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（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト PD-1［Programmed cell death-1，（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，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，欧州では 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・効果で承認された．本薬は，2016 年 4 月 30 日時点で，日本，米国及び EU を含む 51 カ国で悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん），腎細胞がん（以下，RCC）のいずれか又は複数の適応に対して承認されている．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（RCC）

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
```

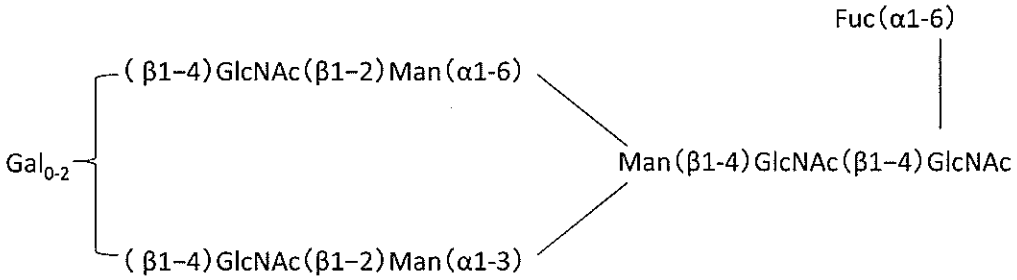
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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 RCC について

1） RCC 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]．国立がん研究センターの報告によると，わが国における腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 23082 名（2011 年）であり，RCC は腎悪性新生物の 85～90%を占める[2]．RCC 患者の約 30%には診断時に転移が認められ，また限局した病変に対する根治的腎摘出術を受けた患者についても 20～30%の割合で再発が認められる[3] [4]．転移性 RCC 患者の予後は不良であり，5 年生存率は約 20%である[5]．腎がん（腎盂を除く）による死亡数は，2010 年では 4049 名（男性：2738 名，女性：1311 名），2013 年では 4439 名（男性：3032 名，女性 1407 名）と報告されており，増加傾向にある[1] [6]．RCC のリスク因子としては，喫煙[7] [8]，肥満[8] [9]及び高血圧[8]などが知られており，それらが単一ではなく複合的に作用して発がんのリスクを高めていると考えられている．また，透析患者での RCC の高率な発生[10]及び von Hippel-Lindau（VHL）病を罹患する患者と RCC の発症との関連性について報告がある[11]．RCC の予後分類法は複数あり，最も汎用されているものは Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類と International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類である[12] [13]．特に MSKCC リスク分類が最も広く用いられており，予後因子の該当数により，Favorable リスク，Intermediate リスク及び Poor リスクに分類される．

2） RCC の治療の現状について

進行性又は転移性 RCC の治療について，日米欧いずれの治療ガイドラインでも，MSKCC リスク分類に応じて推奨される薬剤が記載されている．血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤として，海外では VEGFR-TKI（TKI）のソラフェニブ，スニチニブ，パゾパニブ及びアキシチニブ，VEGF 結合モノクローナル抗体のベバシズマブ（インターフェロンαとの併用）並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 7 剤が承認されているが，日本ではこのうちベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．二次治療に用いる薬剤は，一次治療で用いられた薬剤別に推奨されており，一次治療でインターフェロンαなどのサイトカイン療法が行われた患者には，スニチニブ，ソラフェニブなどの TKI が推奨されている．一方，一次治療で TKI による治療が行われた患者には，各ガイドラインともに mTOR 阻害剤であるエベロリムスが推奨されている[14] ~[16]．さらに，ESMO 及び NCCN のガイドラインでは，一次治療で TKI（ソラフェニブ，スニチニブなど）が無効となった患者に対し，同じ TKI であるアキシチニブも二次治療の選択肢として推奨されている[15] [16]．

しかし，RCC の治療に用いられる血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤の有効性について，国内未承認のベバシズマブを含め，全生存期間（以下，OS）を主要評価項目として優越性が検証された薬剤は，日米欧のガイドラインにおいて特定のリスク集団を対象としたテムシロリムス（poor リスクの未治療の RCC 患者を対象とした IFN-α との比較試験）のみであり[17]，リスク集団を限定せず，すべてのリスク集団を対象に OS の優越性が検証できた薬剤はない．二次治療で用いられる薬剤の有効性について，エベロリムスは TKI が無効となった進行性又は転移性 RCC 患者を対象に，プラセボに対して無増悪生存期間（以下，PFS）を 3 カ月延長（エベロリムス群：4.9 カ月，プラセボ群：1.9 カ月）したが，OS の延長は認められておらず（RECORD-1 試験）[18]，アキシチニブは一次治療（スニチニブ，ベバシズマブとインターフェロンαの併用療法，テムシロリムス又はサイトカイン療法）に抵抗性を示した進行性 RCC 患者を対象に，ソラフェニブに対して PFS を 2 カ月延長（アキシチニブ群 6.7 カ月，ソラフェニブ群：4.7 カ月）したが，OS の延長は認められなかった（AXIS 試験）[19]．

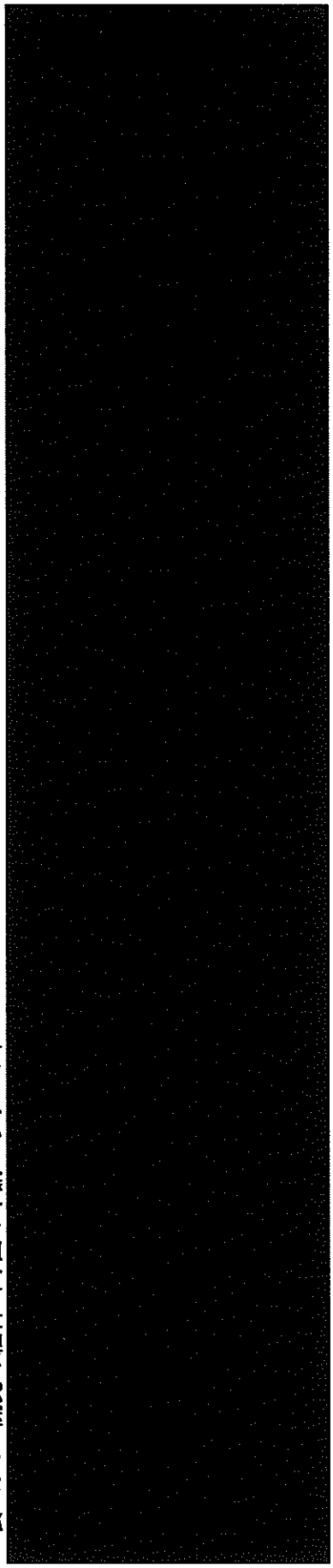
1.5.3 開発の経緯

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（RCC）

表 1.5-1　開発の経緯（今回の申請パッケージ）



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（RCC）

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

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

原薬の安定性試験は，2012 年 4 月から長期保存試験及び加速試験を実施した．長期保存試験は本申請時点で 36 カ月まで終了した．

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

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

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

1.5.3.3 RCC を対象とした臨床試験の経緯

国内では，小野薬品が 2009 年より悪性腫瘍を対象とした第 I 相試験（ONO-4538-01）を開始した．RCC を対象とした国内の臨床試験の 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点の実施状況について，血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象にエベロリムスに対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025），及び未治療の進行性又は転移性の RCC を対象にスニチニブに対する本薬とイピリムマブの併用療法の PFS，OS 又はその両方における優越性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214）を実施中である．

一方，海外では BMS 社が 2006 年 10 月より悪性腫瘍を対象とした第 I 相試験（CA209001）を開始した．RCC を対象とした海外における臨床試験の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点の実施状況について，悪性腫瘍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），悪性腫瘍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），1 剤以上の血管新生阻害剤の前治療で進行した進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象に本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（CA209010）が完了し，転移性の淡明細胞型 RCC を対象に本薬の薬力学，有効性及び安全性の検討を目的とした第 I b 相試験（CA209009），転移性の RCC を対象に本薬と VEGFR-TKI 又はイピリムマブとの併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした第 I 相試験（CA209016），1 又は 2 剤の血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象にエベロリムスに対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試

験（ONO-4538-03/CA209025），及び未治療の進行性又は転移性の RCC を対象にスニチニブに対する本薬とイピリムマブの併用療法の PFS，OS 又はその両方における優越性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214）を実施中である．

1)　臨床データパッケージ

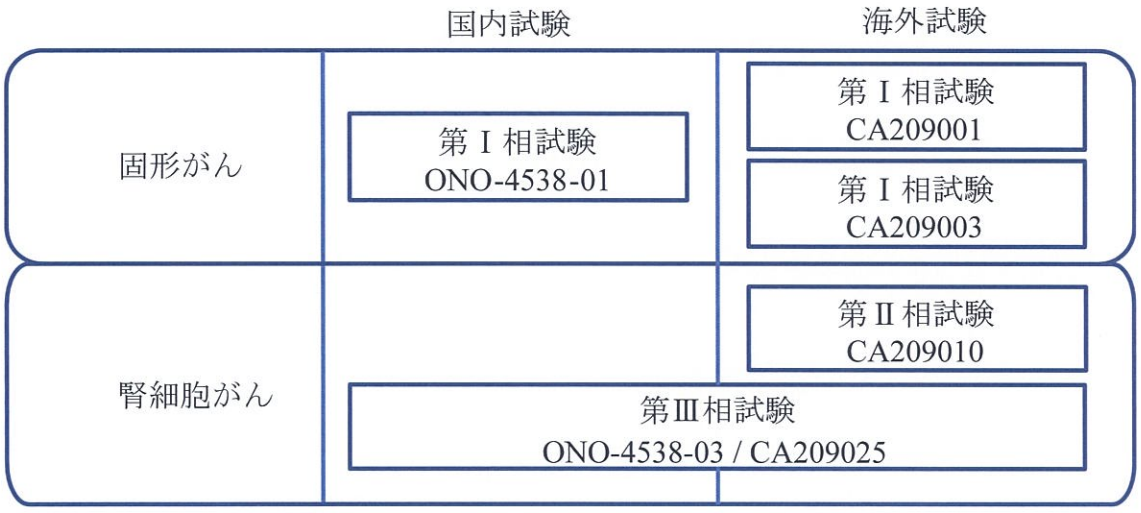
臨床データパッケージを表 1.5-2 及び図 1.5-2 に示した．「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を予定される効能・効果とする本薬の臨床データパッケージについて，固形がんを対象に国内外で実施した第 I 相試験（ONO-4538-01，CA209001 及び CA209003），RCC を対象に本薬の安全性，有効性，心電図パラメータへの影響を検討した海外第 II 相試験（CA209010），血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象にエベロリムスに対する本薬の OS における優越性の検討を目的とした第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）を評価資料とした．

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号	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	悪性腫瘍患者	ニボルマブ（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
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	悪性腫瘍患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，1，3，10 mg/kg， 単回投与及び反復投与， 静脈内投与	39 (39)	単回投与期： 単回投与 反復投与期： 4 週間
第Ⅰ相 CA209003[b)] 評価資料	非盲検， 非対照， 反復投与， 用量漸増	悪性腫瘍患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.1，0.3，1，3，10 mg/kg， Q2W，静脈内投与	290 (306)	最長 36 カ月
第Ⅱ相 CA209010 評価資料	二重盲検， 3 群比較	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，2，10 mg/kg，Q3W， 静脈内投与	168 (167)	16 カ月（最短追跡期間）
日本人患者を含む国際共同試験					
第Ⅲ相 ONO-4538-03/ CA209025 評価資料	非盲検， 実薬対照	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス： 10 mg，1 日 1 回，経口投与	822 (803) 日本人患者 50 (63)	最長 43 カ月

RCC：腎細胞がん 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）旧 Medarex 社試験番号：MDX-1106-03

図 1.5-2　RCC 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）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の固形がんを対象に，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．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．治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者は認められなかった．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）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の悪性腫瘍（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）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）は，既存治療に抵抗性の進行・再発の悪性腫瘍（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）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，重篤な有害事象が 306 名中 159 名（52.0%）に認められた．重篤な副作用は 306 名中 42 名（13.7%）に認められた．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，RCC の奏効率は 29.4%（10/34 名）［95%CI：15.1，47.5］であり，用量群別では 1 mg/kg 群で 27.8%（5/18 名）［95%CI：9.7，53.5］及び 10 mg/kg 群で 31.3%（5/16 名）［95%CI：11.0，58.7］であった．

（2） 第 II 相試験

海外第 II 相試験（CA209010）は，1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 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無作為化二重盲検試験である．また，本試験では本薬の各用量群の有効性，安全

性及び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．有効性について，主要評価項目であるPFS（中央値）は，0.3 mg/kg群で2.69カ月［80%CI：1.81，3.02］，2 mg/kg群で4.04カ月［80%CI：2.76，4.24］及び10 mg/kg群で4.17カ月［80% CI：2.79，5.49］であり，PFS（中央値）に用量反応関係は示されなかった．安全性について，重篤な有害事象が167名中85名（50.9%）に認められた．重篤な副作用は0.3 mg/kg群で5.1%（3名），2 mg/kg群で11.1%（6名），10 mg/kg群で5.6%（3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．112名の死亡（0.3 mg/kg：40名，2 mg/kg：35名，10 mg/kg：37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．死亡原因は病勢進行が最も多く，治験薬に関連すると判断された死亡は認められなかった．

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） 第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）は，1又は2剤の血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型RCCを対象に，OSを主要評価項目としてエベロリムスに対する本薬の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することとし，エベロリムス群は1日1回10mgを経口投与することとした．本試験には本薬群及びエベロリムス群にそれぞれ410名及び411名の被験者が無作為化され，それぞれ406名及び397名に治験薬が投与された．2015年6月18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，本薬群で25.00カ月［95%CI：21.75，－］，エベロリムス群で19.55カ月［95%CI：17.64，23.06］であり，本薬群のエベロリムス群に対する優越性が検証された（層別log rank検定，p＝0.0018）．投与群間のハザード比は0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であった．副次評価項目のORR（実施施設の医師判定）は，本薬群で25.1%［95%CI：21.0，29.6］，エベロリムス群で5.4%［95%CI：3.4，8.0］であり，本薬群で有意に高かった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定，p<0.0001）．また，PFS（実施施設の医師判定）の中央値は，本薬群で4.60カ月［95%CI：3.71，5.39］，エベロリムス群で4.44カ月［95%CI：3.71，5.52］であった．投与群間のハザード比は0.88

［95%CI：0.75，1.03］であり，両群間の PFS に有意な差は認められなかった（層別 log rank 検定，p＝0.1135）．

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 19 名（4.7%）及びエベロリムス群で 34 名（8.6%），最終投与後 100 日までの間に本薬群で 56 名（13.8%）及びエベロリムス群で 80 名（20.2%）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，エベロリムス群で 2 名（0.5%）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群で 194 名（47.8%）及びエベロリムス群で 173 名（43.6%）に発現し，このうち重篤な副作用は本薬群で 47 名（11.6%）及びエベロリムス群で 53 名（13.4%）であった．1%以上に認められた重篤な副作用は，本薬群では肺臓炎が 7 名（1.7%），下痢が 5 名（1.2%），エベロリムス群では肺臓炎が 12 名（3.0%），貧血及び肺炎が各 5 名（1.3%）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

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）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．また[redacted]との見解を得た．

医薬品医療機器総合機構の見解を踏まえ，国際共同第Ⅲ相試験として，血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性淡明細胞型 RCC を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）［目標被験者数（Global）：822 名，目標症例数（日本）：50 名］を 2012 年 10 月より実施した．本試験の結果が得られたことを受け，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，[redacted]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） RCC 以外の疾患を対象とした主な開発について

RCC 以外の疾患を対象とした開発について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，国内では悪性腫瘍，NSCLC，食道がん，悪性黒色腫，ホジキンリンパ腫，膠芽腫及び卵巣がんを対象に試験を実施中である．また，NSCLC，頭頸部がん，胃がん，肝細胞がん，悪性黒色腫，尿路

上皮がん，食道がん，小細胞肺がん，ウイルス陽性及びウイルス陰性固形がん及び固形がんを対象に日本を含む国際共同試験を実施中である．

海外では，BMS 社が悪性黒色腫，再発神経膠芽腫などを対象に試験を実施中である．

1.5.4 参考文献

1) がんの統計'14 公益財団法人 がん研究振興財団
2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
3) Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel Approaches in the Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma. World J Urol. 2005;23:202-12.
4) Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 1996;19:865-75.
5) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2010;57:317-26.
6) がんの統計'11 財団法人 がん研究振興財団
7) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal Cell Carcinoma in Relation to Cigarette Smoking: Meta-Analysis of 24 Studies. Int J Cancer. 2005;114:101-8.
8) Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco Smoking, Body Mass Index, Hypertension, and Kidney Cancer Risk in Central and Eastern Europe. Br J Cancer. 2008;99:1912-5.
9) Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is Associated with Improved Survival in Patients with Organ-Confined Clear-Cell Kidney Cancer. Cancer Causes Control. 2010;21:1905-10.
10) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal Cell and Transitional Cell Carcinoma in a Japanese Population Undergoing Maintenance Dialysis. J Urol. 2005;174:1749-53.
11) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau Tumour Suppressor Protein: O_2 Sensing and Cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8:865-73.
12) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.
13) Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model as a Prognostic Tool in Patients with Metastatic Renal

Cell Carcinoma Previously Treated with First-Line Targeted Therapy: A Population-Based Study. Lancet Oncol. 2015;16:293-300.

14) 腎癌診療ガイドライン　2011 年版　日本泌尿器科学会編

15) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney Cancer, Version 3. 2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:151-9.

16) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii49–56.

17) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.

18) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma : Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer. 2010;116:4256-65.

19) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2013;14:552-62.

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

2016 年 4 月 30 日時点で，本薬の腎細胞がんに対する適応は，米国，イスラエル，アルゼンチン，レバノン，EU，カナダ及びペルーにおいて承認されている．一方，その他の適応［悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん）のいずれか若しくは両適応］では，日本，米国及び EU を含む 51 カ国で承認されている．本薬の最新の承認状況を表 1.6.1-1 に示した．

本薬の使用患者数を，BMS の定期ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）第一版（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）に基づいて以下に示す．

上記の期間において，本薬は米国，EU，イスラエル，韓国及びマカオで販売されていたが，売り上げに関する情報が入手可能なのは，米国のみである．

米国における実際の使用患者数は入手できないため，売上高による推定値を示す．本薬の売上高の調査は，製造販売承認（2014 年 12 月 22 日）から 2 四半期実施されており，2014 年第 4 四半期（2014 年 10 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）の本薬の販売量は [redacted] mg，2015 年第 1 四半期（2015 年 1 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）は [redacted] mg であり，この 2 四半期に計 [redacted] mg が販売されたと推定される．

2015 年第 2 四半期には第 1 四半期と同程度の販売量が見込まれるため，米国での推定販売量は [redacted] mg となる．2015 年に悪性黒色腫及び非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん）の適応を取得したことを考慮すると，この推定値は低く見積もった値と考えられる．

この推定値と添付文書の情報を基に使用患者数を推定した．ただし，多くの要因（体重など）によって投与量及び投与期間は変動するため，以下の仮定で算出した．

1 人の患者に本薬 240 mg が 2 週間間隔で 3 カ月間（6 回）投与されたと仮定すると，総投与量は 1,440 mg であり，米国における上記期間の使用患者数は，[redacted] 人と推定される（[redacted] mg÷1,440 mg／患者＝[redacted] 人）．

以上より，米国における使用患者数は [redacted] 人と推定される．

主な承認国の添付文書として［米国添付文書］及び［EU 添付文書］の原文を添付し，その概要をそれぞれ表 1.6.1-2～表 1.6.1-3 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

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
米国	OPDIVO® (nivolumab) Injection, for intravenous use	2014 年 12 月 22 日	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	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	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．
		2015 年 3 月 4 日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺がん	
		2015 年 11 月 23 日		血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性腎細胞がん	
				BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2016 年 1 月 23 日		BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2015 年 9 月 30 日		BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	推奨用量： OPDIVO 1 mg/kg を 60 分かけて点滴静注後，同日にイピリムマブを点滴静注する．この併用投与は 3 週間間隔で 4 回実施する．その後は，疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで，OPDIVO 3 mg/kg 単剤を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する．併用投与開始に先立ち，イピリムマブの添付文書を確認すること．
		2016 年 1 月 23 日		切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	
EU[a)]	OPDIVO® 10mg/mL concentrate for solution for infusion	2015 年 6 月 19 日	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	成人の進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫	推奨用量 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する．本薬の投与は，臨床的有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．
		2015 年 10 月 28 日		化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺がん	
		2016 年 4 月 4 日		化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺がん	
				治療歴を有する成人の進行腎細胞がん	

上記以外に，以下の国で承認されている．
a）中央承認審査方式により承認［EU加盟28カ国（ベルギー，ブルガリア，チェコ，デンマーク，ドイツ，エストニア，アイルランド，ギリシャ，スペイン，フランス，クロアチア，イタリア，キプロス，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルク，ハンガリー，マルタ，オランダ，オーストリア，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロベニア，スロバキア，フィンランド，スウェーデン及び英国）並びにアイスラン

ド，リヒテンシュタイン及びノルウェーで承認]
非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん）：マカオ，イスラエル，サウジアラビア，アラブ首長国連邦，カナダ，韓国，ペルー，レバノン，香港，チリ，台湾，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，シンガポール，ブラジル，スイス，ニュージーランド
悪性黒色腫：韓国，マカオ，イスラエル，サウジアラビア，カナダ，アラブ首長国連邦，ペルー，レバノン，香港，チリ，台湾，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，シンガポール，ブラジル，スイス，ニュージーランド
腎細胞がん：イスラエル，カナダ，ペルー，レバノン，アルゼンチン

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
剤形・含量	注射剤：単回使用バイアル入り 40 mg/4 mL（10 mg/mL）及び 100 mg/10 mL（10 mg/mL）溶液
効能・効果	**1.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫** ・OPDIVO®（ニボルマブ）は，BRAF V600 野生型を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の単剤治療を適応とする *［臨床試験（14.1）参照］*． ・OPDIVO®（ニボルマブ）は，BRAF V600 遺伝子変異陽性を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の単剤治療を適応とする *［臨床試験（14.1）参照］*． この適応は，無増悪生存期間に基づき，迅速承認制度下で承認された．この適応の承認の継続条件は，検証試験において臨床的有効性を証明し，記載することである． ・イピリムマブと併用する OPDIVO は，切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療を適応とする *［臨床試験（14.1）参照］*． この適応は，無増悪生存期間に基づき，迅速承認制度下で承認された．この適応の承認の継続条件は，検証試験において臨床的有効性を証明し，記載することである． **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］*． **1.3 腎細胞がん** OPDIVO®（ニボルマブ）は，血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性腎細胞がん（RCC）患者の治療を適応とする *［臨床試験（14.3）参照］*． **1.4 古典的ホジキンリンパ腫** OPDIVO®（ニボルマブ）は，自家造血幹細胞移植（HSCT）及び移植後のブレンツキシマブ ベドチン治療の後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者の治療を適応とする *［臨床試験（14.4）参照］*．この適応は，全奏効率に基づき迅速承認制度下で承認された．この適応の承認の継続条件は，検証的試験において臨床的有効性を証明し，記述することである *［臨床試験（14.4）参照］*．
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． **2.3 RCC 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． **2.4 cHL 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．患者に OPDIVO を投与した臨床試験では，致命的な免疫介在性肺臓炎は患者の 0.2%（5/2166 名）で認められた．5 名の致命的な症状はすべて，用量設定試験の OPDIVO 1 mg/kg 群（2 名），3 mg/kg 群（2 名），及び 10 mg/kg 群（1 名）で認められた． 悪性黒色腫患者 501 名を対象とした臨床試験では，試験 4（94 名），試験 7（313 名）及び追加の

用量設定試験（94 名）で OPDIVO とイピリムマブを患者に併用投与し，致命的な免疫介在性肺臓炎は患者の 0.2%（1/501 名）で認められた．試験 4 で別の 6 名の患者は，呼吸器の異常所見が回復せずに死亡した．
放射線画像検査による肺臓炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること．中等度（Grade 2）以上の肺臓炎については，副腎皮質ステロイド 1～2 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）を投与し，その後，これを漸減する．重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）肺臓炎については，OPDIVO の投与を完全に中止し，中等度（Grade 2）の肺臓炎については，回復するまで OPDIVO の投与を中断すること *［用法・用量 (2.5) 参照］*．

悪性黒色腫
OPDIVO 単剤投与
試験 1，5 及び 7 では，免疫介在性肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 1.8%（14/787 名）で認められ，うち 2 名が Grade 3，12 名が Grade 2 の肺臓炎であった．免疫介在性肺臓炎の発現までの期間の中央値は 2.2 カ月（範囲：25 日～9.7 カ月）であった．Grade 3 の肺臓炎のうち 1 名（0.1%）では OPDIVO の投与を完全に中止され，Grade 2 の肺臓炎のうち 8 名（1.0%）では OPDIVO の投与を中断された．14 名全員に高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 1 日 40 mg 以上）が投与され，投与期間の中央値は 18 日（範囲：4 日～1.2 カ月）であった．11 名で完全な回復（症状が完全に回復し，副腎皮質ステロイド投与も完了した状態と定義）が認められた．事象回復後に OPDIVO の投与を再開した 7 名に肺臓炎の再発はなかった．

OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与
試験 4 及び 7 では，免疫介在性肺臓炎が OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与された患者の 6%（25/407 名）で認められ，うち 1 名が致命的な症状，6 名が Grade 3，17 名が Grade 2，1 名が Grade 1 の肺臓炎であった．免疫介在性肺臓炎の発現までの期間の中央値は 1.6 カ月（範囲：24 日～10.1 カ月）であった．免疫介在性肺臓炎のうち，9 名（2.2%）が OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を完全に中止され，15 名（3.7%）が OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を中断された．21 名に高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 1 日 40 mg 以上）が投与され，投与期間の中央値は 30 日（範囲：5 日～11.8 カ月）であった．Grade 2 の肺臓炎のうち 1 名で高用量の副腎皮質ステロイドに加えてミコフェノール酸の投与を必要とした．17 名で完全な回復が見られた．OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を再開した 8 名のうち，1 名に免疫介在性肺臓炎の再発が見られた．

NSCLC
試験 3 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 3.4%（10/287 名）で認められた．免疫介在性肺臓炎は，この 10 名のうち 5 名（Grade 3），2 名（Grade 2）及び 3 名（Grade 1）で認められた．発現までの期間の中央値は 7.2 カ月（範囲：2.7～13.1 カ月）であった．Grade 3 の 5 名全員及び Grade 2 の 2 名中 1 名の肺臓炎患者に高用量の副腎皮質ステロイドが投与され，OPDIVO の投与が完全に中止された．7 名中 2 名には放射線検査から肺臓炎の完全な回復が示された．Grade 2 の肺臓炎の 1 名では OPDIVO の投与が中断され，低用量の副腎皮質ステロイドが投与された．これにより完全に回復し，投与が再開されても肺臓炎の再発はなかった．

RCC
試験 6 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 5%（21/406 名）及びエベロリムス群の 18%（73/397 名）で認められた．免疫介在性肺臓炎は，OPDIVO 群の 4.4%（18/406 名）で認められ，1 名が Grade 4，4 名が Grade 3，12 名が Grade 2，1 名が Grade 1 であった．このうち 2 名は，OPDIVO に続くエベロリムスの投与後に肺臓炎が発現した．肺臓炎が継続した 1 名は，病勢進行のため死亡した．発現までの期間の中央値は 3.82 カ月（範囲：2 日～22.3 カ月）であった．期間の中央値は 1.3 カ月（範囲：0.3～9.8 カ月）であった．6 名では OPDIVO の投与が完全に中止された．9 名では投与が延期された．7 名では完全に回復した．OPDIVO の投与が再開された 6 名中 3 名では，肺臓炎の再発はなかった．

cHL
試験 8 及び 9 では，間質性肺疾患を含む肺臓炎が OPDIVO を投与された患者の 4.9%（13/263 名）で認められた．免疫介在性肺臓炎は，OPDIVO 群の 3.4%（9/263 名）で認められ，1 名が Grade 3，8 名が Grade 2 であった．発現までの期間の中央値は 2.2 カ月（範囲：1 日～10.1 カ月）であった．9 名全員に副腎皮質ステロイドが全身投与され，7 名が回復した．1 名で Grade 2 の肺臓炎のため OPDIVO の投与が完全に中止された．3 名では投与が延期された．OPDIVO の投与が再開された 5 名では，肺臓炎の再発はなかった．

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．副腎皮質ステロイドを開始しても悪化する又は

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

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

	OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与 試験 4 及び 7 では，下垂体炎が患者の 9%（36/407 名）で認められ，8 名が Grade3，25 名が Grade 2，3 名が Grade 1 の下垂体炎であった．発現までの期間の中央値は，2.7 カ月（範囲：27 日～5.5 カ月）であった．下垂体炎のため，4 名（1.0%）で OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与が完全に中止され，16 名（3.9%）では投与が中断された．20 名に高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 40 mg 以上）が投与され，投与期間の中央値は 19 日（範囲：1 日～2.0 カ月）であった． RCC 試験 6 では，下垂体炎が OPDIVO を投与された患者の 0.5%（2/406 名）で認められた．発現までの期間は，Grade 3 が 9.2 カ月で Grade 1 が 3.2 カ月であった．両患者ともステロイド補充療法を受けた．Grade 3 の事象は投与が完全に中止され，Grade 1 のその他の患者では病勢進行のため投与が中断された．事象が完全に回復した患者も OPDIVO の投与を再開した患者もなかった． 副腎機能不全 OPDIVO 投与に関連する副腎機能不全が発現することがある．投与期間中及び投与後は，副腎機能不全の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること．重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）副腎機能不全については，副腎皮質ステロイド 1～2 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）を投与する．中等度（Grade 2）の副腎機能不全については，OPDIVO の投与を中断し，重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）副腎機能不全については，OPDIVO の投与を完全に中止する *［用法・用量（2.5）参照］*． 悪性黒色腫 *OPDIVO 単剤投与* 試験 1，5 及び 7 では，副腎機能不全が患者の 1%（8/787 名）で認められ，2 名が Grade 3，5 名が Grade 2，1 名が Grade 1 の副腎機能不全であった．発現までの期間の中央値は 3.6 カ月（範囲：15 日～5.0 カ月）であった．副腎機能不全のため，4 名（0.5%）で OPDIVO の投与が中断された．1 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 40 mg 以上）を 11 日間投与された． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与* 試験 4 及び 7 では，副腎機能不全が患者の 5%（21/407 名）で認められ，1 名が Grade 4，7 名が Grade 3，11 名が Grade 2，2 名が Grade 1 の副腎機能不全であった．発現までの期間の中央値は 3.0 カ月（範囲：21 日～9.4 カ月）であった．副腎機能不全のため，2 名（0.5%）で OPDIVO 及びイピリムマブの投与が完全に中止され，7 名（1.7%）で投与が中断された．7 名は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 40 mg 以上）を中央値で 9 日間（範囲：1 日～2.7 カ月）投与された． NSCLC 試験 3 では，OPDIVO を投与された患者の 0.3%（1/287）で副腎機能不全が認められた． RCC 試験 6 では，OPDIVO を投与された患者の 2.0%（8/406）で副腎機能不全が認められた（Grade 3 が 3 名，Grade 2 が 4 名，Grade 1 が 1 名）．発現までの期間の中央値は，5.8 カ月（範囲：22 日～20.9 カ月）であった．1 名で OPDIVO の投与が完全に中止された．5 名で投与が延期された． cHL 試験 8 及び 9 では，OPDIVO を投与された患者の 0.4%（1/263 名）で副腎機能不全（Grade 2）が認められた． 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* *OPDIVO 単剤投与* 試験 1，5 及び 7 では，甲状腺機能低下症又は甲状腺炎が患者の 9%（73/787 名）で認められ，1 名が Grade 3，37 名が Grade 2，35 名が Grade 1 の甲状腺機能低下症であった．発現までの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：15 日～13.8 カ月）であった．26 名で回復した．甲状腺機能低下症の管理として 56 名にレボチロキシンが投与された． 甲状腺機能亢進症が患者の 4.4%（35/787 名）で認められ，1 名が Grade 3，12 名が Grade 2，22 名が Grade 1 の甲状腺機能亢進症であった．発現までの期間の中央値は 1.4 カ月（範囲：1 日～13.4 カ月）であった．27 名で回復した．甲状腺機能亢進症の管理として 5 名にメチマゾールが投与され，4 名に carbimazole が投与され，2 名にプロピルチオウラシルが投与された．

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

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

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

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

13

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 1，3，5，6，7，8，9 及び NSCLC の単一群試験（117 名）に登録された 2166 名の患者における単剤としての OPDIVO 曝露，又は OPDIVO 0.1～10 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与する別の用量設定試験（306 名）における単剤としての OPDIVO 曝露の結果を反映している *［警告及び使用上の注意 (5.1，5.8) 参照］*．また，OPDIVO とイピリムマブを併用投与したときの臨床的に重大な副作用は，試験 4（94 名），試験 7（313 名）又は別の用量設定試験（94 名）に登録され，OPDIVO とイピリムマブを併用投与された 501 名の悪性黒色腫患者について評価した．用量範囲は OPDIVO が 0.3～3 mg/kg，イピリムマブが 1～3 mg/kg であり，進行中の臨床試験における免疫介在性副作用の報告書を補足とした *［警告及び使用上の注意 (5.1，5.8) 参照］*．

以下に記載されているデータは，切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした無作為化実薬対照試験である，OPDIVO 単剤投与の試験 1，5 及び 7，並びに OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の試験 7 における OPDIVO 曝露の結果を反映している，また，転移性非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした無作為化試験である試験 3，進行性 RCC 患者を対象とした無作為化試験である試験 6 並びに cHL 患者を対象とした非盲検多重コホート試験である試験 8 及び 9 における OPDIVO 単剤投与のデータも以下に記載している．

切除不能又は転移性悪性黒色腫

既治療の転移性悪性黒色腫

単剤としての OPDIVO の安全性は，切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 370 名を対象として，OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与（268 名），又は化学療法を実施（102 名；治験責任医師の判断により，ダカルバジン 1000 mg/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），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 Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status は 0（59%）又は 1（41%），病期分類は 74%が M1c であり，73%が皮膚黒色腫，11%が粘膜黒色腫で，73%は進行性又は転移性疾患に対する前治療歴を 2 回以上有し，18%が脳転移を有していた．ただし，ベースライン時に乳酸脱水素酵素（LDH）増加を示した患者は OPDIVO 群で多かった（化学療法群 38%に対し，OPDIVO 群 51%）．

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．最も頻度が高い（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	Grade3～4	全 Grade	Grade3～4
	患者の割合（%）			
皮膚および皮下組織障害				
発疹[a]	21	0.4	7	0
そう痒症	19	0	3.9	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17	0	6	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染[b]	11	0	2.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				

末梢性浮腫	10	0	5	0

毒性は NCI CTCAE ver.4 に基づく．
[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．

未治療の転移性悪性黒色腫
試験 5
OPDIVO の安全性は，BRAF V600 野生型の未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 411 名に OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与した（206 名）又はダカルバジン 1000 mg/m^2 を 3 週間間隔で投与した（205 名）無作為化二重盲検実薬対照試験の試験 5 で評価した *[臨床試験（14.1）参照]*．OPDIVO 投与期間の中央値は 6.5 カ月（範囲：1 日～16.6 カ月）であった．この試験では，47%の患者が 6 カ月以上 OPDIVO を投与され，12%の患者が OPDIVO を 1 年以上投与された．
自己免疫疾患を有する患者，副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超）の長期全身投与又は他の免疫抑制剤を必要とする状態の患者を試験から除外した．
OPDIVO 群とダカルバジン群の試験集団の特性は概して類似しており，59%が男性，年齢の中央値は 65 歳，人種は 99.5%が白人，病期分類は 61%が M1c であり，皮膚黒色腫患者が 74%，粘膜黒色腫患者が 11%，脳転移を有する患者が 4%，ベースライン時に LDH 増加を示した患者が 37%であった．Performance Status（ECOG）が 0 である患者は OPDIVO 群の方が多かった（OPDIVO 群 71%，ダカルバジン群 59%）．
副作用により患者の 7%が OPDIVO の投与が完全に中止となり，26%が投与中断となった．
OPDIVO の投与中止となった大部分を占める副作用はなかった．OPDIVO を投与された患者の 36%で重篤な副作用が発現した．OPDIVO を投与された患者の 41%で Grade 3 又は 4 の副作用が認められた．OPDIVO を投与された患者の 2%以上で認められた Grade 3 及び Grade 4 副作用のうち最も頻度が高かったものはγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.9%）及び下痢（3.4%）であった．
OPDIVO 群で 10%以上の患者に認められた主な副作用の発現率を表 4 に示す．最も頻度が高かった副作用（患者の 20%以上で報告され，ダカルバジン投与群の患者よりも発現率が高い）は，疲労，筋骨格痛，発疹及びそう痒症であった．

表 4：OPDIVO 群の 10%以上に発現し，かつダカルバジン群より発現率が高かった副作用［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 5）

副作用	OPDIVO群（n=206）		ダカルバジン群（n=205）	
	全Grade	Grade 3～4	全Grade	Grade 3～4
	患者の割合（%）			
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	49	1.9	39	3.4
浮腫[a]	12	1.5	4.9	0

15

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

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく.
a 眼窩周囲浮腫，顔面浮腫，全身性浮腫，重力性浮腫，限局性浮腫，末梢性浮腫，肺水腫及びリンパ浮腫を含む.
b 背部痛，骨痛，筋骨格胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，顎痛及び脊椎痛を含む.
c 斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，毛孔性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，膿疱性皮疹，小水疱性皮膚炎，皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，薬疹及び皮膚反応を含む.
d 鼻炎，ウイルス性鼻炎，咽頭炎及び鼻咽頭炎を含む.

試験 5 の OPDIVO 群で 10%未満の患者に認められた臨床的に重要なその他の副作用には次のものがある.
*神経系障害：*末梢性ニューロパチー

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

検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示す患者の割合[a]			
	OPDIVO群		ダカルバジン群	
	全Grade	Grade 3～4	全Grade	Grade 3～4
ALT 増加	25	3.0	19	0 .5
AST 増加	24	3.6	19	0 .5
アルカリホスファターゼ増加	21	2.6	14	1.6
ビリルビン増加	13	3.1	6	0

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

試験 7
イピリムマブと併用投与した場合又は単剤投与としての OPDIVO の安全性は，未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 937 名を対象とした無作為化（1：1：1）二重盲検試験である試験 7 で評価した *［臨床試験（14.1）参照］*.
- OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間毎に 4 回投与後，OPDIVO 3 mg/kg を単剤として 2 週間毎に投与する（OPDIVO 及びイピリムマブ併用群，313 名）
- OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間毎に投与する（OPDIVO 単剤群，313 名），又は
- イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間ごとに 4 回まで投与する（イピリムマブ群，311 名）

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

試験 7 では，自己免疫疾患を有する患者，治験薬の投与開始 14 日前以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超）の全身投与又は他の免疫抑制剤を要する医学的状態の患者，あるいは B 型又は C 型肝炎検査陽性の患者又は HIV の既往を有する患者を試験から除外した.
試験集団の特性は，性別は 65%が男性，年齢の中央値は 61 歳，人種は 97%が白人，ベースラインの ECOG Performance Status は 0（73%）又は 1（27%），病期分類は 93%が AJCC の基準に基づくステージⅣ期，58%が M1c であり，ベースライン時に LDH 増加を示した患者は 36%，脳転移の既往を有する患者が 4%，及び補助療法を受けていた患者が 22%であった.
試験 7 では，重篤な副作用を発現した患者は OPDIVO 及びイピリムマブ併用群で 73%，OPDIVO 単剤群で 37%（以下同様），副作用により投与が中止された患者は 43%及び 14%，投与が延期された患者は 55%及び 28%，Grade 3 又は 4 の副作用は 72%及び 44%であり，OPDIVO 単剤群に対し OPDIVO 及びイピリムマブ併用群ですべて発現頻度が高かった.
最も頻度が高かった（10%以上）重篤な副作用は，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群及び OPDIVO 単剤群で下痢が 13%及び 2.6%，大腸炎が 10%及び 1.6%，発熱が 10%及び 0.6%であった．投与中止に至った最も頻度が高かった副作用は，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群及び OPDIVO 単剤

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

表 6：OPDIVO 及びイピリムマブ併用群又は OPDIVO 群の 10%以上に発現し，かつイピリムマブ群より発現率が高かった副作用［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 7）

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

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく．
a 無力症及び疲労を含む複合語である．
b 膿疱性皮疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，アトピー性皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，乾癬様皮膚炎，薬疹，紅斑，剥脱性発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，麻疹様皮疹，丘疹性皮疹，丘疹落屑性皮疹，そう痒性皮疹及び脂漏性皮膚炎を含む複合語である．

試験 7 の OPDIVO 及びイピリムマブ併用群又は OPDIVO 単剤群のいずれかで 10%未満の患者に認められた臨床的に重要なその他の副作用には次のものがある．
*胃腸障害：*口内炎，腸管穿孔
*皮膚および皮下組織障害：*尋常性白斑
*筋骨格系および結合組織障害：*ミオパチー，シェーグレン症候群，脊椎関節障害
*神経系障害：*神経炎，腓骨神経麻痺

表 7：OPDIVO 単剤群又は OPDIVO 及びイピリムマブ併用群の 20%以上に発現し，かつイピリムマブ群より発現率が高かった臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 7）

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

リンパ球減少症	35	4.8	39	4.3	27	3.4

a 各検査値異常の発現率は，ベースライン時及び試験中少なくとも 1 回の臨床検査の両方が測定可能であった患者数［OPDIVO 及びイピリムマブ併用群（範囲：241～297），OPDIVO 群（範囲：260～306 名）及びイピリムマブ群（範囲：253～304 名）］に基づく．

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 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，ECOG Performance Status 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．
最も発現頻度の高かった（20%以上で報告された）副作用は，疲労，筋骨格痛，咳嗽，食欲減退及び便秘であった．OPDIVO 群で 10%以上の患者で最も発現頻度の高かった主な副作用を表 8 にまとめて示す．

表 8：OPDIVO 群で 10%以上に発現し，かつドセタキセル群より発現率が高かった副作用［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 3）

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

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく．

OPDIVO 群の患者で認められた他の臨床的に重要な副作用であり，ドセタキセル群の患者で同様の発現率であった副作用，かつ 6 章のいずれにも記載されていないものには以下がある．疲労／無力症（Grade 1-4 が 49%，Grade 3-4 が 6%），筋骨格痛（36%），胸水（5.6%），肺塞栓症（4.2%），蕁麻疹（1.4%）及びリウマチ性多発筋痛（0.3%）

表 9：OPDIVO 群で 10%以上に発現し，かつドセタキセル群より発現率が高かった全 NCI CTCAE Grade の臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（試験 3）

検査	臨床検査値のベースラインからの悪化を示した患者の割合[a]			
	OPDIVO群		ドセタキセル群	
	全Grade	Grade 3～4	全Grade	Grade 3～4
生化学的検査				
低ナトリウム血症	35	6	32	2.7
AST 増加	28	2.8	14	0.4
アルカリホスファターゼ増加	27	1.1	18	0.4
ALT 増加	23	2.4	15	0.4
クレアチニン増加	18	0	13	0.4
TSH 増加[b]	17	N/A	5	N/A

a 各検査値異常の発現率は，ベースライン時と試験中少なくとも 1 回の臨床検査の両方が可能であった患者数［OPDIVO 群（範囲：280～287 名），ドセタキセル群（範囲：252～262 名）］に基

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

腎細胞がん
OPDIVO の安全性は，少なくとも 1 回以上の血管新生阻害剤の治療レジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められ，OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与（406 名）又はエベロリムス 10 mg を連日投与（397 名）された 803 名の進行 RCC 患者を対象とした無作為化非盲検試験である試験 6 で評価した *[臨床試験（14.3）参照]*．治療期間の中央値は，OPDIVO 群が 5.5 カ月（範囲：1 日～29.6 カ月超），エベロリムス群が 3.7 カ月（範囲：6 日～25.7 カ月超）であった．
副作用により試験療法が中止された患者は，OPDIVO 群で 16%，エベロリムス群で 19%であった．OPDIVO 群の 44%の患者では，副作用により投与が延期された．重篤な副作用は，OPDIVO 群の 47%に認められた．患者の少なくとも 2%以上に報告され，最も発現頻度が高かった重篤な副作用は，急性腎不全，胸水，肺炎，下痢及び高カルシウム血症であった．
治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡率は，OPDIVO 群の 4.7%に対し，エベロリムス群では 8.6%であった．
最も発現頻度の高かった（20%以上で報告された）副作用は，無力症状，咳嗽，悪心，発疹，呼吸困難，下痢，便秘，食欲減退，背部痛及び関節痛であった．OPDIVO 群で 15%超の患者に認められた副作用を表 10 にまとめて示す．

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

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

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく．
a 無力症状に含まれる PT は，無力症，活動性低下，疲労及び倦怠感であった．
b 鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎及びウイルス性尿路感染を含む．
c 大腸炎，腸炎及び胃腸炎を含む．
d 皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，紅斑性皮疹，全身性発疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，多形紅斑及び紅斑を含む．

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

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

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

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

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

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

古典的ホジキンリンパ腫
OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときの安全性は，263 名の成人 cHL 患者を対象に評価した（試験 8 が 240 名，試験 9 が 23 名）．投与は，病勢進行，最大の臨床的ベネフィット又は許容できない毒性が認められるまで継続できることとした．
年齢の中央値は 34 歳（範囲：18～72 歳）であり，自家 HSCT の施行歴がある患者は 98%，同種 HSCT の施行歴がある患者はなく，ブレンツキシマブ ベドチンによる治療歴がある患者は 4%であった．全身療法のレジメンによる前治療数の中央値は 4 回（範囲：1～15 回）であった．患者が受けた OPDIVO の投与回数の中央値は 10 回（サイクル）（範囲：1～48 回）であり，治療期間の中央値は 4.8 カ月（範囲：0.3～24 カ月）であった．
副作用により，4.2%の患者で OPDIVO の投与が中止された．副作用により投与が延期された患者は 23%であった．患者の 21%に重篤な副作用が発現した．患者の 1%以上に報告され，最も発現頻度が高かった重篤な副作用は，注入に伴う反応，肺炎，胸水，発熱，発疹及び肺臓炎であった．10 名は病勢進行以外の原因で死亡し，そのうち 6 名は同種 HSCT の合併症で死亡した．
すべての患者（安全性解析対象集団）で最も発現頻度が高かった（患者の 20%以上で報告され

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

表12：cHL患者の10%以上に発現した非血液学的副作用（試験8及び9）

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

毒性はNCI CTCAE v4に基づく．
a 因果関係を問わず，ニボルマブ最終投与後30日までに認められた事象を含む．免疫介在性副作用が認められた場合，ニボルマブ初回コースの終了後30日までに発現していれば，ニボルマブ再投与後の反応を含めることとした．
b 無力症を含む．
c 腹部不快感及び上腹部痛を含む．
d 鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎及び副鼻腔炎を含む．
e 細菌性肺炎，マイコプラズマ性肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を含む．
f 皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，剥脱性皮膚炎，及び斑状，丘疹性，斑状丘疹状，そう痒性，剥脱性又はざ瘡様と記載された発疹を含む．
g 背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛及び四肢痛を含む．

h 知覚過敏，感覚鈍麻，錯感覚，異常感覚，末梢性運動ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーを含む．

臨床的に重要な副作用に関する追加情報：
*末梢性ニューロパチー：*試験 8 及び 9 では，OPDIVO を投与された患者全員のうち 11%（30/263 名）で末梢性ニューロパチーが認められた．22 名（8%）は初発の末梢性ニューロパチーであり，4 名はベースラインからの悪化であった．ベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた別の 4 名は悪化しなかった（3 名が Grade 1，1 名が Grade 2）．1 名（0.4%）に認められた Grade 3 の事象を除き，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった．
OPDIVO 投与後に施行した同種 HSCT の合併症：［警告及び使用上の注意（5.10）参照］．

表 13：OPDIVO を投与された cHL 患者の 10%以上に発現した臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）（試験 8 及び 9）

	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 [a]		OPDIVO cHL 有効性解析対象集団 [b]	
検査	患者の割合（%）[c]			
	全 Grade	Grade 3～4	全 Grade	Grade 3～4
血液学的検査				
好中球減少症	29	3.6	37	6
血小板減少症	28	2.4	33	3.2
リンパ球減少症	24	8	32	7
貧血	22	2.8	27	2.1
生化学的検査				
ALT 増加	24	2.0	25	2.1
AST 増加	23	2.4	32	3.2
アルカリホスファターゼ増加	17	1.6	21	2.1
リパーゼ増加	16	6.5	28	12
低ナトリウム血症	14	0.8	15	1.1
低カリウム血症	11	1.6	14	3.2
低カルシウム血症	11	0.4	14	1.1
低マグネシウム血症	10	0.4	15	1.3
クレアチニン増加	10	0	15	0
ビリルビン増加	9	0.8	10	0

a 安全性解析対象集団で評価可能な患者数は 226～253 名であった．
b 有効性解析対象集団で評価可能な患者数は 80～85 名であった．
c ニボルマブ最終投与後 30 日までに認められた事象を含む．免疫介在性副作用が認められた場合，ニボルマブ初回コースの終了後 30 日以内に発現していれば，ニボルマブ再投与後の反応を含めることとした．

6.2 免疫原性
すべての治療用蛋白質と同様に，OPDIVO には免疫原性がある．
OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与され，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 1586 名中 157 名（9.9%）は，電気化学発光（ECL）測定法による検査において，試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であった．ニボルマブに対する中和抗体は 9 名（0.6%）で認められた．抗ニボルマブ結合抗体の産生による薬物動態学的プロファイルの変化及び注入に伴う反応の発現頻度の増加を示すエビデンスは認められなかった．
OPDIVO とイピリムマブを併用投与され，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 394 名中 149 名（37.8%）は，ECL 法による検査において，試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であった．ニボルマブに対する中和抗体は 18 名（4.6%）で認められた．抗イピリムマブ抗体検査が可能であった患者 391 名中 33 名（8.4%）は ECL 法による検査において，試験治療下で発現した抗イピリムマブ抗体が陽性であった．イピリムマブに対する中和抗体は 1 名（0.3%）で認められた．抗ニボルマブ抗体の産生による注入に伴う反応の発現頻度の増加を示すエビデンスは認められなかった．
抗体形成の検出は，測定法の感度と特異性に高度に依存する．また，測定法の中で抗体陽性率（中和抗体を含む）は，測定の方法論，検体の取扱い，検体の採取時期，併用薬，基礎疾患など，幾つかの因子によって影響を受ける可能性がある．このような理由から，OPDIVO に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体の発現率との比較は誤解を招くおそれがある．

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

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

使用	ると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある．動物を用いた生殖試験では，ニボルマブをカニクイザルに器官形成期の開始から分娩まで投与すると，流産及び未熟児死亡が増加した *[データ参照]*．ヒト IgG4 は胎盤関門を通過することが知られており，ニボルマブはこの免疫グロブリン G4（IgG4）の 1 種である．このため，ニボルマブは母親から発育中の胎児に移行する可能性がある．OPDIVO の影響は，妊娠中期及び末期がより大きいと考えられる．ただし，薬剤に関連したリスクに関するヒトのデータはない．妊娠中の女性には，胎児へのリスクを説明すること． 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 群に無作為割付けされた 292 名のうち，65 歳以上は 37%，75 歳以上は 7%であった．試験 5 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 210 名のうち，65 歳以上は 50%，75 歳以上は 13%であった．試験 6 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 406 名のうち，65 歳以上は 37%，75 歳以上は 8%であった．試験 7 で OPDIVO 群に無作為割付けされた 316 名のうち，65 歳以上は 37%，75 歳以上は 12%であった．これらの試験で高齢患者と非高齢患者の安全性又は有効性の全体的な差は報告されていない．試験 8 及び 9 で，cHL に対する OPDIVO 単剤治療には，65 歳以上の患者における作用が非高齢患者と異なるか否かを明らかにできるほどの十分な数の高齢者は含まれていなかった． 試験 7 で OPDIVO 及びイピリムマブ併用群に無作為割付けされた 314 名のうち，65 歳以上は 41%，75 歳以上は 11%であった．高齢患者と非高齢患者の安全性又は有効性の全体的な差は報告されていない． **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	2016 年 5 月

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（RCC）

【切除不能又は転移性の悪性黒色腫】

既治療の転移性悪性黒色腫

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

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

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

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

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

未治療の転移性悪性黒色腫

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

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

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

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

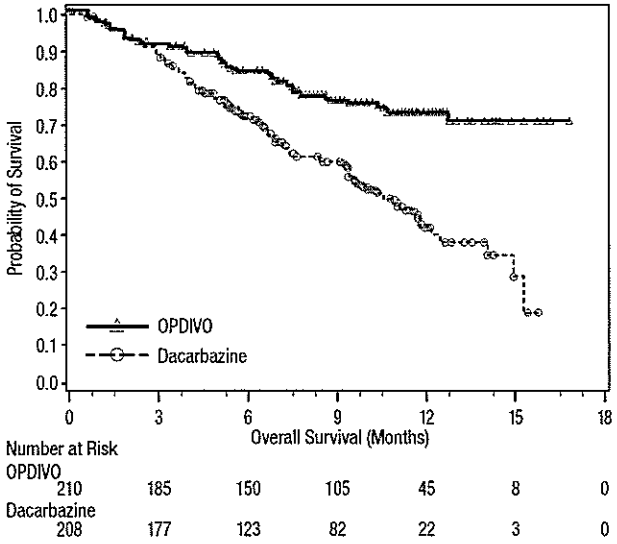
24

表 14：有効性の結果（試験 5）

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

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

図 1：OS の Kaplan-Meier 曲線（試験 5）



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

c 試験 7 は，未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化（1:1:1）試験であり，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群，OPDIVO 群，又はイピリムマブ群のいずれかに被験者を割り付けた．組入れに際し，患者は補助療法又は術前補助療法を遅くとも無作為化の 6 週間以上前に完了していることとし，抗 CTLA-4 抗体による治療歴がなく，活動性の脳転移，眼黒色腫，自己免疫疾患，又は全身免疫抑制を要する疾患が認められないこととした．
被験者は，以下のいずれかの治療に無作為化割付けされた：
・OPDIVO 及びイピリムマブ併用群：OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し，その後 OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与
・OPDIVO 群：OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与
・イピリムマブ群：イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し，その後プラセボを 2 週間間隔で投与
無作為割付けでは，治験で実施した検査結果に基づく PD-L1 発現率（腫瘍細胞膜における PD-L1 の発現率が 5%以上に対し，5%未満），BRAF V6000 遺伝子変異状態，及び American Joint Committee on Cancer（AJCC）の基準に基づく転移病期（M0，M1a，M1b に対し，M1c）により層別した．腫瘍評価は，無作為割付けの 12 週間後に実施した後，1 年目は 6 週間ごと，それ以降は 12 週間ごとに実施した．
有効性の主要評価項目は，RECIST 基準 1.1 版に基づく，実施施設の医師判定による無増悪生存期間（PFS）及び全生

25

存期間（OS）であった．その他の評価項目は，奏効率（ORR）及び奏効期間であった．
945 名が無作為化され，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群に 314 名，OPDIVO 群に 316 名，イピリムマブ群に 315 名が割り付けられた．被験者の人口統計学的特性は，年齢の中央値が 61 歳（範囲：18～90），65%が男性であり，97%は白人であった．PS（ECOG）は 0 が 73%，1 が 27%であった．疾患特性は，AJCC の基準に基づく病期Ⅳ期の被験者が 93%，病期 M1c の被験者が 58%，高 LDH の被験者が 36%，脳転移の既往を有する被験者が 4%であった．BRAF V6000 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫の被験者が 32%，治験で実施した検査結果に基づく腫瘍細胞膜における PD-L1 発現率が 5%以上の被験者が 46%，先行して補助療法を受けた被験者が 22%であった．
試験 7 では，PFS について，OPDIVO 及びイピリムマブ併用群又は OPDIVO 群に割り付けられた被験者でイピリムマブ群に割り付けられた被験者に対し，統計学的に有意な改善が認められた．有効性の結果を表 15 及び図 2 に示した．

表 15：有効性の結果（試験 7）

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

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with .005 of the allocated alpha for final PFS treatment comparisons.
[d] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

図 2：PFS の Kaplan-Meier 曲線（試験 7）

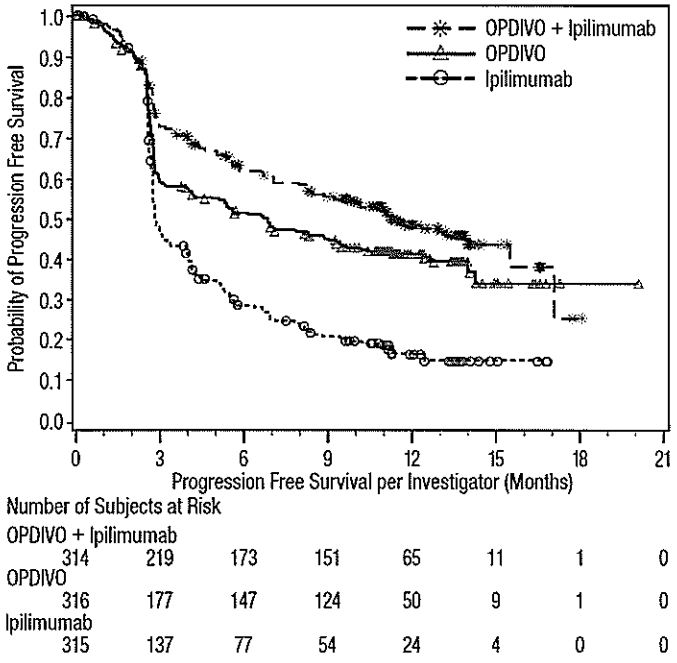
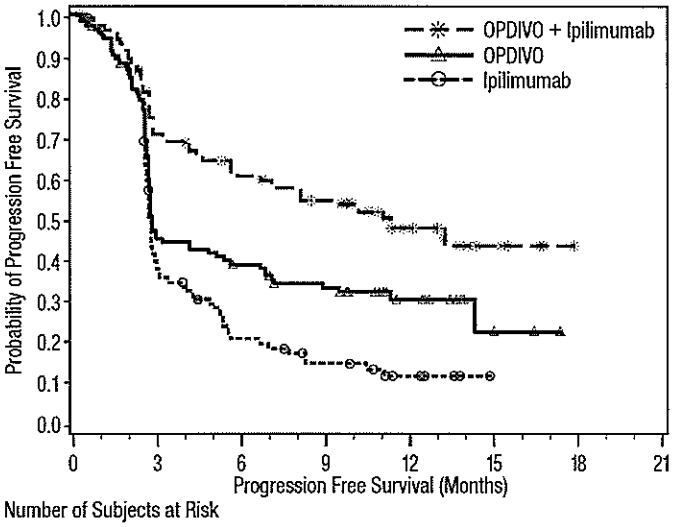


図 3 及び図 4 に，探索的な有効性の部分集団解析として実施した，保存腫瘍検体の PD-L1 IHC 28-8 pharmDx アッセイを用いた PD-L1 発現率による PFS の解析結果を示した．試験集団の 97%で，腫瘍検体のレトロスペクティブな評価が可能であり，PD-L1 の発現状況は試験集団の 89%で確認されたが，6%の被験者では，メラニンを排除した PD-L1 発現状況の評価が行われた．PD-L1 の発現状況は，被験者の 5%では，同意の撤回又は検体がないために確認できなかった．

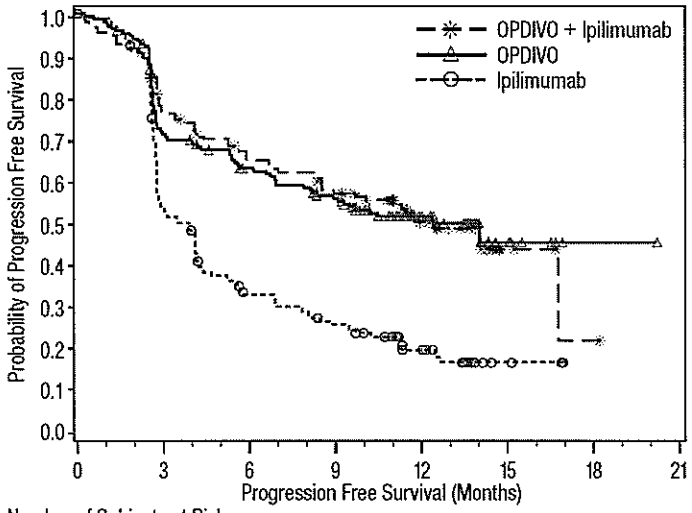
図 3：PD-L1 発現状況別（＜1%）の PFS（試験 7）



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + Ipilimumab	123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO	117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab	113	39	19	12	5	0	0	0

図 4：PD-L1 発現状況別（≧1%）の PFS（試験 7）



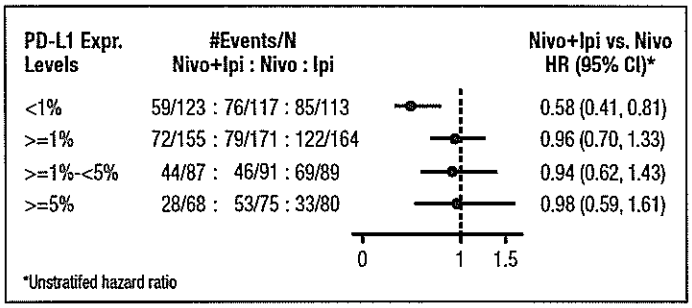
Number of Subjects at Risk

OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1	0
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1	0
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0	0

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

27

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



【転移性非小細胞肺癌】
転移性非小細胞肺がんを対象とした二次治療

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

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

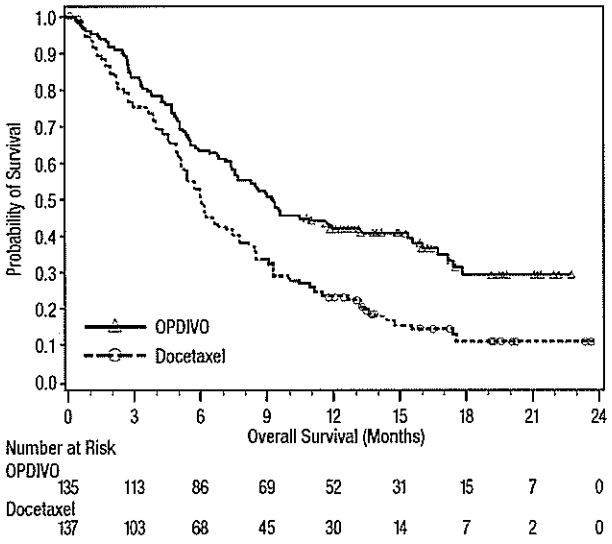
本試験では，あらかじめ規定していた，イベント数が 199 に達成した時点（最終解析で計画されたイベント数の 86%）での中間解析で，OS に OPDIVO 群でドセタキセル群に対し統計学的に有意な改善が認められた（表 16 及び図 6）．

表 16：OS（Intent-to-Treat 解析）（試験 2）

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

[a] p-value is derived from a log-rank test stratified by region and prior paclitaxel use; the corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0315.
[b] Derived from a stratified proportional hazards model.

図 6：OS（試験 2）



28

転移性非扁平非小細胞肺がんを対象とした二次治療

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

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

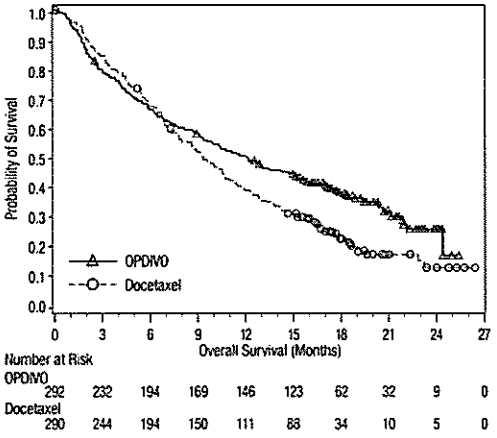
試験 3 では，あらかじめ規定していた，413 のイベントが認められた時点（最終解析で計画されたイベント数の 93%）での中間解析で，OS に OPDIVO 群に割付けられた被験者でドセタキセル群に割付けられた被験者に対し統計学的に有意な改善が認められた（表 17 及び図 7）．

表 17：有効性の結果（試験 3）

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

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

図 7：全生存期間（試験 3）



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

図 8：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく OS（試験 3）

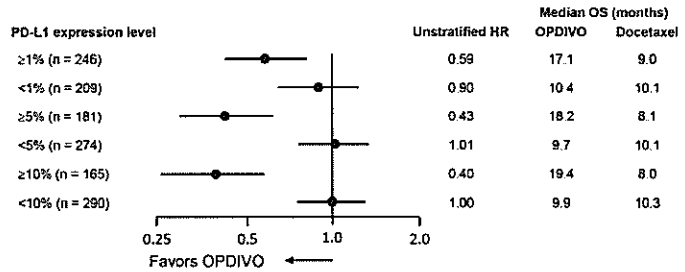
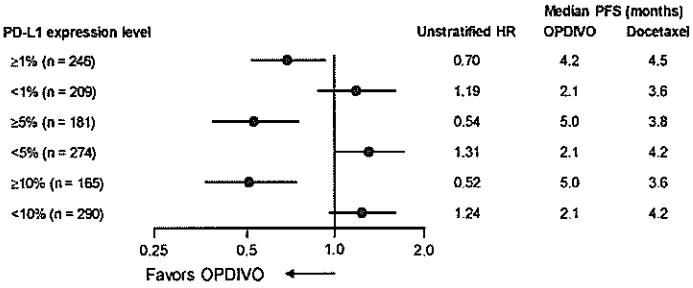


図 9：Forest プロット：PD-L1 発現に基づく PFS（試験 3）



【腎細胞がん】
試験 6 は，1 種類又は 2 種類の血管新生阻害剤の治療レジメンによる前治療の実施中又は実施後に病勢進行が認められた進行性腎細胞がん患者を対象とする無作為化（1：1）非盲検試験である．Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者を PD-L1 の有無を問わず試験に含めた．試験 6 では，脳転移の既往又は合併がある患者，mTOR 阻害剤による前治療歴を有する患者，活動性自己免疫疾患を有する患者，又は全身免疫抑制療法を要する疾患を有する患者は除外した．患者は地域，Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類及び血管新生阻害剤による前治療数によって層別した．
被験者を OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する群（n=410），又はエベロリムスを 1 日 10 mg 経口投与する群（n=411）に無作為に割り付けた．年齢の中央値は 62 歳（範囲：18～88 歳）であり，65 歳以上が 40%，75 歳以上が 9%であった．患者のほとんどは男性（75%），白人（88%）であり，ベースラインの KPS が 70～80%の患者が 34%，90～100%の患者が 66%であった．患者のほとんど（77%）が 1 種類の血管新生阻害剤による前治療を受けていた．MSKCC リスク分類の患者分布は，favorable が 34%，intermediate が 47%，poor が 19%であった．
初回の腫瘍評価は無作為割付け後 8 週間に実施し，その後 1 年間は 8 週間ごと，それ以降は病勢進行又は投与中止のいずれか遅い時点まで 12 週間ごとに継続して実施した．
有効性の主要評価項目は，全生存期間（OS）であった．この試験では，あらかじめ規定していた，398 のイベントが認められた時点（最終解析で計画されたイベント数の 70%）での中間解析で，OS に OPDIVO 群に割付けられた被験者でのエベロリムス群に割り付けられた被験者に対する統計学的に有意な改善が認められた（表 18 及び図 10）．PD-L1 発現レベルにかかわらず，OS に対する効果が認められた．
その他の評価項目には，奏効率が含まれ，その結果も表 18 に示す．

表 18：有効性の結果（試験 6）

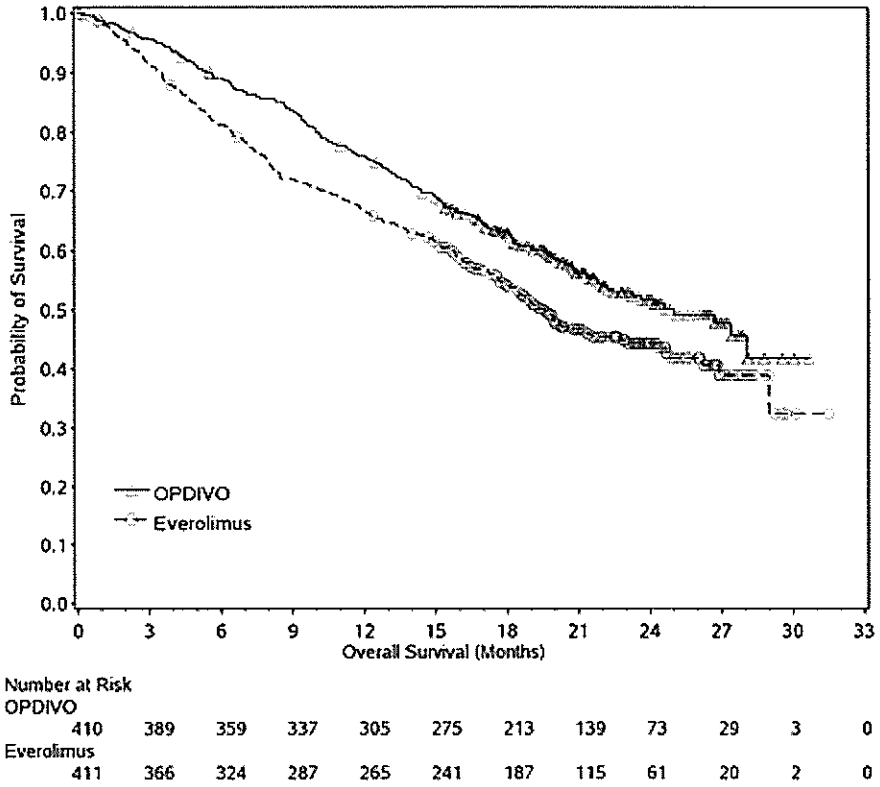
	OPDIVO (n=410)	エベロリムス (n=411)
全生存期間		
イベント（%）	183 (45)	215 (52)
生存期間中央値（月）（95% CI）	25.0 (21.7, NE)	19.6 (17.6, 23.1)

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

a ハザード比は，MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤による前治療数及び地域で層別し，治療群を唯一の共変量とする Cox 比例ハザードモデルにより求めた．
b p-値は，MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤による前治療数及び地域で層別した両側 long-rank 検定によって求めた．対応する O'Brien-Fleming 有効性境界の有意水準は 0.0148 である．

31

図 10：全生存期間（試験 6）



【古典的ホジキンリンパ腫（cHL）】
2 つの試験で，自家 HSCT 及び移植後のブレンツキシマブ ベドチン治療が不奏効であった cHL 患者に OPDIVO を投与したときの有効性を評価した．
試験 8 は，cHL を対象とする単一群，非盲検，多施設共同，多重コホート試験であった．試験 9 は，cHL を対象に含めた非盲検，多施設共同，用量漸増試験であった．両試験とも腫瘍 PD-L1 の発現状況にかかわらず患者を登録し，ECOG performance status が 2 以上，自己免疫疾患，症候性間質性肺疾患，肝トランスアミナーゼが ULN の 3 倍超，クレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満，同種 HSCT の施行歴あり，又は 24 週間以内に胸部への放射線療法歴ありの患者を除外した．また，両試験とも，肺毒性の既往がある患者では，一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の補正値が 60%超であることを必要とした．
病勢進行，最大の臨床的ベネフィット又は許容できない毒性が認められるまで，患者に OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注した．1 サイクルに 1 回の投与とした．減量は許可しなかった．
有効性は，独立 X 線画像判定委員会（IRRC）判定による奏効率（ORR）から評価した．追加の評価項目に奏効期間を含めた．試験 8 及び 9 の自家 HSCT の不奏効後にブレンツキシマブ ベドチン治療を受けた 95 名の患者の結果を統合し，有効性を評価した．年齢の中央値は 37 歳（範囲：18～72 歳）であった．ほとんどの患者は男性（64%）及び白人（87%）であった．全身療法のレジメンによる前治療数の中央値は 5 回（範囲：3～15 回）であった．
結果を表 19 に示す．患者が受けた OPDIVO の投与回数の中央値は 17 回（範囲：3～48 回）であり，治療期間の中央値は 8.3 カ月（範囲：1.9～24 カ月）であった．

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

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

[a] 国際ワーキンググループの基準 2007 年改訂版による.

表 1.6.1-3　EU 添付文書の概要

<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>悪性黒色腫
OPDIVOは，単剤療法又はイピリムマブとの併用療法として，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．
本剤の単剤療法と比較して，本剤とイピリムマブの併用療法では，腫瘍におけるPD-L1発現率が低い患者に限り，無増悪生存期間（PFS）の延長が証明されている（4.4項及び5.1項参照）．

NSCLC
OPDIVO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非小細胞肺がん（NSCLC）の治療を適応とする．

RCC
OPDIVOは，単剤療法として，前治療歴を有する成人の進行性腎細胞がん（RCC）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．
イピリムマブと併用投与する場合は，まず本剤を投与し，同日にイピリムマブを投与すること．投与ごとに異なる点滴静注バッグ及びフィルターを使用すること．
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>
OPDIVO 単剤療法
本剤の推奨用量として，2 週間間隔でニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて点滴静注する．
OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法
推奨用量として，最初の 4 回は，3 週間間隔でニボルマブ 1 mg/kg を 60 分かけて点滴静注し，併用投与するイピリムマブは 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する．
続く第 2 段階では，2 週間間隔でニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて点滴静注する．
本剤の単剤投与又はイピリムマブとの併用投与は，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 又は OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の際に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 rowspan="2">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，投与を中断する．</td></tr>
<tr><td>Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎</td><td>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 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，投与を中断する．</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		Grade 3 の下痢又は大腸炎 - OPDIVO 単剤療法	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，投与を中断する．
		- OPDIVO 及びイピリムマブの併用療法	投与を永続的に中止する．
		Grade 4 の下痢又は大腸炎	投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した肝炎	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	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，投与を中断する．
		Grade 3 又は Grade 4 の AST，ALT 又は総ビリルビンの増加	投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した腎炎及び腎機能障害	Grade 2 又は Grade 3 のクレアチニン増加	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，投与を中断する．
		Grade 4 のクレアチニン増加	投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した内分泌障害	症候性の Grade 2 又は Grade 3 の甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，下垂体炎 Grade 2 の副腎機能不全 Grade 3 の糖尿病	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による治療が終了するまで，投与を中断する．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．
		Grade 4 の甲状腺機能低下症 Grade 4 の甲状腺機能亢進症 Grade 4 の下垂体炎 Grade 3 又は 4 の副腎機能不全 Grade 4 の糖尿病	投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した発疹	Grade 3 の発疹	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，投与を中断する．
		Grade 4 の発疹	投与を永続的に中止する．
	その他の副作用	Grade 3（初発）	投与を中断する．
		Grade 4 又は再発の Grade 3；投与を調節しても持続する Grade 2 又は Grade 3；副腎皮質ステロイドの用量をプレドニゾン換算で 10 mg/day に減量できない場合	投与を永続的に中止する．
	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． 患者には，患者用警告カードを渡し，本剤を用いた療法のリスクを説明する必要がある（添付文書も参照のこと）． 本剤をイピリムマブと併用投与する場合，いずれかの薬剤を中断するのであれば，他方の薬剤も中断すること．投与を後日再開する場合は，患者ごとの評価に基づいて併用投与又は本剤の単剤投与を再開してよい．		
禁忌	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		

警告及び使用上の注意	本剤をイピリムマブと併用投与する場合は，投与開始に先立ち，イピリムマブの製品概要を参照すること．免疫に関連した副作用の発現頻度は，本剤の単剤投与と比較して，本剤とイピリムマブの併用投与で高かった．免疫に関連した副作用のほとんどは，副腎皮質ステロイドの投与開始及び投与量調節などの適切な管理により，改善又は回復した（4.2 項参照）． 併用療法では，心臓の有害事象及び肺塞栓症も報告されている．心臓及び肺の副作用について患者を継続的にモニタリングし，投与前及び投与期間中は定期的に，電解質障害や脱水の徴候である臨床徴候，症状及び臨床検査値異常についてもモニタリングすること．生命を脅かす心臓及び肺の副作用が発現又は重度の心臓及び肺の副作用が再発した場合，本剤とイピリムマブの併用投与を中止すること． 本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与による副作用が投与中又は投与中止後に生じるおそれがあるため，患者を継続的に（少なくとも最終投与から 5 カ月後まで）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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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速に減量すると，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，副腎皮質ステロイド以外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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 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 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）． 非扁平上皮 NSCLC に対するニボルマブの投与 予後不良因子のある及び／又は進行性疾患の患者に対して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．非扁平上皮 NSCLC では，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で 3 カ月以内により多くの死亡が認められた．早期の死亡と関連する因子は，予後不良因子及び／又は進行性疾患であり，腫瘍における PD-L1 発現が低い又は認められないこととも関連する（5.1 項参照）． 免疫に関連した肺臓炎 本剤の単剤投与又は本剤とイピリムマブの併用投与により，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した大腸炎 本剤の単剤投与又は本剤とイピリムマブの併用投与により，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の単剤投与を中断し，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，本剤の単剤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，本剤の単剤投与を永続的に中止する．本剤とイピリムマブの併用投与で Grade 3 の下痢又は大腸炎が認められた場合，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 の下痢又は大腸炎が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断する．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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した肝炎 本剤の単剤投与又は本剤とイピリムマブの併用投与により，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断する．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，必要に応じて副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した腎炎及び腎機能障害 本剤の単剤投与又は本剤とイピリムマブの併用投与により，重度の腎炎及び腎機能障害が認められている（4.8 項参照）．腎炎又は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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した内分泌障害 本剤の単剤投与又は本剤とイピリムマブの併用投与により，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，高血糖，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，必要に応じて抗甲状腺薬の投与を開始する．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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，ホルモン補充投与が適切に行われていることを確認する．生命を脅かす甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 症候性の Grade 2 の副腎機能不全が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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．重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）副腎機能不全が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する．副腎機能及びホルモンレベルのモニタリングを継続し，ホルモン補充投与が適切に行われていることを確認する． 症候性の Grade 2 又は Grade 3 の下垂体炎が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマ

	ブの併用投与を中断し，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，必要に応じて副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を再開することができる．生命を脅かす（Grade 4）下垂体炎が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する．下垂体機能及びホルモンレベルのモニタリングを継続し，ホルモン補充投与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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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．生命を脅かす糖尿病が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した発疹 本剤とイピリムマブの併用投与，及び併用投与と比較して頻度は低いが本剤の単剤投与により，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，Grade 4 の発疹が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中止する．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（メチルプレドニゾン換算）で投与する． 発現頻度は低いが，中毒性表皮壊死融解症（TEN）のうち致命的な転帰となるものが観察されている．スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）又は TEN の症状又は徴候が認められた場合は，本剤の投与を中止し，評価及び治療のために患者を専門部署に移す．患者が本剤の使用により SJS 又は TEN を発症した場合は，本剤の投与の永続的な中止が推奨される． 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，本剤単剤投与患者の 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． 本剤とイピリムマブを併用投与した臨床試験において，以下の臨床的に重要な免疫に関連した副作用が，患者の 1%未満に報告された．胃炎，サルコイドーシス，及び十二指腸炎． 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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中断し，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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用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，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． Infusion reaction 本剤又は本剤とイピリムマブを併用投与する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）．重度又は生命を脅かす Infusion reaction が認められた場合，本剤の投与又は本剤とイピリムマブの併用投与を中止し，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，又は本剤とイピリムマブを併用投与し，Infusion reaction 予防のための局所的治療のガイドラインに従って前投薬することができる． 疾患特異的な使用上の注意 *悪性黒色腫* 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，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，本剤又は本剤とイピリムマブを併用投与する臨床試験から除外した．目／ぶどう膜の悪性黒色腫を有する患者は，悪性黒色腫の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． 本剤の単剤療法と比較して，本剤とイピリムマブの併用療法では，腫瘍における PD-L1 発現率が低い患者に限り，PFS の延長が証明されている．医師は，併用投与による治療の開始に先立ち，本剤の単剤療法との比較から併用療法に観察されたベネフィット及び毒性を考慮に入れ，個々の患者及び腫瘍の特性を慎重に評価することが推奨される（4.8 項及び 5.1 項参照）． *NSCLC* 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．

RCC
活動性脳転移，活動性自己免疫疾患，又は全身免疫抑制剤を投与されていた患者は RCC の主要な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．

副作用

安全性プロファイルの概要

複数のがん種を対象とした本剤を 3 mg/kg で単剤投与した試験（CA209066，CA209037，CA209067（単剤群），CA209017，CA209057，CA209063 及び CA209025）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（34%），発疹（19%），そう痒症（14%），下痢（13%），悪心（13%）及び食欲減退（10%）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．
悪性黒色腫を対象とした本剤をイピリムマブと併用投与した試験（CA209067（併用群），CA209069 及び CA209004 コホート 8）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，発疹（51%），疲労（43%），下痢（42%），そう痒症（35%），悪心（25%），発熱（19%），食欲減退（15%），甲状腺機能低下症（15%），嘔吐（14%），大腸炎（14%），腹痛（13%），関節痛（11%）及び頭痛（11%）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．
CA209067 試験において本剤とイピリムマブの併用投与を受けた患者の 313 名中 151 名（48%）では，初めの併用投与期間中に Grade 3 又は Grade 4 の副作用が初発した．本群で単剤投与期間に移行した患者 147 名中 37 名（25%）には，単剤投与期間中に Grade 3 又は Grade 4 の副作用が 1 回以上発現した．

副作用の要約
本剤を単剤投与された患者（1728 名）及び本剤とイピリムマブを併用投与された患者（448 名）の併合データセットで報告された副作用を表 2 に示す．副作用は器官別大分類（SOC）及び発現頻度ごとに示す．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：臨床試験で認められた副作用

	ニボルマブ単剤療法	ニボルマブとイピリムマブの併用療法
感染症および寄生虫症		
高頻度	上気道感染	肺炎[a]，上気道感染
低頻度	肺炎[a]，気管支炎	気管支炎
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）		
稀	組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）	
血液及びリンパ球障害		
高頻度		好酸球増加症
低頻度	好酸球増加症	
免疫系障害		
高頻度	注入に伴う反応[b]，過敏症	注入に伴う反応[b]，過敏症
低頻度	アナフィラキシー反応[b]	サルコイドーシス
内分泌障害		
極めて高頻度		甲状腺機能低下症
高頻度	甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，高血糖[b]	副腎機能不全，下垂体機能低下症，下垂体炎，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，高血糖[b]

	低頻度	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	糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病
	稀	糖尿病	
	代謝および栄養障害		
	極めて高頻度	食欲減退	食欲減退
	高頻度		脱水
	低頻度	脱水，代謝性アシドーシス	
	肝胆道系障害		
	高頻度		肝炎[b]
	低頻度	肝炎[b]，高ビリルビン血症	
	稀	胆汁うっ滞	
	神経系障害		
	極めて高頻度		頭痛
	高頻度	末梢性ニューロパチー，頭痛，浮動性めまい	末梢性ニューロパチー，浮動性めまい
	低頻度	多発ニューロパチー	ギラン・バレー症候群，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，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）
	稀	ギラン・バレー症候群，脱髄，筋無力症候群，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）	
	眼障害		
	高頻度	霧視，眼乾燥	ぶどう膜炎，霧視
	低頻度	ぶどう膜炎	
	心臓障害		
	高頻度		頻脈
	低頻度	頻脈	不整脈（心室性不整脈を含む）[c]，心房細動
	稀	不整脈（心室性不整脈を含む）[c]，心房細動	
	血管障害		
	高頻度	高血圧	高血圧
	低頻度	血管炎	
	呼吸器，胸郭および縦隔障害		
	高頻度	肺臓炎[a,b]，呼吸困難，咳嗽	肺臓炎[a,b]，肺塞栓症[a]，呼吸困難，咳嗽
	低頻度	胸水	胸水
	稀	肺浸潤	
	胃腸障害		
	極めて高頻度	下痢，悪心	大腸炎，下痢，嘔吐，悪心，腹痛
	高頻度	大腸炎，口内炎，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥	口内炎，胃炎，便秘，口内乾燥
	低頻度	膵炎	膵炎，腸管穿孔，十二指腸炎
	稀	胃炎，十二指腸潰瘍	
	皮膚および皮下組織障害		
	極めて高頻度	発疹[d]，そう痒症	発疹[d]，そう痒症
	高頻度	尋常性白斑，皮膚乾燥，紅斑，脱毛症	尋常性白斑，皮膚乾燥，紅斑，脱毛症，蕁麻疹
	低頻度	多形紅斑，乾癬，酒さ，蕁麻疹	乾癬
	稀	中毒性表皮壊死融解症[a,e]	中毒性表皮壊死融解症[a,e]
	筋骨格系および結合組織障害		
	極めて高頻度		関節痛
	高頻度	筋骨格痛[f]，関節痛	筋骨格痛[f]
	低頻度	リウマチ性多発筋痛，関節炎	脊椎関節障害，シェーグレン症候群，関節炎，ミオパチー

稀	ミオパチー	
腎および尿路障害		
高頻度		腎不全[a,b]
低頻度	尿細管間質性腎炎，腎不全[a,b]	尿細管間質性腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態		
極めて高頻度	疲労	疲労，発熱
高頻度	発熱，浮腫（末梢性浮腫を含む）	浮腫（末梢性浮腫を含む），疼痛
低頻度	疼痛，胸痛	胸痛
臨床検査[g]		
極めて高頻度	AST 増加，ALT 増加，アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，アミラーゼ増加，低カルシウム血症，クレアチニン増加，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症，貧血，高カルシウム血症，高カリウム血症，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症	AST 増加，ALT 増加，総ビリルビン増加，アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，アミラーゼ増加，クレアチニン増加，リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，貧血，低カルシウム血症，高カリウム血症，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症
高頻度	総ビリルビン増加，好中球減少症，高マグネシウム血症，高ナトリウム血症，体重減少	高カルシウム血症，高マグネシウム血症，高ナトリウム血症，体重減少

[a] 死亡例が完了した又は進行中の臨床試験で報告されている．
[b] 生命を脅かす副作用が完了した又は進行中の臨床試験で報告されている．
[c] 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．
[d] 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，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，膿疱性皮疹，丘疹落屑性皮疹，小水疱性皮疹，全身性皮疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，アトピー性皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，乾癬様皮膚炎及び薬疹を含む複合語である．
[e] 併合データセットに含まれない試験で報告された．発現頻度は program-wide exposure を基にしている．
[f] 筋骨格痛は，背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛及び脊椎痛を含む複合語である．
[g] 臨床検査項目の発現頻度は，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

本剤の投与又は本剤とイピリムマブとの併用投与では，免疫に関連した副作用が認められている．ほとんどの場合，免疫に関連した副作用は適切な医学的処置により回復した．本剤の単剤療法を受けた患者と比較して，本剤とイピリムマブの併用療法を受けた患者で投与の永続的な中止を要した患者の割合が高かったのは，免疫に関連した大腸炎（それぞれ，16%と 0.7%），免疫に関連した肝炎（9%と 0.9%）及び免疫に関連した内分泌障害（2.5%と 0.1%）であった．事象が認められた患者のうち，本剤の単剤療法を受けた患者と比較して，併用療法を受けた患者で治療のため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）を要した患者の割合が高かったのは，免疫に関連した大腸炎（それぞれ，47%と 14%）及び免疫に関連した肝炎（46%と 16%）であった．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

本剤を単剤投与した患者において，肺臓炎（間質性肺疾患を含む）の発現率は 3.2%（1728 名中 56 名）であった．ほとんどの症例が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 0.7%（1728 名中 12 名）及び 1.7%（1728 名中 29 名）で報告された．Grade 3 の症例は 0.8%（1728 名中 14 名），Grade 4 の症例は 0.1%未満（1728 名中 1 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 3.6 カ月（範囲：0.4～19.6 カ月）であった．47 名（84%）は回復し，回復までの期間の中央値は 5.3 週間（範囲：0.6～53.1＋週間，＋記号は打ち切り観測値を表す）であった．
本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，肺臓炎（間質性肺疾患を含む）の発現率は

41

	7.4%（448名中33名）であった．Grade 2，Grade 3及びGrade 4の症例は，それぞれ患者の4.5%（448名中20名），1.1%（448名中5名）及び0.2%（448名中1名）で報告された．Grade 3の肺臓炎の1名は11日間で悪化し，致死的な転帰となった．発現までの期間の中央値は2.3カ月（範囲：0.7～6.7カ月）であった．29名（87.9%）は回復し，回復までの期間の中央値は6.1週間（範囲：0.3～46.9＋週間）であった． *免疫に関連した大腸炎* 本剤を単剤投与した患者において，下痢又は大腸炎の発現率は13.6%（1728名中235名）であった．ほとんどの症例がGrade 1又はGrade 2であり，それぞれ患者の9.0%（1728名中156名）及び3.0%（1728名中52名）で報告された．Grade 3の症例は1.6%（1728名中27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1.8カ月（範囲：0.0～20.9カ月）であった．207名（89%）は回復し，回復までの期間の中央値は2.1週間（範囲：0.1～88.3＋週間）であった． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，下痢又は大腸炎の発現率は45.5%（448名中204名）であった．Grade 2，Grade 3及びGrade 4の症例は，それぞれ患者の13.2%（448名中59名），15.4%（448名中69名）及び0.4%（448名中2名）で報告された．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1.1カ月（範囲：0.0～10.4カ月）であった．184名（90.6%）は回復し，回復までの期間の中央値は3.0週間（範囲：0.1～78.7＋週間）であった． *免疫に関連した肝炎* 本剤を単剤投与した患者において，肝機能検査値異常の発現率は7.0%（1728名中121名）であった．ほとんどの症例がGrade 1又はGrade 2であり，それぞれ患者の3.9%（1728名中68名）及び1.3%（1728名中22名）で報告された．Grade 3及びGrade 4の症例は，それぞれ患者の1.4%（1728名中25名）及び0.3%（1728名中6名）に報告された．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1.9カ月（範囲：0.0～18.7カ月）であった．95名（79%）は回復し，回復までの期間の中央値は5.1週間（範囲：0.1～82.6＋週間）であった． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，肝機能検査値異常の発現率は27.9%（448名中125名）であった．Grade 2，Grade 3及びGrade 4の症例は，それぞれ患者の6.3%（448名中28名），15.0%（448名中67名）及び1.8%（448名中8名）で報告された．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：0.0～11.0カ月）であった．116名（92.8%）は回復し，回復までの期間の中央値は5.0週間（範囲：0.1～53.1週間）であった． *免疫に関連した腎炎及び腎機能障害* 本剤を単剤投与した患者において，腎炎又は腎機能障害の発現率は3.2%（1728名中55名）であった．ほとんどの症例がGrade 1又はGrade 2であり，それぞれ患者の1.9%（1728名中32名）及び0.8%（1728名中14名）で報告された．Grade 3の症例は0.5%（1728名中8名），Grade 4の症例は0.1%未満（1728名中1名）で報告された．これらの試験において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2.3カ月（範囲：0.0～18.2カ月）であった．33名（62%）は回復し，回復までの期間の中央値は11.1週間（範囲：0.1～77.1＋週間）であった． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，腎炎及び腎機能障害の発現率は4.2%（448名中19名）であった．Grade 2，Grade 3及びGrade 4の症例は，それぞれ患者の1.1%（448名中5名），0.9%（448名中4名）及び0.7%（448名中3名）で報告された．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2.6カ月（範囲：0.5～14.7カ月）であった．17名（89.5%）は回復し，回復までの期間の中央値は1.9週間（範囲：0.4～42.6＋週間）であった． *免疫に関連した内分泌障害* 本剤を単剤投与した患者において，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8.6%（1728名中149名）であった．ほとんどの症例がGrade 1又はGrade 2であり，それぞれ患者の3.6%（1728名中62名）及び4.9%（1728名中85名）で報告された．Grade 3の甲状腺障害は0.1%（1728名中2名）の患者に報告された，下垂体炎（Grade 1が1名，Grade 2が1名，Grade 3が3名），副腎機能不全（Grade 1が1名，Grade 2が5名，Grade 3が4名），糖尿病（Grade 2が1名），及び糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 3が2名）に報告された．これらの試験においてGrade 4及びGrade 5の内分泌障害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2.8カ月（範囲：0.4～14.0カ月）であった．74名（45%）は回復し，回復までの期間の中央値は66.6週間（範囲：0.4～96.1＋カ月）であった． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，甲状腺障害の発現率は23.7%（448名中106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13.4%（448名中60名）及び1.6%（448名中7名）で報告された．Grade 2及びGrade 3の下垂体炎は，それぞれ患者の6.0%（448名中27名）及び1.8%（448名中8名）で発現した．Grade 2及びGrade 3の副腎機能不全は，患者の各1.1%（448名中各5名）で発現し，Grade 4の副腎機能不全は患者の0.2%（448名中1名）で発現した．Grade 1及びGrade 2の糖尿病とGrade 4の糖尿病性ケトアシドーシスは，患者の各0.2%（448名中各1名）で報告された．Grade 5の内分泌障害は報告されな

	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 1.5 カ月（範囲：0.0～10.1 カ月）であった．59 名（45.0%）は回復した．回復までの期間は 0.4～74.4＋週間の範囲であった． *免疫に関連した発疹* 本剤を単剤投与した患者において，発疹の発現率は 28.0%（1728 名中 484 名）であった．ほとんどの症例が Grade 1 であり，患者の 21.9%（1728 名中 378 名）で報告された．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 5.2%（1728 名中 89 名）及び 1.0%（1728 名中 17 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：0.0～17.2 カ月）であった．295 名（62%）は回復し，回復までの期間の中央値は 18.1 週間（範囲：0.1～113.7＋週間）であった． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，発疹の発現率は 63.4%（448 名中 284 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例は，それぞれ患者の 19.2%（448 名中 86 名）及び 7.4%（448 名中 33 名）で報告された．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 0.5 カ月（範囲：0.0～9.7 カ月）であった．192 名（67.6%）は回復し，回復までの期間の中央値は 10.4 週間（範囲：0.1～74.0＋週間）であった． *Infusion reaction* 本剤を単剤投与した患者において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 4.1%（1728 名中 71 名）であり，Grade 3 の症例 3 名及び Grade 4 の 2 名が含まれた． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 3.8%（448 名中 17 名）であり，重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade 2 の症例は患者の 2.2%（448 名中 10 名）で報告された．Grade 3～5 の症例は報告されなかった． *臨床検査値異常* 本剤を単剤投与した患者において，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 4.4%（すべて Grade 3），血小板減少症 0.4%，リンパ球減少症 7.7%，好中球減少症 0.5%，アルカリホスファターゼ増加 1.7%，AST 増加 2.7%，ALT 増加 2.4%，総ビリルビン増加 1.0%，クレアチニン増加 0.8%，アミラーゼ増加 2.4%，リパーゼ増加 8.0%，低ナトリウム血症 5.9%，高カリウム血症 2.1%，低カリウム血症 1.5%，高カルシウム血症 1.3%，高マグネシウム血症 0.8%，低マグネシウム血症 0.5%，低カルシウム血症 0.6%，白血球減少症 0.5%，高ナトリウム血症 0.1%． 本剤とイピリムマブを併用投与した患者において，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 2.8%（すべて Grade 3），血小板減少症 1.2%，白血球減少症 0.5%，リンパ球減少症 6.4%，好中球減少症 0.7%，アルカリホスファターゼ増加 4.1%，AST 増加 11.9%，ALT 増加 14.6%，総ビリルビン増加 0.9%，クレアチニン増加 2.4%，アミラーゼ増加 8.5%，リパーゼ増加 18.2%，低カルシウム血症 1.3%，高カルシウム血症 0.3%，高カリウム血症 0.3%，高マグネシウム血症 0.3%，高ナトリウム血症 0.3%，低カリウム血症 4.5%，低ナトリウム血症 9.2%． *免疫原性* 本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与され，かつ抗薬剤抗体検査が可能であった患者 1408 名中 155 名（11.0%）は，試験治療下で発現した抗薬剤抗体が陽性であり，中和抗体は 9 名（0.6%）で検出された． 本剤とイピリムマブを併用投与され，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 394 名中 149 名（37.8%）は，試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であり，中和抗体は 18 名（4.6%）で検出された． 抗ニボルマブ抗体が存在した場合，本剤のクリアランスは 25%増加したが，単剤療法と併用療法のいずれでも，薬物動態解析及び曝露量-反応解析による抗ニボルマブ抗体の産生による有効性の減弱又は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． 高齢者 高齢患者（65 歳以上）と非高齢患者（65 歳未満）との間で，安全性の全体的な差は報告されていない．NSCLC の 75 歳以上の患者でのデータは限られており，これらの集団における結論をだすことはできない． 肝機能又は腎機能障害 非扁平上皮 NSCLC の試験（CA209057）において，ベースラインで腎機能障害又は肝機能障害がある患者の安全性プロファイルは全体集団と同様であった．この結果に関しては，このサブグループのサイズが小さいことに注意する必要がある． 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，National Reporting System（Appendix 5 参照）を介して，本剤との関連性が疑われるすべての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］及び［CCDS］の原文を添付する．

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2014

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

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

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

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

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

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

Administer as an intravenous infusion over 60 minutes.

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

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

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

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

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

- Immune-mediated pneumonitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis. (5.1)
- Immune-mediated colitis: Withhold OPDIVO when given as a single agent for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening colitis. Withhold OPDIVO when given with ipilimumab for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening colitis. (5.2)
- Immune-mediated hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation. (5.3)
- Immune-mediated endocrinopathies: Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening hypophysitis. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening adrenal insufficiency. Monitor for changes in thyroid function. Initiate thyroid hormone replacement as needed. Monitor for hyperglycemia. Withhold for severe and permanently discontinue for life-threatening hyperglycemia. (5.4)
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction: Monitor for changes in renal function. Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening serum creatinine elevation. (5.5)
- Immune-mediated rash: Withhold for severe and permanently discontinue for life-threatening rash. (5.6)
- Immune-mediated encephalitis: Monitor for changes in neurologic function. Withhold for new-onset moderate to severe neurological signs or symptoms and permanently discontinue for immune-mediated encephalitis. (5.7)
- Infusion reactions: Discontinue OPDIVO for severe and life-threatening infusion reactions. Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. (5.9)
- Complications of allogeneic HSCT after OPDIVO: Monitor for hyperacute graft-versus-host-disease (GVHD), grade 3-4 acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic veno-occlusive disease, and other immune-mediated adverse reactions. Transplant-related mortality has occurred. (5.10)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise of potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.10, 8.1, 8.3)

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

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

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

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

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

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

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

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

Lactation: Discontinue breastfeeding. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

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

5.10 Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO
5.11 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
14.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
14.3 Renal Cell Carcinoma
14.4 Classical Hodgkin Lymphoma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

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

  This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.
- OPDIVO (nivolumab), in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma *[see Clinical Studies (14.1)]*.

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

1.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

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

1.3 Renal Cell Carcinoma

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

1.4 Classical Hodgkin Lymphoma

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Melanoma

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

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

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

2.2 Recommended Dosage for NSCLC

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

2.3 Recommended Dosage for RCC

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

2.4 Recommended Dosage for cHL

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

2.5 Dose Modifications

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

There are no recommended dose modifications for hypothyroidism or hyperthyroidism.

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

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO

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

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO

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

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

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

2.6 Preparation and Administration

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

Preparation

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

Storage of Infusion

The product does not contain a preservative.

After preparation, store the OPDIVO infusion either:

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

Do not freeze.

Administration

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

Do not coadminister other drugs through the same intravenous line.

Flush the intravenous line at end of infusion.

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

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

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

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

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

cHL

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

5.2 Immune-Mediated Colitis

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

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

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

cHL

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

5.3 Immune-Mediated Hepatitis

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

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

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

cHL

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

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

Hypophysitis

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

RCC

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

Adrenal Insufficiency

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

cHL

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

Hypothyroidism and Hyperthyroidism

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

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

NSCLC

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

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

RCC

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

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

cHL

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

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

Type 1 Diabetes Mellitus

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

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

RCC

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

cHL

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

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

cHL

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

5.6 Immune-Mediated Rash

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

Melanoma

OPDIVO as a Single Agent

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

OPDIVO with Ipilimumab

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

NSCLC

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

RCC

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

cHL

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

5.7 Immune-Mediated Encephalitis

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

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

5.8 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

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

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

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

5.9 Infusion Reactions

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

Melanoma

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

NSCLC

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

RCC

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

cHL

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

5.10 Complications of Allogeneic HSCT after OPDIVO

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

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

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

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

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

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

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

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

Unresectable or Metastatic Melanoma

Previously Treated Metastatic Melanoma

The safety of OPDIVO as a single agent was evaluated in Trial 1, a randomized, open-label trial in which 370 patients with unresectable or metastatic melanoma received OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks (n=268) or investigator's choice of chemotherapy (n=102), either dacarbazine 1000 mg/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) in OPDIVO-treated patients and was 2 months (range: 1 day to 9.6+ months) in chemotherapy-treated patients. In this ongoing trial, 24% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 3% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

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

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

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

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

Table 2: Selected Adverse Reactions Occurring in ≥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)

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

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

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

Cardiac Disorders: ventricular arrhythmia

Eye Disorders: iridocyclitis

General Disorders and Administration Site Conditions: infusion-related reactions

Investigations: increased amylase, increased lipase

Nervous System Disorders: dizziness, peripheral and sensory neuropathy

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

Table 3: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥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).

Previously Untreated Metastatic Melanoma

Trial 5

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

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

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

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

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

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

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

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

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

[d] Includes rhinitis, viral rhinitis, pharyngitis, and nasopharyngitis.

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

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy

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

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

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

Trial 7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

[a] Fatigue is a composite term which includes asthenia and fatigue.

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

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

Gastrointestinal Disorders: stomatitis, intestinal perforation

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: vitiligo

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

Nervous System Disorders: neuritis, peroneal nerve palsy

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

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

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

Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of OPDIVO was evaluated in Trial 3, a randomized, open-label, multicenter trial in patients with metastatic non-squamous NSCLC and progression on or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO (n=287) administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks or docetaxel (n=268) administered intravenously at 75 mg/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 8 summarizes selected adverse reactions occurring more frequently in at least 10% of OPDIVO-treated patients.

Table 8: 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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

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

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

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

[b] Not graded per NCI CTCAE v4.

Renal Cell Carcinoma

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

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

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

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

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

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

[b] Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, and viral URI.

[c] Includes colitis, enterocolitis, and gastroenteritis.

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

Other clinically important adverse reactions in Trial 6 were:

General Disorders and Administration Site Conditions: peripheral edema/edema

Gastrointestinal Disorders: abdominal pain/discomfort

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: extremity pain, musculoskeletal pain

Nervous System Disorders: headache/migraine, peripheral neuropathy

Investigations: weight decreased

Skin Disorders: Palmar-plantar erythrodysesthesia

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

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

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

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

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

Classical Hodgkin Lymphoma

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

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

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

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

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

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

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

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

[b] Includes asthenia.

[c] Includes abdominal discomfort and upper abdominal pain.

[d] Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, and sinusitis.

[e] Includes pneumonia bacterial, pneumonia mycoplasmal, pneumocystis jirovecii pneumonia.

[f] Includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis exfoliative, and rash described as macular, papular, maculopapular, pruritic, exfoliative, or acneiform.

[g] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, and pain in extremity.

[h] Includes hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.

Additional information regarding clinically important adverse reactions:

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

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

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

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

[a] Number of evaluable patients for the safety population ranges from 226 to 253.
[b] Number of evaluable patients for the efficacy population ranges from 80 to 85.
[c] Includes events occurring up to 30 days after last nivolumab dose. After an immune-mediate adverse reaction, reactions following nivolumab rechallenge were included if they occurred within 30 days of completing the initial nivolumab course.

6.2 Immunogenicity

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

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

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

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

7 DRUG INTERACTIONS

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

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

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

8.6 Renal Impairment

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

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage with OPDIVO.

11 DESCRIPTION

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.3 Pharmacokinetics

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

OPDIVO as a single agent: The PK of single-agent nivolumab was studied in patients over a dose range of 0.1 to 20 mg/kg administered as a single dose or as multiple doses of OPDIVO every 2 or 3 weeks. The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) clearance (CL) is 9.5 mL/h (49.7%), geometric mean volume of distribution at steady state (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 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, solid tumor type, tumor size, renal impairment, and mild hepatic impairment.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the clearance of nivolumab was evaluated by a population PK analysis in patients with mild (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 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

Previously Treated Metastatic Melanoma

Trial 1 was a multicenter, open-label trial that randomized (2:1) patients with unresectable or metastatic melanoma to receive either OPDIVO administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or investigator's choice of chemotherapy, either single-agent dacarbazine 1000 mg/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 ECOG performance score was 0 (58%) or 1 (42%). Disease characteristics were M1c disease (76%), BRAF V600 mutation positive (22%), elevated LDH (56%), history of brain metastases (18%), and two or more prior systemic therapies for metastatic disease (68%).

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

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

Previously Untreated Metastatic Melanoma

Trial 5

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

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

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

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

Table 14: Efficacy Results - Trial 5

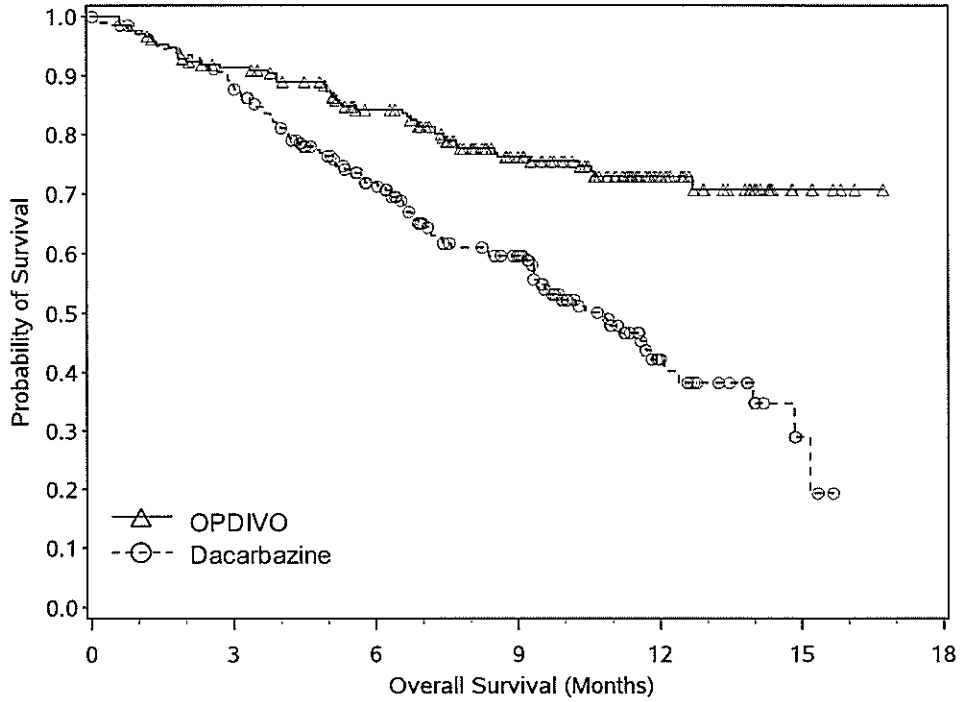
	OPDIVO (n=210)	**Dacarbazine (n=208)**
Overall Survival		
Events (%)	50 (24)	96 (46)
Median, months (95% CI)	Not Reached	10.8 (9.3, 12.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.42 (0.30, 0.60)	
p-value	<0.0001[a]	
Progression-Free Survival		
Events (%)	108 (51)	163 (78)
Median, months (95% CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1,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

Table 14: Efficacy Results - Trial 5

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

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

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



Number at Risk

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

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

Trial 7

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

Patients were randomized to receive:

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

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

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

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

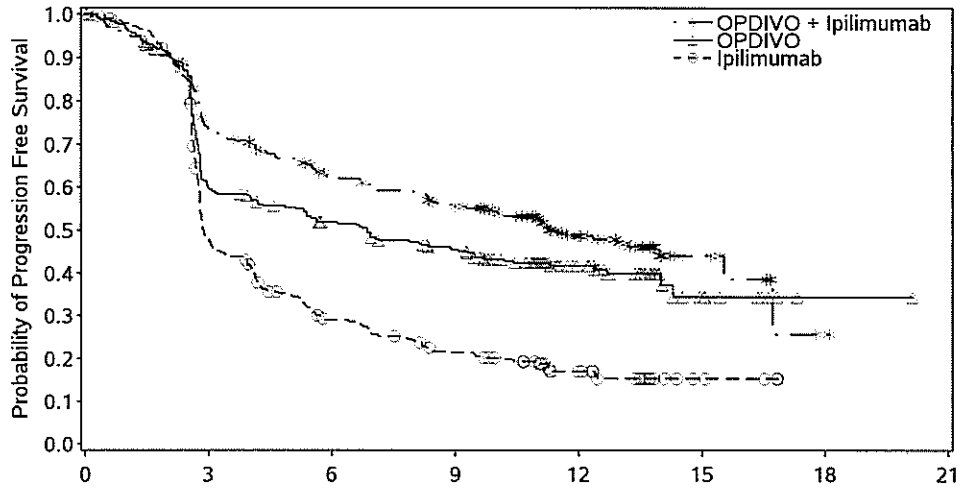
Trial 7 demonstrated statistically significant improvements in PFS for patients randomized to either OPDIVO-containing arm as compared with the ipilimumab arm. Efficacy results are presented in Table 15 and Figure 2.

Table 15: Efficacy Results in Trial 7

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

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with .005 of the allocated alpha for final PFS treatment comparisons.
[d] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

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

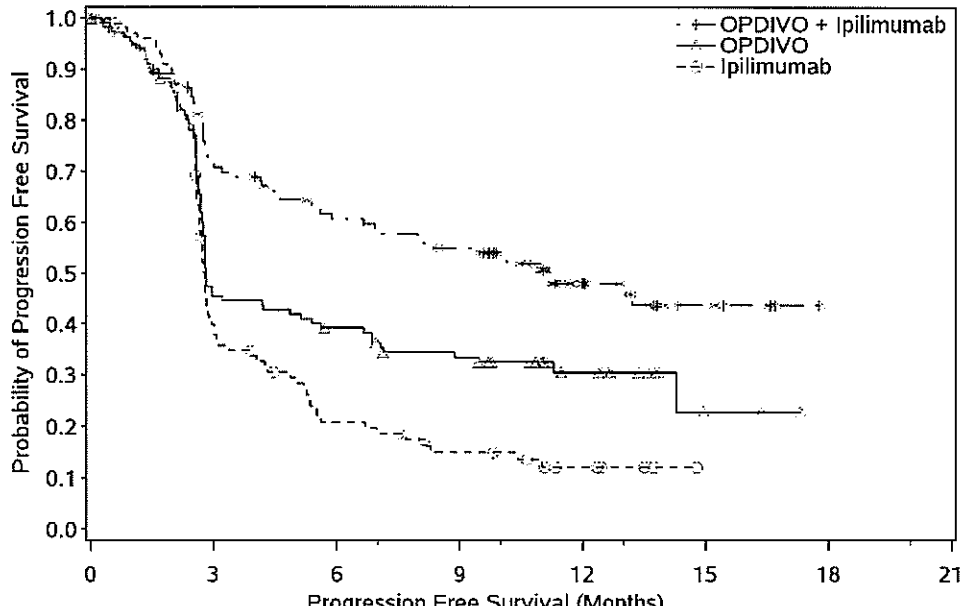


Number of Subjects at Risk

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

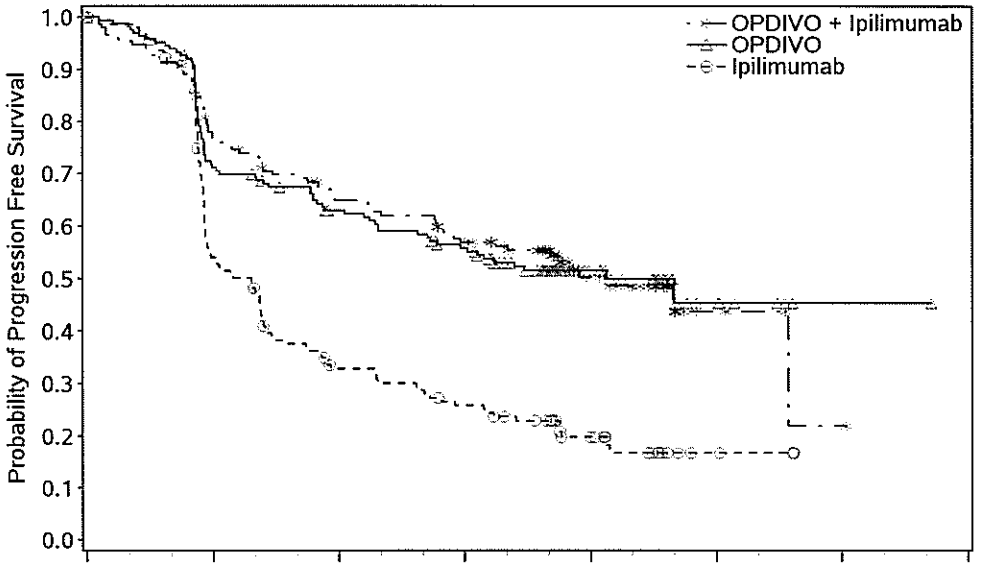
Figures 3 and 4 present exploratory efficacy subgroup analyses of PFS based on defined PD-L1 expression levels determined in archival tumor specimens using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay. Tumor samples were available for retrospective assessment for 97% of the study population; PD-L1 expression status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

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



Number of Subjects at Risk							
OPDIVO + Ipilimumab							
123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO							
117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab							
113	39	19	12	5	0	0	0

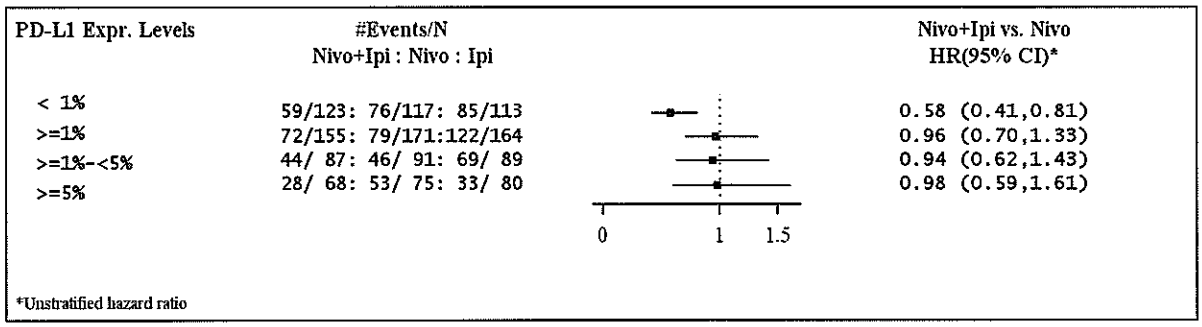
Figure 4: Progression-free Survival by PD-L1 Expression (≥1%) - Trial 7



Number of Subjects at Risk							
OPDIVO + Ipilimumab							
155	113	91	78	32	4	1	0
OPDIVO							
171	115	97	83	34	7	1	0
Ipilimumab							
164	83	47	36	16	3	0	0

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

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



14.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Second-line Treatment of Metastatic Squamous NSCLC

Trial 2 was a randomized (1:1), open-label study enrolling 272 patients with metastatic squamous NSCLC who had experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen. Patients received OPDIVO (n=135) administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or docetaxel (n=137) administered intravenously at 75 mg/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 OS.

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

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

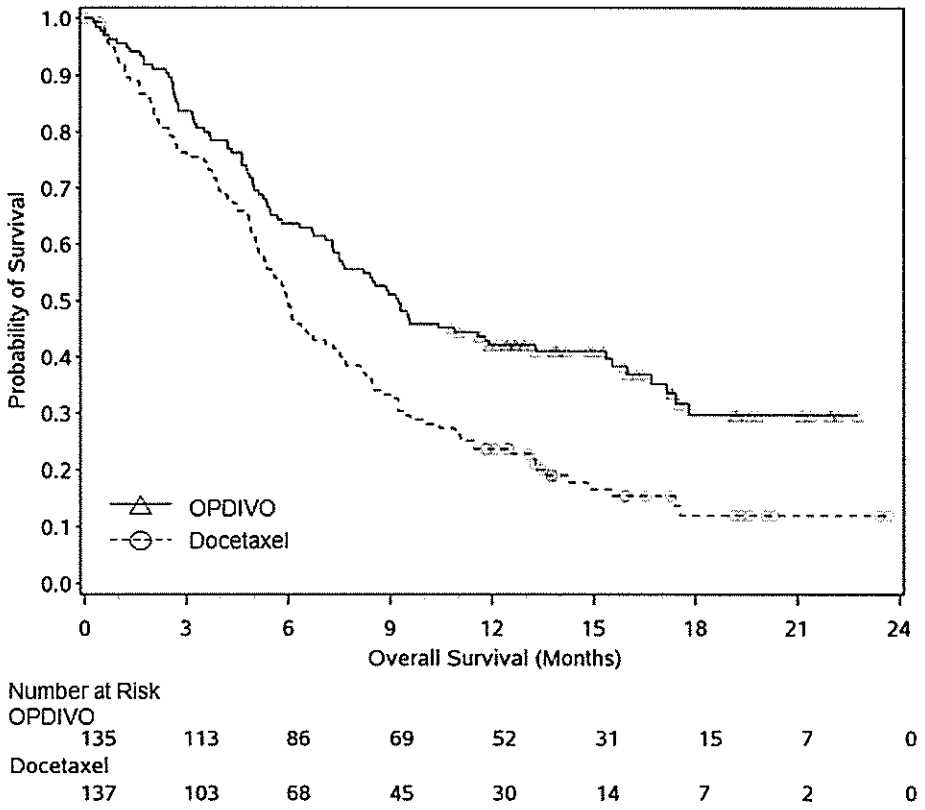
Table 16: Overall Survival in Trial 2 (Intent-to-Treat Analysis)

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

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

[b] Derived from a stratified proportional hazards model.

Figure 6: Overall Survival - Trial 2



Second-line Treatment of Metastatic Non-Squamous NSCLC

Trial 3 was a randomized (1:1), open-label study of 582 patients with metastatic non-squamous NSCLC who had experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen. Appropriate prior targeted therapy in patients with known sensitizing EGFR mutation or ALK translocation was allowed. Patients received OPDIVO (n=292) administered intravenously at 3 mg/kg every 2 weeks or docetaxel (n=290) administered intravenously at 75 mg/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 OS. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and PFS. In addition, prespecified analyses were conducted in subgroups defined by PD-L1 expression.

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

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

Table 17: Efficacy Results in Trial 3

	OPDIVO (n=292)	**Docetaxel (n=290)**
Overall Survival		
Deaths (%)	190 (65%)	223 (77%)
Median (months) (95% CI)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
p-value[a,b]	0.0015	
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.73 (0.60, 0.89)	
Objective Response Rate	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)	

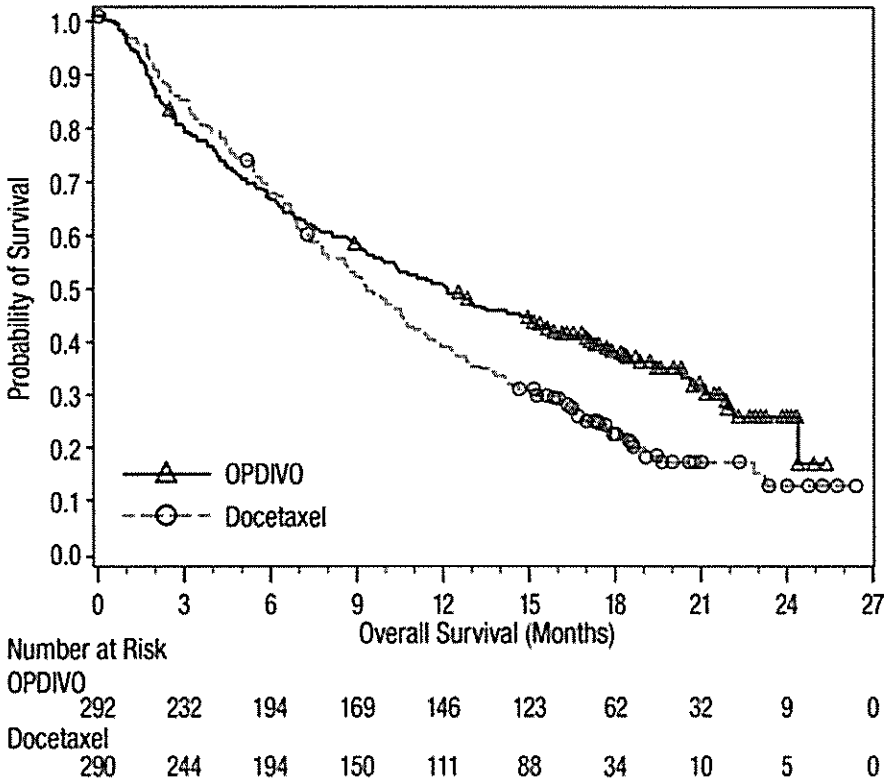
[a] Based on stratified log-rank test.

[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 7: **Overall Survival - Trial 3**



Archival tumor specimens were evaluated for PD-L1 expression following completion of the trial. Across the study population, 22% (127/582) of patients had non-quantifiable results. Of the remaining 455 patients, the proportion of patients in retrospectively determined subgroups based on PD-L1 testing using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay were: 46% (209/455) PD-L1 negative, defined as <1% of tumor cells expressing PD-L1 and 54% (246/455) had PD-L1 expression, defined as ≥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 8 summarizes the results of prespecified analyses of survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1. Figure 9 summarizes the results of prespecified analyses of progression-free survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1.

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

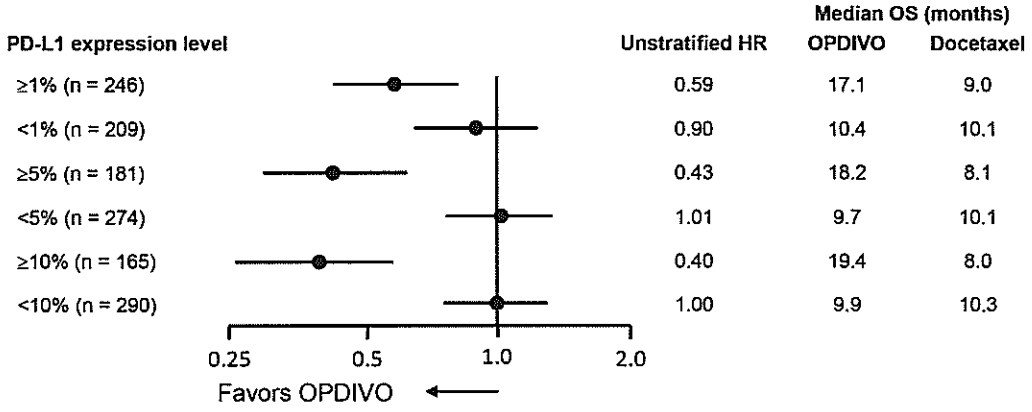
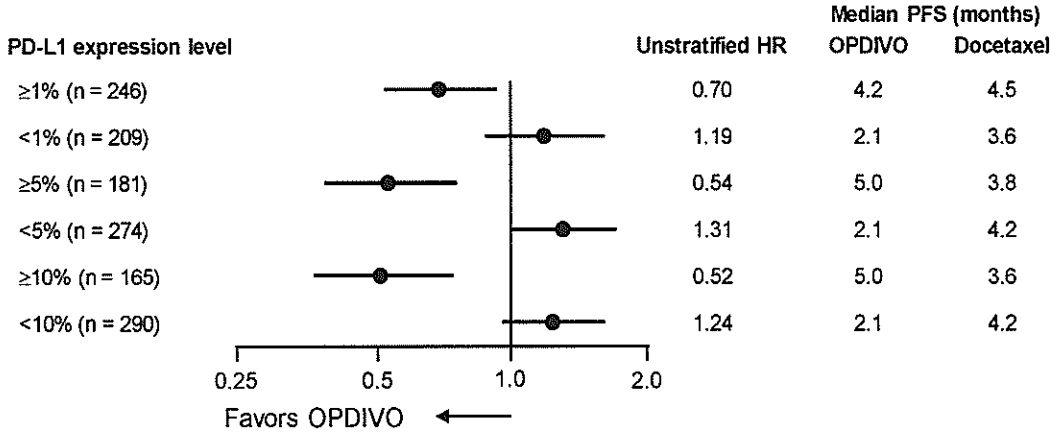


Figure 9: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression - Trial 3



14.3 Renal Cell Carcinoma

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

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

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

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

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

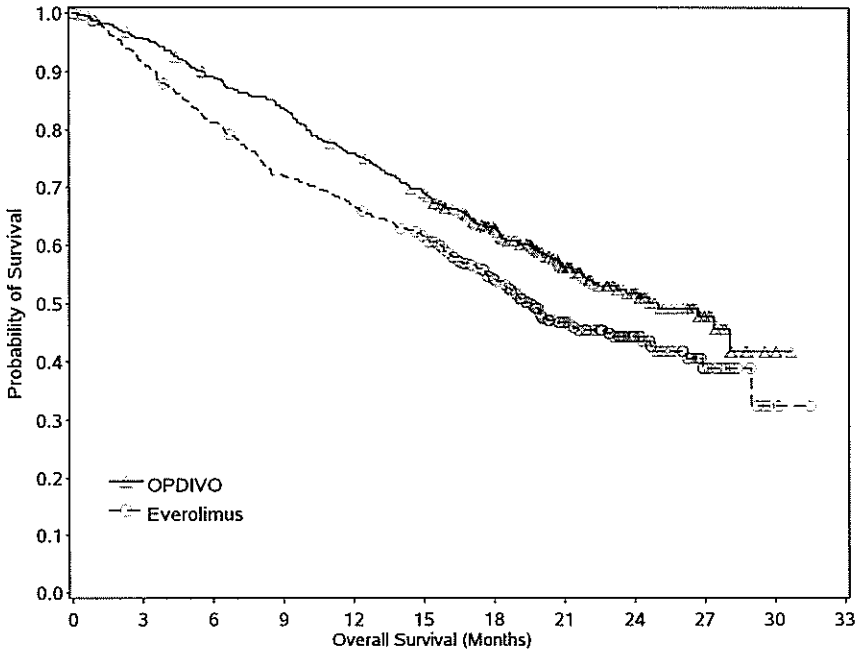
Table 18: Efficacy Results - Trial 6

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

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

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

Figure 10: Overall Survival - Trial 6



14.4 Classical Hodgkin Lymphoma

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

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

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

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

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

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

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

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

[a] Per 2007 revised International Working Group criteria.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OPDIVO® (nivolumab) is available as follows:

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

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

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

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

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

U.S. License No. 17

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- headaches that will not go away or unusual headaches
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- dizziness or fainting
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- voice gets deeper
- excessive thirst or lots of urine
- 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

Skin Problems. Signs of these problems may include:

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

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

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

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

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

Getting medical treatment right away may keep these problems from becoming more serious.
Your healthcare provider will check you for these problems during treatment with OPDIVO. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may also need to delay or completely stop treatment with OPDIVO, if you have severe side effects.

What is OPDIVO?
OPDIVO is a prescription medicine used to treat:

- **a type of skin cancer called melanoma that has spread or cannot be removed by surgery (advanced melanoma).** You may receive OPDIVO alone or in combination with ipilimumab.
- **a type of advanced stage lung cancer (called non-small cell lung cancer)**
  OPDIVO may be used when your lung cancer:
  - has spread or grown, **and**
  - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.

  If your tumor has an abnormal EGFR or ALK gene, you should have also tried an FDA-approved therapy for tumors with these abnormal genes, **and** it did not work or is no longer working.
- **kidney cancer (renal cell carcinoma)**
  - OPDIVO may be used when your cancer has spread or grown after treatment with other cancer medications.
- **a type of blood cancer that affects white blood cells known as lymphocytes (called classical Hodgkin lymphoma)**
  OPDIVO may be used if:
  - your cancer has come back or spread after a type of stem cell transplant that uses your own stem cells (autologous), **and**
  - you used the drug brentuximab vedotin (Adcetris®) after your stem cell transplant.

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

What should I tell my healthcare provider before receiving OPDIVO?
Before you receive OPDIVO, tell your healthcare provider if you:

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

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare providers and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive OPDIVO?

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

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

What are the possible side effects of OPDIVO?

OPDIVO can cause serious side effects, including:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

General information about the safe and effective use of OPDIVO.

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

What are the ingredients in OPDIVO?
Active ingredient: nivolumab
Inactive ingredients: mannitol, pentetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, and Water for Injection. May contain hydrochloric acid and/or sodium hydroxide.

OPDIVO® and YERVOY® are trademarks of Bristol-Myers Squibb Company. Other brands listed are the trademarks of their respective owners.
Manufactured by: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543 USA U.S. License No. 1713
For more information, call 1-855-673-4861 or go to www.OPDIVO.com.

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

Revised: May 2016

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, 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

Melanoma

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

Relative to nivolumab monotherapy, an increase in progression-free survival (PFS) for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumour PD-L1 expression (see sections 4.4 and 5.1).

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

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

Renal Cell Carcinoma (RCC)

OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults.

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

OPDIVO as monotherapy
The recommended dose of OPDIVO is 3 mg/kg nivolumab administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks.

OPDIVO in combination with ipilimumab
The recommended dose is 1 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 3 weeks for the first 4 doses in combination with 3 mg/kg ipilimumab administered intravenously over 90 minutes.

This is then followed by a second phase in which 3 mg/kg nivolumab is administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks.

Treatment with OPDIVO, either as a monotherapy or in combination with ipilimumab, 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 or OPDIVO in combination with ipilimumab

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Immune-related pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve, radiographic abnormalities improve, and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue treatment
Immune-related colitis	Grade 2 diarrhoea or colitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 diarrhoea or colitis - OPDIVO monotherapy	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	- OPDIVO+ipilimumab	Permanently discontinue treatment
	Grade 4 diarrhoea or colitis	Permanently discontinue treatment
Immune-related hepatitis	Grade 2 elevation in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin	Withhold dose(s) 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 treatment
Immune-related nephritis and renal dysfunction	Grade 2 or 3 creatinine elevation	Withhold dose(s) until creatinine returns to baseline and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 creatinine elevation	Permanently discontinue treatment
Immune-related endocrinopathies	Symptomatic Grade 2 or 3 hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, Grade 2 adrenal insufficiency Grade 3 diabetes	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids (if needed for symptoms of acute inflammation) is complete. Treatment should be continued in the presence of hormone replacement therapy[a] as long as no symptoms are present
	Grade 4 hypothyroidism Grade 4 hyperthyroidism Grade 4 hypophysitis Grade 3 or 4 adrenal insufficiency Grade 4 diabetes	Permanently discontinue treatment
Immune-related rash	Grade 3 rash	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 rash	Permanently discontinue treatment
Other adverse reactions	Grade 3 (first occurrence)	Withhold dose(s)
	Grade 4 or recurrent Grade 3 ; persistent Grade 2 or 3 despite treatment modification ; inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg prednisone or equivalent per day	Permanently discontinue treatment

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.

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

When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if either agent is withheld, the other agent should also be withheld. If dosing is resumed after a delay, either the combination treatment or OPDIVO monotherapy could be resumed based on the evaluation of the individual patient.

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).

Non-Small Cell Lung Cancer
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. 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.

Non-small cell lung cancer
Patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2 were excluded from the clinical trials of NSCLC (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration

OPDIVO 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.

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.

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

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

When nivolumab is administered in combination with ipilimumab, refer to the Summary of Product Characteristics for ipilimumab prior to initiation of treatment. Immune-related adverse reactions have occurred at higher frequencies when nivolumab was administered in combination with ipilimumab compared with nivolumab as monotherapy. Most immune-related adverse reactions improved or resolved with appropriate management, including initiation of corticosteroids and treatment modifications (see section 4.2).

Cardiac adverse events and pulmonary embolism have also been reported with combination therapy. Patients should be monitored for cardiac and pulmonary adverse reactions continuously, as well as for clinical signs, symptoms, and laboratory abnormalities indicative of electrolyte disturbances and dehydration prior to and periodically during treatment. Nivolumab in combination with ipilimumab should be discontinued for life-threatening or recurrent severe cardiac and pulmonary adverse reactions.

Patients should be monitored continuously (at least up to 5 months after the last dose) as an adverse reaction with nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab may occur at any time during or after discontinuation of 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or recurrence of the adverse reaction. Non-corticosteroid immunosuppressive therapy should be added if there is worsening or no improvement despite corticosteroid use.

Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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).

Use of nivolumab in non-squamous NSCLC
Physicians should consider the delayed onset of nivolumab effect before initiating treatment in patients with poorer prognostic features and/or aggressive disease. In non-squamous NSCLC, a higher number of deaths within 3 months was observed in nivolumab compared to docetaxel. Factors associated with early deaths were poorer prognostic factors and/or more aggressive disease combined with low or no tumour PD-L1 expression (see section 5.1).

Immune-related pneumonitis
Severe pneumonitis or interstitial lung disease, including fatal cases, has been observed with nivolumab monotherapy or nivolumab in combination with ipilimumab (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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld and corticosteroids initiated at a dose of 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued.

Immune-related colitis
Severe diarrhoea or colitis has been observed with nivolumab monotherapy or nivolumab in combination with ipilimumab (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 or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued, and corticosteroids should be initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

Nivolumab monotherapy should be withheld for Grade 3 diarrhoea or colitis, and corticosteroids initiated at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab monotherapy may be resumed after corticosteroid taper. If worsening or no improvement occurs despite initiation of corticosteroids, nivolumab monotherapy must be permanently discontinued. Grade 3 diarrhoea or colitis observed with nivolumab in combination with ipilimumab requires permanent discontinuation of treatment and initiation of corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone equivalents.

For Grade 2 diarrhoea or colitis, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued.

Immune-related hepatitis
Severe hepatitis has been observed with nivolumab monotherapy or nivolumab in combination with ipilimumab (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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued.

Immune-related nephritis and renal dysfunction
Severe nephritis and renal dysfunction have been observed with monotherapy treatment or nivolumab in combination with ipilimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of nephritis or 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld, and corticosteroids should be initiated at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day methylprednisolone equivalents. Upon improvement, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab 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 monotherapy or nivolumab in combination with ipilimumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies and for hyperglycaemia and 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 or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld, and thyroid hormone replacement should be initiated as needed. For symptomatic hyperthyroidism, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld and antithyroid medication 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 or nivolumab in combination with ipilimumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Monitoring of thyroid function should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised. Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued for life-threatening hyperthyroidism or hypothyroidism.

For symptomatic Grade 2 adrenal insufficiency, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld, and physiologic corticosteroid replacement should be initiated as needed. Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) adrenal insufficiency. Monitoring of adrenal function and hormone levels should continue to ensure appropriate corticosteroid replacement is utilised.

For symptomatic Grade 2 or 3 hypophysitis, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab may be resumed after corticosteroid taper, if needed. Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued for life-threatening (Grade 4) hypophysitis. Monitoring of pituitary function and hormone levels should continue to ensure appropriate hormone replacement is utilised.

For symptomatic diabetes, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld, and insulin replacement should be initiated as needed. Monitoring of blood sugar should continue to ensure appropriate insulin replacement is utilised. Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab must be permanently discontinued for life-threatening diabetes.

Immune-related rash
Severe rash has been observed with nivolumab in combination with ipilimumab and, less commonly, with nivolumab as monotherapy (see section 4.8). Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 methylprednisolone equivalents.

Rare cases of toxic epidermal necrolysis (TEN) some of them with fatal outcome have been observed. If symptoms or signs of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) or TEN appear, nivolumab treatment should be discontinued and the patient referred to a specialised unit for assessment and treatment. If the patient has developed SJS or TEN with the use of nivolumab, permanent discontinuation of nivolumab is recommended.

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 monotherapy 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.

Across clinical trials of nivolumab in combination with ipilimumab, the following additional clinically significant, immune-related adverse reactions were reported in less than 1% of patients: gastritis, sarcoidosis, and duodenitis.

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 or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab may be resumed after corticosteroid taper. Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 of nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab (see section 4.8). In case of a severe or life-threatening infusion reaction, the nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab infusion must be discontinued and appropriate medical therapy administered. Patients with mild or moderate infusion reaction may receive nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab with close monitoring and use of premedication according to local treatment guidelines for prophylaxis of infusion reactions.

Disease-specific precautions

Melanoma

Patients with a baseline performance score ≥ 2, active brain metastases or autoimmune disease, and patients who had been receiving systemic immunosuppressants prior to study entry were excluded from the clinical trials of nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab. Patients with ocular/uveal melanoma were excluded from clinical trials of melanoma. 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.

Relative to nivolumab monotherapy, an increase in PFS for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumour PD-L1 expression. Before initiating treatment with the combination, physicians are advised to carefully evaluate the individual patient and tumour characteristics, taking into consideration the observed benefits and the toxicity of the combination relative to nivolumab monotherapy (see sections 4.8 and 5.1).

Non-Small Cell Lung Cancer

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.

Renal Cell Carcinoma

Patients with any history of or concurrent brain metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the pivotal trial in RCC (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 OPDIVO must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of OPDIVO 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.

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
In the pooled dataset of nivolumab 3 mg/kg as monotherapy across tumour types (CA209066, CA209037, CA209067 (monotherapy group), CA209017, CA209057, CA209063 and CA209025), the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were fatigue (34%), rash (19%), pruritus (14%), diarrhoea (13%), nausea (13%), and decreased appetite (10%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).
In the pooled dataset of nivolumab in combination with ipilimumab in melanoma (CA209067 (combination group), CA209069, and CA209004-cohort 8), the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were rash (51%), fatigue (43%), diarrhoea (42%), pruritus (35%), nausea (25%), pyrexia (19%), decreased appetite (15%), hypothyroidism (15%), vomiting (14%), colitis (14%), abdominal pain (13%), arthralgia (11%), and headache (11%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).

Among the patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab in CA209067, 151/313 (48%) had the first onset of Grade 3 or 4 adverse reactions during the initial combination phase. Among the 147 patients in this group who continued treatment in the single-agent phase, 37 (25%) experienced at least one Grade 3 or 4 adverse reaction during the single-agent phase.

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions reported in the pooled dataset for patients treated with nivolumab monotherapy (n=1728) and for patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab (n=448) 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 clinical trials

	Nivolumab monotherapy	Nivolumab in combination with ipilimumab
Infections and infestations		
Common	upper respiratory tract infection	pneumonia[a], upper respiratory tract infection
Uncommon	pneumonia[a], bronchitis	bronchitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Rare	histocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)	
Blood and lymphatic system disorders		
Common		eosinophilia
Uncommon	eosinophilia	
Immune system disorders		
Common	infusion related reaction[b], hypersensitivity	infusion related reaction[b], hypersensitivity
Uncommon	anaphylactic reaction[b]	sarcoidosis
Endocrine disorders		
Very common		hypothyroidism
Common	hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia[b]	adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, hyperthyroidism, thyroiditis, hyperglycaemia[b]
Uncommon	adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetic ketoacidosis	diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus
Rare	diabetes mellitus	
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	decreased appetite	decreased appetite
Common		dehydration
Uncommon	dehydration, metabolic acidosis	
Hepatobiliary disorders		
Common		hepatitis[b]
Uncommon	hepatitis[b], hyperbilirubinaemia	
Rare	cholestasis	
Nervous system disorders		
Very common		headache
Common	peripheral neuropathy, headache, dizziness	peripheral neuropathy, dizziness
Uncommon	polyneuropathy	Guillain-Barré syndrome, polyneuropathy, neuritis, peroneal nerve palsy, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis)
Rare	Guillain-Barré syndrome, demyelination, myasthenic syndrome, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis)	
Eye disorders		
Common	vision blurred, dry eye	uveitis, vision blurred
Uncommon	uveitis	
Cardiac disorders		
Common		tachycardia

Uncommon	tachycardia	arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[c], atrial fibrillation
Rare	arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[c], atrial fibrillation	
Vascular disorders		
Common	hypertension	hypertension
Uncommon	vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Common	pneumonitis[a,b], dyspnoea, cough	pneumonitis[a,b], pulmonary embolism[a], dyspnoea, cough
Uncommon	pleural effusion	pleural effusion
Rare	lung infiltration	
Gastrointestinal disorders		
Very common	diarrhoea, nausea	colitis, diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
Common	colitis, stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation, dry mouth	stomatitis, gastritis, constipation, dry mouth
Uncommon	pancreatitis	pancreatitis, intestinal perforation, duodenitis
Rare	gastritis, duodenal ulcer	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	rash[d], pruritus	rash[d], pruritus
Common	vitiligo, dry skin, erythema, alopecia	vitiligo, dry skin, erythema, alopecia, urticaria
Uncommon	erythema multiforme, psoriasis, rosacea, urticaria	psoriasis
Rare	toxic epidermal necrolysis[a,e]	toxic epidermal necrolysis[a,e]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common		arthralgia
Common	musculoskeletal pain[f], arthralgia	musculoskeletal pain[f]
Uncommon	polymyalgia rheumatica, arthritis	spondyloarthropathy, Sjogren's syndrome, arthritis, myopathy
Rare	myopathy	
Renal and urinary disorders		
Common		renal failure[a,b]
Uncommon	tubulointerstitial nephritis, renal failure[a,b]	tubulointerstitial nephritis
General disorders and administration site conditions		
Very common	fatigue	fatigue, pyrexia
Common	pyrexia, oedema (including peripheral oedema)	oedema (including peripheral oedema), pain
Uncommon	pain, chest pain	chest pain
Investigations[g]		
Very common	increased AST, increased ALT, increased alkaline phosphatase, increased lipase, increased amylase, hypocalcaemia, increased creatinine, lymphopaenia, leucopoenia, thrombocytopaenia, anaemia, hypercalcaemia, hyperkalaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia	increased AST, increased ALT, increased total bilirubin, increased alkaline phosphatase, increased lipase, increased amylase, increased creatinine, lymphopaenia, leucopoenia, neutropaenia, thrombocytopaenia, anaemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia

Common	increased total bilirubin, neutropaenia, hypermagnesaemia, hypernatraemia, weight decreased	hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hypernatraemia, weight decreased

[a] Fatal cases have been reported in completed or ongoing clinical studies

[b] Life-threatening cases have been reported in completed or ongoing clinical studies.

[c] 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).

[d] Rash is a composite term which includes maculopapular rash, rash erythematous, rash pruritic, rash follicular, rash macular, rash morbilliform, rash papular, rash pustular, rash papulosquamous, rash vesicular, rash generalised, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis psoriasiform, and drug eruption.

[e] Reported in studies outside the pooled dataset. The frequency is based on the program-wide exposure.

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

[g] Frequencies of laboratory terms 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

Nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab is associated with immune-related adverse reactions. With appropriate medical therapy, immune-related adverse reactions resolved in most cases. Permanent discontinuation of treatment was required in a greater proportion of patients receiving nivolumab in combination with ipilimumab than in those receiving nivolumab monotherapy for immune-related colitis (16% and 0.7%, respectively), immune-related hepatitis (9% and 0.9%), and immune-related endocrinopathies (2.5% and 0.1%). Among patients who experienced an event, high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) were required in a greater proportion of patients receiving the combination regimen than in patients receiving nivolumab monotherapy for the management of immune-related colitis (47% and 14%, respectively) and immune-related hepatitis (46% and 16%).The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune-related pneumonitis

In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of pneumonitis, including interstitial lung disease, was 3.2% (56/1728). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 0.7% (12/1728) and 1.7% (29/1728) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 0.8% (14/1728) and <0.1% (1/1728) of patients respectively. No Grade 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 3.6 months (range: 0.4-19.6). Resolution occurred in 47 patients (84%) with a median time to resolution of 5.3 weeks (range: 0.6-53.1^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of pneumonitis including interstitial lung disease, was 7.4% (33/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 4.5% (20/448), 1.1% (5/448), and 0.2% (1/448) of patients, respectively. One of the Grade 3 pneumonitis worsened over 11 days with a fatal outcome. Median time to onset was 2.3 months (range: 0.7-6.7). Resolution occurred in 29 patients (87.9%) with a median time to resolution of 6.1 weeks (range: 0.3-46.9^{+}).

Immune-related colitis

In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of diarrhoea or colitis was 13.6% (235/1728). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 9.0% (156/1728) and 3.0% (52/1728) of patients respectively. Grade 3 cases were reported in 1.6% (27/1728) of patients. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 1.8 months (range: 0.0-20.9). Resolution occurred in 207 patients (89%) with a median time to resolution of 2.1 weeks (range: 0.1-88.3^{+}).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of diarrhoea or colitis was 45.5% (204/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 13.2% (59/448), 15.4% (69/448), and 0.4% (2/448) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported. Median time to onset was 1.1 months (range: 0.0-10.4). Resolution occurred in 184 patients (90.6%) with a median time to resolution of 3.0 weeks (range: 0.1-78.7[+]).

Immune-related hepatitis
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of liver function test abnormalities was 7.0% (121/1728). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 3.9% (68/1728) and 1.3% (22/1728) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 1.4% (25/1728) and 0.3% (6/1728) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 1.9 months (range: 0.0-18.7). Resolution occurred in 95 patients (79%) with a median time to resolution of 5.1 weeks (range: 0.1-82.6[+]).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of liver function test abnormalities was 27.9% (125/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 6.3% (28/448), 15.0% (67/448), and 1.8% (8/448) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported. Median time to onset was 1.4 months (range: 0.0-11.0). Resolution occurred in 116 patients (92.8%) with a median time to resolution of 5.0 weeks (range: 0.1-53.1).

Immune-related nephritis and renal dysfunction
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of nephritis or renal dysfunction was 3.2% (55/1728). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 1.9% (32/1728) and 0.8% (14/1728) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 0.5% (8/1728) and <0.1% (1/1728) of patients, respectively. No Grade 5 nephritis or renal dysfunction was reported in these studies. Median time to onset was 2.3 months (range: 0.0-18.2). Resolution occurred in 33 patients (62%) with a median time to resolution of 11.1 weeks (range: 0.1-77.1[+]).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of nephritis and renal dysfunction was 4.2% (19/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 1.1% (5/448), 0.9% (4/448), and 0.7% (3/448) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported. Median time to onset was 2.6 months (range: 0.5-14.7). Resolution occurred in 17 patients (89.5%) with a median time to resolution of 1.9 weeks (range: 0.4- 42.6[+]).

Immune-related endocrinopathies
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of thyroid disorders, including hypothyroidism or hyperthyroidism, was 8.6% (149/1728). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 3.6% (62/1728) and 4.9% (85/1728) of patients respectively. Grade 3 thyroid disorders were reported in 0.1% (2/1728) of patients. Hypophysitis (1 Grade 1; 1 Grade 2, and 3 Grade 3), adrenal insufficiency (1 Grade 1; 5 Grade 2; and 4 Grade 3), diabetes mellitus (1 Grade 2), and diabetic ketoacidosis (2 Grade 3) were reported. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies. Median time to onset of these endocrinopathies was 2.8 months (range: 0.4-14.0). Resolution occurred in 74 patients (45%) with a median time to resolution of 66.6 weeks (0.4-96.1[+]).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of thyroid disorders was 23.7% (106/448). Grade 2 and Grade 3 thyroid disorders were reported in 13.4% (60/448) and 1.6% (7/448) of patients, respectively. Grade 2 and Grade 3 hypophysitis occurred in 6.0% (27/448) and 1.8% (8/448) of patients, respectively. Grade 2 and Grade 3 adrenal insufficiency each occurred in 1.1% (5/448), and Grade 4 adrenal insufficiency occurred in 0.2% (1/448) of patients. Grade 1 and Grade 2 diabetes mellitus and Grade 4 diabetic ketoacidosis were each reported in 0.2% (1/448) of patients. No Grade 5 endocrinopathy was reported. Median time to onset of these endocrinopathies was 1.5 months (range: 0.0-10.1). Resolution occurred in 59 patients (45.0%). Time to resolution ranged from 0.4 to 74.4[+] weeks.

Immune-related rash
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of rash was 28.0% (484/1728). The majority of cases were Grade 1 in severity reported in 21.9% (378/1728) of patients. Grade 2 and

Grade 3 cases were reported in 5.2% (89/1728) and 1.0% (17/1728) of patients respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 1.4 months (range: 0.0-17.2). Resolution occurred in 295 patients (62%) with a median time to resolution of 18.1 weeks (0.1-113.7+).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of rash was 63.4% (284/448). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 19.2% (86/448) and 7.4% (33/448) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported. Median time to onset was 0.5 months (range: 0.0-9.7). Resolution occurred in 192 patients (67.6%) with a median time to resolution of 10.4 weeks (range: 0.1-74.0+).

Infusion reactions
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of hypersensitivity/infusion reactions was 4.1% (71/1728), including 3 Grade 3 and 2 Grade 4 cases.

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of hypersensitivity/infusion reactions was 3.8% (17/448); all were Grade 1 or 2 in severity. Grade 2 cases were reported in 2.2% (10/448) of patients. No Grade 3-5 cases were reported.

Laboratory abnormalities
In patients treated with nivolumab monotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 4.4% for anaemia (all Grade 3), 0.4% for thrombocytopaenia, 7.7% for lymphopaenia, 0.5% for neutropaenia, 1.7% for increased alkaline phosphatase, 2.7% for increased AST, 2.4% for increased ALT, 1.0% for increased total bilirubin, 0.8% for increased creatinine, 2.4% for increased amylase, 8.0% for increased lipase, 5.9% for hyponatraemia, 2.1% for hyperkalaemia, 1.5% for hypokalaemia, 1.3% for hypercalcaemia, 0.8% for hypermagnesaemia, 0.5% for hypomagnesaemia, 0.6% for hypocalcaemia, 0.5% for leucopoenia, and 0.1% for hypernatraemia.

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the proportion of patients who experienced a worsening from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 2.8% for anaemia (all Grade 3), 1.2% for thrombocytopaenia, 0.5% for leucopoenia, 6.4% for lymphopaenia, 0.7% for neutropaenia, 4.1% for increased alkaline phosphatase, 11.9% for increased AST, 14.6% for increased ALT, 0.9% for increased total bilirubin, 2.4% for increased creatinine, 8.5% for increased amylase, 18.2% for increased lipase, 1.3% for hypocalcaemia, 0.3% each for hypercalcaemia, hyperkalemia, hypermagnesaemia, and hypernatraemia, 4.5% for hypokalaemia, and 9.2% for hyponatraemia.

Immunogenicity
Of the 1408 patients who were treated with nivolumab monotherapy 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-product-antibodies, 155 patients (11.0%) tested positive for treatment-emergent anti-product-antibodies with nine patients (0.6 %) testing positive for neutralising antibodies.

Of 394 patients who were treated with nivolumab in combination with ipilimumab and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, 149 patients (37.8%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies with 18 patients (4.6%) testing positive for neutralising antibodies.

Although the clearance of nivolumab was increased by 25% when anti-nivolumab-antibodies were present, there was no evidence of loss of efficacy or altered toxicity profile in the presence of nivolumab antibodies based on the pharmacokinetic and exposure-response analyses for both monotherapy and combination.

Elderly
No overall differences in safety were reported between elderly (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). Data from NSCLC patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.1).

Hepatic or renal impairment
In the non-squamous NSCLC study (CA209057), the safety profile in patients with baseline renal or hepatic impairment was comparable to that in the overall population. These results should be interpreted with caution due to the small sample size within the subgroups.

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.

Combined nivolumab (anti-PD-1) and ipilimumab (anti-CTLA-4) mediated inhibition results in improved anti-tumour responses in metastatic melanoma. In murine syngeneic tumour models, dual blockade of PD-1 and CTLA-4 resulted in synergistic anti-tumour activity.

Clinical efficacy and safety

Melanoma

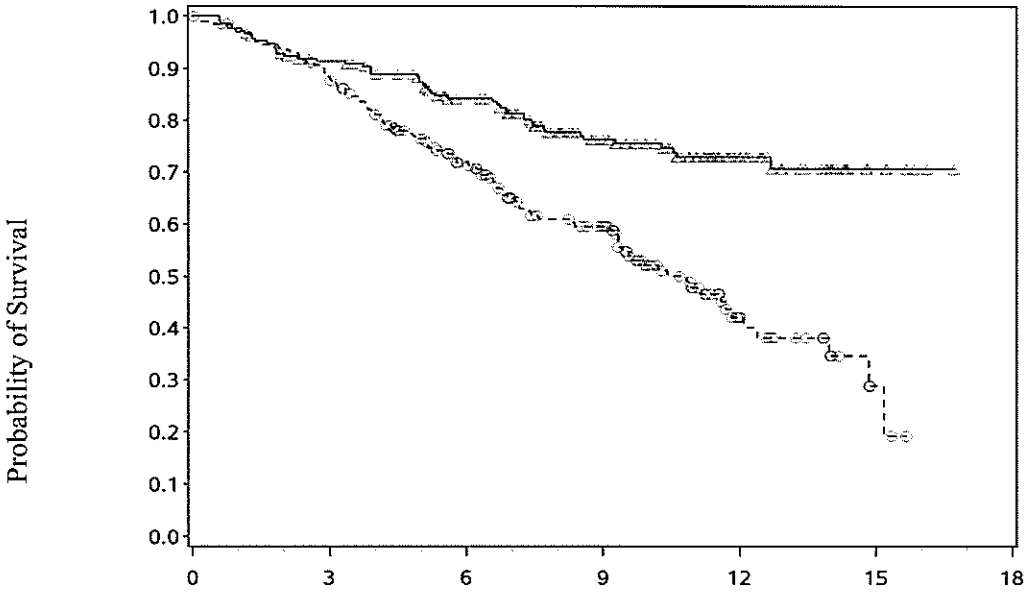
Randomised phase 3 study vs. dacarbazine (CA209066)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma were evaluated in a phase 3, randomised, double-blind study (CA209066). The study included adult patients (18 years or older) with confirmed, treatment-naive, Stage III or IV BRAF wild-type melanoma and an 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 tumour 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 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.

Efficacy results 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
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 tumour PD-L1 status and best response to prior ipilimumab.

The co-primary efficacy outcome measures were confirmed ORR in the first 120 patients treated with nivolumab, as measured by independent radiology review committee (IRRC) using RECIST, version 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 analysed. 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 (tumour 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).

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.

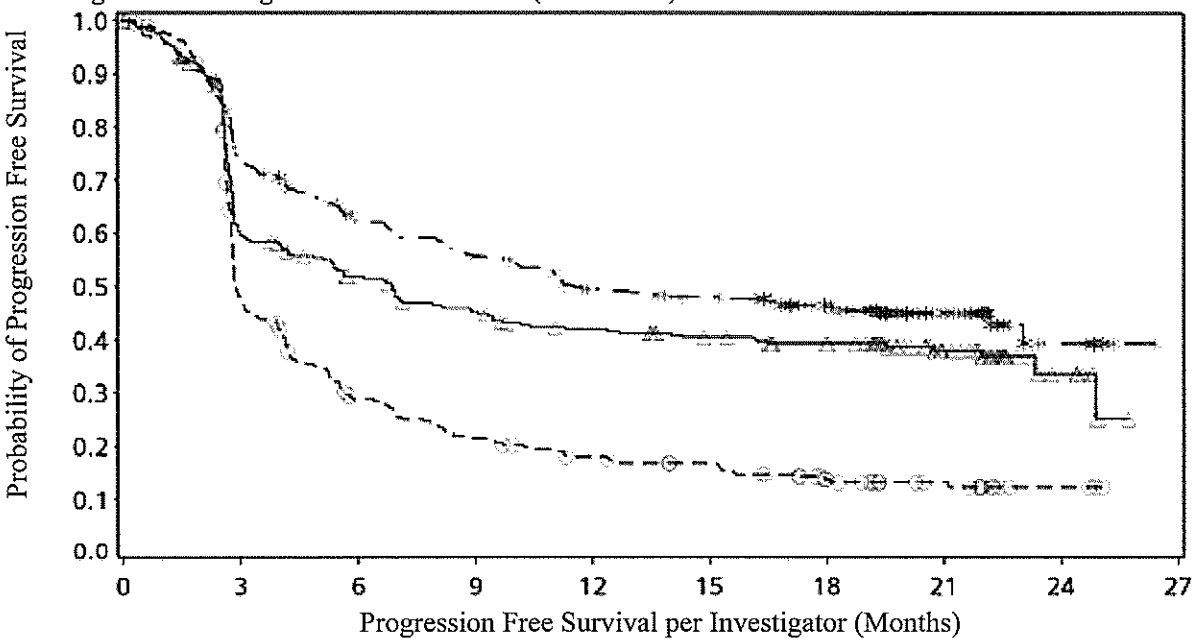
Randomised phase 3 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab as monotherapy vs. ipilimumab as monotherapy (CA209067)
The safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab vs. ipilimumab monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma were evaluated in a phase 3, randomised, double-blind study (CA209067). The differences between the two nivolumab-containing groups were evaluated descriptively. The study included adult patients with confirmed unresectable Stage III or Stage IV melanoma. Patients were to have ECOG performance status score of 0 or 1. Patients who had not received prior systemic anticancer therapy for unresectable or metastatic melanoma were enrolled. Prior adjuvant or neoadjuvant therapy was allowed if it was completed at least 6 weeks prior to randomisation. Patients with active autoimmune disease, ocular/uveal melanoma, or active brain or leptomeningeal metastases were excluded from the study.

A total of 945 patients were randomised to receive nivolumab in combination with ipilimumab (n = 314), nivolumab monotherapy (n = 316), or ipilimumab monotherapy (n = 315). Patients in the combination arm received nivolumab 1 mg/kg over 60 minutes and ipilimumab 3 mg/kg over 90 minutes administered intravenously every 3 weeks for the first 4 doses, followed by nivolumab 3 mg/kg as monotherapy every 2 weeks. Patients in the nivolumab monotherapy arm received nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks. Patients in the comparator arm received ipilimumab 3 mg/kg and nivolumab-matched placebo intravenously every 3 weeks for 4 doses followed by placebo every 2 weeks. Randomisation was stratified by PD-L1 expression (≥5% vs. <5% tumour cell membrane expression), BRAF status, and M stage per the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system. Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Tumour assessments were conducted 12 weeks after randomisation then every 6 weeks for the first year, and every 12 weeks thereafter. The co-primary outcome measures were progression-free survival and OS. ORR and the duration of response were also assessed.

Baseline characteristics were balanced across the three treatment groups. The median age was 61 years (range: 18 to 90 years), 65% of patients were men, and 97% were white. ECOG performance status score was 0 (73%) or 1 (27%). The majority of the patients had AJCC Stage IV disease (93%); 58% had M1c disease at study entry. Twenty-two percent of patients had received prior adjuvant therapy. Thirty-two percent of patients had BRAF mutation-positive melanoma; 26.5% of patients had PD-L1 ≥5% tumour cell membrane expression. Four percent of patients had a history of brain metastasis, and 36% of patients had a baseline LDH level greater than ULN at study entry. Among patients with quantifiable tumour PD-L1 expression, the distribution of patients was balanced across the three treatment groups. Tumour PD-L1 expression was determined using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

Minimum follow up was 18 months. Overall survival was not mature at time of this analysis. PFS results are shown in Figure 2 (all randomised population), Figure 3 (at the tumour PD-L1 5% cut-off), and Figure 4 (at the tumour PD-L1 1% cut-off). Responses are summarised in Table 5.

Figure 2 Progression-free survival (CA209067)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab									
314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumab									
316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumab									
315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (events: 161/314), median and 95% CI: 11.50 (8.90, 22.18).
PFS rate at 12 months and 95% CI: 49% (44, 55)

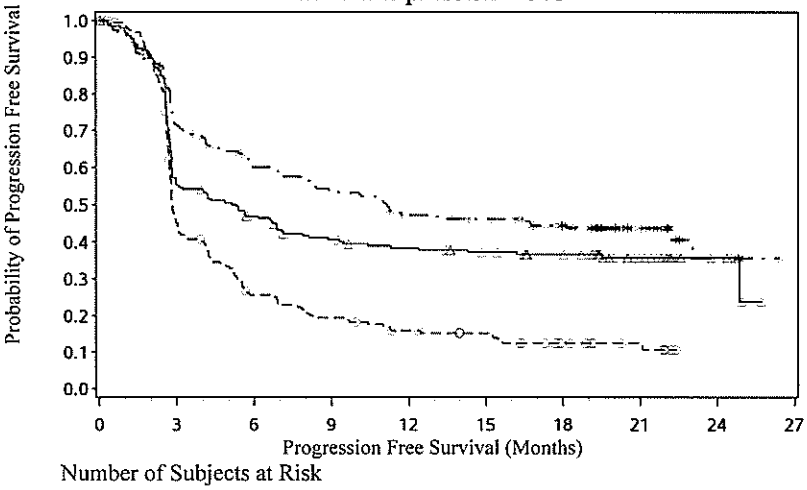
—Δ— Nivolumab (events: 183/316), median and 95% CI: 6.87 (4.34, 9.46).
PFS rate at 12 months and 95% CI: 42% (36, 47)

- - -O- - - Ipilimumab (events: 245/315), median and 95% CI: 2.89 (2.79, 3.42).
PFS rate at 12 months and 95% CI: 18% (14, 23)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (primary analysis) - HR (99.5% CI): 0.42 (0.32, 0.56); p-value: <0.0001
Nivolumab vs ipilimumab (primary analysis) - HR (99.5% CI): 0.55 (0.42, 0.73); p-value: <0.0001
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (descriptive analysis) - HR (95% CI): 0.76 (0.62, 0.95)

Figure 3: Progression-free survival by PD-L1 expression: 5% cutoff (CA209067)

PD-L1 expression < 5%



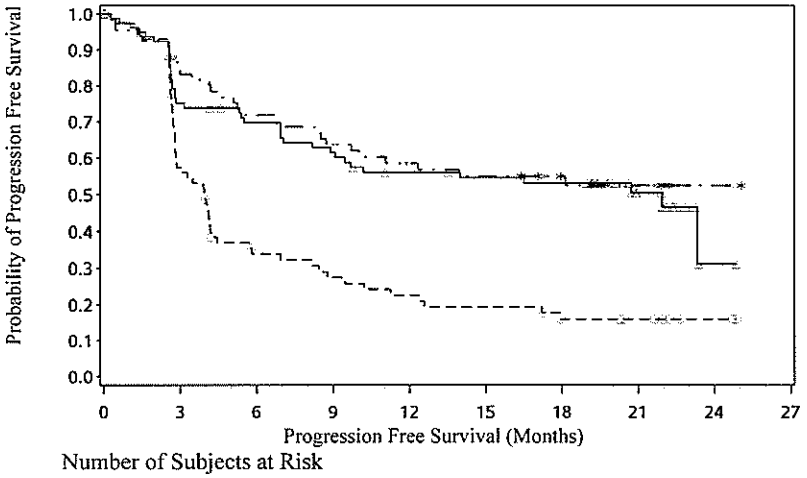
Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab									
210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
Nivolumab									
208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
Ipilimumab									
202	82	45	34	26	22	12	7	0	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 111/210), median and 95% CI: 11.10 (7.98, 22.18)
—Δ— Nivolumab (events: 125/208), median and 95% CI: 5.32 (2.83, 7.06)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 159/202), median and 95% CI: 2.83 (2.76, 3.09)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.42 (0.33, 0.54)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.57 (0.45, 0.72)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.74 (0.58, 0.96)

PD-L1 expression ≥ 5%



Number of Subjects at Risk

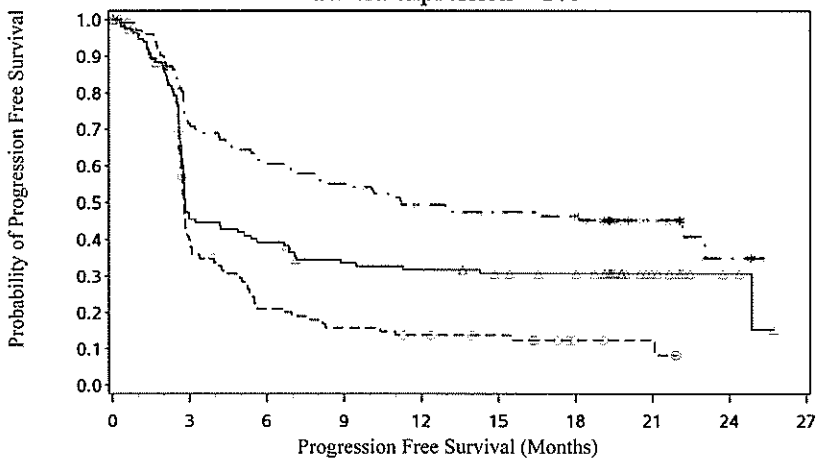
Nivolumab + Ipilimumab									
68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
Nivolumab									
80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
Ipilimumab									
75	40	21	17	14	12	8	6	2	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 29/68), median and 95% CI: N.A. (9.72, N.A.)
—Δ— Nivolumab (events: 38/80), median and 95% CI: 21.95 (8.90, N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 57/75), median and 95% CI: 3.94 (2.79, 4.21)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.35 (0.22, 0.55)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.41 (0.27, 0.62)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.87 (0.54, 1.41)

Figure 4: Progression-free survival by PD-L1 expression: 1% cutoff (CA209067)

PD-L1 expression < 1%



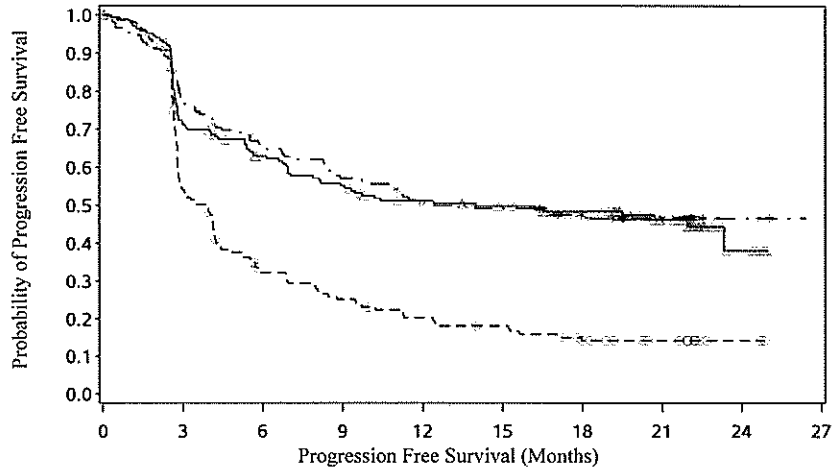
Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab									
123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Nivolumab									
117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
Ipilimumab									
113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/123), median and 95% CI: 11.24 (6.93, 23.03)
—Δ— Nivolumab (events: 77/117), median and 95% CI: 2.83 (2.76, 5.13)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 87/113), median and 95% CI: 2.79 (2.66, 2.96)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.39 (0.28, 0.54)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.65 (0.48, 0.88)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.60 (0.43, 0.84)

PD-L1 expression ≥ 1%



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab									
155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
Nivolumab									
171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
Ipilimumab									
164	83	46	36	28	24	16	10	2	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 77/155), median and 95% CI: 12.35 (8.74, N.A.)
—Δ— Nivolumab (events: 86/171), median and 95% CI: 14.00 (7.03, N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 129/164), median and 95% CI: 3.91 (2.83, 4.17)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.42 (0.31, 0.55)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.44 (0.34, 0.58)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.94 (0.69, 1.28)

Table 5: Objective response (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Objective response	181 (58%)	138 (44%)	60 (19%)
(95% CI)	(52.0, 63.2)	(38.1, 49.3)	(14.9, 23.8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6.09	3.40	
(99.5% CI)	(3.59, 10.33)	(2.02, 5.72)	
p-value	p<0.0001	p<0.0001	
Complete response (CR)	38 (12%)	31 (10%)	7 (2%)
Partial response (PR)	143 (46%)	107 (34%)	53 (17%)
Stable disease (SD)	41 (13%)	33 (10%)	69 (22%)
Median duration of response			
Months (range)	Not reached (0^+ - 24^+)	22.3 (0^+ - 23^+)	14.4 (1.4 - 22.3^+)
ORR (95% CI) by tumour PD-L1 expression level			
<5%	55% (47.8, 61.6) n=210	41% (34.6, 48.4) n=208	18% (12.8, 23.8) n=202
≥5%	72% (59.9, 82.3) n=68	58% (45.9, 68.5) n=80	21% (12.7, 32.3) n=75
<1%	52% (42.8, 61.1) n=123	33% (24.9, 42.6) n=117	19% (11.9, 27.0) n=113
≥1%	65% (56.4, 72.0) n=155	54% (46.6, 62.0) n=171	19% (13.2, 25.7) n=164

Both nivolumab-containing arms demonstrated a significant PFS benefit and greater ORR compared with ipilimumab alone, and the observed PFS and ORR results at 12 months of follow-up were consistently demonstrated across subgroups of patients including baseline ECOG performance status, BRAF status, M stage, age, history of brain metastases, and baseline LDH level.

Among 128 patients who discontinued nivolumab in combination with ipilimumab due to adverse reaction, median PFS was 16.7 months (95% CI: 10.2, NA), and the ORR was 69% (88/128) with 15% (19/128) achieving a complete response.

Both nivolumab-containing arms demonstrated greater objective response rates than ipilimumab regardless of PD-L1 expression levels. ORRs were higher for the combination of nivolumab and ipilimumab relative to nivolumab monotherapy across tumour PD-L1 expression levels (Table 5). Median durations of response for patients with tumour PD-L1 expression level ≥5% were not reached (range: 0^+-22.3^+) in the combination arm, 20.8 months (range: 2.8-20.8) in the nivolumab monotherapy arm and not reached (range: 1.4-19.9^+) in the ipilimumab arm. At tumour PD-L1 expression <5%, median durations of response were not reached (range: 0^+-24^+) in the combination arm, 22.3 months (range: 0^+-23^+) in the nivolumab monotherapy arm and 18.2 months (range: 1.4-19.8^+) in the ipilimumab monotherapy arm.

No clear cutoff for PD-L1 expression can reliably be established when considering the relevant endpoints of tumour response and PFS. Results from post-hoc, exploratory multivariate analyses indicate that other patient and tumour characteristics (e.g. ECOG performance status, M stage, AJCC stage, gender, region and baseline LDH) might contribute to the clinical outcome.

Efficacy by BRAF status: BRAF[V600] mutation-positive and BRAF wild-type patients randomised to nivolumab in combination with ipilimumab had a median PFS of 15.5 months (95% CI: 8.0, NA) and 11.3 months (95% CI: 8.3, 22.2), and ORR of 66.7% (95% CI: 56.6, 75.7; n=102) and 53.3% (95% CI: 46.3, 60.2; n=212), respectively while those randomised to nivolumab monotherapy had a

median PFS of 5.6 months (95% CI: 2.8, 9.3) and 7.1 months (95% CI: 4.9, 14.3) and ORR of 36.7% (95% CI: 27.2, 47.1; n=98) and 46.8% (95% CI: 40.0, 53.6; n=218), respectively.

Randomised phase 2 study of nivolumab in combination with ipilimumab and ipilimumab (CA209069)
Study CA209069 was a randomised, Phase 2, double-blind study comparing the combination of nivolumab and ipilimumab with ipilimumab alone in 142 patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma with similar inclusion criteria to study CA209067 and the primary analysis in patients with BRAF wild-type melanoma (77% of patients). Investigator assessed ORR was 61% (95% CI: 48.9, 72.4) in the combination arm (n=72) versus 11% (95% CI: 3.0, 25.4) for the ipilimumab arm (n=37). The estimated 12 and 18 month OS rates were 79% (95% CI: 67, 87) and 73% (95% CI: 61, 82) respectively for the combination and 62% (95% CI: 44, 75) and 56% (95% CI: 39, 70) respectively for ipilimumab.

Non-Small Cell Lung Cancer

Squamous NSCLC

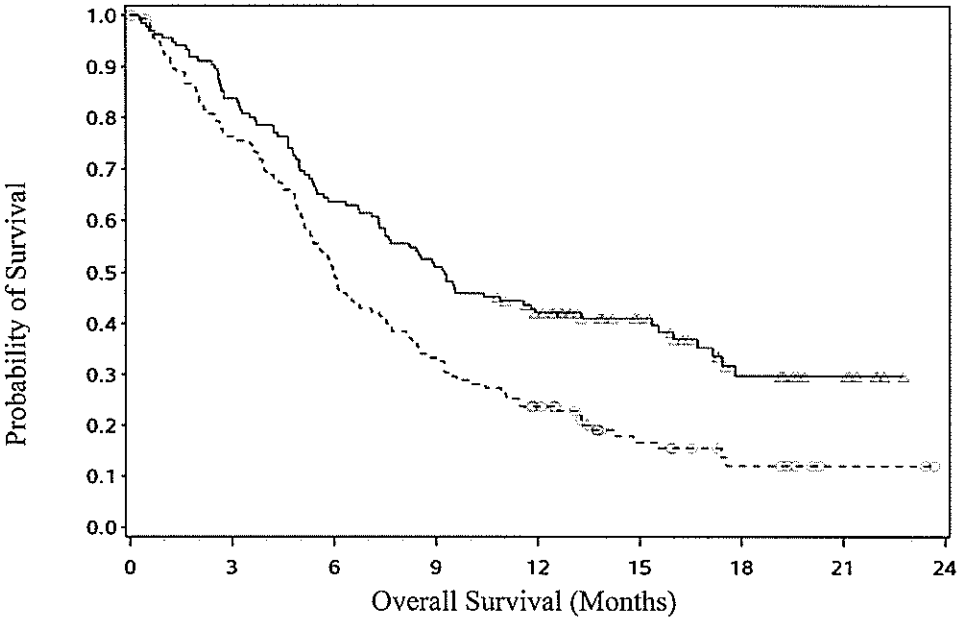
Randomised phase 3 study vs. docetaxel (CA209017)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced or metastatic squamous NSCLC were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209017). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen and an ECOG performance status score of 0 or 1. Patients were enrolled regardless of their tumour 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 RECIST, version 1.1, were conducted 9 weeks after randomisation and continued every 6 weeks thereafter. The primary efficacy outcome measure was OS. Key secondary efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and 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 5.

Figure 5: 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

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (events: 86/135), median and 95% CI: 9.23 (7.33, 13.27)
- - -O- - - 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 (tumour 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 6.

Table 6: 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), and a median PFS of 1.87 months (95% CI 1.77,3.15). The PFS was measured by RECIST, version 1.1. The estimated 1-year survival rate was 41%.

Non-squamous NSCLC

Randomised phase 3 study vs. docetaxel (CA209057)

The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced or metastatic non-squamous NSCLC were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209057). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen which may have included maintenance therapy and who had an ECOG performance status score of 0 or 1. An additional line of TKI therapy was allowed for patients with known EGFR mutation or ALK translocation. Patients were enrolled regardless of their tumour 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.

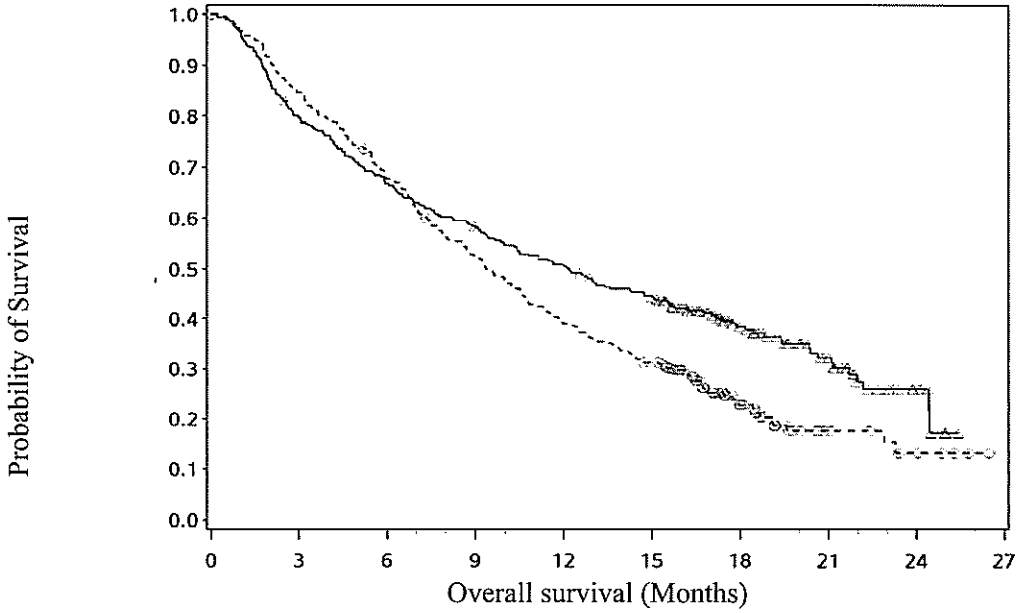
A total of 582 patients were randomised to receive either nivolumab 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks (n = 292) or docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks (n = 290). Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Tumour assessments, according to the RECIST. The primary efficacy outcome measure was OS. Key secondary efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and PFS. Additional prespecified subgroup analyses were conducted to evaluate the efficacy of tumour PD-L1 expression at predefined levels of 1%, 5% and 10%. Assessment according to discrete PD-L1 expression intervals were not included in the prespecified analyses due to the small sample sizes within the intervals.

Pre-study tumour tissue specimens were systematically collected prior to randomisation in order to conduct pre-planned analyses of efficacy according to tumour PD-L1 expression. Tumour PD-L1 expression was determined using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

The median age was 62 years (range: 21 to 85) with 34% ≥65 years of age and 7% ≥75 years of age. The majority of patients were white (92%) and male (55%). Baseline ECOG performance status was 0 (31%) or 1 (69%). Seventy-nine percent of patients were former/current smokers.

The Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 6.

Figure 6: Kaplan-Meier curves of OS (CA209057)



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

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (events: 190/292), median and 95% CI: 12.19 (9.66, 14.98)
- - -O- - - Docetaxel (events: 223/290), median and 95% CI: 9.36 (8.05, 10.68)

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomised to nivolumab as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 413 events were observed (93% of the planned number of events for final analysis). Efficacy results are shown in Table 7.

Table 7: Efficacy results (CA209057)

	nivolumab (n = 292)		docetaxel (n = 290)
Prespecified interim analysis			
Overall survival			
Events (%)	190 (65.1%)		223 (76.9%)
Hazard ratio[a]		0.73	
(95.92% CI)		(0.59, 0.89)	
p-value[b]		0.0015	
Median (95% CI)months	12.19 (9.66, 14.98)		9.36 (8.05, 10.68)
Rate (95% CI) at 12 months	50.5 (44.6, 56.1)		39.0 (33.3, 44.6)
Confirmed objective response	56 (19.2%)		36 (12.4%)
(95% CI)	(14.8, 24.2)		(8.8, 16.8)
Odds ratio (95% CI)		1.68 (1.07, 2.64)	
p-value		0.0246	
Complete response (CR)	4 (1.4%)		1 (0.3%)
Partial response (PR)	52 (17.8%)		35 (12.1%)
Stable disease (SD)	74 (25.3%)		122 (42.1%)
Median duration of response			
Months (range)	17.15 (1.8, 22.6+)		5.55 (1.2+, 15.2+)
Median time to response			
Months (range)	2.10 (1.2, 8.6)		2.61 (1.4, 6.3)
Progression-free survival			
Events	234 (80.1%)		245 (84.5%)
Hazard ratio		0.92	
95% CI		(0.77, 1.11)	
p-value		0.3932	
Median (95% CI) (months)	2.33 (2.17, 3.32)		4.21 (3.45, 4.86)
Rate (95% CI) at 12 months	18.5 (14.1, 23.4)		8.1 (5.1, 12.0)

[a] Derived from a stratified proportional hazards model.

[b] P-value is derived from a log-rank test stratified by prior maintenance therapy and line of therapy; the corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0408.

"+" Denotes a censored observation.

Quantifiable tumour PD-L1 expression was measured in 79% of patients in the OPDIVO group and 77% of patients in the docetaxel group. Tumour PD-L1 expression levels were balanced between the two treatment groups (nivolumab vs. docetaxel) at each of the predefined tumour PD-L1 expression levels of ≥1% (53% vs. 55%), ≥5% (41% vs. 38%), or ≥10% (37% vs. 35%).

Patients with tumour PD-L1 expression by all predefined expression levels in the OPDIVO group demonstrated greater likelihood of improved survival compared to docetaxel, whereas survival was similar to docetaxel in patients with low or no tumour PD-L1 expression. In terms of ORR, increasing PD-L1 expression was associated with larger ORR. Comparable to the overall population, median duration of response was increased with nivolumab vs. docetaxel for patients with no PD-L1 expression (18.3 months vs. 5.6 months) and for patients with PD-L1 expression (16.0 months vs. 5.6 months).

Table 8 summarizes results of ORR and OS by tumour PD-L1 expression.

Table 8: ORR and OS by tumour PD-L1 expression (CA209057)

PD-L1 Expression	nivolumab	docetaxel	
	ORR by tumour PD-L1 expression		
			Odds Ratio (95% CI)
<1%	10/108 (9.3%) 95% CI: 4.5, 16.4	15/101 (14.9%) 95% CI: 8.6, 23.3	0.59 (0.22, 1.48)
≥1%	38/123 (30.9%) 95% CI: 22.9, 39.9	15/123 (12.2%) 95% CI: 7.0, 19.3	3.22 (1.60, 6.71)
≥1% to <10%[a]	6/37 (16.2%) 95% CI: 6.2, 32.0	5/ 44 (11.4%) 95% CI: 3.8, 24.6	1.51 (0.35, 6.85)
≥10% to <50%[a]	5/20 (25.0%) 95% CI: 8.7, 49.1	7/33 (21.2%) 95% CI: 9.0, 38.9	1.24 (0.26, 5.48)
≥50%[a]	27/66 (40.9%) 95% CI: 29.0, 53.7	3/46 (6.5%) 95% CI: 1.4, 17.9	9.92 (2.68, 54.09)
	OS by tumour PD-L1 expression		
	Number of events (number of patients)		**Unstratified Hazard Ratio (95% CI)**
<1%	77 (108)	75 (101)	0.90 (0.66, 1.24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0.59 (0.43, 0.82)
≥1% to <10%[a]	27 (37)	30 (44)	1.33 (0.79, 2.24)
≥10% to <50%[a]	11 (20)	26 (33)	0.61 (0.30, 1.23)
≥50%[a]	30 (66)	37 (46)	0.32 (0.20, 0.53)

[a] Post-hoc analysis; results should be interpreted with caution as the subgroup samples sizes are small and, at the time of the analysis, the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay was not analytically validated at the 10% or 50% expression levels.

A higher proportion of patients experienced death within the first 3 months in the nivolumab arm (59/292, 20.2%) as compared to the docetaxel arm (44/290, 15.2%). Results of a post-hoc, exploratory multivariate analysis indicated that nivolumab-treated patients with poorer prognostic features and/or aggressive disease when combined with lower (e.g. < 50%) or no tumour PD-L1 expression may be at higher risk of death within the first 3 months.

In subgroup analyses, survival benefit compared to docetaxel was not shown for patients who were never-smokers or whose tumours harboured EGFR activating mutations; however, due to the small numbers of patients, no definitive conclusions can be drawn from these data.

Renal Cell Carcinoma

The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced RCC with a clear cell component was evaluated in a Phase 3, randomised, open-label study (CA209025). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or after 1 or 2 prior anti-angiogenic therapy regimens and no more than 3 total prior systemic treatment regimens. Patients had to have a Karnofsky Performance Score (KPS) ≥70%. This study included patients regardless of their tumour PD-L1 status. Patients with any history of or concurrent brain metastases, prior treatment with an mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the study.
A total of 821 patients were randomised to receive either nivolumab 3 mg/kg (n=410) administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks or everolimus (n=411) 10 mg daily, administered orally. Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. The first tumour assessments were conducted 8 weeks after randomisation and continued

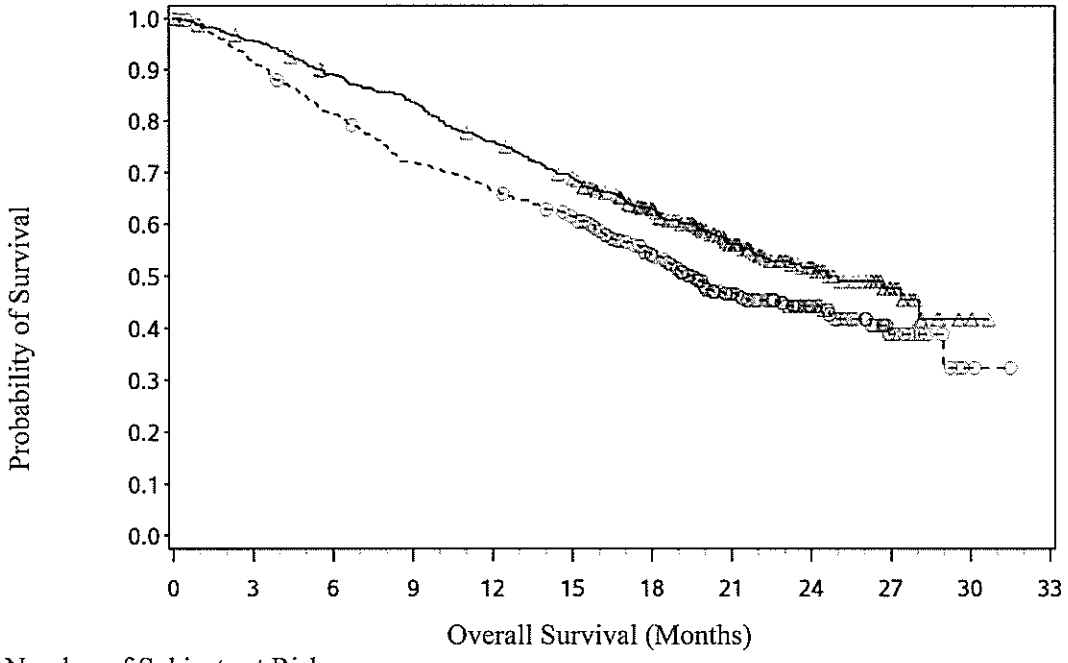
every 8 weeks thereafter for the first year and then every 12 weeks until progression or treatment discontinuation, whichever occurred later. Tumour assessments were continued after treatment discontinuation in patients who discontinued treatment for reasons other than progression. Treatment beyond initial investigator-assessed RECIST, version 1.1-defined progression was permitted if the patient had a clinical benefit and was tolerating study drug as determined by the investigator. The primary efficacy outcome measure was OS. Secondary efficacy assessments included investigator-assessed ORR and PFS.

Baseline characteristics were generally balanced between the two groups. The median age was 62 years (range: 18-88) with 40% ≥65 years of age and 9% ≥75 years of age. The majority of patients were male (75%) and white (88%), all Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk groups were represented, and 34% and 66% of patients had a baseline KPS of 70 to 80% and 90 to 100%, respectively. The majority of patients (72%) were treated with one prior anti-angiogenic therapy. The median duration of time from initial diagnosis to randomisation was 2.6 years in both the nivolumab and everolimus groups. The median duration of treatment was 5.5 months (range: 0- 29.6^{+} months) in nivolumab-treated patients and was 3.7 months (range: 6 days-25.7^{+} months) in everolimus-treated patients.

Nivolumab was continued beyond progression in 44% of patients.

The Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 7.

Figure 7: Kaplan-Meier curves of OS (CA209025)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)

- -⊖- - Everolimus 10 mg (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomised to nivolumab as compared with everolimus at the prespecified interim analysis when 398 events were observed (70% of the planned number of events for final analysis) (Table 9 and Figure 7). OS benefit was observed regardless of tumour PD-L1 expression level.

Efficacy results are shown in Table 9.

Table 9: Efficacy results (CA209025)

	nivolumab (n = 410)		everolimus (n = 411)
Overall survival			
Events	183 (45)		215 (52)
Hazard ratio		0.73	
98.52% CI		(0.57, 0.93)	
p-value		0.0018	
Median (95% CI)	25.0 (21.7, NE)		19.6 (17.6, 23.1)
Rate (95% CI)			
At 6 months	89.2 (85.7, 91.8)		81.2 (77.0, 84.7)
At 12 months	76.0 (71.5, 79.9)		66.7 (61.8, 71.0))
Objective response	103 (25.1%)		22 (5.4%)
(95% CI)	(21.0, 29.6)		(3.4, 8.0)
Odds ratio (95% CI)		5.98 (3.68, 9.72)	
p-value		< 0.0001	
Complete response (CR)	4 (1.0%)		2 (0.5%)
Partial response (PR)	99 (24.1%)		20 (4.9%)
Stable disease (SD)	141 (34.4%)		227 (55.2%)
Median duration of response			
Months (range)	11.99 (0.0-27.6+)		11.99 (0.0+-22.2+)
Median time to response			
Months (range)	3.5 (1.4-24.8)		3.7 (1,5-11,2)
Progression-free survival			
Events	318 (77.6)		322 (78.3)
Hazard ratio		0.88	
95% CI		(0.75, 1.03)	
p-value		0.1135	
Median (95% CI)	4.6 (3.71, 5.39)		4.4 (3.71, 5.52)

"+" denotes a censored observation.

The median time to onset of objective response was 3.5 months (range: 1.4-24.8 months) after the start of nivolumab treatment. Fourty-nine (47.6%) responders had ongoing responses with a duration ranging from 0.0-27.6+ months.

Overall survival could be accompanied by an improvement over time in disease related symptoms and non-disease specific quality of life (QoL) as assessed using valid and reliable scales in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) and the EuroQoL EQ-5D. Apparently meaningful symptom improvement (MID=2 point change in FKSI-DRS score; p<0.001) and time to improvement (HR= 1.66 (1.33,2.08), p<0.001) were significantly better for patients on the nivolumab arm. While both arms of the study received active therapy, the QoL data should be interpreted in the context of the open-label study design and therefore cautiously taken.

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 NSCLC 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.

OPDIVO in combination with ipilimumab: The geometric mean CL, Vss, and terminal half-life of nivolumab were 9.83 mL/h, 7.62 L, and 24.1 days, respectively. When administered in combination, the CL of nivolumab was increased by 35%, whereas there was no effect on the CL of ipilimumab.

When administered in combination, the CL of nivolumab increased by 25% in the presence of anti-nivolumab antibodies. There was no effect of anti-ipilimumab antibodies on the CL of ipilimumab.

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. Discard the vial if the solution is cloudy, is discoloured, or contains particulate matter other than a few translucent-to-white 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

Date of first authorisation: 19 June 2015

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 requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates 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.

- **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 and 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 and 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. 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
4. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final Study report for study CA209067: a Randomized, Double-Blind Study in Subjects Treated With nivolumab Monotherapy, ipilimumab Monotherapy, And nivolumab combined With Ipilimumab.	The final clinical study report should be submitted by 31st March 2017
5. The value of biomarkers to predict the efficacy of nivolumab and/or nivolumab + ipilimumab combination therapy should be further explored, specifically:	30th September 2015
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 CA209037 and CA209066 in patients with advanced melanoma.	
2. To further investigate the value of biomarkers other than PD-L1 expression status at tumour cell membrane level by IHC (e.g., other genomic-based 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, expression of components of antigen-presentation complexes and/or other inhibitory checkpoint receptors/ligands within tumour, etc.) as predictive of nivolumab and/or nivolumab + ipilimumab combination therapy efficacy. This will be provided for all the approved indications:	
- Melanoma monotherapy: studies CA209038 and CA209066	30th September 2017
- Melanoma combination (with ipilimumab): studies CA209038, CA209067 and CA209069	31st March 2019
- NSCLC: studies CA209017, CA209057 and CA209026	31st March 2018
- RCC: studies CA209025 and CA209009	31st March 2018
In addition, levels of myeloid-derived suppressor cells in circulation will be explored in study CA209038.	
3. To further investigate the relation between PD-L1 and PD-L2 expression in Phase 1 studies (CA209009, CA209038 and CA209064).	31st March 2017
4. To further investigate the associative analyses between PD-L1 and PD-L2 expression conducted in studies CA209066, CA209057 and CA209025.	30th June 2018
5. To further investigate the possible change in PD-L1 status of the tumour during treatment and/or tumour progression in studies CA209009, CA209038 and CA209064.	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

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.
- 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 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
- advanced non-small cell lung cancer (a type of lung cancer) in adults
- advanced renal cell carcinoma (advanced kidney 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, lung or kidney cancer cells.

OPDIVO may be given in combination with ipilimumab. It is important that you also read the package leaflet for this medicine. If you have any questions about ipilimumab, please ask your doctor.

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 **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 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;
- you have been told that your **cancer has spread to your brain;**
- you have any history of **inflammation of the lungs**;
- you have been taken **medicines to suppress your immune system.**

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 and for at least 5 months following the last dose of 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.

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 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.

When OPDIVO is given in combination with ipilimumab the recommended dose of OPDIVO is 1 mg of nivolumab per kilogram of your body weight for the first 4 doses (combination phase). Thereafter the recommended dose of OPDIVO is 3 mg of nivolumab per kilogram of your body weight (single-agent phase).

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.

When OPDIVO is given in combination with ipilimumab, you will be given an infusion over a period of 60 minutes, every 3 weeks for the first 4 doses (combination phase). Thereafter it will be given as an infusion over a period of 60 minutes, every 2 weeks (single-agent phase).

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.

When OPDIVO is given in combination with ipilimumab, you will first be given OPDIVO followed by ipilimumab.

Please refer to the package leaflet of ipilimumab in order to understand the use of this medicine. If you have questions about this medicine, please 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 alone:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Decreased appetite
- 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
- Allergic reaction, reactions related to the infusion of the medicine
- 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)
- Inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs; headache, dizziness
- Blurry vision, dry eyes
- 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, dry mouth
- 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)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Serious lung infection (pneumonia), bronchitis
- Increase in some white blood cells
- 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)
- Dehydration, increased acid levels in the blood
- Inflammation of the liver (hepatitis)
- Yellowing of the skin and/or eyes (jaundice)
- Damage to nerves causing numbness and weakness (polyneuropathy)
- Inflammation of the eye, which causes pain and redness, vision problems or blurry vision
- Fast heart rate
- Inflammatory disease of blood vessels
- Fluid around the lungs
- 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), hives (itchy, bumpy rash)
- Inflammation of muscles causing pain or stiffness, painful joints
- Inflammation of the kidney, kidney failure
- Pain, chest pain

Rare (may affect up to 1 in 1000 people)
- A disease causing the inflammation or enlargement of a lymph node (Kikuchi lymphadenitis)
- Diabetes
- Blockage of bile ducts
- 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
- Changes in the rhythm or rate of the heart beat, fast heart rate, abnormal heart rhythm
- Fluid in the lungs
- Gastritis (inflammation of the stomach), ulcer of the small intestines
- Severe and possibly fatal peeling of the skin (toxic epidermal necrolysis)
- Myopathy (aching muscles, muscle tenderness or weakness, not caused by exercise)

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.
- Increased or decreased amount of calcium or potassium
- Increased or decreased blood levels of magnesium or sodium
- Decrease in body weight

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

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain
- Decreased appetite
- Headache
- Inflammation of the intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose or soft stools), vomiting, nausea, stomach pain
- Skin rash, itching
- Pain in the joints
- Feeling tired or weak, fever

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Infections of the upper respiratory tract, serious lung infection (pneumonia)
- Increase in some white blood cells
- Allergic reaction, reactions related to the infusion of the medicine
- 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; overactive thyroid gland, which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss; inflammation of the thyroid gland; swelling of the thyroid gland, high sugar levels in the blood (hyperglycaemia)
- Dehydration
- Inflammation of the liver
- Inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs; dizziness
- Inflammation of the eye, which causes pain and redness, vision problems or blurry vision
- Fast heart rate
- High blood pressure (hypertension)
- Inflammation of the lungs (pneumonitis), characterised by coughing and difficulty breathing, blood clots, shortness of breath (dyspnoea), cough
- Mouth ulcers and cold sores (stomatitis), gastritis (inflammation of the stomach), constipation, dry mouth
- Skin colour change in patches (vitiligo), dry skin, redness of the skin, unusual hair loss or thinning, hives (itchy rash)
- Pain in the muscles and bones
- Kidney failure
- Oedema (swelling), pain

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Bronchitis
- Chronic diseases associated with a build-up of inflammatory cells in various organs and tissues, most commonly the lungs (sarcoidosis)
- 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); damage to nerves causing numbness and weakness (polyneuropathy); inflammation of the nerves; foot drop (peroneal nerve palsy); inflammation of the nerves caused by the body attacking itself, causing numbness, weakness, tingling or burning pain
- Changes in the rhythm or rate of the heart beat, abnormal heart rythm
- Fluid around the lungs
- Inflammation of the pancreas, intestinal perforation, inflammation of the duodenum
- Skin disease with thickened patches of red skin, often with silvery scales (psoriasis);
- Chronic disease of joints (spondyloarthropathy); disease in which the immune system attacks the glands that make moisture for the body, such as tears and saliva (Sjogren's syndrome), painful joints; myopathy (aching muscles, muscle tenderness of weakness, not caused by exercise)
- Inflammation of the kidney
- Chest pain

Rare (may affect up to 1 in 1000 people)
- Severe and possibly fatal peeling of the skin (toxic epidermal necrolysis)

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 in combination with ipilimumab 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.

- Increased or decreased amount of calcium or potassium
- Increased or decreased blood levels of magnesium or sodium
- Decrease in body weight

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

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

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

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: +372 640 1030

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)1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

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

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

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

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

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 2355 100

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

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

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. Discard the vial if the solution is cloudy, is discoloured, or contains particulate matter other than a few translucent-to-white 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.

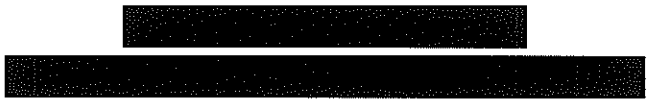
OPDIVO infusion
OPDIVO infusion must be completed within 24 hours of preparation. If not used immediately, the solution may be stored under refrigeration conditions (2°C-8°C) and protected from light for up to 24 hours [a maximum of 4 hours of the total 24 hours can be at room temperature (20°C-25°C)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

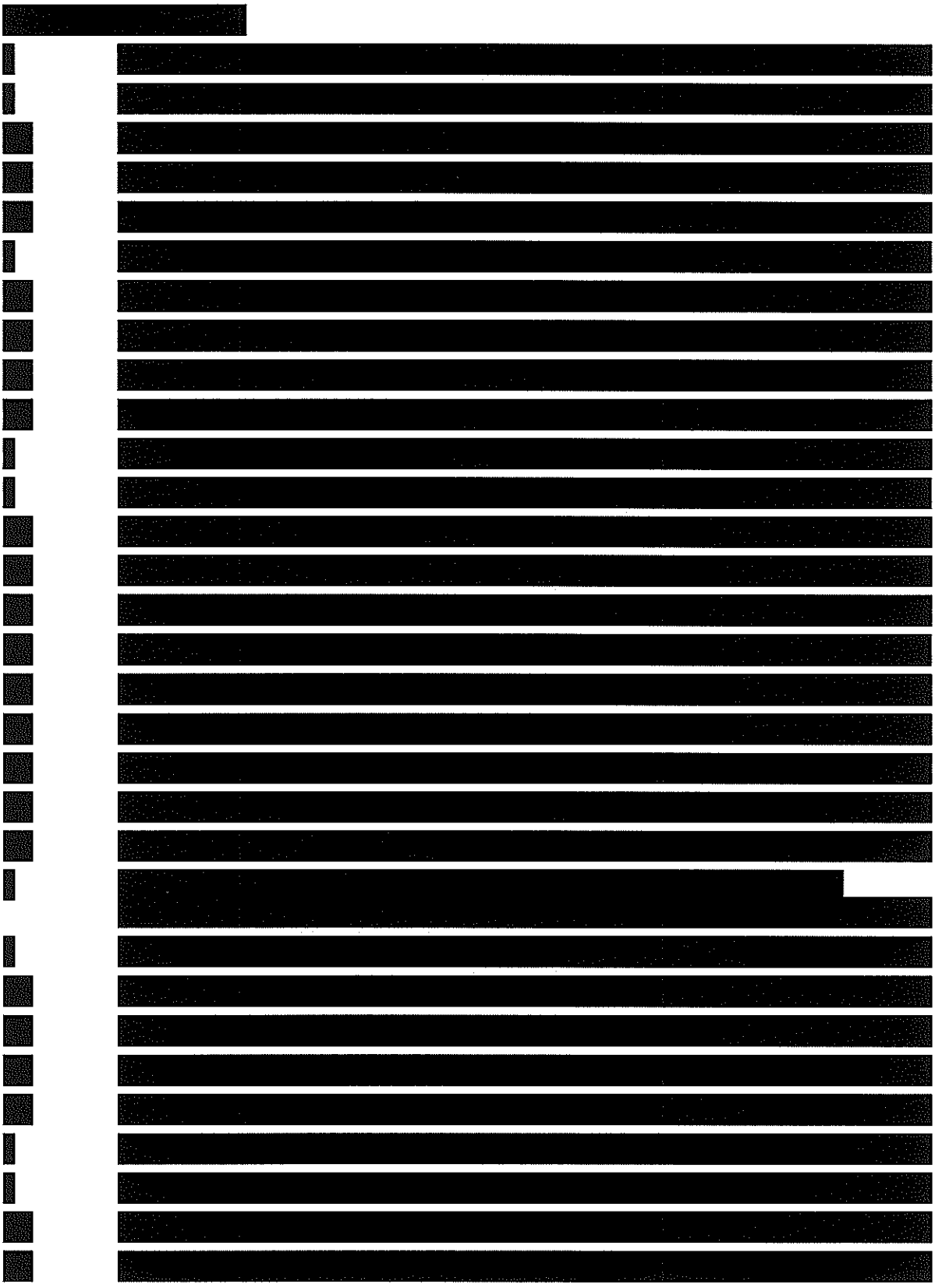
Disposal
Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

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

NIVOLUMAB

CONFIDENTIAL





1.7 同種同効品一覧表

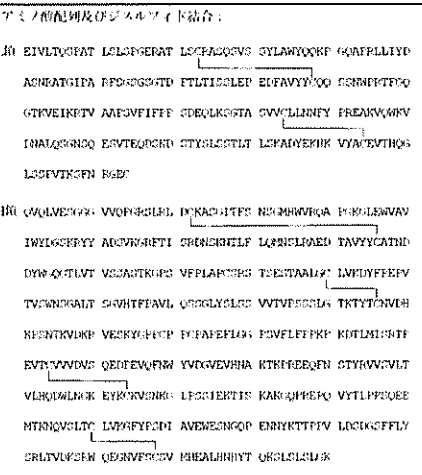
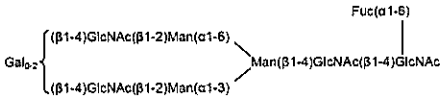
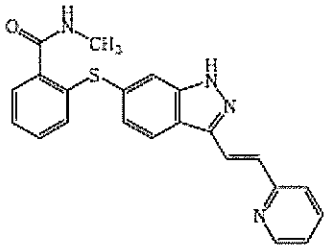
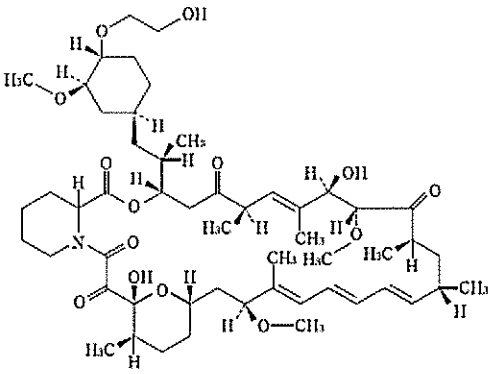
小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

ONO-4538（ニボルマブ）及び腎細胞がんに対する効能・効果を有する同種同効品としてアキシチニブ，エベロリムス，スニチニブ，ソラフェニブ，テムシロリムス及びパゾパニブをそれぞれ表 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）	アキシチニブ	エベロリムス
販売名	オプジーボ®点滴静注 20mg，オプジーボ®点滴静注 100mg	インライタ®錠 1mg，インライタ®錠 5mg	アフィニトール®錠 2.5mg，アフィニトール®錠 5mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—	2012 年 6 月 29 日	2.5mg：2012 年 8 月 24 日 5mg：2010 年 1 月 20 日
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫 10 年：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品） 〔用法・用量〕追加 残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 7 月 3 日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5 年 10 ヵ月：2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日	再審査年月日： 8 年：2012 年 6 月 29 日～2020 年 6 月 28 日	再審査年月日： ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2010 年 1 月 20 日～2018 年 1 月 19 日 ・膵神経内分泌腫瘍： 2011 年 12 月 22 日～2018 年 1 月 19 日 ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫： 2012 年 11 月 21 日～2022 年 11 月 20 日 ・手術不能又は再発乳癌： 2014 年 3 月 17 日～2018 年 1 月 19 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	劇薬 処方箋医薬品

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
化学構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合：  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 20mg：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 100mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg	インライタ錠 1mg：1 錠中アキシチニブ 1.000mg 含有 インライタ錠 5mg：1 錠中アキシチニブ 5.000mg 含有	アフィニトール錠 2.5mg：1 錠中エベロリムス 2.5mg を含有 アフィニトール錠 5mg：1 錠中エベロリムス 5mg を含有

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
効能効果／用法用量	〈効能・効果〉 根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する． 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する． 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 通常，成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する．なお，患者の状態により適宜増減するが，1回10mg1日2回まで増量できる．	〈効能・効果〉 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 膵神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 〈用法・用量〉 ・腎細胞癌，膵神経内分泌腫瘍，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する． ・手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において，通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する． ・結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 通常，エベロリムスとして3.0 mg/m^{2}を1日1回経口投与する．なお，患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する．
効能効果／用法用量	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない． (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない． (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． (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． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない． (2) 1回5mg1日2回，2週間連続投与し，本剤に忍容性が認められる場合には，1回7mg1日2回投与に増量することができる．連続2週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には，更に最大1回10mg1日2回に増量することができる．	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない． (2) 膵神経内分泌腫瘍の場合 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，【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) 手術不能又は再発乳癌の場合 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立し

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
効能効果／用法用量	(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合，本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で，選択すること． (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には，悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように，非小細胞肺癌及び腎細胞癌では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． (3) 本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること． (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．	(3) 副作用がみられた場合は，必要に応じて，本剤を減量，休薬又は中止すること．減量して投与を継続する場合は，副作用の症状，重症度等に応じて，1回3mg1日2回，又は1回2mg1日2回に減量すること． (4) 本剤の血中濃度が上昇するため，中等度以上の肝機能障害のある患者では，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］	ていない． 2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について，【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) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない． (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について，【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，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． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 食後に本剤を投与した場合，Cmax及びAUCが低下するとの報告がある．本剤の投与時期は，臨床試験における設定内容に準じて選択し，食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること．（【薬物動態】，【臨床成績】の項参照） (2) 間質性肺疾患が発現した場合は，症状，重症度等に応じて，以下の基準を考慮して，減量，休薬又は中止すること． 間質性肺疾患に対する減量，休薬及び中止基準 グレード[注]（症状）：投与の可否等 グレード1（無症候性の画像所見）：投与継続 グレード2（症候性：日常生活に支障なし）：症状が改善するまで休薬すること．投与を再開する場合は，半量の投与とする． グレード3（症候性：日常生活に支障あり，酸素療法を要する）：本剤の投与を中止し，原則として再開しないこと．ただし，症状が改善し，かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ，半量の投与で再開可能とする． グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）：投与中止 注）NCI-CTCAE v.3.0 (3) 肝機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，減量を考慮するとともに，患者の状態を

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
効能効果／用法用量			より慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．また，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では，本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること．（「慎重投与」，【薬物動態】の項参照） (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍の場合 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない． (5) 手術不能又は再発乳癌の場合 エキセメスタン以外の内分泌療法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．（【臨床成績】の項参照） (6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 1) 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない． 本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては，切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること．（【薬物動態】の項参照） 2) 本剤の全血中濃度を測定し，トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように投与量を調節すること．トラフ濃度は，本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに，本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと．（「慎重投与」，「相互作用」，【薬物動態】の項参照）
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	本剤の投与にあたっては，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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を開始すること．	1. 本剤の投与は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること．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（特に，間質性肺疾患の初期症状，服用中の注意事項，死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること． 2. 本剤の投与により，間質性肺疾患が認められており，死亡に至った例が報告されている．投与に際しては咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状に注意するとともに，投与前及び

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
警告	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）		投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること．また，異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに，投与継続の可否について慎重に検討すること．（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 3．肝炎ウイルスキャリアの患者で，本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り，死亡した例が報告されている．本剤投与期間中又は治療終了後は，劇症肝炎又は肝炎の増悪，肝不全が発現するおそれがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど，肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）． 4．本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので，切り換えに際しては，血中濃度を測定すること．（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，【薬物動態】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．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2．妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	1．本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
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) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (2) 甲状腺機能障害のある患者［甲状腺機能障害が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (3) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重大な副作用」の項参照）］ (4) 脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある．］ (5) 外科的処置後，創傷が治癒していない患者［創傷治癒遅延があらわれることがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (6) 中等度以上の肝機能障害を有する患者［本剤の血中濃	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症，重症化するおそれがある．〕 (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある．〕 (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある．小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない．〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，【薬物動態】の項参照） (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 肝炎ウイルス，結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある．〕（「重要な基本的注意」の項参照）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意		度が上昇する．また，重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない．（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］	
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）	2．重要な基本的注意 (1) 高血圧があらわれることがあるので，本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．［「重大な副作用」の項参照］ (2) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）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の検査を実施すること．本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症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］ (3) ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと． (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること．外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること．［「重大な副作用」の項参照］ (5) 蛋白尿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尿蛋白を観察すること．中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は，減量又は休薬すること． (6) 手足症候群があらわれることがあるので，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． (7) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］	2．重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること．また，患者に対し，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう指導すること．（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照） 1) 投与開始前 胸部 CT 検査を実施し，咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状の有無と併せて，投与開始の可否を慎重に判断すること． 2) 投与開始後 定期的に胸部 CT 検査を実施し，肺の異常所見の有無を慎重に観察すること．咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状がみられた患者で，感染，腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には，間質性肺疾患の診断を考慮し，必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]，酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること．本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には，適切な処置を行うこと． なお，小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては，診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること． (2) 本剤の免疫抑制作用により，細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある．本剤投与により，肝炎ウイルス，結核等が再活性化することがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス，結核等の感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置をしておくこと．本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること． (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アキシチニブ</th><th>エベロリムス</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td>開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン，血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと．
(4) 高血糖があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと．また，本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと．
(5) ヘモグロビン減少，リンパ球減少，好中球減少及び血小板減少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開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと．</td></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
本剤は主にCYP3A4/5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．CYP3A4/5を阻害する薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．またCYP3A4/5を誘導する薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある．［「薬物動態」の項参照］
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>CYP3A4/5阻害剤
アゾール系抗真菌剤
〔ケトコナゾール（錠剤及び注射剤：国内未承認），イトラコナゾール等〕
マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等）
HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）</td><td>ケトコナゾールと併用投与したとき，単独投与時と比べ，本剤のCmax及びAUC0-∞がそれぞれ50％及び106％増加した．本剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので，CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を阻害するため，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr></table></td><td>3．相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され，腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される．また，本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため，本剤経口投与後の吸収と消失は，CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる．CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については，他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し，CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること．また，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では，当該薬剤を併用したり中止する場合は，必ず本剤のトラフ濃度を測定し，投与量を調節すること．
(1) 併用禁忌（併用しないこと）<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（乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと．</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性がある．</td></tr></table>(2) 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>リファンピシン
リファブチン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので，併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用</td><td>これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる．</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ			エベロリムス		
使用上の注意		グレープフルーツジュース				すること． やむを得ず併用する場合には，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．	
		CYP3A4/5誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 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	リファンピシンと併用投与したとき，単独投与時と比べ，本剤のCmax及びAUC0-∞がそれぞれ71％及び79％低下した．本剤の血中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあるので，CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため，本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．	抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある． 併用する場合には，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．	
					アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので，併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること． やむを得ず併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により，本剤の代謝が阻害されると考えられる．
					マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある． 併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．	
					不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある．	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意			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 ／ 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので，本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること． ／ セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる． グレープフルーツジュース ／ 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，本剤服用時は飲食を避けること． ／ グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる． シクロスポリン ／ 本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある．併用する場合には，本剤を減量することを考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること． ／ 代謝酵素（CYP3A4等）の競合により，本剤の代謝が阻害されると考えられる． ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等 ／ ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により，ミダゾラムのCmaxが25%，AUCが30%上昇したとの報告がある． ／ 本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある．
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及び08試験）の安全性評価対象59例中，48例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）はそう痒症16例（27.1%），白斑11例（18.6%），甲状腺機能低下症11例（18.6%），遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%），白血球数減少8例（13.6%），血中TSH増加7例（11.9%），遊離サイロキシン減少6例（10.2%），CRP増加6例（10.2%），疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった．（承認時） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中，88例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は発熱16例（14.4%），倦怠感16例（14.4%），食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった．（承認時）	4．副作用 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤が投与された356例（日本人25例を含む）中322例（90.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，下痢181例（50.8%），高血圧140例（39.3%），疲労124例（34.8%），悪心100例（28.1%），食欲減退99例（27.8%），発声障害98例（27.5%），手足症候群96例（27.0%），甲状腺機能低下症65例（18.3%），無力症60例（16.9%），嘔吐59例（16.6%），体重減少58例（16.3%），粘膜の炎症52例（14.6%），口内炎51例（14.3%），発疹45例（12.6%），便秘42例（11.8%），頭痛38例（10.7%），蛋白尿38例（10.7%），皮膚乾燥36例（10.1%），味覚異常36例（10.1%）等であった．（承認時までの調査の集計） 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において，本剤が投与された日本人64例中63例（98.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用	4．副作用 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与274例（日本人15例を含む）中，副作用は248例（90.5%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）120例（43.8%），発疹81例（29.6%），貧血77例（28.1%），疲労68例（24.8%），下痢65例（23.7%），無力症63例（23.0%），食欲減退57例（20.8%），高コレステロール血症54例（19.7%），悪心53例（19.3%），粘膜の炎症48例（17.5%），嘔吐48例（17.5%），末梢性浮腫46例（16.8%），高トリグリセリド血症44例（16.1%），咳嗽41例（15.0%），そう痒症39例（14.2%），感染症39例（14.2%），皮膚乾燥36例（13.1%），鼻出血34例（12.4%），呼吸困難28例（10.2%），味覚異常28例（10.2%）等であった． （試験終了時の集計） 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意	（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%），悪心 57 例（14.0%），そう痒症 57 例（14.0%），下痢 50 例（12.3%），食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった．（承認時） （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患 肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（5.0%）があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること．間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．（「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照） 2）重症筋無力症，筋炎 重症筋無力症（頻度不明※），筋炎（0.2%）があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている．筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること． 3）大腸炎，重度の下痢 大腸炎（1.6%），重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 4）1 型糖尿病 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（頻度不明※）	は，高血圧 54 例（84.4%），手足症候群 48 例（75.0%），下痢 41 例（64.1%），蛋白尿 37 例（57.8%），発声障害 34 例（53.1%），疲労 31 例（48.4%），甲状腺機能低下症 31 例（48.4%），食欲減退 23 例（35.9%），TSH 増加 20 例（31.3%），体重減少 19 例（29.7%），悪心 16 例（25.0%），AST（GOT）増加 15 例（23.4%），ALT（GPT）増加 15 例（23.4%），頭痛 15 例（23.4%），口内炎 15 例（23.4%），鼻出血 14 例（21.9%），発疹 13 例（20.3%），関節痛 12 例（18.8%），味覚異常 12 例（18.8%），ALP 増加 11 例（17.2%），嘔吐 10 例（15.6%），腹痛 8 例（12.5%），LDH 増加 8 例（12.5%），倦怠感 8 例（12.5%），咳嗽 8 例（12.5%），胸痛 7 例（10.9%），便秘 7 例（10.9%），血小板数減少 7 例（10.9%），浮腫 7 例（10.9%）等であった．（承認時までの調査の集計） 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については，転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した．なお，この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした． （1）重大な副作用 1）高血圧，高血圧クリーゼ：高血圧（39.3%）があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は血圧を十分観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．なお，管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること．また，高血圧クリーゼ（0.6%）があらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2）動脈血栓塞栓症：一過性脳虚血発作（0.8%），網膜動脈閉塞（0.3%），脳血管発作（頻度不明），心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症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，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3）静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%），深部静脈血栓症（0.3%），網膜静脈閉塞（0.3%），網膜静脈血栓症	において，本剤投与 204 例（日本人 23 例を含む）中，副作用は 195 例（95.6%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131 例（64.2%），発疹 99 例（48.5%），下痢 70 例（34.3%），疲労 66 例（32.4%），感染症 49 例（24.0%），末梢性浮腫 45 例（22.1%），悪心 41 例（20.1%），食欲減退 41 例（20.1%），頭痛 40 例（19.6%），鼻出血 36 例（17.6%），貧血 35 例（17.2%），味覚異常 35 例（17.2%），体重減少 34 例（16.7%），嘔吐 31 例（15.2%），そう痒症 30 例（14.7%），高血糖 28 例（13.7%），血小板減少症 27 例（13.2%），無力症 26 例（12.7%），爪の障害 26 例（12.7%），肺臓炎 25 例（12.3%），発熱 24 例（11.8%），咳嗽 23 例（11.3%），高コレステロール血症 21 例（10.3%），皮膚乾燥 21 例（10.3%）等であった． （効能又は効果の一変承認時までの集計） エストロゲン受容体（estrogen receptor，ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与 482 例（日本人 71 例を含む）中，副作用は 465 例（96.5%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例（64.1%），発疹 163 例（33.8%），疲労 115 例（23.9%），食欲減退 96 例（19.9%），下痢 94 例（19.5%），味覚異常 92 例（19.1%），悪心 85 例（17.6%），感染症 77 例（16.0%），肺臓炎 72 例（14.9%），体重減少 66 例（13.7%），貧血 55 例（11.4%），鼻出血 54 例（11.2%），高血糖 51 例（10.6%），血小板減少症 50 例（10.4%），そう痒症 48 例（10.0%）等であった． （効能又は効果の一変承認時までの集計） 進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において，本剤投与 53 例中，副作用は 52 例（98.1%）にみられた．主な副作用は，口内炎 38 例（71.7%），食欲不振 25 例（47.2%），発疹 23 例（43.4%），疲労 22 例（41.5%），悪心 13 例（24.5%），そう痒症 10 例（18.9%），味覚異常 9 例（17.0%），血小板減少症 8 例（15.1%），下痢 8 例（15.1%），肺臓炎 8 例（15.1%），発熱 6 例（11.3%）等で

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意	があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので，口渇，悪心，嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること．1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと． 5）肝機能障害，肝炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，Al-P増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.4%），肝炎（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 6）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.3%），甲状腺機能亢進症（1.7%），甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 7）神経障害 末梢性ニューロパチー（1.6%），多発ニューロパチー（0.2%），自己免疫性ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 8）腎障害 腎不全（0.7%），尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 9）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． 10）脳炎 脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので，観	（0.3%）等の静脈血栓塞栓症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，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）出血：鼻出血（5.3%），血尿（1.4%），直腸出血（1.1%），喀血（0.6%），脳出血（0.3%），下部消化管出血（0.3%），胃出血（0.3%）等の出血があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5）消化管穿孔，瘻孔形成：消化管穿孔（頻度不明），瘻孔（0.3%）があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている．観察を十分に行い，消化管穿孔が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6）甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（18.3%），甲状腺機能亢進症（0.6%）があらわれることがあるので，十分な観察を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと． 7）創傷治癒遅延：創傷治癒遅延（0.6%）があらわれることがある．創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること． 8）可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（0.3%）があらわれることがある．可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛，痙攣発作，嗜眠，錯乱，盲目，視覚障害，神経障害）があらわれた場合は，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 9）肝機能障害：AST（GOT）（1.1%），ALT（GPT）（2.0%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど，十分な観察を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと． 10）心不全：心不全（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．	あった． （試験終了時の集計） 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において，本剤投与79例（日本人7例を含む）中，副作用は76例（96.2%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59例（74.7%），感染症33例（41.8%），高コレステロール血症18例（22.8%），ざ瘡12例（15.2%），疲労10例（12.7%），貧血8例（10.1%），LDH増加8例（10.1%），白血球減少症8例（10.1%），悪心8例（10.1%）等であった． （効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において，本剤投与78例中，副作用は67例（85.9%）にみられた．主な副作用は，口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47例（60.3%），感染症23例（29.5%）等であった． （効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については，承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した．また，これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした． （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患（15.0%）：間質性肺疾患（肺臓炎，間質性肺炎，肺浸潤，胞隔炎，肺胞出血，肺毒性等を含む）があらわれることがあり，未回復のまま死亡に至った例が報告されている．投与開始後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．（【警告】，＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照） 2）感染症（19.6%）：細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アキシチニブ</th><th>エベロリムス</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
11）重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明※），多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
12）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
13）Infusion reaction
発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（4.5%）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．
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>貧血</td><td>リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症，好酸球増加症，血小板減少症</td><td>リンパ節症</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬，投与中止等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>TSH増加，T4増加</td><td>T3減少，TSH減少，T3増加</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛（10.7%），味覚異常（10.1%）</td><td>浮動性めまい，不眠症，錯感覚，末梢性ニューロパチー，不安，振戦，知覚過敏，うつ病，記憶障害</td><td>失神，失語症，傾眠，味覚消失，失神寸前の状態，注意力障害，片頭痛，睡眠障害，落ち着きのなさ</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>霧視</td><td>流涙増加，羞明，眼瞼浮腫，視力低下</td><td></td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>耳鳴</td><td>回転性めまい，耳の障害，耳不快感，難聴</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>浮腫，低血圧，QT延長，動悸</td><td>ほてり，頻脈，徐脈，潮紅，顔面浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>発声障害（27.5%）</td><td>呼吸困難，咳嗽，口腔咽頭痛，鼻炎，労作性呼吸困難，しゃっくり，上気道感染，鼻漏</td><td>肺炎，鼻閉，鼻部障害</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢（50.8%），悪心（28.1%），嘔吐（16.6%），口内炎（14.3%），便秘（11.8%）</td><td>腹痛，消化不良，上腹部痛，腸，口内乾燥，歯肉痛，舌痛，口腔内痛，痔核，嚥下障害，胃食道逆流性疾患，腹部不快感，腹部膨満，口腔内潰瘍形成，肛門周囲痛</td><td>アフタ性口内炎，胃炎，舌炎，舌障害，裂肛，下腹部痛，嚥下痛，歯の障害，歯痛，歯肉炎</td><td></td></tr>
<tr><td>膵臓</td><td></td><td>リパーゼ増加，アミラーゼ増加</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td><td>炎，アスペルギルス症，カンジダ症，敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり，死亡に至った症例が報告されている．また，B 型肝炎ウイルスの再活性化により，肝不全に至り，死亡した症例が報告されている．これらの感染症の診断がされた場合，直ちに本剤を休薬又は中止し，適切な処置を行うこと．侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合，直ちに本剤の投与を中止し，適切な抗真菌剤を投与すること．この場合は，本剤の投与は再開しないこと．（【警告】，「重要な基本的注意」の項参照）
3）腎不全（1.1%）：重篤な腎障害があらわれることがあり，腎不全が急速に悪化した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休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）
4）高血糖（10.0%），糖尿病の発症又は増悪（2.5%）：高血糖の発現，糖尿病が発症又は増悪することがあるので，定期的に空腹時血糖値の測定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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）
5）貧血（16.8%），ヘモグロビン減少（2.6%），白血球減少（6.3%），リンパ球減少（5.3%），好中球減少（6.0%），血小板減少（11.6%）：貧血，ヘモグロビン減少，白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．なお，血小板減少が生じた結果，消化管出血等の出血に至った症例も報告されている．（「重要な基本的注意」の項参照）
6）口内炎（59.6%）：口内炎，口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと．
7）アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（呼</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					アキシチニブ					エベロリムス
使用上の注意	心臓障害			徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害	不整脈，心肥大，心筋炎，心不全，急性心不全	腎臓	蛋白尿（10.7%）	クレアチニンクリアランス減少，尿酸増加，腎不全，頻尿	尿路感染，クレアチニン増加，尿意切迫，排尿困難		吸困難，顔面紅潮，胸痛，血管浮腫等）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．
	耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感		血液		貧血，血小板減少，白血球減少	ヘモグロビン減少，リンパ球減少，好中球減少	ヘモグロビン増加，赤血球増加	8）急性呼吸窮迫症候群（0.2%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部Ｘ線異常等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．
	内分泌障害			下垂体機能低下症，下垂体炎		代謝	食欲減退（27.8%）	脱水，カリウム減少，高血糖，カリウム増加，高脂血症	カルシウム増加，カルシウム減少，高コレステロール血症，アルブミン減少		9）肺塞栓症（0.5%），深部静脈血栓症（0.1%）：肺塞栓症，深部静脈血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，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
	眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎，視力低下，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視		皮膚	手足症候群（27.0%），発疹（12.6%），皮膚乾燥（10.1%）	そう痒症，脱毛症，皮膚障害，紅斑，過角化，皮膚剥脱，皮膚炎，擦過傷，水疱，爪の障害	ざ瘡，多汗症，毛髪変色，湿疹，皮膚刺激，爪囲炎，爪破損，爪色素沈着		10）悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%）：悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）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．
	胃腸障害	下痢，悪心，嘔吐，便秘	腹痛，腹部膨満，口内乾燥，口内炎	腹部不快感，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，放屁，口腔障害，歯肉出血	十二指腸潰瘍	筋骨格系		四肢痛，関節痛，筋肉痛，背部痛，筋力低下，筋痙縮，筋骨格系胸痛	側腹部痛，筋骨格痛，関節炎，頚部痛，骨痛，筋固縮		11）進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと．
	全身障害	疲労，発熱	倦怠感，無力症，悪寒，疼痛，胸痛，末梢性浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，浮腫，顔面浮腫，注射部位反応，末梢腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下		その他	疲労（34.8%），無力症（16.9%），体重減少（16.3%），粘膜の炎症（14.6%）	疼痛，発熱，悪寒，胸痛，全身健康状態低下，倦怠感，粘膜乾燥	乳頭痛，寝汗，インフルエンザ様疾患，体重増加，免疫応答低下，冷感，温度変化不耐症，転倒，敗血症		12）BK ウイルス腎症（頻度不明）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．
	感染症		肺感染，鼻咽頭炎	癰，気管支炎，上気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎							13）血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少，微小血管性溶血性貧血，腎機能障害，精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．
											14）肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白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．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス

使用上の注意

代謝及び栄養障害	食欲減退	高尿酸血症，高血糖，低ナトリウム血症	糖尿病，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症	高マグネシウム血症，代謝性アシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛，背部痛，関節炎，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙縮，関節腫眼	筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛	関節硬直
精神・神経系障害		味覚異常，浮動性めまい，頭痛	不眠症，傾眠，錯感覚，記憶障害，感覚鈍麻，不安，感情障害，リビドー減退	
腎及び尿路障害			頻尿，蛋白尿，血尿	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	呼吸困難，咳嗽	発声障害，低酸素症	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血	

15）心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部X線検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退，高コレステロール血症	低リン酸血症，脱水，低カリウム血症，高トリグリセリド血症，高脂血症	鉄欠乏，低血糖症，低比重リポ蛋白（LDL）増加
精神・神経系	激越	味覚異常，頭痛	不眠症	味覚消失，攻撃性，痙攣
眼	—	—	—	結膜炎
心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	—	咳嗽，鼻出血	呼吸困難	喀血，咽頭の炎症
消化器	胃腸潰瘍	下痢，悪心，嘔吐	口内乾燥，腹痛，消化不良，嚥下障害，鼓腸，便秘，歯肉炎	胃炎
肝臓	—	—	AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑，丘疹，斑状丘疹状皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹），そう痒症	皮膚乾燥，手足症候群，ざ瘡，爪の障害，ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	—	—	関節痛	—
腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加，昼間頻尿	蛋白尿
生殖器	無精子症	—	不規則月経	無月経，膣出血，月経過多，月経

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					アキシチニブ	エベロリムス				
使用上の注意	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，皮膚乾燥	脱毛症，白斑，湿疹，皮膚炎，皮膚病変，皮膚色素減少，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹	蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，多汗症，寝汗，苔癬様角化症，爪の障害，手足症候群，皮膚色素過剰，毛髪変色	尋常性白斑，酒さ						遅延，男性性腺機能低下（テストステロン減少，黄体形成ホルモン増加，卵胞刺激ホルモン増加），卵巣嚢胞
	血管障害		高血圧，低血圧	潮紅，ほてり	血管炎		全身症状	—	疲労，無力症，浮腫，体重減少	発熱，粘膜の炎症	胸痛，創傷治癒不良，易刺激性，歩行障害
	その他			硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，アナフィラキシー反応，乳頭痛	組織球性壊死性リンパ節炎		その他	血中フィブリノーゲン減少，血中IgG減少，高クレアチン血症	—	LDH 増加	出血（網膜出血，メレナ，血尿等）(注)，APTT 延長
	臨床検査	血中クレアチニン増加	ヘモグロビン減少，CRP 増加，体重減少，血中 CK（CPK）増加，体重増加	血中尿素増加，血中クロール減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，血中コルチコトロピン減少，補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，補体因子増加，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，血中 LDH 増加，血中 CK（CPK）減少，尿中ブドウ糖陽性，血中リン増加，心電図 QT 延長，サーファクタントプロテイン増加，抗リン脂質抗体陽性，尿沈渣異常	リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，単球数減少，好酸球数減少，リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加						

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06 及び 08 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の結果から集計し，それ以

注）出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった．

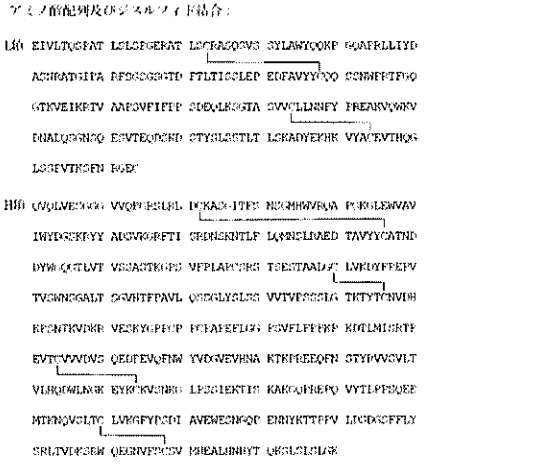
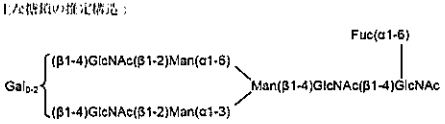
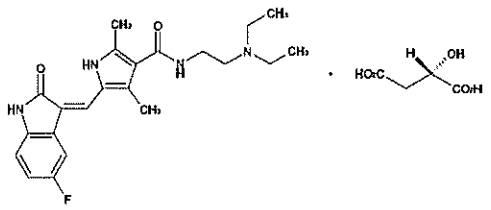
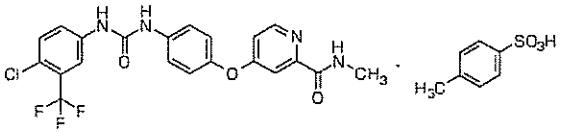
一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
	外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした．		
使用上の注意	5．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．	5．高齢者への投与 一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いので，注意して投与すること．	5．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
使用上の注意	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊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，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．〕	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女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．〔妊婦における使用経験はない．動物実験（マウス 3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．（授乳婦における使用経験はない．また，本剤の母乳中への移行は不明である．）	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．妊娠可能な婦人には，本剤投与期間中及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること．〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある．〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）において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 腎細胞癌，膵神経内分泌腫瘍，乳癌，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において，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）． 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において，低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意		8. 過量投与 1回20mg 1日2回投与を行った患者において，眩暈，高血圧，高血圧を伴う痙攣発作，死亡に至る喀血が認められた．	8. 過量投与 進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが，過量によると考えられる症状は特に認められなかった． 過量投与が発生した場合は，一般的な処置と対症療法を行う．
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. 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．］	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，更には穿孔を起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) マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた反復投与毒性試験において，骨端軟骨の異形成が認められた．本所見の頻度及び程度は用量依存的であった．マウスでは歯科病変も認められた． (2) 反復投与毒性試験において，雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少，萎縮又は変性，精子減少，異型精子等が，雌では性成熟遅延，黄体数の減少又は消失，子宮の重量減少及び萎縮等が認められた．これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された． (3) 受胎能試験において，雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており，本試験結果から妊孕性低下	10. その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では，0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか，5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能，精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し，これに伴って雄の授胎能が低下した．これらの所見は休薬による回復傾向がみられた．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	アキシチニブ	エベロリムス
使用上の注意		の可能性が示唆された.	
添付文書作成日	–	2013年10月改訂（第2版）	2015年8月改訂（第10版）
備考	申請薬剤	–	国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の対照薬

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	オプジーボ®点滴静注 20mg，オプジーボ®点滴静注 100mg	スーテント®カプセル 12.5mg	ネクサバール®錠 200mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	—	2008 年 4 月 16 日	2008 年 1 月 25 日 2009 年 5 月 20 日（効能・効果の追加） 2014 年 6 月 20 日（効能・効果の追加） 2016 年 2 月 29 日(効能・効果の一部変更)
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫 10 年：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品） 〔用法・用量〕追加 残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 7 月 3 日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5 年 10 ヵ月：2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日	再審査年月日： ・イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 8 年（2008 年 4 月 16 日～2016 年 4 月 15 日） ・膵神経内分泌腫瘍 10 年（2012 年 8 月 10 日～2022 年 8 月 9 日）	再審査年月日： ・「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」 8 年：2008 年 1 月 25 日～2016 年 1 月 24 日（終了） ・「根治切除不能な分化型甲状腺癌」 10 年：2014 年 6 月 20 日～2024 年 6 月 19 日 ・「根治切除不能な甲状腺癌」 残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 6 月 19 日□
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品

1.7 同種同効品一覧表
ニボルマブ（RCC）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
化学構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合：  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 		
剤型含量	オプジーボ点滴静注 20mg：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 100mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg	1 カプセル中スニチニブリンゴ酸塩 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）含有	1 錠中，ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg）含有

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
効能効果／用法用量	〈効能・効果〉 根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する． 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する． 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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．	〈効能・効果〉 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 〈用法・用量〉 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常，成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し，その後2週間休薬する．これを1コースとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する． 膵神経内分泌腫瘍 通常，成人にはスニチニブとして1日1回37.5mgを経口投与する．なお，患者の状態により，適宜増減するが，1日1回50mgまで増量できる．	〈効能・効果〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌，根治切除不能な甲状腺癌 〈用法・用量〉 通常，成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する．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) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない． (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない． (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない． 2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い，副作用発現に注意すること．［「慎重投与」の項参照］ 膵神経内分泌腫瘍 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用に	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して 1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］ 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． (2) 切除不能な肝細胞癌に対して 1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の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

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
効能効果／用法用量	場合，本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で，選択すること． (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には，悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように，非小細胞肺癌及び腎細胞癌では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． (3) 本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること． (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．	ついて，有効性及び安全性は確立していない． 2. 本剤はCYP3A4によって代謝されるため，併用するCYP3A4阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する，又は当該薬剤を休薬する等を考慮し，CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 3. CYP3A4阻害剤との併用において，本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている．やむを得ずCYP3A4阻害剤を併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 4. CYP3A4誘導剤との併用において，本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］ 5. 副作用により，本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること．減量して投与を継続する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて，12.5mg（1減量レベル）ずつ減量すること．なお，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること 本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準 副作用 / グレード2 / グレード3 / グレード4 血液系 / 同一投与量を継続 / 副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる． / 副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する． 非血液系（心臓系を除く） / 同一投与量を継続 / 副作用がグレード1以下又はベースラインに回復す	い． 3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には，肝機能障害の程度，局所療法の適応の有無，全身化学療法歴等について，「臨床成績」の項の内容に準じて，適応患者の選択を行うこと． (3) 根治切除不能な甲状腺癌に対して 1) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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理解した上で，適応患者の選択を行うこと． 2) 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 3) 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) サイトカイン製剤を含む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．［「臨床成績」の項参照］ (2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について，有効性及び安全性は確立していない． (3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合，血漿中濃度が低下するとの報告がある．高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること．［「薬物動態」の項参照］ (4) 副作用により本剤を減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮すること． 1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌に対して 減量基準 用量調節段階 / 投与量 通常投与量 / 1回400 mgを1日2回経口投与 1段階減量 / 1回400mgを1日1回経口投与 2段階減量 / 1回400mgを隔日経口投与

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩

効能効果／用法用量

スニチニブリンゴ酸塩

		るまで休薬する．回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する．	るまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する．もしくは主治医の判断で投与を中止する．
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する．	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する．回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する．	投与を中止する．

ただし，以下の副作用が発現した場合は，同一用量での投与の継続が可能である．
イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：
・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で，臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合．ただし，臨床症状，臨床検査又は画像上のモニタリングを，回復するまで頻度を上げて行う．
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・グレード3のリンパ球減少
膵神経内分泌腫瘍：
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心，嘔吐又は下痢
・グレード3又は4のリンパ球減少

6. 膵神経内分泌腫瘍については，本剤を一定期間投与しても，重篤な有害事象がなく，十分な効果が見られない場合は，用法・用量に従って本剤を増量することができる．

ソラフェニブトシル酸塩

皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する．
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する． 7日以内に改善が見られない場合は下記参照．
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる． （400mg 1日1回 又は400mg 隔日1回）
	4回目	本剤の投与を中止する．
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる． （400mg 1日1回 又は400mg 隔日1回）
	3回目	本剤の投与を中止する．

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	1段階下げる[b]

a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．
b. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
効能効果／用法用量			非血液学的毒性[a] グレード 0～2：投与継続の可否 投与継続／用量調節 変更なし グレード 3：投与継続の可否 グレード 0～2 に軽快するまで休薬[b]／用量調節 1 段階下げる[c] グレード 4：投与継続の可否 投与中止／用量調節 投与中止 a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く． b. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする． c. 2 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする． 2）根治切除不能な甲状腺癌に対して 減量基準 用量調節段階：投与量 通常投与量：1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与 1 段階減量：1 回 400mg と 1 回 200mg とを交互に 12 時間間隔で経口投与 2 段階減量：1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与 3 段階減量：1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与 皮膚毒性 皮膚の副作用のグレード：発現回数：投与量の調節[a] グレード 1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状：回数問わず：本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する． グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状：1回目：本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法及び 1 段階減量を考慮する．7 日以内に改善が見られない場合は下記参照． 7日以内に改善が見られない場合又は2回目：グレード 0～1 に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
効能効果／用法用量			

	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる．[b]
	4回目	本剤の投与を中止する．
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる．
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する．本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる．
	3回目	本剤の投与を中止する．

a. グレード2又は3の副作用により減量し，減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は，開始時の用量に増量することができる．
b. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	2段階下げる[b]

a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．
b. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

非血液学的毒性[a]

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし
グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる[c,d]
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b] 7日以内に改善が見られない場合は下記参照	1段階下げる[c,d]
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	2段階下げる[c,d]
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	3段階下げる[c,d]
グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
			a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く． b. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする． c. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする． d. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し，減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は，開始時の用量に増量又は 1 段階増量することができる．
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）	1. 本剤の投与にあたっては，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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. 心不全等の重篤な心障害があらわれ，死亡に至った例も報告されているので，必ず本剤投与開始前には，患者の心機能を確認すること．また，本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ 3. 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある．RPLS が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］	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．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を十分説明し，同意を得てから投与すること．
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	〈禁忌（次の患者には投与しないこと）〉 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ 〈原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）〉 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重大な副作用」の項参照）］	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. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
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	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者［本剤に対する忍容性がないおそれがある．］ (2) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪するおそれがある．］ (3) 高血圧の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない．］ (2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］ (3) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある．］

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	告」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）］	(4) 心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）］ (5) 脳血管障害又はその既往歴のある患者［脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある．］ (6) 肺塞栓症又はその既往歴のある患者［肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある． (7) 脳転移を有する患者［脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある．（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (8) 甲状腺機能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (9) 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない．（「薬物動態」の項参照）］	(4) 脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある．］ (5) 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) 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	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）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，休薬又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (2) 高血圧があらわれることがあるので，投与期間中は定期的に血圧を測定し，必要に応じて適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．［「重大な副作用」の項参照］ (3) 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので，十分に観察を行い，定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること．また，本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると，生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので，観察を十分に行うこと．異常が認められた場合，必要に応じて投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (4) 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので，脳転移を疑う症状がなく，本剤の投与が開始された患者においても，患者を慎重に観察し，神経学的	2. 重要な基本的注意 (1) 手足症候群，剝脱性皮膚炎，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，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，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．［「重大な副作用」の項参照］ (2) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること． なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］ (3) 急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽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 線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われる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．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	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）	異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して，本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと． (5) 抗不整脈薬を服用している患者，不整脈につながる心疾患，徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には，Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，必要に応じて減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照］ (6) 心不全，左室駆出率低下があらわれることがあるので，以下の点に注意すること． 1) 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて，左室駆出率の測定等により確認すること．心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと． 2) 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは，第 2 コースまでに発現が認められていることから，投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと． 3) 心不全の症状が認められる場合は，投与を中止すること．また，左室駆出率が 50%未満でかつベースラインから 20%を超えて低下している患者では，休薬又は減量すること．［「重大な副作用」の項参照］ (7) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと．腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い，本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (8) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので，本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い，甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと．また，本剤投与中に甲状腺	また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること．［「重大な副作用」の項参照］ (4) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい．高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと．重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，投与の中止を考慮すること．［「重大な副作用」の項参照］ (5) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること．［「重大な副作用」の項参照］ (6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること． (8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること． (9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意		機能障害を示唆する症状が認められた場合は，甲状腺機能の検査を行うこと．なお，まれに甲状腺機能亢進に引き続き，甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので，十分な観察を行い，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (9) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］ (10) 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので，本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること．また，皮膚の乾燥，肥厚又はひび割れ，手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので，十分に観察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．必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること． (11) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること． (12) めまい，傾眠，意識消失等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること．	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>スニチニブリンゴ酸塩</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</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
本剤は主に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．CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある．またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある．［「用法・用量」，「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照］

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>CYP3A4 阻害剤
アゾール系抗真菌剤
（イトラコナゾール等）
マクロライド系抗生物質
（クラリスロマイシン等）
HIVプロテアーゼ阻害剤
（リトナビル等）
グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので，本剤の用量を減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導剤
デキサメタゾン
フェニトイン
カルバマゼピン
リファンピシン
フェノバルビタール等
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</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性があり，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．</td><td>これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため，本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．</td></tr></table></td><td>3．相互作用
In vitro試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，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．また，in vitro試験で，本剤のUGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある．

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>イリノテカン</td><td>イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある．</td><td>本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより，SN-38の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある．</td></tr><tr><td>ドキソルビシン</td><td>ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>CYP3A4誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある．
CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．</td><td>In vitro試験において，本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている．</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンを併用した症例において，出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある．本剤とワルファリンを併用する場合には，定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと．</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ドセタキセル</td><td>ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある．</td><td>機序不明</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>スニチニブリンゴ酸塩</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤
イミプラミン
ピモジド 等</td><td>QT間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある．</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>抗不整脈薬
キニジン
プロカインアミド
ジソピラミド
ソタロール 等</td><td>QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある．</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある．</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>パクリタキセル／カルボプラチン</td><td>パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し，パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある．</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>カペシタビン</td><td>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある．</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）</td><td>フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある．抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．</td><td>フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される．</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 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中，48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%），白斑 11 例（18.6%），甲状腺機能低下症 11 例（18.6%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%），白血球数減少 8 例（13.6%），血中 TSH 増加 7 例（11.9%），遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%），CRP 増加 6 例（10.2%），疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった．（承認時）
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中，88 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は発熱 16 例（14.4%），倦怠感 16 例（14.4%），食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった．（承認時）
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</td><td>4．副作用
国内臨床試験において，本剤を投与された 93 例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，血小板減少 77 例（82.8%），好中球減少 74 例（79.6%），白血球減少 73 例（78.5%），皮膚変色 68 例（73.1%），手足症候群 64 例（68.8%），食欲不振 62 例（66.7%），疲労 59 例（63.4%），下痢 59 例（63.4%），貧血 55 例（59.1%），高血圧 55 例（59.1%），肝機能異常［AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増加］55 例（59.1%）等であった．（承認時までの調査の集計）
（1）重大な副作用
1）骨髄抑制
汎血球減少（0.2%[注1]），血小板減少（82.8%），白血球減少（78.5%），好中球減少（79.6%），貧血（59.1%）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．</td><td>4．副作用
腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験，分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験並びに甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において，370 例（日本人 175 例を含む）中 359 例（97.0%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群 250 例（67.6%），脱毛 202 例（54.6%），下痢 190 例（51.4%），発疹・皮膚落屑 166 例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）126 例（34.1%），高血圧 126 例（34.1%），疲労 116 例（31.4%），体重減少 95 例（25.7%），リパーゼ上昇 87 例（23.5%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）85 例（23.0%），食欲不振 83 例（22.4%），アミラーゼ上昇 65 例（17.6%），瘙痒 63 例（17.0%），悪心 46 例（12.4%），ALT（GPT）上昇 39 例（10.5%）等であった．（甲状腺癌効能追加承認時）
（1）重大な副作用</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%），悪心 57 例（14.0%），そう痒症 57 例（14.0%），下痢 50 例（12.3%），食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった．（承認時） （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患 肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（5.0%）があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること．間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．（「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照） 2）重症筋無力症，筋炎 重症筋無力症（頻度不明※），筋炎（0.2%）があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている．筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること． 3）大腸炎，重度の下痢 大腸炎（1.6%），重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 4）1 型糖尿病 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシスに至ること	2）感染症 好中球減少の有無にかかわらず肺炎，敗血症，壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明[注2)]）があらわれることがあり，死亡例も報告されている．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）高血圧（59.1%） 高血圧があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は休薬し，適切な処置を行うこと． 4）出血 鼻出血（23.7%），皮下出血（16.1%），口腔内出血（6.5%），性器出血（2.2%），喀血（3.2%），結膜出血（1.1%），腫瘍出血（1.1%），消化管出血（7.5%），脳出血（0.3%[注1)]）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5）消化管穿孔 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし，消化管穿孔（0.2%[注1)]）又は消化管瘻（頻度不明[注2)]）があらわれることがある．また，消化管穿孔については，腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている．観察を十分行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6）QT 間隔延長（6.5%），心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.3%[注1)]） QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じて減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7）心不全（3.2%），左室駆出率低下（9.7%） 心不全，左室駆出率低下があらわれることがあるので，適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと．	1）手足症候群（10%以上），剝脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群，剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること． 2）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）（頻度不明），多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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）ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血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）劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（1～10%未満），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳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本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること． 6）急性肺障害，間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽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 線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	があるので，口渇，悪心，嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること．1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと． 5）肝機能障害，肝炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，Al-P増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.4%），肝炎（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 6）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.3%），甲状腺機能亢進症（1.7%），甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 7）神経障害 末梢性ニューロパチー（1.6%），多発ニューロパチー（0.2%），自己免疫性ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 8）腎障害 腎不全（0.7%），尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 9）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． 10）脳炎 脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を	8）肺塞栓症（1.2%[注1]），深部静脈血栓症（1.0%[注1]） 肺塞栓症，深部静脈血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減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 9）血栓性微小血管症（頻度不明[注2]） 血栓性微小血管症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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． 10）一過性脳虚血発作（0.6%[注1]），脳梗塞（0.2%[注1]） 一過性脳虚血発作，脳梗塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 11）播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明[注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，観察を十分に行い，血小板数，血清FDP値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査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）てんかん様発作（1.1%），可逆性後白質脳症症候群（0.2%[注1]） てんかん様発作，可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので，てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある），頭痛，覚醒低下，精神機能変化，及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は，本剤の投与を中止し，高血圧管理を含め，適切な処置を行うこと． 13）急性膵炎（0.9%[注1]） 急性膵炎があらわれることがあるので，定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い，膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 14）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（33.3%），甲状腺機能亢進症（1.1%）があらわれることがあるので，本剤の投与開	7）高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 8）可逆性後白質脳症症候群（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと． 9）心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 10）うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 11）消化管穿孔（0.1～1%未満），消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 12）出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の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． 13）白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧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本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと． 14）膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には，本剤を休薬又は投与中止し，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>スニチニブリンゴ酸塩</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>中止するなど，適切な処置を行うこと．
11）重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明※），多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
12）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
13）Infusion reaction
発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（4.5%）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．
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>貧血</td><td>リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症，好酸球増加症，血小板減少症</td><td>リンパ節症</td><td></td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害</td><td>不整脈，心肥大，心筋炎，心不全，急性心不全</td></tr></table></td><td>始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い，適切な処置を行うこと．
15）肝不全，肝機能障害，黄疸
肝不全（0.3%注1）），AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害（59.1%），血中ビリルビンの増加（28.0%），黄疸（1.2%注1））があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬，又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
16）間質性肺炎（2.2%）
間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．
17）急性腎不全（1.1%）
急性腎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，投与を中止し，適切な処置を行うこと．
18）ネフローゼ症候群（3.2%）
ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい．本剤投与中も，尿蛋白等の観察を十分に行い，ネフローゼ症候群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．
19）横紋筋融解症（頻度不明注2）），ミオパシー（0.1%注1））
横紋筋融解症，ミオパシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること．
20）副腎機能不全（0.3%注1））
副腎機能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，投与を中止し，適切な処置を行うこと．</td><td>15）腎不全（頻度不明）：腎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し，適切な処置を行うこと．
16）ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿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．
17）低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血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．
18）ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．
19）横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること．
20）低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血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，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと．また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること．
(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>プロトロンビン時間延長，</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩

使用上の注意

ニボルマブ（遺伝子組換え）

耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感	
内分泌障害			下垂体機能低下症，下垂体炎	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎，視力低下，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視	
胃腸障害	下痢，悪心，嘔吐，便秘	腹痛，腹部膨満，口内乾燥，口内炎	腹部不快感，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，放屁，口腔障害，歯肉出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労，発熱	倦怠感，無力症，悪寒，疼痛，胸痛，末梢性浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，浮腫，顔面浮腫，注射部位反応，末梢腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下	
感染症		肺感染，鼻咽頭炎	髄，気管支炎，上気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎	

スニチニブリンゴ酸塩

21）腫瘍崩壊症候群（0.2%[注1)]）
腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること．

22）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注2)]），多形紅斑（頻度不明[注2)]）
皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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1：外国臨床試験における副作用発現頻度
注2：自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと．

	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明[注]
感染症	上気道炎（24.7%）	ウイルス感染，麦粒腫，真菌感染，耳部感染，爪囲炎，肺炎，尿路感染，毛包炎	気管支炎，蜂巣炎，歯瘻，感染性腸炎	口腔感染
血液	リンパ球数減少（57.0%）	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加，単球数減少	
内分泌		TSH 増加，甲状腺炎	TSH 減少，遊離T3 減少，エストラジオール増加	
代謝	食欲不振（66.7%），リパーゼ増加（52.7%），低アルブミン血症（43.0%），高アミラーゼ血症（38.7%），INR上昇	低カルシウム血症，脱水，高尿酸血症，高血糖，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低血糖症，高カルシウム血症，低クロール血症，	アルカローシス，テタニー，血中トリグリセリド増加，高リン酸塩血症，低マグネシウム血症，糖尿病悪化，血中アミラーゼ減少，高コレステロール	

ソラフェニブトシル酸塩

皮膚	脱毛，発疹・皮膚落屑，瘙痒，皮膚乾燥，紅斑	潮紅，疼痛，過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎
精神神経系		末梢感覚神経障害，浮動性めまい，うつ，耳鳴		
筋・骨格系	関節痛	筋痛，筋痙縮		
呼吸器		嗄声，鼻漏		
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐	消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患	胃炎	
肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇	胆嚢炎，胆管炎	LDH上昇
その他	疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症	浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎	脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房	放射線照射リコール反応

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					スニチニブリンゴ酸塩					ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	代謝及び栄養障害	食欲減退	高尿酸血症，高血糖，低ナトリウム血症	糖尿病，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症	高マグネシウム血症，代謝性アシドーシス		低リン酸血症（23.7%），低蛋白血症（21.5%）	高ナトリウム血症	血症，高脂血症，グリコヘモグロビン増加		
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛，背部痛，関節炎，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙縮，関節腫脹	筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛	関節硬直	精神系		不眠症	抑うつ気分	不安	
	精神・神経系障害		味覚異常，浮動性めまい，頭痛	不眠症，傾眠，錯感覚，記憶障害，感覚鈍麻，不安，感情障害，リビドー減退		神経系	味覚異常（49.5%），頭痛（28.0%）	めまい，味覚消失，しびれ感，意識消失，振戦	ニューロパシー，回転性めまい，平衡障害，記憶障害，認知障害，傾眠，思考力低下	錯感覚，知覚過敏，嗜眠	
	腎及び尿路障害			頻尿，蛋白尿，血尿		眼		結膜炎，眼脂，流涙増加，霧視	黄斑浮腫，眼乾燥，眼瞼炎，光視症，視覚障害，深径覚の変化，白内障，涙腺刺激症状，眼の異物感，睫毛変色	眼球浮腫	
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害	呼吸困難，咳嗽	発声障害，低酸素症	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，嗄鳴，鼻漏，鼻閉，喀血		耳		耳鳴	耳介腫脹		
						心血管系		動悸，心嚢液貯留，心房細動，上室性不整脈	徐脈，心筋症，頻脈，ほてり，心筋梗塞		
						呼吸器		発声障害，鼻炎，咳嗽，胸水，呼吸困難，鼻乾燥，しゃっくり	一酸化炭素拡散能減少，湿性咳嗽，低酸素症，努力呼気量減少，肺水腫，鼻痛，鼻浮腫		
						消化器	下痢（63.4%），口内炎（52.7%），悪心（47.3 %），歯肉炎（28.0 %），嘔吐（25.8%），口唇炎（22.6 %），腹痛（21.5%）	消化不良，肛門直腸障害［肛門炎，肛門潰瘍等］，便秘，腹部不快感，痔核，舌炎，腹部膨満，歯周炎，腹水，口のしびれ感，嚥下障害，胃炎，口唇乾燥，胃腸炎，逆流性食道炎	口内乾燥，おくび，口腔内浮腫，歯肉萎縮，痔瘻，変色便，胃酸過多，胃腸障害，歯痛，齲歯，唾液分泌低下	鼓腸，消化管潰瘍，食道炎	
						肝胆道系		脂肪肝		胆嚢炎	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					スニチニブリンゴ酸塩					ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，皮膚乾燥	脱毛症，白斑，湿疹，皮膚炎，皮膚病変，皮膚色素減少，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹	蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，多汗症，寝汗，苔癬様角化症，爪の障害，手足症候群，皮膚色素過剰，毛髪変色	尋常性白斑，酒さ	皮膚	皮膚変色（73.1%），手足症候群（68.8%），発疹（46.2%），顔面浮腫（35.5%）	脱毛症，そう痒症，紅斑，皮膚乾燥，皮膚炎，紫斑，皮膚剥脱，爪の異常，湿疹，毛髪色素脱失，毛髪変色，ざ瘡，爪変色，蕁麻疹，皮膚びらん	過角化，硬結，水疱，多汗症，皮膚障害，皮膚色素脱失，皮膚疼痛，皮下結節，被角血管腫，爪甲脱落症	皮膚病変，壊疽性膿皮症	
	血管障害		高血圧，低血圧	潮紅，ほてり	血管炎	筋骨格系		筋骨格痛，筋痛，関節痛，筋痙縮，筋硬直，筋力低下，骨痛	関節炎，関節腫脹，肋径部痛，筋緊張		
	その他			硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，アナフィラキシー反応，乳頭痛	組織球性壊死性リンパ節炎	腎臓	血中クレアチニン増加（38.7%），蛋白尿（20.4%）	BUN 増加，血尿，着色尿，排尿困難，腎機能障害	血中クレアチニン減少，水腎症，膿尿，頻尿，血中クレアチン増加		
						生殖器		性器潰瘍，不規則月経	月経過多，月経遅延		
						その他	疲労（63.4%），LDH増加（44.1%），浮腫（44.1%），発熱（35.5%），ALP 増加（23.7%），倦怠感（23.7%）	体重増加，CRP 増加，体重減少，粘膜炎，悪寒，胸痛，CK（CPK）増加，口渇，熱感	創傷治癒遅延，粘膜乾燥，無力症，疼痛，PO_2 低下，血中二酸化炭素増加，血胸，創合併症，血管拡張，胸部不快感，握力低下，異常感	過敏症	

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

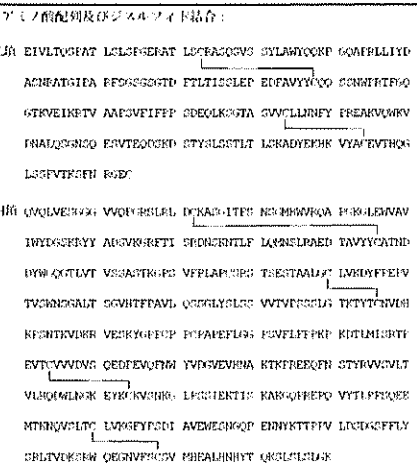
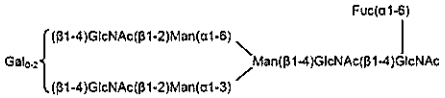
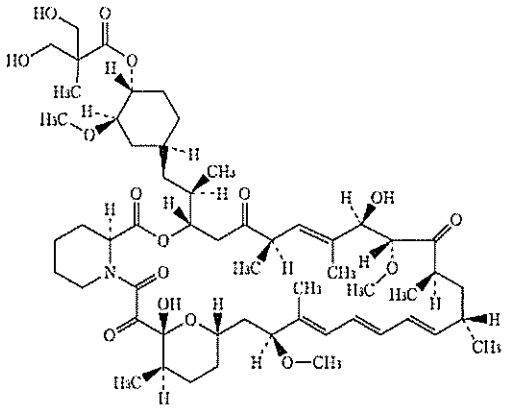
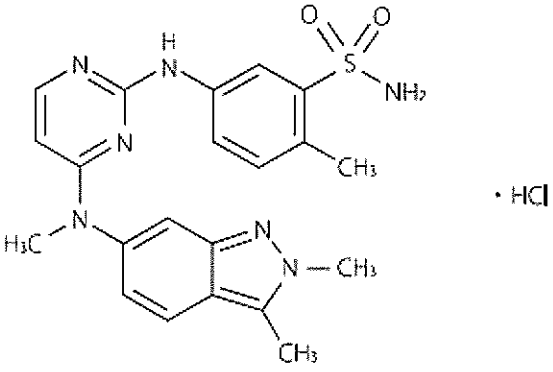
一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	臨床検査 | 血中クレアチニン増加 | ヘモグロビン減少，CRP 増加，体重減少，血中 CK（CPK）増加，体重増加 | 血中尿素増加，血中クロール減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，血中コルチコトロピン減少，補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，補体因子増加，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，血中 LDH 増加，血中 CK（CPK）減少，尿中ブドウ糖陽性，血中リン増加，心電図 QT 延長，サーファクタントプロテイン増加，抗リン脂質抗体陽性，尿沈渣異常 | リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，単球数減少，好酸球数減少，リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加 ※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06 及び 08 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の結果から集計し，それ以外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした．		
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ので，注意して投与すること．	5．高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない．しかし，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）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
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，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．〕	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女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．［妊婦における使用経験はない．動物実験（ラット及びウサギ）で，胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている．］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［授乳婦における使用経験はない．動物実験（ラット）において，スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている．］	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女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること．［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている．］ (2) 授乳中の女性への投与は避けること．やむを得ず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，経口）で乳汁中へ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（使用経験が少ない）．	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．［小児等に対する使用経験がない．動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている．］
使用上の注意		8. 過量投与 過量投与に対する特異的な解毒剤はない．必要に応じて，嘔吐又は胃洗浄によって，未吸収の薬剤を除去すること．	8. 過量投与 国外臨床試験において投与された最高用量は，800mg 1 日 2 回である．この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった．過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ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）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
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. 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．］	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，更には穿孔を起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) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり，多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった．また，本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている． (2) 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において，骨端軟骨の異形成が認められた．本所見の頻度及び程度は用量依存的であった． (3) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において，副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた． (4) 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた． (5) 6ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス）において，胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day以上投与群），胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day投与群）が認められた．また，脾臓及び	10. その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意		子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌 25mg/kg/day 以上投与群）．2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において，副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3mg/kg/day 投与群，1 年間以上投与後）．また，十二指腸のブルンネル腺癌（雌 1mg/kg/day 以上投与群と雄 3mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄 3mg/kg/day 投与群）が認められた．	
添付文書作成日	—	2015 年 11 月改訂（第 10 版）	2016 年 2 月改訂（第 16 版）
備考	申請薬剤	—	—

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
販売名	オプジーボ®点滴静注 20mg，オプジーボ®点滴静注 100mg	トーリセル®点滴静注液 25mg	ヴォトリエント®錠 200mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティス　ファーマ株式会社
承認年月日	—	2010 年 7 月 23 日	2012 年 9 月 28 日 2014 年 3 月 17 日（効能・効果の追加）
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫 10 年：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品） 〔用法・用量〕追加 残余期間：2016 年 2 月 29 日～2024 年 7 月 3 日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5 年 10 ヵ月：2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日	再審査年月日： 8 年：2010 年 7 月 23 日～2018 年 7 月 22 日	再審査年月日： ・悪性軟部腫瘍： 10 年：2012 年 9 月 28 日～2022 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品） ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 5 年 10 ヵ月：2014 年 3 月 17 日～2020 年 1 月 16 日
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
化学構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合：  H鎖 Q1：部分的にピログルタミン酸 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： 		 ・HCl
剤型含量	オプジーボ点滴静注 20mg：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 100mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg	1 バイアル（1.0mL）中にテムシロリムス 25mg を含有	1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg（パゾパニブとして 200mg）を含有

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
効能効果／用法用量	〈効能・効果〉 根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する． 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する． 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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．	〈効能・効果〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 通常，成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回，30～60分間かけて点滴静脈内投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．	〈効能・効果〉 悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈用法・用量〉 通常，成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する．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) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない． (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない． (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない． 2. 「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踏まえた上で，適応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. サイトカイン製剤を含む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．［「その他の注意」，「臨床成績」の項参照］ 2. 間質性肺疾患が発現した場合は，症状，重症度に応じて，以下の目安を考慮して，休薬又は中止すること． 間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安 症状 / 投与の可否等 無症候性で画像所見の異常のみ / 投与継続． 軽度の臨床症状[注1]を認める / 症状が回復するまで休薬すること．	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 悪性軟部腫瘍 1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない． 2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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理解した上で，適応患者の選択を行うこと．（「臨床成績」の項参照） (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない． (2) 食後に本剤を投与した場合，Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある．食事の影響を避けるため，用法・用量

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
効能効果／用法用量	場合，本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で，選択すること． (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には，悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように，非小細胞肺癌及び腎細胞癌では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． (3) 本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること． (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．	（日常生活に支障なし） 重度の臨床症状[注]を認める（日常生活に支障があり，酸素療法を要する） 臨床症状に増悪傾向を認め，肺拡散能の低下を認める 肺の基礎疾患があり，臨床上又は画像所見上の変化を認める → 投与中止． 注：呼吸困難，咳嗽等 3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は，回復まで本剤の投与を休止し，3週間以内に回復が認められ，再投与を行う場合には，投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量25mg→20mg→15mg→10mg）． 4. infusion reactionを予防するため，本剤の投与前に，抗ヒスタミン剤（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること．本剤投与中にinfusion reactionが発現した場合には，投与を直ちに中止すること．［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ 5. 本剤を投与する際には，可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含む輸液セット等を使用しないこと．［「適用上の注意」の項参照］ 6. 本剤を投与する際には，孔径5μm以下のインラインフィルターを使用すること． 7. 重度の肝機能障害のある患者では，減量を考慮すること．［「薬物動態」の項参照］	を遵守して服用すること．（「薬物動態」の項参照） (3) 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は，症状，重症度等に応じて，200mgずつ減量すること．また，本剤を減量後に増量する場合は，200mgずつ増量すること．ただし，800mgを超えないこと． (4) 臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており，中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は，最大耐用量を超えるため推奨されない．中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．（「警告」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」の項参照） (5) 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は，以下の基準を考慮して，休薬，減量又は中止すること． 肝機能検査値異常に対する休薬，減量及び中止基準 Gradeはは NCI CTCAE による． ULN：基準値上限
			肝機能検査値 / 処置 3.0×ULN≦ALT≦8.0×ULN / 投与継続（Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施） ALT＞8.0×ULN / Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し，投与を再開する場合は，400mgの投与とする．再開後，肝機能検査値異常（ALT＞3.0×ULN）が再発した場合は，投与を中止する． ALT＞3.0×ULN，かつ総ビリルビン＞2.0×ULN（直接ビリルビン＞35%） / 投与中止（Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで経過を観察）
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	1. 本剤の投与にあたっては，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．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（特に，間質性肺疾患の初期症状，投与中の注意事項，死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し，同意を得てから投与	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．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を十分説明し，同意を得てから投与すること． 2. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝不全により

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
警告	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）	すること． 2. 臨床試験において，本剤の投与により，間質性肺疾患が認められており，死亡に至った例が報告されている．投与に際しては咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状に注意するとともに，投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること．また，異常が認められた場合には，適切な処置を行うとともに，投与継続の可否について慎重に検討すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では，本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ，肝不全から死亡に至る可能性がある．本剤の投与期間中又は投与終了後は，定期的に肝機能検査を行うなど，肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．	死亡に至った例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照） 3. 中等度以上の肝機能障害を有する患者では，本剤の最大耐用量が低いことから，これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに，本剤を投与する場合には減量すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」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. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
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) 肺に間質性陰影を認める患者［間質性肺疾患が発症，重症化するおそれがある．］ (2) 肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある．（「薬物動態」の項参照）］ (3) 感染症を合併している患者［免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）］ (4) 肝炎ウイルス，結核等の感染又は既往を有する患者［再活性化するおそれがある．（「重要な基本的注意」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) 重度の腎機能障害患者［使用経験がない．］ (2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が200mgであることが確認されている．］（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」「臨床成績」の項参照） (3) 高血圧の患者［高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (4) 心機能障害のリスク因子を有する患者（特に，アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤，及び放射線治療による治療歴のある患者）［症状が悪化するおそれがある．］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (5) QT間隔延長の既往のある患者，抗不整脈薬や他のQT間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者［QT

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意			間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある．］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (6) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［本剤投与により血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある．］（「重大な副作用」の項参照） (7) 脳転移を有する患者［臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている．］（「重大な副作用」の項参照） (8) 肺転移を有する患者［気胸が悪化又は発現するおそれがある．また，臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている．］（「重大な副作用」の項参照） (9) 外科的処置後，創傷が治癒していない患者［創傷治癒遅延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）	2．重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので，投与開始前及び投与開始後は以下の点を注意すること．［「重大な副作用」の項参照］ 1) 本剤投与前に，胸部CT検査を実施し，呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状の有無を確認した上で，投与開始の可否を慎重に判断すること． 2) 本剤投与開始後は，定期的な胸部CT検査を実施し，肺の異常所見の有無を慎重に観察すること．呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状が認められた場合には，必要に応じて，肺機能検査（肺拡散能力［DLCO］，動脈血酸素飽和度測定等）を実施し，観察を十分に行うこと． 3) 患者に対しては，呼吸困難，咳嗽，発熱等の臨床症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう指導すること． (2) infusion reactionとして，潮紅，胸痛，呼吸困難，低血圧，無呼吸，意識消失，アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることがあるので，本剤の投与は重度のinfusion reactionに備え	2．重要な基本的注意 (1) AST，ALT及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し，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．（「警告」「重大な副作用」の項参照） (2) 高血圧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血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．（「重大な副作用」の項参照） (3) 心機能不全が発現することから，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．（「重大な副作用」の項参照） (4) QT間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）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中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い，必要に応じて，電解質（カルシウム，マグネシウム，カリウム）を補正するとともに，QT間隔延長等の不整脈が認

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	(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）	て緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること．2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので，本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること．本剤投与開始後はバイタルサイン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．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に観察すること．また，重度な infusion reaction が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (3) 高血糖があらわれることがあるため，投与開始前及び投与開始後は，定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため，本剤投与前及び投与中は，血清コレステロール，トリグリセリドの測定を行うこと． (5) 本剤の免疫抑制作用により，細菌，真菌，ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある．本剤投与により，肝炎ウイルス，結核等が再活性化する可能性があるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス，結核等の感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置をしておくこと．本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること．［「重大な副作用」の項参照］ (6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること． (7) 腎不全があらわれ，致命的な転帰をたどることがあるため，本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン，血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (8) 本剤は無水エタノールを含有するため，前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので，本剤投	められた場合には，適切な処置を行うこと．（「重大な副作用」の項参照） (5) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること．外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること．（「重大な副作用」の項参照） (6) 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の検査を実施すること．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） (7) ネフローゼ症候群，蛋白尿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尿蛋白を観察し，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと．（「重大な副作用」の項参照） (8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので，本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること．また，剥脱性皮膚炎，手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>テムシロリムス</th><th>パゾパニブ塩酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>与後の患者の経過を観察し，アルコール等の影響が疑われる場合には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること．
(9) 低カリウム血症，低リン酸血症があらわれることがあるため，定期的に血中電解質検査を行うこと．</td><td></td></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
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<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（乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥BCG等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと．</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性がある．</td></tr></table>
(2) 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>CYP3A酵素誘導作用を有する薬剤
カルバマゼピン，フェニトイン，バルビツール酸系製剤，リファブチン，リファンピシン，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</td><td>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱する可能性がある．</td><td>これらの薬剤は，CYP3A4/5を誘導することにより，本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある．</td></tr><tr><td>CYP3A酵素阻害作用を有する薬剤
プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル，リトナビル等），抗真菌剤（イトラコナゾール，ケトコナゾール，ボリコナゾール等），マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン，クラリスロマイシン等），グレープフルーツジュース，ベラパミル，アプレピタント　等</td><td>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤は，CYP3A4を阻害することにより，本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある．</td></tr></table></td><td>3．相互作用
In vitro試験で，本剤の代謝には主にチトクロームP450（CYP）3A4が，一部CYP1A2及び2C8が関与することから，CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある．また，本剤はCYP（2B6，2C8，2E1及び3A4），UGT1A1及びOATP1B1を阻害し，P-糖蛋白質（Pgp）及びBCRPの基質であった．

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>プロトンポンプ阻害剤
エソメプラゾール等</td><td>エソメプラゾールとの併用により，本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので，プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること．</td><td>プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある．</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害剤
ケトコナゾール等</td><td>ケトコナゾールとの併用により，本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約66%及び45%増加した．
CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用が避けられない場合には，副作用の発現・増強に注意し，減量等を考慮すること．</td><td>これらの薬剤がCYP3A4 活性を阻害することにより，本剤の代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある．</td></tr><tr><td>グレープフルーツ（ジュース）</td><td>本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること．</td><td></td></tr><tr><td>CYP3A4誘導剤
カルバマゼピン，フェニトイン等</td><td>カルバマゼピン，フェニトイン等との併用により，本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約</td><td>これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより，本剤の代謝が誘導され，血中</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意		不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等）：ワクチンの効果が得られないおそれがある．：免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある． ACE阻害剤 エナラプリル，リシノプリル，キナプリル 等：本剤とこの薬剤の併用により，血管神経性浮腫反応（投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている．：機序不明	54%及び35%低下した．CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用に際しては，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．：濃度が低下する可能性がある． パクリタキセル：本剤は血漿中パクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた．：本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより，パクリタキセルの代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある． ラパチニブ：ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは，それぞれ約59%及び51%増加した．：ラパチニブはCYP3A4，Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる． シンバスタチン：併用によりALT（GPT）が上昇するおそれがある．：機序は不明である．
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 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中，48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%），白斑 11 例（18.6%），甲状腺機能低下症 11 例（18.6%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%），白血球数減少 8 例（13.6%），血中 TSH 増加 7 例（11.9%），遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%），CRP 増加 6 例（10.2%），疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった．（承認時） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中，88 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は発熱 16 例（14.4%），倦怠感 16 例（14.4%），食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった．（承認時） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉	4．副作用 本剤の承認時までの副作用等の発現状況は，以下のとおりである． 国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験 国内を含む第Ⅱ相臨床試験において，本剤が投与された 82 例中 81 例（98.8%）に副作用が認められた．その主な副作用は，発疹 48 例（58.5%），口内炎 47 例（57.3%），高コレステロール血症 35 例（42.7%），高トリグリセリド血症 32 例（39.0%），食欲不振 30 例（36.6%），ALT（GPT）上昇 27 例（32.9%），高血糖 26 例（31.7%）であった． 海外第Ⅲ相臨床試験 海外第Ⅲ相臨床試験において，安全性評価対象 208 例中，195 例（93.8%）に副作用が認められた．その主な副作用は無力症 83 例（39.9%），発疹 70 例（33.7%），貧血 68 例（32.7%），悪心 54 例（26.0%），高脂血症 51 例（24.5%），食欲不振 47 例（22.6%），高コレステロール血症 43 例（20.7%），口内炎 41 例（19.7%），粘膜炎 38 例（18.3%）であった．	4．副作用 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤を投与された 240 例中（日本人 31 例を含む）219 例（91.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢 130 例（54.2%），疲労 126 例（52.5%），悪心 116 例（48.3%），高血圧 94 例（39.2%），毛髪変色 93 例（38.8%），食欲減退 82 例（34.2%），体重減少 73 例（30.4%），味覚異常 65 例（27.1%），嘔吐 61 例（25.4%）であった．（承認時） 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において，本剤を投与された 844 例中（日本人 29 例を含む）795 例（94.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢 451 例（53.4%），高血圧 361 例（42.8%），疲労 324 例（38.4%），肝機能障害 296 例（35.1%），悪心 286 例（33.9%），毛髪変色 278 例（32.9%），食欲減退 244 例（28.9%），味覚異常 184 例（21.8%），嘔吐 181 例（21.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 175 例（20.7%）であった．（承認時）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%），悪心 57 例（14.0%），そう痒症 57 例（14.0%），下痢 50 例（12.3%），食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった．（承認時） （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患 肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（5.0%）があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること．間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．（「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照） 2）重症筋無力症，筋炎 重症筋無力症（頻度不明[※]），筋炎（0.2%）があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている．筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること． 3）大腸炎，重度の下痢 大腸炎（1.6%），重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 4）1 型糖尿病 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（頻度不明[※]）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシスに至ること	（1）重大な副作用 1）間質性肺疾患（17.1%）：間質性肺疾患があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることもある．投与開始後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと． 2）重度の infusion reaction（頻度不明[注1)]）：infusion reaction があらわれることがあり，致命的な転帰をたどることもあるので，観察を十分に行うこと．重度の infusion reaction 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）静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症等），血栓性静脈炎（いずれも頻度不明[注1)]）：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症等），血栓性静脈炎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，投与を中止する等の適切な処置を行うこと． 4）腎不全（頻度不明[注1)]）：腎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し，適切な処置を行うこと． 5）消化管穿孔（1～5%未満）：消化管穿孔があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6）心嚢液貯留（頻度不明[注1)]）：心嚢液貯留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． 7）胸水（5%以上）：胸水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． 8）痙攣（頻度不明[注1)]）：痙攣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． 9）脳出血（1～5%未満）：脳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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 10）高血糖（45.1%）：糖尿病，耐糖能障害等の高血糖が	以下に示す副作用の頻度については，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験並びに腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果をあわせて算出した．なお，これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした． （1）重大な副作用 1）肝不全（頻度不明），肝機能障害（28.4%）：肝不全，AST，ALT，ビリルビン及びγ-GTP 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至る例が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減量又は休薬し，適切な処置を行うこと． 2）高血圧（42.0%），高血圧クリーゼ（0.6%）：高血圧があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は血圧を十分観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．なお，管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること．また，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼ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． 3）心機能障害（2.8%）：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心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減量又は休薬等，適切な処置を行うこと． 4）QT 間隔延長（0.6%），心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.1%）：QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）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，適切な処置を行うこと． 5）動脈血栓性事象（1.8%）：心筋梗塞，狭心症，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作，心筋虚血等の動脈血栓性事象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，適切な処置を行うこと． 6）静脈血栓性事象（1.1%）：静脈血栓症及び肺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，適切な処置を行うこと． 7）出血（13.2%）：腫瘍関連出血を含む，脳出血

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	があるので，口渇，悪心，嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること．1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと． 5）肝機能障害，肝炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，Al-P増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.4%），肝炎（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 6）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.3%），甲状腺機能亢進症（1.7%），甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 7）神経障害 末梢性ニューロパチー（1.6%），多発ニューロパチー（0.2%），自己免疫性ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，脱髄（いずれも頻度不明[注3]）等の神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 8）腎障害 腎不全（0.7%），尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 9）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． 10）脳炎 脳炎（頻度不明[注3]）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	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適切な処置を行うこと． 11）感染症（13.4%）：肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）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する等，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[注1)]）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので，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． 13）横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解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． 14）口内炎（67.1%）：口内炎，口腔内潰瘍形成，舌炎，口腔内痛等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適切な処置を行うこと． 15）貧血（30.5%），血小板減少（31.7%），白血球減少（19.5%），好中球減少（11.0%），リンパ球減少（7.3%）：貧血，血小板減少，白血球減少，好中球減少，リンパ球減少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適切な処置を行うこと． (2) その他の副作用 5%以上：皮膚[注2)]：発疹（そう痒性皮疹，斑状丘疹状皮疹，膿疱性皮疹，湿疹を含む）（50%以上），爪の障害，そう痒症，ざ瘡 1～5%未満：皮膚乾燥 頻度不明[注1)]：剥脱性皮膚炎 循環器：高血圧 呼吸器：鼻出血，咳嗽，呼吸困難 消化器：食欲不振，下痢，悪心，嘔吐，腹部膨満，腹痛，歯肉炎，消化管出	（0.5%），喀血（1.3%），消化管出血（4.1%），血尿（1.8%），肺出血（0.1%），鼻出血（4.9%）等の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，適切な処置を行うこと． 8）消化管穿孔（頻度不明），消化管瘻（0.5%）：消化管穿孔，消化管瘻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，適切な処置を行うこと． 9）甲状腺機能障害（12.6%）：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，適切な処置を行うこと． 10）ネフローゼ症候群（0.1%），蛋白尿（12.5%）：ネフローゼ症候群，蛋白尿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，投与を中止する等適切な処置を行うこと． 11）感染症（8.6%）：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり，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． 12）創傷治癒遅延（0.4%）：創傷治癒遅延があらわれることがある．創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること． 13）間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 14）血栓性微小血管症（0.1%）：血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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． 15）可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので，RPLSに一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある），頭痛，覚醒低下，精神機能変化，及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は，本剤の投与を中止し，高血圧管理を含め，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）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩

使用上の注意

中止するなど，適切な処置を行うこと．

11）重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明※），多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

12）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

13）Infusion reaction
発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（4.5%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．また，重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症，好酸球増加症，血小板減少症	リンパ節症	
心臓障害			徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害	不整脈，心肥大，心筋炎，心不全，急性心不全
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ALP上昇，γ-GTP上昇等の肝機能障害			
代謝・内分泌	高コレステロール血症（40%以上），高トリグリセリド血症，低リン酸血症，低カリウム血症	高脂血症		
腎臓	クレアチニン上昇			
感染症	上気道感染	尿路感染（排尿困難，血尿，膀胱炎，頻尿を含む），細菌・ウイルス感染（蜂巣炎，帯状疱疹，単純ヘルペス，気管支炎，膿痂を含む），毛包炎，咽頭炎	鼻炎	
眼		白内障	結膜炎（流涙障害を含む）	
精神神経系	味覚異常	不眠症	味覚消失，うつ病，不安	
筋・骨格系	筋肉痛（下肢痙攣を含む），関節痛	背部痛		
その他	疲労，発熱，浮腫，無力症，悪寒	粘膜炎，胸痛	疼痛，創傷治癒遅延，倦怠感	

副作用の頻度は，国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験に基づく．
注1：海外での報告のため頻度不明
注2：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．

16）膵炎（3.8%）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

17）網膜剥離（0.1%）：網膜剥離があらわれることがあるので，観察を十分に行い，飛蚊症，光視症，視野欠損，視力低下等が認められた場合には，眼科検査を実施し，投与を中止する等適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症，高血糖
神経系		味覚異常，頭痛	浮動性めまい，末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠
循環器			徐脈（無症候性）
呼吸器		発声障害	呼吸困難，咳嗽，気胸
消化器	下痢，悪心	嘔吐，腹痛，消化不良，口内炎，便秘	口内乾燥，腹部膨満，口腔咽頭痛，胃炎，しゃっくり，痔核，嚥下障害，鼓腸
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚乾燥	剥脱性発疹，そう痒症，皮膚障害，爪の障害，ざ瘡，皮膚潰瘍，毛髪成長異常
筋骨格		筋骨格痛	筋肉痛，関節痛，筋痙縮
血液		血小板減少症，好中球減少症，白血球減少症，貧血	リンパ球減少症
臨床検査			血中クレアチニン増加，リパーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，LDH異常，血中ナトリウム減少，血中カルシウム減少，血中マグネシウム減少，血中尿素増加，血中リン減少，血中ブドウ糖減少，血中アルブミン減少

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	耳及び迷路障害 / 回転性めまい，耳不快感 内分泌障害 / 下垂体機能低下症，下垂体炎 眼障害 / ぶどう膜炎，視力低下，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視 / 眼乾燥 胃腸障害 / 下痢，悪心，嘔吐，便秘 / 腹痛，腹部膨満，口内乾燥，口内炎 / 腹部不快感，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，放屁，口腔障害，歯肉出血 / 十二指腸潰瘍 全身障害 / 疲労，発熱 / 倦怠感，無力症，悪寒，疼痛，胸痛，末梢性浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患 / 口渇，浮腫，顔面浮腫，注射部位反応，末梢腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下 感染症 / 肺感染，鼻咽頭炎 / 癌，気管支炎，上気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎		その他 / 疲労 / 粘膜炎，無力症 / 末梢性浮腫，顔面浮腫，胸痛，霧視，ほてり，発熱，多汗症，脱水，腫瘍疼痛，浮腫，悪寒，挫傷，不規則月経

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	代謝及び栄養障害 / 食欲減退 / 高尿酸血症，高血糖，低ナトリウム血症 / 糖尿病，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症 / 高マグネシウム血症，代謝性アシドーシス 筋骨格系及び結合組織障害 / 関節痛 / 四肢痛，背部痛，関節炎，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙縮，関節腫脹 / 筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛 / 関節硬直 精神・神経系障害 / 味覚異常，浮動性めまい，頭痛 / 不眠症，傾眠，錯感覚，記憶障害，感覚鈍麻，不安，感情障害，リビドー減退 腎及び尿路障害 / 頻尿，蛋白尿，血尿 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 / 呼吸困難，咳嗽 / 発声障害，低酸素症 / 口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩

使用上の注意

皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，皮膚乾燥	脱毛症，白斑，湿疹，皮膚炎，皮膚病変，皮膚色素減少，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹	蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，多汗症，寝汗，苔癬様角化症，爪の障害，手足症候群，皮膚色素過剰，毛髪変色	尋常性白斑，酒さ
血管障害		高血圧，低血圧	潮紅，ほてり	血管炎
その他			硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，アナフィラキシー反応，乳頭痛	組織球性壊死性リンパ節炎
臨床検査	血中クレアチニン増加	ヘモグロビン減少，CRP 増加，体重減少，血中 CK（CPK）増加，体重増加	血中尿素増加，血中クロール減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，血中コルチコトロピン減少，補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，補体因子増加，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，血中 LDH 増加，血中 CK（CPK）減少，尿中ブドウ糖陽性，血中リン増加，心電図 QT 延長，サーファクタントプロテイン増加，抗リン脂質抗体陽性，尿沈渣異常	リパーゼ増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，単球数減少，好酸球数減少，リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06 及び 08 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の結果から集計し，それ以

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
	外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした．		
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 海外の臨床試験において，高齢者では浮腫，下痢，肺炎等の副作用[注]を発現する可能性が高いと報告されている．また，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． 注：本剤25mg投与群で発現率10%以上の有害事象のうち，65歳以上の患者での発現率が65歳未満の患者の2倍以上かつインターフェロン-α投与群の65歳以上の患者での発現率が65歳未満の患者の2倍未満の副作用．	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注意して投与すること．
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，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．〕	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（ラット，ウサギ）において，胚・胎児死亡率の増加，胎児発育遅延が報告されている．また，動物実験（ウサギ）において，催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている．］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［授乳中の投与に関する安全性は確立していない．］	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．また妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中は避妊を行うよう指導すること．［動物実験では，ラットで母体毒性及び催奇形性（心血管奇形及び骨化遅延）（3mg/kg/日以上），胎児体重の低値及び胚致死作用（10mg/kg/日以上），雌受胎率の低値（300mg/kg/日），ウサギで母体毒性，流産（30mg/kg/日以上）及び胎児体重の低値（3mg/kg/日以上）が報告されている．］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［ヒトで乳汁移行に関するデータはない．］
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 小児等に対する安全性は確立されていない．（本剤の作用機序より，出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある．）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意			8. 過量投与 徴候・症状：1000mg/日及び2000mg/日投与を行った患者において，疲労及び高血圧が観察された． 処置：本剤の腎排泄の寄与は小さく，血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効な除去法ではないと考えられる．
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．	8. 適用上の注意 (1) 調製時：本剤の調製は，過剰な室光及び日光を避けること．調製前に，不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること．また，本剤を投与する際には，DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含まない輸液バック・ボトル，輸液セットを使用すること． (2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ，下表に示すように過量充填されているので，必ず下記(3)調製法に従い注射液の調製を行うこと． バイアル：トーリセル点滴静注液25mg（テムシロリムスとして） / 実充填量：1.2mL（30mg） 添付希釈用液 / 2.2mL (3) 調製法：本剤の調製は，無菌的に，二段階の希釈調製を行う． 1) 1バイアルに添付希釈用液1.8mLを加え，バイアルをよく振り混和する．気泡がおさまるまで待ち，微粒子がないことを目視により確認すること．20～25℃では，24時間安定である．なお，本剤を直接，日局生理食塩液で希釈しないこと． 2) 1)で希釈した液から2.5mLを抜き取り，日局生理食塩液250mLに速やかに混和する．本剤を混和する際は激しく振とうしないこと．調製後6時間以内に投与を終了すること． (4) 調製後の本剤は，配合変化のおそれがあるため，他の薬剤とは混合しないこと．	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，更には穿孔を起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．］

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
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 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．	9．その他の注意 本剤 15mg/週[注] 静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1 日～28 日）を併用した第 I 相臨床試験において，忍容性が認められなかった． 注： 本剤の承認用法・用量は，テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である．	10．その他の注意 (1) マウスを用いた反復投与毒性試験において，1000mg/kg/日の雌で増殖性変化（好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ 2 及び 1 例）が認められた． (2) 幼若ラットの生後 9～21 日まで投与した試験において，30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ，生後 21～62 日まで投与した試験においては，10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた（これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量）． (3) 本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において，毒性の増大，死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている．
添付文書作成日	—	2015 年 6 月改訂（第 4 版）	2015 年 11 月改訂（第 5 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

1.8 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，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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［2016 年 4 月改訂（第 10 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）

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない．

(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない．

(3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．

下線部：追加

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌［以下，RCC］に対する本剤の有効性は，根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に全生存期間［以下，OS］を主要評価項目として本剤のエベロリムスに対する優越性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の結果に基づき設定した．

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，主要評価項目である OS（中央値）は，本剤群（410 名）及びエベロリムス群（411 名）でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］（群間差 5.45 カ月），本剤群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本剤の優越性

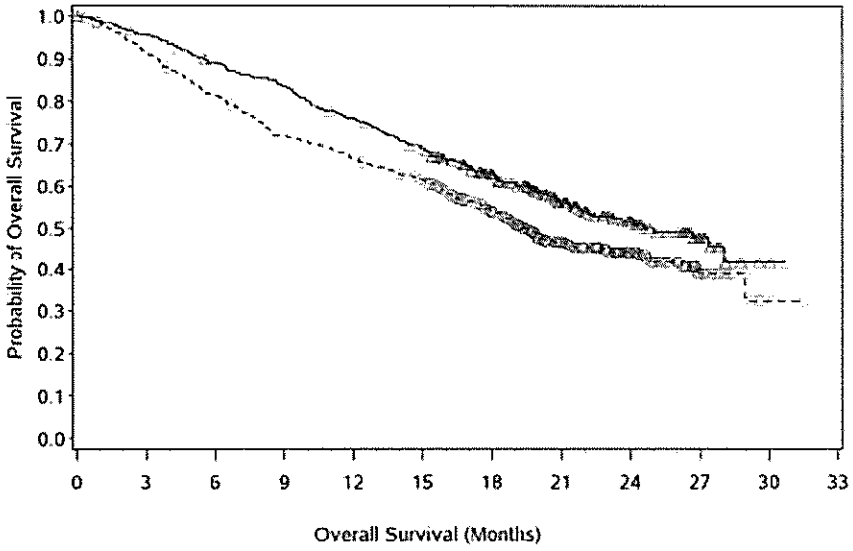
が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0018）（図 1.8-1）．また，本試験の日本人患者において主要評価項目である OS（中央値）は，本剤群（37 名）及びエベロリムス群（26 名）でそれぞれ 27.37 カ月［95%CI：23.62，－］及び未到達，本剤群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 1.50［95%CI：0.49，4.54］であった（図 1.8-2）．

これまで，未治療及び既治療を問わず，RCC 患者を対象に単剤療法又は併用療法で多くの臨床試験が行われているが，OS を主要評価項目として優越性が検証された薬剤は，特定のリスク集団を対象としたテムシロリムス（poor リスクの未治療の RCC 患者を対象とした IFN-α との比較試験）のみであり[1)]，リスク集団を限定せず，すべてのリスク集団を対象に OS の優越性が検証できた薬剤は本剤が初めてである．以上より，本剤は RCC に対する高い有効性を有していると判断し，本剤の効能・効果（案）を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した．

一方，未治療の RCC 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．未治療の RCC 患者に対する本剤の投与に関しては，添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の（1）に未治療の RCC 患者に対する本剤の投与の注意喚起を追加し，「（1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない．」とする．また，術後補助化学療法に関しては，現行の記載が「（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．」であり，注意喚起の追加記載は不要と判断している．

サイトカイン製剤のみの治療歴を有する RCC 患者に対する本薬の投与については，CA209003 試験において本薬投与による奏効例が認められているものの，国内外の診療ガイドラインには推奨レベルの高い他の治療法が記載されているため，＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の（4）として，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない．」を追加記載する．

図 1.8-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）



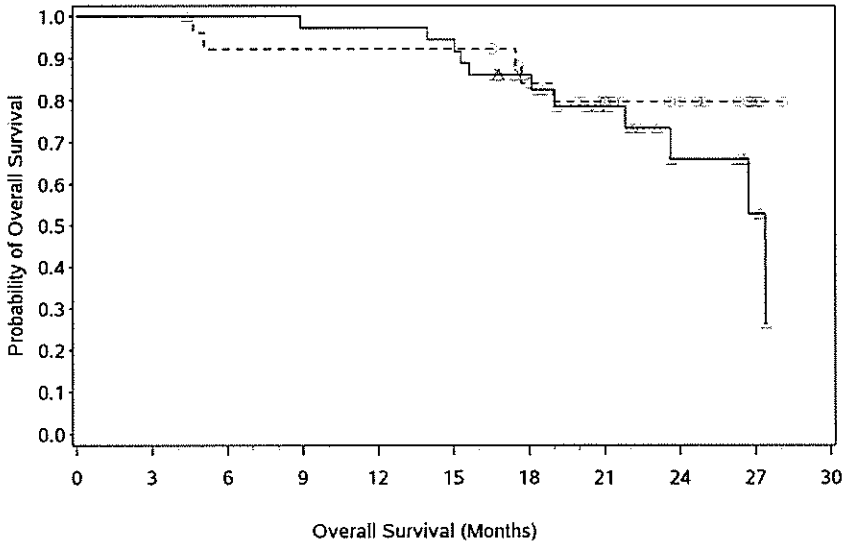
Number of Subjects at Risk

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—— Nivolumab (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)
- - - - Everolimus (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93); p-value: 0.0018

図 1.8-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab											
37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0	
Everolimus											
26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0	

—— Nivolumab (events: 11/37), median and 95% CI: 27.37 (23.62, N.A.)
- - - - Everolimus (events: 5/26), median and 95% CI: N.A.

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

1．根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合，本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で，選択すること．

（2）注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）

1）本剤の投与時には，悪性黒色腫では 1 回投与量として 3 mg/kg 又は 2 mg/kg となるように，非小細胞肺癌及び腎細胞癌では 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．

（3）本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること．

（4）他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．

下線部：追加

1.8.2.2　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 [2)]．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）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[3]．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．

切除不能又は転移性の RCC に対する本剤の用法・用量は，海外第 I 相試験（CA209003）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，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において有効性及び安全性を確認した．海外第 I 相試験（CA209003）において，RCC における抗腫瘍効果については，1 及び 10 mg/kg の用量で検討し，1 mg/kg 群に比べて 10 mg/kg 群において，より高い抗腫瘍効果が認められた．また，悪性黒色腫及び非小細胞肺がんでは，3 mg/kg の用量で最も高い抗腫瘍効果が認められたことから，抗腫瘍効果が 3 mg/kg 以上の用量でプラトーに達することが示唆された．本剤は，評価した最高用量である 10 mg/kg まで良好な忍容性を示し，最大耐量（MTD）は特定されなかった．本剤との因果関係が否定できない有害事象の種類，発現頻度及び重症度は，評価した用量間で概ね近似していたが，治験薬との因果関係が否定できない Grade3 又は 4 の重篤な有害事象の発現頻度及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 10 mg/kg で数値上高かった．安全性及び有効性を総合的に勘案して，妥当なベネフィット-リスクバランスが期待できる用量として 2 週間間隔の 3 mg/kg の投与を選択した．

また，日本人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4538-01）及び海外第 I 相試験（CA209001）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，日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの分布は重なっており，日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であった．

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国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）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，本剤の 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与の有効性はエベロリムスを上回ることが検証された．

本剤の RCC 患者における安全性に関して，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の全体集団で発現率が 20%以上の副作用は，疲労 33.0%（134/406 名）であった．一方で，日本人集団で発現率が 20%以上の副作用（20%以上）は認められなかった．

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，全体集団において，エベロリムス群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった副作用は認められなかった．一方，エベロリムス群と比較して本剤群で発現率が 10%以上低かった副作用は，口内炎（本剤群：2.0%，エベロリムス群：29.5%，以下同順），貧血（7.9%，23.7%），咳嗽（8.9%，19.4%），粘膜の炎症（2.7%，18.9%），高トリグリセリド血症（1.2%，16.1%），肺臓炎（3.9%，14.6%）及び味覚異常（2.7%，12.8%）であった．

また，日本人集団において，エベロリムス群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった副作用は認められなかった．エベロリムス群と比較して本剤群で発現率が 10%以上低かった副作用は，口内炎（2.7%，76.9%），血小板数減少（2.7%，50.0%），貧血（16.2%，46.2%），高トリグリセリド血症（5.4%，30.8%），高血糖（2.7%，26.9%），間質性肺疾患（5.4%，26.9%），血中コレステロール増加（0%，23.1%），そう痒症（5.4%，23.1%），発疹（8.1%，23.1%），便秘（0%，19.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，19.2%），肺臓炎（0%，19.2%），蛋白尿（0%，19.2%），皮膚乾燥（0%，15.4%），爪破損（0%，15.4%），鼻出血（0%，15.4%），味覚異常（2.7%，15.4%）及び血中クレアチニン増加（2.7%，15.4%）であった．

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，本剤と関連のある死亡は認められなかった．また，全体集団において本剤群で発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肺臓炎 1.7%（7/406 名）及び下痢 1.2%（5/406 名）であった．日本人集団において本剤群で 2 名以上に認められた重篤な副作用はなかった．

本剤群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り，発現頻度の高い副作用のうち，本剤に特徴的な副作用は認められなかった．一方，本剤に起因する重大な副作用として肺疾患関連事象（間質性肺疾患，肺臓炎，肺障害など）の発現リスクが考えられるが，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「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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，根治切除不能又は転移性 RCC に対する本剤の用法・用量については，3 mg/kg（体重）の 2 週間間隔投与が妥当であると考えた．

2)　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

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旨の注意喚起は現在の添付文書でも行っているが，腎細胞がんに対しては，インターフェロンα及びインターロイキン 2 等のサイトカイン製剤が使用されることがあることから，「他の抗悪性腫瘍剤」にサイトカイン製剤が含まれることを明確にするため，（4）の記載を「他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について，有効性及び安全性は確立していない．」に変更することとした．

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．

〔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．

〔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）〕

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）

変更なし．

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

変更なし.

4．副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中，48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%），白斑 11 例（18.6%），甲状腺機能低下症 11 例（18.6%），遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%），白血球数減少 8 例（13.6%），血中 TSH 増加 7 例（11.9%），遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%），CRP 増加 6 例（10.2%），疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった．（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中，88 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は発熱 16 例（14.4%），倦怠感 16 例（14.4%），食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった．（承認時）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%），悪心 57 例（14.0%），そう痒症 57 例（14.0%），下痢 50 例（12.3%），食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった．（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

肺臓炎，肺浸潤，肺障害等の間質性肺疾患（5.0%）があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること．間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン

剤の投与等の適切な処置を行うこと．（「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照）

2）重症筋無力症，筋炎

重症筋無力症（頻度不明※），筋炎（0.2%）があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている．筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること．

3）大腸炎，重度の下痢

大腸炎（1.6%），重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

4）1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので，口渇，悪心，嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること．1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと．

5）肝機能障害，肝炎

AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，Al-P増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.4%），肝炎（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

6）甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.3%），甲状腺機能亢進症（1.7%），甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

7）神経障害

末梢性ニューロパチー（1.6%），多発ニューロパチー（0.2%），自己免疫性ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

8）腎障害

腎不全（0.7%），尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので，本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

9）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．

10）脳炎

脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

11）重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明※），多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

12）静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

13）Infusion reaction

発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含むInfusion reaction（4.5%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．また，重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること．

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症，好酸球増加症，血小板減少症	リンパ節症	
心臓障害			徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害	不整脈，心肥大，心筋炎，心不全，急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい，耳不快感	

	内分泌障害			下垂体機能低下症，下垂体炎	
	眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎，視力低下，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視	
	胃腸障害	下痢，悪心，嘔吐，便秘	腹痛，腹部膨満，口内乾燥，口内炎	腹部不快感，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，放屁，口腔障害，歯肉出血	十二指腸潰瘍
	全身障害	疲労，発熱	倦怠感，無力症，悪寒，疼痛，胸痛，末梢性浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，浮腫，顔面浮腫，注射部位反応，末梢腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下	
	感染症		肺感染，鼻咽頭炎	癰，気管支炎，上気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎	
	代謝及び栄養障害	食欲減退	高尿酸血症，高血糖，低ナトリウム血症	糖尿病，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症	高マグネシウム血症，代謝性アシドーシス
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛，背部痛，関節炎，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙縮，関節腫脹	筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛	関節硬直
	精神・神経系障害		味覚異常，浮動性めまい，頭痛	不眠症，傾眠，錯感覚，記憶障害，感覚鈍麻，不安，感情障害，リビドー減退	
	腎及び尿路障害			頻尿，蛋白尿，血尿	
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害	呼吸困難，咳嗽	発声障害，低酸素症	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血	
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹，皮膚乾燥	脱毛症，白斑，湿疹，皮膚炎，皮膚病変，皮膚色素減少，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹	蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬，紫斑，多汗症，寝汗，苔癬様角化症，爪の障害，手足症候群，皮膚色素過剰，毛髪変色	尋常性白斑，酒さ
	血管障害		高血圧，低血圧	潮紅，ほてり	血管炎
	その他			硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，アナフィラキシー反応，乳頭痛	組織球性壊死性リンパ節炎

13

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

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06 及び 08 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の結果から集計し，それ以外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした．

設定根拠

本項の冒頭に，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 及び 08 試験）で本剤を投与された 59 例，日本人の非小細胞肺癌を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）で本剤を投与された 111 例，RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）で本剤を投与された 406 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，これらの試験で本剤が投与された計 576 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た．なお，国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 及び CA209003）で報告された副作用，並びに CCDS 掲載の副作用は頻度不明として記載した．

5．高齢者への投与

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

変更なし．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること．［妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において，10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 8～23 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが，催奇形性は認められなかった．また，出生児の成長及び発達に影響は認められなかった．なお，本剤は出生児の血清中で認められている．］

（2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．［本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが，ヒト IgG は乳汁中に移行するので，本剤も移行する可能性がある．］

変更なし．

7. 小児等への投与

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

変更なし．

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．

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） Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.

2） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery To Clinical Application. Int Immunol 2007;19:813-24.

3） 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．

17

＊＊2016年○月改訂（第○版）
＊2016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

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	2016年○月	
用法追加	2016年2月	
国際誕生	2014年7月	

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

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

〔警　　告〕

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

2．間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔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
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
(3)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量〕

1．根治切除不能な悪性黒色腫

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

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

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kgまたは2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌及び腎細胞癌では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。
(3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
(4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〔使用上の注意〕

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕

(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

2．重要な基本的注意

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

(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）

(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(4) Infusion reactionとして、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合に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及び08試験）の安全性評価対象59例中、48例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症16例（27.1%）、白斑11例（18.6%）、甲状腺機能低下症11例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%）、白血球数減少8例（13.6%）、血中TSH増加7例（11.9%）、遊離サイロキシン減少6例（10.2%）、CRP増加6例（10.2%）、疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった。（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）の安全性評価対象406例（日本人37例含む）中、319例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）及び発疹41例（10.1%）であった。（承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患**

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（5.0%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

2) **重症筋無力症、筋炎**

重症筋無力症（頻度不明※）、筋炎（0.2%）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) **大腸炎、重度の下痢**

大腸炎（1.6%）、重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **1型糖尿病**

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) **肝機能障害、肝炎**

AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.4%）、肝炎（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.3%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) **神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.6%）、多発ニューロパチー（0.2%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **腎障害**

腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) **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。

10) **脳炎**

脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11) **重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明※）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（0.2%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

13) **Infusion reaction**

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（4.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) **その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症	リンパ節症	
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害	不整脈、心肥大、心筋炎、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視	
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、便秘	腹痛、腹部膨満、口内乾燥、口内炎	腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下	
感染症		肺感染、鼻咽頭炎	癰、気管支炎、上気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高尿酸血症、高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛、背部痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋痙縮、関節腫脹	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛	関節硬直
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退	
腎及び尿路障害			頻尿、蛋白尿、血尿	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	発声障害、低酸素症	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	脱毛症、白斑、湿疹、皮膚炎、皮膚病変、皮膚色素減少、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり	血管炎
その他			硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、アナフィラキシー反応、乳頭痛	組織球性壊死性リンパ節炎
臨床検査	血中クレアチニン増加	ヘモグロビン減少、CRP増加、体重減少、血中CK（CPK）増加、体重増加	血中尿素増加、血中クロール減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血中コルチコトロピン減少、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、血中LDH増加、血中CK（CPK）減少、尿中ブドウ糖陽性、血中リン増加、心電図QT延長、サーファクタントプロテイン増加、抗リン脂質抗体陽性、尿沈渣異常	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06及び08試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

5．高齢者への投与

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

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。

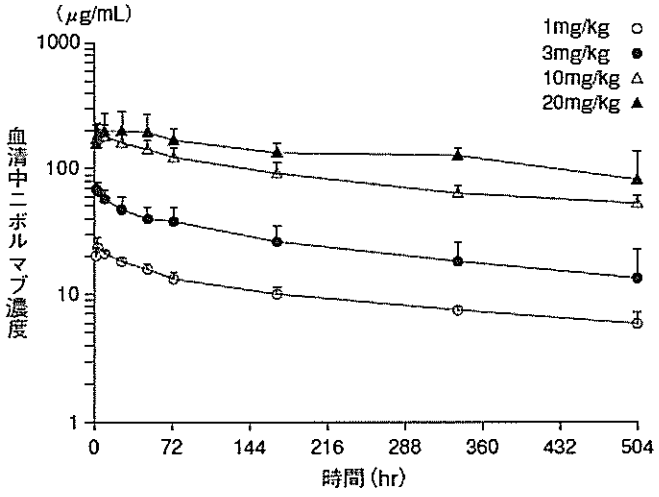
〔薬物動態〕

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）

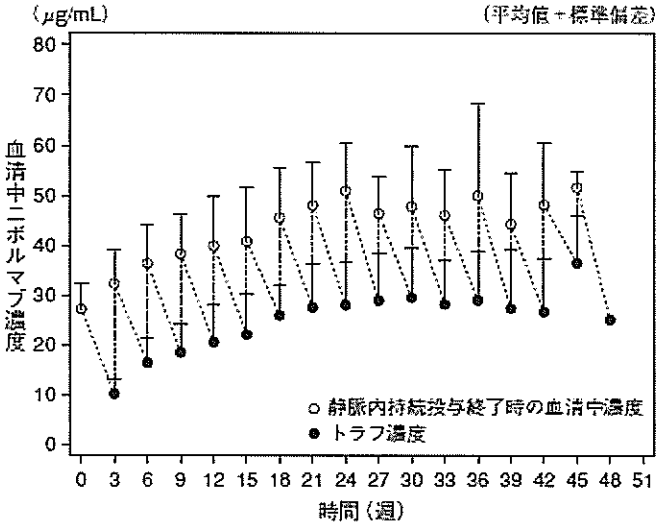


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	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

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）[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%[*1]）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

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

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

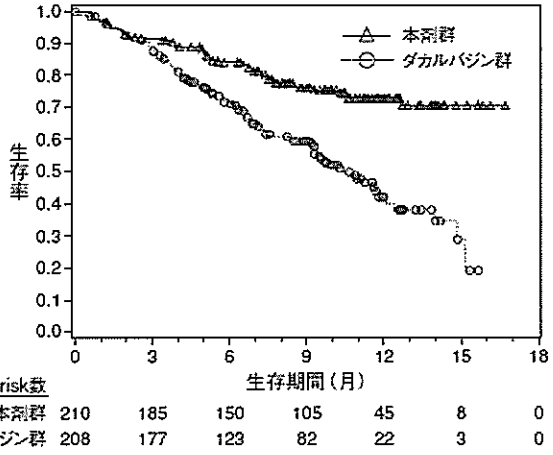
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）[3]

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

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

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[4]

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



*2：NE は推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[5,6]

イピリムマブ（遺伝子組換え）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405 例（本剤群 272 例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群は 15.47[12.39～NE*3]ヵ月、化学療法群で 13.67[11.50～NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.93[95%信頼区間：0.68～1.26]、p=0.6299[層別 log-rank 検定]）。

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

*3：NE は推定不能

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〈扁平上皮癌〉

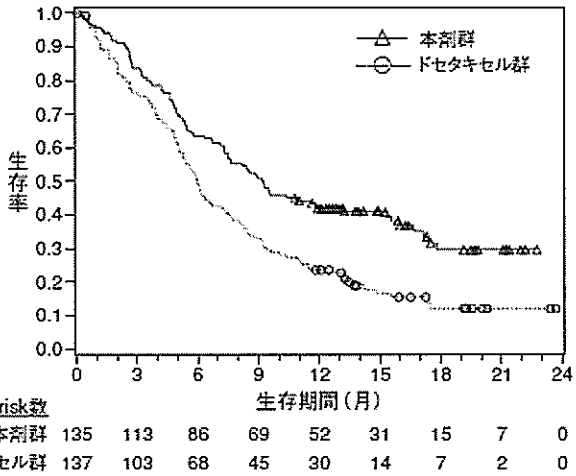
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）[7]

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）[8]

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〉

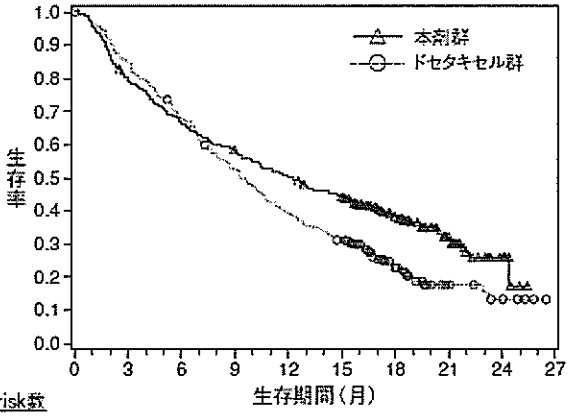
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）[9]

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）[10]

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



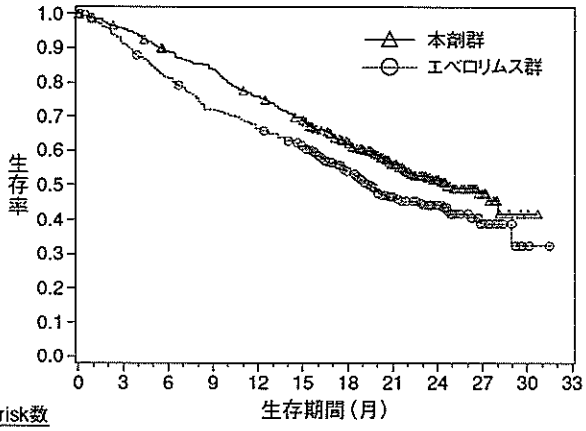
at risk数

本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

3．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

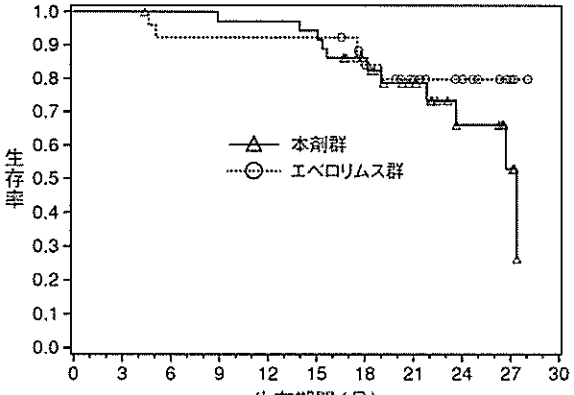
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で 25.00[21.75～NE*4]ヵ月、エベロリムス群で 19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別 log-rank 検定]）。[11]



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で 27.37[23.62～NE*4]ヵ月、エベロリムス群で NE*4 [NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]）。



at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*4：NE は推定不能

〔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。[12]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約 145,000

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

〔承認条件〕

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

〔包　　装〕

オプジーボ点滴静注 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-4538-08）試験成績（社内資料）
4）Robert C.et al.：N.Engl.J.Med.，**372**：320，2015（CA209066 試験）
5）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol.，**16**：375，2015（CA209037 試験）
6）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
7）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
8）Brahmer J.et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：123，2015（CA209017 試験）
9）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
10）Borghaei H.et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1627，2015（CA209057 試験）
11）Motzer R.J.et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1803，2015（ONO-4538-03/CA209025 試験）
12）Wang C.et al.：Cancer Immunol.Res.，2：846，2014

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340（オプジーボ/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 スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

1.9 一般的名称に係る文書

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

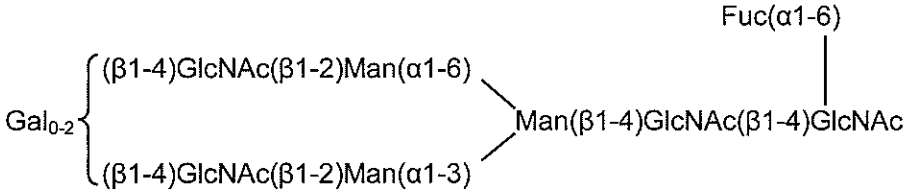
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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">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 colspan="6">1．根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する．

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
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 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 rowspan="6">毒性</td><td colspan="6">急性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td colspan="2">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 colspan="2">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>
<tr><td colspan="6">亜急性</td></tr>
<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>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（RCC）

<table>
<tr><td>副作用</td><td colspan="2">〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中，48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．

主な副作用（10%以上）
<table><tr><th>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）</th></tr><tr><td>そう痒症 16 例（27.1%）
白斑 11 例（18.6%）
甲状腺機能低下症 11 例（18.6%）
遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%）
白血球数減少 8 例（13.6%）
血中 TSH 増加 7 例（11.9%）
遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%）
CRP 増加 6 例（10.2%）
疲労 6 例（10.2%）
倦怠感 6 例（10.2%）</td></tr></table>
〈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）
<table><tr><th>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）</th></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>小野薬品工業株式会社</td><td>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（RCC）

（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>根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1．根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する．
2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
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．</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>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中，319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．
主な副作用（10%以上）
<table><tr><td>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）</td></tr><tr><td>疲労 134 例（33.0%）
悪心 57 例（14.0%）
そう痒症 57 例（14.0%）
下痢 50 例（12.3%）
食欲減退 48 例（11.8%）
発疹 41 例（10.1%）</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

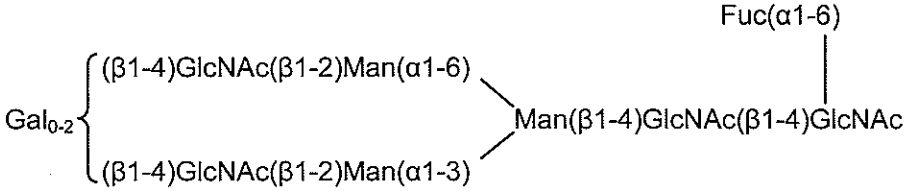
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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

本申請に際し，新たに提出する品質に関する文書はない.

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

本申請に際し，新たに提出する非臨床試験報告書はない.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1（評価資料）

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

5.3.3.5-1.1（ONO-4538-01，ONO-4538-02，CA209001，CA209003，CA209010，CA209017，CA209057，CA209063，ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Solid Tumors Including Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy

5.3.3.5-1.2（ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

Addendum to Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Solid Tumors Including Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy

5.3.3.5-2（ONO-4538-01，ONO-4538-02，CA209001，CA209003，CA209010，CA209063 試験：評価資料）

Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis and Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety in Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Subjects with at Least Two Prior Systemic Regimens

5.3.3.5-3（ONO-4538-01，ONO-4538-02，CA209001，CA209003，CA209010，CA209037，CA209063 試験：評価資料）

Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Nivolumab in Advanced Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy

5.3.3.5-4（ONO-4538-01，ONO-4538-02，CA209001，CA209003，CA209010，CA209017，CA209037，CA209057，CA209063 試験：評価資料）

Nivolumab Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses in Subjects with Previously Treated Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

5.3.3.5-5（CA209010，ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

Exposure-Response Analysis in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy

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

5.3.5.1-1.1（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）

5.3.5.1-1.2（CA209010 試験：評価資料）

Addendum 01 to the Final Clinical Study Report（CA209010）

5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（ONO-4538-03/CA209025）

5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

日本人被験者における有効性及び安全性の解析等（ONO-4538-03/CA209025）

5.3.5.1-2.3（ONO-4538-03/CA209025 試験：評価資料）

ONO-4538 の安全性に対する抗薬物抗体の測定結果を層別因子としたサブグループ解析（ONO-4538-03/CA209025）

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

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　その他の試験報告書

5.3.5.4-1（参考資料）

DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT（DSUR）#4

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1（参考資料）

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

5.3.6-2（参考資料）

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書

5.3.7　患者データー覧表及び症例記録

5.3.7-1.1

患者データー覧表（ONO-4538-01）

5.3.7-1.2

患者データー覧表（CA209001）

5.3.7-1.3

患者データー覧表（CA209003）

5.3.7-1.4

患者データー覧表（CA209010）

5.3.7-1.5

患者データー覧表（CA209025）

5.3.7-2.1

有害事象一覧表（ONO-4538-01）

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（RCC）

5.3.7-2.2
有害事象一覧表（CA209001）

5.3.7-2.3
有害事象一覧表（CA209003）

5.3.7-2.4
有害事象一覧表（CA209010）

5.3.7-2.5
有害事象一覧表（CA209025）

5.3.7-3.1
重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-01）

5.3.7-3.2
重篤な有害事象一覧表（CA209001）

5.3.7-3.3
重篤な有害事象一覧表（CA209003）

5.3.7-3.4
重篤な有害事象一覧表（CA209010）

5.3.7-3.5
重篤な有害事象一覧表（CA209025）

5.3.7-4.1
臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-01）

5.3.7-4.2
臨床検査値異常変動一覧表（CA209001）

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ（RCC）

5.3.7-4.3

臨床検査値異常変動一覧表（CA209003）

5.3.7-4.4

臨床検査値異常変動一覧表（CA209010）

5.3.7-4.5

臨床検査値異常変動一覧表（CA209025）

5.3.7-5.1

臨床検査値変動図（ONO-4538-01）

5.3.7-5.2

臨床検査値変動図（CA209001）

5.3.7-5.3

臨床検査値変動図（CA209003）

5.3.7-5.4

臨床検査値変動図（CA209010）

5.3.7-5.5

臨床検査値変動図（CA209025）

5.4 参考文献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
2) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney Cancer, Version 3. 2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:151-9.
3) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2014;25 (Suppl 3) :iii49–56.
4) 腎癌診療ガイドライン　2011年版　日本泌尿器科学会編

5) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.

6) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma : Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer. 2010;116:4256-65.

7) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2013;14:552-62.

8) Ravaud A. Treatment-Associated Adverse Event Management in the Advanced Renal Cell Carcinoma Patient Treated with Targeted Therapies. Oncologist. 2011;16 (Suppl 2):32-44.

9) がんの統計'14　公益財団法人　がん研究振興財団

10) Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel Approaches in the Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma. World J Urol. 2005;23:202-12.

11) Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 1996 19:865-75.

12) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2010;57:317-26.

13) がんの統計'11　財団法人　がん研究振興財団

14) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal Cell Carcinoma in Relation to Cigarette Smoking: Meta-Analysis of 24 Studies. Int J Cancer. 2005;114:101-8.

15) Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco Smoking, Body Mass Index, Hypertension, and Kidney Cancer Risk in Central and Eastern Europe. Br J Cancer. 2008;99:1912-5.

16) Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is Associated with Improved Survival in Patients with Organ-Confined Clear-Cell Kidney Cancer. Cancer Causes Control. 2010;21:1905-10.

17) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal Cell and Transitional Cell Carcinoma in a Japanese Population Undergoing Maintenance Dialysis. J Urol. 2005 ;174:1749-53.

18) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau Tumour Suppressor Protein: O_2 Sensing and Cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8:865-73.

19) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.

20) Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model as a Prognostic Tool in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated with First-Line Targeted Therapy: A Population-Based Study. Lancet Oncol. 2015;16:293-300.

21) Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

22) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-13.

23) Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic Model for Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Kidney Cancer Working Group. Clin Cancer Res. 2011;17:5443-50.

24) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-40.

25) Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, Naito S, Kamba T, Takahashi M, et al. Prognosis of Japanese Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Molecular-Targeted Therapy. Cancer Sci. 2015;106:618-26.

26) Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic Factors of Survival and Rapid Progression in 782 Patients with Metastatic Renal Carcinomas Treated by Cytokines: A Report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol. 2002;13:1460-8.

27) Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1055.

28) Choueiri T.K, Escudier B, Powles T, Mainwaring P.N, Rini B.I, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1814-23.

29) 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）

30) Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. Int Immunol 2007;19:813-24.

31） 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.

32） 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.

33） Akinosoglou KS, Karkoulias K, Marangos M. Infectious Complications in Patients with Lung Cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:8-18.

34） 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.

1.12.2　提出すべき資料がない項目リスト

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