

オプジーボ点滴静注 20mg
オプジーボ点滴静注 100mg
に関する資料

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

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請は、ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、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）の併用療法での腎細胞がんに対する効能・効果の取得を目的としている。日本において、ニボルマブの単剤療法は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認されているが、イピリムマブは未承認である。ニボルマブ及びイピリムマブの起原又は発見の経緯を以下に示す。

1.5.1 起原又は発見の経緯

1) ニボルマブ

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) 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⁾。ニボルマブは、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、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果は 2016 年 8 月に追加された。

2) イピリムマブ

イピリムマブは、米国 Medarex 社（現、BMS 社）が作製した Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) に選択的な IgG サブクラス 1 (κ 軽鎖) の完全ヒト型モノクローナル抗体である。イピリムマブは、活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上に発現する B7 (CD80/CD86) 分子との相互作用を阻害することにより²⁾、活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、がん抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。また、イピリムマブは、制御性 T 細胞 (Treg) の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。イピリムマブは、日本では 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50 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。

3) ニボルマブとイピリムマブの併用

ニボルマブとイピリムマブは T 細胞の活性に類似した結果をもたらすが、それぞれ異なる経路を介している。非臨床及び臨床における予備的評価では、ニボルマブとイピリムマブの併用投与による相乗効果が示唆されている^{3) 4)}。末梢 T 細胞を用いた評価系において、T 細胞チェックポイント阻害薬により免疫細胞の表現型が調節され、これら免疫細胞の別の T

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

細胞チェックポイント阻害薬に対する感受性が高まる可能性があることが示された。さらに、マウス悪性黒色腫細胞がんモデルにおいて、抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体の投与により、PD-1 陽性及び CTLA-4 陽性腫瘍浸潤 T 細胞が増加した⁵⁾。また、転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209016 試験、以下 016 試験）では、ニボルマブとイピリムマブの併用投与で、異なる臨床試験の結果ではあるもののそれぞれの単剤投与と比較して高い奏効率（ORR）が認められている。これらの結果から、ニボルマブとイピリムマブの併用投与により、それぞれの単剤投与よりも抗腫瘍活性が高まると考えられた。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、日本では 2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている。一方、米国では 2015 年 9 月に「in combination with ipilimumab, of patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma.」の効能・効果で迅速承認（accelerated approval）、2018 年 4 月に「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)」の効能・効果で承認されている。EU では 2016 年 5 月に「in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」の効能・効果で承認されている。

1.5.2 腎細胞がん（RCC）について

1) RCC の疫学について

国立がん研究センターの報告によると、日本の腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 24865 名（2013 年）であり、RCC はこのうち 85%～90%を占める^{6) 7)}。腎がん（腎盂を除く）による死亡数は、2010 年で 4049 名（男性：2738 名、女性：1311 名）、2015 年で 4766 名（男性：3182 名、女性 1584 名）と報告されており、増加傾向にある^{8) 9)}。

RCC のリスク因子としては、喫煙^{10) 11)}、肥満^{11) 12)}及び高血圧¹¹⁾などが知られており、それらが単一ではなく複合的に作用して発がんのリスクを高めていると考えられている。また、透析患者での RCC の高率な発生¹³⁾及び von Hippel-Lindau (VHL) 病を罹患する患者と RCC の発症との関連性について報告がある¹⁴⁾。RCC の予後分類法は複数あり、最も汎用されているものは Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) リスク分類と International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) リスク分類である^{15) 16)}。特に IMDC リスク分類は現在の標準治療である分子標的薬による治療を受けた RCC 患者の結果を基に提唱されていることから、より現在の RCC の治療体系を反映していると考えられている。これらの予後分類法では、予後因子の該当数により、favorable リスク、intermediate リスク及び poor リスクに分類され、IMDC リスク分類で分類した未治療の RCC 患者の全生存期間（OS）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

の中央値は、予後が最も良好な favorable リスクの患者では 43.2 カ月であるが、intermediate リスク及び poor リスクの患者ではそれぞれ 22.5 カ月及び 7.8 カ月と報告されている¹⁷⁾。

2) RCC の治療の現状について

進行性又は転移性の RCC の治療について、海外では Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) -tyrosine kinase inhibitor (TKI) のソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、Cabozantinib、レンバチニブ（エベロリムスとの併用）及び Tivozanib、Vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体のベバシズマブ [インターフェロン α (IFN- α) との併用] 並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 10 剤が承認され、日本ではこのうち Cabozantinib、レンバチニブ（エベロリムスとの併用）、Tivozanib 及びベバシズマブを除く 6 剤が承認されている。これらの分子標的薬に加えて、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが日本及び海外において承認されている。推奨されている薬剤は、日米欧いずれの治療ガイドラインでもリスク分類又は前治療で分類されている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、一次治療には、リスクを問わずスニチニブ、パゾパニブ及びベバシズマブ (IFN- α との併用) が推奨されており、poor リスクの患者にはテムシロリムスが推奨されている¹⁸⁾。欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) のガイドラインでは、favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ、パゾパニブ及びベバシズマブ (IFN- α との併用) が推奨され、poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが比較的高く推奨されている¹⁹⁾。また、日本のガイドラインでは、favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ及びパゾパニブが推奨され、poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが推奨されている²⁰⁾。

薬物治療を要する遠隔転移を有する RCC 患者の 5 年生存率は 11.6%と報告されている¹⁸⁾。未治療の RCC 患者の OS の中央値は、IFN- α と比較したスニチニブの第Ⅲ相試験では、スニチニブ群で 26.4 カ月及び IFN- α 群で 21.8 カ月²¹⁾、スニチニブに対する非劣性を検討したパゾパニブの第Ⅲ相試験 (COMPARZ 試験) では、パゾパニブ群で 28.4 カ月及びスニチニブ群で 29.3 カ月と報告されている²²⁾。これら一次治療で用いられている薬剤の中で、OS の有意な延長を示した薬剤は、poor リスクの RCC 患者を対象として IFN- α と比較したテムシロリムスのみであり²³⁾、その他の一次治療で用いられている薬剤は、無増悪生存期間 (PFS) を指標とした有効性は検証されているが、OS の延長効果は検証されていない。また、現在一次治療の標準治療として汎用されているスニチニブに対して、これまでに有効性で優越性が検証された薬剤はない。さらに、スニチニブなどの VEGFR-TKI は耐性の問題もあり²⁴⁾、未治療の RCC 患者の予後を改善する新規治療法の必要性は高いと考える。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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		
臨床 （海外）	第 I b 相試験	CA209009
	第 I 相試験	CA209016
	第 II 相試験	MDX010-11
臨床 （国内／ 海外）	第 III 相試験	ONO-4538-16 /CA209214

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

今回のニボルマブ及びイピリムマブ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

今回のニボルマブ及びイピリムマブの一変申請に際して、非臨床に関して新たに提出する資料はない。

1.5.3.3 腎細胞がん（RCC）を対象とした臨床試験の経緯

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の開発は、進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（016 試験）を 2012 年より、未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験、以下 16/214 試験）を 2014 年より実施している。16/214 試験について、2017 年 8 月のデータベースロック時のデータによる OS の中間解析が行われた結果、独立データモニタリング委員会より有効中止の勧告がなされ、本申請に至った。

1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 1.5-2 に示した。未治療の RCC に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法としての承認取得を目的とし、進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験の 016 試験及び未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の 16/214 試験を評価資料とした。なお、ニボルマブ、イピリムマブそれぞれの単剤療法を評価した、転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第 I b 相試験の 009 試験、IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージ IV の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第 II 相試験の MDX010-11 試験は参考資料とした。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	投与被験者数
海外試験				
第 I 相 CA209016 評価資料	非盲検, 非対照, 用量漸増	進行性又は転 移性の RCC 患者	《ニボルマブと SUN 又は PAZ 併用群》 ニボルマブ：2 及び 5 mg/kg, Q3W, 静脈内投与 SUN：50 mg, 28 日間投与, 14 日間休薬, 経口投与 PAZ：800 mg, 連日経口投与 《ニボルマブとイピリムマブ併用群》 ニボルマブ：1 又は 3 mg/kg, Q3W, 4 回静脈内投与 イピリムマブ：1 又は 3 mg/kg, Q3W, 4 回静脈内投 与, その後, ニボルマブ：3 mg/kg, Q2W	153
第 I b 相 CA209009 参考資料	非盲検, 非対照	転移性の淡明 細胞型 RCC 患者	《血管新生阻害剤の治療歴あり》 ニボルマブ：0.3, 2 及び 10 mg/kg, Q3W, 静脈内投 与 《血管新生阻害剤の治療歴なし》 ニボルマブ：10 mg/kg, Q3W, 静脈内投与	91
第 II 相 MDX010-11 参考資料	非盲検	IL-2 抵抗性又 は IL-2 療法 に不適格のス テージIVの淡 明細胞型 RCC 患者	《パート 1》 イピリムマブ：3 mg/kg を 1 回投与した後, 1 mg/kg, Q3W, 静脈内投与 《パート 2》 イピリムマブ：3 mg/kg, Q3W, 静脈内投与	61
日本人患者を含む国際共同試験				
第 III 相 ONO-4538-16/ CA209214 評価資料	非盲検, 実薬対照	未治療の進行 性又は転移性 の淡明細胞型 RCC 患者	《ニボルマブとイピリムマブ併用群》 ニボルマブ：3 mg/kg, Q3W, 4 回静脈内投与 イピリムマブ：1 mg/kg, Q3W, 4 回静脈内投与, その後, ニボルマブ：3 mg/kg, Q2W 《SUN 群》 SUN：50 mg, 28 日間投与, 14 日間休薬, 経口投与	1082 日本人被験者 72

RCC：腎細胞がん, SUN：スニチニブ, PAZ：パゾパニブ, Q2W：2 週間間隔投与, Q3W：3 週間間隔投与,
IL-2：インターロイキン 2

(1) 第 I 相試験

a) 海外第 I 相試験 (016 試験)

016 試験は、未治療又は既治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象に、ニボルマブとスニチニブ、パゾパニブ又はイピリムマブを併用投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした非盲検試験であり、2012 年 2 月に開始した。なお、ニボルマブとイピリムマブ併用群は、進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした。用法・用量は、ニボルマブとイピリムマブの併用群は、ニボルマブ (1 又は 3 mg/kg) 及びイピリムマブ (1 又は 3 mg/kg) を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した。本試験では 153 名の被験者に治験薬が投与され、そのうちニボルマブとイピリムマブが併用投与された被験者は 100 名 (ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg：47 名, ニボルマブ 1 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg：47 名, ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg：6 名) であった。

本試験の結果、ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法は、ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用療法と比較して、有効性は同程度であり、安全性は優れていると判断した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

b) 海外第 I b 相試験（009 試験）（参考資料）

009 試験は、転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、血中 T 細胞サブセット、血清ケモカイン並びに分化抗原群（CD）4 及び CD8T 細胞の腫瘍への浸潤に対する抗 PD-1 抗体の薬力学的免疫調節活性を評価することを目的とした非盲検並行群間無作為化試験であり、2011 年 9 月に開始した。用法・用量は、ニボルマブ 0.3, 2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した。本試験では 92 名が無作為化され、そのうちニボルマブが投与された被験者は 91 名（0.3 mg/kg 群：22 名、2 mg/kg 群：22 名、10 mg/kg 群：23 名、10 mg/kg 未治療群：24 名）であった。

本試験の結果、いずれの用量も忍容可能と判断され、奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）及び OS の結果から、いずれの用量も臨床的有効性があると考えられた。

(2) 海外第 II 相試験（MDX010-11 試験）（参考資料）

MDX010-11 試験は、IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージ IV の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、イピリムマブの安全性及び有効性の検討を目的とした非盲検単群試験であり、2010 年 11 月に開始した。用法・用量は、パート 1 ではイピリムマブ 3 mg/kg を 1 回投与した後、1 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与（3-1 mg/kg 群）、パート 2 ではイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した（3-3 mg/kg 群）。本試験では 61 名（パート 1：21 名、パート 2：40 名）が登録され、すべての被験者にイピリムマブが投与された。

本試験の結果、3-1 mg/kg 群及び 3-3 mg/kg 群のいずれの用法・用量でも臨床的有効性があると考えられた。安全性の結果について、イピリムマブの毒性による死亡は認められなかった。重篤な有害事象は全投与群の 53%（32 名）、重篤な副作用は 33%（20 名）に認められた。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の多くは免疫介在性の事象（主に胃腸障害）であり、3-1 mg/kg 群と比較して 3-3 mg/kg 群で発現率が高かった。ほとんどの免疫介在性有害事象は速やかな高用量副腎皮質ステロイド療法及びホルモン補充療法を含む適切な治療により管理可能であった。

(3) 国際共同第 III 相試験（16/214 試験）

16/214 試験は、未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ORR、PFS 及び OS を主要評価項目としてニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブの単剤療法の比較を目的とした多施設共同無作為化非盲検試験であり、2014 年 10 月に開始した。用法・用量は、ニボルマブとイピリムマブの併用群ではニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、スニチニブ群ではスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬す

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

るサイクルを継続した。本試験ではニボルマブとイピリムマブの併用群及びスニチニブ群に全リスクの被験者はそれぞれ 550 名及び 546 名が無作為化され、治験薬はそれぞれ 547 名及び 535 名に投与された。また、intermediate リスク及び poor リスクの被験者はそれぞれ 425 名及び 422 名が無作為化され、治験薬はそれぞれ 423 名及び 416 名に投与された。有効性の主要評価項目である OS、PFS 及び ORR の主解析は intermediate リスク及び poor リスクの被験者を対象とし、副次的解析として全リスクの被験者を対象とした。2017 年 8 月 7 日のデータベースロック時のデータで ORR 及び PFS の最終解析並びに OS の 1 回目の中間解析を行った。

本試験の結果、intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS はニボルマブとイピリムマブの併用群とスニチニブ群でそれぞれ未達 [95%CI : 28.2, -] 及び 26.0 カ月 [95%CI : 22.1, -] であり、ニボルマブとイピリムマブの併用療法のスニチニブに対する優越性が検証された（ハザード比 : 0.63 [99.8%CI : 0.44, 0.89] , 層別 log rank 検定 : $p < 0.0001$) . また、全リスクの被験者の OS でも同様の結果が得られ、ニボルマブとイピリムマブの併用療法のスニチニブに対する優越性が検証された（ハザード比 : 0.68 [99.8%CI : 0.49, 0.95] , 層別 log-rank 検定, $p = 0.0003$) . Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の PFS はそれぞれ 11.6 カ月 [95%CI : 8.7, 15.5] 及び 8.4 カ月 [95%CI : 7.0, 10.8] であり、優越性は検証されなかった（ハザード比 : 0.82 [99.1%CI : 0.64, 1.05] , 層別 log rank 検定 : $p = 0.0331$) . Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の ORR はそれぞれ 41.6% [95%CI : 36.9, 46.5] 及び 26.5% [95%CI : 22.4, 31.0] であり、ニボルマブとイピリムマブの併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の 95%CI の上限を上回った。

安全性について、ニボルマブとイピリムマブの併用療法での安全性プロファイルはスニチニブと比較して許容可能なものであった。また、ニボルマブとイピリムマブの併用療法において新たな安全性の懸念は認められなかった。データベースロック時までの治験薬の毒性による死亡はニボルマブとイピリムマブの併用療法で 7 名及びスニチニブ群で 4 名であった。全 Grade 及び Grade 3-4 の重篤な有害事象及び副作用、並びに投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法で高く、Grade 3-4 の有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法で低かった。全 Grade の有害事象及び副作用の発現率はニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブ群で同程度であった。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性プロファイルは、intermediate リスク及び poor リスクの被験者と全リスクの被験者で明らかな違いはなかった。

多くの留意すべき有害事象及び免疫介在性有害事象は Grade 1-2 であり、ほとんどは回復又は推奨される治療ガイドラインで管理可能であった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

- 4) Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005 Nov;25(21):9543-53.
- 5) Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 2;107(9):4275-80.
- 6) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- 7) 日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドライン 2011年版 金原出版株式会社
- 8) 財団法人 がん研究振興財団 がんの統計'11
- 9) 公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計'16
- 10) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005 Mar 10;114(1):101-8.
- 11) Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern europe. *Br J Cancer.* 2008 Dec 2;99(11):1912-5.
- 12) Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control.* 2010 Nov;21(11):1905-10.
- 13) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1749-53.
- 14) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008 Nov;8(11):865-73.
- 15) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):454-63.
- 16) Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):293-300.
- 17) Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

- Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):141-8.
- 18) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2.2018.
 - 19) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(Suppl 5):v58-v68.
 - 20) 日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドライン 2017年版 メディカルレビュー社
 - 21) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
 - 22) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722-31.
 - 23) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
 - 24) Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):992-1000.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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。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。

ニボルマブとイピリムマブとの併用療法の腎細胞がんに対する効能・効果に関しては、米国では2018年4月に承認され、EUでは2017年11月にBMS社が承認申請を行っている。

米国添付文書の概要を表1.6.1-2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	
		2016年 1月23日		BRAF V600 野生型の切除 不能又は転移性悪性黒色腫 に対する単剤療法	
		2016年 5月17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 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	
		2016年 11月10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／イピリムマブ（腎細胞がん）

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
		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	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。
		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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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癌	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癌	
		2016年 5月11日		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。
				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／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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	<p>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.</p> <p>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] .</p> <p>1.3 転移性非小細胞肺癌 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癌 (NSCLC) 患者の治療を適応とする. EGFR 又は ALK ゲノム腫瘍異常を有する患者では, OPDIVO 投与前にこのような異常に対する FDA 承認を受けた療法で病勢進行が認められていることが必要である [臨床試験 (14.3) 参照] .</p> <p>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] .</p> <p>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] .</p> <p>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] .</p> <p>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] .</p> <p>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</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

	<p>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。</p> <p>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）患者の治療に適応とする。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]。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2.1 切除不能又は転移性悪性黒色腫における推奨用量 <u>単剤療法</u> 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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p><u>イピリムマブとの併用療法</u> 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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p><u>イピリムマブとの併用療法</u> 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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔、又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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。</p> <p>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、</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 240 mg を 2 週間間隔, 又は ・ 480 mg を 4 週間間隔 <p>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.</p> <p>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, <ul style="list-style-type: none"> ・ 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.</p> <p>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, <ul style="list-style-type: none"> ・ 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.</p>
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	<p>5.1 免疫介在性肺臓炎 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.</p> <p>放射線画像検査による肺臓炎の徴候や症状の有無について患者をモニタリングすること. 中等度（Grade 2）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].</p> <p><i>OPDIVO 単剤療法</i> 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.</p> <p><i>OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法</i> 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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%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）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%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）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

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>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40mg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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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]。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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]。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><i>OPDIVO 単剤療法</i> 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 15 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。</p> <p><i>OPDIVO 及びイピリムマブ併用療法</i> 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 21 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。</p> <p>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 22 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。</p> <p>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]。</p> <p><i>OPDIVO 単剤療法</i></p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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40mg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。</p> <p>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】。</p> <p>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】。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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】。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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、睇炎、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シー、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、組織球形壊死性リンパ節炎（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 か月間は、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]。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>副作用</p>	<p>6.1 臨床試験での経験</p> <p>臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。</p> <p>「警告及び使用上の注意」の項に記載されている臨床的に重大な副作用のデータは、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。</p> <p>以下に記載されているデータは、切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした無作為化実薬対照試験である、OPDIVO 単剤投与の試験 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 III B/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。</p> <p>切除不能又は転移性悪性黒色腫 <i>既治療の転移性悪性黒色腫</i></p> <p>単剤としての OPDIVO の安全性は、切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 370 名を対象として、OPDIVO 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 (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/m² 単剤を 3 週間間隔で投与, 又はカルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔+パクリタキセル 175 mg/m² を 3 週間間隔で併用投与) した, 無作為化非盲検試験の 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。</p> <p>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には BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が確認されていた。自己免疫疾患の患者、イピリムマブに関連する Grade 4 の副作用 (内分泌障害を除く) の既往を有する患者、発現後 12 週間以内に消失していないか、適切にコントロールされていないイピリムマブに関連する Grade 3 の副作用を有する患者、副腎皮質ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日 10 mg 超) の長期全身投与又は他の免疫抑制剤を必要とする状態の患者、B 型又は C 型肝炎検査陽性の患者、及び HIV の既往を有する患者を試験から除外した。</p> <p>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%)。</p> <p>副作用により、9% の患者で OPDIVO の投与が中止された。副作用による投与の延期は、OPDIVO 群の 26% で認められた。重篤な副作用は、OPDIVO 群の 41% で認められた。Grade 3 又は 4 の副作用は、OPDIVO 群の 42% で認められた。OPDIVO 群で最も頻度が高かった (2% 以上, 5% 未満) Grade 3 又は 4 の副作用は、腹痛, 低ナトリウム血症, AST 増加, 及びリ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。</p> <p>表 2 : OPDIVO 群の 10% 以上に発現し、かつ化学療法群より発現率が高かった副作用 [群間差 5% 以上 (全 Grade) 又は 2% 以上 (Grade 3~4)] (CHECKMATE-037)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用</th> <th colspan="2">OPDIVO 群 (n = 268)</th> <th colspan="2">化学療法群 (n = 102)</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3~4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;">患者の割合 (%)</td> </tr> </tbody> </table>	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 (%)			
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 (%)														

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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/m² を 3 週間間隔で投与した（205 名）、無作為化二重盲検実薬対照試験の 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 カ月起、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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

[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, 頸部痛, 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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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%、Grade3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（Grade3-4）〕（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NCICTCAE v4に基づく。

a 無力症及び疲労を含む複合語である。

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

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（Grade3-4）〕（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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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）及び蕁麻疹を含む。
- 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癌

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癌（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/m² 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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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)

副作用	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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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NCICTCAE 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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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 及びイピリムマブ併用投与群		スニチニブ群	
	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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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）

副作用 ^a	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 (n=266) 患者の割合 (%)	
	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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

- 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・イロペチイ肺炎を含む。
- 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，頸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）

臨床検査値異常	OPDIVO cHL 安全性解析対象集団 ^a	
	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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>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法のいずれかを実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ セツキシマブ (13 名), 負荷用量 400 mg/m²に続く 250 mg/m²の週 1 回点滴静注 ・ メトトレキサート (46 名) 40~60 mg/m²の週 1 回点滴静注 ・ ドセタキセル (52 名) 30~40 mg/m²の週 1 回点滴静注 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>尿路上皮がん</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]。</p> <p>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。</p> <p>10%超の患者で発現した有害事象を表 18 に示す。</p> <p>表 18: 患者の 10%以上に発現した副作用 (CHECKMATE-275)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">OPDIVO の投与を受けた尿路上皮がん患者</th> </tr> <tr> <th colspan="2">患者の割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade 3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>99</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>無力症/疲労/倦怠感</td> <td>46</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>発熱/腫瘍関連の発熱</td> <td>17</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>浮腫/末梢性浮腫/末梢性腫脹</td> <td>13</td> <td>0.4</td> </tr> </tbody> </table>		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
		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																				

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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NCICTCAE 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，頸部痛，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，サイロキシシン減少，遊離サイロキシシン増加，サイロキシシン増加，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（ペ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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

	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
	<p>a 各検査値異常の発現率は、ベースライン時及び試験中少なくとも1回の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。</p> <p>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3mg/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Grade3又はGrade4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。</p> <p>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。</p> <p><i>眼障害：フォークト・小柳・原田（VKH）症候群</i></p> <p>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 3mg/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3mg/kgを投与後にイピリムマブ1mg/kgを3週間間隔で投与した被験者で26.0%、ニボルマブ1mg/kgを投与後にイピリムマブ3mg/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3mg/kgを投与後にイピリムマブ1mg/kgを3週間間隔で投与した被験者で0.5%、ニボルマブ1mg/kgを投与後にイピリムマブ3mg/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。</p> <p>抗体形成の検出は、測定法の感度と特異性に高度に依存する。また、測定法の中で抗体陽性率（中和抗体を含む）は、測定の方法論、検体の取扱い、検体の採取時期、併用薬、基礎疾患など、幾つかの因子によって影響を受ける可能性がある。このような理由から、OPDIVOに対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体の発現率との比較は誤解を招くおそれがある。</p>		
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	<p>8.1 妊娠 <i>リスクの概要</i> 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。</p>		

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<p>適応集団における主要な先天性欠損と流産の背景リスクは不明である。しかし、米国の一般集団における主要な先天性欠損の背景リスクは、臨床的に確認された妊娠の2~4%、流産は同15~20%である。</p> <p>データ 動物データ</p> <p>PD-1/PD-L1 経路の主たる機能は、胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠の継続である。PD-L1 のシグナル伝達の遮断は、胎児に対する寛容を乱し、胎児の死亡を増加させることが妊娠モデルマウスで確認されている。また、サルに対し、臨床用量 3 mg/kg 投与時の曝露量の9~42 倍（AUC に基づく）のニボルマブを器官形成期の開始から分娩まで週2 回投与し、出生前及び出生後の発生に対する影響を検討したところ、用量と関連性のない自然流産の増加及び新生児死亡の増加が認められた。更に、作用機序から、胎児のニボルマブ曝露は、免疫介在性障害の発生又は正常な免疫応答の変化のリスクを増加させる可能性があり、このうち免疫介在性障害についてはPD-1 ノックアウトマウスで報告されている。なお、ニボルマブを投与したカニクイザルの生存児（溶媒曝露群の16 匹中11 匹に対し、32 匹中18 匹）では明らかな奇形はみられず、また神経行動学的、免疫学的、及び臨床病理学的パラメータに対する影響は生後6 カ月間にわたって認められなかった。</p> <p>8.2 授乳 リスクの概要</p> <p>OPDIVO の母乳中への移行は確認されていない。抗体を含む多くの薬剤は母乳に排泄されること、また OPDIVO は授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあることから、OPDIVO による治療中は授乳を中止するように指導すること。</p> <p>8.3 生殖能のある女性及び男性 避妊</p> <p>作用機序から、OPDIVO は妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある〔特定の集団における使用 (8.1) 参照〕。妊娠する可能性のある女性には、OPDIVO の投与期間中及び最終投与後少なくとも5 カ月間は、効果的な避妊法を用いるように指導すること。</p> <p>8.4 小児等への投与</p> <p>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量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。</p> <p>8.5 高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8.6 腎障害</p>
--

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

	母集団薬物動態解析に基づく、腎障害を有する患者に対する用量調節は特に推奨されない [薬効薬理 (12.3) 参照].
	8.7 肝障害 母集団薬物動態解析に基づく、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、プラチナダブル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、プラチナダブル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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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](#)] 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

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.

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 \geq 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 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)]

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/m² every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks [see Clinical Studies (14.1)]. The median duration of exposure was 5.3 months (range: 1 day to 13.8+ months) in OPDIVO-treated patients and was 2 months (range: 1 day to 9.6+ months) in chemotherapy-treated patients. In this ongoing trial, 24% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 3% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

In 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/m²

every 3 weeks (n=205) [see *Clinical Studies (14.1)*]. The median duration of exposure was 6.5 months (range: 1 day to 16.6 months) in OPDIVO-treated patients. In this trial, 47% of patients received OPDIVO for greater than 6 months and 12% of patients received OPDIVO for greater than 1 year.

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

The 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)

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

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

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

^b Rash is a composite term which includes pustular rash, dermatitis, acneiform dermatitis, allergic dermatitis, atopic dermatitis, bullous dermatitis, exfoliative dermatitis, psoriasisiform 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, spondyloarthritis

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)

Laboratory Abnormality	Percentage (%) of Patients ^a					
	OPDIVO plus Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Chemistry						
Increased ALT	53	15	23	3.0	28	2.7
Increased AST	47	13	27	3.7	27	1.7
Hyponatremia	42	9	20	3.3	25	7
Increased lipase	41	20	29	9	23	7
Increased alkaline phosphatase	40	6	24	2.0	22	2.0
Hypocalcemia	29	1.1	13	0.7	21	0.7
Increased amylase	25	9.1	15	1.9	14	1.6

(Continued)

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)

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

Adverse Reaction	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	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 (Continued) (CHECKMATE-238)

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).

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/m² 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)

Laboratory Abnormality	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
Chemistry				
Hyponatremia	35	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)

Adverse Reaction	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Percentage (%) of Patients			
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
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 (Continued) (CHECKMATE-025)

	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)

Laboratory Abnormality	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hematology				
Lymphopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Chemistry				
Increased creatinine	42	2.0	45	1.6
Increased AST	33	2.8	39	1.6

(Continued)

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

Laboratory Abnormality	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	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 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)

Adverse Reaction	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)

Laboratory Abnormality	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline ^a			
	OPDIVO plus Ipilimumab		Sunitinib	
	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.

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

Adverse Reaction ^a	OPDIVO cHL Safety Population (n=266)	
	Percentage (%)	
	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)

Laboratory Abnormality	OPDIVO cHL Safety Population ^a (n=266)	
	Percentage (%) ^b	
	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/m² loading dose IV followed by 250 mg/m² weekly
- or methotrexate (n=46) 40 to 60 mg/m² IV weekly, or
- docetaxel (n=52) 30 to 40 mg/m² 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).

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)

Adverse Reaction	OPDIVO Urothelial Carcinoma	
	Percentage (%) of Patients	
	All Grades	Grades 3-4
	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)

Test	OPDIVO Urothelial Carcinoma ^a	
	Percentage (%) of Patients	
	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.

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.

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 (CL_{ss}) (CV%) of 8.2 mL/h (53.9%) in patients with metastatic tumors; the decrease in CL_{ss} 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 (V_{ss}) (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 m²; n=313), moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²; n=140), or severe (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²; n=3) renal impairment. No clinically important differences in the clearance of nivolumab were found between patients with renal impairment and patients with normal renal function [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the clearance of nivolumab was evaluated by population PK analyses in patients with 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/m² every 3 weeks or the combination of carboplatin AUC 6 every 3 weeks plus paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks. Patients were required to have progression of disease on or following ipilimumab treatment and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, ocular melanoma, active brain metastasis, or a history of Grade 4 ipilimumab-related adverse reactions (except for endocrinopathies) or Grade 3 ipilimumab-related adverse reactions that had not resolved or were inadequately controlled within 12 weeks of the initiating event. Tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization then every 6 weeks for the first year, and every 12 weeks thereafter.

Efficacy was evaluated in a single-arm, non-comparative, planned interim analysis of the first 120 patients who received OPDIVO in 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/m² by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by PD-L1 status (greater than or equal to 5% of tumor cell membrane staining by immunohistochemistry vs. less than 5% or indeterminate result) and M stage (M0/M1a/M1b versus M1c). Key eligibility criteria included histologically confirmed, unresectable or metastatic, cutaneous, mucosal, or acral melanoma; no prior therapy for metastatic disease; completion of prior adjuvant or neoadjuvant therapy at least 6 weeks prior to randomization; ECOG performance status 0 or 1; absence of autoimmune disease; and absence of active brain or leptomeningeal metastases. The trial excluded patients with ocular melanoma. Tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization then every 6 weeks for the first year and then every 12 weeks thereafter.

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

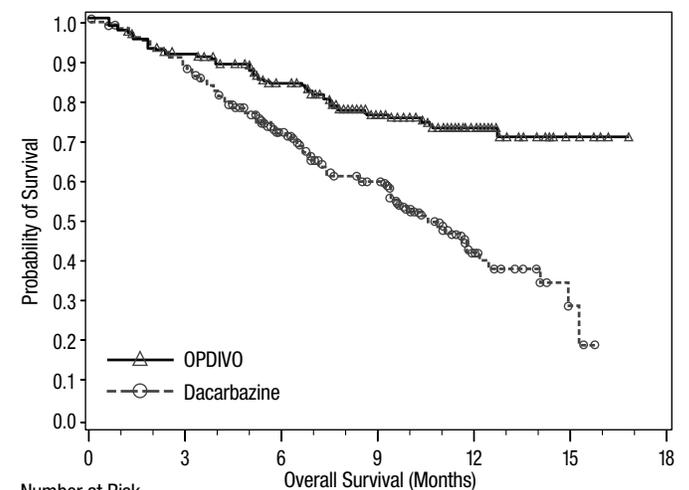
	OPDIVO (n=210)	Dacarbazine (n=208)
Overall Survival		
Deaths (%)	50 (24)	96 (46)
Median, months (95% CI)	Not Reached	10.8 (9.3, 12.1)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.42 (0.30, 0.60)	
p-value ^{b,c}	<0.0001	
Progression-Free Survival		
Disease progression or death (%)	108 (51)	163 (78)
Median, months (95% 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		
(95% CI)	34% (28, 41)	9% (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



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

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

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

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

A total of 945 patients were randomized, 314 patients to the OPDIVO plus ipilimumab arm, 316 to the OPDIVO arm, and 315 to the ipilimumab arm. The 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 $\geq 5\%$ 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) (95% CI)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
p-value ^{b,c}	<0.0001	<0.0001	
Confirmed Overall Response Rate			
(95% CI)	50% (44, 55)	40% (34, 46)	14% (10, 18)
p-value ^d	<0.0001	<0.0001	
Complete response	8.9%	8.5%	1.9%
Partial response	41%	31%	12%
Duration of Response			
Proportion ≥ 6 months in duration	76%	74%	63%
Range (months)	1.2+ to 15.8+	1.3+ to 14.6+	1.0+ to 13.8+

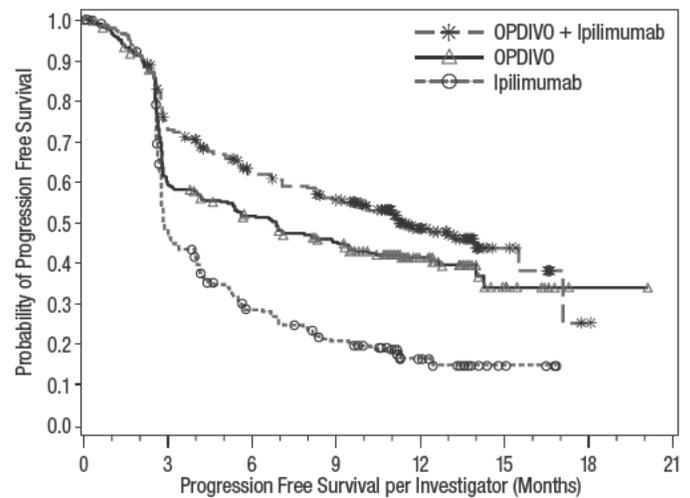
^a Based on a stratified proportional hazards model.

^b Based on stratified log-rank test.

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

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

Figure 2: Progression-free Survival: Unresectable or Metastatic Melanoma - CHECKMATE-067

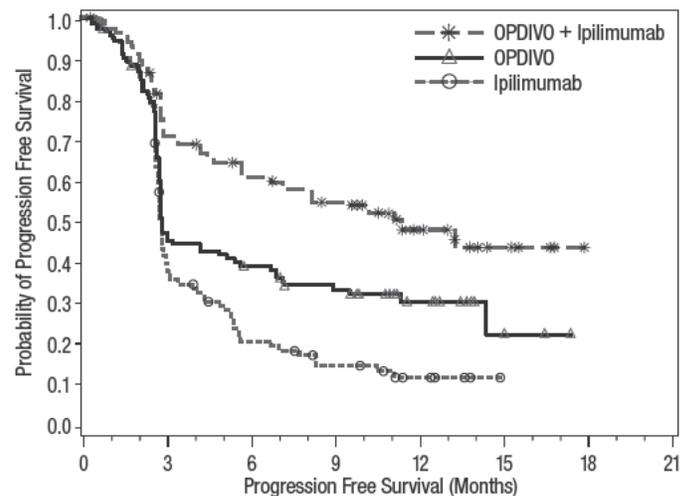


Number of Subjects at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21
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.

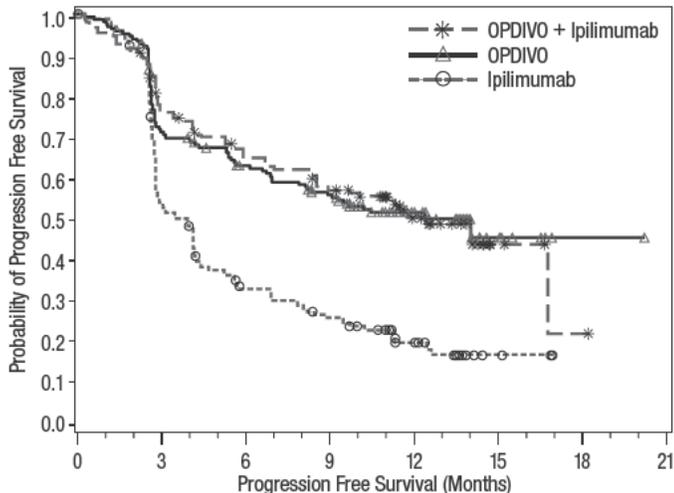
Figure 3: Progression-free Survival by PD-L1 Expression (<1%) - CHECKMATE-067



Number of Subjects at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21
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

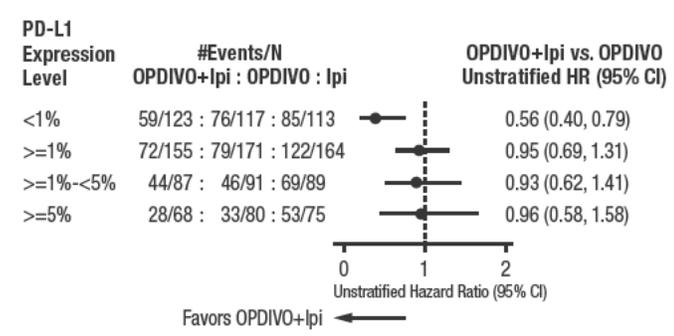
Figure 4: Progression-free Survival by PD-L1 Expression (≥1%) - CHECKMATE-067



Number of Subjects at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
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.

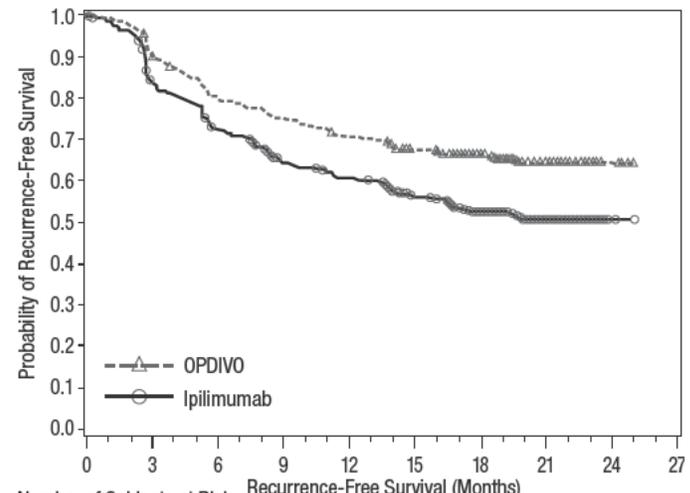
Efficacy results are presented in Table 22 and Figure 6.

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	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
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/m² 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		
(95% CI)	27 (20%) (14, 28)	12 (9%) (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	

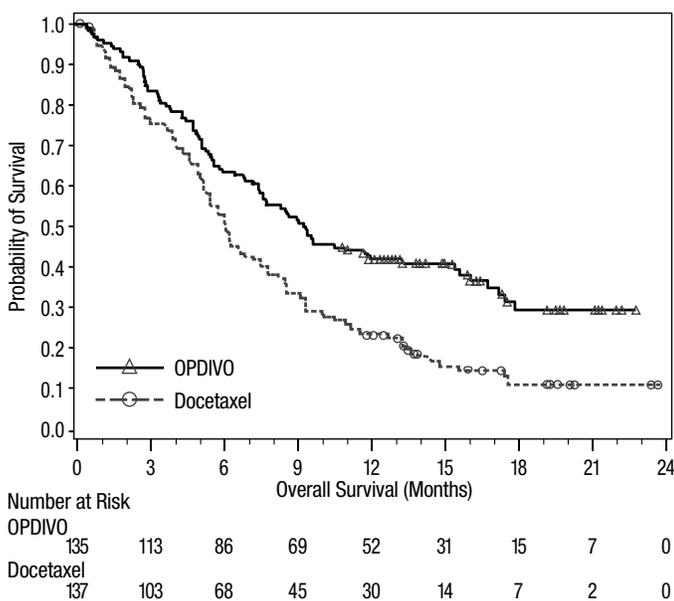
^a Based on a stratified proportional hazards model.

^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.

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/m² every 3 weeks. Randomization was stratified by prior maintenance therapy (yes vs. no) and number of prior therapies (1 vs. 2). The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, symptomatic interstitial lung disease, or untreated brain metastasis. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically stable. The first tumor assessments were conducted 9 weeks after randomization and continued every 6 weeks thereafter. The major efficacy outcome measure was OS. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed ORR and PFS. In addition, prespecified analyses were conducted in subgroups defined by PD-L1 expression.

In 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		
(95% CI)	56 (19%) (15, 24)	36 (12%) (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	

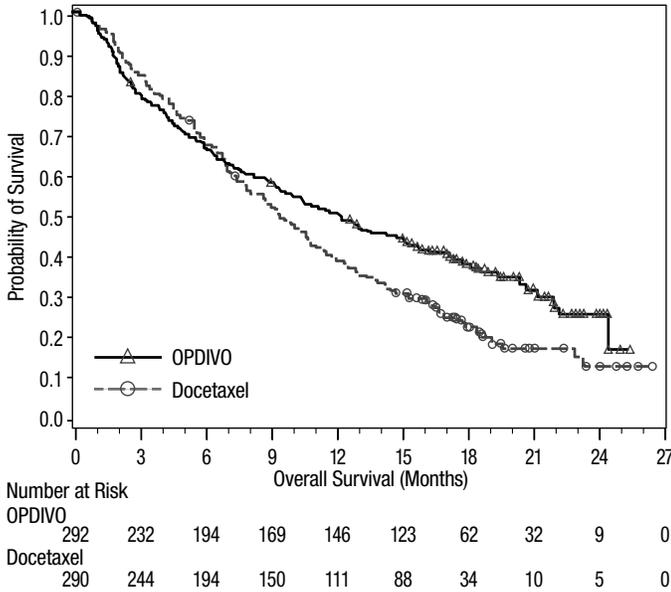
^a Based on a stratified proportional hazards model.

^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

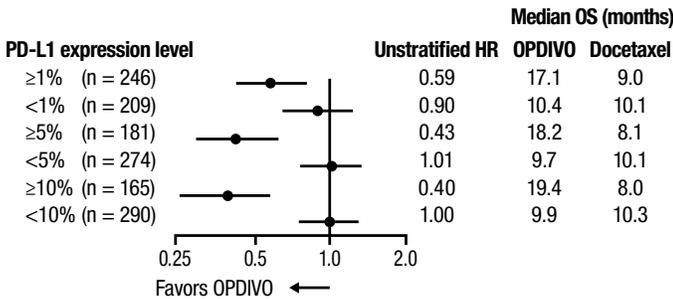
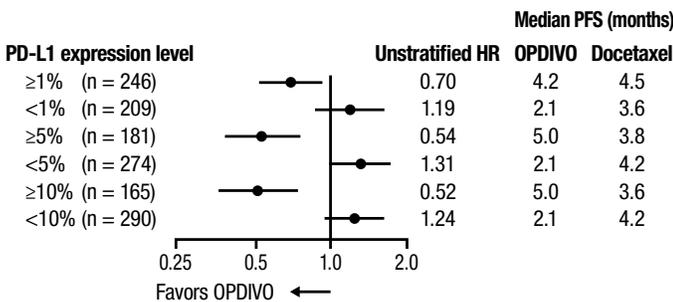


Figure 10: Forest Plot: PFS Based on PD-L1 Expression - CHECKMATE-057



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

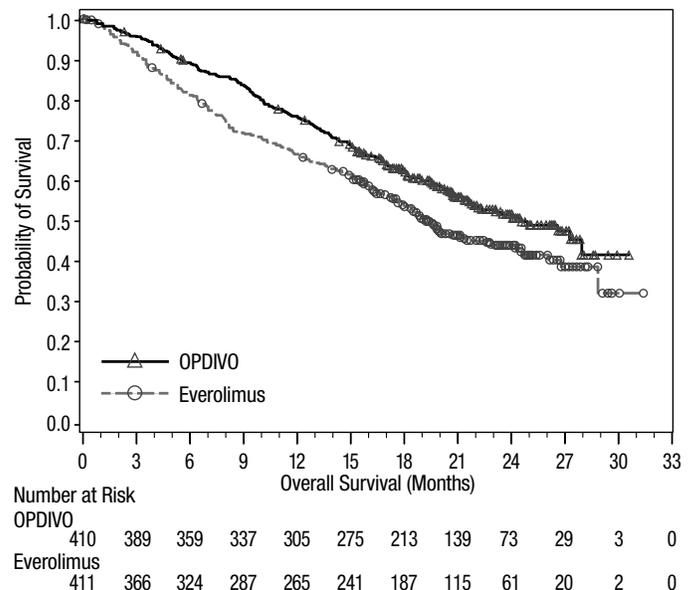
	OPDIVO (n=410)	Everolimus (n=411)
Overall Survival		
Deaths (%)	183 (45)	215 (52)
Median survival in months (95% CI)	25.0 (21.7, NE)	19.6 (17.6, 23.1)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.73 (0.60, 0.89)	
p-value ^{b,c}	0.0018	
Confirmed Overall Response Rate (95% CI)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
Median 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.

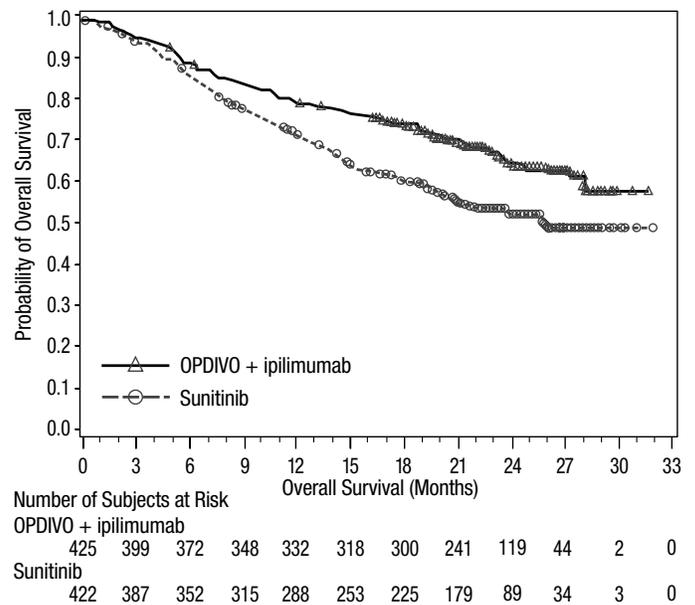
^c p-value is compared to alpha 0.002 in order to achieve statistical significance.

^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.

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.

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 (95% CI)	63 (66%) (56, 76)
Complete Remission Rate (95% CI)	6 (6%) (2, 13)
Partial Remission Rate (95% CI)	57 (60%) (49, 70)
Duration of Response (months)	
Median ^b (95% CI)	13.1 (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 (%) (95% CI)	179 (69%) (63, 75)
Complete Remission Rate (95% CI)	37 (14%) (10, 19)
Partial Remission Rate (95% CI)	142 (55%) (49, 61)
Duration of Response (months)	
Median ^{a,b} (95% CI)	NE (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/m² loading dose IV followed by 250 mg/m² weekly,
- methotrexate 40 to 60 mg/m² IV weekly, or
- docetaxel 30 to 40 mg/m² 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

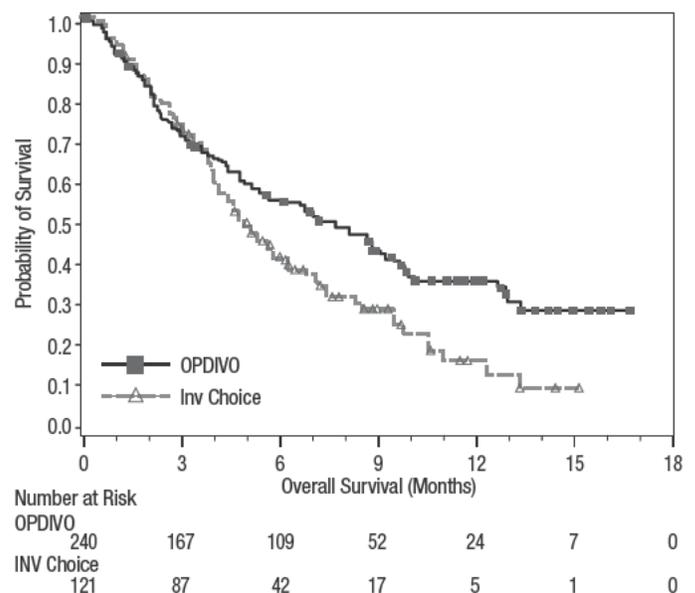
	OPDIVO (n=240)	Investigator's Choice (n=121)
Overall Survival		
Deaths (%)	133 (55%)	85 (70%)
Median (months) (95% CI)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.70 (0.53, 0.92)	
p-value ^{b,c}	0.0101	

^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.

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 (%) (95% CI)	53 (19.6%) (15.1, 24.9)	22 (15.1%) (9.7, 21.9)	31 (25.0%) (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 (%) (95% CI)	24 (32%) (22, 44)	15 (28%) (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 alpha-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 (95% CI) ^b	22 (14.3%) (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 (95% CI) ^b	28 (18.2%) (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.

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

OPDIVO® (nivolumab)

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).

OPDIVO® (nivolumab)

- **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?"

OPDIVO® (nivolumab)

- **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



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

NIVOLUMAB

CONFIDENTIAL



1.7 同種同効品一覧表
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

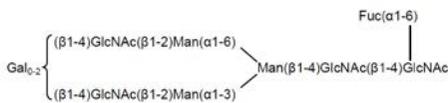
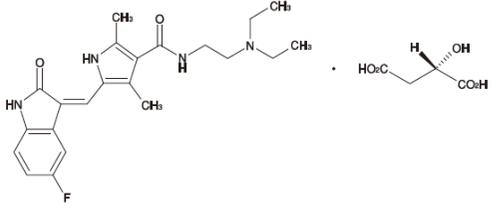
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.7 同種同効品一覧表

ニボルマブ及びイピリムマブ，並びに腎細胞がんに対する効能・効果を有する同種同効品としてスニチニブ，アキシチニブ，エベロリムス，ソラフェニブ，テムシロリムス及びパゾパニブをそれぞれ表 1.7-1 の一覧表に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
販 売 名	オブジーボ®点滴静注 20mg, オブジーボ®点滴静注 100mg, オブジーボ®点滴静注 240mg	ヤーボイ®点滴静注液 50mg	スーテント®カプセル 12.5mg
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	ファイザー株式会社
承 認 年 月 日	—	—	2008年4月16日
再 審 査 ・ 再 評 価 年 月 日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫 10年：2014年7月4日～2024年7月3日（希少疾病用 医薬品） 〔用法・用量〕追加 残余期間：2016年2月29日～2024年7月3日 〔用法・用量〕追加 残余期間：2018年5月25日～2024年7月3日 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5年10ヵ月：2015年12月17日～2021年10月16日 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 残余期間：2016年8月26日～2021年10月16日 ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 10年：2016年12月2日～2026年12月1日（希少疾病 用医薬品） ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 残余期間：2017年3月24日～2021年10月16日 ・がん化学療法後に憎悪した治癒切除不能な進行・再発の 胃癌 残余期間：2017年9月22日～2021年10月16日	再審査年月日： ・根治切除不能な悪性黒色腫 10年：2015年7月3日～2025年7月2日（希少疾病用 医薬品） 〔用法・用量〕追加 残余期間：2018年5月25日～2025年7月2日	再審査年月日： ・イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は 転移性の腎細胞癌 8年（2008年4月16日～2016年4月15日）（終了） ・腓神経内分泌腫瘍 10年（2012年8月10日～2022年8月9日）

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合：</p> <p>L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQK FQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLSEF EDFAVYYQQ SSNMPRTFGQ GTRVEIKRTV AAPSVPFIFP SDGQKSGTA SVVCLINNFY PREARVQWKV DNALQSGNSQ ESVTBQDQKD STYSLSTLT LSKADYERKH VIACEVTHQG LSSPVTKSFN RQDC</p> <p>H鎖 QVQLVDSGGG VVQPGRSRLR DCKASGITFS NSGMIWVEQA PCKGLEWVAV INVDGSKRYV ADSVGRFTL SRDNSKNTLF LQMNLSRAED TAVYYCAIND DIWQQTLVT VSSASTKGPS VETLAPCSR S TSESTAALG LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGWHTFFAVL QSSGLYSL S VVTVPSSSLG TRTYTCNDH KPSNTYVDRK VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVLFPPKP KDTLMISRTF EVTGVVWVS QEDPEVQENM YVDGVEVHNA KIKPREQEN STYRVVSLT VLHQDLWLGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTI S KAKGQREPEQ VYTLFQSQEE MFGNQVSLT C LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTFPFV LQSDGSFFLY SRLTVTKGRW QGQNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLQK</p> <p>H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸 H鎖 N290：糖鎖結合 H鎖 K440：部分的プロセシング 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</p> <p>主な糖鎖の推定構造：</p> 	<p>イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 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 148,000）である。</p>	

一般的な名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
剤型含量	<p>オブジーボ点滴静注 20mg：注射剤，1 バイアル 2 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え） 20 mg</p> <p>オブジーボ点滴静注 100mg：注射剤，1 バイアル 10 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え） 100 mg</p> <p>オブジーボ点滴静注 240mg：注射剤，1 バイアル 24 mL 中ニボルマブ（遺伝子組換え） 240 mg</p>	<p>1 バイアル（10mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え） 50mg を含有</p>	<p>1 カプセル中スニチニブリンゴ酸塩 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）含有</p>
効能効果／用法用量	<p>〈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</p> <p>〈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 ヶ月間までとする。 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</p>	<p>〈効能・効果〉 根治切除不能な悪性黒色腫 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>〈用法・用量〉 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p>	<p>〈効能・効果〉 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腓神経内分泌腫瘍</p> <p>〈用法・用量〉 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常，成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し，その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。 腓神経内分泌腫瘍 通常，成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお，患者の状態により，適宜増減するが，1 日 1 回 50mg まで増量できる。</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩								
効 能 効 果 ／ 用 法 用 量	<p>隔で点滴静注する。</p> <p>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</p> <p>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。</p>										
効 能 効 果 ／ 用 法 用 量	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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。</p> <p>(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[®]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>注：International Metastatic RCC Database Consortium</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 「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。特に，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること。</p> <p>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合，IMDC[®]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>注1：International Metastatic RCC Database Consortium</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 副作用が発現した場合には，下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）</p> <table border="1" data-bbox="884 1109 1444 1364"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="884 1109 1444 1133">投与延期及び中止の基準</th> </tr> <tr> <th data-bbox="884 1133 1164 1157">副作用</th> <th data-bbox="1164 1133 1444 1157">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="884 1157 1164 1284"> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ Grade 3の皮膚障害 ・ 症候性の内分泌障害 </td> <td data-bbox="1164 1157 1444 1284"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1284 1164 1364"> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 </td> <td data-bbox="1164 1284 1444 1364"> 投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table>	投与延期及び中止の基準		副作用	処置	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ Grade 3の皮膚障害 ・ 症候性の内分泌障害 	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 	投与を中止する。	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い，副作用発現に注意すること。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>隣神経内分泌腫瘍</p> <p>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 本剤はCYP3A4によって代謝されるため，併用するCYP3A4阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する，又は当該薬剤を休薬する等を考慮し，CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>3. CYP3A4阻害剤との併用において，本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ずCYP3A4阻害剤を併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副</p>
投与延期及び中止の基準											
副作用	処置										
<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ Grade 3の皮膚障害 ・ 症候性の内分泌障害 	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。										
<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 	投与を中止する。										

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩												
効 能 効 果 ／ 用 法 用 量	<p>(1) 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>・ Grade 4の皮膚障害</p> <p>GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。</p> <p>(2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、ニボルマブ（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、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）へ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。ニボルマブ（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、ニボルマブ（遺伝子組換え）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。</p> <p>(3) 本剤は、根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は30分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。</p>	<p>作用発現に十分注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>4. CYP3A4誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5mg（1減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること</p> <p>本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準</p> <table border="1" data-bbox="1523 742 2027 1356"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>グレード2</th> <th>グレード3</th> <th>グレード4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液系</td> <td>同一投与量を継続</td> <td>副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。</td> <td>副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>非血液系（心臓系を除く）</td> <td>同一投与量を継続</td> <td>副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。</td> <td>副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	グレード2	グレード3	グレード4	血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。	非血液系（心臓系を除く）	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。
副作用	グレード2	グレード3	グレード4												
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。												
非血液系（心臓系を除く）	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。												

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩								
効能効果／用法用量			<table border="1" data-bbox="1532 359 2033 675"> <tr> <td data-bbox="1532 359 1659 464"></td> <td data-bbox="1659 359 1794 464"></td> <td data-bbox="1794 359 1928 464"></td> <td data-bbox="1928 359 2033 464">もしくは主治医の判断で投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1532 464 1659 675">心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈</td> <td data-bbox="1659 464 1794 675">副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。</td> <td data-bbox="1794 464 1928 675">副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。</td> <td data-bbox="1928 464 2033 675">投与を中止する。</td> </tr> </table> <p data-bbox="1473 675 2033 718">ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。</p> <p data-bbox="1473 718 2033 738">イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：</p> <ul data-bbox="1473 738 2033 946" style="list-style-type: none"> ・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアマラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。 ・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 ・グレード3のリンパ球減少 <p data-bbox="1473 845 1615 866">膵神経内分泌腫瘍：</p> <ul data-bbox="1473 866 2033 946" style="list-style-type: none"> ・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 ・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢 ・グレード3又は4のリンパ球減少 <p data-bbox="1473 967 2033 1077">6. 膵神経内分泌腫瘍については、本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。</p>				もしくは主治医の判断で投与を中止する。	心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。	投与を中止する。
			もしくは主治医の判断で投与を中止する。								
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げ投与を再開する。	投与を中止する。								
警告	<p data-bbox="300 1082 862 1241">1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p data-bbox="300 1246 862 1353">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</p>	<p data-bbox="889 1082 1451 1241">1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p data-bbox="889 1246 1451 1353">2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヶ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が</p>	<p data-bbox="1473 1082 2033 1241">1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p data-bbox="1473 1246 2033 1353">2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆</p>								

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
	<p>の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>出率の変動を含む）を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3. 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLS が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>
禁忌	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>（原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること））</p> <p>QT 間隔延長又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(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。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者〔本剤に対する忍容性がないおそれがある。〕</p> <p>(2) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3) 高血圧の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(5) 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。〕</p> <p>(6) 肺塞栓症又はその既往歴のある患者〔肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。〕</p> <p>(7) 脳転移を有する患者〔脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(8) 甲状腺機能障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(9) 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）〕</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。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）</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 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）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) Infusion reaction が発現する可能性がある。Infusion reaction が認められた場合は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確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の咯血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。</p> <p>(5) 抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6) 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。</p>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意			<p>1) 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。</p> <p>2) 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。</p> <p>3) 心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(8) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(9) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(10) 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適</p>

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩												
使用上の注意			<p>切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。</p> <p>(11) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。</p> <p>(12) めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>												
使用上の注意	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="304 722 862 852"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td> <td>接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td> <td>本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。		<p>3. 相互作用 本剤は主にCYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。〔「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1482 970 2033 1305"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤 （リトナビル等） グレープフルーツジュース</td> <td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤 （リトナビル等） グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤 （リトナビル等） グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。													

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩		
			<p>CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビ タール等 セイヨウオトギ リソウ (St. John's Wort, セン ト・ジョ ーンズ・ワー ト) 含有食品</p>	<p>本剤の血中濃度が低 下する可能性があ り、本剤の有効性が 減弱する可能性があ ることを考慮するこ と。</p>	<p>これらの薬剤等がCYP3A4 の代謝活性を誘導するた め、本剤の血漿中濃度が低 下する可能性がある。</p>
			<p>QT間隔延長を起 こすことが 知られている薬 剤 イミプラミン ピモジド等</p>	<p>QT間隔延長、心室性 不整脈（Torsade de pointes を含む）等 の重篤な副作用を起 こすおそれがある。</p>	<p>本剤及びこれらの薬剤はい ずれもQT間隔を延長させる おそれがあるため、併用に より作用が増強するおそれ がある。</p>
			<p>抗不整脈薬 キニジン プロカインアミ ド ジソピラミド ソタロール等</p>	<p>QT 間隔延長、心室 性不整脈（Torsade de pointes を含む） 等の重篤な副作用を 起こすおそれがある。</p>	<p>本剤及びこれらの薬剤はい ずれもQT間隔を延長させる おそれがあるため、併用に より作用が増強するおそれ がある。</p>
<p>使用 上 の 注 意</p>	<p>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（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 治療切除不能な進行・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</p>	<p>3. 副作用 副作用の概要 〈単独投与での成績〉 根治切除不能な悪性黒色腫 国内第2相試験（CA184396試験）において、本剤が単独 投与された20例中12例（60％）に副作用が認められた。 主な副作用は、発疹7例（35％）、発熱、AST（GOT）上 昇、ALT（GPT）上昇 各3例（15％）、そう痒症、食欲 減退、下痢 各2例（10％）であった。 海外第3相試験（MDX010-20試験）において、本剤が単 独投与された131例中105例（80％）に副作用が認められ た。主な副作用は、下痢36例（27％）、そう痒症、疲労 各32例（24％）、悪心31例（24％）、発疹25例 （19％）、嘔吐16例（12％）、食欲減退15例（11％）で あった。（承認時） 〈ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績〉</p>	<p>4. 副作用 国内臨床試験において、本剤を投与された93例全例にお いて副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な 副作用は、血小板減少77例（82.8％）、好中球減少74例 （79.6％）、白血球減少73例（78.5％）、皮膚変色68例 （73.1％）、手足症候群64例（68.8％）、食欲不振62例 （66.7％）、疲労59例（63.4％）、下痢59例 （63.4％）、貧血55例（59.1％）、高血圧55例 （59.1％）、肝機能障害55例（59.1％）等であった。（承 認時までの調査の集計） <u>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍</u> <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> <u>製造販売後の特定使用成績調査において、本剤を投与され</u> <u>た2145例中2049例（95.5％）に副作用が認められた。主</u> <u>な副作用は、血小板減少1429例（66.6％）、手足症候群</u> <u>848例（39.5％）、白血球減少830例（38.7％）、高血圧</u> <u>800例（37.3％）、甲状腺機能低下症756例（35.2％）、</u></p>		

一 般 的 名 称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	イピリムマブ (遺伝子組換え)	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	<p>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)</p> <p>〈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)</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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</p>	<p>根治切除不能な悪性黒色腫 国内第 2 相試験 (ONO-4538-17 試験) において, 本剤がニボルマブ (遺伝子組換え) と併用投与された 30 例中 30 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は, 発疹 18 例 (60.0%), 下痢 16 例 (53.3%), 発熱, 高リパーゼ血症 各 12 例 (40.0%), AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇 各 11 例 (36.7%), そう痒症 10 例 (33.3%), 食欲減退 8 例 (26.7%), 甲状腺機能低下症, 倦怠感, 肝機能異常 各 7 例 (23.3%), 嘔吐 6 例 (20.0%), 低ナトリウム血症, 高アミラーゼ血症, γ-GTP 上昇, 便秘, 疲労, 関節痛, 頭痛 各 5 例 (16.7%), ALP 上昇, 斑状丘疹状皮疹, 悪心 各 4 例 (13.3%), 口内炎 3 例 (10.0%) であった。</p> <p>海外第 3 相試験 (CA209067 試験) において, 本剤がニボルマブ (遺伝子組換え) と併用投与された 313 例中 300 例 (95.8%) に副作用が認められた。主な副作用は, 下痢 142 例 (45.4%), 疲労 118 例 (37.7%), そう痒症 112 例 (35.8%), 発疹 91 例 (29.1%), 悪心 88 例 (28.1%), 発熱, 食欲減退 各 60 例 (19.2%), ALT (GPT) 上昇 59 例 (18.8%), AST (GOT) 上昇, 甲状腺機能低下症 各 51 例 (16.3%), 嘔吐 50 例 (16.0%), 高リパーゼ血症 45 例 (14.4%), 関節痛 42 例 (13.4%), 大腸炎 41 例 (13.1%), 斑状丘疹状皮疹 38 例 (12.1%), 呼吸困難 36 例 (11.5%), 頭痛, 甲状腺機能亢進症 各 34 例 (10.9%) であった。(根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時)</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 国際共同第 3 相試験 (CA209214 試験) において, 本剤がニボルマブ (遺伝子組換え) と併用投与された 547 例 (日本人 38 例を含む) 中 509 例 (93.1%) に副作用が認められた。主な副作用は, 疲労 202 例 (36.9%), そう痒症 154 例 (28.2%), 下痢 145 例 (26.5%), 発疹 118 例 (21.6%), 悪心 109 例 (19.9%), リパーゼ増加 90 例 (16.5%), 甲状腺機能低下症 85 例 (15.5%), 発熱 79 例 (14.4%), 関節痛 76 例 (13.9%), 食欲減退 75 例 (13.7%), 無力症 72 例 (13.2%), アミラーゼ増加 71</p>	<p>貧血 441 例 (20.6%), 好中球減少 422 例 (19.7%), 口内炎 417 例 (19.4%), 下痢 396 例 (18.5%), 肝機能障害 394 例 (18.4%), 食欲不振 338 例 (15.8%), 発熱 309 例 (14.4%), 倦怠感 259 例 (12.1%), 悪心 228 例 (10.6%), リパーゼ増加 227 例 (10.6%) 等であった。 (再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制 汎血球減少 (0.1%^{注1}), 血小板減少 (82.8%), 白血球減少 (78.5%), 好中球減少 (79.6%), 貧血 (59.1%) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量, 休薬又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 感染症 好中球減少の有無にかかわらず肺炎, 敗血症, 壊死性筋膜炎等の重篤な感染症 (頻度不明^{注2}) があらわれることがあり, 死亡例も報告されている。観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 高血圧 (59.1%) 高血圧があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量又は休薬し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血 鼻出血 (23.7%), 皮下出血 (16.1%), 口腔内出血 (6.5%), 性器出血 (2.2%), 咯血 (3.2%), 結膜出血 (1.1%), 腫瘍出血 (1.1%), 消化管出血 (7.5%), 脳出血 (0.3%^{注1}) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量, 休薬又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 消化管穿孔 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし, 消化管穿孔 (0.2%^{注1}) 又は消化管瘻 (頻度不明^{注2}) があらわれることがある。また, 消化管穿孔については,</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	<p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>例（13.0%），ALT（GPT）増加 60 例（11.0%），嘔吐及び甲状腺機能亢進症 59 例（10.8%）及び AST（GOT）増加 58 例（10.6%）であった。（腎細胞癌効果追加時）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については，本剤単独投与は国内第 2 相試験（CA184396 試験）及び海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の本剤群の結果を合わせて算出，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与は国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験），海外第 3 相試験（CA209067 試験）及び国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）の本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用群の結果を合わせて算出した。なお，「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の順に記載した。（*：単独投与における海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の本剤 +gp100 併用群での発現頻度）</p> <p>上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 大腸炎，消化管穿孔：大腸炎（7%，7.1%），消化管穿孔（1%*，0.2%）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。また，消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の下痢：重度の下痢（4%，6.0%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝不全，肝機能障害：肝不全（1%未満，頻度不明），ALT（GPT）上昇（3%，14.6%），AST（GOT）上昇（3%，13.5%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，肝機能検査の実施等，観察を十分に行</p>	<p>腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>6) QT 間隔延長（6.5%），心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.3%^{注 1)}） QT 間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じて減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 心不全（3.2%），左室駆出率低下（9.7%） 心不全，左室駆出率低下があらわれることがあるので，適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 肺塞栓症（1.0%^{注 1)}），深部静脈血栓症（0.9%^{注 1)}） 肺塞栓症，深部静脈血栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注 2)}） 血栓性微小血管症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，破碎赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 一過性脳虚血発作（0.3%^{注 1)}），脳梗塞（0.2%^{注 1)}） 一過性脳虚血発作，脳梗塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明^{注 2)}） 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清 FDP 値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	<p>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, AI-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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>9) 腎障害 腎不全 (0.5%, 1.8%), 尿管間質性腎炎 (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。</p> <p>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。</p> <p>11) 脳炎</p>	<p>い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重度の皮膚障害: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (1%未満*, 頻度不明), 薬剤性過敏症候群 (いずれも頻度不明) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 下垂体炎, 下垂体機能低下症, 甲状腺機能低下症, 副腎機能不全: 下垂体炎 (1%, 5.5%), 下垂体機能低下症 (2%, 0.8%), 甲状腺機能低下症 (1%, 16.1%) 及び副腎機能不全 (1%, 4.8%) があらわれることがあるので, 甲状腺機能検査の実施等, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期, 副腎皮質ホルモン剤の投与, ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 末梢神経障害: ギラン・バレー症候群 (1%未満*, 0.1%) 等の末梢神経障害があらわれることがあり, 死亡に至った例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 腎障害: 腎不全 (1%, 1.8%) 等の腎障害があらわれることがあり, 死亡に至った例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 間質性肺疾患: 急性呼吸窮迫症候群 (1%未満*, 頻度不明), 肺臓炎 (1%未満*, 6.1%), 間質性肺疾患 (頻度不明, 0.7%) 等があらわれることがあり, 死亡に至った例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>12) てんかん様発作 (1.1%), 可逆性後白質脳症症候群 (0.2%^{注1)}) てんかん様発作, 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) があらわれることがあるので, てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状 [高血圧 (伴わない例もある), 頭痛, 覚醒低下, 精神機能変化, 及び皮質盲を含めた視力消失など] が認められた場合は, 本剤の投与を中止し, 高血圧管理を含め, 適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 急性膵炎 (0.9%^{注1)}) 急性膵炎があらわれることがあるので, 定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い, 膵炎を示唆する症状があらわれた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (33.3%), 甲状腺機能亢進症 (1.1%) があらわれることがあるので, 本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い, 適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 肝不全, 肝機能障害, 黄疸 肝不全 (0.1%^{注1)}), AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害 (59.1%), 血中ビリルビンの増加 (28.0%), 黄疸 (1.0%^{注1)}) があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬, 又は投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>16) 間質性肺炎 (2.2%) 間質性肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>17) 急性腎障害 (1.1%)</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ (遺伝子組換え)	イピリムマブ (遺伝子組換え)	スニチニブリンゴ酸塩																												
使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。 1) 単独投与</p>	<p>9) 筋炎：筋炎 (頻度不明, 0.6%) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) Infusion reaction : Infusion reaction (1%, 2.6%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 単独投与</p> <table border="1" data-bbox="884 691 1449 1361"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒症、発疹</td> <td>そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗</td> <td>皮膚炎、湿疹、尋麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛</td> <td>腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁</td> <td>胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リバーゼ上昇、血中アマミラーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>甲状腺機能亢進症</td> <td>性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALP 上昇、血中ビリルビン上昇</td> <td>肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咳嗽、呼吸困難</td> <td>呼吸不全、肺浸</td> </tr> </tbody> </table>	種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	皮膚	そう痒症、発疹	そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、尋麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色	消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リバーゼ上昇、血中アマミラーゼ上昇	内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常	肝臓		ALP 上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇	腎臓			糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇	呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸	<p>急性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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>18) ネフローゼ症候群 (3.2%) ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>19) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注2)})、ミオパシー (0.1%^{注1)}) 横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。</p> <p>20) 副腎機能不全 (0.3%^{注1)}) 副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>21) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%^{注1)}) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>22) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{注2)})、多形紅斑 (頻度不明^{注2)}) 皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注1：外国臨床試験における副作用発現頻度 注2：自発報告のため頻度不明</p>
種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明																												
皮膚	そう痒症、発疹	そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、尋麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色																												
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リバーゼ上昇、血中アマミラーゼ上昇																												
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常																												
肝臓		ALP 上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇																												
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇																												
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸																												

一 般 的 名 称	ニボルマブ (遺伝子組換え)				イピリムマブ (遺伝子組換え)				スニチニブリンゴ酸塩						
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*				潤, 肺水腫, アレルギ-性鼻炎	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には, 必要に応じ, 減量, 投与中止等の適切な処置を行うこと.						
使用上の注意	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	筋骨格系		関節痛, 筋肉痛, 背骨痛, 頸部痛	関節炎, 筋骨格痛, 筋痙縮, リウマチ性多発筋痛	20%以上	2%以上~20%未満	2%未満	頻度不明 ^(注)		
	心臓障害			徐脈, 心房細動, 心室期外収縮, 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	全身・投与部位	疲労, 発熱	悪寒, 無力症, 倦怠感, 浮腫, 体重減少, インフルエンザ様疾患, 局所腫脹, 注射部位疼痛, 注射部位反応	粘膜の炎症, 疼痛, 多臓器不全, 全身性炎症反応症候群	感染症	上気道炎 (24.7%)	ウイルス感染, 麦粒腫, 真菌感染, 耳部感染, 爪囲炎, 肺炎, 尿路感染, 毛包炎	気管支炎, 蜂巣炎, 歯瘻, 感染性腸炎	口腔感染	
	耳及び迷路障害			回転性めまい, 耳不快感, 難聴		代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低リニン酸血症, アルカローシス	血液	リンパ球数減少 (57.0%)	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加, 単球数減少		
	内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症, 下垂体炎, 血中コルチコステロイド減少, 尿中ブドウ糖陽性, 抗甲状腺抗体陽性		眼		霧視, ブドウ膜炎	眼痛, 硝子体出血, 視力低下, 虹彩炎, 結膜炎, 眼の異物感, フォークト・小柳・原田症候群	代謝	食欲不振 (66.7%), リパーゼ増加 (52.7%), 低アルブミン血症 (43.0%), 高アミラーゼ血症 (38.7%), 低リニン酸血症 (23.7%), 低蛋白血症 (21.5%)	低カルシウム血症, 脱水, 高尿酸血症, 高血糖, 高カリウム血症, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低血糖症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症	アルカローシス, テタニー, 血中トリグリセリド増加, 高リニン酸血症, 低マグネシウム血症, 糖尿病悪化, 血中アミラーゼ減少, 高コレステロール血症, 高脂血症, グリコヘモグロビン増加		
	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, 角膜炎	フォ-クト・小柳・原田症候群	神経系		頭痛, 味覚異常	末梢性ニューロパチ- , 末梢性感覚ニューロパチ-, 浮動性めまい, 嗜眠, 失神, 構語障害, 脳浮腫, 脳神経障害, 運動失調, 振戦, ミオクローヌス, 重症筋無力症様症状, 髄膜炎	精神系	味覚異常 (49.5%), 頭痛 (28.0%)	めまい, 味覚消失, しびれ感, 意識消失, 振戦	ニューロパチ-, 回転性めまい, 平衡障害, 記憶障害, 認知障害, 傾眠, 思考力低下	不安	
						精神			錯乱状態, 精神状態変化, うつ病, リビドー減退	眼		結膜炎, 眼脂, 流涙増加, 霧視	黄斑浮腫, 眼乾燥, 眼瞼炎, 光視症, 視覚障害, 深径覚の変化, 白内障, 涙腺刺激症状, 眼の異物感, 睫毛変色	眼球浮腫	
					心・血管系		潮紅, 低血圧, ほてり	血管炎, 血管障害, 末梢性虚血, 起立性低血圧, 不整脈, 心房細動	血液		貧血	溶血性貧血, リンパ球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症, 好酸球増加症	耳	耳鳴	耳介腫脹
					血液				心臓系		動悸, 心嚢液貯留, 心房細動, 上室性不整脈	徐脈, 心筋症, 頻脈, ほてり, 心筋梗塞			
					感染症		感染	尿路感染, 気道感							

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					イピリムマブ（遺伝子組換え）				スニチニブリンゴ酸塩																																				
	使用上の注意						<table border="1"> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>染</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>無月経</td> </tr> </table>				生殖器				染					無月経																										
生殖器					染																																									
				無月経																																										
	<p>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥</td> <td>脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐</td> <td>腹部不快感、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、腭炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害</td> <td>十二指腸炎</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td>甲状腺機能亢進症</td> <td>甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>自己免疫性肝炎、肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>血中クレアチニン上昇</td> <td>尿細管間質性腎炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽、呼吸困難</td> <td>口腔咽頭痛、胸水、発声障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>関節痛、筋肉痛</td> <td>筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症</td> <td>シェーグレン症候群、ミオパチー</td> </tr> <tr> <td>全身・投与部位</td> <td>無力症、疲労、発熱</td> <td>インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、末梢性浮腫、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	皮膚	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑		消化器	腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、腭炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害	十二指腸炎	内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加		肝臓		自己免疫性肝炎、肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP 上昇、γ-GTP 上昇		腎臓	血中クレアチニン上昇	尿細管間質性腎炎		呼吸器	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、胸水、発声障害		筋骨格系	関節痛、筋肉痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症	シェーグレン症候群、ミオパチー	全身・投与部位	無力症、疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、末梢性浮腫、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少						
種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明																																											
皮膚	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑																																												
消化器	腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、腭炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害	十二指腸炎																																											
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加																																												
肝臓		自己免疫性肝炎、肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP 上昇、γ-GTP 上昇																																												
腎臓	血中クレアチニン上昇	尿細管間質性腎炎																																												
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、胸水、発声障害																																												
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症	シェーグレン症候群、ミオパチー																																											
全身・投与部位	無力症、疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、末梢性浮腫、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少																																												
	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、腭炎、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、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																																										
	呼吸器																																													
	消化器																																													
	肝胆道系																																													
	皮膚																																													
	筋骨格系																																													
	腎臓																																													
	生殖器																																													
	その他																																													

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）				イピリムマブ（遺伝子組換え）				スニチニブリンゴ酸塩				
	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，高アマミラーゼ血症	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	代謝	食欲減退，高アマミラーゼ血症，高リパーゼ血症	脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス					
	筋骨格系及び結合組織障害	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，頸部痛，腱炎，関節硬直		神経系	頭痛，味覚異常	感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，脳炎，浮動性めまい，回転性めまい	自己免疫性ニューロパチー				
	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		精神		不安，うつ病，不眠症，錯乱状態					
						心・血管系		頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心筋炎	心房細動				
						血液	貧血	好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症					
						感染症		結膜炎，肺炎，気道感染，気管支炎					
						その他		過敏症，LDH上昇，CRP上昇，サルコイドーシス					

一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)				イピリムマブ (遺伝子組換え)	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	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, 胸部及び縦隔障害		呼吸困難, 咳嗽	口腔咽頭痛, 肺出血, 胸水, しゃっくり, 喉頭痛, 鼻出血, アレルギー性鼻炎, 喘鳴, 鼻漏, 鼻閉, 咯血, サーフア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, 丘疹性皮膚疹, 湿疹, 尋常性白斑	蕁麻疹, 中毒性皮膚疹, 乾癬, 紫斑, 多汗症, 寝汗, 苔癬様角化症, 爪の障害, 手足症候群, 皮膚色素過剰, 毛髪変色, 脱毛症, 皮膚色素減少, 皮膚腫瘍, 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）					イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
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，単球数増加症，好酸球数減少，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		

一般的名称	ニボルマブ（遺伝子組換え）					イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	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，膣炎，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，口渴，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，膿疱性皮膚疹	癰，菌周炎，爪感染症，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		

一 般 的 名 称	ニボルマブ (遺伝子組換え)					イピリムマブ (遺伝子組換え)					スニチニブリンゴ酸塩									
	使用上の注意																			
	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, 頸部痛, 脊椎関節障害, 側腹部痛, 筋固縮, 関節硬直, リウマチ性多発筋痛, 腱炎	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, 血中尿酸増加	尿沈渣異常, 膀胱炎															
	呼吸器, 胸部及び縦隔障害	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, サーフアクタンプロテイン増加															
	皮膚及び皮下組織障害	発疹, そう痒症, 丘疹性発疹, 皮膚乾燥	皮膚炎, 皮膚病変, 紅斑, さ瘡様皮膚炎, 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, 皮膚腫瘍	酒さ, 紫斑															
	血管障害		高血圧, 低血圧, ほてり	潮紅	血管炎															

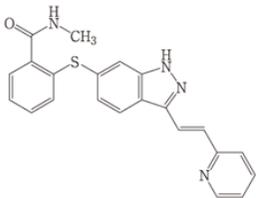
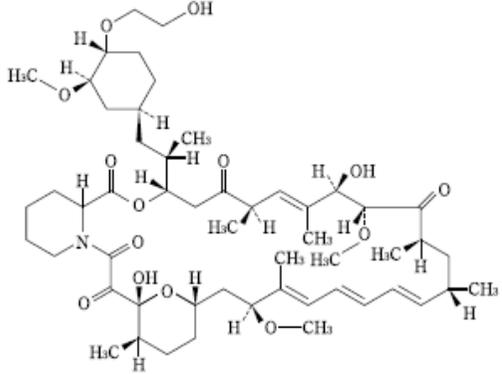
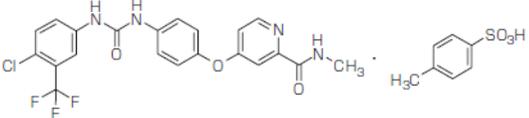
一般的名称	ニボルマブ (遺伝子組換え)					イピリムマブ (遺伝子組換え)	スニチニブリンゴ酸塩
使用上の注意	その他		体重減少	血中 LDH 増加, CRP 増加, 血中 CK(CPK) 増加, 体重増加	細胞マーカー増加, 血中 CK(CPK) 減少, 硬膜下血腫, 真珠腫, 気管出血, 乳頭痛, 組織球形壊死性リンパ筋炎		
<p>※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 15 及び 41 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025, ONO-4538-11/CA209141, ONO-4538-12 及び 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。</p>							

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
使用 上 の 注 意			
使用 上 の 注 意	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。</p>
使用 上 の 注 意	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。〕</p> <p>(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。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。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒト IgG はヒト乳汁中へ移行するため、本剤も移行する可能性がある。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔授乳婦における使用経験はない。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
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）。	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
使用上の注意			8. 過量投与 過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて，嘔吐又は胃洗浄によって，未吸収の薬剤を除去すること。
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，激しく攪拌しないこと。 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。	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤投与前に，溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが，微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお，着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。 2) 本剤は，そのまま，もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し，投与すること。 3) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと。 2) 本剤は，0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3) 本剤は，独立したラインにより投与すること。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
使用上	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。	8. その他の注意 (1) 海外及び国内の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。	10. その他の注意 (1) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり，多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投

一 般 的 名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩
の 注 意	<p>(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。</p> <p>(3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。</p>	<p>(2) 本剤とダカルバジン併用投与した国内第 2 相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブ併用投与した海外第 1 相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。</p>	<p>与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。</p> <p>(2) 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。</p> <p>(3) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた。</p> <p>(4) 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた。</p> <p>(5) 6 カ月がん原性試験（ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day 以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day 投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌 25mg/kg/day 以上投与群）。2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3mg/kg/day 投与群、1 年間以上投与後）。また、十二指腸のブルネル腺癌（雌 1mg/kg/day 以上投与群と雄 3mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄 3mg/kg/day 投与群）が認められた。</p>
添 付 文 書 作 成 日	—	—	2018 年 3 月改訂（第 12 版）
備 考	申請薬剤	申請薬剤	国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214）の対照薬

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	インライタ錠 [®] 1mg, インライタ錠 [®] 5mg	アフィニトール [®] 錠 2.5mg, アフィニトール [®] 錠 5mg	ネクサバール [®] 錠 200mg
会社名	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2012年6月29日	2.5mg : 2012年8月24日 5mg : 2010年1月20日	2008年1月25日 2009年5月20日 (効能・効果の追加) 2014年6月20日 (効能・効果の追加) 2016年2月29日 (効能・効果の一部変更)
再審査・再評価年月日	再審査期間 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 8年 : 2012年6月29日～2020年6月28日	再審査年月日 : ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 : 2010年1月20日～2018年1月19日 ・膝神経内分泌腫瘍 : 2011年12月22日～2018年1月19日 ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫, 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 : 2012年11月21日～2022年11月20日 (希少疾病医薬品) ・手術不能又は再発乳癌 : 2014年3月17日～2018年1月19日 ・神経内分泌腫瘍 : 2016年8月26日～2018年1月19日	再審査年月日 : ・「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」 8年 : 2008年1月25日～2016年1月24日 (終了) ・「根治切除不能な分化型甲状腺癌」 10年 : 2014年6月20日～2024年6月19日 ・「根治切除不能な甲状腺癌」 残余期間 : 2016年2月29日～2024年6月19日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
化学構造式			
剤型含量	<p>インライタ錠 1mg : 1錠中アキシチニブ 1.000mg 含有 インライタ錠 5mg : 1錠中アキシチニブ 5.000mg 含有</p>	<p>アフィニトール錠 2.5mg : 1錠中エベロリムス 2.5mg を含有 アフィニトール錠 5mg : 1錠中エベロリムス 5mg を含有</p>	<p>1錠中、ソラフェニブ 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg) 含有</p>
効能効果 / 用法用量	<p>〈効能・効果〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>〈用法・用量〉 通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg1日2回まで増量できる。</p>	<p>〈効能・効果〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 神経内分泌腫瘍 手術不能又は再発乳癌 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 <p>〈用法・用量〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 <p>通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 手術不能又は再発乳癌の場合 <p>内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状</p>	<p>〈効能・効果〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な甲状腺癌</p> <p>〈用法・用量〉 通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
効能効果／用法用量		<p>態により適宜減量する。</p> <p>・結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合通常、エベロリムスとして3.0 mg/m²を1日1回経口投与する。</p> <p>なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p>	
効能効果／用法用量	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 1回 5mg 1日2回、2週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1回 7mg 1日2回投与に増量することができる。連続2週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大1回 10mg 1日2回に増量することができる。</p> <p>(3) 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回 3mg 1日2回、又は1回 2mg 1日2回に減量すること。</p> <p>(4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合</p> <p>1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 神経内分泌腫瘍の場合</p> <p>臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(3) 手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>1) 非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</p> <p>臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して</p> <p>1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕</p> <p>2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 切除不能な肝細胞癌に対して</p> <p>1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には、肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(3) 根治切除不能な甲状腺癌に対して</p> <p>1) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>2) 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安</p>

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																								
効能効果／用法用量		<p>性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="907 742 1449 1021"> <caption>間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準</caption> <thead> <tr> <th>グレード^{注1)} (症状)</th> <th>投与の可否等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード1 (無症候性の画像所見)</td> <td>投与継続</td> </tr> <tr> <td>グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)</td> <td>症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。</td> </tr> <tr> <td>グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)</td> <td>本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。</td> </tr> <tr> <td>グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) NCI-CTCAE v.3.0</p> <p>(3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p>	グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等	グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続	グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。	グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。	グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止	<p>全性は確立していない。</p> <p>3) 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 [「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。 [「薬物動態」の項参照]</p> <p>(4) 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</p> <p>1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に対して</p> <p>減量基準</p> <table border="1" data-bbox="1496 965 1928 1056"> <thead> <tr> <th>用量調節段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1回 400 mg を1日2回経口投与</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>1回 400mg を1日1回経口投与</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>1回 400mg を隔日経口投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>皮膚毒性</p> <table border="1" data-bbox="1496 1109 2033 1343"> <thead> <tr> <th>皮膚の副作用のグレード</th> <th>発現回数</th> <th>投与量の調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状</td> <td>回数問わず</td> <td>本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。</td> </tr> </tbody> </table>	用量調節段階	投与量	通常投与量	1回 400 mg を1日2回経口投与	1段階減量	1回 400mg を1日1回経口投与	2段階減量	1回 400mg を隔日経口投与	皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節	グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等																										
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続																										
グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。																										
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。																										
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止																										
用量調節段階	投与量																										
通常投与量	1回 400 mg を1日2回経口投与																										
1段階減量	1回 400mg を1日1回経口投与																										
2段階減量	1回 400mg を隔日経口投与																										
皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節																									
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。																									

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																																				
<p>効能効果／用法用量</p>		<p>(5) 手術不能又は再発乳癌の場合 エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</p> <p>1) 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。 本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、 「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）</p>	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状</td> <td>1回目</td> <td>本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td> <td>1回目又は2回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> </table> <p>血液学的毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階下げる^b</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^a</td> <td>1段階下げる^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。 b. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p>非血液学的毒性^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^b</td> <td>1段階下げる^c</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。 b. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。 c. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p>	グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）	4回目	本剤の投与を中止する。	グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）	3回目	本剤の投与を中止する。	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	投与継続	1段階下げる ^b	グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階下げる ^b	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階下げる ^c	グレード4	投与中止	投与中止
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。																																					
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）																																					
	4回目	本剤の投与を中止する。																																					
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg 1日1回又は400mg 隔日1回）																																					
	3回目	本剤の投与を中止する。																																					
グレード	投与継続の可否	用量調節																																					
グレード0～2	投与継続	変更なし																																					
グレード3	投与継続	1段階下げる ^b																																					
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階下げる ^b																																					
グレード	投与継続の可否	用量調節																																					
グレード0～2	投与継続	変更なし																																					
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階下げる ^c																																					
グレード4	投与中止	投与中止																																					

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																													
効能効果／用法用量			<p>2) 根治切除不能な甲状腺癌に対して</p> <p>減量基準</p> <table border="1" data-bbox="1496 438 2033 574"> <thead> <tr> <th>用量調節段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1回 400mg を1日2回経口投与</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>1回 400mg と1回 200mg とを交互に12時間間隔で経口投与</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>1回 200mg を1日2回経口投与</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>1回 200mg を1日1回経口投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>皮膚毒性</p> <table border="1" data-bbox="1496 622 2033 1364"> <thead> <tr> <th>皮膚の副作用のグレード</th> <th>発現回数</th> <th>投与量の調節^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード1: 手足の皮膚の感覚障害, 刺痛, 痛みを伴わない腫脹や紅斑, 日常生活に支障を来さない程度の不快な症状</td> <td>回数問わず^a</td> <td>本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法を考慮する.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">グレード2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹, 日常生活に支障を来す不快な症状</td> <td>1回目</td> <td>本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する. 7日以内に改善が見られない場合は下記参照.</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合又は2回目</td> <td>グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる.^b</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4回目</td> <td>本剤の投与を中止する.</td> </tr> <tr> <td>グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑, 潰瘍形成, 水疱形成, 激しい痛</td> <td>1回目</td> <td>グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.</td> </tr> </tbody> </table>	用量調節段階	投与量	通常投与量	1回 400mg を1日2回経口投与	1段階減量	1回 400mg と1回 200mg とを交互に12時間間隔で経口投与	2段階減量	1回 200mg を1日2回経口投与	3段階減量	1回 200mg を1日1回経口投与	皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a	グレード1: 手足の皮膚の感覚障害, 刺痛, 痛みを伴わない腫脹や紅斑, 日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず ^a	本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法を考慮する.	グレード2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹, 日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する. 7日以内に改善が見られない場合は下記参照.	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.	3回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる. ^b		4回目	本剤の投与を中止する.	グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑, 潰瘍形成, 水疱形成, 激しい痛	1回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.
用量調節段階	投与量																															
通常投与量	1回 400mg を1日2回経口投与																															
1段階減量	1回 400mg と1回 200mg とを交互に12時間間隔で経口投与																															
2段階減量	1回 200mg を1日2回経口投与																															
3段階減量	1回 200mg を1日1回経口投与																															
皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a																														
グレード1: 手足の皮膚の感覚障害, 刺痛, 痛みを伴わない腫脹や紅斑, 日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず ^a	本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法を考慮する.																														
グレード2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹, 日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する. 7日以内に改善が見られない場合は下記参照.																														
	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.																														
	3回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる. ^b																														
	4回目	本剤の投与を中止する.																														
グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑, 潰瘍形成, 水疱形成, 激しい痛	1回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる.																														

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																																												
効能効果／用法用量			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1496 359 1630 462">み, 仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td> <td data-bbox="1630 359 1848 462">2回目</td> <td data-bbox="1848 359 2033 462">グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1630 462 1848 507">3回目</td> <td data-bbox="1848 462 2033 507">本剤の投与を中止する。</td> </tr> </table> <p>a. グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。</p> <p>b. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p>血液学的毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0~2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階下げる^b</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>グレード0~2に軽快するまで休薬^a</td> <td>2段階下げる^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>b. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p>非血液学的毒性^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>発現回数</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0~1</td> <td>回数問わず^a</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード2</td> <td>回数問わず^a</td> <td>投与継続</td> <td>1段階下げる^{cd}</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">グレード3</td> <td>1回目</td> <td>グレード0~2に軽快するまで休薬^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照</td> <td>1段階下げる^{cd}</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目</td> <td>グレード0~2に軽快するまで休薬^b</td> <td>2段階下げる^{cd}</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td>グレード0~2に軽快するまで休薬^b</td> <td>3段階下げる^{cd}</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>回数問わず^a</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。</p> <p>b. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>c. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p>d. グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。</p>	み, 仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。		3回目	本剤の投与を中止する。	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0~2	投与継続	変更なし	グレード3	投与継続	1段階下げる ^b	グレード4	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^a	2段階下げる ^b	グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節	グレード0~1	回数問わず ^a	投与継続	変更なし	グレード2	回数問わず ^a	投与継続	1段階下げる ^{cd}	グレード3	1回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照	1段階下げる ^{cd}	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b	2段階下げる ^{cd}	4回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b	3段階下げる ^{cd}	グレード4	回数問わず ^a	投与中止	投与中止
み, 仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。																																													
	3回目	本剤の投与を中止する。																																													
グレード	投与継続の可否	用量調節																																													
グレード0~2	投与継続	変更なし																																													
グレード3	投与継続	1段階下げる ^b																																													
グレード4	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^a	2段階下げる ^b																																													
グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節																																												
グレード0~1	回数問わず ^a	投与継続	変更なし																																												
グレード2	回数問わず ^a	投与継続	1段階下げる ^{cd}																																												
グレード3	1回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照	1段階下げる ^{cd}																																												
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b	2段階下げる ^{cd}																																												
	4回目	グレード0~2に軽快するまで休薬 ^b	3段階下げる ^{cd}																																												
グレード4	回数問わず ^a	投与中止	投与中止																																												

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
警告	<p>本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「【薬物動態】」の項参照） 	<p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

一 般 的 名 称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(2) 甲状腺機能障害のある患者〔甲状腺機能障害が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(3) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(6) 中等度以上の肝機能障害を有する患者〔本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺炎発症、重症化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（「用法及び用量に関連する使用上の注意」>、【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔使用経験がない。〕</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 脳転移のある患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」>、「1. 慎重投与」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) 投与開始前 胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 投与開始後 定期的に胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外され</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 手足症候群、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、ケラトアcantoma、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>

一 般 的 名 称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	<p>(4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(5) 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は、減量又は休薬すること。</p> <p>(6) 手足症候群があらわれることがあるため、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。</p> <p>(7) AST (GOT) , ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>た場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>なお、小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。</p> <p>(2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 重篤な腎障害があらわれることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。</p> <p>(4) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。</p> <p>(5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。</p>	<p>(3) 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるため、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(4) 血圧の上昇が認められることがあるため、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(5) 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるため、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。</p> <p>(8) 甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。</p> <p>(9) 甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。</p>

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																																										
使用上の注意	<p>3. 相互作用 本剤は主に CYP3A4/5 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4/5 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール (錠剤及び注射剤：国内未承認)、イトラコナゾール等〕 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース</td> <td>ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC_{0-∞}がそれぞれ50%及び106%増加した。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4/5 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバル</td> <td>リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC_{0-∞}がそれぞれ71%及び79%低下した。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4/5 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール (錠剤及び注射剤：国内未承認)、イトラコナゾール等〕 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC _{0-∞} がそれぞれ50%及び106%増加した。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4/5 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバル	リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC _{0-∞} がそれぞれ71%及び79%低下した。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン リファブチン</td> <td>本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td> <td>これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン</td> <td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。		<p>3. 相互作用 <i>In vitro</i>試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、<i>in vitro</i>試験で、本剤のUGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イリノテカン</td> <td>イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26~42%及び67~120%増加するとの報告がある。</td> <td>本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>ドキシソルビシン</td> <td>ドキシソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4誘導薬 (リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等) 及びセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td> <td>リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある。 CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> <td><i>In vitro</i>試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。</td> </tr> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR値の上昇) の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ドセタキセル</td> <td>ドセタキセルのAUCが36~80%増加したとの</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26~42%及び67~120%増加するとの報告がある。	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	ドキシソルビシン	ドキシソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある。	機序不明	CYP3A4誘導薬 (リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等) 及びセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある。 CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。	ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR値の上昇) の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。	機序不明	ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36~80%増加したとの	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																											
CYP3A4/5 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール (錠剤及び注射剤：国内未承認)、イトラコナゾール等〕 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC _{0-∞} がそれぞれ50%及び106%増加した。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。																																											
CYP3A4/5 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバル	リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のCmax及びAUC _{0-∞} がそれぞれ71%及び79%低下した。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																											
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																											
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。																																											
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																											
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26~42%及び67~120%増加するとの報告がある。	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。																																											
ドキシソルビシン	ドキシソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある。	機序不明																																											
CYP3A4誘導薬 (リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等) 及びセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある。 CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。																																											
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR値の上昇) の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。	機序不明																																											
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36~80%増加したとの	機序不明																																											

一般的名称	アキシチニブ			エベロリムス			ソラフェニブトシル酸塩		
	使用上の注意	ピタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品			<p>ブレドニゾロン等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等</p> <p>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。		<p>報告がある。</p> <p>バクリタキセル/カルボプラチン</p> <p>バクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し、バクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHバクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある。</p>	機序不明
			<p>マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等</p> <p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>			<p>カベシタピン</p> <p>カベシタピン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある。</p>	機序不明		
			<p>不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等</p> <p>ワクチンの効果が得られないおそれがある。</p>		免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	<p>フラジオマイシン (経口剤：国内未発売)</p> <p>フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある。抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</p> <p>フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される。</p>			
			<p>オムビダスビル・パリタプレビル・リトナビル</p> <p>本剤のAUCが27倍、C_{max}が4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p>		リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。				
			<p>セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)</p> <p>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイ</p>		セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤				

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩												
使用上の注意		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="898 359 1099 422">ト) 含有食品</td> <td data-bbox="1099 359 1285 422">ヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</td> <td data-bbox="1285 359 1449 422">の代謝が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="898 422 1099 528">グレープフルーツジュース</td> <td data-bbox="1099 422 1285 528">本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。</td> <td data-bbox="1285 422 1449 528">グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="898 528 1099 715">シクロスポリン</td> <td data-bbox="1099 528 1285 715">本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td> <td data-bbox="1285 528 1449 715">代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="898 715 1099 845">ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等</td> <td data-bbox="1099 715 1285 845">ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。</td> <td data-bbox="1285 715 1449 845">本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</td> </tr> </table>	ト) 含有食品	ヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	の代謝が促進されると考えられる。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	
ト) 含有食品	ヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	の代謝が促進されると考えられる。													
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。													
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。													
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。													
使用上の注意	<p>4. 副作用 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された356例 (日本人25例を含む) 中322例 (90.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢181例 (50.8%)、高血圧140例 (39.3%)、疲労124例 (34.8%)、悪心100例 (28.1%)、食欲減退99例 (27.8%)、発声障害98例 (27.5%)、手足症候群96例 (27.0%)、甲状腺機能低下症65例 (18.3%)、無力症60例 (16.9%)、嘔吐59例 (16.6%)、体重減少58例 (16.3%)、粘膜の炎症52例 (14.6%)、口内炎51例 (14.3%)、発疹45例 (12.6%)、便秘42例 (11.8%)、頭痛38例 (10.7%)、蛋白尿38例 (10.7%)、皮膚乾燥36例 (10.1%)、味覚異常36例 (10.1%) 等であった。(承認時までの調査の集計) 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された日本人64例中63例 (98.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副</p>	<p>4. 副作用 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、嘔吐48例 (17.5%)、末梢性浮腫46例 (16.8%)、高トリグリセリド血症44例 (16.1%)、咳嗽41例 (15.0%)、そう痒症39例 (14.2%)、感染症39例 (14.2%)、皮膚乾燥36例 (13.1%)、鼻出血34例 (12.4%)、呼吸困難28例 (10.2%)、味覚異常28例 (10.2%) 等であった。 (試験終了時の集計) 腓神経内分秘腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、</p>	<p>4. 副作用 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験並びに甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、370例 (日本人175例を含む) 中359例 (97.0%) に副作用が認められた。主な副作用の発現例数 (発現率) は、手足症候群250例 (67.6%)、脱毛202例 (54.6%)、下痢190例 (51.4%)、発疹・皮膚落屑166例 (44.9%)、疼痛 (口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む) 126例 (34.1%)、高血圧126例 (34.1%)、疲労116例 (31.4%)、体重減少95例 (25.7%)、リパーゼ上昇87例 (23.5%)、口内炎 (口内乾燥及び舌痛を含む) 85例 (23.0%)、食欲不振83例 (22.4%)、アミラーゼ上昇65例 (17.6%)、癢痒63例 (17.0%)、悪心46例 (12.4%)、ALT (GPT) 上昇39例 (10.5%) 等であった。(甲状腺癌効能追加承認時) (1) 重大な副作用</p>												

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	<p>作用は、高血圧 54 例（84.4%）、手足症候群 48 例（75.0%）、下痢 41 例（64.1%）、蛋白尿 37 例（57.8%）、発声障害 34 例（53.1%）、疲労 31 例（48.4%）、甲状腺機能低下症 31 例（48.4%）、食欲減退 23 例（35.9%）、TSH 増加 20 例（31.3%）、体重減少 19 例（29.7%）、悪心 16 例（25.0%）、AST（GOT）増加 15 例（23.4%）、ALT（GPT）増加 15 例（23.4%）、頭痛 15 例（23.4%）、口内炎 15 例（23.4%）、鼻出血 14 例（21.9%）、発疹 13 例（20.3%）、関節痛 12 例（18.8%）、味覚異常 12 例（18.8%）、ALP 増加 11 例（17.2%）、嘔吐 10 例（15.6%）、腹痛 8 例（12.5%）、LDH 増加 8 例（12.5%）、倦怠感 8 例（12.5%）、咳嗽 8 例（12.5%）、胸痛 7 例（10.9%）、便秘 7 例（10.9%）、血小板数減少 7 例（10.9%）、浮腫 7 例（10.9%）等であった。（承認時までの調査の集計）</p> <p>重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 高血圧、高血圧クリーゼ：高血圧（39.3%）があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること。また、高血圧クリーゼ（0.6%）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 動脈血栓塞栓症：一過性脳虚血発作（0.8%）、網膜動脈閉塞（0.3%）、脳血管発作（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>副作用は 195 例（95.6%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131 例（64.2%）、発疹 99 例（48.5%）、下痢 70 例（34.3%）、疲労 66 例（32.4%）、感染症 49 例（24.0%）、末梢性浮腫 45 例（22.1%）、悪心 41 例（20.1%）、食欲減退 41 例（20.1%）、頭痛 40 例（19.6%）、鼻出血 36 例（17.6%）、貧血 35 例（17.2%）、味覚異常 35 例（17.2%）、体重減少 34 例（16.7%）、嘔吐 31 例（15.2%）、そう痒症 30 例（14.7%）、高血糖 28 例（13.7%）、血小板減少症 27 例（13.2%）、無力症 26 例（12.7%）、爪の障害 26 例（12.7%）、肺臓炎 25 例（12.3%）、発熱 24 例（11.8%）、咳嗽 23 例（11.3%）、高コレステロール血症 21 例（10.3%）、皮膚乾燥 21 例（10.3%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 202 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 193 例（95.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）127 例（62.9%）、下痢 63 例（31.2%）、疲労 62 例（30.7%）、感染症 59 例（29.2%）、発疹 55 例（27.2%）、末梢性浮腫 52 例（25.7%）、悪心 35 例（17.3%）、無力症 33 例（16.3%）、貧血 33 例（16.3%）、食欲減退 32 例（15.8%）、味覚異常 30 例（14.9%）、肺臓炎 27 例（13.4%）、咳嗽 26 例（12.9%）、そう痒症 26 例（12.9%）、発熱 22 例（10.9%）、高血糖 21 例（10.4%）、呼吸困難 21 例（10.4%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>エストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 482 例（日本人 71 例を含む）中、副作用は 465 例（96.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例</p>	<p>1) 手足症候群（10%以上）、剥脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。</p> <p>2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血（消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血、気道出血、脳出血、腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害・黄疸（1～10%未満）、肝不全（頻度不明）、肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。</p> <p>6) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異</p>

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	<p>3) 静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.3%）、網膜静脈閉塞（0.3%）、網膜静脈血栓症（0.3%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血：鼻出血（5.3%）、血尿（1.4%）、直腸出血（1.1%）、咯血（0.6%）、脳出血（0.3%）、下部消化管出血（0.3%）、胃出血（0.3%）等の出血があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 消化管穿孔、瘻孔形成：消化管穿孔（頻度不明）、瘻孔（0.3%）があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、消化管穿孔が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（18.3%）、甲状腺機能亢進症（0.6%）があらわれることがあるので、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 創傷治癒遅延：創傷治癒遅延（0.6%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。</p> <p>8) 可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（0.3%）があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、盲目、視覚障害、神経障害）があらわれた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 肝機能障害：AST（GOT）（1.1%）、ALT（GPT）（2.0%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>	<p>（64.1%）、発疹 163 例（33.8%）、疲労 115 例（23.9%）、食欲減退 96 例（19.9%）、下痢 94 例（19.5%）、味覚異常 92 例（19.1%）、悪心 85 例（17.6%）、感染症 77 例（16.0%）、肺臓炎 72 例（14.9%）、体重減少 66 例（13.7%）、貧血 55 例（11.4%）、鼻出血 54 例（11.2%）、高血糖 51 例（10.6%）、血小板減少症 50 例（10.4%）、そう痒症 48 例（10.0%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例（71.7%）、食欲不振 25 例（47.2%）、発疹 23 例（43.4%）、疲労 22 例（41.5%）、悪心 13 例（24.5%）、そう痒症 10 例（18.9%）、味覚異常 9 例（17.0%）、血小板減少症 8 例（15.1%）、下痢 8 例（15.1%）、肺臓炎 8 例（15.1%）、発熱 6 例（11.3%）等であった。 （試験終了時の集計）</p> <p>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10.1%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内</p>	<p>常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 消化管穿孔（0.1～1%未満）、消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔、消化管潰瘍があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔、消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 出血性腸炎、虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血（頻度不明）：白血球減少、好中球減少、</p>

一般的な名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩																																													
使用上の注意	<p>10) 心不全：心不全（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(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、必要に応じて、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>炎（口腔内潰瘍等を含む）47例（60.3%）、感染症23例（29.5%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。</p>	<p>リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 ～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>TSH増加, T4増加</td> <td>T3減少, TSH減少, T3増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛 (10.7%), 味覚異常 (10.1%)</td> <td>浮動性めまい, 不眠症, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 不安, 振戦, 知覚過敏, うつ病, 記憶障害</td> <td>失神, 失語症, 傾眠, 味覚消失, 失神寸前の状態, 注意力障害, 片頭痛, 睡眠障害, 落ち着きのなさ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>霧視</td> <td>流涙増加, 羞明, 眼瞼浮腫, 視力低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>耳</td> <td></td> <td>耳鳴</td> <td>回転性めまい, 耳の障害, 耳不快感, 難聴</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>浮腫, 低血圧, QT延長, 動悸</td> <td>ほてり, 顔脈, 徐脈, 潮紅, 顔面浮腫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>発声障害 (27.5%)</td> <td>呼吸困難, 咳嗽, 口腔咽頭痛, 鼻炎, 労作性呼吸困難, しゃっくり, 上気道感染, 鼻漏</td> <td>肺炎, 鼻閉, 鼻部障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢 (50.8%), 悪心 (28.1%), 嘔吐 (16.6%), 口内炎 (14.3%), 便秘 (11.8%)</td> <td>腹痛, 消化不良, 上部腹痛, 鼓腸, 口内乾燥, 歯肉痛, 舌痛, 口腔内痛, 痔核, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 腹部不快感, 腹部膨満, 口腔内潰瘍形成, 肛門周囲痛</td> <td>アフタ性口内炎, 胃炎, 舌炎, 舌障害, 裂肛, 下腹部痛, 嚥下痛, 変色便, 歯の障害, 歯肉炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>リバーゼ増加, アミラーゼ増加</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明	内分泌		TSH増加, T4増加	T3減少, TSH減少, T3増加		精神神経系	頭痛 (10.7%), 味覚異常 (10.1%)	浮動性めまい, 不眠症, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 不安, 振戦, 知覚過敏, うつ病, 記憶障害	失神, 失語症, 傾眠, 味覚消失, 失神寸前の状態, 注意力障害, 片頭痛, 睡眠障害, 落ち着きのなさ		眼		霧視	流涙増加, 羞明, 眼瞼浮腫, 視力低下		耳		耳鳴	回転性めまい, 耳の障害, 耳不快感, 難聴		循環器		浮腫, 低血圧, QT延長, 動悸	ほてり, 顔脈, 徐脈, 潮紅, 顔面浮腫		呼吸器	発声障害 (27.5%)	呼吸困難, 咳嗽, 口腔咽頭痛, 鼻炎, 労作性呼吸困難, しゃっくり, 上気道感染, 鼻漏	肺炎, 鼻閉, 鼻部障害		消化器	下痢 (50.8%), 悪心 (28.1%), 嘔吐 (16.6%), 口内炎 (14.3%), 便秘 (11.8%)	腹痛, 消化不良, 上部腹痛, 鼓腸, 口内乾燥, 歯肉痛, 舌痛, 口腔内痛, 痔核, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 腹部不快感, 腹部膨満, 口腔内潰瘍形成, 肛門周囲痛	アフタ性口内炎, 胃炎, 舌炎, 舌障害, 裂肛, 下腹部痛, 嚥下痛, 変色便, 歯の障害, 歯肉炎		肝臓		リバーゼ増加, アミラーゼ増加			<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患 (15.1%)：間質性肺疾患（肺臓炎, 間質性肺炎, 肺浸潤, 胞隔炎, 肺胞出血, 肺毒性等を含む）があらわれることがあり, 未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】, <用法及び用量に関連する使用上の注意>, 「1. 慎重投与」, 「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症 (21.8%)：細菌, 真菌, ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎, アスペルギルス症, カンジダ症, 敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり, 死亡に至った症例が報告されている。また, B型肝炎ウイルスの再活性化により, 肝不全に至り, 死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合, 直ちに本剤を休薬又は中止し, 適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合, 直ちに本剤の投与を中止し, 適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は, 本剤の投与は再開しないこと。（【警告】, 「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 腎不全 (1.0%)：重篤な腎障害があらわれることがあり, 腎不全が急速に悪化した例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>14) 膝炎 (0.1～1%未満)：膝炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 腹痛等の膝炎を示唆する症状が認められた場合や酵素上昇が持続する場合には, 本剤を休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 腎不全 (頻度不明)：腎不全があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>16) ネフローゼ症候群, 蛋白尿 (頻度不明)：ネフローゼ症候群, 蛋白尿があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>17) 低ナトリウム血症 (頻度不明)：意識障害, 全身倦怠感, 嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>18) ショック, アナフィラキシー (頻度不明)：ショック, アナフィラキシー（呼吸困難, 血管浮腫, 発疹, 血圧低下等）があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>19) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。また, 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>20) 低カルシウム血症 (1～10%未満)：低カルシウム血症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 血清カルシウム濃度を確認し, カルシウム剤やビタミンD製剤の投与</p>
	10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明																																												
内分泌		TSH増加, T4増加	T3減少, TSH減少, T3増加																																													
精神神経系	頭痛 (10.7%), 味覚異常 (10.1%)	浮動性めまい, 不眠症, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 不安, 振戦, 知覚過敏, うつ病, 記憶障害	失神, 失語症, 傾眠, 味覚消失, 失神寸前の状態, 注意力障害, 片頭痛, 睡眠障害, 落ち着きのなさ																																													
眼		霧視	流涙増加, 羞明, 眼瞼浮腫, 視力低下																																													
耳		耳鳴	回転性めまい, 耳の障害, 耳不快感, 難聴																																													
循環器		浮腫, 低血圧, QT延長, 動悸	ほてり, 顔脈, 徐脈, 潮紅, 顔面浮腫																																													
呼吸器	発声障害 (27.5%)	呼吸困難, 咳嗽, 口腔咽頭痛, 鼻炎, 労作性呼吸困難, しゃっくり, 上気道感染, 鼻漏	肺炎, 鼻閉, 鼻部障害																																													
消化器	下痢 (50.8%), 悪心 (28.1%), 嘔吐 (16.6%), 口内炎 (14.3%), 便秘 (11.8%)	腹痛, 消化不良, 上部腹痛, 鼓腸, 口内乾燥, 歯肉痛, 舌痛, 口腔内痛, 痔核, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 腹部不快感, 腹部膨満, 口腔内潰瘍形成, 肛門周囲痛	アフタ性口内炎, 胃炎, 舌炎, 舌障害, 裂肛, 下腹部痛, 嚥下痛, 変色便, 歯の障害, 歯肉炎																																													
肝臓		リバーゼ増加, アミラーゼ増加																																														

一般的名称	アキシチニブ					エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩								
	使用上の注意	腎臓 蛋白尿 (10.7%)	クレアチニンクリアランス減少, 尿酸増加, 腎不全, 頻尿	尿路感染, クレアチニン増加, 尿意切迫, 排尿困難			4) 高血糖 (10.1%) : 糖尿病の発症又は増悪 (2.7%) : 高血糖の発現, 糖尿病が発症又は増悪することがあるので, 定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 (「2. 重要な基本的注意」の項参照)	等	適切な処置を行うこと。また必要に応じて, 減量, 休薬又は投与中止を考慮すること。	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には, 必要に応じ, 減量, 休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。					
	血液	貧血, 血小板減少, 白血球減少	ヘモグロビン減少, リンパ球減少, 好中球減少	ヘモグロビン増加, 赤血球増加		5) 貧血 (16.8%) , ヘモグロビン減少 (2.3%) , 白血球減少 (5.5%) , リンパ球減少 (4.6%) , 好中球減少 (5.5%) , 血小板減少 (10.6%) : 貧血, ヘモグロビン減少, 白血球減少, リンパ球減少, 好中球減少, 血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお, 血小板減少が生じた結果, 消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明					
	代謝	食欲減退 (27.8%)	脱水, カリウム減少, 高血糖, カリウム増加, 高脂血症	カルシウム増加, カルシウム減少, 高コレステロール血症, アルブミン減少			過敏感	過敏性反応 (皮膚反応及び蕁麻疹を含む)							
	皮膚	手足症候群 (27.0%) , 発疹 (12.6%) , 皮膚乾燥 (10.1%)	そう痒症, 脱毛症, 皮膚障害, 紅斑, 過角化, 皮膚剥脱, 皮膚炎, 擦過傷, 水疱, 爪の障害	ざ瘡, 多汗症, 毛髪変色, 湿疹, 皮膚刺激, 爪囲炎, 爪破損, 爪色素沈着			血液			プロトロンビン時間延長, INR上昇					
	筋骨格系		四肢痛, 関節痛, 筋肉痛, 背部痛, 筋力低下, 筋痙攣, 筋骨格系胸痛	側腹部痛, 筋骨格痛, 関節炎, 頸部痛, 骨痛, 筋固縮			皮膚	脱毛, 発疹・皮膚落屑, 痒疹, 皮膚乾燥, 紅斑	潮紅, 痒疹, 過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎				
	その他	疲労 (34.8%) , 無力症 (16.9%) , 体重減少 (16.3%) , 粘膜の炎症 (14.6%)	疼痛, 発熱, 悪寒, 胸痛, 全身健康状態低下, 倦怠感, 粘膜乾燥	乳頭痛, 寝汗, インフルエンザ様疾患, 体重増加, 免疫応答低下, 冷感, 温度変化不耐症, 転倒, 敗血症			精神神経系		末梢感覚神経障害, 浮動性めまい, うつ, 耳鳴						
						6) 口内炎 (61.0%) : 口内炎, 口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。	筋・骨格系	関節痛	筋痛, 筋痙攣						
						7) アナフィラキシー (頻度不明) : アナフィラキシー (呼吸困難, 顔面紅潮, 胸痛, 血管浮腫等) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。	呼吸器		腹声, 鼻漏						
						8) 急性呼吸窮迫症候群 (0.2%) : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 急速に進行する呼吸困難, 低酸素症, 両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。	循環器	高血圧			QT延長				
						9) 肺塞栓症 (0.6%) , 深部静脈血栓症 (0.2%) : 肺塞栓症, 深部静脈血栓症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	消化器	下痢, リバーゼ上昇, 口内炎 (口内乾燥及び舌痛を含む) , 食欲不振, アミラーゼ上昇, 悪心, 便秘, 嘔吐	消化不良, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患	胃炎					
							肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, ALP 上昇, ビリルビン上昇	胆嚢炎, 胆管炎	LDH 上昇				
							その他	疼痛 (口内疼痛, 腹痛, 骨痛, 頭痛及びびまん性疼痛を含む) , 疲労, 体重減少, 感染, 発熱, 低リン酸血症	浮腫, 味覚異常, 粘膜の炎症, 低カリウム血症, インフルエンザ様症	脱水, 甲状腺機能亢進, 高カリウム血症, 女性化乳房	放射線照射リコール反応				

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩										
使用上の注意		<p>10) 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%）：悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>12) BK ウイルス腎症（頻度不明）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少，微小血管性溶血性貧血，腎機能障害，精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部 X 線検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="887 1305 1447 1370"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液・リンパ</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>リンパ球減少症</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満	血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—	
	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満									
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—									

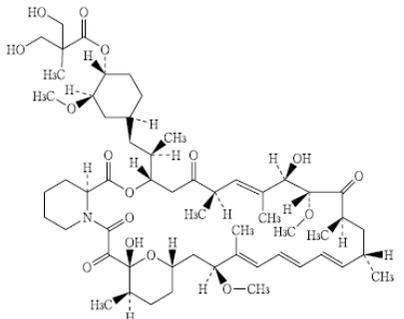
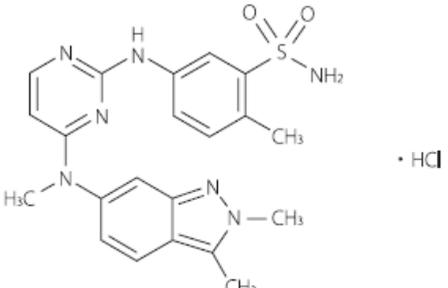
一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス				ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退, 高コレステロール血症	低リン酸血症, 脱水, 低カリウム血症, 高トリグリセリド血症, 高脂血症	鉄欠乏, 低血糖症, 低比重蛋白 (LDL) 増加	
	精神・神経系	—	味覚異常, 頭痛	不眠症	激越, 味覚消失, 攻撃性, 痙攣	
	眼	—	—	—	結膜炎	
	心血管系	—	—	高血圧	うつ血性心不全	
	呼吸器	—	咳嗽, 鼻出血	呼吸困難	咯血, 咽頭の炎症	
	消化器	胃腸潰瘍	下痢, 悪心, 嘔吐	口内乾燥, 腹痛, 消化不良, 嚥下障害, 鼓腸, 便秘, 歯肉炎	胃炎	
	肝臓	—	—	AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, ALPの増加	血中ビリルビン増加	
	皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹 (紅斑, 丘疹, 斑状丘疹状皮疹, 全身性皮疹, 斑状皮疹), そう痒症	皮膚乾燥, 手足症候群, ざ瘡, 爪の障害, ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	
	筋骨格系	—	—	関節痛	—	
	腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加, 蛋白尿	昼間頻尿	
	生殖器	無精子症	—	—	不規則月経, 無月経, 膣出血, 月経過多, 月経遅延, 男性性腺機能低下 (テストステロン減少, 黄体形成ホルモン増加, 卵胞刺激ホルモン増加), 卵巣嚢胞	
	全身症状	—	疲労, 無力症, 浮腫, 体重減少	発熱, 粘膜の炎症	胸痛, 創傷治癒不良, 易刺激性, 歩行障害	
その他	血中フィブリノーゲン減少,	—	LDH 増加	出血 (網膜出血, メレナ,		

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩			
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">血中IgG減少, 高クレアチン血症</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">血尿等)^(注2), APTT 延長, 血中アルブミン減少</td> </tr> </table>	血中IgG減少, 高クレアチン血症		血尿等) ^(注2) , APTT 延長, 血中アルブミン減少	
血中IgG減少, 高クレアチン血症		血尿等) ^(注2) , APTT 延長, 血中アルブミン減少				
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ことが多いので、注意して投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。			
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験（マウス 3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。（授乳婦における使用経験はない。また、本剤の母乳中への移行は不明である。）	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ラット、ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕			
使用上の注意	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている。〕			
使用上の注意	8. 過量投与 1回 20mg 1日 2回投与を行った患者において、眩暈、高血圧、高血圧を伴う痙攣発作、死亡に至る咯血が認められた。	8. 過量投与 進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。	8. 過量投与 国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日 2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。			

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

一般的名称	アキシチニブ	エベロリムス	ソラフェニブトシル酸塩
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
使用上の注意	<p>10. その他の注意 (1) マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。マウスでは歯科病変も認められた。 (2) 反復投与毒性試験において、雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少、萎縮又は変性、精子減少、異型精子等が、雌では性成熟遅延、黄体数の減少又は消失、子宮の重量減少及び萎縮等が認められた。これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された。 (3) 受胎能試験において、雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており、本試験結果から妊孕性低下の可能性が示唆された。</p>	<p>10. その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。</p>	<p>10. その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。</p>
添付文書作成日	2013 年 10 月改訂（第 2 版）	2018 年 2 月改訂（第 12 版）	2016 年 2 月改訂（第 16 版）
備考	—	—	—

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
販売名	トーリセル®点滴静注液 25mg	ヴォトリエント®錠 200mg
会社名	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2010年7月23日	2012年9月28日 2014年3月17日 (効能・効果の追加)
再審査・再評価年月日	再審査年月日： 8年：2010年7月23日～2018年7月22日	再審査年月日： ・悪性軟部腫瘍： 10年：2012年9月28日～2022年9月27日 (希少疾病用医薬品) ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 5年10ヵ月：2014年3月17日～2020年1月16日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品

<p>一般的名称</p>	<p>テムシロリムス</p>	<p>パゾパニブ塩酸塩</p>
<p>化学構造式</p>		
<p>剤型含量</p>	<p>1 バイアル (1.0mL) 中にテムシロリムス 25mg を含有</p>	<p>1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg (パゾパニブとして 200mg) を含有</p>
<p>効能効果 / 用法用量</p>	<p>〈効能・効果〉 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>〈用法・用量〉 通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を1週間に1回、30～60分かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>〈効能・効果〉 悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>〈用法・用量〉 通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>効能効果 / 用法用量</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。〔「臨床成績」の項参照〕 <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 悪性軟部腫瘍 <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。 2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。(【臨床成績】の項参照) (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩																		
効能効果／用法用量	<p>[「その他の注意」, 「臨床成績」の項参照]</p> <p>2. 間質性肺疾患が発現した場合は, 症状, 重症度に応じて, 以下の目安を考慮して, 休薬又は中止すること.</p> <p style="text-align: center;">間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安</p> <table border="1" data-bbox="304 523 862 762"> <thead> <tr> <th>症状</th> <th>投与の可否等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無症候性で画像所見の異常のみ</td> <td>投与継続.</td> </tr> <tr> <td>軽度の臨床症状^(注)を認める (日常生活に支障なし)</td> <td>症状が回復するまで休薬すること.</td> </tr> <tr> <td>重度の臨床症状^(注)を認める (日常生活に支障があり, 酸素療法を要する)</td> <td rowspan="3">投与中止.</td> </tr> <tr> <td>臨床症状に増悪傾向を認め, 肺拡散能の低下を認める</td> </tr> <tr> <td>肺の基礎疾患があり, 臨床上又は画像所見上の変化を認める</td> </tr> </tbody> </table> <p>注: 呼吸困難, 咳嗽等</p> <p>3. 間質性肺疾患以外の重度 (グレード3以上) の副作用が発現した場合は, 回復まで本剤の投与を休止し, 3週間以内に回復が認められ, 再投与を行う場合には, 投与量を1レベル減量して投与すること (減量のレベル: 開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg) .</p> <p>4. infusion reaction を予防するため, 本剤の投与前に, 抗ヒスタミン剤 (d-クロルフェニラミンマレイン酸塩, ジフェンヒドรามミン塩酸塩等) を投与すること. 本剤投与中に infusion reaction が発現した場合には, 投与を直ちに中止すること. [「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5. 本剤を投与する際には, 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含む輸液セット等を使用しないこと. [「適用上の注意」の項参照]</p> <p>6. 本剤を投与する際には, 孔径 5µm 以下のインラインフィルターを使用すること.</p> <p>7. 重度の肝機能障害のある患者では, 減量を考慮すること. [「薬物動態」の項参照]</p>	症状	投与の可否等	無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続.	軽度の臨床症状 ^(注) を認める (日常生活に支障なし)	症状が回復するまで休薬すること.	重度の臨床症状 ^(注) を認める (日常生活に支障があり, 酸素療法を要する)	投与中止.	臨床症状に増悪傾向を認め, 肺拡散能の低下を認める	肺の基礎疾患があり, 臨床上又は画像所見上の変化を認める	<p>は確立していない.</p> <p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>(1) 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用について, 有効性及び安全性は確立していない.</p> <p>(2) 食後に本剤を投与した場合, Cmax 及び AUC が上昇するとの報告がある. 食事の影響を避けるため, 用法・用量を遵守して服用すること. (【薬物動態】の項参照)</p> <p>(3) 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は, 症状, 重症度等に応じて, 200mg ずつ減量すること. また, 本剤を減量後に増量する場合は, 200mg ずつ増量すること. ただし, 800mg を超えないこと.</p> <p>(4) 臨床試験において, 中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は 200mg であることが確認されており, 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤 200mg を超える用量の投与は, 最大耐用量を超えるため推奨されない. 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに, 患者の状態を慎重に観察し, 有害事象の発現に十分注意すること. (【警告】, 「1. 慎重投与」, 【薬物動態】 , 【臨床成績】の項参照)</p> <p>(5) 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は, 以下の基準を考慮して, 休薬, 減量又は中止すること.</p> <p style="text-align: center;">肝機能検査値異常に対する休薬, 減量及び中止基準</p> <table border="1" data-bbox="920 1161 1451 1353"> <thead> <tr> <th>肝機能検査値</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.0×ULN ≤ ALT ≤ 8.0×ULN</td> <td>投与継続 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施)</td> </tr> <tr> <td>ALT > 8.0×ULN</td> <td>Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し, 投与を再開する場合は, 400mg の投与とする. 再開後, 肝機能検査値異常 (ALT > 3.0×ULN) が再発した場合は, 投与を中止する.</td> </tr> <tr> <td>ALT > 3.0×ULN,</td> <td>投与中止 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回</td> </tr> </tbody> </table>	肝機能検査値	処置	3.0×ULN ≤ ALT ≤ 8.0×ULN	投与継続 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施)	ALT > 8.0×ULN	Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し, 投与を再開する場合は, 400mg の投与とする. 再開後, 肝機能検査値異常 (ALT > 3.0×ULN) が再発した場合は, 投与を中止する.	ALT > 3.0×ULN,	投与中止 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回
症状	投与の可否等																			
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続.																			
軽度の臨床症状 ^(注) を認める (日常生活に支障なし)	症状が回復するまで休薬すること.																			
重度の臨床症状 ^(注) を認める (日常生活に支障があり, 酸素療法を要する)	投与中止.																			
臨床症状に増悪傾向を認め, 肺拡散能の低下を認める																				
肺の基礎疾患があり, 臨床上又は画像所見上の変化を認める																				
肝機能検査値	処置																			
3.0×ULN ≤ ALT ≤ 8.0×ULN	投与継続 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施)																			
ALT > 8.0×ULN	Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し, 投与を再開する場合は, 400mg の投与とする. 再開後, 肝機能検査値異常 (ALT > 3.0×ULN) が再発した場合は, 投与を中止する.																			
ALT > 3.0×ULN,	投与中止 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回																			

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩	
効能効果／用法用量		かつ総ビリルビン >2.0×ULN（直接 ビリルビン> 35%）	復するまで経過を観察） Grade は NCI CTCAE による。 ULN：基準値上限
警告	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。 2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照] 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」, 「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 3. 中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉, 「1. 慎重投与」, 【薬物動態】、【臨床成績】の項参照） 	
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 	

一 般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の腎機能障害患者〔使用経験がない。〕</p> <p>(2) 中等度以上の肝機能障害のある患者〔臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が200mgであることが確認されている。〕（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）</p> <p>(3) 高血圧の患者〔高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 心機能障害のリスク因子を有する患者（特に、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴のある患者）〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) QT 間隔延長の既往のある患者、抗不整脈薬や他のQT 間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者〔QT 間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔本剤投与により血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。〕（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(7) 脳転移を有する患者〔臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 肺転移を有する患者〔気胸が悪化又は発現するおそれがある。また、臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(9) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。〕（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p>

一 般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>1) 本剤投与前に、胸部 CT 検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 本剤投与開始後は、定期的な胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。</p> <p>3) 患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。</p> <p>(2) infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は、定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) AST、ALT 及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。（【警告】、「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 心機能不全が発現することから、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて、電解質（カルシウム、マグネシウム、カリウム）を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(5) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）</p>

一 般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使 用 上 の 注 意	<p>(4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。</p> <p>(7) 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(8) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>(9) 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。</p>	<p>(7) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、剥脱性皮膚炎、手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。</p>

一 般 的 名 称	テムシロリムス			パゾパニブ塩酸塩																												
使用 上 の 注 意	3. 相互作用																															
	(1) 併用禁忌 (併用しないこと)																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。			3. 相互作用 <i>In vitro</i> 試験で, 本剤の代謝には主にチトクロームP450 (CYP) 3A4が, 一部CYP1A2及び2C8が関与することから, CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また, 本剤はCYP (2B6, 2C8, 2E1及び3A4), UGT1A1及びOATP1B1を阻害し, P-糖蛋白質 (Pgp) 及びBCRPの基質であった。																						
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
	生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。																													
(2) 併用注意 (併用に注意すること)																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン, フェニトイン, パルピツール酸系製剤, リファブチン, リファンピシム, セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等</td> <td>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱する可能性がある。</td> <td>これらの薬剤は, CYP3A4/5を誘導することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤 (ネルフィナビル, リトナビル等), 抗真菌剤 (イトラコナゾール, ケトコナゾール, ボリコナゾール等), マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン, クラリスロマイシン等), グレープフルーツジュース, ベラパミル, アプレピタント等</td> <td>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。患者の状態を慎重に観察し, 副作用発現に十分注意すること。</td> <td>これらの薬剤は, CYP3A4を阻害することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)</td> <td>ワクチンの効果が得られないおそれがある。</td> <td>免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン, フェニトイン, パルピツール酸系製剤, リファブチン, リファンピシム, セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は, CYP3A4/5を誘導することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。	CYP3A酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤 (ネルフィナビル, リトナビル等), 抗真菌剤 (イトラコナゾール, ケトコナゾール, ボリコナゾール等), マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン, クラリスロマイシン等), グレープフルーツジュース, ベラパミル, アプレピタント等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。患者の状態を慎重に観察し, 副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤は, CYP3A4を阻害することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。	不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。			併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等</td> <td>エソメプラゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので, プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。</td> <td>プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することにより, 本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等</td> <td>ケトコナゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約66%及び45%増加した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には, 副作用の発現・増強に注意し, 減量等を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤がCYP3A4 活性を阻害することにより, 本剤の代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>グレープフルーツ (ジュース)</td> <td>本剤投与時はグレープフルーツ (ジュース) を摂取しないよう注意すること。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン, フェニトイン等</td> <td>カルバマゼピン, フェニトイン等との併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約54%及び35%低下した。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては, 本剤の有効性が減弱する可</td> <td>これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより, 本剤の代謝が誘導され, 血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので, プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することにより, 本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。	CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約66%及び45%増加した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には, 副作用の発現・増強に注意し, 減量等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4 活性を阻害することにより, 本剤の代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。	グレープフルーツ (ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ (ジュース) を摂取しないよう注意すること。		CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン, フェニトイン等	カルバマゼピン, フェニトイン等との併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約54%及び35%低下した。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては, 本剤の有効性が減弱する可	これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより, 本剤の代謝が誘導され, 血中濃度が低下する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
CYP3A酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン, フェニトイン, パルピツール酸系製剤, リファブチン, リファンピシム, セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は, CYP3A4/5を誘導することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。																														
CYP3A酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤 (ネルフィナビル, リトナビル等), 抗真菌剤 (イトラコナゾール, ケトコナゾール, ボリコナゾール等), マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン, クラリスロマイシン等), グレープフルーツジュース, ベラパミル, アプレピタント等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。患者の状態を慎重に観察し, 副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤は, CYP3A4を阻害することにより, 本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。																														
不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので, プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することにより, 本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。																														
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約66%及び45%増加した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には, 副作用の発現・増強に注意し, 減量等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4 活性を阻害することにより, 本剤の代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。																														
グレープフルーツ (ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ (ジュース) を摂取しないよう注意すること。																															
CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン, フェニトイン等	カルバマゼピン, フェニトイン等との併用により, 本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約54%及び35%低下した。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては, 本剤の有効性が減弱する可	これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより, 本剤の代謝が誘導され, 血中濃度が低下する可能性がある。																														

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩												
使用上の注意	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="302 359 504 486">ACE阻害剤 エナラプリル, リシ ノプリル, キナプリ ル 等</td> <td data-bbox="504 359 694 486">本剤とこの薬剤の併用により, 血管神経性浮腫反応 (投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む) が報告されている。</td> <td data-bbox="694 359 862 486">機序不明</td> </tr> </table>	ACE阻害剤 エナラプリル, リシ ノプリル, キナプリ ル 等	本剤とこの薬剤の併用により, 血管神経性浮腫反応 (投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む) が報告されている。	機序不明	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="884 359 1086 550">バクリタキセル</td> <td data-bbox="1086 359 1276 550">性があることを考慮すること。 本剤は血漿中バクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた。</td> <td data-bbox="1276 359 1456 550">本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより, バクリタキセルの代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 550 1086 654">ラパチニブ</td> <td data-bbox="1086 550 1276 654">ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約59%及び51%増加した。</td> <td data-bbox="1276 550 1456 654">ラパチニブはCYP3A4, Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 654 1086 718">シンバスタチン</td> <td data-bbox="1086 654 1276 718">併用によりALT (GPT) が上昇するおそれがある。</td> <td data-bbox="1276 654 1456 718">機序は不明である。</td> </tr> </table>	バクリタキセル	性があることを考慮すること。 本剤は血漿中バクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた。	本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより, バクリタキセルの代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。	ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約59%及び51%増加した。	ラパチニブはCYP3A4, Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。	シンバスタチン	併用によりALT (GPT) が上昇するおそれがある。	機序は不明である。
ACE阻害剤 エナラプリル, リシ ノプリル, キナプリ ル 等	本剤とこの薬剤の併用により, 血管神経性浮腫反応 (投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む) が報告されている。	機序不明												
バクリタキセル	性があることを考慮すること。 本剤は血漿中バクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた。	本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより, バクリタキセルの代謝が阻害され, 血中濃度が上昇する可能性がある。												
ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは, それぞれ約59%及び51%増加した。	ラパチニブはCYP3A4, Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。												
シンバスタチン	併用によりALT (GPT) が上昇するおそれがある。	機序は不明である。												
使用上の注意	<p>4. 副作用 国際共同 (アジア) 第II相臨床試験 国内を含む第II相臨床試験において, 本剤が投与された82例中81例 (98.8%) に副作用が認められた。その主な副作用は, 発疹48例 (58.5%), 口内炎47例 (57.3%), 高コレステロール血症35例 (42.7%), 高トリグリセリド血症32例 (39.0%), 食欲不振30例 (36.6%), ALT (GPT) 上昇27例 (32.9%), 高血糖26例 (31.7%) であった。(承認時)</p> <p>海外第III相臨床試験 海外第III相臨床試験において, 安全性評価対象208例中, 195例 (93.8%) に副作用が認められた。その主な副作用は無力症83例 (39.9%), 発疹70例 (33.7%), 貧血68例 (32.7%), 悪心54例 (26.0%), 高脂血症51例 (24.5%), 食欲不振47例 (22.6%), 高コレステロール血症43例 (20.7%), 口内炎41例 (19.7%), 粘膜炎38例 (18.3%) であった。(承認時)</p> <p>特定使用成績調査 市販後の特定使用成績調査 (全例) において, 本剤が投与された1001例中778例 (77.7%) に副作用が認められた。その主な副作用は, 口内炎267例 (26.7%), 間質性</p>	<p>4. 副作用 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第III相試験において, 本剤を投与された240例中 (日本人31例を含む) 219例 (91.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは, 下痢130例 (54.2%), 疲労126例 (52.5%), 悪心116例 (48.3%), 高血圧94例 (39.2%), 毛髪変色93例 (38.8%), 食欲減退82例 (34.2%), 体重減少73例 (30.4%), 味覚異常65例 (27.1%), 嘔吐61例 (25.4%) であった。(承認時)</p> <p>腎細胞癌患者を対象とした国際共同第III相試験及び海外第III相試験において, 本剤を投与された844例中 (日本人29例を含む) 795例 (94.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは, 下痢451例 (53.4%), 高血圧361例 (42.8%), 疲労324例 (38.4%), 肝機能障害296例 (35.1%), 悪心286例 (33.9%), 毛髪変色278例 (32.9%), 食欲減退244例 (28.9%), 味覚異常184例 (21.8%), 嘔吐181例 (21.4%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群175例 (20.7%) であった。(承認時)</p> <p>以下に示す副作用の頻度については, 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第III相試験並びに腎細胞癌患者を対象</p>												

一 般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
使用上の注意	<p>肺疾患 173 例（17.3%）、血小板数減少 111 例（11.1%）、高血糖 98 例（9.8%）、発疹 74 例（7.4%）、貧血 63 例（6.3%）、高脂血症 61 例（6.1%）、高コレステロール血症 55 例（5.5%）等であった。（調査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（17.1%）：間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の infusion reaction（頻度不明^{注1)}）：infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明^{注1)}）：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 腎不全（頻度不明^{注1)}）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 消化管穿孔（1～5%未満）：消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心嚢液貯留（頻度不明^{注1)}）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 胸水（5%以上）：胸水があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（28.4%）：肝不全、AST、ALT、ビリルビン及びγ-GTP 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 高血圧（42.0%）、高血圧クリーゼ（0.6%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 心機能障害（2.8%）：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬等、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) QT 間隔延長（0.6%）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.1%）：QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 動脈血栓性事象（1.8%）：心筋梗塞、狭心症、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋虚血等の動脈血栓性事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 静脈血栓性事象（1.1%）：静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、</p>

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩								
使用上の注意	<p>8) 痙攣（頻度不明^{注1)}）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 脳出血（1～5%未満）：脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 高血糖（45.1%）：糖尿病、耐糖能障害等の高血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 感染症（13.4%）：肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 口内炎（67.1%）：口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 貧血（30.5%）、血小板減少（31.7%）、白血球減少（19.5%）、好中球減少（11.0%）、リンパ球減少（7.3%）：貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="302 1276 862 1364"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚^{注2)}</td> <td>発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱皮膚乾燥性皮疹、湿疹を含む）</td> <td>皮膚乾燥</td> <td>剥脱性皮膚炎</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}	皮膚 ^{注2)}	発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱皮膚乾燥性皮疹、湿疹を含む）	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎	<p>異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 出血（13.2%）：腫瘍関連出血を含む、脳出血（0.5%）、喀血（1.3%）、消化管出血（4.1%）、血尿（1.8%）、肺出血（0.1%）、鼻出血（4.9%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.5%）：消化管穿孔、消化管瘻があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 甲状腺機能障害（12.6%）：甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) ネフローゼ症候群（0.1%）、蛋白尿（12.5%）：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 感染症（8.6%）：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 創傷治癒遅延（0.4%）：創傷治癒遅延があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。</p> <p>13) 間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 血栓性微小血管症（0.1%）：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血</p>
	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}							
皮膚 ^{注2)}	発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱皮膚乾燥性皮疹、湿疹を含む）	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎							

一般的名称	テムシロリムス			パゾパニブ塩酸塩																																				
使用上の注意		(50%以上)、爪の障害、そう痒症、ざ瘡		<p>血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明) : 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) があらわれることがあるので、RPLSに一致する徴候や症状〔高血圧 (伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。</p> <p>16) 膵炎 (3.8%) : 膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>17) 網膜剥離 (0.1%) : 網膜剥離があらわれることがあるので、観察を十分に行い、飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="891 890 1444 1337"> <thead> <tr> <th></th> <th>30%以上</th> <th>5~30%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝</td> <td>食欲減退</td> <td>体重減少</td> <td>高カリウム血症、高血糖</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>—</td> <td>味覚異常、頭痛</td> <td>浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>徐脈 (無症候性)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>—</td> <td>発声障害</td> <td>呼吸困難、咳嗽、気胸</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心</td> <td>嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘</td> <td>口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>毛髪変色</td> <td>手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥</td> <td>剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>—</td> <td>筋骨格痛</td> <td>筋肉痛、関節痛、筋痙攣</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td>血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血</td> <td>リンパ球減少症、赤血球増加症</td> </tr> </tbody> </table>		30%以上	5~30%未満	5%未満	代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症、高血糖	神経系	—	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	循環器	—	—	徐脈 (無症候性)	呼吸器	—	発声障害	呼吸困難、咳嗽、気胸	消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘	口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸	皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥	剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常	筋骨格	—	筋骨格痛	筋肉痛、関節痛、筋痙攣	血液	—	血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血	リンパ球減少症、赤血球増加症
	30%以上	5~30%未満	5%未満																																					
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症、高血糖																																					
神経系	—	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠																																					
循環器	—	—	徐脈 (無症候性)																																					
呼吸器	—	発声障害	呼吸困難、咳嗽、気胸																																					
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘	口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸																																					
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥	剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常																																					
筋骨格	—	筋骨格痛	筋肉痛、関節痛、筋痙攣																																					
血液	—	血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血	リンパ球減少症、赤血球増加症																																					
	循環器	高血圧																																						
	呼吸器	鼻出血、咳嗽、呼吸困難																																						
	消化器	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、歯肉炎、消化管出血																																					
	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害																																						
	代謝・内分泌	高コレステロール血症 (40%以上)、高トリグリセリド血症、低リン酸血症、低カリウム血症	高脂血症																																					
	腎臓	クレアチニン上昇																																						
	感染症	上気道感染	尿路感染 (排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む)、細菌・ウイルス感染 (蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む)、毛包炎、咽頭炎、鼻炎																																					
	眼		白内障、結膜炎 (流涙障害を含む)																																					
	精神神経系	味覚異常	不眠症、味覚消失、うつ病、不安																																					
	筋・骨格系	筋肉痛 (下肢痙攣を含む)、関節痛	背部痛																																					
	その他	疲労、発熱、浮腫、無力症、悪寒	粘膜炎、胸痛、疼痛、創傷治癒遅延、倦怠感																																					
	<p>副作用の頻度は、国際共同 (アジア) 第II相臨床試験に基づく。</p> <p>注1: 上記臨床試験で報告されていないため頻度不明</p> <p>注2: 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。</p>																																							

一般的名称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩			
使用上の注意		臨床検査	—	—	血中クレアチニン増加, リパーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, LDH異常, 血中ナトリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中マグネシウム減少, 血中尿素増加, 血中リン減少, 血中ブドウ糖減少, 血中アルブミン減少
		その他	疲労	粘膜炎, 無力症	末梢性浮腫, 顔面浮腫, 胸痛, 霧視, ほてり, 発熱, 多汗症, 脱水, 腫瘍疼痛, 浮腫, 悪寒, 挫傷, 不規則月経
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与 海外の臨床試験において, 高齢者では浮腫, 下痢, 肺炎等の副作用^(注)を発現する可能性が高いと報告されている。また, 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 注: 本剤 25mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち, 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。</p>	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p>			
使用上の注意	<p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 投与しないこと。〔動物実験 (ラット, ウサギ) において, 胚・胎児死亡率の増加, 胎児発育遅延が報告されている。また, 動物実験 (ウサギ) において, 催奇形性作用 (膈ヘルニア) が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>	<p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては, 本剤投与中は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では, ラットで母体毒性及び催奇形性 (心血管奇形及び骨化遅延) (3mg/kg/日以上), 胎児体重の低値及び胚致死作用 (10mg/kg/日以上), 雌受胎率の低値 (300mg/kg/日), ウサギで母体毒性, 流産 (30mg/kg/日以上) 及び胎児体重の低値 (3mg/kg/日以上) が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒトで乳汁移行に関するデータはない。〕</p>			

一 般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩						
使用上の注意	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。（本剤の作用機序より，出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある。）						
使用上の注意		8. 過量投与 徴候・症状：1000mg/日及び2000mg/日投与を行った患者において，疲労及び高血圧が観察された。 処置：本剤の腎排泄の寄与は小さく，血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。						
使用上の注意	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時：本剤の調製は，過剰な室光及び日光を避けること。調製前に，不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また，本剤を投与する際には，DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含まない輸液バック・ボトル，輸液セットを使用すること。</p> <p>(2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ，下表に示すように過量充填されているので，必ず下記(3)調製法に従い注射液の調製を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="293 975 869 1062"> <thead> <tr> <th>バイアル</th> <th>実充填量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)</td> <td>1.2mL (30mg)</td> </tr> <tr> <td>添付希釈用液</td> <td>2.2mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 調製法：本剤の調製は，無菌的に，二段階の希釈調製を行う。</p> <p>1) 1 バイアルに添付希釈用液 1.8mL を加え，バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち，微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では，24 時間安定である。なお，本剤を直接，日局生理食塩液で希釈しないこと。</p> <p>2) 1) で希釈した液から 2.5mL を抜き取り，日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。</p>	バイアル	実充填量	トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1.2mL (30mg)	添付希釈用液	2.2mL	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>
バイアル	実充填量							
トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1.2mL (30mg)							
添付希釈用液	2.2mL							

一般 的 名 称	テムシロリムス	パゾパニブ塩酸塩
	(4) 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。	
使 用 上 の 注 意	<p>9. その他の注意 本剤 15mg/週^(注) 静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1日～28日）を併用した第Ⅰ相臨床試験において、忍容性が認められなかった。 注：本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である。</p>	<p>10. その他の注意 (1) マウスを用いた反復投与毒性試験において、1000mg/kg/日の雌で増殖性変化（好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ 2 及び 1 例）が認められた。 (2) 幼若ラットの生後 9～21 日まで投与した試験において、30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ、生後 21～62 日まで投与した試験においては、10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた（これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量）。 (3) 本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている。</p>
添 付 文 書 作 成 日	2017 年 5 月改訂（第 5 版）	2017 年 5 月改訂（第 6 版）
備 考	—	—

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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／イピリムマブ（腎細胞がん）

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、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」、「悪性黒色腫における術後補助療法の効能・効果及び用法・用量の追加」及び「240 mg 製剤の剤型追加」の内容も追加して作成した。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

下線部：追加

取消線部：削除

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本項では、「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

ニボルマブとイピリムマブの併用投与の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（RCC）に対する有効性は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（ORR）を主要評価項目として、スニチニブに対する優越性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214、以下 16/214 試験）の結果に基づき評価した。

16/214 試験において、主解析対象集団である IMDC リスク分類の intermediate 及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は、ニボルマブとイピリムマブの併用療法群（NIVO+IPI 併用群）（425 名）では未達 [95%CI : 28.16, -] 及びスニチニブ群（422 名）では 25.95 カ月 [95%CI : 22.08, -]、NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.63 [99.8%CI : 0.44, 0.89] であり、NIVO+IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log-rank 検定, $p < 0.0001$ ）（[図 1.8-1](#)）。Intermediate 及び poor リスクの被験者の独立画像判定委員会（IRRC）による PFS（中央値）は、NIVO+IPI 併用群では 11.56 カ月 [95%CI : 8.71, 15.51] 及びスニチニブ群では 8.38 カ月 [95%CI : 7.03, 10.81]、NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 0.82 [99.1%CI : 0.64, 1.05] であり、NIVO+IPI 併用群の優越性は検証されなかった（層別 log-rank 検定, $p = 0.0331$ ）（[図 1.8-2](#)）。Intermediate 及び poor リスクの被験者の IRRC による ORR は、NIVO+IPI 併用群では 41.6% [95%CI : 36.9, 46.5] 及びスニチニブ群では 26.5% [95%CI : 22.4, 31.0] であり、NIVO+IPI 併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の上限を上回っていた。層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO+IPI 併用群－スニチニブ群）は 16.0% [95%CI : 9.8, 22.2] であった（DerSimonian and Laird 法, $p < 0.0001$ ）（[表 1.8-1](#)）。

なお、副次的な解析対象集団である全リスクの被験者の OS（中央値）は、NIVO+IPI 併用群（550 名）では未達 [95%CI : -, -] 及びスニチニブ群（546 名）では 32.92 カ月 [95%CI : -, -]、NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.68 [99.8%CI : 0.49, 0.95] であり、NIVO+IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log rank 検定, $p = 0.0003$ ）（[図 1.8-3](#)）。全リスクの被験者の IRRC による PFS（中央値）は、NIVO+IPI 併用群では 12.42 カ月 [95%CI : 9.89, 16.53] 及びスニチニブ群では 12.32 カ月 [95%CI : 9.79, 15.24]、NIVO+IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 0.98 [99.1%CI : 0.79, 1.23] であった（[図 1.8-4](#)）。全リスクの被験者の IRRC による ORR は、NIVO+IPI 併用群では 38.7% [95%CI : 34.6, 42.9] 及びスニチニブ群では 32.2% [95%

1.8 添付文書（案）
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

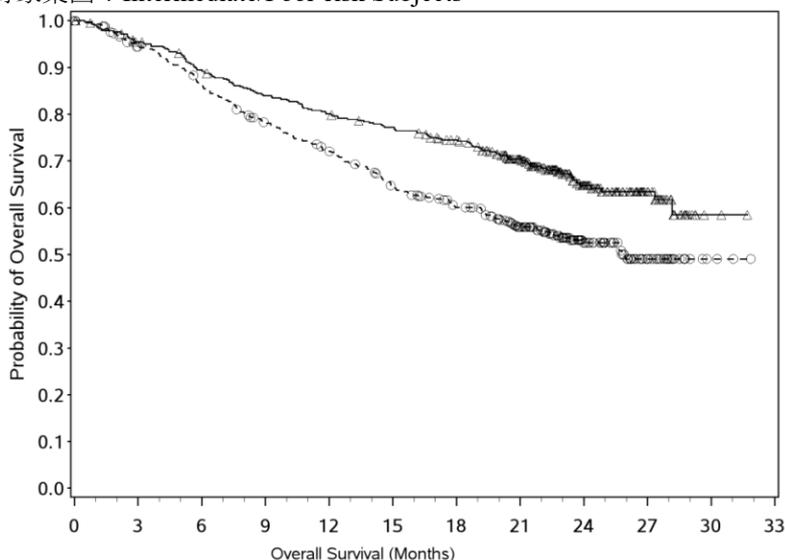
CI : 28.3, 36.3] であり，層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO+IPI 併用群－スニチニブ群）は 7.2% [95%CI : 1.8, 12.7] であった（DerSimonian and Laird 法，p=0.0191）（表 1.8-2）。

一次治療で用いられている薬剤のうち，OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの患者を対象としてインターフェロン- α と比較したテムシロリムスのみであり¹⁾，その他の一次治療で用いられる薬剤は，PFS を指標とした有効性は検証されているが，OS の延長効果は検証されていない。したがって，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，一次治療の標準治療として現在汎用されているスニチニブに対して OS の延長が検証された初めての治療法である。以上より，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して高い有効性を有していると判断した。

ニボルマブは，単剤投与での二次治療以降の患者集団を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の試験成績に基づき，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として既に承認されていることから，本申請での効能・効果の変更は不要と判断した。

図 1.8-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，intermediate/poor リスク集団）

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



Number of Subjects at Risk												
Nivolumab + Ipilimumab	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events: 140/425), median and 95% CI: N.A. (28.16, N.A.)

-○- Sunitinib (events: 188/422), median and 95% CI: 25.95 (22.08, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.8% CI: 0.63 (0.44, 0.89); p-value: <0.0001

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

図 1.8-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験, intermediate/poor リスク集団）

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects

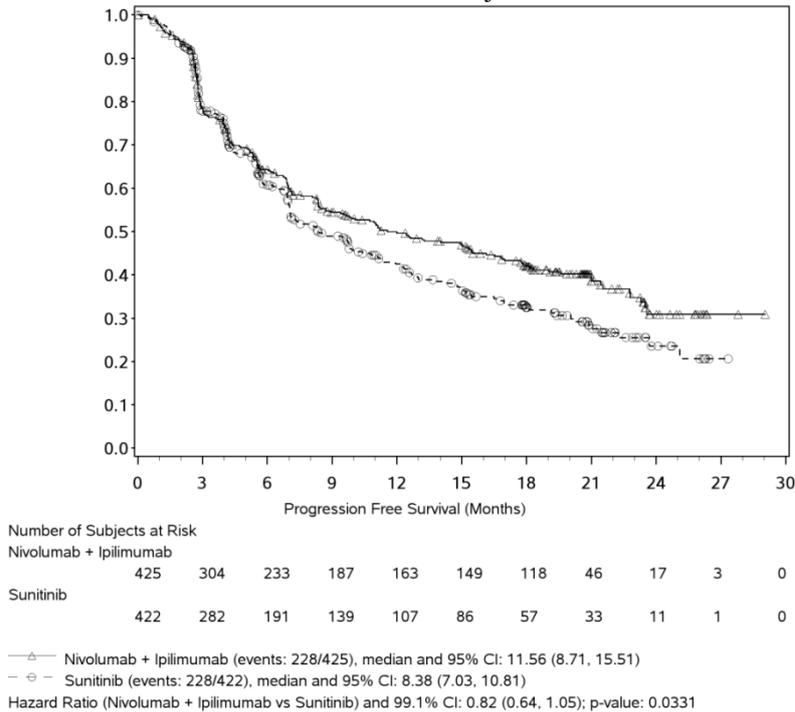
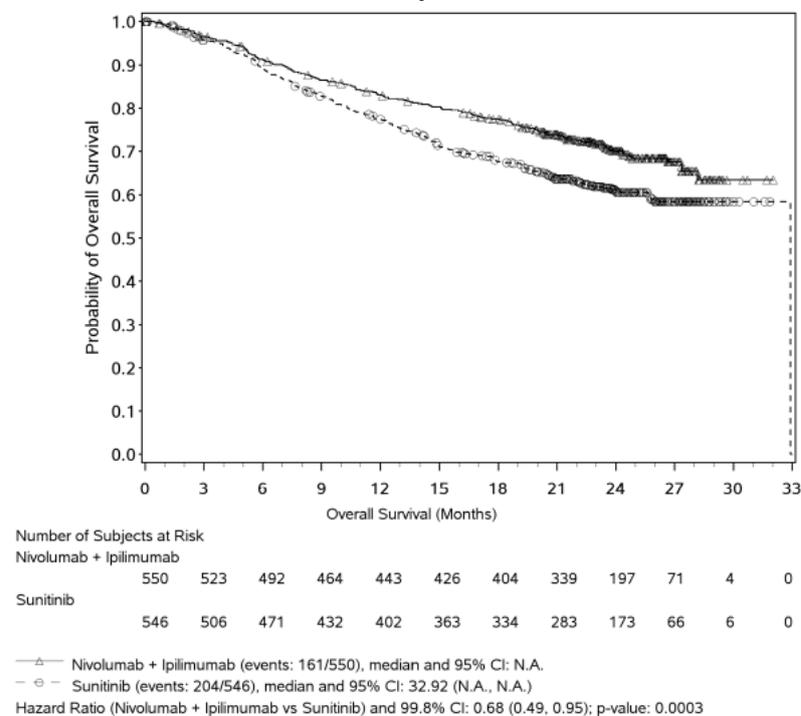


図 1.8-3 OS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験, 全リスク集団）

解析対象集団：All Randomized Subjects



1.8 添付文書（案）
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

図 1.8-4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（16/214 試験，全リスク集団）

解析対象集団：All Randomized Subjects

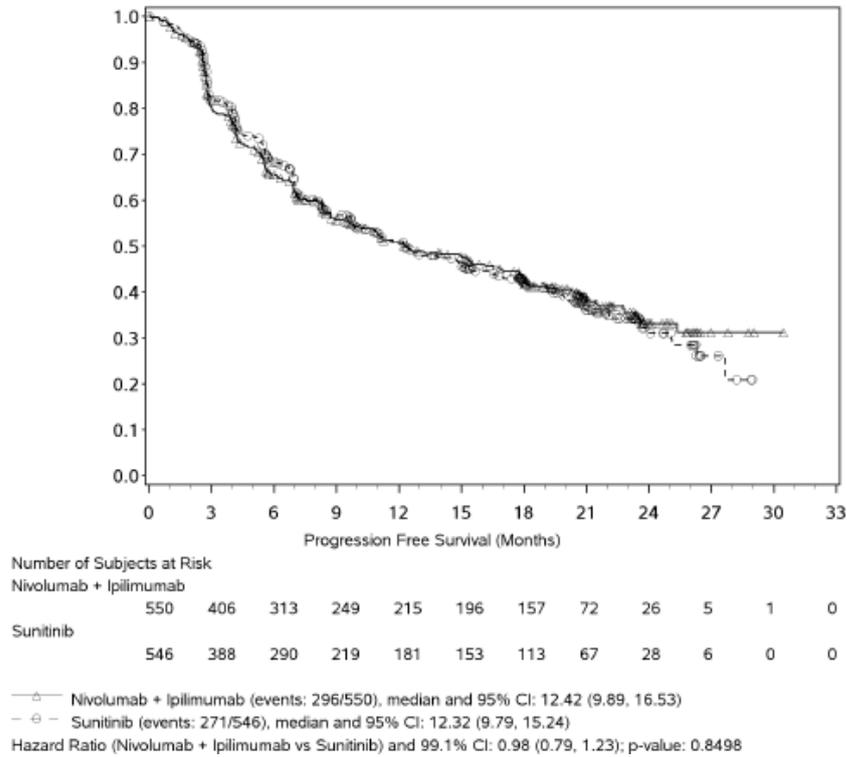


表 1.8-1 ORR の結果（16/214 試験，intermediate/poor リスク集団）

	ONO-4538-16/CA209214 試験	
	NIVO+IPI 併用群 N=425	スニチニブ群 N=422
ORR (%) [95%CI]	41.6 [36.9, 46.5]	26.5 [22.4, 31.0]

表 1.8-2 ORR の結果（16/214 試験，全リスク集団）

	NIVO+IPI 併用群 N=550	スニチニブ群 N=546
ORR (%) [95%CI]	38.7 [34.6, 42.9]	32.2 [28.3, 36.3]

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

2) 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

16/214 試験の主解析対象集団は未治療の IMDC リスク分類における intermediate 及び poor リスクの被験者であることから、(2)に「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。注)：International Metastatic RCC Database Consortium」を設定した。なお、ニボルマブ単剤投与の対象患者に関する使用上の注意の記載は、用法・用量の使用上の注意の項に移動した。

本申請と同時に審査中である悪性黒色腫に対する術後補助療法の追加を踏まえ、(6)の記載に該当する腎細胞癌を追記した。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

<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 μ m）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。

下線部：追加

取消線部：削除

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本項では、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に係る用法・用量（案）の設定根拠について記載した。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1) 用法・用量（案）の設定根拠

ニボルマブ単剤療法の化学療法未治療の RCC 患者に対する有効性及び安全性は海外第 I b 相試験（CA209009 試験）において予備的に検討しているが、10 mg/kg、3 週間間隔投与の用法・用量で ORR は 12.5%であった。また、イピリムマブ単剤療法の RCC 患者に対する有効性及び安全性を海外第 II 相試験（MDX010-11 試験）で 2 種類の用法・用量（3 mg/kg で 1 回投与した 3 週間後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で 3 回投与、又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与）で評価しているが、ORR はそれぞれ 5%及び 12.5%であり、3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した被験者のうち化学療法未治療の被験者では 21.4%であった。

一方で、海外第 I 相試験（CA209016 試験）では、ニボルマブ 1 又は 3 mg/kg とイピリムマブ 1 又は 3 mg/kg の併用療法の RCC 患者に対する有効性を検討し、ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群及びニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群において、両群ともに ORR は 40.4%であり、それぞれの単剤療法より有効性を改善することが示唆された。またニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群の方が、ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群と比較して、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び副作用並びに Grade 3-4 の副作用の発現率が低く、安全性が優れていると判断した。

ニボルマブの日本人と非日本人の薬物動態は、国内及び海外の第 I 相試験の結果から、概ね同様であることが確認されている。また、イピリムマブについても、母集団薬物動態解析において日本人と非日本人との間の民族間差は薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが明らかになっており、両剤とも日本人と非日本人の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

以上の結果を踏まえ、ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法を国際共同第 III 相試験（16/214 試験）の用法・用量として選択した。

16/214 試験では未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とし、ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を併用で 3 週間間隔で 4 回投与した後に、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。16/214 試験の有効性の結果は 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠に示したとおりであり、ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法は主解析対象集団である IMDC リスク分類の intermediate 及び poor リスクの根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して有効であることが示された。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性について、16/214 試験における治験薬の毒性による死亡の発現率は NIVO+IPI 併用群で 1.3%（7/547 名）及びスニチニブ群で 0.7%（4/535 名）であった。また、治験薬最終投与後 30 日までに発現した重篤な副作用発現率は NIVO+IPI 併用群で 29.6%（162/547 名）及びスニチニブ群で 15.1%（81/535 名）、治験薬最

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

終投与後 30 日までに発現した投与中止に至った副作用発現率は NIVO+IPI 併用群で 21.6%（118/547 名）及びスニチニブ群で 11.8%（63/535 名）であり、いずれも NIVO+IPI 併用群で高かった。一方、治験薬最終投与後 30 日までに発現した Grade 3-4 の副作用発現率は、NIVO+IPI 併用群で 45.7%（250/547 名）及びスニチニブ群で 62.6%（335/535 名）であり、NIVO+IPI 併用群で低かった。NIVO+IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）Grade 3-4 の副作用として、リパーゼ増加 10.2%（56/547 名）、アミラーゼ増加 5.7%（31/547 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27/547 名）、疲労 4.2%（23/547 名）、下痢 3.8%（21/547 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19/547 名）、低ナトリウム血症 2.9%（16/547 名）、下垂体炎 2.7%（15/547 名）、大腸炎 2.0%（11/547 名）及び副腎機能不全 2.0%（11/547 名）が認められたが、大部分の事象は治療、ニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快しており、管理可能であった。

16/214 試験における日本人集団での安全性プロファイルに関して、NIVO+IPI 併用群の治験薬の毒性による死亡（血球貪食症候群）は 2.6%（1/38 名）、重篤な副作用発現率は 42.1%（16/38 名）、投与中止に至った副作用発現率は 31.6%（12/38 名）及び Grade 3-4 の副作用発現率は 52.6%（20/38 名）であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用について、NIVO+IPI 併用群の日本人集団の発現率は全体集団の発現率と比べて数値的に高かったものの、大部分の事象は治療、ニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快しており、管理可能であったことから、全体集団と比較して大きな差異はないと考えた。

16/214 試験で認められたニボルマブとイピリムマブの併用投与の安全性プロファイルは、イピリムマブ及びニボルマブの単剤投与、又はこれまでに報告されている両剤の併用療法で認められた安全性プロファイルと一貫していた。認められた事象は、臨床試験で用いた既存の有害事象の対処法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であったことから、安全性は許容可能と考えた。

ニボルマブの用量について、16/214 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」ではなく、固定用量である「240 mg」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、イピリムマブとの併用投与時及び単剤投与時のニボルマブの用量を「240 mg」に変更した場合は、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、根治切除不能

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

又は転移性の RCC に対するニボルマブの用量は、併用投与時及び単剤投与時ともに「240 mg」とした。なお、イピリムマブとの併用投与時のシミュレーションの結果は [2.7.2.3.4] を、単剤投与時の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、根治切除不能又は転移性の RCC に対するイピリムマブとの併用投与時におけるニボルマブの用法・用量（案）は 16/214 試験の対象患者も踏まえ、「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。」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) について、16/214 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、切除不能な進行又は転移性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、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対するイピリムマブとの併用投与時及びイピリムマブとの併用投与終了後のニボルマブの投与時間も「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（eCTD 受付番号：291201002）の CTD を参照のこと。

(3) について、ニボルマブ単剤投与での化学療法未治療患者に対する有効性及び安全性は確立していないことから、「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剤投与の有効性及び安全性は確立していない。」と設定した。

(4) について、RCC では 16/214 試験の結果から、イピリムマブとの併用での有効性が認められ、安全性も忍容可能と判断したため、「腎細胞癌」に関する記載を削除した。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては、平成9年4月25日付薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、及び平成9年4月25日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤のCompany Core Data Sheet（CCDS）を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。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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。

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

（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レーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること．

3) 大腸炎，重度の下痢

大腸炎（1.3%，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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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	

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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, 带状疱疹, 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, 頸部痛, 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, 咯血, サーフアクトタンプロテイン増加, 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, 皮膚腫瘍, 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	組織球形壊死性リンパ節炎

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, 血小板増加症, 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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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、膣炎、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、造影剤アレルギー	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、带状疱疹、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、頸部痛、脊 椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関 節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	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、咯血、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 球形壊死性リンパ節炎

※：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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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, 変更

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、10mg/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。〕

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

下線部：追加 取消線部：削除

(1) の設定根拠

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，激しく攪拌しないこと。
- 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。

取消線部：削除 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

1.8 添付文書（案）

ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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 1.8-3 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					
17.2 kg	86 EU					
			100 mL	38 EU	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。^{2,3)}

変更なし。

1.8.4 参考文献

- 1) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.

1.8.5 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）、「悪性黒色腫における術後補助療法の効能・効果及び用法・用量の追加」（eCTD 受付番号：291201002）及び「240 mg 製剤の剤型追加」（eCTD 受付番号：300720002）の内容を含めた統合版添付文書（案）を示した。

* 20〇〇年〇月改訂 (第〇版)

* 20〇〇年〇月改訂

—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

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)

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		20〇〇年〇月
販売開始	2014年9月		20〇〇年〇月
効能追加	20〇〇年〇月		—
用量変更	20〇〇年〇月		—
国際誕生	2014年7月		

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 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。
- 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
ジェ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療切除不能な進行・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】

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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。
- 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。
- 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。
- 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】

- 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ビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240mgを2週間間隔で点滴静注する。
 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療切除不能な進行・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）

- 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。〕
- 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）〕
- 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

- 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）

- 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）
- 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）
- 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	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	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。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

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療切除不能な進行・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ラ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、膝炎、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、 去 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C2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、膿疱性皮膚疹、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、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛、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、咯血、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、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、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、細胞マーカ一増加、血中CK (CPK) 減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK (CPK) 増加	組織球形壊死性リンパ節炎

	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、 膈炎 、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、口の不快感鈍麻、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、 去 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C2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			気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、 帯状疱疹 、 尿路感染 、 膿疱性皮膚疹	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、筋痙攣、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	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、咯血、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

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*
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、皮膚腫瘍	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、組織対生壊死性リンパ管炎

※：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ため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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68-22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。〕
- 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

- 調製時
 - バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 本剤は日局生理食塩液又は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。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 他剤との混注はしないこと。
- 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。
- 投与時
本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。
- 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{2,3)}

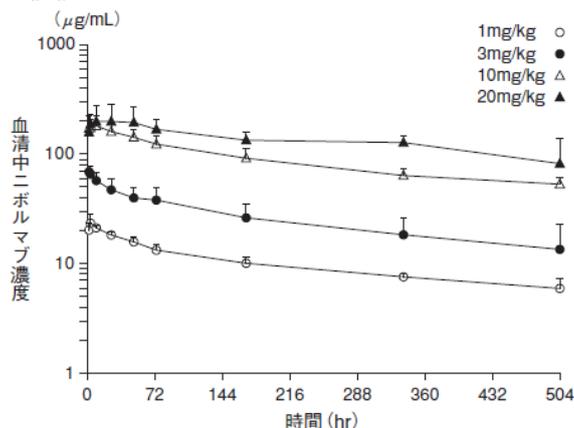
〔薬物動態〕

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）

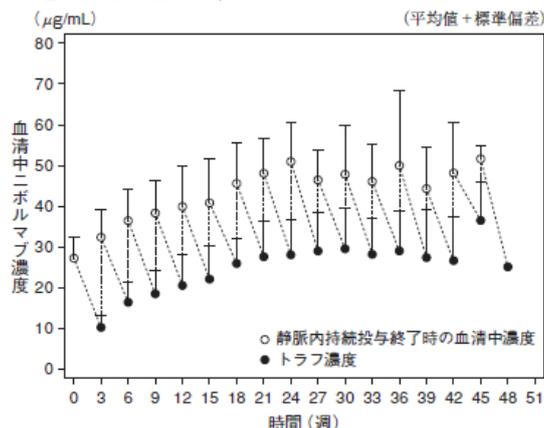


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	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 ± 6.02 μg/mL、38.4 ± 12.5 μg/mL 及び 60.9 ± 27.2 μg/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。

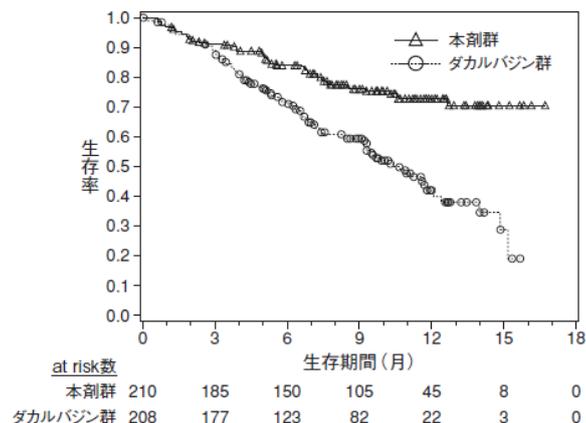
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) ⁶⁾

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] ヶ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヶ月であり、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}] ヶ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE^{*3}] ヶ月であり、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⁾

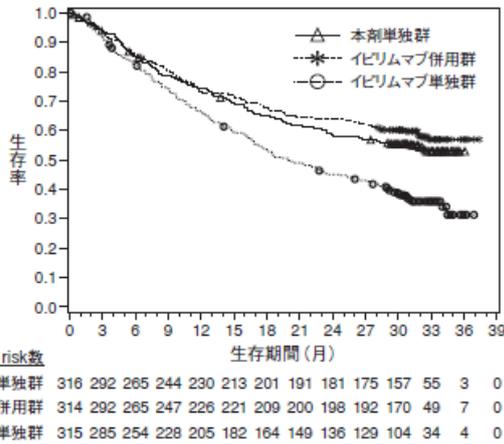
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例 (イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用)^{*4} 群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例) を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE^{*5}[NE~NE] ヶ月、本剤単独群で NE^{*5}[29.08~NE] ヶ月、I 単独群で 19.98 [17.08~24.61] ヶ月であり、N+I 併用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]、本剤単独投与: 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)。

の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。

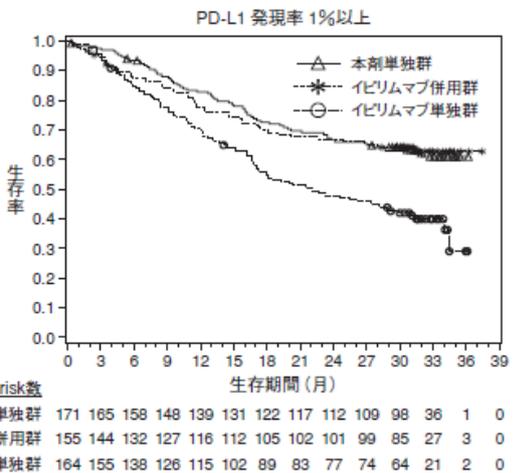
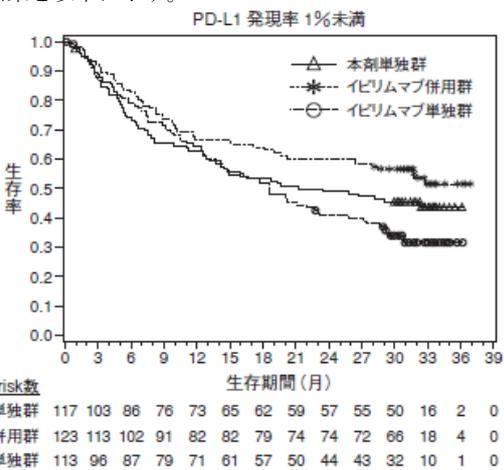
*5: NEは推定不能

(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)。

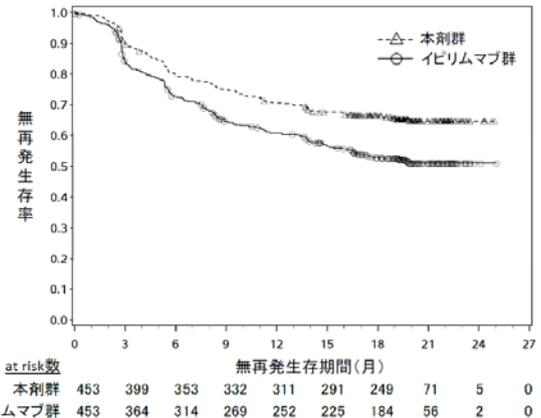


また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(以下、「PD-L1発現率」)に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別(1%未満及び1%以上)の全生存期間の結果を以下に示す。



PD-L1発現率	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
	I 単独群	113	18.56[13.67~23.20]	[0.42~0.83]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	0.54
	I 単独群	164	22.11[17.08~29.67]	[0.39~0.74]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.74
	本剤単独群	117	23.46[13.01~NE]	[0.52~1.06]
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	1.03
	本剤単独群	171	NE[NE~NE]	[0.72~1.48]

*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



*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⁾

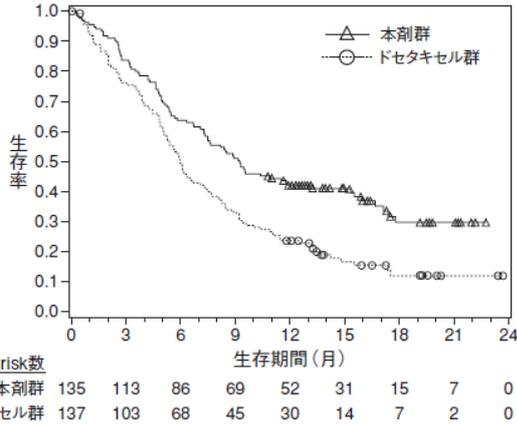
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は25.7%(95%信頼区間:14.2~42.1%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	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)

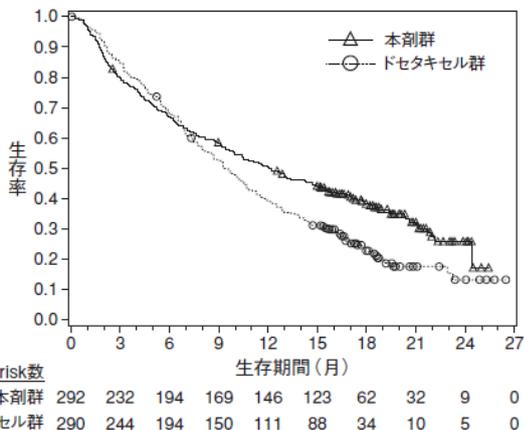
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹⁵⁾

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⁾

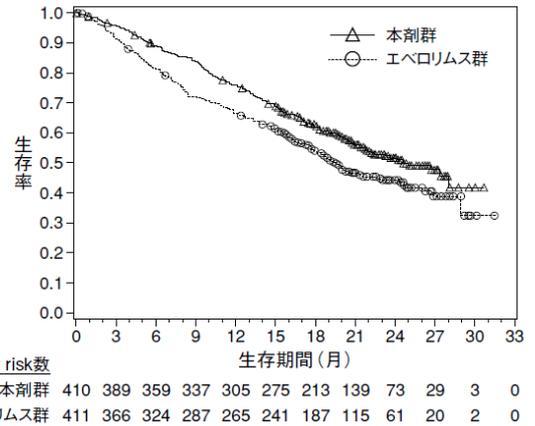
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 582 例 (本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 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)。



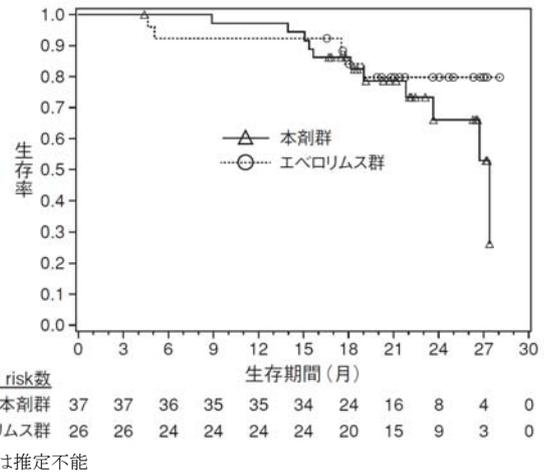
3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(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⁾



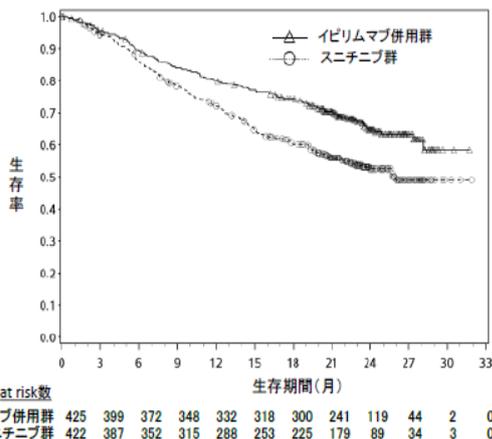
また、日本人部分集団 63 例 (本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例) の全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 27.37[23.62～NE*⁸⁾]ヵ月、エベロリムス群で NE*⁸⁾[NE～NE]ヵ月であった (ハザード比 1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。



(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 IMDC¹⁰⁾ 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 NE¹¹⁾ [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08～NE¹¹⁾]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) とイビリムマブ (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、イビリムマブ (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トキシマブ 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⁾

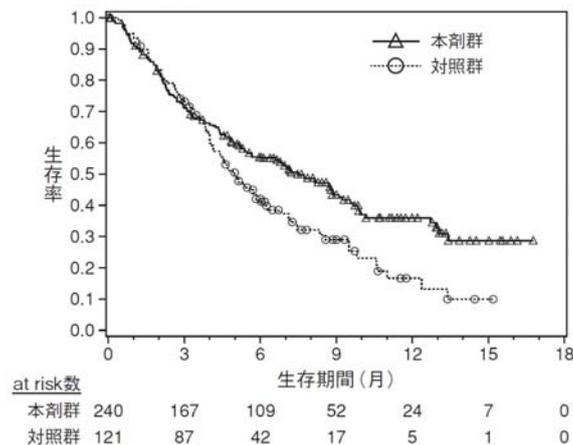
自家造血幹細胞移植施行後にブレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B、ECOG Performance Status 0及び1) 80例を対象に、本剤 3mg/kg を 2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 66.3% (95%信頼区間: 54.8～76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。

	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 ヶ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)。

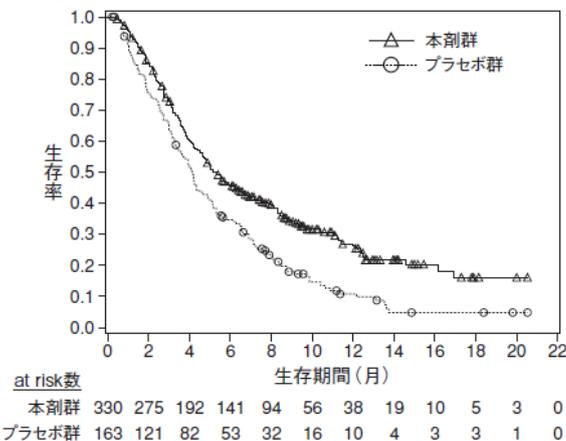


*12: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*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療切除不能な進行・再発の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療切除不能な進行・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】

オブジーボ点滴静注 20mg 2mL : 1バイアル
オブジーボ点滴静注 100mg 10mL : 1バイアル
オブジーボ点滴静注 240mg 24mL : 1バイアル

【主要文献】

- 1) オブジーボ点滴静注 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 (オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕



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
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

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

日本名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

英 名：Nivolumab（Genetical Recombination）

1.9.2 INN

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

r-INN：nivolumab

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

1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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 FTLTISSELP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

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

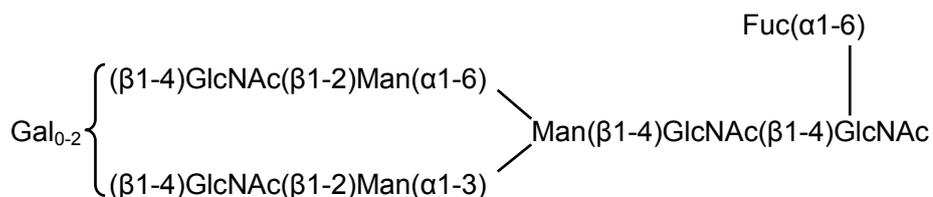
H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

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：



1.9 一般的名称に係る文書
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

(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（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 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 (γ 4-chains) consisting of 440 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

(3) 分子式 [分子量]

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

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

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
(現行)

化学名・別名	ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である。				
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。				
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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				
用法・用量	<p>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。</p> <p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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。</p>				
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品				
市販名及び有効性成分・分量	原体：ニボルマブ（遺伝子組換え） 製剤：オブジーボ点滴静注 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） オブジーボ点滴静注 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）				
毒性	急性				
	動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
	サル	静脈内	♂, ♀	1, 10 (10 mg/kg は雄のみ)	>50 (亜急性毒性試験の結果を参照)
	亜急性				
	動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
サル	静脈内 4 週間 1 週 1 回	♂, ♀	1, 10, 50	50	特記すべき所見なし
	静脈内 13 週間 1 週 2 回	♂, ♀	10, 50	50	特記すべき所見なし

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

副作用	<p>〈単独投与〉</p> <p>〈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）</p> <p>〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉</p> <p>〈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）</p>		
会社	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">小野薬品工業株式会社</td> <td style="width: 50%;">製剤：製造販売</td> </tr> </table>	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売
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／イピリムマブ（腎細胞がん）

（今回追加：下線，削除：二重取消線，現行からの変更：破線）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<p>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</p>
用法・用量	<p>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 <u>240 mg</u> 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。 <u>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</u> <u>る場合は，</u>通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 <u>80 mg</u> 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 <u>240 mg</u> 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。</p> <p>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 <u>240 mg</u> を2週間間隔 で点滴静注する。 <u>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</u> <u>（遺伝子組換え）と併用する場合は，</u>通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組 換え）として，1回 <u>240 mg</u> 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 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注す る。</p> <p>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，<u>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，</u> <u>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</u> 通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1回 <u>240 mg</u> を2週間 間隔で点滴静注する。</p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効性成分・分量	<p>原体：ニボルマブ（遺伝子組換え） 製剤：オブジーボ点滴静注 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） オブジーボ点滴静注 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） オブジーボ点滴静注 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）</p>
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／イピリムマブ（腎細胞がん）

副作用	<p>〈単独投与〉</p> <p>〈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）</p> <p>〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉</p> <p>〈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）</p>
会社	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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 FTLLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRFTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

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

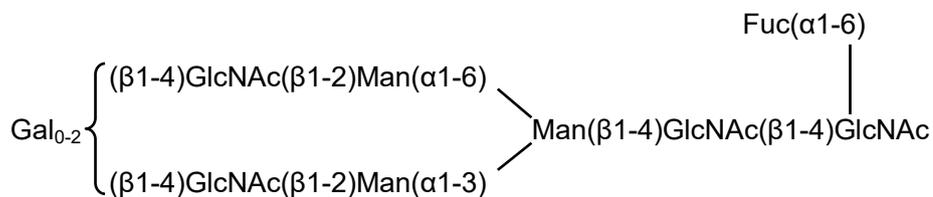
H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

H鎖 N290：糖鎖結合

H鎖 K440：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造：



1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

本申請に際し、新たに提出する品質に関する文書はない。

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

本申請に際し、新たに提出する非臨床試験報告書はない。

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1（評価資料）

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

5.3.1.4-2（評価資料）

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum

5.3.1.4-3（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum

5.3.1.4-4（評価資料）

Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS -734016 in human serum

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

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

5.3.3.5-1.1（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.3.3.5-1.2（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab when administered in combination to subjects with melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer (Erratum)

5.3.3.5-2（評価資料）

Population pharmacokinetics of nivolumab and ipilimumab, when administered in combination, to subjects with non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma

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（評価資料）

A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma (CA209016)

5.3.5.1-2.1（評価資料）

A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (ONO-4538-16/CA209214)

5.3.5.1-2.2（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-4538-16/CA209214）

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.3.5.4 その他の試験報告書

5.3.5.4-1（参考資料）

An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC) (CA209009)

5.3.5.4-2（参考資料）

A Phase 2 Open-label Study of Single Agent MDX-010 for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer (MDX010-11)

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）

NIVOLUMAB Injection for Intravenous Infusion
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（ニボルマブ）

5.3.6-3（参考資料）

IPILIMUMAB Injection for Intravenous Infusion
1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #7

5.3.6-4（参考資料）

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（イピリムマブ）

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

患者データ一覧表

5.3.7-2

有害事象一覧表

5.3.7-3

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5

臨床検査値変動図

5.4 参考文献

5.4-1

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

5.4-2

日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドライン 2011年版 金原出版株式会社

5.4-3

財団法人 がん研究振興財団 がんの統計' 11

5.4-4

公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計' 16

5.4-5

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2. 2018

5.4-6

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v58-68.

5.4-7

日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドライン 2017年版 メディカルレビュー社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.4-8

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

5.4-9

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

5.4-10

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.

5.4-11

Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2009 Oct;10(10):992-1000.

5.4-12

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007 Jul;19(7):813-24.

5.4-13

Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol Res*. 2012 Jan;65(1):9-22.

5.4-14

Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2005 Jul;23(3):202-12.

5.4-15

Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 19;335(12):865-75.

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.4-16

Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):101-8.

5.4-17

Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer*. 2008 Dec 2;99(11):1912-5.

5.4-18

Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1905-10.

5.4-19

Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1749-53.

5.4-20

Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Nov;8(11):865-73.

5.4-21

Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

5.4-22

Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):293-300.

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.4-23

Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):141-8.

5.4-24

Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2013 Jul;94(1):25-39.

5.4-25

Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005 Nov;25(21):9543-53.

5.4-26

Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Mar 2;107(9):4275-80.

5.4-27

Jiménez-Valerio G, Martínez-Lozano M, Bassani N, Vidal A, Ochoa-de-Olza M, Suárez C, et al. Resistance to Antiangiogenic Therapies by Metabolic Symbiosis in Renal Cell Carcinoma PDX Models and Patients. *Cell Rep.* 2016 May 10;15(6):1134-43.

5.4-28

Alimohamed N, Sridhar SS. Complete Responses with Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Balancing Efficacy and Toxicity. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3): 476-7.

5.4-29

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer. Version 2. 2014

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

5.4-30

Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7 vii65-71.

5.4-31

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.

5.4-32

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

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（腎細胞がん）

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
	5.3.5.2	非対照試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書