

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

2015年12月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オプジーボ[®]点滴静注 20mg
オプジーボ[®]点滴静注 100mg

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

〔製造販売〕

小野薬品工業株式会社

〔プロモーション提携〕

ア Bristol-Myers 株式会社

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

このたび、標記製品につきまして切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する効能・効果が追加承認されたことに伴い、〔効能・効果〕、〔用法・用量〕、〔使用上の注意〕、〔臨床成績〕、〔承認条件〕及び〔主要文献〕を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(下線部分改訂)

改 訂	現 行
<p>2015年12月改訂</p> <p>〔効能・効果〕</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 省略(変更なし) (2) 省略(変更なし) (3) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「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、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。 (4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「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>〔用法・用量〕</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回2mg/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 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では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) 省略(変更なし) (2) 省略(変更なし) (3) 省略(変更なし)</p>	<p>2015年11月改訂</p> <p>〔効能・効果〕</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫 ← 追加</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 省略 (2) 省略 (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。 ← 追加</p> <p>〔用法・用量〕</p> <p>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。 ← 追加</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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) 省略 (2) 省略 (3) 省略</p>

次頁へ続く

改 訂	現 行
<p style="text-align: center;">〔使用上の注意〕</p> <p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02 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)</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05 及び 06 試験)の安全性評価対象 111 例中、88 例(79.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10%以上)は発熱 16 例(14.4%)、倦怠感 16 例(14.4%)、食欲減退 16 例(14.4%)及び発疹 16 例(14.4%)であった。(承認時)</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(6.2%)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)</p> <p>2) 重症筋無力症、筋炎 省略(変更なし)</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎(0.7%)、重度の下痢(0.7%)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 省略(変更なし)</p> <p>5) 肝機能障害、肝炎 AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加等を伴う肝機能障害(2.7%)、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。</p> <p>6) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(8.2%)、甲状腺機能亢進症(1.4%)、甲状腺炎(2.7%)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>7) 神経障害 末梢性ニューロパチー(2.7%)、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄(いずれも頻度不明*)等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 腎障害 腎不全、尿細管間質性腎炎(いずれも頻度不明*)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>9) 副腎障害 副腎機能不全(1.4%)等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	<p style="text-align: center;">〔使用上の注意〕</p> <p>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)</p> <p>⇐ 追加</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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)</p> <p>2) 重症筋無力症、筋炎 省略</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎(頻度不明*)、重度の下痢(2.9%)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 省略</p> <p>5) 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。</p> <p>6) 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。</p> <p>⇐ 追加</p> <p>⇐ 追加</p> <p>⇐ 追加</p>

改 訂					現 行			
<p>10) 脳炎 脳炎（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いづれも頻度不明*）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.7%）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>13) Infusion reaction 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction（2.1%）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。</p>					<p>←追加</p> <p>←追加</p> <p>←追加</p> <p>7) 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。</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。</p>			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*		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、好酸球増加症	好中球減少症、貧血			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、心房細動、伝導障害	心室性期外収縮、不整脈、頻脈	心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感		内分泌障害			下垂体炎
内分泌障害				下垂体炎、下垂体機能低下症	眼障害			ブドウ膜炎、視力低下
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物		胃腸障害	下痢、悪心	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐
胃腸障害		便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、口の感覚鈍麻、口内乾燥	十二指腸潰瘍、痔瘻	全身障害	疲労、発熱、倦怠感	末梢性浮腫、顔面浮腫	疼痛、発熱、口渇
全身障害		疲労、発熱、倦怠感	疼痛、口渇、注射部位反応	無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	感染症		歯周炎、肺炎、爪感染	蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、歯周炎
感染症		歯周炎、肺炎、爪感染	蜂巣炎、癰、気管支炎、外耳炎、中耳炎	上気道感染	代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病
代謝及び栄養障害		食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症	筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	筋痙縮、四肢痛
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛	神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー
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	腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿	腎不全、尿管管間質性腎炎、蛋白尿
腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿			呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、発声障害、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏	皮膚及び皮下組織障害		白班、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、湿疹、脂漏性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮膚炎、乾癬
皮膚及び皮下組織障害		白班、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、蕁麻疹、中毒性皮膚炎、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白班、酒さ	血管障害		高血圧	潮紅、ほてり
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎	その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫
その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織壊死性リンパ管炎				

次頁へ続く

改 訂

現 行

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
臨床検査	血中 CK (CPK) 増加	血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、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、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中 CK (CPK) 減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少、ヘマトクリット減少、血中コレステロール減少、補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、補体因子増加、単球数増加、血中リン増加、心電図 QT 延長、抗リン脂質抗体陽性	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、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

	10%以上	1~10%未満	頻度不明*
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、血中コレステロール減少、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

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05及び06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。

※：頻度不明は自発報告、国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約8~23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕
- (2) 省略（変更なし）

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) 省略（変更なし）
 - 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
 - 3)~6) 省略（変更なし）
- (2) 投与経路
省略（変更なし）
- (3) 投与時
省略（変更なし）

〔臨床成績〕

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

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）省略（変更なし）。

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）
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。

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) 省略

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) 省略
 - 2) 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。
 - 3)~6) 省略
- (2) 投与経路
省略
- (3) 投与時
省略

〔臨床成績〕

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）省略

← 追加

改 訂

現 行

	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)

← 追加

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 272 例 (本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、本剤群で 9.23[7.33~13.27]ヵ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13~7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.59[96.85%信頼区間: 0.43~0.81]、p=0.0002[層別 log-rank 検定])。

図 省略

〔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)

← 追加

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)

← 追加

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 582 例 (本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、本剤群で 12.19[9.66~14.98]ヵ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05~10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73[95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、p=0.0015[層別 log-rank 検定])。

図 省略

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 省略 (変更なし)

〔承認条件〕

← 追加
省略

次頁へ続く

改 訂	現 行
<p style="text-align: center;">〔主要文献〕</p> <p>1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相 <u>(ONO-4538-01) 試験成績</u> (社内資料)</p> <p>2) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 <u>(ONO-4538-02) 試験成績</u> (社内資料)</p> <p>3) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 <u>(ONO-4538-05) 試験成績</u> (社内資料)</p> <p>4) <u>Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 123, 2015 (CA209017 試験)</u></p> <p>5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 <u>(ONO-4538-06) 試験成績</u> (社内資料)</p> <p>6) <u>Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1627, 2015 (CA209057 試験)</u></p> <p>7) Wang C.et al. : Cancer Immunol.Res., 2 : 846, 2014</p>	<p style="text-align: center;">〔主要文献〕</p> <p>1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験成績 (社内資料)</p> <p>2) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相試験成績 (社内資料)</p> <p>3) Wang C.et al. : Cancer Immunol.Res., 2 : 846, 2014</p>

2. 改訂理由

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験について、海外ではブリストル・マイヤーズ スクイブ社がドセタキセルを対照とした海外第Ⅲ相比較試験を実施し、3mg/kgの2週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性を確認しました。さらに、日本では小野薬品工業株式会社が実施した国内第Ⅱ相試験において同様に有効性、安全性及び忍容性を確認しました。その結果、2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果の追加承認を取得しました。

《効能・効果に関連する使用上の注意》改訂理由

本剤の「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため追記しました。

《用法・用量に関連する使用上の注意》改訂理由

臨床試験における本剤の調製方法及び点滴時間を参考に設定しました。「悪性黒色腫」と「非小細胞肺癌」では用法・用量が異なることに注意する必要があるため追記しました。

《使用上の注意》改訂理由

4. 副作用

・副作用の概要

従来の悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験に、非小細胞肺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験の情報を追加し、本剤投与中に発現した副作用の一覧のデータを更新しました。

(1) 重大な副作用

国内及び海外臨床試験からの報告に基づき、『神経障害』、『腎障害』、『副腎障害』、『脳炎』、『重度の皮膚障害』、『静脈血栓塞栓症』を追記しました。

(2) その他の副作用

悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験に加えて、非小細胞肺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験において報告された副作用（臨床検査値の異常を含む）を記載しました。また、国内第Ⅱ相試験以外の臨床試験、自発報告、海外で報告された副作用を頻度不明として記載しました。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

「非小細胞肺癌」の用法・用量が、既承認の「悪性黒色腫」の用法・用量とは異なり、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）」として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する」であるため、「非小細胞肺癌」の用法・用量でのAUCと妊娠サルを用いた試験とのAUCの比（約8倍）を算出し、追記しました。

8. 適用上の注意

・(1) 調製時 2)

追加で実施された製剤の安定性試験結果を踏まえ、希釈液を「日局生理食塩液」から「日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液」に変更しました。また、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験では、用法・用量として総液量約60 mL以上での希釈を可能としたため、「総液量は60mL」から「総液量は60mL以上」に変更しました。

《臨床成績》改訂理由

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験に加えて、非小細胞肺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に関する情報を追加しました。

《主要文献》改訂理由

非小細胞肺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に関する文献の書誌事項を追記しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいませようお願い申し上げます。

※次頁以降に効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の全文を記載しておりますのでご参照下さい。

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の全文（下線部分改訂）

2015年12月改訂

【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

【効能・効果】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「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、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。
- (4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「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。

【用法・用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 注射液の調製法及び点滴時間〔「使用上の注意」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2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
- 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (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) 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) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (4) Infusion reactionとして、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02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)

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05及び06試験)の安全性評価対象111例中、88例(79.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10%以上)は発熱16例(14.4%)、倦怠感16例(14.4%)、食欲減退16例(14.4%)及び発疹16例(14.4%)であった。(承認時)

(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(6.2%)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質

ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

2) 重症筋無力症、筋炎

重症筋無力症、筋炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎(0.7%)、重度の下痢(0.7%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(頻度不明*)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害、肝炎

AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、Al-P増加等を伴う肝機能障害(2.7%)、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。

6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(8.2%)、甲状腺機能亢進症(1.4%)、甲状腺炎(2.7%)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。

7) 神経障害

末梢性ニューロパチー(2.7%)、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄(いずれも頻度不明*)等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 腎障害

腎不全、尿管間質性腎炎(いずれも頻度不明*)等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) 副腎障害

副腎機能不全(1.4%)等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

10) 脳炎

脳炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11) 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症(0.7%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

13) Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(2.1%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症、好酸球増加症	好中球減少症、貧血		
心臓障害			徐脈、心房細動、伝導障害	心室性期外収縮、不整脈、頻脈
耳及び迷路障害			回響性めまい、耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎、下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、口の感覚鈍麻、口内乾燥	十二指腸潰瘍、膝炎
全身障害	疲労、発熱、倦怠感	末梢性浮腫、顔面浮腫	疼痛、口渇、注射部位反応	無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症
感染症		歯周炎、肺感染、爪感染	蜂巣炎、癬、気管支炎、外耳炎、中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症	脱水、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠	錯覚
腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、発声障害、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹	白斑、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎
その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織壊死性リンパ管炎
臨床検査	血中CK(CPK)増加	血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板減少、赤血球数減少、白血球数増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細粒マーカー増加、抗凝抗体増加、血中CK(CPK)減少、血中LDH増加、CRP増加、サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少、ヘマトクリット減少、血中コレステロール減少、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、単球数増加、血中リン増加、心電図QT延長、抗リン脂質抗体陽性	リバーゼ増加、アミラーゼ増加、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

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02、05及び06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

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約8~23倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
 - 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 6) 他剤との混注はしないこと。
- (2) 投与経路
必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与時
本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

