

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg オプジーボ[®] 点滴静注 100mg

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯 法：遮光、冷所(2~8℃)保存

使用期限：外箱に表示：20mg(12ヵ月)、100mg(15ヵ月)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
* 薬価収載	2014年9月	
* 販売開始	2014年9月	
国際誕生	2014年7月	

【警 告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}		
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート 80 pH調節剤 2成分	0.4mg 適量	2mg 適量
剤 形	注射剤(バイアル)		
pH	5.5~6.5		
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)		
性 状	無色~微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。		

注1)：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

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

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)
 - 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
 - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22 μ m)を使用すること。
- (3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) Infusion reactionとして、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。「重大な副作用」の項参照)

(2) 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）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

4. 副作用

国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象35例中、30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症11例（31.4%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白斑6例（17.1%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離サイロキシン減少6例（17.1%）、甲状腺機能低下症5例（14.3%）、疲労5例（14.3%）、AST（GOT）増加5例（14.3%）、血中Al-P増加5例（14.3%）、血中CK（CPK）増加5例（14.3%）、血中LDH増加5例（14.3%）、CRP増加5例（14.3%）、リンパ球数減少5例（14.3%）、下痢4例（11.4%）、ALT（GPT）増加4例（11.4%）、γ-GTP増加4例（11.4%）、好酸球数増加4例（11.4%）、サーファクタントプロテイン増加4例（11.4%）及び皮膚色素減少4例（11.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（2.9%）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) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加（14.3%）、ALT（GPT）増加（11.4%）、γ-GTP増加（11.4%）、Al-P増加（14.3%）等を伴う肝機能障害（5.7%）、肝炎（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.3%）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。

4) Infusion reaction

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（頻度不明*）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。

	10%以上	1～10%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症	好中球減少症	貧血
心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
内分泌障害			下垂体炎
眼障害		ブドウ膜炎、視力低下	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐、大腸炎
全身障害	疲労	倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口渇	
感染症及び寄生虫		蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、菌周炎	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛	関節痛、関節硬直、関節炎
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
腎及び尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、蛋白尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛	咳嗽、呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、皮膚色素減少	脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬	紅斑、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹
臨床検査	血中CK（CPK）増加、血中LDH増加、CRP増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加	血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コルチコロン減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少	血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用い

るよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。
- 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
- 他剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

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。

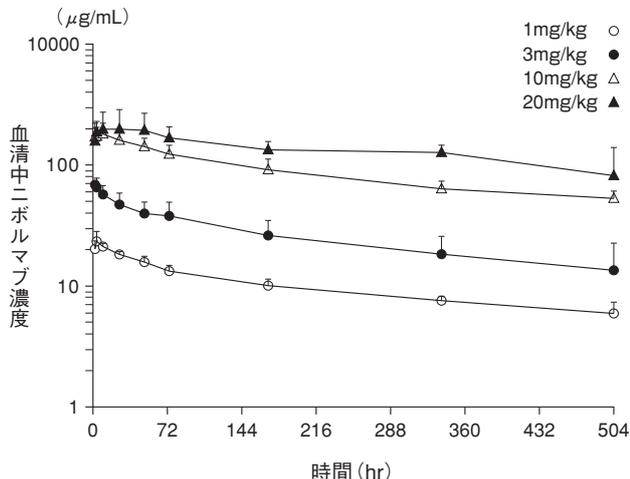
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した。¹⁾

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

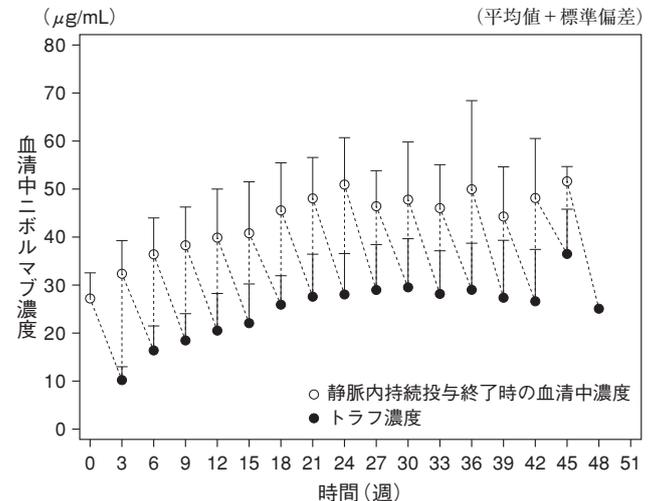


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ± 580	12300 ± 4500	43900 ± 7200	67400 ± 15500
T _{1/2} (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
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 ± 標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫瘍患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。²⁾



〔臨床成績〕

悪性黒色腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）²⁾

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫瘍患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4~36.2%*）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9~37.5%であった。

〔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。³⁾

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約145,000

本質：ヒトPD-1 に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

〔承認条件〕

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔包装〕

オブジーボ点滴静注20mg 2mL：1バイアル

オブジーボ点滴静注100mg 10mL：1バイアル

〔主要文献〕

- 1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
- 2) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：*in vitro*抗腫瘍効果（社内資料）

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-080-340（オブジーボ専用ダイヤル）

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

**〔プロモーション提携〕



プリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1