

# 頭頸部癌診療ガイドライン2022年版

## ～オプジーボ<sup>®</sup>の位置づけとエビデンス～

### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。（「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照）

### 2. 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

日本標準商品分類番号 874291

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

**オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注**  
20mg, 100mg, 120mg, 240mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**OPDIVO<sup>®</sup>**  
(nivolumab)

製造販売

小野薬品工業株式会社

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



## 頭頸部癌治療の進歩（2018-2022年）

- **重要な臨床試験の結果が発表**
  - センチネルリンパ節生検
  - HPV関連中咽頭癌に対する化学放射線療法
  - 術後放射線治療におけるシスプラチンの投与方法
- **新規治療薬の登場**
  - 新たな免疫チェックポイント阻害薬
  - 分子病理診断やがん遺伝子パネル検査の情報に基づいた治療薬

今回の2022年版は4年ぶりの改訂となる



**アップデート：  
免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の適応**

# 頭頸部癌に対する主な治療薬

1970

1973年: テガフル (TGF) <sup>1)</sup>

1980

1986年: テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) <sup>2)</sup>、シスプラチン (CDDP) <sup>3)</sup>

1990

1990年: カルボプラチン (CBDCA) <sup>4)</sup>

1995年: ネダプラチン (CDGP) <sup>5)</sup>

2000

2000年: ドセタキセル (DTX) <sup>6,7)</sup>

2001年: テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) <sup>8)</sup>

2005年: フルオロウラシル (5-FU) <sup>9)</sup>

2010

2012年: パクリタキセル (PTX) <sup>10)</sup>、セツキシマブ (Cmab) <sup>11)</sup>

2017年: **ニボルマブ**<sup>12)</sup>

2019年: **ペムブロリズマブ**<sup>13)</sup>

ガイドラインCQ11-4~6で解説

1) フトラフル®注 インタビューフォーム 2020年1月改訂 (改訂第7版) 2) ユーエフティ®配合カプセル インタビューフォーム 2020年1月改訂 (第10版) 3) ランダ®注 インタビューフォーム 2021年4月改訂 (第19版) 4) パラプラチン®注射液 インタビューフォーム 2018年1月改訂 (第10版) 5) アクブラ®静注用 インタビューフォーム 2022年6月改訂 (第12版) 6) タキソテル®点滴静注用 インタビューフォーム 2021年9月改訂 (第17版) 7) ワンタキソテル®点滴静注 インタビューフォーム 2021年9月改訂 (第11版) 8) ティーエスワン®配合カプセル インタビューフォーム 2020年1月改訂 (第25版) 9) 5-FU注 インタビューフォーム 2021年11月改訂 (第1版) 10) タキソール®注射液 インタビューフォーム 2022年7月改訂 (第11版) 11) アービタックス®注射液 インタビューフォーム 2021年4月改訂 (第12版) 12) オブジーボ®点滴静注 インタビューフォーム 2022年6月改訂 (第35版) 13) キイトルーダ®点滴静注 インタビューフォーム 2022年6月改訂 (第23版)

# プラチナ製剤感受性/抵抗性の定義が明確化

## プラチナ製剤感受性

- 再発・転移性の病態に対するプラチナ製剤を含む治療歴がない
- 局所進行性の病態に対するプラチナ製剤を含む集学的治療終了から6か月以降の腫瘍増悪・再発

## プラチナ製剤抵抗性

- 再発・転移性の病態に対するプラチナ製剤を含む治療中、または治療後6か月以内の腫瘍増悪
- 局所進行性の病態に対するプラチナ製剤を含む集学的治療中、治療終了から6か月以内の腫瘍増悪・再発

	プラチナ製剤を含む治療	
	再発・転移	局所進行
プラチナ製剤感受性	治療歴なし	治療終了6か月 <u>以降</u> の増悪・再発
プラチナ製剤抵抗性	治療中・ 治療後6か月 <u>以内</u> の増悪	治療中・ 治療終了6か月 <u>以内</u> の増悪・再発

# CQ11-4～6のアップデート： プラチナ製剤感受性/抵抗性患者に対する治療

	CQ	推奨	エビデンス
11-4	<b>プラチナ製剤感受性</b> 再発・転移頭頸部扁平上皮癌の 治療選択において免疫組織化学染色で PD-L1発現（combined positive score:CPS）を確認することは有用か？	プラチナ製剤感受性再発・転移頭頸部 扁平上皮癌に対してペムブロリズマブを 用いた治療を考慮する際には、 治療開始前にPD-L1発現（CPS）を 確認することは有用である。  推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	KEYNOTE-048 CheckMate-141
11-5	<b>プラチナ製剤感受性の</b> 再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する 初回治療として、免疫チェックポイント 阻害薬による治療は推奨されるか？	ペムブロリズマブ+化学療法（5-FU+ シスプラチン/カルボプラチン）、または combined positive score（CPS） によるPD-L1陽性例においてペムブロリズ マブ単剤療法を行うことを推奨する。  推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	KEYNOTE-048
11-6	<b>プラチナ製剤抵抗性の</b> 再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して 免疫チェックポイント阻害薬は有用か？	抗PD-1抗体（ニボルマブなど）単剤 による治療が有用である。  推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	CheckMate-141 KEYNOTE-040 EAGLE

※強く推奨する：前版の推奨グレード A,B,C3,D ※エビデンスの確実性B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

# CQ11-6：ニボルマブの位置づけの明確化 (2018年版ガイドラインからの変更)

## 頭頸部癌診療ガイドライン 2018年版<sup>1)</sup>

ニボルマブのプラチナ抵抗性頭頸部扁平上皮癌に対しての有用性、使用の推奨について記載あり  
(CQ11-8)

## 頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版<sup>2)</sup>

	CQ	推奨	エビデンス
11-6	プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害薬は有用か？	<b>抗PD-1抗体（ニボルマブなど）単剤による治療が有用である。</b> 推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	CheckMate-141 KEYNOTE-040 EAGLE

1) 日本頭頸部癌学会編：頭頸部癌診療ガイドライン2018年版, pp2, 155, 金原出版, 2017.

2) 日本頭頸部癌学会編：頭頸部癌診療ガイドライン2022年版, p196, 198, 金原出版, 2022.

**CQ11-6 : プラチナ製剤抵抗性の  
再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する推奨**



# 抗PD-1抗体推奨の根拠試験 解説<sup>1)</sup> (一部抜粋) :

## CheckMate-141

	CQ	推奨	エビデンス
11-6	プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害薬は有用か?	抗PD-1抗体 (ニボルマブなど) 単剤による治療が有用である。  推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	<b>CheckMate-141</b> KEYNOTE-040 EAGLE

**CheckMate-141試験<sup>2)</sup>** は、プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象として、医師選択治療群 (メトレキサート or ドセタキセル or セツキシマブ) に対する、抗PD-1 (programmed death) 抗体であるニボルマブの有効性の検証を目的としたランダム化比較試験である。本試験の結果、従来用いられていた医師選択治療に対する、ニボルマブの全生存期間における優越性が示されプラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部癌への標準治療として、2017年3月に本邦でも保険適用となった。最新の2年follow-upデータ<sup>3)</sup> では、試験全体での全生存期間 (ニボルマブ群 vs 医師選択治療群) が、ITT集団で7.7カ月 vs 5.1カ月 [ハザード比 (hazard ratio : HR) 0.68 (95% 信頼区間 : confidence interval : CI 0.54-0.86) ]、Asian-subset では12.1カ月 vs 6.2カ月 [HR 0.41 (95%CI 0.19-0.88) ] と、長期成績でもニボルマブの有効性が示されている。

**長期成績でもニボルマブの有効性が示されている**

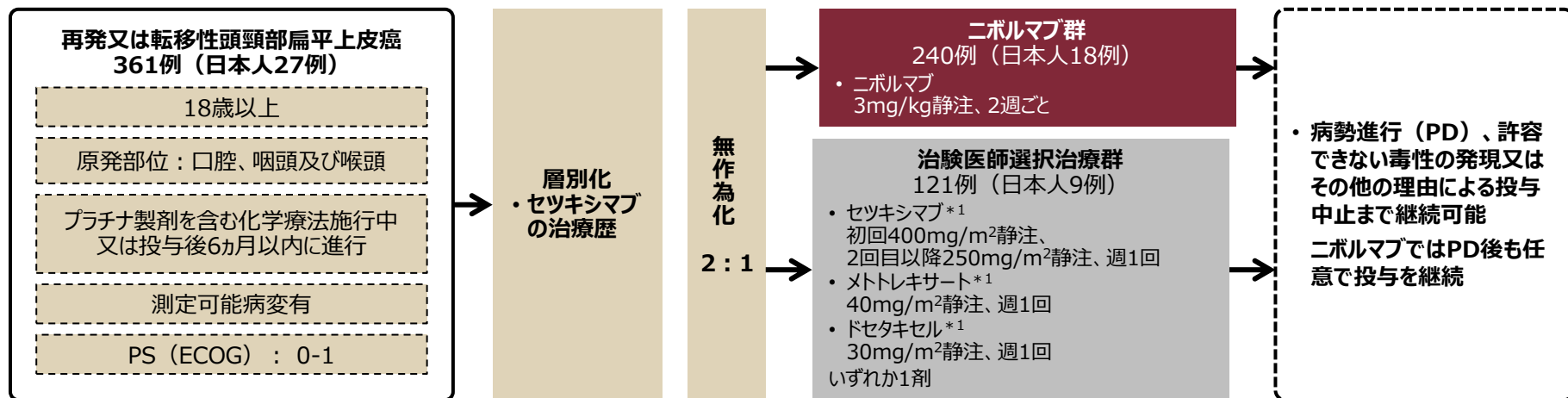


**CheckMate-141 2年follow-upデータ：  
ITT集団とAsian-subsetの全生存期間**

# CheckMate-141 : 試験デザイン

オブジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

目的：プラチナ抵抗性の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌を対象にニボルマブ群の治験医師選択治療群に対する有効性及び安全性を検討する。



\* 1 本邦におけるセツキシマブの用法及び用量に関連する注意、メトトレキサート通常療法による効能・効果、用法・用量及びドセタキセルの用法及び用量については『治験医師選択治療群の各薬剤の本邦における適応』のスライドを参照。

【除外基準】・活動性の脳転移又は髄膜転移を有する患者  
・上咽頭癌、原発不明の扁平上皮癌、唾液腺癌

主要評価項目：全生存期間（OS）  
副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）\*2、奏効率（ORR）\*2  
探索的評価項目：奏効に至るまでの期間（TTR）\*2、奏効期間（DOR）\*2、PD-L1発現状況別の有効性との関連性等  
その他の評価項目：健康関連QOL  
安全性：死亡、重篤な有害事象、有害事象等

\* 2 RECISTガイドライン1.1版により評価

解析計画\*3 （一部抜粋）

【主要評価項目】全生存期間（OS）は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて投与群間を比較した。なお、中間解析では、有意水準（両側）を0.0227として優越性を検証した。また、ハザード比とその両側97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OSのイベント発生までの分布は、全生存率とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。生存率は、3、6、9、12、18、24か月時点を推定した。また、OSの中間解析は、少なくとも195件（70%）のOSイベントが観測された後に実施した。2年フォローアップ時のOSのハザード比とその両側95%信頼区間は、Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。  
【サブグループ解析】解析計画の有効性で設定された評価項目において規定された日本人部分集団及びアジア人集団を対象としたサブグループ解析を行った。

\* 3 他の評価項目に関する解析計画は『解析計画/利益相反』のスライドを参照。

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CheckMate 141）試験成績（社内資料）承認時評価資料  
Ferris RL, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1856-1867.  
Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51.  
Harrington KJ, et al. Lancet Oncol. 2017; 18: 1104-1115.  
Kiyota N, et al. Oral Oncol. 2017; 73: 138-146.

# CheckMate-141 : 解析計画/利益相反

オブジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

解析計画	
主要評価項目	全生存期間（OS）は、セツキシマブの治療歴の有無を層別因子とした層別log-rank検定を用いて投与群間を比較した。なお、中間解析では、有意水準（両側）を0.0227として優越性を検証した。また、ハザード比とその両側97.73%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OSのイベント発生までの分布は、全生存率とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。生存率は、3、6、9、12、18、24ヵ月時点の推定した。また、OSの中間解析は、少なくとも195件（70%）のOSイベントが観測された後に実施した。2年フォローアップ時のOSのハザード比とその両側95%信頼区間は、Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。
副次的評価項目	副次的評価項目における比較については、第I種の過誤確率が0.05に保たれるようhierarchical testing procedureを用いて検定を行った。治験医師選択治療（IC）群と比較してニボルマブ群で統計学的に有意なOSの延長が認められた場合、無増悪生存期間（PFS）について有意水準（両側）0.05を用いて投与群間の比較を行い、IC群と比較してニボルマブ群で統計学的に有意なPFSの改善が認められた場合、奏効率（ORR）について有意水準（両側）0.05を用いて投与群間の比較を行った。PFSは、OSと同様の層別因子及び検定法を用いて投与群間を比較し、ハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群を単一の共変量として上記因子を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。PFSのイベント発生までの分布は、無増悪生存率（3、6、9、12、24ヵ月無増悪生存率含む）とともにKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間のKaplan-Meier推定値を提示した。無作為化後に経時的に腫瘍径の変化を測定し、最良総合効果（BOR）は、RECISTガイドライン1.1版を用いて試験実施施設の医師が評価した。ORR及びその両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。標的病変の最大変化率についてWaterfall plotを作成した。
探索的評価項目	奏効に至るまでの期間（TTR）は、最良総合効果がPR以上と判定された症例に限定して解析を行った。奏効期間（DOR）は、奏効が認められた症例で評価を行った。PD-L1発現状況は、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx測定法を用いて評価し、あらかじめ規定した発現レベルである1%、5%及び10%（ベースライン時）のカットオフ値で解析した。ベースライン時のPD-L1発現状況の部分集団別に、OS曲線をKaplan-Meier法を用いて投与群別に推定し、中央値、12、18、24ヵ月時点の推定値及びその両側95%信頼区間を算出した。また、投与群間のハザード比とその両側95%信頼区間は、投与群、PD-L1の発現状況及び投与群とPD-L1の発現状況の交互作用を共変量としCox比例ハザードモデルを用いて推定した。2年フォローアップ時のOSのハザード比とその両側95%信頼区間は、Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。ベースライン時のPD-L1発現状況の部分集団別のPFSはOSと同様の解析を行い、ORR及びその両側95%信頼区間は、Clopper-Pearson法を用いて算出した。投与延期、減量の回数、及び相対用量強度を算出した。
その他の評価項目	健康関連QOLは、ベースライン時評価及び最低1回の治験期間中の評価のある被験者を解析対象とし、EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-H&N35について、実施率を評価時点ごとに要約した。EQ-5D [Visual analog scale (VAS)]、EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ H&N35について、ベースラインからのスコアの変化量を記述統計量を用いて要約し、投与群、来院、セツキシマブの治療歴の有無及びベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間を比較した。
サブグループ解析	解析計画の有効性で設定された評価項目において規定された日本人部分集団及びアジア人集団を対象としたサブグループ解析を行った。また、事前に規定された年齢、性別、人種、地域、PS、セツキシマブの前治療歴、治験医師選択治療、病期、HPV感染状況、喫煙歴、手術歴、放射線療法歴、直近のレジメンに対する最良総合効果、初回診断から無作為化までの期間、原発部位、化学療法による前治療歴（治療レジメン数）、転移に対する化学療法による前治療歴（治療レジメン数）及びPD-L1発現状況を層別因子とし、OSのサブグループ解析を行った。

IC：治験医師選択治療、HPV：ヒトパピローマウイルス

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CheckMate 141）試験成績（社内資料）承認時評価資料

## 利益相反

Ferris RL, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1856-1867. : 本試験は、Bristol-Myers Squibbの資金提供、及び小野薬品工業からの支援を受けて実施された。  
Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51. : 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの資金提供を受けて実施された。また、著者のなかに同社より助成金などを受領しているものが含まれ、3名はBristol-Myers Squibbの社員である。  
Kiyota N, et al. Oral Oncol. 2017; 73: 138-146. : 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの資金提供を受けて実施された。また、著者のなかに同社より助成金などを受領しているものが含まれ、1名は小野薬品工業、2名はBristol-Myers Squibbの社員である。  
Yen CJ, et al. Head Neck. 2020; 42: 2852-2862. : 本試験は、小野薬品工業及びBristol-Myers Squibbからの資金提供を受けて実施された。また、著者のなかに同社より助成金などを受領しているものが含まれ、1名は小野薬品工業、1名はBristol-Myers Squibbの社員である。  
Harrington KJ, et al. Lancet Oncol. 2017; 18: 1104-1115. : 本試験は、Bristol-Myers Squibbの資金提供、及び小野薬品工業からの支援を受けて実施された。

# CheckMate-141：治験医師選択治療群の各薬剤の本邦における適応

オブジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

本邦におけるセツキシマブの用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）は、「〈頭頸部癌〉7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」である<sup>1)</sup>。

本邦におけるメトトレキサート通常療法による効能・効果は、「下記疾患の自覚的並びに他覚的  
症状の緩解：急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患  
（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）」、用法・用量（一部抜粋）は、「（急性白血病、  
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病）メトトレキサートとして、通常、成人5～10mgを  
1日量として、1週間に3～6回注射する。」もしくは、「（絨毛性疾患）1クールを5日間とし、  
メトトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを注射する。」である<sup>2)</sup>。

本邦におけるドセタキセルの用法及び用量は、「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして  
60mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の  
状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m<sup>2</sup>とする。」である<sup>3)</sup>。

1) アービタックス®注射液 添付文書 2021年3月改訂（第2版）

2) 注射用メトトレキサート® 添付文書 2022年6月改訂（第1版）

3) タキソテル®点滴静注用 添付文書 2021年9月改訂（第3版）

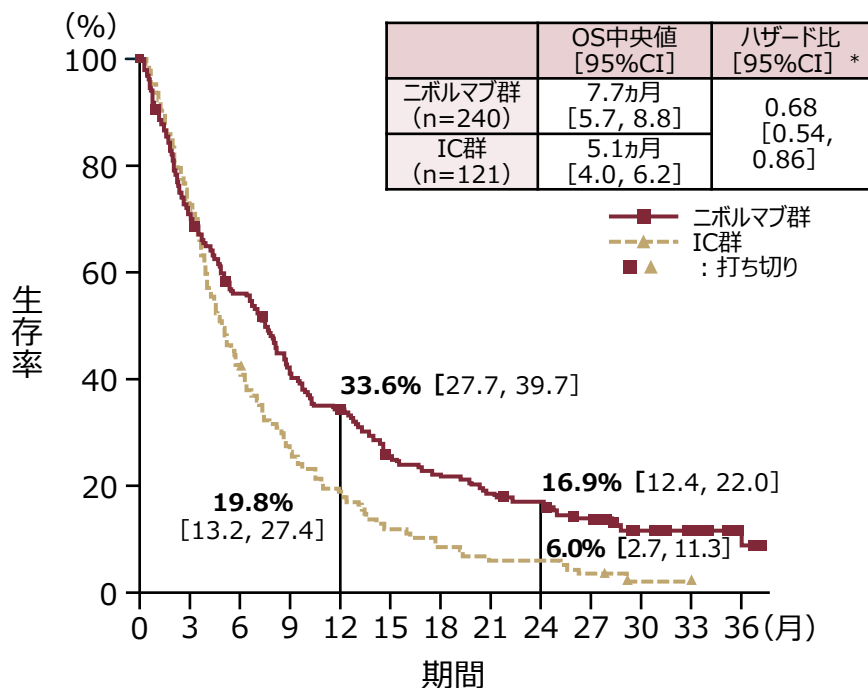
# CheckMate-141 : 全生存期間 (OS)

## 【主要評価項目】 / 【主要評価項目・サブグループ解析】

オブジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

観察期間2年：最小追跡期間24.2ヵ月

### 全体集団



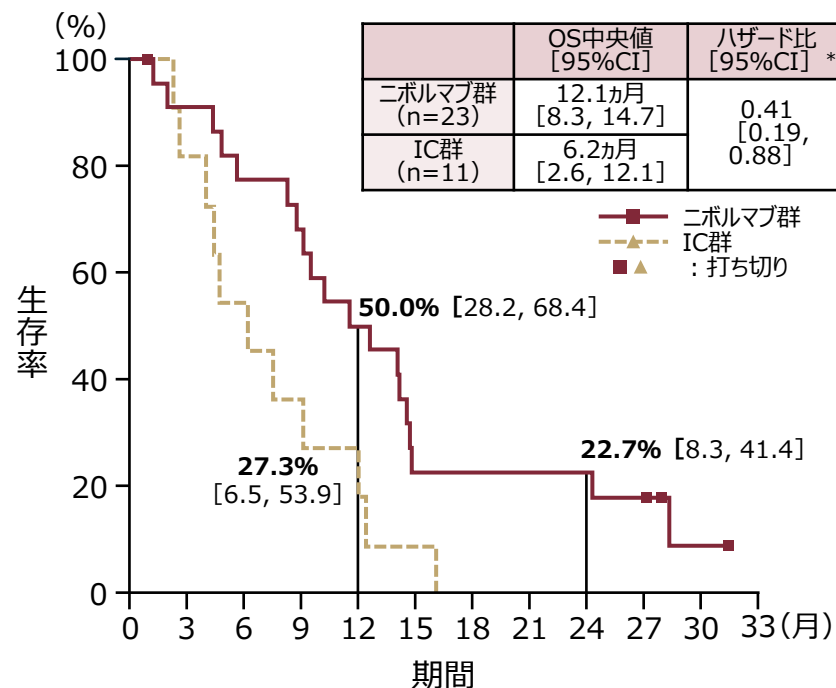
At risk数

ニボルマブ群	240	169	132	98	78	57	50	42	37	28	15	10	4
IC群	121	88	51	32	23	14	10	8	7	4	1	1	0

IC：治験医師選択治療、CI：信頼区間  
\*：Cox比例ハザードモデル

### サブグループ解析

### アジア人集団



At risk数

ニボルマブ群	23	21	18	16	12	6	6	6	6	5	2	0
IC群	11	10	7	5	4	2	0	0	0	0	0	0

### 試験全体での全生存期間 (ニボルマブ群 vs 治療医師選択治療群)

ITT集団： 7.7ヵ月 vs 5.1ヵ月 [HR 0.68 (95%CI 0.54 -0.86) ]

Asian-subset： 12.1ヵ月 vs 6.2ヵ月 [HR 0.41 (95%CI 0.19-0.88) ]

# CheckMate-141 : 安全性<sup>1)</sup>

オプジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

観察期間2年：最小追跡期間24.2ヵ月

## 全体集団

	発現例数 (%)			
	ニボルマブ群 (n=236)		IC群 (n=111)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
全副作用※	146 (61.9)	36 (15.3)	88 (79.3)	41 (36.9)
15%以上に認められた副作用				
疲労	37 (15.7)	5 (2.1)	20 (18.0)	3 (2.7)
悪心	22 (9.3)	0	23 (20.7)	1 (0.9)
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	19 (17.1)	6 (5.4)
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	17 (15.3)	2 (1.8)
留意すべき副作用				
皮膚毒性	41 (17.4)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
内分泌障害	22 (9.3)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
胃腸毒性	20 (8.5)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
肝毒性	7 (3.0)	2 (0.8)	5 (4.5)	1 (0.9)
肺毒性	7 (3.0)	2 (0.8)	1 (0.9)	0
過敏症/infusion reaction	3 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
腎毒性	3 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)

※ 重篤な副作用<sup>\*1</sup>の発現率は、ニボルマブ群7.2%、IC群15.3%であった。

中止に至った副作用の発現率は、ニボルマブ群4.2%、IC群9.0%であった。1～2年の間にニボルマブ群の4例で、中止に至った副作用（腎炎、肺臓炎、体重減少を伴うリパーゼ上昇、各1例、及び他の1例でコントロール不能な糖尿病、慢性心不全及び疲労の3事象）が認められた。

死亡に至った副作用は、ニボルマブ群2例（肺臓炎及び高カルシウム血症、各1例）、IC群1例（肺感染症）<sup>\*2</sup>に認められ、主要解析（2015年）以降の新たな死亡は、認められなかった。

\*1 重篤な副作用の事象名、例数については文献中に記載なし、\*2 主要解析の後、因果関係なしとされている<sup>2)</sup>

IC：治験医師選択治療

1) Ferris RL, et al. Oral Oncol. 2018; 81: 45-51.

2) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CheckMate 141）試験成績（社内資料）承認時評価資料

# CheckMate-141 : 安全性

オプジーボの用法及び用量：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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

観察期間2年：最小追跡期間24.2ヵ月

## アジア人集団

	ニボルマブ群 (n=23)		IC群 (n=11)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
全副作用	17 (73.9%)	2 (8.7%)	10 (90.9%)	3 (27.3%)
いずれかの群で10%以上に認められた副作用				
疲労	6 (26.1%)	0	0	0
食欲減退	5 (21.7%)	0	3 (27.3%)	0
そう痒症	5 (21.7%)	0	0	0
発疹	4 (17.4%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	3 (13.0%)	0	0	0
悪心	2 (8.7%)	0	3 (27.3%)	0
口内炎	1 (4.3%)	0	3 (27.3%)	0
下痢	1 (4.3%)	0	2 (18.2%)	0
貧血	0	0	2 (18.2%)	2 (18.2%)
鼻出血	0	0	2 (18.2%)	0
留意すべき副作用				
皮膚毒性	11 (47.8%)	0	1 (9.1%)	0
内分泌障害	4 (17.4%)	0	0	0
胃腸毒性	1 (4.3%)	0	2 (18.2%)	0
過敏症/infusion reaction	0	0	1 (9.1%)	0

試験薬の初回投与から最終投与後30日までの間に報告された事象を含む  
死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用については文献中に記載なし

IC：治験医師選択治療





**参考：プラチナ製剤抵抗性患者における  
PD-L1発現の確認**

# PD-L1発現（CPS）の確認に関する推奨：CQ11-4

	CQ	推奨	エビデンス
11-4	プラチナ製剤感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌の治療選択において免疫組織化学染色でPD-L1発現（combined positive score:CPS）を確認することは有用か？	プラチナ製剤感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対してペムブロリズマブを用いた治療を考慮する際には、治療開始前にPD-L1発現（CPS）を確認することは有用である。  推奨の強さ:強く推奨する エビデンスの確実性:B 合意率:100%	KEYNOTE-048 <b>CheckMate-141</b>

## CheckMate-141に関する解説<sup>1)</sup>（一部抜粋）

一方で、プラチナ製剤抵抗性再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対しては、**CheckMate-141試験<sup>1)</sup>**において、医師選択治療群（メトトレキサート or ドセタキセル or セツキシマブ）に対する、抗PD-1抗体であるニボルマブの有効性が検証された。本試験の結果、従来用いられていた医師選択治療に対する、ニボルマブの全生存期間における優越性が示され、プラチナ製剤抵抗性再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療となった。本試験において、2年follow-up時点でのPD-L1発現別の全生存期間のサブグループ解析<sup>2)</sup>が行われている。PD-L1の発現はDako社のPD-L1 IHC 28-8 pharm Dx を用いたTumor Proportion Score（TPS）にて評価され、PD-L1発現ステータスは、ニボルマブ群240例中172例（陽性96例・陰性76例）、医師選択治療群121例中103例（陽性63例・陰性40例）評価可能であった。ITT集団における全生存期間中央値が7.7カ月 vs 5.1カ月 [HR 0.68（95%CI 0.54-0.86）] であり、PD-L1陽性（TPS ≥ 1%）群で8.2カ月 vs 4.7カ月 [HR 0.55（95%CI 0.39-0.78）]、PD-L1陰性（TPS < 1%）群では6.5カ月 vs 5.5カ月 [HR 0.73（95%CI 0.49-1.09）] と、PD-L1発現ステータスにかかわらずニボルマブ療法の有効性が示唆される。

**PD-L1発現ステータスにかかわらずニボルマブ療法の有効性が示唆される**

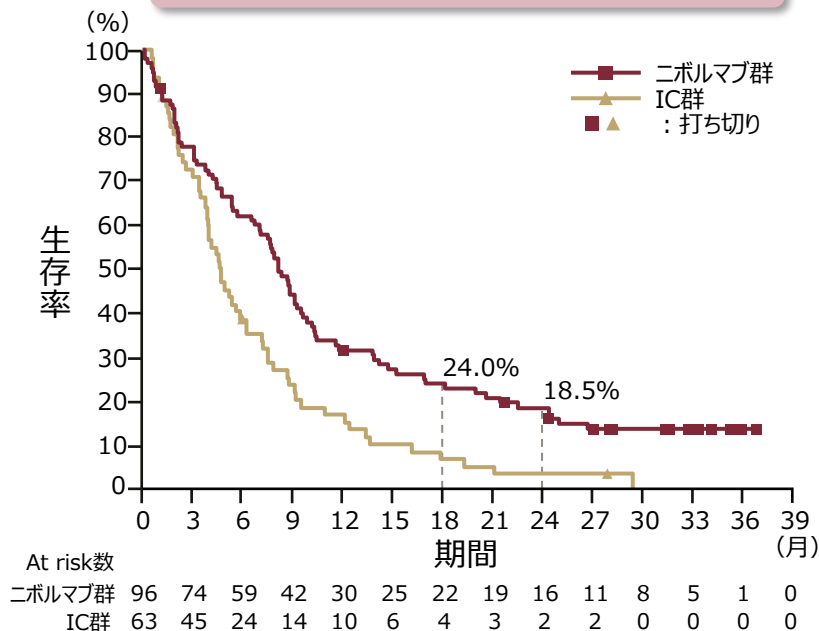
# CheckMate-141 : PD-L1発現状況別の全生存期間 (OS)

## 【探索的評価項目・サブグループ解析】

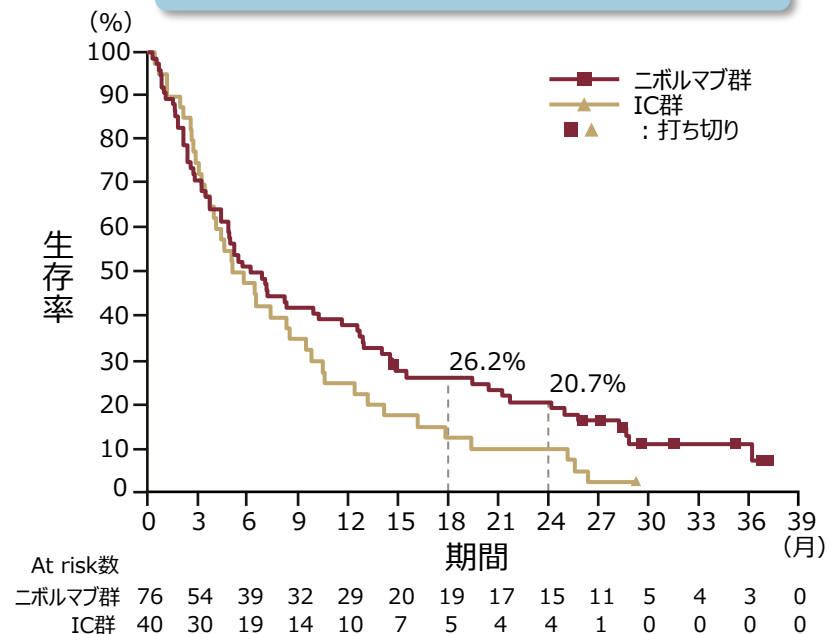
オプジーボの用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

観察期間2年：最小追跡期間24.2ヵ月

### PD-L1発現 (PD-L1発現 $\geq$ 1%)



### PD-L1非発現 (PD-L1発現<1%)



	OS中央値 (95%信頼区間) ※1	ハザード比 (95%信頼区間) ※2
ニボルマブ群 (n=96)	8.2ヵ月 (6.7, 9.5)	0.55 (0.39, 0.78)
IC群 (n=63)	4.7ヵ月 (3.8, 6.2)	

	OS中央値 (95%信頼区間) ※1	ハザード比 (95%信頼区間) ※2
ニボルマブ群 (n=76)	6.5ヵ月 (4.4, 11.7)	0.73 (0.49, 1.09)
IC群 (n=40)	5.5ヵ月 (3.7, 8.5)	

IC：治験医師選択治療 ※1 Kaplan-Meier法、※2 Cox比例ハザードモデル

### 試験全体での全生存期間 (ニボルマブ群 vs 治療医師選択治療群)

PD-L1陽性 (PD-L1発現 $\geq$ 1%) 群：8.2ヵ月 vs 4.7ヵ月 [HR 0.55 (95%CI 0.39-0.78)]  
 PD-L1陰性 (PD-L1発現<1%) 群：6.5ヵ月 vs 5.5ヵ月 [HR 0.73 (95%CI 0.49-1.09)]

- **頭頸部癌診療ガイドラインが4年ぶりに改訂**
- **再発・転移に対するがん薬物療法として、ICIに関する情報がアップデート**
  - プラチナ製剤感受性/抵抗性の定義
  - CQ11-4：CPSの確認（プラチナ製剤感受性）
  - CQ11-5：プラチナ製剤感受性の患者に対する初回治療
  - CQ11-6：プラチナ製剤抵抗性の患者に対する治療
- **プラチナ製剤抵抗性の患者に対しては、抗PD-1抗体（ニボルマブなど）単剤治療が推奨**
- **CheckMate-141試験**
  - 2年フォローアップでITT集団とAsian-subsetの全生存期間が報告され、長期成績でもニボルマブの有効性が示された
  - サブグループ解析により、PD-L1発現状況別の全生存期間結果が報告された

# ドラッグインフォメーション

－抗悪性腫瘍剤－ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号 874291

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

薬価基準収載

# オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO<sup>®</sup> I.V. Infusion

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	承認番号	販売開始	薬価収載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

**1. 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。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

**2. 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

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

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 120mg	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） <sup>注1)</sup>				
含量/容量 <sup>注2)</sup> （1バイアル中）	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL	
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量	720mg 141mg 70.1mg 0.189mg 4.8mg 適量

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、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

**3.2 製剤の性状**

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120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
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。			

**4. 効能又は効果**

- 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
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 原路上皮癌における術後補助療法

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 〈悪性黒色腫〉
- 5.1 「17.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。[17.1.1-17.1.7参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.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。[17.1.9-17.1.11参照]
- 5.3 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。
- 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
- 5.4 化学療法未治療患者に対してイリリマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC<sup>注3)</sup> リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とする。
- 5.5 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。
- 5.6 「17.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。[17.1.12-17.1.14参照]
- 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 5.7 「17.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。[17.1.15-17.1.17参照]
- 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 5.8 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。
- 5.9 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。
- 5.10 「17.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。[17.1.18参照]
- 〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉
- 5.11 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。
- 〈切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫〉
- 5.12 本剤の手術の補助療法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治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉
- 5.13 フルビドリン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリリタン酸塩水和物による治療歴のない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。
- 5.14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.15 「17.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。[17.1.24参照]
- 5.16 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。
- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 5.17 「17.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。[17.1.25、17.1.26参照]
- 〈食道癌における術後補助療法〉
- 5.18 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。
- 5.19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.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。[17.1.27参照]
- 〈原発不明癌〉
- 5.21 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 5.22 「17.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。[17.1.28参照]
- 〈原路上皮癌における術後補助療法〉
- 5.23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。[17.1.29参照]
- 5.25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.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。[17.1.29参照]

5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。  
注) International Metastatic RCC Database Consortium

## 6. 用法及び用量

### 〈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240mgを2週間間隔又は1回480mgを4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か月間までとする。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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・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240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

### 〈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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。カボザチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4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240mgを2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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

### 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

### 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉

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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

### 〈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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。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240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

### 〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。通常、成人にはニボルマブ（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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

### 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

### 〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12か月間までとする。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。  
〈悪性黒色腫〉
- 2 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、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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、イビリムマブ（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。イビリムマブ（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。【17.1.6参照】
- 3 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 3 化学療法未治療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 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。【17.1.10参照】
- 5 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。  
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 6 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。  
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 7 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。  
〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉
- 8 本剤単独投与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。

- 9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
- 7 10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。【17.1.20参照】
- 7 11 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。【17.1.20、17.1.21参照】
- 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- 7 12 化学療法未治療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。  
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 7 13 化学療法未治療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。
- 7 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。【17.1.26参照】
- 7 15 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。【17.1.26参照】
- 〈食道癌における術後補助療法〉
- 7 16 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。  
〈原発不明癌〉
- 7 17 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。  
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
- 7 18 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。

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

- 8 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。
- 8 2 間質性肺炎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、肺音の異常（捻髪音）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。【1.2、9.1.2、11.1.1参照】
- 8 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK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うこと。【11.1.2参照】
- 8 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、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。【11.1.4参照】
- 8 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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観察すること。【11.1.6参照】
- 8 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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分分泌機能検査（TSH、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。【11.1.7、11.1.8、11.1.11参照】
- 8 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。【11.1.10参照】
- 8 8 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。【11.1.15参照】
- 8 9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。【11.1.5参照】

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1 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。
9. 1 2 間質性肺炎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎疾患が増悪するおそれがある。【1.2、8.2、11.1.1参照】
9. 1 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。
9. 1 4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。【11.1.17参照】
9. 1 5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。【9.5参照】
9. 5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胎・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に認められた。【9.4参照】
9. 6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9. 7 小児等

〈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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。  
 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉  
 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10. 2 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。

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 間質性肺炎疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺炎疾患（3.6%、6.2%）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、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。【1.2、8.2、9.1.2参照】

11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、心筋炎（0.2%、0.2%）、筋炎（0.1%未満、0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） これらを合併したと考えられる症例も報告されている。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。【8.3参照】

11. 1. 3 大腸炎（1.2%、3.2%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、3.6%） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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。

11. 1. 4 1型糖尿病 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.5%）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。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。【8.4参照】

11. 1. 5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%<sup>注1</sup>）があらわれることがある。【8.9参照】

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT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（0.9%、4.3%）、肝炎（0.3%、1.6%）、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。【8.5参照】

11. 1. 7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.6%、12.8%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.4%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。【8.6参照】

11. 1. 8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.3%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、1.0%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。【8.6参照】

11. 1. 9 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.3%、18.8%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害 腎不全（0.6%、2.0%）、尿管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。【8.7参照】

11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全（0.6%、3.1%）等の副腎障害があらわれることがある。【8.6参照】

11. 1. 12 脳炎（0.1%未満、0.2%）

11. 1. 13 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、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.2%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.1%未満、0.4%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 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（3.2%、7.0%）があらわれることがある。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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。【8.8参照】

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）【9.1.4参照】

11. 1. 18 肺炎（0.3%、0.7%）

\* 11. 1. 19 重度の胃炎（0.3%、0.7%） 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。異常が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。  
 注1）「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。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 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、好中球減少症	リンパ節腫、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、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、不整脈、心電図QT延長	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		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜炎	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、十二指腸潰瘍、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	
全身障害	疲労（19.7%）、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、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			瘻、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、肺炎	
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、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低コレロール血症、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、背部痛、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、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、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	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、喉頭腫、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタント蛋白増加、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、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、環汗、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、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、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減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	



## 11. 2. 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	好中球減少症(19.5%)、貧血(15.2%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中プロウ糖陽性	抗甲状腺抗体陽性
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォーク・小柳・原田症候群	
胃腸障害	悪心(27.4%)、下痢(26.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	胃潰瘍
全身障害	疲労(21.8%)、発熱、無力症、倦怠感	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、疼痛、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	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚炎、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癰、外耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.9%)、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症	糖尿病、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、低コレロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少	高マグネシウム血症、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣、筋肉痛	筋骨格痛、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、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントタンパク質増加、口腔咽頭痛	喉頭浮腫

皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.1%)、そう痒症(17.1%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足皸症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘦れ、乳頭痛	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球性壊死性リンパ節炎

### 14. 適用上の注意

#### 14. 1 薬剤調製時の注意

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
  - 1回240mg、360mg又は480mg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。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
  - 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。
14. 2 薬剤投与時の注意 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。

### 15. その他の注意

#### 15. 1 臨床使用に基づく情報

- 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。
- 海外臨床試験において、本剤による治療後と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。
- 非臨床試験に基づく情報 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。

#### 20. 取扱い上の注意

- 外箱開封後は遮光して保存すること。

#### 21. 承認条件

- 〈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、治療切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉
- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
  - 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。

#### 22. 包装

〈オプジーポイント静注20mg〉	2mL [1バイアル]
〈オプジーポイント静注100mg〉	10mL [1バイアル]
〈オプジーポイント静注120mg〉	12mL [1バイアル]
〈オプジーポイント静注240mg〉	24mL [1バイアル]

- その他、詳細は製品添付文書をご参照ください。
- 製品添付文書の改訂に十分ご注意ください。

製造販売

**小野薬品工業株式会社**

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先  
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話 0120-626-190  
電話 0120-076-108

\*\* プロモーション提携

**プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先  
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

\*\* 2022年7月改訂(第15版)  
\*\* 2022年6月改訂(第14版)

電話 0120-093-507  
電話 0120-487-200