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，ニボルマブ）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 Programmed cell death-1［PD-1，別名：分化抗原群（CD）279）］に対するヒト型モノクローナル抗体である．ニボルマブは，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]．

1.5.2 目標適応症

ニボルマブは，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．

本承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブの術後補助療法の試験結果に基づき，国内のニボルマブの効能・効果を「悪性黒色腫」に変更することを目的としている．

1.5.3 悪性黒色腫について

1） 悪性黒色腫の疫学について

悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている．悪性黒色腫の発症原因は不明であるが，白色人種の発生率が有色人種よりも数倍高いこと，紫外線の強い地域の白色人種の発生率が更に高いという報告があることから，紫外線との関連が示唆されている[2)]．一方，白色人種と日本人それぞれの悪性黒色腫の病型については，白色人種は表在拡大型が約 7 割，日本人は肢端黒子型が約 5 割であり，悪性黒色腫の好発部位は白色人種と日本人で異なっている[3)]．ただし，肢端部の悪性黒色腫の発生頻度はすべての人種においてほぼ一定であり，人種差はない[4)]．また，悪性黒色腫の予後は，原発腫瘍の浸潤度を揃えれば病型間で差はない[3)]．

日本における悪性黒色腫の正確な罹患数は不明であるが，年間推定罹患数，総患者数又は年間総発生数の情報から，年間罹患数は 500～4000 人と推定され[5)~8)]，年間死亡数は 600～700 人と報告されている[5) 9)]．

悪性黒色腫は皮膚，リンパ節及び肺などに転移しやすく[10)]，悪性黒色腫の生存率はステージが進むにつれて低下し，転移すると予後が悪くなる[11)]．ステージⅠ～Ⅲの悪性黒色腫に対する治療は，外科的切除が第一選択である．また，ステージⅣの悪性黒色腫に対して

も遠隔転移が単発で完全切除が可能な場合や症状緩和に寄与する場合には外科的切除が選択されることがある．しかし，厚い原発巣やリンパ節転移を有する症例では，術後 2 年で半数以上に再発が認められる [12) 13)]．再発し切除不能になれば治癒は困難であることから，再発を抑制できる術後補助療法の確立が望まれる．

2） 悪性黒色腫に対する術後補助療法の現状について

日本では，悪性黒色腫に対する術後補助療法として DAVFeron（ダカルバジン，ニムスチン，ビンクリスチン，インターフェロンβの 4 剤併用），インターフェロンβ及びペグインターフェロンα-2b が使用されている．一方，海外では，イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ），ペグインターフェロンα-2b 及び高用量インターフェロンαが使用されている．このうち，無再発生存期間（RFS）及び全生存期間（OS）の延長を示した治療法は，イピリムマブ及び高用量インターフェロンαである [14) 15)]．しかし，イピリムマブ及び高用量インターフェロンαは日本では承認されておらず，日本においては，悪性黒色腫に対して十分に確立され広く普及している術後補助療法がない状況にある．

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

本申請は新効能及び新用量に係るものであり，品質に関する試験は，本一変申請に際して新たに実施していない．

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，本一変申請に際して新たに実施していない．

1.5.3.3 ステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験（試験番号：238 試験）の経緯

ニボルマブは，大規模な海外第 I 相試験（CA209003 試験）で進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象に良好なリスク／ベネフィット比が認められた．また，BRAF 遺伝子野生型の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海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）では，ダカルバジン群と比較して統計学的に有意な全生存期間（OS：overall survival）の延長を示した [16)]．

完全切除後の再発リスクが高い悪性黒色腫患者に対する標準療法又は有用な治療は存在しないが，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［CA184029 試験（又は EORTC 18071 試験）］でイピリムマブの術後補助療法がプ

ラセボに対して無再発生存期間（RFS：recurrent-free survival）を有意に延長し[12)]，術後補助療法としての臨床的有用性が示された.

以上，外科的完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対する標準治療が存在しないことを踏まえ，進行期悪性黒色腫患者を対象にニボルマブの単独療法が顕著な臨床的有効性を示し，ニボルマブの安全性上のリスクが管理可能であったこと，及びイピリムマブが完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者を対象に術後補助療法で RFS の延長を示したことは，ニボルマブの術後補助療法としての開発を支持すると考えた.

以上の科学的背景に基づき，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，RFS を主要評価項目として，イピリムマブを対照にニボルマブの有効性の検証及び安全性の比較を目的とする，二重盲検，無作為化，国際共同第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-4538-21/CA209238 試験，以下 238 試験）を実施した.

1.5.3.4 規制当局からの助言の経緯

238 試験の実施及び本一変申請に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）との対面助言は実施しなかった.

1） 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージを表 1.5-1 に示した.

本一変申請は，ニボルマブによる術後補助療法の試験結果に基づき「悪性黒色腫」を効能・効果とする承認事項一部変更承認取得を目的としていることから，238 試験を有効性及び安全性評価における評価資料とした.

本試験の実施に際しては，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した.

表 1.5-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	無作為化された 被験者数 ／治験薬を投与 された被験者数
日本人患者を含む国際共同試験					
国際共同 第Ⅲ相試験 ONO-4538-21/ CA209238 評価資料	二重盲検 無作為化 実薬対照	完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者	有効性 及び 安全性の 検討	ニボルマブ： 3 mg/kg，2 週間間隔， 静脈内投与 イピリムマブ： 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間隔，静脈内投与 疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで投与を継続し，治験薬の投与期間は最長 1 年間とした.	合計 906 名／905 名 （日本人 28 名／28 名） ニボルマブ群： 453 名／452 名 （日本人 18 名／18 名） イピリムマブ群： 453 名／453 名 （日本人 10 名／10 名）

本試験は，20[redacted] 年 [redacted] 月に治験実施計画書を改訂し，すべての被験者が 18 カ月以上の追跡調査を受けた時点（約 350 件の RFS イベントを予定）で RFS の中間解析を実施することとし，最終解析は当初の計画どおりにすべての被験者が 36 カ月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした．改訂した治験実施計画書に則り，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，データモニタリング委員会が事前の計画に基づき RFS の中間解析データを評価した（RFS の最終解析で予定された 450 件の RFS イベントのうち，80%に該当する 360 件が発生）．なお，OS のデータは，RFS の中間解析時点ではイベント数が不十分であったため，本一変申請資料には含まれていない．中間解析の対象となった被験者数は無作為化された 906 名（ニボルマブ群 453 名，イピリムマブ群 453 名）であり，このうち 905 名（ニボルマブ群 452 名，イピリムマブ群 453 名）に治験薬が投与された．日本人の無作為化された被験者数及び治験薬を投与された被験者数はともに 28 名（ニボルマブ群 18 名，イピリムマブ群 10 名）であった．

本試験の中間解析の結果，主要評価項目である RFS は，国内外の被験者全体では，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに中央値に到達しなかった．ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.65（97.56%CI：0.51，0.83）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で RFS の有意な延長が認められた（層別 log-rank 検定，p<0.0001）．日本人被験者では，RFS の中央値はニボルマブ群で 19.84 カ月（95%CI：2.83，－），イピリムマブ群で 10.10 カ月（95%CI：1.25，－）であり，日本人被験者の有効性の結果は全体の結果と一貫していた［ハザード比 0.66（95%CI：0.23，1.92）］．

以上の結果より，ニボルマブは完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対する術後補助療法として高い有効性が示された．

安全性に関しては，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群は全般的な安全性プロファイルが良好であった．有害事象の種類及び発現頻度は，両剤の作用機序を反映する事象が観察

され，両群ともこれまでに報告されたデータと一貫していた．安全性に関して新たに留意すべき未知の所見は認められなかった．

以上の試験成績から，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群において主要評価項目である RFS の統計学的に有意な延長が認められ，またニボルマブの安全性上のリスクは管理可能と考えた．したがって，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対する高い臨床的有用性が示されたと考え，効能・効果を「悪性黒色腫」に変更する本一変申請に至った．

2） 悪性黒色腫以外の疾患を対象とした主な開発について

悪性黒色腫及び国内外のいずれかの国で既承認のがん腫以外の臨床開発については，本一変申請時点で，小野薬品又は BMS 社が，悪性胸膜中皮腫，食道がん，小細胞肺がん，肝細胞がん，胆道がん，卵巣がん，膠芽腫及び血液がんなどを対象とした臨床試験を国内及び海外において計画又は実施中である．

1.5.4 参考文献

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

2） Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82.

3） 高田実．メラノーマ研究の最近の進歩．信州医学雑誌．2007;55:3-9.

4） Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma : is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? Int J Cancer. 1990;45:691-3.

5） Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11.

6） 藤澤康弘，高橋毅法，山本明史，山崎直也，斎田俊明，石原和之，他．本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007 年度全国定点調査の集計．Skin Cancer. 2008;23:267-79.

7） 厚生労働大臣官房統計情報部．平成 23 年患者調査　閲覧第 97 表　総患者数，傷病基本分類別（C430～C439）．

8） 石原和之，斎田俊明，山本明史．悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）．Skin Cancer. 2000;15:7-14.

9） 財団法人 がん研究振興財団．がんの統計 ’11.

10） 国立がん研究センター内科レジデント．がん診療レジデントマニュアル　第 7 版.

11） Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. Int J Clin Oncol. 2008;13:33-41.

12） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol.2015;16:522-30.

13） Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;82:171-83.

14） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375:1845-55.

15） 土田哲也，古賀弘志，宇原久，清原隆宏，竹之内辰也，安齋眞一，他．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版．日皮会誌．2015;125:5-75.

16） Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30.

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 Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．本薬は，440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（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，遺伝子組換え技術を用いて，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．本薬の構造を図 1.5-1 に示した．

本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている [1)]．本薬は世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本で 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 is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor.」の効能・効果で迅速承認され，欧州では 2015 年 6 月に「OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」の効能・効果で承認された．その後も効能追加の開発を継続しており，本薬は 2018 年 4 月末時点で，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，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん，尿路上皮がん，胃がん，肝細胞がん，大腸がんのいずれか若しくは複数の適応で，日本，米国及び EU を含む 60 カ国以上で承認されているが，「悪性胸膜中皮腫」に関する効能・効果で承認されている国又は地域はない．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ（悪性胸膜中皮腫）

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

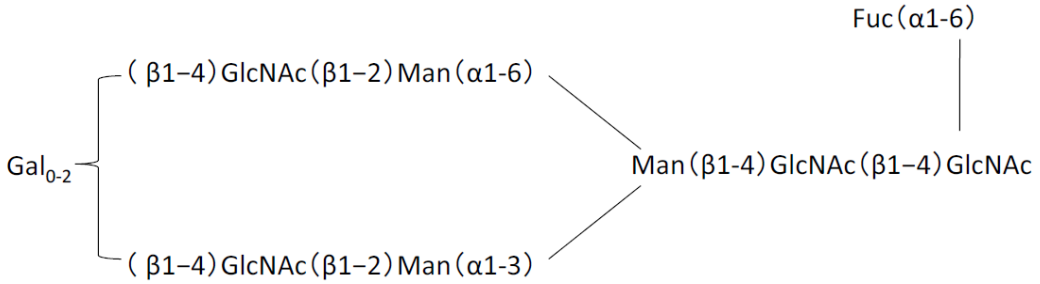
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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 悪性胸膜中皮腫について

1） 悪性胸膜中皮腫の疫学について

中皮腫は，胸腔，心嚢腔，腹腔及び精巣鞘膜腔において体腔表面を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する悪性腫瘍であり，発生部位によって悪性胸膜中皮腫，悪性心膜中皮腫，悪性腹膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫などに分類されている．人口動態統計・患者調査（2014 年）では，悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2000 人と推計されている[2]．正確な新規発症患者数は不明であるが，各種疫学情報などから，年間罹患数は 1200 人程度と推定され，今後も増加することが予想されている．また，中皮腫の 80%以上が悪性胸膜中皮腫であるとの報告より[3] [4]，中皮腫による年間死亡者数は 1504 人（2015 年）であることから[5]，悪性胸膜中皮腫による年間死亡者数は 1200 人と推定される．

2） 悪性胸膜中皮腫の治療の現状について

日本における悪性胸膜中皮腫の治療は，NCCN ガイドライン[6]や悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2016 年版[7]を参考に行われている．NCCN ガイドラインで推奨されている悪性胸膜中皮腫に対する治療法は，TNM 病期分類，組織型あるいは医学的な手術可能性により異なる．肉腫型を除く医学的に手術可能な臨床病期Ⅰ～Ⅲ期の悪性胸膜中皮腫には集学的治療（化学療法＋手術＋放射線療法）が推奨され，手術不能，臨床病期Ⅳ期及び肉腫型には化学療法単独治療が推奨されている．

悪性胸膜中皮腫は，診断時には既に大半の症例が進行期に達しており，診断から死亡に至るまでの生存期間の中央値は 7.9 カ月との報告があることから[3] [4]，診断・治療ともに困難な予後不良な疾患である．早期に診断された場合には外科的切除を中心に放射線療法，術後化学療法も治療選択肢として考えられるが，大半の症例は診断の時点で化学療法が第一選択となる．悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は，ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）である[6]．PC 療法については，化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫を対象にシスプラチン単剤療法と比較するランダム化第Ⅲ相試験が実施され，全生存期間（OS）が有意に延長した（OS 中央値：PC 療法群 12.1 カ月，シスプラチン単剤群 9.3 カ月，ハザード比 0.77，p=0.02）[8]．この成績を踏まえ，NCCN ガイドラインでは，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対して PC 療法がカテゴリー1 として推奨されている．一方，PC 療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫に対しては，ビノレルビン単剤，ゲムシタビン単剤，ニボルマブ単剤，ニボルマブとイピリムマブの併用及びペムブロリズマブ単剤がカテゴリー2A として推奨されている．このうち，ビノレルビン単剤やゲムシタビン単剤の奏効率は 2%～16%，無増悪生存期間（PFS）は 1.6 カ月～1.7 カ月，OS は 4.9 カ月～9.6 カ月と報告されており，治療効果は限定的である[9] [10]．一方，ニボルマブ単剤，ニボルマブとイピリムマブ

の併用及びペムブロリズマブ単剤では奏効率は 17.5%～24.2%，PFS は 4.0 カ月～5.6 カ月，OS は 10.4 カ月～18.0 カ月と報告されており，免疫チェックポイント阻害剤の有効性が期待されている[11) 12)]．なお，日本で化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫を効能・効果として承認されている薬剤はない．

このように，悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療として，化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫の治療選択肢は限られており，一次治療の標準治療とされている PC 療法についても，治療成績は満足できるものではない．また，PC 療法に不応又は不耐となった患者に至っては標準的な治療法はない．このように，悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療法の開発が切望されている．

1.5.3 開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を表 1.5-1 に示した．

表 1.5-1　開発の経緯（今回の申請パッケージ）

試験項目			実施会社		[redacted]
			小野薬品	医師主導	
臨床（国内）	第Ⅱ相	ONO-4538-41 試験（評価資料）	●		
臨床（海外）	第Ⅱ相	MAPS2 試験（参考資料）		●	

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

今回の一変申請に際して，品質に関して新たに提出する資料はない.

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 悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床試験の経緯

本薬の作用機序は PD-1 と PD-L1 との相互作用を阻害することによる免疫の活性化であることから，従来の化学療法とは作用機序が異なる．PD-L1 は，ヒトの様々ながん組織において発現しており，腎がん [13)~15)]，食道がん [16)]，胃がん [17)]，卵巣がん [18)]，膵がん [19)]，及び肺がん [20)] では，切除したがん組織における PD-L1 発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている．悪性胸膜中皮腫の腫瘍組織における PD-L1 の発現率は 20%～70%であり，PD-L1 の発現率が悪性胸膜中皮腫における予後不良と相関するという複数の知見が報告されている [21)~23)]．

これらの知見は，悪性胸膜中皮腫ががんに対する免疫を回避する機序の一つとして，PD-1/PD-L1 経路が関与していることを示唆している．したがって，PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤は，悪性胸膜中皮腫を含む悪性腫瘍の新たな治療薬になり得るものと期待されることから，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する ONO-4538 の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験，以下 41 試験）を開始した．一方海外では，PC 療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討する医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）を実施中である.

なお，本申請の臨床データパッケージ（後述）には含めていないが，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者を対象に，本薬とイピリムマブの併用療法とペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法の有効性と安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（CA209743 試験）を実施中である.

1） 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 1.5-2 に示した.

「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果とする本申請の評価資料は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は

不耐の切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した 41 試験の 1 試験とした．なお，PC 療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討する MAPS2 試験については，日本人被験者が含まれていない探索的な試験であることから参考資料とした．

一方，国内外の第 I 相試験［ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験（既提出資料：eCTD251209002，5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-3）］は，本薬の初期忍容性を確認した用量設定根拠となる試験であるが，悪性胸膜中皮腫が含まれていないこと及び既承認適応の臨床データパッケージを構成する試験として審査を完了していることから，今回の臨床データパッケージには含めなかった．

表 1.5-2　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路	予定被験者数 （治験薬が投与された被験者数）
国内試験				
第Ⅱ相 ONO-4538-41 評価資料	非盲検 非対照	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐の切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者	本薬 240 mg，Q2W， 静脈内投与	32 名 （34 名）
海外試験				
医師主導第Ⅱ相 MAPS2 参考資料	非盲検	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫患者	本薬群： 本薬 3 mg/kg，Q2W， 静脈内投与 イピリムマブ併用群 本薬 3 mg/kg，Q2W， 静脈内投与 イピリムマブ 1 mg/kg，Q6W，静脈内投与	単剤治療群： 57 名（63 名） イピリムマブ併用群： 57 名（62 名）

Q2W：2 週間間隔投与，Q6W：6 週間間隔投与

（1）　国内第Ⅱ相試験（41 試験）

41 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，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非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した．本試験には 34 名が登録され，全被験者に本薬が投与された．本試験は継続中であり，最終登録患者の治験薬投与開始から 6 カ月時点（2017 年 4 月 21 日）までに得られたデータを集計した．すべての被験者においてペメトレ

キセドとプラチナ製剤の治療歴があり，化学療法の総レジメン数は 1 レジメンが 24 名（70.6%），2 レジメンが 10 名（29.4%）であった．

登録された全被験者（34 名）が有効性の主たる解析対象集団である FAS に採用された．有効性の主要評価項目である奏効率について，胸膜病変については Modified RECIST criteria[24] に従い，胸膜病変以外については RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を判定（中央判定）した．34 名中 10 名に本薬の奏効［ORR 29.4%（95%信頼区間［16.8, 46.2］）］が認められ，設定した期待 ORR 19.2%を上回った．また，ORR の 95%信頼区間の下限（16.8%）は，プラセボの ORR を自然経過の目安として設定した閾値 ORR 5.0%を上回った．副次評価項目である病勢制御率は 67.6%（95%信頼区間［50.8，80.9］）であった．最良総合効果は中央判定で CR が 0 名（0.0%），PR が 10 名（29.4%），SD が 13 名（38.2%），PD が 9 名（26.5%），NE が 2 名（5.9%）であった．なお，組織型分類別の奏効が認められた患者は，上皮型 27 名中 7 名（25.9%），肉腫型 3 名中 2 名（66.7%），二相型 4 名中 1 名（25.0%）であった．本薬投与後の 6 カ月時点の無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ 50.9%及び 85.3%であった．

また悪性胸膜中皮腫における本薬の安全性については，既承認がん腫における本薬の安全性と大きく異なるものではなく，臨床的に許容され，かつ管理可能であると考えた．

（2） 医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）

MAPS2 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬及び本薬とイピリムマブの併用療法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非盲検無作為化試験である．用法・用量は，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与又は本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与することとした．本試験では 125 名が無作為化された（本薬群 63 名，本薬とイピリムマブの併用群 62 名）．本試験は継続中であり，2017 年 3 月 31 日時点でデータカットされた成績が報告されている[11]．

主要評価項目は画像中央解析機関の判定（以下，中央判定）に基づく 12 週時点の病勢制御率（DCR）とされ，Modified RECIST criteria[24] に従って抗腫瘍効果が評価された．

IIT 解析対象集団 125 名における 12 週時点の DCR は本薬群で 39.7%（95%信頼区間［27.6, 51.8］），及び本薬とイピリムマブの併用群で 51.6%（95%信頼区間［39.2，64.1］）であった．また，奏効率はそれぞれ 17.5%（95%信頼区間［8.1，26.8］）及び 24.2%（95%信頼区間［13.5，34.9］）であった．

本薬の安全性については，臨床的に許容され，かつ管理可能であると考えられた．

2）　独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言

41 試験の中間結果を踏まえ，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）を実施した．本相談では，[redacted]について相談し，[redacted]と考える旨の見解を得た．

3）　希少疾病用医薬品としての指定について

本薬は，41 試験の試験成績に基づき，2017 年 12 月 1 日付で「悪性胸膜中皮腫」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（29 薬）第 406 号］．

4）　悪性胸膜中皮腫以外の疾患を対象とした主な開発について

悪性胸膜中皮腫及び国内外のいずれかの国で既承認のがん腫以外の開発について，20[redacted]年[redacted]月末時点で，海外では BMS 社が，小細胞肺がん，食道がん，膠芽腫，多発性骨髄腫，卵巣がん，中枢神経系原発リンパ腫／精巣原発リンパ腫，大腸がん，ウィルス陽性・陰性固形がん及び血液がんなどのがん腫を対象とし，本薬単剤療法又は他の治療薬との併用療法による臨床試験を実施中である．国内では小野薬品が，食道がん，小細胞肺がん，膠芽腫，卵巣がん，子宮体がん，子宮頸がん，軟部肉腫，中枢神経系原発リンパ腫／精巣原発リンパ腫，多発性骨髄腫，ウィルス陽性・陰性固形がん，及び胆道がんなどを対象とした臨床試験を実施中である．

1.5.4 参考文献

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

2） 厚生労働省大臣官房 統計情報部，平成 26 年患者調査

3） Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

4） Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

5） 厚生労働省大臣官房統計情報部，人口動態統計　平成 28 年 9 月 8 日公表

6） NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017.

7） 悪性胸膜中皮腫　診療ガイドライン　2016 年版

8） Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:2636-44.

9） Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009; 63:94-7.

10） Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS and Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014;84:271-4.

11） Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. ASCO 2017

12） Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2017;18:623-30.

13） Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS et al. Costimulatory B7 H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. Proc Natl Acad Sci. 2004;101:17174-9.

14） Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2005;104:2084-91.

15）Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. Cancer Res. 2006;66:3381-5.

16）Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. Clin Cancer Res. 2005;11:2947-53.

17）Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. Acta Histochem. 2006;108:19-24.

18）Dong H, Chen L. B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity. J Mol Med. 2003;81(5):281-7.

19）Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007;13:2151-7.

20）Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol. 2006;6:715-27.

21）Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol. 2014;9:1036-40.

22） Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One. 2015;10(3):e0121071.

23）Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Brahmer J and Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. [abstract] Lab Invest. 2014; 94:476A.

24） Byrne MJ and Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 2004;15:257-60.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ニボルマブは，2018 年 4 月 20 日現在，複数の適応で日本，米国及び EU を含む 60 カ国以上で承認されている．悪性黒色腫に対する術後補助療法としての効能・効果は，米国において 2017 年 12 月に承認されており，EU では 2017 年 10 月に BMS 社が承認申請している．また，悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果で承認申請及び承認されている国又は地域はない．外国におけるニボルマブの承認状況を表 1.6.1-1 に示した．

主な承認国の添付文書として米国添付文書及び 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 及び表 1.6.1-3 に示した．

表 1.6.1-1 外国における承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	2014 年 12 月 22 日	水溶性注射剤：1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL），100 mg/10 mL（10 mg/mL）又は240 mg/24 mL（10 mg/mL）	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	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		2015 年 3 月 4 日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺がん	
		2015 年 10 月 9 日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺がん	
		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 野生型の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2016 年 1 月 23 日		BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単剤療法	
		2016 年 5 月 17 日		自家造血幹細胞移植（HSCT）及び移植後のブレンツキシマブ ベドチン治療の後に再発又は進行が認められた古典的ホジキンリンパ腫	
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	2016 年 11 月 10 日	水溶性注射剤：1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL）又は100 mg/10 mL（10 mg/mL）	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再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん	

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

表 1.6.1-1　外国における承認状況（続き 1）

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
米国	OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use	2017 年 2 月 2 日	水溶性注射剤：1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL），100 mg/10 mL（10 mg/mL）又は240 mg/24 mL（10 mg/mL）	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，若しくはプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内の局所進行又は転移性尿路上皮がん	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		2017 年 4 月 25 日		自家 HSCT 及びブレンツキシマブ ベドチン治療の後又は自家 HSCT を含む 3 ライン以上の全身療法の後に再発又は進行が認められた成人の古典的ホジキンリンパ腫	
		2015 年 9 月 30 日		BRAF V600 野生型の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	推奨用法・用量：OPDIVO 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日にイピリムマブ 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する．この併用投与は 3 週間間隔で最大 4 回実施する．その後は，OPDIVO 240 mg 単剤を 2 週間間隔又は 480 mg 単剤を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		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	
		2017 年 7 月 31 日		フルオロピリミジン，オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に病勢進行した，高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機構欠損の成人及び小児（12 歳以上）の転移性大腸がん	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		2017 年 9 月 22 日		ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		2017 年 12 月 20 日		根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者の術後補助療法	推奨用法・用量：最長 1 年間，OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．

表 1.6.1-1　外国における承認状況（続き 2）

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	2018 年 4 月 16 日	水溶性注射剤：1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL），100 mg/10 mL（10 mg/mL）又は240 mg/24 mL（10 mg/mL）	Intermediate 又は poor リスクの未治療の進行性腎細胞がんに対するイピリムマブとの併用療法	推奨用法・用量：OPDIVO 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日にイピリムマブ 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する．この投与は 3 週間間隔で 4 回実施する．その後は，OPDIVO 240 mg 単剤を 2 週間間隔又は 480 mg 単剤を 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
EU[a)]	OPDIVO® 10 mg/mL concentrate for solution for infusion	2015 年 6 月 19 日	水溶性注射剤：1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL）又は 100 mg/10 mL（10 mg/mL）	成人の進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫に対する単剤療法	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて，又は 480 mg を 4 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する．
		2015 年 10 月 28 日		化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺がん	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		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	推奨用法・用量：OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて，又は 480 mg を 4 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する．
		2016 年 5 月 11 日		成人の進行（切除不能又は転移性）悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法	推奨用法・用量：最初の 4 回（併用治療期）は，3 週間間隔で OPDIVO 1 mg/kg を 30 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．続く単剤治療期には，2 週間間隔で OPDIVO 240 mg を 30 分かけて，又は 480 mg を 60 分かけて点滴静注する．

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

表 1.6.1-1　外国における承認状況（続き 3）

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
EU[a)]	OPDIVO® 10 mg/mL concentrate for solution for infusion	2016 年 11 月 21 日	水溶性注射剤： 1バイアル中 40 mg/4 mL（10 mg/mL）又は 100 mg/10 mL（10 mg/mL）	自家造血幹細胞移植（ASCT）及びブレンツキシマブ ベドチン治療の後に再発又は進行が認められた成人の古典的ホジキンリンパ腫	推奨用法・用量： OPDIVO 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて点滴静注する．
		2017 年 4 月 28 日		プラチナ製剤による治療中又は治療後に進行が認められた頭頸部扁平上皮がん	
		2017 年 6 月 2 日		プラチナ製剤を含む化学療法による治療が奏功しなかった，切除不能な局所進行又は転移性の成人の尿路上皮がん	

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

上記以外に，以下の国で承認されている．
悪性黒色腫：
イスラエル，韓国，マカオ，サウジアラビア，カナダ，アラブ首長国連邦，ペルー，レバノン，香港，チリ，台湾，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，シンガポール，ブラジル，スイス，ニュージーランド，カタール，セルビア，オマーン，エジプト，ヨルダン，メキシコ，ベネズエラ，バーレーン，コロンビア，ロシア，タイ及びマレーシア
非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん）：
イスラエル，韓国，マカオ，サウジアラビア，カナダ，アラブ首長国連邦，ペルー，レバノン，香港，チリ，台湾，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，シンガポール，ブラジル，スイス，ニュージーランド，カタール，インド，セルビア，オマーン，エジプト，ヨルダン，メキシコ，ベネズエラ，バーレーン，コロンビア，ロシア，タイ及びマレーシア
腎細胞がん：
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，カタール，インド，セルビア，メキシコ，バーレーン，コロンビア，ロシア及びタイ
古典的ホジキンリンパ腫：
イスラエル，サウジアラビア，アラブ首長国連邦，ペルー，レバノン，香港，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，スイス，カタール，ヨルダン，メキシコ，バーレーン，タイ，エジプト，シンガポール，トルコ，ブラジル，台湾，韓国，カナダ及びオマーン
頭頸部がん：
イスラエル，サウジアラビア，カナダ，アラブ首長国連邦，レバノン，クウェート，オーストラリア，アルゼンチン，スイス，カタール，メキシコ，バーレーン，タイ，オマーン，シンガポール，台湾，韓国，香港，インド，ブラジル及びトルコ
尿路上皮がん：
ペルー，アルゼンチン，タイ，韓国，香港，レバノン，台湾，オーストラリア，ブラジル及びスイス
大腸がん：
レバノン，イスラエル及びスイス
胃がん：
韓国及び台湾
肝細胞がん：
イスラエル，カナダ，レバノン及び台湾

表 1.6.1-2　米国添付文書の概要

国名	米国
販売名	OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use
会社名	Bristol-Myers Squibb Company（Princeton，NJ 08543 USA）
一般的名称	ニボルマブ
承認年月日	2014 年 12 月 22 日
剤型・含量	注射剤：単回使用バイアル入り 40 mg/4 mL（10 mg/mL），100 mg/10 mL（10 mg/mL）及び 240 mg/24 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 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 悪性黒色腫に対する術後補助療法** OPDIVO は，根治切除後のリンパ節転移を伴う又は転移性悪性黒色腫患者に対する術後補助療法を適応とする*［臨床試験（14.2）参照］*． **1.3 転移性非小細胞肺がん** OPDIVO 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（14.3）参照］*． **1.4 進行性腎細胞がん** ・OPDIVO 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）患者の単剤治療を適応とする*［臨床試験（14.4）参照］*． ・イピリムマブと併用する OPDIVO は，intermediate 又は poor リスクの未治療の進行性腎細胞がん（RCC）患者の治療を適応とする*［臨床試験（14.4）参照］*． **1.5 古典的ホジキンリンパ腫** OPDIVO（ニボルマブ）は，以下の治療後に再発又は進行した成人の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者の治療を適応とする． ・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，又は ・自家 HSCT を含む 3 次治療以上の全身療法 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（14.5）参照］*． **1.6 頭頸部扁平上皮がん** OPDIVO 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病勢進行が認められた再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）患者の治療を適応とする*［臨床試験（14.6）参照］*． **1.7 尿路上皮がん** OPDIVO（ニボルマブ）は，以下の局所進行又は転移性尿路上皮がん患者の治療を適応とする： ·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病勢進行した患者 ·プラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した患者． この適応は，腫瘍縮小効果及び奏効期間に基づき，迅速承認制度下で承認された．この適応の承認の継続条件は，検証試験において臨床的有用性を証明し，記載することである*［臨床試験（14.7）参照］*． **1.8 高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機構欠損 （dMMR）の転移性大腸がん** OPDIVO（ニボルマブ）は，フルオロピリミジン，オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に病勢進行した高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）の転移性大腸がん（CRC）の成人及び小児（12 歳以上）患者の治療を適応とする*［臨床試験（14.8）参照］*． この適応は，奏効率（ORR）及び奏効期間に基づき，迅速承認制度下で承認された．この適応の承

	認の継続条件は，検証試験において臨床的有用性を証明し，記載することである． **1.9 肝細胞がん** OPDIVO（ニボルマブ）は，ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん（HCC）患者の治療を適応とする．この適応は，腫瘍縮小効果及び奏効期間に基づき，迅速承認制度下で承認された．この適応の承認の継続条件は，検証試験において臨床的有用性を証明し，記載することである*［臨床試験（14.9）参照］*．
用法・用量	**2.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫における推奨用量** 単剤療法 OPDIVO 単剤療法では，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で，30 分かけて点滴静注することを推奨する． イピリムマブとの併用療法 OPDIVO 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日にイピリムマブ 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する．この投与は 3 週間間隔で最大 4 回，又は許容できない毒性が認められるまでの，いずれか早い時点まで実施する．4 回の併用療法を完了後は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで，OPDIVO 単剤を， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 分かけて点滴静注することを推奨する．投与開始に先立ち，イピリムマブの添付文書全体を見直すこと． **2.2 悪性黒色腫に対する術後補助療法における推奨用量** OPDIVO は，疾患の再発又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で，30 分かけて点滴静注することを推奨する．なお，投与期間は最長 1 年間とする． **2.3 NSCLC における推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で，30 分かけて点滴静注することを推奨する． **2.4 RCC における推奨用量** OPDIVO 単剤療法では，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で，30 分かけて点滴静注することを推奨する． イピリムマブとの併用療法 OPDIVO 及びイピリムマブの併用療法では，OPDIVO 3 mg/kg を 30 分かけて点滴静注後，同日にイピリムマブ 1 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する．この投与は 3 週間間隔で 4 回実施する*［臨床試験（14.4）参照］*．4 回の併用療法を完了後は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで，OPDIVO 単剤を， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 分かけて点滴静注することを推奨する．投与開始に先立ち，イピリムマブの添付文書全体を見直すこと． **2.5 cHL における推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 分かけて点滴静注することを推奨する． **2.6 SCCHN における推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 分かけて点滴静注することを推奨する． **2.7 尿路上皮がんにおける推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで，

	・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 分かけて点滴静注することを推奨する． **2.8 CRC における推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔 で 30 分かけて点滴静注することを推奨する． **2.9 HCC における推奨用量** OPDIVO は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで， ・240 mg を 2 週間間隔，又は ・480 mg を 4 週間間隔 のいずれかの用量で 30 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 投与により免疫介在性肺臓炎（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．致命的な免疫介在性肺臓炎の報告もある． 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）又はより重度（Grade 3-4）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 の投与を永続的に中止し，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（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，免疫介在性肺臓炎が患者の 3.1%（1994 名中 61 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 3.5 カ月（範囲：1 日～22.3 カ月）であった．免疫介在性肺臓炎のため，1.1%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，1.3%で投与を中断した．肺臓炎を発現した患者の約 89%で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 26 日（範囲：1 日～6 カ月）であった．患者の 67%で副腎皮質ステロイドの漸減投与後，症状が完全に回復した．また，患者の約 8%で OPDIVO の投与再開後に肺臓炎の再発が認められた． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，免疫介在性肺臓炎が患者の 6%（407 名中 25 名）で認められた．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ため，2.2%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，3.7%で投与を中断した．肺臓炎を発現した患者の約 84%で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．患者の 68%で症状が完全に回復した．また，患者の約 13%で OPDIVO の投与再開後に肺臓炎の再発が認められた． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，免疫介在性肺臓炎が患者の 4.4%（547 名中 24 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2.6 カ月（範囲：8 日～9.2 カ月）であった．免疫介在性肺臓炎のため，2.0%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，1.6%で投与を中断した．肺臓炎を発現した患者の約 92%で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 19 日（範囲：4 日～3.2 カ月）であった．患者の約 8%で高用量副腎皮質ステロイドに加え，インフリキシマブの投与が必要となった．患者の 79%で症状が完全に回復し，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与再開後も肺臓炎の再発は認められなかった． **5.2 免疫介在性大腸炎** OPDIVO 投与に関連する免疫介在性大腸炎（副腎皮質ステロイドの使用を必要とし，他に明確な病因がないものと定義）が発現することがある． 大腸炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること．重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）大腸炎については，副腎皮質ステロイド 1～2 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）を投与し，その後，これを漸減する．5 日間を超えて持続する中等度（Grade 2）の大腸炎については，副腎皮質ステロイド 0.5～1 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）を投与し，その後，これを漸減するが，副腎皮質ステロイドを開始しても悪化するか，改善が認められない場合は，用量を 1～2 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）に増量する． 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 の投与を永続的に中止すること *［用法・用量（2.10）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 及びイピリムマブの投与を中断する．重度又は生命を脅かす（Grade 3 又は 4）大腸炎や再発した大腸炎については，OPDIVO 及びイピリムマブの投与を永続的に中止すること *［用法・用量（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，免疫介在性大腸炎が患者の 2.9%（1994 名中 58 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 5.3 カ月（範囲：2 日～20.9 カ月）であった．免疫介在性大腸炎のため，患者の 0.7%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，1%で投与を中断した．大腸炎が認められた患者の約 91%が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）を投与された．投与期間の中央値は 23 日（範囲：1 日～9.3 カ月）であった．4 名の患者で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．患者の 74%が完全に回復した．患者の約 16%で OPDIVO 投与再開後に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* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，免疫介在性大腸炎が患者の 26%（407 名中 107 名）で認められた（3 名の死亡を含む）．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．免疫介在性大腸炎のため，16%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，7%で投与を中断した．大腸炎が認められた患者の約 96%で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 1.1 カ月（範囲：1 日～12 カ月）であった．約 23%の患者で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が必要となった．75%の患者が完全に回復した．また，患者の約 28%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の再開後に大腸炎の再発が認められた． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，免疫介在性大腸炎が患者の 10%（547 名中 52 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 1.7 カ月（範囲：2 日～19.2 カ月）であった．免疫介在性大腸炎のため，3.5%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，4.2%で投与を中断した．大腸炎が認められた患者の約 83%で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 21 日間（範囲：1 日～27 カ月）であった．約 23%の患者で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が必要となった．89%の患者が完全に回復した．また，2 名の患者で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の再開後に大腸炎の再発が認められた． **5.3 免疫介在性肝炎** OPDIVO 投与ににより免疫介在性肝炎（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．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）を投与し，その後，これを漸減する．中等度（Grade 2）のトランスアミナーゼ上昇については，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． 肝細胞がん（HCC）ではない患者の場合，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 の投与を永続的に中止すること *［用法・用量（2.10）参照］*． HCC 患者の場合，表 1 に記載した免疫介在性肝炎の重症度，並びにベースラインの AST 及び ALT に基づき OPDIVO の投与を永続的に中止，中断又は継続する *［用法・用量（2.10）参照］*．また，免疫介在性肝炎により OPDIVO の投与を中断又は中止した場合は，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． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，免疫介在性肝炎が患者の 1.8%（1994 名中 35 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 3.3 カ月（範囲：6 日～9 カ月）であった．免疫介在性肝炎のうち 0.7%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，1%で投与を中断した．肝炎を発現した全ての患者で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 23 日（範囲：1 日～2 カ月）であった．2 名の患者で高用量の副腎皮質ステロイドに加えミコフェノール酸の投与を必要とした．患者の 74%が完全に回復した．また，患者の約 29%で OPDIVO の投与再開後に肝炎の再発が認められた． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，免疫介在性肝炎が患者の 13%（407 名中 51 名）で認められた．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．免疫介在性肝炎のうち 6%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，5%で投与を中断した．肝炎を発現した患者の約 92%で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 1.1 カ月（範囲：1 日～13.2 カ月）であった．患者の 75%が完全に回復した．また，患者の約 11%で OPDIVO の投与再開後に肝炎の再発が認められた． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を併用投与されている患者で，免疫介在性肝炎が患者の 7%（547 名中 38 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2 カ月（範囲：14 日～26.8 カ月）であった．免疫介在性肝炎のうち 3.7%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，3.1%で投与を中断した．肝炎を発現した患者の約 92%で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 1.0 カ月（範囲：1 日～4.0 カ月）であった．患者の 87%が完全に回復し，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与再開後も肝炎の再発は認められなかった． **5.4 免疫介在性内分泌障害** **下垂体炎** OPDIVO 投与により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，臨床的徴候があればホルモン補充療法を行い，副腎皮質ステロイド 1 mg/kg/day（プレドニゾン相当量）を投与し，その後，これを漸減する．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 の投与を永続的に中止する*［用法・用量（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，下垂体炎が患者の 0.6%（1994 名中 12 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 4.9 カ月（範囲：1.4～11 カ月）であった．下垂体炎のため，患者の 0.1%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，0.2%で投与を中断した．下垂体炎の患者の約 67%がホルモン補充療法を受けており，33%で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）が投与された．投与期間の中央値は 14 日（範囲：5～26 日）であった． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，下垂体炎が患者の 9%（407 名中 36 名）で認められた．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，患者の 1.0%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，3.9%で投与を中断した．下垂体炎の患者の約 75%にホルモン補充療法を行い，56%で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）が投与された．投与期間の中央値は 19 日（範囲：1 日～2.0 カ月）であった． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，下垂体炎が患者の 4.6%（547 名中 25 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：1.3 カ月～7.3 カ月）であった．下垂体炎のため，患者の 1.3%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，2.6%で投与を中断した．下垂体炎の患者の約 72%にホルモン補充療法を行い，60%で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）が投与された．投与期間の中央値は 10 日（範囲：1 日～1.6 カ月）であった． **副腎機能不全** OPDIVO 投与により副腎機能不全が発現することがある．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）を投与し，その後，これを漸減する．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 の投与を永続的に中止する*［用法・用量（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，副腎機能不全が患者の 1%（1994 名中 20 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 4.3 カ月（範囲：15 日～21 カ月）であった．副腎機能不全のため，患者の 0.1%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，0.5%で投与を中断した．副腎機能不全が認められた患者の約 85%にホルモン補充療法を行い，25%で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）が投与された．投与期間の中央値は 11 日（範囲：1 日～1 カ月）であった． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法

	OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，副腎機能不全が患者の 5%（407 名中 21 名）で認められた．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，患者の 0.5%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，1.7%で投与を中断した．副腎機能不全が認められた患者の約 57%にホルモン補充療法を行い，33%で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）が投与された．投与期間の中央値は 9 日（範囲：1 日～2.7 カ月）であった． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，副腎機能不全が患者の 7%（547 名中 41 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 3.4 カ月（範囲：2.0 カ月～22.3 カ月）であった．副腎機能不全のため，患者の 1.3%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，2.0%で投与を中断した．副腎機能不全が認められた患者の約 93%にホルモン補充療法を行い，18%で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）が投与された．投与期間の中央値は 12 日（範囲：1 日～5.6 カ月）であった． **甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症** OPDIVO 投与により自己免疫性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． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与されている患者で，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能低下症に至る甲状腺炎が患者の 9%（1994 名中 171 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2.9 カ月（範囲：1 日～16.6 カ月）であった．甲状腺機能低下症が認められた患者の約 79%でレボチロキシンが投与され，4%では副腎皮質ステロイド投与も必要であった．患者の 35%で回復が認められた． OPDIVO を単剤投与されている患者で，甲状腺機能亢進症が患者の 2.7%（1994 名中 544 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 1.5 カ月（範囲：1 日～14.2 カ月）であった．甲状腺機能亢進症の患者の約 26%でメチマゾールが，9%で carbimazole が，4%でプロピルチオウラシルが，9%で副腎皮質ステロイドが投与された．患者の 76%で回復が認められた． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能低下症に至る甲状腺炎が患者の 22%（407 名中 89 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2.1 カ月（範囲：1 日～10.1 カ月）であった．甲状腺機能低下症又は甲状腺炎が認められた患者の約 73%でレボチロキシンが投与された．患者の 45%で回復が認められた． OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与されている患者で，甲状腺機能亢進症が患者の 8%（407 名中 34 名）で認められた．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．甲状腺機能亢進症の患者の約 29%でメチマゾールが，24%で carbimazole が投与された．患者の 94%で回復が認められた． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能低下症に至る甲状腺炎が患者の 22%（547 名中 119 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 2.2 カ月（範囲：1 日～21.4 カ月）であった．甲状腺機能低下症又は甲状腺炎が認められた患者の約 76%でレボチロキシンが投与された．患者の 31%で回復が認められた． OPDIVO 及びイピリムマブを併用投与されている患者で，甲状腺機能亢進症が患者の 12%（547 名中 66 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 1.4 カ月（範囲：6 日～14.2 カ月）であった．甲状腺機能亢進症の患者の約 14%でメチマゾールが，3%で carbimazole が投与された．患者の 85%で回復が認められた． **1 型糖尿病** OPDIVO 投与により 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患者をモニタリングすること．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 の投与を中断する．生命を脅かす（Grade 4）高血糖では，OPDIVO 投与を永続的に中止すること*［用法・用量（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法*

	OPDIVO を単剤投与されている患者で，糖尿病が患者の 0.9%（1994 名中 17 名）で認められ，うち 2 名は糖尿病性ケトアシドーシスであった．発現までの期間の中央値は 4.4 カ月（範囲：15 日～22 カ月）であった． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，糖尿病が患者の 1.5%（407 名中 6 名）で認められた．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．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与は 1 名の患者で中断し，糖尿病を発症した 2 番目の患者で永続的に中止した． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与されている患者で，糖尿病が患者の 2.7%（547 名中 15 名）で認められた．発現までの期間の中央値は 3.2 カ月（範囲：19 日～16.8 カ月）であった．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与は糖尿病を発症した患者の 33%で中断し，20%で永続的に中止した． **5.5 免疫介在性腎炎及び腎機能障害** OPDIVO 投与により免疫介在性腎炎（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．生命を脅かす（Grade 4）血清クレアチニン増加については，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．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，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．悪化する又は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）に増量する． 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 の投与を中断し，生命を脅かす（Grade 4）血清クレアチニン増加については，OPDIVO の投与を永続的に中止する．*［用法・用量（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与された患者の 1.2%（1994 名中 23 名）で免疫介在性腎炎及び腎機能障害が認められ，発現までの期間の中央値は，4.6 カ月（範囲：23 日～12.3 カ月）であった．免疫介在性腎炎及び腎機能障害のため，患者の 0.3%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，0.8%で投与を中断した．患者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）を投与し，投与期間の中央値は 21 日（範囲：1 日～15.4 カ月）であった．48%の患者で完全に回復した． OPDIVO の投与再開後，腎炎及び腎機能障害が再発した患者は認められなかった． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 2.2%（407 名中 9 名）で免疫介在性腎炎及び腎機能障害が認められ，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，患者の 0.7%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，0.5%で投与を中断した．約 67%の患者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）を投与し，投与期間の中央値は 13.5 日（範囲：1 日～1.1 カ月）であった．患者全員が完全に回復した．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与を再開した 2 名では，腎炎及び腎機能障害の再発は認められなかった． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 4.6%（547 名中 25 名）で免疫介在性腎炎及び腎機能障害が認められ，発現までの期間の中央値は，2.5 カ月（範囲：1 日～13.2 カ月）であった．免疫介在性腎炎及び腎機能障害のため，患者の 1.1%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，2.7%で投与を中断した．約 76%の患者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）を投与し，投与期間の中央値は 15 日（範囲：1 日～5.9 カ月）であった．64%の患者で完全に回復した．1 名の患者で OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与再開後に腎機能障害の再発が認められた． **5.6 免疫介在性の皮膚の副作用** OPDIVO 投与により，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）などの免疫介在性発疹が発現することがあり，死亡転帰となる症例が認められている．SJS 又は TEN の症状又は徴候が認められた場合は，OPDIVO の投与を中断し，評価及び治療のために患者を専門部署に移す．SJS 又は TEN が確認された場合は，OPDIVO の投与を完全に中止する*［用法・用量（2.10）参照］* 免疫介在性発疹のうち，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）を投与し，その後，これを漸減する．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 の投与を永続的に中止する． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与された患者の 9%（1994 名中 171 名）で免疫介在性発疹が認められ，発現までの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：1 日未満～25.8 カ月）であった．免疫介在性発疹のため，患者の 0.3%で OPDIVO の投与を永続的に中止し，0.8%で投与を中断した．発疹を発現した患者の約 16%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）を投与し，投与期間の中央値は 12 日（範囲：1 日～8.9 カ月）であり，85%に副腎皮質ステロイドを局所投与した．48%の患者で完全に回復した．1.4%の患者で発疹が完全に回復した後に OPDIVO の投与を再開し，発疹が再発した． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 22.6%（407 名中 92 名）で免疫介在性発疹が認められ，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，患者の 0.5%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，3.9%で投与を中断した．発疹を発現した患者の約 17%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）を投与し，投与期間の中央値は 14 日（範囲：2 日～4.7 カ月）であった．47%の患者で完全に回復した．約 6%の患者で完全に回復した後に OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を再開し，発疹が再発した． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 16.6%（547 名中 91 名）で免疫介在性発疹が認められ，発現までの期間の中央値は 1.5 カ月（範囲：1 日～20.9 カ月）であった．免疫介在性発疹のため，患者の 0.5%で OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を永続的に中止し，2.9%で投与を中断した．発疹を発現した患者の約 19%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）を投与し，投与期間の中央値は 25 日（範囲：1 日～23.1 カ月）であった．64%の患者で完全に回復した．約 3.6%の患者で完全に回復した後に OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与を再開し，発疹が再発した． **5.7 免疫介在性脳炎** OPDIVO 投与により，他に明確な病因がない免疫介在性脳炎が発現することがある．神経症状を有する患者について評価を行う．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，これに限定されない． 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における感染性又はその他の原因を排除するための評価を行う．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（2.10）参照］*． *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤投与された患者の 0.2%（1994 名中 3 名）で脳炎が認められた．1 名の患者では，OPDIVO の投与が中止され，副腎皮質ステロイドが投与されたにもかかわらず，投与 7.2 カ月後に致命的な辺縁系脳炎が認められた．その他 2 名の患者で，同種 HSCT 施行後に脳炎が発現した*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*． *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された 1 名（0.2%）で，投与から 1.7 カ月後に脳炎が認められた． OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された 1 名（0.2%）で，約 4 カ月間の曝露後に脳炎が認められた **5.8 その他の免疫介在性副作用** OPDIVO 投与により，臨床的に重大及び致死性のその他の免疫介在性副作用が発現することがある．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 の投与を永続的に中止又は中断し，高用量の副腎皮質ステロイドを投与し，必要に応じてホルモン補充療法を開始する．Grade 1 以下に改善した後は，副腎皮質ステロイドの漸減を開始し，1 カ月以上かけて漸減を続ける．副腎皮質ステロイド漸減完了後は，事象の重症度に基づいて OPDIVO の投与再開を考慮する*［用法・用量（2.10）参照］*．

	OPDIVO の単剤投与又はイピリムマブとの併用投与の臨床試験を通して，以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用（一部は死亡転帰）が，OPDIVO を投与された患者の 1.0%未満で認められた：心筋炎，横紋筋融解症，筋炎，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，サルコイドーシス，組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病），運動機能障害，血管炎，再生不良性貧血，心膜炎，並びに筋無力症候群. その他の免疫介在性副作用と併発してぶどう膜炎が発現した場合，フォークト・小柳・原田様症候群を考慮する必要がある．同疾患は OPDIVO 単剤療法又は OPDIVO 及びイピリムマブの併用療法で認められており，永続的な視力喪失のリスクを低減するためにステロイドの全身投与が必要となる可能性がある. **5.9 注入に伴う反応** OPDIVO 投与により，重度の注入に伴う反応が発現することがあり，臨床試験では，患者の 1.0%未満で報告された．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 *［用法・用量（2.10）参照］* *OPDIVO 単剤療法* OPDIVO を単剤で 60 分かけて点滴静注された患者の 6.4%（1994 名中 127 名）で注入に伴う反応が認められた. より速い注入速度で投与した場合の薬物動態及び安全性を評価した試験では，OPDIVO を 60 分かけて点滴静注された患者の 2.2%（368 名中 8 名），30 分かけて点滴静注された患者の 2.7%（369 名中 10 名）で注入に伴う反応が認められた．また，それぞれの患者の 0.5%（368 名中 2 名）及び 1.4%（369 名中 5 名）で，投与 48 時間以内に発現した副作用により OPDIVO の投与延期，永続的な投与中止又は投与中断に至った. *OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法* OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法 OPDIVO 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 2.5%（407 名中 10 名）で注入に伴う反応が認められた. OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法 OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与された患者の 5.1%（547 名中 28 名）で注入に伴う反応が認められた. **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． CHECKMATE-205 及び CHECKMATE-039 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 HSCT 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］*.

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，CHECKMATE-037，CHECKMATE-017，CHECKMATE-057，CHECKMATE-066，CHECKMATE-025，CHECKMATE-067，CHECKMATE-205，CHECKMATE-039 試験又は NSCLC の単一群試験（117 名）に登録された 1994 名の患者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）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，CHECKMATE-067（313 名）又は第Ⅱ相無作為化試験（94 名）に登録され，OPDIVO とイピリムマブを併用投与された 407 名の悪性黒色腫患者について評価した．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）参照］*．さらに，OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を併用投与したときの臨床的に重大な副作用を，CHECKMATE-214 試験に登録された腎細胞がん患者 547 名について評価した．

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 CHECKMATE-037，CHECKMATE-066，及び CHECKMATE-067，並びに OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与の試験 CHECKMATE-067 における OPDIVO 曝露の結果を反映している．また，根治切除を受けたⅢB/C 期及びⅣ期の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法を評価した無作為化試験である CHECKMATE-238，転移性 NSCLC 患者を対象とした無作為化試験である CHECKMATE-017 及び CHECKMATE-057，進行性 RCC 患者を対象とした無作為化試験である CHECKMATE-025，未治療の進行性 RCC 患者を対象として OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg を併用投与する無作為化試験である CHECKMATE-214，cHL 患者を対象とした非盲検多重コホート試験である CHECKMATE-205 及び CHECKMATE-039，再発又は転移性 SCCHN 患者を対象とした無作為化試験である CHECKMATE-141，尿路上皮がん患者を対象とした単群試験である CHECKMATE-275，並びに HCC 患者を対象とした非盲検複数コホート試験である CHECKMATE-040 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 週間間隔で静脈内投与（n＝268），又は化学療法を実施（n＝102；治験責任医師の判断により，ダカルバジン 1000 mg/m^2 単剤を 3 週間間隔で投与，又はカルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔＋パクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 週間間隔で併用投与）した，無作為化非盲検試験の CHECKMATE-037 において評価した*［臨床試験（14.1）参照］*．曝露期間（中央値）は OPDIVO 群において 5.3 カ月（範囲：1 日～13.8 カ月＋），化学療法群において 2 カ月（範囲：1 日～9.6＋カ月）であった．この進行中の試験では，患者の 24%が 6 カ月超，3%が 1 年超，OPDIVO を投与された．

CHECKMATE-037 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（ECOG）の 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%は進行した疾患又は転移性疾患に対する前治療歴を 2 回以上有し，18%が脳転移を有していた．ただし，ベースライン時に乳酸脱水素酵素（LDH）増加を示した患者は OPDIVO 群で多かった（化学療法群 38%に対し，OPDIVO 群 51%）．

副作用により，9%の患者で OPDIVO の投与が中止された．副作用による投与の延期は，OPDIVO 群の 26%で認められた．重篤な副作用は，OPDIVO 群の 41%で認められた．Grade 3 又は 4 の副作用は，OPDIVO 群の 42%で認められた．OPDIVO 群で最も頻度が高かった（2%以上，5%未満）Grade 3 又は 4 の副作用は，腹痛，低ナトリウム血症，AST 増加，及びリパーゼ増加であった．

CHECKMATE-037 の OPDIVO 群で 10%以上の患者に認められた副作用を表 2 に示す．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）］（CHECKMATE-037）

副作用	OPDIVO 群（n = 268）		化学療法群（n = 102）	
	全 Grade	Grade 3～4	全 Grade	Grade 3～4
	患者の割合（%）			

皮膚および皮下組織障害				
発疹 [a]	21	0.4	7	0
そう痒症	19	0	3.9	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17	0	6	0
感染症				
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．

CHECKMATE-037 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・全身障害及び投与部位の状態：*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
*皮膚及び皮下組織障害：*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）］（CHECKMATE-037）

臨床検査値異常	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
CHECKMATE-066
OPDIVO の安全性は，未治療の BRAF V600 野生型を有する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 週間間隔で静脈内投与（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 CHECKMATE-066 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．本試験では，患者の 47%が 6 カ月超，12%が 1 年超，OPDIVO を投与された．
自己免疫疾患を有する患者，及び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， 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，74%が皮膚黒色腫，11%が粘膜黒色腫で，4%が脳転移を有し，37%がベースライン時に LDH 増加を示した．ECOG Performance Status が 0 の患者は OPDIVO 群で多かった（ダカルバジン群 59%に対し，OPDIVO 群 71%）．
副作用により患者の 7%で OPDIVO の投与が永続的に中止となり，26%で投与中断となった．
OPDIVO 投与中止の大部分を占める特定の種類の副作用はなかった．重篤な副作用は，OPDIVO 群の 36%で認められた．Grade 3 又は 4 の副作用は，OPDIVO 群の 41%で認められた．OPDIVO 群で最も頻度が高かった（2%以上）Grade 3 又は 4 の副作用は，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を表 4 に示す．最も頻度が高かった（20%以上で報告され，ダカルバジン群より発現率が高かった）副作用は，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主な副作用

［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（CHECKMATE-066）

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
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				
上気道感染[d]	17	0	6	0

毒性は NCI CTCAE ver.4 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，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，顎痛，及び脊椎痛が含まれる．

[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，小水疱性皮疹，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

CHECKMATE-066 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主な臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）［群間差 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3～4）］（CHECKMATE-066）

臨床検査値異常	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 194～197 名，ダカルバジン群 186～193 名）に基づく．

CHECKMATE-067

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 CHECKMATE-067 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 OPDIVO を投与され，24%が 1 年超投与された．OPDIVO 単剤群で 53%が 6 カ月以上 OPDIVO を投与され，32%が 1 年超投与された．

CHECKMATE-067 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，B 型又は C 型肝炎検査陽性の患者あるいは 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，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．
CHECKMATE-067 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%（以下同順），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．CHECKMATE-067 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）］（CHECKMATE-067）

副作用	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．

CHECKMATE-067 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
*皮膚及び皮下組織障害：*尋常性白斑
*筋骨格系及び結合組織障害：*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 及びイピリムマブ併用群又は OPDIVO 単剤群の 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）］（CHECKMATE-067）

臨床検査値異常	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 回の両方で臨床検査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．

悪性黒色腫に対する術後補助療法

単剤としての OPDIVO の安全性は，根治切除を受けたⅢB/C 期又はⅣ期の悪性黒色腫患者 905 名を対象に，OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で（452 名），又はイピリムマブ 10 mg/kg を 3 週間間隔で（453 名）4 回点滴静注し，その後， 24 週目から 12 週間間隔で，最長 1 年間にわたり点滴静注した無作為化（1：1）二重盲検試験 CHECKMATE-238 で評価した *［臨床試験（14.2）参照］*．曝露期間（中央値）は OPDIVO 群で 11.5 カ月，イピリムマブ群で 2.7 カ月であった．この進行中の試験では，患者の 74%が 6 カ月を超えて OPDIVO を投与された．

副作用により，OPDIVO 群の 9%及びイピリムマブ群の 42%で投与が中止された．OPDIVO 群の 28%は副作用により 1 回以上投与を延期した．Grade 3 又は 4 の副作用は OPDIVO 群の 25%で認められ，OPDIVO 群で最も頻度が高かった（2%以上）Grade 3 又は 4 の副作用は，下痢，リパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった．重篤な副作用は，OPDIVO 群の 18%で認められた．

最も頻度が高かった（OPDIVO 群の 20%以上で報告された）副作用は，疲労，下痢，発疹，筋骨格痛，そう痒症，頭痛，悪心，上気道感染及び腹痛であった．頻度が高かった免疫介在性副作用は，発疹（16%），下痢／大腸炎（6%）及び肝炎（3%）であった．

CHECKMATE-238 試験の OPDIVO 群で 10%以上に認められた副作用を表 8 に示す．

表 8：OPDIVO 群の 10%以上に発現した副作用（CHECKMATE-238）

副作用	OPDIVO 群 (n=452)		イピリムマブ 10 mg/kg 群 (n=453)	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
	患者の割合（%）			
一般・全身状態および投与部位の状態				
疲労 [a]	57	0.9	55	2.4
胃腸障害				
下痢	37	2.4	55	11
悪心	23	0.2	28	0
腹痛 [b]	21	0.2	23	0.9
便秘	10	0	9	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [c]	35	1.1	47	5.3
そう痒症	28	0	37	1.1
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [d]	22	0	15	0.2
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [e]	32	0.4	27	0.4
関節痛	19	0.4	13	0.4
神経系障害				
頭痛	23	0.4	31	2.0
浮動性めまい [f]	11	0	8	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽／湿性咳嗽	19	0	19	0

呼吸困難／労作性呼吸困難	10	0.4	10	0.2
内分泌障害				
甲状腺機能低下症 [g]	12	0.2	7.5	0.4

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく.
a 無力症を含む.
b 腹部不快感，下腹部痛，上腹部痛及び腹部圧痛を含む.
c 皮膚炎（ざ瘡様，アレルギー性，水泡性又は剥脱性），皮疹（全身性，紅斑性，斑状，丘疹性，斑状丘疹状，そう痒性，膿疱性，小水疱性又は蝶状皮疹）及び薬疹を含む.
d ウイルス性気道感染を含めた上気道感染，下気道感染，鼻炎，咽頭炎及び鼻咽頭炎を含む.
e 背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格系不快感，筋肉痛，頸部痛，脊椎痛及び四肢痛を含む.
f 体位性めまい及び回転性めまいを含む.
g 続発性甲状腺機能低下症及び自己免疫性甲状腺機能低下症を含む.

表 9：OPDIVO 群の 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）（CHECKMATE-238）

臨床検査値異常	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		イピリムマブ 10 mg/kg 群	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
血液学的検査				
リンパ球減少症	27	0.4	12	0.9
貧血	26	0	34	0.5
白血球減少症	14	0	2.7	0.2
好中球減少症	13	0	6	0.5
生化学的検査				
リパーゼ増加	25	7	23	9
ALT 増加	25	1.8	40	12
AST 増加	24	1.3	33	9
アミラーゼ増加	17	3.3	13	3.1
低ナトリウム血症	16	1.1	22	3.2
高カリウム血症	12	0.2	9	0.5
クレアチニン増加	12	0	13	0
低カルシウム血症	10	0.7	16	0.5

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 回の両方の臨床検査が可能であった患者数［OPDIVO 群（範囲：400～447 名），イピリムマブ 10 mg/kg 群（範囲：392～443 名）］に基づく.

転移性非扁平上皮非小細胞肺がん
転移性 NSCLC における OPDIVO の安全性は，プラチナダブレットを含む化学療法レジメンを実施中又は 1 回実施後に疾患が進行した転移性非扁平上皮非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした無作為化非盲検多施設共同試験である CHECKMATE-017，及び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 CHECKMATE-057 で評価した *［臨床試験（14.3）参照］*．患者には，OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与するか，ドセタキセル 75 mg/m^2 を 3 週間間隔で静脈内投与した．OPDIVO の投与を受けた患者における投与期間の中央値は，CHECKMATE-017 が 3.3 カ月（範囲：1 日～21.7＋カ月），CHECKMATE-057 が 2.6 カ月（範囲：0～24.0＋カ月）であった．CHECKMATE-017 では，患者の 36%に OPDIVO を 6 カ月以上投与し，18%に OPDIVO を 1 年以上投与した．CHECKMATE-057 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．CHECKMATE-017 及び CHECKMATE-057 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.
両試験を通して，OPDIVO の投与を受けた患者の年齢中央値は，61 歳（範囲：37～85 歳）であった．65 歳以上の患者は 38%，患者の 61%が男性，91%が白人であった．脳転移を有する患者は 10%であり，ECOG Performance Status は 0（26%）又は 1（74%）であった.
副作用により OPDIVO の投与が中止された患者は 11%，投与が延期された患者は 28%であった．OPDIVO 群の 46%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，発熱，胸水，肺臓炎及び呼吸不全であった．CHECKMATE-057 の 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．両試験を通して，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，呼吸困難及び食欲減退であった.
OPDIVO 群の 10%以上の患者で認められた最も発現頻度の高かった主な副作用を表 10 に示す.

表 10：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）］（CHECKMATE-017 及び CHECKMATE-057）

副作用	OPDIVO群（n=418）		ドセタキセル群（n=397）	
	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	31	0.7	24	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	28	1.4	23	1.5
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	10	0.2	2.0	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 項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 48%，Grade 3-4 が 5%），筋骨格痛（33%），胸水（4.5%）及び肺塞栓症（3.3%）

表 11：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）］（CHECKMATE-017 及び CHECKMATE-057）

臨床検査値異常	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	7	34	4.9
AST 増加	27	1.9	13	0.8
アルカリホスファターゼ増加	26	0.7	18	0.8
ALT 増加	22	1.7	17	0.5
クレアチニン増加	18	0	12	0.5
TSH 増加 [b]	14	N/A	6	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 回の両方の臨床検査が可能であった患者数［OPDIVO 群（範囲：405～417 名），ドセタキセル群（範囲：372～390 名）］に基づく．TSH：OPDIVO 群 314 名，ドセタキセル群 297 名
b NCI CTCAE v4 に基づく分類はされていない．

腎細胞がん
治療歴を有する腎細胞がん患者
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 CHECKMATE-025 で評価した*［臨床試験（14.4）参照］*．投与期間の中央値は，OPDIVO 群が 5.5 カ月（範囲：1 日～29.6＋カ月），エベロリムス群が 3.7 カ月（範囲：6 日～25.7＋カ月）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，疲労，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 12 に示す．

表 12：OPDIVO 群で 15%を超えて発現した副作用（Grade 1-4）（CHECKMATE-025）

	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				
疲労 [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，活動性低下，疲労及び倦怠感を含む.
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.

CHECKMATE-025 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・全身障害及び投与部位の状態：末梢性浮腫／浮腫
胃腸障害：腹痛／不快感
筋骨格系及び結合組織障害：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

ベースラインから悪化し，30%以上の患者で認められた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 13 に示す.

表 13：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）（CHECKMATE-025）

臨床検査値異常	**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**	
	Grade 1-4	**Grade 3-4**	**Grade 1-4**	**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 回の両方で臨床検査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，試験治療中に ULN を超える TSH 値の増加が認められた被験者の割合は，OPDIVO 群の方がエベロリムス群よりも高かった（それぞれ 26%及び 14%）．

未治療の腎細胞がん患者
イピリムマブ 1 mg/kg と併用投与した際の OPDIVO 3 mg/kg の安全性は，OPDIVO 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg の併用投与を 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（547 名）する，又はスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与後に 2 週間休薬する（1 サイクル）（535 名），1082 名の未治療の進行 RCC 患者を対象とした無作為化非盲検試験である CHECKMATE-214 で評価した*［臨床試験（14.4）参照］*．投与期間の中央値は，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群が 7.9 カ月（範囲：1 日～21.4＋カ月），スニチニブ群が 7.8 カ月（範囲：1 日～20.2＋カ月）であった．本試験では，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与群の患者の 57%で曝露期間が 6 カ月を超え，38%で 1 年を超えた．
副作用により試験療法が中止された患者は，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群で 31%，スニチニブ群で 21%であった．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群の 54%の患者及びスニチニブ群の 43%の患者では，副作用により投与が延期された．また，スニチニブ群の 53%で投与量の減量が必要となった．なお，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群では減量は認められていない．重篤な副作用は，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群の 59%に，及びスニチニブ群の 43%に認められた．患者の 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，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群では下痢，発熱，肺炎，肺臓炎，下垂体炎，急性腎障害，呼吸困難，副腎機能不全，および大腸炎であり，スニチニブ群では肺炎，胸水，呼吸困難であった．
最も発現頻度の高かった（OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群の 20%以上で報告された）副作用は，疲労，発疹，下痢，筋骨格痛，そう痒症，悪心，咳嗽，発熱，関節痛，及び食欲減退であった．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群で 15%超の患者に認められた副作用を表 14 に示す．

表 14：OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群の 15%以上に発現した副作用（Grade 1-4）（CHECKMATE-214）

	OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群（n=547）		**スニチニブ群（n=535）**	
	患者の割合（%）			
	Grade 1-4	**Grade 3-4**	**Grade 1-4**	**Grade 3-4**
副作用	99	65	99	76
一般・全身状態および投与部位の状態				
疲労[a]	58	8	69	13
発熱	25	0.7	17	0.6
浮腫	16	0.5	17	0.6
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽／湿性咳嗽	28	0.2	25	0.4

呼吸困難／労作性呼吸困難	20	2.4	21	2.1
胃腸障害				
下痢	38	4.6	58	6
悪心	30	2.0	43	1.5
嘔吐	20	0.9	28	2.1
腹痛	19	1.6	24	1.9
便秘	17	0.4	18	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [c]	39	3.7	25	1.1
そう痒症／全身性そう痒症	33	0.5	11	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	18	0.4	27	0.2
神経系障害				
頭痛	19	0.9	23	0.9
代謝及び栄養障害				
食欲減退	21	1.8	29	0.9
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [d]	37	4.0	40	2.6
関節痛	23	1.3	16	0

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく.
a 無力症を含む.
b 末梢性浮腫，末梢腫脹を含む.
c 皮膚炎（ざ瘡様，水泡性及び剥脱性），薬疹，皮疹（剥脱性，紅斑性，毛孔性，全身性，斑状，斑状丘疹状，丘疹性，そう痒性，及び膿疱性）及び固定薬疹を含む.
d 背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格系不快感，筋肉痛，頸部痛，四肢痛及び脊椎痛を含む.

ベースラインから悪化し，OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与群の 30%以上の患者で認められた発現率が最も高かった臨床検査値異常は，リパーゼ増加，貧血，クレアチニン増加，ALT 増加，AST 増加，低ナトリウム血症，アミラーゼ増加，リンパ球減少症であった．OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群で 15%超の患者に認められた臨床検査値異常を表 15 に示す.

表 15：OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与群の 15%超に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）（CHECKMATE-214）

	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 及びイピリムマブ併用投与群		**スニチニブ群**	
臨床検査値異常	**Grade 1-4**	**Grade 3-4**	**Grade 1-4**	**Grade 3-4**
血液学的検査				
貧血	43	3.0	64	9
リンパ球減少症	36	5	63	14
生化学的検査				
リパーゼ増加	48	20	51	20
クレアチニン増加	42	2.1	46	1.7
ALT 増加	41	7	44	2.7
AST 増加	40	4.8	60	2.1
アミラーゼ増加	39	12	33	7
低ナトリウム血症	39	10	36	7
アルカリホスファターゼ増加	29	2.0	32	1.0
高カリウム血症	29	2.4	28	2.9
低カルシウム血症	21	0.4	35	0.6
低マグネシウム血症	16	0.4	26	1.6

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 回の両方の臨床検査が可能であった患者数［OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与群（範囲：490～538 名），スニチニブ群（範囲：485～523 名）］に基づく.

また，ベースライン時に TSH 値が ULN 以下であった患者のうち，試験治療中に ULN を超える TSH 値の増加が認められた被験者の割合は，OPDIVO 及びイピリムマブの併用投与群の方がスニチ

ニブ群よりも低かった（それぞれ 31%及び 61%）．

古典的ホジキンリンパ腫

OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与したときの安全性は，266 名の成人 cHL 患者を対象に評価した（CHECKMATE-205 が 243 名，CHECKMATE-039 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%，うち同種 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 74%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：2～15 回）であった．
OPDIVO の投与回数の中央値は 23 回（サイクル）（範囲：1～48 回）であり，治療期間の中央値は 11 カ月（範囲：0～23 カ月）であった．
副作用により，7%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 34%であった．患者の 26%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，肺炎，注入に伴う反応，発熱，大腸炎又は下痢，胸水，肺臓炎及び発疹であった．11 名は病勢進行以外の原因で死亡した：3 名はニボルマブの最終投与から 30 日以内に発現した副作用，2 名はニボルマブの投与完了後 8 から 9 カ月後の感染症，及び 6 名は同種 HSCT の合併症によるものであった．
すべての患者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，上気道感染，疲労，咳嗽，下痢，発熱，筋骨格痛，発疹，悪心及びそう痒症であった．
安全性解析対象集団で 10%以上に認められた臨床検査値を除く副作用を表 16 に示した．

表 16：cHL 患者の 10%以上に発現した臨床検査値以外の副作用（CHECKMATE-205 及び CHECKMATE-039）

	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団（n=266）	
	患者の割合（%）	
副作用 [a]	**全 Grade**	**Grade 3-4**
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労 [b]	39	1.9
発熱	29	< 1
胃腸障害		
下痢 [c]	33	1.5
悪心	20	0
嘔吐	19	< 1
腹痛 [d]	16	< 1
便秘	14	0.4
感染症		
上気道感染 [e]	44	0.8
肺炎／気管支肺炎 [f]	13	3.8
鼻閉	11	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽／湿性咳嗽	36	0
呼吸困難／労作性呼吸困難	15	1.5
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [g]	24	1.5
そう痒症	20	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 [h]	26	1.1
関節痛	16	< 1
内分泌障害		
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	12	0
神経系障害		
頭痛	17	< 1
末梢性ニューロパチー [i]	12	< 1
傷害，中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	14	< 1

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 大腸炎を含む．
d 腹部不快感及び上腹部痛を含む．

e 鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎及び副鼻腔炎を含む．
f 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．
g 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．
h 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．
i 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．これらの数字は試験治療下で発現した事象である．

臨床的に重要な副作用に関する追加情報：
*免疫介在性肺臓炎：*CHECKMATE-205 及び CHECKMATE-039 では，OPDIVO を投与された患者のうち 6.0%（266 名中 16 名）で間質性肺疾患を含む肺臓炎が認められた．免疫介在性肺臓炎は，OPDIVO 群の 4.9%（266 名中 13 名）で認められた（1 名が Grade 3，12 名が Grade 2）であった．発現までの期間の中央値は 4.5 カ月（範囲：5 日～12 カ月）であった．13 名全員に副腎皮質ステロイドが全身投与され，12 名が回復した．4 名で肺臓炎のため OPDIVO の投与が永続的に中止された．8 名では OPDIVO の投与が継続され（3 名は投与延期後），うち 2 名で肺臓炎が再発した．

*末梢性ニューロパチー：*CHECKMATE-205 及び CHECKMATE-039 では，OPDIVO を投与された患者のうち 14%（266 名中 31 名）で末梢性ニューロパチーが試験治療下で認められた．28 名（11%）は初発の末梢性ニューロパチーであり，40 名中 3 名はベースラインからの悪化であった．1 名（< 1%）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．発現までの期間の中央値は 50 日（範囲：1～309 日）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］．

cHL 患者の 10%以上で発現又は悪化した臨床検査値以上を表 17 に示す．試験治療下で発現した，最も発現頻度の高かった（20%以上で報告された）臨床検査値の事象は，血球減少症，肝機能異常，及びリパーゼ増加などである．その他の発現頻度の高い（10%以上で報告された）副作用は，クレアチニン増加，電解質異常，及びアミラーゼ増加であった．

表 17：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）（CHECKMATE205 及び CHECKMATE039）

	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 [a]	
臨床検査値異常	**患者の割合（%）[c]**	
	全 Grade	**Grade 3-4**
血液学的検査		
白血球減少症	38	4.5
好中球減少症	37	5
血小板減少症	37	3.0
リンパ球減少症	32	11
貧血	26	2.6
生化学的検査		
AST 増加	33	2.6
ALT 増加	31	3.4
リパーゼ増加	22	9
アルカリホスファターゼ増加	20	1.5
低ナトリウム血症	20	1.1
低カリウム血症	16	1.9
クレアチニン増加	16	< 1
低カルシウム血症	15	< 1
低マグネシウム血症	14	< 1
高カリウム血症	15	1.5
アミラーゼ増加	13	1.5
ビリルビン増加	11	1.5

a 安全性解析対象集団で評価可能な患者数は 203～266 名であった．
b 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．
c さらに，安全性解析対象集団で評価可能な患者において，空腹時高血糖（全事象 Grade1～Grade2）が 69 名中 27 名（39%）で，空腹時低血糖（全事象 Grade1～Grade2）が 69 名中 11 名（16%）で報告された．

再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん
OPDIVO の安全性は，プラチナ製剤を含む前化学療法による治療中又は治療を受けてから 6 カ月以

内に病勢進行が認められた再発又は転移性 SCCHN 患者を対象とした無作為化実薬対照非盲検多施設共同試験である CHECKMATE-141 で評価した*［臨床試験（14.6）参照］*．患者に OPDIVO 3 mg/kg（236 名）を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注，又は治験担当医師が選択した以下の化学療法のいずれかを実施した．

- セツキシマブ（13 名），負荷用量 400 mg/m^2 に続く 250 mg/m^2 の週 1 回点滴静注
- メトトレキサート（46 名）40～60 mg/m^2 の週 1 回点滴静注
- ドセタキセル（52 名）30～40 mg/m^2 の週 1 回点滴静注

OPDIVO 投与を受けた患者におけるニボルマブ曝露期間（中央値）は 1.9 カ月（範囲：1 日～16.1+カ月）であった．この試験では，患者の 18%が 6 カ月超，2.5%が 1 年超，OPDIVO を投与された．
CHECKMATE-141 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患者若しくは再発又は転移性の鼻咽頭がん，原発部位の組織型が不明，唾液腺又は非扁平組織型の扁平上皮がん（粘膜悪性黒色腫など）を有する患者を除外した．
無作為割付けされた全患者の年齢の中央値は 60 歳（範囲：28～83 歳）であり，65 歳以上の患者は OPDIVO 群が 28%，対照群が 37%であり，83%が男性で，83%が白人，12%がアジア人，4%が黒人であった．ベースラインの ECOG Performance Status は 0（20%）又は 1（78%）であり，患者の 45%は全身療法のレジメンによる前治療を 1 回，残りの 55%は 2 回以上受けていた．90%は放射線療法歴を有していた．
副作用により，14%の患者で OPDIVO の投与が中止され，24%の患者で投与が延期された．患者の 49%に重篤な副作用が発現した．OPDIVO を投与された患者の 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，肺炎，呼吸困難，呼吸不全，気道感染及び敗血症であった．
SCCHN 患者に発現した副作用及び臨床検査値異常は，悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者に発現したものと概して同様であった．OPDIVO を投与された患者の 10%以上に発現した副作用で最も頻度が高く，治験責任医師が選択した化学療法より発現率が高かったものは，咳嗽及び呼吸困難であった．
OPDIVO を投与された患者の 10%以上に発現した臨床検査値異常で最も頻度が高く，治験医師選択治療より発現率が高かったものは，アルカリホスファターゼ増加，アミラーゼ増加，高カルシウム血症，高カリウム血症及び TSH 増加であった．

尿路上皮がん
OPDIVO の安全性は，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病勢進行した，又はプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した，局所進行又は転移性尿路上皮がん患者 270 名を対象として，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 週間間隔で投与する単群試験である CHECKMATE-275 で評価した．
投与期間の中央値は 3.3 カ月（範囲：0 から 13.4＋カ月）であった．患者の 46%が副作用により投与を延期した．

14 名（5.2%）の患者が病勢進行以外の原因で死亡した．うち 4 名（1.5%）は OPDIVO の投与に起因する肺臓炎又は循環器不全による死亡であった．また，17%の患者で副作用のため OPDIVO の投与を中止した．重篤な副作用が 54%で発現した．患者の 2%で報告されたもっとも発現頻度の高い重篤な副作用は，尿路感染症，敗血症，下痢，小腸閉塞，及び全身健康状態低下であった．

25 名（9%）に，免疫介在性の副作用のため，経口プレドニゾン 1 日 40 mg 以上相当を投与した*［警告及び使用上の注意（5）参照］*．

最も発現頻度の高い副作用（患者の 20%以上で報告された）は疲労，筋骨格痛，悪心，及び食欲減退であった．

10%超の患者で発現した有害事象を表 18 に示す．

表 18：患者の 10%以上に発現した副作用（CHECKMATE-275）

	OPDIVO の投与を受けた尿路上皮がん患者	
	患者の割合（%）	
	全 Grade	**Grade 3-4**
副作用	99	51
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症／疲労／倦怠感	46	7
発熱／腫瘍関連の発熱	17	0.4
浮腫／末梢性浮腫／末梢性腫脹	13	0.4

感染症および寄生虫症		
尿路感染症／大腸菌性／真菌性尿路感染症	17	7
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽／湿性咳嗽	18	0
呼吸困難／ 労作性呼吸困難	14	3.3
胃腸障害		
悪心	22	0.7
下痢	17	2.6
便秘	16	0.4
腹痛 [a]	13	1.5
嘔吐	12	1.9
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [b]	16	1.5
そう痒症	12	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 [c]	30	2.6
関節痛	10	0.7
代謝および栄養障害		
食欲減退	22	2.2
内分泌障害		
甲状腺障害 [d]	15	0

毒性は NCI CTCAE v4 に基づく.
a 腹部不快感，下部及び上腹部痛を含む.
b 皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，水疱性皮膚炎，及び全身性，斑状，丘疹性，斑状丘疹状，又はそう痒性と記載された発疹を含む.
c 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.
d 自己免疫性甲状腺炎，血中 TSH 減少，血中 TSH 増加，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，甲状腺炎，サイロキシン減少，遊離サイロキシン増加，サイロキシン増加，遊離トリヨードサイロニン増加，トリヨードサイロニン増加を含む.

表 19：10%以上の患者に発現した臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）（CHECKMATE-275）

臨床検査値異常	**OPDIVO の投与を受けた尿路上皮がん患者 [a]**	
	患者の割合（%）	
	全 Grade	**Grade 3-4**
血液学的検査		
リンパ球減少症	42	9
貧血	40	7
血小板減少症	15	2.4
白血球減少症	11	0
生化学的検査		
高血糖	42	2.4
低ナトリウム血症	41	11
クレアチニン増加	39	2.0
アルカリホスファターゼ増加	33	5.5

	低カルシウム血症 | 26 | 0.8 AST 増加 | 24 | 3.5 高カリウム血症 | 19 | 1.2 ALT 増加 | 18 | 1.2 低マグネシウム血症 | 16 | 0 リパーゼ増加 | 20 | 7 アミラーゼ増加 | 18 | 4.4 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 回の両方で臨床検査が測定可能であった患者数（範囲：84～256 名）に基づく． **肝細胞がん** OPDIVO の安全性は，多施設共同非盲検試験である CHECKMATE-040 に登録された，ソラフェニブによる治療中に病勢進行した，又はソラフェニブに不耐容の HCC 及び Child-Pugh 分類 A の肝硬変を有する患者 154 名の部分集団で評価した．患者の AST 及び ALT は正常値上限の 5 倍以下，かつ総ビリルビンは 3 mg/dL 未満とした．OPDIVO 投与期間の中央値は 6 カ月であった． 進行性 HCC 患者で観察された毒性プロファイルは，トランスアミナーゼ値及びビリルビン値上昇の発現率が高かったことを除き，他のがん患者で観察された毒性プロファイルと概ね類似していた．OPDIVO 投与により，試験治療下で発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象として，AST 増加が 27 名（18%），ALT 増加が 16 名（11%），及びビリルビン増加が 11 名（7%）に認められた．全身性副腎皮質ステロイドを必要とした免疫介在性肝炎は 8 名（5%）に認められた． **6.2 市販後の使用経験** OPDIVO の承認後の使用において以下の副作用が特定されている．このような副作用は規模が不明の対象集団から自発的に報告されるため，発現頻度に関する信頼性の高い推計や薬物曝露に対する因果関係の立証が常に可能であるとは限らない． *眼障害：フォークト・小柳・原田（VKH）症候群* **6.3 免疫原性** すべての治療用蛋白質と同様に，OPDIVO には免疫原性がある． OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与され，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 2085 名中 233 名（11.2%）は，電気化学発光測定（ECL）法による検査において，試験治療下で発現した抗ニボルマブ抗体が陽性であった．ニボルマブに対する中和抗体は 15 名（0.7%）で認められた． 曝露 - 反応解析では，抗ニボルマブ抗体の産生による薬物動態学的プロファイルの変化や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の有無が評価可能であった患者において，抗ニボルマブ抗体の発現率は，ニボルマブ 3 mg/kg を投与後にイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与した被験者で 26.0%，ニボルマブ 1 mg/kg を投与後にイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した被験者で 37.8%であった．ニボルマブに対する中和抗体の発現率は，ニボルマブ 3 mg/kg を投与後にイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与した被験者で 0.5%，ニボルマブ 1 mg/kg を投与後にイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した被験者で 4.6%であった．抗イピリムマブ抗体検査が可能であった患者において，抗イピリムマブ抗体の発現率は 6.3%から 8.4%の範囲で，イピリムマブに対する中和抗体の発現率は 0 から 0.3%の範囲で認められた． 全体的に，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又は有効性に対する影響を示すエビデンスは認められなかった． 抗体形成の検出は，測定法の感度と特異性に高度に依存する．また，測定法の中で抗体陽性率（中和抗体を含む）は，測定の方法論，検体の取扱い，検体の採取時期，併用薬，基礎疾患など，幾つかの因子によって影響を受ける可能性がある．このような理由から，OPDIVO に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体の発現率との比較は誤解を招くおそれがある．
薬物相互作用	OPDIVO において，薬物動態学的薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない．
特定の集団における使用	**8.1 妊娠** *リスクの概要* 作用機序及び動物試験のデータから，OPDIVO は妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある*［薬効薬理（12.1）参照］*．動物を用いた生殖試験では，ニボルマブをカニクイザルに器官形成期の開始から分娩まで投与すると，流産及び未熟児死亡が増加した*［データ参照］*．ヒト IgG4 は胎盤関門を通過することが知られており，ニボルマブはこの免疫グロブリン G4（IgG4）の 1 種である．このため，ニボルマブは母親から発育中の胎児に移行する可能性がある．OPDIVO の影響は，妊娠中期及び末期がより大きいと考えられる．ただし，薬剤に関連したリスクに関するヒトのデータはない．妊娠中の女性には，胎児へのリスクを説明すること．

適応集団における主要な先天性欠損と流産の背景リスクは不明である．しかし，米国の一般集団における主要な先天性欠損の背景リスクは，臨床的に確認された妊娠の 2～4%，流産は同 15～20%である．
データ
動物データ
PD-1/PD-L1 経路の主たる機能は，胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠の継続である．PD-L1 のシグナル伝達の遮断は，胎児に対する寛容を乱し，胎児の死亡を増加させることが妊娠モデルマウスで確認されている．また，サルに対し，臨床用量 3 mg/kg 投与時の曝露量の 9～42 倍（AUC に基づく）のニボルマブを器官形成期の開始から分娩まで週 2 回投与し，出生前及び出生後の発生に対する影響を検討したところ，用量と関連性のない自然流産の増加及び新生児死亡の増加が認められた．更に，作用機序から，胎児のニボルマブ曝露は，免疫介在性障害の発生又は正常な免疫応答の変化のリスクを増加させる可能性があり，このうち免疫介在性障害については PD-1 ノックアウトマウスで報告されている．なお，ニボルマブを投与したカニクイザルの生存児（溶媒曝露群の 16 匹中 11 匹に対し，32 匹中 18 匹）では明らかな奇形はみられず，また神経行動学的，免疫学的，及び臨床病理学的パラメータに対する影響は生後 6 カ月間にわたって認められなかった．

8.2 授乳
リスクの概要
OPDIVO の母乳中への移行は確認されていない．抗体を含む多くの薬剤は母乳に排泄されること，また OPDIVO は授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあることから，OPDIVO による治療中は授乳を中止するように指導すること．

8.3 生殖能のある女性及び男性
避妊
作用機序から，OPDIVO は妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある *［特定の集団における使用（8.1）参照］*．妊娠する可能性のある女性には，OPDIVO の投与期間中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間は，効果的な避妊法を用いるように指導すること．

8.4 小児等への投与
OPDIVO の安全性及び有効性は，フルオロピリミジン，オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に病勢進行した高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）の転移性大腸がん（mCRC）の 12 歳以上の小児患者においては確立されている．この適応への OPDIVO の投与は，成人の MIC-H 又は dMMR mCRC 患者を対象として実施された，OPDIVO の適切かつよく管理された試験から得られた，ニボルマブの定常状態における曝露に対して年齢や体重が臨床的に重要な影響を及ぼさないこと，モノクローナル抗体については薬物への曝露量が成人及び 12 歳以上の小児患者で類似していること，更に MSI-H 又は dMMR mCRC の経過が成人及び小児患者で類似しており，成人患者のデータの小児患者への外挿が可能であることを示す追加の母集団薬物動態データなどのエビデンスにより裏付けられている．12 歳以上の小児患者のこの適応における推奨用量は，成人の推奨用量と同一である *［用法・用量（2.8），臨床薬物動態（12.3），及び臨床試験（14.8）参照］*．（1）MSI-H 又は dMMR mCRC の 12 歳未満の小児患者における，又は（2）その他の承認された適応への 18 歳未満の小児患者における，OPDIVO の安全性及び有効性は確立されていない．

8.5 高齢者への投与
CHECKMATE-017，CHECKMATE057，CHECKMATE-066，CHECKMATE-025 及び CHECKMATE-067 で OPDIVO 単剤群に無作為割付けされた 1359 名のうち，65 歳以上は 39%，75 歳以上は 9%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．
CHECKMATE-275（尿路上皮がん）では，65 歳以上は 55%，75 歳以上は 14%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．
CHECKMATE-238（悪性黒色腫に対する術後補助療法）では，65 歳以上は 26%，75 歳以上は 3%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．
CHECKMATE-037，CHECKMATE-205，CHECKMATE-039，CHECKMATE-141，CHECKMATE-142 及び CHECKMATE-040 では，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．
CHECKMATE-067 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．
CHECKMATE-214（腎細胞がん）でニボルマブ 3 mg/kg 及びイピリムマブ 1 mg/kg 投与群に無作為割付けされた 550 名のうち，65 歳以上は 38%，75 歳以上は 8%であった．高齢者と非高齢者の安全性の全体的な差は報告されていない．Intermediate リスク又は poor リスクの高齢者において，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，軽度又は中等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．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	2018 年 4 月

既治療の転移性悪性黒色腫
・CHECKMATE-037（NCT01721746）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，非盲検試験である．

未治療の転移性悪性黒色腫
・CHECKMATE-066（NCT01721772）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を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化試験（1：1）試験である．
・CHECKMATE-067（NCT01844505）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）試験である．

悪性黒色腫に対する術後補助療法
・CHECKMATE-238（NCT02388906）は，ステージⅢB/C 又はステージⅣの悪性黒色腫を根治切除した患者を対象とした無作為化二重盲検試験である．

転移性扁平上皮非小細胞肺がんの第二選択治療
・CHECKMATE-017（NCT01642004）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を対象とした無作為化（1：1）非盲検試験である．

転移性非扁平上皮非小細胞肺がんの第二選択治療
・CHECKMATE-057（NCT01673867）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を対象とした無作為化（1：1）非盲検試験である．

進行性腎細胞がん
・CHECKMATE-025（NCT01668784）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した無作為化（1：1）非盲検試験である．
・CHECKMATE-214（NCT02231749）は，未治療の進行性腎細胞がん患者を対象とした無作為化（1：1）非盲検試験である．

古典的ホジキンリンパ腫
・CHECKMATE-205（NCT02181738）は，cHL を対象とした単一群，非盲検，多施設共同，多重コホート試験である．
・CEHCKMATE-039（NCT01592370）は，cHL を対象とした非盲検，多施設共同，用量漸増試験である．

再発又は転移性頭頸部扁平上皮がん
・CHECKMATE-141（NCT02105636）は，原発性（切除不能局所進行）又は転移性の条件下で補助療法又は術前補助療法としてのプラチナ製剤を含む前化学療法による治療中又は治療を受けてから 6 カ月以内に病勢進行が認められた再発又は転移性 SCCHN 患者を対象とした無作為化（2:1）実薬対照非盲検試験である．

尿路上皮がん
・CHECKMATE-275（NCT02387996）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病勢進行した，又はプラチナ製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した，局所進行又は転移性尿路上皮がん患者を対象とした単群試験である．

高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）の転移性大腸がん
・CHECKMATE-142（NCT02060188）は，フルオロピリミジン，オキサリプラチン及びイリノテカンを含む化学療法の前治療中，治療後，又は不耐容を示し，病勢進行した，局所の dMMR 又は MSI-H 転移性 CRC 患者を対象として実施した多施設共同，非盲検，単群試験である．

肝細胞がん
・CHECKMATE-040（NCT 01658878）は，ソラフェニブによる治療中に病勢進行した，又はソラフェニブに不耐容の肝細胞がん（HCC）患者を対象として実施した多施設共同非盲検試験である．

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><u>悪性黒色腫</u>
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．
ニボルマブ単剤療法と比較して，ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法の無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の延長は，PD-L1発現率の低い患者のみで確立されている（4.4項及び5.1項参照）．

<u>非小細胞肺がん（NSCLC）</u>
OPDIVOは，単剤療法として，化学療法による前治療後に局所進行又は転移した成人の非小細胞肺がん患者の治療を適応とする．

<u>腎細胞がん（RCC）</u>
OPDIVOは，単剤療法として，化学療法による前治療後に進行した成人の腎細胞がん患者の治療を適応とする．

<u>古典的ホジキンリンパ腫（cHL）</u>
OPDIVOは，単剤療法として，自家造血幹細胞移植（ASCT）及びブレンツキシマブ ベドチン治療の後に再発又は治療抵抗性を示した，成人の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者の治療を適応とする．

<u>頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）</u>
OPDIVOは，単剤療法として，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した，成人の頭頸部扁平上皮がん患者の治療を適応とする（5.1項参照）．

<u>尿路上皮がん</u>
OPDIVOは，単剤療法として，プラチナ製剤を含む化学療法による治療が奏功しなかった，切除不能な局所進行又は転移性の成人の尿路上皮がん患者の治療を適応とする．</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>OPDIVO 単剤療法
OPDIVO の推奨用量は，表 1 に示すとおり，適応に応じて 2 週間間隔でニボルマブ 240 mg，又は 4 週間間隔で 480 mg（5.1 項参照）の投与である．

表 1:　　ニボルマブ単剤療法の静脈内投与における推奨用量及び点滴静注時間
<table><tr><th>適応*</th><th>推奨用量及び点滴静注時間</th></tr><tr><td>悪性黒色腫</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて，又は 4 週間間隔で 480 mg を 60 分かけて投与</td></tr><tr><td>腎細胞がん</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて，又は 4 週間間隔で 480 mg を 60 分かけて投与</td></tr><tr><td>非小細胞肺がん</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて投与</td></tr><tr><td>古典的ホジキンリンパ腫</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて投与</td></tr><tr><td>頭頚部扁平上皮がん</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて投与</td></tr><tr><td>尿路上皮がん</td><td>2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて投与</td></tr></table>4.1 項に記載の単剤療法の適応のとおり．</td></tr>
</table>

悪性黒色腫又は腎細胞がん患者で 2 週間間隔での 240 mg の用量から 4 週間間隔での 480 mg の用量に切り替える必要がある場合は，最後の 240 mg の投与から 2 週間後に最初の 480 mg の投与を行うこと．逆に，4 週間間隔で 480 mg の用量から 2 週間間隔で 240 mg の用量に切り替える必要がある場合は，最後の 480 mg の投与から 4 週間後に最初の 240 mg の投与を行うこと．

OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法
推奨用量は，最初の 4 回の投与では 3 週間間隔でニボルマブ 1 mg/kg 及び併用でイピリムマブ 3 mg/kg の投与である．
その後第 2 段階として，表 2 に示すとおり，ニボルマブ単剤を 2 週間間隔で 240 mg，**又は** 4 週間間隔で 480 mg を点滴静注する．ニボルマブ単剤療法の初回投与は，以下のスケジュールで実施する．

- 2 週間間隔で 240 mg の用量を使用する場合は，ニボルマブ及びイピリムマブ併用療法の最終投与から 3 週間後，又は
- 4 週間間隔で 480 mg の用量を使用する場合は，ニボルマブ及びイピリムマブ併用療法の最終投与から 6 週間後

表 2:　　ニボルマブ及びイピリムマブ併用療法の推奨用量及び点滴静注時間

	併用療法，3 週間間隔で 4 回の投与サイクル	**単剤療法**
ニボルマブ	1 mg/kg を 30 分かけて投与	2 週間間隔で 240 mg を 30 分かけて，又は 4 週間間隔で 480 mg を 60 分かけて投与
イピリムマブ	3 mg/kg を 90 分かけて投与	-

単剤療法又はイピリムマブとの併用療法のいずれにおいても，OPDIVO の投与は，臨床的有益性が認められる限り継続するか，患者が忍容性を示さなくなるまで継続する．非定型の反応（初期の一時的な腫瘍サイズの増大又は最初の数カ月の小さな新規病変の発現，その後腫瘍の縮小が認められる）が認められた．病勢進行の最初のエビデンスを示した，臨床的に安定している患者については，病勢進行が確認されるまでニボルマブの投与を継続することを推奨する．

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 3 に示す．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 項に記載する．

表 3：OPDIVO の投与又は OPDIVO 及びイピリムマブ併用投与における推奨される投与調節

免疫に関連した副作用	**重症度**	**投与調節**
免疫に関連した肺臓炎	Grade 2 の肺臓炎	症状の消失，放射線学的異常の改善，及び副腎皮質ステロイドによる治療の終了まで，本剤の投与を中断する．
	Grade 3 又は Grade 4 の肺臓炎	本剤の投与を永続的に中止する．
免疫に関連した大腸炎	Grade 2 の下痢又は大腸炎	症状が消失し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．
	Grade 3 の下痢又は大腸炎 - OPDIVO 単剤療法 - OPDIVO 及びイピリムマブの併用療法	 症状の消失及び副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する． 本剤の投与を永続的に中止する．
	Grade 4 の下痢又は大腸炎	本剤の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	臨床検査値がベースライン値に回復し，必要な場合には副腎皮質ステロイドによ

		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	る治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．
		Grade 3 又は Grade 4 の AST，ALT 又は総ビリルビンの増加	本剤の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回復し，副腎皮質ステロイドによる治療が終了するまで，本剤の投与を中断する．
		Grade 4 のクレアチニン増加	本剤の投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した内分泌障害	Grade 2 又は Grade 3 の症候性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，本剤の投与を中断する．本剤の投与は，内分泌障害の症状が認められなければ，ホルモン補充療法[a]の実施下に継続すること．
		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 Grade 4 の副腎機能不全 Grade 4 の糖尿病	本剤の投与を永続的に中止する．
	免疫に関連した皮膚の副作用	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，本剤の投与を中断する．
		Grade 4 の発疹	本剤の投与を永続的に中止する．
		スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）	本剤の投与を永続的に中止する（4.4 項参照）．
	その他の免疫に関連した副作用	Grade 3（初発）	投与を中断する．
		Grade 3 の心筋炎	本剤の投与を永続的に中止する．
		Grade 4 又は再発の Grade 3；用量調節にもかかわらず持続する Grade 2 又は 3；副腎皮質ステロイドのプレドニゾン換算で 1 日 10 mg への減量不可	本剤の投与を永続的に中止する．

注意：重症度のグレードは，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．

OPDIVO 又は OPDIVO とイピリムマブの併用投与は，以下の場合永続的に中止する必要がある：
- Grade 4 又は再発した Grade 3 の副作用
- 治療にもかかわらず持続する Grade 2 又は Grade 3 の副作用

OPDIVO の投与を受けた患者には，アラートカードを提供し，OPDIVO のリスクについて説明しなければならない（添付文書も参照のこと）．

OPDIVO がイピリムマブと併用投与される場合で，一方の投与が中断される場合は，もう一方の投与も中断する必要がある．投与延期後に投与が再開される場合は，各患者の評価に基づいて，併用投与又は OPDIVO の単剤療法のいずれかを再開することができる．

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	ニボルマブ及びイピリムマブを併用投与する際は，投与の開始前にイピリムマブの製品概要を参照すること．免疫介在性の副作用は，ニボルマブの単剤療法と比較して，ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法時に高頻度で発現した．ほとんどの免疫に関連した副作用は，副腎皮質ステロイドの投与開始や用量調節などの適切な管理により改善又は消失した（4.2 項参照）．

	心臓有害事象及び肺塞栓症も併用療法で報告されている．投与前及び投与期間中は定期的に，心臓及び肺の副作用，並びに電解質異常及び脱水を示唆する臨床的徴候，症状，及び臨床検査値異常について，患者を継続的にモニタリングする．ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与は，生命を脅かす又は再発の重度の心臓及び肺の副作用が発現した場合は中止する． ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与に対する副作用は，投与期間中又は投与中止後のいかなる時点でも発現する可能性があるため，患者を継続して（少なくとも最終投与日から 5 カ月まで）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，病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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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に減量すると，副作用が悪化又は再発するおそれがある．副腎皮質ステロイドを投与しても副作用が悪化する又は改善しない場合，他の免疫抑制剤を追加投与する． 副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制剤を投与中の場合，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． <u>免疫に関連した肺臓炎</u> ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． <u>免疫に関連した大腸炎</u> ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤療法又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与を中断し，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，ニボルマブ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，ニボルマブ単剤投与を永続的に中止する．ニボルマブ及び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，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 の下痢又は大腸炎が認められた場合，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． <u>免疫に関連した肝炎</u> ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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又は腎機能障害 ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与により，重度の腎炎又は腎機能障害が認められている（4.8 項参照）．腎炎及び腎機能障害の徴候及び症状をモニタリングする．大半の患者は症状を伴わない血清クレアチニン増加を呈する．原疾患は原因から除外する． Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた場合，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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 ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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（続発性副腎皮質機能不全を含む），下垂体炎（下垂体機能低下症を含む），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点，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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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は，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する．副腎の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，副腎皮質ステロイドの補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の Grade 2 又は Grade 3 の下垂体炎が認められた場合，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，必要とした場合には副腎皮質ステロイドを漸減してから，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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は，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する．下垂体の機能及びホルモン値のモニタリングを継続し，ホルモン補充が適切に行われていることを確認する． 症候性の糖尿病が認められた場合，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併

	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は，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を永続的に中止する． 免疫に関連した皮膚の副作用 ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与により，また発現頻度は低いがニボルマブ単剤投与でも，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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及び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，投与を中止する．重度の発疹が認められた場合，高用量の副腎皮質ステロイド 1～2 mg/kg/日（プレドニゾン換算）を投与する．死亡に至る例も含む SJS 及び TEN もまれに認められている．SJS 又は TEN の兆候又は症状が認められた場合は，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を中止し，評価及び治療のために患者を専門部署に移す．ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与により，患者が SJS 又は TEN を発現した場合は，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与の永続的な中止が推奨される（4.2 項参照）． 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，ニボルマブ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，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブとイピリムマブの併用投与を受けた患者の 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，筋無力症候群，脳炎，胃炎，サルコイドーシス，十二指腸炎，筋炎，心筋炎，及び横紋筋融解症．また，フォークト・小柳・原田症候群の症例が市販後に報告されている（4.8 項参照）． 免疫に関連した副作用が疑われる場合，原因を特定するため又は他の原因を除外するために，適切な検査を実施する．副作用の重症度に基づいて，本剤の投与を中断し，副腎皮質ステロイドの投与を開始する．副作用が改善したら，副腎皮質ステロイドを漸減してから，本剤の投与を再開することができる．重度の免疫に関連した副作用が再発した場合，及び生命を脅かす免疫に関連した副作用が発現した場合，本剤の投与を永続的に中止する． 死亡転帰を含む筋毒性（筋炎，心筋炎及び横紋筋融解症）が，稀にではあるがニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与で報告されている．筋毒性の兆候又は症状が認められた場合は，厳格なモニタリングを実施し，評価及び治療のために遅滞なく患者を専門部署に移す．筋毒性の重症度に基づいて，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を中断又は中止し（4.2 項参照），適切な治療を開始する． 市販後の調査で，PD-1 阻害剤の投与を受けている患者で，固形臓器移植による拒絶反応が報告されている．ニボルマブの投与により，固形臓器移植者の拒絶反応のリスクが増加する可能性がある．これらの患者については，ニボルマブ投与によるベネフィットと臓器移植の拒絶反応のリスクの可能性を比較検討する必要がある． Infusion reaction ニボルマブ又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与の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，及び Infusion reaction 予防のための局所的治療ガイドラインに従った前投薬により，ニボルマブ単剤投与又はニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を実施することができる． 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，ニボルマブ単剤療法又はニボルマブ及びイピリムマブの併用療法の臨床試験から除外した．また，眼／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．さらに，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． ニボルマブ単剤投与と比較して，ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与の無増悪生存期間（PFS）の延長は，PD-L1 発現率の低い患者のみで確立されている．OS の改善は，PD-L1 発現率の高い患者（PD-L1 発現率 1%以上）においてはニボルマブ及びイピリムマブの併用投与，ニボルマブ単剤投与とも同程度であった．併用投与を開始する前に，医師にはニボルマブ単剤

	投与と比較して，併用投与のベネフィット及び毒性を考慮に入れ，各患者及び腫瘍の特性を注意深く評価するよう推奨する（4.8 項及び 5.1 項参照）． *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）． *非小細胞肺がん* 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，症候性の間質性肺疾患患者，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ニボルマブの使用は，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． 予後不良の疾患又は悪性度の高い疾患，若しくはその両方を有する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．非扁平上皮 NSCLC 患者において，ドセタキセル投与群と比較してニボルマブ投与群で 3 カ月以内の高い死亡率が認められた．早期死亡に関連する要因としては，PD-L1 発現状況が低い又はなしであることとあわせて，予後不良因子又は悪性度の高い疾患，若しくはその両方などが挙げられる（5.1 項参照）． *腎細胞がん* 脳転移の既往歴又は併発症を有する患者，活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は全身免疫抑制を要する医学的状態の患者は RCC の主要試験から除外した（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ニボルマブの使用は，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． *古典的ホジキンリンパ腫* 活動性の自己免疫疾患及び症候性の間質性肺疾患を有する患者は cHL の臨床試験から除外した．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ニボルマブの使用は，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． *古典的ホジキンリンパ腫患者における同種造血幹細胞移植（HSCT）の合併症* ニボルマブ投与後に同種 HSCT を受けた患者の追跡調査の予備成績では，予想よりも高い急性移植片対宿主病（aGVHD）の発現率及び移植関連死亡率（TRM）を示した．さらにデータが得られるまで，HSCT の潜在的なベネフィットと移植関連の合併症のリスク増加の可能性について，個々の症例に応じて慎重に検討すること（4.8 項参照）． *頭頸部がん* ベースラインの Performance Status（PS）スコアが 2 以上の患者，活動性の脳又は軟膜・髄膜転移を有する患者，活動性の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，又は原発部位として鼻咽頭がん若しくは唾液腺がんを有する患者は SCCHN 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ニボルマブの使用は，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． 予後不良の疾患又は悪性度の高い疾患，若しくはその両方を有する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．頭頸部がん患者において，ドセタキセル投与群と比較してニボルマブ投与群で 3 カ月以内の高い死亡率が認められた．早期死亡に関連する要因としては，ECOG Performance Status，プラチナ製剤を含む化学療法による前治療中に速い進行が認められた疾患，及び高腫瘍量などが挙げられる． *尿路上皮がん* ベースラインの Performance Status（PS）スコアが 2 以上の患者，活動性の脳又は軟膜・髄膜転移を有する患者，活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は全身免疫抑制を要する医学的状態の患者は尿路上皮がん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ニボルマブの使用は，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． 患者アラートカード OPDIVO の処方者は全員，医師用情報（Physician Information）及び管理ガイドライン（Management Guideline）を熟知していなければならない．処方者は OPDIVO 投与におけるリスクについて患者に説明する必要がある．患者には各処方時に患者アラートカード（Patient Alert Card）を提供する．

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法，悪性胸膜中皮腫）

副作用

安全性プロファイルの概要

最短追跡調査期間が 2.3～28 カ月の様々ながん腫を有する患者を対象としたニボルマブ 3 mg/kg 単剤療法の集積データセット（n=2578）において，高頻度に認められた副作用（10%以上）は，疲労（30%），発疹（17%），そう痒症（13%），下痢（13%），及び悪心（12%）であった．ほとんどの副作用は軽度又は中等度（Grade 1 又は Grade 2）であった．NSCLC 患者を対象とした 24 カ月以上の追跡調査では，新たな安全性シグナルは特定されなかった．

最短追跡調査期間が 6～28 カ月の悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブ 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法の集積データセット（n=448）において，高頻度に認められた副作用（10%以上）は，発疹（52%），疲労（46%），下痢（43%），そう痒症（36%），悪心（26%），発熱（19%），食欲減退（16%），甲状腺機能低下症（16%），大腸炎（15%），嘔吐（14%），関節痛（13%），腹痛（13%），頭痛（11%），及び呼吸困難（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．

CA209067 試験でニボルマブ 1 mg/kg 及びイピリムマブ 3 mg/kg を併用投与された患者のうち，313 名中 154 名（49%）に，最初の併用投与期に Grade 3 又は Grade 4 の副作用が初めて発現した．同群の単剤投与期で治療を継続した被験者 147 名のうち，47 名（32%）に，単剤投与期に 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

ニボルマブ単剤療法を受けた患者（n=2578）及びニボルマブとイピリムマブの併用療法を受けた患者（n=448）の集積データセットで報告された副作用を表 4 に提示する．副作用は器官別大分類（SOC）及び発現頻度ごとに提示する．副作用の発現頻度は以下のとおり定義する．極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），稀（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めて稀（1/10,000 未満），不明（利用可能な市販後データからの推定不能）．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 4：副作用

	ニボルマブ単剤療法	**ニボルマブ及び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，上気道感染
低頻度	肺炎[a]，気管支炎	気管支炎
良性新生物，悪性新生物，詳細不明（嚢疱又はポリープ）		
稀	組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）	
血液及びリンパ系障害		
極めて高頻度	好中球減少症[a, b]	
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[c]，過敏症[c]	注入に伴う反応，過敏症[c]
低頻度		サルコイドーシス
稀	アナフィラキシー反応[c]	
不明	固形臓器移植拒絶反応	固形臓器移植拒絶反応
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	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
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	糖尿病性ケトアシドーシス[c]，糖尿病[c]
稀	糖尿病性ケトアシドーシス	
代謝および栄養障害		
極めて高頻度		食欲減退
高頻度	食欲減退	脱水
低頻度	脱水，代謝性アシドーシス	
不明	腫瘍崩壊症候群[i]	腫瘍崩壊症候群[i]
肝胆道系疾患		
高頻度		肝炎[c]
低頻度	肝炎[c]	
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，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，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），脳炎[c]
	稀	ギラン・バレー症候群，脱髄，筋無力症候群，脳炎[a,c]	
	眼障害		
	高頻度		ぶどう膜炎，霧視
	低頻度	ぶどう膜炎，霧視，眼乾燥	
	不明	フォークト・小柳・原田症候群[h]	フォークト・小柳・原田症候群[h]
	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）[a,d]，心房細動，心筋炎[a,f]
	稀	不整脈（心室性不整脈を含む）[d]，心房細動，心筋炎[a,f]	
	血管障害		
	高頻度	高血圧	高血圧
	稀	血管炎	
	呼吸器，胸郭および縦隔障害		
	極めて高頻度		呼吸困難
	高頻度	肺臓炎[a,c]，呼吸困難[a]，咳嗽	肺臓炎[a,c]，肺塞栓症[a]，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[a]，下痢，嘔吐，悪心，腹痛
	高頻度	大腸炎[a]，口内炎，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥	口内炎，膵炎，便秘，口内乾燥
	低頻度	膵炎，胃炎	腸管穿孔[a]，胃炎，十二指腸炎
	稀	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[e]，そう痒症	発疹[e]，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,f]，スティーブンス・ジョンソン症候群[a,f]	中毒性表皮壊死融解症[a,f]，スティーブンス・ジョンソン症候群[f]
	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[g]，関節痛	筋骨格痛[g]
	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，筋炎（多発性筋炎を含む）[a,f]，横紋筋融解症[a,f]
	稀	シェーグレン症候群，ミオパチー，筋炎（多発性筋炎を含む）[a,f]，横紋筋融解症[a,f]	
	腎および尿路障害		
	高頻度		腎不全（急性腎障害を含む）[a,c]
	低頻度	尿細管間質性腎炎，腎不全	尿細管間質性腎炎

	（急性腎障害を含む）[a,c]	
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[b]		
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，高血糖[c]，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，高血糖[c]，低血糖，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，低血糖，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] 死亡例が完了又は継続中の臨床試験で報告されている．
[b] 発現頻度は，臨床検査値がベースラインから悪化した患者の割合を示す．以下の「特定の副作用に関する叙述：臨床検査値異常」を参照すること．
[c] 生命を脅かす事象が完了又は継続中の臨床試験で報告されている．
[d] 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．
[e] 発疹は複数の用語を包含する用語であり，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，斑状皮疹，膿疱性皮疹，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，膿疱性皮疹，丘疹落屑性発疹，小水疱性皮疹，全身性皮疹，剥脱性発疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，アトピー性皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，乾癬様皮膚炎，薬疹及び類天疱瘡が含まれる．
[f] 集積データセットの対象以外の試験でも報告された．発現頻度は臨床プログラム全体の曝露に基づいている．
[g] 筋骨格痛は複数の用語を包含する用語であり，背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋肉痛，頚部痛，四肢痛及び脊椎痛が含まれる．
[h] 市販後の事象（4.4 項も参照のこと）．
[i] 臨床試験及び市販後の使用で報告されている．

特定の副作用に関する叙述
ニボルマブ単剤療法又はニボルマブ及びイピリムマブの併用療法は，免疫に関連した副作用を伴う．適切な薬物療法により，ほとんどの場合，免疫に関連した副作用は消失した．ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者で，ニボルマブ単剤療法を受けた患者と比較して，免疫に関連する大腸炎（それぞれ 16%及び 0.8%），免疫に関連した肝炎（9%及び 1%），及び免疫に関連した内分泌障害（2.7%及び 0.1%）により，投与の永続的な中止を必要とした割合が高かった．副作用が発現した患者の中で，ニボルマブ併用療法を受けた患者で，ニボルマブ単剤療法を受けた患者と比較して，免疫に関連した大腸炎（それぞれ 46%及び 15%），免疫に関連した肝炎（46%及び 21%），免疫に関連した内分泌障害（27%及び 7%），及び免疫に関連した皮膚の副作用（7%及び 4%）の治療のために高用量副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の投与を必要とした割合は高かった．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
ニボルマブ単剤療法を受けた患者において，肺臓炎（間質性肺疾患及び肺浸潤を含む）の発現率は 3.4%（2578 名中 87 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 0.8%（2578 名中 21 名）及び 1.7%（2578 名中 44 名）で報告された．また，Grade 3 及び Grade 4 の症例は患者の 0.7%（2578 名中 19 名）及び 0.1%未満（2578 名中 1 名）で報告された．これらの試験では Grade 5 の症例は患者の 0.1%未満（2578 名中 2 名）で報告された．発現までの期間の中央値は 3.6 カ月（範囲：0.2～19.6 カ月）であった．63 名（72.4%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 6.1 週間（範囲：0.1＋～96.7＋週間）であった（＋

	は打ち切り症例を示す）． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，肺臓炎（間質性肺疾患及び肺浸潤を含む）の発現率は 7.8%（448 名中 35 名）であった．Grade 2，Grade 3，及び Grade 4 の症例が，それぞれ患者の 4.7%（448 名中 21 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 1 症例では 11 日間で悪化し，死亡転帰となった．副作用発現までの期間中央値は 2.6 カ月（範囲：0.7～12.6 カ月）であった．33 名（94.3%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 6.1 週間（範囲：0.3～35.1 週間）であった． *免疫に関連した大腸炎* ニボルマブ単剤療法を受けた患者において，下痢，大腸炎，又は排便回数増加の発現率は 13.1%（2578 名中 339 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 8.5%（2578 名中 220 名）及び 3.0%（2578 名中 78 名）で報告された．また，Grade 3 の症例は患者の 1.6%（2578 名中 41 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：0.0～26.6 カ月）であった．296 名（88.1%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 2.1 週間（範囲：0.1～124.4＋週間）であった． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法受けた患者において，下痢又は大腸炎の発現率は 46.7%（448 名中 209 名）であった．Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の症例はそれぞれ患者の 13.6%（448 名中 61 名），15.8%（448 名中 71 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 1.2 カ月（範囲：0.0～22.6 カ月）であった．186 名（89.4%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 3.0 週間（範囲：0.1～159.4＋週間）であった． *免疫に関連した肝炎* ニボルマブ単剤療法を受けた患者において，肝機能検査値異常の発現率は 6.7%（2578 名中 173 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 3.5%（2578 名中 91 名）及び 1.2%（2578 名中 32 名）で報告された．Grade 3 及び Grade 4 の症例は，それぞれ患者の 1.6%（2578 名中 41 名）及び 0.3%（2578 名中 9 名）で報告された．これらの試験において Grade 5 の症例は報告されなかった．発現までの期間の中央値は 2.1 カ月（範囲：0.0～27.6 カ月）であった．132 名（76.7%）の患者が回復し，回復までの期間の中央値は 5.9 週間（範囲：0.1～82.6＋カ月）であった． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，肝機能検査値異常の発現率は 29.5%（448 名中 132 名）であった．Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の症例はそれぞれ患者の 6.7%（448 名中 30 名），15.4%（448 名中 69 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 1.5 カ月（範囲：0.0～30.1 カ月）であった．124 名（93.9%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 5.1 週間（範囲：0.1～106.9 週間）であった． *免疫に関連した腎炎及び腎機能障害* ニボルマブ単剤療法を受けた患者において，腎炎又は腎機能障害の発現率は 2.8%（2578 名中 71 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 1.6%（2578 名中 41 名）及び 0.7%（2578 名中 18 名）で報告された．また，Grade 3 及び Grade 4 の症例は，それぞれ患者の 0.4%（2578 名中 11 名）及び 0.1%未満（2578 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．42 名（61.8%）の患者が回復し，回復までの期間の中央値は 12.1 週間（範囲：0.3～79.1＋カ月）であった． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，腎炎又は腎機能障害の発現率は 5.1%（448 名中 23 名）であった．Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の症例はそれぞれ患者の 1.6%（448 名中 7 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：0.5～21.8 カ月）であった．21 名（91.3%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 2.1 週間（範囲：0.1～125.1＋週間）であった． *免疫に関連した内分泌障害* ニボルマブ単剤療法を受けた患者において，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 9.6%（2578 名中 248 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であり，それぞれ患者の 4.2%（2578 名中 107 名）及び 5.4%（2578 名中 139 名）で報告された．Grade 3 の甲状腺障害が患者の 0.1%未満（2578 名中 2 名）で報告された．また，下垂体炎（Grade 1 が 1 名，Grade 2 が 2 名，Grade 3 が 5 名及び Grade 4 が 1 名），下垂体機能低下症（Grade 2 が 4 名及び Grade 3 が 1 名），副腎機能不全（続発性副腎皮質機能不全を含む）（Grade 1 が 1 名，Grade 2 が 9 名，及び Grade 3 が 5 名），糖尿病（1 型糖尿病を含む）（Grade 2 が 3 名及び Grade 3 が 1 名），及び糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 3 が 2 名）が報告された．これらの試験において Grade 5 の症例は報告されなかった．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：0.3～29.1 カ月）であった．117 名（42.9%）が回復し，回復までの期間は 0.4 から 144.1＋週間であった．

	ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，甲状腺障害の発現率は 25.2%（448 名中 113 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 14.5%（448 名中 65 名），及び 1.3%（448 名中 6 名）で報告された．Grade 2 及び Grade 3 の下垂体炎（リンパ球性下垂体炎を含む）はそれぞれ 5.8%（448 名中 26 名）及び 2.0%（448 名中 9 名）で発現した．Grade 2 及び Grade 3 の下垂体機能低下症は，それぞれ 0.4%（448 名中 2 名）及び 0.7%（448 名中 3 名）で発現した．また，Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の副腎機能不全（続発性副腎皮質機能不全を含む）は，それぞれ 1.6%（448 名中 7 名），1.3%（448 名中 6 名）及び 0.2%（448 名中 1 名）で発現した．Grade 1，Grade 2，Grade 3 及び Grade 4 の糖尿病及び Grade 4 の糖尿病性ケトアシドーシスが，各 0.2%（448 名中 1 名）で発現した．Grade 5 の内分泌障害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：0.0～28.1 カ月）であった．64 名（45.4%）の患者が回復し，回復までの期間は 0.4 から 155.4＋週間であった． *免疫に関連した皮膚の副作用* ニボルマブの単剤療法を受けた患者において，発疹の発現率は 26.4%（2578 名中 680 名）であった．これらの症例は大多数が Grade 1 であり，患者の 20.1%（2578 名中 518 名）で報告された．また，Grade 2 及び Grade 3 の症例は，それぞれ患者の 5.1%（2578 名中 131 名）及び 1.2%（2578 名中 31 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：0.0～27.9 カ月）であった．428 名（63.8%）の患者が回復し，回復までの期間の中央値は 17.1 週間（範囲：0.1～150.0＋週間）であった． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，発疹の発現率は 65.0%（448 名中 291 名）であった．Grade 2 及び Grade 3 の症例はそれぞれ患者の 20.3%（448 名中 91 名），7.6%（448 名中 34 名）で報告された．Grade 4 又は 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：0.0～19.4 カ月）であった．191 名（65.9%）の患者が回復し，回復までの期間中央値は 11.4 週間（範囲：0.1～150.1＋週間）であった． 稀に SJS 及び TEN が報告され，中には死亡に至る症例も認められている（4.2 項及び 4.4 項参照）． *Infusion reaction* ニボルマブの単剤療法を受けた患者において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 4.7%（2578 名中 121 名）であり，Grade 3 の症例 6 名及び Grade 4 の症例 2 名が含まれた． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，過敏症／Infusion reaction の発現率は 3.8%（448 名中 17 名）であり，全症例が 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 から 5 の症例は報告されなかった． *古典的ホジキンリンパ腫における同種 HSCT の合併症* ニボルマブ単剤療法を中止後に同種 HSCT を受けた患者を対象とした cHL の 2 試験で，評価された 49 名の患者において，Grade 3 又は Grade 4 の急性 GVHD が 49 名中 13 名（26.5%）の患者で報告された．幹細胞注入後 14 日以内に発現する急性 GVHD として定義される，超急性 GVHD が，3 名（6%）の患者で報告された．感染原因が特定されない，ステロイドの投与を必要とする発熱症候群が 6 名（12%）の患者で移植後 6 週間以内に報告され，3 名でステロイドが奏功した．また，肝静脈閉塞性疾患が 1 名の患者に発現し，その後 GVHD 及び多臓器不全により死亡した．49 名中 9 名（18.4%）の患者がニボルマブ投与後の同種 HSCT の合併症により死亡した．49 名の患者における，同種 HSCT 後の追跡調査期間の中央値は 5.6 カ月（範囲：0～19 カ月）であった． *臨床検査値異常* ニボルマブの単剤療法を受けた患者において，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 5.2%（すべて Grade 3），血小板減少症 1.0%，白血球減少症 1.0%，リンパ球減少症 10.0%，好中球減少症 1.1%，アルカリホスファターゼ増加 2.1%，AST 増加 2.7%，ALT 増加 2.2%，総ビリルビン増加 1.2%，クレアチニン増加 0.9%，高血糖 3.8%，低血糖 1.0%，アミラーゼ増加 3.5%，リパーゼ増加 7.9%，低ナトリウム血症 6.4%，高カリウム血症 1.8%，低カリウム血症 1.5%，高カルシウム血症 1.2%，高マグネシウム血症 0.7%，低マグネシウム血症 0.5%，低カルシウム血症 0.7%，及び高ナトリウム血症 0.1%． ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法を受けた患者において，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 6.7%，好中球減少症 0.7%，アルカリホスファターゼ増加 4.3%，AST 増加 12.4%，ALT 増加 15.3%，総ビリルビン増加 1.2%，クレアチニン増加 2.4%，高血糖 5.3%，アミラーゼ増加 8.7%，リパーゼ増加 19.5%，低カルシウム血症 1.2%，高ナトリウム血症及び高カルシウム血症が各 0.2%，高カリウム血症 0.5%，高マグネシウム血症 0.3%，低カリウム血症 4.8%，並びに低ナトリウム血症 9.5%． *免疫原性*

	ニボルマブ単剤療法で，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与され，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 2022 名のうち，231 名（11.4%）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，また 15 名（0.7%）で中和抗体が陽性であった． ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与を受け，かつ抗ニボルマブ抗体検査が可能であった患者 394 名のうち，149 名（37.8%）は試験治療下で発現した高ニボルマブ抗体が陽性であり，また 18 名（4.6%）で中和抗体が陽性であった． 抗ニボルマブ抗体が陽性の場合は，ニボルマブのクリアランスが 24%増加したが，単剤療法及び併用療法の両方において，薬物動態及び曝露量 - 反応解析に基づいて，ニボルマブ抗体の存在下での有効性の喪失又は毒性プロファイルの変化を示すエビデンスは認められなかった． 高齢者 高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）の間で，安全性における全体的な相違は報告されなかった．75 歳以上の NSCLC 患者及び SCCHN 患者から得られたデータは限定的であり，この患者集団における結論をだすことはできない（5.1 項参照）．また，65 歳以上の cHL 患者から得られたデータは限定的であり，この患者集団に関する結論をだすことはできない（5.1 項参照）． 肝機能障害又は腎機能障害患者 非扁平上皮 NSCLC の試験（CA209057）において，ベースラインで肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の安全性プロファイルは，試験対象集団全体の安全性プロファイルと同様のものであった．これらの結果は部分集団の症例数の少なさを考慮して，慎重な解釈が必要である． 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，各国の報告システム（付録 V に一覧を記載）を介して，本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう依頼される．
薬物相互作用	本剤はヒトモノクローナル抗体であり，薬物動態学的相互作用試験は実施されていない．モノクローナル抗体はチトクローム P450（CYP）酵素及び他の薬物代謝酵素により代謝されないことから，併用薬によるこれらの酵素の阻害及び誘導は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される． その他の相互作用 *全身免疫抑制* 本剤投与開始前のベースライン時に全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは，本剤の薬力学的活性に影響を及ぼす可能性があることから回避する必要がある．ただし，本剤投与開始後に免疫に関連した副作用の治療目的で全身性副腎皮質ステロイド及び他の免疫抑制剤を投与することは許容される．予備成績から，本剤投与開始後の全身免疫抑制は本剤への反応を妨げないと考えられる．
特定の集団における使用	小児集団 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されておらず，データは得られていない． 高齢者 高齢患者（65 歳以上）における本剤の用量調節は不要である（5.1 項及び 5.2 項を参照）．75 歳以上の NSCLC 患者及び SCCHN 患者から得られたデータは限定的であり，この患者集団における結論をだすことはできない． 腎機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度又は中等度の腎機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2 項参照）．重度の腎機能障害患者から得られたデータは限定的であり，当該集団における結論をだすことはできない． 肝機能障害患者 母集団薬物動態解析の結果に基づき，軽度の肝機能障害患者における本剤の用量調節は不要である（5.2 項参照）．中等度又は重度の肝機能障害患者から得られたデータは限定的であり，これらの集団における結論をだすことはできない．中等度［総ビリルビンが正常値上限（ULN）の 1.5 倍超 3 倍以下，AST 値は問わない］又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超，AST 値は問わない）の肝機能障害患者に対する本剤の投与は慎重に行うこと． 妊婦 本剤を妊婦に使用したデータはない．動物を用いた試験において胚・胎児毒性が示されている（5.3 項参照）．ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）は胎盤関門を通過することが知られており，本剤は IgG4 の一種である．そのため，本剤は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある．妊婦，並びに有効な避妊法を使用していない妊娠する可能のある女性に対する本剤の投与は，臨床上の有益性が潜在的な危険性を上回ると判断される場合を除き，推奨されない．有効な避

	妊法は少なくとも本剤の最終投与から 5 カ月後まで使用する必要がある． 授乳婦 本剤のヒト母乳中への移行は不明である．抗体を含めて多くの医薬品はヒト母乳中に移行する可能性があることから，本剤の授乳婦への投与による新生児／乳児に対する危険性は否定されない．新生児／乳児への授乳の有益性及び母体への本剤の治療の有益性を考慮して，授乳の中止又は本剤の中止を決定すること． 受胎能 本剤が受胎能に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない．そのため，本剤が男性及び女性の受胎能に及ぼす影響は不明である．
過量投与	臨床試験において過量投与例は報告されていない．過量投与が生じた場合，副作用の徴候及び症状を慎重にモニタリングし，適切な対症療法を直ちに開始すること．

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 の原文を添付した．

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)	4/2018
Dosage and Administration (2)	4/2018
Warnings and Precautions (5)	4/2018

---------- 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)
- patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as a single agent.[a] (1.1)
- patients with unresectable or metastatic melanoma, in combination with ipilimumab.[a] (1.1)
- patients with melanoma with lymph node involvement or metastatic disease who have undergone complete resection, in the adjuvant setting. (1.2)
- patients with 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. (1.3)
- patients with advanced renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. (1.4)
- patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma, in combination with ipilimumab. (1.4)
- adult patients with classical Hodgkin lymphoma that has relapsed or progressed after[b]: (1.5)
  - autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
  - 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.
- patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck with disease progression on or after a platinum-based therapy. (1.6)
- patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who[b]:
  - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
  - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy. (1.7)
- adult and pediatric (12 years and older) patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.[b] (1.8)
- patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib.[b] (1.9)

[a] 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.

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

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

Administer OPDIVO as an intravenous infusion over 30 minutes.

- Unresectable or metastatic melanoma
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 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 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.1)
- Adjuvant treatment of melanoma
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.2)
- Metastatic non-small cell lung cancer
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.3)
- Advanced renal cell carcinoma
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.4)
  - OPDIVO with ipilimumab: OPDIVO 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg on the same day every 3 weeks for 4 doses, then OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.4)
- Classical Hodgkin lymphoma
  - OPDIVO (nivolumab) 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.5)
- Recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.6)
- Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.7)
- Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks. (2.8)
- Hepatocellular carcinoma
  - OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks. (2.9)

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

Injection: 40 mg/4 mL, 100 mg/10 mL, and 240 mg/24 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 skin adverse reactions: 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. (5.11, 8.1, 8.3)

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

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

- OPDIVO as a single agent: fatigue, rash, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, nausea, asthenia, cough, dyspnea, constipation, decreased appetite, back pain, arthralgia, upper respiratory tract infection, pyrexia, headache, and abdominal pain. (6.1)
- OPDIVO with ipilimumab for melanoma: fatigue, rash, diarrhea, nausea, pyrexia, vomiting, and dyspnea. (6.1)
- OPDIVO with ipilimumab for renal cell carcinoma: fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, and decreased appetite. (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: 04/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma
- 1.3 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.4 Advanced Renal Cell Carcinoma
- 1.5 Classical Hodgkin Lymphoma
- 1.6 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
- 1.7 Urothelial Carcinoma
- 1.8 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer
- 1.9 Hepatocellular Carcinoma

(Continued)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS* *(Continued)*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage for Unresectable or Metastatic Melanoma
- 2.2 Recommended Dosage for Adjuvant Treatment of Melanoma
- 2.3 Recommended Dosage for NSCLC
- 2.4 Recommended Dosage for RCC
- 2.5 Recommended Dosage for cHL
- 2.6 Recommended Dosage for SCCHN
- 2.7 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma
- 2.8 Recommended Dosage for CRC
- 2.9 Recommended Dosage for HCC
- 2.10 Dose Modifications
- 2.11 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 Skin Adverse Reactions
- 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 Postmarketing Experience
- 6.3 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 Adjuvant Treatment of Melanoma
- 14.3 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- 14.4 Advanced Renal Cell Carcinoma
- 14.5 Classical Hodgkin Lymphoma
- 14.6 Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)
- 14.7 Urothelial Carcinoma
- 14.8 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer
- 14.9 Hepatocellular Carcinoma

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 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, 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 Adjuvant Treatment of Melanoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

OPDIVO 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 (14.3)]*.

1.4 Advanced Renal Cell Carcinoma

- OPDIVO as a single agent is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy *[see Clinical Studies (14.4)]*.
- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC) *[see Clinical Studies (14.4)]*.

1.5 Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after:

- autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
- 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.

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 (14.5)]*.

1.6 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

OPDIVO is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy *[see Clinical Studies (14.6)]*.

1.7 Urothelial Carcinoma

OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
- have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials *[see Clinical Studies (14.7)]*.

1.8 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

OPDIVO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan *[see Clinical Studies (14.8)]*.

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

1.9 Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials *[see Clinical Studies (14.9)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Unresectable or Metastatic Melanoma

Single Agent

The recommended dose of OPDIVO as a single agent is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

With Ipilimumab

The recommended dose of OPDIVO is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes, followed by ipilimumab 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 90 minutes on the same day, every 3 weeks for a maximum of 4 doses or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier. After completing 4 doses of the combination, administer OPDIVO as a single agent, either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Review the Full Prescribing Information for ipilimumab for additional information prior to initiation.

2.2 Recommended Dosage for Adjuvant Treatment of Melanoma

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease recurrence or unacceptable toxicity for up to 1 year.

2.3 Recommended Dosage for NSCLC

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.4 Recommended Dosage for RCC

The recommended dose of OPDIVO as a single agent is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

With Ipilimumab

The recommended dose of OPDIVO in combination with ipilimumab is OPDIVO 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes, followed by ipilimumab 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes on the same day, every 3 weeks for 4 doses *[see Clinical Studies (14.4)]*. After completing 4 doses of the combination, administer OPDIVO as a single agent, either:

- 240 mg every 2 weeks, or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Review the Full Prescribing Information for ipilimumab prior to initiation.

2.5 Recommended Dosage for cHL

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.6 Recommended Dosage for SCCHN

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.7 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.8 Recommended Dosage for CRC

The recommended dose of OPDIVO is

- 240 mg every 2 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.9 Recommended Dosage for HCC

The recommended dose of OPDIVO is either:

- 240 mg every 2 weeks or
- 480 mg every 4 weeks

administered as an intravenous infusion over 30 minutes until disease progression or unacceptable toxicity.

2.10 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. Review the Full Prescribing Information for ipilimumab for recommended dose modifications.

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/non-HCC[b]	Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) more than 3 and up to 5 times the upper limit of normal (ULN) or total bilirubin more than 1.5 and up to 3 times the ULN	Withhold dose[a]
	AST or ALT more than 5 times the ULN or total bilirubin more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis/HCC[b]	• If AST/ALT is within normal limits at baseline and increases to more than 3 and up to 5 times the ULN • If AST/ALT is more than 1 and up to 3 times ULN at baseline and increases to more than 5 and up to 10 times the ULN • If AST/ALT is more than 3 and up to 5 times ULN at baseline and increases to more than 8 and up to 10 times the ULN	Withhold dose[c]
	If AST or ALT increases to more than 10 times the ULN or total bilirubin increases to more than 3 times the ULN	Permanently discontinue

(Continued)

Table 1: Recommended Dose Modifications for OPDIVO
(Continued)

Adverse Reaction	Severity*	Dose Modification
Hypophysitis	Grade 2 or 3 hypophysitis	Withhold dose[a]
	Grade 4 hypophysitis	Permanently discontinue
Adrenal Insufficiency	Grade 2 adrenal insufficiency	Withhold dose[a]
	Grade 3 or 4 adrenal insufficiency	Permanently discontinue
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 ULN	Withhold dose[a]
	Serum creatinine more than 6 times the ULN	Permanently discontinue
Skin	Grade 3 rash or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold dose[a]
	Grade 4 rash or confirmed SJS or TEN	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
	Grade 3 myocarditis	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 improves to Grade 0 or 1.
[b] HCC: hepatocellular carcinoma.
[c] Resume treatment when AST/ALT returns to baseline.

2.11 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. The total volume of infusion must not exceed 160 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 8 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.

OPDIVO® (nivolumab)

Administration

Administer the infusion over 30 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), 100 mg/10 mL (10 mg/mL), and 240 mg/24 mL (10 mg/mL) clear to opalescent, colorless to pale-yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

OPDIVO can cause immune-mediated pneumonitis, defined as requiring use of corticosteroids and no clear alternate etiology. Fatal cases have been reported.

Monitor patients for signs with radiographic imaging and for symptoms of pneumonitis. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or more severe (Grade 3-4) 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 (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, immune-mediated pneumonitis occurred in 3.1% (61/1994) of patients. The median time to onset of immune-mediated pneumonitis was 3.5 months (range: 1 day to 22.3 months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in 1.1%, and withholding of OPDIVO in 1.3% of patients. Approximately 89% of patients with pneumonitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 26 days (range: 1 day to 6 months). Complete resolution of symptoms following corticosteroid taper occurred in 67% of patients. Approximately 8% of patients had recurrence of pneumonitis after re-initiation of OPDIVO.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated pneumonitis occurred in 6% (25/407) of patients. 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 or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 2.2% and 3.7% of patients, respectively. Approximately 84% of patients with pneumonitis 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). Complete resolution occurred in 68% of patients. Approximately 13% of patients had recurrence of pneumonitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated pneumonitis occurred in 4.4% (24/547) of patients. The median time to onset of immune-mediated pneumonitis was 2.6 months (range: 8 days to 9.2 months). Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 2.0% and 1.6% of patients, respectively. Approximately 92% of patients with pneumonitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 19 days (range: 4 days to 3.2 months). Approximately 8% of patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 79% of patients without recurrence of pneumonitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

5.2 Immune-Mediated Colitis

OPDIVO can cause immune-mediated colitis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate etiology.

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.

OPDIVO® (nivolumab)

Withhold OPDIVO for moderate or severe (Grade 2 or 3) colitis. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) or for recurrent colitis upon re-initiation of OPDIVO *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

When administered in combination with ipilimumab, withhold OPDIVO and ipilimumab for moderate colitis (Grade 2). Permanently discontinue OPDIVO and ipilimumab for severe or life-threatening (Grade 3 or 4) colitis or for recurrent colitis *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, immune-mediated colitis occurred in 2.9% (58/1994) of patients; the median time to onset was 5.3 months (range: 2 days to 20.9 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.7% and withholding of OPDIVO in 1% of patients. Approximately 91% of patients with colitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 23 days (range: 1 day to 9.3 months). Four patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 74% of patients. Approximately 16% of patients had recurrence of colitis after re-initiation of OPDIVO.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated colitis occurred in 26% (107/407) of patients including three fatal cases. 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 or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 16% and 7% of patients, respectively. Approximately 96% of patients with colitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 1.1 month (range: 1 day to 12 months). Approximately 23% of patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 75% of patients. Approximately 28% of patients had recurrence of colitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated colitis occurred in 10% (52/547) of patients. The median time to onset of immune-mediated colitis was 1.7 months (range: 2 days to 19.2 months). Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 3.5% and 4.2% of patients, respectively. Approximately 83% of patients with colitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 21 days (range: 1 day to 27 months). Approximately 23% of patients required addition of infliximab to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 89% of patients. Two patients had recurrence of colitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

5.3 Immune-Mediated Hepatitis

OPDIVO can cause immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of corticosteroids and no clear alternate etiology. Monitor patients for abnormal liver tests prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) transaminase elevations, with or without concomitant elevation in total bilirubin. Administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) transaminase elevations.

For patients without hepatocellular carcinoma (HCC): withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) immune-mediated hepatitis and permanently discontinue OPDIVO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) immune-mediated hepatitis *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

For patients with HCC, permanently discontinue, withhold, or continue OPDIVO based on severity of immune-mediated hepatitis and baseline AST and ALT levels as described in Table 1 *[see Dosage and Administration (2.10)]*. In addition, administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper when OPDIVO is withheld or discontinued due to immune-mediated hepatitis.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, immune-mediated hepatitis occurred in 1.8% (35/1994) of patients; the median time to onset was 3.3 months (range: 6 days to 9 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.7% and withholding of OPDIVO in 1% of patients. All patients with hepatitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents) for a median duration of 23 days (range: 1 day to 2 months). Two patients required the addition of mycophenolic acid to high-dose corticosteroids. Complete resolution occurred in 74% of patients. Approximately 29% of patients had recurrence of hepatitis after re-initiation of OPDIVO.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated hepatitis occurred in 13% (51/407) of patients; the median time to onset was 2.1 months (range: 15 days to 11 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 6% and 5% of patients, respectively. Approximately 92% of patients with hepatitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 1.1 month (range: 1 day to 13.2 months). Complete resolution occurred in 75% of patients. Approximately 11% of patients had recurrence of hepatitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated hepatitis occurred in 7% (38/547) of patients; the median time to onset was 2 months (range: 14 days to 26.8 months). Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 3.7% and 3.1% of patients, respectively. Approximately 92% of patients with hepatitis received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 1.0 month (range: 1 day to 4.0 months). Complete resolution occurred in 87% of patients without recurrence of hepatitis after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

Hypophysitis

OPDIVO can cause immune-mediated hypophysitis. Monitor patients for signs and symptoms of hypophysitis. Administer hormone replacement as clinically indicated and corticosteroids at a dose of 1 mg/kg/day prednisone equivalents followed by corticosteroid taper for moderate (Grade 2) or greater hypophysitis. Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3). Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) hypophysitis *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, hypophysitis occurred in 0.6% (12/1994) of patients; the median time to onset was 4.9 months (range: 1.4 to 11 months). Hypophysitis led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.1% and withholding of OPDIVO in 0.2% of patients. Approximately 67% of patients with hypophysitis received hormone replacement therapy and 33% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 14 days (range: 5 to 26 days).

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, hypophysitis occurred in 9% (36/407) of patients; the median time to onset was 2.7 months (range: 27 days to 5.5 months). Hypophysitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 1.0% and 3.9% of patients, respectively. Approximately 75% of patients with hypophysitis received hormone replacement therapy and 56% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 19 days (range: 1 day to 2.0 months).

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, hypophysitis occurred in 4.6% (25/547) of patients; the median time to onset was 2.8 months (range: 1.3 months to 7.3 months). Hypophysitis led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 1.3% and 2.6% of patients, respectively. Approximately 72% of patients with hypophysitis received hormone replacement therapy and 60% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 10 days (range: 1 day to 1.6 months).

Adrenal Insufficiency

OPDIVO can cause immune-mediated adrenal insufficiency. Monitor patients for signs and symptoms of adrenal insufficiency. Administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by a corticosteroid taper 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 (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, adrenal insufficiency occurred in 1% (20/1994) of patients and the median time to onset was 4.3 months (range: 15 days to 21 months). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.1% and withholding of OPDIVO in 0.5% of patients. Approximately 85% of patients with adrenal insufficiency received hormone replacement therapy and 25% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 11 days (range: 1 day to 1 month).

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, adrenal insufficiency occurred in 5% (21/407) of patients and the median time to onset was 3.0 months (range: 21 days to 9.4 months). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 0.5% and 1.7% of patients, respectively. Approximately 57% of patients with adrenal insufficiency received hormone replacement therapy and 33% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 9 days (range: 1 day to 2.7 months).

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, adrenal insufficiency occurred in 7% (41/547) of patients and the median time to onset was 3.4 months (range: 2.0 months to 22.3 months). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 1.3% and 2.0% of patients, respectively. Approximately 93% of patients with adrenal insufficiency received hormone replacement therapy and 18% received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 12 days (range: 1 day to 5.6 months).

Hypothyroidism and Hyperthyroidism

OPDIVO can cause autoimmune thyroid disorders. Monitor thyroid function prior to and periodically during OPDIVO 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.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 9% (171/1994) of patients; the median time to onset was 2.9 months (range: 1 day to 16.6 months). Approximately 79% of patients with hypothyroidism received levothyroxine and 4% also required corticosteroids. Resolution occurred in 35% of patients.

Hyperthyroidism occurred in 2.7% (54/1994) of patients receiving OPDIVO as a single agent; the median time to onset was 1.5 months (range: 1 day to 14.2 months). Approximately 26% of patients with hyperthyroidism received methimazole, 9% received carbimazole, 4% received propylthiouracil, and 9% received corticosteroids. Resolution occurred in 76% of patients.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 22% (89/407) of patients; the median time to onset was 2.1 months (range: 1 day to 10.1 months). Approximately 73% of patients with hypothyroidism or thyroiditis received levothyroxine. Resolution occurred in 45% of patients.

Hyperthyroidism occurred in 8% (34/407) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: the median time to onset was 23 days (range: 3 days to 3.7 months). Approximately 29% of patients with hyperthyroidism received methimazole and 24% received carbimazole. Resolution occurred in 94% of patients.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, hypothyroidism or thyroiditis resulting in hypothyroidism occurred in 22% (119/547) of patients; the median time to onset was 2.2 months (range: 1 day to 21.4 months). Approximately 76% of patients with hypothyroidism or thyroiditis received levothyroxine. Resolution occurred in 31% of patients.

Hyperthyroidism occurred in 12% (66/547) of patients receiving OPDIVO with ipilimumab: the median time to onset was 1.4 months (range: 6 days to 14.2 months). Approximately 14% of patients with hyperthyroidism received methimazole and 3% received carbimazole. Resolution occurred in 85% of patients.

Type 1 Diabetes Mellitus

OPDIVO can cause Type 1 diabetes mellitus. Monitor for hyperglycemia. Withhold OPDIVO in cases of severe (Grade 3) hyperglycemia until metabolic control is achieved. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) hyperglycemia *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, diabetes occurred in 0.9% (17/1994) of patients including two cases of diabetic ketoacidosis. The median time to onset was 4.4 months (range: 15 days to 22 months).

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, diabetes occurred in 1.5% (6/407) of patients; the median time to onset was 2.5 months (range: 1.3 to 4.4 months). OPDIVO with ipilimumab was withheld in a patient and permanently discontinued in a second patient who developed diabetes.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, diabetes occurred in 2.7% (15/547) of patients; the median time to onset was 3.2 months (range: 19 days to 16.8 months). OPDIVO with ipilimumab was withheld in 33% of patients and permanently discontinued in 20% of patients who developed diabetes.

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

OPDIVO can cause immune-mediated nephritis, defined as renal dysfunction or ≥Grade 2 increased creatinine, requirement for corticosteroids, and no clear alternate etiology. Monitor patients for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. 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. Administer corticosteroids at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone equivalents for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) increased serum creatinine, if worsening or no improvement occurs, increase dose of corticosteroids to 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents.

Withhold OPDIVO for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) increased serum creatinine. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) increased serum creatinine *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 1.2% (23/1994) of patients; the median time to onset was 4.6 months (range: 23 days to 12.3 months). Immune-mediated nephritis and renal dysfunction led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.3% and withholding of OPDIVO in 0.8% of patients. All patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 21 days (range: 1 day to 15.4 months). Complete resolution occurred in 48% of patients. No patients had recurrence of nephritis or renal dysfunction after re-initiation of OPDIVO.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 2.2% (9/407) of patients; 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 or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 0.7% and 0.5% of patients, respectively. Approximately 67% of patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 13.5 days (range: 1 day to 1.1 months). Complete resolution occurred in all patients. Two patients resumed OPDIVO with ipilimumab without recurrence of nephritis or renal dysfunction.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated nephritis and renal dysfunction occurred in 4.6% (25/547) of patients; the median time to onset was 2.5 months (range: 1 day to 13.2 months). Immune-mediated nephritis and renal dysfunction led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 1.1% and 2.7% of patients, respectively. Approximately 76% of patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 15 days (range: 1 day to 5.9 months). Complete resolution occurred in 64% of patients. One patient had recurrence of nephritis or renal dysfunction after re-initiation of OPDIVO with ipilimumab.

5.6 Immune-Mediated Skin Adverse Reactions

OPDIVO can cause immune-mediated rash, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some cases with fatal outcome. For symptoms or signs of SJS or TEN, withhold OPDIVO and refer the patient for specialized care for assessment and treatment. If SJS or TEN is confirmed, permanently discontinue OPDIVO *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

For immune-mediated rash, administer corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents followed by a corticosteroid taper 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.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, immune-mediated rash occurred in 9% (171/1994) of patients; the median time to onset was 2.8 months (range: <1 day to 25.8 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation of OPDIVO in 0.3% and withholding of OPDIVO in 0.8% of patients. Approximately 16% of patients with rash received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 12 days (range: 1 days to 8.9 months) and 85% received topical corticosteroids. Complete resolution occurred in 48% of patients. Recurrence of rash occurred in 1.4% of patients who resumed OPDIVO after resolution of rash.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated rash occurred in 22.6% (92/407) of patients; the median time to onset was 18 days (range: 1 day to 9.7 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 0.5% and 3.9% of patients, respectively. Approximately 17% of patients with rash received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 14 days (range: 2 days to 4.7 months). Complete resolution occurred in 47% of patients. Approximately 6% of patients who resumed OPDIVO and ipilimumab after resolution had recurrence of rash.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, immune-mediated rash occurred in 16.6% (91/547) of patients; the median time to onset was 1.5 months (range: 1 day to 20.9 months). Immune-mediated rash led to permanent discontinuation or withholding of OPDIVO with ipilimumab in 0.5% and 2.9% of patients, respectively. Approximately 19% of patients with rash received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone equivalents per day) for a median duration of 25 days (range: 1 day to 23.1 months). Complete resolution occurred in 64% of patients. Approximately 3.6% of patients who resumed OPDIVO and ipilimumab after resolution had recurrence of rash.

5.7 Immune-Mediated Encephalitis

OPDIVO can cause immune-mediated encephalitis with no clear alternate etiology. Evaluation of patients with neurologic symptoms may include, but not be limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture.

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. 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 (2.10)]*.

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a single agent, encephalitis occurred in 0.2% (3/1994). Fatal limbic encephalitis occurred in one patient after 7.2 months of exposure despite discontinuation of OPDIVO and administration of corticosteroids. In the other two patients, encephalitis occurred post-allogeneic HSCT *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

Encephalitis occurred in one patient (0.2%) receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks after 1.7 months of exposure.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

Encephalitis occurred in one patient receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks (0.2%) after approximately 4 months of exposure.

5.8 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

OPDIVO can cause other clinically significant and potentially fatal immune-mediated adverse reactions. 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 (2.10)]*.

Across clinical trials of OPDIVO administered as a single agent or in combination with ipilimumab, the following clinically significant immune-mediated adverse reactions, some with fatal outcome, occurred in less than 1.0% of patients receiving OPDIVO: myocarditis, rhabdomyolysis, myositis, uveitis, iritis, pancreatitis, facial and abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, Guillain-Barré syndrome, hypopituitarism, systemic inflammatory response syndrome, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), motor dysfunction, vasculitis, aplastic anemia, pericarditis, and myasthenic syndrome.

If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome, which has been observed in patients receiving OPDIVO or OPDIVO in combination with ipilimumab and may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

5.9 Infusion Reactions

OPDIVO can cause severe infusion reactions, which have been reported in less than 1.0% of patients in clinical trials. 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 *[see Dosage and Administration (2.10)]*.

OPDIVO® (nivolumab)

OPDIVO as a Single Agent

In patients receiving OPDIVO as a 60-minute intravenous infusion, infusion-related reactions occurred in 6.4% (127/1994) of patients.

In a study assessing the pharmacokinetics and safety of a more rapid infusion, in which patients received OPDIVO as a 60-minute intravenous infusion or a 30-minute intravenous infusion, infusion-related reactions occurred in 2.2% (8/368) and 2.7% (10/369) patients, respectively. Additionally, 0.5% (2/368) and 1.4% (5/369) of patients, respectively, experienced adverse reactions within 48 hours of infusion that led to dose delay, permanent discontinuation or withholding of OPDIVO.

OPDIVO with Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg with Ipilimumab 3 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks, infusion-related reactions occurred in 2.5% (10/407) of patients.

OPDIVO 3 mg/kg with Ipilimumab 1 mg/kg

In patients receiving OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks, infusion-related reactions occurred in 5.1% (28/547) of patients.

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 the CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 trials 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 HSCT 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 Skin Adverse Reactions *[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)]*

OPDIVO® (nivolumab)

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 1994 patients enrolled in the CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 trials or a single-arm trial in NSCLC (n=117) administering OPDIVO as a single agent *[see Warnings and Precautions (5)]*. In addition, clinically significant adverse reactions of OPDIVO administered with ipilimumab were evaluated in 407 patients with melanoma enrolled in CHECKMATE-067 (n=313) or a Phase 2 randomized study (n=94), administering OPDIVO with ipilimumab, supplemented by immune-mediated adverse reaction reports in ongoing clinical trials *[see Warnings and Precautions (5)]*. Clinically significant adverse reactions of OPDIVO 3 mg/kg administered with ipilimumab 1 mg/kg were evaluated in 547 patients with advanced renal cell carcinoma enrolled in CHECKMATE-214.

The data described below reflect exposure to OPDIVO as a single agent in CHECKMATE-037, CHECKMATE-066, and CHECKMATE-067, and to OPDIVO with ipilimumab in CHECKMATE-067, which are randomized, active-controlled trials conducted in patients with unresectable or metastatic melanoma. Also described below are single-agent OPDIVO data from CHECKMATE-238, a randomized trial for the adjuvant treatment of patients with completely resected Stage IIIB/C and IV melanoma, CHECKMATE-017 and CHECKMATE-057, which are randomized trials in patients with metastatic NSCLC, CHECKMATE-025, which is a randomized trial in patients with advanced RCC, CHECKMATE-214, a randomized trial of OPDIVO 3 mg/kg with ipilimumab 1 mg/kg in previously untreated patients with advanced RCC, CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039, which are open-label, multiple-cohort trials in patients with cHL, CHECKMATE-141, a randomized trial in patients with recurrent or metastatic SCCHN, CHECKMATE-275, which is a single-arm trial in patients with urothelial carcinoma, and CHECKMATE-040, which is an open-label, multiple-cohort trial in patients with HCC.

Unresectable or Metastatic Melanoma

Previously Treated Metastatic Melanoma

The safety of OPDIVO as a single agent was evaluated in CHECKMATE-037, a randomized, open-label trial in which 370 patients with unresectable or metastatic melanoma received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion 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 CHECKMATE-037, 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 trial 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 CHECKMATE-037. The most common adverse reaction (reported in at least 20% of patients) was rash.

Table 2: 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]) (CHECKMATE-037)

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				
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, erythematous rash, pruritic rash, follicular rash, macular rash, papular rash, pustular rash, vesicular rash, and acneiform dermatitis.

[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 CHECKMATE-037 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: 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]) (CHECKMATE-037)

Laboratory Abnormality	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

CHECKMATE-066

The safety of OPDIVO was also evaluated in CHECKMATE-066, a randomized, double-blind, active-controlled trial in which 411 previously untreated patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks (n=206) or dacarbazine 1000 mg/m^2

OPDIVO® (nivolumab)

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 trial population characteristics in the OPDIVO group and dacarbazine group: 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: 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]) (CHECKMATE-066)

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				
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, erythematous rash, pruritic rash, follicular rash, macular rash, papular rash, pustular rash, vesicular rash, dermatitis, allergic dermatitis, exfoliative dermatitis, acneiform dermatitis, 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 CHECKMATE-066 were:

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy

Table 5: 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]) (CHECKMATE-066)

Laboratory Abnormality	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).

CHECKMATE-067

The safety of OPDIVO, administered with ipilimumab or as a single agent, was evaluated in CHECKMATE-067 *[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.

CHECKMATE-067 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 trial 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 CHECKMATE-067, 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 CHECKMATE-067.

Table 6: 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]) (CHECKMATE-067)

	Percentage (%) of Patients					
	OPDIVO plus Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
Adverse Reaction	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 pustular rash, dermatitis, acneiform dermatitis, allergic dermatitis, atopic dermatitis, bullous dermatitis, exfoliative dermatitis, psoriasiform dermatitis, drug eruption, erythema, exfoliative rash, erythematous rash, generalized rash, macular rash, maculopapular rash, morbilliform rash, papular rash, papulosquamous rash, pruritic rash, 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 CHECKMATE-067 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: 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]) (CHECKMATE-067)

	Percentage (%) of Patients[a]					
	OPDIVO plus Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
Laboratory Abnormality	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

(Continued)

Table 7: *(Continued)* 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]) (CHECKMATE-067)

	Percentage (%) of Patients[a]					
	OPDIVO plus Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
Laboratory Abnormality	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
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).

Adjuvant Treatment of Melanoma

The safety of OPDIVO as a single agent was evaluated in CHECKMATE-238, a randomized (1:1), double-blind trial in which 905 patients with completely resected Stage IIIB/C or Stage IV melanoma received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks (n=452) or 10 mg/kg ipilimumab (n=453), by intravenous infusion every 3 weeks for 4 doses then every 12 weeks beginning at Week 24 for up to a 1 year *[see Clinical Studies (14.2)]*. The median duration of exposure was 11.5 months in OPDIVO-treated patients and was 2.7 months in ipilimumab-treated patients. In this ongoing trial, 74% of patients received OPDIVO for greater than 6 months.

Study therapy was discontinued for adverse reactions in 9% of OPDIVO-treated patients and 42% of ipilimumab-treated patients. Twenty-eight percent of OPDIVO-treated patients had at least one omitted dose for an adverse reaction. Grade 3 or 4 adverse reactions occurred in 25% of OPDIVO-treated patients. The most frequent Grade 3 and 4 adverse reactions reported in at least 2% of OPDIVO-treated patients were diarrhea and increased lipase and amylase. Serious adverse reactions occurred in 18% of OPDIVO-treated patients.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of OPDIVO-treated patients) were fatigue, diarrhea, rash, musculoskeletal pain, pruritus, headache, nausea, upper respiratory infection, and abdominal pain. The most common immune-mediated adverse reactions were rash (16%), diarrhea/colitis (6%), and hepatitis (3%).

Table 8 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of OPDIVO-treated patients in CHECKMATE-238.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients (CHECKMATE-238)

	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
Adverse Reaction	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[a]	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	37	2.4	55	11
Nausea	23	0.2	28	0
Abdominal pain[b]	21	0.2	23	0.9
Constipation	10	0	9	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash[c]	35	1.1	47	5.3
Pruritus	28	0	37	1.1
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[d]	22	0	15	0.2

(Continued)

Table 8: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients (CHECKMATE-238) *(Continued)*

Adverse Reaction	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[e]	32	0.4	27	0.4
Arthralgia	19	0.4	13	0.4
Nervous System Disorders				
Headache	23	0.4	31	2.0
Dizziness[f]	11	0	8	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough/productive cough	19	0	19	0
Dyspnea/exertional dyspnea	10	0.4	10	0.2
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism[g]	12	0.2	7.5	0.4

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.
[a] Includes asthenia.
[b] Includes abdominal discomfort, lower abdominal pain, upper abdominal pain, and abdominal tenderness.
[c] Includes dermatitis also described as acneiform, allergic, bullous, or exfoliative and rash described as generalized, erythematous, macular, papular, maculopapular, pruritic, pustular, vesicular, or butterfly, and drug eruption.
[d] Includes upper respiratory tract infection including viral respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, rhinitis, pharyngitis, and nasopharyngitis.
[e] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, spinal pain, and pain in extremity.
[f] Includes postural dizziness and vertigo.
[g] Includes secondary hypothyroidism and autoimmune hypothyroidism.

Table 9: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients (CHECKMATE-238)

Laboratory Abnormality	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Hematology				
Lymphopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leukopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Chemistry				
Increased Lipase	25	7	23	9
Increased ALT	25	1.8	40	12
Increased AST	24	1.3	33	9
Increased Amylase	17	3.3	13	3.1
Hyponatremia	16	1.1	22	3.2
Hyperkalemia	12	0.2	9	0.5
Increased Creatinine	12	0	13	0
Hypocalcemia	10	0.7	16	0.5

[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: 400 to 447 patients) and ipilimumab 10 mg/kg group (range: 392 to 443 patients).

OPDIVO® (nivolumab)

Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of OPDIVO in metastatic NSCLC was evaluated in CHECKMATE-017, a randomized open-label, multicenter trial in patients with metastatic squamous NSCLC and progression on or after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen and in CHECKMATE-057, 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 (14.3)]*. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO over 60 minutes by intravenous infusion every 2 weeks or docetaxel administered intravenously at 75 mg/m^2 every 3 weeks. The median duration of therapy in OPDIVO-treated patients in CHECKMATE-017 was 3.3 months (range: 1 day to 21.7+ months) and in CHECKMATE-057 was 2.6 months (range: 0 to 24.0+ months). In CHECKMATE-017, 36% of patients received OPDIVO for at least 6 months and 18% of patients received OPDIVO for at least 1 year and in CHECKMATE-057, 30% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 20% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

CHECKMATE-017 and CHECKMATE-057 excluded patients with active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or with symptomatic interstitial lung disease.

Across both trials, the median age of OPDIVO-treated patients was 61 years (range: 37 to 85); 38% were ≥65 years of age, 61% were male, and 91% were white. Ten percent of patients had brain metastases and ECOG performance status was 0 (26%) or 1 (74%).

OPDIVO was discontinued in 11% of patients, and was delayed in 28% of patients for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 46% of patients receiving OPDIVO. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were pneumonia, pulmonary embolism, dyspnea, pyrexia, pleural effusion, pneumonitis, and respiratory failure. In CHECKMATE-057, 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. Across both trials, the most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, musculoskeletal pain, cough, dyspnea, and decreased appetite.

Table 10 summarizes selected adverse reactions occurring more frequently in at least 10% of OPDIVO-treated patients.

Table 10: 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]) (CHECKMATE-017 and CHECKMATE-057)

Adverse Reaction	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	31	0.7	24	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	28	1.4	23	1.5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	10	0.2	2.0	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 (48% Grade 1-4, 5% Grade 3-4), musculoskeletal pain (33%), pleural effusion (4.5%), pulmonary embolism (3.3%).

Table 11: 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]) (CHECKMATE-017 and CHECKMATE-057)

	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO		Docetaxel	
Laboratory Abnormality	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Chemistry				
Hyponatremia	35	7	34	4.9
Increased AST	27	1.9	13	0.8
Increased alkaline phosphatase	26	0.7	18	0.8
Increased ALT	22	1.7	17	0.5
Increased creatinine	18	0	12	0.5
Increased TSH[b]	14	N/A	6	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: 405 to 417 patients) and docetaxel group (range: 372 to 390 patients); TSH: OPDIVO group n=314 and docetaxel group n=297.
[b] Not graded per NCI CTCAE v4.

Renal Cell Carcinoma

Previously Treated Renal Cell Carcinoma

The safety of OPDIVO was evaluated in CHECKMATE-025, 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 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks (n=406) or everolimus 10 mg daily (n=397) *[see Clinical Studies (14.4)]*. 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 fatigue, cough, nausea, rash, dyspnea, diarrhea, constipation, decreased appetite, back pain, and arthralgia. Table 12 summarizes adverse reactions that occurred in greater than 15% of OPDIVO-treated patients.

Table 12: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving OPDIVO (CHECKMATE-025)

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Percentage (%) of Patients			
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Adverse Reaction	98	56	96	62
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[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

(Continued)

Table 12: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving OPDIVO (CHECKMATE-025) *(Continued)*

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Percentage (%) of Patients			
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
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] Includes asthenia, decreased activity, fatigue, and malaise.
[b] Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, and viral URI.
[c] Includes colitis, enterocolitis, and gastroenteritis.
[d] Includes dermatitis, acneiform dermatitis, erythematous rash, generalized rash, macular rash, maculopapular rash, papular rash, pruritic rash, erythema multiforme, and erythema.

Other clinically important adverse reactions in CHECKMATE-025 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 13 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in greater than 15% of OPDIVO-treated patients.

Table 13: Grade 1-4 Laboratory Values Worsening from Baseline Occurring in >15% of Patients on OPDIVO (CHECKMATE-025)

	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO		Everolimus	
Laboratory Abnormality	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

(Continued)

Table 13: Grade 1-4 Laboratory Values Worsening from Baseline Occurring in >15% of Patients on OPDIVO (CHECKMATE-025) *(Continued)*

	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO		Everolimus	
Laboratory Abnormality	**Grades 1-4**	**Grades 3-4**	**Grades 1-4**	**Grades 3-4**
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).

Previously Untreated Renal Cell Carcinoma

The safety of OPDIVO 3 mg/kg, administered with ipilimumab 1 mg/kg was evaluated in CHECKMATE-214, a randomized open-label trial in which 1082 patients with previously untreated advanced RCC received OPDIVO 3 mg/kg in combination with ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks for 4 doses followed by OPDIVO monotherapy at the 3 mg/kg dose (n=547) every 2 weeks or sunitinib administered orally 50 mg daily for 4 weeks followed by 2 weeks off, every cycle (n=535) *[see Clinical Studies (14.4)]*. The median duration of treatment was 7.9 months (range: 1 day to 21.4+ months) in OPDIVO plus ipilimumab-treated patients and 7.8 months (range: 1 day to 20.2+ months) in sunitinib-treated patients. In this trial, 57% of patients in the OPDIVO plus ipilimumab arm were exposed to treatment for greater than 6 months, and 38% of patients were exposed to treatment for greater than 1 year.

Study therapy was discontinued for adverse reactions in 31% of OPDIVO plus ipilimumab patients and in 21% of sunitinib patients. Fifty-four percent (54%) of patients receiving OPDIVO plus ipilimumab and 43% of patients receiving sunitinib had a drug delay for an adverse reaction. In the sunitinib group, 53% of patients required a dose reduction; dose reductions were not permitted in the OPDIVO plus ipilimumab treatment group. Serious adverse reactions occurred in 59% of patients receiving OPDIVO plus ipilimumab and in 43% of patients receiving sunitinib. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients treated with OPDIVO plus ipilimumab were diarrhea, pyrexia, pneumonia, pneumonitis, hypophysitis, acute kidney injury, dyspnea, adrenal insufficiency, and colitis; in patients treated treated with sunitinib, they were pneumonia, pleural effusion, and dyspnea.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of OPDIVO plus ipilimumab-treated patients) were fatigue, rash, diarrhea, musculoskeletal pain, pruritus, nausea, cough, pyrexia, arthralgia, and decreased appetite. Table 14 summarizes adverse reactions that occurred in greater than 15% of OPDIVO plus ipilimumab-treated patients.

Table 14: Grade 1-4 Adverse Reactions in >15% of Patients Receiving OPDIVO plus Ipilimumab (CHECKMATE-214)

	OPDIVO plus Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Percentage (%) of Patients			
	Grades 1-4	**Grades 3-4**	**Grades 1-4**	**Grades 3-4**
Adverse Reaction	99	65	99	76
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[a]	58	8	69	13
Pyrexia	25	0.7	17	0.6
Edema[b]	16	0.5	17	0.6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough/productive cough	28	0.2	25	0.4
Dyspnea/exertional dyspnea	20	2.4	21	2.1
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	38	4.6	58	6
Nausea	30	2.0	43	1.5
Vomiting	20	0.9	28	2.1
Abdominal pain	19	1.6	24	1.9
Constipation	17	0.4	18	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash[c]	39	3.7	25	1.1
Pruritus/generalized pruritus	33	0.5	11	0
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	18	0.4	27	0.2
Nervous System Disorders				
Headache	19	0.9	23	0.9
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	21	1.8	29	0.9
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[d]	37	4.0	40	2.6
Arthralgia	23	1.3	16	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.
[a] Includes asthenia.
[b] Includes peripheral edema, peripheral swelling.
[c] Includes dermatitis described as acneiform, bullous, and exfoliative, drug eruption, rash described as exfoliative, erythematous, follicular, generalized, macular, maculopapular, papular, pruritic, and pustular, fixed-drug eruption.
[d] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity, spinal pain.

The most common laboratory abnormalities which have worsened compared to baseline in ≥30% of OPDIVO plus ipilimumab-treated patients include increased lipase, anemia, increased creatinine, increased ALT, increased AST, hyponatremia, increased amylase, and lymphopenia. Table 15 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in greater than 15% of OPDIVO plus ipilimumab-treated patients.

Table 15: Grade 1-4 Laboratory Values Worsening from Baseline Occurring in >15% of Patients on OPDIVO plus Ipilimumab (CHECKMATE-214)

	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline[a]			
	OPDIVO plus Ipilimumab		Sunitinib	
Laboratory Abnormality	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14
Chemistry				
Increased lipase	48	20	51	20
Increased creatinine	42	2.1	46	1.7
Increased ALT	41	7	44	2.7
Increased AST	40	4.8	60	2.1
Increased amylase	39	12	33	7
Hyponatremia	39	10	36	7
Increased alkaline phosphatase	29	2.0	32	1.0
Hyperkalemia	29	2.4	28	2.9
Hypocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hypomagnesemia	16	0.4	26	1.6

[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 group (range: 490 to 538 patients) and sunitinib group (range: 485 to 523 patients).

In addition, among patients with TSH less than or equal to the ULN at baseline, a lower proportion of patients experienced a treatment-emergent elevation of TSH greater than the ULN in the OPDIVO plus ipilimumab group compared to the sunitinib group (31% and 61%, respectively).

Classical Hodgkin Lymphoma

The safety of 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks was evaluated in 266 adult patients with cHL (243 patients in the CHECKMATE-205 and 23 patients in the CHECKMATE-039 trials). 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: 2 to 15). Patients received a median of 23 doses (cycles) of OPDIVO (range: 1 to 48), with a median duration of therapy of 11 months (range: 0 to 23 months).

OPDIVO was discontinued due to adverse reactions in 7% of patients. Dose delay for an adverse reaction occurred in 34% of patients. Serious adverse reactions occurred in 26% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 1% of patients were pneumonia, infusion-related reaction, pyrexia, colitis or diarrhea, pleural effusion, pneumonitis, and rash. Eleven patients died from causes other than disease progression: 3 from adverse reactions within 30 days of the last nivolumab dose, 2 from infection 8 to 9 months after completing nivolumab, and 6 from complications of allogeneic HSCT.

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

Table 16 summarizes the adverse reactions, excluding laboratory terms, that occurred in at least 10% of patients in the safety population.

OPDIVO® (nivolumab)

Table 16: Non-Laboratory Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with cHL (CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039)

	OPDIVO cHL Safety Population (n=266)	
	Percentage (%)	
Adverse Reaction[a]	All Grades	Grades 3-4
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[b]	39	1.9
Pyrexia	29	<1
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea[c]	33	1.5
Nausea	20	0
Vomiting	19	<1
Abdominal pain[d]	16	<1
Constipation	14	0.4
Infections		
Upper respiratory tract infection[e]	44	0.8
Pneumonia/bronchopneumonia[f]	13	3.8
Nasal congestion	11	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough/productive cough	36	0
Dyspnea/exertional dyspnea	15	1.5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash[g]	24	1.5
Pruritus	20	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[h]	26	1.1
Arthralgia	16	<1
Endocrine Disorders		
Hypothyroidism/thyroiditis	12	0
Nervous System Disorders		
Headache	17	<1
Neuropathy peripheral[i]	12	<1
Injury, Poisoning and Procedural Complications		
Infusion-related reaction	14	<1

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-mediated 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 colitis.

[d] Includes abdominal discomfort and upper abdominal pain.

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

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

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

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

[i] Includes hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy. These numbers are specific to treatment-emergent events.

Additional information regarding clinically important adverse reactions:

Immune-mediated pneumonitis: In CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039, pneumonitis, including interstitial lung disease, occurred in 6.0% (16/266) of patients receiving OPDIVO. Immune-mediated pneumonitis occurred in 4.9% (13/266) of patients receiving OPDIVO (one Grade 3 and 12 Grade 2). The median time to onset was 4.5 months (range: 5 days to 12 months). All 13 patients received systemic corticosteroids, with resolution in 12. Four patients permanently discontinued OPDIVO due to pneumonitis. Eight patients continued OPDIVO (three after dose delay), of whom two had recurrence of pneumonitis.

Peripheral neuropathy: In CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039, treatment-emergent peripheral neuropathy was reported in 14% (31/266) of all patients receiving OPDIVO. Twenty-eight patients (11%) had new-onset peripheral neuropathy, and 3 of 40 patients had worsening of neuropathy from baseline. These adverse reactions were Grade 1 or 2, except for 1 Grade 3 event (<1%). The median time to onset was 50 (range: 1 to 309) days.

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

Table 17 summarizes laboratory abnormalities that developed or worsened in at least 10% of patients with cHL. The most common (reported in at least 20%) treatment-emergent laboratory events included cytopenias, liver function abnormalities, and elevated lipase. Other common findings (reported in at least 10%) included elevated creatinine, electrolyte abnormalities, and elevated amylase.

Table 17: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of OPDIVO-Treated Patients with cHL (CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039)

	OPDIVO cHL Safety Population[a] (n=266)	
	Percentage (%)[b]	
Laboratory Abnormality	**All Grades**	**Grades 3-4**
Hematology		
Leukopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Thrombocytopenia	37	3.0
Lymphopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Chemistry[c]		
Increased AST	33	2.6
Increased ALT	31	3.4
Increased lipase	22	9
Increased alkaline phosphatase	20	1.5
Hyponatremia	20	1.1
Hypokalemia	16	1.9
Increased creatinine	16	<1
Hypocalcemia	15	<1
Hypomagnesemia	14	<1
Hyperkalemia	15	1.5
Increased amylase	13	1.5
Increased bilirubin	11	1.5

[a] Number of evaluable patients for the safety population ranges from 203 to 266.
[b] Includes events occurring up to 30 days after last nivolumab dose. After an immune-mediated adverse reaction, reactions following nivolumab rechallenge were included if they occurred within 30 days of completing the initial nivolumab course.
[c] In addition, in the safety population, fasting hyperglycemia (all grade 1-2) was reported in 27 of 69 (39%) evaluable patients and fasting hypoglycemia (all grade 1-2) in 11 of 69 (16%).

Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

The safety of OPDIVO was evaluated in CHECKMATE-141, a randomized, active-controlled, open-label, multicenter trial in patients with recurrent or metastatic SCCHN with progression during or within 6 months of receiving prior platinum-based therapy *[see Clinical Studies (14.6)]*. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO (n=236) over 60 minutes by intravenous infusion every 2 weeks or investigator's choice of either:

- cetuximab (n=13), 400 mg/m^2 loading dose IV followed by 250 mg/m^2 weekly
- or methotrexate (n=46) 40 to 60 mg/m^2 IV weekly, or
- docetaxel (n=52) 30 to 40 mg/m^2 IV weekly.

The median duration of exposure to nivolumab was 1.9 months (range: 1 day to 16.1+ months) in OPDIVO-treated patients. In this trial, 18% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 2.5% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

CHECKMATE-141 excluded patients with active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx, squamous cell carcinoma of unknown primary histology, salivary gland or non-squamous histologies (e.g., mucosal melanoma).

OPDIVO® (nivolumab)

The median age of all randomized patients was 60 years (range: 28 to 83); 28% of patients in the OPDIVO group were ≥65 years of age and 37% in the comparator group were ≥65 years of age, 83% were male and 83% were White, 12% were Asian, and 4% were Black. Baseline ECOG performance status was 0 (20%) or 1 (78%), 45% of patients received only one prior line of systemic therapy, the remaining 55% of patients had two or more prior lines of therapy, and 90% had prior radiation therapy.

OPDIVO was discontinued in 14% of patients and was delayed in 24% of patients for an adverse reaction. Serious adverse reactions occurred in 49% of patients receiving OPDIVO. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving OPDIVO were pneumonia, dyspnea, respiratory failure, respiratory tract infection, and sepsis. Adverse reactions and laboratory abnormalities occurring in patients with SCCHN were generally similar to those occurring in patients with melanoma and NSCLC. The most common adverse reactions occurring in ≥10% of OPDIVO-treated patients and at a higher incidence than investigator's choice were cough and dyspnea.

The most common laboratory abnormalities occurring in ≥10% of OPDIVO-treated patients and at a higher incidence than investigator's choice were increased alkaline phosphatase, increased amylase, hypercalcemia, hyperkalemia, and increased TSH.

Urothelial Carcinoma

The safety of OPDIVO was evaluated in CHECKMATE-275, a single arm study in which 270 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma had disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or had disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy received OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment was 3.3 months (range: 0 to 13.4+). Forty-six percent (46%) of patients had a drug delay for an adverse reaction.

Fourteen patients (5.2%) died from causes other than disease progression. This includes 4 patients (1.5%) who died from pneumonitis or cardiovascular failure which was attributed to treatment with OPDIVO. OPDIVO was discontinued for adverse reactions in 17% of patients. Serious adverse reactions occurred in 54% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were urinary tract infection, sepsis, diarrhea, small intestine obstruction, and general physical health deterioration.

Twenty-five (9%) patients received an oral prednisone dose equivalent to ≥40 mg daily for an immune-mediated adverse reaction *[see Warnings and Precautions (5)]*.

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, musculoskeletal pain, nausea, and decreased appetite.

Table 18 summarizes adverse reactions that occurred in greater than 10% of patients.

Table 18: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-275)

	OPDIVO Urothelial Carcinoma	
	Percentage (%) of Patients	
	All Grades	**Grades 3-4**
Adverse Reaction	99	51
General Disorders and Administration Site Conditions		
Asthenia/fatigue/malaise	46	7
Pyrexia/tumor associated fever	17	0.4
Edema/peripheral edema/peripheral swelling	13	0.4
Infections and Infestations		
Urinary Tract Infection/escherichia/fungal urinary tract infection	17	7
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Cough/productive cough	18	0
Dyspnea/exertional dyspnea	14	3.3
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	22	0.7
Diarrhea	17	2.6
Constipation	16	0.4
Abdominal pain[a]	13	1.5
Vomiting	12	1.9

(Continued)

Table 18: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-275) *(Continued)*

	OPDIVO Urothelial Carcinoma	
	Percentage (%) of Patients	
	All Grades	Grades 3-4
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash[b]	16	1.5
Pruritus	12	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[c]	30	2.6
Arthralgia	10	0.7
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	22	2.2
Endocrine Disorders		
Thyroid disorders[d]	15	0

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.
[a] Includes abdominal discomfort, lower and upper abdominal pain.
[b] Includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis bullous, and rash described as generalized, macular, maculopapular, or pruritic.
[c] Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity and spinal pain.
[d] Includes autoimmune thyroiditis, blood TSH decrease, blood TSH increase, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroiditis, thyroxine decreased, thyroxine free increased, thyroxine increased, tri-iodothyronine free increased, tri-iodothyronine increased.

Table 19: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of Patients (CHECKMATE-275)

	OPDIVO Urothelial Carcinoma[a]	
	Percentage (%) of Patients	
Test	**All Grades**	**Grades 3-4**
Hematology		
Lymphopenia	42	9
Anemia	40	7
Thrombocytopenia	15	2.4
Leucopenia	11	0
Chemistry		
Hyperglycemia	42	2.4
Hyponatremia	41	11
Increased creatinine	39	2.0
Increased alkaline phosphatase	33	5.5
Hypocalcemia	26	0.8
Increased AST	24	3.5
Hyperkalemia	19	1.2
Increased ALT	18	1.2
Hypomagnesemia	16	0
Increased lipase	20	7
Increased amylase	18	4.4

[a] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: range: 84 to 256 patients.

Hepatocellular Carcinoma

The safety of OPDIVO was evaluated in a 154-patient subgroup of patients with HCC and Child-Pugh A cirrhosis who progressed on or were intolerant to sorafenib enrolled in CHECKMATE-040, a multicenter, open-label trial. Patients were required to have an AST and ALT of no more than five times the upper limit of normal and total bilirubin of less than 3 mg/dL. The median duration of exposure to OPDIVO was 6 months.

OPDIVO® (nivolumab)

The toxicity profile observed in patients with advanced HCC was generally similar to that observed in patients with other cancers, with the exception of a higher incidence of elevations in transaminases and bilirubin levels. Treatment with OPDIVO resulted in treatment-emergent Grade 3 or 4 AST in 27 (18%) patients, Grade 3 or 4 ALT in 16 (11%) patients, and Grade 3 or 4 bilirubin in 11 (7%) patients. Immune-mediated hepatitis requiring systemic corticosteroids occurred in 8 (5%) patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of OPDIVO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Eye disorders: Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome

6.3 Immunogenicity

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

Of 2085 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, 233 patients (11.2%) tested positive for treatment-emergent anti-nivolumab antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay and 15 patients (0.7%) 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 the patients who were treated with OPDIVO and ipilimumab and evaluable for the presence of anti-nivolumab antibodies, the incidence of anti-nivolumab antibodies was 26.0% with nivolumab 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks and 37.8% with nivolumab 1 mg/kg followed by ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks. The incidence of neutralizing antibodies against nivolumab was 0.5% with nivolumab 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks and 4.6% with nivolumab 1 mg/kg followed by ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks. Of patients evaluable for the presence of anti-ipilimumab antibodies, the incidence of anti-ipilimumab antibodies ranged from 6.3 to 8.4% and neutralizing antibodies against ipilimumab ranged from 0 to 0.3%.

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

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

Data

Animal Data

A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to increase fetal loss. The effects of nivolumab on prenatal and postnatal development were evaluated in monkeys that received nivolumab twice weekly from the onset of organogenesis through delivery, at exposure levels of between 9 and 42 times higher than those observed at the clinical dose of 3 mg/kg of nivolumab (based on AUC). Nivolumab administration resulted in a non-dose-related increase in spontaneous abortion and increased neonatal death. Based on its mechanism of action, fetal

exposure to nivolumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice. In surviving infants (18 of 32 compared to 11 of 16 vehicle-exposed infants) of cynomolgus monkeys treated with nivolumab, there were no apparent malformations and no effects on neurobehavioral, immunological, or clinical pathology parameters throughout the 6-month postnatal period.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

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

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of OPDIVO have been established in pediatric patients age 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. Use of OPDIVO for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of OPDIVO in adults with MSI-H or dMMR mCRC with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the steady state exposure of nivolumab, that drug exposure is generally similar between adults and pediatric patients age 12 years and older for monoclonal antibodies, and that the course of MSI-H or dMMR mCRC is sufficiently similar in adults and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients. The recommended dose in pediatric patients 12 years of age or greater for this indication is the same as that in adults for this indication *[see Dosage and Administration (2.8), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.8)]*. The safety and effectiveness of OPDIVO have not been established (1) in pediatric patients less than 12 years old with MSI-H or dMMR mCRC or (2) in pediatric patients less than 18 years old for the other approved indications.

8.5 Geriatric Use

Of the 1359 patients randomized to single-agent OPDIVO in CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, and CHECKMATE-067, 39% were 65 years or older and 9% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In CHECKMATE-275 (Urothelial Cancer), 55% of patients were 65 years or older and 14% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In CHECKMATE-238 (Adjuvant Treatment of Melanoma), 26% of patients were 65 years or older and 3% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039, CHECKMATE-141, CHECKMATE-142, and CHECKMATE-040 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 CHECKMATE-067, 41% were 65 years or older and 11% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

Of the 550 patients randomized to ipilimumab 1 mg/kg administered with nivolumab 3 mg/kg in CHECKMATE-214 (Renal Cell Carcinoma), 38% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients. In elderly patients with intermediate or poor risk, no overall difference in effectiveness was reported.

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 or moderate hepatic impairment. OPDIVO has not been studied in patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage with OPDIVO.

OPDIVO® (nivolumab)

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. It is expressed in a recombinant Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line.

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 and advanced RCC. 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 as a 60-minute intravenous infusion every 2 or 3 weeks. Nivolumab clearance (CL) decreases over time, with a mean maximal reduction (% coefficient of variation [CV%]) from baseline values of 24.5% (47.6%) resulting in a geometric mean steady state clearance (CLss) (CV%) of 8.2 mL/h (53.9%) in patients with metastatic tumors; the decrease in CLss is not considered clinically relevant. Nivolumab clearance does not decrease over time in patients with completely resected melanoma, as the geometric mean population clearance is 24% lower in this patient population compared with patients with metastatic melanoma at steady-state. The geometric mean volume of distribution at steady state (Vss) (CV%) is 6.8 L (27.3%), and geometric mean elimination half-life ($t_{1/2}$) is 25 days (77.5%). Steady-state concentrations of nivolumab were reached by 12 weeks when administered at 3 mg/kg every 2 weeks, and systemic accumulation was 3.7-fold. The exposure to nivolumab increases dose proportionally over the dose range of 0.1 to 10 mg/kg administered every 2 weeks. The predicted exposure of nivolumab after a 30-minute infusion is comparable to that observed with a 60-minute infusion.

OPDIVO with ipilimumab: When OPDIVO 1 mg/kg was administered in combination with ipilimumab 3 mg/kg, the CL of nivolumab was increased by 29%, and the CL of ipilimumab was unchanged. When OPDIVO 3 mg/kg was administered in combination with ipilimumab 1 mg/kg, the CL of nivolumab and ipilimumab were unchanged.

When administered in combination, the CL of nivolumab increased by 20% in the presence of anti-nivolumab antibodies and the CL of ipilimumab was unchanged in presence of anti-ipilimumab antibodies.

Specific Populations: The population PK analysis suggested that the following factors had no clinically important effect on the clearance of nivolumab: age (29 to 87 years), weight (35 to 160 kg), 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 HCC (n=152) and in patients with other tumors (n=92) with mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] less than or equal to the ULN and AST greater than ULN or TB greater than 1 to 1.5 times ULN and any AST) and in HCC patients with moderate hepatic impairment (TB greater than 1.5 to 3 times ULN and any AST; n=13). No clinically important differences in the clearance of nivolumab were found between patients with mild/moderate hepatic

impairment and patients with normal hepatic function. Nivolumab has not been studied in patients with 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

CHECKMATE-037 (NCT01721746) was a multicenter, open-label trial that randomized (2:1) patients with unresectable or metastatic melanoma to receive either 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion 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 CHECKMATE-037 and in whom the minimum duration of follow-up was 6 months. The major efficacy outcome measures in this population were confirmed overall 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 responses in patients with and without BRAF V600 mutation-positive melanoma.

Previously Untreated Metastatic Melanoma

CHECKMATE-066

CHECKMATE-066 (NCT01721772) 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 3 mg/kg of OPDIVO 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.

OPDIVO® (nivolumab)

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional outcome measures included investigator-assessed progression-free survival (PFS) and overall 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%).

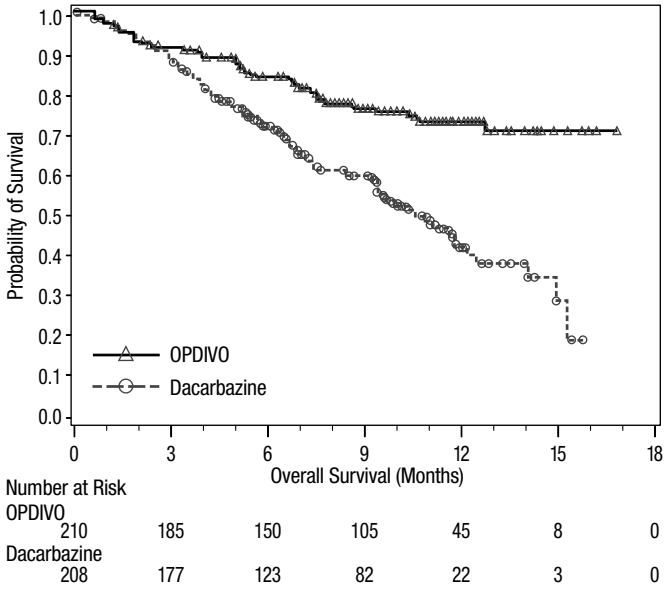
CHECKMATE-066 demonstrated a statistically significant improvement in OS for the OPDIVO arm compared with the dacarbazine arm in an interim analysis based on 47% of the total planned events for OS. Table 20 and Figure 1 summarize the efficacy results.

Table 20: Efficacy Results - CHECKMATE-066

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

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with the allocated alpha of 0.0021 for this interim analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival - CHECKMATE-066



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.

OPDIVO® (nivolumab)

CHECKMATE-067

CHECKMATE-067 (NCT01844505) 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 trial 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%).

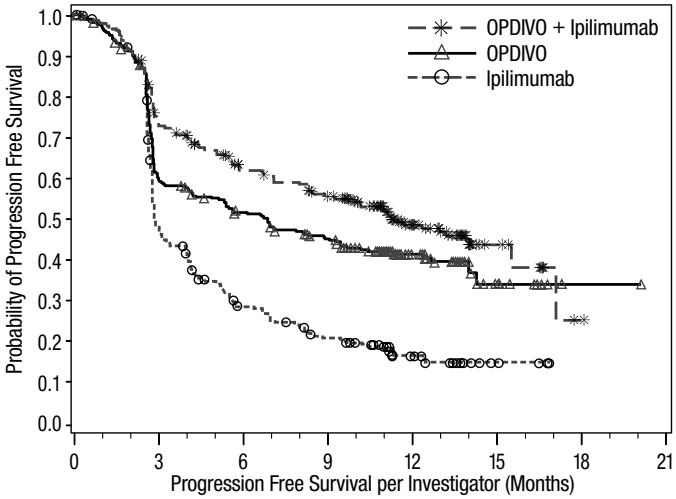
CHECKMATE-067 demonstrated statistically significant improvements in PFS for patients randomized to either OPDIVO-containing arm as compared with the ipilimumab arm. Efficacy results are presented in Table 21 and Figure 2.

Table 21: Efficacy Results in CHECKMATE-067

	OPDIVO plus Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Progression-free Survival			
Disease progression or death	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 Overall 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 - CHECKMATE-067

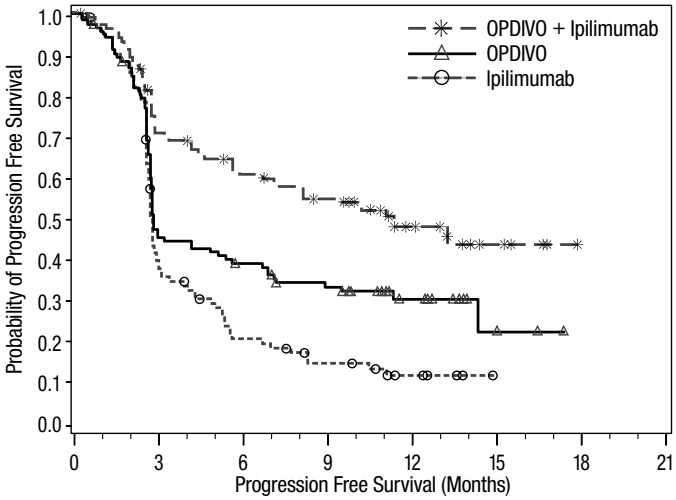


Number of Subjects at Risk

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.

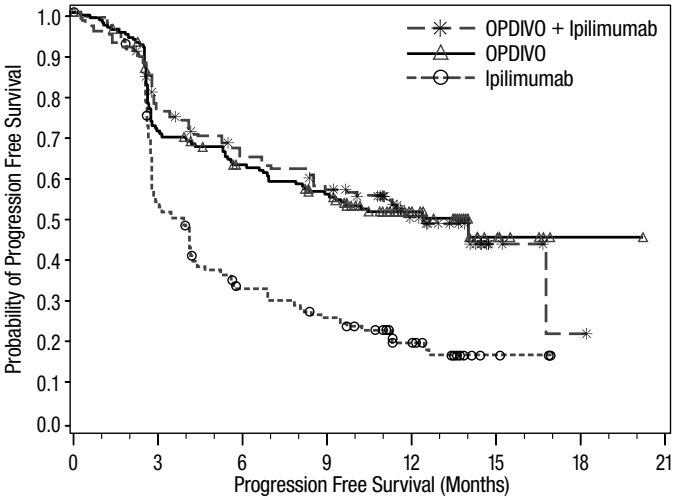
Figure 3: Progression-free Survival by PD-L1 Expression (<1%) - CHECKMATE-067



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%) - CHECKMATE-067

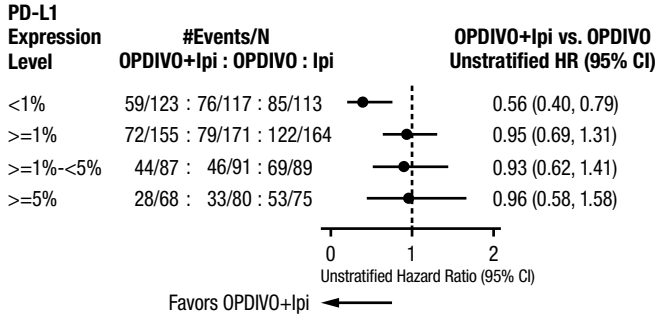


Number of Subjects at Risk

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 Figure 5 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 - CHECKMATE-067



14.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

CHECKMATE-238 (NCT02388906) was a randomized, double-blind trial that enrolled patients with completely resected Stage IIIB/C or Stage IV melanoma. Patients were randomized (1:1) to receive 3 mg/kg of OPDIVO over 60 minutes by intravenous infusion every 2 weeks or ipilimumab administered as an intravenous infusion at 10 mg/kg every 3 weeks for 4 doses then every 12 weeks beginning at Week 24 for up to 1 year. Enrollment required complete resection of melanoma with margins negative for disease within 12 weeks prior to randomization. The trial excluded patients with a history of ocular/uveal melanoma, autoimmune disease, and any condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (≥10 mg daily prednisone or equivalent) or other immunosuppressive medications, as well as patients with prior therapy for melanoma except surgery, adjuvant radiotherapy after neurosurgical resection for lesions of the central nervous system, and prior adjuvant interferon completed ≥6 months prior to randomization. Randomization was stratified by PD-L1 status (positive [based on 5% level] vs negative/indeterminate) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage (Stage IIIB/C vs Stage IV M1a-M1b vs Stage IV M1c). The major efficacy outcome measure was recurrence-free survival (RFS) defined as the time between the date of randomization and the date of first recurrence (local, regional, or distant metastasis), new primary melanoma, or death, from any cause, whichever occurs first and as assessed by the investigator. Patients underwent imaging for tumor recurrence every 12 weeks for the first 2 years then every 6 months thereafter.

In CHECKMATE-238, a total of 906 patients were randomized: 453 to OPDIVO and 453 to ipilimumab. Median age was 55 years (range: 18 to 86), 58% were male, 95% were White, and 90% had an ECOG performance status of 0. Disease characteristics were

AJCC Stage IIIB (34%), Stage IIIC (47%), Stage IV (19%), M1a-b (14%), BRAF V600 mutation positive (42%), BRAF wild-type (45%), elevated LDH (8%), PD-L1 ≥ 5% tumor cell membrane expression determined by clinical trial assay (34%), macroscopic lymph nodes (48%), and tumor ulceration (32%).

CHECKMATE-238 demonstrated a statistically significant improvement in RFS for patients randomized to the OPDIVO arm compared with the ipilimumab 10 mg/kg arm.

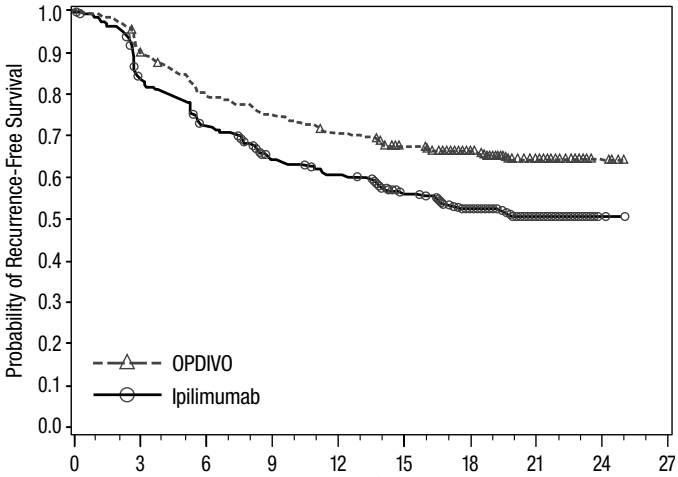
Efficacy results are presented in Table 22 and Figure 6.

Table 22: Efficacy Results in CHECKMATE-238

Recurrence-free Survival	OPDIVO N=453	Ipilimumab 10 mg/kg N=453
Number of Events, n (%)	154 (34.0%)	206 (45.5%)
Median (months) (95% CI)	NR[a]	NR[a] (16.56, NR[a])
Hazard Ratio[b] (95% CI)	0.65 (0.53, 0.80)	
p-value[c,d]	p<0.0001	

[a] Not reached
[b] Based on a stratified proportional hazards model.
[c] Based on a stratified log-rank test.
[d] p-value is compared with 0.0244 of the allocated alpha for this analysis

Figure 6: Recurrence-free Survival - CHECKMATE-238



Number of Subjects at Risk

OPDIVO	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab 10 mg/kg	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

14.3 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Second-line Treatment of Metastatic Squamous NSCLC

CHECKMATE-017 (NCT01642004) 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 3 mg/kg of OPDIVO (n=135) by intravenous infusion every 2 weeks or docetaxel (n=137) administered intravenously at 75 mg/m^2 every 3 weeks. Randomization was stratified by prior paclitaxel vs other prior treatment and region (US/Canada vs. Europe vs. Rest of World). This study included patients regardless of their PD-L1 status. 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 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. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and PFS.

In CHECKMATE-017, 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%); the majority of patients were enrolled in Europe (57%) with the remainder in US/Canada (32%) and the rest of the world (11%). Baseline ECOG performance status

was 0 (24%) or 1 (76%) and 92% were former/current smokers. Baseline disease characteristics of the population as reported by investigators were Stage IIIb (19%), Stage IV (80%), and brain metastases (6%). All patients received prior therapy with a platinum-doublet regimen and 99% of patients had tumors of squamous-cell histology.

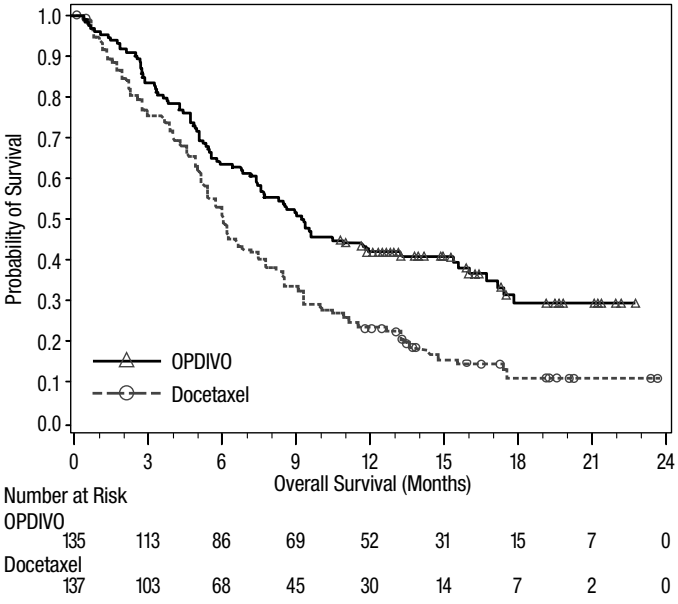
The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 199 events were observed (86% of the planned number of events for final analysis) (Table 23 and Figure 7).

Table 23: Efficacy Results in CHECKMATE-017

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Overall Survival		
Deaths (%)	86 (64%)	113 (82%)
Median (months) (95% CI)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.59 (0.44, 0.79)	
p-value[b,c]	0.0002	
Overall Response Rate	27 (20%)	12 (9%)
(95% CI)	(14, 28)	(5, 15)
p-value[d]	0.0083	
Complete response	1 (0.7%)	0
Median duration of response, months (95% CI)	NR (9.8, NR)	8.4 (3.6, 10.8)
Progression-free Survival		
Disease progression or death (%)	105 (78%)	122 (89%)
Median (months)	3.5	2.8
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.62 (0.47, 0.81)	
p-value[b]	0.0004	

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with .0315 of the allocated alpha for this interim analysis.
[d] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

Figure 7: Overall Survival - CHECKMATE-017



Archival tumor specimens were retrospectively evaluated for PD-L1 expression. Across the study population, 17% (47/272) of patients had non-quantifiable results. Among the 225 patients with quantifiable results, 47% (106/225) had PD-L1 negative squamous NSCLC, defined as <1% of tumor cells expressing PD-L1, and 53% (119/225) had PD-L1 positive squamous NSCLC, defined as ≥1% of tumor cells expressing PD-L1. In pre-specified exploratory subgroup analyses, the hazard ratios for survival were 0.58 (95% CI: 0.37, 0.92) in the PD-L1 negative subgroup and 0.69 (95% CI: 0.45, 1.05) in the PD-L1 positive NSCLC subgroup.

OPDIVO® (nivolumab)

Second-line Treatment of Metastatic Non-Squamous NSCLC

CHECKMATE-057 (NCT01673867) 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 3 mg/kg of OPDIVO (n=292) by intravenous infusion 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 CHECKMATE-057, 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%).

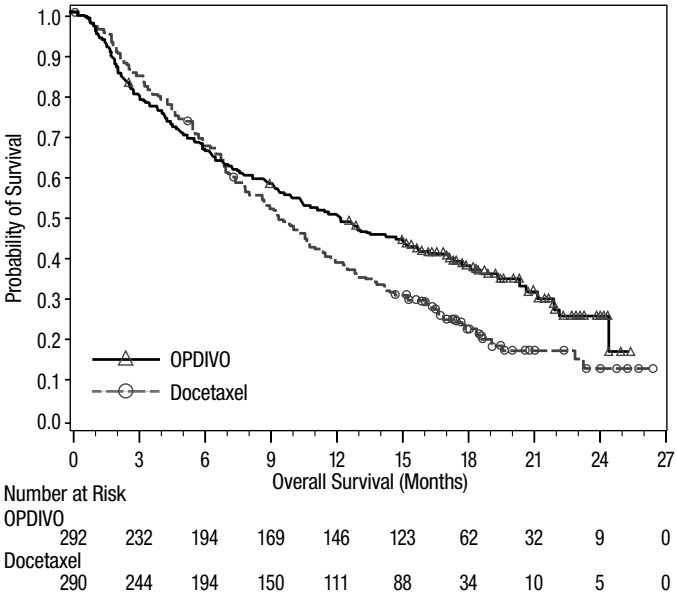
CHECKMATE-057 demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with docetaxel at the prespecified interim analysis when 413 events were observed (93% of the planned number of events for final analysis) (Table 24 and Figure 8).

Table 24: Efficacy Results in CHECKMATE-057

	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)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.73 (0.60, 0.89)	
p-value[b,c]	0.0015	
Overall 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%)
Median duration of response (months) (95% CI)	17 (8.4, NR)	6 (4.4, 7.0)
Progression-free Survival		
Disease progression or death (%)	234 (80%)	245 (84%)
Median (months)	2.3	4.2
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.92 (0.77, 1.11)	
p-value[b]	0.39	

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with .0408 of the allocated alpha for this interim analysis.
[d] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

Figure 8: Overall Survival - CHECKMATE-057



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 9 summarizes the results of prespecified analyses of survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1. Figure 10 summarizes the results of prespecified analyses of progression-free survival in subgroups determined by percentage of tumor cells expressing PD-L1.

Figure 9: Forest Plot: OS Based on PD-L1 Expression - CHECKMATE-057

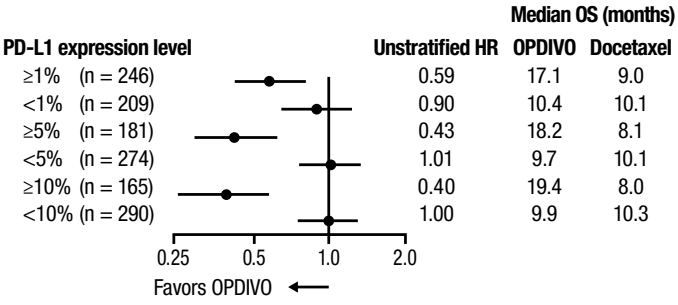
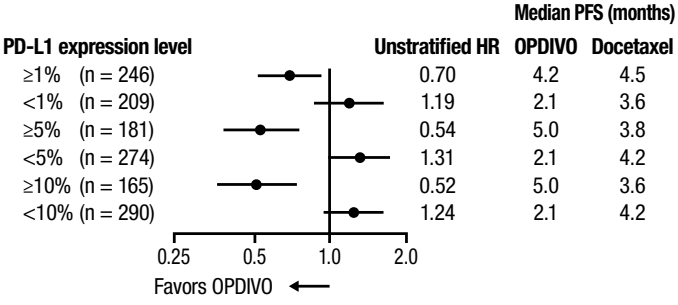


Figure 10: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression - CHECKMATE-057



14.4 Advanced Renal Cell Carcinoma

Previously Treated Renal Cell Carcinoma

CHECKMATE-025 (NCT01668784) 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. CHECKMATE-025 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 3 mg/kg of OPDIVO (n=410) by intravenous infusion 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 25 and Figure 11). OS benefit was observed regardless of PD-L1 expression level.

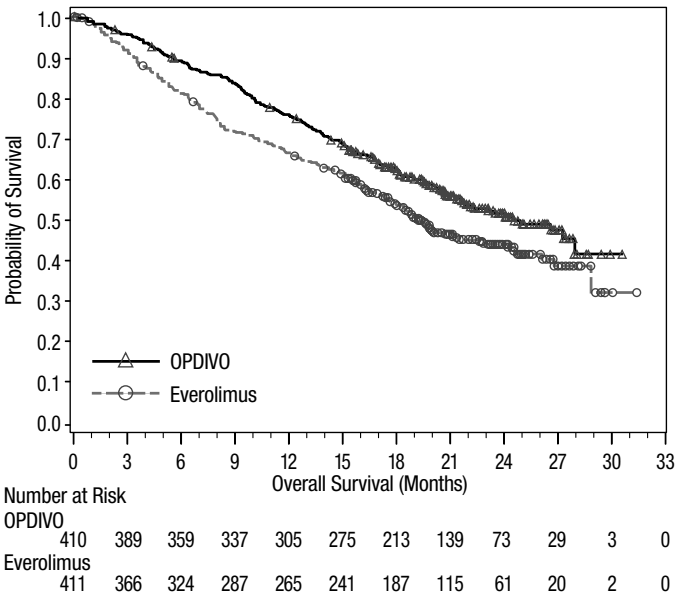
Other endpoints include confirmed overall response rates, which are also presented in Table 25.

Table 25: Efficacy Results - CHECKMATE-025

	OPDIVO (n=410)	Everolimus (n=411)
Overall Survival		
Deaths (%)	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)[a]	0.73 (0.60, 0.89)	
p-value[b,c]	0.0018	
Confirmed Overall 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] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on a stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with .0148 of the allocated alpha for this interim analysis.

Figure 11: Overall Survival - CHECKMATE-025



Previously Untreated Renal Cell Carcinoma

CHECKMATE-214 (NCT02231749) was a randomized (1:1), open-label study in patients with previously untreated advanced RCC. Patients were included regardless of their PD-L1 status. CHECKMATE-214 excluded patients with any history of or concurrent brain metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. Patients were stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognostic score and region.

Efficacy was evaluated in intermediate/poor risk patients with at least 1 or more of 6 prognostic risk factors as per the IMDC criteria (less than one year from time of initial renal cell carcinoma diagnosis to randomization, Karnofsky performance status <80%, hemoglobin less than the lower limit of normal, corrected calcium of greater than 10 mg/dL, platelet count greater than the upper limit of normal, and absolute neutrophil count greater than the upper limit of normal).

Patients were randomized to OPDIVO 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (n=425) administered intravenously every 3 weeks for 4 doses followed by OPDIVO monotherapy 3 mg/kg every two weeks or to sunitinib (n=422) administered orally 50 mg daily for 4 weeks followed by 2 weeks off, every cycle. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 61 years (range: 21 to 85) with 38% ≥65 years of age and 8% ≥75 years of age. The majority of patients were male (73%) and white (87%) and 26% and 74% of patients had a baseline KPS of 70% to 80% and 90% to 100%, respectively.

The major efficacy outcome measures were OS, PFS (IRRC-assessed), and confirmed ORR (IRRC-assessed) in intermediate/poor risk patients. In this population, the trial demonstrated statistically significant improvement in OS and ORR for patients randomized to OPDIVO plus ipilimumab as compared with sunitinib. (Table 26 and Figure 12). OS benefit was observed regardless of PD-L1 expression level. The trial did not demonstrate a statistically significant improvement in PFS.

The efficacy results from CHECKMATE-214 are presented in Table 26.

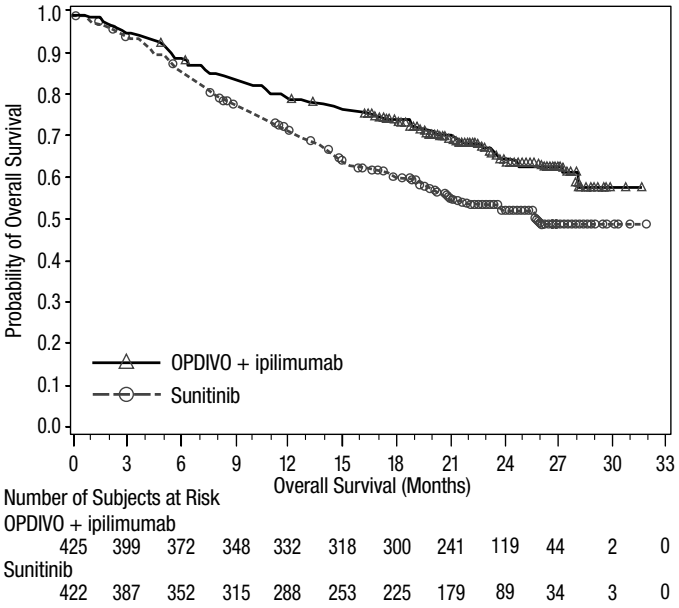
Table 26: Efficacy Results - CHECKMATE-214

	Intermediate/Poor-Risk	
	OPDIVO plus Ipilimumab (n=425)	**Sunitinib (n=422)**
Overall Survival		
Deaths (%)	140 (32.9)	188 (44.5)
Median survival (months)	NE	25.9
Hazard ratio (99.8% CI)[a]	0.63 (0.44, 0.89)	
p-value[b,c]	<0.0001	
Confirmed Objective Response Rate (95% CI)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
p-value[d,e]	<0.0001	
Complete Response (CR)	40 (9.4)	5 (1.2)
Partial Response (PR)	137 (32.2)	107 (25.4)
Median duration of response in months (95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
Progression-free Survival		
Disease progression or death (%)	228 (53.6)	228 (54.0)
Median (months)	11.6	8.4
Hazard ratio (99.1% CI)[a]	0.82 (0.64, 1.05)	
p-value[b]	NS[f]	

[a] Based on a stratified proportional hazards model.
[b] Based on a stratified log-rank test.
[c] p-value is compared to alpha 0.002 in order to achieve statistical significance.
[d] Based on the stratified DerSimonian-Laird test.
[e] p-value is compared to alpha 0.001 in order to achieve statistical significance.
[f] Not Significant at alpha level of 0.009.

OPDIVO® (nivolumab)

Figure 12: Overall Survival (Intermediate/Poor Risk Population) - CHECKMATE-214



CHECKMATE-214 also randomized 249 favorable risk patients as per IMDC criteria to OPDIVO plus ipilimumab (n=125) or to sunitinib (n=124). These patients were not evaluated as part of the efficacy analysis population. OS in favorable risk patients receiving OPDIVO plus ipilimumab compared to sunitinib has a hazard ratio of 1.45 (95% CI: 0.75, 2.81). The efficacy of OPDIVO plus ipilimumab in previously untreated renal cell carcinoma with favorable-risk disease has not been established.

14.5 Classical Hodgkin Lymphoma

Two studies evaluated the efficacy of OPDIVO as a single agent in adult patients with cHL after failure of autologous HSCT.

CHECKMATE-205 (NCT02181738) was a single-arm, open-label, multicenter, multicohort study in cHL. CHECKMATE-039 (NCT01592370) 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 over 60 minutes by intravenous infusion 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 overall response rate (ORR) as determined by an independent radiographic review committee (IRRC). Additional outcome measures included duration of response (DOR).

Efficacy was evaluated in 95 patients in CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 combined who had failure of autologous HSCT and post-transplantation brentuximab vedotin. 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: 2 to 15). They received a median of 27 doses of OPDIVO (range: 3 to 48), with a median duration of therapy of 14 months (range: 1 to 23 months). Results are shown in Table 27.

OPDIVO® (nivolumab)

Table 27: Efficacy in cHL after Autologous HSCT and Post-transplantation Brentuximab Vedotin

	CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 (n=95)
Overall Response Rate, n (%)[a]	63 (66%)
(95% CI)	(56, 76)
Complete Remission Rate	6 (6%)
(95% CI)	(2, 13)
Partial Remission Rate	57 (60%)
(95% CI)	(49, 70)
Duration of Response (months)	
Median[b]	13.1
(95% CI)	(9.5, NE)
Range[c]	0+, 23.1+
Time to Response (months)	
Median	2.0
Range	0.7, 11.1

[a] Per 2007 revised International Working Group criteria.
[b] Kaplan-Meier estimate. Among responders, the median follow-up for DOR, measured from the date of first response, was 9.9 months.
[c] A + sign indicates a censored value.

Efficacy was also evaluated in 258 patients in CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 combined who had relapsed or progressive cHL after autologous HSCT. The analysis included the group described above. The median age was 34 years (range: 18 to 72). The majority were male (59%) and white (86%). Patients had a median of 4 prior systemic regimens (range: 2 to 15), with 85% having 3 or more prior systemic regimens and 76% having prior brentuximab vedotin. Of the 195 patients having prior brentuximab vedotin, 17% received it only before autologous HSCT, 78% received it only after HSCT, and 5% received it both before and after HSCT. Patients received a median of 21 doses of OPDIVO (range: 1 to 48), with a median duration of therapy of 10 months (range: 0 to 23 months). Results are shown in Table 28.

Table 28: Efficacy in cHL after Autologous HSCT

	CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 (n=258)
Overall Response Rate, n (%)	179 (69%)
(95% CI)	(63, 75)
Complete Remission Rate	37 (14%)
(95% CI)	(10, 19)
Partial Remission Rate	142 (55%)
(95% CI)	(49, 61)
Duration of Response (months)	
Median[a,b]	NE
(95% CI)	(12.0, NE)
Range	0+, 23.1+
Time to Response (months)	
Median	2.0
Range	0.7, 11.1

[a] Kaplan-Meier estimate. Among responders, the median follow-up for DOR, measured from the date of first response, was 6.7 months.
[b] The estimated median duration of PR was 13.1 months (95% CI, 9.5, NE). The median duration of CR was not reached.

14.6 Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)

CHECKMATE-141 (NCT02105636) was a randomized (2:1), active-controlled, open-label study enrolling patients with metastatic or recurrent SCCHN who had experienced disease progression during or within 6 months of receiving platinum-based therapy administered in either the adjuvant, neo-adjuvant, primary (unresectable locally advanced) or metastatic setting. The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring immunosuppression, recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx, squamous cell carcinoma of unknown primary histology, salivary gland or non-squamous histologies (e.g., mucosal melanoma), or untreated brain metastasis. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically stable. Patients were randomized to receive 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks or investigator's choice of:

- cetuximab 400 mg/m^2 loading dose IV followed by 250 mg/m^2 weekly,
- methotrexate 40 to 60 mg/m^2 IV weekly, or
- docetaxel 30 to 40 mg/m^2 IV weekly.

Randomization was stratified by prior cetuximab treatment (yes/no). 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 PFS and ORR.

In CHECKMATE-141, total of 361 patients were randomized; 240 patients to OPDIVO and 121 patients to investigator's choice (45% received docetaxel, 43% received methotrexate, and 12% received cetuximab). The median age was 60 years (range: 28 to 83) with 31% ≥65 years of age, 83% were White, 12% Asian, and 4% were Black, and 83% male. Baseline ECOG performance status was 0 (20%) or 1 (78%), 76% were former/current smokers, 90% had Stage IV disease, 45% of patients received only one prior line of systemic therapy, the remaining 55% received two or more prior lines of systemic therapy, and 25% had HPV p16-positive tumors, 24% had HPV p16-negative tumors, and 51% had unknown status.

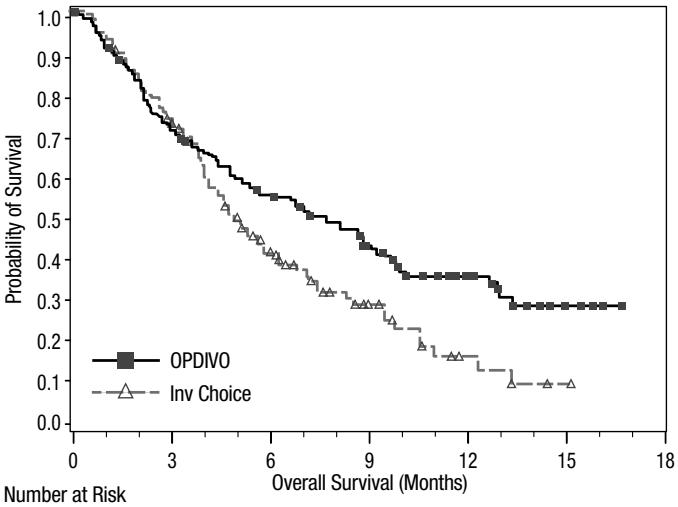
The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to OPDIVO as compared with investigator's choice at a pre-specified interim analysis (78% of the planned number of events for final analysis). The survival results are displayed in Table 29 and Figure 13. There were no statistically significant differences between the two arms for PFS (HR=0.89; 95% CI: 0.70, 1.13) or ORR (13.3% [95% CI: 9.3, 18.3] vs 5.8% [95% CI: 2.4, 11.6] for nivolumab and investigator's choice, respectively).

Table 29: Overall Survival in CHECKMATE-141

	OPDIVO (n=240)	Investigator's Choice (n=121)
Overall Survival		
Deaths (%)	133 (55%)	85 (70%)
Median (months)	7.5	5.1
(95% CI)	(5.5, 9.1)	(4.0, 6.0)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.70 (0.53, 0.92)	
p-value[b,c]	0.0101	

[a] Based on stratified proportional hazards model.
[b] Based on stratified log-rank test.
[c] p-value is compared with 0.0227 of the allocated alpha for this interim analysis.

Figure 13: Overall Survival - CHECKMATE-141



Archival tumor specimens were retrospectively evaluated for PD-L1 expression using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay. Across the study population, 28% (101/361) of patients had non-quantifiable results. Among the 260 patients with quantifiable results, 43% (111/260) had PD-L1 negative SCCHN, defined as <1% of tumor cells expressing PD-L1, and 57% (149/260) had PD-L1 positive SCCHN, defined as ≥1% of tumor cells expressing PD-L1. In pre-specified exploratory subgroup analyses, the hazard ratio for survival was 0.89 (95% CI: 0.54, 1.45) with median survivals of 5.7 and 5.8 months for the nivolumab and chemotherapy arms, respectively, in the PD-L1 negative subgroup. The HR for survival was 0.55 (95% CI: 0.36, 0.83) with median survivals of 8.7 and 4.6 months for the nivolumab and chemotherapy arms, respectively, in the PD-L1 positive SCCHN subgroup.

OPDIVO® (nivolumab)

14.7 Urothelial Carcinoma

In CHECKMATE-275 (NCT02387996), 270 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or who had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen were treated with OPDIVO. Patients were excluded for active brain or leptomeningeal metastases, active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, and ECOG performance status >1. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression. Tumor response assessments were conducted every 8 weeks for the first 48 weeks and every 12 weeks thereafter. Major efficacy outcome measures included confirmed overall response rate (ORR) as assessed by independent radiographic review committee (IRRC) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) and duration of response (DOR).

The median age was 66 years (range: 38 to 90), 78% were male, 86% of patients were white. Twenty-seven percent had non-bladder urothelial carcinoma and 84% had visceral metastases. Thirty-four percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant therapy. Twenty-nine percent of patients had received ≥2 prior systemic regimens in the metastatic setting. Thirty-six percent of patients received prior cisplatin only, 23% received prior carboplatin only, and 7% were treated with both cisplatin and carboplatin in the metastatic setting. Forty-six percent of patients had an ECOG performance status of 1. Eighteen percent of patients had a hemoglobin <10 g/dL, and twenty-eight percent of patients had liver metastases at baseline. Patients were included regardless of their PD-L1 status.

Tumor specimens were evaluated prospectively using the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay at a central laboratory and the results were used to define subgroups for pre-specified analyses. Of the 270 patients, 46% were defined as having PD-L1 expression of ≥1% (defined as ≥1% of tumor cells expressing PD-L1). The remaining 54% of patients, were classified as having PD-L1 expression of <1% (defined as <1% of tumor cells expressing PD-L1). Confirmed ORR in all patients and the two PD-L1 subgroups are summarized in Table 30. Median time to response was 1.9 months (range: 1.6-7.2). In 77 patients who received prior systemic therapy only in the neoadjuvant or adjuvant setting, the ORR was 23.4% (95% CI: 14.5%, 34.4%).

Table 30: Efficacy Results in CHECKMATE-275

	All Patients N=270	PD-L1 <1% N=146	PD-L1 ≥1% N=124
Confirmed Overall Response Rate, n (%)	53 (19.6%)	22 (15.1%)	31 (25.0%)
(95% CI)	(15.1, 24.9)	(9.7, 21.9)	(17.7, 33.6)
Complete Response Rate	7 (2.6%)	1 (0.7%)	6 (4.8%)
Partial Response Rate	46 (17.0%)	21 (14.4%)	25 (20.2%)
Median Duration of Response[a] (months) (range)	10.3 (1.9+, 12.0+)	7.6 (3.7, 12.0+)	NE (1.9+, 12.0+)

[a] Estimated from the Kaplan-Meier Curve

14.8 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

CHECKMATE-142 (NCT02060188) was a multicenter, open-label, single arm study conducted in patients with locally determined dMMR or MSI-H metastatic CRC who had disease progression during, after, or were intolerant to, prior treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, or irinotecan-based chemotherapy. Key eligibility criteria were at least one prior line of treatment for metastatic disease, ECOG 0 or 1, and absence of the following: active brain metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression. All patients received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks until unacceptable toxicity or radiographic progression. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 24 weeks and every 12 weeks thereafter. Efficacy outcome measures included overall response rate (ORR) as assessed by independent radiographic review committee (IRRC) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) and duration of response (DOR).

A total of 74 patients were enrolled. The median age was 53 years (range: 26 to 79) with 23% ≥65 years of age and 5% ≥75 years of age, 59% were male and 88% were white. Baseline ECOG performance status was 0 (43%), 1 (55%), or 3 (1.4%) and 36% were reported to have Lynch Syndrome. Across the 74 patients, 72% received prior treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan; 15%, 30%, 30%, and 24% received 1, 2, 3, or ≥4 prior lines of therapy, respectively, and 42% of patients had received an anti-EGFR antibody.

Efficacy results are shown in Table 31.

Table 31: Efficacy Results – CHECKMATE-142

	All Patients (n=74)	Prior Treatment with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan (n=53)
IRC-Confirmed Overall Response Rate, n (%)	24 (32%)	15 (28%)
(95% CI)	(22, 44)	(17, 42)
Complete response (%)	2 (2.7%)	1 (1.9%)
Partial response (%)	22 (30%)	14 (26%)
Duration of Response		
Median in months (range)	NR (1.4+, 26.5+)	NR (2.8+, 22.1+)

NR=Not Reached

14.9 Hepatocellular Carcinoma

The efficacy of OPDIVO was evaluated in a 154-patient subgroup of CHECKMATE-040, (NCT 01658878), a multicenter, open-label trial conducted in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on or were intolerant to sorafenib. Additional eligibility criteria included histologic confirmation of HCC and Child-Pugh Class A. The trial excluded patients with active autoimmune disease, brain metastasis, a history of hepatic encephalopathy, clinically significant ascites, infection with HIV, or active co-infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) or HBV and hepatitis D virus (HDV); however, patients with only active HBV or HCV were eligible. Patients received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for 48 weeks and every 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was confirmed overall response rate, as assessed by blinded independent central review using RECIST v1.1 and modified RECIST (mRECIST) for HCC. Duration of response was also assessed.

A total of 154 patients received 3 mg/kg of OPDIVO by intravenous infusion every 2 weeks. The median age was 63 years (range: 19 to 81), 77% were men, and 46% were White. Across the population, 31% had active HBV infection, 21% had active HCV infection, and 49% had no evidence of active HBV or HCV. The etiology for HCC was alcoholic liver disease in 18% and non-alcoholic liver disease in 6.5% of patients. Baseline ECOG performance status was 0 (65%) or 1 (35%). Child-Pugh class and score was A5 for 68%, A6 for 31%, and B7 for 1% of patients. Seventy-one percent (71%) of patients had extrahepatic spread, 29% had macrovascular invasion, and 37% had alfa-fetoprotein (AFP) levels ≥400 µg/L. Prior treatment history included surgical resection (66%), radiotherapy (24%), or locoregional treatment (58%). All patients had received prior sorafenib, of whom 36 (23%) were unable to tolerate sorafenib; 19% of patients had received 2 or more prior systemic therapies.

Efficacy results are summarized in Table 32.

Table 32: Efficacy Results in Trial CHECKMATE-040

	OPDIVO (n=154)
BICR-Assessed Overall Response Rate[a], n (%), RECIST v1.1	22 (14.3%)
(95% CI)[b]	(9.2, 20.8)
Complete response	3 (1.9%)
Partial response	19 (12.3%)
BICR-Assessed Duration of Response, RECIST v1.1	(n=22)
Range (months)	(3.2, 38.2+)
% with duration ≥6 months	91%
% with duration ≥12 months	55%
BICR-Assessed Overall Response Rate[a], n (%), mRECIST	28 (18.2%)
(95% CI)[b]	(12.4, 25.2)
Complete response	5 (3.2%)
Partial response	23 (14.9%)

[a] Overall response rate confirmed by BICR.
[b] Confidence interval is based on the Clopper and Pearson method.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OPDIVO® (nivolumab) Injection 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
240 mg/24 mL single-dose vial	0003-3734-13

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.

OPDIVO® (nivolumab)

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Immune-Mediated Adverse Reactions

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)]*.
- Skin Adverse Reactions: 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. 1713

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 certain cancers by working with your immune system. OPDIVO can cause your immune system to attack normal organs and tissues in any area 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
- decreased energy

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

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

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

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

Skin Problems. Signs of these problems may include:

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

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

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

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

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

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:

- **people with 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, **or**
  - to help prevent melanoma from coming back after it and lymph nodes that contain cancer have been removed by surgery.
- **people with 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.
- **people with kidney cancer (renal cell carcinoma).**
  - OPDIVO may be used alone when your cancer has spread or grown after treatment with other cancer medicines.
  - OPDIVO may be used in combination with ipilimumab in certain people when their cancer has spread.
- **adults with a type of blood cancer 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®) before or after your stem cell transplant, **or**
  - you received at least 3 kinds of treatment including a stem cell transplant that uses your own stem cells (autologous).

- **people with head and neck cancer (squamous cell carcinoma)**
- **OPDIVO may be used when your head and neck cancer:**
  - has come back or spread, **and**
  - you have tried chemotherapy that contains platinum and it did not work or is no longer working.
- **people with bladder cancer (urothelial carcinoma).**
- **OPDIVO may be used when your bladder cancer:**
  - has spread or grown, **and**
  - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.
- **adults and children 12 years of age and older with a type of colon or rectal cancer (colorectal cancer).**
- **OPDIVO may be used when your colon or rectal cancer:**
  - has spread to other parts of the body (metastatic),
  - is mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H), **and**
  - you have tried chemotherapy with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, and it did not work or is no longer working.
- **people with liver cancer (hepatocellular carcinoma)**
  - OPDIVO may be used after you have received treatment with sorafenib (Nexavar®).

It is not known if OPDIVO is safe and effective:

- in children less than 12 years of age with MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer, **or**
- in children less than 18 years of age for the treatment of any other cancers.

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 30 minutes.
- OPDIVO is usually given every 2 weeks or 4 weeks depending on the dose you are receiving.
- 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 or 4 weeks depending on the dose you are receiving.
- 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 include:

- feeling tired
- pain in muscles, bones, and joints
- diarrhea
- weakness
- shortness of breath
- decreased appetite
- upper respiratory tract infection
- headache
- rash
- itchy skin
- nausea
- cough
- constipation
- back pain
- fever
- stomach pain

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

- feeling tired
- diarrhea
- fever
- shortness of breath
- itching
- decreased appetite
- rash
- nausea
- vomiting
- pain in muscles, bones, and joints
- 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.

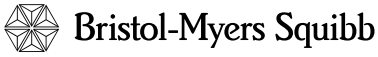
Manufactured by: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA U.S. License No. 1713

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: April 2018

1506US1801168-01-01



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) and overall survival (OS) 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 as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer 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.

Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)

OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin.

Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN)

OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck in adults progressing on or after platinum-based therapy (see section 5.1).

Urothelial Carcinoma

OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy.

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 either nivolumab 240 mg every 2 weeks **or** 480 mg every 4 weeks (see section 5.1) depending on the indication, as presented in Table 1.

Table 1: Recommended dose and infusion time for intravenous administration of nivolumab monotherapy

Indication*	**Recommended dose and infusion time**
Melanoma	240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 60 minutes
Renal Cell Carcinoma	240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 60 minutes
Non-Small Cell Lung Cancer	240 mg every 2 weeks over 30 minutes
Classical Hodgkin lymphoma	240 mg every 2 weeks over 30 minutes
Squamous Cell Cancer of the Head and Neck	240 mg every 2 weeks over 30 minutes
Urothelial Carcinoma	240 mg every 2 weeks over 30 minutes

*As per monotherapy indication in section 4.1.

If melanoma or RCC patients need to be switched from the 240 mg every 2 weeks schedule to the 480 mg every 4 weeks schedule, the first 480 mg dose should be administered two weeks after the last 240 mg dose. Conversely, if patients need to be switched from the 480 mg every 4 weeks schedule to the 240 mg every 2 weeks schedule, the first 240 mg dose should be administered four weeks after the last 480 mg dose.

OPDIVO in combination with ipilimumab

Melanoma
The recommended dose is 1 mg/kg nivolumab in combination with 3 mg/kg ipilimumab administered intravenously every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a second phase in which nivolumab monotherapy is administered intravenously at either 240 mg every 2 weeks **or** at 480 mg every 4 weeks, as presented in Table 2. For the monotherapy phase, the first dose of nivolumab should be administered;

- 3 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 240 mg every 2 weeks; or
- 6 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 480 mg every 4 weeks.

Table 2: Recommended doses and infusion times for intravenous administration of nivolumab in combination with ipilimumab

	Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles	**Monotherapy phase**
Nivolumab	1 mg/kg over 30 minutes	240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 60 minutes
Ipilimumab	3 mg/kg over 90 minutes	-

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. Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment with nivolumab for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

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 3. Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

Table 3: 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

Table 3: Recommended treatment modifications for OPDIVO or OPDIVO in combination with ipilimumab

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
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 skin adverse reactions	Grade 3 rash	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 rash	Permanently discontinue treatment
	Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Permanently discontinue treatment (see section 4.4)
Other immune-related adverse reactions	Grade 3 (first occurrence)	Withhold dose(s)
	Grade 3 myocarditis	Permanently discontinue treatment
	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.

OPDIVO or OPDIVO in combination with ipilimumab should be permanently discontinued for:

- Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions;
- Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions despite management.

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).
Data from NSCLC and SCCHN 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.

Method of administration

OPDIVO is for intravenous use only. It is to be administered as an intravenous infusion over a period of 30 or 60 minutes depending on the dose (see Tables 1 and 2). 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 with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection (see section 6.6).

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 preparation and 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.

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 (including secondary adrenocortical insufficiency), hypophysitis (including hypopituitarism), 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 aetiology 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 skin adverse reactions

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 SJS and TEN some of them with fatal outcome have been observed. If symptoms or signs of SJS or TEN appear, treatment with nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab 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 or nivolumab in combination with ipilimumab, permanent discontinuation of treatment is recommended (see section 4.2).

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 or nivolumab in combination with ipilimumab in clinical trials across doses and tumour types: pancreatitis, uveitis, demyelination, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis), Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome, encephalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, myositis, myocarditis, and rhabdomyolysis. Cases of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome have been reported post-marketing (see section 4.8).

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.

Rare cases of myotoxicity (myositis, myocarditis, and rhabdomyolysis), some with fatal outcome, have been reported with nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab. If a patient develops signs and symptoms of myotoxicity, close monitoring should be implemented, and the patient referred to a specialist for assessment and treatment without delay. Based on the severity of myotoxicity, nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab should be withheld or discontinued (see section 4.2), and appropriate treatment instituted.

Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with PD-1 inhibitors. Treatment with nivolumab may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. The benefit of treatment with nivolumab versus the risk of possible organ rejection should be considered in these patients.

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 benefit/risk 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. The improvement in OS was similar between nivolumab in combination with ipilimumab and nivolumab monotherapy in patients with high tumour PD-L1 expression (PD-L1 ≥ 1%). 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).

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).

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 benefit/risk on an individual basis.

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).

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 benefit/risk on an individual basis.

Classical Hodgkin Lymphoma
Patients with active autoimmune disease and symptomatic interstitial lung disease were excluded from clinical trials of cHL. In the absence of data, nivolumab should be used with caution in these populations after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis.

Complications of allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) in classical Hodgkin Lymphoma
Preliminary results from the follow-up of patients undergoing allogeneic HSCT after previous exposure to nivolumab showed a higher than expected number of cases of acute graft-versus-host-disease (aGVHD) and transplant related mortality (TRM). Until further data become available, careful consideration to the potential benefits of HSCT and the possible increased risk of transplant related complications should be made case by case (see section 4.8).

Head and Neck Cancer
Patients with a baseline performance score ≥ 2, active brain or leptomeningeal metastases, active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or carcinoma of the nasopharynx or salivary gland as the primary tumour sites were excluded from the SCCHN clinical trial (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 benefit/risk on an individual basis.

Physicians should consider the delayed onset of nivolumab effect before initiating treatment in patients with poorer prognostic features and/or aggressive disease. In head and neck cancer, a higher number of deaths within 3 months was observed in nivolumab compared to docetaxel. Factors associated with early deaths were ECOG performance status, fast progressive disease on prior platinum therapy and high tumour burden.

Urothelial Carcinoma
Patients with a baseline performance score ≥2, active brain metastases or leptomeningeal metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the clinical trials of urothelial carcinoma (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 benefit-risk 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 (n = 2578) with minimum follow-up ranging from 2.3 to 28 months, the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were fatigue (30%), rash (17%), pruritus (13%), diarrhoea (13%), and nausea (12%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2). With a minimum of 24 months follow-up in NSCLC, no new safety signals were identified.

In the pooled dataset of nivolumab 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg in melanoma (n = 448) with minimum follow-up ranging from 6 to 28 months, the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were rash (52%), fatigue (46%), diarrhoea (43%), pruritus (36%), nausea (26%), pyrexia (19%), decreased appetite (16%), hypothyroidism (16%), colitis (15%), vomiting (14%), arthralgia (13%), abdominal pain (13%), headache (11%), and dyspnoea (10%). The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).

Among the patients treated with nivolumab 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg in CA209067, 154/313 (49%) 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, 47 (32%) 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 = 2578) and for patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab (n = 448) are presented in Table 4. 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); not known (cannot be estimated from available post-marketing data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 4: Adverse reactions

	Nivolumab monotherapy	Nivolumab in combination with ipilimumab
Infections and infestations		
Common	upper respiratory tract infection	pneumonia, upper respiratory tract infection
Uncommon	pneumonia[a], bronchitis	bronchitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Rare	histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common	neutropaenia[a,b]	
Common		eosinophilia
Uncommon	eosinophilia	
Immune system disorders		
Common	infusion related reaction[c], hypersensitivity[c]	infusion related reaction, hypersensitivity
Uncommon		sarcoidosis
Rare	anaphylactic reaction[c]	
Not known	solid organ transplant rejection	solid organ transplant rejection
Endocrine disorders		
Very common		hypothyroidism
Common	hypothyroidism, hyperthyroidism	adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, hyperthyroidism, thyroiditis
Uncommon	adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus	diabetic ketoacidosis[c], diabetes mellitus[c]
Rare	diabetic ketoacidosis	
Metabolism and nutrition disorders		
Very common		decreased appetite
Common	decreased appetite	dehydration
Uncommon	dehydration, metabolic acidosis	
Not known	tumour lysis syndrome[i]	tumour lysis syndrome[i]
Hepatobiliary disorders		
Common		hepatitis[c]
Uncommon	hepatitis[c]	
Rare	cholestasis	
Nervous system disorders		
Very common		headache
Common	peripheral neuropathy, headache, dizziness	peripheral neuropathy, dizziness
Uncommon	polyneuropathy, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis)	Guillain-Barré syndrome, polyneuropathy, neuritis, peroneal nerve palsy, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis), encephalitis[c]
Rare	Guillain-Barré syndrome, demyelination, myasthenic syndrome, encephalitis[a,c]	
Eye disorders		
Common		uveitis, blurred vision
Uncommon	uveitis, blurred vision, dry eye	

Not known	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[h]	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[h]
Cardiac disorders		
Common		tachycardia
Uncommon	tachycardia	arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[a,d], atrial fibrillation, myocarditis[a,f]
Rare	arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[d], atrial fibrillation, myocarditis[a,f]	
Vascular disorders		
Common	hypertension	hypertension
Rare	vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common		dyspnoea
Common	pneumonitis[a,c], dyspnoea[a], cough	pneumonitis[a,c], pulmonary embolism[a], cough
Uncommon	pleural effusion	pleural effusion
Rare	lung infiltration	
Gastrointestinal disorders		
Very common	diarrhoea, nausea	colitis[a], diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
Common	colitis[a], stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation, dry mouth	stomatitis, pancreatitis, constipation, dry mouth
Uncommon	pancreatitis, gastritis	intestinal perforation[a], gastritis, duodenitis
Rare	duodenal ulcer	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	rash[e], pruritus	rash[e], 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,f], Stevens-Johnson syndrome[a,f]	toxic epidermal necrolysis[a,f], Stevens-Johnson syndrome[f]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common		arthralgia
Common	musculoskeletal pain[g], arthralgia	musculoskeletal pain[g]
Uncommon	polymyalgia rheumatica, arthritis	spondyloarthropathy, Sjogren's syndrome, arthritis, myopathy, myositis (including polymyositis)[a,f], rhabdomyolysis[a,f]
Rare	Sjogren's syndrome, myopathy, myositis (including polymyositis)[a,f], rhabdomyolysis[a,f]	
Renal and urinary disorders		
Common		renal failure (including acute kidney injury)[a,c]
Uncommon	tubulointerstitial nephritis, renal failure (including acute kidney injury)[a,c]	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[b]		
Very common	increased AST, increased ALT, increased alkaline phosphatase, increased lipase, increased amylase, hypocalcaemia, increased creatinine, hyperglycaemia[c], 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, hyperglycaemia[c], hypoglycaemia, lymphopaenia, leucopoenia, neutropaenia, thrombocytopaenia, anaemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Common	increased total bilirubin, hypoglycaemia, hypermagnesaemia, hypernatraemia, weight decreased	hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hypernatraemia, weight decreased

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

[b] 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.

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

[d] 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).

[e] 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, exfoliative rash, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis psoriasiform, drug eruption and pemphigoid.

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

[g] 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.

[h] Post-marketing event (also see section 4.4).

[i] Reported in clinical studies and in the post-marketing setting.

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 0.8%, respectively), immune-related hepatitis (9% and 1%), and immune-related endocrinopathies (2.7% 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 (46% and 15%, respectively), immune-related hepatitis (46% and 21%), immune-related endocrinopathies (27% and 7%, respectively), and immune-related skin adverse reaction (7% and 4%, respectively). 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 and lung infiltration, was 3.4% (87/2578). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 0.8% (21/2578) and 1.7% (44/2578) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 0.7% (19/2578) and <0.1% (1/2578) of patients respectively. Grade 5 cases were reported in < 0.1% (2/2578) of patients in these studies. Median time to onset was 3.6 months (range:

0.2-19.6). Resolution occurred in 63 patients (72.4%) with a median time to resolution of 6.1 weeks (range: 0.1^{+}-96.7^{+}); $^{+}$ denotes a censored observation.

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of pneumonitis including interstitial lung disease, was 7.8% (35/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 4.7% (21/448), 1.1% (5/448), and 0.2% (1/448) of patients, respectively. One of the Grade 3 pneumonitis cases worsened over 11 days with a fatal outcome. Median time to onset was 2.6 months (range: 0.7-12.6). Resolution occurred in 33 patients (94.3%) with a median time to resolution of 6.1 weeks (range: 0.3-35.1).

Immune-related colitis
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of diarrhoea, colitis, or frequent bowel movements was 13.1% (339/2578). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 8.5% (220/2578) and 3.0% (78/2578) of patients respectively. Grade 3 cases were reported in 1.6% (41/2578) of patients. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 1.8 months (range: 0.0-26.6). Resolution occurred in 296 patients (88.1%) with a median time to resolution of 2.1 weeks (range: 0.1-124.4^{+}).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of diarrhoea or colitis was 46.7% (209/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 13.6% (61/448), 15.8% (71/448), and 0.4% (2/448) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported. Median time to onset was 1.2 months (range: 0.0-22.6). Resolution occurred in 186 patients (89.4%) with a median time to resolution of 3.0 weeks (range: 0.1-159.4^{+}).

Immune-related hepatitis
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of liver function test abnormalities was 6.7% (173/2578). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 3.5% (91/2578) and 1.2% (32/2578) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 1.6% (41/2578) and 0.3% (9/2578) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 2.1 months (range: 0.0-27.6). Resolution occurred in 132 patients (76.7%) with a median time to resolution of 5.9 weeks (range: 0.1-82.6^{+}).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of liver function test abnormalities was 29.5% (132/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 6.7% (30/448), 15.4% (69/448), and 1.8% (8/448) of patients, respectively. No Grade 5 cases were reported. Median time to onset was 1.5 months (range: 0.0-30.1). Resolution occurred in 124 patients (93.9%) with a median time to resolution of 5.1 weeks (range: 0.1-106.9).

Immune-related nephritis and renal dysfunction
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of nephritis or renal dysfunction was 2.8% (71/2578). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 1.6% (41/2578) and 0.7% (18/2578) of patients respectively. Grade 3 and 4 cases were reported in 0.4% (11/2578) and <0.1% (1/2578) 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 42 patients (61.8%) with a median time to resolution of 12.1 weeks (range: 0.3-79.1^{+}).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of nephritis or renal dysfunction was 5.1% (23/448). Grade 2, Grade 3, and Grade 4 cases were reported in 1.6% (7/448), 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: 0.5-21.8). Resolution occurred in 21 patients (91.3%) with a median time to resolution of 2.1 weeks (range: 0.1- 125.1^{+}).

Immune-related endocrinopathies
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of thyroid disorders, including hypothyroidism or hyperthyroidism, was 9.6% (248/2578). The majority of cases were Grade 1 or 2 in severity reported in 4.2% (107/2578) and 5.4% (139/2578) of patients, respectively. Grade 3 thyroid disorders were reported in < 0.1% (2/2578) of patients. Hypophysitis (1 Grade 1, 2 Grade 2,

5 Grade 3, and 1 Grade 4), hypopituitarism (4 Grade 2 and 1 Grade 3), adrenal insufficiency (including secondary adrenocortical insufficiency) (1 Grade 1, 9 Grade 2, and 5 Grade 3), diabetes mellitus (including Type 1 diabetes mellitus) (3 Grade 2 and 1 Grade 3), and diabetic ketoacidosis (2 Grade 3) were reported. No Grade 5 cases were reported in these studies. Median time to onset of these endocrinopathies was 2.8 months (range: 0.3-29.1). Resolution occurred in 117 patients (42.9%). Time to resolution ranged from 0.4 to 144.1^{+} weeks.

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of thyroid disorders was 25.2% (113/448). Grade 2 and Grade 3 thyroid disorders were reported in 14.5% (65/448) and 1.3% (6/448) of patients, respectively. Grade 2 and Grade 3 hypophysitis (including lymphocytic hypophysitis) occurred in 5.8% (26/448) and 2.0% (9/448) of patients, respectively. Grade 2 and Grade 3 hypopituitarism occurred in 0.4% (2/448) and 0.7% (3/448) of patients, respectively. Grade 2, Grade 3, and Grade 4 adrenal insufficiency (including secondary adrenocortical insufficiency) occurred in 1.6% (7/448), 1.3% (6/448) and 0.2% (1/448) of patients, respectively. Grade 1, Grade 2, Grade 3, and Grade 4 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 1.9 months (range: 0.0-28.1). Resolution occurred in 64 patients (45.4%). Time to resolution ranged from 0.4 to 155.4^{+} weeks.

Immune-related skin adverse reactions
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of rash was 26.4% (680/2578). The majority of cases were Grade 1 in severity reported in 20.1% (518/2578) of patients. Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 5.1% (131/2578) and 1.2% (31/2578) of patients respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported in these studies. Median time to onset was 1.4 months (range: 0.0-27.9). Resolution occurred in 428 patients (63.8%) with a median time to resolution of 17.1 weeks (0.1-150.0^{+}).

In patients treated with nivolumab in combination with ipilimumab, the incidence of rash was 65.0% (291/448). Grade 2 and Grade 3 cases were reported in 20.3% (91/448) and 7.6% (34/448) of patients, respectively. No Grade 4 or 5 cases were reported. Median time to onset was 0.5 months (range: 0.0-19.4). Resolution occurred in 191 patients (65.9%) with a median time to resolution of 11.4 weeks (range: 0.1-150.1^{+}).

Rare cases of SJS and TEN some of them with fatal outcome have been observed (see sections 4.2 and 4.4).

Infusion reactions
In patients treated with nivolumab monotherapy, the incidence of hypersensitivity/infusion reactions was 4.7% (121/2578), including 6 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.

Complications of allogeneic HSCT in classical Hodgkin Lymphoma
In 49 evaluated patients from two cHL studies who underwent allogeneic HSCT after discontinuing nivolumab monotherapy, Grade 3 or 4 acute GVHD was reported in 13/49 patients (26.5%). Hyperacute GVHD, defined as acute GVHD occurring within 14 days after stem cell infusion, was reported in three patients (6%). A steroid-requiring febrile syndrome, without an identified infectious cause, was reported in six patients (12%) within the first 6 weeks post-transplantation, with three patients responding to steroids. Hepatic veno-occlusive disease occurred in one patient, who died of GVHD and multi-organ failure. Nine of 49 patients (18.4%) died from complications of allogeneic HSCT after nivolumab. The 49 patients had a median follow-up from subsequent allogeneic HSCT of 5.6 months (range: 0-19 months).

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: 5.2% for anaemia (all Grade 3), 1.0% for thrombocytopaenia, 1.0% for leucopoenia, 10.0% for lymphopaenia, 1.1% for neutropaenia, 2.1% for increased alkaline phosphatase, 2.7% for increased AST, 2.2% for increased ALT, 1.2% for increased total bilirubin, 0.9% for increased creatinine, 3.8% for hyperglycaemia, 1.0% for hypoglycaemia, 3.5% for increased amylase, 7.9% for increased lipase, 6.4% for hyponatraemia, 1.8% for hyperkalaemia, 1.5% for hypokalaemia, 1.2% for hypercalcaemia, 0.7% for hypermagnesaemia, 0.5% for hypomagnesaemia, 0.7% for hypocalcaemia, 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, 6.7% for lymphopaenia, 0.7% for neutropaenia, 4.3% for increased alkaline phosphatase, 12.4% for increased AST, 15.3% for increased ALT, 1.2% for increased total bilirubin, 2.4% for increased creatinine, 5.3% for hyperglycaemia, 8.7% for increased amylase, 19.5% for increased lipase, 1.2% for hypocalcaemia, 0.2% each for hypernatraemia and hypercalcaemia, 0.5% for hyperkalemia, 0.3% for hypermagnesaemia, 4.8% for hypokalaemia, and 9.5% for hyponatraemia.

Immunogenicity
Of the 2022 patients who were treated with nivolumab monotherapy 3 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-product-antibodies, 231 patients (11.4%) tested positive for treatment-emergent anti-product-antibodies with fifteen patients (0.7 %) 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 24% 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 and SCCHN patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.1). Data from cHL patients 65 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

Based on modelling of dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between a nivolumab dose of 240 mg every 2 weeks or 3 mg/kg every 2 weeks. Additionally, based on these relationships, there were no clinically significant differences between a nivolumab dose of 480 mg every 4 weeks or 3 mg/kg every 2 weeks in advanced melanoma and RCC.

Melanoma

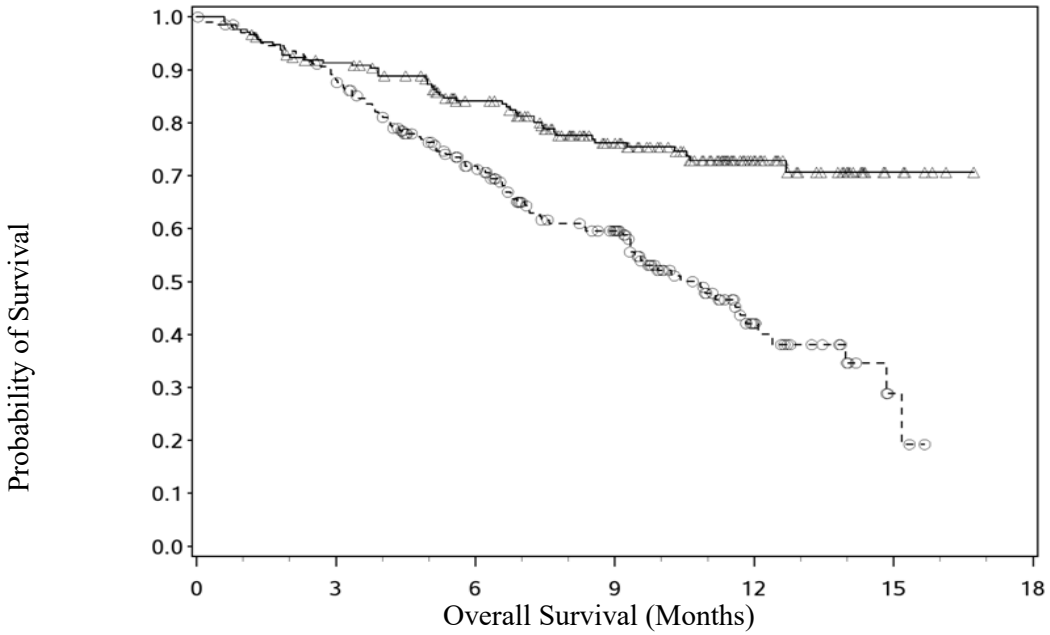
Randomised phase 3 study vs. dacarbazine (CA209066)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma were evaluated in a phase 3, randomised, double-blind study (CA209066). The study included adult patients (18 years or older) with confirmed, 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 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 ($\geq$ 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 5.

Table 5: **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, active brain or leptomeningeal metastases 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 6.

Table 6: **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)

Data available indicate that the onset of nivolumab effect is delayed such that benefit of nivolumab above chemotherapy may take 2-3 months.

Updated analysis (24-month follow-up)
Among all randomised patients, the ORR was 27.2% (95% CI: 22.0, 32.9) in the nivolumab group and 9.8% (95% CI: 5.3, 16.1) in the chemotherapy group. Median durations of response were 31.9 months (range: 1.4^{+}-31.9) and 12.8 months (range: 1.3^{+}-13.6^{+}), respectively. The PFS HR for nivolumab vs. chemotherapy was 1.03 (95% CI: 0.78, 1.36). The ORR and PFS were assessed by IRRC per RECIST version 1.1.

There was no statistically significant difference between nivolumab and chemotherapy in the final OS analysis. The primary OS analysis was not adjusted to account for subsequent therapies, with 54 (40.6%) patients in the chemotherapy arm subsequently receiving an anti-PD1 treatment. OS may be confounded by dropout, imbalance of subsequent therapies and differences in baseline factors. More patients in the nivolumab arm had poor prognostic factors (elevated LDH and brain metastases) than in the chemotherapy arm.

Efficacy by BRAF status: Objective responses to nivolumab (according to the definition of the co-primary endpoint) were observed in patients with or without BRAF mutation-positive melanoma. The ORRs in the BRAF mutation-positive subgroup were 17% (95% CI: 8.4, 29.0) for nivolumab and 11% (95% CI: 2.4, 29.2) for chemotherapy, and in the BRAF wild-type subgroup were 30% (95% CI: 24.0, 36.7) and 9% (95% CI: 4.6, 16.7), respectively.

The PFS HRs for nivolumab vs. chemotherapy were 1.58 (95% CI: 0.87, 2.87) for BRAF mutation-positive patients and 0.82 (95% CI: 0.60, 1.12) for BRAF wild-type patients. The OS HRs for

nivolumab vs. chemotherapy were 1.32 (95% CI: 0.75, 2.32) for BRAF mutation-positive patients and 0.83 (95% CI: 0.62, 1.11) for BRAF wild-type patients.

Efficacy by tumour PD-L1 expression: Objective responses to nivolumab were observed regardless of tumour PD-L1 expression. However, the role of this biomarker (tumour PD-L1 expression) has not been fully elucidated.

In patients with tumour PD-L1 expression ≥1%, ORR was 33.5% for nivolumab (n=179; 95% CI: 26.7, 40.9) and 13.5% for chemotherapy (n=74; 95% CI: 6.7, 23.5). In patients with tumour PD-L1 expression <1%, ORR per IRRC was 13.0% (n=69; 95% CI: 6.1, 23.3) and 12.0% (n=25; 95% CI: 2.5, 31.2), respectively.

The PFS HRs for nivolumab vs. chemotherapy were 0.76 (95% CI: 0.54, 1.07) in patients with tumour PD-L1 expression ≥1% and 1.92 (95% CI: 1.05, 3.5) in patients with tumour PD-L1 expression <1%.

The OS HRs for nivolumab vs. chemotherapy were 0.69 (95% CI: 0.49, 0.96) in patients with tumour PD-L1 expression ≥1% and 1.52 (95% CI: 0.89, 2.57) in patients with tumour PD-L1 expression <1%.

These subgroup analyses should be interpreted with caution given the small size of the subgroups and lack of statistically significant difference in OS in the all randomised population.

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, 37.8), and the estimated OS rates were 42% (95% CI: 32, 51) at 3 years, 35% (95% CI: 26, 44) at 4 years, and 34% (95% CI: 25, 43) at 5 years (minimum follow-up of 45 months).

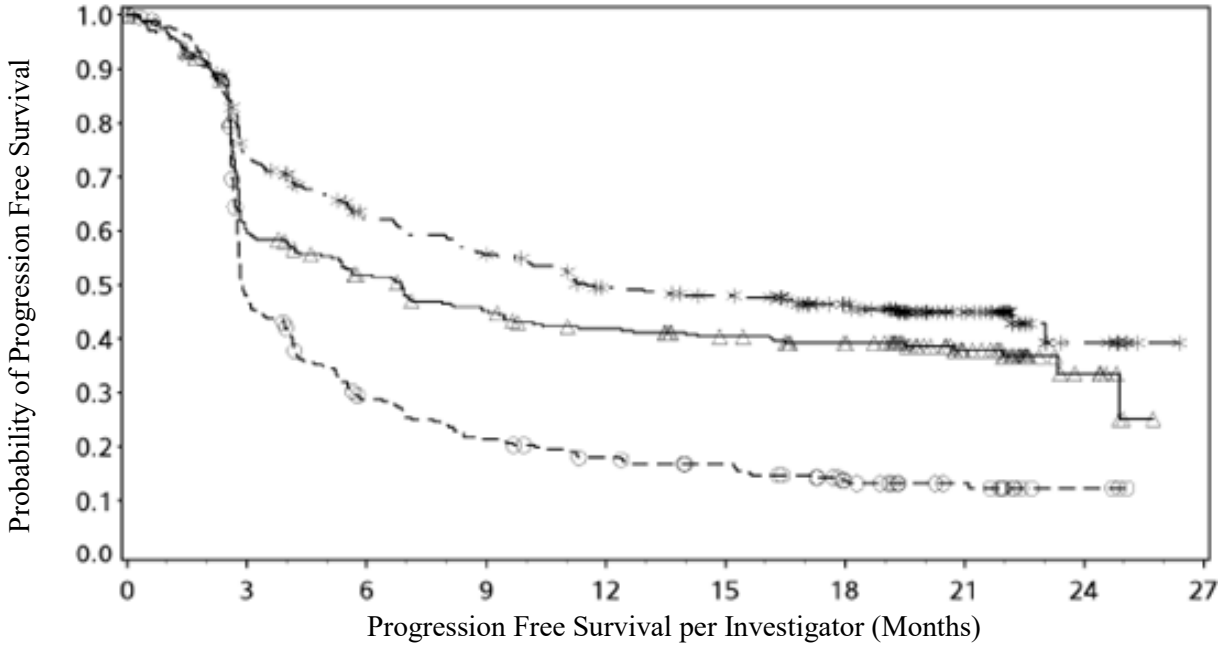
Randomised phase 3 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab as monotherapy vs. ipilimumab as monotherapy (CA209067)
The safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab vs. ipilimumab monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) 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.

PFS results (with minimum follow up of 18 months) 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).

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)

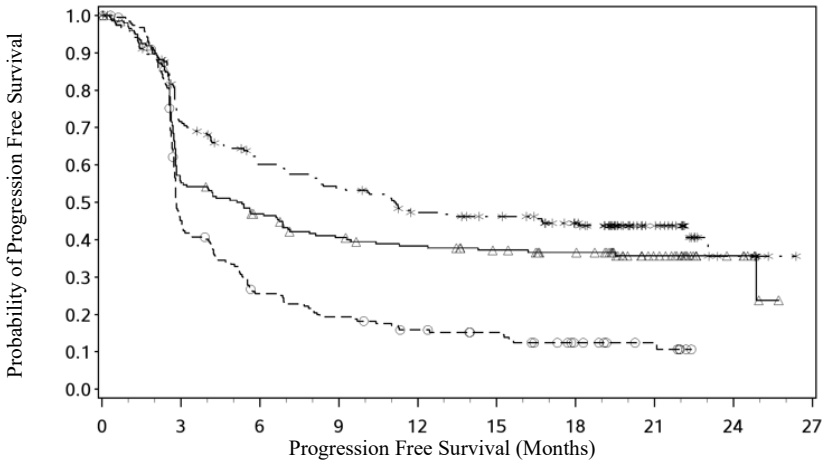
——Δ—— Nivolumab (events: 183/316), median and 95% CI: 6.87 (4.34, 9.46).
PFS rate at 12 months and 95% CI: 42% (36, 47)

- - -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% cut off (CA209067)

PD-L1 expression < 5%



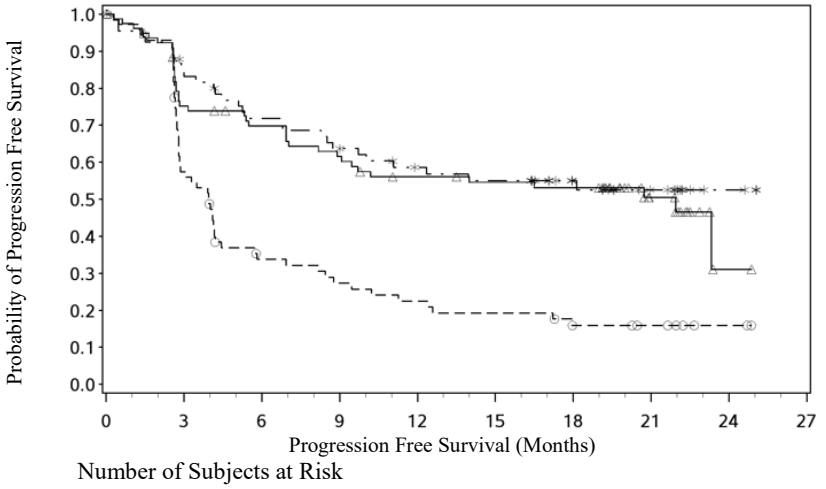
Number of Subjects at Risk

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

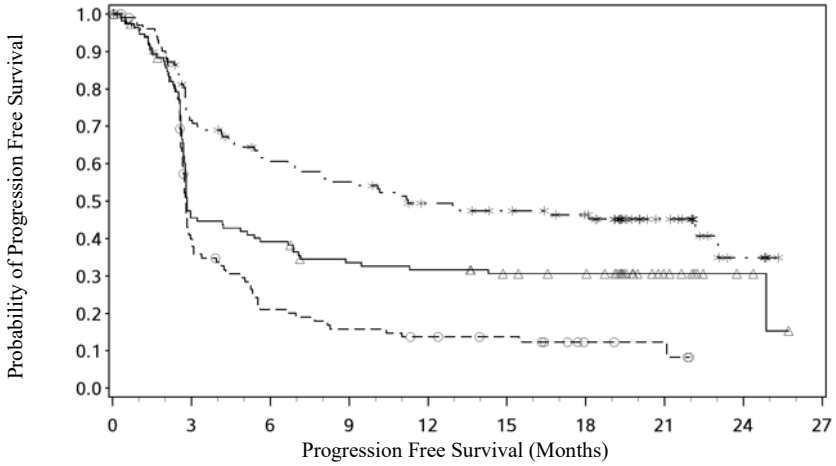
Nivolumab + Ipilimumab									
68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
Nivolumab									
80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
Ipilimumab									
75	40	21	17	14	12	8	6	2	0

- - -*- - - 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% cut off (CA209067)

PD-L1 expression < 1%

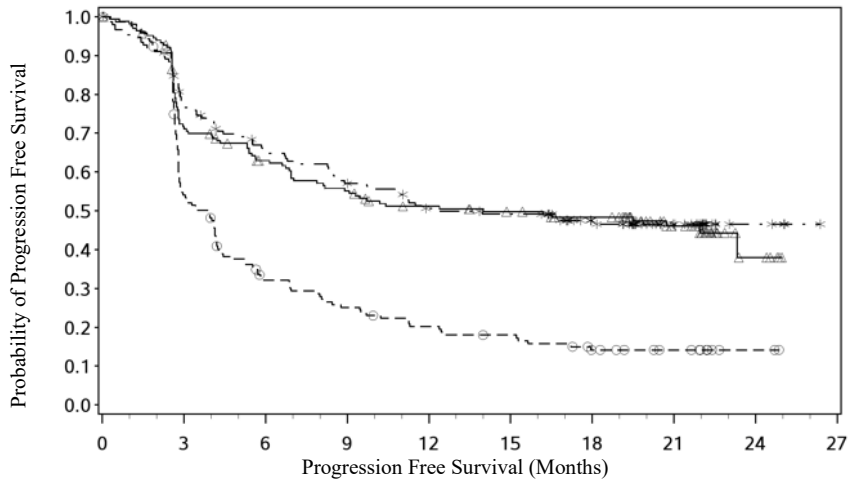


Number of Subjects at Risk									
Nivolumab + Ipilimumab									
123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Nivolumab									
117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
Ipilimumab									
113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

- - -*- - - 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

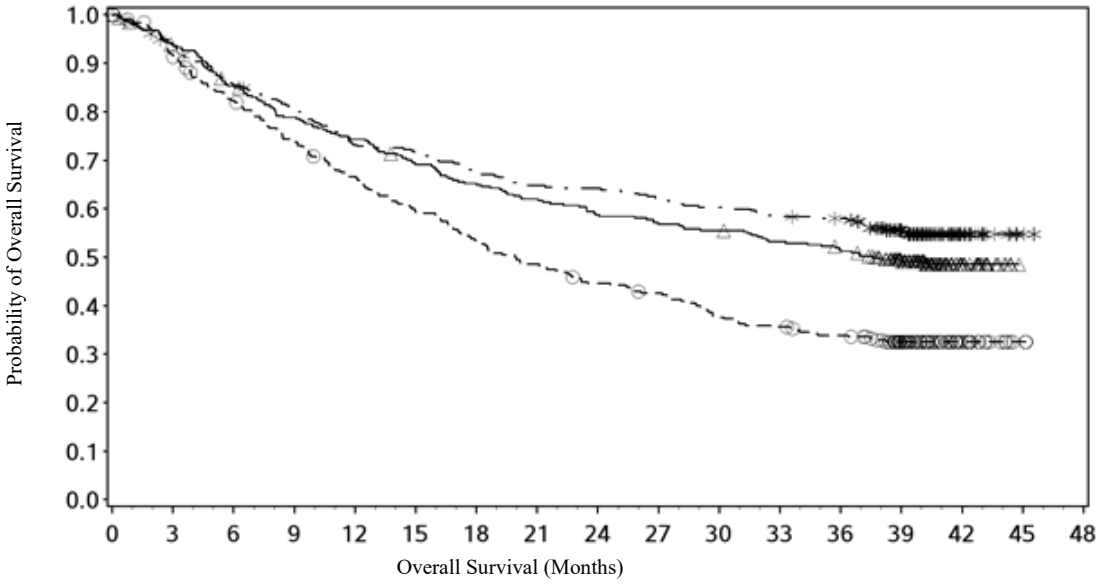
- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 77/155), median and 95% CI: 12.35 (8.74, N.A.)
——Δ—— Nivolumab (events: 86/171), median and 95% CI: 14.00 (7.03, N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 129/164), median and 95% CI: 3.91 (2.83, 4.17)

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)

The final OS analysis occurred when all patients had a minimum follow-up of 28 months. OS results at an additional analysis undertaken at a minimum follow-up of 36 months show outcomes consistent with the original analysis. OS results from this follow-up analysis are shown in Figure 5 (all randomised), Figure 6 (at the tumour PD-L1 1% cut off), and Table 7 (at the tumour PD-L1 5% cut off).

The OS analysis was not adjusted to account for subsequent therapies received. Subsequent systemic therapy was received by 31.8%, 44.3%, and 62.2% of patients in the combination, nivolumab monotherapy, and ipilimumab arms, respectively. Subsequent immunotherapy (including anti-PD1 therapy, anti-CTLA-4 antibody, or other immunotherapy) was received by 14.6%, 29.1%, and 44.1% of patients in the combination, nivolumab monotherapy, and ipilimumab arms, respectively.

Figure 5 Overall survival (CA209067) - Minimum follow-up of 36 months



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab																
314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab																
316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab																
315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	68	20	2	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (events: 139/314), median and 95% CI: N.A. (38.18, N.A.)
OS rate and 95% CI at 12 months: 73% (68, 78), 24 months: 64% (59, 69), and 36 months: 58% (52, 63)

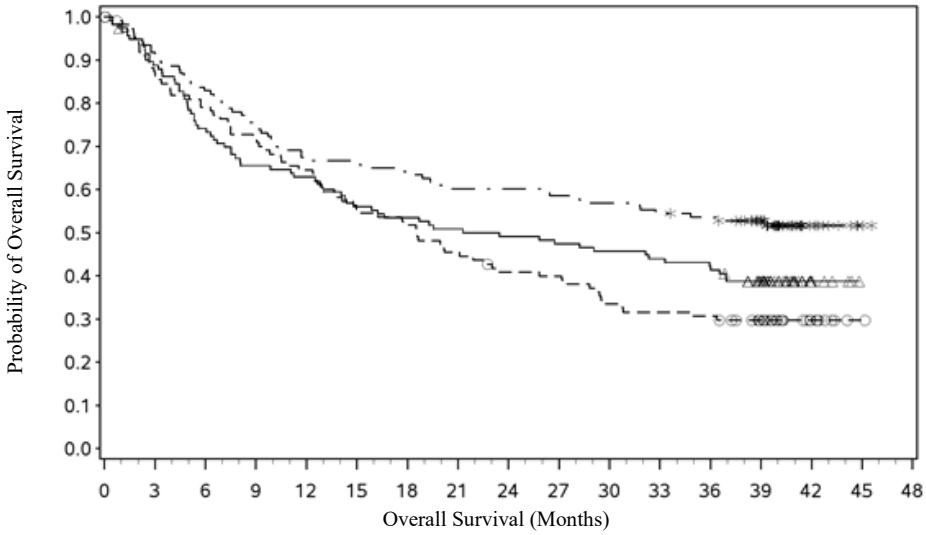
—Δ— Nivolumab (events: 158/316), median and 95% CI: 37.59 months (29.08, N.A.)
OS rate and 95% CI at 12 months: 74% (69, 79), 24 months: 59% (53, 64), and 36 months: 52% (46, 57)

- - -O- - - Ipilimumab (events: 206/315), median and 95% CI: 19.94 months (16.85, 24.61)
OS rate and 95% CI at 12 months: 67% (61, 72), 24 months: 45% (39, 50), and 36 months: 34% (29, 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (primary analysis) - HR (95% CI): 0.55 (0.45, 0.69); p-value: <0.0001
Nivolumab vs ipilimumab (primary analysis) - HR (95% CI): 0.65 (0.53, 0.80); p-value: <0.0001
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (descriptive analysis) - HR (95% CI): 0.85 (0.68, 1.07)

Figure 6: Overall survival by PD-L1 expression: 1% cut off (CA209067) - Minimum follow-up of 36 months

PD-L1 expression < 1%



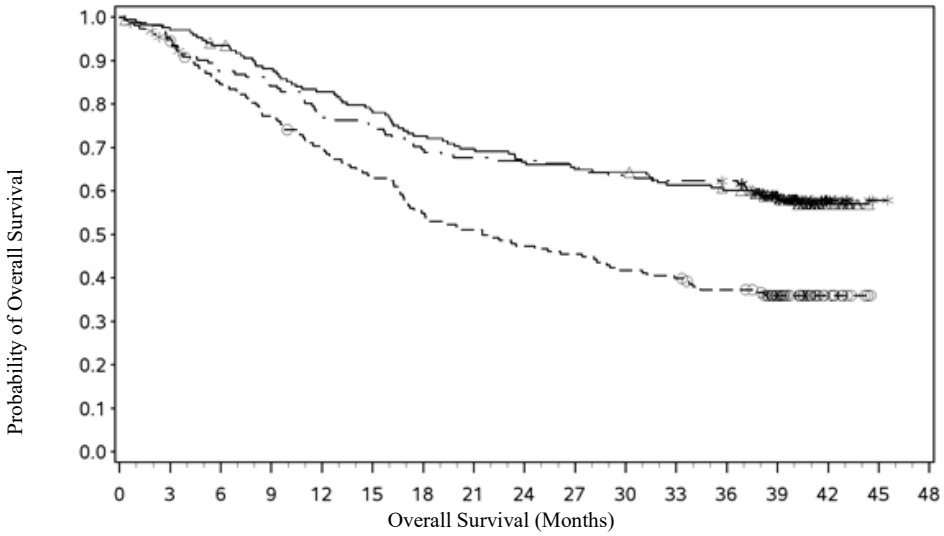
Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab																
123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	70	67	65	50	11	2	0
Nivolumab																
117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	53	51	49	37	7	0	0
Ipilimumab																
113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	36	34	33	24	8	1	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 59/123), median and 95% CI: N.A. (26.45, N.A.)
—Δ— Nivolumab (events: 71/117), median and 95% CI: 23.46 months (13.01, 36.53)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 77/113), median and 95% CI: 18.56 months (13.67, 23.20)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.59 (0.42, 0.82)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.84 (0.61, 1.16)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.70 (0.49, 0.99)

PD-L1 expression ≥ 1%



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab																
155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	96	94	93	66	14	1	0
Nivolumab																
171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	108	102	99	76	18	0	0
Ipilimumab																
164	155	137	125	113	101	88	82	76	73	67	64	58	38	10	0	0

- - -*- - - Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/155), median and 95% CI: N.A. (39.06, N.A.)
—Δ— Nivolumab (events: 71/171), median and 95% CI: N.A. (40.21, N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (events: 103/164), median and 95% CI: 21.49 months (16.85, 29.08)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.55 (0.40, 0.75)
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.54 (0.40, 0.73)
Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 1.02 (0.73, 1.43)

Table 7: Summary of overall survival by PD-L1 expression: 5% cut off - CA209067 - Minimum follow-up of 36 months

Tumour PD-L1 expression	n	nivolumab + ipilimumab Median OS (95% CI)	n	ipilimumab Median OS (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
<5%	210	NR (32.72, NR)	202	18.40 (13.70, 22.51)	0.56 (0.43, 0.72)
≥5%	68	NR (39.06, NR)	75	28.88 (18.10, NR)	0.59 (0.36, 0.97)
		nivolumab Median OS (95% CI)		**ipilimumab Median OS (95% CI)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
<5%	208	35.94 (23.06, NR)	202	18.40 (13.70, 22.51)	0.68 (0.53, 0.87)
≥5%	80	NR (35.75, NR)	75	28.88 (18.10, NR)	0.60 (0.38, 0.95)
		nivolumab + ipilimumab Median OS (95% CI)		**nivolumab Median OS (95% CI)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
<5%	210	NR (32.72, NR)	208	35.94 (23.06, NR)	0.82 (0.62, 1.08)
≥5%	68	NR (39.06, NR)	80	NR (35.75, NR)	0.99 (0.59, 1.67)

NR = not reached

Minimum follow-up for the analysis of ORR was 28 months. Responses are summarised in Table 8.

Table 8: Objective response (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Objective response	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(53.3, 64.4)	(39.1, 50.3)	(14.9, 23.8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6.50	3.54	
(99.5% CI)	(3.81, 11.08.)	(2.10, 5.95)	
Complete response (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Partial response (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Stable disease (SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duration of response			
Median (range), months	Not reached (0^+ - 33.3^+)	31.1 (0^+ - 32.3^+)	18.2 (0^+ - 31.5^+)
Proportion ≥12 months in duration	64%	70%	53%
Proportion ≥24 months in duration	50%	49%	32%
ORR (95% CI) by tumour PD-L1 expression			
<5%	56% (49.2, 63.0) n=210	42% (35.5, 49.3) n=208	18% (12.8, 23.8) n=202
≥5%	74% (61.4, 83.5) n=68	59% (47.2, 69.6) n=80	21% (12.7, 32.3) n=75
<1%	55% (45.2, 63.5) n=123	35% (26.5, 44.4) n=117	19% (11.9, 27.0) n=113
≥1%	65% (57.1, 72.6) n=155	55% (47.2, 62.6) n=171	19% (13.2, 25.7) n=164

"+" denotes a censored observation.

Both nivolumab-containing arms demonstrated a significant PFS and OS benefit and greater ORR compared with ipilimumab alone. The observed PFS results at 18 months of follow-up and ORR and OS results at 28 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. This observation was maintained with the OS results with a minimum follow-up of 36 months.

Among 128 patients who discontinued nivolumab in combination with ipilimumab due to adverse reaction after 18 months of follow-up, median PFS was 16.7 months (95% CI: 10.2, NA). Among 131 patients who discontinued the combination due to adverse reaction after 28 months of follow-up, the ORR was 71% (93/131) with 20% (26/131) achieving a complete response and median OS was not reached.

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 8) after 28 months of follow-up, with a best overall response of complete response correlating to an improved survival rate.

After 28 months of follow-up, median durations of response for patients with tumour PD-L1 expression level ≥5% were not reached (range: 0^{+}-31.6^{+}) in the combination arm, not reached (range: 2.8-30.6^{+}) in the nivolumab monotherapy arm and not reached (range: 1.4-30.6^{+}) in the ipilimumab arm. At tumour PD-L1 expression <5%, median durations of response were not reached (range: 0^{+}-33.3^{+}) in the combination arm, not reached (range: 0^{+}-32.3^{+}) in the nivolumab monotherapy arm and 18.2 months (range: 0.0^{+}-31.5^{+}) in the ipilimumab monotherapy arm.

No clear cut off for PD-L1 expression can reliably be established when considering the relevant endpoints of tumour response and PFS and OS. Results from exploratory multivariate analyses identified patient and tumour characteristics (ECOG performance status, M stage, baseline LDH, BRAF mutation status, PD-L1 status, and gender) which might contribute to the survival outcome.

Efficacy by BRAF status: After18 months of follow-up, 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), while those in the nivolumab monotherapy arm had a median PFS of 5.6 months (95% CI: 2.8, 9.3) and 7.1 months (95% CI: 4.9, 14.3), respectively. After 28 months of follow-up, BRAF[V600] mutation-positive and BRAF wild-type patients randomised to nivolumab in combination with ipilimumab had an ORR of 67.6% (95% CI: 57.7, 76.6; n = 102) and 54.7% (95% CI: 47.8, 61.5; n = 212), while those in the nivolumab monotherapy arm had an ORR of 36.7% (95% CI: 27.2, 47.1; n = 98) and 48.2% (95% CI: 41.4, 55.0; n = 218), respectively. After 28 months of follow-up, median OS was not reached in either of the nivolumab containing arms regardless of BRAF status. The OS HRs for nivolumab in combination with ipilimumab vs. nivolumab monotherapy were 0.71 (95% CI: 0.45, 1.13) for BRAF[V600] mutation-positive patients and 0.97 (95% CI: 0.74, 1.28) for BRAF wild-type patients.

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 2 and 3 year OS rates were 68% (95% CI: 56, 78) and 61% (95% CI: 49, 71), respectively, for the combination (n = 73) and 53% (95% CI: 36, 68) and 44% (95% CI: 28, 60), respectively, for ipilimumab (n = 37).

Non-Small Cell Lung Cancer

Squamous NSCLC

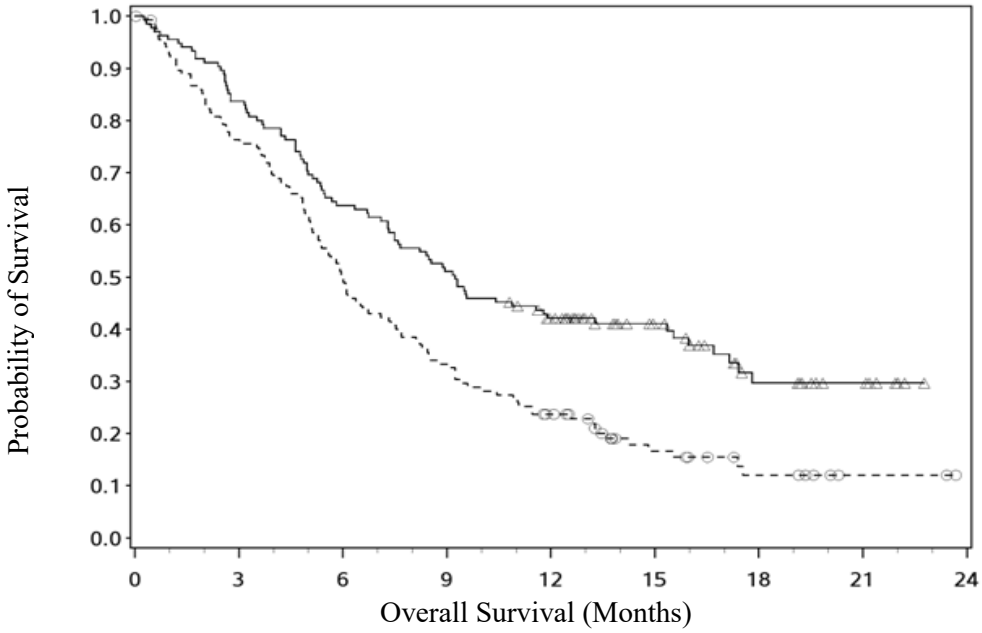
Randomised phase 3 study vs. docetaxel (CA209017)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced or metastatic squamous NSCLC were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209017). The study included patients (18 years or older) who have experienced 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 active brain metastases 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 7.

Figure 7: 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)
- - -❍- - - 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. With a minimum of 24.2 months follow-up, OS benefit remains consistently demonstrated across subgroups.

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 9.

Table 9: **Efficacy results (CA209017)**

	nivolumab (n = 135)		**docetaxel (n = 137)**
	Primary analysis Minimum follow-up: 10.6 months		
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)
	Updated analysis Minimum follow-up: 24.2 months		
Overall survival[a]			
Events	110 (81.4%)		128 (93.4%)
Hazard ratio		0.62	
95% CI		(0.47, 0.80)	
Rate (95% CI) at 24 months	22.9 (16.2, 30.3)		8 (4.3, 13.3)
Confirmed objective response	20.0%		8.8%
(95% CI)	(13.6, 27.7)		(4.6, 14.8)
Median duration of response			
Months (range)	25.2 (2.9-30.4)		8.4 (1.4^{+}-18.0^{+})
Progression-free survival			
Rate (95% CI) at 24 months	15.6 (9.7, 22.7)		All patients had either progressed, were censored, or lost to follow-up

[a] Six patients (4%) randomised to docetaxel crossed over at any time to receive nivolumab treatment.
"+" Denotes a censored observation.

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 active brain metastases 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.

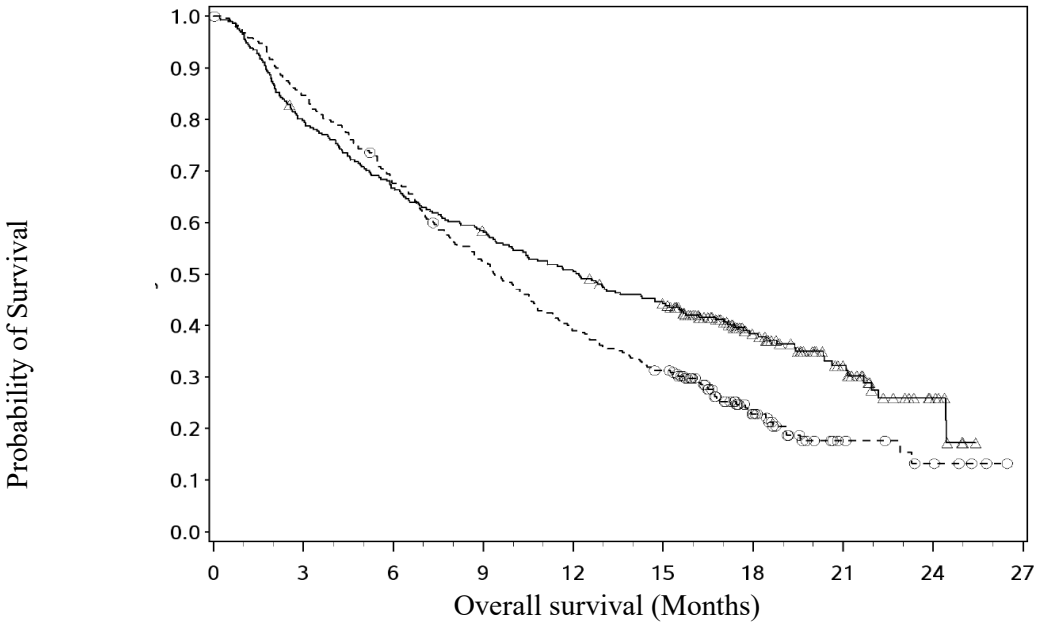
A total of 582 patients were randomised to receive either nivolumab 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks (n = 292) or docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks (n = 290). Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Tumour assessments were conducted according to the RECIST version 1.1. 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 8.

Figure 8: 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 10.

Table 10: **Efficacy results (CA209057)**

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Prespecified interim analysis Minimum follow-up: 13.2 months		
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)
Updated analysis Minimum follow-up: 24.2 months		
Overall survival[c]		
Events	228 (78.1%)	247 (85.1%)
Hazard ratio[a]	0.75	
(95% CI)	(0.63, 0.91)	
Rate (95% CI) at 24 months	28.7 (23.6, 34.0)	15.8 (11.9, 20.3)
Confirmed objective response	19.2%	12.4%
(95% CI)	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
Median duration of response		
Months (range)	17.2 (1.8-33.7^{+})	5.6 (1.2^{+}-16.8)
Progression-free survival		
Rate (95% CI) at 24 months	11.9 (8.3, 16.2)	1.0 (0.2, 3.3)

[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.

[c] Sixteen patients (6%) randomised to docetaxel crossed over at any time to receive nivolumab treatment.

"+" Denotes a censored observation.

Quantifiable tumour PD-L1 expression was measured in 79% of patients in the nivolumab 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 nivolumab 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 11 summarises results of ORR and OS by tumour PD-L1 expression.

Table 11: ORR and OS by tumour PD-L1 expression (CA209057)

PD-L1 Expression	nivolumab	docetaxel	
	ORR by tumour PD-L1 expression Minimum follow-up: 13.2 months		
			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 Minimum follow-up: 13.2 months		
	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)
	Updated analysis Minimum follow-up: 24.2 months		
< 1%	91 (108)	86 (101)	0.91 (0.67, 1.22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0.62 (0.47, 0.83)

[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

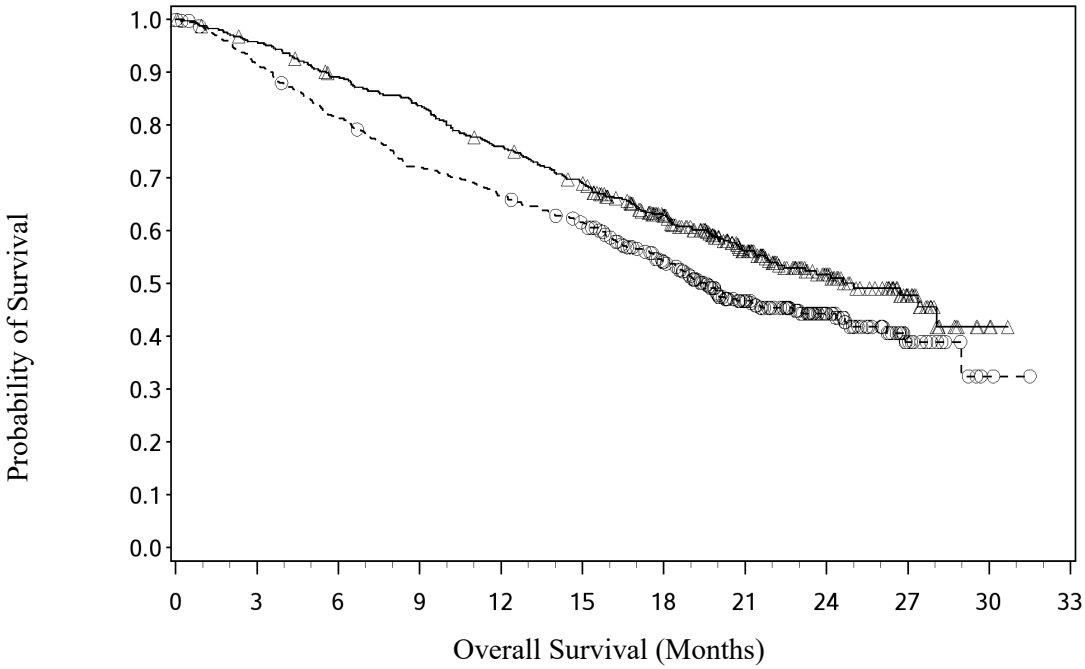
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of advanced RCC with a clear cell component was evaluated in a Phase 3, randomised, open-label study (CA209025). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or after 1 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 9.

Figure 9: 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 12 and Figure 9). OS benefit was observed regardless of tumour PD-L1 expression level.
Efficacy results are shown in Table 12.

Table 12: **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.
NE = non-estimable

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.

Classical Hodgkin Lymphoma

The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of relapsed or refractory cHL following ASCT was evaluated in two multi-centre, open-label, single-arm studies (CA209205 and CA209039).

CA209205 is an ongoing Phase 2, open-label, multi-cohort, single-arm study of nivolumab in cHL. It includes 243 patients who had ASCT; Cohort A included 63 (26%) patients who were brentuximab

vedotin naïve; Cohort B included 80 (33%) patients who had received brentuximab vedotin after ASCT failure; and Cohort C included 100 (41%) patients who had received brentuximab vedotin before and/or after ASCT out of which 33 (14%) patients received brentuximab vedotin only prior to ASCT. All patients received nivolumab 3 mg/kg monotherapy intravenously over 60 minutes every 2 weeks. The first tumour assessments were conducted 9 weeks after the start of treatment and continued thereafter until disease progression or treatment discontinuation. The primary efficacy outcome measure was ORR as determined by an IRRC. Additional efficacy measures included duration of response, PFS and OS.

CA209039 is a Phase 1b open-label, multi-centre, dose-escalation, and multidose study of nivolumab in relapsed/refractory hematologic malignancies, including 23 patients with cHL treated with nivolumab 3 mg/kg monotherapy; amongst which, 15 patients received prior brentuximab vedotin treatment as a salvage therapy following ASCT, similar to Cohort B of study CA209205. The first tumour assessments were conducted 4 weeks after the start of treatment and continued thereafter until disease progression or treatment discontinuation. Efficacy assessments included investigator-assessed ORR, retrospectively evaluated by an IRRC, and duration of response.

Data from the 80 patients from CA209205 Cohort B and from the 15 patients from CA209039 who received prior brentuximab vedotin treatment following ASCT were integrated. Additional data from 100 patients from CA209205 Cohort C who received brentuximab before and/or after ASCT are also presented. Baseline characteristics were similar across the two studies and cohorts (see Table 13 below).

Table 13: **Baseline patient characteristics in CA209205 Cohort B, Cohort C and CA209039**

	CA209205 Cohort B and CA209039 (n = 95)	**CA209205 Cohort B[a] (n = 80)**	**CA209039 (n = 15)**	**CA209205 Cohort C[b] (n = 100)**
Median age, years (range)	37.0 (18–72)	37.0 (18–72)	40.0 (24–54)	32.0 (19-69)
Gender	61 (64%) M 34 (36%) F	51 (64%) M 29 (36%) F	10 (67%) M 5 (33%) F	56 (56%) M 44 (44%) F
ECOG status				
0	49 (52%)	42 (52.5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47.5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 prior lines of systemic therapy	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Prior radiation therapy	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Prior ASCT				
1	87 (92%)	74 (92.5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7.5%)	2 (13%)	0 (0%)
Years from most recent transplant to first dose of study therapy, median (min-max)	3.5 (0.2–19.0)	3.4 (0.2–19.0)	5.6 (0.5–15.0)	1.7 (0.2-17.0)

[a] 18/80 (22.5%) of the patients in CA209205 Cohort B presented B-Symptoms at baseline.
[b] 25/100 (25%) of the patients in CA209205 Cohort C presented B-Symptoms at baseline.

Efficacy from both studies was evaluated by the same IRRC. Results are shown in Table 14.

Table 14: Efficacy results in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Number (n)/ minimum follow-up (months)	CA209205 Cohort B[a] and CA209039 (n = 95/12.0)	CA209205 Cohort B[a] (n = 80/12.0)	CA209039 (n = 15/12.0)
Objective response, n (%); (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Complete remission (CR), n (%); (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Partial remission (PR), n (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Stable disease, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duration of response (months)[b]			
Median (95% CI)	13.1 (9.5, NE)	13.1 (8.7, NE)	12.0 (1.8, NE)
Range	0.0+-23.1+	0.0+-14.2+	1.8-23.1+
Median time to response			
Months (range)	2.0 (0.7-11.1)	2.1 (1.6-11.1)	0.8 (0.7-4.1)
Median duration of follow-up			
Months (range)	15.8 (1.9-27.6)	15.4 (1.9-18.5)	21.9 (11.2-27.6)
Progression-free survival			
Rate (95% CI) at 12 months	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

"+" denotes a censored observation.

[a] Follow-up was ongoing at the time of data submission.

[b] Data unstable due to the limited duration of response for Cohort B resulting from censoring.

NE = non-estimable

Longer follow-up data from Cohort B (minimum 20.5 months) and efficacy of Cohort C from CA209205 are presented below in Table 15.

Table 15: Updated efficacy results in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma from longer follow up of study CA209205

Number (n)/ minimum follow-up (months)	CA209205 Cohort B[a] (n = 80/20.5)	CA209205 Cohort C[a] (n = 100/13.7)[b]
Objective response, n (%); (95% CI)	54 (68%); (56, 78)	73 (73%); (63, 81)
Complete remission (CR), n (%); (95% CI)	10 (13%); (6, 22)	12 (12%); (6, 20)
Partial remission (PR), n (%); (95% CI)	44 (55%); (44, 66)	61 (61%); (51, 71)
Stable disease, n (%)	17 (21)	15 (15%)
Duration of response in all responders (months)[c]		
Median (95% CI)	15.9 (7.8, 20.3)	14.5 (9.5, 16.6)
Range	0.0+-21.0+	(0.0+, 16.8+)
Duration of response in CR (months)		
Median (95% CI)	20.3 (3.8, NE)	14.5 (8.2, NE)
Range	1.6+-21.0+	(0.0+, 16.5+)
Duration of response in PR (months)		
Median (95% CI)	10.6 (6.8, 18.0)	13.2 (9.4, 16.6)
Range	0.0+-20.7+	(0.0+, 16.8+)
Median time to response		
Months (range)	2.2 (1.6-9.1)	2.1 (0.8, 8.6)
Median duration of follow-up		
Months (range)	22.7 (1.9-27.2)	16.2 (1.4, 20.4)
Progression- free survival		
Rate (95% CI) at 12 months	51 (38, 62)	49 (37, 60)
Rate (95% CI) at 18 months	47 (35, 59)	–
Overall survival		
Median	Not reached	Not reached
Rate (95% CI) at 12 months	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rate (95% CI) at 18 months	91 (82, 96)	–

"+" denotes a censored observation.

[a] Follow-up was ongoing at the time of data submission.

[b] Patients in Cohort C (n = 33) who have received brentuximab vedotin only prior to ASCT had ORR of 70% (95% CI: 51, 84), CR of 15% (95% CI: 5, 32), PR of 55% (95% CI: 36, 72). Median duration of response was 13.2 months (95% CI: 8.2, NE)

[c] Determined for subjects with CR or PR

NE = non-estimable

B-symptoms were present in 22% (53/243) of the patients in CA209205 at baseline. Nivolumab treatment resulted in rapid resolution of B-symptoms in 88.7% (47/53) of the patients, with a median time to resolution of 1.9 months.

In a post-hoc analysis of the 80 patients in CA209205 Cohort B, 37 had no response to prior brentuximab vedotin treatment. Among these 37 patients, treatment with nivolumab resulted in an ORR of 59.5% (22/37). The median duration of response is 18.0 months (6.6, NE) for the 22 responders to nivolumab who had failed to achieve response with prior brentuximab vedotin treatment.

Squamous Cell Cancer of the Head and Neck

The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of metastatic or recurrent SCCHN were evaluated in a phase 3, randomised, open-label study (CA209141). The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or within

6 months of receiving platinum-based therapy regimen and had an ECOG performance status score of 0 or 1. Prior platinum-based therapy was administered in either the adjuvant, neo-adjuvant, primary, recurrent, or metastatic setting. Patients were enrolled regardless of their tumour PD-L1 or human papilloma virus (HPV) status. Patients with active autoimmune disease, medical conditions requiring immunosuppression, recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx, squamous cell carcinoma of unknown primary, salivary gland or non-squamous histologies (e.g., mucosal melanoma), or active brain or leptomeningeal metastases 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.

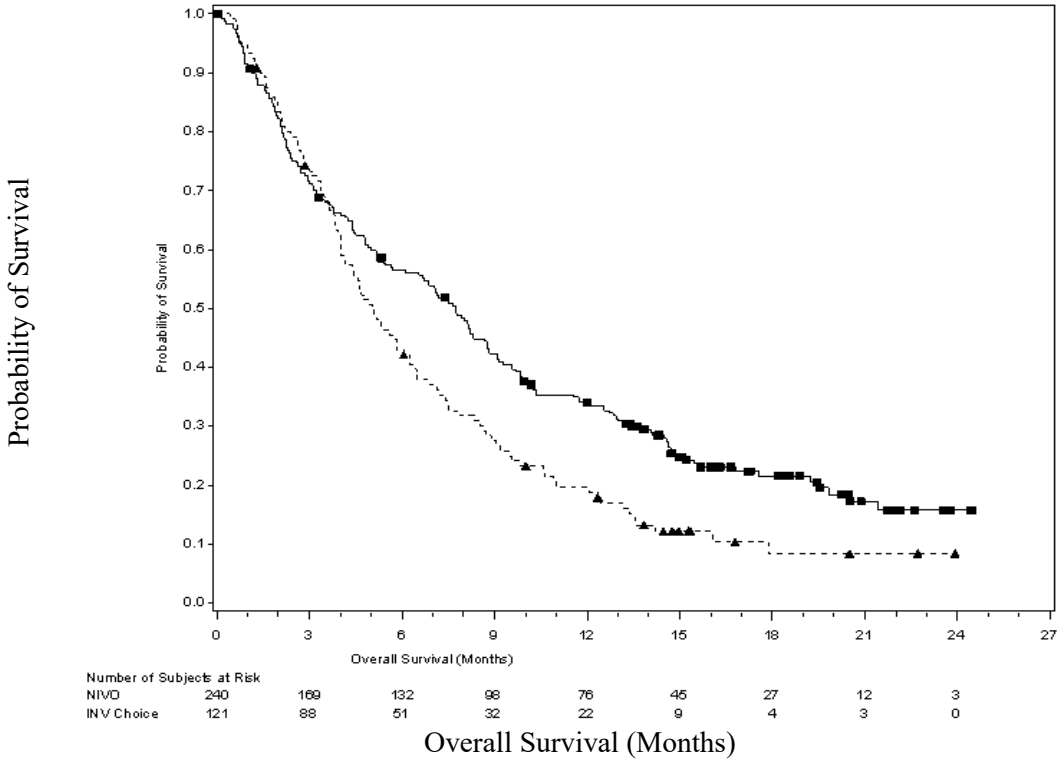
A total of 361 patients were randomised to receive either nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks or investigator's choice of either cetuximab (n = 15), 400 mg/m^2 loading dose followed by 250 mg/m2 weekly or methotrexate (n = 52) 40 to 60 mg/m^2 weekly, or docetaxel (n = 54) 30 to 40 mg/m^2 weekly. Randomisation was stratified by prior cetuximab treatment. Treatment was continued as long as clinical benefit was observed or until treatment was no longer tolerated. Tumour assessments, according to RECIST version 1.1, were conducted 9 weeks after randomisation and continued every 6 weeks thereafter. Treatment beyond initial investigator-assessed RECIST version 1.1-defined progression was permitted in patients receiving nivolumab, if the patient had a clinical benefit and was tolerating study drug, as determined by the investigator. The primary efficacy outcome measure was OS. Key secondary efficacy outcome measures were investigator-assessed PFS and ORR. Additional prespecified subgroup analyses were conducted to evaluate the efficacy by tumour PD-L1 expression at predefined levels of 1%, 5%, and 10%.

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.

Baseline characteristics were generally balanced between the two groups. The median age was 60 years (range: 28-83) with 31% ≥ 65 years of age and 5% ≥ 75 years of age, 83% were male, and 83% were white. Baseline ECOG performance status score was 0 (20%) or 1 (78%), 77% were former/current smokers, 90% had Stage IV disease, 66% had two or more lesions, 45%, 34% and 20% received 1, 2, or 3 or more prior lines of systemic therapy, respectively, and 25% were HPV-16 status positive.

With a minimum follow-up of 11.4 months, the trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomised to nivolumab as compared with investigator's choice. The Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 10. Efficacy results are shown in Table 16.

Figure 10: Kaplan-Meier curves of OS (CA209141)



Probability of Survival

Overall Survival (Months)

Number of Subjects at Risk

Nivolumab	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Investigator's choice	121	88	51	32	22	9	4	3	0

Nivolumab 3 mg/kg (events: 184/240), median and 95% CI: 7.72 (5.68,8.77)

Investigator's choice (events: 105/121), median and 95% CI: 5.06 (4.04, 6.24)

Table 16: **Efficacy results (CA209141)**

	nivolumab (n = 240)	investigator's choice (n = 121)
Overall survival		
Events	184 (76.7%)	105 (86.8%)
Hazard ratio[a]	0.71	
(95% CI)	(0.55, 0.90)	
p-value[b]	0.0048	
Median (95% CI) (months)	7.72 (5.68, 8.77)	5.06 (4.04, 6.24)
Rate (95% CI) at 6 months	56.5 (49.9, 62.5)	43.0 (34.0, 51.7)
Rate (95% CI) at 12 months	34.0 (28.0, 40.1)	19.7 (13.0, 27.3)
Rate (95% CI) at 18 months	21.5 (16.2, 27.4)	8.3 (3.6, 15.7)
Progression-free survival		
Events	204 (85.0%)	104 (86.0%)
Hazard ratio	0.87	
95% CI	(0.69, 1.11)	
p-value	0.2597	
Median (95% CI) (months)	2.04 (1.91, 2.14)	2.33 (1.97, 3.12)
Rate (95% CI) at 6 months	21.0 (15.9, 26.6)	11.1 (5.9, 18.3)
Rate (95% CI) at 12 months	9.5 (6.0, 13.9)	2.5 (0.5, 7.8)
Confirmed objective response[c]	32 (13.3%)	7 (5.8%)
(95% CI)	(9.3, 18.3)	(2.4, 11.6)
Odds ratio (95% CI)	2.49 (1.07, 5.82)	
Complete response (CR)	6 (2.5%)	1 (0.8%)
Partial response (PR)	26 (10.8%)	6 (5.0%)
Stable disease (SD)	55 (22.9%)	43 (35.5%)
Median time to response		
Months (range)	2.1 (1.8-7.4)	2.0 (1.9-4.6)
Median duration of response		
Months (range)	9.7 (2.8-20.3+)	4.0 (1.5+-8.5+)

[a] Derived from a stratified proportional hazards model.

[b] P-value is derived from a log-rank test stratified by prior cetuximab; the corresponding O'Brien-Fleming efficacy boundary significance level is 0.0227.

[c] In the nivolumab group there were two patients with CRs and seven patients with PRs who had tumour PD-L1 expression < 1%.

Quantifiable tumour PD-L1 expression was measured in 67% of patients in the nivolumab group and 82% of patients in the investigator's choice group. Tumour PD-L1 expression levels were balanced between the two treatment groups (nivolumab vs. investigator's choice) at each of the predefined tumour PD-L1 expression levels of ≥ 1% (55% vs. 62%), ≥ 5% (34% vs. 43%), or ≥ 10% (27% vs. 34%).

Patients with tumour PD-L1 expression by all predefined expression levels in the nivolumab group demonstrated greater likelihood of improved survival compared to investigator's choice. The magnitude of OS benefit was consistent for ≥ 1%, ≥ 5% or ≥ 10% tumour PD-L1 expression levels (see Table 17).

Table 17: OS by tumour PD-L1 expression (CA209141)

PD-L1 Expression	nivolumab	investigator's choice	
	OS by tumour PD-L1 expression		
	Number of events (number of patients)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0.83 (0.54, 1.29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0.53 (0.37, 0.77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0.51 (0.32, 0.80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0.57 (0.34, 0.95)

In an exploratory post-hoc analysis using a non-validated assay, both tumour cell PD-L1 expression and tumour-associated immune cell (TAIC) PD-L1 expression were analysed in relation to the magnitude of treatment effect of nivolumab compared to investigator's choice. This analysis showed that not only tumour cell PD-L1 expression but also TAIC PD-L1 expression appeared to be associated with benefit from nivolumab relative to investigator's choice (see Table 18). Due to the small numbers of patients in the subgroups, and exploratory nature of the analysis, no definitive conclusions can be drawn from these data.

Table 18: Efficacy by tumour cell and TAIC PD-L1 expression (CA209141)

	Median OS[a] (months) HR[b] (95% CI)		Median PFS[a] (months) HR[b] (95% CI)		ORR (%) (95% CI)[c]	
	nivolumab	investigator's choice	nivolumab	investigator's choice	nivolumab	investigator's choice
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC abundant[d] (61 nivolumab, 47 investigator's choice)	9.10	4.60	3.19	1.97	19.7	0
	0.43 (0.28, 0.67)		0.48 (0.31, 0.75)		(10.6, 31.8)	(0, 7.5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rare[d] (27 nivolumab, 14 investigator's choice)	6.67	4.93	1.99	2.04	11.1	7.1
	0.89 (0.44, 1.80)		0.93 (0.46, 1.88)		(2.4, 29.2)	(0.2, 33.9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC abundant[d] (43 nivolumab, 25 investigator's choice)	11.73	6.51	2.10	2.73	18.6	12.0
	0.67 (0.38, 1.18)		0.96 (0.55, 1.67)		(8.4, 33.4)	(2.5, 31.2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC rare[d] (27 nivolumab, 10 investigator's choice)	3.71	4.85	1.84	2.12	3.7	10.0
	1.09 (0.50, 2.36)		1.91 (0.84, 4.36)		(< 0.1, 19.0)	(0.3, 44.5)

[a] OS and PFS were estimated using Kaplan-Meier method.

[b] Hazard ratio in each subgroup derived from a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate.

[c] Confidence interval for ORR calculated using the Clopper-Pearson method.

[d] PD-L1+ TAIC in the tumour microenvironment were qualitatively assessed, and characterised as "numerous", "intermediate", and "rare" based on pathologist assessments. "Numerous" and "intermediate" groups were combined to define the "abundant" group.

Patients with investigator-assessed primary site of oropharyngeal cancer were tested for HPV (determined by p16 immunohistochemistry [IHC]). OS benefit was observed regardless of HPV status (HPV-positive: HR = 0.63; 95% CI: 0.38, 1.04, HPV-negative: HR = 0.64; 95% CI: 0.40, 1.03, and HPV-unknown: HR = 0.78; 95% CI: 0.55, 1.10).

Patient-reported outcomes (PROs) were assessed using the EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, and 3-level EQ-5D. Over 15 weeks of follow-up, patients treated with nivolumab exhibited stable PROs, while those assigned to investigator's choice therapy exhibited significant declines in functioning (e.g., physical, role, social) and health status as well as increased symptomatology (e.g., fatigue, dyspnoea, appetite loss, pain, sensory problems, social contact problems). The PRO data should be interpreted in the context of the open-label study design and therefore taken cautiously.

Urothelial Carcinoma

Open-label phase 2 study (CA209275)
The safety and efficacy of nivolumab 3 mg/kg as a single agent for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma was evaluated in a phase 2, multicentre, open-label, single-arm study (CA209275).
The study included patients (18 years or older) who had disease progression during or following platinum-containing chemotherapy for advanced or metastatic disease or had disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy. Patients had an ECOG performance status score of 0 or 1 and were enrolled regardless of their tumour PD-L1 status. Patients with active brain metastases or leptomeningeal metastases, active autoimmune disease, or medical conditions requiring systemic immunosuppression were excluded from the study. Patients that received more than 2 prior lines of chemotherapy with liver metastases were excluded.

A total of 270 patients who received nivolumab 3 mg/kg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks with a minimum follow-up of 8.3 months were evaluable for efficacy. 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 the start of treatment and continued every 8 weeks thereafter up to 48 weeks, then every 12 weeks until disease 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, did not have rapid disease progression, and was tolerating study drug as determined by the investigator. The primary efficacy outcome measure was ORR as determined by BICR (Blinded Independent Central Review). Additional efficacy measures included duration of response, PFS and OS.

The median age was 66 years (range: 38 to 90) with 55% ≥65 years of age and 14% ≥75 years of age. The majority of patients were white (86%) and male (78%). Baseline ECOG performance status was 0 (54%) or 1 (46%).

Table 19: Efficacy results (CA209275)[a]

	nivolumab (n = 270)
Confirmed objective response	54 (20.0%)
(95% CI)	(15.4, 25.3)
Complete response (CR)	8 (3.0%)
Partial response (PR)	46 (17.0%)
Stable disease (SD)	60 (22.2%)
Median duration of response[b]	
Months (range)	10.4 (1.9^{+}-12.0^{+})
Median time to response	
Months (range)	1.9 (1.6, 7.2)
Progression Free Survival	
Events (%)	216 (80%)
Median (95% CI) months	2.0 (1.9, 2.6)
Rate (95% CI) at 6 months	26.1 (20.9, 31.5)
Overall survival[c]	
Events (%)	154 (57%)
Median (95% CI) months	8.6 (6.05, 11.27)
Rate (95% CI) at 12 months	41.0 (34.8, 47.1)

	Tumour PD-L1 expression level	
	< 1%	**≥ 1%**
Confirmed objective response (95% CI)	16% (10.3, 22.7) n=146	25% (17.7, 33.6) n=124
Median duration of response Months (range)	10.4 (3.7, 12.0^{+})	Not Reached (1.9^{+}, 12.0^{+})
Progression-free survival		
Median (95% CI) months	1.9 (1.8, 2.0)	3.6 (1.9, 3.7)
Rate (95% CI) at 6 months	22.0 (15.6, 29.2)	30.8 (22.7, 39.3)
Overall survival		
Median (95% CI) months	5.9 (4.37, 8.08)	11.6 (9.10, NE)
Rate (95% CI) at 12 months	34.0 (26.1, 42.1)	49.2 (39.6, 58.1)

"+" denotes a censored observation.

[a] median follow-up 11.5 months.

[b] Data unstable due to the limited duration of response.

[c] included 4 drug-related deaths: 1 pneumonitis, 1 acute respiratory failure, 1 respiratory failure, and 1 cardiovascular failure.

NE: non-estimable

Results from post-hoc, exploratory analyses indicate that in patients with low (e.g. <1%) to no tumour PD-L1 expression, other patient characteristics (e.g. liver metastases, visceral metastases, baseline haemoglobin <10g/dL and ECOG performance status = 1) might contribute to the clinical outcome.

Open-label phase 1/2 study (CA209032)

CA209032 was a Phase 1/2 open-label multi-cohort study which included a cohort of 78 patients (including 18 subjects who received planned crossover treatment with nivolumab 3 mg/kg plus

ipilimumab 1 mg/kg combination) with similar inclusion criteria to study CA209275 treated with nivolumab monotherapy 3 mg/kg for urothelial carcinoma. At a minimum follow-up of 9 months, investigator-assessed confirmed ORR was 24.4% (95% CI: 15.3, 35.4). The median duration of response was not reached (range: 4.4-16.6^{+} months). The median OS was 9.7 months (95% CI:7.26, 16.16) and the estimated OS rates were 69.2% (CI: 57.7, 78.2) at 6 months and 45.6% (CI: 34.2, 56.3) at 12 months.

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 and SCCHN patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population. Data from cHL patients 65 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, malignant neoplasms of lymphoid tissue and malignant neoplasms of the central nervous system (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 7.9 mL/h, 25.0 days, and 86.6 μg/mL, respectively, based on a population PK analysis.

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.

Nivolumab in combination with ipilimumab: When nivolumab 1 mg/kg was administered in combination with ipilimumab 3 mg/kg, the CL of nivolumab was increased by 29%. There was no effect of nivolumab on the CL of ipilimumab.

When administered in combination, the CL of nivolumab increased by 24% 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, solid 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. Nivolumab CL in cHL patients was approximately 32% lower relative to NSCLC. With available safety data, this decrease in CL 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
3 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 2ºC to 8ºC protected from light and a maximum of 8 hours at 20°C-25°C and room light (this 8-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.
The unopened vial can be stored at controlled room temperature up to 25°C with room light for up to 48 hours.

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

More than one vial of OPDIVO concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

Nivolumab monotherapy:
The prescribed dose for the patient is 240 mg or 480 mg given regardless of body weight depending on indication (see section 4.2).

Nivolumab in combination with ipilimumab:
The prescribed dose for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given.

- 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.

OPDIVO can be used for intravenous administration either:
- without dilution, after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- after diluting according to the following instructions:
  - the final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL.

- the total volume of infusion must not exceed 160 mL. For patients weighing less than 40 kg, the total volume of infusion must not exceed 4 mL per kilogram of patient weight.

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. For ease of preparation, the concentrate can also be transferred directly into a pre-filled bag containing the appropriate 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 30 or 60 minutes depending on the dose.
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. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS 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. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
USA

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

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Korea

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

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

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

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 skin adverse reactions
  - Other immune-related ARs
  - Potential risk of 'Complications including acute graft-versus-host-disease and transplant related mortality of allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant following nivolumab therapy'

- 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 skin adverse reactions
  - 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 addendum to the CA209205 Final CSR reporting the OS data and data from the discontinuation schedule in Cohort C.	30th June 2021
2. The value of biomarkers to predict the efficacy of nivolumab and/or nivolumab + ipilimumab combination therapy should be further explored, specifically:	
1. To further investigate the value of biomarkers other than PD-L1 expression status at tumour cell membrane level by IHC (e.g., other methods / assays, and associated cut offs, that might prove more sensitive and specific in predicting response to treatment based on PD-L1, PD-L2, tumour infiltrating lymphocytes with measurement of CD8+T density, RNA signature, etc.) as predictive of nivolumab therapy efficacy. This will be provided for the approved indications: - NSCLC: studies CA209017, CA209057 and CA209026 - RCC: studies CA209025 and CA209009 - UC: studies CA209275 and CA209032.	 30th June 2018 30th June 2018 30th June 2018
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 + ipilimumab combination therapy efficacy in the context of melanoma studies CA209038, CA209067, or CA209069. In addition, levels of myeloid-derived suppressor cells in circulation will be explored in study CA209038.	31st March 2019
3. To further investigate the relation between PD-L1 and PD-L2 expression in Phase 1 studies (CA209009, CA209038 and CA209064). - The MAH should submit full analytical study methods and validation reports for PD-L1 and PD-L2 assays used in the CA209009, CA209038 and CA209064 studies including discussion on performance characteristics (assay limitations and robustness). Comparison of expression of PD-L1 and PD-L2 in these studies with data reported in literature should also be included - The MAH should provide an update on plans to potentially further investigate immune-cell PD-L2 expression on available clinical study samples (for CA209009, CA209038 and CA209064).	 31st December 2017 30th June 2018
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, in CA209141, the association between improved clinical outcomes to nivolumab and the presence of:	

- PD-L2 expression - High inflamed phenotype.	30th September 2018 30th September 2018
6. To further explore in UC patients the early identification of those who do / do not respond to treatment with nivolumab, as well as to evaluate the association between improved clinical outcomes to nivolumab and the presence of: - Mutational and neoantigen load, PD-L1 expression on tumour- and tumour associated immune cells using validated approaches as feasible.	30th June 2018

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.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

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
- classical Hodgkin lymphoma that has come back after or has not responded to previous therapies, including an autologous stem-cell transplant (a transplant of your own blood-producing cells) in adults
- advanced cancer of the head and neck in adults
- advanced urothelial carcinoma (bladder and urinary tract 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, kidney, lymphoid, head and neck or bladder 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 severe skin reaction (known as toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome). Signs and symptoms of severe skin reaction may include rash, itching, and peeling of the skin (possibly fatal).
- **Inflammation of the muscles** such as myocarditis (inflammation of the heart muscle), myositis (inflammation of the muscles) and rhabdomyolysis (stiffness in muscles and joints, muscle spasm). Signs and symptoms may include muscle pain, stiffness, weakness, chest pain, or severe fatigue.
- **Solid organ transplant rejection.**

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.**

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.

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
When OPDIVO is given on its own, the recommended dose is either 240 mg given every 2 weeks or 480 mg given every 4 weeks depending on indication.

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 240 mg given every 2 weeks or 480 mg given every 4 weeks (single-agent phase).

Depending on your dose, the appropriate amount of OPDIVO will be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/mL (5%) solution for injection before use. More than one vial of OPDIVO may be necessary to obtain the required dose.

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

OPDIVO will be given to you as an infusion (a drip) into a vein (intravenously) over a period of 30 or 60 minutes, every 2 weeks or 4 weeks, depending on the dose you are receiving. 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 30 minutes, every 3 weeks for the first 4 doses (combination phase). Thereafter it will be given as an infusion over a period of 30 or 60 minutes, every 2 weeks or 4 weeks, depending on the dose you are receiving (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)
- Decrease in some white blood cells
- Diarrhoea (watery, loose or soft stools), nausea
- Skin rash sometimes with blisters, 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)
- Decreased appetite
- Inflammation of the nerves (causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs), headache, dizziness
- High blood pressure (hypertension)
- Inflammation of the lungs (pneumonitis, characterised by coughing and difficulty breathing), shortness of breath (dyspnoea), cough
- Inflammation of the intestines (colitis), mouth ulcers and cold sores (stomatitis), vomiting, stomach pain, constipation, dry mouth
- Skin colour change in patches (vitiligo), dry skin, redness of the skin, unusual hair loss or thinning
- Pain in the muscles, bones (musculoskeletal pain) and joints (arthralgia)
- 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, diabetes
- Dehydration, increased acid levels in the blood
- Inflammation of the liver (hepatitis)
- Damage to nerves causing numbness and weakness (polyneuropathy), inflammation of the nerves caused by the body attacking itself, causing numbness, weakness, tingling or burning pain (autoimmune neuropathy)
- Inflammation of the eye (which causes pain and redness), blurred vision, dry eyes
- Fast heart rate
- Fluid around the lungs
- Inflammation of the pancreas (pancreatitis), inflammation of the stomach (gastritis)
- 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 the muscles causing pain or stiffness (polymyalgia rheumatica), inflammation of the joints (arthritis)
- Inflammation of the kidney, kidney failure (including abrupt loss of kidney function)
- 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)
- Life-threatening allergic reaction
- Acid in the blood produced from diabetes (diabetic ketoacidosis)
- 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 brain
- Changes in the rhythm or rate of the heartbeat, abnormal heart rhythm, inflammation of the heart muscle
- Inflammatory disease of blood vessels
- Fluid in the lungs
- Ulcer of the small intestines
- Severe and possibly fatal peeling of the skin (toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome)
- Disease in which the immune system attacks the glands that make moisture for the body, such as tears and saliva (Sjogren's syndrome), aching muscles, muscle tenderness or weakness, not caused by exercise (myopathy), inflammation of the muscles (myositis), stiffness in muscles and joints, muscle spasm (rhabdomyolysis)

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
- Shortness of breath (dyspnoea)
- Inflammation of the intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose or soft stools), vomiting, nausea, stomach pain

- Skin rash sometimes with blisters, itching
- Pain in the joints (arthralgia)
- Feeling tired or weak, fever

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Serious lung infection (pneumonia), infections of the upper respiratory tract
- 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
- 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), blurred vision
- Fast heart rate
- High blood pressure (hypertension)
- Inflammation of the lungs (pneumonitis, characterised by coughing and difficulty breathing), blood clots, cough
- Mouth ulcers and cold sores (stomatitis), inflammation of the pancreas (pancreatitis), 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 (musculoskeletal pain)
- Kidney failure (including abrupt loss of kidney function)
- 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 (autoimmune neuropathy)
- Inflammation of the brain
- Changes in the rhythm or rate of the heartbeat, abnormal heart rhythm, inflammation of the heart muscle
- Fluid around the lungs
- Intestinal perforation, inflammation of the stomach (gastritis), 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), inflammation of the joints (arthritis), aching muscles, muscle tenderness of weakness, not caused by exercise (myopathy), inflammation of the muscles (myositis), stiffness in muscles and joints, muscle spasm (rhabdomyolysis)
- 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 or Stevens-Johnson syndrome)

Other side effects that have been reported (frequency not known) with nivolumab alone and nivolumab in combination with ipilimumab include:
- A group of metabolic complications occurring after cancer treatment characterised by high blood levels of potassium and phosphate, and low blood levels of calcium (tumour lysis syndrome)

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 alone or 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)
- High (hyperglycaemia) or low (hypoglycaemia) sugar levels in the 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.
The unopened vial can be stored at controlled room temperature up to 25°C with room light for up to 48 hours.

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

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

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

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

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

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

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 2078 508

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

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

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

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

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

More than one vial of OPDIVO concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

Nivolumab monotherapy:
The prescribed dose for the patient is 240 mg or 480 mg given regardless of body weight depending on indication.

Nivolumab in combination with ipilimumab:
The **prescribed dose** for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given.

- 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.

OPDIVO can be used for intravenous administration either:
- **without dilution,** after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe;

or
- **after diluting** according to the following instructions:
  - the final infusion concentration should range between 1 and 10 mg/mL.
  - the total volume of infusion must not exceed 160 mL. For patients weighing less than 40 kg, the total volume of infusion must not exceed 4 mL per kilogram of patient weight.

- 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. For ease of preparation, the concentrate can be transferred directly into a pre-filled bag containing the appropriate 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 30 or 60 minutes depending on the dose**.

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.
The unopened vial can be stored at controlled room temperature up to 25°C with room light for up to 48 hours.

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 8 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

[redacted]

[redacted]

1.7 同種同効品一覧表

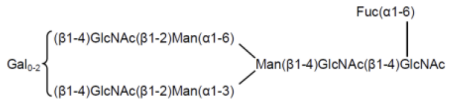
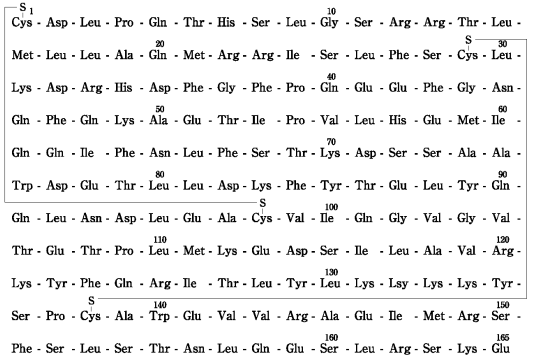
小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

ニボルマブ（遺伝子組換え），並びに 2017 年 10 月末現在，悪性黒色腫における術後補助療法に対する効能・効果を有する同種同効品として注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（ペグイントロン®皮下注用 50 μg/0.5mL 用，同皮下注用 100 μg/0.5mL 用，同皮下注用 150 μg/0.5mL 用）及びインターフェロン ベータ（フエロン®注射用 100 万，同注射用 300 万）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）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
販売名	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg	ペグイントロン®皮下注用 50 μg/0.5mL 用 ペグイントロン®皮下注用 100 μg/0.5mL 用 ペグイントロン®皮下注用 150 μg/0.5mL 用	フエロン®注射用 100 万 フエロン®注射用 300 万
会社名	小野薬品工業株式会社	MSD 株式会社	製造販売元：東レ株式会社 販売元：東レ・メディカル株式会社 販売提携：第一三共株式会社
承認年月日	―	2004 年 10 月 22 日	2009 年 7 月 3 日（販売名変更による）
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・悪性黒色腫： 2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（10 年：希少疾病用医薬品） 〔用法・用量〕追加 2016 年 2 月 29 日～2024 年 7 月 3 日（残余期間） 〔用法・用量〕追加 2018 年 5 月 25 日～2024 年 7 月 3 日（残余期間） ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌： 2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日（5 年 10 ヵ月） ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2016 年 8 月 26 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間） ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫： 2016 年 12 月 2 日～2026 年 12 月 1 日（10 年：希少疾病用医薬品） ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌： 2017 年 3 月 24 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間） ・がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌： 2017 年 9 月 22 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間） 再評価年月日：―	再審査年月日： ・リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善： 2004 年 10 月 22 日～2012 年 10 月 21 日（8 年） ・リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善： 2011 年 12 月 22 日～2015 年 12 月 21 日（4 年） ・悪性黒色腫における術後補助療法： 2015 年 5 月 26 日～2025 年 5 月 25 日（10 年） 再評価年月日：―	再審査年月日： ・「膠芽腫」，「髄芽腫」，「星細胞腫」，「皮膚悪性黒色腫」及び「HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」： 再審査結果公表年月日；1995 年 3 月 9 日付薬発 201 号 ・「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」： 再審査結果公表年月日；1999 年 3 月 3 日付医薬発 239 号 ・「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」： 再審査結果公表年月日；2005 年 3 月 17 日付薬食発第 0317002 号 ・「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」： 再審査結果公表年月日；2011 年 3 月 25 日付薬食審査発 0325 第 1 号 ・「リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」：※ 2009 年 10 月 16 日～2013 年 10 月 15 日（4 年） ※：リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 （1）血中 HCV-RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 再審査結果公表年月日；2018 年 3 月 29 日付薬生薬審発

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
			0329 第 26 号 再評価年月日：－
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
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：  	ペグインターフェロン アルファ-2b の構造式： $H_3C-(O-CH_2CH_2)_n-OCO-$Interferon alfa-2b インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の構造式：  	糖鎖を結合したアミノ酸 166 個からなるポリペプチド 〈本剤のアミノ酸配列と糖鎖式〉 

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
剤形／含量	オプジーボ®点滴静注 20 mg：注射剤，1 バイアル 2 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg：注射剤，1 バイアル 24 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）240 mg	ペグイントロン®皮下注用 50 μg/0.5 mL 用：凍結乾燥注射剤（溶解液添付），1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）74 μg（日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解した溶液 0.5 mL 中 50 μg） ペグイントロン®皮下注用 100 μg/0.5 mL 用：凍結乾燥注射剤（溶解液添付），1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）148 μg（日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解した溶液 0.5 mL 中 100 μg） ペグイントロン®皮下注用 150 μg/0.5 mL 用：凍結乾燥注射剤（溶解液添付），1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）222 μg（日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解した溶液 0.5 mL 中 150 μg）	フエロン®注射用 100 万：注射剤（用時溶解する凍結乾燥製剤），1 バイアル中インターフェロン ベータ 100 万国際単位を含有 フエロン®注射用 300 万：注射剤（用時溶解する凍結乾燥製剤），1 バイアル中インターフェロン ベータ 300 万国際単位を含有
効能・効果	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 （1）血中 HCV RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. 悪性黒色腫における術後補助療法	・膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 ・皮膚悪性黒色腫 ・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ・リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 （1）血中 HCV-RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 ・C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
用法・用量	1. 悪性黒色腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする． 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合： リバビリンと併用すること． 通常，成人には，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する． 本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと． 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変における	・膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 局所投与 添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する．なお年齢，症状により適宜増減する． 点滴静注 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を点滴静注する．なお年齢，症状により適宜増減する． ・皮膚悪性黒色腫

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	する． 2. 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 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．	ウイルス血症の改善の場合： リバビリンと併用すること． 通常，成人には，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 回 1.0 μg/kg を週 1 回皮下投与する． 本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと． ［悪性黒色腫］ 通常，成人には，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として，8 週目までは 1 回 6 μg/kg を週 1 回，9 週目以降は 1 回 3 μg/kg を週 1 回，皮下投与する．本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと．	添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する． 1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする．なお腫瘍の大きさ，状態および年齢，症状により適宜増減する． ・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 静脈内投与又は点滴静注 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は 1 回 300 万国際単位を初日 1 回，以後 6 日間 1 日 1～2 回，2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する． ・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 静脈内投与又は点滴静注 使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う． 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は 1 回 300 万～600 万国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する． ・リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 静脈内投与又は点滴静注 使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う． 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し，投与後 4 週間までは連日，以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する． ・C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く） 静脈内投与又は点滴静注 使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う． 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
			常，成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し，投与後 6 週間までは 1 日 300 万～600 万国際単位を連日，以後 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する．
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）化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC 注)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること． （3）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． （4）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合，本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない． （5）がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない． （6）非小細胞肺癌，腎細胞癌，頭頸部癌及び胃癌の場合，本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない． （7）悪性黒色腫，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． 注)：International Metastatic RCC Database Consortium	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 1．本剤はリバビリンと併用すること（「臨床成績」の項参照）． 2．本剤の使用に際しては，HCV RNA が陽性であること，及び組織像又は肝予備能，血小板数等により，慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること．なお，血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合，血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1 Meq./mL 以上であることを確認すること． 3．本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない． ［悪性黒色腫］ 1．悪性黒色腫における術後補助療法の場合，ステージⅢの患者に投与すること． 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理解した上で，適応患者の選択を行うこと．	1．リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 血中 HCV-RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合，血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法で 100 KIU/mL 以上であること，又はリアルタイム PCR 法で 5.0 LogIU/mL 以上であることを確認すること． 2．C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く） HCV セログループ 1 の場合には，血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法では 100 KIU/mL 以上でないこと，又は bDNA プローブ法では 1 Meq/mL 以上でないことを確認すること．
用法・用量に関連する使用上の注意	（1）本剤は，30 分以上かけて点滴静注すること． （2）本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること． （3）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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない．	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 1．本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解したとき，溶解液 0.5 mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する． 本剤の投与に際しては，下記を参考に，患者の体重に応じて必要量を用いる．	1．膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 2 カ月間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に行うこと． 2．皮膚悪性黒色腫 1 カ月間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に行う

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ

（4）非小細胞肺癌，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合，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）根治切除不能な悪性黒色腫に対して，イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること．また，イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，本剤単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重（kg）	投与量（μg）	使用バイアル	液量（mL）
35～45	60	100μg/0.5mL用	0.3
46～60	80		0.4
61～75	100		0.5
76～90	120	150μg/0.5mL用	0.4
91～120	150		0.5

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重（kg）	投与量（μg）	使用バイアル	液量（mL）
35～45	40	50μg/0.5mL用	0.4
46～60	50		0.5
61～75	70	100μg/0.5mL用	0.35
76～90	80		0.4
91～120	100		0.5

2．通常，成人には，下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する．本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと．

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

こと．

3．HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
4 週間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に行うこと．

4．C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
投与期間は，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に決定する．なお，総投与量として 25,200 万国際単位投与しても効果が認められない場合には投与を中止すること．

5．リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1）通常，成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する．本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと．

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

2）本剤の使用にあたっては，ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい．

3）本剤及びリバビリンの投与期間は，臨床効果（HCV-RNA，ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること．特に白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度の変動に注意し，異常が認められた場合には，用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること．（「重要な基本的注意」の項参照）
HCV セログループ 1 で血中 HCV-RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である．それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である．（「臨床成績」の項参照）

6．C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th rowspan="2">投与開始前のヘモグロビン濃度</th><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日
投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td rowspan="3">14g/dL
以上</td><td>60kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え
80kg以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">14g/dL
未満</td><td>60kg以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え
80kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
</table>
3．本剤の投与期間は，臨床効果(HCV RNA，ALT 等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること．特に好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度の推移に注意し，本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと．
（1）C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
1）セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である．臨床試験の結果より，投与中止例では有効性が低下するため，減量・休薬などの処置により可能な限り 48 週間投与することが望ましい．なお，24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること．（「臨床成績」の項参照）
2）それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である．（「臨床成績」の項参照）
（2）C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合，通常の投与期間は 48 週間である．なお，24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること．（「臨床成績」の項参照）
4．本剤とリバビリンの併用投与にあたっては，下表の臨床検査値を確認することが望ましい．</td><td>セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
投与期間は，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に決定する．通常，成人は 1 日 600 万国際単位を 1 週間，以後 1 日 300 万国際単位を 5 週間連日，7 週目より 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注し，投与期間は 34～36 週間（総投与量として 39,900 万国際単位）とする．（「臨床成績」の項参照）</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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
<table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>白血球数</td><td>4,000/mm^{3}以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm^{3}以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>100,000/mm^{3}以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12g/dL以上</td></tr></table>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
<table><tr><td>検査項目</td><td>投与前値</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm^{3}以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>70,000/mm^{3}以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12g/dL以上</td></tr></table>5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数 2,000/mm^{3}未満あるいは血小板数 120,000/mm^{3}未満の患者，高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので，投与開始から 2 週間は原則入院させること．（「慎重投与」の項参照）
6. 本剤とリバビリンの併用投与中は，定期的に血液学的検査を実施し，白血球数，好中球数，血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には，下表を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること．（「重要な基本的注意」の項参照）また，C 型慢性肝炎に対し本剤とリバビリンの併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には，抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること．</td><td></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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td rowspan="2">白血球数</td><td>1,500/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>1,000/mm^{3}未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球数</td><td>750/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>500/mm^{3}未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板数</td><td>80,000/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>50,000/mm^{3}未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）</td><td>10g/dL未満</td><td>減量
600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）</td><td>10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続</td><td>減量
600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
</table></td><td></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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球数</td><td>750/mm³未満</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>500/mm³未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板数</td><td>50,000/mm³未満</td><td>変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>35,000/mm³未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度注)（投与開始前のHb濃度が14g/dL以上）</td><td>10g/dL未満</td><td>減量
600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度注)（投与開始前のHb濃度が14g/dL未満）</td><td>10g/dL未満</td><td>減量
400mg/日→200mg/日
600mg/日→400mg/日
800mg/日→400mg/日</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
</table>
注）心疾患又はその既往がある患者には、Hb濃度が10g/dL以上であっても投与前に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続する場合はリバビリンの減量を、Hb濃度が8.5g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

［悪性黒色腫］
1. 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mL に溶解したとき，溶解液 0.5 mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する．
本剤の投与に際しては，下記を参考に，患者の体重に応じて必要量を用いる．
</td><td></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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
体重あたりの投与量
<table>
<tr><th rowspan="2">体重（kg）</th><th colspan="4">投与量（μg）</th></tr>
<tr><th>6μg/kg</th><th>3μg/kg</th><th>2μg/kg</th><th>1μg/kg</th></tr>
<tr><td>25～35</td><td>180</td><td>90</td><td>60</td><td>30</td></tr>
<tr><td>36～45</td><td>240</td><td>120</td><td>80</td><td>40</td></tr>
<tr><td>46～55</td><td>300</td><td>150</td><td>100</td><td>50</td></tr>
<tr><td>56～65</td><td>360</td><td>180</td><td>120</td><td>60</td></tr>
<tr><td>66～75</td><td>420</td><td>210</td><td>140</td><td>70</td></tr>
<tr><td>76～85</td><td>480</td><td>240</td><td>160</td><td>80</td></tr>
<tr><td>86～95</td><td>540</td><td>270</td><td>180</td><td>90</td></tr>
<tr><td>96～105</td><td>600</td><td>300</td><td>200</td><td>100</td></tr>
</table>
各バイアルにおける液量あたりの投与量
<table>
<tr><th rowspan="2">液量（mL）</th><th colspan="3">投与量（μg）</th></tr>
<tr><th>150μg/0.5mL用</th><th>100μg/0.5mL用</th><th>50μg/0.5mL用</th></tr>
<tr><td>0.1</td><td>30</td><td>20</td><td>10</td></tr>
<tr><td>0.2</td><td>60</td><td>40</td><td>20</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>90</td><td>60</td><td>30</td></tr>
<tr><td>0.4</td><td>120</td><td>80</td><td>40</td></tr>
<tr><td>0.5</td><td>150</td><td>100</td><td>50</td></tr>
</table>
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には，以下の基準を参考に，本剤を休薬，減量又は中止すること．休薬後に投与を再開する場合には，以下の目安を参考に減量すること．
</td><td></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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
休薬、減量及び中止基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/mm^{3}未満の場合</td><td>500/mm^{3}以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を１段階下げる。</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm^{3}未満の場合</td><td>50,000/mm^{3}以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を１段階下げる。</td></tr>
<tr><td>ECOG PS</td><td>２以上の場合</td><td>１以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を１段階下げる。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">非血液毒性</td><td>Grade 3注) の場合</td><td>Grade 1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を１段階下げる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4注) の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>精神神経障害</td><td>高度の障害が発現した場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>網膜症</td><td>発現又は悪化した場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table>
ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version4.0に準じる。
用量調節の目安
<table>
<tr><th>投与時期</th><th>用量調節段階</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td rowspan="5">１～８週目の投与</td><td>通常投与量</td><td>6 μg/kg</td></tr>
<tr><td>１段階減量</td><td>3 μg/kg</td></tr>
<tr><td>２段階減量</td><td>2 μg/kg</td></tr>
<tr><td>３段階減量</td><td>1 μg/kg</td></tr>
<tr><td>４段階減量</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="4">９週目以降の投与注)</td><td>通常投与量</td><td>3 μg/kg</td></tr>
<tr><td>１段階減量</td><td>2 μg/kg</td></tr>
<tr><td>２段階減量</td><td>1 μg/kg</td></tr>
<tr><td>３段階減量</td><td>中止</td></tr>
</table>
注）１～８週目に減量した場合、減量した投与量を９週目の開始投与量とする。
</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
		3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない. 4. 中等度以上の腎機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，開始投与量を含めて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. 5. 臨床試験で設定された投与期間等について，「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投与すること.	
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）	本剤の投与により間質性肺炎，自殺企図があらわれることがあるので，「使用上の注意」に十分留意し，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること.	本剤の投与により間質性肺炎，自殺企図があらわれることがあるので，「使用上の注意」に十分留意し，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること．（「重大な副作用」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. 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 3. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4. 自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が悪化することがある．］ 5. 非代償性肝疾患の患者	1. 自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が増悪するおそれがある．］ 2. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 3. 本剤の成分及びウシ由来物質に対し，過敏症の既往歴のある患者 4. ワクチン等生物学的製剤に対し，過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある．〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の場合，投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満，好中球数 2,000/mm^3 未満あるいは血小板数 120,000/mm^3 未満の	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）本剤をリバビリンと併用する場合，投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満あるいは好中球数が 2,000/mm^3 未満の患者［減量を要する頻度が高くなる

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	(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）〕 (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある．〕	患者及び女性［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている．］ (2) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある．］ (3) 高度の白血球減少，好中球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少，好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり，感染症又は出血傾向を来しやすい．］ (4) 心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化することがある．］ (5) 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある．］ (6) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある．］ (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が悪化又は顕性化することがある．］ (8) 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者［甲状腺機能異常が悪化することがある．］ (9) アレルギー素因のある患者 (10) 高血圧症の患者［脳血管障害が起こるおそれがある．］ (11) 糖尿病又はその既往歴，家族歴のある患者，耐糖能障害のある患者［糖尿病が悪化又は発症するおそれがある．］ (12) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (13) 痙攣発作のある患者［他のインターフェロン製剤で，症状が悪化することが報告されている．］ (14) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）．］	傾向が認められている．］ (2) 間歇投与又は投与を一時中止し，再投与する場合 (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (4) アレルギー素因のある患者 (5) 心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (6) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (7) 高血圧症を有する患者［脳出血がみられたとの報告がある．］ (8) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (9) 精神神経障害又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (10) 自己免疫疾患又はその素因のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (11) 糖尿病又はその既往歴，家族歴のある患者，耐糖能障害のある患者［糖尿病が増悪又は発症しやすい．］ (12) 喘息又はその既往歴のある患者［喘息が増悪又は再発することがある．］ (13) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「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	2. 重要な基本的注意 ［C 型慢性肝炎，C 型代償性肝硬変及び悪性黒色腫共通］ (1) 本剤の投与初期において，一般に発熱がみられる．	2. 重要な基本的注意 (1) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合，リバビリンの添付文書に記載されている警告，禁

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	ることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと．過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること．また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと．（「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) アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので，本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること．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）	その程度は個人差が著しいが，高熱を呈する場合もあるので，電解質を含む水分補給等，発熱に対してあらかじめ十分配慮すること． (2) 骨髄機能抑制，肝機能障害，甲状腺機能障害等があらわれることがあるので，投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと． (3) 本剤は週 1 回投与であり持続的な体内動態を示すため，重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう患者に指導すること． (4) 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに，あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい． (5) めまい，錯乱，傾眠，疲労を発現することがあるので，本剤投与中の患者には，自動車の運転，機械の操作になるべく従事させないよう注意すること． (6) 間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線等の検査を実施すること．特に，間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては，定期的に聴診，胸部 X 線等の検査を行うなど，十分に注意すること． (7) 抑うつ，自殺企図があらわれることがある．また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある．患者の精神状態に十分注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与継続の可否について慎重に検討すること．また，これらの症状が認められた場合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい． (8) 本剤の投与にあたっては，抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能	忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること．特に警告の避妊に関連する注意については，その指示を徹底すること． (2) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合，本剤単独投与で認められている副作用があらわれる可能性があるので，十分注意すること．（4．副作用〈本剤単独の場合〉の項参照） (3) C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であること，及び組織像又は肝予備能，血小板数等により，慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること．また，ウイルス量，セログループ，ジェノタイプ等により有効性が異なるので，適切な症例及び用法・用量を選ぶこと． (4) 本剤を長期投与する場合には，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，投与を行い，効果が認められない場合には投与を中止すること．なお，C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善でリバビリンと併用する場合には 48 週（総投与量として 93,600 万国際単位）を超えて投与した場合の有効性，安全性は確立していない．（「臨床成績」の項参照） (5) C 型代償性肝硬変では，本剤の投与初期から白血球減少，好中球減少，血小板減少等があらわれるおそれがあるので，投与開始から 2 週間は入院して管理することが望ましい． (6) 本剤の投与中は血液学的検査（白血球，血小板等，投与初期では 2～3 日に 1 回），肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）及び尿検査（蛋白尿）を定期的に行い，治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと．特に，C 型慢性肝炎でリバビリンと併用する場合には，ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の検査を投与開始後 1 週間は 2～3 日に 1 回，以後投与開始後 4 週間までは毎週，その後は 4

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>性について患者及びその家族に十分理解させ，これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること．
［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］
(1) ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始後 8 週間は毎週，その後は 4 週間に 1 度実施すること．また，生化学的検査は 4 週間に 1 度，甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること．特に C 型代償性肝硬変においては，C 型慢性肝炎と比べ，血球系の低下が多く認められるおそれがあるので，十分注意すること．
(2) 本剤の投与は，リバビリンとの併用のため，リバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること．特に警告の避妊に関連する注意については，その指示を徹底すること．なお，本剤とリバビリンの併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には，抗 HCV 剤の添付文書の「使用上の注意」を必ず確認すること．
(3) 本剤を 48 週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない．
(4) C 型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は，ウイルス血症の改善を目的としたものであり，肝硬変を治療するものではないため，本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても，肝硬変に対する適切な処置を行うこと．

［悪性黒色腫］
悪性黒色腫における術後補助療法の場合，がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること．</td><td>週間に 1 回程度を目安として，投与間隔に応じた頻度で実施し，ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の減少が認められた場合には，下記を参考に本剤及びリバビリンの用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること．また，甲状腺機能検査は 12 週間に 1 回実施すること．
①ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往歴のない患者）
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>10g/dL未満</td><td>減量
（600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日）</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
②ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往歴のある患者）
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>10g/dL未満
又は
投与中，投与前値に比べて 2 g/dL以上の低下が 4 週間持続</td><td>減量
（600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日）</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL未満
又は
減量後，4 週間経過しても12g/dL未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
③白血球数，好中球数及び血小板数
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>白血球数
好中球数
血小板数</td><td>1,500/mm³未満
750/mm³未満
50,000/mm³未満</td><td>用量変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
<tr><td>白血球数
好中球数
血小板数</td><td>1,000/mm³未満
500/mm³未満
25,000/mm³未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
また，C 型代償性肝硬変では，臨床検査値の異常が多く発現しているので十分配慮し，血液学的検査は投与開始 2 週</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
			間は少なくとも 2～3 日に 1 回，以後連日投与では毎週，週 3 回投与では 4 週間に 1 回程度，肝機能検査及び尿検査は連日投与では毎週，週 3 回投与では 4 週間に 1 回程度を目安として，投与間隔に応じた頻度で実施し，白血球数，好中球数，血小板数の減少がみられた場合には，下表を参考に用量の変更，投与間隔の延長及び投与の中止について考慮すること．また，本剤の投与により蛋白尿や血清アルブミン低下があらわれるおそれがあるので，臨床検査値の異常に注意のうえ適宜減量を考慮すること． <table><tr><th></th><th>減量又は投与間隔の延長</th><th>中止</th></tr><tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm³未満</td><td>1,000/mm³未満</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/mm³未満</td><td>500/mm³未満</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm³未満</td><td>25,000/mm³未満</td></tr></table>なお，投与の再開，変更後の用量の増量及び投与間隔の短縮に際しては，白血球数，好中球数，血小板数が上表の値に回復していることを確認すること． （7）過敏症等の反応を予測するため，使用に際しては十分な問診を行うとともに，あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい． （8）本剤の投与初期において，一般に発熱がみられる．その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので，発熱に対してあらかじめ十分配慮すること． （9）本剤の使用にあたっては，HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善で初日 300 万国際単位を 1 回のみ，C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善で初日 300 万～600 万国際単位を 1 回，リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善で初日 600 万国際単位を 1 回投与し，発熱等患者の状態を十分観察すること． （10）間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>が認められた場合には，速やかに胸部X線等の検査を実施すること．特に，間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては，定期的に聴診，胸部X線等の検査を行うなど，十分に注意すること．
(11) 抑うつ，自殺企図があらわれることがある．また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある．患者の精神状態に十分注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与継続の可否について慎重に検討すること．また，これらの症状が認められた場合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい．
(12) 本剤の投与にあたっては，抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ，これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること．</td></tr>
<tr><td></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
ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2及びCYP2D6を阻害する．
(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>小柴胡湯
（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯等）</td><td>他のインターフェロン アルファ製剤との併用で間質性肺炎が報告されている。</td><td>作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。</td></tr></table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）</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>小柴胡湯</td><td>間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</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>ワルファリン</td><td>ワルファリンの作用を増強することがあるので用量を調節するなど注意すること。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。</td><td>インターフェロン−βは肝薬物代謝酵素活性を抑制するとの報告がある。</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>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<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>CYP1A2の基質
テオフィリン
チザニジン
等</td><td>CYP1A2の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤のCYP1A2阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。</td></tr>
<tr><td>CYP2D6の基質
メトプロロール
アミトリプチリン等</td><td>CYP2D6の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤のCYP2D6阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。</td></tr>
<tr><td>アンチピリン、
ワルファリン</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されているので注意すること。</td><td>肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。</td><td>作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。</td></tr>
<tr><td>免疫抑制療法</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。</td><td>移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
〈単独投与〉
〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406</td><td>4. 副作用
C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において，安全性評価の対象となった 332 例全例に副作用が認められた．主な副作用は，発熱（95.5%），倦怠感（93.4%），頭痛（88.6%）等であり，臨床検査値の異常は，リンパ球数減少（96.7%），白血球数減少（95.8%），好中球数減少（87.3%），ヘモグロビン減少（85.5%），赤血球数減少（79.8%）等であった．
（C 型慢性肝炎に関する一部効能追加承認時）</td><td>4. 副作用
〈本剤単独の場合〉
副作用発生状況の概要
「膠芽腫」，「髄芽腫」，「星細胞腫」及び「皮膚悪性黒色腫」等腫瘍では，1,415 例（点滴静注，静脈内投与，局所投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用が報告されたのは 945 例（66.8%）であり，主な副作用は発熱 737 例（52.1%），全身倦怠感 62 例（4.4%），頭痛・頭重 36 例（2.5%），悪寒 93 例（6.6%），白血</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時） なお，「重大な副作用」の発現頻度は，単独投与時，併用投与時の順に記載した．	C 型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0 μg/kg で投与が開始された 102 例全例に副作用が認められた．主な副作用は，発熱（93.1%），倦怠感（88.2%），頭痛（80.4%）等であり，臨床検査値の異常は，白血球数減少（91.2%），ヘモグロビン減少（89.2%），リンパ球数減少（87.3%），好中球数減少（85.3%），赤血球数減少（84.3%），ヘマトクリット減少（80.4%），血小板数減少（63.7%）等であった．（「C 型代償性肝硬変」効能追加承認時） ステージⅡ及びⅢの悪性黒色腫を対象とした国内臨床試験において，安全性評価の対象となった 9 例全例に副作用が認められた．主な副作用は，発熱（9/9 例），好中球数減少（9/9 例），白血球数減少（9/9 例），ALT（GPT）増加（8/9 例），AST（GOT）増加（8/9 例），関節痛（8/9 例），悪寒（6/9 例），倦怠感（6/9 例），血小板数減少（5/9 例），体重減少（5/9 例），筋肉痛（5/9 例）等であった．（「悪性黒色腫」効能追加承認時） ステージⅢの悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験において，安全性評価の対象となった 608 例全例に有害事象[注)]が認められた．主な有害事象は，疲労（94%），発熱（75%），頭痛（70%），食欲不振（69%），筋肉痛（68%），悪心（64%），悪寒（63%），注射部位反応（62%），うつ病（59%），関節痛（51%）等であった． 注）本試験では有害事象と本剤の因果関係に関する情報を収集しなかったため，副作用は集計されていない． （「悪性黒色腫」効能追加承認時） C 型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等におけるリバビリンとの併用において，安全性評価の対象となった 1,649 例中 1,440 例（87.3%）に副作用が認められた．主な副作用は貧血（27.8%），発熱（24.3%），倦怠感（13.2%），不眠症（10.6%），そう痒症（10.4%）等であり，臨床検査値の異常は，白血球数減少（51.7%），好中球数減少（38.8%），ヘモグロビン減少（37.8%），血小板数減少（37.5%），赤血球数減少（28.7%），ヘマトク	球減少 205 例（14.5%），血小板減少 87 例（6.1%），AST（GOT）上昇 73 例（5.2%），ALT（GPT）上昇 74 例（5.2%）であった．（承認時及び再審査終了時） 「HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」等 B 型肝炎では，1,392 例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは 1,278 例（91.8%）であり，主な副作用は発熱 1,261 例（90.6%），全身倦怠感 261 例（18.8%），頭痛・頭重 285 例（20.5%），悪寒 217 例（15.6%），白血球減少 137 例（9.8%），血小板減少 101 例（7.3%），AST（GOT）上昇 10 例（0.7%），ALT（GPT）上昇 10 例（0.7%），蛋白尿 15 例（1.1%）であった．（承認時及び再審査終了時） 「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では，2,573 例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは 2,207 例（85.8%）であり，主な副作用は発熱 1,875 例（72.9%），全身倦怠感 491 例（19.1%），頭痛・頭重 681 例（26.5%），悪寒 584 例（22.7%），白血球減少 568 例（22.1%），血小板減少 672 例（26.1%），蛋白尿 657 例（25.5%）であった．（承認時及び再審査終了時） 「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」では，433 例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは 359 例（82.9%）であり，主な副作用は発熱 332 例（76.7%），悪寒 163 例（37.6%），全身倦怠感 174 例（40.2%），頭痛・頭重 140 例（32.3%），関節痛 115 例（26.6%），食欲不振 114 例（26.3%），血小板減少 229 例（52.9%），好中球減少 184 例（42.5%），白血球減少 145 例（33.5%），血清アルブミン低下 135 例（31.2%），蛋白尿 99 例（22.9%）であった．（承認時及び再審査終了時）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
		リット減少（25.9%）等であった．（「C 型慢性肝炎」再審査終了時） 以下の副作用のうち，海外報告又はインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明とした．［頻度は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の効能・効果（リバビリン併用）における頻度である．なお，悪性黒色腫における副作用としての頻度は，海外臨床試験では有害事象と本剤の因果関係の情報を収集しておらず，すべて頻度不明である．］	〈リバビリンとの併用の場合〉 副作用発生状況の概要 「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では，174 例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは 174 例（100%）であり，主な副作用は，発熱 171 例（98.3%），全身倦怠感 154 例（88.5%），悪寒 143 例（82.2%），頭痛・頭重 140 例（80.5%），好中球減少 138 例（79.3%），白血球減少 131 例（75.3%），ヘモグロビン減少 133 例（76.4%），赤血球減少 123 例（70.7%），ヘマトクリット減少 124 例（71.3%），血小板減少 108 例（62.1%），血清アルブミン低下 94 例（54.0%）であった．（承認時及び製造販売後臨床試験終了時）
	（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（3.0%，6.9%）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，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明※，0.1%），心筋炎（頻度不明※，0.1%），筋炎（0.1%，0.6%），横紋筋融解症（頻度不明※，0.1%）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，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた	（1）重大な副作用 1）間質性肺炎（1%未満），肺線維症，肺水腫（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状，また，胸部 X 線異常があら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．また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること．なお，他のインターフェロン アルファ製剤において，間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため，併用を避けること． 2）抑うつ・うつ病（5～10%未満），自殺企図，躁状態（1%未満），攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等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．（「重要な基本的注意」の項参照） 3）貧血[注1)]［赤血球減少（250 万/mm^3 未満）（1～5%未満），ヘモグロビン減少（8 g/dL 未満）（1%未満），ヘモグロビン減少（8 以上 9.5 g/dL 未満）	（1）重大な副作用 〈本剤単独の場合〉 1）下記の重大な副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ①間質性肺炎（0.1%未満） 発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，速やかに胸部 X 線等の検査を実施し，本剤の投与を中止するとともに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，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること．なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため，小柴胡湯との併用を避けること． ②重篤なうつ状態（0.1%未満），自殺企図（0.1%未満），躁状態（0.1%未満），攻撃的行動（頻度不明） 観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	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（1.3％，7.0％），重度の下痢（1.0％，6.0%）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）（0.4％，0.6%）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）免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※，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． 6）肝機能障害，肝炎，硬化性胆管炎 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（0.7%，4.7%），肝炎（0.3%，2.4%），硬化性胆管炎（頻度不明※，頻度不明※）があらわれることがあるので，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）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.1%，16.2%），甲状腺機能亢進症（3.1%，10.7%），甲状腺炎（1.2%，3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を	（10%以上），ヘモグロビン減少（9.5 以上 11 g/dL 未満）（10%以上）］：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）無顆粒球症（頻度不明），白血球減少（2,000/mm^3 未満）（10%以上），顆粒球減少（1,000/mm^3 未満）（61.9%）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5）血小板減少（50,000/mm^3 未満）（1～5%未満）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6）再生不良性貧血，汎血球減少（頻度不明）：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので，定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上，減量又は中止等の処置を行うこと． 7）意識障害，失神（1～5%未満），見当識障害，難聴（1%未満），痙攣，せん妄，錯乱，幻覚，妄想，昏迷，統合失調症様症状，認知症様症状（特に高齢者），興奮（頻度不明）：観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，投与継続の可否について検討すること．症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 8）自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常，肝炎，溶血性貧血，特発性血小板減少性紫斑病（ITP），潰瘍性大腸炎，関節リウマチ，乾癬，全身性エリテマトーデス，血管炎，フォークト・小柳・原田病，糖尿病（1 型）の増悪又は発症等］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	性，易刺激性等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．（「重要な基本的注意（11）（12）」の項参照） ③糖尿病（1 型及び 2 型）（0.1～5%未満） 糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行うこと． ④自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常（0.1～5%未満），溶血性貧血（0.1%未満），1 型糖尿病の増悪又は発症（0.1%未満）等］ ⑤ショック（0.1%未満） ⑥皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満） ⑦重篤な肝障害（0.1～5%未満） 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）を行うこと．（「重要な基本的注意（6）」の項参照） ⑧急性腎障害（0.1%未満） 患者の状態を十分に観察し，定期的に腎機能検査を行うこと． ⑨溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明[注2)]） 溶血性尿毒症症候群（血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板，赤血球，末梢血液像等）を行うこと． ⑩脳出血（頻度不明[注2)]），消化管出血（0.1%未満），球後出血（頻度不明[注2)]） ⑪脳梗塞（0.1%未満） ⑫心不全（頻度不明[注2)]），狭心症（頻度不明[注2)]），心筋梗塞（0.1%未満） ⑬敗血症（0.1%未満） 易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	中止するなど，適切な処置を行うこと． 8）神経障害 末梢性ニューロパチー（1.2%，3.1%），多発ニューロパチー（0.1%，0.3%），自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※，頻度不明※），ギラン・バレー症候群（頻度不明※，0.1%），脱髄（頻度不明※，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． 9）腎障害 腎不全（0.5％，1.8％），尿細管間質性腎炎（0.1%，0.2%）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． 10）副腎障害 副腎機能不全（1.0%，4.9%）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． 11）脳炎 脳炎（頻度不明※，0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 12）重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※，頻度不明※），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※，0.1%），類天疱瘡（頻度不明※，0.1%），多形紅斑（0.2%，0.2%）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． 13）静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.1％，0.3％），肺塞栓症（0.1%，0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれる	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）溶血性尿毒症症候群（HUS），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）：血小板減少，貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板数，赤血球数，末梢血液像等）及び腎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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 10）糖尿病（1 型及び 2 型）（1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり，糖尿病性ケトアシドーシス，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）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． 11）重篤な肝障害（1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 12）急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明）：定期的に腎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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 13）ショック（頻度不明）：観察を十分に行い，不快感，口内異常，ぜん鳴，眩暈，便意，発汗，血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること． 14）心筋症，心不全，心筋梗塞，狭心症（頻度不明）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い，これら疾患等の心筋障害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． 15）不整脈（1～5%未満）：心室性不整脈，高度房室ブロック，洞停止，高度徐脈，心房細動等があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	⑭網膜症（0.1%未満） 網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと．また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること． ⑮痙攣（頻度不明[注2)]） 痙攣（全身発作，部分発作）があらわれることがあり，また意識障害を伴うことがあるので，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． ⑯認知症様症状（特に高齢者）（頻度不明[注2)]） ⑰麻痺（0.1%未満） 2）下記の重大な副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと． ①汎血球減少（0.1～5％未満），白血球減少（2,000/mm³ 未満）（0.1～5%未満），顆粒球減少（1,000/mm³ 未満）（5％以上），血小板減少（50,000/mm³ 未満）（0.1～5%未満）定期的に血液学的検査を行うこと．（「重要な基本的注意（6）」の項参照） ②ネフローゼ症候群（0.1%未満） 血清総蛋白減少，血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので，定期的に尿検査（蛋白尿）を行うこと．（「重要な基本的注意（6）」の項参照） 〈リバビリンとの併用の場合〉 1）下記の重大な副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ①貧血[注6)]［赤血球減少（250 万/mm³ 未満）（5%未満），ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）（5％未満），ヘモグロビン減少（8 以上 9.5 g/dL 未満）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	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． 14）Infusion reaction アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（2.5%，3.9%）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．	16）消化管出血（下血，血便等）（1～5%未満），消化性潰瘍，小腸潰瘍，虚血性大腸炎（1%未満）：観察を十分に行い，異常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）呼吸困難（10%以上），喀痰増加（5～10%未満）：観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 18）脳出血（1%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． 19）脳梗塞（1%未満）：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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 20）敗血症（1%未満）：易感染性となり，感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので，患者の全身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し，適切な処置を行うこと． 21）網膜症（1～5%未満）：網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること． 22）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）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような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． 23）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，脱力感，筋肉痛，CK（CPK）上昇等に注意し，このような症状があらわ	（5%以上），ヘモグロビン減少（9.5 以上 11 g/dL 未満）（5%以上）］ 定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ②自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常（5%以上）等］ ③重篤な肝障害（5%未満） 著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）を行うこと．（「重要な基本的注意（6）」の項参照） ④脳梗塞（5%未満） ⑤重篤なうつ状態（頻度不明[注7)]），自殺企図（頻度不明），躁状態（頻度不明），攻撃的行動（頻度不明[注7)]） 観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等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．（「重要な基本的注意（11）（12）」の項参照） ⑥せん妄（頻度不明[注7)]），幻覚（頻度不明[注7)]） 観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，投与継続の可否について検討すること．症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ⑦間質性肺炎（頻度不明[注7)]） 発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状，また，胸部 X 線異常があら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．また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること．なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため，小柴胡湯との併用を避けること． ⑧心不全（頻度不明[注7)]）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
		れた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 注 1）貧血は主に溶血性貧血	観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． ⑨溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明[注7)]） 血小板減少，貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板数，赤血球数，末梢血液像等）及び腎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投与を中止し，適切な処置を行うこと． ⑩ネフローゼ症候群（頻度不明[注7)]） 血清総蛋白減少，血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので，定期的に尿検査（尿蛋白）を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． ⑪糖尿病（1 型及び 2 型）（頻度不明[注7)]） 糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，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敗血症（頻度不明[注7)]） 易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身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し，適切な処置を行うこと． ⑬網膜症（頻度不明[注7)]） 網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること． 注 6）貧血は主に溶血性貧血 2）下記の重大な副作用があらわれることがあるので，

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>注射用ペグインターフェロン アルファ-2b
（遺伝子組換え）</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>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するなど適切な処置を行うこと．
①白血球減少（2,000/mm³ 未満）（5%以上），顆粒球減少（1,000/mm³ 未満）（5%以上），血小板減少（50,000/mm³ 未満）（5%未満）定期的に血液学的検査を行うこと．（「重要な基本的注意（6）」の項参照）

（2）類薬での重大な副作用
〈本剤単独の場合〉
類薬（インターフェロン アルファ製剤）で，自己免疫現象によると思われる肝炎，潰瘍性大腸炎の悪化，関節リウマチの悪化及び急性膵炎があらわれたとの報告がある．</td></tr>
<tr><td></td><td>（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．

1）単独投与
<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></td><td>貧血，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症</td><td>リンパ節症，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，好中球減少症，好酸球増加症，ヘモグロビン減少</td><td>単球数減少，好酸球数減少</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害，心電図QT延長</td><td>不整脈，心肥大，心不全，急性心不全</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>回転性めまい，耳不快感，
難聴</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>リパーゼ増加</td><td>下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピ</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>5％以上</th><th>5％未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱（94.9％）、倦怠感（91.4％）、悪寒</td><td>インフルエンザ様症状</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛（86.5％）、不眠（58.5％）、めまい、易刺激性、耳鳴</td><td>異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害</td><td>激越</td></tr>
</table></td><td>（3）その他の副作用
〈本剤単独の場合〉
下記の副作用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．</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
				ン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性	
	眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視，角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
	胃腸障害	下痢，悪心	腹痛，口内乾燥，口内炎，嘔吐，便秘，消化不良	腹部不快感，腹部膨満，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，放屁，口腔障害，歯肉出血，嚥下障害，流涎過多，胃腸障害，口腔知覚不全，消化管出血	十二指腸潰瘍
	全身障害	疲労，無力症	倦怠感，発熱，悪寒，浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，顔面浮腫，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，疼痛，胸痛	
	免疫系障害			リウマチ因子増加，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加
	感染症			癰，気管支炎，気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎，鼻咽頭炎，膿疱性皮疹，	

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）			
	5％以上	5％未満	頻度不明[注2)]
血液	リンパ球数減少（94.4％）、白血球数減少（94.6％）、好中球数減少（87.4％）、ヘモグロビン減少（85.9％）、赤血球数減少（80.9％）、ヘマトクリット減少（79.0％）、網状赤血球数増多（67.9％）、血小板数減少（51.2％）、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好中球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P上昇、AFP増加、PIVKA Ⅱ上昇、Ⅳ型コラーゲン値上昇	ZTT上昇
腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫（四肢・顔面）	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック

インターフェロン ベータ				
	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	不明[注2)]
全身症状	発熱[注3)]悪寒，全身倦怠感	かぜ症候群		
過敏症		発疹，そう痒感，蕁麻疹		
血液	白血球減少，血小板減少，顆粒球減少，白血球分画異常，貧血	好酸球増多，出血傾向		
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	Aℓ-P上昇，LDH上昇，総ビリルビン上昇，γ-GTP上昇	黄疸	
腎臓	蛋白尿	BUN上昇，クレアチニン上昇，血尿，膀胱炎	尿閉	
精神神経系	頭痛・頭重	抑うつ，痙攣，意識障害，傾眠，不安，不眠，焦燥，めまい，知覚異常，手足のしびれ，振戦	躁状態，興奮，健忘，失語，幻覚・妄想，無気力，歩行困難	構語障害
循環器		血圧上昇，不整脈，動悸，四肢冷感，潮紅	血圧低下，チアノーゼ	心筋症，心電図異常
呼吸器		咳嗽，上気道炎，呼吸困難	肺炎，嗄声	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
				帯状疱疹，尿路感染，肺感染	
	代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖，低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，脱水，高尿酸血症，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症，，血中リン増加，低クロール血症，高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス，総蛋白減少
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛，四肢痛	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，背部痛，関節炎，筋骨格痛，関節腫脹，開口障害，筋痙縮，シェーグレン症候群，頚部痛，腱炎，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，うつ病	
	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加，尿沈渣異常，膀胱炎	
	呼吸器，		呼吸困	口腔咽頭痛，肺出	

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）			
消化器	食欲不振（75.6%）、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	膵炎[注3)]
皮　膚	脱毛（61.9%）、発疹（50.7%）、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱
神経・筋	関節痛（69.4%）、筋肉痛（64.7%）、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頚部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺（四肢・顔面）、筋力低下、重感	CK（CPK）上昇
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嗄声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水

インターフェロン ベータ				
	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	不　明[注2)]
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐	下痢，腹痛，消化不良，便秘，腹部膨満感，口内・口唇炎，口渇，歯周炎，歯痛，味覚異常	胃潰瘍，胃炎	潰瘍性大腸炎
皮　膚		湿疹，脱毛，発汗，ざ瘡	丘疹	乾癬悪化，白斑[注4)]
眼		眼底出血等の網膜の微小循環障害[注5)]，眼痛，視力異常，眼球充血，結膜下出血，眼の異和感		
注射部位		疼痛，発赤，熱感，腫脹	色素沈着	潰瘍[注4)]
その他	関節痛，血清アルブミン低下	耳鳴，筋肉痛，肩こり等の緊張亢進，腰痛，浮腫，胸部圧迫感，疼痛，咽頭炎，疲労，脱力感，単純疱疹，血清総蛋白減少，トリグリセライド上昇，血清コレステロール上昇，血中コレステロール低下，血糖上昇	難聴，易感染性，帯状疱疹，腹水，体重減少，嗅覚錯誤，蜂窩織炎，筋痙直，関節炎，月経異常，膿瘍，リンパ節症，血清カリウム上昇，血清アミラーゼ上昇	手指関節拘縮，ヘモグロビンA_{1c}上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。
注2）自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。
注3）発熱（発現頻度72.3％）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
注4）皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。
注5）飛蚊視，視力低下感等を伴うことがあるので，このような症状があらわれた場合には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）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ

ニボルマブ（遺伝子組換え）

胸郭及び縦隔障害		難，咳嗽	血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，サーファクタントプロテイン増加，低酸素症，気道の炎症，喉頭浮腫，発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹	皮膚乾燥，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹，湿疹，尋常性白斑	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，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚腫瘤，皮膚炎，白斑，酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり，低血圧，血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，細胞マーカー増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH増加，CRP増加，体重増加，血中CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙
投与部位	注射部位反応（紅斑、そう痒、発疹、疼痛）	注射部位反応（腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍）	注射部位反応（壊死）
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫[注4]、食道癌[注4]、ヘモグロビンA_{1C}減少、脾腫、腟炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌[注5]、大腸癌[注5]

インターフェロン ベータ

〈リバビリンとの併用の場合〉
下記の副作用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．

	5％以上	5％未満	不　明[注7]
全身症状	発熱[注8]，悪寒，全身倦怠感，かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹，そう痒感	蕁麻疹	
血　液	白血球減少，血小板減少，顆粒球減少，白血球分画異常，赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，網状赤血球減少，網状赤血球増多，好酸球増多，好中球増多，血小板増多	出血傾向，白血球増多	
肝　臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Aℓ-P上昇，LDH上昇，総ビリルビン上昇，γ-GTP上昇		
腎　臓	蛋白尿，BUN上昇，血尿	クレアチニン上昇，膀胱炎，頻尿，排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重，不眠，めまい，抑うつ，焦燥，手足のしびれ，不安	意識障害，傾眠，知覚異常，振戦，無気力，歩行困難，健忘，異常感，感情不安定，耳閉，注意力障害	妄想，怒り
循環器	血圧上昇，動悸，潮紅，四肢冷感	不整脈，血圧低下	
呼吸器	咳嗽，上気道炎，呼吸困難，鼻出血	肺炎，鼻漏，血痰，嗄声，鼻炎，気管支炎，鼻閉	
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐，下痢，腹痛，消化不良，便秘，口内・口唇炎，味覚異常	腹部膨満感，口渇，歯周・歯髄・歯肉炎，歯痛，胃炎，歯の異常，排便障害，腸炎，舌炎，痔核，おくび，鼓腸放屁，腸管機能異常	膵炎
皮　膚	湿疹，脱毛	ざ瘡，発汗，皮膚乾燥，白癬，紅斑，紫斑，脂漏，爪の異常，過角化，皮膚潰瘍，毛質異常，落屑	丘疹

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症，好中球減少症，好酸球増加症，白血球減少症，リンパ球減少症	リンパ節症，白血球増加症，ヘマトクリット減少，単球増加症，好酸球減少症，ヘモグロビン減少	好中球数増加，単球数減少，赤血球数減少	注2）頻度が明確となる調査によるものではない（海外報告等）。 注3）腹痛、血清アミラーゼ値の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。 注4）国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。 注5）インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。	発現頻度は承認時及び製造販売後臨床試験終了時までの調査結果に基づく。 注7）自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。 注8）発熱(発現頻度98.3%)に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。 注9）飛蚊視，視力低下感等を伴うことがあるので，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
	心臓障害		頻脈，動悸	不整脈，心不全	心房細動，徐脈，心肥大，急性心不全，心室性期外収縮，伝導障害，心電図QT延長		
	耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感		
	内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症，性腺機能低下，血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性		
	眼障害		霧視，眼乾燥	ぶどう膜炎，視力障害，硝子体浮遊物，流涙増加，複視，角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群		
	胃腸障害	腹痛，下痢，嘔吐，悪心，便秘，口内乾燥	腹部膨満，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，膵炎，口内炎	胃炎，腸炎，放屁，胃腸障害，口腔知覚不全，腸管穿孔，腹水，口唇炎	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，流涎過多，口の感覚鈍麻，口腔障害，歯肉出血，消化管出血		

	5％以上	5％未満	不　明[注7]
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害[注9]	眼痛，視力異常，結膜下出血，眼球充血，結膜炎，眼の異和感，眼そう痒症，眼精疲労，硝子体浮遊物，羞明，視覚異常，視野欠損，麦粒腫	
注射部位	発赤	疼痛，熱感，腫脹，色素沈着，そう痒，出血	
その他	関節痛，筋肉痛，肩こり等の緊張亢進，背部・腰部痛，浮腫，胸部圧迫感，疼痛，咽頭炎，体重減少，尿糖，血清アルブミン低下，血清総蛋白減少，血清コレステロール上昇，血中コレステロール低下，血中尿酸上昇，血清カルシウム低下，血清無機リン低下，CRP上昇	疲労，脱力感，難聴，単純疱疹，帯状疱疹，蜂窩織炎，筋痙直，手指関節拘縮，耳鳴，冷汗，不正出血，神経痛，頚部痛，易感染性，花粉症，外耳炎，耳痛，中耳炎，前立腺炎，嗅覚異常，四肢不快感，サルコイドーシス，トリグリセライド上昇，血清アミラーゼ上昇，血糖上昇	CK（CPK）上昇，血清カリウム上昇，ヘモグロビンA_{1C}上昇

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	全身障害	疲労，発熱，無力症	倦怠感，疼痛，浮腫，粘膜の炎症，悪寒，インフルエンザ様疾患	顔面浮腫，口渇，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，胸痛			
	免疫系障害			リウマチ因子増加，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，インターロイキン濃度増加		
	感染症		肺感染，結膜炎，鼻咽頭炎	気管支炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉炎，帯状疱疹，尿路感染，膿疱性皮疹	癰，歯周炎，爪感染，外耳炎，中耳炎		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	代謝及び栄養障害	食欲減退，高リパーゼ血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，高血糖，低ナトリウム血症，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症	高カルシウム血症，高コレステロール血症，高ナトリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，脂質異常症，低クロール血症，代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症，総蛋白減少，血中リン増加		
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛，筋肉痛	関節炎，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，筋痙縮，筋力低下	筋骨格硬直，関節腫脹，頚部痛，脊椎関節障害，側腹部痛，筋固縮，関節硬直，リウマチ性多発筋痛，腱炎	シェーグレン症候群，開口障害		
	精神・神経系障害	味覚異常，頭痛	浮動性めまい，嗜眠，不眠症，錯感覚，錯乱状態	失神，不安，うつ病，感覚鈍麻，傾眠，記憶障害，感情障害，リビド一減退，神経炎，腓骨神経麻痺			
	腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加	尿沈渣異常，膀胱炎		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害	咳嗽，呼吸困難	発声障害，口腔咽頭痛	しゃっくり，気道の炎症，胸水，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，低酸素症	肺出血，喉頭浮腫，サーファクタントプロテイン増加		
	皮膚及び皮下組織障害	発疹，そう痒症，丘疹性皮疹，皮膚乾燥	皮膚炎，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，脱毛症，湿疹，皮膚色素減少，多汗症，寝汗，蕁麻疹，尋常性白斑	白斑，中毒性皮疹，乾癬，皮膚色素過剰，毛髪変色，手足症候群，苔癬様角化症，爪の障害，皮膚腫瘤	酒さ，紫斑		
	血管障害		高血圧，低血圧，ほてり	潮紅	血管炎		
	その他		体重減少	血中 LDH 増加，CRP 増加，血中 CK（CPK）増加，体重増加	細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，組織球性壊死性リンパ節炎		
	※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06，08，15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025，ONO-4538-11/CA209141，ONO-4538-12 及び ONO-						

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	4538-21／CA209238 試験）の結果から，併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）の結果から集計し，それ以外の臨床試験，自発報告，海外での報告は頻度不明とした．		
	5．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．	5．高齢者への投与 高齢者では一般的に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．なお，C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において，高齢者では，高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与し，必要に応じて減量，休薬，投与中止等の適切な処置を行うこと．	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ので用量に注意すること．
	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，10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 6 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが，催奇形性は認められなかった．また，出生児の成長及び発達に影響は認められなかった．なお，本剤は出生児の血清中で認められている．〕 （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 ［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 本剤はリバビリンと併用するため，以下の点に注意すること． （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．［妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の 750，1,500，3,000 万国際単位/kg/日を投与したところ，1,500 万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため．リバビリンにおいて，動物試験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1 mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10 mg/kg/日）が認められている．］ （2）授乳中の婦人には，投与を避けること．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている．］ ［悪性黒色腫］ （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 〈本剤単独の場合〉 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． 〈リバビリンとの併用の場合〉 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンを併用しないこと．［リバビリンの動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1 mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10 mg/kg/日）が認められている．］ （2）授乳中の婦人には，リバビリンとの併用を避けること．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［リバビリンの動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている．］

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
		投与すること．［妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の 750，1,500，3,000 万国際単位/kg/日を投与したところ，1,500 万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており，ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため．］ (2) 授乳中の婦人には，投与を避けること．やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている．］	
	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）．	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）．
	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又は 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．なお，希釈する場合，1 回 240 mg 投与時の総液量は体重 30 kg 以上の患者には 150 mL 以下，体重 30 kg 未満の患者には 100 mL 以下とする． 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	8. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は皮下注射にのみ使用すること． (2) 以下の手順に従い調製を行うこと． 1) 調製方法：添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mL を泡立てないように添加し，澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ（振り混ぜないこと），しばらく静置して消泡した後，必要量を抜き取ること．1 バイアルあたり投与できる最大の液量は 0.5 mL である． 2) 用時調製し，溶解後は速やかに使用すること．なお，やむを得ず保存を必要とする場合でも 2～8℃で保存し，24 時間以内に使用すること．また残液は廃棄すること． 3) 凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際，溶液が変色していたり，浮遊物がある場合には使用しないこと． (3) 投与時： 1) 注射部位は上腕，大腿，腹部，臀部等の皮下とする．注射部位反応（紅斑，そう痒等）が報告されているので，同一部位への反復注射は行わないこと．	8. 適用上の注意 (1) 静脈内投与時：静脈内投与する場合は，例えば，生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 1～20 mL に溶解し投与する． (2) 点滴静注時：点滴静注の場合は，例えば，生理食塩液 100～250 mL，又は 5%ブドウ糖注射液 100～500 mL に溶解し投与する． (3) 局所投与時：局所疼痛の強い場合には，局所麻酔剤に溶解し投与することが可能である．例えば 0.5～1%プロカイン塩酸塩注射液 1～3 mL に溶解し投与する．ただし，リドカイン注射液等は配合不可である． (4) 調製方法：用時調製し，溶解後は速やかに使用すること． (5) アンプルカット時：添付溶解液の容器はワンポイントカットアンプルである．カット時には異物混入を避けるため，カット部分をエタノール綿等で清拭してから，アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること．その際，カット部分で手指を傷つ

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	インターフェロン ベータ
	本剤は点滴静注のみとし，急速静注は行わないこと．	2）注射針を刺入したとき激痛を訴えたり，血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き，部位を変えて注射すること．	けないよう十分に注意すること．
	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 50 mg/kg を週 1 回，4 週間反復投与した結果，脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある． （3）海外臨床試験において，本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で，重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた．	9．その他の注意 本剤に対する中和抗体が出現することがある．（海外臨床試験）	－
添付文書作成日	－	2016 年 1 月改訂（第 14 版）	2018 年 4 月改訂（第 26 版）
備考	申請薬剤 希少疾病用医薬品	希少疾病用医薬品	－

1.7 同種同効品一覧表

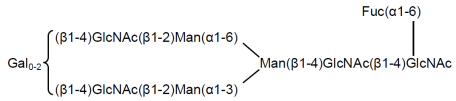
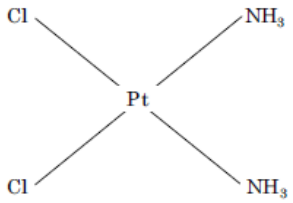
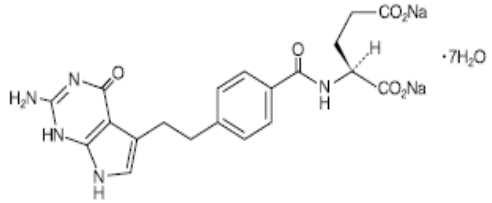
小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

ニボルマブ（遺伝子組換え）並びに本効能追加の一変申請に係る同種同効品としてシスプラチン及びペメトレキセドをそれぞれ表 1.7-1 の一覧表に示した.

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
販売名	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg	ブリプラチン®注 10 mg ブリプラチン®注 25 mg ブリプラチン®注 50 mg	アリムタ®注射用 100 mg アリムタ®注射用 500 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	－	2007 年 8 月 31 日（販売名変更による）	2009 年 5 月 20 日 （新効能，新用量，及び剤形の追加）
再審査・再評価年月日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫： 2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（10 年：希少疾病用医薬品） ・切除不能な進行・再発の非小細胞癌： 2015 年 12 月 17 日～2021 年 10 月 16 日（5 年 10 ヵ月） ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2016 年 8 月 26 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間） ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫： 2016 年 12 月 2 日～2026 年 12 月 1 日（10 年：希少疾病用医薬品） ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌： 2017 年 3 月 24 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間） ・がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌： 2017 年 9 月 22 日～2021 年 10 月 16 日（残余期間）	再審査年月日： ・6 年（1983 年 9 月 21 日～1989 年 9 月 20 日，終了） 再評価年月日：－	再審査年月日： ・悪性胸膜中皮腫：2007 年 1 月 4 日～2015 年 1 月 3 日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2009 年 5 月 20 日～2015 年 1 月 3 日 再評価年月日：－
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	毒薬 処方箋医薬品	劇薬 処方せん医薬品

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
化学構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸 H 鎖 N290：糖鎖結合 H 鎖 K440：部分的プロセシング L 鎖 C214−H 鎖 C127，H 鎖 C219−H 鎖 C219，H 鎖 C222−H 鎖 C222：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造： 		
剤型含量	オプジーボ点滴静注 20 mg：注射剤，1 バイアル 2 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg オプジーボ点滴静注 100 mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg：注射剤，1 バイアル 24 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え）240 mg	ブリプラチン注 10 mg：1 バイアル（20 mL）中シスプラチン 10 mg ブリプラチン注 25 mg：1 バイアル（50 mL）中シスプラチン 25 mg ブリプラチン注 50 mg：1 バイアル（100 mL）中シスプラチン 50 mg	アリムタ注射用 100 mg：注射剤，1 バイアル中ペメトレキセドとして 108.5 mg アリムタ注射用 500 mg：注射剤，1 バイアル中ペメトレキセドとして 510 mg

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量	〔効能・効果〕 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 〔用法・用量〕 1. 悪性黒色腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする． 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 2. 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 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌，がん化学療法後に増悪した切	◇シスプラチン通常療法 〈効能・効果〉 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌，卵巣癌，頭頸部癌，非小細胞肺癌，食道癌，子宮頸癌，神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌，骨肉腫，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性胸膜中皮腫，胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍，子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），再発・難治性悪性リンパ腫，小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等） 〈用法・用量〉 1. 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌には，A 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により C 法を選択する． 卵巣癌には，B 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により A 法，C 法を選択する． 頭頸部癌には，D 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により B 法を選択する． 非小細胞肺癌には，E 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により F 法を選択する． 食道癌には，B 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により A 法を選択する． 子宮頸癌には，A 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により E 法を選択する． 神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌には，E 法を選択する． 骨肉腫には，G 法を選択する． 胚細胞腫瘍には，確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として，F 法を選択する． 悪性胸膜中皮腫には，ペメトレキセドとの併用療法として，H 法を選択する． 胆道癌には，ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として，I 法を選択する．	〈効能・効果〉 悪性胸膜中皮腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈用法・用量〉 1. 悪性胸膜中皮腫 シスプラチンとの併用において，通常，成人にはペメトレキセドとして，1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し，少なくとも 20 日間休薬する．これを 1 コースとし，投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する． 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常，成人にはペメトレキセドとして，1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し，少なくとも 20 日間休薬する．これを 1 コースとし，投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量	除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．	A 法：シスプラチンとして 15～20 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，5 日間連続投与し，少なくとも 2 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． B 法：シスプラチンとして 50～70 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． C 法：シスプラチンとして 25～35 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 1 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． D 法：シスプラチンとして 10～20 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，5 日間連続投与し，少なくとも 2 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． E 法：シスプラチンとして 70～90 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． F 法：シスプラチンとして 20 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，5 日間連続投与し，少なくとも 2 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． G 法：シスプラチンとして 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． なお，A～G 法の投与量は疾患，症状により適宜増減する． H 法：シスプラチンとして 75mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 20 日間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． なお，H 法の投与量は症状により適宜減量する． I 法：シスプラチンとして 25mg/m^2（体表面積）を 60 分かけて点滴静注し，週 1 回投与を 2 週連続し，3 週目は休薬する．これを 1 クールとして投与を繰り返す． なお，I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する． 2．以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量		法の場合 悪性骨腫瘍の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す．本剤単剤では，G 法を選択する． なお，投与量は症状により適宜減量する． 子宮体癌の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして 50 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． なお，投与量は症状により適宜減量する． 再発・難治性悪性リンパ腫の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，1 日量 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日間持続静注し，少なくとも 20 日間休薬し，これを 1 クールとして投与を繰り返す．または 1 日量 25 mg/m^2（体表面積）を 4 日間連続持続静注し，少なくとも 17 日間休薬し，これを 1 クールとして投与を繰り返す． なお，投与量及び投与日数は症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる． 小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして 60〜100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し，少なくとも 3 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． もしくは，他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして 20 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，5 日間連	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量		続投与し，少なくとも 2 週間休薬する．これを 1 クールとし，投与を繰り返す． なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる． 3．本剤の投与時には腎毒性を軽減する為に下記の処置を行うこと． 成人の場合 （1）本剤投与前，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する． （2）本剤投与時，投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩液またはブドウ糖–食塩液に混和し，2 時間以上かけて点滴静注する． なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること． （3）本剤投与終了後，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する． （4）本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること． 小児の場合 （1）本剤投与前，300～900 mL/m^2（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する． （2）本剤投与時，投与量に応じて 300～900 mL/m^2（体表面積）の生理食塩液またはブドウ糖–食塩液に混和し，2 時間以上かけて点滴静注する． なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること． （3）本剤投与終了後，600 mL/m^2（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する． （4）本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること． ◇M-VAC 療法 〈効能又は効果〉 尿路上皮癌	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量		〈用法及び用量〉 1. メトトレキサート，ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において，通常，シスプラチンとして成人 1 回 70 mg/m^2（体表面積）を静注する． 標準的な投与量及び投与方法は，メトトレキサート 30 mg/m^2 を 1 日目に投与した後に，2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m^2，ドキソルビシン塩酸塩 30 mg（力価）/m^2 及びシスプラチン 70 mg/m^2 を静注する．15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30 mg/m^2 及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m^2 を静注する．これを 1 コースとし，4 週毎に繰り返す． 2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために，シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の 3. に準じた処置を行うこと．	
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) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合，IMDC 注)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること． (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない． (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合，本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない． (5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない． (6) 非小細胞肺癌，腎細胞癌，頭頸部癌及び胃癌の場合，本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない． (7) 悪性黒色腫，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジ	◇シスプラチン通常療法 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと． 成人の場合 1) 本剤投与前，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する． 2) 本剤投与時，投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し，2 時間以上かけて点滴静注する．なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること． 3) 本剤投与終了後，1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する． 4) 本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること． なお，上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない． 2. 悪性胸膜中皮腫においては，がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない． 3. 切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌においては，扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，患者の選択を行うこと．［「臨床成績」の項参照］ 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，以下のように葉酸及びビタミン B_{12} を投与すること． (1) 葉酸：本剤初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5 mg を連日経口投与する．なお，本剤の投与を中止又は終了する場合には，本剤最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する． (2) ビタミン B_{12}：本剤初回投与の少なくとも 7 日前に，ビタミン B_{12} として 1 回 1 mg を筋肉内投与する．その後，本剤投与期間中及び投与中止後 22 日

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
効能効果／用法用量	キンリンパ腫及び頭頸部癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと． 注)：International Metastatic RCC Database Consortium 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤は，30 分以上かけて点滴静注すること． (2) 本剤の投与にあたっては，インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること． (3) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない． (4) 非小細胞肺癌，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合，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) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して，イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること．また，イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，本剤単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．	（ショートハイドレーション法）については，最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[1)，2)]を参考にし，ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること． 小児の場合 1) 本剤投与前，300～900 mL/m²（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する． 2) 本剤投与時，投与量に応じて 300～900 mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し，2 時間以上かけて点滴静注する．なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること． 3) 本剤投与終了後，600 mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する． 4) 本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること． (2) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩，エトポシド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること． (3) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP 療法（ビンブラスチン硫酸塩，イホスファミド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること． (4) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：シスプチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること． (5) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること． (6) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては，ペメトレキセドの添付文書を熟読すること．	目まで 9 週ごと（3 コースごと）に 1 回投与する． 2. シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない．なお，シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75 mg/m²（体表面積）を投与し，投与に際しては，シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと． 3. 悪性胸膜中皮腫に対して，本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない． 4. 欧米の添付文書中には，次表の減量基準の記載がある． 減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は，前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること．回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい．回復時には，表 1，2，3 のガイドラインに従い再投与を行うこと．これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する． 表 1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性 本剤及びシスプラチンの用量（mg/m²） 最低好中球数＜500/mm³及び最低血小板数≧50,000/mm³：前回の用量の 75% 最低好中球数に関わらず最低血小板数＜50,000/mm³：前回の用量の 75% 最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数＜50,000/mm³：前回の用量の 50% 患者にグレード 3 以上の非血液毒性が発現した場合には，投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること．投与再開は表 2 のガイドラインに従うこと． 表 2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性[注 1)，注 2)] 本剤の用量（mg/m²）／シスプラチンの用量（mg/m²） 粘膜炎を除くグレード：前回の用量の 75%／前回の用量の 75%

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>シスプラチン</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>効能効果／用法用量</td><td></td><td>◇M-VAC 療法
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために，シスプラチン通常療法の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の（1）に準じた処置を行うこと．</td><td>
<table>
<tr><td>3 又は 4 の毒性</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード 3 若しくは 4 の下痢</td><td>前回の用量の 75%</td><td>前回の用量の 75%</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の粘膜炎</td><td>前回の用量の 50%</td><td>前回の用量の 100%</td></tr>
</table>
注 1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）
注 2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表 3 に示す．グレード 3 又は 4 の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること．

表 3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性
<table>
<tr><th>CTC グレード</th><th>本剤の用量（mg/m²）</th><th>シスプラチンの用量（mg/m²）</th></tr>
<tr><td>0～1</td><td>前回の用量の 100%</td><td>前回の用量の 100%</td></tr>
<tr><td>2</td><td>前回の用量の 100%</td><td>前回の用量の 50%</td></tr>
</table>
2 回の減量後にグレード 3 若しくは 4 の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード 3 若しくは 4 の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること．

（注射液の調製法）
本剤 1 バイアルに日局生理食塩液を，アリムタ注射用 100 mg の場合 4.2 mL，アリムタ注射用 500 mg の場合 20 mL を注入して十分に溶解する．溶解後のペメトレキセド濃度は 25 mg/mL（実測値）である．投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り，日局生理食塩液に混和して 100 mL として用いる．</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>1. 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．</td><td>（1）本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること．また，治療開始に先立ち，患者又</td><td>1. 本剤を含むがん化学療法に際しては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること．適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること．また，治療開始に先立ち，患者又</td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
警告	2. 間質性肺疾患があらわれ，死亡に至った症例も報告されているので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等，観察を十分に行うこと．また，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）	はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること． (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること．	はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること． 2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］ 3. 重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい．［「慎重投与」の項参照］ 4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では，体腔液の排出を検討すること．［他の葉酸代謝拮抗剤で，胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合，副作用の増強が報告されている．］ 5. 本剤の投与により，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与に際しては，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，間質性肺炎が疑われた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「重要な基本的注意」の項参照］
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(1) 重篤な腎障害のある患者［腎障害を増悪させることがある．また，腎からの排泄が遅れ，重篤な副作が発現することがある．］ (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 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. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し，致命的となることがある．］ 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている．］
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある．〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある．（「警告」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある．］ (2) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある．］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある．］ (4) 聴器障害のある患者［聴器障害を増悪させることがある．］ (5) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 骨髄抑制のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 間質性肺炎，肺線維症，又はこれらの疾患の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 胸水又は腹水が認められる患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (4) 腎障害のある患者［本剤は主として腎より排泄される．腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている．クレアチニン・クリアランスが45

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意		症を増悪させることがある．］ (6) 水痘患者［致命的全身症状があらわれるおそれがある．］ (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (8) 小児（「小児等への投与」の項参照） (9) 長期間使用している患者［腎障害，骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある．］	mL/min 未満の患者については十分なデータがない．］ (5) 肝障害のある患者［安全性についての十分なデータがない．］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
使用上の注意	2．重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと．過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること．また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと．（「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) アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので，本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること．また，2 回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれること	2．重要な基本的注意 (1) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと． (2) 急性腎不全等の腎障害，骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（腎機能検査，血液検査，肝機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと．また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと．なお，フロセミドによる強制利尿を行う場合には腎障害，聴器障害が増強されることがあるので，輸液等による水分補給を十分行うこと． (3) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること． (4) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること（「小児等への投与」の項参照）． (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること． (6) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること． (7) 胆道癌に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること．	2．重要な基本的注意 (1) 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから，入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること． (2) 発疹が高頻度に起こるので，発疹の発現及び重症化を軽減するため，副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること．［「臨床成績」の項参照］ (3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，投与に際しては臨床症状を十分に観察し，頻回に臨床検査（血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．また，本剤の投与にあたっては，G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること． (4) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので，本剤の投与にあたっては，臨床症状（呼吸状態，咳及び発熱等の有無）を十分に観察し，定期的に胸部 X 線検査を行うこと．また，必要に応じて胸部 CT 検査，動脈血酸素分圧（PaO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DLco）などの検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には，直ちに本剤による治療を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと． (5) 胸水，腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが，他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので，多量の体腔液が認められる患者では，本剤投与前に体腔液の排出を検討すること．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>シスプラチン</th><th>ペメトレキセド</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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）</td><td></td><td>(6) 重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，本剤投与前に患者の腎機能を確認すること．
(7) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性，イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので，生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること．</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
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>抗悪性腫瘍剤，
放射線照射</td><td>骨髄抑制を増強することがあるので，併用療法を行う場合は，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること．</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する．</td></tr><tr><td>放射線照射</td><td>胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に，重篤な皮膚炎，食道炎，嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある．併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと．</td><td>機序は不明であるが，動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている．</td></tr><tr><td>パクリタキセル</td><td>(1) 併用時，本剤をパクリタキセルの前に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある．併用療法を行う場合には，本剤をパクリタキセルの後に投与すること．</td><td>本剤をパクリタキセルの前に投与した場合，パクリタキセルのクリアランスが低下し，パクリタキセルの血中濃度が上昇する．</td></tr><tr><td></td><td>(2) 併用により末梢</td><td>ともに末梢神経障害</td></tr></table></td><td>3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>非ステロイド性抗炎症剤
イブプロフェン等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること．</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており，本剤においてもクリアランスの低下が認められている．</td></tr><tr><td>腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤
プロベネシド，ペニシリン等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること．</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており，本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある．</td></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を十分に観察すること．</td><td>ともに骨髄機能抑制作用を有する．</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意		神経障害が増強するおそれがある．併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること．／を有する． アミノグリコシド系抗生物質，バンコマイシン塩酸塩，注射用アムホテリシンB，フロセミド／腎障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること．／ともに腎障害を有する． 頭蓋内放射線照射／聴器障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること．／機序は不明 アミノグリコシド系抗生物質，バンコマイシン塩酸塩，フロセミド，ピレタニド／ともに聴器障害を有する． フェニトイン（抗てんかん剤）／フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること．／機序は不明	
使用上の注意	4．副作用 〈単独投与〉 〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人28例を含む452例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO4538-05及び06試験：111例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-	4．副作用 概要（再審査終了時までの集計） 総症例8,787例（承認時1,339例及び市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり，主なものは嘔気・嘔吐74.6%，食欲不振62.2%，全身倦怠感34.8%，脱毛25.7%，白血球減少36.5%，貧血28.0%，血小板減少17.0%，BUN上昇14.3%，クレアチニン・クリアランス値低下14.1%，血清クレアチニン上昇6.6%等であった． （1）重大な副作用 1）急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に異常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．その他，血尿，尿蛋白，乏尿，無尿があらわれることがある．	4．副作用 〈国内臨床試験成績〉 悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた．安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は，悪心（96.0%），ヘモグロビン減少（96.0%），食欲不振（88.0%），好中球減少（84.0%），赤血球減少（84.0%），白血球減少（80.0%），嘔吐（72.0%），リンパ球減少（64.0%），倦怠感（56.0%），血中尿素増加（52.0%）であった． 非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において，本剤（500 mg/m^{2}又は1,000 mg/m^2 [注)] 投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた． 安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は，AST（GOT）上昇（76.9%），発疹（73.8%），白血球減少（71.6%），ALT（GPT）上昇（71.6%），好中球減少（64.4%），食欲不振（56.9%），ヘモグロビン減少

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった． （〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時） なお，「重大な副作用」の発現頻度は，単独投与時，併用投与時の順に記載した． （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（3.0%，6.9%）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	2）汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少，貧血，白血球減少，好中球減少，血小板減少等があらわれることがあるので，頻回に血液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，中止等の適切な処置を行うこと． 3）ショック，アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下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． 4）聴力低下・難聴（1.4%），耳鳴（1.7%）：高音域の聴力低下，難聴，耳鳴があらわれることがある．また，投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり，特に 1 日投与量では 80 mg/m^2 以上で，総投与量では 300 mg/m^2 を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること． 5）うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲（すべて 0.1%未満）：うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること． 6）脳梗塞（0.1%未満），一過性脳虚血発作（0.1%未満）：脳梗塞，一過性脳虚血発作があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7）溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板，赤血球等）及び腎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投与を中止し，適切な処置を行うこと． 8）心筋梗塞，狭心症，うっ血性心不全，不整脈	（54.2%），悪心（53.8%），LDH 上昇（52.0%），リンパ球減少（51.1%）であった． 注）本剤の承認された 1 回用量は，500 mg/m^2（体表面積）である．［「用法・用量」の項参照］ 〈外国臨床試験成績〉 第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 1065 例中 12 例に認められ，そのうち 3 例は葉酸及びビタミン B_{12} が併用投与されていない症例であった．安全性評価対象 1007 例（葉酸及びビタミン B_{12} 併用群）中に認められた主な副作用は，悪心（60.5%），疲労（43.5%），嘔吐（42.5%），好中球減少（33.5%），ヘモグロビン減少（31.9%），食欲不振（25.5%），白血球減少（23.6%）であった． 第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 265 例中 3 例に認められた．安全性評価対象 265 例中に認められた主な副作用は，疲労（34.0%），悪心（30.9%），食欲不振（21.9%）であった． （1）重大な副作用[注)] 1）骨髄抑制：白血球減少（71.6%），好中球減少（64.4%），ヘモグロビン減少（54.2%），リンパ球減少（51.1%），血小板減少（46.2%），貧血，発熱性好中球減少，汎血球減少症があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと． 2）感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3）間質性肺炎（3.6%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラ

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	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，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明※，0.1%），心筋炎（頻度不明※，0.1%），筋炎（0.1%，0.6%），横紋筋融解症（頻度不明※，0.1%）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，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，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（1.3%，7.0%），重度の下痢（1.0%，6.0%）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）（0.4%，0.6%）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）免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※，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． 6）肝機能障害，肝炎，硬化性胆管炎 AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増	（すべて 0.1%未満）：心筋梗塞，狭心症（異型狭心症を含む），うっ血性心不全，不整脈（心室細動，心停止，心房細動，徐脈等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，胸痛，失神，息切れ，動悸，心電図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． 9）溶血性貧血（0.1%未満）：クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること． 10）間質性肺炎（0.1%未満）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等を伴う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，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと． 11）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（0.1%未満）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと． 12）劇症肝炎（0.1%未満），肝機能障害（頻度不明），黄疸（0.1%未満）：劇症肝炎，肝機能障害，黄疸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，中止等の適切な処置を行うこと． 13）消化管出血，消化性潰瘍，消化管穿孔（すべて 0.1%未満）：消化管出血，消化性潰瘍，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減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと． 14）急性膵炎（0.1%未満）：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値，血清リパーゼ値等に異常が認められ	キシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，喘鳴，血圧低下，発疹，発赤，そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5）重度の下痢（1.3%）：重度の下痢があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと． 6）脱水（1.3%）：脱水があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬，補液，電解質投与等適切な処置を行うこと． 7）腎不全：クレアチニン上昇（7.1%），腎不全，クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと． 8）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 注）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した． （2）その他の副作用[注1)] 次のような副作用が認められた場合には，臨床所見等の重篤度に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと．

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には＊）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛，めまい，感覚神経障害[注2)]	味覚異常，感覚鈍麻，不眠症，傾眠，運動神経障害[注2)]

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	加，Al-P 増加，ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%，4.7%），肝炎（0.3%，2.4%），硬化性胆管炎（頻度不明※，頻度不明※）があらわれることがあるので，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）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.1%，16.2%），甲状腺機能亢進症（3.1%，10.7%），甲状腺炎（1.2%，3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 8）神経障害 末梢性ニューロパチー（1.2％，3.1％），多発ニューロパチー（0.1％，0.3％），自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※，頻度不明※），ギラン・バレー症候群（頻度不明※，0.1%），脱髄（頻度不明※，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． 9）腎障害 腎不全（0.5％，1.8％），尿細管間質性腎炎（0.1%，0.2%）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． 10）副腎障害 副腎機能不全（1.0%，4.9%）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． 11）脳炎 脳炎（頻度不明※，0.1%）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．	た場合には投与を中止すること． 15）高血糖（0.1%未満），糖尿病の悪化（0.1%未満）：高血糖，糖尿病の悪化があらわれることがあり，昏睡，ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので，血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 16）横紋筋融解症（0.1%未満）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，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． 17）白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚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． ※18）静脈血栓塞栓症（頻度不明）：肺塞栓症，深部静脈血栓症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し，適切な処置を行うこと． ※（2）その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと． **シスプラチン** 注 1）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した 注 2）外国臨床試験で認められた事象 注 3）外国での市販後の報告による	**ペメトレキセド**

種類・頻度	10%以上又は頻度不明	1 ～10%未満	1 %未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]，食欲不振	下痢，口内炎	イレウス，腹痛，便秘，腹部膨満感，口角炎
過敏症[注2)]			発疹，ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ，麻痺等）	言語障害，頭痛，味覚異常，意識障害，見当識障害，痙攣，

眼			眼脂，流涙増加，眼球乾燥，結膜炎
循環器			血圧上昇，心嚢液貯留，動悸，不整脈[注2)]
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり，咳嗽，咽喉頭疼痛，鼻漏，呼吸困難，胸水，低酸素症
消化器	食欲不振，悪心，嘔吐，大腸炎[※，注3)]	便秘，下痢，口内炎・咽頭粘膜炎[注2)]，消化不良[注2)]	口唇炎，胃部不快感，腹痛，胃炎，食道炎[注2)]
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，血中 LDH 上昇，血中 Al-P 上昇	ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇	尿中ウロビリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着，脱毛症，多形紅斑[注2)]，蕁麻疹[注2)]
腎臓		アルブミン低下，電解質異常，尿潜血陽性，蛋白尿，総蛋白減少，BUN 上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感，発熱，CRP 上昇，放射線照射リコール反応[※，注3)]，溶血性貧血[※，注3)]	疲労，体重減少，熱感，白血球増多，好中球増多，血小板増多，浮腫	関節痛，感冒様症状，顔面浮腫，眼瞼浮腫，悪寒，鼻出血，肺炎，単球増多，胸痛，アレルギー反応／過敏症[注2)]

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド

使用上の注意

12）重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※，頻度不明※），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※，0.1%），類天疱瘡（頻度不明※，0.1%），多形紅斑（0.2%，0.2%）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．

13）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.1％，0.3％），肺塞栓症（0.1%，0.1%）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．

14）Infusion reaction
アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（2.5%，3.9%）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．

1）単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症	リンパ節症，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，好中球減少症，好酸球増加症，ヘモグロビン減少	単球数減少，好酸球数減少

			レールミッテ徴候
肝臓		AST（GOT）上昇，AL（GPT）上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇	ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇
循環器			動悸，頻脈，心電図異常，レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		そう痒，色素沈着，紅斑
その他	全身倦怠感，注射部位反応＊（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），血圧上昇＊	発熱	眩暈，疼痛，全身浮腫，血圧低下，吃逆，高尿酸血症，胸痛，脱水

＊：頻度不明
注 1） 処置として制吐剤等の投与を行う．
注 2） このような症状があらわれた場合には投与を中止すること．

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	<table><tr><td>**心臓障害**</td><td></td><td></td><td>徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害，心電図 QT 延長</td><td>不整脈，心肥大，心不全，急性心不全</td></tr><tr><td>**耳及び迷路障害**</td><td></td><td></td><td>回転性めまい，耳不快感，難聴</td><td></td></tr><tr><td>**内分泌障害**</td><td></td><td>リパーゼ増加</td><td>下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性</td><td></td></tr><tr><td>**眼障害**</td><td></td><td>眼乾燥</td><td>ぶどう膜炎，硝子体浮遊物，流涙増加，霧視，視力障害，複視，角膜障害</td><td>フォークト・小柳・原田症候群</td></tr><tr><td>**胃腸障害**</td><td>下痢，悪心</td><td>腹痛，口内乾燥，口内炎，嘔吐，便秘，消化不良</td><td>腹部不快感，腹部膨満，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，放屁，口腔障害，歯肉出血，嚥下障害，流涎過多，胃腸障害，口腔知覚不全，消化管出血</td><td>十二指腸潰瘍</td></tr><tr><td>**全身障害**</td><td>疲労，無力症</td><td>倦怠感，発熱，悪寒，浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患</td><td>口渇，顔面浮腫，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，疼痛，胸痛</td><td></td></tr><tr><td>**免疫系障害**</td><td></td><td></td><td>リウマチ因子増加，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，サルコイドーシス</td><td>リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加</td></tr><tr><td>**感染症**</td><td></td><td></td><td>癰，気管支炎，気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎，鼻咽頭炎，膿疱性皮疹，帯状疱疹，尿路感染，肺感染</td><td></td></tr></table>		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド

使用上の注意

代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖，低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，脱水，高尿酸血症，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症，，血中リン増加，低クロール血症，高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス，総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛，四肢痛	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，背部痛，関節炎，筋骨格痛，関節腫脹，開口障害，筋痙縮，シェーグレン症候群，頚部痛，腱炎，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，うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加，尿沈渣異常，膀胱炎	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		呼吸困難，咳嗽	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，サーファクタントプロテイン増加，低酸素症，気道の炎症，喉頭浮腫，発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹	皮膚乾燥，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹，湿疹，尋常性白斑	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，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚腫瘤，皮膚炎，白斑，酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり，低血圧，血管炎	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド

使用上の注意

その他		体重減少	硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，血中 LDH 増加，CRP 増加，体重増加，血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）併用投与

	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	血小板減少症，好中球減少症，好酸球増加症，白血球減少症，リンパ球減少症	リンパ節症，白血球増加症，ヘマトクリット減少，単球増加症，好酸球減少症，ヘモグロビン減少	好中球数増加，単球数減少，赤血球数減少
心臓障害		頻脈，動悸	不整脈，心不全	心房細動，徐脈，心肥大，急性心不全，心室性期外収縮，伝導障害，心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症，性腺機能低下，血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視，眼乾燥	ぶどう膜炎，視力障害，硝子体浮遊物，流涙増加，複視，角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛，下痢，嘔吐，悪心，便秘，口内乾燥	腹部膨満，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，膵炎，口内炎	胃炎，腸炎，放屁，胃腸障害，口腔知覚不全，腸管穿孔，腹水，口唇炎	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，流涎過多，口の感覚鈍麻，口腔障害，歯肉出血，消化管出血
全身障害	疲労，発熱，無力症	倦怠感，疼痛，浮腫，粘膜の炎症，悪寒，インフルエンザ様疾患	顔面浮腫，口渇，注射部位反応，腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，胸痛	

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	**免疫系障害**			リウマチ因子増加，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，抗核抗体増加，補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，インターロイキン濃度増加		
	感染症		肺感染，結膜炎，鼻咽頭炎	気管支炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉炎，帯状疱疹，尿路感染，膿疱性皮疹	癰，歯周炎，爪感染，外耳炎，中耳炎		
	代謝及び栄養障害	食欲減退，高リパーゼ血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，高血糖，低ナトリウム血症，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症	高カルシウム血症，高コレステロール血症，高ナトリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，脂質異常症，低クロール血症，代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症，総蛋白減少，血中リン増加		
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛，筋肉痛	関節炎，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，筋痙縮，筋力低下	筋骨格硬直，関節腫脹，頚部痛，脊椎関節障害，側腹部痛，筋固縮，関節硬直，リウマチ性多発筋痛，腱炎	シェーグレン症候群，開口障害		
	精神・神経系障害	味覚異常，頭痛	浮動性めまい，嗜眠，不眠症，錯感覚，錯乱状態	失神，不安，うつ病，感覚鈍麻，傾眠，記憶障害，感情障害，リビドー減退，神経炎，腓骨神経麻痺			
	腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加	尿沈渣異常，膀胱炎		
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害	咳嗽，呼吸困難	発声障害，口腔咽頭痛	しゃっくり，気道の炎症，胸水，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，低酸素症	肺出血，喉頭浮腫，サーファクタントプロテイン増加		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	<table><tr><td>**皮膚及び皮下組織障害**</td><td>発疹，そう痒症，丘疹性皮疹，皮膚乾燥</td><td>皮膚炎，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，脱毛症，湿疹，皮膚色素減少，多汗症，寝汗，蕁麻疹，尋常性白斑</td><td>白斑，中毒性皮疹，乾癬，皮膚色素過剰，毛髪変色，手足症候群，苔癬様角化症，爪の障害，皮膚腫瘤</td><td>酒さ，紫斑</td></tr><tr><td>**血管障害**</td><td></td><td>高血圧，低血圧，ほてり</td><td>潮紅</td><td>血管炎</td></tr><tr><td>**その他**</td><td></td><td>体重減少</td><td>血中 LDH 増加，CRP 増加，血中 CK（CPK）増加，体重増加</td><td>細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，組織球性壊死性リンパ節炎</td></tr></table>※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06，08，15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025，ONO-4538-11/CA209141，ONO-4538-12 及び ONO-4538-21／CA209238 試験）の結果から，併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 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 高齢者では，一般に生理機能（骨髄機能，肝機能，腎機能等）が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	5．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
使用上の注意	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること．〔妊娠サルを用いた出生前及び出生	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．［動物実験で，ラットにおいて催奇形作用，胎児致死率の増加，ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ，また，マウスにおいて催奇形作用，胎児致死作用が報告されている．］ （2）授乳婦に投与する場合には，授乳を中止すること．［母乳中に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婦人には投与しないこと．［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている．］ （2）授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．［乳汁中への移行については不明である．］

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意	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 6 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが，催奇形性は認められなかった．また，出生児の成長及び発達に影響は認められなかった．なお，本剤は出生児の血清中で認められている．〕 (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．〕		
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 (1) 外国で，聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので，小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． (2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，併用療法に付随する副作用（消化器障害，骨髄抑制，肺障害等）の発現に十分注意し，慎重に投与すること． (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制，腎機能障害の発現に十分注意し，慎重に投与すること．また，血球貪食症候群，好酸球増多，心嚢液貯留，ファンコニー症候群，小脳出血，脳浮腫，てんかん，骨肉腫，非ホジキンリンパ腫，無月経，呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので，発現に十分注意し，慎重に投与すること．	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない．［使用経験がない．］
使用上の注意			8. 過量投与 徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は，骨髄抑制（好中球減少，血小板減少，貧血），粘膜炎及び発疹である．また，感染及び下痢があらわれることがある． 処置：過量投与となった場合には，症状に応じた支持療法を行う他，ホリナートカルシウムによる処置を検討す

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
			ること.
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又は 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．なお，希釈する場合，1 回 240 mg 投与時の総液量は体重 30 kg 以上の患者には 150 mL 以下，体重 30 kg 未満の患者には 100 mL 以下とする. 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.	8. 適用上の注意 （1）調製時 1）本剤を点滴静注する際，クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には，活性が低下するので必ず生理食塩液に混和すること. 2）本剤を点滴静注する際，アミノ酸輸液，乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること. 3）本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が低下するので，使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと. 4）本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと. 5）本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい．皮膚に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと. （2）投与時 1）本剤は，生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後，できるだけ速やかに投与すること. 2）本剤は，光により分解するので直射日光を避けること．また，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること. 3）静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること.	9. 適用上の注意 （1）調製時 1）本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい．皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し，粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと. 2）本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること．カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので，乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること．また，他剤との混注を行わないこと. 3）溶解後は速やかに投与すること．保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し，24 時間以内に使用すること．溶解した残液は使用しないこと. （2）投与時 必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと.
使用上の注意	9. その他の注意 （1）国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている. （2）サルに本剤 50 mg/kg を週 1 回，4 週間反復投与した結果，脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある. （3）海外臨床試験において，本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で，重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた.	9. その他の注意 （1）小児悪性固形腫瘍において，肝芽腫に対し 1 歳未満又は体重 10kg 未満の小児等にはシスプラチンとして 1 日量を 3 mg/kg とした報告がある. （2）本剤は，細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている. （3）マウスに腹腔内投与した実験で，肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある. （4）本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により，急性白血病（前白血病相を伴う場合もある），骨髄異形成症	10. その他の注意 遺伝毒性試験のうち，マウス小核試験において，陽性の結果が報告されている.

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ペメトレキセド
使用上の注意		候群（MDS）が発生したとの報告がある． (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m^{2}以上で治療した場合には，精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある．	
添付文書作成日	－	2018 年 1 月改訂（第 17 版）	2014 年 1 月改訂（第 9 版）
備考	申請薬剤	－	－

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8　添付文書（案）

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）は，国内では2014年7月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．その後 2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」，2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」，2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」，2017年3月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」及び2017年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」が効能追加され，さらに 2018 年 5 月に根治切除不能な悪性黒色腫に対する，ニボルマブとイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）を併用投与する際の用法・用量が追加された．

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）は，悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加を目的としているが，添付文書（案）は既存の添付文書［2018 年 5 月改訂（第 18 版）］に本一変申請に関する内容に加えて，本一変申請と同時に審査中である「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の効能・効果及び用法・用量の追加」，「本剤の投与量の体重換算用量から固定用量への変更及び用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起している本剤の点滴静注時間を 1 時間以上から 30 分以上へ変更」，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する，ニボルマブとイピリムマブを併用投与する際の用法・用量の追加」及び「240 mg 製剤に係る剤形追加」の内容も追加して作成した．

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

~~根治切除不能な~~悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

（1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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）化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC 注)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること.

~~（2）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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.~~

（3）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.

（4）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合，本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない.

（5）がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない.

（6）非小細胞肺癌，腎細胞癌，頭頸部癌及び胃癌の場合，本剤の術後補助~~化学~~療法における有効性及び安全性は確立していない.

（7）悪性黒色腫，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと.

注)：International Metastatic RCC Database Consortium

取消線部：削除　　下線部：追加

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本項では，「悪性黒色腫における術後補助療法」に係る効能・効果（案）の設定根拠について記載した.

1） 効能・効果（案）の設定根拠

ニボルマブの「悪性黒色腫」に関する効能・効果（案）は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）の結果に基づき設定した.

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）では無再発生存期間（RFS）を主要評価項目として，ニボルマブのイピリムマブに対する優越性が検証された（層別 log-rank 検定，p<0.0001）．Kaplan-Meier 法により推定した RFS の中央値は，いずれの投与群も未達であり，ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は0.65［97.56%信頼区間（CI）：0.51，0.83］であった（図 1.8-1）．Kaplan-Meier 法により推定したニボルマブ群及びイピリムマブ群の 12 カ月時点の RFS 率は 70.5%（95%CI：66.1，74.5）及び 60.8%（95%CI：56.0, 65.2），18 カ月時点の RFS 率は 66.4%（95%CI：61.8，70.6）及び 52.7%（95%CI：47.8, 57.4）であり，いずれの時点においてもニボルマブ群が数値的に高かった（表 1.8-1）.

また，本試験における日本人被験者の RFS の中央値は，ニボルマブ群で 19.84 カ月（95% CI：2.83，－）及びイピリムマブ群で 10.10 カ月（95%CI：1.25，－），ハザード比は 0.66（95%CI：0.23，1.92）であり，全体集団の成績と一貫性が認められた（表 1.8-2）.

以上より，悪性黒色腫における術後補助療法としてニボルマブを投与することで，がんの再発がなく良好な健康状態をこれまでに効果が検証されている既存の治療よりも長く維持できることが期待できることから，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）で検証されたニボルマブによる無病生存状態の延長の臨床的意義は大きいと考えた．本一変申請は，悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加を目的としているが，ニボルマブの既承認の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」であることを踏まえ，効能・効果（案）を「悪性黒色腫」と設定した.

2） 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本一変申請の内容に関連する＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の変更はない.

表 1.8-1　各群の RFS 及び時点別 RFS 率の結果（全体集団）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	ニボルマブ N=453	イピリムマブ N＝453
イベント数，n（%）	154（34.0）	206（45.5）
中央値（カ月） （95%CI）	—[a)]	—[a)] （16.56，—[a)]）
HR（97.56%CI）	0.65（0.51，0.83）	
層別 log-rank 検定 P 値	<0.0001	
12 カ月時点の RFS 率（%） （95%CI）	70.5 （66.1，74.5）	60.8 （56.0，65.2）
18 カ月時点の RFS 率（%） （95%CI）	66.4 （61.8，70.6）	52.7 （47.8，57.4）

a）中間解析時点では推定できなかった.

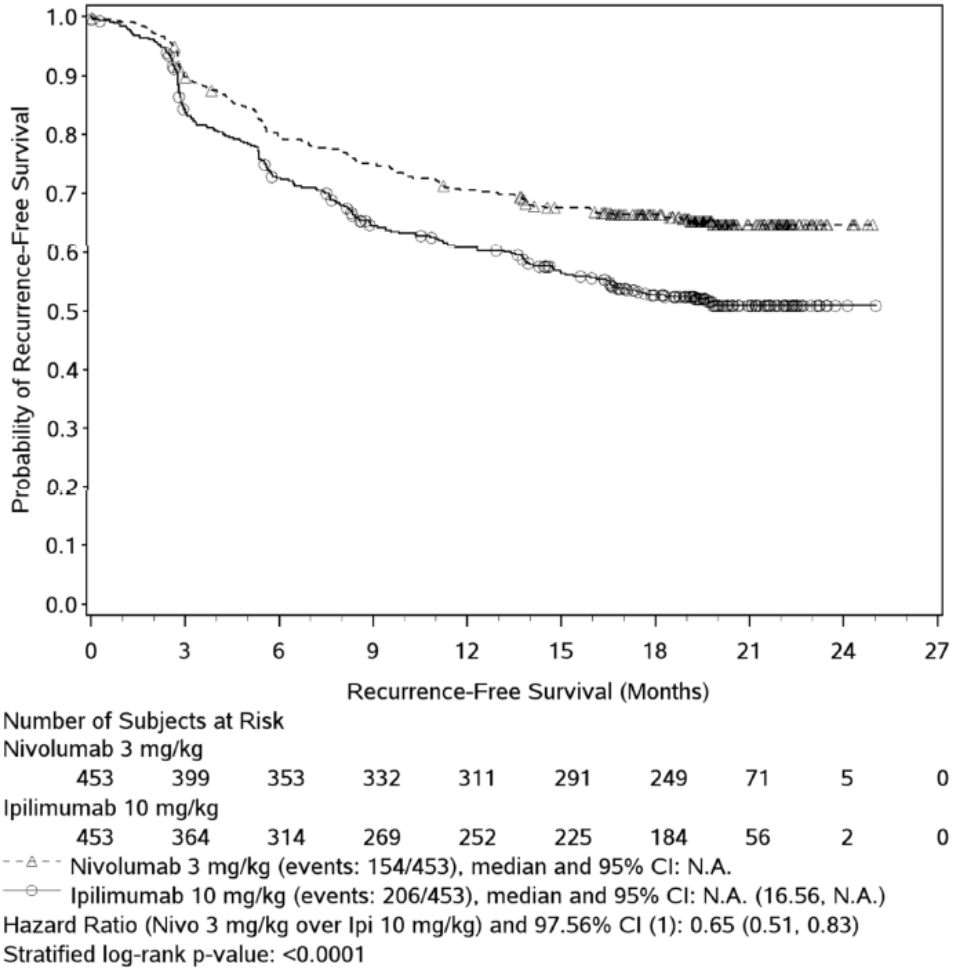
表 1.8-2　各群の RFS 及び時点別 RFS 率の結果（日本人集団）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	ニボルマブ N=18	イピリムマブ N＝10
イベント数，n（%）	9（50.0）	7（70.0）
中央値（カ月） （95%CI）	19.84 （2.83，—[a)]）	10.10 （1.25，—[a)]）
HR（95%CI）	0.66（0.23，1.92）	
12 カ月時点の RFS 率（%） （95%CI）	55.6 （30.5，74.8）	30.0 （7.1，57.8）
18 カ月時点の RFS 率（%） （95%CI）	55.6 （30.5，74.8）	30.0 （7.1，57.8）

a）中間解析時点では推定できなかった.

図 1.8-1　RFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-21/CA209238 試験）

解析対象集団：All Randomized Subjects



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 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする．

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg 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. 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240 mgを2週間間隔で点滴静注する．

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する．

取消線部：削除　　下線部：追加

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合，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．~~

(1) ~~注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）~~

~~1) 本剤の投与時には，悪性黒色腫では 1 回投与量として 3 mg/kg，2 mg/kg 又は 1 mg/kg となるように，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌及び胃癌では 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，30 分以上かけて点滴静注すること．

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

(3) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない．

(4) 非小細胞肺癌，~~腎細胞癌，~~古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合，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．

(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して，イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること．また，イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，本剤単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．

取消線部：削除　　下線部：追加

1.8.2.2　　用法・用量（案）の設定根拠

本項では，「悪性黒色腫における術後補助療法」に係る用法・用量（案）の設定根拠について記載した．

1）　用法・用量（案）の設定根拠

ニボルマブは日本人患者及び外国人患者を対象に，3 mg/kg の 2 週間間隔投与の用法・用量で，根治切除不能な悪性黒色腫に対して国内外の多くの国で承認されていたことから，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）ではニボルマブの用法・用量として，3 mg/kg の 2 週間間隔投与を選択した．なお，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者を対象に，イピリムマブの有効性及び安全性を評価した CA184029 試験（又は EORTC 18071 試験）では，イピリムマブを 1 年間を超えて投与された被験者は限られていたことから，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）では，ニボルマブ及びイピリムマブの投与期間を最長 1 年間と設定した．

上記の用法・用量で実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）の有効性の結果は，1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠に要約したとおりであり，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際の有効性はイピリムマブを上回ることが検証された．また，日本人集団における有効性は，全体集団の成績と一貫性が認められた．

安全性に関して，ニボルマブの重要なリスクである内分泌障害（副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，糖尿病），下痢／大腸炎，肝炎，肺臓炎，腎炎／腎機能障害，発疹及び過敏症／Infusion reaction について，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）における発現状況を検討した．ニボルマブ群で発現した Grade 3 以上の有害事象として，副腎機能不全，急性副腎皮質機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，１型糖尿病，劇症１型糖尿病，下痢，大腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，肝炎，トランスアミナーゼ上昇，尿細管間質性腎炎及び発疹が認められた．また，投与中止に至った有害事象として，副腎機能不全，甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，下痢，大腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肺臓炎及び発疹が認められたが，Grade 3 以上の有害事象のほとんどは臨床試験で定められた安全性アルゴリズムに従い早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能な事象であった．

一方，これまでに特定されていないリスクについて，ニボルマブを単剤投与した既承認の適応がん腫の臨床試験［悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がんを対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），頭頸部がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃

がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）］では認められておらず，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）のニボルマブ群で新たに認められた副作用を検討することで評価した．これらの副作用のうち 2 名以上に認められた事象は，尋常性白斑 19 名（4.2%），サルコイドーシス 5 名（1.1%），排便回数増加及び嗜眠各 4 名（0.9%），軟便，副鼻腔炎及び感染各 3 名（0.7%），並びに口腔内痛，血便排泄，口腔扁平苔癬，乾皮症，血管浮腫，貨幣状湿疹，筋骨格不快感，コルチゾール減少，尿崩症及び肝炎各 2 名（0.4%）であった．そのうち，Grade 3-4 の副作用はコルチゾール減少，サルコイドーシス及び肝炎各 1 名（0.2%）であったが，コルチゾール減少を引き起こす副腎機能不全及び肝炎は既にニボルマブの重要なリスクとして特定されており，臨床試験で定められた安全性アルゴリズムに従い早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能な事象と考える．また，サルコイドーシスは未処置で軽快しており，臨床的に問題となる事象ではなかった．なお，Grade 5 の副作用は認められなかった．

ニボルマブの用量について，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）では，既承認の適応がん腫と同様に，ニボルマブを体重換算用量（3 mg/kg，2 週間間隔）で投与した．しかしながら，体重換算用量による薬剤調製は固定用量の薬剤調製と比較すると煩雑であり，医療現場での人為的な誤調製又は投与過誤による医療事故の潜在的なリスクとなり得る．そのため，ニボルマブの用法・用量を体重換算用量である「3 mg/kg，2 週間間隔」ではなく，固定用量である「240 mg，2 週間間隔」へ変更するための検討が別途行われた．ニボルマブの母集団薬物動態モデル及び曝露反応モデルを利用したシミュレーションの結果から，ニボルマブを「240 mg，2 週間間隔」に変更した場合には，ニボルマブの曝露量は高くなると考えられたものの，安全性には大きな影響を及ぼさず，また有効性は維持できると判断されたため，術後補助療法を施行する悪性黒色腫患者の用量も「240 mg，2 週間間隔」とした．なお，シミュレーションの結果は，用法・用量の変更に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201003）の CTD を参照のこと．

以上より，悪性黒色腫に対するニボルマブの術後補助療法の用法・用量（案）として，「通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．」と設定した．

2） 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

（1）には，術後補助療法を施行する悪性黒色腫患者を対象とした投与時間を含めた．なお，ニボルマブの用量について，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）では，既承認の適応がん腫と同様に，ニボルマブを 60 分かけて点滴静注した．しかしながら，長時間の点滴静注は，医療スタッフ及び患者の負担増につながり，利便性が低下することが懸念

される．そのため，ニボルマブの点滴静注時間を「1 時間以上」から「30 分以上」に短縮するための検討が別途行われた．ニボルマブの母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションの結果から，ニボルマブの点滴静注時間を 60 分から 30 分へ短縮しても，ニボルマブの薬物動態には影響を及ぼさないと考えられた．さらに，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に，ニボルマブを「240 mg，2 週間間隔（点滴静注時間：30 分）」で投与した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）では，ニボルマブを「3 mg/kg，2 週間間隔（点滴静注時間：60 分）」で投与した既承認の適応がん腫を対象とした臨床試験と比較して安全性プロファイルに大きな違いは認められず，また，一定の抗腫瘍効果が確認されたため，術後補助療法を施行する悪性黒色腫患者の投与時間も「30 分以上」とした．なお，シミュレーションの結果及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）の結果は，それぞれ用法・用量の変更に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201003）及び悪性胸膜中皮腫に係る一変申請の CTD を参照のこと．

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，ニボルマブの Company Core Data Sheet（CCDS）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）〕

(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある．〕

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．また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと．（「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）アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので，本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること．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

〈単独投与〉

〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお，「重大な副作用」の発現頻度は，単独投与時，併用投与時の順に記載した．

（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（3.0%，6.9%）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，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症

重症筋無力症（頻度不明※，0.1%），心筋炎（頻度不明※，0.1%），筋炎（0.1%，0.6%），横紋筋融解症（頻度不明※，0.1%）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，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，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（1.3%，7.0%），重度の下痢（1.0%，6.0%）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）（0.4%，0.6%）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）免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※，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．

6）肝機能障害，肝炎，硬化性胆管炎

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（0.7%，4.7%），肝炎（0.3%，2.4%），硬化性胆管炎（頻度不明※，頻度不明※）があらわれることがあるので，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）甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.1%，16.2%），甲状腺機能亢進症（3.1%，10.7%），甲状腺炎（1.2%，3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に

行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

8）神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%，3.1%），多発ニューロパチー（0.1%，0.3%），自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※，頻度不明※），ギラン・バレー症候群（頻度不明※，0.1%），脱髄（頻度不明※，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．

9）腎障害

腎不全（0.5%，1.8%），尿細管間質性腎炎（0.1%，0.2%）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．

10）副腎障害

副腎機能不全（1.0%，4.9%）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．

11）脳炎

脳炎（頻度不明※，0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

12）重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※，頻度不明※），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※，0.1%），類天疱瘡（頻度不明※，0.1%），多形紅斑（0.2%，0.2%）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．

13）静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%，0.3%），肺塞栓症（0.1%，0.1%）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．

14）Infusion reaction

アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含むInfusion reaction（2.5%，3.9%）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.

1) 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症	リンパ節症，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，好中球減少症，好酸球増加症，ヘモグロビン減少	単球数減少，好酸球数減少
心臓障害			徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害，心電図 QT 延長	不整脈，心肥大，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，難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性	
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，角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢，悪心	腹痛，口内乾燥，口内炎，嘔吐，便秘，消化不良	腹部不快感，腹部膨満，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，放屁，口腔障害，歯肉出血，嚥下障害，流涎過多，胃腸障害，口腔知覚不全，消化管出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労，無力症	倦怠感，発熱，悪寒，浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，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，疼痛，胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加，抗核抗体増加，~~補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，~~補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加
感染症			~~癰，~~気管支炎，気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎，~~鼻咽頭炎，膿疱性皮疹，~~帯状疱疹，尿路感染，肺感染	

代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖，低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，脱水，高尿酸血症，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症，血中リン増加，低クロール血症，高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス，総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛，四肢痛	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，背部痛，関節炎，筋骨格痛，関節腫脹，開口障害，筋痙縮，シェーグレン症候群，頚部痛，腱炎，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，うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加，尿沈渣異常，膀胱炎	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		呼吸困難，咳嗽	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，サーファクタントプロテイン増加，低酸素症，気道の炎症，喉頭浮腫，発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹	皮膚乾燥，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹，湿疹，尋常性白斑	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，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚腫瘤，皮膚炎，白斑，酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり，低血圧，血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，血中 LDH 増加，CRP 増加，体重増加，血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）併用投与

	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	血小板減少症，好中球減少症，好酸球増加症，白血球減少症，リンパ球減少症	リンパ節症，白血球増加症，ヘマトクリット減少，単球増加症，好酸球減少症，ヘモグロビン減少	好中球数増加，単球数減少，赤血球数減少
心臓障害		頻脈，動悸	不整脈，心不全	心房細動，徐脈，心肥大，急性心不全，心室性期外収縮，伝導障害，心電図 QT 延長

耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症，性腺機能低下，血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視，眼乾燥	ぶどう膜炎，視力障害，硝子体浮遊物，流涙増加，複視，角膜障害	~~視力低下，~~フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛，下痢，嘔吐，悪心，便秘，口内乾燥	腹部膨満，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，膵炎，口内炎	胃炎，腸炎，放屁，胃腸障害，口腔知覚不全，腸管穿孔，腹水，口唇炎	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，流涎過多，口の感覚鈍麻，口腔障害，歯肉出血，消化管出血
全身障害	疲労，発熱，無力症	倦怠感，疼痛，浮腫，粘膜の炎症，悪寒，インフルエンザ様疾患	顔面浮腫，口渇，注射部位反応，~~未梢~~腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，抗核抗体増加，~~補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，~~補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染，結膜炎，鼻咽頭炎	気管支炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉炎，帯状疱疹，尿路感染，膿疱性皮疹	癰，歯周炎，爪感染，外耳炎，中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退，高リパーゼ血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，高血糖，低ナトリウム血症，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症	高カルシウム血症，高コレステロール血症，高ナトリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，脂質異常症，低クロール血症，代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症，総蛋白減少，血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛，筋肉痛	関節炎，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，筋痙縮，筋力低下	筋骨格硬直，関節腫脹，頚部痛，脊椎関節障害，側腹部痛，筋固縮，関節硬直，リウマチ性多発筋痛，腱炎	シェーグレン症候群，開口障害
精神・神経系障害	味覚異常，頭痛	浮動性めまい，嗜眠，不眠症，錯感覚，錯乱状態	失神，不安，うつ病，感覚鈍麻，傾眠，記憶障害，感情障害，リビドー減退，神経炎，腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加	尿沈渣異常，膀胱炎
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	咳嗽，呼吸困難	発声障害，口腔咽頭痛	しゃっくり，気道の炎症，胸水，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，低酸素症	肺出血，喉頭浮腫，サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	発疹，そう痒症，丘疹性皮疹，皮膚乾燥	皮膚炎，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，脱毛症，湿疹，皮膚色素減少，多汗症，寝汗，蕁麻疹，尋常性白斑	白斑，中毒性皮疹，乾癬，皮膚色素過剰，毛髪変色，手足症候群，苔癬様角化症，爪の障害，皮膚腫瘤	酒さ，紫斑
血管障害		高血圧，低血圧，ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中 LDH 増加，CRP 増加，血中 CK（CPK）増加，体重増加	細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06，08，15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025，ONO-4538-11/CA209141，ONO-4538-12 及び ONO-4538-21/CA209238 試験）の結果から，併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試

験），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 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．

取消線部：削除　　下線実線部：追加　　下線点線部：移動

設定根拠

4．副作用の単独投与の集計に新たに悪性黒色腫（術後補助療法）を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）及び悪性胸膜中皮腫を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）においてニボルマブが投与されたそれぞれ 452 名及び 34 名，また併用投与の集計に新たに腎細胞癌を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）においてニボルマブとイピリムマブが併用投与された 547 名に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を加え，副作用（臨床検査値異常を含む）及び発現率を示した．なお，国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第 I 相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）で報告された副作用，並びに CCDS に掲載されている海外試験で報告された副作用は頻度不明として記載した．

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 68~~～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．〕

下線部：追加　　取消線部：削除

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法）

設定根拠

ニボルマブの妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定した.

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又は 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．なお，希釈する場合，1 回 240 mg 投与時の総液量は体重 30 kg 以上の患者には 150 mL 以下，体重 30 kg 未満の患者には 100 mL 以下とする． 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.

下線部：変更

（1）の 2）について

設定根拠

本薬 240 mg 投与時に患者に投与されるエンドトキシンの総量（希釈液中のエンドトキシンを含む）が，発熱を誘起するといわれるエンドトキシンの量，すなわち静脈内投与において 1 時間あたり 5.0 EU/kg（日本薬局方参考情報より）を超えないよう，希釈総液量に制限を設けた.

表　体重別のエンドトキシン（Et）許容上限と変更後の調製法での Et 最大量

患者体重	Et 許容上限（①）[1]	本薬由来 Et 最大量[2]	最大総液量[3]	希釈液由来 Et 最大量[4]	Et 最大量（②）[5]	①と②の比較
60 kg	300 EU	48 EU	150 mL	63 EU	111 EU	①＞②
50 kg	250 EU					
40 kg	200 EU					
30 kg	150 EU					
20 kg	100 EU		100 mL	38 EU	86 EU	
17.2 kg	86 EU					①＝②

1：患者体重（kg）×5.0 EU/kg
2：本薬投与量（240 mg）×本薬 Et 規格値上限（0.20 EU/mg）
3：体重 30 kg 以上の患者は 150 mL，体重 30 kg 未満の患者は 100 mL
4：最大希釈液量（最大総液量－本薬薬液量 24 mL）×希釈液 Et 規格値上限（0.50 EU/mg）
5：本薬由来 Et 最大量（48 EU）＋希釈液由来 Et 最大量

9．その他の注意
（1）国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている．
（2）サルに本剤 50 mg/kg を週 1 回，4 週間反復投与した結果，脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある．
（3）海外臨床試験において，本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で，重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた．

変更なし．

1.8.4　添付文書（案）

次頁以降に，本一変申請に加えて，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の効能・効果及び用法・用量の追加」（eCTD 受付番号：291201002），「本剤の投与量の体重換算用量から固定用量への変更及び用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起している本剤の点滴静注時間を 1 時間以上から 30 分以上へ変更」（eCTD 受付番号：291201003），「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する，ニボルマブとイピリムマブを併用投与する際の用法・用量の追加」（eCTD 受付番号：291219001）及び「240 mg 製剤に係る剤形追加」（eCTD 受付番号：300720002）の内容を含めた統合版添付文書（案）を添付した．

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版）
＊20〇年〇月改訂

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	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	
薬価収載	2014 年 9 月		20〇年〇月
販売開始	2014 年 9 月		20〇年〇月
効能追加	20〇年 〇月		―
用量変更	20〇年 〇月		―
国際誕生	2014 年 7 月		

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注]

オプジーボ®点滴静注 20mg
オプジーボ®点滴静注 100mg
オプジーボ®点滴静注 240mg

《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 20mg･100mg(30ヵ月)、240mg(2年)

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	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）注1)		
含量/容量注2)（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤　2成分	適量	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。微粒子をわずかに認めることがある。		

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、246mg/24.6mL である。

〔効能・効果〕

~~根治切除不能な~~悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC[注]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
~~(2) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~
(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、本剤の術後補助~~化学~~療法における有効性及び安全性は確立していない。
(7) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注）：International Metastatic RCC Database Consortium

〔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 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
~~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．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。~~

(1) ~~注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）~~

~~1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg、2mg/kg又は1mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では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、30分以上かけて点滴静注すること。

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

(3) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

(4) 非小細胞肺癌、~~腎細胞癌、~~古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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。

(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

〔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）〕

(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

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。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「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) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。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 1)

〈単独投与〉

〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人28例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）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（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験：日本人38例を

含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中、839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%）、下痢 303 例（34.0%）、そう痒症 276 例（31.0%）、発疹 227 例（25.5%）、悪心 201 例(22.6%)、発熱 151 例(17.0%)、高リパーゼ血症 146 例(16.4%)、甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

(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（3.0%、6.9%）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、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症**

重症筋無力症（頻度不明※、0.1%）、心筋炎（頻度不明※、0.1%）、筋炎（0.1%、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明※、0.1%）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、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、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（1.3%、7.0%）、重度の下痢（1.0%、6.0%）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）（0.4%、0.6%）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) **免疫性血小板減少性紫斑病**

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※、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。

6) **肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

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(0.7%、4.7%)、肝炎(0.3%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明※、頻度不明※）があらわれることがあるので、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) **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.1%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（3.1%、10.7%）、甲状腺炎（1.2%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※、頻度不明※）、ギラン・バレー症候群（頻度不明※、0.1%）、脱髄（頻度不明※、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。

9) **腎障害**

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）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。

10) **副腎障害**

副腎機能不全（1.0%、4.9%）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。

11) **脳炎**

脳炎（頻度不明※、0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) **重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※、頻度不明※）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※、0.1%）、類天疱瘡（頻度不明※、0.1%）、多形紅斑（0.2%、0.2%）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。

13) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（0.1%、0.3%）、肺塞栓症（0.1%、0.1%）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。

14) **Infusion reaction**

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（2.5%、3.9%）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。

1) **単独投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、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、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
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、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、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、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿痂性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、四肢痛	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、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、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、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	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、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）**併用投与**

	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	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	~~視力低下、~~フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、~~末梢~~腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿痂性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK（CPK）増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK（CPK）減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214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6～23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又は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。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

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。

(3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。[2,3]

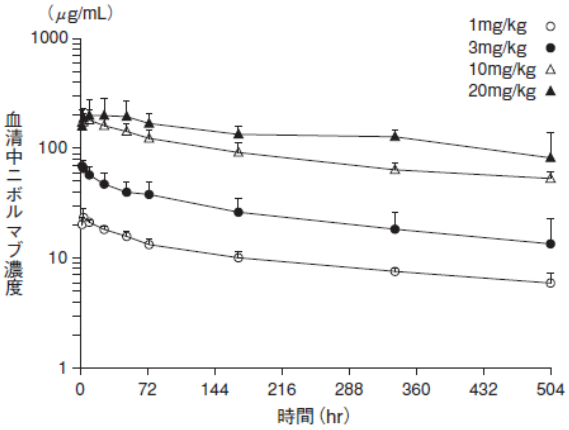
〔薬物動態〕

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。[4]

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

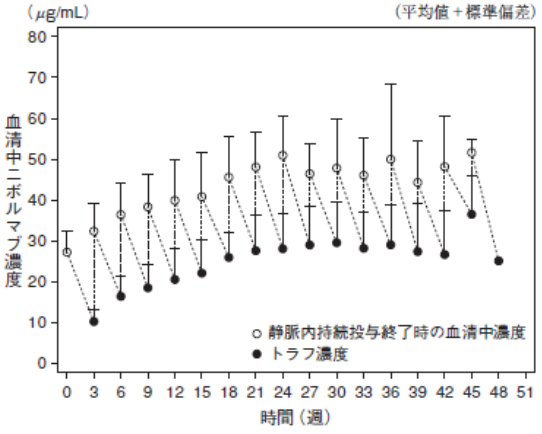


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	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。[5]



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

また、日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL 及び 60.9±27.2μg/mL であった。

〔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）[5)]

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。

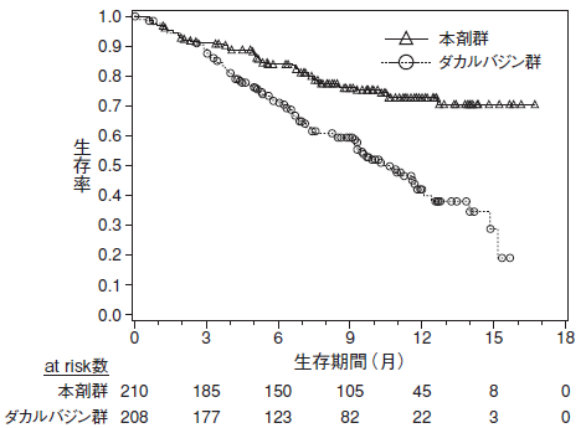
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）[6)]

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）[7)]

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]）の中間解析結果は、本剤群で 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]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。



*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）[8,9)]

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）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）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、本剤群で 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]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ）。

	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

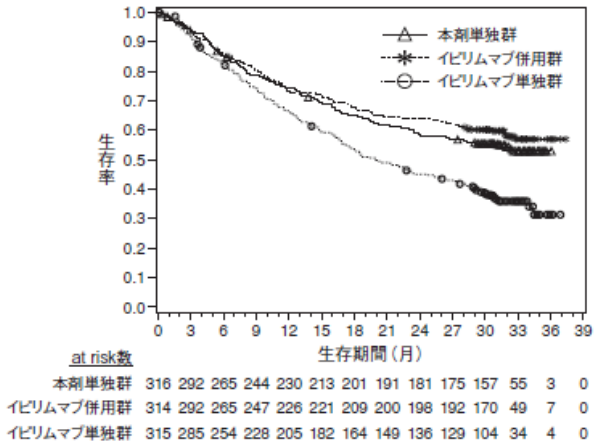
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）[10)]

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 30 例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*[4]。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 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（3.3）
部分奏効（PR）	9　（30.0）
安　　定（SD）	12　（40.0）
進　　行（PD）	7　（23.3）
評価不能	1　（3.3）

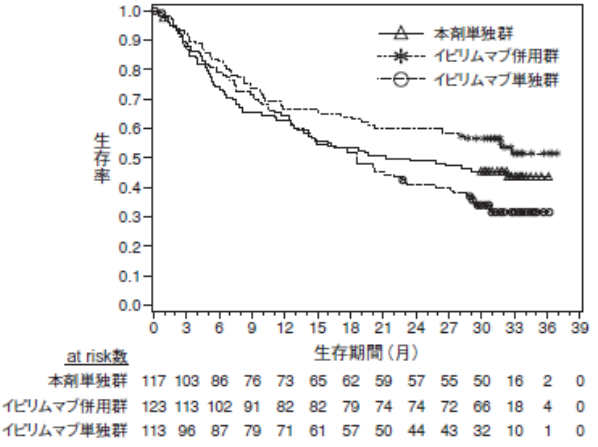
(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）[11)]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[4]群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I 単独）群 315 例）を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与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、N+I 併用群で NE*[5][NE～NE]ヵ月、本剤単独群で NE*[5][29.08～NE]ヵ月、I 単独群で 19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55[98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、本剤単剤投与：ハザード比 0.63[98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

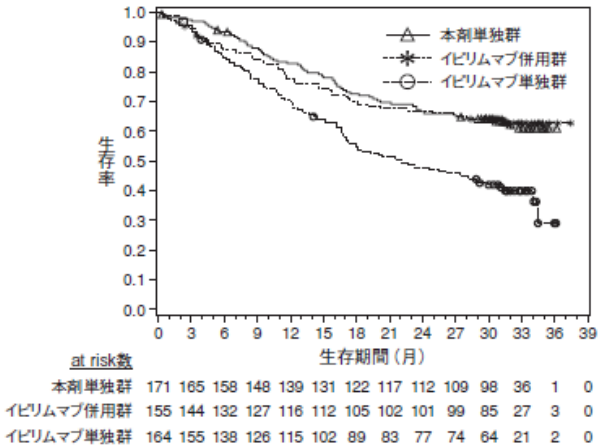


また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1%未満及び 1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



PD-L1 発現率 1%以上



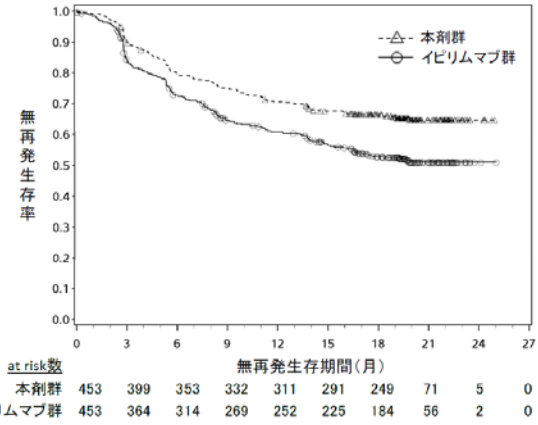
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	1.03 [0.72～1.48]
	本剤単独群	171	NE[NE～NE]	

*4：本剤 1 回 1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5：NE は推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）[12]

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）*6 を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）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無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE*7[NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群で NE*7[16.56～NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65[97.56%信頼区間：0.51～0.83]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。



*6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

*7：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）[13]

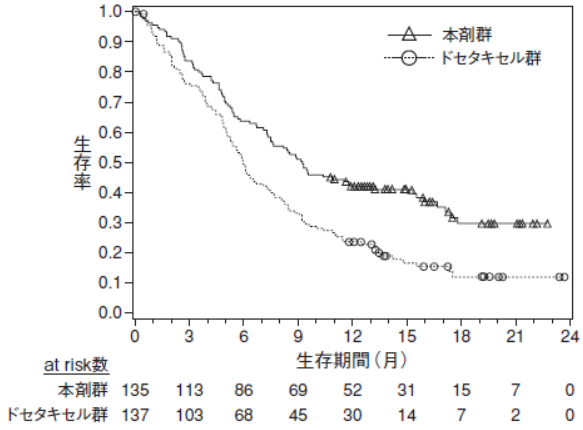
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

	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）[14]

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]）の中間解析結果は、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]、2014 年 12 月 15 日データカットオフ）。



〈非扁平上皮癌〉

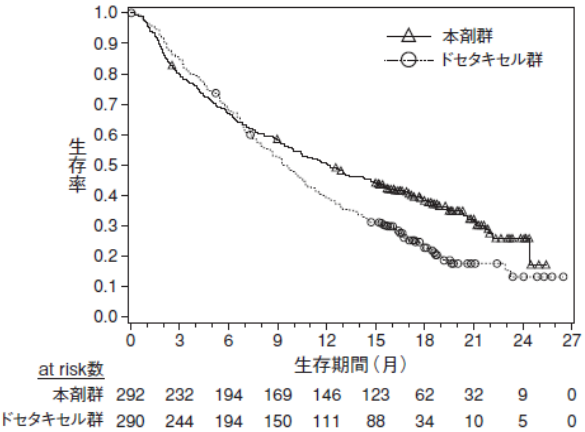
(1) **非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）**[15]

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）**[16]

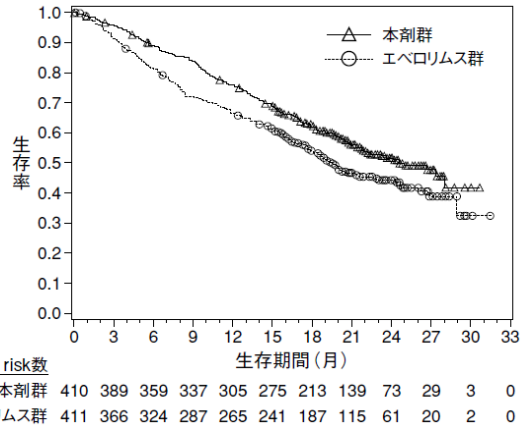
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別 log-rank 検定]、2015 年 3 月 18 日データカットオフ）。



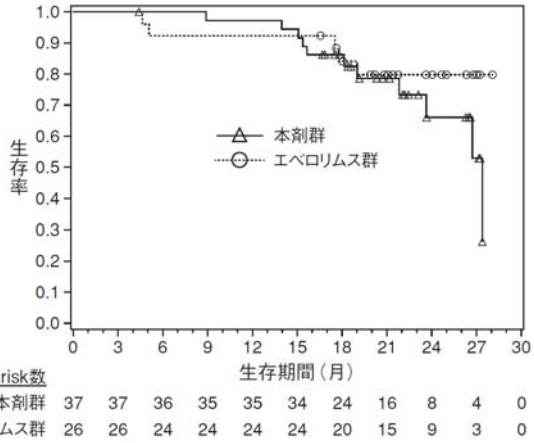
3．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 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]）の中間解析結果は、本剤群で 25.00[21.75～NE*8]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]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。[17]



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]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*8]ヵ月、エベロリムス群で NE*8[NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。

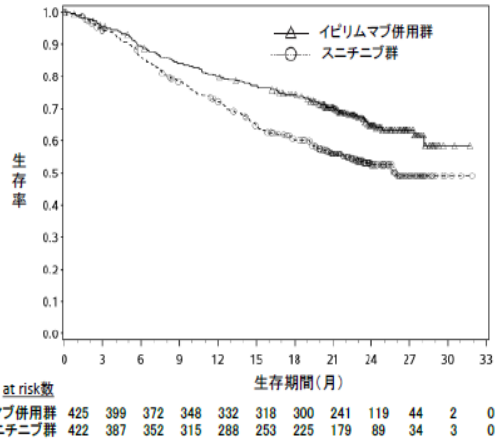


*8：NE は推定不能

(2) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16 /CA209214 試験）[18]

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例（日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*9群 550 例、スニチニブ群 546 例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC*10 リスク分類 Intermediate 及び Poor リスク患者（N+I 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で NE*11 [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE*11]ヵ月であり、N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63

[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ）。



*9：本剤 1 回 3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*10：International Metastatic RCC Database Consortium

*11：NE は推定不能

4．再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）[19]

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

	例数　（%）
完全寛解（CR）	4　（25.0）
部分寛解（PR）	8　（50.0）
安　　定（SD）	2　（12.5）
進　　行（PD）	1　（6.3）
評価不能	1　（6.3）

有効性評価対象 16 例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）[20]

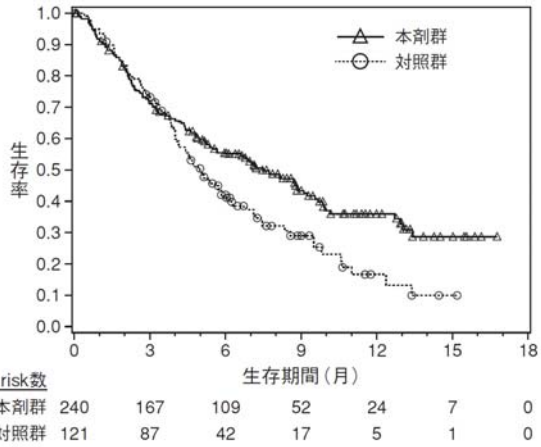
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1）80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

	例数　（%）
完全寛解（CR）	7　（8.8）
部分寛解（PR）	46　（57.5）
安　　定（SD）	18　（22.5）
進　　行（PD）	6　（7.5）
評価不能	3　（3.8）

5．再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）[21]

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から 6 ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者 361 例（日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤 3 mg/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]）の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ）。



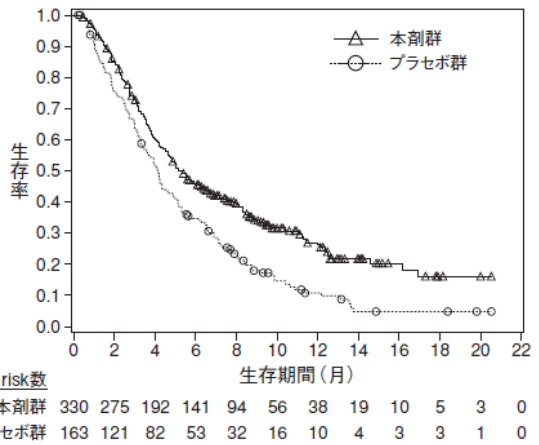
*12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6．がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）[22]

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 493 例（日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 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 5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 13 日データカットオフ）。



7．がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）[23]

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）34 例を対象に、本剤 240mg 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（Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	0　（0.0）
部分奏効（PR）	10　（29.4）
安　　定（SD）	13　（38.2）
進　　行（PD）	9　（26.5）
評価不能	2　（5.9）

〔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。[24]

〔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〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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
オプジーボ点滴静注 240mg　24mL：1 バイアル

〔主要文献〕

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs，**35**：207，2017（ONO-4538-01 試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N.Engl.J.Med.，**372**：320，2015（CA209066 試験）
8）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol.，**16**：375，2015（CA209037 試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N.Engl.J.Med.，**377**：1824，2017（ONO-4538-21/CA209238 試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
14）Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：123，2015（CA209017 試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
16）Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1627，2015（CA209057 試験）
17）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1803，2015（ONO-4538-03/CA209025 試験）
18）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**378**：1277，2018（ONO-4538-16/CA209214 試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol.，**17**：1283，2016（CA209205 試験）
21）Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，**375**：1856，2016（ONO-4538-11/CA209141 試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet，**390**：2461，2017（ONO-4538-12 試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料）
24）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

1.8 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た．その後 2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」，2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」，2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」，2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」，2017 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」が効能追加され，さらに 2018 年 5 月に根治切除不能な悪性黒色腫に対する，本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）を併用投与する際の用法・用量が追加された．

本製造販売承認事項一部変更承認申請は，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の効能追加を目的としているが，添付文書（案）は既存の添付文書［2018 年 5 月改訂（第 18 版）］に本申請に関する内容を加えて，本申請と同時に審査中である「悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加」，「本剤の投与量の体重換算用量から固定用量への変更及び用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起している本剤の点滴静注時間を 1 時間以上から 30 分以上へ変更」，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する，本剤とイピリムマブを併用投与する際の用法・用量の追加」及び「240 mg 製剤の剤形追加」の内容も追加して作成した．

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

~~根治切除不能な~~悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

（1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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）化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC 注)リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること.

~~（2）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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.~~

（3）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合，プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.

（4）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合，本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない.

（5）がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない.

（6）非小細胞肺癌，腎細胞癌，頭頸部癌及び胃癌の場合，本剤の術後補助~~化学~~療法における有効性及び安全性は確立していない.

（7）悪性黒色腫，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと.

注)：International Metastatic RCC Database Consortium

取消線部：削除　　下線部：追記／変更

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本項では，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に関する効能・効果（案）の設定根拠について記載した．

本剤の「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に関する効能・効果（案）は，標準治療であるペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験，以下 41 試験）の結果に基づき設定した．

41 試験では，奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria[1)]）を主要評価項目とし，34 名中 10 名に奏効（中央判定）が認められ，奏効率（ORR）は 29.4%（95%CI［16.8，46.2］）であり，事前に設定した期待 ORR 19.2%を上回った．また，ORR の 95%CI の下限は，プラセボの ORR を自然経過の目安として設定した閾値 ORR 5.0%を上回った（表 1.8-1）．ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫を対象とした複数の試験において，プラセボ又は支持療法（Best Supportive Care）の ORR は 0～2%，被験薬の ORR は 0～4.5%と報告されており[2)～4)]，本剤の ORR はこれらの試験結果を数値的に上回った．

以上のように，標準治療に不応又は不耐となった患者集団において，本剤投与による腫瘍縮小効果が認められたことは，当該患者に対する本剤の有効性を支持する結果であると判断し，本剤の効能・効果（案）を「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定した．

一方，悪性胸膜中皮腫に対する本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していないため，添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合，本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない．」を追加記載して注意喚起する．

表 1.8-1　奏効率（ONO-4538-41 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
奏効率（CR+PR）	10 (29.4)
[95%CI][a)]	[16.8, 46.2]

a）Wilson法を用いて推定した．

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

1. ~~根治切除不能な悪性黒色腫~~

~~化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：~~

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする．

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg 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. 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240 mgを2週間間隔で点滴静注する．

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．

3. ~~切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌~~，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．

取消線部：削除　　下線部：追記／変更

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

~~（1）根治切除不能な悪性黒色腫の場合，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．~~

（1）~~注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）~~

~~1）本剤の投与時には，悪性黒色腫では 1 回投与量として 3 mg/kg，2 mg/kg 又は 1 mg/kg となるように，非小細胞肺癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌及び胃癌では 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，30 分以上かけて点滴静注すること．

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

（3）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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない．

（4）非小細胞肺癌，~~腎細胞癌，~~古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部癌，胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合，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．

（5）根治切除不能な悪性黒色腫に対して，イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること．また，イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている．イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，本剤単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること．

取消線部：削除　　下線部：追記／変更

1.8.2.2　　用法・用量（案）の設定根拠

本項では，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に関する用法・用量（案）の設定根拠について記載した．

海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）では，悪性腫瘍患者を対象に本剤を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った．当該試験には主に非小細胞肺がん，

悪性黒色腫，腎細胞がんなどの患者 306 名が組み入れられ，本剤は 3 mg/kg 以上の用量で高い抗腫瘍効果を示すと考えられた．

安全性に関しては，国内外における本剤単剤の第 I 相試験（ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験）において，日本では 20 mg/kg まで，海外では 10 mg/kg までの用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与したときの忍容性がそれぞれ確認されている．

これらの有効性及び安全性データに基づき，本剤は主に 3 mg/kg（2 週に 1 回投与）の用法・用量で非小細胞肺がん，悪性黒色腫，腎細胞がんなどを対象とした第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験を実施中である．また，近年の本剤の臨床試験においては，利便性を考慮し，本剤を体重で補正しない一定用量（mg）を投与する用法を検討しており，240 mg（2 週に 1 回投与）の用法・用量を用いて卵巣がんや食道がんなどを対象とした第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験を実施中である．

悪性胸膜中皮腫を対象とした 41 試験の用法・用量として本剤 240 mg の 2 週間間隔を選択した理由を以下に示す．母集団薬物動態（PPK）解析の結果から，本剤の薬物動態（PK）は線形であり，曝露量は 0.1～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加することが示され，またがん腫による PK の違いは認められなかった．本剤のクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴い大きくなることが示されたが，その程度は体重の増加に比べると小さかった．非小細胞肺がん患者のデータを用いてこれまでに構築した PPK モデルを，悪性黒色腫，非小細胞肺がん及び腎細胞がんを対象とした本剤の 7 つの試験（CA209003 試験，CA209017 試験，CA209037 試験，CA209057 試験，CA209063 試験，CA209066 試験及び CA209067 試験）における 1544 名のデータを利用して更新した．このデータセットにおいて，体重の中央値（最小値～最大値）は 77 kg（35～160 kg）であったため，80 kg の被験者への 3 mg/kg の投与とほぼ同等の用量として，本剤 240 mg の 2 週間間隔投与を選択した．本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの曝露量を予測するため，この PPK モデルを用いて，本剤 3 mg/kg の 2 週間間隔投与及び 240 mg の 2 週間間隔投与をシミュレーションした．シミュレーションの際には，上述のがん患者のデータから無作為抽出した 1000 名ずつの患者集団で各投与群を構成した．民族及びがん腫による PK の違いは認められていないため，これらの悪性黒色腫，非小細胞肺がん及び腎細胞がんについてのシミュレーション結果は他のがん腫の被験者にも当てはまると考えられる．曝露量の指標である 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの定常状態における平均血中濃度（Cavgss）は，被験者全体では，80 kg の被験者に 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときと同様であると予測された．

さらに，臨床試験（CA209003 試験）の結果から，本剤は 10 mg/kg の用量まで安全性と忍容性が確認されており，また 3 mg/kg を投与したときの曝露量と有効性の関係は比較的一定

であったことから，本剤を 240 mg の用量で投与したときの安全性及び有効性プロファイルは，本剤を 3 mg/kg の用量で投与したときと同様と考えられる．

これらの情報を総合的に勘案し，240 mg（2 週間間隔，静脈内投与）を 41 試験の用法・用量として選択した．

41 試験の有効性の結果は 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠に示したとおりであり，本剤 240 mg の 2 週間間隔，静脈内投与は「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対して有効性が示されたと判断した．

悪性胸膜中皮腫における本剤の安全性に関して，41 試験で発現率が高かった（10%以上）副作用は，下痢，発疹及びリパーゼ増加で各 11.8%（4/34 名）であった．最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡に至った有害事象は認められず，2 名以上に認められた重篤な副作用もなかった．

本剤のリスクとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction が特定されている．41 試験で本剤を投与された悪性胸膜中皮腫患者におけるこれらリスクの発現状況について，Grade 5 の副作用は認められなかったが，重篤な副作用として内分泌障害［1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症各 2.9%（1/34 名）］，胃腸障害［下痢 2.9%（1/34 名）］及び肺毒性［間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）］，投与中止に至った副作用として肺毒性［間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）］が認められた．

注入反応及び過敏症反応に対して用量との相関が認められることが報告されている．41 試験における本剤の注入時間は 30 分，既承認の適応がん腫を対象とした試験における注入時間は 60 分である．41 試験における過敏症／注入反応（あらゆる原因又は治療との因果関係が否定できない反応）の発現頻度は，60 分かけて注入した既承認の適応がん腫における報告と比較して，臨床的に意義のある差異はなかった．したがって，悪性胸膜中皮腫においてニボルマブは 30 分で安全に投与可能であることが示された．

既承認の適応がん腫の臨床試験［悪性黒色腫（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がん（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がん（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15 試験），頭頸部がん（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がん（ONO-4538-12 試験）］では認められておらず，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）の悪性胸膜中皮腫患者で認められた新たな副作用は，遊離トリヨードチロニン異常，喉頭炎，網膜浮腫及び女性化乳房で各 2.9%（1/34 名）であったが，いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった．

以上より，本剤の悪性胸膜中皮腫におけるリスクは，既承認の適応がん腫で認められた本剤のリスクを上回るものではないと考えられ，本剤の使用に際しては，緊急時に十分対応で

きる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，コントロール可能な範囲であると判断し，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対する本剤の用法・用量を「通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．」と設定した．また，用法・用量に関連する使用上の注意として，「本剤は，30 分以上かけて点滴静注すること．」と設定した．

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

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）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）〕

（3）臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある．〕

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．また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと．（「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）アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので，本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること．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

〈単独投与〉

〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉
〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）
なお，「重大な副作用」の発現頻度は，単独投与時，併用投与時の順に記載した．
（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（3.0%，6.9%）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，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症
重症筋無力症（頻度不明※，0.1%），心筋炎（頻度不明※，0.1%），筋炎（0.1%，0.6%），横紋筋融解症（頻度不明※，0.1%）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，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，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（1.3%，7.0%），重度の下痢（1.0%，6.0%）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）（0.4%，0.6%）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）免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※，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．

6）肝機能障害，肝炎，硬化性胆管炎

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（0.7%，4.7%），肝炎（0.3%，2.4%），硬化性胆管炎（頻度不明※，頻度不明※）があらわれることがあるので，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）甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.1%，16.2%），甲状腺機能亢進症（3.1%，10.7%），甲状腺炎（1.2%，3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

8）神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%，3.1%），多発ニューロパチー（0.1%，0.3%），自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※，頻度不明※），ギラン・バレー症候群（頻度不明※，0.1%），脱髄（頻度不明※，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．

9）腎障害

腎不全（0.5%，1.8%），尿細管間質性腎炎（0.1%，0.2%）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．

10）副腎障害

副腎機能不全（1.0%，4.9%）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．

11）脳炎

脳炎（頻度不明※，0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

12）重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※，頻度不明※），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※，0.1%），類天疱瘡（頻度不明※，0.1%），多形紅斑（0.2%，0.2%）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．

13）静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%，0.3%），肺塞栓症（0.1%，0.1%）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．

14）Infusion reaction

アナフィラキシー，発熱，悪寒，そう痒症，発疹，高血圧，低血圧，呼吸困難，過敏症等を含む Infusion reaction（2.5%，3.9%）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．

1）単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血，リンパ球減少症，白血球減少症，血小板減少症	リンパ節症，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，白血球数増加，好中球数増加，単球数増加，好中球減少症，好酸球増加症，ヘモグロビン減少	単球数減少，好酸球数減少
心臓障害			徐脈，心房細動，心室性期外収縮，頻脈，動悸，伝導障害，心電図 QT 延長	不整脈，心肥大，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，難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症，下垂体炎，血中コルチコトロピン減少，尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
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，角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢，悪心	腹痛，口内乾燥，口内炎，嘔吐，便秘，消化不良	腹部不快感，腹部膨満，腹水，胃潰瘍，胃炎，腸炎，膵炎，口の感覚鈍麻，口唇炎，胃食道逆流性疾患，放屁，口腔障害，歯肉出血，嚥下障害，流涎過多，胃腸障害，口腔知覚不全，消化管出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労，無力症	倦怠感，発熱，悪寒，浮腫，粘膜の炎症，インフルエンザ様疾患	口渇，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，疼痛，胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加，抗核抗体増加，~~補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，~~補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加
感染症			癰，気管支炎，気道感染，蜂巣炎，爪感染，外耳炎，中耳炎，歯周炎，歯肉炎，鼻咽頭炎，膿疱性皮疹，帯状疱疹，尿路感染，肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖，低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，脱水，高尿酸血症，高カリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，高ナトリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低アルブミン血症，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，脂質異常症，血中リン増加，低クロール血症，高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス，総蛋白減少

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（悪性胸膜中皮腫）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛，四肢痛	筋固縮，筋力低下，側腹部痛，筋骨格硬直，リウマチ性多発筋痛，背部痛，関節炎，筋骨格痛，関節腫脹，開口障害，筋痙縮，シェーグレン症候群，頚部痛，腱炎，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，うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加，尿沈渣異常，膀胱炎	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		呼吸困難，咳嗽	口腔咽頭痛，肺出血，胸水，しゃっくり，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，サーファクタントプロテイン増加，低酸素症，気道の炎症，喉頭浮腫，発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症，発疹	皮膚乾燥，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，丘疹性皮疹，湿疹，尋常性白斑	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，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚腫瘤，皮膚炎，白斑，酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅，ほてり，低血圧，血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，細胞マーカー増加，血中CK（CPK）減少，血中LDH増加，CRP増加，体重増加，血中CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）併用投与

	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	血小板減少症，好中球減少症，好酸球増加症，白血球減少症，リンパ球減少症	リンパ節症，白血球増加症，ヘマトクリット減少，単球増加症，好酸球減少症，ヘモグロビン減少	好中球数増加，単球数減少，赤血球数減少
心臓障害		頻脈，動悸	不整脈，心不全	心房細動，徐脈，心肥大，急性心不全，心室性期外収縮，伝導障害，心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症，性腺機能低下，血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性，抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視，眼乾燥	ぶどう膜炎，視力障害，硝子体浮遊物，流涙増加，複視，角膜障害	~~視力低下，~~フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛，下痢，嘔吐，悪心，便秘，口内乾燥	腹部膨満，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害，膵炎，口内炎	胃炎，腸炎，放屁，胃腸障害，口腔知覚不全，腸管穿孔，腹水，口唇炎	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，流涎過多，口の感覚鈍麻，口腔障害，歯肉出血，消化管出血
全身障害	疲労，発熱，無力症	倦怠感，疼痛，浮腫，粘膜の炎症，悪寒，インフルエンザ様疾患	顔面浮腫，口渇，注射部位反応，~~末梢~~腫脹，胸部不快感，全身健康状態低下，胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加，サルコイドーシス	リウマチ因子陽性，抗核抗体増加，~~補体成分 C3 増加，補体成分 C4 増加，~~補体因子増加，抗リン脂質抗体陽性，インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染，結膜炎，鼻咽頭炎	気管支炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉炎，帯状疱疹，尿路感染，膿疱性皮疹	癰，歯周炎，爪感染，外耳炎，中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退，高リパーゼ血症，高アミラーゼ血症	糖尿病，高血糖，低ナトリウム血症，脱水，高カリウム血症，低カリウム血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症	高カルシウム血症，高コレステロール血症，高ナトリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，脂質異常症，低クロール血症，代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症，総蛋白減少，血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛，筋肉痛	関節炎，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，筋痙縮，筋力低下	筋骨格硬直，関節腫脹，頚部痛，脊椎関節障害，側腹部痛，筋固縮，関節硬直，リウマチ性多発筋痛，腱炎	シェーグレン症候群，開口障害

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
精神・神経系障害	味覚異常，頭痛	浮動性めまい，嗜眠，不眠症，錯感覚，錯乱状態	失神，不安，うつ病，感覚鈍麻，傾眠，記憶障害，感情障害，リビドー減退，神経炎，腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿，蛋白尿，血尿，血中尿素増加	尿沈渣異常，膀胱炎
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	咳嗽，呼吸困難	発声障害，口腔咽頭痛	しゃっくり，気道の炎症，胸水，喉頭痛，鼻出血，アレルギー性鼻炎，喘鳴，鼻漏，鼻閉，喀血，低酸素症	肺出血，喉頭浮腫，サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	発疹，そう痒症，丘疹性皮疹，皮膚乾燥	皮膚炎，皮膚病変，紅斑，ざ瘡様皮膚炎，脱毛症，湿疹，皮膚色素減少，多汗症，寝汗，蕁麻疹，尋常性白斑	白斑，中毒性皮疹，乾癬，皮膚色素過剰，毛髪変色，手足症候群，苔癬様角化症，爪の障害，皮膚腫瘤	酒さ，紫斑
血管障害		高血圧，低血圧，ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中 LDH 増加，CRP 増加，血中 CK（CPK）増加，体重増加	細胞マーカー増加，血中 CK（CPK）減少，硬膜下血腫，真珠腫，気管出血，乳頭痛，組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02，05，06，08，15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025，ONO-4538-11/CA209141，ONO-4538-12 及び ONO-4538-21/CA209238 試験）の結果から，併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 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．

取消線部：削除　　下線実線部：追記／変更　　下線点線部：移動

1.8.3.2　使用上の注意（案）の設定根拠

4．副作用の単独投与の集計に新たに悪性黒色腫（術後補助療法）を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）及び悪性胸膜中皮腫を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）においてニボルマブが投与されたそれぞれ 452 名及び 34 名，また併用投与の集計に新たに腎細胞癌を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）においてニボルマブとイピリムマブが併用投与された 547 名に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を加え，副作用（臨床検査値異常を含む）及び発現率を示した．なお，国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）で報告された副作用，並びに CCDS に掲載の海外試験で報告された副作用は頻度不明として記載した．

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 68~~～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．〕

下線部：追加　　取消線部：削除

（1）について

設定根拠

本剤の妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定した．

7．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．

変更なし．

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ（悪性胸膜中皮腫）

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又は 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．なお，希釈する場合，1 回 240 mg 投与時の総液量は体重 30 kg 以上の患者には 150 mL 以下，体重 30 kg 未満の患者には 100 mL 以下とする．

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．

下線部：変更

（1）の 2）について

設定根拠

本薬 240 mg 投与時に患者に投与されるエンドトキシンの総量（希釈液中のエンドトキシンを含む）が，発熱を誘起するといわれるエンドトキシンの量，すなわち静脈内投与において 1 時間あたり 5.0 EU/kg（日本薬局方参考情報より）を超えないよう，希釈総液量に制限を設けた．

表　体重別のエンドトキシン（Et）許容上限と変更後の調製法での Et 最大量

患者体重	Et 許容上限（①）[1]	本薬由来 Et 最大量 [2]	最大総液量 [3]	希釈液由来 Et 最大量 [4]	Et 最大量（②）[5]	①と②の比較
60 kg	300 EU	48 EU	150 mL	63 EU	111 EU	①＞②
50 kg	250 EU					
40 kg	200 EU					
30 kg	150 EU					
20 kg	100 EU		100 mL	38 EU	86 EU	
17.2 kg	86 EU					①＝②

1：患者体重（kg）×5.0 EU/kg
2：本薬投与量（240 mg）×本薬 Et 規格値上限（0.20 EU/mg）
3：体重 30 kg 以上の患者は 150 mL，体重 30 kg 未満の患者は 100 mL
4：最大希釈液量（最大総液量－本薬薬液量 24 mL）×希釈液 Et 規格値上限（0.50 EU/mg）
5：本薬由来 Et 最大量（48 EU）＋希釈液由来 Et 最大量

9．その他の注意
（1）国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている．
（2）サルに本剤 50 mg/kg を週 1 回，4 週間反復投与した結果，脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある．
（3）海外臨床試験において，本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で，重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた．

変更なし．

1.8.4　参考文献

1） Byrne MJ and Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 2004;15:257-60.

2） Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:447-56.

3） Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol. 2017; 18:1261-73.

4） Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: A randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3:58-66.

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に，本申請に加えて，「悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加」（eCTD 受付番号：291201002），「本剤の投与量の体重換算用量から固定用量への変更及び用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起している本剤の点滴静注時間を 1 時間以上から 30 分以上へ変更」（eCTD 受付番号：291201003），「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する，ニボルマブとイピリムマブを併用投与する際の用法・用量の追加」（eCTD 受付番号：291219001）及び「240 mg 製剤の剤形追加」（eCTD 受付番号：300720002）の内容を含めた統合版添付文書（案）を添付した.

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版）
＊20〇年〇月改訂

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注]

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注240mg

《OPDIVO®》

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	
薬価収載	2014年9月		20〇年〇月
販売開始	2014年9月		20〇年〇月
効能追加	20〇年〇月		－
用量変更	20〇年〇月		－
国際誕生	2014年7月		

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示 20mg･100mg(30ヵ月)、240mg(2年)

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	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）注1)		
含量/容量注2)（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤　2成分	適量	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。微粒子をわずかに認めることがある。		

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、246mg/24.6mLである。

〔効能・効果〕

~~根治切除不能な~~悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC[注]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
~~(2) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~
(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、本剤の術後補助~~化学~~療法における有効性及び安全性は確立していない。
(7) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注）：International Metastatic RCC Database Consortium

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

~~**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．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。~~

(1) ~~注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）~~

~~1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg、2mg/kg又は1mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では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、30分以上かけて点滴静注すること。

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

(3) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

(4) 非小細胞肺癌、~~腎細胞癌、~~古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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。

(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

〔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）〕

(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

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。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「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) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。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 1)

〈単独投与〉

〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人28例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）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（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験：日本人38例を

含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中、839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%）、下痢 303 例（34.0%）、そう痒症 276 例（31.0%）、発疹 227 例（25.5%）、悪心 201 例(22.6%)、発熱 151 例(17.0%)、高リパーゼ血症 146 例(16.4%)、甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

(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（3.0%、6.9%）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、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症**

重症筋無力症（頻度不明※、0.1%）、心筋炎（頻度不明※、0.1%）、筋炎（0.1%、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明※、0.1%）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、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、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（1.3%、7.0%）、重度の下痢（1.0%、6.0%）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）（0.4%、0.6%）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) **免疫性血小板減少性紫斑病**

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※、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。

6) **肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

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(0.7%、4.7%)、肝炎(0.3%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明※、頻度不明※）があらわれることがあるので、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) **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.1%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（3.1%、10.7%）、甲状腺炎（1.2%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※、頻度不明※）、ギラン・バレー症候群（頻度不明※、0.1%）、脱髄（頻度不明※、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。

9) **腎障害**

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）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。

10) **副腎障害**

副腎機能不全（1.0%、4.9%）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。

11) **脳炎**

脳炎（頻度不明※、0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) **重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※、頻度不明※）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※、0.1%）、類天疱瘡（頻度不明※、0.1%）、多形紅斑（0.2%、0.2%）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。

13) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（0.1%、0.3%）、肺塞栓症（0.1%、0.1%）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。

14) **Infusion reaction**

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（2.5%、3.9%）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。

1) **単独投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、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、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
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、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、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、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿痂性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、四肢痛	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、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、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、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	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、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2）**併用投与**

	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	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	~~視力低下、~~フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、~~末梢~~腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、~~補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、~~補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿痂性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK（CPK）増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK（CPK）減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214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6～23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又は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。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

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。

(3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。[2,3]

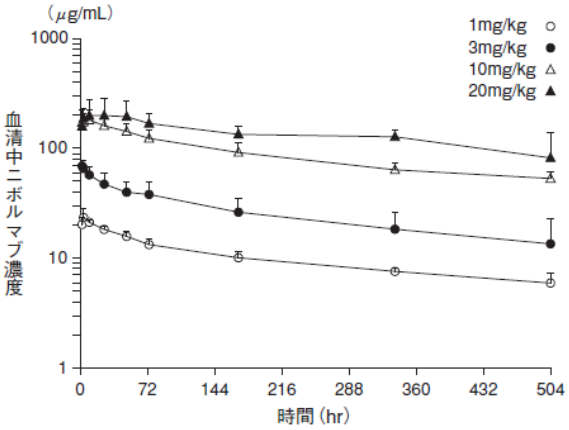
〔薬物動態〕

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。[4]

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

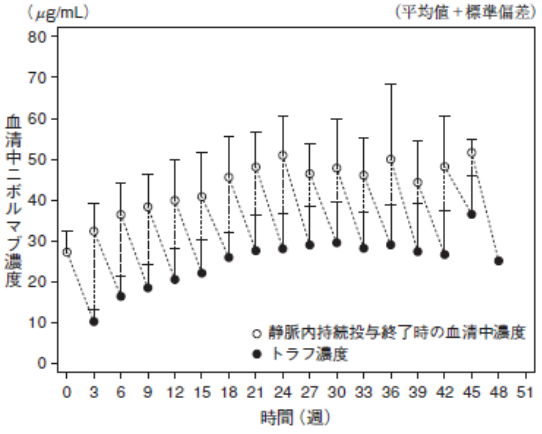


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	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。[5]



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

また、日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL 及び 60.9±27.2μg/mL であった。

〔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）[5]

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。

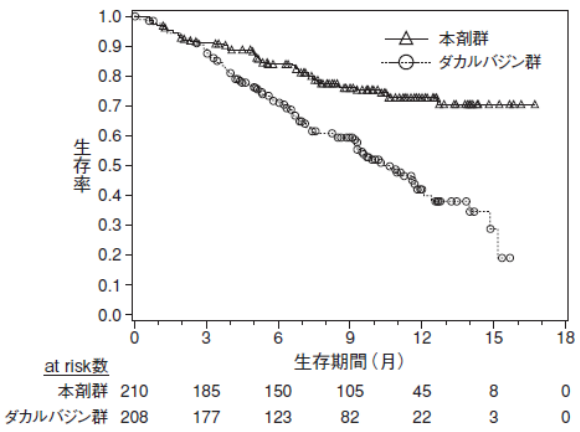
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）[6]

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）[7]

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]）の中間解析結果は、本剤群で 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]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。



*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）[8,9]

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）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）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、本剤群で 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]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ）。

	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

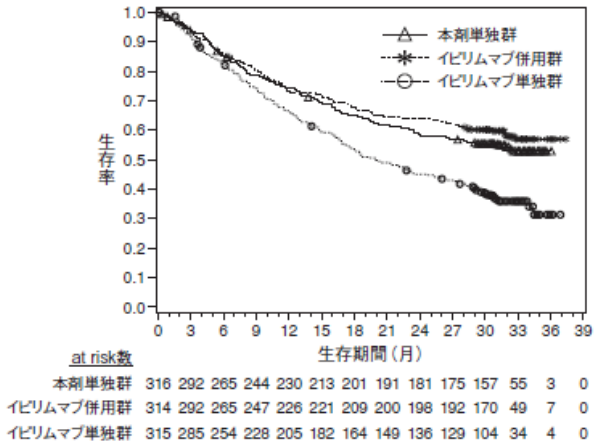
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）[10]

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 30 例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*[4]。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 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	1　（3.3）
部分奏効（PR）	9　（30.0）
安　　定（SD）	12　（40.0）
進　　行（PD）	7　（23.3）
評価不能	1　（3.3）

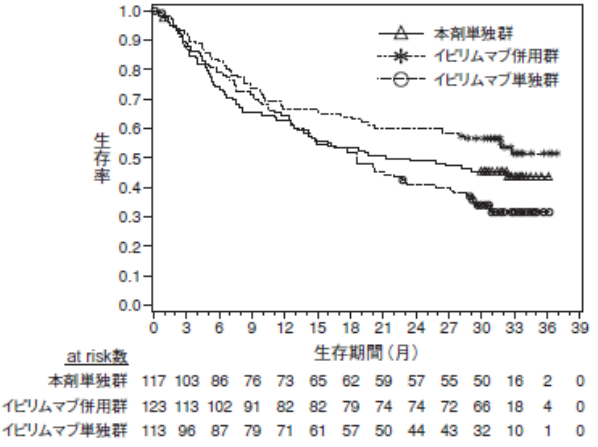
(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）[11]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[4]群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I 単独）群 315 例）を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与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、N+I 併用群で NE*[5][NE～NE]ヵ月、本剤単独群で NE*[5][29.08～NE]ヵ月、I 単独群で 19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55[98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、本剤単剤投与：ハザード比 0.63[98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

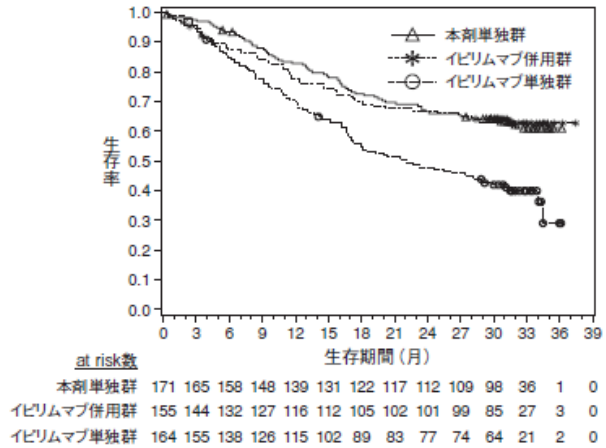


また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1%未満及び 1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



PD-L1 発現率 1%以上



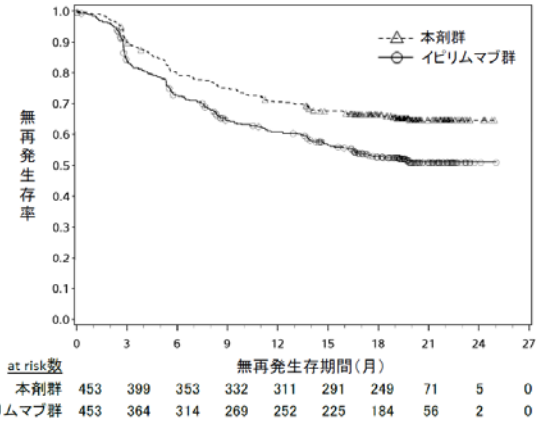
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67～23.20]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08～29.67]	
＜1%	N+I 併用群	123	NE[26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01～NE]	
≧1%	N+I 併用群	155	NE[NE～NE]	1.03 [0.72～1.48]
	本剤単独群	171	NE[NE～NE]	

*4：本剤 1 回 1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5：NE は推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）[12]

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）*6 を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）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無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE*7[NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群で NE*7[16.56～NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65[97.56%信頼区間：0.51～0.83]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。



*6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

*7：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）[13]

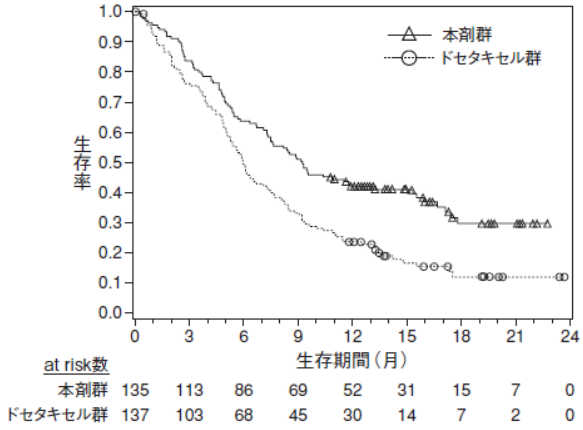
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

	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）[14]

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]）の中間解析結果は、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]、2014 年 12 月 15 日データカットオフ）。



〈非扁平上皮癌〉

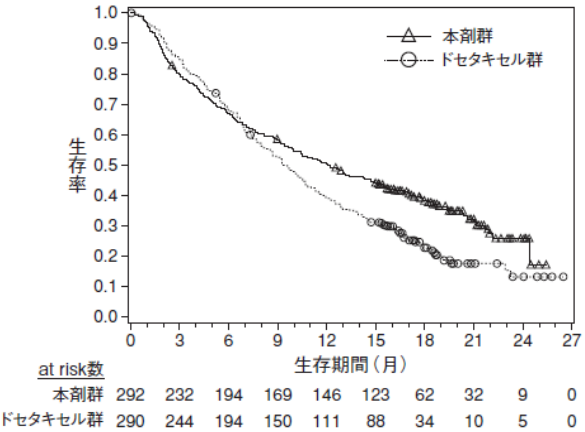
(1) **非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）**[15]

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）**[16]

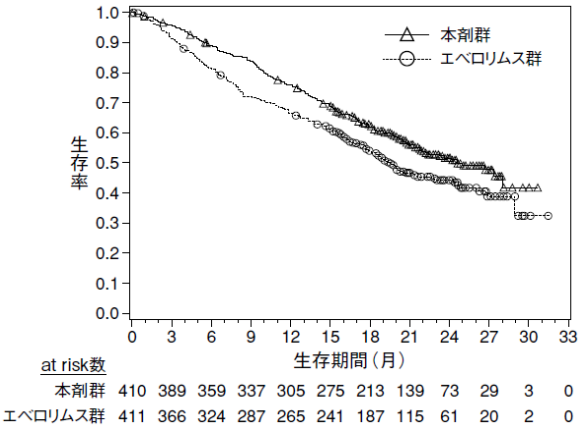
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で 12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別 log-rank 検定]、2015 年 3 月 18 日データカットオフ）。



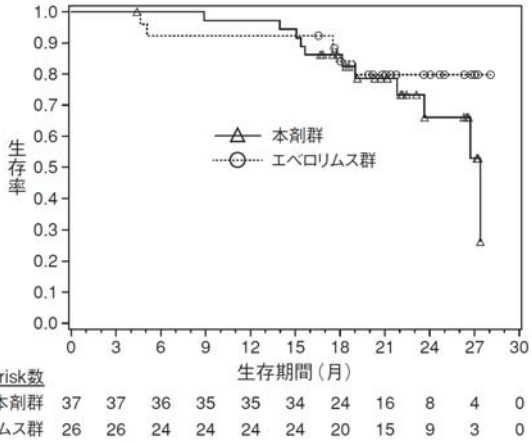
3．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 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]）の中間解析結果は、本剤群で 25.00[21.75～NE*8]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]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。[17]



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]）の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*8]ヵ月、エベロリムス群で NE*8[NE～NE]ヵ月であった（ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。

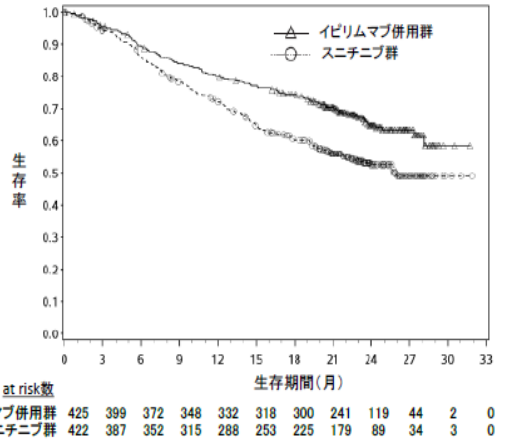


*8：NE は推定不能

(2) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16 /CA209214 試験）[18]

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例（日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*9群 550 例、スニチニブ群 546 例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC*10 リスク分類 Intermediate 及び Poor リスク患者（N+I 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I 併用群で NE*11 [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE*11]ヵ月であり、N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63

[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ）。



*9：本剤 1 回 3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*10：International Metastatic RCC Database Consortium

*11：NE は推定不能

4．再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）[19]

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

	例数　（%）
完全寛解（CR）	4　（25.0）
部分寛解（PR）	8　（50.0）
安　　定（SD）	2　（12.5）
進　　行（PD）	1　（6.3）
評価不能	1　（6.3）

有効性評価対象 16 例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）[20]

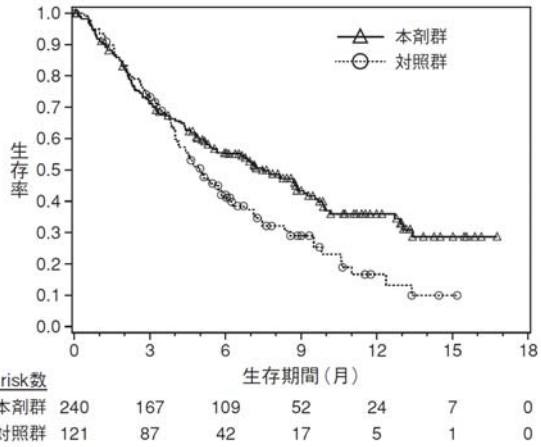
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホート B、ECOG Performance Status 0 及び 1）80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

	例数　（%）
完全寛解（CR）	7　（8.8）
部分寛解（PR）	46　（57.5）
安　　定（SD）	18　（22.5）
進　　行（PD）	6　（7.5）
評価不能	3　（3.8）

5．再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）[21]

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から 6 ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者 361 例（日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤 3 mg/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]）の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ）。



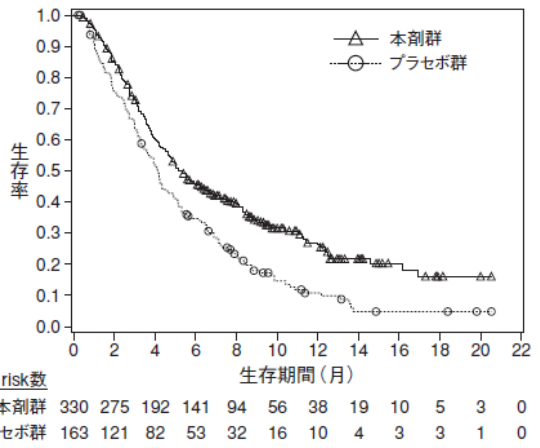
*12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6．がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）[22]

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 493 例（日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 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 5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 13 日データカットオフ）。



7．がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）[23]

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）34 例を対象に、本剤 240mg 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（Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。

	例数　（%）
完全奏効（CR）	0　（0.0）
部分奏効（PR）	10　（29.4）
安　　定（SD）	13　（38.2）
進　　行（PD）	9　（26.5）
評価不能	2　（5.9）

〔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。[24]

〔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〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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
オプジーボ点滴静注 240mg　24mL：1 バイアル

〔主要文献〕

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs，**35**：207，2017（ONO-4538-01 試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N.Engl.J.Med.，**372**：320，2015（CA209066 試験）
8）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol.，**16**：375，2015（CA209037 試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N.Engl.J.Med.，**377**：1824，2017（ONO-4538-21/CA209238 試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
14）Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：123，2015（CA209017 試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
16）Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1627，2015（CA209057 試験）
17）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**373**：1803，2015（ONO-4538-03/CA209025 試験）
18）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med.，**378**：1277，2018（ONO-4538-16/CA209214 試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol.，**17**：1283，2016（CA209205 試験）
21）Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med.，**375**：1856，2016（ONO-4538-11/CA209141 試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet，**390**：2461，2017（ONO-4538-12 試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料）
24）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

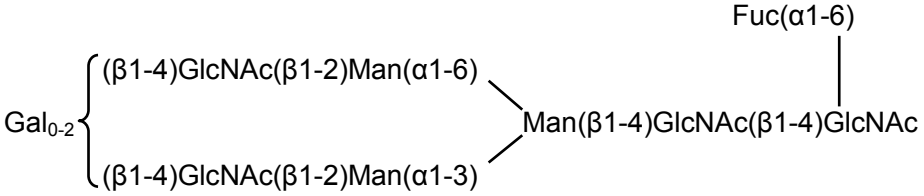
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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">根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</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．
イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する．
2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
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 20 mg（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 100 mg（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>投与量
（mg/kg）</td><td colspan="2">概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂，♀</td><td>1，10
（10 mg/kg は雄のみ）</td><td colspan="2">>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>

副作用	〈単独投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例）及び〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）の安全性評価対象の計 1,159 例中，752 例（64.9%）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（5%以上）は疲労 203 例（17.5%），そう痒症 132 例（11.4%），悪心 108 例（9.3%），食欲減退 101 例（8.7%），発疹 101 例（8.7%），下痢 101 例（8.7%），発熱 72 例（6.2%）及び甲状腺機能低下症 65 例（5.6%）であった．（〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉効能追加時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例）及び海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）の安全性評価対象の計 343 例中，330 例（96.2%）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（15%以上）は下痢 158 例（46.1%），疲労 123 例（35.9%），そう痒症 122 例（35.6%），発疹 109 例（31.8%），悪心 92 例（26.8%），発熱 72 例（21.0%），ALT（GPT）増加 70 例（20.4%），食欲減退 68 例（19.8%），AST（GOT）増加 62 例（18.1%），甲状腺機能低下症 58 例（16.9%），高リパーゼ血症 57 例（16.6%）及び嘔吐 56 例（16.3%）であった． （〈根治切除不能な悪性黒色腫〉用法追加時）	
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（悪性黒色腫 - 術後補助療法）

（今回削除：取消線，追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	~~根治切除不能な~~悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
用法・用量	1. ~~根治切除不能な~~悪性黒色腫 ~~化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：~~ 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする． 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg 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. 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240 mgを2週間間隔で点滴静注する． 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．
劇薬等の指定	
市販名及び有効性成分・分量	原体：ニボルマブ（遺伝子組換え） 製剤：オプジーボ点滴静注 20 mg（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 100 mg（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） オプジーボ点滴静注 240 mg（1 バイアル 24 mL 中にニボルマブ（遺伝子組換え）を 240 mg 含有）
毒性	

副作用	〈単独投与〉 〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）
会社	

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

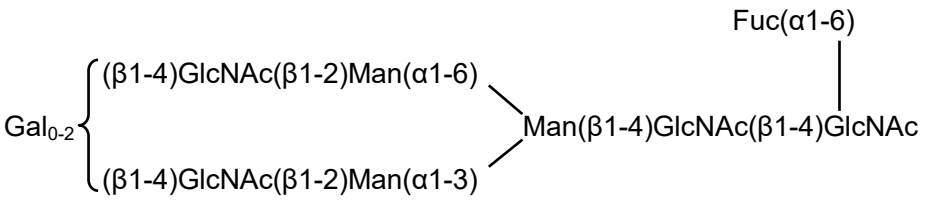
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">ニボルマブは，ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ニボルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ニボルマブは，440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した．</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</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．
イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：
通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する．
2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
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="5">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 rowspan="2">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>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>

副作用	〈単独投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例）及び〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）の安全性評価対象の計 1,159 例中，752 例（64.9%）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（5%以上）は疲労 203 例（17.5%），そう痒症 132 例（11.4%），悪心 108 例（9.3%），食欲減退 101 例（8.7%），発疹 101 例（8.7%），下痢 101 例（8.7%），発熱 72 例（6.2%）及び甲状腺機能低下症 65 例（5.6%）であった．（〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉効能追加時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例）及び海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）の安全性評価対象の計 343 例中，330 例（96.2%）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（15%以上）は下痢 158 例（46.1%），疲労 123 例（35.9%），そう痒症 122 例（35.6%），発疹 109 例（31.8%），悪心 92 例（26.8%），発熱 72 例（21.0%），ALT（GPT）増加 70 例（20.4%），食欲減退 68 例（19.8%），AST（GOT）増加 62 例（18.1%），甲状腺機能低下症 58 例（16.9%），高リパーゼ血症 57 例（16.6%）及び嘔吐 56 例（16.3%）であった．（〈根治切除不能な悪性黒色腫〉用法追加時）	
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（悪性胸膜中皮腫）

（今回削除：取消線，今回追加：下線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	~~根治切除不能な~~悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
用法・用量	1. ~~根治切除不能な~~悪性黒色腫 ~~化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：~~ 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．ただし，悪性黒色腫における術後補助療法の場合は，投与期間は 12 ヵ月間までとする． 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg 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. 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240 mgを2週間間隔で点滴静注する． 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する．その後，ニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する． 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，~~根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌~~，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫~~ 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．
劇薬等の指定	
市販名及び有効性成分・分量	原体：ニボルマブ（遺伝子組換え） 製剤：オプジーボ点滴静注 20 mg（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 100 mg（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） オプジーボ点滴静注 240 mg（1 バイアル 24 mL 中にニボルマブ（遺伝子組換え）を 240 mg 含有）
毒性	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ（悪性胸膜中皮腫）

化学名・別名	
副作用	〈単独投与〉 〈~~根治切除不能な~~悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験：59 例），国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験：日本人 28 例を含む 452 例），〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験：111 例），〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験：日本人 37 例を含む 406 例），〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験：17 例），〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験：日本人 18 例を含む 236 例），〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験：日本人 152 例を含む 330 例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験：34 例）の安全性評価対象の計 1,645 例中，1,160 例（70.5%）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（5%以上）は疲労 361 例（21.9%），そう痒症 237 例（14.4%），下痢 215 例（13.1%），発疹 195 例（11.9%），悪心 178 例（10.8%），食欲減退 121 例（7.4%），甲状腺機能低下症 117 例（7.1%），関節痛 102 例（6.2%）及び無力症 88 例（5.3%）であった．（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時） 〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験：30 例），海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験：313 例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験：日本人 38 例を含む 547 例）の安全性評価対象の計 890 例中，839 例（94.3%）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（15%以上）は疲労 325 例（36.5%），下痢 303 例（34.0%），そう痒症 276 例（31.0%），発疹 227 例（25.5%），悪心 201 例（22.6%），発熱 151 例（17.0%），高リパーゼ血症 146 例（16.4%），甲状腺機能低下症 144 例（16.2%）及び食欲減退 143 例（16.1%）であった．（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）
会社	

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

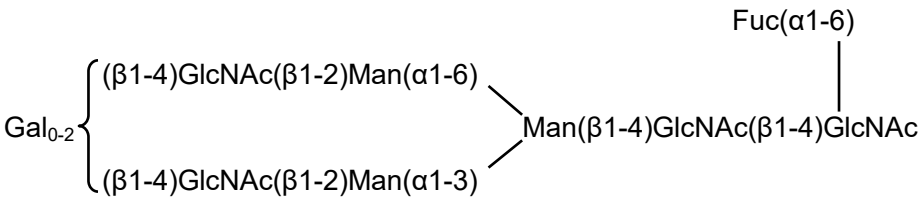
H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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

5.2-1.1

全臨床試験一覧表（悪性黒色腫 - 術後補助療法）

5.2-1.2

全臨床試験一覧表（悪性胸膜中皮腫）

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1（評価資料）

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

5.3.1.4-2（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum

5.3.1.4-3（評価資料）

Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by Electrochemiluminescent (ECL) Assay

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5-1（評価資料）

Nivolumab (BMS-936558) population pharmacokinetic analysis of adjuvant treatment with nivolumab monotherapy in stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who have undergone complete resection and are at high risk of recurrence (Study CA209238)

5.3.3.5-2（評価資料）

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）の成績を利用したニボルマブ母集団薬物動態解析（試験番号：Y17CP005）

5.3.3.5-3（評価資料）

Nivolumab Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Multiple Tumor Types

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（評価資料）

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.5.1-1.2（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-4538-21/CA209238）

5.3.5.2　非対照試験報告書

5.3.5.2-1（評価資料）

ONO-4538　第Ⅱ相試験　悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-41）

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）

Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. ASCO 2017

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）

6-MONTH PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT（PBRER）#5

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（第 6 回）

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1.1

患者データ一覧表（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.7-1.2

患者データ一覧表（ONO-4538-41）

5.3.7-2.1

有害事象一覧表（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.7-2.2

有害事象一覧表（ONO-4538-41）

5.3.7-3.1

重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.7-3.2

重篤な有害事象一覧表（ONO-4538-41）

5.3.7-4.1

臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.7-4.2

臨床検査値異常変動一覧表（ONO-4538-41）

5.3.7-5.1

臨床検査値変動図（ONO-4538-21/CA209238）

5.3.7-5.2

臨床検査値変動図（ONO-4538-41）

5.4 参考文献

5.4-1-1

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

5.4-1-2

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11.

5.4-1-3

藤澤康弘，高橋毅法，山本明史，山崎直也，斎田俊明，石原和之，他．本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007 年度全国定点調査の集計．Skin Cancer. 2008;23:267-79.

5.4-1-4

厚生労働大臣官房統計情報部．平成 23 年患者調査　閲覧第 97 表　総患者数，傷病基本分類別（C430～C439）．

5.4-1-5

石原和之，斎田俊明，山本明史．悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）．Skin Cancer. 2000;15:7-14.

5.4-1-6
財団法人 がん研究振興財団．がんの統計 ’11.

5.4-1-7
Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:522-30.

5.4-1-8
Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;82:171-83.

5.4-1-9
Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375:1845-55.

5.4-1-10
土田哲也，古賀弘志，宇原久，清原隆宏，竹之内辰也，安齋眞一，他．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版．日皮会誌．2015;125:5-75.

5.4-1-11
Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82.

5.4-1-12
高田実．メラノーマ研究の最近の進歩．信州医学雑誌．2007;55:3-9.

5.4-1-13
Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma : is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? Int J Cancer. 1990;45:691-3.

5.4-1-14
国立がん研究センター内科レジデント．がん診療レジデントマニュアル　第 7 版.

5.4-1-15

Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. Int J Clin Oncol. 2008;13:33-41.

5.4-1-16

Eggermont AMM, Suciu S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J Clin Oncol. 2012;30:3810-8.

5.4-1-17

National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1.2018.

5.4-1-18

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30.

5.4-1-19

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

5.4-2-1

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

5.4-2-2

Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, et al. Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. Am J Ind Med. 2010;53:1081-7.

5.4-2-3

厚生労働省大臣官房 統計情報部，平成 26 年患者調査

5.4-2-4

Myojin T, Azuma K, Okumura J and Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. Ind Health. 2012;50:197-204.

5.4-2-5

Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

5.4-2-6

Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

5.4-2-7

NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017.

5.4-2-8

厚生労働省「都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成 7 年～27 年）人口動態統計（確定数）」

5.4-2-9

悪性胸膜中皮腫　診療ガイドライン　2016 年版

5.4-2-10

Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009; 63:94-7.

5.4-2-11

Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS and Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014;84:271-4.

5.4-2-12

Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. ASCO 2017.

5.4-2-13

Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2017;18:623-30.

5.4-2-14

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

5.4-2-15

Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol. 2014;9:1036-40.

5.4-2-16

Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One. 2015;10(3):e0121071.

5.4-2-17

Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Brahmer J and Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. [abstract] Lab Invest. 2014; 94:476A.

5.4-2-18

Chvetzoff G and Tannock IF. Placebo effects in oncology. J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29.

5.4-2-19

アリムタ注射用 500mg　申請資料概要

5.4-2-20

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.

5.4-2-21

Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:447-56.

5.4-2-22

Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol. 2017;18:1261-73.

5.4-2-23

Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: A randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3:58-66.

5.4-2-24

池田喬哉，中村洋一，福田実，福田正明，早田宏，河野茂．悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの実臨床における有用性の検討．肺癌．2012;52:371-4.

5.4-2-25

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

1.12.2 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
	5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書