10 mL contains 100 mg of nivolumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate dihydrate, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion.

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1026/001 40 mg vial
EU/1/15/1026/002 100 mg vial

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Nivolumab BMS 10 mg/mL sterile concentrate
nivolumab
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

6. OTHER

For single use only.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrate for solution for infusion
nivolumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
Keep this leaflet. You may need to read it again.
It is important that you keep the Alert Card with you during treatment.
If you have any further questions, ask your doctor.
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Nivolumab BMS is and what it is used for
2. What you need to know before you use Nivolumab BMS
3. How to use Nivolumab BMS
4. Possible side effects
5. How to store Nivolumab BMS
6. Contents of the pack and other information

1. What Nivolumab BMS is and what it is used for

Nivolumab BMS is a medicine used to treat advanced non-small cell lung cancer (a type of lung cancer) in adults. It contains the active substance nivolumab, which is a monoclonal antibody, a type of protein designed to recognise and attach to a specific target substance in the body.

Nivolumab attaches to a target protein called programmed death-1 receptor (PD-1) that can switch off the activity of T cells (a type of white blood cell that forms part of the immune system, the body's natural defences). By attaching to PD-1, nivolumab blocks its action and prevents it from switching off your T cells. This helps increase their activity against the lung cancer cells.

2. What you need to know before you use Nivolumab BMS

You should not be given Nivolumab BMS
- if you are **allergic** to nivolumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 "Contents of the pack and other information"). **Talk to your doctor** if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Nivolumab BMS as it may cause:
- **Problems with your lungs** such as breathing difficulties or cough. These may be signs of inflammation of the lungs (pneumonitis or interstitial lung disease).
- **Diarrhoea** (watery, loose or soft stools) or any symptoms of **inflammation of the intestines** (colitis), such as stomach pain and mucus or blood in stool.
- **Inflammation of the liver (hepatitis).** Signs and symptoms of hepatitis may include abnormal liver function tests, eye or skin yellowing (jaundice), pain on the right side of your stomach area, or tiredness.
- **Inflammation or problems with your kidneys.** Signs and symptoms may include abnormal kidney function tests, or decreased volume of urine.

- **Problems with your hormone producing glands** (including the pituitary, the thyroid and adrenal glands) that may affect how these glands work. Signs and symptoms that these glands are not working properly may include fatigue (extreme tiredness), weight change or headache and visual disturbances.
- **Diabetes** (symptoms include excessive thirst, the passing of a greatly increased amount of urine, increase in appetite with a loss of weight, feeling tired, drowsy, weak, depressed, irritable and generally unwell) or **diabetic ketoacidosis** (acid in the blood produced from diabetes).
- **Inflammation of the skin** that can lead to rash and itching.

Tell your doctor immediately if you have any of these signs or symptoms or if they get worse. **Do not try to treat your symptoms with other medicines on your own.** Your doctor may
- give you other medicines in order to prevent complications and reduce your symptoms,
- withhold the next dose of Nivolumab BMS,
- or stop your treatment with Nivolumab BMS altogether.

Please note that these signs and symptoms are **sometimes delayed**, and may develop weeks or months after your last dose. Before treatment, your doctor will check your general health. You will also have **blood tests** during your treatment.

Check with your doctor or nurse before you are given Nivolumab BMS if:
- you have been told that your **cancer has spread to your brain**
- you have an **autoimmune disease** (a condition where the body attacks its own cells);
- you have any history of **inflammation of the lungs;**
- you have been taken **medicines to suppress your immune system.**

Children and adolescents
Nivolumab BMS should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and Nivolumab BMS
Before you are given Nivolumab BMS, tell your doctor if you are taking any medicines that suppress your immune system, such as corticosteroids, since these medicines may interfere with the effect of Nivolumab BMS. However, once you are treated with Nivolumab BMS, your doctor may give you corticosteroids to reduce any possible side-effects that you may have during your treatment and this will not impact the effect of the medicine.
Tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines. **Do not take any other medicines** during your treatment without talking to your doctor first.

Pregnancy and breast-feeding
Tell your doctor if you are pregnant or think you might be, if you are planning to become pregnant, or if you are breast-feeding.

Do not use Nivolumab BMS if you are pregnant unless your doctor specifically tells you to. The effects of Nivolumab BMS in pregnant women are not known, but it is possible that the active substance, nivolumab, could harm an unborn baby.
- You must use **effective contraception** while you are being treated with Nivolumab BMS and for at least 5 months following the last dose of Nivolumab BMS, if you are a woman who could become pregnant.
- If you become pregnant while using Nivolumab BMS **tell your doctor.**

It is not known whether nivolumab gets into breast milk. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. **Ask your doctor** if you can breast-feed during or after treatment with Nivolumab BMS.

Driving and using machines
Nivolumab is unlikely to affect your ability to drive or use machines; however, use caution when performing these activities until you are sure that nivolumab does not adversely affect you.

Nivolumab BMS contains sodium
Tell your doctor if you are on a low-sodium (low-salt) diet before you are given Nivolumab BMS. This medicine contains 2.5 mg sodium per mL of concentrate.

You will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregivers.

3. How to use Nivolumab BMS

How much Nivolumab BMS is given
The amount of Nivolumab BMS you will be given will be calculated based on your body weight. The recommended dose is 3 mg of nivolumab per kilogram of your body weight.
Depending on your dose, the appropriate amount of Nivolumab BMS will be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection before use. More than one vial of Nivolumab BMS may be necessary to obtain the required dose.

How Nivolumab BMS is given
You will receive treatment with Nivolumab BMS in a hospital or clinic, under the supervision of an experienced doctor.

Nivolumab BMS will be given to you as an infusion (a drip) into a vein (intravenously) over a period of 60 minutes, every 2 weeks. Your doctor will continue giving you Nivolumab BMS for as long as you keep benefitting from it or until you no longer tolerate the treatment.

If you miss a dose of Nivolumab BMS
It is very important for you to keep all your appointments to receive Nivolumab BMS. If you miss an appointment, ask your doctor when to schedule your next dose.

If you stop using Nivolumab BMS
Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with Nivolumab BMS unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions about your treatment or on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss these with you and will explain the risks and benefits of your treatment.

Be aware of important symptoms of inflammation. Nivolumab BMS acts on your immune system and may cause inflammation in parts of your body. Inflammation may cause serious damage to your body and some inflammatory conditions may be life-threatening and need treatment or withdrawal of nivolumab.

The following side effects have been reported in clinical trials with nivolumab:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Decreased appetite
- Nausea
- Feeling tired or weak

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Underactive thyroid gland which can cause tiredness or weight gain
- Inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs, headache, dizziness

- Inflammation of the lungs (pneumonitis), characterised by coughing and difficulty breathing, shortness of breath (dyspnoea), cough
- Diarrhoea (watery, loose or soft stools), mouth ulcers and cold sores (stomatitis), vomiting, stomach pain, constipation, dry mouth
- Skin rash, itching
- Pain in the muscles, bones and joints
- Fever, oedema (swelling)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Bronchitis, infections of the upper respiratory tract
- A disease causing the inflammation or enlargement of a lymph node (Kikuchi lymphadenitis)
- Allergic reaction, reactions related to the administration of the medicine
- Adrenal glands not working properly, inflammation of the thyroid gland
- A condition in which the muscles become weak and tire easily (myasthenic syndrome), damage to the nerves in different parts of the body that can cause decreased feeling or affect movement
- Fast heart rate
- Inflammation of blood vessels
- Fluid in the lungs
- Inflammation of the intestines (colitis), ulcer of the small intestines
- Hives (itchy, bumpy rash)
- Inflammation of muscles causing pain or stiffness
- Kidney disease, kidney failure.

Tell your doctor immediately if you get any of the side effects listed above. Do not try to treat your symptoms with other medicines on your own.

Changes in test results
Nivolumab BMS may cause changes in the results of tests carried out by your doctor. These include:
- A decreased number of red blood cells (which carry oxygen), white blood cells (which are important in fighting infection) or platelets (cells which help the blood to clot)
- Abnormal liver function tests (increased amounts of the liver enzymes aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase or alkaline phosphatase in your blood, higher blood levels of bilirubin)
- Abnormal kidney function tests (increased amounts of creatinine in your blood)
- Abnormal levels of calcium, potassium, magnesium, or sodium in your blood
- An increased level of the enzyme that breaks down lipids and of the enzyme that breaks down starch.

Reporting of side effects
If you get any side effects, **talk to your doctor**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Nivolumab BMS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Nivolumab BMS contains

- The active substance is nivolumab.
  Each mL of concentrate for solution for infusion contains 10 mg of nivolumab.
  Each vial contains either 40 mg (in 4 mL) or 100 mg (in 10 mL) of nivolumab.

- The other ingredients are sodium citrate dihydrate, sodium chloride (see section 2 " Nivolumab BMS contains sodium"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water for injections.

What Nivolumab BMS looks like and contents of the pack
Nivolumab BMS concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.

It is available in packs containing either 1 vial of 4 mL or 1 vial of 10 mL.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation and administration of Nivolumab BMS

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Calculating the dose
The **prescribed dose** for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of Nivolumab BMS concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- The **total nivolumab dose** in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The **volume of Nivolumab BMS concentrate** to prepare the dose (mL) = the total dose in mg, divided by 10 (the Nivolumab BMS concentrate strength is 10 mg/mL).

Preparing the infusion
Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

Nivolumab BMS can be used for intravenous administration either:
- **without dilution,** after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- **after diluting** to concentrations as low as 1 mg/mL. The final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL. Nivolumab BMS concentrate may be diluted with either:
    - sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection; or
    - 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

STEP 1
- Inspect the Nivolumab BMS concentrate for particulate matter or discoloration. Do not shake the vial. Nivolumab BMS concentrate is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.
- Withdraw the required volume of Nivolumab BMS concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2
- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or intravenous container (PVC or polyolefin).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation. Do not shake.

Administration
Nivolumab BMS infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection. Administer the Nivolumab BMS infusion **intravenously over a period of 60 minutes.**

Nivolumab BMS infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

Nivolumab BMS infusion is compatible with:
- PVC containers
- Polyolefin containers
- Glass bottles

- PVC infusion sets
- In-line filters with polyethersulfone membranes with pore sizes of 0.2 μm to 1.2 μm.

After administration of the nivolumab dose, flush the line with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

Storage conditions and shelf life
Unopened vial
Nivolumab BMS must be **stored in a refrigerator** (2°C to 8°C). The vials must be kept in the original package in order to protect from light. Nivolumab BMS should not be frozen.

Do not use Nivolumab BMS after the expiry date which is stated on the carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Nivolumab BMS infusion
Nivolumab BMS infusion must be completed within 24 hours of preparation. If not used immediately, the solution may be stored under refrigeration conditions (2°C-8°C) and protected from light for up to 24 hours [a maximum of 4 hours of the total 24 hours can be at room temperature (20°C-25°C) and room light]. Other in-use storage time and conditions are the responsibility of the user.

Disposal
Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of concentrate contains 10 mg of nivolumab.
One vial of 4 mL contains 40 mg of nivolumab.
One vial of 10 mL contains 100 mg of nivolumab.

Nivolumab is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect
Each mL of concentrate contains 0.1 mmol (or 2.5 mg) sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to opalescent, colorless to pale yellow liquid that may contain few light particles. The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 340 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology
The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks. Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient.

Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. Guidelines for permanent discontinuation or withholding of doses are described in Table 1. Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

Table 1: Recommended treatment modifications for OPDIVO

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Immune-related pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold OPDIVO until symptoms resolve, radiographic abnormalities improve, and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue OPDIVO
Immune- related colitis	Grade 2 or 3 diarrhoea or colitis	Withhold OPDIVO until symptoms resolve and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 4 diarrhoea or colitis	Permanently discontinue OPDIVO
Immune-related hepatitis	Grade 2 elevation in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin	Withhold OPDIVO until laboratory values return to baseline and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 or 4 elevation in AST, ALT, or total bilirubin	Permanently discontinue OPDIVO
Immune-related nephritis and renal dysfunction	Grade 2 or 3 creatinine elevation	Withhold OPDIVO until creatinine returns to baseline and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 creatinine elevation	Permanently discontinue OPDIVO
Immune-related endocrinopathies	Symptomatic endocrinopathies (including hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency and diabetes)	Withhold OPDIVO until symptoms resolve and management with corticosteroids (if needed for symptoms of acute inflammation) is complete. OPDIVO should be continued in the presence of hormone replacement therapy[a] as long as no symptoms are present
Immune-related rash	Grade 3 rash	Withhold dose until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 rash	Permanently discontinue OPDIVO

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Recommendation for the use of hormone replacement therapy is provided in section 4.4.

OPDIVO should also be permanently discontinued for Grade 2 or 3 immune-related adverse reactions that persist despite treatment modifications (see section 4.4) or for inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg prednisone or equivalent per day.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of OPDIVO in children below 18 years of age have not been established. No data are available.

Elderly
No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years) (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment
Based on the population pharmacokinetic (PK) results, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment
Based on the population PK results, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Data from patients with moderate or severe hepatic impairment are too limited to draw conclusions on these populations. OPDIVO must be administered with caution in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 × to 3 × the upper limit of normal [ULN] and any AST) or severe (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) hepatic impairment.

Method of administration

OPDIVO is for intraveous use only. It is to be administered as an intravenous infusion over a period of 60 minutes. The infusion must be administered through a sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter with a pore size of 0.2-1.2 μm.

OPDIVO must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

The total dose of OPDIVO required can be infused directly as a 10 mg/mL solution or can be diluted to as low as 1 mg/mL with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection.

For instructions on the handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Nivolumab is associated with immune-related adverse reactions. Patients should be monitored continuously (at least up to 5 months after the last dose) as an adverse reaction with nivolumab may occur at any time during or after discontinuation of nivolumab therapy.

For suspected immune related adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, nivolumab should be withheld and corticosteroids administered. If immunosuppression with corticosteroids is used to treat an adverse reaction, a taper of at least 1 month duration should be initiated upon improvement. Rapid tapering may lead to worsening of the adverse reaction. Non-corticosteroid immunosuppressive therapy should be added if there is worsening or no improvement despite corticosteroid use.

Nivolumab should not be resumed while the patient is receiving immunosuppressive doses of corticosteroids or other immunosuppressive therapy. Prophylactic antibiotics should be used to prevent opportunistic infections in patients receiving immunosuppressive therapy.

Nivolumab must be permanently discontinued for any severe immune related adverse reaction that recurs and for any life threatening immune related adverse reaction.

Use of nivolumab in melanoma patients with rapidly progressing disease
Physicians should consider the delayed onset of nivolumab effect before initiating treatment in patients with rapidly progressing disease (see section 5.1).

Immune-related pneumonitis
Severe pneumonitis or interstitial lung disease, including fatal cases, has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis such as radiographic changes (e.g., focal ground glass opacities, patchy filtrates), dyspnoea, and hypoxia. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 3 or 4 pneumonitis, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 2 to 4 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 (symptomatic) pneumonitis, nivolumab should be withheld and corticosteroids initiated at a dose of 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 2 to 4 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related colitis
Severe diarrhoea or colitis has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for diarrhoea and additional symptoms of colitis, such as abdominal pain and mucus or blood in stool. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 4 diarrhoea or colitis, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 3 diarrhoea or colitis, nivolumab should be withheld and corticosteroids initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, nivolumab must be permanently discontinued.

For Grade 2 diarrhoea or colitis, nivolumab should be withheld. Persistent diarrhoea or colitis should be managed with corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related hepatitis
Severe hepatitis has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatitis such as transaminase and total bilirubin elevations. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 3 or 4 transaminase or total bilirubin elevation, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 transaminase or total bilirubin elevation, nivolumab should be withheld. Persistent elevations in these laboratory values should be managed with corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents and nivolumab must be permanently discontinued.

Immune-related nephritis or renal dysfunction
Severe nephritis or renal dysfunction has been observed with nivolumab treatment (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of nephritis and renal dysfunction. Most patients present with asymptomatic increases in serum creatinine. Disease-related aetiologies should be ruled out.

For Grade 4 serum creatinine elevation, nivolumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 or 3 serum creatinine elevation, nivolumab should be withheld, and corticosteroids should be initiated at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite

initiation of corticosteroids, corticosteroid dose should be increased to 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents, and nivolumab must be permanently discontinued.

Immue-related endocrinopathies
Severe endocrinopathies, including hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, diabetes mellitus, and diabetes ketoacidosis have been observed with nivolumab treatment (see section 4.8).

Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies and for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment, and as indicated based on clinical evaluation). Patients may present with fatigue, headache, mental status changes, abdominal pain, unusual bowel habits, and hypotension, or nonspecific symptoms which may resemble other causes such as brain metastasis or underlying disease. Unless an alternate etiology has been identified, signs or symptoms of endocrinopathies should be considered immune-related.

For symptomatic hypothyroidism, nivolumab should be withheld, and thyroid hormone replacement should be initiated as needed. For symptomatic hyperthyroidism, nivolumab should be withheld and methimazole should be initiated as needed. Corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents should also be considered if acute inflammation of the thyroid is suspected. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Monitoring of thyroid function should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised.

For symptomatic adrenal insufficiency, nivolumab should be withheld, and physiologic corticosteroid replacement should be initiated as needed. Monitoring of adrenal function and hormone levels should continue to ensure appropriate corticosteroid replacement is utilised.

For symptomatic hypophysitis, nivolumab should be withheld, and hormone replacement should be initiated as needed. Corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents should also be considered if acute inflammation of the pituitary gland is suspected. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Monitoring of pituitary function and hormone levels should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised.

For symptomatic diabetes, nivolumab should be withheld, and insulin replacement should be initiated as needed. Monitoring of blood sugar should continue to ensure appropriate insulin replacement is utilised.

Immune-related rash
Severe rash has been observed with nivolumab treatment that may be immune-related (see section 4.8). Nivolumab should be withheld for Grade 3 rash and discontinued for Grade 4 rash. Severe rash should be managed with high-dose corticosteroid at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents.

Caution should be used when considering the use of nivolumab in a patient who has previously experienced a severe or life-threatening skin adverse reaction on prior treatment with other immune-stimulatory anticancer agents.

Other immune-related adverse reactions
The following immune-related adverse reactions were reported in less than 1% of patients treated with nivolumab in clinical trials across doses and tumour types: pancreatitis, uveitis, demyelination, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis), Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, and myasthenic syndrome.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, nivolumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement, nivolumab may be resumed after corticosteroid taper. Nivolumab must be permanently discontinued for any severe immune-related adverse reaction that recurs and for any life-threatening immune-related adverse reaction.

Infusion reactions
Severe infusion reactions have been reported in clinical trials (see section 4.8). In case of a severe infusion reaction, nivolumab infusion must be discontinued and appropriate medical therapy administered. Patients with mild or moderate infusion reaction may receive nivolumab with close monitoring.

Special populations
Patients with a baseline performance score ≥ 2, active brain metastases, ocular melanoma, autoimmune disease, and patients who had been receiving systemic immunosuppressants prior to study entry were excluded from the pivotal clinical trials. In addition, CA209037 excluded patients who have had a Grade 4 adverse reaction that was related to anti-CTLA-4 therapy (see section 5.1). In the absence of data, nivolumab should be used with caution in these populations after careful consideration of the potential risk-benefit on an individual basis.

Experience with nivolumab in previously untreated BRAF mutation-positive melanoma is limited.

Patients on controlled sodium diet
Each mL of this medicinal product contains 0.1 mmol (or 2.5 mg) sodium. To be taken into consideration when treating patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nivolumab is a human monoclonal antibody, as such pharmacokinetic interaction studies have not been conducted. As monoclonal antibodies are not metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes or other drug metabolising enzymes, inhibition or induction of these enzymes by co-administered medicinal products is not anticipated to affect the pharmacokinetics of nivolumab.

Other forms of interaction

Systemic immunosuppression
The use of systemic corticosteroids and other immunosuppressants at baseline, before starting nivolumab, should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity. However, systemic corticosteroids and other immunosuppressants can be used after starting nivolumab to treat immune-related adverse reactions. The preliminary results show that systemic immunosuppression after starting nivolumab treatment does not appear to preclude the response on nivolumab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data on the use of nivolumab in pregnant women. Studies in animals have shown embryofetal toxicity (see section 5.3). Human IgG4 is known to cross the placental barrier and nivolumab is an IgG4; therefore nivolumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Nivolumab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of OPDIVO.

Breast-feeding
It is unknown whether nivolumab is secreted in human milk. Because many medicinal products, including antibodies, can be secreted in human milk, a risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from nivolumab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
Studies to evaluate the effect of nivolumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of nivolumab on male and female fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on its pharmacodynamic properties, nivolumab is unlikely to affect the ability to drive and use machines. Because of potential adverse reactions such as fatigue (see section 4.8), patients should be advised to use caution when driving or operating machinery until they are certain that nivolumab does not adversely affect them.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Nivolumab is most commonly associated with immune-related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of nivolumab (see "Description of selected adverse reactions" below).

In the pooled dataset of two phase 3 studies in melanoma (CA209066 and CA209037), the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were fatigue (33%), rash (20%), pruritus (18%), diarrhoea (16%), and nausea (14%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions reported in the pooled dataset (n = 474) of CA209037 and CA209066 are presented in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients with advanced melanoma treated with nivolumab 3 mg/kg (CA209066 and CA209037)

Infections and infestations	
Common	upper respiratory tract infection
Immune system disorders	
Common	infusion related reaction
Uncommon	anaphylactic reaction[a], hypersensitivity[a]
Endocrine disorders	
Common	hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia
Uncommon	adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus
Metabolism and nutrition disorders	
Common	hyponatraemia, decreased appetite
Nervous system disorders	
Common	peripheral neuropathy, headache, dizziness
Uncommon	Guillain-Barré syndrome, demyelination, myasthenic syndrome[a], autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis)
Eye disorders	
Uncommon	uveitis
Cardiac disorders	
Uncommon	arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[b]
Vascular disorders	
Common	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	pneumonitis, dyspnoea, cough
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, nausea
Common	colitis, stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation
Uncommon	pancreatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	rash[c], pruritus
Common	vitiligo, dry skin, erythema, alopecia
Uncommon	erythema multiforme, psoriasis, rosacea
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	musculoskeletal pain[d], arthralgia
Renal and urinary disorders	
Uncommon	tubulointerstitial nephritis, renal failure
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue
Common	pyrexia, oedema (including peripheral oedema)
Investigations	
Very common	increased AST[e], increased ALT[e], increased total bilirubin[e], increased alkaline phosphatase[e], increased creatinine[e], lymphopenia[e], thrombocytopenia[e], anaemia[e]
Common	increased lipase, increased amylase, neutropenia[c]

[a] Reported in studies outside the completed phase 3 clinical trials in melanoma (CA209066 and CA209037)

[b] The frequency of adverse events in the cardiac disorders system organ class regardless of causality was higher in the nivolumab group than in the chemotherapy group in post-CTLA4/BRAF inhibitor metastatic melanoma population. Incidence rates per 100 person-years of exposure were 9.3 vs 0; serious cardiac events were reported by 4.9% patients in the nivolumab group vs 0 in the investigator's choice group. The frequency of cardiac adverse events was lower in the nivolumab group than in the dacarbazine group in the metastatic melanoma without prior treatment population. All were considered not related to nivolumab by investigators except arrhythmia (atrial fibrillation, tachycardia and ventricular arrhythmia).

[c] Rash is a composite term which includes maculopapular rash, rash erythematous, rash pruritic, rash follicular, rash macular, rash papular, rash pustular, rash vesicular, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, and dermatitis exfoliative.

[d] Musculoskeletal pain is a composite term which includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity, pain in jaw, spinal pain.

[e] Frequencies reflect the proportion of patients who experienced a worsening from baseline in laboratory measurements. See "Description of selected adverse reactions; laboratory abnormalities" below.

Description of selected adverse reactions

Data for the following immune-related adverse reactions are based on patients who received nivolumab 3 mg/kg in two phase 3 studies (CA209066 and CA209037, see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune-related pneumonitis

In CA209066 and CA209037, the incidence of pneumonitis, including interstitial lung disease, was 2.3% (11/474). All of these cases were Grade 1 or 2 in severity. Grade 2 cases were reported in 1.7% (8/474) of patients.

Median time to onset was 2.1 months (range: 0.8-5.1). Eight patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.5 mg/kg (range: 0.7-4.8) for a median duration of 0.6 month (range: 0.1-1.0). Resolution occurred in 8 patients (73%) with a median time to resolution of 1.4 months (range: 0.2-2.8).

Immune-related colitis

In CA209066 and CA209037, the incidence of diarrhoea or colitis was 16.5% (78/474). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 3.2% (15/474) and 1.3% (6/474) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies.

Median time to onset was 1.9 months (range: 0.0-13.3). Seven patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.0 mg/kg (range: 0.6-4.7) for a median duration of 1.1 months (range: 0.1-2.4). Two patients (0.4%) with Grade 3 colitis required permanent discontinuation of nivolumab. Resolution occurred in 68 patients (88%) with a median time to resolution of 0.3 month (range: 0.0-12.5+); + denotes a censored observation.

Immune-related hepatitis

In CA209066 and CA209037, the incidence of liver function test abnormalities was 6.8% (32/474). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 0.8% (4/474), 1.5% (7/474), and 0.4% (2/474) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported in these studies.

Median time to onset was 2.8 months (range: 0.5 14.0). Four patients received high dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.6 mg/kg (range: 0.4-4.7) for a median duration of 1.2 months (range: 0.9-1.7). Six patients (1.3%), 4 with Grade 3 and 2 with Grade 4 liver function test abnormalities, required permanent discontinuation of nivolumab. Resolution occurred in 26 patients (81%) with a median time to resolution of 0.7 month (range: 0.2 9.6+).

Immune-related nephritis and renal dysfunction

In CA209066 and CA209037, the incidence of nephritis or renal dysfunction was 1.9% (9/474). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 0.2% (1/474) and 0.6% (3/474) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 nephritis or renal dysfunction was reported in these studies.

Median time to onset was 3.5 months (range: 0.9 6.4). Four patients received high dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at a median initial dose of 1.3 mg/kg (range: 0.7-2.1) for a median duration of 0.5 month (range: 0.2-1.0). Resolution occurred in 7 patients (78%) with a median time to resolution of 1.25 months (range: 0.5- 4.7+).

Immune-related endocrinopathies
In CA209066 and CA209037, the incidence of thyroid disorders, including hypothyroidism or hyperthyroidism, was 7.6% (36/474). Grade 2 and Grade 3 thyroid disorders were reported in 4.2% (20/474) and 0.2% (1/474) of patients. Hypophysitis (Grade 3), adrenal insufficiency (Grade 2), diabetes mellitus (Grade 2), and diabetic ketoacidosis (Grade 3) were each reported in 1 patient (0.2% each).

Median time to onset of these endocrinopathies was 2.4 months (range: 0.8 10.8). Two patients received high dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at an initial dose of 0.7 mg/kg and 1.3 mg/kg for 0.4 month and 0.7 month, respectively. Resolution occurred in 18 patients (45%) with a median time to resolution of 6.4 months (0.2-15.4+).

Immune-related rash
In CA209066 and CA209037, the incidence of rash was 36.1% (171/474). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 6.1% (29/474) and 0.8% (4/474) of patients. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies.

Median time to onset was 1.4 months (range: 0.0-13.1). Two patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) at an initial dose of 0.7 mg/kg and 0.9 mg/kg for 0.5 month and 0.1 month, respectively. Resolution occurred in 87 patients (51%) with a median time to resolution of 4.6 months (0.0-19.1+).

Infusion reactions
In CA209066 and CA209037, the incidence of hypersensitivity/infusion reactions was 5.3% (25/474), including a Grade 3 case in 1 patient (0.2%).

Laboratory abnormalities
In CA209066 and CA209037, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 4.6% for anaemia (all Grade 3), 0.2% for thrombocytopenia, 7% for lymphopenia, 0.9% for neutropenia, 2.4% for increased alkaline phosphatase, 3.3% for increased AST, 2.4% for increased ALT, 1.5% for increased total bilirubin, and 0.9% for increased creatinine.

Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is a potential for an immune response to nivolumab. Of the 388 patients who were treated with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-product-antibodies, 30 patients (7.7%) tested positive for treatment-emergent anti-product-antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay. Only 2 patients (0.5%) were considered persistent positive. Neutralising antibodies were detected in only 2 (0.5%) of the positive anti-product-antibody samples. There was no evidence of altered pharmacokinetic profile, or toxicity profile associated with anti-product-antibody development.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported in clinical trials. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: L01XC17.

Mechanism of action
Nivolumab is a human immunoglobulin G4 (IgG4) monoclonal antibody (HuMAb), which binds to the programmed death-1 (PD-1) receptor and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. The PD-1 receptor is a negative regulator of T-cell activity that has been shown to be involved in the control of T-cell immune responses. Engagement of PD-1 with the ligands PD-L1 and PD-L2, which are expressed in antigen presenting cells and may be expressed by tumours or other cells in the tumour microenvironment, results in inhibition of T-cell proliferation and cytokine secretion. Nivolumab potentiates T-cell responses, including anti-tumour responses, through blockade of PD-1 binding to PD-L1 and PD-L2 ligands. In syngeneic mouse models, blocking PD-1 activity resulted in decreased tumour growth.

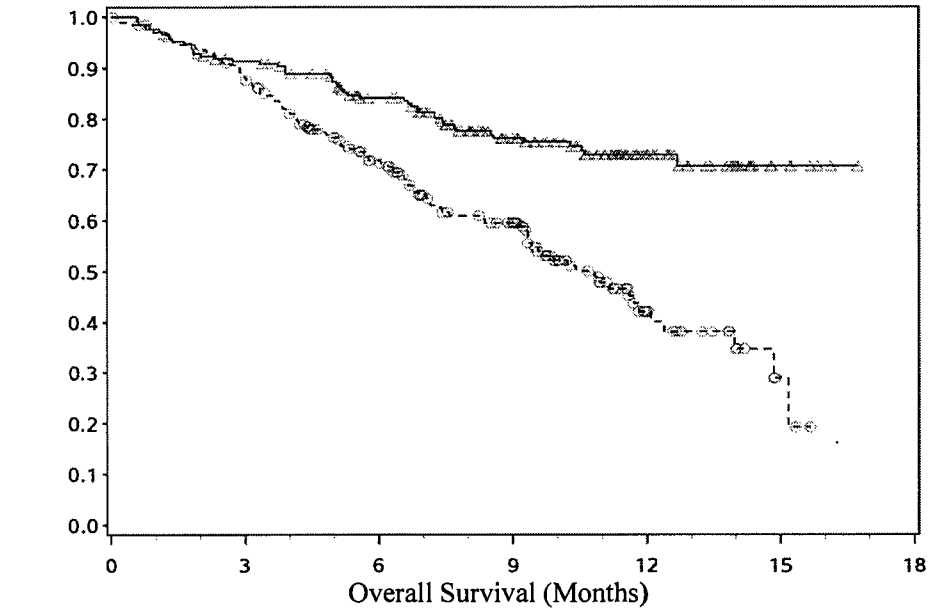
Clinical efficacy and safety

Randomised phase 3 study vs. dacarbazine (CA209066)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma were evaluated in a phase 3, randomised, double-blind study (CA209066). The study included adult patients (18 years or older) with confirmed, treatment-naive, Stage III or IV BRAF wild-type melanoma and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or 1. Patients with active autoimmune disease, ocular melanoma, or active brain or leptomeningeal metastases were excluded from the study.

A total of 418 patients were randomised to receive either nivolumab (n = 210) administered intravenously over 60 minutes at 3 mg/kg every 2 weeks or dacarbazine (n = 208) at 1000 mg/m^2 every 3 weeks. Randomisation was stratified by PD-L1 status and M stage (M0/M1a/M1b versus M1c). Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Treatment after disease progression was permitted for patients who had a clinical benefit and did not have substantial adverse effects with the study drug, as determined by the investigator. Tumour assessments, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, were conducted 9 weeks after randomisation and continued every 6 weeks for the first year and then every 12 weeks thereafter. The primary efficacy outcome measure was overall survival (OS). Key secondary efficacy outcome measures were investigator-assessed progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR).
Baseline characteristics were balanced between the two groups. The median age was 65 years (range: 18-87), 59% were men, and 99.5% were white. Most patients had ECOG performance score of 0 (64%) or 1 (34%). Sixty-one percent of patients had M1c stage disease at study entry. Seventy-four percent of patients had cutaneous melanoma, and 11% had mucosal melanoma; 35% of patients had PD-L1 positive melanoma (≥5% tumour cell membrane expression). Sixteen percent of patients had received prior adjuvant therapy; the most common adjuvant treatment was interferon (9%). Four percent of patients had a history of brain metastasis, and 37% of patients had a baseline LDH level greater than ULN at study entry.

The Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier curves of OS (CA209066)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine						
208	177	123	82	22	3	0

—Δ— Nivolumab (events: 50/210), median and 95% CI: N.A.
- - -O- - - Dacarbazine (events: 96/208), median and 95% CI: 10.84 (9.33, 12.09)

The observed OS benefit was consistently demonstrated across subgroups of patients including baseline ECOG performance status, M stage, history of brain metastases, and baseline LDH level. Survival benefit was observed regardless of whether patients had tumours that were designated PD-L1 negative or PD-L1 positive (tumour membrane expression cut off of 5% or 10%).
Data available indicate that the onset of nivolumab effect is delayed such that benefit of nivolumab above chemotherapy may take 2-3 months.

Response rates, time to response, and duration of response are shown in Table 3.

Table 3: Efficacy Results (CA209066)

	nivolumab (n = 210)		dacarbazine (n = 208)
Overall survival			
Events	50 (23.8)		96 (46.2)
Hazard ratio		0.42	
99.79% CI		(0.25, 0.73)	
95% CI		(0.30, 0.60)	
p-value		< 0.0001	
Median (95% CI)	Not reached		10.8 (9.33, 12.09)
Rate (95% CI)			
At 6 months	84.1 (78.3, 88.5)		71.8 (64.9, 77.6)
At 12 months	72.9 (65.5, 78.9)		42.1 (33.0, 50.9)
Progression-free survival			
Events	108 (51.4)		163 (78.4)
Hazard ratio		0.43	
95% CI		(0.34, 0.56)	
p-value		< 0.0001	
Median (95% CI)	5.1 (3.48, 10.81)		2.2 (2.10, 2.40)
Rate (95% CI)			
At 6 months	48.0 (40.8, 54.9)		18.5 (13.1, 24.6)
At 12 months	41.8 (34.0, 49.3)		NA
Confirmed objective response	84 (40.0%)		29 (13.9%)
(95% CI)	(33.3, 47.0)		(9.5, 19.4)
Odds ratio (95% CI)		4.06 (2.52, 6.54)	
p-value		< 0.0001	
Complete response (CR)	16 (7.6%)		2 (1.0%)
Partial response (PR)	68 (32.4%)		27 (13.0%)
Stable disease (SD)	35 (16.7%)		46 (22.1%)
Median duration of response			
Months (range)	Not reached (0^+ - 12.5^+)		6.0 (1.1 - 10.0^+)
Median time to response			
Months (range)	2.1 (1.2 - 7.6)		2.1 (1.8 - 3.6)

"+" denotes a censored observation.

Randomised phase 3 study vs. chemotherapy (CA209037)

The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209037). The study included adult patients who had progressed on or after ipilimumab and if BRAF V600 mutation positive had also progressed on or after BRAF kinase inhibitor therapy. Patients with active autoimmune disease, ocular melanoma or a known history of prior ipilimumab-related high-grade (Grade 4 per CTCAE v4.0) adverse reactions, except for resolved nausea, fatigue, infusion reactions, or endocrinopathies, were excluded from the study.

A total of 405 patients were randomised to receive either nivolumab (n = 272) administered intravenously over 60 minutes at 3 mg/kg every 2 weeks or chemotherapy (n = 133) which consisted of the investigator's choice of either dacarbazine (1000 mg/m^2 every 3 weeks) or carboplatin (AUC 6 every 3 weeks) and paclitaxel (175 mg/m^2 every 3 weeks). Randomisation was stratified by BRAF and PD-L1 status and best response to prior ipilimumab.

The co-primary efficacy outcome measures were confirmed ORR in the first 120 subjects treated with nivolumab, as measured by independent radiology review committee (IRRC) using RECIST 1.1, and comparison of OS of nivolumab to chemotherapy. Additional outcome measures included duration and timing of response.

The median age was 60 years (range: 23-88). Sixty-four percent of patients were men and 98% were white. ECOG performance scores were 0 for 61% of patients and 1 for 39% of patients. The majority (75%) of patients had M1c stage disease at study entry. Seventy-three percent of patients had cutaneous melanoma and 10% had mucosal melanoma. The number of prior systemic regimen received was 1 for 27% of patients, 2 for 51% of patients, and > 2 for 21% of patients. Twenty-two percent of patients had tumours that tested BRAF mutation positive and 50% of patients had tumours that were considered PD-L1 positive. Sixty-four percent of patients had no prior clinical benefit (CR/PR or SD) on ipilimumab. Baseline characteristics were balanced between groups except for the proportions of patients who had a history of brain metastasis (19% and 13% in the nivolumab group and chemotherapy group, respectively) and patients with LDH greater than ULN at baseline (51% and 35%, respectively).

At the time of this final ORR analysis, results from 120 nivolumab-treated patients and 47 chemotherapy-treated patients who had a minimum of 6 months of follow-up were analyzed. Efficacy results are presented in Table 4.

Table 4: Best overall response, time and duration of response (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemotherapy (n = 47)
Confirmed Objective Response (IRRC)	38 (31.7%)	5 (10.6%)
(95% CI)	(23.5, 40.8)	(3.5, 23.1)
Complete Response (CR)	4 (3.3%)	0
Partial Response (PR)	34 (28.3%)	5 (10.6%)
Stable Disease (SD)	28 (23.3%)	16 (34.0%)
Median Duration of Response		
Months (range)	Not Reached	3.6 (Not available)
Median Time to Response		
Months (range)	2.1 (1.6-7.4)	3.5 (2.1-6.1)

Objective responses to nivolumab (according to the definition of the co-primary endpoint) were observed in patients with or without BRAF mutation-positive melanoma. Of the patients who received nivolumab, the ORR in the BRAF mutation-positive subgroup (n=26) was 23% (95% CI: 9.0, 43.6), and 34% (95% CI: 24.6, 44.5) in patients whose tumours were BRAF wild-type (n=94). Objective responses to nivolumab were observed regardless of whether patients had tumours that were designated PD-L1 negative or PD-L1 positive (tumour membrane expression cut off of 5% or 10%). However the role of this biomarker (PD-L1 expression) has not been fully elucidated.

The OS data were not mature at the time of the PFS analysis. There was no statistically significant difference between nivolumab and chemotherapy in the preliminary OS analysis that was not adjusted for the potentially confounding effects of subsequent therapy. It is of note that 42 (31.6%) patients in the chemotherapy arm subsequently received an anti-PD1 treatment.
Data available indicate that the onset of nivolumab effect is delayed such that benefit of nivolumab above chemotherapy may take 2-3 months.

Investigator assessed, confirmed ORRs in all treated patients were 25.7% [95% CI: 20.6, 31.4] in the nivolumab group (n=268) vs. 10.8% [95% CI: 5.5, 18.5]) in the chemotherapy group, (n=102), with an ORR difference of 15.0% (95% CI: 6.0, 22.2). Investigator assessed, confirmed ORRs in BRAF mutation-positive patients (n=79) were 19.3% [95% CI: 10.0, 31.9] vs. 13.6% [95% CI: 2.9, 34.9]), respectively, and in BRAF wild-type patients (n=291) were 27.5% [95% CI: 21.6, 34.0] vs. 10.0% [95% CI: 4.4, 18.8]), respectively.

PFS numerically favoured the nivolumab group vs the chemotherapy group in all randomised patients, BRAF mutation positive patients, and BRAF wild-type patients (HRs 0.74 [95% CI: 0.57, 0.97], 0.98 [95% CI: 0.56, 1.70], and 0.63 [95% CI: 0.47, 0.85], respectively).

Safety and efficacy in elderly patients
No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years).

Open-label phase 1 dose-escalation study (MDX1106-03)
The safety and tolerability of nivolumab were investigated in a phase 1, open-label dose-escalation study in various tumour types, including malignant melanoma. Of the 306 previously treated patients enrolled in the study, 107 had melanoma and received nivolumab at a dose of 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, or 10 mg/kg for a maximum of 2 years. In this patient population, objective response was reported in 33 patients (31%) with a median duration of response of 22.9 months (95% CI: 17.0, NR). The median PFS was 3.7 months (95% CI: 1.9, 9.3). The median OS was 17.3 months (95% CI: 12.5, 36.7), and the estimated OS rates were 63% (95% CI: 53, 71) at 1 year, 48% (95% CI: 38, 57) at 2 years, and 41% (95% CI: 31, 51) at 3 years.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with nivolumab in all subsets of the paediatric population in the treatment of malignant solid tumours (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of nivolumab is linear in the dose range of 0.1 to 10 mg/kg. The geometric mean clearance (CL), terminal half-life, and average exposure at steady state at 3 mg/kg every 2 weeks of nivolumab were 9.5 mL/h, 26.7 days, and 75.3 µg/mL, respectively, based on a population PK analysis.

Nivolumab CL increased with increasing body weight. Body weight normalised dosing produced approximately uniform steady-state trough concentration over a wide range of body weights (34-162 kg).

The metabolic pathway of nivolumab has not been characterised. Nivolumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Special populations

A population PK analysis suggested no difference in CL of nivolumab based on age, gender, race, tumour type, tumour size, and hepatic impairment. Although ECOG status, baseline glomerular filtration rate (GFR), albumin, body weight, and mild hepatic impairment had an effect on nivolumab CL, the effect was not clinically meaningful.

Renal impairment
The effect of renal impairment on the CL of nivolumab was evaluated in patients with mild (GFR < 90 and ≥ 60 mL/min/1.73 m^2; n = 379), moderate (GFR < 60 and ≥ 30 mL/min/1.73 m^2; n = 179), or severe (GFR < 30 and ≥ 15 mL/min/1.73 m^2; n = 2) renal impairment compared to patients with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2; n = 342) in population PK analyses. No clinically important differences in the CL of nivolumab were found between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population (see section 4.2).

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the CL of nivolumab was evaluated in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin 1.0 × to 1.5 × ULN or AST > ULN as defined using the National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction; n = 92) compared to patients with normal hepatic function (total bilirubin and AST ≤ ULN; n = 804) in the population PK analyses. No clinically important differences in the CL of nivolumab were found between patients with mild hepatic impairment and

normal hepatic function. Nivolumab has not been studied in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 × to 3 × ULN and any AST) or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Blockade of PD-L1 signalling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the foetus and to increase foetal loss. The effects of nivolumab on prenatal and postnatal development were evaluated in monkeys that received nivolumab twice weekly from the onset of organogenesis in the first trimester through delivery, at exposure levels either 8 or 35 times higher than those observed at the clinical dose of 3 mg/kg of nivolumab (based on AUC). There was a dose-dependent increase in foetal losses and increased neonatal mortality beginning in the third trimester.

The remaining offspring of nivolumab-treated females survived to scheduled termination, with no treatment-related clinical signs, alterations to normal development, organ-weight effects, or gross and microscopic pathology changes. Results for growth indices, as well as teratogenic, neurobehavioral, immunological, and clinical pathology parameters throughout the 6-month postnatal period were comparable to the control group. However, based on its mechanism of action, foetal exposure to nivolumab may increase the risk of developing immune-related disorders or altering the normal immune response and immune-related disorders have been reported in PD-1 knockout mice.

Fertility studies have not been performed with nivolumab.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products. OPDIVO should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial
2 years.

After opening
From a microbiological point of view, once opened, the medicinal product should be infused or diluted and infused immediately.

After preparation of infusion
From a microbiological point of view, the product should be used immediately.

If not used immediately, chemical and physical in-use stability of OPDIVO has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C protected from light and a maximum of 4 hours at 20°C-25°C and room light (this 4-hour period of the total 24 hours should be inclusive of the product administration period).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after preparation of the infusion, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

4 mL of concentrate in a 10 mL vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a dark blue flip-off seal (aluminium). Pack size of 1 vial.
10 mL of concentrate in a 10 mL vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a grey flip-off seal (aluminium). Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Preparation and administration

Calculating the dose
The prescribed dose for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of OPDIVO concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- The total nivolumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The volume of OPDIVO concentrate to prepare the dose (mL) = the total dose in mg, divided by 10 (the OPDIVO concentrate strength is 10 mg/mL).

Preparing the infusion
Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

OPDIVO can be used for intravenous administration either:
- without dilution, after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- after diluting to concentrations as low as 1 mg/mL. The final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL. OPDIVO concentrate may be diluted with either:
  - sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection; or
  - 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

STEP 1
- Inspect the OPDIVO concentrate for particulate matter or discoloration. Do not shake the vial. OPDIVO concentrate is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.
- Withdraw the required volume of OPDIVO concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2

- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or intravenous container (PVC or polyolefin).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation. Do not shake.

Administration
OPDIVO infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection.
Administer the OPDIVO infusion intravenously over a period of 60 minutes.
OPDIVO infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

OPDIVO infusion is compatible with PVC and polyolefin containers, glass bottles, PVC infusion sets and in-line filters with polyethersulfone membranes with pore sizes of 0.2 µm to 1.2 µm.

After administration of the nivolumab dose, flush the line with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

Disposal
Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1014/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of OPDIVO in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media,

distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.
The educational programme is aimed at increasing the awareness about the potential immune mediated adverse events associated with OPDIVO use, how to manage them and to enhance the awareness of patients or their caregivers on the signs and symptoms relevant to the early those adverse events.
The MAH shall ensure that in each Member State where OPDIVO is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use OPDIVO have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient alert card

The physician educational material should contain:
- The Summary of Product Characteristics
- Adverse Reaction Management Guide

The Adverse Reaction Management Guide shall contain the following key elements:

- Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility of the AE as applicable) for the following safety concerns:
  - Immune-related pneumonitis
  - Immune-related colitis
  - Immune-related hepatitis
  - Immune-related nephritis or renal dysfunction
  - Immune-related endocrinopathies
  - Immune related rash
  - Other immune-related ARs

- Details on how to minimise the safety concern through appropriate monitoring and management

- **The patient alert card** shall contain the following key messages:

- That OPDIVO treatment may increase the risk of:
  - Immune-related pneumonitis
  - Immune-related colitis
  - Immune-related hepatitis
  - Immune-related nephritis or renal dysfunction
  - Immune-related endocrinopathies
  - Immune related rash
  - Other immune-related ARs

- Signs or symptoms of the safety concern and when to seek attention from a HCP

- Contact details of the OPDIVO prescriber

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
1. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final Study report for study CA209037: a Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of nivolumab vs Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy.	The final clinical study report should be submitted by 30th June 2016

2. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit an updated OS data for Study CA209066: a Phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab vs dacarbazine in subjects with BRAF wild type, previously untreated, unresectable or metastatic melanoma.	The updated data/study report should be submitted by 31st December 2015
3. The value of biomarkers to predict the efficacy of nivolumab should be further explored, specifically: 1. To continue the exploration of the optimal cut-off for PD-L1 positivity based on current assay method used to further elucidate its value as predictive of nivolumab efficacy. These analyses will be conducted in Studies CA 209037 and CA209066 in patients with advanced melanoma. 2. To further investigate the value biomarkers other than PD-L1 expression status at tumour cell membrane level by IHC (e.g., other methods / assays, and associated cut-offs, that might prove more sensitive and specific in predicting response to treatment based on PD-L1, PD-L2, tumour infiltrating lymphocytes with measurement of CD8+T density, RNA signature, etc.) as predictive of nivolumab efficacy. These additional biomarker analyses are occurring in the context of Study CA209-038 and Study CA209-066. 3. To further investigate at post-approval the relation between PDL-1 and PDL-2 expression in Phase 1 (CA209009, CA209038 and CA209064). 4. To further investigate the associative analyses between PDL-1 and PDL-2 expression conducted in Study CA209-066. 5. To further investigate at post-approval the possible change in PD-L1 status of the tumour during treatment and/or tumour progression in Studies CA209-009, CA209-038 and CA209-064.	30th September 2015 30th September 2017 31st March 2017 31st December 2017 30th September 2017

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion
nivolumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of concentrate contains 10 mg of nivolumab.
Each vial of 4 mL contains 40 mg of nivolumab.
Each vial of 10 mL contains 100 mg of nivolumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate dihydrate, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion.

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1014/001 40 mg vial
EU/1/15/1014/002 100 mg vial

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

OPDIVO 10 mg/mL sterile concentrate
nivolumab
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

6. OTHER

For single use only.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion
nivolumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What OPDIVO is and what it is used for
2. What you need to know before you use OPDIVO
3. How to use OPDIVO
4. Possible side effects
5. How to store OPDIVO
6. Contents of the pack and other information

1. What OPDIVO is and what it is used for

OPDIVO is a medicine used to treat advanced melanoma (a type of skin cancer) in adults. It contains the active substance nivolumab, which is a monoclonal antibody, a type of protein designed to recognise and attach to a specific target substance in the body.

Nivolumab attaches to a target protein called programmed death-1 receptor (PD-1) that can switch off the activity of T cells (a type of white blood cell that forms part of the immune system, the body's natural defences). By attaching to PD-1, nivolumab blocks its action and prevents it from switching off your T cells. This helps increase their activity against the melanoma cells.

2. What you need to know before you use OPDIVO

You should not be given OPDIVO
- if you are **allergic** to nivolumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 "Contents of the pack and other information"). **Talk to your doctor** if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using OPDIVO as it may cause:
- **Problems with your lungs** such as breathing difficulties or cough. These may be signs of inflammation of the lungs (pneumonitis or interstitial lung disease).
- **Diarrhoea** (watery, loose or soft stools) or any symptoms of **inflammation of the intestines** (colitis), such as stomach pain and mucus or blood in stool.
- **Inflammation of the liver (hepatitis).** Signs and symptoms of hepatitis may include abnormal liver function tests, eye or skin yellowing (jaundice), pain on the right side of your stomach area, or tiredness.
- **Inflammation or problems with your kidneys.** Signs and symptoms may include abnormal kidney function tests, or decreased volume of urine.

- **Problems with your hormone producing glands** (including the pituitary, the thyroid and adrenal glands) that may affect how these glands work. Signs and symptoms that these glands are not working properly may include fatigue (extreme tiredness), weight change or headache and visual disturbances.
- **Diabetes** (symptoms include excessive thirst, the passing of a greatly increased amount of urine, increase in appetite with a loss of weight, feeling tired, drowsy, weak, depressed, irritable and generally unwell) or **diabetes ketoacidosis** (acid in the blood produced from diabetes).
- **Inflammation of the skin** that can lead to rash and itching.

Tell your doctor immediately if you have any of these signs or symptoms or if they get worse. **Do not try to treat your symptoms with other medicines on your own.** Your doctor may
- give you other medicines in order to prevent complications and reduce your symptoms,
- withhold the next dose of OPDIVO,
- or stop your treatment with OPDIVO altogether.

Please note that these signs and symptoms are **sometimes delayed**, and may develop weeks or months after your last dose. Before treatment, your doctor will check your general health. You will also have **blood tests** during your treatment.

Check with your doctor or nurse before you are given OPDIVO if:
- you have an **autoimmune disease** (a condition where the body attacks its own cells);
- you have **melanoma of the eye**;
- you were previously given ipilimumab, another medicine for treating melanoma, and experienced **serious side effects** because of that medicine.

Children and adolescents
OPDIVO should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and OPDIVO
Before you are given OPDIVO, tell your doctor if you are taking any medicines that suppress your immune system, such as corticosteroids, since these medicines may interfere with the effect of OPDIVO. However, once you are treated with OPDIVO, your doctor may give you corticosteroids to reduce any possible side effects that you may have during your treatment and this will not impact the effect of the medicine.
Tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines. **Do not take any other medicines** during your treatment without talking to your doctor first.

Pregnancy and breast-feeding
Tell your doctor if you are pregnant or think you might be, if you are planning to become pregnant, or if you are breast-feeding.

Do not use OPDIVO if you are pregnant unless your doctor specifically tells you to. The effects of OPDIVO in pregnant women are not known, but it is possible that the active substance, nivolumab, could harm an unborn baby.
- You must use **effective contraception** while you are being treated with OPDIVO, if you are a woman who could become pregnant.
- If you become pregnant while using OPDIVO **tell your doctor**.

It is not known whether nivolumab gets into breast milk. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. **Ask your doctor** if you can breast-feed during or after treatment with OPDIVO.

Driving and using machines
Nivolumab is unlikely to affect your ability to drive or use machines; however, use caution when performing these activities until you are sure that nivolumab does not adversely affect you.

OPDIVO contains sodium
Tell your doctor if you are on a low-sodium (low-salt) diet before you are given OPDIVO. This medicine contains 2.5 mg sodium per mL of concentrate.

3. How to use OPDIVO

How much OPDIVO is given
The amount of OPDIVO you will be given will be calculated based on your body weight. The recommended dose is 3 mg of nivolumab per kilogram of your body weight.
Depending on your dose, the appropriate amount of OPDIVO will be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection before use. More than one vial of OPDIVO may be necessary to obtain the required dose.

How OPDIVO is given
You will receive treatment with OPDIVO in a hospital or clinic, under the supervision of an experienced doctor.

OPDIVO will be given to you as an infusion (a drip) into a vein (intravenously) over a period of 60 minutes, every 2 weeks. Your doctor will continue giving you OPDIVO for as long as you keep benefitting from it or until you no longer tolerate the treatment.

If you miss a dose of OPDIVO
It is very important for you to keep all your appointments to receive OPDIVO. If you miss an appointment, ask your doctor when to schedule your next dose.

If you stop using OPDIVO
Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with OPDIVO unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions about your treatment or on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss these with you and will explain the risks and benefits of your treatment.

Be aware of important symptoms of inflammation. OPDIVO acts on your immune system and may cause inflammation in parts of your body. Inflammation may cause serious damage to your body and some inflammatory conditions may be life-threatening and need treatment or withdrawal of nivolumab.

The following side effects have been reported in clinical trials with nivolumab:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Diarrhoea (watery, loose or soft stools), nausea
- Skin rash, itching
- Feeling tired or weak

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Infections of the upper respiratory tract
- Underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain, overactive thyroid gland, which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss
- High sugar levels in the blood (hyperglycaemia)
- Low levels of sodium in the blood (hyponatraemia), decreased appetite
- Inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs; headache, dizziness
- High blood pressure (hypertension)

- Inflammation of the lungs (pneumonitis), characterised by coughing and difficulty breathing, shortness of breath (dyspnoea), cough
- Inflammation of the intestines (colitis), mouth ulcers and cold sores (stomatitis), vomiting, stomach pain, constipation
- Skin colour change in patches (vitiligo), dry skin, redness of the skin, unusual hair loss or thinning
- Pain in the muscles, bones and joints
- Fever, oedema (swelling)
- Allergic reaction, reactions related to the infusion of the medicine

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Decreased secretion of hormones produced by adrenal glands (glands situated above the kidneys), underactive function (hypopituitarism) or inflammation (hypophysitis) of the pituitary gland situated at the base of the brain, swelling of the thyroid gland, acid in the blood produced from diabetes (diabetic ketoacidosis), diabetes
- A temporary inflammation of the nerves that causes pain, weakness and paralysis in the extremities (Guillain-Barré syndrome); loss of the protective sheath around nerves (demyelination); a condition in which the muscles become weak and tire easily (myasthenic syndrome); inflammation of the nerves caused by the body attacking itself, causing numbness, weakness, tingling or burning pain
- Inflammation of the eye, which causes pain and redness, vision problems or blurry vision
- Changes in the rhythm or rate of the heart beat
- Inflammation of the pancreas
- Severe condition of the skin that causes red, often itchy spots, similar to the rash of measles, which starts on the limbs and sometimes on the face and the rest of the body (erythema multiforme); skin disease with thickened patches of red skin, often with silvery scales (psoriasis); skin condition of the face where the nose and cheeks are unusually red (rosacea)
- Inflammation of the kidney, kidney failure.

Tell your doctor immediately if you get any of the side effects listed above. Do not try to treat your symptoms with other medicines on your own.

Changes in test results
OPDIVO may cause changes in the results of tests carried out by your doctor. These include:
- Abnormal liver function tests (increased amounts of the liver enzymes aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase or alkaline phosphatase in your blood, higher blood levels of the waste product bilirubin)
- Abnormal kidney function tests (increased amounts of creatinine in your blood)
- A decreased number of red blood cells (which carry oxygen), white blood cells (which are important in fighting infection) or platelets (cells which help the blood to clot)
- An increased level of the enzyme that breaks down fats and of the enzyme that breaks down starch.

Reporting of side effects
If you get any side effects, **talk to your doctor**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store OPDIVO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What OPDIVO contains

- The active substance is nivolumab.
  Each mL of concentrate for solution for infusion contains 10 mg of nivolumab.
  Each vial contains either 40 mg (in 4 mL) or 100 mg (in 10 mL) of nivolumab.

- The other ingredients are sodium citrate dihydrate, sodium chloride (see section 2 "OPDIVO contains sodium"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water for injections.

What OPDIVO looks like and contents of the pack
OPDIVO concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.

It is available in packs containing either 1 vial of 4 mL or 1 vial of 10 mL.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation and administration of OPDIVO

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Calculating the dose
The **prescribed dose** for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of OPDIVO concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- The **total nivolumab dose** in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The **volume of OPDIVO concentrate** to prepare the dose (mL) = the total dose in mg, divided by 10 (the OPDIVO concentrate strength is 10 mg/mL).

Preparing the infusion
Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

OPDIVO can be used for intravenous administration either:
- **without dilution,** after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- **after diluting** to concentrations as low as 1 mg/mL. The final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL. OPDIVO concentrate may be diluted with either:
    - sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection; or
    - 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

STEP 1
- Inspect the OPDIVO concentrate for particulate matter or discoloration. Do not shake the vial. OPDIVO concentrate is a clear to opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain few light particles.
- Withdraw the required volume of OPDIVO concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2
- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or intravenous container (PVC or polyolefin).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation. Do not shake.

Administration
OPDIVO infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection.
Administer the OPDIVO infusion **intravenously over a period of 60 minutes.**

OPDIVO infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

OPDIVO infusion is compatible with:
- PVC containers
- Polyolefin containers
- Glass bottles

- PVC infusion sets
- In-line filters with polyethersulfone membranes with pore sizes of 0.2 µm to 1.2 µm.

After administration of the nivolumab dose, flush the line with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) glucose solution for injection.

Storage conditions and shelf life
Unopened vial
OPDIVO must be **stored in a refrigerator** (2°C to 8°C). The vials must be kept in the original package in order to protect from light. OPDIVO should not be frozen.

Do not use OPDIVO after the expiry date which is stated on the carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

OPDIVO infusion
OPDIVO infusion must be completed within 24 hours of preparation. If not used immediately, the solution may be stored under refrigeration conditions (2°C-8°C) and protected from light for up to 24 hours [a maximum of 4 hours of the total 24 hours can be at room temperature (20°C-25°C) and room light]. Other in-use storage time and conditions are the responsibility of the user.

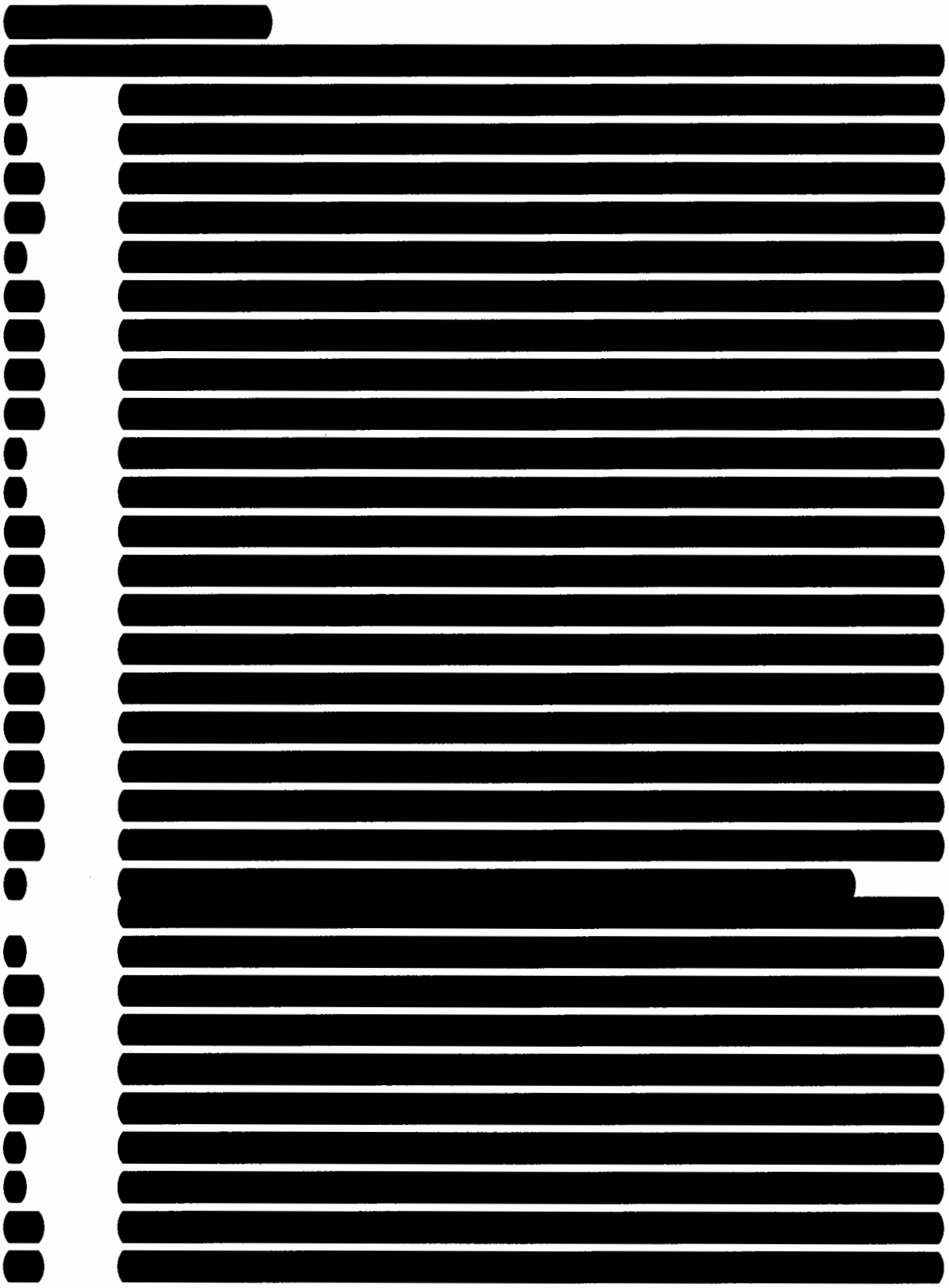
Disposal
Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

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

NIVOLUMAB

CONFIDENTIAL





1.7 同種同効品一覧表

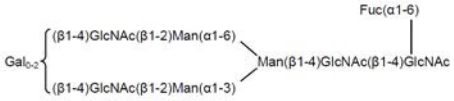
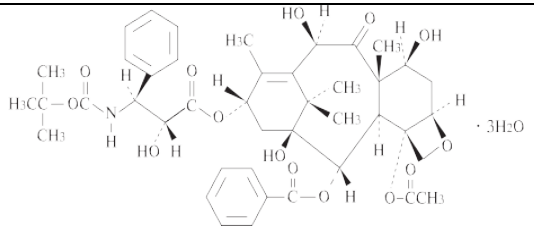
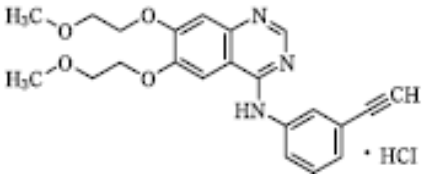
小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

ONO-4538（ニボルマブ）及び非小細胞肺がんに対する効能・効果を有する同種同効品としてドセタキセル，エルロチニブ及びペメトレキセドをそれぞれ表 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）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
販売名	オプジーボ®点滴静注 20 mg，オプジーボ®点滴静注 100 mg	タキソテール®点滴静注用 80 mg， タキソテール®点滴静注用 20 mg	タルセバ®錠 25 mg，タルセバ®錠 100 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	サノフィ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	－	2010 年 11 月 16 日（用法用量の変更）	2013 年 6 月 14 日（効能追加）
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品：10 年）	再審査年月日：2008 年 2 月（再審査結果公表年月日） 再評価年月日：－	再審査年月日： ・切除不能な再発・進行性で，がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌：2007 年 10 月 19 日～2015 年 10 月 18 日（再審査期間 8 年） ・治癒切除不能な膵癌：2011 年 7 月 1 日～2015 年 10 月 18 日 ・*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で，がん化学療法未治療の非小細胞肺癌：2013 年 6 月 14 日～2015 年 10 月 18 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	毒薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
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 FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 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： 		
剤型含量	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	タキソテール点滴静注用 80 mg：1 バイアル 2 mL 中ドセタキセル 80 mg タキソテール点滴静注用 20 mg：1 バイアル 0.5 mL 中ドセタキセル 20 mg	タルセバ®錠 25 mg：錠剤，1 錠中エルロチニブとして 25 mg タルセバ®錠 100 mg：錠剤，1 錠中エルロチニブとして 100 mg

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>〈効能・効果〉
1. 根治切除不能な悪性黒色腫
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〈用法・用量〉
1. 根治切除不能な悪性黒色腫
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回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
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．</td><td><table><tr><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr><tr><td>乳癌
非小細胞肺癌
胃癌
頭頸部癌</td><td>通常，成人に1日1回，ドセタキセルとして60 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する．なお，患者の状態により適宜増減すること．ただし，1回最高用量は75 mg/m^{2}とする．</td></tr><tr><td>卵巣癌</td><td>通常，成人に1日1回，ドセタキセルとして70 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する．なお，患者の状態により適宜増減すること．ただし，1回最高用量は75 mg/m^{2}とする．</td></tr><tr><td>食道癌
子宮体癌</td><td>通常，成人に1日1回，ドセタキセルとして70 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する．なお，患者の状態により適宜減量すること．</td></tr><tr><td>前立腺癌</td><td>通常，成人に1日1回，ドセタキセルとして75 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する．なお，患者の状態により適宜減量すること．</td></tr></table></td><td>○切除不能な再発・進行性で，がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
○EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で，がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
○治癒切除不能な膵癌

（用法用量）
1. 非小細胞肺癌の場合
通常，成人にはエルロチニブとして150 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．
2. 治癒切除不能な膵癌の場合
ゲムシタビンとの併用において，通常，成人にはエルロチニブとして100 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．</td></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1) 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) 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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと．
(4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 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</td><td>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
(1) 子宮体癌での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されていない．
(2) 前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い，進行又は再発が確認された患者を対象とすること．

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤の投与にあたっては，特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し，投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば，投与を延期すること．
(2) 本剤の投与量が増加すると，骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること．［「2. 重要な基本的注意」の項(1)，「4. 副作用」〈国内臨床試験成績〉の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1）参照］
(3) 本剤の投与時には，通常，添付溶解液全量に溶解して10 mg/mLの濃度とした後，必要量を注射筒で抜き取り，直ちに250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し，1時間以上かけて点滴静注すること．［下記（注射液の</td><td>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
1. 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない．
2. EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で，がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には，臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について，【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．
3. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には，【臨床成績】の項の内容を熟知し，国内臨床試験に組み入れられた患者背景や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慎重に行うこと．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 副作用の発現により用量を変更する場合には，50 mg</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>て 2 mg/kg となるように，非小細胞肺癌では 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．
（2）本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること．
（3）他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．</td><td>調製法）及び「9. 適用上の注意」の項参照］

（注射液の調製法）
本剤は調製時の損失を考慮に入れ，表に示すように過量充填されているので，必ず下記調製法①に従い注射液の調製を行うこと．ただし，添付溶解液にはエタノールが含まれているので，アルコールに過敏な患者に投与する場合は．調製法②の方法によること．
<table><tr><th rowspan="2">バイアル</th><th colspan="2">実充填量</th></tr><tr><th>80 mg 製剤</th><th>20 mg 製剤</th></tr><tr><td>タキソテール点滴静注用（ドセタキセルとして）</td><td>2.36 mL（94.4 mg）</td><td>0.61 mL（24.4 mg）</td></tr><tr><td>添付溶解液（日局エタノール）</td><td>7.33 mL（933.8 mg）</td><td>1.98 mL（252.3 mg）</td></tr></table>調製法①
（1）タキソテール点滴静注用バイアルに，添付溶解液全量（80 mg バイアル；約 7 mL，20 mg バイアル；約 1.8 mL）を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約 45 秒間）．溶液が均一であることを確認後，ある程度泡が消えるまで数分間放置する．この溶液（プレミックス液）は 1 mL 中に 10 mg のドセタキセルを含有する．
（2）プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り，生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和する．
調製法②
（1）タキソテール点滴静注用の 80 mg バイアルには 7 mL，20 mg バイアルには 1.8 mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を加え，液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる．ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約 10 分間）し，溶液が均一であることを確認する．均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す．この溶液（プレミックス液）は 1 mL 中に 10 mg のドセタキセルを含有する．
（2）プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り，生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和する．</td><td>ずつ減量すること．
2. 高脂肪，高カロリーの食後に本剤を投与した場合，AUC が増加するとの報告がある．食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること．
3. 非小細胞肺癌では，他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．
4. 治癒切除不能な膵癌では，本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない．
5. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には，【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと．
6. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には，膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097 試験）の基準を目安として，休薬，減量又は中止を考慮すること．

膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における
休薬減量基準（一部改変）
非血液毒性
<table><tr><th>副作用</th><th>Grade</th><th>休薬基準 a)</th><th>投与再開時の用量</th></tr><tr><td>間質性肺疾患</td><td>Grade は問わない</td><td>疑われる症状が発現した場合には，直ちに休薬，その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し，医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止</td><td>医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には，同一用量で投与再開</td></tr><tr><td rowspan="2">角膜炎</td><td>2</td><td>2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬</td><td>同一用量で再開．ただし，主治医判断で 50mg に減量して再開可能．</td></tr><tr><td>3</td><td>Grade 1 以下になるまで休薬</td><td>50mg で再開</td></tr><tr><td>下痢</td><td>2</td><td>その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬</td><td>同一用量で再開．ただし，主治医判断で 50mg に減量して再開可能．</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>3</td><td>Grade 1 以下になるまで休薬</td><td>50mg で再開</td></tr>
<tr><td>発疹（ざ瘡/ざ瘡様）</td><td>2</td><td>その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬</td><td>同一用量で再開．ただし，主治医判断で 50mg に減量して再開可能．</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>Grade 1 以下になるまで休薬．ただし，主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能．</td><td>50mg で再開</td></tr>
<tr><td>AST 又は ALT</td><td>3</td><td>Grade 2 以下になるまで休薬</td><td>50mg で再開</td></tr>
<tr><td>上記以外の非血液毒性</td><td>2</td><td>4 週間以上継続した場合は Grade 1 以下になるまで休薬．ただし，主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能．</td><td>50mg で再開</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>Grade 1 以下になるまで休薬．ただし，主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能．</td><td>50mg で再開</td></tr>
<tr><td>全ての非血液毒性 b)</td><td>4</td><td>投与の中止</td><td>—</td></tr>
</table>
血液毒性
<table>
<tr><th>副作用</th><th>休薬基準 a)</th><th>投与再開時の用量</th></tr>
<tr><td>Grade 4 の血液毒性</td><td>Grade 2 以下になるまで休薬</td><td>同一用量で再開</td></tr>
</table>
Grade は CTCAE v3.0 により評価
本剤減量後の増量は行わない．
50 mg で再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には，投与を中止する．
a）いずれの場合も 3 週間以上の連続した休薬で回復しない場合には，投与を中止する．
b）重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く．
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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</td><td>本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり，本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少），重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている．したがって，本剤を含むがん化学療法</td><td>1. 本剤は，緊急時に十分に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，添付文書を参照して，適切と判断される症例についてのみ投与すること．適応患者の選択にあたって</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
警告	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）	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，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること．また，下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと． （1）重篤な骨髄抑制のある患者 （2）感染症を合併している患者 （3）発熱を有し感染症の疑われる患者 治療の開始に先立ち，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． 本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと．	は，本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に，間質性肺疾患の初期症状，服用中の注意事項，死亡に至った症例があること等に関する情報），非小細胞肺癌，膵癌の治療法等について十分に説明し，同意を得てから投与すること． 2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，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．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．また，国内臨床試験において，間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）． 3. 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%），特定使用成績調査（全例調査）における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は，海外第Ⅲ相試験（3.5%）や，非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から，膵癌に使用する場合には，【臨床成績】の項の国内臨床試験における対象患者を参照して，本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で，投与の可否を慎重に判断するとともに，以下の点も注意すること（「重大な副作用」，【臨床成績】の項参照）． 1）本剤投与開始前に，胸部 CT 検査及び問診を実施し，間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で，投与の可否を慎重に判断すること． 2）本剤投与開始後は，胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査をそれぞれ定期的に実施し，肺の異常所見の有無を十分に観察すること．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し，致命的となることがある．］ 2. 感染症を合併している患者［感染症が増悪し，致命的となることがある．］ 3. 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し，致命的となることがある．］ 4. 本剤又はポリソルベート 80 含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート 80 を含有する．］ 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し，重症感染症等を併発するおそれがある．］ （2）間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状を増悪させるおそれがある．］ （3）肝障害のある患者［本剤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．「10. その他の注意」の項（2）及び【薬物動態】の項参照］ （4）腎障害のある患者［腎障害を増悪させるおそれがある．］ （5）浮腫のある患者［浮腫を増悪させるおそれがある．］ （6）妊娠する可能性のある患者［「2. 重要な基本的注意」の項（5）参照］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）非小細胞肺癌患者で，間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎，放射線性肺臓炎，器質化肺炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群，肺浸潤，胞隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者．肺感染症等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し，死亡に至る可能性がある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）．］ （2）肝機能障害のある患者［肝機能障害が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）．本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．］ （3）消化管潰瘍，腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者［消化管穿孔があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）．］
使用上の注意	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	2. 重要な基本的注意 （1）重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので，下記の点に留意すること． 1）投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察し，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． 2）特に感染症の発現に十分注意し，好中球減少，CRP 上昇，発熱等の有無を確認する．発症又は増悪した場合には，直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと（日本人を対象とした臨床試験において，前立腺癌患者（70 mg/m^2）では他癌腫の患者（70 mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高	2. 重要な基本的注意 （1）本剤を投与するにあたっては，本剤の副作用について患者に十分に説明すること． （2）本剤の投与により，間質性肺疾患，発疹，下痢，角膜穿孔，角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある．これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること． （3）本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の有無）を十分に観察し，胸部 X 線検査を行う

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意	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）	かった）．［「4. 副作用」の項参照］ (2) 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので，脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること． (3) 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので，特に本剤の初回及び第 2 回目の投与時は，観察を十分に行うこと．過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので，本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数等）のモニタリングを行うなど，患者の状態を十分に観察すること．重篤な過敏症状（呼吸困難，気管支痙攣，血圧低下，胸部圧迫感，発疹等）が認められた場合は，直ちに本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，重篤な過敏症状が発現した症例には，本剤を再投与しないこと．［「4. 副作用」の項（1）及び「10. その他の注意」の項（1）参照］ (4) 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと．（ときに心不全，血圧低下，不整脈，動悸等があらわれることがある．） (5) 動物実験（ラット）では，胚・胎児毒性（胚吸収・胎児死亡，発育遅延等）が認められ，催奇形性を示唆する所見も認められているので，以下の点に留意すること． 1) 投与開始にあたっては，妊娠していないことを確認すること． 2) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする．やむを得ず投与する場合には，本剤が妊娠の維持，胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し，避妊を徹底するよう指導すること． 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること． (6) 動物実験（マウス，ラット，イヌ）において精巣毒性が認められているので，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．	こと．また，必要に応じて胸部 CT 検査，動脈血酸素分圧（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）． (4) 本剤の投与により ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので，患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）． (5) 膵癌では，ゲムシタビンとの併用により，骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため，投与中は定期的に臨床検査を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．
使用上の注意	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 / 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	3. 相互作用 本剤は，主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること．［【薬物動態】の項参照］ 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 本剤は，肝チトクローム P450（主に CYP3A4，CYP1A2）によって代謝される（【薬物動態】の 3. 代謝の項参照）．また，*in vitro* 試験において UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 の阻害が認められ

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩

使用上の注意

ニボルマブ（遺伝子組換え）

	現した場合には適切な処置を行うこと.	れがある.

ドセタキセル水和物

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察し，減量するか又は投与間隔を延長すること.	共に骨髄抑制作用を有する.
放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある. 併用療法を行う場合には，患者の状態を観察し，肺陰影等が認められた場合には，本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと.	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察し，減量するか又は投与間隔を延長すること.	共に骨髄抑制作用を有する.
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン， クラリスロマイシン， シクロスポリン， ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる.	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により，ドセタキセルの代謝が阻害され，その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる.

エルロチニブ塩酸塩

たため，消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）.

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると，本剤のAUC（中央値）が86%，Cmax（中央値）が69%上昇した.	CYP3A4阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある.
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると，本剤のAUC（中央値）が69%低下した.	CYP3A4誘導剤等との併用により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある.
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると，本剤のAUC（幾何平均値）が39%，Cmax（幾何平均値）が17%上昇した.	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある.
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると，本剤のAUC（幾何平均値）が46%低下した.	持続的な胃内pHの上昇により，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある.
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると，本剤のAUC（幾何平均値）が33%低下した.	胃内pHの上昇により，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある.

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意			抗凝血薬 ワルファリン 等 / INR 増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある．本剤とワルファリンを併用中の患者では定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又は INR 等）を行うこと． / 機序不明 タバコ（喫煙） / 喫煙により本剤の AUC（平均値）が 64%低下した． / 喫煙による CYP1A2 の誘導により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある．
使用上の注意	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 試験）の安全性評価対象 35 例中，30 例（85.7%）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 11 例（31.4%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（22.9%），血中 TSH 増加 7 例（20.0%），白斑 6 例（17.1%），白血球数減少 6 例（17.1%），遊離サイロキシン減少 6 例（17.1%），甲状腺機能低下症 5 例（14.3%），疲労 5 例（14.3%），AST（GOT）増加 5 例（14.3%），血中 Al-P 増加 5 例（14.3%），血中 CK（CPK）増加 5 例（14.3%），血中 LDH 増加 5 例（14.3%），CRP 増加 5 例（14.3%），リンパ球数減少 5 例（14.3%），下痢 4 例（11.4%），ALT（GPT）増加 4 例（11.4%），γ-GTP 増加 4 例（11.4%），好酸球数増加 4 例（11.4%），サーファクタントプロテイン増加 4 例（11.4%）及び皮膚色素減少 4 例（11.4%）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） （1）重大な副作用	4. 副作用 〈国内臨床試験成績〉 単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾロンとの併用による国内臨床試験において，治療関連死の疑われた症例が全投与症例 1,072 例中 14 例（1.3%）に認められた．これらはいずれも，本剤の投与によって白血球減少，好中球減少を認め，うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが 8 例，敗血症ショックと肝不全により死亡したものが 1 例，感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが 1 例，感染症後に DIC から多臓器不全に移行し死亡したものが 1 例，腎不全によるもの，DIC の疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各 1 例であった． なお，前立腺癌においては，安全性評価症例 43 例中，Grade 3 以上の感染症が 10 例（23.3%），間質性肺炎が 2 例（4.7%）と高い割合で認められた． （承認時及び効能追加時） 副作用 副作用は，国内前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例 990 例で検討された．なお，副作用の内容及び頻度について，60mg/m^{2}と 70mg/m^{2}の用量による大きな差異は認められなかった．	4. 副作用 *EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の国内第Ⅱ相臨床試験（一次化学療法）（103 例），国内第Ⅰ相臨床試験（15 例），国内第Ⅰ相継続試験及び非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（108 例）において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例 226 例中，226 例（100.0%）に副作用が認められた．主な副作用は，発疹 221 例（97.8%），下痢 173 例（76.5%），皮膚乾燥 161 例（71.2%），瘙痒症 143 例（63.3%）等であった． （非小細胞肺癌一次化学療法効能・効果追加承認時） 非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例 9,909 例中 7,835 例（79.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，ざ瘡様皮疹等の発疹 6,060 例（61.2%），下痢 2,120 例（21.4%）等であった．間質性肺疾患は 429 例（4.3%）に認められ，そのうち死亡に至った症例は 153 例（1.5%）であった．なお，間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 35.7%（153/429 例）であった． （2013 年 2 月集計時） 膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例 106 例中，105 例（99.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，ざ瘡様皮疹等の発疹 99 例（93.4%），白血球減少 85 例（80.2%），血小板減少，食欲不振各 77 例（72.6%），ヘモグロビン減少 76 例（71.7%），ヘマト

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意	1）間質性肺疾患 肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（6.2%）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，筋炎（いずれも頻度不明 ※）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（0.7%），重度の下痢（0.7%）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）肝機能障害，肝炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増加，Al-P 増加等を伴う肝機能障害（2.7%），肝炎（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． 5）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（8.2%），甲状腺機能亢進症（1.4%），甲状腺炎（2.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切	主たる副作用発現率 <table><tr><td>評価基準</td><td colspan="2">固形がん判定基準 ※5</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">NCI-CTC※6</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>用量</td><td colspan="2">60mg/m²※7</td><td colspan="2">70mg/m²※8</td><td colspan="2">70mg/m²※9</td><td colspan="2">70mg/m²（前立腺癌）※10</td></tr><tr><td>副作用</td><td>全体</td><td>Grade 3-4</td><td>全体</td><td>Grade 3-4</td><td>全体</td><td>Grade 3-4</td><td>全体</td><td>Grade 3-4</td></tr><tr><td>脱毛</td><td>77.5% (585)</td><td>16.7% (126)</td><td>71.8% (79)</td><td>23.6% (26)</td><td>93.9% (77)</td><td>-※11</td><td>88.4% (38)</td><td>-※11</td></tr><tr><td>食欲不振</td><td>59.9% (452)</td><td>10.9% (82)</td><td>50.9% (56)</td><td>9.1% (10)</td><td>72.0% (59)</td><td>18.3% (15)</td><td>65.1% (28)</td><td>2.3% (1)</td></tr><tr><td>全身倦怠感</td><td>53.8% (406)</td><td>8.7% (66)</td><td>53.6% (59)</td><td>10.0% (11)</td><td>81.7% (67)</td><td>11.0% (9)</td><td>53.5% (23)</td><td>0.0% (0)</td></tr><tr><td>悪心</td><td rowspan="2">47.8% (361)</td><td rowspan="2">6.9% (52)</td><td rowspan="2">48.2% (53)</td><td rowspan="2">9.1% (10)</td><td>51.2% (42)</td><td>4.9% (4)</td><td>32.6% (14)</td><td>0.0% (0)</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>25.6% (21)</td><td>3.7% (3)</td><td>11.6% (5)</td><td>0.0% (0)</td></tr><tr><td>発熱</td><td>46.0% (347)</td><td>0.9% (7)</td><td>45.5% (50)</td><td>0.0% (0)</td><td>28.0% (23)</td><td>0.0% (0)</td><td>7.0% (3)</td><td>0.0% (0)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>22.8% (172)</td><td>2.9% (22)</td><td>20.9% (23)</td><td>0.0% (0)</td><td>48.8% (40)</td><td>7.3% (6)</td><td>30.2% (13)</td><td>0.0% (0)</td></tr><tr><td>感染症</td><td>2.0% (15)</td><td>0.8% (6)</td><td>0.0% (0)</td><td>0.0% (0)</td><td>23.2% (19)</td><td>11.0% (9)</td><td>72.1% (31)</td><td>23.3% (10)</td></tr></table>※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による ※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）Version 2」による ※7：755 例 ※8：卵巣癌 110 例 ※9：82 例（食道癌 49 例＋子宮体癌 33 例） ※10：前立腺癌 43 例 ※11：NCI-CTC では Grade3-4 の評価基準がない	クリット減少，好中球減少各 73 例（68.9%）等であった．（膵癌効能・効果追加承認時） 膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例 843 例中，704 例（83.5%）に副作用が認められた．主な副作用は，ざ瘡様皮疹等の発疹 533 例（63.2%），下痢 147 例（17.4%），食欲不振 127 例（15.1%）等であった．間質性肺疾患は 52 例（6.2%）に認められ，そのうち死亡に至った症例は 2 例（0.2%）であった．なお，間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 3.8%（2/52 例）であった．（2014 年 8 月集計時） （1）重大な副作用 注 2) 1）間質性肺疾患（非小細胞肺癌 4.4%，膵癌 6.4%）：間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎，放射線性肺臓炎，器質化肺炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群，肺浸潤，胞隔炎等）があらわれることがあり，死亡に至った症例も報告されている．異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと． 2）肝炎（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌頻度不明），肝不全（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌頻度不明），肝機能障害（非小細胞肺癌 1.5%，膵癌 4.7%）：ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝炎，肝不全により死亡に至った症例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 3）重度の下痢（非小細胞肺癌 1.1%，膵癌 0.6%）：下痢があらわれることがあるので，患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与，補液等の適切な処置を行うとともに，本剤の減量又は休薬を考慮すること．なお，重度の下痢，悪心，嘔吐，食欲不振により脱水症状をきたし，腎不全に至った症例も報告されていることから，必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと． 4）急性腎不全（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌 0.2%）：

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>な処置を行うこと．
6）神経障害
末梢性ニューロパチー（2.7%），多発ニューロパチー，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．
7）腎障害
腎不全，尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明 ※）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．
8）副腎障害
副腎機能不全（1.4%）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．
9）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．
10）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），多形紅斑（いずれも頻度不明 ※）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．
11）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.7%）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．
12）Infusion reaction</td><td>臨床検査値異常
国内前・後期第Ⅱ相臨床試験において，次のような臨床検査値異常が認められた．70mg/m^{2}の用量では，60mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ，好中球減少，ヘモグロビン減少等の発現率が高かった．
主たる臨床検査値異常発現率
<table><tr><th colspan="2">検査項目</th><th>60mg/m^2</th><th>70mg/m$^{2※12}$</th><th>70mg/m^2
（前立腺癌）</th></tr><tr><td rowspan="3">白血球減少</td><td>全体</td><td>97.2%
（733/754）</td><td>97.9%
（188/192）</td><td>97.7%
（42/43）</td></tr><tr><td>2,000/mm^{3}未満</td><td>65.3%
（492/754）</td><td>81.8%
（157/192）</td><td>81.4%
（35/43）</td></tr><tr><td>1,000/mm^{3}未満</td><td>14.7%
（111/754）</td><td>27.1%
（52/192）</td><td>20.9%
（9/43）</td></tr><tr><td rowspan="3">好中球減少</td><td>全体</td><td>95.2%
（711/747）</td><td>98.4%
（187/190）</td><td>95.3%
（41/43）</td></tr><tr><td>1,000/mm^{3}未満</td><td>84.6%
（632/747）</td><td>90.0%
（171/190）</td><td>93.0%
（40/43）</td></tr><tr><td>500/mm^{3}未満</td><td>60.6%
（453/747）</td><td>73.7%
（140/190）</td><td>74.4%
（32/43）</td></tr><tr><td rowspan="2">ヘモグロビン減少</td><td>全体</td><td>50.9%
（384/754）</td><td>78.1%
（150/192）</td><td>76.7%
（33/43）</td></tr><tr><td>8.0g/dL未満</td><td>7.7%
（58/754）</td><td>16.7%
（32/192）</td><td>9.3%
（4/43）</td></tr><tr><td rowspan="2">血小板減少</td><td>全体</td><td>11.7%
（88/753）</td><td>13.0%
（25/192）</td><td>9.3%
（4/43）</td></tr><tr><td>50×10^3/μL未満</td><td>3.2%
（24/753）</td><td>1.6%
（3/192）</td><td>0.0%
（0/43）</td></tr><tr><td rowspan="2">AST(GOT)上昇</td><td>全体</td><td>20.1%
（151/752）</td><td>31.8%
（61/192）</td><td>39.5%
（17/43）</td></tr><tr><td>501U以上</td><td>0.4%
（3/752）</td><td>0.0%
（0/192）</td><td>0.0%
（0/43）</td></tr><tr><td rowspan="2">ALT(GPT)上昇</td><td>全体</td><td>20.2%
（152/753）</td><td>26.6%
（51/192）</td><td>46.5%
（20/43）</td></tr><tr><td>501U以上</td><td>0.3%
（2/753）</td><td>0.0%
（0/192）</td><td>0.0%
（0/43）</td></tr><tr><td rowspan="2">BUN上昇</td><td>全体</td><td>4.1%
（31/754）</td><td>10.4%
（20/192）</td><td>－※13</td></tr><tr><td>61mg/dL以上</td><td>0.7%
（5/754）</td><td>0.5%
（1/192）</td><td>－※13</td></tr></table>※12：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※13：前立腺癌では規定検査項目としなかった</td><td>急性腎不全等の重篤な腎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本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
5）重度の皮膚障害：重度の皮膚障害［ざ瘡様皮疹等の発疹（非小細胞肺癌 6.5%，膵癌 4.1%），爪囲炎等の爪の障害（非小細胞肺癌 0.8%，膵癌 0.9%），皮膚乾燥・皮膚亀裂（非小細胞肺癌 0.3%，膵癌 0.2%），皮膚潰瘍（非小細胞肺癌 0.2%，膵癌頻度不明），瘙痒症（非小細胞肺癌 0.1%，膵癌 0.1%）等］があらわれることがあるので，本剤を減量，休薬するなど，適切な処置を行うこと．また，重度の皮膚障害発現後に，蜂巣炎，敗血症等の感染症を合併した症例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．なお，必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること．
6）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌頻度不明），中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），多形紅斑（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌 0.2%）：皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症，多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性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本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
7）消化管穿孔（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌 0.2%），消化管潰瘍（非小細胞肺癌 0.4%，膵癌 0.7%），消化管出血（非小細胞肺癌 0.3%，膵癌 1.5%）：消化管穿孔，消化管潰瘍，消化管出血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，内視鏡，腹部 X 線，CT 等の必要な検査を行い，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
8）角膜穿孔（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌頻度不明），角膜潰瘍（非小細胞肺癌 0.1%未満，膵癌 0.1%）：角膜穿孔，角膜潰瘍があらわれることがあるので，眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩

使用上の注意

発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（2.1%）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	リンパ球減少症，白血球減少症，好酸球増加症	好中球減少症，貧血		
心臓障害			徐脈，心房細動，伝導障害	心室性期外収縮，不整脈，頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎，下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎，視力低下，眼乾燥，硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢，悪心	便秘，腹痛，嘔吐，口唇炎，口内炎	腹部膨満，腹部不快感，腹水，口の感覚鈍麻，口内乾燥	十二指腸潰瘍，膵炎
全身障害	疲労，発熱，倦怠感	末梢性浮腫，顔面浮腫	疼痛，口渇，注射部位反応	無力症，悪寒，浮腫，粘膜の炎症

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球の Nadir※14	Nadir までの期間	Nadir から 2,000/mm³ 以上に回復するまでの期間
60mg/m²	527.5/mm³	9 日	8 日 ※16
70mg/m²※15	412.0/mm³	8 日	6 日 ※17
70mg/m²（前立腺癌）	594.0/mm³	9 日	6 日 ※18

※14：コース内最低値
※15：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※16：全 1544 コース中 587 コース（38.0%）で G-CSF 製剤を使用
※17：全 439 コース中 281 コース（64.0%）で G-CSF 製剤を使用
※18：全 120 コース中 70 コース（58.3%）で G-CSF 製剤を使用

〈使用成績調査〉
使用成績調査における安全性評価症例 3,281 例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は 3,093 例（94.3%）に認められた．主な副作用は，食欲不振 1,908 例（58.2%），脱毛 1,859 例（56.7%），全身倦怠感 1,629 例（49.6%），悪心 1,592 例（48.5%），嘔吐 1,587 例（48.4%）等であった．
主な臨床検査値異常は，白血球減少 2,634 例（80.3%），好中球減少 2,423 例（73.8%），ヘモグロビン減少 1,525 例（46.5%）等であった．（再審査終了時）
〈海外臨床試験成績〉
海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用による第Ⅲ相試験において，本剤 75mg/m²を投与した安全性評価対象例 332 例中，治療関連死の疑われた症例は 1 例（0.3%）であった．主な副作用は，脱毛 216 例（65.1%），全身倦怠感 142 例（42.8%），悪心 118 例（35.5%）等であった．Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感 13 例（3.9%）が最も高かった．また，臨床検査値異常については，検査を実施した 328 例中，主なものはヘモグロビン減少 218 例（66.5%），Al-P 上昇 204 例（62.2%），好中球減少 134 例（40.9%），白血球減少 132 例（40.2%）等であった．
Grade 3 以上で主なものは，好中球減少 105 例（32.0%），白血球減少 79 例（24.1%），Al-P 上昇 38 例（11.6%）等であった．
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験 990 例及び使用成績調査 3,281 例の集計に基づく．

を中止するなど，適切な処置を行うこと．
注 2）非小細胞肺癌における頻度は *EGFR* 遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験（一次化学療法），国内第Ⅰ相臨床試験，国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験（二次治療以降），特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した．膵癌における頻度は，国内第Ⅱ相臨床試験，特定使用成績調査（全例調査）に基づき記載した．海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした．

（2）その他の副作用 注 2)
次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて減量，休薬等の適切な処置を行うこと．

非小細胞肺癌
（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明	1%以上 5%未満	1%未満
皮膚 注 3)	ざ瘡様皮疹等の発疹（62.0%），皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%），爪囲炎等の爪の障害（8.7%），男性型多毛症 ※	瘙痒症	皮膚剥脱，紅斑，脱毛，皮膚潰瘍，皮下出血，皮膚色素沈着，皮膚血管炎，光線過敏症
眼 注 4)		結膜炎	眼乾燥，角膜炎，眼瞼炎，睫毛/眉毛の異常，眼瘙痒症，角膜びらん，眼脂，霧視，流涙増加，ぶどう膜炎
肝臓		ビリルビン上昇，ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇	Al-P 上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇
腎臓			クレアチニン上昇，BUN 上昇，血尿，尿沈渣異常
血液		貧血	血小板減少，白血球増加，白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，好中球増加，INR 上

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩

使用上の注意

感染症		歯周炎，肺感染，爪感染	蜂巣炎，癰，気管支炎，外耳炎，中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症，低カリウム血症，高尿酸血症，高血糖，低アルブミン血症，低ナトリウム血症	糖尿病，高カルシウム血症，低リン酸血症	脱水，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，高マグネシウム血症，低マグネシウム血症，糖尿病性ケトアシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮，四肢痛，関節痛，筋肉痛	関節炎，筋固縮，背部痛	関節硬直，筋力低下，筋骨格痛，リウマチ性多発筋痛
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
腎及び尿路障害		蛋白尿，血尿		
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛，肺出血，胸水	咳嗽，しゃっくり，発声障害，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎	呼吸困難，後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹	白斑，湿疹，脂漏性皮膚炎，皮膚乾燥，皮膚色素減少，紅斑，皮膚剥脱，ざ瘡様皮膚炎	脱毛症，蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，アレルギー性皮膚炎	多汗症，尋常性白斑，洒さ
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり	低血圧，血管炎
その他		過敏症，気管出血	硬膜下血腫，真珠腫	アナフィラキシー反応，組織球性壊死性リンパ節炎

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制（頻度上記）…汎血球減少，白血球減少，好中球減少（発熱性好中球減少を含む），ヘモグロビン減少，血小板減少等があらわれるので，血液検査を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．また，本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること．

2) ショック症状（0.2%）・アナフィラキシー（0.2%）…呼吸困難，気管支痙攣，血圧低下，胸部圧迫感，発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがあるので，十分に観察を行い，関連する徴候が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3) 黄疸，肝不全，肝機能障害（頻度不明）…黄疸，肝不全，AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P の著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので，肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い，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．

4) 急性腎不全（0.1%未満）…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い，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．

5) 間質性肺炎（0.6%），肺線維症（0.1%未満）…間質性肺炎，肺線維症があらわれることがある．［「10. その他の注意」の項（5）参照］また，放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある．［「3. 相互作用」の項参照］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) 心不全（0.1%未満）…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など適切な処置を行うこと．

7) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.2%）…播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので，血小板数，血清 FDP 値，血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと．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．

8) 腸管穿孔（0.1%未満），胃腸出血（0.4%），虚血性大腸炎

			昇
消化器	下痢（22.6%），口内炎（9.5%），食欲不振（7.0%）	悪心，嘔吐，口唇炎	便秘，腹痛，胃炎，口内乾燥，胸やけ，腸炎，アミラーゼ増加，食道炎
呼吸器			鼻出血，呼吸困難，咳嗽，喀血，口腔咽頭痛
精神神経系		味覚異常	不眠症，頭痛，浮動性めまい，末梢性ニューロパチー，意識障害
その他		感染症（皮膚感染，肺感染，上気道感染等），倦怠感，発熱，疲労	電解質異常，体重減少，血中アルブミン減少，CRP 上昇，浮腫，血圧上昇，筋肉痛，筋痙縮・筋痙攣，血糖値上昇，総蛋白減少，脱水，血栓・塞栓

注 3）必要に応じて，皮膚科を受診するよう患者を指導すること．
注 4）眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，適切な処置を行うこと．

膵癌（ゲムシタビンとの併用療法）

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明	1%以上5%未満	1%未満
皮膚 注 3)	ざ瘡様皮疹等の発疹（66.6%），爪囲炎等の爪の障害（11.8%），皮膚乾燥・皮膚亀裂（11.1%）瘙痒症（8.6%），脱毛（6.0%），男性型多毛症※，光線過敏症※	手足症候群，皮膚色素沈着，皮膚剥脱	紅斑
眼 注 4)	ぶどう膜炎※		角膜炎，結膜炎，眼乾燥，眼脂，霧視，眼瞼炎，睫毛/眉毛の異常
肝臓	ALT（GPT）上昇	γ-GTP 上	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中CK（CPK）増加</td><td>血中尿素増加，血中クレアチニン増加，尿中ブドウ糖陽性，ヘモグロビン減少，好中球数増加，酸素飽和度低下，血小板数減少，赤血球数減少，白血球数増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH増加，CRP増加，サーファクタントプロテイン増加</td><td>血中クロール減少，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，単球数増加，血中リン増加，心電図QT延長，抗リン脂質抗体陽性</td><td>リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，体重減少，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</td></tr>
</table>
※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05及び06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．
</td><td>（頻度不明），大腸炎（0.1%未満）…腸管穿孔，胃腸出血，虚血性大腸炎，大腸炎があらわれることがあるので，腹痛，吐血，下血，下痢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．
9）イレウス（0.2%）…イレウス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）急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）…急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので，呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
11）急性膵炎（頻度不明）…急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
12）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明），多形紅斑（0.1%未満）…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹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）心タンポナーデ（頻度不明），肺水腫（0.1%未満），浮腫・体液貯留（0.7%[注)]）…心タンポナーデ，肺水腫，緊急ドレナージを要する胸水，腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている．［「10．その他の注意」の項（1）参照］
14）心筋梗塞（0.1%未満），静脈血栓塞栓症（頻度不明）…心筋梗塞，静脈血栓塞栓症が報告されている．
15）感染症（2.5%[注)]）…敗血症，肺炎等の感染症が報告されている．異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと．［「2．重要な基本的注意」の項（1）参照］
16）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，痙攣，意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと．</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>（9.5%），AST（GOT）上昇（8.5%）</td><td>昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇，LDH上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血尿，尿中蛋白陽性，クレアチニン上昇，BUN上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>血小板減少（18.1%），白血球減少（17.7%），貧血（17.3%），好中球減少（16.6%）</td><td>リンパ球減少，血小板増加，単球減少，好酸球減少</td><td>白血球増加</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲不振（21.5%），下痢（21.0%），口内炎（14.3%），悪心（13.8%），便秘（6.8%），嘔吐（5.9%）</td><td>血中アミラーゼ増加，口唇炎，腹痛</td><td>腹部膨満，口内乾燥，食道炎，腸炎，胃炎，消化不良</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻出血、咳嗽</td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>味覚異常（8.4%）</td><td>不眠症</td><td>浮動性めまい，末梢性ニューロパシー，うつ病，頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労（12.0%），発熱（8.2%），血中アルブミン減少（5.8%），体重減少（5.6%），倦怠感（5.4%），感染症（皮膚感染，肺感染，上気道感染等）（5.2%）</td><td>電解質異常，CRP上昇，総蛋白減少，血糖値上昇，浮腫，血圧，上昇</td><td>KL-6増加，血中コレステロール減少，悪寒</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ドセタキセル水和物</th><th>エルロチニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>17）その他，重篤な口内炎等の粘膜炎，血管炎，末梢神経障害，四肢の脱力感等の末梢性運動障害，Radiation Recall 現象が報告されている．
注）臨床試験で認められた Grade 3 以上の副作用から頻度を算出した．

(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には，減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>50%以上</th><th>5～50%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲不振</td><td>悪心・嘔吐(注)，下痢，口内炎</td><td>便潜血，腹痛，腹部膨満感，便秘，舌炎，口内乾燥，胃・十二指腸潰瘍，食道炎，しゃっくり</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>アレルギー，発赤，そう痒感，潮紅</td><td></td></tr>
<tr><td>皮　膚</td><td>脱毛</td><td></td><td>皮疹，色素沈着，爪疾患（爪剥離，変形，変色，爪下出血，爪下血腫，爪下膿瘍等），皮膚剥離，手足症候群</td><td>皮膚エリテマトーデス，強皮症様変化</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>しびれ感</td><td>頭痛，意識喪失，見当識障害，めまい，昏迷，難聴，耳鳴，味覚異常，不眠，傾眠</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>羞明，視力異常，視覚障害（閃光，光のちらつき，暗点），流涙，結膜炎</td><td>涙道閉塞,黄斑浮腫</td></tr>
<tr><td>神経・筋症状</td><td></td><td></td><td>筋肉痛，関節痛，筋力低下・脱力感(注)，背部痛，痙攣</td><td></td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

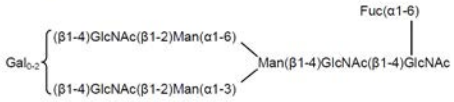
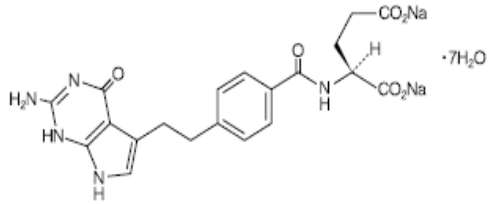
一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意		肝　臓 / AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P・LDH上昇 腎　臓 / 蛋白尿，K・Na・Cl・Caの異常，BUN上昇，クレアチニン上昇，尿糖，血尿，乏尿，頻尿 循環器 / 血圧低下，血圧上昇，不整脈，動悸，頻脈 呼吸器 / 呼吸困難，咽頭炎，咳嗽，血痰 その他 / 全身倦怠感 / 発熱，浮腫，総蛋白・アルブミン異常 / γ-GTP上昇，総ビリルビン上昇 / A/G比・CK（CPK）異常，静脈炎，疼痛，胸痛，全身痛，熱感，腰痛，鼻出血，ほてり，脱水 注）臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した．	
使用上の注意	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 副作用の発現に注意し，投与間隔及び投与量に留意すること．副作用があらわれた場合には，休薬，投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと．［一般に高齢者では生理機能が低下している．］	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）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意	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．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと．［動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用，胎児及び出生児の発育・発達遅延，催奇形性を示唆する所見が認められている．］ （2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （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リスク，妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること．また，妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること．［妊婦における使用経験はない．動物実験では，流産（ウサギ），胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ，ラット）が報告されている．また，胎児中（ラット）に移行することが報告されている．］ （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されていない．また，動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．］
使用上の注意	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）．	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．］	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．
使用上の注意		8. 過量投与 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない．過量投与時に予期される主な合併症は，骨髄抑制，末梢性神経毒性及び粘膜炎である．過量投与が行われた場合には，患者を特別な設備下で管理し，バイタルサイン等を十分に監視すること．	8. 過量投与 過量投与時に重度の下痢，発疹，ALT（GPT），AST（GOT）の上昇等が発現することがある．このような場合には，本剤の投与を休薬し，必要に応じて適切な処置を行うこと．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意	8. 適用上の注意 （1）調製時 1）バイアルは振盪せず，激しく撹拌しないこと． 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）投与時 本剤は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと．	9. 適用上の注意 （1）調製時 1）溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること．輸液と混和した後は速やかに使用すること． 2）他剤との混注を行わないこと． 3）本剤が皮膚に付着した場合には，直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと．また，粘膜に付着した場合には，直ちに多量の流水で洗い流すこと． （2）投与時 1）必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること．皮下，筋肉内には投与しないこと． 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・壊死をお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．	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．［PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．］
使用上の注意	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．	10. その他の注意 （1）外国における前投与： 本剤の1回最大投与量を100 mg/m^{2}としている欧米においては，浮腫の発現率及び重篤度が高く，浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として，副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている．前投与としては，デキサメタゾン（16mg/日，8mg 1日2回）等を，本剤の投与前日から3日間，単独経口投与することが望ましいとされている．なお，前投与を実施した症例においても，重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている． また，浮腫に関しては以下のような報告がある． ・本剤100 mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ，上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上，受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった． ・本剤の投与を中止すると，浮腫は徐々に軽快する．浮腫は下肢から発現し，3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが，急性の乏尿や低血圧は伴わない．まれに脱	10. その他の注意 （1）国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果，喫煙歴有，全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4），間質性肺疾患の合併又は既往，肺感染症の合併又は既往，肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された．（2013年2月集計時） 国内で実施した膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果，肺疾患の合併又は既往，原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された．（2014年8月集計時） （2）海外において，*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され，プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン／シスプラチン，及びパクリタキセル／カルボプラチン）と本

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ドセタキセル水和物	エルロチニブ塩酸塩
使用上の注意		水症及び肺水腫が報告されている． (2) 外国での肝機能異常患者への投与： 外国において，本剤 100 mg/m^{2}を 3 週間間隔で点滴静脈内投与したところ，血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の 2.5 倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の 1.5 倍以上）患者，又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合，重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている．報告された副作用は，Grade 4 の好中球減少，発熱性好中球減少，感染症，重篤な血小板減少，重篤な口内炎，並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり，治療関連死の危険性が増加すると警告されている． (3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で，急性白血病，骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある． (4) 変異原性試験のうち，チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において，いずれも陽性の結果が報告されている． (5) 国内での非小細胞肺癌に対する 35mg/m^{2}の週 1 回投与法（1 日 1 回 35mg/m^2，1，8，15 日目投与，4 週毎に繰り返し）による第Ⅱ相臨床試験において，間質性肺炎が 48 例中 6 例に認められた．（承認外用法・用量）	剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある． (3) 海外において，NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある． (4) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから，Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では，血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある．また，消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある． (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において，高用量の 50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫，混濁，潰瘍，穿孔）が認められている． (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット，発赤及び脱毛：イヌ），肝臓（肝細胞壊死：ラット），消化管（下痢：イヌ），腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている．
添付文書作成日	－	2014 年 12 月改訂（第 24 版）	2015 年 7 月改訂（第 12 版）
備考	申請薬剤	海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）の対照薬 同一成分を含有する製剤として，ワンタキソテール®点滴静注 20mg/1mL，同 80mg/4mL も市販されている．	同一成分を含有する製剤として，タルセバ®錠 150 mg も市販されている．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
販売名	オプジーボ®点滴静注 20 mg，オプジーボ®点滴静注 100 mg	アリムタ®注射用 100 mg，アリムタ®注射用 500 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	－	2009 年 5 月 20 日 （新効能，新用量，及び剤形の追加）
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品：10 年）	再審査年月日： ・悪性胸膜中皮腫：2007 年 1 月 4 日～2015 年 1 月 3 日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2009 年 5 月 20 日～2015 年 1 月 3 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	劇薬 処方せん医薬品

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
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 FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 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： 	
剤型含量	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	アリムタ注射用 100 mg：注射剤，1 バイアル中ペメトレキセドとして 108.5 mg アリムタ注射用 500 mg：注射剤，1 バイアル中ペメトレキセドとして 510 mg

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
効能効果／用法用量	〈効能・効果〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回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 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．	〈効能・効果〉 悪性胸膜中皮腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈用法・用量〉 1. 悪性胸膜中皮腫 シスプラチンとの併用において，通常，成人にはペメトレキセドとして，1日1回500 mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬する．これを1コースとし，投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する． 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常，成人にはペメトレキセドとして，1日1回500 mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬する．これを1コースとし，投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．
効能効果／用法用量	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 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) 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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと． (4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 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2 mg/kgとなるように，非小細胞肺癌では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．	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない． 2. 悪性胸膜中皮腫においては，がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない． 3. 切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌においては，扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，患者の選択を行うこと．［「臨床成績」の項参照］ 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること． (1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5 mgを連日経口投与する．なお，本剤の投与を中止又は終了する場合には，本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する． (2) ビタミンB_{12}：本剤初回投与の少なくとも7日前に，ビタミンB_{12}として1回1 mgを筋肉内投与する．その後，本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td>2）本剤は，1 時間以上かけて点滴静注すること．
（2）本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること．
（3）他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．</td><td>2. シスプラチン以外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．なお，シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75 mg/m^2（体表面積）を投与し，投与に際しては，シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと．
3. 悪性胸膜中皮腫に対して，本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない．
4. 欧米の添付文書中には，次表の減量基準の記載がある．
減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は，前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること．回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい．回復時には，表 1，2，3 のガイドラインに従い再投与を行うこと．これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する．

表 1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性
<table>
<tr><th></th><th>本剤及びシスプラチンの用量（mg/m^2）</th></tr>
<tr><td>最低好中球数＜500/mm^{3}及び最低血小板数≧50,000/mm^3</td><td>前回の用量の 75%</td></tr>
<tr><td>最低好中球数に関わらず最低血小板数＜50,000/mm^3</td><td>前回の用量の 75%</td></tr>
<tr><td>最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数＜50,000/mm^3</td><td>前回の用量の 50%</td></tr>
</table>
患者にグレード 3 以上の非血液毒性が発現した場合には，投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること．投与再開は表 2 のガイドラインに従うこと．

表 2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性 注 1)，注 2)
<table>
<tr><th></th><th>本剤の用量（mg/m^2）</th><th>シスプラチンの用量（mg/m^2）</th></tr>
<tr><td>粘膜炎を除くグレード 3 又は 4 の毒性</td><td>前回の用量の 75%</td><td>前回の用量の 75%</td></tr>
<tr><td>入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード 3 若しくは 4 の下痢</td><td>前回の用量の 75%</td><td>前回の用量の 75%</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の粘膜炎</td><td>前回の用量の 50%</td><td>前回の用量の 100%</td></tr>
</table>
注 1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）
注 2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表 3 に示す．グレード 3 又は 4 の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること．

表 3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性
<table>
<tr><th>CTC グレード</th><th>本剤の用量（mg/m^2）</th><th>シスプラチンの用量（mg/m^2）</th></tr>
<tr><td>0～1</td><td>前回の用量の 100%</td><td>前回の用量の 100%</td></tr>
<tr><td>2</td><td>前回の用量の 100%</td><td>前回の用量の 50%</td></tr>
</table>
2 回の減量後にグレード 3 若しくは 4 の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード 3 若しくは 4 の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること．

（注射液の調製法）
本剤 1 バイアルに日局生理食塩液を，アリムタ注射用 100 mg の場合 4.2 mL，アリムタ注射用 500 mg の場合 20 mL を注入して十分に溶解する．溶解後のペメトレキセド濃度は 25 mg/mL（実測値）である．投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り，日局生理食塩液に混和して 100 mL として用いる．</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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</td><td>1. 本剤を含むがん化学療法に際しては，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，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること．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．
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，必ず葉酸及びビタミン B_{12} の投与のもとに本剤を投与すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］
3. 重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，重度の腎機能障害患者には本剤を投与し</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
警告	注意」，「重大な副作用」の項参照）	ないことが望ましい．［「慎重投与」の項参照］ 4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では，体腔液の排出を検討すること．［他の葉酸代謝拮抗剤で，胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合，副作用の増強が報告されている．］ 5. 本剤の投与により，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与に際しては，胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い，間質性肺炎が疑われた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重要な基本的注意」の項参照］
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し，致命的となることがある．］ 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている．］
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）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 骨髄抑制のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 間質性肺炎，肺線維症，又はこれらの疾患の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 胸水又は腹水が認められる患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (4) 腎障害のある患者［本剤は主として腎より排泄される．腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている．クレアチニン・クリアランスが 45 mL/min 未満の患者については十分なデータがない．］ (5) 肝障害のある患者［安全性についての十分なデータがない．］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
使用上の注意	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. 重要な基本的注意 (1) 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから，入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること． (2) 発疹が高頻度に起こるので，発疹の発現及び重症化を軽減するため，副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること．［「臨床成績」の項参照］ (3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，投与に際しては臨床症状を十分に観察し，頻回に臨床検査（血液学

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
使用上の注意	（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）	的検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行い，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．また，本剤の投与にあたっては，G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること． （4）間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので，本剤の投与にあたっては，臨床症状（呼吸状態，咳及び発熱等の有無）を十分に観察し，定期的に胸部 X 線検査を行うこと．また，必要に応じて胸部 CT 検査，動脈血酸素分圧（PaO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DLco）などの検査を行い，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．間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には，直ちに本剤による治療を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと． （5）胸水，腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが，他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので，多量の体腔液が認められる患者では，本剤投与前に体腔液の排出を検討すること． （6）重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，本剤投与前に患者の腎機能を確認すること． （7）動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性，イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので，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．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><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><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></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><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><tr><td>非ステロイド性抗炎症剤
イブプロフェン等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること.</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており，本剤においてもクリアランスの低下が認められている.</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤
プロベネシド，ペニシリン等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること.</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており，本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある.</td></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を十分に観察すること.</td><td>ともに骨髄機能抑制作用を有する.</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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 試験）の安全性評価対象35 例中，30 例（85.7%）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11 例（31.4%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（22.9%），血中 TSH 増加 7 例（20.0%），白斑 6 例（17.1%），白血球数減少 6 例（17.1%），遊離サイロキシン減少 6 例（17.1%），甲状腺機能低下症 5 例（14.3%），疲労 5 例（14.3%），AST（GOT）増加 5 例（14.3%），血中 Al-P 増加 5 例（14.3%），血中 CK（CPK）増加 5 例（14.3%），血中 LDH 増加 5 例（14.3%），CRP 増加 5 例（14.3%），リンパ球数減少 5 例（14.3%），下痢 4 例（11.4%），ALT（GPT）増加 4 例（11.4%），γ-GTP 増加 4 例（11.4%），好酸球数増加 4 例（11.4%），サーファクタントプロテイン増加 4 例（11.4%）及び皮膚色素減少 4 例（11.4%）であった．
（承認時）</td><td>4. 副作用
〈国内臨床試験成績〉
悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた．安全性評価対象 25 例中に認められた主な副作用は，悪心（96.0%），ヘモグロビン減少（96.0%），食欲不振（88.0%），好中球減少（84.0%），赤血球減少（84.0%），白血球減少（80.0%），嘔吐（72.0%），リンパ球減少（64.0%），倦怠感（56.0%），血中尿素増加（52.0%）であった．
非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において，本剤（500 mg/m^{2}又は1,000 mg/m^2 注）投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 1 例に認められた．安全性評価対象 225 例中に認められた主な副作用は，AST（GOT）上昇（76.9%），発疹（73.8%），白血球減少（71.6%），ALT（GPT）上昇（71.6%），好中球減少（64.4%），食欲不振（56.9%），ヘモグロビン減少（54.2%），悪心（53.8%），LDH 上昇（52.0%），リンパ球減少（51.1%）であった．</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
使用上の注意	〈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） （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（6.2%）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，筋炎（いずれも頻度不明 ※）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（0.7%），重度の下痢（0.7%）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）肝機能障害，肝炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増加，Al-P 増加等を伴う肝機能障害（2.7%），肝炎	注）本剤の承認された 1 回用量は，500 mg/m^2（体表面積）である．［「用法・用量」の項参照］ 〈外国臨床試験成績〉 第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 1065 例中 12 例に認められ，そのうち 3 例は葉酸及びビタミン B_{12} が併用投与されていない症例であった．安全性評価対象 1007 例（葉酸及びビタミン B_{12} 併用群）中に認められた主な副作用は，悪心（60.5%），疲労（43.5%），嘔吐（42.5%），好中球減少（33.5%），ヘモグロビン減少（31.9%），食欲不振（25.5%），白血球減少（23.6%）であった． 第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 265 例中 3 例に認められた．安全性評価対象 265 例中に認められた主な副作用は，疲労（34.0%），悪心（30.9%），食欲不振（21.9%）であった． （1）重大な副作用 注) 1）骨髄抑制：白血球減少（71.6%），好中球減少（64.4%），ヘモグロビン減少（54.2%），リンパ球減少（51.1%），血小板減少（46.2%），貧血，発熱性好中球減少，汎血球減少症があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと． 2）感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染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し，適切な処置を行うこと． 3）間質性肺炎（3.6%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部 X 線検査等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，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，喘鳴，血圧低下，発疹，発赤，そう痒感等の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． 5）重度の下痢（1.3%）：重度の下痢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，減量，休薬等適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>（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．
5）甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（8.2%），甲状腺機能亢進症（1.4%），甲状腺炎（2.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
6）神経障害
末梢性ニューロパチー（2.7%），多発ニューロパチー，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．
7）腎障害
腎不全，尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明※）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．
8）副腎障害
副腎機能不全（1.4%）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．
9）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．
10）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），多形紅斑（いずれも頻度不明※）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</td><td>6）脱水（1.3%）：脱水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，減量，休薬，補液，電解質投与等適切な処置を行うこと．
7）腎不全：クレアチニン上昇（7.1%），腎不全，クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと．
8）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）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群等の重篤な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．
注）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した．

（2）その他の副作用 注1)
次のような副作用が認められた場合には，臨床所見等の重篤度に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>20%以上又は頻度不明（頻度不明には＊）</th><th>5～20%</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td></td><td>血糖値上昇</td><td>尿糖陽性</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛，めまい，感覚神経障害 注2)</td><td>味覚異常，感覚鈍麻，不眠症，傾眠，運動神経障害 注2)</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>眼脂，流涙増加，眼球乾燥，結膜炎</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>血圧上昇，心嚢液貯留，動悸，不整脈 注2)</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり</td><td>潮紅</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>しゃっくり，咳嗽，咽喉頭疼痛，鼻漏，呼吸困難，胸水，低酸素症</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲不振，悪心，嘔吐，大腸炎※，注3)</td><td>便秘，下痢，口内炎・咽頭粘膜炎 注2)，消化不良 注2)</td><td>口唇炎，胃部不快感，腹痛，胃炎，食道炎 注2)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，血中 LDH 上昇，血中 Al-P 上昇</td><td>ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇</td><td>尿中ウロビリン陽性</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド

使用上の注意

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．

11）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.7%）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．

12）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（2.1%）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	リンパ球減少症，白血球減少症，好酸球増加症	好中球減少症，貧血		
心臓障害			徐脈，心房細動，伝導障害	心室性期外収縮，不整脈，頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎，下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎，視力低下，眼乾燥，硝子体浮遊物	

皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着，脱毛症，多形紅斑 注2)，蕁麻疹 注2)
腎臓		アルブミン低下，電解質異常，尿潜血陽性，蛋白尿，総蛋白減少，BUN 上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感，発熱，CRP 上昇，放射線照射リコール反応※, 注3)，溶血性貧血※, 注3)	疲労，体重減少，熱感，白血球増多，好中球増多，血小板増多，浮腫	関節痛，感冒様症状，顔面浮腫，眼瞼浮腫，悪寒，鼻出血，肺炎，単球増多，胸痛，アレルギー反応／過敏症 注2)

注 1）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した
注 2）外国臨床試験で認められた事象
注 3）外国での市販後の報告による

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					ペメトレキセド
使用上の注意	胃腸障害	下痢，悪心	便秘，腹痛，嘔吐，口唇炎，口内炎	腹部膨満，腹部不快感，腹水，口の感覚鈍麻，口内乾燥	十二指腸潰瘍，膵炎	
	全身障害	疲労，発熱，倦怠感	末梢性浮腫，顔面浮腫	疼痛，口渇，注射部位反応	無力症，悪寒，浮腫，粘膜の炎症	
	感染症		歯周炎，肺感染，爪感染	蜂巣炎，癰，気管支炎，外耳炎，中耳炎	上気道感染	
	代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症，低カリウム血症，高尿酸血症，高血糖，低アルブミン血症，低ナトリウム血症	糖尿病，高カルシウム血症，低リン酸血症	脱水，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，高マグネシウム血症，低マグネシウム血症，糖尿病性ケトアシドーシス	
	筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮，四肢痛，関節痛，筋肉痛	関節炎，筋固縮，背部痛	関節硬直，筋力低下，筋骨格痛，リウマチ性多発筋痛	
	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	
	腎及び尿路障害		蛋白尿，血尿			
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛，肺出血，胸水	咳嗽，しゃっくり，発声障害，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎	呼吸困難，後鼻漏	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					ペメトレキセド
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹	白斑，湿疹，脂漏性皮膚炎，皮膚乾燥，皮膚色素減少，紅斑，皮膚剥脱，ざ瘡様皮膚炎	脱毛症，蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，アレルギー性皮膚炎	多汗症，尋常性白斑，酒さ	
	血管障害		高血圧	潮紅，ほてり	低血圧，血管炎	
	その他		過敏症，気管出血	硬膜下血腫，真珠腫	アナフィラキシー反応，組織球性壊死性リンパ節炎	
	臨床検査	血中CK（CPK）増加	血中尿素増加，血中クレアチニン増加，尿中ブドウ糖陽性，ヘモグロビン減少，好中球数増加，酸素飽和度低下，血小板数減少，赤血球数減少，白血球数増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH増加，CRP増加，サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少，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，単球数増加，血中リン増加，心電図QT延長，抗リン脂質抗体陽性	リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，体重減少，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	

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05及び06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

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
	た.	
使用上の注意	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ため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.
使用上の注意	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．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （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．［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている．］ （2）授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．［乳汁中への移行については不明である．］
使用上の注意	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）.	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない．［使用経験がない．］
使用上の注意		8. 過量投与 徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は，骨髄抑制（好中球減少，血小板減少，貧血），粘膜炎及び発疹である．また，感染及び下痢があらわれることがある.

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセド
		処置：過量投与となった場合には，症状に応じた支持療法を行う他，ホリナートカルシウムによる処置を検討すること．
使用上の注意 使用上の注意	8．適用上の注意 （1）調製時 1）バイアルは振盪せず，激しく撹拌しないこと． 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）投与時 本剤は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと．	9．適用上の注意 （1）調製時 1）本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい．皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し，粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと． 2）本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること．カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので，乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること．また，他剤との混注を行わないこと． 3）溶解後は速やかに投与すること．保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し，24 時間以内に使用すること．溶解した残液は使用しないこと． （2）投与時 必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと．
使用上の注意	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．	10．その他の注意 遺伝毒性試験のうち，マウス小核試験において，陽性の結果が報告されている．
添付文書作成日	－	2014 年 1 月改訂（第 9 版）
備考	申請薬剤	－

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

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ている．本承認申請は，「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能追加を目的としていることから，添付文書（案）の作成は既存の添付文書［2014 年 11 月改訂（第 3 版）］に本申請に関する内容を追加することにより行った（改訂箇所は下線で表示）．

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）

1.根治切除不能な悪性黒色腫

2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 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) 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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと．

(4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．

下線部：追加

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤の有効性は，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴があるⅢB／Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌を対象とした 2 つの国内第Ⅱ相試験［ONO-4538-05 試験：扁平上皮非小細胞肺癌（SQ-NSCLC），ONO-4538-06 試験：非扁平上皮非小細胞肺癌（NSQ-NSCLC）］及び 2 つの海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験：SQ-NSCLC，CA209057 試験：NSQ-NSCLC），並びにプラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）の結果に基づき設定した．

以下に扁平上皮非小細胞肺癌（SQ-NSCLC）及び非扁平上皮非小細胞肺癌（NSQ-NSCLC）別に結果を示す．

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（NSCLC）

1)　SQ-NSCLC

有効性の結果の要約を表 1.8-1 に示した．また，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴があるⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）における全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8-1 に示した．

OS を主要評価項目としてドセタキセルに対する本剤の有効性を検証した CA209017 試験において，本剤群のドセタキセル群に対する優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0002）．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS（中央値）は，本剤群が 9.23 カ月［95%CI：7.33，13.27］，ドセタキセル群が 6.01 カ月［95%CI：5.13，7.33］であり，投与群間のハザード比は 0.59［96.85%CI：0.43，0.81］であった．プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴があるⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）の OS はデータカットオフ時点で中央値に未達であったが，各試験の 6 カ月時点の生存率は，ONO-4538-05 試験の本剤群が 88.6%［95%CI：72.4，95.5］，CA209017 試験の本剤群が 63.7%［95%CI：55.0，71.2］，ドセタキセル群が 50.4%［95%CI：41.7，58.4］であり，日本人患者でも非日本人患者と遜色のない生存率の結果が得られている．

OS 以外の有効性評価項目について，各試験の奏効率（ORR）は，ONO-4538-05 試験の本剤群が 25.7%［95%CI：14.2，42.1］，CA209017 試験の本剤群が 20.0%［95%CI：13.6，27.7］，ドセタキセル群が 8.8%［95%CI：4.6，14.8］であった．ONO-4538-05 試験の本剤群の ORR の 95%信頼区間の下限値はドセタキセルの臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率（9%）を上回っており，CA209017 試験では本剤群の ORR がドセタキセル群と比較して有意に高い（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p<0.0083）ことが示された．各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間（PFS）（中央値）は，ONO-4538-05 試験の本剤群が 128.0 日（4.21 カ月［95%CI：1.45，7.06］），CA209017 試験の本剤群が 3.48 カ月［95%CI：2.14，4.86］，ドセタキセル群が 2.83 カ月［95%CI：2.10，3.52］であった．CA209017 試験の本剤群とドセタキセル群のハザード比は 0.62［95%CI：0.47，0.81］であり，本剤群で有意に長かった（層別 log-rank 検定，p<0.0004）．各試験の 6 カ月時点の無増悪生存率は，ONO-4538-05 試験の本剤群が 36.4%［95%CI：20.1，52.9］，CA209017 試験の本剤群が 38.4%［95%CI：30.0，46.8］，ドセタキセル群が 21.9%［95%CI：15.1，29.5］であり，日本人患者でも非日本人患者と遜色のない無増悪生存率の結果が得られている．

また，プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）の結果は，OS（中央値）が 8.21 カ月［95%CI：6.05，10.91］，6 カ月時点の生存率が 60.1%［95%CI：50.5，68.4］，ORR が 14.5%［95%CI：8.7，22.2］，PFS（中央値）が 1.87 カ月

［95%CI：1.77，3.15］，6 カ月時点の無増悪生存率が 25.9%［18.0，34.6］であり，二次治療が無効となった患者においても本剤の臨床的有用性が示されている．

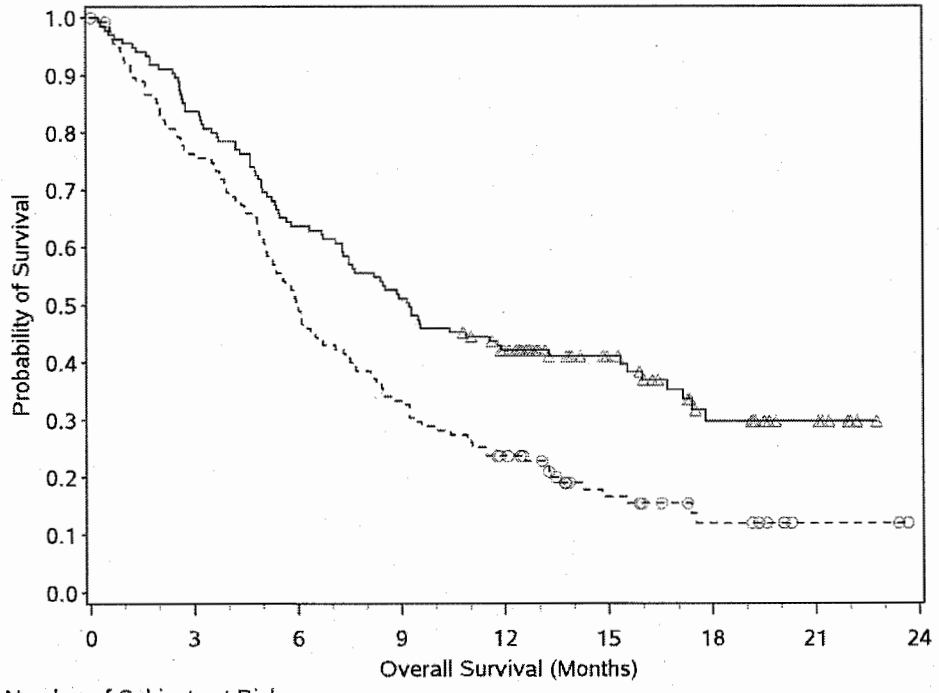
表 1.8-1　有効性の結果の要約（SQ-NSCLC）

評価項目	ONO-4538-05 試験	CA209063 試験	CA209017 試験	
	N=35	N=117	本剤群 (N=135)	ドセタキセル群 (N=137)
OS（中央値） ［95%CI］	−カ月 [a)] ［12.42，−］	8.21 カ月 ［6.05，10.91］	9.23 カ月 ［7.33，13.27］	6.01 カ月 ［5.13，7.33］
ORR ［95%CI］	25.7% ［14.2，42.1］	14.5% ［8.7，22.2］	20.0% ［13.6，27.7］	8.8% ［4.6，14.8］
PFS（中央値） ［95%CI］	4.21 カ月 [b)] ［1.45，7.06］	1.87 カ月 ［1.77，3.15］	3.48 カ月 ［2.14，4.86］	2.83 カ月 ［2.10，3.52］

a）ONO-4538-05 試験の OS は中央値に未達．総括報告書における単位は（日）であり，−［378.0，−］日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

b）総括報告書における単位は（日）であり，128.0［44.0，215.0］日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

図 1.8-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209017 試験）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

Nivolumab 3 mg/kg (events : 86/135), median and 95% CI : 9.23 (7.33, 13.27)
Docetaxel (events : 113/137), median and 95% CI : 6.01 (5.13, 7.33)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 96.85% CI: 0.59 (0.43, 0.81)
Stratified log-rank p-value: 0.0002

2)　NSQ-NSCLC

有効性の結果の要約を表 1.8-2 に示した．また，CA209057 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8-2 に示した．

OS を主要評価項目としてドセタキセルに対する本剤の有効性を検証した CA209057 試験において，本剤群のドセタキセル群に対する優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0015）．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS（中央値）は，本剤群が 12.19 カ月［95% CI：9.66，14.98］，ドセタキセル群が 9.36 カ月［95%CI：8.05，10.68］であり，投与群間のハザード比は 0.73［95.92%CI：0.59，0.89］であった．ONO-4538-06 試験の OS はデータカットオフ時点で中央値に未達であった．各試験の 6 カ月時点の生存率は，ONO-4538-06 試験の本剤群が 79.8%［95%CI：68.7，87.3］，CA209057 試験の本剤群が 66.7%［95%CI：61.0，71.8］，ドセタキセル群が 67.7%［95%CI：61.9，72.7］であり，日本人患者でも非日本人患者と遜色のない生存率の結果が得られている．なお，CA209057 試験における 12 カ月時点の生存率は，本剤群が 50.5%［95%CI：44.6，56.1］，ドセタキセル群が 39.0%［95% CI：33.3，44.6］であり，本剤群が数値的に高かった．ONO-4538-06 試験においては，12 カ月時点の評価を終えていない被験者がいることから，12 カ月時点の生存率を算出していない．

OS 以外の有効性評価項目について，各試験の ORR は，ONO-4538-06 試験の本剤群が 19.7%［95%CI：12.3，30.0］，CA209057 試験の本剤群が 19.2%［95%CI：14.8，24.2］，ドセタキセル群が 12.4%［95%CI：8.8，16.8］であった．ONO-4538-06 試験の本剤群の ORR の 95%信頼区間の下限値はドセタキセルの臨床試験の結果を参考に設定した閾値奏効率（9%）を上回っており，CA209057 試験では本剤群の ORR がドセタキセル群と比較して有意に高い（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p＝0.0246）ことが示された．各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央値）は，ONO-4538-06 試験の本剤群が 2.79 カ月［95%CI：1.41，3.35］，CA209057 試験の本剤群が 2.33 カ月［95%CI：2.17，3.32］，ドセタキセル群が 4.21 カ月［95%CI：3.45，4.86］であった．CA209057 試験の本剤群とドセタキセル群のハザード比は 0.92［95%CI：0.77，1.11］であり，両群間の PFS に有意差は認められなかった（層別 log-rank 検定，p＝0.3932）．各試験の無増悪生存率について，ONO-4538-06 試験は 6 カ月時点で本剤群が 29.0%［95%CI：19.0，39.8］であった．CA209057 試験は 6 カ月時点で本剤群が 30.4%［95%CI：25.1，35.9］，ドセタキセル群が 35.8%［95% CI：29.9，41.6］であり，数値的に同程度であったが，12 カ月時点では本剤群が 18.5%［95%CI：14.1，23.4］，ドセタキセル群が 8.1%［95%CI：5.1，12.0］であり，本剤群が数値的に高かった．

CA209057 試験において，本剤群とドセタキセル群の OS 及び PFS の推移の違いは割付け開始から 6～7 カ月以降にあらわれた．ONO-4538-06 試験は 12 カ月時点の評価を終えていない被験者がいることから，12 カ月時点の生存率及び無増悪生存率を算出していないが，ORR，PFS（中央値）並びに 6 カ月時点の生存率及び無増悪生存率は CA209057 試験の本剤群と遜色のない結果であり，日本人患者に対しても非日本人患者と遜色のない有効性が得られると判断した．

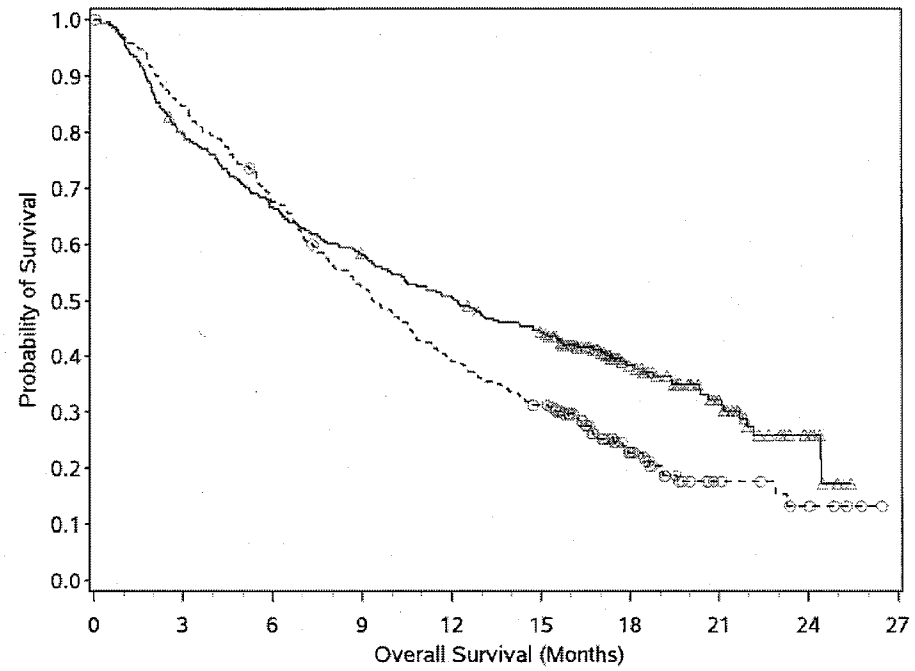
表 1.8-2　有効性の結果の要約（NSQ-NSCLC）

評価項目	ONO-4538-06 試験	CA209057 試験	
	N＝76	本剤群 （N＝292）	ドセタキセル群 （N＝290）
OS（中央値） ［95%CI］	－[a)] ［－，－］	12.19 カ月 ［9.66，14.98］	9.36 カ月 ［8.05，10.68］
ORR ［95%CI］	19.7% ［12.3，30.0］	19.2% ［14.8，24.2］	12.4% ［8.8，16.8］
PFS（中央値） ［95%CI］	2.79 カ月[b)] ［1.41，3.35］	2.33 カ月 ［2.17，3.32］	4.21 カ月 ［3.45，4.86］

a）ONO-4538-06 試験の OS は中央値に未達

b）総括報告書における単位は（日）であり，85.0［43.0，102.0］日と記載．1 カ月＝30.4375 日として算出した．

図 1.8-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209057 試験）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Nivolumab 3 mg/kg (events : 190/292), median and 95% CI : 12.19 (9.66, 14.98)
Docetaxel (events : 223/290), median and 95% CI : 9.36 (8.05, 10.68)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95.92% CI: 0.73 (0.59, 0.89)
Stratified log-rank p-value: 0.0015

Symbols represent censored observations.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0408.

3)　PD-L1 発現状況別の有効性の結果について

SQ-NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）について，腫瘍細胞における PD-L1 陽性細胞の割合を，1%未満，1%以上，5%未満，5%以上，10%未満及び 10%以上に分けて部分集団解析を行った．以下に SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC 別に解析結果を示す．

（1）　SQ-NSCLC

CA209017 試験の本剤群及びドセタキセル群における OS，ORR 及び PFS に関する PD-L1 発現状況別の有効性解析結果をそれぞれ表 1.8-3～表 1.8-5 に示し，PD-L1 カットオフ値 1%の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 1.8-3 及び図 1.8-4 に示した．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の本剤群とドセタキセル群の OS のハザード比は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では 0.70，陰性例では 0.58 であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では 0.55，陰性例では 0.69 であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では 0.52，陰性例では 0.70 であった．カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の PD-L1 の陽性／陰性によらず OS の延長傾向が示された．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の ORR は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では本剤群で 17.5%，ドセタキセル群で 10.7%，陰性例では本剤群で 16.7%，ドセタキセル群で 9.6%であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では本剤群で 21.4%，ドセタキセル群で 7.7%，陰性例では本剤群で 14.7%，ドセタキセル群で 11.6%であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では本剤群で 19.4%，ドセタキセル群で 9.1%，陰性例では本剤群で 16.0%，ドセタキセル群で 10.7%であった．カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の陽性／陰性によらず本剤群の ORR はドセタキセル群の ORR を数値的に上回っていた．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の本剤群とドセタキセル群の PFS のハザード比は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では 0.63，陰性例では 0.70 であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では 0.50，陰性例では 0.78 であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では 0.53，陰性例では 0.73 であった．カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の PD-L1 の陽性／陰性によらず PFS の延長傾向が示された．また，いずれの PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）でも PD-L1 陽性例では本剤群とドセタキセル群の PFS のハザード比の 95%信頼区間の上限値が 1 を下回った．

上記の結果より，PD-L1 陰性又は陽性別の OS，ORR 及び PFS の結果に明らかな違いはなく，PD-L1 の発現状況は本剤の有効性に影響を及ぼさないと推察した．

表 1.8-3　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（OS）

（CA209017 試験）

PD-L1 発現		投与群	ハザード比 [95%CI] a)
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	0.58 [0.37, 0.91]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	0.70 [0.46, 1.06]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	0.69 [0.47, 1.02]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	0.55 [0.33, 0.92]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	0.70 [0.48, 1.00]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	0.52 [0.30, 0.92]
		ドセタキセル群	

a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

表 1.8-4　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（ORR）

（CA209017 試験）

PD-L1 発現		投与群	ORR（%），n/N，［95%CI］	オッズ比 [95%CI] a)
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	16.7，（9/54），［7.9, 29.3］	1.88 [0.59, 6.04]
		ドセタキセル群	9.6，（5/52），［3.2, 21.0］	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	17.5，（11/63），［9.1, 29.0］	1.76 [0.61, 5.13]
		ドセタキセル群	10.7，（6/56），［4.0, 21.9］	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	14.7，（11/75），［7.6, 24.7］	1.31 [0.49, 3.48]
		ドセタキセル群	11.6，（8/69），［5.1, 21.6］	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	21.4，（9/42），［10.3, 36.8］	3.27 [0.82, 13.13]
		ドセタキセル群	7.7，（3/39），［1.6, 20.9］	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	16.0，（13/81），［8.8, 25.9］	1.60 [0.62, 4.11]
		ドセタキセル群	10.7，（8/75），［4.7, 19.9］	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	19.4，（7/36），［8.2, 36.0］	2.41 [0.57, 10.25]
		ドセタキセル群	9.1，（3/33），［1.9, 24.3］	
	計測不能	本剤群	38.9，（7/18），［17.3, 64.3］	N.A
		ドセタキセル群	3.4，（1/29），［ <0.1, 17.8］	

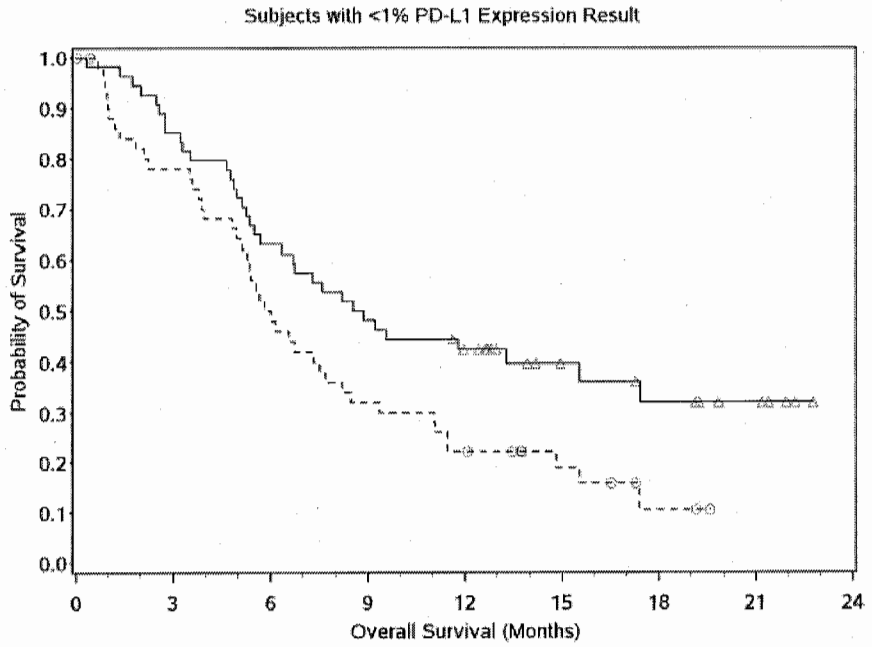
a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した．

表 1.8-5　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（PFS）（CA209017 試験）

PD-L1 発現		投与群	ハザード比 [95%CI] [a)]
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	0.70 [0.47, 1.06]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	0.63 [0.41, 0.95]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	0.78 [0.54, 1.11]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	0.50 [0.30, 0.83]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	0.73 [0.52, 1.03]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	0.53 [0.31, 0.93]
		ドセタキセル群	

a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

図 1.8-3　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209017 試験）

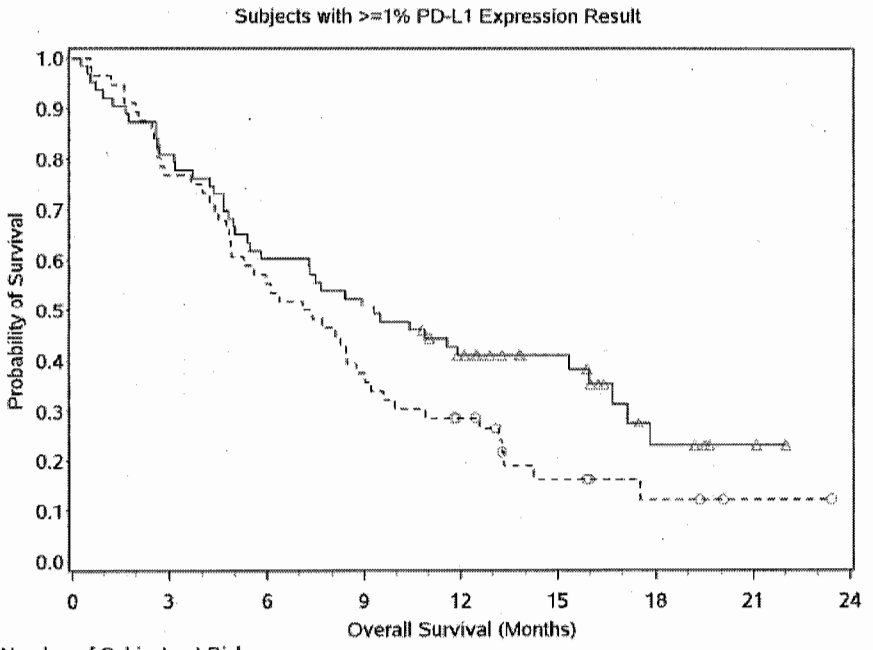


Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg								
54	46	34	26	21	11	8	5	0
Docetaxel								
52	39	25	16	11	6	2	0	0

Nivolumab 3 mg/kg (events : 34/54), median and 95% CI : 8.71 (5.68, 15.54)
Docetaxel (events : 42/52), median and 95% CI : 5.91 (4.96, 7.69)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95% CI : 0.58 (0.37, 0.92)

Symbols represent censored observations.



Number of Subjects at Risk

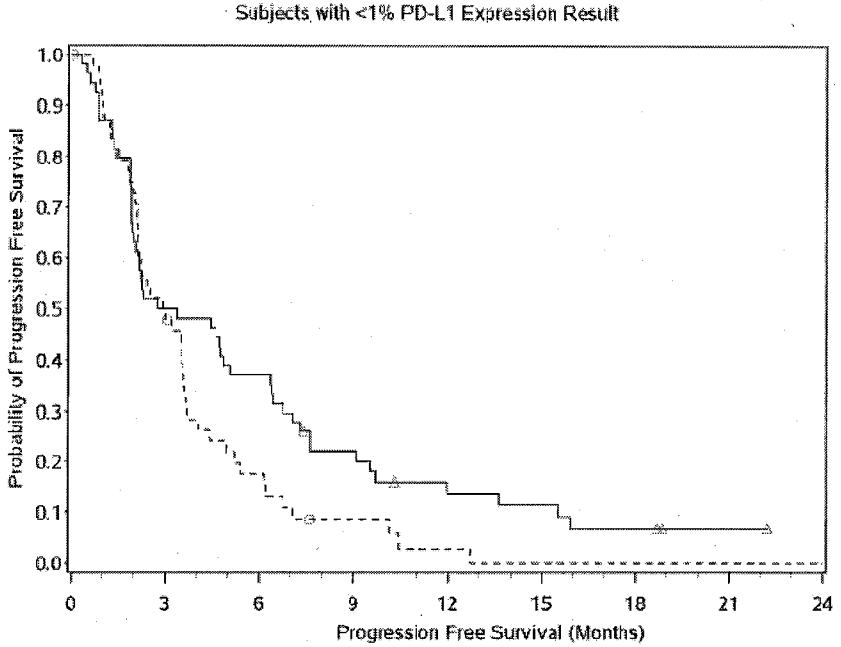
Nivolumab 3 mg/kg								
63	51	38	32	23	15	5	2	0
Docetaxel								
56	43	31	21	14	6	3	1	0

Nivolumab 3 mg/kg (events : 42/63), median and 95% CI : 9.30 (5.45, 15.97)
Docetaxel (events : 46/56), median and 95% CI : 7.24 (4.86, 8.77)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95% CI : 0.69 (0.45, 1.05)

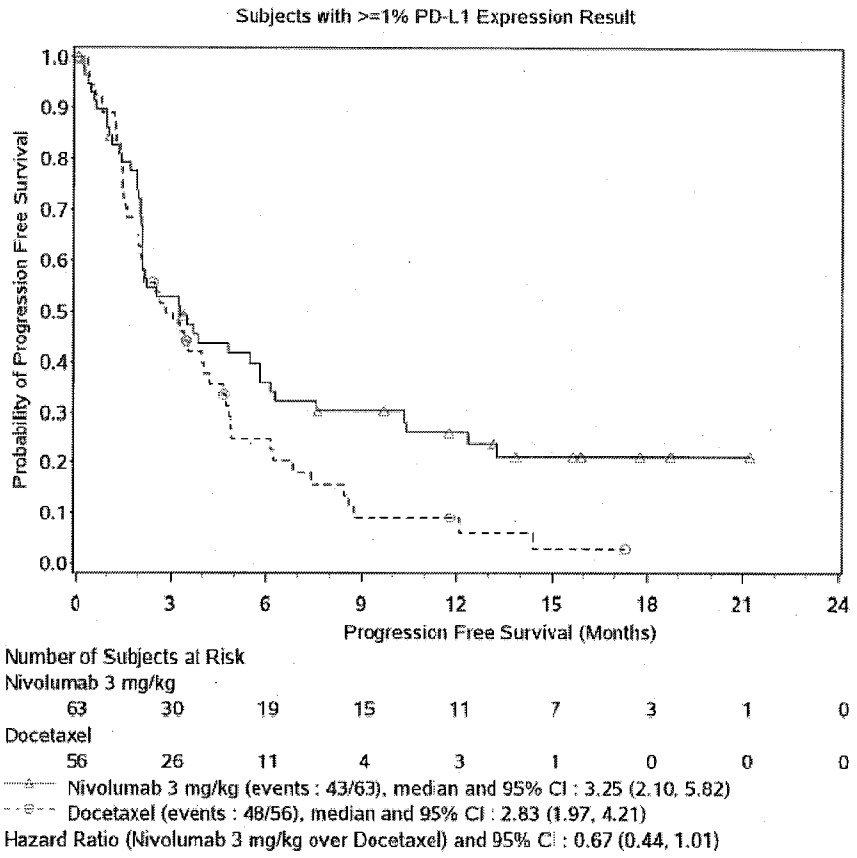
Symbols represent censored observations.

11

図 1.8-4　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CA209017 試験）



Symbols represent censored observations.



Symbols represent censored observations.

12

（2） NSQ-NSCLC

CA209057 試験の本剤群及びドセタキセル群における OS，ORR 及び PFS に関する PD-L1 発現状況別の有効性解析結果をそれぞれ表 1.8-6～表 1.8-8 に示し，PD-L1 カットオフ値 1%の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 1.8-5 及び図 1.8-6 に示した．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の本剤群とドセタキセル群の OS のハザード比は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では 0.59，陰性例では 0.90 であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では 0.43，陰性例では 1.01 であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では 0.40，陰性例では 1.00 であった．PD-L1 陽性例では PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらず本剤の OS 延長効果が示された．一方，PD-L1 陰性例では PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらず本剤群とドセタキセル群の OS に明らかな差異は認められなかった．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の ORR は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では本剤群で 30.9%，ドセタキセル群で 12.2%，陰性例では本剤群で 9.3%，ドセタキセル群で 14.9%であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では本剤群で 35.8%，ドセタキセル群で 12.8%，陰性例では本剤群で 10.3%，ドセタキセル群で 13.8%であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では本剤群で 37.2%，ドセタキセル群で 12.7%，陰性例では本剤群で 11.0%，ドセタキセル群で 13.8%であった．PD-L1 陽性例では，PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらず本剤群の ORR はドセタキセル群の ORR を上回っていた．一方，PD-L1 陰性例では，PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらずドセタキセル群の ORR は本剤群の ORR を数値的に上回っていたものの明らかな差異は認められなかった．

PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）別の本剤群とドセタキセル群の PFS のハザード比は，PD-L1 カットオフ値を 1%としたとき，陽性例では 0.72，陰性例では 1.16 であった．PD-L1 カットオフ値を 5%としたとき，陽性例では 0.56，陰性例では 1.29 であった．PD-L1 カットオフ値を 10%としたとき，陽性例では 0.54，陰性例では 1.23 であった．PD-L1 陽性例では，PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらず本剤の PFS 延長効果が示された．一方，PD-L1 陰性例では，PD-L1 カットオフ値（1%，5%及び 10%）によらずハザード比は 1 を上回っていた．

PD-L1 陽性例では本剤はドセタキセルを上回る有効性を示した．PD-L1 陰性例では，PFS は本剤群でイベントが早期に発現する被験者が多い傾向にあったが，本剤とドセタキセルの OS 及び ORR は同程度であると考えられた．

表 1.8-6　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（OS）（CA209057 試験）

PD-L1 発現		投与群	ハザード比 [95%CI] a)
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	0.90 [0.66, 1.24]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	0.59 [0.43, 0.81]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	1.01 [0.76, 1.33]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	0.43 [0.30, 0.63]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	1.00 [0.76, 1.31]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	0.40 [0.27, 0.59]
		ドセタキセル群	

a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

表 1.8-7　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（ORR）（CA209057 試験）

PD-L1 発現		投与群	ORR（%），n/N，[95%CI]	オッズ比 [95%CI] a)
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	9.3，（10/108），[4.5, 16.4]	0.59 [0.25, 1.37]
		ドセタキセル群	14.9，（15/101），[8.6, 23.3]	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	30.9，（38/123），[22.9, 39.9]	3.22 [1.66, 6.24]
		ドセタキセル群	12.2，（15/123），[7.0, 19.3]	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	10.3，（14/136），[5.7, 16.7]	0.72 [0.34, 1.50]
		ドセタキセル群	13.8，（19/138），[8.5, 20.7]	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	35.8，（34/95），[26.2, 46.3]	3.80 [1.78, 8.12]
		ドセタキセル群	12.8，（11/86），[6.6, 21.7]	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	11.0，（16/145），[6.4, 17.3]	0.78 [0.38, 1.56]
		ドセタキセル群	13.8，（20/145），[8.6, 20.5]	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	37.2，（32/86），[27.0, 48.3]	4.09 [1.85, 9.05]
		ドセタキセル群	12.7，（10/79），[6.2, 22.0]	
	計測不能	本剤群	13.1，（8/61），[5.8, 24.2]	N.A.
		ドセタキセル群	9.1，（6/66），[3.4, 18.7]	

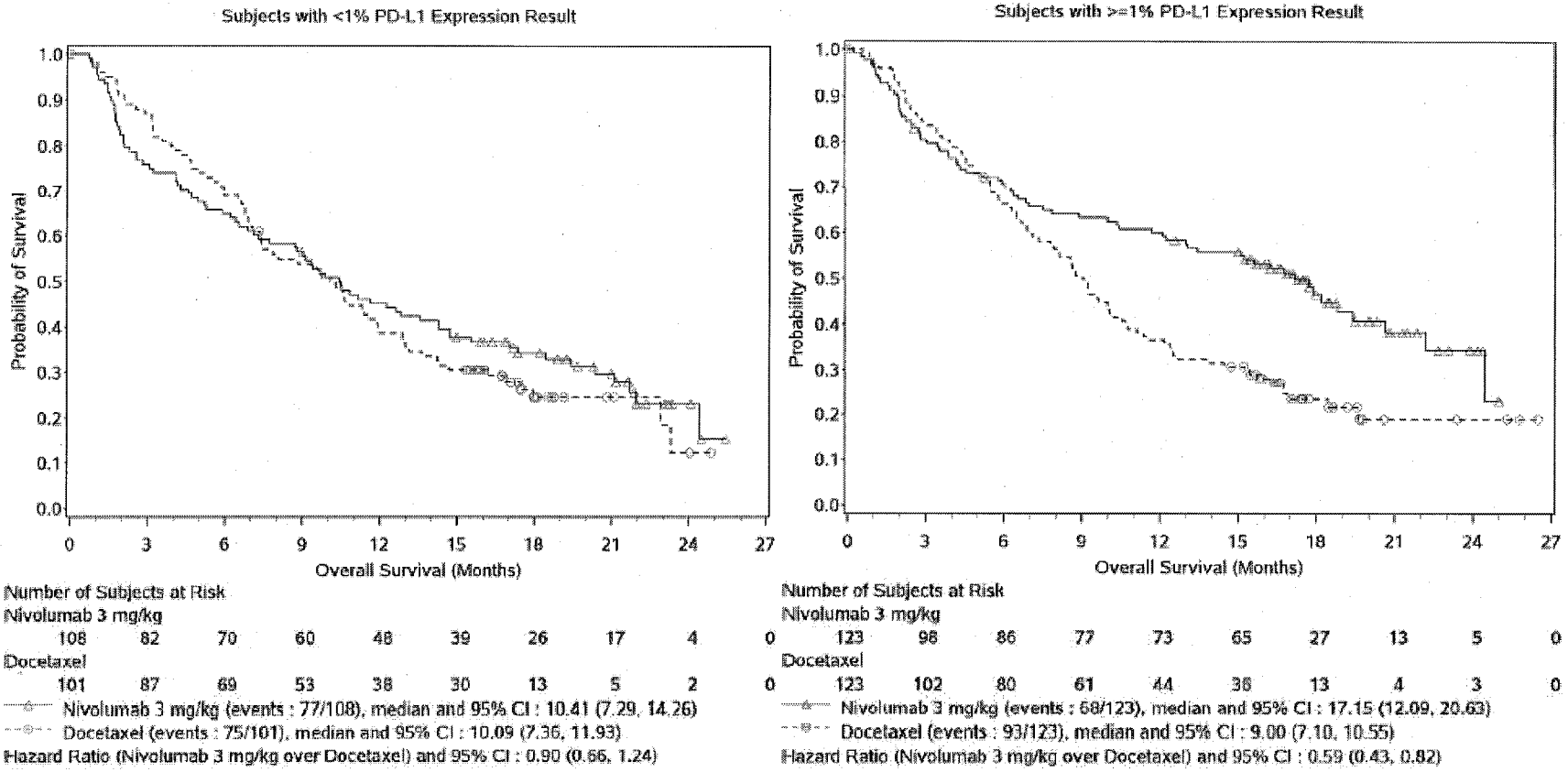
a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した．

表 1.8-8　本剤群及びドセタキセル群における PD-L1 発現状況別有効性解析（PFS）（CA209057 試験）

PD-L1 発現		投与群	ハザード比 [95%CI] a)
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1<1%）	本剤群	1.16 [0.86, 1.57]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥1%）	本剤群	0.72 [0.54, 0.96]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1<5%）	本剤群	1.29 [0.99, 1.67]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥5%）	本剤群	0.56 [0.40, 0.78]
		ドセタキセル群	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1<10%）	本剤群	1.23 [0.95, 1.59]
		ドセタキセル群	
	陽性（PD-L1≥10%）	本剤群	0.54 [0.38, 0.76]
		ドセタキセル群	

a）治療群，PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

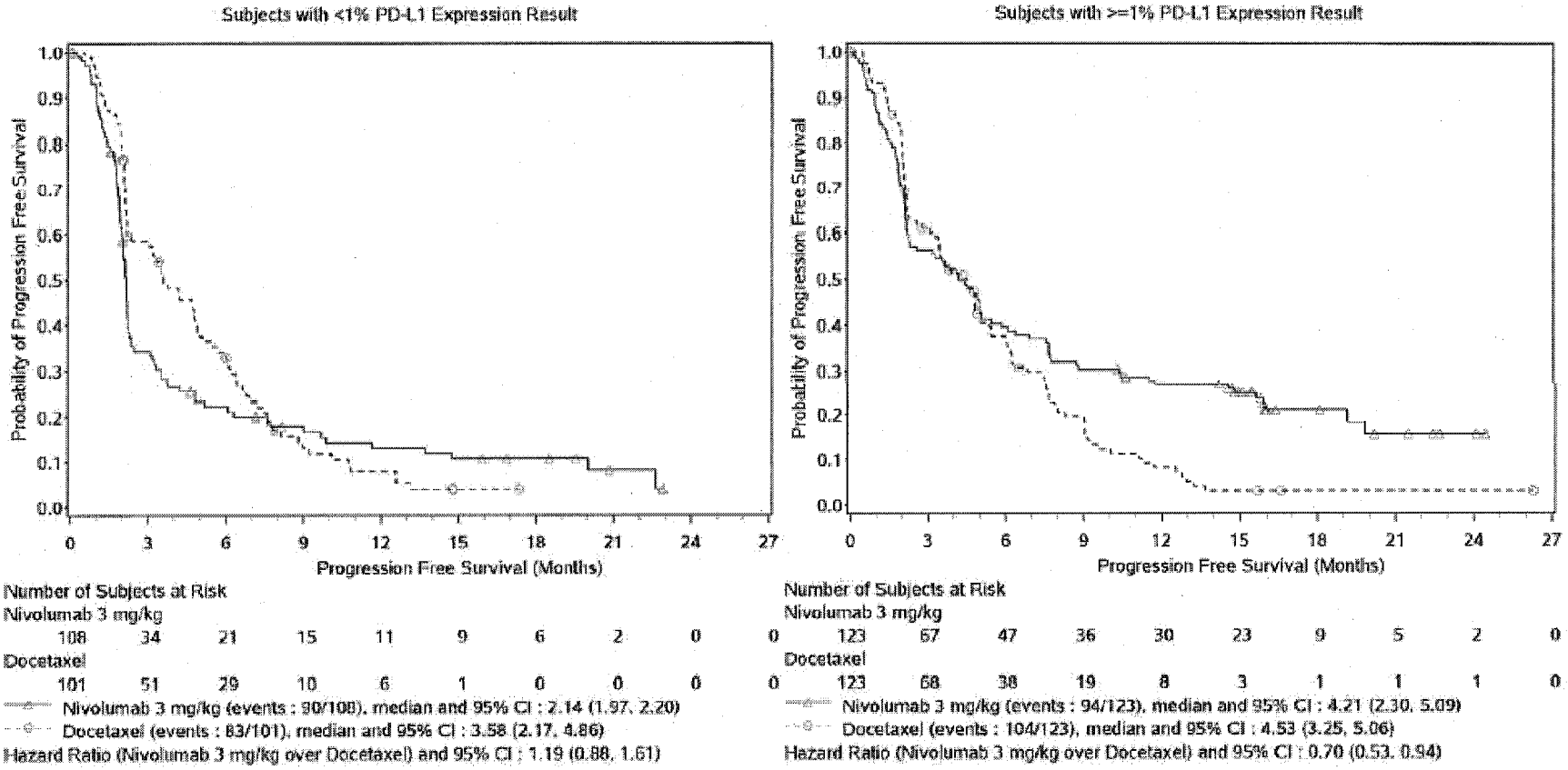
図 1.8-5　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209057 試験）



Symbols represent censored observations.

16

図 1.8-6　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CA209057 試験）



Symbols represent censored observations.

17

以上より，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験：SQ-NSCLC，ONO-4538-06 試験：NSQ-NSCLC）において日本人患者での OS はデータカットオフ時点で中央値に未達であったが，各試験の ORR，PFS 並びに 6 カ月時点の生存率及び無増悪生存率の結果は，対応する海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験：SQ-NSCLC，CA209057 試験：NSQ-NSCLC）の本剤群と遜色のない結果であり，日本人の非小細胞肺癌患者に対しても本剤の有効性はドセタキセルを上回ると判断し，本剤の効能・効果（案）を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した．

一方，非小細胞肺癌の化学療法未治療患者に対する本剤の有効性及び安全性，並びに術後補助化学療法として本剤を使用した際の有効性及び安全性は確立していないため，注意喚起が必要と考えるが，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＞には，既に「（1）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）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．」を記載しており，注意喚起の追加記載は不要と判断した．

PD-L1 発現状況別の本剤の有効性について，SQ-NSCLC では PD-L1 の発現状況は本剤の有効性に影響を及ぼさず，PD-L1 発現が陰性／陽性にかかわらず，本剤はドセタキセルを上回る有効性を示した．一方，NSQ-NSCLC では，PD-L1 発現が陽性の集団では SQ-NSCLC と同様に本剤はドセタキセルを上回る OS を示したが，PD-L1 発現が陰性の集団では本剤とドセタキセルの OS は同程度であった．ORR についても，NSQ-NSCLC では PD-L1 発現が陽性の集団で SQ-NSCLC と同様にドセタキセルを上回る有効性が認められた．PD-L1 発現が陰性の集団では本剤とドセタキセルの ORR は同程度であったが，本剤の奏効期間はドセタキセルよりも長かった．また，本剤の安全性について，肺毒性関連事象など注意を要する副作用はあるが，全体的な副作用の発現リスクはドセタキセルよりも低いと考えられた（1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠参照）．したがって，PD-L1 発現が陰性の NSQ-NSCLC 患者に対しても本剤は一定のベネフィットがあると考え，PD-L1 発現が陰性の患者に対して本剤の投与を制限する必要はないと考えた．

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

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，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

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）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 2 mg/kg となるように，非小細胞肺癌では 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．

（2）本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること．

（3）他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．

下線部：追加

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，抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することで，がんに対する免疫反応を亢進させ，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．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．

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤の用法・用量は，CA209003 試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ，3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択し，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）において有効性及び安全性を確認した．また，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）では，CA209003 試

験における有効性及び安全性の成績に加え，国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験）で得られた薬物動態を比較した結果に基づき，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）と同一の用法・用量を選択し，有効性及び安全性を確認した．

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）では，CA209003 試験の以下に示す 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のカットオフデータを踏まえ，用法・用量を決定した．CA209003 試験では，悪性腫瘍患者を対象に 0.1～10 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った．その結果，非小細胞肺癌及び腎細胞癌患者では 1～10 mg/kg 並びに悪性黒色腫では 0.1～10 mg/kg の用量範囲で抗腫瘍効果（ORR として 6～41%）が認められた．非小細胞肺癌では，1 mg/kg 群の ORR は 6%（1/18 名）であったのに対し，3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の ORR はそれぞれ 32%（6/19 名）及び 18%（7/39 名）であり，3 mg/kg 以上の用量で 1 mg/kg を上回る抗腫瘍効果が認められた．安全性に関しては，10 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与における忍容性が確認されたが，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 群と比較して 10 mg/kg 群で高い傾向が認められた．ただし，本剤との因果関係が否定できない有害事象の種類，発現率及び重症度は，評価した用量間で概ね類似していた．以上の探索的な有効性及び安全性の結果を踏まえ，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 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．

また，日本人を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）では，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こと並びに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，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 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．

3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を用法・用量として実施した海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）の有効性の結果は 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠に示したとおりであり，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）において日本人患者での OS はデータカットオフ時点で中央値に未達であったが，ORR，PFS 並びに 6 カ月時点の生存率及び無増悪生存率は海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）の本薬群と遜色のない結果であり，日本人患者に対しても非日本人患者と遜色のない有効性が得られると判断した．一方，PD-L1 発現別の本剤の有効性について，SQ-NSCLC では PD-L1 発

現の陰性／陽性にかかわらず，本剤はドセタキセルを上回る有効性を示した．一方，NSQ-NSCLC では，PD-L1 発現が陽性の群では本剤はドセタキセルを上回る有効性を示したが，PD-L1 発現が陰性の群では，本剤とドセタキセルの有効性は類似していた．PD-L1 発現が陰性の NSQ-NSCLC 患者に対する本剤の投与について，ドセタキセルを上回る有効性は示されていないが，ドセタキセルの有効性に劣るものではなく，また本剤の特徴である有効例の効果の持続は PD-L1 発現が陰性の患者でも示されている．また，後述する本剤の安全性も踏まえると，PD-L1 発現が陰性の NSQ-NSCLC 患者に対して本剤はドセタキセルを上回る一定のベネフィットがあると考えた．

安全性に関して，国内外の試験（ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）で共通して発現頻度が高かった副作用（10%以上）は食欲減退であった．この他に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，倦怠感，発疹，疲労，悪心，発熱及び無力症が認められた．国内外で副作用の発現状況は大きく異ならないと考えられた．CA209017 試験では，ドセタキセル群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった副作用は認められなかった．一方，ドセタキセル群と比較して本剤群で発現率が 5%以上低かった副作用は，疲労，下痢，悪心，末梢性ニューロパチー，脱毛症，貧血，好中球減少症，発熱性好中球減少症，粘膜の炎症，嘔吐，食欲減退，筋肉痛，好中球数減少，白血球数減少及び白血球減少症であった．CA209057 試験では，ドセタキセル群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった副作用は，発疹，そう痒症及び甲状腺機能低下症であった．一方，ドセタキセル群と比較して本剤群で発現率が 5%以上低かった副作用は，疲労，無力症，末梢性浮腫，粘膜の炎症，悪心，下痢，口内炎，脱毛症，食欲減退，筋肉痛，好中球数減少，白血球数減少，味覚異常，錯感覚，末梢性ニューロパチー，貧血，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び白血球減少症であった．

本剤との因果関係が否定できない死亡例は，海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で認められた 2 名（肺炎，虚血性脳卒中），ONO-4538-05 試験で認められた治療期に発現した肺臓炎により，未回復のまま最終投与後 31 日に発現した呼吸不全により死亡した 1 名，及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で認められた 1 名（脳炎；データベースロック後に因果関係がありに変更された）であった．また，国内外の試験で本剤群に共通して認められた重篤な副作用は，肺毒性関連の事象であった．

本剤が投与された被験者で認められた発現頻度が高い副作用は他の抗がん剤治療においても比較的発現頻度が高い事象であった．一方，本剤に起因する重大な副作用として肺毒性関連の事象の発現リスクがあると考えられるが，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あれば本剤のリスクの最小化は可能と

考えられ，本剤の投与対象患者が「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であることを踏まえると，本剤のリスクは忍容可能と判断した．

以上の結果から，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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) 臨床試験における本剤の希釈方法，調製方法及び点滴時間を参考に設定した．

(2) 本剤は高分子の抗体製剤であり，溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し，微粒子が生成する可能性がある．そのため，本剤の臨床試験ではインラインフィルターを用いて投与することとした．本剤の投与において，インラインフィルターの使用は必須であることから設定した．

(3) 本剤を投与された患者における他の抗悪性腫瘍剤及び術前，術後補助療法の有効性及び安全性への影響に関するデータは得られていないことから設定した．

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，本剤の CCDS（Company Core Data Sheet）及び海外添付文書も参考に非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した．

〔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．

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（NSCLC）

〔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.

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）

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（NSCLC）

（1）について

2015 年 9 月 15 日付の「使用上の注意」の改訂（薬食安発 0915 第 1 号）別紙 5 に従い，改訂した．

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 試験）の安全性評価対象 35 例中，30 例（85.7%）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 11 例（31.4%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（22.9%），血中 TSH 増加 7 例（20.0%），白斑 6 例（17.1%），白血球数減少 6 例（17.1%），遊離サイロキシン減少 6 例（17.1%），甲状腺機能低下症 5 例（14.3%），疲労 5 例（14.3%），AST（GOT）増加 5 例（14.3%），血中 Al-P 増加 5 例（14.3%），血中 CK（CPK）増加 5 例（14.3%），血中 LDH 増加 5 例（14.3%），CRP 増加 5 例（14.3%），リンパ球数減少 5 例（14.3%），下痢 4 例（11.4%），ALT（GPT）増加 4 例（11.4%），γ-GTP 増加 4 例（11.4%），好酸球数増加 4 例（11.4%），サーファクタントプロテイン増加 4 例（11.4%）及び皮膚色素減少 4 例（11.4%）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）

（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（6.2%）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，

24

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，筋炎（いずれも頻度不明※）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（0.7%），重度の下痢（0.7%）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）肝機能障害，肝炎

AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，Al-P増加等を伴う肝機能障害（2.7%），肝炎（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．

5）甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.2%），甲状腺機能亢進症（1.4%），甲状腺炎（2.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

6）神経障害

末梢性ニューロパチー（2.7%），多発ニューロパチー，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．

7）腎障害

腎不全，尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明※）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．

8）副腎障害

副腎機能不全（1.4%）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．

9）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．

10）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），多形紅斑（いずれも頻度不明※）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．

11）静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.7%）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．

12）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（2.1%）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	リンパ球減少症，白血球減少症，好酸球増加症	好中球減少症，貧血		
心臓障害			徐脈，心房細動，伝導障害	心室性期外収縮，不整脈，頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎，下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎，視力低下，眼乾燥，硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢，悪心	便秘，腹痛，嘔吐，口唇炎，口内炎	腹部膨満，腹部不快感，腹水，口の感覚鈍麻，口内乾燥	十二指腸潰瘍，膵炎

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（NSCLC）

全身障害	疲労，発熱，倦怠感	末梢性浮腫，顔面浮腫	疼痛，口渇，注射部位反応	無力症，悪寒，浮腫，粘膜の炎症
感染症		歯周炎，肺感染，爪感染	蜂巣炎，癰，気管支炎，外耳炎，中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症，低カリウム血症，高尿酸血症，高血糖，低アルブミン血症，低ナトリウム血症	糖尿病，高カルシウム血症，低リン酸血症	脱水，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，高マグネシウム血症，低マグネシウム血症，糖尿病性ケトアシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮，四肢痛，関節痛，筋肉痛	関節炎，筋固縮，背部痛	関節硬直，筋力低下，筋骨格痛，リウマチ性多発筋痛
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
腎及び尿路障害		蛋白尿，血尿		
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛，肺出血，胸水	咳嗽，しゃっくり，発声障害，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎	呼吸困難，後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹	白斑，湿疹，脂漏性皮膚炎，皮膚乾燥，皮膚色素減少，紅斑，皮膚剥脱，ざ瘡様皮膚炎	脱毛症，蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，アレルギー性皮膚炎	多汗症，尋常性白斑，酒さ
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり	低血圧，血管炎
その他		過敏症，気管出血	硬膜下血腫，真珠腫	アナフィラキシー反応，組織球性壊死性リンパ節炎
臨床検査	血中CK（CPK）増加	血中尿素増加，血中クレアチニン増加，尿中ブドウ糖陽性，ヘモグロビン減少，好中球数増加，酸素飽和度低下，血小板数減少，赤血球数減少，白血球数増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH増加，CRP増加，サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少，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，単球数増加，血中リン増加，心電図QT延長，抗リン脂質抗体陽性	リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，体重減少，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

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05及び06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．

設定根拠

本項の冒頭には，日本人の悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）で本剤が投与された35例，日本人のSQ-NSCLC患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）で本剤が投与された35例，及び日本人のNSQ-NSCLC患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）で本剤が投与された76例の副作用（臨

床検査値の異常を含む）の発現頻度について癌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 3 試験で本剤が投与された計 146 例の副作用（臨床検査値の異常を含む）を合算して算出した発現頻度を示し，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．

国内の臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない重篤な大腸炎が報告されたため，特に注意を要する副作用と考え（1）重大な副作用に追加した．また，2015 年 9 月 15 日付の「使用上の注意」の改訂（薬食安発 0915 第 1 号）別紙 5 に従い，本項に，重症筋無力症，筋炎，重度の下痢を加える改訂を行った．更に，神経障害，腎障害，副腎障害，脳炎，重度の皮膚障害，及び静脈血栓塞栓症について，国内での発現状況及び本剤の CCDS 並びに米国及び欧州の添付文書を踏まえ（1）重大な副作用に追加した．

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．］

（1）について

設定根拠

本剤の妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定した．

（2）について

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.

8. 適用上の注意 （1）調製時 1）バイアルは振盪せず，激しく撹拌しないこと. 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）投与時 本剤は点滴静注用のみとし，急速静注は行わないこと.

（1）について

1），3），4），5），6）について

変更なし.

2）「若しくは 5%ブドウ糖注射液」について

設定根拠

製剤について，5%ブドウ糖注射液を用いて希釈したとき，点滴静注用容器，輸液セット及びインラインフィルターとの適合性を確認した．その結果，使用時の容器／用具との適合性が示された.

2）「総液量は 60 mL以上 を目安とする．」について

設定根拠

臨床試験における本剤の希釈方法，調製方法を参考に設定した．

（2）及び（3）について

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．

変更なし．

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.

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．

＊＊20○年○月改訂（第○版）
＊20○年○月改訂

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg

《OPDIVO®》

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注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○年○月	
国際誕生	2014年7月	

貯　　法：遮光、冷所（2～8℃）保存
使用期限：外箱に表示：20mg(12ヵ月)、100mg(15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

［組成・性状］

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg
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。

［効能・効果］

1．根治切除不能な悪性黒色腫
2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 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) 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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
(4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

［用法・用量］

1．根治切除不能な悪性黒色腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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

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) 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2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では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。
(2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

［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は適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

4．副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験)の安全性評価対象35例中、30例(85.7%)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11例(31.4%)、遊離トリヨードチロニン減少8例(22.9%)、血中TSH増加7例(20.0%)、白斑6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、遊離サイロキシン減少6例(17.1%)、甲状腺機能低下症5例(14.3%)、疲労5例(14.3%)、AST(GOT)増加5例(14.3%)、血中Al-P増加5例(14.3%)、血中CK(CPK)増加5例(14.3%)、血中LDH増加5例(14.3%)、CRP増加5例(14.3%)、リンパ球数減少5例(14.3%)、下痢4例(11.4%)、ALT(GPT)増加4例(11.4%)、γ-GTP増加4例(11.4%)、好酸球数増加4例(11.4%)、サーファクタントプロテイン増加4例(11.4%)及び皮膚色素減少4例(11.4%)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)

(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(6.2%)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、筋炎(いずれも頻度不明※)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(0.7%)、重度の下痢(0.7%)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) 肝機能障害、肝炎

AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、Al-P増加等を伴う肝機能障害(2.7%)、肝炎(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。

5) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(8.2%)、甲状腺機能亢進症(1.4%)、甲状腺炎(2.7%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 神経障害

末梢性ニューロパチー(2.7%)、多発ニューロパチー、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。

7) 腎障害

腎不全、尿細管間質性腎炎(いずれも頻度不明※)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。

8) 副腎障害

副腎機能不全(1.4%)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。

9) 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。

10) 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)、多形紅斑(いずれも頻度不明※)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。

11) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症(0.7%)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。

12) 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（2.1%）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	リンパ球減少症、白血球減少症、好酸球増加症	好中球減少症、貧血		
心臓障害			徐脈、心房細動、伝導障害	心室性期外収縮、不整脈、頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎、下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、口の感覚鈍麻、口内乾燥	十二指腸潰瘍、膵炎
全身障害	疲労、発熱、倦怠感	末梢性浮腫、顔面浮腫	疼痛、口渇、注射部位反応	無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症
感染症		歯周炎、肺感染、爪感染	蜂巣炎、癰、気管支炎、外耳炎、中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症	脱水、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、糖尿病性ケトアシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛
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
腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、発声障害、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹	白斑、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎
その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織球性壊死性リンパ節炎
臨床検査	血中CK（CPK）増加	血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少、血中LDH増加、CRP増加、サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少、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、単球数増加、血中リン増加、心電図QT延長、抗リン脂質抗体陽性	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、体重減少、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

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05及び06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。

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

1) バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

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60mL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0.35mg/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。

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

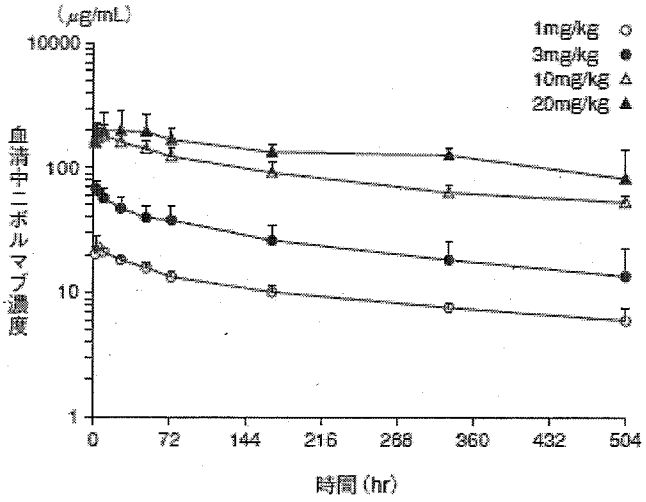
(1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
(2) サルに本剤 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

〔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。[1]

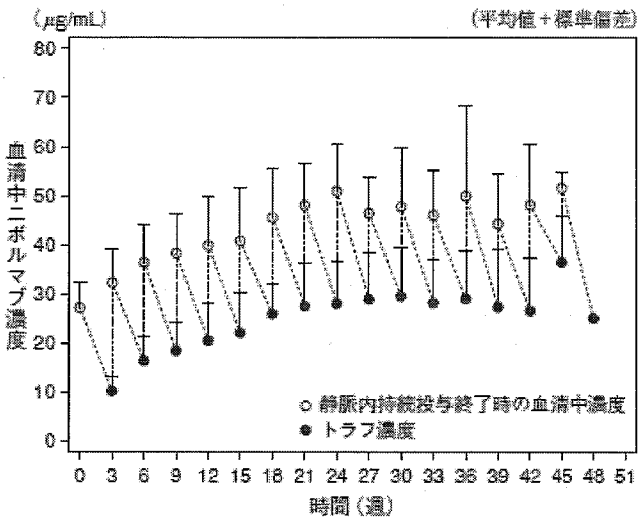
（平均値＋標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）



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)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ±0.020	0.210 ±0.152	0.126 ±0.027	0.206 ±0.143
Vss (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

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



〔臨床成績〕

1．根治切除不能な悪性黒色腫

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）[2]

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)

*：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．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈扁平上皮癌〉

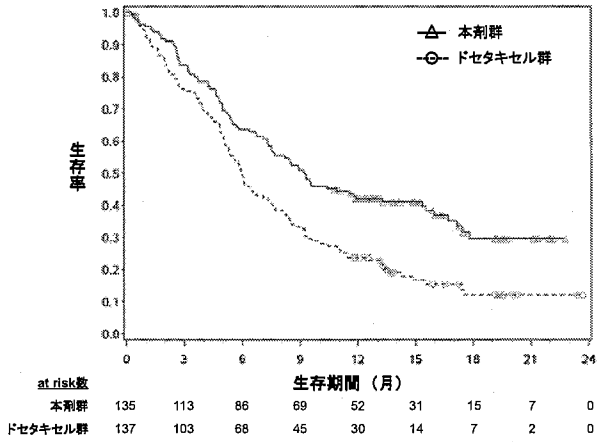
(1) **非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）[3]**

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）[4]

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〉

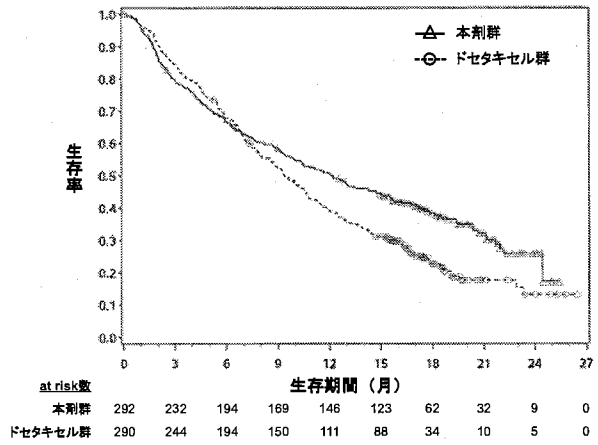
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）[5]

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）[6]

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]）。



〔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。[7]

〔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〕

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〕

オプジーボ点滴静注20mg　2mL：1バイアル
オプジーボ点滴静注100mg　10mL：1バイアル

〔主要文献〕

1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-4538-01）試験成績（社内資料）
2) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
3) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
4) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209017）試験成績（社内資料）
5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
6) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209057）試験成績（社内資料）
7) 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　医薬情報部　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（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

〔製造販売〕
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目8番2号

〔プロモーション提携〕
ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

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）

1.9.3 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 FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

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

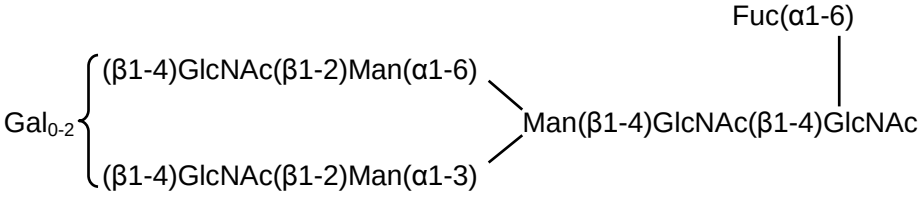
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



（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

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

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">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．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した．</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">原体：劇薬
製剤：生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="6">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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂，♀</td><td>1，10
（10 mg/kg は雄のみ）</td><td>>50
（亜急性毒性試験の結果を参照）</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間
投与頻度</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内
4 週間
1 週 1 回</td><td>♂，♀</td><td>1，10，50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内
13 週間
1 週 2 回</td><td>♂，♀</td><td>10，50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）の安全性評価対象 35 例中 30 例（85.7%）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
<table>
<tr><td>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）</td></tr>
<tr><td>そう痒症 11 例（31.4%）
遊離トリヨードチロニン減少 8 例（22.9%）
血中 TSH 増加 7 例（20.0%）
白血球数減少 6 例（17.1%）
遊離サイロキシン減少 6 例（17.1%）
白斑 6 例（17.1%）
甲状腺機能低下症 5 例（14.3%）
疲労 5 例（14.3%）
AST（GOT）増加 5 例（14.3%）
血中 CK（CPK）増加 5 例（14.3%）
血中 LDH 増加 5 例（14.3%）
CRP 増加 5 例（14.3%）
リンパ球数減少 5 例（14.3%）
血中 Al-P 増加 5 例（14.3%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="3">小野薬品工業株式会社</td><td colspan="3">製剤：製造販売</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（NSCLC）

（今回追加：下線）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1. 根治切除不能な悪性黒色腫
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1. 根治切除不能な悪性黒色腫
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 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
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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>〈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 試験及び 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）
<table><tr><td>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び 06 試験）</td></tr><tr><td>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%）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

別紙

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 STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV

IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND

DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH

KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP

EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE

MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

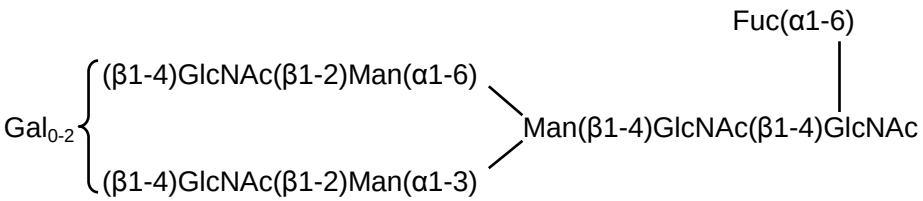
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12　添付資料一覧

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

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

該当資料なし

3.2.P　製剤

3.2.P.1　製剤及び処方

該当資料なし

3.2.P.2　製剤開発の経緯

3.2.P.2.1

該当資料なし

3.2.P.2.2

該当資料なし

3.2.P.2.3

該当資料なし

3.2.P.2.4

該当資料なし

3.2.P.2.5

該当資料なし

3.2.P.2.6

溶解液や使用時の容器／用具との適合性

3.2.P.3　製造

該当資料なし

3.2.P.4　添加剤の管理

該当資料なし

3.2.P.5　製剤の管理

該当資料なし

3.2.P.6　標準品又は標準物質

該当資料なし

3.2.P.7　容器及び施栓系

該当資料なし

3.2.P.8　安定性

該当資料なし

3.2.A　その他

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（NSCLC）

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

該当資料なし

4.3 参考文献

4.3-1

Stubenrauch K, Wessels U, Regula JT, Kettenberger H, Schleypen J, Kohnert U. Impact of molecular processing in the hinge region of therapeutic IgG4 antibodies on disposition profiles in cynomolgus monkeys. Drug Metab Dispos. 2010;38:84-91.

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）

Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by Electrochemiluminescent (ECL) Assay

5.3.1.4-2（評価資料）

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

5.3.1.4-3（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum

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：評価資料）

A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies（CA209001 (MDX1106-01)）

5.3.3.2-3.1（CA209003 試験：評価資料）

A Phase 1, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies（CA209003 (MDX1106-03)）

5.3.3.2-3.2（CA209003 試験：評価資料）

Addendum 1 to Final Clinical Study Report for MDX1106-03 (CA209003)

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

悪性腫瘍患者における ONO-4538 母集団薬物動態解析－2－（試験番号：Y15CP002）

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

5.3.5.1-1（CA209017 試験：評価資料）

An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)（CA209017）

5.3.5.1-2（CA209057 試験：評価資料）

An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)（CA209057）

5.3.5.2　非対照試験報告書

5.3.5.2-1（ONO-4538-05 試験：評価資料）

ONO-4538　第Ⅱ相試験　進行扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-05）

5.3.5.2-2（ONO-4538-06 試験：評価資料）

ONO-4538　第Ⅱ相試験　進行非扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-06）

5.3.5.2-3.1（CA209063 試験：評価資料）

A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens（CA209063）

5.3.5.2-3.2（CA209063 試験：評価資料）

Addendum 1 to Clinical Study Report for Study CA209063

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

5.3.5.4-1（CA209010 試験：評価資料）

A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects With Progressive Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209010）

5.3.5.4-2（参考資料）

DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT #3

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）

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

5.3.7-2

有害事象一覧表

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5

臨床検査値変動図

5.4 参考文献

5.4-1

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，2015 年

5.4-2

厚生労働省大臣官房統計情報部編，人口動態統計 第 7 表　死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率

5.4-3

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，Stage IV 非小細胞肺がんの 2 次治療以降，2014 年版

5.4-4

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，肺癌の診断（危険因子と臨床症状，検出方法），2013 年版

5.4-5

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 4, 2015

5.4-6

Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Daniele B, et al. Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients, The DISTAL-2 randomized trial. Lung cancer. 2009;63:251-8.

5.4-7

Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. A randomized phase III study of docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010;10:633-40.

5.4-8

Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:2167-73.

5.4-9

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.

5.4-10

国立がん研究センター がん対策情報センター がん診療連携拠点病院　院内がん登録　2010 年全国集計　報告書，2012 年

5.4-11

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;28:3543-51.

5.4-12

Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.

5.4-13

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.

5.4-14

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

5.4-15

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（薬食審査発 0323 第 1 号，平成 24 年 3 月 23 日）

5.4-16

Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, Shibata S, LoRusso P, Yerk M, et al. Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: a national cancer institute organ dysfunction working group study. J Clin Oncol. 2010;28:4507-12.

5.4-17

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: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics, 2007

5.4-18

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

5.4-19

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.

5.4-20

Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366:1527-37.

5.4-21

Akinosoglou KS, Karkoulias K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:8-18.

.

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	3.2.S	原薬
	3.2.P.1	製剤及び処方
	3.2.P.2.1	製剤成分
	3.2.P.2.2	製剤
	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
	3.2.P.2.4	容器及び施栓系
	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
	3.2.P.3	製造
	3.2.P.4	添加剤の管理
	3.2.P.5	製剤の管理
	3.2.P.6	標準品又は標準物質
	3.2.P.7	容器及び施栓系
	3.2.P.8	安定系
	3.2.A	その他
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第 4 部	4.2	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
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書