

— 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

2018年5月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

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

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

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

受付時間 9:00~17:00

(土日・祝日・会社休日を除く)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品につきまして「根治切除不能な悪性黒色腫」の用法・用量の追加承認に伴い、〔用法・用量〕、〔使用上の注意〕、〔臨床成績〕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。改訂後の添付文書につきましてはPMDAホームページ「医薬品に関する情報」

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及び医療関係者向け製品ホームページ(<https://www.opdivo.jp/>)に掲載されます。

なお、使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報 DRUG SAFETY UPDATE (DSU)」No. 270 (2018年6月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容(下線部分改訂、二重線部削除)

改訂後	改訂前
2018年5月改訂 〔用法・用量〕 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。 <u>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1mg/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3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。</u>	2018年4月改訂 〔用法・用量〕 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。 ←追加
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (2) 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) 省略(変更なし) 3) 省略(変更なし) 4) <u>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。</u>	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 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 、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。 (2) 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又は2mg/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) 省略 3) 省略 4) 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。

改訂後	改訂前
<p>(5) <u>根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。</u></p>	<p>← 追加</p>
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p>
<p>4. 副作用¹⁾ 〈単独投与〉</p>	<p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉</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>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験）の安全性評価対象59例中、48例（81.4%）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（10%以上）はそう痒症16例（27.1%）、白斑11例（18.6%）、甲状腺機能低下症11例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%）、白血球数減少8例（13.6%）、血中TSH増加7例（11.9%）、遊離サイロキシン減少6例（10.2%）、CRP増加6例（10.2%）、疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった。（承認時）</p>
<p>〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉</p>	<p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</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>	<p>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>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>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p>
<p>(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（3.6%、7.9%）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>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）の安全性評価対象406例（日本人37例含む）中、319例（78.6%）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）は疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）及び発疹41例（10.1%）であった。（承認時）</p>
	<p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p>
	<p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）の安全性評価対象17例中、17例（100%）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7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）及び筋肉痛2例（11.8%）であった。（承認時）</p>
	<p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉</p>
	<p>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）の安全性評価対象236例（日本人18例含む）中、139例（58.9%）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33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）及び貧血12例（5.1%）であった。（承認時）</p>
	<p>〈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〉 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）の安全性評価対象330例（日本人152例含む）中、141例（42.7%）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（5%以上）はそう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）及び疲労18例（5.5%）であった。（承認時）</p>
	<p>(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（3.6%）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>

改訂後	改訂前
<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[*]、頻度不明[*]）、心筋炎（頻度不明[*]、頻度不明[*]）、筋炎（0.1%、0.9%）、横紋筋融解症（頻度不明[*]、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、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。</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（0.9%、12.0%）、重度の下痢（0.7%、9.0%）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）（0.3%、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。</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>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%、9.6%）、肝炎（0.2%、4.1%）、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（5.6%、16.9%）、甲状腺機能亢進症（1.2%、10.5%）、甲状腺炎（0.8%、4.4%）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（1.4%、3.2%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.6%）、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[*]、0.3%）、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（0.4%、1.7%）、尿管間質性腎炎（0.2%、0.3%）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（0.8%、3.5%）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 脳炎（頻度不明[*]、0.3%）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[*]、頻度不明[*]）、類天疱瘡（頻度不明[*]、0.3%）、多形紅斑（0.3%、0.3%）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>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[*]）、心筋炎（頻度不明[*]）、筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（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、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。</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（0.9%）、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 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）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[*]）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) 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%）、肝炎（0.2%）、硬化性胆管炎（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>7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（5.6%）、甲状腺機能亢進症（1.2%）、甲状腺炎（0.8%）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（1.4%）、多発ニューロパチー（0.1%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いづれも頻度不明[*]）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>9) 腎障害 腎不全（0.4%）、尿管間質性腎炎（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（0.8%）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 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>12) 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）、類天疱瘡（いづれも頻度不明[*]）、多形紅斑（0.3%）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>

改 訂 後					改 訂 前				
<p>13) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.1%、<u>0.6%</u>)、肺塞栓症 (0.1%、<u>0.3%</u>)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 (2.7%、<u>4.1%</u>)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 1) 単独投与 表 (省略) (変更なし)</p> <p>2) 併用投与</p>					<p>13) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.1%)、肺塞栓症 (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 (2.7%)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 表 (省略)</p>				
	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	リンパ節症、ヘマトクリット減少、リンパ球減少症、白血球減少症、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	白血球数増加、好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少					
心臓障害		頻脈	不整脈、心不全、動悸	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	血中コルチコロビン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性					
眼障害		ぶどう膜炎、霧視、視力障害、眼乾燥	硝子体浮遊物、流涙増加、複視	視力低下、フォークト・小柳・原田症候群、角膜障害					
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、便秘、口内炎	腹部膨満、腸炎、腸炎、放屁、嚥下障害、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔	腹水、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口唇炎、口腔障害、歯肉出血、消化管出血					
全身障害	疲労、発熱、無力症、悪寒	倦怠感、口渇、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	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、胸痛						
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加					

← 追加

改 訂 後					改 訂 前
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	
感染症		結膜炎	肺感染、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、鼻咽頭炎	癰、菌周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	糖尿病、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、低カルシウム血症	高カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、代謝性アシドーシス	低クロール血症、高ナトリウム血症、脂質異常症、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	四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害	筋固縮、側腹部痛、リウマチ性多発筋痛、関節硬直、シェーグレン症候群、開口障害	
精神・神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、嗜眠、失神、不眠症、不安、うつ病、錯感覚、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、血中尿素増加	血尿、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	口腔咽頭痛	発声障害、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	しゃっくり、肺出血、気道の炎症、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、尋常性白斑	皮膚炎、皮膚乾燥、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、毛髪変色	白斑、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰	酒さ、紫斑、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚腫瘍	
血管障害		高血圧、低血圧	ほてり	潮紅、血管炎	
その他	体重減少	血中LDH増加、CRP増加	血中CK (CPK)増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK (CPK)減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎	

改訂後	改訂前
<p>※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08及び15試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12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）及び海外第Ⅲ相試験（CA209067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> <p style="text-align: center;">【臨床成績】</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>(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）²⁾ 省略（変更なし）</p> <p>(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）²⁾ 省略（変更なし）</p> <p>(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）²⁾ 省略（変更なし）</p> <p>(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)} 省略（変更なし）</p> <p>(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。</p> <p style="text-align: center;">表（省略）</p> <p>(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）¹¹⁾ 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）は、N+I併用群でNE*5〔NE～NE〕ヵ月、本剤単独群でNE*5〔29.08～NE〕ヵ月、I単独群で19.98〔17.08～24.61〕ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計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）。</p> <p style="text-align: center;">グラフ（省略）</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">グラフ（省略）</p> <p style="text-align: center;">グラフ（省略）</p> <p style="text-align: center;">表（省略）</p> <p>*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。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始した。</p> <p>*5：NEは推定不能</p>	<p>※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08及び15試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12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> <p style="text-align: center;">【臨床成績】</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>(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）⁴⁾ 省略</p> <p>(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）⁵⁾ 省略</p> <p>(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）⁶⁾ 省略</p> <p>(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）^{7,8)} 省略</p> <p>← 追加</p> <p>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈扁平上皮癌〉</p> <p>(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) ¹²⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>(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) ¹³⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>〈非扁平上皮癌〉</p> <p>(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) ¹⁴⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>(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) ¹⁵⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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) 省略 (変更なし)</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>(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) ¹⁷⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>(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) ¹⁸⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>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) ¹⁹⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>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 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験) ²⁰⁾ 省略 (変更なし)</p>	<p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 〈扁平上皮癌〉</p> <p>(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) ⁹⁾ 省略</p> <p>(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) ¹⁰⁾ 省略</p> <p>〈非扁平上皮癌〉</p> <p>(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) ¹¹⁾ 省略</p> <p>(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) ¹²⁾ 省略</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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) 省略</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>(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) ¹⁴⁾ 省略</p> <p>(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) ¹⁵⁾ 省略</p> <p>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) ¹⁶⁾ 省略</p> <p>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 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験) ¹⁷⁾ 省略</p>

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド (適応疾患別)</p> <p>2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (CA209039) 試験成績 (社内資料)</p> <p>3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209205) 試験成績 (社内資料)</p> <p>4) Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, 35 : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験)</p> <p>5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)</p> <p>6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料)</p> <p>7) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)</p> <p>8) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)</p> <p>9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209037) 試験成績 (社内資料)</p> <p>10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-17) 試験成績 (社内資料)</p> <p>11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209067) 試験成績 (社内資料)</p> <p>12) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)</p> <p>13) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 123, 2015 (CA209017 試験)</p> <p>14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)</p> <p>15) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1627, 2015 (CA209057 試験)</p> <p>16) Motzer R.J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p> <p>17) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料)</p> <p>18) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 17 : 1283, 2016 (CA209205 試験)</p> <p>19) Ferris R.L. et al. : N. Engl. J. Med., 375 : 1856, 2016 (ONO-4538-11/CA209141 試験)</p> <p>20) Kang Y-K. et al. : Lancet, 390 : 2461, 2017 (ONO-4538-12 試験)</p> <p>21) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</p>	<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>← 追加</p> <p>1) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (CA209039) 試験成績 (社内資料)</p> <p>2) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209205) 試験成績 (社内資料)</p> <p>3) Yamamoto N. et al. : Invest. New Drugs, 35 : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験)</p> <p>4) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)</p> <p>5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料)</p> <p>6) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)</p> <p>7) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)</p> <p>8) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209037) 試験成績 (社内資料)</p> <p>← 追加</p> <p>← 追加</p> <p>9) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)</p> <p>10) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 123, 2015 (CA209017 試験)</p> <p>11) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)</p> <p>12) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1627, 2015, (CA209057 試験)</p> <p>13) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p> <p>14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料)</p> <p>15) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 17 : 1283, 2016 (CA209205 試験)</p> <p>16) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 375 : 1856, 2016 (ONO-4538-11/CA209141 試験)</p> <p>17) Kang Y-K. et al. : Lancet, 390 : 2461, 2017 (ONO-4538-12 試験)</p> <p>18) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</p>

2. 改訂理由

小野薬品工業株式会社及びブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、化学療法未治療又は既治療の悪性黒色腫を対象とした本剤及びイピリムマブの併用投与の根治切除不能な悪性黒色腫に対する国内外臨床試験を実施し、本剤＋イピリムマブ併用投与の有効性、安全性及び忍容性を確認しました。その結果、2018年5月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の用法・用量追加の承認を取得しました。

《〔用法・用量〕改訂理由》

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能な悪性黒色腫に対するイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与にかかる用法・用量追加の承認を取得し、化学療法未治療又は化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対する本剤単独投与とは用法・用量が異なることから、新たに設定しました。

《〈用法・用量に関連する使用上の注意〉改訂理由》

- (4) については、「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」において、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、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定しました。
- (5) については、根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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ます。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、慎重に判断する必要があるため、新たに設定しました。

《〔使用上の注意〕改訂理由》

4. 副作用

・副作用の概要

従来の本剤単独投与による副作用情報を記載整備し、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において報告された副作用情報として、〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉を単独投与と区別して追記しました。

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用

従来の本剤単独投与による副作用情報とともに、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において報告されたイピリムマブとの併用投与に関する副作用を区別して記載する必要があることから、重大な副作用の発現頻度を単独投与時、併用投与時の順に記載し、併用投与に関するその他の副作用は単独投与と区別して追記しました。

また、本剤単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08及び15試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12試験）において報告された副作用を記載し、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て記載しました。同様に、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）において報告された副作用を記載し、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て記載しました。

《〔臨床成績〕改訂理由》

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能な悪性黒色腫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として、(5) 及び(6) を追記しました。

《〔主要文献〕改訂理由》

本剤の適正使用ガイド（適応疾患別）、根治切除不能な悪性黒色腫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すようお願い申し上げます。